



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**



“MONOGRAFIA SOBRE TRITERPENOS,
MANUAL 8 DE UNA SERIE DE 13 SOBRE
PRODUCTOS NATURALES”.

ESTADO DE GUERRERO
BIBLIOTECA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A N :

JORGE LUIS CANTARELL GONZALEZ

ASESOR: M. en C. BENJAMIN VELASCO BEJARANO



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.



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
 Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Monografía sobre Triterpenos, manual 8 de una serie de 13 sobre
 Productos Naturales".

que presenta el pasante: Jorge Luis Cantarell González
 con número de cuenta: 9656439-4 para obtener el título de:
Químico

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 6 de Octubre de 2003.

PRESIDENTE Dr. René Miranda Ruvalcaba

VOCAL Q.F.B. Elia Granados Enriquez

SECRETARIO M. en C. Benjamín Velasco Bejarano

PRIMER SUPLENTE M. en C. Marina Morales Galicia

SEGUNDO SUPLENTE M. en C. Juana Cabrera Hernández

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A Dios

Gracias a Dios por el don de la vida y por permitirme concluir esta etapa de mi formación profesional.

A mis padres

Jorge Cantarell Lara y Ana Maria González Blancas gracias por el apoyo, amor, ayuda y por todos los sacrificios que tuvieron que hacer por mi.

A mis hermanos

Ana Gabriela y Gerardo David por su apoyo y ayuda.

A mis tíos y primos

Mis tíos Arturo Cantarell y Maria Dolores Blancas, mis primos Silvia, Arturo, Cristina, Diana, a mi amigo y primo político Víctor a todos ellos gracias por estar cuando los necesito y su ayuda incondicional.

A mis amigos

Alejandro, Daniel, Julia, Rafael, Rubén, Silverio, gracias por su amistad.

A mis profesores

Por todo el conocimiento brindado y por formarme el criterio que tanto se necesita en esta carrera.

A mis asesores

Benjamín Velasco y René Miranda por guiarme en la realización de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se desarrollo en el Laboratorio L-122 de la sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas, como parte del proyecto PAPIME 192089, "Modificación de la Enseñanza Teórico-Experimental de los Productos Naturales en la FESC-UNAM, Iniciación Temprana hacia la Investigación Multidisciplinaria", bajo la dirección del M. en C. Benjamín Velasco Bejarano y del Dr. René Miranda Ruvalcaba.

INDICE

➤ RESUMEN	i
➤ ABREVIATURAS	ii
➤ INTRODUCCIÓN	1
➤ HIPÓTESIS	5
➤ OBJETIVOS	7
➤ TRITERPENOS	10
❖ GENERALIDADES	9
❖ ESTRUCTURAS FUNDAMENTALES	13
❖ NOMENCLATURA	24
❖ CLASIFICACIÓN	31
❖ BIOSÍNTESIS	45
❖ TRITERPENOS DE INTERÉS Y SU APLICACIÓN	54
➤ APÉNDICE	59
❖ ESTEROIDES	60
❖ HORMONAS SEXUALES	66
• Masculinas	67
• Femeninas	67
❖ GLICÓSIDOS CARDIOTÓNICOS	69
❖ SAPOGENINAS	71
❖ VITAMINA D	74

❖ ACIDOS BILIARES	77
➤ CONCLUSIONES	80
➤ REFERENCIAS	82

RESUMEN

En el presente trabajo se presenta una recopilación de la información más relevante acerca del tema de triterpenos, incluyendo los temas de Generalidades, Nomenclatura y Estructuras Fundamentales, Clasificación, Biosíntesis, Aplicaciones y usos de los mismos.

Con este material se pretende crear un acervo bibliográfico en el idioma español, que sea de utilidad para los alumnos y profesores interesados en el área de los Productos Naturales.

ABREVIATURAS

AMV	Acido mevalónico
ATP	Adenosintrifosfato
CoA	Acetil coenzima A
HMG-CoA	3-Hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A
IUQPA	Unión internacional de química pura y aplicada
α y β	Descriptores estereoquímicos para configuración
nor y homo	Prefijos utilizados para indicar decremento o incremento de un átomo de carbono
NADP ⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma reducida)
OPP	Pirofosfato
PPDMA	Pirofosfato de dimetil alilo
PPF	Pirofosfato de farnesilo
PPG	Pirofosfato de geranilo
PPGF	Pirofosfato de geranil farnesilo
PPGG	Pirofosfato de geranil geranilo
PPI	Pirofosfato de isopentenilo

INTRODUCCIÓN

La asignatura de Productos Naturales se imparte en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FES-C) en tres carreras, está se ubica a partir del séptimo semestre en el plan de estudios de la carrera de Química; se clasifica como obligatoria de elección, tiene asignados 10 créditos, de los cuales 6 corresponden a clases teóricas y 4 a trabajo de laboratorio. Al respecto, el objetivo general que establece el programa de estudios es “conocer los aspectos más relevantes como la biogénesis, clasificación, nomenclatura, propiedades, importancia y aplicaciones de los principales grupos de metabolitos secundarios, a través del empleo de las fuentes de información especializadas en el área”.

En la carrera de Química Industrial, la asignatura está contenida en el paquete terminal de macromoléculas donde tiene asignados 14 créditos con 3 horas de teoría y 8 horas de laboratorio; para la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, el curso, consta de 8 créditos de los cuales 4 corresponden a teoría y 4 a trabajo de laboratorio, es de carácter obligatorio y se ubica en el quinto semestre de esta licenciatura y algunos de los objetivos y temas también son análogos a los descritos para la carrera de Química y Química Industrial.

La importancia de esta asignatura en cada uno de los planes de estudio mencionados radica no sólo en la parte formativa de los estudiantes en esta área, sino también por su vinculación con el campo profesional, el cual es tan amplio como importante por sus numerosas aplicaciones en diversos campos de la actividad productiva como por ejemplo las industrias de colorantes, textil, cosméticos, alimenticia y sin olvidar la medicina.

Como consecuencia del avance impresionante que ha tenido la Química, que parecía haberse asegurado la síntesis de principios activos útiles en la fabricación de medicamentos sin requerir de los productos naturales, ya que algunos de estos compuestos tanto de origen vegetal como animal presentan acción terapéutica definida, sin embargo con la detección de nuevas enfermedades se ha impulsado la investigación para la búsqueda de nuevas sustancias de origen natural como alternativas terapéuticas.

Por otro lado, es conveniente mencionar que en la impartición de los cursos de Productos Naturales en la FES-C se han presentado algunos problemas que van en detrimento de su comprensión y aprovechamiento por parte de los estudiantes que cursan la asignatura, ya que es notoria la falta de material didáctico para satisfacer las necesidades de éstos y porque el acervo bibliográfico en idioma Español existente es mínimo y particularmente en la biblioteca de esta Facultad.

A pesar de que los temas que abarca la materia han sido objeto de estudio y análisis en publicaciones nacionales y extranjeras, es relativamente fácil disponer de libros y artículos principalmente en idioma Inglés, que tratan temas específicos como, alcaloides, terpenoides y flavonoides entre otros, pero muy pocos cubren de manera conjunta y sencilla los temas del programa de estudio y menos en el idioma Español. Por lo anterior para cubrir satisfactoriamente los objetivos de la materia, en la Sección de Química Orgánica de nuestra Facultad, se ha implementado un proyecto para lograr el mejoramiento de su

enseñanza; al respecto, uno de sus objetivos principales es generar un manual en el que se contemple los aspectos teóricos clásicos de esta área de la Química; es conveniente mencionar, que esta propuesta es una de las metas del proyecto PAPIME-192089 del cual el cDr. Gabriel Arturo Arroyo Razo, el Dr. René Miranda Ruvalcaba y el M. en C. Benjamín Velasco Bejarano son responsable, corresponsable y participante, respectivamente.

Este grupo de trabajo, con la experiencia adquirida por la impartición de esta asignatura y en complemento con el intercambio académico con otras Instituciones de Educación Superior de la Republica Mexicana, y el Extranjero, a quienes se les ha brindado apoyo impartiendo el curso de Productos Naturales en el marco de los programas de superación para su personal docente*, decidió realizar la elaboración del manual mencionado, en idioma Español, el cual desarrollará los contenidos indicados en el programa de estudios correspondientes.

*Instituto Tecnológico de Oaxaca; Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Baja California; Escuela de ciencia Química de Campeche; Universidad de San José Costa Rica; Universidad de El Salvador.

Bajo este contexto, el presente trabajo de tesis contiene información amplia y apropiada sobre triterpenos, lo cual es el resultado de una investigación bibliohemerográfica profunda. Generándose este documento cuyo contenido se estructuró minuciosamente para lograr su comprensión (Generalidades, Nomenclatura y Estructuras Fundamentales, Clasificación, Biogénesis, Compuestos de Interés y su Aplicación); y organización como ha sido realizado previamente para nueve* de trece temas; los cuales se integran para conformar el manual.

Serie de Manuales sobre Productos Naturales

Antecedentes de los Productos Naturales en México*

Generalidades de terpenoides*

Hemiterpenos*

Monoterpenos*

Sesquiterpenos*

Diterpenos*

Sesterterpenos*

Triterpenos

Tetraterpenos

Politerpenos

Flavonoides*

Alcaloides*

Iridoides

HIPÓTESIS



HIPOTESIS

Dado que en la actualidad no se cuenta en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán con un documento que contemple de manera tutorial y de forma clara en el idioma Español, los tópicos más importantes de los triterpenos; por lo anterior, si se desarrolla un documento que contemple tales características, entonces se podrá resarcir esta deficiencia.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- Realizar una investigación bibliohemerográfica, para elaborar uno de trece manuales sobre temas comunes de la materia de Productos Naturales, los cuales formarán una serie, utilizada como material de apoyo didáctico y de consulta para estudiantes de esta asignatura y profesores interesados en estos temas.

➤ OBJETIVOS PARTICULARES.

- Realizar una revisión bibliohemerográfica sobre triterpenos
- Elaborar un documento que contemple los puntos siguientes:
 - Generalidades
 - Estructuras Fundamentales
 - Nomenclatura
 - Clasificación
 - Biogénesis
 - Triterpenos de Interés y su Aplicación
 - Apéndice
- Integrar en el idioma español la información básica de acuerdo al programa vigente del curso de Productos Naturales tanto de la carrera de Químico como de Química Industrial y Químico Farmacéutico Biólogo.

GENERALIDADES

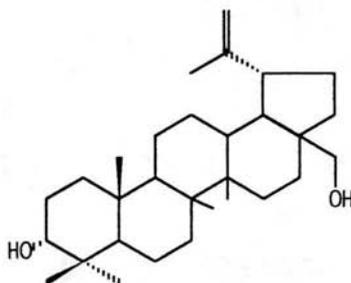
GENERALIDADES

Los triterpenos son por definición, compuestos que poseen una estructura básica de treinta átomos de carbono, estas moléculas se originan por la condensación de dos unidades de pirofosfato de farnesilo. Se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, fundamentalmente en savia y resina de plantas en el estado libre como esteroides o glicósidos. Algunos de ellos se han encontrado en fuentes animales, como en el hígado de tiburón; también se han presentado en bacterias, virus y protozoarios ciliados, en un grupo de triterpenos especialmente los hopanoides. A últimas fechas se han aislado de varios sedimentos tanto recientes como antiguos, de carbón y petróleo crudo. En el reino vegetal, se encuentran en las dicotiledóneas. Entre las prolíficas familias que producen triterpenos están la *Apocinaceae*, *Araliaceae*, *Betulaceae*, *Cactaceae*, *Cariofillaceae*, *Cucurbitaceae*, *Ericaceae*, *Lecitindaceae*, *Leguminosae*, *Moraceae*, y *Mirtaceae*. Los exudados de angiospermas son fuentes excepcionalmente ricas en ciertos tipos de triterpenos; las resinas de *Anacardiaceae*, *Burseraceae*, *Dipterocarpaceae* y el latex de *Euforbiaceae* son buenos ejemplos.

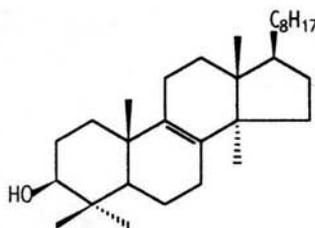
Los esteroides son un grupo especial de triterpenos que poseen la estructura de ciclopentanoperhidrofenantreno y son considerados como triterpenos degradados.

Aparentemente el primer triterpeno aislado fue la Betulina (1), obtenido por Lowitz en 1788. Dos aspectos de los triterpenos se han reconocidos recientemente, Primero, se ha mostrado que el escualeno un triterpeno acíclico, es un intermediario en la biosíntesis del colesterol ó a partir del ácido acético.

Segundo, se ha identificado que el triterpeno tetracíclico Lanosterol puede ser considerado como un esteroide, es decir; por la ruta seguida en la conversión del lanosterol y colesterol en dihidrolanosterol (**2**) se ha relacionado estrechamente que los triterpenos no obedecen a la regla del isopreno por lo que algunos químicos prefieren considerarlos como esteroides.



1

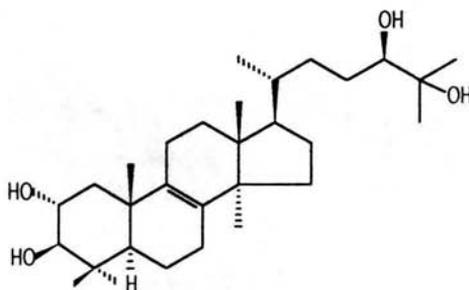


2

Durante los últimos 30 años se ha hecho un progreso considerable en la química de los triterpenos cíclicos relativamente complejos, gracias a las investigaciones de Ruzika y sus colaboradores, extendiendo la técnica de deshidrogenación al grupo de los sesquiterpenos y triterpenos con resultados satisfactorios.

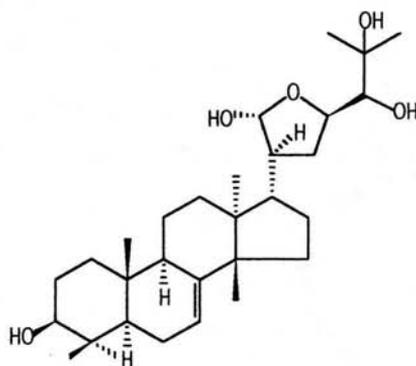
La utilidad de los triterpenos como plantas medicinales se observa en la resistencia de los granos de avena a adquirir la enfermedad micótica causada en otros cereales por el hongo *Gaeumannomices graminis*, se ha atribuido a la presencia de los triterpenos saponinos, tales como los avenacinos, los cuales sus estructuras fueron recientemente clarificadas (Las saponinas son solubles en agua y en alcohol y tienen la propiedad de disminuir la tensión superficial, los usos generales de estas son consecuencia de su capacidad de producir espuma y de su falta de toxicidad por vía bucal).

Los hongos del género *Neamatoloma fasciculare* elaboran un número de polioles de triterpenos (ejemplo, fasciculol-a) (3), los cuales son inhibidores de la actividad de crecimiento y puede tener un papel en la aleopatía.



3

Un gran número de antialimentadores de insectos ocurre naturalmente en muchas familias de plantas y unos cuantos de éstos son triterpenos. Estos producen una obvia ventaja a las plantas que los contienen actuando como disuadores alimenticios para los insectos, el meliantrol (4) es un ejemplo de estos triterpenos.



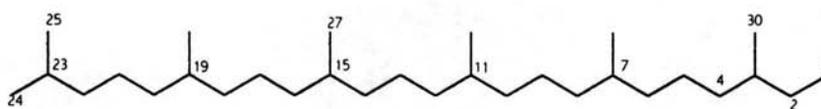
4

ESTRUCTURAS FUNDAMENTALES

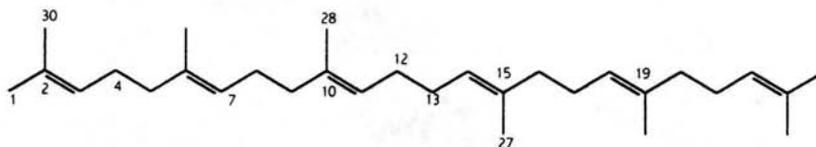
ESTRUCTURAS FUNDAMENTALES

En el esquema 1, se presentan las estructuras triterpénicas fundamentales, así como la numeración sugerida para cada átomo de carbono, además de su nombre trivial (UIQPA).

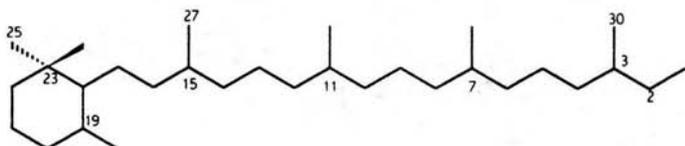
Esquema 1. Esqueletos fundamentales de triterpenos.



Farnesilfarnesano

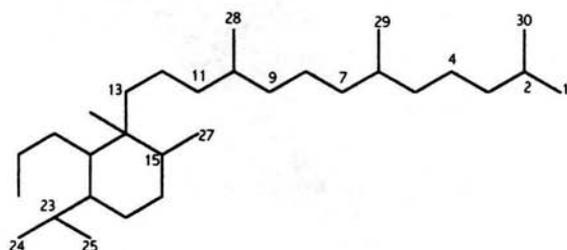


Escualeno

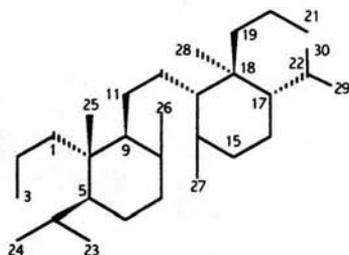


Makupalano

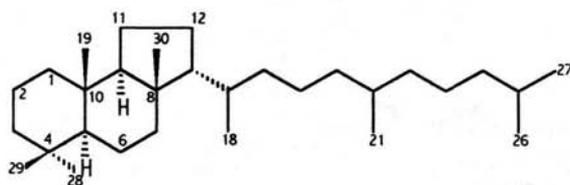
Esquema 1 continuación



Iridogermano

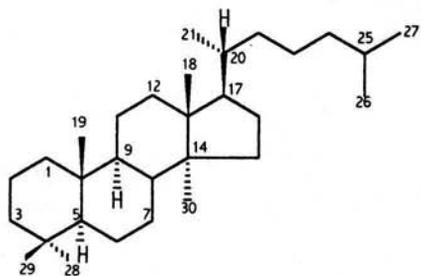


Lansiano

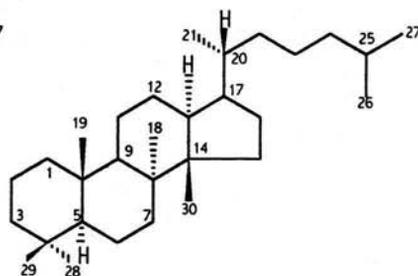


Malabaricano

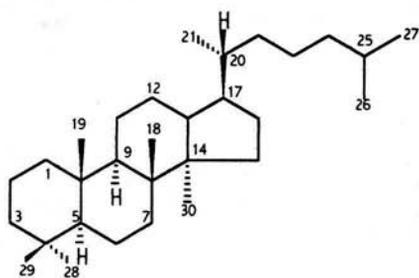
Esquema 1 Continuación



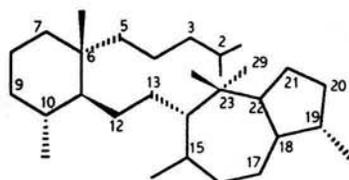
Lanostano



Protostano

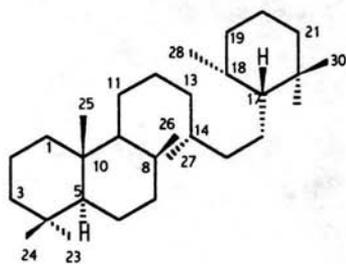


Dammarano

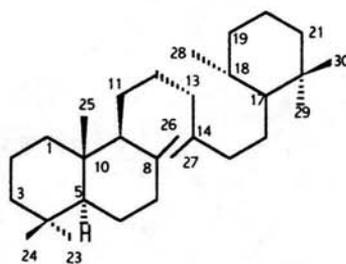


Sifulano

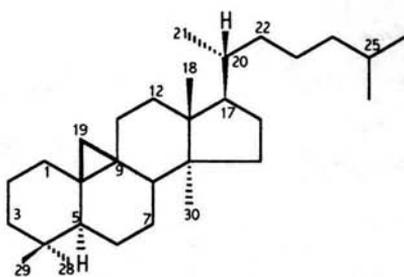
Esquema 1 continuación



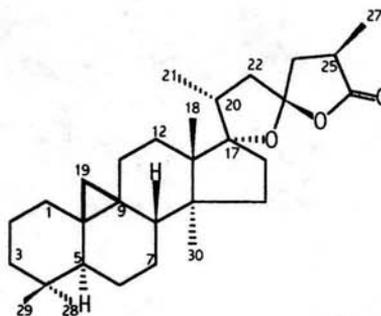
Ambrano



Onocerano

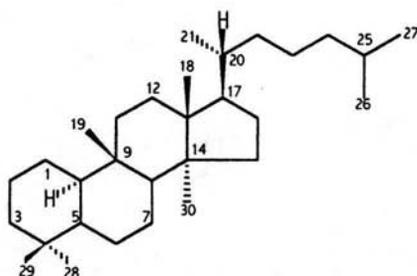


Cicloartano

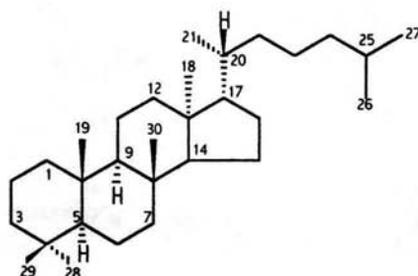


Abetospirano

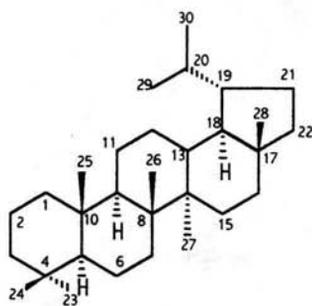
Esquema 1 continuación



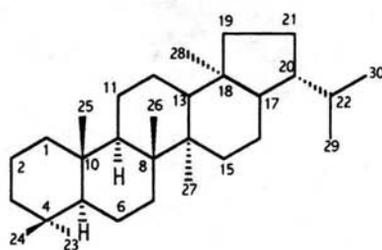
Curcubitano



Apocufano

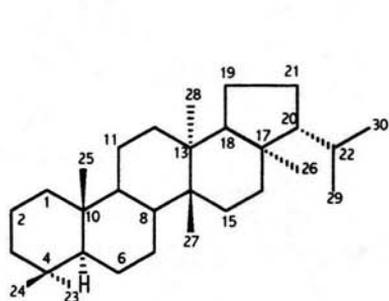


Lupano

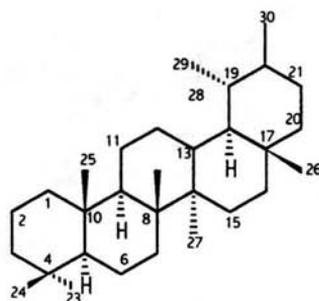


Hopano

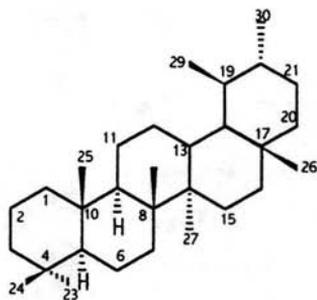
Esquema 1 continuación



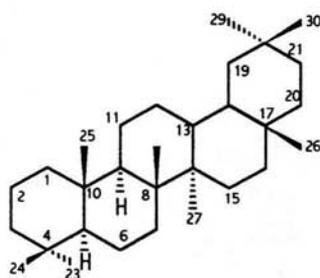
Fernano



Taraxstano

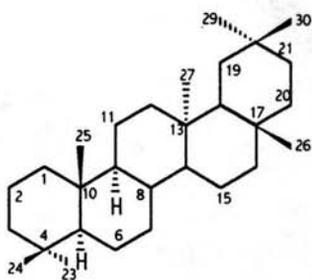


Ursano

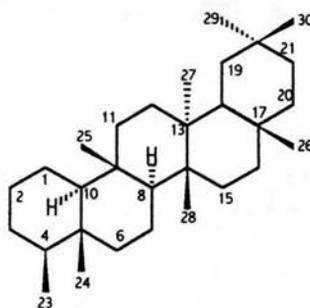


Oleanano

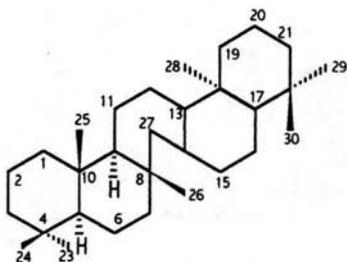
Esquema 1 continuación



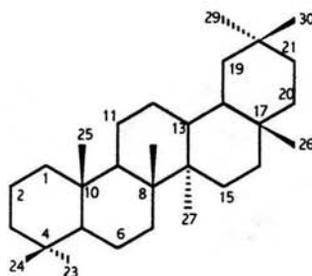
Taraxerano



Friedelano

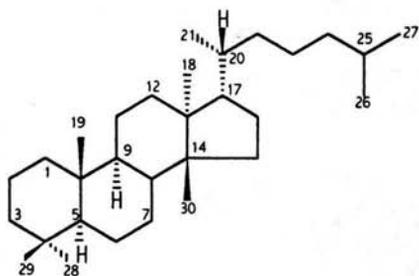


Serratano

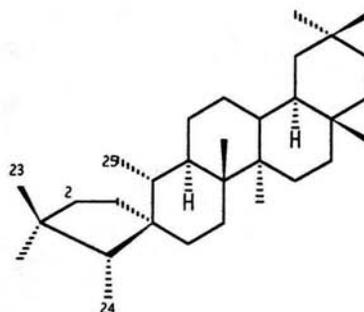


Germanicano

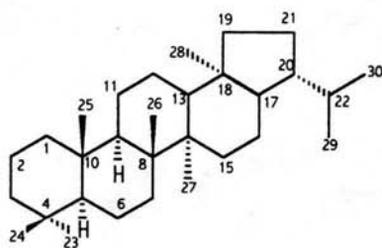
Esquema 1 continuación



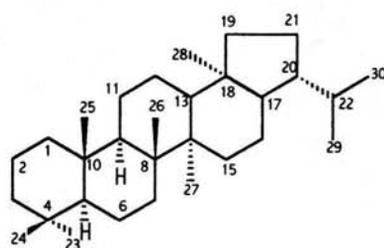
Eufano



Spirotriterpano

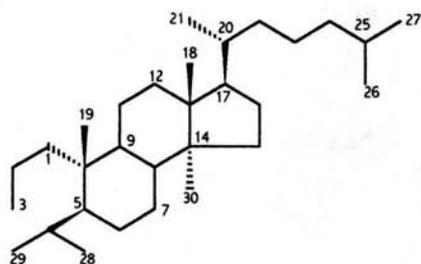


Moretano

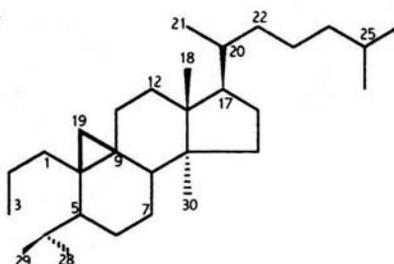


Arborinano

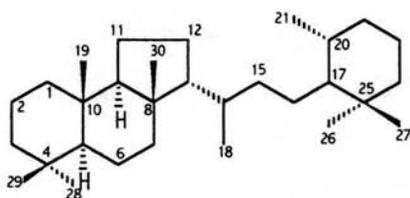
Esquema 1 Continuación



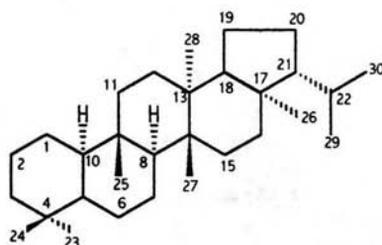
Kadsuriano



Nigranano

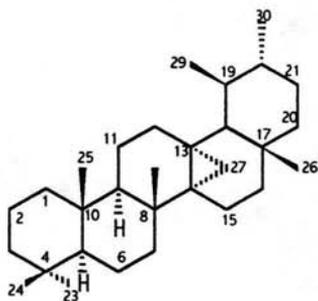


Colisanano

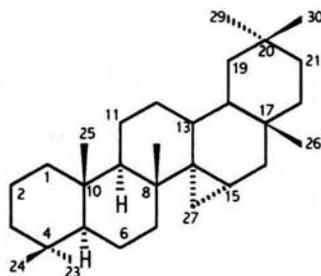


Adianano

Esquema 1 continuación



Pillantano



Monacantano

NOMENGLATURA

NOMENCLATURA

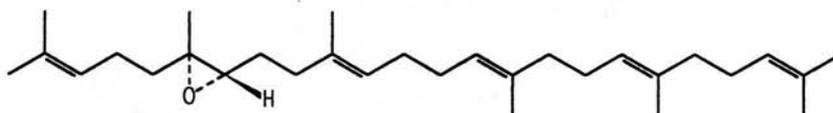
Como en el caso de otras clases de productos naturales, un nombre trivial, basado en la materia prima biológica, invariablemente es asignado a un nuevo triterpeno. Este nombre se deriva de la familia, generó, especie o nombre local del material biológico. Las notaciones estereoquímicas más usadas tales como α , β , R, S, E, Z; se usan en conjunción con los nombres sistemáticos, complementados con las reglas mencionadas a continuación:

- 1.- Reconocer primeramente la estructura fundamental, y modificar la terminación (ano) de acuerdo a las funcionalidades presentes, como está establecido por la UIQPA en la nomenclatura sustitutiva.
- 2.- Indicar los sustituyentes con la numeración sugerida para cada estructura fundamental.
- 3.- El nombre se escribe sin espacios excepto cuando se establecen genéricos como ácidos u otros.
- 4.- Cuando dos o más sustituyentes son idénticos, sus nombres se agrupan en uno solo, precedidos de prefijos multiplicativos (di, tri, tetra, etc.) los cuales han de ir precedidos de los indicadores numerales de posición, utilizando de manera apropiada comas y guiones para separarlos.
- 5.- Finalmente, cuando se tiene una estructura a la cual le hace falta uno o más carbonos con respecto a la estructura fundamental, se indica la posición seguida de los multiplicativos nor, dinor, trinor, etc; por el contrario, cuando ésta presenta carbonos de más se indican esas posiciones seguidas del multiplicativo homo, dihomo, trihomo etc.

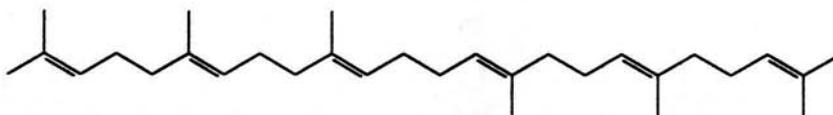
A continuación y en relación a los puntos (1-5), se presenta la manera de asignar el nombre correcto a una estructura triterpénica.

Figuras resueltas:

Figura 1.

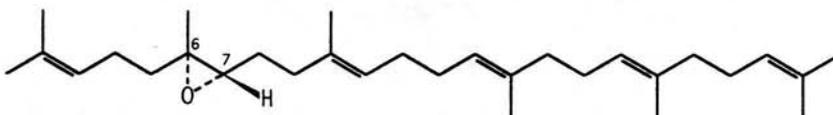


1) Reconocer estructura fundamental.



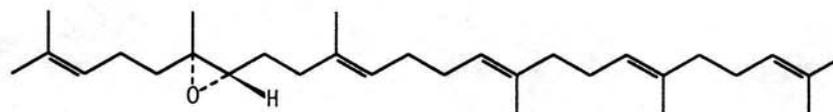
Escualeno (pag 14)

2) Indicar los sustituyentes y posición.



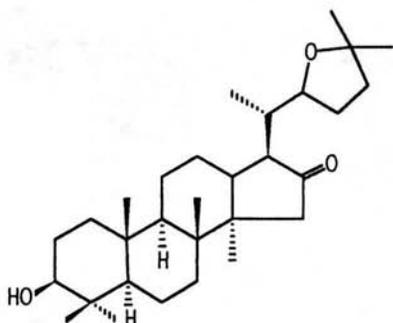
6,7-Epoxiesqualeno

3,4,5) Asignar el nombre.

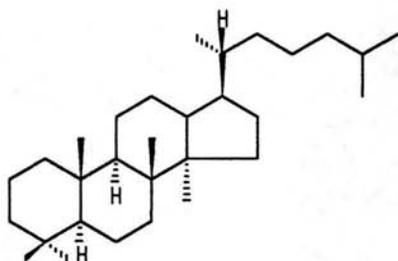


(3S)-6,7-Epoxiesqualeno

Figura 2.

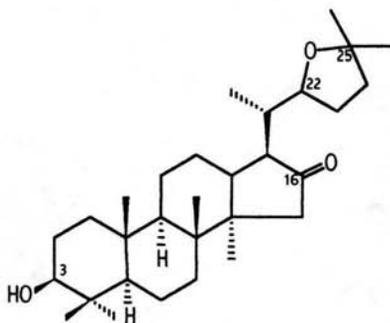


1) Reconocer estructura fundamental



Dammarano (pag 16)

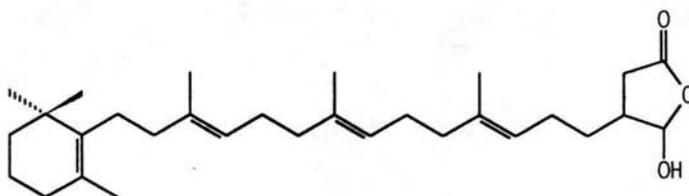
2) Indicar los sustituyentes y posición.



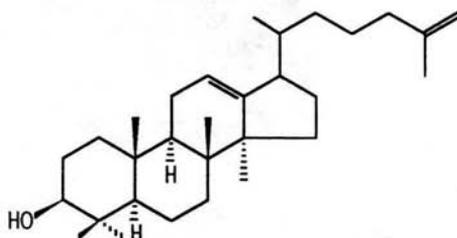
3,4,5) Asignar nombre.

3-Hidroxi-22,25-epoxidamaran-16-ona

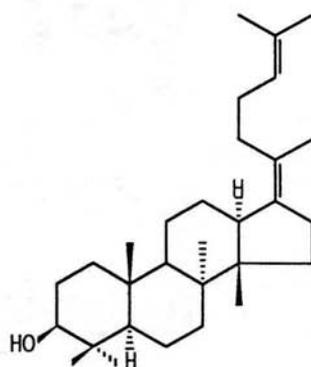
Esquema 2. Ejemplos resueltos



Hidroximokupólida
(estructura fundamental pag 14)

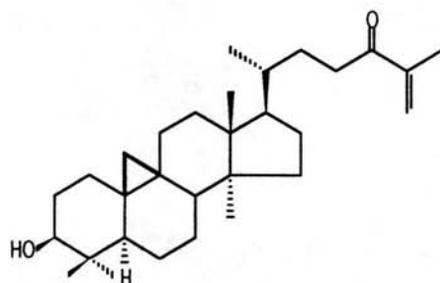


Dammara-2,25-dien-3β-ol

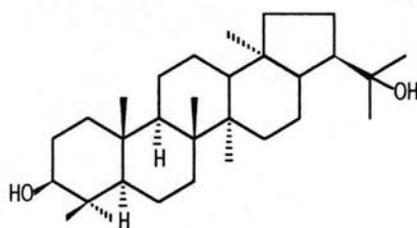


3-β-Hidroxi protosta-17(20)(Z),24-dieno

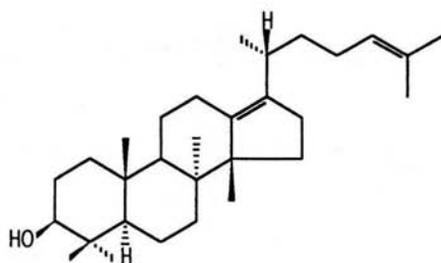
Esquema 2 continuación



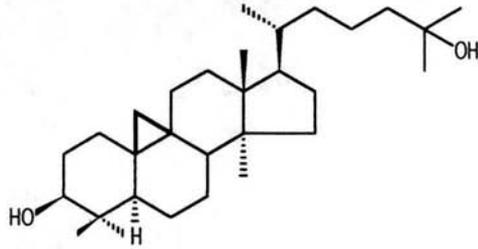
3β-Hidroxicicloart-25-en-24-ona



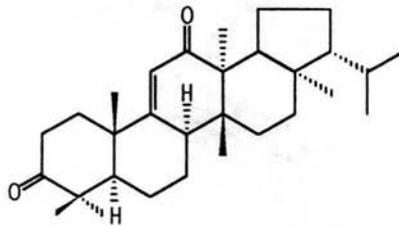
Hopan-3β,22-diol



3β-Hidroxiptosta-13,24-dieno



25-Hidroxicicloartanol



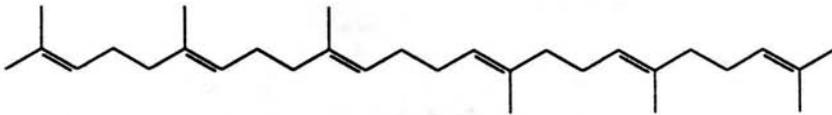
Fer-9-en-3,12-diona

CLASIFICACIÓN

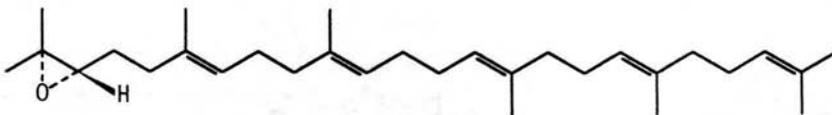
CLASIFICACIÓN

El método más sencillo para clasificar a los triterpenoides es considerar el número de anillos, principalmente cuatro o cinco. Cada uno de los grandes grupos se dividen en grupos menores con arreglo a los compuestos principales, por lo general monoalcoholes.

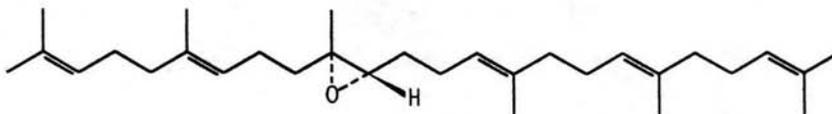
Acíclicos



Escualeno

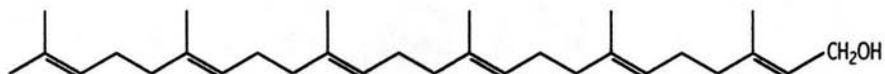


(3S)-2,3-Epoxiescualeno

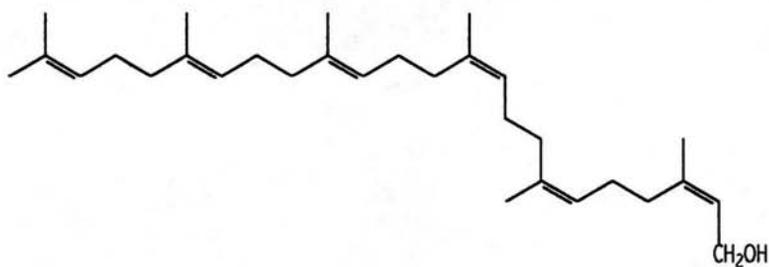


(10S,11S)-10,11-Epoxiescualeno

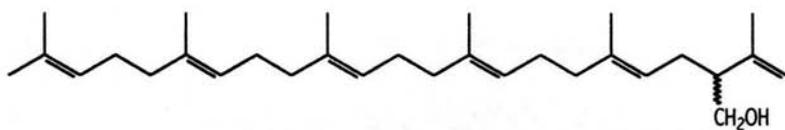
Continuación acíclicos



Farnesilfarnesol

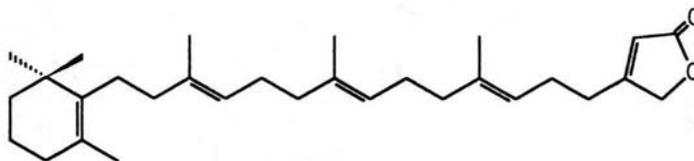


6-Betulaprenol

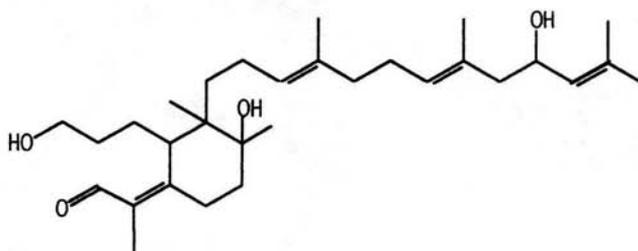


Ulmoprenol

Monocíclicos

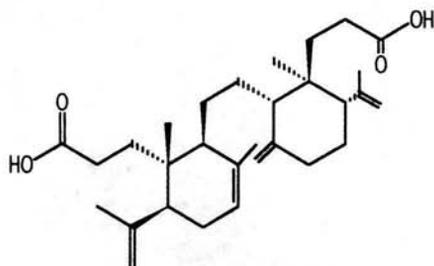


Makupalido

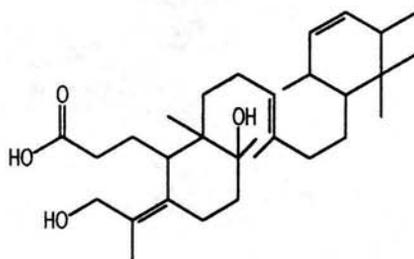


Iridogermacranol

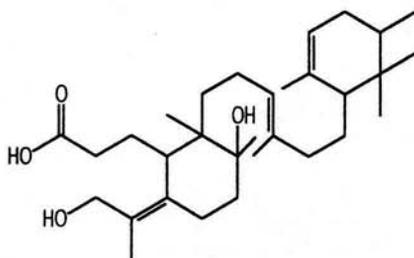
Bicíclicos



Acido Lansico

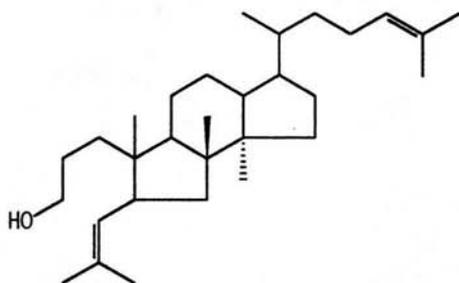


γ -Irigermanol

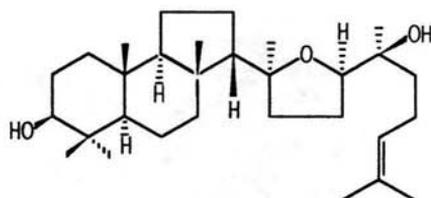


α -Irigermanol

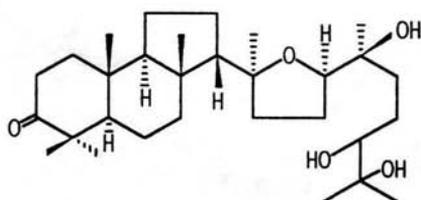
Tricíclicos



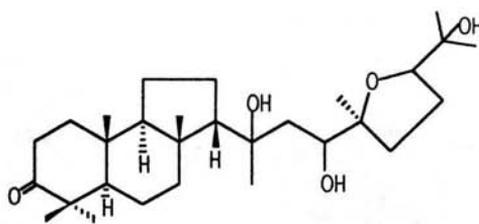
Eumorfia Aldehido



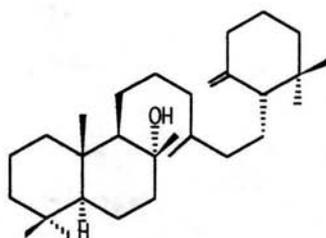
Malabaricanediol



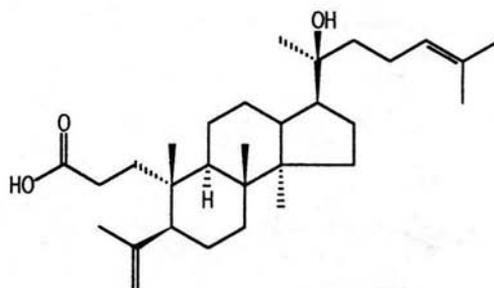
Hidroximalabaricol



Dihidroxialomalabaricol

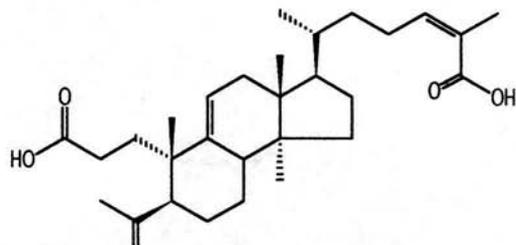


Ambreina

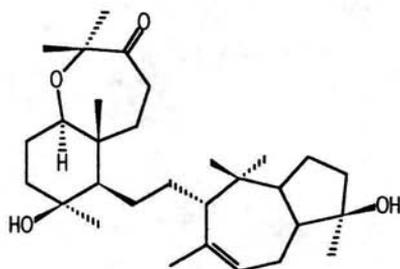


Acido Dammarenolico

Continuación tricíclicos

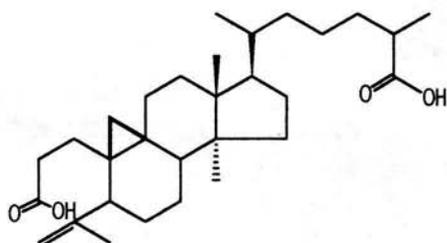


Acido kadsurico

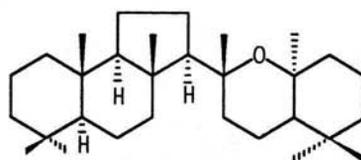


Sifulenona

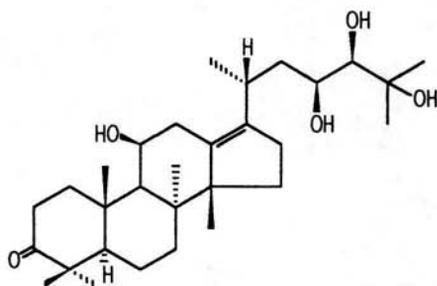
Tetracíclicos



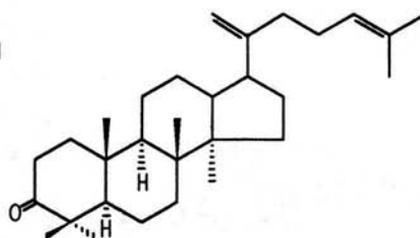
Acido nigraico



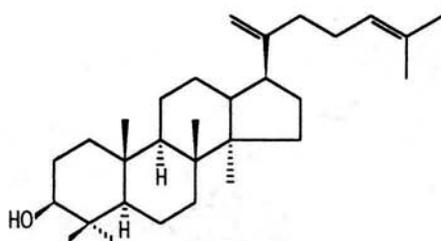
Colisanoxido



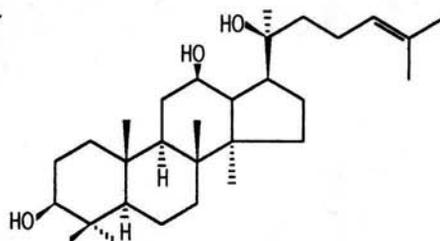
Alisol-A



Dammaradienona

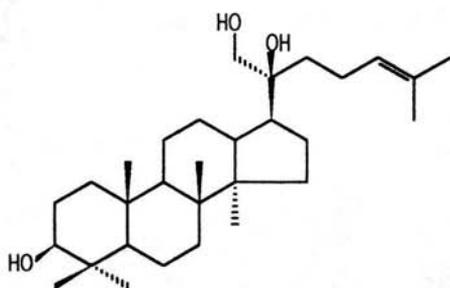


Dammaradienol

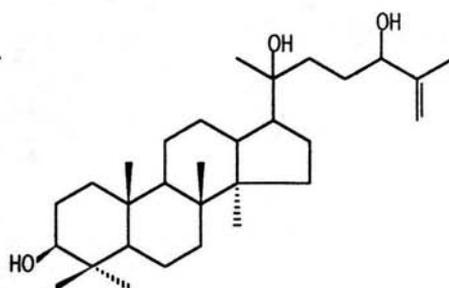


Betulafolientriol

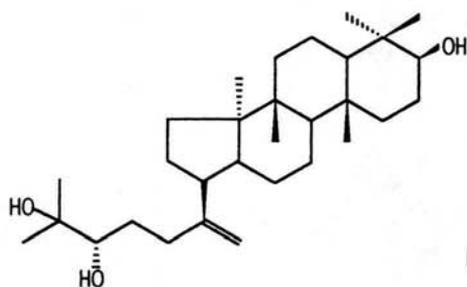
Continuación tetracíclicos



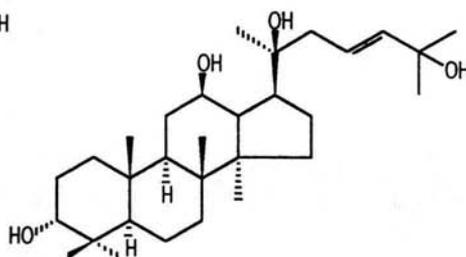
Driobalanol



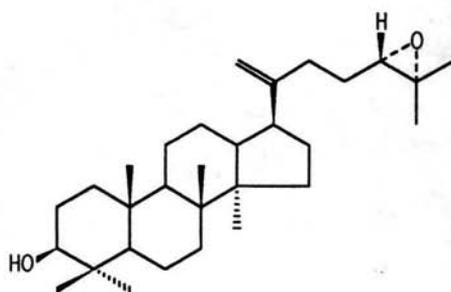
Fouquierol



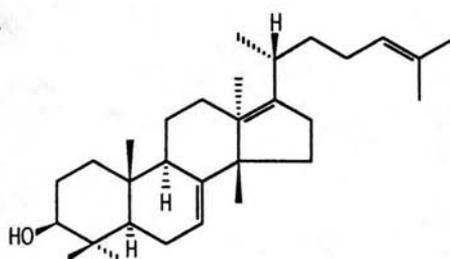
(24S)-Aglaitriol



Betulafolientetraol-B

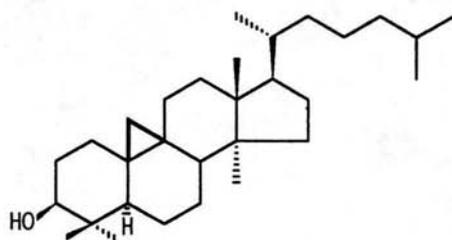


Aglaiol

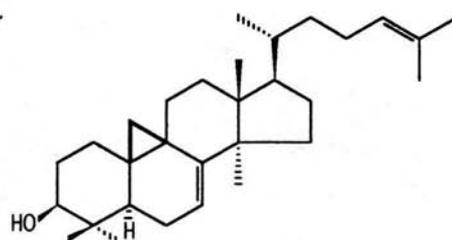


Butirospermol

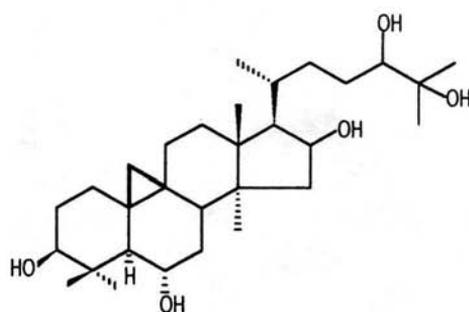
Pentacíclicos



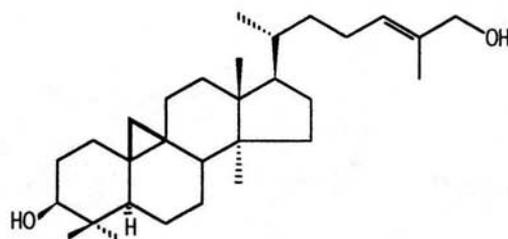
Cicloartanol



Cimicifugenol

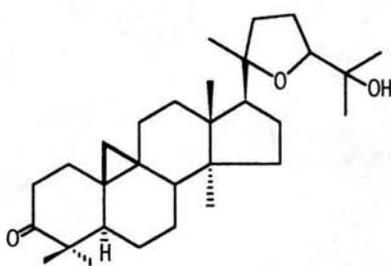


Cicloasgenin-C

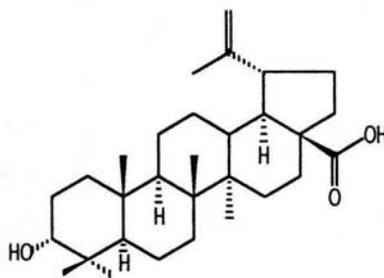


Mangiferolaldehyde

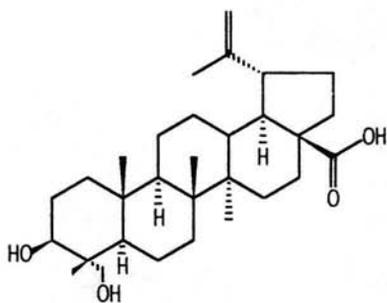
Continuación pentacíclicos



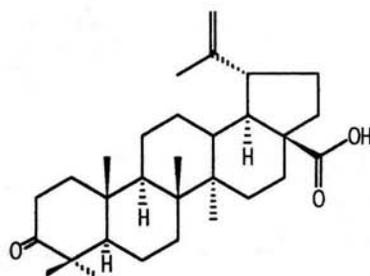
Argentina-A



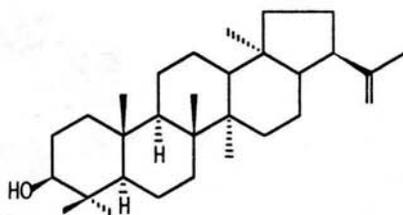
Acido 3-Epibetulinico



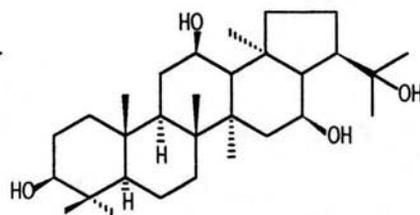
Anemosapogenin



Acido Betulonico



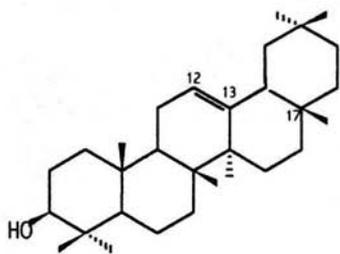
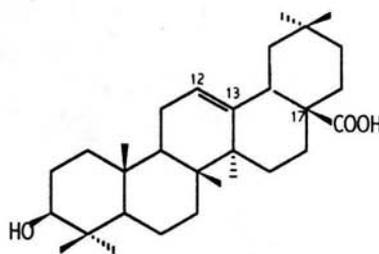
Moretenol



Espergulagenol

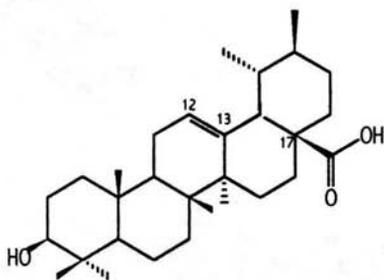
Es conveniente resaltar que los triterpenos pentacíclicos suelen subdividirse en tres subgrupos:

- 1) Grupo de la β -amirina; el cual implica un triterpeno con un oxhidrilo secundario y un sistema etilénico entre C₁₂-C₁₃; el cual se encuentra en el latex y resinas de muchas plantas, particularmente es un constituyente mayoritario de la resina del *Manila elemi*. Asimismo, el doble enlace, lo hace resistente a la hidrogenación, pero activo con los pércidos. Por otro lado es interesante saber que el ácido oleanólico es un análogo de la β -amirina, difiere por la presencia de un grupo carboxilo en C-17.

 β -amirina

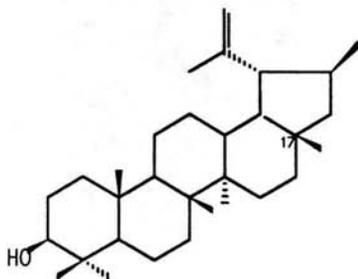
Acido oleanólico

- 2) Grupo de la α -amirina, está ampliamente distribuido en resinas de plantas y hojas. Muchas de sus reacciones químicas son similares a las de la β -amirina, sin embargo, hay algunas diferencias importantes, por ejemplo; el enlace etilénico está mucho más impedido.



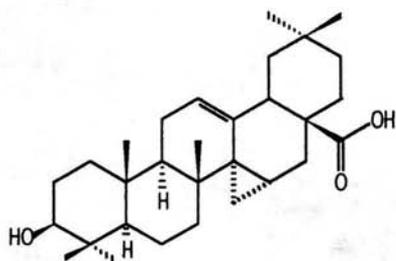
α -amirina

- 3) Grupo del lupeol; el cual es un triterpeno ampliamente distribuido, y en asociación con la α y β amirina; esta molécula contiene un grupo isopropenilo, fácil de hidrogenar.

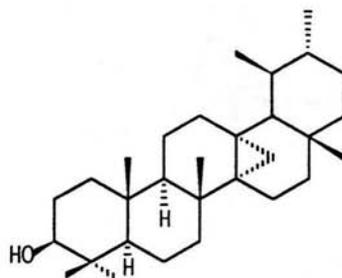


Lupeol

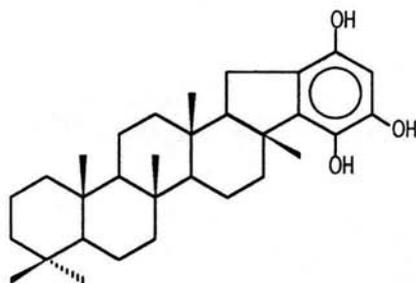
Hexacíclicos



Acido Monacántico



Pillantol



Disidein

BIOSÍNTESIS

BIOSÍNTESIS

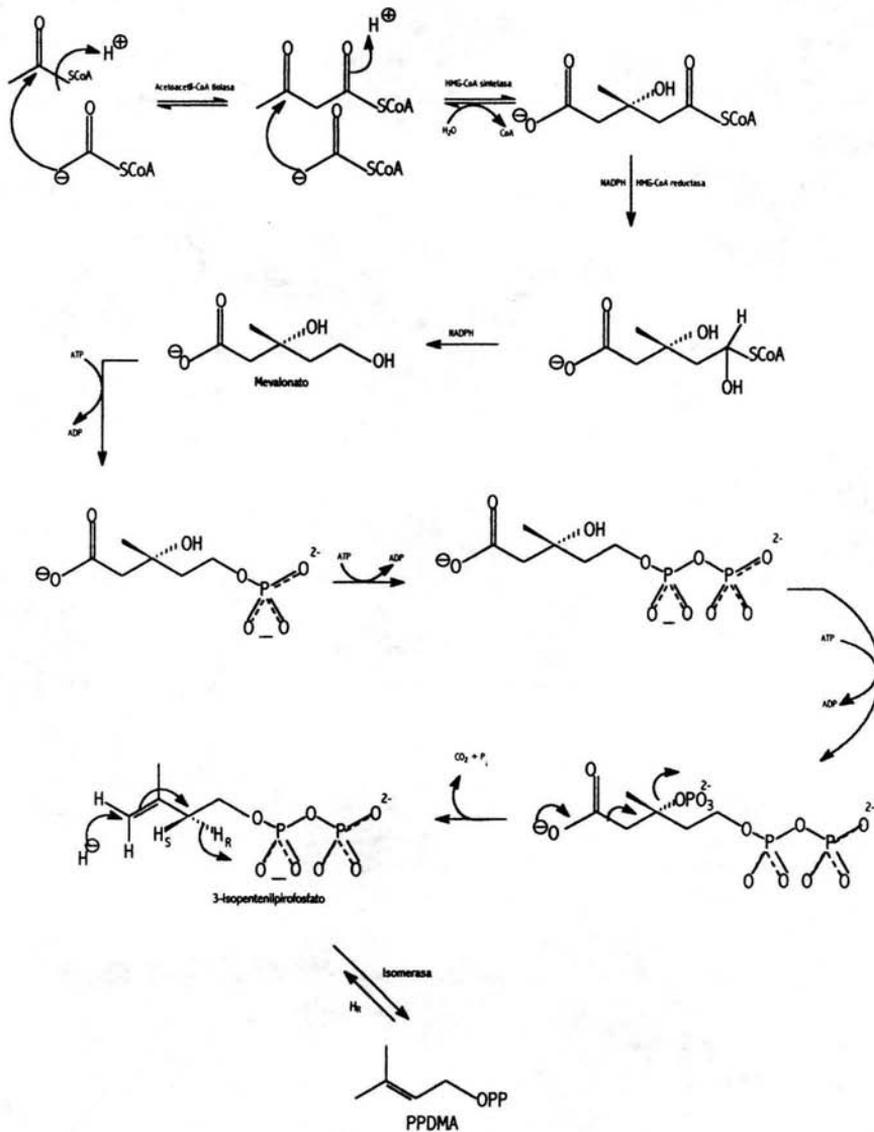
Se sabe que los triterpenos son metabolitos que tienen como precursor al escualeno molécula con 30 átomos de carbono, la cual se forma por la unión de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo (15 Carbonos). La biosíntesis de los triterpenos comienza con la unión de dos moléculas de Acetil CoA la cual puede provenir de la degradación de ácidos grasos catalizada por la enzima acetil CoA tiasa, generando una estructura con 4 átomos de carbono (Acetoacetil coenzima A). Posteriormente esta estructura reacciona con una molécula más de Acetil CoA favorecida por la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasa, reacción de tipo aldol, la cual genera una molécula con 6 átomos de carbono (β -hidroximetilglutarilcoenzima A), y es irreversiblemente reducida a través de la intervención del NADPH vía tioacetal produciendo una molécula de mevalonato. Solamente el estereoisómero R del mevalonato se ve implicado en la biosíntesis del isopreno.

La fosforilación del mevalonato por medio del ATP en dos pasos (dos enzimas), lleva hacia el mevalonato 5-pirofosfato, descarboxilado y deshidratado por las posteriores reacciones con ATP, generan el pirofosfato de isopentenilo (PPI). Posteriormente el PPI es convertido mediante una enzima prototipo en una mezcla con dimetilalilpirofosfato.

La isomerización procede de la adición y eliminación de un protón del medio de manera estereoespecífica ya que el protón ataca la cara del enlace etilénico para generar el pirofosfato de dimetil alilo (PPDMA). La reacción entre el PPI y el PPDMA genera el pirofosfato de geranilo (PPG) en una condensación estereoespecífica. La posterior alquilación del PPG con PPI genera al pirofosfato de farnesilo (PPF), la cual, por medio

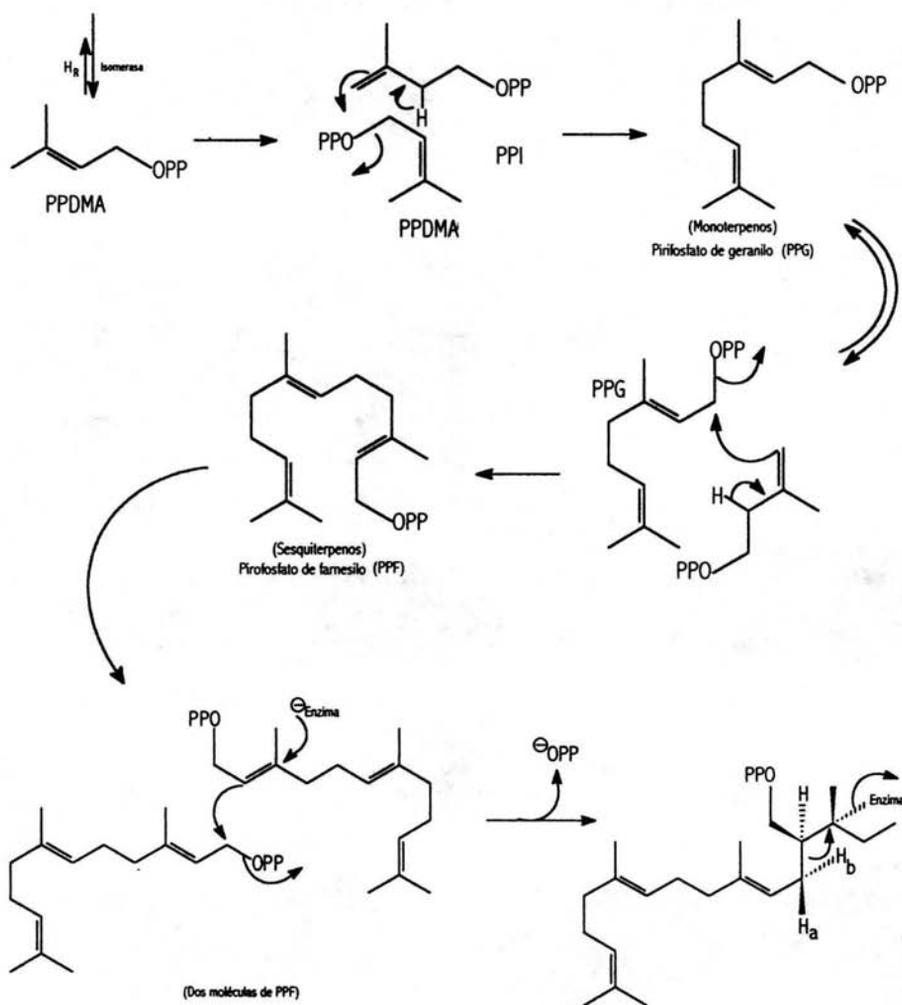
de la reacción de acoplamiento cola-cola lleva al trans-escualeno, el progenitor de casi todos los triterpenos.

La biosíntesis del escualeno se conoce con suficiente detalle (esquema 3 pag 48). El acoplamiento de dos unidades de PPF es catalizada por una enzima de enlace membranal y ocurre por la ruta de desplazamiento SN_2 para generar una estructura que sufre una desprotonación 1,3 para generar el pirofosfato de preescualeno, el cual puede aislarse en condiciones de ausencia de NADHP. La ionización del pirofosfato de preescualeno provoca un arreglo al catión del ciclopropilcarbinol que por intervención del NADPH proporciona los trans-escualenos, precursores biogénicos de los triterpenos.

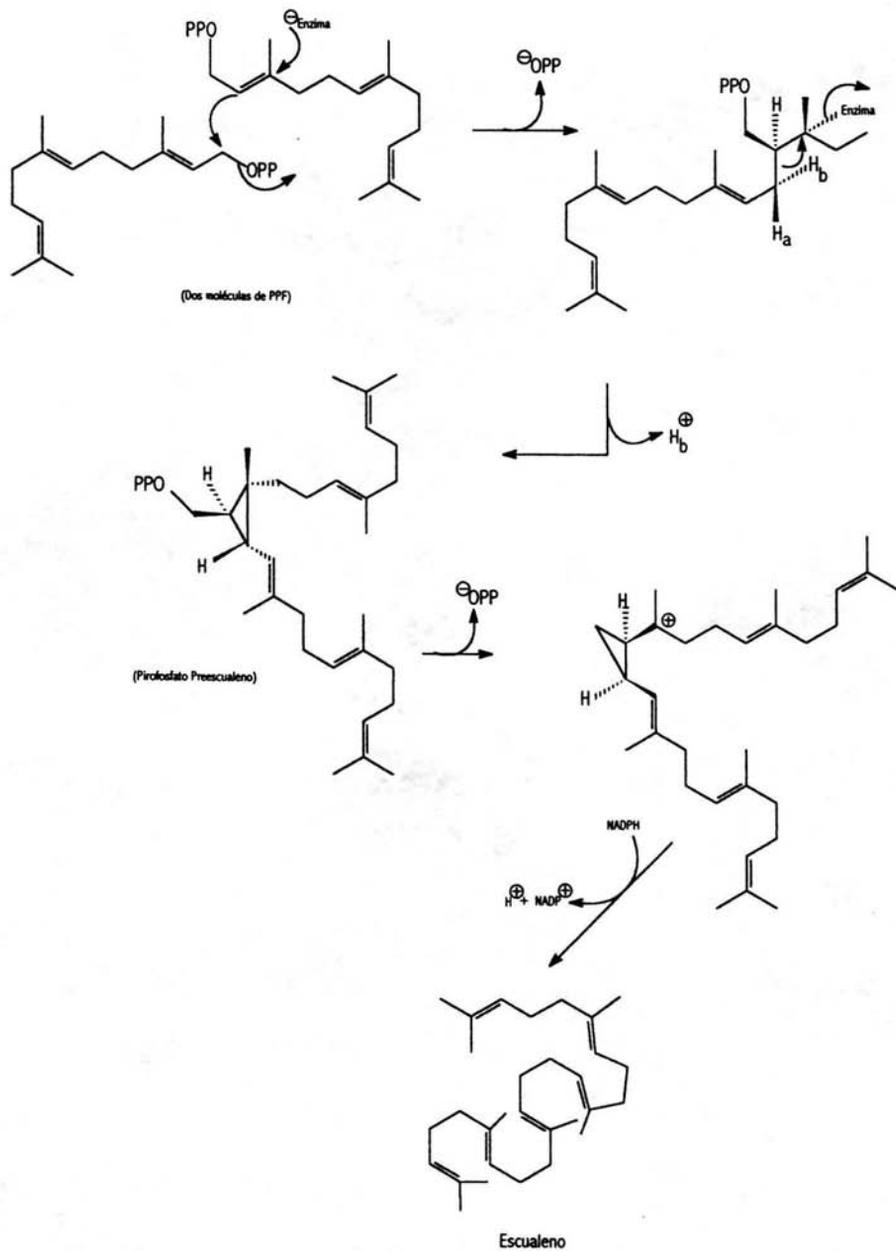


Esquema 3.

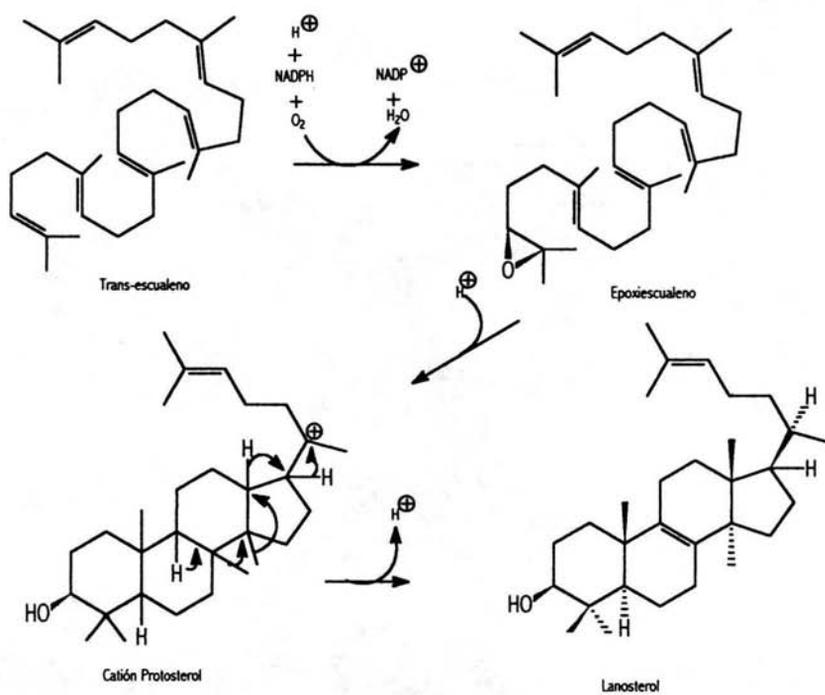
Continuación esquema 3.



Continuación esquema 3.

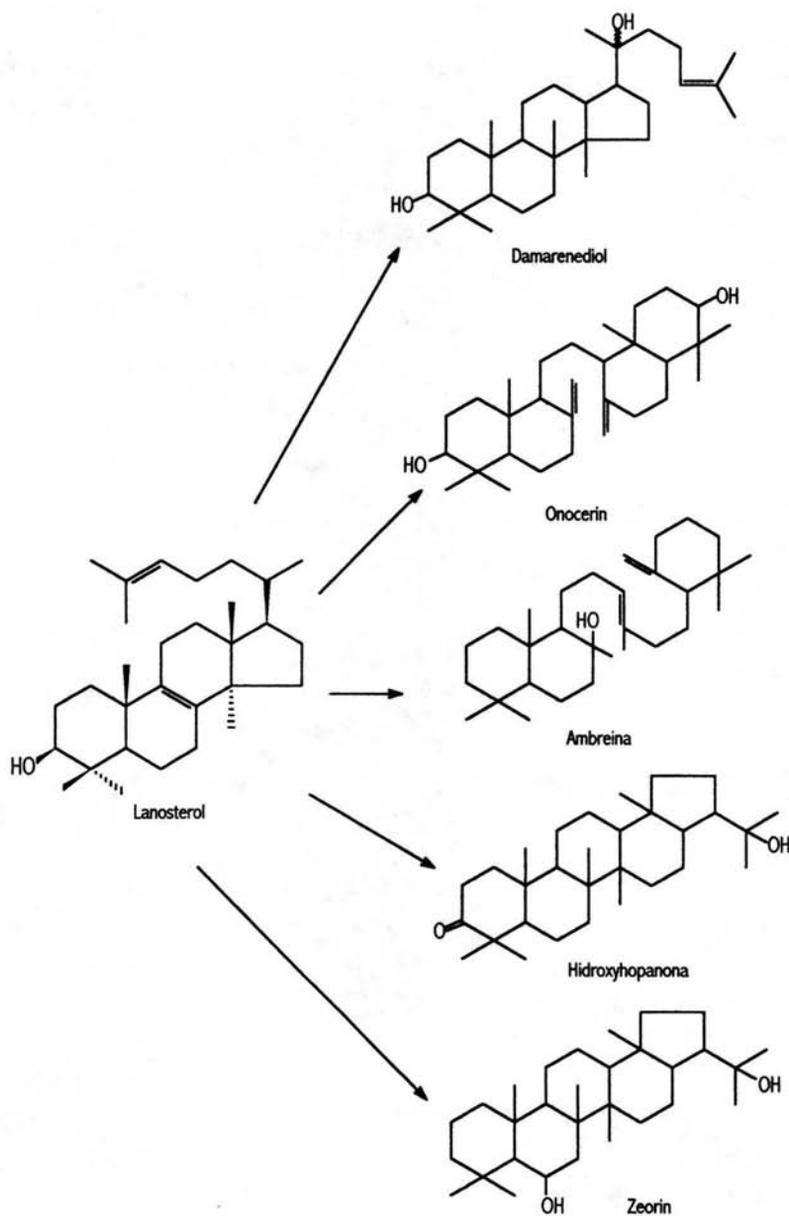


continuación esquema 3.



A continuación se detalla la serie de pasos involucrados para generar lanosterol precursor de los triterpenos cíclicos (Esquema 4 pag 53) y de los esteroides:

- 1.- Las ciclizaciones proceden de un trans-escualeno (pag 51).
- 2.- Para cada ciclización, en la cadena de escualeno está específicamente orientada como una serie de empaques de anillos de silla o de bote. Este acoplamiento específico está causado por la ciclización de un sistema enzimático.
- 3.- Las ciclizaciones proceden por una secuencia de adiciones trans-planares a los enlaces de olefina. Favorecida por la formación del epóxido de trans escualeno. Los arreglos Wagner-Meerwein y las eliminaciones 1,2 están permitidas solamente bajo óptimas circunstancias estereoeléctricas, cuando los grupos apropiados son trans y coplanar.
- 4.- Todas las transformaciones entre el escualeno y el producto final ocurren en una secuencia continua, es decir, sin la intervención de un intermediario estabilizado o formado por la pérdida de un protón o por la adición nucleofílica.



Esquema 4.

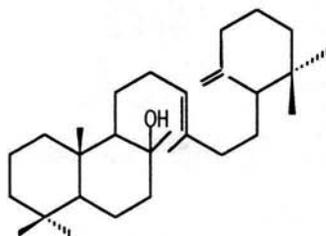
TRITERPENOS DE INTERÉS Y SU APLICACIÓN

TRITERPENOS DE INTERÉS Y SU APLICACIÓN

Los triterpenos son metabolitos que tienen diversas aplicaciones en la industria farmacéutica, química y biológico, a continuación se muestran algunas de estas moléculas que destacan por su interés específico.

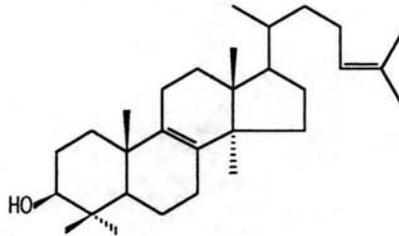
Ambreína : $(C_{30}H_{52}O)$ (p.m. 428)(p.f. 84°)

Triterpeno ópticamente activo, obtenido del ambargris, es un alcohol inicialmente investigado por Ruzicka y Lederer, quienes demostraron mediante hidrogenación catalítica, que ésta contiene dos enlaces etilénicos, al respecto, la ozonolisis oxidativa genera ácido fórmico, una dicetona y una lactona saturadas.



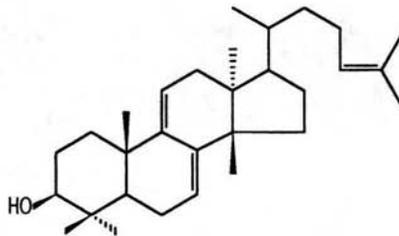
Lanosterol: (C₃₀H₅₀O)(p.m. 426)(p.f. 140°)

Este compuesto, es característico de la fracción no saponificable de la grasa de la lana. Es un sólido cristalino, ópticamente activo, comúnmente esta acompañado por el dihidrolanosterol, siendo además precursor del colesterol, aplicado en la creación de esteroides y estudio de su biosíntesis.



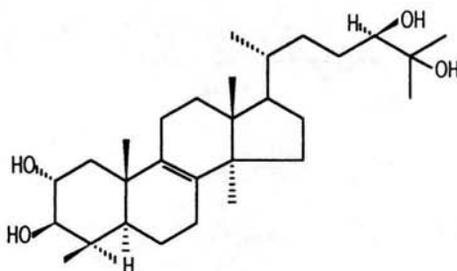
Agnosterol: (C₃₀H₄₈O)(p.m. 424)(p.f. 138°)

Es un constituyente menor de la grasa de la lana contiene tres dobles, dos de los cuales están conjugados y no están presentes en el mismo anillo, aplicado para el estudio de esteroides.



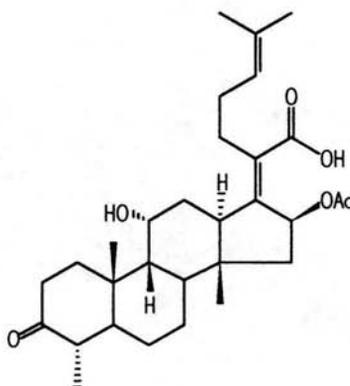
Fasiculol a: (C₃₀H₅₂O₄)(p.m. 476)(p.f. 126°)

Obtenido de *Naematoloma fasciculare*, son plantas reguladoras del crecimiento tanto en animales como en vegetales.



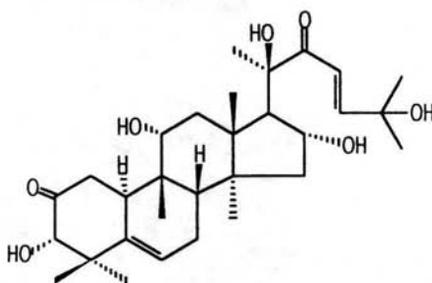
Fusidano: (C₃₀H₄₄O₅)(p.m. 484)(p.f. 135°)

Triterpeno de actividad antibiótica, aplicado a la medicina aleópata.



Iso curcubitano: (C₃₀H₄₆O₇)(p.m. 518)(p.f. 123°)

Los cucubitacinos continúan atrayendo la atención por su actividad biológica ya que son antialimentadores de insectos y tumor-inhíbidores.



APÉNDICE

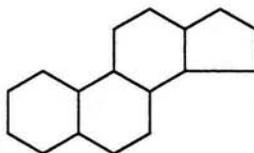
APÉNDICE

La pérdida de tres unidades de carbono a partir del lanosterol genera un tipo especial de moléculas llamadas esteroides. Este tipo de sustancias tiene relevante interés debido a que presentan actividad biológica importante.

A continuación y debido a su importancia biológica se describen de manera general este tipo de moléculas así como algunos de los grupos al interior de esta familia.

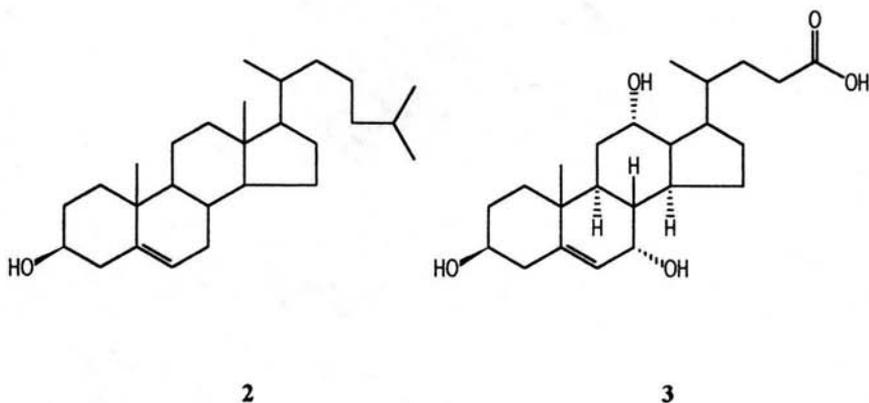
ESTEROIDES

Los esteroides que significa *semejante a los esterole*s son una subclase de los triterpenoides, comúnmente son sólidos que contienen de veintisiete a veintinueve átomos de carbono, ampliamente distribuidos en los reinos vegetal y animal; están, relacionados estructuralmente con el sistema ciclopentanoperhidrofenantreno, llamado también esterano (1). En la Tabla 1 se presentan las estructuras fundamentales de los esteroides conocidos. Los esteroides contienen esta estructura fundamental en diversos grados de hidrogenación, con gran variedad de cadenas laterales así como con diferentes funcionalidades. La presencia de cuatro anillos fusionados implica múltiples posibilidades de isomería cis-trans.

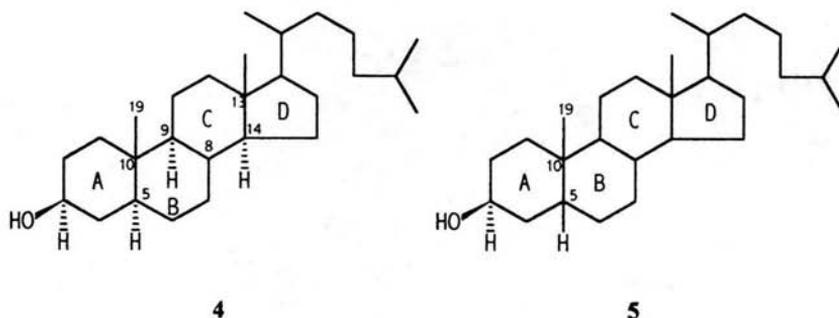


1

De estos esteroides, es importante tener presente que han sido tradicionalmente consideradas por separado debido a su importancia química, biológica y médica; así mismo, son consideradas una clase separada de los productos naturales, y descifrar su ruta biogénica sobre la estructura de los esteroides hizo aparecer la relación de estas moléculas con los triterpenos. Estudios prolongados sobre su estructura a partir del colesterol (2) y del ácido cólico (3) detallaron los pasos de la ruta mencionada. La biosíntesis del colesterol ha sido estudiada en excepcional detalle por Bloch, Popjak, Cornforth y Lynen como una consecuencia de su implicación en enfermedades artero-cardíacas y del descubrimiento de que es base estructural de los esteroides. Más tarde, se especuló que el polieno escualeno descubierto en 1920 es un precursor del colesterol. Otros estudios enzimáticos confirmaron que el escualeno verdaderamente es un intermediario en la biosíntesis del colesterol.



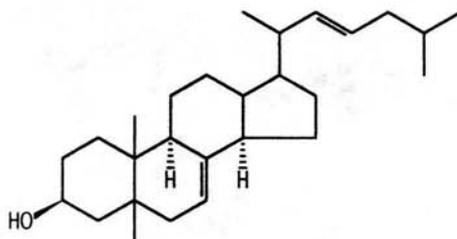
El colesterol, por hidrogenación de su doble enlace, origina dos esteroles distintos, el Colestanol (**4**) y Coprostanol (**5**), que son estructuras de referencia para la estereoisomería de los esteroides. Así, los cuatro anillos A, B, C, D del colestanol determinan un plano que define los subespacios β y α . Por convención, el subespacio β es el que contiene el metilo 19, y cualquier sustituyente en cis con este metilo llevará el prefijo β .



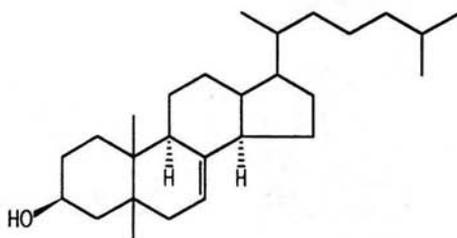
Lo contrario ocurre con el subespacio α . En el colestanol todos los anillos están condensados trans, es decir, que la línea que une los carbonos 5-10-9-8-14-13 deja los sustituyentes libres alternativamente en los subespacios α y β .

En el coprostanol, los anillos A y B están condensados en cis, es decir que los sustituyentes 5 y 10 están ambos en el subespacio β . Para evitar ambigüedades, las valencias en β se dibujan con trazo continuo, y las valencias en α , con línea de puntos.

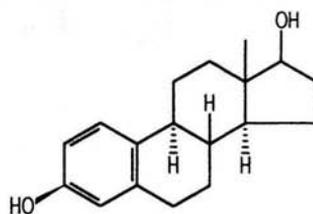
A manera de ejemplos se presentan una serie de moléculas con estructura ciclopentanoperhidrofenantreno que tienen actividad biológica importante:



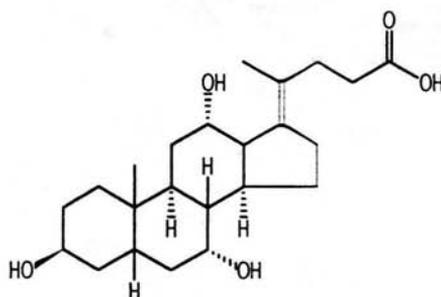
Ergosterol
Encontrada en levadura



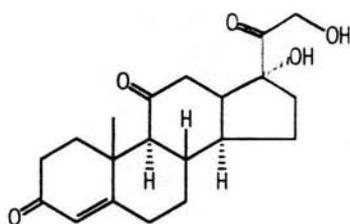
7-Desidrocolesterol
provitamina D
Se encuentra en la piel



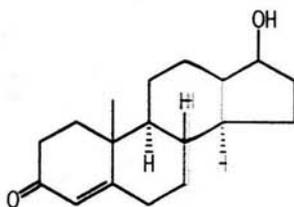
Estradiol
Hormona femenina



Acido cólico
Encontrado en la bñis

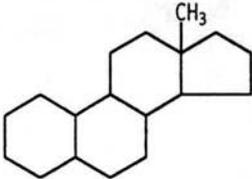
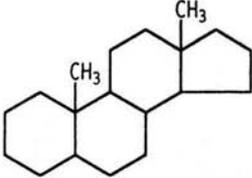
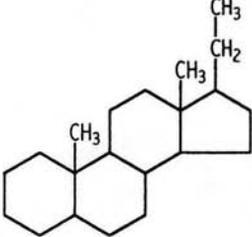
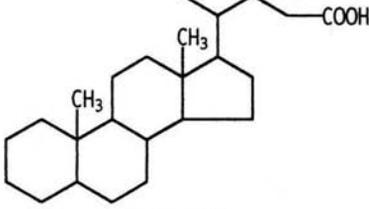


Cortisona
Encontrada en mamíferos

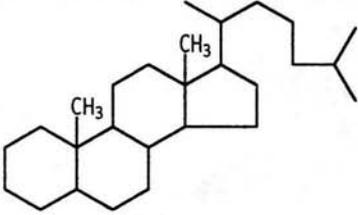


Testosterona
Hormona masculina

TABLA 1. Sustancias precursoras de algunos sistemas de esteroides

SUSTANCIAS PRECURSORAS	EJEMPLOS
 <p data-bbox="346 560 425 586">Estrano</p>	<p data-bbox="777 470 909 499">Estrógenos</p>
 <p data-bbox="330 791 441 817">Androstano</p>	<p data-bbox="773 678 912 708">Andrógenos</p>
 <p data-bbox="337 1081 432 1107">Pregnano</p>	<p data-bbox="768 907 921 973">Progesterona Corticoides</p>
 <p data-bbox="309 1338 457 1364">Acido colánico</p>	<p data-bbox="756 1199 933 1229">Acidos biliares</p>

Continuación Tabla 1.

SUSTANCIAS PRECURSORAS	EJEMPLOS
 <p data-bbox="341 574 438 600">Colestano</p>	<p data-bbox="798 470 917 496">Colesterol</p>

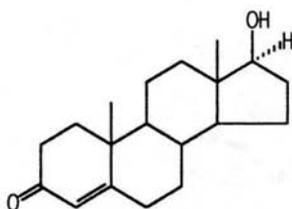
HORMONAS SEXUALES

Un grupo importante de sustancias esteroideas se caracteriza por su función hormonal, es decir, que son sustancias producidas por glándulas endocrinas, que se distribuyen por el torrente sanguíneo y ejercen funciones de regulación metabólica en tejidos específicos.

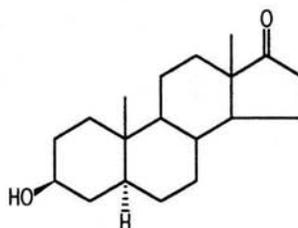
Las hormonas se pueden clasificar en tres clases; los estrógenos y andrógenos los cuales dominan las características primarias femeninas y masculinas y tercero los progestagenos, los cuales regulan varias funciones del ciclo reproductivo femenino. Todos son muy similares en cuanto a su estructura química. Estas sustancias se encuentran en los mamíferos y son producidos en proporciones balanceadas bajo el control de las hormonas gonadotrópicas, las cuáles son péptidos secretados por la glándula pituitaria.

Hormonas masculinas.

Los andrógenos son las hormonas virilizantes, ejemplo de ellas podemos citar a la testosterona (6), que fué aislada en 1935, y es la hormona más potente de las presentes en el testículo, otro esteroide androgénico es la androsterona (7), derivada parcialmente de la testosterona que, por tener el oxígeno en forma cetónica en el carbono 17, recibe el nombre genérico de 17-cetosteroide, y fué el primer andrógeno aislado en 1931.



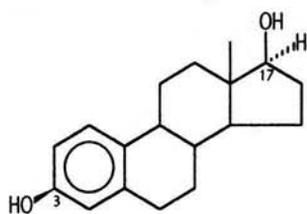
6



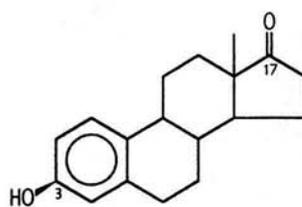
7

Hormonas femeninas.

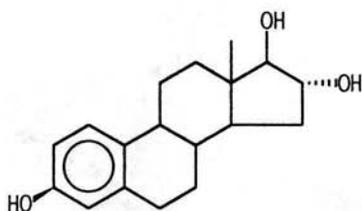
Los estrógenos están, implicados en la primera fase del ciclo menstrual, un estrógeno típico es el estradiol (8), Los estrógenos son hormonas sexuales que en C_{17} tienen un oxígeno, formando un alcohol o una cetona. El anillo A, y algunas veces el anillo B, difiere de los otros esteroides en que es aromático, de manera que el OH en C_3 es de tipo fenólico y permite a estas sustancias comportarse como, ácidos débiles. Los estrógenos naturales más importantes son el estradiol, la estrona y estriol (8,9 y 10, respectivamente; pag 68).



8

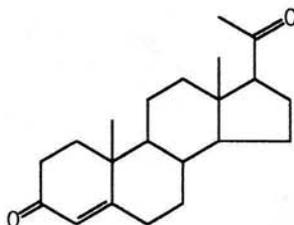


9



10

Los progestágenos son hormonas femeninas implicadas en el ciclo menstrual, que adquieren particular importancia durante el embarazo, el más característico es la progesterona (11), la cuál es secretada por el ovario y prepara al útero para el embarazo, y en el evento suprime la ovulación y controla la lactancia, este compuesto fue aislado en 1934.



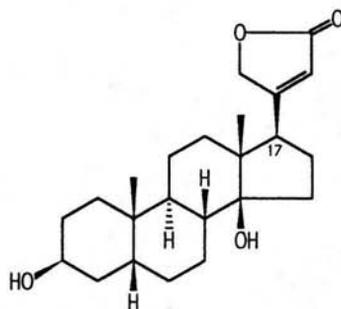
11

GLICÓSIDOS CARDIOTÓNICOS

Estos comprenden una familia de esteroides de C_{12} a C_{24} unidos a través de un C-3 unido a una cadena de azúcares; éstos últimos aseguran la solubilidad en agua y son fácilmente separados por extracción. Estos compuestos se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza tanto en plantas tropicales como también en secreciones de la piel de sapos. Son altamente tóxicos con un poderoso efecto en el músculo cardiaco.

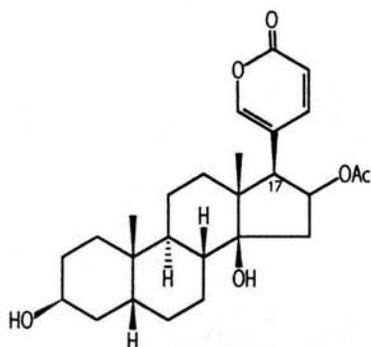
Los extracto apropiados de plantas y animales se han usado como venenos en flechas por los cazadores nativos, pero en bajas concentraciones los glicósidos cardiacos actúan como estimulantes del corazón y consecuentemente se les ha encontrado un uso en la medicina rural y en la medicina convencional más recientemente. Un ejemplo familiar es un extracto en el cuál el principio activo es el glicósido que contiene el aglucógeno digitoxigenina (12).

Estos y otros compuestos relacionados se encuentran en una gran diversidad de familias herbales. Tales como agliconas, con el heteroanillo de 5 miembros unidos al C_{17} son clasificados como cardenólidos.



12

Los butadienolidos y las bufotoxinas, extraídas de sapos se encuentran en menor cantidad, un ejemplo es la bufotalina (13), tales compuestos son sin duda los responsables de la inclusión de los órganos en recipientes de recetas esotéricas, en la medicina rural y en la magia negra.



13

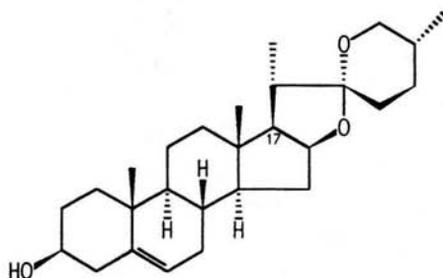
Los cardenólidos y los bufadienólidos son biosintetizados por condensación del acetato y propionato respectivamente con la ciclización de la progesterona para formar el anillo heterocíclico y después la funcionalización esquelética encontrada en el carbono 17.

Los cardenólicos están implicados en el sistema de defensa clásico de ciertas mariposas. Las mariposas monarca y otras dejan sus huevos sobre plantas que contienen estos compuestos y la larva subsecuentemente adulto, han desarrollado la capacidad para la detoxificación y el almacenamiento de las cardenólidos ingeridos.

También es una habilidad de los glicósidos cardiacos el complementarse con esteroides que contienen grupos 3β -OH para formar productos cristalinos insolubles. Se ha hecho un gran uso de esto en estudios de aislamiento y biosíntesis.

SAPOGENINAS

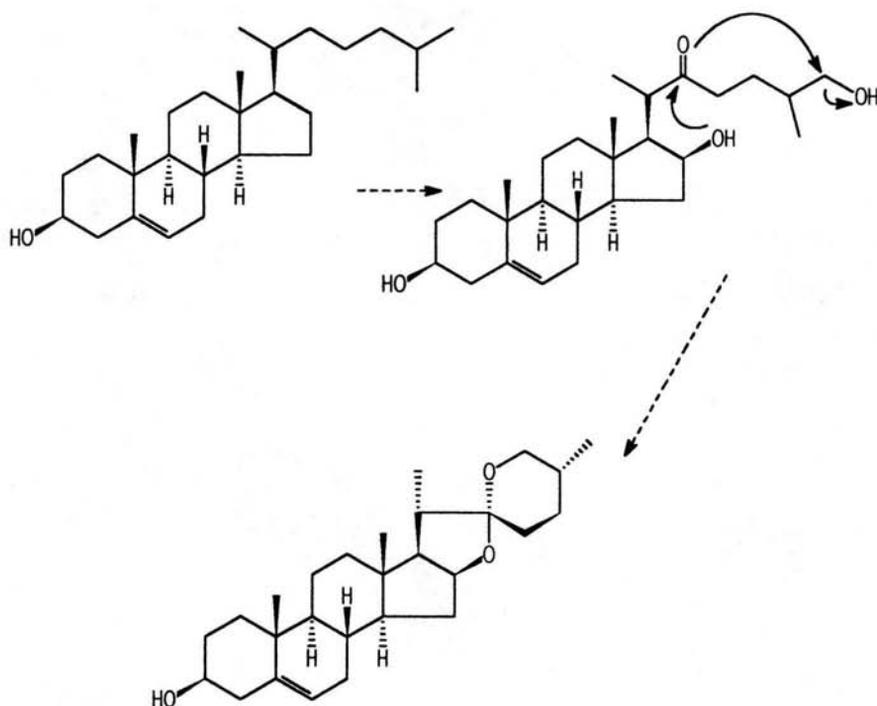
Estos compuestos de superficie activa están distribuidos en muchas familias de plantas y hojas que los contienen, se han usado como jabones naturales. En la Tabla 2. se presentan algunos ejemplos de sapogeninas, así como la fuente natural de la cual son aislados y sus saponinas respectivas. Están formadas de residuos de azúcar unidos al grupo β -OH en el C-3 del C_{27} -aglicona, este último es llamado sapogenina. Una sapogenina importante es la diosgenina (14), la cual comprende por arriba del 6% de las especies dioscorea, y se ha explotado comercialmente en la síntesis de esteroides medicamente importantes.



14

La cadena lateral modificada unida al carbono 17 es una característica de las sapogeninas está construida hipotéticamente como se muestra en el esquema 5 (pag 72). Las soluciones acuosas de las sapogeninas, causan la hemólisis de las células sanguíneas cuando son

inyectadas y así que su presencia en los extractos de plantas pueden detectarse fácilmente por las pruebas de manchas en geles que contengan sangre, aunque la ingestión de los compuestos es relativamente peligrosa. La mayoría de las muloscósidas de origen vegetal, son saponinas y los árboles del género *Swartzia* las cuales contienen saponinas se han usado para controlar la plaga de caracoles en el oeste de Africa. Estos compuestos son tóxicos para los peces.



Esquema 5.

TABLA 2. Saponinas triterpénicas y sus sapogeninas respectivas

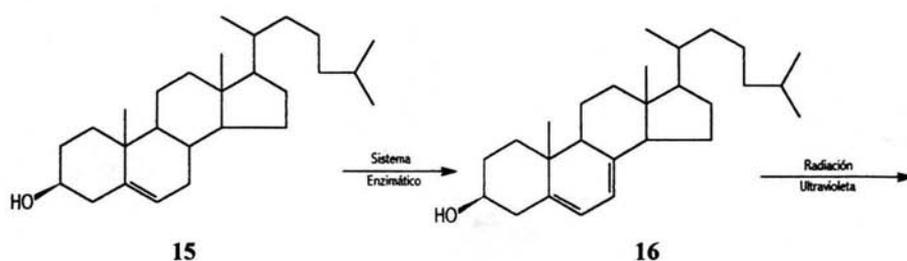
SAPONINA	FUENTE	SAPOGENINA
Asiaticósido	Centella asiática	Ac. asiático
Ciclamina	<i>Cyclamen europaeum</i>	Ciclamiretina
Ac. elatiórico	<i>Primula elatior</i>	Elatigenina
Escina	Semillas del castaño de Indias	Escigenina
Saponina de Gyrophila	Amole	Gipsogenina
Ac. glicirricico	Regaliz	Ac. glicirrético
Hederina	Hojas de hiedra	Hederagenina
Saponina de quilaya	Corteza de quilaya	Ac. quiláyico
Quinovina	Corteza de quina	Ac. quinóvico
Saponina de sapindus	Especies de <i>sapindus</i>	Hederagenina
Saponina	<i>Bassia longifolia</i>	Ac. Bássico

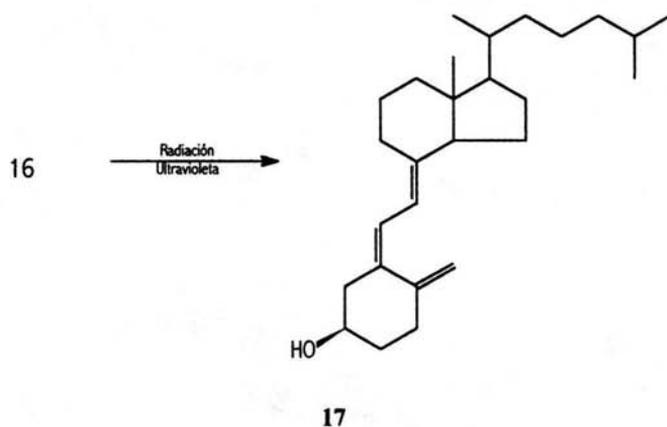
VITAMINA D

La vitamina D se encuentra comúnmente en el hígado de peces, y es un producto soluble en grasa, tiene utilidad como aminorante en la deformación de los huesos de niños y adultos, esto debido al deficiente metabolismo del calcio. La exposición de personas a la luz solar activa la función de la vitamina "D".

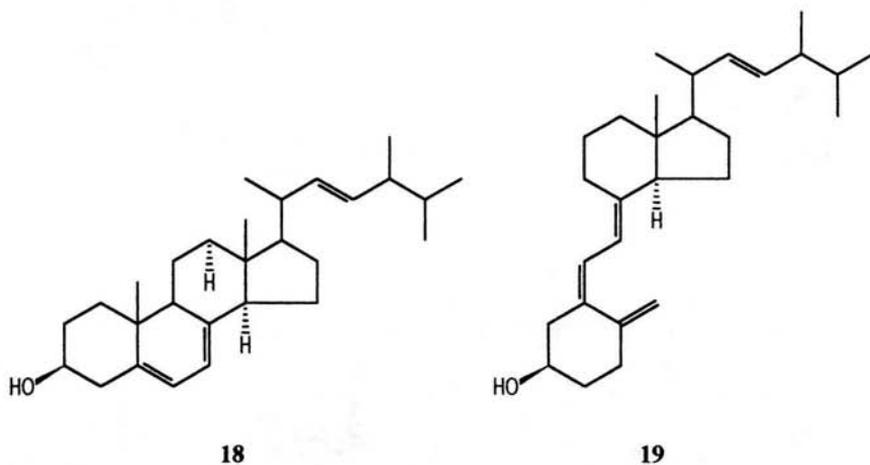
Los animales requieren vitamina D para el metabolismo normal del calcio y el fósforo, necesarios para tener un sano desarrollo de huesos y dientes. La deficiencia es causa de raquitismo.

Uno de los aspectos más interesantes de la vitamina D es que se forma a partir de un esteroide precursor por exposición a radiación ultravioleta. Un importante esteroide precursor es el 7-deshidrocolesterol (16), producido por vía enzimática a partir de colesterol (15), el cual produce la vitamina D₃ (colecalfiferol) (17) (pag 17), que es la forma presente en la leche y los aceites de hígado de pescado, dos de las principales fuentes alimenticias de esta vitamina; asimismo, la vitamina D₃ se sintetiza en la piel de los animales.

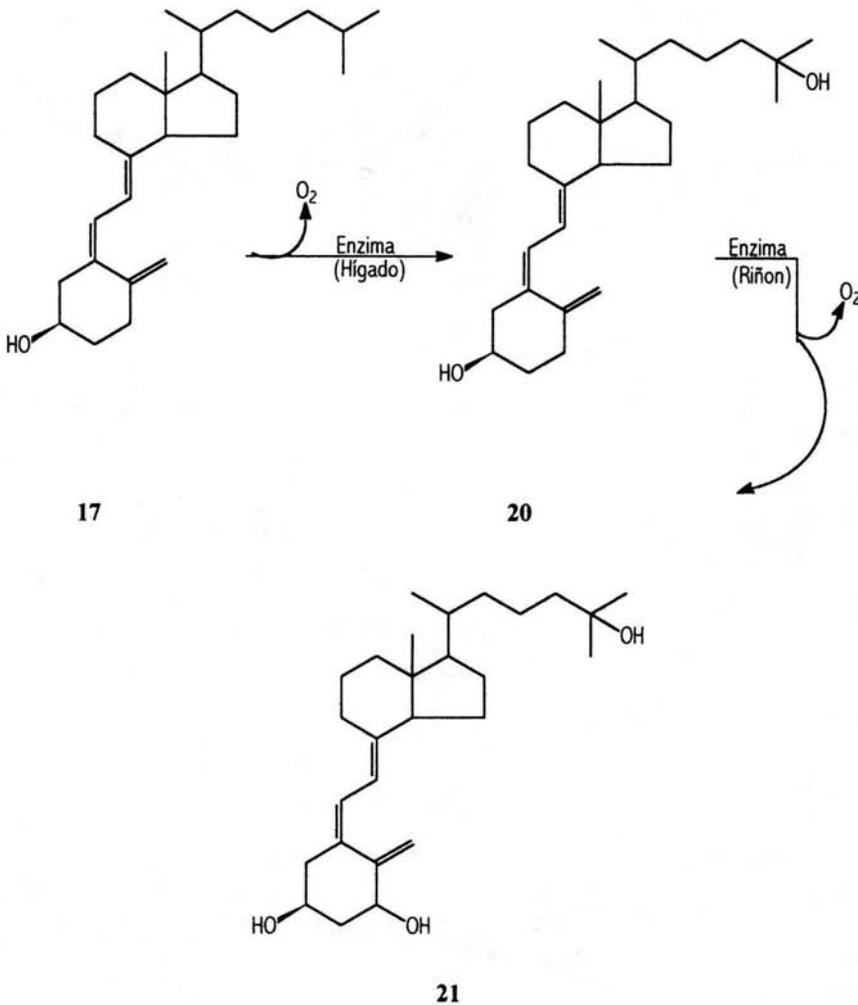




Investigaciones detalladas sobre los productos de la fotólisis del ergosterol (**18**), revelaron al calciferol como la vitamina D₂ (**19**), y a la vitamina D₁ como el complejo 1:1 del calciferol con el lumisterol (**20**). Estas dos vitaminas son obtenidas por los seres humanos a partir de la ingestión de plantas.



Las vitaminas D deben clasificarse como hormonas ya que sus principios activos, mostrados recientemente como los compuestos 1,25-dihidroxicolecalciferol (**21**) y el 25-dihidroxicolecalciferol (**20**), que son producidos por una modificación seguida de una secreción llevada a cabo en el hígado y riñones tienen funciones hormonales. (Esquema 6).

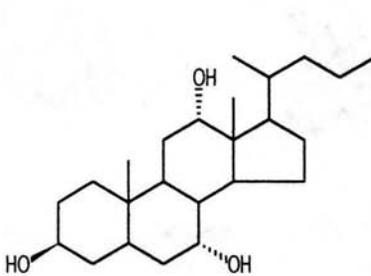
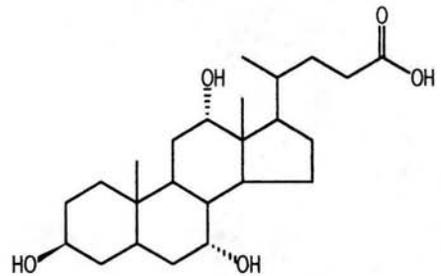


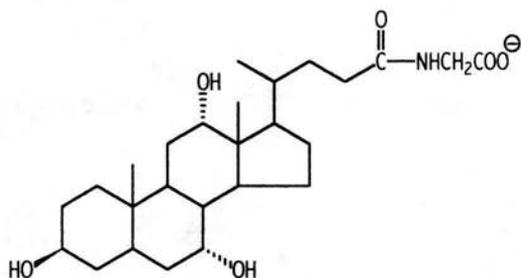
Esquema 6

ACIDOS BILIARES

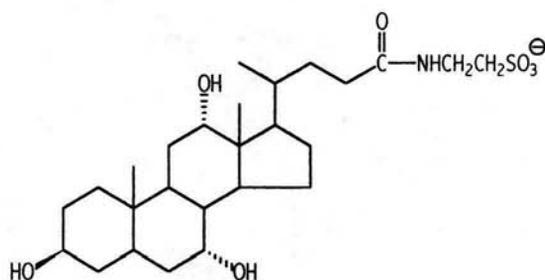
Los ácidos biliares son esteroides cuya estructura básica es el colano (**22**), molécula con 24 átomos de carbono. En los mamíferos el colesterol producido en el hígado al menos el 75% es utilizado para formar los ácidos biliares. Dichos ácidos ayudan a digerir en el intestino los lípidos alimenticios al reducir las microgotas lipídicas y volverlas solubles en agua.

El ácido biliar más importante es el cólico (**23**). También se conocen cuando menos tres ácidos aislados de la bilis de los animales, que se denominan desoxicólico, litocólico y quenodesoxicólico. Sin embargo, en la bilis no se encuentran como ácidos libres; en efecto, como regla general, las ácidos biliares, por medio del grupo COOH se combinan, formando una unión peptídica, con el grupo NH₂ de la glicina o de la taurina para producir los péptidos correspondientes o sea los ácidos glicocólico (**24**) y taurocólico (**25**).

**22****23**

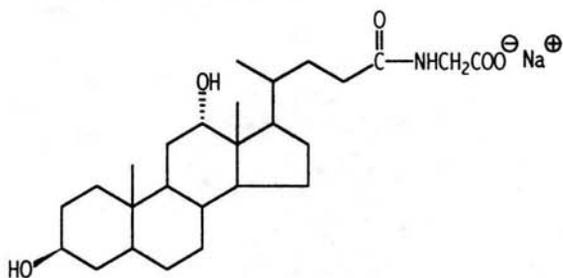


24



25

Estos ácidos conjugados son solubles en agua y al pH de la bilis, cercano a 8, existen como aniones; se trata por lo tanto de sales, puesto que están en equilibrio iónico con Na⁺ o K⁺ (26). Además, muestran gran actividad detergente, actuando a la manera de jabones; de este modo resultan agentes emulsificantes poderosos para las grasas, lo que les confiere importancia fisiológica a nivel del intestino, ya que permiten así la mejor absorción del material lipido. Médicamente tienen interés por ser sustancias llamadas coléricas o sea que estimulan la producción de bilis.



26

Glicodesoxicolato de sodio
(una sal biliar)

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Se generó un documento que apoya a los docentes y alumnos en el área de la fitoquímica, así como a personas interesadas en la misma.
- La estructura del manual permite abordar de forma sencilla los temas que el estudiante debe conocer, como son la nomenclatura, clasificación, biogénesis, propiedades y usos de este grupo de sustancias.
- El manual aborda el tema con secuencia lógica y el adecuado grado de dificultad para favorecer su comprensión.
- El material aquí presentado sintetiza la información de los triterpenos encontrada en la literatura especializada (fuentes primarias y secundarias).

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- 1.- Newman, A. A.; "Chemistry of Terpenes and terpenoids", London-England, 1972, Academic press. pag. 207-279.
- 2.- J.D. Connolly.; "Terpenoids and Steroids", Vol. 1. London, 1970. pag. 161-196.
- 3.- Richards John and Hendrickson James.; "The biosynthesis of steroids, terpenes and acetogenesis", New York, 1964. W. A. Benjamin, Inc. pag. 257-288.
- 4.- Bernfeld Peter.; "Biosynthesis of Natural Compound", Pergamon Press Book The MacMillan Company, NY, 1967. pag. 677-686.
- 5.- J. R. Hanson.; "Terpenoids and steroids", London, The Royal Society of Chemistry. 1974. pag. 188-205.
- 6.- Pinder A. R.; "The Chemistry of the Terpenes", John Wiley & Sons, 1960. pag. 176-192.
- 7.- R. H. Thomson.; "The Chemistry of Natural Products", Chapman and Hall, NY, 1985. pag. 182-185.

- 8.- Liba Fundation Symposium.; "Biosynthesis of terpenes and steroids", London, J. & A. Churchill LTD, 1959. pag. 4-15.
- 9.- Apsimon John.; "The total Synthesis of Natural Products", John Wiley & Suns, NY, London, Sydney, Toronto, 1973. pag. 559-634.
- 10.- Büchi, Jerger y Ruzicka.; *Helv. Chim. Acta*, **31**, 241, (1948).
- 11.- Laguna José.; "Bioquímica", 2ª Edición, Carrier, México, 1977. pag. 264-274.
- 12.- Simonsen and Ross.; "The Terpenes", Cambridge University Press, 1957, vols. IV y V.
- 13.- Barton, D. H. R.; "The chemistry of the Triterpenoids", en Cook, Progress in Organic Chemistry, Butterworks, Londres, 1953, Vol. II. Pag. 67-103.
- 14.- Macarolla José M., Goñi Félix M.; "Lecciones de Bioquímica Estructural", 3ª Edición, Reverté, S.A. 1993. pag. 71-78.
- 15.- Koskinen Air.; "Asymmetric Síntesis of Natural Products", John Wiley & Suns, New York, Toronto, Singapore, 1995. pag. 181-188.

- 16.- Mann J., Davidson R.S., Hobbs J.B., Banthorpe D.V., and Harborne J.B.; "Their chemistry and biological significance", Longman, 1994. pag. 330-342.
- 17.- White R. S.; *Phytochemistry*, **19**,1889, (1980).
- 18.- Harrison D. M.; *J. Prod. Nat*, **2**, 5251, (1985).
- 19.- Chandel R. S. and Rastogi R. P.; *Phytochemistry*, **19**,1889, (1980).
- 20.- Popjack G., Nyan H. L. and Agnew N. S.; *Biorg. Chem*, **4**, 279, (1975).
- 21.- Templeton W.; "Introduction to the Chemistry of Terpenoids and Steroids", Butterworths, London, 1969.
- 22.- Hal sall T. G. and Aplin R.T.; *Fort. Chem. Org. Naturst*, **22**, 153, (1964).
- 23.- Pant P. and Rastogi R. P.; *Phytochemistry*, **18**, 1095, (1979).
- 24.- Das M. C. and Mahato S. B.; *Phytochemistry*, **22**, 1071, (1983).
- 25.- Baso N and Rastogi R. P.; *Phytochemistry*, **6**, 1249, (1967).

- 26.- Karrer and Helfenstein.; *Helv. Chim. Acta*, **14**, 78, (1931).
- 27.- Giasby J.; "Encyclopaedia of the Terpenoids", Ed. John Wiley & Sons, London, 1998.
- 28.- Ruzicka, L.; *Experientia*, **9**, 357-367, (1953).
- 29.- De Napoli, L., Fattorusso, E., Magno, S., and Mayol, L.; *Phytochemistry*, **21**, 782, (1982).
- 30.- Katayama, M. and Marumo, S.; *Tetrahedron lett*, **4**, 1293, (1976).
- 31.- Klyne J. and Mills.; "Progress in Stereochemistry", Butterworths, London, 1954, Vol. I. Pag. 176-177.
- 32.- Epstein, W.W. and Rilling, H.C.; *J. Biol. Chem.* **245**, 4597-4605, (1970).
- 33.- Kolb, H and Ley, S.V.; *Tetrahedron lett.* **32**, 6187-6190, (1991).
- 34.- Clarke D. Neil., Berg M. Jeremy., John L. Tymoczko and Stryer Lubert.; "Biochemistry", W. H. Freeman and Company, New York, 2000.
- 35.- Nicolaides N. and Laves.; *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2596, (1954).

- 36.- Rilling H. C. and Epstein W. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1041, (1969).
- 37.- Yunker M. B. and Scheuer P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 307, (1978).
- 38.-Marnier F. J., Krick W., Gellrich B., Jaenicke L and Winter W., *J. Org. Chem.* **47**, 2531, (1982).
- 39.- Chawla A. and Dev S.; *Tetrahedron lett*, **25**, 4837, (1967).
- 40.- McCabe T., Clardy J., Minale L., Pizza C., Zollo F. And Riccio R.; *Tetrahedron lett*, **23**, 3307, (1982).