

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**Estudio fitoquímico de especies de la
familia *celastraceae* (flora panameña):
Maytenus blepharodes y *crossopetalum lobatum***

Autor: Rodríguez Pérez, Félix M.

**Directores: Antonio González González,
Ángel Gutiérrez Ravelo
e Isabel López Bazzocchi**

Departamento de Química Orgánica



INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIO-ORGÁNICA
"ANTONIO GONZÁLEZ"
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

El Dr. D. ANTONIO GONZÁLEZ GONZÁLEZ, el Dr. D. ÁNGEL GUTIÉRREZ RAVELO y la Dra. Dña. ISABEL LÓPEZ BAZZOCCHI, como Directores de la presente Memoria:

CERTIFICAN: Que la Memoria titulada: "Estudio Fitoquímico de Especies de la Familia Celastraceae (Flora Panameña): *Maytenus blepharodes* y *Crossopetalum lobatum*", ha sido realizada, bajo nuestra dirección, por el Licenciado en Ciencias Químicas, D. Félix M. Rodríguez Pérez en las dependencias del Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González", durante el periodo 1991 - 2000.

AUTORIZAN: La defensa de dicha Memoria, que reúne la calidad y cantidad de trabajo necesario para constituir la Tesis Doctoral que el citado Licenciado presenta para aspirar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas.

La Laguna, a 11 de Octubre de 2000.

Fdo.: Dr. D. Antonio González González

Fdo.: Dr. D. Ángel Gutiérrez Ravelo

Fdo.: Dra. Dña. Isabel López Bazzocchi

Esta Tesis ha sido realizada bajo la dirección de los Doctores Don Antonio González González, Don Ángel Gutiérrez Ravelo y Doña Isabel López Bazzocchi, a quienes expreso mi más sincero agradecimiento por su invaluable ayuda y amistad.

AGRADECIMIENTOS

No es fácil expresar la gratitud que les debo a todas aquellas personas que durante este tiempo han tenido que ver y han hecho posible la realización del presente trabajo.

A los directores de este trabajo:

Al profesor Dr. Ángel Gutiérrez Ravelo, por permitirme formar parte de su grupo de investigación, por su motivación y apoyo constante, y por la dirección de esta tesis. Por motivarme a desarrollar mi interés por la fotografía y la informática.

A la profesora Dra. Isabel López Bazzocchi, por su inestimable colaboración y dirección, ya que sin ella esta empresa no hubiera llegado a su fin. Gracias por disfrutar “estoicamente” de mi compañía.

Al profesor Dr. Antonio González González, por su constante motivación y apoyo en la realización de mi trabajo. Por permitirme compartir y colaborar con él en temas que relacionan fotografía y botánica, mis dos grandes aficiones.

Al profesor Mahabir P. Gupta, por suministrar el material, gracias al cual este trabajo se ha llevado a cabo.

A la Dra. Laila Moujir Moujir, por la realización de los ensayos sobre actividades biológicas de los productos de este trabajo, y sobre todo por intentar enseñarme como se comportan los “bichitos” (microorganismos).

A mis compañeros del laboratorio 11 (laboratorio 4): por soportarme durante más de nueve años, que ya es razón suficiente.

Al profesor Dr. Rafael Estévez Reyes, por su camaradería.

A la profesora Dra. Ana Estévez Braun, por su amistad, apoyo y palabras de aliento, desglosadas a lo largo de largas conversaciones... son muchos años.

A la Dra. Haydee Chavéz Orellana, por su amistad desinteresada, motivación personal, apoyo incondicional y palabras de aliento que me ayudaron a concluir este trabajo. Que junto a la Dra. Maritza Grandez Ruíz me recordaban lo "interesante" que soy.

Al Dr. Charles Descoins, por alegría, espontaneidad y ganas de vivir que ha sabido comunicar a todos aquellos que tienen el placer de conocerle.

Al profesor Dr. Antonio Jiménez Díaz, por su colaboración y enseñanzas sobre espectroscopia. Por compartir e intentar "inculcar" una metodología sistemática de trabajo que siempre se me ha resistido.

A la Dra. Benigna Mamani Tincusi, por su colaboración y por habernos deleitado con un trabajo afamado y minucioso. Gracias y hasta siempre.

A los diferentes doctores que he visto formarse en este laboratorio, Nelson Luis Alvarenga Sosa, M. Luisa Kennedy Rolón, gente que ha dado significado a "*veni, vidi, vinci*".

A los licenciados que se encuentran compartiendo conmigo el "cacharreo" de laboratorio, Marvin Núñez Rivas (salvatrucho), Gonzalo Mena Rejón, Wendy Brito Loeza y Elisa Pérez Sacau, ánimo... yo lo he conseguido.

A mis compañeros y amigos:

A los profesores Dra. Teresa Abad Grillo y Dr. Hermelo López Dorta, por su motivación y colaboración. Por formar parte "casi" de este grupo.

A dos de mis profesores de la carrera, que me motivaron a ser químico orgánico, Dra. Carmen Betancor Espino, Betty, y Dr. Pedro González García.

A mis compañeros de estudios, que fueron doctorandos como yo, Tomás Martín, Teresa Mújica, ... por la motivación que implica un trabajo muy bien realizado. Y a todos los colegas de otros laboratorios con los que he compartido ratos de pasillo, Alicia, Milagros, David, Blanca, Celina, Francisco, Jorge, Claudia, ... y aquellos que no pudieron concluir, José Ángel y Marcos.

A todos los compañeros que han compartido unos meses de trabajo con nosotros, Rosanna, Ninoska, Nora, Ninoska, Carina, Margarita ... por su compañerismo y riqueza cultural.

A Margarita, Ana Delia y Vicky, por su curiosidad, que despierta mi motivación.

A todo el personal del I.U.B.O., Nicolás, Sergio, Pedro Zuppo, Juan Antonio, Pastora Gregorio, Antonio, Ángel, Eva, Amalia y Manolo, sin los cuales este centro no podría funcionar. Especial agradecimiento a Lucía, secretaria del Departamento de Química Orgánica, por su inestimable ayuda con la burocracia.

Al personal de seguridad, Anastasio, Ezequiel y Manolo, por compartir ratos de descanso.

A todas mis amistades, que de alguna manera me han ayudado a continuar con este trabajo a lo largo de los años. Gracias Katia, por tu confianza y apoyo al inicio de este trabajo, Miriam, Rosa, Margarita, Arabia, Isabel, Sabina, Víctor ... En especial a Artemio Viña, por aleccionarme a compartir este mundo con mis alumnos.

...Y, por último, como reflexión personal, y después de tantos años..., creo que ha merecido la pena el esfuerzo y tiempo empleado en esta empresa, no sólo por la experiencia de hacer ciencia y contribuir de alguna manera a hacer un mundo "mejor" y más solidario, sino por toda la gente con la que me he relacionado en todos estos años y por el intercambio "cultural" establecido con ellos.

... por el simple y puro placer de hacer lo que nos gusta.

A mis padres, Elba y Cipriano, por haber confiado siempre en mis decisiones, por haberlas comprendido y apoyado, y por estar ahí siempre con una palabra de aliento que me ayuda a seguir adelante.

A mis hermanas, Elba y Laura, por su complicidad y apoyo, por su motivación y confianza depositadas en mi persona.

Estudio Fitoquímico de
Maytenus blepharodes y *Crossopetalum lobatum*

ÍNDICE

	página
Introducción etnobotánica de la familia Celastraceae	1
Objetivos	29
Descripción botánica: <i>Maytenus blepharodes</i> y <i>Crossopetalum lobatum</i>	31
Estudio Fitoquímico de <i>M. blepharodes</i> y <i>C. lobatum</i>	37
Sesquiterpenos	40
Triterpenos	63
Triterpenometilénquinonas	103
Triterpenofenoles	117
Dímeros triterpénicos	156
Miscelánea	207
Técnicas experimentales	210
Separación cromatográfica	215
<i>Maytenus blepharodes</i>	216
<i>Crossopetalum lobatum</i>	222
Actividades biológicas	224
Índice de nuevos productos	238
Publicaciones científicas	240
Conclusiones	242



Salacia dusenii Loesen

Introducción Ethnobotánica de la familia Celastraceae

Las plantas superiores han servido a la humanidad como fuentes de agentes terapéuticos desde los comienzos de la historia. La medicina folclórica de diferentes culturas ha proporcionado plantas líderes por sus propiedades medicinales y en las dos últimas décadas se han aislado de extractos vegetales compuestos con una actividad biológica tal, que resultan indispensables en la medicina moderna.

Los productos naturales, o bien sus derivados y análogos, representan el 50% de las drogas que existen actualmente con uso clínico, correspondiendo la mitad de estas, a productos obtenidos a partir de plantas superiores.

Las plantas superiores se caracterizan por su habilidad para producir una vasta diversidad de metabolitos, con diferente complejidad tanto química como biológica, que han servido como modelos para el desarrollo de muchas drogas de gran interés ¹, sin embargo, aún existe la necesidad de agentes específicos para curar ciertas enfermedades. Así, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, virales (SIDA), infecciones bacterianas resistentes, y enfermedades tropicales como la malaria, schistosomiasis, tripanosomiasis, lepra, o la leishmaniasis, aún no tienen tratamiento adecuado.

En los últimos años, ha resurgido el interés científico por el papel fundamental que juegan las plantas en muchas culturas, incluyendo su uso con propósitos medicinales. Este resurgir se debe principalmente a la pérdida acelerada de **biodiversidad vegetal**,

¹ Newman, D.J.; Cragg, G.M.; Snader, K.M.: The influence of natural products upon drug discovery. *Nat. Prod. Rep.* 17, 215-234, 2000.

posible fuente de fármacos en el futuro, y por la necesidad de una **medicina alternativa** para la población que no tiene acceso a la medicina occidental, generalmente, por razones económicas.

La **Etnobotánica**², disciplina que surge como tal en 1895, es el estudio de cómo la gente de una cultura y/o región particular hacen uso de la flora autóctona, incluyendo el uso de las plantas en alimentación, medicina, materiales de construcción y cualquier otra aplicación económica. Por otro lado, la **Etnomedicina** se refiere al uso de plantas por los nativos como medicina, aunque debería ser llamada medicina etnobotánica, mientras que la **Medicina tradicional** es la suma total de todas las prácticas médicas que excluyen la llamada medicinal occidental.

Se conocen diferentes sistemas de medicina tradicional. Así, por ejemplo, existe una amplia información desde muy antiguo sobre la **medicina tradicional China**, la **Ayurvedica** de la India o la **Unani** y **Unani-Tibb** de Pakistán. Estos sistemas se basan en una teoría, una educación formal y una historia documentada por escrito que son periódicamente revisados basándose en la experiencia y el pensamiento contemporáneo. Por otro lado, los sistemas terapéuticos usados en **África** se han mantenido más informales, menos organizados y basados principalmente en tradiciones orales. A pesar de las diferencias entre estas culturas todas tienen aspectos comunes, el más importante de los cuales es el considerar al hombre como parte de la naturaleza y la necesidad de mantener una relación armoniosa con ella para conservar una buena salud.

Los remedios en la medicina tradicional se presentan como fórmulas preparadas a partir de sustancias naturales, animales y vegetales. De ellos, los remedios vegetales representan aproximadamente el 90 % del total. La correcta preparación de las **drogas vegetales** es de gran importancia ya que se consideran ineficaces a no ser que se hayan tratado previamente de la manera prescrita. Estos remedios pueden ser masticados, frotados, vertidos en heridas, hervidos e inhalados como vapores, rociados (salpicados) en los ojos, fumados en pipas o esnifados como rapé.

² C.M. Cotton: Ethnobotany. Principles and applications. John Wiley & Sons, England. 1996.

A pesar del escepticismo de los médicos y científicos occidentales sobre el valor de la información resultante de estos sistemas, la **medicina tradicional** cubre actualmente las necesidades sanitarias primarias de la mayoría de la población del mundo y ello no debe ser ignorado en ningún programa de desarrollo racional de drogas de origen vegetal.

El 80% de la población mundial vive en países en vías de desarrollo y la **Organización Mundial de la Salud (OMS)** estima que, aproximadamente, el 80% de esa población dispone casi exclusivamente de la medicina tradicional para cubrir sus necesidades sanitarias primarias. Dado que las plantas medicinales constituyen la “espin dorsal” de la medicina tradicional, mas de 4000 millones de personas de los países en desarrollo utilizan plantas medicinales de forma regular. Así, para este segmento de la población mundial, que generalmente son incapaces de pagar el coste de las drogas occidentales, existe la necesidad de estudiar estas plantas para regular su seguridad y eficacia y para desarrollar productos farmacéuticos normalizados.

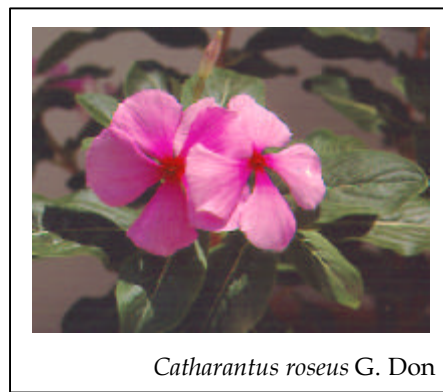
El interés por el estudio sistemático de medicinas indígenas y plantas medicinales asociadas resurge en los años 70 y este fenómeno mundial fue alentado por la OMS, estimulada a su vez por el impacto de la “experiencia china” en la medicina occidental mundial en esa década.

Los años noventa han significado, una vez más, un cambio creciente de interés; las plantas están emergiendo como un recurso esencial de nuevos fármacos. Las industrias están interesadas en explorar partes del mundo donde las plantas medicinales permanecen como forma fundamental de combatir la enfermedad. Así, por ejemplo, las junglas y bosques húmedos de Sudamérica contienen una increíble **diversidad** de especies de plantas, la mayoría únicas, no descritas y potencialmente útiles como **recursos medicinales**.

Entre los factores que han contribuido a este resurgir de la investigación de los productos naturales, podemos citar el recelo suscitado por el uso de drogas sintéticas en medicina, agricultura y veterinaria por sus efectos secundarios; el interés despertado en el hombre por los movimientos ecologistas hacia la naturaleza que le rodea; el desarrollo explosivo de la tecnología que permite el uso de equipos muy sofisticados que facilitan al

investigador aislar y analizar con facilidad un producto, por complejo que sea; así como el desarrollo de la biotecnología que permite el cultivo “*in vitro*” de tejidos o células vegetales y obtener un compuesto activo difícil de conseguir en las cantidades necesarias directamente de la planta. Por otro lado, la puesta en boga en la industria farmacéutica de ensayos altamente automatizados y sensibles para la determinación de actividades biológicas con nuevos mecanismos de acción como principal estrategia en el descubrimiento de drogas, ha renovado el interés en el estudio de compuestos bioactivos de fuentes vegetales.

Muchos investigadores en diferentes partes del mundo están activamente involucrados en recoger la información disponible en medicina tradicional. Sin embargo, se hace necesaria una **intensificación urgente de la investigación** en el campo de la etnobotánica. La razón para que se acelere este tipo de estudios, se debe a que si no se realiza el trabajo ahora, quizás sea demasiado tarde en el futuro, debido a la aculturación de las tribus indígenas alrededor del mundo, con la pérdida de un legado de difícil sustitución y la **acelerada degradación del medio ambiente** con la consiguiente pérdida de especies vegetales de incalculable valor. Se estima que menos del 10% de estas especies se han estudiado por su contenido en compuestos bioactivos y dada la alarmante velocidad con que muchas especies están desapareciendo, los interesados en la investigación de plantas medicinales deben acelerar el estudio.

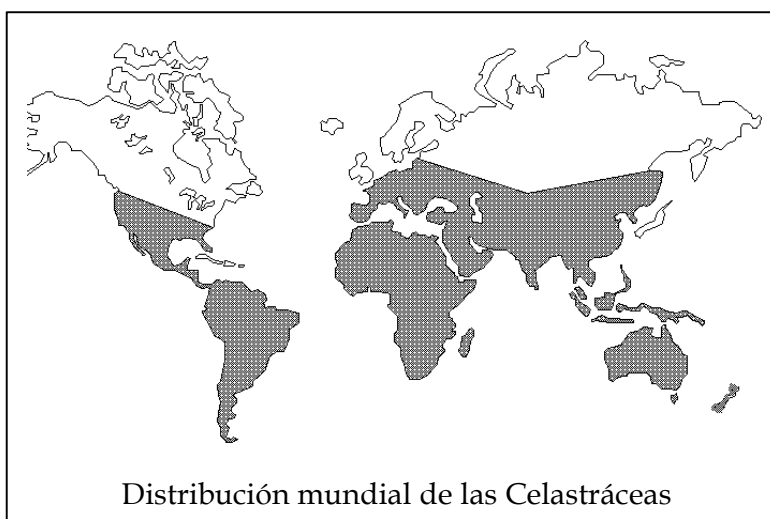


La selección basada en los usos tradicionales es, sin duda, el criterio más popular en la investigación de plantas a la búsqueda de compuestos activos, especialmente en sociedades donde la medicina tradicional es la principal fuente de tratamiento sanitario.

La investigación esta justificada y se persigue un objetivo concreto. Sin embargo, al usar este método debemos tener en cuenta que el uso en la medicina tradicional no necesariamente debe coincidir con el concepto de la medicina moderna, por lo que el extracto seleccionado no debe estudiarse únicamente por la actividad programada por los curanderos, sino por una gama más amplia de modelos biológicos. Así, por ejemplo, el estudio de la rosa pervinca, *Catharantus roseus*, de Madagascar, popularmente usada para tratar la diabetes mellitus, rindió los conocidos alcaloides, vincristina y vinblastina, con potente actividad antitumoral ³.

Consideraciones taxonómicas de la familia Celastraceae

La familia Celastraceae comúnmente conocida como **familia agridulce** (bittersweet), son plantas leñosas de hojas en general caducas. Un carácter general es el de poseer flores pequeñas poco llamativas, hermafroditas, actinomorfas y unisexuales por aborto; cáliz y corola tetrámeras o pentámeras; ovario de 4 a 5 compartimentos, en cada uno con 1 ó 2 rudimentos seminales generalmente ortótropos; fruto en cápsulas o bayas; semillas rodeadas por lo común de un tejido carnosos, tal vez procedente del tegumento.



³ Ethnobotany and the Search for New Drugs. *Ciba Foundation Symposium 185*. John Wiley & Sons, England, 1994.

Esta familia consta de 55 géneros y 850 especies distribuidas pantrópicamente, pero con un gran número de especies distribuidas en climas cálidos y cálido-templados. *Maytenus* (255 especies), *Eonymus* (200 especies), *Cassine* (40 especies) y *Celastrus* (30 especies) son los géneros más importantes^{4,5}.

La familia **Hippocrateaceae** consta únicamente de dos géneros, *Salacia* (200 especies) e *Hippocratea* (100 especies) con especies extendidas en regiones tropicales⁶. Estas especies son de porte arbustivo o arbóreo, muchas de ellas trepadores (*Salacia*) o sarmentosos (*Hippocratea*). La posición taxonómica de esta familia actualmente está en discusión; algunos taxonomistas combinan ambas, mientras que otros sostienen que la familia Hippocrateaceae es una familia distinta de Celastraceae. Según Hegnauer la inclusión de Hippocrateaceae dentro de Celastraceae está justificado por la existencia de algunas semejanzas quimiotaxonómicas, como la presencia de dulcitol, poliisoprenos y triterpenoquinonas^{7,8}. Existe también un trabajo sobre las relaciones quimiotaxonómicas entre las familias Celastraceae y Lamiaceae⁹.

La clasificación botánica de esta familia ha experimentado cambios debido a las hibridaciones¹⁰, así el género *Maytenus* actualmente incluye las especies antiguamente incluidas en *Gymnosporia*. Similarmente, algunas especies de *Rhacoma* hoy en día son incluidas en el género *Crossopetalum* y ello ha dado como resultado que muchas especies tengan varios sinónimos. Dos especies endémicas de la Macaronesia, *Maytenus canariensis* (Loes) Kunt et Sund y *Maytenus umbellata* (R Br) Mabb fueron consideradas dentro del género *Catha* Forsk, mientras que hoy se sitúan en *Maytenus* Feuill, dejando *Catha* Forsk como un género con una única especie, *Catha edulis* (Vahl) Forsk. Existen evidencias quimiotaxonómicas que relacionan estas especies¹¹.

⁴ Heywood, V.H.: Flowering Plants of the World. *Oxford University Press*, New York. 1993.

⁵ Woodland, D. W.: Contemporary Plant Systematics. *Prentice-Hall*, New Jersey. 1991.

⁶ Loesener, T.: Celastraceae und Hippocrateaceae in Die Natürlichen Pflanzenfamilien. *Verlag-Wilhelm Engelmann*, Leipzig. 1942.

⁷ Robson, N.: *Bot. Soc. Brot.*, Ser. 2 (39), 5, 1965.

⁸ Hegnauer, R.: Chemotaxonomie der Pflanzen. Basel, Birkhäuser. 1966.

⁹ Ravelo, A.G., Luis, J.G., González, C.M., Ferro, E.A., Bazzocchi, I.L., Jiménez, J., Herrera, J.R., Jiménez, I.A., Aguiar, Z.E.: *Rev. Latinoam. Quim.* 19, 72, 1988.

¹⁰ Brüning, R.; Wagner, H.: *Phytochemistry*, 17, 1821, 1978.

¹¹ González, A.G., Bazzocchi, I.L., Ferro, E.A., Ravelo, A.G., Luis, J.G., Aguiar, M.A.: *Biochem. System. Ecol.* 14(5), 479, 1986.

Usos etnobotánicos de las Celastráceas

Numerosas especies de la familia *Celastraceae* son conocidas por su uso en la medicina folklórica, o en la agricultura, en todo el mundo, especialmente en Asia y América Latina.

Así, por ejemplo, *Catha edulis* Forsk, “Khat”, es un arbusto de hoja perenne que crece a lo largo de la Costa este de África y de la península Arábiga. Las hojas y brotes del “Khat” son masticadas por sus efectos estimulantes y ello constituye un evento social. Su consumo produce una sensación de bienestar y excitación, sin embargo presenta numerosos efectos secundarios como son insomnio y falta de concentración. El uso abusivo del “Khat”, crea grandes problemas de naturaleza social, salud y económicos ¹².



Un importante paso en el estudio de los constituyentes de *Catha edulis* fue el aislamiento de (+)-norseudoefedrina (catina) y durante décadas se pensó que éste alcaloide era el responsable de su actividad¹³. Posteriormente se identificó el α -aminopropiofenona [(-)-catinona], con parecido químico a la anfetamina¹⁴, como responsable de la acción estimulante del “khat”. Hoy se sabe que otros alcaloides macrocíclicos con corazón sesquiterpénico también tienen efectos sobre el comportamiento.

¹² Der Krikorian, A.: *J. Ethnopharmacol.* 12, 115, 1984.

¹³ Wolfes, O.: *Archive der Pharmazi.* 268, 81, 1930.

¹⁴ Ahmed, M.B.; El-Qirbi, A.B.: *J. Ethnopharmacol.* 39, 213, 1993.

Otro ejemplo del uso de especies de Celastráceas en la cultura tradicional es *Tripterygium wilfordii*, conocida comúnmente en China como “Lei Gong Teng” y es, sin lugar a dudas, la especie más estudiada y de la que se han aislado mayor número de principios activos. Las raíces molidas de esta especie se han usado en China durante siglos por sus propiedades insecticidas ¹⁵. Estudios llevados a cabo para identificar los principios activos de esta y otras especies con propiedades insecticidas, condujeron al aislamiento del alcaloide wilfordina y el triterpeno celastrol ¹⁶. En 1972, Kupchan y col. aislaron, de las raíces de esta especie, los nuevos diterpenos triepoxídicos, triptolida, triptiolida y triptonida con una potente actividad antileucémica ¹⁷.



Recientemente, extractos crudos y extractos refinados de *T. wilfordii* se están usando en clínica para el tratamiento de la artritis reumatoide, espondolitis anquilosante, enfermedades autoinmunes y diversas afecciones dérmicas ¹⁸. Existen diversas patentes sobre el uso de la raíz seca de esta especie como antitumoral y de la actividad del extracto clorofórmico como inmunosupresor y antiinflamatorio.

En diversas áreas de la Amazonía (Perú, Ecuador y Colombia) el polvo rojo de la corteza de una planta conocida como “chuchuhuasha” o “chuchuhuasi” es usada por los

¹⁵ Chou, T. Q., Mei, P.F.: *J. Physiol.* 10, 259, 1936.

¹⁶ Beroza, M.: *J. Am. Chem. Soc.* 75, 2136, 1953.

¹⁷ Kupchan, S.M.; Court, W.A.; Dailey, J.R. R.G.; Gilmore, C.J.; Bryan, R.F.: *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7194, 1972.

¹⁸ Wang, X.W.; Xie, H.: Recent studies on *Tripterygium wilfordii*. Review article *Drugs of the future*. 24(9), 991-997, 1999.

indígenas (Pastazas, Ticunas, Boras, Huitotos, Pebas, Yahuas, Cocamas, Arguarunas y Jíbaros) como tónico, para el tratamiento del reumatismo y como afrodisíaco. De forma tópica, este polvo, es empleado, incluso como antitumoral en el cáncer de piel y para combatir la soriasis ¹⁹. En los últimos años se ha ampliado de forma apreciable la literatura sobre la “chuchuhuasca” y diversas especies del género de *Maytenus*, que han recibido este nombre (*M. chuchuhuasca*, *M. krukovii*, *M. colassi* y *M. laveis* ²⁰). El estudio de la corteza de estas especies ha demostrado poseer actividad antiinflamatoria ²¹. Otra especie interesante de este género, del extremo sur de América es el *Maytenus ilicifolia*, que es usada en la cultura Guaraní para el control de la natalidad ^{22,23}.



Otras especies del género *Maytenus* han atraído la atención por sus propiedades antitumorales. Así, la gran actividad desarrollada por especies de África (*M. ovata*, *M. buchananii*) condujo al estudio del principio activo maytensina ²⁴, compuesto relacionado con las ansamicinas, que despertó gran expectación en su momento, pero que ha resultado hepatotóxico.

¹⁹ González, J.G., Delle Monache, G., Delle Monache, F., Marini-Bettolo, G.B.: *J. Ethnopharmacol.* 5, 73, **1982**.

²⁰ Colas, R.: *Les plantes amazoniennes désignées sous le nom de "Chuchuhuasha"*. These Imprimerie André Lesot, Paris. **1937**.

²¹ Olarte, J.C.: Contribución al estudio de la flora colombiana. *Seminario Latinoamericano de la Química de los Productos Naturales*, Bogotá. **1976**.

²² Arenas, P., Moreno-Azorero, R.: *Econ. Bot.* 31, 298, **1977**.

²³ Schwartzman, J.B., Krimer, D.B., Moreno Azorero, R.: *Revista de la Sociedad Científica de Paraguay*. 16, 63, **1976**.

²⁴ Kupchan, S.M., Komoda, Y., Court, W.A., Smith, R.M.; Karim, A., Gilmore, C.J., Haltiwanger, R.C., Bryan, R.F.: *J. Am. Chem. Soc.* 94(4), 1354, **1972**.

El representante europeo mejor conocido, *Euonymus europaeus* L.²⁵, es de las pocas especies tóxicas de esta familia. Se cultiva como planta ornamental y por su madera, que se usa para obtener carboncillo para dibujar. Antiguamente, los tegumentos se usaban por su color, para teñir cuero y sus frutos, como purgantes y eméticos, aunque son venenosos.



Como representante de la familia en las Islas Canarias se encuentra el *Maytenus canariensis* (Loes) Kunt et Sund, arbusto de ambiente termófilo, que recibe el nombre local de “peralillo”. Los agricultores y pastores lo usan como un estimulante suave mascando sus hojas para aliviar la fatiga, lo que recuerda al uso del “khat” en África. Sus frutos machacados se utilizan externamente para rebajar tumoraciones en la piel y abscesos cutáneos y la infusión de sus hojas contra el reuma ²⁶.



²⁵ Perrot, E.: *Les Plantes Medicinales, Part 1*, Paris, R.R., Presses Universitaires de France, Paris, France, 1971.

²⁶ J. Otero: *Nuestras hierbas medicinales*. Caja Insular de ahorros. Santa Cruz de Tenerife, 1984.

Esta planta ha sido estudiada por nuestro grupo de trabajo, dando lugar a diferentes publicaciones y forma parte de varias tesis doctorales (Dr. Ignacio A. Jiménez Díaz, 1992; Dr. Nelson L. Alvarenga Sosa, 1995).

Los usos etnomédicos de las especies de Celastraceas, recogidos en la base de datos NAPRALERT hasta enero del 2000, se relacionan en la tabla que se detalla a continuación. Las especies están clasificadas alfabéticamente y se incluye el nombre científico, nombre popular, parte de la planta usada y preparación, así como el remedio para el que está indicada.

Tabla de usos etnomédicos de especies de la familia Celastraceae.

Especie	Nombre popular	Parte usada	Preparación del remedio	Uso medicinal	Ref.
<i>Bhesa paniculata</i> Arn	Balam	Hojas	Machacar en agua y beber el jugo	Dolor de cabeza	27
		Corteza	Beber su decocción	Diarrea, emético	28
<i>Cassine glauca</i> Kuntze	Karvi	Hojas	En forma de píldoras tomando una dos veces al día durante 45 días	Asma	29
<i>Cassine transvaalensis</i> (Burrtt Davy) Codd	Mulumanamana, Mukuvhazwihi	Corteza	Beber su infusión dos veces al día	Laxante, estomacal, dismenorrea	30
			Beber el macerado del pulverizado	Diurético, cálculos renales, enfermedades venéreas	30
		Corteza y raíz	Beber su decocción	Laxante	30
		Raíz	Beber el macerado del pulverizado	Dolores de estómago en varón, laxante	30
		Beber su infusión	Diarrea, tos	30	
<i>Catha edulis</i> (Vahl) Forsk. ex Endl.	Flor del paraíso, Khat, Te de Abisinia	Hojas	Mascadas	Estimulante-narcótico	31
				Estimulante	32
			Beber su decocción	Afrodisíaco, euforizante	33
			Beber su infusión	Estimulante, astringente, epilepsia, tos, histeria, asma	31
		Hojas y ramas	Mascadas	Para superar la fatiga, digestivo, anafrodisíaco, disentería, blenorrea, trastornos biliares	31

			Beber su decocción	Estimulante, enfermedades urinarias, astringente	34
			Beber su infusión	Tos, asma	34
		Hojas y raíz	Beber su decocción	Influenza	31
		Tallo	Mascadas	Estimulante, afrodisíaco	32, 33
		Raíz	Beber su decocción	Problemas estomacales	31, 33
			Mascadas	Estimulante-narcótico, afrodisíaco	32
		Raíz y corteza	Beber su decocción	Gonorrea, malestar general	31
		Planta completa	Oral	Estimulante, malaria, problemas estomacales, tos	35
<hr/>					
<i>Celastrus angulatus</i> Maxim.		Corteza de raíz	Agua caliente/oral	Antipirético, artritis	36
<hr/>					
<i>Celastrus glaucophyllus</i> Rehd. et Wils.		Corteza de raíz	Beber su decocción	Artritis, antipirético	37
<hr/>					
<i>Celastrus paniculatus</i> Willd.	Jotismati, Malkangni, Lakhan	Hojas	Agua caliente/oral	Emenagogo	38
			Hecho una pasta y aplicado	Cortes y heridas	39
			Beber su decocción	Fiebre común	40
		Hojas y semillas	Beber su decocción	Abortivo	41
		Corteza del tallo	Beber su decocción dos veces al día durante 3 días	Abortivo	42
		Jugo de corteza	Oral ^a	Indigestión	43
		Fruto	La pasta es mezclada con aceite de mostaza caliente y aplicada externamente	Reumatismo, gota	44
				Lepra y lesiones dérmicas	45

Especie	Nombre popular	Parte usada	Preparación del remedio	Uso medicinal	Ref.
		Semilla	Beber su decocción	Desordenes mentales, afrodisíaco	46
			Hecho una pasta y aplicado	Para quemaduras	47
			Tomado con azúcar	Tónico, ayuda en la supervivencia de los niños	48
			Tostado en aceite de mantequilla y hecho píldoras	Reumatismo	39
		Aceite de semillas	Oral	Tranquilizante, trastornos psíquicos	49
				Tuberculosis	44
			Remedio interno y externo	Reumatismo local, gota, parálisis, para incrementar el poder de la inteligencia y la memoria	48
			Uso externo	Para dolores de cuerpo, reumatismo, sarna	44
<i>Celastrus scandens</i> L.	Agridulce, Staffvine waxwork	Corteza	Oral	Escrófula, sífilis, diurético, diaforético	50
		Corteza de raíz	Externo	Cáncer y tumores	51
			Agua caliente /oral	Para inducir el flujo menstrual	51
				Diurético	52
<i>Elaeodendrom b Buchananii</i> Loes.	Eukanda, Mhakumo, Sunwa	Corteza de raíz	Decocción / externo	Heridas, sífilis y diarrea	53
<i>Elaeodendrom capense</i>	Murmanyama	Raíz	Beber la decocción	Esterilidad en los hombres	54

<i>Elaeodendrom glaucum</i> (Rottb.) Pers.	Muskaka	Parte no especificada	Externo ^a	Para tratar heridas de flechas envenenadas	55
<i>Elaeodendrom schweinfurthianum</i> Loes.	Mnenekanda	Hojas	Masticadas	Diarrea	56
		Corteza de raíz	Beber la decocción	Desórdenes menstruales	56
		Raíz	Decocción/oral	Sífilis	56
			Beber la decocción mezclada con leche	Para tos sangrante	56
<i>Euonymus alatus</i> (Thunb.) Makino	Komayum	Ramitas	Agua caliente /oral	Emenagogo	57
		Madera	Beber la infusión	Dolores de estómago, vermícida	58
		Tallo	Agua caliente /oral	Abortivo, emenagogo	59
<i>Euonymus atropurpureus</i> Jacq.	Sitterash, Wahoo, Arbusto ardiente	Corteza	Agua caliente /oral	Tónico, purgante, colagogo, diurético	60
		Corteza de tallo	Agua caliente /oral	Tónico, laxante, diurético	61
		Corteza de raíz	Tintura	Colagogo	62
<i>Euonymus europaeus</i> L.	Beresklet, Bonnet de Prete	Corteza	Decocción / externa	Sarna	63
			Agua caliente /oral	Laxante, tónico, diurético, expectorante	52
		Frutas	Oral	Emético, purgante	62
		Semillas	Decocción/oral	Enjuague	64
			Polvo	Antiparasitario	65
<i>Euonymus verrucosus</i> Scop.	Sanguanella	Hojas	Beber la decocción	Tónico	66

Especie	Nombre popular	Parte usada	Preparación del remedio	Uso medicinal	Ref.
		Semillas	Oral	Antiparasitario para animales domésticos	66
		Harina de semillas	Extender y masajear en el cuero cabelludo de los niños con vinagre	Para el tratamiento de piojos	66
<i>Goupia glabra</i> Aubl.	Muena rifarillo	Hojas	Decocción oftálmica	Cataratas	67
		Corteza	Decocción oral	Analgésico	67
<i>Gymnosporia montana</i> (Roth) Benth	Baikal, Vikankata	Hojas	El polvo es mezclado con aceite de mostaza y estregado en la espalda	Para el raquitismo	68
			Beber la decocción	Desórdenes gastrointestinales, úlcera, disentería, dolor de muelas, ictericia, hepatoprotector	69
<i>Kokoona zeylanica</i> Thwaites	“kokum soap”	Corteza	Pulverizar y aspirar	Dolor de cabeza	70
			Hecho una pasta con agua y usado como jabón de tocador	Para mejorar el aspecto de la piel, repelente de sanguijuelas	70
<i>Maytenus acuminata</i> Loes	Umzungulwa, Unnama, Inqayi	Raíz	Beber la decocción dos veces al día	Trastornos estomacales	71
<i>Maytenus amazonica</i> C. Martius	Chuchuhuasi, chuchuhuasha	Corteza de raíz	Extracto etanólico	Afrodisíaco, antiinflamatorio, tratamiento del cáncer de piel	72
<i>Maytenus aquifolium</i> Martius	Cangarosa	Hojas	Beber la infusión	Úlceras	73
<i>Maytenus arbustifolia</i>		Corteza de tallo	Beber la infusión	Fiebre, malaria	74

<i>Maytenus blepharodes</i> (Pitt.) A. Gentry		Ramas	No especificado	Antitumoral	75
<i>Maytenus boaria</i> Mol.	Maiten, Maghtun	Parte aérea	Externo	Erupciones de la piel	76
			Tomar la infusión	Febrífugo, purgante	76
<i>Maytenus buxifolia</i> Griseb.	Granny bush, Gripe-bush, Smoke-bush	Hojas	Beber la decocción	Fiebre, menstruación prolongada	77
		Corteza, hojas y ramas	Agua caliente /beber 284 ml/día/ durante 5 días	Abortivo después de 3 meses de embarazo	78
<i>Maytenus canariensis</i> (Loes.) Kunk. et Sund.	Peralillo, Árbol negro	Jugo de fruta	Externo	Papilomas	79
		Hojas	Agua caliente /oral	Abscesos cutáneos, antirreumático	79
			Masticadas	Para evitar la fatiga	80
<i>Maytenus chuchuasca</i> Raymond-Hamet et Colas	Chuchuhuanso, Curicaspe, Xuxua	Hojas	Agua caliente /oral	Afrodisíaco	81
		Corteza	Externo Infusión	Cáncer de piel Reumatismo	82 82
<i>Maytenus ebenifolia</i> Reiss	Chuchuhuasi	Corteza	La decocción se añade a la bebida del ayahuasca y se toma	Alucinógeno	83
		Corteza de tallo	Beber la decocción Tintura/oral	Antiinflamatorio, antitumoral Reumatismo	84
<i>Maytenus emarginata</i> (Willd.) Hou	Amti, Henkel	Fruta	Oral	Para purificar la sangre	48
		Raíz	La pasta se aplica externamente	Torceduras y tirones musculares	85

Especie	Nombre popular	Parte usada	Preparación del remedio	Uso medicinal	Ref.
		Planta entera	Beber la decocción	Cáncer	86
<i>Maytenus guianensis</i> Klotzch.	Chuchuhuasi, Tonipulmon	Ramas	Decocción oral	Estimulante y tónico	67
<i>Maytenus heterophylla</i> (Eckl. Zeyh.) N. Robs.	Omuseka, Ndegamau	Hojas	No especificado	Dismenorrea	87
		Raíz	Beber la decocción	Antihelmíntico, epilepsia, hernia, sífilis	87
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.	Cangorosa, Yuyra, Rapo Ju	Hojas	Oral	Sialagogo, antiasmático, antiséptico, vulnerario	88
			Interno	Digestión, antiespasmódico, asma, contraceptivo, astringente	90
			Externo	Antiséptico, vulnerario	92
		Corteza de tallo	Beber la decocción	Diarrea, infecciones del tracto respiratorio y urinario	92
			Agua caliente/oral ^a	Abortivo, emenagogo	89
			Infusión oral	Sialagogo, asma y antiséptico	91
			Beber la decocción	Antiinflamatorio	93
		Corteza de raíz	Decocción/oral	Regulador de la fertilidad	94
		Planta entera	Beber la decocción	Contraceptivo de larga duración, antiasmático, sialagogo	95
			Agua caliente /oral	Antiséptico, vulnerario, antitumoral, regulador de la fertilidad	96
Beber la infusión	Inductor menstrual		96		

<i>Maytenus krovovii</i> A. C. Smith	Chuchuasi, Chucchu huashu	Corteza de tallo	Infusión/externo	Cáncer de piel	97
<i>Maytenus laevis</i> Reiss.	Chuchuasha, Curi-caspi	Corteza de raíz	Macerada en aguardiente	Reumatismo, afrodisíaco	98
<i>Maytenus macrocarpa</i> (R. & P.) Briquet	Chuchuhuasi, chuchuasha	Corteza del tallo	Infusión externa	Cáncer de piel	99
			Infusión oral	Desordenes gastrointestinales, influenza	100
		Corteza	Extracto acuoso/oral	Diarrea, reumatismo, afrodisíaco, estómago, emenagogo, artritis	67
<i>Maytenus obscura</i>	Muthuthi	Hojas	La decocción se mezcla con sopa y se toma	Cáncer	53
<i>Maytenus peduncularis</i> (Sonder) Loes.	Mukwatule	Raíz	Beber la decocción cuatro veces al día	Dolor de espalda (sólo hombres)	30
<i>Maytenus phyllanthoides</i> Beth.	Mangle rojo	Corteza	Beber la decocción	Circulación de la sangre, dolor de estómago	101
			Decocción/externo	Heridas	101
<i>Maytenus putterlickioides</i> (Loes.)Exell.& Mendoça	Muthunthi, Shomafisi, Mtulavuha	Hojas	Agua caliente /oral	Infección por anquilostomas	53
		Raíz	Beber la decocción ^a	Menstruación irregular, hernia, testículos hinchados, afrodisíaco, dismenorrea	87
			Cocinado con sopa	Pereza, lesiones internas del cuerpo	87

Especie	Nombre popular	Parte usada	Preparación del remedio	Uso medicinal	Ref.	
<i>Maytenus senegalensis</i> (Lam.) Exell.	Bademi, Tshiphandwa, Mnyabuliko	Hojas	Pulverizado y bebido en jugo de leche ^a	Vermífugo	102	
					Esterilidad femenina	103
		Corteza	Machacada se mezcla con agua y se bebe	Cáncer	104	
		Corteza de tallo y de raíz	Decocción /oral	Antimalárico	105	
		Raíz	Agua caliente /oral	Antiséptico, gonorrea, laxante, disentería, diurético	106	
			La decocción se toma durante 5 días	Tos	30	
			Agua caliente / externa	Cicatrizante, heridas	102	
		Corteza de tallo y de raíz	Decocción ^a	Metrorragia	107	
			Agua caliente /oral	Antimalárico	105	
			Parte no especificada	Decocción oral	Esquistosomiasis urinaria	108
<i>Maytenus vitis-idaea</i> Griseb.		Hojas	Decocción /oral	Diarrea, infecciones del tracto respiratorio y urinario	91	
<i>Mystroxydon aethiopicum</i> Eckl. et Zeyh.	Fana zava	Planta entera	Agua caliente /oral ^a	Oxitóxico	109	
<i>Pristimera grahamii</i> A. C. Smith		Hojas	Agua caliente /oral	Tos crónica, dolores de cuerpo, dolores de articulaciones, desórdenes urinarios	110	

		Raíz	Agua caliente /oral	Enfermedades de la piel, antibiótico	110
<i>Rhacomia urbaniana</i> Loies.	“Ullucuy chuchuashi”	Corteza	Infusión	Abortivo	67
<i>Shaefferia cuneifolia</i> A. Gray	Capul	Raíz	Agua caliente /oral	Enfermedades venéreas	111
<i>Simerestis welwitschii</i> N. Halle		Planta entera	Agua caliente /oral	Oxitócico	112
<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook	Chi Hsueh Teng, Lei- Gong-Teng, Vino del dios del trueno	Raíz	Se bebe el filtrado de la raíz seca inmersa en alcohol	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante	113, 114
			No especificado	Lepra	115
		Madera de raíz	Beber la decocción	Para aliviar dolores de articulaciones	116
				Enfermedades autoinmunes	117
		Fruta	Agua caliente /oral	Cáncer	118

^a Los efectos están descritos para multicomponentes

Relación de referencias utilizadas en el cuadro de usos etnomédicos:

- 27 Mahyar, U.W.; Burley, J.S.; Gyllenhaal, C.; Soejarto, D.D.: *J. Ethnopharmacol.* 31, 217, **1991**.
- 28 Ohashi, K.; Kojima, M.; Tanikawa, T.; Okumura, Y.; Kawazoe, K.; Tataran, N.; Shibuya, H.; Kitagawa, I.: *Chem. Pharm. Bull.* 47(8), 1596, **1994**.
- 29 Singh, V.K.; Ali, Z.A.; Siddiovi, M.K.: *Fitoterapia.* 67(1), 65, **1996**.
- 30 Arnold H. J.; Gulumian, M.: *J. Ethnopharmacol.* 12(1), 35, **1984**.
- 31 Der Krikorian, A.: *J. Ethnopharmacol.* 12, 115, **1984**.
- 32 Kristiansson, B.; Abdul Ghani, N.; Eriksson, M.; Garle, M.; Qirbi, A.: *J. Ethnopharmacol.* 21(1), 85, **1987**.
- 33 Elmi, A.S.: *J. Ethnopharmacol.* 8(2), 163, **1983**.
- 34 Al-Meshal, I.A.; Ageel, A.M.; Parmar, N.S.; Tariq, M.: *Fitoterapia.* 56(3), 131, **1985**.
- 35 Kubo, I.; Kim, M.; De Boer, G.: *J. Chromatogr.* 402(1), 354, **1987**.
- 36 Liu, J.K.; Jia, Z.J.; Wu, D.G.; Zhou, J.; Zhu, Z.Q.: *Chin. Sci. Bull.* 34(12), 1041, **1989**.
- 37 Liu, J.; Wu, D.G.; Jia, Z.; Zhou, J.; Zhu, Z.: *Planta Med.* 57(5), 475, **1991**.
- 38 Saha, J.C.; Savini, E.C.; Kasinathan, S.: *Indian J. Med. Res.* 49, 130, **1961**.
- 39 Jain, S.P.; Puri, H.S.: *J. Ethnopharmacol.* 12, 213, **1984**.
- 40 Singh, V.K.; Ali, Z.A.: *Fitoterapia.* 65(1), 68, **1994**.
- 41 Jamwal, K.S.; Anand, K.K.: *Indian J. Pharm.* 24, 218, **1962**.
- 42 Nagaraju, N.; Rao, K.N.: *J. Ethnopharmacol.* 29(2), 137, **1990**.
- 43 Manandhar, N.P.: *Econ. Bot.* 49(4), 371, **1995**.
- 44 Singh, K.K.; Maheshwari, J.K.: *Int. J. Pharmacog.* 32(1), 51, **1994**.
- 45 Mukherjee, A.; Namhata, D.: *Int. J. Crude Drug Res.* 28(3), 177-182, **1990**.
- 46 Wagner, H.; Heckel, E.; Sonnenbichler, J.: *Tetrahedron.* 31, 1949, **1975**.
- 47 Jain, S.P.; Singh, S.C.; Puri, H.S.: *Int. J. Pharmacog.* 32(1), 44, **1994**.
- 48 Sebastian, M.K.; Bhandari, M.M.: *J. Ethnopharmacol.* 12(2), 223, **1984**.
- 49 Kakrani, H.K.; Vijaynathan-Nair, G.; Kalyani, G.A.; Satyanarayana, D.: *Fitoterapia.* 56(5), 293, **1985**.
- 50 Anon.: *Lilly's Hand Book of Pharmacy and Therapeutics*, 5th Rev. Eli Lilly and Co.: Indianapolis, **1898**.
- 51 Krochmal, A.; Krochmal, O.: *Medicinal Plants of The United States*, Quadrangle, The New York Times Book Co.: New York, **1973**.
- 52 Anon.: *The Herbalist*, Hammond Book Company: Hammond Indiana, **1931**.
- 53 Kokowaro, J.O.: *Medicinal Plants of Esast Africa*, East African Literature Bureau: Nairobi, **1976**.
- 54 Wild, H.; Gelfand, M.: *Cent. Afr. J. Med.* 5, 292, **1959**.
- 55 Bisset, N.G.; Mazars, G.: *J. Ethnopharmacol.* 12(1), 1, **1984**.
- 56 Chhabra, S.C.; Uiso, F.C.; Mshiu, E.N.: *J. Ethnopharmacol.* 11(2), 157, **1984**.
- 57 Keys, J.D.: *Chinese Herbs, Botany, Chemistry and Pharmacodynamic*, Charles E. Tottle Co.: Rutland, Vermont, USA, **1976**.
- 58 Kitanaka, S.; Takido, M.; Mizoue, K.; Kakaike, S.: *Chem. Pharm. Bull.* 44(39), 615, **1996**.
- 59 Woo, W.S.; Lee, E.B.; Shin, K.H.; Kang, S.S.; Chi, H.J.: *Korean J. Pharmacog.* 12 (3), 153, **1981**.

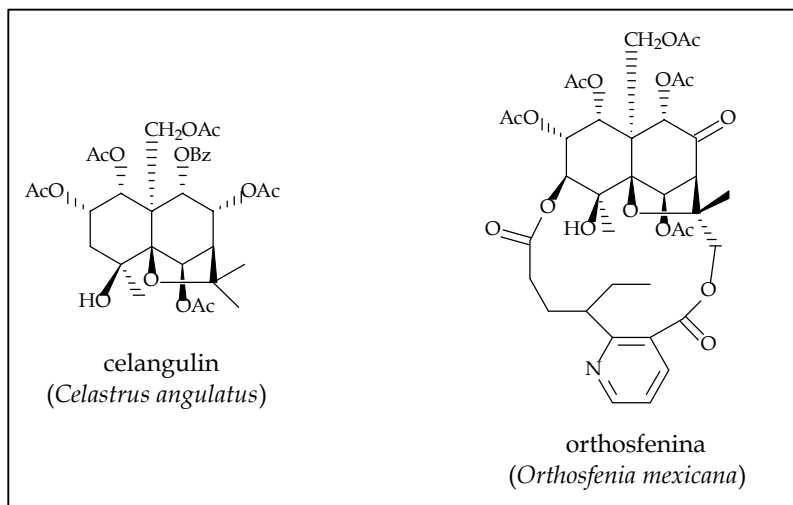
- 60 Bliss, C.A.; Ramstad, E.: *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* 46, 15, **1957**.
- 61 Coon, N.: *The Dictionary of Useful Plants*, Rodale Press, Book Div.: Emmaus, PA, **1974**.
- 62 Perrot, E.: *Les Plantes Medicinales, Part 1*, Paris, R.R., Presses Universitaires de France, Paris: France, **1971**.
- 63 Antonone, R.; De Simone, F.; Morrica, P.; Ramundo, E.: *J. Ethnopharmacol.* 22 (3), 295, **1988**.
- 64 Leporatti, M.L.; Pavesi, A.: *J. Ethnopharmacol.* 29(2), 213, **1990**.
- 65 De Feo, V.; Senatore, F.: *J. Ethnopharmacol.* 39(1), 39, **1993**.
- 66 De Feo, V.; Aquino, R.; Menghini, A.; Ramundo, E.; Senatore, F.: *J. Ethnopharmacol.* 36(2), 113, **1992**.
- 67 Duke, J.A.; Vasquez, R.: *Amazonian Ethnobotanical Dictionary*, CRC Press, **1994**.
- 68 Dixit, R.S.; Pandey, H.C.: *Int. J. Crude Drug Res.* 22(1), 47, **1984**.
- 69 De, S.; Ravishankar, B.; Bhavsar, G.C.: *Planta Med.* 60, 301, **1994**.
- 70 Kamal, G.M.; Gunaherath, B.; Gunatilaka, A.A.L.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 2845, **1983**.
- 71 Bhat, R.B.; Jacobs, T.V.: *J. Ethnopharmacol.* 48 (1), 7, **1995**.
- 72 Chávez, H.; Valdivia, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.: *Tetrahedron.* 54(44), 13579-13590, **1998**.
- 73 Pereira, A.M.S.; Menezes, Jr.A.; Pereira, P.S.; Cerdeira, R.M.M.; Franca, S.C., Vilegas, J.H.Y.; Cordeiro, P.J.M.; Lancas, F.M.: *J. Herbs. Spices Med. Plants.* 3(2), 43, **1995**.
- 74 Gakunju, D.M.N.; Mberu, E.K.; Dossaji, S.F.; Gray, A.I.; Waigh, R.D.; Waterman, P.G.; Watkins, W.M.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 39(12), 2606, **1995**.
- 75 Gupta, M.P.; Monge, A.; Karikas, G.A.; López De Cerain, A.; Solis, P.N.; De León, E.; Trujillo, M.; Suárez, O.; Wilson, F.; Montenegro, G.; Noriega, Y.; Santana, A.I.: *Int. J. Pharmacog.* 34(1), 19, **1996**.
- 76 Muñoz, O.; Galeffi, C.; Federici, E.; Garbarino, J.A.; Piovano, M.; Nicoletti, M.: *Phytochemistry.* 40(3), 853, **1995**.
- 77 Eldridge, J.: *Econ. Bot.* 29, 307, **1975**.
- 78 Morton, J.F.: *J. Crude Drug Res.* 15, 1, **1977**.
- 79 Darias, V.; Bravo, L.; Rabanal, R.; Sánchez Mateo, C.; González Luis, R.M.; Hernández Pérez, A.H.: *J. Ethnopharmacol.* 25(1), 77, **1989**.
- 80 Pitard, J.; Proust, L.: *Lees Iles Canaries. Flore de L'Archipel*, Librairie des Sciences Naturalles, Paris, **1908**.
- 81 Englert, G.; Klinga, K.; Raymond-Hamet; Schlittler, E.; Vetter, W.: *Helv. Chim. Acta.* 56, 474, **1972**.
- 82 Martinod, A.; Paredes, A.; Delle Monache, F.; Marini-Bettolo, G.B.: *Phytochemistry.* 15, 562, **1976**.
- 83 Luna, L.E.: *J. Etnopharmacol.* 11(2), 123, **1984**.
- 84 Itokawa, H.; Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.: *Heterocycles.* 34(5), 885, **1992**.
- 85 Sabnis, S.D.; Bedi, S.J.: *Indian J. Forestry.* 6(1), 65, **1983**.
- 86 Anon.: *Probe.* 24(4), 234, **1985**.
- 87 Hedberg, I.; Hedberg, O.; Maditi, P.J.; Mshigeni, K.E.; Mshiu, E.N.; Samuelson, G.: *J. Etnopharmacol.* 6(1), 29, **1982**.
- 88 Bandoni, A.L.; Menciondo, M.E.; Rondina, R.V.D.; Coussio, J.D.: *Econ. Bot.* 30, 181, **1976**.
- 89 Martinez-Crovetto, R.: *Parodiana.* 1(1), 97, **1981**.
- 90 González, A.; Ferreira, F.; Vázquez, A.; Moyna, P.; Alonso Paz, E.: *J. Ethnopharmacol.* 39(3), 217, **1993**.
- 91 Zhu, N.Q.; Sharapin, N.; Zhang, J.S.: *Phytochemistry.* 47(2), 265-268, **1998**.
- 92 Pérez, C.; Anesini, C.: *Fitoterapia.* 65(2), 169, **1994**.

- 93 Alice, C.B.; Vargas, V.M.F.; Silva, G.A.A.B.; De Siqueira, N.C.S.; Schapoval, E.E.S.; Gleve, J.; Henriques, J.A.P.; Henriques, A.T.: *J. Ethnopharmacol.* 35(2), 165, **1991**.
- 94 Itokawa, H.; Shiota, O.; Ichitsuka, k.; Morita, H.; Takeya, K.: *J. Nat. Prod.* 56(9), 1479, **1993**.
- 95 Arenas, P.; Moreno-Azorero, R.: *Econ. Bot.* 31, 298, **1977**.
- 96 Ahmed, M.S.; Fong, H.H.S.; Soejarto, D.D.; Dobberstein, R.H.; Waller, D.P.; Moreno, A.R.: *J. Chromatogr.* 213, 340, **1981**.
- 97 Shiota, O.; Tamemura, T.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: *J. Nat. Prod.* 59 (11), 1072, **1996**.
- 98 González, J.G.; Delle Monache, G.; Delle Monache, F.; Marini-Bettolo, G.B.: *J. Ethnopharmacol.* 5, 73, **1982**.
- 99 Chavez, H.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.; González, A.G.: *J. Nat. Prod.* 61(1), 82-85, **1998**.
- 100 Vásquez-Martínez, R.: Flora de las reservas biológicas de Iquitos. *Monographs in systematic botany from de Missouri Botanical Garden*, 63, 1-1046, **1997**.
- 101 Dimyuga, R.E.; Agundez, J.: *J. Ethnopharmacol.* 17, 183, **1986**.
- 102 Ayensu, E.S.: *Medicinal Plants of West Africa*, Reference Publications, Inc. Alganac.: Michigan, US, **1978**.
- 103 Haerdi, F.: *Native Medicinal Plants of Olanga Distric of Tanganyika (East Africa)*, Dissertation-Univ, Verlag Fur Recht Und Gesellschaft AG, BA Sel. Basel, **1964**.
- 104 Wilson, R.T.; Marian, W.G.: *Econ. Bot.* 33, 29, **1979**.
- 105 Gessler, M.C.; Tanner, M.; Chollet, J.; Nkunya, M.H.N.; Heinrich, M.: *Phytother. Res.* 9, 504, **1995**.
- 106 Vasileva, B.: *Plantas Medicinales de Guinea*, Conakry: Republique de Guinee, **1969**.
- 107 Chhabra, S.C.; Mahunnah, R.L.A.; Mshiu, E.N.: *J. Ethnopharmacol.* 39(2), 83, **1993**.
- 108 Ndamba, J.; Nyazema, N.; Makaza, N.; Anderson, C.; Kaondera, D.C.: *J. Ethnopharmacol.* 42, 125-132, **1994**.
- 109 Debray, M.; Jacquemin, H.; Razafindrambao, R.: *Trav. Doc. Ostrom.* 8, 1, **1971**.
- 110 Sukumar, E.; Hamsaveni Gopal, R.; Bhima Rao, R.; Kundu, A.B.; Viswanathan, S.; Thirugnanasambandam, P.; Gopal Krishnan, C.: *Fitoterapia.* 65(5), 429, **1991**.
- 111 Dominguez, X.A.; Franco, R.; Cano, G.; García, S.; Zamudio, A.; Amezcua, B.; Dominguez, Jr. X.A.: *Phytochemistry.* 18, 898, **1979**.
- 112 Bouquet, A.; Debray, M.: *Trav. Doc. Orstom.* 32, 1, **1974**.
- 113 Chou, W.C.; Wu, C.C.; Yang, P.C.; Lee, Y.T.: *Int. J. Cardiol.* 49(2), 173, **1995**.
- 114 Juling, G.; Shixiang, I.; Xichun, H.; Shixi, X.; Dada, L.: *Chin. Med. J.* 94, 405, **1981**.
- 115 Anon.: *Zhong Cao Yao Tong Xung.* 10, 354, **1977**.
- 116 Tao, X.L.; Dong, Y.; Zhang, N.Z.: *Chin J. Intern. Med.* 26(7), 445, **1987**.
- 117 Wu, F.G.; Zhu, L.P.; Cui, L.X.; Wang, X.; Zhang, S.Z.: *Zhonghua Weishengwuxue He, Mianyixue Zazhi.* 13(3), 193, **1993**. (CA 119173818B)
- 118 Takaishi, Y.; Tokura, K.; Noguchi, H.; Nakamo, K.; Murakami, K.; Tomimatsu, T.: *Phytochemistry.* 30(5), 1561, **1991**.

La familia Celastraceae recobra su importancia en los años 70 cuando se aíslan los maitansinoides con potente actividad antitumoral. Desde entonces numerosos laboratorios han investigado esta familia, por su amplia distribución botánica, la naturaleza química y complejidad de sus metabolitos y fundamentalmente por las actividades farmacológicas de sus especies, habiéndose publicado varias revisiones sobre esta familia ^{119, 120, 121}.

En el curso de estas investigaciones, se han caracterizado numerosos metabolitos, muchos de los cuales han presentado interesantes propiedades biológicas. Así, de especies de esta familia se han aislado:

Sesquiterpenos y alcaloides macrocíclicos, con esqueleto básico de dihidro- β -agarofurano que presentan propiedades antialimentaria e insecticida. Recientemente, se han descrito metabolitos de este tipo con propiedades inmunosupresoras, antitumorales, inhibidores de la multirresistencia a fármacos y de la activación del virus Epstein-Bar, así como con actividad anti-VIH.

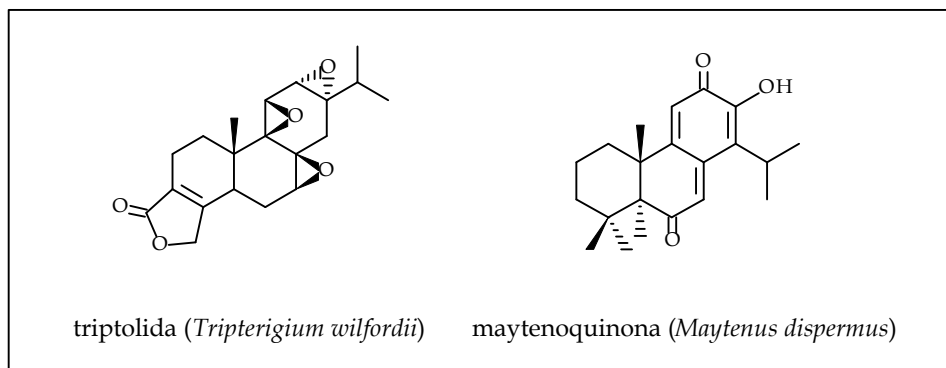


¹¹⁹ O. Muñoz, A. Penaloza, A.G. González, A.G. Ravelo, I.L. Bazzocchi and N.L. alvarenga. "The Celastraceae from Latin America Chemistry and Biological Activity" in *Estudies in Natural Products Chemistry. Stereoselective Synthesis* (Park K), Volume 18. pp 739-784. Elsevier Science: B.V. The Netherlands. **1996**.

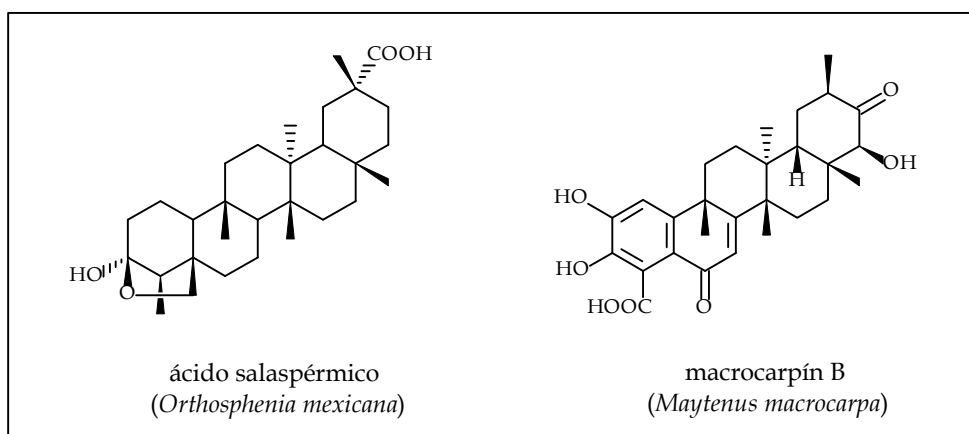
¹²⁰ A.A.L. Gunatilaka. "Triterpenoids Quinonemethides and Related Compounds (Celastruloids)". *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 67. SpringerWien, New York, **1996**.

¹²¹ González, A.G.; Bazzocchi, I.L.; Moujir, L.M.; Jiménez, I.A. *Studies in Natural Products Chemistry*, **2000**, 23, 649-738.

Diterpenos, que aún siendo poco frecuentes en esta familia, se han aislado metabolitos con esqueletos de isopimarano y abietano. Estos últimos, poseen estructuras muy oxidadas como la triptolida, un triepóxido, que muestra una potente actividad antileucémica e inmunosupresora.

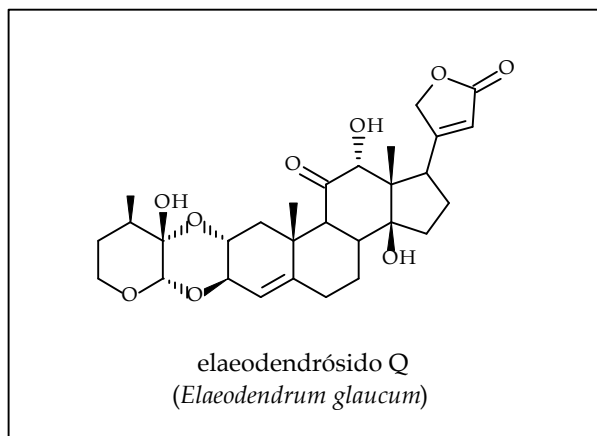


Triterpenos con diversos esqueletos tanto tetra como pentacíclicos, con la singularidad de presentar sistemas metilenquinónicos sobre triterpenos de esqueleto de friedoleano en forma de monómeros, dímeros y trímeros. Este tipo de compuestos presenta actividad citostática y antibiótica. Metabolitos interesantes de este grupo son el ácido salaspérmico, que muestra actividad anti-VIH, o el macrocarpín B con marcada actividad citotóxica.

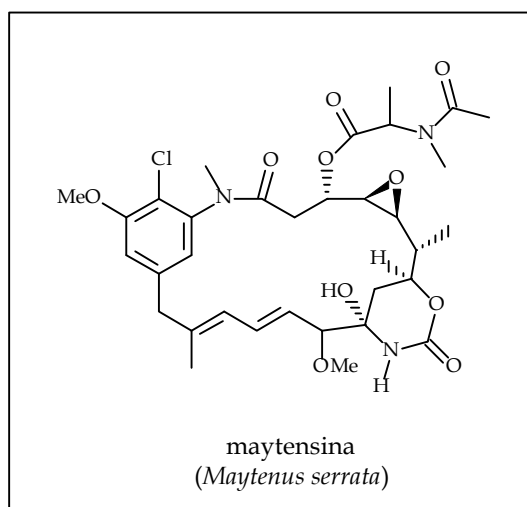


Glucósidos cardiotónicos, del tipo de las digitoxigeninas que presentan actividad cardiotónica con inotropismo positivo. Son muy abundantes en las semillas y raíces del

género *Euonymus*. Los metabolitos más interesantes de este grupo son los elaeodendrósidos, esteroides con una estructura particular y marcada actividad.



Maitansinoides, ansamacrolidas que muestran una actividad antitumoral significativa. Estos compuestos presentan marcadas similitudes con los antibióticos del tipo de la rifamicina. Este tipo de metabolitos estimuló el estudio de la familia Celastraceae como posible fuente de sustancias bioactivas. La maytensina, es un agente tumoral excepcionalmente interesante que presenta actividad a dosis en un rango de microgramos por kilogramo de individuo. Sin embargo, debido a los efectos secundarios indeseados que se observaron, ya que resultó hepatotóxica, tuvo que abandonarse su estudio clínico.



Objetivos

Para la gente de los países en vías de desarrollo el uso de las plantas medicinales representa una alternativa importante, en casos la única, como atención primaria de la salud; además, su cultivo y comercialización representa una fuente de ingresos y rebaja la dependencia de medicamentos importados. La medicina tradicional de los países latinoamericanos es sumamente rica, debido a su ingente biodiversidad y al desarrollo ethnobotánico de culturas milenarias.

Nuestro equipo trabaja en la búsqueda de nuevos metabolitos secundarios con actividad biológica, centrado en especies de la familia Celastraceae, y que se engloba en un proyecto de estudio de la flora medicinal iberoamericana. Nuestras investigaciones se dirigen a esta familia basándose en antecedentes bibliográficos que describen productos con actividad citotóxica, antimicrobiana, citostática, supresora de la alimentación, insecticida, inmunosupresora, inhibidora del virus Epstein-Barr y revertidora de la multirresistencia a fármacos; y a su uso extendido en la medicina popular del área estudiada.

Estos antecedentes han incrementado nuestro interés en el estudio de estas especies con varios objetivos que se concretan en:

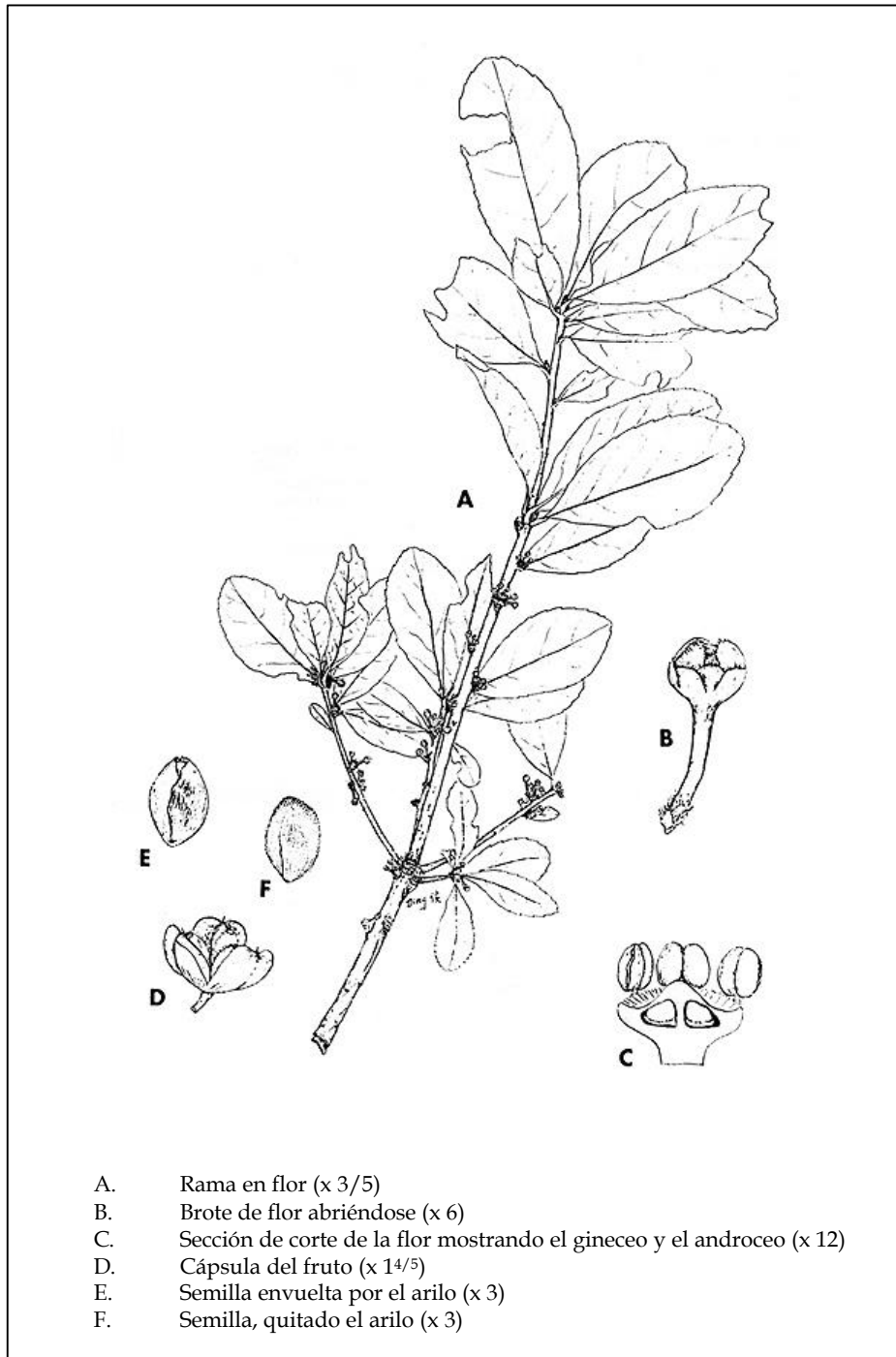
- ✓ Aislamiento y elucidación estructural de nuevos metabolitos secundarios.
- ✓ Aplicación de nuevas tecnologías en problemas de elucidación estructural y determinación de configuraciones absolutas.
- ✓ Estudios de las actividades biológicas de los metabolitos aislados.
- ✓ Revisión bibliográfica y sistematización estructural de los dímeros triterpénicos.
- ✓ Revisión bibliográfica de triterpenometilénquinonas y triterpenofenoles aislados.
- ✓ Estudio de las cuestiones que se suscitan a lo largo de la investigación.

Descripción botánica

Las Celastráceas son árboles o arbustos que comprenden aproximadamente 50 géneros y 800 especies que incluyen trepadoras.

Las hojas son simples y alternas u opuestas, con estípulas pequeñas y caducas o ausentes. Inflorescencia en forma de cimas paucifloras o flores solitarias en las axilas de las hojas normales o de brácteas pequeñas, a veces formando glomérulos, en ramitas acortadas. Las flores son hermafroditas o, a veces, funcionalmente unisexuales, actinomorfas y pequeñas. El cáliz posee cuatro o cinco sépalos imbricados y soldados por la parte inferior. La corola, raramente ausente, consiste en cuatro o cinco pétalos, imbricados, alternados con los sépalos, de colores verdosos o rojizos. El androceo presenta cuatro o cinco, raramente diez estambres que se alternan con los pétalos. El gineceo es un pistilo simple, compuesto de dos a cinco carpelos, estilo simple, y ovario superior, o raramente medio inferior, que presenta de dos a cinco lóbulos, cada uno de los cuales contiene generalmente dos óvulos axilares. Disco nectario que rodea y generalmente cubre al ovario.

El fruto puede ser una cápsula dehiscente formada por dos o tres valvas; o, una drupa con mesocarpio carnoso y endocarpio crustáceo; o, sámara con pericarpio delgado e indehiscente. Las semillas, generalmente grandes, están cubiertas, a veces, por un arilo carnoso y coloreado.

***Maytenus blepharodes* Lundell.**

Descripción botánica de *Maytenus blepharodes* Lundell.

Arbustos o pequeños árboles de hasta 5 metros de talla con ramas verticiladas. Hojas alternas, subverticiladas al ápice de las ramas, ovadas, elípticas, apicalmente redondeadas, raramente agudo, basalmente amplias y cuneadas, los márgenes serrados, 4 – 8 cm de largo y 1,5 – 4,0 cm de ancho, coriáceas, presenta 6 – 9 pares de venas laterales primarias, ligeramente elevadas por abajo, evidentes por arriba. Inflorescencias axilares, fasciculadas, brácteas persistentes en la base del pedicelo, rojo granate, laciniadas; los pedicelos tienen 5 mm de longitud. Las flores con el cáliz profundamente pentalobulado, los lóbulos imbricados, semiorbiculares, ciliados, de 1,2 – 1,8 cm de longitud; pétalos anchamente ovados o suborbiculares, de aproximadamente 2,5 mm de longitud, ciliados; nectario espeso, ligeramente discoide; 5 estambres, anteras ovoide-oblongas, de aproximadamente 0,7 mm de longitud, filamentos cortos; pistilo cubierto y semi-inferior. El fruto es un cápsula, orbicular o ligeramente obovoide, de 7 mm de diámetro; de 1 a 3 semillas, de 6 mm de longitud y 3 mm de ancho, incompletamente ariladas.

Esta especie se encuentra en Panamá entre los 2500 – 4000 m. También se localiza en Costa Rica. Florece de Febrero a Julio.

Publicado en *Lloydia* 4: 52. **1941**.

Sinónimos:

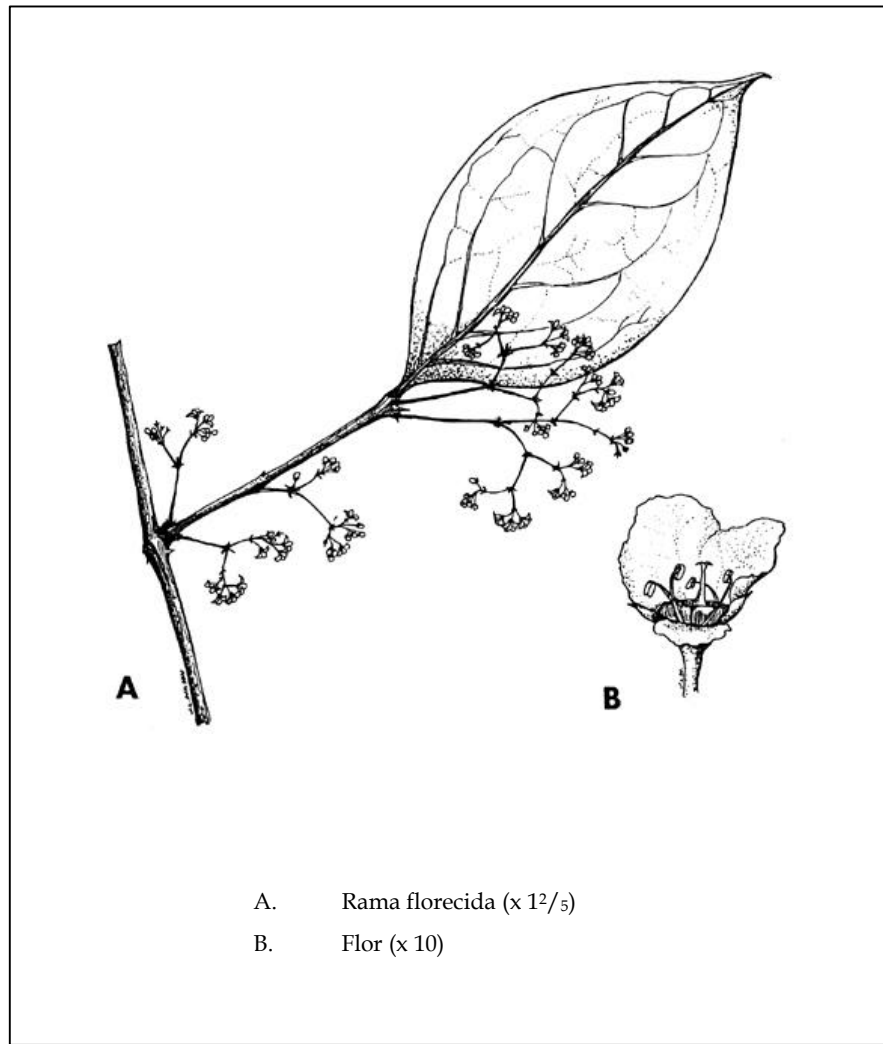
Maytenus woodsonii Lundell. Ann. Missouri Bot. Gard. 26(4): 291, tab. 22. **1939**.

Maytenus blepharodes (Pittier) Ding Hou.

Maytenus vulcanicola Standl. Publications of the Field Museum of Natural History, Botanical Series 22(3): 153. **1940**.

Salacia blepharodes Pitier. Contr. U. S. Natl. Herb. 18: 159. **1916**.

Crossopetalum lobatum Lundell.



Descripción botánica de *Crossopetalum lobatum* Lundell.

Arbusto de 3-4 m de altura, con inflorescencias axilares en forma de dicasio y flores bisexuales de color verde-amarillo pálido con el centro de color rojo. Cáliz tetralobulado con cuatro pétalos. Disco en forma de copa, ligeramente tetralobulado, que contiene cuatro estambres insertados entre los lóbulos del disco. Pistilo semi-inferior recubierto por el disco que presenta un ovario con cuatro lóbulos, cada uno con un óvulo. El fruto es una drupa exarilada.

Esta especie se localiza en Panamá creciendo a una altitud de 100 - 150 m, a lo largo de los pequeños arroyos en los bosques húmedos tropicales.

Publicado en *Ann. Missouri Bot. Gard.* 26: 291. 1939.

*Estudio Fitoquímico de Maytenus blepahroides y
Crossopetalum lobatum (Celastraceae)*

Se realiza el estudio fitoquímico de dos especies de Celastraceae, *Maytenus blepharodes* Lundell, de la cual estudiamos el extracto de la raíz y el extracto de las hojas; y *Crossopetalum lobatum* Lundell, de la cual estudiamos el extracto de las hojas.

Del extracto, en *n*-hexano - éter (1:1), de la raíz de *M. blepharodes*, tras sucesivas cromatografías, tal como se indica en la parte experimental, aislamos un total de cincuenta y nueve metabolitos secundarios. De estos metabolitos, cinco son sesquiterpenos; veintiún, triterpenos; cuatro, triterpenometilénquinonas; trece, triterpenofenoles; quince dímeros de triterpenos; y un polifenol. Entre estos productos aislamos diecisiete nuevos metabolitos no descritos en la bibliografía anteriormente, tres sesquiterpenos, 4 triterpenos, seis triterpenofenoles y cuatro dímeros de triterpenos.

Del extracto, en etanol, de las hojas de *M. blepharodes*, tras varias cromatografías, como se indica en la parte experimental, aislamos diez metabolitos secundarios, de los cuales nueve presentan estructura de triterpeno y uno estructura de diterpeno. Estos productos han sido descritos previamente en la bibliografía científica.

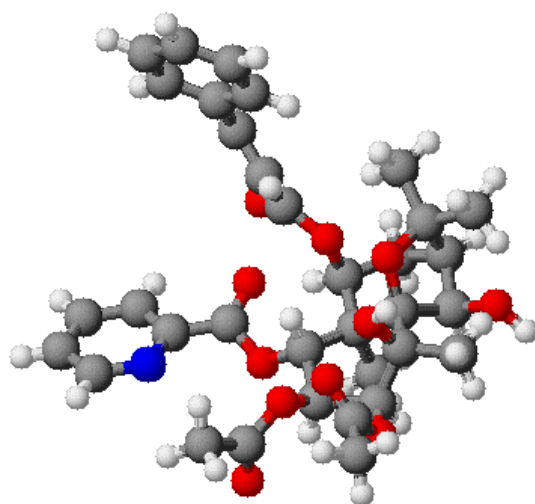
Del extracto etanólico de las hojas de *C. lobatum*, tras diferentes cromatografías, tal como indica la parte experimental, aislamos cinco productos, todos con estructura de triterpeno, de los cuales tres resultan ser nuevos en la bibliografía química.

Las estructuras de estos productos se establecen basándonos en el estudio de sus datos físicos y espectroscópicos, y en el caso de los productos conocidos por comparación de estos datos con los publicados en la bibliografía.

A continuación pasamos a describir los diferentes metabolitos aislados, que han resultado nuevos en la bibliografía química. Para facilitar dicha descripción los agrupamos, en capítulos, según la complejidad de sus estructuras: sesquiterpenos, triterpenos, triterpenofenoles y dímeros de triterpenos.

El desarrollo seguido se expresa en el siguiente esquema:

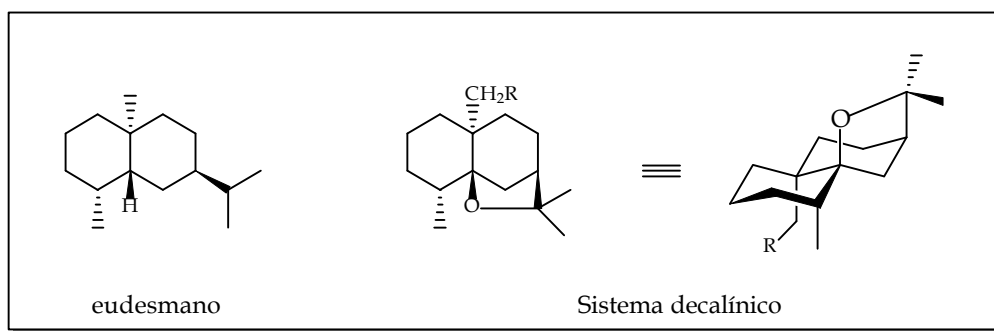
- ❖ sesquiterpenos, aislados del extracto de raíz de *M. blepahrodes*.
- ❖ triterpenos, aislados del extracto de hojas de *M. blepahrodes*.
- ❖ triterpenos, aislados del extracto de hojas de *C. lobatum*.
- ❖ triterpenos, aislados del extracto de raíz de *M. blepahrodes*.
- ❖ triterpenometilénquinonas, aisladas del extracto de raíz de *M. blepahrodes*.
- ❖ triterpenofenoles, aislados del extracto de raíz de *M. blepahrodes*.
- ❖ dímeros triterpénicos, aislados del extracto de raíz de *M. blepahrodes*.



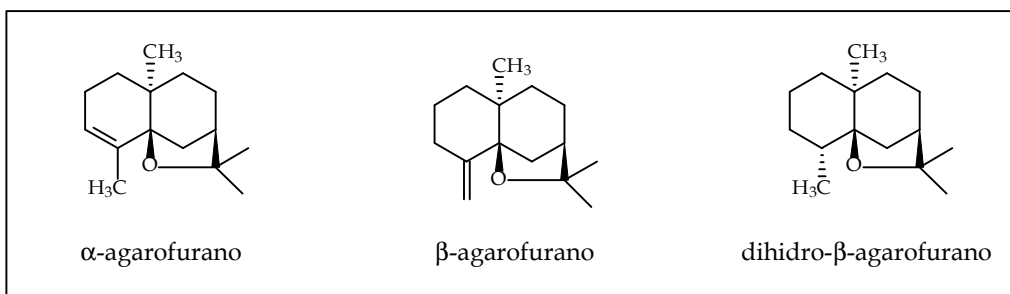
6,15-diacetoxi-1,2,9-tribenzoiloxi-4-hidroxi-8-oxodihidro-b-agarofurano

Sesquiterpenos

Los agarofuranos son sesquiterpenos tricíclicos de la familia del **eudesmano** que poseen, como esqueleto base, un sistema decalínico con una unión *trans* y un anillo tetrahydrofuránico, entre C 5 y C 7, en posición β con respecto al plano del sistema decalínico.



Los primeros agarofuranos descritos en la literatura, el **α -agarofurano**, el **β -agarofurano** y el **dihidro- β -agarofurano**, fueron aislados del aceite de la madera de *Aquilaria agallocha* (Thymelaceae) por Jain y col. en 1962 ¹.



¹ Jain T. C.; Maheshwari M. L.; Bhattacharyya S. C.: *Perf. and Ess. Oil Res.* 53, 294-296, 1962.

Sus estructuras fueron determinadas un año más tarde por Maheswari ², mediante estudios espectroscópicos (IR y RMN) y transformaciones químicas que confirmaron la existencia en estas moléculas de un anillo decalínico, un anillo tetrahidrofuranico y una configuración α para el metilo angular en C 10. Posteriormente, en 1967, Barrett y Buchi ³ determinan la conformación de la unión de los dos anillos, como *trans* y una disposición β del sustituyente tetrahidrofuranico.

Los sesquiterpenos con esqueleto de dihidro- β -agarofurano [5,11-epoxi-5 β ,10 α -eusedeman-4(14)-eno] son metabolitos frecuentes de la Celastráceas y son considerados como indicadores quimiotaxonómicos de la familia ⁴.

Estudios de Rayos X y conformacionales han demostrado que, con pequeñas variaciones, los anillos A-B con unión *trans* forman un sistema decalínico de silla-silla, ligeramente distorsionado por la presencia del enlace 1,3-diaxial del anillo tetrahidrofuranico, prácticamente perpendicular al plano formado por los carbonos C 5, C 7, C 8 y C 10.

Estos sesquiterpenos suelen encontrarse en forma de poliésteres, esterificados por una gran variedad de ácidos alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como acético, benzoico, *t*-cinámico, propiónico, 2-metilbutírico, β -furoico y nicotínico y con menos frecuencia se han encontrado los ácidos isobutírico ⁵, epoxicinámico ^{6,7}, hexanoico ⁸, *N*-metil-2-piridin-5-carboxílico ⁹, tíglico y angélico ¹⁰. Independientemente del esqueleto base, cuando la función éster es el ácido nicotínico o sus derivados se designan como **alcaloides sesquiterpénicos**.

En algunos casos, se encuentran diésteres procedentes de diácidos piridínicos como el ácido evónico, wilfórdico, hidroxiwilfórdico o casínico; en estos casos los hidroxilos de

² Maheshwari M. L.; Jain T. C.; Bates R. B.; Bhattacharyya S. C.: *Tetrahedron*. 19, 1079-1090, **1963**.

³ Barrett H. C.; Büchi G.: *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5665-5667, **1967**.

⁴ Brüning R.; Wagner H.: *Phytochemistry*. 17, 1821-1858, **1978**.

⁵ Maotian, W., Hailin, Q., Man, K., Yanzi, L.: *Phytochemistry*. 30, 3933, **1991**.

⁶ Jiménez, M., García, E., Garcina, L., Lira-rocha, A.: *Phytochemistry*. 27, 2213, **1988**.

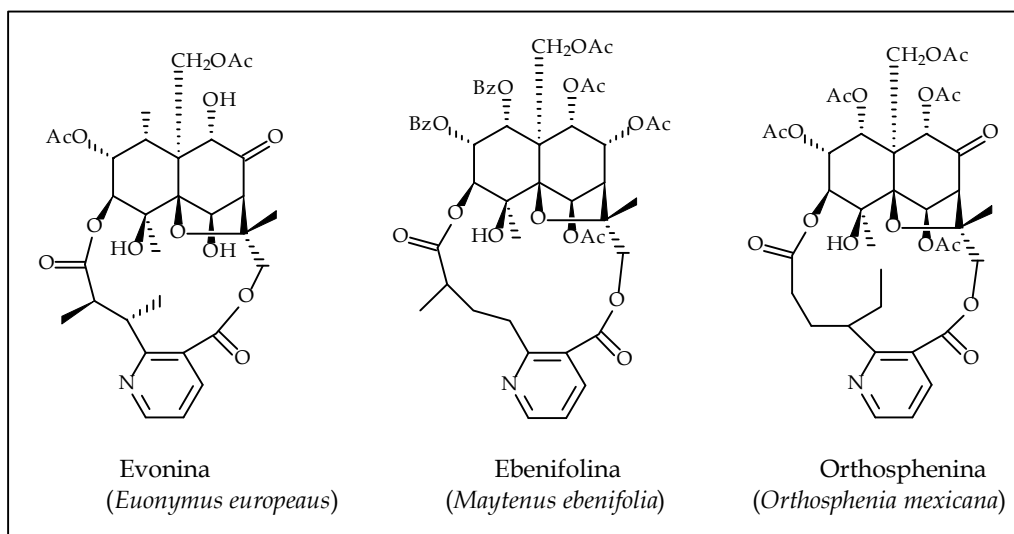
⁷ Tu, Y. Q., Wang, D.Z., Zhang, H. J., Zhou, L.: *Phytochemistry*. 30, 273, **1991**.

⁸ Takaishi, Y., Tokura, K., Tamai, S., Ujita, K., Nakamo, K., Tomimatsu, T.: *Phytochemistry*. 30, 1567, **1991**.

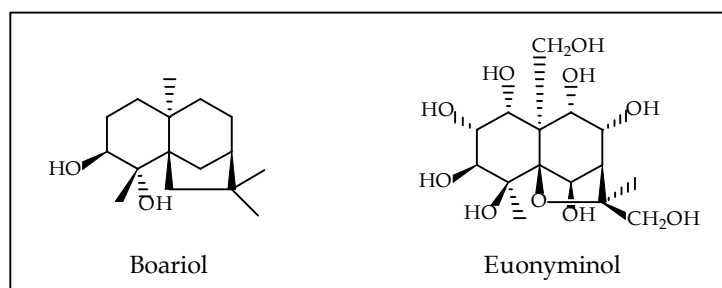
⁹ Mata, R., Calzada, F.: *J. Nat. Prod.* 53, 1212, **1990**.

¹⁰ González, A. G., Jiménez, I. A., Ravelo, A. G., Bazzocchi, I. L.: *J. Nat. Prod.* 57 (8), 1178-1182, **1994**.

las posiciones 3 β y 13 son los que se encuentran esterificados, formando un macrociclo. Algunos ejemplos de estos **alcaloides sesquiterpénicos macrocíclicos** son la **evonina**¹¹, **orthosphenina**¹² y **ebenifolina**¹³.



Dada la complejidad y número de agarofuranos aislados y con el objeto de simplificar su estudio se han clasificado dependiendo de sus esqueletos polihidroxilicos base según el número, posición y estereoquímica de los sustituyentes. De acuerdo a ello, nos encontramos más de cincuenta series de sesquiterpenos dihidro- β -agarofuránicos, con esqueletos que van desde los más simples como es el caso del **boariol**¹⁴ que posee dos grupos hidroxilos, hasta los mas complejos con nueve grupos hidroxilos en las series del **euonyminol** e **isoeuonyminol**¹⁵.



¹¹ Klasek A.; Samek Z.; Santavy P.: *Tetrahedron Lett.* 10, 941-944, **1970**.

¹² González A.G.; San Andrés L.; Ravelo A.G.; Jiménez I.A.; Dominguez X.A.: *J. Nat. Prod.* 52, 1338-1341, **1989**.

¹³ Itokawa H.; Shirota O.; Morita H.; Takeya K.: *Heterocycles.* 34, 885-889, **1992**.

¹⁴ González, A.G.; Muñoz, O.M.; Ravelo, A.G.; Crespo, A.; Bazzocchi, I.L.; Jiménez, I.A.; Solans, X.; Ruiz-Pérez, C.; Rodríguez-Romero, V.: *Tetrahedron Let.* 33 (14), 1921, **1992**.

¹⁵ Shizuri, Y.; Wada, K.; Sugiura, K.; Hirata, Y.: *Tetrahedron*, 29, 1773, **1973**.

La configuración absoluta de estos compuestos se ha resuelto en muchos casos mediante estudios de dicroísmo circular ¹⁶, haciendo uso del método de la quiralidad del benzoato, que es una extensión del método del excitón quiralidad ¹⁷, ya que presentan en la mayoría de los casos grupos cromóforos (benzoato, nicotinato ó cinamato), por lo que nos encontramos con productos que, bien naturales o derivados por introducción de nuevos cromóforos, son susceptibles de análisis mediante esta técnica.

El interés generado por los sesquiterpenos poliesterificados de las Celastráceas se ha incrementado dada la amplia gama de actividades biológicas que presentan.

Tradicionalmente son conocidas en China, las propiedades insecticidas de *Celastrus angulatus* Max. y *Tripterygium wilfordii* Hook ¹⁸, cuyas partes aéreas, molidas y mezcladas con agua se añaden sobre las plantas para protegerlas de diversas plagas. Diversos trabajos dan cuenta del aislamiento de alcaloides macrocíclicos y sesquiterpenos poliesterificados, a los que responsabilizan de la actividad frente a diferentes insectos, no sólo de esta especie, sino también de otras Celastráceas ^{19,20,21,22,23}. Ello motivó que diversos grupos de investigación iniciaran los estudios conducentes a la determinación de los compuestos responsables de esta actividad.

El primer trabajo sobre la **actividad antialimentaria** de sesquiterpenos poliesterificados no alcaloídicos fue publicado por Wakabayashi y col. ²⁴, quienes aislan celangulin de *C. angulatus*, activo frente a *Spodoptera frugiperda* (Noctuidae, Lepidoptera). Desde entonces, se ha llevado a cabo un extenso trabajo sobre la actividad antialimentaria e insecticida de sesquiterpenos poliesterificados de Celastráceas.

¹⁶ Takaishi, Y., Noguchi, H., Murakami, K., Nakamo, K. K., Tomimatsu, T.: *Phytochemistry*. 29, 3869, 1990.

¹⁷ Harada, N., Nakanishi, K.: *Circular Dichroic Spectroscopy-Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mil Valley, C.A. 1983.

¹⁸ Swingle W. T.; Haller H. L.; Siegler E. H.; Swingle M. C.: *Science*. 93, 60-61, 1941.

¹⁹ Jacobson, M., Crosby, D.G.: *Naturally Occurring Insecticidal*. 225, Marcel Dekker De New York, 1971.

²⁰ Lin, J.K., Jia, Z.J., Wu, D.G., Zhon, J., Wang, Q.G.: *Phytochemistry*. 29, 2503, 1990.

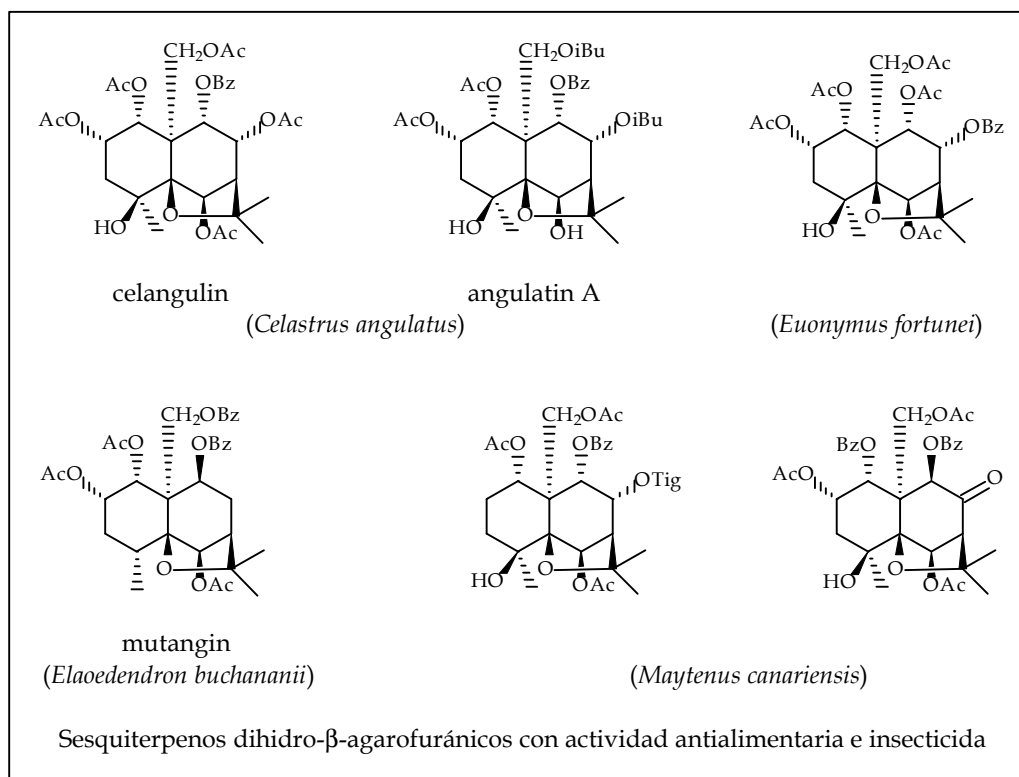
²¹ Wang, C.L., Nang, P., Gong, F.J., Zhu, X.Q.: *Kexue Tongbao*. 15, 1156, 1990.

²² Ke, Z., Nan, U., Lu, L., Wu, D.: *Acta Phytophylacica Cínica*. 14 (3), 208-216, 1987.

²³ Shin-Foon, Ch.: *Insecticides of Plant Origin*. *American Chemical Society*. Washington D.C. 6, 69-77, 1989.

²⁴ Wakabayashi N.; Wu W. J.; Waters R. M.; Redfern R. E.; Mills Jr G. D.; De Milo A. B.; Lusby W. R. Andrzejewski.: *J. Nat. Prod.* 51, 537-540, 1988.

En nuestro grupo de trabajo se llevó a cabo un amplio estudio de la actividad antialimentaria de cuarenta y uno sesquiterpenos con esqueleto de dihidro- β -agarofurano, aislados de diversas especies de Celastráceas, así como catorce compuestos de síntesis relacionados frente a *Spodoptera littoralis* en el quinto estadio ²⁵. Estos estudios permitieron establecer que la actividad antialimentaria aumenta con el número de grupos acetatos presentes en la molécula y disminuye con el número de benzoatos. En general, los productos que tienen ésteres aromáticos en C 1 y C 9 son poco activos, mientras que la introducción de grupos ésteres en C 2 no modifica la actividad. Por otro lado la actividad insecticida esta relacionada con la presencia en la molécula de un grupo carbonilo en C 8. No se observó actividad antialimentaria ni insecticida en los productos de síntesis que se ensayaron (tetrahidrofuranos), lo que demostró que el sistema tricíclico es un prerrequisito para la expresión de estas actividades.



Estos datos indican que nos encontramos con una familia de productos activos y potencialmente útiles en la protección de los cultivos, quedando aún por estudiar algunas

²⁵ González, A.G.; Jiménez, I.A.; Ravelo, A.G.; Coll, J.; González, J.A.; Lloria, J.: *Biochem. Syst. and Ecol.* 25, 513-519, 1997.

variables como son el uso de estas sustancias naturales con otras antialimentarias sintéticas, dentro de un control integrado de plagas con el objetivo de evitar los problemas de resistencia en los insectos o bien retrasar su aparición.

La inhibición de tumores en su etapa de promoción es una de las estrategias más prometedoras en la **quimiopreención del cáncer** ²⁶. En los últimos años se han publicado estudios sobre la actividad como promotores antitumorales de numerosos productos naturales, incluyendo flavonoides²⁷, triterpenoides²⁸ y quinonas²⁹, entre otros. Sesquiterpenos dihidro- β -agarofuránicos han sido ensayados³⁰, con excelentes resultados, como posibles inhibidores sobre la activación del antígeno temprano del virus de Epstein-Barr, inducido por el 13-acetato-12-0-tetra-decanoilforbol (TPA). El **virus de Epstein-Barr** (VEB) es un virus indiscutiblemente oncogénico que ha sido implicado en la etiopatogenia de diversas neoplasias de linfomas B (linfoma de Burkitt, linfomas de Hodgkin), de células epiteliales (carcinoma nasofaríngeo) y de células de músculo liso. Así mismo, se asocia con la mononucleosis infecciosa.

En la búsqueda de inhibidores de la promoción de tumores, nuestro grupo de trabajo llevó a cabo un estudio, en colaboración con el Profesor H. Tokuda de la Universidad de Kyoto, sobre la relación estructura-actividad de una serie de sesquiterpenos aislados de *Maytenus cuzcoína* ³¹ (Tesis doctoral Dra. Benigna Mammani Tincusi, 1998). Cabe destacar que los sesquiterpenos macrocíclicos no presentaron actividad, lo que sugiere que el tamaño de la molécula afecta fuertemente a su actividad inhibidora y los estrictos requerimientos estructurales para tal actividad hacen pensar que existe una diana específica. implicada en el mecanismo de acción de estos sesquiterpenos .

²⁶ Murakami, A.; Ohigashi, H.; Koshimizu, K.: *Biosci. Biotech. Biochem.* 60(1), 1-8, **1996**.

²⁷ Konoshima, T.; Tabasaki, M.; Kozuka, M.; Inada, A.; Nekanishi, T.; Tokuda, H.; Matsumoto, T.: *Shoyakugaku Sasshi.* 43, 135-141, **1989**.

²⁸ Diablo, B.; Vanhaelen, M.; Vanhaelen-Fastré, R.; Konoshima, T.; Kozuka, M.; Tokuda, H.S.: *J. Nat. Prod.* 52, 879-881, **1989**.

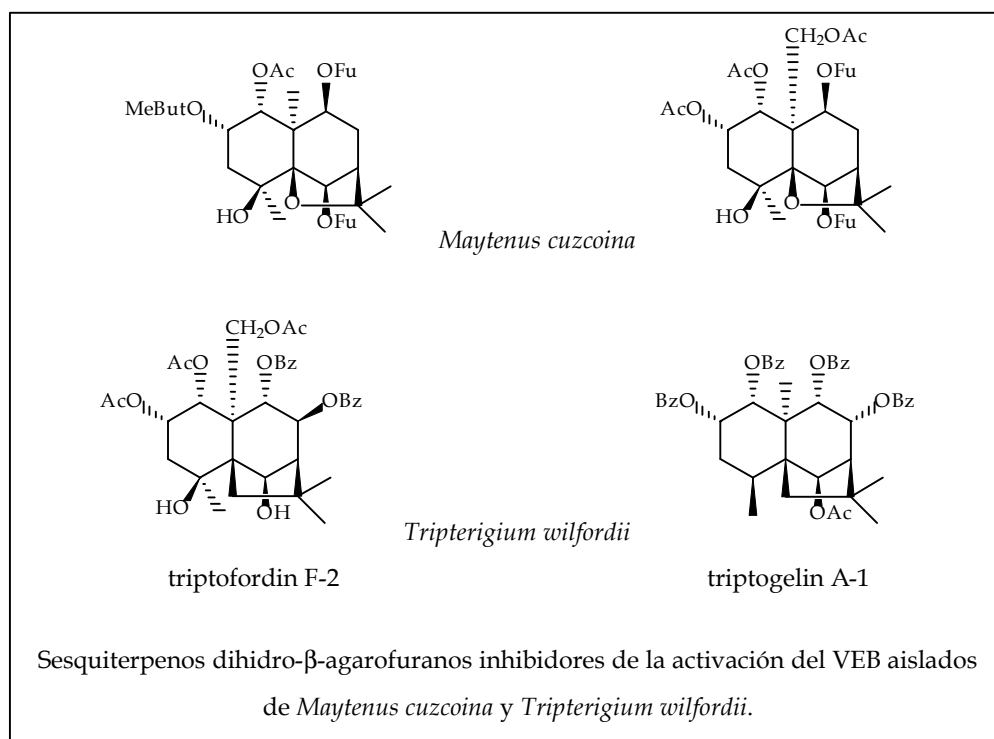
²⁹ Konoshima, T.; Kozuka, M.; Koyama, J.; Okatani, T.; Tagahara, K.; Tokuda H.: *J. Nat. Prod.* 52, 987-995, **1989**.

³⁰ Takaishi, Y.; Ujita, K.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Iwashima, A.; Fujita, T.: *Cancer Lett.*, 65, 19, **1992**.

³¹ González, A.G.; Tincusi, B.M.; Bazzocchi, I.L.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Konoshima, T.; Jiménez, I.A.; Ravelo, A.G.: Antitumor promoting effects of sesquiterpenes from *Maytenus cuzcoína* (Celastraceae). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 1773-1778, **2000**.

La actividad inhibidora de algunos de estos compuestos resultó aun mayor que el ácido glicérico y el ácido retinoico³², los cuales son conocidos inhibidores de los promotores de actividad tumoral.

De ello se deduce que nos encontramos ante un nuevo tipo de compuestos realmente prometedores como agentes quimiopreventivos y que los frutos de *M. cuzcoina* pueden resultar una importante fuente de estos agentes. Actualmente se llevan a cabo estudios *in vivo* para determinar dicho mecanismo.



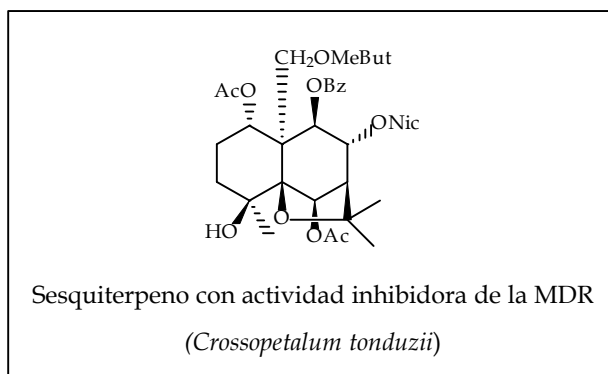
Las enfermedades producidas por protozoos parásitos son una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Uno de los principales problemas en el tratamiento de la **leishmaniasis** y otras enfermedades parasitarias, es la aparición de mecanismos de resistencia a los fármacos empleados. Dentro de estos mecanismos, recientemente se ha descrito³³ uno similar al que presentan las células tumorales multirresistentes, caracterizado por la amplificación y sobreexpresión de un gen homólogo al gen de la

³² Ohigashi, H.; Takamura, H.; Koshimizu, K.; Tokuda, H.; Ito, Y.: *Cancer Let.* 30, 143, 1996.

³³ Sánchez, A.; Castanys, S.; Gamarro, F.: *Biochem. Biophys., Res. Commun.* 199, 855-861, 1994.

multirresistencia a fármacos (MDR), descrito en las células tumorales ³⁴, que codifica la síntesis de una proteína de alto peso molecular (150-180 kDa) denominada glicoproteína-P, cuya sobreexpresión disminuye la acumulación intracelular del fármaco ³⁵ a la vez que confiere una resistencia cruzada frente a un gran número de fármacos estructural y funcionalmente distintos al que originó la resistencia. Debido a que los moduladores hidrofóbicos usados para revertir el fenotipo MDR, como el verapamil y la ciclosporina A, son también transportados, las altas dosis necesarias para una inhibición permanente producen efectos colaterales negativos, por lo que continúa siendo prioritaria la búsqueda de nuevas sustancias revertidoras.

Es nuestro grupo de trabajo se determinó el efecto revertidor *in vivo* de sesquiterpenos sobre el crecimiento de parásitos resistentes a la **daunomicina (DNM)** ³⁶. Los resultados obtenidos demuestran claramente que algunos de los sesquiterpenos ensayados, a dosis muy interesantes de 15 μ M, revierten el fenotipo resistente a DNM en *Leishmania*, y que el sustituyente sobre el C 2 es importante y el grupo OMeBut sobre C 15 es esencial para la actividad revertidora en este tipo de compuestos.



De la especie *Maytenus emarginata* (Willd) Hou, Kuo y col. ³⁷ aíslan, mediante fraccionamiento guiado de tallos y ramas, los primeros ejemplos de sesquiterpenos macrocíclicos con esqueleto de euonimina con un sustituyente de 5-carboxi-N-metil-2-

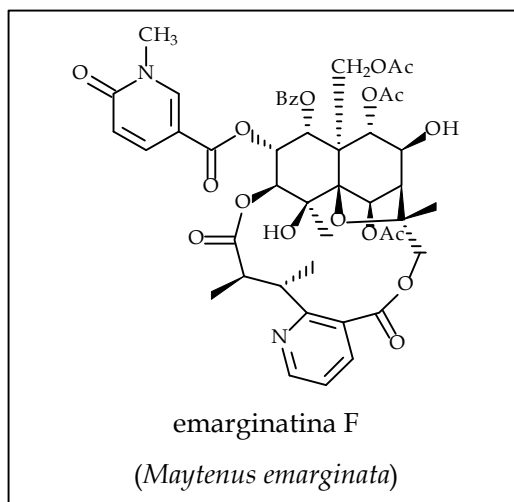
³⁴ Pastan, I.; Gottesman, M.M.: *J. Med.*, N. Engl. 316, 1388-1393, **1987**.

³⁵ Endicott, J.A., Ling, V.: *Annu. Rev. Biochem.*, 58, 137-171, **1986**.

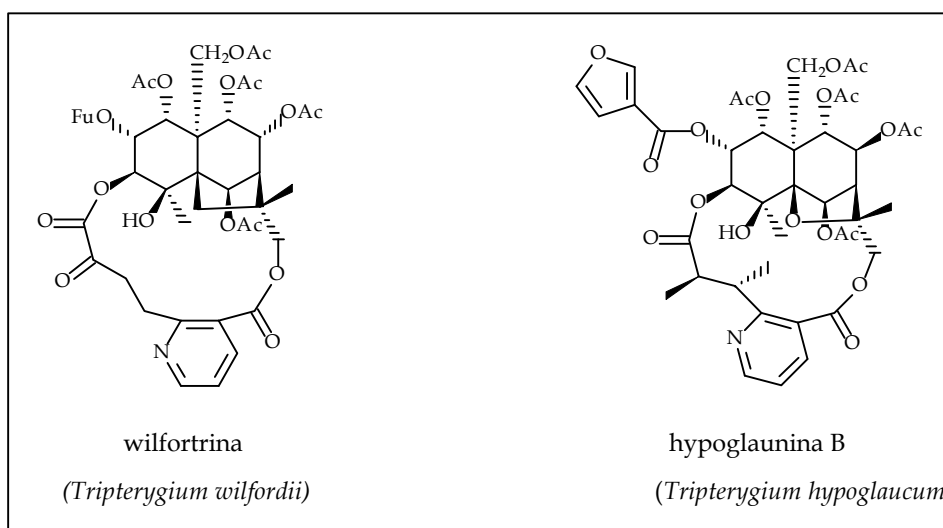
³⁶ Pérez-Victoria, J.M. ; Tincusi, B. M. ; Jiménez, I.A.; Bazzocchi, I.L.; Gupta, M.P. ; Castanys, S.; Gamarro, F.; Ravelo, A.G.: *J. Med. Chem.* 42 (21), 4388-4393, **1999**.

³⁷ Kuo Y. H.; King M; Chen, G.; Chen H.; Chen, L.; Lee K.: *J. Nat. Prod.*, 57 (2), 263, **1994**.

piridona en C 2, los cuales mostraron actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares.



Por otro lado se han descrito sesquiterpenos macrocíclicos con **actividad inmunosupresora** ³⁸. Así, los macrociclos **wilfortrina** y **euonima**, aislados de *T. wilfordii*, se identificaron como responsables, en parte, del uso de esta especie para el tratamiento de la artritis reumatoide, nefritis crónica, lupus eritematoso y otros desórdenes inmunológicos. También se han descrito recientemente compuestos de este tipo, como la **hypoglaunina B**, con **actividad anti-VIH** ³⁹.



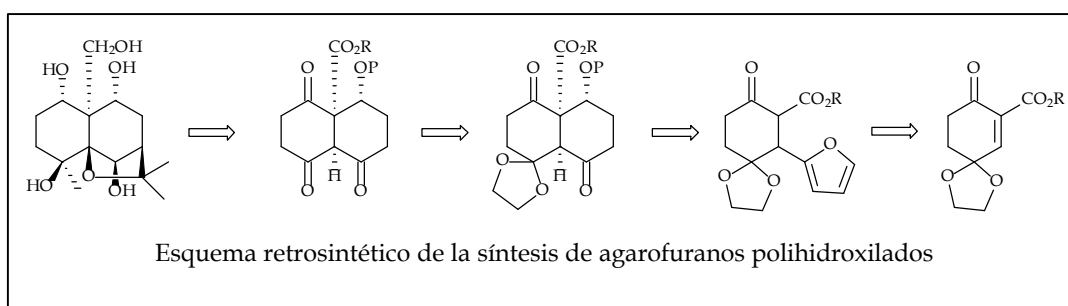
³⁸ Zhang, L.H.; Huang, Y.; Wang, L.W.; Xiao, P.G.: *Phytother. Res.*, 9, 315, 1995.

³⁹ Duan, H.; Takaishi, Y.; Bando, M.; Kido, M.; Imakura, Y.; Lee, K.: *Ted. Lett.*, 40, 2969-2972, 1999.

El descubrimiento de las propiedades biológicas de los sesquiterpenos agarofuránicos ha incrementado, en los últimos años, el interés por estas moléculas, a fin de determinar sus mecanismos de acción, relaciones estructura-actividad y como alternativa al aislamiento de fuentes naturales, su síntesis.

Existen pocos estudios encaminados a la síntesis de estas moléculas y sólo se han publicado unas pocas rutas sintéticas de estos complejos sesquiterpenos. Recientemente, White y col.⁴⁰ desarrollaron la síntesis total de (±)-euonyminol y (±)-3,4-dideoximaytol, usando una estrategia basada en una ciclación en cascada para establecer el esqueleto de dihydroagarofurano característico de estos compuestos.

En 1999, Charles Descoins Jr. y col.⁴¹ desarrollaron una nueva estrategia para la síntesis de decalinas polihidroxiladas, cuya posterior funcionalización conduciría a los agarofuranos polihidroxilados y donde la introducción del anillo de tetrahydrofurano se realiza en los últimos pasos de la síntesis. Ello supone un rápido acceso a los compuestos que pueden ser intermedios útiles en la síntesis de los agarofuranos polihidroxilados (Tesis doctoral Dr. Charles Descoins Jr, 1999).

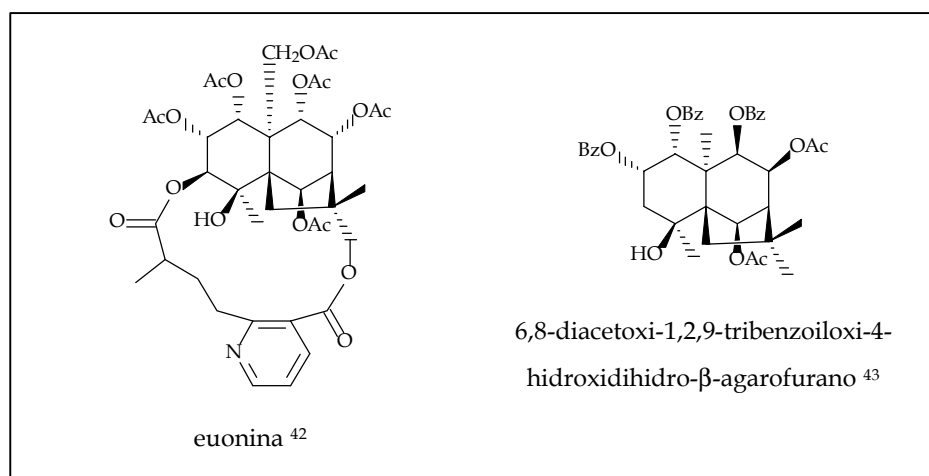


⁴⁰ White, J.D.; Shin, H.; Kim, T.S.; Cutshall, N.S.: *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 2404, 1997.

⁴¹ Descoins, C. Jr.; Thamh, G.V.; Boyer, F.D.; Ducrot, P.H.; Descoins, C.; Lallemand, J. Y.: *Synlett*, 2, 240-242, 1999.

Relación de sesquiterpenos aislados de la raíz de *Maytenus blepharodes* Lundell

Del extracto en *n*-hexano – éter dietílico de la raíz de *M. blepharodes* se aislaron dos sesquiterpenos ya conocidos en la literatura química, cuyas estructuras se muestran a continuación:



Además, se aíslan otros tres compuestos que resultan ser nuevos en la bibliografía química.

Pasamos a detallar su elucidación estructural.

Sesquiterpeno S.1: 6,15-diacetoxi-1,2,9-tribenzoiloxi-4-hidroxi-8-oxodihidro-β-agarofurano

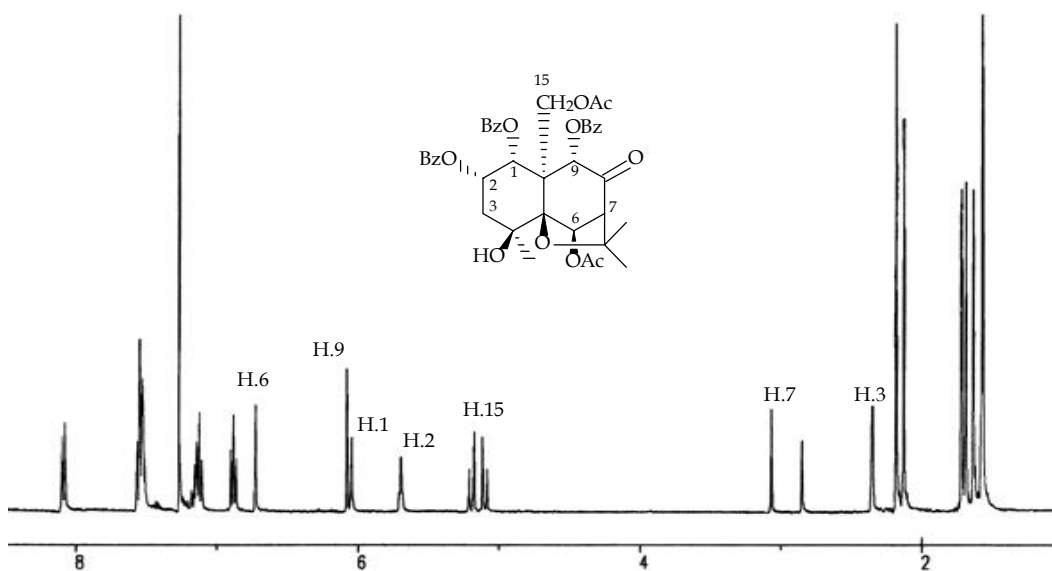
El compuesto que hemos denominado **S.1** presentó una fórmula molecular de $C_{40}H_{40}O_{13}$, determinada mediante espectrometría de masas de alta resolución y datos de RMN ^{13}C . En su espectro de IR se observaron bandas características de grupo hidroxilo (3683 cm^{-1}) y grupos carboxilos (1746 , 1738 y 1731 cm^{-1}).

El espectro de masas presentó fragmentos correspondientes a la pérdida de ácido benzoico (606 m/z , $[M-C_6H_5CO_2H]^+$) y ácido acético (668 m/z , $[M-CH_3COOH]^+$).

⁴² Sugiura, K.; Yamada, K.; Hirata, Y.: Structures of evonimine and euonine, two minor alkaloids obtained from *Euonymus sieboldiana* Blume. *Tetrahedron Letters*, 2, 113-116, 1973.

⁴³ González, A.G.; Kennedy, M.L.; Jiménez, I.A.: Sesquiterpenes from *Maytenus magellanica* Hook (en prensa)

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C sugieren la presencia en la molécula de tres grupos benzoatos [$6.89\text{--}8.09 \delta_{\text{H}}$ (15H , m); $127.8\text{--}133.6$ ($3 \times \text{C}_6\text{H}_5$), 165.0 ($2 \times -\text{COO}-$) y $165.5 \delta_{\text{C}}$ ($-\text{COO}-$). En su espectro de RMN de ^1H se observan además señales asignables a protones geminales a cuatro grupos ésteres secundarios a 5.64δ (1H , dd, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 3.5 Hz , H 2), 6.05δ (1H , d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, H 1), 6.08δ (1H , s, H 9), 6.73δ (1H , s, H 6), y protones geminales a un grupo éster primario a 5.10 y 5.19δ (2H , d_{AB} , $J = 12.9 \text{ Hz}$, H 15).



Espectro RMN ^1H (400 MHz) de **S.1**

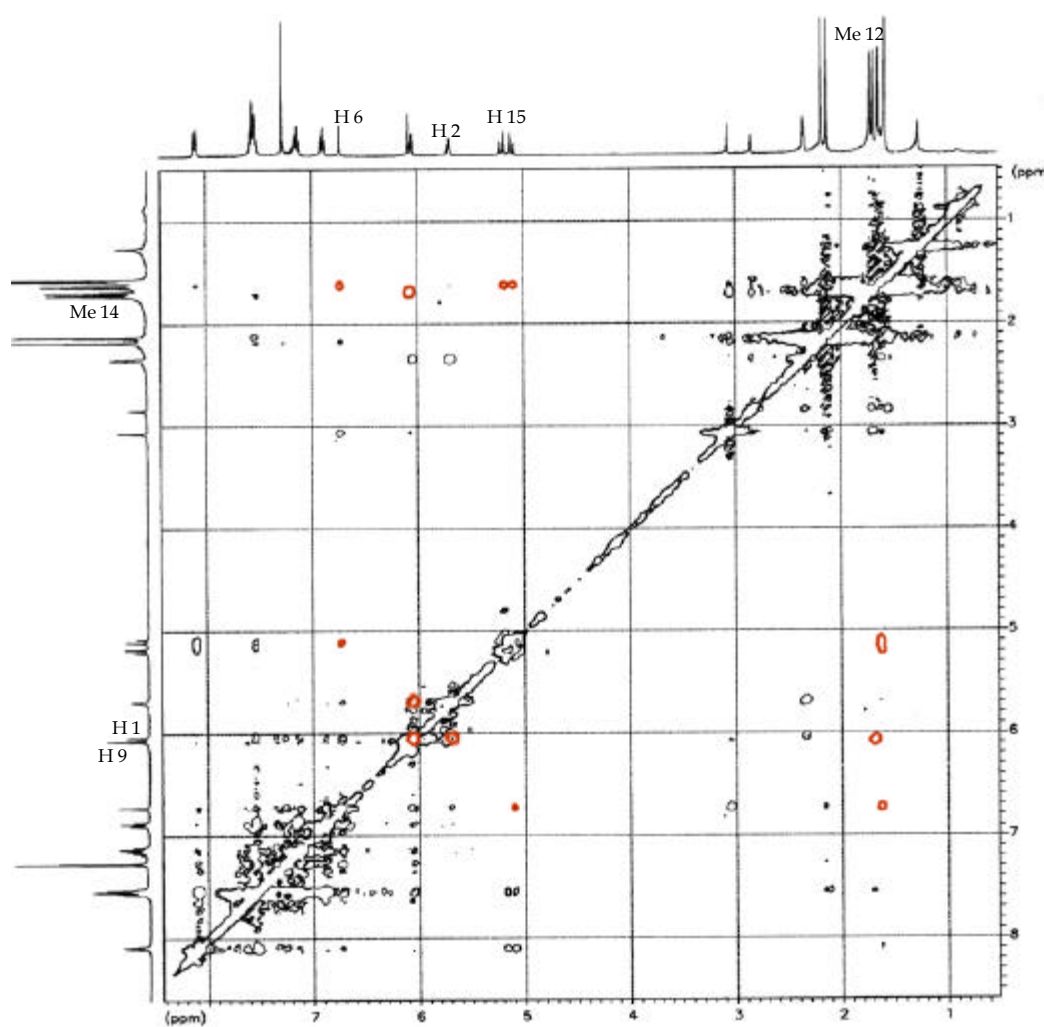
Además se observan, en sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , señales correspondientes a un metilo, a $1.64 \delta_{\text{H}}$ (3H , s, Me 14), situado sobre un carbono tetrasustituido, a $69.7 \delta_{\text{C}}$, que soporta un grupo hidroxilo y dos metilos angulares a 1.69 y $1.72 \delta_{\text{H}}$ (3 H cada señal singulete, H 12 y H 13), así como, cuatro carbonos cuaternarios a 69.7 , 93.3 , 52.8 y $85.3 \delta_{\text{C}}$ y un carbonilo a $197.0 \delta_{\text{C}}$.

Los datos anteriores nos indican que el producto **S.1** es un sesquiterpeno poliesterificado, pentasustituido, con un esqueleto de dihiro-β-agarofurano.

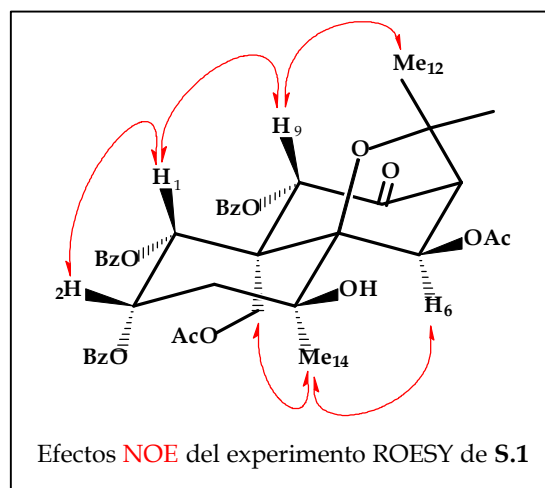
El cuidadoso estudio del experimento bidimensional $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ (COSY) nos permite asignar los protones geminales a los cinco grupos ésteres en las posiciones C 1, C 2, C 6, C 9 y C 15 y un experimento ROESY, en el que se observaron efectos NOE entre H 1, H 2 y

H 9, entre H 15_{AB}, H 6 y el Me 14 y entre el Me 12 y H 9, nos permitió establecer la disposición relativa de los grupos ésteres en la molécula.

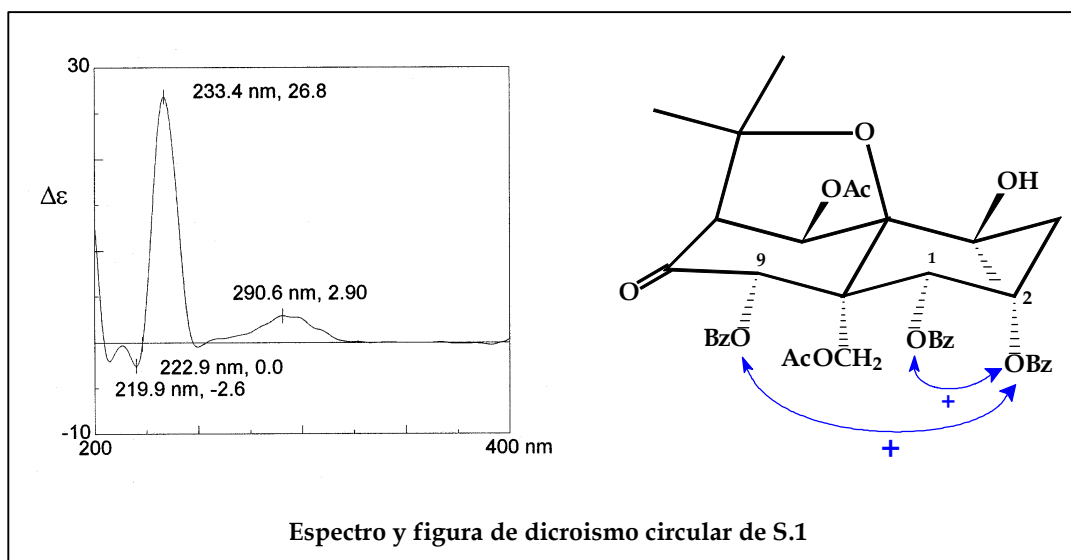
Las características de regiosustitución se establecieron mediante un experimento HMBC, que mostró correlación a tres enlaces entre las señales correspondientes a los carboxilos de los grupos acetatos a 169.3 y 170.4 δ_c y las señales a 6.73 δ_H (H 6) y 5.10, 5.19 δ_H (H 15), respectivamente, mientras que las señales correspondientes a los carboxilos de los grupos benzoatos a 165.0 (x 2) y 165.5 δ_c , se correlacionaron con las señales a 5.64 δ_H (H 2), 6.05 δ_H (H 1) y 6.08 δ_H (H 9), respectivamente.



Experimento ROESY de S.1



La configuración absoluta de **S.1** se resolvió mediante un estudio de la curva de dicroísmo circular (DC), haciendo uso del método de la quiralidad del benzoato, una extensión del método de excitón quiralidad ⁴⁴. El espectro de DC mostró una curva con un primer efecto Cotton positivo a 233 nm ($\Delta\epsilon = +26.8$) debido al acoplamiento del grupo benzoato cromóforo sobre C 9 α con el mismo grupo sobre C 1 α y C 2 α , ya que la interacción 1 - 9 es casi coplanar; y un segundo efecto negativo, a 219.9 ($\Delta\epsilon = -2.6$), cuyo amortiguamiento puede atribuirse a un solapamiento de la elipticidad básica, de valor positivo.



⁴⁴ Harada, H.; Nakanishi, K.: Circular Dichroism Spectroscopy: Exciton coupling in organic stereochemistry, University Science Books: Mill Valley, CA, 1983.

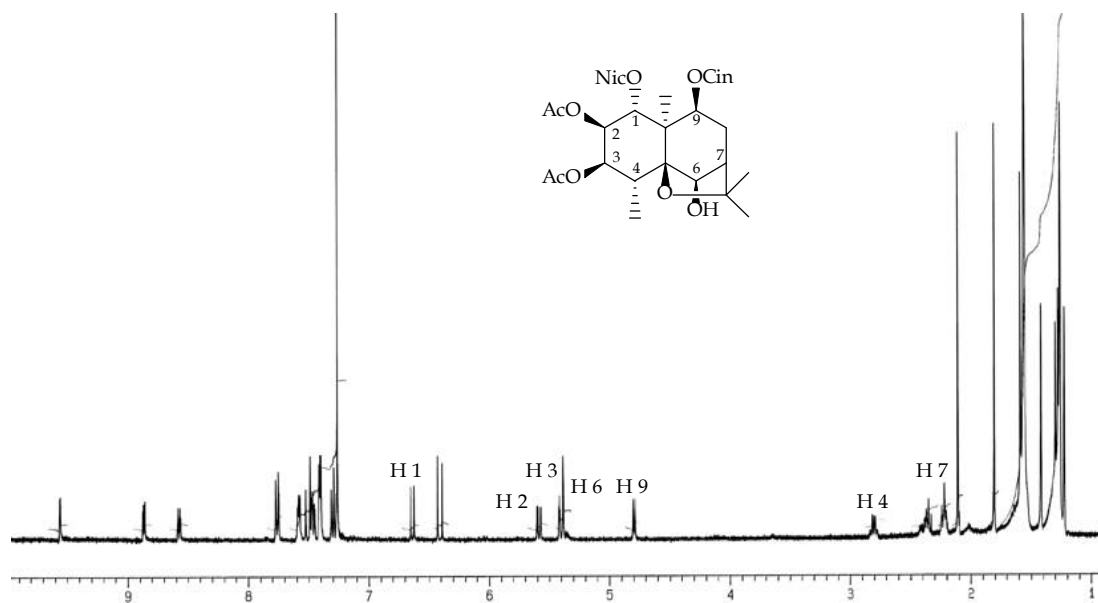
La configuración absoluta del compuesto **S.1** se establece así como (**1R,2S,4S,5S,6R,7R,9S,10S**) - 6,15 - diacetoxi - 1,2,9 - tribenzoiloxi - 4- hidroxio - 8- oxodihidro-b-agarofurano. Este compuesto presenta un esqueleto polihidroxilico base de 3,13-dideoxievoninol ⁴⁵.

Sesquiterpeno S.2:

9 β -cinnamoiloxi-2 β ,3 β -diacetoxi-6 β -hidroxio-1 α -nicotinoiloxidihidro- β -agarofurano

Al compuesto **S.2** se le asigna una fórmula molecular de C₃₄H₃₉O₁₀N, con fragmentos de masas a 580 *m/z* [M+H - CH₂=CO]⁺, 477 [580 - C₆H₅CH=CH]⁺, 131 [C₆H₅CH=CH-CO]⁺, 106 [C₅H₄NCO]⁺, y 78 [C₅H₄N]⁺, lo que sugiere la presencia en la molécula de grupos acetato, cinamato y nicotinato. En su espectro de IR se observaron bandas de absorción para grupos hidroxilo y grupos éster.

El espectro de RMN de ¹H corroboró la presencia de dos metilos de acetato como singuletes a 1.81 y 2.10 δ ; un grupo cinamato con cinco protones aromáticos a 7.29–7.59 δ ; dos protones vinílicos a 6.40 y 7.50 δ , ambos como dobletes; y un grupo nicotinato a 7.75 – 9.55 δ . En su espectro de RMN de ¹H también se observaron señales correspondientes a

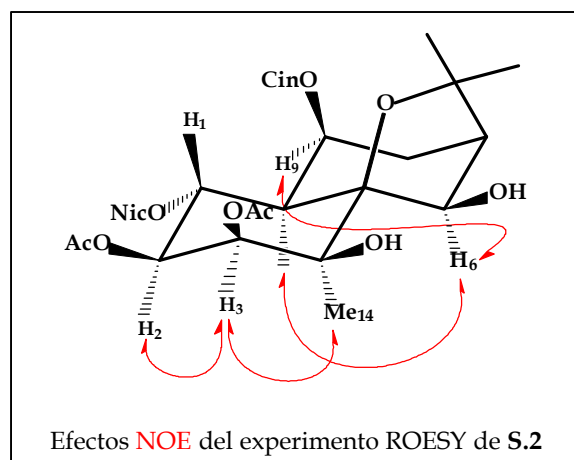


Espectro de RMN ¹H de (500 MHz) de **S.2**

⁴⁵ González, A.G.; Jiménez, I.A.; Ravelo, A.G.; Bazzocchi, I.L.: Minor sesquiterpenes from *Maytenus canariensis* with insecticidal and antifeedant activity. *Tetrahedron*, 49, 6637-6644. 1993.

los protones geminales a los grupos ésteres secundarios a 6.63 δ d (1H, $J = 11.1$ Hz, H 1), 5.58 δ dd (1H, $J = 11.1, 3.1$ Hz, H 2), 5.41 δ t (1H, $J = 3.3$ Hz, H 3) y 4.79 δ d (1H, $J = 6.4$ Hz, H 9), un hidroxilo secundario a 5.38 δ s (1H, H 6), y cuatro metilos angulares a 1.22 δ s (Me 12), 1.28 δ d ($J = 7.7$ Hz, Me 14), 1.41 δ s (Me 13) y 1.58 δ s (Me 15), lo que confirmamos por RMN de ^{13}C . Estos datos sugieren la presencia de un esqueleto de dihidro- β -agarofurano 1,2,3,6,9-pentasustituido.

Un experimento HMBC permitió establecer las características de regiosustitución y asignar los grupos acetato sobre los C 2 y C 3, el nicotinato sobre C 1, el cinamato en C 9 y el hidroxilo en C 6. La estereoquímica relativa de **S.2** se resolvió mediante el análisis de un experimento ROESY, que mostró efecto NOE entre H-2, H-3 y Me-14, y entre H 9, H 6 y Me 15. La estructura de **S.2** se estableció así como el **9b-cinamoiloxi-2b,3b-diacetoxi-6b-hidroxi-1a-nicotinoiloxi-dihidro-b-agarofurano**. El compuesto **S.2** presenta un esqueleto polihidroxílico base de 4-deoxi-magellanol ⁴⁶.

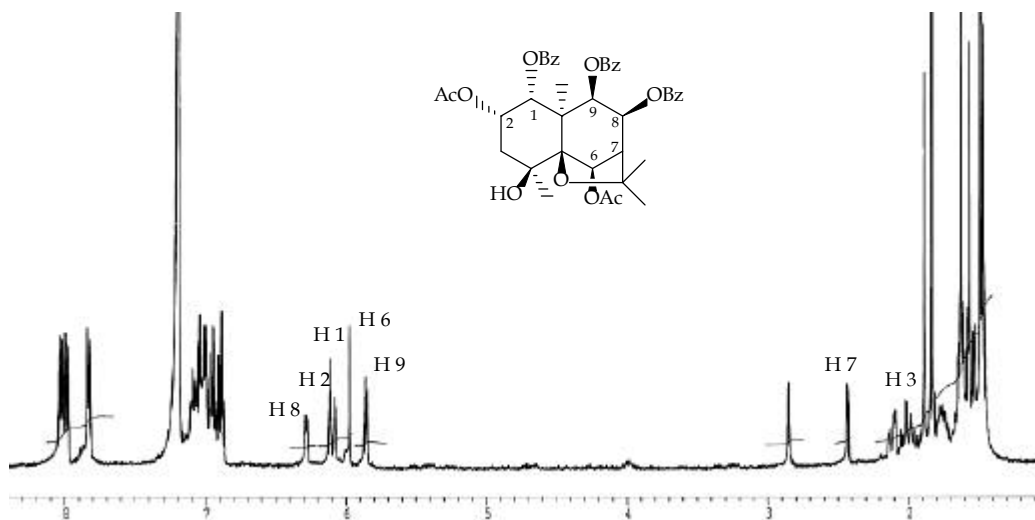


Sesquiterpeno **S.3**: 2 α ,6 β -diacetoxi-1 α ,8 β ,9 β -tribenzoiloxi-dihidro- β -agarofurano

El producto que hemos denominado **S.3** presenta en su espectro de RMN ^1H señales características de cuatro metilos angulares, dos metilos de acetato a 1.89 y 1.82 δ , y cinco protones geminales a grupos ésteres a 5.86, 5.98, 6.11, 6.12 y 6.29 δ , con multiplicidad

⁴⁶ González, A.G.; Nuñez, P.M.; Ravelo, A.G.; Sazatornil, J.G.; Vázquez, J.T.; Bazzocchi, I.L.; Morales, E.Q.; Muñoz, O.M.: Structure elucidation and absolute configuration of novel b-agarofuran sesquiterpenes from *Maytenus magellanica* (Celastraceae). *J.Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1437-1441, **1992**.

doblete, singulete, doble doblete, singulete y multiplete, respectivamente. Asimismo, se observaron señales para quince protones aromáticos y una señal singulete a 2.86 δ , intercambiable con agua deuterada, que indica la presencia de un grupo alcohólico terciario.



Espectro de RMN ^1H de (400 MHz), en C_6D_6 , de **S.3**

Estos datos nos indican que este compuesto es un sesquiterpeno con esqueleto de dihidro- β -agarofurano pentasustituido, con dos grupos acetato y tres grupos benzoatos. Los desplazamientos de los metilos de los grupos acetato nos sugieren que dichos ésteres se localizan sobre C 2 y C 6, mientras que los grupos benzoatos se sitúan sobre C 1, C 8 y C 9. Un experimento ^1H - ^1H (COSY) y el estudio de las constantes de acoplamiento nos permitió asignar los protones geminales a los cinco grupos ésteres en las posiciones C 1, C 2, C 6, C 8, C 9, así como, una relación *cis* entre H 1-H 2, y entre H 8-H 9.

Dada la escasa cantidad de producto aislado no se puede llevar a cabo experimentos bidimensionales que corroboren la estructura propuesta para este producto. Basándonos en la comparación con datos espectroscópicos de compuestos relacionados, proponemos para el mismo la estructura de **2a,6b-diacetoxi-1a,8b,9b-tribenzoiloxi-dihidro-b-agarofurano**, cuyo esqueleto polihidroxiílico base corresponde al $2\alpha,4\beta$ -dihidroxi-8-epicelapanol ⁴⁷.

⁴⁷ Wagner, H.; Heckerl, E.; Sonnenbicheler, J.: *Tetrahedron*, 31, 1949, 1975.

Datos de RMN de ^1H , ^{13}C y experimento HMBC de los sesquiterpenos **S.1** y **S.2**.

S.1				S.2		
posición	δ_{H}^a	δ_{C}^b	HMBC (^{13}C)	δ_{H}^a	δ_{C}^b	HMBC (^{13}C)
1	6.05 d (3.5)	74.3 d	10 ^c , 15	6.63 d (11.1)	68.3 d	15
2	5.64 dd (3.3, 3.5)	69.7 d		5.58 dd (3.1, 11.1)	68.8 d	1 ^c , CH ₃ COO ⁻
3	2.35 d (3.3)	42.1 t	4 ^c , 14	5.41 t (3.3)	74.9 d	2 ^c , 5, CH ₃ COO ⁻
4		69.7 s		2.80 m	39.3 d	2, 5 ^c , 10, 14 ^c
5		93.3 s			88.5 s	
6	6.73 s	74.4 d	5 ^c , 11, CH ₃ COO ⁻	5.38 s	79.9 d	5 ^c , 10, 11
7	3.07 s	64.9 d	8 ^c , 5, 9	2.22 m	47.9 d	6 ^c , 9
8		197.0 s			29.7 t	
9	6.08 s	79.6 d	8 ^c , 10 ^c , 1, 15, C ₆ H ₅ COO ⁻	4.79 d (6.4)	72.8 d	5, 7, 15 C ₆ H ₅ CH=CHCOO ⁻
10		52.8 s			52.6 s	
11		85.3 s			83.4 s	
12	1.69 s	25.4 c	7, 11 ^c , 13	1.22 s	26.1 c	7, 11 ^c , 13
13	1.72 s	29.3 c	7, 11 ^c , 12	1.41 s	30.5 c	7, 11 ^c , 12
14	1.64 s	24.6 c	3, 4 ^c , 5	1.28 d (7.7)	16.1 c	3, 4 ^c , 5
15	5.10, 5.19 d _{AB} (12.9)	61.8 t	5, CH ₃ COO ⁻ , 9, 10 ^c	1.58 s	19.7 c	1, 5, 9, 10 ^c

^a δ , CDCl₃, valores de *J* en Hz.^b Datos basados en experimentos DEPT y HMQC.^c Correlaciones observadas a dos enlaces.

Parte experimental: Sesquiterpenos

Sesquiterpeno S.1

(1R,2S,4S,5S,6R,7R,9S,10S)-6,15-diacetoxi-1,2,9-tribenzoiloxi-4-hidroxi-8-oxo-dihidro-b-agarofurano.

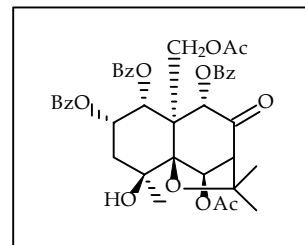
Obtenido como sólido amorfo incoloro.

$[\alpha]^{25}_D$ +47.6° (c 0.46, CHCl₃).

UV (EtOH) I_{\max} (log e) 229 nm (4.54).

DC I_{\max} (MeOH) nm 233.4 ($\Delta\epsilon = +26.8$), 219.9 ($\Delta\epsilon = -2.6$).

IR n_{\max} 3683, 3025, 2500, 1746, 1738, 1731, 1209, 1096, 709 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

1.64 (3H, s, Me14), 1.69 (3H, s, Me 12), 1.72 (3H, s, Me 13), 2.18 (3H, s, Ac 6), 2.13 (3H, s, Ac 15), 2.35 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H 3), 3.07 (1H, s, H 7), 5.10, 5.19 (2H, d_{AB}, $J = 12.9$ Hz, Me 15), 5.64 (1H, dd, $J = 3.3, 3.5$ Hz, H 2), 6.05 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H 1), 6.08 (1H, s, H 9), 6.73 (1H, s, H 6), OBz [8.09 (2H, m), 7.61 (6H, m), 7.34 (2H, m), 7.13 (3H, m), 6.89 (2H, m)].

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

OAc [20.6, 21.3 (2 x CH₃), 170.4 (CO₂), 169.3 (CO₂)], OBz [127.8, 128.0, 128.8, 129.3, 129.4, 129.6 (6 x 2 x CH), 132.9, 133.0, 133.6 (3 x CH), 128.2, 128.6, 129.2 (3 x CH), 165.0 (2 x CO₂), 165.5 (CO₂)], 24.6 (c, C 14), 25.4 (c, C 12), 29.3 (c, C 13), 42.1 (t, C 3), 52.8 (s, C 10), 61.8 (t, C 15), 64.9 (d, C 7), 69.7 (s, C 4), 69.7 (d, C 2), 74.3 (d, C 1), 74.4 (d, C 6), 79.6 (d, C 9), 85.3 (s, C 11), 93.3 (s, C 5), 197.0 (s, C-8).

EIMS m/z

728 [M]⁺ (0.1), 712 (1), 668 (1), 653 (1), 625 (1), 610 (1), 608 (11), 607 (1), 606 (2), 605 (4), 565 (1), 563 (5), 441 (1), 381 (1), 324 (2), 248 (2), 217 (18), 165 (6), 122 (7), 105 (100).

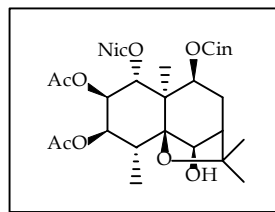
HREIMS m/z [M - 122]⁺ 606.21148 (calculado para C₃₃H₃₄O₁₁, 606.21011).

Sesquiterpeno S.2

9b-cinnamoiloxi-2b,3b-diacetoxi-6b-hidroxi-1a-nicotinoiloxi-dihidro-b-agarofurano.

Obtenido como sólido incoloro.

$[\alpha]_{25}^D$ +10.0° (c 0.13, CHCl₃).



UV (EtOH) λ_{\max} (log e) 273 (3.75), 223 (4.03), 218 (4.03) nm.

IR ν_{\max} 3444, 2924, 2854, 1731, 1635, 1592, 1454, 1367, 801, 711 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

1.22 (3H, s, Me 12), 1.28 (3H, d, $J = 7.7$ Hz, Me 14), 1.41 (3H, s, Me 13), 1.58 (3H, s, Me 15), OAc [1.81 (3H, s, Ac 2), 2.10 (3H, s, Ac 3)], 2.22 (1H, m, H 7), 2.34 (1H, m, H 8), 2.80 (1H, s, OH 4), 4.79 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H 9), 5.38 (1H, s, H 6), 5.41 (1H, t, $J = 3.3$ Hz, H 3), 5.58 (1H, dd $J = 3.1, 11.1$ Hz, H 2), 6.63 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H 1), OCin [7.29-7.59 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)], ONic [9.55 (1H, sa), 8.86 (1H, da, $J = 5.0$ Hz), 8.57 (1H, da, $J = 7.9$ Hz), 7.75 (1H, m)].

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

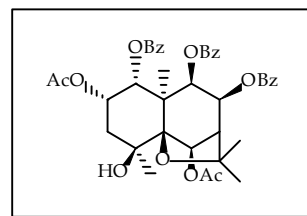
16.1 (c, C 14), 19.7 (c, C 15), OAc [20.7, 21.4 (2 x CH₃), 170.0, 170.6 (2 x CO₂)], 26.1 (c, C 12), 29.7 (t, C 8), 30.5 (c, C 13), 39.3 (d, C 4), 47.9 (d, C 7), 52.6 (s, C 10), 68.3 (d, C 1), 68.8 (d, C 2), 72.8 (d, C 9), 74.9 (d, C 3), 79.9 (d, C 6), 83.4 (s, C 11), 88.5 (s, C 5), OCin [118.1 (CH=C_HCOO⁻), 145.3 (C_H=CHCOO⁻), 128.3 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 129.3 (CH), 134.6, 165.9 (CO₂⁻)]; ONic [123.2, 137.5, 151.8, 153.4 (4 x CH), 126.8, 165.0 (CO₂⁻)].

EIMS m/z

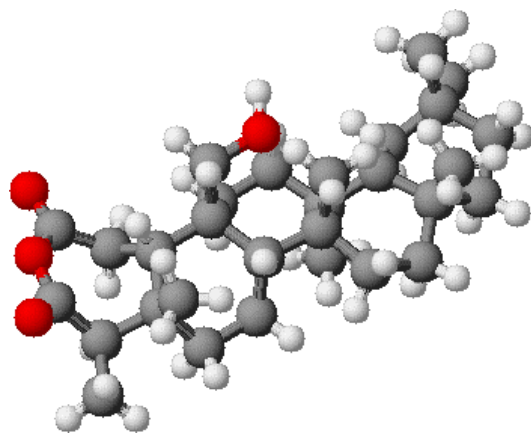
622 [M + 1]⁺ (1), 590 (1), 580 (6), 519 (1), 478 (2), 477 (4), 316 (4), 291 (1), 281 (1), 280 (2), 278 (2), 257 (3), 255 (3), 243 (2), 230 (3), 229 (3), 215 (2), 194 (4), 179 (5), 173 (5), 151 (6), 149 (6), 131 (31), 125 (16), 124 (12), 123 (13), 106 (13), 105 (58), 103 (7), 78 (5).

Sesquiterpeno S.3***2a,6b-diacetoxi-1a,8b,9b-tribenzoiloxi-dihidro-b-agarofurano.***

Obtenido como sólido no cristalino incoloro.

**RMN ^1H (C_6D_6 , 400 MHz) d**

1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.82 (3H, s), 1.89 (3H, s), 2.08 (1H, m, H 3), 2.44 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H 7), 2.86 (1H, s, OH 4), 5.86 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H 9), 5.98 (1H, s, H 6), 6.11 (1H, dd $J = 3.2, 15.5$ Hz, H 2), 6.12 (1H, s, H 1), 6.29 (1H, m, H 8), OBz (3 x 5H) [6.87 - 7.11 (9H, m), 7.84 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)].



lobathanhídrido

Triterpenos

Los triterpenos son un grupo muy amplio de metabolitos secundarios, con más de 5000 descritos hasta el momento. Los más abundantes, derivan, biogenéticamente, de la ciclación silla-silla-silla-bote^{1,2,3} del **epóxido de escualeno**, el cual, en presencia de la enzima óxido de escualeno-sintasa forma el catión tetracíclico dammaranilo, que tras varios reagrupamientos va dando lugar a los diferentes esqueletos triterpénicos existentes. Según orden de complejidad estos son: dammaranos, shionanos, lupanos, germanicanos, oleanos, taraxeranos, glutinanos, y friedelanos.

Los triterpenos han tomado relevancia últimamente debido al amplio espectro que muestran sus actividades biológicas. La función fisiológica de estos compuestos en las plantas está relacionada con la defensa frente a patógenos y herbívoros. En expectativa, por lo tanto, esos triterpenos actuarán contra ciertos patógenos causantes de enfermedades en humanos y animales e indican su elevado potencial. Así, se han descrito para este tipo de compuestos diversas actividades biológicas, como antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios y antitumorales^{4,5,6}.

¹ Abe, I.; Rohmer, M.; Prestwich, G.D.: Enzymatic cyclation of squalene and oxidosqualene to sterols and triterpenes. *Chem. Rev.* 93, 2189-2206, **1993**.

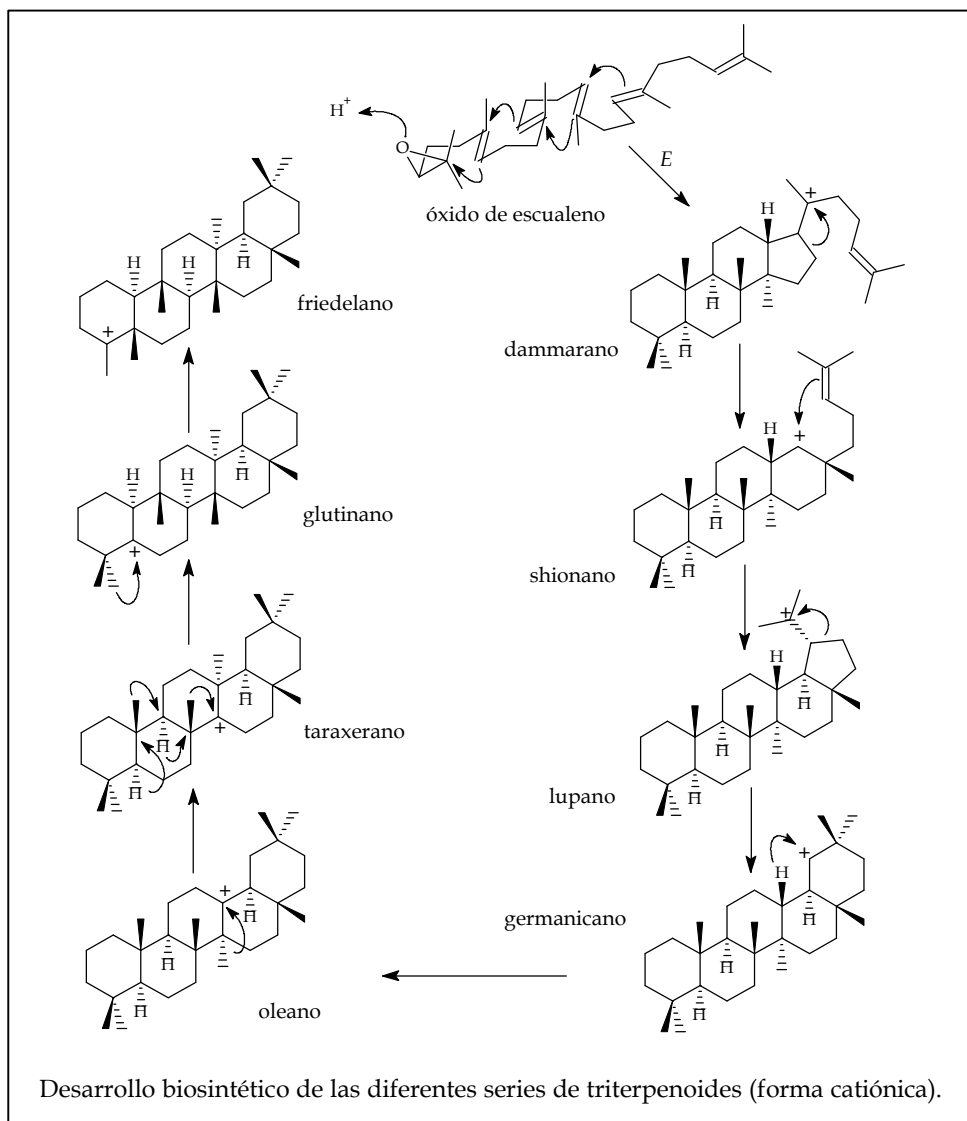
² Harrinson, D.M.: The biosynthesis of triterpenoids, steroids and carotenoids. *Nat. Prod. Rep.* 7, 459-484, **1990**.

³ Wendt, K.U.; Schulz, G.E.; Corey, E.J.; Liu, D.R.: Enzyme mechanisms for polycyclic triterpene formation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 2812-2833, **2000**.

⁴Nozaki, H.; Matsuura, Y.; Hirono, S.; Kasai, R.; Chang, J.J.; Lee, K.: *J. Nat. Prod.* 53, 1039, **1990**.

⁵ Tane, P.; Tsopmo, A.; Ngnokam, D.; Ayaford, J.F; Sterner, O.: *Tetrahedron*, 47, 14989, **1996**.

⁶ Kuo, Y.H.; Yang-Kio, L.M.: *Phytochemistry*, 44, 1257, **1997**.

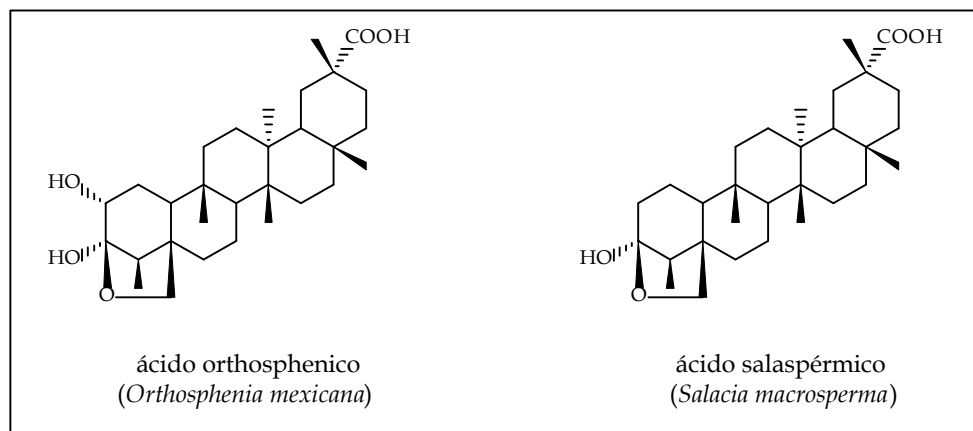


Los triterpenos descritos de especies de la familia Celastraceae pertenecen, casi invariablemente, a las series **friedoleano**, **lupano**, **oleano**, **glutinano**, **taraxerano**, **ursano** y **dammarano**. La serie del friedoleano con una función hemiacetal entre el grupo hidroxilo en C 24 y la cetona en C 3 es exclusiva de esta familia. Este tipo de compuestos, como el **ácido salaspérmico**⁷, aislado de *Salacia macrosperma* Wight, y el **ácido orthosphenico**⁸, aislado de *Orthosphenia mexicana* Standley, se han propuesto como posibles intermediarios en la biosíntesis de quinonas triterpénicas⁹.

⁷ Viswanathan, N.I.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2, 349, 1979.

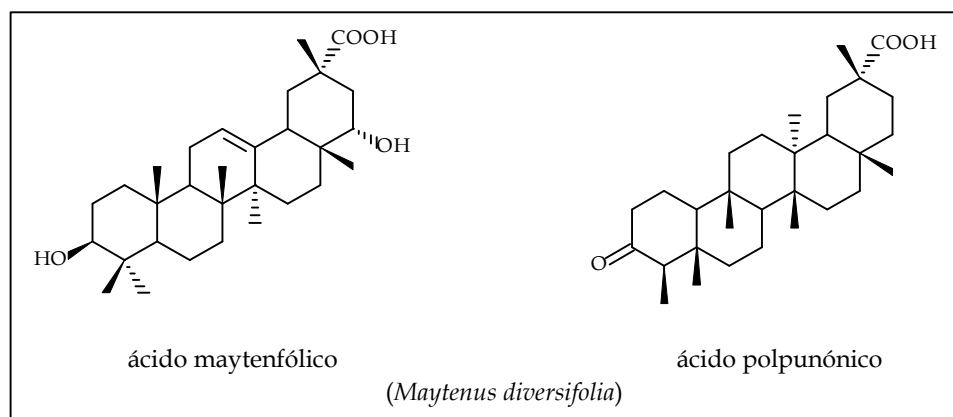
⁸ González, A.G.; Fraga, B.M.; González, P.; González, C.M.; Ravelo, A.G.; Ferro, E.; Domínguez, X.A.; Martínez, M.A.; Perales, A.; Fayos, J.: *J. Org. Chem.*, 48, 3759, 1983.

⁹ González, A.G.; González, C.M.; Ferro, E.A.; Ravelo, A.G.; Domínguez, X.A.: *J. Chem. Research*, 20, 1988.



Muchos triterpenoides de las series del oleano y ursano han mostrado un interés farmacológico, similar al de los retinoides y esteroides, en actividades antiinflamatorias, supresoras de la promoción tumoral, supresoras de la síntesis de inmunoglobulinas, hepatoprotectoras, inductoras de la síntesis de colágeno ¹⁰.

Existen numerosos ejemplos de triterpenos que han mostrado una significativa actividad inhibitoria *in vivo* frente a diferentes tipos de células cancerígenas. Así, del extracto etanólico del arbusto espinoso *Maytenus diversifolia* (Grai) Hou, se aisló **ácido maytenfólico** que mostró una importante actividad inhibitoria frente a la leucemia linfocítica P-388 ¹¹. Esta especie rindió otros triterpenos bioactivos, entre los cuales, el **ácido polpunónico** presentó citotoxicidad frente a células A-549 con una DE₅₀ de 0.21 µg/ml.

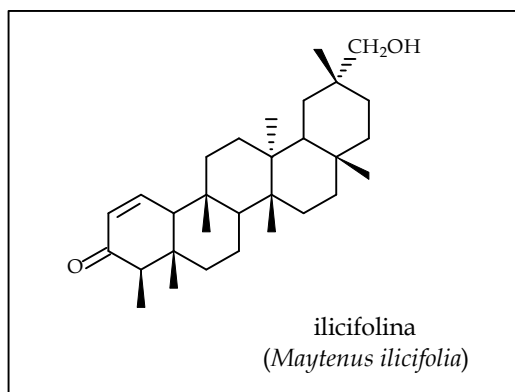


¹⁰ Honda, T.; Finlay, H.J.; Gribble, W.J.: *J.Nat. Prod.* 60, 1174, 1997.

¹¹ Nozaki, H.; Suzuki, H.; Lee, K.H.; McPhail, A.T.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1048, 1982.

Maytenus ilicifolia Mart. es un arbusto localizado en el sur de Brazil, Paraguay y Argentina, donde es aclamado por sus muchas propiedades medicinales. Su corteza, de color rojizo, conocida como “cangorosa”, es usada por las tribus indígenas y la población rural de estos países como agente regulador de la fertilidad.

En una investigación sobre metabolitos con posible aplicación como agentes anticancerígenos de la flora medicinal de Sudamérica, Itokawa y colaboradores ¹² encontraron que el extracto etanólico de *M. ilicifolia* mostró una actividad citotóxica significativa frente a las líneas celulares V-79, KB y P-388. El compuesto más activo aislado fue la **ilicifolina**, que mostró valores de CI₅₀ de 38, 12 y 23 µg/ml, respectivamente, para las líneas celulares anteriores.



Kokoona ochracea (Elm.) Merrill es una de las ocho especies de este género que se distribuye por la península de Malaya e islas de Borneo y Filipinas. No se ha descrito ningún uso medicinal local de ésta planta, que se conoce como “repetik” debido al crepiteo que produce al arder, por el alto contenido en aceites inflamables de su madera.

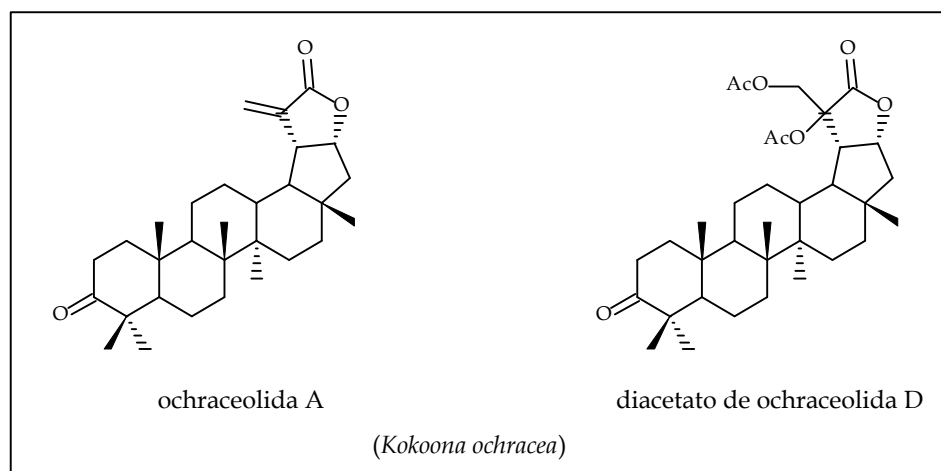
Ngassapa y col. ¹³, estudiaron la corteza de la raíz de esta especie, que mostró actividad citotóxica. Un fraccionamiento bioguiado frente a la línea celular UISO-BCA-1 (cáncer de mama humano), dio lugar al aislamiento de una serie de compuestos a los que se denominó ochraceolidas, siendo el primer ejemplo de lupano con un reagrupamiento γ -lactona entre C 21 y C 30.

¹² Itokawa, H.; Shirota, O.; Ikuta, H.; Morita, H.; Takeya, K.; Iitaka, Y. *Phytochemistry*. 30(1), 3713, 1991.

¹³ Ngassapa, O.D.; Soejarto, D.D.; Pezzuto, J.M.; Farnsworth, N.R.; Che, C.T.: *J. Nat. Prod.* 56(10), 1676, 1993.

La **ochraceolida A** exhibió actividad citotóxica frente a cultivos de células P-388 con un valor DE₅₀ de 0.26 µg/ml. Posteriormente, mostró actividad inhibitoria en el ensayo de la farnesilo-transferasa, FPTasa¹⁴ (CI₅₀ de 1.0 µg/ml), lo que demuestra su potencial como agente anticancerígeno. Esta actividad se pierde cuando se reduce el carbonilo en C 3, lo que sugiere esta posición como sitio de anclaje a la enzima. Este compuesto se ensayó frente a 60 líneas de células cancerígenas humanas en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) y ha sido seleccionado para su evaluación *in vivo* en varios sistemas xenográficos de ratón.

Por otro lado, el **diacetato de ochraceolida D** resultó ser un potenciador del efecto citotóxico de la vinblastina para la línea celular KB-V1.

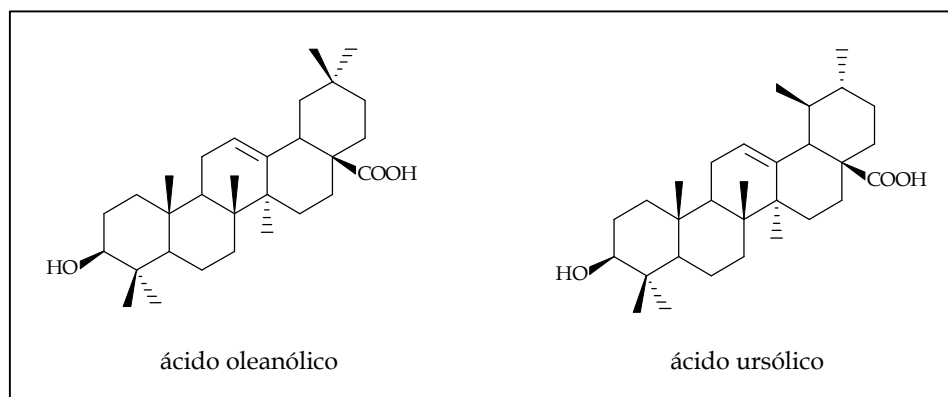


El **ácido ursólico** es un triterpeno común aislado de especies de Celastraceas. Los ensayos biológicos realizados para este producto, han mostrado actividad antiinflamatoria, antiartrítica, antidiabética, antiulcerosa, así como, hipolipidémica y antiarterioesclerótica. La citotoxicidad de este producto y varios ésteres derivados fue ensayada por Lee y col.¹⁵ frente a varias líneas celulares de tumores humanos. Este ácido mostró actividad frente al crecimiento celular de las leucemias linfocíticas P-388 y L-1210,

¹⁴ Sturm, S.; Gil, R.R.; Chai, H.-B.; Ngassapa, O.D.; Santisuk, T.; Reutrakul, V.; Howe, A.; Moss, M.; Besterman, J.M.; Yang, S.-L.; Farthing, J.E.; Tait, R.M.; Lewis, J.A.; O'Neill, M.J.; Farnsworth, N.R.; Cordell, G.A.; Pezzuto, J.M.; Kinghorn, A.D.: *J. Nat. Prod.* 59, 658, 1996.

¹⁵ Lee, K.H.; Lin, Y.M.; Wu, T.S.; Zhang, D.C.; Yamagishi, T.; Hayashi, T.; Hall, I.H.; Chang, J.J.; Wu, R.Y.; Yang, T.H.: *Planta Med.* 54, 308, 1988.

y frente al carcinoma humano A-549. También mostró citotoxicidad marginal frente a la línea celular KB, y a las células tumorales humanas de colon (HCT-8) y mama (MCF-7).



Por otro lado, el **ácido ursólico**, junto con el **ácido oleanólico** son inhibidores de la activación del virus de Epstein-Barr, con actividad similar a los conocidos inductores antitumorales, ácido retinoico y glicirrético, lo que sugiere que estos ácidos pueden ser valiosos promotores antitumorales.

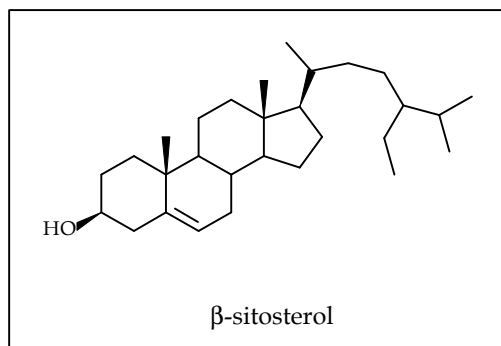
Una fracción purificada del extracto de la corteza de raíz de *Tripterygium wilfordii* Hook, conocida comercialmente como “Lei-gong-teng duo-dai” (LGTDD), ha sido usada tradicionalmente para el tratamiento de diversas enfermedades tales como dermatitis, artritis reumatoide, acné rosácea y nefritis, con buenos resultados y sin efectos hormonales colaterales. Esta fracción mostró actividad frente al VIH¹⁶ y un fraccionamiento guiado llevó al aislamiento del **ácido salaspérmico**, aislado previamente de *Salacia macrosperma*, como responsable de dicha actividad.

b-sitosterol, **betulina** y el **ácido betulínico**, metabolitos comunes en muchas plantas superiores, están presentes también en la familia Celastraceae y, sobre ellos, se ha publicado una extensa relación de actividades biológicas. De hecho, del **b-sitosterol** se ha publicado¹⁷ que posee potentes actividades antiinflamatoria y antipirética, con un efecto similar a la hidrocortisona y la oxifenbutazona. Además, este compuesto presenta un

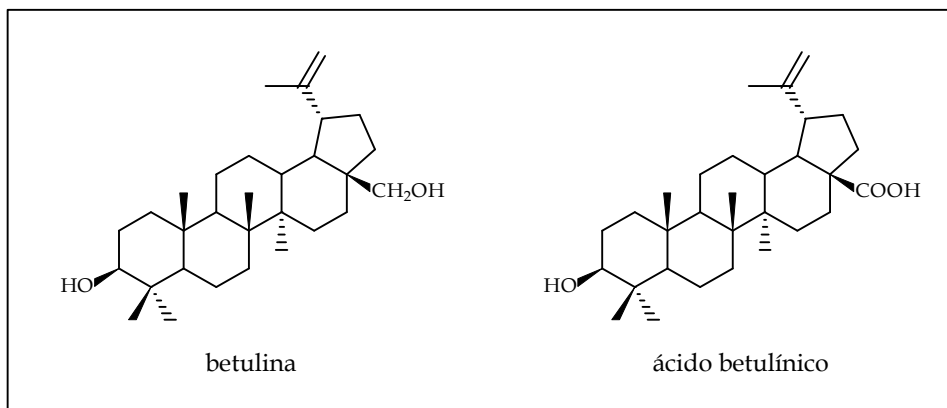
¹⁶ Chen, K.; Shi, Q.; Kashiwada, Y.; Zhang, D.C.; Hu, C. Q.; Jin, J.Q.; Nozaki, H.; Kllkuskie, R.E.; Tramontano, E.; Chen, Y.C.; McPhail, D.R.; McPhail, A.T.; Lee, K.H.: *J. Nat. Prod.* 55(3), 340, **1992**.

¹⁷ Gupta, M.B.; Nath, R.; Srivastava, N.; Shanker, K.; Kishor, K.; Bhargava, K.P.: *Planta Med.* 39, 157, **1980**.

amplio margen de seguridad con mínimo efecto ulcerogénico, lo que le confiere un alto valor terapéutico.



El triterpeno de la serie del lupano, **betulina** muestra efectos inhibitorios sobre la activación del virus Epstein-Barr y actividades bacteriostáticas frente a *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* y *Staphylococcus aureus*. También, se ha publicado que presenta actividad antitumoral, *in vitro*, frente al carcinoma humano de nasofaringe.

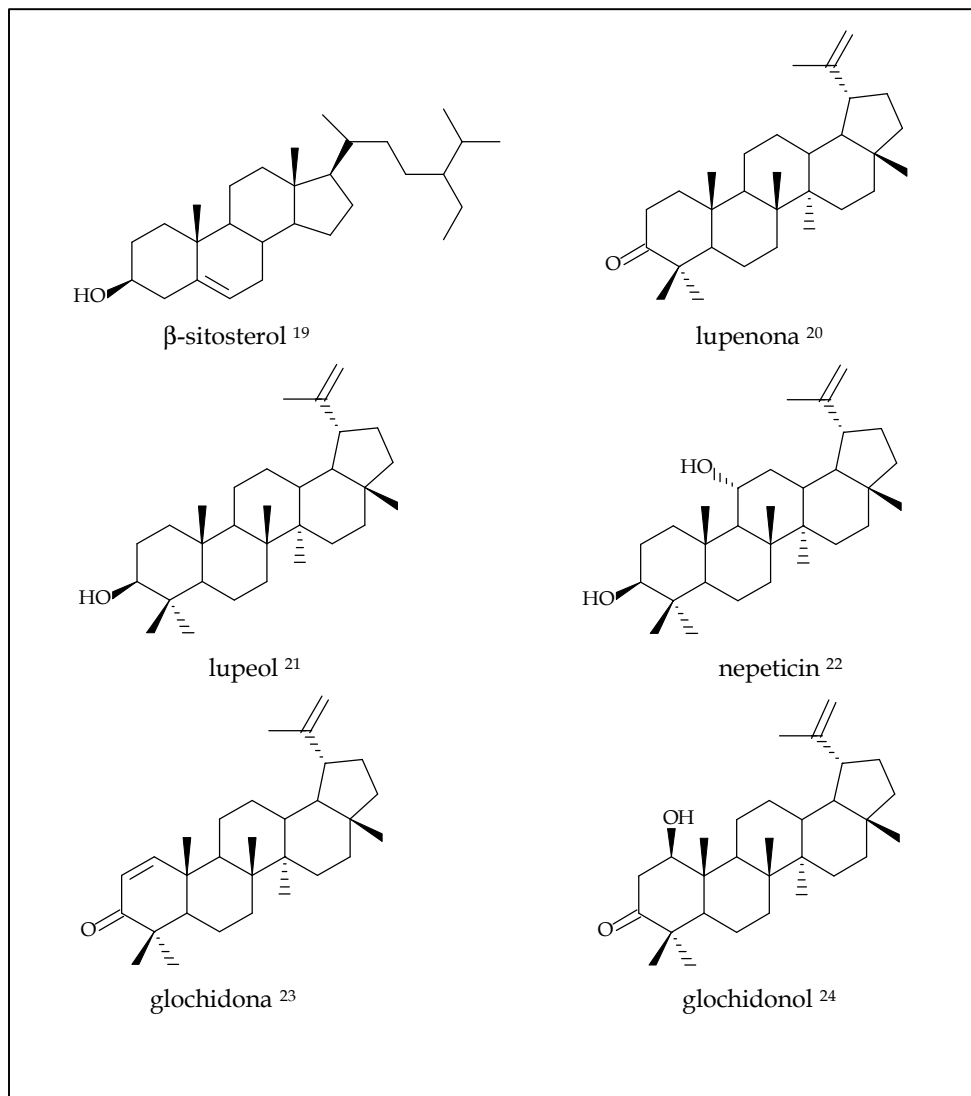


El **ácido betulínico**, además de actividad anti-VIH, ha mostrado actividad antitumoral frente al melanoma humano mediante inducción de apoptosis, actividad leishmanicida frente a *Leishmania amazonensis* y actividad antimalárica frente estadios asexuales eritrocíticos del parásito de la malaria humana *Plasmodium falciparum*¹⁸.

¹⁸ Bringmann, G.; Saeb, W.; Assi, L.A.; François, G.; Narayanan, A.S.S.; Peters, K.; Peters, E.M. *Planta Med.* 63, 255, 1997.

Relación de triterpenos aislados de las hojas de *Maytenus blepharodes* Lundell

Del extracto etanólico de las hojas de *M. blepharodes* se aislaron los triterpenos, conocidos en la bibliografía química, que se relatan a continuación:



¹⁹ Fieser, L.; Fieser, M.: Steroids. Reinhold Pubs, 1950.

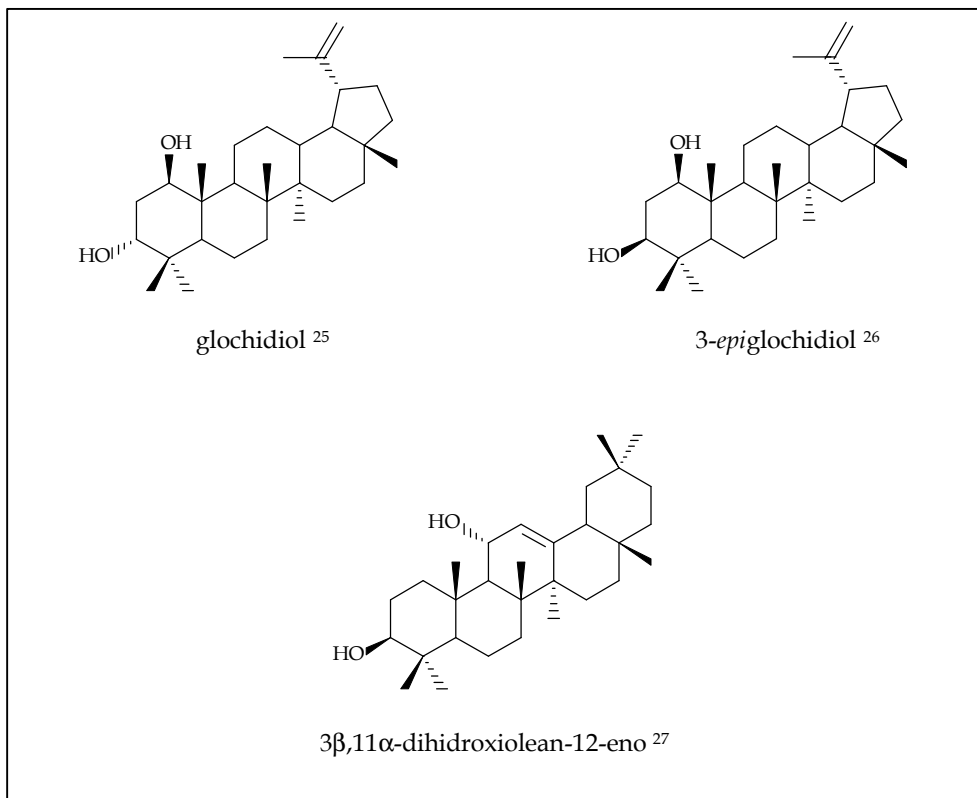
²⁰ Appleton, R.A.; Enzell, C.R.: *Phytochemistry*, 10, 447, 1971.

²¹ González, A.G.; Ferro, E.A.; Ravelo, A.G.: *Phytochemistry*, 26, 2785, 1987.

²² Ahmad, V.U.; Bano, S.; Voelter, W.; Fuchs, W.: *Tetrahedron Lett.* 22, 1715, 1981.

²³ Tanaka, R.; Matsunaga, S.: *Phytochemistry*, 27, 3575, 1988.

²⁴ Ayer, W.A.; Flanagan, R.J.; Refstrup, T.: *Tetrahedron*, 40, 2069, 1984.



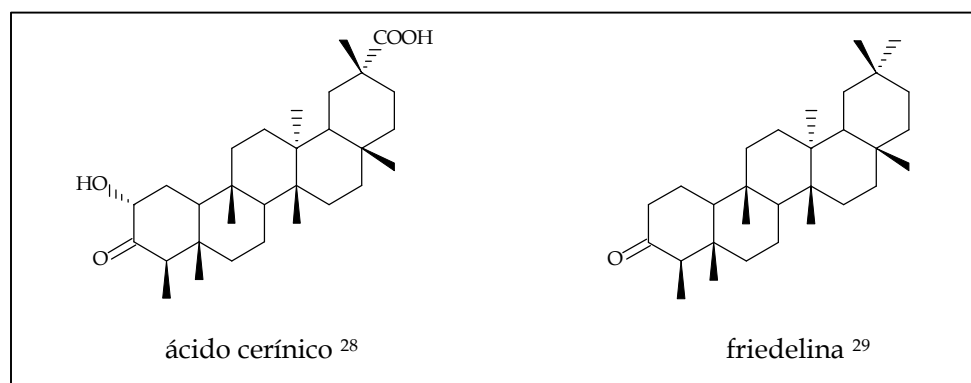
²⁵ Srivastava, R.; Kulshrestha, D.K.: *Phytochemistry*, 27, 3575, 1988.

²⁶ González, A.G.; Fraga, B.M.; González, P.; Ravelo, A.G.: *An. Quim.*, 73, 105, 1977.

²⁷ González, A.G.; Ferro, E.A.; Ravelo, A.G.: Triterpenes from *Maytenus horrida*. *Phytochemistry*, 26 (10), 2785-2788, 1987.

Relación de triterpenos aislados de las hojas de *Crossopetalum lobatum* Lundell

Del extracto etanólico de las hojas de *Crossopetalum lobatum* hemos aislado dos triterpenos ya descritos en la bibliografía química, cuyas estructuras damos a continuación:



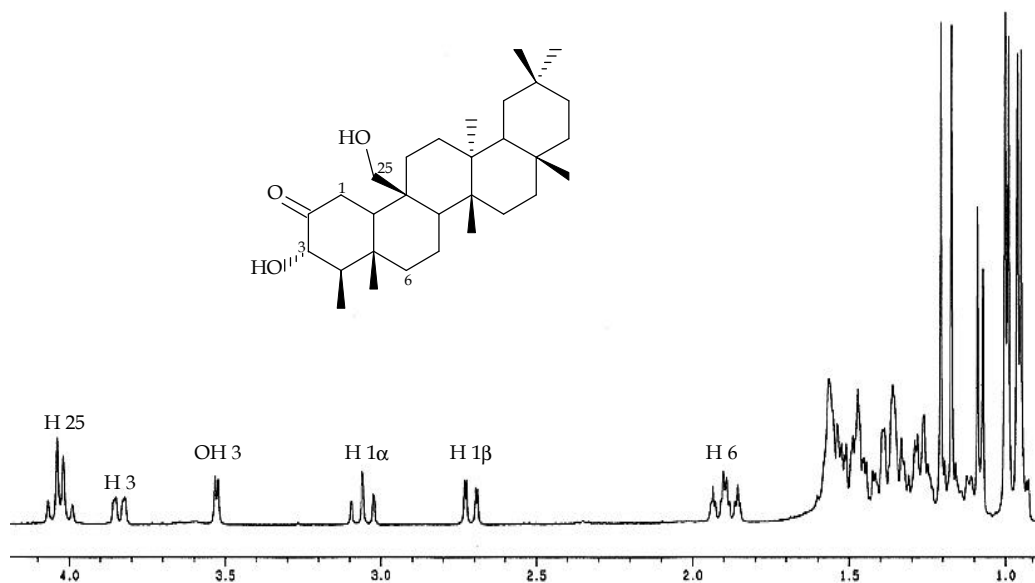
²⁸ González, A.G.; Alvarenga, N.L.; Ravelo, A.G.; Jiménez, I.A.; Bazzocchi, I.L.: Two triterpenes from *Maytenus canariensis*. *Journal of Natural Products*, 58(4), 570-573, **1995**.

²⁹ Hui, W.H.; Szeto, S.K.: *Phytochemistry*, 6, 443, **1967**.

Pasamos a describir los nuevos triterpenos aislados de la parte aérea de *C. lobatum*:

Triterpeno T.1: 3 α ,25-dihidroxifriedolean-2-ona

El compuesto **T.1** se aísla como un sólido amorfo de color blanquecino y una fórmula molecular $C_{30}H_{50}O_3$ de acuerdo con su espectro de masas de alta resolución. En su espectro de IR se observan bandas características para grupos hidroxilo (3479 cm^{-1}) y carbonilo (1713 cm^{-1}). Su espectro de RMN ^1H muestra señales para seis metilos, como singuletes, a 0.95, 0.96, 0.98, 1.00, 1.17 y 1.21 δ , y un metilo doblete a 1.09 δ ($J = 6.6\text{ Hz}$). Además, se observan señales para dos grupos hidroxilo, uno terciario a 3.83 δ , y el otro, secundario a 4.03 δ , ambos como doblete, y dos protones geminales a un grupo carbonilo a 3.05 δ , como triplete, y a 2.70 δ , como doblete. Por otro lado, se observa la presencia de un protón a 3.52 δ , como doblete, intercambiable con agua deuterada.



Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **T.1**

Los datos anteriores se corroboran con su espectro de RMN ^{13}C , que muestra como señales más significativas, un grupo carbonilo a 211.4 δ y dos carbonos unidos a oxígeno a 63.7 y 77.2 δ , como triplete y doblete, respectivamente. En su espectro de masas se observa el ión molecular a 458 m/z y fragmentos a 427 m/z ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$) y 409 m/z ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH} -$

H₂O). Estos datos están de acuerdo con una estructura triterpénica con esqueleto de friedoleano.

Un experimento bidimensional de correlación a tres enlaces (HMBC) nos permite determinar las posiciones de los distintos grupos funcionales. Así, se observó correlación entre las señales a 3.05 y 2.70 δ_{H} (H 1) con los carbonos a 211.4 (C 2), 77.2 (C 3) y 60.8 (C 10) δ_{C} ; y correlación de la señal a 4.03 δ_{H} con los carbonos a 60.8 (C 10), 41.8 (C 9) y 29.5 (C 11) δ_{C} .

Un cuidadoso estudio del experimento COSY y de las constantes de acoplamiento nos permite determinar la estereoquímica de los protones 1 α y 1 β , y del grupo hidroxilo sobre C 3. Esto se confirma con la correlación que muestran, en un experimento ROESY, los protones H 1 α y OH 3 α .

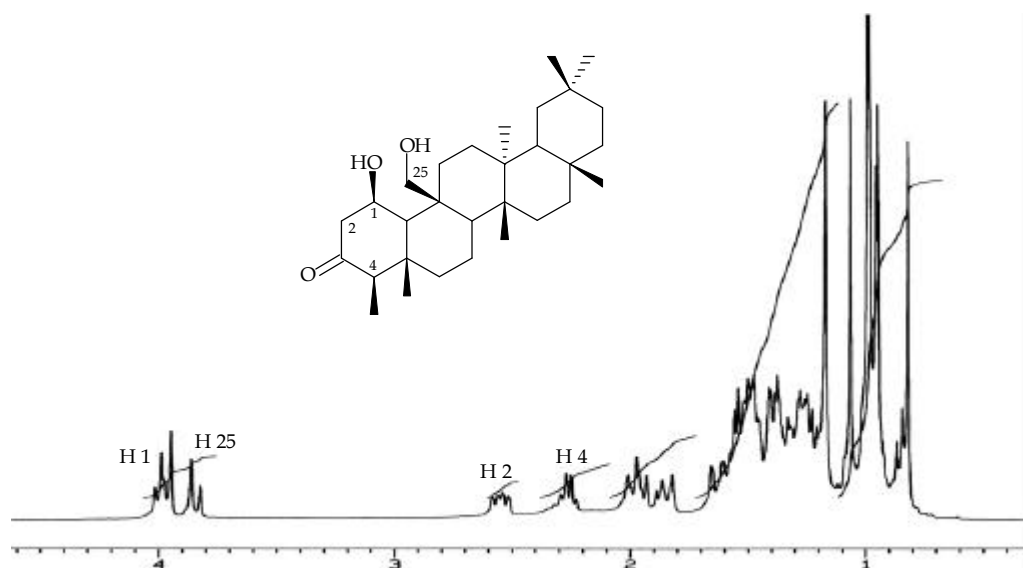
La interpretación de estos datos y su comparación con los dados para la 3 α -hidroxifriedolean-2-ona³⁰, nos permiten concluir que nuestro producto es la **3 α ,25-dihidroxifriedolean-2-ona**, que resulta ser nuevo en la bibliografía química.

Triterpeno T.2: 1 β ,25-dihidroxifriedolean-2-ona

El producto T.2 se aísla como un sólido amorfo incoloro que presenta una fórmula molecular C₃₀H₅₀O₃, basándonos en su espectro de masas de alta resolución y espectro de RMN ¹³C.

En su espectro de RMN ¹H se observan señales asignables a seis metilos angulares, como singuletes, y a un metilo, como doblete a 0.97 δ ($J = 6.8$ Hz), acoplado con una señal cuarteto a 2.26 δ ($J = 6.7$ Hz). Se observa, además, una señal doble doblete, centrada a 3.91 δ ($J = 11.7, 37.1$ Hz), asignable a un alcohol primario; una señal correspondiente a un protón geminal a un alcohol secundario a 4.00 δ , parcialmente solapada con la señal anterior; y dos protones geminales a un grupo carbonilo a 2.55 δ , como doble doblete.

³⁰ Gottlieb, H.E.; Ramaiah, P.A.; Lavie, D.: ¹³C NMR signal assignment of friedelin and 3 α -hydroxyfriedelan-2-one. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 23(8), 616-620, 1985.

Espectro RMN ^1H (300 MHz) de T.2

Estos datos indican que T.2 es un triterpeno de la serie del friedoleano, con un grupo carbonilo y dos grupos hidroxilos, uno de ellos primario y el otro secundario, lo que se confirma por su espectro de RMN ^{13}C , en el que se observan señales a 212.3, 63.0 y 75.8 δ . La espectroscopía de IR y UV corrobora la presencia de estos grupos funcionales con bandas de absorción a 3454 y 1712 cm^{-1} , y 273 nm.

Un estudio de los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC) nos permite determinar la posición de los diferentes grupos funcionales sobre el esqueleto de friedoleano. Así, en su experimento de HMBC se observan correlaciones entre la señal a 4.00 δ_{H} (H 1) y las señales a 212.3 (C 3), 35.0 (C 2) y 55.9 δ_{C} (C 10); la señal a 3.91 δ_{H} (H 25) y la señal a 30.2 δ_{C} (C 11); y la señal correspondiente al metilo 23, a 0.97 δ_{H} , y las señales a 212.3 (C 3) y 55.9 δ_{C} (C 10).

Los datos anteriores y su comparación con los de otros compuestos relacionados citados en la bibliografía ³¹, nos permiten determinar la estructura de nuestro producto como **1b,25-dihidroxifriedolean-2-ona**.

³¹ Hui, W.H.; Li, M.M.; Lee, Y.C.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 617, 1975.

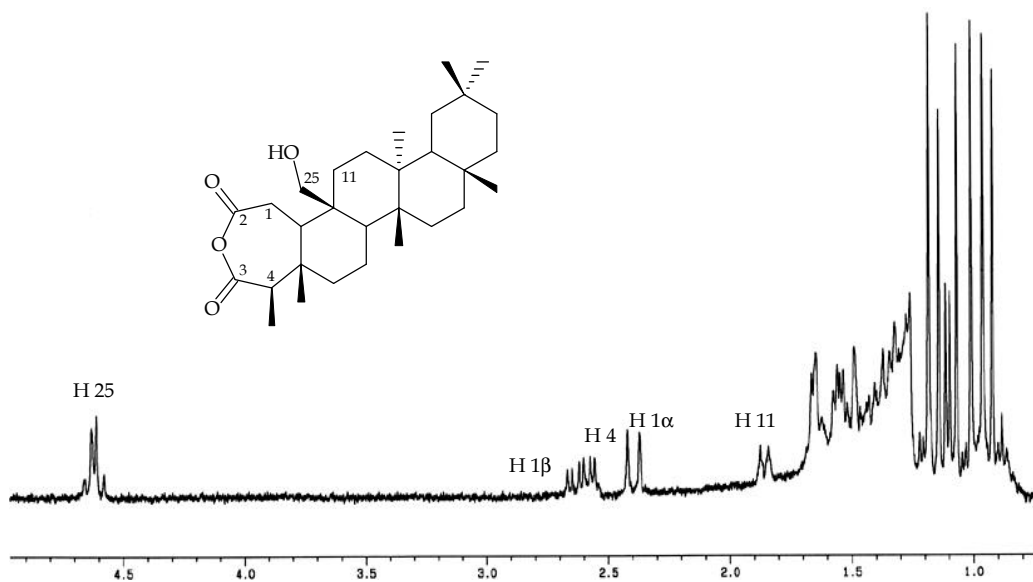
Triterpeno T.3: lobatanhídrido

El producto que hemos denominado **T.3** se aísla como un sólido amorfo de color blanquecino que presenta una fórmula molecular de $C_{30}H_{50}O_4$, según indica su espectro de masas de alta resolución y RMN ^{13}C .

En su espectro de RMN 1H se observan, como señales más características, la presencia de siete metilos angulares, uno de ellos, como doblete, a 1.09δ ($J = 7.1$ Hz); un doblete, a 4.61δ ($J = 7.9, 13.5$ Hz); un doblete centrado a 2.63δ ($J = 7.5, 18.9$ Hz); un doblete a 2.39δ ($J = 18.9$ Hz); un cuarteto a 2.55δ ($J = 7.1$ Hz); y un doblete ancho a 1.84δ ($J = 12.8$ Hz).

En su espectro de RMN ^{13}C se observan señales para treinta carbonos, siete como cuartetos, once como tripletes, cuatro como dobletes y siete como singuletes.

Un cuidadoso estudio de sus experimentos bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC) nos permite establecer la estructura de **T.3** como la que mostramos.



Espectro de RMN 1H (300 MHz) de **T.3**

En el experimento HMBC se observa correlación de la señal a 2.55 δ_{H} (H.4) con las señales a 12.5 (Me 23), 20.6 (Me 24), 34.5 δ_{C} (C 6) y una señal a 177.0 δ_{C} (C 3), la cual aunque no se observa en el espectro de RMN ^{13}C , muestra claramente correlación con H 4; así mismo, esta señal a 177.0 δ_{C} muestra correlación con el Me 23 (1.09 δ_{H}). Otras correlaciones se observan entre la señal a 2.39, 2.63 δ_{H} (H 1) y el grupo carbonilo a 170.4 δ_{C} (C 2), con la señal a 38.9 (C 5) y 39.6 δ_{C} (C 9); así como, correlación entre la señal a 4.61 δ_{H} (H 25) y los carbonos a 46.1 (C 10) y 32.3 δ_{C} (C 11).

La presencia en la molécula de dos grupos carbonilos a 170.4 y 177.0 δ_{C} , y la ausencia de carbonos vinílicos, así como, el fragmento de masas a 398 m/z ($\text{M}^+ - 74$) correspondiente a la pérdida de, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_3$ (anhídrido fórmico), nos indica la presencia en la molécula de un anhídrido.

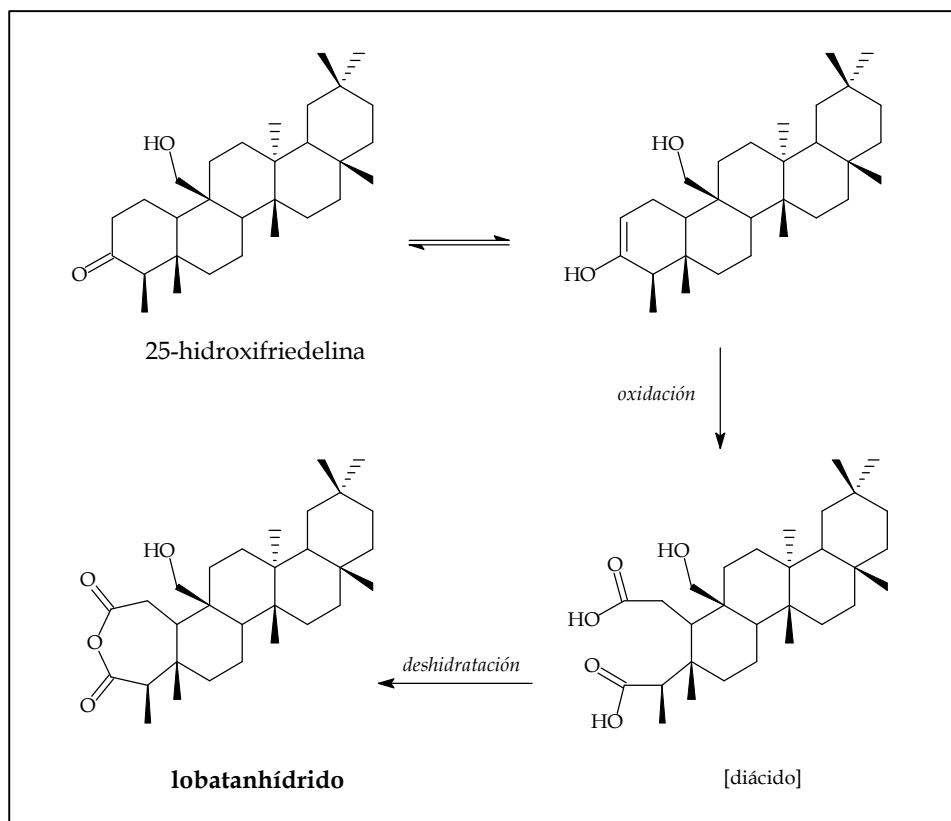
Todos estos datos están de acuerdo para esta molécula con una estructura de esqueleto de friedoleano con un agrupamiento anhídrido entre C 2 y C 3, y un grupo hidroxilo en C 25.

La bibliografía química describe, para especies de Celastráceas, otro ejemplo de aislamiento de compuestos con agrupamiento anhídrido (celastranhídrido ³²), debido al grupo del profesor Gunatilaka, pero sin el anillo A expandido a siete miembros. Este es el primer ejemplo de compuesto con este esqueleto y proponemos para el mismo el nombre de **lobatanhídrido**, haciendo referencia a la especie botánica. Este producto se ha mostrado altamente estable, aunque siempre ha sido tratado en condiciones suaves.

La aparición de este segundo ejemplo de compuestos con este grupo funcional cíclico parece indicar una cierta especificidad en los sistemas enzimáticos de las Celastráceas, cuyos secretos se solventarán, en los próximos años, si continúa el aislamiento de este tipo de compuestos.

³² Gamlath, C.B.; Gunatilaka, A.A.L.; Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Balasubramaniam, S.: Quinone-methide, phenolic and related triterpenoids of plants of Celastraceae: further evidence for the structure of celastranhidride. *Phytochemistry*, 29(10), 3189-3192, 1990.

Una posible explicación para su biosíntesis, es a partir de la 25-hidroxifriedelina³³, que por apertura oxidativa del anillo A, de lugar al correspondiente diácido, que por posterior deshidratación forme el anhídrido.



³³ Anjaneyulu, A.S.R.; Rao, M.N: *Phytochemistry*, 19, 1163, 1980.

Datos de RMN ^1H (300 MHz, J en Hz) de los triterpenos aislados de *Crossopetalum lobatum*.

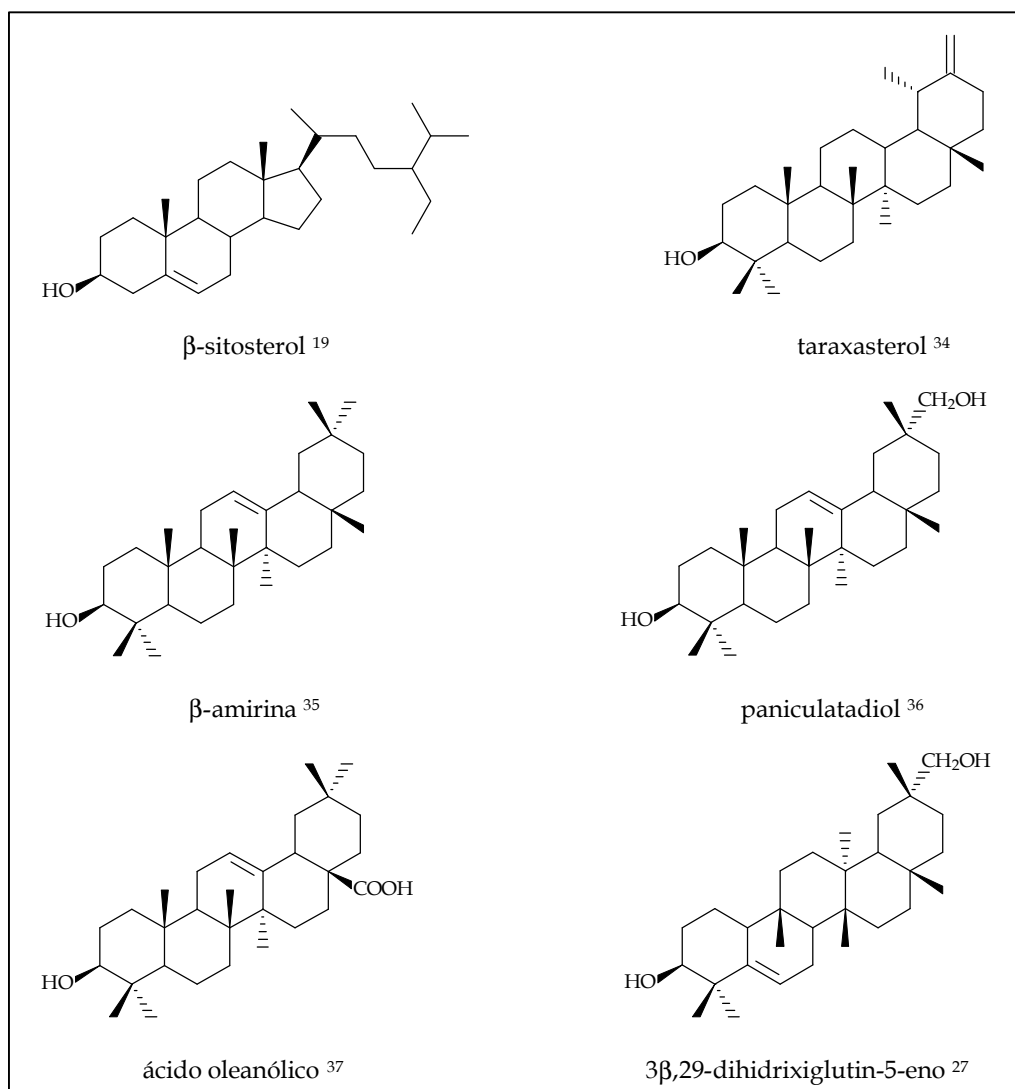
Posición	T.1	T.2	T.3
1a	3.05 td (1.2, 14.3)	4.00 dd (7.8, 11.5)	2.39 d (18.9)
1b	2.70 dd (2.8, 14.1)	...	2.63 dd (7.5, 18.9)
2	...	2.55 dd (2.1, 7.8)	...
3	3.83 dd (2.3, 11.7)
4	...	2.26 c (6.7)	2.55 c (7.1)
10	...	1.83 d (11.2)	1.70 m
23	1.09 d (6.6)	0.97 d (6.8)	1.09 d (7.1)
24	1.21 s	0.82 s	1.13 s
25	4.02 dd (11.5, 19.0)	3.85, 3.97 dd (11.7, 37.1)	4.61 dd (7.9, 13.5)
26	1.00 s	0.99 s	0.91 s
27	0.96 s	1.07 s	1.06 s
28	1.17 s	1.17 s	1.18 s
29	0.98 s	0.99 s	1.00 s
30	0.95 s	0.95 s	0.95 s

Datos de RMN ^{13}C (300 MHz) de los triterpenos aislados de *Crossopetalum lobatum*.

Posición	T.1	T.2	T.3
1	39.0 t	75.8 d	27.8 t
2	211.4 s	35.0 t	170.4 s
3	77.2 d	212.3 s	177.0 s
4	54.8 d	57.4 d	47.3 d
5	38.0 s	43.3 s	38.9 s
6	41.1 t	41.8 t	34.5 t
7	17.3 t	17.9 t	17.1 t
8	53.8 d	53.8 d	52.0 d
9	41.8 s	42.0 s	39.6 s
10	60.8 d	55.9 d	46.1 d
11	29.5 t	30.2 t	32.3 t
12	30.5 t	31.0 t	30.1 t
13	39.7 s	39.8 s	38.0 s
14	38.2 s	37.5 s	35.3 s
15	32.7 t	32.7 t	32.0 t
16	35.9 t	36.0 t	35.7 t
17	30.0 s	29.9 s	30.0 s
18	42.6 d	42.7 d	42.6 d
19	35.3 t	35.3 t	35.2 t
20	28.1 s	28.1 s	28.1 s
21	32.7 t	32.7 t	32.6 t
22	39.2 t	39.3 t	39.1 t
23	10.9 c	6.7 c	12.5 c
24	14.0 c	14.7 c	20.6 c
25	63.7 t	63.0 t	72.6 t
26	20.3 c	20.1 c	20.2 c
27	18.5 c	18.6 c	18.5 c
28	32.2 c	32.2 c	32.1 c
29	31.7 c	31.7 c	31.6 c
30	35.0 c	35.0 c	35.0 c

Relación de triterpenos aislados de la raíz de *Maytenus blepharodes* Lundell

Del estudio fitoquímico de la raíz de *Maytenus blepharodes* aislamos los siguientes triterpenos, ya conocidos en la literatura química:



¹⁹ Fieser, L.; Fieser, M.: Steroids. Reinhold Pubs, 1950.

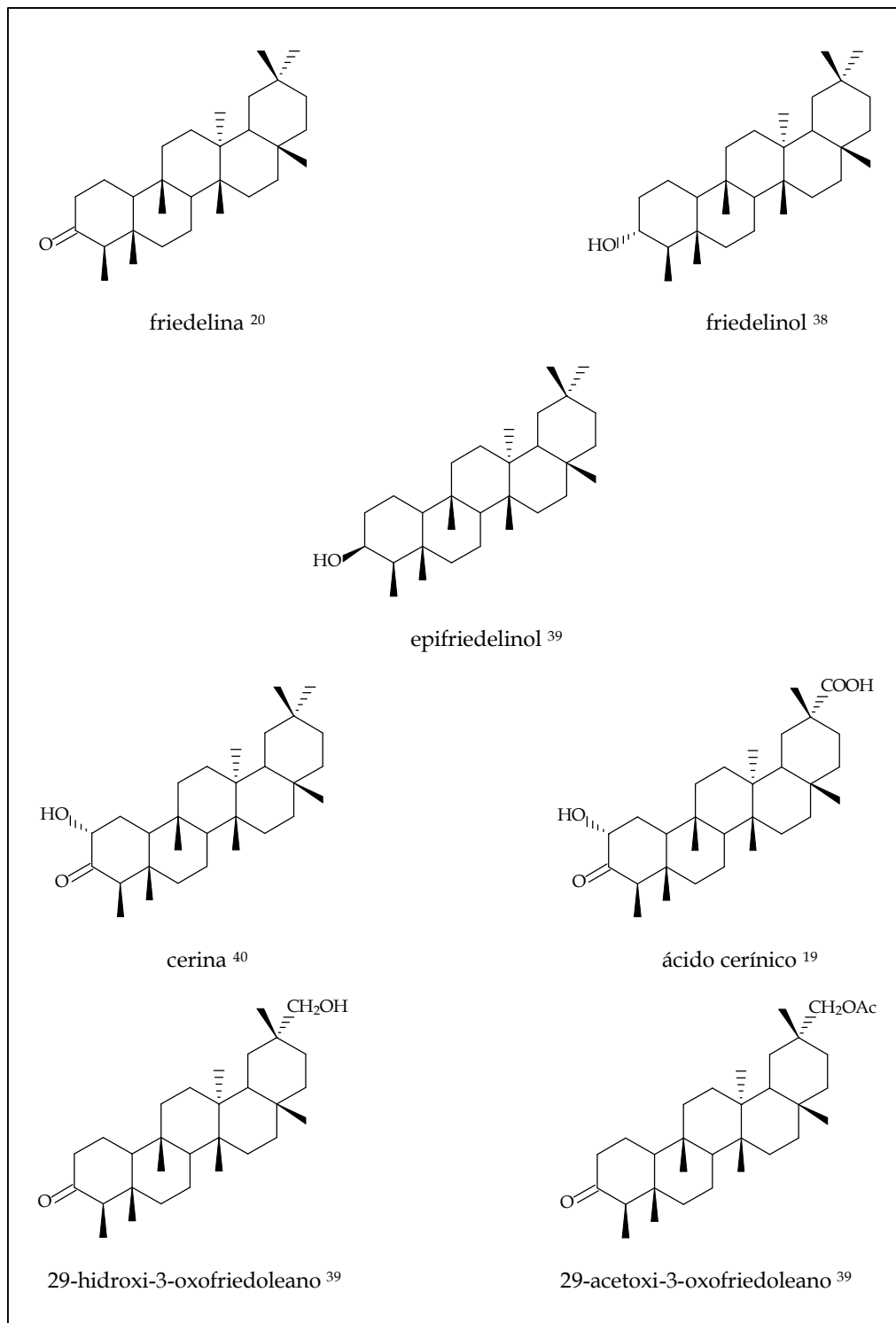
³⁴ Tanaka, R; Matsunaga, S.: *Phytochemistry*, 27, 3579, 1988.

³⁵ Burrows, S.; Simpson, J.C.E.: *J. Chem. Soc.*, 2042, 1938.

³⁶ González, A.G.; González, C.M.; Ravelo, A.G.: *J. Nat. Prod. (Lloydia)*, 49, 148, 1986.

³⁷ Ikuta, A.; Itokawa, H.: *Phytochemistry*, 27, 2813, 1988.

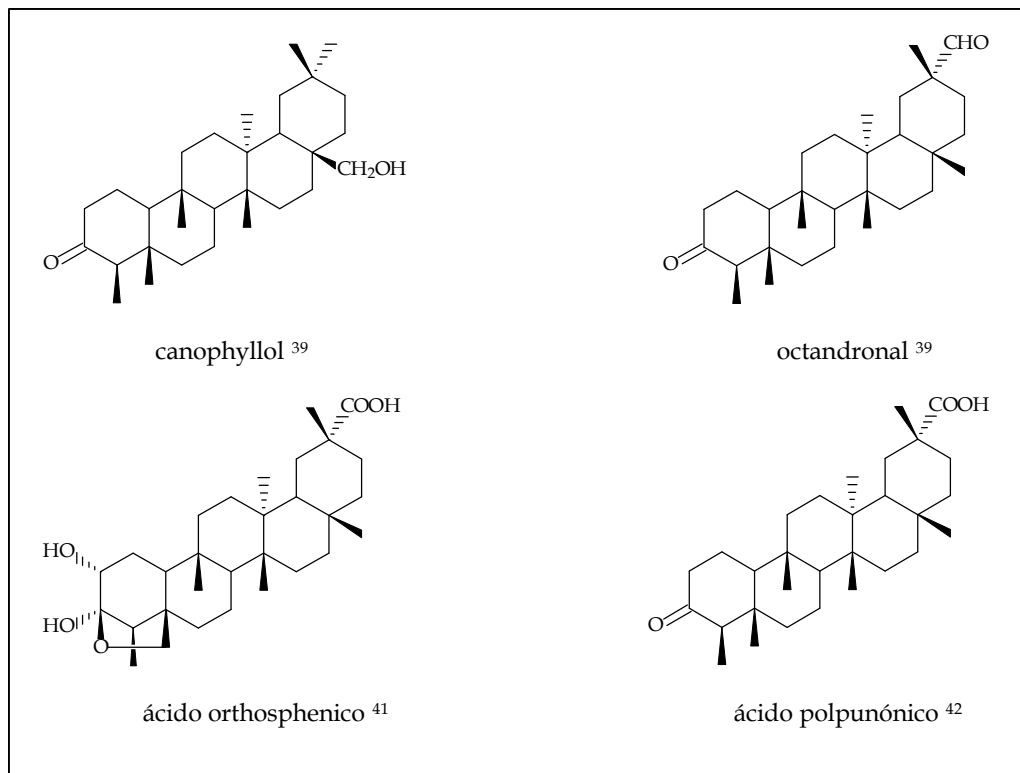
²⁷ González, A.G.; Ferro, E.A.; Ravelo, A.G.: Triterpenes from *Maytenus horrida*. *Phytochemistry*, 26 (10), 2785-2788, 1987.



³⁸ Buckley, D.G.; Green, G.H.; Ritchie, E.; Taylor, W.C.: *Chem & Ind.*, 298, 1971.

³⁹ Betancor, C.; Freire, R.; González, A.G.; Salazar, J.A.; Pascard, C.; Prange, T.: *Phytochemistry*, 19, 1989, 1980.

⁴⁰ Corey, E.J.; Ursprung, J.J.: *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5041, 1956.



⁴¹ González, A.G.; Fraga, B.M.; González, P.; González, C.M.; Ravelo, A.G.; Ferro, E.; Domínguez, X.A.; Martínez, M.A.; Perales, A.; Fayos, J.: Crystal structure of orthosphenic acid. *J. Org. Chem.*, **48**, 3759, **1983**.

⁴² Kutney, J.P.; Beale, M.H.; Saslisbury, P.J.; Stuart, K.L.; Worth, B.L.; Townsly, P.M.; Chalmers, W.T.; Nilsson, K.; Jacoli, G.G.: *Phytochemistry*, **20**, 653, **1981**.

Pasamos, a continuación, a describir los productos nuevos para la bibliografía química, aislados del extracto de raíz de *M. blepharodes*.

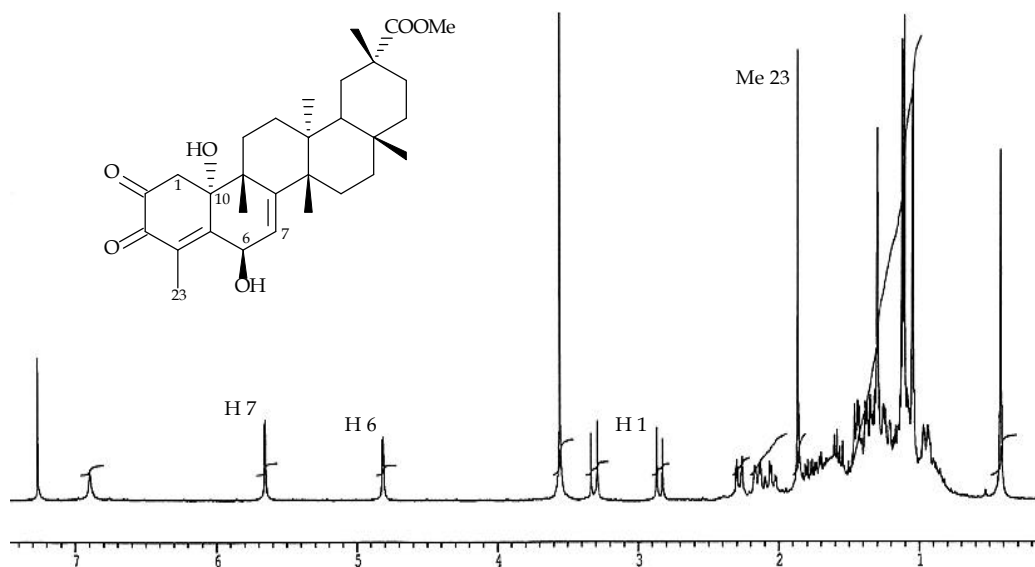
Triterpeno T.4: barudiona

El compuesto que hemos denominado **T.4**, se aísla como un sólido amorfo incoloro, que presenta en su espectro de masas de baja resolución un ión molecular a 498 m/z , y una fórmula molecular de $C_{30}H_{42}O_6$ en base a su espectro de masas de alta resolución y RMN ^{13}C .

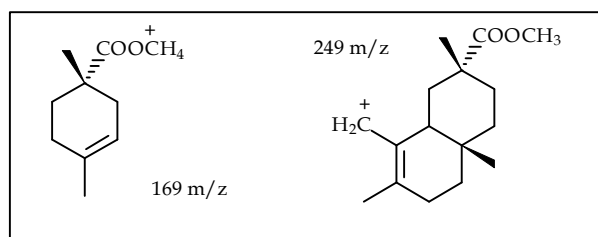
En su espectro de IR se observan bandas de absorción características de grupos hidroxilos (3408 cm^{-1}), grupos carboxilos (1725 cm^{-1}) y carbonilos ($1694, 1660\text{ cm}^{-1}$), y en su espectro de UV se observa una banda de absorción situada a 291 nm, característico de un sistema dicarbonílico.

Su espectro de RMN 1H muestra señales que corresponden a seis metilos angulares, como singuletes, uno de ellos sobre doble enlace a 1.86 δ ; un metoxilo a 3.55 δ ; un protón vinílico, a 5.64 δ ($J = 3.1\text{ Hz}$); un protón geminal a un grupo hidroxilo a 4.80 δ ($J = 3.1\text{ Hz}$); y un sistema AB de dos protones a 2.84 y 3.30 δ , ambos con constante de acoplamiento de 17.4 Hz y geminales a un sistema ortodicarbonílico conjugado.

Los datos anteriores están de acuerdo con su espectro de RMN ^{13}C donde se observan, un carboxilo a 178.7 δ ; dos carbonos vinílicos, a 123.4 δ como doblete y 161.3 δ , como singulete; un carbono que soporta un oxígeno a 77.3 δ ; y el sistema ortodicarbonílico conjugado con señales a 194.1 (C 2), 201.3 (C 3), 124.8 (C 4) y 153.9 (C 5) δ ; así como un carbono cuaternario unido a oxígeno a 65.0 δ .

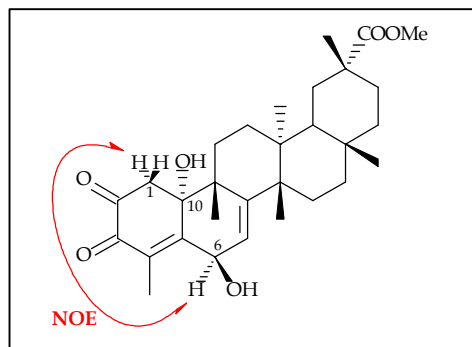
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de T.4

Los datos anteriores nos indican que nos encontramos ante un triterpeno fuertemente oxidado de la serie del friedoleano. Los fragmentos que se observan en la espectrometría de masas a 169 y 249 m/z indican que los grupos funcionales se encuentran situados en los anillos A y B



Un estudio de los experimentos bidimensionales de COSY, HSQC y HMBC, nos permite situar dichos grupos funcionales en la molécula. Así, en el experimento HMBC se observa correlación entre el sistema AB, a 2.84, 3.30 δ_{H} (H 1), con los carbonos a 194.1 (C 2), 201.3 (C 3), 153.9 (C 5) y 65.0 δ_{C} (C 10); correlación del protón a 4.80 δ_{H} (H 6) con el carbono a 161.3 δ_{C} (C 8) y correlación del protón a 5.64 δ_{H} (H 7), con los carbonos a 77.3 (C 6), 161.3 (C 8) y 52.2 δ_{C} (C 9).

La estereoquímica del grupo alcohol sobre el carbono C 6 se determina mediante un experimento ROESY, donde se observa correlación entre el protón geminal a dicho grupo y el protón H 1 α . Por otro lado, la ausencia de correlación del protón hidroxílico (intercambiable con agua deuterada) del grupo alcohol terciario situado sobre el carbono C 10, nos hace pensar en una estereoquímica α para dicho grupo.

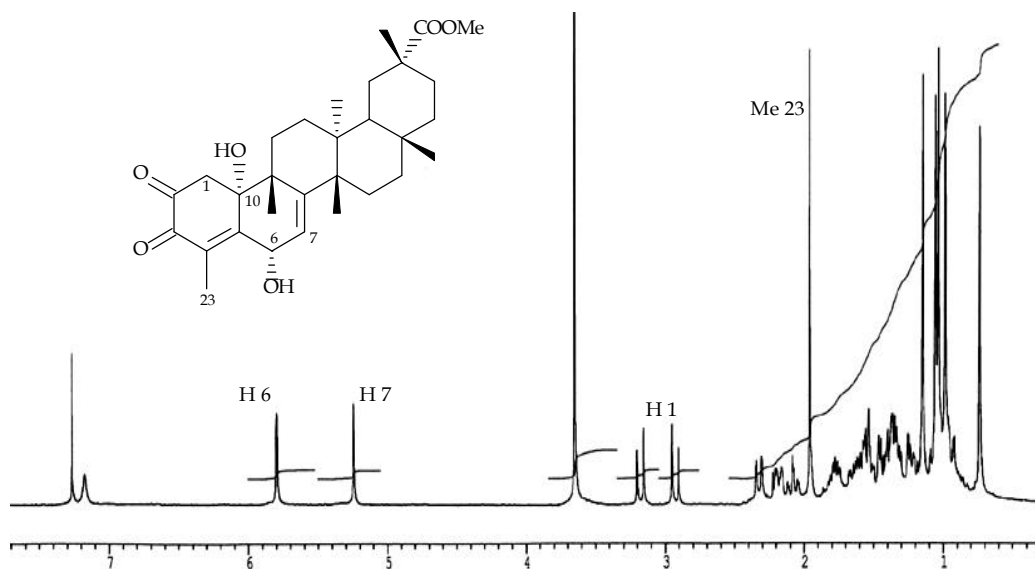


Con estos datos designamos como estructura para **T.4** la del metiléster del ácido 6 β ,10 α -dihidroxi-2,3-dioxo-24-nor-4,7-friedoledien-29-oico, para la que proponemos el nombre de **barudiona**, haciendo referencia al volcán Barú, zona donde se recolectó nuestra especie.

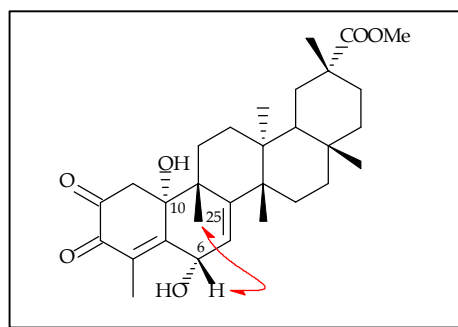
Triterpeno T.5: 6-epibarudiona

Este producto se aísla como un sólido amorfo de color blanquecino y presenta idéntica fórmula molecular que el triterpeno **T.4**, C₃₀H₄₂O₆, según indica su espectrometría de masa de alta resolución y RMN ¹³C.

En su espectros de RMN ¹H y ¹³C se observan señales características de un alcohol secundario (5.79 δ_H , 75.0 δ_C), un protón vinílico (5.24 δ_H , 122.9 δ_C), un metoxilo (3.64 δ_H , 51.6 δ_C), dos protones geminales a un grupo carbonilo (2.92, 3.17 δ_H , 37.2 δ_C), y seis metilos angulares, uno sobre doble enlace (1.95 δ_H , 9.5 δ_C).

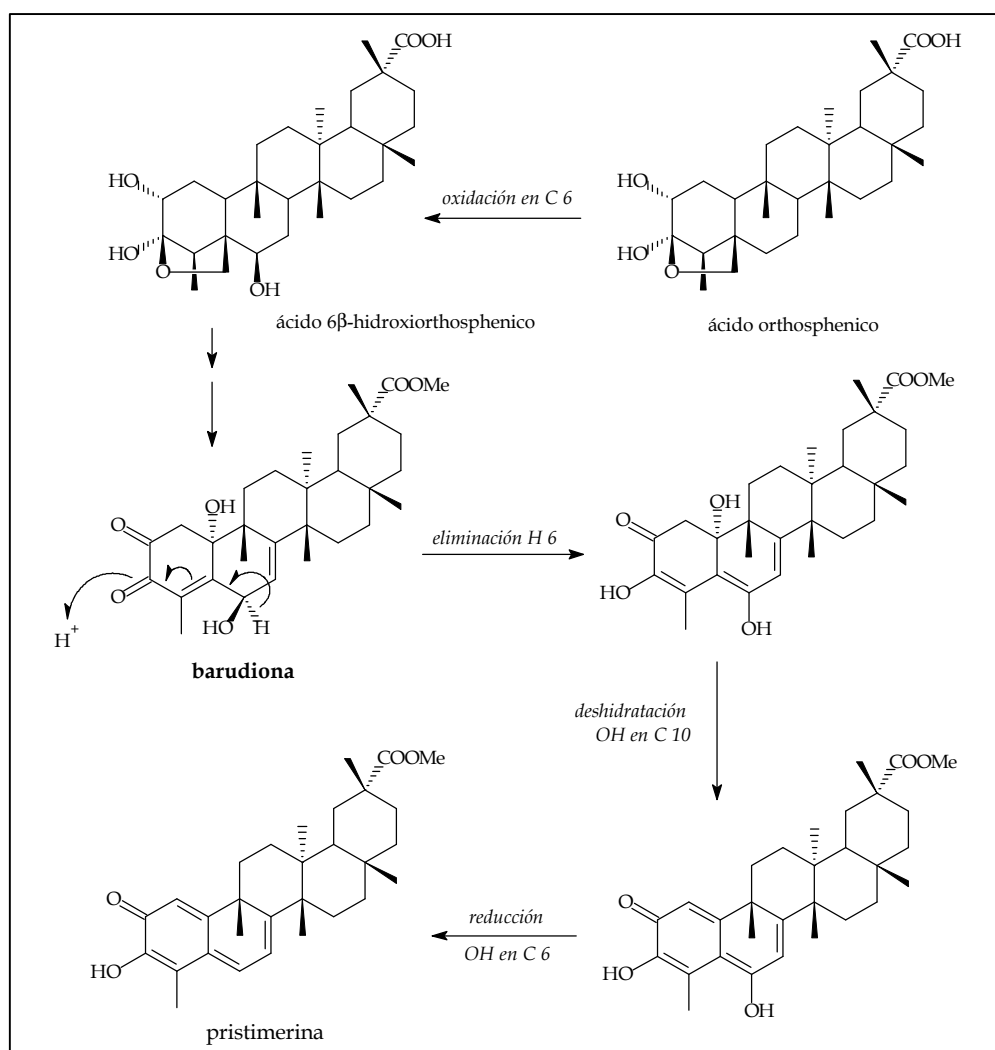
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **T.5**

Un cuidadoso estudio de los experimentos bidimensionales (COSY, ROESY, HSQC y HMBC) nos indica que nuestro compuesto es el epímero en C 6 de **T.4**. El experimento ROESY muestra una correlación entre el próton geminal al grupo hidroxilo sobre el carbono C 6 y el metilo 25 nos confirma una estereoquímica α para dicho grupo hidroxilo. El producto **T.5** corresponde al metiléster del ácido $6\alpha,10\alpha$ -dihidroxi-2,3-dioxo-24-nor-4,7-friedoledien-29-oico, que designamos como **6-epibarudiona**.



Los productos **T.5** y **T.6** se pueden considerar como precursores de las *nortriterpenometilénquinonas*. El posible mecanismo que realizara la transformación debería funcionar vía una eliminación, de carácter enzimático, del protón en C 6 que daría

lugar a un sistema dienólico tetraconjugado. Una posterior deshidratación del hidroxilo en C 10 y eliminación del hidroxilo sobre C 6 daría lugar a la estructura de la pristimerina.



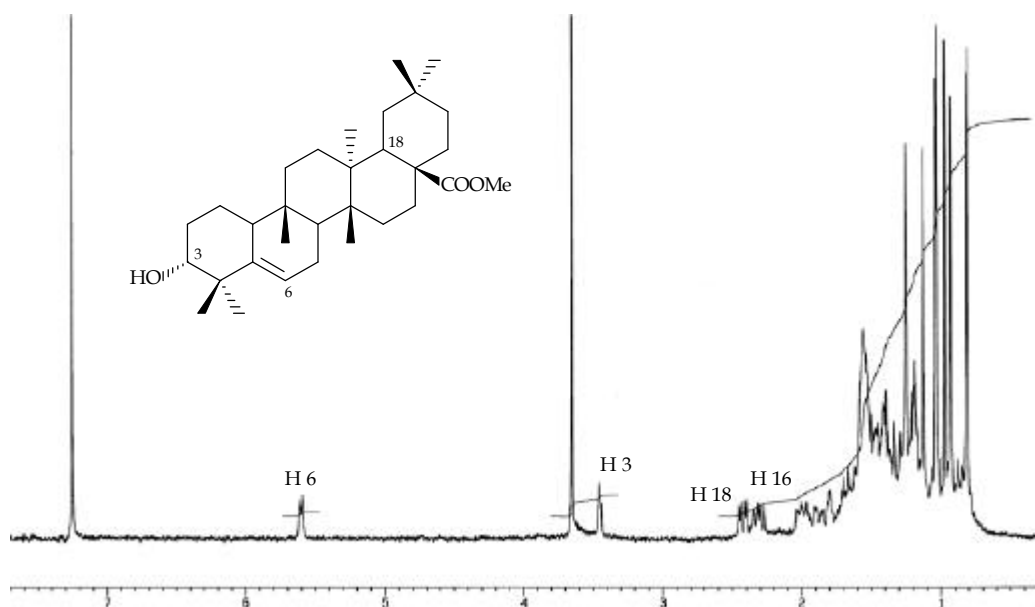
Productos relacionados con estos han sido aislados de otras especies de celastráceas, así el ácido orthosphenico y el ácido 6β-hidroxiorthosphenico ⁴³ posee grupos funcionales sobre C 2, C 3, C 6 y C 24, tal como se muestra; pudiendo ser un precursor de la barudiona. A destacar que el ácido orthosphenico ha sido aislado de este mismo extracto.

⁴³ González, A.G.; González, C.M.; Ferro, E.A.; Ravelo, A.G.; Domínguez, X.A.: triterpenes from Celastraceae. *J. Chem. Research (S)*, 20-21, **1988**.

Triterpeno T.6: metiléster del ácido 3β-hidroxi-5-glutenin-28-oico

El producto que hemos denominado **T.6** se aísla como un sólido amorfo de color blanquecino y presenta una fórmula molecular $C_{31}H_{50}O_3$, según indica su espectro de masas de alta resolución y la espectroscopía de RMN ^{13}C .

Es su espectro de RMN 1H se observan señales correspondientes a siete metilos angulares, todos como singletes; un singlete ancho a 3.46 δ , asignable a un protón geminal a un grupo hidroxilo; un singlete que integra para tres protones a 3.65 δ , asignable a un grupo metoxilo; y un doblete a 5.60 δ ($J = 5.8$ Hz), asignable a un protón vinílico. Estos datos están de acuerdo con su espectro de RMN ^{13}C , en el que se observan, como señales más características, las correspondientes al carbono hidroxílico a 76.3 δ , al grupo metiléster a 51.8 y 179.3 δ , y a los carbonos vinílicos a 121.7 y 141.5 δ .



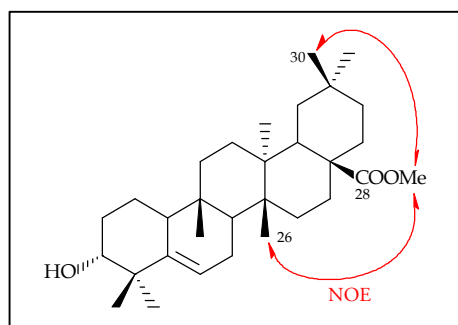
Espectro de RMN 1H (300 MHz) de **T.6**

Los datos anteriores, indican para nuestro producto, una estructura con esqueleto de glutinano ⁴⁴, sustituido con un alcohol terciario y un grupo carboximetilo.

⁴⁴ Lin, Y.L.; Kuo, Y.H.; Chen, Y.L.: *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 37, 2191, 1989.

Un cuidadoso estudio de experimentos bidimensionales de COSY, HSQC y HMBC, nos permite situar el grupo hidroxilo sobre C 3, el doble enlace entre C 5 - C 6 y el grupo carboximetilo situado en posición C 17. Así, en el experimento HMBC se observan correlaciones a tres enlaces de los metilos 23 ($1.13 \delta_H$) y 24 ($1.03 \delta_H$), con el carbono a $76.3 \delta_C$ (C 3); correlación entre el protón a $5.60 \delta_H$ (H 6) y los carbonos a 40.8 (C 4), 23.4 (C 7), 47.7 (C 8) y $49.4 \delta_C$ (C 10); correlación entre los protones a 2.42 (H 18) y $3.32 \delta_H$ (H 16), con el carbono carboxílico a $179.3 \delta_C$ (C 28). La estereoquímica α del grupo hidroxilo sobre C 3 se determina dada la forma y desplazamiento de la señal en el espectro de RMN 1H .

El experimento ROESY corrobora la posición del grupo carboximetilo, sobre C 17, mostrando correlación entre la señal del metoxilo de dicho grupo, con las señales a 0.82 (Me 26) y 1.04 (Me 30) δ_H .

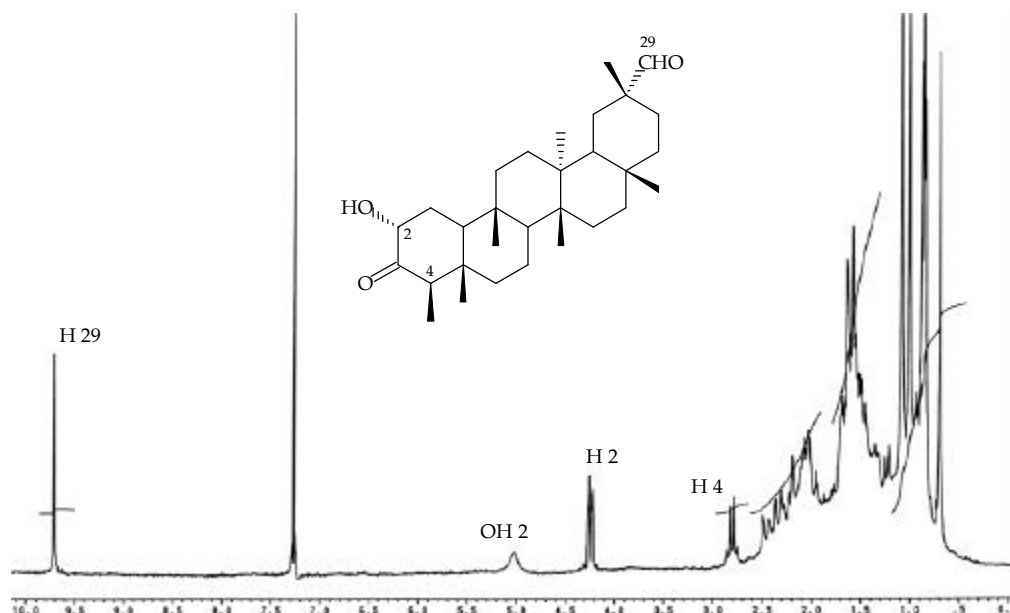


Todos estos datos nos permiten concluir que **T.6** corresponde al **metiléster del ácido 3b-hidroxi-28-glutinanoico**, que resulta nuevo en la literatura química. Cabe destacar que este producto es un representante de una serie, la del glutinano, muy escasa respecto al número de productos que la forman.

Triterpeno T.7: cerinal

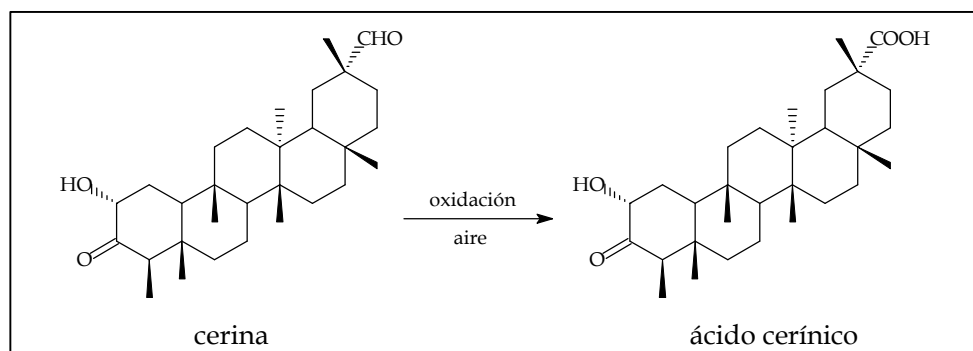
El producto que denominamos **T.7** se aísla como un sólido amorfo de color blanco, que presenta en su espectro de masas de baja resolución un ión molecular a $456 m/z$. Su espectro de RMN 1H presenta señales para un protón geminal a un grupo hidroxilo, como doble doblete a 4.22δ y un protón, intercambiable con agua deuterada, a 5.03δ ; un protón en α a un grupo carbonilo, como cuarteto a 2.80δ ; y una señal de protón a 9.71δ ,

asignable a un aldehído. Además, se observan señales para seis metilos angulares y un metilo, como doblete, a 0.86 δ .



Espectro de RMN ^1H (200 MHz) de T.7

Estos datos están de acuerdo con un esqueleto de friedoleano con grupo funcionales alcohol, aldehído y cetona. Este producto por oxidación al aire da lugar a un ácido, cuyos datos espectroscópicos se confirman por comparación con los del ácido cerínico, descrito previamente en la bibliografía ³⁶. De esta manera podemos concluir que nuestro producto corresponde con el aldehído en C 29 de dicho ácido, así que proponemos el nombre de **cerinal**.



³⁶ González, A.G.; Alvarenga, N.L.; Ravelo, A.G.; Jiménez, I.A.; Bazzocchi, I.L.: Two triterpenes from *Maytenus canariensis*. *J. Nat. Prod.* 58(4), 570-573, 1995.

Datos de RMN ^1H (300 MHz, J en Hz) de los triterpenos aislados de *Maytenus blepharodes*.

Posición	T.4	T.5	T.6	T.7
1a	2.84 d _{AB} (17.4)	2.92 d _{AB} (18.5)
1b	3.30 d _{AB} (17.4)	3.17 d _{AB} (18.5)
2	4.22 dd (2.0, 5.9)
3	3.46 sa	...
4	2.80 c (6.8)
6	4.80 d (3.1)	5.79 s	5.60 d (5.8)	...
7	5.64 d (3.1)	5.24 s
10	6.89 sa (OH)	7.15 sa (OH)
23	1.86 s	1.95 s	1.13 s	0.86 d (6.7)
24	1.03 s	0.70 s
25	1.29 s	0.98 s	0.81 s	0.87 s
26	1.12 s	1.03 s	0.82 s	0.87 s
27	0.41 s	0.73 s	0.98 s	0.87 s
28	1.04 s	1.05 s	...	1.01 s
29	0.93 s	9.71 s (CHO)
30	1.13 s	1.14 s	1.04 s	1.09 s
OMe	3.55 s	3.64 s	3.65 s	...

Datos de RMN ^{13}C (300 MHz) de los triterpenos aislados de *Maytenus blepharodes*.

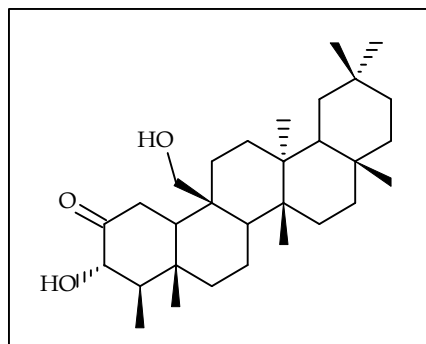
Posición	T.4	T.5	T.6
	<i>b,</i>		
1	39.5 t	37.2 t	18.3 t
2	194.1 s	194.7 s	27.8 t
3	201.3 s	200.1 s	76.3 d
4	124.8 s	123.8 s	40.8 s
5	153.9 s	154.8 s	141.5 s
6	77.3 d	75.0 d	121.7 d
7	123.4 d	122.9 d	23.4 t
8	161.3 s	154.0 s	47.7 d
9	52.2 s	51.6 s	35.1 s
10	65.0 s	71.6 s	49.4 d
11	33.4 t	28.2 t	35.9 t
12	29.9 t	29.5 t	30.9 t
13	39.4 s	38.2 s	38.6 s
14	41.9 s	40.3 s	37.1 s
15	28.6 t	28.5 t	32.6 t
16	35.4 t	35.6 t	29.3 t
17	30.6 s	30.7 s	45.0 s
18	43.5 d	43.4 d	38.0 d
19	30.9 t	30.6 t	34.9 t
20	40.3 s	41.7 s	28.5 s
21	29.9 t	29.9 t	32.8 t
22	36.0 t	35.9 t	34.5 t
23	9.0 c	9.5 c	25.4 c
24	28.9 c
25	28.9 c	27.0 c	15.6 c
26	21.0 c	21.5 c	20.1 c
27	17.5 c	18.7 c	18.2 c
28	31.7 c	31.7 c	179.3 s
29	178.7 s	178.8 s	34.3 c
30	32.6 c	32.5 c	29.6 c
OMe	51.3 c	51.6 c	51.8 c

Parte experimental: triterpenos

Triterpeno T.1:**3a,25-dihidroxifriedelan-2-ona**

Obtenido como sólido de color blanquecino.

$[\alpha]^{20}_D$ + 3.0 ° (c 0.09, CHCl₃).



UV (EtOH) λ_{max} (De) 274 (363) nm.

IR ν_{max} 3479, 2926, 2858, 1713, 1464, 1386, 1057 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

0.95 (3H, s, Me 30), 0.96 (3H, s, Me 27), 0.98 (3H, s, Me 29), 1.00 (3H, s, Me 26), 1.09 (3H, d, J = 6.6 Hz, Me 23), 1.17 (3H, s, Me 28), 1.21 (3H, s, Me 24), 1.87 (2H, m, H 11), 1.92 (2H, m, H 6), 2.70, (1H, dd, J = 2.8, 14.1 Hz, H 1 β), 3.05 (1H, td, J = 1.2, 14.3 Hz, H 1 α), 3.52 (1H, d, J = 3.5 Hz, OH 3), 3.83 (1H, dd, J = 3.4, 11.7 Hz, H 3), 4.02 (2H, dd, J = 11.5, 19.0 Hz, H 25).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

10.9 (c, C 23), 14.0 (c, C 24), 17.3 (t C 7), 18.5 (c, C 27), 20.3 (c, C 26), 28.1 (s, C 20), 29.5 (t, C 11), 30.0 (s, C 17), 30.5 (t, C 12), 31.7 (c, C 29), 32.2 (c, C 28), 32.7 (t, C 15), 32.7 (t, C 21), 35.0 (c, C 30), 35.3 (t, C 19), 35.9 (t, C 16), 38.0 (s, C 5), 38.2 (s, C 14), 39.0 (t, C 1), 39.2 (t, C 22), 38.2 (s, C 5), 39.7 (s, C 13), 41.1 (t, C 6), 41.8 (s, C 9), 42.6 (d, C 18), 53.8 (d, C 8), 54.8 (d, C 4), 60.8 (d, C 10), 63.7 (t, C 25), 77.2 (d, C 3), 211.4 (s, C 2).

EM m/z (%)

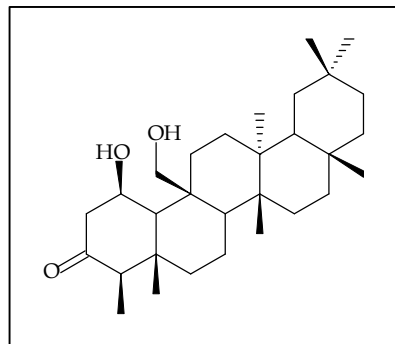
458 [M⁺] (3), 443 (M⁺ - 15, -CH₃, 5), 427 (M⁺ - 31, -CH₂OH, 18), 409 (427 - 18, H₂O, 7), 369 (10), 305 (53), 205 (88), 123 (61), 109 (73), 95 (94), 69 (100).

EM de alta resolución m/z [M]⁺ 458.377197 (calculado para C₃₀H₅₀O₃, 458.375996).

Triterpeno T.2:**1b,25-dihidroxifriedelan-2-ona**

Obtenido como sólido de color blanquecino.

$[\alpha]^{20}_D$ - 17.0 ° (c 0.2, CHCl₃).



UV (EtOH) λ_{max} (De) 273 (326), 262 (321) nm.

IR ν_{max} 3454, 2946, 2867, 1712, 1457, 1386, 1049, 979 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

0.82 (3H, s, Me 24), 0.95 (3H, s, Me 30), 0.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me 23), 0.99 (6H, s, Me 26, Me 29), 1.07 (3H, s, Me 27), 1.17 (3H, s, Me 28), 1.83 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H 10), 2.55 (2H, dd, $J = 2.1, 7.8$ Hz, H 2), 2.26, (1H, c, $J = 6.7$ Hz, H 4), 3.85, 3.97 (2H, dd, $J = 11.7, 37.1$ Hz, H 25), 4.00 (1H, dd, $J = 7.8, 11.5$ Hz, H 1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

6.7 (c, C 23), 14.7 (c, C 24), 17.9 (t, C 7), 18.6 (c, C 27), 20.1 (c, C 26), 28.1 (s, C 20), 29.9 (s, C 17), 30.2 (t, C 11), 31.0 (t, C 12), 31.7 (c, C 29), 32.2 (c, C 28), 32.7 (t, C 15), 32.7 (t, C 21), 35.0 (t, C 2), 35.0 (c, C 30), 35.3 (t, C 19), 36.0 (t, C 16), 37.5 (s, C 14), 39.3 (t, C 22), 39.8 (s, C 13), 41.8 (t, C 6), 42.0 (s, C 9), 42.7 (d, C 18), 43.3 (s, C 5), 53.8 (d, C 8), 55.9 (d, C 10), 57.4 (d, C 4), 63.0 (t, C 25), 75.8 (d, C 1), 212.3 (s, C 3).

EM m/z (%)

458 [M⁺] (4), 427 (M⁺ - 31, -CH₂OH, 22), 409 (427 - 18, H₂O, 5), 369 (8), 305 (61), 275 (14), 263 (17), 247 (19), 233 (11), 205 (100), 191 (28), 123 (44), 109 (56), 95 (70).

EM de alta resolución m/z [M]⁺ 458.378883 (calculado para C₃₀H₅₀O₃, 458.375996).

Triterpeno T.3:**lobatanhídrido**

Obtenido como sólido de color blanquecino.

$[\alpha]^{20}_D$ -4.0° (c 0.2, CHCl₃).

UV (EtOH) λ_{max} (De) 221 (1077), 219 (1074) nm.

IR ν_{max} 2952, 2860, 1730, 1462, 1414, 1382, 1200, 1056, 757 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

0.91 (3H, s, Me 26), 0.95 (3H, s, Me 30), 1.00 (3H, s, Me 29), 1.06 (3H, s, Me 27), 1.09 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, Me 23), 1.13 (3H, s, Me 24), 1.18 (3H, s, Me 28), 1.48 (1H, m, H 8), 1.70 (1H, m, H 10), 1.84 (2H, da, $J = 12.8$ Hz, H 11), 2.39 (1H, d, $J = 18.9$ Hz, H 1 α), 2.55 (1H, c, $J = 7.1$ Hz, H 4), 2.62 (1H, dd, $J = 7.5, 18.9$ Hz, H 1 β), 4.61 (2H, dd, $J = 7.9, 13.5$ Hz, H 25).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

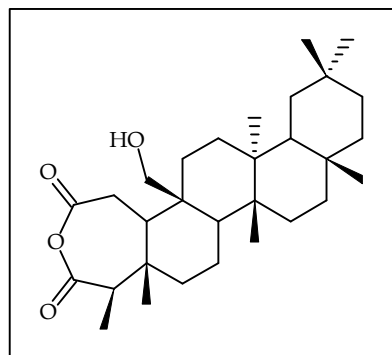
12.5 (c, C 23), 17.1 (t, C 7), 18.5 (c, C 27), 20.2 (c, C 26), 20.6 (c, C 24), 27.8 (t, C 1), 28.1 (s, C 20), 30.0 (s, C 17), 30.1 (t, C 12), 31.6 (c, C 29), 32.0 (t, C 15), 32.1 (c, C 28), 32.3 (t, C 11), 32.6 (t, C 21), 34.5 (t, C 6), 35.0 (c, C 30), 35.2 (t, C 19), 35.3 (s, C 14), 35.7 (t, C 16), 38.0 (s, C 13), 38.9 (s, C 5), 39.1 (t, C 22), 39.6 (s, C 9), 42.6 (d, C 18), 46.1 (d, C 10), 47.3 (d, C 4), 52.0 (d, C 8), 72.6 (t, C 25), 170.4 (s, C 2), 177.0 (s, C 3).

EM m/z (%)

472 [M]⁺ (3), 457 (M⁺ - 15, -CH₃, 13), 410 (457 - 46, HCOO⁻, 6), 399 (M⁺ - 73, HCOOCO-15), 398 (M⁺ - 74, HCOOCO⁻H, 13), 348 (6), 330 (7), 319 (7), 275 (13), 261 (18), 245 (19), 221 (16), 205 (100), 191 (32), 147 (36), 123 (61), 109 (74), 95 (99).

EM de alta resolución m/z [M]⁺ 472.356430 (calculado para C₃₀H₄₈O₄, 472.355260).

[M - HCOOCO⁻H]⁺ 398.352081 (calculado para C₂₈H₄₆O, 398.354866).

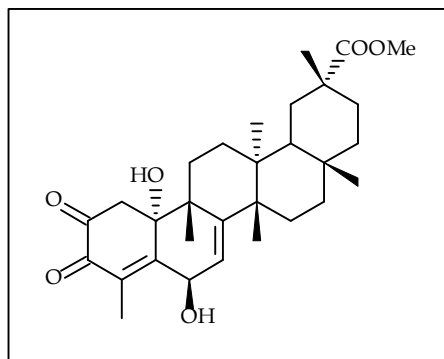


Triterpeno T.4:

barudiona (metiléster del ácido 6 β ,10 α -di
hidroxi-2,3-dioxo-24-nor-4,7-friedoledien-29-oico)

Obtenido como sólido de color blanquecino.

$[\alpha]^{20}_D$ +63.3 ° (c 0.12, MeOH).



UV (EtOH) I_{max} (De) 291 (4125), 258 (1988) nm.

IR n_{max} 3408, 2929, 2870, 1725, 1694, 1660, 1460, 1386, 1353, 1200, 756 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

0.41 (3H, s, Me 27), 0.95, 2.05 (2H, m, H 16), 1.04 (3H, s, Me 28), 1.12 (3H, s, Me 26),
1.13 (3H, s, Me 30), 1.17 (2H, m, H 11), 1.29 (3H, s, Me 25), 1.37, 1.71 (2H, m, H 15),
1.40, 1.80 (2H, m, H 22), 1.41, 2.10 (2H, m, H 21), 1.45 (1H, m, H 18), 1.56 (1H, dd, J
= 8.1, 15.6 Hz, H 19 β) 1.86 (3H, s, Me 23), 2.27 (1H, d, J = 15.6 Hz, H 19 α), 2.84 (1H,
d_{AB}, J = 17.4 Hz, H 1 α), 3.30 (1H, d_{AB}, J = 17.4 Hz, H 1 β), 3.55 (3H, s, OMe), 4.80
(1H, d, J = 3.1 Hz, H 6), 5.64 (1H, d, J = 3.1 Hz, H 7), 6.89 (1H, s, OH 10).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

9.0 (c, C 23), 17.5 (c, C 27), 21.0 (c, C 26), 28.6 (t, C 15), 28.9 (c, C 25), 29.9 (t, C 12), 29.9
(t, C 21), 30.6 (s, C 17), 30.9 (t, C 19), 31.7 (c, C 28), 32.6 (c, C 30), 33.4 (t, C 11), 35.4 (t, C
16), 36.0 (t, C 22), 39.4 (s, C 13), 39.5 (t, C 1), 40.3 (s, C 20), 41.9 (s, C 14), 43.5 (d, C 18),
51.3 (c, OMe), 52.2 (s, C 9), 65.0 (s, C 10), 77.3 (d, C 6), 123.4 (d, C 7), 124.8 (s, C 4),
153.9 (s, C 5), 161.3 (s, C 8), 178.7 (s, C 29), 194.1 (s, C 2), 201.3 (s, C 3).

EM m/z (%)

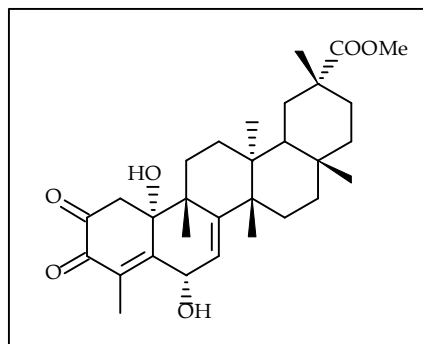
499 [$M^+ + 1$] (16), 498 [M^+] (47), 483 (21), 480 ($M^+ - 18$, H₂O, 20), 465 (7), 439 ($M^+ - 60$,
HCOOCH₃, 5), 421 (9), 317 (7), 279 (16), 262 (15), 249 (11), 231 (14), 218 (57), 207 (100),
169 (7), 167 (47), 121 (46).

EM de alta resolución m/z [M^+] 498.296608 (calculado para C₃₀H₄₂O₆, 498.298140).

Triterpeno T.5:

6-epibarudiona (metiléster del ácido 6 α ,10 α -di
hidroxi-2,3-dioxo-24-nor-4,7-friedoledien-29-oico)

Obtenido como sólido de color blanquecino.



$[\alpha]_{20}^D$ +10.0 ° (c 0.1, MeOH).

UV (EtOH) I_{\max} (De) 349 (627), 345 (625), 286 (2393), 258 (1442) nm.

IR n_{\max} 3388, 2926, 2856, 1731, 1665, 1459, 1383, 1355, 1286, 1184, 758 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) d

0.73 (3H, s, Me 27), 0.93, 2.07 (2H, m, H 16), 0.98 (3H, s, Me 25), 1.03 (3H, s, Me 26),
1.05 (3H, s, Me 28), 1.14 (3H, s, Me 30), 1.38 (1H, m, H 21 β), 1.39, 1.77 (2H, m, H
22), 1.45 (1H, m, H 18), 1.53, (2H, m, H 15), 1.60 (1H, m, H 19 β), 1.61 (2H, m, H 11),
1.95 (3H, s, Me 23), 2.19 (1H, m, H21 α), 2.32 (1H, da, $J =$ Hz, H 19 α), 2.92 (1H, d_{AB},
 $J =$ 18.5 Hz, H 1 α), 3.17 (1H, d_{AB}, $J =$ 18.5 Hz, H 1 β), 3.64 (3H, s, OMe), 5.24 (1H, s, H
7), 5.79 (1H, s, H 6), 7.15 (1H, s, OH 10).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) d

9.5 (c, C 23), 18.7 (c, C 27), 21.5 (c, C 26), 27.0 (c, C 25), 28.2 (t, C 11), 28.5 (t, C 15), 29.5
(t, C 12), 29.9 (t, C 21), 30.6 (t, C 19), 30.7 (s, C 17), 31.7 (c, C 28), 32.5 (c, C 30), 35.6 (t, C
16), 35.9 (t, C 22), 37.2 (t, C 1), 38.2 (s, C 13), 40.3 (s, C 14), 41.7 (s, C 20), 43.4 (d, C 18),
51.6 (s, C 9), 51.6 (c, OMe), 71.6 (s, C 10), 75.0 (d, C 6), 122.9 (d, C 7), 123.8 (s, C 4),
154.0 (s, C 8), 154.8 (s, C 5), 178.8 (s, C 29), 194.7 (s, C 2), 200.1 (s, C 3).

EM m/z (%)

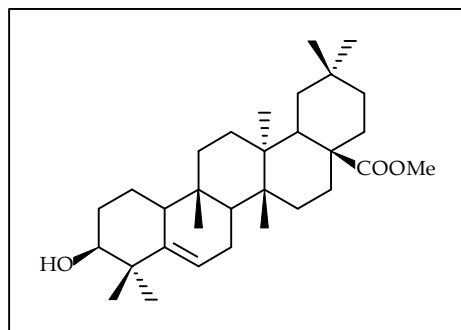
499 [$\text{M}^+ + 1$] (13), 498 [M^+] (42), 483 (16), 480 ($\text{M}^+ - 18$, H_2O , 10), 465 (5), 439 ($\text{M}^+ - 60$,
 HCOOCH_3 , 6), 272 (6), 249 (10), 218 (16), 207 (100), 189 (15), 167 (48), 135 (19), 121 (21).

EM de alta resolución m/z [M^+] 498.298294 (calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_6$, 498.298140).

Triterpeno T.6:**metiléster del ácido 3b-hidroxi-5-glutinen-28-oico**

Obtenido como sólido de color blanquecino.

$[\alpha]^{20}_D$ + 24.0 ° (c 0.3, CHCl₃).



UV (EtOH) I_{max} (De) 283 (692), 269 (638) nm.

IR n_{max} 3471, 2928, 2868, 1723, 1648, 1460, 1386, 1216, 1159, 1097, 979, 760, 666 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

0.81 (3H, s, Me 25), 0.82 (3H, s, Me 26), 0.93 (3H, s, Me 29), 0.98 (3H, s, Me 27), 1.03 (3H, s, Me 24), 1.04 (3H, s, Me 30), 1.13 (3H, s, Me 23), 2.32 (2H, m, H 16), 2.42 (1H, dd, *J* = 4.3, 13.3 Hz, H 18), 3.46 (1H, sa, H 3), 3.65 (3H, s, OMe), 5.60 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, H 6).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

15.6 (c, C 25), 18.2 (c, C 27), 18.3 (t, C 1), 20.1 (c, C 26), 23.4 (t, C 7), 25.4 (c, C 23), 27.8 (t, C 2), 28.5 (s, C 20), 28.9 (c, C 24), 29.3 (t, C 16), 29.6 (c, C 30), 30.9 (t, C 12), 32.6 (t, C 15), 32.8 (t, C 21), 34.3 (c, C 29), 34.5 (t, C 22), 34.9 (t, C 19), 35.1 (s, C 9), 35.9 (t, C 11), 37.1 (s, C 14), 38.0 (d, C 18), 38.6 (s, C 13), 40.8 (s, C 4), 45.0 (s, C 17), 47.7 (d, C 8), 49.4 (d, C 10), 51.8 (c, OMe), 76.3 (d, C 3), 121.7 (d, C 6), 141.5 (s, C 5), 179.3 (s, C 28).

EM *m/z* (%)

470 [M]⁺ (3), 452 (M⁺ - 18, H₂O, 100), 437 (22), 393 (452 - 59, -COOCH₃, 9), 318 (89), 303 (30), 262 (10), 258 (26), 248 (18), 243 (17), 203 (25), 189 (62), 173 (26), 134 (44), 121 (36), 109 (29), 95 (28).

EM de alta resolución *m/z* [M]⁺ 470.375587 (calculado para C₃₁H₅₀O₃, 470.375996).

Triterpeno T.7:**cerinal**

Obtenido como sólido de color blanquecino.

$[\alpha]^{20}_D$ + 35.0 ° (c 0.25, CHCl₃).

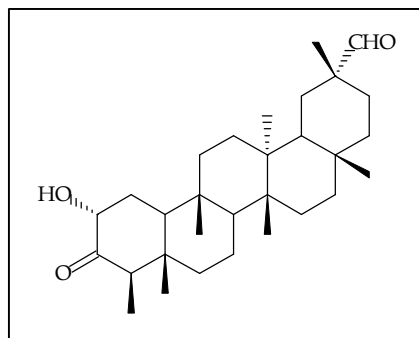
IR n_{\max} 3422, 2925, 2356, 1717, 1044 cm⁻¹.

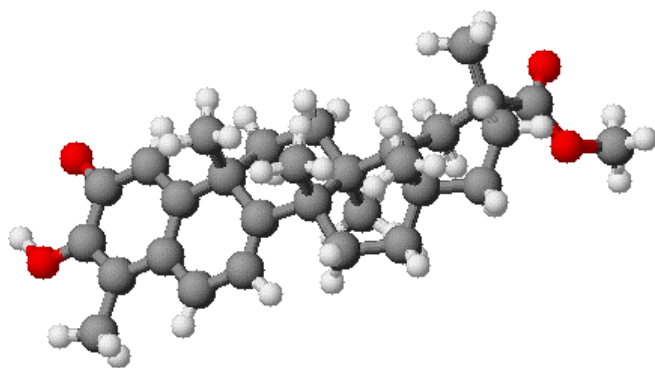
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) d

0.70 (3H, s, Me 24), 0.86 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me 23), 0.87 (9H, s, Me 25, Me 26, Me 27), 1.01 (3H, s, Me 28), 1.09 (3H, s, Me 30), 2.80 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, H 4), 4.22 (1H, dd, $J = 2.0, 5.9$ Hz, H 2), 5.03 (1H, sa, OH 2), 9.71 (1H, s, H 29).

EM m/z (%)

456 [M]⁺ (3), 455 [M⁺ -1] (8), 440 (3), 413 (9), 409 (12), 303 (5), 279 (5), 248 (6), 253 (31), 205 (17), 189 (35), 167 (24), 163 (31), 155 (30), 149 (100).





pristimerina

Triterpenometilénquinonas

Las triterpenometilénquinonas constituyen un grupo de *nor*-D:A-friedooleanos insaturados y oxigenados. En la naturaleza, estos pigmentos se encuentran restringidos a las raíces de las especies de la familia Celastraceae (incluyendo Hippocrataceae) y se consideran como indicadores quimiotaxonómicos de dicha familia. Brüning y Wagner ¹ dieron el nombre de “celastroloides”, a este tipo de compuestos, en los que además se incluyen aquellos con agrupamientos fenólicos. Aunque pequeño en cantidad, este grupo de triterpenoides se caracterizan por poseer unas estructuras moleculares complejas e interesantes actividades biológicas. Se han estudiado intensivamente sus actividades antibióticas ^{2,3}, y citostáticas ^{4,21,36}. Además, se han publicado varios estudios sobre relaciones estructura – actividad ^{5,6} y mecanismos de acción ^{7,8} de este tipo de triterpenos.

¹ Brüning, R.; Wagner, H.: Übersicht über Celastraceen-Inhaltsstoffe: Chemie, Chemotaxonomie, Biosynthese, Pharmakologie. *Phytochem.*, 17, 1821, **1978**.

² Gonçalves de Lima, O.; D’Albuquerque, L.; De Barros Coelho, S.S.; Medeiros Maciel, G.; Martins, D.G.; Lacerda, A.L.: Antimicrobial substances from higher plants, XXX: antimicrobial and antineoplastic activity of pristimerin isolated from *Prionostemma aspera*, from the humid bushes of Pernambuco region. *Rev. Inst. Antibióticos (Recife)*, 9, 17, **1969**. *Chem. Abstr.*, 75, 95369 n, **1971**.

³ González, A.G.; González, C.M.; Ravelo, A.G.; Gutiérrez, A.M.; Moujir, L.; Navarro, E.; Boada, J.: Netzahualcoyone, a triterpenquinone, biological activity. *Rev. Latinoam. Quim.*, 19, 36-38, **1988**.

⁴ Ferreira de Santana, C.; Asfora, J.J.; Cortias, C.T.: Primeiras observacoes sobre o emprego da maytenina em pacientes cancerosus. *Rev. Inst. Antibióticos (Recife)*, 11, 37, **1971**.

⁵ González, A.G.; Ravelo, A.G.; Bazzocchi, I.L.; Jiménez, J.; González C.M.; Luis, J.G.; Ferro, E.A.; Gutiérrez-Navarro, A.; Moujir, L.; De las Heras, F.G.: Biological study of triterpenequinones from Celastraceae. *Il Farmaco*, 43, 264, **1988**.

⁶ Moujir, L.; Gutiérrez-Navarro, A.; González, A.G.; Ravelo, A.G.; Luis, J.G.: Mode of action of netzahualcoyone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 211, **1991**.

⁷ Campanelli, A.R.; Dálagni, M.; Marini-Bettolo, G.B.: Spectroscopic evidence for the interaction of tingenone with DNA. *FEBS Lett.*, 122, 256, **1980**.

⁸ Moujir, L.; Gutiérrez-Navarro, A.; González, A.G.; Ravelo, A.G.; Luis, J.G.: The relationship between structure and antimicrobial activity in quinines from the Celastraceae. *Biochem. System. Ecol.*, 18, 25, **1990**.

El primer trabajo científico sobre celastroloides lo publicó Gisvold ⁹ en 1939, que estudió el pigmento rojo extraído de corteza de raíz de *Celastrus scandens*. Su intención era obtener una fuente natural de donde aislar y purificar con facilidad β -caroteno, pigmento de gran importancia como precursor de la vitamina A, que él suponía componente mayoritario del extracto. Para su desagrado no aisló el carotenoide sino un pigmento rojo al que denominó celastrol.

En 1942, Schechter y Haller ¹⁰ aislaron nuevamente tripterina de *Tripterygium wilfordii*, aislada previamente por Chou y Mei ¹¹ en 1936, y confirmaron que era la misma sustancia que el celastrol. Al principio de la década de 1950 Bhatnagar y Divekar ¹² iniciaron el estudio químico de *Pristimeria indica*, especie de Celastrácea endémica de la India, cuya raíz era utilizada para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Aislaron, con éxito, el principio antibacteriano, como un sólido cristalino de color naranja, al que denominaron pristimerina.

En 1954, Kulkarni y Shan inician el estudio estructural de la pristimerina ¹³, la cual relacionaron con el celastrol. La elucidación de las estructuras aceptadas actualmente ocupó casi dos décadas y media de intenso trabajo desarrollado por distintos grupos de química. Esta tarea concluyó con la publicación, en 1963, de un trabajo de Johnson y col.¹⁴, en el que confirmaban la estructura propuesta, un año antes, por el grupo de Nakanishi ¹⁵.

Como anécdota, resulta interesante comentar que el grupo de Nakanishi denominaba a la *Pristimeria indica* como “árbol doctor”, debido a la diferentes tesis realizadas con su estudio ¹⁶.

⁹ Gisvold, O.; The pigments contained in the bark of the root of *Celastrus scandens*. Part1: Celastrol. *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 28, 440, **1939**.

¹⁰ Schechter, M.S.; Haller, H.L.: Identity of the red pigment in the roots of *Tripterygium wilfordii* and *Celastrus scandens*. *J. Am. Chem. Soc.* 64, 182, **1942**.

¹¹ Chou, T.Q.; Mei, P.F.: The principle of Chinese drug Lei-Kung-Teng, *Tripterygium wilfordii* Hook. The coloring substance and the sugars. *Chinese J. Physiol.*, 10, 259, **1936**. *Chem. Abstr.*, 31, 1161, **1937**.

¹² Bhatnagar, S.; Divekar, P.: Pristimerin, the antibacterial principle of *Pristimeria indica*. I: Isolation, toxicity and antibacterial action. *J. Sci. Industr. Res.*, 10B, 56, **1951**.

¹³ Kulkarni, A.; Shan, R.: Structure of pristimerin. *Nature (London)*, 173, 1237, **1954**.

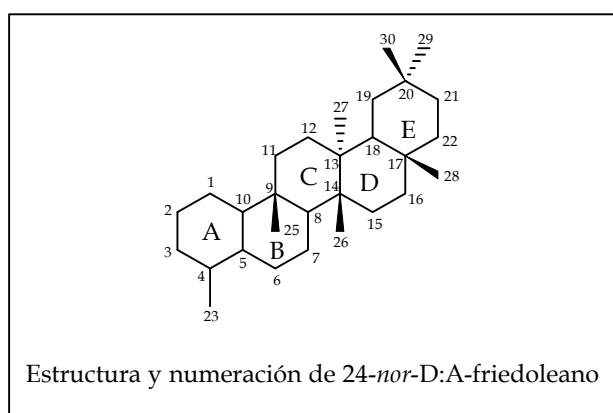
¹⁴ Johnson, A.; Juby, P.; King, T.; Tam, S.: Pristimerin, part IV: Total structure. *J. Chem. Soc.* 2884, **1963**.

¹⁵ Harada, R.; Kakisawa, K.; Kobayashi, S.; Musya, M.; Nakanishi, K.; Takahashi, Y.: Structure of Pristimerin, a quinoid triterpene. *Tetrahedron Lett.*, 603, **1962**.

¹⁶ Nakanishi, K.: A wandering natural products chemistry-profiles. Pathways and dreams (J.I. Seeman, ed.), p.34. Washington DC: *American Chemical Society*. **1991**.

El esqueleto básico de las triterpenometilénquinonas es el núcleo 24-*nor*-D:A-friedoleano con sistema metilénquinónico en el anillo A y con funciones oxigenadas en los carbonos C2 y C3.

Oxidaciones adicionales en los carbonos C 4, C 7, C 15, C 20, C 21, C 22, C 28, C 29 y C 30 e instauraciones en C 5 - C 6, C 7 - C 8, C 9 - C 11, C 14 - C 15, C 20 - C 21 y C 20 - C 30, dan lugar a los diferentes compuestos aislados presentes en la bibliografía.



La clasificación más generalizada de los celastroloides se basa en la conjugación del cromóforo principal de la molécula, una metilénquinona. Esta sistematización es la que presenta la revisión bibliográfica publicada por Gunatilaka¹⁷ en 1996. El autor realiza un minucioso trabajo de recopilación de la información publicada, hasta ese momento, sobre celastroloides, que incluyen además de triterpenometilénquinonas, triterpenofenoles y dímeros derivados de los mismos.

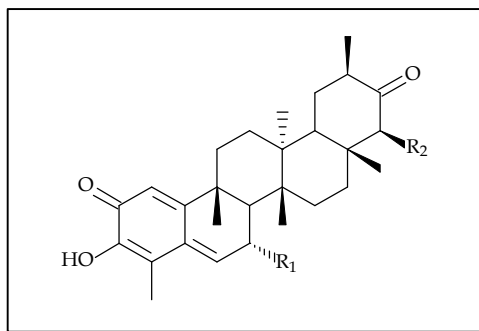
La primera revisión bibliográfica realizada se debe a Muñoz¹⁸, en la que da referencia a doce compuestos naturales de este tipo. En el trabajo posterior de Gunatilaka se describen 37 compuestos. En nuestra revisión damos la relación de los 95 compuestos (50 triterpenometilénquinonas y 45 triterpenofenoles) aislados hasta el momento, más los seis considerados nuevos en la bibliografía y que se describen en esta memoria por primera vez.

¹⁷ Gunatilaka, A.A.L.: Triterpenoid quinonemethides and related compounds (Celastroloids). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 67. Springer-Verlag, 1996.

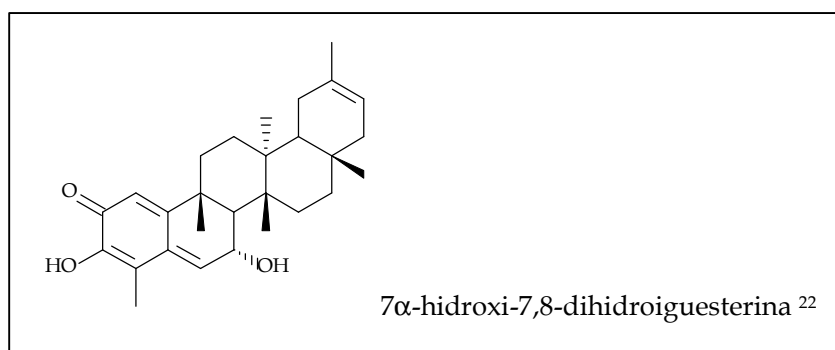
¹⁸ Muñoz, O.; Penaloza, A.; González, A.G.; Ravelo, A.G.; Bazzocchi, I.L.; Alvarenga, N.L.: The Celastraceae from Latin America: chemistry and biological activity. *Studies in natural products chemistry*, Vol. 18, Elsevier Science B.V. 1996.

Triterpenometilénquinonas sin extensión de la conjugación:

En un primer grupo relacionamos los compuestos que constan sólo de la función metilénquinona sin conjugar, incluyendo aquellos compuestos que tienen oxidada la posición C 7 con una función alcohol.



Nombre común	R ₁	R ₂	Ref.
7,8-dihidro-22β-hidroxitingenona	H ₂	OH	19
7α-hidroxi-7,8-dihidrotingenona	OH	H	20
7α,22β-dihidroxi-7,8-dihidrotingenona	OH	OH	21



¹⁹ Chávez, H.; Valdivia, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.: Structure of new bioactive triterpenes related to 22β-Hydroxytingenone. *Tetrahedron*, 54, 13579-13590, **1998**.

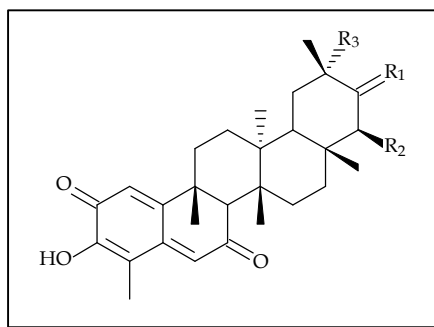
²⁰ Chávez, H.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.; González, A.G.: New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus amazonica*. *J. Nat. Prod.*, 62, 434-436, **1999**.

²¹ Chávez, H.; Rodríguez, G.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.; Estévez-Reyes, R.; González, A.G.; Fdez-Puente, J.L.; García-Grávalos, D.: Macrocarpins A-D, new cytotoxic nor-triterpenes from *Maytenus macrocarpa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 759-762, **2000**.

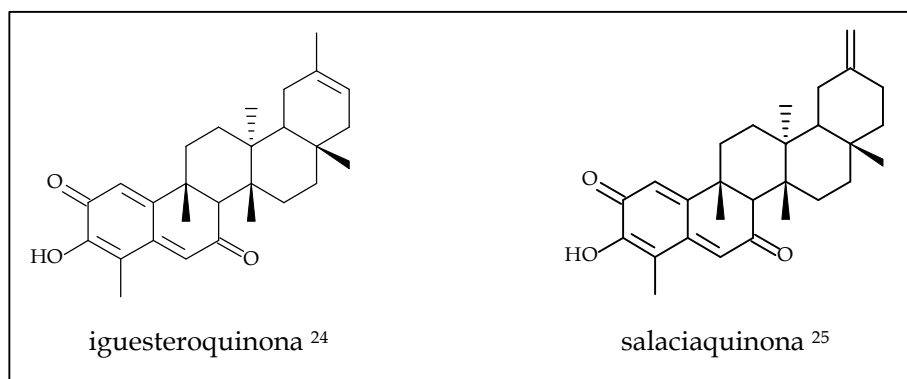
²² Likhitwitayawuid, K.; Bavobada, L.; Lin, Z.; Cordell G.: Revised structure of 20-Hydroxytingenone and ¹³C NMR assignments of 22β-Hydroxytingenone. *Phytochem.*, 34, 759, **1993**.

Triterpenometilénquinonas con extensión de la conjugación con cetona en C 7:

En este grupo incluimos los compuestos que extienden la conjugación del anillo A hasta una cetona colocada sobre C 7.



Nombre común	R ₁	R ₂	R ₃	Ref.
dispermoquinona	H ₂	H	COOMe	23
amazoquinona	O	H	H	20
7,8-dihidro-7-oxo-22β-hidroxitingenona	O	OH	H	19



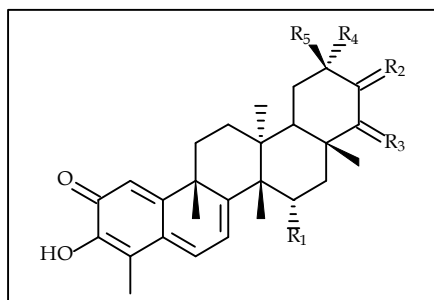
²³ Martín, J.D.: The structure of Dispermoquinone. A triterpenoid quinone methide from *Maytenus dispermus*; *Tetraedron*, 29, 2997-3000, 1973.

²⁴ González, A.G.; Alvarenga, N.L.; Rodríguez, F.M.; Ravelo A.G.; Jiménez, I.A.; Bazzocchi, I.L.; Gupta, M.P.: New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus* species (Celastraceae) *Nat. Prod. Lett.*, 7, 209-218, 1995.

²⁵ Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Dhanabalasingham, V.; Karunaratne, V.; Gunatilaka, A.A.L.: Studies on terpenoids and steroids, 25: complete ¹H and ¹³C NMR spectral assignments of salaciaquinone, a new 7-oxoquinonemethide dinortriterpenoid. *J.Nat. Prod.*, 57, 270, 1994.

Triterpenometilénquinonas con extensión de la conjugación al doble enlace C 7 - C 8:

Aquí englobamos los compuestos que amplían la conjugación del grupo metilénquinona con un doble enlace en la posición C 7 - C 8. Los esqueletos más comunes y básicos de los celastroloides, celastrol, pristimerina, tingenona, igueterina e isoigueterina, presentan este cromóforo. La diferencia entre las distintas estructuras está en función de la menor o mayor oxidación del anillo E; el grupo metilo en C 29 puede presentar una oxidación parcial, como en la excelsina; oxidación completa, como el celastrol; seguido por una metilación de dicho ácido, como la pristimerina. Algunos productos presentan una descarboxilación de dicho ácido, como la tingenona, que por posterior deshidratación, endocíclica genera la igueterina, o exocíclica que genera la isoigueterina. Se relaciona, el caso especial, de dos compuestos donde este anillo se ha abierto, ácido 20-oxo-20,21-secotingen-21-oico y 20-oxo-21-nor-20,21-secotingel-22-al. El anillo D también puede presentar un grupo hidroxilo con estereoquímica α sobre el carbono C 15, como en la 15 α -hidroxipristimerina.



Nombre común	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Ref.
celastrol	H	H ₂	H ₂	COOH	Me	14
pristimerina	H	H ₂	H ₂	COOMe	Me	14
15 α -hidroxipristimerina	OH	H ₂	H ₂	COOMe	Me	26
21 β -hidroxipristimerina	H	β OH	H ₂	COOMe	Me	27

²⁶ González A.G.; Alvarenga, N.L.; Bazzocchi, I.L.; Ravelo, A.G.; Moujir, L.: A new bioactive Norquinone Methide Triterpene from *Maytenus scutioides*. *Planta Medica*, **64**, **1998**.

²⁷ Monache, F.D., Marini-Bettolo, G.B., Pomponi, M., de Mélo J.F., Gonçalves de Lima, O., Thomson, R.H.: New triterpene quinone-methides from Hippocrateaceae; *J.C.S. Perkin I*, 3127-3131, **1979**.

30-hidroxi pristimerina	H	H ₂	H ₂	COOMe	CH ₂ OH	28
21-oxo pristimerina	H	O	H ₂	COOMe	Me	29
excelcina	H	βOH	H ₂	CH ₂ OH	Me	30
tingenona	H	O	H ₂	H	Me	31
20-hidroxi-20- <i>epi</i> -tingenona	H	O	H ₂	Me	OH	22
20-hidroxi tingenona	H	O	H ₂	OH	Me	32
22β-hidroxi tingenona	H	O	βOH	H	Me	33
15α,22β-dihidroxi tingenona	OH	O	βOH	H	Me	34
20,22β-dihidroxi tingenona	H	O	βOH	OH	Me	32
20,22β-dihidroxi-20- <i>epi</i> -tingenona	H	O	βOH	Me	OH	32
20-hidroxi-22-oxo tingenona	H	O	O	OH	Me	32
20,-dihidroxi-22-oxo-20- <i>epi</i> -tingenona	H	O	O	Me	OH	32
20,21α-dihidroxi-22-oxo-21-desoxo tingenona	H	αOH	O	OH	Me	32
isoiguesterinol	H	H ₂	H ₂	CH ₂ OH	H	28

²⁸ Dhanabalasingham, B.; Karunaratne, V.; Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Gunatilaka, L.: Biogenetically important quinonemethides and other triterpenoid constituents of *Salacia reticulata*. *Phytochemistry*, 42(5), 1377-1385, **1996**.

²⁹ De Luca, C.; Delle Monache, F.; Marini-Bettolo, G.B.: Triterpenoid Quinones of *Maytenus obtusifolia* and *M. boaria*. *Rev. Latinoamer. Quím.*, 9, 208, **1978**.

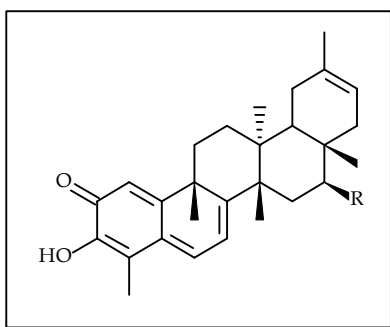
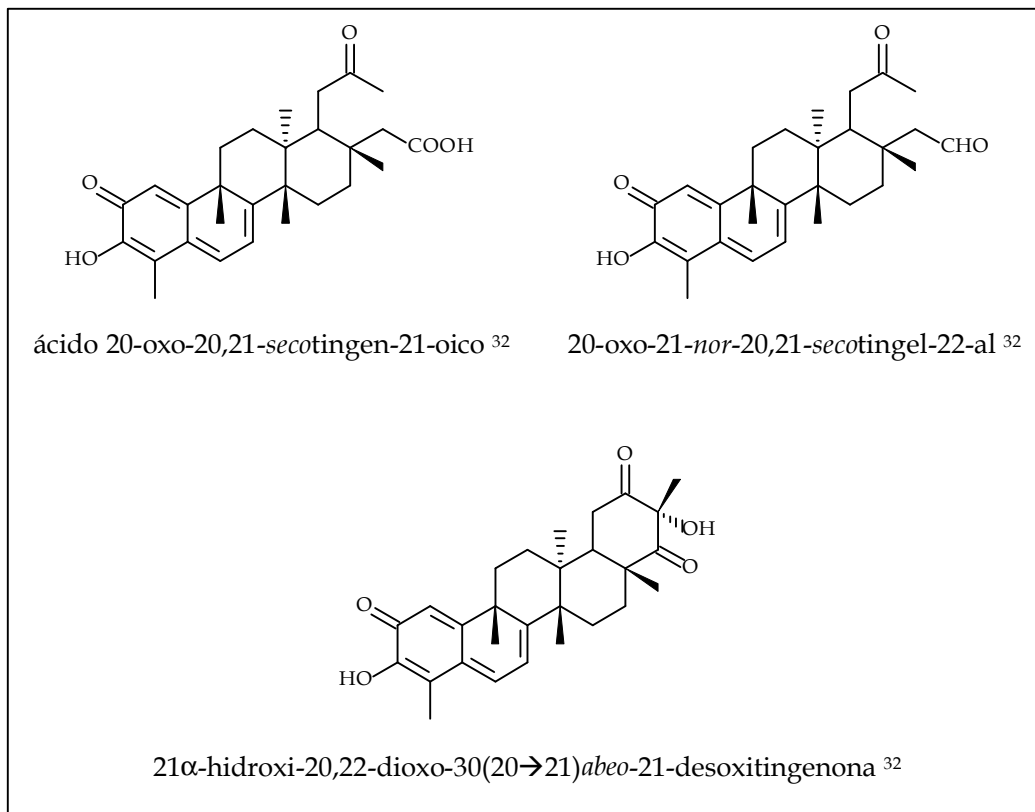
³⁰ Calzada, F., Mata, R., López, R., Linares, E., Bye, R., Barreto, V.M., del Rio, F.: Friedelanes and triterpenoid quinone methides from *Hippocratea excelsa*; *Planta Med. (Letters)*, 57(2), 194-195, **1991**.

³¹ Monache, F., Marini-Bettolo, G., Gonçalves de Lima, O., D'Albuquerque, I., Barros Coelho, J.: The structure of Tingenone, a quinonoid triterpene related to Pristimerin; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2725-2728, **1973**.

³² Sotanaphun, U.; Suttisri, R.; Lupipun, V.; Bavovada, R.: Quinone-methide triterpenoids from *Glyptopetalum sclerocarpum*. *Phytochemistry*, 49(6), 1749-1755, **1998**.

³³ Nakanishi, K.; Guillo, V., Miura, L.; Govindachari, T.; Viswanathan, N.: Structure of two triterpenes. Application of partially relaxed Fourier Transform ¹³C NMR. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6493, **1973**.

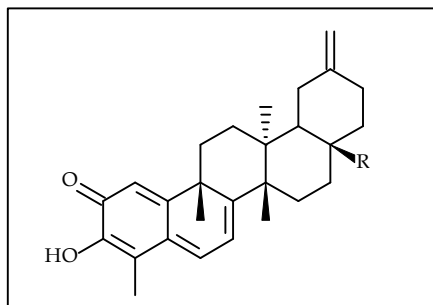
³⁴ Dias, M.N., Fernando, H.C., Gunatilaka, A.A.L., Tezuka, Y., Kikuchi, T.: Studies on terpenoids and steroids. Part 20. Isolation and NMR analysis of 15α,22β-Dihydroxytingenone: a probable biosynthetic precursor of 14(15)-Enequinonemethide triterpenoids; *J. Chem. Research (S)*, 238-239, **1990**.



Nombre común	R	Ref.
iguesterina	H	35
16 β -hidroxiguesterina	OH	36

³⁵ González, A.G., Francisco, C.G., Freire, R., Hernández, R., Salazar, J.A., Suárez, E.: Iguesterin, a new quinonoid triterpene from *Catha cassinoides*; *Phytochemistry*, 14, 1067-1070, 1975.

³⁶ González, A.G.; Alvarenga, N.L.; Ravelo, A.G.; Jiménez, I.A.; Bazzocchi, I.L.: Two triterpenes from *Maytenus canariensis*. *J. Nat. Prod.* 58(4), 570-573, 1995.



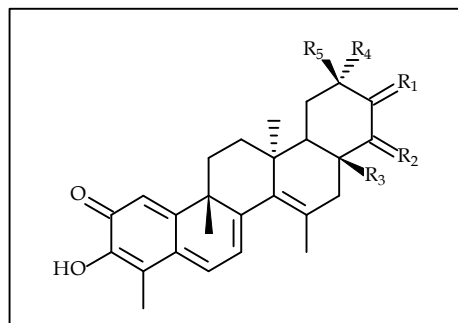
Nombre común	R	Ref.
isoiguesterina	Me	37
28-hidroxiisoiguesterina	CH ₂ OH	38
28-nor-isoiguesterina-17-carbaldehido	CHO	38
17-metoxicarbonil-28-nor-isoiguesterina	COOMe	38

Triterpenometilénquinonas con extensión de la conjugación al anillo D:

Representan un importante grupo de celastroloides donde la conjugación se extiende al anillo D en la posición C 14 - C 15, lo que conlleva el reagrupamiento del metilo sobre C 14 a C 15. Todos estos compuestos están oxidados en el anillo E, en las posiciones C 21 y C 22, salvo el netzahualcoyeno. El grupo de la netzahualcoyona presenta un carboximetilo en C 29, mientras que el balaenol carece de él, al igual que la escutiona. Éste último compuesto presenta una marcada actividad antimicrobiana, superior a la presentada por la netzahualcoyona.

³⁷ Sneden, A.T.: Isoiguesterin, a new antileukemic bisnortriterpene from *Salacia madagascariensis*. *J.Nat. Prod.*, 44, 503, 1981.

³⁸ Figueredo, J.N.; Ráz, B.; Séquin, U.: Novel quinone methides from *Salacia kraussii* with in vitro antimalarial activity. *J. Nat. Prod.*, 61, 718-723, 1998.



Nombre común	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Ref.
netzahualcoyona	βOH	O	Me	COOMe	Me	39
netzahualcoyeno	H	H ₂	Me	COOMe	Me	40
netzahualcoyonol	βOH	H ₂	Me	COOMe	Me	40
netzahualcoyol	βOH	H ₂	COOMe	COOMe	Me	40
netzahualcoyondiol	βOH	βOH	Me	COOMe	Me	40
balaenol	βOH	H ₂	Me	H	Me	41
balaenonol	βOH	O	Me	H	Me	42
isobalaendiol	βOH	βOH	Me	Me	H	41
isobalaenol	βOH	H ₂	Me	Me	H	41
escutiona	O	H ₂	Me	H	Me	43

³⁹ González, A.G.; Fraga, B.M.; González, C.M.; Ravelo, A.G.; Ferro, E.; Domínguez, X.A.; Martínez, M.A.; Fayos, J.; Perales, A.; Rodríguez, M.L.: X-ray análisis of Netzahualcoyone, a triterpene quinone methide from *Orthosphenia mexicana*. *Tetrahedron Lett.*, 24, 3033, **1983**.

⁴⁰ González, A.G., González, C.M., Ferro, E.A., Ravelo, A.G., Domínguez, X.A.: Triterpenes from Celastraceae; *J. Chem. Research (S)*. 20(M), 273, **1988**.

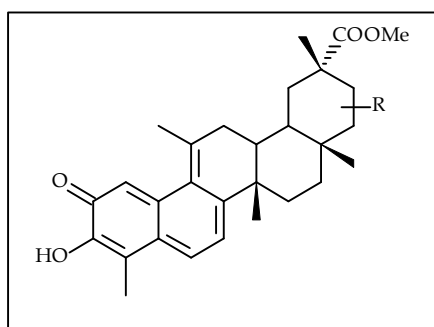
⁴¹ Fernando, H.C., Gunatilaka, A.A.L., Tezuka, Y., Kikuchi, T.: Studies on terpenoids and steroids. 18. Balaenonol, Balaenol and Isobalaendiol: three new 14(15)-Ene-quinone-methide triterpenoids from *Cassine balae*; *Tetrahedron*, 45(18), 5867-5876, **1989**.

⁴² Fernando, H.C.; Gunatilaka, A.A.L.; Kumar, V.; Weeratunga, G.; Tezuka, Y.; Kikuchi, T.: Two new quinone-methides from *Cassine balae*; revised structure of Balaenonol. *Tetrahedron Lett.*, 29, 387, **1988**.

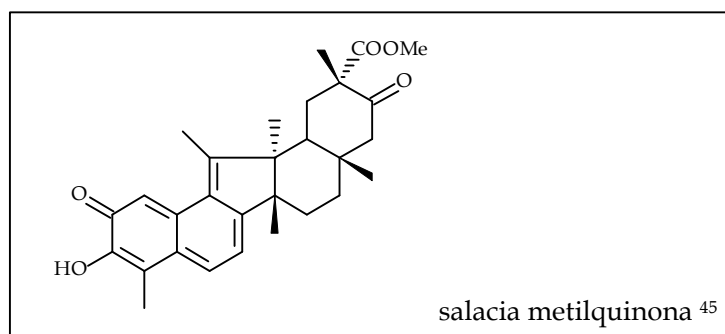
⁴³ González, A.G.; Alvarenga, N.L.; Ravelo, A.G.; Bazzocchi, I.L.; Ferro, E.A.; Navarro, A.G.; Moujir, L.: Scutione, a new bioactive norquinonemethide triterpene from *Maytenus scutioides* (Celastraceae). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 4(6), 815-820, **1996**.

Triterpenometilénquinonas con extensión de la conjugación al anillo C:

Este grupo está representado por compuestos que extienden la conjugación con la formación de un doble enlace entre C 9 - C 11, con migración del metilo 25 sobre C 9 a posición C 11. Se presenta el caso especial de la pérdida de C 12, dando lugar a un anillo pentacíclico en la salacia metilquinona.



Nombre común	R	Ref.
pristimerineno	H	44
hidroxipristimerineno	OH	44

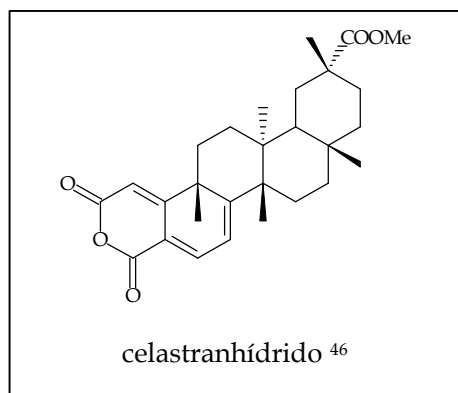


⁴⁴ Delle Monache, F.; Marini-Bettolo, G.B.; Pomponi, M.; De Mello, J.F.; Gonzalves de Lima, O.; Thomson, R.H.: New triterpene quinone-methides from Hippocrateaceae. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 3127, **1979**.

⁴⁵ Reddy, C.G.S.; Ayengar, K.N.N.; Rangaswami, S.: Chemical components of *Salacia macrocarpa* Wight and structure of salacia quinonemethide. *Ind. J. Chem.*, 20B, 197, **1981**.

Otras estructuras

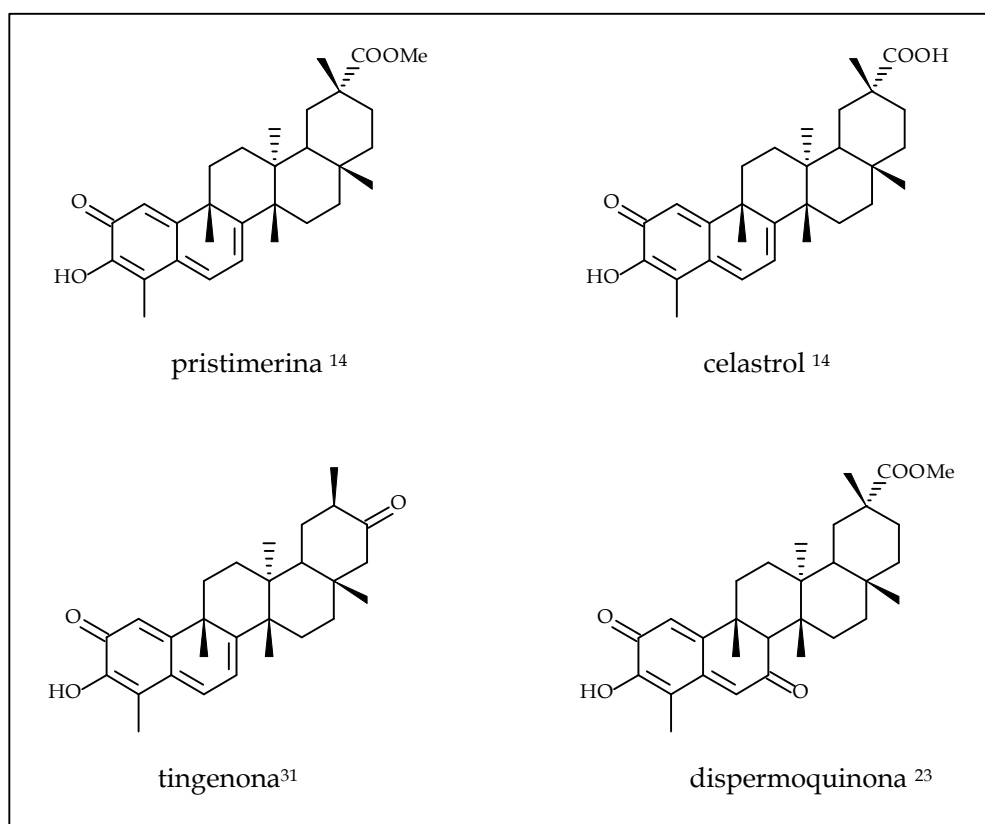
Hacemos referencia, al único ejemplo publicado hasta el momento, de una estructura que presenta un agrupamiento anhídrido en el anillo A. Este modificación de la molécula ha significado la pérdida de dos carbonos, C 3 y C 23.



⁴⁶ Gamlath, C.B.; Gunatilaka, A.A.L.; Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Balasubramaniam, S.: Quinone-methide, phenolic and related triterpenoids of plants of Celastraceae: further evidence for the structure of celastranhidride. *Phytochemistry*, 29(10), 3189-3192, **1990**.

Relación de triterpenometilénquinonas aisladas de la raíz de *Maytenus blehrodes* Lundell

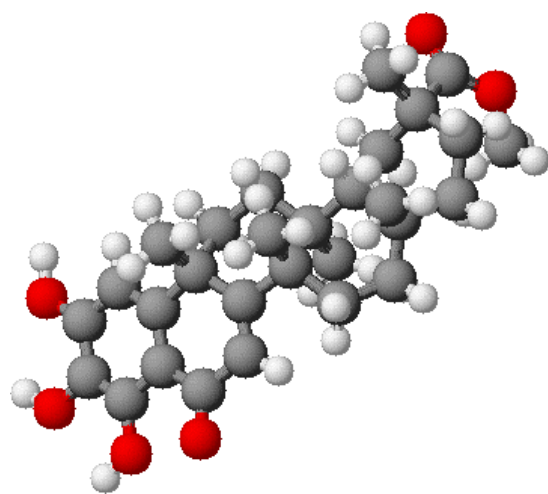
Del estudio fitoquímico del extracto de corteza de raíz de *M. blepharodes* se han aislado las siguientes triterpenometilénquinonas, todas ellas ya descritas en la literatura química:



¹⁴ Johnson, A.; Juby, P.; King, T.; Tam, S.: Pristimerin, part IV: Total structure. *J. Chem. Soc.* 2884, **1963**.

³¹ Monache, F., Marini-Bettolo, G., Gonçalves de Lima, O., D'Albuquerque, I., Barros Coelho, J.: The structure of Tingenone, a quinonoid triterpene related to Pristimerin; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2725-2728, **1973**.

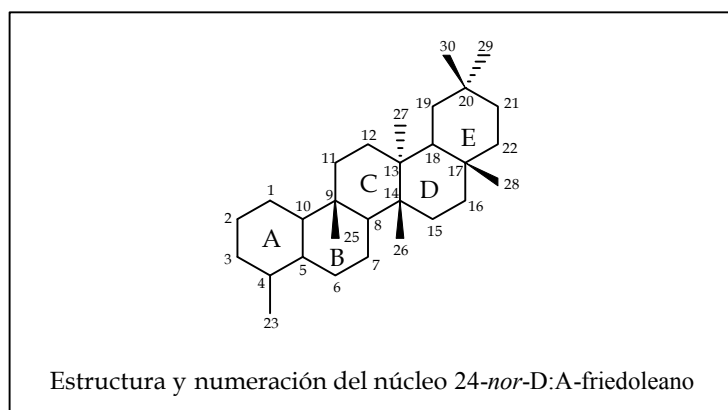
²³ Martín, J.D.: The structure of Dispermoquinone. A triterpenoid quinone methide from *Maytenus dispermus*; *Tetrahedron*, 29, 2997-3000, **1973**.



blepharotriol

Triterpenofenoles

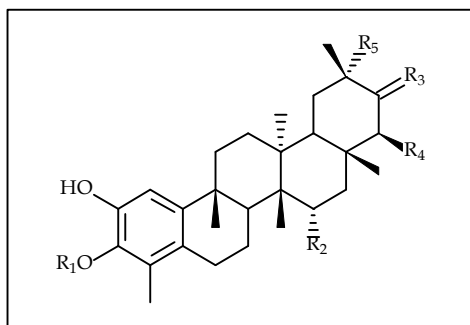
El esqueleto básico de este tipo de compuestos es el núcleo 24-*nor*-D:A-friedoleano aromatizado en el anillo A y con funciones oxigenadas en los carbonos C2 y C3.



Oxidaciones adicionales en los carbonos C 4, C 6, C 7, C 15, C 21, C 22, C 23 y C 29, e instauraciones en C 6 - C 7, C 7 - C 8, C 9 - C 11, C 20 - C 21, dan lugar a los diferentes compuestos aislados.

La sistematización de las estructuras básicas de los triterpenofenoles la podemos desarrollar, también, según el grado de conjugación que presentan los anillos A y B. Como en el caso de las triterpenometilénquinonas, este criterio ha sido propuesto previamente por el profesor Gunatilaka en una revisión sobre celastroloides¹ publicada en 1996.

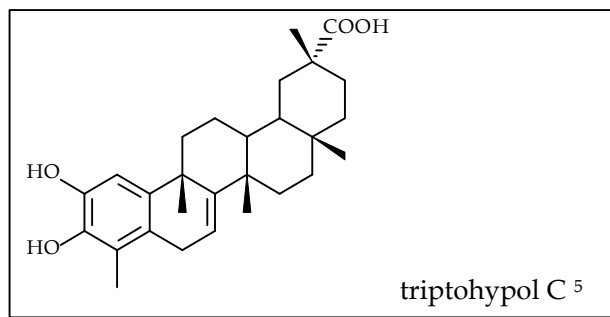
¹ A.A.L. Gunatilaka: Triterpenoids quinonemethides and related compounds (Celastroloids). *Progress in the chemistry of organic natural products*, 67. Springer-Verlag, 1996.

Triterpenofenoles sin extensión de la conjugación:

Nombre común	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Ref.
ácido wilfórico A	H	H	H ₂	H	COOH	2
regeol A	H	H	O	OH	H	3
15 α ,22 β -dihidroxi-3-metoxi-7,8-dihidrotingenol	Me	OH	O	OH	H	4

Triterpenofenoles con doble enlace no conjugado en el anillo B:

Este grupo de compuestos sólo tiene un representante, triptohypol C, aislado de *Tripterygium hypoglaucum*.



² Li, K.; Duan, H.; Kawazoe, K.; Takaishi, Y.: Terpenoids from *Tripterygium wilfordii*. *Phytochemistry*, 45, 791-796, 1997.

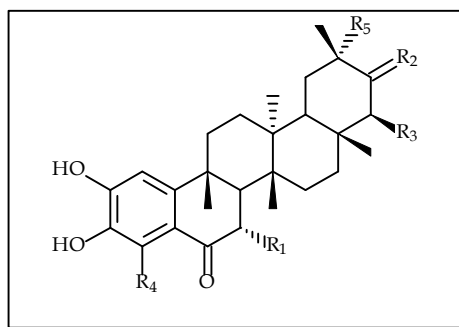
³ Takaishi, Y.; Wariishi, N.; Tateishi, H.; Kawazoe, K.; Nakano, K.; Ono, Y.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Iwashima, A.: Triterpenoid inhibitors of interleukin-1 secretion and tumor-promotion from *Tripterygium wilfordii* var. *regelii*. *Phytochemistry*, 45, 969-974, 1997.

⁴ Chávez, H.; Valdivia, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.: Structure of new bioactive triterpenes related to 22 β -hydroxytingenone. *Tetrahedron*, 54, 13579-13590, 1998.

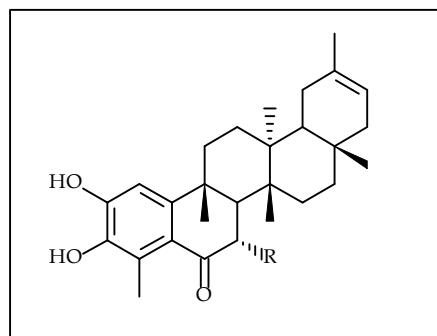
⁵ Hongquan, D.; Kawazoe, K.; Bando, M.; Kido, M.; Takaishi, Y.: Di- and triterpenoids from *Tripterygium hypoglaucum*. *Phytochemistry*, 46, 535-543, 1997.

Triterpenofenoles conjugados con cetona en el anillo B:

Este grupo se caracteriza porque presenta una cetona en C 6. El compuesto menos oxidado es el blepharodol, mientras que el macrocarpin A, que presenta un grupo carbaldehído sobre C 4, ha mostrado tener una potente actividad citotóxica.



Nombre común	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Ref.
blepharodol	H	H ₂	H	Me	COOMe	6
7 α -hidroxiblepharodol	OH	H ₂	H	Me	COOMe	6
7,8-dihidro-6-oxotingenol	H	O	H	Me	H	7
22 β -hidroxi-7,8-dihidro-6-oxotingenol	H	O	OH	Me	H	4
macrocarpin A	H	H ₂	H	CHO	COOMe	8



Nombre común	R	Ref.
canarol	H	6
7 α -hidroxicanarol	OH	6

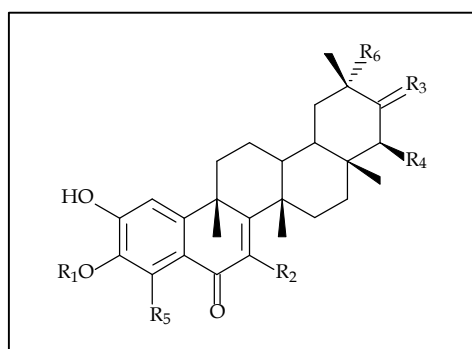
⁶ González, A.G.; Alvarenga, A.L.; Rodríguez, F.M.; Ravelo, A.G.; Bazzocchi, I.; Gupta, M.P.: New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus* species (Celastraceae). *Nat. Prod. Lett.*, 7 209-218, **1995**.

⁷ Chávez, H.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.; González, A.G.: New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus amazonica*. *J. Nat. Prod.*, 62, 434-436, **1999**.

⁸ Chávez, H.; Rodríguez, G.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.; Estévez-Reyes, R.; González, A.G.; Fdez-Puente, J.L.; García-Grávalos, D.: Macrocarpins A-D, new cytotoxic nor-triterpenes from *Maytenus macrocarpa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 759-762, **2000**.

Triterpenofenoles con cetona y extensión de la conjugación al anillo B:

Este grupo está formado por compuestos que presentan una cetona en C 6, conjugada con un doble enlace en C 7 - C 8. La zeylasterona fue el primer compuesto de este tipo que se aisló. Existen varios compuestos, derivados del 6-oxotingenol, que presentan el anillo E oxidado, al que se añade la oxidación en C 23 del macrocarpín B y macrocarpín C. La zeylasterona es un derivado del 6-oxopristimerol que presenta un grupo carboxilo sobre C 4.



Nombre común	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Ref.
6-oxopristimerol	H	H	H ₂	H	Me	COOMe	9
6-oxotingenol	H	H	O	H	Me	H	9
3-metil-6-oxotingenol	Me	H	O	H	Me	H	9
3-metil-22β,23-dihidroxi-6-oxotingenol	Me	H	O	OH	CH ₂ OH	H	9
regeol C	H	OH	H ₂	H	Me	COOH	3
wilfolol A	H	H	H ₂	H	Me	COOH	10
triptohypol A	Me	H	H ₂	H	CH ₂ OH	COOH	5
triptohypol B	Me	H	H ₂	H	Me	COOH	5

⁹Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *M. Chuchuhuasca*. *J. Nat. Prod.*, 57, 1675-1681, **1994**.

¹⁰Morota, T.; Yang, C.; Ogino, T.; Qin, W.; Katsura, T.; Xu, L.; Komatsu, Y.; Miao, K.; Maruno, M.; Yang, B.: D:A-friedo-24-noroleanane triterpenoids from *Tripterigium wilfordii*. *Phytochemistry*, 39, 1159-1163, **1995**.

3-metil-23-hidroxi-6-oxotingenol	Me	H	O	H	CH ₂ OH	H	11
22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol	H	H	O	OH	CHO	H	12
22β-hidroxi-6-oxotingenol	H	H	O	OH	Me	H	12
23-nor-22β-hidroxi-6-oxotingenol	H	H	O	OH	H	H	12
3-metoxi-22β-Hidroxi-6-oxotingenol	Me	H	O	OH	Me	H	12
23-nor-6-oxotingenol	H	H	O	H	H	H	13
23-nor-6-oxopristimerol	H	H	H ₂	H	H	COOMe	14
23-nor-6-oxodemetilpristimerol	H	H	H ₂	H	H	COOH	14
zeylasterona	H	H	H ₂	H	COOH	COOMe	15
zeylasteral	H	H	H ₂	H	CHO	COOMe	16
demetilzeylasterona	H	H	H ₂	H	COOH	COOH	16
demetilzeylasteral	H	H	H ₂	H	CHO	COOH	16
7-hidroxi-6-oxopristimerol	H	OH	H ₂	H	Me	COOMe	17
3-O-metil-6-oxopristimerol	Me	H	H ₂	H	Me	COOMe	18
macrocarpín B	H	H	O	OH	COOH	H	8
macrocarpín C	Me	H	O	OH	COOH	H	8

¹¹ Takaishi, Y.; Miyagi, K.; Kawazoe, K.; Nakano, K.; Li, K.; Duan, H.: Terpenoids from *Tripterygium wilfordii* var. *regelii*. *Phytochemistry*, 45, 975-978, **1997**.

¹² Chávez, H.; Valdivia, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.: Structure of new bioactive triterpenes related to 22β-Hydroxytingenone. *Tetrahedron*, 54, 13579-13590, **1998**.

¹³ Chávez, H.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.; González, A.G.: New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus amazonica*. *J. Nat. Prod.*, 62, 434-436, **1999**.

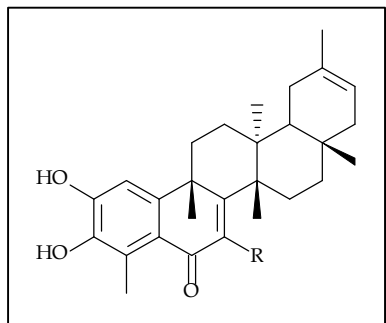
¹⁴ Gamlath, C.B., Gunatilaka, A.A.L.: Two phenolic Friedo-23,24-dinoroleanane triterpenes from *Kokoona zeylanica*. *Phytochemistry*, 27(10), 3221-3224, **1988**.

¹⁵ Kamal, G.M., Gunaherath, B., Gunatilaka, A.A.L.: Studies on terpenoids and steroids. Part 3. Structure and synthesis of a new phenolic D:A-Friedo-24-noroleanane triterpenoid. Zeylasterona, from *Kokoona zeylanica*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2845-2850, **1983**.

¹⁶ Gamlath, C.B., Gunaherath, K.B., Gunatilaka, A.A.L.: Studies on terpenoids and steroids. Part 10: Structures of four new natural phenolic D:A-Friedo-24-noroleanane triterpenoids. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2849-2853, **1987**.

¹⁷ Ankli, A.; Heilmann, J.; Heinrich, M.; Sticher, O.: Cytotoxic cardenolides and antibacterial terpenoids from *Crossopetalum gaumeri*. *Phytochemistry*, 54(5), 531-537, **2000**.

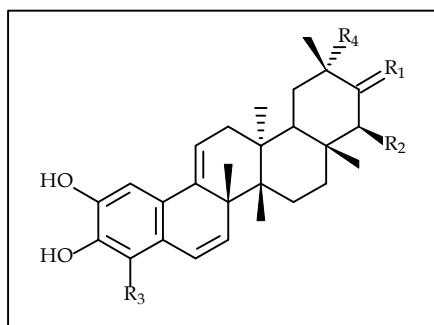
¹⁸ Tesis doctoral de M. Luisa Kennedy Rolón. Universidad de La Laguna, **2000**.



Nombre común	R	Ref.
6-oxoiguesterol	H	19
7-hidroxi-6-oxoiguesterol	OH	6

Triterpenofenoles con extensión de la conjugación en los anillos B y C:

Estos compuestos presentan un doble enlace en C 6 - C 7, y otro en el anillo C, sobre C 9 - C 11. Los derivados de la isotingenona III presentan oxidación sobre el anillo E.



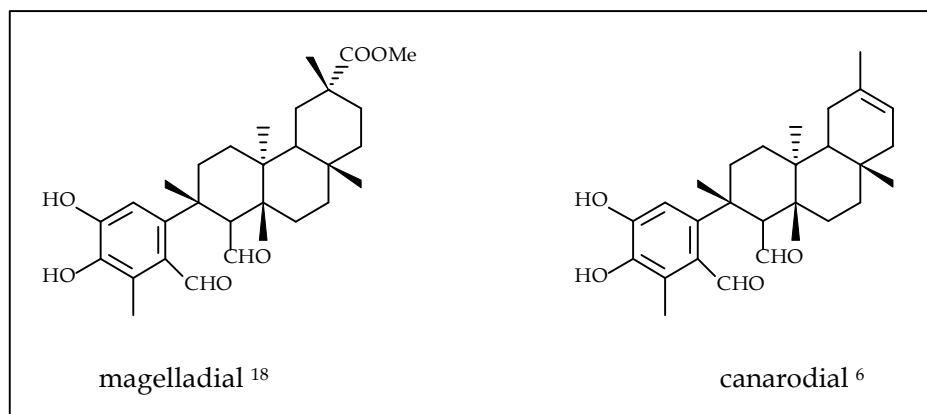
Nombre común	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ref.
isopristimerina III	H ₂	H	Me	COOMe	20
23-oxoisopristimerina III	H ₂	H	CHO	COOMe	16
isotingenona III	O	H	Me	H	20
23-oxoisotingenona III	O	H	CHO	H	7
22β-hidroxi-23-oxoisotingenona	O	OH	CHO	H	4
wilfolol B	H ₂	H	Me	COOH	10

¹⁹ González, A.G.; Alvarenga, N.L.; Ravelo, A.G.; Jiménez, I.A.; Bazzocchi, I.L.; Canela, N.J.; Moujir, L.M.: Antibiotic phenol nor-triterpenes from *Maytenus canariensis*. *Phytochemistry*, 43(5), 129-132, **1996**.

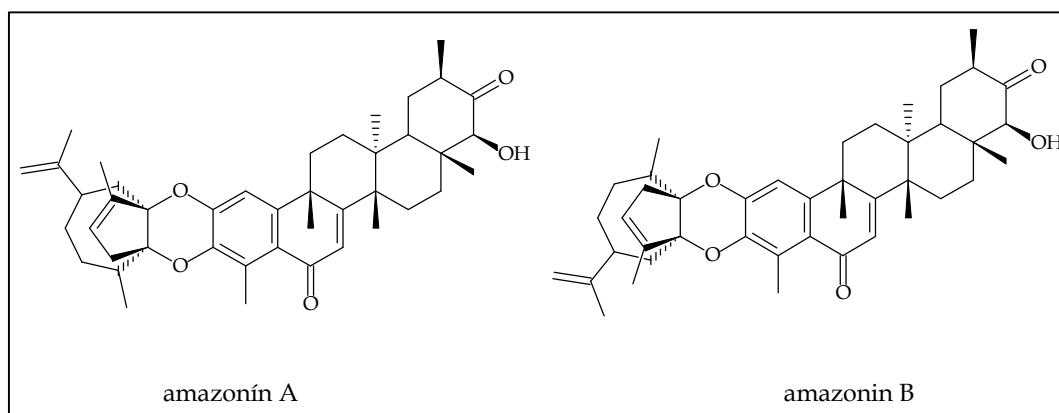
²⁰ Itokawa, H.; Shiota, O.; Ikuta, H.; Morita, H.; Takeya, K.; Itaka, Y.: Triterpenes from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochemistry*, 30, 3713, **1991**.

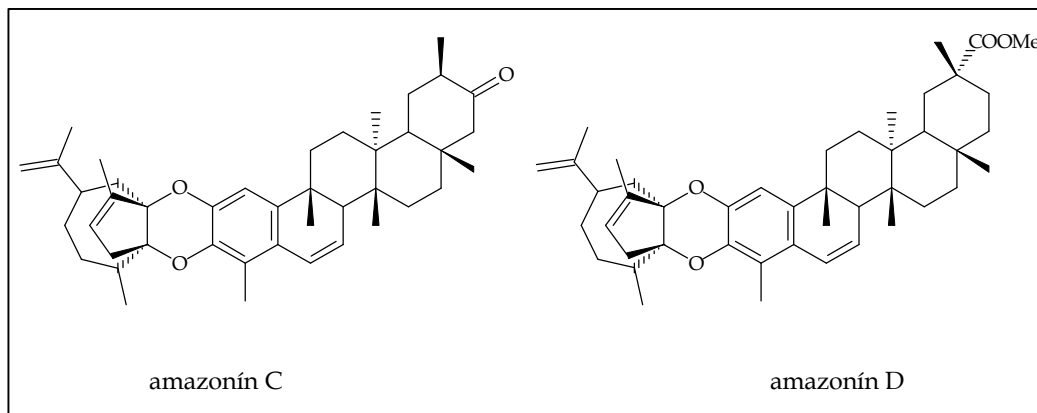
Otros estructuras

Sin poder ubicarlos en ninguno de los grupo de la clasificación anterior, mencionar dos compuestos que presentan una apertura oxidativa del anillo B, canarodial y magelladial, ambos aislados en nuestro grupo de trabajo.

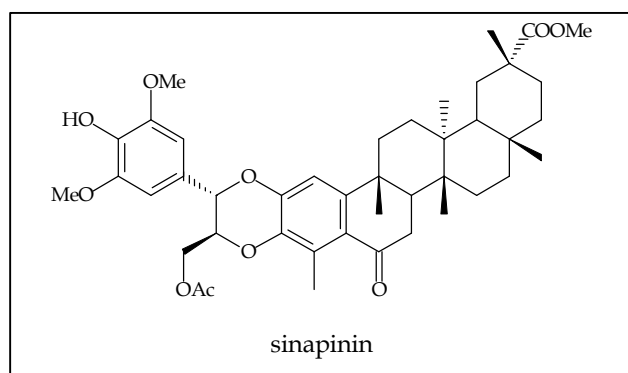


También en nuestro grupo, y más recientemente se han aislado varios aductos formados por una unión 1,4-dioxano entre un triterpenofenol y un sesquiterpeno. De *Maytenus amazonica* Martius se han aislado cuatro compuestos, denominados amazonín A, B, C y D, (Tesis doctoral Dra. Haydee Chávez Orellana) donde el sesquiterpeno que forma parte del aducto es de la serie del guayano y los triterpenofenoles son el 22β-hidroxi-6-oxotingenol (amazonín A, amazonín B), isotingenol (amazonín C) y isoprístimerol (amazonín D)



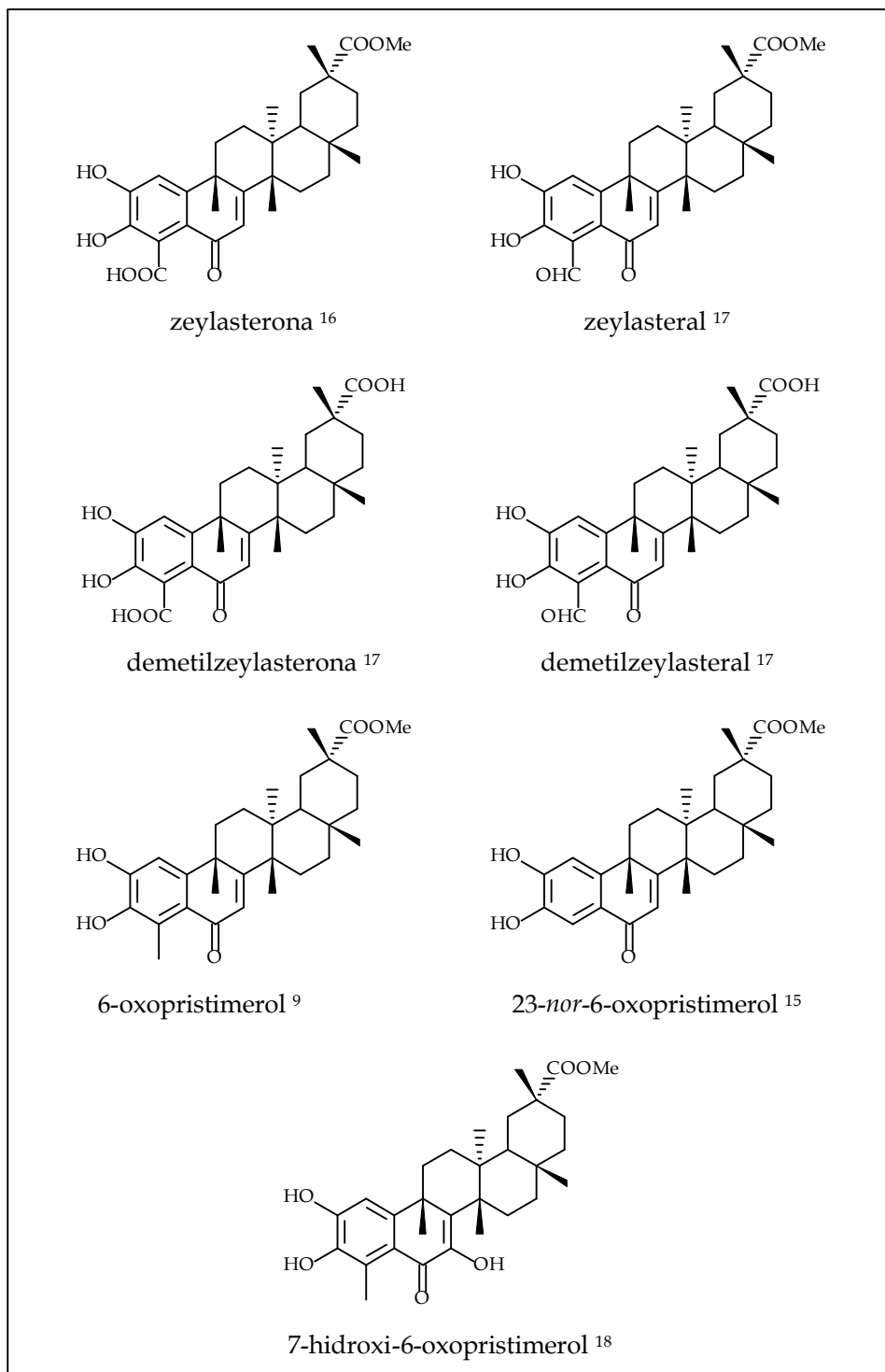


Igualmente, en nuestro grupo también se ha aislado, de *Maytenus magellanica* Hook, un aducto, con unión 1,4-dioxano, formado por la unión de una unidad triterpenofenólica, blepharodol, y una unidad fenilpropanoide C₆ - C₃ correspondiente al acetato del alcohol sinapílico. Este producto recibe el nombre de sinapinin (Tesis doctoral Dra. M. Luisa Kennedy Rolón).



Relación de triterpenofenoles aislados de la raíz *Maytenus blepharodes* Lundell

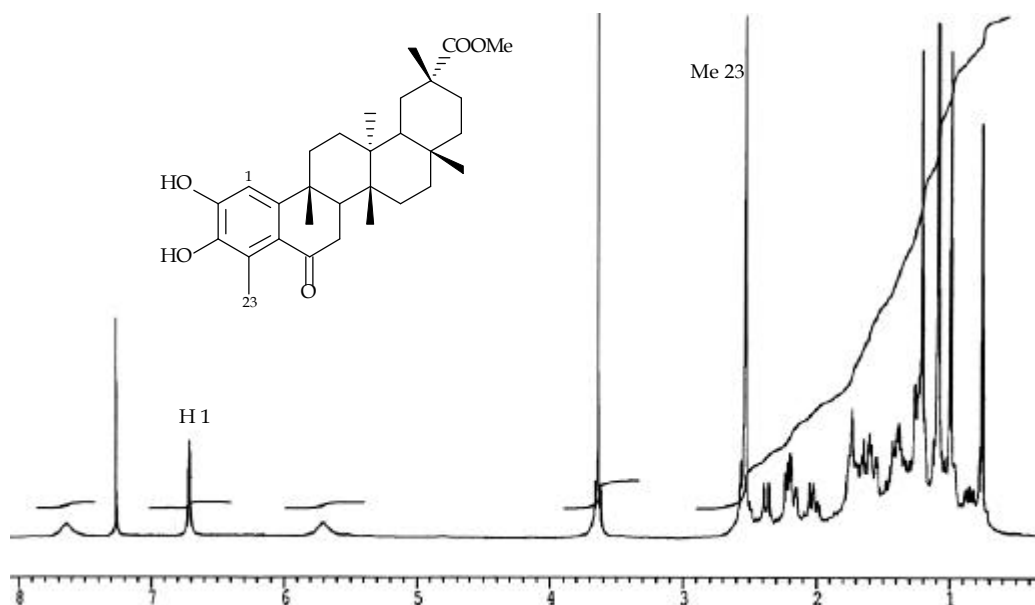
Del estudio fitoquímico de la raíz de *M. blepharodes* aislamos los siguientes triterpenofenoles, previamente descritos en la bibliografía química:



Pasamos a discutir la elucidación estructural de los nuevos triterpenofenoles aislados de *Maytenus blepharodes*.

Triterpenofenol F.1: blepharodol

El compuesto **F.1** se aísla como un sólido cristalino de fórmula molecular $C_{30}H_{42}O_5$, calculada por espectroscopía de masas de alta resolución y datos de RMN ^{13}C . Su espectro de IR muestra bandas para grupo hidroxilo (3406 cm^{-1}) y cetona conjugada con un anillo aromático (1729 cm^{-1}), lo que se confirma mediante el espectro de UV que muestra bandas de absorción a 310 y 290 nm. En su espectro de RMN 1H se observan señales correspondientes a seis metilos singuletes, cinco de ellos angulares y uno sobre anillo aromático a $2.53\text{ }\delta$, cuyo desplazamiento singular se debe a estar en disposición *sin* periplanar con un grupo carbonilo sobre C 6. Además, se observan señales correspondientes a un grupo metoxilo a $3.63\text{ }\delta$ y un protón aromático a $6.71\text{ }\delta$, ambas como singuletes. En su espectro de RMN ^{13}C se observan señales para treinta carbonos, siendo significativa la presencia de señales a 51.8 y $180.1\text{ }\delta$, que indican la existencia en nuestro compuesto del metoxilo y carbonilo de un grupo metiléster; seis señales, entre 107.0 y $148.2\text{ }\delta$, que confirman la existencia de un anillo aromático, así como, una cetona a $202.0\text{ }\delta$.



Espectro de RMN 1H (400 MHz) de **F.1**.

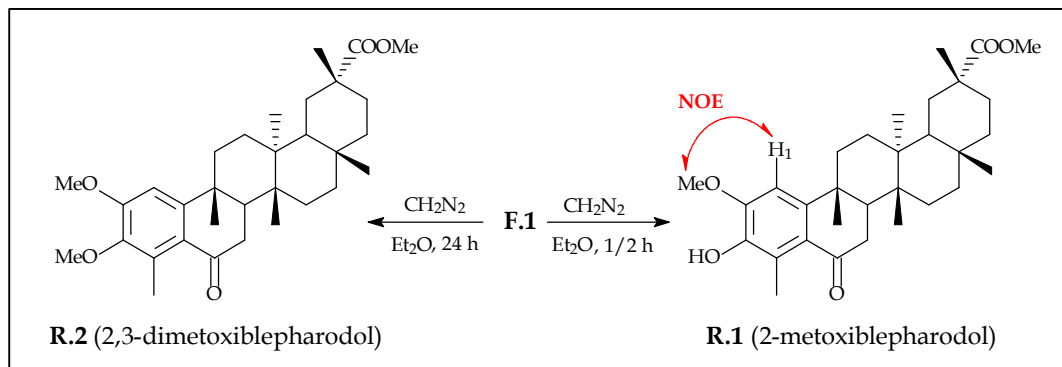
Los datos anteriores junto con la información obtenida de los experimentos bidimensionales de COSY, ROESY, HSQC y HMBC están de acuerdo con una estructura de triterpenofenol derivado de la pristimerina para nuestro compuesto y relacionado con un producto descrito en la bibliografía como 6-oxopristimerol⁹. Las diferencias más significativas en sus espectros de RMN ¹H evidencian la desaparición en el compuesto **F.1** del protón vinílico en C 7, mientras que la señal correspondiente al protón H 1 experimenta un desplazamiento desde 6.86 δ en el 6-oxopristimerol a 6.71 δ en nuestro compuesto; de la misma manera se desplaza la señal del metilo 23, desde 2.68 δ a 2.53 δ , y la señal del metilo 27 desde δ 0.54 a δ 0.76. Estos datos indican la ausencia en nuestro compuesto del doble enlace sobre los carbonos C 7 - C 8, produciendo un cambio conformacional significativo en el anillo B, con el metilo 23 y el carbonilo en posición C 6 en situación periplanar. Este cambio se transmite a lo largo de todo el sistema carbocíclico, provocando los cambios observados en los desplazamientos químicos de las señales de su espectro de RMN ¹H.

La estructura de **F.1** se estableció como 7,8-dihidro-6-oxopristimerol, para el que hemos propuesto el nombre de **blepharodol**⁶.

El blepharodol se metila con diazometano en las condiciones habituales. Transcurrida media hora de reacción se obtiene un derivado monometilado, **R.1**. En su espectro de RMN ¹H se observa una señal adicional, con respecto a **F.1**, a 3.97 δ , que muestra efecto NOE con la señal a 6.67 δ asignada a H 1, en un experimento ROESY. Esto indica que el grupo metoxilo se encuentra sobre C 2.

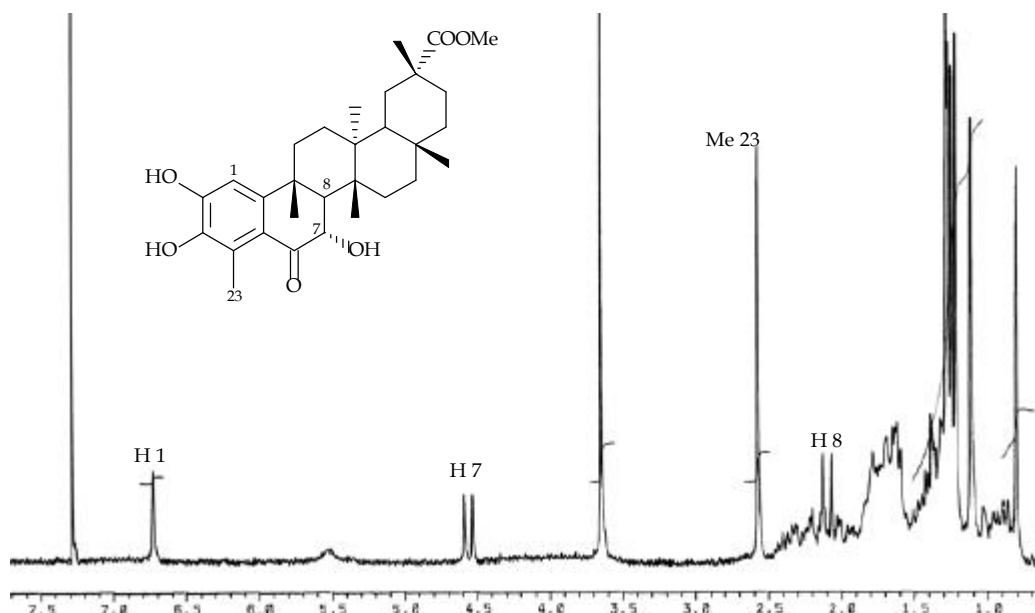
Cuando el producto de partida se somete a reacción durante 24 horas se obtiene el derivado dimetilado, **R.2**. Este producto muestra dos señales singuletes a 3.94 δ y 3.74 δ , en su espectro de RMN ¹H, asignables a los metoxilos sobre C 2 y C 3, respectivamente. En su espectro de masas de alta resolución se observa el ión molecular a 510 m/z correspondiente a una fórmula molecular de C₃₂H₄₆O₅.

⁹ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *M. Chuchuhuasca*. *J. Nat. Prod.*, 57, 1675-1681, 1994.



Triterpenofenol F.2: 7 α -hidroxiblepharodol

El compuesto **F.2** se aísla como un sólido cristalino de fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_6$, cuyos datos físicos y espectroscópicos indican que está relacionado con **F.1**, exhibiendo desplazamientos químicos similares en su espectro de RMN ^1H , para H 1 y Me 23, así como en las correspondientes de RMN ^{13}C . Es significativa la presencia de una señal correspondiente a un protón geminal a un alcohol secundario a 4.55 δ_{H} como doblete, indicando que está situado en posición alílica a un grupo carbonilo.



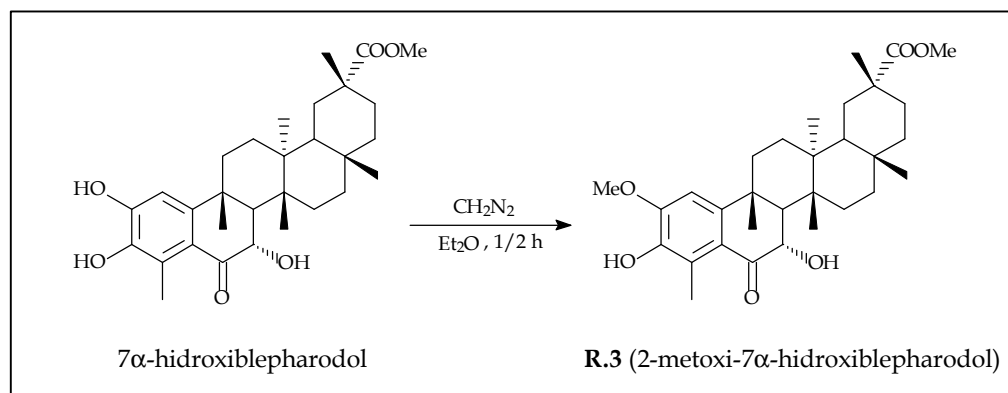
Espectro de RMN ^1H (200 MHz) de **F.2**

⁶ González, A.G.; Alvarenga, A.L.; Rodríguez, F.M.; Ravelo, A.G.; Bazzocchi, I.; Gupta, M.P.: New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus* species (Celastraceae). *Nat. Prod. Lett.*, 7 209-218, 1995.

Los datos anteriores indican que **F.2** es un derivado hidroxilado del blepharodol y la posición del grupo hidroxilo sobre el carbono C 7, se determina mediante un experimento HMBC, donde se observa correlación de la señal del protón geminal al grupo hidroxilo, a dos enlaces con el carbonilo sobre C 6 (201.2 δ_c) y C 8 (50.3 δ_c), y a tres enlaces con C 9 (38.1 δ_c) y C 14 (39.1 δ_c).

La estereoquímica α ecuatorial del grupo hidroxilo se deduce de la constante de acoplamiento de su protón geminal con H 8 ($J = 11.8$ Hz), que demuestra una disposición *trans*-diaxial, y se corresponde a la fusión *trans-anti-trans* de los anillos B-C-D, tal como ocurre en la dispermoquinona ²¹. De esta manera, se concluye que el compuesto **F.2** es **7 α -hidroxiblepharodol** ⁶.

El 7 α -hidroxiblepharodol se metila con diazometano en las condiciones habituales obteniéndose un derivado monometilado del mismo, **R.3**. En su espectro de RMN ¹H se observa una señal adicional a 3.98 δ , que por comparación con derivados metilados de otros triterpenofenoles descritos en la literatura ¹⁹, el grupo metoxilo se sitúa sobre C 2. Dada la escasa cantidad de producto no es posible su confirmación mediante un experimento ROESY.



²¹ J.D. Martin: The structure of dispermoquinone: a triterpenoid quinone methide from *Maytenus dispermus*. *Tetrahedron*, 29, 2997-3000, **1973**.

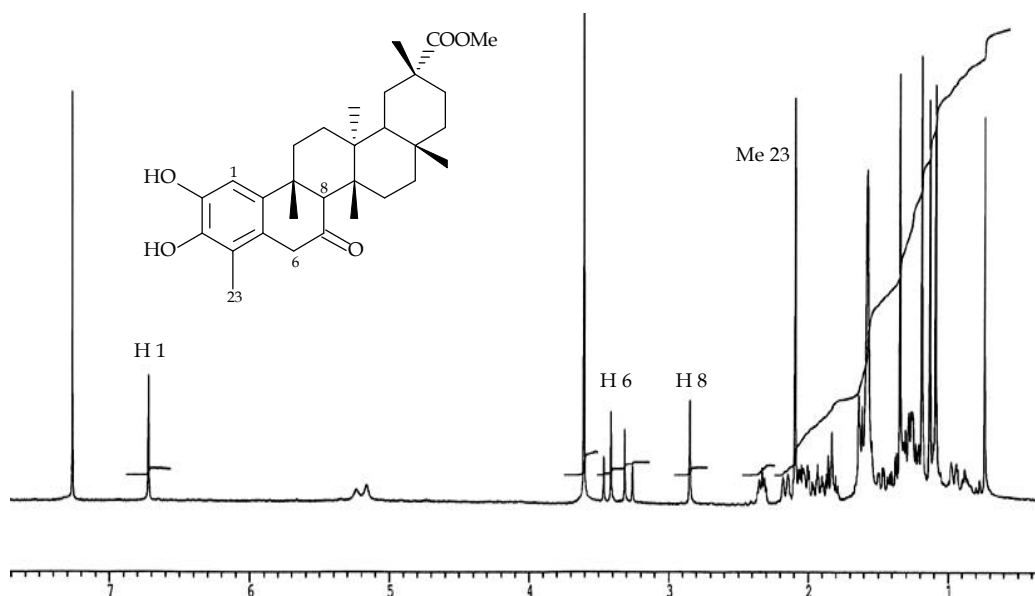
¹⁹ González, A.G.; Alvarenga, N.L.; Ravelo, A.G.; Jiménez, I.A.; Bazzocchi, I.L.; Canela, N.J.; Moujir, L.M.: Antibiotic phenol nor-triterpenes from *Maytenus canariensis*. *Phytochemistry*, 43 (5), 129-132, **1996**

Triterpenofenol F.3: isoblepharodol

El compuesto **F.3** se aísla como una laca de color amarillo pálido y presenta una fórmula molecular de $C_{30}H_{42}O_5$, obtenida por EM de alta resolución, igual que **F.1**. En su espectro de IR se observan bandas de absorción para grupos hidroxilos (3396 cm^{-1}), grupos carbonilos (1713 cm^{-1}) y carboxilo (1627 cm^{-1}).

En su espectro de RMN ^1H se observan señales para seis metilos, uno de ellos sobre un anillo aromático a $2.09\text{ }\delta$, un metoxilo a $3.60\text{ }\delta$, un protón singlete a $6.90\text{ }\delta$, y un hidrógeno alcohólico a $5.19\text{ }\delta$, intercambiable con D_2O . Además se observa un cuarteto, que integra para dos protones, a $3.36\text{ }\delta$ y un singlete, que integra para un protón, a $2.84\text{ }\delta$. Ambas señales, por su desplazamiento, indican una posición alílica a un grupo carbonilo. Estos datos se confirman con las señales del espectro de RMN ^{13}C , DEPT y un estudio de los experimentos bidimensionales, que permiten la asignación de los carbonos e hidrógenos de la molécula.

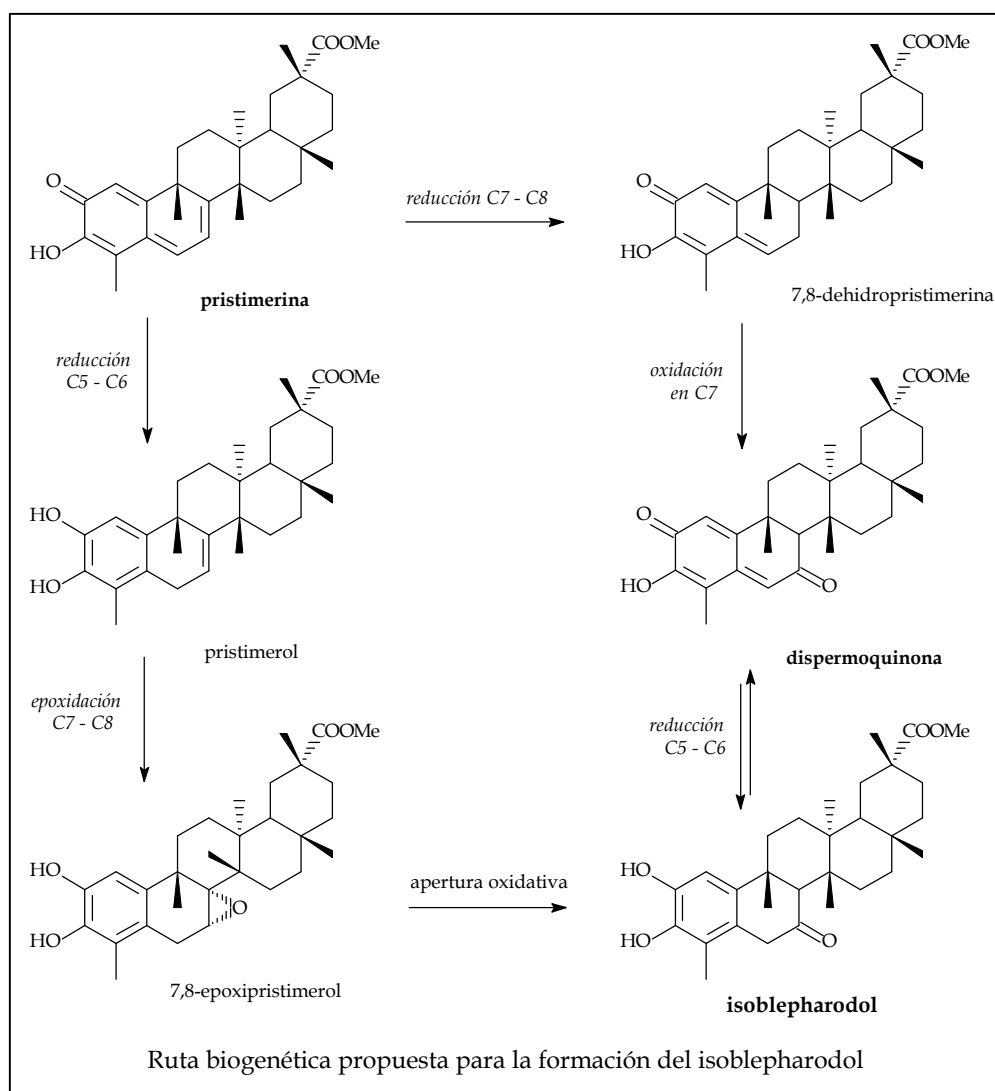
El experimento de HMBC permite determinar la posición del grupo carbonilo, que en el blepharodol está en C 6, en C 7, dado que se observa correlación a dos enlaces entre los protones a H 6 ($2.80\text{ }\delta_{\text{H}}$) y H 8 ($3.86\text{ }\delta_{\text{H}}$) con dicho carbonilo a $209.8\text{ }\delta_{\text{C}}$.



Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **F.3**

Este producto, **F.3**, no presenta extensión de la conjugación al anillo B y sus datos nos permiten establecer su estructura que, dado que corresponde con un isómero de **F.1**, lo denominamos **isoblepharodol**.

Cuando nuestro compuesto se deja durante varios días en exposición a la luz y el oxígeno del aire, se transforma en un compuesto de color amarillo, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los de la dispermoquinona. Esta oxidación, debida al oxígeno puede ser catalizada por la presencia de trazas de Na_2CO_3 en el cloroformo deuterado.



La biogénesis del isoblepharodol permite dos posibles interpretaciones según la información publicada hasta el momento sobre la funcionalización de C 7. Gunatilaka y col ²² proponen la hipótesis de la formación de un epóxido sobre el doble enlace C 6 - C 7 del pristimerol, que por apertura oxidativa nos da lugar al producto aislado; mientras que, en nuestro grupo de trabajo se ha propuesto la oxidación directa de C 7 a partir de un intermedio en forma de triterpenometilénquinona ⁴ sin extensión de la conjugación en el anillo A.

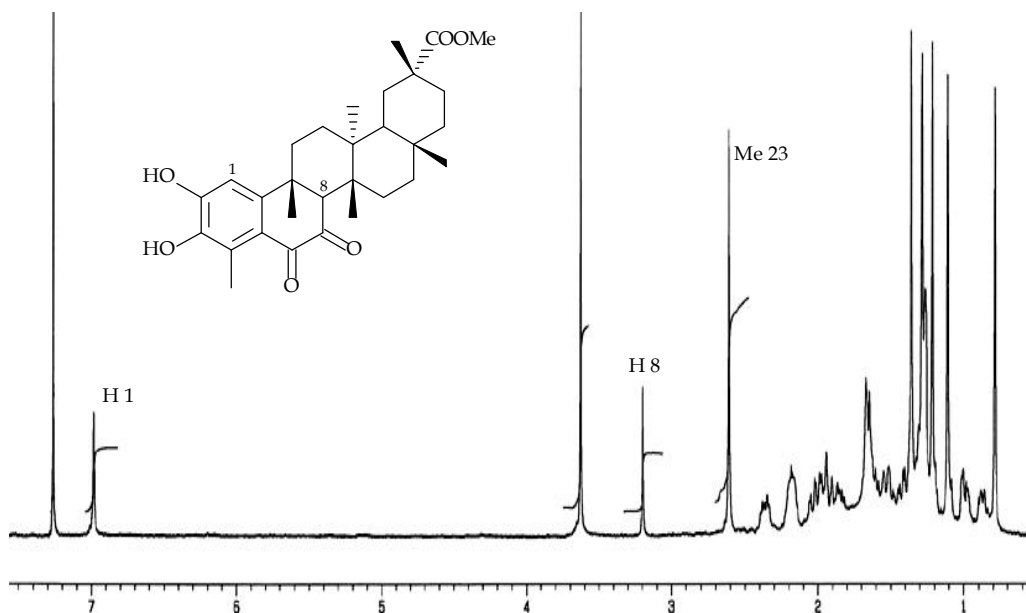
Triterpenofenol F.4: 7-oxoblepharodol

El producto **F.4** se aísla como una laca amarilla que presenta por espectrometría de masas de alta resolución una fórmula molecular de C₃₀H₄₀O₆. Su espectro de IR muestra bandas de absorción indicando la presencia de grupo hidroxilo (3413 cm⁻¹) y grupos carbonilos (1720, 1650 cm⁻¹). En su espectro de UV se observa la presencia de una banda característica de un cromóforo aromático a 284 nm y una dicetona conjugada a 314 nm.

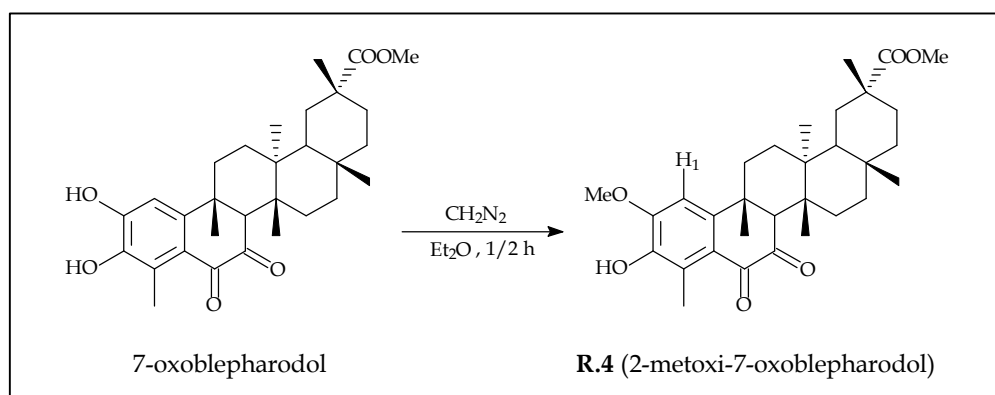
El espectro de RMN ¹H muestra señales correspondientes a un protón aromático, a 6.99 δ, como singulete; un grupo metoxilo, a 3.63 δ; y un protón singulete, alílico a una cetona, a 3.20 δ. Se observa, además, la presencia de señales asignables a seis metilos, cinco de ellos angulares y uno, sobre anillo aromático, a 2.61 δ, con un desplazamiento característico a una disposición *sin* periplanar con un grupo carbonilo situado en C 6. Estos datos se corroboran con la presencia, en el espectro de RMN ¹³C, de dos señales de grupos carbonilos a 182.0 δ y 197.0 δ, y con las correlaciones a tres enlaces en el experimento HMBC, que permiten determinar la presencia de una dicetona en los carbonos C6 y C7 de nuestra molécula.

La estructura de **F.4** corresponde, según los datos anteriores, al **7-oxoblepharodol**. Este producto se aísla paralelamente de *Maytenus magellanica* (Lam.) Hook (Tesis doctoral Dr. M. Luisa Kennedy Rolón, 2000) .

²² Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Dhanabalasingham, V.; Karunaratne, V.; Gunatilaka, A.A.L.: Studies on terpenoids and steroids, 25: complete ¹H and ¹³C NMR spectral assignments of salaciquinone, a new 7-oxoquinonemethide dinortriterpenoid. *J.Nat. Prod.*, 57, 270, **1994**.

Espectro RMN ^1H (300 MHz) de F.4

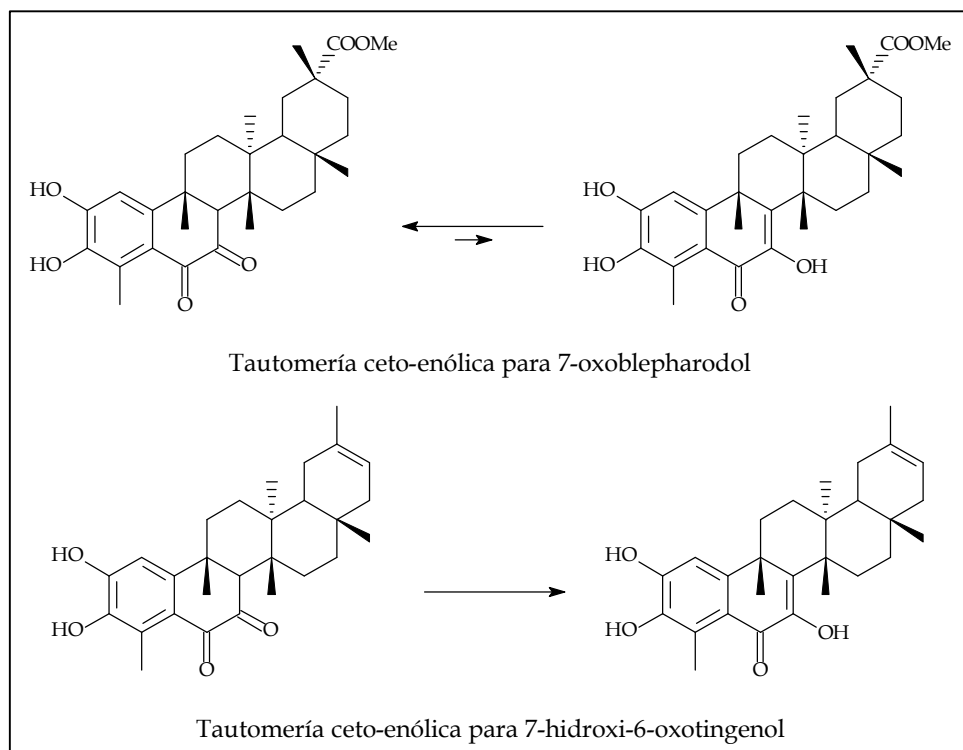
Este producto es sometido a reacción con diazometano, que después de media hora da lugar al derivado monometilado en C 2, **R.4**, según se confirma en un experimento ROESY, donde presenta efecto NOE entre H 1 y el grupo metoxilo adicional.



También se aísla de *M. blepharodes* el tautómero de este producto, 7-hidroxi-6-oxopristimerol ¹⁸, encontrándose el equilibrio ceto-enólico desplazado hacia la dicetona. Resulta sorprendente que el compuesto homólogo, de la serie de la iguesterina, se

⁴ Chávez, H.; Valdivia, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.: Structure of new bioactive triterpenes related to 22 β -hydroxytingenone. *Tetrahedron.*, 54, 13579-13590, 1998.

encuentre en forma enólica (Tesis doctoral Nelson L. Alvarenga Sosa, 1995), lo que puede deberse a la transmisión de efectos conformacionales del doble enlace 20(21) no presente en nuestra molécula.

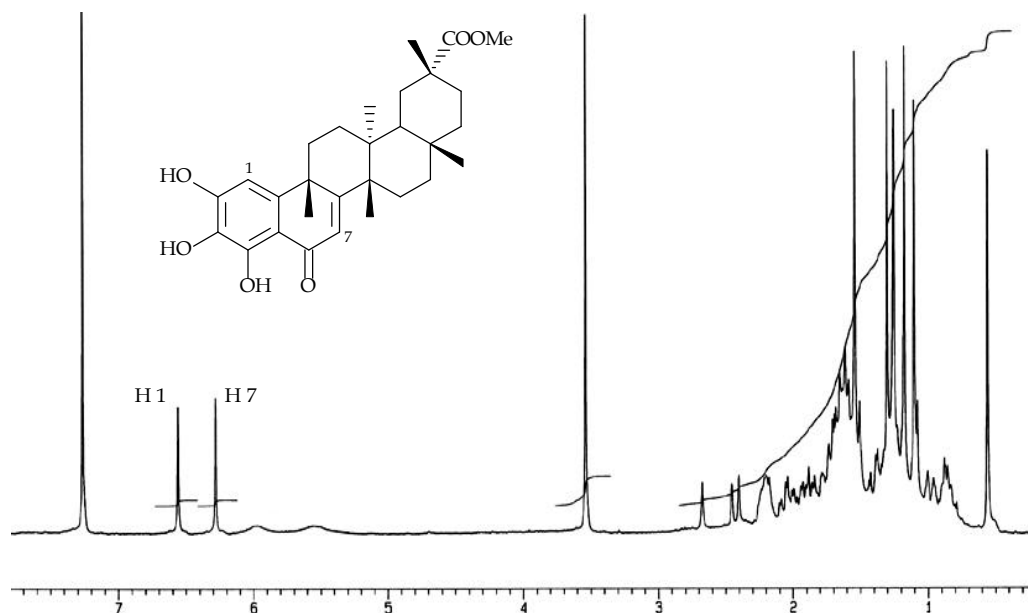


Triterpenofenol F.5: *blepharotriol*

El compuesto **F.5** presenta una fórmula molecular de $C_{29}H_{38}O_6$ en su espectro de masas de alta resolución, lo que está de acuerdo con su espectro de RMN ^{13}C , donde se observan señales para 29 átomos de carbono.

En su espectro de IR se observan bandas para grupos hidroxilo (3368 cm^{-1}), carboxilo (1723 cm^{-1}) y carbonilo α,β -insaturado (1645 cm^{-1}). Este último, se confirma por la presencia de bandas de absorción a 332 y 245 nm, característica de un sistema tipo pirogalol, en su espectro de UV.

¹⁸ Ankli, A.; Heilmann, J.; Heinrich, M.; Sticher, O.: Cytotoxic cardenolides and antibacterial terpenoids from *Crossopetalum gaumeri*. *Phytochemistry*, 54(5), 531-537, 2000.

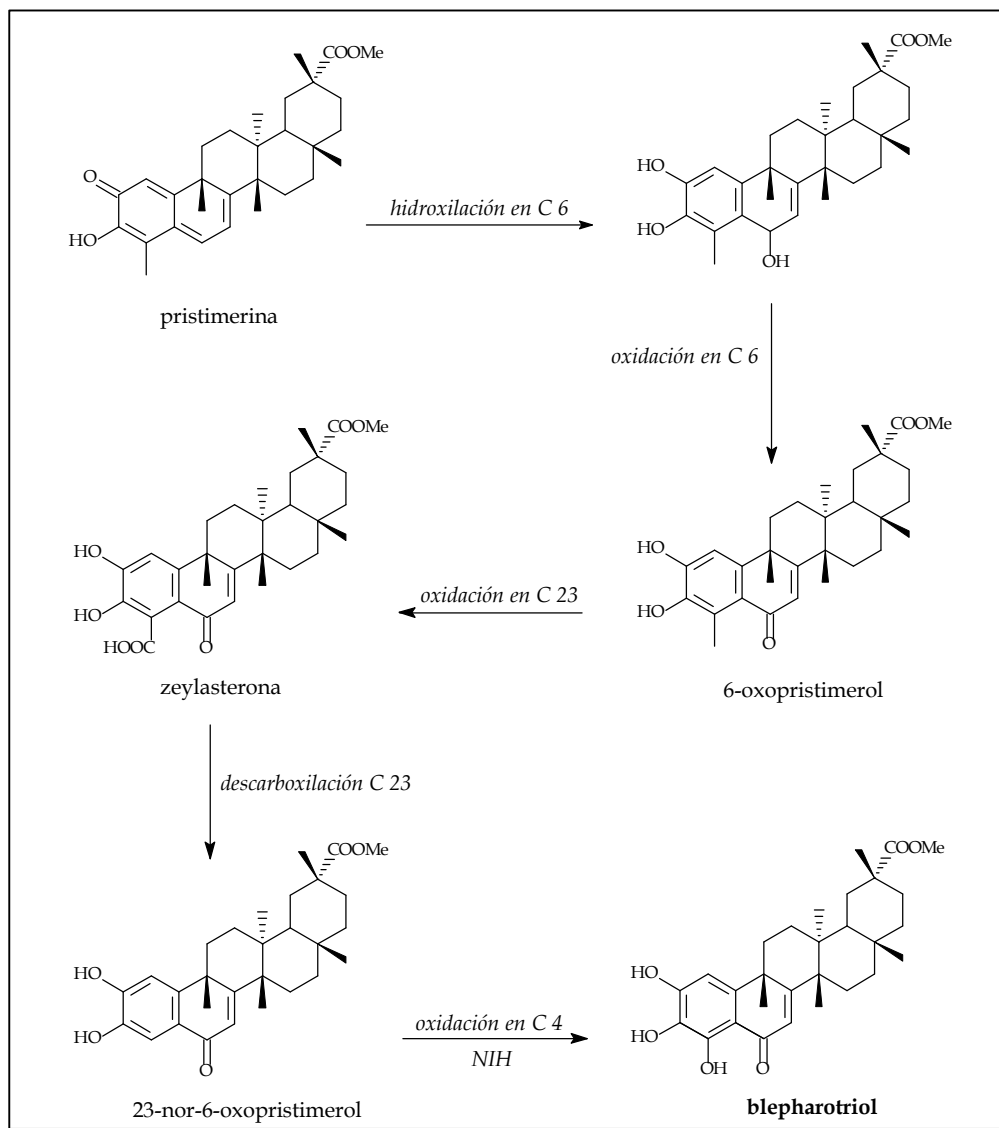
Espectro RMN ^1H (400 MHz) de F.5

Su espectro de RMN ^1H muestra señales para 5 metilos angulares, un metoxilo a 3.54 δ y dos protones, uno aromático a 6.55 δ y otro en α a una cetona conjugada 6.28 δ , todas como singuletes. Así mismo, se observa una señal a 13.11 δ , intercambiable con D_2O , cuyo desplazamiento a campo tan bajo sugiere que corresponde a un protón de hidroxilo en disposición *syn* periplanar con un grupo carbonilo α,β -insaturado. Estos datos fueron confirmados por su espectro de RMN ^{13}C , en el que se observan señales a 123.4 (C 7), 178.1 (C 8) y 189.3 δ (C 6), además de la presencia de seis carbonos aromáticos, tres de los cuales se encuentran unidos a oxígeno, con desplazamientos a 149.5, 148.8 y 128.5 δ .

Los datos estudiados indican que **F.5** se trata de un 23-*nortriterpenofenol*, de la serie de la pristimerina, cuyo único representante conocido hasta ahora, es el 23-*nor*-6-oxopristimerol ¹⁵. Nuestro producto pertenece a esta serie y muestra la peculiaridad de poseer un grupo hidroxilo sobre el C 4, por lo cual se corresponde al 4-hidroxi-23-*nor*-6-oxopristimerol, pero dada su relevancia lo designamos **blepharotriol** y supone el primer ejemplo de triterpenofenol que presenta tres grupos fenólicos vecinales en el anillo A. Una

¹⁵ Gamlath, C.B., Gunatilaka, A.A.L.: Two phenolic Friedo-23,24-dinoroleanane triterpenes from *Kokoona zeylanica*. *Phytochemistry*, 27(10), 3221-3224, 1988.

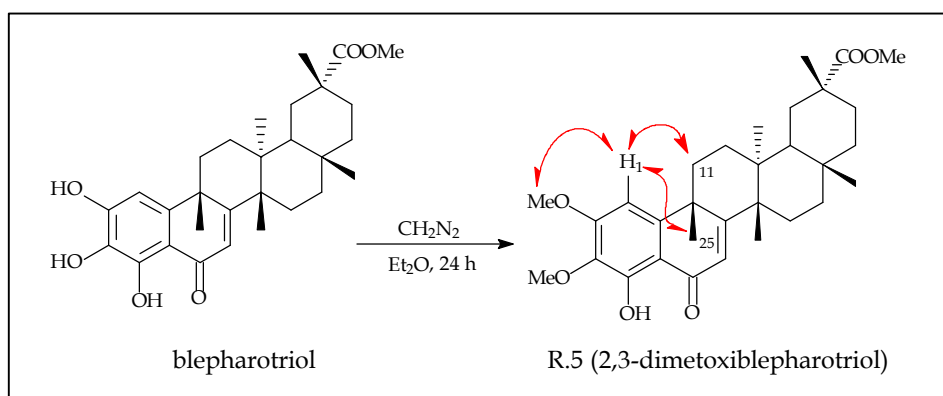
posible **ruta biogénica** que podría explicar la formación de este compuesto a partir de la pristimerina se plantea según el siguiente esquema.



La oxidación en el carbono C 4, podría explicarse vía la formación de un epóxido entre C 4 y C 5, cuya apertura y posterior aromatización del anillo de lugar a nuestro producto. La apertura del epóxido da lugar a la formación de una cetona con la consecuente migración de un hidruro al carbono adyacente, C 5. Este protón se pierde en el proceso de enolización del anillo, según indica el método ²³ propuesto por el Instituto Nacional de la Salud (NIH) de los Estados Unidos.

²³ Paul M. Dewick. Medicinal natural products, a biosynthetic approach. John Wiley & Sons. England, 1997.

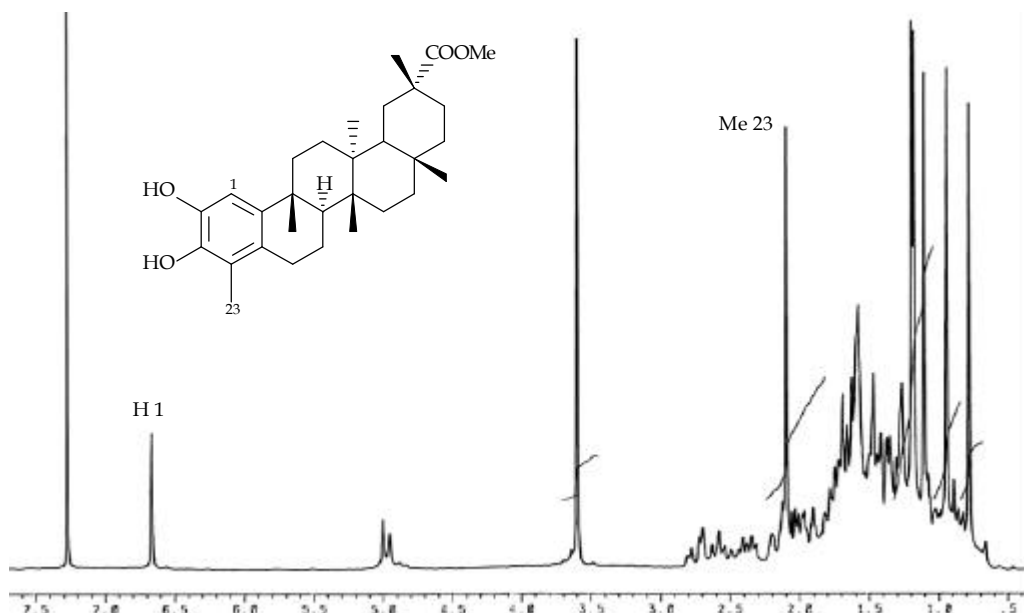
El blepharotriol se metila con diazometano en las condiciones habituales. Transcurrida una hora de reacción se obtiene un derivado dimetilado, **R.5**, que en su espectro de RMN ^1H muestra dos señales adicionales, con respecto a **F.5**, a 3.90 y 3.94 δ . Mediante el detallado estudio de un experimento ROESY, donde se observan correlaciones entre la señal a 6.47 δ (H 1), con las señales a 1.57 (Me 25), 2.23 (H 11) y 3.94 δ (OMe 2), junto con la información obtenida de un experimento HMBC, donde se observa correlación a tres enlaces entre la señal del protón H 1 con las señales a 134.1 (C 3) y 157.9 δc (C 2), cada una de las cuales da correlación con un metoxilo, por lo que podemos concluir que los grupos metoxilo se encuentran sobre C 2 y C 3, y que nuestro producto es el 2,3-dimetoxiblepharotriol.



Triterpenofenol **F.6**: 6-deoxoblepharodol

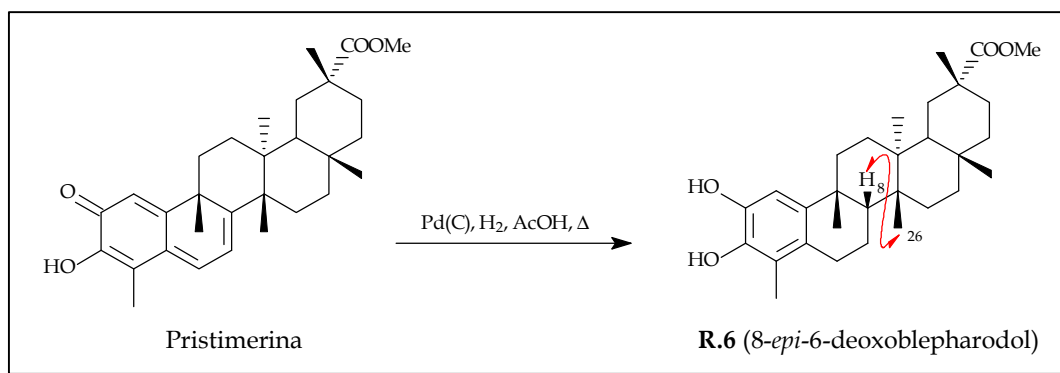
El producto **F.6** se aísla como una laca de color amarillo pálido. En su espectro de RMN ^1H muestra señales para seis metilos, cinco de ellos angulares y uno sobre anillo aromático a 2.09 δ , un grupo metoxilo a 3.59 δ , un singulete a 5.05 δ intercambiable con agua deuterada y un protón aromático a 6.67 δ . Estos datos indican una relación entre **F.6** y el blepharodol, siendo la diferencia más notable el desplazamiento a campos más bajos del metilo 23 (2.53 δH) y de H 1 (6.71 δH) en este último producto, lo que indica la ausencia sobre C 6 del grupo carbonilo en **F.6**.

Consultada la bibliografía nuestro producto es el 29 metil éster del ácido wilfórico A, aislado anteriormente de *Tripterygium wilfordii*².



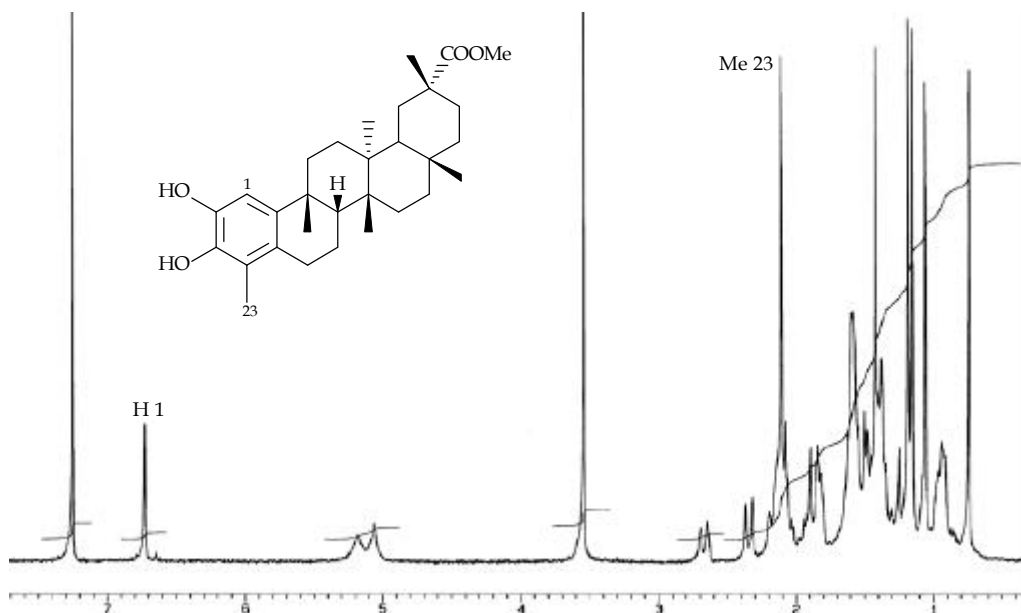
Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de F.6

Dada la escasa cantidad de producto que hacia inviable la realización de la espectroscopía bidimensional, se aborda su síntesis a partir de la pristimerina, según el siguiente esquema.



² Li, K.; Duan, H.; Kawazoe, K.; Takaishi, Y.: Terpenoids from *Tripterygium wilfordii*. *Phytochemistry*, 45, 791-796, 1997.

El producto obtenido como mayoritario, **R.6**, resulta ser según sus datos espectroscópicos un isómero en C 8, del producto natural **F.6**. Así, en su espectro de RMN ^1H , se observa como principal diferencia respecto al producto natural, el desplazamiento de la señal de H 1 de 6.67 δ a 6.75 δ .



Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **R.6**

La asignación inequívoca de los carbonos de la molécula es determinada mediante un cuidadoso análisis de sus datos espectroscópicos de RMN ^{13}C , DEPT, HMQC y HMBC. El estudio comparativo de su espectro de RMN ^{13}C con el del ácido wilfórico A muestra como principal diferencia los desplazamientos de C 7 (30.0 δ) y C 8 (56.2 δ) de **R.6**, frente a C 7 (19.1 δ) y C 8 (45.0 δ) para el ácido wilfórico A. Un experimento ROESY nos permite observar efecto NOE entre el metilo 26 (1.19 δ) y el protón H 8 (1.38 δ). El estudio de los experimentos bidimensionales nos permiten concluir que dicho producto es un epímero sobre C 8 del producto natural **F.6**, que presenta una disposición α y configuración S 7, como todos los productos naturales de este tipo, aislados hasta el momento.

A fin de determinar el grado de estabilidad configuracional de ambos isómeros se lleva a cabo un estudio haciendo uso del programa informático PC model, que concluye

que el isómero natural es más estable que el sintético. Esto indica que la obtención del isómero mayoritario se debe a que la reacción esta controlada por factores cinéticos, debido a la temperatura a la que se realiza (25 °C).

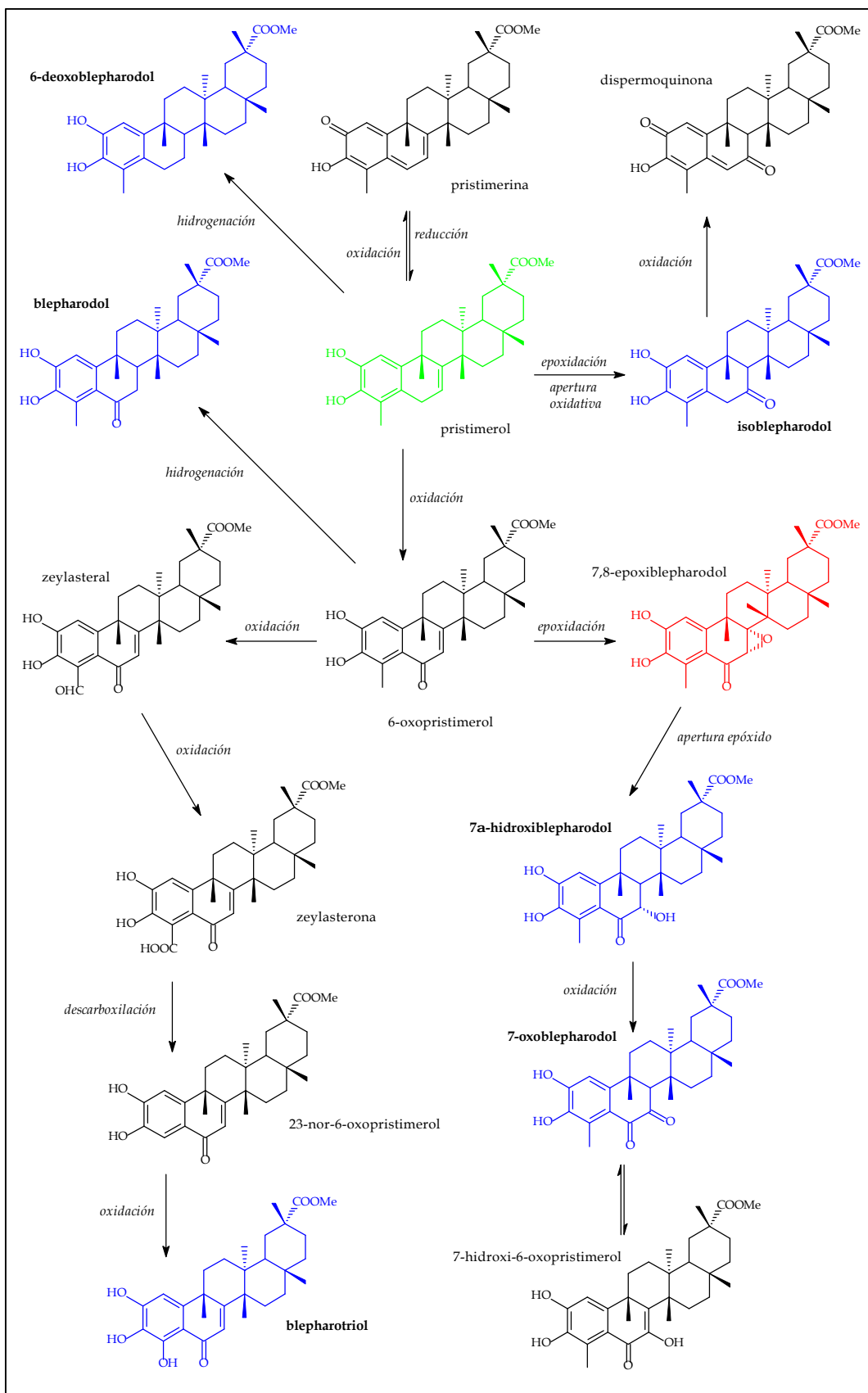
Durante el estudio del extracto de raíz de *Maytenus blepharodes* hemos aislados y elucidado trece triterpenofenoles, de los cuales seis son nuevos para la literatura química, que aumentan la información disponible ²³ sobre los posibles mecanismos de biosíntesis que utiliza la maquinaria biológica de la planta para la elaboración de sus metabolitos secundarios. Pasamos a describir una posible ruta biosintética que relacione estos productos aislados y ayude a discernir el comportamiento bioquímico de las especies de la familia Celastraceae.

De la serie expuesta el único producto no aislado aún es el 7,8-epoxiblepharodol, posiblemente debido a la inestabilidad de la función epóxido. El otro producto no aislado de *M. blepharodes* es el pristimerol, aunque ha sido aislado en forma de ácido de otra especie de esta familia, *Trpterygium hypoglaucum* ⁵.

⁷ Chávez, H.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A.G.; González, A.G.: New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus amazonica*. *J. Nat. Prod.*, 62, 434-436, **1999**.

²³ González, A.G.; González, C.M.; Ferro, E.A.; Ravelo, A.G., Domínguez, X.A.: Triterpenes from Celastraceae. *Journal of Chemical Research (S)*, 20-21, **1988**.

⁵ Hongquan, D.; Kawazoe, K.; Bando, M.; Kido, M.; Takaishi, Y.: Di- and triterpenoids from *Tripterygium hypoglaucum*. *Phytochemistry*, 46, 535-543, **1997**.



Datos de RMN ^1H (300 MHz, J en Hz) de los triterpenofenoles aislados.

Posición	F.1	F.2	F.3	F.4	F.5	F.6
1	6.71 s	6.71 s	6.90 s	6.99 s	6.55 s	6.67 s
6	3.36 d
7	2.54 dd (5.6, 9.5)	4.55 d (11.8)	6.28 s	...
8	2.20 dd (4.5, 13.5)	2.09 d (11.8)	2.84 s	3.20 s
23	2.53 s	2.56 s	2.09 s	2.61 s	...	2.09 s
25	1.07 s	1.27 s	1.34 s	1.36 s	1.54 s	1.19 s
26	0.98 s	1.21 s	1.12 s	1.28 s	1.30 s	1.18 s
27	0.75 s	0.79 s	0.73 s	0.79 s	0.56 s	0.78 s
28	1.08 s	1.10 s	1.08 s	1.11 s	1.10 s	0.94 s
30	1.20 s	1.23 s	1.18 s	1.21 s	1.17 s	1.10 s
OMe	3.63 s	3.64 s	3.60 s	3.63 s	3.54 s	3.59 s

Datos de RMN ^{13}C (300 MHz) de los triterpenofenoles aislados.

Posición	F.1	F.2	F.3	F.4	F.5
1	107.0 d	106.8 d	107.8 d	107.9 d	103.2 d
2	148.2 s	150.0 s	141.7 s	150.0 s	149.5 s
3	140.3 s	143.0 s	140.4 s	141.4 s	128.5 s
4	126.7 s	128.0 s	122.0 s	129.1 s	148.8 s
5	123.9 s	119.0 s	123.9 s	122.8 s	108.7 s
6	202.0 s	201.2 s	43.9 t	182.0 s	189.3 s
7	37.5 t	74.5 d	209.8 s	197.0 s	123.4 d
8	42.4 d	50.3 d	58.3 d	60.3 d	178.1 s
9	37.1 s	38.1 s	38.8 s	38.7 s	40.5 s
10	152.8 c	152.8 s	142.4 s	153.6 s	150.0 s
11	33.0 t	36.3 t	33.7 t	38.7 s	33.7 t
12	29.8 t	30.6 t	29.4 t	27.8 t	29.8 t
13	38.8 s	40.5 s	39.1 s	39.5 s	39.5 s
14	38.3 s	39.1 s	38.7 s	39.2 s	45.4 s
15	28.3 t	29.7 t	28.4 t	29.0 t	28.8 t
16	36.1 t	36.2 t	36.1 t	35.8 t	34.8 t
17	30.2 s	29.8 s	30.3 s	30.2 s	30.5 s
18	44.7 d	44.1 d	43.6 d	43.6 d	44.3 d
19	30.7 t	29.8 t	30.6 t	30.6 t	30.8 t
20	40.7 s	41.0 s	40.6 s	40.7 s	40.4 s
21	29.7 t	29.9 t	29.8 t	30.3 t	29.3 t
22	36.0 t	34.0 t	35.9 t	33.5 t	36.3 t
23	13.7 c	14.0 c	11.5 c	13.8 c	...
25	25.6 c	27.5 c	27.9 c	29.6 c	37.6 c
26	15.2 c	15.9 c	15.1 c	14.7 c	18.2 c
27	16.8 c	15.9 c	16.8 c	16.9c	14.1 c
28	31.7 c	31.7 c	31.5 c	31.5 c	31.6 c
29	180.1 c	179.8 c	179.4 c	180.0 s	178.8 c
30	32.5 c	31.9 c	32.3 c	31.5 c	32.7 c
OMe	51.8 c	51.4 c	51.6 c	51.8 c	51.5 c

Parte experimental: triterpenofenoles

Triterpenofenol F.1:**blepharodol**

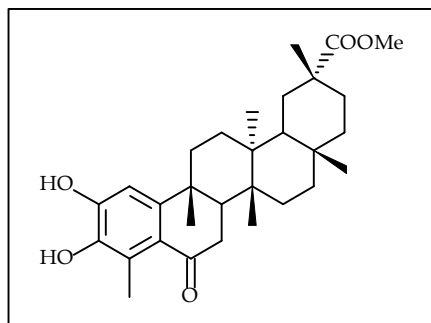
Obtenido como sólido cristalino.

Punto de fusión 300 - 302 °C

[α]²⁰_D +2.8° (c 0.7, MeOH).

UV (EtOH) λ_{\max} 310, 290, 166 nm.

IR ν_{\max} 3406, 2957, 2920, 2850, 1729, 1644, 1598, 1456, 1380, 1297, 1056 cm⁻¹.

**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d**

0.75 (3H, s, Me 27), 0.86 (1H, m, H 22 β), 0.98 (3H, s, Me 26), 1.07 (3H, s, Me 25), 1.08 (3H, s, Me 28), 1.20 (3H, s, Me 30), 1.38, 1.68 (2H, m, H 16), 1.64 (1H, da, J = 3.5 Hz, H 19 β), 1.72 (2H, m, H 11), 2.02 (1H, m, H 22 α), 2.14 (2H, m, H 21), 2.20 (1H, dd, J = 4.5, 13.5 Hz, H 8), 2.38 (1H, dd, J = 2.6, 8.2 Hz, H 19 α), 2.53 (3H, s, Me 23), 2.54 (2H, dd, J = 5.6, 9.5 Hz, H 7), 3.63 (3H, s, OMe), 5.70 (1H, sa, OH), 6.71 (1H, s, H 1), 7.64 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

13.7 (c, C 23), 15.2 (c, C 26), 16.8 (c, C 27), 25.6 (c, C 25), 28.3 (t, C 15), 29.7 (t, C 21), 29.8 (t, C 12), 30.2 (s, C 17), 30.7 (t, C 19), 31.7 (c, C 28), 32.5 (c, C 30), 33.0 (t, C 11), 36.0 (t, C 22), 36.1 (t, C 16), 37.1 (s, C 9), 37.5 (t, C 7), 38.3 (s, C 14), 38.8 (s, C 13), 40.7 (s, C 20), 42.4 (d, C 8), 44.7 (d, C 18), 51.8 (c, OMe), 107.0 (d, C 1), 123.9 (s, C 5), 126.7 (s, C 4), 140.3 (s, C 3), 148.2 (s, C 2), 152.8 (s, C 10), 180.1 (s, C 29), 202.0 (s, C 6).

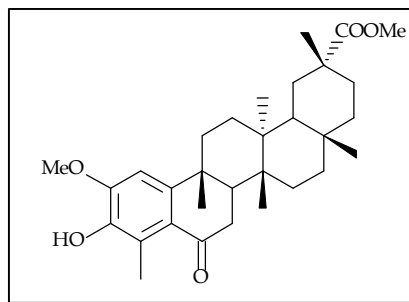
EM m/z (%)

482 [M^+] (2), 468 (2), 452 (4), 443 (2), 440 (5), 438 (2), 432 (2), 414 (3), 392 (5), 368 (13), 355 (14), 331 (19), 281 (15), 259 (22), 257 (36), 256 (32), 241 (35), 236 (37), 225 (34), 219 (34), 199 (47), 157 (44), 149 (100).

EM de alta resolución m/z [M^+] 482.30138 (calculado para C₃₀H₄₂O₅, 482.30322).

Derivado R.1:**2-metoxiblepharodol**

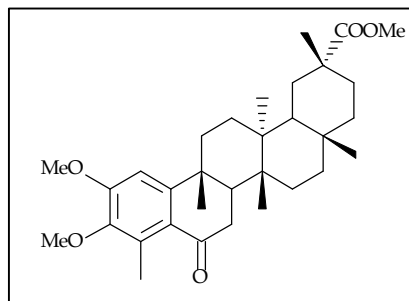
Laca de color amarillo pálido

**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d**

0.81 (3H, s, Me 27), 1.02 (3H, s, Me 26), 1.09 (3H, s, Me 25), 1.16 (3H, s, Me 28), 1.19 (3H, s, Me 30), 2.50 (3H, s, Me 23), 3.61 (3H, s, COOMe), 3.97 (3H, s, OMe 2), 5.62 (1H, sa, OH), 6.67 (1H, s, H 1).

Derivado R.2:**2,3-dimetoxiblepharodol**

Laca de color amarillo pálido

**RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) d**

0.82 (3H, s, Me 27), 1.03 (3H, s, Me 26), 1.09 (3H, s, Me 25), 1.17 (3H, s, Me 28), 1.19 (3H, s, Me 30), 2.51 (3H, s, Me 23), 3.62 (3H, s, COOMe), 3.74 (3H, s, OMe 3), 3.94 (3H, s, OMe 2), 6.70 (1H, s, H 1).

EM *m/z* (%)

510 [M⁺] (23), 496 (7), 429 (2), 273 (2), 245 (6), 231 (16), 217 (7), 179 (5), 149 (12), 109 (19).

EM de alta resolución *m/z* [M]⁺ 510.33482 (calculado para C₃₂H₄₆O₅, 510.33452).

Triterpenofenol F.2:**7a-Hidroxiblepharodol**

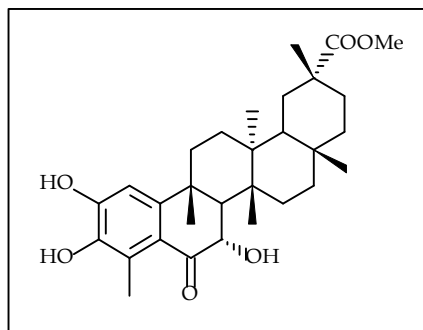
Obtenido como sólido cristalino.

Punto de fusión 113 - 115 °C

[α] $^{20}_D$ -12.2° (c 7.2, MeOH).

UV (EtOH) I_{\max} 315, 282, 235 nm.

IR n_{\max} 3396, 2928, 2871, 2359, 1716, 1652, 1600, 1456, 1378, 1297, 1113, 988 cm^{-1} .

**RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) d**

0.79 (3H, s, Me 27), 1.10 (3H, s, Me 28), 1.21 (3H, s, Me 26), 1.23 (3H, s, Me 30), 1.27 (3H, s, Me 25), 2.09 (1H, d, $J=11.8$, H 8), 2.56 (3H, s, Me 23), 3.64 (3H, s, OMe), 4.55 (1H, d, $J=11.8$ Hz, H 7), 6.71 (1H, s, H 1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) d

14.0 (c, C 23), 15.9 (c, C 26), 15.9 (c, C 27), 27.5 (c, C 25), 29.7 (t, C 15), 29.8 (s, C 17), 29.8 (t, C 19), 29.9 (t, C 21), 30.6 (t, C 12), 31.7 (c, C 28), 31.9 (c, C 30), 34.0 (t, C 22), 36.2 (t, C 16), 36.3 (t, C 11), 38.1 (s, C 9), 39.1 (s, C 14), 40.5 (s, C 13), 41.0 (s, C 20), 44.1 (d, C 18), 50.3 (d, C 8), 51.4 (c, OMe), 74.5 (d, C 7), 106.8 (d, C 1), 119.0 (s, C 5), 128.0 (s, C 4), 143.0 (s, C 3), 150.0 (s, C 2), 152.8 (s, C 10), 179.8 (s, C 29), 201.2 (s, C 6).

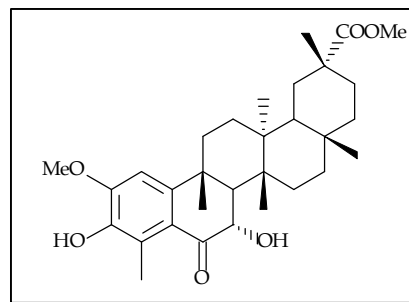
EM m/z (%)

498 [M^+] (1), 436 (4), 402 (7), 396 (4), 350 (4), 321 (6), 280 (16), 256 (18), 238 (19), 220 (19), 196 (14), 182 (18), 177 (24), 163 (29), 161 (26), 155 (17), 149 (100).

EM de alta resolución m/z [M^+] 498.29946 (calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_6$, 498.30401).

Derivado R.3:**2-metoxi-7a-hidroxiblepharodol**

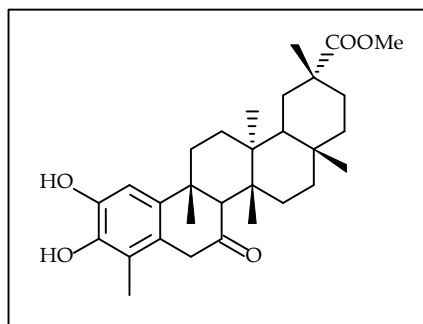
Laca de color amarillo

**RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) d**

0.84 (3H, s, Me 27), 1.10 (3H, s, Me 28), 1.20 (3H, s, Me 26), 1.21 (3H, s, Me 30), 1.32 (3H, s, Me 25), 2.08 (1H, d, $J=13.5$ Hz, H 8), 2.56 (3H, s, Me 23), 3.62 (3H, s, OMe), 3.98 (3H, s, OMe 2), 4.56 (1H, d, $J=13.1$ Hz, H 7), 4.89 (1H, s, OH), 6.70 (1H, s, H 1).

Triterpenofenol F.3:**isoblepharodol**

Obtenido como una laca de color amarillo pálido.



$[\alpha]^{20}_D$ - 63.8° (c 0.21, MeOH).

UV (EtOH) λ_{max} 320, 287, 204 nm.

IR ν_{max} 3396, 2896, 2856, 1713, 1627, 1463, 1384, 1309, 1215, 1095, 758 cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

0.73 (3H, s, Me 27), 0.95, 1.98 (2H, m, H 22), 1.08 (3H, s, Me 28), 1.12 (3H, s, Me 26), 1.18 (3H, s, Me 30), 1.21, 1.82 (2H, m, H 15), 1.30, 1.82 (2H, m, H 12), 1.34 (3H, s, Me 25), 1.40, 2.15 (2H, m, H 11), 1.46, 1.56 (2H, m, H 16), 1.62, 2.35 (2H, m, H 19), 1.91, 2.05 (2H, m, H 21), 2.09 (3H, s, Me 23), 2.84 (1H, s, H 8), 3.36 (2H, c, $J=21.0$ Hz, H6), 3.60 (3H, s, OMe), 5.19 (1H, sa, OH), 6.90 (1H, s, H 1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

11.5 (c, C 23), 15.1 (c, C 25), 16.8 (c, C 27), 27.9 (c, C 26), 28.4 (t, C 11), 29.4 (t, C 12), 29.8 (t, C 21), 30.3 (s, C 17), 30.6 (t, C 19), 31.5 (c, C 28), 32.3 (c, C 30), 33.7 (t, C 15), 35.9 (t, C 22), 36.1 (t, C 16), 38.7 (s, C 14), 38.8 (s, C 9), 39.1 (s, C 13), 40.6 (s, C 20), 43.6 (d, C 18), 43.9 (t, C 6), 51.6 (c, OMe), 58.3 (d, C 8), 107.8 (d, C 1), 122.0 (s, C 4), 123.9 (s, C 5), 140.4 (s, C 3), 141.7 (s, C 2), 142.4 (s, C 10), 179.4 (s, C 29), 209.8 (s, C 7).

EM *m/z* (%)

482 [M⁺] (100), 467 (7), 422 (4), 407 (4), 314 (2), 299 (3), 259 (17), 243 (12), 231 (15), 217 (28), 205 (32), 203 (54).

EM de alta resolución *m/z* [M]⁺ 482.302536 (calculado para C₃₀H₄₂O₅, 482.303225).

Triterpenofenol F.4:**7-oxoblepharorol**

Obtenido como un sólido amorfo.

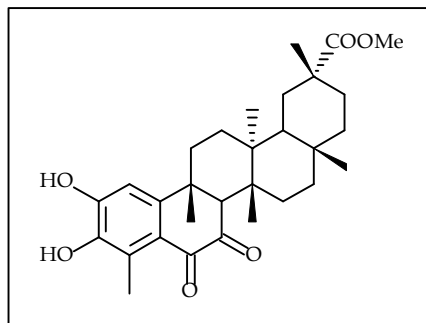
[α]²⁰_D - 76.2° (c 0.38, CHCl₃).

UV (EtOH) I_{max} 314, 284 nm.

IR n_{max} 3413, 1720, 1650, 1583, 1450, 1370, 1293, 1257, 1044, 750 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d

0.79 (3H, s, Me 27), 1.11 (3H, s, Me 28), 1.21 (3H, s, Me 30), 1.28 (3H, s, Me 26), 1.36 (3H, s, Me 25), 2.61 (3H, s, Me 23), 3.20 (1H, s, H 8), 3.63 (3H, s, OMe), 6.99 (1H, s, H 1)



RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

13.8 (c, C-23), 14.7 (c, C-26), 16.9(c, C-27), 27.8 (t, C-12), 29.0 (t, C-15), 29.6 (c, C-25), 30.2 (s, C-17), 30.3 (t, C-21), 30.6 (t, C-19), 31.5 (c, C-28), 31.5 (c, C-30), 33.5 (t, C-22), 35.8 (t, C-16), 38.7 (s, C-9), 38.7 (s, C-11), 39.2 (s, C-14), 39.5 (s, C-13), 40.7 (s, C-20), 43.6 (d, C-18), 51.8 (c, OMe), 60.3 (d, C-8), 107.9 (d, C-1), 122.8 (s, C-5), 129.1 (s, C-4), 141.4 (s, C-3), 150.0 (s, C-2), 153.6 (s, C-10), 180.0 (s, C-29), 182.0 (s, C-6), 197.0 (s, C-7).

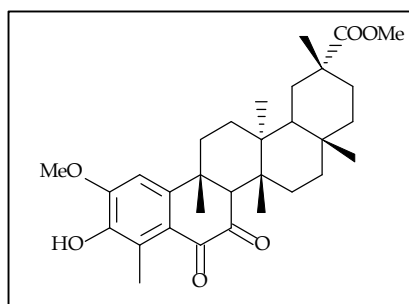
EIMS *m/z* (%)

496 [M⁺] (14), 453 (5), 437 (5), 263 (19), 234 (89), 203 (100), 147 (14), 121 (17), 95 (32).

HREIMS *m/z* [M]⁺ 496.280952 (calculado para C₃₀H₄₀O₆, 496.282489).

Derivado R.4:**2-metoxi-7-oxoblepharodol**

Laca de color amarillo pálido

**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d**

0.79 (3H, s, Me 27), 1.11 (3H, s, Me 28), 1.20 (3H, s, Me 30), 1.30 (3H, s, Me 26), 1.36 (3H, s, Me 25), 2.56 (3H, s, Me 23), 3.62 (3H, s, COOMe), 4.02 (3H, s, OMe 2), 5.76 (1H, sa, OH), 6.79 (1H, s, H 1).

Triterpenofenol F.5:**blepharotriol**

Obtenido como una laca de color amarillo pálido.

$[\alpha]^{20}_D$ - 31.6° (c 0.31, MeOH).

UV (EtOH) λ_{max} 332, 245, 210, 209 nm.

IR ν_{max} 3368, 2927, 2885, 1723, 1645, 1594, 1462, 885, 757 cm^{-1} .

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) d

0.56 (3H, s, Me 27), 0.90, 2.05 (2H, m, H 16), 1.10 (3H, s, Me 28), 1.17 (3H, s, Me 30), 1.30 (3H, s, Me 26), 1.36, 2.18 (2H, m, H 12), 1.54 (3H, s, Me 25), 1.58 (1H, m, H 18), 1.58, 1.90 (2H, m, H 22), 1.70 (1H, m, H 19 β), 2.20 (2H, m, H 11), 2.43 (1H, da, $J = 15.5$ Hz, H 19 α), 3.54 (3H, s, OMe), 6.28 (1H, s, H 7), 6.55 (1H, s, H 1), 13.11 (1H, s, OH 4 - intercambiable con D₂O -).

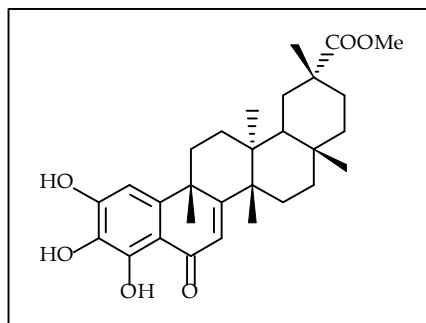
RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) d

14.1 (c, C 27), 18.2 (c, C 26), 28.8 (t, C 15), 29.3 (t, C 21), 29.8 (t, C 12), 30.5 (s, C 17), 30.8 (t, C 19), 31.6 (c, C 28), 32.7 (c, C 30), 33.7 (t, C 11), 34.8 (t, C 16), 36.3 (t, C 22), 37.6 (c, C 25), 39.5 (s, C 13), 40.4 (s, C 20), 40.5 (s, C 9), 44.3 (d, C 18), 45.4 (s, C 14), 51.5 (c, OMe), 103.2 (d, C 1), 108.7 (s, C 5), 123.4 (d, C 7), 128.5 (s, C 3), 148.8 (s, C 4), 149.5 (s, C 2), 150.0 (s, C 10), 178.1 (s, C 8), 178.8 (s, C 29), 189.3 (s, C 6).

EIMS m/z (%)

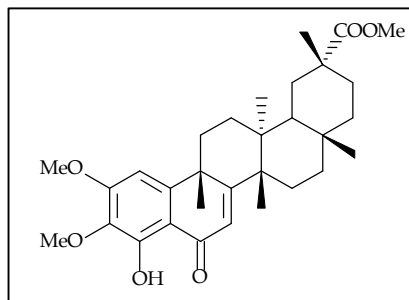
482 [M⁺] (100), 467 [M⁺ -15] (10), 428 (8), 294 (2), 287 (3), 271 (6), 259 (9), 236 (14), 233 (11), 219 (49), 203 (41).

HREIMS m/z [M]⁺ 482.265610 (calculado para C₂₉H₃₈O₆, 482.266839).



Derivado R.5:**2,3-dimetoxiblepharotriol**

Laca de color amarillo pálido.

**RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) d**

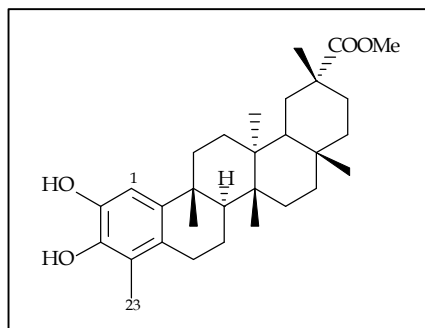
0.58 (3H, s, Me 27), 1.11 (3H, s, Me 28), 1.18 (3H, s, Me 30), 1.31 (3H, s, Me 26), 1.57 (3H, s, Me 25), 2.23 (2H, m, H 11), 3.54 (3H, s, COOMe), 3.90 (3H, s, OMe 3), 3.94 (3H, s, OMe 2), 6.29 (1H, s, H 7), 6.47 (1H, s, H 1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) d

20.8 (c, C 27), 18.3 (c, C 26), 28.8 (t, C 15), 29.7 (t, C 21), 29.7 (t, C 12), 30.5 (s, C 17), 30.9 (t, C 19), 31.6 (c, C 28), 32.8 (c, C 30), 33.9 (t, C 11), 34.8 (t, C 16), 36.3 (t, C 22), 37.7 (c, C 25), 39.4 (s, C 13), 40.5 (s, C 20), 40.8 (s, C 9), 44.3 (d, C 18), 45.4 (s, C 14), 51.5 (c, COOMe), 56.0, 60.6 (c, 2xOMe), 99.3 (d, C 1), 110.2 (s, C 5), 123.7 (d, C 7), 134.1 (s, C 3), 153.2 (s, C 10), 155.5 (s, C 4), 157.9 (s, C 2), 177.0 (s, C 8), 178.9 (s, C 29), 189.2 (s, C 6).

Triterpenofenol F.6:**6-deoxoblepharodol**

Obtenido como una laca de color amarillo pálido.

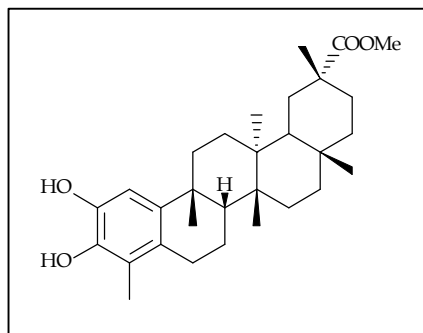
**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d**

0.78 (3H, s, Me 27), 0.94 (3H, s, Me 28), 1.10 (3H, s, Me 30), 1.18 (3H, s, Me 26), 1.19 (3H, s, Me 25), 2.09 (3H, s, Me 23), 3.59 (3H, s, OMe), 5.05 (1H, sa, OH intercambiable con D₂O), 6.67 (1H, s, H 1).

Derivado R.6:**8-*epi*-6-deoxoblepharodol**

Obtenido como una laca de color amarillo pálido.

$[\alpha]^{20}_D$ - 6 ° (c 1.1, MeOH).



UV (EtOH) λ_{max} (De) 285 (1982), 258 (1174) nm.

IR ν_{max} 3550, 3427, 2928, 2857, 1729, 1618, 1455, 1289, 1213, 759 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) d

0.67 (3H, s, Me 27), 1.07 (3H, s, Me 28), 1.16 (3H, s, Me 30), 1.19 (3H, s, Me 26), 1.38 (1H, m, H 8), 1.42 (3H, s, Me 25), 1.49 (1H, m, H 18), 1.59 (1H, m, H 19 β), 0.92, 2.08 (2H, m, H 16), 2.11 (3H, s, Me 23), 0.83, 2.21 (2H, m, H 22), 2.35 (1H, da, $J=15.3$ Hz, H 19 α), 2.66 (2H, da, $J=14.7$ Hz, H 2), 3.56 (3H, s, OMe), 6.75 (1H, s, H 1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) d

11.5 (c, C 23), 18.9 (c, C 27), 25.8 (c, C 26), 27.0 (t, C 12), 29.5 (t, C 6), 30.0 (t, C 7), 30.1 (t, C 21), 30.5 (t, C 19), 30.8 (t, C 15), 31.0 (s, C 17), 31.3 (c, C 28), 32.9 (c, C 30), 33.6 (t, C 11), 35.6 (t, C 22), 36.9 (c, C 25), 37.1 (t, C 16), 38.2 (s, C 14), 38.3 (s, C 9), 40.3 (s, C 13), 40.6 (s, C 20), 46.6 (t, C 18), 51.4 (c, OMe), 56.2 (d, C 8), 111.5 (d, C 1), 120.3 (s, C 4), 129.6 (s, C 5), 139.5 (s, C 3), 141.2 (s, C 2), 142.1 (s, C 10), 179.4 (s, C 29).

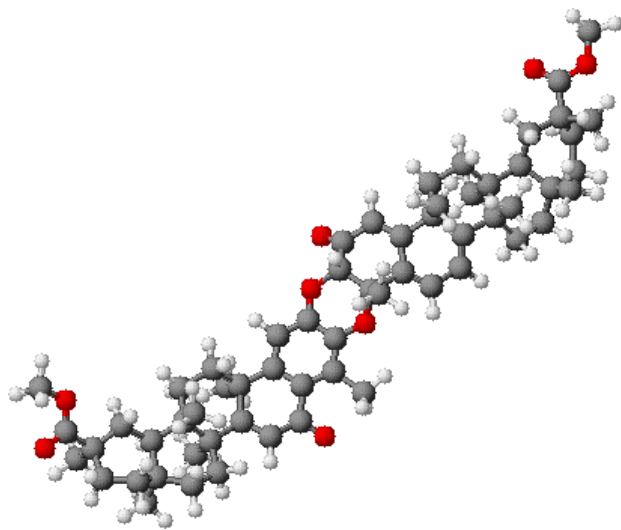
EIMS m/z (%)

$[M^+]$ 468 (100), 453 (34), 261 (4), 249 (47), 245 (16), 217 (16), 203 (58), 189 (53), 177 (16), 149 (28), 121 (27), 109 (54).

HREIMS m/z $[M]^+$ 468.320801 (calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4$, 468.323960).

Síntesis de 8-*epi*-6-deoxoblepharodol

Se parte de una muestra de 400 mg de pristimerina disueltos en 25 ml de ácido acético glacial. En atmósfera de hidrógeno se añade paladio sobre carbono al 10 % y se mantiene la reacción a reflujo durante dos horas, a una temperatura de 100 °C. El exceso de ácido se neutraliza con bicarbonato de sodio y se extrae la capa orgánica con éter etílico, obteniéndose un crudo de reacción de 250 mg. La mezcla de reacción se cromatografía en sílica gel y se obtiene como mayoritario un producto, **R.6**.



xuxuarina Ea

Dímeros triterpénicos

En los últimos años el grupo del Profesor Itokawa, de la Universidad de Tokio, y nuestro grupo del I.U.B.O. "Antonio González" hemos aislado, de siete especies de Celastráceas (*Maytenus ilicifolia*^{1,2}, *M chuchuhuasca*^{3,4,5,6}, *M. umbellata*⁷, *M. magellanica*⁸, *M. scutioides*⁹, *M. blepharodes*^{10,11} y *Rzedowskia tolantonguensis*¹², 33 triterpenometilénquinonas diméricas.

¹ Itokawa, H.; Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Tomoika, N.; Itai, A.: New triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *Tetrahedron Letters*. 31(47), 6881-6882, **1990**.

² Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Revised structures of cangorosins, triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *J. Nat. Prod.* 60(2), 111-115, **1997**.

³ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Novel stereoisomeric triterpene dimers, xuxuarines A α and A β , from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chemistry Letters*. 101-102, **1995**.

⁴ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Structure of xuxuarines, stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Tetrahedron*. 51(4), 1107-1120, **1995**.

⁵ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Five new triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *J. Nat. Prod.* 60(11), 1100-1104, **1997**.

⁶ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: New geometric and stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem. Pharm. Bull.* 46(1), 102-106, **1998**.

⁷ González, A. G.; Jiménez, J. S.; Moujir, L. M.; Ravelo, A. G.; Luis, J. G.; Bazzocchi, I. L.; Gutiérrez, A. M.: Two new triterpene dimers from Celastraceae, their partial synthesis and antimicrobial activity. *Tetrahedron*. 48, 769-774, **1992**.

⁸ González, A. G.; Crespo, A.; Ravelo, A. G.; Muñoz, O.M.: Magellanin a new triterpene dimer from *Maytenus magellanica* (Celastraceae). *Nat. Prod. Lett.*, 4, 165-169, **1994**.

⁹ González, A. G.; Alvarenga, N. L.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L.; Moujir, L. M.: Structure and absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus scutioides*. *Tetrahedron*. 52(28), 9597-9608, **1996**.

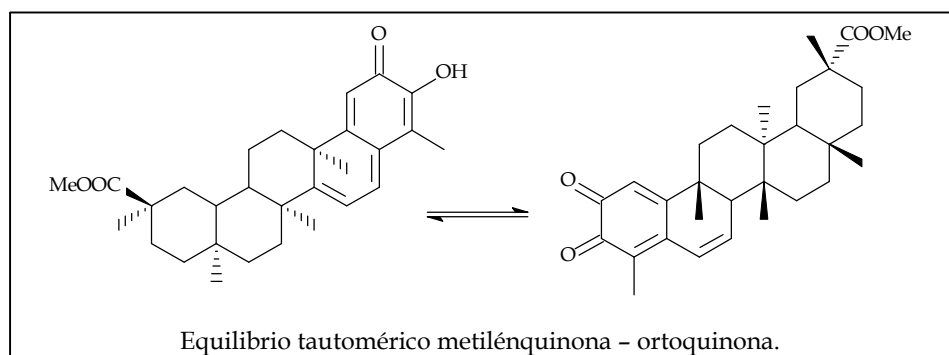
¹⁰ González, A. G.; Rodríguez, F.M.; Bazzocchi, I. L.; Ravelo, A.G.: New terpenoids from *Maytenus blepharodes*. *J. Nat. Prod.* 63(1), 48-51, **2000**.

¹¹ González A.G.; Kennedy, M.L.; Rodríguez, F.M.; Bazzocchi, I.L.; Jiménez, I.A.; Ravelo, A.G.; Moujir, L.: Absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus* species (Celastraceae). *(en prensa)*

¹² González, A.G.; Mendoza, J.J.; Luis, J.G.; Ravelo, A.G.; Bazzocchi, I.L.: New epimeric di-triterpene quinone ethers. Their partial synthesis and that netzahulacoyene from pristimerin and DDQ. *Tetrahedron Letters*. 30(7), 863-866, **1989**.

Este interesante grupo de sustancias están constituidos por dos unidades de una triterpenometilénquinona, derivada de pristimerina, tingenona, netzahualcoyona y/o sus congéneres; con una subunidad en forma quinónica y la otra en forma aromática, unidas por un puente diéter en disposición *cis* entre los anillos A de ambas subunidades o bien entre el anillo A de la unidad aromática y el anillo B de la quinónica.

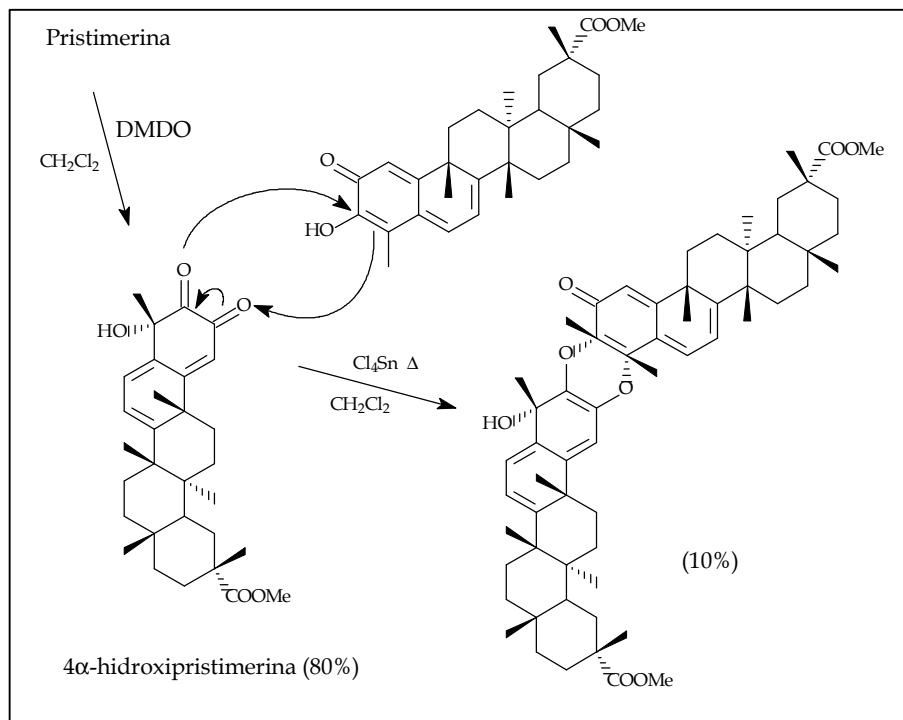
Itokawa y col.⁴ postularon una ruta para la biosíntesis de este tipo de dímeros, basada en reacciones Diels-Alder, las cuales se han postulado como paso clave en diversas conversiones biosintéticas¹³. Ello sugiere que una triterpenometilénquinona como la pristimerina puede estar en equilibrio con la forma ortoquinona tautomérica, la 2,3-dicetona correspondiente, y que ambos podrían reaccionar para dar el correspondiente dímero de triterpeno.



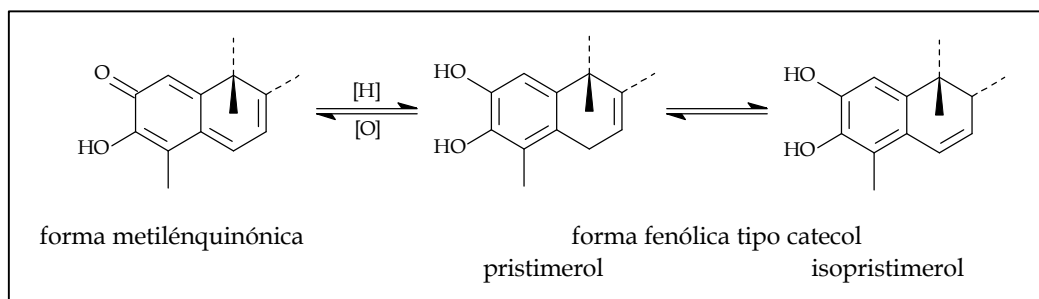
Hasta el momento no se han aislado de especies de Celastráceas compuestos con un sistema ortoquinona, sin embargo se han publicado triterpenos con agrupamiento catecol¹⁴. Estos derivados de catecoles podrían ser los precursores de los triterpenos tipo 2,3-dicetonas mediante oxidaciones enzimáticas en las plantas.

Para comprobar si efectivamente estos dímeros podrían formarse mediante una reacción de Diels-Alder se preparó en nuestro laboratorio, un dímero por reacción de una ortoquinona, obtenida por tratamiento de la pristimerina con DMDO y la pristimerina, de forma similar a la ruta biogenética postulada. Se obtuvo así un dímero, no aislado anteriormente⁹.

¹³ Laschat, S.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 35, 289-291, 1996.



Cuando se produce la reducción de las triterpenometilenquinonas, ya sea con hidruros metálicos o bien por hidrogenación catalítica se produce un compuesto fenólico, un catecol, que en presencia de oxígeno revierte a la forma metilenquinónica. Ahora bien, también puede producirse la isomerización del doble enlace C 7 - C 8 a C 6 - C 7, forma conjugada más estable, que podría tratarse de un compuesto estable, el cual, debe participar en la formación de los dimeros B - A² y para el cual se propone el nombre general de isopristimerol.

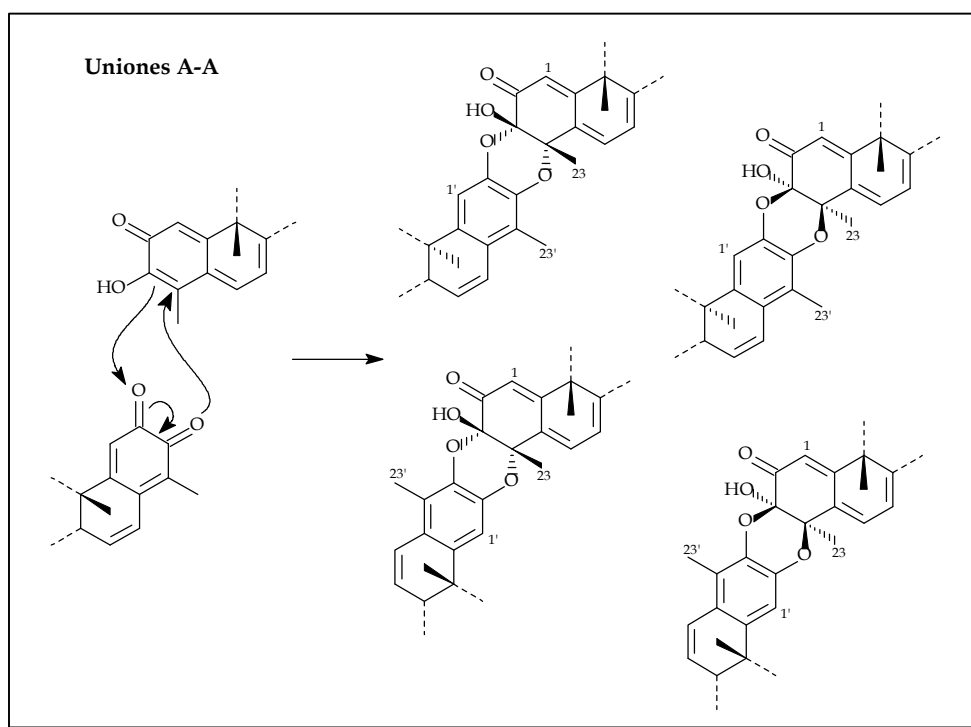


¹⁴ Li, K.; Duan, H.; Kawazoe, K.; Takaishi, Y.: Terpenoids from *Tripterygium wilfordii*. *Phytochemistry*, 45, 791-796, 1997.

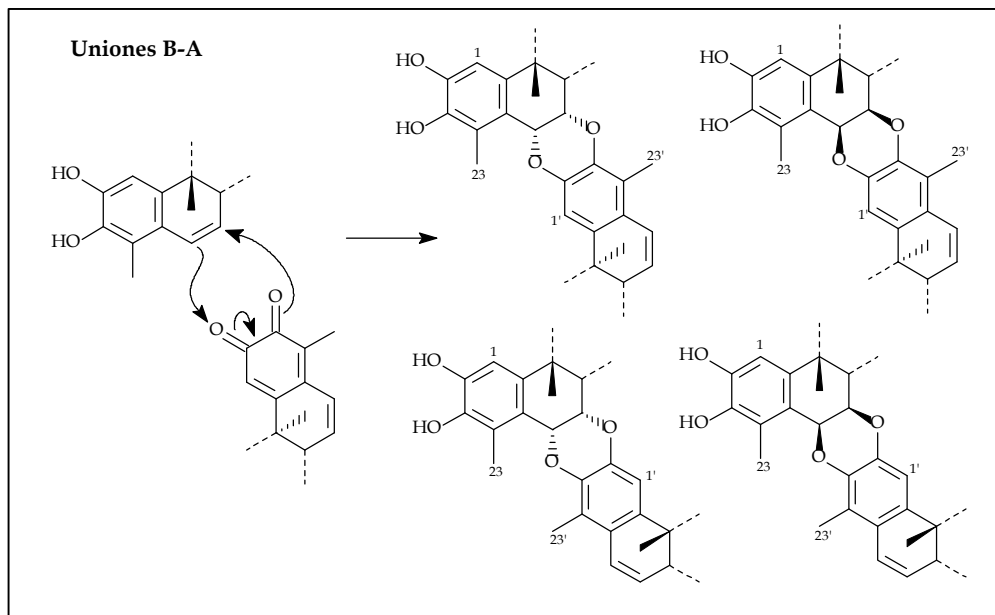
Estos resultados y el aislamiento de diferentes regio y estereoisómeros de estos compuestos refuerzan la ruta biogénica propuesta por Itokawa y abren la posibilidad de estudiar sistemas enzimáticos con actividad Diels-Aldersa, cuya existencia, sin embargo, ha sido puesta en evidencia por diversos autores ¹³.

Según la orientación espacial que adopte la metilénquinona (dienófilo) frente a la ortoquinona (dieno) se pueden obtener cuatro posibles isómeros de cada dímero. El ataque de la ortoquinona puede ocurrir por la cara *si-si* o por la cara *re-re* del doble enlace de la metilénquinona. Esto da lugar a dos estereoisómeros α o β .

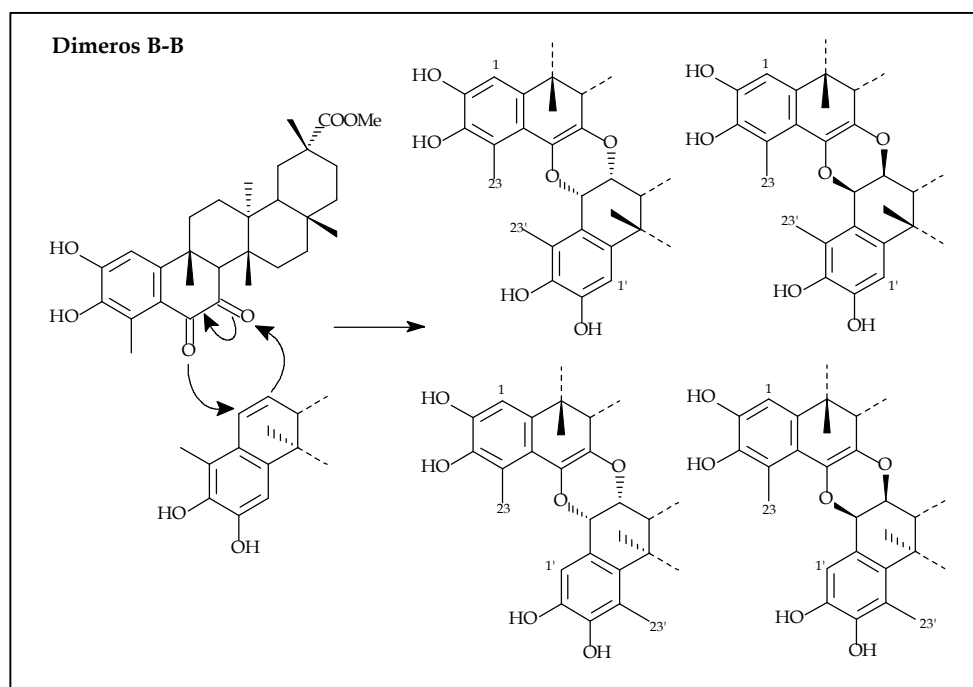
Los regioisómeros resultantes de la reacción entre los anillos A de una metilénquinona y una ortoquinona (dímeros A-A) pueden presentar una unión [3-O-3', 4-O-2'] (regioisómero A o *iso*) o una unión [3-O-2', 4-O-3'] (regioisómero B).



Por otro lado, los regioisómeros resultantes de la reacción entre el doble enlace del anillo B de un fenol y la dicetona del anillo A de una ortoquinona (dímeros B-A) pueden presentar la unión [6-O-3', 7-O-2'] (regioisómero) o la unión [6-O-2', 7-O-3'] (regioisómero *iso*).

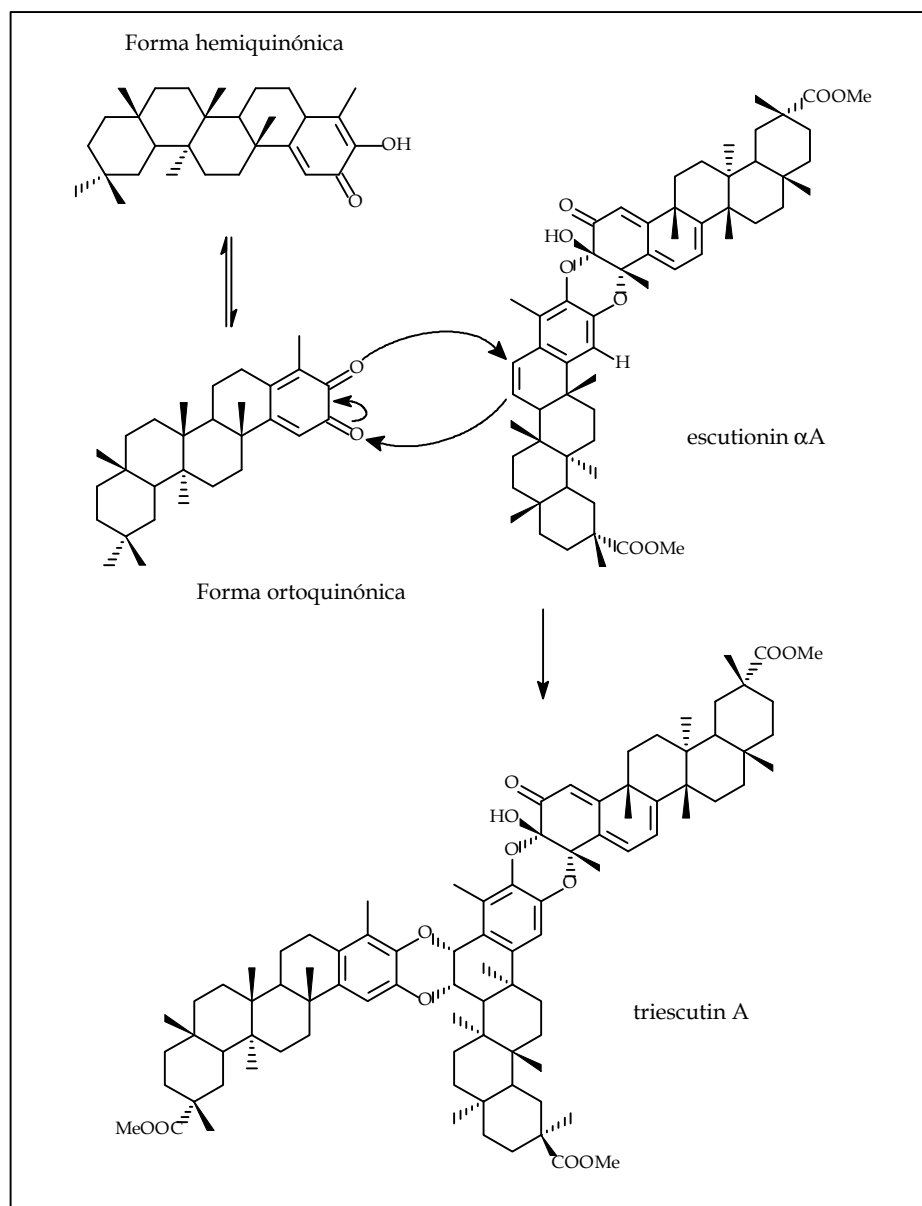


Como comentamos anteriormente no se han aislado triterpenos con agrupamiento 2,3-dicetona en el anillo A, sin embargo recientemente hemos aislado, de *Maytenus magellanica* y *M. blepharodes*, un triterpenofenol con agrupamiento dicetona en C 6 y C 7, que en hipótesis podría dar lugar a dímeros con uniones B-B, esta dicetona reaccionaría con el doble C 6 - C 7 de otro triterpenofenol. Sin embargo, hasta el momento no se han aislado este tipo de dímeros.



Por otro lado, en nuestro grupo de trabajo se han aislado los dos únicos ejemplos de trímeros triterpénicos¹⁵ basados en unidades de pristimerina, que implican dos unidades en forma aromática y una en forma quinónica, unidas a través de los anillos A - A, B - A.

Su biosíntesis podría tener lugar mediante reacción de un triterpeno dimérico con un doble enlace en posición C 6'-C 7', como el scutionin α A⁹, aislado de *Maytenus scutioides* y la ortoquinona de una triterpenoquinona como la pristimerina.



¹⁵ González, A.G.; Alvarenga, N.L.; Bazzocchi, I.L.; Ravelo, A.G.; Moujir, L.: Triterpene trimers from *Maytenus scutioides*: cycloaddition compounds?. *J. Nat. Prod.* 62(8), 1185-1187, 1999.

Los estudios de actividades biológicas realizados a estos polímeros, aportan como conclusión una pérdida de actividad elevada en el caso de los dímeros ⁹ y total en el caso de los trímeros ¹⁵, con respecto a las unidades que los forman. Posiblemente la pérdida de dicha actividad, en parte este relacionada con su mayor tamaño respecto a los monómeros; y en parte, a que la unión entre ambos monómeros se produce por una zona de la molécula responsable de actividad.

Por otro lado, en ocasiones se recurre a la biotecnología, que mediante el cultivo *in vitro* permite la obtención de sustancias que resultan difíciles de sintetizar. Curiosamente, el éxito obtenido en este campo es limitado, puesto que las concentraciones máximas de metabolitos activos obtenidas con esta técnica están siempre limitadas. La razón de este comportamiento está, posiblemente en que estos compuestos resultan tóxicos para la planta a concentraciones elevadas.

Así mismo, la producción de metabolitos secundarios resulta un coste para la planta en energía y tiempo, tal que, en una eventual necesidad de uso de estas sustancias se ve facilitada por su almacenamiento en forma de compuestos diméricos o triméricos, que por una simple reacción enzimática darían lugar a los compuestos monoméricos, útiles para el problema que acontece.

En función de estos estudios y dado que las triterpenometilénquinonas y los triterpenofenoles han resultado sumamente interesantes por sus propiedades biológicas, podemos postular que las plantas utilizan una estrategia de **destoxificación reversible**, según la cual cuando la concentración de monómeros aumenta y se hace tóxica, la planta los transforma en dímeros y trímeros inactivos, y por tanto no tóxicos, que puede almacenar. Estos polímeros pueden liberar unidades activas, como ortoquinonas ó metilénquinonas, vía una reacción enzimática tipo retroDiels-Alder, dependiendo de la demanda de la planta, que controla así el nivel de sus sustancias bioactivas.

⁹ González, A. G.; Alvarenga, N. L.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L.; Moujir, L. M.: Structure and absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus scutioides*. *Tetrahedron*. 52(28), 9597-9608, 1996.

Hemos llevado a cabo una revisión bibliográfica de los dímeros de triterpenos aislados de especies de la familia Celastraceae, hasta el momento. Estos compuestos los hemos clasificado en función de las subunidades metilenquinónica y fenólica que los forman, en el caso de los dímeros A - A; y en función de la unidad fenólica enlazada por su anillo B y la unidad fenólica enlazada por su anillo A, en el caso de los dímeros B - A. Conjuntamente, se ha realizado un exhaustivo estudio de sus datos espectroscópicos, con el fin de obtener una información sistematizada que ayude a la elucidación estructural de los próximos isómeros que se aíslan.

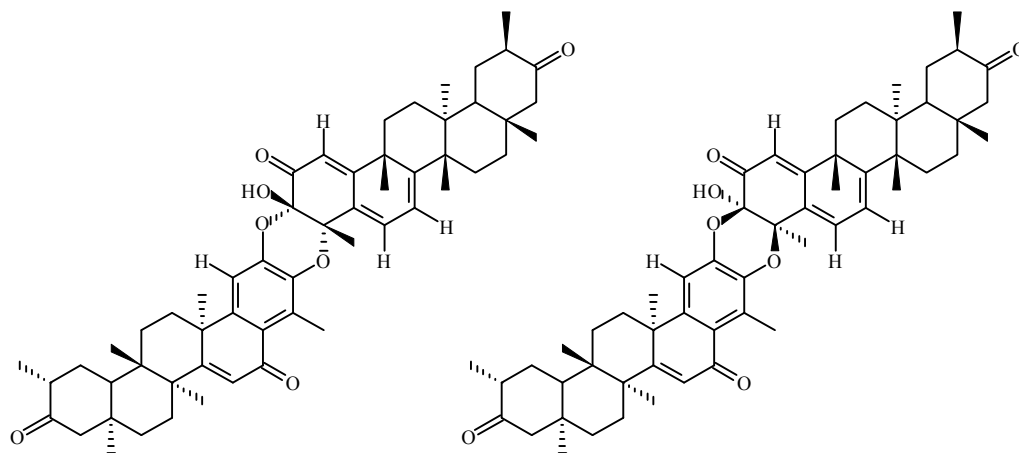
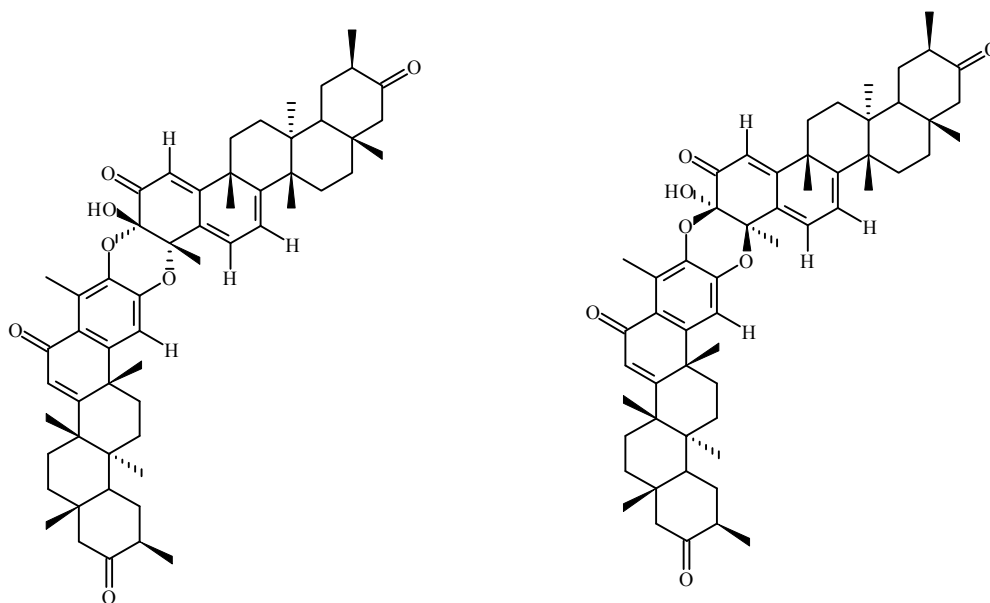
Pasamos a dar una relación de todos estos compuestos, ordenados en función de sus estructuras y con una tabla anexa con información sobre las señales más relevantes de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , así como los datos, si existen, de dicroísmo circular.

En la siguiente tabla se esquematiza la relación de compuestos registrados:

Dímeros A - A				
Unidad quinónica	Unidad fenólica	Compuestos aislados	n°	ref.
tingenona	6-oxotingenol	xuxuarina A α	1	4
		xuxuarina A β	2	4
		isoxuxuarina A α	3	5
		isoxuxuarina A β	4	5
tingenona	7,8-dihidro-6-oxotingenol	7',8'-dihidroxuxuarina A β	5	4
7,8-dihidrotingenona	6-oxotingenol	7,8-dihidroxuxuarina A α	6	5
		7,8-dihidroisoxuxuarina A α	7	5

tingenona	21-hidroxi-6-oxotingenol	xuxuarina D α	8	4
		xuxuarina D β	9	4
21-hidroxitingenona	6-oxotingenol	xuxuarina C α	10	4
		xuxuarina C β	11	4
21-hidroxitingenona	21-hidroxi-6-oxotingenol	xuxuarina B α	12	4
		xuxuarina B β	13	4
tingenona	6-oxopristimerol	xuxuarina F β	14	6
		cangorosin B α	15	2
pristimerina	6-oxopristimerol	xuxuarina E α	16	10
		xuxuarina E β	17	5
		escutidin α A	18	9
7,8-dihidropristimerina	pristimerina	7,8-dihidroescutionin α B	19	9
		7,8-dihidroescutionin β B	20	9
		7,8-dihidroescutionin α A	21	9
		7,8-dihidroescutionin β A	22	9
7,8-dihidropristimerina	6-oxopristimerol	7,8-dihidroescutidin α B	23	9
		7,8-dihidroisoxuxuarina E α	24	6
pristimerina	6-oxotingenol	xuxuarina G α	25	6
		xuxuarina G β	26	6
pristimerina	pristimerina	escutionin α A	27	8
pristimerina	6,7-dihidropristimerina	6',7'-dihidroescutionin α B	28	11
netzahualcoyona	pristimerina	netzaescutionin α A	29	9
pristimerina	6b-metoxi-6-deoxoblepharodol	6' β -metoxi-6',7'-dihidroescutionin α B	30	11
Dímeros B - A				
Unidad fenólica B	Unidad fenólica A	Compuestos aislados	n°	ref.
isopristimerol	isopristimerol	cangorosin α A	31	2
		isocangorosin α A	32	2
isopristimerol	6,7-dihidroisopristimerol	6',7'-dihidroisocangorosin α A	33	2

tingenona - 6-oxotingenol

1 xuxuarina A α ⁴2 xuxuarina A β ⁴3 isoxuxuarina A α ⁵4 isoxuxuarina A β ⁵

⁴ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Structure of xuxuarines, stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Tetrahedron*. 51(4), 1107-1120, 1995.

⁵ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Five new triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *J. Nat. Prod.* 60(11), 1100-1104, 1997.

Espectroscopía RMN de los dímeros 1 - 4.

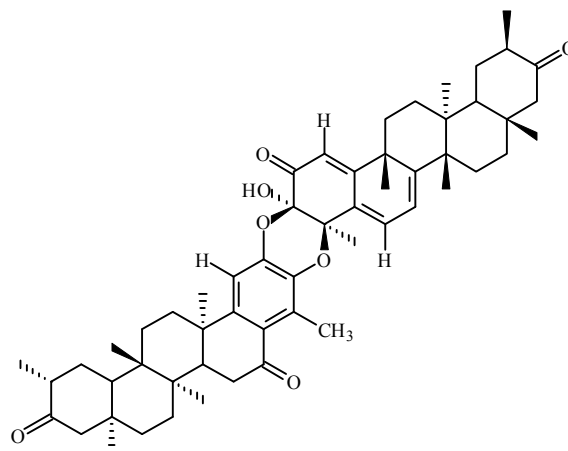
Posición	RMN ¹ H			
	1	2	3	4
1	6.06 d (1.2)	6.06 d (1.3)	6.13 d (1.6)	6.14 d (1.7)
6	6.23 dd (1.2, 6.6)	6.52 dd (1.3, 6.9)	6.28 dd (1.6, 6.5)	6.61 dd (1.7, 7.0)
7	5.94 d (6.6)	6.10 d (6.9)	5.92 d (6.5)	6.13 d (7.0)
23	1.56 s	1.57 s	1.59 s	158 s
OMe
1'	6.76 s	6.73 s	7.03 s	6.98 s
6'
7'	6.23 s	6.20 s	6.25 s	6.25 s
23'	2.70 s	2.70 s	2.50 s	2.45 s
OMe

Posición	RMN ¹³ C			
	1	2	3	4
1	115.5 d	115.0 d	115.9 d	115.2 d
2	190.1 s	189.3 s	190.3 s	189.6 s
3	92.0 s	91.1 s	91.9 s	90.7 s
4	79.2 s	76.8 s	79.4 s	77.1 s
5	130.2 s	132.0 s	130.7 s	132.4 s
6	126.3 d	128.4 d	125.9 d	128.4 d
7	116.1 d	117.1 d	116.1 d	116.9 d
8	160.2 s	163.1 s	160.3 s	163.6 s
9	41.5 s	43.5 s	41.4 s	43.9 s
10	173.3 s	172.6 s	173.0 s	173.1 s
23	22.1 c	24.4 c	22.0 c	24.2 c
1'	111.2 d	110.4 d	110.4 d	110.7 d
2'	144.7 s	145.1 s	144.5 s	144.3 s
3'	137.6 s	137.6 s	138.4 s	138.5 s
4'	127.6 s	128.4 s	129.5 s	128.4 s
5'	124.2 s	123.7 s	123.2 s	124.0 s
6'	187.4 s	187.0 s	187.2 s	187.6 s
7'	126.0 d	126.0 d	126.1 d	126.1 d
8'	170.5 s	170.0 s	170.4 s	170.4 s
9'	39.6 s	39.6 s	39.9 s	39.8 s
10'	150.3 s	151.0 s	151.8 s	151.1 s
23'	12.8 c	13.1 c	13.2 c	12.8 c

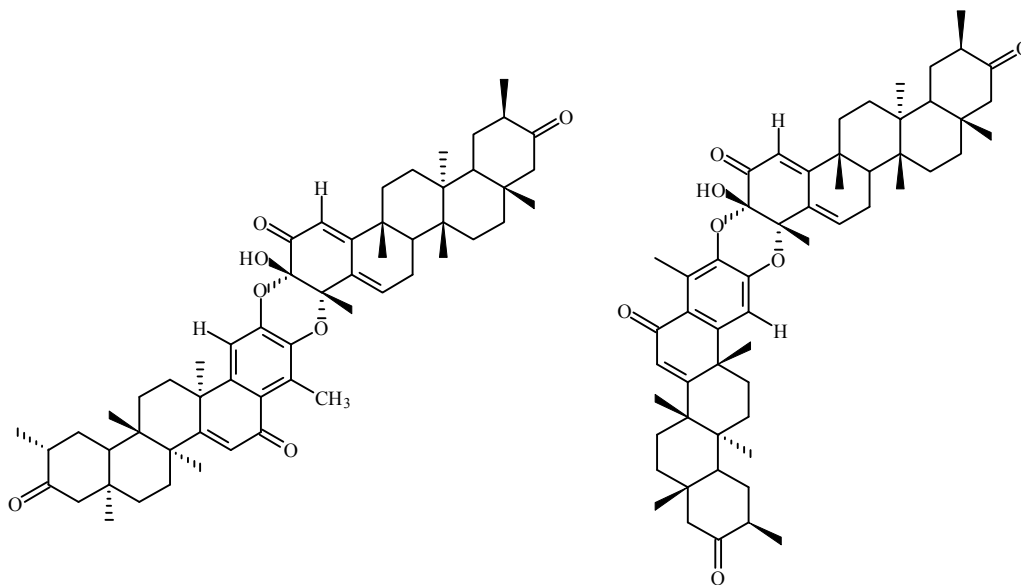
Dicroísmo Circular de los dímeros 1 - 4.

1	2	3	4	DC λ (MeOH) max (Δε) nm
357 (+19.4)	397 (-12.2)	341 (+22.5)	394 (-11.9)	
246 (-31.6)	331 (+12.3)	301 (+24.0)	338 (+4.5)	
	261 (-60)	253 (-36.3)	262 (-31.1)	

tingenona - 7,8-dihidro-6-oxotingenol

5 7',8'-dihidroxuxuarina A β ⁴

7,8-dihidrotingenona - 6-oxotingenol

6 7,8-dihidroxuxuarina A α ⁵7 7,8-dihidroisoxuxuarina A α ⁵

⁴ Shiota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Structure of xuxuarines, stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Tetrahedron*. 51(4), 1107-1120, 1995.

⁵ Shiota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Five new triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *J. Nat. Prod.* 60(11), 1100-1104, 1997.

Espectroscopía RMN de los dímeros 5 - 7.

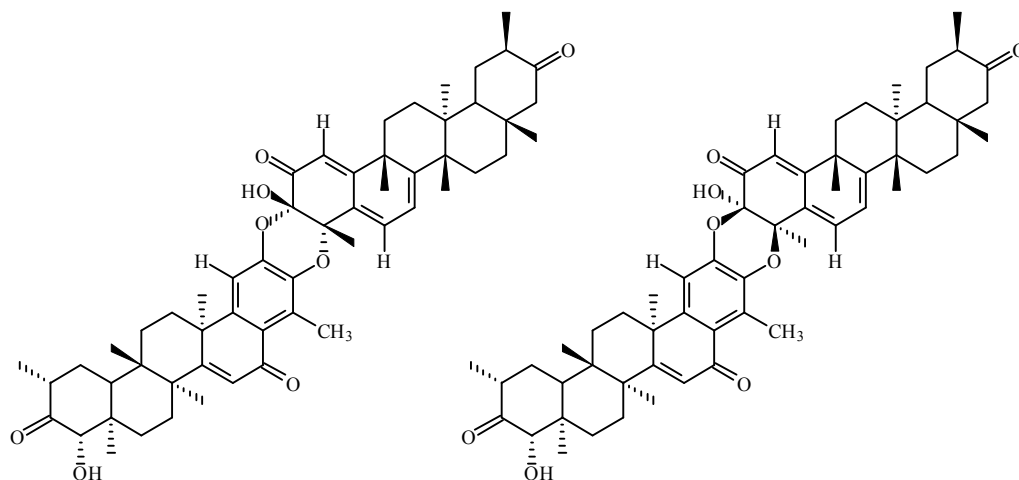
Posición	RMN ¹ H		
	5	6	7
1	6.10 d (1.6)	6.01 s	6.01 s
6	6.54 dd (1.6, 6.9)	6.31 sa	6.30 sa
7	6.13 d (6.9)	2.18 m	2.05 m
		2.24 m	2.19m
23	1.57 s	1.51 s	1.49 s
OMe
1'	6.60 s	6.84 s	6.99 s
6'
7'	2.55, 2.60 m	6.29 s	6.26 s
23'	2.60 s	2.73 s	2.55 s
OMe

	RMN ¹³ C		
	5	6	7
1	115.1 d	112.6 d	113.1 d
2	189.4 s	191.4 s	191.4 s
3	91.2 s	91.5 s	91.3 s
4	76.2 s	79.5 s	79.5 s
5	132.3 s	133.6 s	134.3 s
6	128.4 d	134.4 d	133.7 d
7	117.2 d	24.3 t	24.1 t
8	163.2 s	41.5 d	41.1 d
9	43.6 s	37.5 s	37.3 s
10	172.7 s	170.4 s	169.6 s
23	24.6 c	22.8 c	22.7 c
1'	108.8 d	111.4 d	110.4 d
2'	145.4 s	144.6 s	144.5 s
3'	137.5 s	137.7 s	138.3 s
4'	129.7 s	127.8 s	129.4 s
5'	125.3 s	124.6 s	123.3 s
6'	200.1 s	187.7 s	187.0 s
7'	37.5 t	126.2 d	126.2 d
8'	41.9 d	170.7 s	170.1 s
9'	37.1 s	39.8 s	39.9 s
10'	152.3 s	150.4 s	151.8 s
23'	13.2 c	13.0 c	13.4 c

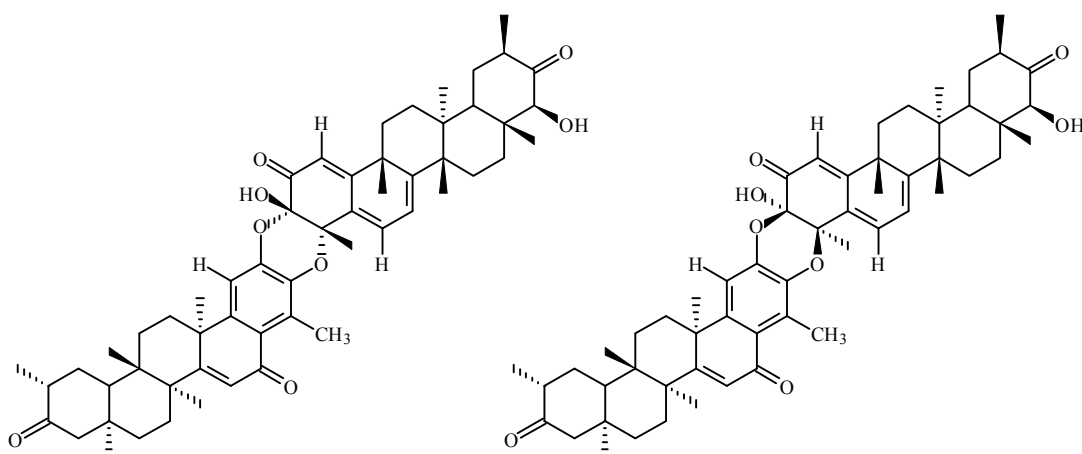
Dicroísmo Circular de los dímeros 5 - 7.

5	DC λ (MeOH) max (Δε) nm	
	6	7
395 (-14.1)	321 (+11.5)	326 (+15.7)
318 (+11.7)	287 (+28.4)	294 (+26.1)
254 (-39.5)	255 (-18.3)	253 (-12.6)
232 (+24.4)		
213 (-15.4)		

tingenona - 21-hidroxi-6-oxotingenol

8 xuxuarina D α ⁴9 xuxuarina D β ⁴

21-hidroxitingenona - 6-oxotingenol

10 xuxuarina C α ⁴11 xuxuarina C β ⁴

⁴ Shiota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Structure of xuxuarines, stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Tetrahedron*. 51(4), 1107-1120, 1995.

Espectroscopía RMN de los dímeros 8 - 11.

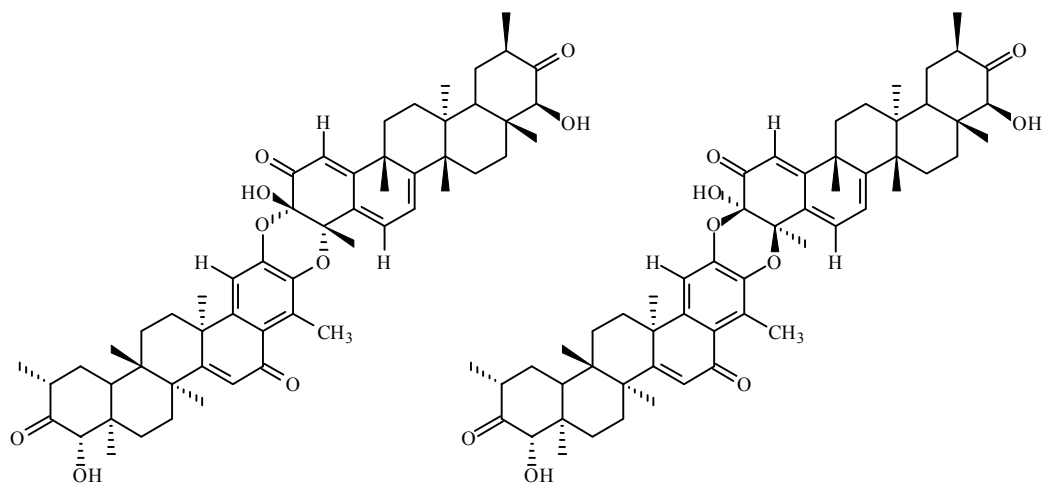
Posición	RMN ¹ H			
	8	9	10	11
1	6.08 d (1.4)	6.08 d (1.7)	6.11 d (1.4)	6.08 d (1.5)
6	6.26 dd (1.4, 6.6)	6.55 dd (1.7, 6.9)	6.29 dd (1.4, 6.6)	6.56 dd (1.5, 6.9)
7	5.97 d (6.6)	6.12 d (6.9)	6.00 d (6.6)	6.13 d (6.9)
23	1.58 s	1.59 s	1.61 s	1.60 s
OMe
1'	6.77 s	6.74 s	6.80 s	6.75 s
6'
7'	6.26 s	6.24 s	6.28 s	6.23 s
23'	2.72 s	2.73 s	2.76 s	2.74 s
OMe

Posición	RMN ¹³ C			
	8	9	10	11
1	115.5 d	115.0 d	115.6 d	115.0 d
2	190.2 s	189.4 s	190.3 s	189.4 s
3	92.0 s	91.2 s	92.3 s	91.2 s
4	79.3 s	76.9 s	79.4 s	76.9 s
5	130.2 s	132.1 s	130.4 s	132.2 s
6	126.5 d	128.5 d	126.6 d	128.6 d
7	116.2 d	117.2 d	116.3 d	117.3 d
8	160.3 s	163.1 s	160.2 s	162.9 s
9	41.6 s	43.5 d	41.6 s	43.5 s
10	173.6 s	172.8 s	173.7 s	172.8 s
23	22.2 c	24.5 c	22.2 c	24.5 c
1'	111.3 d	110.4 d	111.3 d	110.5 d
2'	144.7 s	145.2 s	144.7 s	145.2 s
3'	137.6 s	137.6 s	137.7 s	137.6 s
4'	127.7 s	128.5 s	127.9 s	128.6 s
5'	124.3 s	123.9 s	124.5 s	123.9 s
6'	187.5 s	187.1 s	187.6 s	187.1 s
7'	126.1 s	126.1 d	126.2 d	126.2 d
8'	170.3 s	169.9 s	170.5 s	170.1 s
9'	39.6 s	39.8 s	39.8 s	39.8 s
10'	150.4 s	151.1 s	150.5 s	151.1 s
23'	12.9 c	13.1 c	12.9 c	13.1 c

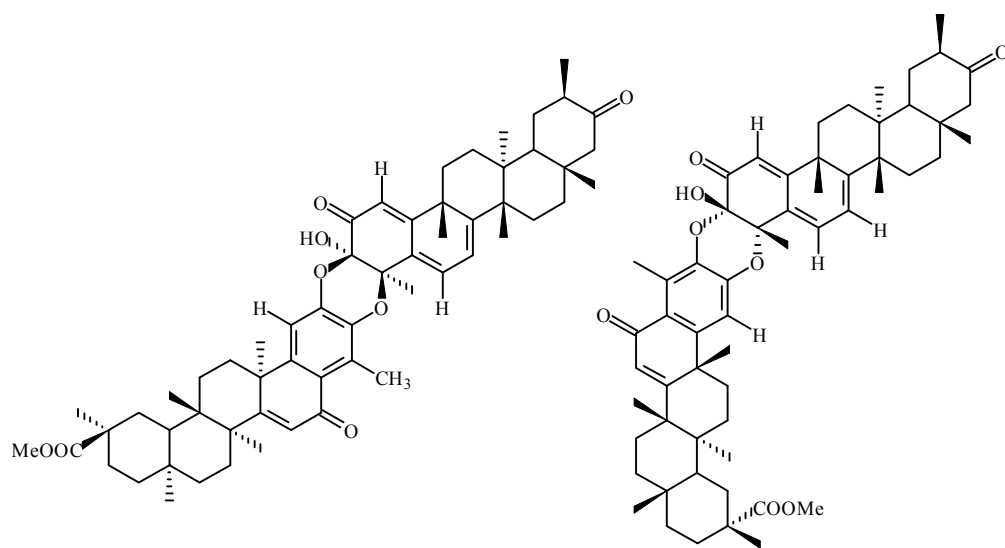
Dicroísmo Circular de los dímeros 8 - 11.

Posición	DC λ (MeOH) max (Δε) nm			
	8	9	10	11
	358 (+21.7)	397 (-13.1)	358 (+19.7)	397 (-14.2)
	246 (-35.1)	331 (+12.7)	246 (-32.3)	331 (+13.9)
		262 (-62.7)		262 (-67.0)

21-hidroxitingenona - 21-hidroxi-6-oxotingenol

12 xuxuarina B α ⁴13 xuxuarina B β ⁴

tingenona - 6-oxopristimerol

14 xuxuarina F β ⁶15 cangarosin B α ²

² Shiota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Revised structures of cangorosins, triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *J. Nat. Prod.* 60(2), 111-115, **1997**.

⁴ Shiota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Structure of xuxuarines, stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Tetrahedron.* 51(4), 1107-1120, **1995**.

⁶ Shiota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: New geometric and stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem. Pharm. Bull.* 46(1), 102-106, **1998**.

Espectroscopía RMN de los dímeros 12 - 15.

Posición	RMN ¹ H			
	12	13	14	15
1	6.08 d (1.4)	6.08 d (1.5)	6.11 d (1.7)	6.12 d (1.4)
6	6.26 dd (1.4, 6.6)	6.56 dd (1.5, 6.9)	6.55 dd (1.7, 6.8)	6.33 dd (1.4, 6.5)
7	5.98 d (6.6)	6.13 d (6.9)	6.12 d (6.8)	5.98 d (6.5)
23	1.58 s	1.59 s	1.60 s	1.58 s
OMe
1'	6.77 s	6.74 s	6.75 s	7.00 s
6'
7'	6.26 s	6.24 s	6.22 s	6.21 s
23'	2.73 s	2.73 s	2.74 s	2.48 s
OMe	3.49 s	3.57 s

Posición	RMN ¹³ C			
	12	13	14	15
1	115.6 d	115.0 d	115.0 d	116.2 d
2	190.2 s	189.4 s	189.5 s	190.5 s
3	92.0 s	91.1 s	91.0 s	92.0 s
4	79.4 s	76.8 s	76.9 s	79.5 s
5	130.3 s	132.0 s	132.1 s	131.1 s
6	126.5 d	128.6 d	128.6 d	127.2 d
7	116.2 d	117.2 d	117.2 d	116.4 d
8	160.1 s	162.8 s	163.3 s	160.3 s
9	41.5 s	43.6 s	43.7 s	41.6 s
10	173.6 s	172.6 s	173.0 s	173.2 s
23	22.2 c	24.4 c	24.6 c	22.2 c
1'	111.2 d	110.4 d	110.7 d	#
2'	144.7 s	145.1 s	145.1 s	#
3'	137.7 s	137.6 s	137.5 s	#
4'	127.8 s	128.5 s	128.3 s	#
5'	124.4 s	123.8 s	123.9 s	#
6'	187.4 s	187.0 s	187.3 s	#
7'	126.1 d	126.0 d	126.1 d	#
8'	170.2 s	169.9 s	171.2 s	#
9'	39.6 s	39.7 s	40.0 s	#
10'	150.4 s	151.0 s	151.2 s	#
23'	12.9 c	13.1 c	13.2 c	#

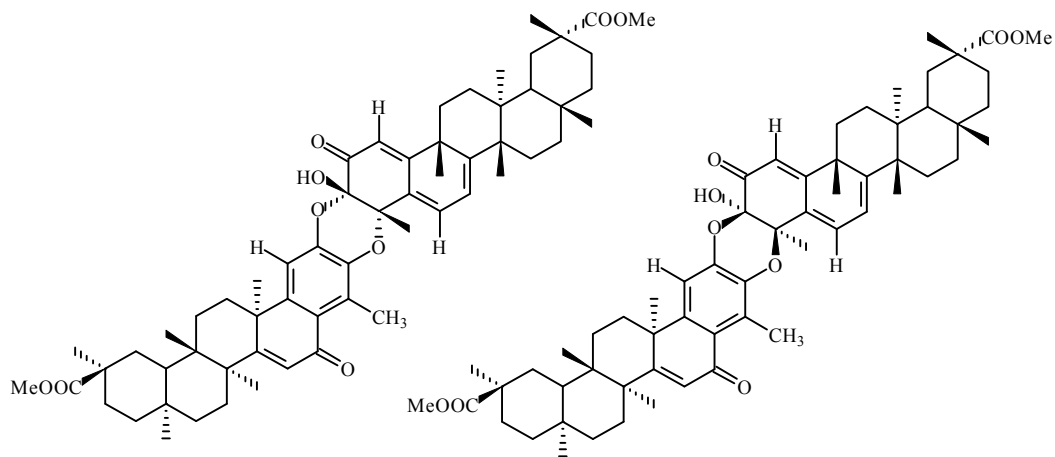
Datos no facilitados.

Dicroísmo Circular de los dímeros 12. - 15.

	DC λ (MeOH) max (Δε) nm			
	12	13	14	15*
	359 (+21.2)	397 (-10.0)	400 (-4.6)	345 (+19.6)
	246 (-34.9)	331 (+9.7)	331 (+9.9)	302 (+21.5)
		262 (-48.2)	261 (-34.9)	253 (-31.3)
				224 (-4.5)

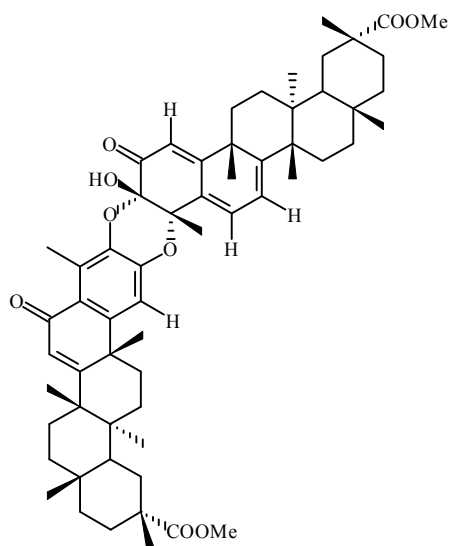
*EtOH

pristimerina - 6-oxopristimerol



16 xuxuarina E α ¹⁰

17 xuxuarina E β ⁵



18 escutidin α A⁹

¹⁰ González, A. G.; Rodríguez, F.M.; Bazzocchi, I. L.; Ravelo, A.G.: New terpenoids from *Maytenus blepharodes*. *J. Nat. Prod.* 63(1), 48-51, **2000**.

⁵ Shiota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Five new triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *J. Nat. Prod.* 60(11), 1100-1104, **1997**.

⁹ González, A. G.; Alvarenga, N. L.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L.; Moujir, L. M.: Structure and absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus scutioides*. *Tetrahedron.* 52(28), 9597-9608, **1996**.

Espectroscopía RMN de los dímeros 16 - 18.

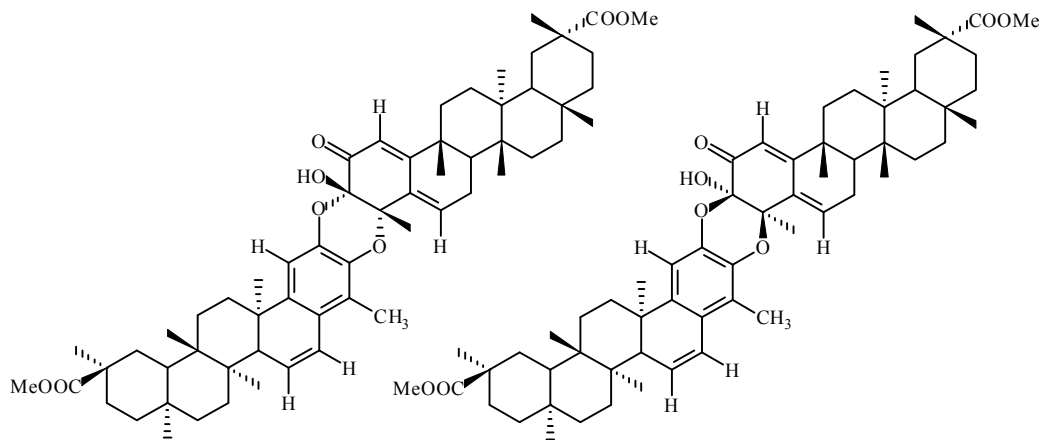
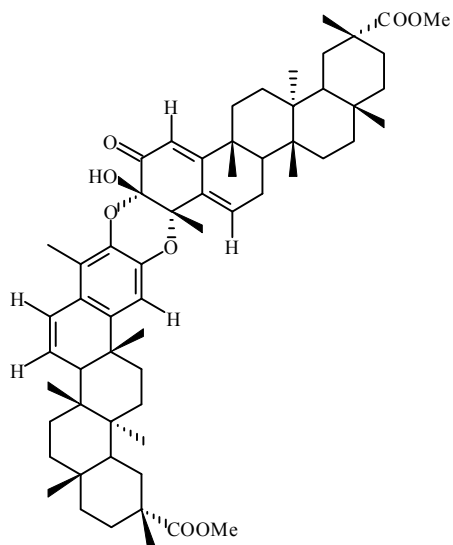
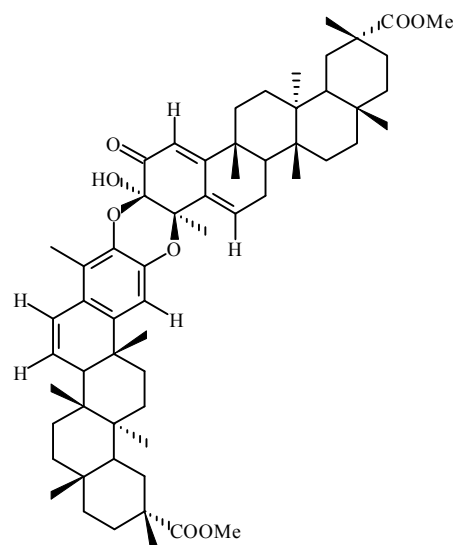
Posición	RMN ¹ H		
	16	17	18
1	6.09 d (1.2)	6.08 d (1.5)	6.09 d (1.4)
6	6.24 dd (1.2, 5.2)	6.52 dd (1.5, 7.0)	6.30 dd (1.4, 6.5)
7	5.95 d (5.2)	6.08 d (7.0)	5.94 d (6.6)
23	1.59 s	1.58 s	1.56 s
OMe	3.61 s	3.59 s	3.57 s
1'	6.80 s	6.74 s	6.99 s
6'
7'	6.26 s	6.21 s	6.21 s
23'	2.74 s	2.73 s	2.48 s
OMe	3.54 s	3.48 s	3.57 s

Posición	RMN ¹³ C		
	16	17	18
1	115.1 d	114.7 d	115.7 d
2	190.2 s	189.4 s	190.3 s
3	91.9 s	91.0 s	91.7 s
4	79.2 s	77.3 s	79.2 s
5	129.9 s	131.8 s	130.4 s
6	126.7 d	128.8 d	126.2 d
7	116.0 d	117.2 d	116.0 d
8	161.3 s	164.4 s	161.2 s
9	44.6 s	43.9 s	41.7 s
10	174.1 s	173.2 s	173.4 s
23	22.1 q	24.6 c	22.4 c
1'	111.3 d	110.6 d	110.4 d
2'	144.5 s	145.2 s	144.4 s
3'	137.5 s	137.5 s	138.2 s
4'	127.5 s	128.3 s	129.2 s
5'	124.4 s	123.8 s	123.2 s
6'	187.8 s	187.4 s	187.2 s
7'	126.0 d	126.1 d	126.2 d
8'	171.6 s	171.2 s	171.0 s
9'	41.2 s	40.0 s	40.0 s
10'	150.4 s	151.1 s	151.7 s
23'	12.9 q	13.2 c	13.2 c

Dicroísmo Circular de los dímeros 16 -18.

	DC λ (MeOH) max (Δε) nm		
	16	17	18
	349 (+13.5)	401 (-6.3)	338 (+1.6)
	295 (+9.5)	332 (+9.3)	299 (+1.5)
	244 (-18.9)	262 (-38.9)	251 (-2.4)

7,8-dihidropristimerina - pristimerina

19 7,8-dihidroescutinin α B⁹20 7,8-dihidroescutinin β B⁹21 7,8-dihidroescutinin α A⁹22 7,8-dihidroescutinin β A⁹

⁹ González, A. G.; Alvarenga, N. L.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L.; Moujir, L. M.: Structure and absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus scutioides*. *Tetrahedron*. 52(28), 9597-9608, 1996.

Espectroscopía RMN de los dímeros 19 - 22.

Posición	RMN ¹ H			
	19	20	21	22
1	5.99 s	5.95 s	5.94 s	5.98 s
6	6.55 sa	6.23 sa	6.34 sa	6.47 sa
7	2.15 m	2.16 m	2.15 m	2.13 m
23	1.49 s	1.45 s	1.44 s	1.51 s
OMe	3.63 s	3.63 s	3.65 s	3.62 s
1'	6.63 s	6.50 s	6.67 s	6.43 s
6'	6.58 dd	6.66 dd	6.64 dd	6.68 dd
7'	5.88 dd	5.91 dd	5.91 dd	5.91 dd
23'	2.01 s	2.28 s	2.09 s	2.29 s
OMe	3.65 s	3.64 s	3.66 s	3.64 s

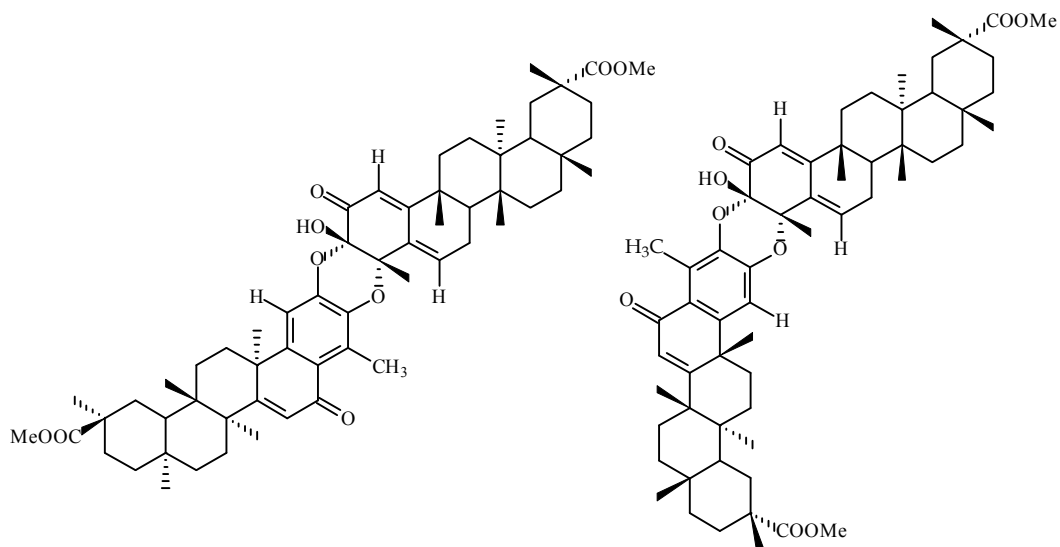
	RMN ¹³ C			
	19	20	21	22
1	112.7	112.7	112.8	#
2	191.2	191.2	192.1	#
3	91.3	91.3	91.0	#
4	79.2	79.2	77.2	#
5	133.9	133.9	135.5	#
6	133.8	133.7	136.8	#
7	30.6	30.5	30.0	#
8	41.8	41.8	43.1	#
9	38.8	37.4	37.4	#
10	170.2	170.4	170.4	#
23				#
1'	108.8	108.8	108.1	#
2'	140.3	140.3	139.8	#
3'	136.5	136.5	137.4	#
4'	121.3	121.3	122.1	#
5'	126.0	126.0	125.3	#
6'	124.0	124.0	124.0	#
7'	129.4	129.4	129.2	#
8'	45.5	45.5	45.4	#
9'	37.1	37.4	37.5	#
10'	143.7	142.7	143.7	#
23'				#

Datos no facilitados.

Dicroísmo Circular de los dímeros 19 - 22.

19	DC λ (MeOH) max (Δε) nm			22
	20	21	21	
277 (+5.9)	256 (-2.7)	280 (+9.1)	268 (-3.2)	
		340 (+2.0)	230 (+6.1)	

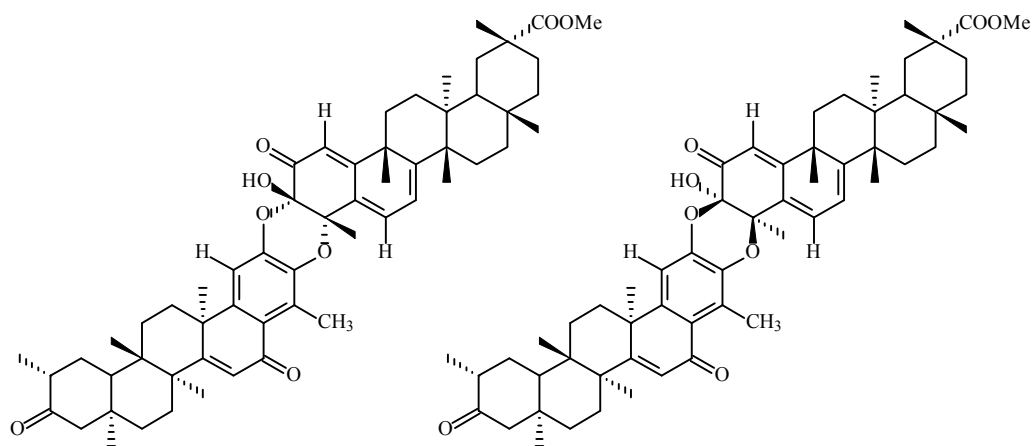
7,8-dihidropristimerina - 6-oxopristimerol



23 7,8-dihidroescutidin α B⁹

24 7,8-dihidroisoxuxuarina E α ⁶

pristimerina - 6-oxotingenol



25 xuxuarina G α ⁶

26 xuxuarina G β ⁶

⁹ González, A. G.; Alvarenga, N. L.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L.; Moujir, L. M.: Structure and absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus scutioides*. *Tetrahedron*. 52(28), 9597-9608, 1996.

⁶ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: New geometric and stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem. Pharm. Bull.* 46(1), 102-106, 1998.

Espectroscopía RMN de los dímeros 23 – 26.

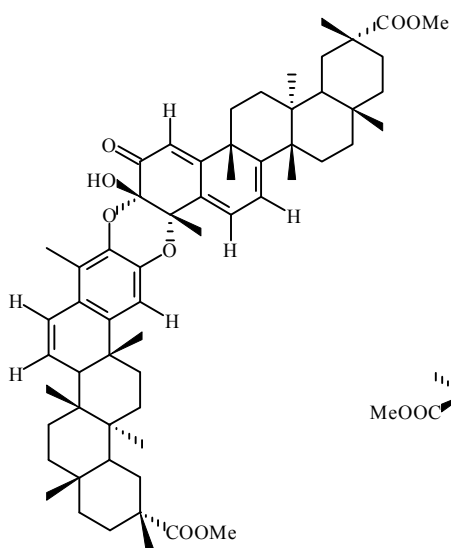
Posición	RMN ¹ H			
	23	24	25	26
1	5.98 s	5.97 s	6.09 d (1.5)	6.08 d (1.5)
6	6.33 sa	6.32 sa	6.25 dd (1.5, 6.5)	6.53 dd (1.5, 7.0)
7	2.14 m	2.06 m	5.95 d (6.5)	6.09 d (7.0)
23	1.48 s	1.47 s	1.59 s	1.59 s
OMe	3.65 s	3.64 s	3.60 s	3.59 s
1'	6.97 s	6.96 s	6.81 s	6.76 s
6'
7'	6.23 s	6.22 s	6.28 s	6.25 s
23'	2.53 s	2.52 s	2.75 s	2.75 s
OMe	3.55 s	3.55 s

Posición	RMN ¹³ C			
	23	24	25	26
1	112.7 d	113.0 d	115.2 d	114.6 d
2	191.2 s	191.5 s	190.2 s	189.4 s
3	90.9 s	91.3 s	92.0 s	91.1 s
4	79.2 s	79.5 s	79.4 s	76.9 s
5	133.7 s	134.1 s	129.8 s	131.8 s
6	133.7 d	134.1 d	126.0 d	128.9 d
7	29.1 t	24.2 t	116.1 d	117.2 d
8	41.3 d	41.6 d	161.5 s	164.4 s
9	39.8 s	37.4 s	42.0 s	43.9 s
10	169.8 s	170.2 s	174.2 s	173.2 s
23	22.4 c	22.7 c	22.2 c	24.6 c
1'	110.1 d	110.5 d	111.4 d	110.5 d
2'	144.2 s	144.5 s	144.7 s	145.2 s
3'	137.9 s	138.3 s	137.7 s	137.6 s
4'	129.0 s	129.4 s	127.8 s	128.5 s
5'	122.9 s	123.3 s	124.4 s	123.8 s
6'	186.8 s	187.2 s	187.7 s	187.2 s
7'	129.2 d	126.3 d	126.1 d	126.2 d
8'	170.6 s	171.0 s	170.7 s	170.2 s
9'	37.5 s	40.1 s	39.8 s	39.8 s
10'	151.4 s	151.8 s	150.4 s	151.1 s
23'	13.0 c	13.4 c	13.0 c	13.2 c

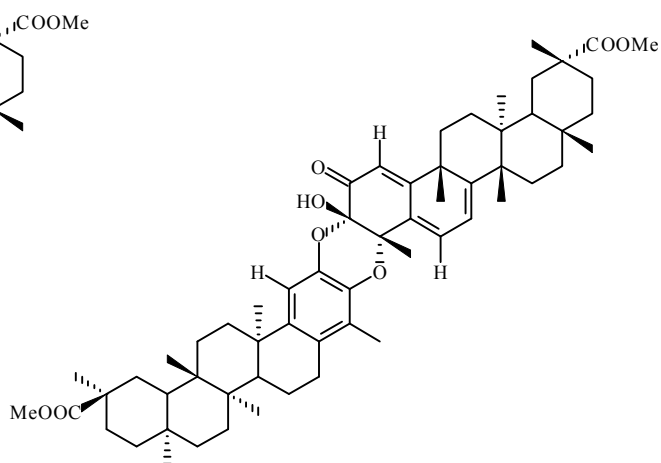
Dicroísmo Circular de los dímeros 23 – 26.

	DC λ (MeOH) max (Δε) nm			
	23	24	25	26
	291 (+4.2)	324 (sh,+19.0)	356 (+14.9)	400 (-6.1)
	248 (-2.1)	294 (+29.6)	300 (+8.1)	333 (+7.9)
		252 (-13.4)	246 (-24.0)	261 (-36.5)

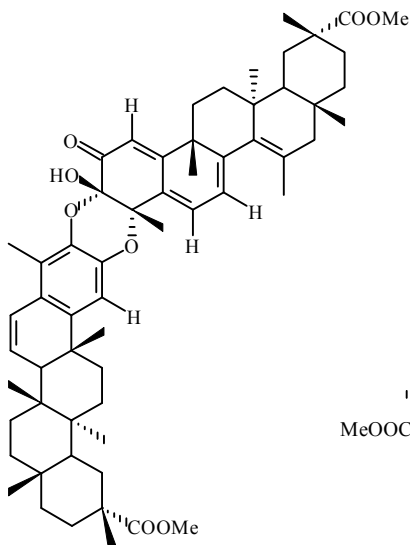
pristimerina - pristimerina

27 escutionin α A ^{8,9}

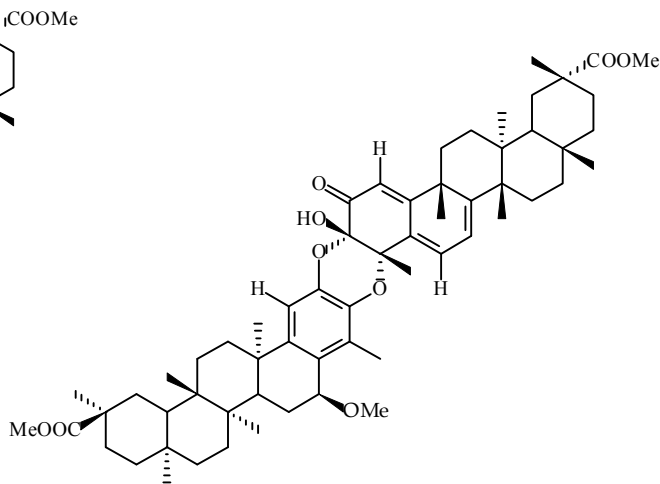
pristimerina - 6',7'-dihidropristimerina

28 6',7'-dihidroescutionin α B ¹¹

netzahualcoyona - pristimerina

29 netzaescutionin α A ⁹

pristimerina - 6b-metoxi-6-deoxoblepharodol

30 6 β -metoxi-6',7'-dihidroescutionin α B ¹¹

⁸ González, A. G.; Crespo, A.; Ravelo, A. G.; Muñoz, O.M.: Magellanin a new triterpene dimer from *Maytenus magellanica* (Celastraceae). *Nat. Prod. Lett.*, 4, 165-169, **1994**.

⁹ González, A. G.; Alvarenga, N. L.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L.; Moujir, L. M.: Structure and absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus scutioides*. *Tetrahedron*. 52(28), 9597-9608, **1996**.

¹¹ González A.G.; Kennedy, M.L.; Rodríguez, F.M.; Bazzocchi, I.L.; Jiménez, I.A.; Ravelo, A.G.; Moujir, L.: Absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus* species (Celastraceae). (*en prensa*)

Espectroscopía RMN de los dímeros 27 - 30.

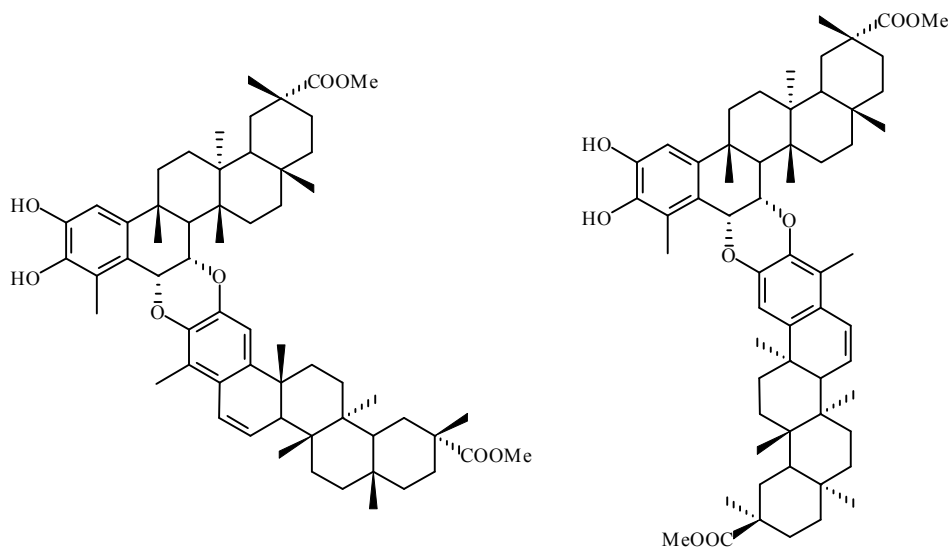
Posición	RMN ¹ H			
	27	28	29	30
1	6.06 d (1.2)	6.05 d (1.4)	6.03 d (1.4)	6.05 d (1.4)
6	6.32 dd (1.2, 6.3)	6.20 dd (1.5, 6.4)	6.54 dd (1.4, 6.4)	6.18 dd (1.2, 6.4)
7	5.92 d (6.3)	5.92 d (6.5)	5.75 d (6.4)	5.91 d (6.6)
23	1.53 s	1.53 s	1.56 s	1.53 s
OMe	3.67 s	3.59 s	3.67 s	3.60 s
1'	6.70 s	6.57 s	6.71 s	6.55 s
6'	6.63 dd (2.7, 10.2)	2.70 dd	6.64 dd (2.8, 10.0)	4.28 sa
7'	5.90 dd (2.5, 10.2)		5.91 dd (2.6, 10.0)	
23'	2.05 d	2.16 s	2.08 s	2.27 s
OMe	3.58 s	3.60 s	3.68 s	3.57 s

Posición	RMN ¹³ C			
	27	28	29	30
1	115.6 d	115.4 d	115.4 d	115.5 d
2	191.1 s	191.2 s	190.5 s	191.0 s
3	91.8 s	91.7 s	91.4 s	91.8 s
4	78.7 s	79.9 s	78.4 s	79.0 s
5	130.7 s	130.8 s	131.5 s	130.8 s
6	126.3 d	126.1 d	127.6 d	125.9 d
7	116.3 d	116.2 d	120.3 d	116.1 d
8	160.5 s	160.6 s	151.0 s	160.6 s
9	41.6 s	41.7 s	44.1 s	41.7 s
10	173.7 s	173.8 s	170.2 s	173.5 s
23		22.3 c		22.5 c
1'	108.0 d	110.4 d	108.2 d	110.4 d
2'	140.0 s	139.1 s	140.1 s	141.3 s
3'	137.6 s	136.2 s	137.8 s	137.0 s
4'	122.4 s	122.9 s	122.5 s	125.5 s
5'	125.0 s	127.9 s	125.1 s	127.2 s
6'	124.0 d	26.4 t	124.0 d	75.2 d
7'	129.1 d	18.4 t	129.2 d	21.8 t
8'	45.5 d	43.9 d	45.5 d	38.5 d
9'	38.2 s	36.8 s	37.5 d	37.6 s
10'	143.7 s	144.4 s	143.7 s	144.7 s
23'		10.9 c		10.6 c

Dicroísmo Circular de los dímeros 27 - 30.

	DC λ (MeOH) max ($\Delta\epsilon$) nm			
	27	28	29	30
	354 (+7.0)	356 (+2.8)	391 (+7.0)	355 (+9.6)
	282 (+9.2)	261 (-4.3)	2.76 (+8.0)	286 (+4.9)
	254 (-7.5)		251 (-1.9)	260 (-4.6)

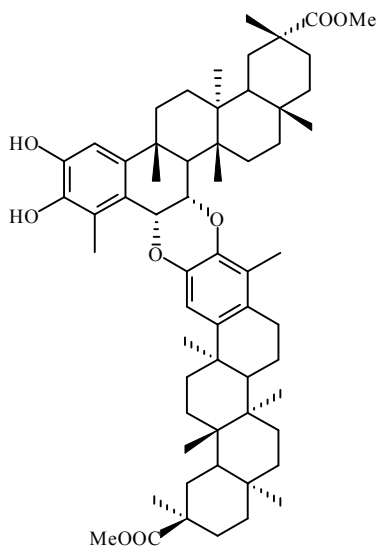
isopristimerol - isopristimerol



31 cangorosin αA ²

32 isocangorosin αA ²

isopristimerol - 6,7-dihidropristimerol



33 6',7'-dihidroisocangorosin αA ²

² Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Revised structures of cangorosins, triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *J. Nat. Prod.* 60(2), 111-115, 1997.

Espectroscopía RMN de los dímeros 31 - 33.

Posición	RMN ¹ H (J en Hz)		
	31	32	33
1	6.68 s	6.68 s	6.69 s
6	4.88 d (2.9)	4.87 d (3.0)	4.89 d (3.0)
7	4.97 dd (2.9, 11.3) ^o	5.06 dd (3.0, 11.2)	4.95 dd (3.0, 11.2)
8	2.38 d (11.3)	2.39 d (11.2)	2.37 d (11.2)
23	2.33 s	2.33 s	2.32 s
OMe	3.58 s	3.66 s	. . .
1'	6.46 s	6.56 s	6.55 s
6'	6.66 dd (2.9, 10.0)	6.66 dd (2.9, 9.9)	2.57 m / 2.73 dd (5.8, 16.9)
7'	5.89 dd (2.7, 10.0)	5.90 dd (2.6, 9.9)	. . .
8'	2.49 sa	2.49 sa	. . .
23'	2.18 s	2.18 s	2.04 s
OMe	3.62 s	3.58 s	3.62 s

RMN ¹³ C			
1	108.3 d	108.2 d	108.2 d
2	144.4 s	144.4 s	114.3 s
3	140.7 s	140.6 s	140.6 s
4	123.2 s	123.0 s	123.2 s
5	124.7 s	124.7 s	124.6 s
6	71.5 d	71.3 d	71.4 d
7	74.5 d	74.2 d	73.7 d
8	45.1 d	45.0 d	44.7 d
9	40.3 s	40.3 s	40.2 s
10	143.7 s	143.9 s	143.7 s
23	11.1 c	11.1 c	11.1 c
1'	108.0 d	108.2 d	109.5 d
2'	141.6 s	142.1 s	140.1 s
3'	139.0 s	138.0 s	138.9 s
4'	122.0 s	121.0 s	125.6 s
5'	124.1 s	125.7 s	123.6 s
6'	124.3 s	124.4 d	28.0 t
7'	128.6 d	128.9 d	18.5 t
8'	45.8 d	45.9 d	44.1 d
9'	37.5 s	37.6 s	36.9 s
10'	143.8 s	141.9 s	145.1 s
23'	10.8 c	11.0 c	10.9 c

Dicroísmo Circular de los dímeros 31 - 33.

DC λ (EtOH) max (Δε) nm		
31	32	33
313 (+4.9)	315 (+0.8)	308 (+4.1)
302 (+7.2)	300 (+1.4)	259 (-4.5)
285 (+23.0)	283 (+7.4)	226 (+15.8)
277 (+23.0)	274 (+9.9)	214 (+50.9)
235 (+41.7)	235 (+46.9)	
218 (+30.8)	210 (+15.0)	

Datos diagnósticos de RMN para los dímeros realcionados

La determinación estructural de estos compuestos se ha llevado a cabo mediante un minucioso estudio de sus datos espectroscópicos. Así el estudio de experimentos ROESY nos permiten determinar la regiosustitución de las unidades como [3-O-3'] [4-O-2'] ó [3-O-2'] [4-O-3'] para los dímeros de unión A - A o bien como [6-O-2] [7-O-3] ó [6-O-3] [7-O-2], para los de unión B - A. El estudio de las curvas de DC nos permiten determinar la configuración absoluta de la unión de las subunidades a través de un puente diéter, como 3S - 4S ó 3R - 4R o bien como 6S - 7S ó 6R - 7R.

El análisis de los datos de RMN de ^1H y ^{13}C de los dímeros con uniones A-A aislados hasta el momento nos permiten hacer un diagnóstico general para estos compuestos.

A continuación mostramos los datos de RMN de ^1H de dos series de dímeros, al objeto de establecer, aquellas señales más características que permiten un diagnóstico preliminar. A fin de facilitar la nomenclatura de los dímeros haremos referencia a los dímeros con una unión α entre los diéteres, como serie α y como β aquellos que posean una unión β ; por otro lado, los regioisómeros con unión entre las unidades [3-O-2'] [4-O-3'] lo ha denominado como serie A y los de unión [3-O-3'] [4-O-2'] como serie B. El grupo de trabajo de Itokawa y colaboradores ha utilizado otra nomenclatura que designa a nuestra serie B por un nombre específico, al cual denotan el sufijo iso- cuando se corresponde con nuestra serie A.

Tabla de RMN ¹H, RMN ¹³C y DC, comparativa de las señales más significativas de los cuatro posibles isómeros de la xuxuarina A y del 7,8-dihidroescutionin B.

Posición	xuxuarina Aa	xuxuarina Ab	isoxuxuarina Aa	isoxuxuarina Ab
RMN ¹ H				
1	6.06 d (1.2)	6.06 d (1.3)	6.13 d (1.6)	6.14 d (1.7)
6	6.23 dd (1.2, 6.6)	6.52 dd (1.3, 6.9)	6.28 dd (1.6, 6.5)	6.61 dd (1.7, 7.0)
7	5.94 d (6.6)	6.10 d (6.9)	5.92 d (6.5)	6.13 d (7.0)
1'	6.76 s	6.73 s	7.03 s	6.98 s
7'	6.23 s	6.20 s	6.25 s	6.25 s
23'	2.70 s	2.70 s	2.50 s	2.45 s
RMN ¹³ C				
4	79.2 s	76.8 s	79.4 s	77.1 s
23	22.1 c	24.4 c	22.0 c	24.2 c
DC λ (MeOH) max (Δε) nm				
	357 (+19.4)	397 (-12.2)	341 (+22.5)	394 (-11.9)
	246 (-31.6)	331 (+12.3)	301 (+24.0)	338 (+4.5)
		261 (-60)	253 (-36.3)	262 (-31.1)

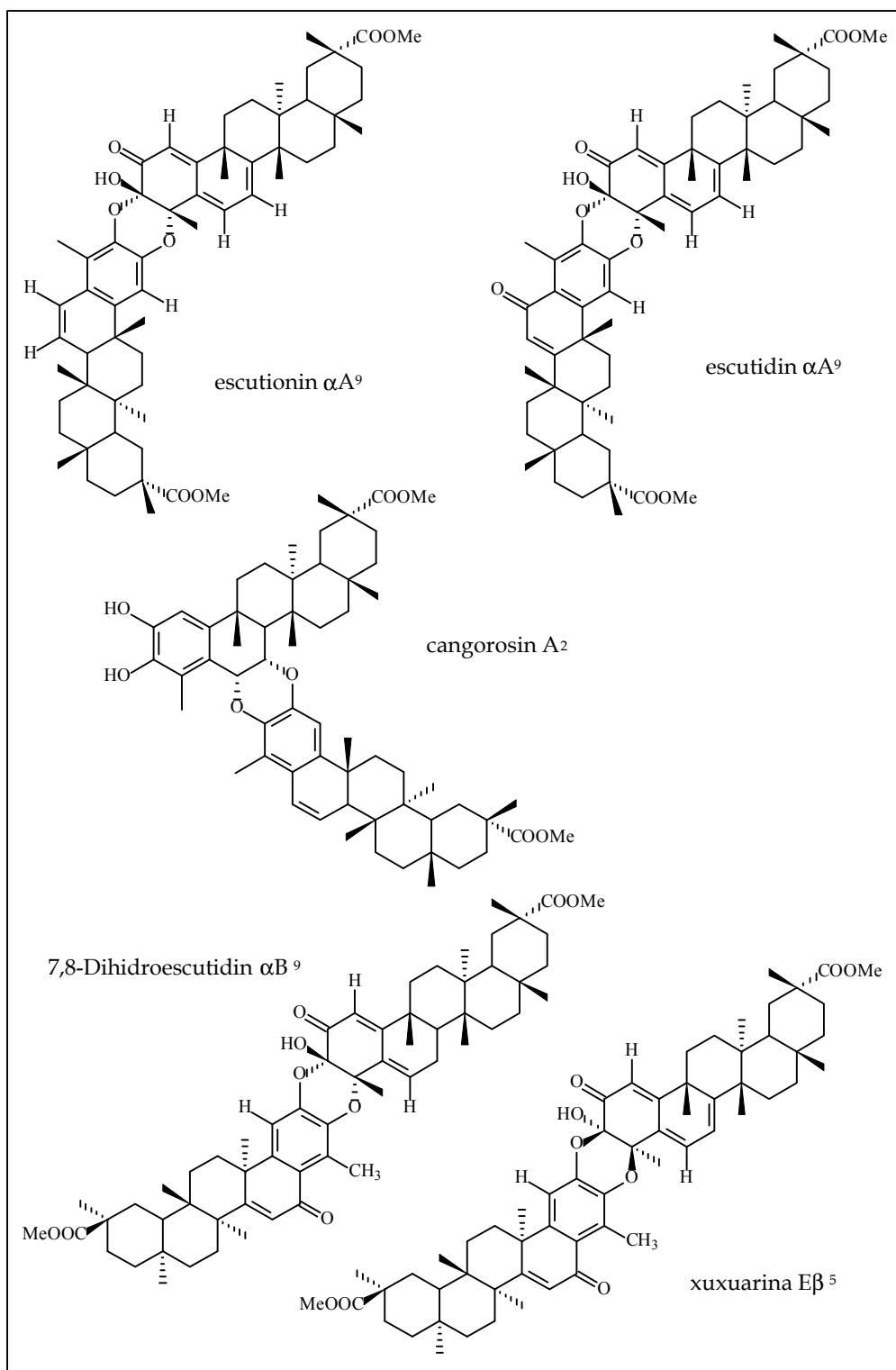
Posición	7,8-dihidro-escutionin aB	7,8-dihidro-escutionin bB	7,8-dihidro-escutionin aA	7,8-dihidro-escutionin bA
RMN ¹ H				
1	5.99 s	5.95 s	5.94 s	5.98 s
6	6.55 sa	6.23 sa	6.34 sa	6.47 sa
7	2.15 m	2.16 m	2.15 m	2.13 m
1'	6.63 s	6.50 s	6.67 s	6.43 s
6'	6.58 dd	6.66 dd	6.64 dd	6.68 dd
7'	5.88 dd	5.91 dd	5.91 dd	5.91 dd
23'	2.01 s	2.28 s	2.09 s	2.29 s
RMN ¹³ C				
4	79.2	79.2	77.2	
23				
DC λ (MeOH) max (Δε) nm				
	277 (+5.9)	256 (-2.7)	280 (+9.1)	268 (-3.2)
			340 (+2.0)	230 (+6.1)

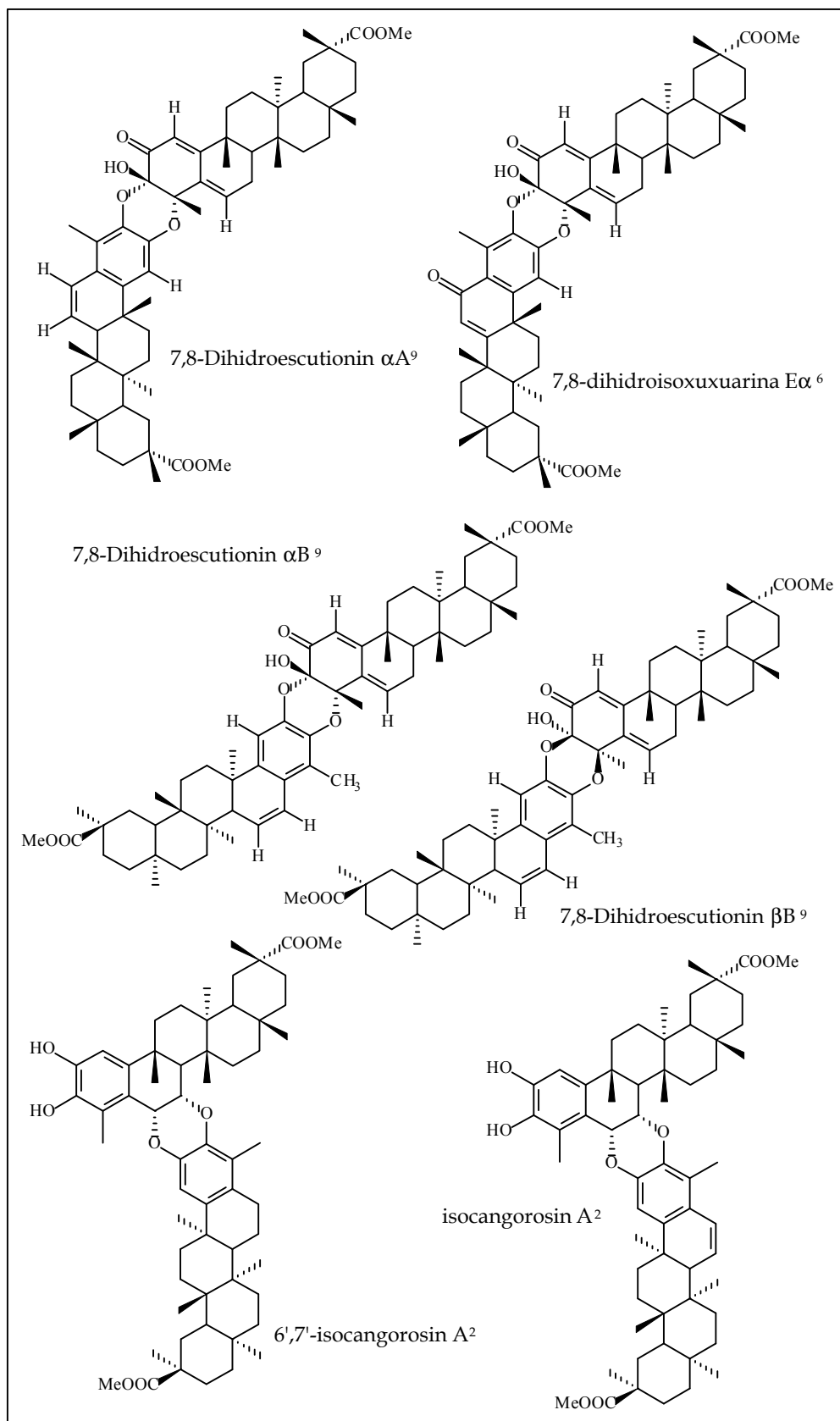
Conclusiones

Estos estudios nos permiten concluir que:

- ✓ Los valores de los desplazamientos de H 6 aparecen a mayores δ (campos más bajos) en la serie β que en la α
- ✓ Los valores de los desplazamientos de los H 1 y H 6 aparecen a menores δ (campos más altos) en los compuestos de la serie A que los correspondientes en la B.
- ✓ Los valores de los desplazamientos de H 7 son menores en la serie α que β .
- ✓ Los valores de los desplazamientos de H 1' son menores en las series α y β de los regioisómeros B, que en los regioisómeros A.
- ✓ El Me 23' presenta un valor de desplazamiento mayor en la serie β que en la α , y en los en los dímeros con carbonilo en C 6' aumenta el valor de δ más la serie B que en la serie A.
- ✓ El valor del desplazamiento del Me 27 aumenta en los compuestos que tienen reducido el doble enlace sobre C 7 - C 8 (7,8-dihidro) con respecto a los que lo poseen.
- ✓ El C 4 presenta desplazamientos entorno a 79 δ en la serie α , más altos que en la serie β , que aparece con desplazamientos entorno a 77 δ .
- ✓ El C 23 tiene un desplazamiento aproximado a 22 δ en la serie α y a 24 δ en la β .
- ✓ Las bandas de absorción en el espectro de DC en los regioisómeros B son ligeramente superiores que en los regioisómeros A.

Del estudio fitoquímico de la especie *Maytenus blepharodes* Lundell hemos aislado los siguientes dímeros de triterpenos, descritos en la bibliografía química:

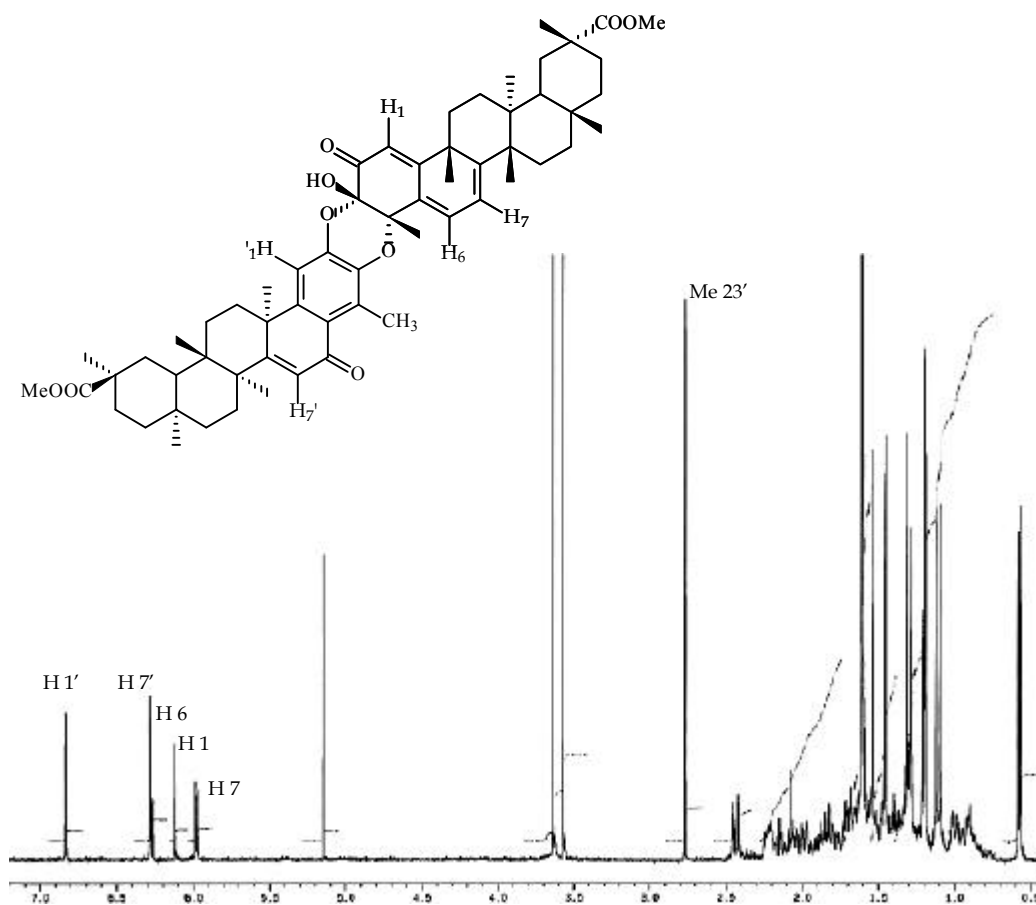




A continuación pasamos a describir los dímeros de triterpenos nuevos para bibliografía química aislados de la raíz de *M. blepharodes*.

Dimero D.1: *xuxuarina Ea*

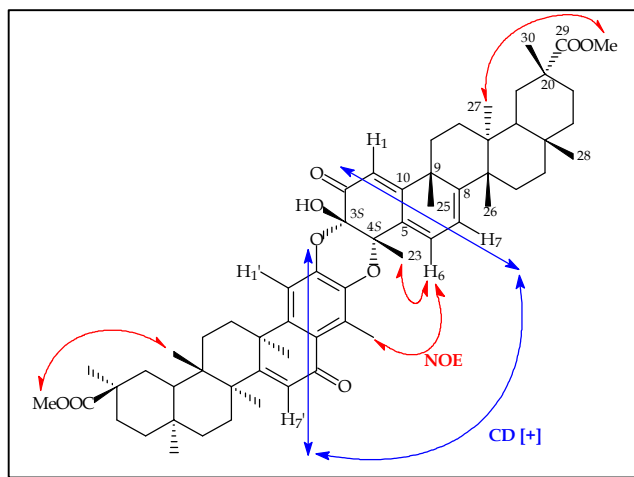
El compuesto **D.1** se aísla como un sólido amorfo de color amarillo pálido con un $[\alpha]_D^{25} +352.2^\circ$ (*c* 0.32, MeOH). Su espectrometría de masas FAB da un ión molecular $[M + 1]^+$ a 943 *m/z*, determinándose su fórmula molecular como $C_{60}H_{78}O_9$, basada en el análisis de sus espectros de masas de alta resolución y RMN de ^{13}C . Su espectro de IR muestra bandas de absorción de grupos hidroxilos (3444 cm^{-1}), carboxilos (1731 cm^{-1}) y carbonilo (1677 cm^{-1}).



Espectro de RMN 1H (500 Mhz) de **D.1**

En su espectro de RMN de ^1H se observan dos singuletes a 6.26 δ y 6.80 δ asignables a un protón en posición α a un sistema α,β -insaturado ($\text{H } 7'$) y a un protón aromático ($\text{H } 1'$), junto con un sistema ABC de tres protones vinílicos a 6.09 δ (d, $J = 1.2$ Hz), 6.24 δ (dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz) y 5.95 δ (d, $J = 5.2$ Hz) asignables a los protones $\text{H } 1$, $\text{H } 6$ y $\text{H } 7$, característicos de un sistema triterpenoquinónico. Así mismo, se observan once metilos angulares, un metilo sobre un anillo aromático a 2.74 δ y señales características de dos grupos metoxilos a 3.54 δ y 3.61 δ como singuletes. Estos datos y el análisis de su espectro de RMN de ^{13}C sugieren que **D.1** es un dímero de triterpeno formado por dos unidades derivadas de pristimerina, una subunidad en forma de quinona y la otra como fenol (6-oxopristimerol).

El análisis de los experimentos COSY, HMQC y HMBC permite la asignación de las subunidades, incluyendo las señales de $\text{C } 3$ (91.9 δ_{C}) y $\text{C } 4$ (79.2 δ_{C}) del sistema 3-hidroxi-4-metil-3,4-dioxo de la unidad quinónica. Estos valores junto a los desplazamientos químicos de $\text{H } 6$ (6.24 δ_{H}) y $\text{C } 23$ (22.1 δ_{C}) sugieren una orientación *cis* del enlace 3,4-dioxo.



Un experimento ROESY muestra correlaciones NOE entre $\text{H } 6$ y $\text{Me } 23'$ lo que revela que el enlace entre las subunidades es [3-O-2', 4-O-3']. La configuración absoluta de **D.1** se determina como 3*S*, 4*S* mediante el análisis de su espectro de DC, que muestra una curva bisignada con un primer efecto Cotton positivo a 349 nm y un segundo efecto Cotton negativo a 244 nm. Estos datos nos permiten concluir que el compuesto **D.1** es un isómero de la xuxuarina $\text{E}\beta$ y del escutidin αA , para el cual proponemos el nombre de **xuxuarine Ea**, siguiendo la nomenclatura iniciada por Itokawa y col.

Tabla de RMN ¹H, RMN ¹³C y correlaciones de HMBC de D.1 (xuxuarina E α).

posición	unidad quinónica			unidad aromática		
	δ_H^a	δ_C^b	HMBC	δ_H^a	δ_C^b	HMBC
1	6.09 d (1.2)	115.1 d	3, 5, 9	6.80 s	111.3 d	2 ^{1*} , 3', 5', 9'
2		190.2 s			144.5 s	
3	5.12 s (OH)	91.9 s			137.5 s	
4		79.2 s			127.5 s	
5		129.9 s			124.4 s	
6	6.24 dd (1.2, 5.2)	126.7 d	8, 10		187.8 s	
7	5.95 d (5.2)	116.0 d	5, 9	6.26 s	126.0 d	5', 9'
8		161.3 s			171.6 s	
9		44.6 s			41.2 s	
10		174.1 s			150.4 s	
11		32.7 t			34.1 t	
12		29.8 t			29.8 t	
13		37.9 s			40.0 s	
14		44.2 s			44.2 s	
15		28.4 t			28.3 t	
16		36.2 t			36.3 t	
17		30.4 s			30.4 s	
18		44.1 d			44.1 d	
19 α	2.42 d (12.5)	30.8 t	29	2.42 d (12.5)	30.7 t	29
20		40.3 s			40.3 s	
21		29.6 t			29.4 t	
22		34.8 t			34.7 t	
23	1.59 s	22.1 q	3, 4 [*] , 5	2.74 s	12.9 q	3', 5'
25	1.43 s	39.4 q	8, 10	1.51 s	37.6 q	8', 10'
26	1.17 ^d s	22.4 q	8	1.26 s	20.7 q	8'
27	0.54 ^e s	18.2 q		0.55 ^e s	18.6 q	
28	1.07 s	31.5 q		1.10 s	31.5 q	
29		178.7 ^f s			178.8 ^f s	
30	1.16 ^d s	32.6 q		1.17 ^c s	32.6 q	
OMe	3.61 s	51.6 q	30	3.54 s	51.5 q	30'

^a δ , CDCl₃, valores de *J* en Hz.

^b datos basados en experimentos DEPT y HMQC.

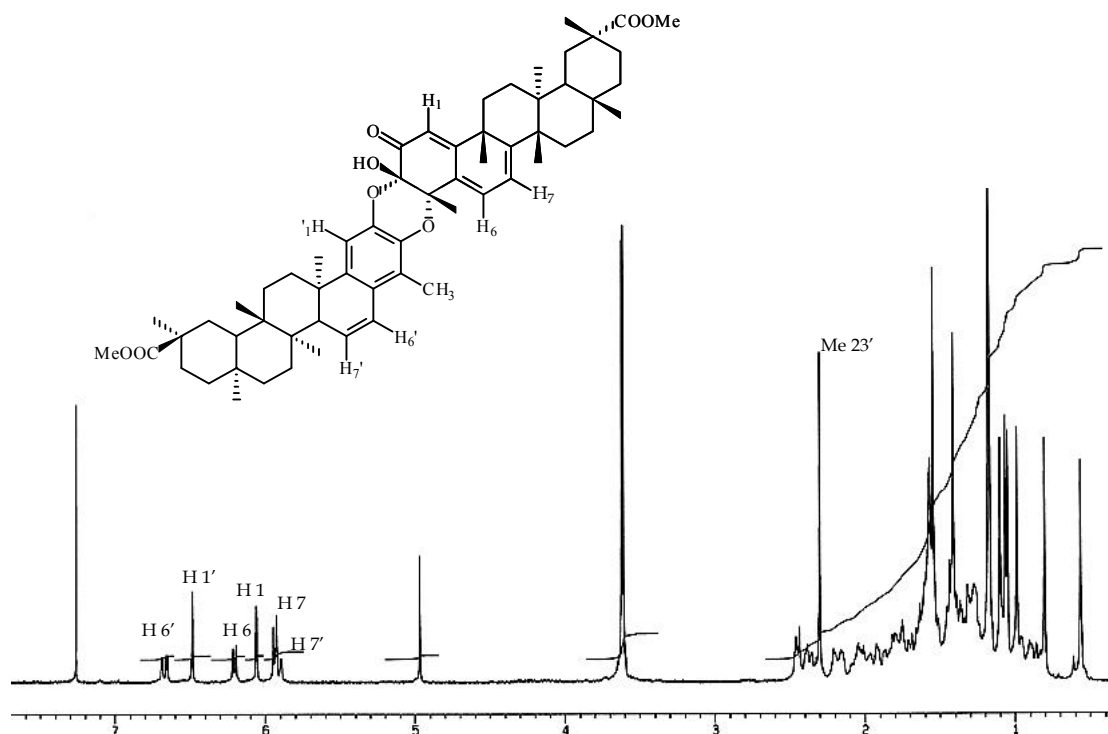
* observado acoplamiento a dos enlaces.

^{d-f} señales intercambiables.

Dímero D.2: escutionin α B

El compuesto **D.2** se aísla como un sólido amorfo de color amarillo pálido con $[\alpha]_D^{25} +282.3^\circ$ (c 1.58, MeOH). Un experimento FAB de espectrometría de masas muestra un ión molecular a 929 m/z , determinándose su fórmula molecular como $C_{60}H_{80}O_8$, basada en el análisis de los espectros de masas de alta resolución y de RMN de ^{13}C . Su espectro de IR muestra bandas de absorción para grupos hidroxilo (3445 cm^{-1}), carboxilo (1731 cm^{-1}) y carbonilo (1676 cm^{-1}).

En su espectro de RMN de 1H se observan las señales de un singlete a 6.49 δ , asignable a un protón aromático (H 1') y un doble enlace conjugado, con los dos protones vinílicos como dobles dobletes a 6.67 δ y 5.91 δ , asignables a H 6' y H 7', respectivamente. También se observan las señales de un sistema ABC de tres protones vinílicos a 6.06 δ d ($J = 1.5\text{ Hz}$), 6.21 δ dd ($J = 1.5, 6.5\text{ Hz}$) y 5.94 δ d ($J = 6.7\text{ Hz}$) correspondientes a H 1, H 6 y H 7, característico de un sistema triterpenoquinónico. Así mismo, se observan las señales de



Espectro de RMN 1H (400 MHz) de **D.2**

once metilos angulares, un metilo sobre un anillo aromático a 2.30 δ y dos grupos metoxilos a 3.61 δ y 3.62 δ , como singuletes. Estos datos y el análisis de su espectro de RMN de ^{13}C , sugieren que **D.2** es un dímero triterpénico formado por dos triterpenos tipo pristimerina con una subunidad en forma quinónica y la otra en forma fenólica como isopristimerol.

El análisis de sus espectros de los experimentos COSY, HMQC y HMBC permiten la asignación de las señales de ambas unidades, incluyendo las correspondientes a los carbonos C 3 (91.8 δc) y C 4 (79.1 δc) que forman parte del puente 3-hidroxi-4-metil-3,4-dioxo de la unidad quinónica. Estos valores, junto a los desplazamientos químicos de H 6 (6.21 δH) y C 23 (22.0 δc), sugieren una orientación *cis* entorno al enlace 3,4-dioxo. Un experimento ROESY, que muestra correlaciones NOE entre H 6 y Me 23', revela que la unión entre las subunidades que forman **D.2** es [3-O-2', 4-O-3'].

La configuración absoluta de **D.2** se determina mediante DC, que muestra una curva bisignada tipo Davidoff, con un primer efecto Cotton positivo a 355 nm ($\Delta\epsilon = +12.8$) y un segundo efecto negativo a 230 ($\Delta\epsilon = -9.7$), que corresponde a la interacción entre la enona y el sistema aromático, lo que está de acuerdo con una configuración absoluta de 3*S*,4*S*. Estos datos nos permiten concluir que **D.2** es un regioisómero del escutionin αA , para el que proponemos el nombre de **escutionin aB**.

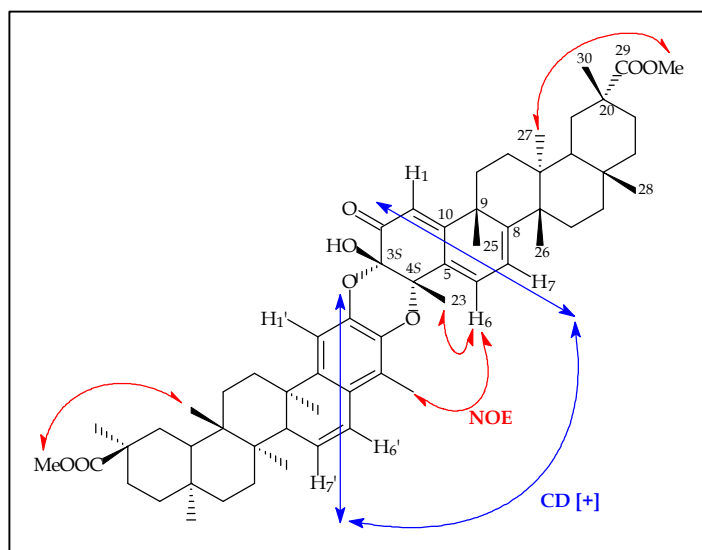


Tabla de RMN ^1H , RMN ^{13}C y correlaciones de HMBC de **D.2** (escutionin αB).

posición	Unidad quinónica			Unidad aromática		
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$	HMBC	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$	HMBC
1	6.06d (1.5)	115.4d	3, 5, 9	6.49 sa	108.8d	9', 5', 3', 2 [*]
2		191.0s			140.8s	
3	4.97s (OH)	91.8s	2, 3*, 4		136.5s	
4		79.1s			121.3s	
5		130.6s			126.0s	8'
6	6.21dd (1.5, 6.5)	126.1d	4, 8, 10	6.67dd (2.9, 9.9)	124.0d	5', 8 [*]
7	5.94d (6.7)	116.2d	5, 8*, 9	5.91dd (2.4; 9.9)	129.4d	5', 7', 10'
8		160.8s		2.45 d (10)	45.5d	
9		41.8s			37.4s	
10		173.8s			142.8s	
11	1.80m 1.93m	32.8t	13		30.6t	
12		29.5t			30.0t	
13		38.2s			38.9s	
14		44.5s			39.0s	
15		28.3t			28.4t	
16		36.4t			36.0t	
17		30.4s			30.6s	
18		44.2d			44.5d	
19	2.18m 2.38m	30.9t	20, COOMe		31.0t	
20		40.5s			40.4s	
21	1.65m	29.8t	20		29.7t	
22		34.8t			36.4t	
23	1.55s.	22.0c	3, 4*, 5	2.30s	10.8c	3', 4*, 5'
25	1.41s	34.8c	8, 9*, 10, 11	0.99s	22.5c	8', 9', 10'
26	1.17s	22.3c	8	1.05s	16.9c	8', 13'
27	0.56s	18.7c	13, 18	0.80s	17.4c	13, 18'
28	1.07s	31.6c		1.10s	31.8c	
29		178.7s			178.7s	
30	1.17s	32.7c	COOMe, 20	1.17s	32.1c	COOMe, 20'
OMe	3.62s	51.7s		3.61s	51.6s	

^a δ , CDCl_3 , valores de J en Hz.

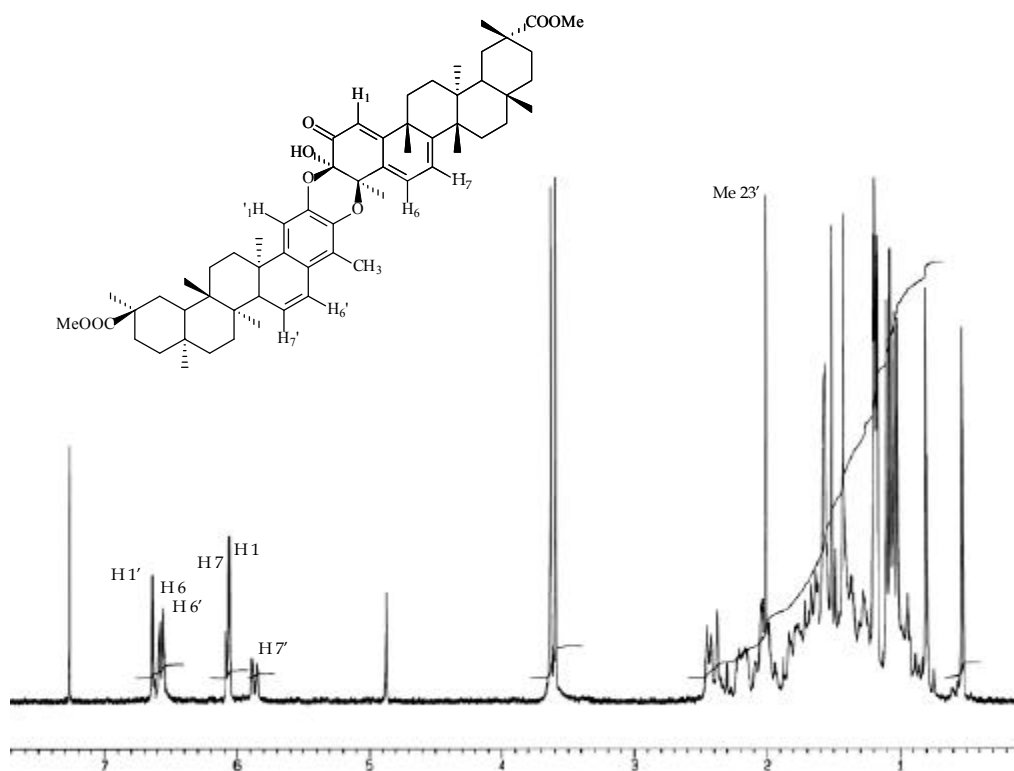
^b datos basados en experimentos DEPT y HMQC.

* observado acoplamiento a dos enlaces.

Dímero D.3: escutionin β B

Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto D.3 muestran unas señales, que dada su cantidad y desplazamientos químicos, similares a los del compuesto D.2, sugieren que ambos productos son isómeros. Los espectros de los experimentos HSQC y HMBC revelan que esta constituido por las dos mismas subunidades que **D.2**; y los desplazamientos químicos de H 6 ($6.57 \delta_{\text{H}}$, da), H 23' ($2.01 \delta_{\text{H}}$, s), C 4 ($77.2 \delta_{\text{C}}$, s) y C 23 ($24.2 \delta_{\text{C}}$, c) sugieren que la unión del enlace 3,4-dioxo posee una orientación β . Estos datos confirmaron que la diferencia entre **D.2** y **D.3** radica en la estereoquímica del enlace diéter que une las dos subunidades. Contrastando los datos espectroscópicos de nuestro producto con los del estudio realizado en la introducción de este capítulo, proponemos para este compuesto el nombre de **escutionin bB**.

Desafortunadamente, la pequeña cantidad en que se aislada de este compuesto y su poca estabilidad no nos permite determinar la configuración absoluta del mismo por un experimento de dicroísmo circular, que confirme la configuración propuesta.



Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **D.3**

Tabla de RMN ^1H , RMN ^{13}C y correlaciones de HMBC de **D.3** (escutionin βB).

posición	Unidad quinónica			Unidad aromática		
	δ_{H}^a	δ_{C}^b	HMBC	δ_{H}^a	δ_{C}^b	HMBC
1	6.06 s	115.0 d	3, 5, 9	6.64 s	108.2 d	2', 3', 5', 9'
2		190.4 s			139.9 s	
3	4.88 s (OH)	90.7 s	2, 3*, 4		137.2 s	
4		77.2 s			122.1 s	
5		132.6 s			125.3 s	
6	6.57 da (7.1)	128.4 d	4, 8, 10	6.57 d (9.4)	124.0 d	8'
7	6.08 d (7.1)	117.1 d	5, 6*, 9	5.87dd (2.2, 9.7)	129.2 d	5'
8		163.7 s		2.44 d (11.3)	45.4 d	7', 11'
9		43.9 s			37.1 d	
10		173.2 s			143.7 s	
11		32.9 t			30.5 t	
12		29.7 t			30.0 t	
13		38.7 s			38.8 s	
14		44.2 s			39.0 s	
15		28.6 t			28.3 t	
16		36.4 t			36.0 t	
17		30.6 s			30.2 s	
18		44.5 d			44.3 d	
19	2.38 m	30.8 t	17, 18*, 20, 29		31.3 t	
20		40.5 s			40.4 s	
21		30.0 ^d t			29.9 ^d t	
22		34.8 t			36.4 t	
23	1.52 s	24.2 c	3, 4*, 5	2.01 s	10.7 c	3', 4'*, 5'
25	1.43 s	39.1 c	8, 10	1.02 s	22.3 c	10'
26	1.17 d	22.0 c		1.05 s	16.9 c	
27	0.53 s	18.7 c	12, 13*, 18	0.80 s	17.4 c	12', 13', 17', 18'
28	1.07 s	31.6 c		1.10 s	31.8 c	
29		178.8 ^e s			179.0 ^e s	
30	1.17 s	32.7 c	29	1.20 s	32.1 c	29'
OMe	3.63 ^c s	51.6 ^f c	29	3.60 ^c s	51.5 ^f c	29'

^a δ , CDCl_3 , valores de J en Hz.

^b datos basados en experimentos DEPT y HMQC.

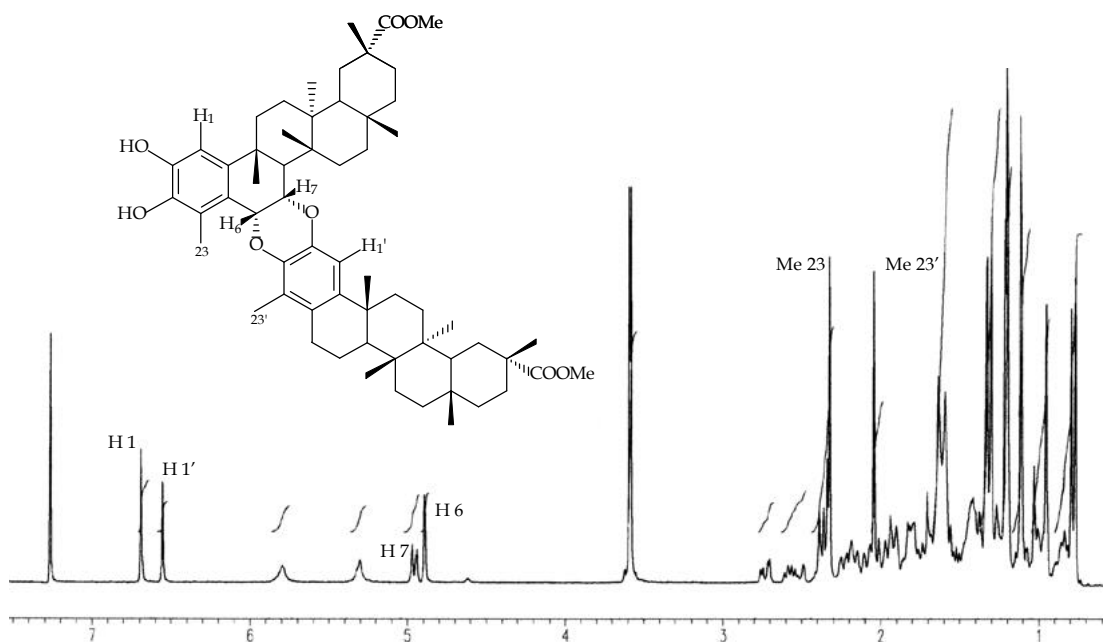
* observado acoplamiento a dos enlaces.

^{c-f} señales intercambiables.

Dímero D.4: 6',7'-dihidrocangorosin A

El producto que denominamos **D.4** se aísla como un sólido amorfo de color amarillo pálido, que muestra una fórmula molecular de $C_{60}H_{84}O_8$ según su espectro de masas de alta resolución (FAB) y RMN de ^{13}C .

Su espectro de RMN de 1H muestra señales para diez metilos angulares, dos metilos sobre anillo aromático y dos grupos metoxilos. Se observan, además, señales de dos protones fenólicos a 6.69 y 6.56 δ , como singuletes; un protón, a 4.95 δ , como doblete ($J = 2.9, 11.3$ Hz); un protón, a 4.89 δ , como doblete ($J = 2.8$ Hz). También se observan dos señales, asignables a dos protones, intercambiables con agua deuterada.



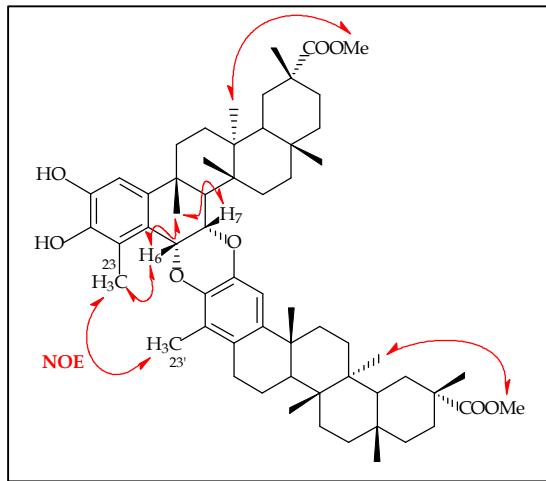
Espectro de RMN 1H (400 MHz) de **D.4**

En su espectro de RMN de ^{13}C se observan, como señales más significativas, seis carbonos unidos a oxígeno, dos de ellos como dobletes, a 71.4 y 76.7 δ_c , y los restantes como cuaternarios aromáticos. Además, se observa la presencia de las señales de dos carboxilos a 179.4 y 179.8 δ_c .

Estos datos y un cuidadoso estudio de los experimentos bidimensionales de RMN (DEPT, COSY, HSQC y HMBC), indican que se trata de un dímero formado por dos unidades de triterpenofenoles con unión entre los anillos B y A, y permiten la asignación de todas sus señales.

Así, en un experimento HMBC se observan correlaciones entre la señal a 6.69 δ_H (H 1) y las señales a 144.3 (C 2), 140.7 (C 3), 123.1 (C 5) y 40.2 δ_C (C 9); correlación entre la señal a 6.56 δ_H (H 1') y las señales a 140.1 (C 2'), 138.8 (C 3') y 125.6 δ_C (C 5'); correlación de la señal a 4.89 δ_H (H 6) y las señales de carbono a 124.6 (C 4), 123.1 (C 5), 73.7 (C 7) y 143.6 δ_C (C 10); y correlación entre la señal de protón a 4.95 δ_H (H 7) y la de carbono a 140.1 δ_C (C 2').

Un experimento ROESY muestra efecto NOE entre los metilos sobre anillo aromático (Me 23 y Me 23'). Estos datos nos confirman la regiosustitución de la molécula, dando una unión [6-O-3', 7-O-2'] entre las dos unidades triterpénicas.



Consultada la bibliografía, encontramos que Itokawa y col.² han publicado el aislamiento de tres dímeros triterpénicos con unión A - B, que representan los únicos ejemplos de este tipo de compuestos conocidos hasta el momento. Nuestro compuesto resulta ser el derivado reducido en C6' - C 7' del compuesto cangorosin A, por lo que se denominará **6',7'-dihidrocangorosin A**.

² Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.: Revised structures of cangorosins, triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *J. Nat. Prod.* 60(2), 111-115, 1997.

Tabla de RMN ^1H , RMN ^{13}C y correlaciones de HMBC de **D.4** (6',7'-dihidrocangorosin A).

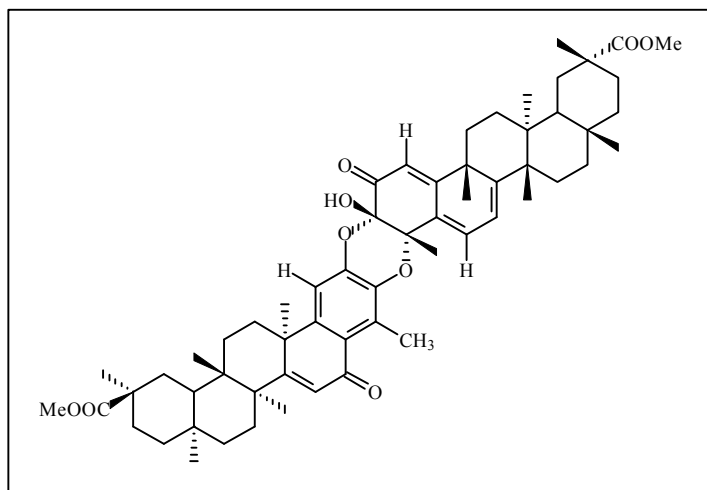
posición	Unidad aromática B			Unidad aromática A		
	δ_{H}^a	δ_{C}^b	HMBC	δ_{H}^a	δ_{C}^b	HMBC
1	6.69 s	108.2 d	2*, 3, 5, 9	6.56 s	109.5 d	2'*, 3', 5'
2	5.33 sa (OH*)	144.3 s			140.1 s	
3	5.09 sa (OH*)	140.7 s			138.8 s	
4		124.6 s			123.6 s	
5		123.1 s			125.6 s	
6	4.89 d (2.8)	71.4 d	4, 5, 7*, 10	2.57 m, 2.73 m	28.0 t	7', 8'
7	4.95 dd (2.9, 11.3)	73.7 d	2'		18.5 t	
8	2.37 d (11.3)	44.7 d	6, 7*, 9, 14, 25, 26		44.1 d	
9		40.2 s			36.8 s	
10		143.6 s			145.0 s	
11		34.5 t			34.3 t	
12		30.4 t			30.3 t	
13		39.6 s			39.0 s	
14		40.0 s			39.4 s	
15		30.8 t			29.1 t	
16		36.1 t			36.3 t	
17		29.7 t			30.2 t	
18		43.6 d			44.4 d	
19		29.9 t			29.4 t	
20		40.6 s			40.6 s	
21		30.7 t			30.7 t	
22		37.0 t			36.6 t	
23	2.32 s	11.1 c	3, 4*, 5	2.04 s	10.9 c	3', 4'*, 5'
25	1.31 s	28.0 c		1.22 s	27.2 c	9'*, 10'
26	1.33 s	17.6 c		0.95 s	16.1 c	8', 15'
27	0.78 s	18.3 c	13*	0.79 s	17.2 c	13'*, 14'
28	1.11 s	31.7 c		1.12 s	31.9 c	
29		179.4 s			179.8 s	
30	1.20 s	31.8 c	20, 29	1.20 s	31.3 c	20', 29'
OMe	3.59 s	51.6 c		3.57 s	51.3 c	

^a δ , CDCl_3 , valores de J en Hz.

^b datos basados en experimentos DEPT y HMQC.

* observado acoplamiento a dos enlaces.

Parte experimental: dímeros de triterpenos

Dimero D.1: xuxuarine Ea.

Obtenido como un sólido amorfo ligeramente amarillo.

$[\alpha]^{25}_D$ + 352.2° (*c* 0.32, CHCl₃).

DC I_{\max} (MeOH) nm 349 ($\Delta\epsilon = + 13.5$), 295 ($\Delta\epsilon = + 9.5$), 244 ($\Delta\epsilon = - 18.9$).

UV (EtOH) I_{\max} (log *e*) 383 (2.84), 289 (3.66), 254 (3.93) nm.

IR n_{\max} 3444, 2925, 2870, 1731, 1677, 1650, 1581, 1463, 1377, 1308, 1201, 1144, 1100, 871, 802, 755 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz) d

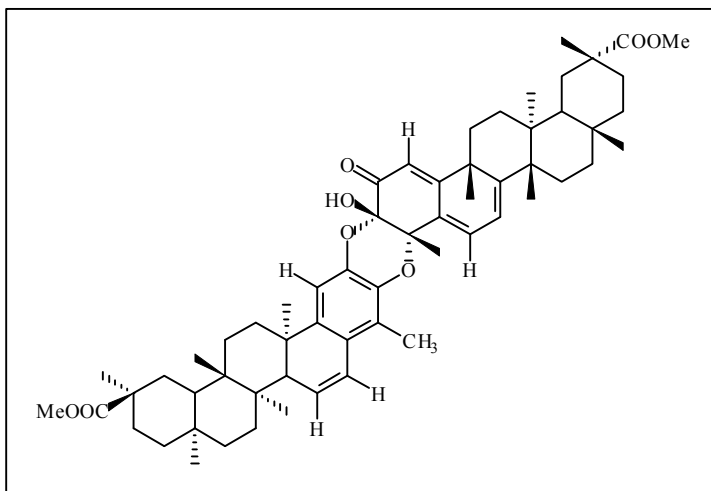
0.54 (s, Me 27), 0.55 (s, Me 27'), 1.07 (s, Me 28), 1.10 (s, Me 28'), 1.16 (s, Me 30), 1.17 (s, Me 26), 1.17 (s, Me 30'), 1.26 (s, Me 26') 1.43 (s, Me 25), 1.51 (s, Me 25'), 1.59 (s, Me 23), 2.42 (d, *J* = 12.5 Hz, H 19 α), 2.42 (d, *J* = 12.5 Hz, H 19' α), 2.74 (s, Me 23'), 3.54 (s, OMe'), 3.61 (s, OMe), 5.12 (s, OH 3), 5.95 (d, *J* = 5.2 Hz, H 7), 6.09 (d, *J* = 1.2 Hz, H 1), 6.24 (dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz, H 6), 6.26 (s, H 7'), 6.80 (s, H 1')

RMN ¹³C (500 MHz) d

12.9 (c, C 23'), 18.2 (c, C 27), 18.6 (c, C 27'), 20.7 (c, C 26'), 22.1 (c, C 23), 22.4 (c, C 26), 28.3 (t, C 15'), 28.4 (t, C 15), 29.6 (t, C 21), 29.8 (t, C 12'), 29.8 (t, C 12), 29.4 (t, C 21'), 30.4 (s, C 17), 30.4 (s, C 17'), 30.7 (t, C 19'), 30.8 (t, C 19), 31.5 (c, C 28), 31.5 (c, C 28'), 32.6 (c, C 30), 32.6 (c, C 30'), 32.7 (t, C 11), 34.1 (t, C 11'), 34.7 (t, C 22'), 34.8 (t, C 22), 36.2 (t, C 16), 36.3 (t, C 16'), 37.6 (c, C 25'), 37.9 (s, C 13), 39.4 (c, C 25), 40.0 (s, C 13'), 40.3 (s, C 20), 40.3 (s, C 20'), 41.2 (s, C 9'), 44.1 (d, C 18), 44.1 (d, C 18'), 44.2 (s, C 14), 44.2 (s, C 14'), 44.6 (s, C 9), 51.5 (c, OMe'), 51.6 (c, OMe), 79.2 (s, C 4), 91.9 (s, C 3), 111.3 (d, C 1'), 115.1 (d, C 1), 116.0 (d, C 7), 124.5 (s, C 5'), 126.0 (d, C 7'), 126.7 (d, C 6), 127.5 (s, C 4'), 129.9 (s, C 5), 137.5 (s, C 3'), 144.5 (s, C 2'), 150.4 (s, C 10'), 161.3 (s, C 8), 171.6 (s, C 8'), 174.1 (s, C 10), 178.7 (s, C 29), 178.8 (s, C 29'), 187.8 (s, C 6'), 190.2 (s, C 2).

EM (FAB) *m/z* 943 [M + 1]⁺ (100), 942 [M]⁺ (5), 480 (51), 464 (86).

EM alta resolución *m/z* [M_{1/2} + H]⁺ 480.2880 (calculado para C₃₀H₄₀O₅, 480.2875),
[M_{1/2} + H]⁺ 464.2972 (calculado para C₃₀H₄₀O₄, 464.2926).

Dimero D.2: escutionin a B.

Obtenido como un sólido amorfo ligeramente amarillo.

[a]²⁵_D + 282.3° (c 1.58, CHCl₃).

DC I_{max} (MeOH) nm 355 ($\Delta\epsilon = + 12.8$), 248 ($\Delta\epsilon = + 9.1$), 230 ($\Delta\epsilon = - 9.7$).

UV (EtOH) I_{max} (log e) 381 (3.86), 265 (3.99), 252 (3.95) nm.

IR n_{max} 3445, 2943, 2870, 1731, 1676, 1463, 1377, 1312, 1201, 1143, 772, 736 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz) d

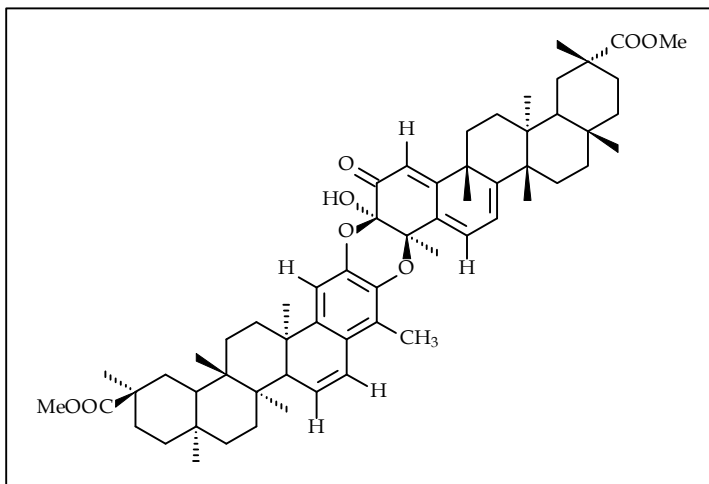
0.56 (s, Me 27), 0.80 (s, Me 27'), 0.99 (s, Me 25'), 1.05 (s, Me 26'), 1.07 (s, Me 28), 1.10 (s, Me 28'), 1.17 (s, Me 30), 1.17 (s, Me 26), 1.17 (s, Me 30'), 1.41 (s, Me 25), 1.55 (s, Me 23), 1.65 (m, H 21), 1.80, 1.93 (m, H 11), 2.18, 2.38 (m, H 19), 2.30 (s, Me 23'), 2.45 (d, $J = 10$ Hz, H 8'), 3.61 (s, OMe'), 3.62 (s, OMe), 4.97 (s, OH 3), 5.91 (dd, $J = 2.4, 9.9$ Hz, H 7'), 5.94 (d, $J = 6.7$ Hz, H 7), 6.06 (d, $J = 1.5$ Hz, H 1), 6.21 (dd, $J = 1.5, 6.5$ Hz, H 6), 6.49 (s, H 1'), 6.67 (dd, $J = 2.9, 9.9$ Hz, H 6')

RMN ¹³C (300 MHz) d

10.8 (c, C 23'), 16.9 (c, C 26'), 17.4 (c, C 27'), 18.7 (c, C 27), 22.0 (c, C 23), 22.3 (c, C 26), 22.5 (c, C 25'), 28.3 (t, C 15), 28.4 (t, C 15'), 29.5 (t, C 12), 29.7 (t, C 21'), 29.8 (t, C 21), 30.0 (t, C 12'), 30.4 (s, C 17), 30.6 (t, C 11'), 30.6 (s, C 17'), 30.9 (t, C 19), 31.0 (t, C 19'), 31.6 (c, C 28), 31.8 (c, C 28'), 32.1 (c, C 30'), 32.7 (c, C 30), 32.8 (t, C 11), 34.8 (t, C 22), 34.8 (c, C 25), 36.0 (t, C 16'), 36.4 (t, C 16), 36.4 (t, C 22'), 37.4 (s, C 9'), 39.0 (s, C 14'), 40.4 (s, C 20'), 40.5 (s, C 20), 41.8 (s, C 9), 44.2 (d, C 18), 44.5 (d, C 18'), 44.5 (s, C 14), 45.5 (d, C 8'), 51.6 (s, OMe'), 51.7 (s, OMe), 79.1 (s, C 4), 91.8 (s, C 3), 108.8 (d, C 1'), 115.4 (d, C 1), 116.2 (d, C 7), 121.3 (s, C 4'), 124.0 (d, C 6'), 126.0 (s, C 5'), 126.1 (d, C 6), 129.4 (d, C 7'), 130.6 (s, C 5), 136.5 (s, C 3'), 140.8 (s, C 2'), 142.8 (s, C 10'), 160.8 (s, C 8), 173.8 (s, C 10), 178.7 (s, C 29), 178.7 (s, C 29'), 191.0 (s, C 2).

EM (FAB) m/z 929 [M + 1]⁺ (2), 307 (15), 201 (14), 176 (13), 154 (100), 139 (20), 107 (25).

EM alta resolución m/z [M]⁺ 928.582730 (calculado para C₆₀H₈₀O₈, 928.585320).

Dimero D.3: escutionin b B.

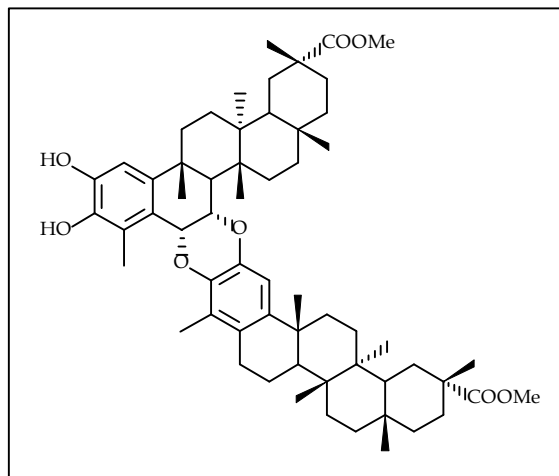
Obtenido como un sólido amorfo ligeramente amarillo.

RMN ¹H (300 MHz) d

0.53 (s, Me 27), 0.80 (s, Me 27'), 1.02 (s, Me 25'), 1.05 (s, Me 26'), 1.07 (s, Me 28), 1.10 (s, Me 28'), 1.17 (s, Me 30), 1.17 (s, Me 26), 1.20 (s, Me 30'), 1.43 (s, Me 25), 1.52 (s, Me 23), 2.01 (s, Me 23'), 2.38 (m, H 19 α), 2.44 (d, $J = 11.3$ Hz, H 8') 3.60 (s, OMe'), 3.63 (s, OMe), 4.88 (s, OH 3), 5.87 (dd, $J = 2.2, 9.7$ Hz, H 7'), 6.08 (d, $J = 7.1$ Hz, H 7), 6.06 (s, H 1), 6.57 (da, $J = 7.1$ Hz, H 6), 6.49 (s, H 1'), 6.67 (dd, $J = 2.9, 9.9$ Hz, H 6').

RMN ¹³C (300 MHz) d

10.8 (c, C 23'), 16.9 (c, C 26'), 17.4 (c, C 27'), 18.7 (c, C 27), 22.0 (c, C 23), 22.3 (c, C 26), 22.5 (c, C 25'), 28.3 (t, C 15), 28.4 (t, C 15'), 29.5 (t, C 12), 29.7 (t, C 21'), 29.8 (t, C 21), 30.0 (t, C 12'), 30.4 (s, C 17), 30.6 (t, C 11'), 30.6 (s, C 17'), 30.9 (t, C 19), 31.0 (t, C 19'), 31.6 (c, C 28), 31.8 (c, C 28'), 32.1 (c, C 30'), 32.7 (c, C 30), 32.8 (t, C 11), 34.8 (t, C 22), 34.8 (c, C 25), 36.0 (t, C 16'), 36.4 (t, C 16), 36.4 (t, C 22'), 37.4 (s, C 9'), 39.0 (s, C 14'), 40.4 (s, C 20'), 40.5 (s, C 20), 41.8 (s, C 9), 44.2 (d, C 18), 44.5 (d, C 18'), 44.5 (s, C 14), 45.5 (d, C 8'), 51.6 (s, OMe'), 51.7 (s, OMe), 79.1 (s, C 4), 91.8 (s, C 3), 108.8 (d, C 1'), 115.4 (d, C 1), 116.2 (d, C 7), 121.3 (s, C 4'), 124.0 (d, C 6'), 126.0 (s, C 5'), 126.1 (d, C 6), 129.4 (d, C 7'), 130.6 (s, C 5), 136.5 (s, C 3'), 140.8 (s, C 2'), 142.8 (s, C 10'), 160.8 (s, C 8), 173.8 (s, C 10), 178.7 (s, C 29), 178.7 (s, C 29'), 191.0 (s, C 2).

Dímero D.4: 6'7'-dihidrocangorosin A.

Obtenido como un sólido amorfo ligeramente amarillo.

$[\alpha]_{25}^D$ + 33.0 ° (c 0.34, CHCl₃).

UV (EtOH) λ_{\max} (log e) 286.8 (2736), 256.4 (1094) nm.

IR ν_{\max} 3424, 2927, 2866, 1731, 1602, 1463, 1377, 1214, 1094, 930, 757 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz) d

0.78 (s, Me 27), 0.79 (s, Me 27'), 0.95 (s, Me 26'), 1.11 (s, Me 28), 1.12 (s, Me 28'), 1.20 (s, Me 30), 1.20 (s, Me 30'), 1.22 (s, Me 25') 1.31 (s, Me 25), 1.33 (s, Me 26), 2.04 (s, Me 23'), 2.32 (s, Me 23), 2.37 (d, $J = 11.3$ Hz, H 8), 2.57 (m, H 6'α), 2.73 (m, H 6'β), 3.57 (s, OMe 29'), 3.59 (s, OMe 29), 4.89 (d, $J = 2.8$ Hz, H 6), 4.96 (dd, $J = 2.9, 11.3$ Hz, H 7), 5.09 (s, OH 3), 5.33 (s, OH 2), 6.56 (s, H 1'), 6.69 (s, H 1).

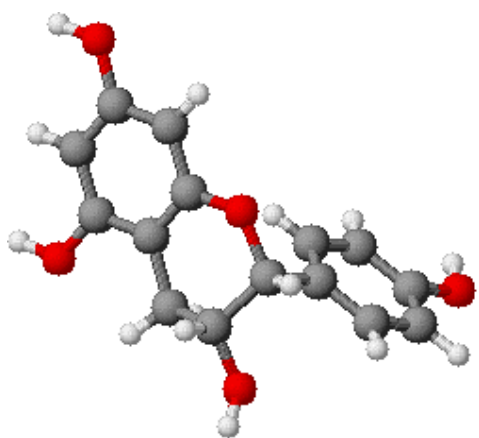
RMN ¹³C (300 MHz) d

10.9 (c, C 23'), 11.1 (c, C 23), 16.1 (c, C 26'), 17.2 (c, C 27'), 17.6 (c, C 26), 18.3 (c, C 27), 18.5 (t, C 7), 27.2 (c, C 25'), 28.0 (c, C 25), 28.0 (t, C 6), 29.1 (t, C 15'), 29.4 (t, C 19'), 29.7 (t, C 17), 29.9 (t, C 19), 30.2 (t, C 17'), 30.3 (t, C 12'), 30.4 (t, C 12), 30.7 (s, C 21'), 30.7 (t, C 21), 30.8 (t, C 15), 31.3 (c, C 30'), 31.7 (c, C-28), 31.8 (c, C 30), 31.9 (c, C 28'), 34.3 (t, C 11'), 34.5 (t, C 11), 36.1 (t, C 16), 36.3 (t, C 16'), 36.6 (t, C 22'), 36.8 (s, C 9'), 37.0 (t, C 22), 39.0 (s, C 13'), 39.4 (s, C 14'), 39.6 (s, C 13),

40.0 (s, C 14), 40.2 (s, C 9), 40.6 (s, C 20), 40.6 (s, C 20'), 43.6 (d, C 18), 44.1 (d, C 8'), 44.4 (d, C 18'), 44.7 (d, C 8), 51.3 (c, OMe'), 51.6 (c, OMe), 71.4 (d, C 6), 73.7 (d, C 7), 108.2 (d, C 1), 109.5 (d, C1'), 123.1 (s, C 5), 123.6 (s, C 4'), 124.6 (s, C 4), 125.6 (s, C 5'), 138.8 (s, C 3'), 140.1 (s, C 2'), 140.7 (s, C 3), 143.6 (s, C 10), 144.3 (s, C 2), 145.0 (s, C 10'), 179.4 (s, C 29), 179.8 (s, C 29').

EM (FAB) m/z 934 [M + 1]⁺ (25), 933 [M]⁺ (42), 466 (8), 307 (29), 289 (13), 201 (16), 176 (20), 154 (100), 136 (67).

EM alta resolución m/z [M]⁺ 932.616348 (calculado para C₆₀H₈₄O₈, 932.616620)

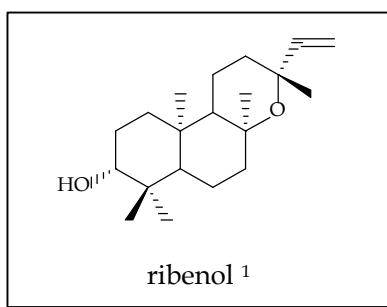


*(-)*epiafzelechina

Miscelánea

Además de los productos enumerados en esta memoria, aislamos dos productos, descritos previamente en la literatura química, que no podemos englobarlos en ninguno de los grupos desarrollados.

Del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus blepharodes* se aísla un diterpeno, el ribenol.

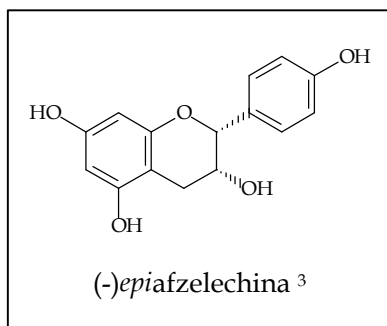


En un trabajo previo de nuestro grupo ² se propone una relación filogenética y fitoquímica entre las familias Celastraceae y Lamiaceae. La aparición en *Maytenus blepharodes* del ribenol, compuesto poco frecuente aislado también del género *Sideritis* (Lamiaceae), resulta reseñable y aporta un dato más en la línea de la existencia de una relación quimiotaxonómica entre ambas familias botánicas. Esta relación se ve afianzada con el aislamiento en esta especie de triterpenos con esqueleto de Δ^5 glutinano (3β , 29-dihidroxi-5-eno, metiléster del ácido 3β -hidroxi-28-glutinanoico), comunes también en la especies de lamiáceas.

Del extracto en *n*-hexano - éter etílico de la raíz de *M. blepharodes* se aísla un polifenol, la (-)epiafzelechina. Estos compuestos se localizan en el duramen de la raíz y juegan un papel importante en los procesos de oxidación-reducción que ocurren en las plantas.

¹ Algarra, J.; García-Granados, A.; Saenz de Buruaga, A.; Saenz de Buruaga, J.M.: Diterpenoids from *Sideritis varoi*. *Phytochemistry*, 22(8), 1779-1782, 1983.

² Ravelo, A.G.; Luis, J.G.; González, C.M.; Ferro, E.A.; Bazzocchi, I.L.; Jiménez, J.; Herrera, J.R.; Jiménez, I.A.; Aguiar, Z.E.; Plasencia, M.; Muñoz, O.: Relaciones quimio-taxonómicas entre Lamiaceae y Celastraceae. *Rev. Latinoamer. Quím.* 19/2, 72-78, 1988.



³ Waterman, P.G.; Faulkner, D.F.; (-)epiafzelechin from the root bark of *Cassia sieberiana*. *Planta Medica*, 37, 178-179, 1979.

Técnicas experimentales

TÉCNICAS EXPERIMENTALES

INSTRUMENTACIÓN

IR Espectroscopía infrarroja

Los espectros de infrarrojo se realizan con los productos en disolución clorofórmica, que se seca en film sobre pastillas de NaCl. Se usa el espectrofotómetro *Bruker IFS 55* (FTIR). Los valores de ν se expresan en cm^{-1} .

UV Espectroscopía ultravioleta

Los espectros de ultravioleta se efectúan con el producto disuelto en etanol en una celda de cuarzo de 1 ml de volumen y con un paso de luz de 10 mm. Se utiliza el aparato *Jasco V-560*. Los valores de la longitud de onda de absorción (λ) de la muestra se expresan en nm.

α_D Rotación óptica

La determinación del valor de la actividad óptica se realiza en polarímetros *Perkin Elmer*, modelos *241* y *343*, usando la línea D del sodio a 25 °C y 20 °C, respectivamente. Para la realización del ensayo el producto se dispone, disuelto en cloroformo seco, en una célula de 1 ml de volumen y 1 dm de paso de luz. La concentración está expresada en gramos por 100 ml de disolución.

EMbr Espectrometría de masas de baja resolución

La realización de los espectros de masas de baja resolución se llevan a cabo en espectrómetros *Hewlett Packard 5995* y *VG Micromass ZAB-2F*.

EMar Espectrometría de masas de alta resolución

La determinación de las fórmulas moleculares, de fragmentos y/o iones moleculares, se realizan en espectrómetros *VGMicromass ZAB-2F* (a potenciales de ionización de 15 - 70 eV) y *Fisons Instruments VG Autospec*.

RMN Resonancia magnética nuclear

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y DEPT se realiza en los espectrómetros *Bruker WP.200* (200 MHz), *Bruker Avance 300* (300 MHz), *Bruker Avance 400* (400 MHz) y *AMX 500* (500 MHz). Los productos se disuelven en un disolvente deuterado, preferiblemente si el producto es soluble, en cloroformo deuterado, CDCl_3 , que contiene tetrametilsilano, TMS, como referencia interna. El uso de uno u otro disolvente deuterado está en función de la solubilidad del producto en el mismo. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Los espectros bidimensionales se realizan con los programas DEPT 90, DEPT 135, COSY, ROESY, HMQC, HSQC y HMBC, suministrados por la casa *Bruker*.

TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS**CCF Cromatografía en capa fina**

Las cromatografías en capa fina se realizan sobre cromatofolios (20 x 20 cm) de gel de sílice tipo G, de 0.25 mm de espesor, con indicador de fluorescencia a 254 nm, de las empresas *Schleicher & Schuell, F 1500/LS 254* y *Panreac 60-250 UV₂₅₄*. Las placas se revelaron con oleum (disolución de H_2SO_4 , 4%, CH_3COOH , 80%, H_2O , 16%) y posterior calentamiento a 120 °C.

CCFP Cromatografía preparativa en capa fina

Se utilizan placas (20 x 20 cm) de 1 mm de espesor de gel de sílice tipo G, con indicador fluorescencia a 254 nm, de las empresas *Schleicher & Schuell G 1510/LS 254*, *Merck Silica gel 60 F₂₅₄* y *Macherey-Nagel SIL G-100 UV₂₅₄*. La cantidad de muestra a sembrar en estas placas es de unos 40 mg, usándose para la elusión diferentes tipos de mezclas de disolventes. También, se utilizan placas (10 x 10 cm) de gel de sílice tipo G, de 0.20 mm de espesor de la empresa *Panreac Silicagel HPTLC 60-200 UV₂₅₄*. Estas placas presenta mayor resolución que la anteriores y la cantidad a sembrar es sobre los 10 mg.

La detección de los productos sobre las placas se realiza por fluorescencia con luz ultravioleta a 254 y/o 360 nm, o bien pulverizando oleum sobre el borde, después de proteger convenientemente el resto de la placa con una lámina de vidrio, y posterior calentamiento de la zona tratada con una pistola de calor.

CC Cromatografía en columna

En la realización de columnas cromatográficas (secas, húmedas) se emplea gel de sílice fina, de 0.063 - 0.200 nm de diámetro, de la empresa *Merck*. Las columnas secas se montan aplicando vacío en la cabeza mientras se carga lentamente con gel de sílice. La mezcla a resolver se coloca, como cabeza de columna, adsorbida en gel de sílice gruesa, de 0.2 - 0.5 nm de diámetro, de la empresa *Merck*. Las columnas húmedas se montan vertiendo la gel suspendida en un disolvente, con posterior compactación por presión.

Las columnas que usan como soporte *Sephadex LH-20*, que suministra la empresa *Pharmacia Fine Chemicals*, requieren una previa estabilización del polímero en suspensión con metanol (4.1 ml/gr) durante, al menos, doce horas; luego se vierte en la columna y se deja reposar durante una hora, aproximadamente. Esta columna se estabiliza, posteriormente en la disolución que se va a usar como eluyente, para lo cual se eluye tres veces la cantidad correspondiente al volumen muerto. El eluyente generalizado es *n*-hexano - cloroformo - metanol (2:1:1). La

muestra a cromatografiar se coloca en la cabeza de la columna disuelta en una cantidad de eluyente no superior al 5% del volumen muerto de la columna.

CLAR Cromatografía líquida de alta resolución

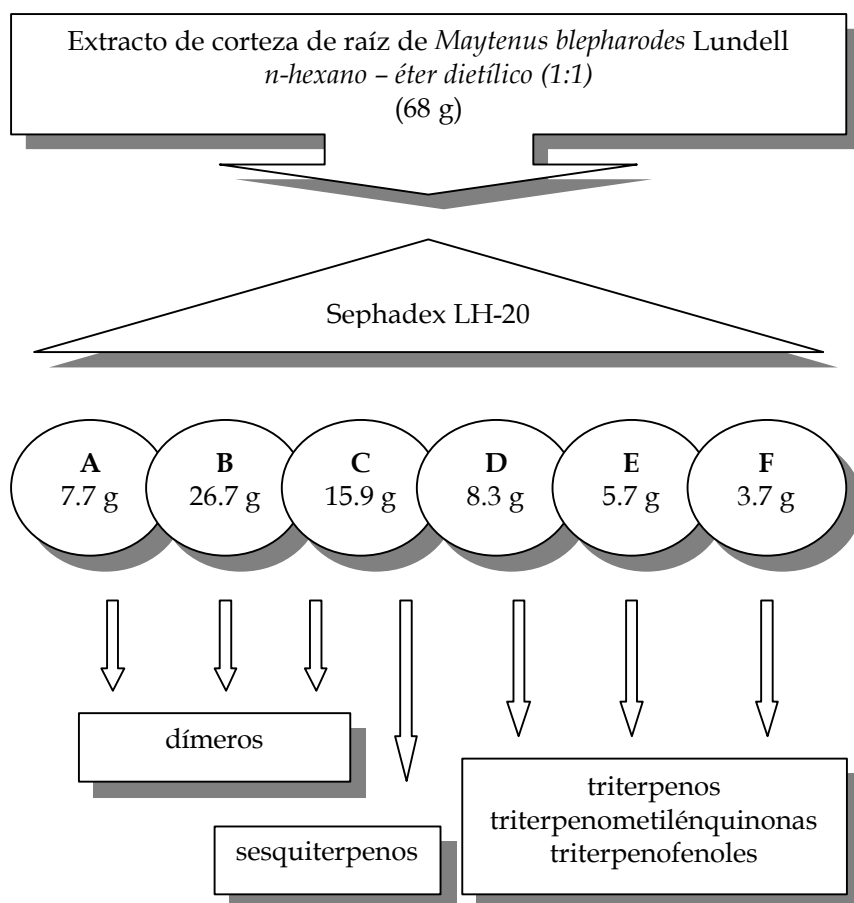
Para la cromatografía líquida de alta resolución se usa una bomba *HPLC Pump LKB 2248*, con un detector *2MD Rapid Spectral LKB*, o bien, una bomba *Waters 515* con un detector *Waters 2487*. Se usa una columna semipreparativa *m-Porosi™ sílica 125 Å 10 mm*, de 15 cm de longitud y 19 mm de diámetro interno de la empresa *Waters*, siendo el sistema isocrático de disolventes utilizados mezclas de n-hexano/acetato de etilo, en diferentes proporciones y a diferentes velocidades de flujo, según necesidad de resolución.

Separación cromatográfica

Separación cromatográfica del extracto de raíz de *Maytenus blepharodes* Lundell

La recolección (FLORPAN 2714) de la especie *Maytenus blepharodes* Lundell se realiza el 6 de octubre de 1995 en el Parque Nacional Volcán Barú, en el estado de Chiriquí, en Panamá. La cantidad recogida de raíz asciende a 1.54 Kg.

La muestra se extrae con un mezcla de *n*-hexano - éter dietílico (1:1) en un equipo soxhlet a reflujo durante 24 horas. Se obtienen 68 gramos de extracto, de un color rojo oscuro, que se fracciona sobre una columna de sephadex LH-20 usando como eluyente *n*-hexano - cloroformo - metanol (2:1:1). Se recogen 83 fracciones que se reúnen en seis grupos, los cuales son cromatografiados sucesivamente combinando el soporte de gel de sílice, en sus diferentes modalidades y la sephadex LH-20 hasta aislar los diferentes metabolitos descritos.



DÍMEROS DE TRITERPENOS:

cangorosin α A	15 mg
isocangorosin α A	12 mg
6',7'-dihidroisocangorosin α A	36 mg
escutionin α B	46 mg
7,8-dihidroescutionin α A	31 mg
7,8-dihidroescutionin β B	20 mg
7,8-dihidroescutionin α B	17 mg
xuxuarina E β	5 mg
7,8-dihidroisoxuxuarina E α	4 mg
escutidin α A	155 mg
7,8-dihidroescutidin α B	242 mg
D.1	8 mg
D.2	7 mg
D.3	2 mg
D.4	12 mg

SESQUITERPENOS:

(1R,2S,4S,5S,6R,7R,8S,9R,10S)-6,8-diacetoxi-1,2, 9-tribenzoiloxi-4-hidroxidihidro- β -agarofurano	3 mg
euonina	9 mg
S.1	27 mg
S.2	5 mg
S.3	2 mg

TRITERPENOS:

β -sitosterol	43 mg
taraxasterol	12 mg
β -amirina	31 mg
paniculatadiol	16 mg
ácido oleanólico	25 mg
3 β ,29-dihidroxiglutin-5-eno	3 mg
friedelina	110 mg
friedelinol	10 mg
epifriedelinol	5 mg
cerina	9 mg
ácido cerínico	3 mg
3-oxo-29-hidroxifriedoleano	59 mg
29-acetoxi-3-oxofriedoleano	5 mg
canophyllol	5 mg
octandronal	7 mg
ácido orthosfénico	17 mg
ácido polpunónico	7 mg
T.4	8 mg
T.5	5 mg
T.6	5 mg
T.7	4 mg

TRITERPENOMETILENQUINONAS Y TRITERPENOFENOLES:

pristimerina	2310 mg
celastrol	158 mg
tingenona	17 mg
dispermoquinona	66 mg
6-oxopristimerol	77 mg
23-nor-6-oxopristimerol	8 mg
7-hidroxi-6-oxopristimerol	3 mg
zeylasterona	440 mg
zeylasteral	717 mg
demetilzeylasteral	7 mg
demetilzeylasterona	53 mg
F.1	22 mg
F.2	15 mg
F.3	9 mg
F.4	31 mg
F.5	43 mg
F.6	1 mg

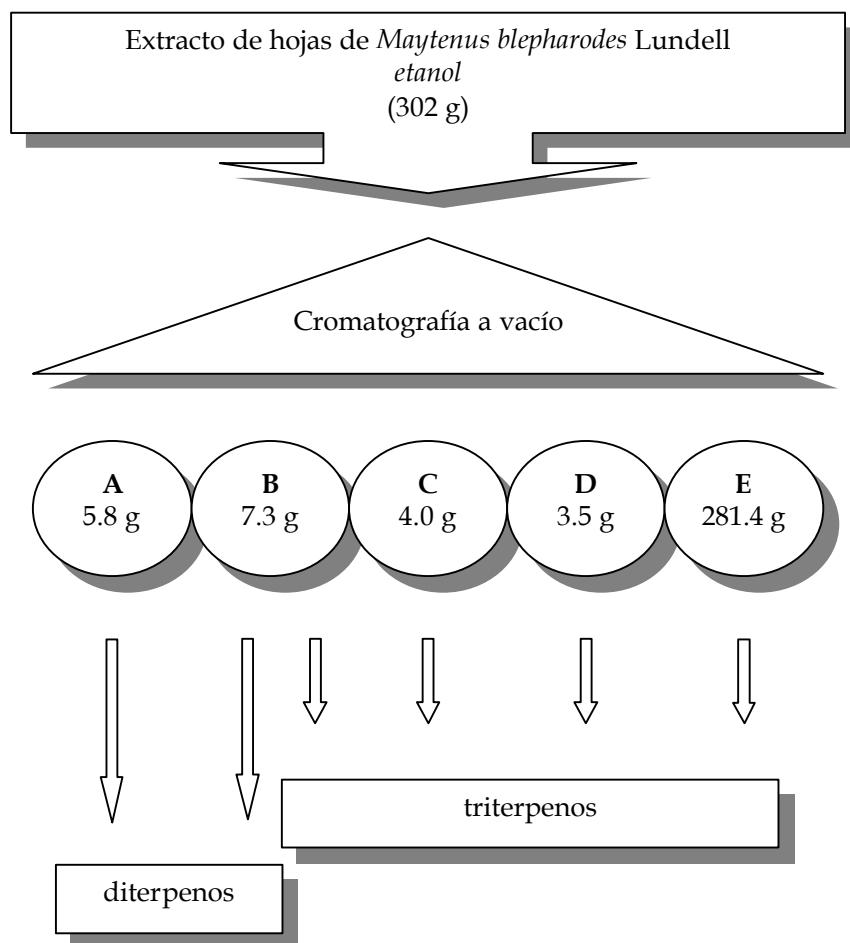
POLIFENOLES:

(-) <i>epiafzelechina</i>	9 mg
---------------------------	------

Separación cromatográfica del extracto de hojas de *Maytenus blepharodes* Lundell

La recolección de la muestra de hojas (FLORPAN 8872) de *Maytenus blepharodes* Lundell se realiza el 20 de agosto de 1991 en el Parque Nacional Volcán Barú, en el estado de Chiriquí, en Panamá. La cantidad de material recogido es de 1.15 kg.

Las hojas se extraen con etanol, en caliente, en un equipo soxhlet a reflujo durante un día. Se obtienen 302 gramos de extracto, de un color verde oscuro, que se fracciona sobre una columna a vacío, de gel de sílice G 60, usando como eluyente *n*-hexano - acetato de etilo, en polaridad creciente. Se recogen 29 fracciones que se reúnen en cinco grupos que se cromatografían sucesivamente combinando el soporte de gel de sílice, en sus diferentes modalidades y la sephadex LH-20 hasta aislar los diferentes productos descritos.



TRITERPENOS:

β -sitosterol	32 mg
lupenona	36 mg
lupeol	749 mg
nepeticin	44 mg
glochidona	322 mg
glochidonol	504 mg
glochidiol	43 mg
3-epiglochidiol	196 mg
3 β ,11 α -dihidroiolean-12-eno	29 mg

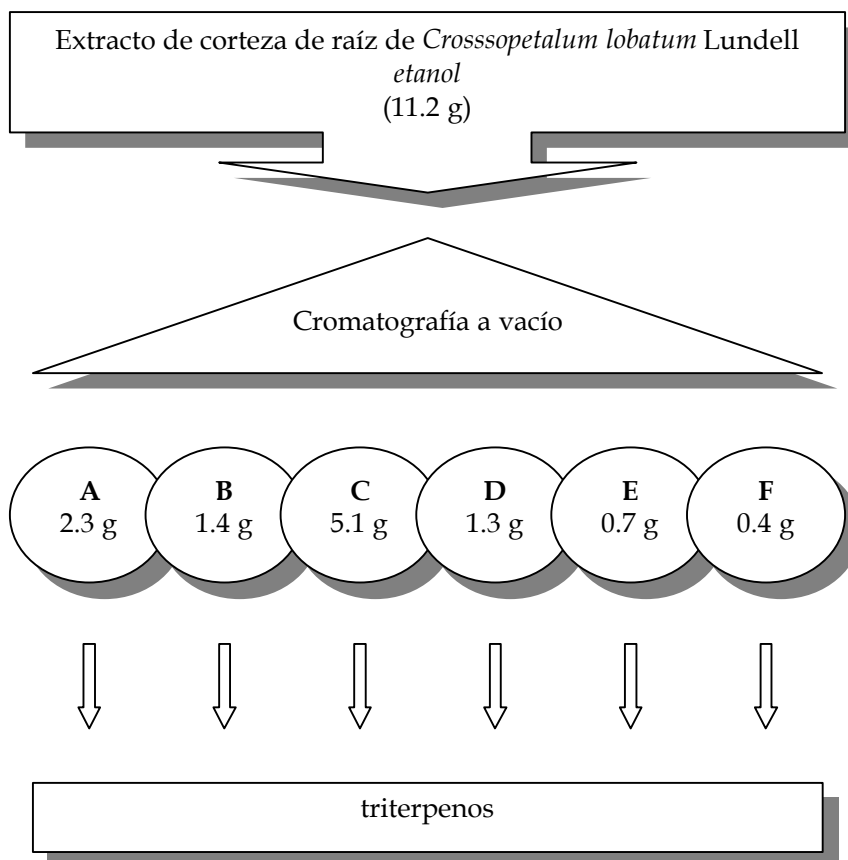
DITERPENOS:

ribenol	23 mg
---------	-------

Separación cromatográfica del extracto de hojas de *Crossopetalum lobatum* Lundell.

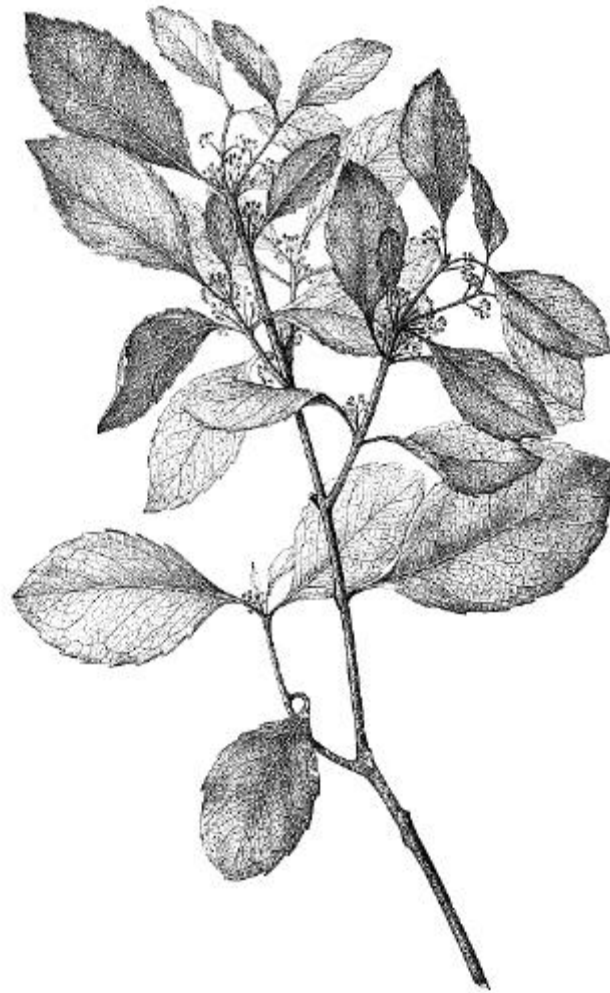
La recolección (FLORPAN 1051) de *Crossopetalum lobatum* Lundell se realiza en Margarita, en el estado Colón, en Panamá, el 14 de Febrero de 1992. Se recoge una muestra de 500 gramos de hojas.

La muestra se extrae con etanol en un equipo soxhlet a reflujo durante 24 horas. Se obtienen 11.2 gramos de extracto, de un color verde oscuro, que se fracciona por cromatografía a vacío sobre una columna de gel de sílice, usando como eluyente un gradiente en polaridad creciente de *n*-hexano - acetato de etilo. Se recogen 60 fracciones que se reúnen en diez grupos que se cromatografían sucesivamente combinando el soporte de gel de sílice y sephadex LH-20 hasta aislar los diferentes compuestos descritos.



TRITERPENOS:

ácido cerínico	28 mg
friedelina	160 mg
T.1	6 mg
T.2	5 mg
T.3	3 mg



Eleaodendron croceum DC.

Actividades biológicas

Nuestro grupo de trabajo viene desarrollando desde los años ochenta un proyecto sobre el estudio fitoquímico de especies de la familia Celastraceae de Europa y América que presentan una utilidad etnomédica. Ello nos motiva a ensayar los metabolitos aislados de las especies estudiadas a la búsqueda de potenciales fármacos de aplicación futura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Actividad antimicrobiana

Microorganismos:

Para la realización del presente trabajo se han empleado las siguientes estirpes microbianas: bacterias Gram positivas, *Bacillus subtilis* CECT39, *B. alvei* CECT2, *B. cereus* CECT496, *B. megaterium* CECT44, *B. pumilus* CECT29, *Micrococcus luteus* CECT241, *Staphylococcus aureus* ATCC6538, *S. aureus* LMM1, *S. epidermidis* CECT232, *S. saprophyticus* CECT235, *S. warneri* CECT236, *Enterococcus faecalis* CECT481, *Mycobacterium smegmatis* CECT3032, *Enterobacter hafniae* CECT400; bacterias Gram negativas, *Escherichia coli* CECT99, *Proteus mirabilis* CECT170, *Pseudomonas aeruginosa* AK958, *P. aeruginosa* CECT 118, *P. fluorescens* ATCC 13525, *Salmonella sp* CECT450, *Salmonella typhimurium* UBC2, *Klebsiella oxytoca* LMM1; y una levadura, *Candida albicans* UBC1.

Medios de cultivo:

Los microorganismos se mantienen en “Nutrient Agar” (bioMérieux), que denominaremos como agar nutritivo, a excepción de *Mycobacterium smegmatis* y *Enterococcus faecalis* que se mantienen en “Brain Heart Infusion Agar” (bioMérieux) y *Candida albicans*, que se mantiene en “Sabouraud Agar” (bioMérieux).

Como medios líquidos para la realización de los experimentos se emplea: *Nutrient broth* (Oxoid), que denominamos como caldo nutritivo; *Sabouraud medio líquido*; *Brain Heart Infusion* (bioMérieux), que designaremos como BHI, y que para el caso del cultivo de *Mycobacterium*, se enriquece con Tween 80 al 0,06 %. Todos estos medios se esterilizan en autoclave a 121 °C durante 20 minutos. Los medios para levaduras se preparan in situ según las siguientes proporciones:

<i>Medio YP:</i>	caldo peptonado (bioMérieux)	10 g
	extracto de levadura (bioMérieux)	10 g
	agua destilada	1000 ml
<i>Medio YPD:</i>	caldo peptonado (bioMérieux)	10 g
	extracto de levadura (bioMérieux)	10 g
	glucosa	20 g
	agua destilada	1000 ml

El extracto de levadura y la peptona se esterilizan en autoclave a 121 °C durante 20 minutos, y la glucosa por filtración a través de filtros Millipore de 0,45 µm de diámetro de poro.

Determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI)

La concentración mínima inhibitoria (CMI) se determina por el método de microdilución en medio líquido utilizando placas de 96 pocillos (Steriline). Los productos previamente disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO, Merck) se preparan en el medio de experimentación (caldo nutritivo o BHI en el caso de bacterias o Sabouraud para la

levadura) a doble de concentración de la requerida para iniciar el ensayo. Las placas se inoculan con una suspensión del microorganismo a ensayar, preparado a partir de cultivos de 18 horas en agitación a la temperatura de 37 °C, de forma que quedara una concentración celular en los pocillos de 10^5 unidades viables/ml. Cada ensayo se realiza por triplicado y como control se inoculan pocillos en las mismas condiciones pero carentes de producto y con DMSO a una concentración equivalente a la máxima utilizada en los cultivos problemas. En ningún caso la concentración de DMSO debe superar la máxima tolerable por cada bacteria ¹.

Tras 18 horas de incubación a 37 °C en agitación basculante se determina la turbidez de los cultivos en un lector de ELISA a 600 nm y el número de unidades viables por recuento en placas de agar nutritivo, BHI agar o Sabouraud.

Actividad citostática

Las células empleadas para llevar a cabo los experimentos proceden de líneas celulares establecidas a partir de:

- ❖ carcinoma epitelial de cuello de útero humano (células HeLa)
- ❖ carcinoma de laringe humano (Hep-2)
- ❖ células de riñón de mono verde africano (células Vero).

Las líneas celulares se cultivan en medio mínimo de Eagle (MEM) modificado por Dulbecco (DMEM). Los medios se esterilizan por filtración a presión a través de membranas de 0,22 µm de poro, y se almacenan posteriormente a 4 °C hasta su utilización. En el momento de su uso se suplementan con una mezcla de antimicóticos y antibióticos (estreptomina - penicilina), así como con glutamina 4 mM y suero fetal al 10%.

¹ González, A.G.; Ravelo, A.G.; Bazzocchi, I.L.; Jiménez, J.; González C.M.; Luis, J.G.; Ferro, E.A.; Gutiérrez, A.; Moujir, L.; Las Heras, F.G.: Biological study of triterpenequinones from Celastraceae. *Il Fármaco*, 43, 501, 1988.

Determinación de la actividad citostática

La actividad citostática se determina usando el método colorimétrico de Mosman ² que se basa en la capacidad que poseen las células vivas de reducir el MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltrazol-2-1)-2,5-difeniltetrazolio) por medio de la succinato deshidrogenasa existente en las mitocondrias.

Las células (2×10^4 células) se incuban a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % y una humedad relativa del 98 % en placas de cultivo de 96 pocillos, junto con los productos a ensayar predisueltos en DMSO, a una concentración inicial de 40 µg/ml y diluciones sucesivas a un medio hasta 0,004 µg/ml. La concentración de DMSO a emplear debe ser siempre menor al 1 %.

Tras 22 h de incubación se añade el MTT, predisuelto en tampón fosfato salino, y se incuba a posteriori durante 4 horas, tras las cuales se succiona el medio y se añade DMSO para disolver los cristales de formazan producidos por las células vivas. La densidad óptica del color desarrollado se lee en un espectrofotómetro ELISA a una longitud de onda de 600 nm y los resultados se expresan como CI₅₀ en µg/ml.

² Mosmann, T.: *J. Immunol. Methods*, 65, 55, 1983.

Pasamos a desarrollar y analizar los resultados obtenidos en los ensayos de actividades biológicas realizadas a los diferentes productos aislados de *Maytenus blepharodes*.

Determinación de la actividad antimicrobiana

Realizamos el estudio de actividad antimicrobiana a los productos enumerados a continuación:

triterpenoquinonas:	triterpenofenoles:	dímeros:
pristimerina	zeylasterona	escutionin α A
celastrol	zeylasteral	7,8-dihidroescutionin α A
tingenona	demetilzeylasterona	7,8-dihidroescutionin α B
dispermoquinona	demetilzeylasteral	7,8-dihidroescutionin β B
	6-oxopristimerol	escutidin α A
	23-nor-6-oxopristimerol	7,8-dihidroescutidin α B
	blepharodol	escutionin α B
	7-oxoblepharodol	
	7 α -hidroxiblepharodol	
	blepharotriol	
	8- <i>epi</i> -6-deoxoblepharodol	
	2-metoxi-7-oxoblepharodol	
	2,3-dimetoxiblepharotriol	

Dímeros triterpénicos:

Todos los compuestos diméricos ensayados son inactivos frente a los microorganismos anteriormente citados (CMI > 40 μ g/ml) y a las líneas tumorales HeLa y Hep-2 (CI₅₀ > 40 μ g/ml). Esto potencia la hipótesis de que estos compuestos sean una estrategia de la planta para conservar en cantidad apreciable otros productos más activos sin que supongan una toxicidad para la misma.

Triterpenometilénquinonas:

En la Tabla 1 se expresan los resultados obtenidos al estudiar las triterpenoquinonas indicadas frente a diversos microorganismos. Como puede comprobarse, las quinonas se comportan como sustancias de espectro medio, confirmado por el hecho de que son activas solo frente a las bacterias Gram positivas ensayadas, pero no así frente a las bacterias Gram negativas y la levadura *Candida albicans*. Si comparamos la actividad antibiótica de estas sustancias frente *Bacillus subtilis* e incluso frente a todas las bacterias Gram positivas utilizadas en este trabajo, observamos que la sustancia más activa es la tingenona, seguida de la pristimerina y ésta del celastrol y de la dispermoquinona.

De acuerdo con los datos obtenidos, y con las características estructurales, parece ser que las moléculas son más activas cuanto mayor es el grado de oxidación y que por otra parte, la existencia del grupo carbonilo en C 7 no incrementa la actividad, como se deduce del hecho que la dispermoquinona presenta CMI's superiores frente a las bacterias Gram positivas que la pristimerina, que carece del grupo carbonilo en dicha posición.

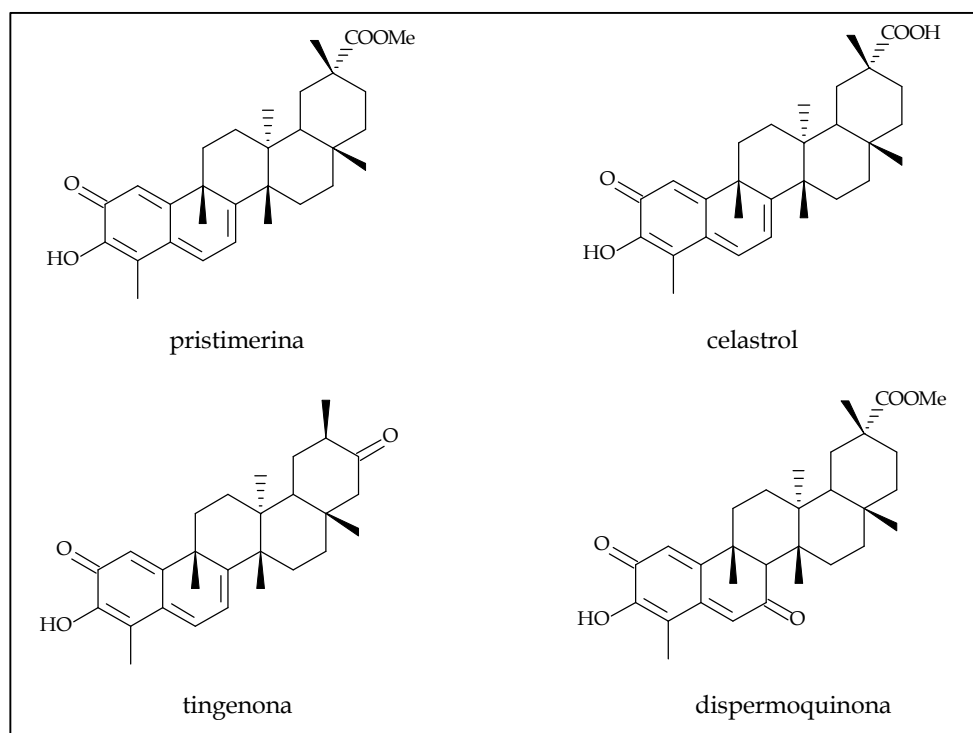


Tabla 1. Concentración mínima inhibitoria ($\mu\text{g/ml}$) de las metilénquinonas frente a diversos microorganismos.

Microorganismos	dispermoquinona	pristimerina	celastrol	tingenona
<i>S. aureus</i>	>30	>50	2.3-2	2.5-1.25
<i>S. aureus</i> LMM		>40	1-0.5	2.5-1.5
<i>S. epidermidis</i>	10-5	2.5	0.5-0.25	0.6-0.3
<i>S. warneri</i>	>20	>50	1-0.5	2.5-1.25
<i>S. saprophyticus</i>	>20	>50	2-1	5
<i>M. luteus</i>	-	18-16	-	0.3-0.15
<i>B. subtilis</i>	2.5-2	0.75-0.7	1.6-1.4	0.5-0.3
<i>B. pumilis</i>	>10	2-1	0.5-0.3	0.6-0.3
<i>B. megaterium</i>	>20	10-15	1.25-0.6	0.6-0.3
<i>B. cereus</i>	>20	10-15	1.5-1.3	0.6-0.3
<i>B. alvei</i>	-	10-5	-	0.6-0.3
<i>E. faecalis</i>	>40	>40	2-1.5	1
<i>M. smegmatis</i>	>40	>40	8	3-2
<i>E. coli</i>	>20	>50	>50	>50
<i>P. mirabilis</i>	>20	>50	>50	>50
<i>E. hafniae</i>	>20	>40	-	>40
<i>Salmonella sp.</i>	>20	>50	>50	>50
<i>S. typhimurium</i>	>20	>50	-	>50
<i>P. aeruginosa</i> AK958	>20	>40	-	>40
<i>P. aeruginosa</i> CECT 118	-	>40	>40	>40
<i>P. fluorescens</i>	>20	>40	-	>40
<i>K. pneumoniae</i>	>20	-	-	-
<i>K. oxytoca</i>	-	>40	>40	>40
<i>C. albicans</i>	>20	>40	>40	>40

- no ensayado

Triterpenofenoles:

En lo que respecta a los triterpenofenoles se estudian en dos grupos, atendiendo al grado de oxidación.

Un primer grupo lo constituye la zeylasterona y sus derivados, donde podemos comprobar de los resultados expresados en la Tabla 2, que son activos frente a las bacterias Gram positivas y la levadura *Candida albicans*, comportándose como antibacterianos y antifúngicos. De igual manera, si comparamos la estructura de los diferentes productos a fin de establecer una relación entre dichas estructuras y la actividad de cada uno de ellos, podemos establecer que la actividad depende nuevamente del grado de oxidación, siendo la **zeylasterona**, con un grupo ácido en C 23 la sustancia más activa. Una excepción a esta generalización lo constituye la **demetilzeylasterona**, la cual presenta, de los ensayos realizados, sólo una moderada actividad frente a *B. Subtilis* (CMI 10 - 15 µg/ml).

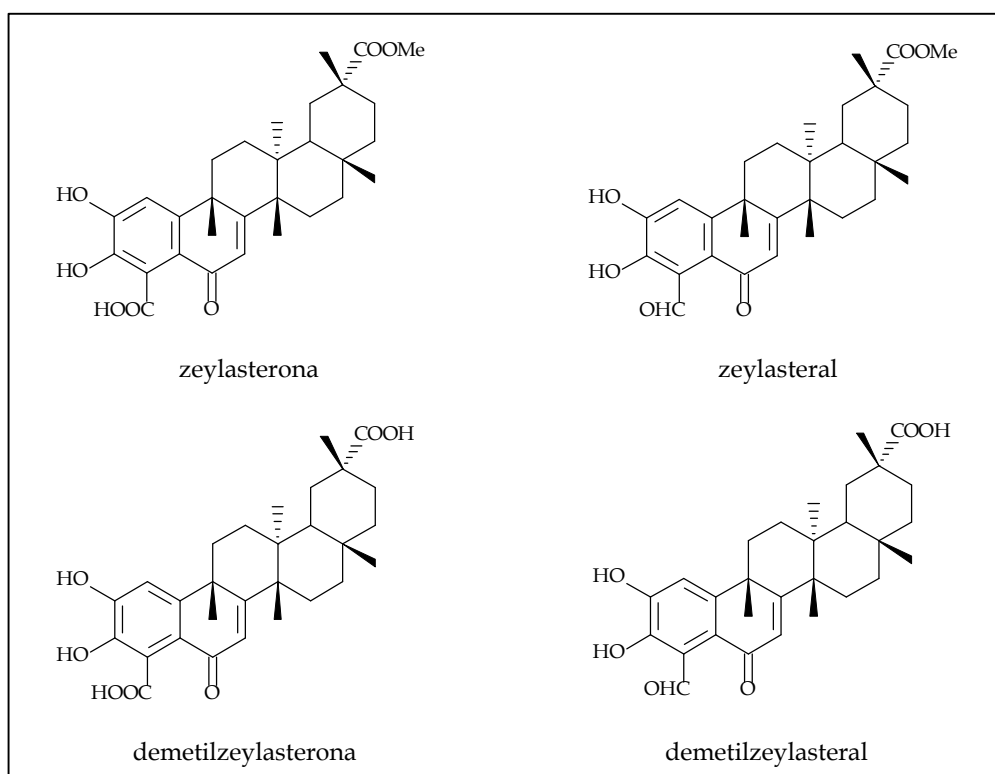
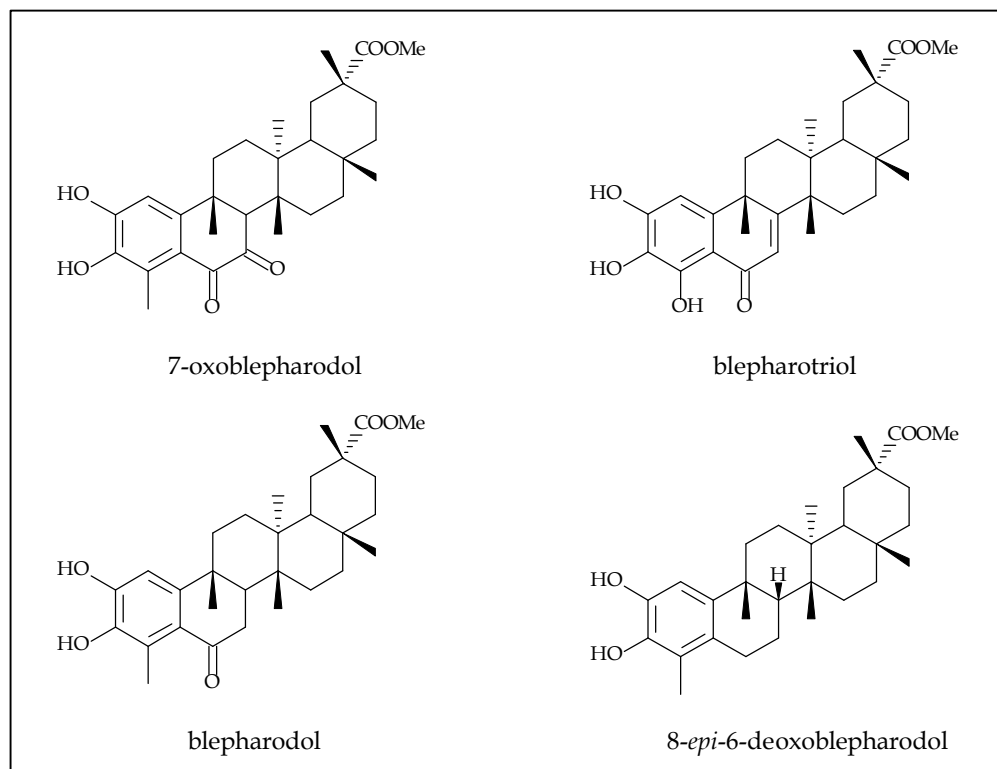


Tabla 2. Concentración mínima inhibitoria ($\mu\text{g}/\text{ml}$) de la zeylasterona y derivados frente a diversos microorganismos.

Microorganismos	zeylasterona	zeylasteral	demetilzeylasterona	demetilzeylasteral
<i>S. aureus</i> LMM1	10-5	30-20	>40	>30
<i>S. aureus</i>	6-4	40	>40	25-12.5
<i>S. epidermidis</i>	>40	20-10	>20	20-10
<i>S. warneri</i>	>40	>40	>40	20-10
<i>S. saprophyticus</i>	>40	>40	>40	40-20
<i>M. luteus</i>	20	60-50	-	>40
<i>B. subtilis</i>	3	10	15-10	14-12
<i>B. pumilis</i>	6-4	25-20	>40	10-8
<i>B. megaterium</i>	4	>10	>40	>10
<i>B. cereus</i>	5	12-10	>30	20-18
<i>B. alvei</i>	4	-	>40	-
<i>E. faecalis</i>	>40	>40	>40	>40
<i>M. smegnati</i>	>40	>40	>40	>40
<i>E. coli</i>	>40	>40	>40	>40
<i>P. mirabilis</i>	>40	>40	>40	>40
<i>P. aeruginosa</i> AK958	>40	>40	>40	>40
<i>P. aeruginosa</i> CECT 118	>40	>40	>40	>40
<i>Salmonella</i> sp.	-	>40	-	>40
<i>S. typhimurium</i>	>40	>40	>40	>40
<i>K. oxytoca</i>	>40	>40	>40	>40
<i>C. albicans</i>	10	20	>40	5

- no ensayado

El segundo grupo de triterpenofenoles estudiado lo constituyen compuestos que no presentan el metilo 23 oxidado, salvo la excepción del blepharotriol, donde se ha sustituido dicho metilo por una grupo hidroxilo. Los resultados expuestos en la Tabla 3 demuestran que la mayoría de ellos resultan ser inactivos frente a los microorganismos ensayados (CMI >40 $\mu\text{g/ml}$). Ello puede deberse al menor grado de oxidación del anillo A, y por otra parte, cabe destacar que, al igual que en los casos anteriores, la actividad es mayor cuanto mayor es el grado de oxidación, como puede comprobarse en el caso del **7-oxoblepharodol**, que posee una 1,2-dicetona en el anillo B, y presenta una actividad significativa frente a *Bacillus subtilis* (CMI 4 - 8 $\mu\text{g/ml}$) y *B. cereus* (CMI 10 $\mu\text{g/ml}$). Este argumento se ve apoyado por la actividad del **blepharotriol**, que posee un agrupamiento pirogalol en el anillo A y que presenta una actividad significativa frente a *B. subtilis* (CMI 4 - 8 $\mu\text{g/ml}$); sin embargo, esta generalización no está apoyada por la actividad que presenta el **8-*epi*-6-deoxoblepharodol** frente a *S. epidermidis* y *B. subtilis* (CMI 2.5 - 5 $\mu\text{g/ml}$). Este compuesto es el menos oxidado de los estudiados, pero la epimerización del carbono C 8 puede cambiar la disposición espacial de la molécula y así, explicar su cambio de actividad. Destacar que la metilación de los grupos hidroxilos que poseen estos compuestos en el anillo A anula la baja actividad que presentan.



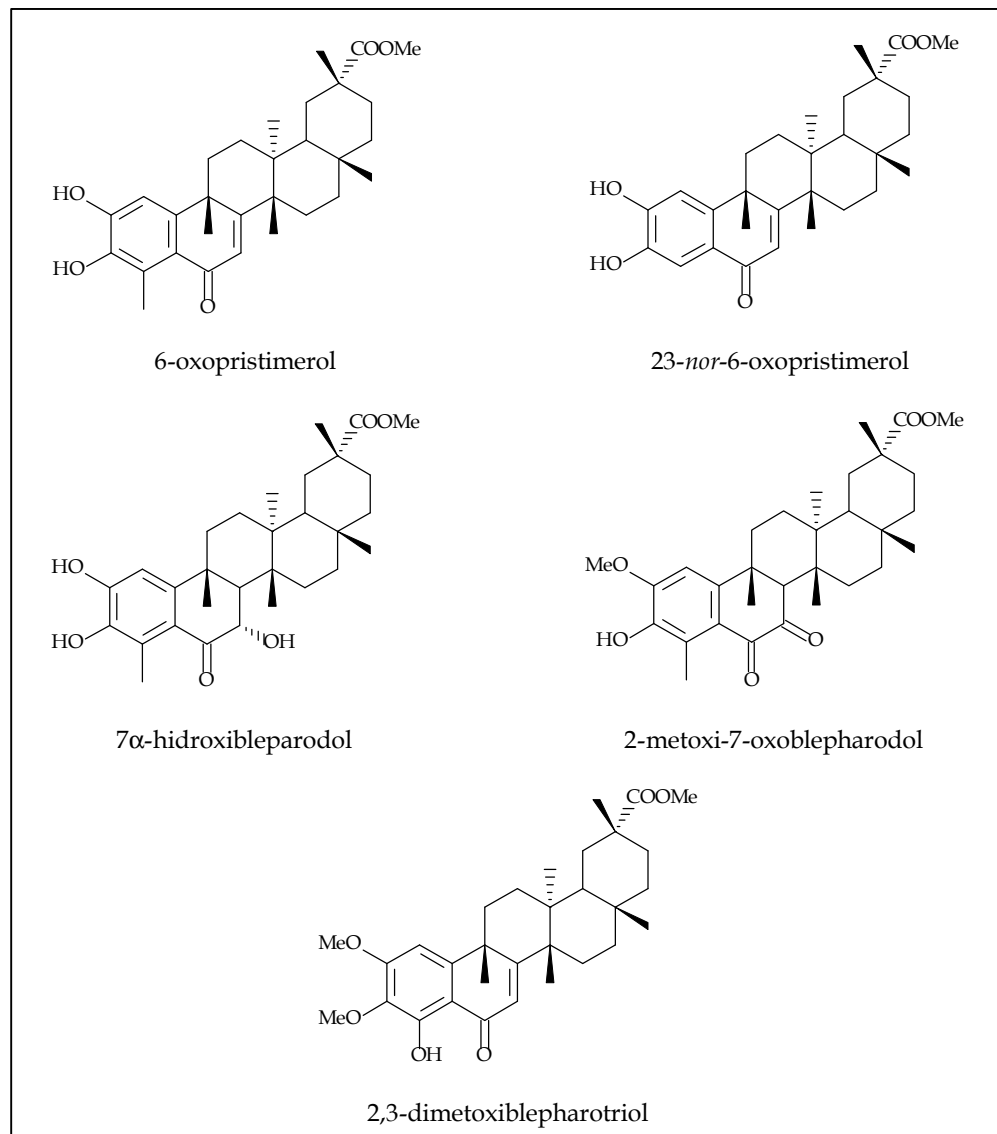


Tabla 3. Concentración mínima inhibitoria ($\mu\text{g/ml}$) detriterpenofenoles frente a diversos microorganismos.

Microorganismos	6-oxopristimerol	23-nor-6-oxopristimerol	blepharodol	7-oxoblepharodol	7 α -hidroxiblepharodol	blepharotriol	8-epi-6-deoxoblepharodol	2-metoxi-7-oxoblepharodol	2,3-dimetoxiblepharotriol
<i>S. aureus</i>	>50	>20	>20	30	>40	>40	>40	>40	>40
<i>S. epidermidis</i>	>40	>40	>20	>40	>40	>40	5-2.5	>20	>20
<i>S. saprophyticus</i>	>40	-	>20	>40	>40	>40	-	>40	>40
<i>B. subtilis</i>	>40	>10	>20	8-4	40-30	8-4	5-2.5	>20	>20
<i>B. cereus</i>	>40	>10	-	10	>40	>40	15	>20	>20
<i>E. faecalis</i>	40-30	>40	>40	>40	>40	>40	>40	>40	>40
<i>M. smegmati</i>	>40	-	>40	>40	>40	>40	>40	>40	>40
<i>E. coli</i>	>50	>40	>20	>40	>40	>40	>40	>40	>40
<i>P.aeruginosa</i> AK958	>50	> 40	>20	-	-	-	>40	>40	>40
<i>P.aeruginosa</i> CECT 118	>40	-	-	>40	>40	>40	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	>40	> 40	> 40	>40	>40	>40	>40	>40	>40
<i>Salmonella</i> sp.	>40	-	-	>40	>40	>40	-	-	-
<i>K. oxytoca</i>	>40	-	-	>40	>40	>40	-	-	-
<i>C.albicans</i>	>50	>20	>20	>40	>40	>40	>40	>40	>40

- no ensayado

Determinación de la actividad citostática

Se realizan ensayos de actividad citostática a los distintos productos indicados en el apartado anterior, a excepción del 8-*epi*-6-deoxoblepharodol, 2-metoxi-7-oxoblepharodol y 2,3-dimetoxiblepharodol.

De los resultados obtenidos (Tabla 4), cabe resaltar, como se podría esperar, la actividad de las triterpenoquinonas, pristimerina y tingenona ($CI_{50} < 3 \mu\text{g/ml}$), y la citotoxicidad selectiva, aunque moderada del zeylasteral y del blepharotriol.

Tabla 4. Actividad citostática (CI_{50} en $\mu\text{g/ml}$) de los diferentes compuestos ensayados.

Compuesto	HeLa	Hep-2	Vero
dispermoquinona	26.8	>40	-
pristimerina	0.31	1.04	-
celastrol	3.1	2.2	6.7
tingenona	1.5	2.7	1.3
zeylasterona	10.2	33.6	>20
zeylasteral	12.5	30.5	>20
demetilzeylasterona	>40	>40	>20
demetilzeylasteral	15.6	22.4	>20
6-oxopristimerol	11.1	15.9	17.9
23-nor-6-oxopristimerol	>20	>20	>20
blepharodol	>50	>50	-
7-oxoblepharodol	19.6	>50	-
7 α -hidroxiblepharodol	29.4	>20	-
blepharotriol	12.2	>20	>20

- no ensayado

Índice de nuevos productos

ÍNDICE DE PRODUCTOS.

Producto	P.T.	P.E.	
S.1	(1R,2S,4S,5S,6R,7R,9S,10S)-6,15-diacetoxi-1,2,9-tribenzoiloxi-4-hidroxi-8-oxo-dihidro- β -agarofurano	51	60
S.2	9 β -cinnamoiloxi-2 β ,3 β -diacetoxi-6 β -hidroxi-1 α -nicotinoiloxi-dihidro- β -agarofurano	55	61
S.3	2 α ,6 β -diacetoxi-1 α ,8 β ,9 β -tribenzoiloxi-dihidro- β -agarofurano.	56	62
T.1	3 α ,25-dihidroxifriedelan-2-ona	74	96
T.2	1 β ,25-dihidroxifriedelan-2-ona	75	97
T.3	lobatanhídrido	77	98
T.4	barudiona	85	99
T.5	6- <i>epi</i> barudiona	87	100
T.6	metiléster del ácido 3 β -hidroxi-5-glutinen-28-oico	90	101
T.7	cerinal	91	102
F.1	blepharodol	127	146
F.2	7 α -hidroxiblepharodol	129	148
F.3	isoblepharodol	131	149
F.4	7-oxoblepharodol	133	150
F.5	blepharotriol	135	152
F.6	6-deoxoblepharodol	138	153
R.1	2-metoxiblepharodol	128	147
R.2	2,3-dimetoxiblepharodol	128	147
R.3	2-metoxi-7 α -hidroxiblepharodol	130	149
R.4	2-metoxi-7-oxoblepharodol	134	151
R.5	2,3-dimetoxi-23- <i>nor</i> blepharotriol	138	153
R.6	8- <i>epi</i> -6-deoxoblepharodol	140	154
D.1	xuxuarina E α	189	201
D.2	escutionin α B	192	202
D.3	escutionin β B	195	204
D.4	6'7'-dihidrocangorosin A	197	205

Publicaciones científicas

El trabajo desarrollado para la realización de esta Memoria ha dado lugar a la publicación, de los siguientes trabajos científicos:

- ❖ New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus* species (Celastraceae).
González A.G.; Alvarenga N.L.; **Rodríguez, F.M.**; Ravelo, A.G.; Jiménez, I.A.; Bazzocchi, I.L.; Gupta, M.P.
Natural Products Letters, 7, 209-218, **1995**.

- ❖ New terpenoids from *Maytenus blepharodes*.
González A.G.; **Rodríguez, F.M.**; Bazzocchi, I.L.; Ravelo, A.G.
Journal of Natural Products, 63 (1), 48-51, **2000**.

- ❖ Absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus* species (Celastraceae).
González A.G.; Kennedy, M.L.; **Rodríguez, F.M.**; Bazzocchi, I.L.; Jiménez, I.A.; Ravelo, A.G.; Moujir, L.
Tetrahedron (en prensa, ms n° 4296)

Nos encontramos en la elaboración de los siguientes trabajos que serán enviados para su publicación después de la presentación de esta memoria:

- ❖ Phenolic triterpenes from *Maytenus blepharodes*: Biosynthetic aspects.
González A.G.; **Rodríguez, F.M.**; Bazzocchi, I.L.; Ravelo, A.G.

- ❖ New triterpene dimers from *Maytenus blepharodes*. Structure-activity relationship.
González A.G.; **Rodríguez, F.M.**; Bazzocchi, I.L.; Ravelo, A.G.

- ❖ Triterpenes from Celastraceae species. New example of anhidride-triterpene from *Crossopetalum lobatum* and its biogenetic implications.
González A.G.; **Rodríguez, F.M.**; Bazzocchi, I.L.; Ravelo, A.G.



Hippocratea arnottiana Wight

Conclusiones

Del trabajo llevado a cabo para la realización de la presente Memoria, extraemos las siguientes conclusiones:

- ❖ Se realiza el **estudio fitoquímico** del extracto en *n*-hexano-éter etílico (1:1) de la **raíz** de *Maytenus blepahroides* Lundell, recolectada en Panamá.
- ❖ Se aíslan dos **sesquiterpenos** descritos previamente en la bibliografía: (1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*R*,10*S*)-6,8-diacetoxi-1,2,9-tribenzoiloxi-4-hidroxi-dihidro- β -agarofurano, con esqueleto de dihidro- β -agarofurano y eunonina, un alcaloide sesquiterpénico macrocíclico.
- ❖ También se aíslan y determinan las estructuras de tres sesquiterpenos, con esqueleto de dihidro- β -agarofurano, nuevos en la bibliografía química: (1*R*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*S*,10*S*)-6,15-diacetoxi-1,2,9-tribenzoiloxi-4-hidroxi-8-oxo-dihidro-**b**-agarofurano, 9*b*-cinnamoiloxi-2*b*,3*b*-diacetoxi-6*b*-hidroxi-1*a*-nicotinoiloxi-dihidro-**b**-agarofurano, 2*a*,6*b*-diacetoxi-1*a*,8*b*,9*b*-tribenzoiloxi-dihidro-**b**-agarofurano. La configuración absoluta del primero se determina mediante estudios de **dicroismo circular** haciendo uso de la regla del excitón quiralidad del dibenzoato.
- ❖ Se aíslan los siguientes **triterpenos** conocidos previamente en la bibliografía química: β -sitosterol, taraxasterol, β -amirina, paniculatadiol, ácido oleanólico, 3 β ,29-dihidroxiglutin-5-eno, friedelina, friedelinol, epifriedelinol, cerina, ácido cerínico, 3-oxo-29-hidroxifriedoleano, 29-acetoxi-3-oxofriedoleano, canophyllol, octandronal, ácido orthosfénico y ácido polpunónico.
- ❖ Se obtuvieron, asimismo, cuatro nuevos triterpenos, cuyas estructuras se elucidan mediante cuidados estudios de sus datos espectroscópicos, como metiléster del ácido 6 β ,10 α -dihidroxi-2,3-dioxo-24-nor-4,7-friedoledien-29-oico (**barudiona**), metiléster del ácido 6 α ,10 α -dihidroxi-2,3-dioxo-24-nor-4,7-friedoledien-29-oico (**6-epibarudiona**), **metiléster del ácido 3*b*-hidroxi-28-glutinanoico** y **cerinal**. Los dos primeros compuestos son productos clave en la ruta biosintética de formación de las triterpenometilénquinonas

- ❖ Se aíslan las siguientes **triterpenometilénquinonas**, pristimerina, celastrol, tingenona y dispermoquinona, y **triterpenofenoles**, 6-oxopristimerol, 7-hidroxi-6-oxopristimerol, 23-nor-6-oxopristimerol, zeylasterona, demetilzeylasterona, zeylasteral y demetilzeylasteral, descritos previamente en la literatura química.
- ❖ Se aíslan y elucidan las estructuras de seis nuevos triterpenofenoles, **blepharodol**, **7a-hidroxiblepharodol**, **isoblepharodol**, **7-oxoblepharodol**, **blepharotriol** y **6-deoxoblepharodol**. Estos compuestos, al encontrarse todos relacionados entre sí y con otros aislados del mismo extracto, ayudan a esclarecer la ruta biogénica que conduce a la formación de este grupo de metabolitos.
- ❖ Dada la escasa cantidad del **6-deoxoblepharodol**, se aborda su síntesis a partir de pristimerina, también aislada del mismo extracto. El resultado de la síntesis es que el producto mayoritario aislado es el epímero en C 8 del producto deseado, lo que puede deberse a un control cinético de dicha reacción como consecuencia de las condiciones en que se realiza.
- ❖ Se aíslan los siguientes **dímeros de triterpenos** descritos previamente en la bibliografía química: escutionin α B, 7,8-dihidroescutionin α A, 7,8-dihidroescutionin β B, 7,8-dihidroescutionin α B, xuxuarina E β , 7,8-dihidroisoxuxuarina E α , escutidin α A, 7,8-dihidroescutidin α B, cangorosin α A, isocangorosin α A, y 6',7'-dihidroisocangorosin α A.
- ❖ También se aíslan y elucidan cinco nuevos dímeros triterpénicos, no descritos previamente en la bibliografía química, **xuxuarina Ea**, **escutionin aB**, **escutionin bB** y **6',7'-dihidrocangorosin A**. La configuración absoluta de los dos primeros se determina mediante estudios de **dicroísmo circular** haciendo uso de la regla del excitón quiralidad del dibenzoato.
- ❖ La evaluación de la actividades biológicas de los dímeros triterpénicos y los resultados negativos obtenidos, corroboran la tesis de que la polimerización de productos bioactivos como las triterpenoquinonas, está relacionada con una **estrategia de**

destoxificación de la planta. La planta necesita fabricar un arsenal químico utilizable en su defensa, pero este proceso resulta lento y costoso desde el punto de vista energético, y además sólo son tolerables unas concentraciones relativamente bajas de estos compuestos, ya que a concentraciones altas resultan tóxicos. Una solución hábil de eliminar esta toxicidad, y sin embargo, disponer de estas sustancias de una manera fácil y rápida, directamente vía una reacción de retroDiels-Alder sería mantenerlos almacenados como polímeros, de tal forma que pueda disponer de ellos en el momento que los necesite.

- ❖ Se aísla un **polifenol**, ya descrito en la literatura química, la (-)*epiafzelechina*. Este tipo de sustancia son comunes en las plantas y están relacionadas con los procesos de oxidación-reducción bioquímicos que ocurren en ellas.
- ❖ Se realiza el estudio fitoquímico del extracto en etanol de las **hojas** de *Maytenus blepahrodes* **Lundell**, recolectada en Panamá.
- ❖ Del extracto anterior se aíslan los siguientes **triterpenos**, descritos previamente en la bibliografía química: β -sitosterol, lupenona, lupeol, nepeticin, glochidona, glochidonol, glochidiol, 3-epiglochidiol y $3\beta,11\alpha$ -dihidroxiolean-12-eno
- ❖ Se aísla, también, un compuesto **diterpénico** ya descrito en la literatura química, el ribenol. El aislamiento en una especie de la familia Celastraceae de este compuesto, ayuda a establecer una relación filogenética y fitoquímica entre esta familia y la Lamiaceae, donde el mismo producto se aísla de especies del género *Sideritis*.
- ❖ Se realiza el estudio fitoquímico del extracto en etanol de las **hojas** de *Crossopetalum lobatum* **Lundell**, recolectada en Panamá.
- ❖ Se aíslan dos **triterpenos**, descritos previamente en la bibliografía química, friedelina y ácido cerínico.

- ❖ También se del mismo extracto se aíslan tres triterpenos, nuevos en la bibliografía química, **3a,25-dihidroxifriedelan-2-ona**, **1b,25-dihidroxifriedelan-3-ona**, y **lobatanhídrido**.
- ❖ El aislamiento de esta especie, de un compuesto novedoso con agrupamiento anhídrido endocíclico, **lobatanhídrido**, segundo ejemplo obtenido de la familia Celastraceae, indica una cierta especificidad en los sistemas enzimáticos de dicha familia.
- ❖ Se determina la actividad antimicrobiana frente a una batería de bacterias Gram + y Gram - y la levadura *Candida albicans*. Los dímeros triterpénicos ensayados resultaron inactivos con una CMI > 40 mg/ml. Las triterpenometilénquinonas ensayadas son el grupo que mejores resultados muestra, seguido de los triterpenofenoles derivados de la zeylasterona y, por último los triterpenofenoles, menos oxidados donde se encuentran los derivados del blepharodol.
- ❖ Se concluye que las actividades antimicrobianas y citotóxica se ve incrementado con el grado de oxidación de la molécula y disminuye con el tamaño de ésta, lo que apoya la hipótesis propuesta anteriormente.
- ❖ Se determina la actividad citotóxica frente a las líneas celulares HeLa, Hep-2 y Vero. La actividad es significativa en el caso de las triterpenometilénquinonas; los triterpenofenoles, zeylasteral y blepharotriol, presentan una citotoxicidad selectiva; mientras que, los dímeros de triterpenos no presentan ninguna actividad.
- ❖ La aparición de nuevos tipos de estructuras y agrupamientos funcionales renueva el interés por el estudio de los metabolitos secundarios aislados de Celastráceas y nos hace optimistas de que en un futuro cercano se puedan obtener pruebas inequívocas de las rutas biogénicas propuestas o los enzimas postulados.
- ❖ Después de 20 años de estudio sobre esta familia, el conocimiento de la maquinaria bioquímica de estas especies parece más claro, pero sin duda las cuestiones que aún quedan por resolver hacen el trabajo excitante.