

# Ácidos Zaragóxicos

Antonio Laguna Castrillo  
Catedrático de Química Inorgánica  
en la Universidad de Zaragoza

Muchos de los lectores de esta revista están familiarizados con términos como Aragonito o Teruelita, nombres de minerales que abundan en nuestra Comunidad Autónoma o a alguna de sus ciudades, pero es probable que sólo unos pocos conozcan que existe un grupo de ácidos orgánicos que recibe el nombre de nuestra Capital. Los ácidos zaragóxicos, también conocidos como esqualestatinas, constituyen una clase de compuestos biológicamente activos que han sido sintetizados recientemente y que tienen propiedades para rebajar los niveles de colesterol.

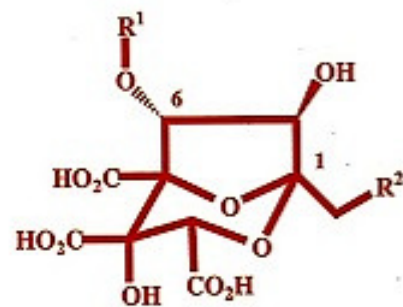
Los ácidos zaragóxicos fueron aislados por primera vez en el año 1991, de manera independiente, por dos grupos de investigación: Merck & Co., trabajando en Madrid, y Glaxo Group Research Ltd., en Greenford, Inglaterra. Los científicos de Merck fueron los que les dieron el nombre de ácidos zaragóxicos, en alusión a la fuente natural de la que fueron aislados, una muestra de agua procedente de los alrededores de Zaragoza. Los investigadores de Glaxo los bautizaron con el nombre de esqualestatinas, debido a que estos compuestos son capaces de inhibir la enzima esqualena sintasa. Desde entonces, científicos de las dos compañías han aislado docenas de este tipo de ácidos. Son metabolitos de determinados tipos de hongos y así, el ácido zaragóxico A se puede extraer de un cultivo de los hongos *Sporormiella intermedia*, mientras que los ácidos zaragóxicos B y C se han aislado de una cepa de hongos identificada como *Leptodermium elatius*.

La estructura de estos compuestos ha sido determinada mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear y estudios cristalográficos de difracción de rayos X. Poseen una estructura molecular compleja, con un núcleo común de 2,8-dioxabicyclo[3,2,1]octano (ver esquema) y se diferencian unos de otros únicamente en las cadenas laterales que se unen a los átomos de carbono que se encuentran en las posiciones 1 ( $\text{CH}_2\text{R}^2$ ) y 6 ( $\text{OR}^1$ ). En la figura 1 se recogen las cadenas laterales que poseen los ácidos zaragóxicos A, B, C y D.

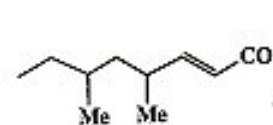
Recientemente, se ha tenido éxito también con su síntesis en el laboratorio [1-3]. La preparación no es sencilla y requiere siempre de varias etapas. Por ejemplo, Carreira [1] dice que la estrategia sintética de su grupo «depende del control acíclico para preparar un intermedio funcionalizado que, posteriormente, se convierte en el núcleo de dioxabicyclooctano que es característico de estos ácidos. El grupo de Nicolaou inicia la síntesis con una molécula plana y proquiral y, después de varias reacciones que incluyen una deshidrogenación diastereoselectiva, llega al ácido zaragóxico C.

El interés por esta familia de compuestos radica en el descubrimiento de que los ácidos zaragóxicos tienen una potente capacidad para inhibir la actividad de la esqualena sintasa que es la enzima responsable de iniciar la primera etapa en la síntesis de esterol. Se ha comprobado, además, que estos metabolitos de determinados hongos, son capaces de controlar un descenso en la síntesis de colesterol en células *in vitro* y en

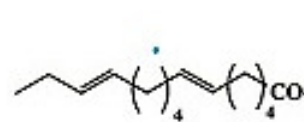
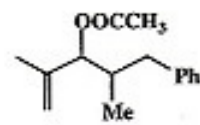
ratones. Así, es muy probable que estos compuestos puedan tener aplicaciones como agentes terapéuticos en el control de los niveles de colesterol en el suero sanguíneo.\*



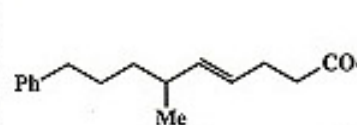
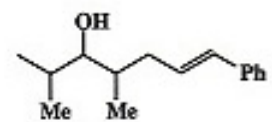
R<sup>1</sup> =      R<sup>2</sup> =



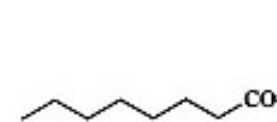
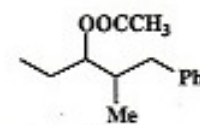
Acido Zaragóxico A



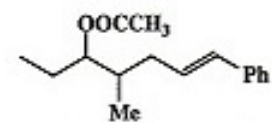
Acido Zaragóxico B



Acido Zaragóxico C



Acido Zaragóxico D



## REFERENCIAS

- Carreira, E. M. y Du Bois J. (1994). *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 10825.  
 Carreira, E. M. y Du Bois J. (1995). *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 8106.  
 Evans, D. A., Barrow, J. C., Leighton, J. L., Robichaud, A. J. y Sefkow M. J. (1994). *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 12111.  
 Nicolaou, K. C., Nadin, A., Leresche, J. E., Yue, E. W. y Ia Greca, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33, 2190 (1994).