

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



TESIS DOCTORAL

**Estudios sobre las estructuras de nuevos diterpenos de  
plantas pertenecientes al género "sideritis"**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María Amparo Lopez Gomez**

DIRECTOR:

**Serafín Valverde López**

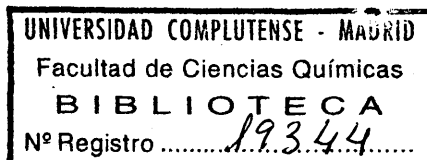
Madrid, 2015



T<sub>1</sub>  
547  
LOP

ESTUDIOS SOBRE LAS ESTRUCTURAS DE NUEVOS DITERPENOS DE PLANTAS

PERTENECIENTES AL GENERO "SIDERITIS".



MARIA DEL AMPARO LOPEZ GOMEZ

SECCION DE PRODUCTOS NATURALES

INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA GENERAL (C.S.I.C.) MADRID.

INDICE

	<u>Páginas.</u>
I.- INTRODUCCION . . . . .	1
1.- Generalidades . . . . .	2
2.- R.M.N. de <sup>13</sup> C . . . . .	5
A.- Asignación de espectros . . . . .	5
B.- Estudios con implicaciones estereoquímicas . . . . .	11
C.- Efectos de los sustituyentes . . . . .	16
D.- Biosíntesis . . . . .	17
E.- Estudios teóricos . . . . .	18
II.- DISCUSION DE RESULTADOS . . . . .	20
I.- Estudio de la estructura del nuevo diterpeno <u>ANDALUSOL</u> . . . . .	21
II.- Estudio de la composición química de <u>SIDERITIS LACAITAE</u> . . . . .	52
III.- Los espectros de R.M.N. de <sup>13</sup> C de kaurenos . . . . .	61
1.- <u>COMPUESTO 2</u> : <u>ent-7<math>\alpha</math>-acetoxi-kaur-16-en-18-ol</u> . . . . .	62
2.- <u>COMPUESTO 3</u> : <u>18-acetoxi-ent-kaur-16-en-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>-diol</u> . . . . .	77
3.- <u>COMPUESTO 4</u> : <u>3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,18-triacetoxi-ent-16-kaureno</u> . . . . .	91
4.- <u>COMPUESTO 5</u> : <u>3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,15<math>\beta</math>,18-tetracetoxi-ent-kaur-16-eno</u> . . . . .	99
5.- <u>COMPUESTO 5A</u> : <u>3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,18-triacetoxi-ent-kaur-16-en-15<math>\beta</math>-ol</u> . . . . .	113

	<u>Páginas</u>
6.- <u>COMPUESTO 6</u> : 18-acetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ , 15 $\beta$ -triol . . . . .	123
7.- <u>COMPUESTO 7</u> : 3 $\beta$ ,acetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-7 $\alpha$ ,15 $\beta$ , 18-triol . . . . .	133
8.- <u>COMPUESTO 8</u> : 7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,18-triacetoxi- <u>ent</u> -kaur- 16-eno . . . . .	142
9.- <u>COMPUESTO 9</u> : 7 $\alpha$ -acetoxi- <u>ent</u> -kaur-15-en-18-ol .	153
10.- <u>COMPUESTO 10</u> : 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,18-triacetoxi- <u>ent</u> -kaur- 15-eno . . . . .	166
IV.- Efectos de los sustituyentes en el esqueleto del kaur-16-eno y kaur-15-eno . . . . .	176
1.- Efecto de un grupo -OH (u -OAc), configuración alfa en C-15 . . . . .	176
2.- Efecto de un grupo -OH (u -OAc), configuración beta en C-7 . . . . .	183
3.- Efecto de un grupo -OH (u -OAc) en C-18 . .	190
4.- Efecto de isomerizar el doble enlace de posi- ción 16 a posición 15 . . . . .	198
V.- Los espectros de R.M.N. de <sup>13</sup> C de Atisenos . . . .	203
1.- <u>COMPUESTO 1</u> : <u>ent</u> -atis-13-eno . . . . .	210
2.- <u>COMPUESTO 2</u> : 16 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxi- <u>ent</u> - atis-13-eno. . . . .	215
3.- <u>COMPUESTO 3</u> : 1 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ ,17-isopropiliden- dioxi- <u>ent</u> -atis-13-eno . . . . .	217

Páginas

4.- <u>COMPUESTO 4</u> : 7 -acetoxi-16 ,17-isopropiliden- dioxi- <del>ent</del> -atis-13-eno . . . . .	220
5.- <u>COMPUESTO 5</u> : 7ceto-16 ,17-isopropilidendioxi- <u>ent</u> -atis-13-eno . . . . .	225
III.- PARTE EXPERIMENTAL . . . . .	234
1.- Técnicas generales utilizadas . . . . .	235
2.- Separación y purificación del <u>ANDALUSOL</u> . . . . .	238
3.- Extracción de <u>SIDERITIS LACAITAE</u> . . . . .	256
4.- Extracción de <u>SIDERITIS HIRSUTA</u> . . . . .	265
5.- Obtención de derivados de <u>ent</u> -atis-13-eno . . . . .	286
IV.- CONCLUSIONES . . . . .	292
V.- BIBLIOGRAFIA . . . . .	298

INDICE DE TABLAS DE R.M.N. de <sup>13</sup>C.

<u>TABLA 1:</u> Desplazamientos químicos de <u>ent</u> -kaur-16-eno y del COMPUESTO 2: 7 -acetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-18-ol. . . . .	65
<u>TABLA 2:</u> Efectos atribuibles a un grupo -OH en C-18 . . . . . Efectos atribuibles a un grupo -OAc en C-7 (axial). . . . .	69 70
<u>TABLA 3:</u> Espectro calculado y experimental del COMPUESTO 2: 7 -acetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-18-ol. . . . .	71
<u>TABLA 4:</u> Asignaciones del espectro del COMPUESTO 2: 7 -ace- toxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-18-ol . . . . .	76
<u>TABLA 5:</u> Efectos de un grupo -OH en C-3 (ecuatorial) . . . . .	78
<u>TABLA 6:</u> Valores estimados y experimentales del COMPUESTO 3: 18-acetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-3 ,7 -diol . . . . .	81
<u>TABLA 7:</u> Valores estimados y experimentales de los anillos A/B del COMPUESTO 3: 18-acetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-3 , 7 -diol . . . . .	85
<u>TABLA 8:</u> Asignaciones del espectro del COMPUESTO 3: 18-aceto- xi- <u>ent</u> -kaur-16-en-3 ,7 -diol . . . . .	86
<u>TABLA 9:</u> Efectos de un grupo -OAc en C-18. . . . .	92
<u>TABLA 10:</u> Valores calculados y experimentales del COMPUESTO 4: 3 ,7 ,18-triacetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-eno. . . . .	94
<u>TABLA 11:</u> Asignaciones del espectro del COMPUESTO 4: 3 ,7 ,18- triacetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-eno. . . . .	98
<u>TABLA 12:</u> Efecto de un grupo -OAc (configuración alfa) en C-15 . . . . .	101
<u>TABLA 13:</u> Valores calculados y experimentales del COMPUESTO 5: 3 ,7 ,15 ,18-tetracetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-eno . . . . .	103

<u>TABLA 14:</u> Asignaciones del espectro del COMPUESTO 5:	
3 ,7 ,15 ,18-tetracetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-eno. . . . .	108
<u>TABLA 15:</u> Asignaciones del COMPUESTO 5 y valores obtenidos para el COMPUESTO 5A . . . . .	116
<u>TABLA 15A:</u> Asignación del COMPUESTO 5A: 3 ,7 -18-triacetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-15 -ol . . . . .	122
<u>TABLA 16:</u> Efectos de un grupo -OH (beta) en C-15 . . . . .	124
<u>TABLA 17:</u> Valores estimados y experimentales del COMPUESTO 6 (C-15, configuración beta) . . . . .	127
<u>TABLA 18:</u> Efectos de un grupo -OH (alfa) en C-15 . . . . .	129
<u>TABLA 19:</u> Valores estimados y experimentales del COMPUESTO 6 (C-15, configuración alfa) . . . . .	130
<u>TABLA 19A:</u> Asignación del COMPUESTO 6: 18-acetoxi- <u>ent</u> -kaur- 16-en-3 ,7 ,15 -triol . . . . .	132
<u>TABLA 20:</u> Efectos ocasionados por la desacetilación del -OAc de C-18. . . . .	134
<u>TABLA 20A:</u> Efectos ocasionados por la acetilación del -OH de C-3	135
<u>TABLA 21:</u> Desplazamientos químicos estimados y experimentales del COMPUESTO 7: 3 -acetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-en-7 ,15 , 18-triol . . . . .	138
<u>TABLA 22:</u> Asignación del COMPUESTO 7: 3 -acetoxi- <u>ent</u> -kaur- 16-en-7 ,15 ,18-triol . . . . .	141
<u>TABLA 23:</u> Efectos de un grupo -OAc (ecuatorial) en C-3 . . . . .	143

<u>TABLA 24:</u> Desplazamientos químicos estimados y experimentales del COMPUESTO 8: 7 ,15 ,18-triacetoxi- <u>ent</u> -kaur-16-eno. . . . .	144
<u>TABLA 25:</u> Comparación entre desplazamientos químicos del COMPUES- TO 2 y del COMPUESTO 8 de carbonos del anillo A . . . . .	148
<u>TABLA 26:</u> Asignación del COMPUESTO 8: 7 ,15 ,18-triacetoxi- <u>ent</u> - kaur-16-eno . . . . .	149
<u>TABLA 27:</u> Desplazamientos químicos experimentales del COMPUESTO 9 y asignaciones del COMPUESTO 2 . . . . .	155
<u>TABLA 28:</u> Asignación del COMPUESTO 9: 7 -acetoxi- <u>ent</u> -kaur-15-en- 18 ol . . . . .	160
<u>TABLA 29:</u> Efectos observados al introducir un doble enlace en los sistemas de anillos C/D del COMPUESTO 2, Beyerano y (3.2.1)-biciclo octano. . . . .	162
<u>TABLA 30:</u> Asignaciones del COMPUESTO 4 y datos experimentales del COMPUESTO 10 . . . . .	169
<u>TABLA 31:</u> Efectos ocasionados en el COMPUESTO 10 por un doble en- lace en posición 15. . . . .	172
<u>TABLA 32:</u> Asignación del COMPUESTO 10: 3 ,7 ,18-triacetoxi- <u>ent</u> - kaur-15-eno . . . . .	175
<u>TABLA 33:</u> Efecto de un grupo -OH (configuración alfa) en C-15 . . . . .	177
<u>TABLA 34:</u> Efecto de un grupo -OAc (alfa) en C-15, con sustituyen- te en C-7 . . . . .	178
<u>TABLA 35:</u> Efecto de acetilación del grupo -OH (alfa) en C-15 . . . . .	179
<u>TABLA 36:</u> Efecto de un grupo -OH (beta) en C-7 . . . . .	184

	<u>Páginas</u>
<u>TABLA 37</u> : Efecto de un grupo -OAc (beta) en C-7. . . . .	186
<u>TABLA 38</u> : Efecto de acetilación de un -OH (beta) en C-7 . . . . .	187
<u>TABLA 39</u> : Efecto de un grupo -OH en C-18 . . . . .	191
<u>TABLA 40</u> : Efectos combinados de un grupo -OAc en C-18 y un grupo -OAc (alfa) en C-3 . . . . .	191
<u>TABLA 41</u> : Efecto de un grupo -OAc (alfa) en C-3. . . . .	193
<u>TABLA 42</u> : Efecto de un grupo -OAc en C-18. . . . .	193
<u>TABLA 43</u> : Efecto de un grupo -OH en C-18 con cambio conformacional del anillo A. . . . .	195
<u>TABLA 44</u> : Efecto de un grupo -OAc en C-18 con cambio conformacional del anillo A. . . . .	197
<u>TABLA 45</u> : Efectos ocasionados por la isomerización del doble enlace de posición 16 a posición 15 . . . . .	199
<u>TABLA 46</u> : Valores estimados para el <u>ent</u> -kaur-15-eno . . . . .	200
<u>TABLA 47</u> : Efectos de isomerización del doble enlace con cambio conformacional del anillo C . . . . .	201
<u>TABLA 1</u> : Efectos de la transposición del <sup>15</sup> (3.2.1)-bicyclo octano en <sup>13</sup> (2.2.2)-bicyclo octano . . . . .	209
<u>TABLA 2</u> : Desplazamientos químicos calculados del <u>ent</u> -atis-13-eno	211
<u>TABLA 3</u> : Efectos conjuntos del grupo diol vecinal en C-16 y C-17	214
<u>TABLA 4</u> : Valores calculados para el 16,17-isopropilidendioxi- <u>ent</u> -atis -13-eno (COMPUESTO 2). . . . .	216
<u>TABLA 5</u> : Efecto de un grupo -OAc en C-1 (configuración alfa) .	217

Páginas

<u>TABLA 6:</u> Valores calculados y experimentales del COMPUESTO 3: 1 -acetoxi-16 ,17-isopropilidendioxi- <u>ent</u> -atis-13-eno.	218
<u>TABLA 7:</u> Efectos de un grupo -OAc (beta) sobre C-7 . . . . .	221
<u>TABLA 8:</u> Valores calculados y experimentales del COMPUESTO 4: 7 -acetoxi-16 ,17-isopropilidendioxi- <u>ent</u> -atis-13-eno.	223
<u>TABLA 9:</u> Efecto de un grupo carbonilo en C-7 . . . . .	224
<u>TABLA 10:</u> Valores calculados y experimentales del COMPUESTO 5: 7-ceto-16 ,17-isopropilidendioxi- <u>ent</u> -atis-13-eno . . . . .	227
<u>TABLA 11:</u> Efectos del sustituyente acetónido en C-16 y C-17. . . . .	230
<u>TABLA 12:</u> Efectos de un grupo -OAc (beta) en C-7 . . . . .	232

I.-INTRODUCCION

Las plantas del género Sideritis constituyen una rica fuente de sustancias diterpénicas pues prácticamente la totalidad de las especies estudiadas han mostrado, no sólo una abundancia cuantitativa, sino una variedad considerable en las estructuras de los compuestos aislados<sup>1</sup>.

Sin embargo se han estudiado recientemente algunas especies cuyo contenido en diterpenos es prácticamente simbólico (S. lacaitae y S. ochroleuca), el estudio de una de estas especies viene recogido en la Parte Experimental, mientras que la otra fue objeto de una Memoria de Tesina<sup>2</sup>.

Los compuestos que se aislan con mas frecuencia de plantas de este género suelen ser diterpenos del tipo ent-kaureno o del tipo ent-beyereno. No obstante, junto a estos esqueletos mayoritariamente presentes, se han aislado otros, que casi cubren todas las posibilidades que se dan en el esquema general de biogénesis de estos compuestos diterpénicos, así por ejemplo, se han aislado derivados de ent-atis-13-eno<sup>3</sup>, derivados de labdano<sup>4</sup> y ent-labdano<sup>5</sup>, derivados de ent-labd-14-eno<sup>6</sup>, derivados de ent-8,

5-friedo-pimar-5-eno<sup>7</sup> y derivados de traquilobano o ciclokaurano<sup>8</sup> entre otros.

Hay dos características de estas plantas que queremos resaltar con relación a uno de estos tipos de esqueletos menos frecuentes, concretamente con relación a los derivados de labdano por ser precisamente uno de estos derivados objeto de estudio en esta Tesis. Una de estas características es que, mientras la inmensa mayoría de sustancias de este tipo aisladas recientemente presentan una estereoquímica "normal" para C-10 (esto es del tipo esteroide<sup>9-27</sup>), prácticamente todos los derivados de este tipo aislados de Sideritis<sup>5,6,8 y 28</sup> presentan una estereoquímica en C-10 del tipo ent- (o enantio).

Puede ser interesante señalar la diversa fuente vegetal de uno y otro tipo de labdanos, pues mientras la inmensa mayoría de los derivados labdánicos han sido aislados de la resinas o de la madera de diversas especies de Pinus, Cistus o Juniperus, nuestra fuente de derivados de labdano pertenecientes a la serie enantio son especies del género Sideritis cuyos componentes mas usuales, como ya hemos indicado, son diterpenos del tipo ent-kau-

reno o ent-bayereno, esto es todos ellos pertenecientes a la serie enantio.

Precisamente son otras plantas ricas en diterpenos del tipo ent-bayereno, como las Euphorbiaceas del género Bayeria<sup>29</sup> u otras relacionadas<sup>30-32</sup> unas de las escasas fuentes de derivados de ent-labdano, que, como dato curioso, también han sido aislados de algas<sup>33</sup>, siendo en este caso un derivado que contiene un átomo de bromo.

Por último queremos señalar otra de las peculiaridades de las plantas del género Sideritis con relación a los derivados de labdano y es que, al menos en un caso<sup>4</sup>, se ha aislado de una de estas especies un derivado de labdano de la serie normal, algo que no es frecuente en el reino vegetal; aunque existen excepciones, como la que se señala precisamente en un trabajo<sup>34</sup> sobre derivados de labdano, en que se han aislado de la misma planta derivados pertenecientes a una y otra serie, sin embargo se indica que este es el primer ejemplo de co-ocurrencia de ambas series de antípodas.

La resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  constituye una técnica muy apropiada para abordar una serie de cuestiones relacionadas con las estructuras de las sustancias orgánicas.

De un análisis de las publicaciones aparecidas estos dos últimos años se deduce que son cuatro las líneas principales en que se desenvuelven la mayoría de los trabajos realizados.

#### A.- ASIGNACION DE ESPECTROS.

Se trata quizás del aspecto en que existen un mayor número de trabajos publicados. Su interés reside en que constituyen una valiosa referencia para aquellos investigadores interesados en sustancias relacionadas. Existe una gran actividad, como es lógico en el campo de las sustancias naturales y particularmente en el caso de los terpenos.

Se han asignado espectros de hexaprenoides aislados de esponjas marinas<sup>35</sup>, diterpenos del tipo kaureno<sup>36</sup>, labdanos con

anillo furanoico tal como la ballotinona<sup>37</sup> o potamogetonina<sup>38</sup>.

Las vitaminas A, otros carotenoides y compuestos relacionados han sido estudiados prestando especial atención al establecimiento del carácter cis o trans de los correspondientes isómeros<sup>39</sup>.

Los triterpenos han sido estudiados como tales<sup>40</sup> en el caso de derivados de  $\Delta^7$ -tirucallol, así como las sapogeninas del "ginseng" relacionadas con triterpenos del tipo dammarano<sup>41</sup>, también se han asignado<sup>42</sup> los espectros de varias saikosaponinas aisladas de Bupleurum falcatum L.

Nuevos diterpenos han sido analizados desde el punto de vista de esta técnica, así tenemos por ejemplo, un diterpeno ácido derivado del labda-trieno<sup>43</sup>, diterpenos de un nuevo tipo<sup>44</sup>, evidentemente relacionados con los azulenos y que han sido aislados de moluscos del género Aplisia, estas mismas sustancias se encuentran en algas.

Pertenece así mismo a este grupo un nuevo diterpeno del tipo ent-pimarano<sup>45</sup>, el estachenol y algunos derivados relaciona-

dos<sup>46</sup>, así como un trabajo publicado sobre espectros de gibberellinas<sup>47</sup>.

Casi el mismo interés que se ha demostrado en el campo de los diterpenos, se encuentra con sustancias sesquiterpénicas que, por su enorme variedad, ofrecen un campo excelente para estudios de este tipo. Tal es el caso de la pentalenolactona<sup>48</sup>, de varios furanosesquiterpenos<sup>49</sup> aislados de Lindera strychnifolia y de epoxidecompostina<sup>50</sup> sustancia del mismo tipo pero aislada de otra fuente vegetal, así como sustancias del tipo endesmano<sup>51</sup>.

Sustancias más simples como varios compuestos cannabinoides también han sido estudiadas<sup>52</sup>.

Por el contrario ha disminuido la labor en el campo de los esteroides, de los que sólo señalamos un trabajo sobre epoxi- y dehidro-colesteroles<sup>53</sup>.

En un caso se ha estudiado un ejemplo de sesterpeno, uno de los grupos de terpenos menos frecuentes en la naturaleza. El producto cuyo espectro se asigna, heteronemina, es de origen mari-

no<sup>54</sup>.

Como es natural otros campos entre los productos naturales tambien han sido objeto de estudio, con el fin de asignar los espectros de R.M.N. de <sup>13</sup>C; así por ejemplo, a modo indicativo, entre los alcaloides, podemos señalar alcaloides diterpénicos del tipo aconitina aislados de especies de Aconitum y Delphinium<sup>55</sup>, alcaloides de la familia del indol tal como quebrachamina y sustancias relacionadas<sup>56</sup>, muy en conexión con los anteriores están los trabajos<sup>57</sup> sobre nuevas sustancias del tipo bis-indólico, que en otros casos<sup>58</sup>, tambien dentro de este tipo, han servido para revisar las estructuras propuestas anteriormente.

Hay otro grupo de sustancias naturales sobre el que tambien se han publicado numerosos trabajos con este objetivo primero de asignar el espectro. Se trata del grupo de flavonoides y sustancias aromáticas relacionadas. Hay trabajos sobre flavonoides naturales<sup>59</sup> y otros<sup>60</sup> que abarcan además de los flavonoides otras sustancias relacionadas. El mismo tema de los flavonoides (excluyendo flavonas y flavonoles) ha sido abordado por otros autores<sup>61</sup>. Restringiendo mas su campo de aplicación, se han publicado investiga-

ciones sobre cumarinas y sustancias relacionadas<sup>62</sup>, tocoferoles y 2,2-dimetil-chromanoles<sup>63</sup>, tetraloles y cromán-4-oles<sup>64</sup>. Y dentro de este grupo de sustancias aromáticas de origen natural podemos incluir los polihidroxi-fenil-éteres aislados de algas<sup>65</sup> con actividad de antibióticos que también han sido estudiados por otros autores<sup>66</sup>.

Otro grupo de sustancias naturales que ha sido muy estudiado con este objetivo de establecer una correlación entre el espectro y su estructura son los azúcares y derivados glicosídicos. Así se ha aplicado esta técnica<sup>67</sup> para realizar la asignación estructural de glicosidos acetilados de origen vegetal y en trisacáridos de esteroides<sup>68</sup>. Se han determinado<sup>69</sup> los incrementos en la cuantía del desplazamiento químico que tienen lugar en azúcar y aglucona como resultado de la formación de glicosidos. También se ha avanzado un método<sup>70</sup> para determinar mediante R.M.N. de <sup>13</sup>C los átomos de carbono que portan grupo -OH (observando la variación en los desplazamientos químicos que tiene lugar cuando el grupo -OH se reemplaza por -OD). Este método se ha aplicado precisamente a carbohidratos utilizando un instrumento de 62,8 MHz. Por último señalaremos que en la determinación de estructuras de azúcares también se ha aplicado<sup>71</sup>

una de las técnicas más recientes, medida del tiempo de relajación spin-retículo, de la que tendremos ocasión de hablar más adelante.

Como es lógico suponer hay una gran gama de sustancias naturales o de síntesis, de difícil clasificación en las que también se está aplicando esta técnica. Aunque muy someramente y a fin de completar este cuadro que nos hemos propuesto realizar sobre las investigaciones de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  en los dos últimos años, vamos a señalar algunas características de interés.

Tal es el caso de los antibióticos antitumorales adriamicina y daunorubicina<sup>72</sup>. Con incidencia en este estudio se puede considerar un trabajo sobre enlatos metálicos<sup>73</sup> y otros antibióticos como vaucomicina<sup>74</sup>. En este mismo campo de los antibióticos cabe señalar el estudio publicado sobre el antibiótico ionóforo salinomycin<sup>75</sup> na.

Se han realizado estudios sobre varios hidrocarburos policíclicos<sup>76</sup>; sobre derivados del (3,3,0)-bicyclo-octano<sup>77</sup>; sobre ceto-derivados cíclicos<sup>78</sup> en los que se establece una conexión entre los datos de su espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  la estructura y la reac-

tividad; sobre éteres y glicoles<sup>79</sup> y sobre péptidos como el nosiheptido<sup>80</sup>.

En este apartado queremos señalar ejemplos de espectros de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  obtenidos con sólidos, concretamente órganos o tejidos vegetales tal es el caso del espectro de aucubina (iridoide) y de sacarosa obtenidos con una semilla intacta de Aucuba japonica<sup>81</sup> o con un fruto seco de anís<sup>82</sup>.

En diversas sustancias cíclicas como son metil-azulenos, metil-aceheptilenos y sustancias policíclicas con anillos de siete y cinco miembros y con sustituyentes metilo se han determinado las constantes  $^{13}\text{C-H}$  y su relación con la localización de este sustituyente<sup>83</sup>, también se ha asignado el espectro del bis-bromo-benzobarrilano<sup>84</sup>.

#### B.- ESTUDIOS CON IMPLICACIONES ESTEREOQUIMICAS.

En este apartado y dentro del campo de sustancias cíclicas como esteroides y decalinas sustituidas se han hecho algunas

puntualizaciones sobre el denominado efecto gamma-antiperiplanar, que habia sido definido recientemente<sup>85</sup>. El efecto gamma-antiperiplanar habia sido definido como apantallante (tal como suelen ser todos los efectos gamma) y se consideraba sólo en caso de que el sustituyente fuese un heteroátomo (O,N, etc.); sin embargo en esta nueva publicación<sup>86</sup> se advierte que cuando el átomo de carbono sobre el que actúa el efecto, está tetrasustituido (por ej. decalinas sustituidas en 9,10), se ejerce un efecto desapantallante que puede llegar a ser hasta de 6 ppm. Este efecto lo ejercen también sustituyentes como el grupo metilo.

En el campo de productos naturales se ha establecido mediante esta técnica la estereoquímica en C-12 de unos diterpenos labdanólicos el  $\alpha$ - y  $\beta$ -levantenolido aislados del tabaco turco. Un trabajo análogo<sup>88</sup> establece la dependencia entre la estereoquímica de grupos -OH y los desplazamientos químicos en triterpenos del tipo oleaneno. Se ha aplicado también al tetrahydroabienol (diterpeno del tipo abiético) llegándose a la conclusión<sup>89</sup> de que se trata de un compuesto cuasi-racémico formado por epimeros en C-13.

Al margen ya de los productos naturales, este tipo de es-

tudios tendentes a establecer una relación entre la configuración de un sustituyente y sus efectos sobre los desplazamientos químicos de los carbonos circundantes, han sido realizados con una gran variedad de sustancias. He aquí algunos ejemplos.

(3.2.1)-biciclo octánoles,<sup>90</sup> norbornanoles y norbornenoles<sup>91</sup> derivados de norcareno<sup>92</sup>, derivados de (3.3.1)-biciclos nonanos sustituidos en cabeza de puente<sup>93</sup>, varios estereoisómeros del mentol y sustancias relacionadas<sup>94</sup>.

Por otra parte se ha establecido la estereoquímica<sup>95</sup> de -butirolactonas sustituidas en 2 y 4, así como la de 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazinas, consiguiéndose la determinación unívoca de la estereoquímica syn - anti para toluensulfonil-hidrazonas y otros derivados de iminas<sup>96</sup>.

En el campo de los carbohidratos se ha efectuado un estudio sobre las influencias de los aglucones alcohólicos (tipo isoprenoides) en los desplazamientos químicos de  $\beta$ -D-glucopiranosidos y  $\beta$ -D-mannopiranosidos<sup>97</sup>, se han utilizado también las constantes de acoplamiento  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  para asignar señales y estudiar así los efectos

configuracionales de 1,6-anhidro-hexopiranosas y compuestos relacionados<sup>98</sup>.

Como veremos mas adelante en la discusión de resultados de esta Tesis la R.M.N. de <sup>13</sup>C ofrece unas estupendas posibilidades para el estudio conformacional de una molécula, no es sorprendente pues que con este enfoque particular exista una abundante literatura publicada en estos dos últimos años; tal es por ej. una reinvestigación de la conformación del laurenobiolido, un sesquiterpeno de 10 miembros estudiado mediante esta tecnica y a temperatura variable.<sup>99</sup>

Otros compuestos cuya conformación ha sido estudiada son: Vitamina D y compuestos análogos<sup>100</sup>, ciclopropano-decalinas<sup>101</sup>; el anillo C de 6  $\beta$ -naltrexol y 6  $\alpha$ -naltrexol<sup>102</sup>, que son alcaloides del tipo morfina; oxa-9-derivados de (4.2.1.)-biciclo nonano<sup>103</sup>; una investigación<sup>104</sup> sobre las conformaciones en bote y silla de (3.3.1)-biciclo nonanos, así mismo se ha tenido evidencia de que existen conformaciones distintas a las de silla en derivados de tropano<sup>105</sup>.

Se han detectado ciertos efectos, dependientes de la conformación,<sup>106</sup> que tienen lugar sobre los carbonos beta de fenil-alcanos

e igualmente se han detectado sillas deformadas (twist conformers) en compuestos con anillos de seis miembros<sup>107</sup>, (ver también la discusión de esta Tesis).

En el campo de los heterociclos se ha realizado un análisis conformacional de cis y trans decahidro-quinoleinas<sup>108 y 109</sup>.

#### C.- EFECTOS DE LOS SUSTITUYENTES.

Aunque lógicamente los trabajos de este tipo están íntimamente relacionados con el apartado anterior, incluimos aquí aquellos cuyo objetivo no es tanto establecer la estereoquímica de un centro o la conformación de un anillo, sino cuantificar cuáles son los efectos que introduce en los desplazamientos químicos de una molécula la presencia de un nuevo sustituyente:

Tenemos así los efectos de sustituyentes en twistanos monosustituídos<sup>110</sup>, en diterpenoides tetracíclicos<sup>111</sup>, en (2.2.2)-bicyclo octanos<sup>112</sup>, en (3.3.1)-bicyclo nonanos sustituídos<sup>113</sup> en C-3 y C-7.

O bien los efectos de un sustituyente bencénico sobre el carbono C-alfa de la cadena lateral<sup>114</sup> y dentro de esta serie de aromáticos los efectos de sustituyentes en benzofenonas<sup>115</sup> sustituidas en para.

Se continúan observando efectos anómalos como los efectos alfa del sustituyente metilo en compuestos en conformación de silla<sup>116</sup>, o se propone un nuevo parámetro ( $\rho$ , iota) para racionalizar los efectos de sustituyentes tanto en las series n-alifática como aromática<sup>117</sup>.

También se han estudiado los efectos que se introducen al esterificar un alcohol<sup>118</sup>.

En trabajos<sup>119</sup> sobre el efecto gamma-antiperiplanar debido a heterosustituyentes se estudia su incidencia en aquellos casos en que el sustituyente está sobre cabeza de puente, en el caso de adamantanos, homoadamantanos y homonoradamantanos.

#### D.- BIOSINTESIS.

Constituye este apartado uno de los campos tradicionales de aplicación de la R.M.N. de  $^{13}\text{C}$ , dada la enorme simplificación que supone su uso respecto a los métodos degradativos utilizados comúnmente. Son numerosas las aplicaciones en este campo, como lo demuestra una revisión<sup>120</sup> aparecida recientemente. Nosotros no hemos pretendido poner al día esta revisión, sino sólo ofrecer algunas muestras de trabajos aparecidos con posterioridad a su publicación.

Así por ej. dentro de una serie sobre biosíntesis de isoprenoides, citamos el trabajo<sup>121</sup> de biosíntesis de ovalicin con mevalonato doblemente marcado.

La biosíntesis de triterpenos a partir de acetato sódico marcado para llegar a esqueletos del tipo urseno, también ha sido publicada<sup>122</sup>, así como la de colletotridina<sup>123</sup>.

Antibióticos macrolidos<sup>124</sup> o del tipo tetraciclina como la daunomicina<sup>125</sup> o derivados quinónicos como la mollisina<sup>126</sup>, han sido estudiados, asimismo, desde el punto de vista de su biosíntesis.

## E.- ESTUDIOS TEORICOS.

Se incluyen aquellos trabajos que a nuestro juicio, destacan mas que por su aplicación a un caso concreto, por su interés como herramienta de trabajo en este campo de investigación.

Como tal se puede considerar un estudio general del desplazamiento químico del grupo carbonilo, aplicando la teoría del campo autoconsistente perturbado<sup>127</sup>.

Ofrecen otro aspecto los estudios de tiempo de relajación spin-retículo, que tienen aplicaciones muy diversas, así por ej. se ha determinado<sup>128</sup> la posición del protón en enlaces del tipo puente de hidrógeno; se ha utilizado para asignar el espectro de antibióticos macrolidos con anillos de 16 miembros<sup>129</sup>; en la determinación de la secuencia en que se presentan distintos azúcares de oligosacáridos esteroídicos<sup>130</sup> y para asignar los espectros de homólogos de paeoniflorina<sup>131</sup>.

Aunque evidentemente de menor trascendencia incluimos aquí por su aplicación general, la publicación<sup>132</sup> sobre el uso de isocia-

nato de tricloro-acetilo como reactivo para preparar "in situ" derivados de alcoholes, fenoles y aminas a fin de estudiarlos mediante R.M.N. de  $^{13}\text{C}$ .

En esta Introducci3n hemos pretendido ofrecer un perfil bibliogr3fico de los dos temas principales que tratamos en esta Tesis; por un lado el estudio qu3mico de sustancias terp3nicas aisladas de plantas del g3nero Sideritis y por otro la aplicaci3n de la R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  a dichas sustancias diterp3nicas. Con ello intentamos contribuir tanto a un mejor conocimiento de la composici3n qu3mica de este g3nero (Sideritis) tan caracterfstico de la Península Ib3rica, como a conseguir nueva informaci3n sobre las posibilidades, que en la elucidaci3n de estructuras, nos ofrece esta t3cnica espectrosc3pica de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$ .

II. -DISCUSION DE RESULTADOS

I.- ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA DEL NUEVO DITERPENO ANDALUSOL.

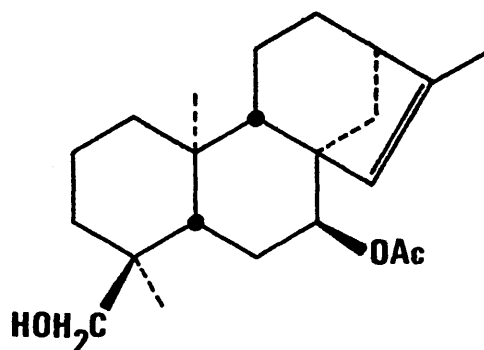
Estudios anteriores sobre diterpenos de la SIDERITIS ARBORESCENS

(subespecie) Salzm.

Continuando los estudios de diterpenos de plantas del género *Sideritis* (familia Labiadas), endémicas de la Península Ibérica, que viene realizando el grupo de trabajo de la Sección de Productos Naturales del Instituto de Química Orgánica General (Madrid), se ha examinado la composición química de una subespecie de *Sideritis arborescens* Salzm., recogida cerca de Barbate (Cádiz).

A partir de una fracción del extracto de partes aéreas de la planta y tras varios procesos cromatográficos, se lograron separar tres sustancias diterpénicas puras.

Las constantes químico-físicas y datos espectroscópicos de una de ellas, coincidían con las que aparecen en la bibliografía<sup>133</sup> para el producto llamado trivialmente SIDEROL. (form. nº 1)

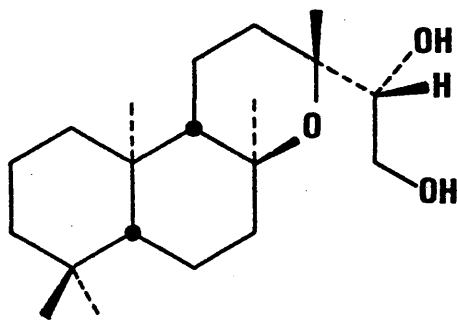


### SIDEROL

(fórmula nº1)

Las constantes físico-químicas de los otros dos diterpenoides aislados de la planta, no coincidían con las citadas en la bibliografía química para ninguno de los compuestos diterpénicos hasta entonces conocidos.

La determinación estructural realizada sobre una de estas dos sustancias, llevó a asignarle la fórmula nº2, dándole el nombre trivial de BARBATOL<sup>5</sup>, debido al lugar en que fue recogida la planta.



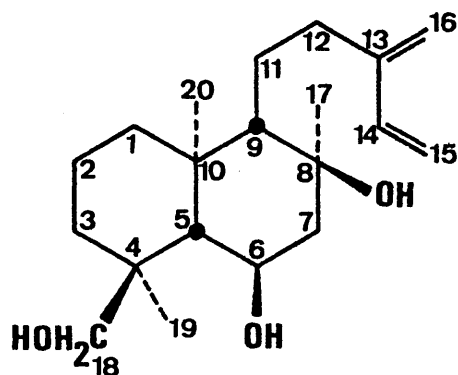
### BARBATOL

(fórmula nº2)

El tercer compuesto diterpénico es el que se estudia en la presente Memoria.

### Estructura del andalusol.-

El nuevo diterpeno aislado recibió el nombre trivial de ANDALUSOL, y como consecuencia del conjunto de resultados que se reseñan en esta Memoria, se le ha asignado la estructura de ent-13 (16), 14-labdadien- 6 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 18-triol (form nº 3 )



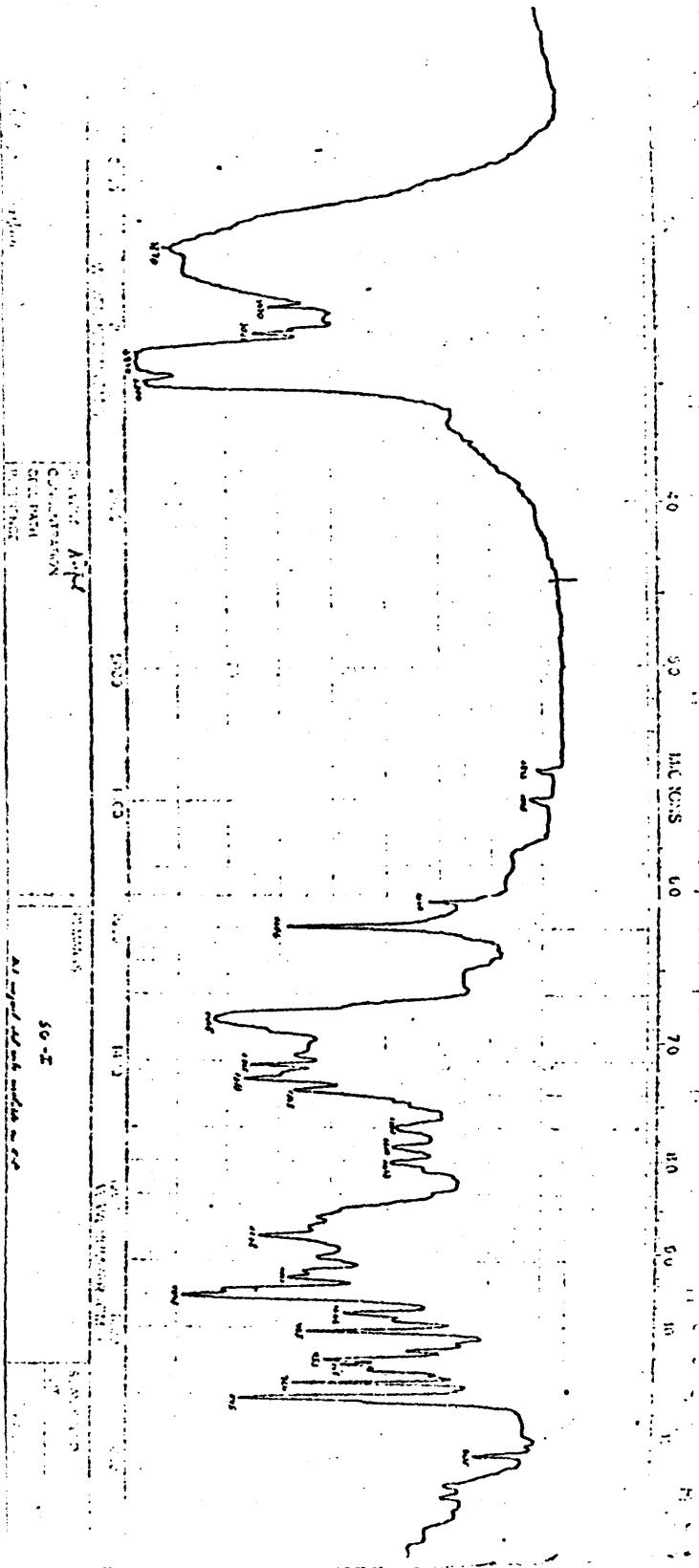
## ANDALUSOL

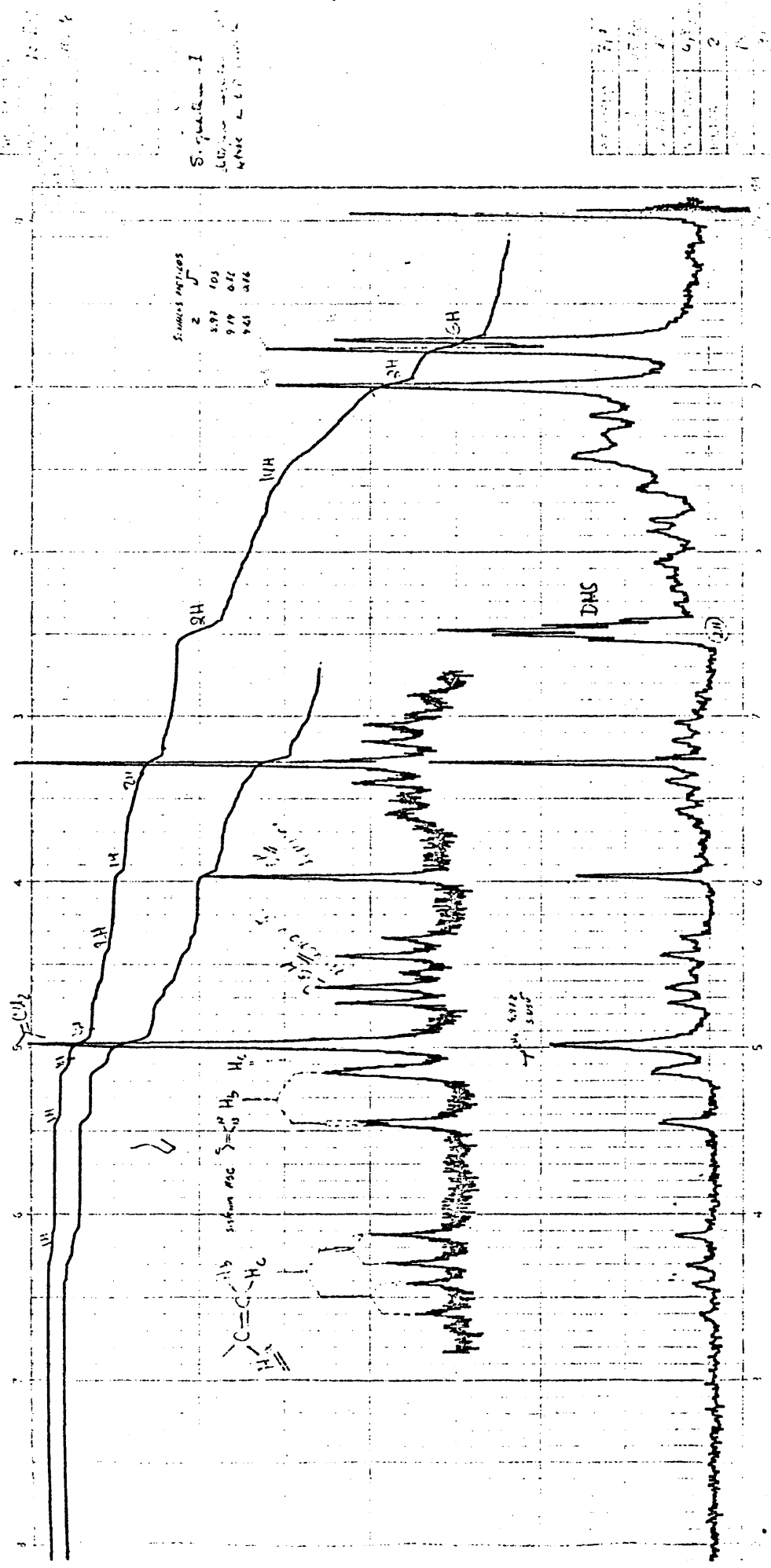
(fórmula nº3)

El ANDALUSOL es una sustancia que, por su análisis de combustión y espectrometría de masas, responde a una fórmula molecular  $C_{20}H_{34}O_3$  y que cristalizada de acetona:n-hexano, posee un punto de fusión de 167 - 170°C, y una rotación específica  $[\alpha]_D^{25} = -38,2^\circ$  ( $c$  0,69, EtOH).

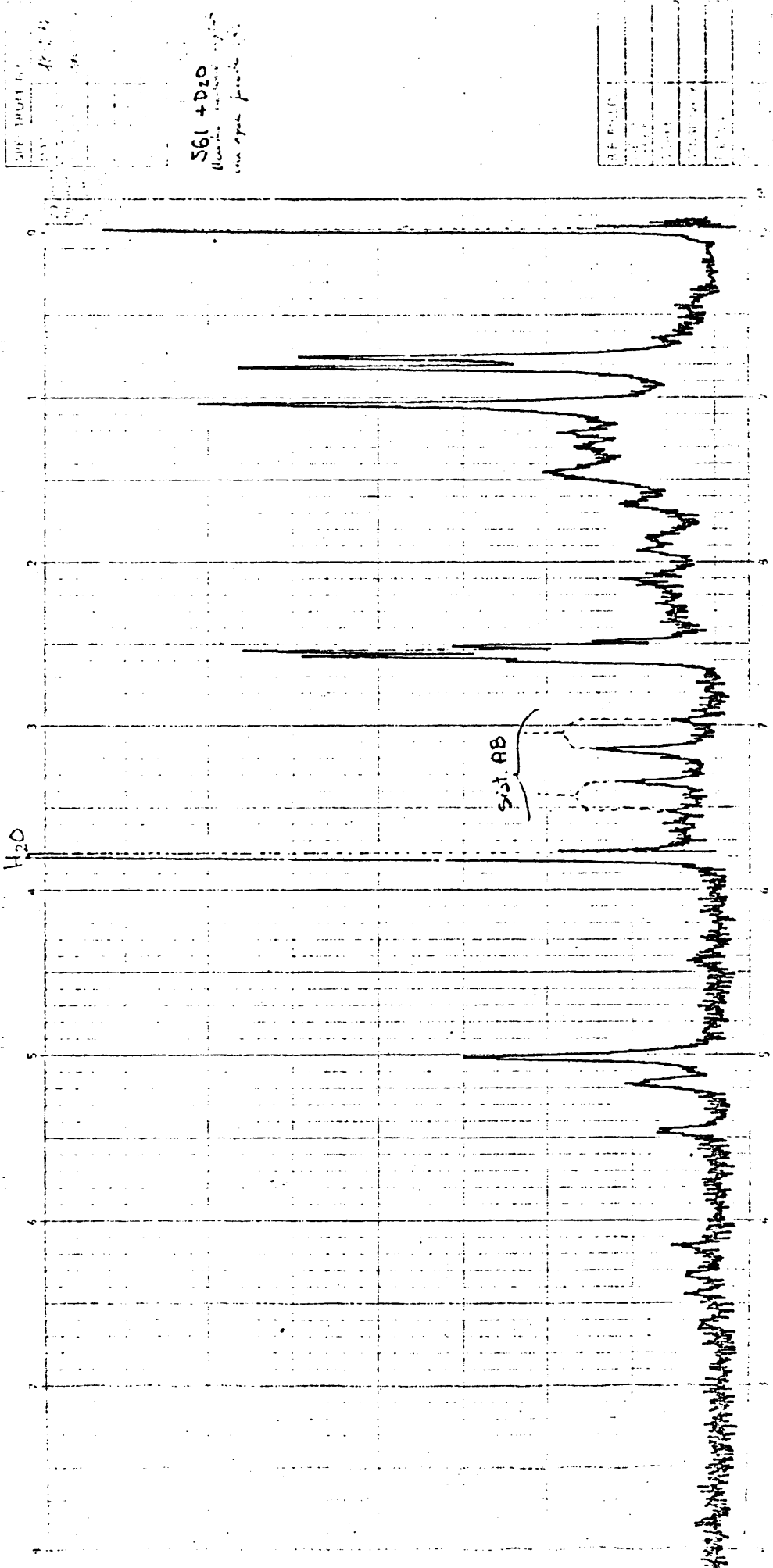
Su espectro UV muestra una absorción característica de dieno conjugado monosustituido  $\lambda_{max}^{134} 224 \text{ nm.}, \epsilon = 11.000.$

Espetro I.R. del ANDALUSOL.





Espectro de R.M.N. de <sup>1</sup>H de 1 ANDALUSOL.



Espectro de R.M.N. de <sup>1</sup>H del ANDALUSOL, tras agitar la muestra con agua deuterada.

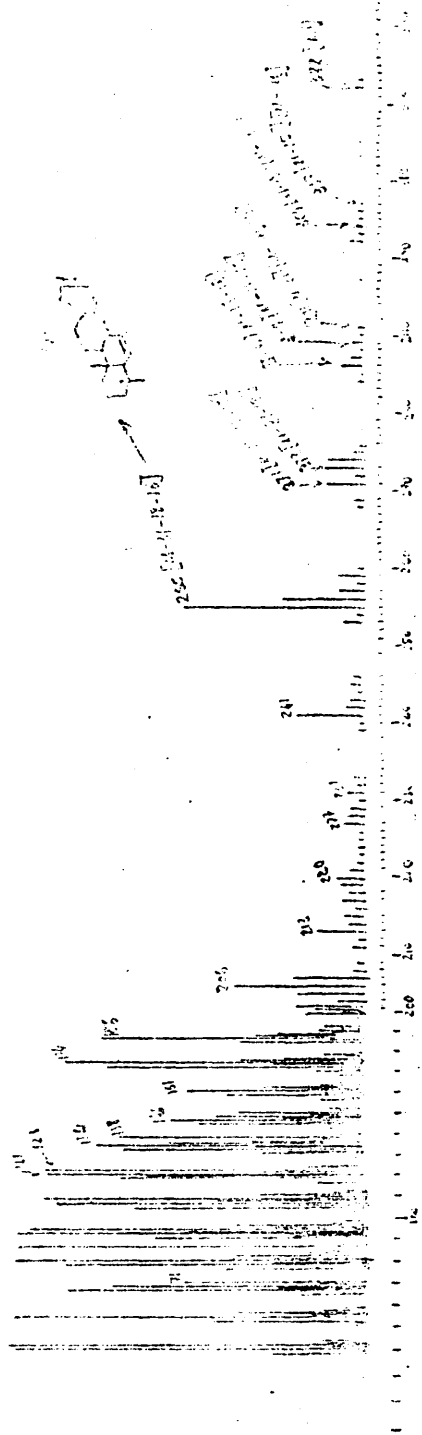
El espectro IR del diterpenoide presenta absorción de 3.600 a 3.120  $\text{cm}^{-1}$  que puede asignarse a vibraciones de tensión O-H en alcoholes; se aprecian además máximos de absorción a 3.090, 3.020, 1640 y 1.602  $\text{cm}^{-1}$ , debidos a la presencia en la molécula de insaturaciones de tipo olefínico<sup>135</sup>. En este espectro no se observan absorciones carbonílicas ni etéreas, por lo que parece probable que los tres oxígenos presentes en la molécula de ANDALUSOL, corresponden a otras tantas funciones hidroxílicas.

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , se observan a 0,71, 0,77 y 1,00  $\delta$ , tres singletes debidos a tres metilos sobre carbono cuaternario; a 3,28  $\delta$  aparece un singlete, que al registrar el espectro despues de agitar la muestra con agua pesada desaparece, por lo que se asigne a un protón hidroxílico -OH, superpuesta con esta señal se observa un cuartete, que forma un sistema AB con  $J_{AB} = 11 \text{ Hz.}$ , centrado a 3,23  $\delta$ , campo típico de un metileno hidroxílico sobre carbono cuaternario en configuración ecuatorial<sup>136</sup>; en esta misma zona de 3 a 3,6  $\delta$  hay aún un multiplete que por el campo a que aparece asignamos a un H de un metino hidroxílico  $>\text{CH}_2\text{OH}$ ; a 3,9 y 4,53  $\delta$  aparecen un singlete y un cuartete, respectivamente, que asignamos a 2H hidroxílicos 2 -OH, pues estas

DITERPENOIDES SG-1

$C_{20}H_{34}O_3$

70 eV.



Espectro de MASAS del ANDALUSOL.

señales desaparecen al registrar el espectro despues de agitar la muestra con agua pesada. A 4,98  $\delta$  se observa un singlete ancho, debido a 2H de un grupo metileno terminal  $\text{>C-CH}_2$ ; a 6,35  $\delta$  se observa un cuartete debido a 1H con constantes de acoplamiento  $J_1 = 11$  Hz (cis) y  $J_2 = 18$  Hz (trans), que se asigna al  $H_x$  de un grupo vinilo  $-\text{CH}_x = \text{C} \begin{matrix} H_a \\ H_b \end{matrix}$ , las señales de los protones a y b, aparecen como multipletes a 5,15 y 5,46  $\delta$ , respectivamente.

El espectro de masas del ANDALUSOL da un ión molecular a 322 m/e y se observan los fragmentos correspondientes a pérdida de metilo ( 307 m/e ), de hidroximetileno ( 291 m/e ), de agua ( 304 ) de agua y metilo ( 289 m/e ), de dos moléculas de agua ( 286 m/e ) y por último de dos moléculas de agua y de hidroximetileno ( 255 ), esto indica la presencia en la molécula de un grupo alcohólico primario sobre carbono cuaternario y dos grupos alcohólicos más, que se ven implicados en la pérdida de dos moléculas de agua.

Cuando el ANDALUSOL se trata con anhídrido acético en solución de piridina, a reflujo, se obtiene el diacetato y en menor cantidad el derivado triacetilado.

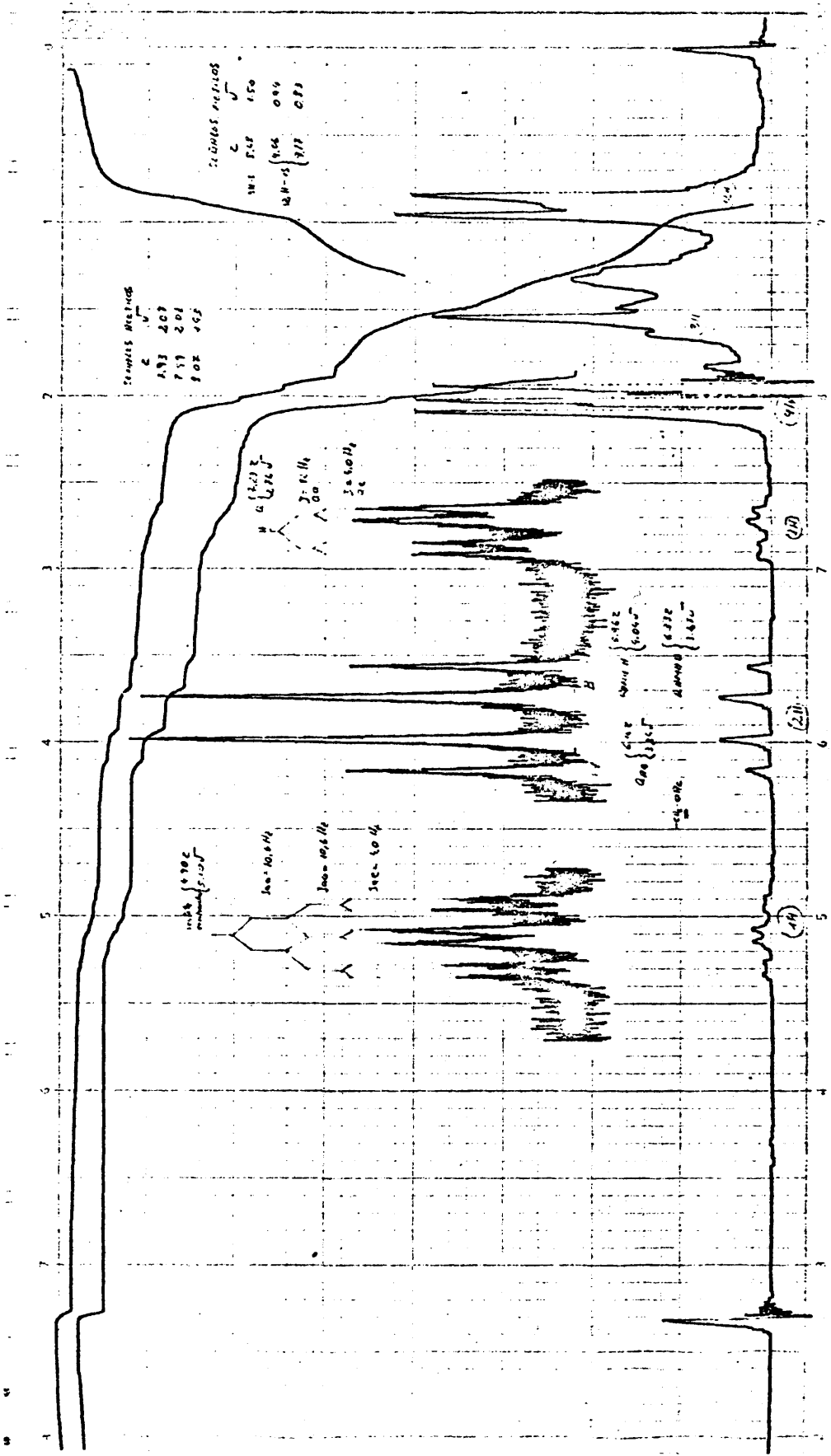
En el espectro IR del triacetato de ANDALUSOL no aparece absorción de -OH y sí intensa de grupos acetato a  $1.745 \text{ cm}^{-1}$ ; así pues, queda confirmado que los tres oxígenos de la molécula de ANDALUSOL pertenecen a tres grupos hidroxílicos, uno primario (como se deduce del espectro de masas del ANDALUSOL), otro secundario y finalmente otro terciario, pues el diterpenoide sólo se acetila totalmente al calentar a reflujo, y en el RMN del triacetato aparece una señal a  $1,57 \delta$  que se debe a  $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{OAc}$  (al acetilar la señal a  $1,00 \delta$ , del RMN del ANDALUSOL, asignable a  $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{OH}$ , baja de campo, lo que es indicativo de la existencia de un metilo sobre carbono cuaternario, geminal a un hidroxilo, que se encuentra como acetato en el derivado triacetilado.

Cuando el triacetato se hidrogena, en disolución de etanol, a temperatura y presión ambiente, con paladio sobre carbono, como catalizador, se obtiene el derivado totalmente hidrogenado, pues en su espectro de RMN no aparecen señales de H sobre carbono olefínico, en dicho espectro se observan las siguientes señales: a  $0,84$  y  $0,95 \delta$ , dos singletes, debidos a dos grupos metilo sobre carbono cuaternario; a  $1,53 \delta$ , un singlete, integrado por 3H y que corresponde a un metilo sobre carbono cuaternario, geminal a

7-11-76  
 63 CD

UN I  
 P.D. 1000000

REVELL	713
	25, 340
	10
	2, 16, 11, 2
	2
	18
	62



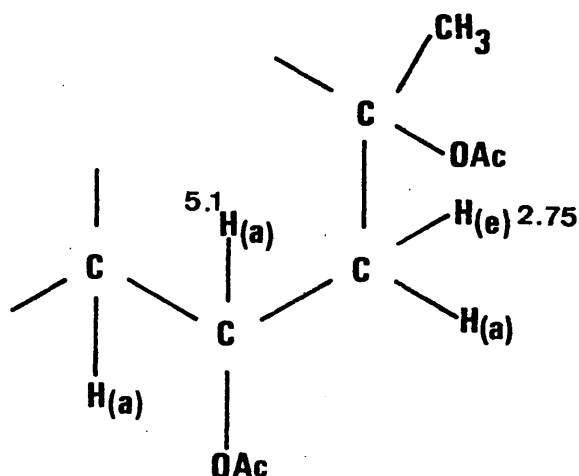
Espectro de R.M.N. de  $^1\text{H}$  del TRIACETATO de ANDALUSOL HIDROGENADO.

un acetato,  $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{OCO}-$ ; a 1,94, 2,03 y 2,1  $\delta$  tres singletes, integrados por 3H cada uno y que, debido al campo a que aparecen, se atribuyen a tres acetato  $\text{CH}_3-\text{COO}-$ ; a 2,75  $\delta$ , se observa un cuartete integrado por 1H, con constantes de acoplamiento  $J_1 = 12$  Hz (geminal) y  $J_2 = 4$  Hz (vecinal, ecuatorial-axial), el campo a que aparece esta señal indica que se trata de 1H que se encuentra en posición beta a dos grupos acetato, uno de ellos sobre carbono tetrasustituido; a 3,68 y 4,05  $\delta$ , se observan dos dobletes, que forman un sistema AB, con constante de acoplamiento  $J_{AB}$  de 12 Hz (geminal), que se atribuye a un grupo metilén-acetoxi sobre carbono tetrasustituido  $-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{OAc}$ , el campo a que aparece el centro del sistema AB, 3,86  $\delta$ , es indicativo de que dicho grupo se encuentra en configuración ecuatorial sobre C-4 en diterpenos; y por último a 5,11  $\delta$ , aparece un sextete debido a un protón y con constantes de acoplamiento  $J_1 = 4,0$  Hz (axial-ecuatorial),  $J_2 = 10,6$  Hz (axial-axial) y  $J_3 = 10,6$  Hz (axial-axial), por el campo a que aparece esta señal se asigna a un H geminal a un grupo acetato, flanqueado por un metileno y un metino; por las constantes de acoplamiento se infiere que se trata de un H en configuración axial; al irradiar, en experimentos de doble resonancia, a 5,11  $\delta$  (este último sextete), la señal cuartete a 2,75  $\delta$ , colapsa a doblete con

$J = 12 \text{ Hz}$  (geminal).

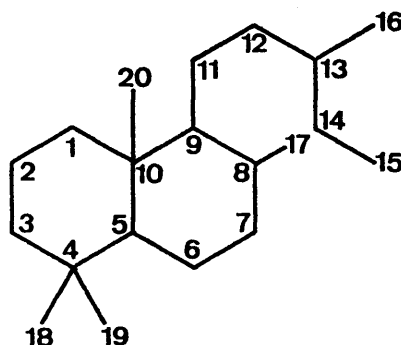
Teniendo todos los datos anteriores en cuenta, podemos escribir la siguiente estructura parcial (form. nº4), que implica a dos grupos hidroxilo (el secundario y el terciario) y al C-Me geminal del carbinol terciario.

(fórmula nº4)



La relación entre el número de átomos de carbono e hidrógeno para el ANDALUSOL es 20:34 y como todos los oxígenos forman parte de funciones alcohólicas, el diterpeno ha de poseer cuatro insaturaciones debidas a la presencia de carbociclos y/o insaturaciones carbono-carbono, como ya sabemos que en la molécula aparecen dos dobles enlaces conjugados, se trata pues de un esqueleto

bicíclico con seis grupos metilo: tres como tales, dos bajo forma de metilenos ( $=CH_2$ ) y uno oxidado a alcohol  $-CH_2OH$ , de todo lo anterior se deduce que el ANDALUSOL puede responder a una estructura de tipo LABDANO (form. nº 5).

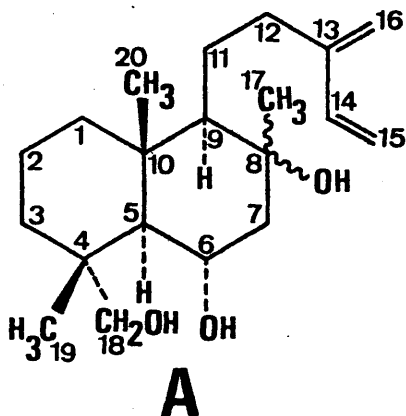


### LABDANO

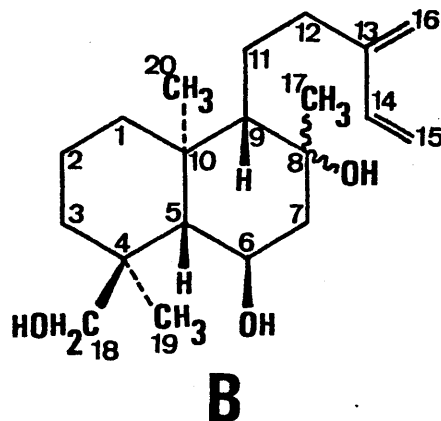
(fórmula nº 5)

Sobre este esqueleto las funciones detectadas podrían acomodarse perfectamente de la forma siguiente: El dieno conjugado solamente puede estar en la cadena lateral, entre los carbonos 16(13) - 14(15); el alcohol terciario, geminal a un meti-

lo sobre carbono cuaternario, sólo puede situarse en posición 8, el grupo alcohol primario, sabemos por RMN, que está sobre C-4 y en configuración ecuatorial, y para el alcohol secundario ecuatorial, siguiendo todas las conclusiones que se deducen de la señal de RMN de su H (axial) geminal, sólo cabe la posibilidad de situarlo en C-6, pues ha de tener como vecinos: un metileno carbocíclico y un metino; por lo tanto como hipótesis de trabajo, podemos escribir las dos siguientes estructuras enantioméricas (forms. 6 y 7), para el ANDALUSOL.



(fórmula nº 6)



(fórmula nº 7)

En estas fórmulas se escriben las estereoquímicas de los centros asimétricos de C-5 y C-9 como trans-anti porque, salvo en esqueletos que han sufrido reagrupamientos (caso del clerodrano), esta es la disposición estérica obligada que adoptan los carbonos C-5, C-10 y C-9 al generarse los ciclos, a partir de precursores tipo geranil-geraniol o geranil-linalool.

Para confirmar la anterior hipótesis de trabajo, y en ella la posición relativa en que se encuentran, entre sí, el alcohol primario y el secundario, se lleva a cabo la formación del acetónido del ANDALUSOL.

En el espectro de RMN de dicho acetónido aparecen las siguientes señales: a 0,8, 1,05 y 1,18 $\delta$ , tres singletes, correspondientes a tres metilos sobre carbono cuaternario; a 1,3 y 1,37 $\delta$  dos singletes, integrados cada uno de ellos por 3H, que se asignan a los dos grupos metilo del agrupamiento acetónido; a 2,87 y 3,62 $\delta$ , dos dobletes que forman un sistema AB, de constante de acoplamiento  $J_{AB} = 12$  Hz, que por el campo  $\alpha$  que aparece se atribuye a  $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}- \\ | \end{array}$ ; a 3,85 $\delta$ , un multiplete integrado por un H, con las siguientes constantes de acoplamiento,  $J_1 = 7$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz y

$J_3 = 12$  Hz, que se asigna a  $\text{>CH-O-}$ ; a  $\delta > 5$  se observan las señales correspondientes a 5H sobre carbonos olefínicos, ya estudiadas anteriormente.

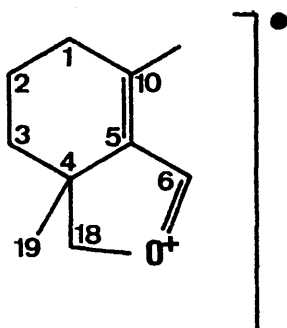
Resultan fallidos los intentos de acetilación del acetónido de ANDALUSOL a temperatura ambiente, lo cual indica que el acetónido se ha formado entre el alcohol primario y el secundario, y por lo tanto confirma nuestra hipótesis de proximidad y configuración relativa de dichos grupos hidroxilo.

Por otra parte al tratar el ANDALUSOL con cloruro de tosilato, se obtiene un producto, en cuyo espectro de IR aparecen bandas de absorción características de unión C-O-C, tipo éter, a  $1,080 \text{ cm}^{-1}$ , y su espectro de masas da un ión molecular a 304 m/e,  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ , con una molécula de agua menos que el diterpeno original, siendo el ión más importante a masas altas el que aparece a 151 m/e,  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$ , que asignamos al fragmento con la estructura que se dibuja en la fórmula nº 8.

El producto de reacción de ANDALUSOL con cloruro de tosilato no es el esperado tosilato, sino que se ha formado un éter

por pérdida de una molécula de agua entre el alcohol primario y el secundario, posiblemente por ataque del -OH secundario sobre el carbono C-18 y desplazamiento del tosilato primario, originariamente formado.

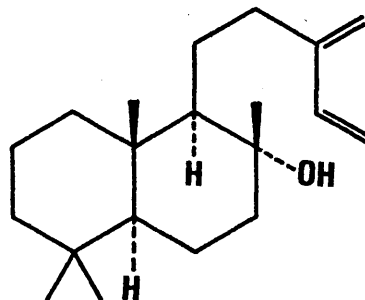
(fórmula nº 9)



fragmento a m/e 151

Estos resultados de nuevo nos confirman la proximidad y configuración relativa de dichos grupos, ambos del mismo lado del plano medio de la molécula y en situación 1-4.

La estereoquímica a nivel del centro asimétrico C-8, en el ANDALUSOL, que no puede inferirse por consideraciones biogénicas, se trata de estudiar por métodos químicos, enfocando el esquema de trabajo hacia la obtención del producto ya descrito en la bibliografía<sup>137</sup> ISO-ABIENOL.



**iso-ABIENOL**

Para ello se realiza una oxidación con reactivo de Jones o de Sarret del ANDALUSOL, pensando en obtener un compuesto dicarboxílico en C-18 y C-6 y reducirlo por reacción de Wolff-Kishner al iso-abienol. Las reacciones de oxidación llevan a una compleja mezcla de productos, debido a la particular disposición de las funciones sobre el compuesto. Para evitar estas reacciones secundarias y especialmente la polimerización, se aborda el problema de suprimir el sistema diénico, oxidando el diacetato de ANDALUSOL con tetróxido de osmio y posterior ruptura del diglicol formado con áci-

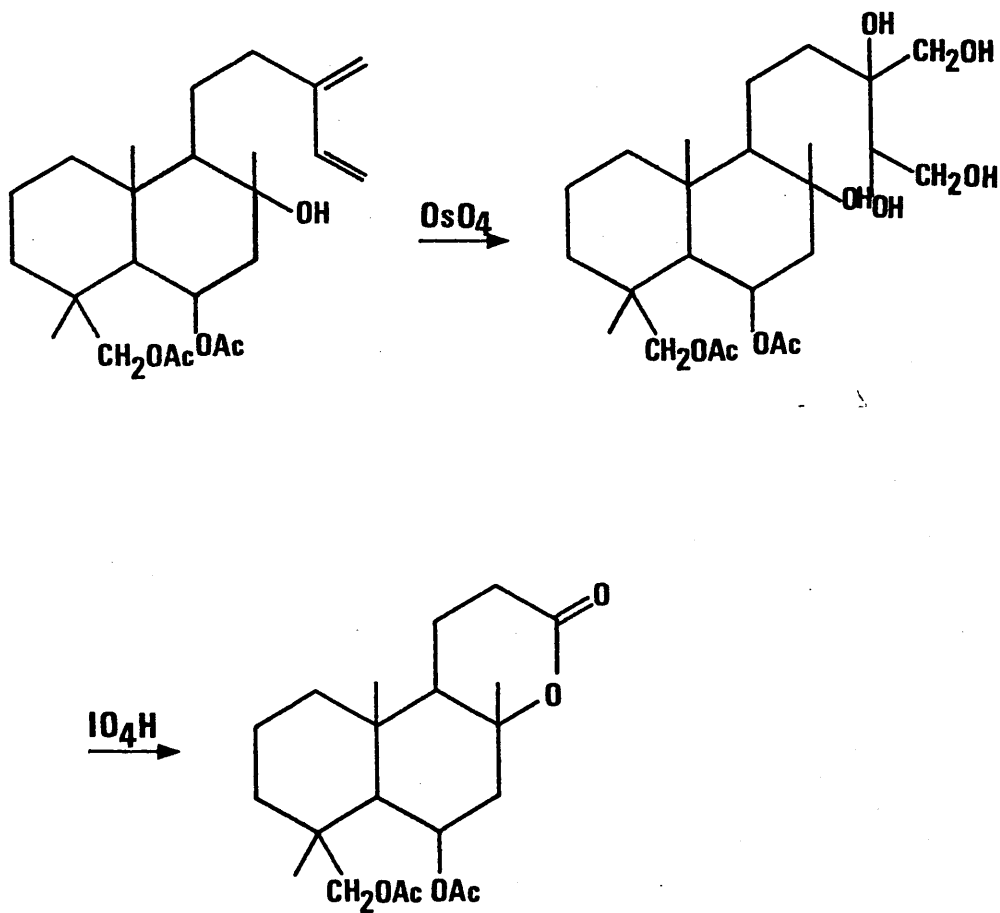
do peryódico, tras este proceso se purifica cromatográficamente un producto de reacción, del que por el estudio de sus datos espectroscópicos, que pasamos a detallar seguidamente, se llega a la conclusión que se trata de un derivado tipo lactona del diacetato de ANDALUSOL.

En efecto, en el espectro IR de dicha lactona no aparece absorción característica de -OH, lo cual nos indica que se ha transformado el alcohol terciario, apareciendo a  $1.735 \text{ cm}^{-1}$  fuerte absorción de grupo ester.

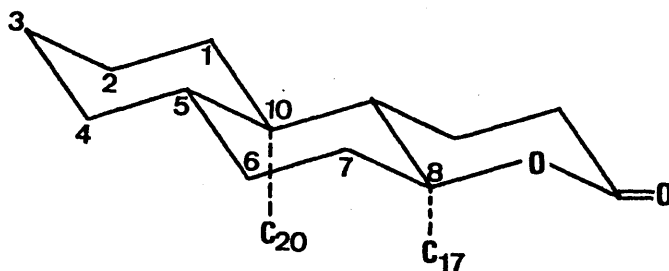
En el espectro de RMN de dicha lactona, registrado a 100 MHz, aparecen las siguientes señales: a 0,86 y 0,98 $\delta$ , dos singletes, integrado cada uno por 3H, que se asignan a dos metilos sobre carbono cuaternario, la última de estas señales corresponde al metilo angular C-20; a 1,5 $\delta$ , aparece un singlete, debido a 3H, que se asigna a un metilo sobre carbono cuaternario, geminal al grupo lactona:  $\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CO}-$ ; a 1,74 $\delta$ , se observa un doblete, integrado por un H, con una constante de acoplamiento de 11 Hz (axial-axial), que se asigna al H axial de C-5, que se acopla con el H axial de C-6, carbono que porta la función -OAc, pues el doblete

a 1,74  $\delta$  colapsa a singlete al irradiar, en experimento de doble resonancia, a 5,08  $\delta$  ; a 2,02 y 2,08  $\delta$ , dos singletes, que corresponden a dos acetatos  $\text{CH}_3\text{-COO-}$  ; a 2,26  $\delta$  aparece un cuadruplete debido a un H que se asigna al H ecuatorial de C-7, ya que tiene dos constantes de acoplamiento  $J_1 = 4$  Hz (ecuatorial-axial) y  $J_2 = 12$  Hz (geminal), la primera se debe al acoplamiento de dicho H ecuatorial en C-7 con el H axial de C-6, geminal al -OAc, pues al irradiar a 5,08  $\delta$ , el cuadruplete a 2,26 colapsa a doblete, con una constante de acoplamiento de 12 Hz (geminal); a 2,65  $\delta$  se observa un multiplete, integrado por dos H, que se asigna a  $\text{CH}_2\text{-COO-}$ , metileno en alfa al carboxilo de la lactona. A 3,66 y 4,06  $\delta$ , dos dobletes que forman un sistema AB, con una constante de acoplamiento  $J_{AB} = 10$  Hz (geminal) que corresponde a un metileno-acetoxi, sobre carbono cuaternario C-4, en configuración ecuatorial  $-\overset{1}{\text{C}}_{4}-\text{CH}_2\text{-OAc}$ . A 5,08  $\delta$ , un sextete, integrado por 1H, que se asigna al H axial de C-6, geminal a un acetato, por el campo a que aparece la señal, y con las siguientes constantes de acoplamiento  $J_1 = 4$  Hz (ecuatorial-axial),  $J_2 = 11$  Hz (axial-axial) y  $J_3 = 11$  Hz (axial-axial), cuando se irradia a 2,26  $\delta$ , en experimento de doble resonancia, este sextete colapsa a triplete con  $J = 6$  Hz.

Por lo tanto en el proceso de oxidación con ácido peryódico del diglicol formado con tetróxido de osmio, se ha pasado por el siguiente esquema de reacción:



El desplazamiento químico del Me C-20 en el diacetato de ANDALUSOL es 0,90  $\delta$ , mientras que en la lactona aparece a 0,98  $\delta$ . De este dato se puede deducir alguna información sobre la estereoquímica a nivel de C-8: el -OH de este centro debe hallarse en configuración ecuatorial, porque no podría predecirse un efecto de desapantallamiento si el grupo carbonilo de la lactona fuera "cis" con el metilo C-20, lo que ocurriría con un -OH axial sobre C-8. Así pues, se puede aventurar la hipótesis de que el carbinol terciario, es como los otros dos carbinoles que posee el ANDALUSOL, de configuración ecuatorial, en una disposición como la dibujada:



El siguiente paso en el estudio de la estructura del ANDALUSOL, consistió en la determinación de la configuración absoluta de C-6, carbono que porta la función alcohol secundario, por datos espectroscópicos se conoce que dicho -OH se encuentra en posición ecuatorial. Para ello se emplearon dos métodos: el método de Horeau y la aplicación de la regla del benzoato.

En primer lugar se obtuvieron el mono- y el dibenzoato de ANDALUSOL, siguiendo el método que se describe en la Parte Experimental.

El dibenzoato tiene una rotación específica  $[\alpha]_D^{27^\circ\text{C}} = -13,9^\circ$  ( $c$  0,41;  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ) y una rotación molecular  $[M]_D = -73,6^\circ$

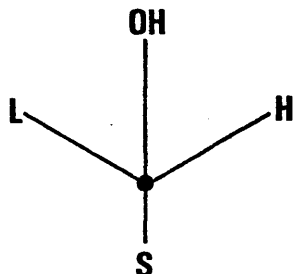
El monobenzoato de ANDALUSOL tiene una rotación específica

$[\alpha]_D^{27^\circ\text{C}} = -16,6^\circ$  ( $c$  0,53;  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ) y una rotación molecular  $[M]_D = -70,7^\circ$

A continuación se aplica la regla del benzoato de Brewster:

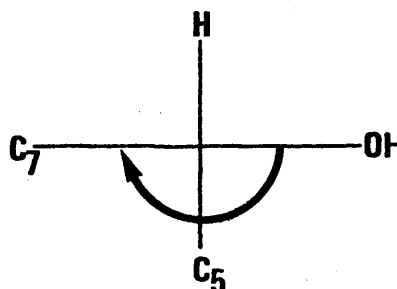
$$\Delta [M]_D = -73,6 - ( -70,7 ) = -2,9^\circ$$

Como  $\Delta [M]_D$  es negativo, la configuración absoluta de C-6 es:

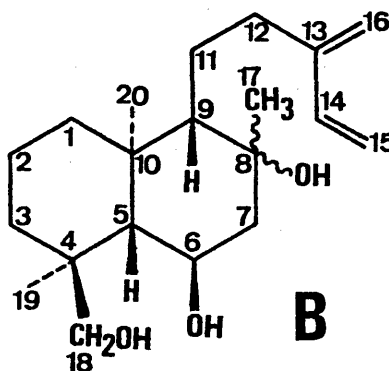
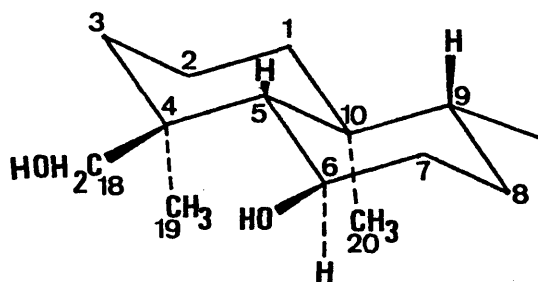


siendo: L el grupo mayor, y  
S el grupo menor.

En nuestro caso es:



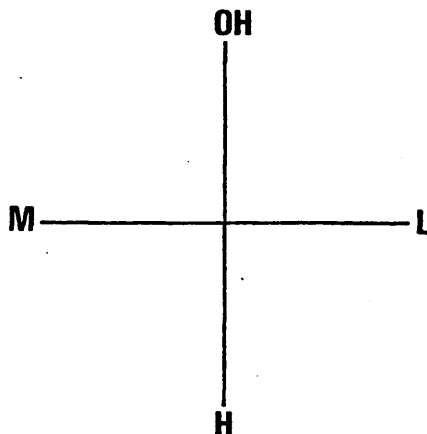
C-6 tiene estereoquímica absoluta R



Luego de las dos estructuras enantioméricas que constituirían nuestra hipótesis de trabajo, se llega a la conclusión de que el AN-DALUSOL tiene la estructura B.

Aplicación del método de Horeau para determinar la estereoquímica absoluta en C-6.

El método para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios, consiste en esterificar en fase homogénea, en piridina, el alcohol considerado con un exceso del anhídrido del ácido  $\alpha$ -fenilbutírico racémico, al cabo de unas horas en frío se hidroliza el exceso del anhídrido con agua y se extrae con sosa. Del signo del ácido  $\alpha$ -fenilbutírico así aislado se deduce la configuración del carbono que porta la función alcohol secundario. Si el ácido aislado es dextrógiro el grupo alcohólico posee la configuración:



Una simplificación de este método evita la extracción del ácido residual, y se basa en la fuerte variación del poder rotatorio observada, cuando se pasa del ácido  $\alpha$ -fenilbutírico a su sal ionizada de trietilamina; por este método simplificado se hace una primera medida del poder rotatorio  $[\alpha]_1$  tres horas después de la hidrólisis y una segunda medida  $[\alpha]_2$  inmediatamente después de la adición de trietilamina a la disolución hidrolizada.

En nuestro caso:

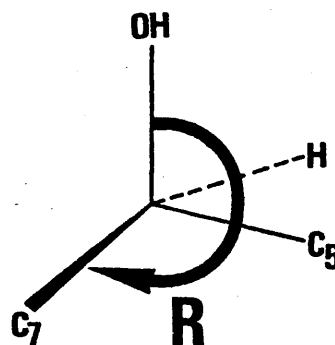
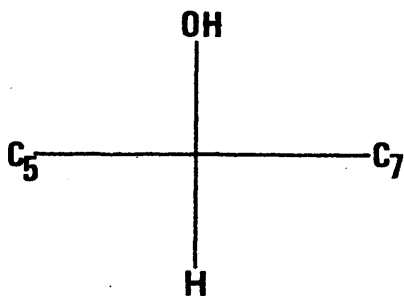
a  $\lambda_D$  (longitud de onda de la línea D del sodio, 589  $m\mu$ ):

$$[\alpha]_1 = -0,146$$

$$[\alpha]_2 = -0,198$$

$$[\alpha]_1 - 1,1([\alpha]_2) = 0,0718$$

Por lo tanto el ácido que no ha reaccionado con el monobenzoato de ANDALUSOL es el (+)- $\alpha$ -fenilbutírico, por lo tanto la estereoquímica absoluta de C-6 es:



C-6 es R, dato que concuerda con el obtenido por la aplicación de la regla del benzoato de Brewster, vista anteriormente.

Por otra parte el resto de la solución hidrolizada se extrae con benceno, acidulando el extracto acuoso con clorhídrico, y extrayendo nuevamente con benceno, se seca y se lleva a un mililitro, leyendo en el polarímetro:

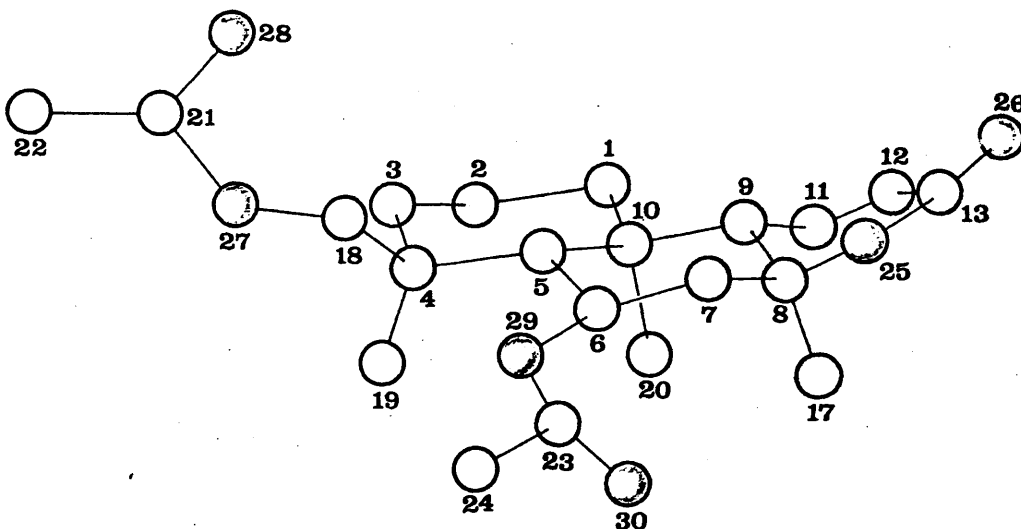
$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = 0,061$$

Como la lectura es positiva, se ha desdoblado el ácido (+)-~~d~~-fenilbutírico y por lo tanto la esteoquímica absoluta en C-6 es 6R.

Tanto por el método clásico de acidulación y posterior extracción, como por el de adición de trietanolamina, los resultados son concordantes, teniendo el C-6 una configuración absoluta R.

Con todos los datos anteriores se establece de forma concluyente la estructura y esteoquímica absoluta del nuevo diterpeno en todos sus centros, excepto en lo que se refiere al carbono C-8 ya que la deducción anteriormente apuntada sobre la naturaleza ecuatorial del -OH terciario no pareció demasiado fiable. Por ello se

recurrió al análisis de Rayos X, con el fin de determinar de forma segura la estereoquímica a nivel de C-8 y, además confirmar todas las otras deducciones sobre la estructura del ANDALUSOL. Para este fin se hizo el estudio de la lactona, que era el compuesto mas adecuado por sus características cristalográficas y el resultado de este análisis queda reflejado en el dibujo siguiente:



En dicho dibujo se observa que la estereoreoquímica de C-8 es ent-8-hidroxi, es decir que los tres grupos hidroxilo en el ANDALUSOL están situados en C-6, C-8 y C-18, todos ellos en posición ecuatorial.

El anillo de lactona presenta, aproximadamente, una conformación sobre, estando C-8, C-11 y C-9 a  $-0,12$ ,  $0,08$  y  $0,70$  Å, respectivamente, fuera del plano definido por C-12, C-13, O-25 y O-26.

Los dos grupos acetilo son coplanares con los átomos de carbono que los portan (C-6 y C-18), los átomos de oxígeno carbonílico están en posición cis.

La repulsión electrónica entre los tres grupos metilo provoca un efecto de distorsión o plegamiento en el plano principal de la molécula. Las distancias entre estos grupos son C-19 - C-20 =  $3,33$  y C-17 - C-20 =  $3,24$  Å.

## II.- ESTUDIO DE LA COMPOSICION QUIMICA DE SIDERITIS LACAITAE.

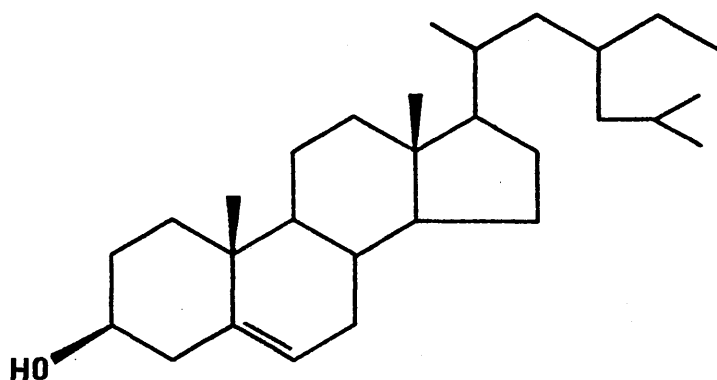
Dentro de los estudios del grupo de trabajo de la Sección de Productos Naturales del Instituto de Química Orgánica General (Madrid), se ha estudiado la composición química de la Sideritis lacaitae, recogida en la provincia de Córdoba entre Pozoblanco y Cardeña, y tras su extracción y varios procesos cromatográficos, que se detallan en la Parte Experimental, se lograron separar cuatro sustancias que pasamos a considerar seguidamente.

Del extracto denominado INSAPONIFICABLE DE METANOL, tras sucesivas cromatografías sobre alúmina y sílice, eluyendo con distintas mezclas de disolventes, se logra la purificación de los denominados COMPONENTE 1 y COMPONENTE 2.

### COMPONENTE 1. $\beta$ -SITOSTEROL.

Esta sustancia es un sólido blanco de P.f. 135-137°C (cristalizado de metanol), tiene un poder rotatorio  $[\alpha]_D^{20} = -36,2$  (c 0,63; Cl<sub>3</sub>CH).

Tanto estas constantes físicas, como los datos espectroscópicos que se reseñan en la Parte Experimental, concuerdan exactamente con los que aparecen en la bibliografía<sup>139</sup> para el  $\beta$ -sitosterol: (form. nº 9).



$\beta$ -SITOSTEROL

(fórmula nº 9)

El  $\beta$ -sitosterol es un componente prácticamente universal de las plantas verdes, e incluso ha sido señalada ya su presencia en otras especies de Sideritis (*S. glacialis*<sup>139</sup>) y en (*S. ochroleuca*<sup>2</sup>).

COMPONENTE 2. HEDERAGENINA.

Es un sólido blanco de P.f. 254-260°C (cristalizado de acetona), de poder rotatorio  $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = 68,8^\circ$  (c 1,16, piridina).

Su espectro de masas da un ión molecular a 472 m/e que corresponde a  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$ .

En el espectro de IR de esta sustancia aparece en la región de 3.700 a 3.100  $\text{cm}^{-1}$  absorción de -OH y a 1.690  $\text{cm}^{-1}$  absorción de grupo ácido -COOH.

Por el método habitual de acetilación que se describe en la Parte Experimental, se obtiene el diacetato de HEDERAGENINA, cuyo espectro de masas presenta un ión molecular a 558 m/e, lo cual indica que al acetilar se han introducido dos grupos  $\text{CH}_3\text{-CO-}$ ; por lo tanto de los cuatro átomos de oxígeno de la molécula de HEDERAGENINA dos están en forma de dos grupos alcohólicos y los otros dos como grupo ácido.

Para confirmar la presencia de dicho grupo ácido, se meti-

lan 50 mgs. de HEDERAGENINA con diazometano; el espectro de masas del metil ester presenta un ión molecular a 486 m/e, 14 unidades de masa más que el triterpeno , lo que nos indica la presencia de un grupo ester metílico en la molécula.

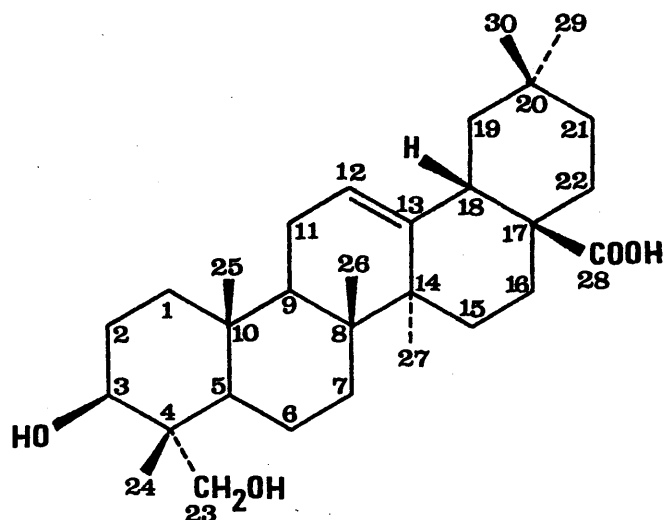
En el espectro IR del metil ester aparecen los siguientes máximos de absorción: de 3.600 a 3.100  $\text{cm}^{-1}$  que puede asignarse a vibraciones de tensión -OH en alcoholes y a 1.730  $\text{cm}^{-1}$  debido a la presencia de grupo ester , desapareciendo la absorción de ácido a 1.690  $\text{cm}^{-1}$ .

Se obtiene el diacetato metil ester de la HEDERAGENINA, en cuyo espectro de RMN a 100 MHz se observan las siguientes señales: a 0,7, 0,8, 0,9, 0,94, 1,09 y 1,22  $\delta$ , seis singletes que se asignan a seis grupos metilo sobre carbono cuaternario; a 1,96 y 2,0  $\delta$ , aparecen dos singletes, integrado cada uno por 3H, que se asignan a dos grupos metilo de dos acetatos, es decir  $\text{CH}_3\text{-O-CO-}$ ; a 3,6  $\delta$ , un singlete, integrado por 3H, que se asigna a  $\text{CH}_3\text{-OOC-}$  (grupo metil ester), a 3,75  $\delta$ , un doblete, debido a 2H, con una constante de acoplamiento  $J = 4$  Hz, asignable a  $\text{CH}_2\text{-OAc}$ ; a 4,72  $\delta$ , un triplete con  $J_1 = J_2 = 3$  Hz, que asignamos a  $\text{CH}_2\text{-CH-OAc}$ ; a 5,2  $\delta$

un triplete con  $J = 1 \text{ Hz}$ , que se atribuye a  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}$ .

En conclusión, de todos estos datos conocemos la presencia en la molécula de HEDERAGENINA de dos grupos alcohólicos, uno primario y otro secundario, un grupo ácido y un doble enlace, por lo que el triterpeno  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$ , ha de poseer siete insaturaciones, como dos de ellas son debidas al doble enlace y al grupo carboxílico, la estructura de la molécula ha de ser pentacíclica.

Al obtener el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del diacetato metil ester de HEDERAGENINA, que se reseña en la Parte Experimental, y compararlo con los datos aparecidos en la bibliografía<sup>140</sup>, se llegó a la conclusión de que el triterpeno aislado de Sideritis la-caitae, coincidía exactamente con el producto descrito en la literatura química como ácido 3,23-dihidroxi-olean-12-en-28-oico, que se representa en el dibujo siguiente (form. nº 10).



### HEDERAGENINA

(fórmula nº 10)

Del INSAPONIFICABLE del EXTRACTO de ÉTER de PETRÓLEO de Sideritis lacaitae y tras sucesivas cromatografías sobre sílice, eluyendo con distintas mezclas de disolventes se logra la purificación total de los denominados COMPONENTE 3 y COMPONENTE 4.

### COMPONENTE 3. MEZCLA DE n-ALCANOS.

Se trata de un sólido blanco, cuyo espectro IR es característico de n-alcenos con absorciones de 3.000 a 2.800  $\text{cm}^{-1}$  (vibración de tensión C-H saturado) a 1.465  $\text{cm}^{-1}$  (deformaciones  $\text{C}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{H}$ ) a 1.380  $\text{cm}^{-1}$  (deformación simétrica  $-\text{CH}_3$ ) 735 y 725  $\text{cm}^{-1}$  ("balanceo"  $\text{>CH}_2$ ).

Su espectro de masas presenta dos iones moleculares a 436 m/e ( $\text{C}_{31}\text{H}_{64}$ ) y 408 m/e ( $\text{C}_{29}\text{H}_{60}$ ), el espectro de fragmentación es característico de n-alcenos.

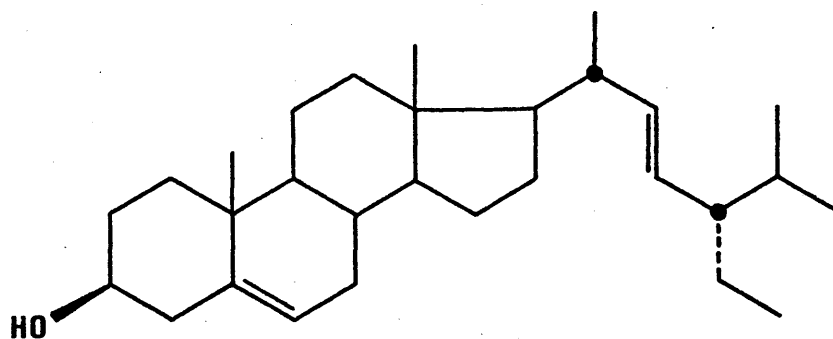
Para evaluar la composición de esta mezcla de hidrocarburos se realiza un análisis de cromatografía gas-líquido, siendo los resultados:  $\text{C}_{29}\text{H}_{60}$  en un 45,02% y  $\text{C}_{31}\text{H}_{64}$  en un 54,98% sobre el total de la mezcla.

### COMPONENTE 4. MEZCLA DE ESTEROLES.

El COMPONENTE 4 es el mayoritario en la composición quí-

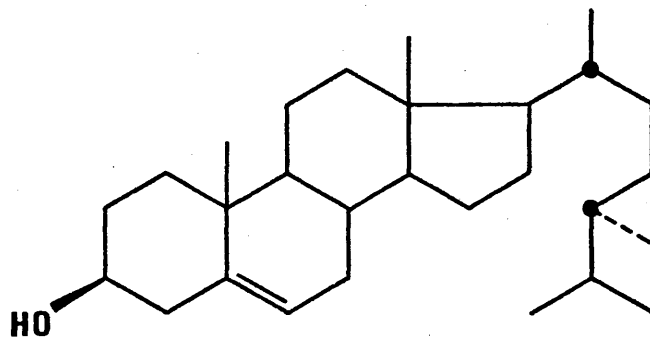
mica de Sideritis lacaitae. En su espectro IR aparece a 3.600-3.100  $\text{cm}^{-1}$  absorción de -OH, a 3.000-2.800  $\text{cm}^{-1}$  (vibración de tensión C-H saturado), a 1.465 (deformaciones  $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-H}$ ) a 1.380  $\text{cm}^{-1}$  (deformación simétrica  $\text{-CH}_3$ ).

En su espectro de masas se observan tres iones moleculares a 414 m/e ( $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$ )  $\beta$ -sitosterol (form. nº 9), a 412 m/e ( $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$ ) estigmasterol (form. nº 11) y a 400 m/e ( $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ ) campesterol (form. nº 12).



### ESTIGMASTEROL

(fórmula nº 11)



### CAMPESTEROL

(fórmula nº 12)

Para evaluar la composición de esta mezcla de esteroides se realiza un análisis de cromatografía gas-líquido, obteniéndose los siguientes resultados:  $\beta$ -sitosterol en un 86,38%, estigmasterol en un 7,33% y campesterol en un 6,28% del total de la mezcla.

### III.- LOS ESPECTROS DE RMN DE $^{13}\text{C}$ DE KAURENOS.

Durante estos últimos años se ha puesto de manifiesto la enorme utilidad de la resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  en los problemas de determinación de estructuras (ver Introducción). En nuestro laboratorio hemos pretendido contribuir en este campo obteniendo y analizando los datos de aquellas sustancias terpénicas que se aíslan en el curso de nuestros estudios de la flora peninsular <sup>142-143-III</sup>  
sular .

Dentro pues de estos objetivos nos propusimos estudiar los espectros de aquellas sustancias que hemos aislado de S. hirsuta. (Ver Parte Experimental).

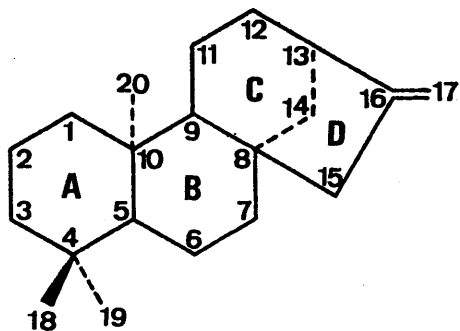
Como ya hemos señalado en ocasiones anteriores, la tarea de asignar el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de una sustancia natural queda enormemente facilitada cuando se poseen los datos relativos al hidrocarburo fundamental. Tanto es así que en ocasiones anteriores, hemos consumido cantidades considerables de producto y de esfuerzo en la preparación de ese hidrocarburo. En el caso que nos

ocupa, la tarea hubiera sido bastante compleja ya que aquellos derivados que se aislaron como más abundante poseían de hecho tres o cuatro sustituciones hidroxílicas que era preciso eliminar. Por fortuna en el curso de nuestros trabajos ha aparecido en la literatura química<sup>36</sup> el espectro de uno de los esqueletos implicados (ent-16-kaureno).

Así pues con estos antecedentes iniciamos nuestra tarea de asignación con el espectro del producto más simple dentro de los derivados de que disponemos:

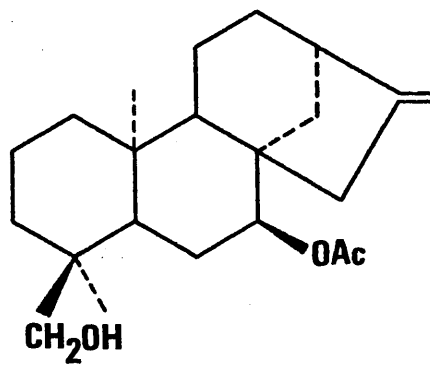
COMPUESTO 2. ent-7 $\alpha$ -ACETOXI-KAUR-16-en-18 ol.

En la TABLA 1 se recogen los datos experimentales para este COMPUESTO 2 (con expresión de su carácter de singlete, doblete, triplete y cuarteta), junto con los datos publicados para el COMPUESTO 1: ent-kaur-16-eno (form. nº13), haciendo constar la asignación respectiva.

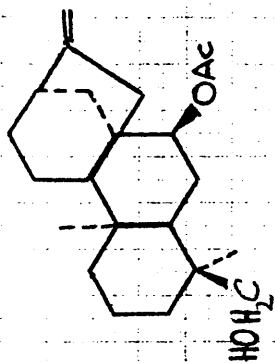


**ent-KAUR-16-ENO**

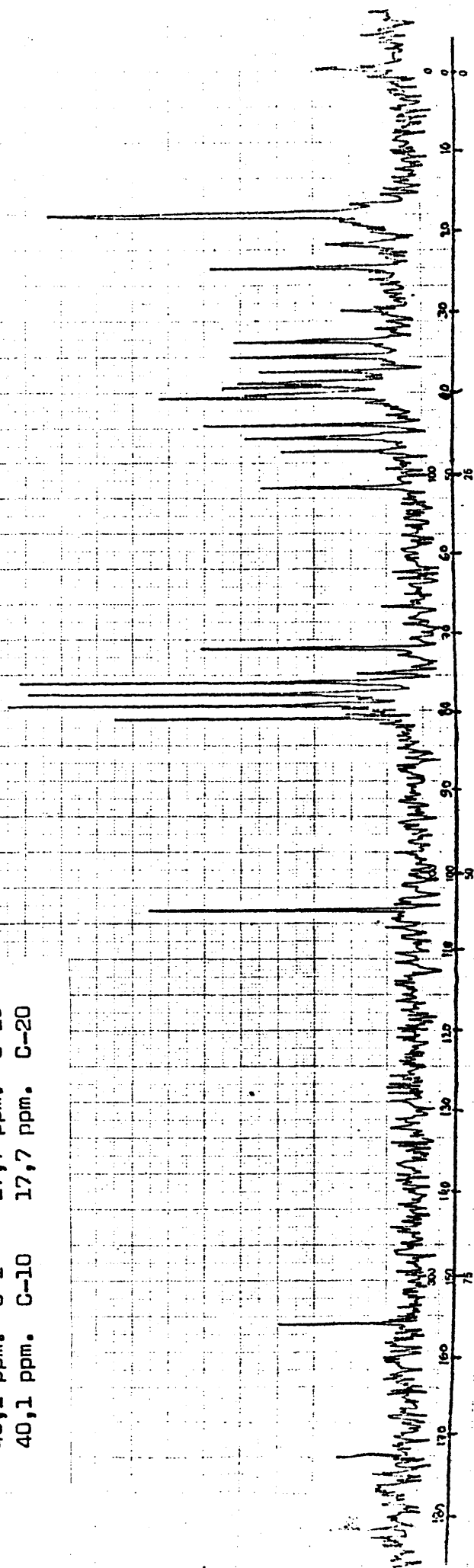
(fórmula nº 13): COMPUESTO 1



COMPUESTO 2



154,5 ppm.	C-16	38,9 ppm.	C-4
103,7 ppm.	C-17	38,3 ppm.	C-5
80,0 ppm.	C-7	36,9 ppm.	C-14
71,4 ppm.	C-18	35,2 ppm.	C-3
51,4 ppm.	C-9	33,4 ppm.	C-12
46,8 ppm.	C-8	24,3 ppm.	C-2
45,2 ppm.	C-15	24,3 ppm.	C-6
43,2 ppm.	C-13	17,7 ppm.	C-11
40,1 ppm.	C-1	17,7 ppm.	C-19
40,1 ppm.	C-10	17,7 ppm.	C-20



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 2: ent-7 -ACETOXI-KAUR-16-en-18-OL.

TABLA 1

<u>Desplazamientos químicos (<math>\delta</math>) de</u>		<u>Id. <math>\delta'</math> del COMPUESTO 2</u>		
<u>ent-16-kaureno.</u>		$\delta$	$\delta'$	
C-16	(s)	156,0	154,5	(s)
C-17	(t)	102,8	103,7	(t)
C-9	(d)	56,1	80,0	(d)
C-5	(d)	56,1	71,4	(t)
C-15	(t)	49,2	51,4	(d)
C-8	(s)	44,2	46,8	(s)
C-13	(d)	44,2	45,2	(t)
C-3	(t)	42,0	43,6	(d)
C-1	(t)	41,3	40,1	(t)
C-7	(t)	40,4	40,1	(s)
C-14	(t)	39,9	38,9	(s)
C-10	(s)	39,3	38,3	(d)
C-18	(c)	33,7	36,9	(t)
C-4	(s)	33,3	35,2	(t)
C-12	(t)	33,3	33,4	(t)
C-19	(c)	21,7	24,3	(t)
C-6	(t)	20,3	24,3	(t)
C-2	(t)	18,7	17,7	(c)
C-11	(t)	18,1	17,7	(c)
C-20	(c)	17,6	17,7	(c)

-O-CO-CH<sub>3</sub> a 170,9 y 21,4

Es evidente la presencia de dos funciones hidroxilo, una primaria a 71,4 ppm (tripleto) y una secundaria a 80,0 ppm (doblete). La primera de estas funciones se sitúa correctamente sobre C-18, ya que las otras dos posiciones posibles (C-19 y C-20) no deberían afectar, de manera sustancial, el desplazamiento químico de C-5 o C-9, cuando de hecho estos dos dobletes del kaureno quedan sometidos a efectos apantallantes ( -4,7 y -17,8 ) que sólo cabe atribuir a efectos  $\gamma$ -gauche. También cabe decir aquí, que la cuantía de este segundo efecto hace pensar que sobre ese átomo de carbono ejercen su efecto desapantallante los dos sustituyentes de la molécula.

En el esqueleto del kaureno los únicos metilenos que pueden ejercer un efecto desapantallante coincidente con el ejercido por el grupo hidroxilo primario de C-18 son C-1, C-3 y C-7 (configuración axial) sobre C-5; (sobre los otros dos dobletes del esqueleto, C-9 y C-13, sólo puede ejercerse un efecto  $\gamma$ -gauche). Una sustitución en C-3 no podría afectar simultáneamente a dos señales dobles de la molécula (en contra de lo observado) por lo que se puede excluir esta posición, quedándonos solamente con C-1 y C-7 (configuración axial) como posibles localizaciones de la función hidroxilo (acetoxilo) secundaria.

Para inclinarnos por una u otra de estas opciones podemos considerar cuales han sido los desplazamientos sufridos por C-15 y C-3. El primero de estos carbonos del kaureno aparece a 49,2 ppm.

Un grupo -OAc axial en C-1 no cabe esperar que ejerza efecto alguno sobre C-15. Sin embargo en el espectro del COMPUESTO 2 no aparece señal alguna de triplete en el entorno  $49,2 \pm 1,0$  ppm. que se puede considerar el máximo desplazamiento atribuible a interacciones de largo alcance.

En el otro supuesto un grupo acetoxilo axial sobre C-7 ejercerá un efecto apantallante sobre C-15 que cabe esperar sea del orden ( -5,0 a -8,0 ppm). Ello implicaría la aparición de una señal de triplete del COMPUESTO 2 entre 44,2 y 41,2 ppm. En efecto aparecen señales a 45,2 y 40,1 ppm., que en principio serían asignables a C-15. Ahora bien en esta segunda hipótesis de trabajo en la que suponemos que el -OH secundario se encuentra sobre C-7, el desplazamiento químico de C-1 del kaureno ( 41,3 ppm) debe mantenerse con escasa variación en el COMPUESTO 2, por ello consideramos correcto asignar la señal de 40,1 ppm a C-1 y la de 45,2 a C-15.

Incidentalmente la presencia de un único grupo acetilo queda patentizada por la aparición de una señal de singlete a 170,9 ppm.

Con los datos de la posible localización de ambos sustituyentes, cabe llegar a una asignación completa del espectro del COMPUESTO 2 a partir del espectro del kaureno al que se adicionan algebraicamente los efectos atribuibles a un grupo hidroxilo sobre C-18 y un grupo acetoxilo axial sobre C-7. Los efectos del sustituyente<sup>144</sup> en C-18 quedan limitados a los carbonos del anillo A y quedan recogidos en la TABLA 2. También se recogen en la misma tabla los efectos del otro sustituyente<sup>36</sup>.

Teniendo en cuenta estos efectos reseñados en la TABLA 2, podemos estimar cual sería el espectro del COMPUESTO 2, y comparar estos valores calculados con los valores reales del espectro experimental, esto se reseña en la TABLA 3.

TABLA 2

EFFECTOS ATRIBUIBLES A UN GRUPO HIDROXILO -OH EN C-18.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-10	C-18	C-19	C-20
δ hidrocarburo	39,7	19,4	42,5	33,5	55,2	22,9	38,8	34,5	22,5	14,9
δ -OH en C-18	38,3	18,5	35,5	37,9	47,5	22,5	38,8	71,7	18,3	15,6
Δδ = δ' - δ	-1,4	-0,9	-7,0	4,4	-7,7	-0,4	---	37,2	-4,2	0,7

TABLA 2 (continuación)

EFFECTOS ATRIBUIBLES A UN GRUPO ACETOXILO -OAc EN C-7 (AXIAL).

	C-5*	C-6*	C-7*	C-8*	C-9*	C-14	C-15	C-16	C-17
δ <sup>1</sup> -OAc en C-7				45,1	52,7	42,6	45,4	153,9	103,4
δ hidrocarburo				44,2	56,1	39,9	49,2	156,0	102,8
Δδ = δ <sup>1</sup> - δ	-8,0	5,2	38,8	3,7	-4,4	2,7	-3,8	-2,1	0,6

\* Estos efectos han sido tomados del esqueleto de bayerano por carecer de modelo más adecuado.

(11)

TABLA 3

ESPECTRO CALCULADO ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTAL ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 2.

$\delta$ 16-kaureno		Ef. sust. C-7	Id. C-18	$\delta'$	$\delta$
C-16	(s) 156,0	-2,1	—	153,9 (s)	154,5 (s)
C-17	(t) 102,8	0,6	—	103,4 (t)	103,7 (t)
C-9	(d) 56,1	-3,4	—	52,7 (d)	80,0 (d)
C-5	(d) 56,1	-8,0	-7,7	40,4 (d)	71,4 (t)
C-15	(t) 49,2	-3,8	—	45,4 (t)	51,4 (d)
C-8	(s) 44,2	3,7	—	47,9 (s)	46,8 (s)
C-13	(d) 44,2	—	—	44,2 (d)	45,2 (t)
C-3	(t) 42,0	—	-7,0	35,0 (t)	43,6 (d)
C-1	(t) 41,3	—	-1,4	39,9 (t)	40,1 (t)
C-7	(t) 40,4	38,8	—	79,2 (d)	40,1 (s)
C-14	(t) 39,9	2,7	—	42,6 (t)	38,9 (s)
C-10	(s) 39,3	—	—	39,3 (s)	38,3 (d)
C-18	(c) 33,7	—	37,2	70,9 (t)	36,9 (t)
C-4	(s) 33,3	—	-4,4	37,7 (s)	35,2 (t)
C-12	(t) 33,3	—	—	33,3 (t)	33,4 (t)
C-19	(c) 21,7	—	-4,2	17,5 (c)	24,3 (t)
C-6	(t) 20,3	5,2	-0,4	25,1 (t)	24,3 (t)
C-2	(t) 18,7	—	-0,9	17,8 (t)	17,7 (c)
C-11	(t) 18,1	—	—	18,1 (t)	17,7 (c)
C-20	(c) 17,6	—	0,7	18,3 (c)	17,7 (t)

A la vista de la TABLA 3, cabe hacer una asignación (aunque sea provisional) del espectro del COMPUESTO 2.

Los dos carbonos olefinicos no presentan problema alguno.

Hay tambien muy buena correlación para los átomos de carbono con sustituyente hidroxílico (C-7  $\delta$ '79,2 y  $\delta$ 80,0) (C-18  $\delta$ '70,9 y  $\delta$ 71,4).

Los singletes de C-8, C-10 y C-4 aparecen, con buena concordancia, a 46,8, 40,1 y 38,9 ppm. (calculado 47,9, 39,3 y 37,7), respectivamente.

Y los dobletes de C-9, C-13 y C-5 se muestran a 51,4, 43,6 y 38,3 ppm., respectivamente, frente a los valores calculados de 52,7, 44,2 y 40,4 ppm., con una asignación que presenta bastantes garantías de ser inequívoca.

Cuando abordamos la tarea de asignar los tripletes aparecen algunos problemas. Los valores experimentales son los siguientes: 45,2, 40,1, 36,9, 35,2, 33,4, 24,3, 24,3 y 17,7, mientras que

los calculados son: 45,4, 42,6, 39,9, 35,0, 33,3, 25,1, 18,1 y 17,8.

Así pues C-15 es fácil de asignar (45,2 ppm.). Los dos siguientes en el orden anterior deben ser C-14 y C-1 (cuyos respectivos valores calculados son: 42,6 y 39,9 y los experimentales: 40,1 y 36,9 ppm. o viceversa); no es posible decidir las asignaciones, con los datos de este compuesto, sobre todo por las razones de que hablaremos más adelante y que implican un posible cambio conformacional del anillo A en el COMPUESTO 2.

Siguen una serie de tripletes que se asignan fácilmente como sigue: (valor calculado entre paréntesis) C-3 : 35,2 (35,0); C-12 : 33,4 (33,3); C-6 : 24,3 (25,1); C-11 : 17,7 (18,1). Aparece, sin embargo, un problema con una de estas señales ( C-2 ) cuyo desplazamiento estaba calculado como 17,8 ppm., cuando aquí nos vemos obligados a asignarle una señal de triplete que aparece a 24,3 ppm. Es verdad que hay una señal de triplete a 17,7 ppm., que podría ser asignada a C-2, pero en ese caso, nos veríamos obligados a que C-11 apareciera a 24,3 ppm., esto es que hubiera sufrido un efecto de desapantallamiento de 6,6 ppm., difícilmente justificable dada la posición de los sustituyentes y la relativa rigidez

del anillo C en el esqueleto de kaureno.

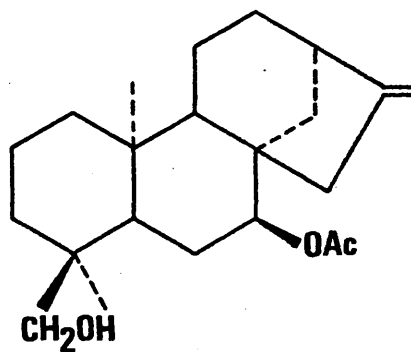
Evidentemente el desplazamiento sufrido por C-2 (de acuerdo con nuestra hipótesis de trabajo), hay que justificarlo como un cambio conformacional del anillo A del kaureno que pasa de la forma rígida de silla a la forma flexible.

De aquí que antes no hallamos querido asignar de forma inequívoca las señales de C-1 y C-14 en este COMPUESTO 2. Si no hubiésemos visto la necesidad de postular un cambio conformacional para explicar el desplazamiento químico de C-2, la señal a 40,1 ppm. hubiese sido asignada inequívocamente a C-1 (calculado: 39,9 ppm.), ya que este valor experimental está muy próximo al asignado al kaureno (C-1 : 41,3 ppm.) y no había razones para esperar un efecto pronunciado de los sustituyentes en C-7 y C-18 sobre C-1. La desviación entre el valor asignado 36,9 y el calculado 42,6 ppm. para C-14, podría atribuirse a deficiencias del modelo empleado para el cálculo (con dos sustituyentes hidroxílicos sobre C-6 y C-7).

La razón determinante de este cambio conformacional que postulamos para el anillo A del COMPUESTO 2, hay que buscarla en las

posibles interacciones, puente de hidrógeno o de otro tipo, entre el -OH de C-18 y el -O-CO-CH<sub>3</sub> de C-7 (configuración axial).

Por todo lo que antecede, hacemos las siguientes asignaciones para el COMPUESTO 2, que reseñamos en la TABLA 4.



COMPUESTO 2

TABLA 4

ASIGNACIONES DEL ESPECTRO DEL COMPUESTO 2. ESTIMADO ( $\delta$ ) Y EXPERIMENTAL ( $\delta'$ ).

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u><math>\delta'</math></u>
C-1*	36,9 ó 40,1	39,9	C-11	17,7	18,1
C-2	24,3	17,8	C-12	33,4	33,3
C-3	35,2	35,0	C-13	43,6	44,2
C-4	38,9	37,7	C-14*	40,1 ó 36,9	42,6
C-5	38,3	40,4	C-15	45,2	45,4
C-6	24,3	25,1	C-16	154,5	153,9
C-7	80,0	79,2	C-17	103,7	103,4
C-8	46,8	47,7	C-18	71,4	70,9
C-9	51,4	52,7	C-19	17,7	17,5
C-10	40,1	39,3	C-20	17,7	18,3

\* La asignación definitiva de las señales de C-1 y C-14, sólo será posible por comparación con otros derivados de esta serie. De acuerdo con la discusión en páginas que siguen, existe una gran probabilidad de que el valor asignado a C-1 sea 40,1 ppm.

El resto de las sustancias de que disponíamos se trataba de derivados tri- y tetrahidroxilados, por lo que abordaremos su estudio en el sentido de menor a mayor complejidad.

El derivado siguiente es el 18-acetoxi-ent-kaur-16-en-3,8  
7,4-diol, COMPUESTO 3. En principio para abordar su espectro basta añadir al espectro del compuesto anterior ( TABLA 4 ) los efectos de un -OH ecuatorial en C-3.

Aunque existe abundante información en la literatura química<sup>45-123</sup> sobre triterpenos, existe el inconveniente de que no se conoce el espectro del esqueleto sin sustituyentes, por lo que es imposible evaluar el efecto de un -OH sobre C-3, que está presente en todos ellos. Por lo tanto nos vemos abocados a recurrir a un modelo mas simple de decalina sustituida en C-3, cuando apareció en la literatura química<sup>46</sup> un modelo de beyereno sustituido en C-3. Los datos quedan recogidos en la TABLA 5.

Así pues, en principio, si a los datos de la TABLA 4, añadimos algebraicamente los efectos indicados en la TABLA 5, obtendremos un espectro estimado que nos permitirá asignar el espec-

tro experimental obtenido para el COMPUESTO 3.

TABLA 5

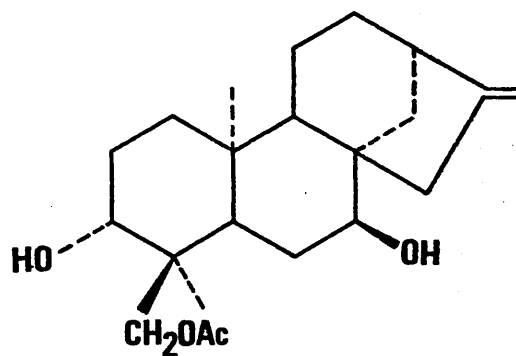
EFFECTOS DE UN HIDROXILO -OH EN C-3 (ECUATORIAL).

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19
$\delta'$ sust.C-3	37,5	27,4	79,1	38,4	55,4	28,4	15,7
$\delta$ hidroc.	39,3	18,7	42,2	33,3	56,1	33,8	22,0
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	-1,8	8,7	36,9	5,1	-0,7	-5,4	-6,3

Sin embargo, hemos de tener en cuenta que al actuar así, no consideramos los efectos conformacionales que hemos postulado para el COMPUESTO 2 y además asumimos que el efecto de un -OH aislado en C-3 (que hemos recogido en la TABLA 5), no se verá afectado por las posibles interacciones de un grupo acetato sobre C-18. Ambas simplificaciones, hacen preveer que puede haber notables diferencias entre los espectros estimados y experimentales del COMPUESTO 3, especialmente en lo que se refiere a los átomos de car-

bono del anillo A.

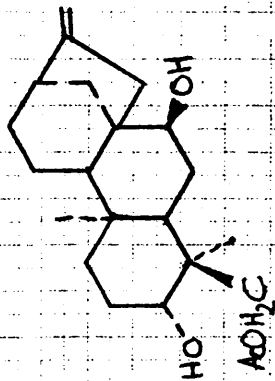
En la TABLA 6 recogemos los valores estimados y experimentales del COMPUESTO 3.



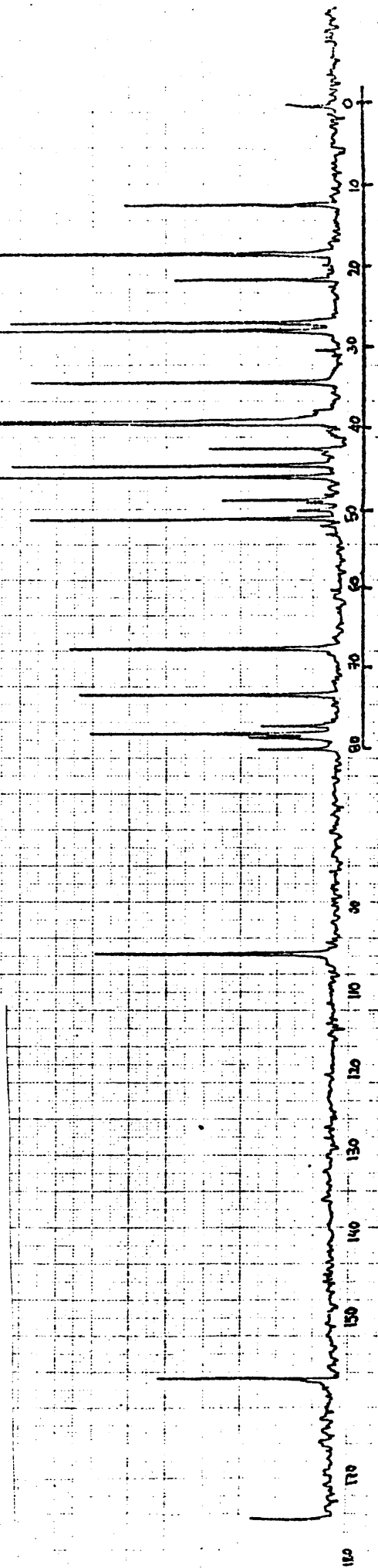
COMPUESTO 3.

Pasamos ahora a comentar los resultados obtenidos.

Los carbonos olefinicos, alejados del nuevo sustituyente, no ofrecen problema alguno.



155,2 ppm.	C-16	38,7 ppm.	C-10
103,5 ppm.	C-17	38,5 ppm.	C-5
76,7 ppm.	C-7	38,2 ppm.	C-1
72,0 ppm.	C-3	38,2 ppm.	C-14
66,3 ppm.	C-18	33,5 ppm.	C-12
50,3 ppm.	C-9	27,4 ppm.	C-6
47,9 ppm.	C-8	26,4 ppm.	C-2
45,1 ppm.	C-15	18,0 ppm.	C-11
43,7 ppm.	C-13	18,0 ppm.	C-20
41,6 ppm.	C-4	12,9 ppm.	C-19



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 3: 18-ACETOXI-ent-KAUR-16-EN-3, 7 -DIOL.

TABLA 6

VALORES EXPERIMENTALES ( $\delta'$ ) Y ESTIMADOS ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 3.

		<u><math>\delta</math> COMP. 2</u>	<u>Ef. sust. C-3</u>	<u><math>\delta'</math></u>		<u><math>\delta</math></u>	
	C-16	(s) 154,5	—	154,5	(s)	155,2	(s)
	C-17	(t) 103,7	—	103,7	(t)	103,5	(t)
	C-7	(d) 80,0	—	80,0	(d)	76,7	(d)
	C-18	(t) 71,4	-5,4	66,0	(t)	72,0	(d)
	C-9	(d) 51,4	—	51,4	(d)	66,3	(t)
	C-8	(s) 46,8	—	46,8	(s)	50,3	(d)
	C-15	(t) 45,2	—	45,2	(t)	47,9	(s)
	C-13	(d) 43,6	—	43,6	(d)	45,1	(t)
C-1 $\delta$	C-14	(t) 40,1	— $\delta$ -1,8	40,1 $\delta$ 38,3	(t)	43,7	(d)
	C-10	(s) 40,1	—	40,1	(s)	41,6	(s)
	C-4	(s) 38,9	5,1	44,0	(s)	38,7	(s)
	C-5	(d) 38,3	-0,7	37,6	(d)	38,5	(d)
C-14 $\delta$	C-1	(t) 36,9	-1,8 $\delta$ —	36,9 $\delta$ 35,1	(t)	38,2	(t)
	C-3	(t) 35,2	36,9	72,1	(d)	38,2	(t)
	C-12	(t) 33,4	—	33,4	(t)	33,5	(t)
	C-6	(t) 24,3	—	24,3	(t)	27,4	(t)
	C-2	(t) 24,3	8,7	33,0	(t)	26,4	(t)
	C-19	(c) 17,7	-6,3	11,4	(c)	18,0	(c)
	C-20	(c) 17,7	—	17,7	(c)	18,0	(t)
	C-11	(t) 17,7	—	17,7	(t)	12,9	(c)

Los tres carbonos sustituidos C-3, C-7 y C-18 si merecen algún comentario. Hay plena concordancia en el caso de C-3. C-18, aunque coincide formalmente (calculado 86,0; experimental 86,3 ppm.), no refleja el efecto previsible de acetilación, probablemente porque ha sido compensado por un efecto opuesto, resultante de interacciones con el -OH de C-3 o de otro tipo. Este efecto si aparece en el caso de C-7 (80,0 calculado y 76,7 ppm. experimental).

De los tres singletes, en principio C-8 y C-10 (46,8 y 40,1 ppm. en el COMPUESTO 2), no deben haber sufrido alteración apreciable, mientras que el tercero (C-4), hemos calculado que aparecerá a 44,0 ppm. Las señales singlete del COMPUESTO 3, las tenemos a 47,9, 41,6 y 38,7 ppm. A C-8 se le puede asignar con bastante seguridad la señal que aparece a 47,9 ppm. No ocurre así con C-4 y C-10 que se pueden asignar indistintamente, (41,6 ppm. sería C-4 según el cálculo a partir del kaureno).

Los dobletes a 50,3, 43,7 y 38,5 se pueden asignar sin problema alguno a C-9, C-13 y C-5, respectivamente, aunque hay unas ligeras discrepancias en el caso de C-9 (-1,1 ppm. en el experimen-

tal), por el contrario C-13 aparece exactamente en el campo previsto. Mientras C-5 ( 0,9 ppm. en el experimental).

Como siempre el problema de los tripletes es el más complicado. Las señales a 45,1, 38,2, 33,5, 27,4, 26,4 y 18,0 ppm. ofrecen problemas diversos.

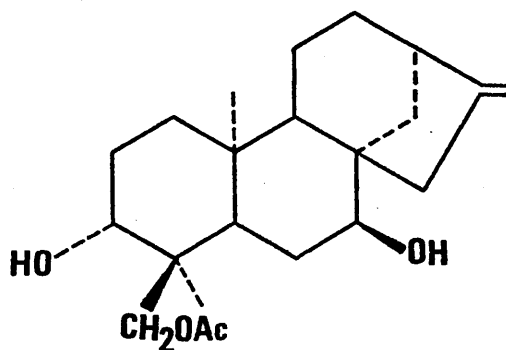
Las señales de los carbonos de los anillos C/D como C-15, C-12 y C-11 se asignan fácilmente a 45,1, 33,5 y 18,0 ppm. respectivamente, en plena concordancia con lo estimado. Con relación a C-1 y C-14 evidentemente hay que asignarles las señales a 38,2 y 38,2 ppm. simplemente porque estos valores se aproximan, aunque no coinciden con los calculados (cuando se estima que C-1 en el COMPUESTO 2 aparece a 40,1 ppm.)

Llegamos así a las señales de C-6 y C-2. A C-6 se le puede asignar la señal a 26,4 ppm. y para C-2 sólo nos queda la señal a 27,4 ppm., que discrepa fuertemente de nuestro valor calculado (33,0 ppm.) Confirmamos así que existen discrepancias apreciables para la mayoría de los átomos de los anillos A/B.

Postulamos ahora que en el caso del COMPUESTO 3, la molé-

cula ha sufrido de nuevo un cambio conformacional, en el sentido de que ha adoptado la conformación normal característica del sistema del kaureno.

Para comprobar esta hipótesis vamos a calcular de nuevo los valores correspondientes a los átomos de carbono de los anillos A/B, partiendo directamente del espectro del kaureno, comparando con valores asignados a través de razonamientos anteriores. Todo esto queda reseñado en las TABLAS 7 y 8.



COMPUESTO 3

TABLA 7

LORES ESTIMADOS  $\delta'$  Y EXPERIMENTALES  $\delta$  DE LOS ANILLOS A B DEL COMPUESTO 3.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math> kaureno</u>	<u>Ef. sus. C-3</u>	<u>Id. C-7</u>	<u>Id. C-18</u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u><math>\delta</math></u>
C-1	41,3 (t)	-1,8	---	-1,4	38,1	38,2
C-2	18,7 (t)	8,7	---	-0,9	26,5	27,4 <sup>a</sup>
C-3	42,0 (t)	36,9	---	-7,0	71,9	72,0
C-4	33,3 (s)	5,1	---	4,4	42,8	41,6
C-5	56,1 (d)	-0,7	-8,0	-7,7	39,7	38,5
C-6	20,3 (t)	---	5,2	-0,4	25,1	26,4 <sup>a</sup>
C-7	40,4 (t)	---	38,8	---	79,2	76,7
C-8	44,2 (s)	---	3,7	---	47,9	47,9
C-9	56,1 (d)	---	-4,4	---	51,7	50,3
C-10	39,3 (s)	---	---	---	39,3	38,7
C-18	33,7 (c)	-5,4	---	37,2	69,5	66,3
C-19	21,7 (c)	-6,3	---	-4,2	11,2	12,9
C-20	17,6 (c)	---	---	0,7	18,3	18,0

a) Los valores señalados podrían ser intercambiables, pero de acuerdo con los datos publicados para sustancias triterpénicas<sup>145-123</sup>, creemos que el valor indicado es el correcto.

TABLA 8

ASIGNACIONES DEL ESPECTRO DEL COMPUESTO 3. ESTIMADO ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTAL ( $\delta$ ).

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u><math>\delta</math></u>
C-1	38,1	38,2	C-11	17,7	18,0
C-2	26,5	26,4 <sup>a</sup>	C-12	33,4	33,5
C-3	71,9	72,0	C-13	43,6	43,7
C-4	42,8	41,6	C-14	36,9	38,2
C-5	39,7	38,5	C-15	45,2	45,1
C-6	25,1	27,4 <sup>a</sup>	C-16	154,5	155,2
C-7	79,2	76,7	C-17	103,7	103,5
C-8	47,9	47,9	C-18	69,5	66,3
C-9	51,7	50,3	C-19	11,2	12,9
C-10	39,3	38,7	C-20	18,3	18,0

---

a) Los valores señalados podrían ser intercambiables, pero de acuerdo con los datos publicados para sustancias triterpénicas<sup>145-123</sup> creemos que el valor indicado es el correcto.

### LAS CONFORMACIONES DE LOS ANILLOS A/B.

La concordancia obtenida entre el espectro estimado y el experimental, para el COMPUESTO 3, es excelente, sobre todo si se tiene en cuenta que las mayores discrepancias que observamos (para C-7 y C-18) son perfectamente explicables, ya que hemos estado utilizando factores propios de un grupo acetoxilo (caso de C-7) cuando el COMPUESTO 3 posee un grupo hidroxilo -OH en esa posición, y factores propios de un grupo -OH (caso de C-18) cuando el COMPUESTO 3 posee un grupo acetoxilo en esa posición. De ahí la diferencia de  $\pm 3,0$  ppm. que hemos dicho es característica del efecto  $\alpha$  en el proceso de acetilación y desacetilación. Los efectos  $\beta$  y  $\gamma$ , que operan por la introducción de un grupo acetilo son bastante menos pronunciados y de ahí la excelente concordancia que obtenemos para el resto de los átomos.

Además, a nuestro juicio, los datos corroboran la hipótesis que hemos avanzado de que la conformación de los anillos A/B en el COMPUESTO 2 ha sufrido un cambio considerable, en relación con la que poseen dichos anillos en el caso del kaureno.

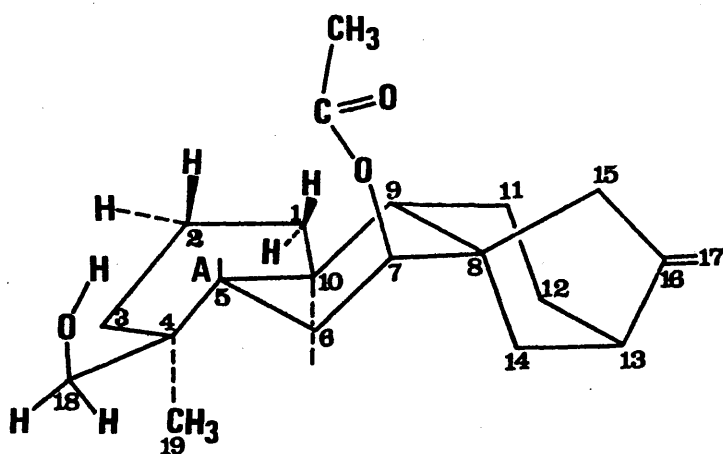
También queda claro, que el COMPUESTO 3 posee una conformación de esos anillos idéntica o muy semejante a la del kaureno.

Estas apreciaciones quedan corroboradas por los datos que hemos podido obtener del campo de los triterpenos; así, por ejemplo el triterpeno hederagenina (aislado también por nosotros, ver Parte Experimental), tiene asignado <sup>145</sup> un desplazamiento químico de C-1 a 38,1 ppm y C-2 a 26,4 ppm. (esta sustancia posee grupos -OH sobre C-3 y C-23). Otros triterpenos análogos, tales como  $\alpha$ - y  $\beta$ -amyrina (grupo hidroxilo sobre C-3) tienen asignados valores de 38,7, 38,5 ppm. para C-1 y 27,2, 27,0 ppm. para C-2.

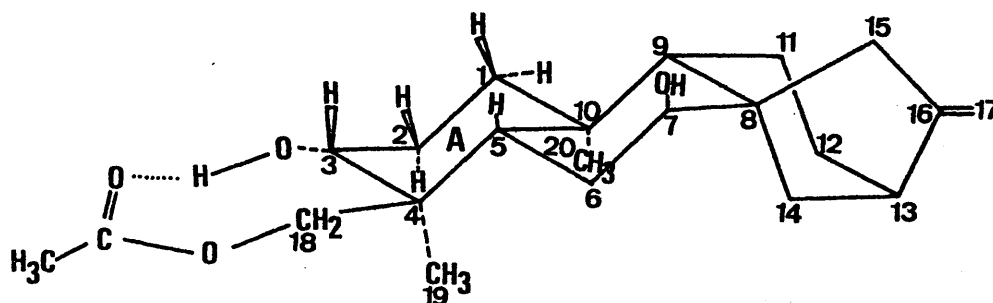
Todo ello implica que tanto las sustancias con un sustituyente en C-3, como las que poseen dos sustituyentes (en C-3 y C-18) adoptan la misma conformación. Por el contrario nuestro COMPUESTO 2 adopta una conformación anormal que modifica apreciablemente los desplazamientos químicos de C-1, C-2 y C-20.

Si comparamos los datos del COMPUESTO 2 (TABLA 4), con los publicados <sup>144</sup> para un derivado de pimaradieno con sustituyente -OH sobre C-18: (C-1 38,3; C-2 18,5 y C-20 15,6 ppm.), vemos que tanto

C-1 como C-2 están a campo más bajo en nuestro COMPUESTO 2 ( C-1 40,1 ppm. y C-2 24,3 ppm.) Los modelos moleculares indican que cuando el anillo A del kaureno se encuentra en una forma de silla rígida son mayores las interacciones apantallantes sobre C-1 y C-2 que en el caso de la forma "flexible". Ello es particularmente evidente en el caso de C-2 que presenta interacciones "gamma-gauche" con los grupos metilo C-19 y C-20. Una forma flexible, como la indicada en la figura nº1 hace desaparecer las citadas interacciones de los grupos metilo con C-2, causando el desplazamiento de su señal a campo mas bajo..



(figura nº 1)



En la misma figura hemos indicado la conformación "normal" (de silla rígida) atribuida al COMPUESTO 3, que será la propia del kaureno.

Modelos moleculares indican que es posible la formación de un puente de hidrógeno entre los sustituyentes de C-7 y C-18 en el COMPUESTO 2, y esta puede ser la causa determinante del cambio conformacional. Por el contrario en el caso del COMPUESTO 3 este puente de hidrógeno se puede establecer entre los sustituyentes de

C-3 y C-18 como se indica en la figura.

3,7,18-triacetoxi-ent-16-kaureno. COMPUESTO 4.

De acuerdo con lo que antecede el espectro de esta sustancia debe plantear pocos problemas, ya que todo hace suponer que no se dé cambio conformacional alguno entre el hidrocarburo de partida (ent-kaur-16-eno) y este derivado, por lo tanto el cálculo debe ofrecer escasa dificultad para conseguir una asignación inequívoca siempre que partamos de los efectos apropiados. Estos los recogemos en la TABLA 9.

Los efectos de un grupo -OAc en C-18 han sido tomados del campo de los triterpenos<sup>145</sup>. Los efectos del acetilo en C-7 se mantienen tal como hemos reseñado en la TABLA 2. En cuanto a los efectos de un grupo -OAc en C-3 no nos ha sido posible encontrar una referencia apropiada, por lo que mantenemos los indicados para un -OH en C-3, que se reseñaron en la TABLA 5.

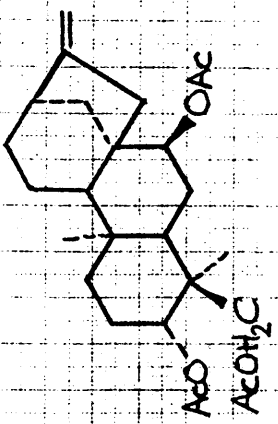
TABLA 9

EFFECTOS DE UN GRUPO ACETOXILO -OAc EN C-18.

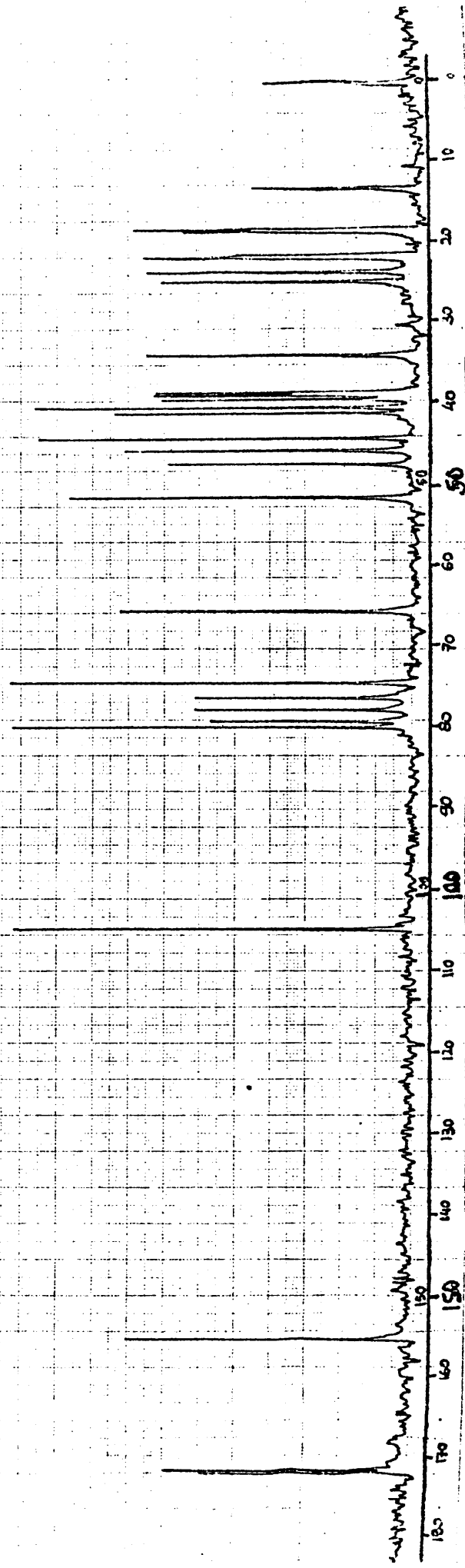
	C-1	C-2	C-3*	C-4	C-5	C-6	C-10	C-18	C-19	C-20
$\delta'$ sust. C-18	37,7	23,0	74,3	40,6	47,7	18,1	36,8	65,3	13,1	15,8
$\delta$ insustit.*	38,1	23,6	80,7	37,5	55,2	18,2	36,9	28,0	16,8	15,3
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	-0,4	-0,6	-6,4	3,5	-7,5	-0,1	-0,1	37,3	-3,7	0,5

---

\* Los valores de referencia utilizados para calcular el efecto de este sustituyente no son los de un hidrocarburo ( de los que se carece) sino de un compuesto que posee un grupo -OAc sobre C-3.



153,9 ppm.	C-16	C-5	39,6 ppm.
103,8 ppm.	C-17	C-10	38,6 ppm.
79,2 ppm.	C-7	C-1	38,0 ppm.
73,8 ppm.	C-3	C-14	37,7 ppm.
64,9 ppm.	C-18	C-12	33,2 ppm.
50,8 ppm.	C-9	C-2	24,2 ppm.
46,7 ppm.	C-8	C-6	23,0 ppm.
44,9 ppm.	C-15	C-11	18,0 ppm.
43,5 ppm.	C-13	C-20	17,7 ppm.
40,3 ppm.	C-4	C-19	12,9 ppm.



R.M.N. de <sup>13</sup>C del COMPUESTO 4: 3β,7α,18-TRIACETOXI-ent-KAUR-16-ENO.

TABLA 10

VALORES CALCULADOS ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 4.

	<u><math>\delta</math> 16-kaureno</u>	<u>Ef. sus. C-3</u>	<u>Id. C-7</u>	<u>Id. C-18</u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u><math>\delta</math></u>
C-16	(s) 156,0	—	-2,1	—	153,9 (s)	153,9 (s)
C-17	(t) 102,8	—	0,6	—	103,4 (t)	103,8 (t)
C-9	(d) 56,1	—	-3,4	—	52,7 (d)	79,2 (d)
C-5	(d) 56,1	-0,7	-8,0	-7,5	39,9 (d)	73,8 (d)
C-15	(t) 49,2	—	-3,8	—	45,4 (t)	64,9 (t)
C-8	(s) 44,2	—	3,7	—	47,9 (s)	50,8 (d)
C-13	(d) 44,2	—	—	—	44,2 (d)	46,7 (s)
C-3	(t) 42,0	36,9	—	-6,4	72,5 (d)	44,9 (t)
C-1	(t) 41,3	-1,8	—	-0,4	39,1 (t)	43,5 (d)
C-7	(t) 40,4	—	38,8	—	79,2 (d)	40,3 (s)
C-14	(t) 39,9	—	2,7	—	42,7 (t)	39,6 (d)
C-10	(s) 39,3	—	—	—	39,3 (s)	38,6 (s)
C-18	(c) 33,7	-5,4	—	37,3	65,6 (t)	38,0 (t)
C-4	(s) 33,3	-5,1	—	-3,5	41,9 (s)	37,7 (t)
C-12	(t) 33,3	—	—	—	33,3 (t)	33,2 (t)
C-19	(c) 21,7	-6,3	—	-3,7	11,7 (c)	24,2 (t)
C-6	(t) 20,3	—	5,2	—	25,5 (t)	23,0 (t)
C-2	(t) 18,7	8,7	—	-0,6	26,8 (t)	18,0 (t)
C-11	(t) 18,1	—	—	—	18,1 (t)	17,7 (c)
C-20	(c) 17,6	—	—	40,5	17,1 (c)	12,9 (c)

Vamos a hacer ahora la asignación del espectro del COMPUESTO 4.

Los carbonos olefinicos a 153,9 y 103,8 ppm. (C-16 y C-17) no ofrecen problema alguno.

Tenemos a continuación tres singletes a 46,7, 40,3 y 38,6 ppm., como nuestro cálculo nos indica unos valores de 47,9 (C-8), 41,9 (C-4) y 39,3 (C-10), no aparece ninguna duda al asignar: C-8 (46,7 ppm.), C-4 (40,3 ppm.) y C-10 (38,6 ppm.), aunque no se puede afirmar rotundamente que no se pueda invertir la asignación de los dos últimos valores.

Los dobletes a 50,8, 43,5 y 39,6 ppm. concuerdan bastante bien con los valores calculados de 52,7 ppm. (C-9), 44,2 ppm. (C-13) y 39,9 ppm. (C-5).

Las ligeras diferencias que se aprecian, tanto en el caso de los singletes como de los dobletes (especialmente C-9), se deben en unos casos (anillo A!) a que hemos utilizado los valores de un grupo -OH en C-3 (cuando la molécula posee un grupo -OAc), ó, caso

del anillo B, a que los efectos utilizados para C-8, C-9, C-14 y C-15, han sido tomados de un modelo de kaureno<sup>36</sup> que no tiene que poseer necesariamente, la misma conformación en el anillo B, que nuestro COMPUESTO 4, ya que el citado modelo posee un hidroxilo vecinal sobre C-6, y esta circunstancia puede modificar apreciablemente la conformación de ese anillo, de aquí las discrepancias observadas.

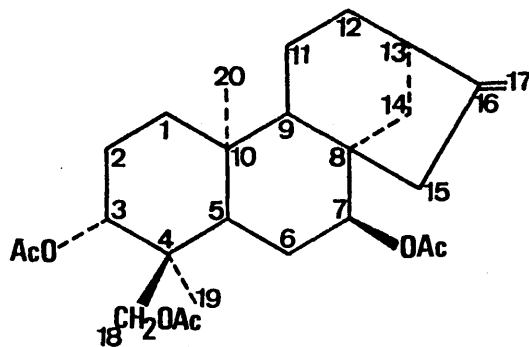
A su debido momento, calcularemos nosotros cuales son los efectos de un grupo hidroxilo -OH o acetoxilo -OAc axial sobre C-7 en compuestos tales como 2, 3 y 4.

Abordamos pues el problema de asignar los tripletes. Estos aparecen a: 44,9, 38,0, 37,7, 33,2, 24,2, 23,0 y 18,0 ppm. Nosotros hemos calculado valores de: 45,4 (C-15), 39,1 (C-1), 42,6 (C-14), 33,3 (C-12), 26,8 (C-2), 25,5 (C-6) y 18,1 (C-11). Por simple analogía cabe asignar las siguientes señales: 44,9 (C-15), 38,0 (C-1), 33,2 (C-12), 24,2 (C-2), 23,0 (C-6) y 18,0 (C-11). Evidentemente la señal a 37,7 ppm. hay que asignarla a C-14, siendo esta la mayor discrepancia observada que, como ya hemos indicado debe tener su origen en la diversa conformación del anillo B que atribui-

mos a nuestro COMPUESTO 4 y al modelo utilizado para el cálculo.

Mas adelante trataremos de definir estas conformaciones.

La asignación definitiva para el COMPUESTO 4 queda pues,  
como se indica en la TABLA 11.



COMPUESTO 4

TABLA 11

ASIGNACIONES DEL ESPECTRO DEL COMPUESTO 4. ESTIMADO (6) Y EXPERIMENTAL (7).

<u>ATOMO</u>	<u>δ'</u>	<u>δ</u>	<u>ATOMO</u>	<u>δ'</u>	<u>δ</u>
C-1	39,1	38,0	C-11	18,1	18,0
C-2	26,8	24,2	C-12	33,3	33,2
C-3	72,5	73,8	C-13	44,2	43,5
<sup>a</sup> C-4	41,9	40,3	<sup>b</sup> C-14	42,6	37,7
C-5	39,9	39,6	C-15	45,4	44,9
C-6	25,5	23,0	C-16	153,9	153,9
C-7	79,2	79,2	C-17	103,4	103,8
C-8	47,9	46,7	C-18	65,6	64,9
C-9	52,7	50,8	C-19	11,7	12,9
<sup>a</sup> C-10	39,3	38,6	C-20	17,1	17,7

a) Aunque de los valores calculados no cabe hacer una asignación inequívoca entre C-4 y C-10, al comparar con los valores correspondientes del COMPUESTO 3, TABLA 8, se adquiere mayor confianza respecto a la asignación aquí indicada.

b) El valor asignado concuerda bastante bien con el obtenido para ese átomo en el COMPUESTO 3 (38,2 ppm.). La diferencia existente con el valor calculado, es indicativa del cambio de conformación a que hacemos referencia en el texto.

Cuatro de los restantes compuestos que hemos estudiado en esta serie de kaurenos, se caracterizan por poseer una cuarta función hidroxilo en C-15.

3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 15 $\beta$ , 18-acetoxi-ent-kaur-16-eno. COMPUESTO 5.

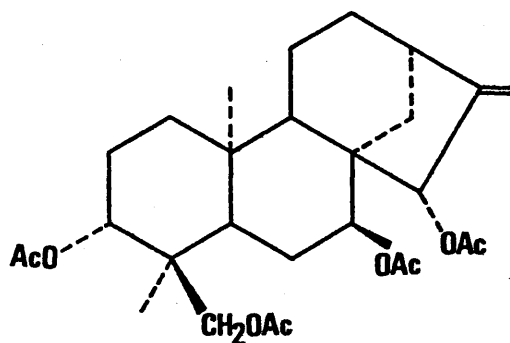
A fin de conseguir una mejor concordancia entre el espectro calculado y el experimental, lo que siempre facilita enormemente la tarea de asignación, hemos seleccionado como primer tema de esta serie de sustancias con un sustituyente en C-15, este COMPUESTO 5, y ello porque disponemos de un modelo de referencia, el COMPUESTO 4, frente al cual esta nueva sustancia, el COMPUESTO 5, introduce una sola modificación (el grupo acetato en C-15, en configuración alfa), por lo que suponemos, en principio, que habrá pocas modificaciones de conformación y la concordancia, por tanto, entre cálculo y experimento será bastante satisfactoria,

Así pues, para el cálculo de este nuevo espectro podemos partir de los datos experimentales obtenidos para el COMPUESTO 4 (a fin de no acumular los errores de cálculo que van implícitos en

la utilización de modelos, análogos al estudiado, pero no exactamente idénticos al mismo).

En cuanto a los efectos de un grupo acetoxilo en C-15 (configuración alfa) pueden estimarse a partir de datos obtenidos de la literatura química<sup>36</sup>, y que se reseñan en la TABLA 12.

Así pues con dichos datos y los reseñados en la TABLA 11 para el COMPUESTO 4, estamos en condiciones de obtener un espectro estimado del COMPUESTO 5. El resultado se recoge en la TABLA 13, donde se compara con los datos experimentales obtenidos para esa sustancia.

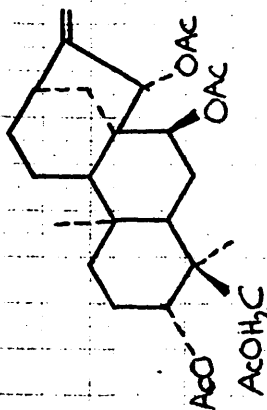


COMPUESTO 5

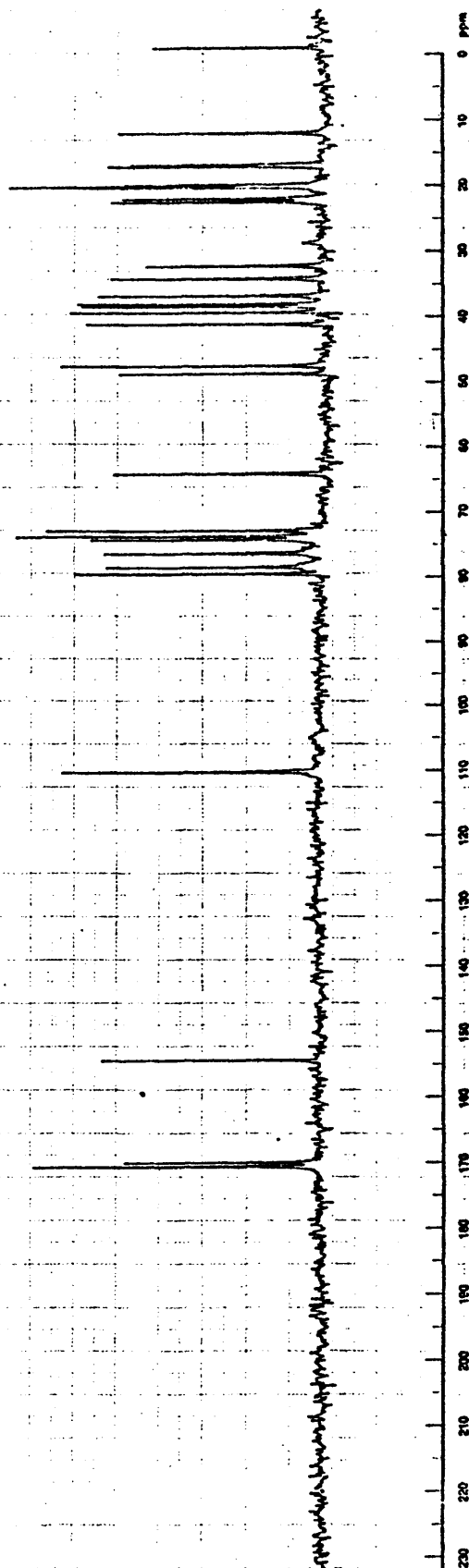
TABLA 12

EFFECTOS DE UN GRUPO ACETOXILO -OAc (CONFIGURACION ALFA) EN C-15.

	C-15	C-16	C-17	C-8	C-7	C-13	C-14	C-9	C-11	C-12
$\delta^1$ sust. C-15	81,6	153,7	106,1	46,0	37,7	40,6	36,4	56,5	18,0	33,3
$\delta$ hidrocarburo	49,2	156,0	102,8	44,2	40,4	44,2	39,9	56,1	18,1	33,3
$\Delta \delta = \delta^1 - \delta$	32,4	-2,3	3,3	1,8	-2,7	-3,6	-3,5	0,4	---	---



154,5 ppm.	C-16	39,4 ppm.	C-5
110,7 ppm.	C-17	38,9 ppm.	C-10
80,3 ppm.	C-15	37,8 ppm.	C-1
74,4 ppm.	C-7	35,1 ppm.	C-14
73,6 ppm.	C-3	33,2 ppm.	C-12
64,8 ppm.	C-18	23,5 ppm.	C-2
49,6 ppm.	C-8	23,0 ppm.	C-6
48,5 ppm.	C-9	17,8 ppm.	C-11
42,1 ppm.	C-13	17,8 ppm.	C-20
40,4 ppm.	C-4	13,1 ppm.	C-19



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 5: 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,18-TETRACETOXI-ent-KAUR-16-ENO.

3000 1650 825 3000 1500 750 2700 1350 675 2400 1200 600 1800 900 450 1500 750 375 1700 800 300 600 300 150 75 300 150 75 0 Hz 0 0 0

TABLA 13

VALORES CALCULADOS ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 5.

ATOMO	$\delta$ COMP. 4	Ef. sus. C-15	$\delta'$	$\delta$
C-16	153,9	-2,3	151,6 (s)	154,5 (s)
C-17	103,8	3,3	107,1 (t)	110,7 (t)
C-7	79,2	-2,7	76,5 (d)	80,3 (d)
C-3	73,8	—	73,8 (d)	74,4 (d)
C-18	64,9	—	64,9 (t)	73,6 (d)
C-9	50,8	0,4	51,2 (d)	64,8 (t)
C-8	46,7	—	46,7 (s)	49,6 (s)
C-15	44,9	32,4	77,3 (d)	48,5 (d)
C-13	43,5	-3,6	40,9 (d)	42,1 (d)
C-4	40,3	—	40,3 (s)	40,4 (s)
C-5	39,6	—	39,6 (d)	39,4 (d)
C-10	38,6	—	38,6 (s)	38,9 (s)
C-1	38,0	—	38,0 (t)	37,8 (t)
C-14	37,7	-3,5	34,2 (t)	35,1 (t)
C-12	33,2	—	33,2 (t)	33,2 (t)
C-2	24,2	—	24,2 (t)	23,5 (t)
C-6	23,0	—	23,0 (t)	23,0 (t)
C-11	18,0	—	18,0 (t)	17,8 (t)
C-20	17,7	—	17,7 (c)	17,8 (c)
C-19	12,9	—	12,9 (c)	13,1 (c)

Una somera inspección de la TABLA 13 nos muestra que el resultado ha sido inferior a lo que cabía esperar. Sorprende, sobre todo, la falta de concordancia para los valores de los carbonos olefinicos, sobre cuya asignación, por otra parte, no hay duda alguna. Encontramos así valores de C-16 (154,5 ppm.) y C-17 (110,7) cuando los calculados son, respectivamente, 151,6 y 107,1 ppm. Esta discrepancia será tratada con detalle más tarde, aquí solo diremos que no puede ser atribuible al modelo utilizado<sup>36</sup>, cuya estructura parcial es exactamente la indicada en nuestro compuesto, en lo referente a los anillos C/D, y que no cabe esperar cambios conformacionales en el anillo D (donde está el nuevo sustituyente) ya que éste es completamente rígido.

Así pues las posibles explicaciones hay que buscarlas bien en una asignación errónea de la estereoquímica de C-15 de nuestro COMPUESTO 5 o bien en un efecto perturbador a larga distancia del acetoxilo de C-7 (que no existe en el compuesto modelo utilizado para evaluar el efecto del sustituyente en C-15). Mas tarde volveremos sobre este tema.

Las señales de los cuatro carbonos sustituidos por función

acetoxilo aparecen a : 80,3 (d), 74,4 (d), 73,6 (d) y 64,8 ppm. (t). Es de suponer que las señales correspondientes a C-3 y C-18 no hayan sufrido modificación alguna y sus valores calculados de 73,8 y 64,9 ppm., coinciden efectivamente con dos de las señales experimentales (73,6 y 64,8 ppm.), que son pues los desplazamientos químicos de C-3 y C-18, respectivamente.

La asignación de las otras dos señales a 80,3 y 74,4 ppm. es algo más problemática, ya que nuestro cálculo nos proporcionaba para C-15 y C-7 dos valores intermedios y bastante próximos entre sí 77,3 y 76,5 ppm., respectivamente, (el valor asignado<sup>36</sup> en nuestro modelo para C-15 es 81,6 ppm.). Así pues, aunque manteniendo una cierta ambigüedad, las asignaciones podrían ser: C-15 (80,3 ppm.) y C-7 (74,4 ppm.).

Las señales singlete aparecen a 49,6, 40,4 y 38,9 ppm. y se asignan fácilmente a C-8, C-4 y C-10, respectivamente, aunque es de señalar que existe una apreciable discrepancia para el caso de C-8 entre el valor asignado y el calculado (49,6 ppm. frente a 46,7). Esto viene a confirmarnos que algo ha ocurrido, con respecto al modelo, en el entorno de los grupos acetoxilo en C-7 y C-15.

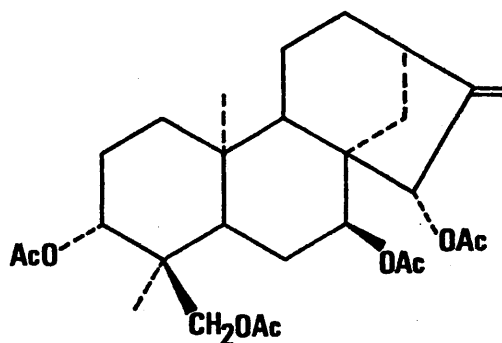
Los tres dobletes de la molécula (correspondientes a carbonos que no portan funciones) aparecen a: 48,5, 42,1 y 39,4 ppm. La asignación a C-9, C-13 y C-5, respectivamente, es bastante clara sobre todo si tenemos en cuenta que C-5 no debe haber experimentado modificación alguna, y su valor calculado 39,6 ppm., coincide bastante bien con el experimental 39,4 ppm.

Tanto C-13, como C-9 han experimentado variaciones con relación al cálculo. Así C-13 aparece a 42,1 ppm. (calculado 40,9) y C-9 a 48,5 ppm. (calculado 51,2). Esto vuelve a reafirmarnos en nuestra opinión de que se ha experimentado alguna variación en el entorno de los grupos en C-7 y C-15, que llega a afectar hasta el lejano C-13.

Hay sólo seis señales triplete que aparecen a: 37,8, 35,1, 33,2, 23,5, 23,0 y 17,8 ppm., que coinciden prácticamente con los valores calculados: 38,0, 34,2, 33,2, 24,2, 23,0 y 18,0 ppm., por lo que la asignación no ofrece problema alguno, haciéndose como sigue: C-1 (37,8 ppm.), C-14 (35,1 ppm.), C-12 (33,2 ppm.), C-2 (23,5 ppm.), C-6 (23,0 ppm.) y C-11 (18,0 ppm.).

Hay que señalar la discrepancia que se observa para C-14 (calculado 34,2, asignado 35,1 ppm.), que resulta bastante significativa por las razones que veremos mas adelante. La señal de C-2, tremendamente sensible a cualquier modificación del entorno de la molécula tambien sufre una ligera variación no justificada.

Lo que hemos indicado aquí para C-14, así como las diferencias apreciadas para C-8, C-9, C-13, C-16 y C-17 nos han llevado, como veremos más adelante, a cuestionar la estereoquímica asignada<sup>146</sup> a C-15. Al margen de este problema, recogemos las asignaciones realizadas para este COMPUESTO 5 en la TABLA 14.



COMPUESTO 5

TABLA 14ASIGNACIONES DEL ESPECTRO DEL COMPUESTO 5. ESTIMADO ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTAL ( $\delta$ ).

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u><math>\delta</math></u>
C-1	38,0	37,8	C-11	18,0	17,8
C-2	24,2	23,5	C-12	33,2	33,2
C-3	73,8	73,6	C-13	40,9	42,1
C-4	40,3	40,4	C-14	34,2	35,1
C-5	39,6	39,4	C-15	77,3	80,3
C-6	23,0	23,0	C-16	151,6	154,5
C-7	76,5	74,4	C-17	107,1	110,7
C-8	46,7	49,6	C-18	64,9	64,8
C-9	51,2	48,5	C-19	12,9	13,1
C-10	38,6	38,9	C-20	17,7	17,8

Ya que otras tres de las sustancias estudiadas por nosotros, los COMPUESTOS 6, 7 y 8, poseen un grupo hidroxilo o acetoxilo sobre C-15, creemos oportuno abordar en este momento el problema de la estereoquímica de C-15.

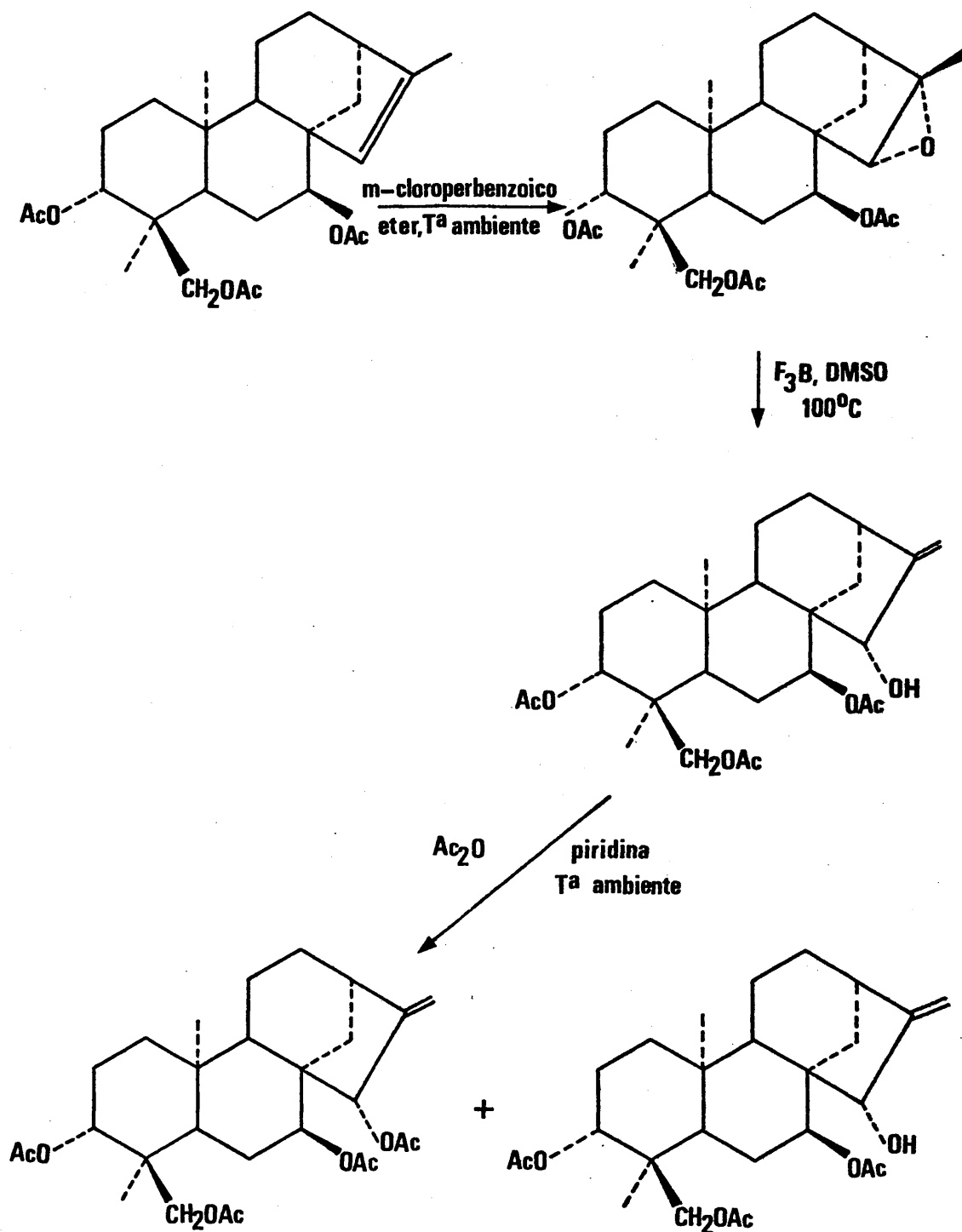
#### EL PROBLEMA DE LA ESTEREOQUIMICA DE C-15 EN LOS COMPUESTOS 5,6,7 y 8.

Ya hemos señalado anteriormente que el problema que nos plantea las discrepancias, constatadas más adelante, que existen entre los valores observados para algunos carbonos de los anillos B y D del COMPUESTO 5, en relación con los valores estimados utilizando un modelo<sup>36</sup> bastante apropiado para estos dos anillos (el ácido 15- $\beta$ -acetoxi-ent-kaur-16-en-19 oico) podía tener dos soluciones, o bien justificar estas discrepancias como resultado de defectos ocasionados por el grupo acetoxilo de C-7 del COMPUESTO 5, o bien porque la estereoquímica atribuida al acetoxilo en C-15 del COMPUESTO 5 fuese errónea.

Basándonos en los datos de que disponíamos no considerábamos factible el resolver este dilema. Se pensó pues en la necesidad

de disponer de una sustancia que estuviese sustituida en C-7 y C-15, y con estereoquímica inequívocamente determinada, que nos permitiese establecer una comparación con el COMPUESTO 5.

Para ello, aprovechando que disponíamos de cantidades relativamente abundantes del  $3\beta, 2\beta, 18$ -triacetoxi-ent-kaur-15-eno, aislado, como la mayoría de los compuesto aquí descritos, de Sideritis Hirsuta (ver Parte Experimental) nos propusimos llevar a cabo el esquema que indicamos a continuación (ESQUEMA nº1), mediante el cual podíamos llegar a obtener un compuesto presumiblemente idéntico al COMPUESTO 5 y que nos ayudaría a definir la estereoquímica en C-15.



Así pues, una muestra de 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,18-triacetoxi-ent-kaur-15-eno (triacetato de isofoliol<sup>147</sup>), fué tratada con ácido m-cloroperbenzoico para conseguir la formación del correspondiente epóxido (ver ESQUEMA 1).

Este epóxido cuando se mantiene, en caliente, en presencia de una pequeña cantidad de F<sub>3</sub>B - eterato y usando dimetilsulfóxido como disolvente<sup>148</sup> se transformó en una mezcla de tres sustancias (en cromatografía de capa fina). Como se sospechaba que esta mezcla estaba formada por productos trans-acetilados o parcialmente desacetilados, aunque no se podía excluir "a priori" la posibilidad de que se hubiesen formado epímeros, decidimos reacetilar el producto crudo. Se obtienen así dos sustancias que, aisladas, se identificaron (ver Parte Experimental) como un tetracetoxi- y un triacetoxi-derivado (en C-3, C-7 y C-18) de ent-kaur-16-eno.

La primera de estas sustancias cristalizó de EtOH / H<sub>2</sub>O, resultando ser idéntica (P.f., RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C, comportamiento en cromatografía de capa fina) al tetracetato de leucanthol (COMPUESTO 5).

De las aguas madres de cristalización y mediante cromatografía preparativa, se aísla el segundo componente de la mezcla de reacción. El espectro RMN de  $^1\text{H}$  de esta sustancia indica claramente que se trata de un derivado triacetilado del compuesto anterior. El grupo  $-\text{OH}$  que no se ha acetilado es el de C-15. Más adelante veremos los argumentos de RMN de  $^{13}\text{C}$  que permiten afirmar que la estereoquímica de este grupo hidroxilo es idéntica a la asignada al COMPUESTO 5.

Como ya hemos indicado el primero de estos productos de transformación da lugar a un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  que es idéntico al ya reseñado en la TABLA 14 para el producto natural. No ocurre lo mismo con el segundo componente 5A cuyo espectro pasamos a comentar seguidamente.

La asignación del espectro del COMPUESTO 5A que se reseñó en la TABLA 15, se puede conseguir simplemente cotejando sus datos experimentales con las asignaciones ya realizadas para el COMPUESTO 5.

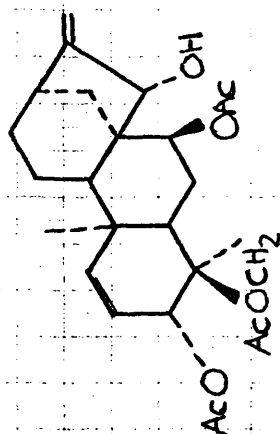
La tarea de asignar el espectro del COMPUESTO 5A resulta

bien fácil, aunque ya no lo es tanto, encontrar argumentos que permitan asignar la estereoquímica en C-15.

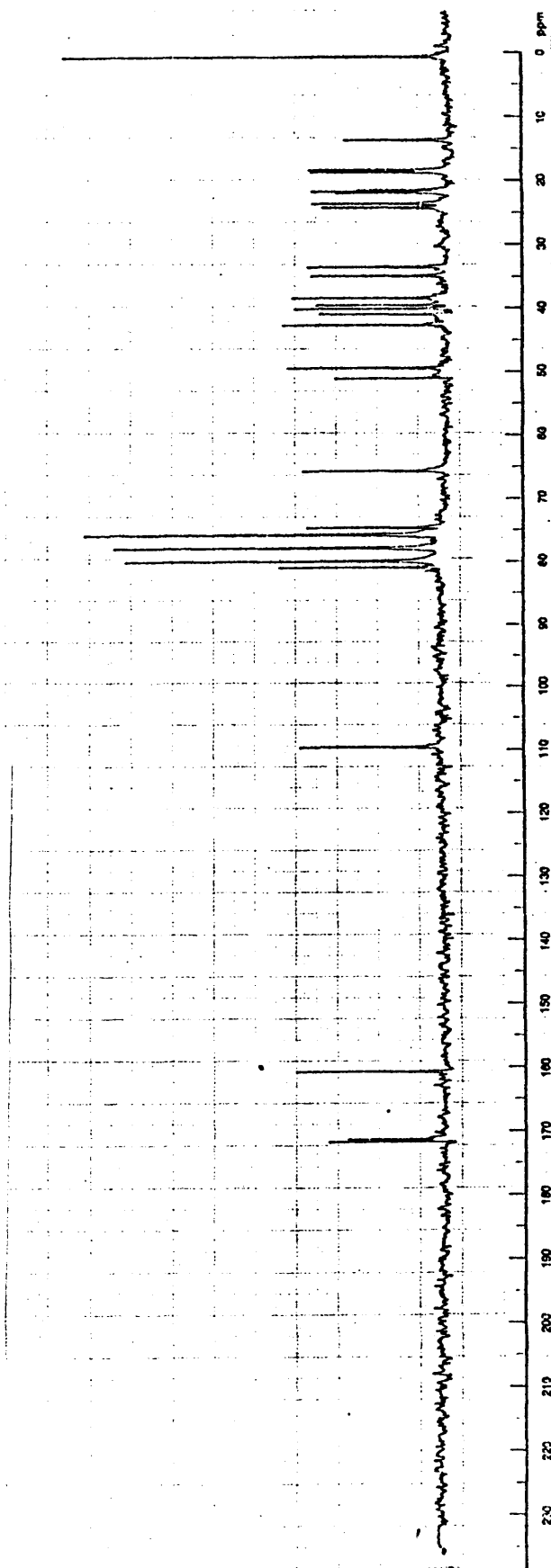
Evidentemente la introducción de un grupo acetoxilo en C-15 no produce cambios en la configuración de la molécula, de la entidad que hemos señalado al estudiar los COMPUESTOS 2,3 y 4. Prueba de ello es que los desplazamientos químicos de los átomos de los anillos B y C de los compuestos con ese grupo acetoxilo (o un grupo hidroxilo) 5 y 5A han sido estimados con bastante precisión a partir del COMPUESTO 4, teniendo en cuenta los efectos del modelo de referencia (ver TABLAS 13 y 15).

En cuanto al anillo D es conformacionalmente rígido.

En la TABLA 15, los valores de desplazamientos químicos experimentales que se dan para el COMPUESTO 5, son los valores exactos según el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  realizado con el compuesto de síntesis.



159,7 ppm.	C-16	39,5 ppm.	C-5
108,8 ppm.	C-17	38,9 ppm.	C-10
80,2 ppm.	C-15	37,8 ppm.	C-1
75,2 ppm.	C-7	34,4 ppm.	C-14
73,9 ppm.	C-3	33,0 ppm.	C-12
64,9 ppm.	C-18	23,7 ppm.	C-2
50,4 ppm.	C-9	23,1 ppm.	C-6
48,8 ppm.	C-8	18,2 ppm.	C-11
42,1 ppm.	C-13	17,8 ppm.	C-20
40,4 ppm.	C-4	13,1 ppm.	C-19



R.M.N. de <sup>13</sup>C del COMPUESTO SA: 3β,7α,18-TRIACETOXI-ent-KAUR-16-en-15β-OL.

100 3000 3000 2700 2400 2100 1800 1500 1200 900 75 50 10°C 825 975 750 600 1050 1200 1500 1700 1900 2100 2400 2700 3000 3300 0 Hz 0 0 0 75 150 300 450 600 750 900 1050 1200 1350 1500 1650 1800 1950 2100 2250 2400 2550 2700 2850 3000 3150 3300

TABLA 15

ASIGNACIONES DEL COMPUESTO 5.

VALORES OBTENIDOS PARA 5A.

<u>ATOMO</u>	<u>5</u>		<u>5</u>	<u>ATOMO</u>
C-16	154,6	(s)	159,7	C-16
C-17	110,7	(t)	108,8	C-17
C-15	80,3	(d)	80,2	C-15
C-7	74,4	(d)	75,2	C-7
C-3	73,6	(d)	73,9	C-3
C-18	64,9	(t)	64,9	C-18
C-8	49,6	(d)	50,4	C-9
C-9	48,5	(s)	48,8	C-8
C-13	42,0	(d)	42,1	C-13
C-4	40,3	(s)	40,4	C-4
C-5	39,3	(d)	39,5	C-5
C-10	38,9	(s)	38,9	C-10
C-1	37,7	(t)	37,8	C-1
C-14	35,1	(t)	34,4	C-14
C-12	33,1	(t)	33,0	C-12
C-2	23,5	(t)	23,7	C-2
C-6	23,0	(t)	23,1	C-6
C-11	18,1	(t)	18,2	C-11
C-20	17,8	(c)	17,8	C-20
C-19	13,0	(c)	13,1	C-19

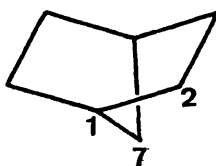
Por otra parte hemos visto que no existe una correlación unívoca entre la estereoquímica del grupo acetoxilo en C-15 y los desplazamientos químicos de los carbonos olefinicos C-16 y C-17. Hemos de admitir pues que estos carbonos se ven afectados en su desplazamiento químico por factores ajenos, al menos en parte, a la configuración de ese grupo. Esos factores deben estar relacionados con la presencia de un grupo acetoxilo (axial) en C-7 y deben tener un carácter electrónico.

Efectivamente ya habíamos observado, no sin cierta sorpresa, que la presencia de un grupo -OAc en C-7 (ver TABLA 2) afectaba a los carbonos C-16 y C-17, en cuantía relativamente alta (-2,1 y 0,6 ppm., respectivamente), dado el alejamiento de la función.

Ahora cabe esperar que la inevitable interacción entre los dos grupos acetoxilo en C-7 y C-15, modifique los desplazamientos de C-16 y C-17, aunque en una forma que hace difícil establecer una correlación entre estereoquímica y efecto observado. Por ello nos hemos visto obligados a analizar otros desplazamientos de átomos del anillo D que mantengan una dependencia más clara respecto a la estereoquímica de C-15.

Este es el caso de dos átomos con hibridación  $sp^3$ , C-14 y C-8. En el caso de estos dos átomos de carbono es razonable pensar, que su desplazamiento químico se ve afectado primordialmente por factores de sustitución y de estereoquímica, que son los que habitualmente manejamos a lo largo de este trabajo. También es posible en este caso encontrar modelos adecuados que refuercen nuestro argumento.

Un modelo razonable para el anillo D del 16-kaureno puede ser el norbornano (C).



(C)

Sobre esta molécula existen datos de  $^{13}\text{C}$  en la bibliografía<sup>91-149</sup>. A nosotros, naturalmente, nos interesa conocer cual es el efecto que ejerce un  $-\text{OH}$  u  $-\text{OAc}$  en C-2 del norbornano (equivalente a C-15 de nuestro compuesto) sobre C-7 del norbornano (equivalente

a C-14 del kaureno).

Afortunadamente se dispone de datos correspondientes al isómero exo y al isómero endo. Estos datos se recogen a continuación.

<u>COMPUESTO</u>	<u><math>\delta</math> C-7</u>	<u><math>\Delta\delta</math> acetilación<sup>91</sup></u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>
Norbormano <sup>149</sup>	38,7	—	—
C-2 -OH <u>exo</u>	34,6	0,9	-4,1
C-2 -OH <u>endo</u>	37,8	-0,6	-0,9
C-2 -OAc <u>exo</u>	35,5	—	-3,2
C-2 -OAc <u>endo</u>	37,2	—	-1,5

$$*\Delta\delta = \delta_{\text{C-2 -OH u -OAc}} - \delta_{\text{norbormano}}$$

Que el norbormano puede ser un buen modelo para calcular el efecto de un grupo acetilo en C-15 sobre el desplazamiento de

C-14 lo demuestra, en nuestra opinión, el hecho de que nuestro modelo de referencia<sup>36</sup> (con una estereoquímica en C-15 bien establecida al no existir interferencias de sustituyentes en C-7) arroja un resultado prácticamente idéntico al del derivado exo del norbornano.

$$\begin{aligned} \vartheta_{\text{C-14 Kaureno}} &= 39,9 \\ \vartheta'_{\text{C-14 15 (exo) -OAc}} &= \underline{36,4} \\ \Delta\vartheta = \vartheta' - \vartheta &= -3,5 \end{aligned}$$

El mismo cálculo para los COMPUESTOS 5 y 5A da los siguientes resultados:

$$\vartheta_{\text{C-14 COMP. 4}} = 37,7$$

$$\vartheta'_{\text{C-14 COMP. 5}} = \underline{35,1}$$

$$\Delta\vartheta = \vartheta' - \vartheta = -2,6$$

$$\vartheta_{\text{C-14 COMP. 4}} = 37,7$$

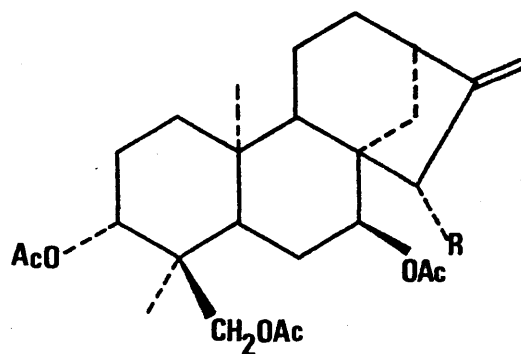
$$\vartheta'_{\text{C-14 COMP. 5A}} = \underline{34,4}$$

$$\Delta\vartheta = \vartheta' - \vartheta = -3,3$$

A la vista de estos datos es fácil concluir que hay mayor concordancia para los isómeros exo -OH (con el COMPUESTO 5A) y exo -OAc (con el COMPUESTO 5) que para los respectivos isómeros endo. Así pues, aunque los  $\Delta \delta$  de una serie no coinciden, en valor absoluto, con los de la otra, si hay concordancia la calcular el efecto de acetilación que es 0,9 ppm. en el caso del norbornano y 0,7 en el caso de los COMPUESTOS 5 y 5A. En cambio, en el caso de isómeros endo este efecto sería de signo contrario (-0,6 ppm. para el norbornano).

Un cálculo análogo para C-8 no se puede realizar, pues se carece de datos sobre cual es el efecto de acetilación de derivados exo y endo en C-2, en el desplazamiento químico de 1-metilnorbornano, que sería el equivalente de C-8 de los kaurenos.

Así pues, parece posible concluir que los COMPUESTOS 5 y 5A responden a las estructuras que se indican a continuación, (fórmulas nº 14 y 15).



(5) R: -OAc

(5A) R: -OH

TABLA 15A

ASIGNACION DE DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DEL COMPUESTO 5A.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>
C-1	37,8	C-6	23,1	C-11	18,2	C-16	159,7
C-2	23,7	C-7	75,2	C-12	33,0	C-17	108,8
C-3	73,9	C-8	48,8	C-13	42,1	C-18	64,9
C-4	40,4	C-9	50,4	C-14	34,4	C-19	13,1
C-5	39,5	C-10	38,9	C-15	80,2	C-20	17,8

18-acetoxi-ent-kaur-16-en-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ -triol. COMPUESTO 6.

El COMPUESTO 6, cuyo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  vamos a considerar, está íntimamente relacionado con el compuesto anterior. Sin embargo, al tratarse de un compuesto con un solo grupo acetoxilo en C-18, creemos más conveniente utilizar como modelo de referencia, para efectuar el cálculo de sus desplazamientos el COMPUESTO 3.

Otro problema se plantea al tratar de establecer una hipótesis de trabajo sobre cuales serán los efectos de un grupo -OH (alfa ?, beta ?) sobre C-15. Por dos razones: Primero, no sabemos cual puede ser la configuración de ese hidroxilo y segundo, los datos del COMPUESTO 5 ó 5A, que nos podrían servir de referencia, se refieren a una sustancia acetilada.

La primera de estas cuestiones puede quedar resuelta utilizando precisamente los datos de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Para la segunda cuestión hemos elaborado una serie de datos tomados a veces del modelo de norbornano y otras del COMPUESTO 5, datos que se reseñan en la TABLA 16.

TABLA 16

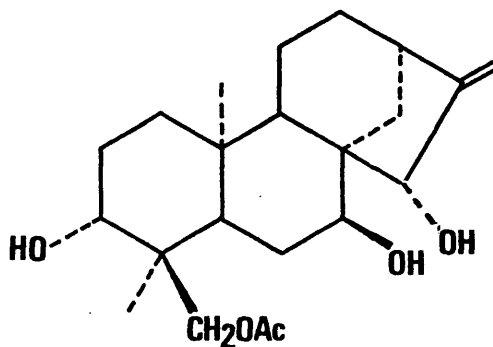
EFFECTOS DE UN HIDROXILO -OH (beta) EN C-15.

	C-15	C-16	C-17	C-8*	C-7	C-13	C-14*	C-9	C-11	C-12
$\delta'$ sust. C-15	80,3	154,5	110,7	47,8	74,4	42,1	37,8	48,5	18,0	33,2
$\delta$ referencia	44,9	153,9	103,8	44,1	79,2	43,5	38,7	50,8	18,0	33,2
$\Delta \delta = \delta' - \delta$	35,4	0,6	6,9	3,7	-4,8	-1,4	-0,9	-2,3	-----	-----

\* Para los carbonos C-8 y C-14 hemos utilizado el modelo de norbormano con sustituyente -OH en C-2 (configuración endo). En el resto de los átomos se ha calculado el efecto, comparando los datos del COMPUESTO 5 (sustituido por -OAc en C-15, configuración beta) con el COMPUESTO 4 ( $\delta$  referencia).

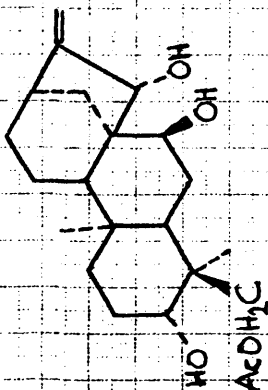
A continuación recogemos el cálculo realizado para estimar los valores de los desplazamientos químicos del COMPUESTO 6,

TABLA 17.

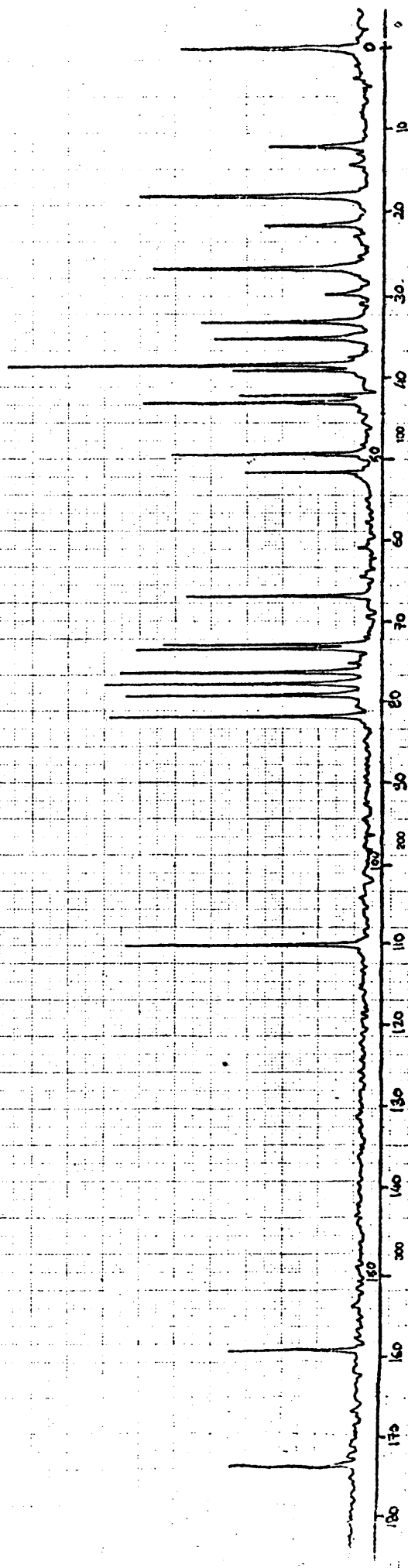


COMPUESTO 6

Con respecto a los desplazamientos químicos de los carbonos olefínicos hay que tener presente que, excepto para el caso de C-8 y C-14, los efectos se han calculado con un grupo acetoxilo y que este ejerce gran influencia sobre carbonos olefínicos.



157,8 ppm.	C-16	38,8 ppm.	C-10
108,6 ppm.	C-17	38,1 ppm.	C-1
80,9 ppm.	C-15	38,1 ppm.	C-5
72,7 ppm.	C-3	34,9 ppm.	C-14
72,1 ppm.	C-7	32,9 ppm.	C-12
66,2 ppm.	C-18	26,4 ppm.	C-6
51,1 ppm.	C-8	26,4 ppm.	C-2
48,9 ppm.	C-9	17,7 ppm.	C-11
42,6 ppm.	C-13	17,7 ppm.	C-20
41,8 ppm.	C-4	11,8 ppm.	C-19



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 6: 18-ACETOXI-ent-KAUR-16-en-3,7,15- $\beta$ -TRIOI.

4.000  
2.000

1.500  
1.000

1.000  
500

1.000  
500

TABLA 17

VALORES ESTIMADOS ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 6 (C-15 config. beta).

ATOMO	$\delta$ comp. 3 $\delta$ -OH en C-15		$\delta'$	$\delta$		ATOMO
C-16	155,2	0,6	(s) 155,8	157,8	(s)	C-16
C-17	103,5	6,9	(t) 110,4	108,6	(t)	C-17
C-7	76,7	-4,8	(d) 71,9	80,9	(d)	C-15
C-3	72,0	—	(d) 72,0	72,7	(d)	C-3
C-18	66,2	—	(t) 66,3	72,1	(d)	C-7
C-9	50,3	-2,3	(d) 48,0	66,2	(t)	C-18
C-8	47,9	3,7	(s) 51,6	51,1	(s)	C-8
C-15	45,1	35,4	(d) 80,5	48,9	(d)	C-9
C-13	43,7	-1,4	(d) 42,3	42,6	(d)	C-13
C-4	41,6	—	(s) 41,6	41,8	(s)	C-4
C-10	38,7	—	(s) 38,7	38,8	(s)	C-10
C-5	38,5	—	(d) 38,5	38,1	(t)	C-1
C-14	38,2	-0,9	(t) 37,3	38,1	(t)	C-5
C-1	38,2	—	(t) 38,2	34,9	(t)	C-14
C-12	33,5	—	(t) 33,5	32,9	(t)	C-12
C-6	27,4	—	(t) 27,4	26,4	(t)	C-6
C-2	26,4	—	(t) 26,4	26,4	(t)	C-2
C-11	18,0	—	(t) 18,0	17,7	(t)	C-11
C-20	18,0	—	(c) 18,0	17,7	(c)	C-20
C-19	12,9	—	(c) 12,9	11,8	(c)	C-19

Del mismo modo hacemos una predicción de cuales serían los efectos de un -OH (configuración alfa) en C-15, que se reseñan en la TABLA 18.

Con estos datos elaboramos un cuadro en todo análogo al que recogimos en la TABLA 17, que esperamos nos sirva para decidir sobre la estereoquímica de C-15, dicho cuadro queda reseñado en la TABLA 19.

En el caso de la TABLA 19, como en el de la TABLA 17, hay que señalar que, excepto para el caso de C-8 y C-14, los restantes efectos se han calculado utilizando un sustituyente acetoxilo en C-15, cuando en realidad hay un hidroxilo, y ya hemos hecho referencia al efecto que dicha variación ejerce sobre los carbonos olefinicos.

TABLA 18

EFFECTOS DE UN HIDROXILO -OH (alfa) EN C-15.

	C-15	C-16	C-17	C-8*	C-7	C-13	C-14*	C-9	C-11	C-12
δ' sust. C-15	80,2	159,7	108,8	47,4	75,2	42,1	34,6	50,4	18,2	33,0
δ referencia	44,9	153,9	103,8	44,1	79,2	43,5	38,7	50,8	18,0	33,2
Δδ = δ' - δ	35,3	5,8	5,0	3,3	-4,0	-1,4	-4,1	-0,4	0,2	-0,2

\* Para los carbonos C-8 y C-14 hemos utilizado el modelo de norbornano con sustituyente -OH en C-2 (configuración exo). El efecto sobre el resto de los átomos se ha calculado comparando los datos del COMPUESTO 5A (sustituyente -OH en C-15, configuración alfa) con el COMPUESTO 4 (δ referencia).

TABLA 19

VALORES ESTIMADOS ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 6 (C-15 config. alfa).

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math> comp. 3</u>	<u><math>\delta</math>-OH en C-15</u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>
C-16	155,2	5,8	161,0 (s)	157,8 (s)	C-16
C-17	103,5	5,0	108,5 (t)	108,6 (t)	C-17
C-7	76,7	-4,0	72,7 (d)	80,9 (d)	C-15
C-3	72,0	—	72,0 (d)	72,7 (d)	C-3
C-18	66,3	—	66,3 (t)	72,1 (d)	C-7
C-9	50,3	-0,4	49,9 (d)	66,2 (t)	C-18
C-8	47,9	3,3	51,2 (s)	51,1 (s)	C-8
C-15	45,1	35,3	80,4 (d)	48,9 (d)	C-9
C-13	43,7	-1,4	42,3 (d)	42,6 (s)	C-13
C-4	41,6	—	41,6 (s)	41,8 (s)	C-4
C-10	38,7	—	38,7 (s)	38,8 (s)	C-10
C-5	38,5	—	38,5 (d)	38,1 (d)	C-5
C-14	38,2	-4,1	34,1 (t)	38,1 (t)	C-1
C-1	38,2	—	38,2 (t)	34,9 (t)	C-14
C-12	33,5	-0,2	33,3 (t)	32,9 (t)	C-12
C-6	27,4	—	27,4 (t)	26,4 (t)	C-6
C-2	26,4	—	26,4 (t)	26,4 (t)	C-2
C-11	18,0	0,2	18,2 (t)	17,7 (t)	C-11
C-20	18,0	—	18,0 (c)	17,7 (c)	C-20
C-19	12,9	—	12,9 (c)	11,8 (c)	C-19

Al comparar las TABLAS 17 y 19 se aprecia que, con abstracción del carbono olefínico C-17, las estimaciones de la TABLA 19 corresponden casi exactamnete con los datos experimentales del COMPUESTO 6.

Sobre todo cuando nos fijamos en los valores de C-8 y C-14 (que se han calculado teniendo en cuenta un sustituyente -OH en C-2 del norbornano).

En la TABLA 19 (C-15 con sustituyente -OH en configuración alfa) los desplazamientos estimados para C-8 y C-14 son 51,2 y 34,1 ppm., los experimentales del COMPUESTO 6 son 51,1 y 34,9 ppm., respectivamente. Por el contrario las estimaciones de la TABLA 17 (C-15 con sustituyente -OH en configuración beta) son 51,6 y 37,3 ppm. para C-8 y C-14, respectivamente.

Estos datos indican que el COMPUESTO 6 es efectivamente: 18-acetoxi-ent-kaur-16-en-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ -triol, y de acuerdo con dichos datos, en la TABLA 19A reseñamos las asignaciones de los desplazamientos químicos para el COMPUESTO 6.

TABLA 19ADESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ) ASIGNADOS AL COMPUESTO 6.

<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>	<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>
C-1	38,1	C-11	17,7
C-2	26,4	C-12	32,9
C-3	72,7	C-13	42,6
C-4	41,8	C-14	34,9
C-5	38,1	C-15	80,9
C-6	26,4	C-16	157,8
C-7	72,1	C-17	108,6
C-8	51,1	C-18	66,2
C-9	48,9	C-19	11,8
C-10	38,8	C-20	17,7

3 $\beta$ -acetoxi-ent-kaur-16-en-7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,18-triol. COMPUESTO 7.

El COMPUESTO 7 es otra sustancia aislada por nosotros y y que sería referible al COMPUESTO 6, siempre que calculásemos por un lado el efecto de desacetilar C-18 y por otro el efecto de acetilar el hidroxilo de C-3 (configuración alfa).

El primero de estos cálculos es bien fácil, ya que la TABLA 9 recoge los efectos de un grupo acetoxilo en C-18 y la TABLA 2 los efectos de un hidroxilo -OH en esa misma posición. Restando pues de los primeros los segundos tendremos los efectos de acetilar este grupo, que cambiados de signo serán los valores buscados. Los datos pertinentes se recogen en la TABLA 20.

El segundo cálculo habrá que tomarlo de datos obtenidos con sustancias triterpénicas, dichos efectos de acetilación del hidroxilo de C-3, en configuración alfa, se recogen en la TABLA 20A.

TABLA 20

EFFECTOS OCASIONADOS POR LA DESACETILACION DEL ACETOXILO-OAc DE C-18.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-10	C-18	C-19	C-20
$\Delta\delta_{\text{OAc}}$ en C-18	-0,4	-0,6	-6,4	3,5	-7,5	-0,1	-0,1	37,3	-3,7	0,5
$\Delta\delta'_{\text{OH}}$ en C-18	-1,4	-0,9	-7,0	4,4	-7,7	-0,4	---	37,2	-4,2	0,7
$\Delta\delta''_{\text{acetilación}}$	1,0	0,3	0,6	-0,9	0,2	0,3	-0,1	0,1	0,5	-0,2
$\Delta\delta'''_{\text{desacetilación}}$	-1,0	-0,3	-0,6	0,9	-0,2	-0,3	0,1	-0,1	-0,5	0,2

TABLA 20A

a) EFFECTOS OCASIONADOS POR LA ACETILACION DEL HIDROXILO -OH DE C-3.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-10	C-18	C-23	C-24	C-25
$\Delta\delta$ -OAc en C-3	38,1	23,6	80,7	37,5	55,2	18,2	36,9	28,0	28,0	16,8	15,3
$\delta'$ -OH en C-3	38,5	27,1	78,7	38,7	55,2	18,3	37,0	28,1	28,1	15,6	15,3
$\Delta\delta$ acetilación	-0,4	-3,5	2,0	-1,2	---	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	1,2	---

a) Están tomados de la referencia bibliográfica nº 145

Como era de preveer los efectos anteriores son pequeños.

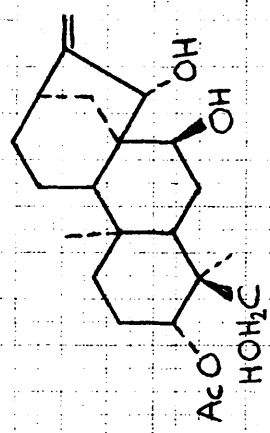
En la TABLA 21 comparamos los valores calculados para los desplazamientos químicos del COMPUESTO 7 con los valores experimentales.

En las señales correspondientes a átomos de los anillos C/D no parece apreciarse cambio alguno siendo la concordancia total. Cabe pensar pues, que este COMPUESTO 7 mantiene la misma estereoquímica en C-15 que el compuesto anterior 6.

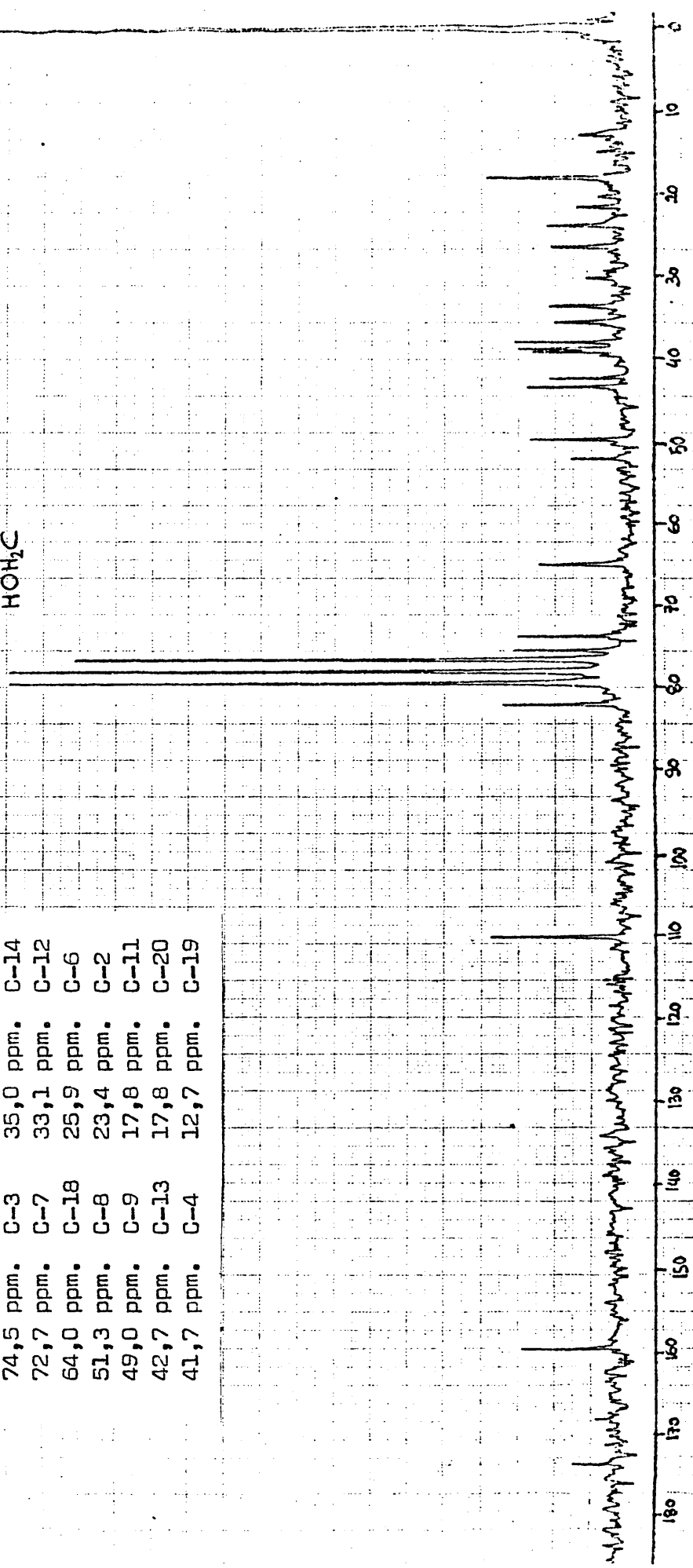
Encontramos pues en la TABLA 21 que las señales de los carbonos olefinicos coinciden exactamente con los estimados.

Esto mismo ocurre con las señales de C-15, C-7 y C-3.

Sin embargo no se da concordancia en la señal de C-18, para el que se ha calculado un valor de 66,0 ppm. cuando el valor experimental es 64,0 ppm. La razón para esta discrepancia hay que buscarla en el modelo utilizado para calcular el efecto de desacetilación.



157,9 ppm.	C-16	38,5 ppm.	C-5
108,8 ppm.	C-17	38,1 ppm.	C-10
81,0 ppm.	C-15	37,4 ppm.	C-1
74,5 ppm.	C-3	35,0 ppm.	C-14
72,7 ppm.	C-7	33,1 ppm.	C-12
64,0 ppm.	C-18	25,9 ppm.	C-6
51,3 ppm.	C-8	23,4 ppm.	C-2
49,0 ppm.	C-9	17,8 ppm.	C-11
42,7 ppm.	C-13	17,8 ppm.	C-20
41,7 ppm.	C-4	12,7 ppm.	C-19



R.M.N. de <sup>13</sup>C del COMPUESTO 7: 3β-ACEIOXI-ent-KAUR-16-EN-7α,15β,18-TRIOI.

TABLA 21

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ESTIMADOS ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 7.

ATOMO	$\delta$ comp. 6	$\Delta\delta''$ desac. C-18	$\Delta\delta'$ acet. C-3	$\delta'$	$\delta$
C-16	157,8	—	—	157,8 (s)	157,9 (s)
C-17	108,6	—	—	108,6 (t)	108,8 (t)
C-15	80,9	—	—	80,9 (d)	81,0 (d)
C-3	72,7	-0,6	2,0	74,1 (d)	74,5 (d)
C-7	72,1	—	—	72,1 (d)	72,7 (d)
C-18	66,2	-0,1	-0,1	66,0 (t)	64,0 (t)
C-8	51,1	—	—	51,1 (s)	51,3 (s)
C-9	48,9	—	—	48,9 (d)	49,0 (d)
C-13	42,6	—	—	42,6 (d)	42,7 (d)
C-4	41,8	0,9	-1,2	41,5 (s)	41,7 (s)
C-10	38,8	0,1	-0,1	38,8 (s)	38,5 (d)
C-5	38,1	-0,2	—	37,9 (d)	38,1 (s)
C-1	38,1	-1,0	-0,4	36,7 (t)	37,4 (t)
C-14	34,9	—	—	34,9 (t)	35,0 (t)
C-12	32,9	—	—	32,9 (t)	33,1 (t)
C-6	26,4	-0,3	-0,1	26,0 (t)	25,9 (t)
C-2	26,4	-0,3	-3,5	22,6 (t)	23,4 (t)
C-11	17,7	—	—	17,7 (t)	17,8 (t)
C-20	17,7	0,2	—	17,9 (c)	17,8 (c)
C-19	11,8	-0,5	1,2	12,5 (c)	12,7 (c)

El modelo utilizado para calcular el efecto de desacetilación es una sustancia que se acetila simultáneamente en C-18 (C-23) y C-3, por tanto el valor usado se desvirtúa por este hecho, ya que comparamos con un compuesto en el que se introducen dos grupos acetilo próximos entre sí y que interaccionan, así vemos en la TABLA 21 que mientras el efecto de acetilar C-3 es 2,0 ppm., el efecto de desacetilar C-18 es -0,1 ppm., de aquí el origen de la discrepancia de aproximadamente 2,0 ppm.

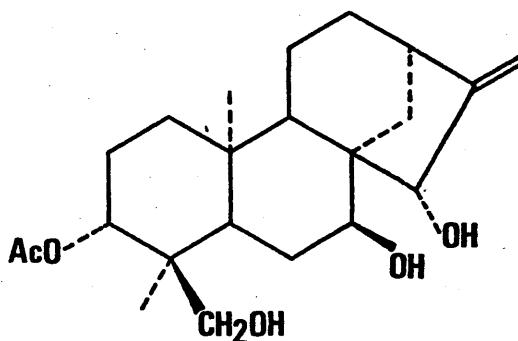
Los singletes se asignan como sigue: C-8 (51,3 ppm.), C-4 (41,7 ppm.) y C-10 (38,1 ppm.) por similitud con los valores estimados de 51,1, 41,5 y 38,8 ppm., respectivamente.

Los dobletes se asignan así: C-9 (49,0 ppm.), C-13 (42,7 ppm.) y C-5 (38,5 ppm.), estimados como 48,9, 42,6 y 37,9 ppm. respectivamente.

En cuanto a los tripletes nos encontramos con la siguiente serie de valores: 37,4, 35,0, 33,1, 25,9, 23,4 y 17,8 ppm., que concuerdan bastante bien con los estimados: 36,7, 34,9, 32,9, 26,0, 22,6 y 17,7 ppm.

Por tanto la asignación queda como sigue: C-1 (37,4 ppm.)  
C-14 (35,0 ppm.), C-12 (33,1 ppm.), C-6 (25,9 ppm.), C-2 (23,4 ppm)  
y C-11 (17,8 ppm.)

Así pues en este COMPUESTO 7, ni se aprecian variaciones conformacionales del anillo A con relación al kaureno, ni variaciones en la estereoquímica de C-15 con relación al COMPUESTO 6, ya que no sólo las señales de los carbonos olefinicos son idénticas en ambos compuestos, sino que aquellos otros carbonos como C-14 y C-8, dotados de un gran valor diagnóstico para decidir sobre la configuración del sustituyente en C-15, también coinciden perfectamente con los valores del COMPUESTO 6.



COMPUESTO 7

TABLA 22DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS ( $\delta$ ) ASIGNADOS DEL COMPUESTO 7.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>
C-1	37,4	C-11	17,8
C-2	23,4	C-12	33,1
C-3	74,5	C-13	42,7
C-4	41,7	C-14	35,0
C-5	38,5	C-15	81,0
C-6	25,9	C-16	157,9
C-7	72,7	C-17	108,8
C-8	51,3	C-18	64,0
C-9	49,0	C-19	12,7
C-10	38,1	C-20	17,8

7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,18-triacetoxi-ent-kaur-16-eno. COMPUESTO 8.

El último compuesto de esta serie de derivados de ent-16-kaureno, es un triacetoxi-derivado, COMPUESTO 8.

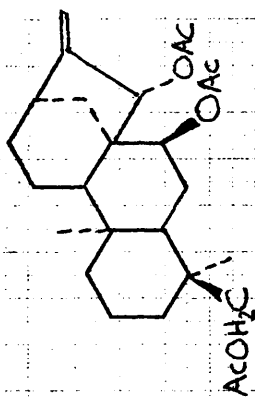
El espectro de esta sustancia resulta fácil de calcular, ya que basta con deducir del COMPUESTO 5 los efectos atribuibles a un grupo -OAc en C-3. Estos se obtienen simplemente sumando a los efectos reseñados en la TABLA 5 (efectos de un grupo -OH en C-3, ecuatorial) los efectos de acetilación de este grupo, que acabamos de reseñar en la TABLA 20A, todo esto se recoge en la TABLA 23.

Basándonos en los datos de la TABLA 23, los desplazamientos químicos estimados y experimentales del COMPUESTO 8, se reseñan en la TABLA 24.

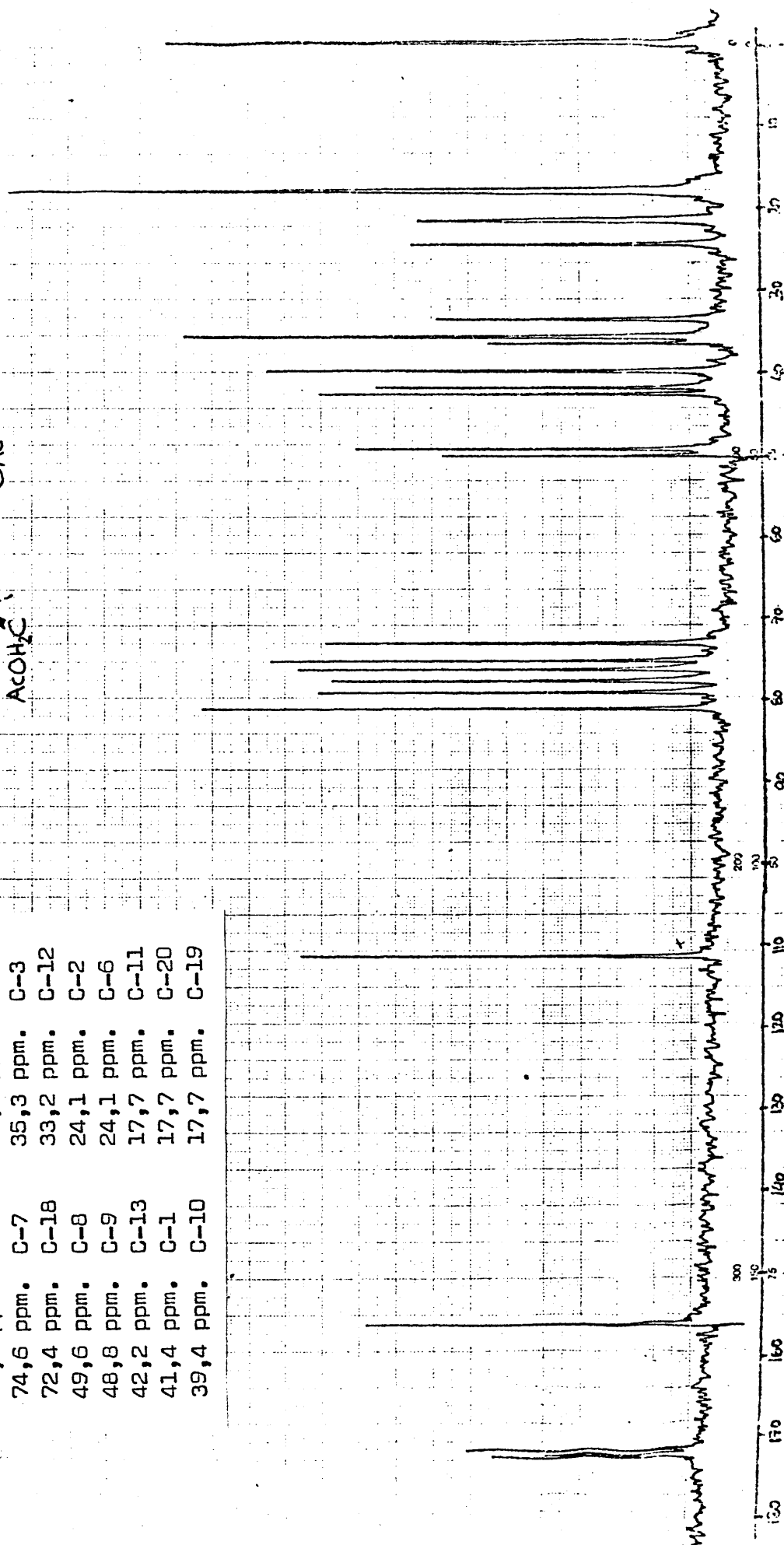
TABLA 23

EFFECTOS DE UN ACETOXILO -OAc (ecuatorial) EN C-3.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19
$\Delta\delta$ -OH en C-3	-1,8	8,7	36,9	5,1	-0,7	-5,4	-6,3
$\Delta\delta$ acetilación	-0,4	-3,5	2,0	-1,2	—	-0,1	1,2
$\Delta\delta$ -OAc en C-3	-2,2	5,2	38,9	3,9	-0,7	-5,5	-5,1



154,8 ppm.	C-16	39,4 ppm.	C-5
110,5 ppm.	C-17	36,1 ppm.	C-4
80,4 ppm.	C-15	35,3 ppm.	C-14
74,6 ppm.	C-7	35,3 ppm.	C-3
72,4 ppm.	C-18	33,2 ppm.	C-12
49,6 ppm.	C-8	24,1 ppm.	C-2
48,8 ppm.	C-9	24,1 ppm.	C-6
42,2 ppm.	C-13	17,7 ppm.	C-11
41,4 ppm.	C-1	17,7 ppm.	C-20
39,4 ppm.	C-10	17,7 ppm.	C-19



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 8: 7 $\alpha$ , 15 $\beta$ , 18-TRIACETOXI-ent-KAUR-16-ENO.

TABLA 24

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ESTIMADOS ( $\delta'$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 8.

ATOMO	$\delta$ comp. 5	$\Delta\delta_{C-3-OAc}$	$\delta'$	$\delta$
C-16	154,5	—	154,5 (s)	154,8 (s)
C-17	110,7	—	110,7 (t)	110,5 (t)
C-15	80,3	—	80,3 (d)	80,4 (d)
C-7	74,4	—	74,4 (d)	74,6 (d)
C-3	73,6	-38,9	34,7 (t)	72,4 (t)
C-18	64,8	5,5	70,3 (t)	49,6 (s)
C-8	49,6	—	49,6 (s)	48,8 (d)
C-9	48,5	—	48,5 (d)	42,2 (d)
C-13	42,1	—	42,1 (d)	41,4 (t)
C-4	40,4	-3,9	36,5 (s)	39,4 (d)
C-5	39,4	0,7	40,1 (d)	39,4 (s)
C-10	38,9	—	38,9 (s)	36,1 (s)
C-1	37,8	2,2	40,0 (t)	35,3 (t)
C-14	35,1	—	35,1 (t)	35,3 (t)
C-12	33,2	—	33,2 (t)	33,2 (t)
C-2	23,5	-5,2	18,3 (t)	24,1 (t)
C-6	23,0	—	23,0 (t)	24,1 (t)
C-11	17,8	—	17,8 (t)	17,7 (t)
C-20	17,8	—	17,8 (c)	17,7 (c)
C-19	13,1	5,1	18,1 (c)	17,7 (c)

Los carbonos olefinicos quedan asignados asi: C-16 (154,8 ppm.), C-17 (110,5 ppm.)

Aquellos carbonos que portan la función acetoxilo, no ofrecen problema alguno: C-15 (80,4 ppm.), C-7 (74,6 ppm.) y C-18 (72,4 ppm.) Hay una ligera variación en el caso de este último (valor calculado 70,3 ppm.), que indica una vez más que es necesario tener en cuenta otros factores de interacción mutua, cuando hay proximidad entre los sustituyentes.

Los singletes se asignan directamente como: C-8 (49,6), C-10 (39,4 ppm.), y C-4 (36,1 ppm.).

Tampoco ofrecen problemas los dobletes que aparecen en el siguiente orden: C-9 (48,8 ppm.), C-13 (42,2 ppm.) y C-5 (39,4).

La lista de señales de triplete incluye los siguientes valores 41,4; 35,3; 35,3; 33,2; 24,1; 24,1 y 17,7 ppm., que al comparar con los siguientes valores calculados: 40,0; 35,1; 34,7; 33,2 23,0; 18,3 y 17,8 ppm. Se aprecia en primer lugar una notable discrepancia en las señales a campo más alto, 24,1; 24,1 y 17,7 ppm.;

ya que los valores calculados son 23,0 (C-6); 18,3 (C-2) y 17,8 ppm. (C-11). Esto más discrepancias algo más ligeras en otros valores de tripletes del anillo A: C-1, calculado 40,0 ppm. y experimental 41,4 C-3, calculado 34,7 y experimental probable 35,3 ppm. y el ya mencionado de C-2 calculado como 18,3 ppm. y experimental probable 24,1 nos hace pensar, una vez más, que ha habido en el caso del COMPUESTO 8 un nuevo cambio conformacional análogo al que señalábamos para el COMPUESTO 2, así tenemos una buena identidad para los valores de C-1, C-2 y C-3 de ambos compuestos.

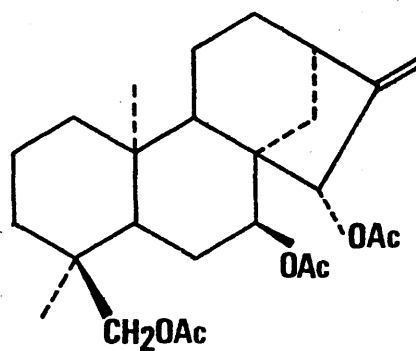
En la TABLA 25, comparamos los desplazamientos químicos del COMPUESTO 2 y del COMPUESTO 8 para los átomos de carbono del anillo A.

TABLA 25

COMPARACION ENTRE DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DEL COMPUESTO 2 ( $\delta$ ) Y  
DEL COMPUESTO 8 ( $\delta'$ ) DE CARBONOS DEL ANILLO A.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u><math>\delta'</math></u>
C-1	40,1	41,4	C-10	40,1	39,4
C-2	24,3	24,1	C-18	71,4	72,4
C-3	35,2	35,3	C-19	17,7	17,7
C-4	38,9	36,1	C-20	17,7	17,7
C-5	38,3	39,4			

La concordancia pues es suficientemente buena como para justificar la opinión de que este COMPUESTO 8 posee el mismo tipo de conformación, en el anillo A, que hemos propuesto para el COMPUESTO 2. Por lo demás la estereoquímica queda establecida como sigue:  $2\alpha, 15\beta$ , 18-triacetoxi-ent-kaur-16-eno. COMPUESTO 8.



COMPUESTO 8

TABLA 26

ASIGNACION DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ) DEL COMPUESTO 8.

<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>	<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>	<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>	<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>
C-1	41,4	C-6	24,1	C-11	17,7	C-16	154,8
C-2	24,1	C-7	74,6	C-12	33,2	C-17	110,5
C-3	35,3	C-8	49,6	C-13	42,2	C-18	72,4
C-4	36,1	C-9	48,8	C-14	35,3	C-19	17,7
C-5	39,4	C-10	39,4	C-15	80,4	C-20	17,7

Antes de seguir adelante e iniciar el estudio de dos derivados de ent-kaur-15-eno, quisieramos recapitular someramente los resultados obtenidos hasta aquí, a fin de situar este estudio de espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  en una perspectiva adecuada.

Hemos encontrado que cinco de las sustancias estudiadas, los COMPUESTOS 3, 4, 5 y 6, poseen una conformación del anillo A, que es en todo análoga a la del kaureno insustituido, COMPUESTO 1. Por el contrario los COMPUESTOS 2 y 8 sufren un cambio conformacional bastante drástico en ese anillo.

Las sustancias que poseen conformación análoga a la del kaureno en el anillo A, se caracterizan por poseer dos sustituyentes (hidroxilo o acetoxilo) sobre ese anillo (en C-3 y C-18), por el contrario los dos compuestos "anómalos" poseen un sólo sustituyente en C-18.

Se han aportado razones bastante convincentes para adscribir una conformación "normal" de silla rígida al grupo de sustancias que se comportan, conformacionalmente hablando, como el kaureno sin sustituir. Se sugiere que los otros dos compuestos "anómalos" adoptan una conformación flexible para el anillo A.

El hecho de que otros dos diterpenos<sup>144</sup> con un sustituyente hidroxilo en C-18 o que derivados simples de decalinas<sup>150</sup> sustituidas en C-3 no presentan cambio conformacional alguno respecto al kaureno, nos hace pensar que los factores determinantes que operan en el cambio conformacional observado para el anillo A de los COMPUESTOS 2 y 8 son las interacciones posibles entre el sustituyente de C-18 y el sustituyente de C-7 (configuración axial).

Todos los datos acumulados nos permitirán más adelante hacer un estudio más detallado de los efectos atribuibles a cada uno de los sustituyentes de estos productos, COMPUESTOS 2 al 8, factores que son de suma utilidad a la hora de hacer asignaciones de estructuras de nuevas sustancias que posean este esqueleto.

No obstante esta tarea pendiente, en el proceso de asignar los espectros de todos estos compuestos, hemos podido poner de manifiesto la existencia de dos tipos de sustancias hidroxiladas en C-15 que hasta ahora se habían considerado idénticas, unas que poseen este sustituyente en configuración alfa y otras que lo tienen en configuración beta.

En relación con este tema, quizás, lo más importante sea destacar el valor de diagnóstico que poseen los desplazamientos químicos de C-14 y C-8 para decidir sobre la configuración del sustituyente en C-15, pese a que un análisis superficial del problema atribuiría este papel a los desplazamientos químicos de C-16 y C-17.

Quizás por ello, sea necesario insistir sobre la escasez de datos concretos, e incluso de sugerencias teóricas, sobre cuales son los factores que permiten predecir como variará el desplazamiento químico de los carbonos olefínicos como resultado de efectos debidos a los sustituyentes (tanto de efectos que se transmiten a través del enlace, como efectos transmitidos a través del espacio).

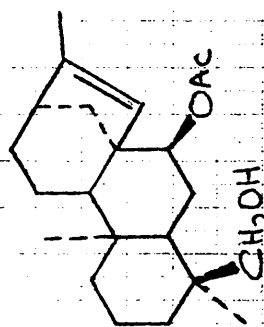
DERIVADOS DE ent-kaur-15-eno: LA CONFORMACION DEL ANILLO C.

Otros dos compuestos estudiados se diferencian de los anteriores porque poseen un esqueleto de ent-kaur-15-eno.

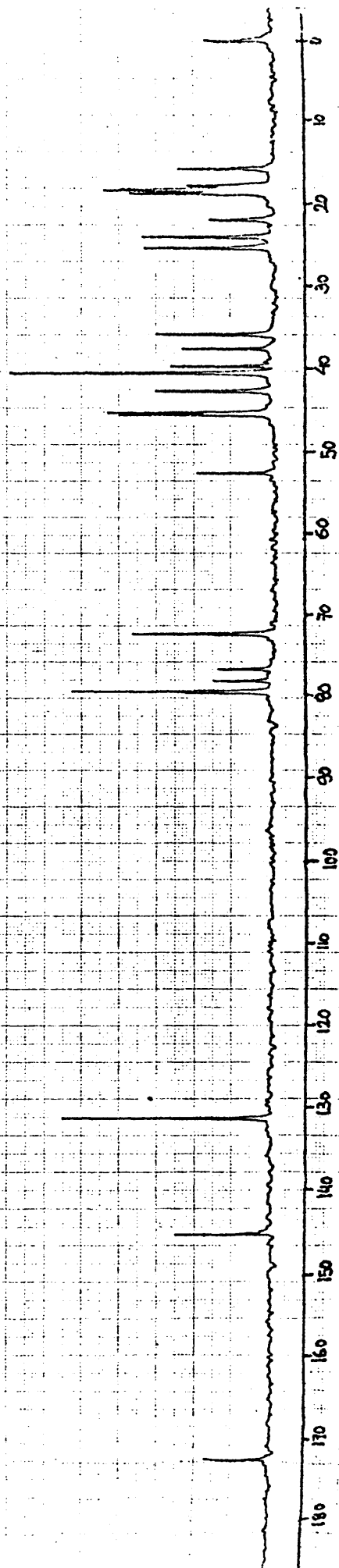
Al primero de ellos, el COMPUESTO 9, se le asigna una estructura de 7 $\alpha$ -acetoxi-ent-kaur-15-en-18-ol, que desde el punto de vista de la RMN de  $^{13}\text{C}$  es referible al COMPUESTO 2, especialmente en lo que concierne al anillo A y parte del B.

Con este criterio y teniendo en cuenta cuales pueden ser los efectos de introducir un doble enlace en el sistema bicíclico de los anillos C/D, reseñamos la asignación del COMPUESTO 9 en la TABLA nº 27.

Las señales de los carbonos olefinicos se asignan sin ambigüedad alguna: C-15 (129,8 ppm.) y C-16 (143,7 ppm.). Lo mismo sucede con C-7 (78,3 ppm.) y C-18 (71,3 ppm.) como únicos átomos con sustituyente de oxígeno.



143,7 ppm.	C-16	39,0 ppm.	C-4
129,8 ppm.	C-15	36,9 ppm.	C-10
78,3 ppm.	C-7	35,2 ppm.	C-3
71,3 ppm.	C-18	24,8 ppm.	C-2
51,9 ppm.	C-8	23,4 ppm.	C-6
44,8 ppm.	C-9	18,3 ppm.	C-12
44,6 ppm.	C-14	17,9 ppm.	C-11
42,0 ppm.	C-1	17,9 ppm.	C-19
39,8 ppm.	C-13	17,4 ppm.	C-20
39,0 ppm.	C-5	15,4 ppm.	C-17

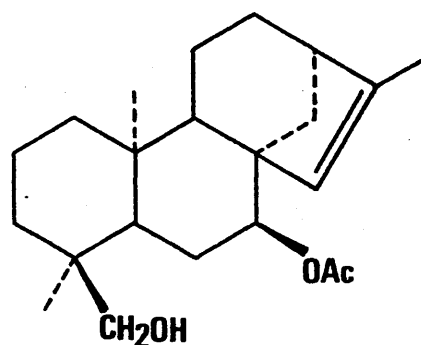


R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 9: 7 $\alpha$ -ACEITOXI-ent-KAUR-15-EN-18-OL.

TABLA 27

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS EXPERIMENTALES ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 9 Y ASIGNACIONES ( $\delta'$ )DEL COMPUESTO 2.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta'</math></u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>
C-1	40,1	143,7 (s)	C-16
C-2	24,3	129,8 (d)	C-15
C-3	35,2	78,3 (d)	C-7
C-4	38,9	71,3 (t)	C-18
C-5	38,3	51,9 (s)	C-8
C-6	24,3	44,8 (d)	C-9
C-7	80,0	44,6 (t)	C-14
C-8	46,8	42,0 (t)	C-1
C-9	51,4	39,8 (d)	C-13
C-10	40,1	39,0 (d)	C-5
C-11	17,7	39,0 (s)	C-4
C-12	33,4	36,9 (s)	C-10
C-13	43,6	35,2 (t)	C-3
C-14	36,9	24,8 (t)	C-2
C-15	45,2	23,4 (t)	C-6
C-16	154,5	18,3 (t)	C-12
C-17	103,7	17,9 (t)	C-11
C-18	71,4	17,9 (c)	C-19
C-19	17,7	17,4 (c)	C-20
C-20	17,7	15,4 (c)	C-17



COMPUESTO 9

En este espectro hay tres señales de singlete a 51,9, 39,0 y 36,9 ppm. Por la naturaleza del cambio en relación con el COMPUESTO 2, C-10 y sobre todo C-4 no deben haber sufrido modificaciones apreciables, así que los valores de estos átomos en el COMPUESTO 2: 40,1 y 38,9 ppm., nos inducen a asignar como sigue: C-4 (39,0 ppm.) y C-10 (36,9 ppm.)

Más adelante comentaremos sobre nuestra interpretación

del desplazamiento sufrido por C-10 ( $\Delta\delta$  -4,1 ppm.), que en principio resulta sorprendente si se interpreta sólo como un efecto del doble enlace  $\Delta^{15}$ . Por último, por eliminación: C-8 (51,9 ppm.)

Los dobletes aparecen a 44,8, 39,8 y 39,0 ppm. La señal correspondiente a C-5 debe haber sufrido escasa variación, por tanto, comparando con el COMPUESTO 2, C-5 (39,0 ppm.), C-9 y C-13 en el derivado 2 aparecen a 51,4 y 43,6 ppm., respectivamente. Por la mayor proximidad de valores hay que suponer que C-9 aparece a 44,8 ppm. ( $\Delta\delta$  -6,6) y C-13 a 39,8 ppm. ( $\Delta\delta$  -3,8).

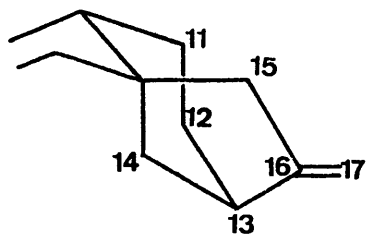
Las señales de triplete se encuentran a: 44,6; 42,0; 35,2 24,8; 23,4; 18,3 y 17,9.ppm. C-1 (42,0 ppm.); C-2 (24,8 ppm.) y C-3 (35,2 ppm.) se asignan en primer lugar, por tratarse de señales del anillo A que deben sufrir escasa variación con relación a los valores del COMPUESTO 2 (40,1 ; 24,3 y 35,2 ppm., respectivamente). C-6 a 23,4 ppm. es una señal bastante próxima a un valor de referencia (24,3 ppm.) Quedan tres señales de los anillos C/D de asignación más problemática: C-11, C-12 y C-14. Los tripletes que quedan por asignar aparecen a 44,6; 18,3 y 17,9.ppm. Los correspondientes valores del COMPUESTO 2 aparecen a: 17,7 ppm. (C-11);

33,4 ppm. (C-12) y 36,9 ppm. (C-14) y nuestras asignaciones serían: C-11 (17,9 ppm.); C-12 (18,3 ppm.) y C-14 (44,6 ppm.) Ha habido unos cambios bastante espectaculares en el desplazamiento químico, particularmente en C-12 ( -15,1 ppm.) C-14 ha subido en el campo ( 7,7 ) y C-11 se mantiene aproximadamente con el mismo valor que en el COMPUESTO 2.

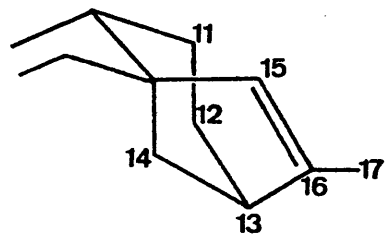
Para buscar una racionalización de estos resultados hemos de hallar algún término de comparación.

El COMPUESTO 9 tiene un doble enlace entre C-15 y C-16. Al comparar el COMPUESTO 2 con el COMPUESTO 9 (en lo que respecta a los anillos C/D), es como si comparásemos el  $\Delta^{15}$ -(3.2.1.)-biciclo octeno (A) con el (3.2.1.)-biciclo octano (B), o bien el beyer-15-eno (C) con el beyerano (D).

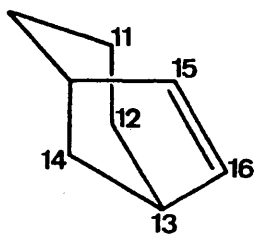
(2)



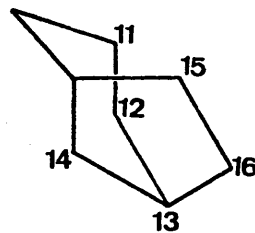
(9)



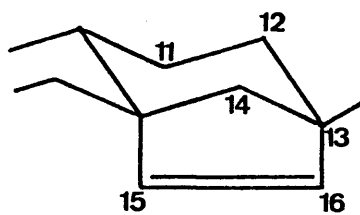
(A)



(B)



(C)



(D)

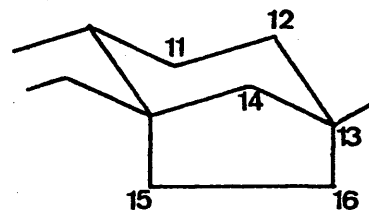


TABLA 28ASIGNACIONES DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DEL COMPUESTO 9.

<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>	<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>	<u>ATOMO</u>	<u>δ</u>
C-1	42,0 (t)	C-8	51,9 (s)	C-15	129,8 (d)
C-2	24,8 (t)	C-9	44,8 (d)	C-16	143,7 (s)
C-3	35,2 (t)	C-10	36,9 (s)	C-17	15,4 (c)
C-4	39,0 (s)	C-11	17,9 (t)	C-18	71,3 (t)
C-5	39,0 (d)	C-12	18,3 (t)	C-19	17,9 (c)
C-6	23,4 (t)	C-13	39,8 (d)	C-20	17,4 (c)
C-7	78,3 (d)	C-14	44,6 (t)		

El (3.2.1.)-biciclo octano y su correspondiente derivado insaturado, los hemos numerado según los carbonos correspondientes del sistema kaureno, para facilitar la comparación.

La comparación tiene un carácter formal, ya que los efectos observados para los carbonos C-11, C-12 y C-14, de cada uno de estos sistemas (el (3.2.1.)-biciclo octano y su correspondiente derivado insaturado), como consecuencia de la introducción de un doble enlace entre C-15 y C-16, en dichos efectos no tenemos en cuenta que en el COMPUESTO 2, ya existe un doble enlace exocíclico, (que ejerce en el sistema C/D unos efectos que ignoramos, pero que creemos no son muy marcados para el caso concreto de estos tres átomos de carbono C-11, C-12 y C-14, ya que el propio (3.2.1.)-biciclo octano presenta unos desplazamientos químicos para estos átomos: (19,1; 32,8 y 39,7 ppm.) que no están muy alejados de los que presenta el COMPUESTO 2 (17,7; 33,4 y 36,9 ppm.) pese a los otros dos ciclos del COMPUESTO 2).

En la TABLA 29, recogemos los efectos que se observan<sup>143</sup> tanto en el caso del (3.2.1.)-biciclo octano, como en los casos del beyerano y del COMPUESTO 2, comparando estos últimos con los observados para el COMPUESTO 9.

TABLA 29

EFFECTOS OBSERVADOS AL INTRODUCIR UN DOBLE ENLACE EN LOS SISTEMAS

DE ANILLOS C/D DEL COMPUESTO 2, BEYERANO Y (3.2.1.)-BICICLO OCTANO.

	C-11	C-12	C-14
$\delta$ (3.2.1.) biciclo octano	19,1	32,8	39,7
$\delta'$ (3.2.1.) biciclo octano	18,7	25,2	45,1
$\Delta\delta_1 = \delta' - \delta$	-0,4	-7,6	5,4
$\delta$ beyerano	20,2	40,0	57,7
$\delta'$ beyer-15-eno	20,5	33,7	61,3
$\Delta\delta_2 = \delta' - \delta$	-0,3	-6,3	3,6
$\delta$ COMPUESTO 2	17,7	33,4	36,9
$\delta'$ COMPUESTO 9	17,9	18,3	44,6
$\Delta\delta_3 = \delta' - \delta$	0,2	-15,1	7,7

Los dos modelos utilizados son bastante concordantes entre sí, en el sentido de que el desplazamiento químico de C-11 permanece prácticamente invariable ( $\Delta\delta = -0,35$  ppm.), C-12 se desplaza a campo más fuerte ( $\Delta\delta = -7,0$  ppm.) y C-14 lo hace a campo más débil ( $\Delta\delta = 4,0$  ppm.), todo ello como resultado de la introducción de un doble enlace en C-15 del sistema bicíclico.

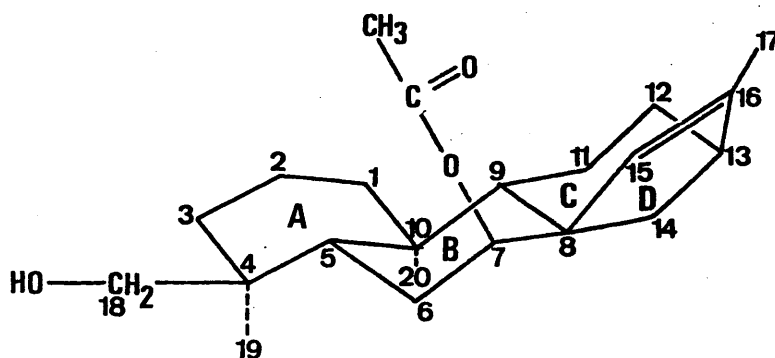
Nuestro COMPUESTO 9 sigue estas directrices, aunque de una forma mucho más acusada, ya que los efectos experimentales para C-12 y C-14 son  $-15,1$  y  $7,7$  ppm. respectivamente. C-11 modifica poco su desplazamiento, pero lo hace en sentido contrario al modelo ( $\Delta\delta = 0,2$  ppm.).

Nosotros consideramos que el cambio tan marcado en la magnitud del desplazamiento que sufre C-12, refleja un cambio conformacional del anillo C del ent-kaureno.

En efecto, los modelos Dreiding, indican que mientras para el kaur-16-eno el anillo C puede adoptar una forma flexible, en que las posibles conformaciones de los átomos de carbono C-11 y C-12 son infinitas, el isómero de doble enlace, kaur-15-eno, tiende

a adoptar dos formas extremas de silla rígida o de bote. La primera de estas dos formas no implica cambio conformacional alguno con la forma que hemos señalado para el COMPUESTO 2; la forma de bote del anillo C si implica un cambio drástico y además, del modelo se deduce que se crearían unas interacciones  $\gamma$ -gauche (y por tanto apantallantes) entre C-11 y el metilo C-17. Además es evidente que, dada la congruencia de los valores observados para los átomos de carbono del anillo A, en los COMPUESTOS 2 y 9, la conformación de este anillo debe ser idéntica en ambos.

Por tanto la fórmula conformacional completa sería:



En este cambio conformacional C-11 modifica sus interacciones con relación al puente carbonado C-15 , C-16, pero crea otras nuevas, y del mismo signo con el metilo C-20.

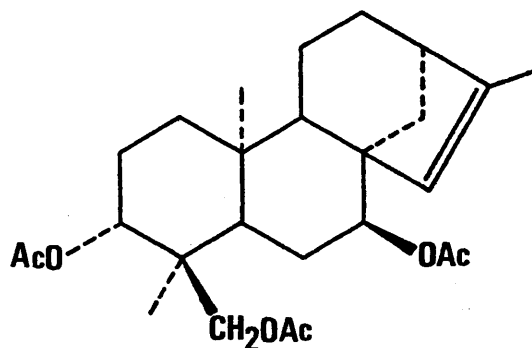
Este cambio conformacional que propugnamos para el anillo C del COMPUESTO 9, explica a su vez que la introducción de un doble enlace en posición 15 haya ocasionado efectos sobre el desplazamiento químico de átomos, tan alejados de la modificación como C-1 y C-10 (ver TABLA 27), que obviamente modifican su desplazamiento al variar las interacciones entre C-11 por un lado y C-1 o C-20 por otro.

Otra sustancia que también posee esqueleto de ent-kaur-15-eno es el COMPUESTO 10, se trata en principio del : 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,18-triacetoxi-ent-kaur-15-eno.

Por tanto el compuesto de referencia que más nos puede ayudar en la asignación de los desplazamientos químicos de los átomos correspondientes al anillo A y a la mayor parte del anillo B es el COMPUESTO 4, ya asignado.

En cuanto a todos aquellos átomos que hemos visto que su desplazamiento químico queda afectado por la introducción de un doble enlace en posición 15, el estudio realizado con el COMPUESTO 9 nos tiene que servir de referencia en nuestras asignaciones, ya que cabe esperar un buen paralelismo entre ambos compuestos.

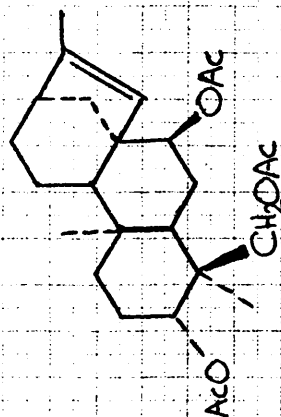
En la TABLA 30, recogemos los datos del COMPUESTO 4 que nos servirá de referencia y los datos experimentales del COMPUESTO 10. Dado que el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  está realizado con una cantidad muy pequeña, existen algunas dudas acerca del carácter singlete, doblete, triplete o cuartete de las señales.



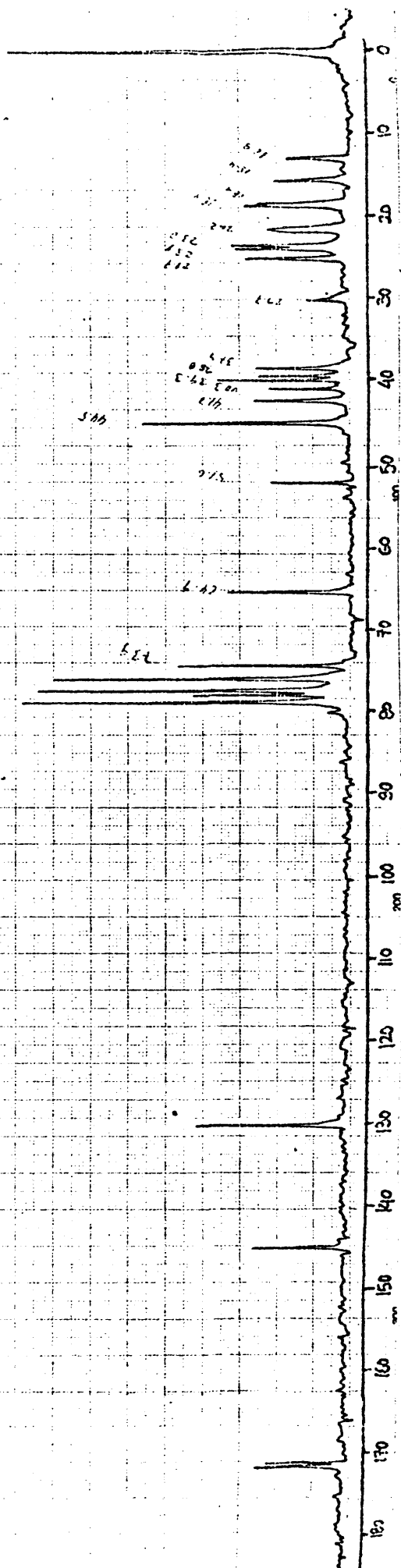
COMPUESTO 10

Llevar a cabo las asignaciones de este espectro hubiese sido una tarea fácil teniendo un buen resultado en el espectro "off-resonance" del COMPUESTO 10. Sin embargo, por disponer de una muestra pequeña, el espectro es débil y presenta alguna ambigüedad, sobre todo en el caso de señales próximas o superpuestas.

No obstante, nosotros hemos realizado una asignación, cuyos resultados están recogidos en la TABLA 30 y que pasamos a discutir brevemente.



144,1 ppm.	C-16	39,3 ppm.	C-13
129,5 ppm.	C-15	38,9 ppm.	C-1
77,6 ppm.	C-7	37,9 ppm.	C-10
73,9 ppm.	C-3	24,7 ppm.	C-2
64,9 ppm.	C-18	23,5 ppm.	C-12
51,7 ppm.	C-8	23,1 ppm.	C-6
44,5 ppm.	C-9	18,4 ppm.	C-20
41,8 ppm.	C-14	18,1 ppm.	C-11
40,3 ppm.	C-4	15,4 ppm.	C-17
39,3 ppm.	C-5	12,8 ppm.	C-19



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 10:  $3\beta, 7\alpha, 18$ -TRIACETOXI-ent-KAUR-15-ENO.

TABLA 30

ASIGNACIONES ( $\delta^i$ ) DEL COMPUESTO 4 Y DATOS EXPERIMENTALES ( $\delta$ ) DEL COMPUESTO 10.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta^i</math></u>	<u><math>\delta</math></u>
C-16	153,9	144,1 (s)
C-17	103,8	129,5 (d)
C-7	79,2	77,6 (d)
C-3	73,8	73,9 (d)
C-18	64,9	64,9 (t)
C-9	50,8	51,7 (s)
C-8	46,8	44,5 (d)
C-15	44,9	41,8 (t)
C-13	43,5	40,3 (s)
C-4	40,3	39,3 (d)
C-5	39,6	39,3 (d)
C-10	38,6	38,9 (t)
C-1	38,0	37,9 (s)
C-14	37,7	24,7 (t)
C-12	33,2	23,5 (t)
C-2	24,2	23,1 (t)
C-6	23,0	18,4 (c)
C-11	18,0	18,1 (t)
C-20	17,7	15,4 (c)
C-19	12,9	12,8 (c)

Hay buena concordancia para las señales de carbonos olefinicos y sustituidos, que quedan así: C-15 (129,5 ppm.); C-16 (144,1 ppm.); C-3 (73,9 ppm.); C-7 (77,6 ppm.) y C-18 (64,9 ppm.)

Los singletes aparecen a 51,7 ppm. (C-8); 40,3 ppm. (C-4) y 37,9 ppm. (C-10). El primero concuerda con el valor dado para el COMPUESTO 9 y el segundo valor (C-4) con el producto de referencia COMPUESTO 4. El tercero lo asignamos por exclusión. Aparece C-10 a campo más alto que en el COMPUESTO 4 ( $\Delta\delta = -0,7$  ppm.), pero ha sufrido un desplazamiento menos acusado que el que registramos en el caso del COMPUESTO 9 ( $\Delta\delta = -4,1$  ppm.)

Los dobletes aparecen a 44,5; 39,3 y 39,3 ppm. (hay cierta ambigüedad, no se sabe con certeza si las señales son realmente 44,5; 44,5 y 39,3 ppm.) La asignación: C-5 (39,3 ppm.); C-13 (39,3 ppm.), se basa en que la primera de estas señales aparece en ese campo en el COMPUESTO 4, y la segunda señal está en el entorno del valor asignado al COMPUESTO 9 (39,3 ppm.) (no excluimos, sin embargo la posibilidad de que C-13 esté solapada con la señal a 44,5 ppm)

La señal a 44,5 ppm., se asigna por exclusión, a C-9 y

muestra una excelente concordancia con el valor asignado a este átomo en el COMPUESTO 9.

Los tripletes aparecen a: 41,8; 38,9; 24,7; 23,5; 23,1 y 18,1 ppm. Las señales menos problemáticas parecen ser: C-6 (23,1), (frente a 23,0 en el COMPUESTO 4); C-2 (24,7 ppm.) (24,2 en el COMPUESTO 4); C-1 (38,9 ppm.) (38,0 en el COMPUESTO 4), esta señal ha sufrido un desplazamiento a campo más bajo ( $\Delta\delta = 0,9$ ) mucho menor que el experimentado por el mismo átomo del COMPUESTO 9 ( $\Delta\delta = 1,9$ ), esta conducta es la señalada para C-10.

Quedan tres señales de triplete por asignar: 41,8, 23,5 y 18,1 ppm. y tres carbonos por asignar C-11, C-12 y C-14. Para estas señales nosotros esperaríamos, en principio, una buena concordancia con los valores asignados al COMPUESTO 9 (C-11, 17,9 ppm; C-12, 18,3 ppm. y C-14, 44,6 ppm.), pero realmente sólo hay concordancia para el valor de C-11 (17,9 ppm. en el COMPUESTO 9; 18,1 ppm. en el COMPUESTO 10), los otros dos valores no concuerdan aunque si permiten realizar la asignación: C-14 (41,8 ppm.) y C-12 (23,5 ppm.)

Si ahora nosotros realizamos para el COMPUESTO 10 el mismo cálculo que hicimos para el COMPUESTO 9, a fin de evaluar el efecto de introducir un doble enlace en posición 15, obtenemos los resultados que se reseñan en la TABLA 31.

TABLA 31

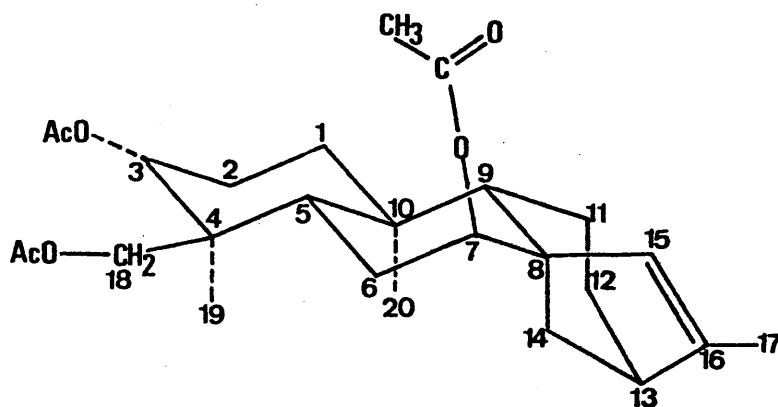
EFFECTOS OCASIONADOS EN EL COMPUESTO 10 POR UN DOBLE ENLACE EN POSICION 15.

	C-11	C-12	C-14
$\delta$ COMPUESTO 4	18,0	33,2	37,7
$\delta'$ COMPUESTO 10	18,1	23,5	41,8
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	0,1	-9,7	4,1

Obtenemos unos valores de 0,1; -9,7 y 4,1 ppm. que están próximos a los valores medios de nuestros dos modelos (TABLA 29):  
( -0,35; -7,0 y 4,0 ppm.)

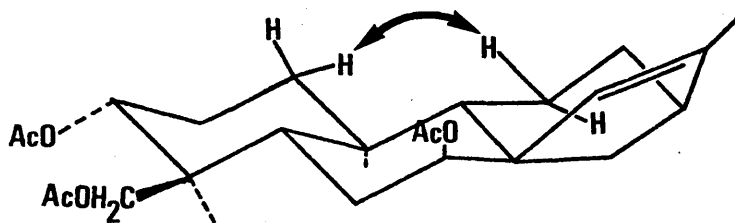
En nuestra opinión estos resultados indican que el COMPUESTO 10 no ha sufrido modificación conformacional alguna del anillo C, en relación con el COMPUESTO 4 y que los efectos observados en este caso se deben exclusivamente a la introducción de un doble enlace en posición 15.

Por tanto cabe concluir que la fórmula conformacional del COMPUESTO 10 es la indicada a continuación:



COMPUESTO 10

Cabe especular sobre el hecho de que sea precisamente la conformación "anómala" del anillo A del COMPUESTO 9, la que facilite el cambio conformacional del anillo C que hemos detectado al minimizar las interacciones de los hidrógenos ecuatoriales de C-1 y C-11, que son importantes para una conformación del anillo A de "silla rígida" y una conformación tal como la indicada a continuación para el anillo C del COMPUESTO 9.



Dicho en otras palabras, la flexibilidad del anillo A del COMPUESTO 9, permite al carbono C-1 eludir las posibles interacciones con el C-11 del anillo C y por tanto facilita el cambio conformacional en este anillo, dicho cambio ha sido provocado por la introducción de un doble enlace en C-15.

Recogemos, por último, en la TABLA 32 las asignaciones del COMPUESTO 10.

TABLA 32

ASIGNACIONES DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DEL COMPUESTO 10

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math></u>
C-1	38,9	C-6	23,1	C-11	18,1	C-16	144,1
C-2	24,7	C-7	77,6	C-12	23,5	C-17	15,4
C-3	73,9	C-8	51,7	C-13	39,3	C-18	64,9
C-4	40,3	C-9	44,5	C-14	41,8	C-19	12,8
C-5	39,3	C-10	37,9	C-15	129,5	C-20	18,4

#### IV. - EFECTOS DE SUSTITUYENTES EN EL ESQUELETO DEL KAUR-16-ENO Y KAUR-15-ENO

##### GRUPO -OH u -OAc (configuración alfa) EN C-15.

Para calcular el efecto de este sustituyente -OH, en su entorno más próximo, basta hallar la diferencia en desplazamiento químico de los átomos correspondientes de dos de las sustancias estudiadas por nosotros (COMPUESTOS 5A y 4). Este cálculo queda reseñado en la TABLA 33.

Antes de hacer comentario alguno vamos a obtener los valores correspondientes a un grupo -OAc en C-15 (configuración alfa), que compararemos con los valores obtenidos en la TABLA 12 para este mismo grupo, en ausencia del grupo acetoxilo en C-7, así podremos dilucidar cuales son los efectos ocasionados por el sustituyente y cuales son los efectos atribuibles a la interacción de los sustituyentes en C-15 y C-7.

TABLA 33

EFFECTO DE UN GRUPO HIDROXILO -OH (CONFIGURACION ALFA) EN C-15

	C-7	C-8	C-9	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta'_{\text{comp. 5A}}$	75,2	48,8	50,4	18,2	33,0	42,1	34,4	80,2	159,7	108,8
$\delta_{\text{comp. 4}}$	79,2	46,7	50,8	18,0	33,2	43,5	37,7	44,9	153,9	103,8
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	-4,0	2,1	-0,4	0,2	-0,2	-1,4	-3,3	35,3	5,8	5,0

TABLA 34

EFFECTO DE UN GRUPO -OAc (alfa) EN C-15 (CON SUSTITUYENTE EN C-7).

	C-7	C-8	C-9	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta$ COMP. 5	74,4	49,6	48,5	17,8	33,2	42,1	35,1	80,3	154,5	110,7
$\delta$ COMP. 4	79,2	46,7	50,8	18,0	33,2	43,5	37,7	44,9	153,9	103,8
$\Delta\delta_{\text{C-7}}$	-4,2	2,9	-2,3	-0,2	---	-1,4	-2,6	35,4	0,6	6,9
$\Delta\delta_{\text{-OAc C-15}}$	-2,7	1,8	0,4	---	---	-3,6	-3,5	32,4	-2,3	3,3

TABLA 35

EFFECTO DE ACETILACION DEL GRUPO HIDROXILO -OH (alfa) EN C-15.

	C-7	C-8	C-9	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta'$ COMP. 5	74,4	49,6	48,5	17,8	33,2	42,1	35,1	80,3	154,5	110,7
$\delta$ COMP. 5A	75,2	48,8	50,4	18,2	33,0	42,1	34,4	80,2	159,7	108,8
$\Delta\delta$ Ef. acet.	-0,8	1,8	-1,9	-0,4	0,2	---	0,7	0,1	-5,2	1,9

Refiriéndonos en primer lugar a los datos reseñados en la TABLA 34, sobre los efectos de un grupo -OAc en C-15 (configuración alfa), comparados a su vez, en la última columna, con los efectos del mismo grupo acetoxilo -OAc publicados en la literatura química<sup>36</sup>, vemos que existe un notable desfase para casi todos los carbonos afectados. Este hecho nos llevó a poner en duda la estereoquímica asignada a este sustituyente, como ya hemos visto en la discusión que precede.

El desplazamiento observado para C-7 (hacia campo más fuerte) es el resultado de la interacción gamma entre ambos sustituyentes (el de C-7 y el de C-15).

Otros desplazamientos observados como los de C-8 y C-9 hay que atribuirlos a ligerísimas modificaciones de la conformación del anillo B (no pueden ser muy pronunciadas estas modificaciones, ya que los desplazamientos de C-6 y C-5 permanecen inalterados en esta serie de compuestos).

Hay que destacar por último la notable incidencia de esta interacción de sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de

C-16 y C-17. Aquí es donde, creemos nosotros que entran en juego factores electrónicos, posiblemente de interacción de los orbitales del doble enlace exocíclico con los orbitales del sustituyente en C-15, que a su vez se ve afectado por el sustituyente de C-7. De ahí el resultado tan diverso reseñado en la TABLA 34 para dos compuestos con igual geometría y sustitución en un anillo esencialmente rígido, como el anillo D del kaur-16-eno.

También queremos comentar sobre los efectos de acetilación del grupo -OH de C-15 que hemos recogido en la TABLA 35.

Normalmente el efecto esperado por acetilación de un grupo hidroxilo es esencialmente un efecto alfa (2,0 a 3,0 ppm.) con escasa incidencia<sup>15)</sup> de efectos beta y gamma.

Sin embargo, en nuestro caso TABLA 35, apenas se aprecia un efecto alfa. Siendo los efectos beta y gamma importantes (para C-8 1,8 y para C-9 -1,9 ppm.), pero sobre todo lo son los efectos detectados sobre C-16 ( -5,2 ppm.) y C-17 ( 1,9 ppm.). Queremos resaltar que el signo de estos efectos sobre carbono olefínico es opuesto al que se ejerce sobre carbono saturado. También es anor-

malmente grande la cuantía del efecto (sobre todo en C-16) de ahí que nosotros propugnemos para este efecto un carácter especial, posiblemente de interacción de orbitales.

El efecto sobre C-14, está de acuerdo con el señalado<sup>142</sup> para la acetilación del 2-hidroxi-norbornano (isómero exo): 0,9 ppm.

Por su parte el grupo hidroxilo (TABLA 33) ejerce unos efectos relativamente normales sobre C-8 y C-9. En cambio el efecto gamma sobre C-17, no corresponde en signo a lo que cabría esperar caso de tratarse de carbonos alifáticos.

Nosotros hemos comparado el efecto reseñado en la TABLA 33, con los que se producen al comparar<sup>142-143</sup> el 3-metil-norbornano (isómero exo), con el 2-hidroxi-3-metil-norbornano (isómero exo exo) vemos que, prescindiendo de la cuantía del efecto, hay una inversión del signo con relación al efecto observado en C-17.

DERIVADOS DE NORBORNANO

	C-3	Me	
$\delta'$ 2-hidroxi, 3-metil-deriv.	43,2	13,4	Ref. bibliog. 142
$\delta$ 3-metil-derivado	36,8	28,3	Ref. bibliog. 143
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	6,4	-8,9	

EFFECTO DE UN GRUPO -OH (u -OAc) EN C-7 (CONFIGURACION BETA).

Para obtener valores relacionados con el primero de estos efectos vamos a tener presente los desplazamientos asignados a los COMPUESTOS 3 y 1. Despues haremos algunas matizaciones, ya que el COMPUESTO 3 tienen sustituyentes que pueden solapar sus efectos, en algunos casos, con los que ejerce el sustituyente en C-7.

Los efectos de un grupo hidroxilo en configuración beta sobre C-7, quedan reseñados en la TABLA 36.

TABLA 36

EFFECTOS DE UN GRUPO HIDROXILO -OH (CONFIGURACION BETA) EN C-7.

	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta'$ COMP. 3	38,5	27,4	76,7	47,9	50,3	43,7	38,2	45,1	155,2	103,5
$\delta$ COMP. 1	56,1	20,3	40,4	44,2	56,1	44,2	39,9	49,2	156,0	102,8
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	-17,6	7,1	36,3	3,7	-5,8	-0,5	-1,7	-4,1	-0,8	0,5

Para que nos sirva de término de comparación, vamos a calcular así mismo los efectos de un grupo acetoxilo en C-7, que se obtienen comparando los datos de desplazamiento químico del COMPUESTO 4 y del COMPUESTO 1, esto se reseña en la TABLA 37.

Conforme hemos hecho anteriormente, estos efectos calculados por nosotros los compararemos con los reseñados en la literatura<sup>36</sup>, y por último, calcularemos los efectos de acetilación, que quedan reseñados en la TABLA 38.

TABLA 37

EFFECTOS DE UN GRUPO ACETOXILO -OAc (CONFIGURACION BETA) EN C-7

	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta$ COMP. 4	39,6	23,0	79,2	46,7	50,8	43,5	37,7	44,9	153,9	103,8
$\delta$ COMP. 1	56,1	20,3	40,4	44,2	56,1	44,2	39,9	49,2	156,0	102,8
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	-16,5	2,7	38,8	2,5	-5,3	-0,7	-2,2	-4,3	-2,1	1,0

IDEM TOMADOS DE LA TABLA 2

C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\Delta\delta$ -8,0	6,2	38,8	3,7	-4,4	?	2,7	-3,8	-2,1	0,6

TABLA 38

EFECTOS DE ACETILACION DE LA FUNCION HIDROXILO -OH (CONFIGURACION BETA) EN C-7.

	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta'_{COMP. 4}$	39,6	23,0	79,2	46,7	50,8	43,5	37,7	44,9	153,9	103,8
$\delta_{COMP. 3}$	38,5	27,4	76,7	47,9	50,3	43,7	38,2	45,1	155,2	103,5
$\Delta\delta_{\beta-\beta}$	1,1	-4,4	2,5	-1,2	0,5	-0,2	-0,5	-0,2	-1,3	0,3

Empezamos por comentar las diferencias observables entre nuestro cálculo del efecto de un grupo  $-OAc$  en C-7 y los factores que previamente habíamos utilizado, tomados de la literatura (TABLA 36).

Hay buena concordancia para C-15, C-16, C-17, C-7, C-8 y C-9. Aparecen diferencias sustanciales en C-5 y C-6. No debemos olvidar que sobre estos carbonos actúa el sustituyente de C-18, que no existe en el modelo de beyerano utilizado por nosotros para calcular los datos de la TABLA 2.

El caso de C-14 merece algún comentario, ya que los resultados de la TABLA 37 son de signo opuesto. Nuestros datos son consistentes internamente, cuando se establecen comparaciones entre los distintos modelos. La aparente incongruencia se resolvería si en el modelo utilizado para calcular los efectos que se reseñan en la TABLA 2, se intercambiasen las asignaciones de C-14 (42,6) y C-3 (39,0 ppm.), para convertirlo en C-3 (42,6 ppm.) y C-14 (39,0). De todas formas hay que tener en cuenta que el modelo utilizado, posee además de la función  $-OAc$  sobre C-7, una función  $-OH$  en C-6, aunque sorprende que el efecto perturbador se ejerza sólo so-

bre C-14, siendo buena la concordancia en el resto de los átomos afectados.

En cuanto a los efectos de acetilación se puede señalar que los ejercidos sobre los carbonos olefinicos C-15 y C-16 son análogos en signo, aunque de bastante menor cuantía que los indicados para la acetilación del -OH en C-15.

Los restantes efectos: alfa, beta y gamma sobre átomos del anillo B se pueden considerar normales, excepto quizás la cuantía del efecto exhibido por C-6 ( $\Delta \delta = -4,4$  ppm.)

Creemos que una explicación razonable a este hecho se obtiene al considerar las dos moléculas utilizadas para deducir el efecto, esto es los COMPUESTOS 3 y 4.

Ambos compuestos tienen un sustituyente -OAc sobre C-18 pero el sustituyente sobre C-3 es -OH en el COMPUESTO 3 y -OAc en el COMPUESTO 4, esto puede modificar la población de rotámeros conformacionales del sustituyente en C-18 y afectar así al desplazamiento químico de C-6.

EFFECTOS DE UN GRUPO HIDROXILO -OH y UN GRUPO ACETOXILO -OAc EN C-18.

Los efectos de un grupo -OH en C-18 hemos de tomarlos de la literatura química<sup>144</sup>, ya que aquellos compuestos estudiados por nosotros (por ejemplo el COMPUESTO 2), que tienen este sustituyente, poseen una conformación anómala del anillo A, que modifica sustancialmente los desplazamientos químicos de los átomos de ese anillo.

Por tanto en la TABLA 39, utilizamos datos de la literatura química, que se refieren a derivados de pimaradieno.

Por otra parte también podemos calcular los efectos combinados de un grupo acetoxilo -OAc en C-18 y un grupo -OAc en C-3, utilizando los datos de los COMPUESTOS 4 ó 5 y del COMPUESTO 1. Estos efectos se reseñan en la TABLA 40.

TABLA 39

EFECTOS ATRIBUIBIBLES A UN GRUPO HIDROXILO -OH EN C-18.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-10	C-18	C-19	C-20
$\Delta \delta^*$	-1,4	-0,9	-7,0	4,4	-7,7	-0,4	0,0	37,2	-4,2	0,7

\* Estos efectos están tomados de la TABLA 2

TABLA 40

EFECTOS COMBINADOS DE UN GRUPO -OAc EN C-18 Y UN GRUPO -OAc (ALFA) EN C-3

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-10	C-18	C-19	C-20
$\delta'$ comp. 4	38,0	24,2	73,8	40,3	39,6	23,0	38,6	64,9	12,9	17,7
$\delta$ comp. 1	41,3	18,7	42,0	33,3	56,1	20,3	39,3	33,7	21,7	17,6
$\Delta \delta = \delta' - \delta$	-3,3	5,5	31,8	7,0	-16,5	2,7	-0,7	31,2	-8,8	0,1

También podemos conocer los efectos de un grupo acetoxilo -OAc aislado en C-3 (configuración alfa) tomándolo de la TABLA 23; estos efectos se reseñan en la TABLA 41.

Si a los efectos reseñados en la TABLA 40 sustraemos los indicados en la TABLA 41, tendremos como resultado los efectos propios de un grupo acetoxilo -OAc aislado en C-18.

Los efectos resultan bastante congruentes con los reseñados para un grupo hidroxilo en C-18, TABLA 39, que están tomados de la literatura química<sup>144</sup>.

La discrepancia que se observa para C-5, se debe a que en los cálculos de la TABLA 42 han intervenido sustancias con un sustituyente en C-7, que ejerce sobre este átomo un efecto de -8,0 ppm (ver TABLA 37), ese efecto y el reseñado en la TABLA 39 para un grupo -OH en C-18, dan cuenta del valor total de -15,8 ppm. de la TABLA 41.

En cuanto a C-6, hemos utilizado en el cálculo el COMPUESTO 4, que posee sustituyentes en C-7 y C-18 (acetilados ambos), el

TABLA 41EFFECTOS DE UN GRUPO ACETOXILO -OAc EN C-3 (CONFIGURACION ALFA)

C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19
$\Delta\delta^*$ -2,2	5,2	38,9	3,9	-0,7	-5,5	-5,1

\* Estos efectos están tomados de la TABLA 23

TABLA 42EFFECTOS OCASIONADOS POR UN GRUPO ACETOXILO -OAc EN C-18

C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6*	C-10	C-18	C-19	C-20
$\Delta\delta$ -1,1	0,4	-7,1	3,1	-15,8	2,7	-0,7	36,7	-3,7	0,1

\* En compuestos acetilados en C-3 este efecto sería de -4,4 ppm. (Ver discusión)

efecto de un grupo  $-OH$  en C-7 (TABLA 36) sobre C-6 debía ser  $\Delta\delta = 7,1$  el observado como acción combinada de ambos sustituyentes C-7 y C-18 es  $\Delta\delta = 2,7$  ppm., luego cabe atribuir al grupo  $-OAc$  de C-18 (en ciertos casos que ya hemos comentado) un efecto de  $-4,4$  ppm. sobre C-6.

Como los efectos de un grupo hidroxilo  $-OH$  en C-3 ya han sido calculados con anterioridad (TABLA 5), hemos completado así, el análisis de los efectos de los distintos sustituyentes encontrados en esta serie.

Para completar estos datos vamos a calcular los efectos de un grupo hidroxilo  $-OH$  en C-18 y un grupo acetoxilo  $-OAc$  en C-18, cuando este sustituyente provoca un cambio conformacional del anillo A. El primero de estos efectos se reseña en la TABLA 43. Al comparar dicha TABLA 43 con la TABLA 39, que se refiere al mismo sustituyente pero sin cambio conformacional, se observa que los átomos cuyo desplazamiento químico se ve más afectado por el cambio conformacional son C-2: que baja  $5,6$  ppm. (mientras que en la TABLA 39 sube  $-0,9$  ppm.) y C-19 que en la TABLA 43 no modifica su desplazamiento químico con relación al kaureno, mientras que en la TABLA 39 subía

TABLA 43

EFFECTOS DE UN GRUPO -OH EN C-18 CON CAMBIO CONFORMACIONAL DEL ANILLO A.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-10	C-18	C-19	C-20
$\delta'$ COMP. 2	40,1	24,3	35,2	38,9	38,3	24,3	40,1	71,4	21,7	17,6
$\delta$ COMP. 1	41,3	18,7	42,0	33,3	56,1	20,3	39,3	33,7	21,7	17,6
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	-1,2	5,6	-6,8	5,6	-17,8	4,0	0,8	37,7	---	---

-4,2 ppm. en su desplazamiento químico.

Este resultado apoya nuestra hipótesis de que el cambio conformacional del COMPUESTO 2, tiende a eliminar interacciones de estos dos átomos (C-2 y C-9) con el resto de la molécula, cosa que se consigue al adoptar una conformación deformada o flexible).

Por lo demás, con respecto a C-5 y C-6, hemos de tener en cuenta que en el COMPUESTO 2 hay un sustituyente acetoxilo sobre C-7. De ahí parten las discrepancias, como ya hemos comentado anteriormente.

Cuando los efectos de un grupo -OAc en C-18 con cambio conformacional del anillo A, TABLA 44, se comparan con los de la TABLA 42, para el mismo sustituyente sin cambio conformacional, se aprecia que la mayor discrepancia se obtiene para C-2. En cambio C-19 sufre un desplazamiento análogo al reseñado en la TABLA 42, lo que quiere decir que el grupo gem-dimetilo, sustituido por un grupo acetoxilo en C-18, ha vuelto a bascular en la forma flexible, restableciendo las interacciones que se dan en el kaureno.

TABLA 44

EFFECTOS DE UN GRUPO -OAc EN C-18 CON CAMBIO CONFORMACIONAL DEL ANILLO A.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-10	C-18	C-19	C-20
$\delta$ COMP. 8	41,4	24,1	35,3	36,1	39,4	24,1	39,4	72,4	17,7	17,7
$\delta$ COMP. 1	41,3	18,7	42,0	33,3	56,1	20,3	39,3	33,7	21,7	17,6
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	0,1	5,4	-6,7	2,8	-16,7	3,8	0,1	38,7	-4,0	0,1

EFFECTOS DE ISOMERIZAR EL DOBLE ENLACE DE POSICION 16 A POSICION 15.

El cálculo se hace utilizando datos de desplazamiento químico de los COMPUESTOS 10 y 4, queda reseñado en la TABLA 45.

Estos valores los podemos utilizar para calcular directamente un espectro teórico del hidrocarburo ent-kaur-15-eno, tomando como base el espectro del ent-kaur-16-eno (COMPUESTO 1) y con los valores que se dan en la TABLA 45. Este espectro teórico se reseña en la TABLA 46.

Para terminar vamos a calcular cuales son los incrementos en los desplazamientos químicos ocasionados por la citada isomerización del doble enlace, cuando tiene lugar un cambio conformacional en el anillo C, tal como hemos señalado en el COMPUESTO 9. Estos efectos de isomerización se reseñan en la TABLA 47.

TABLA 45

EFFECTOS OCASIONADOS POR LA ISOMERIZACION DEL DOBLE ENLACE  $\Delta^{16}$  EN  $\Delta^{15}$ .

	C-7	C-8	C-9	C-10	C-1	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta$ COMP. 10	77,6	51,7	44,5	37,9	38,9	18,1	23,5	39,3	41,8	129,5	144,1	15,4
$\delta$ Comp. 4	79,2	46,7	50,8	38,6	38,0	18,1	33,2	43,5	37,7	44,9	153,9	103,8
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	-1,6	5,0	-6,3	-0,7	0,9	---	-9,7	-4,2	4,1	84,6	-9,8	-88,4

TABLA 46

VALORES ESTIMADOS ( $\delta$ ) PARA EL ESPECTRO DE BNT-KAUR-15-END.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta</math> comp. 1</u>	<u><math>\Delta\delta</math> (TABLA 45)</u>	<u><math>\delta</math></u>
C-1	41,3	0,9	42,2
C-2	18,7	---	18,7
C-3	42,0	---	42,0
C-4	33,3	---	33,3
C-5	56,1	---	56,1
C-6	20,3	---	20,3
C-7	40,4	-1,6	38,8
C-8	44,2	5,0	49,2
C-9	56,1	-6,3	49,8
C-10	39,3	-0,7	38,6
C-11	18,1	---	18,1
C-12	33,3	-9,7	23,6
C-13	44,2	-4,2	40,0
C-14	39,9	4,1	44,0
C-15	49,2	84,6	133,8
C-16	156,0	-9,8	146,2
C-17	102,8	-88,4	14,4
C-18	33,7	---	33,7
C-19	21,7	---	21,7
C-20	17,6	---	17,6

TABLA 47

EFFECTOS DE ISOMERIZACION DEL DOBLE ENLACE CON CAMBIO CONFORMACIONAL DEL ANILLO C.

	C-1	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta'$ COMP. 9	42,0	78,3	51,9	44,8	36,9	17,9	18,3	39,8	44,6	129,8	143,7	15,4
$\delta$ COMP. 2	40,1	80,0	46,8	51,4	40,1	17,7	33,4	43,6	36,9	45,2	154,5	103,7
$\Delta\delta = \delta' - \delta$	1,9	-1,7	5,1	-6,6	-3,2	0,2	-15,1	-3,8	7,7	84,6	-10,8	-88,3

Se observa una excelente concordancia para átomos como C-7, C-8 y C-9, cuando comparamos los valores de las tablas 45 y 47.

El cambio conformacional afecta, como era de esperar a C-12 de una manera particularmente llamativa. También se refleja, como ya discutimos al tratar del espectro del COMPUESTO 9 en los desplazamientos químicos de C-1 y C-10. Como resultado de las nuevas interacciones se ven ligeramente afectados C-14, C-16 y C-17.

De los datos analizados en este capítulo en que hemos estudiado los distintos efectos de los sustituyentes, cabe concluir que cuando se trata de carbonos saturados estos efectos son prácticamente aditivos. Desviaciones notables en esta aditividad son, a nuestro entender, el mejor diagnóstico de que se dispone para detectar cambios conformacionales en sistemas policíclicos saturados. En algunos casos como hemos visto anteriormente, cabe por comparación, asignar a estos compuestos una conformación probable.

Los efectos sobre carbonos olefinicos son de mas difícil racionalización, en parte por falta de suficientes datos experimentales / que permitan elaborar alguna hipótesis congruente para estos casos.

V.- LOS ESPECTROS DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  DE ATISENOS.

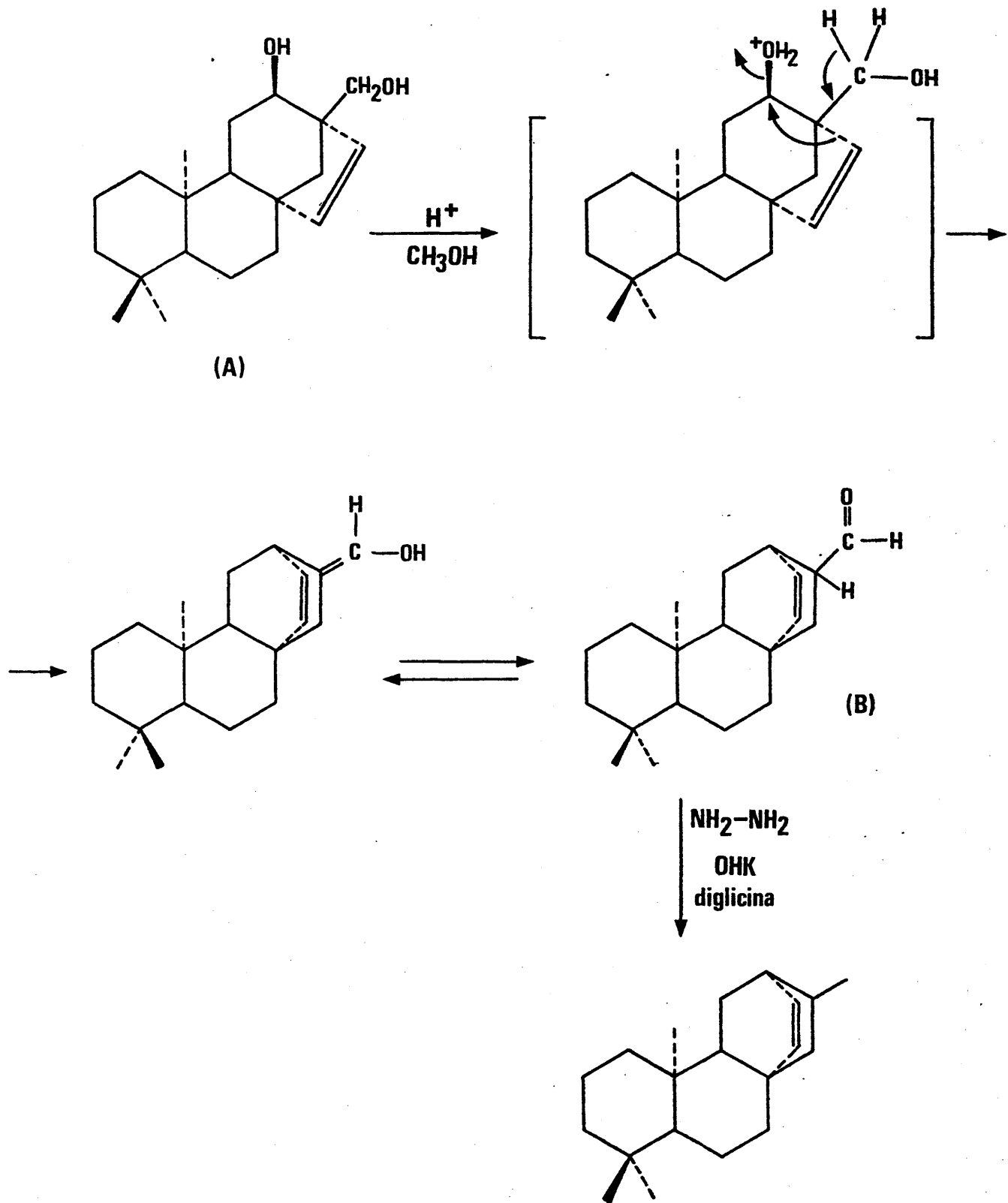
Además de los derivados de kaureno, cuyos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  hemos comentado en capítulos precedentes, disponíamos de algunas sustancias aisladas con anterioridad<sup>3-152</sup> y que poseen el esqueleto de ent-atis-13-eno, del cual no existen muchos derivados descritos en la literatura química.

Por el hecho de tratarse de un esqueleto diferente y relativamente poco común estábamos interesados en realizar el estudio de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estas sustancias, pero para ello tropezábamos con dos graves inconvenientes, por un lado las sustancias naturales aisladas por nosotros no eran muy abundantes y exigían además un largo y tedioso proceso de aislamiento y purificación, por otro lado la naturaleza y posición de los sustituyentes que existen en los productos naturales, aislados por nosotros, hacían prácticamente inviable la preparación del hidrocarburo base: ent-atis-13-eno a partir de estos derivados.

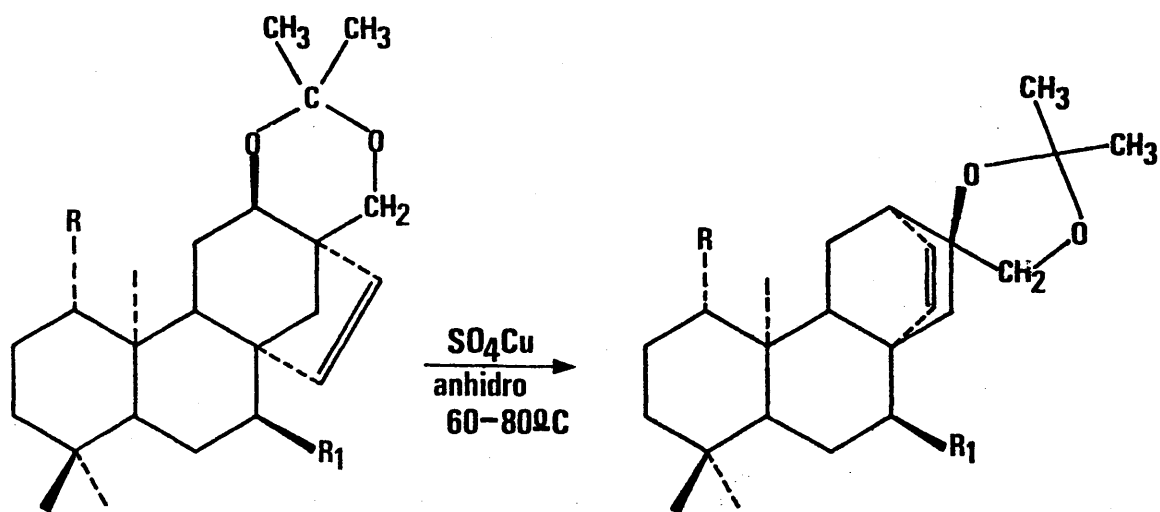
El primero de estos problemas que acabamos de mencionar, esto es la escasez de material natural, tratamos de resolverlo a través de una secuencia de reacciones<sup>153</sup> (ESQUEMA nº 2), que indicamos a continuación, y en el que los productos de partida son 12-hidroxi-derivados de ent-beyereno que se aislan de la misma fuente vegetal que las sustancias que tratamos de preparar.

Desgraciadamente al llevar a cabo el tratamiento ácido que nos permitiera transformar el esqueleto de beyereno en el esqueleto de atis-13-eno, lo que aislamos como producto principal de reacción fue el dimetil acetal del aldehído esperado (B). Esta sustancia mostró una sorprendente estabilidad en medio ácido resistiendo los intentos realizados de hidrolizar el compuesto, por tanto este camino quedó bloqueado como vía hacia el atis-13-eno.

Además la separación de los dos epímeros de este derivado acetálico no resultaba nada fácil, por lo que decidimos utilizar un método diferente para llevar a cabo la preparación de derivados de ent-atis-13-eno.



Así cuando los acetónidos de sendos derivados del compuesto anterior (A) se calientan en seco con  $\text{SO}_4\text{Cu}$  anhidro a  $60-80^\circ\text{C}$  se transforman (ver Parte Experimental) en derivados de ent-atis-13-eno idénticos a los productos naturales de este tipo aislados de S. angustifolia o S. tragoriganum

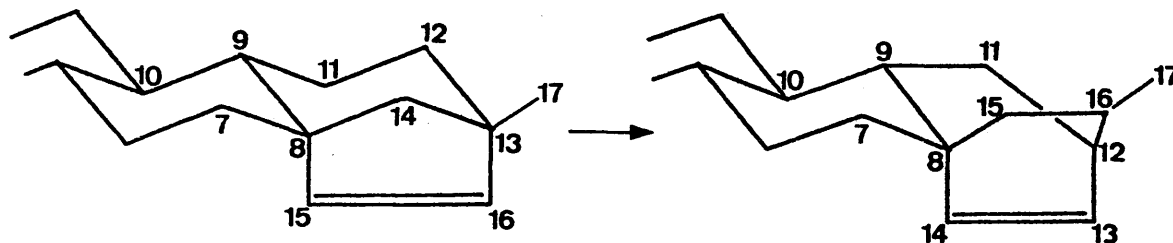


Este procedimiento nos permitió preparar cantidades suficientes de  $1\beta$ -acetoxi- $16\alpha$ , $17$ -isopropilidendioxi-ent-atis-13-eno (3);  $7\alpha$ -acetoxi- $16\alpha$ , $17$ -isopropilidendioxi-ent-atis-13-eno (4) y 7-ceto- $16\alpha$ , $17$ -isopropilidendioxi-ent-atis-13-eno (5).

Los dos primeros son sustancias naturales, denominadas respectivamente SIDERITOL e ISOSIDERITOL, mientras que el último es un derivado cetónico de ISOSIDERITOL.

Sin embargo, como ya hemos indicado anteriormente, estos derivados no ofrecen una vía fácil hacia el esqueleto carbonado.

Decidimos, por tanto, buscar un método que nos permitiera calcular el espectro del hidrocarburo ent-atis-13-eno. Para ello partimos del supuesto, de que desde el punto de vista de la resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ , la transformación del esqueleto del ent-beyereno en el esqueleto del ent-atis-13-eno, es análoga a la que tiene lugar al transformar el correspondiente derivado insaturado del (3.2.1)-biciclo octano en el (2,2.2)-biciclo octano.



Los datos correspondientes a ambos modelos habían sido publicados recientemente<sup>154</sup>, lo que nos permitía evaluar este efecto para las sustancias bicíclicas. El resultado lo recogemos en la TABLA 1, donde los átomos del sistema bicíclico se han numerado, para mayor sencillez, siguiendo el sistema utilizado en el caso del ent-atis-13-eno.

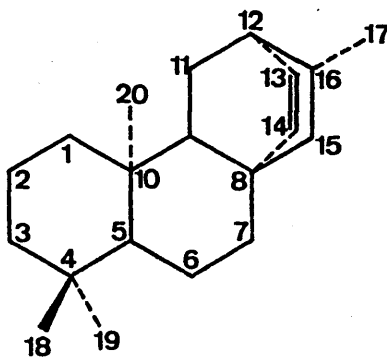
TABLA 1

EFFECTOS SOBRE EL DESPLAZAMIENTO QUIMICO ( $\delta$ ) DE LA TRANSPOSICION DEL  $\Delta^{15}$  (3,2,1)-BI-

CICLO OCTANO EN  $\Delta^{13}$  (2,2,2)-BICICLO OCTANO.

ATOMO (nº)	C-8	C-9	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
$\delta$ (ppm.)	-10,0	0,6	7,1	4,3	2,1	2,1	-13,7	-19,3

De esta forma y, teniendo en cuenta los datos publicados<sup>III</sup> para el hidrocarburo ent-beyereno podemos calcular un espectro teórico para el hidrocarburo ent-atis-13-eno. Este calculo lo recogemos en la TABLA 2.



**ent-ATIS-13-ENO**

TABLA 2

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS CALCULADOS ( $\delta_c$ ) PARA ENT-ATIS-13-ENO (COMPUESTO 1).

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta_c^a</math></u>	<u><math>\Delta\delta^b</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta_c^a</math></u>	<u><math>\Delta\delta^b</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>
C-1	39,3	—	39,3	C-11	20,5	7,1	27,6
C-2	18,7	—	18,7	C-12	33,7	4,3	38,0
C-3	42,2	—	42,2	C-13	43,6	-13,7	29,9 (C-16)
C-4	33,3	—	33,3	C-14	61,3	-19,3	42,0 (C-15)
C-5	56,1	—	56,1	C-15	135,2	2,1	137,3 (C-14)
C-6	20,3	—	20,3	C-16	136,1	2,1	138,3 (C-13)
C-7	37,4	—	37,4	C-17	25,0	?	? (25,1) <sup>c)</sup>
C-8	49,1	-10,0	39,1	C-18	33,8	—	33,8
C-9	53,0	0,6	53,6	C-19	22,0	—	22,0
C-10	37,4	—	37,4	C-20	15,1	—	15,1

a) Estos valores están tomados de la referencia bibliografica nº144 y se refieren a la numeración del beyereno.

b) Los incrementos que se utilizan son los calculados en la TABLA 1 (que precede) y están referidos a la numeración del atiseno.

c) De acuerdo con lo señalado en los comentarios a la TABLA 11 (ver mas adelante).

Hay un par de cuestiones que quisieramos comentar en relación con la TABLA 2.

Al producirse un cambio de esqueleto hay cuatro átomos de carbono ( C-13, C-14, C-15 y C-16 ) que cambian su numeración, por eso en la columna correspondiente a los desplazamientos químicos de los átomos del ent-atis-13-eno hemos indicado entre paréntesis cual es el número de orden que le corresponde en este último esqueleto.

Tambien queremos señalar que no disponemos de modelo que nos sirva para predecir el efecto de la citada transposición sobre C-17, (ni sobre C-7, pero en este caso cabe esperar que sea bastante pequeño), sin embargo, no sería difícil asignar esta señal, ya que correspondería al único cuartete cuyo desplazamiento químico difiera notablemente del valor asignado para el ent-beyereno.

Como todos los derivados de ent-atis-13-eno estudiados por nosotros poseen un sistema de diol vecinal en C-16 y C-17 que se halla en forma de derivado acetónico, resulta práctico evaluar cuales serán los efectos conjuntos de este diol sobre el espectro calculado para el ent-atis-13-eno (COMPUESTO 1) en la TABLA 2.

Para elaborar los datos que recogemos en la TABLA 3 hemos considerado que los efectos de ambos grupos son aditivos. Los efectos ejercidos para el hidroxilo primario de C-17 los hemos tomado de un estudio previo nuestro con derivados de beyereno<sup>155</sup>, mientras que los efectos del hidroxilo en C-16 se toman de datos publicados<sup>156</sup> para derivados hidroxilados de (2.2.2)-biciclo octano.

No nos es posible evaluar los efectos sobre los carbonos olefinicos C-13 y C-14 dado que en la referencia bibliográfica nº156 sólo se tratan derivados saturados, sin embargo, como nosotros<sup>154</sup> hemos observado que el efecto gamma sobre carbono olefinico es análogo en signo al que se ejercería sobre carbono saturado, cabe predecir que sobre C-13 se ejercerá un efecto apantallante, por analogía con lo reseñado<sup>156</sup> en el caso de derivados del (2.2.2)-biciclo octano. Basándonos en estas mismas analogías<sup>155</sup> cabe esperar un efecto delta desapantallante sobre C-14.

TABLA 3

EFFECTOS CONJUNTOS DEL GRUPO DIOL VECINAL EN C-16 Y C-17.

ATOMO	C-8	C-11	C-12	C-15	C-16	C-17
$\Delta\delta$ ppm.	0,0	-5,0	2,0	8,0	54,0	54,0
			(7,0-4,7)	(-5,0 13,0)	(43,0 11,0)	(43,0 11,0)

Entre paréntesis, en la anterior TABLA 3, hemos indicado los efectos atribuidos a cada uno de los sustituyentes; así por ejemplo: sobre C-15 preveemos un efecto gamma bastante normal (-5,0 ppm.) y un efecto beta pronunciado de 13,0 ppm., dado que el grupo sustituyente y uno de los protones de C-15 están eclipsados (ver referencia bibliográfica nº156).

Cuando estos datos de la TABLA 3 los añadimos algebraicamente a los reseñados en la TABLA 2, obtenemos un espectro calculado para el 16 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxi-derivado del ent-atis-13-eno. Este cálculo lo reseñamos en la TABLA 4.

Con los datos de la TABLA 4, nos es posible calcular el espectro de la primera sustancia natural: 1 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxi-ent-atis-13-eno (COMPUESTO 3), utilizando además los efectos asignados a un grupo acetoxilo en C-1 y configuración alfa<sup>154</sup>. Estos efectos se reseñan en la TABLA 5, mientras que el cálculo global que nos proporciona el espectro teórico del COMPUESTO 3 queda reseñado en la TABLA 6.

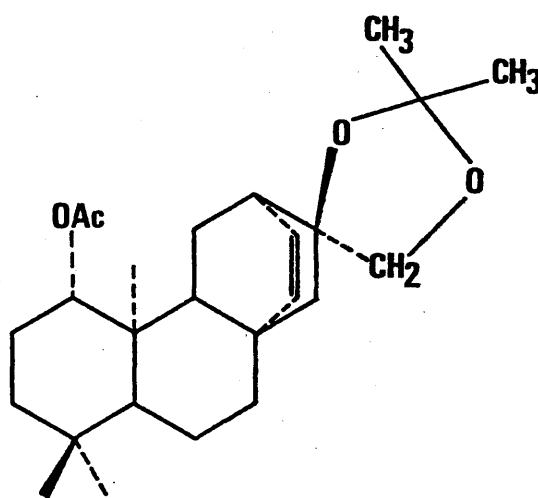
TABLA 4

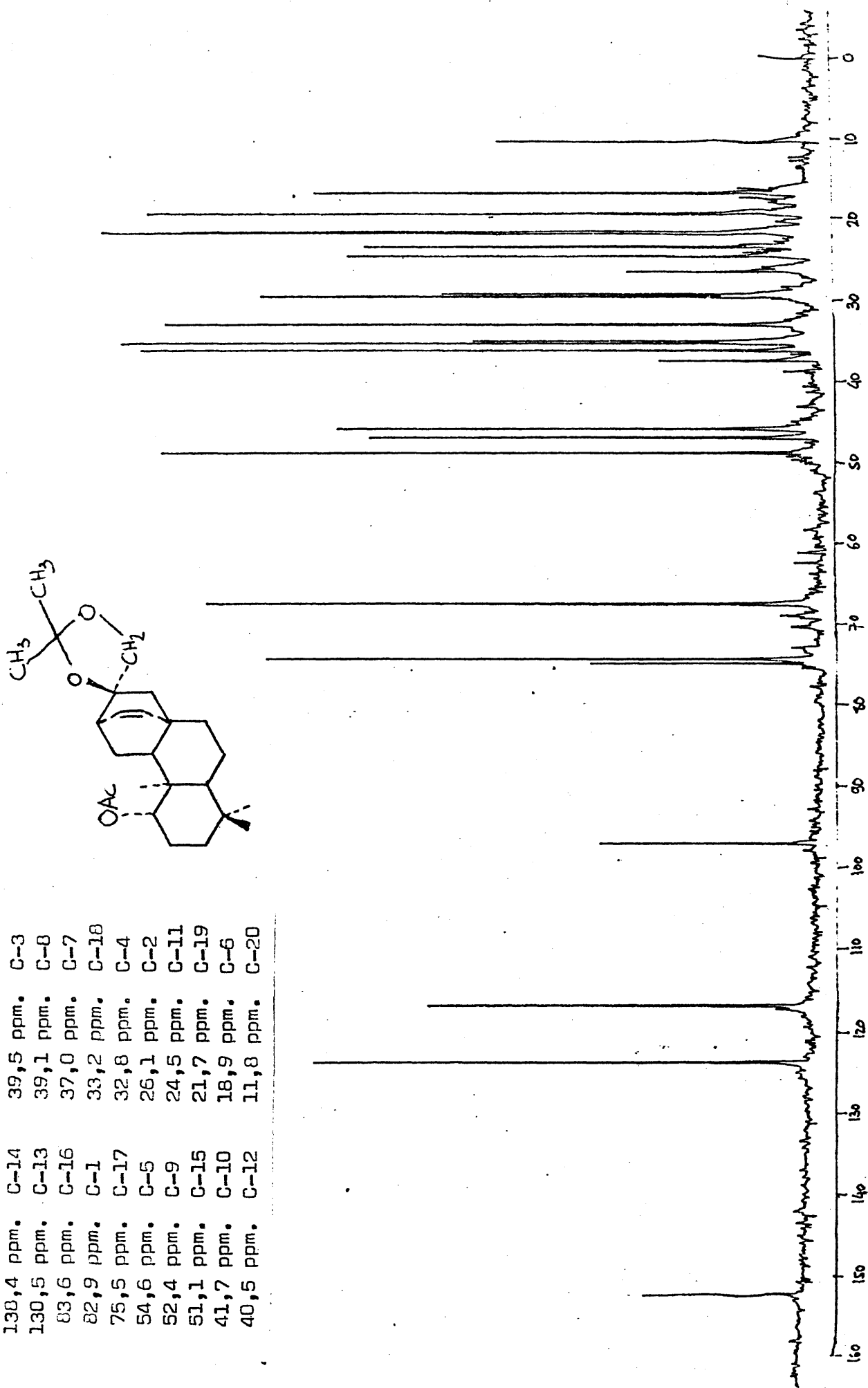
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS CALCULADOS ( $\delta_c$ ) PARA EL 16 $\alpha$ ,17-ISOPROPI-  
LIDENDIOXI-ENT-ATIS-13-ENO. (COMPUESTO 2).

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta'_c</math> atis-13-eno</u>	<u><math>\Delta b</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta'_c</math> atis-13-eno</u>	<u><math>\Delta b</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>
C-1	39,3	---	39,3	C-11	27,8	-5,0	22,8
C-2	18,7	---	18,7	C-12	38,0	2,0	40,0
C-3	42,2	---	42,2	C-13	138,3	apantall.<	138,3
C-4	33,3	---	33,3	C-14	137,3	desapant.>	137,3
C-5	56,1	---	56,1	C-15	42,0	8,0	50,0
C-6	20,3	---	20,3	C-16	29,9	54,0	83,9
C-7	37,4	---	37,4	C-17	---	54,0	70-80
C-8	39,1	---	39,1	C-18	33,8	---	33,8
C-9	53,6	---	53,6	C-19	22,0	---	22,0
C-10	37,4	---	37,4	C-20	15,1	---	15,1

TABLA 5EFFECTOS DE UN GRUPO ACETOXILO EN C-1 (CONFIGURACION ALFA).

<u>ATOMO</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>
C-1	42,7
C-2	6,5
C-3	-2,7
C-4	—
C-5	-0,9
C-9	-0,1
C-10	4,7
C-11	2,3
C-20	-3,7

COMPUESTO 3



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 3: 1 $\beta$ -ACEIOXI-16 $\alpha$ ,17-ISOPROPILIDENDIOXI-ent-ATIS-13-ENO.

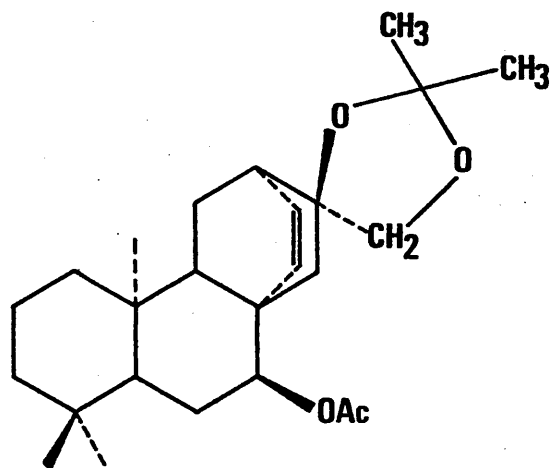
TABLA 6

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS CALCULADOS ( $\delta_c'$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta_c$ ) DEL  
COMPUESTO 3 (SIDERITOL).

<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta_c</math> (2)</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\delta_c'</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>ATOMO</u>	<u><math>\delta_c</math> (2)</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\delta_c'</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>
C-1	39,3	42,7	82,0	82,9	C-11	22,8	2,3	25,1	24,5
C-2	18,7	6,5	25,2	26,1	C-12	40,0	—	40,0	40,5
C-3	42,2	-2,7	39,5	39,5	C-13	<138,3	—	<138,3	130,5
C-4	33,3	—	33,3	32,8	C-14	>137,3	—	>137,3	138,4
C-5	56,1	-0,9	55,2	54,6	C-15	50,0	—	50,0	51,1
C-6	20,3	—	20,3	18,9	C-16	83,9	—	83,9	83,6
C-7	37,4	—	37,4	37,0	C-17	70-80	—	70-80	75,5
C-8	39,1	—	39,1	39,1	C-18	33,8	—	33,8	33,2
C-9	53,6	-0,1	53,5	52,4	C-19	22,0	—	22,0	21,7
C-10	37,4	4,7	42,1	41,7	C-20	15,1	-3,7	11,4	11,8

Para calcular el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 4 tenemos, de nuevo, en cuenta los efectos reseñados en la literatura química<sup>154</sup> para un grupo acetoxilo (configuración beta) en C-7, junto con los datos de la TABLA 4, aunque asignamos ya unos valores concretos a C-13, C-14, C-7 y C-17, tomados de los datos experimentales del COMPUESTO 3.

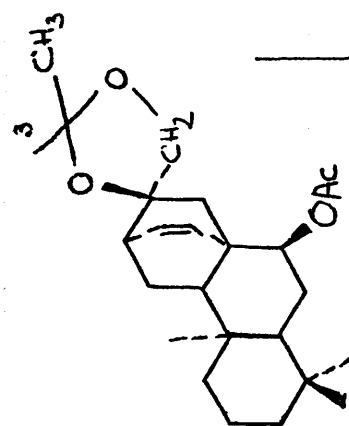
Los efectos ocasionados por un grupo acetoxilo (configuración beta) en C-7 se reseñan en la TABLA 7, mientras que en la TABLA 8 aparecen los espectros calculado y experimental del COMPUESTO 4 (ISOSIDERITOL).



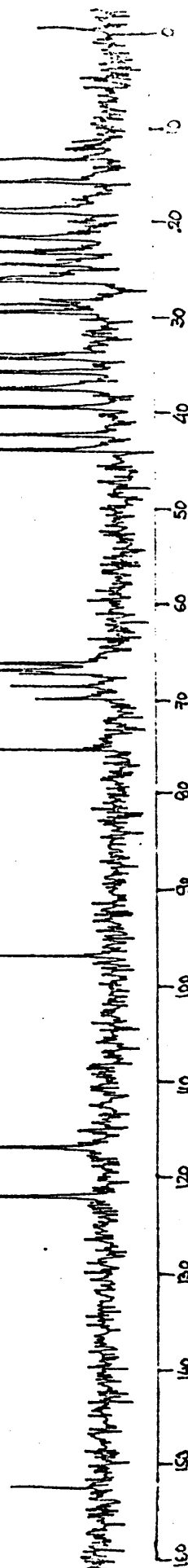
COMPUESTO 4

TABLA 7EFFECTOS DE UN GRUPO ACETOXILO (CONFIGURACION BETA) SOBRE C-7.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\Delta \delta</math></u>
C-5	-8,0
C-6	5,2
C-7	39,0
C-8	3,7
C-9	-4,4
C-13 (atiseno)	1,7 (C-16, beyereno)
C-14 (atiseno)	-2,7 (C-15, beyereno)
C-15 (atiseno)	-4,3 (C-14, beyereno)



84,3 ppm.	C-16	38,0 ppm.	C-10
75,0 ppm.	C-7	33,2 ppm.	C-18
74,3 ppm.	C-17	32,4 ppm.	C-4
49,2 ppm.	C-9	26,5 ppm.	C-6
47,5 ppm.	C-5	21,6 ppm.	C-11
44,3 ppm.	C-15	21,2 ppm.	C-19
42,3 ppm.	C-8	18,0 ppm.	C-2
42,0 ppm.	C-3	14,4 ppm.	C-20



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 4: 7 $\alpha$ -ACETOXI-16 $\alpha$ ,17-ISOPROPILIDENDIOXI-ent-ATIS-13-eno.

TABLA 8

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS CALCULADOS ( $\delta'_c$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta_c$ ) DEL COMPUESTO 4 (ISOSIDERITOL).

ATOMO	$\delta_c$ (2)	$\Delta\delta$	$\delta'_c$	$\delta_c$	ATOMO	$\delta_c$ (2)	$\Delta\delta$	$\delta'_c$	$\delta_c$
C-1	39,3	—	39,3	38,6	C-11	22,8	—	22,8	21,6
C-2	18,7	—	18,7	18,0	C-12	40,0	—	40,0	40,2
C-3	42,2	—	42,2	42,0	C-13 <sup>a)</sup>	130,5 <sup>a)</sup>	1,7	132,2	130,8
C-4	33,3	—	33,3	32,4	C-14 <sup>a)</sup>	138,4 <sup>a)</sup>	-2,7	135,4	136,4
C-5	56,1	-8,0	48,1	47,5	C-15	50,0	-4,3	45,7	44,3
C-6	20,3	5,2	25,5	26,5	C-16	83,9	—	83,9	84,3
C-7 <sup>a)</sup>	37,0 <sup>a)</sup>	39,0	76,0	75,0	C-17 <sup>a)</sup>	75,5 <sup>a)</sup>	—	75,5	74,3
C-8	39,1	3,7	42,8	42,3	C-18	33,8	—	33,8	33,2
C-9	53,6	-4,4	49,2	49,2	C-19	22,0	—	22,0	21,2
C-10	37,4	—	37,4	38,0	C-20	15,1	—	15,1	14,4

a) Como hemos indicado los valores de los átomos señalados se han tomado del espectro experimental del COMPUESTO 3, ya que carecíamos de datos en el espectro estimado para el COMPUESTO 2.

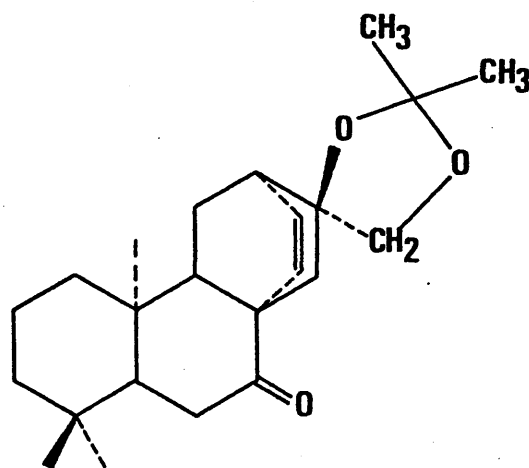
Un procedimiento análogo utilizamos con el COMPUESTO 5. En este caso los efectos de un grupo carbonilo en C-7 están tomados de la referencia bibliográfica nº 155, pag. 193 y los presentamos en la TABLA 9.

TABLA 9

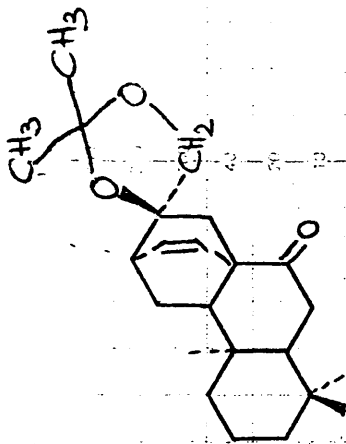
EFFECTOS DE UN GRUPO CARBONILO EN C-7.

<u>ATOMO</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>
C-5	-1,5
C-6	17,8
C-8	13,3
C-9	0,8
C-13 (atiseno)	2,3 (C-16, beyereno)
C-14 (atiseno)	-4,3 (C-15, beyereno)
C-15 (atiseno)	-7,6 (C-14, beyereno)

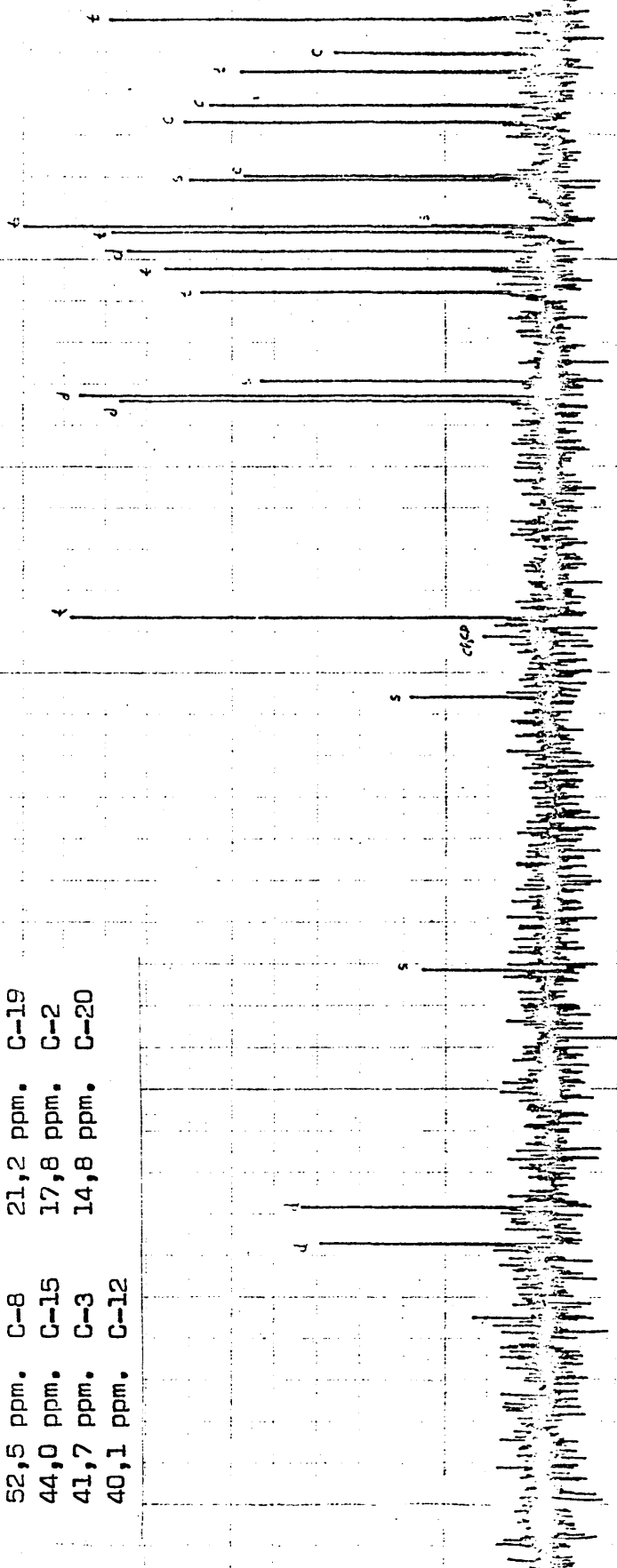
Con estos datos de la TABLA 9, y con los datos correspondientes al 16 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxi-ent-atis-13-eno de la TABLA 4 (teniendo en cuenta las mismas puntualizaciones que hemos hecho para C-7, C-13, C-14 y C-17 al confeccionar la TABLA 8), se obtiene un espectro estimado del COMPUESTO 5. Estos datos los recogemos en la TABLA 10, donde se comparan con los valores experimentales obtenidos para esta misma sustancia.



COMPUESTO 5



134,8 ppm.	C-14	38,3 ppm.	C-1
131,5 ppm.	C-13	37,7 ppm.	C-6
82,7 ppm.	C-16	37,7 ppm.	C-10
75,0 ppm.	C-17	33,3 ppm.	C-4
54,4 ppm.	C-5	32,9 ppm.	C-18
53,9 ppm.	C-9	22,9 ppm.	C-11
52,5 ppm.	C-8	21,2 ppm.	C-19
44,0 ppm.	C-15	17,8 ppm.	C-2
41,7 ppm.	C-3	14,8 ppm.	C-20
40,1 ppm.	C-12		



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del COMPUESTO 5: 7-CETO-16 $\alpha$ ,17-ISOPROPILIDENDIOXI-ent-ATIS-13-ENO.

TABLA 10

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS CALCULADOS ( $\delta'_c$ ) Y EXPERIMENTALES ( $\delta_c$ ) DEL COMPUESTO 5.

ATOMO	$\delta_c$ (2)	$\Delta\delta$	$\delta'_c$	$\delta_c$	ATOMO	$\delta_c$ (2)	$\Delta\delta$	$\delta'_c$	$\delta_c$
C-1	39,3	—	39,3	38,3	C-11	22,8	—	22,8	22,9
C-2	18,7	—	18,7	17,8	C-12	40,0	—	40,0	40,1
C-3	42,2	—	42,2	41,7	C-13 <sup>a)</sup>	130,5	2,3	132,8	131,5
C-4	33,3	—	33,3	33,3	C-14 <sup>a)</sup>	138,4	-4,3	134,1	134,8
C-5	56,1	-1,5	54,6	54,4	C-15	50,0	-7,6	42,4	44,0
C-6	20,3	17,8	38,1	37,7	C-16	83,9	—	83,9	82,7
C-7 <sup>a)</sup>	37,0	—	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	C-17 <sup>a)</sup>	75,5	—	75,5	75,0
C-8	39,1	13,3	52,4	52,5	C-18	33,8	—	33,8	32,9
C-9	53,6	0,8	54,4	53,9	C-19	22,0	—	22,0	21,2
C-10	37,4	—	37,4	37,7	C-20	15,1	—	15,1	14,8

a) Los valores de los átomos señalados se han tomado del espectro experimental del COMPUESTO 3.

b) El valor correspondiente a C-7 no fué obtenido en las condiciones experimentales en que se realizó el espectro. Por ello no hemos realizado cálculo alguno en este caso.

Como podemos observar en las TABLAS 6, 8 y 10, la concordancia entre valores estimados y experimentales de los tres derivados de ent-atis-13-eno que hemos estudiado (COMPUESTOS 3, 4 y 5) es bastante buena y en algunos casos se puede considerar excelente.

Estos resultados nos confirman, pues, la validez de nuestra hipótesis de partida en el sentido de que los resultados observados en la transposición de un sistema  $\Delta^{15}$  (3.2.1)-biciclo octano en  $\Delta^{13}$  (2.2.2)-biciclo octano eran transferibles a la transposición ent-beyer-15-eno en ent-atis-13-eno que nos sirve para relacionar nuestras dos series de compuestos.

También, y dada la buena aproximación entre cálculo y experimento, se puede confiar en que los espectros estimados para el hidrocarburo ent-atis-13-eno y su 16 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxi-derivado (COMPUESTOS 1 y 2, respectivamente) estén muy próximos a los espectros reales de estas sustancias que, de momento, no han sido obtenidas experimentalmente.

Basándonos en este último supuesto vamos a calcular los diversos efectos observados, en especial para los sustituyentes en

C-7, C-16 y C-17 que son los que pueden ofrecer mayores discrepancias en relación con los modelos utilizados al hacer nuestras estimaciones.

Veamos, en primer lugar, cual sería el efecto conjunto del grupo acetónido en C-16 y C-17, sobre el sistema de anillos C/D del ent-atis-13-eno.

Para hacer este cálculo vamos a tomar los valores experimentales de los átomos de carbono de estos dos anillos del COMPUESTO 3 (TABLA 6) como característicos del acetónido, de aquí sustraeremos los valores estimados para los desplazamientos químicos del ent-atis-13-eno (TABLA 2). Este cálculo se presenta en la TABLA 11.

Los valores que obtenemos en esta TABLA 11 concuerdan bastante bien con los utilizados (TABLA 3) basándonos en datos bibliográficos <sup>155-156</sup>.

Aquí ya ofrecemos valores concretos para el efecto ejercido sobre los carbonos olefinicos C-13 y C-14 , en la TABLA 3 no podíamos ofrecer una estimación por carecer de modelos apropiados y

TABLA 11

EFECTOS ATRIBUIBLES AL SUSTITUYENTE ACETONIDO EN C-16 Y C-17.

ATOMO	C-8	C-9	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
$\delta'_c (3)$	39,1	53,5	24,5	40,5	130,5	138,4	51,1	83,6	75,5
$\delta_c (1)$	39,1	53,6	27,6	38,0	138,3	137,3	42,0	29,9	?
$\Delta\delta = \delta'_c - \delta_c$	—	-0,1	-3,1	2,5	-7,8	1,1	9,1	53,7	?

en el texto que seguía sólo hablamos del posible signo de estos efectos.

Si la estimación que hicimos para C-17 es correcta, como lo ha sido para C-16, entonces podríamos estimar cual sería el desplazamiento químico de C-17 en el hidrocarburo ent-atis-13-eno ( $75,5 - 54,0 = 21,5$  ppm.), esto es C-17 aparecería a 21,5 ppm. en el COMPUESTO 1.

El efecto de un grupo acetoxilo axial en C-7 sobre los átomos mas próximos a su entorno se puede calcular sustrayendo de los valores experimentales encontrados para el COMPUESTO 4 (TABLA 8) los valores experimentales del COMPUESTO 3 (TABLA 6), utilizando, cuando sea necesario, por tratarse de átomos (como C-5) afectados por el sustituyente en C-1 del COMPUESTO 3, el valor correspondiente del COMPUESTO 2 (TABLA 4). El cálculo del efecto del acetoxilo axial en C-7 se reseña en la TABLA 12.

En la última fila de dicha TABLA 12 hemos incluido los efectos asignados<sup>154</sup> al mismo grupo acetoxilo en el esqueleto de ent-beyer-15-eno para que sirva como comparación (ver TABLA 7).

TABLA 12

EFFECTOS DEL SUSTITUYENTE ACETOXILO -OAc EN C-7 (CONFIGURACION BETA).

ATOMO	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-13	C-14	C-15
$\delta_c$ (4)	47,5	26,5	75,0	42,3	49,2	130,8	136,4	44,3
$\delta_c$ (3)	56,1	18,9	37,0	39,1	52,4	130,5	138,4	51,1
$\Delta\delta = \delta_c' - \delta_c$	-8,6	7,6	38,0	3,2	-3,2	0,3	-2,0	-6,8
$\Delta\delta'$	-8,0	5,2	39,0	3,7	-4,4	1,7	-2,7	-4,3
						(C-16)	(C-15)	(C-14)

En el caso de C-13 y C-14 tenemos dos nuevos ejemplos de efecto ejercido sobre carbono olefinico. Se sigue cumpliendo la regla enunciada por nosotros<sup>154</sup> de que el efecto gamma es apantallante y el efecto delta desapantallante y que la cuantía de estos efectos depende claramente de la disposición relativa del sustituyente con relación a los carbonos olefinicos, de ahí que varíe ligeramente al pasar del esqueleto tipo beyereno al esqueleto atiseno.

### III. PARTE EXPERIMENTAL

### TECNICAS GENERALES UTILIZADAS.

Los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron en un aparato tipo Kofler.

Las rotaciones específicas  $(\alpha)_D$  se midieron en un Polarimeter 141 de Perkin-Elmer, en células de 1 dm. de longitud y en los disolventes y concentraciones que se expresan en cada caso.

Los espectros Infrarrojo se registraron en un aparato de Perkin-Elmer modelo 257, en pastilla de BrK, entre cristales o en suspensión de nujol, según se indica en cada caso.

Los espectros Ultravioleta se midieron en un aparato modelo 350, también de Perkin-Elmer, en disolución de etanol y en células de cuarzo de 1 cm. de espesor.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se registraron sobre un aparato de 60 MHz, modelo R-12, de Perkin-Elmer, en disolución de deute-

rocloroformo y empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, ( $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ).

Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  se han realizado en disolución de deuterocloroformo, en un Varian XL-100-15 FT o en un Bruker HX-90.

Las cromatografías gas-líquido se han realizado en un aparato F-900, de Perkin-Elmer, en las condiciones que se describen en cada caso.

Los espectros de Masas se han obtenido con la ayuda de un espectrómetro Perkin-Elmer, empleando la técnica de inyección directa de la muestra sólida.

Finalmente los análisis de combustión se han realizado en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales de nuestro Instituto, con la ayuda de un analizador automático.

Las cromatografías en columna se han realizado por el procedimiento de columnas secas utilizando como adsorbentes silicagel

0,2 - 0,05 mm. (Merk 7734) o alúmina de grado de actividad III.

Para las placas analíticas de las cromatografías de capa fina y las empleadas en separaciones de capa fina preparativa se ha empleado como adsorbente silicagel 60 FF<sub>254</sub> (Merk, 7747) o silicagel G más 40% de NO<sub>3</sub>Ag, con espesor de capa de 0,25 y 2 mm. respectivamente.

En las placas analíticas el revelado se realizó por "pulverización" con "oleum" (32ml. de H<sub>2</sub>O, 8ml. de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> concentrado y 160ml. de AcOH glacial) y posterior calentamiento de la placa a 100°C durante cinco minutos.

El revelado de las placas preparativas se llevó a cabo por pulverización con disolución al 0,2% en EtOH de 2', 7'-diclorofluoresceína y posterior observación de la placa a la lámpara UV. de 254 nm.

SEPARACION Y PURIFICACION DEL ANDALUSOL.

El extracto metanólico de Sideritis arborescens ssp. se cromatografía sobre columna de sílice, desactivada con un 15% de H<sub>2</sub>O y empleando como eluyente Cl<sub>3</sub>CH - MeOH (4:1); las fracciones que contienen el diterpeno ANDALUSOL se recromatografiaron sobre columna de sílice eluyendo con C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> - AcOEt (1:1) obteniéndose así aproximadamente 1,5 grs. de ANDALUSOL, que se cristalizó de acetona:n-hexano.

ANDALUSOL

Sólido blanco. P.f. 167-170°C (de acetona:n-hexano)

$(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}}$  -38,2° (c 0,69, EtOH)

U.V. (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  224 nm.  $\epsilon$  :11.000

IR. (BrK)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  3.600 - 3.210 cm<sup>-1</sup> (banda ancha); 3.090 y 3.020 cm<sup>-1</sup> y 1.640 y 1.602 cm<sup>-1</sup>.

MICROANALISIS: Encontrado: C 73,62% H 9,27%

Calculado: C 74,53% H 10,56% (para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>)

MASAS: Ión molecular a 322 m/e,  $C_{20}H_{34}O_3$ ; 307 m/e, M -  $CH_3$ ; 304 m/e  
 M -  $H_2O$ ; 291, M -  $CH_2OH$ ; 289, M -  $CH_3 - H_2O$ ; 286 m/e  
 M -  $H_2O - H_2O$ ; 273 m/e, M -  $CH_2OH - H_2O$ ; 271 m/e M -  $2 H_2O -$   
 -  $CH_3$ ; 255 m/e, M -  $CH_2OH - 2 H_2O$ .

R.M.N.: (Dimetilsulfóxido) ( $\delta$ ), 0,71 (s, 3H, C-Me); 0,77 (s, 3H, C-Me)  
 1,00 (s, 3H, C-Me); 3,28 (s, 2H,  $- \overset{|}{C} - CH_2OH$ ); 3,98 (s, 1H,  
 $>CH - OH$ ); 4,4 (d, 1H, J = 7 Hz,  $-OH$ ); 4,67 (d, 1H, J = 6 Hz  
 -  $OH$ ); 4,98 (s. ancho, 2H, C =  $CH_2$ ); 5,15 (multiplete no re-  
 suelto, 1H); 5,46 (aparente doblete, 1H, J = 2 Hz); 6,35 (c,  
 1H,  $J_1 = 11$  Hz,  $J_2 = 18$  Hz,  $-CH = CH_2$ ).

En el espectro de R.M.N. de ANDALUSOL, agitada la muestra con  
 agua deuterada desaparecen las señales a 4,4 y 4,67.

#### ACETILACION DEL ANDALUSOL.

300 mg. del producto se disuelven en 2,5 ml. de piridina y  
 se añaden 5 ml. de anhídrido acético, refluendose a 100°C durante 2  
 horas, la destilación en vacío del disolvente (con adición de tolueno  
 para eliminar los restos de piridina), deja 308 mg. de residuo

que se separa en dos placas preparativas de sílice eluyendo con  $C_6H_6$  : AcOEt (9:1) en dos compuestos denominados ACETATO 1 (mas polar, 270 mg.) y ACETATO 2 (menos polar, 35 mg.)

### ACETATO 1

Sirupo que no se logra cristalizar.

IR. (Entre cristales)  $\bar{\nu}_{max}$ :  $3.500\text{ cm}^{-1}$  (banda ancha);  $1.735\text{ cm}^{-1}$   
(fuerte absorción).

R.M.N. ( $Cl_3CO$ ) ( $\delta$ ) 0,83 (s, 3H, C-Me); 0,90 (s, 3H, C-Me); 1,26 (s, 3H,  $CH_3 - \overset{|}{C} - OH$ ); 2,02 (s, 3H,  $-O - CO - CH_3$ ); 2,07 (s, 3H,  $-O - CO - CH_3$ ); 3,67 (d, 1H,  $J = 10\text{ Hz}$ ) y 4,08 (d, 1H,  $J = 10\text{ Hz}$ , forman un sistema AB en  $-\overset{|}{C} - CH_2OAc$ ); 5,01 (s, 2H,  $CH_2 = C <$ ); solapada bajo este singlete hay una señal compleja: señales de protones olefinicos, ya analizadas en el espectro de R.M.N. de ANDALUSOL.

ACETATO 2

Sólido blanco. P.f. 118 -120°C (microcristales) (EtOH:H<sub>2</sub>O)

IR. (BrK)  $\bar{\nu}_{\max}$  3,100 y 3,010 cm<sup>-1</sup> (dieno), 1,745 cm<sup>-1</sup> (-O-CO-R)  
1,600 cm<sup>-1</sup> (dieno conjugado).

R.M.N. (Cl<sub>3</sub>CD) ( $\delta$ ) 0,83 (s, 3H, C-Me), 0,96 (s, 3H, C-Me); 1,57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>- $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ -OAc); 1,97 (s, 3H, -O-CO-CH<sub>3</sub>); 2,02 (s, 3H, -O-CO-CH<sub>3</sub>); 2,10 (s, 3H, -O-CO-CH<sub>3</sub>); 2,86 (c, 1H, J<sub>1</sub> = 12 Hz, J<sub>2</sub> = 4 Hz,  $\text{AcO} \diagdown \text{C} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} \begin{matrix} \text{C} \\ \text{OAc} \end{matrix}$ ); 3,69 (d, 1H, J = 12 - 11 Hz) y 4,05 (d, 1H, J = 12 - 11 Hz, estas 2 últimas señales forman un sistema AB -  $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{CH}_2 - \text{OAc}$ ); 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>=C< ) a  $\delta$  > 5,1, complejo sistema de protones olefinicos:  
 $\text{H} \diagdown \text{C} = \overset{\text{H}_b}{\underset{\text{H}_c}{\text{C}}}$ , la señal de H<sub>a</sub> aparece a 6,4 (c, 1H, J<sub>1</sub> = 11 Hz J<sub>2</sub> = 18 Hz); a 5,1 hay otra señal solapada bajo las de los protones olefinicos.

REACCION DE HIDROGENACION DEL TRIACETATO DE ANDALUSOL.

Aproximadamente 100 mg. de triacetato de ANDALUSOL se disuelven en etanol y se añade paladio sobre carborno al 5% como ca-

talizador, manteniendo la reacción de hidrogenación durante cuatro horas. Del producto de reacción se determina solamente el espectro de:

R.M.N. a 60 MHz ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) ( $\delta$ ) 0,84 (s, 3H, C-Me); 0,95 (s, 3H, C-Me); 1,53 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{COCH}_3$ ); 1,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{COO}-$ ); 2,03 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{COO}-$ ); 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{COO}-$ ); 2,75 (c, 1H  $J_1 = 12$  Hz (a-a),  $J_2 = 4$  Hz (a-e)); 3,68 (d, 1H,  $J = 12$  Hz) 4,05 (d, 1H,  $J = 12$  Hz, estas dos últimas señales forman un sistema AB, correspondiente a  $\text{CH}_2-\text{OAc}$ ); 5,11 (sextete, 1H,  $J_1 = 4,0$  Hz (a-e),  $J_2 = 10,6$  Hz (a-a) y  $J_3 = 10,6$  Hz (a-a),  $\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{OAc}$  ).

#### FORMACION DEL ACETONIDO DE ANDALUSOL.

Se intenta obtener el acetónido de ANDALUSOL por dos métodos:

METODO A: Unos 200 mg. de ANDALUSOL se disuelven en 200 cc. de acetona anhidra, se añade abundantemente  $\text{SO}_4\text{Cu}$  anhidro y se coloca a reflujo durante 24 horas.

METODO B: Unos 100mg. de ANDALUSOL se disuelven, con agitación, en acetona anhidra y se añade a continuación 40 gotas de ácido perclórico y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y media.

Se observa en c.c.f. un mayor rendimiento en la formación de acetónido por el método B.

El producto de reacción se purifica en placa preparativa de sílice eluyendo con  $C_6H_6 - AcOEt$  (3:1), obteniéndose de esta manera 11grs. de acetónido.

ACETONIDO DE ANDALUSOL.

R.M.N. ( $Cl_3CO$ ) ( $\delta$ ), 0,8 (s, 3H, C-Me); 1,05 (s, 3H, C-Me); 1,18 (s, 3H, C-Me); 1,3 (s, 3H) y 1,37 (s, 3H), estas dos últimas señales corresponden a los metilos del acetónido formado:

$$\begin{array}{c} CH_3 \diagdown \\ \quad \quad O^- \\ \quad \quad \diagup \\ CH_3 \diagup \\ \quad \quad C \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad O^- \end{array} ; 2,87 (d, 1H, J_{AB} = 12 \text{ Hz}); 3,67 (d, 1H, J_{AB} = 12 \text{ Hz}), \text{ forman un sistema AB: } CH_2 - O - CO - ; 3,85 (\text{multiplete solapado con la señal anterior, } J_1 = 7 \text{ Hz, } J_2 = 5 \text{ Hz y$$

$J_3 = 12 \text{ Hz}$ ,  $\begin{array}{c} | \\ -\text{C} - \text{CH} - \text{O} - \\ | \end{array}$ ); a  $\delta > 5$  señales de los protones olefínicos ya analizadas en el espectro de R.M.N. de ANDALUSOL.

#### INTENTOS DE ACETILACION DEL ACETONIDO DE ANDALUSOL.

Se intenta acetilar el acetónido de ANDALUSOL con anhídrido acético - piridina a temperatura ambiente durante 48 horas, en cromatografía de capa fina se observan sólo trazas de compuesto acetilado, por lo que se llega a la conclusión de que el acetónido se ha formado entre el alcohol primario y secundario.

#### OXIDACION DE JONES DEL ANDALUSOL.

300 mg. de ANDALUSOL se disuelven en 250 ml. de acetona anhidra, con agitación vigorosa, una vez disueltos se añade con una pipeta y gota a gota reactivo de Jones, hasta que la coloración del líquido sobrenadante es naranja, al cabo de 15 minutos se añade etanol para eliminar el exceso de reactivo y se continua con agitación

vigorosa durante 10 minutos, se adiciona agua destilada y se extrae con cloroformo, el cual se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. La mezcla de reacción se purifica en placas preparativas de sílice que se eluyen con  $\text{C}_6\text{H}_6$ -AcOEt (3:2), la reacción da múltiples productos de entre los cuales se aísla el denominado OXID. 1, del que se hace:

R.M.N. ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) ( $\delta$ ) 0,86 (s, 3H, C-Me); 1,2 (s, 3H, C-Me); 1,46 (s, 3H, C-Me) a  $\delta$  5 aparecen las señales ya vistas anteriormente de los 5H olefinicos; 9,48 (s, 1H,  $-\text{C}=\text{O}$ ).

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$

#### OXIDACION DEL DIACETATO DE ANDALUSOL CON TETROXIDO DE OSMIO.

700mg. del diacetato de ANDALUSOL se disuelven en 160 ml. de éter y 80 ml. de dioxano, se añade 1 gr. de tetróxido de osmio y se agita a temperatura ambiente, durante 5 horas, se deja en reposo y se añade bisulfito sódico, se diluye con agua destilada y se extrae con cloroformo, se seca el extracto clorofórmico sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro, se filtra y evapora a sequedad rindiendo aproximadamente 800 mg. del correspondiente diglicol.

### RUPTURA DEL DIGLICOL CON ACIDO PERIODICO.

Los 800 mg. del diglicol se disuelven en 100ml. de EtOH y se le añade 2 gr. de ácido peryódico disueltos en 100 cc. de EtOH:H<sub>2</sub>O (3:2), se deja a temperatura ambiente durante 15 horas, preservando el matraz de reacción de la luz; a continuación se añade una disolución saturada de bicarbonato sódico en agua hasta pH 9 cuando ha cesado el desprendimiento de CO<sub>2</sub> se extrae con cloroformo (4x250 cc.), este extracto clorofórmico se seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhidro, se filtra y se evapora a sequedad, obteniéndose 1 gr. del producto de reacción.

### CARACTERIZACION DE FORMALDEHIDO.

El extracto acuoso de la reacción con ácido peryódico se destila, sumergiendo la alargadera del refrigerante en un vaso que contiene agua destilada, añadiéndose a esta unos mg. de dimerona, calentándose a continuación al baño Maria durante 15 minutos, se guarda en nevera toda la noche, se filtra sobre placa filtrante y se cristaliza de etanol absoluto, obteniéndose el derivado de di-

merona correspondiente al formaldehído de P.f. 192 - 193°C.

Se monta una columna de sílice (500 mg.) desactivada con un 15% de H<sub>2</sub>O y se incorpora la mezcla de reacción, comenzando a eluir con C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> - AcOEt (3:1), se obtiene así un único producto puro, denominado:

PRODUCTO DE OXIDACION 2.

Sólido blanco (cristalizado de EtOH - H<sub>2</sub>O)

$$(\alpha)_D^{21^\circ\text{C}} = -88,70^\circ (\text{c } 0,40, \text{Cl}_3\text{CH})$$

IR. (BrK)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  3.450 cm<sup>-1</sup> (pequeña absorción, armónico del carbonilo)  
3.030 cm<sup>-1</sup> (C=C) y 1.735 cm<sup>-1</sup> (-COOR).

R.M.N. (60 MHz) (Cl<sub>3</sub>CD) ( $\delta$ ), 0,9 (s, 3H, C - Me); 1 (s, 3H, C - Me)  
1,5 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C - O); 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO -); 2,1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO -); 3,7 (d, 1H, J<sub>AB</sub> = 11Hz); 4,12 (d, 1H, J<sub>AB</sub> = 11 Hz) estas dos últimas señales forman un sistema AB correspondiente a CH<sub>2</sub>-OAc); 5,15 (sextete, 1H, J<sub>1</sub> = 4 Hz, J<sub>2</sub> = 10 Hz y J<sub>3</sub> = 10 Hz, HC -  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} - \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OAc} \quad \text{H} \end{array}$  - R ).

R.M.N. (100 MHz) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) ( $\delta$ ) 0,86 (s, 3H, C-Me); 0,98 (s, 3H, C-Me);  
 1,5 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{O}$ ); 1,74 (d, 1H,  $J = 11$  Hz (a-a)  $\text{H}_a - \overset{\text{C}}{\underset{\text{C}}{\text{C}}} - \text{CH}$ );  
 2,02 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - \text{COO}^-$ ); 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - \text{COO}^-$ ); 2,26 (c,  
 1H,  $J_1 = 4$  Hz (e-a),  $J_2 = 12$  Hz (gem.)  $\text{HC}^6$ ); 2,65 (multiple-  
 te, 2H,  $\text{CH}_2 - \text{COO}^-$ ); 3,66 (d, 1H,  $J_{AB} = 10$  Hz) y 4,06 (d, 1H,  
 $J_{AB} = 10$  Hz) estas dos señales forman un sistema AB:  $\text{CH}_2 - \text{OAc}$ ;  
 5,08 (sextete, 1H,  $J_1 = 4$  Hz (e-a);  $J_2 = 11$  Hz (a-a) y  $J_3 = 11$  Hz  
 (a-a)  $\text{H}_a \text{C} - \overset{\text{H}}{\underset{\text{OAc}}{\text{C}}} - \overset{\text{H}^1}{\text{C}} - \text{H}_e$  ).

DOBLE RESONANCIA:

Si se irradia a 5,08: el cuartete a 2,26 colapsa a doblete

$J = 12$  Hz y el doblete a 1,74 colapsa a singlete.

Si se irradia a 2,26: el sextete a 5,08 colapsa a triplete

$J = 6$  Hz.

MASAS: No aparece el ion molecular, a 320 m/e M - AcOH; 307 m/e

M -  $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ), 247 m/e M - AcOH -  $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ , a 43 m/e pico

base:  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

HIDROLISIS DEL PRODUCTO DE OXIDACION 2.

80 mg. del compuesto anterior se tratan con 3 ml. de EtOH y con 1 ml. de potasa alcohólica al 5%, se deja a temperatura ambiente durante 48 horas, a continuación se diluye con agua y se acidula hasta pH 2 y se extrae con cloroformo, este extracto se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro, se filtra evaporándose a sequedad.

PRODUCTO DE OXIDACION 2 HIDROLIZADO.

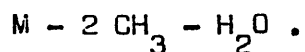
Sólido blanco, P.f. 186 - 188°C (acetona:n-hexano).

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -65,0^\circ \quad (c: 0,54; \text{EtOH})$$

IR. (BrK)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  3.300  $\text{cm}^{-1}$ ; 3.020 (C=C); 2.980, 2.960, 2.940, 2.900 y 2.875  $\text{cm}^{-1}$  (C-H saturado); 1.700  $\text{cm}^{-1}$  (lactona).

R.M.N. ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) ( $\delta$ ) 0,9 (s, 3H, C-Me); 0,94 (s, 3H, C-Me); 1,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -OCO -); 3,18 (d, 1H,  $J_{\text{AB}} = 10 \text{ Hz}$ ) y 3,56 (d, 1H,  $J_{\text{AB}} = 10 \text{ Hz}$ ); estas dos últimas señales forman un sistema AB ( $\text{CH}_2$ -OH).

MASAS: Ión molecular a 296 m/e:  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$ ; 281 m/e M -  $\text{CH}_3$ ; 278 m/e M -  $\text{H}_2\text{O}$ ; 266 m/e M -  $2\text{CH}_3$ ; 263 m/e M -  $\text{H}_2\text{O}$  -  $\text{CH}_3$ ; 248 m/e



REACCION DEL ANDALUSOL CON CLORURO DE TOSILO.

2,5 gr. del diterpeno ANDALUSOL se disuelven en piridina y se tratan con cloruro de tosilo a temperatura ambiente durante 48 horas, a continuación se añaden 250 cc. de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada y al cabo de media hora se extrae con cloroformo (4x300 cc.), este extracto se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro, se evapora a sequedad, obteniéndose 3,5 gr. que se disuelven en cloroformo y se adsorben sobre sílice incorporándose a una columna de 900 gr. de sílice desactivada con un 15% de agua, se comienza a eluir con  $\text{C}_6\text{H}_6$ -AcOEt al 25%, se obtiene así un producto que cristaliza espontáneamente. 84 mg. de ese producto se disuelven en 40 ml. de tetrahidrofurano destilado y se añaden aproximadamente 3 gr. de hidruro de litio y aluminio, a continuación se pone a reflujo con agitación durante tres horas, y después a temperatura ambiente 12 horas, se añade poco a poco acetato de etilo para eliminar el exceso de reactivo y se agita durante media hora transcurrida ésta se vierte sobre agua y se extrae con cloroformo (4x200 cc.), se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , se filtra evaporándose a sequedad.

PRODUCTO DE REACCION DEL ANDALUSOL CON CLORURO DE TOSILO.

P.f. 93 - 97°C (cristaliza espontaneamente al enfriar).

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -11,8 \quad (\text{c} \text{ 0,93; Cl}_3\text{CH})$$

IR. (BrK)  $(\nu) \sqrt{\text{max}}$  3.420  $\text{cm}^{-1}$  (fuerte absorción -OH); 3.090  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); 1.630 y 1.600  $\text{cm}^{-1}$  (dieno conjugado); 1.080  $\text{cm}^{-1}$  (C - O - C).

R.M.N. (Cl<sub>3</sub>CD) ( $\delta$ ) 0,84 (s, 3H, C-Me); 1,1 (s, 3H, C-Me); 1,18 (s, 3H, C-Me); de 1,4 a 2,6 complejas señales; 3,6 (multiplete hay un cuartete  $J_1 = 6 \text{ Hz}$  y  $J_2 = 12 \text{ Hz}$ , hay otra señal solapada, en total 3H);  $\alpha \delta > 5 \text{ ppm}$ . señales características, ya analizadas de 5H olefinicos.

MASAS: Ión molecular a 304 m/e:  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ ; 289 m/e M - CH<sub>3</sub>; 286 m/e M - H<sub>2</sub>O; 271 m/e M - H<sub>2</sub>O - CH<sub>3</sub>; 151 ión más intenso a masas altas  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$ .

OBTENCION DE MONOBENZOATO Y DIBENZOATO DE ANDALUSOL.

500 mg. de ANDALUSOL se disuelven en 10 ml. de piridina y se añaden 0,4 ml. de cloruro de benzoilo y a los pocos minutos se

observa la aparición de un precipitado blanco, se deja a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación se vierte sobre  $H_2O$  y se deja 24 horas, transcurridas éstas se extrae con cloroformo (6x x100 cc.), el extracto se lava dos veces con una solución de 4 gr. de  $CO_3HNa$  en 500 cc. de  $H_2O$ , y después se lava dos veces con  $H_2O$  destilada, y se seca sobre  $SO_4Na_2$  anhidro, a continuación se evapora a sequedad (añadiendo tolueno para eliminar la piridina). En c.c.f. empleando  $C_6H_6$ -AcOEt 25% como eluyente, se observan dos manchas, para separar los dos productos de reacción (1,2 gr.) se incorporan estos a una columna de sílice (250 gr.) desactivada con un 15% de  $H_2O$  y se comienza a eluir con  $C_6H_6$ -AcOEt al 25%, se separan de este modo 2 productos que se denominan benzoato 1 (menos polar) y BENZOATO 2 (mas polar).

#### BENZOATO 1

El producto que se ha separado de la columna se purifica en tres placas preparativas de sílice que se eluyen con  $C_6H_6$ -AcOEt al 15% se obtienen así 121 mg. de un producto de P. f. 60-65°C.

IR. (BrK)  $\bar{\nu}_{\max}$  3.520  $\text{cm}^{-1}$  (-OH); 3.090 y 3.065  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); 3.010  $\text{cm}^{-1}$  (arilo - H); 2,940 y a.880  $\text{cm}^{-1}$  (C-H saturado); 1.720  $\text{cm}^{-1}$  (arilo-COO-); 1.605 y 1.590  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos); 1.275  $\text{cm}^{-1}$  (C-O); 715  $\text{cm}^{-1}$  (aromático monosustituido)

$(\alpha)_D^{27^\circ\text{C}} = -13,9^\circ$  ( $c$ : 0,41,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ )

$(M)_D = -73,6^\circ$

R.M.N. ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) ( $\delta$ ) 1 (s, 3H, C-Me); 1,03 (s, 3H, C-Me); 1,38 (s, 3H, C-Me); 4,2 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -OCO $\psi$ ); de 5,05 a 6,75 (6H, señales ya analizadas de 5H olefinicos y superpuesta 1H debido a  $\text{CH}_2$ -OCO $\psi$ ); de 7,3 a 8,3 (10H aromáticos).

## BENZOATO 2

Sólido blanco P.f. 139-143°C (cristalizado de EtOH)

IR. (BrK)  $\bar{\nu}_{\max}$  3.540 (banda aguda) y 3.500  $\text{cm}^{-1}$  (absorciones de -OH) 3.100, 3.065 y 3.040  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); 3.010  $\text{cm}^{-1}$  (arilo) 1.700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\psi$ -COO-); 1.600 y 1.590  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos); 1.290  $\text{cm}^{-1}$  (C-O); 715  $\text{cm}^{-1}$  (aromático monosustituido).

R.M.N. ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) ( $\delta$ ) 0,9 (s, 3H, C-Me); 1,1 (s, 3H, C-Me); 1,22 (s,

3H, C-Me); 4,25 (d, J = 11 Hz, 1H) y 4,70 (d, J = 11 Hz, 1H)  
 estas dos señales forman un sistema AB debido a  $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$   
 $-\text{OCO}\varphi$ ); de 5 a 6,7: 5H olefinicos; de 7,25 a 8,3: 5H aro-  
 máticos.

$$(\alpha)_D^{24^\circ\text{C}} = -16,6^\circ \quad (\underline{c}: 0,53; \text{Cl}_3\text{CH})$$

$$(\text{M})_D = -70,7^\circ$$

APLICACION DEL METODO DE HOREAU PARA DETERMINAR LA ESTEREOQUIMICA  
ABSOLUTA EN C-6.

En 4 ml. de piridina se disuelven 112 mg. de monobenzoato de ANDALUSOL y 250 mg. de anhídrido del ácido  $\alpha$ -fenilbutírico racémico y se deja a temperatura ambiente durante 24 horas, después se añaden 0,2 ml. de H<sub>2</sub>O destilada, al cabo de tres horas se hace una lectura del poder rotatorio de esta disolución ( $\alpha_1$ ). A 1 ml. de la disolución hidrolizada se añade 0,1 ml. de Et<sub>3</sub>N y se hace de inmediato otra lectura ( $\alpha_2$ )

$$(\alpha_1) = -0,146 \quad \text{y} \quad (\alpha_2) = -0,198$$

$$(\alpha_1) - 1,1(\alpha_2) = -0,146 + 0,2178 = 0,071$$

Luego C-6 es R.

Por otra parte el resto de la solución hidrolizada se extrae con  $C_6H_6$ ; el extracto acuoso se acidula con  $ClH$  y se extrae de nuevo con  $C_6H_6$ , este extracto bencénico una vez seco, se disuelve en 1ml. y se lee en el polarímetro su poder rotatorio:

$$(\alpha) = 0,061^\circ$$

La estereoquímica absoluta en C-6 es R.

Tanto por el método clásico de acidulación y posterior extracción, como por el de adición de trietanolamina los resultados son concordantes, dando como configuración absoluta de C-6 R.

#### APLICACION DE LA REGLA DEL BENZOATO DE BREWSTER.

$$\text{MONOBENZOATO: } (\alpha)_D^{27^\circ C} = -16,6^\circ (\underline{c} 0,53; Cl_3CH)$$

$$(M)_D = -70,7^\circ$$

$$\text{DIBENZOATO: } (\alpha)_D^{27^\circ C} = -13,9 (\underline{c} 0,41; Cl_3CH)$$

$$(M)_D = -73,6^\circ$$

$$\Delta (M)_D = -73,6^\circ - (-70,7^\circ) = -2,9^\circ$$

La estereoquímica absoluta es 6R.

EXTRACCION DE SIDERITIS LACAITAE.

2 Kg. de Sideritis lacaitae, recolectada entre Pozoblanco y Cardeña (Sierra Morena, Córdoba), secos y finamente pulverizados se extraen con 16 l. de éter de petróleo (P.e. 50-70°C) en aparato de Soxhlet durante 120 horas. Este extracto se concentra a sequedad en rotavapor, se le añade aproximadamente 1 l. del metanol resultante del lavado de los recipientes y filtrado. A continuación, se incorpora a un embudo de bromo añadiéndole 1/2 l. de éter de petróleo y 1/2 l. de metanol acuoso al 90%, se extrae 4 veces con metanol acuoso al 90% y este extracto metanólico-acuoso se lava con éter de petróleo, el cual se incorpora al éter de petróleo que ha quedado en el embudo, evaporándose a sequedad para posterior saponificación y deja 7 gr. de residuo denominado: EXTRACTO DE ÉTER DE PETROLEO.

El extracto metanólico-acuoso se concentra hasta que adquiere aspecto lechoso y se extrae con cloroformo (4x500 cc.), este extracto clorofórmico se seca sobre  $SO_4Na_2$  anhidro y tras 12 horas

se filtra, evaporándose a sequedad, rindiendo 7 gr. de residuo denominado FRACCION CLOROFORMICA DEL EXTRACTO DE ETER DE PETROLEO.

Para saponificar el extracto de éter de petróleo se añaden 500 ml. de EtOH y 30 gr. de KOH, y se pone a reflujo durante 4 horas; seguidamente se añaden 1500 ml. de H<sub>2</sub>O y se extrae con cloroformo (500X4); el extracto clorofórmico se seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhidro, se filtra y se evapora a sequedad rindiendo 14 gr.

Los 2 Kg. de planta se extraen nuevamente en Soxhlet con 16 l. de metanol durante 48 horas, se concentra a vacío hasta 1 l. aproximadamente, se le añaden 50 gr. de KOH y se refluje durante 4 horas, se le adiciona H<sub>2</sub>O destilada y se extrae con Cl<sub>3</sub>CH, rindiendo, después del proceso habitual de secado, filtrado y evaporado, 28 gr. del denominado: INSAPONIFICABLE DE METANOL.

#### SEPARACION DE LOS DISTINTOS COMPONENTES.

Se monta una columna de alúmina (3 Kg.) de grado III y sobre ella se cromatografian los 28 gr. del INSAPONIFICABLE DE ME-

TANOL, comenzando a eluir con benceno y a continuación, sucesivamente con  $C_6H_6:AcOEt$  (9:1); (1:1);  $AcOEt$  y  $Cl_3CH:MeOH$  (9:1).

Las distintas fracciones se analizan por cromatografía de capa fina y se reúnen las que poseen componentes idénticos. Posteriores cromatografías sobre columnas de sílice permiten la purificación total de los denominados: COMPONENTE 1 y COMPONENTE 2.

Se monta una columna de sílice (1 Kg.) desactivada con un 15% de  $H_2O$  y sobre ella se cromatografían los 14 gr. del INSAPONIFICABLE DEL EXTRACTO DE ÉTER DE PETROLEO comenzando a eluir con n-hexano:benceno (1:1) y a continuación, elevando la polaridad sucesivamente con  $C_6H_6$ ,  $C_6H_6:AcOEt$  (1:1) y  $AcOEt$ . En posteriores cromatografías sobre sílice se purifican totalmente los denominados COMPONENTE 3 y COMPONENTE 4.

De los 7 gr. de la fracción clorofórmica del EXTRACTO DE ÉTER DE PETROLEO, su estudio en diferentes cromatografías en columnas de sílice y de alúmina no conduce al aislamiento de ningún producto en cantidad apreciable, para poder llegar a su purificación.

COMPONENTE 1:  $\beta$ -SITOSTEROL.

Sólido blanco P.f. 135-137°C (cristalizado de MeOH)

$$(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}} = -36,2^\circ \text{ (c 0,63, Cl}_3\text{CH)}$$

IR.  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  (BrK) 3.400  $\text{cm}^{-1}$  (=C-H), 1.455  $\text{cm}^{-1}$ , 1.380  $\text{cm}^{-1}$ , 1.060  $\text{cm}^{-1}$   
960 y 800  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N. (Cl<sub>3</sub>CD) ( $\delta$ ) 5,40 m. 1H, protón vinílico), 3,5 (m, 1H, W<sub>1/2</sub> 25 Hz,  $\text{>CHOH}$ ), estas señales y las que aparecen a campo mas alto son totalmente superponibles con las de  $\beta$ -sitosterol auténtico. P.f. mixto sin depresión: 136-137°C.

COMPONENTE 2: HEDERAGENINA.

Sólido blanco P.f. 254-260°C (cristalizado de acetona).

$$(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}} = 68,8^\circ \text{ (c 1,16, piridina)}$$

IR. (BrK)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  3.700 a 3.100  $\text{cm}^{-1}$  (-OH), 1.690  $\text{cm}^{-1}$  (-COOH)

UV. (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  210 nm.  $\epsilon = 4.000$

MASAS Ión molecular a 472 m/e C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>

ACETILACION DE HEDERAGENINA.

Aproximadamente 50 mg. de HEDERAGENINA se disuelven en 20 cc. de piridina y se añaden 40 ml. de anhídrido acético, dejándose a temperatura ambiente durante 48 horas, a continuación se evapora a vacío el disolvente y se añade tolueno para eliminar los restos de piridina. El control en c.c.f. indicó que la totalidad del compuesto se había acetilado, dando un único producto de reacción.

DIACETATO DE HEDERAGENINA.

Sólido blanco P.f. 270-275°C (cristaliza espontáneamente)

IR. (Nujol)  $\bar{\nu}_{\max}$  1.735  $\text{cm}^{-1}$  (grupo acetato), 1.690  $\text{cm}^{-1}$  (-COOH).

R.M.N. ( $\text{Cl}_3\text{CO}$ ) ( $\delta$ ) 5,3 (s, 1H,  $\text{CH-O-COCH}_3$ ); 4,75 (m, 1H,  $-\text{OH}$ ); 3,8 (s ancho, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O-COCH}_3$ ); 2,05 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-COO-}$ ); 1,98 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-COO-}$ ); a 1,3; 1,1; 1; 0,98; 0,96 y 0,83 6 singletas correspondientes a 6 grupos metilo.

MASAS. Ión molecular a 558 m/e.

METILACION DE HEDERAGENINA.

Aproximadamente 50 mg. de HEDERAGENINA se disuelven en éter etílico y se añaden 20 ml. de diazometano dejándose a 5°C durante 24 horas, a continuación se evapora a sequedad y en c.c.f. se comprueba que la HEDERAGENINA se ha metilado.

ESTER METILICO DE HEDERAGENINA.

IR. (BrK)  $\bar{\nu}_{\max}$  3.600 a 3.100  $\text{cm}^{-1}$  (-OH); 1.730  $\text{cm}^{-1}$  (-COOR)

MASAS Ión molecular a 486 m/e

METILACION DEL DIACETATO DE HEDERAGENINA.

50 mg. de diacetato de HEDERAGENINA se disuelven en éter etílico y se añade diazometano, manteniéndose a 5°C durante 48 horas, a continuación se evapora a sequedad y se purifica en placa preparativa de sílice eluida con  $\text{C}_6\text{H}_6$ -AcOEt (9:1) obteniéndose así 40 mg. del ester metílico del diacetato de HEDERAGENINA.

DIACETATO-METIL ESTER DE HEDERAGENINA.

Sólido blanco P.f. 190-193°C (cristaliza espontaneamente)

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = 75,3 \text{ (c 0,81, Cl}_3\text{CH)}$$

R.M.N. de  $^1\text{H}$  (100 MHz) (Cl<sub>3</sub>CD) (δ) 5,2 (t, 1H, J = 1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=C<)  
 4,72 (t, 1H, J = 3 Hz, CH-OAc); 3,75 (d, 2H, J = 4 Hz, CH<sub>2</sub>-COO-); 3,6 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OCO-); 2,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO-)  
 1,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO-); a 1,22; 1,09; 0,94; 0,9; 0,8 y 0,7 aparecen 6 singletes correspondientes a 6 grupos metilo.

R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  (Cl<sub>3</sub>CD) (δ) ppm. 178,8 (s, C-28); 170,5 (s, C-OMe);  
 170,1 (s, C-OMe); 143,6 (s, C-13); 122,2 (d, C-12); 74,3 (d, C-3); 65,3 (t, C-23); 51,3 (c, C-OMe); 47,7 (d, C-5); 47,7 (d, C-9); 46,6 (s, C-17); 45,8 (t, C-19);  
 41,6 (s, C-14); 41,3 (d, C-18); 40,6 (s, C-4); 39,3 (s, C-8); 37,7 (t, C-1); 36,8 (s, C-10); 33,8 (t, C-21);  
 33,1 (c, C-29); 32,3 (t, C-7); 32,3 (t, C-22); 30,6 (s, C-20); 27,7 (t, C-15); 25,8 (c, C-27); 23,6 (c, C-30); 23,4 (t, C-16); 23,0 (t, C-2); 23,0 (t, C-11);  
 21,1 (c, C-OCOMe); 20,8 (c, C-OCOMe); 18,1 (t, C-6); 16,8 (c, C-26); 15,8 (c, C-25); 13,1 (c, C-24).

De acuerdo con todos los anteriores datos espectroscópicos y constantes físicas es el triterpeno descrito en la bibliografía como HEDERAGENINA (ver Parte tóxica)

COMPONENTE 3. MEZCLA DE HIDROCARBUROS.

IR. (Nujol)  $\bar{\nu}_{\max}$  3.000 a 2.800  $\text{cm}^{-1}$  (C-H saturado), 1.465 y 1.380  $\text{cm}^{-1}$  (alcanos); 735 y 725  $\text{cm}^{-1}$  (alcanos)

MASAS 2 iones moleculares a 436  $\text{C}_{31}\text{H}_{64}$  y 408 m/e  $\text{C}_{29}\text{H}_{60}$ , el espectro de fragmentación es característico de n-alcanos.

CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO:

Sobre columna capilar de vidrio SE-30 (de 30 m. de longitud), gas portador  $\text{N}_2$ ,  $\Delta P_{\text{N}_2} = 1,1 \text{ Kg/cm}^2$  y 250°C de temperatura, obteniéndose como análisis de la mezcla de hidrocarburos que contiene dos hidrocarburos  $\text{C}_{29}\text{H}_{60}$  en un 45,02% y  $\text{C}_{31}\text{H}_{64}$  en un 54,98%, sobre el total de la mezcla.

COMPONENTE 4. MEZCLA DE ESTEROLES.

Sólido blanco P.f. 105-109°C (cristalizado de metanol)

IR. (Nujol)  $\bar{\nu}_{\max}$  3,600 a 3.100  $\text{cm}^{-1}$  (-OH), 3.000 a 2.800  $\text{cm}^{-1}$  (C-H saturado), 1.465 y 1.380  $\text{cm}^{-1}$  (C-H saturado)

MASAS Aparecen tres iones moleculares a 414 m/e  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$  ( $\beta$ -sitosterol), 412 m/e  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$  (estigmasterol) y 400 m/e  $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$  (campesterol).

CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO:

En las mismas condiciones que las anteriormente descritas para el componente 3, el análisis de la mezcla de esteroides dió como resultado:  $\beta$ -SITOSTEROL en 86,38%, ESTIGMASTEROL en 7,33% y CAMPESTEROL en 6,28% del total de la mezcla.

EXTRACCION DE SIDERITIS HIRSUTA.

4 Kg. de Sideritis hirsuta, recogida en las cercanias de Baza (Granada) se extraen, siguiendo el método habitual ya descrito (ver Parte Experimental: Extracción de Sideritis lacaitae), sucesivamente con éter de petróleo y metanol.

EXTRACTO METANOLICO: Por enfriamiento aparece un precipitado insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. Los componentes de este extracto son glicosidos de flavonas, actualmente en estudio.

EXTRACTO ETereo: Se cromatografía sobre columna de sílice desactivada con un 15% de  $H_2O$ , se eluye sucesivamente con: n-hexano, n-hexano- $C_6H_6$  (1:1),  $C_6H_6$ ,  $C_6H_6-Cl_3CH$  (1:1),  $Cl_3CH$  y  $Cl_3CH$ -metanol (19:1) (9:1) y (5:1); En las fracciones 27 a 30 se obtienen la mayoría de las sustancias terpénicas, las cuales se recromatografiaron en las mismas condiciones, se obtienen de esta manera fracciones con aspecto cristalino que en cromatografía de capa fina indican la presencia

de 1 ó 2 componentes de tipo diterpénico. Por cristalización o en algunos casos, realizando nuevas cromatografías de dichas fracciones bien en columna, bien en capa fina preparativa se aislan los siguientes compuestos:

De las fracciones 15 a 18 de la segunda separación cromatográfica, cristalizando de n-hexano, se obtiene el COMPUESTO A.

De las fracciones 19 a 22 de esta segunda cromatografía, por cristalización de EtOH-H<sub>2</sub>O, se obtienen dos sustancias denominadas COMPUESTO B y COMPUESTO C.

De fracciones subsiguientes se obtiene un COMPUESTO D, insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos por nosotros utilizados (cloroformo, acetato de etilo, acetona, etc.)

De fracciones posteriores a la 30 de la primera cromatografía se obtiene el COMPUESTO E.

Además de estas sustancias terpénicas, de las primeras fracciones del segundo proceso cromatográfico se aisló una mezcla

de esteroides, en cuyo espectro de MASAS se observa la presencia de  $\beta$ -sitosterol (m/e 414), estigmasterol (m/e 412) y campesterol (m/e 400); y también se aisló una mezcla de ácidos insaturados lineales que no se estudió con mayor detalle.

COMPUESTO A: Mezcla de SIDEROL y 7-ACETOXI-EPICANDICANDIOL.

Sólido blanco P.f. 140-141°C (cristalizado de n-hexano)

IR. (Nujol)  $\bar{\nu}_{\max}$  3.465  $\text{cm}^{-1}$  (-OH); 3.060 y 3.050  $\text{cm}^{-1}$  (olefina);  
1.705  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 830, 820 y 700  $\text{cm}^{-1}$  (alqueno).

En c.c.f. analítica de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}-\text{MeOH}$  (99:1), se observan dos manchas, siendo la más polar mucho más abundante; realizamos la separación en placas preparativas de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}-\text{MeOH}$  (97:3) obteniéndose así dos sustancias denominadas COMPUESTO A<sub>1</sub> (más polar) y COMPUESTO A<sub>2</sub> (menos polar).

COMPUESTO A<sub>1</sub>. SIDEROL. (COMPUESTO 9, ver Parte Teórica de KAURENOS)

Sólido blanco, P.f. 150-152°C (cristalizado de EtOH-H<sub>2</sub>O)

$(\alpha)_D^{25^\circ\text{C}} = 40^\circ$  (c 1,0, EtOH)

R.M.N. de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ ): 0,69 (s, 3H, C-Me); 1,06 (s, 3H, C-Me);  
1,7 (d, 3H, J = 1,5 Hz, CH<sub>3</sub>-C=CH); 2,06 (s, 3H,  
CH<sub>3</sub>-COO-); 3,0 y 3,3 (2H, q<sub>AB</sub>, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, CH<sub>2</sub>OH);  
4,7 (1H, m, W<sub>1/2</sub> 6 Hz, CHOAc); 5,0 (1H, m, W<sub>1/2</sub> 5 Hz,  
CH=C)

R.M.N. de <sup>13</sup>C (Cl<sub>3</sub>CH) (p.p.m.) 42,0 (t, C-1); 24,8 (t, C-2); 35,2  
(t, C-3); 39,0 (s, C-4); 39,0 (d, C-5); 24,1 (t, C-6)  
78,3 (d, C-7); 51,9 (s, C-8); 44,8 (d, C-9); 36,9 (s,  
C-10); 17,9 (t, C-11); 18,3 (t, C-12); 39,8 (d, C-13)  
44,6 (t, C-14); 129,8 (d, C-15); 143,7 (s, C-16); 15,4  
(q, C-17); 71,3 (t, C-18); 17,9 (q, C-19); 17,4 (q,  
C-20).

Se acetiló A<sub>1</sub> con anhídrido acético/piridina a temperatura ambiente durante 24 horas, destilando en vacío el disolvente (con adición de tolueno para eliminar los restos de piridina), obteniéndose así el correspondiente derivado acetilado.

La comparación de las constantes físicas y de los datos espectroscópicos de  $A_1$  y de su acetyl derivado con los reseñados en la literatura química<sup>133</sup> para SIDEROL, permiten identificar esta sustancia  $A_1$  como ent-7~~α~~-acetoxi-15-kauren-18 ol.

COMPUESTO  $A_2$ . 7-ACETOXI-EPICANDICANDIOL. (COMPUESTO 2 en P. Teórica de KAURENOS).

Sólido blanco P. f. 120-121°C (cristalizado de EtOH-H<sub>2</sub>O)

$(\alpha)_D^{25^\circ C} = -19,4^\circ$  (c 0,9, EtOH)

MICROANALISIS: Encontrado C, 76,26%; H 9,89%. Calculado para

$C_{22}H_{34}O_3$ : C, 76,24%; H 9,92%.

R.M.N. de  $^1H$ : (CCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ ) 0,74 (s, 3H, C-Me); 1,06 (s, 3H, C-Me); 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO-); 2,98 y 3,30 (2H, q<sub>AB</sub>, J<sub>AB</sub> = 12 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 4,72 (3H, señal compleja, W<sub>1/2</sub> 14 Hz, -CHOAc y C=CH<sub>2</sub>).

R.M.N. de  $^{13}C$ : (CCl<sub>3</sub>H) (p.p.m.) 40,1 (t, C-1); 24,3 (t, C-2); 35,2 (t, C-3); 38,9 (s, C-4); 38,3 (d, C-5); 24,3 (t, C-6); 80,0 (d, C-7); 46,8 (s, C-8); 51,4 (d, C-9); 40,1 (s, C-10); 17,7 (t, C-11); 33,4 (t, C-12); 43,6 (d, C-13)

36,9 (t, C-14); 45,2 (t, C-15); 154,5 (s, C-16);  
103,7 (t, C-17); 71,4 (t, C-18); 17,7 (q, C-19); 17,7  
(q, C-20);

Se acetiló  $A_2$  con anhídrido acético/piridina a temperatura ambiente durante 24 horas, destilando en vacío el disolvente (con adición de tolueno para eliminar los restos de piridina), obteniéndose así el correspondiente derivado acetilado.

La comparación de las constantes físicas y de los datos espectroscópicos de  $A_2$  y de su acetyl derivado con los que aparecen en la bibliografía química para el 7-acetoxi-epicandicandiol, se llega a la conclusión de que  $A_2$  es el ent- $\alpha$ -acetoxi-16-kauren-18 ol.

#### COMPUESTOS B Y C.

Por cristalización de EtOH-H<sub>2</sub>O de las fracciones 19:a 22 de la segunda cromatografía, se obtiene el producto B de P.f. 211-213 °C, el residuo, producto C, no es cristalino.

Se purifican ambos productos en placas preparativas de  $\text{SiO}_2$  eluyendo con n-hexano - acetato de etilo (1:1). Se observa que tanto B como C, si permanecen en solución, suelen dar lugar a mezclas de ambas sustancias, esto es hay interconversión de B y C, siendo por cristalización como se pueden obtener productos puros.

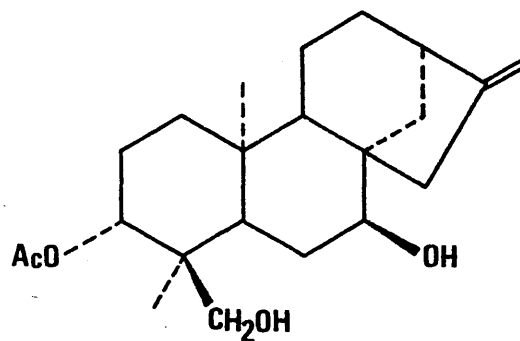
Ambas sustancias observadas en placas de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  se desdoblán en dos productos que denominamos respectivamente  $B_1$  (mas polar, minoritario),  $B_2$ ,  $C_1$  (mas polar minoritario) y  $C_2$ .

COMPUESTO  $B_2$ . SIDOL.

Sólido blanco. P.f. 167-168°C (cristalizado de EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ).

$(\alpha)_D^{25^\circ\text{C}} = -87^\circ$  (c 1,0, EtOH)

R.M.N. de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ ) 0,7 (s, 3H, C-Me); 1,08 (s, 3H, C-Me);  
2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-COO-}$ ); 3,0 y 3,35 (2h,  $Q_{AB}$ ,  $J_{AB} = 12$   
Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,65 (1H, m,  $W_{1/2} = 5,5$  Hz,  $\text{CHOH}$ ); 4,84 (s,  
2H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ); 4,9 (1H, m,  $\text{CHOAc}$ ).



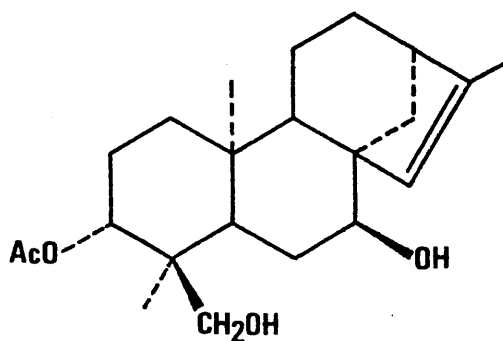
SIDOL

COMPUESTO B<sub>1</sub>. ISOSIDOL.

Sólido blanco P.f. 183-184°C (cristalizado de EtOH-H<sub>2</sub>O).

$[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$  (c 0,9, EtOH).

R.M.N. de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ) 0,7 (s, 3H, C-Me); 1,08 (s, 3H, C-Me); 1,7 (d, 3H, J = 1,5 Hz, CH<sub>3</sub>-C=CH-); 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO-) 3,0 y 3,35 (2H, q<sub>AB</sub>, J<sub>AB</sub> = 12 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,65 (1H, m, w<sub>1/2</sub> 6 Hz, CHOH); 5,0 (1H, m, CHOAc) y 5,6 (s, 1H, CH=C-).



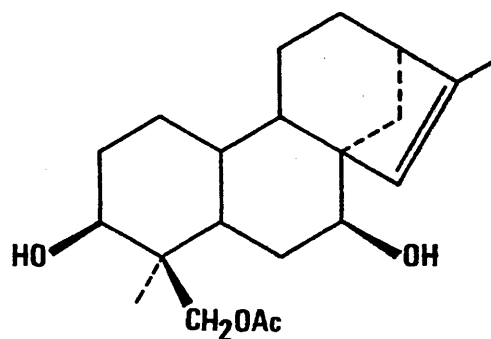
ISOSIDOL

COMPUESTO C<sub>1</sub>. ISOLINEAROL.

Sólido blanco P.f. 184-185°C (cristalizado de EtOH-H<sub>2</sub>O).

$(\alpha)_D^{25^\circ} = -10,5^\circ$  (c 0,8, EtOH).

R.M.N. de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ) 0,6 (3H, s, C-Me); 1,1 (s, 3H, C-Me); 1,7 (d, 3H, J = 1,5 Hz, CH<sub>3</sub>-C=CH-); 2,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO); 3,6 (m, 2H, 2 -CHOH); 4,05 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-OAc); 5,6 (s, 1H, CH=C-).



ISOLINEAROL

COMPUESTO C<sub>2</sub>. LINEAROL. (COMPUESTO 3, ver P. Teórica de KAURENOS).

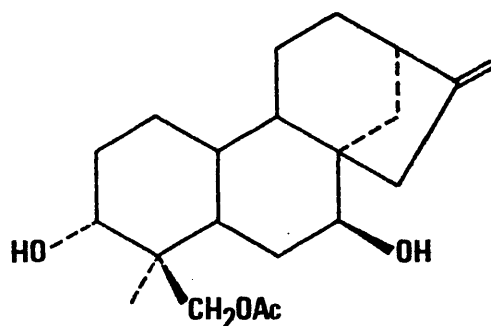
Sólido blanco P.f. 217-219°C (cristalizado de EtOH-H<sub>2</sub>O)

$(\alpha)_D^{25^\circ} = -60^\circ$  (c 1,2; EtOH).

R.M.N. de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ ) 0,8 (s, 3H, C-Me); 1,1 (s, 3H, C-Me); 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO-); 3,6 (m, 2H, W<sub>1/2</sub> 6 Hz, 2 -CHOH); 4,05 (2H, s, CH<sub>2</sub>OAc); 4,85 (s, 2H, >C=CH<sub>2</sub>).

R.M.N. de <sup>13</sup>C (piridina) (p.p.m.) 38,2 (t, C-1); 26,4 (t, C-2); 72,0 (d, C-3); 41,6 (s, C-4); 38,5 (d, C-5); 27,4 (t, C-6),

76,7 (d, C-7); 47,9 (s, C-8); 50,3 (d, C-9); 38,7 (s, C-10); 18,0 (t, C-11); 33,5 (t, C-12); 43,7 (d, C-13) 38,2 (t, C-14); 45,1 (t, C-15); 155,2 (s, C-16); 103,5 (t, C-17); 66,3 (t, C-18); 12,9 (q, C-19); 18,0 (q, C-20).



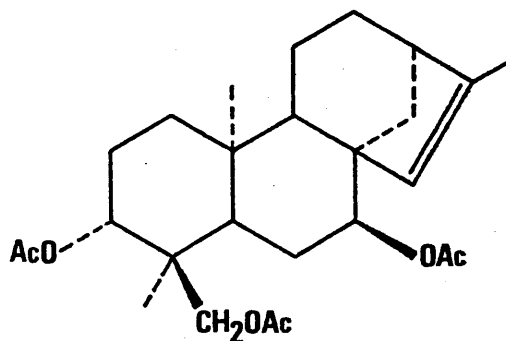
**LINEAROL**

Las cuatro sustancias anteriores  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $C_1$  y  $C_2$ , cuando se tratan con anhídrido acético/piridina a temperatura ambiente, proporcionan derivados triacetilados, siendo idénticos los derivados triacetilados de  $B_1$  y  $C_1$  y de  $B_2$  y  $C_2$ .

R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del TRIACETATO DE  $\text{B}_1$  y  $\text{C}_1$ .

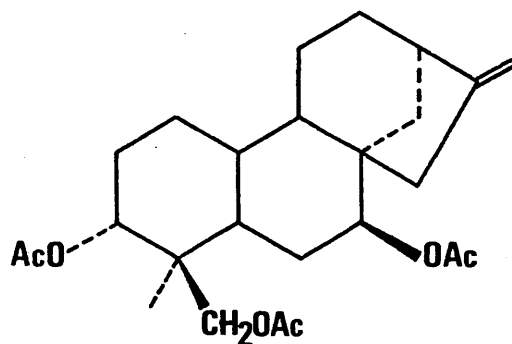
( $\text{Cl}_3\text{CH}$ ) (p.p.m.) 38,9 (t, C-1); 24,7 (t, C-2); 73,9 (d, C-3); 40,3 (s, C-4); 39,3 (d, C-5); 23,1 (t, C-6), 77,6 (d, C-7); 51,7 (s, C-8); 37,9 (s, C-10); 44,5 (d, C-9) 18,1 (t, C-11); 23,5 (t, C-12); 39,3 (d, C-13); 41,8 (t, C-14); 129,5 (d, C-15); 144,1 (s, C-16); 15,4 (q, C-17); 64,9 (t, C-18); 12,8 (q, C-19); 18,4 (q, C-20).

(ver COMPUESTO 10 en la Parte Teórica de KAURENOS).



R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  del TRIACETATO de  $\text{B}_2$  y  $\text{C}_2$  (ver COMPUESTO 4)

( $\text{Cl}_3\text{CH}$ ) (p.p.m.) 38,0 (t, C-1); 24,2 (t, C-2); 73,8 (d, C-3); 40,3 (s, C-4); 39,6 (d, C-5); 23,0 (t, C-6); 79,2 (d, C-7); 46,7 (s, C-8); 50,8 (d, C-9); 38,6 (s, C-10) 18,0 (t, C-11); 33,2 (t, C-12); 43,5 (d, C-13); 37,7 (t, C-14); 44,9 (t, C-15); 153,9 (s, C-16); 103,8 (t, C-17); 64,9 (t, C-18); 12,9 (q, C-19); 17,7 (q, C-20).



(ver COMPUESTO 4 de la Parte Teórica de KAURENOS).

Todos los datos anteriores y una revisión bibliográfica permiten identificar estas sustancias como sigue:

$\underline{B}_1$ : ent-3  $\beta$  acetoxi-15-kauren-7  $\alpha$ , 18-diol (ISOSIDOL).<sup>158</sup>

$\underline{B}_2$ : ent-3  $\beta$  acetoxi-16-kauren-7  $\alpha$ , 18-diol (SIDOL).<sup>158</sup>

$\underline{C}_1$ : ent-18-acetoxi-15-kauren-3  $\beta$ , 7  $\alpha$ -diol. (ISOLINEAROL).<sup>158</sup>

$\underline{C}_2$ : ent-18-acetoxi-16-kauren-3  $\beta$ , 7  $\alpha$ -diol (LINEAROL).<sup>158</sup>

COMPUESTO D: MEZCLA DE SIDERIDIOL Y DE EPICANDICANDIOL.

Sólido amorfo, sustancia insoluble en cloroformo, acetato de etilo, acetona, etc.. Cromatografía de capa fina de sílice- $\text{NO}_3\text{Ag}$ , eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}-\text{MeOH}$  (95:5), revela la presencia de dos sustancias  $\underline{D}_1$  (mas polar, mayoritaria) y  $\underline{D}_2$  (menos polar, minoritaria). La separación de estas dos sustancias se realiza en placas preparativas de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$ , eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}-\text{MeOH}$  (95:5).

COMPUESTO D<sub>1</sub>. SIDERIDIOL.

Sólido blanco, P.f. 195-197°C (cristalizado de MeOH-H<sub>2</sub>O)

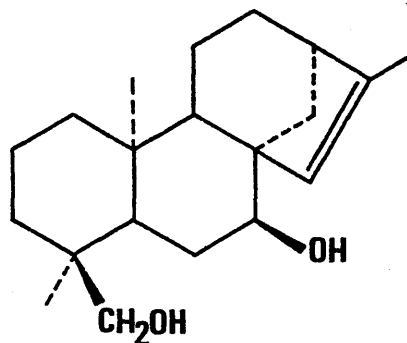
$(\alpha)_D^{25^\circ C} = 19^\circ$  (c 0,9, EtOH)

Se acetiló de la manera habitual, obteniéndose el diacetato.

DIACETATO DE SIDERIDIOL.

R.M.N. de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ) 0,8 (s, 3H, C-Me); 1,1 (s, 3H, C-Me); 1,7 (d, 3H, J = 1,5 Hz, CH<sub>3</sub>-C=CH-); 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO); 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO-); 3,7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OAc); 4,8 (m, 1H, W<sub>1/2</sub> 6 Hz, >CH-OAc); 5,25 (m, 1H, W<sub>1/2</sub> 6 Hz, >CH=C<)

Tanto las constantes físicas del producto natural como los datos de R.M.N. del derivado diacetilado, permiten identificar la sustancia D<sub>1</sub> como ent-15-kauren-7 $\alpha$ , 18-diol. (SIDERIDIOL). <sup>153</sup>



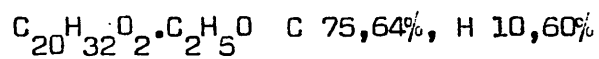
SIDERIDIOL

COMPUESTO D<sub>2</sub>. EPICANDICANDIOL.

Sólido blanco P.f. 141°C (cristalizado de EtOH).

$$[\alpha]_D^{24} = -39,5^\circ \quad (c \ 0,61, \text{CHCl}_3)$$

MICROANÁLISIS: Encontrado C 75,63%, H 10,77%. Calculado para



I.R. (BrK)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3.360  $\text{cm}^{-1}$  (-OH); 3.067, 1.662, 883 y 877  $\text{cm}^{-1}$   
(>C=CH<sub>2</sub>).

R.M.N. de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ) 0,60 (s, 3H, C-Me); 1,06 (s, 3H, C-Me),

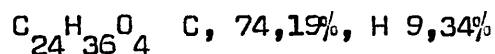
4,85 (m, 2H,  $W_{1/2}$  4 Hz,  $\text{>C=CH}_2$ ). Las señales debidas a los protones de C-7 y C-18 se encuentran solapadas bajo las debidas al etanol.

El EPICANDICANDIOL se acetiló de la manera habitual obteniéndose el acetato.

DIACETATO DE EPICANDICANDIOL.

Sólido blanco P.f. 120-121°C (cristalizado de MeOH-H<sub>2</sub>O).

MICROANALISIS: Encontrado C 73,98%, H 9,49%. Calculado para

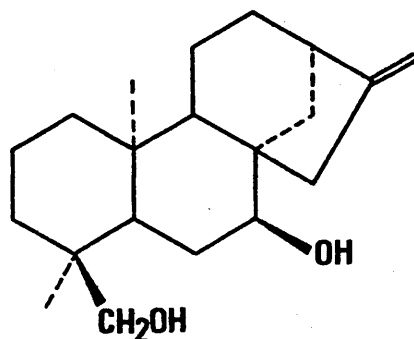


IR. (CCl<sub>4</sub>)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : No hay absorción de -OH. 1.740 y 1.240 cm<sup>-1</sup> (O-Ac)  
3.090, 1.660 y 880 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=CH}_2$ ).

R.M.N. de <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD) (δ) 0,82 (s, 3H, C-Me); 1,08 (s, 3H, C-Me),  
3,70 (s, 2H,  $\text{-}\overset{\text{i}}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-OAc}$ ); 4,82 (s, 2H,  $\text{>C=CH}_2$ ); 4,80  
(s, 1H,  $\text{>CH-OAc}$ ).

Tanto las constantes físicas y datos espectroscópicos

del producto natural, como los de su derivado diacetilado concuerdan con las publicadas en la literatura química<sup>157</sup> para el epicandicandiol y su diacetil derivado. Por lo que la sustancia denominada  $D_2$  queda identificada como ent-16-kauren-7 $\alpha$ , 18-diol.



**EPICANDICANDIOL**

COMPUESTO E. MEZCLA DE LEUCANTHOL E ISOLEUCANTHOL.

El compuesto se transformó por el tratamiento habitual en su derivado acetilado. La cromatografía de capa fina en  $SiO_2/NO_3Ag$ , revela la presencia de dos compuestos  $E_1$  (acetilado) (mas

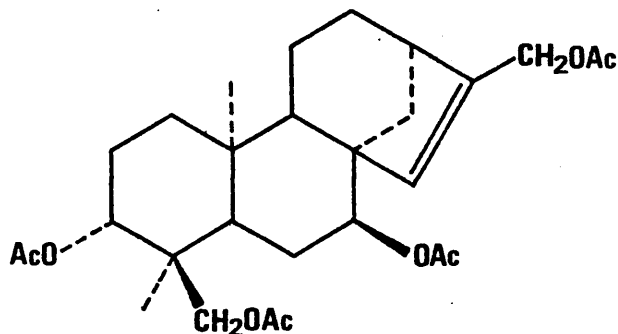
polar, minoritario) y  $E_2$  (acetilado) (menos polar, mayoritario).

ACETATO DE  $E_1$ . TETRACETATO DE ISOLEUCANTHOL.

Se obtuvo muy pequeña cantidad de este compuesto que es un sólido blanco de P.f. 166-168°C (cristalizado de EtOH-H<sub>2</sub>O).

$$(\alpha)_D^{25^\circ C} = 30^\circ \quad (c \ 0,5, \text{CHCl}_3).$$

La similitud de estas constantes físicas con las publicadas para el tetracetato de isoleucanthol<sup>146</sup>, así como el hecho de que se aislase junto con  $E_2$ , hace suponer que  $E_1$  es isoleucanthol, esto es 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 17, 18-tetrahidroxi-ent-kaur-15-eno.



TETRACETATO DE ISOLEUCANTHOL

TETRACETATO DE LEUCANTHOL. (COMPUESTO 5, ver P. Teórica de KAURENOS)

Sólido blanco P.f. 200-201°C (cristalizado de EtOH-H<sub>2</sub>O).

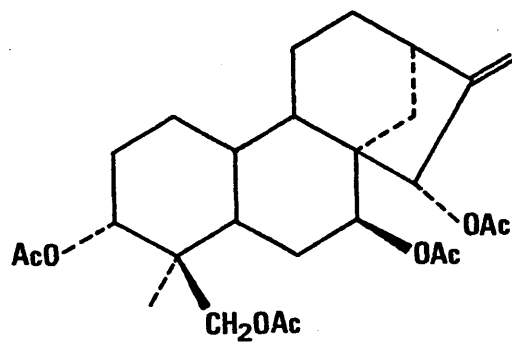
$(\alpha)_D^{25^\circ} = 45^\circ$  (c 1,2, CHCl<sub>3</sub>)

R.M.N. de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) (δ) 0,8 (s, 3H, C-Me); 1,1 (s, 3H, C-Me); entre 2,0 y 2,02, cuatro singletes de cuatro grupos: CH<sub>3</sub>COO-); 3,5 y 4,0 (2H, q<sub>AB</sub>, J<sub>AB</sub> = 12 Hz, -CH<sub>2</sub>-OAc); 4,7 (m, 1H, >CH-OAc); 5,2 y 5,45 (dos singletes, 2H, >C=CH<sub>2</sub>).

R.M.N. de <sup>13</sup>C (CHCl<sub>3</sub>) (p.p.m.) 37,8 (t, C-1); 23,5 (t, C-2); 73,6 (d, C-3); 40,4 (s, C-4); 39,5 (d, C-5); 23,0 (t, C-6) 74,4 (d, C-7); 49,6 (s, C-8); 48,5 (d, C-9); 38,9 (s, C-10); 17,8 (t, C-11); 33,2 (t, C-12); 42,1 (d, C-13) 35,1 (t, C-14); 80,3 (d, C-15); 154,5 (s, C-16); 110,7 (t, C-17); 64,8 (t, C-18); 13,1 (q, C-19); 17,8 (q, C-20).

Estos datos permiten identificar a E<sub>2</sub> como el 3β,7α,15β

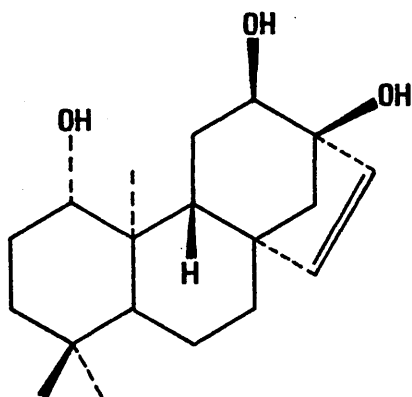
18-tetrahidroxi-ent-kaur-16-eno. (LEUCANTHOL).<sup>146</sup>



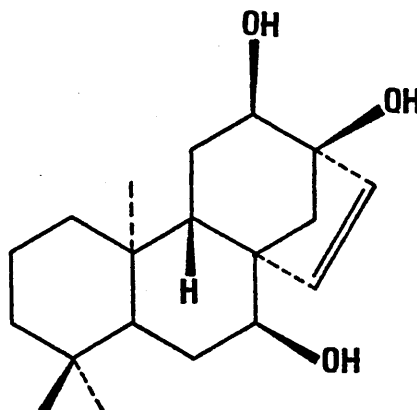
**TETRACETATO DE LEUCANTHOL**

OBTENCION DE DERIVADOS DE ENT-ATIS-13-ENO.

Del crudo de diterpenos procedente de Sideritis angustifolia y Sideritis tragoriganum se aislaron<sup>3-152</sup> siguiendo los métodos habituales de extracción y purificación, entre otros diterpenos JATIVATRIOL y CONCHITRIOL:

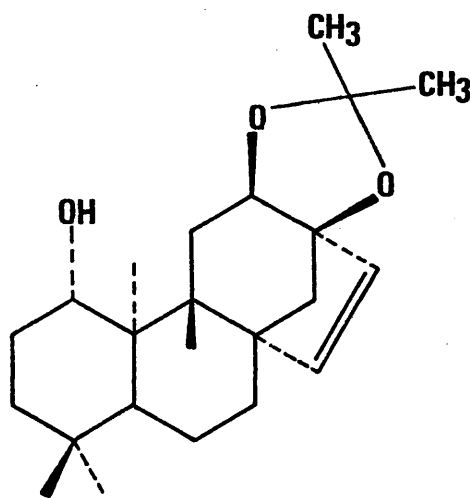


JATIVATRIOL

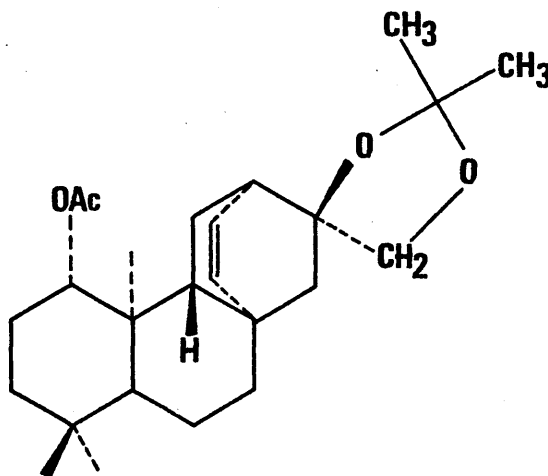


CONCHITRIOL

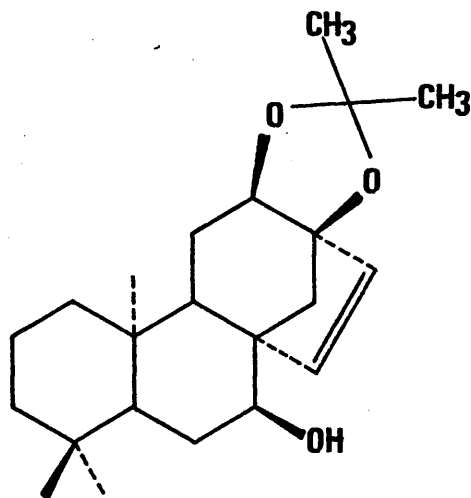
Unos 200 mg. de  $1\beta$  acetoxi-jativatriol se disuelven en acetona y se agrega una gota de  $\text{ClO}_4\text{H}$  (al 20%) agitándose la solución a temperatura ambiente durante 1 hora; se añade 1 gota de piridina y se evaporan los disolventes a vacío. Al residuo se le añade  $\text{H}_2\text{O}$  destilada, extrayéndose con éter, por evaporación del éter se obtiene el acetónido de jativatriol:  $1\beta$  acetoxi- $12\alpha$ , 17-isopropilidendioxi-ent-beyereno.



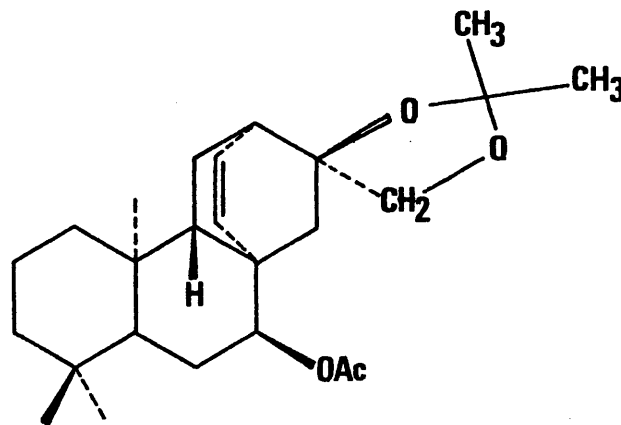
A 250 mg. del anterior derivado de jativatriol, disuelto en 25 ml. de acetona, se le agregan 500mg. de  $\text{SO}_4\text{Cu}$  anhidro y se calienta la mezcla a ebullición. A continuación se permite que se evapore la acetona, manteniéndose el residuo seco de 12 a 14 horas en baño de aceite a  $90^\circ\text{C}$ . Después de enfriar el residuo se digiere con acetona, que se filtra y se evapora. Así se obtiene una mezcla de tres sustancias, cuyo componente principal (80-90% del total), se aísla fácilmente, resultando ser idéntico al 1 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ , 17-isopropilidendioxi-ent-atis-13-eno (COMPUESTO 3 de la P. teórica de ATISENOS).



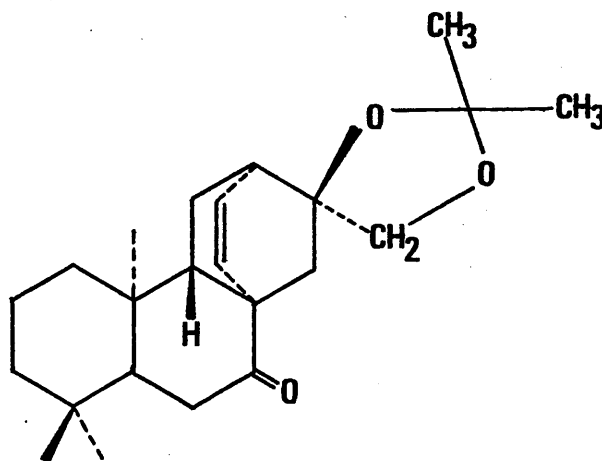
Por otra parte unos 500mg. del derivado de CONCHITRIOL:  
7 $\alpha$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxi-ent-beyereno, obtenido de  
la manera habitual ya descrita para el jativatriol, se somete a  
las mismas condiciones que hemos indicado para el caso anterior,  
a fin de efectuar la transposición del esqueleto de ent-beyereno  
al del ent-atiseno.



En este caso la transformación no es total, aislándose como productos de reacción, dos sustancias nuevas, en cantidades casi equivalentes, una de las cuales es el  $7\alpha$ -acetoxi- $16\alpha$ ,  $17$ -isopropilidendioxi-ent-atis-13-eno (COMPUESTO 4 de la P. Teórica de ATISENOS). Mientras que la otra sustancia no ha sido identificada. También se recupera aproximadamente el 30% del producto inicial sin transformar, que puede ser utilizado en una nueva operación.



100 mg. del compuesto anterior se disuelven en 10 ml. de acetona anhidra y se añade 1 gr. de  $\text{CrO}_3$  disuelto en 10 ml. de acetona anhidra, dejando la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación se eluye con  $\text{H}_2\text{O}$  destilada y se extrae con éter. Por evaporación del éter se obtiene un sólido que tras purificación en placa preparativa de sílice eluyendo con  $\text{C}_6\text{H}_6$ -AcOEt (9:1), se identifica como el 7 ceto-16 $\alpha$ , 17-isopropilidendioxient-atis-13-eno.



IV.-CONCLUSIONES

- 1ª.- De la Sideritis arborescens (Salzm) se ha aislado una sustancia diterpénica  $C_{20}H_{34}O_3$  cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos no concuerdan con los de ningún diterpenoide de los descritos en la bibliografía química. A este nuevo compuesto se le dió el nombre trivial de ANDALUSOL.
- 2ª.- Mediante una serie de transformaciones químicas, combinadas con datos espectrales (IR, UV, RMN de  $^1H$ , espectrometría de MASAS) se ha establecido la estructura completa (incluida la estereoquímica absoluta) del ANDALUSOL como ent-13(16), 14-labdadien-6 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 18-triol. Esta estructura se ha confirmado mediante Rayos X.
- 3ª.- Se han estudiado los espectros de RMN de  $^{13}C$  de cinco productos naturales derivados del kaureno, tres derivados acetilados de otras sustancias naturales y un producto de síntesis parcial.
- 4ª.- Se han asignado los espectros de cada una de estas sustancias, obteniéndose un conjunto de datos que muestran una gran consistencia, lo que hace que estas asignaciones tengan un

elevado grado de fiabilidad.

5ª.- Al menos en un caso, hemos mostrado que estos datos constituyen una prueba independiente de la estructura de estos compuestos, pues permiten identificar, no sólo, la posición de los sustituyentes, sino su configuración relativa. Ello es extensible a todos los demás compuestos, aunque no lo hemos discutido explícitamente para no ser demasiado prolijos en el análisis de los resultados.

6ª.- Se ha confirmado mediante esta técnica la estereoquímica asignada a derivados con un sustituyente en C-15, pese a que un análisis superficial del espectro, y su comparación con los datos de la literatura química, hacia sospechar que las asignaciones previas fuesen erróneas.

7ª.- Hemos demostrado que 15-kaurenos y 16-kaurenos con un solo sustituyente en el anillo A (en C-18 con -OH u -OAc) adoptan una conformación que difiere de la que posee el hidrocarburo, o sustancias disustituidas en este anillo (sobre C-3 y C-18).

- 8ª.- Los datos obtenidos en relación con el problema conformacional apuntado en la conclusión anterior, indican que mientras la conformación del anillo A del hidrocarburo kaureno parece ser de una silla rígida, los derivados monosustituidos en C-18 adoptan una conformación deformada o "flexible" para este anillo, lo que le permite a la molécula minimizar ciertas interacciones, especialmente las de C-2 y C-19 con el resto del esqueleto.
- 9ª.- También se ha puesto de manifiesto que en uno de los dos derivados de ent-kaur-15-eno tiene lugar un cambio en la conformación del anillo C. Este cambio se ve facilitado por la conformación de silla "flexible" en que se encuentra el anillo A de esa misma molécula, ya que si no disminuyen, por lo menos no aumentan las interacciones entre los átomos C-1 y C-11 de esta molécula, como consecuencia de este cambio. El otro derivado de ent-kaur-15-eno mantiene, sin embargo, la misma conformación en el anillo C que el resto de las sustancias estudiadas.
- 10ª.- Se han determinado y discutido los efectos ocasionados por

cada uno de los sustituyentes de esta serie de compuestos. Esta información resulta útil en la asignación de estructuras para otros compuestos derivados del kaureno.

- 11<sup>a</sup>.- Asimismo se han evaluado los efectos que produce la introducción de un doble enlace en posición 15 del sistema bicíclico de los anillos C/D.
- 12<sup>a</sup>.- La evaluación anterior nos ha permitido calcular un espectro teórico para el hidrocarburo ent-kaur-15-eno que será de utilidad en el estudio de nuevos derivados de esta serie.
- 13<sup>a</sup>.- El modelo que representa la transposición del sistema (3.2.1) biciclo octano en (2,2,2)-biciclo octano se ha utilizado para asignar un espectro estimado del hidrocarburo ent-atis-13-eno a partir del espectro experimental del hidrocarburo ent-beyer-15-eno.
- 14<sup>a</sup>.- Basándonos en este espectro estimado y teniendo en cuenta los distintos efectos atribuibles a cada uno de los sustituyentes hemos obtenido espectros estimados para dos productos

naturales derivados del ent-atis-13-eno. La concordancia entre los espectros experimentales y estimados de estas sustancias naturales es francamente satisfactoria. Se obtiene así una confirmación acerca de la validez del método utilizado.

15ª.- Se han obtenido con estos compuestos nuevos datos acerca del efecto ejercido por sustituyentes -OH u -OAc en carbonos olefínicos. Se confirma de nuevo nuestra observación de que los efectos gamma son apantallantes mientras que los efectos delta son de signo contrario. No es posible predecir la cuantía de estos efectos ya que depende de una forma muy marcada de la posición relativa entre el sustituyente y el carbono olefínico.

V-BIBLIOGRAFIA

- 1) C. von Carstenn-Lichterfelde. Memoria de Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1.975.
- 2) A. López, B. Rodriguez y S. Valverde, Anales de Quimica, 72, 578, (1.977).
- 3) M.I. Carrascal, B. rodriguez y S. Valverde, Anales de Quimica, 73, 442, (1.977).
- 4) S. Valverde y B. Rodriguez, Phytochemistry, 16, 1841, (1.977).
- 5) C. von Carstenn-Lichterfelde, B. Rodriguez y S. Valverde, Experientia, 31, 757, (1.975).
- 6) M.I. Carrascal. Memoria de Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. (1.974).
- 7) F. Martín Panizo, B. Rodriguez y S. Valverde, Anales de Quimica, 70, 164, (1.974).
- 8) A.G. González, B.M. Fraga, M.G. Hernández y J.G. Luis. Phytochemistry, 12, 1113 (1.973).
- 9) M.A. Chirkova, A.E. Gorbunova, A.I. Iisina y V.A. Pentegova. Chem. Abstr.13772, 65, (1.966).

- 10) E.N. Shmidt y V.A. Pentegova, Chem. Abstr., 32822, 67, (1.967).
- 11) L.A. Salei, D.P. Papa, L. Doleish y G.V. Lazur'evskii, Chem. Abstr. 43948, 67, (1.967).
- 12) A.I. Lisina, N.K. Kashtanova, A.K. Dzizenko y V.A. Pentegova Chem. Abstr. 3015, 68, (1.968).
- 13) G. Tabacik-Wlotzka y Y. Laporte, Tetrahedron Letters, 27, 3141, (1.968).
- 14) R.M. Carman, Tetrahedron Letters, 3, 219, (1.967).
- 15) J. Haenser, S.F. Hall, A.C. Oehlschlager y G. Ourisson, Tetrahedron, 26, 3461, (1.970).
- 16) M. Sumimoto, Y. Tanaka y K. Matsufuji, Tetrahedron, 20, 1427 (1.964).
- 17) G. Tabacik-Wlotzka, M. Mousseron y A. Chafaï, Bull. Soc. Chim. France, 2299, (1.963).
- 18) R.C. Cambie, P.K. Grant, C. Huntrakul y R.J. Weston, Aust. J. Chem. 1691, (1.969).
- 19) R.M. Carman y R.A. Marty, Aust. J. Chem., 1923, (1.968).

- 20) C. Enzell y O. Theander, Acta Chem. Scand. 607, (1.962).
- 21) L. Mangoni y M. Belardini, Gazz. Chim. Ital., 94, 1108, (1.964)
- 22) N. Mason Joye, Jr. Edward M. Roberts, Ray V. Lawrence, L.J. Gough, M.D. Söffer y Oya Korman, J. Org. Chem. 30, 429, (1.965)
- 23) F. Delle Monache, I. Leoncio d'Albuquerque, G. Delle Monache y G.B. Marini-Bettolo, Ann. Chim. (Rome), 60, 233, (1.970).
- 24) G. Chandra, J. Clark, J. McLean, P.L. Pauson y J. Watson, J. Chem. Soc. 3648, (1.964).
- 25) A.J. Baker, G. Eglinton, A.G. González, R.J. Hamilton y R.A. Raphael, J. Chem. Soc. 4705, (1.962).
- 26) V.A. Raldugin, A.I. Lisina, N.K. Kashtanova y V.A. Pentegova Chem. Abstr., 840035, 74, (1.971).
- 27) R.M. Carman, H.C. Deeth, Aust. J. Chem. 24 (2), 353, (1.971).
- 28) A.G. González, J.L. Breton, B.M. Fraga y J.G. Luis, Anales de Quimica, 67, 1245, (1.971).
- 29) P.R. Jefferies y T.G. Payne, Aust. J. Chem., 1441, (1.965).
- 30) C.A. Henrick y P.R. Jefferies, Tetrahedron, 21, 1175, (1.965).

- 31) C.A. Henrick y P.R. Jefferies, Tetrahedron, 21, 3219, (1.965).
- 32) R.M. Dawson, M.W. Jarvis, P.R. Jefferies, T.G. Payne y R.S. Rosich, Aust. J. Chem., 2133, (1.966).
- 33) H. Matsuda, Y. Tomie, S. Yamamura y Y. Hirata, Chem. Comm., 898, (1.967).
- 34) C.W.L. Bevan, D.E.U. Ekong y J.I. Okogun, J. Chem. Soc. 1067, (1.968).
- 35) Mark B. Yunker y Paul J. Schener, J. Amer. Chem. Soc. 100, (1) 307, (1.978).
- 36) James R. Hanson, Michael Siverns, Franco Piozzi y Giuseppe Savona, J. Chem. Soc. Perkin I, 1, 114, (1.976).
- 37) Giuseppe Savona, Franco Piozzi, James R. Hanson y Michael Siverns, J.C.S. Perkin I, 15, 1607, (1.976).
- 38) C.R. Smith, Jr; R.V. Madrigal; D. Weisleder; K. Mikolajczak y R.J. Highet, J. Org. Chem. 41, (4), 593, (1.976).
- 39) Gerhardt Englert, Helv. Chim. Acta, 58, (8), 2367, (1.975).

- 40) J. Polonsky, Z. Varon, R.M. Rabanal y H. Jacquemin, Israel J. Chem., 16, (1), 16, (1.978).
- 41) J. Asakawa, R. Kasai, K. Yamasaki y O. Tanaka, Tetrahedron, 33, (15), 1935, (1.977).
- 42) Kazuo Tori, Shujiro Seo, Yohko Yoshimura, Miharu Nakamura, Yutaka Tomita y Hiroshi Ishii, Tetrahedron Letters, 46, 4167 (1.976).
- 43) S. Braun y H. Breitenbach, Tetrahedron, 33, (1), 145, (1.977).
- 44) L. Minale y R. Riccio, Tetrahedron Letters, 31, 2711, (1.976).
- 45) A. Matsuo, S. Uto, M. Nakayama, S. Hayashi, K. Yamasaki, R. Kasai y O. Tanaka, Tetrahedron Letters, 28, 2451, (1.976).
- 46) A.A. Chalmers, C.P. Gorst-Allman y L.P.L. Piacenza, Tetrahedron Letters 19, 1665, (1.977).
- 47) R. Radeglia, G. Adam y Ph. D. Hung, Tetrahedron Letters 8, 605, (1.976).
- 48) S. Takenchi, J. Uzawa, H. Seto y H. Yonehara, Tetrahedron Letters, 34, 2943, (1.977).

- 49) K. Tori, M. Veyama, I. Horibe, Y. Tamura y K. Takeda, Tetrahedron Letters, 51, 4583, (1.975).
- 50) Bruce L. Flamm; John A. Pettus, Jr.; James J. Sirius; James P. Springer y J. Clardy, Tetrahedron Letters, 31, 2671, (1.976).
- 51) R.M. Rabanal y J. Polonski, Indian J. Chem. (en prensa)
- 52) R.A. Archer, D.W. Johnson, E.W. Hagaman, L.N. Moreno y E. Wenkert, J. Org. Chem., 42, (3), 490, (1.977).
- 53) Warren G. Anderson, Chang Y. Byon, Marcel Gut y Frank H. Elissett, Tetrahedron Letters, 26, 2193, (1.976)
- 54) Y. Kashman y A. Rudi, Tetrahedron, 33, (22), 2997, (1.977).
- 55) S.W. Pelletier y Z. Djarmati, J. Amer. Chem. Soc., 98, (9), 2626, (1.976).
- 56) E. Wenkert, E. W. Hagaman, N. Kunesch, N. Wang y B. Zsardon, Helv. Chim. Acta, 59, (8), 2711, (1.976).
- 57) Bhupesh C. Das, J.P. Cosson y G. Lukacs, J. Org. Chem., 42, (16), 2785, (1.977).
- 58) P. Rasoanaivo y G. Lukacs, J. Org. Chem. 41, (2), 376, (1.976)

- 59) H. Wagner y V. Mohan Chari, Tetrahedron Letters, 21, 1799 (1.976).
- 60) A. Pelter, R.S. Ward y T. Ian Gray. J.C.S. Perkin I, 23, 2475, (1.976).
- 61) K.R. Markham y B. Ternai, Tetrahedron, 32, 2607, (1.976)
- 62) K.K. Chan, D.D. Giannini, A.H. Cain, J.D. Roberts, W. Porter y W.F. Trager, Tetrahedron, 33, (8), 899, (1.977).
- 63) M. Matsuo y S. Urano, Tetrahedron, 32, 229, (1.976).
- 64) Y. Senda, J. Ishiyama, S. Imaizumi y K. Hanaya. J.C.S. Perkin I, (3), 217, (1.977)
- 65) E. Sattler, K.W. Glombitza, F.W. Wehrli y G. Eckhardt, Tetrahedron, 33, (10), 1239, (1,977).
- 66) James S. Craigie, A. Gavin McInnes, Mark A. Ragan y John A. Walter, Can. J. Chem., 55, (9), 1575, (1.977)
- 67) K. Yamasaki, R. Kasai, Y. Masaki, M. Okihara, O. Tanaka, H. Oshio, S. Takagi, M. Yamaki, K. Masuda, G. Nonaka, M. Tsuboi y I. Nishioka, Tetrahedron Letters, 14, 1231, (1.977).

- 68) K. Tori, T.T. Thang, M. Sangare y G. Lukacs, Tetrahedron Letters, 8, 717, (1.977).
- 69) K. Tori, S. Seo, Y. Yoshimura, H. Arita y Y. Tomita, Tetrahedron Letters, 2, 179, (1.977).
- 70) Didier Gagnaire y Marc Vincendon, J.C.S. Chem. Comm. 15, 509, (1.977).
- 71) Michael F. Czarniecki y Edward R. Thornton, J. Amer. Chem. Soc. 99,(25), 8279, (1.977).
- 72) A. Arnone, G. Fronza, R. Mondelli y A. Vigevani, Tetrahedron Letters, 37, 3349, (1.976).
- 73) Pierre Fellman y J.E. Dubois, Tetrahedron Letters, 3, 247, (1.977).
- 74) Dudley H. Williams y John R. Kalman, Tetrahedron Letters, 52, 4829, (1.976).
- 75) H. Seto, Y. Miyazaki, K. Fujita y N. Otaka, Tetrahedron Letters 28, 2417, (1.977).
- 76) E.W. Della, P.T. Hine y H.K. Patney, J. Org. Chem. 42, 2940, (1.977).

- 77) J.K. Whitesell y R.S. Matthews, J. Org. Chem., 42, (24), 3878, (1.977).
- 78) W. Städeli, R. Hollenstein y W. von Philipsborn, Helv. Chim. Acta, 60, (3), 948, (1.977).
- 79) C. Konno y H. Hikino, Tetrahedron, 32, 325, (1.976).
- 80) H. Depaire, J.P. Thomas, A. Brun, A. Olesker y G. Lukacs, Tetrahedron Letters, 16, 1397, (1.977).
- 81) Masatsune Kainosho, Tetrahedron Letters, 47, 4279, (1.976).
- 82) Masatsune Kainosho y Hiroko Konishi, Tetrahedron Letters, 51, 4757, (1.976).
- 83) S. Braun y J. Kinkeldei, Tetrahedron, 33, (23), 3127, (1.977)
- 84) K. Kitahonoki, K. Sakurawi, K. Tori y M. Veyama, Tetrahedron Letters, 4, 263, (1.976).
- 85) L. Eliel, W.F. Bailey, L.D. Kopp, R.L. Willer, D.M. Grant, R. Bertrand, K.A. Christenser, D.K. Dalling, M.W. Duch, E. Wenkert, F.M. Schell y D.W. Cochran, J. Amer. Chem. Soc., 97, 322, (1.975).

- 86) W.A. Ayer, L.M. Browne, S. Fung y J.B. Stothers, Can. J. Chem. 54, (20), 3272, (1.976).
- 87) A.G. González, C.G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J.A. Salazar y E. Suarez, Tetrahedron Letters, 22, 1897, (1.976).
- 88) K. Tori, Y. Yoshimura, S. Seo, K. Sakurawi, Y. Tomita y H. Ishii, Tetrahedron Letters, 46, 4163, (1.976)
- 89) R.M. Garman y G.W. Zerner, Aust. J. Chem., 29, 2091, (1.976).
- 90) J.B. Stothers y C.T. Tan, Can. J. Chem., 55, (5), 841, (1.977)
- 91) J.B. Stothers, C.T. Tan y K.C. Teo, Can. J. Chem., 54, (8), 1211, (1.976).
- 92) T. Ishihara, T. Ando, T. Muranaka y K. Saito, J. Org. Chem., 42, (4), 666, (1.977).
- 93) J.R. Wiseman y H.O. Krabbenhoft, J. Org. Chem., 42, (13), 2240 (1.977).
- 94) Y. Senda y S. Imaizumi, Tetrahedron, 31, 2905, (1.975).
- 95) J. Altman, H. Gilboa y D. Ben-Ishai, Tetrahedron, 33, (23), 3173, (1.977).

- 96) C.A. Bunnell y P.L. Fuchs, J. Org. Chem., 42, (15), 2614, (1.977).
- 97) R. Kasai, M. Suzuo, J. Asakawa y O. Tanaka, Tetrahedron Letters, 2, 175, (1.977).
- 98) R. George, S. Ritchie, N. Cyr y A.S. Perlin, Can. J. Chem., 54, (14), 2301, (1.976).
- 99) K. Tori, I. Horibe, Y. Tamura, K. Kuriyama, H. Tada y K. Takeda, Tetrahedron Letters, 5, 387, (1.976)
- 100) E. Berman, Zeev Luz, Y. Mazur y M. Sheves, J. Org. Chem., 42, (21), 3325, (1.977).
- 101) F. Fringuelli, E.W. Hagaman, L.N. Moreno, A. Taticchi y E. Wenkert, J. Org. Chem., 42, (19), 3168, (1.977).
- 102) G.A. Brine, D. Prakash, G. King Hart, D.J. Kotchmar, C.G. Moreland y F.I. Carroll, J. Org. Chem., 41, (21), 3445, (1.976)
- 103) M. Barrelle, M. Apparau y C. Gey, Tetrahedron Letters, 51, 4725, (1.976).
- 104) H.J. Scheneider y W. Ansorge, Tetrahedron, 33, 265, (1.977).

- 105) Peter Hanisch, Alan J. Jones, Alan F. Casey y John E. Coates  
J.C.S. Perkin II, 9, 1202, (1.977).
- 106) W.F. Reynolds, R.H. Kohler y G.K. Hamer, Tetrahedron Letters,  
51, 4671, (1.976).
- 107) D.J. Loomes y M.J.T. Robinson, Tetrahedron, 33, (10), 1149,  
(1.977).
- 108) F.W. Vierhapper y E.L. Eliel, J. Org. Chem., 42, (1), 51,  
(1.977).
- 109) E.L. Eliel y F.W. Vierhapper, J. Org. Chem., 41, (2), 199,  
(1.976).
- 110) Helmut Beierbeck y John K. Saunders, Can. J. Chem., 55, (17),  
3161, (1.977).
- 111) G. von Carstenn-Lichterfelde, G. Pascual, R.M. Rabanal, B. Ro-  
driguez y S. Valverde. Tetrahedron, 33, (15), 1989, (1.977).
- 112) P.J. Garrat y R. Riguera, J. Org. Chem., 41, (3), 465, (1.977)
- 113) J.A. Peters, J.M. van der Toorn y H. van Bekkum, Tetrahedron,  
33, (3), 349, (1.977).

- 114) N. Inamoto, S. Masuda, K. Tori y Y. Yoshimura, Tetrahedron Letters, 9, 737, (1.977)
- 115) M.J. Shapiro, Tetrahedron, 33, (10), 1091, (1.977).
- 116) M. Sangaré, B. Septe, G. Berenger, G. Lukacs, K. Tori y T. Komeno, Tetrahedron Letters, 8, 699, (1.977).
- 117) N. Inamoto y S. Masuda, Tetrahedron Letters, 37, 3287, (1.977)
- 118) Y. Terui, K. Tori y N. Tsuji, Tetrahedron Letters, 8, 621, (1.976).
- 119) H. Duddeck y H. Klein, Tetrahedron, 33, (15), 1971, (1.977).
- 120) T.J. Simpson, Chem. Soc. Reviews, 4, (4), 497, (1.975).
- 121) D.E. Cane y R.H. Levin, J. Amer. Chem. Soc., 98, 1183, (1.976).
- 122) S. Seo, Y. Tomita y K. Tori, J.C.S. Chem. Comm. 23, 954, (1.975)
- 123) Y. Kimura, M. Gohbara y A. Suzuki, Tetrahedron Letters, 52, 4615, (1.977).
- 124) S. Omura, A. Nakagawa, H. Takeshima, J. Miyazawa, C. Kitao, F. Pirion y G. Lukacs, Tetrahedron Letters, 50, 4503, (1.975).

- 125) R.C. Paulick, M.L. Casey, H.W. Whitlock, J. Amer. Chem. Soc., 98, (11), 3370, (1.976).
- 126) M.L. Casey, R.C. Paulick y H.W. Whitlock Jr., J. Amer. Chem. Soc. 98, (9), 2636, (1.976).
- 127) G.E. Maciel, J.L. Dallas y D.P. Miller, J. Amer. Chem. Soc., 98, (17), 5074, (1.976).
- 128) L.M. Jackman, J.C. Trewella, J. Amer. Chem. Soc., 98, (18), 5712, (1.976).
- 129) A. Neszmelyi, S. Omura y G. Lukacs, J.C.S. Chem. Comm., 3, 97, (1.976).
- 130) A. Neszmelyi, K. Tori y G. Lukacs, J.C.S. Chem. Comm., 17, 613, (1.977).
- 131) K. Yamasaki, M. Kaneda u O. Tanaka, Tetrahedron Letters, 44, 3965, (1.976).
- 132) A.K. Bose y P.R. Srinivasan, Tetrahedron, 31, 3025, (1.975).
- 133) F. Piozzi, P. Venturella, A. Bellino y R. Mondelli, Tetrahedron, 24, 4073, (1.968).

- 134) A.I. Scott, "Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products". Pergamon Press, London, (1.964), pg. 46.
- 135) Williams y Fleming. "Métodos espectroscópicos en Química Orgánica". Ed. Urmo, Bilbao, (1.968), pgs. 61 y 72.
- 136) A. Gaudemer, J. Polonsky y E. Wenkert, Bull. Soc. Chim. France, 407, (1.964).
- 137) Chem. Abstr., 13775, 65, (1.966).
- 138) Tikam C. Jain y Calvin M. Banks, Can. J. Chem., 46, 2325, (1.968).
- 139) A.G. González, B.M. Fraga, M.G. Hernández, J.G. Luis y A. Nájera. Anales de Química, 70, 730, (1.974).
- 140) Tetrahedron Letters, 4227, (1.974).
- 141) C. Djerassi, J.A. Henry, A.J. Lemin, T. Rios y G.H. Thomas. J. Amer. Chem. Soc., 78, 3783, (1.956).
- 142) C. von Carstenn-Lichterfelde, C. Pascual, J. Pons, R.M. Rabanal, B. Rodriguez y S. Valverde, Tetrahedron Letters, 3569, (1.975).

- 143) Rosa M<sup>a</sup> Rebanal. Memoria de Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1.976.
- 144) E. Wenkert y B.L. Buckwalter. J. Amer. Chem. Soc., 94, 4367, (1.972).
- 145) K. Tori, S. Seo, A. Shimaoka y Y. Tomita. Tetrahedron Letters 4227, (1.974).
- 146) T.G. de Quesada, B. Rodriguez y S. Valverde. Anales de Quimica, 68, 1467, (1.972).
- 147) T.G. de Quesada, B. Rodriguez y S. Valverde. Anales de Quimica, 69, 757, (1.973).
- 148) F. Piozzi, P. Venturella, A. Bellino y M.L. Marino, J.C.S. Perkin I, 1164, (1.973).
- 149) G.C. Levy y G.L. Nelsol "C-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists". Wiley Interscience. London 1.972, pg 46,48
- 150) B.L. Buckwalter, I.R. Burfitt, A.A. Nagel, E. Wenkert y F. Néf. Helv. Chim. Acta, 58, 1567, (1.975).

- 151) H. Eggert, C.L. van Antwerp, N.S. Bhacca y C. Djerassi, J. Org. Chem., 41, (1), 71, (1.976).
- 152) C. von Carstenn-Lichterfelde, S. Valverde y B. Rodriguez. Aust. J. Chem., 27, 517, (1.974).
- 153) C. von Carstenn-Lichterfelde, F.M. Panizo, T.G. de Quesada, B. Rodriguez, S. Valverde, W.A. Ayer y J.A.H. Ball. Can. J. Chem. 53, 1172, (1.975).
- 154) J.B. Stothers, J.R. Swenson y C.T. Tan. Can. J. Chem., 53, 581, (1.975).
- 155) Rosa M<sup>a</sup> Rabanal. Memoria de Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. (1.976).
- 156) P.J. Garrat y R. Riguera, J. Org. Chem., 41, 465, (1.976).
- 157) B. Rodriguez, S. Valverde y J.M. rocha. Anales de Fisica y Quimica, 5, 503, (1.970).
- 158) T.G. de Quesada, B. Rodriguez, S. Valverde y S. Huneck. Tetrahedron Letters, 2187, (1.972).