

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
Sección de Químicas



TESIS DOCTORAL

**Nuevos diterpenos de "Sideritis leucantha" cav. y "Sideritis  
pusilla" (Lag.) Pau.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María Teresa García de Quesada y Fort**

Madrid, 2015



NUEVOS DITERPENOS DE "SIDERITIS LEUCANTHA" Cav.

y

"SIDERITIS PUSILLA" (Lag.) Pau.

Este trabajo ha sido realizado desde Septiembre de 1.971 a Marzo de 1.973 en los laboratorios de la Sección de Productos Naturales del Instituto de Química Orgánica General - (C.S.I.C., Patronato "Juan de la Cierva") de Madrid, bajo la dirección del Investigador Dr. D. Benjamín Rodríguez, a quien expreso mi más sincero agradecimiento.

Mi agradecimiento también a la Dirección del Centro y al Jefe de la Sección de Productos Naturales, Dr. D. Fernando Martín Panizo, por su amable acogida y por las facilidades - que en todo momento me han concedido para el desarrollo de mi labor.

Quiero expresar mi agradecimiento a los -  
Drs. P. Potier (Gif-sur-Yvette, Francia) y G.  
Snatzke (Bonn, República Federal Alemana) por  
la gentileza que tuvieron al registrar los es-  
pectros de masas de algunas de las sustancias-  
que se describen en esta Memoria y a la Dra. J.  
Bellanato (Instituto "Daza de Valdés") por la  
realización de algunos espectros en el infra--  
rojo.

Mi agradecimiento también, al Dr. S. Hu--  
neck (Halle / Saale, República Democrática Ale  
mana) por su interés y discusiones sobre el te  
ma, y por la obtención de las curvas de disper  
sión óptica rotatoria de diversas cetonas.

Así mismo, quiero agradecer al Dr. D. Se-  
rafin Valverde (Sección de Productos Naturales,  
Madrid) las numerosas discusiones y el interés  
que ha manifestado por este trabajo.

Este trabajo está incluido dentro de un amplio programa de investigación sobre Productos Naturales que se viene desarrollando en la Sección de Productos Naturales del Instituto de Química Orgánica General (Madrid) y para el cual se concedió una Ayuda a la Investigación por la "Fundación Juan March". A esta entidad, al Patronato "Juan de la Cierva" y al Fondo de Becas del Plan de Desarrollo deseo expresar mi agradecimiento por la ayuda económica recibida.

I N D I C E

	<u>Páginas.</u>
I - <u>INTRODUCCION</u>	2
I.1 - Biosíntesis de los diterpenos	4
I.2 - Diterpenos de Labiadas	7
I.3 - Diterpenos de Sideritis	8
I.4 - Labiadas y Sideritis: Consideraciones botánicas	15
I.5 - "Sideritis leucantha" (Cav.) y "Sideritis pusilla" (Lag.) Pau.	19
II - <u>DITERPENOS DE "SIDERITIS LEUCANTHA" (Cav.)</u>	22
II.1 - Composición diterpénica de la "Sideritis leucantha" (Cav.)	23
II.2 - Diterpenos trihidroxilados (I a VI)	25
II.3 - Diterpenos tetrahidroxilados (VII y VIII)	43
III - <u>DITERPENOS DE "SIDERITIS PUSILLA" (Lag.) Pau.</u>	50
III.1 - Composición diterpénica de la "Sideritis pusilla" (Lag.) Pau.	51
III.2 - Estructuras de los diterpenos XXV, XXVI y XXVII	53
III.2.1 - Conversión de XXVII en XXVI	64
III.2.2 - Alcohol secundario en configuración $\alpha$ sobre C-1 <sup>4</sup> en los compuestos XXV, XXVI y XXVII.	68

Páginas.

III.2.2.a - Métodos de determinación de la estereoquímica absoluta de un grupo alcohólico-secundario	71
III.2.2.b - Reducción del carbonilo de C-14	73
III.2.2.c - Efecto diamagnético de un anillo epoxídico 15 $\beta$ -16 $\beta$ sobre los protones de C-14	75
III.2.2.d - Medida de las interacciones -OH con enlace $\pi$ .	78
III.2.3 - Grupo alcohólico primario ecuatorial (C-18) en los diterpenos XXV, XXVI y XXVII	81
III.2.4 - Grupo alcohólico secundario sobre C-7 y configuración $\beta$ (axial) en los diterpenos XXV y XXVII	83
III.2.5 - Grupo alcohólico secundario sobre C-3 y configuración $\alpha$ (ecuatorial) en los diterpenos XXVI y XXVII	86
III.2.6 - Estereoquímica absoluta del esqueleto hidrocarbonado	88
III.3 - Estructuras de los diterpenos LXI, LXII y LXIII	92
III.4 - Reactividad del grupo carbonilo de C-14 en stachenos	94
III.5 - Desplazamientos químicos de los grupos metilos en derivados de stachano	106
IV - <u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	115
IV.1 - Técnicas generales empleadas	116
IV.2 - Diterpenos de la "Sideritis leucantha" (Cav.)	118

	<u>Páginas.</u>
IV.3 - Diterpenos de la "Sideritis pusilla" (Lag.) Pau.	128
V - <u>CONCLUSIONES</u>	152
VI - <u>BIBLIOGRAFIA</u>	157

I - I N T R O D U C C I O N

## I - INTRODUCCION

Los diterpenos, o más correctamente los diterpenoides, constituyen un variado grupo de sustancias procedentes de los hongos y plantas, que pueden considerarse como derivados de cuatro unidades de pirofosfato de isoprenilo.

Las primeras investigaciones realizadas sobre diterpenos son tan antiguas como la misma Química de Productos Naturales. En un principio, y hasta el segundo tercio del siglo XX, los trabajos llevados a cabo en este campo apenas suponen algún pequeño avance en su conocimiento ya que en la mayoría de los casos se trabajaba sobre compuesto impuros. Más tarde, sobre todo a partir de los años cincuenta, y especialmente en la última década, la química de los diterpenos ha adquirido un rápido desarrollo debido al empleo de las técnicas cromatográficas de separación y purificación y a la aplicación de una gran variedad de métodos físicos al estudio de las estructuras de las sustancias orgánicas (1 a 6).

Al innegable y primordial interés que lleva consigo toda ampliación de los conocimientos humanos, la importancia del estudio de los diterpenos puede justificarse también por su transcendencia en otros aspectos de la vida del hombre, tales como el de los ácidos diterpénicos (abiético y derivados) en el ca

de la industria resinera y los derivados del óxido de manóilo que pueden ser utilizados en perfumería y cosmética como sucedáneos del ámbar gris (7), cuya tradicional fuente de procedencia corre en la actualidad peligro de extinguirse. El hecho de que un determinado tipo de diterpenos, como las gibberellinas y algunos derivados de (-)-kaureno, sean los principales responsables del crecimiento de los vegetales (8) hace que su posible aplicación en el campo de la agricultura moderna sea verdaderamente trascendental.

Junto con las anteriores aplicaciones, también los diterpenos se han revelado en ciertos casos como remedios prometedores frente a las más asoladoras enfermedades que padece la humanidad; así, y únicamente en la bibliografía perteneciente a los tres últimos años, cabe señalar para algunos de ellos actividades antifungales (9), antibacterianas (10) y antibióticas (11), y los también diterpenoides taxodiona y jatrophona se han manifestado como anticancerosos efectivos (12, 13) al tiempo que el triptolido y el triptolido presentan una notable actividad anti leucémica (14).

## I.1 - BIOSINTESIS DE LOS DITERPENOS

El hecho de que los diterpenos posean una gran variedad de esqueletos carbocíclicos y gran diversificación de agrupamientos funcionales motiva que su estudio sea una fuente inagotable de especulaciones biogénicas. Tomando como base la regla del isopreno propuesta por RUZICKA (15), está generalmente aceptado que los diterpenoides di- y tricarbocíclicos se derivan, en principio, del geranil-geraniol y del geranil-linalool que por ciclación dan el primer tipo de diterpenos bicíclicos con esqueleto de labdano (Esquema 1). Hay que señalar que esta primera ciclación determina, de forma general, una estereoquímica relativa única (trans-anti) entre los centros de asimetría de los carbonos 5, 9 y 10 que está de acuerdo con los resultados de las adiciones antiparalelas concertadas 1, 2. Todos los demás esqueletos diterpénicos conocidos hasta ahora derivan del esqueleto de labdano, según se representa en el Esquema 1. El segundo proceso de ciclación que origina los esqueletos tricíclicos del tipo pimarano fija la estereoquímica del carbono 13, estereoquímica que tanta importancia juega en posteriores procesos de anelación ya que según la orientación que presente la cadena lateral insaturada de C-13 respecto al resto de la molécula, la ciclación podrá dar lugar, de acuerdo con las teorías biogénicas de Wenkert (16), a diversos tipos de esqueletos diterpénicos tetra- y penta-carbocíclicos, algunos de los cuales aún no han sido hallados en la Naturaleza.

Estructuras diterpénicas más complejas, como las pertenecientes a esqueletos de gibbano, grayanotoxina y enmeína, pueden considerarse biogenéticamente derivados de los representados en el Esquema 1 por procesos más o menos complicados de migración de enlaces. (Una excelente revisión sobre la biogénesis de los diterpenos que proporciona una visión total y actualizada de este tema puede encontrarse en un reciente trabajo de J.R. Hanson (17) ).



## I.2 - DITERPENOS DE LABIADAS

La familia botánica de las Labiadas es por antonomasia la fuente de los aceites esenciales y, dado el interés industrial de los mismos, no es extraño que casi todas las investigaciones realizadas sobre especies pertenecientes a esta familia se hayan centrado en el estudio de sus componentes aromáticos. Sin embargo, unas veces por azar y más recientemente como consecuencia del análisis sistemático que sobre todo tipo de componentes de plantas se viene realizando, las Labiadas han contribuido notablemente al desarrollo de la química de los diterpenos, y de especies pertenecientes a esta familia ya se habían aislado hasta 1.965 más de una veintena de diterpenoides (18, 19) con las más variadas estructuras.

En los últimos siete años las Labiadas han continuado proporcionando nuevos diterpenos derivados de labdano (20 a 27) y de abietano (28 a 34) y en especies del género Isodón (Labiadas también) siguen encontrándose nuevos compuestos en  $C_{20}$  con esqueletos tri- y tetracarbocíclicos (4, 5 y 6).

### I.3 - DITERPENOS DE SIDERITIS

Comparando con otros géneros de Labiadas el de las Sideritis apenas si ha merecido la atención de los investigadores hasta el año 1.968. Anteriormente a esta fecha se habían realizado algunos estudios sobre el contenido en aceites volátiles de ciertas especies (35, 36 y 37), se detectó la presencia de saponinas indeterminadas y de ácido cítrico en la Sideritis montana (38, 39), fué separado un homólogo del triacontano a partir del aceite esencial de la Sideritis hyssopifolia (40), se estudiaron los lípidos totales de varias especies (41), se investigaron con cierta profundidad los flavonoides de determinadas Sideritis encontrándose tres sustancias que se denominaron siderosidos A, B y C (42) y se señaló la presencia de alcaloides en algunas especies (43).

A partir de 1.968 y debido a una publicación del Profesor Franco Piozzi sobre la estructura de dos nuevos diterpenos con esqueleto de (-)-isokaureno aislados de la Sideritis sícula, Ucria (44), varios grupos de trabajo dedicaron su atención a este género botánico hasta entonces prácticamente olvidado por los químicos. Se continuaron realizando estudios sobre flavonoides (45, 46) y aceites esenciales (47) y se aisló y estableció la estructura de una nueva cumarina (48); pero el interés principal de los investigadores se centró en el estudio de la composición de la fracción diterpénica de las Sideritis. Como consecuencia de esta labor se separaron y establecieron las estructuras de un

notable número de nuevos diterpenos cuyas estructuras, constantes físicas, nombres triviales, procedencia botánica y tipo de esqueleto hidrocarbonado al que pertenecen están resumidos en la Tabla 1 y en el Esquema 2.

El hecho de que las Sideritis sean un género que preferentemente se encuentra localizado en el área mediterránea y del que España posee abundantes especies autóctonas, junto con el amplio carácter formativo que representa cualquier investigación de elucidación de estructuras en el campo de los Productos Naturales, unido todo ello al innegable interés intrínseco de los diterpenoides, nos indujo a iniciar este trabajo de Tesis Doctoral sobre el establecimiento de las estructuras de los posibles diterpenos contenidos en dos de las especies de Sideritis más características de la Península Ibérica: las Sideritis leucantha Cav. y Sideritis pusilla (Lag.) Pau.. Fruto de nuestras investigaciones ha sido el aislamiento de catorce nuevos diterpenos tetracíclicos cuyas estructuras y estereoquímicas absolutas han sido completamente determinadas. Estos nuevos diterpenos vienen a engrosar el crecido número de compuestos de este tipo procedentes de Sideritis que ya se conocían (Tabla 1) y abren un camino esperanzador para futuras investigaciones sobre la composición diterpénica de otros endemismos peninsulares.

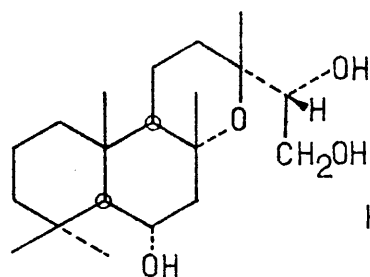
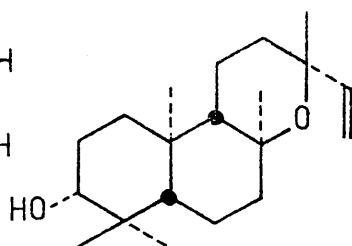
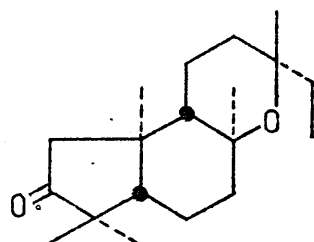
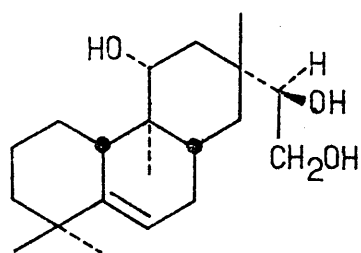
## Nuevos diterpenos aislados de "Sideritis"

Estructura	Diterpenoide	Fórmula Molecular	Procedencia	P.F.°C	$[\alpha]_D^{20}$	Referencia Bibliográfica.
1	Sideridiol	$C_{20}H_{32}O_2$	S. sícula Ucria	196-7°C	+19°(EtOH)	44
2	Siderol	$C_{22}H_{34}O_3$	"	152-3°C	+43°(EtOH)	44
3	Sideroxol	$C_{20}H_{32}O_3$	"	245-6°C	+27°(EtOH)	49
4	Sideritriol	$C_{20}H_{32}O_3$	"	224-5°C	+ 9°(EtOH)	50
5	Epoxisiderol	$C_{22}H_{34}O_4$	"	-	-	51
6	Candiciandiol	$C_{20}H_{32}O_2$	S. candicans Ait	219°C	-87,5°(EtOH)	52 a 54
7	Epicandiciandiol(*)	$C_{20}H_{32}O_2$	"	141°C	-39,5°(Cl <sub>3</sub> CH)	53, 54
8	Candidiol	$C_{20}H_{32}O_2$	"	183,5-4°C	-91,3°(EtOH)	53
9	Trachinodiol	$C_{20}H_{32}O_2$	S. canariensis Ait.	175-6°C	-10°(Cl <sub>3</sub> CH)	55
10	Trachinol	$C_{20}H_{32}O_0$	"	105-6°C	+ 4°(Cl <sub>3</sub> CH)	55
11	Tiganona	$C_{19}H_{30}O_2$	"	96-99°C	-37°(Cl <sub>3</sub> CH)	56
12	Borjatriol	$C_{20}H_{36}O_3$	S. mugronensis Borja	amorfo	-23°(Cl <sub>3</sub> CH)	57
13	Lagascatriol	$C_{20}H_{34}O_3$	S. angustifolia Lag.	197-8°C	-53,1°(EtOH)	58 (**)
14	Vierol	$C_{20}H_{34}O_2$	S. canariensis Ait.	209-11°C	-37°	59
15	Powerol	$C_{20}H_{34}O_2$	"	219-22°C	+ 3°	59

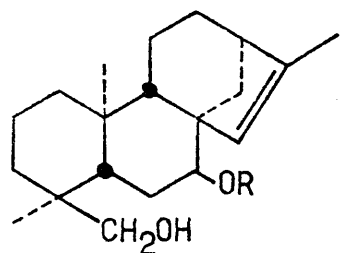
TABLA 1 (cont.)

- (\*) También aislado de la S. canariensis (55).
- (\*\*) La estructura dada para este diterpeno en la referencia bibliográfica 58, es muy probable que esté equivocada y en la actualidad se halla bajo revisión apuntando todos los datos obtenidos hasta ahora hacia un esqueleto de enantio-rosano (60).
- 

NOTA.- A los anteriores diterpenos hay que añadir otros dos aislados de la S. canariensis el ribenol (16) y el trachisol (17) de los cuales se dió cuenta en un Symposium de Productos Naturales (61) pero cuyas estructuras aún no se han publicado en revistas científicas.

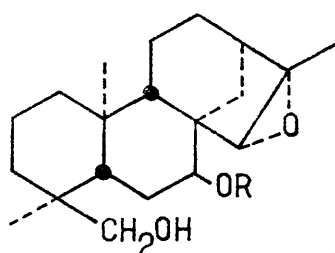
ESQUEMA 2ESQUELETO DE LABDANO (Carbocíclico)12: BORJATRIOL16: RIBENOL11: TIGANONAESQUELETO DE ROSANO (Carbotricíclico)13: LAGASCATRIOL

ESQUELETO DE ENT-KAURENO (Carbotetracíclico)



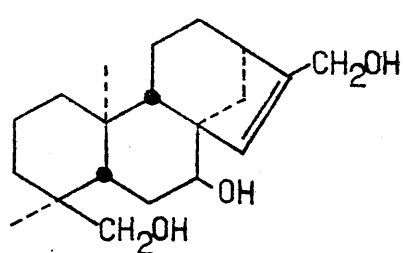
1 : R=H, SIDERIDIOL

2 : R=Ac, SIDEROL

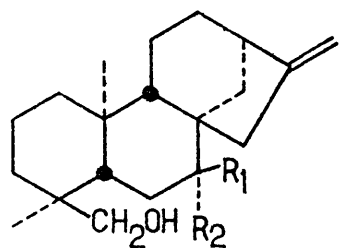


3 : R=H, SIDEROXOL

5 : R=Ac, EPOXISIDEROL

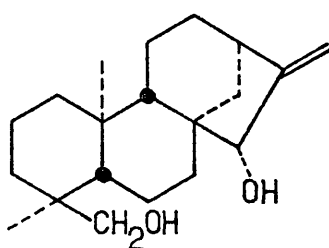


4 : SIDERITRIOL

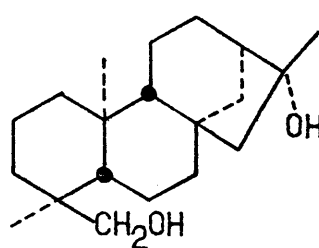


7 : R<sub>1</sub>=OH; R<sub>2</sub>=H, EPICANDICANDIOL

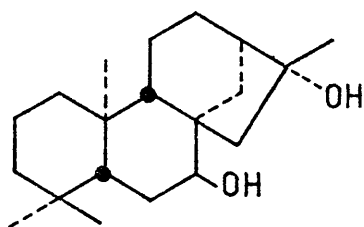
6 : R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH, CANDICANDIOL



8 : CANDIDIOL

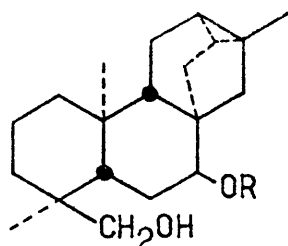


14 : VIEROL



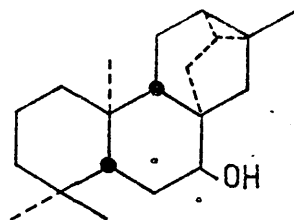
15 : POWEROL

ESQUELETO DE TRACHIOLOBANO (Carbopentacíclico)



9 : R = H, TRACHINODIOL

17 : R = Ac, TRACHISOL



10 : TRACHINOL

#### I.4 - LABIADAS Y SIDERITIS: CONSIDERACIONES BOTANICAS

La familia de las Labiadas (Labiatae), perteneciente - al orden de las tubiflorae (pétalos soldados en forma de tubo), - clase Dicotyledoneae (dos cotiledones), subdivisión Angiospermae (de semilla cubierta) y división Spermatophyta (plantas superiores) es por antonomasia la de las flores con corola bilabiada, - aunque en algunos casos, como en las Mentas, no es así, sino dividida en cuatro lóbulos un poco desiguales y en otras no existe más que un solo labio. Los estambres son cuatro, didínamos, abor- tado por completo uno de los cinco que corresponderían a la simetría pentámera del cáliz y de la corola; en algunos géneros no - existen más que dos estambres. El gineceo es bicarpelar, con cua- tro cavidades ováricas por la existencia de tabiques secundarios, siendo casi siempre ginobásica la inserción del estilo. El ova- - rio posee un solo rudimento seminal en cada cavidad; más, así co- mo en las Borragináceas, que también poseen estilo ginobásico, - el micrópilo mira hacia lo alto, en las Labiadas se vuelve hacia la base ovárica. Este carácter, prescindiendo de otros, distin- - gue por completo a ambas familias.

Se conocen hasta tres mil especies de Labiadas, disemi- nadas por la mayor parte del Globo, muy raras en los países - fríos, muy comunes en la región mediterránea. En las zonas tem- pladas suelen ser herbáceas, leñosas, matas o matorrales de los maquis de la Península Ibérica, tan ricos en tomillos, romero, - cantueso, alhucemas, ajedreas, satureyas, etc.; son arbustos en

los países tropicales y sólo por excepción arbóreas de talla superior a diez metros en Guayana y Brasil (algunas especies del género *Hyptis*). Tienen las hojas opuestas, simples casi siempre, sobre tallos prismáticos de sección cuadrangular con cordones colenquimáticos en los cantos y las flores son dorsiventrales y dispuestas por lo general en densos verticilos axilares. Por poseer pelos glandulíferos o glándulas sentadas subcuticulares muy copiosas, las Labiadas son plantas en alto grado aromáticas, ricas en aceites esenciales. Tan penetrante y agradable en su olor que Linneo, refiriéndose al del romero (*Rosmarinus officinalis*) y a la inusitada abundancia de esta planta en la Península Ibérica, escribió, realmente con notoria exageración, que "crescit in Hispania tanta copia, ut navigantes, antequam videant terram, reficiantur ejus odore".

Dentro de las Labiadas, de las que en España hay más de doscientas cincuenta especies, es el género de las *Sideritis* (tribu de las *Stachydeae*) uno de los mejor representados en nuestro país. De él se han señalado treinta y seis especies irregularmente distribuidas por toda la geografía nacional, de las que más de veinte son típicos endemismos ibéricos. Las *Sideritis* crecen en terrenos ferruginosos (de ahí el nombre latino del género) y menos frecuentemente sobre margas blancas (*S. lagascana*); son plantas anuales (*S. montana*) y más generalmente arbustos perennes de variado porte que oscila entre 1-3 dm. (*S. pusilla*, *S. incana*, *S. hirsuta*) y el metro o metro y medio (*S. ilicifolia*, *S. arbore-*

cens) y se caracterizan por la coloración generalmente amarilla-de sus corolas que apenas sobresalen del cáliz, por estar éste - constituido por cinco sépalos soldados que terminan en picos cór neos, que en muchas de las especies son verdaderas espinas, y - por tener los dos estambres ocultos en el tubo corolino.

Las Sideritis son plantas fuertemente aromáticas (ex-- cepción hecha de las S. hyssopifolia, S. ovata, S. lurida, S. gla cialis, S. incana y S. hirsuta) pero, a diferencia de las demás Labiadas, su olor no es muy agradable, siendo muy parecido al ca bruno; quizás por ello constituyen un manjar sumamente apreciado por las hembras del ganado cabrío cuando se encuentran en época de celo.

Aunque las Labiadas se han utilizado siempre como con-- dimentos culinarios, o para la preparación de infusiones aromáti-- cas (orégano, romero, hierba Luisa, poleo, hierba buena, salvia, tomillo, menta, etc.) el empleo de las Sideritis para tales fi-- nes es muy restringido: sólo en las regiones del Caúcaso soviéti-- co utilizan a la S. theezans como sucedáneo del té y, ya en un - área más limitada, en la parte norte de la provincia de León (Es-- paña) se emplea la S. hyssopifolia con los mismos fines. Es cu-- rioso destacar que en la zona sur de la provincia de Soria, don-- de crece en abundancia la Sideritis linearifolia (planta sumamen-- te aromática compara con la S. hyssopifolia) se emplea como suce-- dáneo del té únicamente a la Mentha pulegium, poco difundida - allí, y en absoluto a la Sideritis linearifolia.

También está muy difundido el empleo de Labiadas en medicina popular y muy variado el tipo de actividades farmacológicas que para ellas se señalan: antiespasmódicas (Teucrium scordium, emenagogas (Lavandula pedunculata y Lavandula stoechas), tónicas (Mentha viridis), antiescorbúticas (Stachys recta), estimulantes (Nepeta cataria), cardiotónicas (Leonorus cardiaca), excitantes (Teucrium polium), anticatarrales (Thymus serpyllum), etc., (62).

A las Sideritis en cambio no se les ha reconocido valor curativo alguno, excepto en restringidas zonas del S.E. de la Península Ibérica donde su infusión es empleada para curar la úlcera de estómago, al parecer con resultados satisfactorios (63).

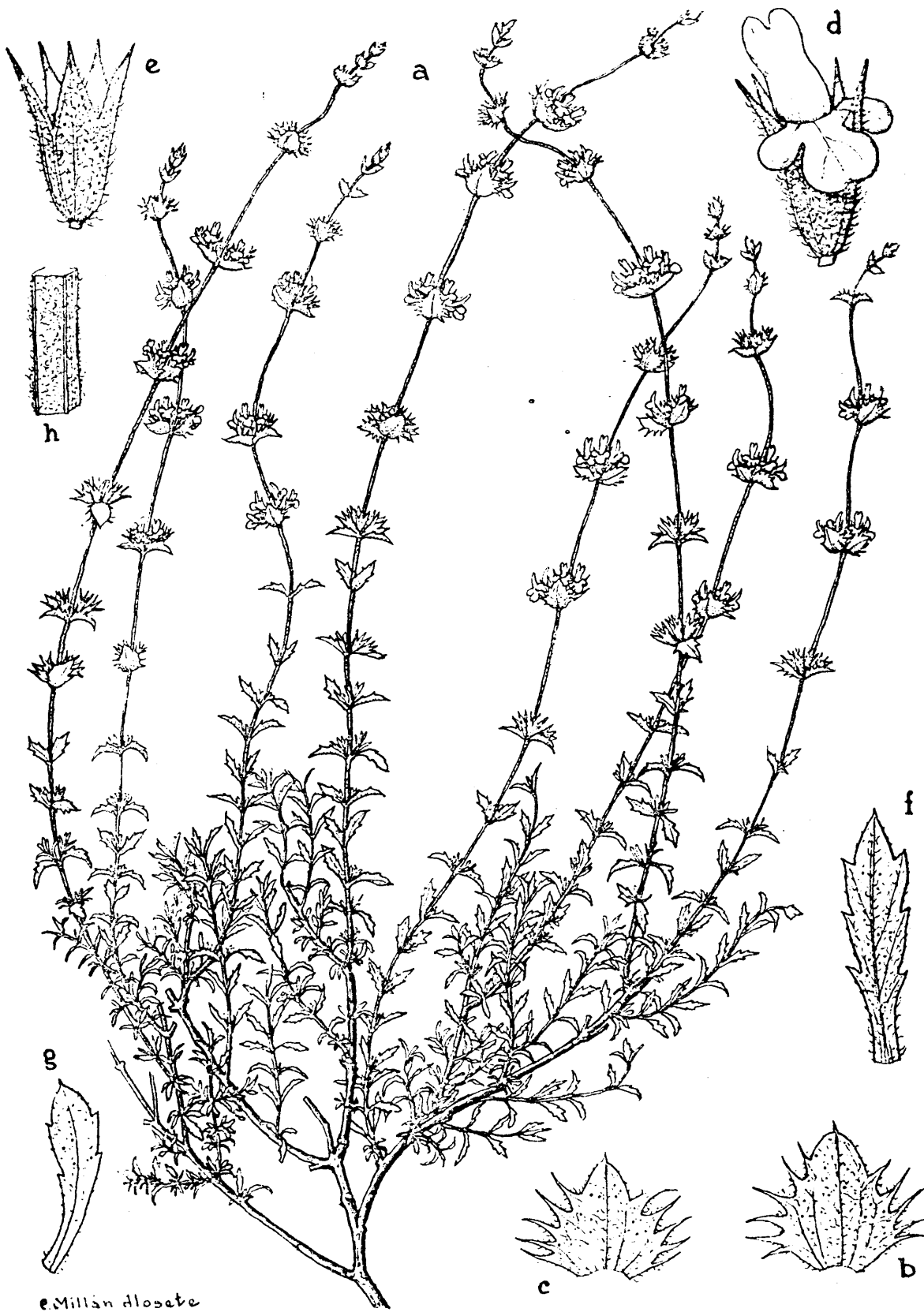
Los aceites esenciales, tan apreciados en otras Labiadas, no han sido explotados en las Sideritis, aunque los contiene en gran cantidad, debido posiblemente a que no son tan agradables como los de las especies tradicionalmente empleadas en perfumería y cosmética (lavándula, romero, espliego, cantueso, salvia, etc.).

I.5 - SIDERITIS LEUCANTHA, Cav. Y SIDERITIS PUSILLA (Lag.) Pau.

Las dos especies de Sideritis que constituyen la materia prima de este trabajo de Tesis Doctoral son endemismos ibéricos.

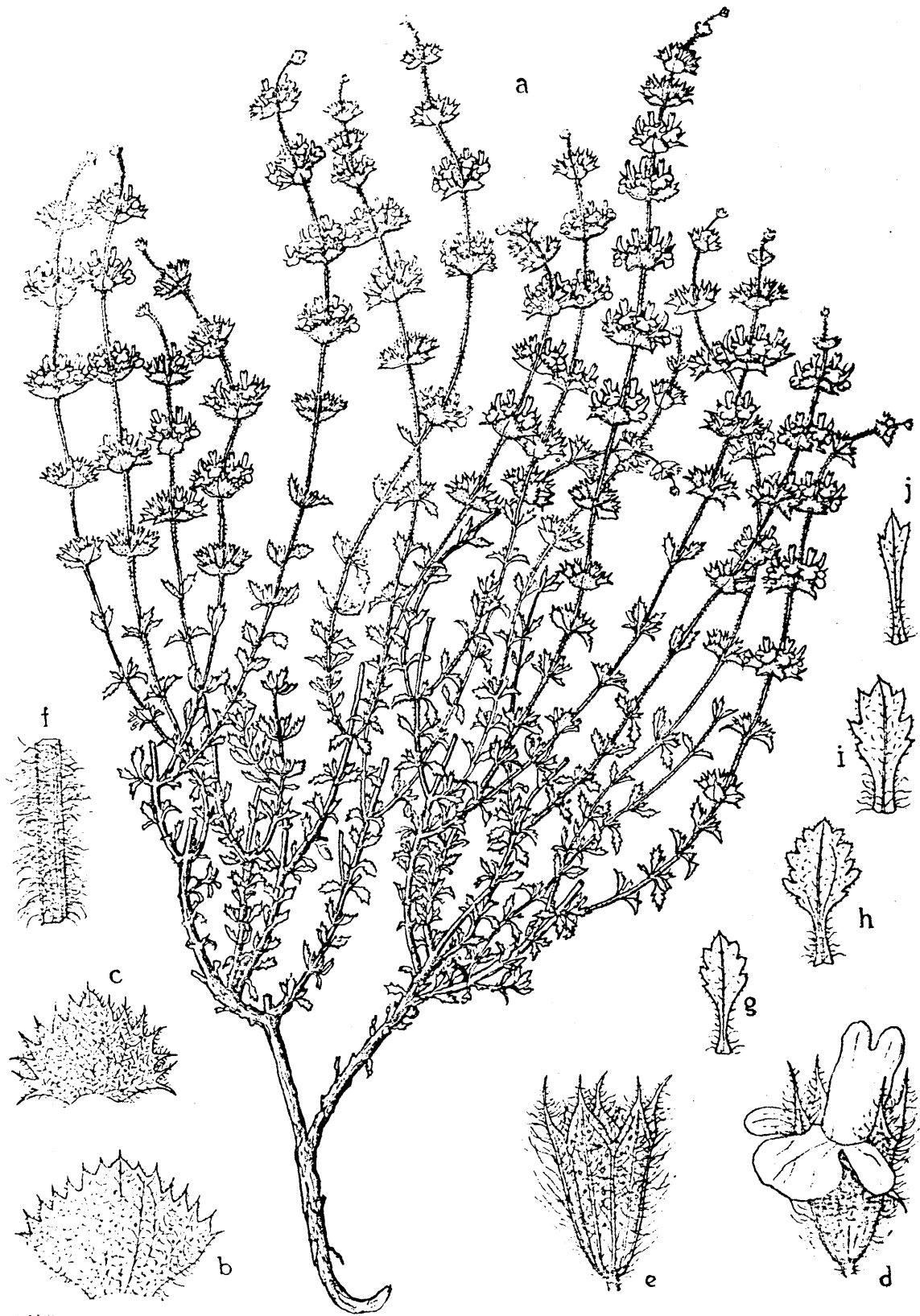
La Sideritis leucantha, Cav. se encuentra muy localizada en la provincia de Alicante (zona de Villajoyosa - Benidorm), mientras que la Sideritis pusilla (Lag.) Pau. puede ser recolectada únicamente en los alrededores de Níjar y Cabo de Gata (Almería).

Para prescindir de prolijas descripciones botánicas de ambas especies, hemos preferido incluir unas láminas (lámina I: S. leucantha, II: S. pusilla) en las que se observan claramente los caracteres morfológicos que las diferencian (mayor pilosidad y número de dientes de las brácteas en la especie leucantha).



e. Millan dlosete

LAMINA I  
*Sideritis leucantha* Cav.



e. Millan

LAMINA II

*Sideritis pusilla* (Lag.) Pau.

II - DITERPENOS DE "SIDERITIS LEUCANTHA" Cav.

### II.1 - COMPOSICION DITERPENICA DE LA "SIDERITIS LEUCANTHA" Cav.

El material vegetal (S. leucantha) se trató tal como - se describe en la Parte Experimental y tras laboriosas cromatografías, en columnas y placas preparativas, sobre gel de sílice y gel de sílice impregnada con nitrato de plata, y gracias también a cristalizaciones fraccionadas, se lograron separar ocho - compuestos diterpénicos cuyas constantes físicas y espectroscópicas no coincidían con los de ninguno de los aislados de Sideritis o de otras fuentes naturales y descritos hasta ahora en la - bibliografía.

La Tabla 2 resume las fórmulas empíricas y constantes físicas de los ocho nuevos diterpenos y en ella se señalan además los nombres triviales que proponemos para estas sustancias.

TABLA 2

Diterpenos de "Sideritis leucantha" Cav.

DITERPENO	Fórmula	Peso molec. (*)	R.F. (°C)	$[\alpha]_D^{25^\circ}$ (EtOH)
Foliol (I)	$C_{20}H_{32}O_3$	320	198-200	-36'0°
Isofoliol (II)	$C_{20}H_{32}O_3$	320	230-231	+ 8'1°
Sidol (III)	$C_{22}H_{34}O_4$	362'2459	165-167	-93'0°
Isosidol (IV)	$C_{22}H_{34}O_4$	362	181-183	-27'2°
Lenearol (V)	$C_{22}H_{34}O_4$	362'2459	217-219	-65,4°
Isolinearol (VI)	$C_{22}H_{34}O_4$	362	187-188	-13'3°
Leucanthol (VII)	$C_{20}H_{32}O_4$	336	amorfo	--
Isoleucanthol (VIII)	$C_{20}H_{32}O_4$	336	120-125	+ 0'3°

(\*) Determinado por espectrometría de masas.

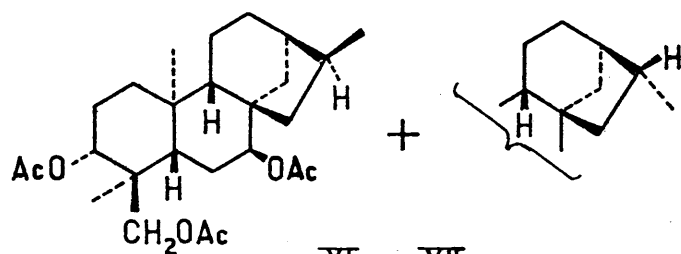
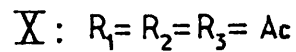
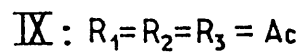
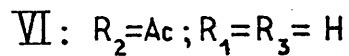
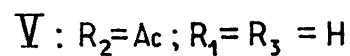
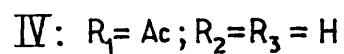
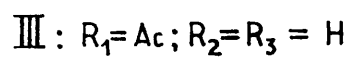
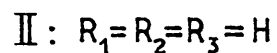
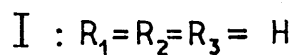
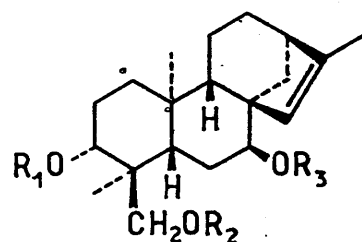
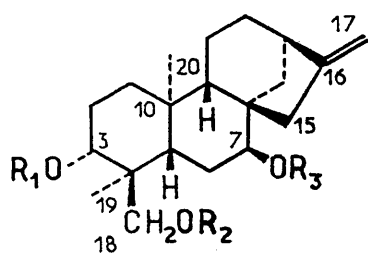
### III.1 - DITERPENOS TRIHIDROXILADOS (I a VI)

Primeramente describiremos el camino seguido para establecer la estructura de los seis primeros diterpenos reseñados en la Tabla 2, es decir, de los compuestos trihidroxilados.

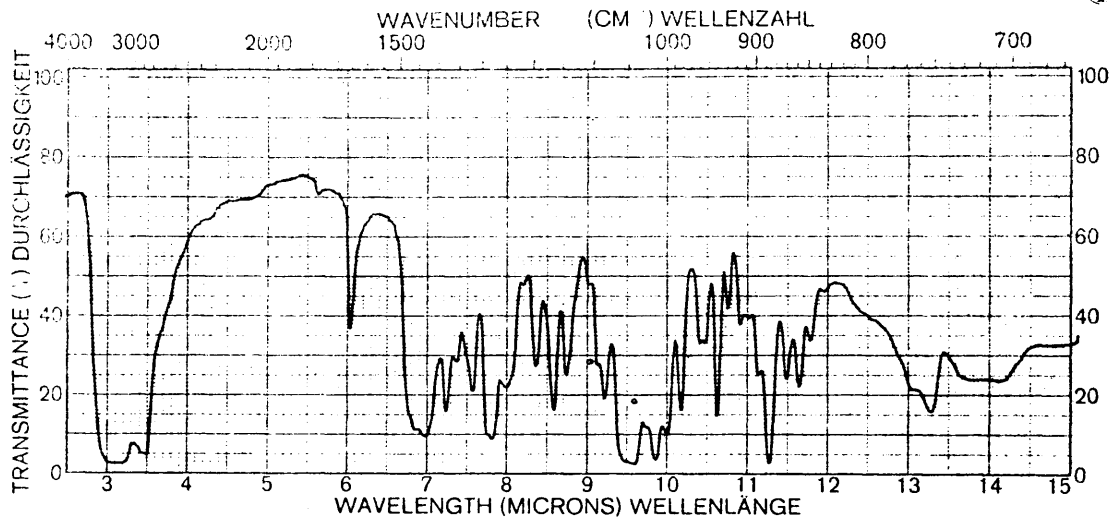
El foliol (I) y el isofoliol (II) presentan en sus espectros I.R. (Fig. 1 y 2, respectivamente) fuerte absorción de -OH y ausencia de bandas debidas a grupos carbonilo, mientras que los compuestos III, IV, V y VI (Fig. 3, 4, 5 y 6 respectivamente), además de la banda de -OH, absorben a  $1710\text{ cm}^{-1}$ , absorción que debe asignarse a un grupo -CO-. La diferencia de 42 u.a.m. entre estos cuatro últimos productos y I y II (véase Tabla 2) junto con la presencia en el I.R. de la absorción intensa a  $1710\text{ cm}^{-1}$  y la aparición en los espectros de R.M.N. de III, IV, V y VI de un singlete (3H) a  $\sim 2,03\delta$  confirma que estos cuatro diterpenos poseen un grupo acetato en sus moléculas.

Cuando I, III y V se tratan con anhídrido acético y piridina a la temperatura del laboratorio, se obtiene de todos ellos el mismo producto (IX), cuyo espectro I.R. (Fig. 7) no presenta banda de -OH pero sí absorciones de acetato ( $1720, 1250\text{ cm}^{-1}$ ) y de metileno terminal ( $3080, 1660\text{ y }890\text{ cm}^{-1}$ ). En el espectro de R.M.N. de IX (Fig. 8) se observan dos singletes de metilos terciarios ( $0,82\text{ y }1,11\delta$ ), tres singletes de acetoxilos ( $2,04\delta$ ), un cuartete AB centrado a  $3,74\delta$  ( $J=12\text{ Hz}$ ) que puede ser asignado a un agrupamiento como  $\overset{1}{\underset{1}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ , y a  $4,82\delta$  una se-

Una compleja que integra por cuatro protones, señal que debe estar constituida por dos protones del metileno terminal, detectado en el espectro I.R. y, probablemente, dos protones geminales de dos grupos alcohólicos secundarios acetilados.

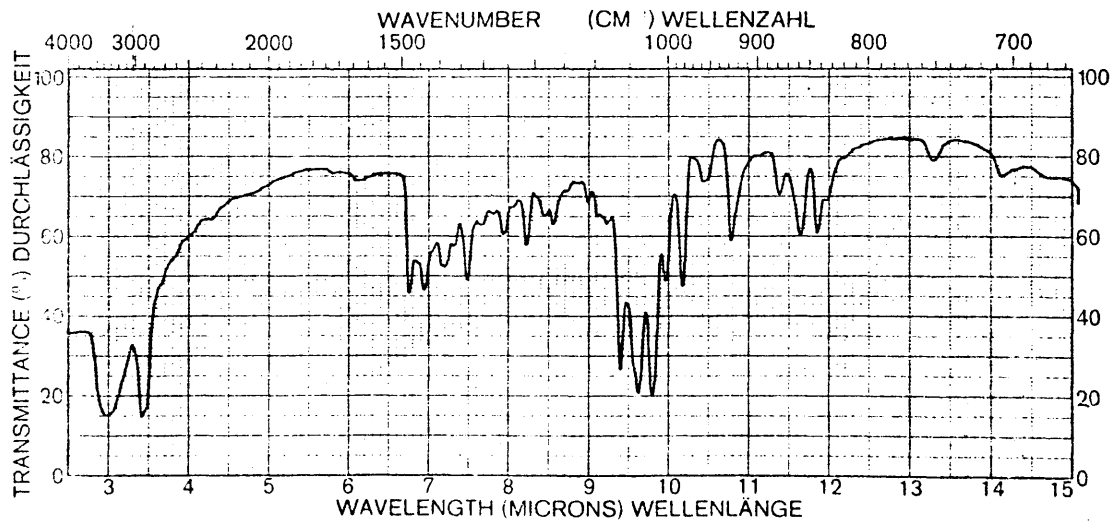


XI y XII



**FIG. 1**

Espectro IR de foliol (I)



**FIG. 2**

Espectro IR de isofoliol (II)

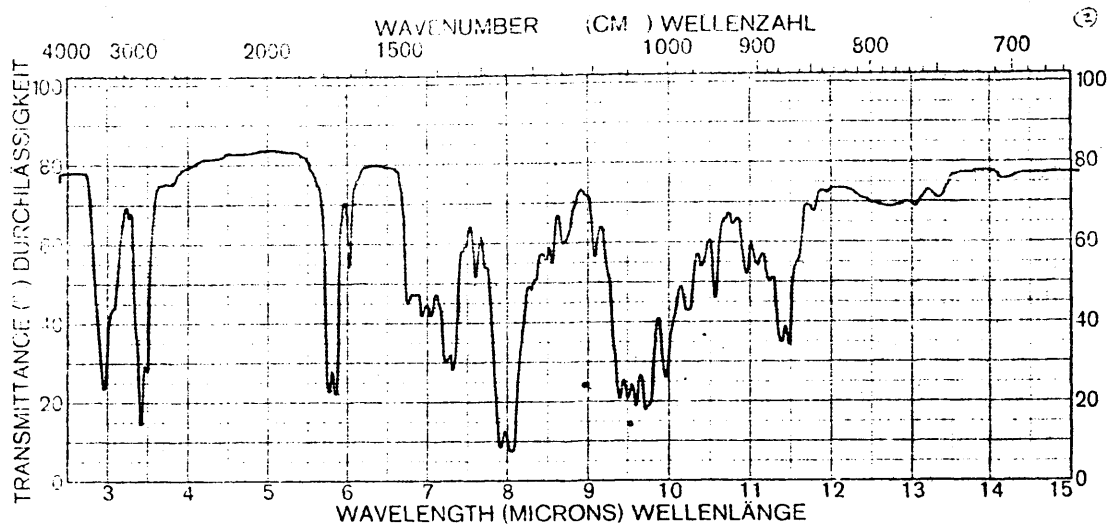


FIG. 3

Espectro IR de sidol (III)

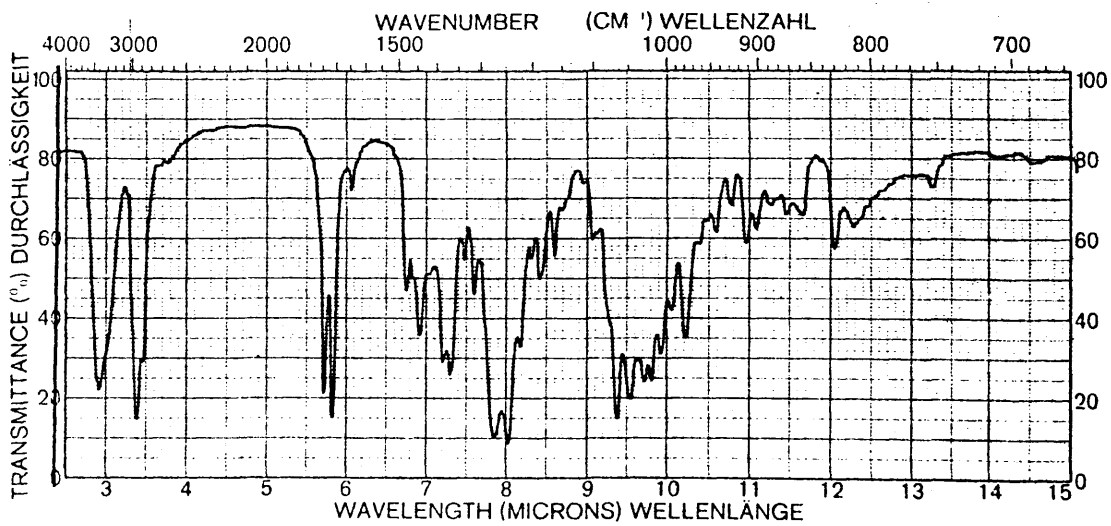
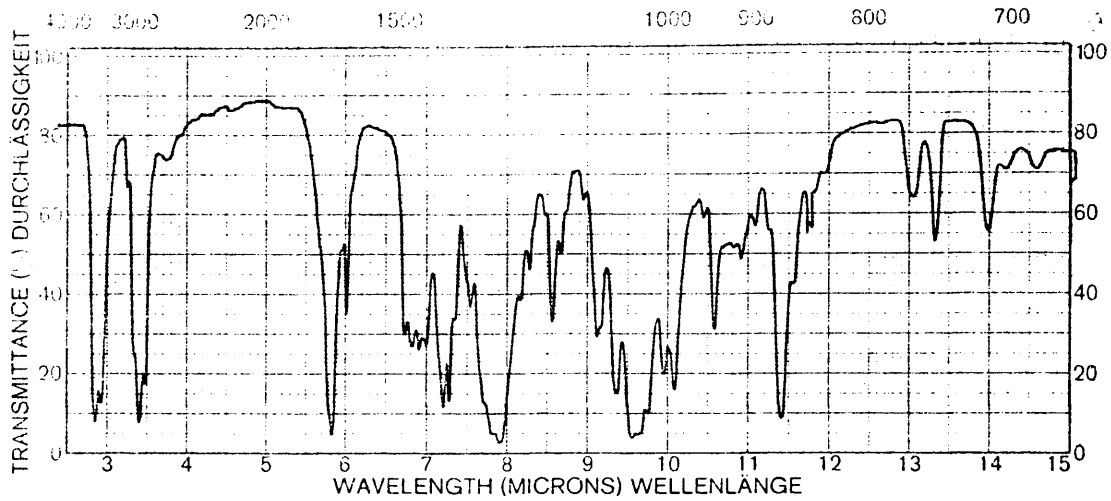
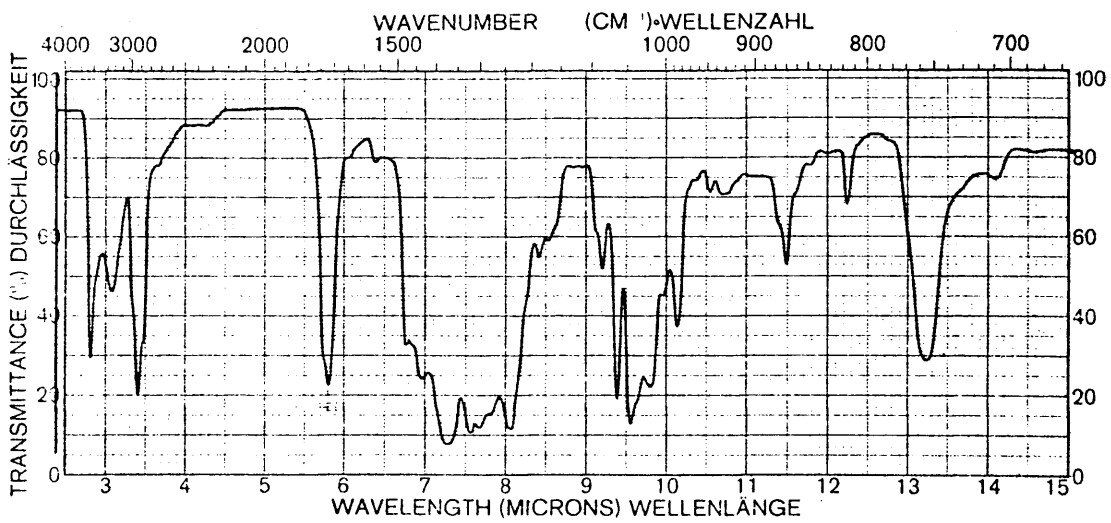


FIG. 4

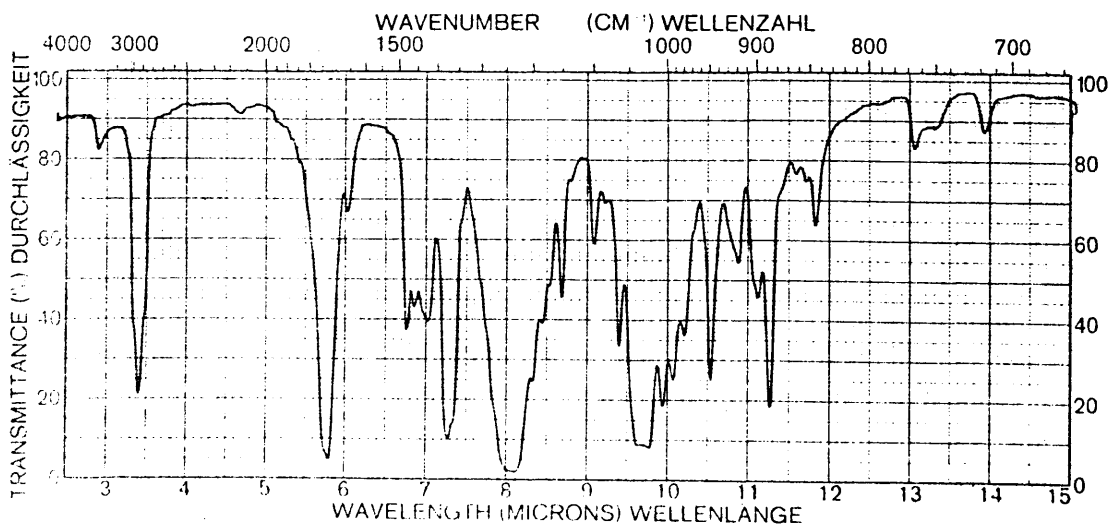
Espectro IR de isosidol (IV)



**FIG. 5.-** Espectro IR de linearol (V)



**FIG. 6.-** Espectro IR de isolinearol (VI)



**FIG. 7.-** Espectro IR del triacetato de foliol (IX)

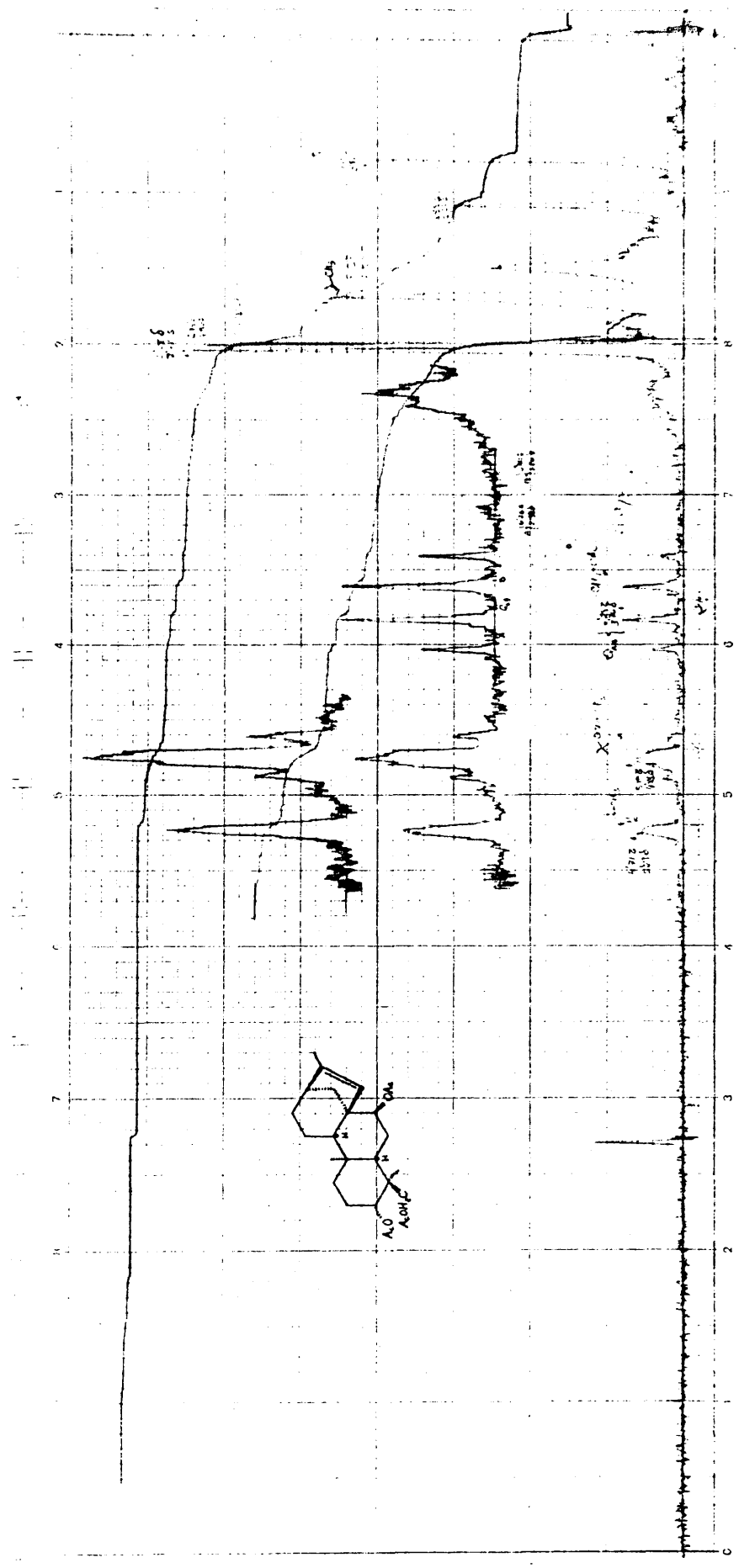
La acetilación de II, IV y VI origina un mismo triacetato (X), cuyo espectro de R.M.N. (Fig. 9) dá también dos singletes de grupos metilos terciarios a 0,82 y 1,12 $\delta$ , tres singletes de acetatos a 2,03, 2,05 y 2,08 $\delta$ , un doblete (J=1,5 Hz) a 1,73 $\delta$  que debe ser asignado a un metilo sobre doble enlace, un cuartete AB centrado a 3,76 $\delta$  (2H, J=12 Hz,  $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), una señal compleja a 4,81 $\delta$  (2H, dos grupos  $>\text{CHOAc}$ ) y, finalmente, un protón olefínico a 5,29 $\delta$  (cuartete estrecho,  $W_{\frac{1}{2}}=5,5$  Hz) que únicamente debe tener acoplamientos alílicos.

Como las únicas diferencias entre los espectros de R.M.N. de IX y X se limitan a que IX posee dos protones olefínicos pertenecientes a un metileno y X presenta un metilo sobre doble enlace y un sólo protón vinílico, acoplado con el metilo anterior, se puede trabajar sobre la hipótesis de que la diferencia entre IX y X esté en la distinta localización del doble enlace, siendo el resto de la molécula idéntico en ambos productos.

Si ésto es así, dos posibilidades se presentan para poder relacionar los compuestos IX y X:

a) La eliminación, mediante hidrogenación catalítica, del doble enlace que se supone es causa de la diferencia de estructuras. Pero esta posibilidad de correlación no debe ser la más adecuada ya que si la hidrogenación no está estereoespecíficamente controlada se obtendrán en cada caso mezclas en proporción variable de productos epiméricos en el carbono que porta el grupo metilo.





PERKIN ELMER PART 5840175

FIG. 9

Espectro de RMN del triacetato de isofoliol (X)

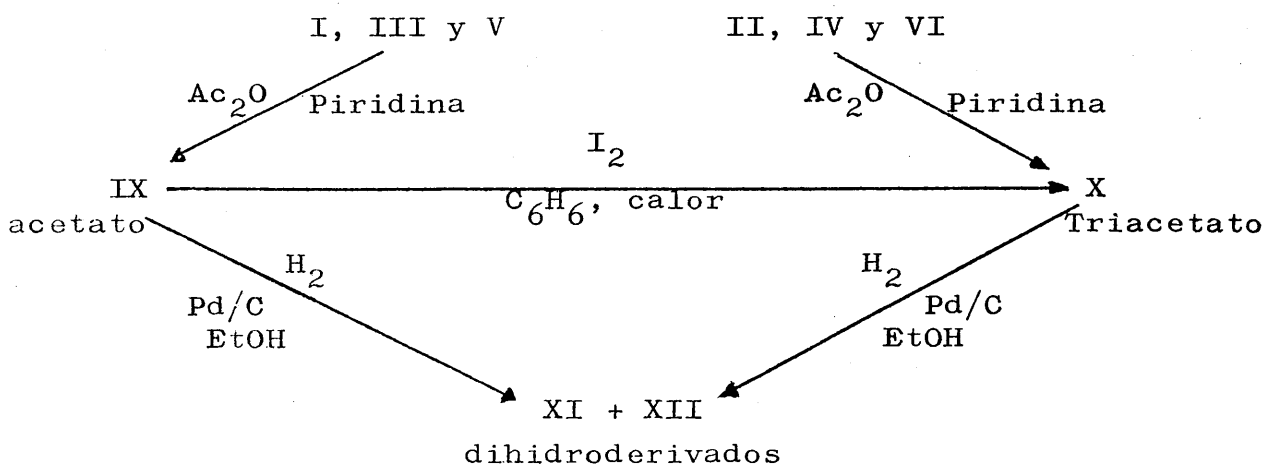
b) Otra segunda ruta para la interrelación consiste en isomerizar el doble enlace de "exo" (caso de IX) a "endo" (caso de X) que ofrece la enorme ventaja sobre la anterior posibilidad de que en esta isomerización no se crean ni se destruyen centros de asimetría en las moléculas.

Cuando los compuestos IX y X se hidrogenan dan dos dihidroderivados (XI y XII respectivamente). El espectro de R.M.N. de XI muestra un doblete (3H,  $J=6$  Hz,  $\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{|}{\text{CH}}$ ) a 1,01 $\delta$  y la desaparición de dos de los cuatro protones que formaban la señal compleja a 4,82 $\delta$  en el espectro de IX. El dihidroderivado XII presenta en R.M.N. el mismo doblete y, comparado con X, la ausencia del protón olefínico (5,29 $\delta$ ) y del grupo metilo unido al doble enlace (1,73 $\delta$ ). De hecho los compuestos XI y XII tienen idénticos valores de  $[\alpha]_D$  y espectros I.R. y R.M.N. totalmente superponibles, pero sus puntos de fusión difieren en cerca de 6°C y no son nítidos. Se supone por ello que XI y XII son mezclas en distinta proporción de epímeros, ya que, como mencionábamos antes, el control estérico de la estereoespecificidad de la hidrogenación no ha de ser igual para la saturación de un doble enlace "exo" que para un "endo" (54). Dado que es muy difícil poder resolver estas mezclas epiméricas y, salvo circunstancias muy favorables, también resulta sumamente complicado llegar a conocer de qué epímero se trata, abordamos el problema de relacionar el compuesto IX con el X por la segunda de las rutas anteriormente apuntadas. En efecto, cuando IX se refluja en benceno con unos

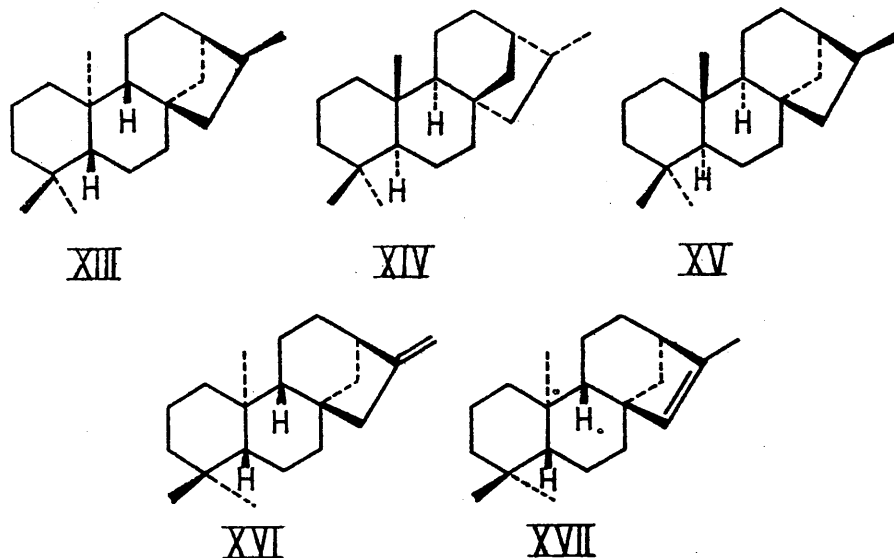
crisales de iodo (64) se obtiene un producto de isomerización - cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos coinciden rigurosamente con los del producto X.

Los resultados anteriormente señalados y resumidos en el Esquema 3 indican, pues, que los tres átomos de oxígeno presentes en las moléculas de I y II son hidroxílicos: uno primario y dos secundarios, que los diterpenos III, IV, V y VI son derivados monoacetilados de los anteriores, que, habida cuenta de su peso molecular, fórmula empírica y comportamiento frente a la hidrogenación, todos ellos deben ser tetracíclicos con una insaturación y que la única diferencia entre I y II se debe sólo a la posición del doble enlace, siendo idénticas para ambos la situación y la configuración de los tres grupos hidroxilo.

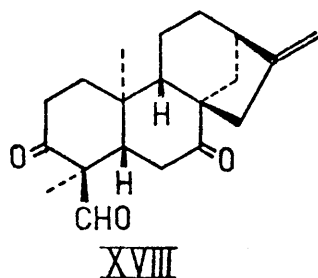
ESQUEMA 3



El paso siguiente en el establecimiento de las estructuras de los diterpenos consiste en fijar el tipo de esqueleto hidrocarbonado al que pertenecen. Por la existencia de un metileno terminal en I (y un agrupamiento  $-\text{CH}=\overset{1}{\text{C}}-\text{CH}_3$  en II) y sólo tres metilos (uno de ellos oxidado a  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), los tres sobre carbonos trisustituídos, únicamente los esqueletos de (-)-kaurano (XIII), (+)-kaurano (XIV) y phyllocladano (XV) deben ser considerados en principio (8). El de phyllocladano (XV) puede descartarse porque el campo  $\delta$  a que aparecen los dos metilos sobre carbono trisustituído y el cuartete AB en el compuesto X (1,12,082 y 3,76 $\delta$ , respectivamente) es exactamente el mismo al que aparecen en su derivado hidrogenado XII (1,11, 0,82 y 3,74 $\delta$ ) y sabido es que, en este tipo de compuestos, de hallarse el puente que soporta el doble enlace endocíclico en posición cis respecto a los grupos metilo C-20 y C-19 debería producirse un desapantallamiento ( $\Delta\delta = +0,1$  a  $+0,2$ ) de los protones pertenecientes al carbono 20 al pasar del compuesto X al compuesto XII (65). Por ello hay que concluir que el esqueleto al que pertenecen los diterpenos aislados de las dos especies de Sideritis debe ser el de (-)-kaurano (XIII) o el de su enantiómero el (+)-kaurano (XIV). El foliol (I) respondería a un esqueleto de (-)-kaur-16-eno (ent-kaur-16-eno) (XVI) o a su enantiómero, y el isofoliol (II) al de (-)-kaur-15-eno ((ent-kaur-15-eno = (-)-isokaureno)) (XVII) o a su enantiómero.



Para determinar la estereoquímica absoluta del esqueleto procedimos a oxidar I por el método de Sarett (66), con lo que obtuvimos el dicetoaldehído XVIII, el cual, por reducción de Huang-Minlon, se transforma, con muy bajo rendimiento, en ent-kaur-16-eno (XVI), lo que demuestra que los diterpenos por nosotros aislados poseen unión de anillos A/B antípoda de la "normal" es decir, de estereoquímica absoluta XVI y XVII. Una prueba adicional de estas conclusiones se obtiene al determinar por el método de Horeau del desdoblamiento parcial de racémicos, la estereoquímica absoluta del carbono hidroxílico C-7 en el compuesto-XIX (por datos de R.M.N. se deduce que posee el -OH en configuración axial y que resulta ser de 7 S (ver más adelante).



Resta aún por localizar la posición de los grupos hidroxilos y de los acetatos en los compuestos naturales que venimos considerando. El linearol (V) y el isolinearol (VI) en sus espectros de R.M.N. presentan el cuartete AB debido al agrupamiento  $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{O}-$  a campo bajo (Tabla 3) indicando que es el grupo hidroxilo primario el que se encuentra acetilado. En el caso de V el desplazamiento químico de este cuartete no corresponde exactamente con el que debiera esperarse de un grupo  $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OAc}$  sobre C-4 en configuración ecuatorial, pues aparece a campo demasiado bajo (aunque no lo suficiente para que pueda suponerse que se halle sobre C-10) pero el hecho de que no se observen desplazamientos apreciables para la posición de la señal debida al metilo angular C-20 entre los compuestos III a VI y IX y X (véase Tabla 3) está de acuerdo con situar en C-18 (ecuatorial) al grupo alcohólico primario, teniendo en cuenta, además, que en el compuesto IX (o en el X) la posición del cuartete es totalmente concordante con la esperada para un  $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OAc}$  en configuración ecuatorial (44, 67).

Desplazamientos químicos ( $\delta$ )

Compuesto	C-10 Me	C-4 Me	-CH <sub>2</sub> OR	H-15	H-3	H-7	C-17
III	1,08 (s)	0,68 (s)	3,15 (c) J=12 Hz	-	4,92	3,63	4,86 (2H, sa)
IV	1,08 (s)	0,66 (s)	3,17 (c) J=12 Hz	5,58	4,96	3,65	1,74 (3H, d) J=1,5 Hz
V	1,07 (s)	0,77 (s)	4,04 (s) (c degen.)	-	3,60	3,60	4,83 (2H, sa)
VI	0,99 (s)	0,60 (s)	3,77 (c) J=12 Hz	5,57	3,34	3,34	1,69 (3H, d) J=1,5 Hz
IX	1,11 (s)	0,82 (s)	3,74 (c) J=12 Hz	-	4,82	4,82	4,82
X	1,12 (s)	0,82 (s)	3,76 (c) J=12 Hz	5,29	4,81	4,81	1,73 (3H, d) J=1,5 Hz
XIX	1,08 (s)	1,04 (s)	3,49 (c)	5,49	3,50	3,50	1,76 (3H, d) J=1,5 Hz
XX	1,24 (s)	1,10 (s)	3,46 (c)	5,50	3,48	-	1,75 (3H, d) J=1,5 Hz
XXI	1,08 (s)	1,03 (s)	3,53 (c)	5,10	3,53	-	1,69 (3H, d) J=1,5 Hz

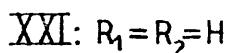
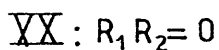
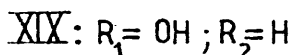
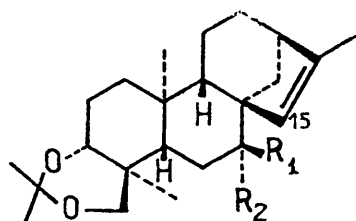
s = singlete, c = cuartete, sa = singlete ancho.

Todos los espectros registrados en CDCl<sub>3</sub> excepto el de VI (en DMSO).

El sidol (III) y el isosidol (IV) presentan en sus espectros de R.M.N. una señal a campo bajo que integra por un protón (Tabla 3). La forma de esta señal, parcialmente solapada con la debida al metileno terminal en el caso de III, es un claro cuartete en el espectro de IV ( $J_{aa'} = 9,3$  Hz;  $J_{ae'} = 6,6$  Hz); esto exige que el protón geminal del grupo acetoxilo sea axial y acoplado con un solo metileno (68). Cuando el compuesto III se trata en disolución clorofórmica con trazas de ácido se transforma en V y si V se somete a las mismas condiciones de reacción se transforma en III. Fijada ya la posición del grupo hidroxilo primario en C-18, esta transacetilación exige que el grupo alcoholico secundario que participa en la reacción se halle en C-3 o C-6. La última posición debe excluirse por las consideraciones arriba señaladas sobre la forma de la señal a 4,96 $\delta$  en el espectro de R.M.N. de IV y, en consecuencia, el grupo alcoholico secundario que se halla acetilado en los diterpenos III y IV debe situarse en C-3 y configuración ecuatorial ( $\alpha$ ), (\*). Esta estructura parcial explica también de forma satisfactoria el campo ligeramente bajo a que aparece el cuartete AB de V, ya que es posible la formación de puentes de hidrógeno (67); además, la presencia de un sistema de 3,18-diol está de acuerdo con la fácil obtención del acetónido XIX a partir de II, con el bajo rendimiento en ent-kaur-16-eno en la reducción de XVIII por el procedimiento de Huang-

(\*) Otras razones que excluyen la posibilidad de que este -OH se halle sobre C-6 se dan más adelante.

Minlon y con el hecho de que la oxidación de I con el reactivo de Jones conduce a una mezcla compleja de productos que, una vez calentada a 100°C con KOH hidroalcohólica, no contiene ningún compuesto de naturaleza ácida y de la cual no hemos logrado aislar la 18-nordicetona esperada.



Estos resultados confirman las estructuras y configuraciones I a VI para todos los diterpenos ahora considerados, excepto en lo que se refiere a la posición y configuración del otro grupo hidroxilo secundario, y ésto se deduce de la forma siguiente:

Los espectros de R.M.N. de III y IV presentan un cuartete estrecho ( $W_{\frac{1}{2}} = 5,5$  Hz) a 3,63 y 3,65 $\delta$ , respectivamente, que debe interpretarse como la parte X de un sistema ABX; el protón-

geminal del hidroxilo debe estar, pues, acoplado con sólo dos protones adyacentes y, además, debe ser ecuatorial ya que una interacción diaxial puede excluirse dada la pequeña anchura de la señal. Según esto deben eliminarse como posiciones de este grupo alcohólico las C-2, C-6, C-11 y C-12. Un -OH axial excluye también las posiciones C-6, C-12 y C-14 ya que no se observan desplazamientos apreciables en la posición de la señal del metilo C-20 en los espectros de R.M.N. de los productos III, IV, V, VI, IX y X (44). Las únicas posibilidades que restan son C-1 y C-7. El fuerte desapantallamiento ( $\Delta = 0,29\delta$ ) que sufre el protón vinílico de C-15 al pasar de X a IV (Tabla 3) está de acuerdo con situar el -OH en C-7 y configuración  $\beta$  (axial) (44), ya que un hidroxilo en C-1 está muy alejado del protón vinílico como para producir este efecto. Además, al oxidar el acetónido XIX con  $\text{CrO}_3$ /Piridina se obtiene una cetona (XX) que por reducción de Huang-Minlon da el compuesto XXI. La presencia de un grupo ceto en C-7 está en consonancia con el efecto de fuerte desapantallamiento ( $\Delta = 0,40\delta$ ) del protón vinílico de C-15 y también con el pequeño desapantallamiento del metilo C-20 ( $\Delta = 0,16\delta$ ) al pasar de la estructura XXI a la XX.

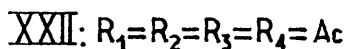
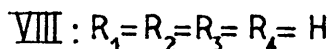
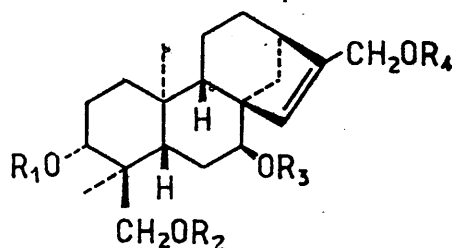
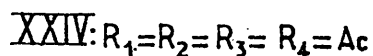
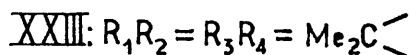
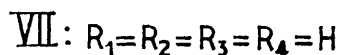
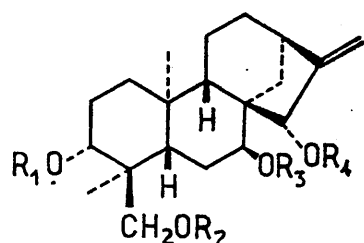
Una prueba adicional de que el -OH que venimos considerando se encuentra en C-7 y no en C-1 la constituye el hecho de que el método de Horeau (69, 70) aplicado al compuesto XIX conduce al aislamiento del ácido (-)- $\alpha$ -fenilbutírico, definiendo pues como 7S la configuración absoluta de este átomo de carbono-

(si el -OH estuviese en C-1, habida cuenta de que es axial, debería haberse obtenido el ácido (+)- $\alpha$ -fenilbutírico).

Un estudio cuidadoso del espectro R.M.N. del cetoacetó nido XX, muestra por otro lado, que la señal del protón geminal- del -OH que habíamos establecido en C-3 es totalmente idéntica y aparece al mismo campo que en el compuesto V (por ejemplo) (ver Tabla 3). Este hecho excluye también la posibilidad de que el hidroxilo que forma el acetónido con el grupo alcohólico primario- se encuentre en C-6, ya que de ser así, en el compuesto XX, que posee un grupo carbonilo en C-7, la mencionada señal debería apa recer a campo mucho más bajo y en forma de un simple doblete por acoplamiento con el único protón vecinal de C-5.

### II.3 - DITERPENOS TETRAHIDROXILADOS (VII y VIII)

Los diterpenos VII (leucanthol) y VIII (isoleucanthol) son dos componentes minoritarios de la fracción diterpénica de la Sideritis leucantha; la mezcla de ambos viene a representar un 0,002% del material vegetal seco.



El isoleucanthol (VIII) presenta una fuerte absorción de -OH en su espectro I.R. (Fig. 10) y por acetilación da un tetraacetato (XXII), luego los cuatro átomos de oxígeno que posee su molécula son hidroxílicos. El espectro de R.M.N. de XXII (Fig. 11) muestra las siguientes señales: a 0,81 y 1,12δ dos singletes de grupos metilo sobre carbonos trisustituídos, a 2,04δ cuatro singletes acumulados de los cuatro grupos acetato, a 3,74δ el centro de un cuartete AB ( $J=12$  Hz) asignable a un  $-C-CH_2OAc$  ecua

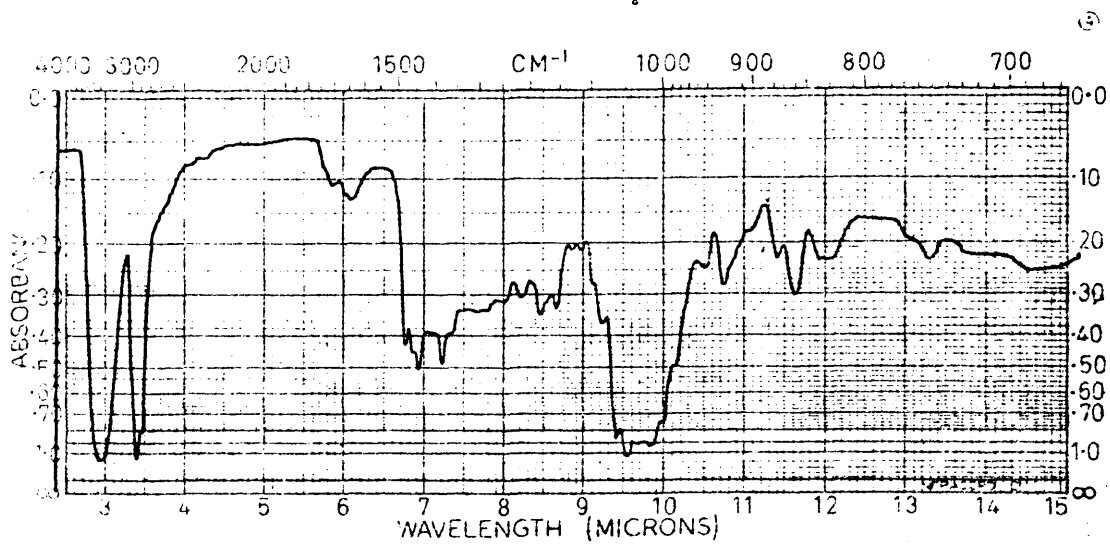
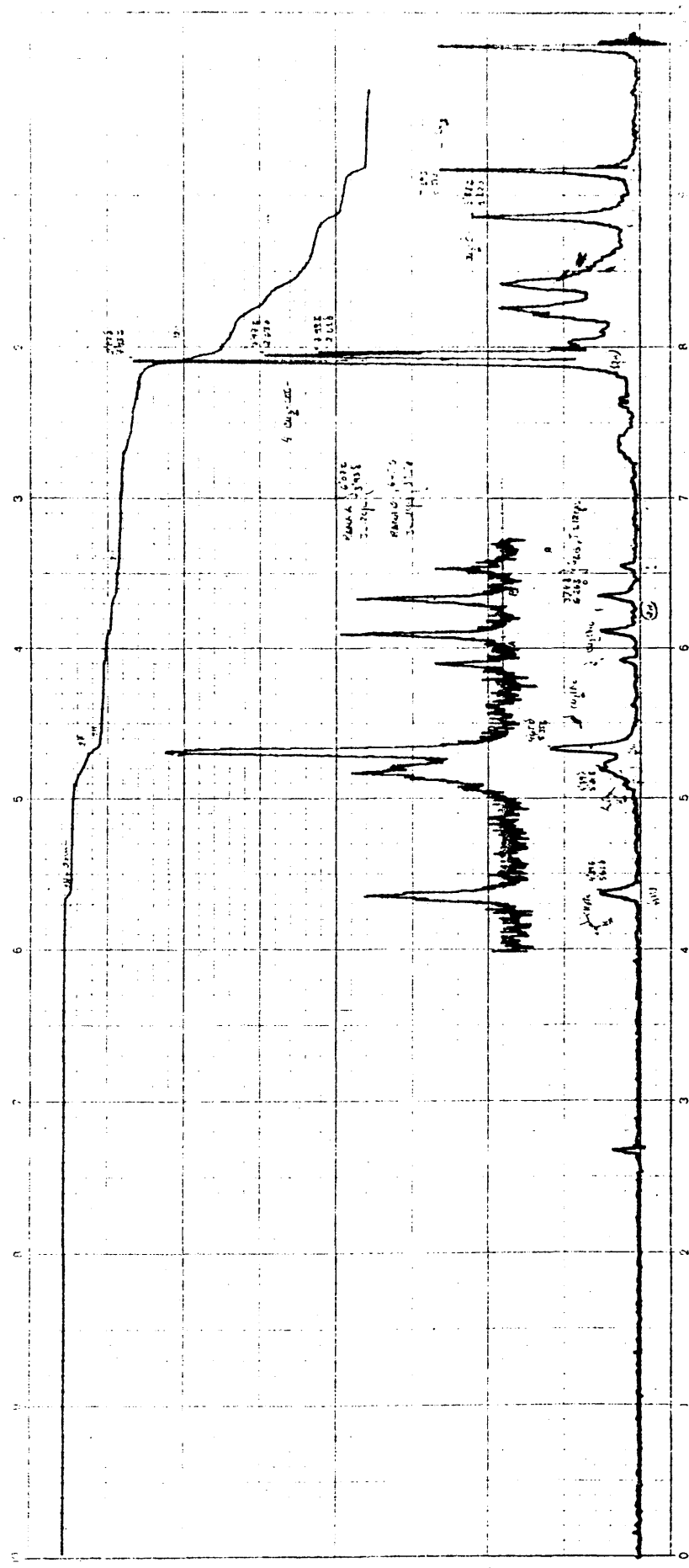


FIG. 10

Espectro IR del isoleucanthol (VII)



**FIG. 11**

Espectro de RMN del tetracetato de isoleucanthol (XXII)

torial sobre C-4, a 4,65 $\delta$  una señal afilada que integra por dos protones y debida a un grupo metilenoacetoxilo unido a un carbono insaturado ( $-\text{CH}=\overset{1}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), a 4,79 $\delta$  una señal compleja, que integra por dos protones, debida a los dos -H geminales de dos grupos acetoxilos secundarios, y a 5,61 $\delta$  una señal estrecha de un protón olefínico. Comparando este espectro con el del triacetato de isofoliol (X) las únicas diferencias son:

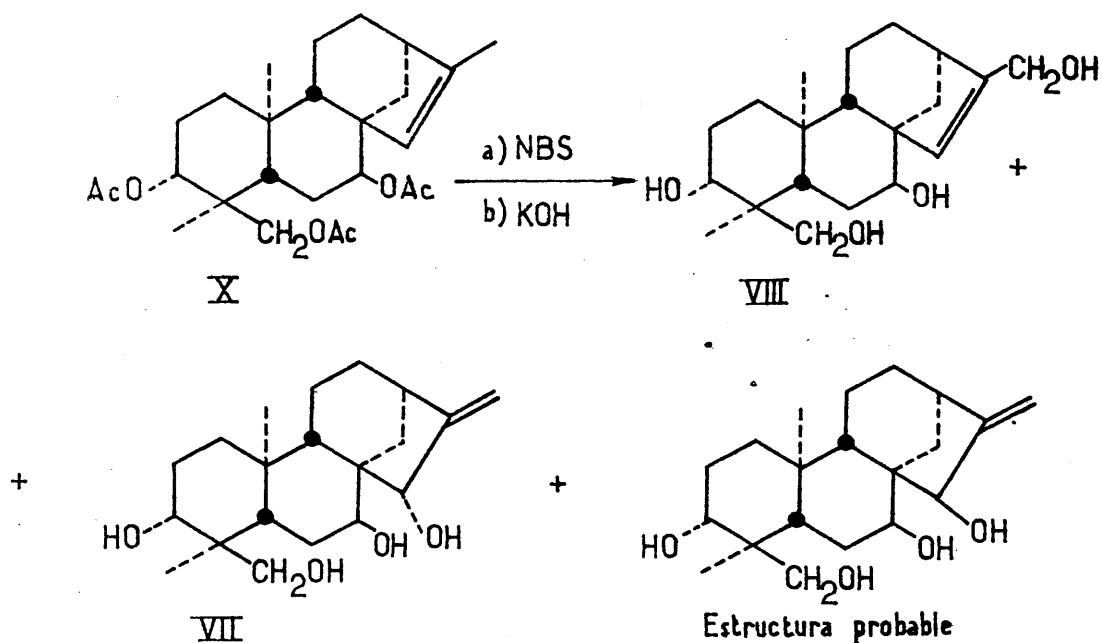
i) XXII posee cuatro grupos acetilos en lugar de los tres presentes en X, y este grupo "extra" está esterificando un -OH primario.

ii) El nuevo grupo acetilado de XXII reemplaza a un metilo alílico que en X aparecía a 1,73 $\delta$ .

iii) El protón vinílico de XXII está a campo más bajo que el de X ( $\Delta=0,32\delta$ ).

Estas observaciones sugieren que el isoleucanthol posee la estructura VIII (50), suposición que se confirma por síntesis de él a partir de X (Esquema 4). En efecto, cuando el triacetilisofoliol (X) se broma con N-bromo-succinimida en disolución de tetracloruro de carbono y el producto bruto de la reacción se trata con potasa hidroalcohólica al 3%, se obtiene una mezcla de tres sustancias, la más abundante de las cuales es el isoleucanthol (VIII).

## ESQUEMA 4



El leucanthol (VII) presenta también absorción máxima de -OH en su espectro I.R. Al tratarlo con acetona en presencia de  $\text{SO}_4\text{Cu}$  anhidro se obtiene un diacetónido (XXIII) cuyo espectro I.R. no presenta absorción de -OH y sí de metileno terminal ( $3080, 1650$  y  $903 \text{ cm}^{-1}$ ); la presencia de un metileno terminal en la molécula del leucanthol se confirma por el espectro de R.M.N. de XXIII ( $2\text{H}$ , singlete ancho a  $5,25\delta$ ) que también muestra dos señales de metilos terciarios a  $1,11$  y  $1,09\delta$ . Cuando VII se somete a acetilación se obtiene un tetraacetato (XIV) que en el I.R. da absorciones de metileno terminal a  $3080, 1650$  y  $915 \text{ cm}^{-1}$  y en -

R.M.N. aparece este agrupamiento en forma de dos singletes anchos a 5,22 y 5,41 $\delta$ . El peculiar comportamiento espectroscópico del grupo metileno terminal sugiere que el leucanthol debe responder a un esqueleto de ent-kaur-16-eno con una función hidroxílica en C-15 (53 y referencias allí citadas). El hecho de que una de las sustancias minoritarias obtenidas en la síntesis del isoleucanthol a partir de X sea el leucanthol, confirma que éste responde a la estructura VII ya que la formación de este producto es totalmente previsible por la posibilidad de resonancia del radical alilo originado durante la bromación de X con NBS. Resta aún por determinar la configuración del -OH de C-15 en el leucanthol, pero dado que al tratar VII en distintas condiciones ácidas (que normalmente conducen a la isomerización del doble enlace exocíclico para una configuración  $\beta$  del hidroxilo de C-15) siempre se recupera inalterado, se puede afirmar que el -OH en C-15 del leucanthol es  $\alpha$  (71, 72).

Los resultados obtenidos por nosotros en el estudio de los diterpenoides de la Sideritis leucantha (que han sido objeto de dos comunicaciones previas (73, 74)), además de ampliar el número de nuevas sustancias naturales de este tipo, establecen por primera vez la coexistencia en una Sideritis de compuestos con esqueleto de ent-kaur-16-eno y ent-kaur-15-eno.

Los ocho nuevos diterpenos tetracarbocíclicos aislados de la Sideritis leucantha poseen, pues, las siguientes estructuras:

Foliol (I) =  $3\alpha$ ,  $7\beta$ , 18-trihidroxi-ent-kaur-16-eno.

Isofoliol (II) =  $3\alpha$ ,  $7\beta$ , 18-trihidroxi-ent-kaur-15-eno.

Sidol (III) =  $7\beta$ , 18-dihidroxi- $3\alpha$ -acetoksi-ent-kaur-16-eno.

Isosidol (IV) =  $7\beta$ , 18-dihidroxi- $3\alpha$ -acetoksi-ent-kaur-15-eno.

Linearol (V) =  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -dihidroxi-18-acetoksi-ent-kaur-16-eno.

Isolinearol (VI) =  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -dihidroxi-18-acetoksi-ent-kaur-15-eno.

Leucanthol (VII) =  $3\alpha$ ,  $7\beta$ ,  $15\alpha$ , 18-tetrahidroxi-ent-kaur-16-eno.

Isoleucanthol (VIII) =  $3\alpha$ ,  $7\beta$ , 17, 18-tetrahidroxi-ent-kaur-15-eno.

III - DITERPENOS DE "SIDERITIS PUSILLA" (Lag.), Pau.

III.1 - COMPOSICION DITERPENICA DE LA "SIDERITIS PUSILLA" (Lag.)

Pau.

De las partes aéreas de la Sideritis pusilla (Lag.) - Pau., por extracción con éter de petróleo y repetidas cromatografías del extracto sobre columnas de gel de sílice, logramos separar seis diterpenos cuyas constantes físicas y características espectrales no coincidían con ninguno de los hasta ahora descritos en la bibliografía.

Los nombres triviales que proponemos para las seis nuevas sustancias, así como las constantes físicas de las mismas, se resumen en la Tabla 4.

TABLA 4

Nuevos diterpenos de la Sideritis pusilla (Lag.) Pau.

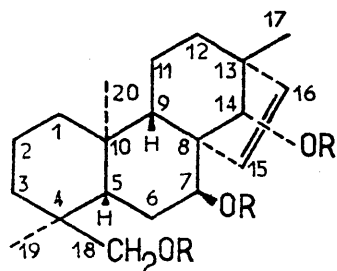
DITERPENOS	FORMULA MOLECULAR	P.F.°C.	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH)
Pusillatriol (XXV)	$C_{20}H_{32}O_3$	199-202	+68°
Isopusillatriol (XXVI)	$C_{20}H_{32}O_3$	172-174	+56°
Pusillatetrol (XXVII)	$C_{20}H_{32}O_4$	185-187	+79°
Diterpenoide SP-1 (LXI)	$C_{22}H_{34}O_4$	pastoso	--
Diterpenoide SP-2 (LXII)	$C_{22}H_{34}O_4$	211-213	+59°
Diterpenoide SP-3 (LXIII)	$C_{22}H_{34}O_5$	263-267	+96°

Cuando el extracto de Sideritis pusilla se somete a saponificación con potasa alcohólica al 4%, los componentes diterpénicos de la planta se encuentran únicamente en la fracción del insaponificable y sólo tres sustancias (XXV, XXVI y XXVII) están presentes. Habida cuenta de las fórmulas moleculares señaladas en la Tabla 4 y del comportamiento del total de diterpenos frente a la saponificación, se deduce que ninguno de ellos es ácido y que las sustancias LXI, LXII y LXIII son monoacetatos de alguno (o algunos) de los componentes XXV, XXVI o XXVII.

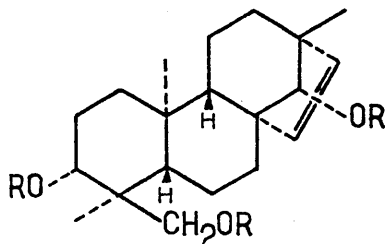
Primeramente expondremos el camino seguido para el establecimiento de las estructuras de las sustancias que poseen todos sus hidroxilos libres (pusillatriol, isopusillatriol y pusillatetrol) para continuar con las de los monoacetatos SP-1, SP-2 y SP-3. El estudio de los diterpenos de la Sideritis pusilla lo finalizaremos con unas consideraciones sobre la influencia de los diversos grupos funcionales en los desplazamientos químicos de las señales de los metilos en espectroscopía de resonancia magnética nuclear y con un estudio configuracional y conformacional de los productos que se obtienen al tratar con diazometano los derivados de stacheno con un grupo carbonilo en posición C-14.

III.2 - ESTRUCTURAS DE LOS DITERPENOS XXV, XXVI y XXVII

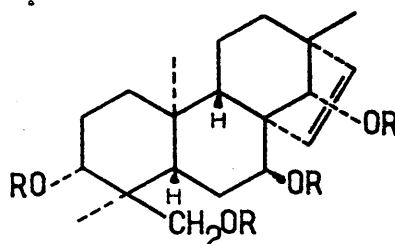
Dado que, como veremos más adelante, las estructuras - XXV, XXVI y XXVII están profundamente relacionadas entre sí, expondremos de forma simultánea las consideraciones que nos han - permitido establecer las fórmulas completas (incluidas las este- reoquímicas absolutas) de estos tres nuevos diterpenos.



XXV : R = H  
PUSILLATRIOL  
XXVIII : R = Ac

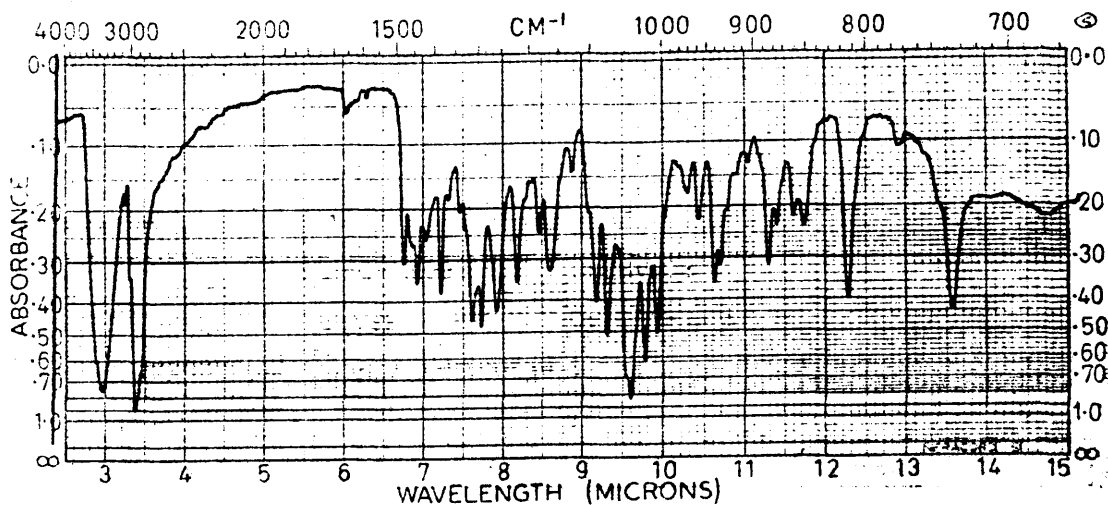


XXVI : R = H  
ISOPUSILLATRIOL  
XXIX : R = Ac

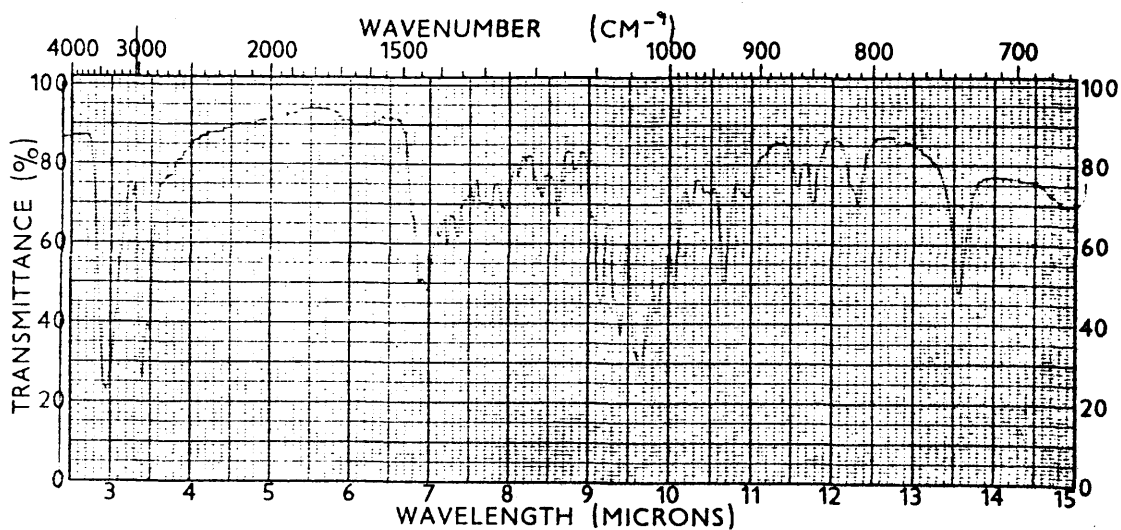


XXVII : R = H  
PUSILLATETROL  
XXX : R = Ac

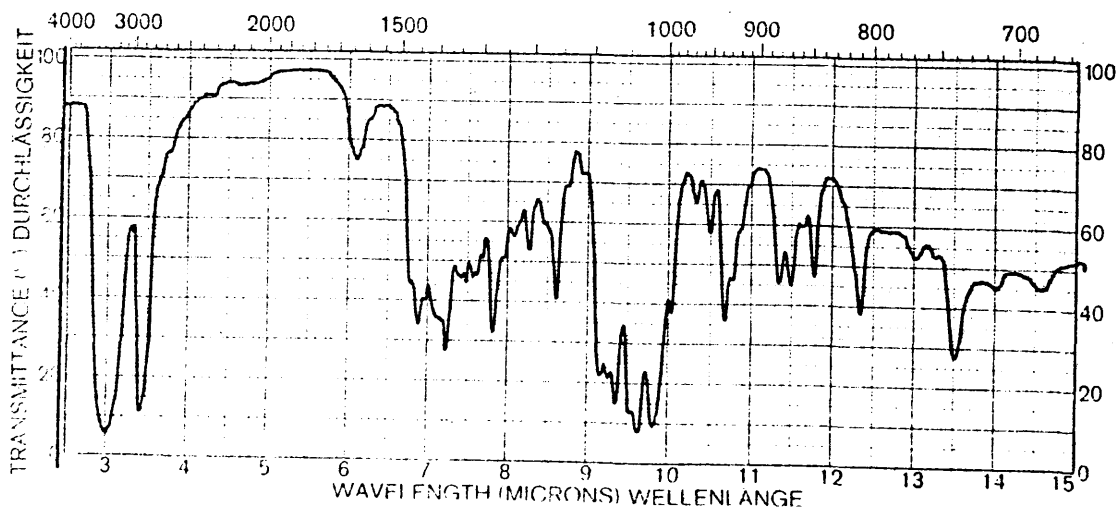
Los espectros en el infrarrojo de XXV (Figura 12), - XXVI (Figura 13) y XXVII (Figura 14) presentan fuerte absorción de -OH hidroxílico ( $\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$ ) y ausencia de bandas debidas a carbonilo; por ello se puede pensar ya que los átomos de oxígeno presentes en sus moléculas deben estar implicados en agrupamientos hidroxílicos o en todo caso formar alguna unión éter.



**FIG. 12.-** Espectro IR del pusillatriol (XXV)



**FIG. 13.-** Espectro IR del isopusillatriol (XXVI)



**FIG. 14.-** Espectro IR del pusillatetrol (XXVII)

Cuando cada uno de los diterpenos se trata con anhídrido acético y piridina en las condiciones de una acetilación normal (temperatura del laboratorio durante 48 horas) se obtienen para el pusillatriol (XXV) y el isopusillatriol (XXVI) dos triacetatos diferentes (XXVIII, y XXIX, respectivamente), mientras que el pusillatetrol (XXVII) origina un tetraacetato (XXX). Estos resultados exigen que todos los átomos de oxígeno presentes en las moléculas de XXV, XXVI y XXVII sean hidroxílicos.

La relación entre el número de átomos de carbono e hidrógeno es para los tres compuestos que venimos considerando, - de 20:32; como todos los oxígenos forman parte de grupos alcohólicos, los tres diterpenos han de poseer cinco insaturaciones - debidas a la presencia de carbocícl<sup>o</sup>s y/o insaturaciones carbono-carbono. Los experimentos de hidrogenación catalítica llevan, en los tres casos, a la obtención de tres nuevos compuestos - - dihidrogenados (incremento másico de 2 u.a.m.) que no dan reacción positiva con el tetranitrometano, mientras que el tratamiento del compuesto XXX con ácido m-cloroperbenzoico conduce a un producto que posee un sólo anillo de oxirano sustituido. Es-  
tos hechos demuestran que las estructuras XXV, XXVI y XXVII son  
tetracíclicas con una insaturación de tipo alqueno. Los cuatro-  
ciclos y el doble enlace carbono-carbono dan cuenta, pues, de -  
las cinco insaturaciones deducidas de las fórmulas empíricas.

Para determinar el tipo (o tipos) de esqueleto al que pertenecen los tres nuevos diterpenos considerados lo más inme-

diato e informativo es el estudio de sus espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.); éstos no se pudieron hacer con los carbinoles por dificultades de solubilidad en cloroformo - deuterado y, aunque se podrían haber estudiado en otros disolventes tales como DMS-d<sub>6</sub>, preferimos hacerlo en CDCl<sub>3</sub> para evitar así señales que pudiesen solapar con las debidas a las sustancias estudiadas. Por ello, obtuvimos los espectros de R.M.N. en disolución de CDCl<sub>3</sub>, de los respectivos derivados totalmente acetilados (XXVIII, XXIX y XXX).

El espectro de R.M.N. de XXX (Figura 15) presenta a 5,57δ un cuartete AB (J=6 Hz) que en principio puede ser asignado a los dos protones de una cis olefina unida a carbonos totalmente sustituidos (75); en la zona en que suelen aparecer los protones geminales de grupos acetoxilos (de 3,5 a 5,5δ aproximadamente) se aprecian cuatro claras señales (a, b, c y d): a 5,14δ aparece un multiplete estrecho de un protón, con una anchura media de banda de 6 Hz ( $W_{\frac{1}{2}} = 6$  Hz) y que en adelante denominaremos como señal a; a 4,73δ aparece otro protón en forma de un cuartete mal resuelto con un valor de  $W_{\frac{1}{2}} = 18$  Hz (señal b); solapado en su base con la señal b aparece un singlete ( $W_{\frac{1}{2}} = 2$ Hz) de otro protón a 4,73δ (señal c); finalmente, a 3,77δ está el centro de un cuartete AB (J = 12Hz) que puede ser atribuido a los dos protones geminales no equivalentes de un carbinol primario acetilado que se halla asentado sobre un carbono totalmente sustituido (76) y que denominaremos señal d. Además, entre 1,97

y 2,02 $\delta$  aparecen cuatro singletes correspondientes a los cuatro grupos acetoxilos y, a campo alto, tres singletes de grupos metilos sobre carbonos trisustituídos a 0,95 $\delta$  (1-CH<sub>3</sub>) y 0,84 $\delta$  (2-CH<sub>3</sub>).

Los espectros de R.M.N. de los triacetatos de pusillatriol (XXVIII) (Fig. 16) e isopusillatriol (XXIX) (Fig. 17) sólo difieren del de XXX (Fig. 15) en que poseen únicamente tres grupos acetoxilos y en que en el caso de XXVIII falta la señal b, mientras que en el espectro de R.M.N. de XXIX es la señal a la que está ausente; en lo demás, los tres espectros son virtualmente superponibles.

A la vista de los datos espectrales arriba señalados, lo primero que puede inferirse es que los tres diterpenos pertenecen a un mismo tipo de esqueleto hidrocarbonado, que el pusillatriol y el isopusillatriol poseen dos funciones alcohólicas en idénticas posiciones (señaladas c de alcohol secundario y d de -OH primario) y son isoméricos (o epiméricos) en el otro carbinol secundario (señal a para pusillatriol y señal b para el isopusillatriol) y que el pusillatetrol (XXVII) es como un compendio de las estructuras de los dos anteriores, poseyendo los dos grupos comunes a XXV y XXVI (señales c y d) y, además, los dos carbinoles que los diferencian (señales a y b) con lo que sólo puede admitirse que el pusillatriol (XXV) y el isopusillatriol (XXVI) son isoméricos pero no epiméricos.

Por otro lado, tanto la existencia de una cis olefina-

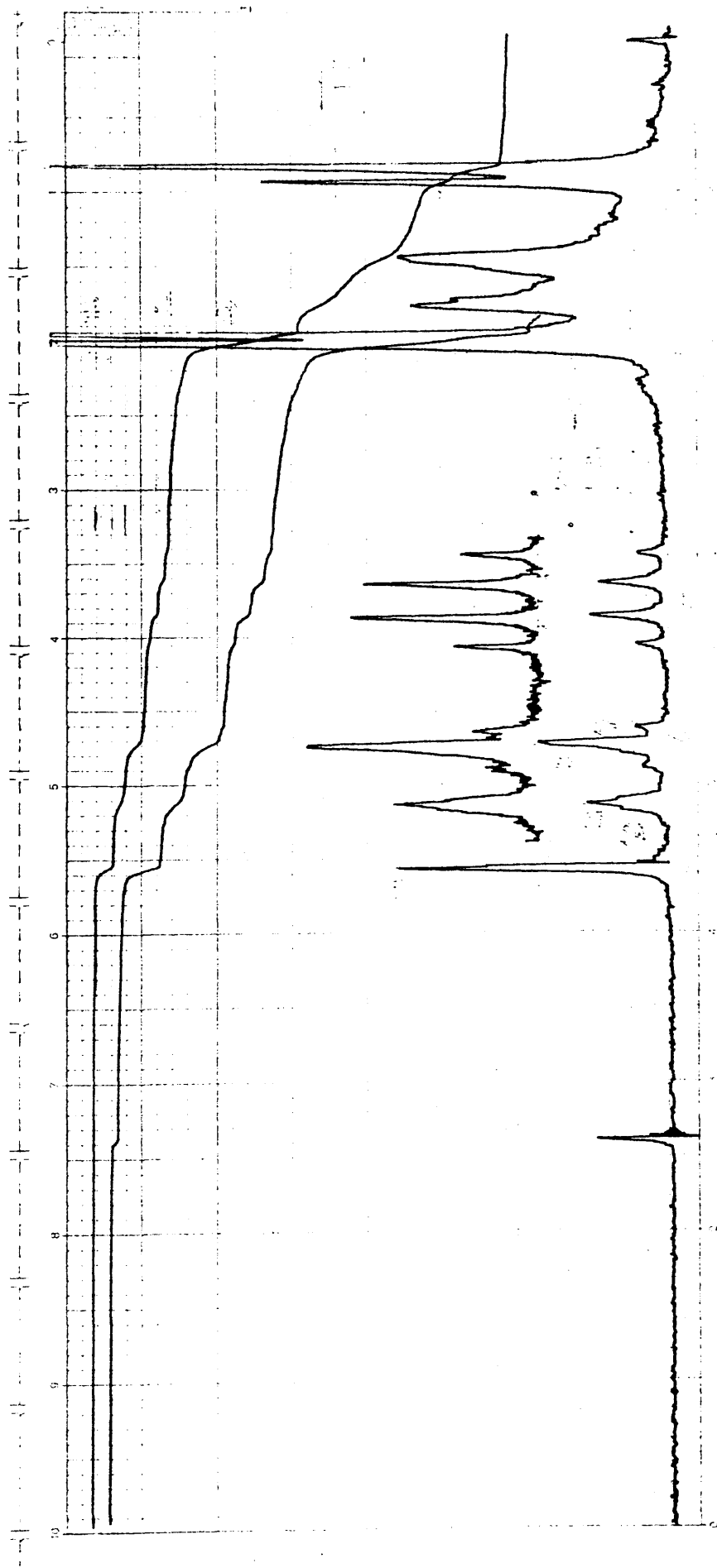


FIG. 15

Espectro de RMN del tetracetato de pusillatetrol (XXX)

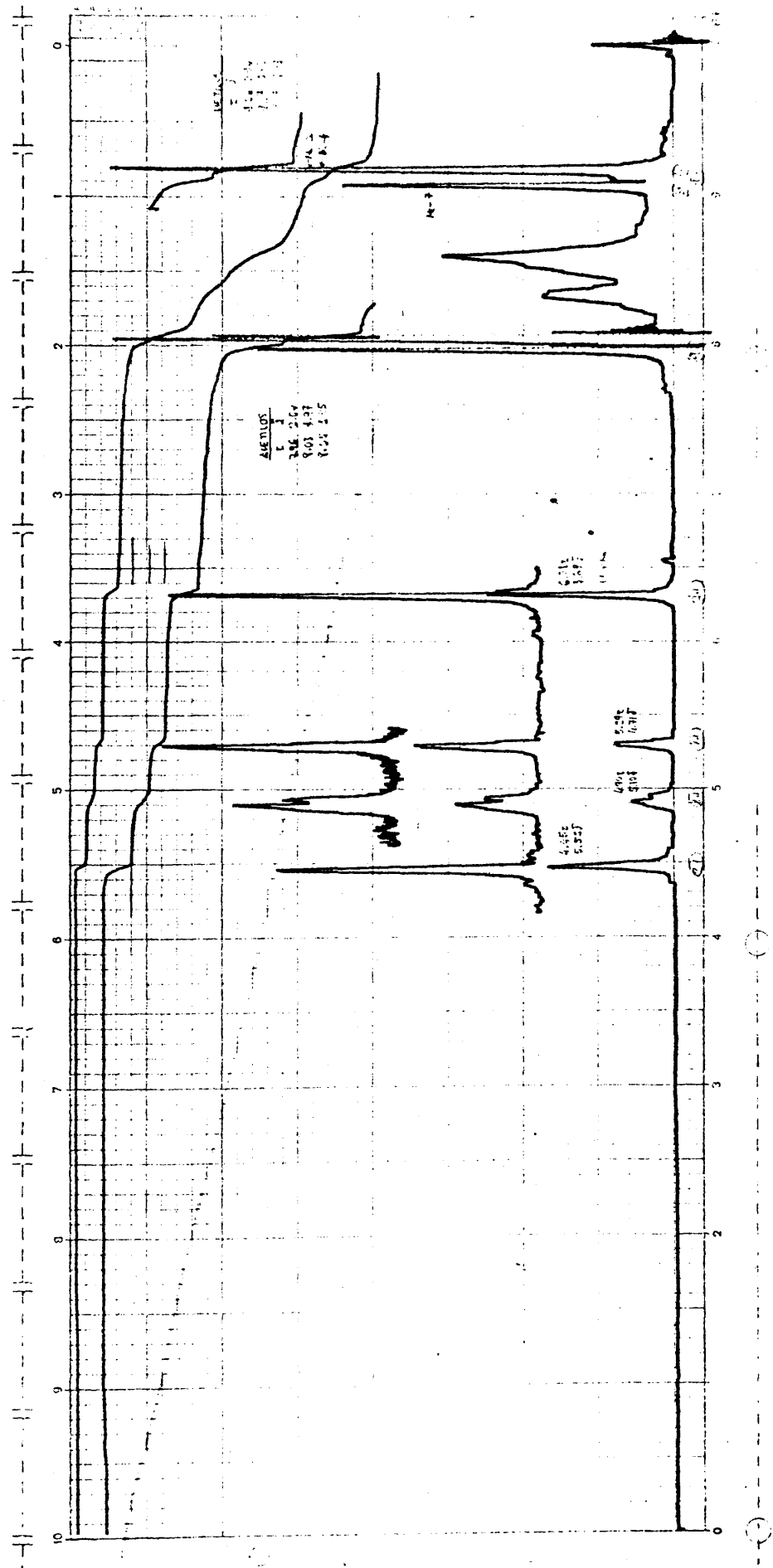


FIG. 16

Espectro de RMN del triacetato de pusillatriol (XXVIII)

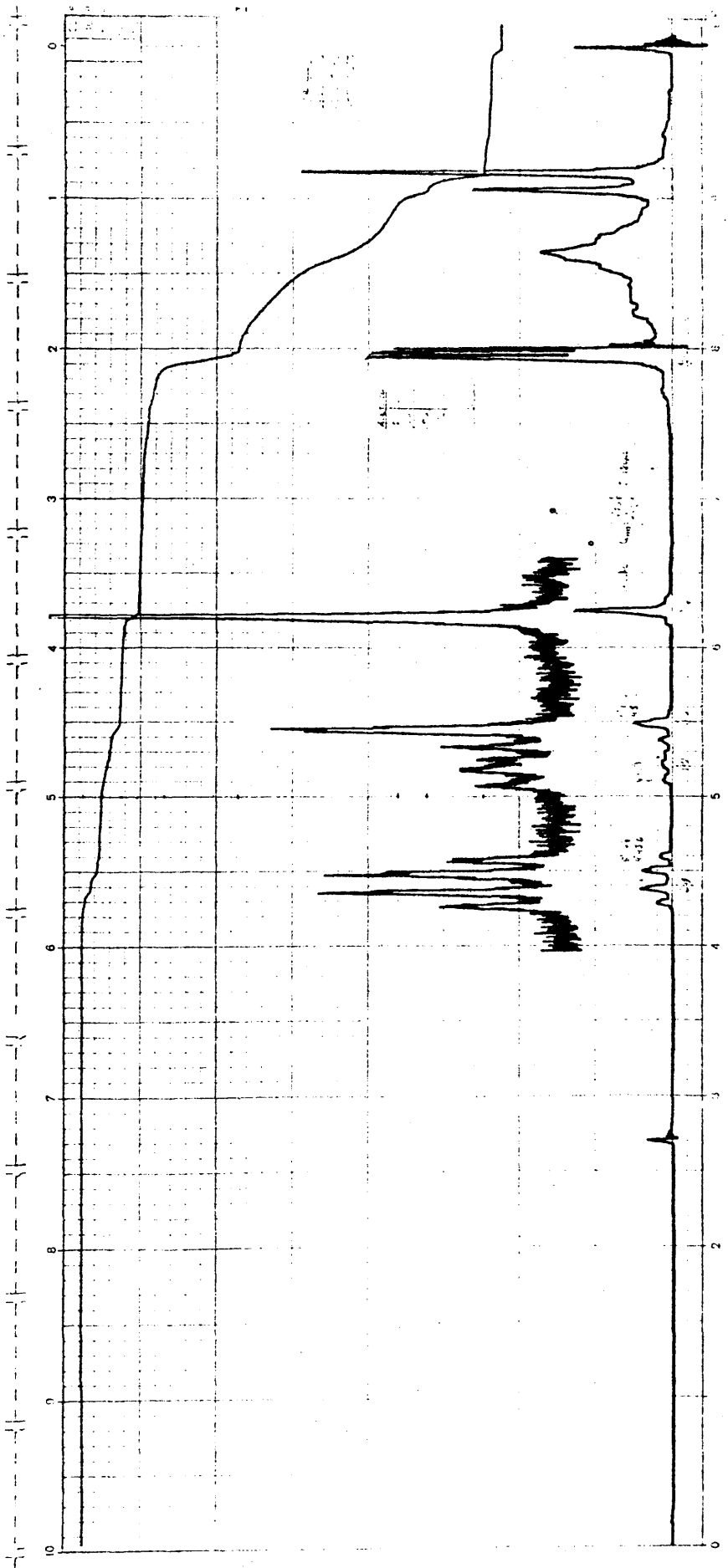


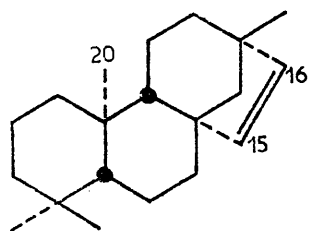
CHART 11. 600 MHz.

**FIG. 17**

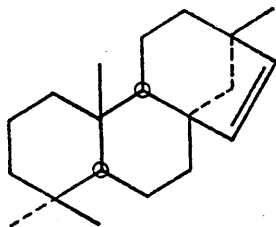
Espectro RMN del triacetato de isopusillatriol (XXIX)

del tipo de la señalada (cuartete AB a 5,57  $\delta$  ) como la naturaleza tetracíclica del esqueleto hidrocarbonado a que antes hacíamos referencia y la presencia en los espectros de R.M.N. de XXVIII, XXIX y XXX de tres singletes de metilos sobre carbono trisustituído y una señal d correspondiente a un carbinol primario asentado sobre carbono que no porta hidrógenos, convienen en establecer como hipótesis de trabajo, y dentro de los descritos en la literatura, un esqueleto carbocíclico común de stacheno [(+)-hibaeno, bayereno], (-)-hibaeno e isqhibaeno (estructuras XXXI, XXXII y XXXIII, respectivamente) para los tres nuevos diterpenos ahora considerados. (A estos esqueletos habría que añadir, además, el enantiómero del isohibaeno, estructura que aún no ha sido hallada en la Naturaleza).

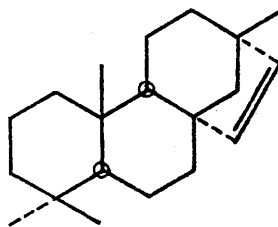
La diferencia entre las estructuras XXXI y XXXII (enantiómero de XXXI) y la XXXIII y su hipotético enantiómero está en la distinta disposición espacial del puente olefínico constituido por los carbonos 15 y 16 respecto al metilo angular C-20. Esta relación es cis para los compuestos XXXI y XXXII y trans para el XXXIII.



XXXI



XXXII

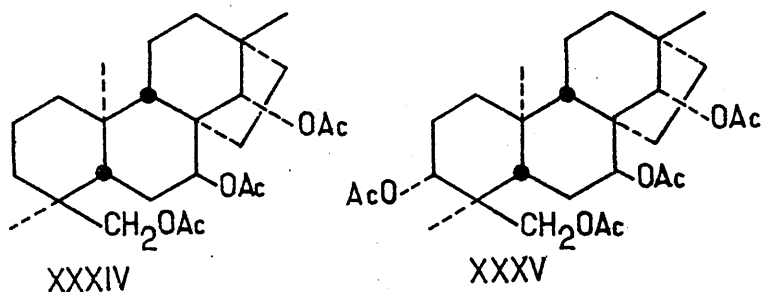


XXXIII

Sabido es que los orbitales  $\pi$  de la olefina apantallan al metilo angular C-20 cuando ambos grupos se hallan al mismo lado del plano determinado por los anillos A, B y C del sistema carbocíclico (isómero cis, caso de XXXI y XXXII), mientras que el compuesto XXXIII (isómero trans) no se da este efecto de apantallamiento. Por ello es fácil decidir entre una estructura cis o trans para los dos grupos considerados, ya que al hidrogenar los dos isómeros, y con ello transformar el estado de hibridación de los carbonos 15 y 16 de  $sp^2$  a  $sp^3$ , sólo en el caso del isómero cis (estructuras XXXI o XXXII) se observa, en el espectro de R.M.N., un desplazamiento paramagnético de la señal debida al metilo C-20 con relación al producto sin hidrogenar (65).

Comparando en nuestro caso los espectros de R.M.N. del triacetato de dihidropusillatriol (XXXIV) y el del tetraacetato de dihidropusillatetrol (XXXV) con los de los respectivos compuestos insaturados XXVIII y XXX se observan para los primeros,

además de la desaparición del cuartete asignado a los protones olefínicos, corrimientos paramagnéticos del singlete del metilo C-20. Estos desplazamientos a campo más bajo de la señal atribuida a los protones de C-20 son de 0,15 $\delta$  en el caso del paso de XXVIII a XXXIV y de 0,18 $\delta$  para los compuestos XXX y XXXV (\*), valores que están dentro del intervalo señalado en la bibliografía (0,2 a 0,15 $\delta$ ) para compuestos con estereoquímica cis entre el metilo considerado y el puente olefínico insertado en C-8 y C-13 - (65).



- (\*) La asignación de los desplazamientos químicos a cada uno de los metilos se hace en base a los estudios de los espectros de R.M.N. de diferentes derivados, cuya discusión detallada se recoge en la parte III.5 de esta Memoria.

Es más que probable que los diterpenos XXV y XXVII, y posiblemente el XXVI, respondan a un esqueleto de stacheno (XXXI) o de su enantiómero (XXXII); además, lo que sí es concluyente es que en las estructuras de estos compuestos ha de existir una relación trans-anti entre el metilo angular C-20, el hidrógeno de C-9 y la inserción del puente olefínico en C-8.

Faltan por determinar la estereoquímica relativa del centro asimétrico de C-5, la absoluta del esqueleto y la posición y configuración de los grupos hidroxilo en los diterpenos XXV, XXVI y XXVII y, además, establecer de forma inequívoca que las estereoquímicas de esqueleto de los dos últimos diterpenos son las mismas.

### III.2.1 - CONVERSION DE XXVII EN XXVI

Para saber si la relación trans-anti entre los centros asimétricos de C-10, C-9 y C-8 del compuesto XXVII es la misma en el diterpeno XXVI (isopusillatriol) bastaría obtener el dihidroderivado del compuesto XXIX (triacetato de isopusillatriol) y ver si en su espectro de R.M.N. la señal del metilo C-20 aparece a campo más bajo que en el compuesto insaturado.

Pero nos pareció más ventajoso tratar de sintetizar el isopusillatriol a partir del pusillatetrol (XXVII) ya que, si esto se lograba, quedaban ya fijadas las igualdades entre todos los centros asimétricos de los dos compuestos y no sólo la estereoquímica relativa de C-10, C-9 y C-8.

Según los datos de R.M.N. anteriormente mencionados - respecto a los derivados totalmente acetilados XXIX y XXX, el triacetato de isopusillatriol (XXIX) sólo difiere del tetraacetato de pusillatetrol (XXX) en que carece del grupo acetoxilo secundario cuyo protón geminal es responsable de la señal a. Por ello el diterpeno XXVII debe ser un hidroxiderivado de XXVI y bastará con eliminar el grupo -OH extra del primero para obtener el isopusillatriol.

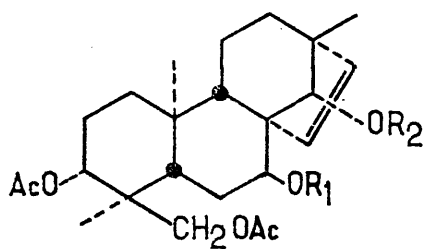
Cuando el pusillatetrol (XXVII) se trata con anhídrido acético y piridina a temperatura baja (0°C) y durante un corto periodo de tiempo (3 horas) se obtienen, junto con mínimas cantidades del tetraacetato XXX, tres acetatos parciales, dos de los cuales son triacetilderivados isoméricos (XXXVI y XXXVII) mientras que el tercero es un compuesto diacetilado (XXXVIII).

El estudio comparado de los espectros de R.M.N. de estas tres últimas sustancias con el del tetraacetato XXX, permite deducir que en el caso de XXXVI es el -OH responsable de la señal a el que se encuentra libre, que XXXVII posee como alcohol secundario no acetilado el responsable de la señal c, mientras que en el caso del diacetilderivado XXXVIII son ambos hidroxilos (señales a y c) las que se encuentran libres (Tabla 5).

TABLA 5

Desplazamientos químicos de los protones  $-\underline{\text{CH}}-\text{O}-\text{R}$  en diversos derivados acetilados del pusillatetrol (XXVII) (unidades  $\delta$ )

Compuesto	señal <u>a</u>	señal <u>b</u>	señal <u>c</u>	señal <u>d</u>	Nº de grupos $-\text{OCOCH}_3$
XXX	5,14	4,73	4,73	3,77	4
XXXVI	<u>3,93</u>	4,83	4,72	3,83	3
XXXVII	5,16	4,77	<u>3,26</u>	3,76	3
XXXVIII	<u>4,02</u>	4,83	<u>3,36</u>	3,85	2

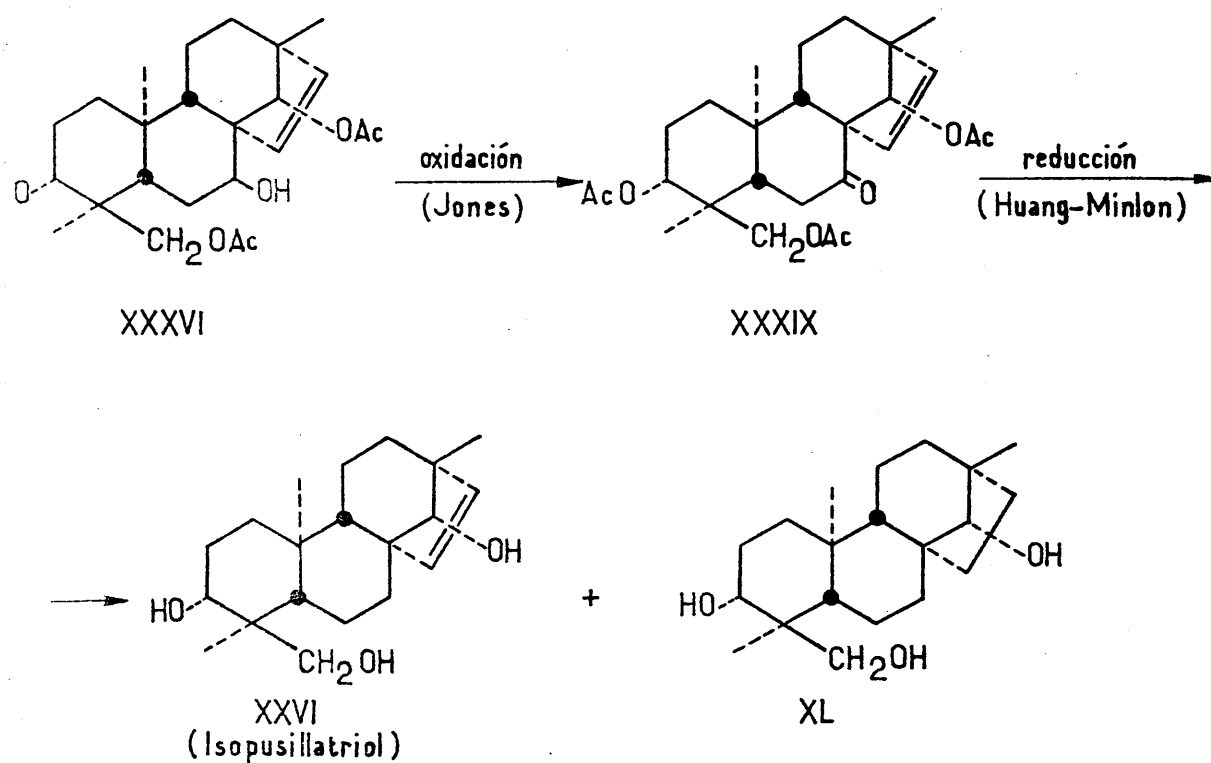


	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
XXX	Ac	Ac
XXXVI	H	Ac
XXXVII	Ac	H
XXXVIII	H	H
XLV	Ac	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Como el isopusillatriol carece de la función hidroxílica responsable de la señal a, nos ha sido posible llegar a él - partiendo del triacetato parcial de pusillatetrol XXXVI mediante la secuencia de reacciones señalada en el Esquema 5. En efecto, - por oxidación de XXXVI con reactivo de Jones se obtiene la cetona XXXIX, que reducida según el procedimiento de Huang-Minlon - conduce a una mezcla equimolecular del isopusillatriol (XXVI) y - de su dihidroderivado (XL), mezcla que puede resolverse en sus componentes unitarios por cromatografía sobre placa preparativa de gel de sílice impregnada con nitrato de plata.

Esta síntesis parcial de XXVI a partir de XXVII establece de forma inequívoca que la estereoquímica absoluta del esqueleto y la posición y configuración de los carbonoles responsables de las señales b, c y d son idénticas en ambos compuestos.

ESQUEMA 5



La interrelación entre el pusillatriol (XXV) y el diterpeno XXVII también podría haberse abordado con una secuencia de transformaciones más o menos complicada, pero los datos que se darán más adelante hacen innecesaria una correlación directa entre estas estructuras ya que permiten llegar a la conclusión de que también en este caso la estereoquímica absoluta del esqueleto y la posición y configuración de los grupos alcohólicos responsables de las señales a, c y d son idénticas en ambos compuestos, pudiéndose considerar al pusillatetrol (XXVII) como un hidroxilderivado del pusillatriol (XXV).

A continuación expondremos los resultados que nos han permitido establecer la posición y configuración de todos los grupos alcohólicos en los nuevos diterpenos.

### III.2.2 - ALCOHOL SECUNDARIO EN CONFIGURACION $\alpha$ SOBRE C-14 EN LOS COMPUESTOS XXV, XXVI y XXVII.

En el esqueleto propuesto para estos diterpenos la señal denominada c, correspondiente a un protón y que aparece como singlete en los espectros de R.M.N. de todos los compuestos hasta ahora mencionados, sólo es compatible con un grupo alcohólico secundario en C-14, ya que ésta es la única posición que no posee protones en carbonos vecinales.

En apoyo de la conclusión anterior pueden aducirse las siguientes pruebas:

a) Cuando el acetato parcial XXXVII, que posee libre - sólo el -OH responsable de la señal  $\underline{c}$ , se oxida por el método de Jones, se obtiene la cetona XLI cuyo espectro de R.M.N. muestra las siguientes variaciones con respecto al del producto de procedencia (XXXVII): ausencia de la señal  $\underline{c}$  y fuerte desapantallamiento de los protones olefínicos ( $\Delta\delta = 0,46$ ) que afecta por igual a ambos, lo que exige que el grupo cetónico de XLI esté situado en una posición totalmente simétrica respecto a los dos protones vinílicos, situación sólo viable con la localización del carbonilo en C-14 o C-11, quedando excluida la C-11 de forma definitiva porque es incompatible con la multiplicidad que presenta la señal  $\underline{c}$  (singlete) y, además, porque un carbonilo en C-11 exigiría una conformación bote del anillo C para que el grupo  $\text{>C=O}$  en ella situado produjese un efecto paramagnético sobre los protones olefínicos, conformación que a la vista de los modelos Dreiding es altamente improbable.

b) Por otro lado, el efecto paramagnético que sufre la señal correspondiente al metilo C-17 al pasar del compuesto XXX al XXXVII ( $\Delta\delta = 0,12$ ) apoya también la conclusión de que el -OH que venimos considerando se encuentra en C-14 (77, 78).

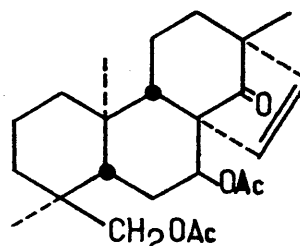
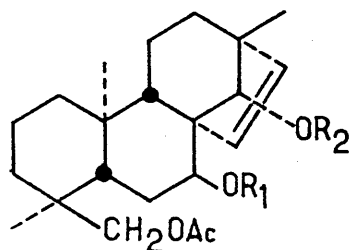
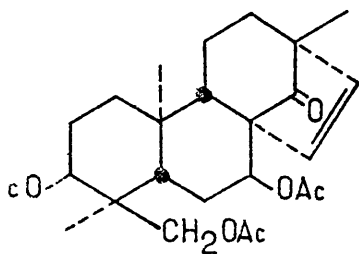
Cuando el pusillatriol (XXV) se trata en las condiciones de acetilación controlada descritas en III.2.1 para el caso del pusillatetrol, se obtienen tres productos: pequeñas cantidades del triacetato XXVIII y dos diacetatos isoméricos (XLII y -

XLIII); los espectros de R.M.N. de estos dos últimos productos -  
ponen en evidencia que en el caso de XLII es el -OH relacionado-  
con la señal a el que se encuentra libre, mientras que en XLIII  
es el carbinol de C-14 (señal c) el que no está acetilado. La -  
oxidación de este último compuesto conduce a la cetona XLIV. Los  
espectros de R.M.N. de XXVIII, XLIII y XLIV muestran también las  
peculiaridades anteriormente señaladas para los equivalentes de-  
rivados del pusillatetrol (ver Tabla 6).

TABLA 6

Desplazamientos químicos (valores  $\delta$ )

COMPUESTO	Señal <u>c</u>	Olefínicos (centro $Q_{AB}$ )	Metilo C-17
XXX	4,73	5,57	0,95
XXXVII	3,26	5,57	1,07
XLI	--	6,03	1,02
XXVIII	4,71	5,55	0,94
XLIII	3,21	5,54	1,06
XLIV	--	6,01	1,00



Establecida la interrelación del pusillatetrol con el isopusillatriol (ver III.2.1) y las similitudes reseñadas en la Tabla 6 entre los derivados del primero con los del pusillatriol, es evidente que el grupo alcohólico secundario responsable de la denominada señal c se encuentra en C-14 en los tres diterpenos y con los resultados expuestos hasta ahora, puede afirmarse que dicho grupo hidroxilo posee idéntica configuración en los compuestos XXVI y XXVII pero no que ésta sea la misma en el pusillatriol (XXV). Sin embargo, por razonamientos que se expondrán más adelante, se deduce que también en el compuesto XXV la configuración del hidroxilo de C-14 es igual a la de los otros dos diterpenos.

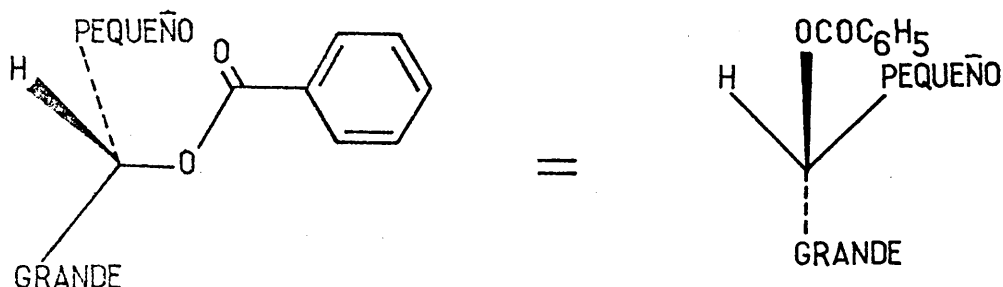
Pero ¿cuál es esta estereoquímica?. Habida cuenta de la situación que ocupa el carbinol es claramente comprensible que el establecimiento de su estereoquímica relativa (o absoluta) debe presentar serias dificultades y, además, en la literatura no existen referencias sobre stachenos con -OH en C-14. Afortunadamente logramos resolver esta incógnita de una forma que estimamos bastante elegante, y sin duda alguna, de gran evidencia.

A continuación expondremos detalladamente los diversos métodos empleados para esclarecer la configuración del -OH de C-14 haciendo una crítica de la validez de los mismos en este problema concreto.

a) Métodos de determinación de la estereoquímica absoluta de un grupo alcohólico secundario. En principio, y dada la

analogía de impedimento estérico que respecto a C-14 representan los carbonos C-8 y C-13, supusimos que métodos tales como el de Horeau del desdoblamiento parcial de racémicos (69, 70) o la "regla del benzoato" de Brewster (79) no podían conducir a resultados concluyentes, ya que por ser muy difícil evaluar "a priori" cual de los sustituyentes (C-8 o C-13) es el más voluminoso, resultaría prácticamente imposible sacar conclusiones de los resultados experimentales obtenidos. A pesar de esta desconfianza inicial en los dos métodos arriba señalados, procedimos a obtener el monobenzoato XLV (III.2.1) por tratamiento con cloruro de benzofilo del triacetato XXXVII. La diferencia entre las rotaciones moleculares de XLV ( $[\text{M}]_{\text{D}} + 725^{\circ}$ ) y XXXVII ( $[\text{M}]_{\text{D}} + 306^{\circ}$ ) es positiva ( $\Delta [\text{M}]_{\text{D}} = +419$ ) lo que de acuerdo con la regla de Brewster (79) exige que la disposición espacial del grupo benzoato y de los sustituyentes grande y pequeño del carbinol asimétrico de C-14 sea la representada en el Esquema 6 (configuración absoluta S, según las reglas de Ingold y Prelog).

ESQUEMA 6

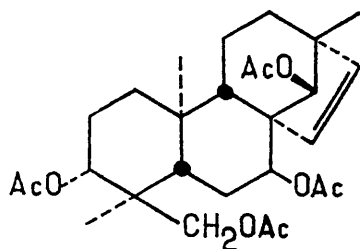


Si se hace la aventurada pero en cierto modo lógica - suposición de que en estos compuestos el sustituyente con mayor impedimento estérico es el de C-8 (y más teniendo en cuenta que en C-7 y axial existe un grupo acetoxilo), el resultado antes se ñalado que establece como  $14S$  la estereoquímica absoluta del car bono asimétrico considerado llevaría a la conclusión de que el -OH de C-14 debe ser  $\alpha$ , es decir syn respecto al puente olefni co. Pero este resultado no nos pareció prueba suficiente para es tablecer la configuración del alcohol secundario de C-14 por las razones que hemos mencionado anteriormente.

b) Reducción del carbonilo de C-14. Otra prueba que - también conviene en establecer como  $14 \alpha$  -OH la configuración - del grupo alcohólico que ahora consideramos es la reducción con  $BH_4Na$  de la cetona XLI; pero como los argumentos que se emplean para llegar a esa conclusión han de partir de decisiones previas sobre evaluación de impedimentos estéricos, que en este caso con creto no son muy evidentes, el resultado tampoco ha podido tomar se como definitivo.

Cuando el compuesto XLI se trata con  $BH_4Na$  en disolu-- ción etanólica y el producto de la reacción se acetila, se obtie ne una mezcla en la proporción aproximada de 1:3 del tetraaceta- to XXX y del tetraacetato epimérico en C-14 XLVI, mezcla que es fácilmente separada en cromatografía preparativa de capa fina. - Como, a la vista de los modelos Dreiding, la aproximación del - reactivo de reducción debe ser algo más fácil por la cara  $\alpha$  de -

la molécula que por la  $\beta$ , la obtención de una mayor cantidad de XLVI que de XXX estaría de acuerdo con que el producto minoritario fuera el que poseyera un  $\alpha$ -OH (aproximación del reactivo - por la cara más impedida  $\beta$ ) y el compuesto XLVI (14  $\beta$ -OH) resultase el más abundante ya que se originaría como consecuencia del ataque del reactivo por el lado menos impedido (cara  $\alpha$ ).

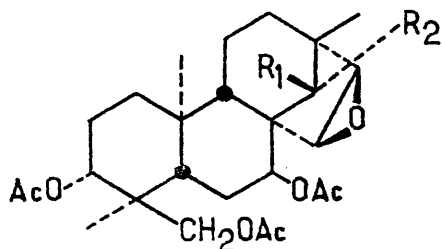


XLVI

Por otro lado, la obtención del compuesto epimérico en C-14 ha permitido establecer que la configuración de este -OH es la misma en el pusillatriol (XXV) que en los diterpenos XXVI y XXVII, extremo que, como señalábamos anteriormente, aún no hemos justificado. La diferencia más acusada entre los espectros de R.M.N. de XXX y XLVI es el fuerte efecto diamagnético (desplazamiento a campos más altos) de la señal a atribuida al protón geminal del grupo acetoxilo de C-7 ( $\Delta\delta = -0,26$ ). En el espectro de R.M.N. del triacetato de pusillatriol (XXVIII) el campo a que resuena el mencionado protón es de 5,10  $\delta$  (señal a) y como el -OH

de C-7 posee idéntica configuración en XXV y XXVII (ver más adelante, III.2.4), el hecho de que el valor del desplazamiento químico de la señal a sea prácticamente el mismo en XXVIII (5,10  $\delta$ ) que en XXX (5,14  $\delta$ ) y esté muy alejado del valor observado para la misma señal en el compuesto XLVI (4,88  $\delta$ ) establece, sin duda alguna, que la configuración del -OH de C-14 en los tres nuevos diterpenos es la misma.

c) Efecto diamagnético de un anillo epoxídico 15 $\beta$ -16 $\beta$  sobre los protones de C-14. En un trabajo de Jefferies y colaboradores (75) se señala que un epoxido 15 $\beta$ -16 $\beta$  en stachenos determina un fuerte apantallamiento (del orden de 1,0  $\delta$ ) del protón  $\alpha$  de C-14, mientras que el protón  $\beta$  sufre un efecto diamagnético mucho menos acusado (del orden de 0,3  $\delta$ ). Ya que la epoxidación de un doble enlace de stacheno conduce de forma estereoespecífica al 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -oxirano, nos pareció que la aplicación de las investigaciones de Jefferies a los compuestos epiméricos en C-14 XLVII y XLVIII (obtenidos por tratamiento con ácido m-cloroperbenzoico de los compuestos XXX y XLVI, respectivamente) sería ya definitiva para el establecimiento de la configuración del -OH secundario de C-14.



XLVII :  $R_1 = H, R_2 = OAc$

XLVIII :  $R_1 = OAc, R_2 = H$

Sorprendentemente comprobamos que las variaciones del desplazamiento químico del protón responsable de la señal  $\underline{c}$  (protón de C-14) en los diversos compuestos estudiados convenían en establecer como  $14^\beta$ -OAc la configuración del centro asimétrico en los compuestos naturales (XXX y XLVII) y como  $14^\alpha$ -OAc la de los epímeros XLVI y XLVIII, es decir opuesta a la indicada por los métodos anteriormente empleados. También la variación de los valores  $\delta$  es notablemente inferior (unas ocho veces menor) a la esperada (Tabla 7).

Ante este resultado anómalo decidimos hacer una revisión bibliográfica profunda sobre el tema y encontramos que Yoshikoshi y colaboradores (80) habían estudiado la variación de los desplazamientos químicos de protones C-14 en algunos derivados de ent-kaureno que eran totalmente similares a nuestros productos en lo que se refiere a las funciones implicadas en la discusión y su disposición espacial.

Habida cuenta de que el anillo epoxídico C-15, C-16 - "ejerce a la vez un efecto de apantallamiento debido al ciclo y otro efecto opuesto de desapantallamiento como causa del átomo - de oxígeno epoxídico" (80), se llega a la conclusión (que los au - tores arriba mencionados justifican sobradamente) de que en el - caso del derivado epoxídico el protón  $\alpha$  de C-14 (protón syn res - pecto al epoxido) debe estar menos apantallado que el  $\beta$  (protón - anti) y, en consecuencia, el anillo epoxídico determinará un des - plazamiento diamagnético más fuerte sobre el segundo (protón  $\beta$ ) (casos de XXX y XLVII) que sobre el hidrógeno  $\alpha$  (casos de XLVI y XLVIII). Estas observaciones invalidan la hipótesis de Jefferies (75) y están de acuerdo en establecer como  $14\alpha$ -OH la configura - ción del hidroxilo que venimos considerando, en plena concordan - cia con los resultados obtenidos por los otros métodos ya mencio - nados y por el que se señala a continuación (Tabla 7).

TABLA 7

Desplazamientos químicos (unidades  $\delta$ )

COMPUESTO	Señal $\underline{c}$	$\Delta\delta = \delta_{olef.} - \delta_{epox.}$	Configuración del <u><math>14</math>-OAc</u> según (80)
XXX	4,73		
XLVII	4,60	0,13	$\alpha$
XLVI	4,75		
XLVIII	4,67	0,08	$\beta$

d) Medida de las interacciones -OH con enlace  $\pi$ . Sabi-

do es que los hidrógenos hidroxílicos interaccionan con los electrones  $\pi$  de un enlace olefínico originando puentes de hidrógeno- (81). La diferenciación entre la estructura en la que el -OH de C-14 sea syn ( $\alpha$ ) respecto al puente olefínico y la epimérica (-OH  $\beta$ , anti respecto al doble enlace) puede hacerse recurriendo a la espectroscopía en el infrarrojo, ya que como consecuencia de la interacción -OH  $\rightarrow$  electrones  $\pi$ , la banda atribuida a la vibración de tensión del alcohol (O-H) debe aparecer más alta (en  $\text{cm}^{-1}$ ) en el caso de que no exista posibilidad de asociación (con -OH en  $\beta$ ) que cuando pueden formarse puentes intramoleculares (con -OH en  $\alpha$ ).

Al preparar compuestos donde este efecto pueda ser estudiado es imprescindible que éstos posean las siguientes características:

i) que el único -OH que exista como tal sea el de C-14, debiendo estar los demás protegidos.

ii) Que en las proximidades de C-14 no existan otros grupos funcionales (aparte del doble enlace olefínico) que puedan interaccionar con el carbinol.

La primera condición la cumplirían todos los compuestos que poseyesen sólo el -OH de C-14, pero la segunda limitación hace que no sean utilizables en este estudio las sustancias

que en C-7 posean grupos carbonilos o acetoxilos. Unicamente, -  
 pues, los derivados del isopusillatriol (XXVI) con los grupos al  
 cohólicos de C-3 y C-18 convenientemente protegidos serán los -  
 que puedan utilizarse con garantía para este tipo de experien- -  
 cias.

En el caso del isopusillatriol no preparamos los dos -  
 carbinoles epiméricos ya que el estudio de las interacciones - -  
 -OH → electrones  $\pi$  se puede realizar sin necesidad de recurrir a  
 ambos epímeros, por simple medida de la frecuencia a que aparece  
 la banda del alcohol de configuración natural y la de su deriva-  
 do hidrogenado.

Por tratamiento del isopusillatriol (XXVI) con acetona  
 en presencia de  $\text{SO}_4\text{Cu}$  anhidro se obtiene el acetónido XLIX, cuyo  
 espectro I.R. registrado en disolución en tetracloruro de carbo-  
 no de concentración  $6.10^{-4}\text{M}$  (dilución suficiente para que no --  
 existan asociaciones intermoleculares (81)), muestra fuerte ab--  
 sorción de -OH a  $3577\text{ cm}^{-1}$  y una banda débil a  $3633\text{ cm}^{-1}$  ( $\times$ ) (Fi  
 gura 18). Cuando el espectro I.R. del dihidroderivado L (obteni-  
 do a partir del dihidroisopusillatriol XL por idéntico tratamien  
 to que para obtener XLIX) se registra exactamente en las mismas-  
 condiciones, la absorción del -OH aparece como banda única a -  
 $3633\text{ cm}^{-1}$  (Figura 18).

( $\times$ ) La aparición de esta débil banda se interpreta considerando  
 que hay una pequeña cantidad de moléculas con -OH no asocia  
 do.

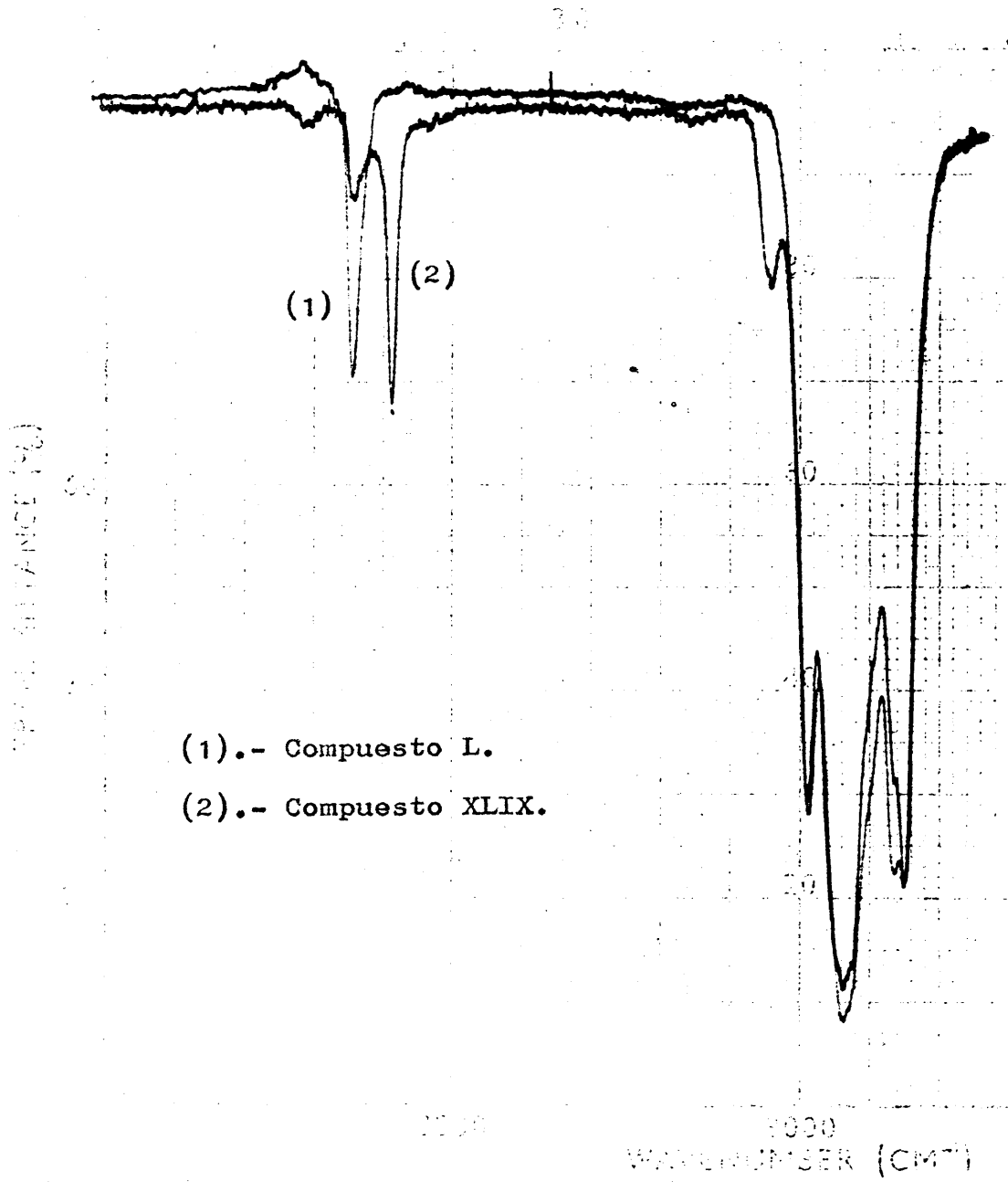
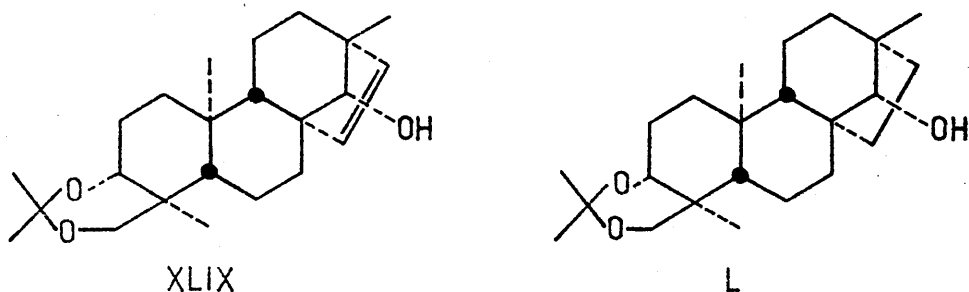


Figura 18



Estos resultados establecen de forma inequívoca que el -OH de C-14 es  $\alpha$ , ya que es la única configuración que permite la existencia de asociaciones intramoleculares entre el grupo alcoholico y el doble enlace en el compuesto XLIX, que desaparecen al saturar la olefina (derivado L).

Los resultados anteriormente señalados y representados en la Figura 18 coinciden exactamente con los citados en la bibliografía para compuestos bicíclicos que poseen idéntica estereoquímica y grupos funcionales que los anillos C y D de los derivados XLIX y L (82).

### III.2.3 - GRUPO ALCOHOLICO PRIMARIO ECUATORIAL (C-18) EN LOS DITERPENOS XXV, XXVI Y XXVII.

En el esqueleto de stacheno la situación del alcohol primario en C-20 o C-17 no es compatible, entre otras razones,

con los espectros de R.M.N. de los derivados hidrogenados XXXIV y XXXV en los cuales, y comparados con los de los respectivos productos insaturados XXVIII y XXX, se observa un desapantallamiento de un metilo terciario que exige que C-20 sea un  $-\text{CH}_3$  (ver III.2) y un efecto diamagnético sobre otro metilo, que debe ser el de C-17, mientras que la señal  $\underline{\underline{d}}$  (cuartete AB) aparece al mismo campo en el compuesto olefínico que en el saturado (Tabla 8).

TABLA 8

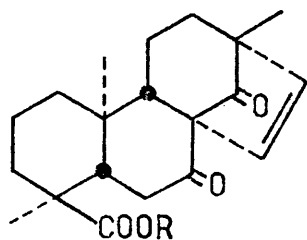
Desplazamientos químicos (unidades  $\delta$ )

COMPUESTO	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	Metilo C-20	Metilo C-17
XXVIII	3,69	0,83	0,94
XXXIV	3,67	0,98	0,85
XXX	3,77	0,84	0,95
XXXV	3,72	1,02	0,86

Quedan como posibilidades de situación del alcohol primario los carbonos C-18 (ecuatorial,  $\beta$ ) y C-19 (axial y  $\alpha$ ) asentados sobre el átomo carbocíclico C-4. La naturaleza ecuatorial ( $\beta$ ) de este  $-\text{OH}$  viene confirmada por las siguientes observaciones:

a) El campo a que se halla centrado el cuartete AB en todos los compuestos estudiados sólo es compatible con la configuración ecuatorial (67).

b) Al oxidar el diterpeno XXV con reactivo de Jones se obtiene el dicetoácido LI, cuyo metil-ester (LII) presenta en su espectro I.R. absorción intensa a  $1250\text{ cm}^{-1}$ , indicativa de un ester metílico ecuatorial sobre C-4 (83).



LI : R = H

LII : R = CH<sub>3</sub>

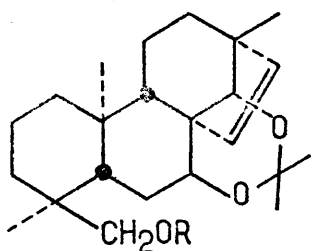
La total concordancia de los resultados obtenidos por nosotros con los citados en la literatura (67, 83) además de establecer que el grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$  se encuentra en todos los diterpenos en C-18 (configuración ecuatorial) sugieren que la unión de anillos A/B es trans, extremo que había quedado indeterminado anteriormente (ver III.2) y que se justificará más adelante con otros razonamientos adicionales.

#### III.2.4 - GRUPO ALCOHOLICO SECUNDARIO SOBRE C-7 Y CONFIGURACION $\beta$ (AXIAL) EN LOS DITERPENOS XXV Y XXVII.

La localización sobre C-7 y configuración axial del hi

dróxilo cuyo protón geminal es responsable de la señal a en los espectros de R.M.N. de los derivados del pusillatriol (XXV) y pusillatetrol (XXVII) se hace en base a las siguientes consideraciones.

Cuando XXV se trata con acetona en presencia de sulfato de cobre anhidro, se obtiene un hidroxiacetónido (LIII) que por reacción con anhídrido acético y piridina conduce a un monoacetil derivado (LIV) cuyo espectro de R.M.N. presenta las señales a y c a 3,67 y 3,09  $\delta$  respectivamente, mientras que el cuartete-AB del grupo alcohólico primario (señal d) aparece a campo bajo (3,79  $\delta$ ) indicando que este carbinol es el que se encuentra acetilado. Se deduce, pues, que el acetónido ha tenido que formarse entre el -OH de C-14 y el otro grupo alcohólico secundario y que éste debe hallarse necesariamente en C-7 o C-12 (ver modelos



LIII : R = H

LIV : R = Ac

reiding). Dado que el -OH de C-14 es  $\alpha$  (véase III.2.2) la formación del acetónido sólo es posible con un grupo alcohólico en

no en C-12. La anchura media de la señal  $\underline{a}$  (6 Hz) exige - que el protón geminal del -OH de C-7 sea ecuatorial y por tanto - el carbinol debe ser  $\beta$  (axial). Bastaría con el sólido argumento anteriormente expuesto para definir la posición que ocupa el gru - po hidroxilo que venimos considerando, pero, además, en apoyo su - yo puede señalarse también el efecto paramagnético que se obser - va sobre el protón olefínico de C-15 al pasar de un grupo alcohó - lico en C-7 a un carbonilo (Tabla 9).

TABLA 9

Desplazamientos químicos (unidades  $\delta$ )

COMPUESTO	H C-15	H C-16	Centro cuartete
XXXVI	5,54	5,52	5,53
XXXIX	5,70	5,54	5,62
Desplazamiento paramagnético	0,16	0,02	

NOTA: La asignación de los desplazamientos químicos a cada uno - de los protones vinílicos se hace de acuerdo con lo señala - do en la referencia 75.

Más adelante, cuando discutamos la estereoquímica abso - luta de los diterpenos, se darán otros datos que refuerzan la - conclusión de que el -OH considerado ahora se halla sobre el car - bono C-7.

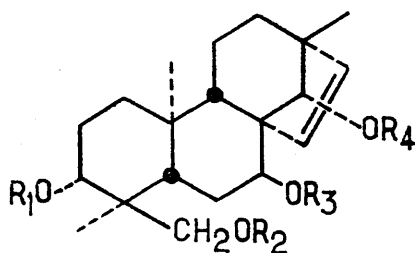
III.1.5 - GRUPO ALCOHOLICO SECUNDARIO SOBRE C-3 Y CONFIGURACION  
 $\alpha$  (ECUATORIAL) EN LOS DITERPENOS XXVI Y XXVII.

La posición y configuración del grupo alcohólico secundario relacionado con la señal b en los espectros de R.M.N. del isopusillatriol (XXVI) y pusillatetrol (XXVII) y sus derivados, se establece en C-3 y  $\alpha$  (ecuatorial) en virtud de las siguientes consideraciones:

Ya hemos señalado que el isopusillatriol origina con facilidad un acetónido (XLIX) al ser refluída su disolución acetónica en presencia de sulfato de cobre anhidro. Idéntico tratamiento del pusillatetrol, pero con un tiempo de reacción más corto, conduce a una mezcla de dos productos: LV y LVI. El compuesto LV es un diacetónido (ausencia de absorciones de -OH en su espectro de I.R. y fórmula molecular  $C_{26}H_{40}O_4$ ), mientras que LVI es un compuesto  $C_{23}H_{36}O_4$  que presenta en el I.R. absorciones de hidroxilo y que tratado con anhídrido acético y piridina se convierte en un derivado diacetilado (LVII) cuyo espectro de R.M.N. indica que los hidroxilos esterificados son los de C-7 (señal a) y C-14 (señal c) (a 5,10 y 4,70  $\delta$ , respectivamente). Por tanto LVI es un monoacetónido en cuya formación están implicados los hidroxilos relacionados con las señales b y d.

La obtención de los acetónidos XLIX y LVI, en los que intervienen el -OH primario de C-18, sólo es posible si en C-3 o C-6 existe también un grupo hidroxilo. El decidirse entre una posibilidad u otra es fácil sin más que considerar que el campo a

que resuena el protón geminal del hidroxilo (señal b) y su multiplicidad son exactamente las mismas en compuestos como XXX (tetraacetato de pusillatetrol) y la cetona XXXIX. Este hecho esta-



	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
LV	-CMe <sub>2</sub> -		-CMe <sub>2</sub> -	
LVI	-CMe <sub>2</sub> -		H	H
LVII	-CMe <sub>2</sub> -		Ac	Ac

blece que el -OH ahora considerado está en posición C-3 ya que, de hallarse en C-6, la señal b debería aparecer a campo más bajo y más afilada (acoplamiento con menor número de protones) en el compuesto XXXIX que en el XXX, como consecuencia de la existencia de un grupo carbonilo en C-7.

Como la señal b es un cuartete mal resuelto, con un valor de  $W_{\frac{1}{2}} = 18$  Hz (ver III.2), el protón responsable de ella debe ser axial y estar acoplado con un sólo metileno, por lo que el -OH de C-3 es  $\alpha$  (ecuatorial).

Con todo lo anteriormente expuesto sólo falta por definir de un modo concluyente la estereoquímica absoluta del esqueleto hidrocarbonado para aclarar las estructuras completas de los compuestos XXV, XXVI y XXVII.

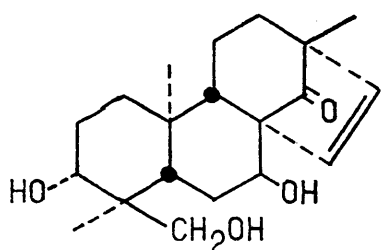
### III.2.5 - ESTEREOQUIMICA ABSOLUTA DEL ESQUELETO HIDROCARBONADO.

El efecto paramagnético del singlete del metilo C-20 - al pasar de compuestos con doble enlace C-15, C-16 a los correspondientes derivados hidrogenados (ver III.2) requiere una relación trans-anti entre la inserción del puente olefínico sobre C-8, el hidrógeno de C-9 y el metilo C-20. Por otro lado, las conclusiones señaladas en el apartado III.2.3 sobre la clara naturaleza ecuatorial en C-4 del grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , junto con la forma de las señales a y b y el hecho de que a partir del compuesto XXV no se obtenga un acetónido, aunque sea en mínimas cantidades, entre el hidroxilo primario y el de C-7, hace sumamente improbable que la unión de los anillos A y B sea cis. La estereoquímica relativa de la unión de ciclos debe ser por lo tanto trans-anti-trans, de acuerdo también con las teorías biogénicas de los diterpenos (17). (Ver también I.1).

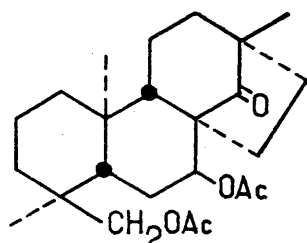
Resta ahora por determinar la estereoquímica absoluta del esqueleto y así poder concluir si los diterpenos son derivados de stacheno (XXXI) o de su enantiómero (-)-hibaeno (XXXII).

Como la estereoquímica absoluta del esqueleto del isopusillatriol y del pusillatetrol es la misma (ver III.2.1), se procedió a realizar un estudio de las curvas de dispersión óptica rotatoria (D.O.R.) de derivados carbonílicos adecuados pertenecientes al pusillatriol y al pusillatetrol.

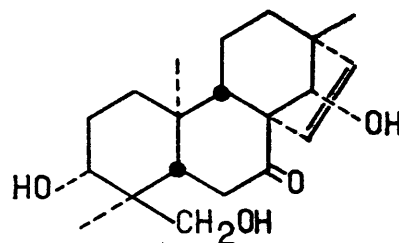
Los compuestos carbonílicos con el grupo ceto en el carbono 14 XLI, LVIII y LIX presentan un efecto Cottón positivo (Tabla 10) sólo compatible, según la regla de los octantes, con una estereoquímica absoluta de stacheno, pero no de (-)-hibaeno (ver diagrama de los octantes y curva de D.O.R. del compuesto LVIII en la Figura 19).



LVIII



LIX



LX

TABLA 10

Datos de D.O.R.

COMPUESTO	Cresta $\lambda_{\max.} [\Phi]^{\circ}$		Seno $\lambda_{\max.} [\Phi]^{\circ}$		Signo del efecto Cotton	Amplitud molecular
XLI	302	+4600	266	-2484	+	+71
LVIII	296	+4990	270	-721	+	+57
LIX	314	+7900	276	-3370	+	+113
LX	310	+300	~256	-3100	+	+34

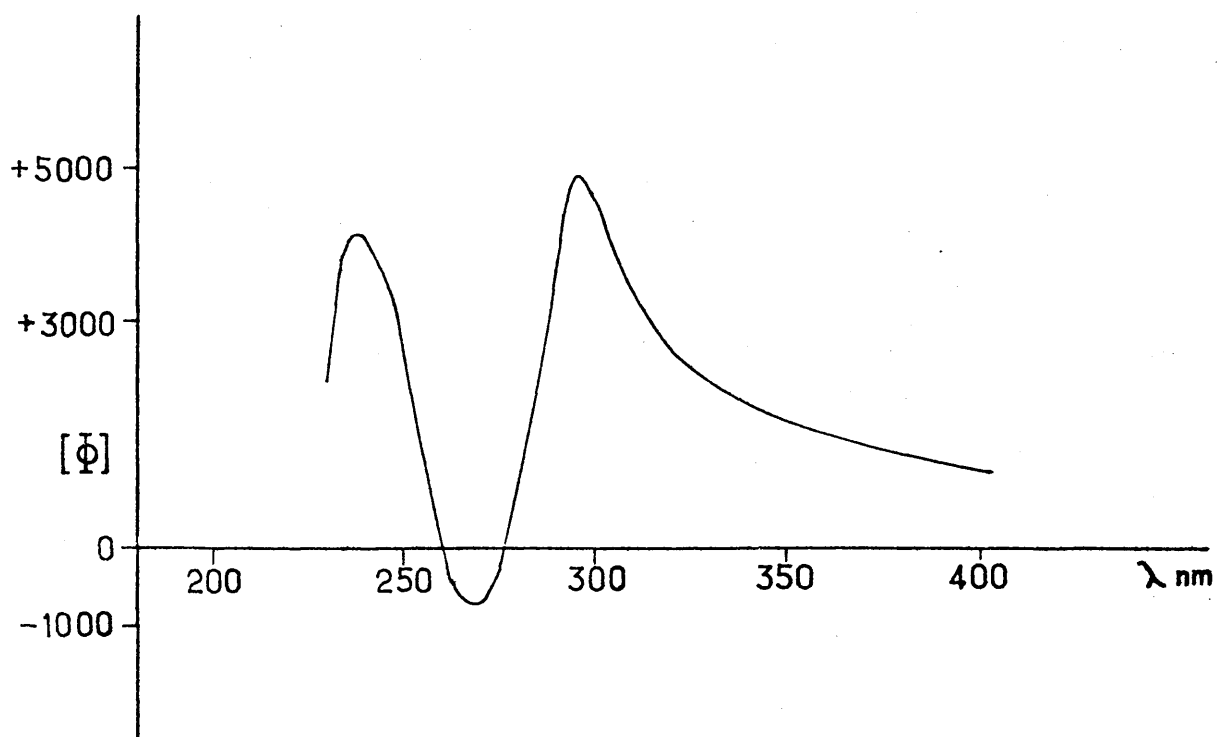
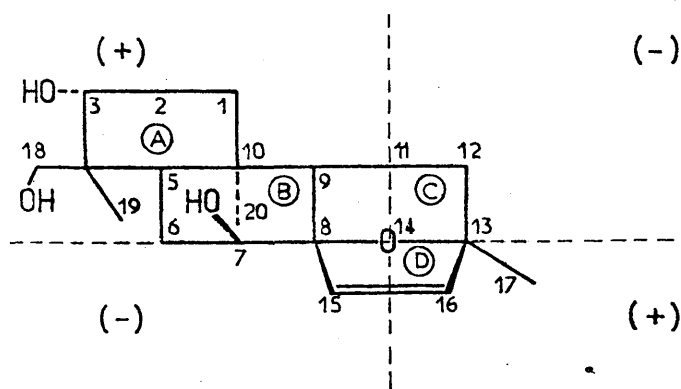


Fig. 19

Diagrama según la regla de los octantes del compuesto LVIII y su curva de DOR.

Por otro lado el compuesto LX, que posee un grupo cetónico en C-7, presenta igualmente un efecto Cotton positivo (Tabla 10) también de acuerdo con una estereoquímica absoluta de stacheno. Además, una vez fijada ésta de forma inequívoca por las curvas de dispersión de los compuestos carbonílicos en C-14, el signo del efecto Cotton de LX sólo es compatible con la existencia del grupo cetónico en C-7 y no en C-12 (ver III.2.4) (84).

Como por las razones señaladas en III.2.4 la existencia en C-7 del grupo alcoholico (cuyo protón geminal da la señal a) queda suficientemente probada, el hecho de que LX posea efecto Cotton positivo debe tomarse también como una prueba adicional de que la unión de anillos A y B es trans (85).

Todos los datos expuestos a lo largo de este Capítulo III permiten establecer, sin duda razonable alguna, que las estructuras completas de los nuevos diterpenos son las señaladas en las fórmulas XXV, XXVI y XXVII, es decir:

Pusillatriol (XXV) =  $7\beta$ ,  $14\alpha$ , 18-trihidroxi-stach-15-eno.

Isopusillatriol (XXVI) =  $3\alpha$ ,  $14\alpha$ , 18-trihidroxi-stach-15-eno.

Pusillatetrol (XXVII) =  $3\alpha$ ,  $7\beta$ ,  $14\alpha$ , 18-tetrahidroxi-stach-15-eno.

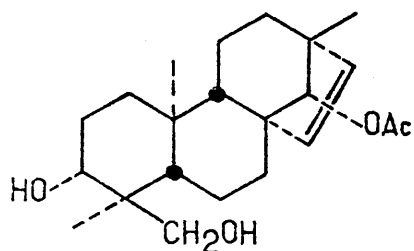
### III.1 - ESTRUCTURAS DE LOS DITERPENOS LXI, LXII Y LXIII

Por las fórmulas moleculares señaladas en la Tabla 4 y las consideraciones adelantadas en III.1 se supone que estas sustancias son derivados monoacetilados de alguno o algunos de los diterpenos XXV, XXVI y/o XXVII.

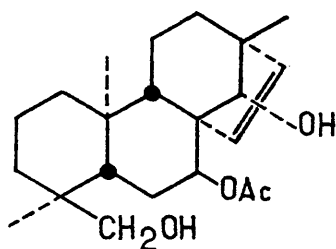
La naturaleza de derivados acetilados viene sugerida en principio por sus espectros I.R., con banda de absorción de carbonilo en la región de  $1710-1740\text{ cm}^{-1}$  que, por mostrar también absorción intensa hacia  $1250\text{ cm}^{-1}$ , puede ser asignada a un grupo acetato (ver Parte Experimental).

La saponificación con potasa alcohólica al 4% de SP-1 (LXI) conduce al isopusillatriol (XXVI), mientras que idéntico tratamiento de SP-2 (LXII) y SP-3 (LXIII) origina pusillatriol (XXV) y pusillatetrol (XXVII), respectivamente.

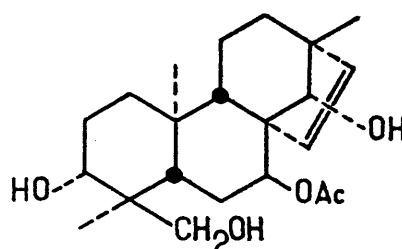
Los resultados de las reacciones de saponificación permiten establecer ya las estructuras completas de estos tres nue-



LXI (SP-1)



LXII (SP-2)



LXIII (SP-3)

Los diterpenos tal como se representan en sus fórmulas, a excepción de la localización del grupo acetilo.

La determinación del -OH que se encuentra acetilado y con ello el establecimiento de la estructura total de estos nuevos diterpenoides, se consigue con el estudio de los espectros de R.M.N. de las sustancias: en el caso de LXI es el singlete c el que se encuentra a campo bajo, luego el -OH acetilado es el de C-14; en LXII y LXIII es la señal a la que aparece a mayor valor de  $\delta$ , luego en estos compuestos el acetoxilo está en C-7. (Tabla 11).

TABLA 11

Desplazamientos químicos (unidades  $\delta$ )

COMPUESTO	Señal <u>a</u>	Señal <u>b</u>	Señal <u>c</u>	Señal <u>d</u>	-OCOCH <sub>3</sub>
LXI	-	3,65	<u>4,48</u>	3,57	2,02(3H,s)
LXII	<u>5,09</u>	-	3,27	3,19	2,05(3H,s)
LXIII	<u>5,10</u>	señales <u>b</u> , <u>c</u> y <u>d</u> solapadas entre 3,10 y 3,80 $\delta$			2,06(3H,s)

En conclusión, las estructuras de estos tres nuevos diterpenoides son:

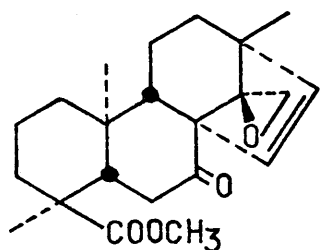
SP-1 (LXI) = 3 $\alpha$ ,18-dihidroxi-14 $\alpha$ -acetoxi-stach-15-eno.

SP-2 (LXII) = 14 $\alpha$ ,18-dihidroxi-7 $\beta$ -acetoxi-stach-15-eno.

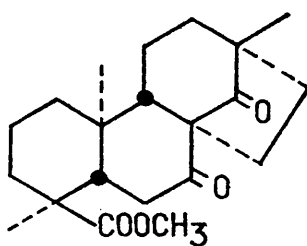
SP-3 (LXIII) = 3 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-trihidroxi-7 $\beta$ -acetoxi-stach-15-eno.

III.- - REACTIVIDAD DEL GRUPO CARBONILO DE C-1- EN STACHENOS

Cuando el dicetoácido LI (ver III.2.3) se trata con diazometano en disolución etérea, se obtienen dos productos: uno de ellos es el esperado metilester LII, siendo el otro compuesto una nueva sustancia de fórmula molecular  $C_{22}H_{30}O_4$  (LXIV). Sin embargo, cuando es el derivado hidrogenado de LI el que se somete a idénticas condiciones de reacción, se obtiene como único producto el ester metílico LXV.



LXIV



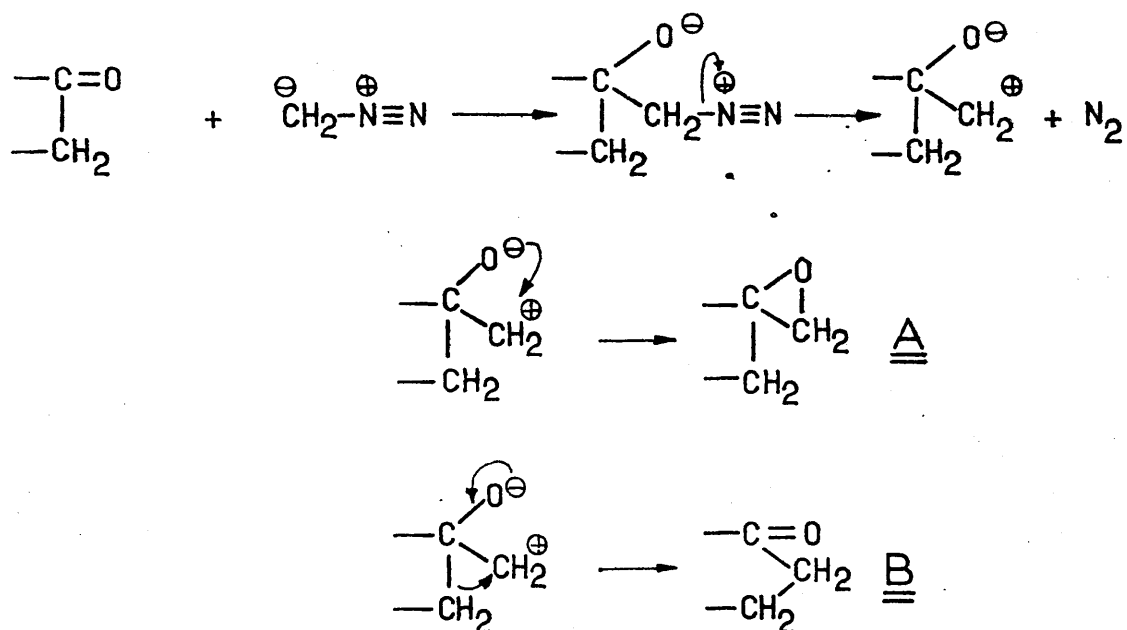
LXV

La formación de un compuesto como LXIV ha tenido que producirse por la adición de dos agrupamientos  $-CH_2-$ , uno de los cuales esterifica a la función ácida mientras que el otro se ha insertado en la molécula merced a una adición del reactivo nucleófilo  $^-CH_2-N^+ \equiv N$  por alguna de las rutas señaladas en el Esquema 7 (86).

El hecho de haberse obtenido un único producto  $C_{22}H_{30}O_4$

que sólo uno de los mecanismos finales apuntados en el Esquema 7 ha tenido lugar; pero, ¿cuál de ellos?.

ESQUEMA 7



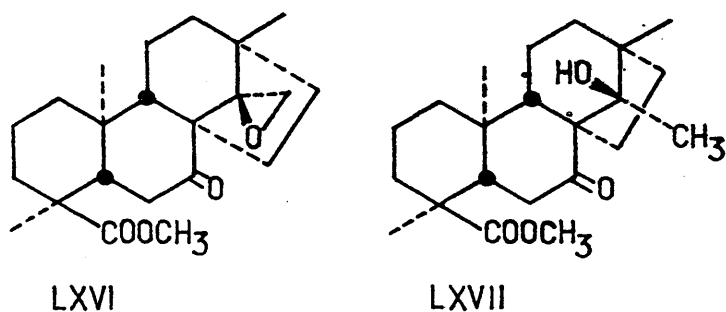
El espectro de R.M.N. de LXIV comparado con el del compuesto LII muestra como única diferencia una señal adicional a  $\delta$  3,09 que integra por dos protones y que se presenta en forma de un limpio cuartete AB ( $J=4,6$  Hz), lo que exige que el metileno introducido debe hallarse flanqueado por átomos que no poseen hidrógenos; además, es importante reseñar que el cuartete AB de-

Los protones olefínicos aparece a campo más alto en LXIV que en LII (5,71 y 6,01  $\delta$ , respectivamente). Dado que el grupo cetónico de C-14 es el que determina de forma sustancial el desapantallamiento de los dos protones vinílicos (Tabla 6, III.2.2) esta última observación implica que el efecto paramagnético originado por el mencionado carbonilo ha sido modificado profundamente en LXIV; esta modificación puede haberse motivado por la desaparición del  $>C=O$  como tal al originarse el oxirano A (Esquema 7) o bien porque se haya producido una inserción del metileno en el enlace  $\sigma$  de C-8, C-14 o C-14, C-13 originando un producto como B (Esquema 7) con lo que la disposición espacial que el grupo ceto de C-14 adopta con respecto a los protones olefínicos es muy diferente de la que se da en compuestos como LII.

Todo lo anteriormente expuesto unido a que el valor de la constante de acoplamiento geminal de los protones correspondientes al nuevo metileno introducido en la molécula LXIV ( $J=4,6$  Hz) se halla más en consonancia con que este grupo esté implicado en un anillo de tres miembros que en uno de 6 o 7, y dado que el campo a que aparecen los referidos protones (3,09  $\delta$ ) está más próximo al valor de  $\delta$  en que aparecen los metilenos unidos a oxígeno que los  $-CH_2-$  en  $\alpha$  a grupos carbonilo, se puede suponer en principio que el compuesto LXIV posee un agrupamiento de oxirano sobre el carbono C-14.

Una confirmación plena de las suposiciones anteriores se logra mediante el estudio de las sustancias producidas al hi-

hidrogenar el compuesto LXIV. Cuando la hidrogenación (Pd/C, en di- solución de EtOH, a temperatura y presión ambientes) se realiza- durante tres horas, se obtienen dos compuestos: LXVI y LXVII, - mientras que si se prolonga el tratamiento 24 horas es sólo el - derivado LXVII el que se aísla.



El espectro de R.M.N. de LXVI muestra, entre otras, se- ñal a 3,12  $\delta$  del cuartete AB típico del agrupamiento  $\text{>C-CH}_2\text{-O-}$ , - y a campo alto tres singletes de los metilos terciarios C-17, - C-19 y C-20, mientras que en el de LXVII la señal a 3,12  $\delta$  ha de- saparecido y en adición se observan cuatro singletes de metilos, uno de los cuales (a 1,32  $\delta$ ) puede ser asignado al nuevo metilo- originado sobre C-14 por la hidrogenólisis del anillo oxiránico. En consonancia con ésto, LXVII presenta en su espectro I.R. ban- da aguda a 3540  $\text{cm}^{-1}$  (-OH).

Es pues evidente que, a excepción de la estereoquímica señalada para el sustituyente del carbono C-14, los compuestos -

tenidos responden a las estructuras representadas en las fórmulas.

Es importante señalar que la reacción de adición, tal como se representa en el Esquema 7, se verá favorecida si en las proximidades del grupo carbonilo hay sustituyentes electrófilos que determinen una "mayor carga positiva" sobre el carbono C-14 (87). La existencia de un grupo ceto en C-7 cumple estas funciones, pero es sin duda el enlace olefínico C-15, C-16 el determinante de que la reacción tenga lugar o no. Recordemos que sólo cuando se hace reaccionar con diazometano el compuesto insaturado LI se produce la formación del oxirano, mientras que con el derivado hidrogenado no se obtiene más que el compuesto LXV.

Teniendo en cuenta que el grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , por estar unido a cadenas parafínicas, debe ejercer un efecto inductivo  $-I$  (88), puede razonarse que es normal el comportamiento ante la reacción con diazometano del compuesto LI y su derivado hidrogenado y que sólo en el caso del primer compuesto adquiere el C-14 la carga positiva suficiente como para que se produzca el ataque sobre él del  $\text{CH}_2\text{N}_2$ .

Creemos, además, que no debe ser únicamente el efecto inductivo  $-I$  de la olefina el responsable de la reactividad del C-14; es posible que ni siquiera a él sea debida tal reactividad y que ésta se produzca por la aparición de efectos de campo, ya que la disposición espacial de los orbitales del enlace  $\pi$  de la olefina y del carbonilo hace que sean previsibles fuertes inte--

interacciones entre unos y otros, interacciones que son responsables de modificaciones notables en la distribución de las nubes electrónicas del anillo D. Una evidencia experimental sobre estas fuertes modificaciones está en el hecho de que la pareja de compuestos LII y LXV no es separable en cromatografía de capa fina con  $\text{SiO}_2\text{-AgNO}_3$  como adsorbente, mientras que cualquiera otra pareja de compuestos insaturado-saturado se resuelven fácilmente ( $\Delta R_f$  de 0,2 a 0,3). El hecho, en apariencia anómalo, observado para los compuestos LII y LXV, también se produce en el caso de los productos XLI y su derivado hidrogenado y puede ser interpretado suponiendo que el efecto de campo ejercido por el grupo carbonilo de C-14 sobre la olefina impide que ésta forme complejos  $\pi$  con el ión  $\text{Ag}^+$ . Las interacciones del  $\text{>C=O}$  de C-14 con el doble enlace se ponen de manifiesto también en espectroscopía de R.M.N., donde se observa que el metilo C-20 sufre un efecto paramagnético al crearse un grupo carbonilo en C-14, pero no como causa directa de éste, sino de las modificaciones que la cetona produce sobre la distribución de la nube electrónica de los orbitales del enlace  $\pi$  de la olefina (ver más adelante, III.5).

El hecho de que de las dos posibilidades señaladas en el Esquema 7 sólo una de ellas tenga lugar es difícil de interpretar y más teniendo en cuenta que la inserción del metileno para dar compuestos del tipo B motivaría una enorme disminución de tensiones e interacciones en este tipo de compuestos. Puede acontecer que, por efectos estéricos y repulsiones electrostáticas, el reactivo  $\text{^-CH}_2\text{-N}^+\equiv\text{N}$  tenga dificultades para iniciar la reacción

... un ataque nucleófilo "sensu stricto" y que éste comience por la interacción entre el oxígeno del carbonilo y el nitrógeno positivo del diazometano, situación previa que da lugar a una auto catálisis del proceso de adición ya que favorece la polarización del grupo carbonilo y que, además, determinaría la "colocación" adecuada del reactivo para que sólo se origine el compuesto epoxídico, tal como se representa en el Esquema 8 (x).

ESQUEMA 8

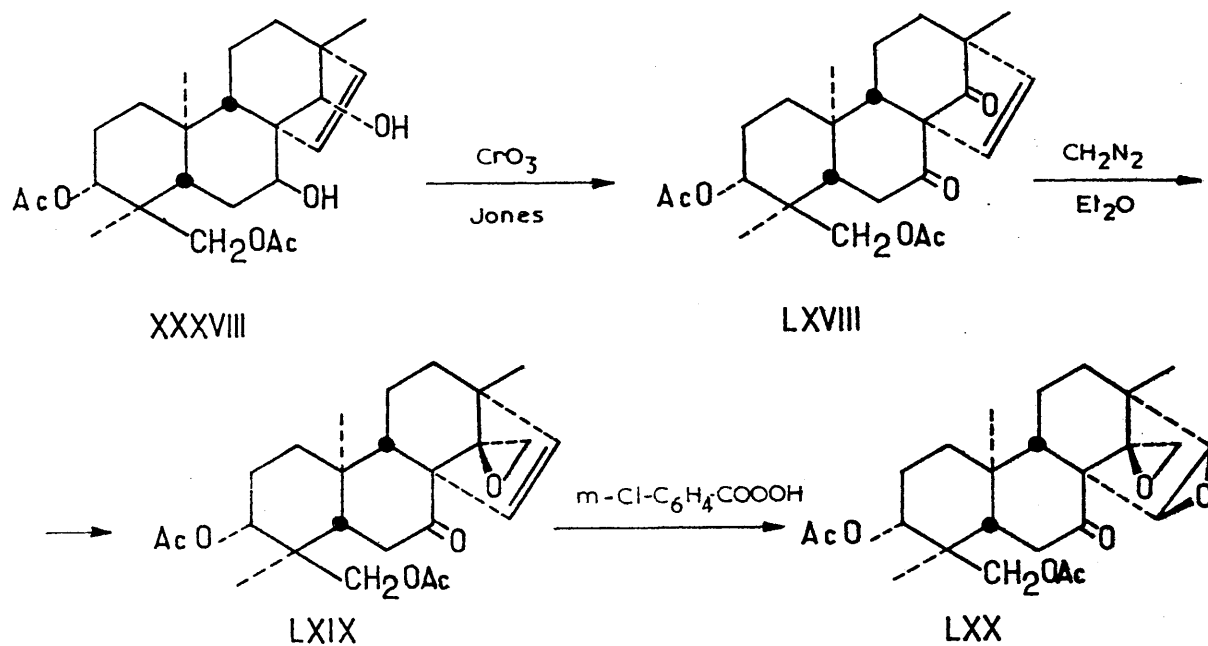


Para terminar con este tema nos faltan aún por señalar las razones que nos han inducido a establecer para el oxirano de C-14 la estereoquímica representada en las fórmulas. Por dificultades de disponibilidad de material de partida (pusillatriol), -

- (x) El suponer que sea el carbeno  $:CH_2$  el responsable de la -- reacción no facilitaría en modo alguno la interpretación de los resultados obtenidos.

El resto de la investigación sobre estos compuestos la realizamos con los derivados del  $3\alpha,18$ -diacetoxi- $7\beta,14\alpha$ -dihidroxi- $\beta$ -stach-15-eno (XXXVIII), compuesto que, digamos, nos sobraba. Por la secuencia de reacciones representada en el Esquema 9 llegamos al oxirano LXIX que debe tener la misma estereoquímica en C-14 que la del compuesto LXIV, ya que la señal del metileno del anillo epoxídico aparece a  $3,04\delta$  y con una constante de acoplamiento de 4,6 Hz.

ESQUEMA 9



La epoxidación del doble enlace olefínico de LXIX conduce al compuesto LXX y esta introducción de una función epoxídica

ca en  $15\beta$ ,  $16\beta$  debería determinar un efecto sobre el desplazamiento químico de los protones de C-14' (metileno del oxirano - unido a C-14) que fuera idéntico para ambos, ya que su posición-respecto al epoxido  $15\beta$ ,  $16\beta$  es totalmente equivalente. Sin embargo los valores señalados para los desplazamientos químicos de los protones de C-14' en la Tabla 12 en el caso de los compuestos LXIX y LXX no están de acuerdo con la suposición anterior y hay uno de ellos que sufre un desplazamiento enorme ( $\sim 0,5\delta$ ) - mientras que el otro apenas se mueve ( $0,05\delta$ ). Otra observación-que consideramos importante es la de que la epoxidación del doble enlace olefínico produce un efecto paramagnético sobre el metilo C-20 de  $0,26\delta$  (Tabla 12) mucho mayor de lo esperado para situaciones parecidas tales como el paso del tetraacetato de pusillatetrol (XXX) al correspondiente derivado epoxidado (XLVII), donde el desplazamiento a campos más bajos del singlete asignado al metilo C-20 es de  $0,18\delta$ .

Todos los datos anteriores sólo pueden interpretarse de la forma siguiente: Como consecuencia de la formación del oxirano sobre C-14 se crean interacciones entre el mencionado grupo y el carbonilo de C-7, por lo que, para minimizarlas, el anillo-B adopta una conformación de bote sesgado y con la cual el metilo C-20 se halla en la zona de débil apantallamiento del carbonilo C-7. Al introducir el nuevo anillo de epoxido en los carbonos 15 y 16 se producirán nuevas interacciones de todo tipo (electrostáticas, estéricas) entre los grupos funcionales acumulados-

en esa parte de la molécula y el carbonilo de C-7 adoptará ahora otra posición que determinará el paso del anillo B a la conformación de silla. Con este nuevo cambio conformacional en el compuesto LXX son previsibles los siguientes efectos:

a) Desplazamiento a campo bajo del metilo C-20 como consecuencia de la desaparición del doble enlace; este desplazamiento debe ser de  $0,18 \delta$  es decir, idéntico al observado para el paso de XXX a XLVII.

TABLA 12

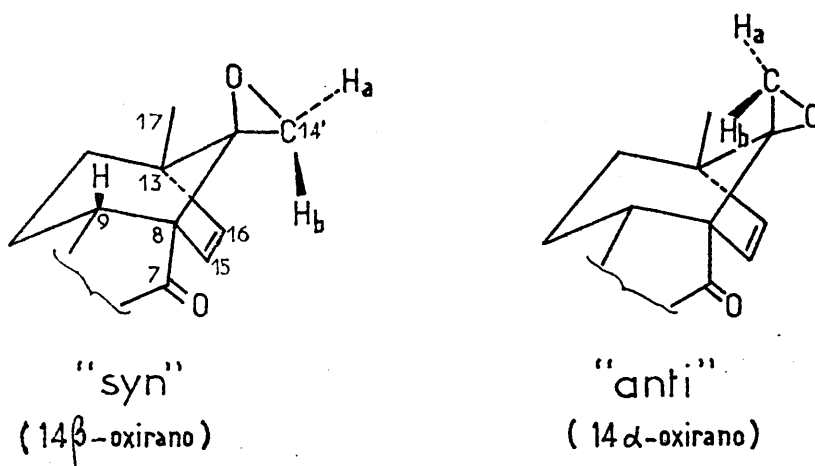
Desplazamientos químicos (unidades  $\delta$ )

COMPUESTO			$\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ >\text{C}-\text{CH}_2 \end{array}$	
	<u>a</u>	<u>b</u>	centro cuartete	Metilo C-20
LXIX	2,93	3,15	3,04	0,86
LXX	2,88	3,64	3,26	1,12
$\Delta\delta = \delta_{\text{LXX}} - \delta_{\text{LXIX}}$	-0,05	0,49	0,22	0,26

b) Desplazamientos a campos más bajos del metilo C-20 como consecuencia del cambio de conformación del anillo B, ya que ahora caerá dentro de la zona de desapantallamiento del carbonilo de C-7. La evaluación cuantitativa de este efecto es difícil, pero suele ser del orden de  $0,1 \delta$  (ver, por ejemplo, referencia 53) y este efecto sumado al señalado en el apartado a) vendría a representar el total del efecto paramagnético observado al pasar de LXIX a LXX en el metilo C-20 ( $0,26 \delta$ ).

c) Es previsible también un fuerte efecto sobre el protón de C-14' que está espacialmente más próximo al carbonilo - (protón b, Esquema 10) y apenas modificación del desplazamiento-químico del protón más alejado (protón a, Esquema 10).

ESQUEMA 10



Como consecuencia de las consideraciones a) y b) debe admitirse pues la diferente conformación del anillo B en LXIX (bote) y en LXX (silla) y teniendo en cuenta lo señalado en c) - puede establecerse si la estereoquímica del oxirano es syn (con el metileno C-14' al mismo lado que el puente olefínico C-15, C-16, Esquema 10) o anti, ya que en el primer caso la observa-

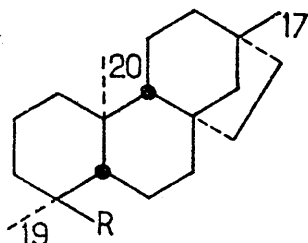
ción de los modelos Dreiding permite prever un efecto paramagnético sobre el  $H_b$  de C-14' al pasar de bote (LXIX) a silla (LXX) el anillo B, mientras que si el metileno al cual pertenece el  $H_b$  fuera el isómero anti (Esquema 10) sólo se puede esperar un apantallamiento (desplazamiento a campos más altos) de la señal del mencionado protón como consecuencia del cambio conformacional. Habida cuenta de los resultados observados (ver Tabla 12), es claro que el anillo de oxirano en C-14 debe tener la disposición espacial señalada en las fórmulas de los compuestos, es decir de  $14\beta$ -oxirano. (Esquema 10).

Finalmente señalaremos que a esta misma conclusión puede llegarse considerando sin más que la obtención de un único isómero es consecuencia de que el ataque del diazometano se produce por un sólo lado del grupo carbonilo, que ha de ser el menos impedido estéricamente; de acuerdo con lo señalado en III.2. 2.b es evidente que la cara menos impedida es la  $\alpha$ , lo que determinará la formación del  $14\beta$ -oxirano.

### III.5 - DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS GRUPOS METILOS EN DERIVADOS DE STACHANO.

A lo largo de esta Memoria se ha hecho referencia reiterada a valores del desplazamiento químico para la señal de un determinado grupo metilo. El hecho de que los compuestos estudiados posean en sus estructuras tres agrupamientos de  $-CH_3$  sobre carbono trisustituído, hace imprescindible la inclusión de un capítulo en el que se expliquen los razonamientos que han permitido, para todos los compuestos estudiados, asignar de modo inequívoco cada una de las señales a un metilo determinado.

El método empleado para lograr esta asignación ha sido el de las variaciones estructurales, de entre las cuales, la más efectiva en este tipo de sustancias es la hidrogenación del doble enlace olefínico que causa, como veremos, desplazamiento a campos bajos del metilo angular C-20 y corrimiento diamagnético del metilo C-17; por ello en la Tabla 13 aparecen una serie de derivados hidrogenados a los que hasta ahora no se había hecho referencia y que han permitido relacionar de una forma rigurosa cada una de las señales con cada uno de los grupos metilos C-17, C-19 (axial sobre C-4) y C-20.



Para la discusión posterior de los desplazamientos quí-  
micos de los singletes de los metilos, haremos referencia al nú-  
mero de orden del compuesto que aparece en la primera columna de  
la izquierda de la Tabla 13; no se representan las fórmulas desa-  
rrolladas de los compuestos hidrogenados que no han sido citados  
hasta ahora en esta Memoria porque son derivados de estructuras-  
que se hallan dibujadas en anteriores capítulos.

TABLA 13

Desplazamientos químicos de los metilos terciarios  
C-17, C-19 y C-20 en derivados de stachano  
(unidades  $\delta$  )

Nº	Estructura	Fórmula	Me-17	Me-19	Me-20
<u>A - Derivados de pusillatriol (XXV)</u>					
1	7 $\beta$ , 14 $\alpha$ ,18-triacetoxi- -stach-15-eno	XXVIII	0,94	0,83	0,83
2	7 $\beta$ , 14 $\alpha$ ,18-triacetoxi- -stachano	XXXIV	0,85	0,80	0,98
3	14 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7 $\beta$ -hi droxi-stach-15-eno	XLII	0,96	0,81	0,81
4	7 $\beta$ ,18-diacetoxi-14 $\alpha$ -hi droxi-stach-15-eno	XLIII	1,06	0,83	0,80
5	7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -isopropilidendi xi-18-hidroxi-stach-15- -eno	LIII	1,03	0,74	0,74
6	7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -isopropilidendi xi-18-acetoxi-stach-15- -eno	LIV	1,03	0,84	0,76
7	14 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7-ceto- -stach-15-eno	LXXI	1,06	0,84	0,87
8	14 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7-ceto- -stachano	LXXII	0,94	0,84	0,99
9	7 $\beta$ ,18-diacetoxi-14-ceto- -stach-15-eno	XLIV	1,00	0,84	0,93
10	7 $\beta$ ,18-diacetoxi-14-ceto- -stachano	LIX	0,94	0,82	1,11
11	Acido 7,14-diceto-stach- -15-en-18-oico	LI	1,08	1,20	0,98
12	7,14-diceto-stach-15-en- -18-oato de metilo	LII	1,09	1,19	0,97

Nº	Estructura	Fórmula	Me-17	Me-19	Me-20
13	7,14-diceto-stachan-18-oato de metilo	LXV	1,03	1,18	1,13
14	7-ceto-14 $\beta$ -oxirano-stach-15-en-18-oato de metilo	LXIV	0,83	1,18	0,90
15	7-ceto-14 $\beta$ -oxirano-stachan-18-oato de metilo	LXVI	0,75	1,17	1,02
16	7-ceto-14 $\beta$ -hidroxi-14 $\alpha$ -metil-stachan-18-oato de metilo	LXVII	0,88	1,18	1,01

B - Derivados de isopusillatriol (XXVI)

17	3 $\alpha$ , 14 $\alpha$ , 18-triacetoxi-stach-15-eno	XXIX	0,95	0,83	0,83
18	3 $\alpha$ , 18-isopropilidendioxi-14 $\alpha$ -hidroxi-stach-15-eno	XLIX	1,04	1,04	0,81
19	3 $\alpha$ , 18-isopropilidendioxi-14 $\alpha$ -hidroxi-stachano	L	1,00	1,04	1,00

C - Derivados de pusillatetrol (XXVII)

20	3 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 18-tetraacetoxi-stach-15-eno	XXX	0,95	0,84	0,84
21	3 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 18-tetraacetoxi-stachano	XXXV	0,86	0,80	1,02
22	3 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 14 $\beta$ , 18-tetraacetoxi-stach-15-eno	XLVI	0,88	0,83	0,85
23	3 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 18-triacetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxi-stach-15-eno	XLV	0,98	0,84	0,88
24	3 $\alpha$ , 14 $\alpha$ , 18-triacetoxi-7 $\beta$ -hidroxi-stach-15-eno	XXXVI	0,97	0,83	0,83
25	3 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 18-triacetoxi-14 $\alpha$ -hidroxi-stach-15-eno	XXXVII	1,07	0,83	0,83

Nº	Estructura	Fórmula	Me-17	Me-19	Me-20
26	3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ - -dihidroxi-stach-15-eno	XXXVIII	1,07	0,80	0,83
27	3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ - -dihidroxi-stachano	LXXIII	1,02	0,86	1,04
28	3 $\alpha$ ,18-isopropilidendio- xi-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -dihidroxi- -stach-15-eno	LVI	1,03	1,03	0,82
29	3 $\alpha$ ,18-isopropilidendio- xi-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -diacetoxi- -stach-15-eno	LVII	0,94	1,04	0,83
30	3 $\alpha$ ,18-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -di(isopropi- lidendioxi)-stach-15-eno	LV	1,03	1,03	0,76
31	3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,18-tetraaceto- xi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-stachano	XLVII	1,02	0,86	1,02
32	3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,14 $\beta$ ,18-tetraaceto- xi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-stachano	XLVIII	0,94	0,83	0,99
33	3 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-triacetoxi-7- -ceto-stach-15-eno	XXXIX	1,07	0,87	0,84
34	3 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-triacetoxi-7- -ceto-stachano	LXXIV	0,95	0,85	0,99
35	3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,18-triacetoxi-14- -ceto-stach-15-eno	XLI	1,02	0,86	0,97
36	3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7,14-di ceto-stach-15-eno	LXVIII	1,12	0,89	1,00
37	3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7,14-di ceto-stachano	LXXV	1,04	0,87	1,12
38	3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7-ceto- -14 $\beta$ -oxirano-stach-15-eno	LXIX	0,82	0,88	0,86
39	3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7-ceto- -14 $\beta$ -oxirano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epo- xi-stachano	LXX	0,89	0,89	1,12

"A priori" debe esperarse que en compuestos como 1, 17 y 20 el metilo que aparece a campo más bajo sea el de C-17 como consecuencia de la presencia de la insaturación, suposición que se confirma por el hecho de que cuando en C-14 hay un hidroxilo-libre que debe ejercer efecto paramagnético exclusivamente sobre los protones metílicos de C-17 (compuestos 4, 25 y 26, por ejemplo) sólo se desplaza a campo bajo la señal que en los compuestos 1, 17 y 20 aparecía a mayor valor de  $\delta$ .

Por otro lado el metilo C-20 debe desapantallarse al hidrogenar la olefina. En los compuestos 1, 17 y 20 la señal del metilo C-20 se halla superpuesta a campo alto con la del C-19. Basta considerar los espectros de la pareja de compuestos 26 y 27, por ejemplo, para observar cómo en este último ha descendido notablemente uno de los singletes, precisamente el de C-20, mientras que la señal del C-17 sube algo al desaparecer la insaturación.

El singlete asignado al metilo de C-19, habida cuenta de la disposición espacial del mismo, sólo sufre modificaciones apreciables en su desplazamiento químico cuando se modifican de forma notables las funciones de C-18, así el caso de los compuestos 1 y 11 o 15.

La aplicación de los razonamientos anteriores a los compuestos estudiados, junto con las previsiones que pueden hacerse sobre la forma en que afectará cualquier modificación estructural al desplazamiento químico de cada uno de los metilos -

C-17, C-19 y C-20, han permitido confeccionar la Tabla 13, en la que de modo inequívoco se asignan las resonancias de cada uno de los mencionados grupos en todos los compuestos allí reseñados.

TABLA 14

Modificaciones en los desplazamientos químicos de los metilos C-17, C-19 y C-20 del tetraacetato de pusillatetrol - (XXX). (Valores en p.p.m. Un signo menos indica desplazamiento a campos más bajos, es decir, corrimiento paramagnético) mayor valor de  $\delta$ ).

	Me-17	Me-19	Me-20
Tetraacetato de pusillatetrol (XXX)	0,95 $\delta$	0,84 $\delta$	0,84 $\delta$
<u>Modificaciones estructurales sobre XXX</u>	(Desplazamientos: p.p.m.)		
a) Saturación de la olefina C-15, C-16	0,09	0,04	-0,18
b) 14 $\beta$ -OAc	0,07	0,01	-0,04
c) 14 $\alpha$ -OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,03	0,00	-0,04
d) 14 $\alpha$ -OH	-0,12	0,00	0,01
e) 7 $\beta$ -OH	-0,02	0,01	0,01
f) 18-OH	0,00	0,09	0,00
g) 7 $\beta$ -OH, 14 $\alpha$ -OH	-0,12	0,04	0,01
h) 3 $\alpha$ ,18-acetónido	0,00	-0,20	0,02
i) 7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -acetónido	-0,09	-0,01	0,07
j) 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxido	-0,07	-0,02	-0,18
k) 14 $\beta$ -oxirano,7-ceto	0,13	-0,04	-0,02
l) 7-ceto	-0,12(?)	-0,01	-0,08
m) 14-ceto	-0,07	-0,02	-0,13
n) 18-COOH o 18-COOCH <sub>3</sub>	--	-0,35	--

Cuando el empleo de este método de asignaciones presentaba algún caso de ambigüedad debido a la proximidad de las señales, éste se resolvió teniendo en cuenta que, generalmente, la señal que corresponde al metilo C-20 es más ancha (y por ello más "corta") que las de C-17 y C-19, como consecuencia de que el metilo angular sufre fuertes interacciones de larga distancia (44).

Teniendo en cuenta que los desplazamientos químicos del metilo C-19 no se modifican por la presencia o ausencia de un grupo -OH, libre o acetilado, sobre C-3 (67), la Tabla 13 puede confeccionarse de una forma más reducida que, incluyendo todos los datos de los derivados de los tres diterpenos, permite dar una visión de conjunto de los corrimientos observados. Así, la Tabla 14 expresa el efecto medio aproximado en p.p.m. que cada variación estructural produce (o produciría) sobre los metilos C-17, C-19 y C-20 del tetraacetato de pusillatetrol (XXX).

Para terminar señalaremos brevemente el por qué de estos corrimientos.

Sobre el metilo C-17 hay efectos diamagnéticos cuando se suprime la insaturación por hidrogenación (caso a, Tabla 14), ya que se elimina el efecto -I de la olefina, cuando se cambia la estereoquímica del acetoxilo de C-14 (caso b) y cuando en éste carbono C-14 hay un anillo de oxirano (caso k) que apantallará a los protones de C-17 por efecto de la "carga anular" que, a similitud del ciclopropano, posee el agrupamiento epoxídico (75).

Los efectos paramagnéticos más notables que se producen sobre este metilo C-17 se deben a la presencia de un -OH libre sobre C-14 (77) o de un agrupamiento cetónico en la misma posición (casos d y m).

El metilo de C-19 sufre efecto diamagnético cuando en C-18 hay función hidroxílica no acetilada (caso f) y fuertes desplazamientos a campos bajos cuando C-18 es un carboxilo (caso n) o si se forma un acetónido entre C-3 $\alpha$  y C-18 (caso h), en acuerdo pleno con la variación de la electronegatividad de los sustituyentes sobre C-18 (44, 73).

Por último, el metilo de C-20 no acusa efectos diamagnéticos importantes y los máximos desplazamientos paramagnéticos son debidos a la desaparición de la olefina C-15, C-16 que le apantalla (casos a y j) y el efecto de desapantallamiento del carbonilo de C-7 (caso l) (53, 65). Respecto a este metilo cabe señalar así mismo que variaciones estructurales en C-14 que sean capaces de modificar por efecto de campo la distribución de la nube electrónica de la olefina (casos c y m, por ejemplo) también producen corrimientos de su desplazamiento químico a campos más bajos.

IV - PARTE EXPERIMENTAL

#### IV.1 - TECNICAS GENERALES UTILIZADAS.

Los puntos de fusión han sido determinados en un aparato modelo Kofler y no están corregidos.

Las rotaciones específicas,  $[\alpha]_D^{25^\circ}$ , se han medido en un aparato POLARIMETER - 141 de Perkin-Elmer, en células de un decímetro de longitud y en los disolventes y concentraciones que se expresan en cada caso.

Los espectros I.R., entre cristales o en pastilla de BrK, se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer, modelo 257. Las medidas exactas de las absorciones en el I.R. del -OH - en los compuestos XLIX y L, se han realizado en el Instituto de Optica "Daza de Valdés", Madrid, sobre aparatos Perkin-Elmer 257 y Beckmann, en disolución  $6 \cdot 10^{-4}$  M de tetracloruro de carbono y células de cuarzo de 4 cm. de espesor.

Los espectros en el U.V. se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 350, en disolución de EtOH y en células de cuarzo de 1 cm. de espesor.

Los espectros de R.M.N. en un aparato de 60 Mc., modelo R-12, de Perkin-Elmer, en disolución clorofórmica y empleando tetrametilsilano como referencia interna ( $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ).

Los espectros de masas se han registrado en el Instituto de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette (Francia) y en el Organisch-chemisches Institut, Bonn (República Federal - Alemana).

Los análisis de combustión se han realizado en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales de nuestro Instituto. Al Jefe del Departamento, Dr. Calderón, y al Sr. Prieto mi agradecimiento por la obtención de los mismos.

Para las cromatografías en columna se ha utilizado como adsorbente silicagel 0,063-0,200 mm. (Merck, 7734).

Para las placas analíticas de las cromatografías de capa fina y las empleadas en las separaciones de capa fina preparativa se ha empleado como adsorbente silicagel 60 PF<sub>254</sub> (Merck, - 7747), con espesor de capa de 0,25 y 2 mm. respectivamente. En las placas analíticas el revelado se realizó por pulverización con "oleum" ( $H_2O:SO_4H_2:AcOH$ , 32:8:160) y posterior calentamiento de la placa a 100°C. durante 10 minutos. El revelado de las placas preparativas se lleva a cabo por pulverización con disolución al 0,2% en EtOH de 2',7'-diclorofluoresceína y posterior observación a la lámpara de U.V. de 254 nm. (bandas amarillas de los productos sobre fondo verdoso).

#### IV.2 - DITERPENOS DE LA "SIDERIS LEUCANTHA" Cav.

Extracción de la planta: El material de S. leucantha empleado en este trabajo ha sido recogido en las proximidades de Villajoyosa (Alicante) durante el mes de Julio de 1.971.

1,8 Kg de material vegetal (partes aéreas de la planta) finamente pulverizados se extraen en Soxhlet con 16 l. de éter - de petróleo (p.e. 50-70°C) durante 60 horas. El disolvente se - concentra hasta 1,5 l. y el concentrado se extrae en embudo de - llave con MeOH al 90%. La fase hidroalcohólica se concentra a - presión reducida y temperatura baja (25°C), diluye con agua y ex - trae repetidas veces por el cloroformo; la disolución clorofórmi - ca se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , filtra y evapora a sequedad en vacío, - dejando como residuo 14 gr. de un sólido amarillento: Extracto A.

La planta, una vez extraída con E.P., se extrae de nue - vo con MeOH absoluto (14 l.) durante 24 horas; se elimina el di - solvente y quedan como residuo 30 gr. de un material coloreado - de verde: Extracto B.

La c.c.f. (cromatografía de capa fina) en  $\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3$  : MeOH (9:1) de estos dos extractos muestra en ambos dos manchas - predominantes y sólo en el caso del extracto B se aprecian otras - dos muy ténues por debajo de la más polar de las dos abundantes.

Tratamiento del Extracto A: Los 14 gr. del Extracto A se cromato - grafían sobre  $\text{SiO}_2$  en columna eluyendo con  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (95:5) con

lo que se logran separar los dos componentes responsables de las dos manchas que se observaban en c.c.f.. La menos polar, en c.c.f. de  $\text{SiO}_2/\text{Et}_2\text{O}$  se resuelve en dos componentes a los que se trató de separar infructuosamente sobre placas preparativas y columna "seca" (89, 90) empleando  $\text{Et}_2\text{O}$  como eluyente. Sin embargo, la cristalización de  $\text{CHCl}_3$ :n-hexano da un producto cristalino que corresponde al componente menos polar observado en c.c.f. de  $\text{SiO}_2/\text{Et}_2\text{O}$ , y si la cristalización se hace de  $\text{Et}_2\text{O}$ :n-hexano el que cristaliza es el más polar. Al hacer c.c.f. sobre  $\text{SiO}_2+\text{NO}_3\text{Ag}/\text{CHCl}_3$  cada uno de los productos cristalinos se resuelve en dos manchas, abordándose la separación de los componentes (V y VI de la mancha menos polar, y III y IV de la más polar; polaridades referidas a la c.c.f. con  $\text{SiO}_2/\text{Et}_2\text{O}$ ) por c.c.f. preparativa sobre  $\text{SiO}_2+40\%$  de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  eluyendo con  $\text{CHCl}_3$  (dos eluciones).

Por otro lado, el componente responsable de la mancha más polar de la c.c.f. en  $\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (9:1), se desdobra en dos sustancias al ser cromatografiada sobre  $\text{SiO}_2 + \text{NO}_3\text{Ag}$ , resolviéndose los dos componentes por cromatografía en columna "seca" de  $\text{SiO}_2 + 40\%$  de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  empleando  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (9:1) como eluyente (diterpenos I y II).

Foliol (I) =  $3\alpha, 7\beta, 18$ -trihidroxí-ent-kaur-16-eno

P.F. (de acetona-hexano): 198-200°C;  $[\alpha]_D^{25}$   $-36^\circ$  ( $\bar{c}$  0,5, EtOH);  
 (M)<sup>†</sup> a 320 m/e; IR (Fig. 1):  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3300 (-OH), 3080, 1655 y 890  $\text{cm}^{-1}$  ( $>\text{C}=\text{CH}_2$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{20}H_{32}O_3$  : C = 74,95% H = 10,06%

Encontrado : C = 74,61% H = 10,08%

Isofoliol (II) = 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 18-trihidroxi-ent-kaur-15-eno

P.F. (de acetona) : 230-231°C;  $[\alpha]_D^{25}$  +8,1° ( $\bar{c}$  0,53, EtOH); (M)<sup>†</sup>

a 320 m/e; IR (Fig. 2):  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3380 (-OH), 3080, 1640 y 845  $\text{cm}^{-1}$

(-CH=C $\angle$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{20}H_{32}O_3$  : C = 74,95% H = 10,06%

Encontrado : C = 75,19% H = 10,09%

Sidol (III) = 7 $\beta$ , 18-dihidroxi-3 $\alpha$ -acetoxi-ent-kaur-16-eno

P.F. (de Et<sub>2</sub>O:n-hexano): 165-167°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -93° ( $\bar{c}$  0,85, EtOH);

(M)<sup>†</sup> a 362, 2459 m/e; IR (Fig. 3):  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3380 (-OH), 1725, 1255

(-OAc), 3080, 1660 y 885  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>C=CH}_2$ ); RMN: 0,68 y 1,08  $\delta$  (ss, 3H

cada uno, 2-CH<sub>3</sub>), 2,06  $\delta$  (s, 3 H, -OCOCH<sub>3</sub>), 3,15  $\delta$  (q<sub>AB</sub>, J=12 Hz,

2H,  $\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OH}$ ), 3,63  $\delta$  (cuartete estrecho,  $W_{\frac{1}{2}}=5,5$  Hz, 1H,  $\text{>CHOH}$ ),

4,86  $\delta$  (s ancho, 2H,  $\text{>C=CH}_2$ ), 4,92  $\delta$  (c, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{34}O_4$  : C = 72,89% H = 9,45%

Encontrado : C = 72,69% H = 9,29%

Isosidol (IV) = 7 $\beta$ , 18-dihidroxi-3 $\alpha$ -acetoxi-ent-kaur-15-eno

P.F. (de Et<sub>2</sub>O:n-hexano): 181-183°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -27,2° ( $\bar{c}$  0,53, EtOH);

(M)<sup>†</sup> a 362 m/e; IR (Fig. 4):  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3380 (-OH), 1725, 1255 (-OAc),

3070, 1640 y 825  $\text{cm}^{-1}$  (-CH=C $\angle$ ); RMN: 0,66 y 1,08  $\delta$  (ss, C-4 Me y

C-10 Me), 1,74  $\delta$  (d, 3H, J=1,5 Hz, C-16 Me), 2,06  $\delta$  (3H, s, -OCOCH<sub>3</sub>)

3,17  $\delta$  (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=12$  Hz  $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{CH_2}}OH$ ), 3,65  $\delta$  (c estrecho,  $W_{\frac{1}{2}}=5,5$  Hz, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 4,96  $\delta$  (c, ver parte teórica, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ) y 5,58  $\delta$  (s ancho, 1H,  $-\text{CH}=\overset{|}{\underset{|}{C}}\text{<}$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{34}O_4$  : C = 72,89% H = 9,45%

Encontrado : C = 72,56% H = 9,45%

Linearol (V) = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihidroxi-18-acetoxi-ent-kaur-16-eno

P.F. (de  $CHCl_3$ ; n-hexano): 217-219°C;  $[\alpha]_D^{25}$   $-65,4^\circ$  ( $\bar{c}$  0,60, EtOH) (M)<sup>†</sup> a 362,2457 m/e; IR (Fig. 5);  $\nu_{\text{max}}^{KBr}$  3450 (-OH), 1715, 1270 (-OAc), 3080, 1660 y 880  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>C}=\text{CH}_2$ ); RMN : 0,77 y 1,07  $\delta$  (ss, C-4 Me y C-10 Me), 2,09  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3,60  $\delta$  (2H, señal compleja, dos grupos  $\text{>CHOH}$ ), 4,04  $\delta$  (c degenerado en s, 2H,  $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{CH_2}}OAc$ ) y 4,83  $\delta$  (s ancho, 2H,  $\text{>C}=\text{CH}_2$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{34}O_4$  : C = 72,89% H = 9,45%

Encontrado : C = 72,87% H = 9,39%

Isolinearol (VI) = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihidroxi-18-acetoxi-ent-kaur-15-eno

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 187-188°C;  $[\alpha]_D^{25}$   $-13,3^\circ$  ( $\bar{c}$  0,03, EtOH); (M)<sup>†</sup> a 362 m/e; IR (Fig. 6):  $\nu_{\text{max}}^{KBr}$  3400 (-OH), 1720, 1250 (-OAc), 3050, 820  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>C}=\text{CH}-$ ); RMN (DMSO): 0,60 y 0,99  $\delta$  (ss, C-4 Me y C-10 Me), 1,69  $\delta$  (3H, d,  $J=1,5$  Hz, C-16 Me), 1,98  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{OCOCH}_3$ ) 3,34  $\delta$  (2H, señal compleja, dos grupos  $\text{>CHOH}$ ), 3,77  $\delta$  ( $Q_{AB}$ ,  $J=12$  Hz 2H,  $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{CH_2}}OAc$ ) y 5,57  $\delta$  (s ancho, 1H,  $-\text{CH}=\overset{|}{\underset{|}{C}}\text{<}$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{34}O_4$  : C = 72,89% H = 9,45%

Encontrado : C = 72,59% H = 9,39%

Tratamiento del Extracto E: Tras repetidas cromatografías en columna de sílice y empleo de placas preparativas se logran separar los dos diterpenos minoritarios (VII y VIII).

Leucanthol (VII) = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,18-tetrahidroxi-ent-kaur-16-eno

No se ha logrado cristalizar y de él se han separado 32 mgr.

(M)<sup>†</sup> a 336 m/e; C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> requiere 336.

Isoleucanthol (VIII) = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,17,18-tetrahidroxi-ent-kaur-15-eno

Se han obtenido 40 mgr. del producto natural. P.F. (de EtOH;H<sub>2</sub>O); 120-125°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 0,3°;  $[\alpha]_{365}^{25}$  + 43° ( $\bar{c}$  0,51, EtOH); IR (Fig.10):

$\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$  3370 (-OH), 3070, 1650 y 855 cm<sup>-1</sup> (>C=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> : C = 71,39% H = 9,58%

Encontrado : C = 71,10% H = 9,31%

Compuesto IX = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,18-triacetoxi-ent-kaur-16-eno

Se obtiene al tratar con Ac<sub>2</sub>O/piridina los diterpenos I, III y V.

P.F. (de EtOH;H<sub>2</sub>O): 129°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -4,4° ( $\bar{c}$  0,68, CHCl<sub>3</sub>); IR (Fig.

7):  $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$  1720, 1250 (-OAc), 30,80, 1660 y 890 cm<sup>-1</sup> (>C=CH<sub>2</sub>);

RMN (Fig. 8): ver parte teórica.

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> : C = 69,92% H = 8,57%

Encontrado : C = 70,07% H = 8,35%

Compuesto X = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,18-triacetoxi-ent-kaur-15-eno

Se obtiene al tratar con Ac<sub>2</sub>O/piridina los compuestos II, IV y -

VI. P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 134-135°C;  $[\alpha]_D^{25} + 46,2^\circ$  ( $\bar{c}$  0,80, CHCl<sub>3</sub>)  
 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1740, 1250 (-OAc), 3060, 1640 y 820 cm<sup>-1</sup> (-CH=C $\angle$ ); RMN  
 (Fig. 9): ver parte teórica.

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> : C = 69,92% H = 8,57%  
 Encontrado : C = 69,77% H = 8,48%

Isomerización de IX a X:

IX (100 mgr.) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (50 ml.) con 50 mgr. de I<sub>2</sub> se calientan a reflujo durante 17 horas. Se lava con disolución acuosa al 1% de S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>, seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>, filtra y elimina en vacío el disolvente. La c.c.f. sobre SiO<sub>2</sub> + 40% de NO<sub>3</sub>Ag y C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:AcOEt (7:3) como eluyente pone de manifiesto la isomerización de IX a X en un 80% aproximadamente. Separado en placas preparativas, el compuesto isomerizado es idéntico en todo (P.F., P.F. mixto,  $[\alpha]_D$ , IR y RMN) al compuesto X.

Compuesto XI = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ , 18-triacetoxi-ent-kaurano

80 mgr. de IX se hidrogenan, disueltos en EtOH, con Pd/C al 10% a temperatura y presión ambientes durante 4 horas. Se obtienen 80 mgr. de XI.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 125-130°C;  $[\alpha]_D^{25} + 28^\circ$  ( $\bar{c}$  0,55, CHCl<sub>3</sub>); IR:  
 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : no hay bandas de C=C, 1740, 1250 cm<sup>-1</sup> (-OAc); RMN: ver parte teórica.

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> : C = 69,91% H = 8,98%  
 Encontrado : C = 69,48% H = 8,81%

Compuesto XII = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,18-triacetoxi-ent-kaurano

Por hidrogenación de X en las mismas condiciones que el producto anterior, se obtiene un compuesto de P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O); 136-140°C y con  $[\alpha]_D$  IR y RMN totalmente idénticos a los del producto XI.

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> : C = 69,91% H = 8,98%

Encontrado : C = 69,74% H = 8,93%

Compuesto XVIII = 3,7-diceto-ent-kaur-16-én-18-al

1,5 gr. de I disueltos en 10 ml. de piridina se oxidan con 1 gr. de CrO<sub>3</sub> en 10 ml. de piridina durante 48 horas. Se diluye con agua y extrae con Et<sub>2</sub>O, se secan los extractos etéreos, filtran y elimina el disolvente. El residuo, cristalizado de n-hexano, funde a 83-84°C.

Compuesto XVI = ent-kaur-16-eno

500 mgr. de XVIII en 30 ml. de dietilenglicol y 2 ml. de hidrazina se calientan a 150°C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 2 gr. de KOH y se vuelve a calentar a 210°C otras 4 horas. Una vez fría la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O. El residuo obtenido se cromatografía sobre 40 gr. de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (grado de actividad II). Las primeras fracciones eluidas con pentano dan un aceite (68 mgr.) que cristaliza espontáneamente: P.F.: 53-55°C;  $[\alpha]_D^{22}$  - 66° ( $\bar{c}$  1,6, CHCl<sub>3</sub>); IR :

$\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{max}}$ . 2940, 1645, 1460, 1380, 1010 y 885 cm<sup>-1</sup>, superponible con el de ent-kaur-16-eno auténtico.

Compuesto XIX = 3 $\alpha$ ,18-isopropilidendioxi-7 $\beta$ -hidroxi-ent-kaur-15-eno

A una disolución de II (270 mgr.) en acetona, previamente secada con  $\text{CO}_3\text{K}_2$ , se añaden 3 gr. de  $\text{SO}_4\text{Cu}$  anhidro y se calienta a reflujo 48 horas. Se filtra y el residuo se cristaliza de acetona.

P.F. (de acetona): 265-270°C;  $[\alpha]_D^{25}$  +13° ( $\bar{c}$  0,56,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3460 (-OH), 3080, 1645 y 830  $\text{cm}^{-1}$  (-CH=C $\angle$ ), 1210 ( $\text{Me}_2\text{C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ )

RMN: 1,04 y 1,08  $\delta$  (ss, C-4 Me y C-10 Me), 1,42  $\delta$  (s, 6H,  $\text{Me}_2\text{C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ )

1,76  $\delta$  (3H, d, J=1,5 Hz, C-16 Me), 3,40 a 3,80  $\delta$  (4H, señal compleja,  $\text{>CHO-}$ ,  $\begin{smallmatrix} | \\ \text{C} \\ | \end{smallmatrix}\text{-CH}_2\text{O-}$  y  $\text{>CHOH}$ ) y 5,49  $\delta$  (1H, s ancho, -CH=C $\angle$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ : C = 76,62% H = 10,06%

Encontrado: C = 76,50% H = 10,07%

Compuesto XX = 3 $\alpha$ ,18-isopropilidendioxi-7-ceto-ent-kaur-15-eno

A 200 mgr. de XIX disueltos en 10 ml. de piridina se le añade el reactivo de Sarett (1 gr. de  $\text{CrO}_3$  en 10 ml. de piridina) y se deja 72 horas a temperatura ambiente. Se diluye con agua, extrae con éter sulfúrico y el residuo se purifica en columna de  $\text{SiO}_2$ .

P.F. (de EtOH:H $_2$ O): 181-183°C;  $[\alpha]_D^{25}$  - 22,5° ( $\bar{c}$  0,54,  $\text{CHCl}_3$ );

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3080, 1660 y 860 (-CH=C $\angle$ ), 1700 (-CO-); RMN: 1,10 y

1,24  $\delta$  (ss, C-4 Me y C-10 Me), 1,44  $\delta$  (s, 6H,  $\text{Me}_2\text{C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ), 1,75  $\delta$  (3H,

d, J=1,5 Hz, C-16 Me), 3,40 a 3,60  $\delta$  (3H, señal compleja,  $\text{>CHO-}$  y

$\begin{smallmatrix} | \\ \text{C} \\ | \end{smallmatrix}\text{-CH}_2\text{O-}$ ) y 5,50  $\delta$  (1H, s ancho, -CH=C $\angle$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ : C = 77,05% H = 9,55%

Encontrado: C = 76,74% H = 9,31%

Método de Horeau aplicado al compuesto XIX

Se hace con 15 mgr. de XIX, operando de la manera usual (69, 70)

Lectura negativa: -0,108.

Compuesto XXI = 3 $\alpha$ ,18-isopropilidendioxi-ent-kaur-15-eno

80 mgr. de XX con 5 ml. de hidrazina, 6 ml. de EtOH y 20 ml. de trietilenglicol se calientan a 190° durante 4 horas. Se añade 1 gr. de KOH y se calienta a 220° otras 3 horas. Se destila el exceso de hidrazina y se calienta 3 horas a 230°C. Una vez fría la masa de reacción se diluye con agua y extrae con CHCl<sub>3</sub>. Se obtienen 40 mgr. de XXI.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 187-188°C;  $[\alpha]_D^{25}$  - 13° ( $\bar{c}$  0,44, CHCl<sub>3</sub>); IR:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3050, 1650 y 820 cm<sup>-1</sup> (-CH=C $\angle$ ); RMN: 1,03 y 1,08  $\delta$  (ss, C-4 Me y C-10 Me), 1,41  $\delta$  (6H, s, Me<sub>2</sub>C $\begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \diagdown \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}$ ), 1,69  $\delta$  (3H, d, J=1,5 Hz, C-16 Me), 3,50  $\delta$  (señal compleja, 3H,  $\text{>CHO-}$  y  $-\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{O-}$ ) y 5,10  $\delta$  (1H, s ancho, -CH=C $\angle$ ).

Análisis: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub> : C = 80,18% H = 10,53%

Encontrado : C = 79,96% H = 10,39%

Compuesto XXII = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,17,18-tetraacetoxi-ent-kaur-15-eno

25 mgr. de VIII con Ac<sub>2</sub>O/piridina a temperatura del laboratorio durante 18 horas se transforma en XXII (26 mgr.).

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 166-168°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 30,1° ( $\bar{c}$  0,65, CHCl<sub>3</sub>);

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3080, 1650 y 820 cm<sup>-1</sup> (-CH=C $\angle$ ), 1740 y 1250 cm<sup>-1</sup> (-OAc)

RMN (Fig. 11): ver parte teórica.

Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{40}O_8$  : C = 66,64% H = 7,99%

Encontrado : C = 66,94% H = 8,24%

Compuesto XXIII = 3 $\alpha$ ,18;7 $\beta$ ,15 $\alpha$ -di(isopropilidendioxi)-ent-kaur-16-eno

20 mgr. de VII en acetona seca se calientan a reflujo con 1 gr. de  $SO_4Cu$  durante 18 horas. Se obtiene XXIII.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 163-165°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -62,2° ( $\bar{c}$  0,18,  $CHCl_3$ ); IR y RMN: ver parte teórica.

Compuesto XXIV = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,18-tetraacetoxi-ent-kaur-16-eno

Se obtiene por acetilación de 15 mgr. de VII de la manera usual.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 200-203°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 46,4° ( $\bar{c}$  0,14  $CHCl_3$ ); IR y RMN: ver parte teórica.

Obtención de VII y VIII a partir de X

300 mgr. de X en  $CCl_4$  (50 ml.) y 3 gr. de NBS se calientan a reflujo durante dos horas, dejándose luego otras 18 horas a la temperatura del laboratorio. Se filtra y se elimina a vacío el disolvente. El residuo se trata con 50 ml. de KOH al 3% en EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v/v) a reflujo tres horas. La mezcla de reacción da tres productos en c.c.f. que se separan en placas preparativas de  $SiO_2$ , obteniéndose dos de ellos en estado puro. El más abundante coincide en todo con VIII, (P.F., P.F. mixto, IR,  $[\alpha]_D$ , y P.F., P.F. mixto,  $[\alpha]_D$ , IR y RMN de su tetraacetato). El otro producto aislado es el leucanthol (VII) (espectro IR totalmente superponible y tetraacetato idéntico en todo).

### IV.3 - DITERPENOS DE LA SIDERITIS PUSILLA (Lag.) Pau.

Extracción de la planta: El material vegetal se recogió en las proximidades de Níjar (Almería) en Julio de 1.971.

1,9 Kg. de las partes aéreas de la planta, finamente molidos, se extraen en un Soxhlet con 14 l. de éter de petróleo durante 120 horas. El disolvente se concentra a vacío hasta 1 l.:

Extracto A. Se vuelve a extraer la planta con MeOH absoluto (14 l.) durante igual periodo de tiempo. El extracto metanólico se concentra a vacío hasta 1 l. y se saponifica con 40 gr. de KOH en lentejas, a reflujo durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se diluye con 2 l. de agua y extrae repetidamente con  $\text{CHCl}_3$ . La disolución clorofórmica se seca con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , filtra y evapora a sequedad, obteniéndose 35 gr. de residuo pardo-amari-llento: Extracto B.

#### Separación de los componentes diterpénicos del extracto B:

35 gr. de extracto B se cromatografían sobre  $\text{SiO}_2$  (800 gr.) en columna, comenzando la elución con  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (95:5) y aumentando progresivamente la polaridad del eluyente hasta un 15% en MeOH. Recogiendo fracciones de 250 ml. se separan los compuestos XXV (fracciones 14-18,  $\text{CHCl}_3$ :MeOH, 95:5), XXV + XXVI (fracciones 19-39, misma mezcla de eluyentes), XXVI (fracciones 40-46, mismos eluyentes) y XXVII (fracciones 70-75,  $\text{CHCl}_3$ :MeOH, 9:1).

Pusillatriol (XXV) = 7 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,18-trihidroxi-stach-15-eno

P.F. (de CHCl<sub>3</sub>): 198-202°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 67,7° ( $\bar{c}$  0,80, EtOH); IR  
(Fig. 12):  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3340 (-OH), 3065, 1660 y 740 (-CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> : C = 74,95% H = 10,06%

Encontrado : C = 74,85% H = 10,26%

Isopusillatriol (XXVI) = 3 $\alpha$ , 14 $\alpha$ ,18-trihidroxi-stach-15-eno

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 172-174°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 56,1° ( $\bar{c}$  0,80, EtOH); IR  
(Fig. 13):  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3380 (-OH), 3060, 1660 y 738 (-CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> : C = 74,95% H = 10,06%

Encontrado : C = 74,99% H = 10,20%

Pusillatetrol (XXVII) = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,18-tetrahidroxi-stach-15-eno

P.F. (de MeOH): 185-187°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 79,1° ( $\bar{c}$  0,60, EtOH); IR (Fig.  
14):  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3360 (-OH), 3040 y 740 (-CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> : C = 71,39% H = 9,59%

Encontrado : C = 71,00% H = 9,65%

Compuesto XXVIII = 7 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,18-triacetoxi-stach-15-eno

50 mgr. de XXV se tratan con 2 ml. de Ac<sub>2</sub>O y 1 ml. de piridina a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporan a vacío los disolventes y se obtienen 50 mgr. de XXVIII.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 206-208°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 52,6° ( $\bar{c}$  0,71, CHCl<sub>3</sub>) ;

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1745, 1255 (-OAc), 3045, 745 (-CH=CH-); RMN (Fig. 16)  
0,83  $\delta$  (s, 6H, 2 t-CH<sub>3</sub>), 0,94  $\delta$  (s, 3H, t-CH<sub>3</sub>), 1,95, 1,97 y 2,04  $\delta$

(sss, 3H cada uno, 3 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,69 δ (s, 2H, -C-CH<sub>2</sub>OAc), 4,71δ (s, 1H, >CHOAc), 5,10δ (m, 1H, >CHOAc), 5,55 δ (s, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> : C = 69,93% H = 8,58%

Encontrado : C = 70,01% H = 8,78%

Compuesto XXIX = 3α,14α,18-triacetoxi-stach-15-eno

50 mgr. de XXVI se hacen reaccionar con 2 ml. de Ac<sub>2</sub>O y 1 ml. de piridina, a temperatura ambiente durante 48 horas. Por evaporación de los disolventes se obtienen 45 mgr. de XXIX.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 144-145°C; [α]<sub>D</sub><sup>25°</sup> + 2,2° (c 0,50, CHCl<sub>3</sub>); IR:

ν<sub>mas.</sub><sup>KBr</sup> 1745, 1240 (-OAc), 3080, 3060, 1660 y 745 (-CH=CH-); RMN

(Fig. 17): 0,83 δ (s, 6H, 2 t-CH<sub>3</sub>), 0,95 δ (s, 3H, t-CH<sub>3</sub>), 2,01δ - 2,04 y 2,07 δ (sss, 3H cada uno, 3 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,76 δ (q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>OAc), 4,52 δ (s, 1H, >CHOAc), 4,75 δ (m, 1H, >CHOAc), - 5,57 δ (q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> : C = 69,93% H = 8,58%

Encontrado : C = 69,82% H = 8,67%

Compuesto XXX = 3α,7β,14α,18-tetraacetoxi-stach-15-eno

50 mgr. de XXVII por reacción a la temperatura del laboratorio - durante 48 horas con 2 ml. de Ac<sub>2</sub>O y 1 ml. de piridina, origina- el compuesto XXX (40 mgr.).

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 240-241°C; [α]<sub>D</sub><sup>25°</sup> + 58,2° (c 0,52, CHCl<sub>3</sub>);

IR: ν<sub>max.</sub><sup>KBr</sup> 1745, 1250 (-OAc), 3080, 3060, 1620 y 740 (-CH=CH-);

RMN (Fig. 15): ver parte teórica.

Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{40}O_8$  : C = 66,64% H = 7,99%

Encontrado : C = 66,90% H = 8,02%

Compuesto XXXIV = 7 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,18-triacetoxi-stachano

Por hidrogenación de 50 mgr. de XXVIII con Pd/C, en 10 ml. de EtOH, durante tres horas a temperatura y presión ambientes, se obtienen 48 mgr. de XXXIV.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 179-182°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 55° ( $\bar{c}$  0,55, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1750, 1255 (-OAc); RMN: 0,80, 0,85 y 0,98  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 t-CH<sub>3</sub>), 1,97 y 2,03  $\delta$  (ss, 9H, 3 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,66  $\delta$  (q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,67  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 4,99  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{40}O_6$  : C = 69,91% H = 8,99%

Encontrado : C = 68,99% H = 9,18%

Compuesto XXXV = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,18-tetraacetoxi-stachano

30 mgr. de XXX disueltos en 10 ml. de EtOH se hidrogenan de la manera habitual, durante 3 horas. Se obtienen 30 mgr. de XXXV.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 199-201°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 71,2° ( $\bar{c}$  0,47, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1740, 1250 (-OAc); RMN: 0,80, 0,86 y 1,02  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 1,95, 1,97, 1,98 y 2,01  $\delta$  (ssss, 3H cada uno, 4 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,72  $\delta$  (q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,69  $\delta$  (m solapado con s, 2H, 2  $\text{>CHOAc}$ ), 5,01  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{28}H_{42}O_8$  : C = 66,38% H = 8,36%

Encontrado : C = 66,53% H = 8,50%

Acetilación parcial de XXVII : Compuestos XXXVI, XXXVII y XXXVIII

2,5 gr. de XXVII se tratan con 55 ml. de  $\text{Ac}_2\text{O}$  y 35 ml. de piridina, durante tres horas en nevera ( $0^\circ\text{C}$ ). Al cabo de ese tiempo se vierte la mezcla de reacción sobre agua-hielo y se extrae con  $\text{CHCl}_3$ . El residuo, 3 gr., se cromatografía en columna "seca" de  $\text{SiO}_2$  (700 gr.), eluyendo con  $\text{C}_6\text{H}_6:\text{AcOEt}$  (1:1), separándose así los compuestos XXX (50 mgr.), XXXVI (1,3 gr.), XXXVII (380 mgr.) y XXXVIII (700 mgr.).

Compuesto XXXVI =  $3\alpha,14\alpha,18$ -triacetoxi- $7\beta$ -hidroxi-stach-15-eno.

P.F. (de  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ ):  $223-225^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25^\circ} - 3,04^\circ$  ( $\bar{c}$  0,23,  $\text{CHCl}_3$ );  
 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1730, 1240 (-OAc), 3590 (-OH), 3080, 3045, 740 (-CH=CH-);  
 RMN: 0,83  $\delta$  (s, 6H, 2  $-\text{CH}_3$ ), 0,97  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2,04 y 2,06  $\delta$  (ss, 3H y 6H, 3  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3,83  $\delta$  ( $Q_{\text{AB}}$ ,  $J=12$  Hz, 2H,  $-\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 3,93  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 4,72  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 4,83  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,53  $\delta$  (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$  : C = 67,51% H = 8,28%

Encontrado : C = 67,40% H = 8,10%

Compuesto XXXVII =  $3\alpha,7\beta,18$ -triacetoxi- $14\alpha$ -hidroxi-stach-15-eno

P.F. (de  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ ):  $171-172^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25^\circ} + 66,2^\circ$  ( $\bar{c}$  0,40,  $\text{CHCl}_3$ );  
 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3645, 3500 (-OH), 3040, 3020, 1630 y 745 (-CH=CH-), 1745, 1255 (-OAc);  
 RMN: 0,83  $\delta$  (s, 6H, 2  $-\text{CH}_3$ ), 1,07  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ )  
 $\sim$  2,03  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3,26  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOH}$ ),  
 3,76  $\delta$  ( $Q_{\text{AB}}$ ,  $J=12$  Hz, 2H,  $-\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,77  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,16  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,57  $\delta$  (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{36}O_7$  : C = 67,51% H = 8,28%

Encontrado : C = 67,53% H = 8,61%

Compuesto XXXVIII = 3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -dihidroxi-stach-15-eno

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 166-167°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 20,3° ( $\bar{c}$  0,51, CHCl<sub>3</sub>);

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3575, 3520 (-OH), 1730, 1245 (-OAc), 3075, 3060, 1670, 740 (-CH=CH-); RMN: 0,80, 0,83 y 1,07  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>) 2,04 y 2,08  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,36  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 3,85  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $\text{-}\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ), 4,02  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 4,87  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,52  $\delta$  (s, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{36}O_6$  : C = 68,54% H = 8,63%

Encontrado : C = 68,69% H = 8,37%

Compuesto XXXIX = 3 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-triacetoxi-7-ceto-stach-15-eno

1,3 gr. de XXXVI se disuelven en 200 ml. de acetona y se añade gota a gota reactivo de Jones, manteniendo la temperatura entre 0-5°C, hasta ligero exceso del mismo (coloración amarilla). Se deja tres horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se destruye el exceso de reactivo con unas gotas de EtOH. Luego se diluye con agua y extrae con CHCl<sub>3</sub>, obteniéndose 900 mgr. de XXXIX, que no se consiguen cristalizar.

IR:  $\nu_{\text{máxima}}$  entre cristales 1740, 1250 (-OAc), 1735 ( $\text{>C=O}$ ), 3080, 755

(-CH=CH-); RMN: 0,84, 0,87 y 1,07  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,03, 2,04 y 2,09  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,70  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $\text{-}\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ), 4,68  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 4,83  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,62  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Reducción de XXXIX por el método de Huang-Minion

500 mgr. del producto se disuelven en 30 ml. de trietilenglicol. Se añaden 5 ml. de hidrato de hidrazina del 98% y 6 ml. de EtOH. Se calienta durante tres horas en baño de aceite a 190°C. Se aña de 1 gr. de KOH y se calienta de nuevo a 190°C durante otra hora. Se destilan el alcohol y el exceso de hidrazina y se calienta - otras tres horas a 230°C. Se diluye con agua y se extrae con -  $\text{CHCl}_3$ . En c.c.f. se observa la aparición de dos productos que se separan en placas preparativas de  $\text{SiO}_2 + \text{NO}_3\text{Ag}$  eluidas con  $\text{CHCl}_3$ : :MeOH (85:15). Se obtienen así XXVI (80 mgr.) y XL (100 mgr.).

Compuesto XL = 3 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-trihidroxistachano

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 181-183°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 11° ( $\bar{c}$  0,36, EtOH); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3400 (-OH).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$  : C = 74,49% H = 10,63%

Encontrado : C = 74,40% H = 10,41%

Compuesto XLI = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,18-triacetoxi-14-ceto-stach-15-eno

500 mgr. de XXXVI se oxidan con el reactivo de Jones, de la forma anteriormente indicada, y se obtiene la cetona XLI (420 mgr.)

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 172-173°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 44,4° ( $\bar{c}$  0,49,  $\text{CHCl}_3$ );

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1750 ( $\text{>C=O}$ ), 1740, 1240 (-OAc), 3080, 3050, 735 (-CH=

=CH-); RMN: 0,86, 0,97 y 1,02  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,03,

2,07 y 2,14  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,77  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz,

2H,  $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,82  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,36  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), -

6,03  $\delta$  (s, 2H, -CH=CH-); DOR (MeOH,  $\bar{c}$  0,13):  $[\bar{\phi}]_{230} + 1592^\circ$ ,  
 $[\bar{\phi}]_{266} - 2484^\circ$ ,  $[\bar{\phi}]_{302} + 4600^\circ$ ,  $[\bar{\phi}]_{320} + 2484^\circ$ ,  $[\bar{\phi}]_{400} + 354^\circ$ ,  
 $a = + 71$ ;

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{36}O_7$  : C = 67,80% H = 7,88%

Encontrado : C = 67,62% H = 7,58%

Acetilación parcial de XXV: Compuestos XLII y XLIII

300 mgr. de XXV se tratan con 7 ml. de piridina y 15 ml. de  $Ac_2O$  durante tres horas en nevera ( $0^\circ C$ ). Se vierte la mezcla de reacción sobre agua-hielo y se extrae con  $CHCl_3$ . El residuo da tres productos en c.c.f. que se separan en placas preparativas de  $SiO_2$  eluidas con  $CHCl_3:MeOH$  (97:3). Se obtienen XXVIII (90 mgr.), XLII (80 mgr.) y XLIII (100 mgr.).

Compuesto XLII = 14 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7 $\beta$ -hidroxi-stach-15-eno

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 180-186 $^\circ C$ ;  $[\alpha]_D^{25} + 17^\circ$  ( $\bar{c}$  0,41,  $CHCl_3$ ); IR:

$\nu_{max}^{KBr}$  3525 (-OH), 1725, 1250 (-OAc), 3060, 3050, 740 (-CH=CH-);

RMN: 0,81  $\delta$  (s, 6H, 2 -CH<sub>3</sub>), 0,96  $\delta$  (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,05  $\delta$  (s, 6H, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,78  $\delta$  (q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $-\overset{|}{C}-CH_2OAc$ ), 3,93  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 4,72  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,55  $\delta$  (s, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{36}O_5$  : C = 71,25% H = 8,97%

Encontrado : C = 71,11% H = 8,91%

Compuesto XLIII = 7 $\beta$ ,18-diacetoxi-14 $\alpha$ -hidroxi-stach-15-eno

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 156-159 $^\circ C$ ;  $[\alpha]_D^{25} + 60,6^\circ$  ( $\bar{c}$  0,16  $CHCl_3$ ); -

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3530, 3440 (-OH), 1755, 1255 (-OAc), 3070, 3050, 745 (-CH=CH-); RMN: 0,80, 0,83 y 1,06  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,05  $\delta$  (s, 6H, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,21  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 3,71  $\delta$  (s, 2H,  $\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ), 5,13  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,54  $\delta$  (s, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> : C = 71,25% H = 8,97%  
 Encontrado : C = 71,44% H = 9,16%

Compuesto XLIV = 7 $\beta$ ,18-diacetoxi-14-ceto-stach-15-eno

Por oxidación de 80 mgr. de XLIII, según el método de Jones, ya descrito, se obtienen 65 mgr. de XLIV.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 165-167°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  + 44,3° ( $\bar{c}$  0,32, CHCl<sub>3</sub>) ;

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1755, 1740 (-CO-), 1250, 1240 (-C-O-), 3070, 730 (-CH=CH-); UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  284 nm ( $\epsilon$  = 145); RMN: 0,84, 0,93 y 1,00  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,06 y 2,13  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,71  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ), 5,30  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 6,00  $\delta$  (s, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> : C = 71,61% H = 8,51%  
 Encontrado : C = 71,38% H = 8,65%

Compuesto XLV = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,18-triacetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxi-stach-15-eno

50 mgr. de XXXVII, con 3 ml. de piridina y 1 ml. de Cl-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, se calientan 3 horas a reflujo. Luego se concentra a vacío y se vierte sobre una disolución de CO<sub>3</sub>HNa. A continuación se extrae con CHCl<sub>3</sub>. Por purificación en placa preparativa de SiO<sub>2</sub> eluída con C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:AcOEt (9:1), se obtienen 42 mgr. de XLV.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 285-287°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 128,1° ( $\bar{c}$  0,70, CHCl<sub>3</sub>);  
 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1740, 1710 (-CO-), 1275, 1255, 1235 (-C-O-), 3070,  
 3060, 1600, 1585, 740 y 710 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- y olefina); RMN: 0,84, 0,88 y  
 0,98  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 1,90 y 2,02  $\delta$  (ss, 9H, 3 -OCOCH<sub>3</sub>)  
 3,75  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{OAc} \\ | \end{array}$ ), 4,78  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,03  $\delta$   
 (s, 1H,  $\text{>CHOBz}$ ), 5,16  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,64  $\delta$  (s, 2H, -CH=CH-),  
 entre 7,3-8,3  $\delta$  (m, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Análisis: Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> : C = 69,94% H = 7,47%

Encontrado : C = 69,77% H = 6,98%

#### Reducción de XLI con BH<sub>4</sub>Na: Compuesto XLVI

A 150 mgr. de XLI en 50 ml. de EtOH, se añaden 400 mgr. de BH<sub>4</sub>Na y se dejan a temperatura ambiente y con agitación durante 5 horas. Se diluye con agua a 5 veces su volumen y se extrae con CHCl<sub>3</sub>. El residuo es una mezcla compleja que se hidroliza con KOH/EtOH (4%) a reflujo durante 3 horas. Una vez extraído el residuo de la saponificación con CHCl<sub>3</sub> y concentrado a vacío, se vuelve a acetilar con Ac<sub>2</sub>O/Piridina durante 48 horas a temperatura ambiente. El residuo se resuelve en sus dos componentes por cromatografía en placa preparativa de SiO<sub>2</sub> eluida con CHCl<sub>3</sub>:MeOH (85:15). Se obtienen XXX (30 mgr.) y XLVI (90 mgr.).

#### Compuesto XLVI = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,14 $\beta$ ,18-tetraacetoxi-stach-15-eno

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 156-159°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 86,5° ( $\bar{c}$  0,23, CHCl<sub>3</sub>);

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1740, 1250 (-OAc), 3025, 1670 y 775 (-CH=CH-); RMN :

0,83 y 0,88  $\delta$  (ss, 9H, 3  $-\text{CH}_3$ ), 1,92, 2,01, 2,03 y 2,15  $\delta$  (ssss, 3H cada uno, 4  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3,73  $\delta$  ( $Q_{AB}$ ,  $J=12$  Hz, 2H,  $-\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,73  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 4,75  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 4,88  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,59  $\delta$  ( $Q_{AB}$ ,  $J=6$  Hz, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_8$  : C = 66,64% H = 7,99%

Encontrado : C = 66,50% H = 7,80%

Compuesto XLVII = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,18-tetraacetoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-stachano.

A 150 mgr. de XXX en 15 ml. de  $\text{CHCl}_3$ , se añaden 600 mgr. de ácido m-cloro-perbenzoico, y se deja en nevera durante 48 horas. Se añaden entonces 200 ml. de  $\text{CHCl}_3$  y el extracto clorofórmico se lava, primero con disolución de  $\text{SO}_4\text{Fe}$ , luego con disolución de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  y finalmente con agua. Por evaporación de la disolución clorofórmica se obtienen 125 mgr. de XLVII.

P.F. (de  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ ): 189-192°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 65^\circ$  ( $\bar{c}$  0,81,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1735, 1250 ( $-\text{OAc}$ ), 812 ( $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}-$ ); RMN: 0,86  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,02  $\delta$  (s, 6H, 2  $-\text{CH}_3$ ), 1,94, 1,97 y 2,02  $\delta$  (sss, 12H, 4  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3,15 y 3,50  $\delta$  (2 singletes anchos, 1H cada uno,  $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}-$ ), 3,75  $\delta$  ( $Q_{AB}$ ,  $J=12$  Hz, 2H,  $-\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,60  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 4,75  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,31  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_9$  : C = 64,59% H = 7,74%

Encontrado : C = 64,30% H = 7,74%

Compuesto XLVIII = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,14 $\beta$ ,18-tetraacetoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-stachano.

Se parte de 50 mgr. de XLVI y se obtiene el epoxido XLVIII como en el caso anterior. El producto obtenido no cristaliza.

RMN: 0,83, 0,94 y 0,99  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 1,86, 1,99 y 2,08  $\delta$  (sss, 12H, 4 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,33  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=3,5 Hz, 2H, -CH<sup>O</sup>-CH-), 3,74  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H, -C<sup>|</sup>-CH<sub>2</sub>OAc), 4,67  $\delta$  (s, 1H, >CHOAc), 4,78  $\delta$  (m, 1H, >CHOAc), 5,22  $\delta$  (m, 1H, >CHOAc).

Compuesto XLIX = 3 $\alpha$ ,18-isopropilidendioxi-14 $\alpha$ -hidroxi-stach-15-eno.

40 mgr. de XXVI, disueltos en 20 ml. de acetona seca y, con 1 gr. de SO<sub>4</sub>Cu anhidro, se calientan a reflujo y con agitación magnética durante 12 horas. Se filtra y evaporan los disolventes y se obtiene XLIX (35 mgr.).

P.F. (de CHCl<sub>3</sub>:n-hexano): 217° (descomp.);  $[\alpha]_D^{25}$  + 59,6° (c 0,53 CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3485 (-OH), 3050, 738 (-CH=CH-), 1385, 1365, (Me<sub>2</sub>C<); IR (Fig. 18):  $\nu_{\text{max}}^{\text{Cl}_4\text{C}}$  3633 y 3577 (-OH); RMN: 0,81  $\delta$  (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,04  $\delta$  (s, 6H, 2 -CH<sub>3</sub>), 1,43  $\delta$  (s, 6H, Me<sub>2</sub>C<sup>O</sup><O-), 2,95  $\delta$  (s, 1H, >CHOH), 3,51  $\delta$  (s solapado con m, 3H, -CH<sub>2</sub>O- y >CHO-), 5,56  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Compuesto L = 3 $\alpha$ ,18-isopropilidendioxi-14 $\alpha$ -hidroxi-stachano

20 mgr. de XL se tratan con SO<sub>4</sub>Cu anhidro en acetona seca, a reflujo durante 12 horas. se obtiene L.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 228-230°C; IR:  $\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{max.}}$  3600, 3520 (-OH), 1380 1360 (Me<sub>2</sub>C $\overset{\curvearrowright}{\text{C}}$ ); IR (Fig. 18):  $\nu$   $\overset{\text{Cl}_4\text{C}}{\text{max.}}$  3633 (-OH); RMN: 0,99, 1,00 y 1,04  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 1,43  $\delta$  (s, 6H, Me<sub>2</sub>C $\overset{\text{O}^-}{\text{C}}\text{O}^-$ ), 2,96  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 3,50  $\delta$  (m solapado con s, 3H, -CH<sub>2</sub>O- y  $\text{>CHO-}$ ).

Compuesto LI = Acido 7,14-diceto-stach-15-en-18-oico

Por oxidación de XXV (150 mgr.) según el método de Jones, se obtiene LI (130 mgr.).

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 133-135°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -66,1° ( $\bar{c}$  0,21, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{max.}}$  3630, 3550, armónicos, 3100-2600 (-COOH), 1765, 1725, - 1675 (-CO-), 3090, 1620, 735 (-CH=CH-); RMN: 0,98, 1,08 y 1,20  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 6,02  $\delta$  (q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-), 6,81  $\delta$  (s ancho, 1H, -COOH).

Análisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> : C = 72,70% H = 7,93%

Encontrado : C = 72,58% H = 8,10%

Reacción de LI con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: Compuestos LII y LXIV

A 100 mgr. de LI disueltos en éter sulfúrico se añade exceso de disolución etérea de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> y se deja en nevera durante 42 horas. El residuo obtenido por evaporación de los disolventes da dos manchas en c.c.f. que se separan en placas preparativas de SiO<sub>2</sub>, eluidas con C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:AcOEt (9:1). El producto más polar es LII (45 mgr.) y el menos polar es LXIV (40 mgr.).

Compuesto LII = 7,14-diceto-stach-15-en-18-oato de metilo

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 128-130°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -55,3° ( $\bar{c}$  0,56, CHCl<sub>3</sub>);  
 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1765, 1720, 1705 (-CO-), 1250, 1240 (-C-O-), 3080,  
 3060, 735 (-CH=CH-); RMN: 0,97, 1,09 y 1,19  $\delta$  (sss. 3H cada uno,  
 3 -CH<sub>3</sub>), 3,65  $\delta$  (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 6,01  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-)

Análisis: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> : C = 73,22% H = 8,19%

Encontrado : C = 73,10% H = 8,40%

Compuesto LXIV = 7-ceto-14 $\beta$ -oxirano-stach-15-en-18-oato de metilo

P.F. (de C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>): 166-168°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -68,6° ( $\bar{c}$  0,22, CHCl<sub>3</sub>); IR:  
 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1730, 1710 (-CO-), 3090, 3050, 740 (-CH=CH-); UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   
 290 nm. ( $\epsilon=33$ ); RMN: 0,83, 0,90 y 1,18  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>)  
 3,09  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=4,6 Hz, 2H,  $\text{C}-\text{CH}_2$ ), 3,63  $\delta$  (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 5,71  $\delta$   
 (Q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> : C = 73,71% H = 8,44%

Encontrado : C = 73,62% H = 8,40%

Compuesto LII = 7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -isopropilidendioxi-18-hidroxi-stach-15-eno

Por tratamiento de XXV (300 mgr.) con SO<sub>4</sub>Cu anhidro (4 gr.) y acetona (150 ml.), a reflujo durante 48 horas, se obtiene LIII (100 mgr.), junto con cantidades apreciables de compuesto XXV inalterado.

P.F. (de n-hexano): 133-138°C;  $[\alpha]_D^{25}$  +35,6° ( $\bar{c}$  0,44, CHCl<sub>3</sub>);

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3425, 3340 (-OH), 3040, 1650, 740, 735 (-CH=CH-),  
 1385, 1380 (Me<sub>2</sub>C $\angle$ ); RMN: 0,74  $\delta$  (s, 6H, 2 -CH<sub>3</sub>), 1,03  $\delta$  (s, 3H,

-CH<sub>3</sub>), 1,33 δ (s, 6H, Me<sub>2</sub>C<), 3,10 δ (s, 1H, >CHO-), 3,23 δ (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>OH), 3,71 δ (m, 1H, >CHO-), 5,47 δ (Q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> : C = 76,62% H = 10,07%

Encontrado : C = 76,65% H = 10,30%

Compuesto LIV = 7β,14α-isopropilidendioxi-18-acetoxi-stach-15-eno

Por tratamiento de LIII (50 mgr.) con Ac<sub>2</sub>O y piridina, a temperatura ambiente durante 24 horas, se obtiene LIV.

RMN: 0,76, 0,84 y 1,03 δ (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 1,30 δ (s, 6H, Me<sub>2</sub>C<), 2,07 δ (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>), 3,09 δ (s, 1H, >CHO-), 3,67 δ (m, 1H, >CHO-), 3,79 δ (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>OAc), 5,49 δ (Q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Obtención de los compuestos LV y LVI

300 mgr. de XXVII, disueltos en acetona anhidra (150 ml.) y con 3 gr. de SO<sub>4</sub>Cu anhidro, se calientan a reflujo 24 horas. En c.c.f. se observa la formación de dos compuestos, LV y LVI, que se separan en placas preparativas de SiO<sub>2</sub> eluidas con CHCl<sub>3</sub>:MeOH (95:5).

Compuesto LV = 3α,18-7β,14α-di(isopropilidendioxi)-stach-15-eno

P.F. (de EtOH: H<sub>2</sub>O): 192-194°C; [α]<sub>D</sub><sup>25°</sup> + 52,3° (c̄ 0,80, CHCl<sub>3</sub>);  
 IR:  $\overset{\text{KBr}}{\underset{\text{max.}}{\nu}}$  3070, 3050, 1660, 738 (-CH=CH-); RMN: 0,76 δ (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,03 δ (s, 6H, 2 -CH<sub>3</sub>), 1,35 y 1,43 δ (ss, 6H cada uno, dos-acetónidos), 3,09 δ (s, 1H, >CHO-), 3,51 δ (s, 2H, -CH<sub>2</sub>O-), 3,60 δ

(m, 2H, 2  $\text{>CHO-}$ ), 5,48  $\delta$  ( $Q_{AB}$ ,  $J=6$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH-}$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$  : C = 74,96% H = 9,68%

Encontrado : C = 75,24% H = 9,51%

Compuesto LVI = 3 $\alpha$ ,18-isopropilidendioxi-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -dihidroxi-stach-  
-15-eno.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 275-77°C (volatiliza);  $[\alpha]_D^{25^\circ} + 74,2^\circ$  ( $\bar{c}$  0,07,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3475 (-OH), 3050, 735 ( $-\text{CH}=\text{CH-}$ ); RMN: 0,82  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,09  $\delta$  (s, 6H, 2  $-\text{CH}_3$ ), 1,45  $\delta$  (s, 6H, acetónido), entre 3,25 y 3,75  $\delta$  (3H, multipletes solapados de  $-\text{CH}_2\text{O-}$  y  $\text{>CHO-}$ ), 3,57  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 4,06  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 5,55  $\delta$  (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH-}$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  : C = 73,36% H = 9,64%

Encontrado : C = 73,51% H = 9,22%

Compuesto LVII = 3 $\alpha$ ,18-isopropilidendioxi-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -diacetoxi-stach-  
-15-eno.

Se obtiene por tratamiento de LVI (60 mgr.) con  $\text{Ac}_2\text{O}$  y piridina, a temperatura ambiente durante 48 horas.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 235-245°C (descompone);  $[\alpha]_D^{25^\circ} + 52,3^\circ$  ( $\bar{c}$  0,46  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1740, 1255 ( $-\text{OAc}$ ), 3090, 3070, 1655, 735 ( $-\text{CH}=\text{CH-}$ ); RMN: 0,83, 0,94 y 1,04  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3  $-\text{CH}_3$ ), 1,40  $\delta$  (s, 6H, acetónido), 1,97 y 2,02  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3,20-3,70  $\delta$  (m solapado con  $Q_{AB}$ , 3H,  $-\text{CH}_2\text{O-}$  y  $\text{>CHO-}$ ), 4,70  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,10  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,53  $\delta$  (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH-}$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$  : C = 70,40% H = 8,75%

Encontrado : C = 70,43% H = 8,47%

Compuesto LVIII = 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,18-trihidroxi-14-ceto-stach-15-eno

Por oxidación de 170 mgr. de XXXVII según el método de Jones y posterior hidrólisis con KOH/EtOH (4%), a reflujo durante 3 horas, se obtiene LVIII (90 mgr.).

P.F. (de acetona:n-hexano): 214-216°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 76,2° ( $\bar{c}$  0,08, EtOH), IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3630, 3270 (-OH), 3080, 3050, 738 (-CH=CH-), 1725 (-CO-); DOR (MeOH,  $\bar{c}$  0,06):  $[\Phi]_{230}$  + 2218°,  $[\Phi]_{236}$  + 4158°,  $[\Phi]_{270}$  - 721°,  $[\Phi]_{296}$  + 4990°,  $[\Phi]_{320}$  + 2552°,  $[\Phi]_{400}$  + 999°, a = +57;

Análisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> : C = 71,82% H = 9,04%

Encontrado : C = 72,10% H = 9,12%

Compuesto LIX = 7 $\beta$ ,18-diacetoxi-14-ceto-stachano

Obtenido por hidrogenación de 40 mgr. de XLIV en disolución de EtOH, y con Pd/C como catalizador, a temperatura y presión ambiente durante tres horas.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 169-171°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 57,1° ( $\bar{c}$  0,53, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1740, 1250 (-OAc); RMN: 0,82, 0,94 y 1,11  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,05 y 2,14  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,69  $\delta$  (s, 2H, - $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ -CH<sub>2</sub>OAc), 5,23  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ); DOR (MeOH,  $\bar{c}$  0,15):  $[\Phi]_{226}$  - 2722°,  $[\Phi]_{240}$  - 1709°,  $[\Phi]_{276}$  - 3369°,  $[\Phi]_{314}$  + 7899°,  $[\Phi]_{350}$  + 1294°,  $[\Phi]_{400}$  + 623°, a = +113.

Análisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> : C = 71,25% H = 8,97%

Encontrado : C = 71,19% H = 9,05%

Compuesto LX = 3 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-trihidroxi-7-ceto-stach-15-eno

XXXVI (300 mgr.) se oxida según el método de Jones, y posteriormente se hidroliza el residuo obtenido (200 mgr.) con KOH/EtOH (4%), a reflujo durante tres horas. Se obtienen 150 mgr. de LX.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 238-239°C (descompone);  $[\alpha]_D^{25}$  -12,1° ( $\bar{c}$  0,41, EtOH); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3630, 3540, 3350 (-OH), 1695 (-CO-), 3090, 3060 752 (-CH=CH-); DOR (MeOH,  $\bar{c}$  0,10):  $[\Phi]_{240}$  - 4810°,  $[\Phi]_{256}$  - 3106°,  $[\Phi]_{280}$  - 2004°,  $[\Phi]_{310}$  + 301°,  $[\Phi]_{330}$  - 200°,  $a = +34$ .

Separación de los componentes diterpénicos del extracto A

El extracto A se cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CHCl<sub>3</sub>:MeOH (97:3). Se separan así pequeñas cantidades de los compuestos LXI (SP-1), LXII (SP-2) y LXIII (SP-3), y eluyendo con CHCl<sub>3</sub>:MeOH (9:1), se aislan nuevas cantidades de XXV, XXVI y XXVII.

Compuesto LXI (SP-1) = 3 $\alpha$ ,18-dihidroxi-14 $\alpha$ -acetoxi-stach-15-eno

No se consigue cristalizar.

RMN: 0,81, 0,86 y 0,93  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,02  $\delta$  (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>), 3,57  $\delta$  (q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H, - $\overset{|}{\text{C}}$ -CH<sub>2</sub>OH), 3,65  $\delta$  (m, 1H,  $\underset{|}{\text{C}}$ HOH), 4,48  $\delta$  (s, 1H,  $\underset{|}{\text{C}}$ HOAc), 5,57  $\delta$  (q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Compuesto LXII (SP-2) = 14 $\alpha$ ,18-dihidroxi-7 $\beta$ -acetoxi-stach-15-eno

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 211-213°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 58,8° ( $\bar{c}$  0,45, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3510, 3330 (-OH), 1715, 1275 (-OAc), 3075, 3060, 740 (-CH=CH-); RMN: 0,74, 0,81 y 1,05  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>),

2,05  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3,19  $\delta$  ( $Q_{AB}$ ,  $J=12$  Hz, 2H,  $-\overset{1}{C}-\overset{2}{CH}_2\text{OH}$ ), 3,27  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 5,09  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,53  $\delta$  (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$  : C = 72,89% H = 9,45%

Encontrado : C = 72,71% H = 9,13%

Compuesto LXIII (SP-3) = 3 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-trihidroxi-7 $\beta$ -acetoxi-stach-15-eno.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 263-267°C;  $[\alpha]_D^{25}$  + 95,9° ( $\bar{c}$  0,12, EtOH); IR:

$\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$  3510 (-OH), 1740, 1265 (-OAc), 3085, 3070, 740 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ );

RMN: 0,80, 0,85 y 1,05  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3  $-\text{CH}_3$ ), 2,06  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{OCOCH}_3$ ), entre 3,10 y 3,80  $\delta$  aparecen solapadas las señales de 4H, correspondientes a 2 agrupamientos  $\text{>CHOH}$  y a un grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , a 5,10  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,53  $\delta$  (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$  : C = 69,81% H = 9,05%

Encontrado : C = 69,85% H = 9,10%

Compuesto LXV = 7,14-diceto-stachan-18-oato de metilo

El compuesto LI (50 mgr.) se hidrogena con Pd/C en disolución de EtOH, durante 3 horas a temperatura y presión ambientes. El residuo obtenido se disuelve en éter sulfúrico (100 ml.) y se deja en nevera durante 48 horas, con exceso de disolución etérea de  $\text{CH}_2\text{N}_2$ . Se obtiene así LXV.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 155-158°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -46,1° ( $\bar{c}$  0,81,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:

$\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$  1750, 1720, 1690 ( $-\text{CO}-$ ); RMN: 1,03, 1,13 y 1,19  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3  $-\text{CH}_3$ ), 3,67  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{30}O_4$  : C = 72,80% H = 8,73%

Encontrado : C = 72,22% H = 8,98%

Hidrogenación de LXIV: Compuestos LXVI y LXVII

Por hidrogenación de LXIV (50 mgr.) en disolución etanólica, con Pd/C como catalizador y a temperatura y presión ambientes durante tres horas, se obtienen dos productos que se separan en placas preparativas de  $SiO_2$ , eluidas con  $C_6H_6:AcOEt$  (85:15). Se obtienen 16 mgr. de LXVI y 15 mgr. de LXVII.

Si la hidrogenación de LXIV se hace de manera análoga, pero durante 24 horas, se obtiene únicamente LXVII.

Compuesto LXVI = 7-ceto-14 $\beta$ -oxirano-stachan-18-oato de metilo

P.F. (de  $EtOH:H_2O$ ): 115-117°C;  $[\alpha]_D^{25}$  - 39° ( $\bar{c}$  0,30,  $CHCl_3$ ); EM:  $M^+$  a 360 m/e; IR:  $\nu_{max}^{KBr}$  1720, 1695 (-CO-), 1235 (-C-O-); RMN: - 0,75, 1,02 y 1,17  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 - $CH_3$ ), 3,12  $\delta$  ( $Q_{AB}$ , J=4,6 Hz, 2H,  $\text{>C-CH}_2$ ), 3,67  $\delta$  (s, 3H, - $COOCH_3$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{32}O_4$  : C = 73,30% H = 8,95%

Encontrado : C = 73,10% H = 8,60%

Compuesto LXVII = 7-ceto-14 $\alpha$ -metil-14 $\beta$ -hidroxi-stachan-18-oato de metilo.

P.F. (de  $EtOH:H_2O$ ): 156-158°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -14,8° ( $\bar{c}$  0,33,  $CHCl_3$ ); EM:  $M^+$  a 362 m/e; IR:  $\nu_{max}^{KBr}$  3540 (-OH), 1710, 1685 (-CO-), 1262, - 1245 (-C-O-); RMN: 0,88, 1,01, 1,18 y 1,32  $\delta$  (ssss, 3H cada uno, -

+  $-\text{CH}_3$ ), 3,66  $\delta$  (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$  : C = 72,89% H = 9,45%

Encontrado : C = 72,52% H = 8,97%

Compuesto LXVIII = 3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7,14-diceto-stach-15-eno

300 mgr. de XXXVIII, disueltos en 150 ml. de acetona, se oxidan por el método de Jones. El residuo se purifica en placa preparativa de  $\text{SiO}_2$  eluída con  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (97:3), y se obtienen 150 mgr. de LXVIII.

P.F. (de  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ ): 196-199°C;  $[\alpha]_D^{25}$  - 47,5° ( $\bar{c}$  0,48,  $\text{CHCl}_3$ );

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1750, 1695 ( $-\text{CO}-$ ), 1245 ( $-\text{C}-\text{O}-$ ), 3075, 3030, 725 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); RMN: 0,89, 1,00 y 1,12  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3  $-\text{CH}_3$ ), 2,03 y 2,07  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3,72  $\delta$  ( $Q_{AB}$ ,  $J=12$  Hz, 2H,  $-\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,77  $\delta$  (m, 1H,  $\text{CHOAc}$ ), 6,03  $\delta$  ( $Q_{AB}$ ,  $J=6$  Hz, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ )

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6$  : C = 69,21% H = 7,74%

Encontrado : C = 68,99% H = 7,05%

Compuesto LXIX = 3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7-ceto-14 $\beta$ -oxirano-stach-15-eno

120 mgr. de LXVIII disueltos en 100 ml. de éter sulfúrico, se dejan durante 4 días a temperatura ambiente, con exceso de disolución etérea de  $\text{CH}_2\text{N}_2$ . Una vez evaporados los disolventes y purificado el residuo en placas preparativas de  $\text{SiO}_2$  eluídas con  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (97:3), se obtienen 95 mgr. de LXIX.

P.F. (de  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ ): 162-165°C;  $[\alpha]_D^{25}$  - 42,9° ( $\bar{c}$  0,41,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1745, 1698 ( $-\text{CO}-$ ), 1242 ( $-\text{C}-\text{O}-$ ), 3080, 3015, 735 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )

RMN: 0,82, 0,86 y 0,88  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,01 y 2,03  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,04  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=4,6 Hz, 2H,  $\text{>C}(\text{O})\text{-CH}_2$ ), 3,66  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ), 4,77  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,72  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> : C = 69,74% H = 7,96%

Encontrado : C = 68,99% H = 7,94%

Compuesto LXX = 3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7-ceto-14 $\beta$ -oxirano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-stachano.

70 mgr. de LXIX disueltos en 10 ml. de CHCl<sub>3</sub>, se tratan con exceso de ácido m-cloro-perbenzoico en nevera durante 5 días. Se diluye con CHCl<sub>3</sub> hasta 150 ml. Se lava primero con disolución de SO<sub>4</sub>Fe, luego con disolución de CO<sub>3</sub>HNa y finalmente con agua. El residuo obtenido (40 mgr.) es LXX.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 190-195°C;  $[\alpha]_D^{25}$  - 48,8° ( $\bar{c}$  0,44, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1742, 1245 (-OAc); RMN: 0,89  $\delta$  (s, 6H, 2 -CH<sub>3</sub>), 1,12  $\delta$  (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,04  $\delta$  (s, 6H, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,26  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=4 Hz, 2H,  $\text{>C}(\text{O})\text{-CH}_2$ ), 3,29  $\delta$  (q, J=4 Hz, 2H, -HC(=O)-CH-), 3,73  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ), 4,80  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ).

Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> : C = 67,24% H = 7,68%

Encontrado : C = 66,74% H = 7,91%

Compuesto LXXI = 14 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7-ceto-stach-15-eno

Con 70 mgr. de XLII se realiza una oxidación de la manera habitual y según el método de Jones. Se obtienen 65 mgr. de LXXI, que no se

consigue cristalizar.

IR:  $\nu$  entre cristales máxima 1740, 1250 (-OAc), 1712 (-CO-), 3080, 740 (-CH=CH-); RMN: 0,84, 0,87 y 1,06  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,05 y 2,08  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,68  $\delta$  (s, 2H,  $\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ) 4,70  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ), 5,62  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=6 Hz, 2H, -CH=CH-).

Compuesto LXXII = 14 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7-ceto-stachano

Se hidrogenan 30 mgr. de LXXI, en disolución etanólica y con Pd/C como catalizador, durante 3 horas a presión y temperatura ambiente, obteniéndose 25 mgr. de LXXII, que tampoco se consiguen cristalizar.

RMN: 0,84, 0,94 y 0,99  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,07  $\delta$  (s, 6H, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,67  $\delta$  (s, 2H,  $\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ), 4,74  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ).

Compuesto LXXIII = 3 $\alpha$ , 18-diacetoxi-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -dihidroxi-stachano

Por hidrogenación de 40 mgr. de XXXVIII, de la manera anteriormente descrita, y durante 3 horas, se obtienen, tras purificación, 24 mgr. de LXXIII.

P.F. (de EtOH:H<sub>2</sub>O): 175-177°C;  $[\alpha]_D^{25} + 10^\circ$  ( $\bar{c}$  0,35, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{max.}}$  3585, 3525 (-OH), 1720, 1245 (-OAc); RMN: 0,86, 1,02 y 1,04  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,05 y 2,10  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,40  $\delta$  (s, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 3,85  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H,  $\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OAc}$ ), 4,05  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOH}$ ), 4,85  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ).

Compuesto LXXIV = 3 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-triacetoxi-7-ceto-stachano

Se hidrogenan 20 mgr. de XXXIX, de la manera habitual, obteniéndose se 18 mgr. de LXXIV. No cristaliza.

RMN: 0,85, 0,95 y 0,99  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,02 y 2,08  $\delta$  (ss, 9H, 3-OCOCH<sub>3</sub>), 3,67  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H, - $\overset{1}{\underset{|}{C}}$ -CH<sub>2</sub>OAc), 4,74  $\delta$  - (s de un grupo  $\text{>CHOAc}$ ) que se solapa con multiplete a 4,78  $\delta$  de otro grupo  $\text{>CHOAc}$ .

Compuesto LXXV = 3 $\alpha$ ,18-diacetoxi-7,14-diceto-stachano

Por hidrogenación de LXVIII (20 mgr.) con Pd/C y según el método ya indicado, se obtiene LXXV. No cristaliza.

RMN: 0,87, 1,04 y 1,12  $\delta$  (sss, 3H cada uno, 3 -CH<sub>3</sub>), 2,03 y 2,06  $\delta$  (ss, 3H cada uno, 2 -OCOCH<sub>3</sub>), 3,71  $\delta$  (Q<sub>AB</sub>, J=12 Hz, 2H, - $\overset{1}{\underset{|}{C}}$ -CH<sub>2</sub>OAc) 4,77  $\delta$  (m, 1H,  $\text{>CHOAc}$ ).

V - CONCLUSIONES

Como consecuencia del estudio de las fracciones de componentes diterpénicos de Sideritis leucantha, Cav. y Sideritis pusilla (Lag.) Pau., pueden establecerse las siguientes

CONCLUSIONES:

1ª De la Sideritis leucantha se han aislado ocho componentes diterpénicos que hasta ahora no habían sido descritos en la bibliografía química.

2ª Por métodos espectroscópicos y químicos y, además, por correlación con un compuesto conocido (el ent-kaur-16-eno), ha sido posible establecer las estructuras completas (incluida la estereoquímica absoluta) de estas nuevas sustancias como

Foliol (I) :  $3\alpha, 7\beta, 18$ -trihidroxi-ent-kaur-16-eno

Isofoliol (II) :  $3\alpha, 7\beta, 18$ -trihidroxi-ent-kaur-15-eno

Sidol (III) :  $7\beta, 18$ -dihidroxi- $3\alpha$ -acetoxi-ent-kaur-16-eno

Isosidol (IV) :  $7\beta, 18$ -dihidroxi- $3\alpha$ -acetoxi-ent-kaur-15-eno

Linearol (V) :  $3\alpha, 7\beta$ -dihidroxi-18-acetoxi-ent-kaur-16-eno

Isolinearol (VI) :  $3\alpha, 7\beta$ -dihidroxi-18-acetoxi-ent-kaur-15-eno

Leucanthol (VII) :  $3\alpha, 7\beta, 15\alpha, 18$ -tetrahidroxi-ent-kaur-16-eno

Isoleucanthol (VIII) :  $3\alpha, 7\beta, 17, 18$ -tetrahidroxi-ent-kaur-15-

-eno

3<sup>a</sup> Se realiza una síntesis parcial del leucanthol (VII) y del -  
isoleucanthol (VIII) a partir del isofoliol (II).

4<sup>a</sup> Esta es la primera vez que en una Sideritis (Sideritis leucan-  
tha) se demuestra la coexistencia de esqueletos isoméricos de  
ent-kaur-16-eno y ent-kaur-15-eno.

5<sup>a</sup> De la fracción diterpénica de la Sideritis pusilla se han se-  
parado seis componentes cuyas constantes físicas y datos es-  
pectroscópicos no concuerdan con los de ningún diterpeno de -  
los descritos hasta ahora en la bibliografía

6<sup>a</sup> Mediante una serie de transformaciones químicas, combinadas -  
con datos espectrales (infrarrojo, resonancia magnética nu---  
clear, espectrometría de masas y dispersión óptica rotatoria)  
hemos establecido con toda certeza las estructuras completas-  
(Incluida la estereoquímica absoluta) de estos seis nuevos di  
terpenos como

Pusillatriol (XXV) :  $7\beta, 14\alpha, 18$ -trihidroxi-stach-15-eno

Isopusillatriol (XXVI) :  $3\alpha, 14\alpha, 18$ -trihidroxi-stach-15-eno

Pusillatetrol (XXVII) :  $3\alpha, 7\beta, 14\alpha, 18$ -tetrahidroxi-stach-15-eno

SP-1 (LXI) :  $3\alpha, 18$ -dihidroxi- $14\alpha$ -acetoxi-stach-15-eno

SP-2 (LXII) :  $14\alpha, 18$ -dihidroxi- $7\beta$ -acetoxi-stach-15-eno

SP-3 (LXIII) :  $3\alpha, 14\alpha, 18$ -trihidroxi- $7\beta$ -acetoxi-stach-15-eno

7<sup>a</sup> Esta es la primera vez que de una Sideritis (S. pusilla) se -

aislan compuestos diterpénicos con esqueleto de stach-15-eno.

- 8ª Por primera vez en la Naturaleza se encuentran diterpenoides con esqueleto de stach-15-eno hidroxilado en C-7 y/o C-14.
- 9ª Esta es la primera vez que se realiza un estudio crítico de los diferentes métodos que permiten establecer la configuración de una función hidroxílica en posición C-14 en un esqueleto de stach-15-eno.
- 10ª Aunque la adición catalizada por alúmina de diazometano a compuestos carbonílicos terpénicos había sido señalada ya (91), por primera vez se da cuenta de que tal reacción se produce en ausencia de  $Al_2O_3$ .
- 11ª Se hacen una serie de consideraciones sobre el mecanismo de la adición de diazometano a compuestos del tipo stach-15-en-14-ona, dando pruebas de la existencia en ellos de fuertes efectos de campo entre el carbonilo y la olefina.
- 12ª Se realiza por primera vez un estudio espectroscópico para determinar la estereoquímica de un anillo de oxirano en posición C-14 del esqueleto de stach-15-eno.
- 13ª Se estudian las variaciones que en los desplazamientos químicos de las señales de los metilos terciarios de stach-15-eno producen diferentes modificaciones estructurales.

14<sup>a</sup> Finalmente, se describen en esta Memoria las constantes físicas y datos espectroscópicos de sesenta y ocho compuestos, - de los cuales sesenta y siete son, hasta ahora, nuevos en la literatura química.

VI - BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sir Jonh Simonsen y D.H.R. Barton, "The Terpenes", Volúmen - III, pág. 328 y siguientes. Cambridge University Press; Lon-- dres, 1.951.
- 2) H. Erdtman y T. Norin, "The chemistry of the order Cupressa-- les", Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, 24, - 206 (1.966).
- 3) R. McCrindle y K. Overton, "The chemistry of the cyclic diterpenoids", en "Advances in Organic Chemistry, Methods and Re-- sults", Volumen V, pág. 47 y siguientes. Interscience Publis-- hers; Nueva York. 1.965.
- 4) E. Fujita, Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univer., 48, 111 - (1.970).
- 5) Idem, Ibid., 48, 294 (1.970).
- 6) Idem, Ibid., 49, 423 (1.971).
- 7) R.C. Cambie, K.N. Joblin y A.F. Preston, Aust. J. Chem., 25, 1767, (1.972).
- 8) J. R. Hanson, "The tetracyclic diterpenes", pág. 41. Pergamon Press; Londres, 1.968.
- 9) G.A. Ellestad, R.H. Evans, M.P. Kunstmann, J.E. Lancaster y G.O. Morton, J. Amer. Chem. Soc., 92 5483 (1.970).
- 10) Arzneimittel - Forschung, 20, 737 (1.970).

- 11) G.A. Ellestad, M.P. Kunstmann, P. Mirando y G.O. Morton, -  
J. Amer. Chem. Soc., 94, 6206 (1.972).
- 12) T. Matsumoto, Y. Tachibana, J. Uchida y K. Fukui, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 2766 (1.971).
- 13) S. Morris-kupchan et alter, J. Amer. Chem. Soc., 92, 4476 -  
(1.970).
- 14) Idem, Ibid., 94, 7194 (1.972).
- 15) Véase, por ejemplo, L. Ruzicka, "History of the Isoprene Rule", Proc. Chem. Soc., (Londres), 1959, 341.
- 16) E. Wenkert, Chem. and Ind., (Londres), 1955, 282.
- 17) J.R. Hanson, "The biosynthesis of the diterpenes", Forts- -  
chritte der Chemie Organischer Naturstoffe, 29, 395 (1.971).
- 18) R. Hegnauer, "Chemitaxonomie der Pflanzen", Tomo IV, pág. -  
316, Birkhäuser Verlag Basel, 1.966.
- 19) C.H. Brieskorn, Pharma. Acta Helv., 41, 343 (1966).
- 20) L.A. Salei, D.P. Popa y G.V. Lazúr'evskii, Kim. Prir. Soedin,  
Akad. Nauk. Uz. SSR, 2 (4), 249 (1966). Ref. C.A. 66, 28923q.
- 21) S.A. Salei, D.P. Popa, L. Doleish y G.V. Lazur'evskii, Ibid.  
3 (2), 90 (1.967). Ref. C.A. 66, 28923q.
- 22) L. Canonica, B. Rindone, C. Scolastico, G. Ferrari y C. Casa  
grande, Tetrahedron letters, 1968, 3149.
- 23) C.H. Brieskorn y T.Pfeuffer, Chem. Ber., 100 (6), 1998 (1.967)

- 24) O.S. Chizhov, A.V. Kessenikh, I.P. Yakovlev, B.M. Zolotarev y V.A. Petukhov, Tetrahedron Letters, 1969, 1361.
- 25) M.S. Henderson y R. McCrindle, J. Chem. Soc.(C), 1969, 2014.
- 26) E.R. Kaplan, K. Naidu y D.E.A. Rivett, Ibid., 1970, 1656.
- 27) J.D. White y P.S. Manchand, J. Amer. Chem. Soc., 92, 5527 - (1.970).
- 28) H. Kakisawa, T. Hayashi, I. Okazaki y M. Ohashi, Tetrahedron Letters, 1.968, 3231.
- 29) H. Kakisawa T. Hayashi y T. Kamazaki, Ibid., 1.969, 301.
- 30) T. Hayashi, H. Kakisava, H.Y. Hsu y Y. Pan Chen, Chem. Commun. 1.970, 299.
- 31) T. Hayashi, T. Handa, M. Ohashi, H. Kakisawa, H.Y. Hsu y Y.P. Chen, Ibid., 1971, 541.
- 32) J.L. Bretón, A.G. González y G. de León, Anales de Química, 66, 293, (1.970).
- 33) P. Rüedi y C.H. Eugster, Helv. Chim. Acta, 55, 1736 (1.972).
- 34) A.S. Romanova, G.F. Pribylova, P.I. Zakharov, V.I. Sheichenko y A.I. Ban'ovskii, Kim. Prir. Soedin, 7, 199 (1.971). Ref. C.A. 75, 36375p.
- 35) B.N. Rutovskii et alter, Arbeiten Chem.- Pharmazeut Inst. - Moskaus, 11, 59 (1.925). Ref. C.A. 20, 2717-18 (1.926).
- 36) F. Berger, Pharm. Monatsh., 19, 5 (1.937). Ref. C.A. 32 59938 (1.938).

- 37) K. Moldenhawer, Przensyl Spozywczy, 7, 58 (1.953). Ref. C.A. 51, 8455<sup>b</sup> (1.957);
- 38) D.E. Dionis'ev y E.E. Chernomaz, Ref. C.A. 34, 5878<sup>8</sup> (1.940)
- 39) A.E. Vitolo, Riv. ital. essenze, profumi, piante offic. olii vegatali, saponi, 28, 297 (1.946).
- 40) H. Pourrat y J. le Men, Ann. pharm. franç., 11, 190 (1.953).
- 41) Ph. Theodossion, Trav. Soc. pharm. Montpellier, 19, 172 - (1.959).
- 42) Idem, Ibid., 21, 221 (1.962).
- 43) T.V. Zinchenko y Z.F. Katina, Farm. Zh. (Kiev), 20, 53 (1.965) Ref. C.A. 64, 8639h.
- 44) F. Piozzi, P. Venturella, A. Bellino y R. Mondelli, Tetrahedron, 24, 4073 (1.968).
- 45) I.M. Fefer, Farm. Zh. (Kiev), 25, 86 (1.970). Ref. C.A. 74, 28805t. (1.971).
- 46) Idem, Ibid., 26, 86 (1.971). Ref. C.A. 75, 126568h (1.971).
- 47) L.M. Carreras, Trab. Dep. Bot. Fisiol. Veg. Univ. Madrid, - 1.971 (3), 39.
- 48) A.G. González, B.M. Fraga, M.G. Hernández y J.G. Luis, Phytochemistry, 11, 2115 (1.972).
- 49) F. Piozzi, P. Venturella, A. Bellino y R. Mondelli, Ric. Sci. (Roma), 38, 462 (1.968).
- 50) F. Piozzi, P. Venturella, A. Bellino y A. Selva, Gazz. chim. ital., 99, 582 (1.969).

- 51) P. Venturella, A. Bellino y F. Piozzi, Atti. Accad. Sci., - Lett. Arti Palermo, Parte 1, 1.969-70. Ref. C.A. 77, 14033ly (1.972).
- 52) J.L. Bretón, A.G. González, J.M. Rocha, F.M. Panizo, B. Rodríguez y S. Valverde, Tetrahedron Letters, 1.969, 599.
- 53) B. Rodríguez, S. Valverde y J.M. Rocha, Anales de Química, - 66, 503 (1.970)
- 54) F. Piozzi, P. Venturella, A. Bellino, M.P. Paternostro, B. Rodríguez y S. Valverde, Chem. and Ind. (Londres), 1.971, - 962.
- 55) A.G. González, J.L. Bretón, B.M. Fraga y J.G. Luis, Tetrahedron Letters, 1.971, 3097.
- 56) Idem, Anales de Química, 67, 1245 (1.971).
- 57) B. Rodríguez y S. Valverde, Tetrahedron, en prensa.
- 58) F.M. Panizo, B. Rodríguez y S. Valverde, Anales de Química, 68, 1463 (1.972).
- 59) A.G. González, B.M. Fraga, M.G. Hernández y J.G. Luis, Tetrahedron, 29, 561 (1.973).
- 60) B. Rodríguez, S. Valverde y F.M. Panizo, resultados no publicados.
- 61) A.G. González, B.M. Fraga, M.G. Hernández y J.G. Luis, Symposium Hispano-Francés de Productos Naturales, La Laguna (Tenerife), Septiembre 1.972.
- 62) B. Lázaro, "Plantas medicinales", Gallach; Barcelona, 1.923.

- 63) Varias personas que habitan en la zona sur de las provincias de Granada, Málaga y Almería y que padecían limitados procesos ulcerosos estomacales, nos han manifestado que éstos han desaparecido totalmente después de tomar a diario y en ayunas, durante dos o tres meses, una infusión de Sideritis hirsuta.
- 64) N. Ikekawa, Y. Honma, N. Morisaki y S. Sakai, J. Org. Chem., 35, 4145 (1.970).
- 65) E. Wenkert, P.W. Jeffs y J.R. Mahajan, J. Amer. Chem. Soc., 86, 2218 (1.964).
- 66) G.I. Poos, G.E. Arth, R.E. Beyler y L.H. Sarett, Ibid., 75, 427 (1.953).
- 67) A. Gaudemer, J. Polonsky y E. Wenkert, Bull. Soc. Chim. France, 1.964, 407.
- 68) G. Hugel, L. Lods, J.M. Mellor, D.W. Theobald y G. Ourisson, Ibid., 1.965, 2888.
- 69) A. Horeau, Tetrahedron Letters, 1.961, 506.
- 70) A. Horeau y A. Nouaille, Ibid., 1.971, 1939.
- 71) C. Djerassi, C.R. Smith, A.R. Lippman, S.K. Figdor y J. Herran, J. Amer. Chem. Soc., 77, 4801 (1.955).
- 72) M.F. Barnes y J. McMillan, J. Chem. Soc. (C), 1.967, 361.
- 73) T.G<sup>a</sup> de Quesada, B. Rodríguez, S. Valverde y S. Huneck, Tetrahedron Letters, 1.972, 2187.

- 74) T.G<sup>a</sup> de Quesada, B. Rodríguez y S. Valverde, Anales de Química, 68, 1467 (1.972).
- 75) P.R. Jefferies, R.S. Rosich y D.E. White, Tetrahedron Letters, 1963, (1.853).
- 76) E. Wenkert y P. Beak, Ibid., 1.961, 358.
- 77) N.S. Bhacca y D.H. Williams, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry". Holden-Day Inc., San Francisco, - 1.964. Páginas 186 y 187.
- 78) R.E. Corbett y S.G. Wyllie, J. Chem. Soc. (C), 1.966, 1737.
- 79) J.H. Brewster, Tetrahedron, 13, 106 (1.961).
- 80) M. Kitadani, H. Uda y A. Yoshikoshi, Tetrahedron Letters, - 1.966, 4843.
- 81) A.M. Tichy en "Advances in Organic Chemistry" Vol. 5, pág. 157. Interscience Publishers, Nueva York, 1.965.
- 82) R.K. Bly y B.S. Bly, J. Org. Chem., 28, 3165 (1.963).
- 83) M. Fétizon y G. Moreau, Bull. Soc. chim. France, 1.964, 570.
- 84) P. Crabbé, "Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichoiisme circulaire optique en Chimie Organique". - Gauthier-Villars, Paris, 1.968. Páginas 190 y 191.
- 85) Idem, Ibid., páginas 222 y 237.
- 86) H.O. House, E.J. Grubbs y W.F. Gannon, J. Amer. Chem. Soc., 82, 4099 (1.960).

- 87) P. Sykes, "Initiation aux mécanismes réactionnels en Chimie Organique". Dunod Université. Paris, 1.969. Páginas 151 y - siguientes.
- 88) R. Pérez, A. Ossorio, "Mecanismo de las reacciones orgánicas" Alhambra, S.A. Madrid, 1.958. Página 55.
- 89) B. Loev, K.M. Snader, Chem. and Ind. (London), 1.965, 15.
- 90) B. Loev y M.M. Goodman, Ibid., 1.967, 2026.
- 91) P.A. Hart y R.A. Sandmann, Tetrahedron Letters, 1.969, 305.