



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE CIENCIAS

D. ENRIQUE F. HITA VILLAVERDE, PROFESOR ADJUNTO  
NUMERARIO Y SECRETARIO DE LA FACULTAD DE CIEN-  
CIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA,

Núm. \_\_\_\_\_

C E R T I F I C O: Que la presente Tesis Doctoral co-  
rresponde a la presentada en esta Facultad  
por D. Andrés Parra Sánchez que fué califi-  
cada con SOBRESALIENTE "CUM LAUDE" el día -  
15 de Enero de 1.982, por el Tribunal co-  
rrespondiente que fue aprobado en Junta de  
Facultad celebrada el día 9 de Diciembre de  
1.981, siendo el título de la Tesis: "Aisla-  
miento, determinación de estructuras y reac-  
ciones de reagrupamiento de diterpenos te-  
tracíclicos de sideritis".

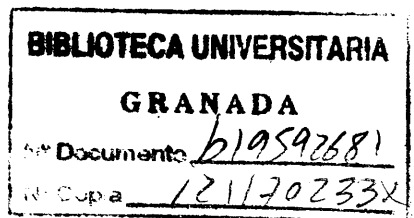
Y para que conste y surta los efectos oportunos se extiende la presente certificación con el Vº.  
Bº. del Iltmo. Sr. Decano en Granada a nueve de Febrero  
de mil novecientos ochenta y dos.

Vº. Bº.  
EL DECANO,

*E. Hita V.*

*[Firma]*

AISLAMIENTO, DETERMINACION  
DE ESTRUCTURAS Y REACCIONES DE  
REAGRUPAMIENTO DE DITERPENOS  
TETRACICLICOS DE SIDERITIS.



La presente Tesis Doctoral ha sido calificada de Sobresaliente "Cum Laude", con fecha 15 de Enero de 1.982, por el siguiente Tribunal:

Presidente:

Ilmo. Prof. Dr. D. Fidel Jorge López Aparicio.  
Catedrático-Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada.

Vocales:

Prof. Dr. D. José Luis Bretón Funes. Profesor de Investigación del Instituto de Productos Naturales Orgánicos (I.P.N.O.) La Laguna (Tenerife).

Prof. Dr. D. Antonio García Peregrin. Catedrático-Director del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Granada.

Prof. Dr. D. Francisco Rodríguez Luis. Catedrático-Director del Departamento de Química Orgánica de la F. de Ciencias de la Univ. de Cádiz.

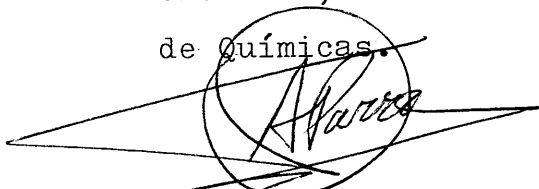
Secretario:

Prof. Dr. D. Andrés García-Granados López de Hierro. Profesor Adjunto Numerario del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada.

AISLAMIENTO, DETERMINACION DE  
 ESTRUCTURAS Y REACCIONES DE  
 REAGRUPAMIENTO DE DITERPENOS  
 TETRACICLICOS DE SIDERITIS.

Andrés Parra Sánchez

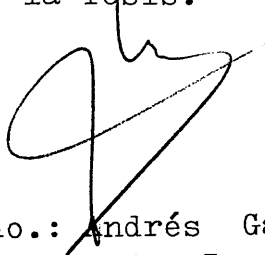
Memoria presentada  
 para optar al Gra-  
 do de Doctor en  
 Ciencias, Sección  
 de Químicas.



Visado en Granada, a

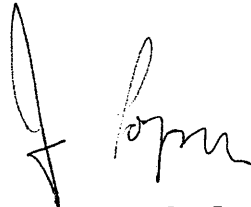
20 de Noviembre de 1.981

El Director de  
 la Tesis.



Fdo.: Andrés García-Granados L. de Hierro,  
 Profesor Adjunto de  
 Química Orgánica.U.  
 de Granada.

El Catedrático  
 Ponente.



Fdo.: Fidel Jorge López Aparicio,  
 Catedrático de  
 Química Orgánica.  
 Univer. de  
 Granada.

la Universidad del Valle, en el marco de  
la Convención Inter-Universitaria de  
Colombia, para el estudio de la  
estructura de la familia.

El presente estudio se realizó en el  
Departamento de Psicología, Facultad de  
Ciencias Exactas y Naturales, Universidad  
del Valle, Cali, Colombia, durante el  
año 1975. El estudio fue dirigido por  
el Dr. R. Díaz Jorge, Director del  
Departamento de Psicología y Director  
General de la Universidad del Valle.  
El estudio se realizó en el marco de  
la Convención Inter-Universitaria de

Colombia, para el estudio de la  
estructura de la familia. A Inés Ana  
Valverde (Instituto de Psicología,  
S.E.I.C.) y M. José (Instituto de  
Estructura de la Familia, U. del Valle).  
Licenciada de los Departamentos de  
Psicología y Sociología.

Este trabajo ha sido realizado bajo la dirección del Prof. Dr. D. Andrés García Granados López de Hierro, a quien expreso mi más sincero agradecimiento.

Asímismo, quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Dr. D. Fidel Jorge López Aparicio, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, lugar donde se ha llevado a cabo el presente trabajo.

Mi agradecimiento también a los Doctores J. Gálbis (Universidad de Extremadura), S. Valverdè (Instituto de Q. Orgánica del C.S.I.C.) y M. Rico (Instituto de Estructura de la Materia, C.S.I.C.) por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear

Al Prof. Dr. D. O. Socorro del Departamento de Botánica de la Universidad de Granada por su inestimable ayuda en el aspecto botánico de la presente Memoria

I.-	INTRODUCCION.....	15
1.	Objeto del trabajo.....	17
2.	Biogénesis de diterpenos tetracíclicos.....	19
3.	Síntesis biomiméticas de algunos diterpenos tetracíclicos.....	25
4.	Diterpenos de Labiadas.....	36
5.	Diterpenos de Sideritis.....	38
II.-	PARTE TEORICA.....	57
1.	Componentes terpénicos de Sideritis funkiana.	59
1.1.	Aceites esenciales de Sideritis funkiana.....	59
1.2.	Estructura del diterpeno SF-1..	65
1.3.	Estructura del diterpeno SF-2..	68
1.4.	Estructura del diterpeno SF-3..	71
1.5.	Estructura del diterpeno SF-4..	75
1.6.	Estructura del diterpeno SF-5..	78
1.7.	Estructura del diterpeno SF-6..	83
1.8.	Estructura del diterpeno SF-7..	86
1.9.	Dos nuevos diterpenos ent-kaurénicos minoritarios: SF-8 y SF-9	93

1.9.1. Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -RMN del acetónido de SF-8.....	99
2. Estructura del diterpeno, SP-9, produc <u>t</u> to minoritario de Sideritis pusilla - Subespecie.....	103
2.1. Correlación química de SP-9 con serradiol.....	115
2.2. Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -RMN de SP-9 y su acetónido.....	120
3. Reacciones de reagrupamiento de tiocar <u>b</u> bonatos cíclicos en sistemas ent-beyer <u>b</u> 15-énicos y ent-atis-13-énicos.....	129
3.1. Síntesis de ent-atis-13,16-dienos a partir de ent-beyer-15-enos y ent-atis-13-enos.....	130
3.2. Síntesis de ent-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ ,17 tiocarbonilbeyer-15-eno.....	146
3.2.1. Oxidación en C-12 del - l-acetiljatrivatriol con dicromato de piridinio...	150
3.2.2. Reducción del 12-oxo-deri <u>v</u> vado de l-acetiljativa - triol con $\text{BH}_4\text{Na}$ .....	157



3.2.3. Formación del tiocarbona <u>to</u> del 12-epi-1-acetiljativatriol.....	158
3.2.4. Tratamiento del tiocarbo <u>nato</u> del 12-epi-1-acetiljativatriol con trimetilfosfito.....	161
3.3. Discusión de resultados.....	173
III.- PARTE EXPERIMENTAL.....	185
1. Técnicas generales utilizadas.....	187
2. Sideritis funkiana (Willk).....	189
2.1. Estudio de esencias.....	189
2.2. Extracción de la planta y aislamiento de la fracción diterpénica.....	190
2.3. Diterpenos de Sideritis funkiana.....	193
3. Sideritis pusilla Lag (Fau) Subespecie.....	196
3.1. Aislamiento del nuevo diterpeno trihidroxilado SP-9.....	197

3.2. Correlación química de SP-9 con serradiol.....	198
4. Reacciones de reagrupamiento de tio - carbonatos cíclicos en sistemas ent-beyer-15-énicos y ent-atis-13-énicos.	201
4.1. Procedimiento general de formación de tiocarbonatos.....	202
4.2. Procedimiento general de tratamiento de tiocarbonatos con trimetil fosfito.....	205
4.3. Síntesis del C-12 epímero del 1-acetiljativatriol.....	208
IV.- CONCLUSIONES.....	211
V.- BIBLIOGRAFIA.....	219

# INTRODUCCION

## Objeto del estudio

# I. INTRODUCCION

## I. I N T R O D U C C I O N

### I.1. Objeto del trabajo

El campo de trabajo de los productos naturales evoluciona en forma paralela a como lo hace la Química Orgánica.

El auge del estudio de metabolitos secundarios de las plantas coincide con el desarrollo de las técnicas de separación, fundamentalmente cromatográficas, con las técnicas espectroscópicas, fundamentalmente de RMN, y con el dominio tridimensional de las reacciones.

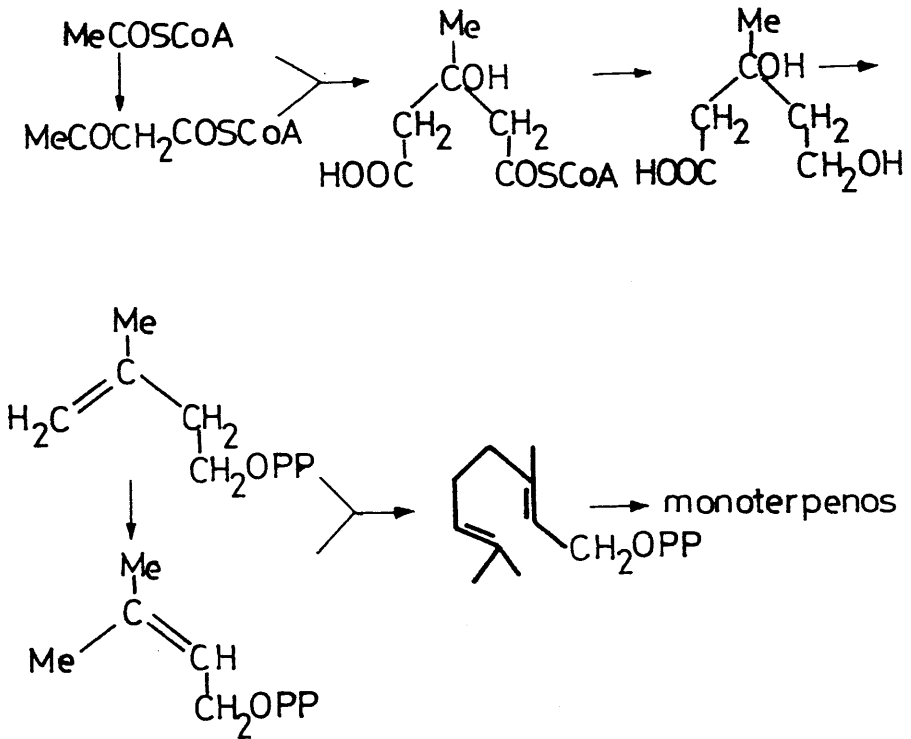
Los trabajos en el campo de productos naturales se dirigen hoy día en dos vertientes: Por una parte, realizar una determinación estructural de los compuestos, generalmente complejos, que las plantas producen. Esto constituye un ejercicio de gran interés formativo para el Licenciado que realiza su Tesis Doctoral, al tiempo que permite poner en bibliografía y

disponer de materias primas muy valiosas, para la semisíntesis de productos biológica o químicamente interesantes. Los sistemas carbocíclicos o heterocíclicos que se aislan suelen ser sustratos ideales para el estudio tridimensional de las sustancias orgánicas, mecanismos de reacción o desarrollo de nuevos reactivos.

En el trabajo objeto de la presente Memoria hemos pretendido cubrir ambos aspectos: Determinación estructural de sistemas di-terpénicos nuevos y aislamiento de materias primas para la semisíntesis de productos de interés, así como del estudio de mecanismos de reagrupamiento de determinados sistemas tetracíclicos.

## I.2. Biogénesis de diterpenoides tetra-cíclicos.

La biosíntesis de los compuestos terpénicos, se inicia con la formación del ácido mevalónico, que genera el monoterpeno lineal fundamental, (Nakanishi, 1.974), en la forma siguiente:



Este monoterpeno lineal, dependiendo de la acción de la enzima a que se ve sometido, es

capaz de generar los más diversos esqueletos ,  
cuyos ejemplos más representativos se indican  
en la tabla I (Devon, 1.972).

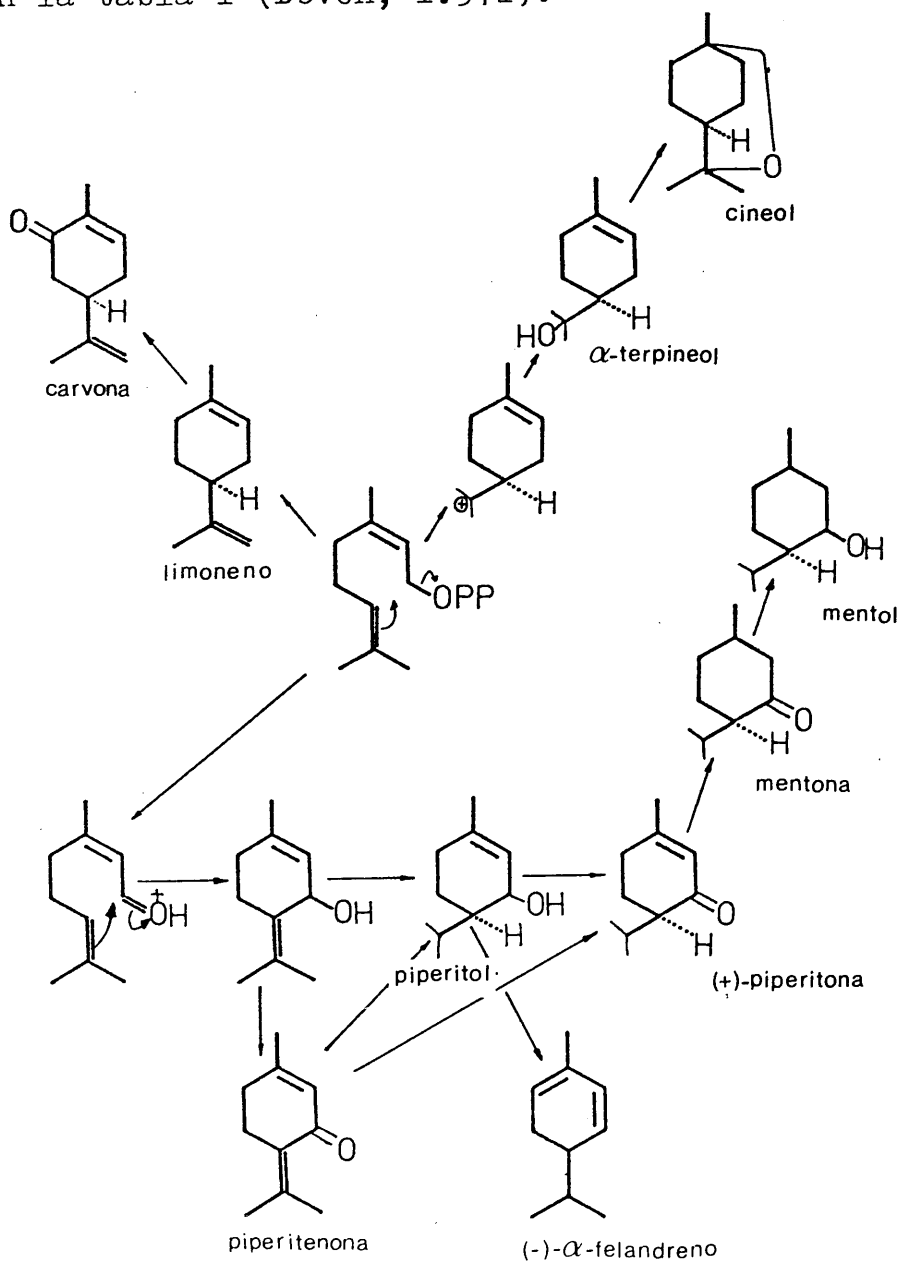


TABLA I (Monoterpenos)

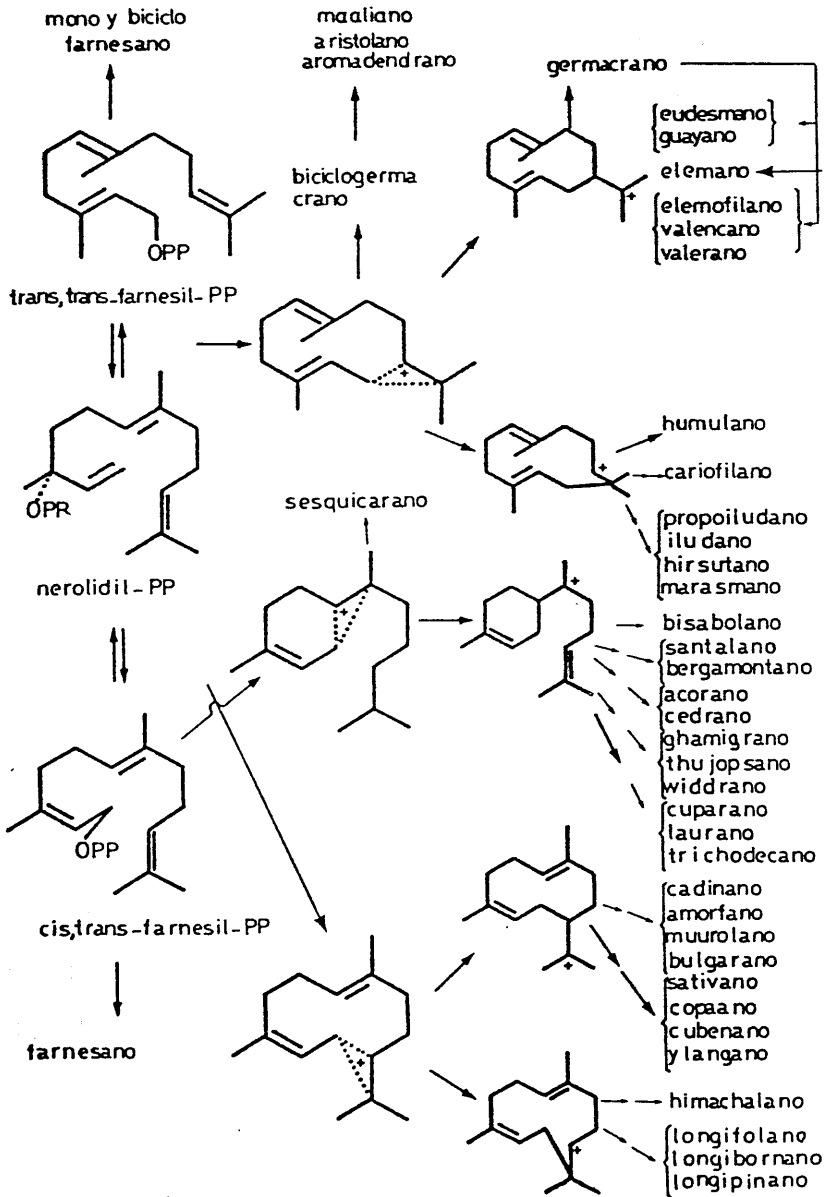


TABLA II (Sesquiterpenos)



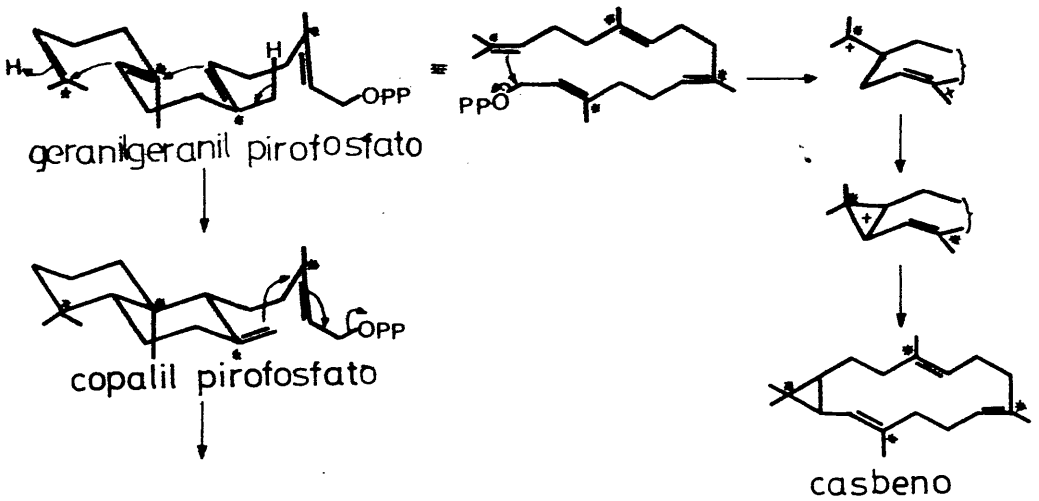
Si al geranil-pirofosfato se le incorpora una unidad isoprénica, por mediación de la enzima Geranil transferasa, se obtiene el farnesil-pirofosfato, producto que da origen, en forma parecida a lo que sucedía con el monoterpeno lineal fundamental, a una enorme gama de esqueletos sesquiterpénicos, sumariados en la Tabla II.

En forma análoga, el geranil-geranil-pirofosfato, se supone el precursor de todos los esqueletos diterpénicos, siendo ello postulado por Ruzicka en 1.953.

Las secuencias biogénicas han sido objeto de numerosos estudios, de los que vamos a referir algunos de los más interesantes, en relación con los componentes encontrados por nosotros en las especies de *Sideritis* objeto de nuestro estudio.

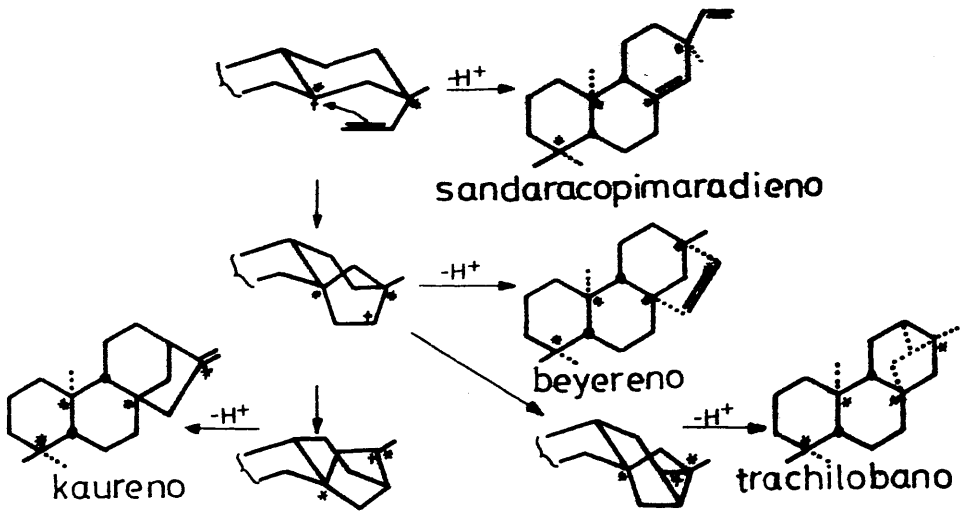
La suposición de (Ruzicka, 1953), fué -demostrada por (Upper, 1967) por transformación mediante homogenato de pepino silvestre del pirofosfato de geranil-geraniol en Kaureno.

Por otra parte (Robinson,1970) realizó una experiencia con extractos libres de células de habas, en las que logró incorporar geranil-geraniol-pirofosfato radiactivo (marcado con  $^{14}\text{C}$ ) en casbeno, como se indica en el esquema:



Asímismo, fue aislado el intermedio clave denominado copalil-pirofosfato ( Schechter, 1,969), llegando a la conclusión de que puede transformarse en sandaracopimaradieno, beyereno kaureno y trachilobano, pero no en casbeno. Parece ser que éste proviene de una ciclación directa del geranil pirofosfato promovida por enzimas distintas de las que originan la formación de los esqueletos policíclicos anterior-

mente mencionados.

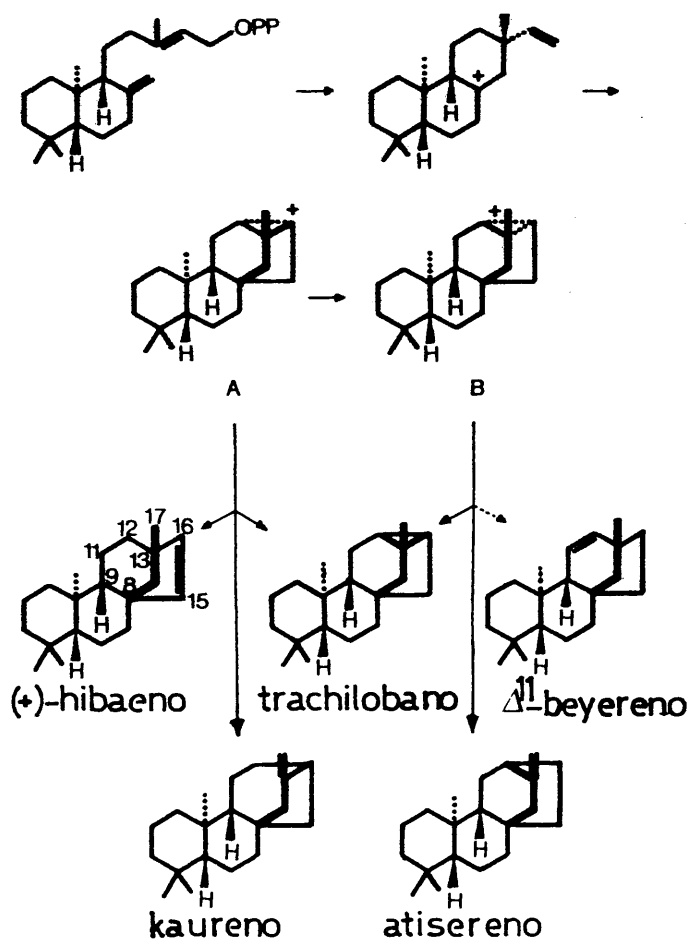


en las propiedades características de  
) característico-afecto observados y  
a las especies de Sideritis, que  
es afectado si a cambio, (1991,  
2003).  
fisiopatología de la enfermedad  
de la enfermedad de la enfermedad  
de la enfermedad de la enfermedad

### 1.3. Síntesis biomiméticas de algunos di terpenos tetracíclicos

Los reagrupamientos biomiméticos en los ciclos C y D de diterpenos tetracíclicos han llamado la atención de diversos grupos de investigación. Así, durante los años 70 son varias las publicaciones aparecidas al respecto. Cabe destacar en este sentido los trabajos de Coates y Bertram (Coates 1.971-1) (Coates 1.971-2) y una serie de ellos debidos a M<sub>C</sub> Alees y col. (M<sub>C</sub> Alees 1.975 entre otros).

La gran mayoría de los diterpenos tetracíclicos naturales se encuentran en dos grupos principales, en los que el grupo etilo, que forma el puente para constituir el anillo D; une el C-8 con las posiciones C-12 ó C-13. Dependiendo de la estereoquímica sobre C-9 y de la unión de C-17 a C-13 ó C-16, se obtiene una gama de terpenos según el esquema biogénético de Wenkert ( Wenkert 1.955 ).



Como puede observarse, existen dos carbocationes que son claves para la formación de los distintos compuestos.

El carbocatión A ha sido obtenido por desaminación con  $\text{NO}_2\text{H}$  de 16-aminobeyeranos, des-

composición de tosilhidrazonas de 16-cetobeyeranos y solvolisis de ent-16 $\alpha$ -tosiloxibeyeranos.

Para formar el carbocatión B, se ha recurrido a la solvolisis de ent-12 $\alpha$ -tosiloxibeyeranos. En ácido acético, estos tosilatos sufren una transposición de Wagner-Meerwein y eliminación, produciendo casi exclusivamente isoatisirenos. Sin embargo, la formolisis produce el formiloxi-16-atisano derivado, sin eliminación. El calentamiento de este derivado revierte la reacción hacia ent-12 $\alpha$ -formiloxibeyerano.

Los resultados hasta ahora comprobados - corresponden bien al esquema biogénético de Wenkert anteriormente presentado. El catión generado por medios químicos evoluciona mediante reagrupamiento de Wagner-Meerwein a kaureno, y en ciertas condiciones, a trachilobano. El catión-B sin embargo produce esqueletos atisirénicos en condiciones de solvolisis.

Es interesante señalar que no se observa desplazamiento de hidruro  $C_{12} \rightleftharpoons C_{16}$  en la forma

en que se da en los sistemas nor-bornílicos, (Olah 1.970), y ent-16 $\beta$ -tosiloxi-17-nor-beyera no (Appleton 1.968). La reacción, en competencia, de eliminación se ve que prepondera, debido posiblemente a una alta energía en el estado de transición necesario para el desplazamiento de hidruro, (anillo C en bote), y además posiblemente debido a que el grupo metilo sobre C-13 disminuya la densidad de carga efectiva sobre C-12, reduciendo la probabilidad de transferencia de hidrógeno.

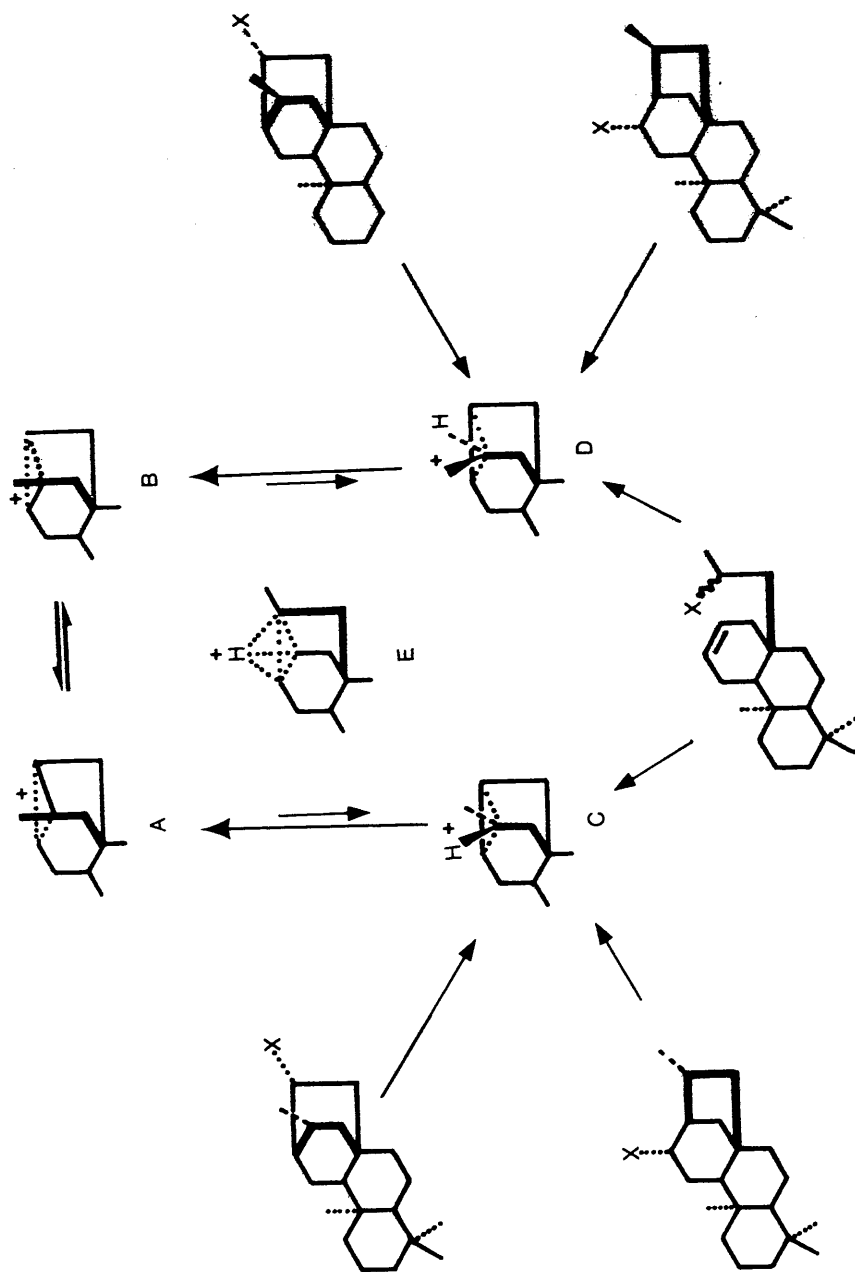
Si la reacción de solvolisis de los tosilatos se realiza en un medio menos nucleofílico (fórmico, trifluoroacético), se disminuye la velocidad de captura nucleofílica en posiciones secundarias (C-12 y C-16), aumentándose, en forma relativa, la velocidad de transposición de hidruro. En estas condiciones, se logra una cierta transformación de carbocatión A  $\rightleftharpoons$  carbocatión B, lo que se ha comprobado además realizando las reacciones en medio deuterado.

Las investigaciones que hemos expuesto ,

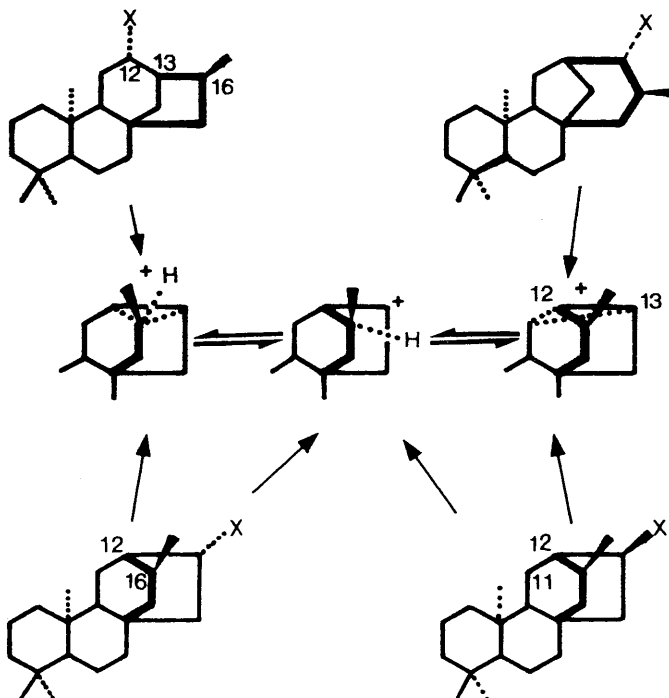
así como otra gran serie de trabajos publicados (Kapadi, 1.965; Hanson, 1.967 y 1.970; Yoshikoshi, 1.967; Buchanan, 1.967; Gunn, 1.971; Hugel, 1.965; McAlees, 1.966; Zalkow, 1.967; Sobti, 1.966; Appleton, 1.966 y 1.968; Ghisalberti, 1.966; Mori, 1.966 y 1.968) han probado que se pueden mimetizar las rutas biogénicas para el anillo D de estos diterpenos. Es claro, sin embargo, que al proceso químico le falta la especificidad, normalmente encontrada, en las reacciones biosintéticas, controladas por enzimas. Así, esto sucede corrientemente cuando hay posibilidad de formación de doble enlace exo/endocíclico. También puede observarse que en estas reacciones, el proceso concluye, casi siempre en una reacción de eliminación.

Mc Alees y Mc Crindle, en 1.975, (McAlees 1.975), obtienen una pareja de nuevos carbocaciones, que llamamos C y D (son epímeros en el carbono 16), en equilibrio a través del carbocación E con los anteriormente descritos A y B.





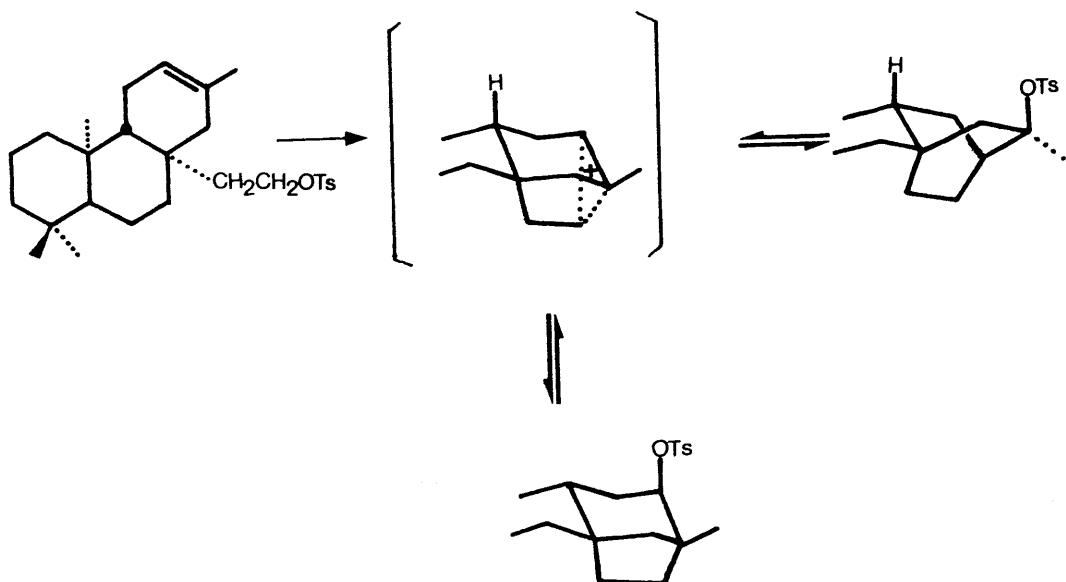
El procedimiento, en este caso, para la formación de los referidos carbocationes, se basa en reacciones de solvolisis de ent-12 $\beta$ -tosiloxikauranos y 16(S)-ent-13(R)-tosiloxiatisanos. Realizando esta solvolisis en ácido fórmico, no se observa aparición de beyer-15-eno, kaureno o isokaureno (o sus productos de hidratación), muy interesante, indicando que el carbocatión E no interviene significativamente en la reacción. En estas reacciones se observa transposición de hidruro, si bien mucho mayor en 13-tosilato del ent-atisano que en la reacción del ent-12 $\beta$ -tosil



lato del ent-kaurano. Este hecho, entre otros, parece indicar que el carbocación D es relativamente desfavorable y se reagrupa fácilmente (hacia F y G).

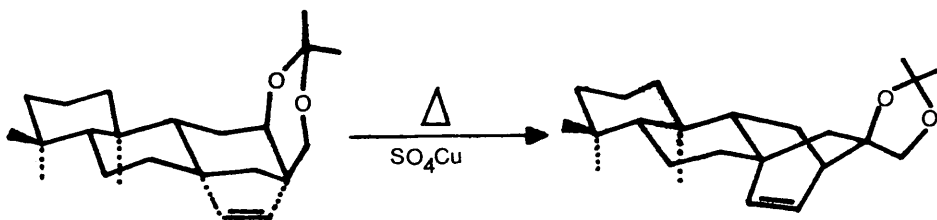
En el trabajo objeto de la presente Memoria nos interesa particularmente el reagrupamiento ent-atisano  $\rightleftharpoons$  ent-beyerano.

Los estudios realizados por Coates y Bertrand (1.971-1 y 2) defectan la relación entre el sistema ent-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano y ent-16(S) hidroxiatisano. Al parecer, y mediante el carbo



cación formado a partir del tosilato alílico acíclico, se forma más rápidamente el sistema 16-aciloxiatrisénico. En condiciones de mayor temperatura y tiempo, predomina por el contrario - el ent-12 $\alpha$ -aciloxibeyereno; los autores concluyen en que el sistema ent-beyerénico es más estable.

No sucede lo mismo en el caso de algunos sistemas ent-beyer-15-énicos. Así, por ejemplo, existe el precedente de la transformación representada en el esquema siguiente, (Ayer, 1.974).



Esta transformación se produce fácilmente, hecho este que hemos comprobado en repetidas ocasiones en nuestro laboratorio. Existe la hipótesis de que precisamente este sea el curso biogénico de la formación de ent-atis-13-enos hidroxilados en C-16 y C-17, productos muy poco abundantes y que precisamente se aislan del gé-

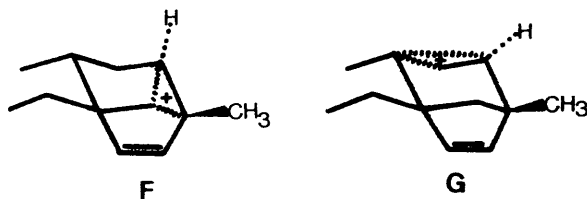
nero Sideritis, extensamente estudiado por nosotros. El estudio de este tipo de reagrupamientos constituye una parte fundamental de la presente Memoria.

Hemos podido comprobar que la función necesaria en un sistema ent-beyerénico para que éste se transforme biomiméticamente en otros esqueletos es, en general, la ent-12 $\alpha$ -oxi.

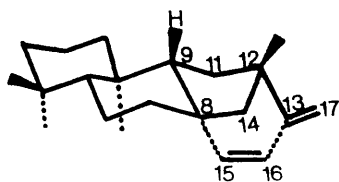
Existe el precedente del estudio de reagrupamiento en un sistema ent-12 $\beta$ -mesitoxibeyer-15-eno (Piacenza, 1.979). En este esqueleto, el sustituyente ent-12 $\beta$  es ecuatorial, por lo que se abre un nuevo campo de reagrupamientos pues en este caso el puente insaturado (C-14/C-15) en el ent-beyereno no es trans periplanar con el grupo saliente, por lo que la ayuda anquimérica, en este caso, no puede producirse.



La transposición si se produce, será presumiblemente más lenta, pasando por un carbocatión clásico previamente. Con este carbocatión existirían una serie de otros en equilibrio, clásicos y no clásicos. La estabilización se realizaría por entrada de nucleófilo o reacción de eliminación. De todas formas, hay que tener en cuenta que en competencia con el carbocatión clásico estaría la formación de dos carbocationes no clásicos, producidos por los grupos vecinos que cumplan el requerimiento estereoelectrónico de la transperiplanaridad. En este caso se encuentran los enlaces C-9/C-10 y C-12/C-13, que dan lugar a los carbeiones F y G.



El producto obtenido por Piacenza deriva directamente de F. Se Obtiene así un producto diénico de reagrupamiento y eliminación.



#### I.4. Diterpenos de Labiadas

Prácticamente, todas las familias y géneros botánicos poseen diterpenoides en proporciones muy variables, sin embargo, la familia Labiadas es, por excelencia, sobre la que se ha centrado el estudio, por muy diversas causas, y es de las que más han contribuido al desarrollo de la química de los diterpenos.

De especies pertenecientes a la familia de las Labiadas, ya se habían aislado hasta 1965 más de veinte diterpenos (Brieskorn, 1.966 y Hegnauer, 1.966), pero ha sido en los últimos años cuando más rendimiento ha proporcionado esta familia, aislándose de ella nuevos diterpenos derivados del labdano (Henderson, 1.969; Kaplan, 1.970; White, 1.970), por citar algunos ejemplos. En el género *Isodón*, también dentro de las Labiadas, se encuentran diterpenos nuevos con esqueletos tri y tetracarbocíclicos (Fujita, 1.970-1 y 2, 1.971), así como en el género *Nepeta*, que se ha revelado como una fuente excelente de compues

tos en  $C_{20}$  (González, 1.976-1; Bretón, 1.969 y 1.969).

Actualmente, el estudio se centra en Labiadas de dos orígenes distintos: Por una parte, las Labiadas europeas, dentro de las cuales se pueden citar los géneros *Teucrium*, (Márquez, 1980 Savona 1.980; Fayos, 1.979), *Salvia* (Boya, 1.980) y *Ajuga* (Camps, 1.980) y por otra las Labiadas africanas, entre las que cabe mencionar los géneros *Leonitis* y *Lasiocorys* (Rivett, 1.975 y 1976).

Por último, también en esta familia, es de suma importancia el género *Sideritis* que por ser objeto de la presente Memoria comentamos en el apartado siguiente con más detenimiento.



### I.5. Diterpenos de Sideritis

El género botánico de la *Sideritis*, perteneciente a la familia de las Labiadas ha resultado ser una fuente importante de nuevas estructuras diterpénicas. Los estudios realizados en este campo se iniciaron en 1.968, con la aparición de un trabajo de Piozzi, y a partir de ese momento, varios grupos de investigadores dedicaron su atención a este tema; como consecuencia de su labor, y durante los diez últimos años, se establecieron las estructuras de un notable número de sustancias diterpénicas naturales procedentes de *Sideritis*, cuyos nombres triviales y sistemáticos, tipo de esqueleto hidrocarbonado al que pertenecen y referencia bibliográfica, se hayan resumidos en la Tabla III.

La diversidad estructural representada por los diterpenos de *Sideritis* recopilados en la Tabla III, merece algunos comentarios. Contrariamente a la afirmación mantenida por Ou-

risson respecto al contenido diterpénico de Labiadas (Ourisson 1.974 ), en el caso del género Sideritis, se puede observar que la totalidad de los compuestos penta, tetra- y tricíclicos , pertenecen a la serie ent ( ent ) y entre los diterpenos tipo labdano, con esqueleto carbonado bicíclico, sólo el borjatriol ( 55 ) corresponde a la serie normal, tipo esteroide.

Una constante biogenética prácticamente-universal entre los diterpenos tipo ent-kaureno procedentes de Sideritis, es la hidroxilación en C-18 ( sustituyente ecuatorial). Muy frecuente es también la presencia de un -OH en C- 7 y configuración axial. Otras posiciones de oxidación de los ent-kaurenos pertenecientes a éste género botánico son C-3, C-15, C-16 y C-17.

Muy recientemente, se ha detectado la presencia de hidroxilo ecuatorial en C-11( G. Alvarez, 1.979), perteneciente a la serie isokaurénica, y en una Tesis Doctoral realizada en esta Facultad en 1.979 se aportó un nuevo producto - ent-kaurénico con hidroxilación en C-11.

Los diterpenos con esqueleto ent-beyer-15-eno procedentes de *Sideritis* suelen estar hidroxilados en las mismas posiciones que los ent-kaurenos (excepto C-16), pero además se dan oxidaciones en C-12 y, sorprendentemente, en C-14. Decimos sorprendentemente porque las teorías biogénéticas de Wenkert no permiten en modo alguno explicar el origen de los derivados de ent-beyer-15-en-14 $\beta$ -ol (compuestos 38 al 44) y, como aproximación estructural, sólo justificarían la presencia de ent-beyeranos (compuestos saturados con un -OH en C-14 pero de configuración opuesta  $\beta$  (ent- $\alpha$ )) (Hall, 1.972).

La coexistencia en la *Sideritis grandiflora* de compuestos con esqueleto ent-kaur-15-eno y de ent-beyer-15-eno, junto con la existencia de compuestos naturales como 3 y 4 sugirió la idea (Rodríguez, 1.974-1) de que la biogénesis del sistema ent-beyer-15-en-14 $\beta$ -ol debe transcurrir a través de los derivados epoxídicos de ent-kaur-15-enos, que por un reagrupamiento de Wagner-Meerwein generarían ent-beyer-15-enos con un -OH en C-14 y estereoquímica, idéntica a la encontrada en los compuestos na-

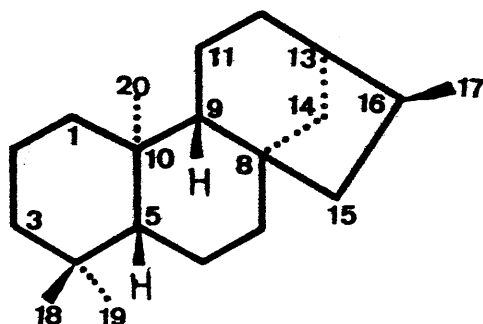
turales; experimentos "in vitro" han demostrado que esta hipótesis puede ser correcta (Rodríguez, 1.974-2).

Otra particularidad interesante desde el punto de vista biogénético la constituyen, los compuestos 68 y 70, que representan el primer caso de esqueleto de ent-atiseno con la insaturación entre los carbonos 13 y 14 . La localización del doble enlace olefínico es completamente anormal si se considera que el sideritol y el serradiol proceden del ión carbono no clásico propuesto por Wenkert como intermediario obligado en la biosíntesis de los diterpenos tetracíclicos. Experiencias "in vitro" han demostrado que debe existir una estrecha relación en el proceso biosintético del jativatriol ( 36 ) y del sideritol ( 68 ) llegando a la conclusión de que o el segundo procede directamente del primero o bien, ambos poseen un precursor común, que debe ser diferente del ión carbono propuesto por Wenkert como intermediario obligado de todos los diterpenos tetracíclicos ( von Carstenn, 1.974).

Los diterpenos representantes de esqueletos carbotricíclicos (50) y (51) en especies de *Sideritis* presentan posiciones y grados de oxidación ya encontrados en otras familias botánicas diferentes de Labiadas (Connolly, 1966).

TABLA III  
DITERPENOIDES DEL GENERO "SIDERITIS"

a) Esqueleto de ent-kaurano:



Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Esp. Sideritis	Ref. Bibliográfica
1. Sideridiol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-kaur-15-eno	Sicula	Piozzi, 1.968
2. Siderol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ -acetoxi-18-hidroxi-kaur-15-eno	Sicula	Piozzi, 1.968
3. Sideroxol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxikaurano	Sicula	Piozzi, 1.968
4. Epoxisiderol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ -acetoxi-18-hidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-kaurano	Sicula	Piozzi, 1.972

5. Sideri - triol	<u>ent-7<math>\alpha</math>,17,18-</u> trihidroxi - kaur-15-eno	Sicula	Piozzi, 1.969
6. Candican- diol	<u>ent-7<math>\beta</math>,18-di-</u> hidroxi-kaur- 16-eno	Candi - cans	Rodri - guez 1.970
7. Epicandi- candiol	<u>ent-7<math>\alpha</math>,18-di-</u> hidroxi-kaur- 16-eno	Candi - cans	Rodri - guez 1.970
8. Candidiol	<u>ent-15<math>\beta</math>,18-di</u> hidroxi-kaur- 16-eno	Candi - cans	Rodri - guez 1.970
9. Vierol	<u>ent-16<math>\beta</math>,18-di</u> hidroxi-kaura no	Cana- riensis	Gonza - lez 1.971
10. Powerol	<u>ent-7<math>\beta</math>,16<math>\beta</math>-di</u> hidroxi-kaura no	Cana- riensis	Gonza - lez 1.971
11. Candol A	<u>ent-7<math>\alpha</math>-hidro-</u> xi-kaur-16- eno	Candi - cans	Gonza - lez 1.973
12. Candol B	<u>ent-18-hidro-</u> xi-kaur-16- eno	Candi - cans	Gonza - lez 1.973
13. 7-Acetil de epican- dicandiol	<u>ent-7<math>\alpha</math>-aceto-</u> xi-18-hidroxi -kaur-16-eno	Candi - cans	Gonza - lez 1.973
14. Foliol	<u>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,18-</u> trihidroxi- kaur-16-eno	Leucan- tha	G. Que- sada 1.972

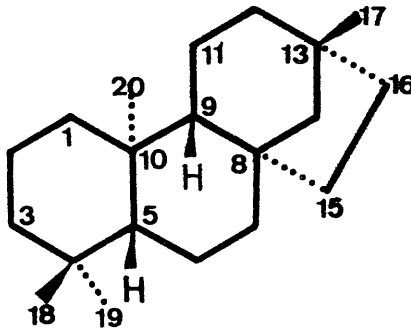
15. Isofoliol	<u>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,18-</u> trihidrox <i>i-</i> kaur-15-eno	Leucan- tha	G. Que- sada 1.972
16. Sidol	<u>ent-3<math>\beta</math>-aceto-</u> xi-7 $\alpha$ ,18-dihi droxi-kaur-16 -eno	Leucan- tha	G. Que- sada 1.972
17. Isosidol	<u>ent-3<math>\beta</math>-aceto-</u> xi-7 $\alpha$ ,18-dihi droxi-kaur-15 -eno	Leucan- tha	G. Que- sada 1.972
18. Epoxiisosi dol	<u>ent-3<math>\beta</math>-aceto-</u> xi-7 $\alpha$ ,18-dihi droxi-15,16- epoxi-kaurano	Biflora	G. Alva- rez 1.976
19. Linearol	<u>ent-18-aceto-</u> xi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihi droxi-kaur-16 -eno	Biflora	G. Que- sada 1.972
20. Isolinea- rol	<u>ent-18-aceto-</u> xi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihi droxi-kaur-15 -eno	Leucan- tha	G. Que- sada 1.972
21. Leucanthol	<u>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,15<math>\beta</math>,</u> 18-tetrahidro xi-kaur-16- eno	Leucan- tha	G. Que- sada 1.972
22. Isoleucan- thol	<u>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,17,</u> 18-tetra-hi- droxi-kaur-15 -eno	Leucan- tha	G. Que- sada 1.972
23. Epoxiisofol liol	<u>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,18-</u> trihidrox <i>i-</i> 15 16-epoxi-kau- rano	Paulii	Rodri - guez 1.976



24. Epoxiisoli nearol	<u>ent</u> -18-aceto- xi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dih droxi-15,16- epoxi-kaurano	Syriaca	Venture lla 1.975
25. Eubotriol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,18 -trihidroxi- kaur-16-eno	Euboea	Venture lla 1.977
26. Eubol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ -aceto- xi-15 $\beta$ ,18-di- hidroxi-kaur- 16-eno	Euboea	Venture lla 1.977
27. Sideripol	<u>ent</u> -18-aceto- xi-7 $\alpha$ -hidroxi -kaur-15-eno	Sicula Ucria	Venture lla 1.978
28. Epoxiside- ritriol	<u>ent</u> -15 $\beta$ ,16 $\beta$ - epoxikauran- 7 $\alpha$ ,17,18-triol	Sicula Ucria	Venture lla 1.978
29.	<u>ent</u> -3 $\beta$ ,15 $\beta$ -di hidroxi-7 $\alpha$ ,18 -diacetoxi - kaur-16-eno	Crispa- ta	Carras- cal 1.978
30.	<u>ent</u> -3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ -trihidroxi- 18-acetoxi - kaur-16-eno	Crispa- ta	Carras- cal 1.978
31.	<u>ent</u> -3 $\beta$ -aceto- xi-7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,18- trihidroxi- kaur-16-eno	Crispa- ta	Carras- cal 1.978
32. Funkiol	<u>ent</u> -3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ - trihidroxi-18 -acetoxi-kaur -15-eno	Funkia- na	G.Grana dos 1.980

33. Sidofunkiol	<u>ent</u> -6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,18-trihidroxi-3-acetoxi-kaur-15-eno	Funkiana	G. Grana dos 1.980
34.	<u>ent</u> -11 $\beta$ ,18-dihidroxi-kaur-15-eno	Chamaedrifo- lia	G. Alva- rez 1.979
35. SA-10	<u>ent</u> -11 $\beta$ ,18-dihidroxi-kaur-16-eno	Arbores- cens	G. Grana dos, <u>pend.</u> public.

b) Esqueleto de ent-beyerano.

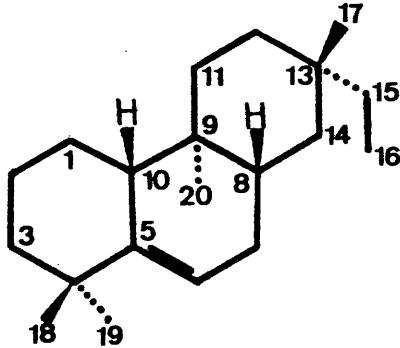


Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Esp. Si- deritis	Ref. Bi- bliográ- fica
36. Jativa-triol	<u>ent</u> -1 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,17-trihidroxi-15-beyereno	Angusti- folia	V. Cars- tenn 1.974
37. Conchi-triol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17-trihidroxi-15-beyereno	Angusti- folia	V. Cars- tenn. 1.974
38. Pusilla-triol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,18-trihidroxi-15-beyereno	Pusilla	G. Quesa- da 1.974

39. <u>Isopusilla</u> trio1	<u>ent-3<math>\beta</math>,14<math>\beta</math>,18</u> <u>-trihidrox-</u> <u>15-beyereno</u>	Pusilla	<u>G.Quesa</u> da 1.974
40. <u>Pusillate-</u> trol	<u>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,14<math>\beta</math></u> <u>18-tetrahidro</u> <u>xi-15-beyere-</u> <u>no</u>	Pusilla	<u>G.Quesa</u> da 1.974
41. SP-1	<u>ent-14<math>\beta</math>-aceto</u> <u>xi-3<math>\beta</math>,18-dihi</u> <u>droxi-15-beye</u> <u>reno</u>	Pusilla	<u>G.Quesa</u> da 1.973
42. SP-2	<u>ent-7<math>\alpha</math>-aceto-</u> <u>xi-14<math>\beta</math>,18-di-</u> <u>hidrox-15-be</u> <u>yeren</u>	Pusilla	<u>G.Quesa</u> da 1.973
43. SP-3	<u>ent-7<math>\alpha</math>-aceto-</u> <u>xi-3<math>\beta</math>,14<math>\beta</math>,18-</u> <u>trihidrox-15</u> <u>-beyereno</u>	Pusilla	<u>G.Quesa</u> da 1.973
44. Tarteso1	<u>ent-14<math>\beta</math>-aceto</u> <u>xi-18-hidrox</u> <u>-15-beyereno</u>	Grandi- flora	Rabanal 1.974
45. Tobarro1	<u>ent-12<math>\alpha</math>,17-di</u> <u>hidrox-15-be</u> <u>yeren</u>	Serrata	<u>G.Quesa</u> 1.975
46. Benuo1	<u>ent-7<math>\alpha</math>,17-di-</u> <u>hidrox-15-be</u> <u>yeren</u>	Grandi- flora	<u>G.Quesa</u> da 1.975
47. 1-Acetil jativa- trio1	<u>ent-1<math>\beta</math>-acetyl</u> <u>-12<math>\alpha</math>,17-dihi-</u> <u>droxi-15-beye</u> <u>reno</u>	Ang. Tra goriga- num	Carras- cal 1.978

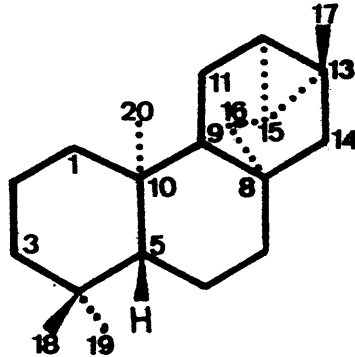
48.12-acetil jativa- triol	<u>ent</u> -12 $\alpha$ -aceto xi-1 $\beta$ ,17-dihi droxi-15-beye reno	Rever- choni	Marquez 1.975
49.1,12-diace til-jativa triol	<u>ent</u> -1 $\beta$ ,12 $\alpha$ - diacetoxi-17- hidroxi-15-be yerenol	Leucan- tha-tra goriga- num	G.Grana dos- en prensa
add.1,17-dia- cetil-jati vatriol	<u>ent</u> -1 $\beta$ ,17-dia cetoxi-12 -hi droxi-15-beye reno	Leucan- tha-tra goriga- num	G.Grana dos- en prensa

c) Esqueleto de ent-8,5-friedo-pimar-5-eno:



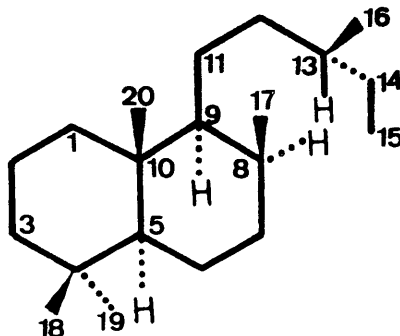
Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Esp. Si deritis	Ref. Bi bliográ fica
50.Lagasca- triol	<u>ent</u> -8,5-frie- do-pimar-5- eno-11 $\beta$ ,15S, 16-triol	Angus - tifolia	M.Pani- zo 1.974
51.Lagascol	<u>ent</u> -8,5-frie- do-pimar-5-eno -15S,16-diol	Serrata	G.Quesa 1.975

d) Esqueleto de trachilobano (ent-ciclokaurano):



Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Esp. Si-deritis	Ref. Bibliográfica
52.Trachinodiol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-trachilobano	Cana-riensis	Gonza - lez 1.971
53.Trachinol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ -hidroxi-trachilobano	Cana-riensis	Gonza - lez 1.971
54.Trachisol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ -acetoxi-18-hidroxi-trachilobano	Cana-riensis	Gonza - lez 1.973

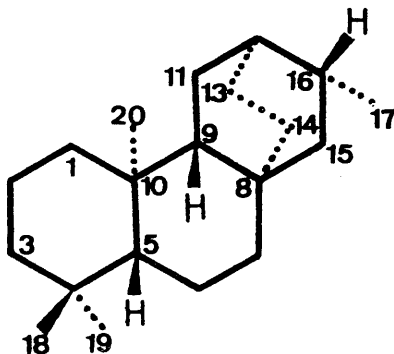
e) Esqueleto de labdano (ent-labdano):



Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Esp. Si deritis	Ref. Bibliográfica
55. Borjatriol	<u>7S,14R,15-tri</u> hidroxi-8 $\alpha$ ,13 -epoxi-labda- no	Mugro- nensis	Rodri - guez 1.973 y 1.977
56. Ribenol	<u>ent-3<math>\beta</math>-hidro-</u> xi-8 $\alpha$ ,13-epo- xi-13-epi-14- labdeno	Cana- riensis	Gonza - lez 1.973
57. Tigarona	<u>ent-3-ceto-A-</u> nor-8 $\alpha$ ,13-epo xi-13-epi-14- labdeno	Cana- riensis	Gonza - lez 1.971
58. Villenol	<u>ent-15,19-di-</u> hidroxi-8-nor -7,13-labda - dieno	Chamae- dryfo - lia	Rodri - guez 1.978
59. 19-acetato de villenol	<u>ent-15-hidro-</u> xi-19-acetoxi -8-nor-7,13- labdadieno	Chamae- dryfo - lia	Rodri - guez 1.978
60. Villenolo- na	<u>ent-7-aceto-15</u> 19-dihidroxi- labd-13-eno	Chamae- dryfo - lia	Rodri - guez 1.978
61. 19-acetato de villeno lona	<u>ent-7-ceto-15</u> -hidroxi-19- acetoxi-labd- 13-eno	Chamae- dryfo - lia	Rodri - guez 1.978
62. Villena- triol	<u>ent-7<math>\alpha</math>,15,19-</u> trihidroxi labd-8,17-eno	Chamae- dryfo - lia	Rodri - guez 1.978

63.19-acetato de villena- triol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ ,15-di- hidroxi-19 - acetoxi-labd- 8,17-eno	Chamae- dryfo - lia	Rodri - guez 1.978
64.Villena- triolona	<u>ent</u> -7-ceto-8 $\beta$ 15,19-trihi- droxi-labdano	Chamae- dryfo - lia	Rodri - guez 1.978
65.Andalusol	<u>ent</u> -6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,18- trihidroxi-13 14-labdadieno	Arbores cens	López 1.977
66.Barbatol	<u>ent</u> -15-hidro- xi-8 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -epo xi-labdano	Arbores cens	Rodri - guez 1.973
67.6-desoxi- andalusol	<u>ent</u> -13(16),14 -labdadien-8 $\alpha$ , 18-diol	Arbores cens	Rodri - guez 1.979

f) Esqueleto de ent-atisano:



Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Esp. Si deritis	Ref. Bi bliográ fica
68.Sideritol	<u>ent</u> -1 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 -trihidroxi - atis-13-eno	Tragori ganum	Ayer, 1.974

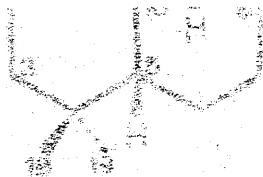
69. Isosideritol	<u>ent</u> -7 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17-trihidroxi-atis-13-eno	Angusti folia	Carrascal 1.977
70. Serradiol	<u>ent</u> -16 $\alpha$ ,17-dihidroxi-atis-13-eno	Serrata	G. Quesada 1.975
71. 1,17-diacetil-Sideritol	<u>ent</u> -1 $\beta$ ,17-diacetoxi-16 $\alpha$ -hidroxi-atis-13-eno	Pusilla subespecie.	G. Grana dos 1.981
72. 1-acetil Sideritol	<u>ent</u> -1 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ ,17-dihidroxi-atis-13-eno	Ang. Tra goriganum	Carra - cal 1.978
73. Atisideritol	<u>ent</u> -11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17-trihidroxi-atis-13-eno	Pusilla	G. Grana dos 1.980

Este Decreto en constante desarrollo



Addenda.-

Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Esp. Si Ref. Biblioderitis gráfica.
6-acetil-andalusol.	ent-6 $\alpha$ -acetoxi-13.(16).14-labdadieno, 8 $\alpha$ , 18-diol	Foetens G.Alvarez, 1.980.
18-Acetil-andalusol.	ent-18-acetoxi-13.(16).14-labdadieno-6 $\alpha$ , 8 $\alpha$ -diol	Foetens G.Alvarez, 1.980.
6-acetil-isandalusol.	ent-6 $\alpha$ -acetoxi-13.(16).14-labdadieno-3 $\beta$ , 8 $\alpha$ -diol	Foetens G.Alvarez, 1.980.



Las líneas de investigación en el campo de los productos naturales no se dirigen actualmente sólo al aislamiento y determinación de nuevos compuestos, sino que se pretende seguir la labor investigadora con los esqueletos encontrados realizando síntesis de diterpenos y estudiando sus reactividades y biogénesis.

Dentro del apartado de síntesis cabría - mencionar las que se llevan a cabo para comprobar estructuras (Spach, 1.977; Fujita, 1.973 , 1.977 y 1.978; Cook, 1.976; Dorkhac, 1.978; Hiroyouki, 1.978-1 y 2), para la obtención de productos con actividad fisiológica (David, 1.977 y - William, 1.980; Hayaski, 1.980) y para obtener - compuestos que se transformen en otros de interés por su utilidad práctica (Hanson, 1.969-1 y 2, 1.968, 1.970 y 1.972; Cross, 1.964 , 1.968 y 1.970).

Otra faceta en constante desarrollo es la del estudio de la reactividad de diterpenos, donde, los trabajos más importantes son las hidroxilaciones microbiológicas (Hanson, 1.974; Ellames, 1.976 y Bebly, 1.973) y múltiples reacciones de

oxidación y reducción de estos compuestos (Hanson, 1.966-1,2 y 3).

## II. PARTE TEORICA

1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

## II. P A R T E T E O R I C A

### II.1. Componentes terpénicos de Sideritis funkiana.

#### II.1.1. Aceites esenciales de Sideritis funkiana.

Son, realmente, pocos los datos existentes en bibliografía sobre aceites esenciales de Sideritis (Pulatova, 1.970; Carreras, 1.971) debido quizás a la poca importancia que se le concedió hasta 1.968 a dicho género y al hecho de ser muy rico en su fracción diterpénica no volátil.

Hemos abordado el estudio empleando primero métodos cuidadosos de arrastre con vapor de agua (ver parte experimental), y para su separación e identificación, procedimientos combinados de cromatografía gaseosa y espectrometría de masas, con columnas convencionales.

La asignación de estructuras empleando únicamente la espectrometría de masas es muy delicada y más aún en el caso de sistemas térpenicos pues sabemos que casi todos los mono y sesquiterpenos originan espectros de masas muy parecidos (Beynon, 1.968) diferenciándose fundamentalmente en la intensidad relativa de los picos. Por todo esto, la asignación sólo será fiable cuando haya una superposición exacta entre el espectro problema y alguno previamente conocido.

Así pues, como se observa en el cromatograma, (figura 1), este requisito no se cumple con frecuencia y la asignación de picos se ha podido hacer en pocas ocasiones.

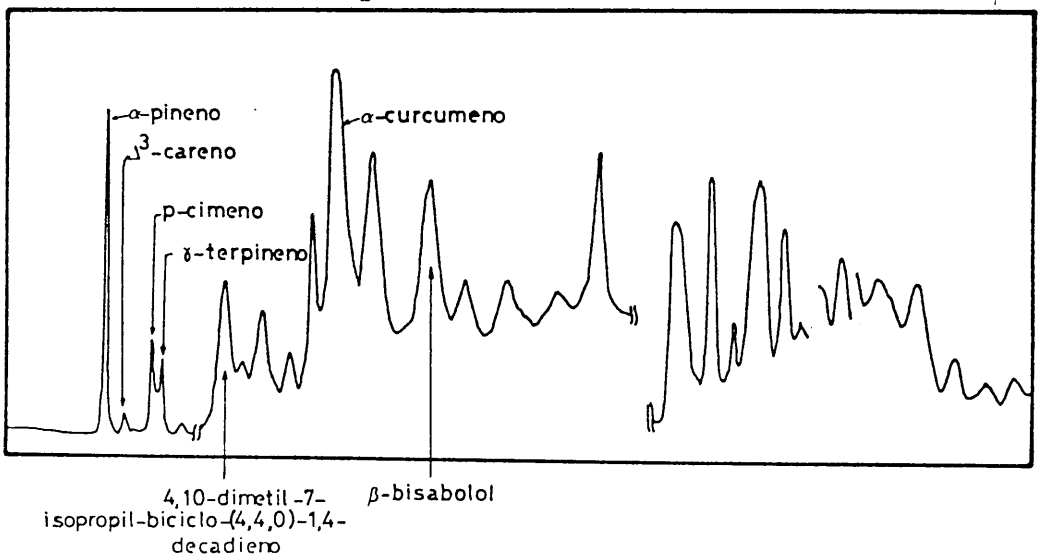


FIGURA 1.

En las figuras siguientes, (números de 2 a 8), se indican los espectros de los productos identificados por comparación de sus espectros de masas (Stenghagen, 1.974).

El pico número 1 es identificado como  $\alpha$ -pineno (figura 2).

El pico número 2 se identifica como  $\Delta^3$ -careno (figura 3).

El pico número 3 se identifica como p-cimeno (figura 4).

El pico nº 4 se identifica como  $\delta$ -terpineno (figura 5).

El pico nº 6 se identifica como 4,10-dimetil-7-isopropil-biciclo-(4,4,0)-1,4-decadieno. (figura 6).

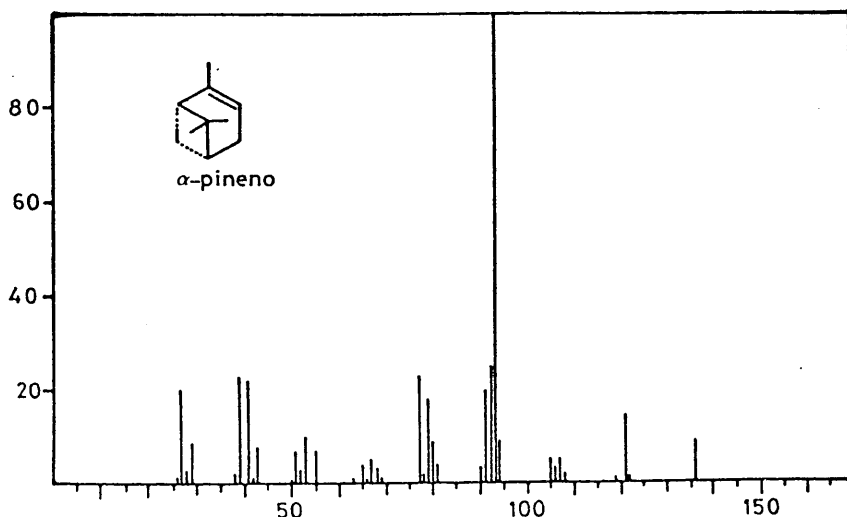


FIGURA 2



El pico nº 11 se ha identificado como el  $\alpha$ -curcumeno (figura 7).

El pico nº 13 se identifica como  $\beta$ -bisabolol (figura 8).

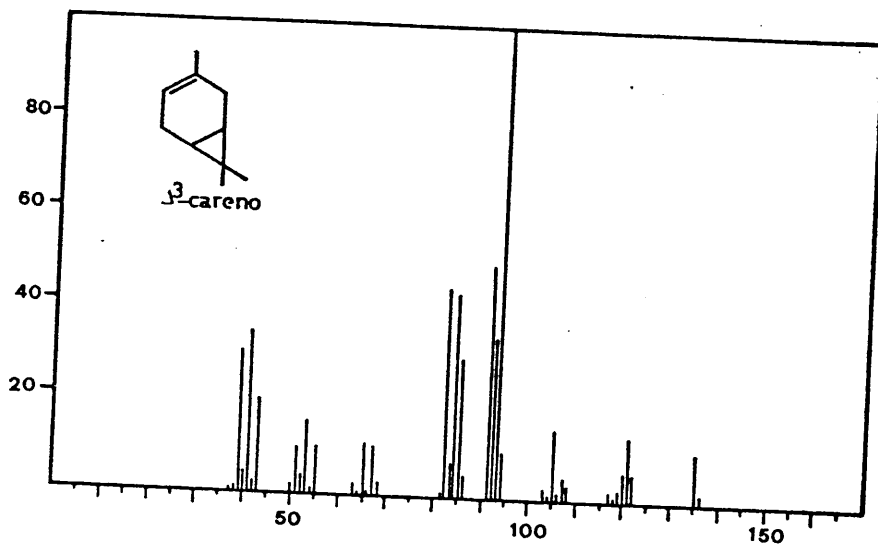


FIGURA 3

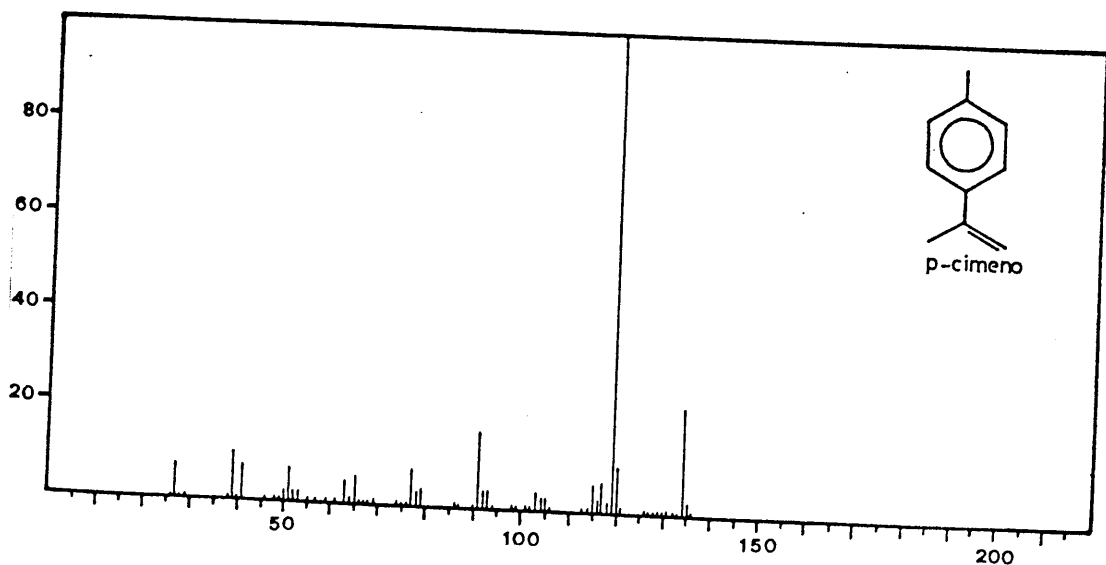


FIGURA 4

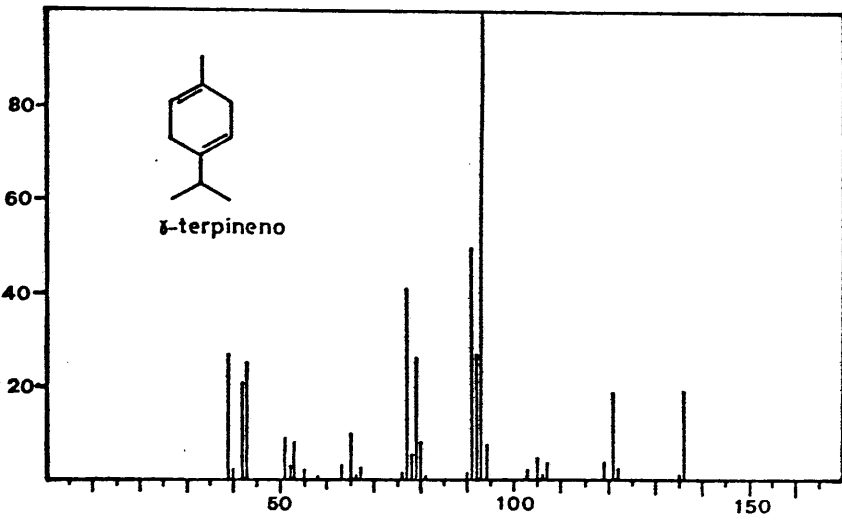


FIGURA 5

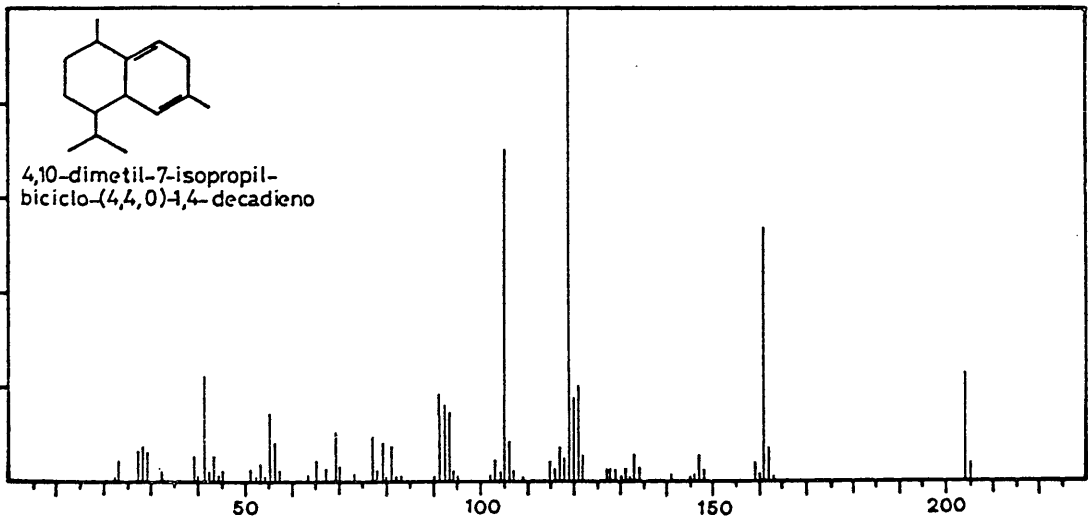


FIGURA 6

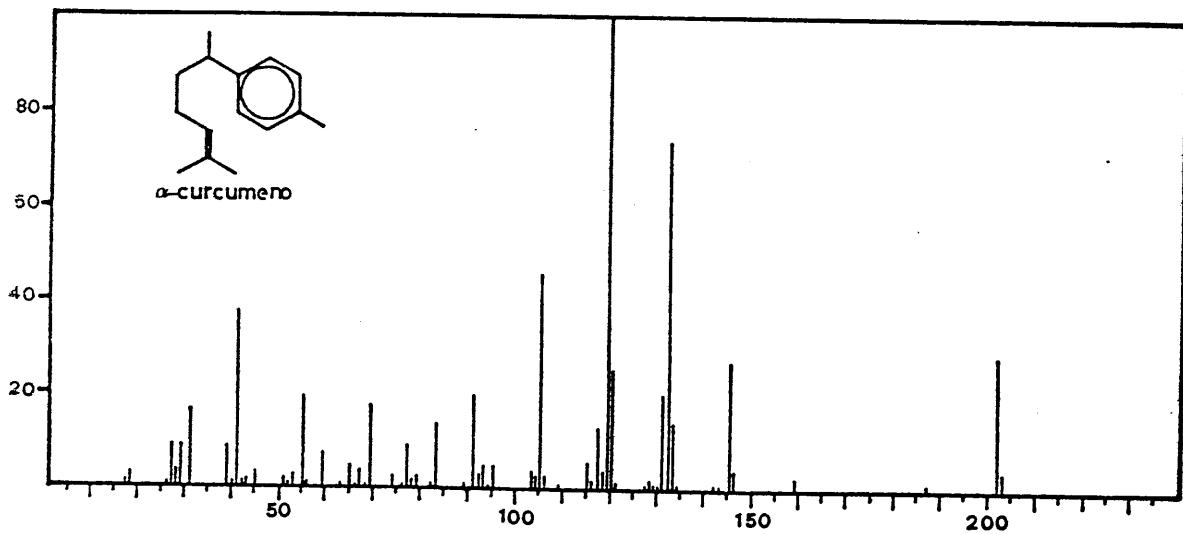


FIGURA 7

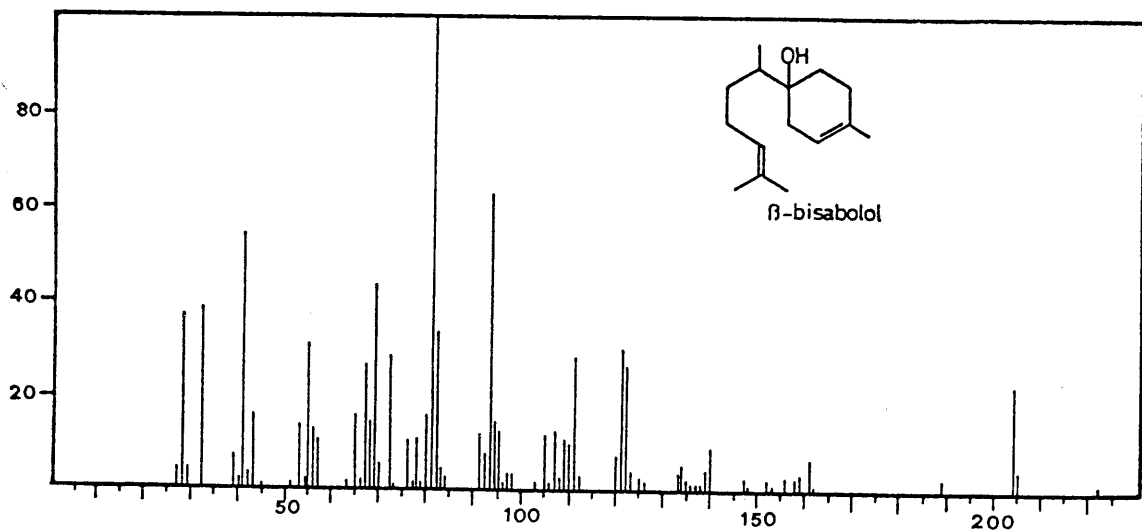


FIGURA 8

II.1.2. Estructura del diterpeno SF-1.

Es el producto más apolar de cuantos hay en la fracción diterpénica de *Sideritis funkiana*, sólido blanco que cristalizado de n-hexano- $\text{Cl}_3\text{CH}$ , tiene un punto de fusión de  $216^\circ\text{C}$ . Su poder rotatorio es de  $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ$  (c, 1; EtOH).

En su espectro de IR se pueden observar bandas de hidroxilo, (figura 9), ( $3.450\text{ cm}^{-1}$ ), de acetato ( $1.715$  y  $1.270\text{ cm}^{-1}$ ) y de metileno - exocíclico ( $3.080$ ,  $1.660$  y  $880\text{ cm}^{-1}$ ).

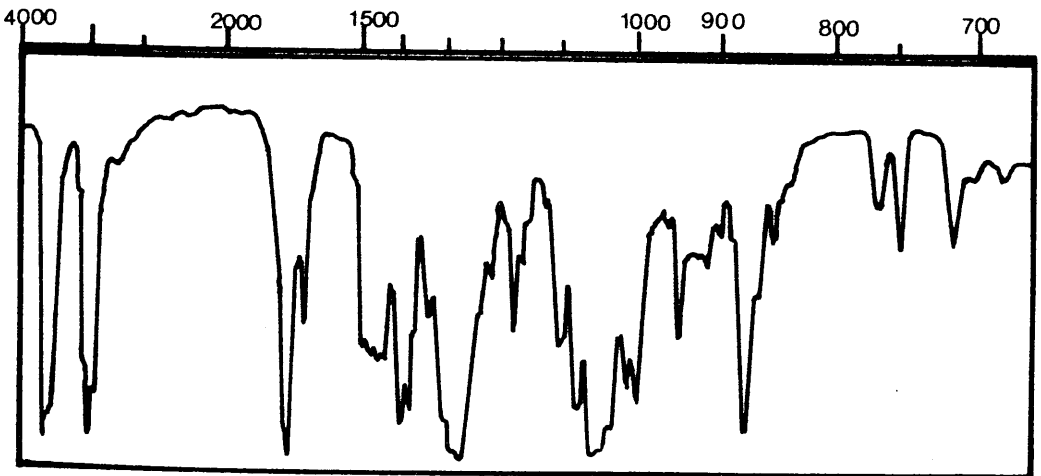


FIGURA 9

Su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (figura 10), confirma la presencia de un acetato (3H, singlete, 1,9 ppm).

A 0,77 y 1,07 ppm (s, 3H) aparecen dos señales atribuibles a los metilos de un esqueleto kaurénico con función probablemente situada sobre C-18. Efectivamente a 3,96 ppm aparece una señal que integra por dos protones que se atribuye a un acetoxilo en C-18, que además, por el hecho de ser singlete, y en este tipo de esqueleto, indica que en posición 3 existe también función oxigenada; a 3,50 y 3,6 ppm existen dos señales anchas que integran por dos protones y que por su forma se pueden atribuir a protones geminales a OH en C-3 y C-7.

Los datos físicos y espectroscópicos indican que se trata de un diterpeno ent-kaurénico profusamente distribuido en el género Sideritis y denominado LINEAROL, (G. Quesada, 1.972), lo que se confirma por comparación con una muestra auténtica.

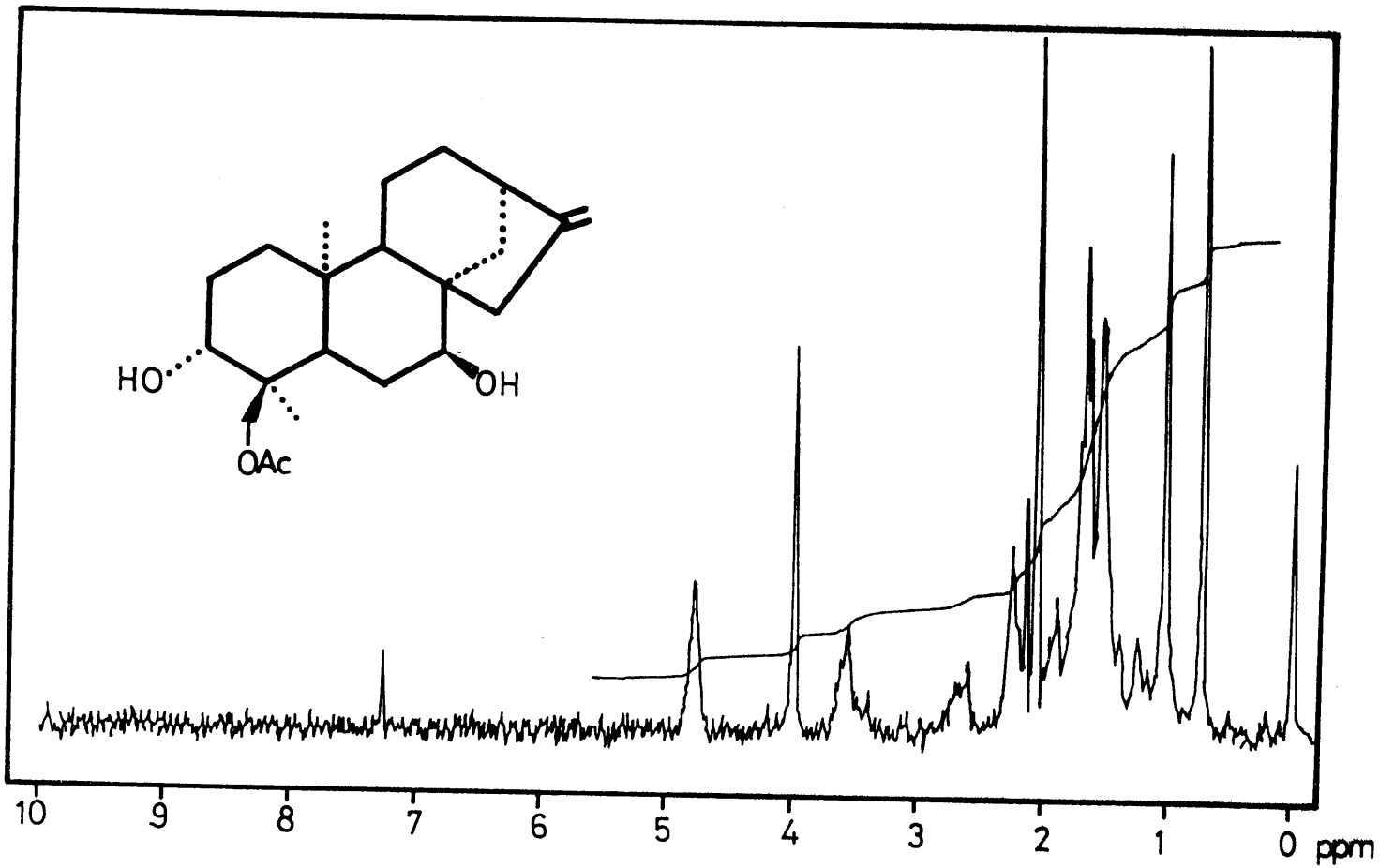
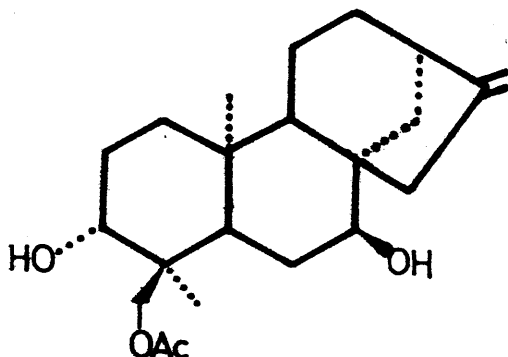


FIGURA 10



### II.1.3. Estructura\_del\_diterpeno\_SF-2.

Es un sólido blanco que se recristaliza de EtOH:H<sub>2</sub>O y que tiene un punto de fusión de -186-7°C y  $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$  (c, 0,03; EtOH).

En su espectro de IR, (figura 11) se observan bandas de acetato (1.720 y 1.250 cm<sup>-1</sup>), de OH (3.400 cm<sup>-1</sup>) y de doble enlace trisustituido (3.050 y 820 cm<sup>-1</sup>).

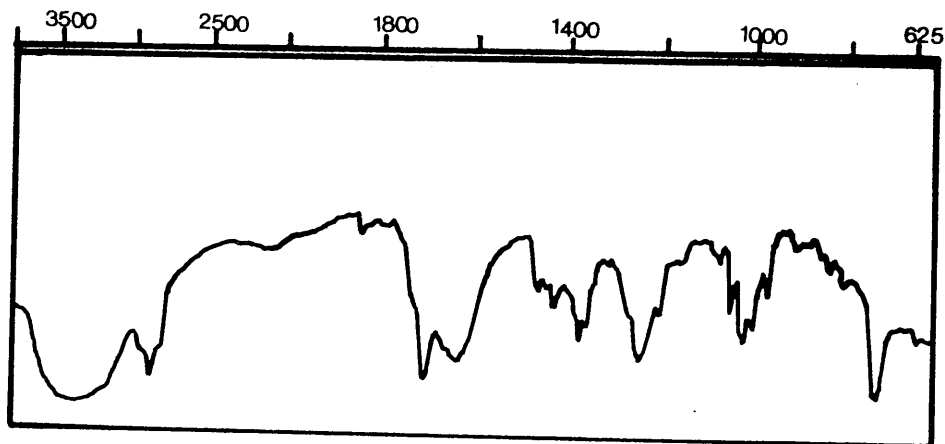
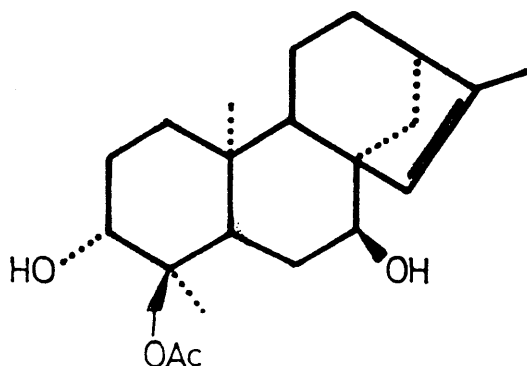


FIGURA 11

Su espectro de RMN, (figura 12), indica la existencia de tres metilos diferentes, dos - de ellos a 0,75 y 1,05 ppm y el otro a campo al go más bajo, en la zona de metilos alílicos (3H d, 1,7 ppm). Existe también señal de acetato a 2,07 ppm y de protón vinílico (5,52 ppm,sa,1H). A 3,98 ppm se observa un singlete muy estrecho, que integra por 2H y que por su forma se puede asignar al grupo  $-CH_2OAc$  en C-18 con una función oxigenada en posición 3. Efectivamente, a 3,6 ppm hay centrada una señal compleja que integra por dos protones y que se puede asignar a dos protones geminales de las funciones hidroxílicas.

Según todo lo que se acaba de exponer la estructura de SF-2 debe corresponder con un di-terpeno aislado de *Sideritis linearifolia*, denominado ISOLINEAROL, (G. Quesada, 1.972).





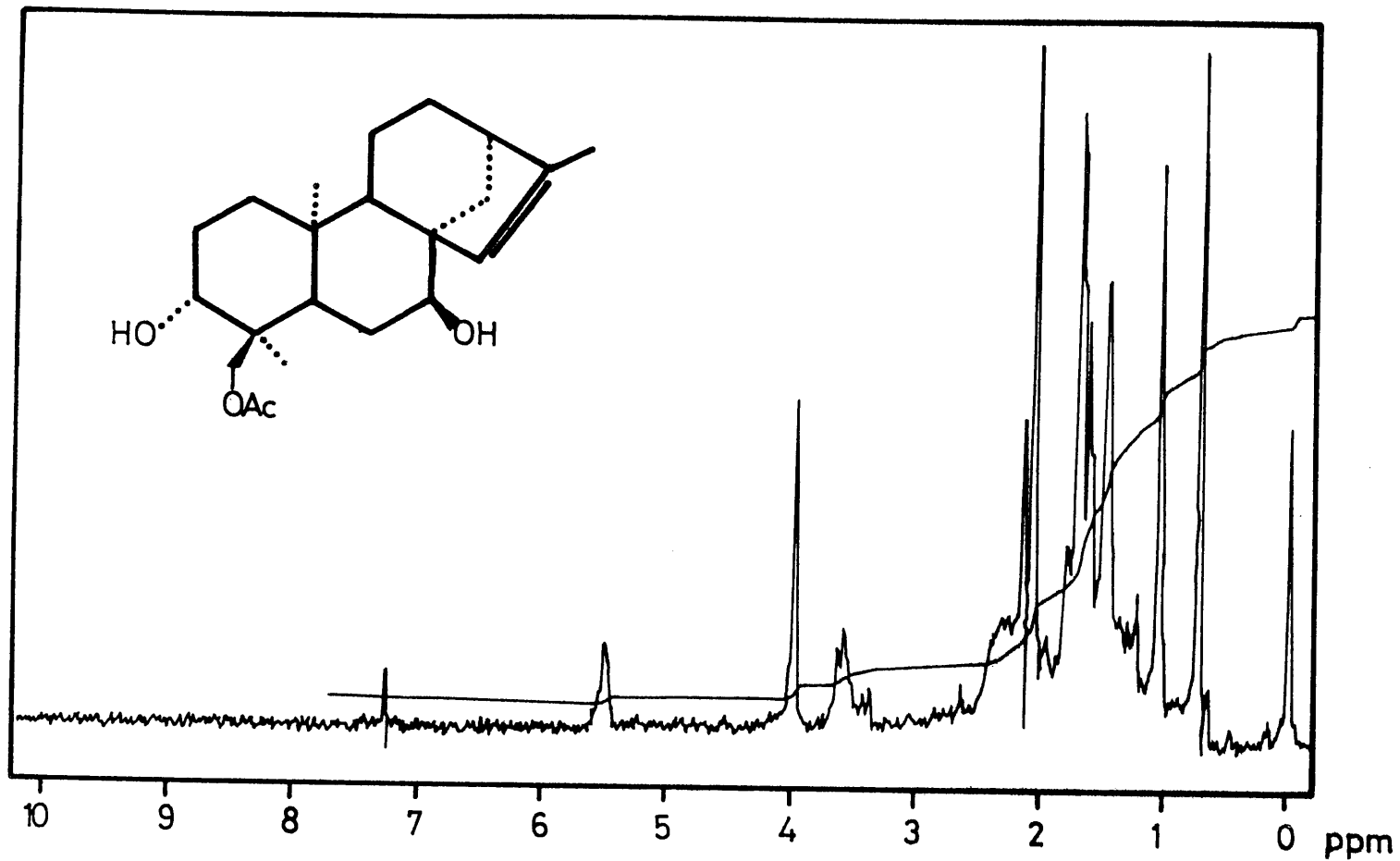


FIGURA 12

#### II.1.4. Estructura del diterpeno SF-3.

Se presenta este producto como un sólido blanco de punto de fusión 164-6°C y un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{25} = -95^\circ$  (c, 0,9; EtOH).

En su espectro de IR, (figura 13), se observan las siguientes bandas: Hidroxilo ( $3.380 \text{ cm}^{-1}$ ), acetato ( $1.725$  y  $1.255 \text{ cm}^{-1}$ ), y doble enlace exocíclico ( $3.080$ ,  $1.660$  y  $885 \text{ cm}^{-1}$ ).

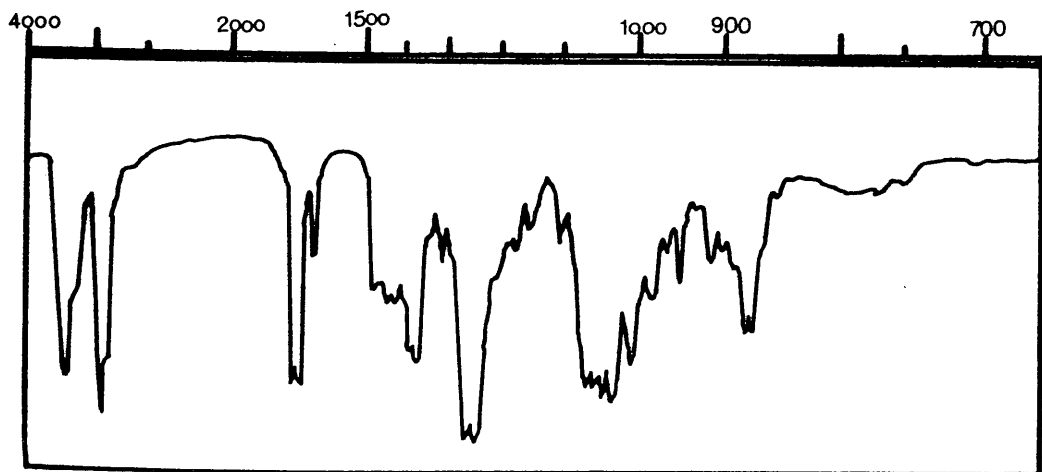


FIGURA 13

Su espectro de RMN, (figura 14), indica que se trata de un kaureno por las señales de dos metilos (3H, cada una, s) a 0,7 y 1,1 ppm y la señal ancha a 4,80 ppm que integra por 2H y que es atribuible al grupo  $C=CH_2$ ; este producto posee además función acetilada pues hay una señal a 2,07 ppm (3H, s).

A 3,15 ppm existe un sistema AB ( $J=12\text{Hz}$ ) que integra por dos protones y que se asigna a un grupo  $-CH_2OH$  libre. A 3,62 ppm aparece otra señal compleja en forma de multiplete estrecho que es atribuible a un protón ecuatorial y geminal a un OH sobre C-7 del esqueleto ent-kaurénico.

A 4,85 ppm, y solapado con la señal de los dos protones del exometileno, existe otra señal, que se pone de manifiesto por hidrogenación del doble enlace y que por su desplazamiento químico a campo bajo puede ser asignable a un protón geminal a  $-OAc$  ecuatorial sobre C-3.

Efectivamente, consultada la bibliografía al respecto, se comprueba que la estructura

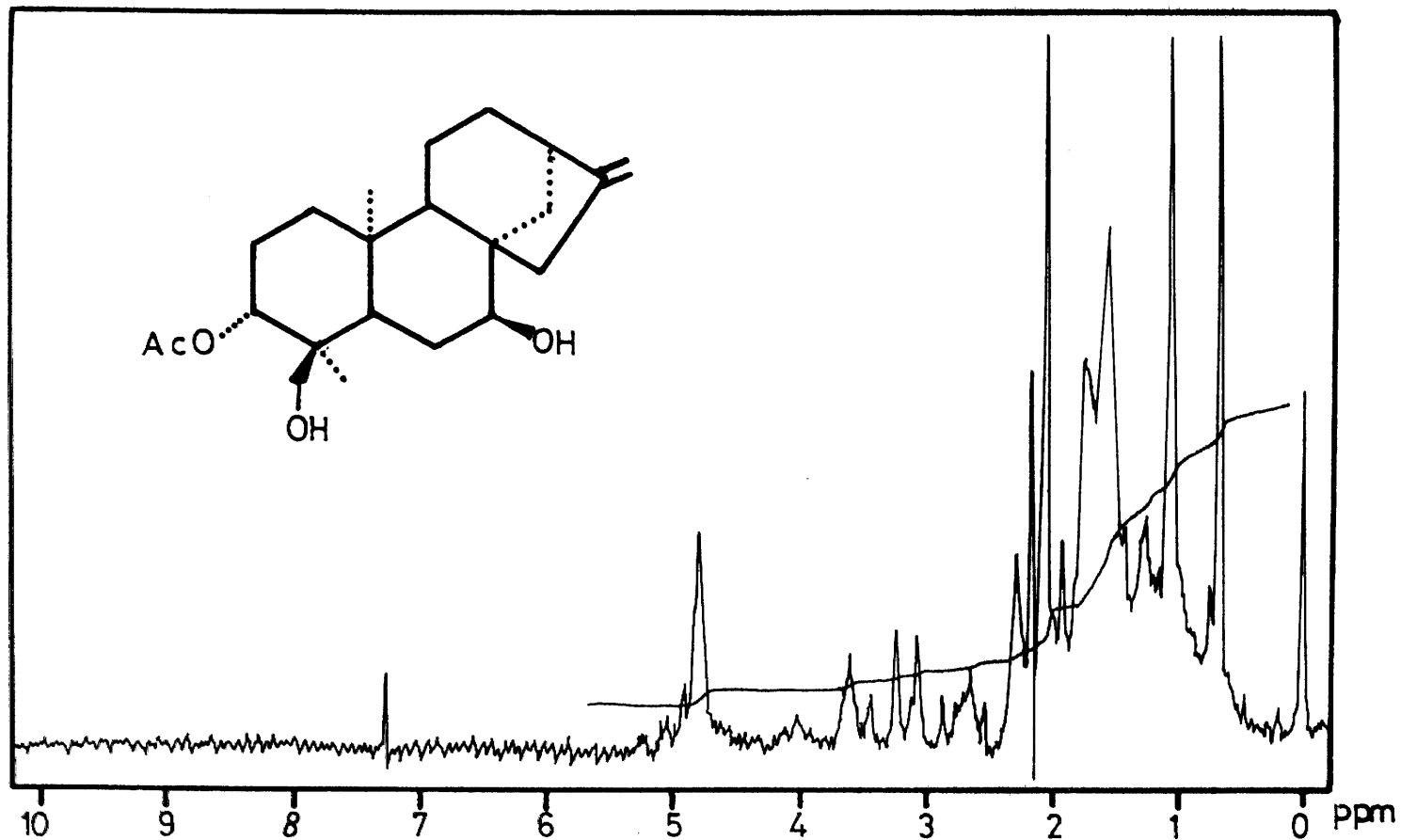
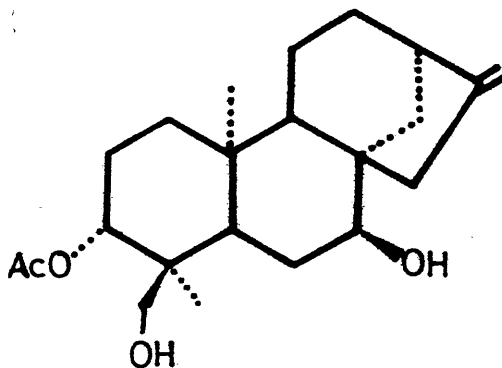


FIGURA 14

propuesta para SF-3 concuerda con la dada para él (G. Quesada); este producto queda identificado como SIDOL.



### II.1.5. Estructura del diterpe no SF-4.

Es un sólido blanco cuyos datos físicos son: Punto de fusión 180-20°C y  $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$  (c, 0,5; EtOH).

La existencia de hidroxilos se pone de manifiesto fácilmente observando la banda situada a  $3.380 \text{ cm}^{-1}$  que hay en su espectro de IR, (figura 15), así como la presencia de acetato - ( $1.725$  y  $1.255 \text{ cm}^{-1}$ ) y doble enlace trisustituido ( $3.070$ ,  $1.640$  y  $825 \text{ cm}^{-1}$ ).

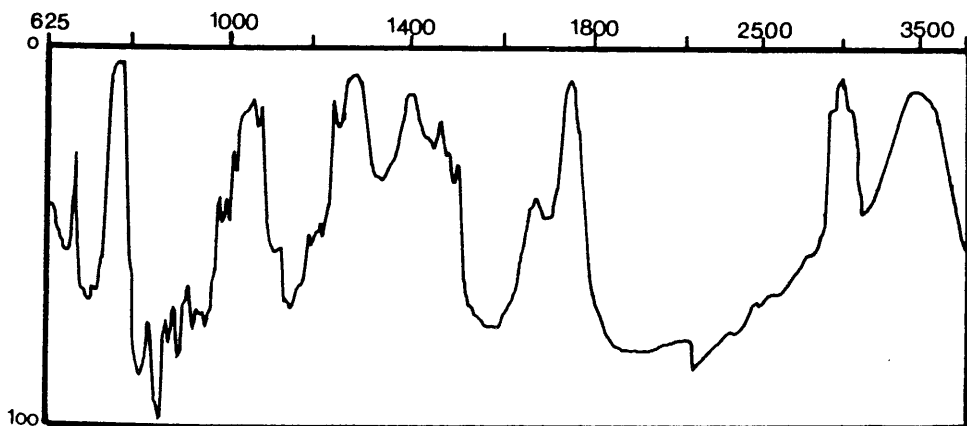
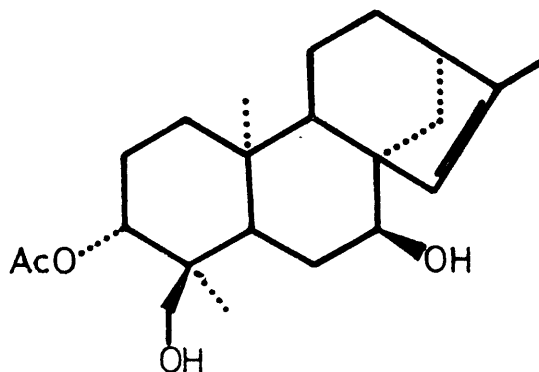


FIGURA 15

Su espectro de RMN, (figura 16), confirma la existencia de un acetato (3H, s, 2,06 ppm), así como de un protón vinílico (1H, sa, 5,7 ppm). La posición de la señal de los metilos a 0,67, 1,07 y 1,85 ppm, así como las señales situadas a 2,05 ppm (3H,s), 3,17 ppm (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=12$  Hz), 3,65 ppm (cuartete estrecho, 1H) y 4,84 ppm (señal ancha, 1H) parecen indicar que estamos ante un isómero del Isolinearol con la diferencia de que la función acetoxi no está sobre C-18 sino sobre C-3, la asignación de señales sería: 3,17 ppm debida a un grupo  $CH_2OH$  libre, la señal de 3,65 ppm a un protón axial geminal a -OH en C-7 y señal a 4,84 ppm a un protón ecuatorial en C-3 geminal a -OAc.

Este isómero del Isolinearol fue aislado también de la *Sideritis linearifolia* (G. Quesada 1.972) y denominado ISOSIDOL.



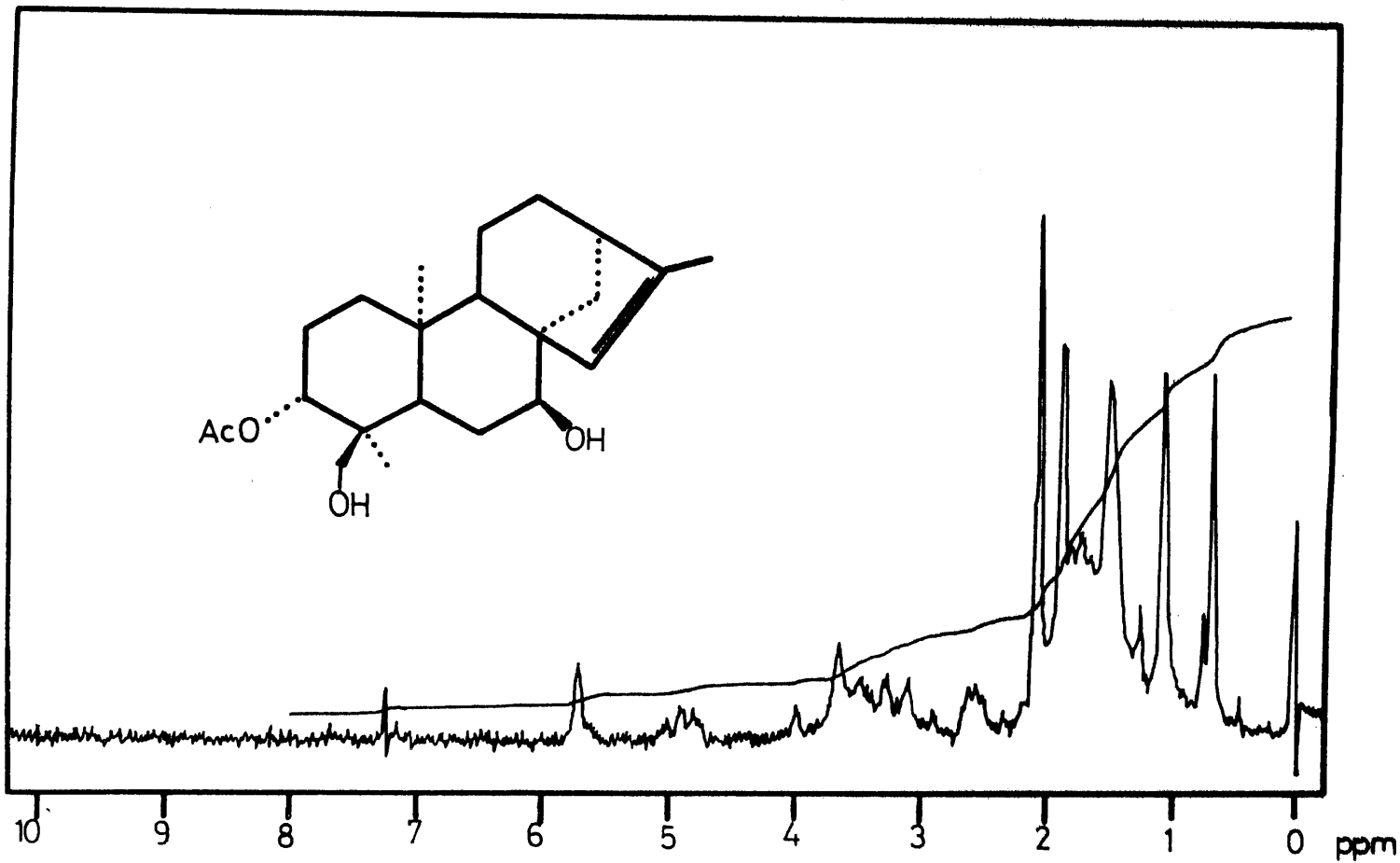


FIGURA 16



### II.1.6. Estructura del diter-peno SF-5.

Se presenta como un sólido blanco que se recristaliza de acetona-n-hexano cuyo punto de fusión es de 198-200°C y  $[\alpha]_D^{25} = -36^\circ$  ( $\alpha$ , 0,5 ; EtOH).

Por su espectro de IR (figura 17), se observa que en este caso no hay grupo acetato sino sólo grupo hidroxilo ( $3.300 \text{ cm}^{-1}$ ) y metileno exocíclico ( $3.080, 1.655$  y  $890 \text{ cm}^{-1}$ ).

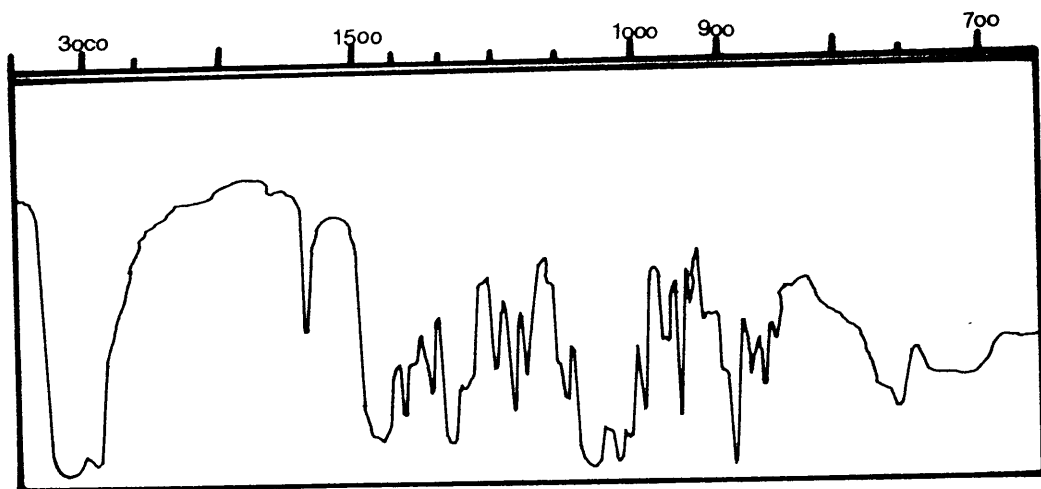


FIGURA 17

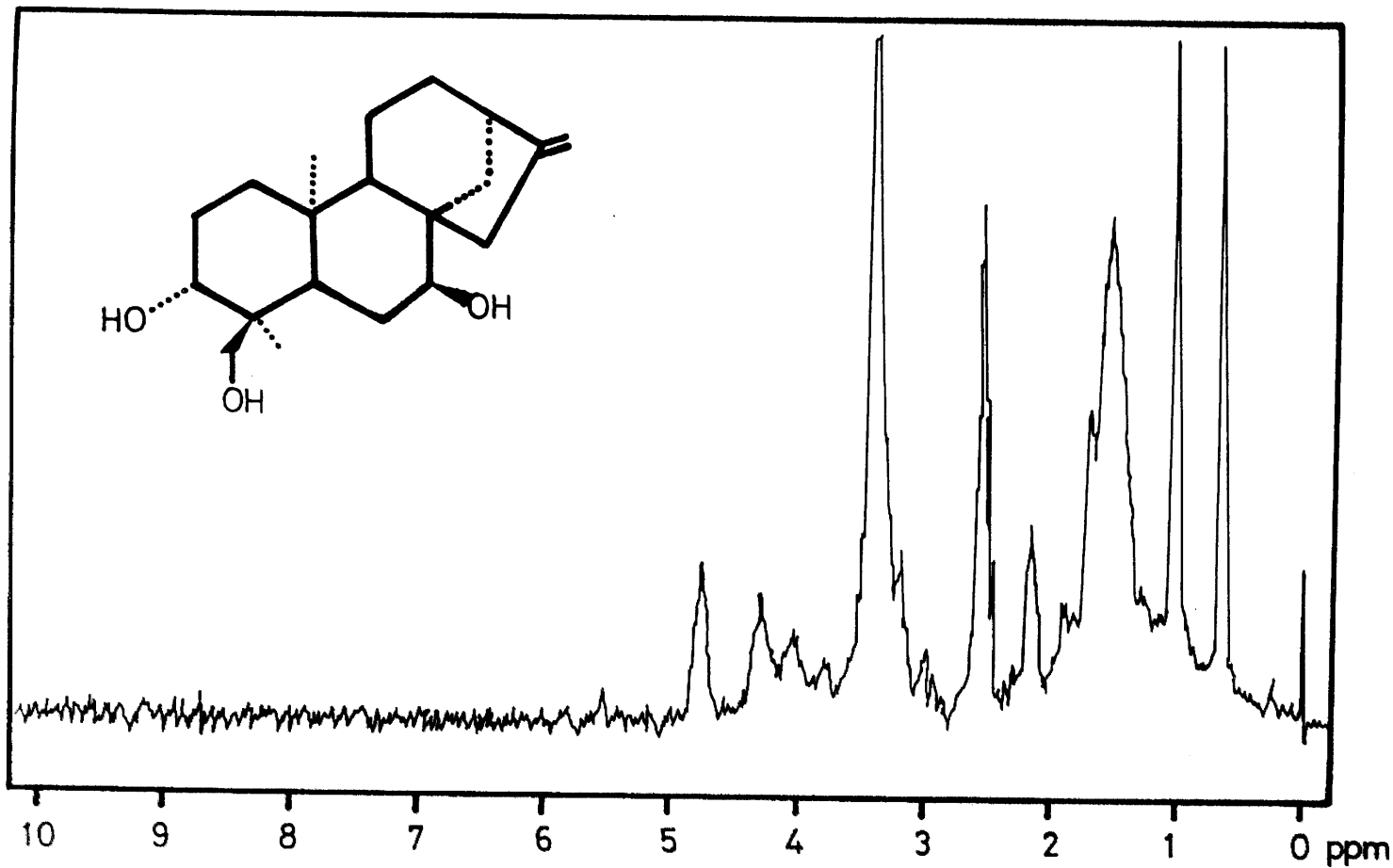


FIGURA 18

Este producto presenta dificultad para disolverse en  $\text{Cl}_3\text{CD}$  debido al hecho de poseer varios hidroxilos libres que le confieren gran polaridad, por ello, el espectro de RMN, (figura - 18), se ha realizado en DMSO con el inconveniente que su señal residual oculta zonas importantes del espectro.

Para evitar este problema se procedió a la acetilación de este producto, obteniéndose un triacetato que resulta ser el mismo que originan SF-1 y SF-3 cuando se acetilan y cuyos datos físicos son: Punto de fusión  $129^\circ\text{C}$  y  $(\alpha)_D^{25} = -4,4^\circ$  (c, 0,7;  $\text{CHCl}_3$ ).

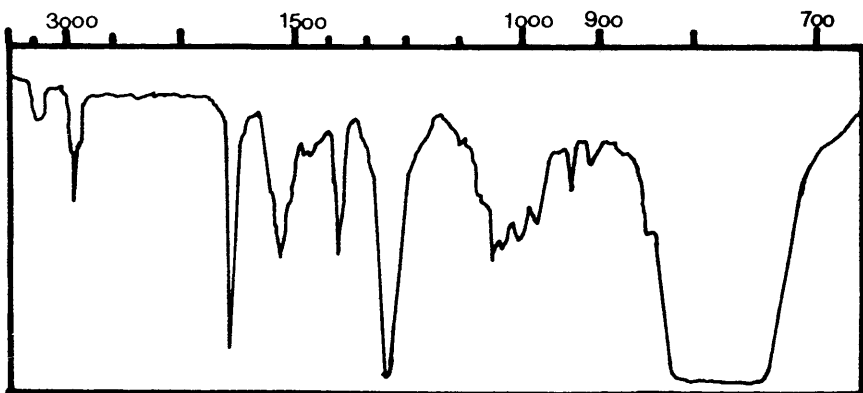
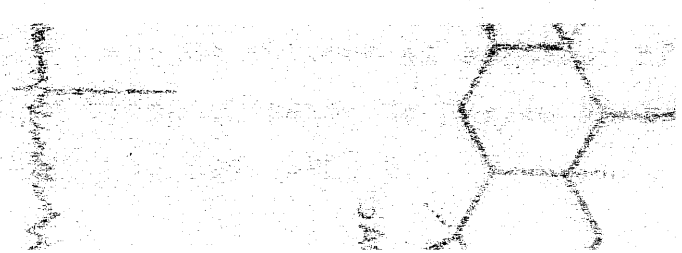
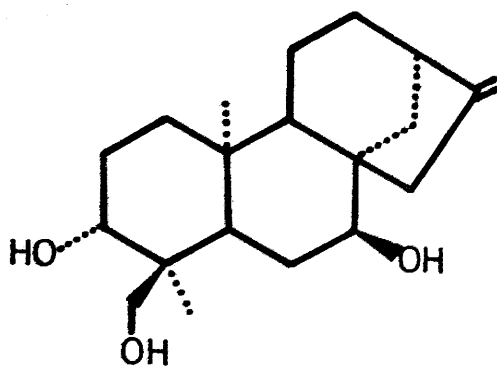
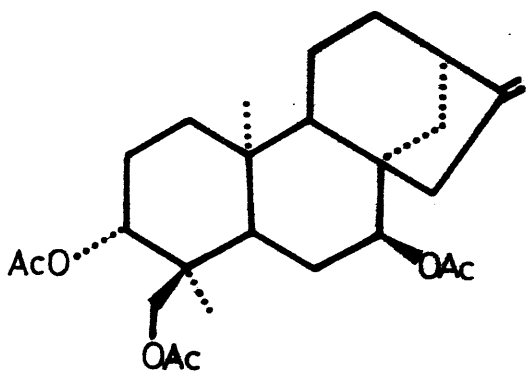


FIGURA 19

Los espectros de RMN y IR de este triacetato, (figuras 19 y 20), indican que se trata de un diterpeno SF-1 o SF-3 con todos sus OH libres, producto descrito (G. Quesada, 1.972) que se denomina FOLIOL.



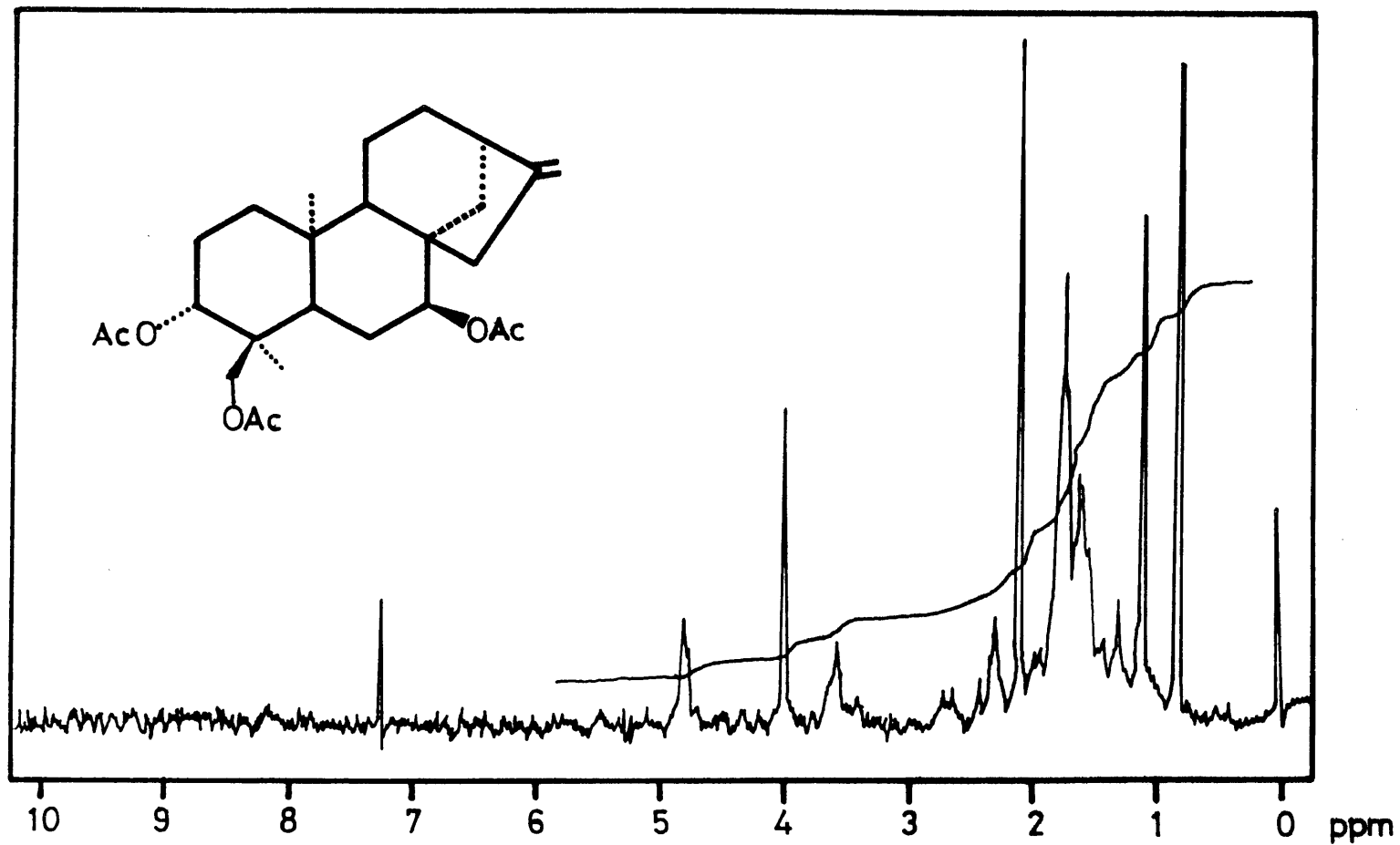


FIGURA 20

### II.1.7. Estructura del diterpeno SF-6.

Es un producto blanco, de punto de fusión 230-3°C y  $[\alpha]_D^{25} = 8^\circ$  (c, 0,5; EtOH).

Su espectro de IR indica que se trata de un producto muy hidroxilado ( $3.380 \text{ cm}^{-1}$ ), con doble enlace ( $3.080, 1.640, 845 \text{ cm}^{-1}$ ).

Este producto es el más polar de esta serie de isómeros que posee la Sideritis funkiana, por ello su espectro de RMN no se ha podido realizar en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ . Para conseguirlo se ha procedido a acetilarlo obteniéndose un triacetato que coincide con el que se obtiene al acetilar SF-2 y SF-4 y que tiene un punto de fusión de 134-6°C y  $[\alpha]_D^{25} = 46^\circ$  (c, 0,8;  $\text{CHCl}_3$ ).

Por sus espectros de IR y RMN (figuras 21 y 22) se ve que se trata del mismo tipo de diterpeno que el Isolinearol e Isosidol pero que no tiene ahora ningún OH acetilado. Este producto se des-

cribió (G. Quesada, 1.972) y se denominó ISO-FOLIOL.

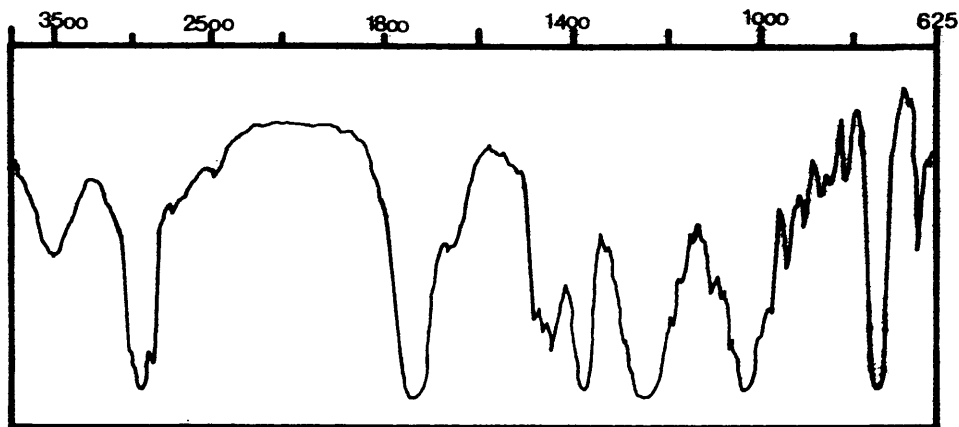
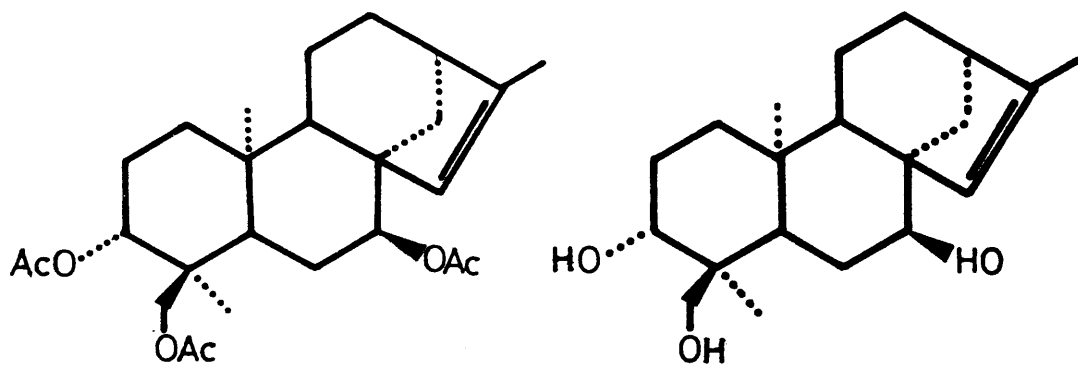


FIGURA 21



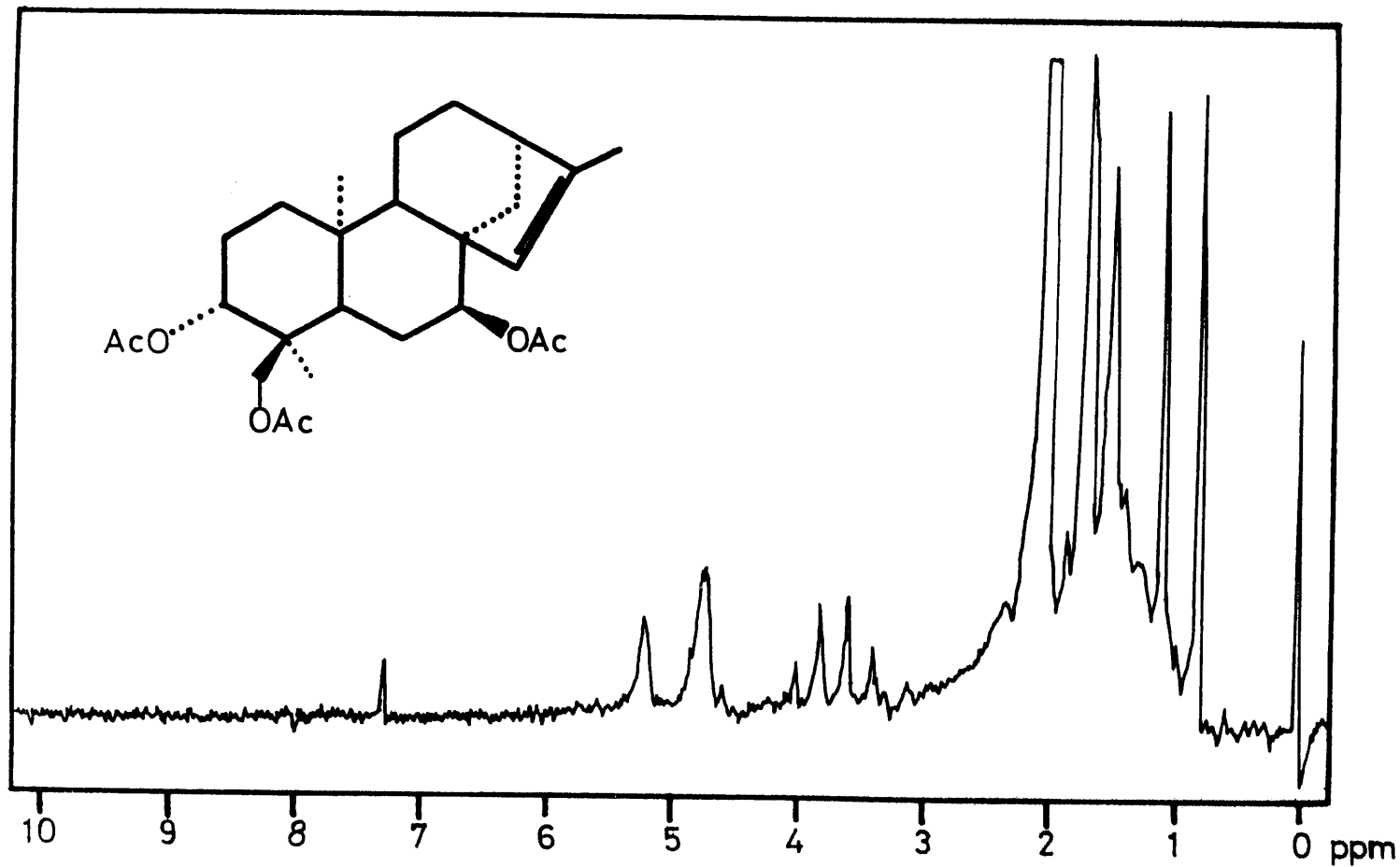


FIGURA 22



### II.1.8. Estructura del diterpe no SF-7.

Se trata de un sólido blanco que cristaliza en pequeñas agujas, cuyo punto de fusión es de 190-1°C.

En su espectro de EM (figura 23), se observa que el pico molecular es de 362 m/e lo que está de acuerdo con una fórmula molecular  $C_{22}H_{34}O_4$  el pico de 360 (M-2) y 345 (M-17) sugieren que existe un OH sin hidrógenos en  $\alpha$  y, en tal posición que su cetona tenga cierta estabilidad. El pico 302 (M-60) indica la existencia de un grupo acetoxilo y los picos 285 y 271 se interpretan respectivamente como M-60-17 y M-60-CH<sub>2</sub>OH.

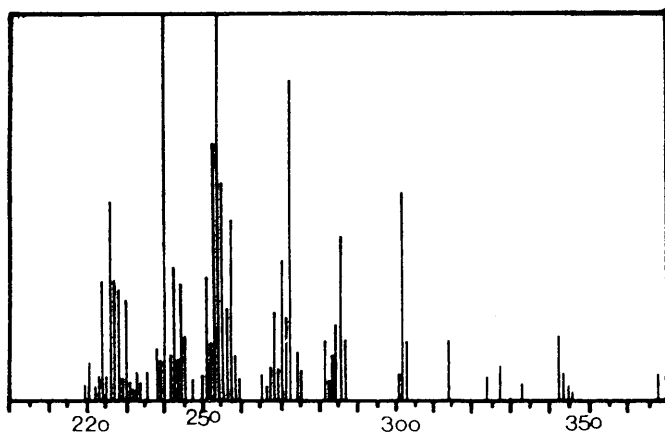


FIGURA 23

Su espectro de IR (figura 24) demuestra claramente la presencia de hidroxilos libres ( $3.300$  y  $3.500\text{ cm}^{-1}$ ), así como la presencia de grupo acetato ( $1.720$  y  $1.260\text{ cm}^{-1}$ ) y de un doble enlace disustituido ( $1.640$  y  $900\text{ cm}^{-1}$ ) posiblemente con función oxigenada en una posición cercana.

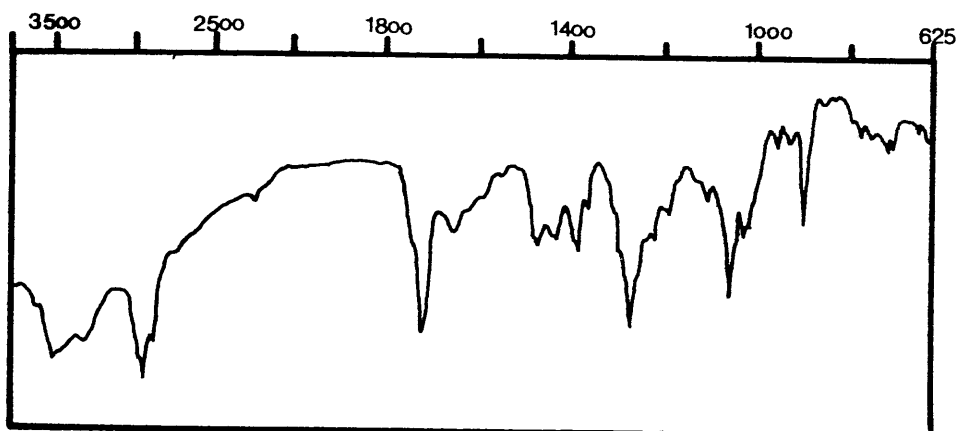


FIGURA 24

El espectro de RMN de este producto presentó dificultades para su realización debido a su poca solubilidad en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; no pudiéndose tampoco seguir el procedimiento normal de trabajo - que consistiría en acetilar porque esto nos impediría conocer en que posición se encontraba el a cetato que originalmente existe en la molécula.

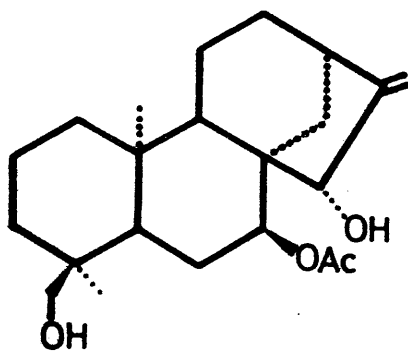
Para soslayar este problema se procedió a la disolución en otros disolventes como  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  y Piridina- $\text{d}_5$  con los problemas consiguientes de señales residuales que tapan parte del espectro y de modificación de los desplazamientos químicos de las señales, que hacen prácticamente imposible la correlación con los datos existentes en la bibiografía.

En el espectro de RMN realizado con gran dificultad en  $\text{Cl}_3\text{CD}$  (figura 25), parece observarse la existencia de dos metilos angulares a 1,05 y 0,73 ppm y señal de acetato a 2,0 ppm. Por otra parte, los dos protones etilénicos, que en este caso se hacen diasterotópicos, originan señales a 4,98 y 5,22 ppm. Centrada a 3,09 ppm existe una señal (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J = 10$  Hz) atribuible a un grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$  en C-18 y a 3,92 ppm se puede ver con bastante dificultad la presencia de una señal compleja que integra por un protón y que se puede asignar al H geminal a un OH en C-15. Por último, a 4,9 ppm y superpuesta con una de las del exometileno se aprecia otra señal estrecha, que sugiere la presencia de un acetato axial cuyo hidrógeno geminal (ecuatorial) tiene pocos protones a él acoplados o con acoplamientos débil

les y se sitúa en C-7.

El espectro de RMN realizado en  $\text{Pi-d}_5$ , (figura 26), nos aporta zonas mejor resueltas y una ligera modificación de los desplazamientos, (ver espectro).

Del espectro de RMN en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  como disolvente, (figura 27), se obtienen valores de desplazamientos químicos que coinciden con los dados por (Venturella, 1.977) para un diterpeno denominado EUBOL.



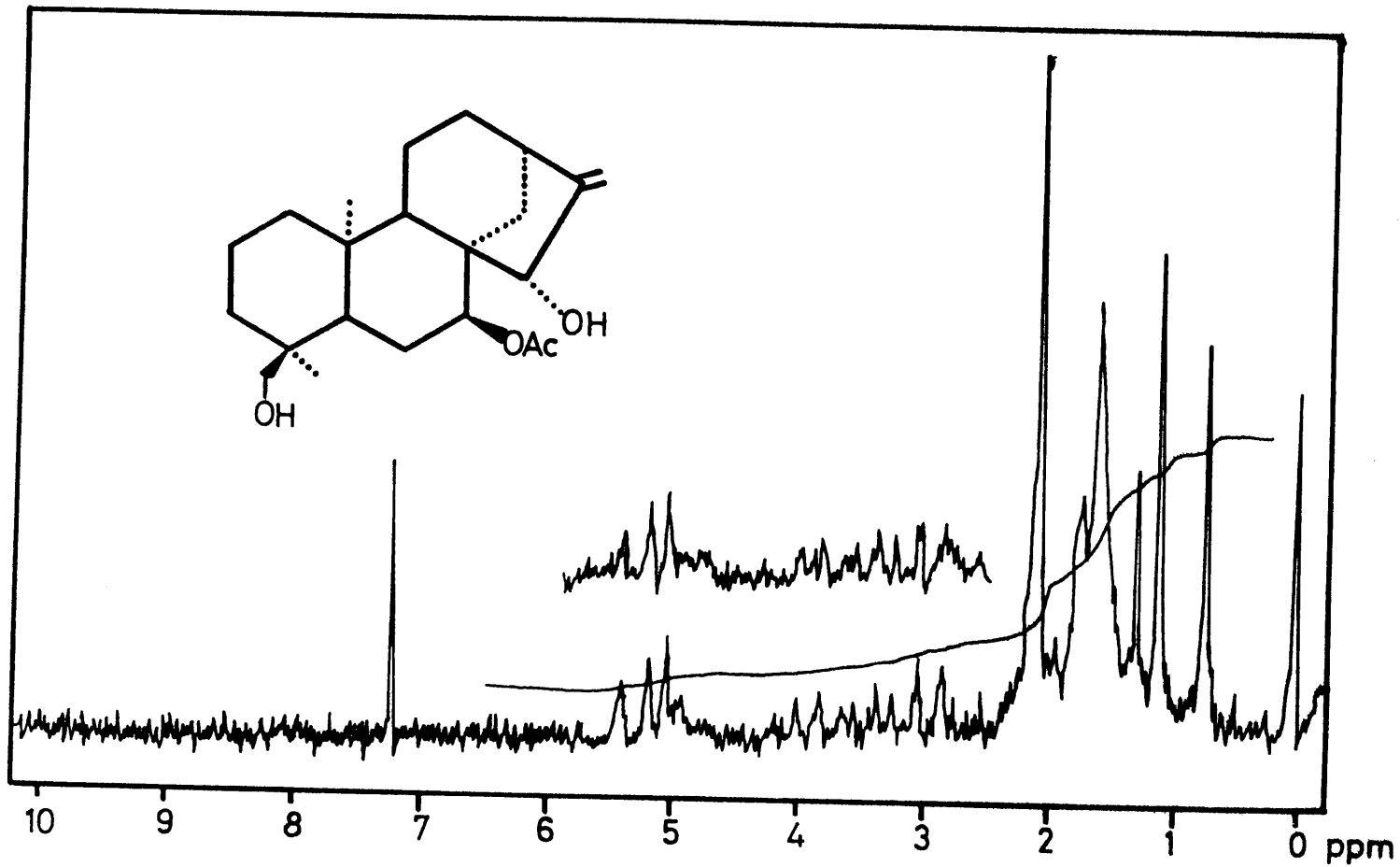


FIGURA 25

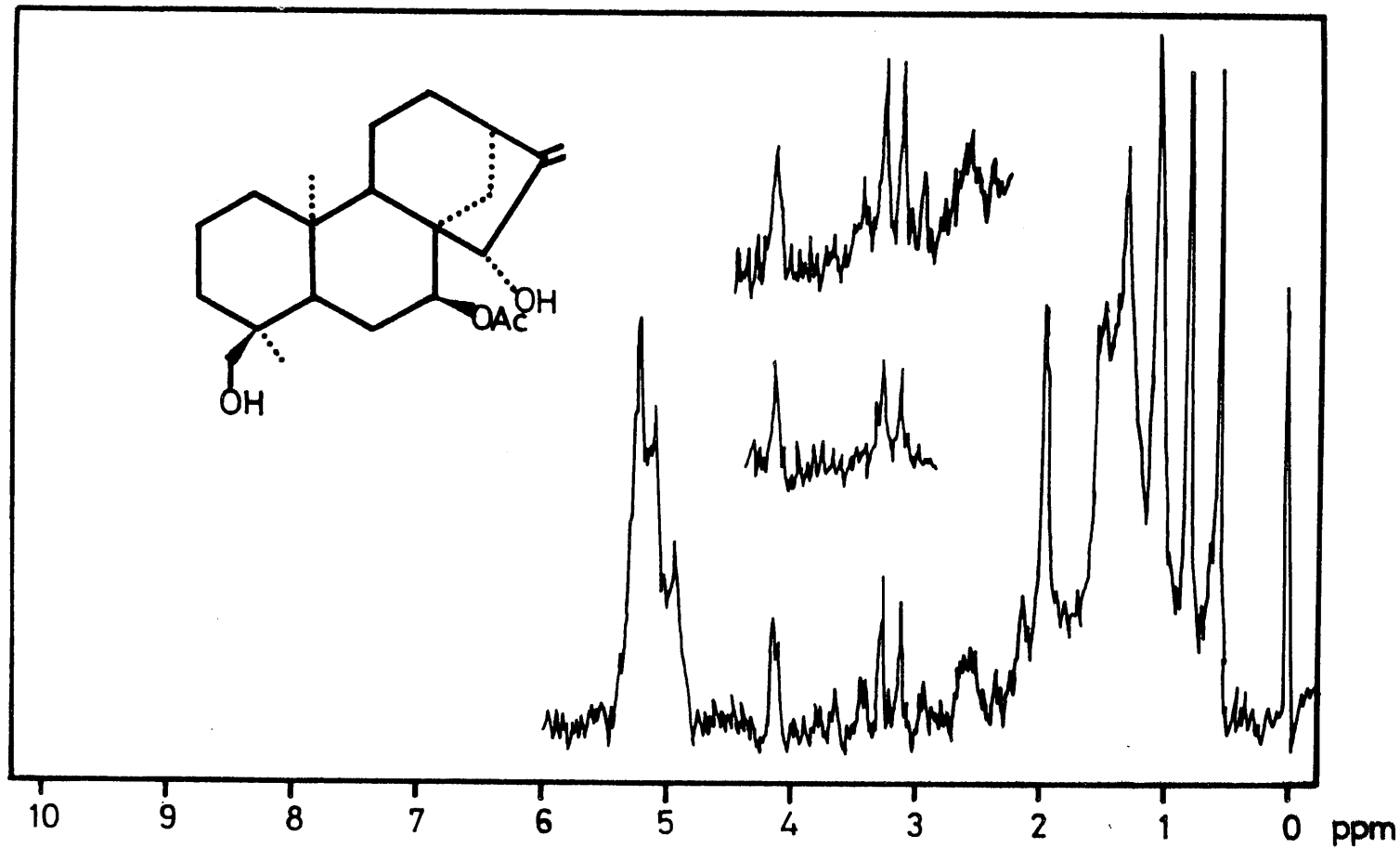


FIGURA 26

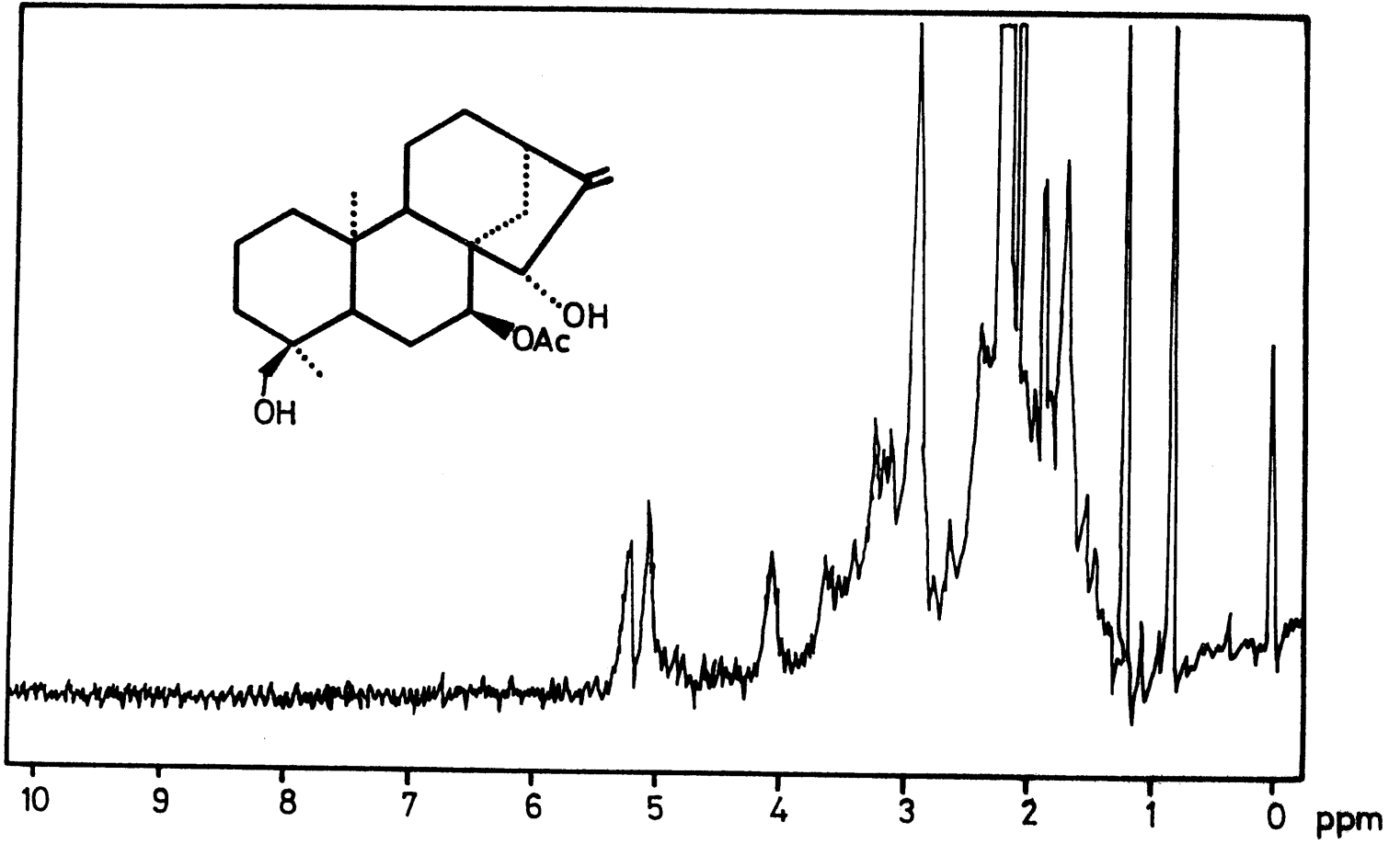


FIGURA 27

II.1.9. Dos nuevos diterpenos ent-kaurénicos minoritarios: SF-8 y SF-9.

Son dos productos blancos, muy polares a los cuales hubo que transformarlos en los correspondientes acetónidos por tratamiento con Acetona/SO<sub>4</sub>Cu anhidro, según el procedimiento usual, para poder abordar su estudio.

El producto más apolar de los dos acetónidos es el que corresponde al acetónido de SF-8. En su espectro de <sup>1</sup>H-RMN (figura 28), se observan las siguientes señales: 0,72 ppm y 1,05 ppm metilos angulares; 1,71 ppm metilo alílico; protón vinílico a 5,50 ppm como singlete ancho; acetato a 2,09 ppm y singlete estrecho que integra por dos protones a 4,0 ppm que es característico de la agrupación ent-3β-hidroxi-18-acetoxi como vimos que ocurre en el Linearol. Centrada a 3,6 ppm aparece una señal compleja que integra por tres protones y que debe corresponder a protones



geminales de función oxigenada. La presencia del acetónido se pone de manifiesto por la señal debida a sus metilos que aparece a 1,49 ppm, (6H, sa).

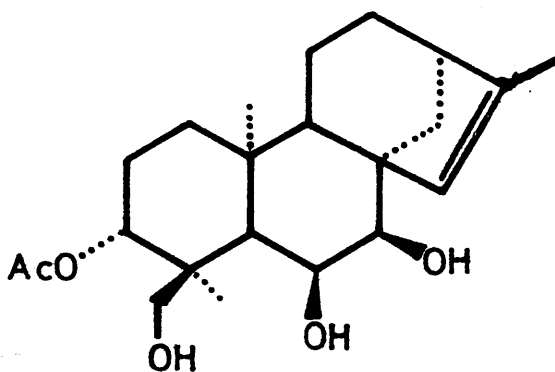
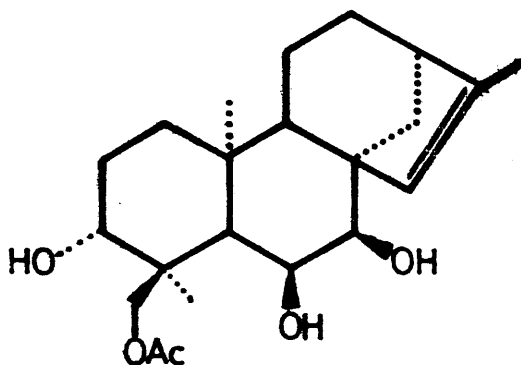
El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del acetónido del otro producto, que llamamos, SF-9, (figura 29), más polar, presenta igualmente las siguientes señales: Acetato (2,06, 3H, s); metilos angulares (0,68 y 1,08 ppm, 3H cada uno); metilo alílico (1,72 ppm, 3H, s); protón vinílico (5,50 ppm, 1H, sa) y metilos del acetónido a 1,49 ppm (6H, sa). Las señales que difieren del anterior fundamentalmente son la geminal a acetato, que ahora se presenta como doble doblete centrado a 4,80 ppm, y un sistema AB con dobletes, ( $J = 12$  Hz), centrados a 3,35 y 2,98 ppm, características de hidroximetileno en C-18. En este caso, se presenta más limpia la señal de los protones geminales a los oxígenos del acetónido, que aparece a 3,62 ppm, integrando por 2H y como singlete muy ancho ( $W_{1/2} = 8$  Hz).

La principal dificultad de la asignación reside en la determinación de los carbonos que

soportan las hidroxilaciones responsables de la formación de acetónidos. Teniendo en cuenta el desplazamiento químico del protón vinílico H-15 (5,50 ppm) y que todos los diterpenos aislados de la planta poseen hidroxilación ent-7 $\alpha$ , puede efectuarse la suposición razonable de que existe hidroxilación en esta posición y en la contigua (C-6). Ambas configuraciones han de ser ent- $\alpha$  para que puedan formar el acetónido. La señal a 3,62 ppm posee una anchura que está de acuerdo con los ángulos diedros que se darán en el acetónido, teniendo en cuenta que el ciclo B deberá adoptar una configuración semibote para eliminar tensiones.

Si aceptamos, en principio, la suposición efectuada los productos SF-8 y SF-9 serían dos isómeros hidroxilados en C-6 y C-7 y acetilados, en el primer caso en C-18 y en el segundo en C-3 teniendo el otro OH libre. Consultada la bibliografía al respecto se observa que son productos nuevos a los que asignamos los nombres respectivos de: FUNKLIOL y SIDOFUNKLIOL.

La asignación definitiva e inequívoca de las estructuras se consigue por aplicación de la técnica de  $^{13}\text{C}$ -RMN que se discute en el apartado siguiente.



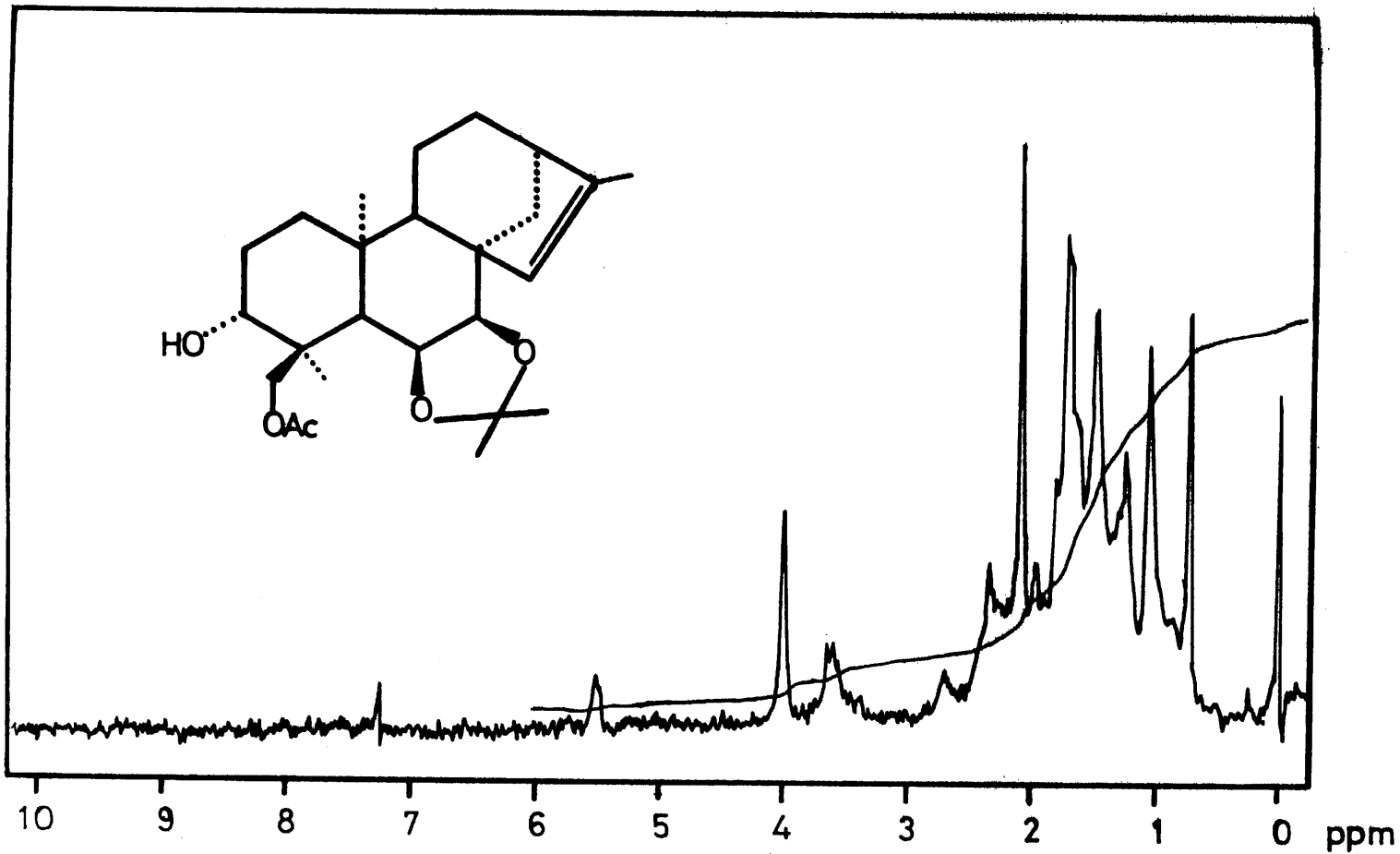


FIGURA 28

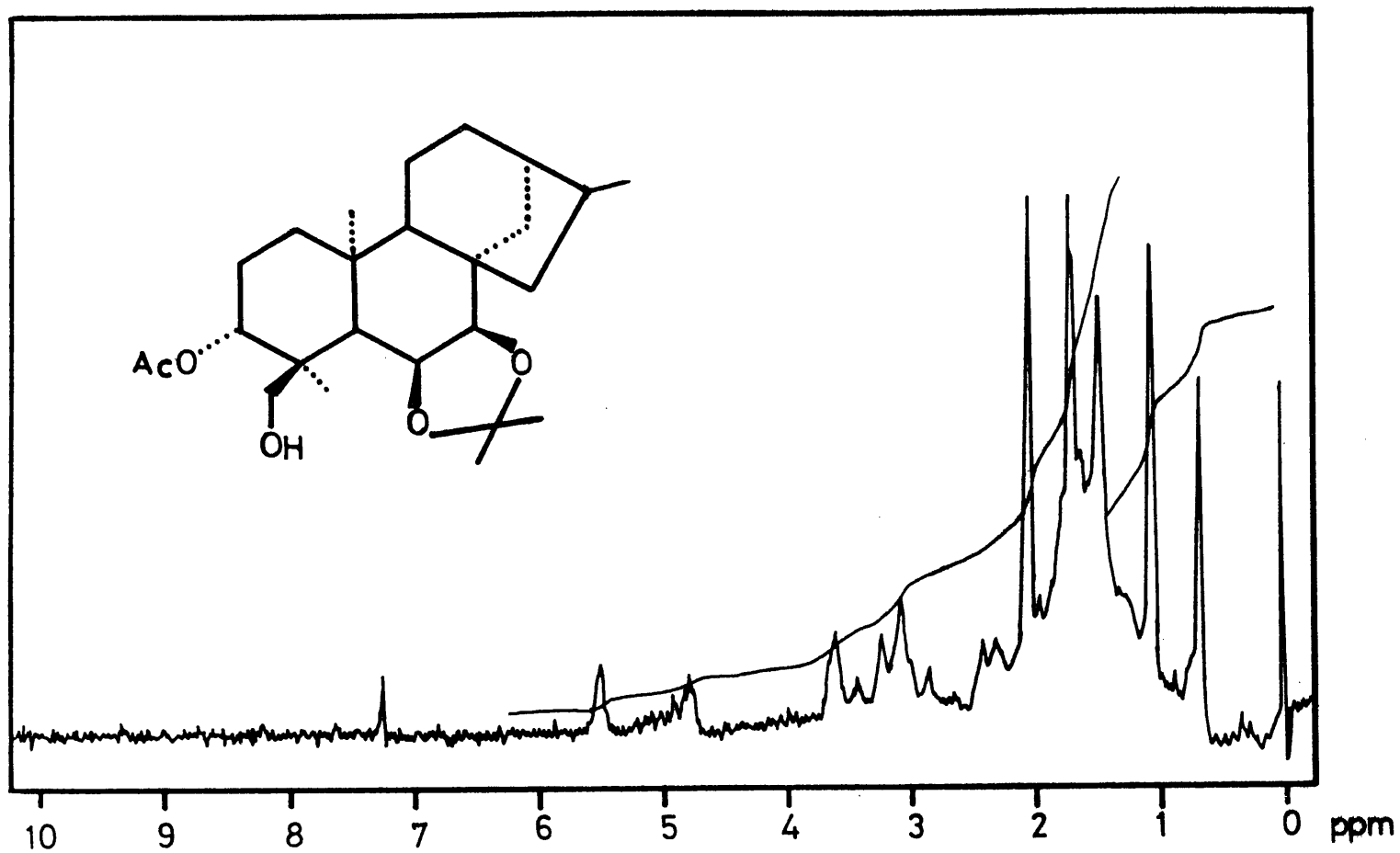


FIGURA 29

II.1.9.1. Espectroscopía de  
<sup>13</sup>C-RMN del acetó  
nido de SF-8.

Efectivamente, realizando los espectros de <sup>13</sup>C-RMN del acetónido de SF-8 (figuras 30 y 31), se pueden confirmar las estructuras propuestas para SF-8 y SF-9.

En la tabla IV se dan los desplazamientos químicos de estos espectros con los de los productos que sirven de base para las asignaciones. Es particularmente interesante la concordancia en los carbonos 9 y 14 del acetónido de Funkiol y Triacetilisofoliol. Por otra parte, el desplazamiento asignado al C-6 de este acetónido es concordante con el correspondiente de productos que previsiblemente posean una conformación parecida en el ciclo B (Hanson, 1.976). De los desplazamientos del acetónido de Funkiol y Triacetilisofoliol puede deducirse que poseen similar conformación de anillo C lo que, previsiblemente indica, que tienen substitución en los mismos carbonos del anillo A,

siendo esto, al parecer, un factor determinante (López, 1.979).

TABLA IV

Carbono	Compuesto				
	Aceton. <u>funkiol</u>	<sup>*</sup> <u>Linearol</u>	Diacetil <sup>*</sup> <u>siderol</u>	Triacetil <sup>*</sup> <u>isofoliol</u>	ent-kaur- <sup>*</sup> <u>15-eno</u>
C-1	38,3	38,2			42,2
C-2	26,4	26,4			18,7
C-3	72,1	72,0			42,0
C-4	38,7	41,6			33,3
C-5	43,8	38,5			56,1
C-6	64,4				23,1
C-7	74,7		78,3	77,6	38,8
C-8	53,2		51,9	51,7	49,2
C-9	44,5		44,8	44,5	49,8
C-10	37,8		36,9	37,9	38,6
C-11	17,9		17,9	18,1	18,1
C-12	24,8		18,3	23,5	23,6
C-13	39,1		39,8	39,3	40,0
C-14	41,9		44,6	41,8	44,0
C-15	129,8		129,8	129,5	133,8
C-16	143,7		143,7	144,1	146,2
C-17	15,3		15,4	15,4	14,4
C-18	66,0	66,3		64,9	33,7
C-19	11,7	12,9		12,8	21,7
C-20	18,4			18,4	17,6

(\*) López, 1.979

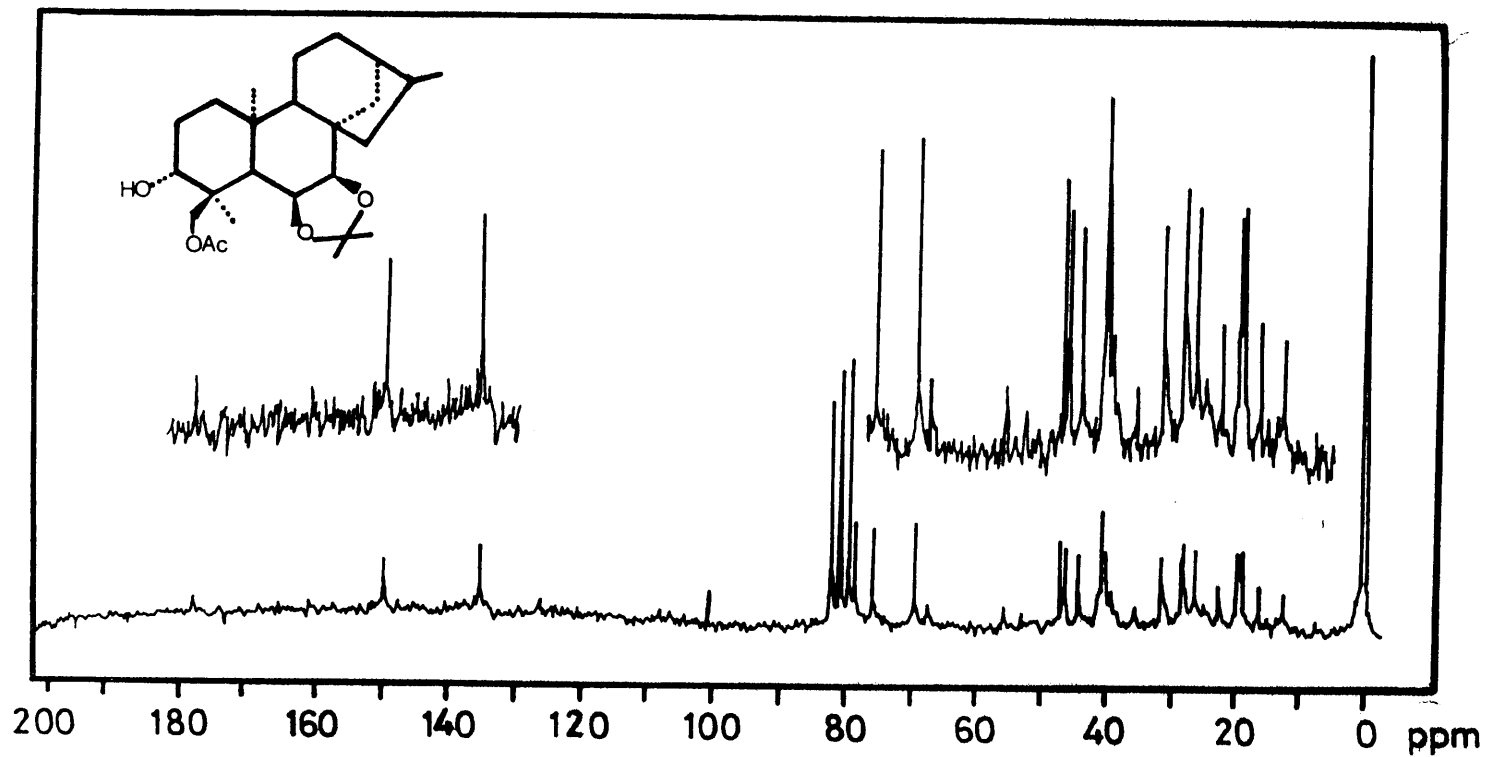


FIGURA 30



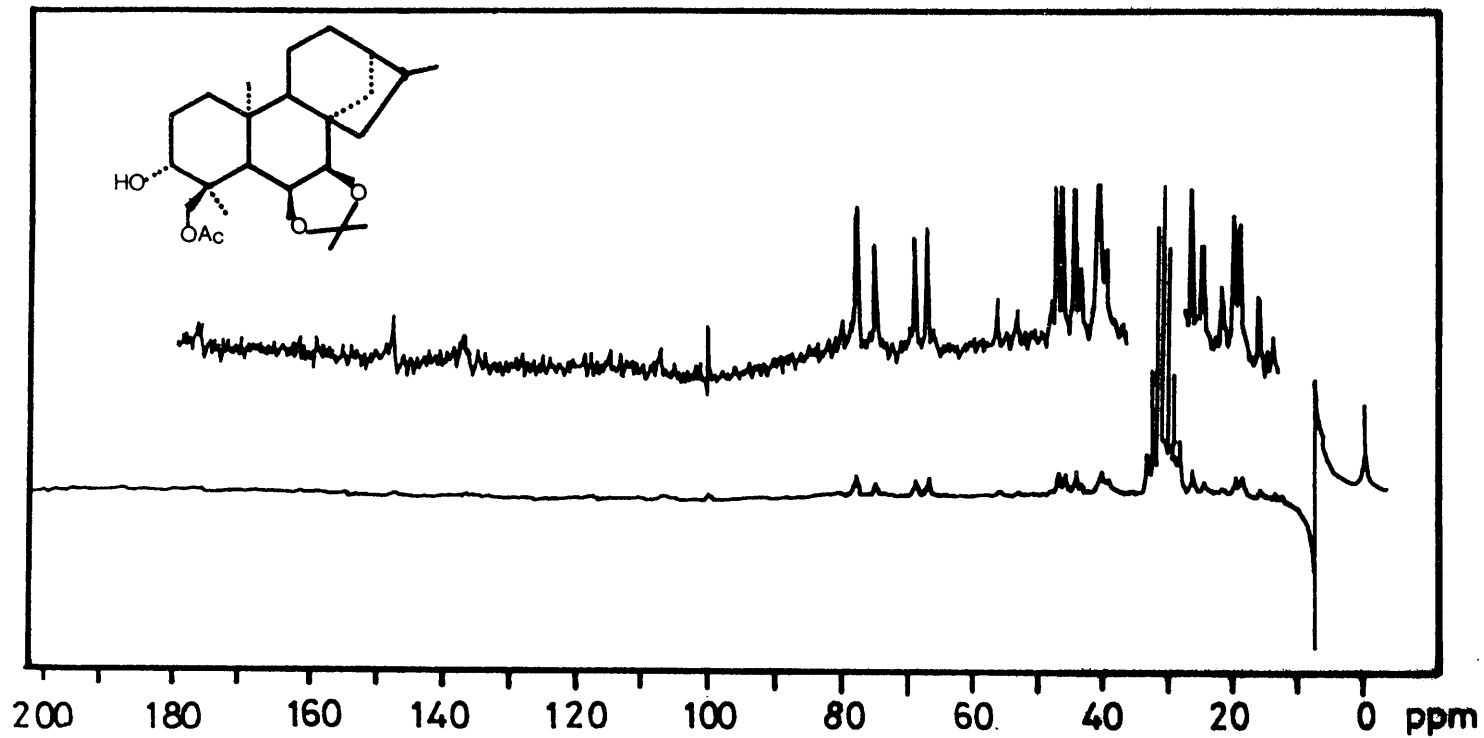


FIGURA 31

II.2. Estructura del diterpeno SP-9,  
producto minoritario de Sideri-  
tis pusilla subespecie.

Esta subespecie de *Sideritis pusilla* objeto de nuestro estudio es una planta de composición compleja que nos viene ocupando desde hace tiempo. Ya, en la Tesis Doctoral del Profesor Dr. D. Antonio Peña (Peña, 1.979) realizada en este Departamento se aportaron varios productos existentes en ella con esqueletos ent-beyerénicos y ent-atisénicos.

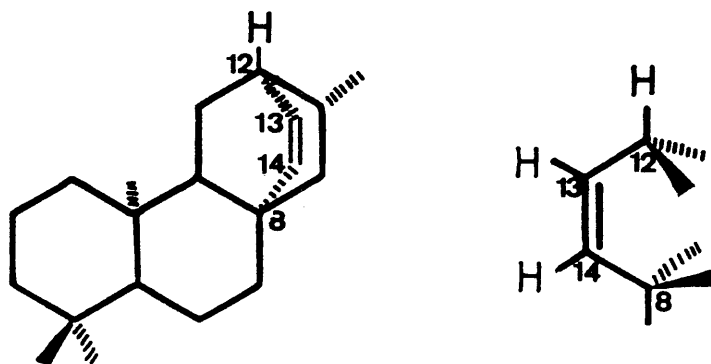
El estudio de la fracción más polar de esta *Sideritis* ha conducido al aislamiento y determinación de un nuevo diterpeno minoritario, que denominamos SP-9.

El producto SP-9 es un sólido blanco, de punto de fusión 155-7°C y un  $[\alpha]_D^{20} = -15,4$  (c, 1;  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

En su espectro de masas, (figura 32) puede apreciarse un pico molecular de pequeña intensidad a 320 m/e, que corresponde a una fórmula molecular  $C_{20}H_{32}O_3$ .

De su espectro de IR (figura 33), se deduce que posee hidroxilos libres ( $3.500\text{ cm}^{-1}$ ) y doble enlace cis-disustituido ( $1.660, 750$  y  $700\text{ cm}^{-1}$ ).

En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, (90 MHz), (figura 34), se observa una agrupación típica de un sistema atis-13-énico: Sistema ABX formado por los protones de C-12, C-13 y C-14, cuya parte AB se encuentra a 6,20 ppm (2H, m) y cuya parte X está situada a 2,80 ppm.



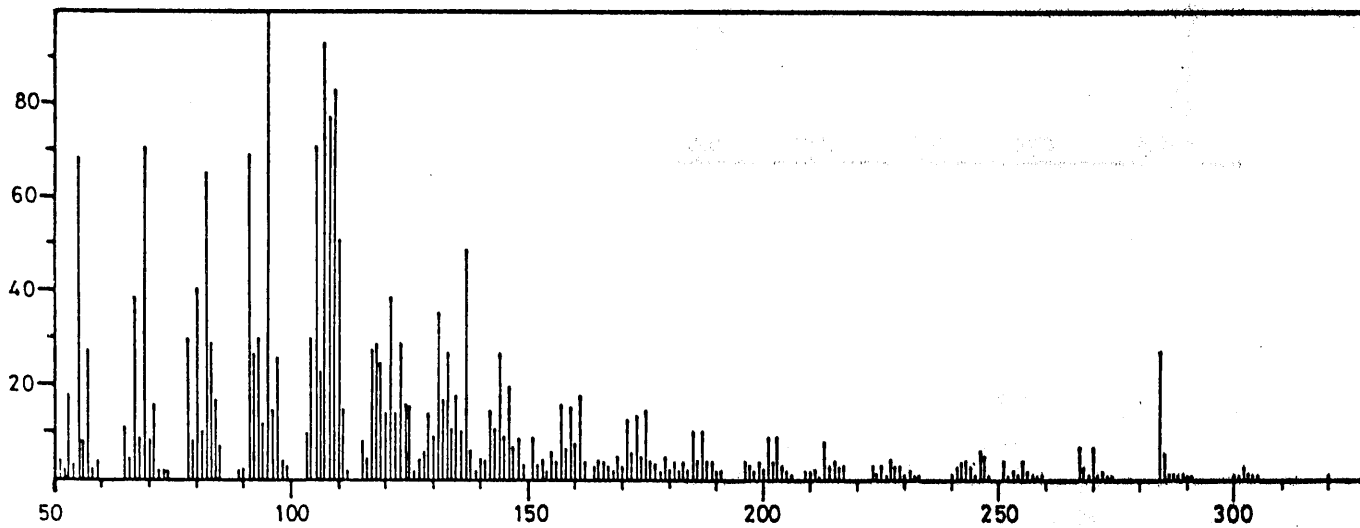


FIGURA 32

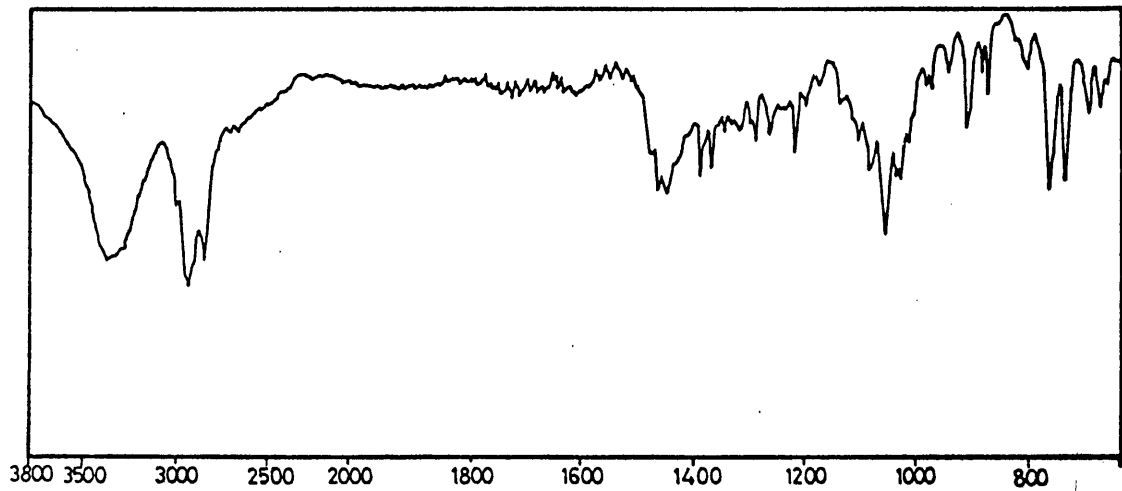


FIGURA 33

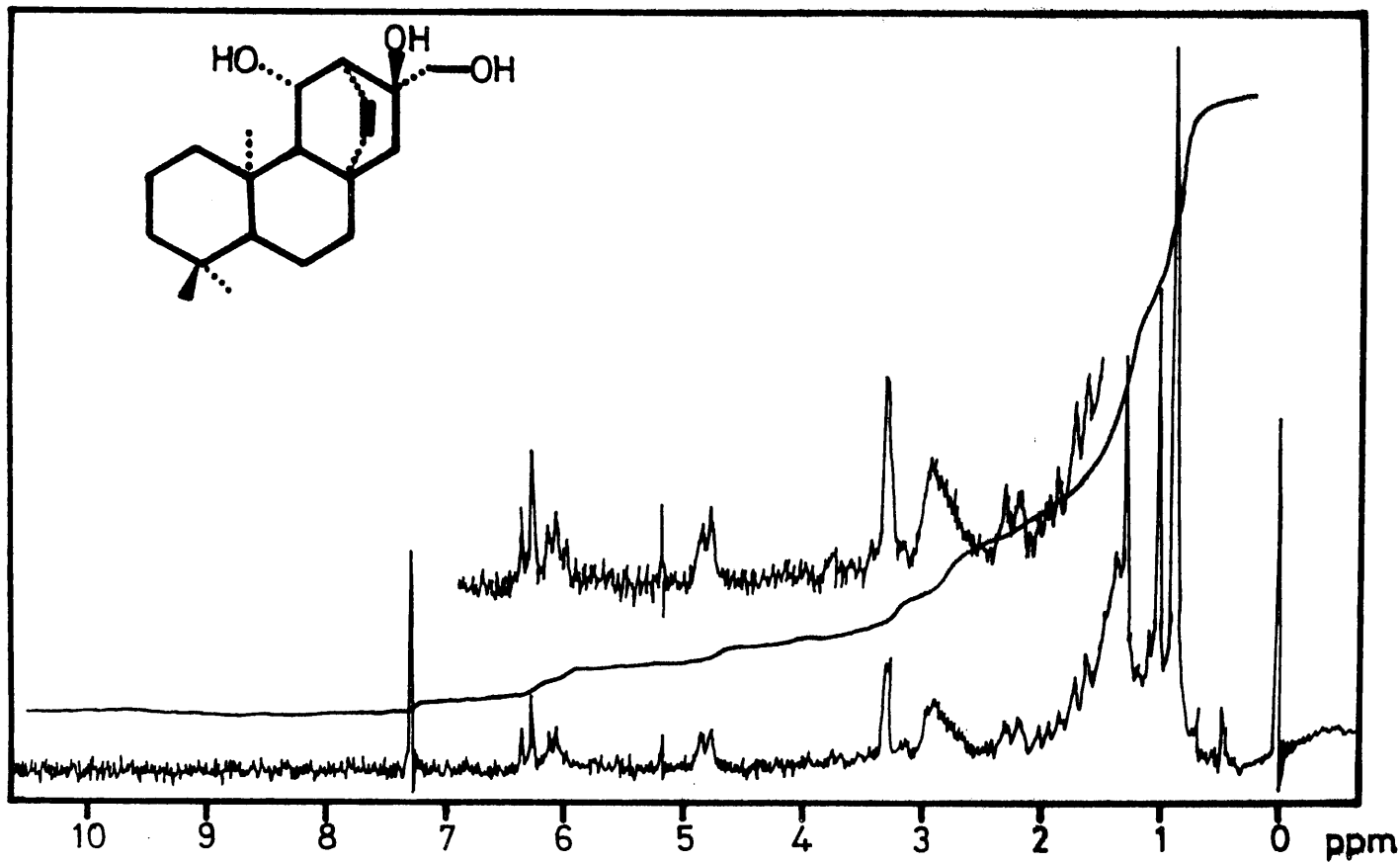


FIGURA 34

Este desplazamiento químico de la parte X es muy grande comparado con el de los atis - 13-enos aislados hasta ahora de Sideritis, (G. García 1.980).

La irradiación a 2,8 ppm (figura 35), es decir, en la parte X del sistema reduce la señal, antes compleja, a 6,20 ppm, a un sistema AB, ( $2H$ ,  $q$ ,  $J=9$  Hz), mientras que la irradiación a 6,20 ppm en la parte AB del sistema, produce un estrechamiento de la parte X, que se transforma en un singlete ancho.

Biogenéticamente este tipo de compuestos poseen una doble hidroxilación en C-16 y C-18, lo que se comprueba por la transformación en el correspondiente acetónido, según se describe en la parte experimental.

Efectivamente, en el espectro de  $^1H$ -RMN del acetónido de SP-9, (figura 36), se puede observar centrado a 3,5 ppm un doble doblete, ( $2H$ ), mal resuelto, característico de estos sistemas y correspondiente al metileno en C-17. Queda, por tanto, determinar la posición del hidroxilo restante. Es

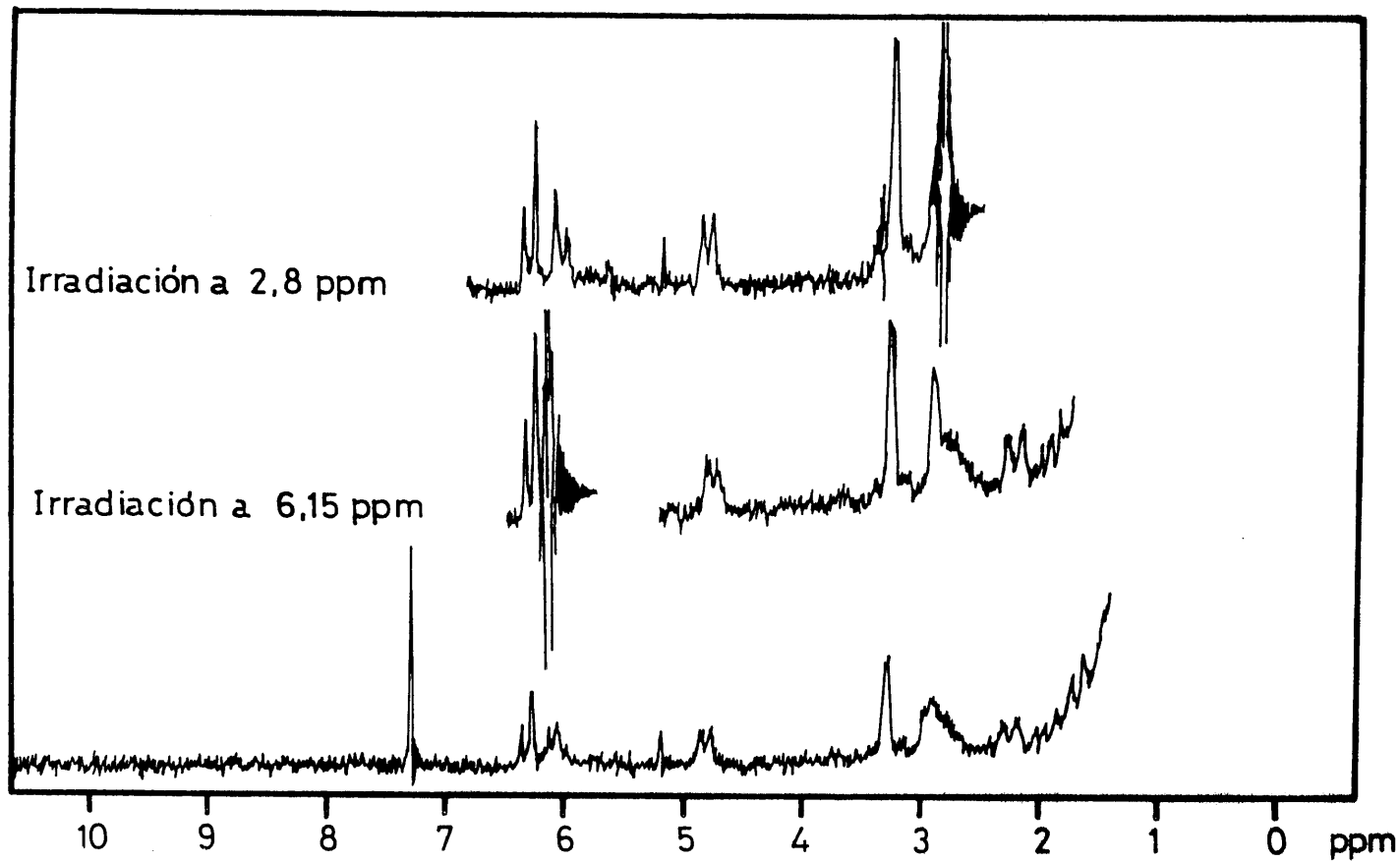


FIGURA 35



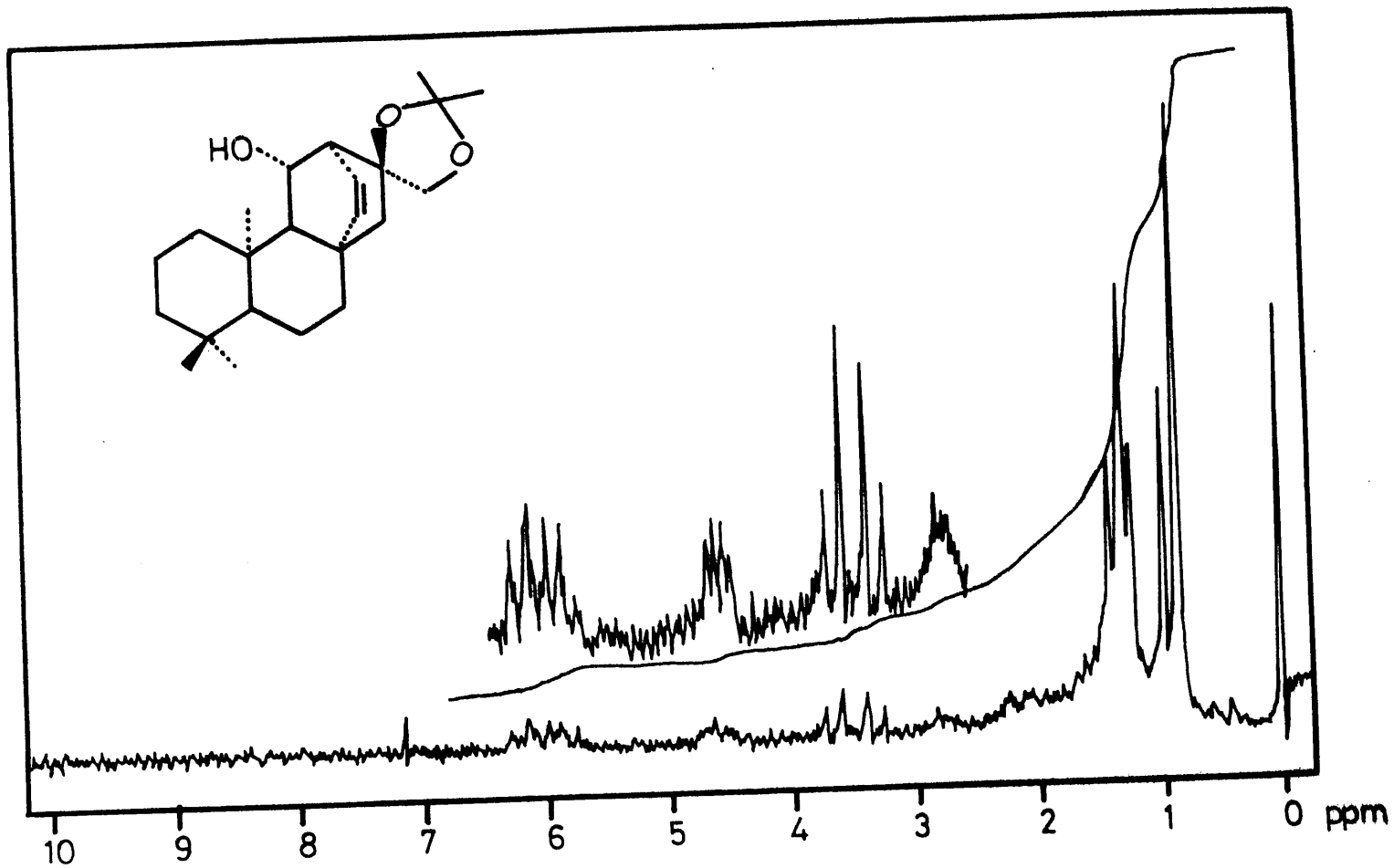


FIGURA 36

preciso tener en cuenta que el grupo alcohólico en cuestión no puede ser primario porque aparecen las señales correspondientes a los metilos existentes en C-18, C-19 y C-20 a 0,9 ppm (6H,s) y a 1,02 ppm (3H,s).

El hidroxilo restante debe estar situado sobre carbono secundario pues a 4,7 ppm (1H,da,  $J=8\text{Hz}$ ), aparece una señal de protón geminal a hidroxilo. Esta señal no concuerda con la de los ent-atis-13-enos trihidroxilados encontrados en la naturaleza, (Ayer, 1.974) y (Carrascal, 1977).

Este protón geminal demuestra estar acoplado con el situado sobre C-12 porque al irradiar sobre él, (figura 37), la señal del metino alílico de 2,80 ppm se simplifica. Por otra parte la irradiación a 2,80 ppm transforma el doblete de picos anchos del protón geminal al hidroxilo en un doblete mucho más limpio de  $J=8\text{Hz}$ , observándose a su vez un pequeño desdoblamiento de, aproximadamente,  $J=2\text{Hz}$ .

Según todo lo expuesto, el OH estará situado sobre C-11 y existirán dos posibilidades -

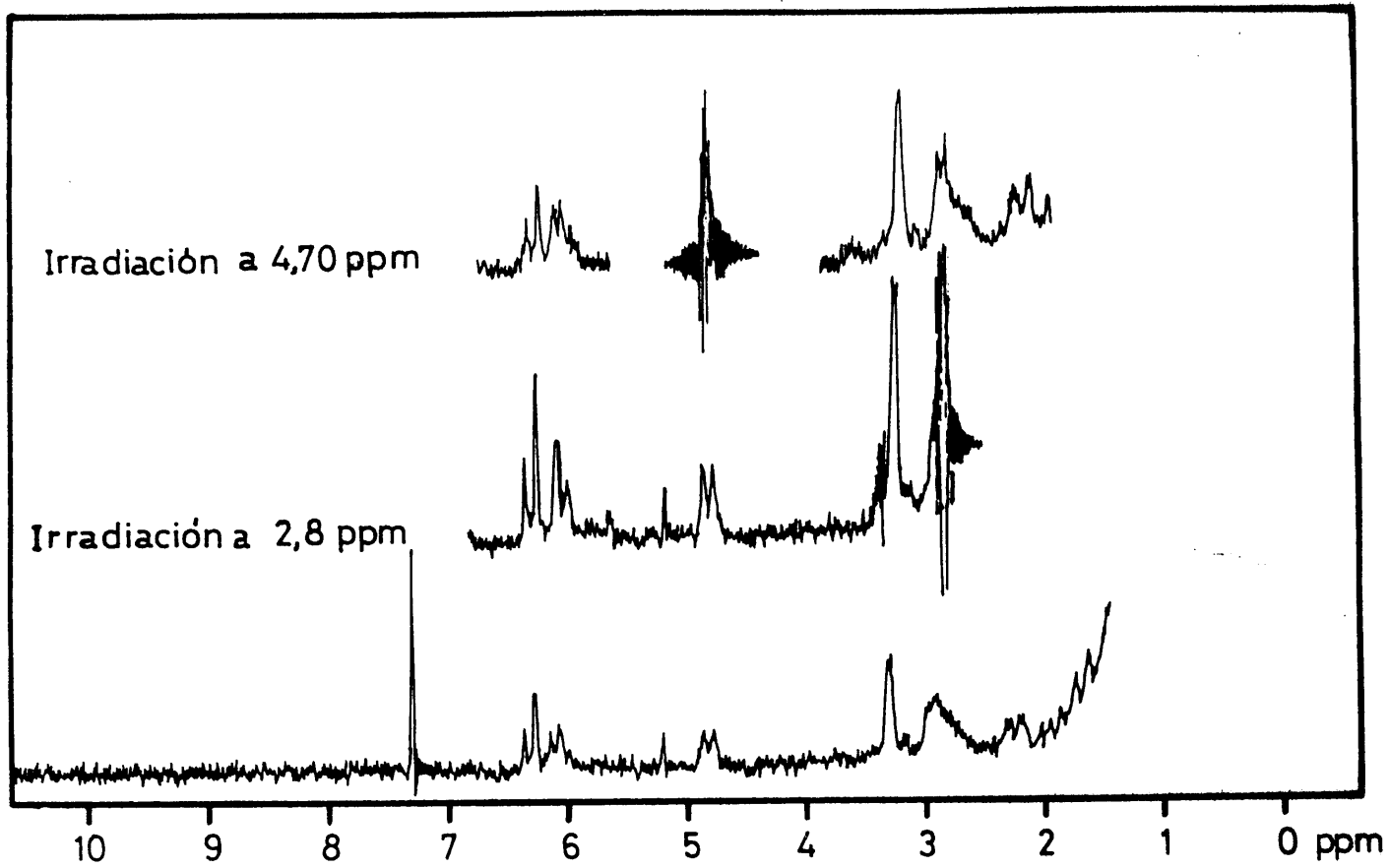
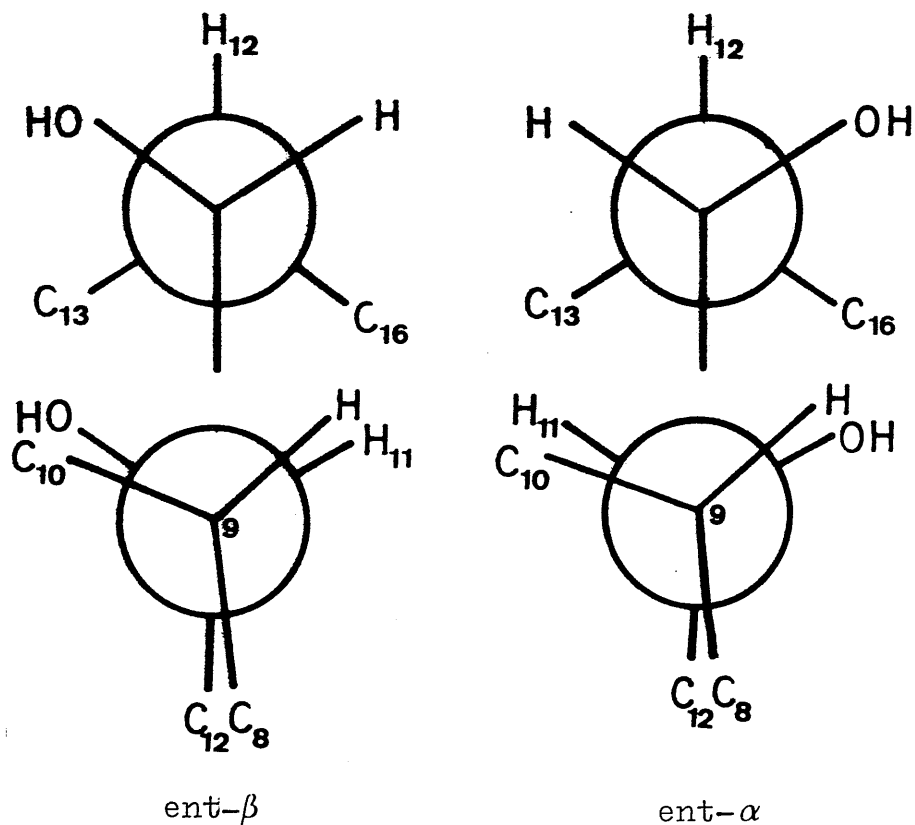


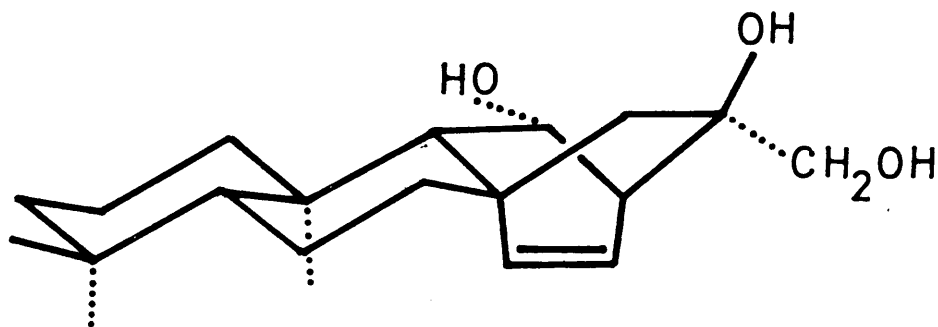
FIGURA 37

de configuración para él, dependiendo de que sea ent- $\alpha$  o ent- $\beta$ . Si representamos las proyecciones de Newmann de las dos posibilidades en cuestión:



Si se trata de una configuración ent- $\beta$ , lo mismo que si se trata de una ent- $\alpha$ , la constante de acoplamiento vecinal C<sub>12</sub>-C<sub>11</sub> será aproximadamente de la misma magnitud y pequeña puesto que el ángulo diedro formado es de aproxima-

damente  $60^\circ$ . Una vez eliminada esta constante de acoplamiento, (irradiación a 2,80 ppm), hemos dicho anteriormente que la señal del protón geminal nos aparecía como un doblete bien definido  $J=8\text{Hz}$ . Si se trata de la configuración  $\text{ent-}11\beta$ , puede observarse en las proyecciones que el ángulo diedro formado por  $\text{C}_{11}\text{-H}$  y  $\text{C}_9\text{-H}$ , tendrá un valor aproximado de  $12^\circ$ , lo que previsiblemente daría lugar a una constante de acoplamiento alta. Por el contrario, si se trata de la configuración  $\text{ent-}11\alpha$ , el ángulo diedro sería de un valor aproximado de  $130^\circ$ , lo que daría lugar a una constante de acoplamiento muy baja. Luego esto indica con bastante claridad que tenemos la configuración  $\text{ent-}11\beta$ , por lo que la estructura de este producto sería:  $\text{ent-}11\beta$ ,  $16\alpha$ ,  $17$ -trihidroxiatis- $13$ -eno, producto nuevo en bibliografía y al que denominamos ATISIDERITOL.



### II.2.1. Correlación química de SP-9 con serradiol.

Para tener mayor seguridad en la asignación de estructura realizada por  $^1\text{H}$ -RMN se han llevado a cabo una serie de transformaciones químicas para poder correlacionar el producto SP-9 con uno conocido, serradiol, (G. Quesada, 1.975).

Se empieza por transformar el acetónido de SP-9 en otro compuesto por oxidación de Jones del OH en C-11 obteniéndose así una cetona en cuyo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, (figura 38), se puede observar que el protón alílico de C-12 sufre un apreciable desapantallamiento presentando señal a 3,1 ppm (1H, d, J=8 Hz). La irradiación de esta señal (en el mismo espectro) transforma la señal de los protones vinílicos en un limpio sistema AB: 6,15 ppm (1H, d, J=8 Hz, parte A) y 5,75 ppm (1H, d, J=8 Hz, parte B). La irradiación en la parte B del sistema (en el mismo espectro) colapsa la señal de 3,1 ppm.

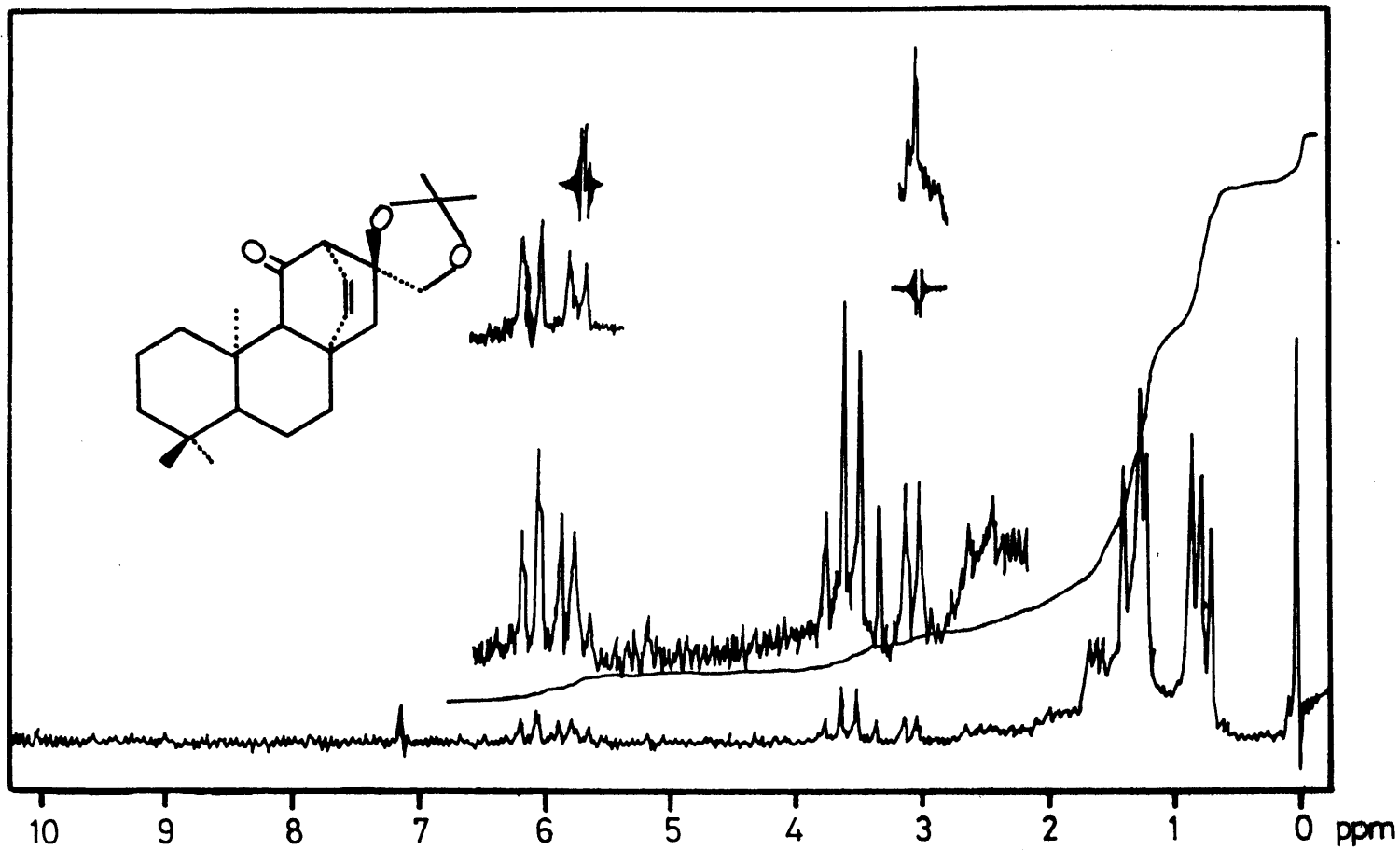
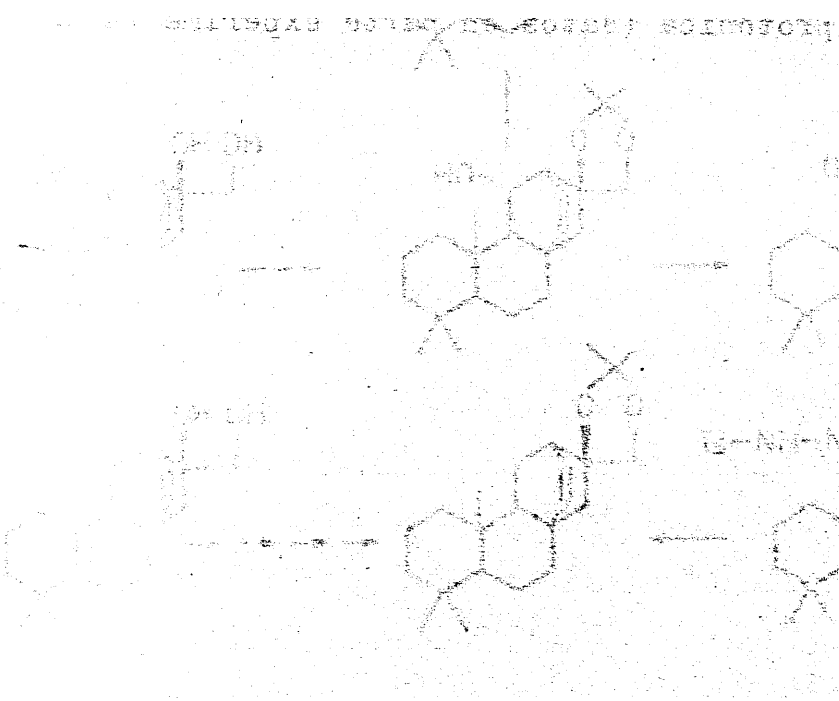


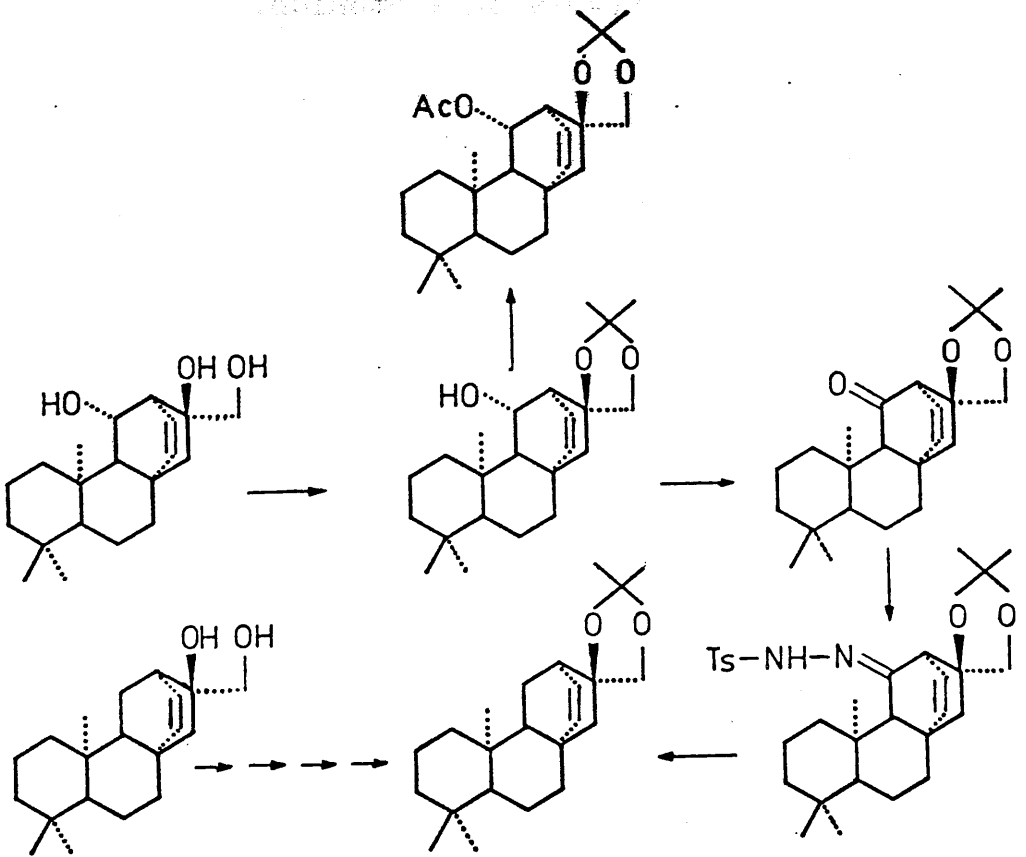
FIGURA 38

En este espectro del 11-ceto-acetónido de SP-9 los metilos aparecen a 0,85 ppm ( 3H , s ) ; 0,76 ppm (3H, s) y 0,68 ppm (3H, s).





El siguiente paso en la secuencia de reacciones consiste en eliminar el grupo ceto sobre C-11. Esta operación ofrece gran dificultad, tanto por el procedimiento de Huang-Minlon (Durham, 1.963), como a través de la tosilhidrazona (Hutchins, 1.971). Con muy bajo rendimiento se logra obtener una pequeña cantidad de un producto que se identifica como acetónido de serradiol por su comportamiento cromatográfico y espectro de resonancia protónica (datos en parte experimental).



### II.2.2. Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -RMN de SP-9 y su acetónido.

Sólo existe una publicación sobre resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ -RMN de ent-atis-13-enos (López, 1.978). El fundamento del referido trabajo consiste en predecir los desplazamientos químicos del esqueleto ent-atis-énico, esqueleto que hasta la fecha no se ha podido sintetizar en cantidad suficiente.

La transposición ya vista en esta Memoria de sistemas beyer-15-énico  $\rightleftharpoons$  atis-13-énico ha servido para predecir desplazamientos químicos de este último sistema, de forma análoga con lo que sucede en la transposición de sistemas biciclo-(3.2.1)-octano a biciclo-(2.2.2.)-octano, descrito en la literatura química (Stothers, 1.975).

Los desplazamientos químicos estimados para el ent-16 $\alpha$ , 17-isopropilidendioxi-13-eno, (espectro figura 41), se indican en la tabla V junto con las asignaciones que hemos realizado para el atisideritol (espectro figura 39). Como puede apreciarse, existe una excelente concordancia en los carbonos alejados de la nueva funcionalización. En los carbonos próximos, el desplazamiento sufrido es concordante con el previsible para la hidroxilación ent-11 $\beta$  en otros diterpenoides tetracíclicos ( Ellames , - 1.976). Las asignaciones se han realizado con el auxilio del espectro "off-resonance" del a tisideritol (figura 40).

El espectro del atisideritol es el primero de los publicados de un sistema ent-atis-13-énico natural no nitrogenado (G. Granados, 1.980). En función de estos datos, proponemos en esta tabla los desplazamientos químicos previsibles para el ent-16 $\alpha$ ,17-dihidroxiatis-13-eno (serradiol), producto sobre el que todavía na ha podido ser realizado un espectro de <sup>13</sup>C-RMN, y que puede servir de base para la deter-

TABLA Va

<u>Carbono</u>	<u>Compuesto</u>		<u>Multiplicidad</u>
	Atisideritol	16,17-Isopropiliden-atisideritol.	
C-1	41,4	41,3	Triplete
C-2	18,4	18,4	Triplete
C-3	42,0	41,9	Triplete
C-4	33,1	33,1	Singlete
C-5	56,0	55,9	Doblete
C-6	19,7	19,7	Triplete
C-7	36,8	36,7	Triplete
C-8	40,2	40,3	Singlete
C-9	60,3	60,2	Doblete
C-10	38,9	38,9	Singlete
C-11	71,5	71,4	Doblete
C-12	48,0	50,0	Doblete
C-13	127,3	126,7	Doblete
C-14	142,1	143,8	Doblete
C-15	49,2	41,2	Triplete
C-16	75,6	82,8	Singlete
C-17	69,3	75,0	Triplete
C-18	34,1	34,1	Cuadruplete
C-19	22,2	22,2	Cuadruplete
C-20	17,9	17,9	Cuadruplete

minación estructural de nuevos productos naturales.

TABLA Vb

<u>Carbono</u>	<u>Compuesto</u>		
	<u>Isopropilid<sup>*</sup></u> <u>den serra-</u> <u>diol</u>	$\Delta$ (Isopropiliden jativatriol - atisideritol)	<u>Serradiol</u>
C-1	39,3	-0,1	39,2
C-2	18,7	0	18,7
C-3	42,2	-0,1	42,1
C-4	33,3	0	33,2
C-5	56,1	-0,1	56,0
C-6	20,3	0	20,3
C-7	37,4	-0,1	37,3
C-8	39,1	+0,1	39,2
C-9	53,6	-0,1	53,5
C-10	37,4	0	37,4
C-11	22,6	-0,1	22,5
C-12	40,0	+2,0	42,0
C-13	138,3	-0,6	137,7
C-14	137,3	+0,3	137,6
C-15	50,0	+2,0	52,0
C-16	83,9	+7,2	91,1
C-17	70/80	+5,7	75/85
C-18	33,8	0	33,8
C-19	22,0	0	22,0
C-20	15,1	0	15,1

(\*) López 1.978

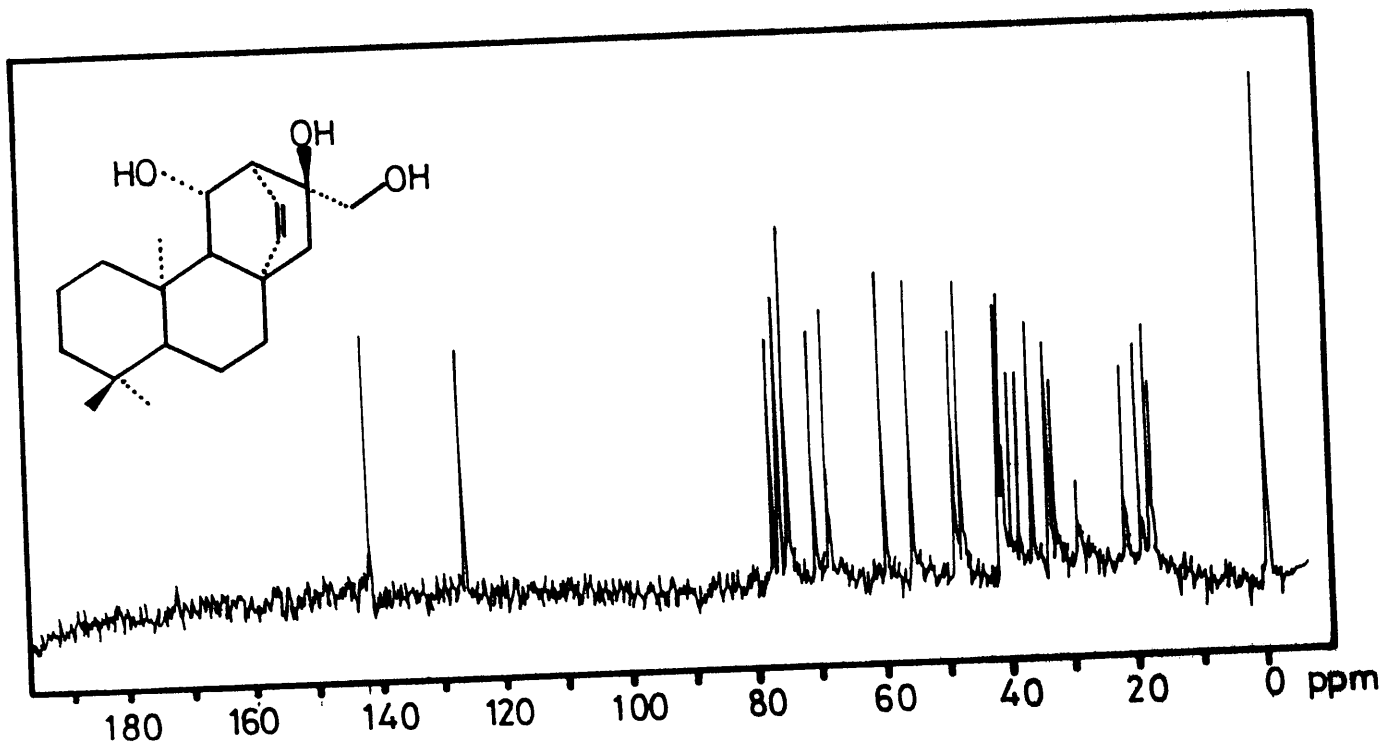


FIGURA 39

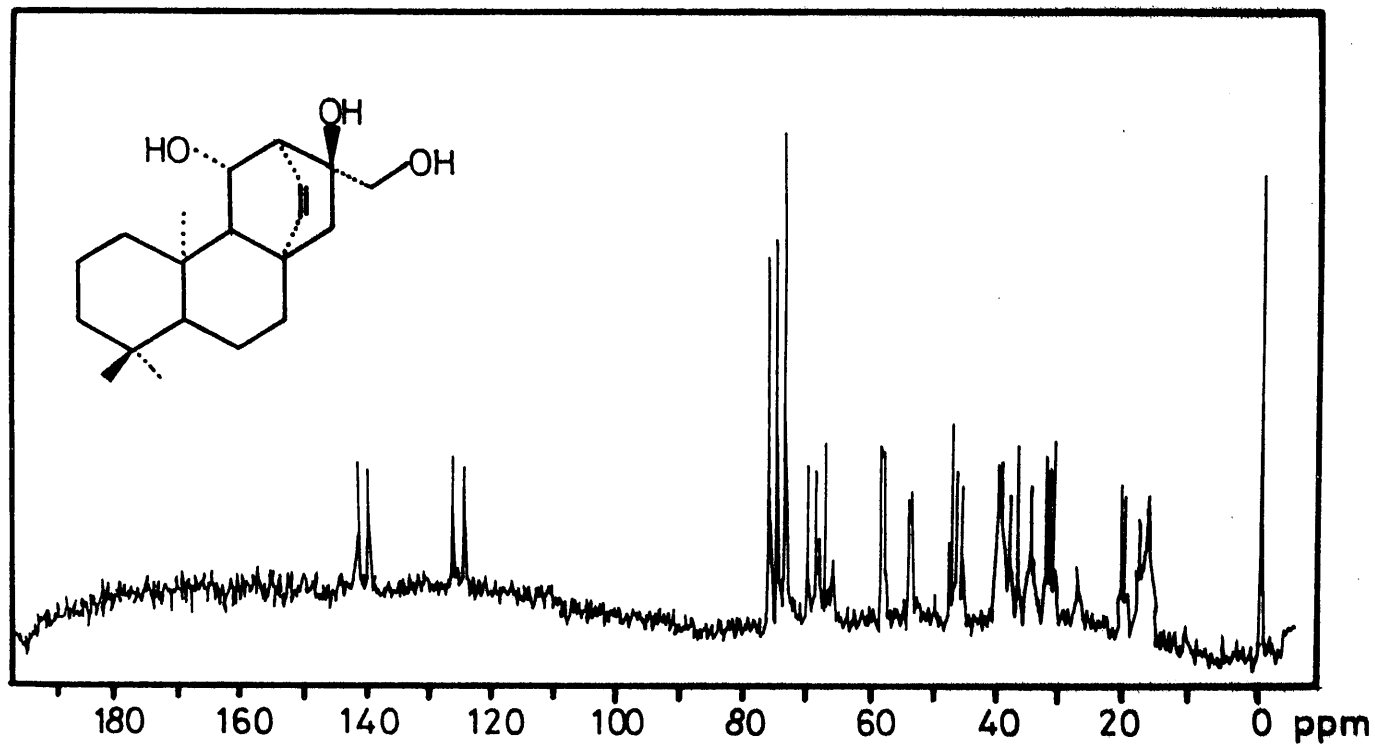


FIGURA 40



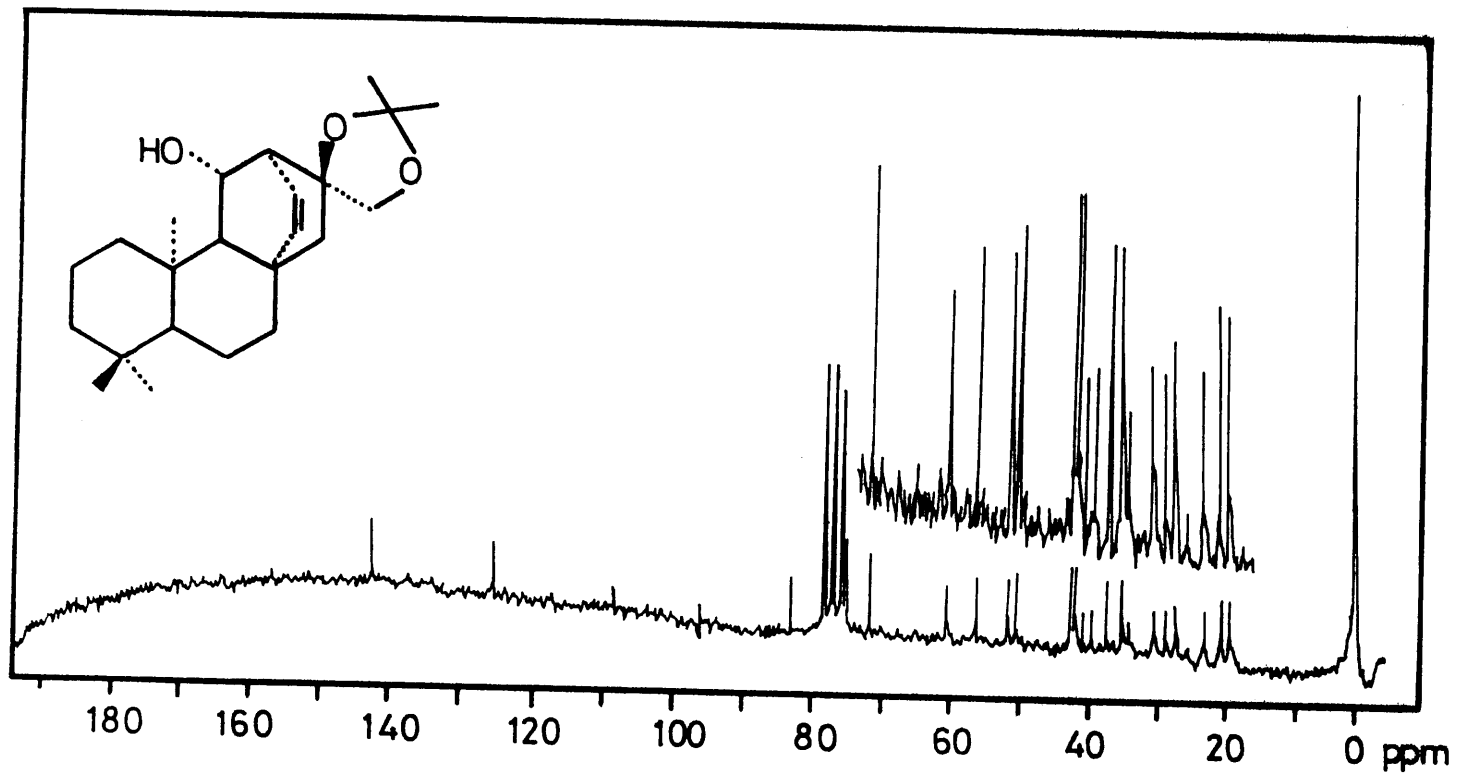


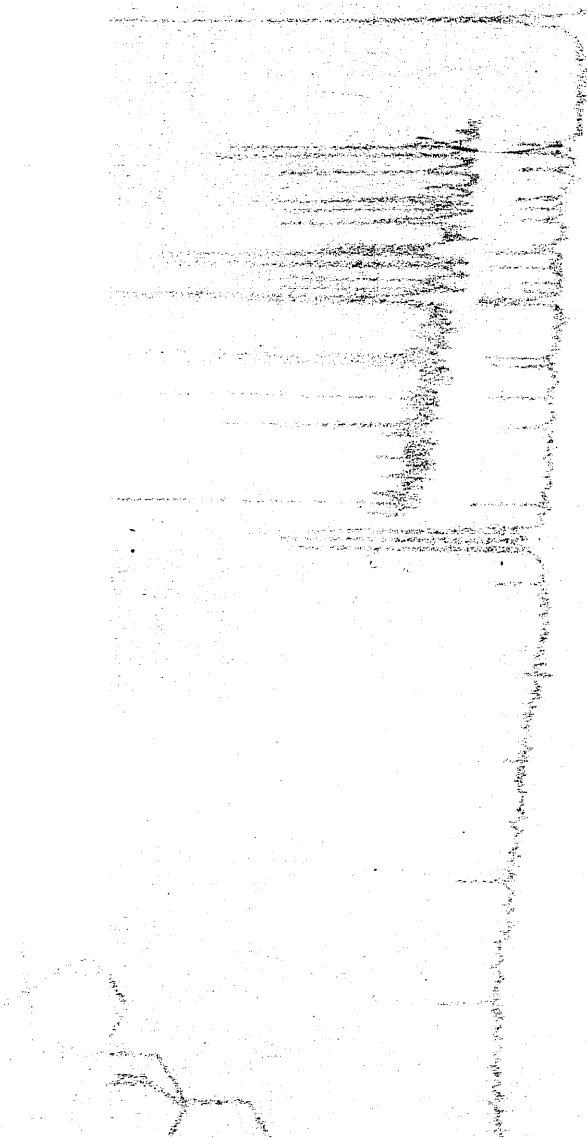
FIGURA 41

11.5. Condiciones de reabsorción  
de tetracortolona en el  
sistema ent-beyer-13  
y ent-etis-13-éster

En el trabajo objeto de la presente tesis hemos estudiado el comportamiento cinético de la reabsorción de sistemas ent-beyer-13 y ent-etis-13-éster hidroxilado.

Previamente de esta forma estudiaremos de la cinética de la transformación de ent-beyer-13 a ent-etis-13, así como la cinética eficiente de ent-etis-13.16 a partir de materias primas relativamente simples.

100 100 100 100 100



100 100 100 100 100  
30 140 130 100 80 60 40 20 0

300000 41

II.3. Reacciones de reagrupamiento  
de tiocarbonatos cíclicos en  
sistemas ent-beyer-15-énicos  
y ent-atis-13-énicos.

En el trabajo objeto de la presente Memoria hemos estudiado el comportamiento de tiocarbonato cíclicos de sistemas ent-beyer -15 -énicos y ent-atis-13-énicos hidroxilados sobre C-17.

Pretendemos de esta forma estudiar aspectos de la estereoquímica de la transformación de ent-beyereno a ent-atiseno, así como la síntesis eficiente de ent-atis-13,16-dienos a partir de materias primas relativamente asequibles.

II.3.1. Síntesis de ent-atis-  
13,16-dienos a partir  
de ent-beyer- 15-enos  
y ent-atis-13-enos.

La formación del tiocarbonato de ent-1 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ ,17-dihidroxiatis-13-eno, (II), (1-acetilsideritol, I), se lleva a cabo sin gran dificultad, como se indica en la parte experimental, con rendimiento del 85%, a pesar de las indicaciones de Corey, (Corey, 1.965) sobre los problemas de formación de estos derivados con alcoholes impedidos estéricamente.

El tiocarbonato de 1-acetilsideritol, (II), es un sólido blanco de PF. 183-5 $^{\circ}$ C y  $[\alpha]_D^{20}$  de 36,2 $^{\circ}$  (c, 1; CHCl<sub>3</sub>).

De entre las bandas de su espectro de IR (figura 42), cabe destacar las dos intensas a 1.340 y 1.280 cm<sup>-1</sup> acorde con las descritas como características para los tiocarbonatos (Mecke, 1.955).

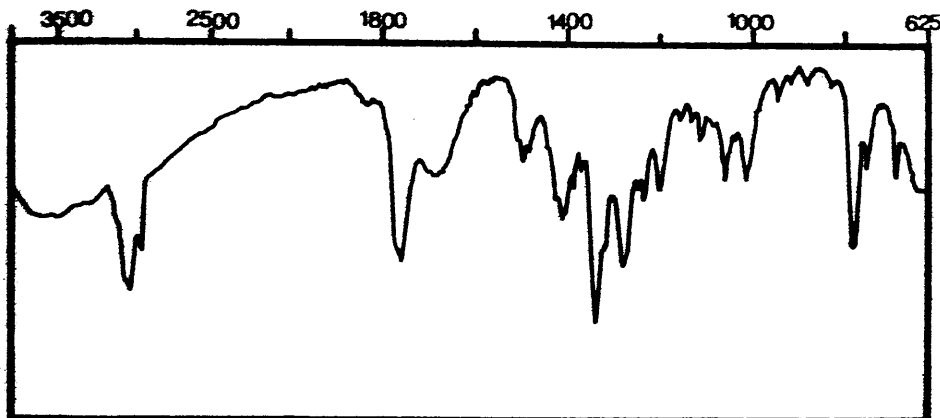


FIGURA 42

En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, (figura 43), - sigue apreciándose el clásico sistema ABX de esqueletos ent-atis-13-énicos (Ayer, 1.974), parte AB centrada a  $\delta$  6,0 (2H) y parte X a  $\delta$  2,6 (1H). A  $\delta$  4,5 se observa el protón geminal al acetoxilo en C-1 (1H, dd,  $J_1=9$  Hz y  $J_2=7$  Hz), parcialmente solapado con el sistema AB, correspondiente al metileno de C-17 (con señales centradas a  $\delta$  4,25 y 3,95,  $J=9$  Hz). Otras señales significativas de este espectro son los singletes a  $\delta$  1,90 (3H) correspondiente a acetoxilo, y a  $\delta$  0,89, 0,81 y 0,75 (3H, cada uno), correspondientes a los tres metilos angulares del esqueleto.

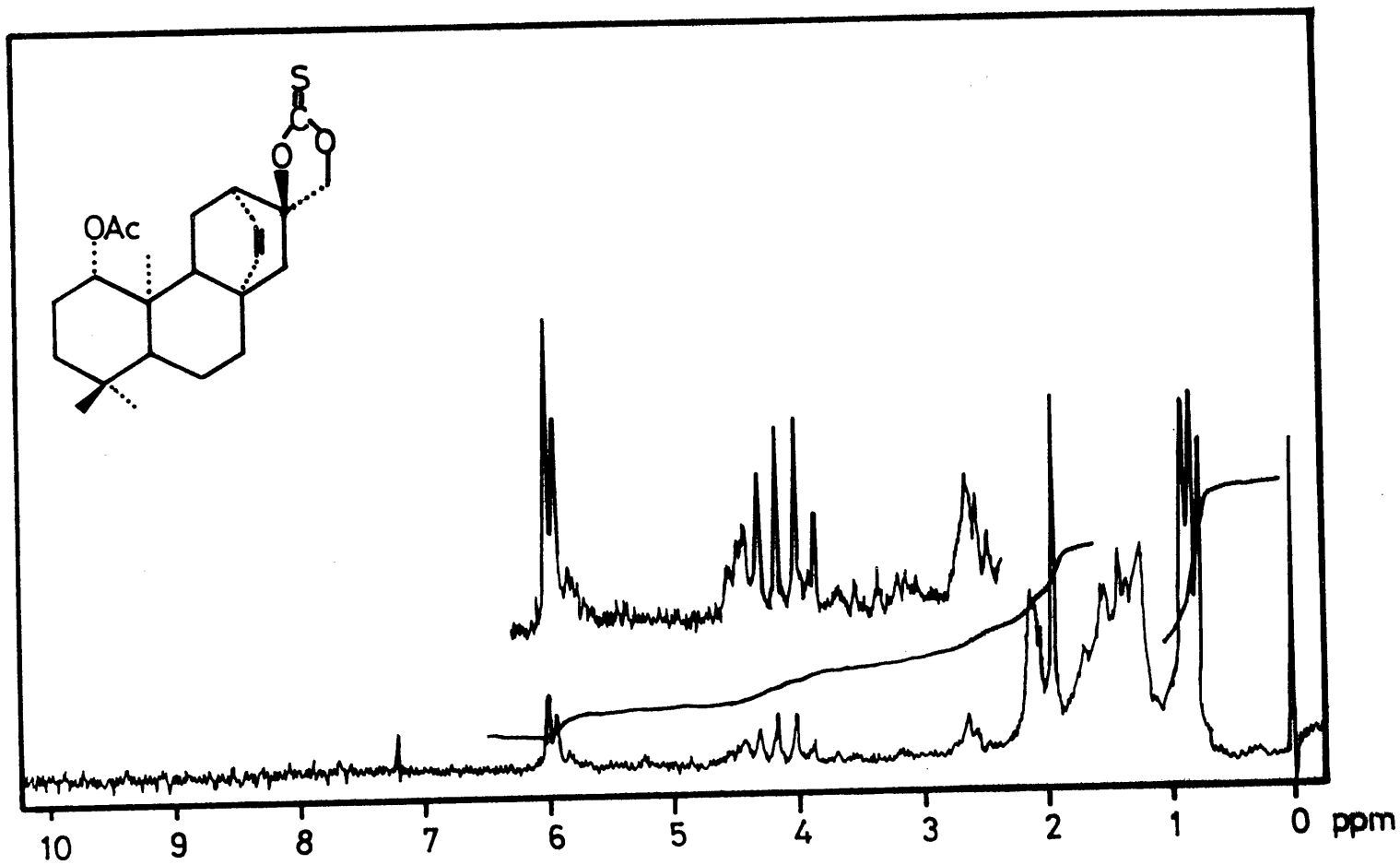
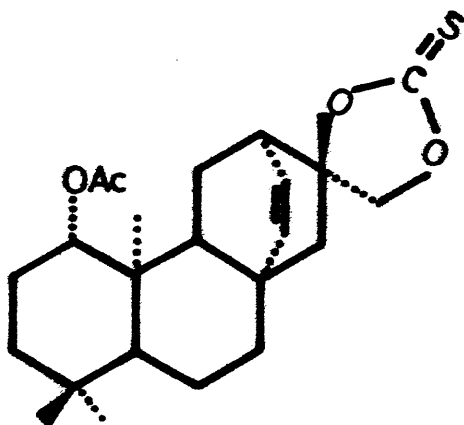


FIGURA 43



El tiocarbonato de 1-acetilsideritol (II) es sometido a reflujo de trimetilfosfito, segundo paso del procedimiento de Corey para la formación estereoespecífica de olefinas (Corey, 1963). El proceso, que puede seguirse cómodamente mediante cromatografía en capa fina, produce con rendimiento virtualmente cuantitativo un producto, - (III), de cuyo espectro de IR, (Figura 44), han desaparecido las bandas anteriormente indicadas como características del tiocarbonato observándose en este caso una banda aguda a  $1.660 \text{ cm}^{-1}$  y otra muy intensa a  $880 \text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de III, (Figura 45), se observa el clásico sistema ABX del esqueleto atis-13-énico, con señales de la parte AB comprendidas entre  $\delta$  5,7 y 6,2, y la parte X pre



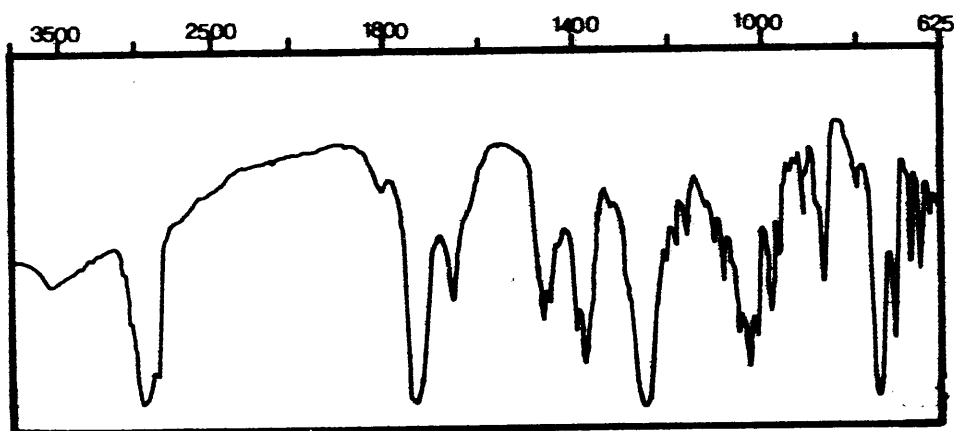


FIGURA 44

sente como un multiplete a  $\delta$  2,80. Esta parte X (protón sobre C-12) ha sufrido un significativo desapantallamiento. Una experiencia de doble resonancia (irradiación en la parte X del sistema) (Figura 46), simplifica la señal de la parte AB a un doble doblete con señales centradas a  $\delta$  5,75 y 6,03 ( $J=7$  Hz). Por otra parte, entre  $\delta$  4,3 y 4,7 se presenta una señal compleja - que integra por tres protones y que se asigna de la siguiente forma: Señal ancha a  $\delta$  4,5 debida al protón geminal al acetoxilo en C-1 y singletes anchos situados a uno y otro lado de esta señal ( $\delta$  4,4 y 4,6) que integran por un protón cada uno y que se atribuyen a los protones

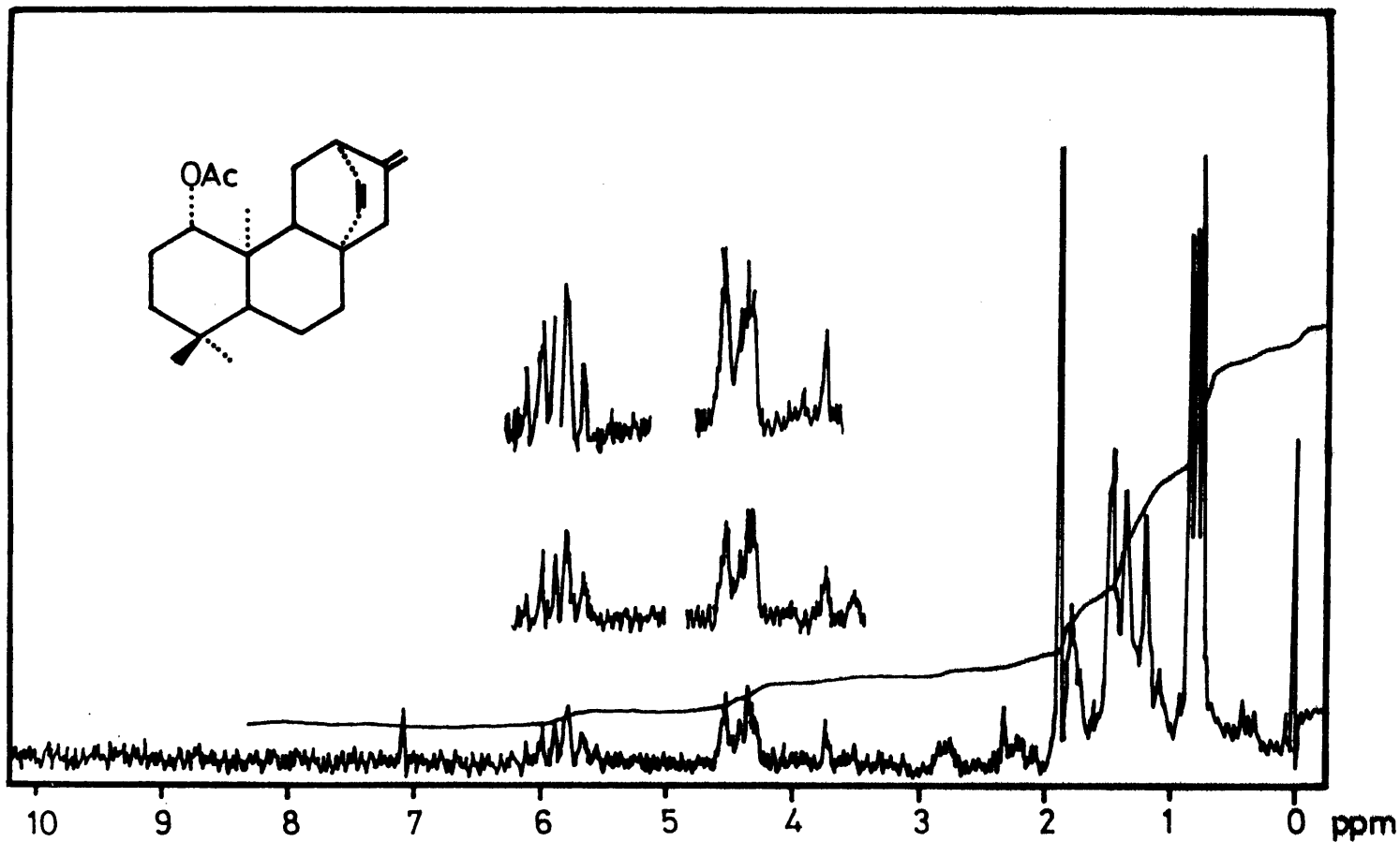


FIGURA 45

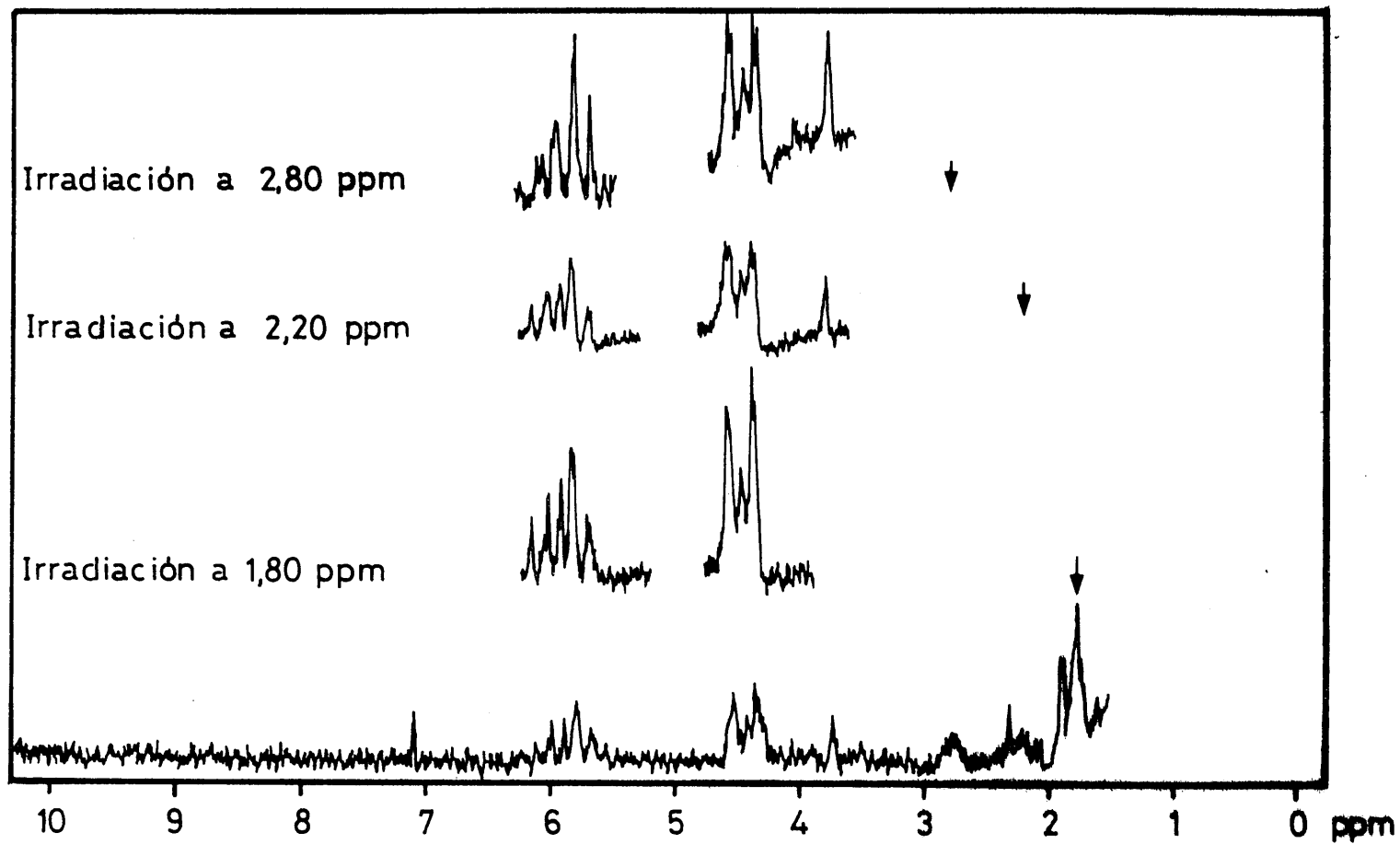
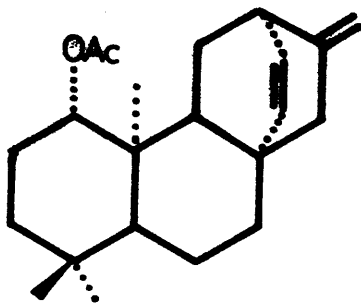


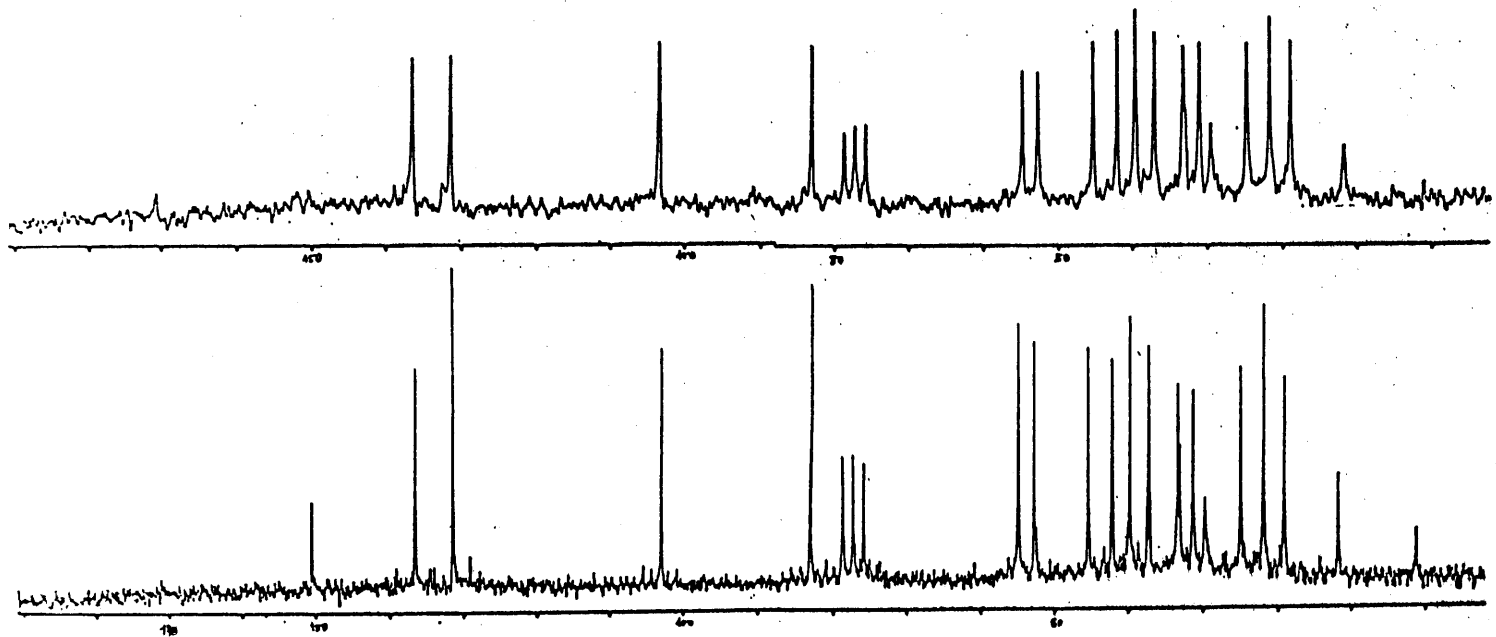
FIGURA 46

del metileno exocíclico que se ha formado sobre C-17, lo que confirmaría la vibración de aleteo observada en el espectro de IR. También es significativa la señal de multiplete estrecho a  $\delta$  1,80 (2H,  $W_{1/2} = 6$  Hz) y que atribuimos a la señal de un metileno alílico situado sobre C-15. Esta apreciación se confirma porque la irradiación en esta señal (Figura 46), agudiza ostensiblemente los singletes anchos atribuidos a los hidrógenos sobre C-17. Además de estas señales, podemos significar los singletes de acetoxilo a  $\delta$  1,90 (3H) y de metilos angulares a  $\delta$  0,85, -0,80 y 0,75 (3H, cada uno). Así pues, asignamos a este producto la estructura de ent-1 $\beta$ -acetoxiatis-13,16-dieno (III).

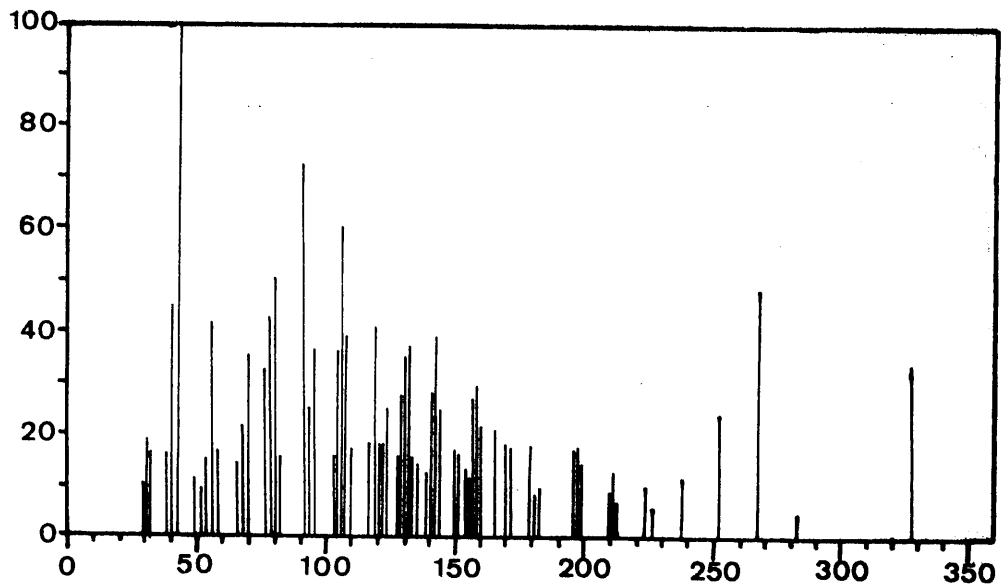


Esta estructura está de acuerdo con el espectro de masas en el que puede observarse un pico molecular intenso a 328 unidades de m/e. Se observan también pérdidas de 42 y 60 unidades de m/e como picos más significativos.

Hemos realizado asimismo experiencias de Resonancia Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$  con distintos tiempos de intervalo entre pulsos. En la tabla siguiente se relacionan los desplazamientos químicos propuestos para todos y cada uno de los carbonos del producto III.



$^{13}\text{C}$ -RMN del producto III.



EM producto III

CarbonoDesplazam. propuesto

C-1	83,08
C-2	24,85
C-3	39,67
C-4	32,96
C-5	54,80
C-6	18,96
C-7	37,19
C-8	49,20
C-9	52,80
C-10	43,10
C-11	31,21
C-12	42,10
C-13	131,35
C-14	136,50
C-15	45,40
C-16	150,50
C-17	103,30
C-18	33,05
C-19	21,88
C-20	11,63
CH <sub>3</sub>	21,88
CO	170,67



El 1-acetiljativatriol (IV), producto natural aislado de algunas *Sideritis* (ver introducción), forma muy fácilmente el correspondiente tiocarbonato cíclico por tratamiento con N-N' tiocarbonildiimidazol según se describe en parte experimental, con rendimiento del 85%.

El tiocarbonato de 1-acetiljativatriol - (V), es un sólido blanco de P.F. 202-4°C y un  $[\alpha]_D^{20} = -19,3^\circ$  (c, 1; CHCl<sub>3</sub>).

Su espectro de IR, (Figura 47), presenta un sistema de bandas que son las típicas de los tiocarbonatos cíclicos a 1.340 y 1.280 cm<sup>-1</sup>.

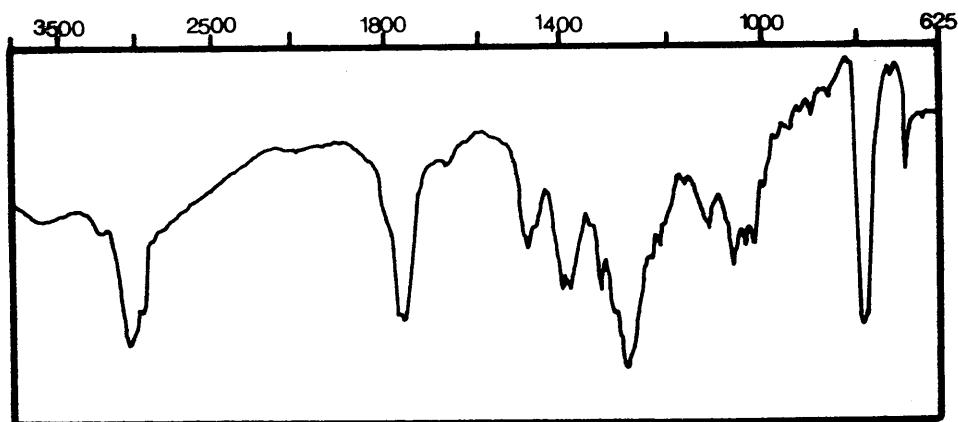
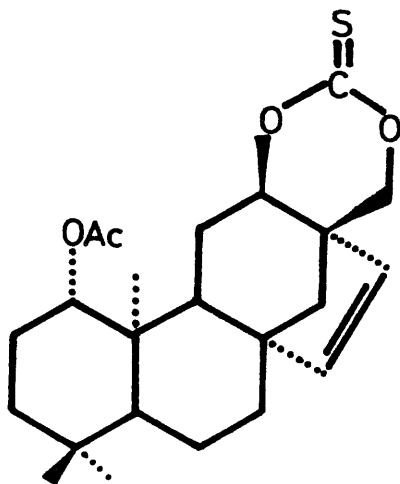


FIGURA 47

Su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , (Figura 48), presenta un sistema AB con señales centradas a  $\delta$  5,95 y 5,40 ( $J= 6$  Hz) correspondiente a los hidrógenos sobre C-15 y C-16. Además del sistema anteriormente mencionado, se puede observar un nuevo sistema AB con señales a  $\delta$  4,45 y 4,0 , -- ( $J= 11$  Hz) y que corresponde a los hidrógenos -- sobre C-17. Parcialmente solapada con una de las señales mencionadas, y centrada a  $\delta$  4,35 puede apreciarse una señal, cuya multiplicidad no puede precisarse por el solape aludido, que integra -- por dos protones y que atribuimos a los hidrógenos situados sobre C-1 y C-12. A  $\delta$  1,90 (3H, s) encontramos la señal de los protones del acetoxilo sobre C-1 y a  $\delta$  0,87 (6H, s) y 0,82 (3H,s) los de los metilos angulares.



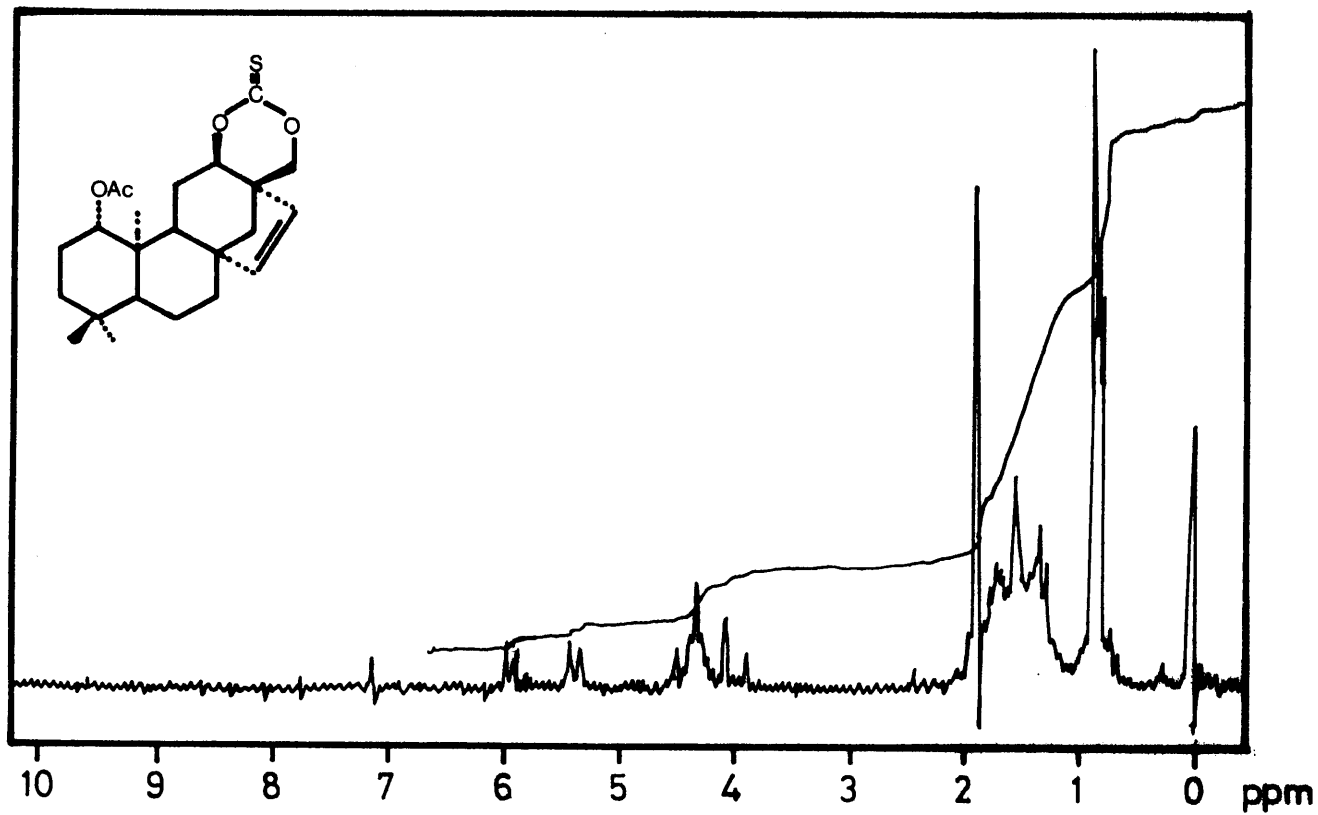


FIGURA 48

El tiocarbonato de l-acetiljativatriol, (V), se disuelve en trimetilfosfito y se mantiene a reflujo (ver parte experimental), realizándose controles por cromatografía en capa fina del curso de la reacción. Al cabo de 24 horas no se aprecia producto de partida, observándose que el producto mayoritario de la reacción se comporta como el dieno antes obtenido del tiocarbonato de l-acetilsideritol, y productos muy minoritarios, uno de los cuales se alinea con el tiocarbonato de l-acetilsideritol. Se da por tanto la reacción de reagrupamiento de esqueleto, además de la eliminación del tiocarbonato con formación de doble enlace exocíclico.

El proceso puede transcurrir mediante una transposición inicial del tiocarbonato de l-acetiljativatriol (V) a tiocarbonato de l-acetilsideritol (II) para a continuación transformarse en dieno (III), o bien en un solo paso concertado. Hemos comprobado que el reagrupamiento de los tiocarbonatos puede realizarse a la temperatura aproximada del reflujo de trimetilfosfito, aunque se trate de un disolvente -

inerte, como el dioxano.

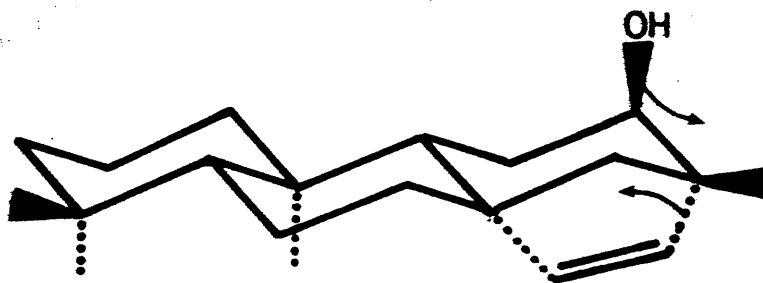
El calentamiento a reflujo del tiocarbonato de 1-acetiljativatriol (V) en dioxano produce en 24 horas, una apreciable cantidad del -tiocarbonato de 1-acetilsideritol, que se aisla cromatográficamente, coincidiendo en datos físicos y espectroscópicos con el sintetizado anteriormente a partir de 1-acetilsideritol.

II.3.2. Síntesis de ent-1 $\beta$  -acetoxi-12 $\beta$ ,17-tiocarbonilbeyer-15 -eno.

Reagrupamientos en sistemas ent-12 $\beta$ ,17-tiocarbonilbeyer-15-eno.

El reagrupamiento de sistemas ent-12 $\alpha$  -hidroxibeyer-15-enos hacia ent-16 $\alpha$ -hidroxiatis13-enos parece transcurrir con rapidez debido a una asistencia anquimérica con participación del grupo vecino (enlace C-13/C-16) que se -transpone en forma concertada (por la cara ent $\beta$ ) con el paso del grupo hidroxilo ent-12 $\alpha$ (por la

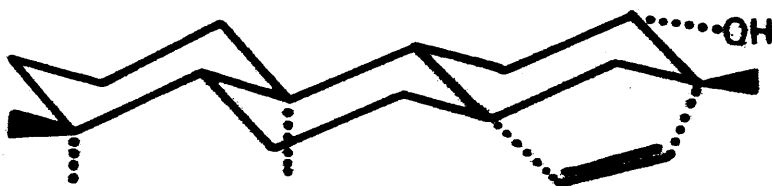
cara ent- $\alpha$ ) hacia C-16 del nuevo sistema ent-atis-13-énico que se forma.



Hemos visto que la transposición es particularmente interesante en tiocarbonatos cíclicos: produciendo reagrupamiento y eliminación para dar ent-atis-13,16-dienos.

Al objeto de comprobar esta asistencia de grupo vecino, hemos seguido un camino similar intentando la reacción con sistemas 12-epi de los anteriormente estudiados. En este caso, no existe una disposición transperiplanar del enlace  $C_{13}-C_{16}$ , por lo que la reacción, a priori, no debe transcurrir por los mismos derroteros. Para realizar esta comprobación hemos necesitado sintetizar sistemas ent-12 $\beta$ -beyerénicos, productos no naturales ni descritos has

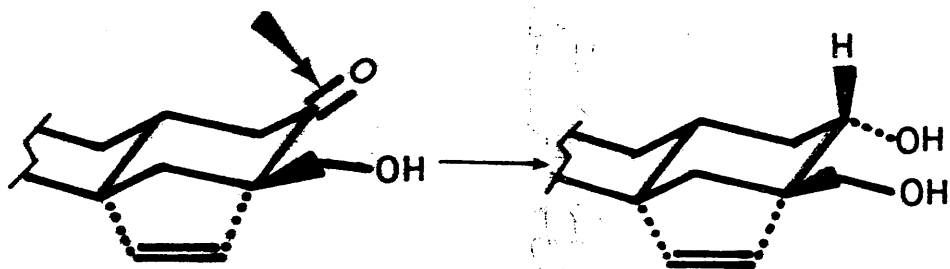
ta ahora.



El camino de síntesis seguido consiste en realizar una oxidación a C-12-oxo, seguido de una reducción hasta ent-12 $\beta$ -hidroxi.

En el caso que nos ocupa, el problema principal radica en la oxidación del grupo OH sobre C-17 que presenta ciertas dificultades cuando se intenta oxidar con oxidantes del tipo del reactivo de Jones.

Una vez obtenido el grupo oxo sobre C-12, se ha realizado una reducción mediante  $BH_4Na$ , ya que el ataque axial, produciendo alcohol ecuatorial debe ser mucho más rígido. El sistema es, efectivamente bastante rígido y teniendo en cuenta el control de aproximación estérica, es previsible que se obtenga mayoritariamente el producto deseado. La reducción se ha llevado a cabo en



alcohol isopropílico fundamentalmente, al objeto de acentuar el control estérico, asimismo, y ya que como se verá más adelante, disponemos de grupos hidroxilo primario sobre C-17, si interviene en la reacción, cosa poco probable en función del gran exceso de isopropanol, ayudaría a la formación de complejo reductor que actuaría sobre la cara ent- $\alpha$  del grupo oxo.



II.3.2.1. Oxidación en C-12  
del l-acetiljativa-  
triol con dicromato  
de piridinio.

La oxidación del l-acetiljativatriol, - (IV), no transcurre limpiamente con el reactivo de Jones, obteniéndose un 50% aproximadamente de un producto apolar que se identifica como su acetónido, (VI), producto que hemos comprobado se forma espontáneamente si el l-acetiljativa - triol se deja estar en solución acetónica. Además de este producto se logra aislar el producto de oxidación en C-12, (VII), una pequeña cantidad de producto dioxidado en C-12 y C-17, (VIII) así como productos más polares. Esta reacción, por tanto, tiene un limitado valor preparativo, en este caso.

La oxidación sobre C-12 se ha logrado llevar a cabo limpiamente mediante dicromato de piridinio en medio aprótico ( $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  seco) (Corey, 1.979). Esta reacción se realiza a temperatura

ambiente durante dos horas óbteniéndose un 70% de oxidación sobre el alcohol de C-12 y un 5% de oxidación sobre C-12 y sobre C-17. Es de hacer notar que se oxida mucho más rápidamente el alcohol secundario que el primario, probablemente debido a la asistencia estérica del grupo de C-17; con este reactivo, existe ya algún precedente en este sentido (Zalikowski, 1.980).

El 12-oxoderivado de 1-acetiljativatriol (VII), es un sólido blanco de P.F. 61-3° C y de  $[\alpha]_D^{20} = -3,63^\circ$  (c, 1;  $\text{CHCl}_3$ ).

En su espectro de IR, (figura 49), se observan, entre otras, bandas de OH ( $3.450 \text{ cm}^{-1}$ ), protones vinílicos ( $3.080 \text{ cm}^{-1}$ ), acetato ( $1.750 \text{ cm}^{-1}$ ) y grupo cetónico ( $1.730 \text{ cm}^{-1}$ ).

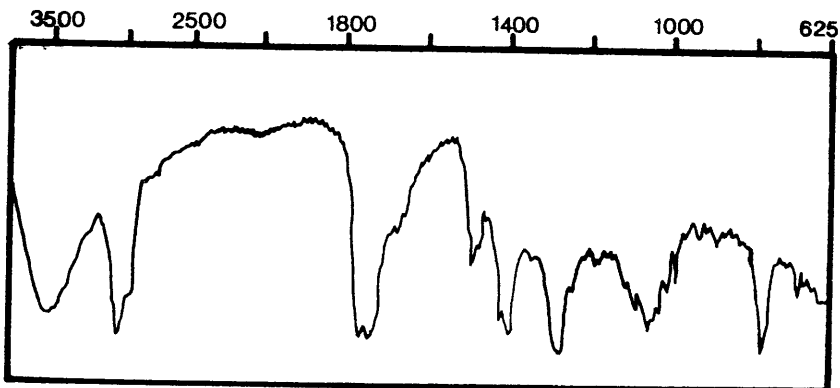
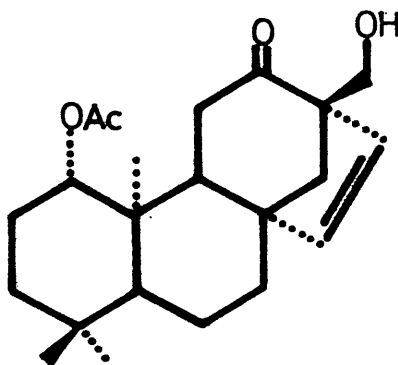


FIGURA 49

En su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , (Figura 50), se observa un sistema AB, con señales centradas a  $\delta$  6,0 y 5,7 ( $J= 6$  Hz), correspondiente a los protones vinílicos del beyereno. A  $\delta$  3,45 se presenta la señal ancha (1H, dd,  $J= 9$  y  $J= 7$  Hz), del protón axial sobre C-1, y centrado a  $\delta$  3,5 observamos el sistema AB ( $J= 12$  Hz) del metileno sobre C-17. Los hidrógenos del acetoxilo sobre C-1 aparecen a  $\delta$  1,90 (3H, s), y los metilos angulares a  $\delta$  0,88; 0,84 y 0,80 (cada uno, 3H, s).



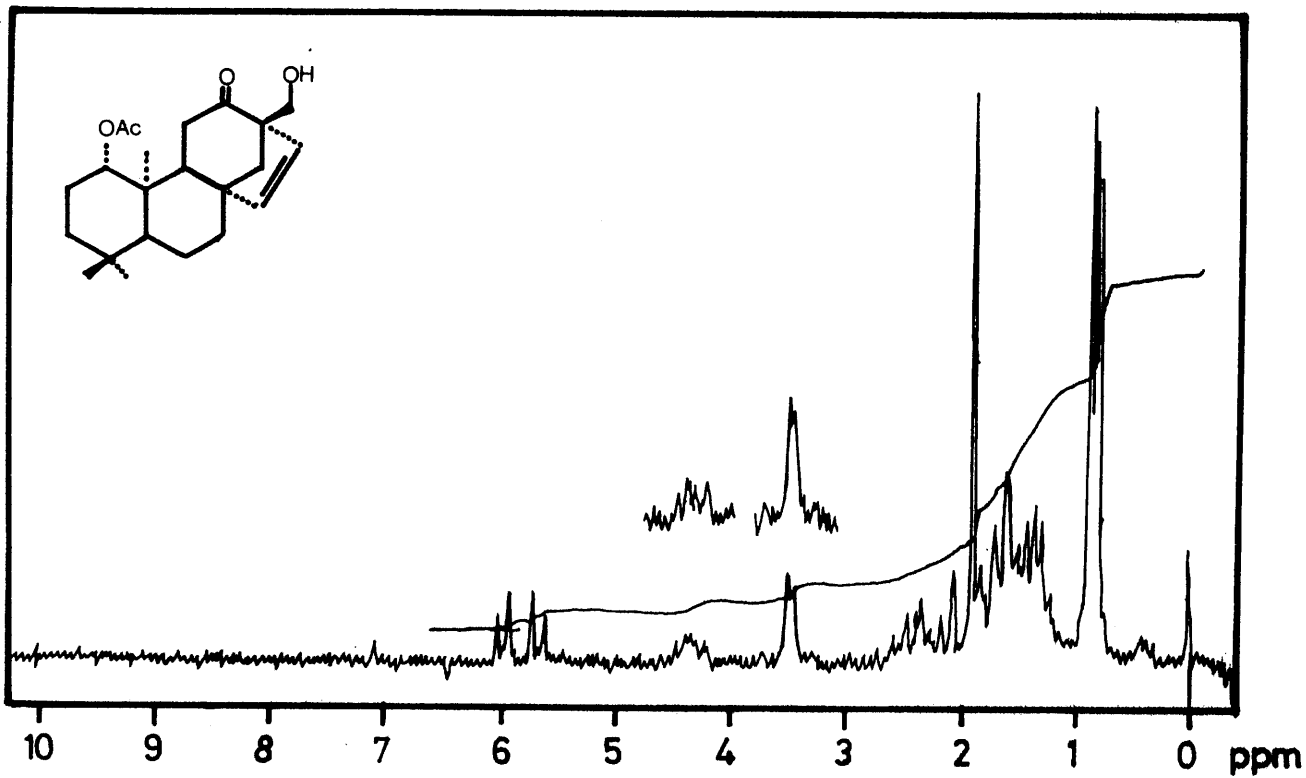


FIGURA 50

El 12,17-dioxoderiv. de 1-acetiljativatriol es un sólido blanco de P.F. 110-12 °C y  $[\alpha]_D^{20} = -2,07^\circ$  (c, 1;  $\text{CHCl}_3$ ).

En su espectro de IR, (Figura 51), se observan bandas de protones vinílicos ( $3.080 \text{ cm}^{-1}$ ), C-H aldehídico ( $2.740 \text{ cm}^{-1}$ ), acetato ( $1.745 \text{ cm}^{-1}$ ) y C=O ( $1.720 \text{ cm}^{-1}$ ).

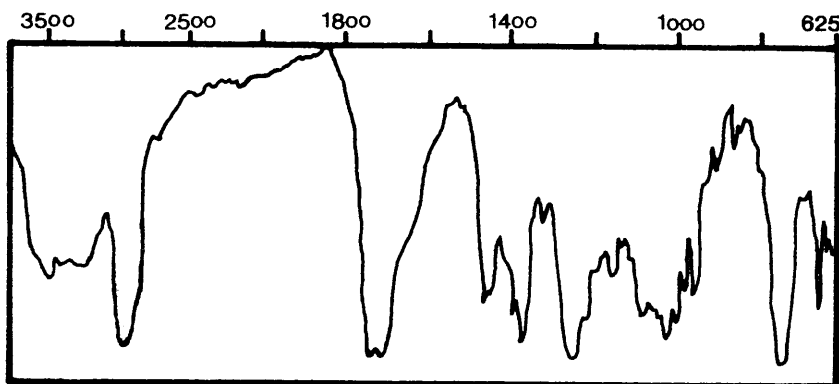


FIGURA 51

Su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presenta (Figura - 52), un singlete a  $\delta$  9,9 (1H) debido al protón-aldehídico sobre C-17; los protones olefínicos se presentan como un sistema AB con señales a  $\delta$  6,1 y 5,87 ( $J = 6 \text{ Hz}$ ). Entre  $\delta$  4,0 y 4,5 aparece un multiplete que integra por un protón y que puede atribuirse al situado sobre C-1. El ace-

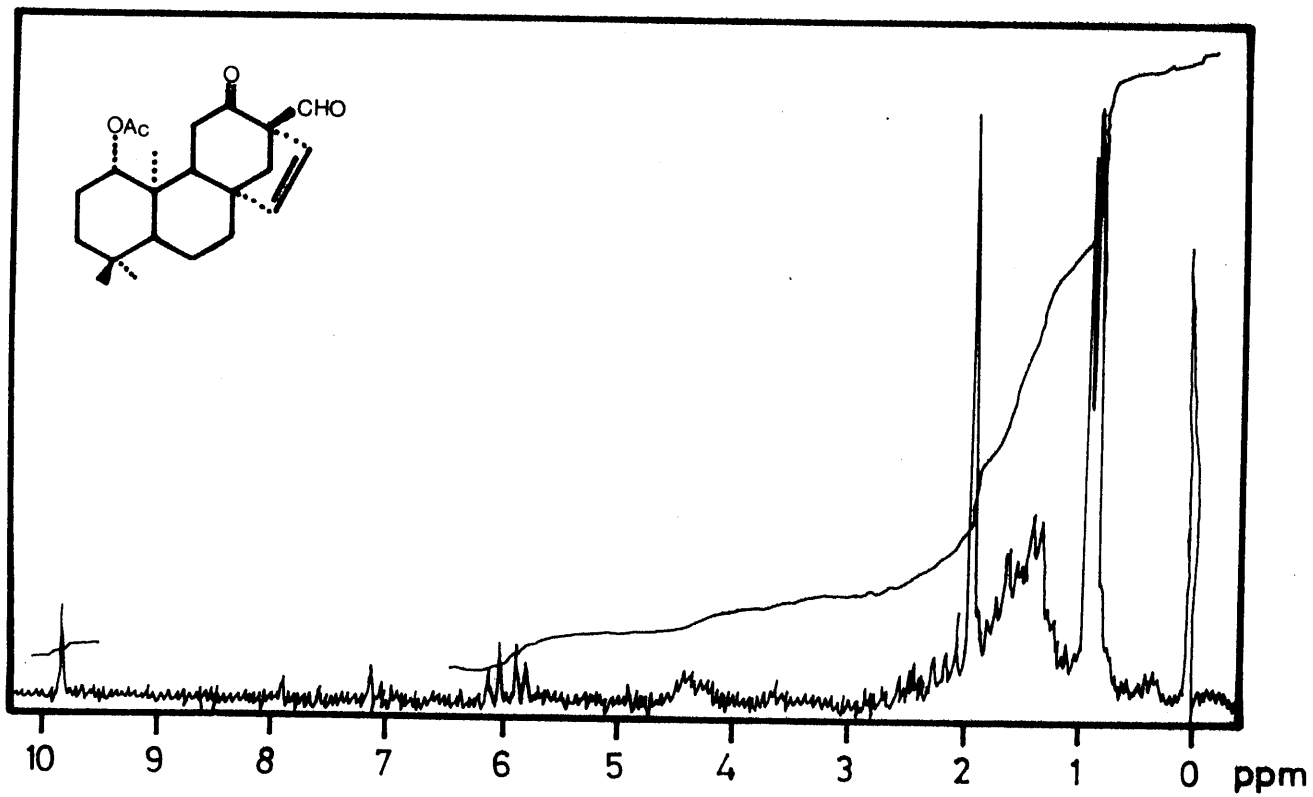
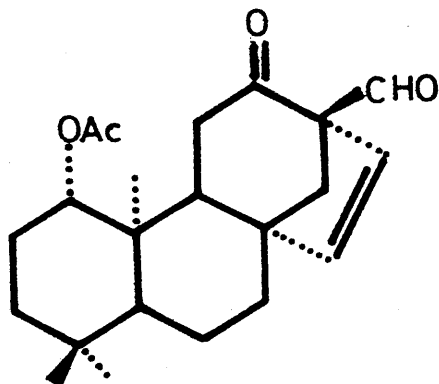


FIGURA 52

toxilo sobre C-1 produce en el espectro un singlete a  $\delta$  1,9 (3H) y los metilos angulares dan singletes (3H, cada uno) a  $\delta$  0,90; 0,88 y 0,84.



entre de  $^1\text{H-NMR}$  produce un  
singlete a  $\delta$  1,9 (3H) de los  
metilos sobre C-1; los protones  
angulares dan

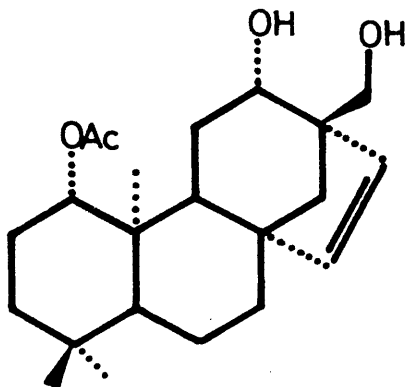
II.3.2.2. Reducción del 12-oxo  
derivado de 1-acetil  
jativatriol con BH<sub>4</sub>Na

La reducción del grupo ceto sobre C-12 - del 12-oxoderivado de 1-acetiljativatriol, (VII) se ha llevado a cabo con BH<sub>4</sub>Na en medio de isopropanol/etanol (90/10) a -18°C (ver parte experimental). En estas condiciones y con un rendimiento global prácticamente cuantitativo, se obtiene un producto muy mayoritario que debe ser - el ent-12β,17dihidroxi-1β-acetoxibeyer-15-eno, (IX), (12-epi-1-acetiljativatriol) y un producto minoritario, que debe ser el ent-12α,17-dihidroxi-1β-acetoxibeyer-15-eno, (IV), (1-acetiljativatriol). No ha sido posible la separación de esta pareja de productos, por lo que la mezcla de ambos ha sido transformada, en las condiciones indi cadas en la parte experimental, en sus correspondientes tiocarbonatos.



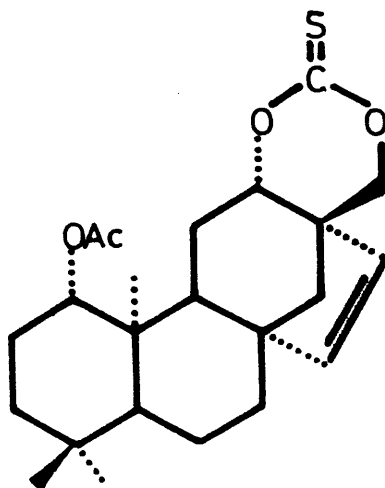
II.3.2.3. Formación del tio -  
carbonato del 12 -  
epi-1-acetiljativa-  
triol.

Una vez formados los tiocarbonatos de la mezcla, la separación, aunque dificultosa, es perfectamente abordable en columna de silicagel obteniéndose de esta forma los tiocarbonatos de 1-acetiljativatriol (V) y 12-epi-1-acetiljativa triol (X) en la relación 14/86. Como puede apreciarse, se han cumplido las predicciones de ataque axial, obteniéndose muy mayoritariamente el alcohol ecuatorial.



El tiocarbonato de 12-epi-1-acetiljalapa-triol (X), es un sólido de P.F. 195-6°C y  $[\alpha]_D^{20}$  164° (c, 1; CHCl<sub>3</sub>).

Su espectro de <sup>1</sup>H-RMN, (Figura 53), presenta un sistema AB con señales centradas a δ 5,95 y 5,68 (J=5 Hz). Entre δ 4,10 y 4,50 se presentan dos multipletes anchos solapados que integran por dos protones y que atribuimos a los axiales sobre C-1 y C-12. A δ 4,15, aparece un sistema AB colapsado, asignable a los hidrógenos metilénicos sobre C-17. Los hidrógenos del acetoxilo sobre C-1 producen un singlete (3H) a δ 2,0 y se aprecian singletes de metilos angulares a δ 0,91 ; 0,87 y 0,84 (3H, cada uno).



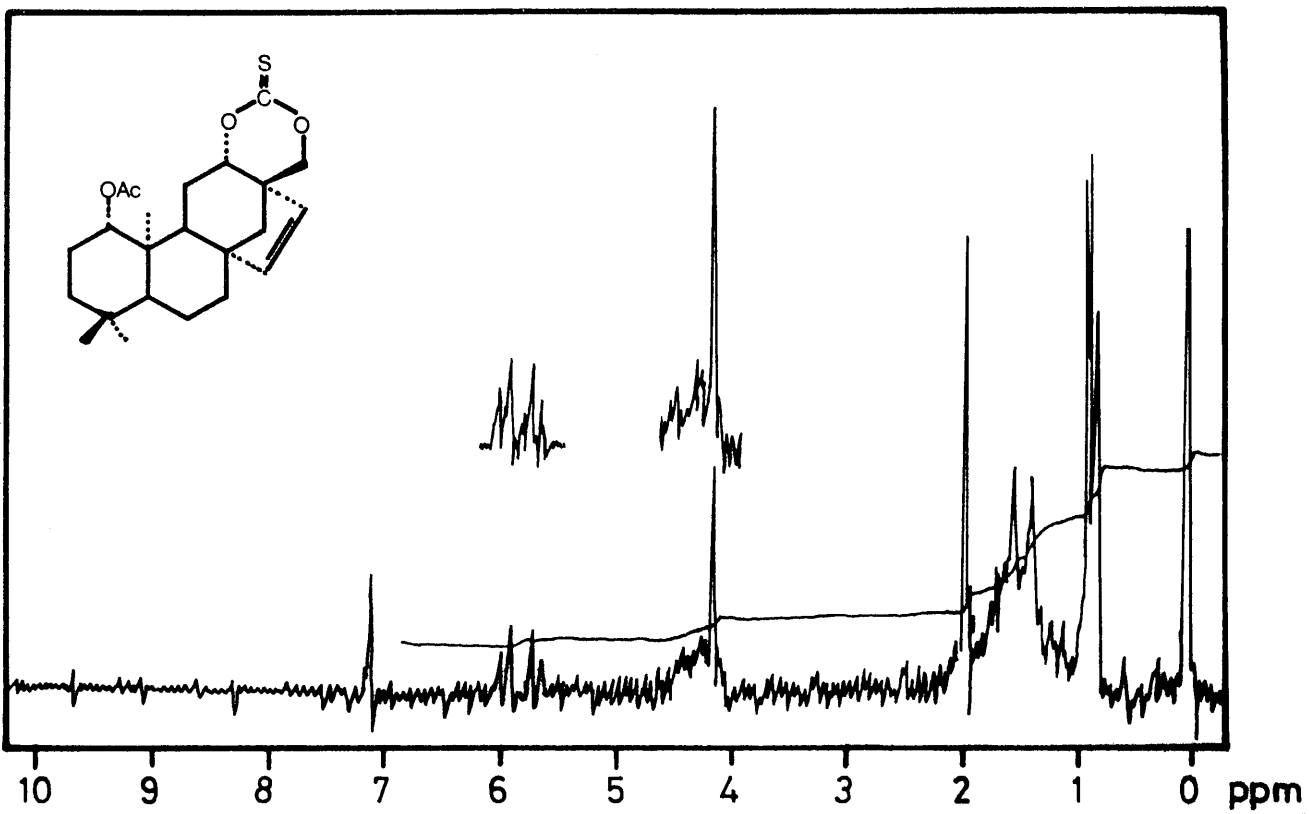


FIGURA 53

II.3.2.4. Tratamiento del tiocarbonato de l2-epi-l-acetiljativatriol con trimetilfosfito.

El tiocarbonato del l2-epi-l-acetil-jativatriol, (X), se disuelve en trimetilfosfito y se somete a un proceso similar al realizado sobre el tiocarbonato de l-acetiljativatriol . La reacción, que se sigue por cromatografía en capa fina, no produce en ningún caso el dieno antes obtenido, producto mucho menos polar y fácilmente diferenciable.

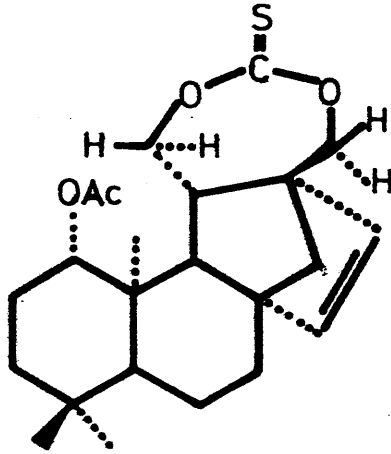
Tras el tratamiento en medio básico suave para eliminar el trimetilfosfito se observa un aumento de polaridad en los productos de la reacción lo que parece indicar que en este tratamiento ha habido saponificación total o parcial de estos productos, al parecer, originalmente tiocarbonatos.

El producto menos polar. (XI), presenta en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 90 MHz, (Figura 54) señales de metilos singletes a  $\delta$  0,81; 0,84 y -0,89 (3H, cada uno); señal de acetato a  $\delta$  1,98 (3H, s) y un sistema AB centrado a  $\delta$  5,94 ( $J=6$  Hz).

Entre  $\delta$  3,5 y 4,8 se observan una serie de señales que integran por un total de 5 protones y que tratamos de asignar como un sistema AB superpuesto con la parte AB de un sistema ABX. A  $\delta$  4,5 se observa, solapado con los sistemas anteriores, la señal de un protón axial (geminal al acetoxilo sobre C-1).

La irradiación a  $\delta$  1,46, (Figura 55), simplifica efectivamente la señal compleja anteriormente indicada observándose claramente una sustancial simplificación de un grupo de señales centradas a  $\delta$  4,55 y apreciándose asimismo la simplificación de otro grupo de señales centradas a proximadamente a  $\delta$  4,30. Permaneciendo invariable un sistema AB centrado a  $\delta$  4,22 ( $J=11$  Hz).

Este comportamiento espectroscópico es compatible con la estructura siguiente:



Su espectro de masas, (Figura 56), es también compatible con esta estructura; pico molecular 404 e/m

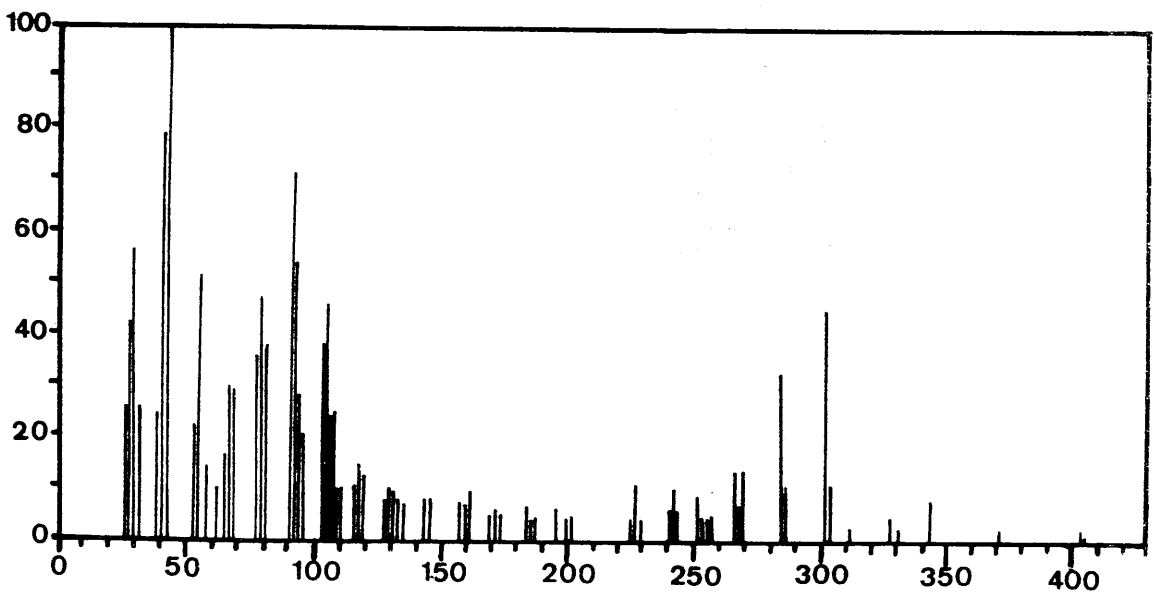


Figura 56

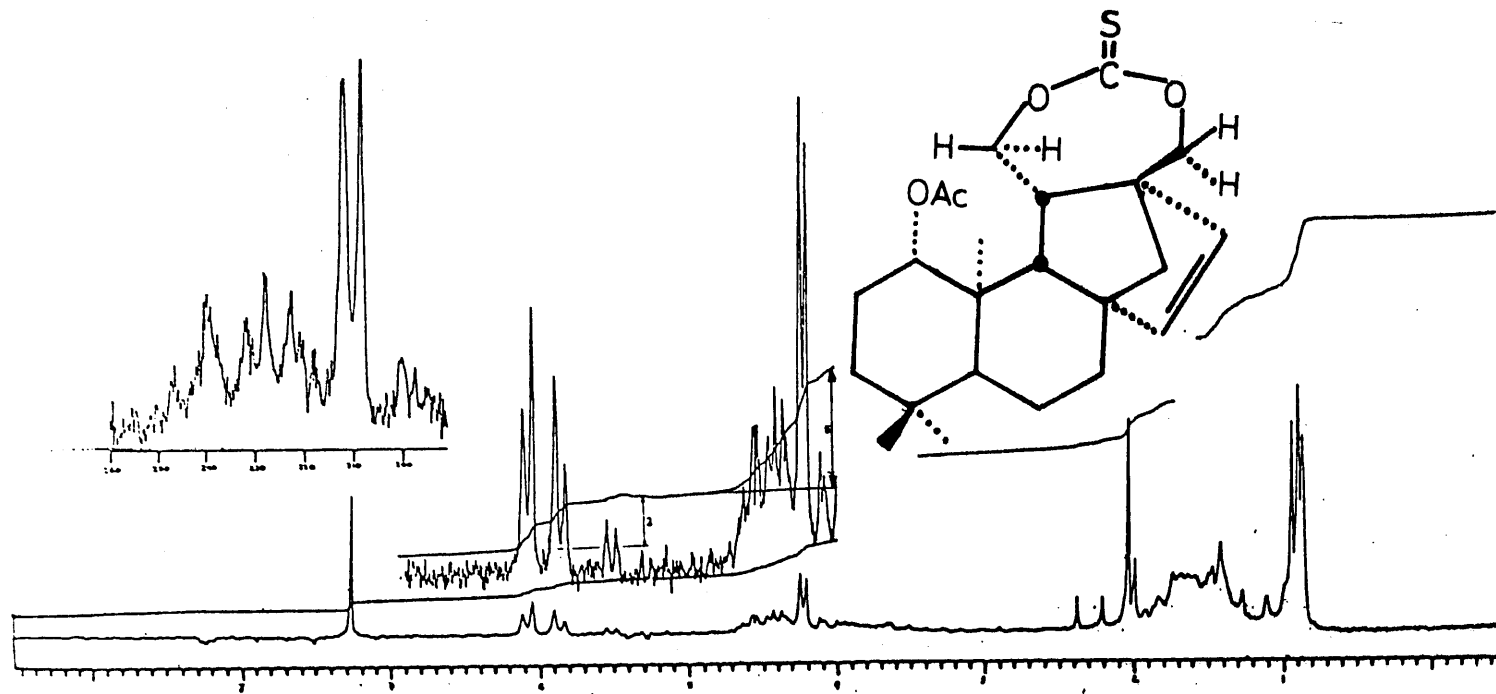


FIGURA 54

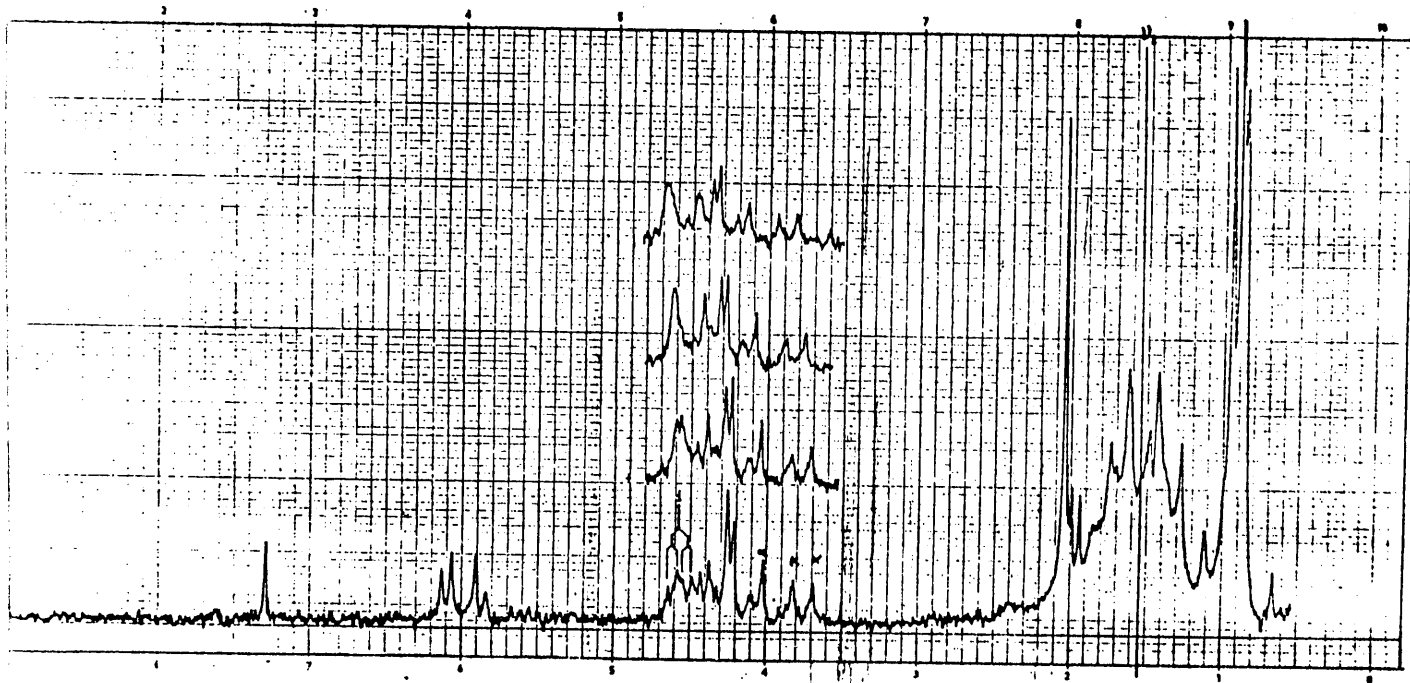


FIGURA 55



Se han logrado aislar también otros productos de mayor polaridad en la reacción anteriormente mencionada.

El producto en cuestión, (XII), posee un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (90 MHz), (Figura 57), en el que se observan metilos singletes a  $\delta$  0,85, 0,88 y 0,92 (3H, s, cada uno), así como grupo acetato a  $\delta$  1,99 (3H, s). Entre  $\delta$  5,5 y 6,0 podemos observar un sistema AB olefínico ( $J = 6$  Hz) y la señal de protón relativamente ácido y cambiante con  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\delta$  8,06 (1H, sa). Entre  $\delta$  3,4 y 4,8 se observan una serie de señales que integran por un total de 5 protones y que interpretamos en la forma siguiente:  $\delta$  4,5 (1H axial, m,  $W_{1/2} = 20$  Hz, H-1); a  $\delta$  4,55 y solapada con la señal anterior observamos la presencia de la parte A de un sistema AB ( $J = 12$  Hz, parte B centrada a  $\delta$  4,0); entre  $\delta$  3,4 y 3,9 se presenta un multiplete que parece ser la parte AB de un sistema ABX. Este comportamiento espectroscópico nos parece compatible con la siguiente estructura, producto de saponificación parcial del anterior.

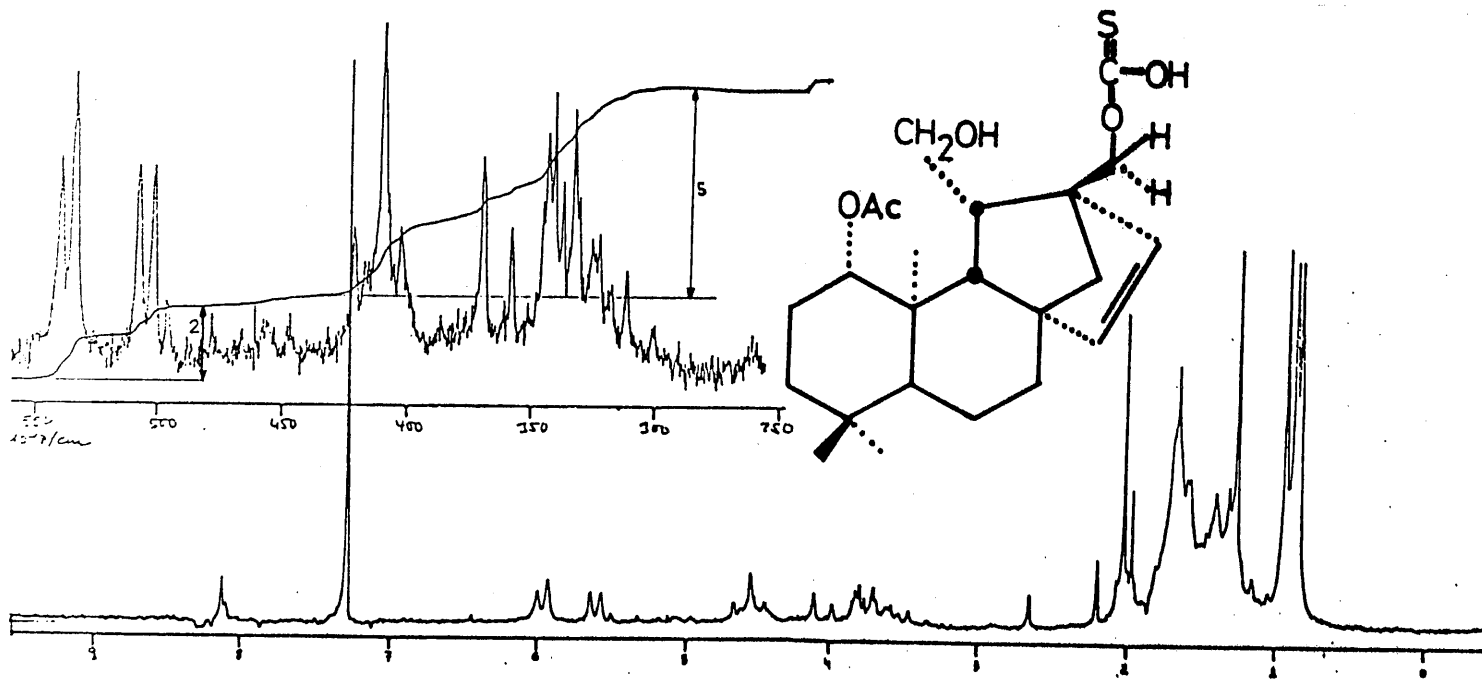
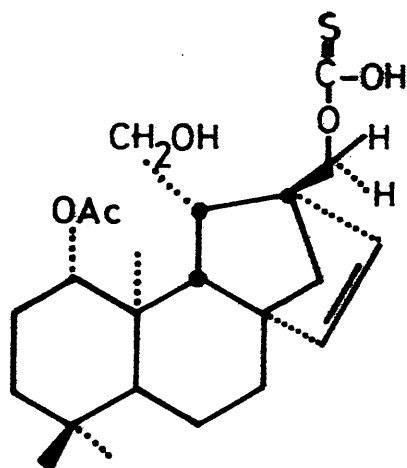


FIGURA 57



La irradiación a  $\delta 1,46$  (Figura 58), simplifica efectivamente la última señal aludida.

Su espectro de masas, (Figura 59), parece también compatible con la estructura propuesta. Pico molecular 422 e/m.

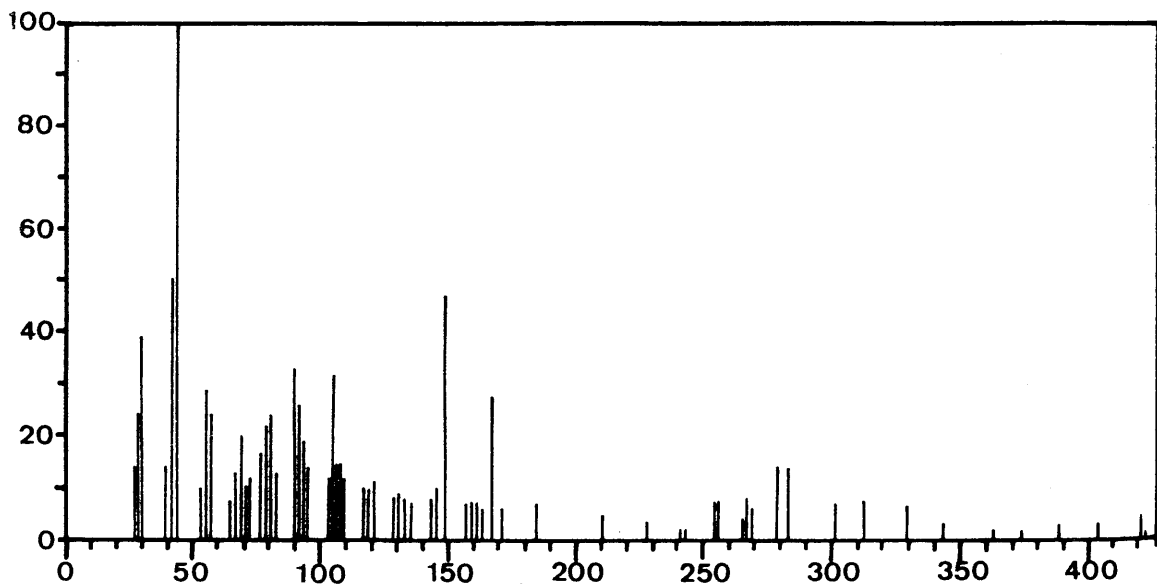


Figura 59

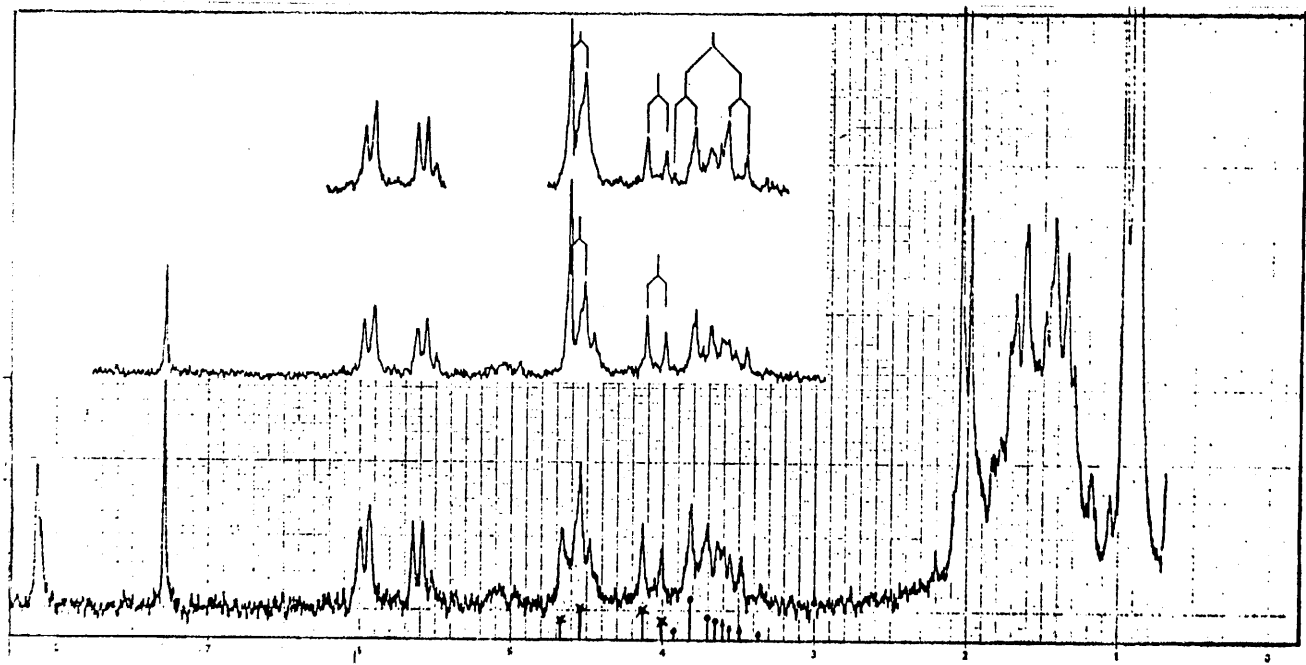
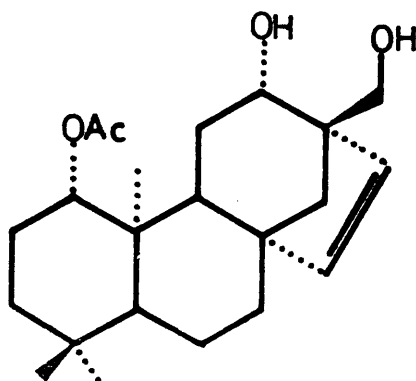


FIGURA 58

El producto más polar de los aislados, (IX), parece corresponder al 12-epi-1-acetiljativatriol. Este producto es, por tanto, el resultado de la saponificación del producto de partida.

Su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , (Figura 60), confirma la presencia de tres metilos angulares situados a  $\delta$  0,80; 0,82 y 0,91 (3H, cada uno), así como una señal de acetoxilo a  $\delta$  1,97 (3H,s). A  $\delta$  2,55 observamos una señal ancha que integra por dos protones, cambiabiles con  $\text{D}_2\text{O}$ . Centrada a  $\delta$  3,75 nos aparece una señal compleja que integra por tres protones y que asignamos a los hidrógenos sobre C-12 y C-17. El protón geminal a acetoxilo sobre C-1 aparece esta vez con toda claridad centrada su señal a  $\delta$  4,52 (1H, dd,  $J_1=7$  y  $J_2=9$  Hz). A  $\delta$  5,86 aparecen, como sistema AB, colapsado, las señales correspondientes a los protones vinílicos del sistema beyerénico.



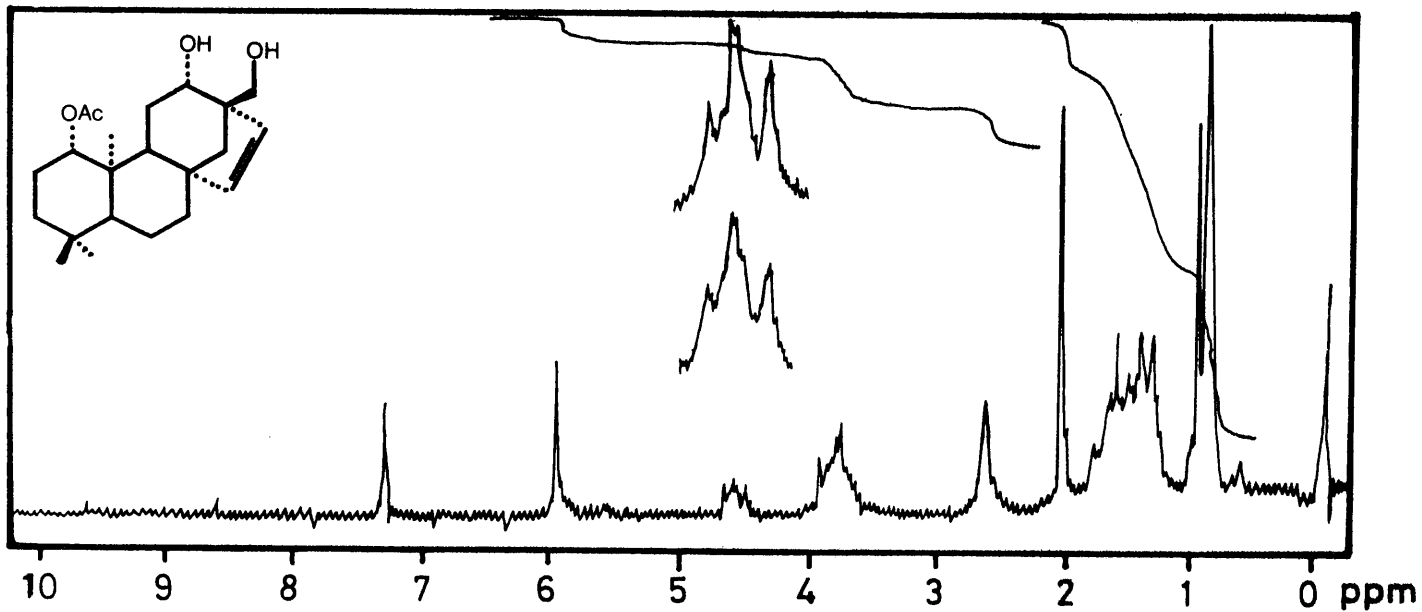


FIGURA 60

En la Figura 61 aparece los espectros de IR de los productos IX, XI y XII.

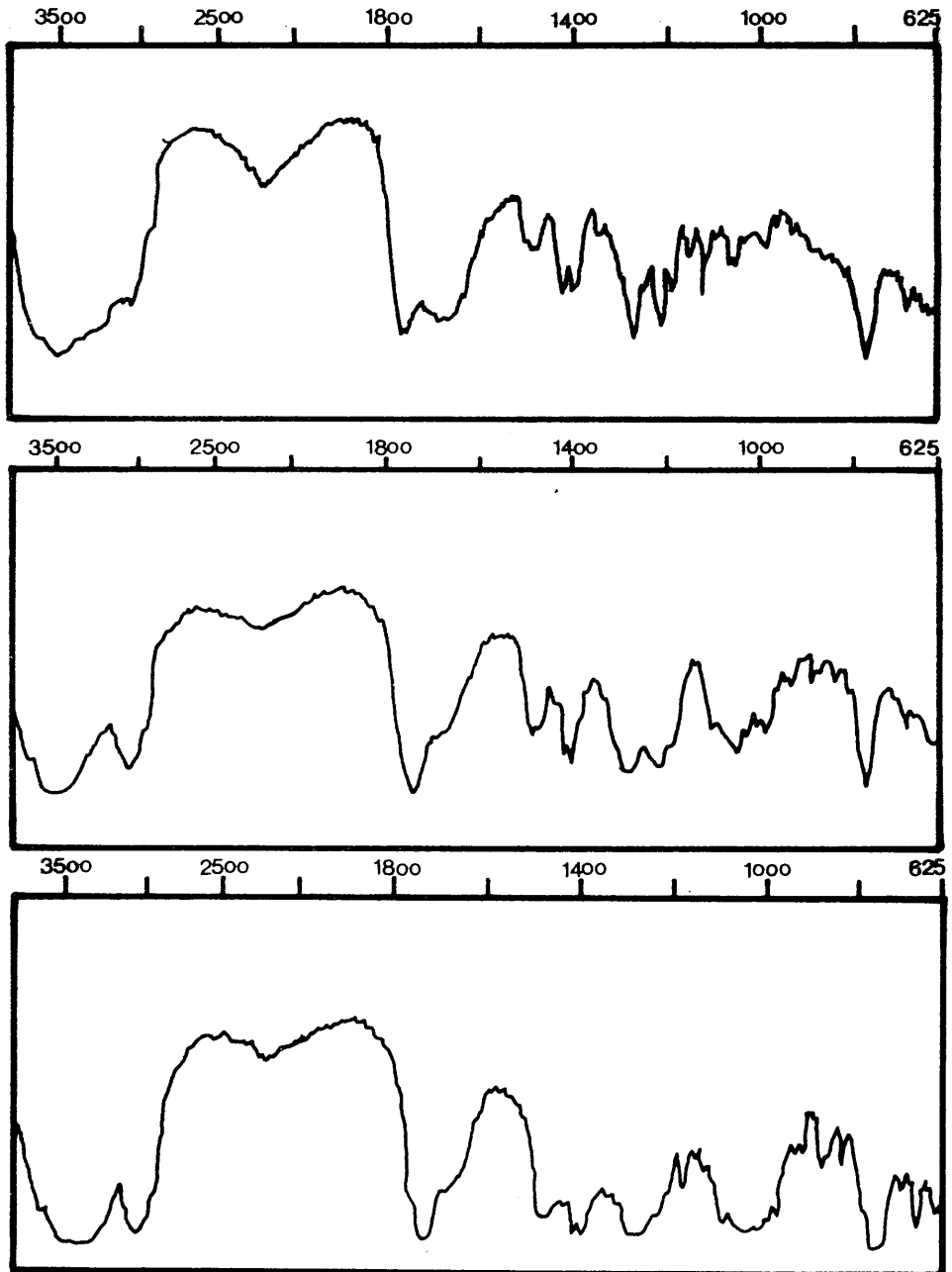


FIGURA 61

### II.3.3. Discusión de resultados

Hemos pretendido ver el mecanismo de la transposición de ent-beyer-15-eno a ent-atis-13<sub>3</sub> eno en sistemas 12,17-dihidroxilados.

Como hemos expuesto en el apartado de sín tesis biomiméticas, el sistema atisirénico e iso atisirénico se ha demostrado que está relacionado con otros sistemas, según el curso biogénético propuesto por Wenkert. En los trabajos publicados se utilizan siempre sistemas saturados, - mientras que, en los compuestos aislados de Sideritis, estos esqueletos están monoinsaturados. Como característica biogénética, los sistemas - ent-atisirénicos de Sideritis poseen siempre un sistema glicólico sobre C-16 y C-17, coexistiendo, por regla general, con productos ent-beyer - 15-énicos ent-12 $\alpha$ ,17-dihidroxilados.

Como apuntamos en la Introducción de esta Memoria, se han hecho hipótesis referente a su interrelación. Es muy probable que los grupos hi

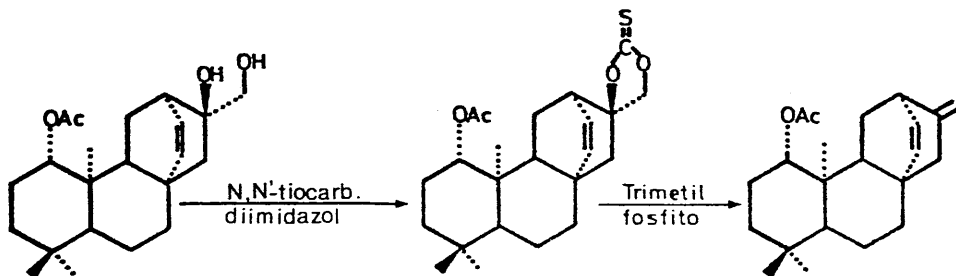


droxilos sobre C-12 y C-17 se unan al enzima que origina el paso de ent-beyer-15-eno  $\rightarrow$  ent-atis-13-eno. Por ello hemos empleado, para demostrar el curso de estas reacciones, un sistema cíclico que provoque una reacción de eliminación irreversible sobre el sistema glicólico del ent-atis-13-eno si éste llega a formarse.

Apoyándonos en el hecho de la conversión de los acetónidos de ent-12 $\alpha$ ,17-dihidroxibeyer-15-enos a los acetónidos de ent-16 $\alpha$ ,17-dihidroxi-atis-13-enos, y aprovechando la reacción de Corey de eliminación de tiocarbonatos de sistemas glicólicos por tratamiento con trimetilfosfito (Corey, 1.963), hemos planteado el problema combinando ambos tipos de reacciones.

En primer lugar, hemos puesto a punto la reacción de formación de tiocarbonatos cíclicos de estos sistemas, empleando N,N'-tiocarbonildimidazol.

El 1-acetilsideritol, (I), como se ha visto, forma en condiciones adecuadas el 16,17-tio-carbonil derivado, (II), que por tratamiento con trimetilfosfito produce limpiamente un dieno (III).



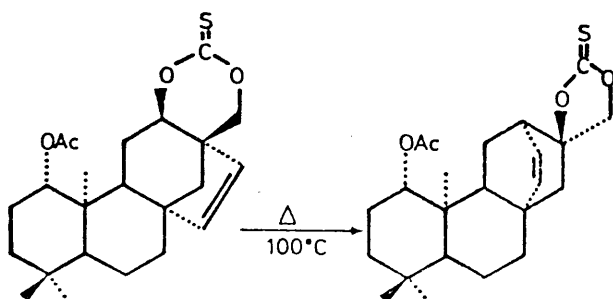
Este dieno es una molécula de gran interés siendo la primera vez, por otra parte, que se logra sintetizar el sistema ent-13(14),16(17)-diénico, (III).

El dieno en cuestión es una posible vía hacia la síntesis de ent-atis-13-eno, producto del que no se dispone, experimentalmente, del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, cuestión básica para la determinación estructural de los productos naturales con el esqueleto en cuestión.

Por otra parte, consideramos de interés la reactividad comparada de ambos dobles enlaces. Así

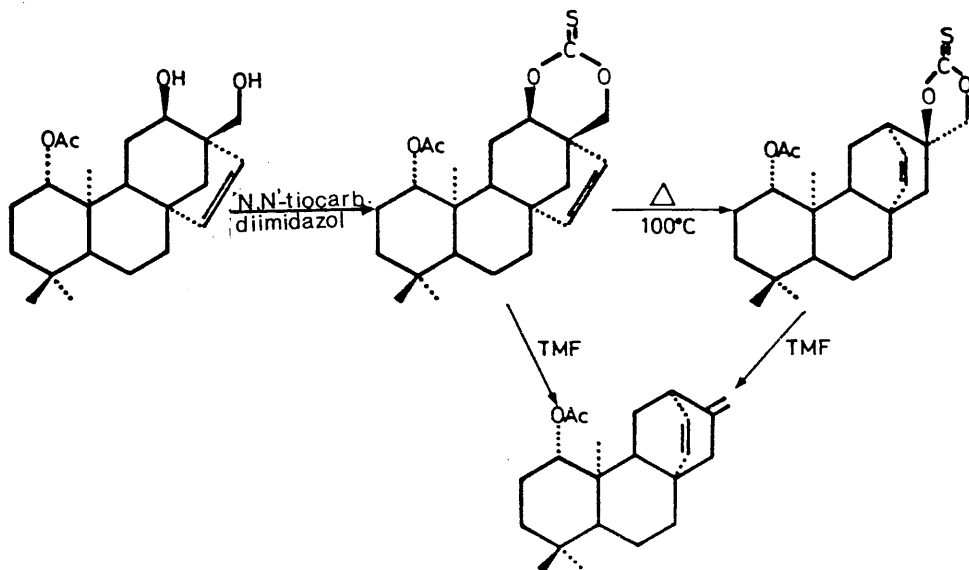
mismo, el dieno va a ser sometido a transformaciones microbiológicas con el hongo *Giberella fujikuroi* para la obtención de falsas giberelinas, si es metabolizado por este hongo. Igualmente nos proponemos someterlo a otras transformaciones microbiológicas sobre todo con *Rhizopus* y *Aspergillus*. Este sistema presenta además un interesante espectro de UV, debido a su homoc conjugación en un sistema bastante rígido ( $\lambda_{\text{max}} = 219 \text{ nm}$ , hexano).

Una vez puesta a punto la reacción y caracterizado el producto final de la reacción, se ha formado el tiocarbonato del l-acetiljativatriol, (V),. Este producto debe ser el precursor biogénico de l-acetilsideritol, (I), anteriormente considerado. Hemos comprobado, por calefacción en un medio dioxánico (inerte) que el tiocarbonato de l-acetiljativatriol, (V), evoluciona en gran extensión al tiocarbonato de l-acetilsideritol, (II).



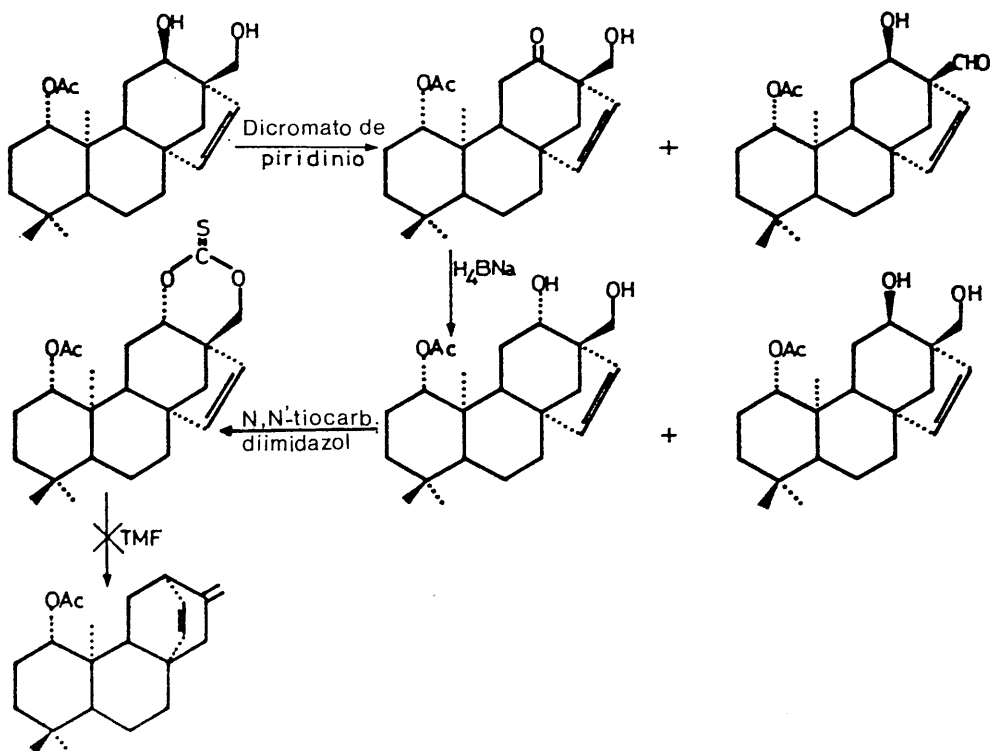
Hemos observado, asimismo, que en solución el tiocarbonato de l-acetiljativatriol, (V), evoluciona lentamente al tiocarbonato de l-acetilsideritol.

El tratamiento del tiocarbonato de l-acetiljativatriol, (V), tratado con trimetilfosfito, evoluciona directamente al dieno, (III). No sabemos si la reacción transcurrirá en dos pasos, o transcurre directamente en un proceso concertado. Suponemos que ambos procesos en competencia se producirán en mayor o menor extensión. Es de señalar que durante la reacción con trimetilfosfito, seguida cromatográficamente, se observa la presencia a lo largo de toda la reacción una pequeña mancha del tiocarbonato ent-atisénico.



La formación del dieno a partir del tiocarbonato de estos beyerenos es de gran interés, ya que estas materias primas son bastante más asequibles que los derivados ent-atis-13-énicos.

La prueba de que la transformación ent-beyer-15-eno  $\rightarrow$  ent-atis-13-eno es concertada la hemos logrado tras la síntesis del 12-epi-1-acetilativatriol. Este proceso se ha logrado con buen rendimiento, como se ha indicado anteriormente, vía oxidación sobre C-12 con dicromato de piridinio y reducción estereoselectiva con  $\text{BH}_4\text{Na}$ /isopropanol.



El 12-epi-1-acetiljativatriol forma con gran facilidad el tiocarbonato cíclico, y este tiocarbonato ha sido tratado con trimetilfosfito. Si existiese algún proceso de epimerización sobre C-12, el sistema evolucionaría, probablemente vía ent-atis-13-eno, hacia el sistema -diénico. Por otra parte, si la transformación química del esqueleto no se produjera vía carbeión, o si se formase un carbocatió*n* clásico que evolucionara al carbeión que se supone debe formar el sistema ent-12 $\alpha$ , se formaría así mismo el ent-atis-dieno ya que esta reacción es irreversible.

La reacción, seguida cromatográficamente, no produjo en ningún momento ningún producto que se alineara con muestras auténticas del tiocarbonato de 1-acetilsideritol ni del dieno.

Al menos por esta vía química, creemos queda demostrado que la transformación de estos esqueletos transcurre en forma concertada. La reacción dista mucho de producirse en condiciones fisiológicas. Tiene, sin embargo, la posible similitud de la unión de ambos grupos hi

droxilos a un sistema en forma que quizás sea algo parecido a lo que ocurre en el sistema enzimático.

La acción del trimetilfosfito sobre los tiocarbonatos es, según Corey, como desulfurante, provocando un carbeno que evoluciona hacia olefina con desprendimiento de  $\text{CO}_2$ . En este caso, no creemos que se forme el carbeno, salvo si existiese la posibilidad de una evolución concertada hacia olefina. El tiocarbonato deberá actuar como nucleófilo saliente, por tanto, por el medio aprótico utilizado y por la naturaleza del citado nucleófilo, no se favorecerán reacciones que no sean concertadas.

En el caso del tiocarbonato del 12-epi-1-acetiljativatriol hay reacción en una extensión aproximada de un 50%. Cromatográficamente se observa la presencia de producto de partida y un producto mayoritario de reacción. Tras el tratamiento básico necesario para la eliminación del trimetilfosfito, se aísla 12-epi-1-acetiljativatriol libre, (IX), como producto ma

yoritario.

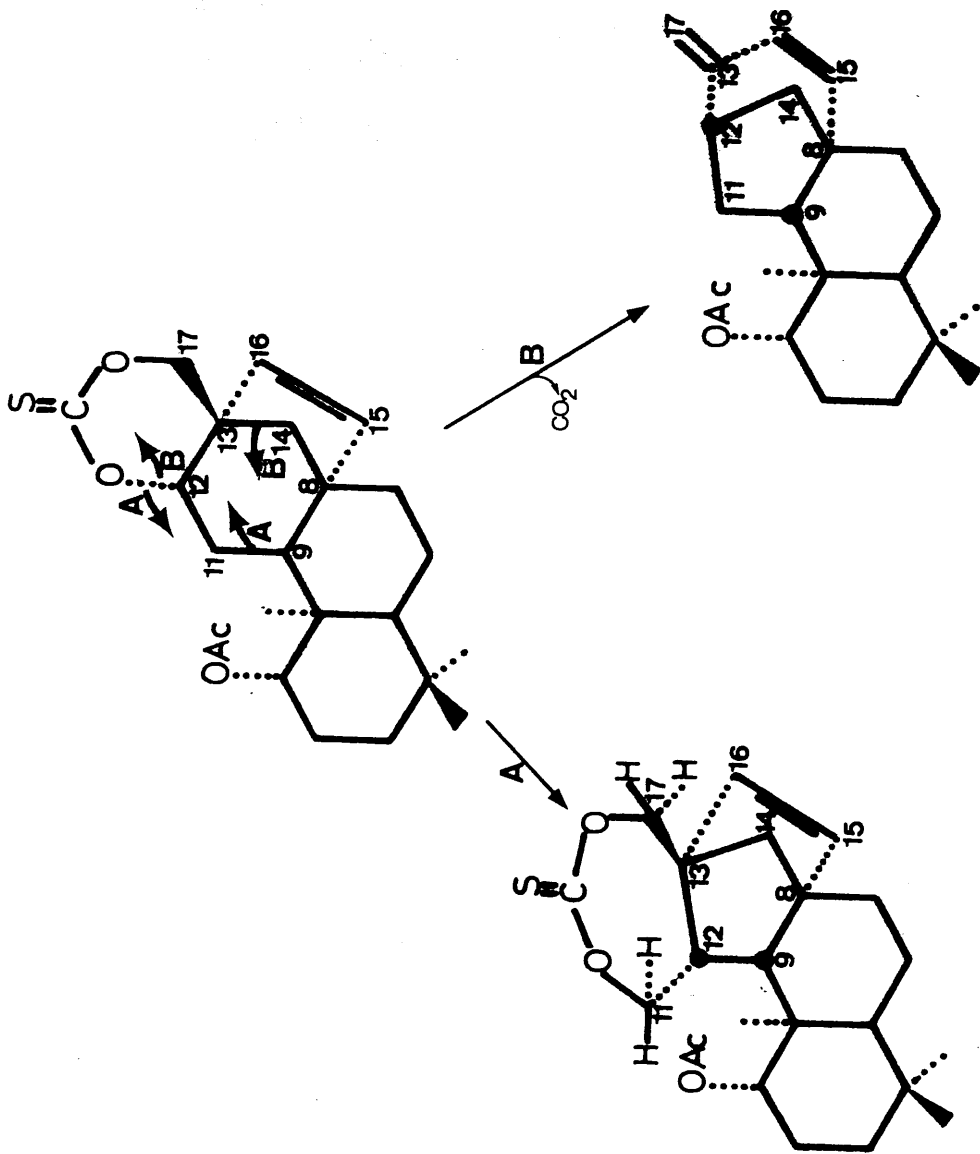
De los productos de reacción, el más popular parece tratarse de un tiocarbonato producto de reagrupamiento concertado con contracción de anillo C.

Existen dos posibilidades de reagrupamiento concertado a través de sendos carbeiones.

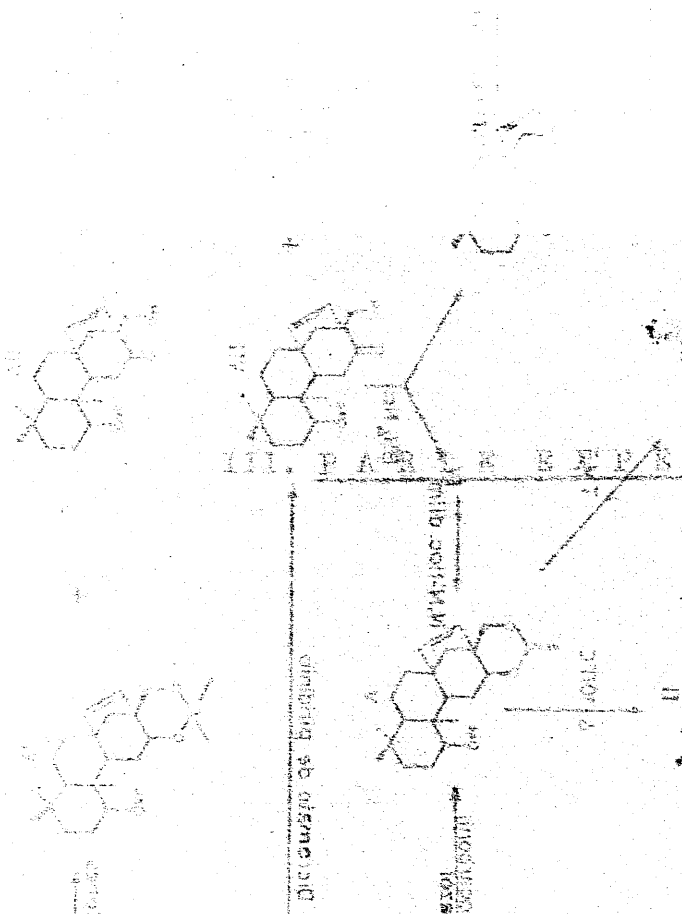
Habida cuenta de que no se ha producido el sistema de la vía B, sistema que, sin embargo, se produce vía mesilato, (Piacenza, 1.979) en sistemas no funcionalizados en C-17, la otra vía, (A), parece la que ha seguido la reacción.

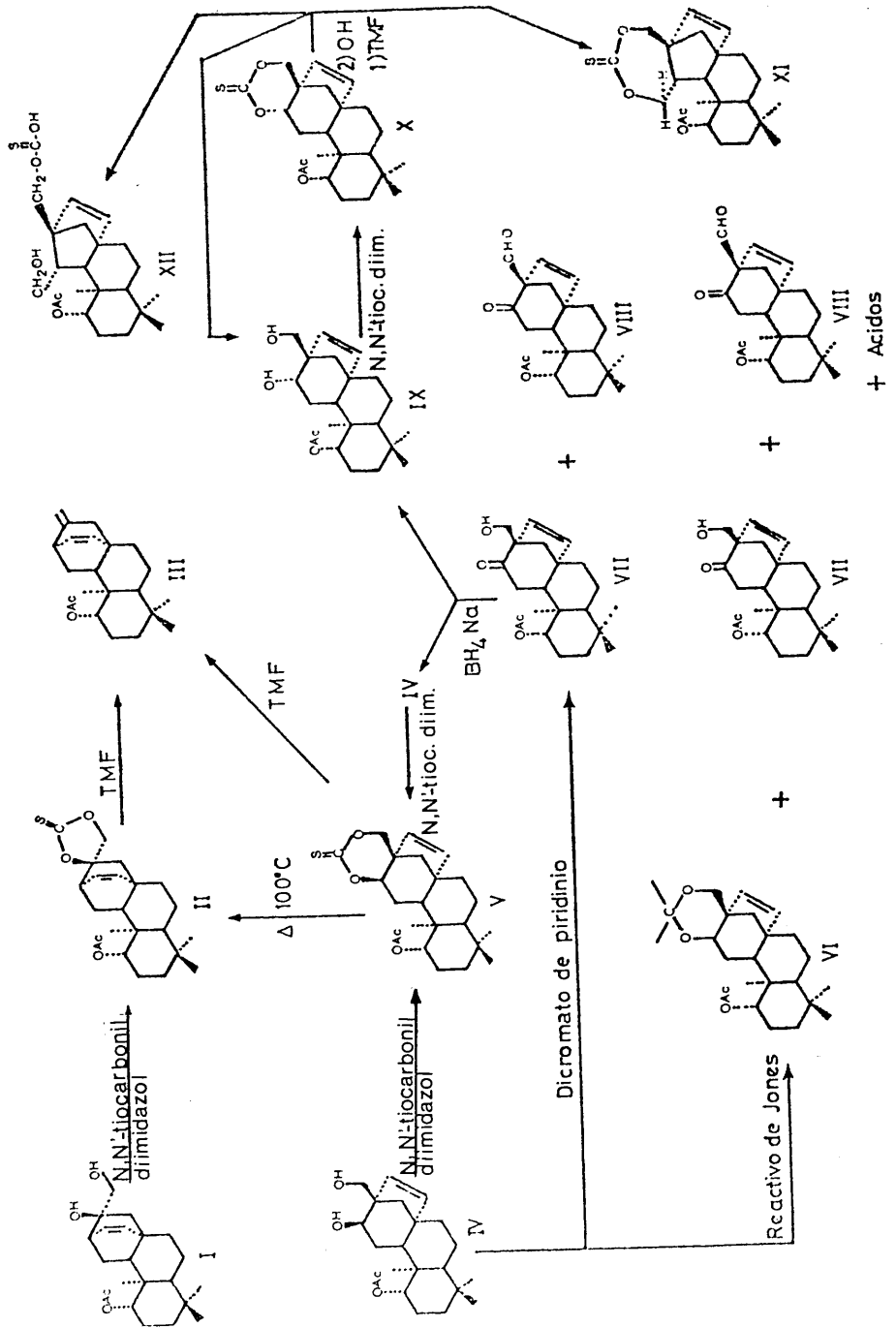
Como se ha podido ver en el apartado anterior el comportamiento espectroscópico de estos productos de reagrupamiento parecen compatibles con las estructuras propuestas aunque no - hayamos dispuesto de suficiente resolución para separar limpiamente las señales de todos y cada uno de los protones de los carbonos funcionalizados. Sin perjuicio de la realización de espec



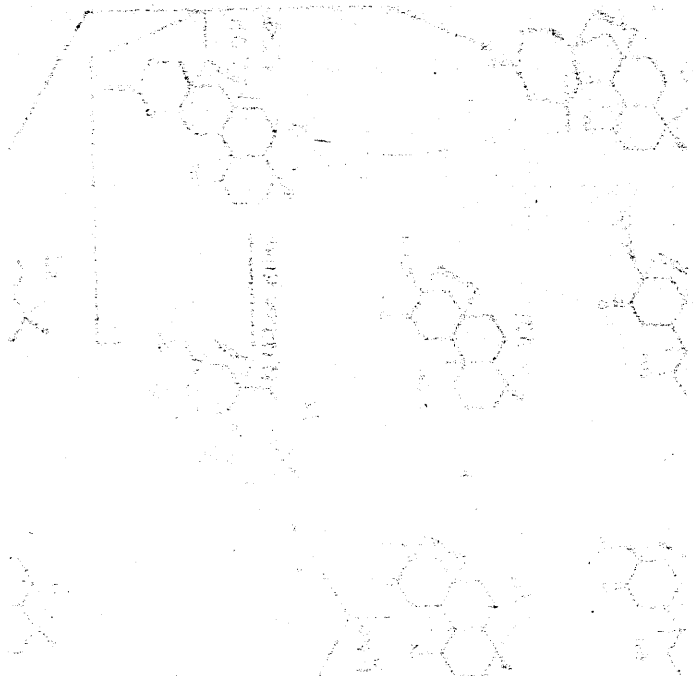


troscopía de  $^1\text{H}$ -RMN de muy alta resolución, cree mos que las estructuras propuestas son, de entre las posibles, las más aceptables.

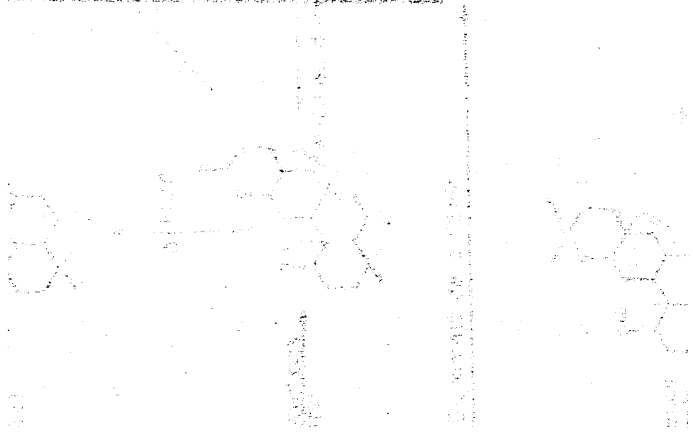




### III. P A R T E E X P E R I M E N T A L



1. FLOWER M. P. A. G. III



### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### III.1. Técnicas generales utilizadas.

Los puntos de fusión microscópicos han sido determinados en un aparato tipo KOFLER de la casa REICHERT y no están corregidos.

Las rotaciones específicas,  $[\alpha]_D$ , se midieron a temperatura de laboratorio en un polarímetro automático PERKIL-ELMER 141, en célula de 1 dm de longitud y en los disolventes y a las concentraciones que se expresa en cada caso.

Los espectros de IR se han realizado entre cristales de ClNa o en pastilla de BrK, según los casos, y en un espectrofotómetro PERKIN-ELMER, mod. 137(Infracord), o en PYE UNICAM mod.SP 1000.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se registraron, en un espectrómetro PERKIN-ELMER R-20B de 60MHz y en un VARIAN EM-390 (90MHz) y en un Bruker

( FT, 90 MHz ), empleando TMS como referencia y  $\text{Cl}_3\text{CD}$  como disolvente, salvo para el espectro del producto SF-7 realizado en  $\text{Pi-d}_5$  y  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ .

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN se han efectuado en un VARIAN - XLFT - 100 y en un Bruker trabajando a 25,2 MHz, para este núcleo usando como disolvente  $\text{Cl}_3\text{CD}$  o  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  según se indique y TMS como referencia interna. La asignación de las señales se ha llevado a cabo con el auxilio de los espectros de "Off-resonance".

Los espectros de masas se han registrado en un aparato HEWLETT-PACKARD, mod.5930 A por inyección directa a 7 ev y la determinación de aceites esenciales se hizo por CGL-EM usando como cromatógrafo un HEWLETT-PACKARD 5910 A; Para ello se utilizó una columna de 2m x 1,75mm d.i. rellena de SE-30 al 15% sobre Chromosorb G(100-120 mallas) AW y DMCS, con el siguiente programa de temperaturas: 50°C durante 10 minutos; 50-250°C con un aumento lineal de 2°C/minuto. Gas portador:He; flujo 25ml/minuto. Las condiciones del espectrómetro de masas fueron las siguientes: Energía de ionización 70 ev; Fuente de iones a 100°C; Anali

zador a 130°C; registro óptico de espectros.

Para las cromatografías en columna, se ha empleado silicagel como adsorbente de 0,063-0,200 mm (MERCK-nº7734) y para las cromatografías en capa fina, Silicagel MERCK 7747 y 0,25mm de espesor. Las cromatografías en capa preparativa se hicieron con la misma silicagel y espesores de capa de 0,5 y 1 mm según los casos. La visualización de productos se realizó con la mezcla usualmente de calefacción a 120°C hasta aparición de manchas.

### III.2. Sideritis funkiana (Willk)

El material de *Sideritis funkiana* empleado en esta parte de la memoria se recogió en las proximidades de GUADIX (GRANADA) durante el veraño de 1.978, depositándose ejemplares en el Herbario del Departamento de Botánica de la Universidad de Granada (F.de Farmacia). Exicatas nº7829.

#### III.2.1. Estudio de esencias.

100 grs de la planta, fueron sometidos a arrastre con vapor de agua en un aparato Clevenger, durante tres horas. Las esencias se recojieron



A. PARRA

ron con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y se procesaron por CGL-EM en la forma descrita anteriormente. Se identificaron los productos descritos en la parte teórica (figuras de 2 a 8).

### III.2.2. Extracción de la planta y aislamiento de la fracción diterpénica.

3,5 kg de plata (parte aérea), secos y finamente pulverizados fueron extraídos en un Soxhlet con 17 litros de n-hexano durante 72 horas. El extracto hexánico se concentra hasta 1,5 litros; este concentrado se extrae en embudo de decantación con MeOH al 90%.

La fase hidroalcohólica se concentra a presión reducida y temperatura baja, se diluye con agua y se extrae repetidas veces con cloroformo; la disolución clorofórmica se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro, se filtra y se evapora a sequedad en vacío.

El bruto así obtenido fué sometido a un proceso de eliminación de ceras, mediante la for

mación de complejos de inclusión con urea, manteniendo un reflujo con acetato de etilo y metanol como disolvente, en la proporción: 1 gr. de urea 2 c.c. de AcOEt: 4c.c. de MeOH. La posterior filtración de los clatratos y eliminación de volátiles rindió un total de 35 gr de fracción diterpénica.

Durante la concentración del extracto hexánico apareció un pequeño precipitado que se cromatografió en columna de gel de sílice, preparada para actividad III en la escala de Brockmann, eluyendo con mezclas de polaridad creciente de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ :  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , aislándose el producto que denominamos SF-7 (EUBOL).

La fracción diterpénica en bruto de la *S. funkiana* se recromatografió en capa fina sobre silicagel desarrollando con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ :  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (6:1) observándose dos grupos de sustancias: Uno más polar, con Rf 50-60 y otro más polar con Rf entre 25 y 45.

Cromatografiado el total en columna de  $\text{SiO}_2$  con la actividad antes citada, con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$

A. PARRA

como eluyente se logran separar ambos grupos de sustancias.

La fracción más apolar se recromatografía sobre  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  al 10% aislándose de ella, por orden de polaridad creciente: SF-1 (Linearol) y SF-2 (Isolinearol).

Los productos más apolares se recromatografiaron sobre  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  al 20% consiguiéndose separar los siguientes productos, según polaridad creciente: SF-3 (Sidol), SF-4 (Isosidol), SF-5 (Foliol) y SF-6 (Isofoliol).

En la placa inicial del bruto de S. Funkia na realizada con el soporte y eluyente antes indicados, aparecían unas pequeñas y débiles manchas debidas probablemente a productos muy polares y minoritarios. Finalizada la extracción de los dos grupos de productos más mayoritarios de la columna se procedió a pasar Acetona obteniéndose un pequeño residuo siripuso que puesto en c.c.f. se desdobra en dos manchas de polaridad elevada y pa recida. Para poder acometer su estudio se transformaron en acetónidos por tratamiento con Aceto

na/SO<sub>4</sub>Cu anhidro según técnica que se describirá posteriormente.

La separación de los acetónidos se efectuó mediante cromatografía en capa preparativa de silicagel desarrollando con Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>:(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO(4,5:1) se aislan así los dos nuevos diterpenos ent-kaurénicos que denominamos SF-3(Funkiol) y SF-9 (Sidofunkiol).

### III.2.3. Diterpenos de Sideritis Funkiana

SF-1: 3β,7α-dihidroxi-18-acetoxi-ent-kaur-16-eno, Linearol.

P.F. 216-217°C (Cl<sub>3</sub>CH-n-hexano)

$[\alpha]_D^{25} = -66^\circ$  (c,1; EtOH)

IR, RMN : Figuras 9 y 10

SF-2: 3β,7α-dihidroxi-18-acetoxi-ent-kaur-15-eno, Isolinearol.

P.F. 186-187°C (EtOH-H<sub>2</sub>O)

$[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$  (c,0,03; EtOH)

IR, RMN : Figuras 11 y 12

SF-3: 7α,18-dihidroxi-3β-acetoxi-ent-kaur-16-eno, Sidol.

P.F. 164-166°C (EtOH-n-hexano)

$$[\alpha]_D^{25} = -95^\circ \quad (c, 0,9; \text{EtOH})$$

IR, RMN : Figuras 13 y 14

SF-4: 7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-3 $\beta$ -acetoxi-ent-kaur-15-eno, Isosidol.

P.F. 180-182°C (EtOH-n-hexano)

$$[\alpha]_D^{25} = -27^\circ \quad (c, 0,5; \text{EtOH})$$

IR, RMN : Figuras 15 y 16

SF-5: 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,18-trihidroxi-ent-kaur-16-eno, Foliol.

R.F. 198-200°C (Acetona-n-hexano)

$$[\alpha]_D^{25} = -36^\circ \quad (c, 0,5; \text{EtOH})$$

IR, RMN : Figuras 17 y 18

Triacetato de SF-5.

3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,18-triacetoxi-ent-kaur-16-eno,  
Triacetilfoliol.

Se obtiene al tratar los diterpenos SF-1 SF-3 y SF-5 con Ac<sub>2</sub>O/Piridina a temperatura ambiente durante 48 horas y posterior evaporación de los volátiles a vacío.

P.F. 127°C (EtOH-H<sub>2</sub>O)

$$[\alpha]_D^{25} = -4^\circ \quad (c, 0,6; \text{CH Cl}_3)$$

IR, RMN : Figuras 19 y 20

SF-6:  $3\beta,7\alpha,18$ -trihidroxi-ent-kaur-15-eno,  
Isofoliol.

P.F.  $230^{\circ}\text{C}$  (Acetona)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 8^{\circ}$  (c, 0,5; EtOH)

Triacetato de SF-6.

$3\beta,7\alpha,18$ -triacetoxi-ent-kaur-15-eno,  
Triacetilisofoliol.

Se obtiene al tratar los diterpenos SF-2,  
SF-4 y SF-6 con  $\text{Ac}_2\text{O}$ /Piridina durante 48 horas a  
temperatura ambiente.

P.F.  $134-136^{\circ}\text{C}$  (EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ )

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 46^{\circ}$  (c, 0,8;  $\text{CHCl}_3$ )

IR, RMN : Figuras 21 y 22

SF-7:  $15\beta,18$ -dihidroxi- $7\alpha$ -acetoxi-ent-kaur-  
16-eno, Eubol.

P.F.  $190-191^{\circ}\text{C}$

EM, IR, RMN : Figuras 23,24,25,26 y 27

Acetónido de SF-8 y SF-9.

La mezcla de estos dos productos ( 200mg)  
se disuelve en 6 ml de acetona y con 0,8 mg de-

SO<sub>4</sub>Cu anhidro se calienta a reflujo y con agitación magnética durante 12 horas; posteriormente se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un pequeño sirupo que se procesa por cromatografía de capa preparativa.

Acetónido de SF-8.

6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -isopropiliden-3 $\beta$ -hidroxi-18-acetoxi-ent-kaur-16-eno, Acetónido de funkiol.

<sup>1</sup>H-RMN: Figura 28

<sup>13</sup>C-RMN: Figuras 30 y 31

Acetónido de SF-9.

6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -isopropiliden-18-hidroxi-3 $\beta$ -acetoxi-ent-kaur-16-eno, Acetónido de Sidofun-Kiol.

<sup>1</sup>H-RMN : Figura 29

III.3. Sideritis pusilla Lag (Pau) Subespecie.

Todo lo referente a recogida, clasificación, extracción, fraccionamiento por solvente y cromatografía inicial de esta planta forma parte

de la Tesis Doctoral del Prof. Dr.D.Antonio Peña leida en esta Universidad en Junio de 1.979. Se centra esta parte de la presente Memoria en el estudio de las fracciones más polares y minoritarias de esta planta de las cuales se aisla el nuevo diterpeno trihidroxilado que denominamos SP-9.

III.3.1. Aislamiento del nuevo diterpeno trihidroxilado, SP-9.

SP-9:  $11\beta, 16\alpha, 17$ -trihidroxí-ent-atis-13-eno, Atisideritol.

De las fracciones más polares de *S. pusilla* y mediante cromatografía en capa preparativa de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  al 15%, eluyendo con Acetona/ $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  (1:1), se logra aislar el producto que se designa como SP-9.

P.F. 155-7°C

$[\alpha]_D^{20} = 15,4^\circ$  (c, 1;  $\text{CHCl}_3$ )

EM, IR,  $^1\text{H}$ -RMN : Figuras 32, 33, 34.

$^{13}\text{C}$ -RMN : Figuras 39 y 40.



III.3.2. Correlación química de SP-9 con serradiol.

Acetónido de SP-9 : 16 $\alpha$ ,17-isopropiliden-11 $\beta$ -hidroxi-ent-atis-13-eno, Acetónido de Atisideritol.

200 mg de SP-9 se acetonan con Acetona / SO<sub>4</sub>Cu anhidro en la forma usual obteniéndose 185 mg del acetónido.

P.F. 83-85°C

$$[\alpha]_D^{20} = 1,7^\circ \quad (c, 1; \text{CHCl}_3)$$

<sup>1</sup>H-RMN : Figura 36

<sup>13</sup>C-RMN: Figura 41

Ceto acetónido de SP-9.

11-oxo-16 $\alpha$ ,17-isopropiliden-ent-atis-13-eno, 11-Ceto acetónido de Atisideritol.

125 mg del acetónido de SP-9 se oxidan con el reactivo de Jones, según la técnica usual, obteniéndose 120 mg del producto 11-ceto.

P.F. Sirupo

$$[\alpha]_D^{20} = -51,8^\circ \quad (c, 1; \text{CHCl}_3)$$

<sup>1</sup>H-RMN: Figura 38

Acetónido de serradiol.

16 $\alpha$ ,17-isopropiliden-ent-atis-13-eno.

40 mg del ceto-acetónido de SP-9 se someten a una reducción de Wolf-Kishmner, modificación de Huang-Minlon (DURHAM, 1.963) disolviéndolos en 12 ml de dietilen glicol y 4 ml de hidracina y se calientan a 150°C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionan 4 g de KOH y se vuelve a calentar a 200-210°C, durante otras cuatro horas. Una vez fría, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O. Se obtiene así una mezcla de productos, alineándose el mayoritario con una muestra auténtica de acetónido de serradiol, en c.c.f. de SiO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>Ag al 20% y eluyente Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>:Acetona (4:1) y Benceno: AcOEt (4:1).

80 mg del ceto-acetónido se someten a reducción con Tosilhidracida y cianborohidruro sódico (HUTCHINS, 1.971) en las siguientes condiciones: 1 mol de la cetona y 1,25 mmoles de tosilhidracida se disuelven en 5 ml de N, N'-dimetilformamida que contiene 35 gr de ácido p-toluen-sulfónico. A la mezcla se le añade BH<sub>3</sub>NaCN(4 m -

mol) y la disolución se calienta a 100-105°C. Posteriormente se diluye con agua y se extrae con ciclohexano. Se obtiene así una mezcla de productos que se intenta separar por cromatografía en capa preparativa de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  al 20% lográndose aislar 23 mg de un producto que se identifica como acetónido de serradiol por sus datos físicos y espectroscópicos.

P.F. 142-4°C

$[\alpha]_D^{20} = 35,8$  (c, 0,8;  $\text{CHCl}_3$ )

RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ,  $\delta$  en ppm):

5,8 (2H, m); 3,43 (2H, dd,  $J = 8\text{Hz}$ ); 2,4 (1H, m); 0,80 (3H, s); 0,72 (3H, s); - 0,52 (3H, s).

III.4. Reacciones de reagrupamiento de tiocarbonatos cíclicos en sistemas ent-beyer-15-énicos y ent-atis-13-énicos.

Obtención de materias primas

El 1-acetilsideritol y el 1-acetiljativa-triol han sido aislados de la Sideritis pusilla (Lag) Pau (G. Granados, 1.980). En esta ocasión se procesaron 5 Kg de partes aéreas de planta seca, extrayéndose y tratándose según parte experimental de (G. Quesada, 1.973). El bruto diterpénico (90 gr) se pone en cabeza de una columna de silicagel (1,5 Kg), y se eluye con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . Las fracciones de la columna que contienen los dos productos que nos interesan (36 gr) se recromatografían en una columna seca de 1,3 Kg de silicagel con un 10% de  $\text{NO}_3\text{Ag}$ , eluyendo con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{Acetona}$  (6:1) recogiendo fracciones de 250 ml. Se aíslan así diversos productos descritos en (G. Granados, 1980) y también 1,5 gr de 1-acetilsideritol y 13 gr de 1-acetiljativatriol, que se purifican en sendas columnas de silicagel para eliminar color y restos de  $\text{NO}_3\text{Ag}$ .

III.4.1. Procedimiento general de formación de tiocarbonatos (Corey, 1.963).

A un mmol del diol, disuelto en tolueno, se le agrega 1,5 mmoles de N,N'-tiocarbonildiimidazol (Fluka) y se mantiene a reflujo entre 1 y 2 horas, controlando la formación de tiocarbonatos por cromatografía en capa fina de silicagel, eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{Acetona}$  (100:1). La reacción se da por terminada cuando desaparece la mancha correspondiente al diol de partida. Cuando la solución se encuentra a temperatura ambiente se vierte sobre agua, extrayendo con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y secando con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro. La purificación se lleva a cabo en columna de silicagel, eluyendo primero con  $\text{Cl}_3\text{CH}$  y después con mezclas de polaridad creciente de  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{Acetona}$ .

Tiocarbonato de l-acetilsideritol

Se emplean 250 mg de l-acetilsideritol y 150 mg de N,N'-tiocarbonildiimidazol. Tiempo de -

reacción: 2 horas. Se aislan 200 mg del tiocarbonato de l-acetilsideritol.

P.F. 183-5°C

$$[\alpha]_D^{20} = 36,2^\circ \quad (c, 1; \text{CHCl}_3)$$

IR, RMN: Figuras 42 y 43

Tiocarbonato de l-acetiljativatriol

Se emplean 250 mg de l-acetiljativatriol y 150 mg de N,N'-tiocarbonildiimidazol. Tiempo de reacción: 1 hora. Se aislan 192 mg del tiocarbonato de l-acetiljativatriol.

P.F. 202-4°C

$$[\alpha]_D^{20} = -19,3^\circ \quad (c, 1; \text{CHCl}_3)$$

IR, RMN: Figuras 47 y 48

Tiocarbonatos de l-acetiljativatriol y  
12-epi-l-acetiljativatriol.

450 mg de la mezcla de l-acetiljativa -  
tríol y 12-epi-l-acetiljativatriol se hacen -  
reaccionar con 250 mg de N,N'-tiocarbonildiimi-  
dazol durante 1 hora. Se obtiene, previa puri-  
ficación, 387 mg de la mezcla de tiocarbonatos

de ambos productos, que se separan por cromatografía en columna de silicagel, eluyendo en primer lugar con  $\text{Cl}_3\text{CH}$  y luego con mezclas de polaridad creciente de  $\text{Cl}_3\text{CH}$ /Acetona, aislándose 46 mg del tiocarbonato de l-acetiljativatriol y 283 mg del tiocarbonato de 12-epi-l-acetiljativatriol

Tiocarbonato 12-epi-l-acetiljativatriol

P.F. 195-6°C

$$[\alpha]_D^{20} = 164 \quad (c, 1; \text{CHCl}_3)$$

RMN: Figura 53

Calefacción del tiocarbonato de l-acetiljativatriol en medio inerte.

40 mg del tiocarbonato de l-acetiljativatriol se disuelven en 5 ml de dioxano y se mantienen a reflujo durante 24 horas. La cromatografía en capa fina de silicagel sin activar, eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}$ , indica que existe una paulatina transformación en tiocarbonato de l-acetilsideritol. Al cabo de las 24 horas de calentamiento, la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae con  $\text{Cl}_3\text{CH}$ , lavando con agua repetidas veces. Tras secar con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro, la

mezcla se separa en columna de silicagel, aislándose 26 mg del tiocarbonato de l-acetilsideritol y 6 mg del tiocarbonato de l-acetiljativatriol - inalterado.

III.4.2. Procedimiento general de tratamiento de tiocarbonatos con trimetil fosfito (Corey, 1.963).

Los tiocarbonatos se disuelven en un exceso de trimetilfosfito (Fluka) y la reacción se mantiene a reflujo entre 24 y 48 horas, controlando la reacción por cromatografía en capa fina de silicagel, eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{Acetona}$  (100:1). Cuando se haya consumido el tiocarbonato de partida, se vierte la mezcla de reacción sobre una solución acuosa al 10% de NaOH, extrayendo con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y secando con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro.

Tratamiento del tiocarbonato de l-acetilsideritol con trimetil fosfito.

150 mg del tiocarbonato de l-acetilsideritol se disuelven en 10 ml de trimetil fosfito y



se mantienen a reflujo durante 24 horas. Proce-  
diendo como se describe con anterioridad y puri-  
ficando en columna de silicagel se obtienen 123  
mg de ent-atis-13,16-dieno.

P.F. 78-80°C

$$[\alpha]_D^{20} = 65 (c, 1 ; \text{CHCl}_3\text{CH})$$

IR, RMN : Figuras 44 y 45

EM, UV : Ver parte teórica

Tratamiento del tiocarbonato de 1-acetil-  
jativatriol con trimetilfosfito.

150 mg del tiocarbonato de 1-acetiljativa  
triol se disuelven en 10 ml de trimetilfosfito y  
se mantienen a reflujo durante 24 horas. Proce-  
diendo como se describe anteriormente y purifi-  
cando en columna de silicagel se obtienen 93 mg  
de ent-atis-13,16-dieno.

Tratamiento del tiocarbonato de 12-epi-1-  
acetiljativatriol con trimetilfosfito.

213 mg del tiocarbonato se disuelven en -  
10 ml de trimetilfosfito y se mantienen a refluj-  
o controlando por cromatografía en capa fina a  
las 4, 20 y 40 horas. A partir de las 20 horas a  
reflujo no se observa variación de los productos

de reacción. En ningún momento aparece mancha alguna que en c.c.p. presente una polaridad similar al dieno. A las 48 horas de reflujo se procede como se describe antes, la mezcla de productos resultantes se separa por cromatografía en columna de silicagel, obteniéndose los productos que se describe en la parte teórica de la presente Memoria.

Producto IX: 12-epi-1-acetiljativatriol

IR ,RMN: Figuras 60, 61

Producto XI:

IR, RMN : Figuras 54,61 y 55

EM : Figura 56

Producto XII:

IR, RMN : Figuras 57, 61 y 58

EM : Figura 59

III.4.3. Síntesis del C-12 epímero del l-acetiljativatriol.

Oxidación del l-acetiljativatriol con reactivo de Jones.

Se disuelven 1,15g de l-acetiljativatriol en 15 ml de acetona, y se agregan 0,4 ml de reactivo de Jones (Curtis, 1.953), procediendo en la forma acostumbrada. La mezcla de productos obtenidos contiene como producto principal (550 mg), el acetónido del l-acetiljativatriol, así como 200 mg del producto de oxidación en C-12, 25 mg. del producto de oxidación en C-17, así como productos polares, posiblemente con función carboxílica en C-17.

Acetónido de l-acetiljativatriol: P.F. 154-6°C ;

$[\alpha]_D^{20} = -3,63$  (c, 0,6;  $\text{CHCl}_3$ ); IR: 3.060, 1.730, 750 y 727  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (60 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$   $\delta$  en ppm):

$Q_{AB}$  (2H, 5,95 y 5,50,  $J=6$  Hz); 5,47 (1H, m,  $W_{1/2}$   
 = 18 Hz); 3,84 (1H, m,  $W_{1/2}=11$ Hz);  $Q_{AB}$  (2H, 4,0  
 y 3,40,  $J=12$  Hz); 1,98 (3H, s); 1,38 (6H, s); 0,85  
 (6H, s) y 0,83 (3H, s).

12-oxo-derivado del 1-acetiljativatriol:

P.F. 61-3°C

$$[\alpha]_D^{20} = -3,63 \text{ (c, 1; } Cl_3CH)$$

IR, RMN: Figuras 49 y 50

12,17-dioxoderivado de 1-acetiljativatriol

P.F. 110-12°C

$$[\alpha]_D^{20} = -2,07$$

IR, RMN: Figuras 51 y 52

Oxidación de 1-acetiljativatriol con di-  
cromato de piridinio.

800 mg de 1-acetiljativatriol se disuel-  
 ven en 10 ml de  $Cl_2CH_2$  seco y se agregan 1,4g de  
 dicromato de piridinio (Corey, 1.979), unos tam-  
 bes moleculares de 3 Å y se mantiene con agita-  
 ción magnética a temperatura ambiente durante 2  
 horas. Al cabo de este tiempo se agregan 50ml de  
 éter seco/pentano (1:1) y se filtra en placa de  
 vidrio ( $n^o$  4), lavando posteriormente con éter -

seco. La reacción transcurre lentamente, aislándose mediante columna de silicagel, 560 mg de 12-oxoderivado del 1-acetiljativatriol y 40 mg de 12,17-dioxoderiv. del 1-acetiljativatriol. Cromatográficamente no se aprecia la aparición de productos con mayor polaridad.

Reducción de 12-oxoderivado del 1-acetiljativatriol.

450 mg de 12-oxoderivado del 1-acetiljativatriol se disuelven en 25 ml de isopropanol y se agregan 900 mg de  $\text{BH}_4\text{Na}$  y unas gotas de etanol, manteniendo el sistema a  $-18^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Posteriormente se diluye con agua acidificada con  $\text{ClH}$  y se extrae con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . La cromatografía en capa fina de silicagel, desarrollada con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{Acetona}$  (200:1), muestra que la reacción ha sido completa obteniéndose dos productos, de los cuales el minoritario se alinea con una muestra de 1-acetiljativatriol y un mayoritario, algo más polar. Esta mezcla no se separa satisfactoriamente por lo que se forma previamente su tiocarbonato y posteriormente, estos se separan en columna de silicagel.

Como consecuencia de los datos  
de la presente Memoria, pueden establecerse  
los siguientes principios:

#### CONCLUSIONES

De los resultados de los análisis  
de las muestras se puede concluir que  
se trata de un compuesto orgánico  
de tipo ...

#### IV. CONCLUSIONES

Los resultados de los análisis  
de las muestras indican que se trata  
de un compuesto orgánico de tipo ...

De los resultados de los análisis  
de las muestras se puede concluir que  
se trata de un compuesto orgánico  
de tipo ...

#### 3A, 7a-dihidroxi-18-acetato

liante columna de sílice gel, 560 mg de  
 derivado del 1-acetilglicirizina y 40 mg  
 de óxido de hierro del 1-acetilglicirizina. Con  
 frecuencia se expresa la separación de  
 con mayor polaridad.

inducción de 12-oxoácido del 1-acetilglicirizina.

EXPERIMENTO VI

150 mg de 12-oxoácido del 1-acetilglicirizina  
 se disueldieron en 25 ml de isopropanol y  
 se agregaron 500 mg de  $H_2O_2$  y unas gotas de  
 ácido acético. El sistema a  $40^\circ C$  durante 1  
 fuertemente se agitó con agua saturada  
 con  $Cl_2$  y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . La extracción  
 se repitió hasta que se obtuvo un extracto  
 de  $CH_2Cl_2$  / Acetona (200:1), mientras que la  
 no se ha sido completa. El extracto de los  
 de los cuales el menor contenido de 12-oxoácido  
 muestra de 1-acetilglicirizina y su con-

Como consecuencia de los datos contenidos en la presente Memoria, pueden establecerse las siguientes

### C O N C L U S I O N E S

1ª Se ha realizado el estudio de aceites esenciales de la *Sideritis funkiana* - (Willk) habiéndose determinado por CG EM los siguientes compuestos:

$\alpha$ -pineno	4,10-dimetil-7-
$\Delta^3$ -Careno	isopropil-bici-
p-Cimeno	clo-(4,4,0)-1,4-
$\delta$ -Terpineno	decadieno
$\alpha$ -curcumeno	$\beta$ -Bisabolol

2ª De la fracción diterpénica de la *Sideritis funkiana* (Willk) ha sido aislados e identificados los siguientes diterpenos conocidos:

$3\beta,7\alpha$ -dihidroxi-18-acetoxi-ent - kaur-16-eno (LINEAROL).

$3\beta,7\alpha$  -dihidroxi-18-acetoxi-ent - kaur-15-eno (ISOLINEAROL).

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



7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-3 $\beta$ -acetoxi-ent-kaur-15-eno (ISOSIDOL).

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

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

15 $\beta$ ,18-dihidroxi-7 $\alpha$ -acetoxi-ent-kaur-16-eno (EUBOL).

- 3<sup>a</sup> De esta misma fracción se han aislado y caracterizado dos componentes minoritarios (3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -trihidroxi-18-acetoxi-ent-kaur-16-eno, FUNKIOL y 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -18-trihidroxi-3 $\beta$ -acetoxi-ent-kaur-16-eno, SIDOFUNKIOL), productos no descritos en bibliografía, en función de experiencias de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN.
- 4<sup>a</sup> El contenido diterpénico de la referida *Sideritis funkiana* se diferencia claramente del correspondiente al de la grex de *Sideritis angustifolia* Lag , siendo paralelo al de la *Sideritis la gascana* Willk.
- 5<sup>a</sup> Por procedimientos químicos y espectroscópicos ha sido determinada la

estructura del nuevo compuesto ent-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17-trihidroxiatís - 13-eno (ATISIDERITOL). Este compuesto ha sido aislado de *Sideritis pusilla* Subespecie.

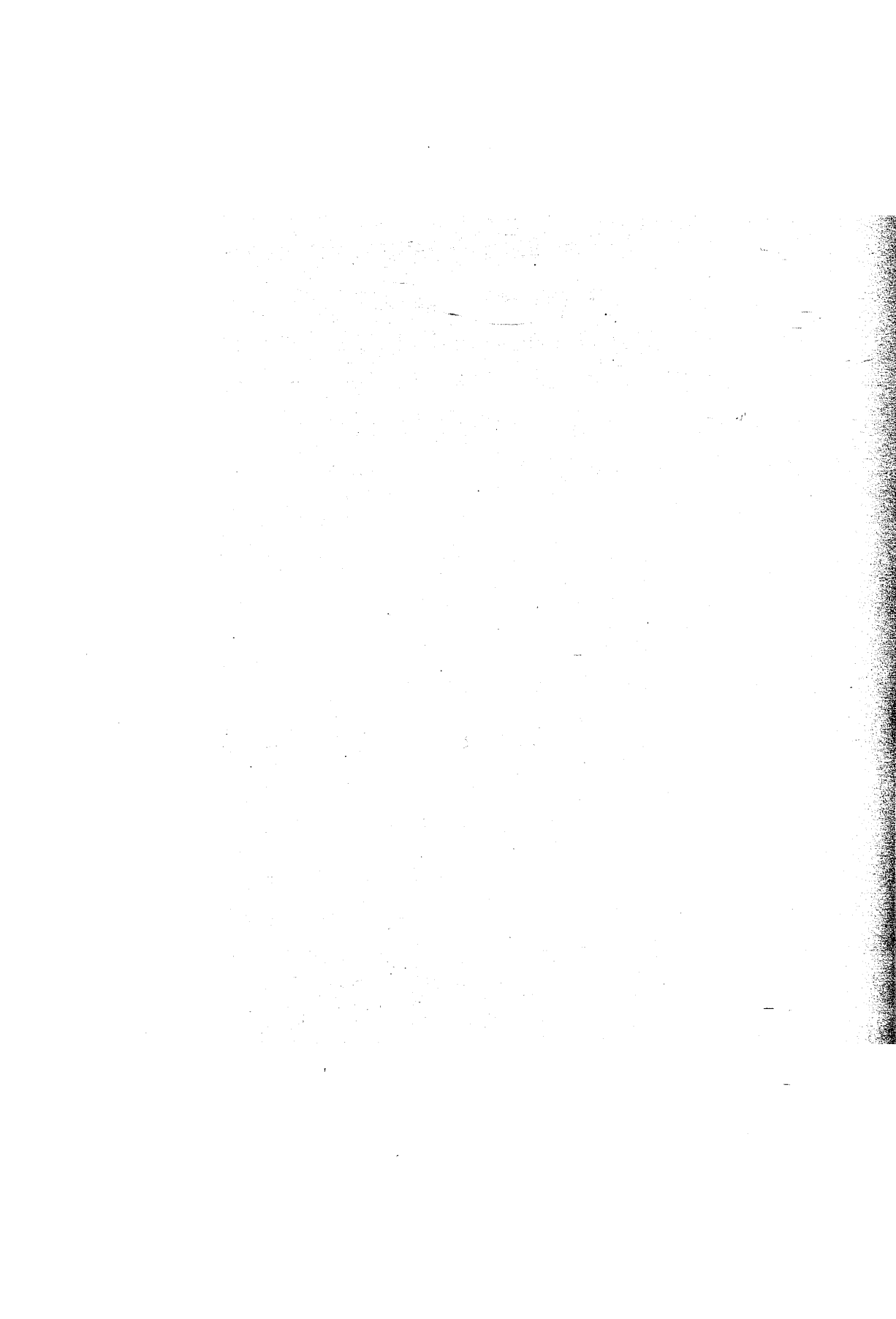
6<sup>a</sup> A partir de l-acetilsideritol, aislado de la *Sideritis pusilla* Subespecie, ha sido sintetizado el ent-1 $\beta$ -acetoxiatís-13,16-dieno, por reacción de su tiocarbonil derivado con trimetilfosfito. Este sistema diénico no había sido descrito en literatura química.

7<sup>a</sup> Ha sido establecido que existe un reagrupamiento concertado en sistemas ent-12 $\alpha$ ,17-tiocarboniloxi-beyer-15-nos a ent-16 $\alpha$ ,17-tiocarboniloxiatís 13-enos. Este reagrupamiento puede producirse mediante calefacción en medio aprótico. Si la reacción se lleva a cabo en el seno de trimetilfosfito se produce en forma consecutiva o simultánea las correspondientes reacciones de reagrupamiento y elimi

nación, obteniéndose directamente ent-atis-13,16-dieno.

- 8ª El tratamiento del 1-acetiljativa - triol con dicromato de piridinio conduce a la oxidación selectiva del alcohol axial en C-12 sin alterar , en cantidad apreciable, el alcohol primario situado sobre C-17. La reducción estereoselectiva del C - 12 oxo-derivado de 1-acetiljativatriol con  $BH_4Na$  produce con muy buen rendimiento C-12 epi-1-acetiljativa - triol.
- 9ª El tiocarbonato del 12-epi-1-acetiljativatriol no evoluciona hacia sistemas ent-atisénicos, lo que prueba que la referida conversión se produce en forma concertada en los derivados naturales.
- 10ª Por el contrario, parece producirse otro reagrupamiento concertado con contracción del anillo C del ent - beyer-15-eno. Las experiencias de

$^1\text{H}$ -RMN (90 MHz) realizadas sobre los productos de reagrupamiento son compatibles con estructuras de derivados de ent-11,17-dihidroxi-12(11 $\rightarrow$ 9)abeo-beyer-15-eno.



J. Chem. Soc. C, 2119, (1.965).

Apollon, R.A. & Gann, P.A. y M. Grind  
Chem. Commun., 111, (1.968).

Ayer, W.W.; Bell, J.A.; Rodriguez, H.  
ib., 5

Can. J. Chem., 32, 1792, (1.974).

... ..  
... ..  
... ..

### V. BIBLIOGRAFIA

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

TRANSMISSION

Appleton, R.A.; Mc Alees, A.J.; Mc Cormick, A.;  
Mc Crindle, R. y Murray, R.D.H.  
J. Chem. Soc.C, 2319, (1.966).

Appleton, R.A.; Gunn, P.A. y Mc Crindle, R.  
Chem. Commun, 1131, (1.968).

Ayer, W.A.; Ball, J.A.; Rodríguez, B. y Valverde,  
S.  
Can. J. Chem., 52, 2792, (1.974).

Bebly, J.P.; Ghisalberti, E.L.; Jefferies, P.R.  
Sefton, M.A. y Sheppard, P.N.  
Tetrahedron Lett., 28, 2589, (1.973).

Beynon, J.H.; Sannders, R.A. y Williams, A.E. .  
"The mass spectra of organic molecules" Research  
Departement, Imperial chemical Industries Ltd.,  
Manchester, Neur York, (1.968).

Boya, M. y Valverde, S.  
12 Simposium Internacional de Química de Produc  
tos Naturales, pág. 129, (1.980).

Breton, J.L.; Gonzalez, A.; Rocha, J.M.; M.Pani  
zo, F.; Rodríguez, B. y Valverde, S.  
Tetrahedron Lett., 7, 599, (1.969).

Breton, J.L.  
Anales de Química, 65 (6), 621, (1.969).



A. PARRA

Brieskorn, R.C.  
Pharmac. Acta. Helv., 41, 343, (1.966).

Buchanan, J.C. y Davis, B.R.  
Chem. Commun, 1142, (1.967).

Camps, F.; Coll, J. y Cortel, A.  
12 Simposium Internacional de Química de Productos  
Naturales, pág. 136, (1.980).

Von Carstenn, C.; Valverde, S. y Rodríguez, B.  
Aust. J. Chem., 27, 517, (1.974).

Carrascal, M.I.; Rodriguez, B. y Valverde, S.  
Anales de Química, 73, (3), (1.977).

Carrascal, M.I.; Rabanal, R.M.; Marquez, C. y  
Valverde, S.  
Anales de Química, 74 (12), 1547, (1.978).

Carreras, L.M. .  
Departamento Botánica Fisiol. Veg., Univers.de  
Madrid, 3, 39, (1.971).

Coates, R.M. y Bertram, E.F.  
J. Org. Chem., 36, 2625, (1.971-1).

Coates, R.M. y Bertram, E.F.  
J. Org. Chem., 36, 3722, (1.971-2).

Cook, I.F. y Knax, P.  
Tetrahedron, 32, 363, (1.976).

Connolly, J.D.; Gunn, D.M.; Mc Cridle, R.; Murray, R.D.H. y Overton, K.H.  
Tetrahedron Lett., 2109, (1.966).

Corey, E.J. y Winter, R.A.E.  
J. Amer. Chem. Soc., 85, 2678, (1.963).

Corey, E.J. ; Carey, F.A. y Winter, R.A.E.  
J. Amer. Chem. Soc., 87, 934, (1.965).

Corey, E.J. y Schmitd, G.  
Tetrahedron Lett., 399, (1.979).

Cross, B.E.; B.Galt, R.H. y Hanson, J.R.  
J. Chem. Soc., 295, (1.964).

Cross, B.E.; Norton, K. y Stewart, J.C.  
J. Chem. Soc. C, 1054, (1.968).

Cross, B.E. y Gatfield, I.L.  
Chem. Commun, 33, (1.970).

Curtis, R.G.; Heilbron, I.; Jones, E.H.R. y Woods, G.F.  
J. Chem. Soc., 457, (1.953).

David, S. y David, W.  
Syntesis Communications, 8 (3), 187, (1.977).

Devon, T.K. y Scott, A.I.  
"Hanbook of natural occurring compounds" V.II:Terpenes. Academic Press., New York, (1.972).

Dorkhac, M. y Col.  
J. Chem. Res. S, (1), 22, (1.978).

Durham, L.H.; Mc Leod, D.J. y Cason, J.  
Org. Syn. Coll., 4, 510, (1.963).

Eilames, G. y Hanson, J.R.  
J.C.S. Perkin I, 1666, (1.976).

Fayos, J.; M.Ripoll, M.; Paternostro, M.; Piozzi  
F.; Rodríguez, B. y Savona, G.  
J. Org. Chem., 44, 4992, (1.973).

Fujita, E.  
Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univer, 43, 111 ,  
(1.970-1).

Fujita, E.  
Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univer, 48, 294 ,  
(1.970-2).

Fujita, E.  
Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univer, 49, 423 ,  
(1.971).

Fujita, E. y Col.  
J. C.S. Perkin I, 2277, (1.973).

Fujita, E.; Fuji, K.; Nagao, Y.; Node, M. y  
Ochiai, M.  
Bull. Inst. Chem. Res, Kyoto. Univer., 55(6) ,  
494, (1.977).

Fujita, E. y Ochiai, M.

Chem. Pharm. Bull., 26 (1), 264, (1.978).

G. Alvarez, M.C. y Rodríguez, B.

Phytochemistry, 15 (22), 1994, (1.976).

G. Alvarez, M.C.; M. Panizo, F. y Rodríguez, B.

Anales de Química, 75, 752, (1.979).

G. Alvarez, M.C. y Rodríguez, B.

Phytochemistry, en prensa, (1.980).

G. Granados, A.; Parra, A.; Peña, A. y Valverde, S.

Anales de Química, 76, 178, (1.980).

G. Granados, A.; Parra, A.; Peña, A.; Saenz, A. y Saenz, J.M.

Tetrahedron Lett., 21, 3611, (1980).

G. Granados, A.; Parra, A.; Peña, A.; Saenz, A y Saenz, J.M.

Anales de Química, 77, C, 19, (1.981).

G. Granados, A.; Parra, A.; Peña, A.  
pendiente de publicación.

Ghisalberti, E.L. y Jefferies, P.R.

Aust. J. Chem., 19, 1759, (1.966).

G. Quesada, T.G.; Rodríguez, B. y Valverde, S.

Anales de Química, 68, 1467, (1.972).

G. Quesada, T.G.; Rodríguez, B.; Valverde, S. y Huneck, S.  
Tetrahedron Lett., 2187, (1972).

G. Quesada, T.G.; Rodríguez, B. y Valverde, S.  
Experientia, 69, 1201, (1.973).

G. Quesada, T.G.; Rodríguez, B. y Valverde, S.  
Anales de Química, 70, 239, (1.974).

G. Quesada, T.G.; Rodríguez, B. y Valverde, S.  
Phytochemistry, 14, 517, (1.975).

Gonzalez, A.; Fraga, B.M.; Hernández, M.G. y Luis, J.G.  
Tetrahedron, 29, 561, (1.971).

Gonzalez, A.; Breton, J.L.; Fraga, B.M. y Luis, J.L.  
Tetrahedron Lett., 3097, (1.971).

Gonzalez, A.; Breton, J.L.; Fraga, B.M. y Luis, J.L.  
Anales de Química, 67, 1245, (1.971).

Gonzalez, A.; Fraga, B.M.; Hernández, M.G. y Luis, J.G.  
Phytochemistry, 12, 2721, (1.973).

Gonzalez, A.; Fraga, B.M.; Hernández, M.G. y Luis, J.L.  
Phytochemistry, 12, 1113, (1.973).

Gonzalez, A.

Anales de Química, 76 (1), 65, (1.976).

Gunn, P.A.; Mc Crindle, R. y Roy, R.G.

J. Chem. Soc. C, 1078, (1.971).

Hall, S.F. y Dehschalager, A.C.

Tetrahedron, 28, 3155, (1.972).

Hanson, J.R.

Tetrahedron, 22, 1453, (1.966-1).

Hanson, J.R.

Tetrahedron, 22, 1701, (1.966-2).

Hanson, J.R.

Tetrahedron, 22, 2377, (1.966-3).

Hanson, J.R.

Tetrahedron, 23, 793, (1.967).

Hanson, J.R. y White, A.F.

J. Chem. Soc. C, 981, (1.968).

Hanson, J.R. y White, A.F.

Chem. Commun, 1071, (1.969-1).

Hanson, J.R. y White, A.F.

Chem. Commun, 410, (1.969-2).

Hanson, J.R.

Tetrahedron, 26, 2711, (1.970).

Hanson, J.R.; Evans, R. y White, A.F.  
J. Chem. Soc. C, 2601, (1.970).

Hanson, J.R.; Hawker, J. y White, A.F.  
J.C.S. Perkin I, 1892, (1.972).

Hanson, J.R.; Savona y Siverns, M.  
J.C.S. Perkin I, 2001, (1.974).

Hanson, J.R.; Siverns, M.; Piozzi, F. y Savona,  
G.  
J.C.S. Perkin I, 114 (1.976).

Hayaski, Y.; Matsumoto, T.; Uemura, M. y Koore  
da, M.  
O. Mag. Reson., 14, 86, (1.980).

Hegnauer, R.  
"Chemitaxonomie der Pflanzen", tomo IV, pág. -  
316, Birkhauser Verlag Basel, (1.966).

Henderson, M.S. y Mc Crindle, R.  
J. Chem. Soc. C., 2014, (1.969).

Hiroyouki, A.  
Japan Kotai, 78,34,762, (1.978-1).

Hiroyouki, A.  
Japan Kotai, 78, 34, 764, (1.978-2).

Hugel, G.; Lods, L.; Mellor, J.M. y Ourisson, G.  
Bull. Soc. Chim. Fr., 2894, (1.965).

Hutchins, R.O. ; Maryanoff, B.E. y Milewsky, C.A.  
J. Amer. Chem. Soc., 93, 1793, (1.971).

Kapadi, A.H. y Dev, S.  
Tetrahedron Lett., 1255, (1.965).

Kaplan, E.R.; Naidu, K. y Rivett, D.E.A.  
J. Chem. Soc. C, 1656, (1.970).

Lopez, M.A.; Von Carstenn, C; Rodríguez, B.; Fayos, J. y M. Ripoll, M.  
J. Org. Chem., 42 (14), 2517, (1.977).

Lopez, A.; Márquez, C.; Rabanal, R.M. y Valverde S.  
Anales de Química, 74, 1100, (1.978).

Lopez, A.; Márquez, C.; Rabanal, R.M. y Valverde S.  
Anales de Química, 74, 1100, (1.978).

Marquez, C.; M.Panizo, F.; Rodríguez, B. y Valverde, S.  
Phytochemistry, 14, 2713, (1.975).

Márquez, C.; Rabanal, R.M. y Valverde, S.  
12 Simposium Internacional de Química de productos Naturales, pág. 63, (1.980).

Mc Alees, A.J.; Mc Crindle, R. y Murray, R.D.H.  
Chem. Ind. (London), 240, (1.966).



A. PARRA

Mc Alees, A.J. y Mc Cridle, R.  
J.C.S. Perkin I, 865, (1.975).

Mecke, R.; Mecke, R. y Lüttringhaus, A.  
Z.Naturforsch., 10 b, 367, (1.955).

M.Panizzo, F.; Rodríguez, B. y Valverde, S.  
Anales de Química, 70, 164, (1.974).

Mori, K.; Matsui, M.; Ikekawa, N. y Sumiki, Y.  
Tetrahedron Lett. 3395, (1.966).

Mori, K. y Matsui, M.  
Tetrahedron, 24, 3095, (1.968).

Nakanishi, K. y col.  
"Natural products Chemistry" Kodansha Limtd. To-  
kyo, Academic Press Inc., New York, (1.974).

Olah, G.A.; White, A.M.; Demember, J.R.; Commey-  
ras, A. y Lui, C.Y.  
J. Amer Soc., 92, 4627, (1.970).

Ourisson, G.  
"Chemistry in Botanical classification", Nobel  
Symposia, ed. Benz, G. y Santesson, Academic -  
Press, pág. 129, Uppsala, (1.974).

Peña, A.  
Tesis Doctoral, Departamento de Química Orgánica  
Univer. de Granada, (1.979).

Piacenza, L.P.L.; Pegel, K.H.; Phillips, L. y Waight, E.S.

J.C.S. Perkin I, 1004, (1.979).

Piozzi, F.; Venturella, P.; A.Bellino y Mondelli, R.

Tetrahedron, 24, 4073, (1.968).

Piozzi, F.; Venturella, P.; Bellino, A. y Mondelli, R.

Ric. Sci. (Roma), 38, 462, (1.968).

Piozzi, F. y col.

Gazz. Chim. Ital., 99, 582, (1.969).

Piozzi, F.; Venturella, P.; Bellino, A. y Mondelli, R.

Atti. Acad. Sci. Lett. Arti. (Palermo), 77, 140331, (1.972).

Pulatova, T.P. y Aminov, A.

Uzb. Biol. Zh., 14 (1), 33, (1.970).

Rabanal, R.M.; Rodríguez, B. y Valverde, S.

Experientia, 30, 977, (1.974).

Ruzicka, I.; Eschenmoser, A. y Hensser, H.

Experientia, 9, 357, (1.953).

Rivett, D.E.A.

Joernaal van die suid-afrikaanse Chemiese Instituut, 305, (1.975).

Rivett, D.E.A.

Chem. Abs., 85 , 33193, (1.976).

Robinson, B.R. y West, C.A.

Biochem., 9 , 80, (1.970).

Rodríguez, B.; Valverde, S. y Rocha, J.M.

Anales de Química, 66 , 503, (1.970).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

Tetrahedron, 29, 2837, (1.973).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

Experientia, 31, 757, (1.973).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

Anales de Química, 70, 749, (1.974-1).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

Chim. Ind. (London), 1010, (1.974-2).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

Anales de Química, 72 , 189, (1.976).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

Phytochemistry, 16 (11), 1841, (1.977).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

Phytochemistry, 17 (2), 281, (1.978).

Rodríguez, B. y von Carstenn, C.

Anales de Química, 72 (2), 110, (1.979).

Savona, G.; Paternostro, M.; Piozzi, F. y Rodríguez, B.

Heterocycles, 14, 193, (1.980).

Schechter, I. y West, C.A.

J. Biol. Chem., 244, 3200, (1.969).

Sobti, R.R. y Dev, S.

Tetrahedron Lett., 3939, (1.966).

Spach, L. ; P.Teresa, J. ; Urones, J.G.; Basabe P. y Llanos, A.

Anales de Química, 73 (7-8), 1029, (1.977).

Stenghagen, Abrahamson y Mc Lafferty.

"Registry of mass spectral data", Wiley-Intersc. (1.974).

Stothers, J.B.; Swenson, J.R. y Can, C.T.

Can. J. Chem., 53, (1.975).

Upper, C.A. y West, C.A.

J. Biol. Chem. 242, 3285, (1.967).

Valverde, S. y Rodríguez, B.

Phytochemistry, 16 (11), 1841, (1.977).

Venturella, P.; Bellino, A. y Piozzi, F.

Phytochemistry, 14, 1451, (1.975).

Venturella, P. y Bellino, A.

Experientia, 33, 107, 1270, (1.977).

Venturella, P.; Bellino, A. y Marino, M.L.  
Phytochemistry, 17 (4), 812, (1.978).

Wenkert, E.  
Chem. Ind. (London), 282, (1.955).

White, J.D. y Manchand, P.S.  
J. Amer. Chem. Soc., 92, 5527, (1.970).

William, H. y Volker, Z.  
12 Simposium Internacional de Química de Productos Naturales, pág. 63, Canarias, (1.980).

Yoshikoshi, A.; Kitahara, M. y Kitahara, Y.  
Tetrahedron, 23, 1175, (1.967).

Zalikowski, J.A.; Gilbert, K.E. y Borden, W.T.  
J. Org. Chem., 45, 346, (1.980).

Zalkow, L.H. y Oehschalager, A.C.  
J. Org. Chem., 32, 808, (1.967).