Vol. 1 p/ 113

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

TERPENOIDES DE ABIES MAROCANA: TRANSFORMACIONES QUIMICAS.

TESIS DOCTORAL

Biblioteca Universitaria de Granada
01533771

Alí Haïdour

Granada, 1990

T
12
116
UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias
Fecha 12 NOV. 1990
ENTRADA NUM. 1943

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARATAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

TERPENOIDES DE ABIES MAROCANA: TRANSFORMACIONES QUIMICAS

ALI HAÏDOUR

GRANADA. 1990.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
Nº Documento 5196346
Nº Copia 21211966

ALEJANDRO FERNANDEZ BARRERO, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que el Licenciado en Ciencias Químicas D. Ali Haïdour, ha realizado en este Departamento bajo mi dirección y la de los Doctores Enrique Alvarez-Manzaneda Roldán y Juan Fernández Sánchez, Profesores titulares de dicho Departamento, el trabajo titulado: "TERPENOIDES DE ABIES MAROCANA: TRANSFORMACIONES QUIMICAS", que presenta para optar al grado de Doctor.

Y para que asi conste, firmo el presente certificado en Granada, Octubre de mil novecientos noventa.

TERPENOIDES DE *ABIES MAROCANA:*

TRANSFORMACIONES QUIMICAS

Memoria presentada por Ali Haïdour para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Granada, 17 de Octubre de 1990.

Fdo: Ali Haïdour.

Los directores de la Tesis:

Fdo: Alejandro Fernández Barrero.
Catedrático de Química Orgánica
de la Universidad de Granada.

Fdo:
Enrique Alvarez-Manzaneda Roldán,
Profesor Titular de Química
Orgánica
de la Universidad de Granada.

Fdo:
Juan Fernández Sánchez,
Profesor Titular de Química
Orgánica
de la Universidad de Granada.

A mis padres.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los Doctores Alejandro Fernández Barrero, Enrique Alvarez-Manzaneda Roldán y Juan Fernández Sánchez por la dirección y orientación de esta memoria:

Al Dr. Alejandro Fernández Barrero, cuyas enseñanzas, disponibilidad, dedicación y acertada dirección han hecho posible este trabajo.

Al Dr. Enrique Alvarez-Manzaneda Roldán por su inestimable colaboración y ayuda en todo momento.

Al Dr. Juan Fernández Sánchez por sus apropiados consejos.

A Manuel Muñoz Dorado e Ignacio Rodríguez García por su compañerismo, consideración, disponibilidad y ayuda espontánea:

A Manuel su ayuda desinteresada en la colaboración y confirmación de varios datos experimentales.

A Ignacio su dedicación generosa y completa en la elaboración del texto.

Al Dr. Enrique Oltra Ferrero por la realización de gran parte de los espectros de IR y RMN-^{1}H.

Al Dr. José Molina su ayuda desinteresada en la elaboración final del texto.

A todos aquellos compañeros que me animaron y que de alguna medida han hecho posible la conclusión de este trabajo.

Y por último, agradecer también al Ministerio de Educación del Reino de Marruecos y posteriormente a la Agencia Española de Cooperación Internacional -con el Mundo Arabe- la concesión de una Beca de Formación de Personal Investigador.

INDICE

1 - INTRODUCCION 1

2 - ANTECEDENTES SOBRE LA COMPOSICION QUIMICA DEL GENERO ABIES

Monoterpenos 8
Sesquiterpenos 12
Diterpenos 23
Triterpenos 29
Derivados del cicloartenol 41
Lignanos 82
Flavonas 87

3 - METODOS Y RESULTADOS

3.1 - Composición química de las hojas de *A. marocana*

3.1.1 - Composición química de la fracción ácida del extracto hexánico de las hojas de *A. marocana*

3.1.1.1 - Extracción y fraccionamiento

3.1.1.2 - Aislamiento y caracterización

Diterpenoide D-1 94
Diterpenoide D-2 96
Diterpenoide D-3 97
Diterpenoide D-4 100
Diterpenoide D-5 103
Diterpenoide D-6 104
Preparación de los endoperóxidos D-3, D-4 y D-6 107
Diterpenoide D-7 111
Correlación química entre D-6 y D-7 114
Diterpenoide D-8 126

Triterpenoide T-1 128
Acido graso A-1 140
Acidos grasos A-2, A-3 y A-4 142

3.1.2 - Composición química de la fracción neutra del extracto hexánico de las hojas de *A. marocana*

3.1.2.1 - Aislamiento y caracterización

Sesquiterpenoide S-1 144
Sesquiterpenoide S-2 145
Sesquiterpenoide S-3 146
Sesquiterpenoide S-4 148
Sesquiterpenoide S-5 y S-6 149
Sesquiterpenoide S-7 151
Sesquiterpenoide S-8 152
Diterpenoide D-9 153
Diterpenoide D-11 154
Deshidratación del neoabienol (D-16):
Preparación de los diterpenoides D-10, D-11 y 23 157
Deshidratación del cis-abienol (D-15):
Preparación de los diterpenoides D-12 y D-13 162
Diterpenoide D-14 167
Diterpenoide D-15 168
Diterpenoide D-16 172
Reordenamiento térmico del cis-abienol 174
Diterpenoide D-17 176
Diterpenoide D-18 178
Triterpenoide T-2 183
Triterpenoide T-3 188
Esteroide E-1 195

3.2 - Composición química de la madera de *A. marocana*

3.2.1 - Composición química de la fracción ácida del extracto hexánico de la madera de *A. marocana*

3.2.1.1 - Extracción y fraccionamiento

3.2.1.2 - Aislamiento y caracterización

Estudio de la agrupación A_1:
Acidos grasos A-5 a A-16 199
Sesquiterpenoide S-9 201
Caracterización del ácido (+)-epitodomatuico 203
Hidrogenación de la epijuvabiona (S-9) 205
Sesquiterpenoide S-10 208
Diterpenoide D-19 210
Diterpenoide D-20 212

3.2.2 - Composición química de la fracción neutra del extracto hexánico de la madera de *A. marocana*

3.2.2.1 - Aislamiento y caracterización

Diterpenoide D-21 215
Sesquiterpenoide S-11 218
Diterpenoide D-22 220
Diterpenoide D-23 224
Diterpenoides D-24 y D-25 226
Diterpenoide D-26 245
OM-DM del cis-abienol (D-15) 232
Sustancias 42 y 43 233
Sustancias 44 y 45 235
Sustancia 46 237
Sustancia 47 239
Sustancia 48 241
Triterpenoide T-4 246

Triterpenoide T-5 253
Triterpenoide T-6 254
Esteroide E-2 256

4 - PARTE EXPERIMENTAL

4.1 - Técnicas generales

4.1.1 - Instrumentación 259

4.1.2 - Cromatografía 260

4.1.3 - Reacciones generales 262

4.2 - Composición química de las hojas de *A. marocana*

4.2.1 - Composición química de la fracción ácida del extracto hexánico de las hojas de *A. marocana*

4.2.1.1 - Extracción y fraccionamiento 265

4.2.1.2 - Esterificación de la fracción ácida 266

4.2.1.3 - Aislamiento y caracterización 266

Fotooxigenación de las sustancias 1 y 2:
preparación de los endoperóxidos D-3, D-4 y D-6 279

Correlación química entre las sustancias
D-6 y D-7 280

Correlación química de la sustancia T-1 289

4.2.2 - Composición química de la fracción neutra del extracto hexánico de las hojas de *A. marocana*

4.2.2.1 - Aislamiento y caracterización 295

Deshidratación del cis-abienol (D-15) 314

Deshidratación del neoabienol (D-16) 317

Isomerización del cis-abienol (D-15) 321

Reducción de la sustancia D-2 con exceso de $LiAlH_4$ 322
Correlación química entre las sustancias T-2 y T-3 322
Correlación química entre las sustancias D-5 y D-18 323

4.3 - Composición química de la madera de *A. marocana*

4.3.1 - Composición química de la fracción ácida del extracto hexánico de la madera de *A. marocana*

4.3.1.1 - Extracción y fraccionamiento 324

4.3.1.2 - Esterificación de la fracción ácida 325

4.3.1.3 - Aislamiento y caracterización 325

Caracterización del ácido epitodomatuico (35) 334
Hidrogenación de la epijuvabiona (S-9) 335
Fotooxigenación del neoabietato de metilo: Preparación del hidroxi-endoperóxido D-20 337

4.3.2 - Composición química de la fracción neutra del extracto hexánico de la madera de *A. marocana*

4.3.2.1 - Aislamiento y caracterización 339
Reducción de la sustancia D-1 con exceso de $LiAlH_4$ 353
Reducción de la sustancia D-8 con exceso de $LiAlH_4$ 354
Acetilación de las sustancias T-2 y T-3 355
OM-DM del cis-abienol (D-15) 355

5 - CONCLUSIONES 363

6 - ESPECTROS 371

7 - TABLAS DE RMN-^{13}C 611

8 - CITAS BIBLIOGRAFICAS 647

La presente Memoria recoge los resultados obtenidos en el estudio de la composición química del extracto hexánico de las hojas y de la madera de la especie botánica *Abies marocana* Trabut., y forma parte de la investigación que se realiza sobre abetos de Andalucia y norte de Africa, dentro de la linea de la Química de Productos Naturales, que se desarrolla en nuestro Departamento de Química Orgánica.

El estudio de esta especie presenta interés desde el punto de vista fitoquímico, ecológico e industrial. Los resultados descritos en la literatura para otras especies del género *Abies*, y los obtenidos por nuestro grupo de investigación que paralelamente realizamos acerca de la composición de *Abies pinsapo*, ponen de relieve la presencia en éstas de sesquiterpenos análogos de hormona juvenil, relacionados con la juvabiona, con potencial actividad insecticida. Por otra parte, los metabolitos encontrados en la resina de estas especies permiten prever un posible aprovechamiento de las mismas.

INTRODUCCION

1.1- Situación biogeográfica (Mapa n°: 1).

El pinsapal Marroqui se situa en el Rif Occidental al Norte de Marruecos, entre el Océano Atlantico y el Mar Mediterráneo. Cubre la mayoria de los picos de las montañas (J. Lakrâa, J. Talassamtane, J. Tazrot, J. Bouslimane, J. Tissouka, y J. Tazaot) del dorsal calcáreo Este, sobre una superficie de 3000 hectareas aproximadamente, ocupa el ambiente bioclimatico perhumedo con variantes frias y muy frias entre 1400 y 2000 m de altitud. Sus poblaciones brotan en las plantas supramediterráneas y sobre todo en la cuenca mediterránea. Los mas bellos oquedales estan instalados en la vertiente Norte y Nor-Este entre 1600 y 1750 m de altitud.

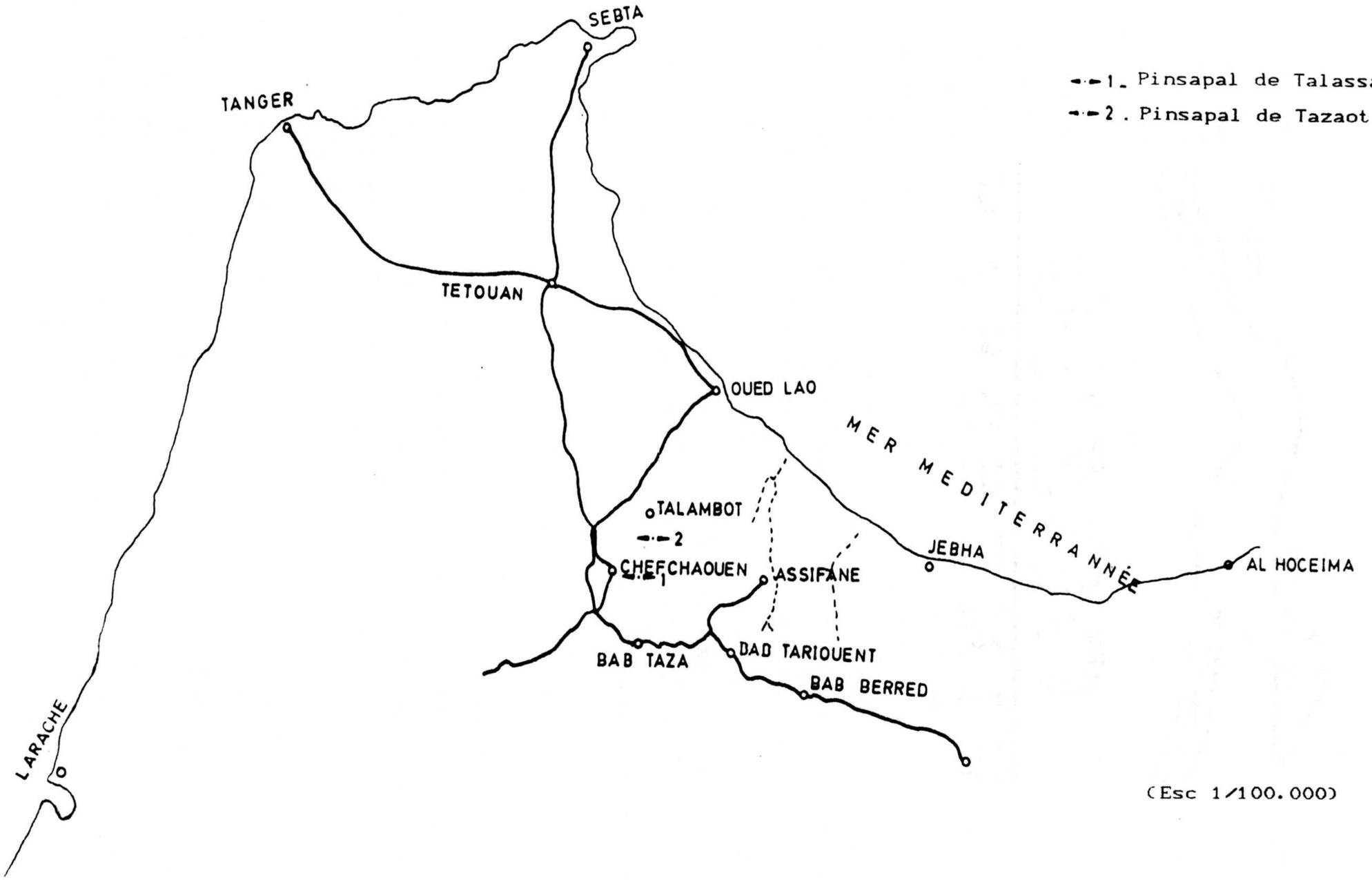
Los efectos de la altitud y de las vertientes han sido el origen de la disyunción del pinsapal en dos bloques distintos (Mapa n°: 2).

A-Bloque de Talassamtane.

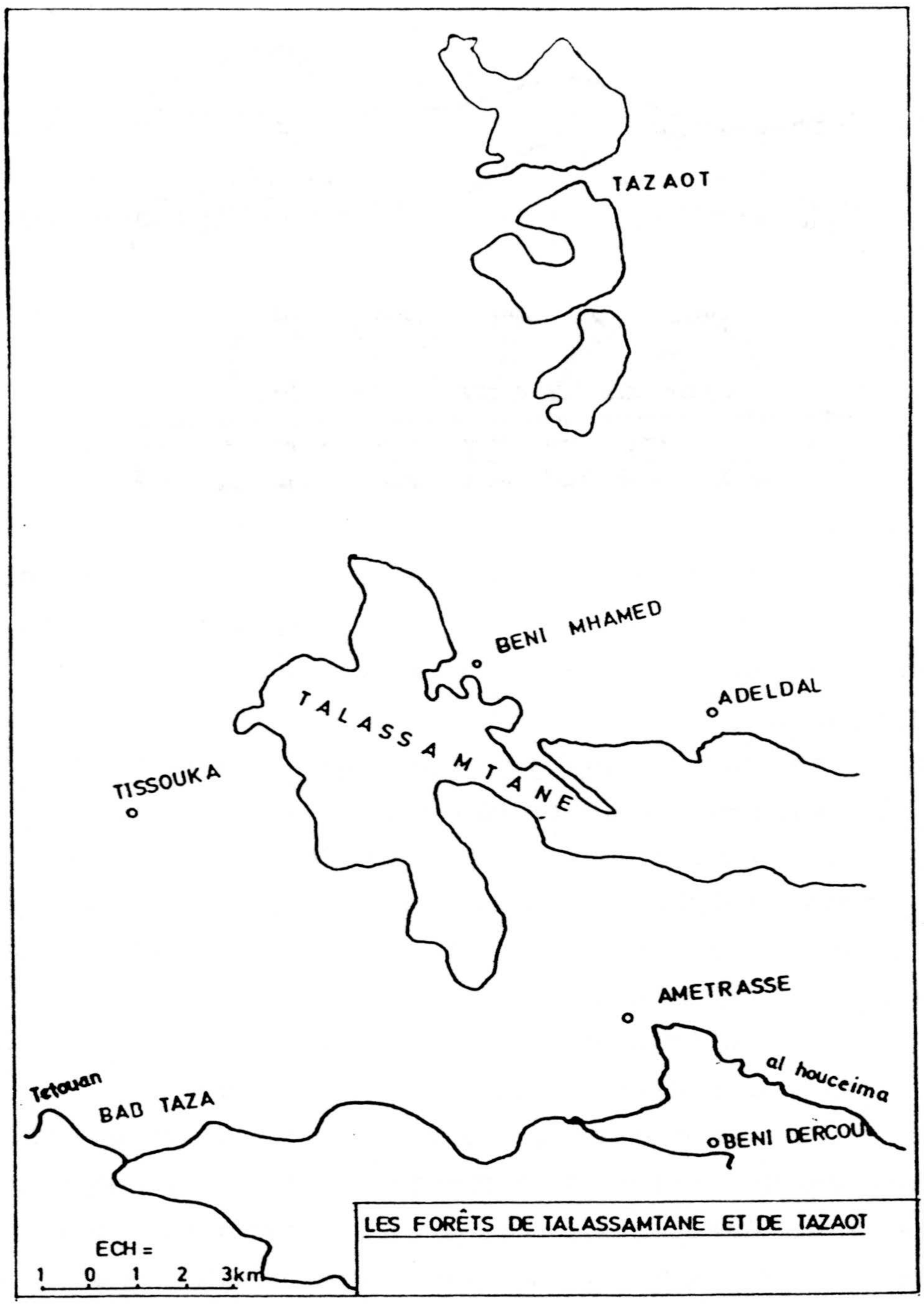
Este pinsapal, que tiene una orientación general NO-SE, cubre una superficie aproximada de 2000 Ha y se situa entre las coordenadas Lambert (X_1= 500, X_2= 509; Y_1= 516, Y_2= 529). El bloque de Talassamtane se encuentra a una distancia de 90 Km aproximadamente del Océano Atlantico y a 30 Km del Mar Mediterráneo.

B-Bloque de Tazaot.

Cubre una superficie de 1000 Ha aproximadamente y se situa al Norte del de Talassamtane a una decena de



Mapa. 1- Situación general del pinsapal Marroqui.



Mapa. 2- Bosques de Talassamtane y de Tazaot.

kilómetros de este último, entre las coordenadas Lambert (X = 514, X = 520; Y = 524, Y = 528). Se encuentra a 85 Km del Océano Atlántico y 18 Km del Mar Mediterráneo.

1.2- Valor taxonómico de *Abies marocana*.

A. marocana puede ser considerada, como todos los abetos mediterráneos, como una sola especie polímorfa ligada a una única especie ancestral; *Abies priscopertinata*. *A. marocana* es una especie mediterránea endémica de Marruecos. Pertenece al grupo meridional de los abetos mediterráneos caracterizados por las brácteas curvadas (Gaussen H. 1964), (Querzel P. 1985) y agujas (hojas) agudas.

Conviene notar que el abeto de Marruecos ha sido objeto de varios estudios que se refieren a una sola especie: *Abies marocana Trab.* (Emberger L. y Maire R. 1928), considerando *A. marocana* como un subespecie de *Abies pinsapo* de España: *A. pinsapo Boiss.* subsp. *marocana* (*Trab*) (Emberger M.).

El abeto de Tazaot el Cosar (1946), que ha sido considerado como una especie (*A. tazaotana Cosar)*, presenta en realidad pocas diferencias a nivel de sus variables dendrométricas respecto al del gran macizo de Talassamtane. Parece que las particularidades del abeto de Tazaot son debidas a las condiciones ecológicas favorables en el macizo de Tazaot (Benabid A. 1982).

1.3-Caracteres botánicos de *Abies marocana Trabut.*

Porte. Bello árbol, que puede alcanzar 30 m de altura. Tronco recto con ramas hasta su base, el porte es cónico.

Corteza. Sombría y agrietada, parda-grisácea o gris blanquecina.

Ramas. Horizontales, algo descendentes en el extremo, generalmente verticiladas por tres. Puntiagudas en edad joven, cónicos en la madurez y luego tabulares.

Hojas. Solitarias, numerosas y apretadas, dispuestas en escobillón, más o menos perpendiculares a las ramas. Su longitud varía de 5 a 15 mm, y la anchura es de 2.5 mm. Son gruesas, rígidas, apuntadas y ligeramente arqueadas hacia la base. Las agujas más jóvenes son mas claras que las otras.

Yemas. Ovoido-cónicas, resinosas, presentan una longitud media de 15 mm.

Flores masculinas. Son numerosas en el árbol, aparecen en las caras inferiores de las ramas del año precedente, desde la base hasta la cima del árbol. Tienen una forma ovoide, verdes al desarrollarse, purpúreas en su madurez y pardas despues de la polinización, de 6 a 8 mm de longitud y de 4 a 5 mm de anchura.

Conos femeninos. Erectos sobre las nuevas ramas. Cilíndricos con cabeza redonda, resinosos de color verde al desarrollarse, pardos-verdosos en la fecundación. La longitud media de un cono es de 12 cm, de diámetro medio de 3 cm aproximadamente.

Raíces. Largas y gruesas, variando su profundidad según la compacidad del suelo.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.1- ANTECEDENTES FITOQUIMICOS DEL GENERO ABIES.

Los publicados sobre la composición química del género *Abies* han sido poco amplios en comparación con otros géneros de la familia *Pinaceae*, como *Pinus* y *Picea*. Estos trabajos abordan normalmente una parte específica de la planta, corteza, madera, hojas, y resina.

La revisión bibliográfica realizada pone de manifiesto la importancia de la composición química de este género, representada por dos principales constituyentes: sesquiterpenos análogos de hormona juvenil y lignanos.

Recientes estudios exhaustivos sobre la composición química de *Abies sibírica,* han demostrado la presencia de una gran variedad de esqueletos triterpénicos, relacionados con la ciclograndisolida.

2.1.1- Relación de compuestos aislados de plantas del género *Abies.*

En este apartado se citan los compuestos químicos encontrados en 24 especies de *Abies.*

El procedimiento seguido para elaborar esta relación, consiste en:

-Asignar un número a cada estructura.

-Después del nombre de cada especie se recoge una lista de sustancias aisladas, indicadas por el número de su estructura.

-Los números entre corchetes indican la cita bibliográfica.

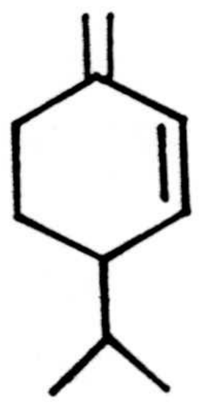
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

TERPENOIDES

Monoterpenos

Son compuestos volátiles que se encuentran principalmente en la oleorresina y en las hojas, de las que normalmente se extraen por arrastre con vapor. Los aceites esenciales así obtenidos se utilizan frecuentemente en perfumería. La separación e identificación de estas sustancias se lleva a cabo principalmente mediante la utilización combinada de cromatografía de gases (CG) y espectroscopía de masas (EM).

Así, se han descrito en la mayoría de *Abies* estudiados. β-felandreno (1), α-pineno (2), β-pineno (3,) canfeno (4), mirceno (5), limoneno (6), Δ^3-careno (7), estos tres ultimos con propiedades tóxicas y repelentes, borneol (8), y su acetato (9), cuya presencia es característica en el género *Abies*.

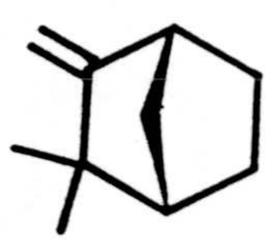


1

2

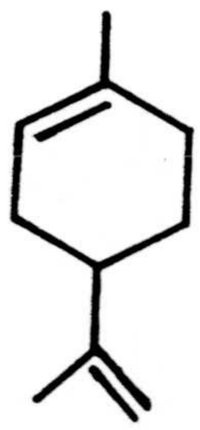
3

8

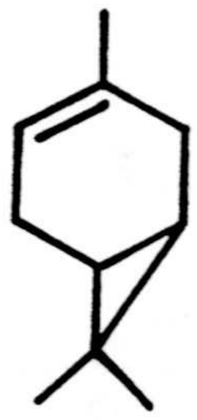


4

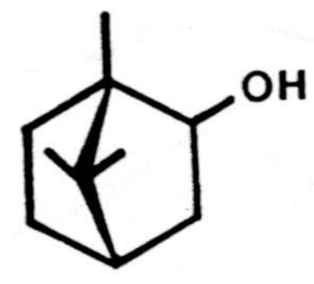
5



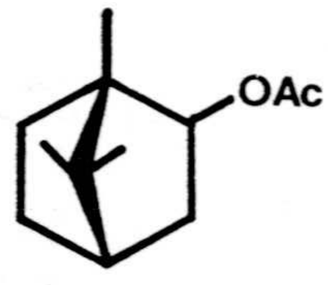
6



7

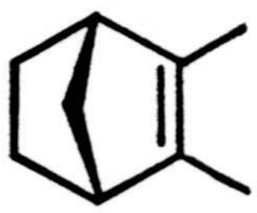


8

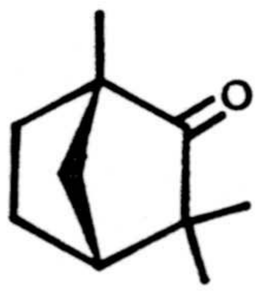


9

Otros monoterpenos menos frecuentes son : santeno (10), fenchona (11), linalool (12), acetato de citronelilo (13), α-terpineol (14), acetato de geranilo (15).

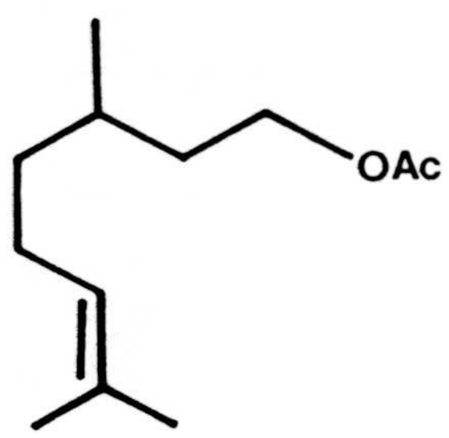


10

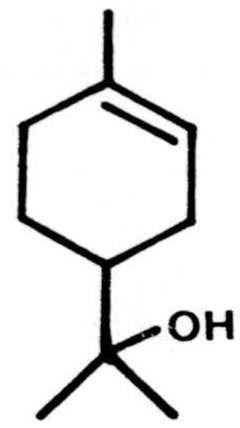


11

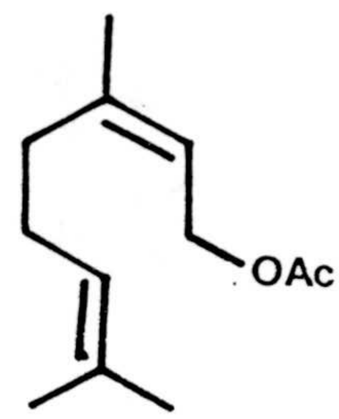
12



13

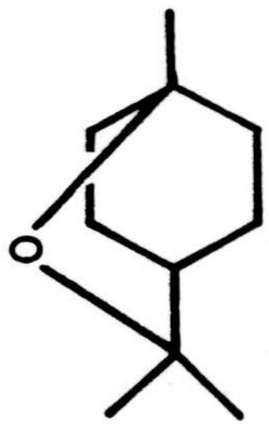


14

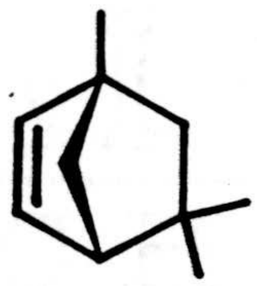


15

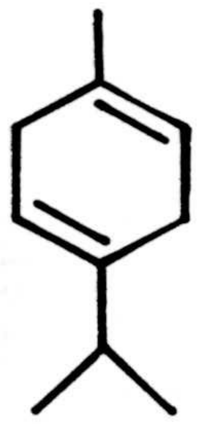
cineol (16), fencheno (17), γ-terpineno (18), p-cimol (19), citronelol (20), geraniol (21),



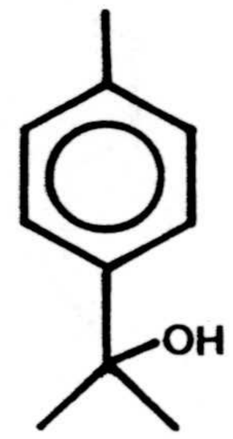
16



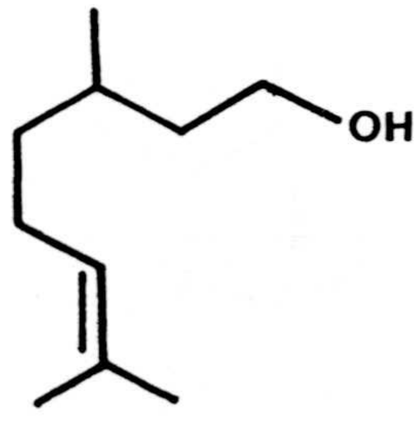
17



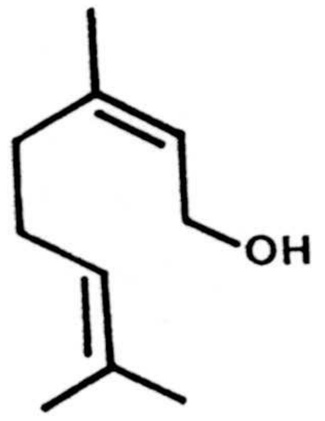
18



19

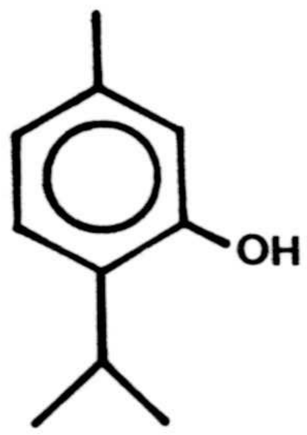


20

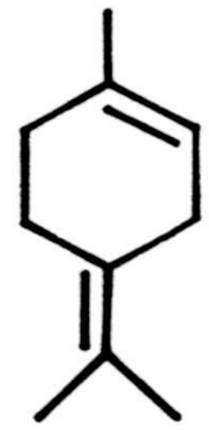


21

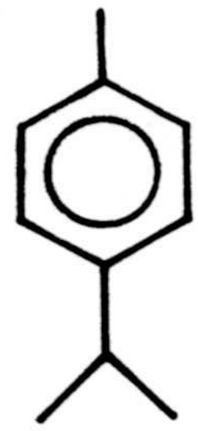
timol (22), terpinoleno (23), p-cimeno (24), alcanfor (25), 4-terpineol (26), tuyona (27), Δ^4-careno (28) y piperitona (29).



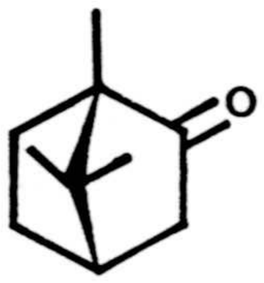
22



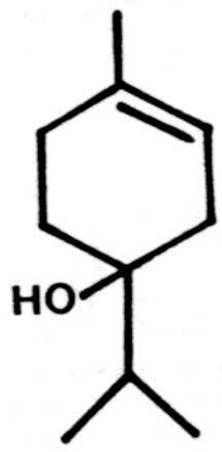
23



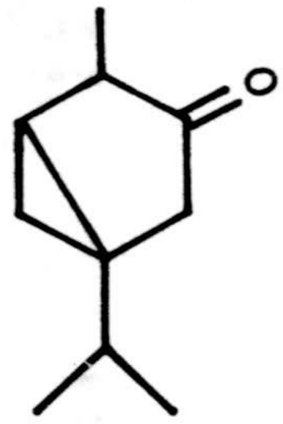
24



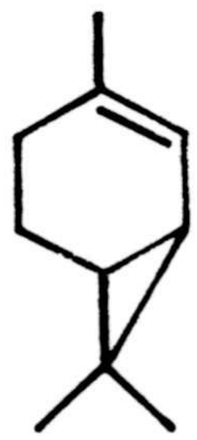
25



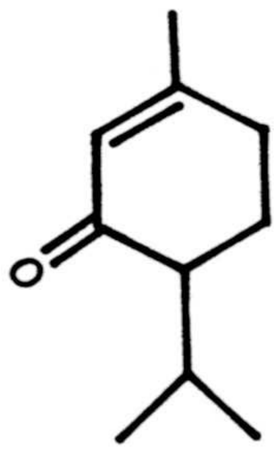
26



27



28



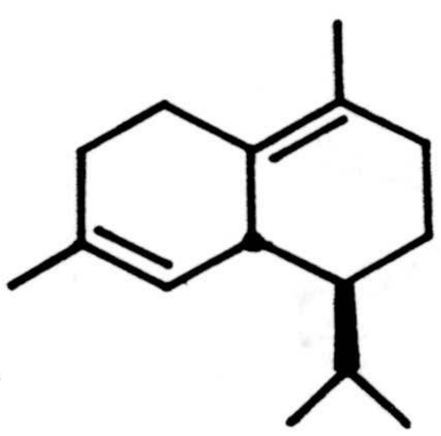
29

Sesquiterpenos

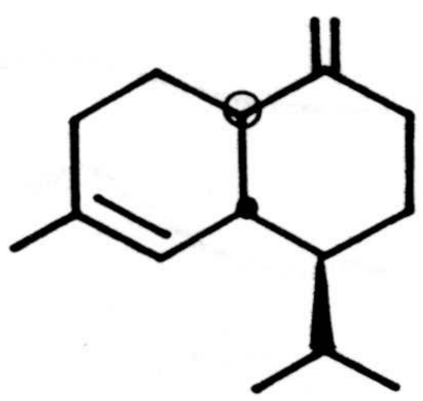
Se han aislado del género *Abies* sesquiterpenos con gran variedad de esqueletos. Los más ampliamente estudiados son los que poseen esqueleto de bisabolano.

Cadinanos.

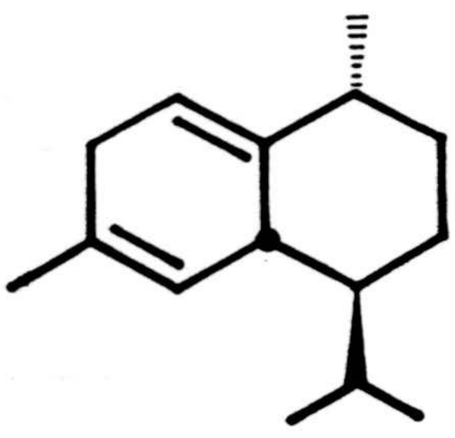
δ-cadineno (30), γ-cadineno (31), α-cubeneno (32), cis-calameneno (33), α-muroleno (34) y γ-muroleno (35).



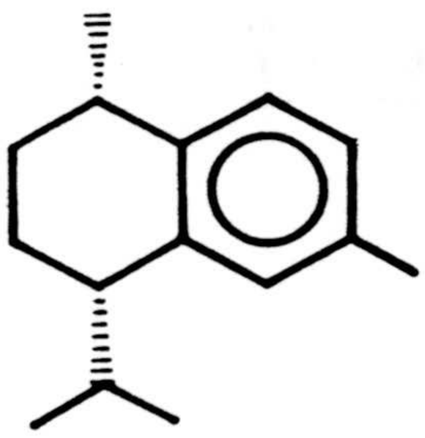
30



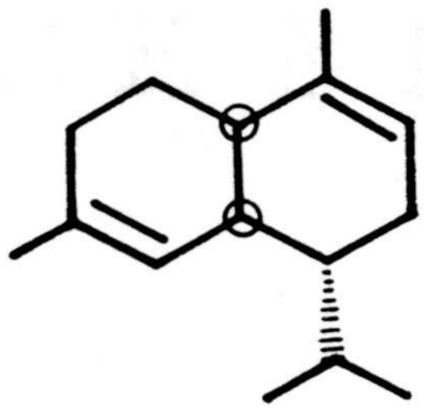
31



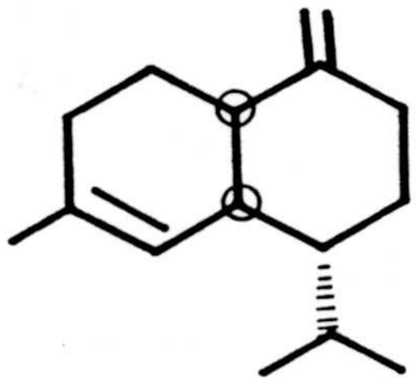
32



33



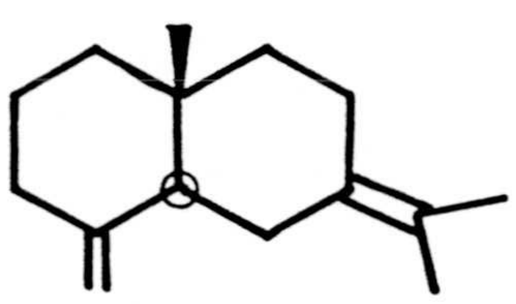
34



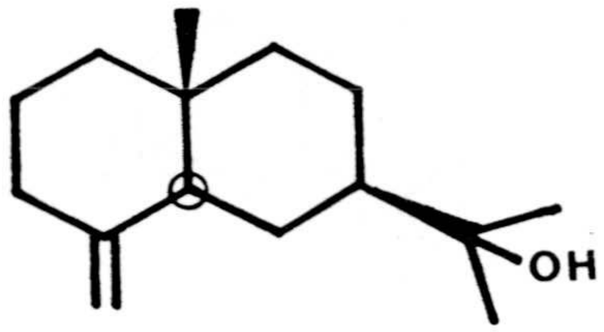
35

Eudesmanos.

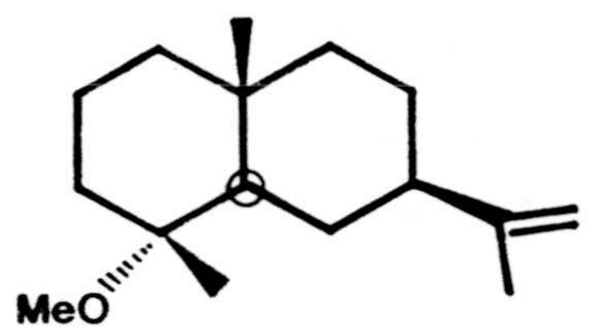
γ-selineno (36), β-eudesmol (37), 4α-metoxi-selina-11-eno (38), 11-hidroxi-4α-metoxi- selineno (39), α-selineno (40), sibereno (41) y β-selineno (42).



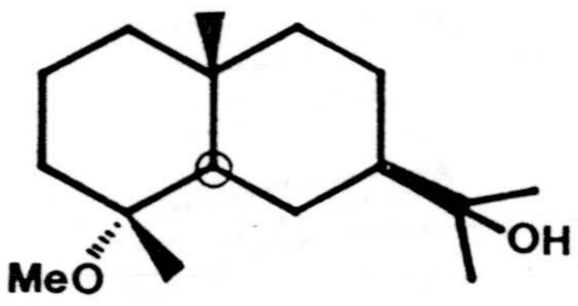
36



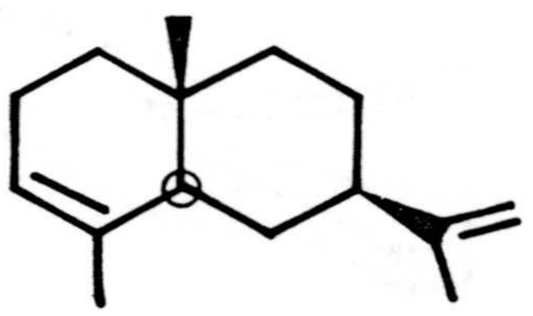
37



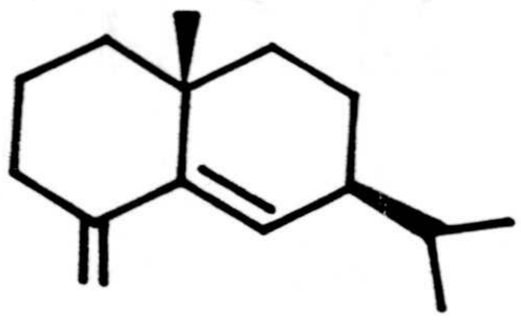
38



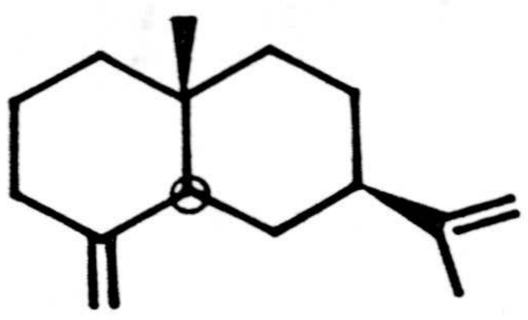
39



40

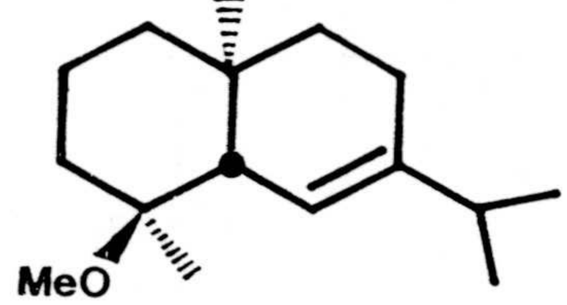


41



42

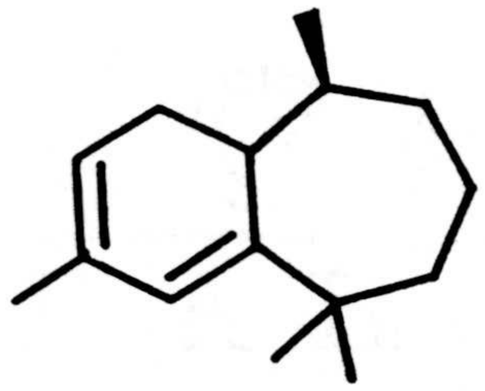
Recientemente se ha aislado de la resina de *Abies alba* un sesquiterpeno con esqueleto de eudesmano con una configuración inusual en el centro C-10 (10S), 4S,5S,10S-selin-6-en-4-ol (43).



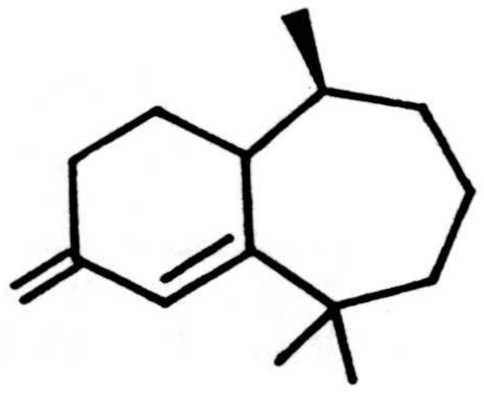
43

Himachalanos.

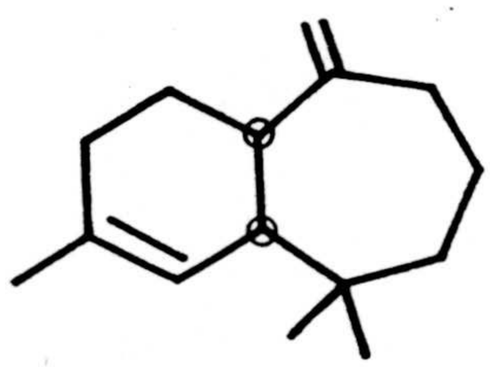
10S,11S-himachala-2,4-dieno (44), 10S,11S-himachala-3(12),4-dieno (45), α-himachaleno (46) y β-himachaleno (47).



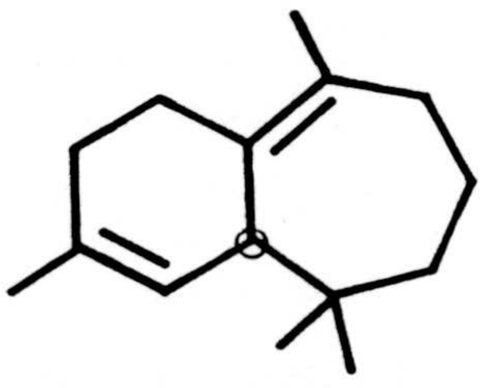
44



45



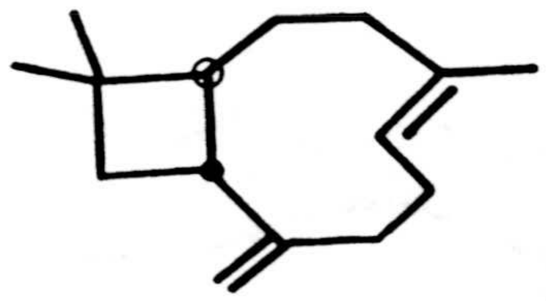
46



47

Cariofilanos.

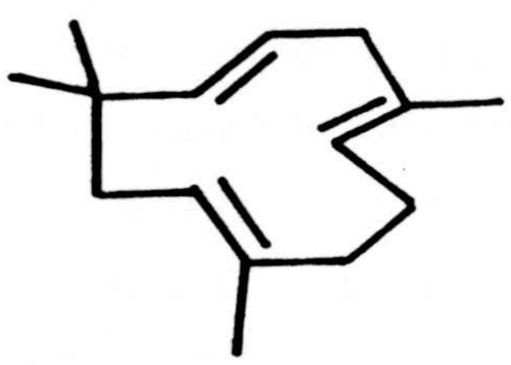
Con este esqueleto se ha descrito únicamente el β-cariofileno (48), presente en casi todos los *Abies* estudiados.



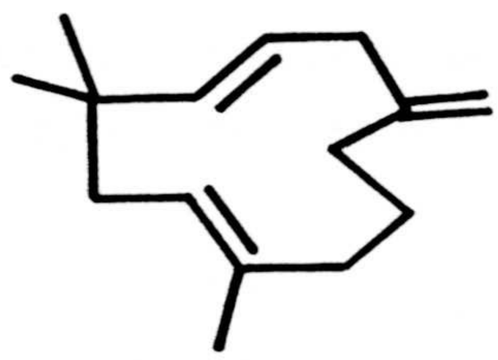
48

Humulanos.

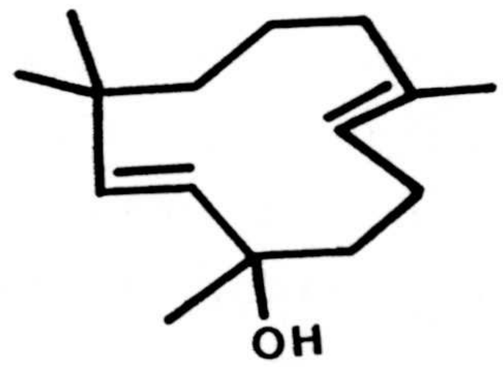
Se han descrito α-humuleno (49), β-humoleno (50), y recientemente en *Abies alba*, por primera vez, un humulano oxigenado humula-4,9-dien-8-ol (51).



49



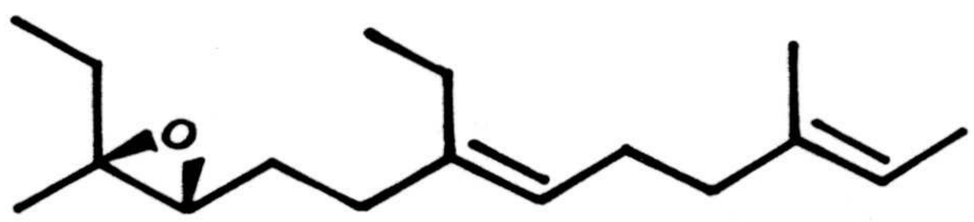
50



51

Bisabolanos.

Los más abundantes son sustancias relacionadas estructuralmente con la juvabiona, que poseen actividad de hormona juvenil (52). Hasta la fecha sólo se han encontrado sesquiterpenos de este tipo en la madera de *Abies*.



52

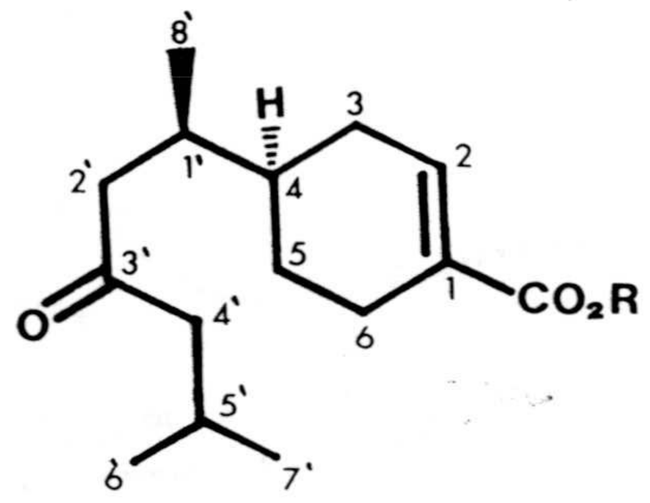
La hormona juvenil, se aisló por primera vez en forma pura de los machos de la mariposa de seda,(*Platysamia cecropia. L.)*. Esta sustancia mantiene el insecto en el estado larvario, interrumpiendo la metamorfosis de los insectos inmaduros. Asimismo controla la producción de huevos por las hembras.

La primera evidencia sobre la presencia de compuestos de este tipo en la madera de *Abies* la proporcíonó la sorprendente abservación de que algunos periódicos norteamericanos, cuyo papel estaba elaborado con la madera de cierto tipo de abetos, poseian actividad de hormona juvenil. Ello llevó a Slama y Williams a llamar "factor papel" a la sustancia responsable de este efecto, contenida en la madera de *Abies balsamea* [33].

Bowers y col [34], aislaron un único componente activo de *A. balsamea,* al que llamaron (+)-juvabiona

(53), que presenta una elevada actividad de hormona juvenil frente a *Pyrrhocoris apterus* [35].

De *A. sachalinensis*, abeto japones, [36], se aisló el ácido (+)-todomatuico (54), de estructura idéntica a la de (+)-juvabiona, éster metilico del anterior, cuya estereoquímica fue establecida por Nakazaki e Isoe [37].



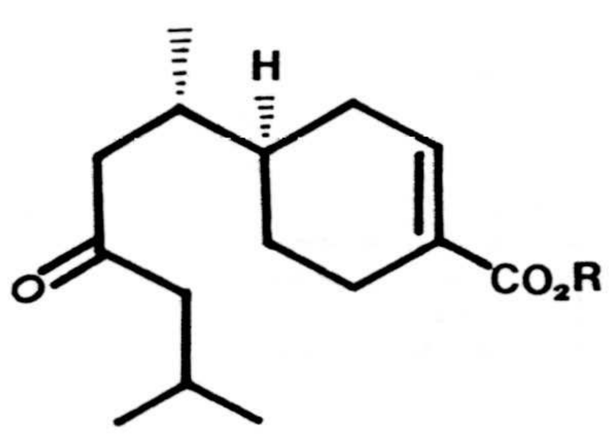
R= Me 53

R= H 54

En los años sesenta se prosiguió el aislamiento de sesquiterpenos relacionados con la juvabiona, asignándoseles una estereoquímica errónea. Slama y col aislaron de *A. balsamea* un producto al que identificaron como (+)-juvabiona (53), cuando en realidad se trataba de su epímero en C-1', asi como otra sustancia más activa, con el enlace C_4-C_5, insaturado, que designaron como dehidrojuvabiona [38]. Ambos compuestos, se denominan, de acuerdo con la terminologia propuesta por Manville, (+)-epijuvabiona (55), y (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona (56).

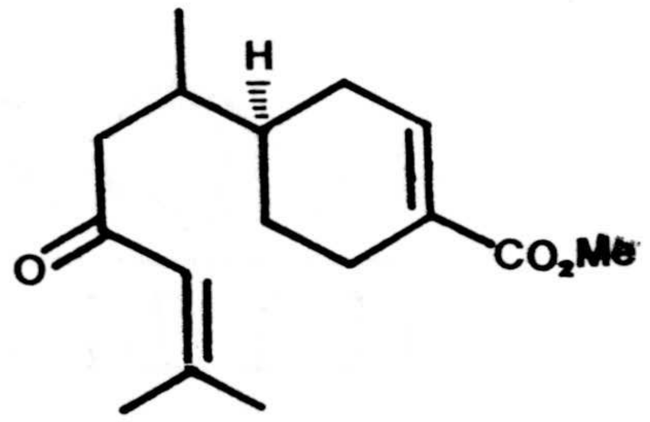
Manville en 1975 clarificó la confusión en lo referente a la quiralidad y nomenclatura de estas sustancias,[39,40,41], mediante los datos aportados por el dicroísmo circular y la dispersión óptica rotatoria [42], proponiendo los siguientes nombres para los cuatro diastereómeros de la juvabiona: (+)-juvabiona (4R,1'R); (+)-epijuvabiona (4R,1'S); (-)-juvabiona (4S,1'S); (-)-epijuvabiona (4S,1'R). Comprobó, asimismo que sólo los compuestos con configuración R en C.4 presentan actividad.

Al mismo tiempo describió el aislamiento en *A. balsamea* de (+)-$\Delta^{4'}$-dehidrojuvabiona (57).



R= Me 55

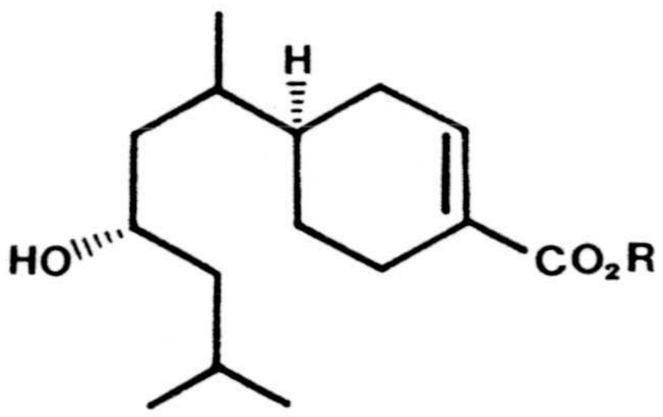
R= H 70



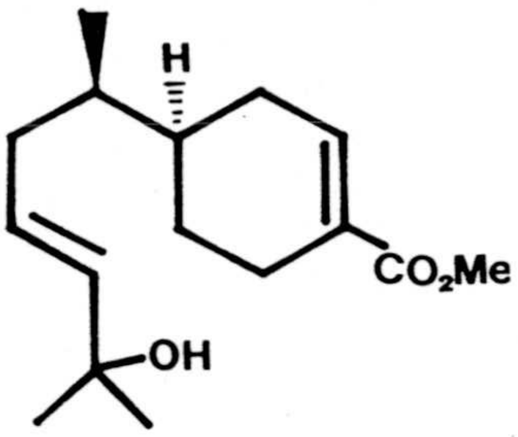
1'S 56

1'R 57

Nuevos estudios sobre *A. balsamea* ponen de manifiesto el aislamiento de otros derivados: juvabiol (58), epijuvabiol (59), y una sustancia biológicamente activa, $\Delta^{3'}$-dehidrojuvabi-5'-ol (60), considerada un artefacto resultante de la manipulación [43].

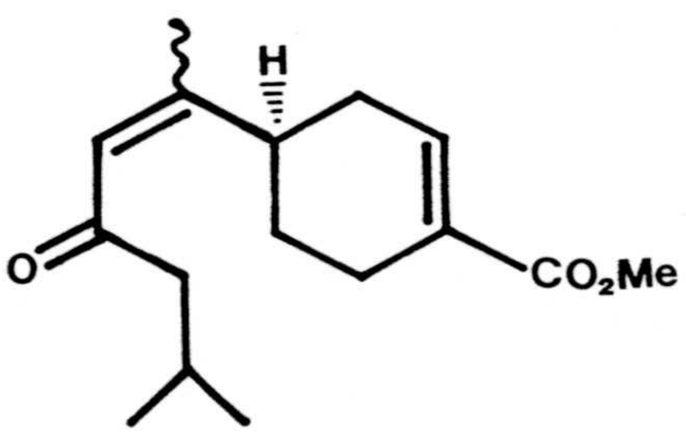


R= Me (1'R) 58
R= Me (1'S) 59
R= H (1'S) 71

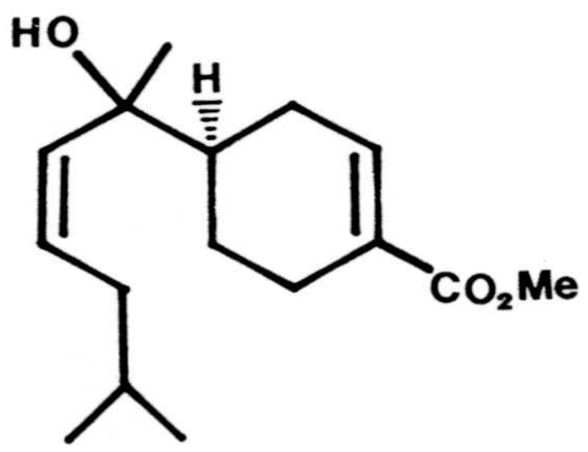


61

En *A. lasiocarpa* se ha encontrado juvabiona, juvabiol, epijuvabiona, (E y Z) 1'-dehidrojuvabiona (61) y (62), 2'-dehidrojuvabi-1'-ol (63), y 2'-dehidroepijuvabi-1'-ol (64). Las configuraciones fueron establesidas mediante los datos de RMN-^{13}C , revelando por primera vez la presencia en la misma planta de compuestos con configuración opuesta en C-1',[44].

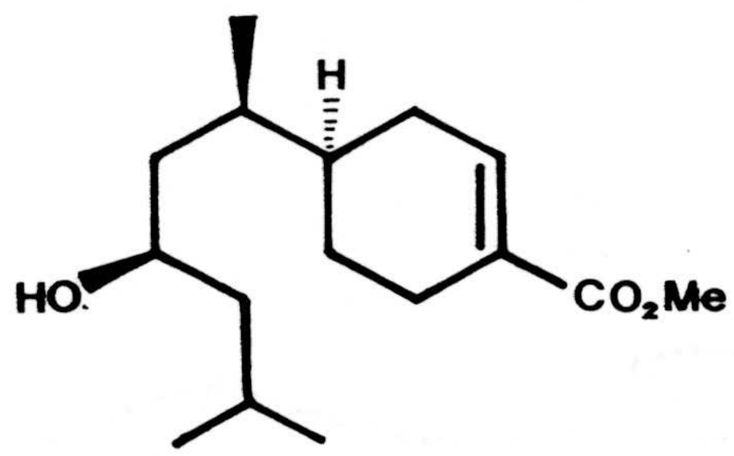


E 61
Z 62



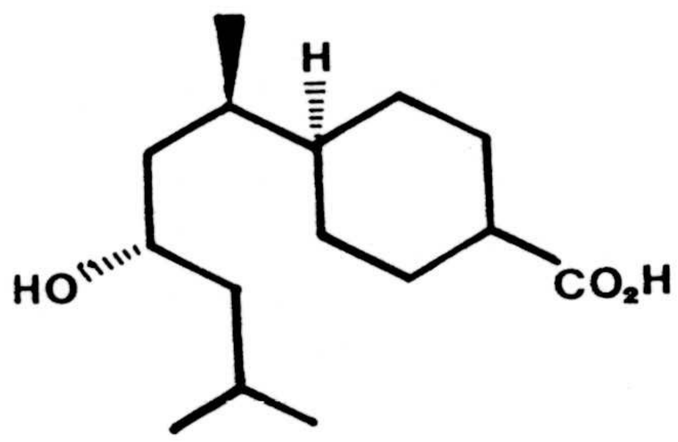
1'R 63
1'S 64

En *A. alba* se ha aislado juvabiona, $\Delta^{4'}$-dehidrojuvabiona, $\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona, juvabiol, epijuvabiol, isojuvabiol (65), [45].



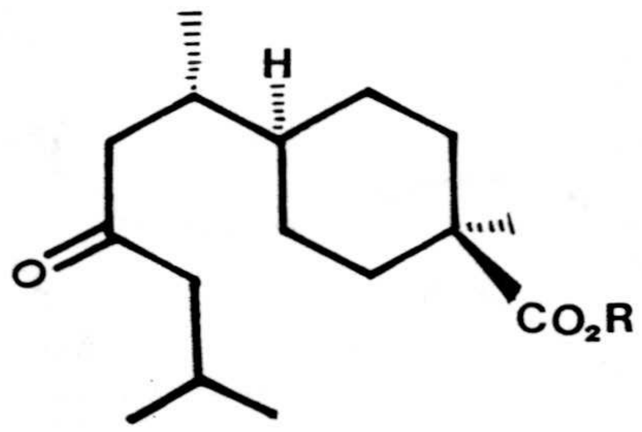
65

En *A. sachalinensis* se han encontrado (+)-juvabiona, ácidos cis y trans-4-(3S-hidroxi -1R,5-dimetilhexil)- ciclohexano -1-carboxílico (66) y (67), [46].



66 67

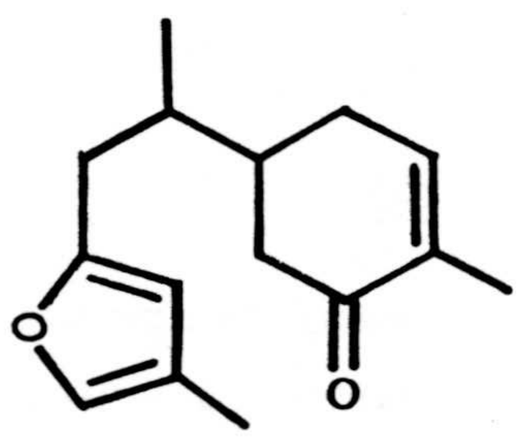
Y últimamente, nuestro grupo de investigación [46] ha aislado de la madera de *A. pinsapo* la cis-dihidroepijuvabiona (68), (+)-epijuvabiona, (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona y (+)-epijuvabiol, así como los acidos cis-dihidroepitodomatuíco (69), (+)-epitodomatuíco (70), y (+)-3'-dihidroepitodomatuíco (71)



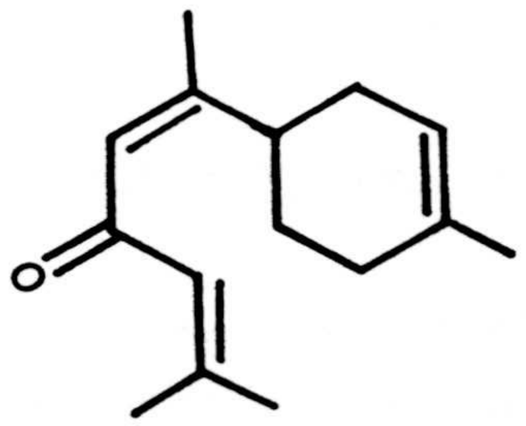
R= Me 68

R= H 69

También se han aislado de otras especies compuestos relacionados con la juvabiona, como lasiocarpenona (72), y atlantona (73).

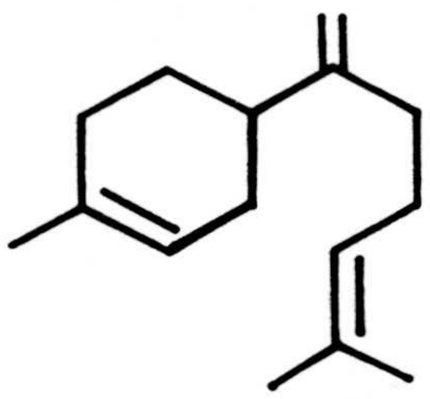


72

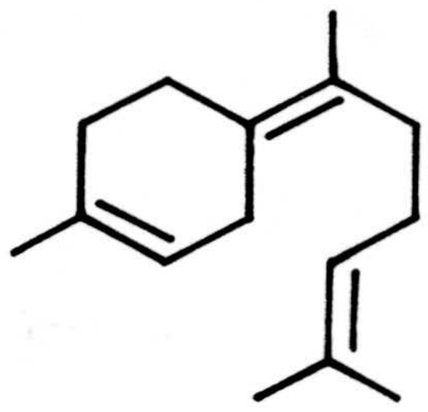


73

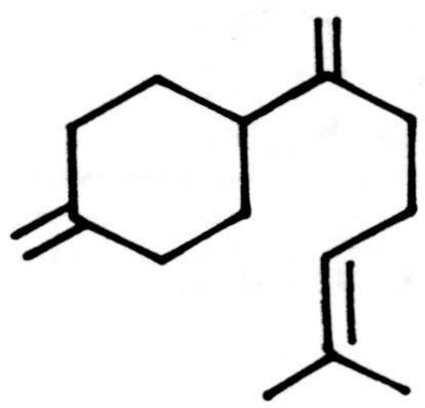
Otros sesquiterpenos con esqueleto de bisabolano presentes en *Abies* son: β-bisaboleno (74), α-bisaboleno (75), γ-bisaboleno (76), y el 6S,7R-(+)-α-bisabolol (77).



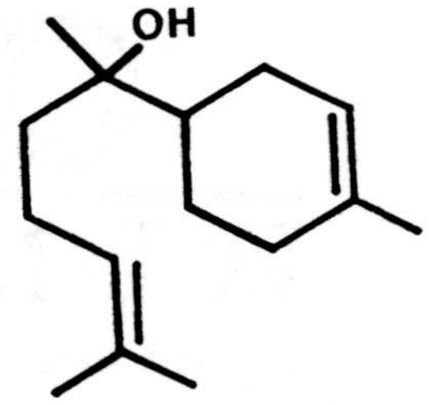
74



75



76

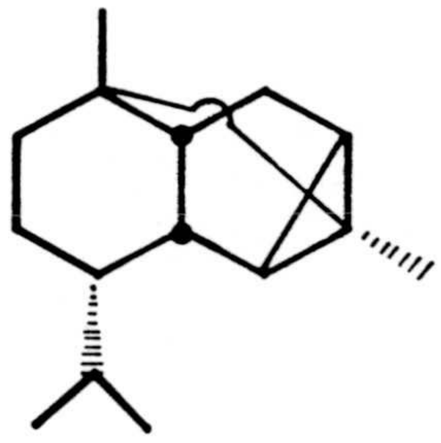


77

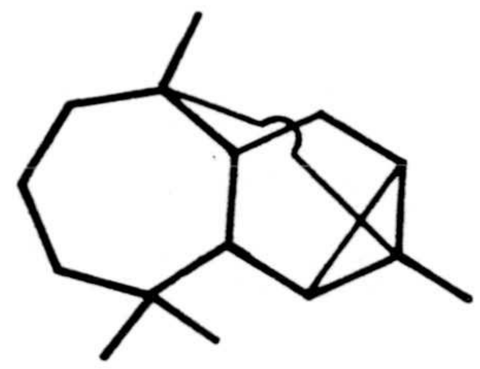
Otros sesquiterpenos.

También se han descrito sesquiterpenos con esqueletos menos comunes, como longifoleno (78), ciclosativeno (79), longicicleno (80), α-longipineno (81), sativeno (82), α-copaeno (83), α-ylangeno (84), cubebol (85), y β-cedrol (86).

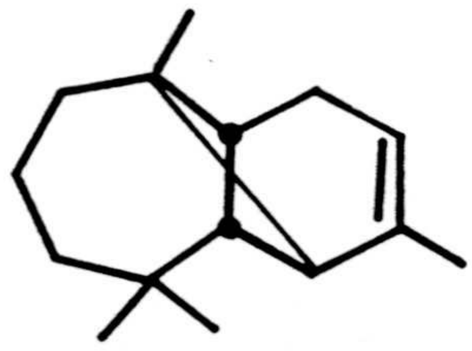
79



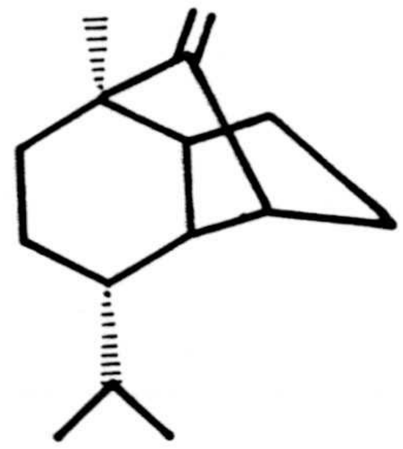
80



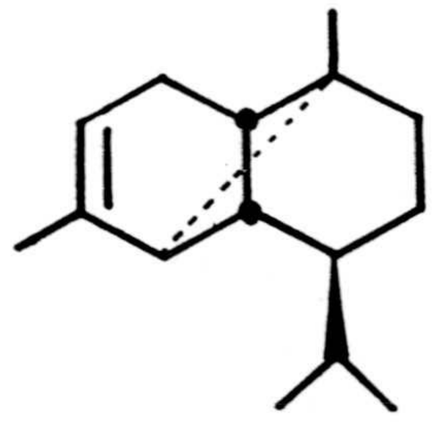
81



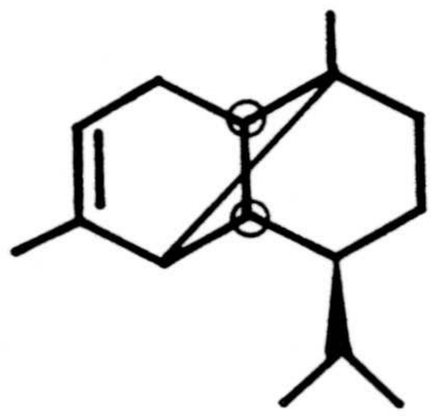
82



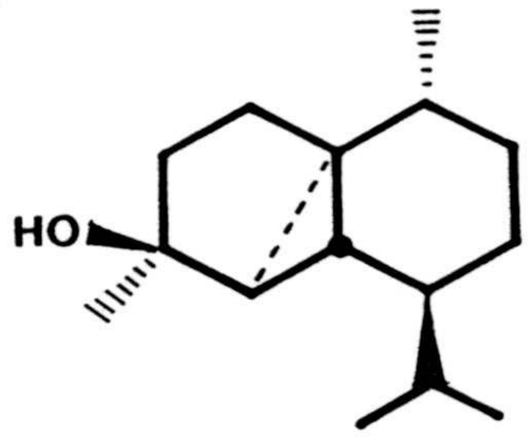
83



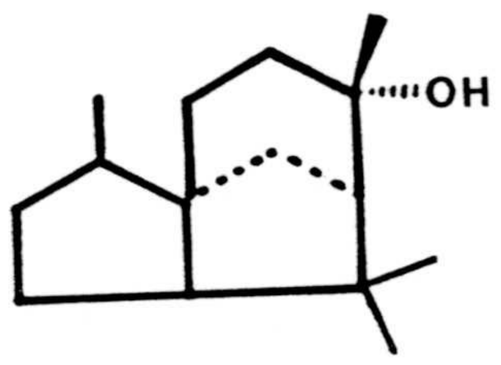
84



85



86

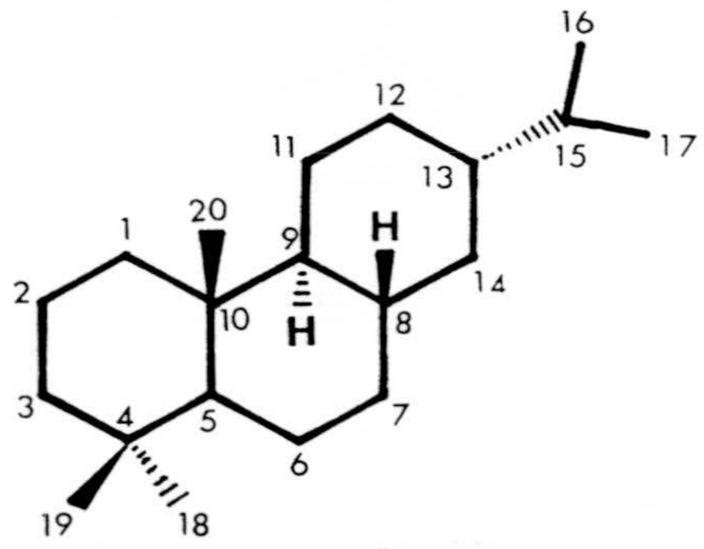


87

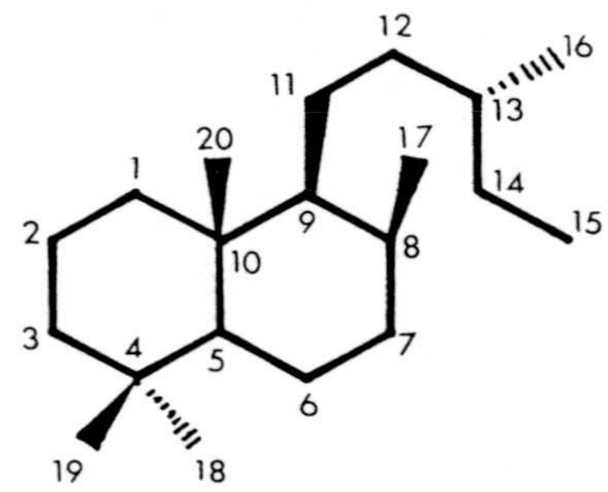
UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

Diterpenos

Los diterpenos más frecuentes en *Abies* son aquellos que poseen esqueleto de abietano y labdano, encontrándose poca variedad en sus funciones.

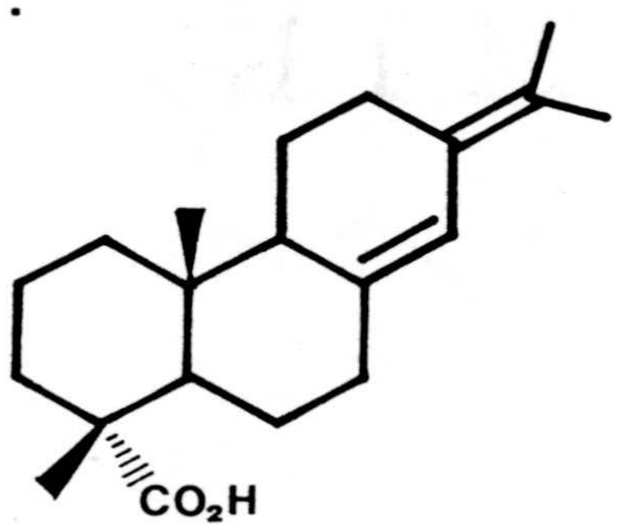


abietano

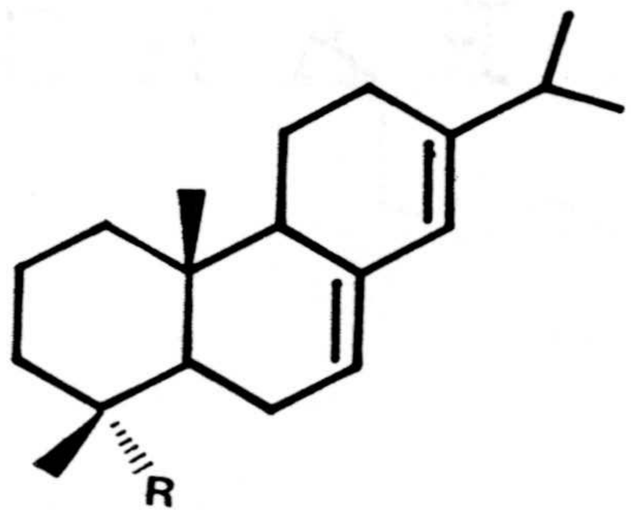


labdano

Los ácidos presentan esqueleto tricíclico, no habiéndose encontrado hasta la fecha en *Abies* un labdano con función ácida. Asi se ha aislado ácido neoabiético (87), abiético (88), dehidroabiético (89), palústrico (90).



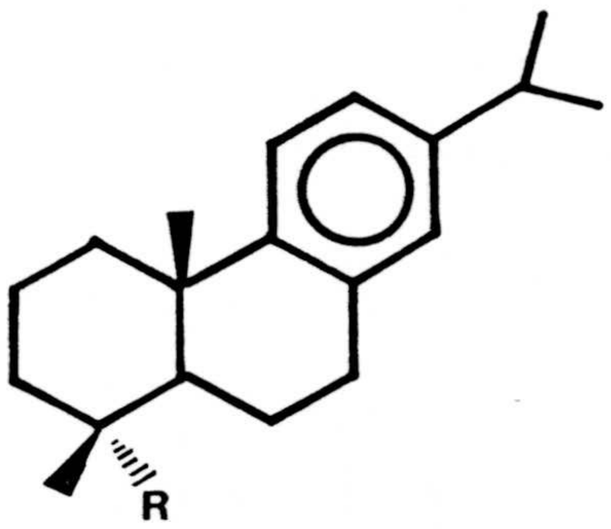
87



R= CO_2H 88

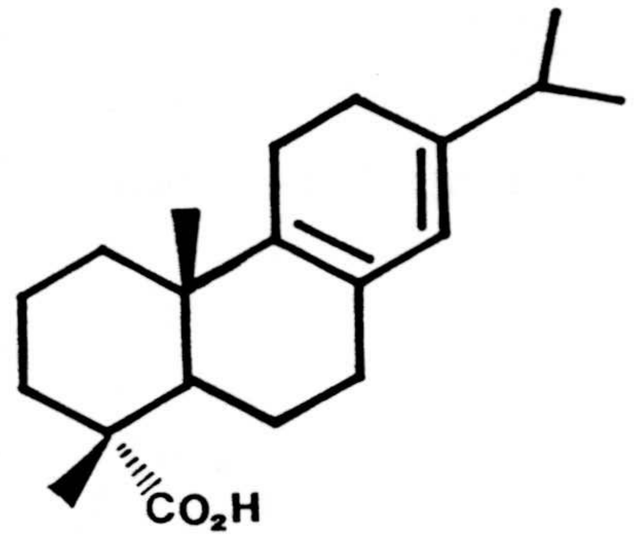
R= H 104

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



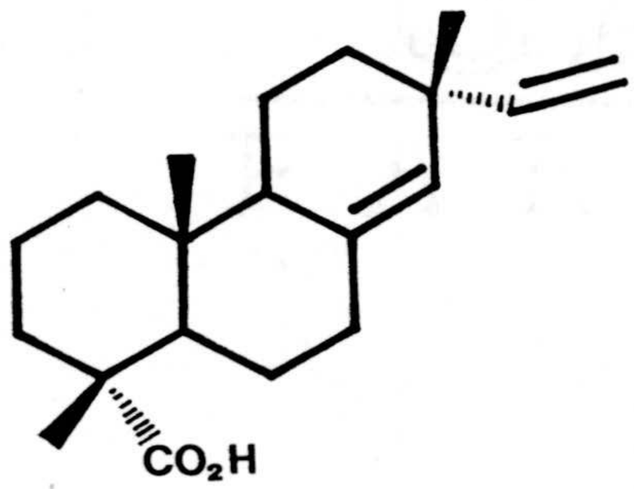
R= CO_2H 89

R= H 103

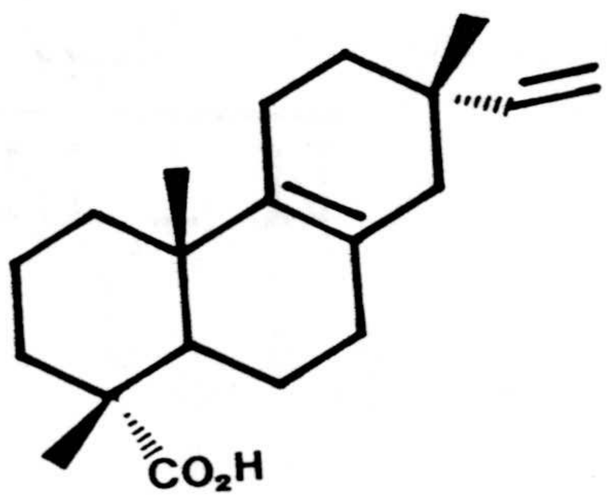


90

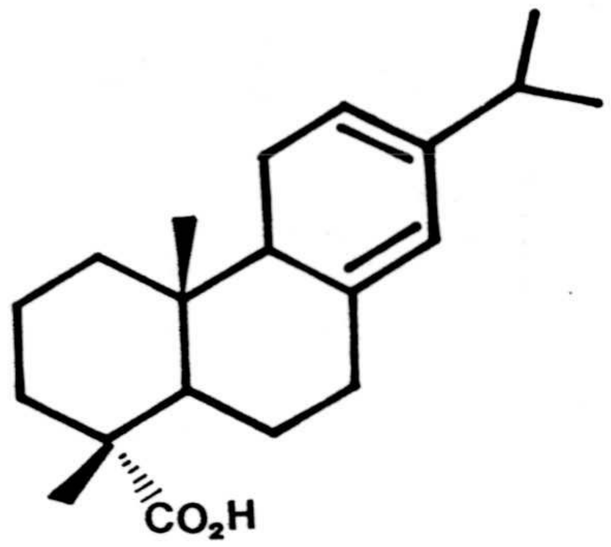
$\Delta^{8(9)}$-isopimárico (91), sandaracopimárico (92), levopimárico (93), isopimárico (94), y pimárico (95).



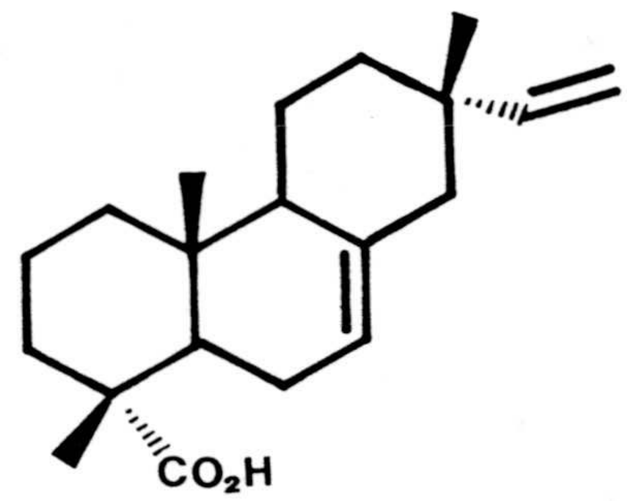
91



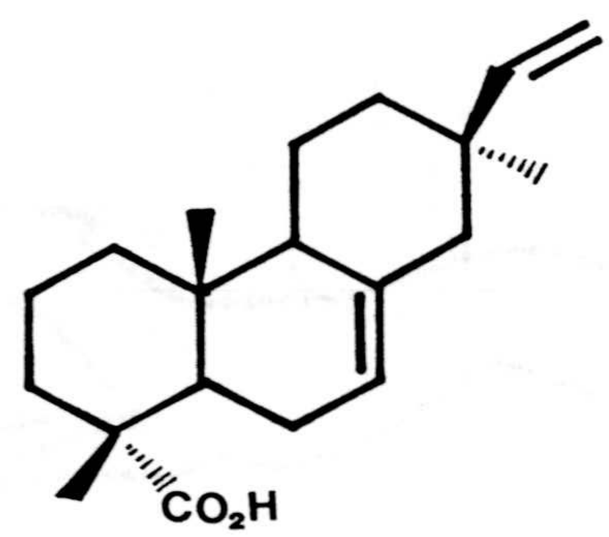
92



93



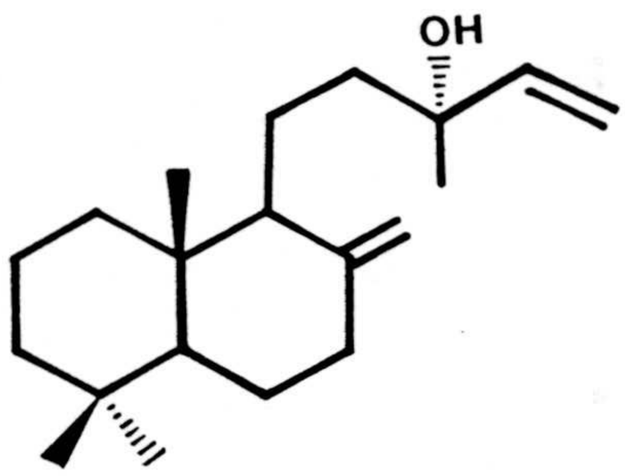
94



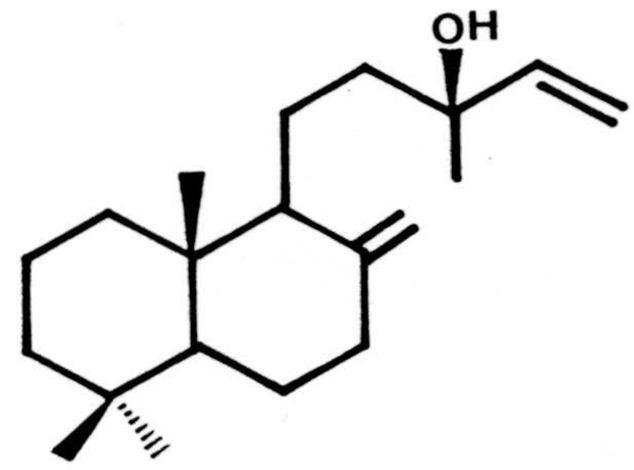
95

Los diterpenos con esqueleto de labdano se encuentran en la fracción neutra. Se ha descrito el epimanool (96), con interés en la industria de la perfumeria. Anthony. H y col resaltan el interes fitoquímico de éste, aduciendo que se halla en Pinaceae, y del manool (97), presente en Cupressaceae, Podocarpaceae, y Araucariaceae, [61].

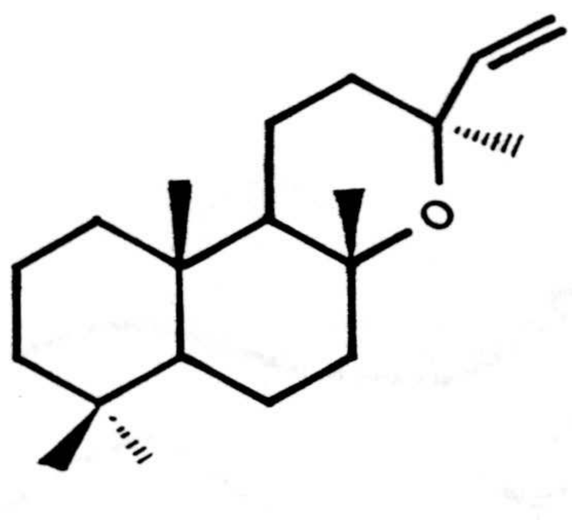
También se ha encontrado un producto relacionado con el anterior 96, óxido de 13-epimanoilo (98), con un grado de ciclación superior.



96

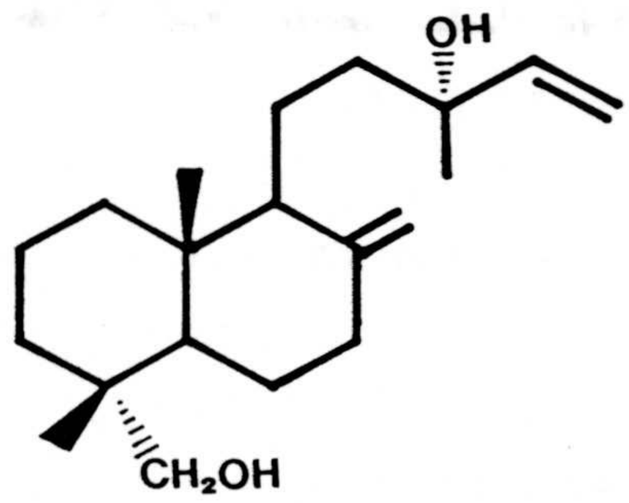


97



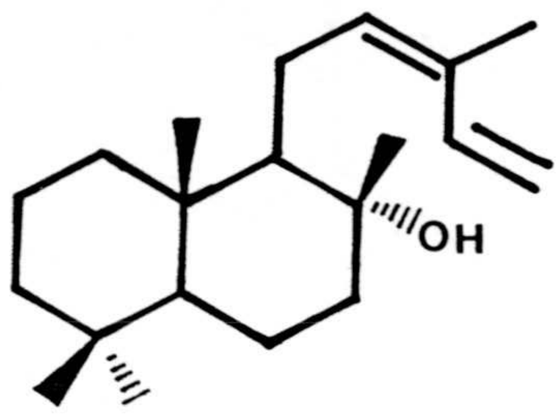
98

Otro producto relacionado con el epimanool es el epitorulosol (99) , que se halla en un estado superior de oxidación.

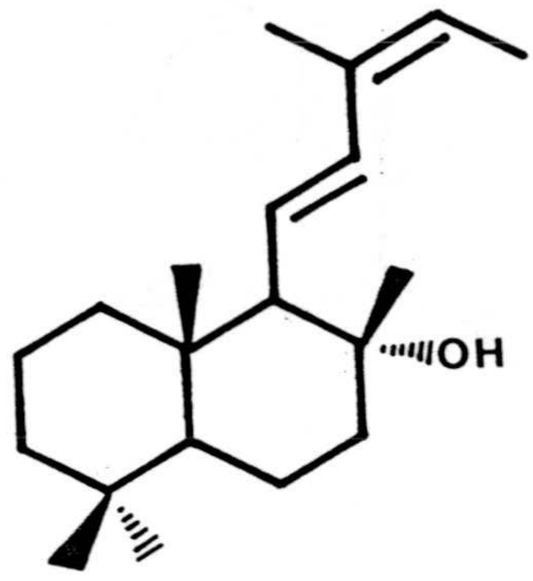


99

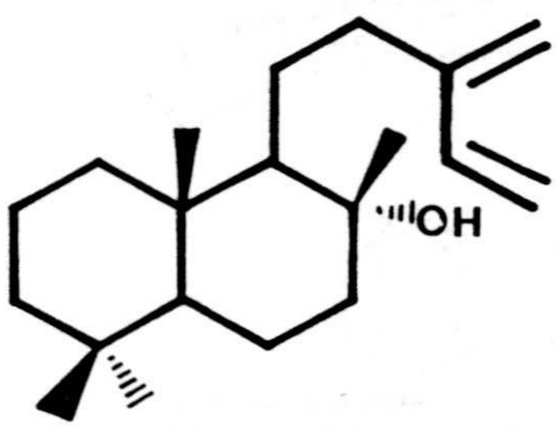
Asimismo, cabe destacar la presencia de abienoles, como cis-abienol (100), neoabienol (101), y abietinol (102).



100

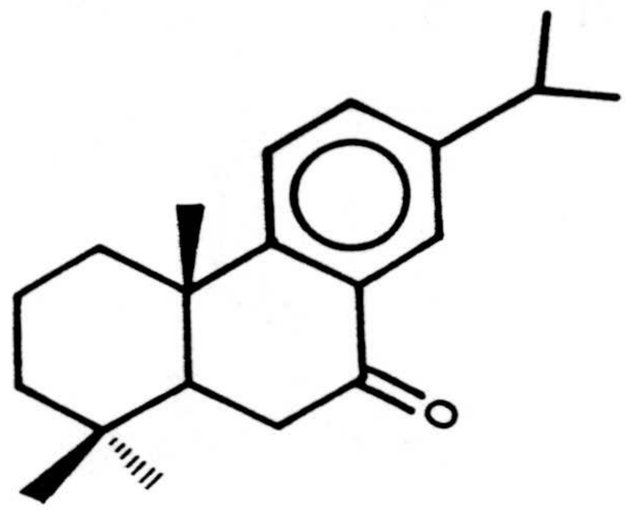


101

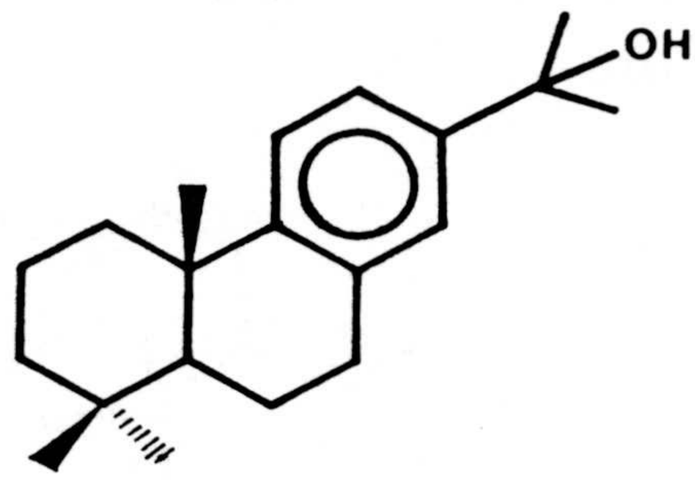


102

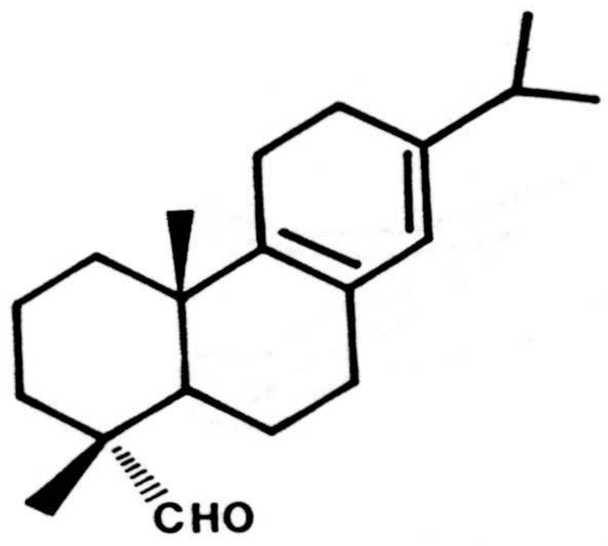
También se han descrito abietanos, de interés en la elucidación de algunas etapas biosintéticas, como abieta-8,11,13-trieno (103), abieta-7,13-dieno (104), 7-oxo-abieta-7,11,13-trieno (105), y 15-hidroxi-abieta-8,11,13-trieno (106). Asi como palustral (107).



105

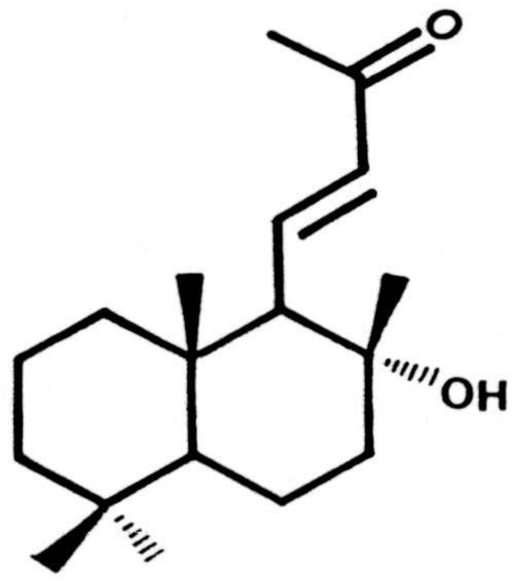


106



107

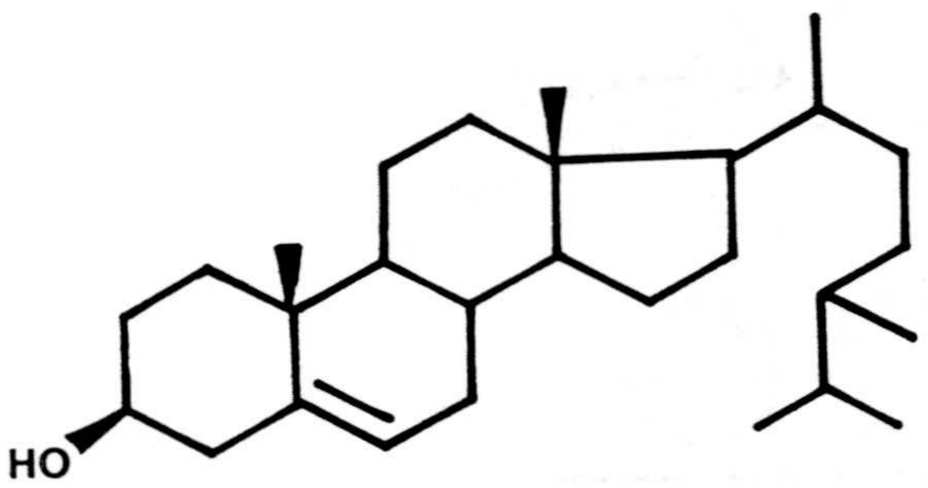
Y un norlabdano, 14,15-bisnor-8-hidroxi-labd-11E-en--13-ona (108).



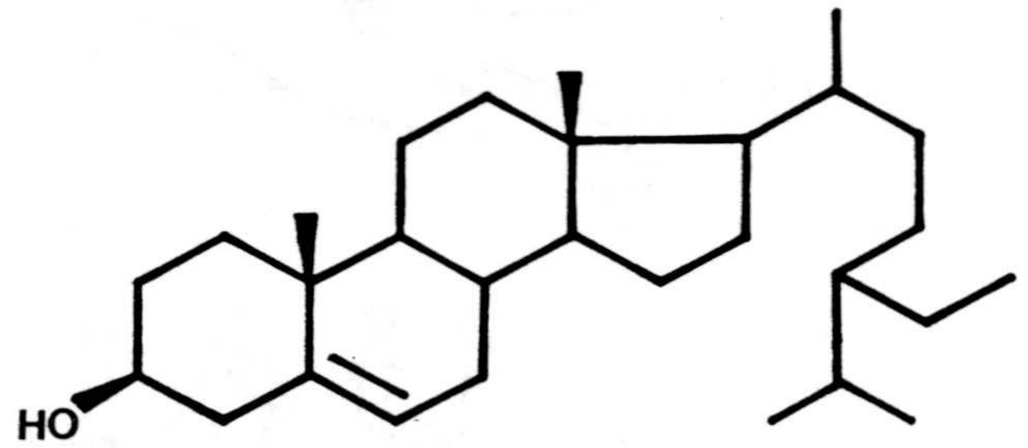
108

Triterpenos y esteroles.

Los fitosteroles β-sitosterol (109), y campesterol (110), aislados frecuentemente, no constituian unas sustancias significativas en este género. Los triterpenos tampoco hasta que recientemente amplios estudios realizados sobre tres especies de abetos (*sibirica, firma, mariesii)* han puesto de manifiesto el interés fitoquímico de algunas de estas sustancias, con nuevos esqueletos relacionados con el lanostano y 9,19-ciclo-9β-lanostano,(cicloartanol), totalmente nuevos.

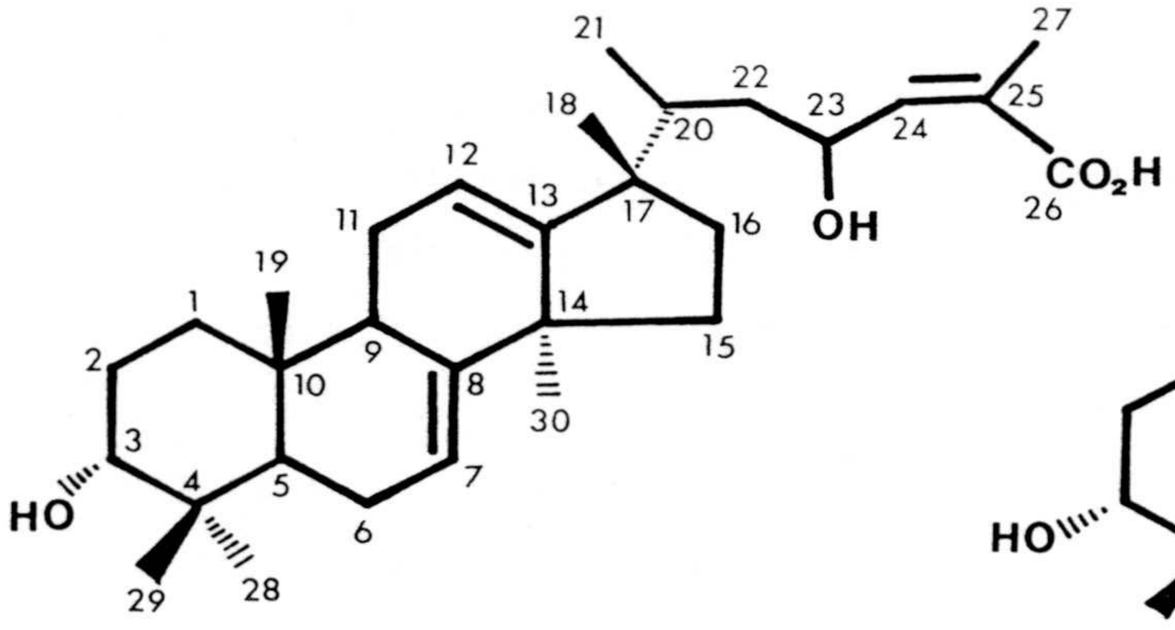


110



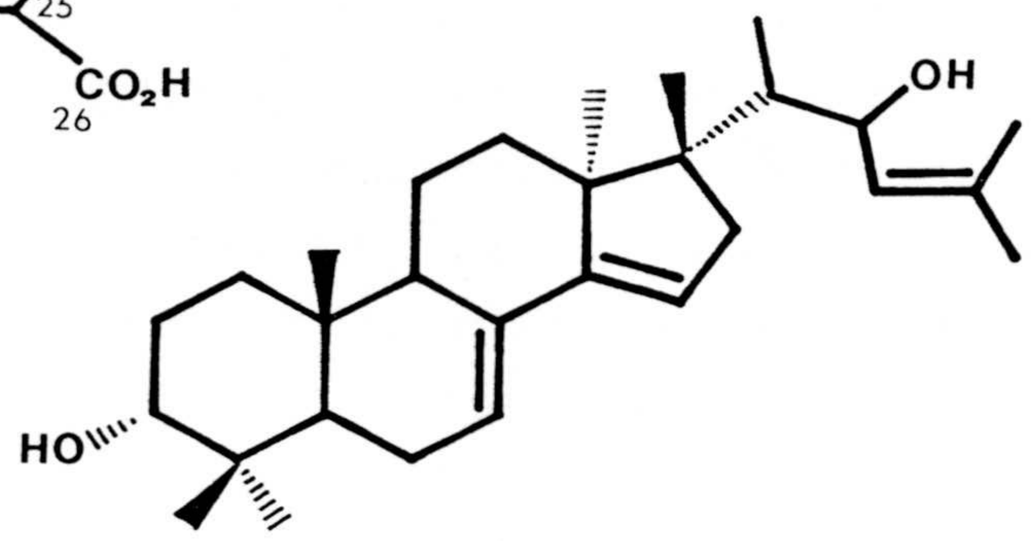
109

Asi, se han descrito compuestos con esqueleto de friedo-lanostano:



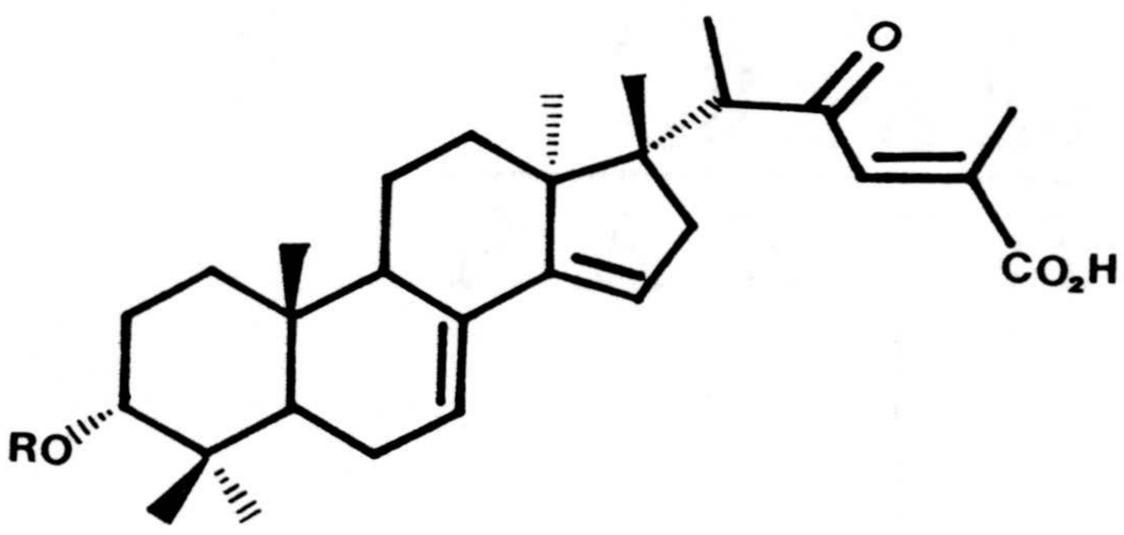
111

17,13-friedo-lanostano



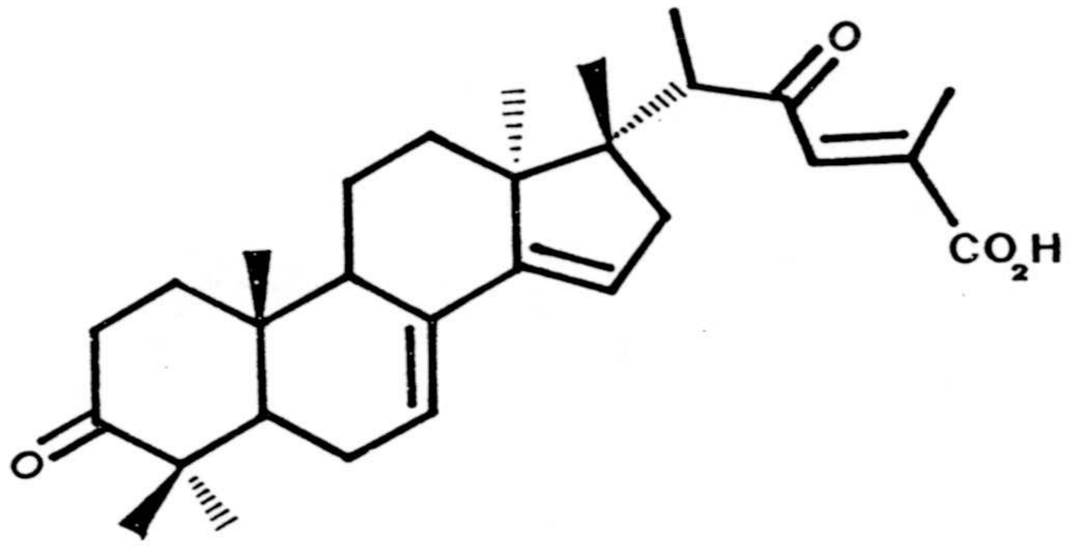
112

17,14-friedo-lanostano



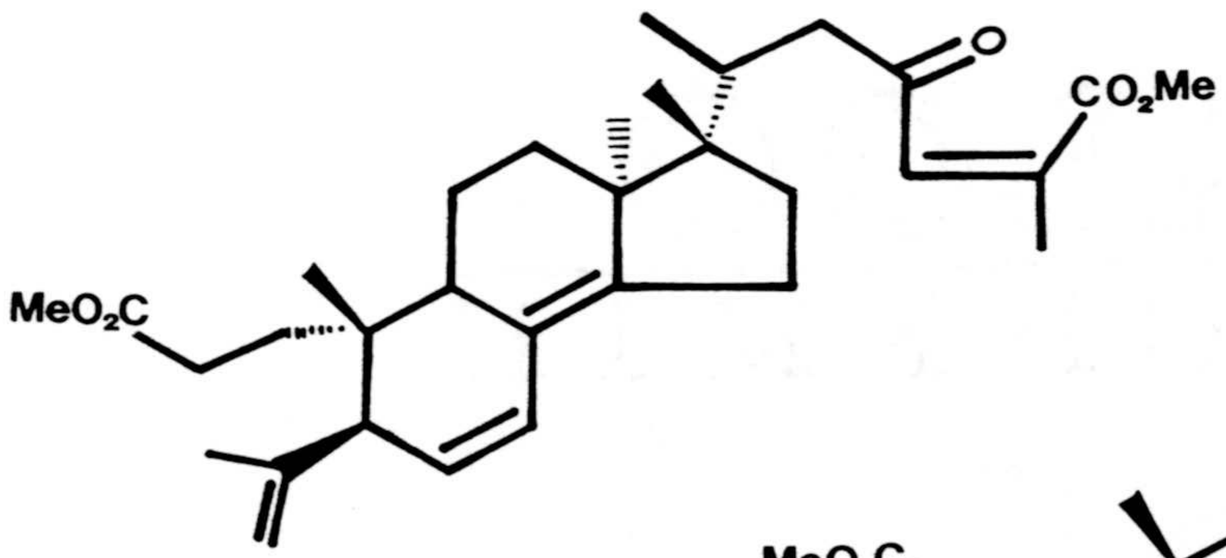
R = Me 113
R = Ac 114
R = H á. mariesiiano 115
R = H 24 Z 116

17,14-friedo-lanostano

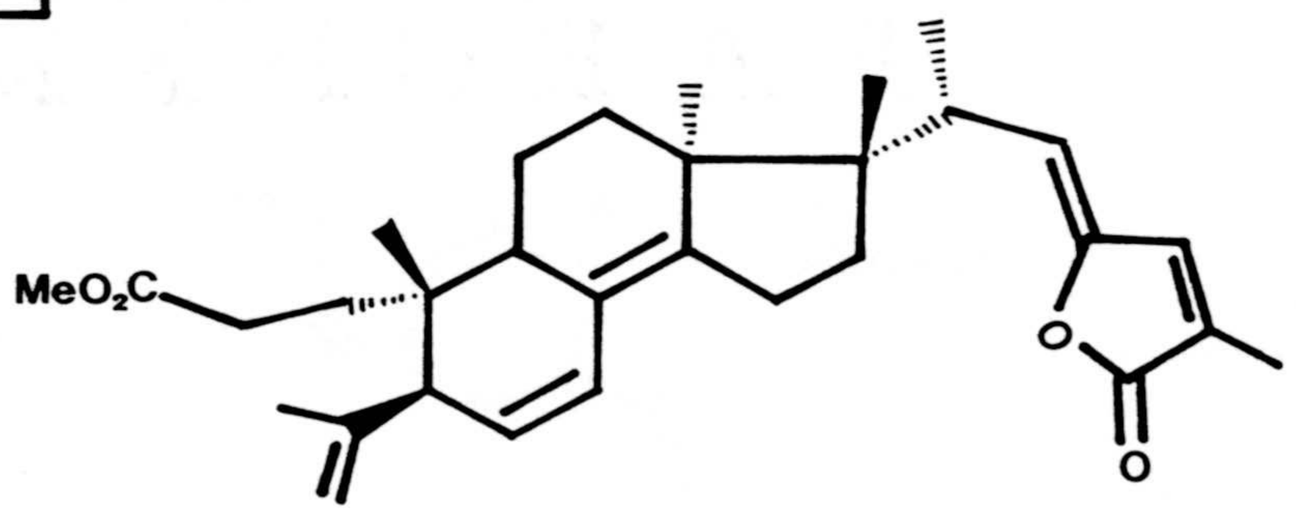


117

Y esqueleto de (3,4)seco,17,14-friedo-lanostano

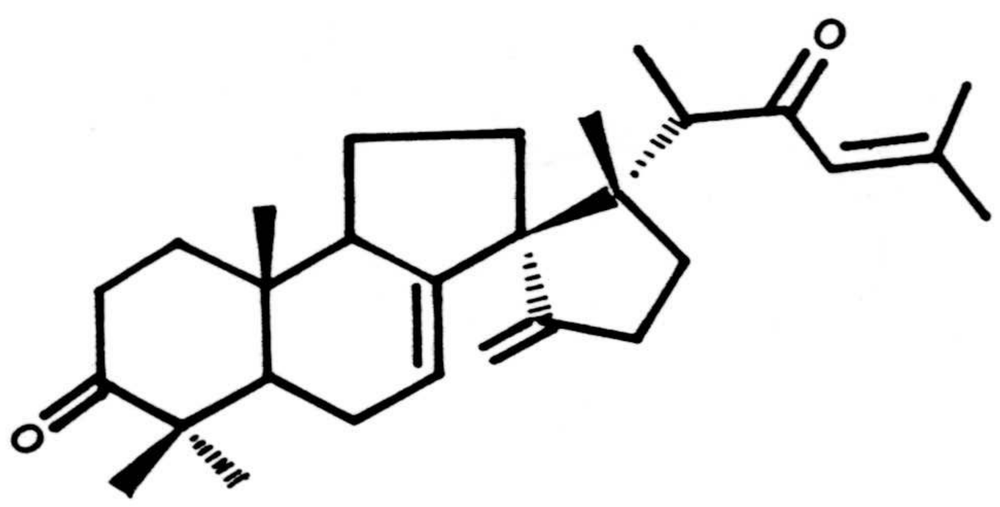


118



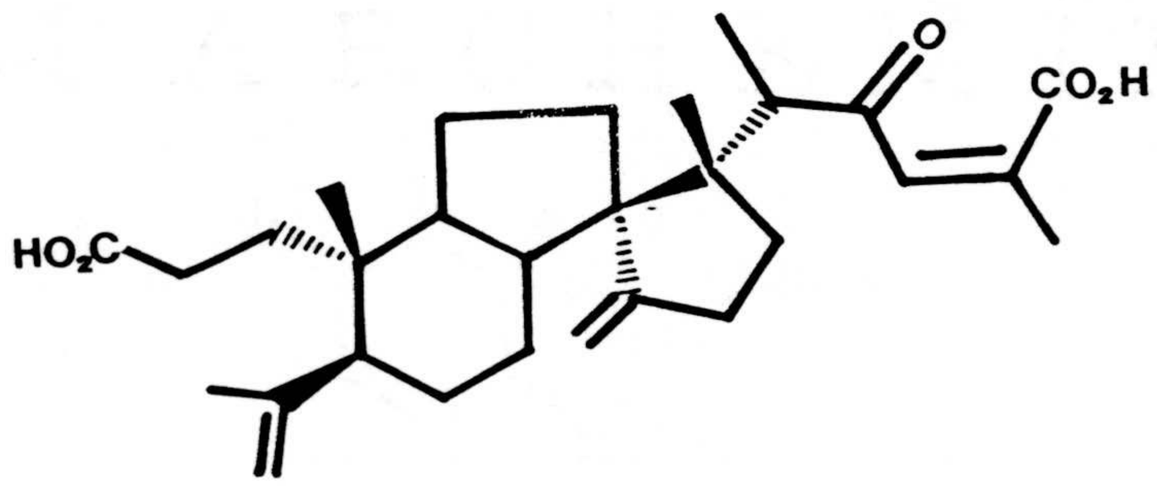
119

Esqueleto de 8(14-->13R)abeo-17,13-friedo--lanostano.



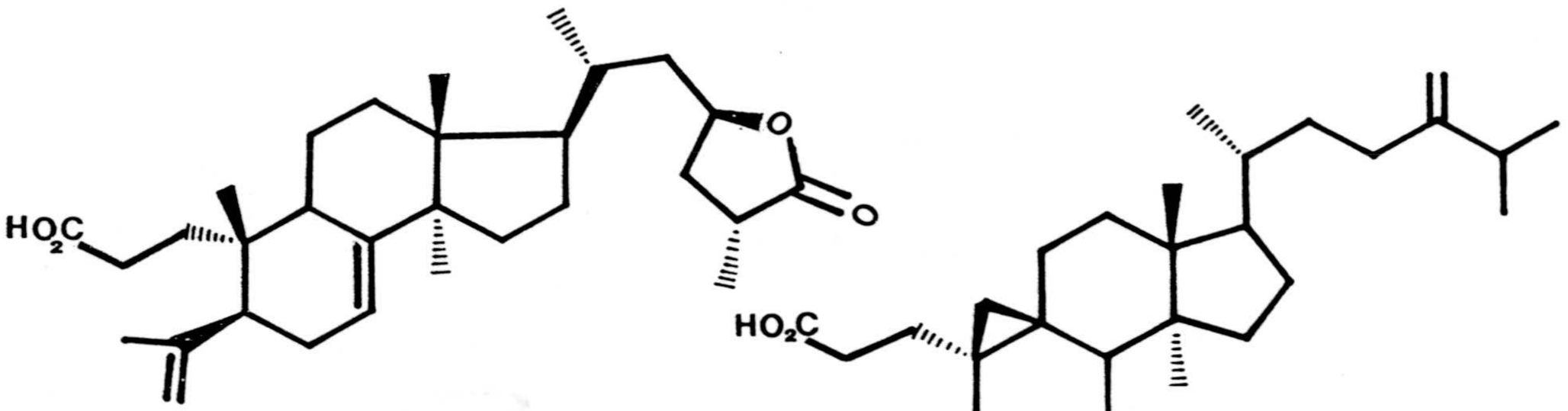
120

Esqueleto de (3,4)seco,8(14-->13R)abeo-17,13-friedo-lanostano.



121

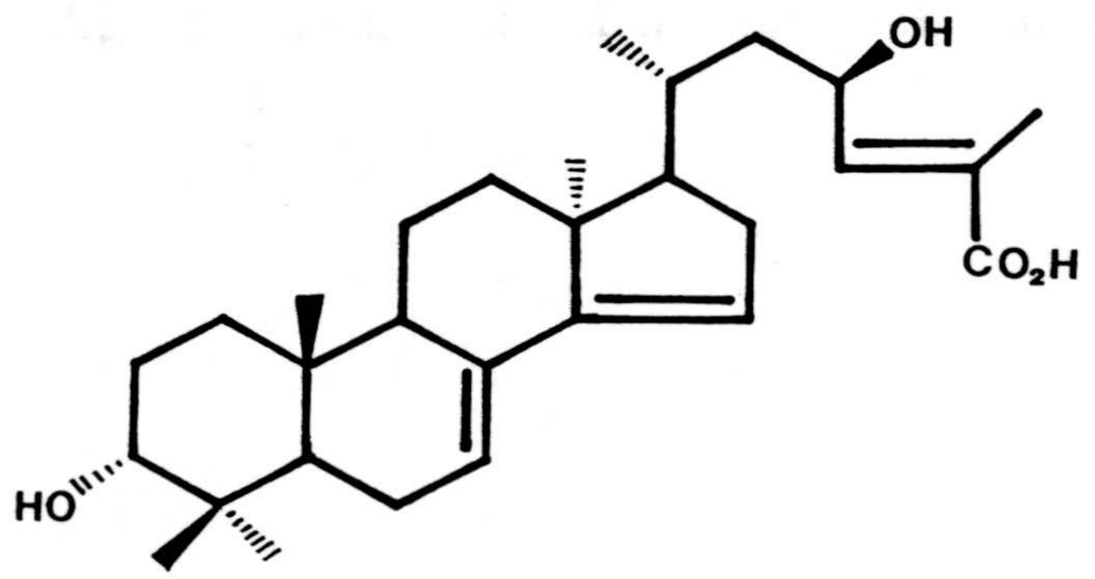
Se ha encontrado también esqueletos de (3,4)seco-lanostano, como el ácido abiesólidoico (122) y de (3,4)seco-9,19-ciclo-9β-lanostano, como el ácido 24-metilén--(3,4)seco-cicloart-4(28)-en-3-oico (123).



122

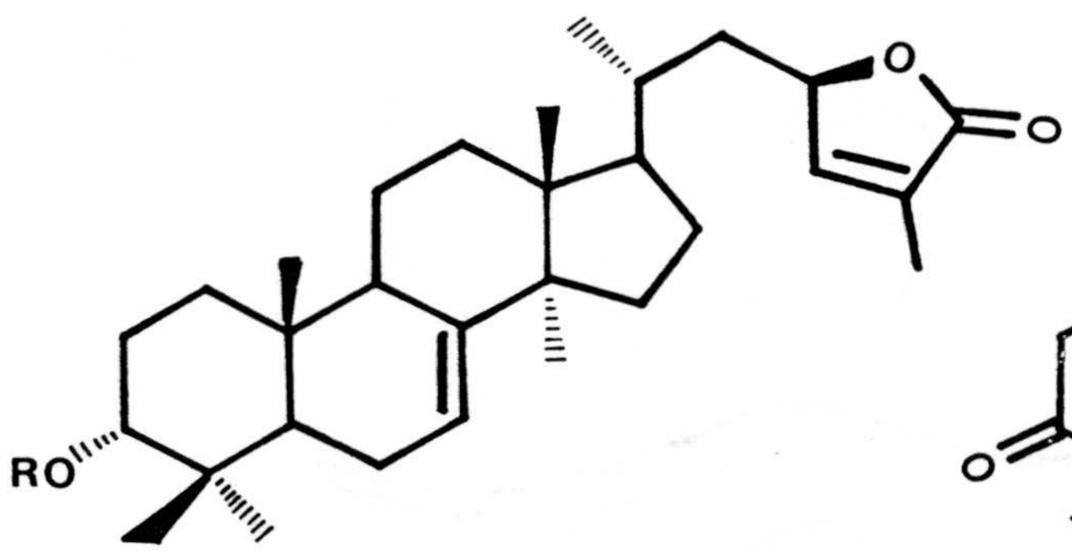
123

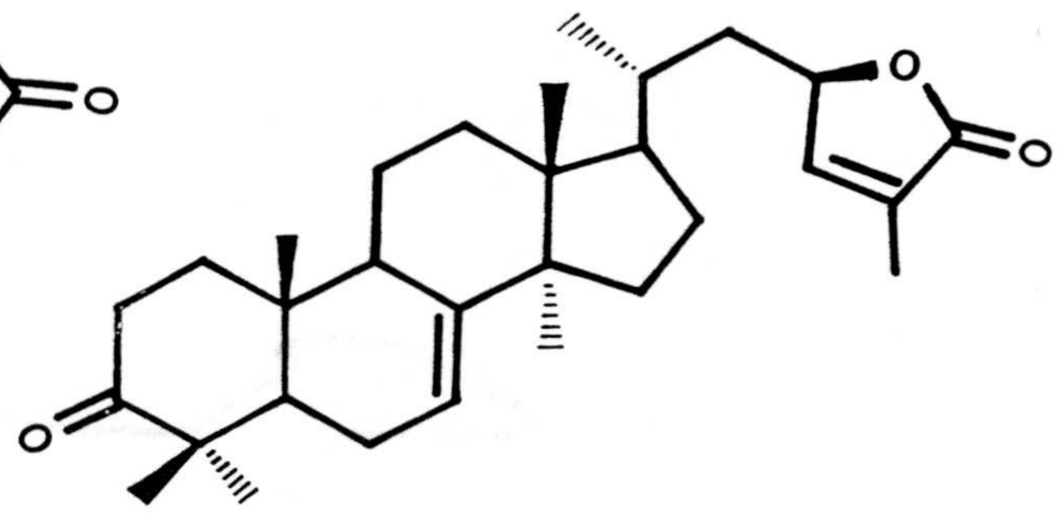
El ácido mariesiiano (124), de esqueleto 14-nor-lanostano.



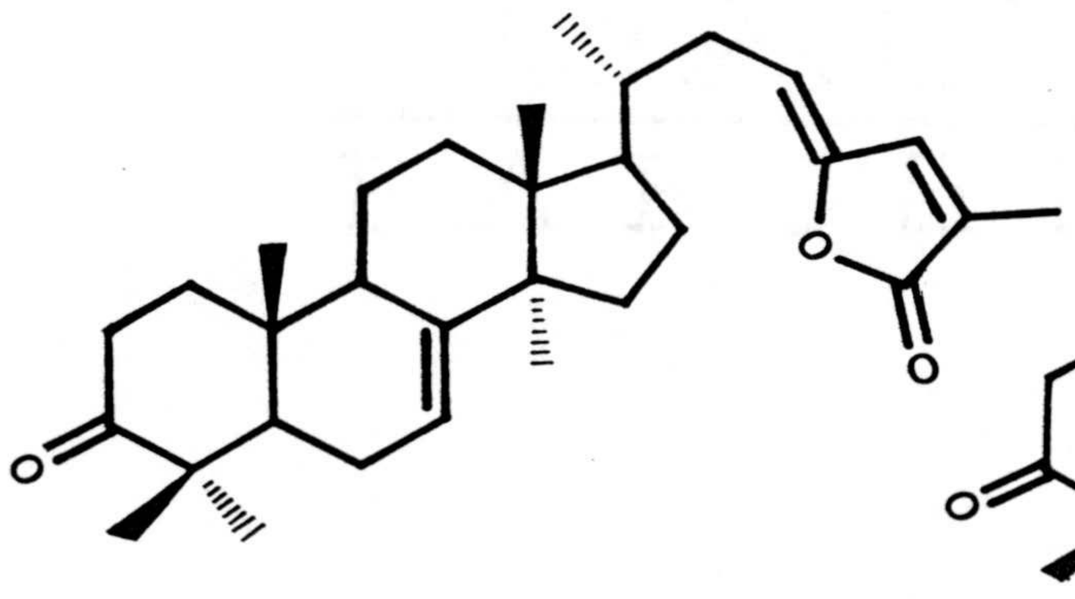
124

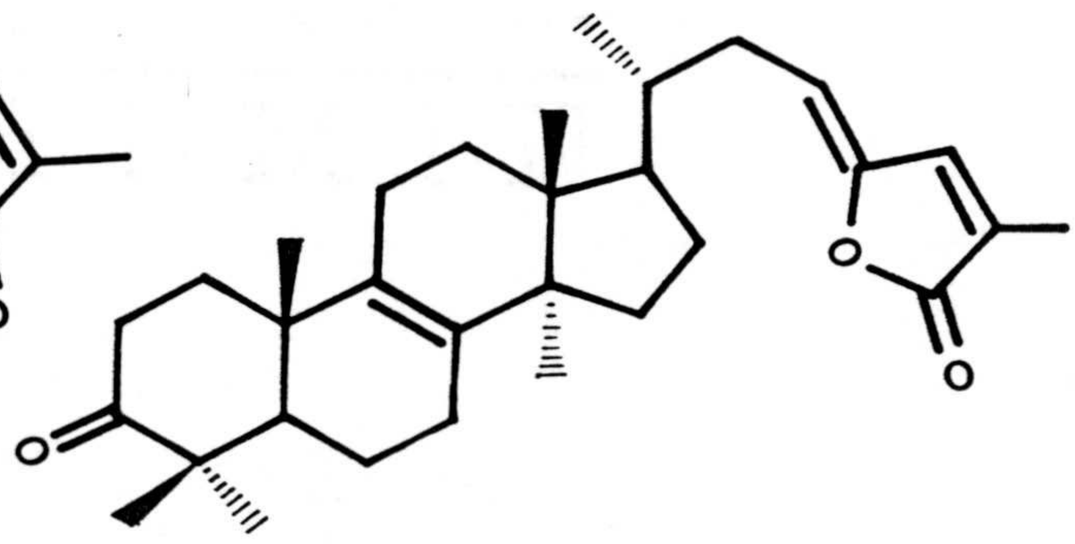
En estos ultimos años, las lactonas triterpénicas están mostrando tener especial significación fitoquímica en *Abies*. Asi se han encontrado varios compuestos relacionados con la abieslactona (125), o con su precursor biogenético ciclograndisolída (132).





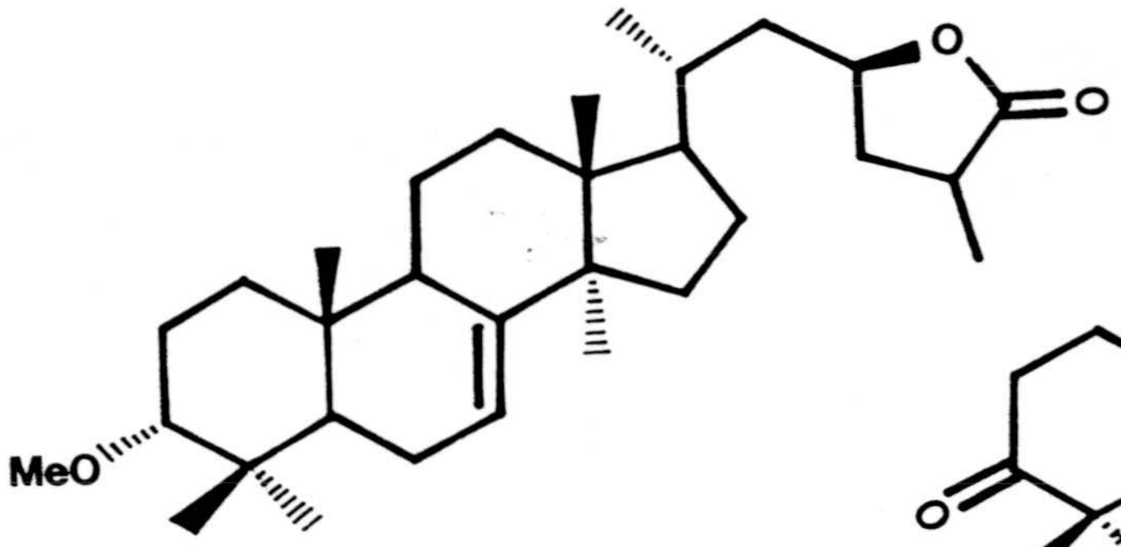
127



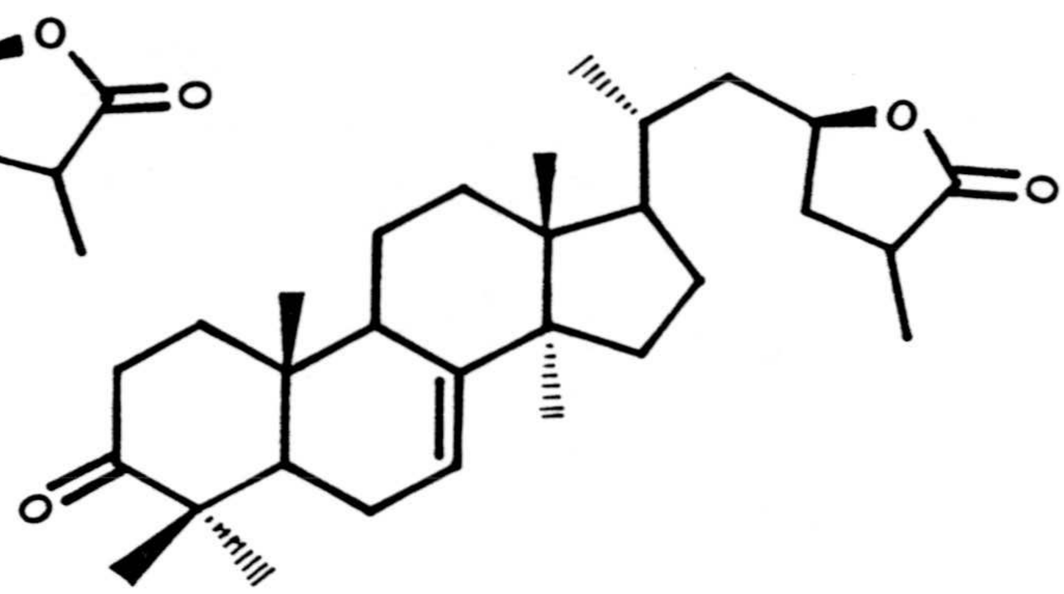


128

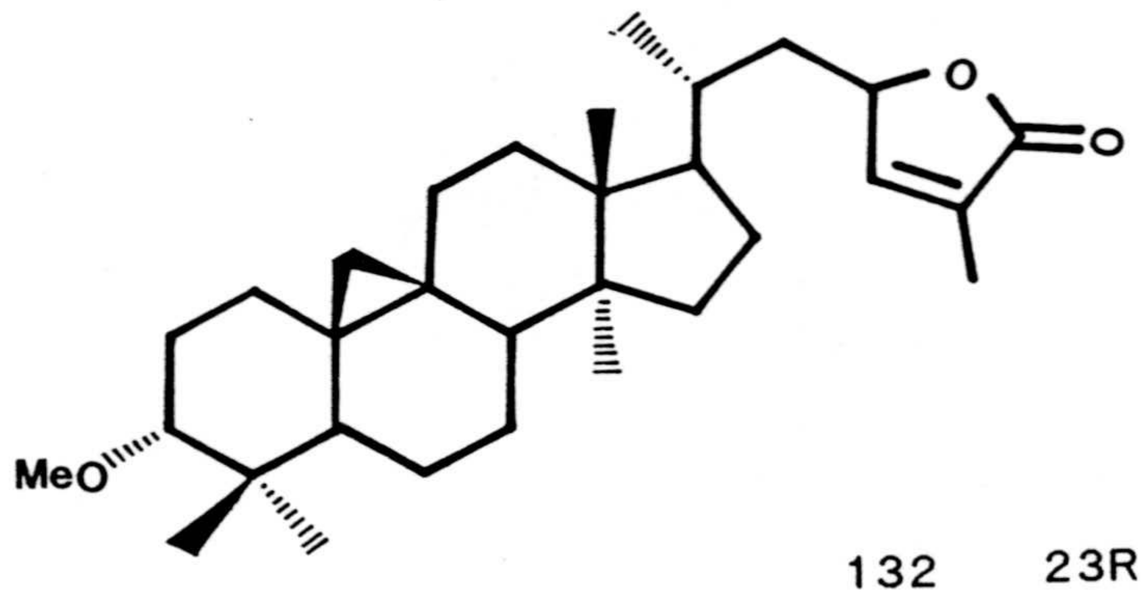
129



130



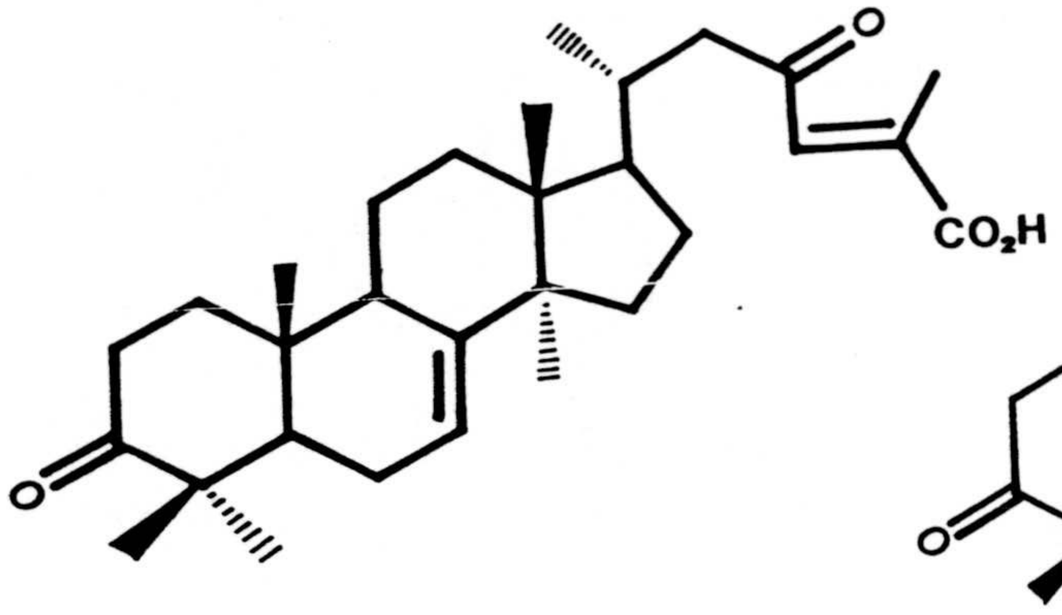
131



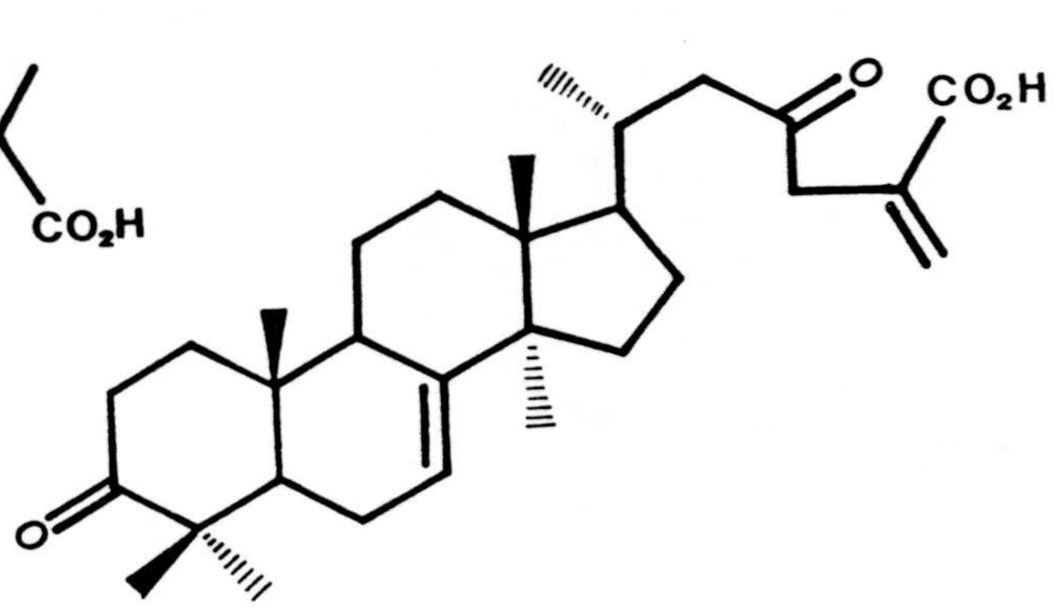
132 23R

133 23S

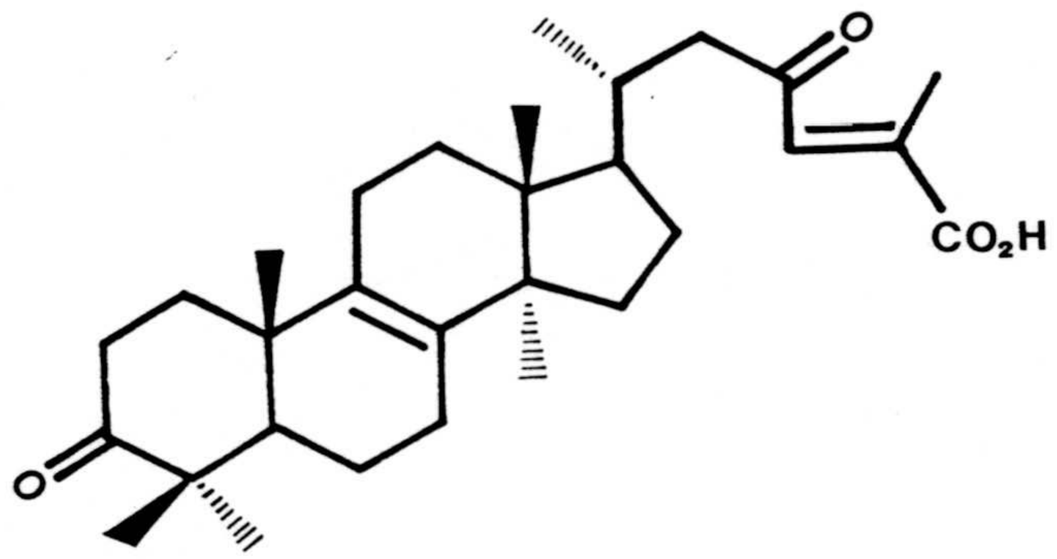
Se han descrito también productos relacionados con los anteriores, resultantes de la apertura del anillo de lactona, como el ácido firmanoico (134), y el isofirmanoico (135).



134

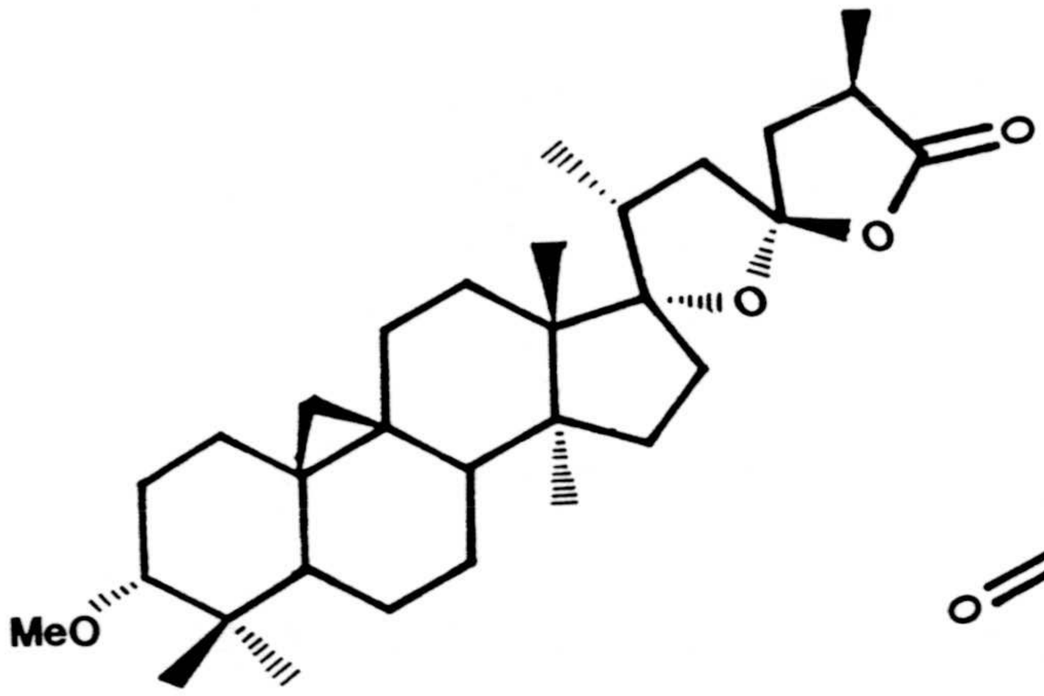


135

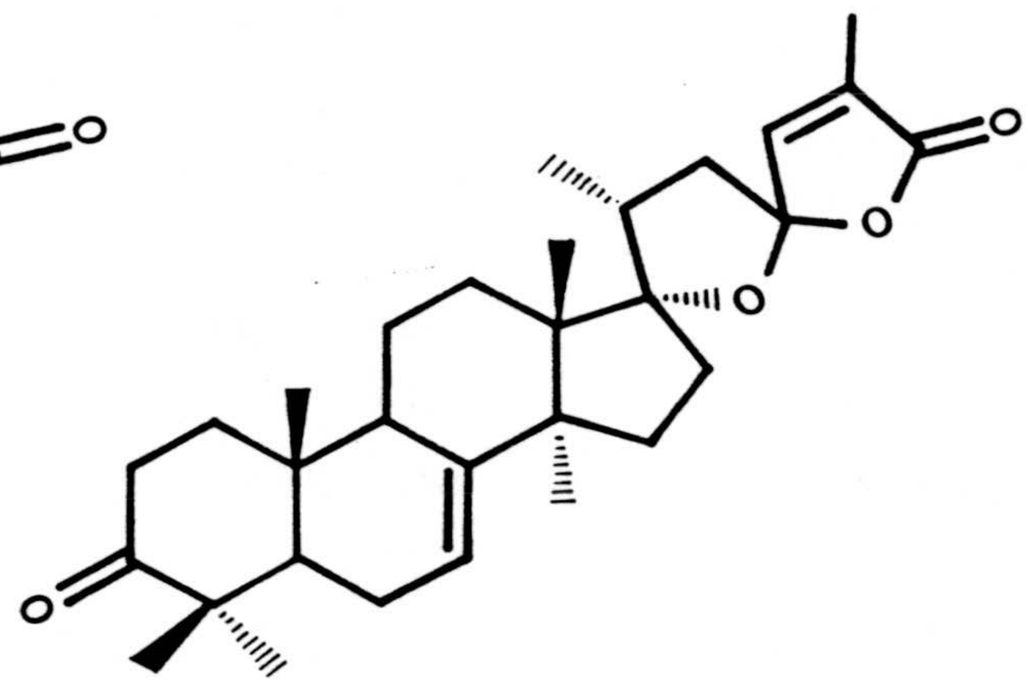


136

Y por último con unidad espiránica, epifirmanolida (137), firmanolida (138), y abietospirano (139).



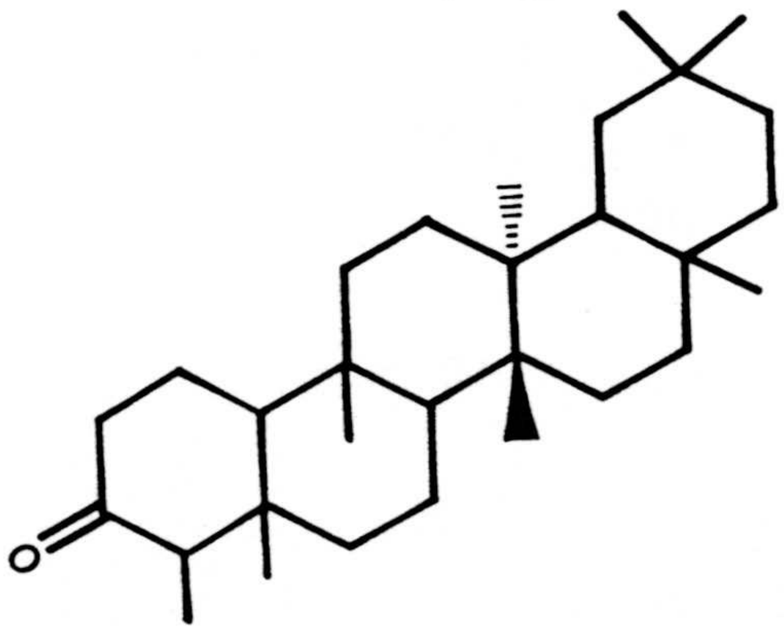
139



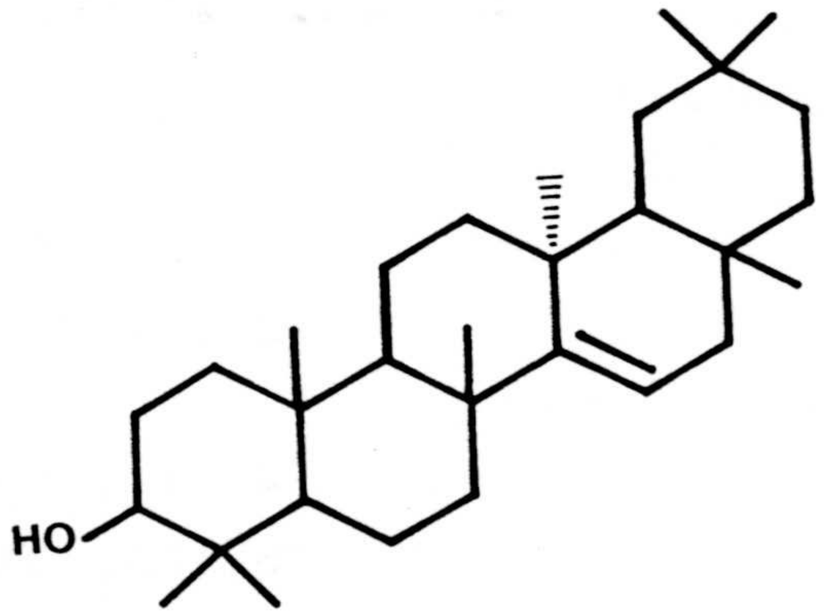
138 23R

137 23S

Durante un estudio reciente en *A. pindrow* se ha puesto de manifiesto, por primera vez, la presencia de triterpenos pentaciclicos: friedelina (140), taraxasterol (141), β-amirina (142), y ácido ursolico (143).



140

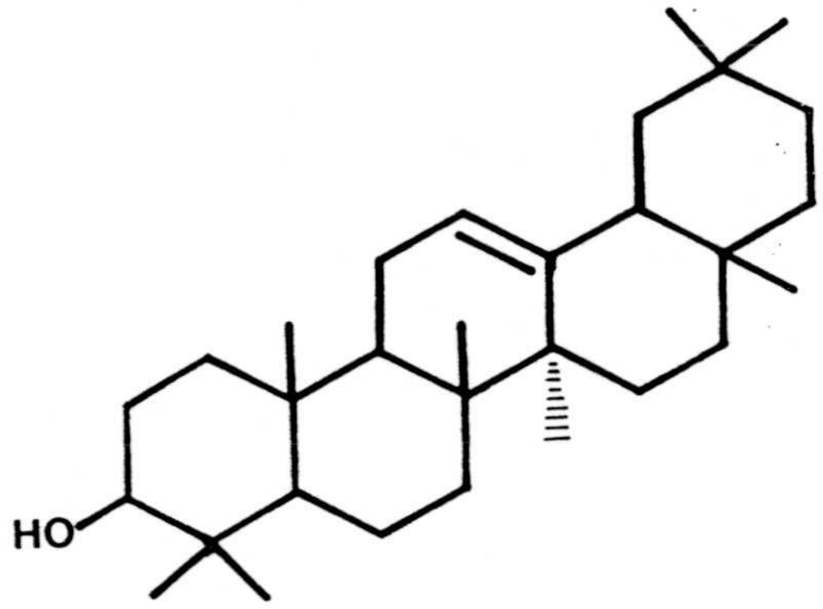


141

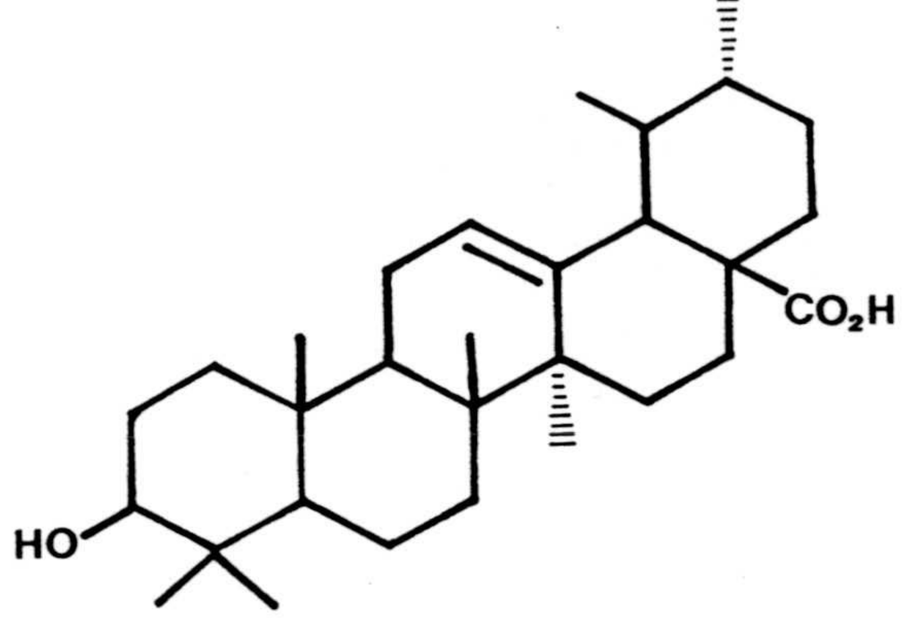
Abies	Productos	Bibliografia
alba	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 13, 18, 28, 43, 44, 45, 51, 53, 56, 57, 58, 59, 65, 88, 89, 90, 93, 94, 96, 103, 104, 105, 109, 110 126, 367, 370.	[1,2,23,44,47] [48,49,60,61] [301]
amabilis	98, 359, 372, 373, 374, 375.	[50,288,302]
balsamea	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 9, 11, 12, 13, 14, 20, 21, 22, 29, 42, 46, 47, 48, 55, 56, 58, 59, 60, 72, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 81, 82, 87, 88, 90, 91, 98, 100.	[3,4,5,34,37] [42,50,51,52]
concolor	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9.	[6]
firma	38, 39, 111, 112, 120, 134, 135, 137, 138.	[24,62,63]
fraseri	2, 3, 7.	[7]
faxoniana	2, 4, 6.	[8]
grandis	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 15, 23, 24, 25, 26, 32, 33, 83, 98, 126, 132, 133, 359.	[2,6,9,64,65] [288]
gracilis	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 14, 17, 18, 19, 21, 23, 26, 30, 31, 34, 35, 37, 40, 41, 42, 48, 49, 74, 78, 80, 81, 84, 87, 90, 100, 102.	[10,53]

lasiocarpa	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,	[5,11,12,25]
	9, 10, 14, 22, 29, 53,	[43,50]
	55, 58, 61, 62, 63, 64,	
	72, 98.	
magnifica	79, 80.	[26,27]
mariesii	111, 112, 120, 124, 126.	[66,67]
marocana	109, 345, 361.	[289,290]
mayriana	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,	[10,13]
	12, 14, 17, 18, 19, 20,	
	23, 26, 30, 31, 34, 35,	
	37, 40 ,41, 42, 48, 49,	
	74, 78, 80, 81, 84.	
nephrolepis	1,6, 7, 77, 86, 340, 341	[13,28,29]
	342, 343, 365, 366, 367,	[292,299,303]
	368, 369, 370, 371,373.	[304]
nordmanniana	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,	[14,15,295]
	9, 10, 16, 35, 48, 49,	[305]
	78, 81, 103, 104, 106,	
	340, 343, 381, 382.	
pindrow	140, 141, 142, 143, 376,	[68,307]
	377, 378, 379, 380.	
pinsapo	68, 69, 70, 71, 88, 89,	[46,289 290]
	92, 94, 96, 103, 104,	
	109, 345, 361.	
recurvata	2, 3, 4, 5, 6, 9, 48.	[16]
sachalinensis	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,	[10,13,35,45]
	12, 14, 17, 18, 19, 23,	[53,58,300]
	26, 30, 31, 34, 35, 37,	
	40, 41, 42, 48, 49, 53,	
	54, 66, 67, 74, 78, 80,	
	84, 87, 88, 89, 90, 100,	

	102, 362, 363, 364.	
semenovii	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,	[22,29]
	9, 15, 18, 21, 30, 41,42	
	48, 49, 74, 75, 76, 77,	
	80, 81, 83, 84, 85, 87,	
	88, 89, 90, 92, 93, 94,	
	102, 107.	
sibirica	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,	[17,18,19,20]
	9, 10, 36, 48, 49, 50,	[21,29,30,31]
	74, 75, 77, 78, 87, 88	[54,55,56,57]
	89, 90, 92, 93, 94, 95,	[69,70,71,72]
	109, 114, 115, 116, 118,	[73,74,75,76]
	119, 121, 122, 123, 125,	[77,78,79,291]
	126, 127, 128, 129, 130,	[293,294,296]
	131, 134, 135, 136, 340,	[297,298,299]
	341, 342, 343, 344, 345,	[304]
	346, 347, 348, 349, 350,	
	351, 352, 353, 354 355,	
	356, 357, 358, 359, 360,	
	361, 365, 366, 367, 368,	
	369, 370, 373.	
tazaotana	109, 345, 346, 361.	[290]
webbiana	109, 383.	[80,306]



142



143

CICLOARTANOL DERIVADOS.

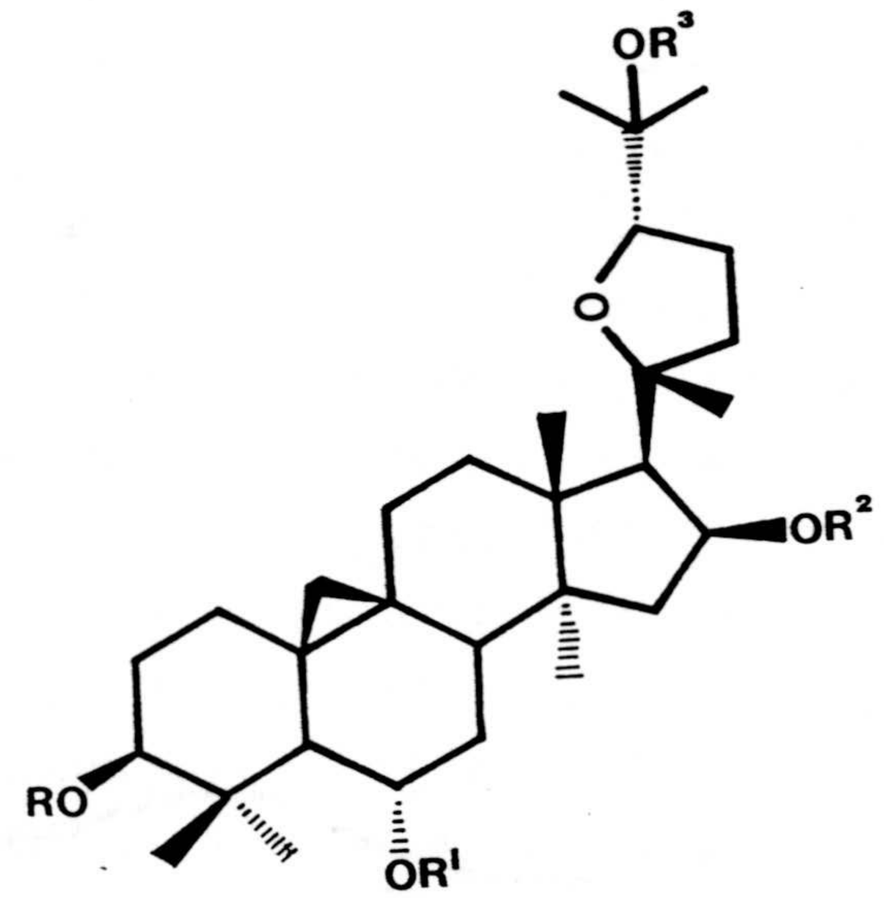
La presencia en *A. marocana* de cantidades significativas de derivados de cicloartanol, nos indujo a realizar una revisión bibliografica sobre este triterpeno y derivados en diferentes especies vegetales. Hasta los últimos tres años no han adquirido relevancia los estudios sobre los triterpenos en el género *Abies*.

Los compuestos que a continuación se describen se han subdividido en dos grandes grupos: Los cicloartanoles libres y los glicósidos derivados.

Glicósidos.

Se han publicado gran cantidad de estudios sobre la presencia de este tipo de sustancias en el género *Astragalus*.

Así, se han descrito diversos glicósidos de cicloastragenol **144**.



144 $R=R^1=R^2=R^3=$ H

145 R= (2',3',4'-O-acetil)-β-xilo; $R^1=$ β-D-xilo; $R^2=R^3=$H
astrasieversianina I

146 R= (2',3'-di-O-acetil)-β-D-xilo; $R^1=$ β-D-xilo;
$R^2=R^3=$ H astrasieversianina II

147 R= (2',4'-di-O-acetil)-β-D-xilo; $R^1=$ β-D-xilo;
$R^2=R^3=$ H astrasieversianina III

148 R= (3'-O-acetil)-β-D-xilo; $R^1=$ β-D-xilo; $R^2=R^3=$ H
astrasieversianina IV

149 R= (2'-O-acetil)β-D-xilo; $R^1=$ β-D-xilo; $R^2=R^3=$ H
astrasieversianina V

150 $R=R^1=$ β-D-xilo; $R^2=R^3=$ H astrasieversianina VI

151 R= (2',3'-diO-acetil)-β-D-xilo; $R^1=$ β-D-xilo;
$R^2=R^3=$ H astrasieversianina VII

152 R= (2'-o-acetil)-β-D-xilo; $R^1=$ β-D-glu; $R^2=R^3=$ H
astrasieversianina VIII

153 R= (3'-o-acetil)-β-D-xilo; $R^1=$ β-D-glu; $R^2=R^3=$ H
astrsieversianina IX

154 R= β-D-xilo; $R^1=$ β-D-glu; $R^2=R^3=$ H
astrasieversianina X

155 R= β-D-ramno(1--->2)[(3'-O-acetil)-β-D-xilo];
$R^1=$ β-D-glu; $R^2=R^3=$ H astrasieversianina XI

156 R= β-D-ramno(1--->2)[(4'-O-acetil)-β-D-xilo];
$R^1=$ β-D-glu; $R^2=R^3=$ H astrasieversianina XII

157 R= β-D-ramno(1--->2)β-D-xilo; $R^1=$ β-D-glu;
$R^2=R^3=$ H astrasieversianina XIII

158 R= (2',3',4'-O-metil)-β-D-xilo;
$R^1=$ (2'',3'',4''-tri-O-metil)-β-D-glu; $R^2=R^3=$ H

159 R= (2',3',4'-O-metil)-β-D-ramno)(1--->2)
[(3'',4''-di-O-metil)-β-D-glu];
$R^1=$ (2''',3''',4''',6'''-tetra-O-metil)-β-D-glu; $R^2=R^3=$ H

astrasieversianina XV

160 R= (2',3',4'-tri-O-metil)-β-D-ramno(1--->2)
[(3'',4''-di-Ometil)-β-D-xilo]
R^1= (2''',3''',4''',6'''-tetra-O-metil)-β-D-glu; R^2=R^3= H

astrasieversianina XVI

161 R= (2',3',4'-tri-O-acetil)-β-D-xilo; R^1=R^2=R^3= H

acetil astragalosido I

162 R= (2',3'-di-O-acetil)-β-D-xilo; R^1=R^2=R^3= H

astragalosido I

163 R= (2',4'-di-O-acetil)-β-D-xilo; R^1=R^2=R^3= H

isoastragalosido I

164 R= (2'-O-acetil)-β-D-xilo; R^1=R^2=R^3= H

astragalosido II

165 R= (3'-O-acetil)-β-D-xilo; R^1= β-D-glu; R^2=R^3= H

isoastragalosido II

166 R= β-D-glu(1--->2)β-D-xilo; R^1=R^2= R^3= H

astragalosido III

167 R= β-D-glu(1--->2)β-D-xilo; R^3= β-D-glu; R^1=R^2= H

astragalosido V

168 R= β-D-xilo; R^1= β-D-glu; R^3= β-D-glu; R^2= H

astrgalosido VII

169 R= β-D-glu(1--->2)β-D-xilo; R^2= β-D-glu; R^1=R^3= H

astragalosido VI

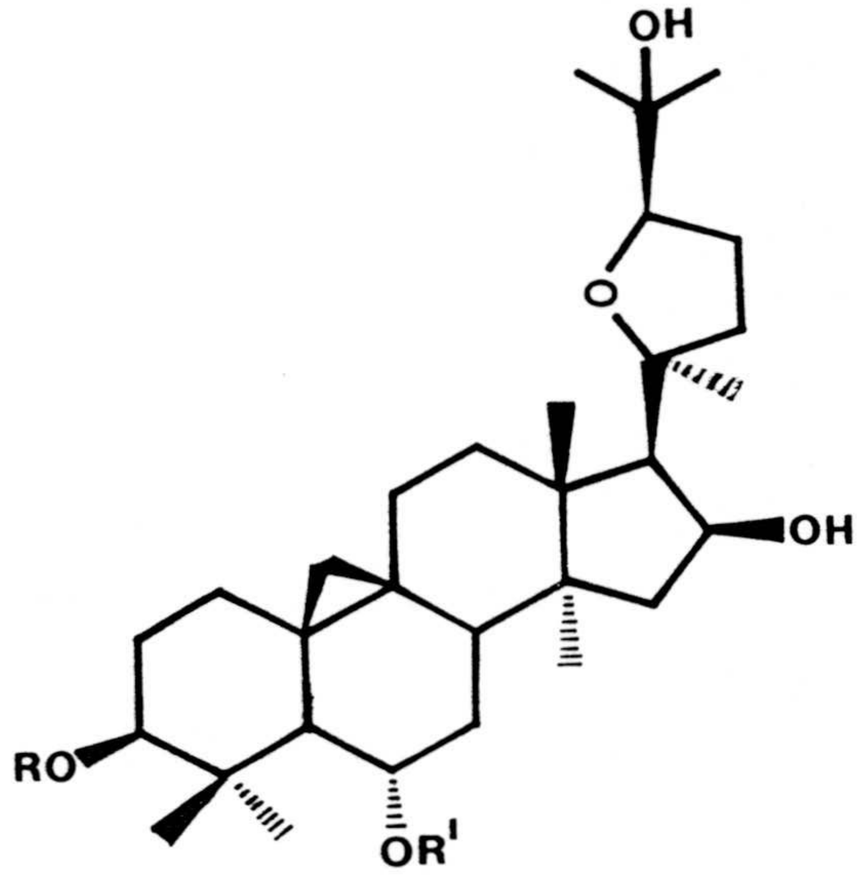
170 R= β-D-ramno(1--->2)[(3'-O-acetil)-β-D-xilo];
R^1= β-D-xilo; R^2=R^3= H astragalosido IX

171 R= β-D-ramno(1--->2)[(4'-O-acetil)-β-D-xilo];
R^1= β-D-xilo; R^2=R^3= H astrgalosido XI

172 R= (2',3',4'-O-acetil)-β-D-xilo; R^1= β-D-glu;
R^2=R^3= H

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

Glicósidos de ciclosiversigenina 173.



173 R=R^1= H

174 R= (2',3'-di-O-acetil)-β-D-xilo; R^1= β-D-xilo
ciclosiversiosida A

175 R= α-L-arab(1--->2)[(3'-O-acetil)-β-D-xilo];
R^1= β-D-xilo askenosida B

176 R= (1'-O-acetil)-β-D-xilo; R^1= β-D-xilo
ciclosiversiosida C

177 R= α-L-arab(1--->2)β-D-xilo; R^1= β-D-xilo
askenosida D

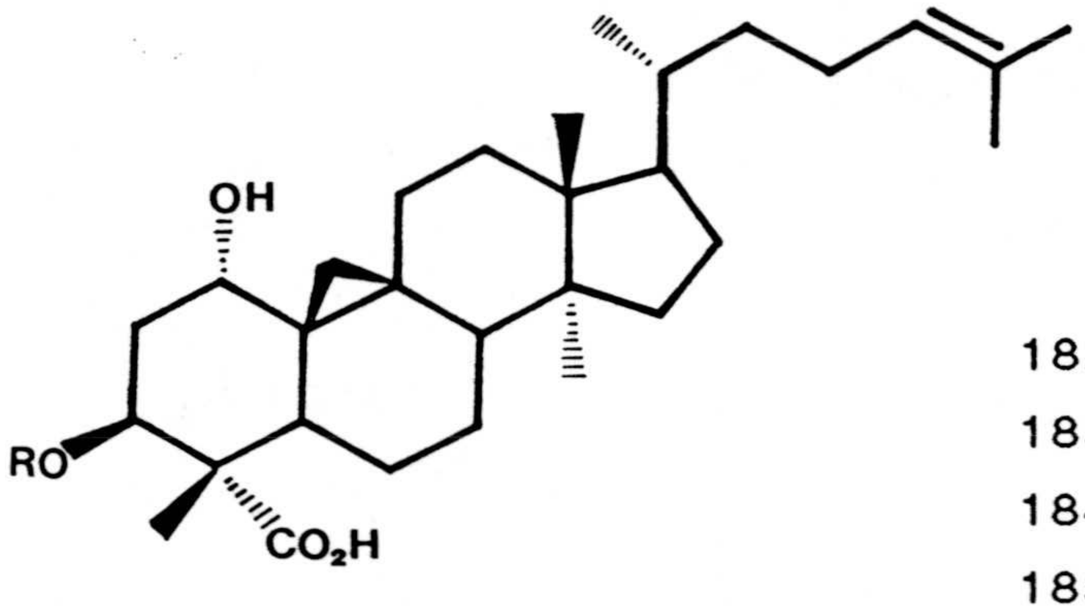
178 R=R^1= β-D-glu ciclosiversiosida E

179 R= β-D-xilo; R^1= β-D-glu ciclosiversiosida F

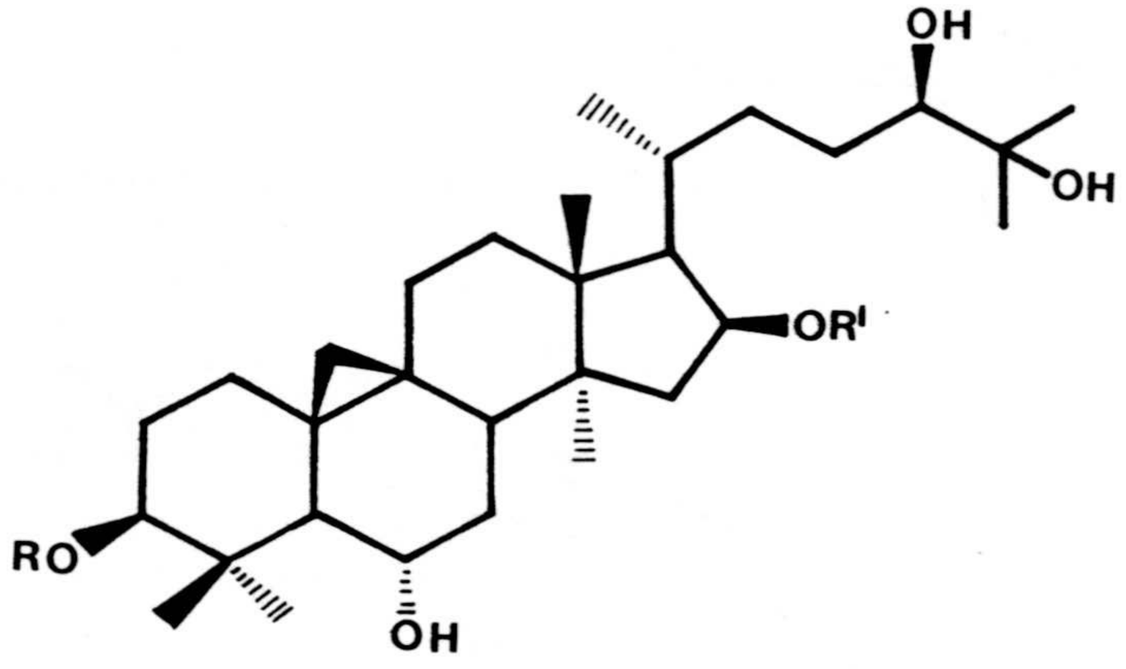
180 R= β-D-ramno(1--->2)β-D-xilo; R^1= β-D-xilo
ciclosiversiosida G

181 R= β-D-ramno(1--->2)β-D-xilo; R^1= β-D-glu
ciclosiversiosida H

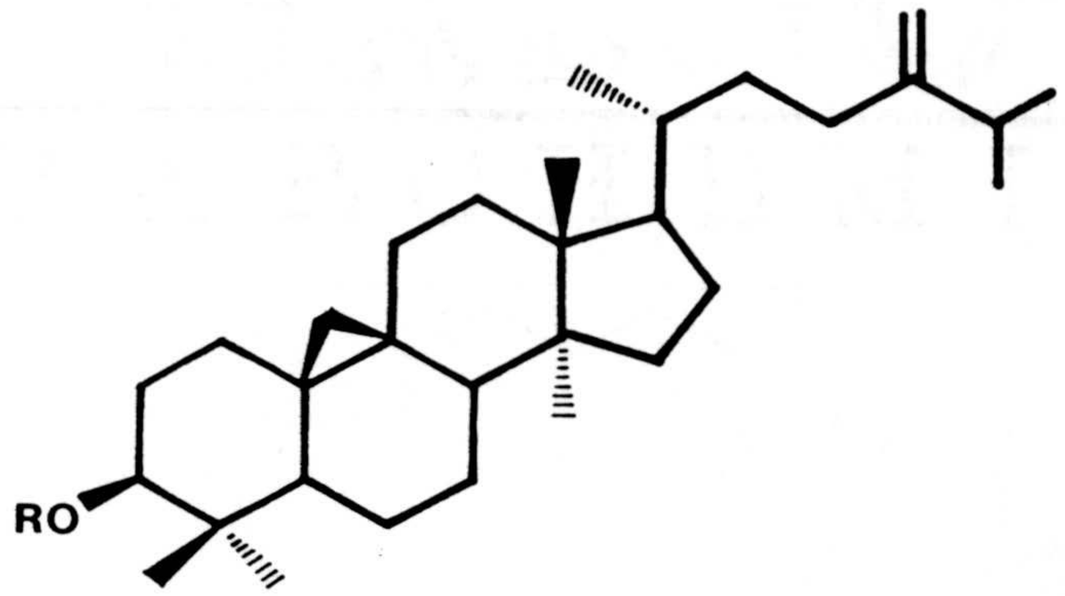
Glicósidos del ácido mollico 182.



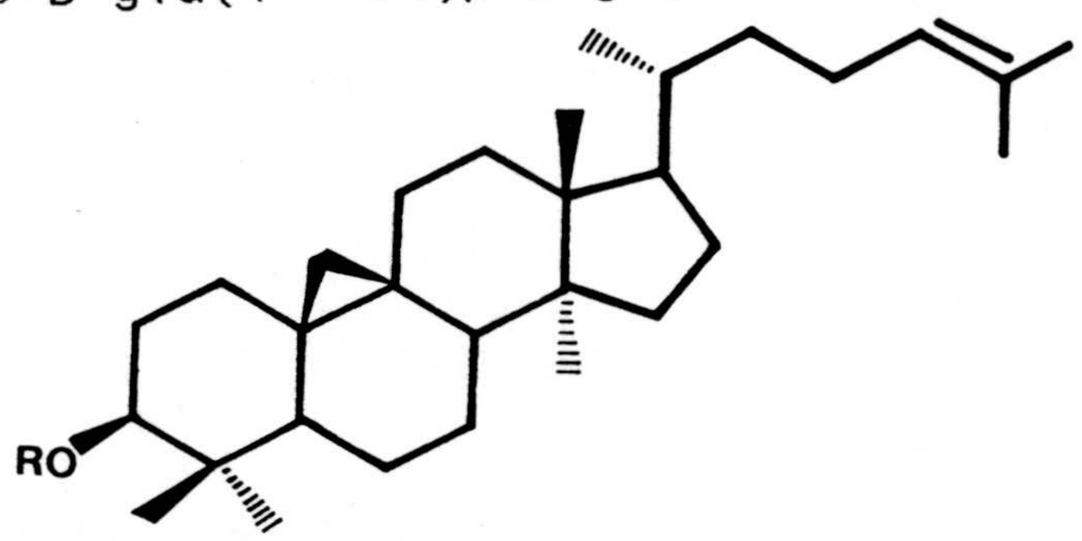
182 R= H
183 R= β-D-glu
184 R= β-D-xilo
185 R= α-L-arab



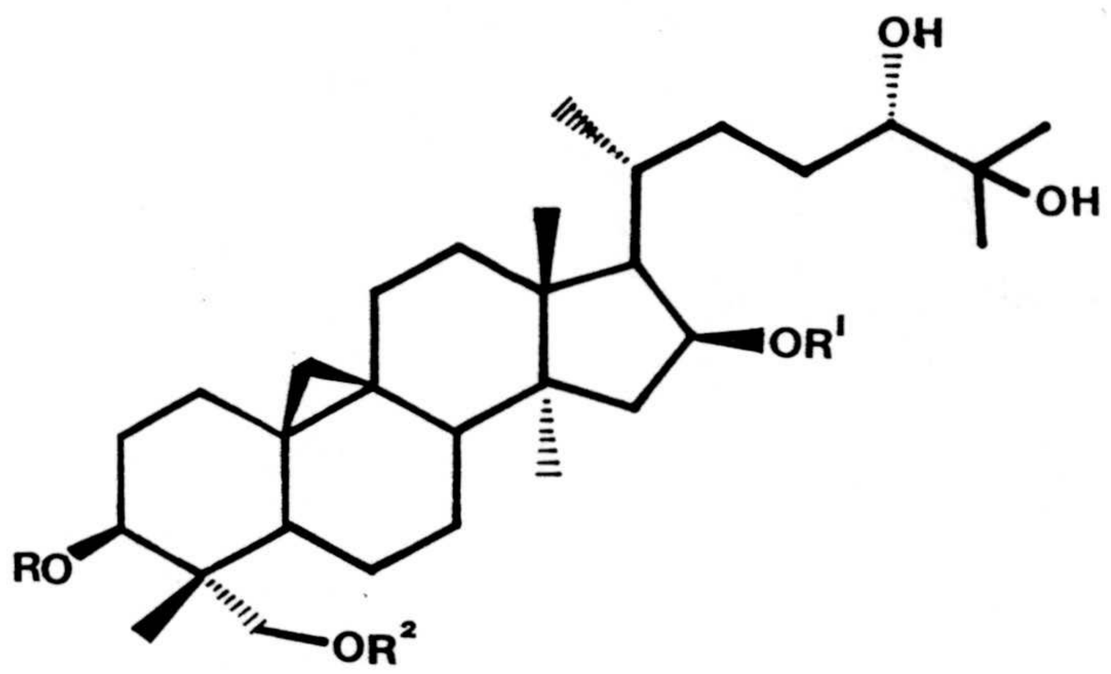
186 R= α-L-arab(1--->2)β-D-xilo; R^1= H askendosido C
187 R= α-L-arab(1--->2)[(3'-O-acetil)-β-D-xilo]; R^1= H
askendosido A
188 R= β-D-xilo; R^1= β-D-glu ciclocantosido D



189 R= β-D-glu(1--->4)β-D-glu acantosido K_2

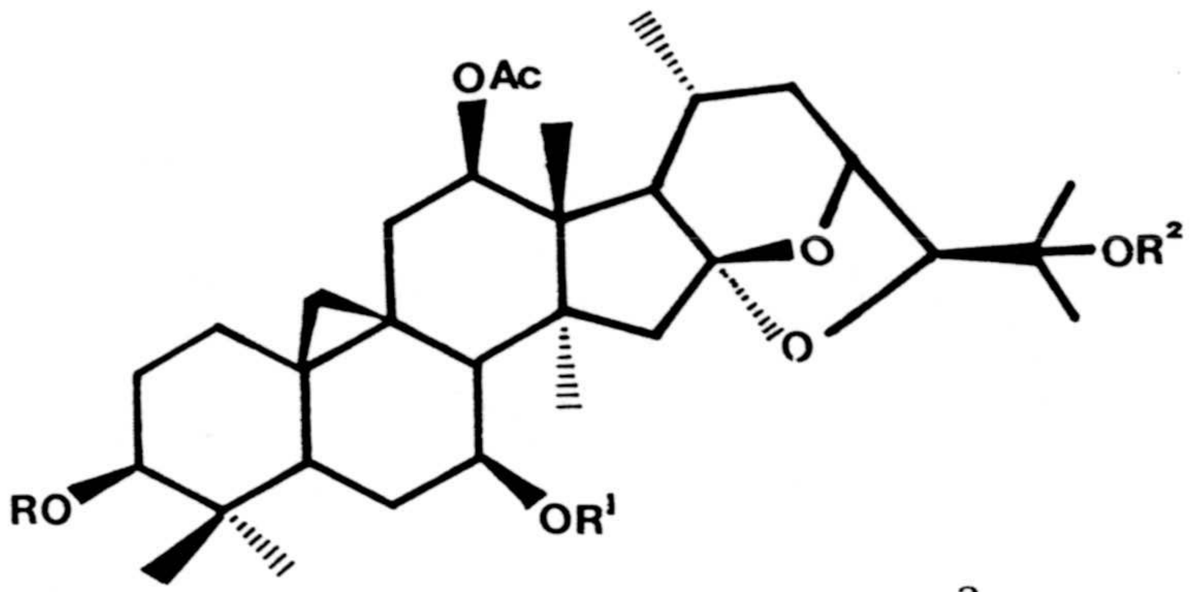


190 R= β-D-glu(1--->4)β-D-glu acantosido K_3



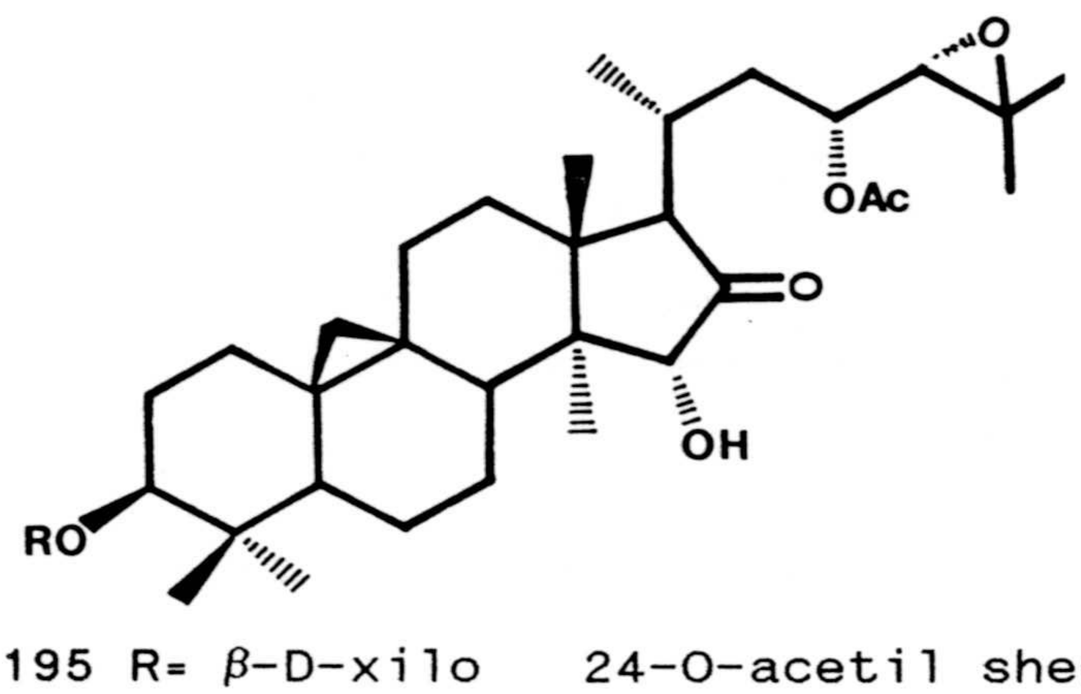
191 R= α-L-arab; R^1= β-D-ramno(1--->6)β-D-glu; R^2= H
ciclofoetosido A

192 R= α-Larab; R^1= β-D-ramno(1--->6)β-D-glu; R^2= OH
ciclofoetosido B



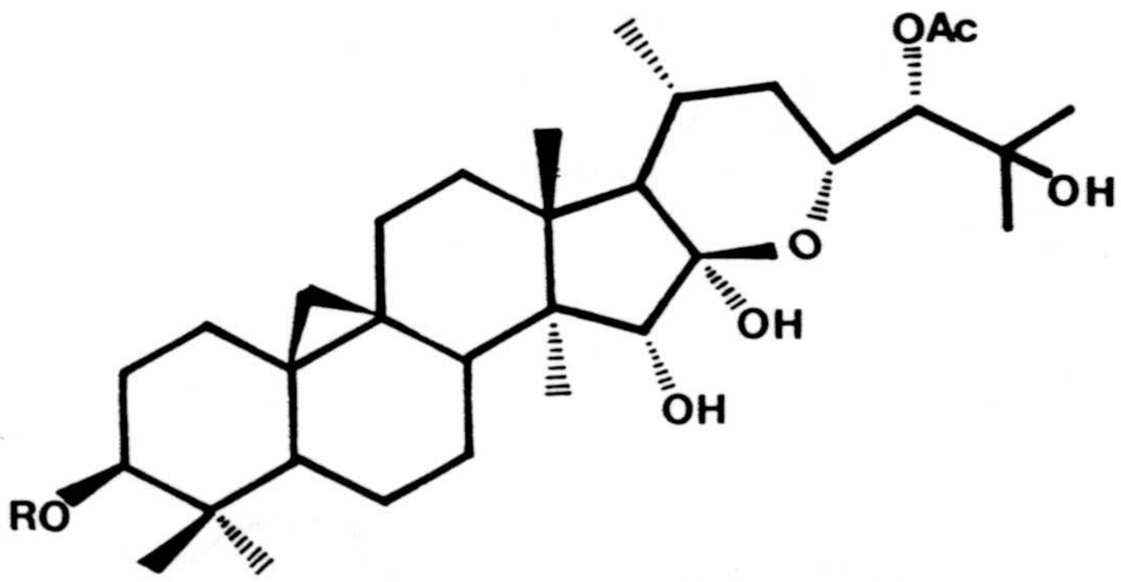
193 R= β-D-xilo; R^2= β-D-glu; R^1= OH

194 R= β-D-xilo; R^1=R^2= H

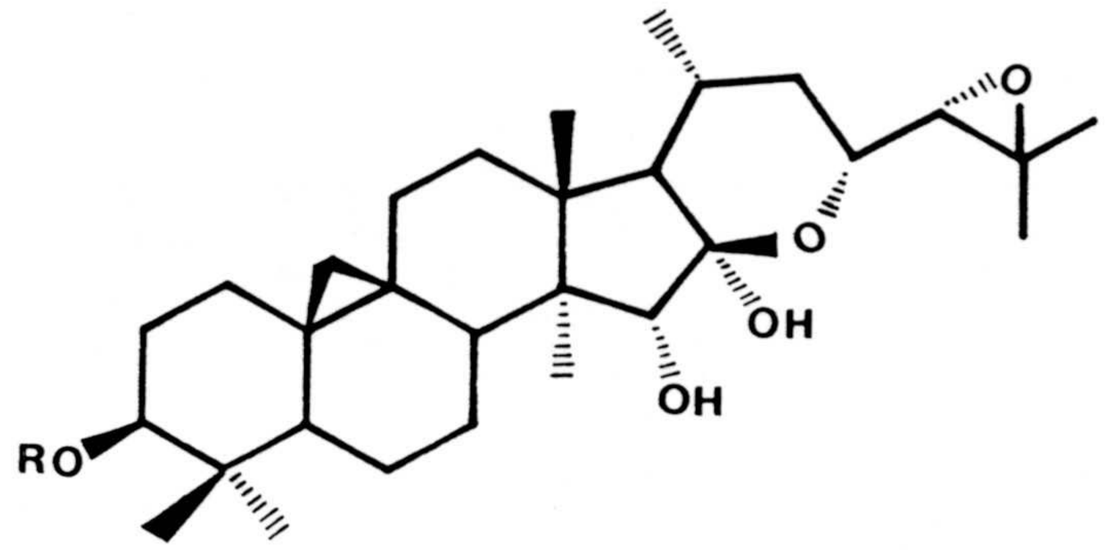


195 R= β-D-xilo 24-O-acetil shengnonol xilosido

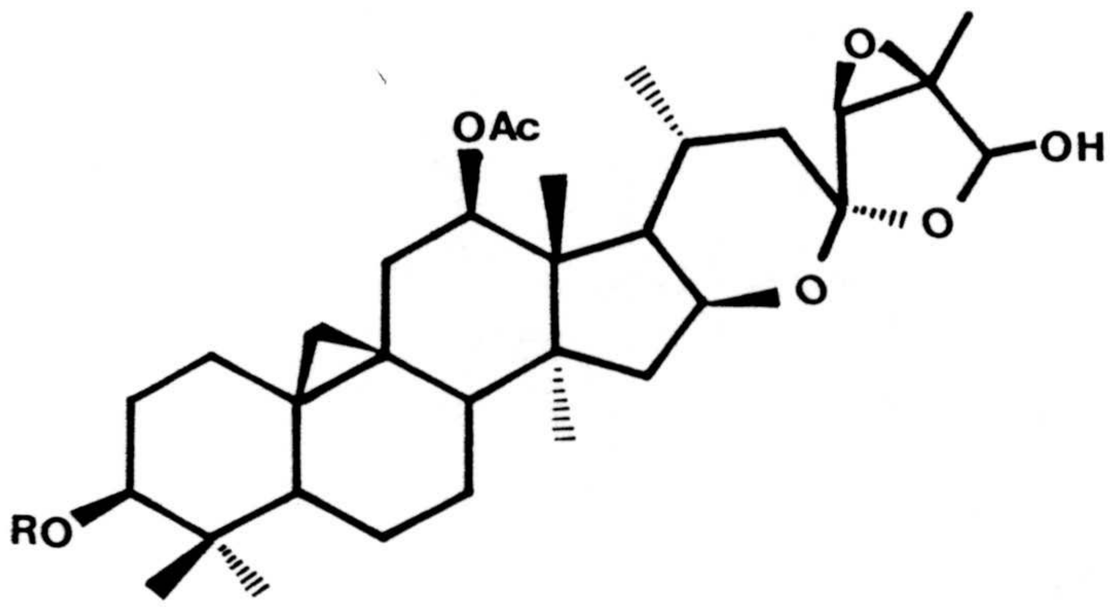
197 R= H



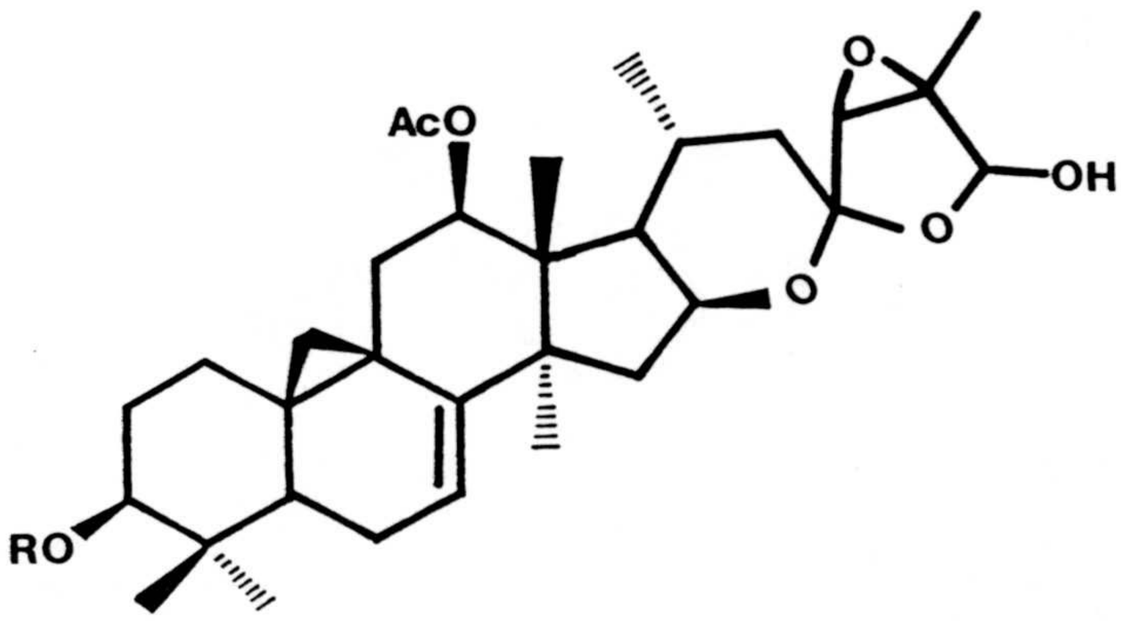
196 R= β-D-xilo 24-O-acetil hidroshengmanol xilosido



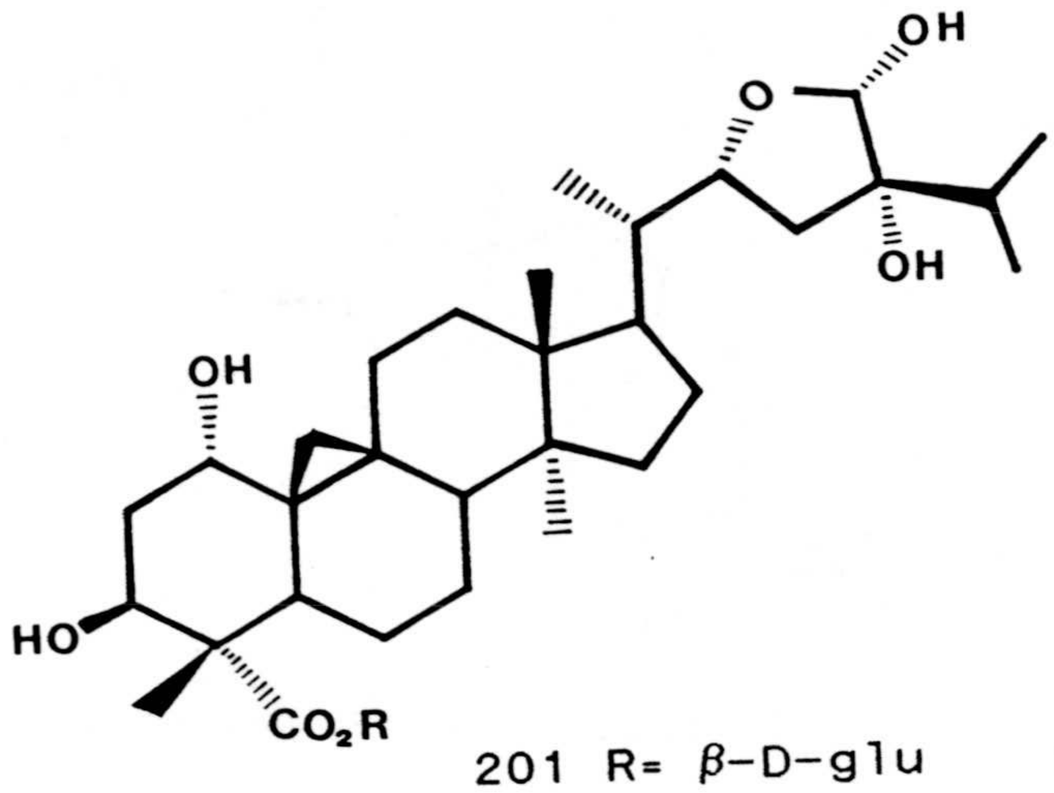
198 R= β-D-xilo shengmanol xilosido



199 R= β-D-xilo acteina

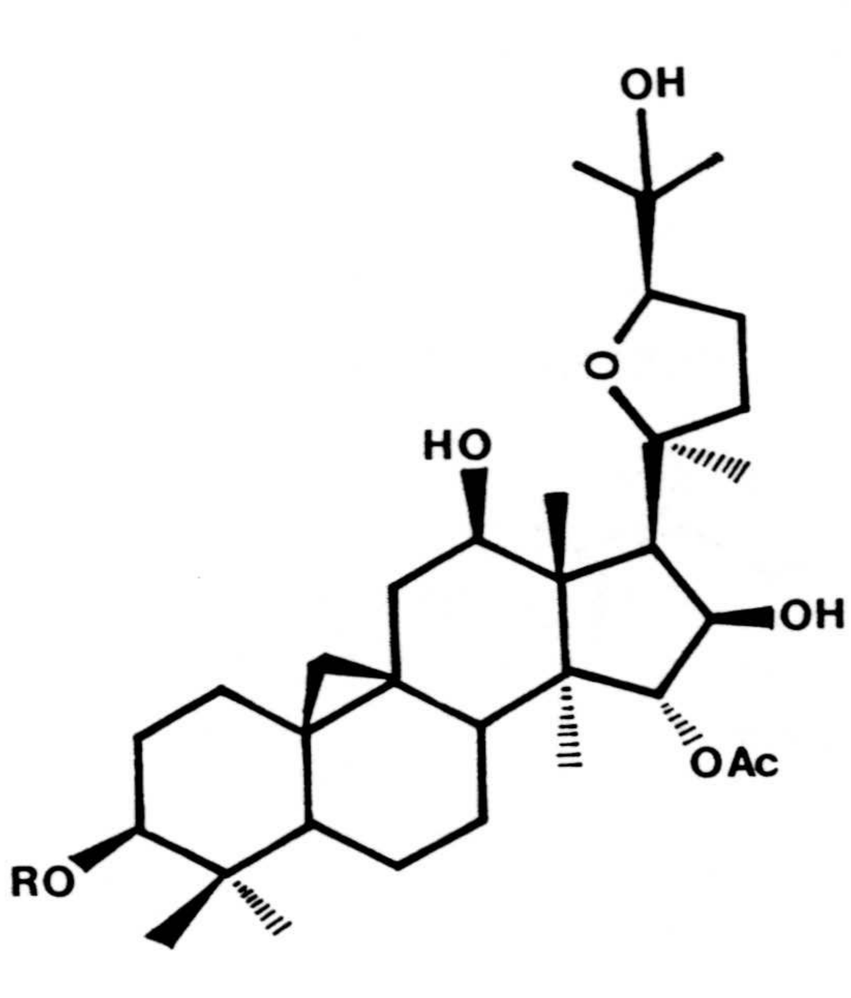


200 R= β-D-xilo cimifugosido

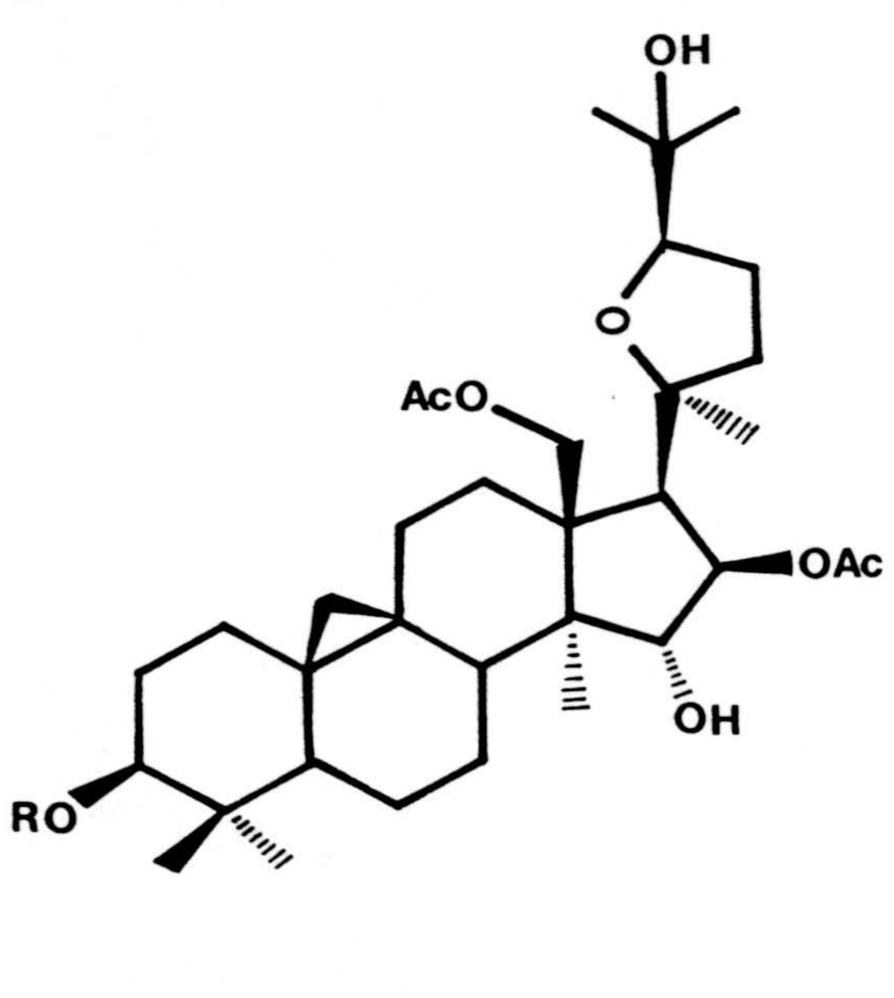


201 R= β-D-glu passiflorina

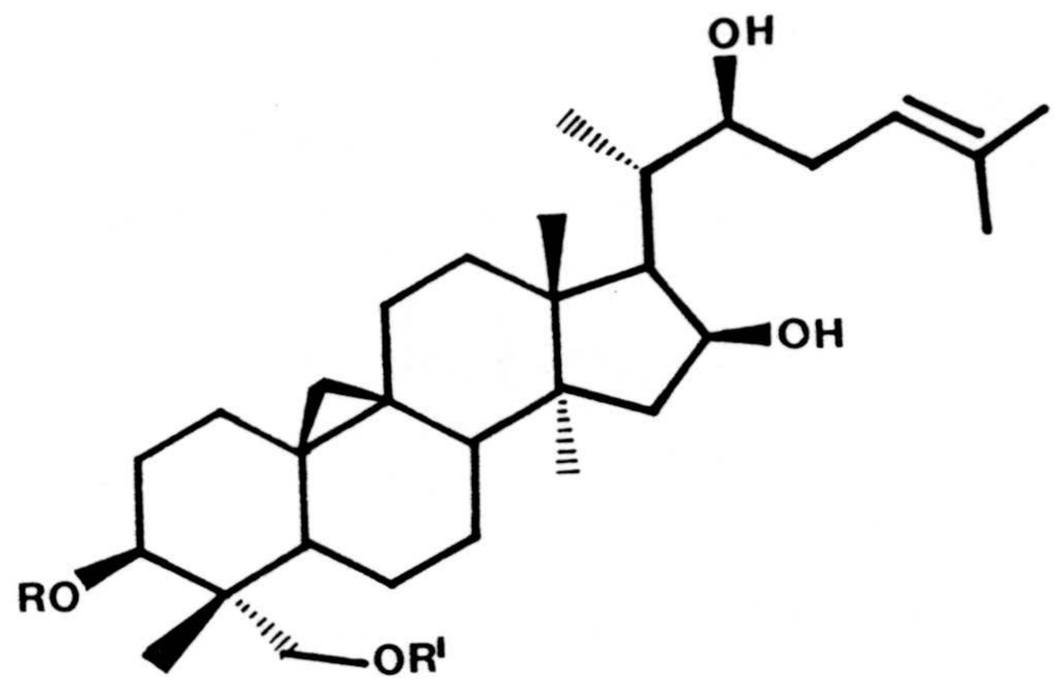
325 R= H á passiflórico



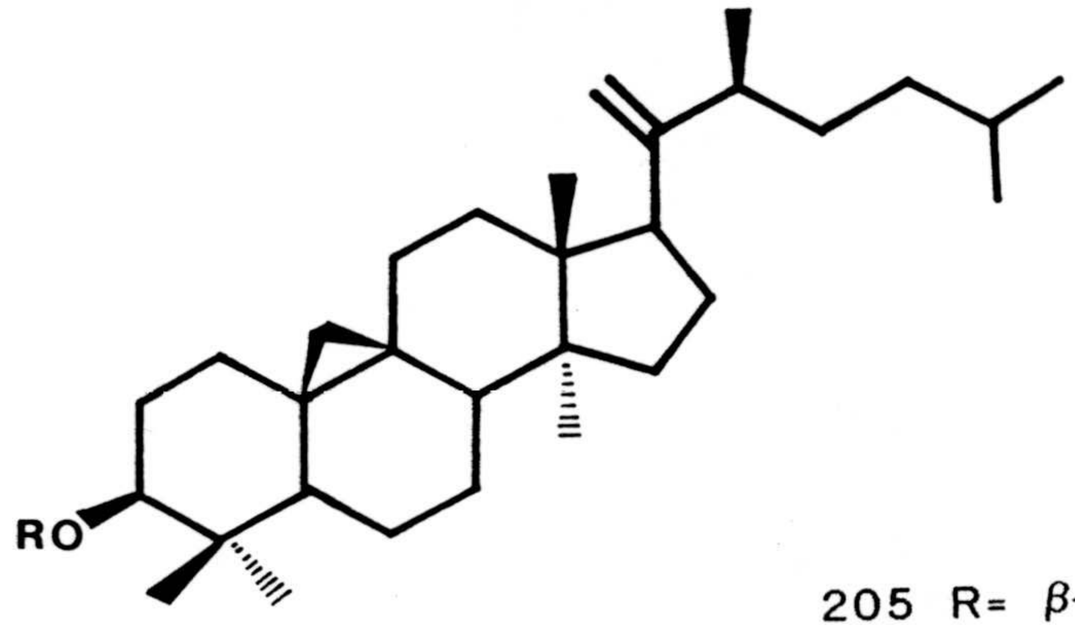
202 R= β-D-xilo beesiosido II



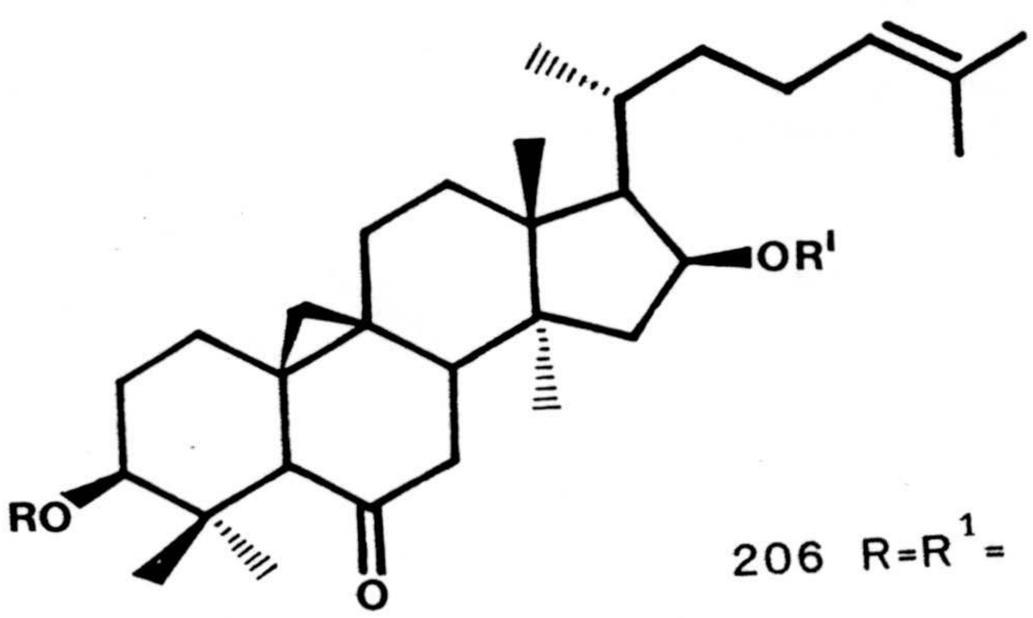
203 R= β-D-xilo



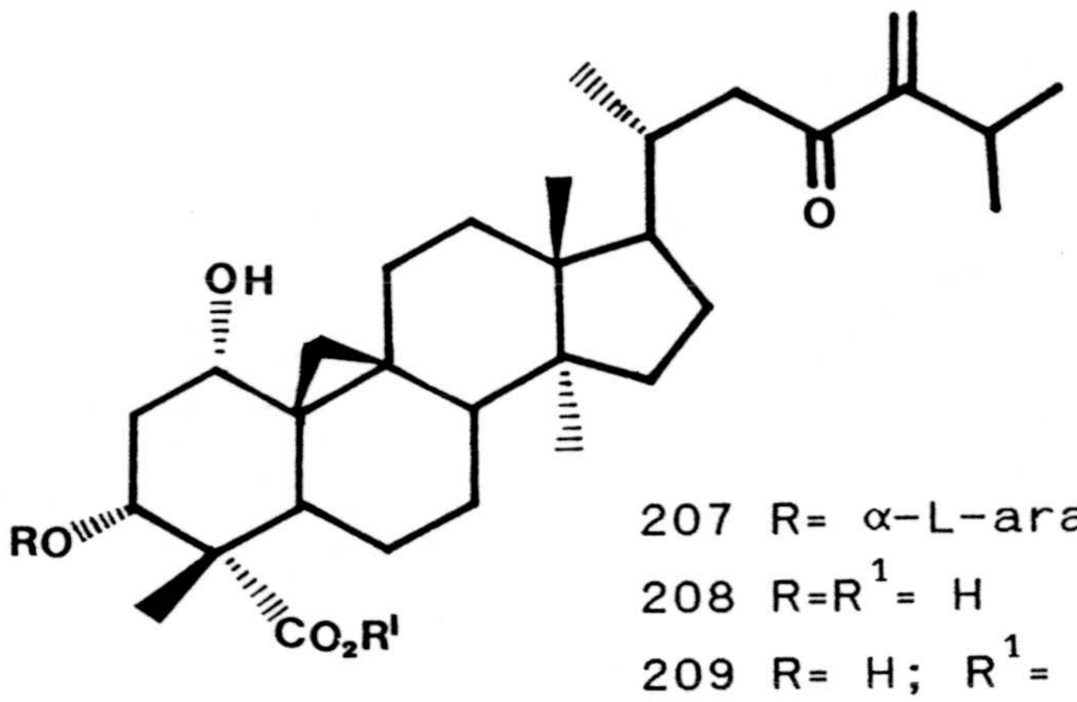
204 R= β-D-galacto; R^1= β-D-glu talicosido A



205 R= β-D-glu



206 R=R^1= β-D-glu

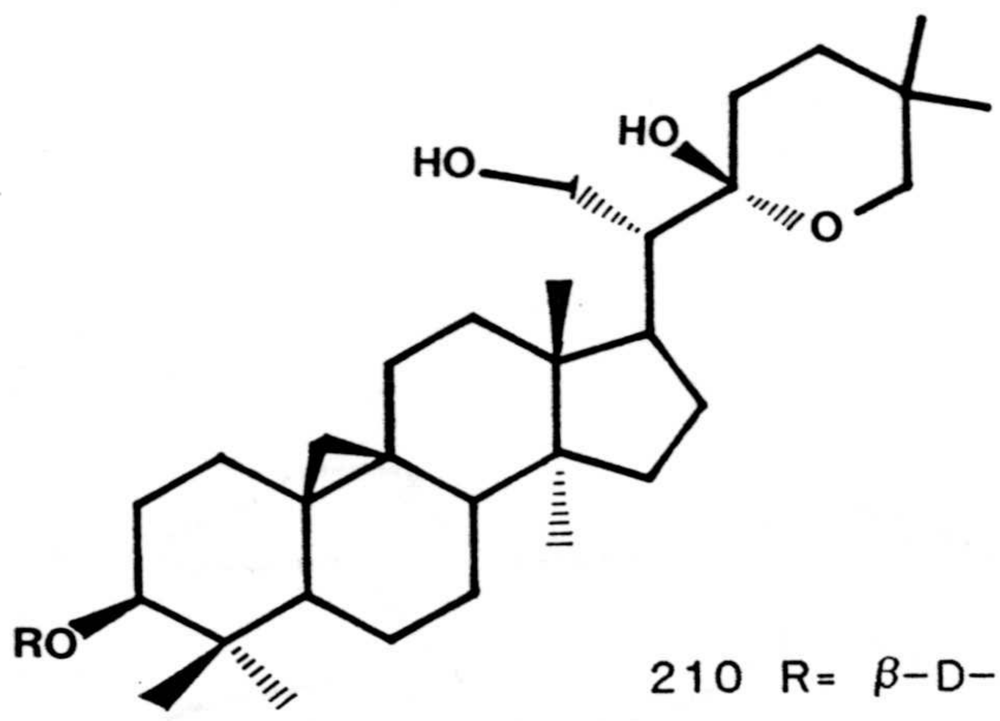


=

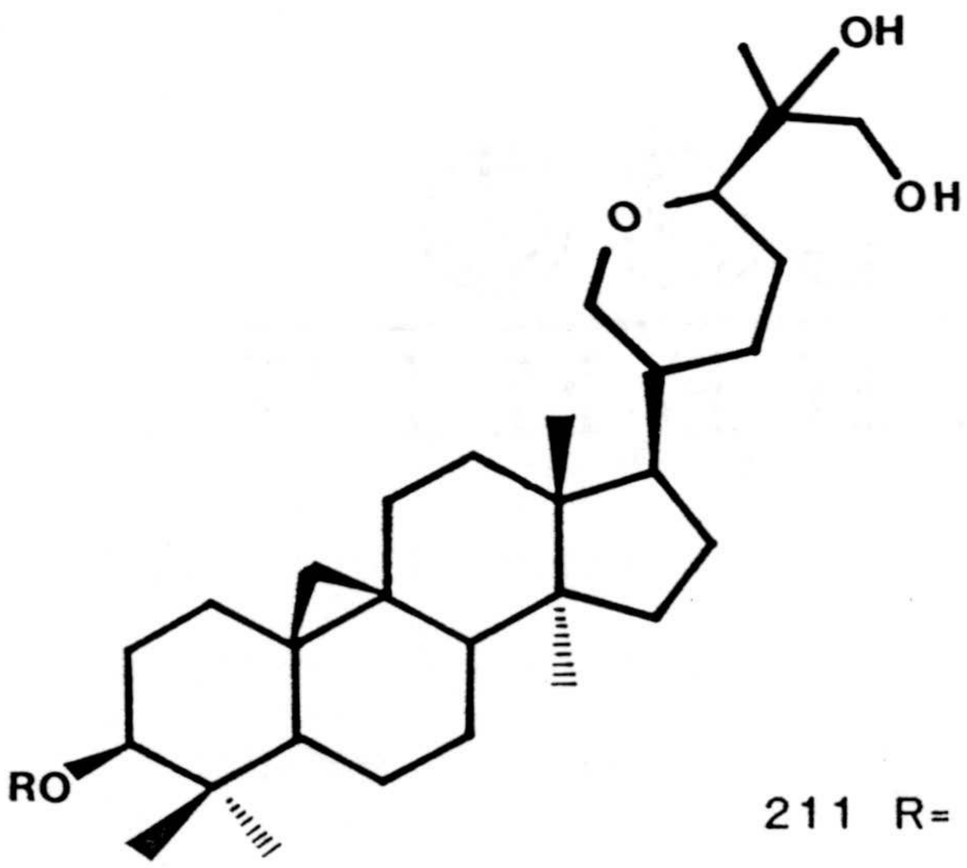
207 R= α-L-arab; R^1= H

208 R=R^1= H ácido jessico

209 R= H; R^1= Me



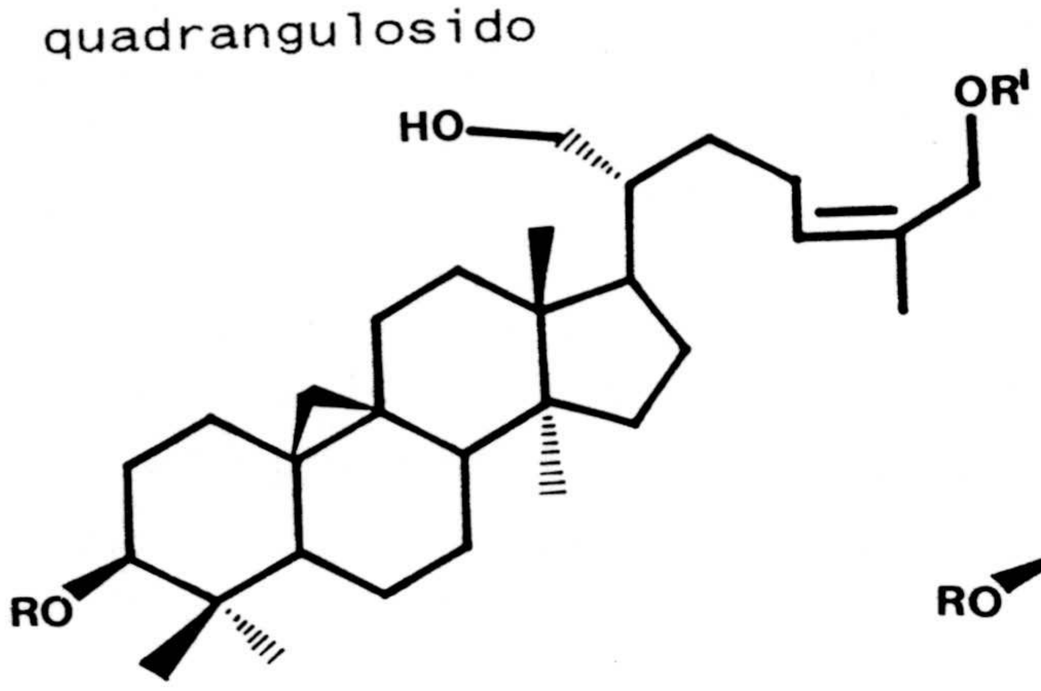
210 R= β-D-glu(1--->6)β-D-glu

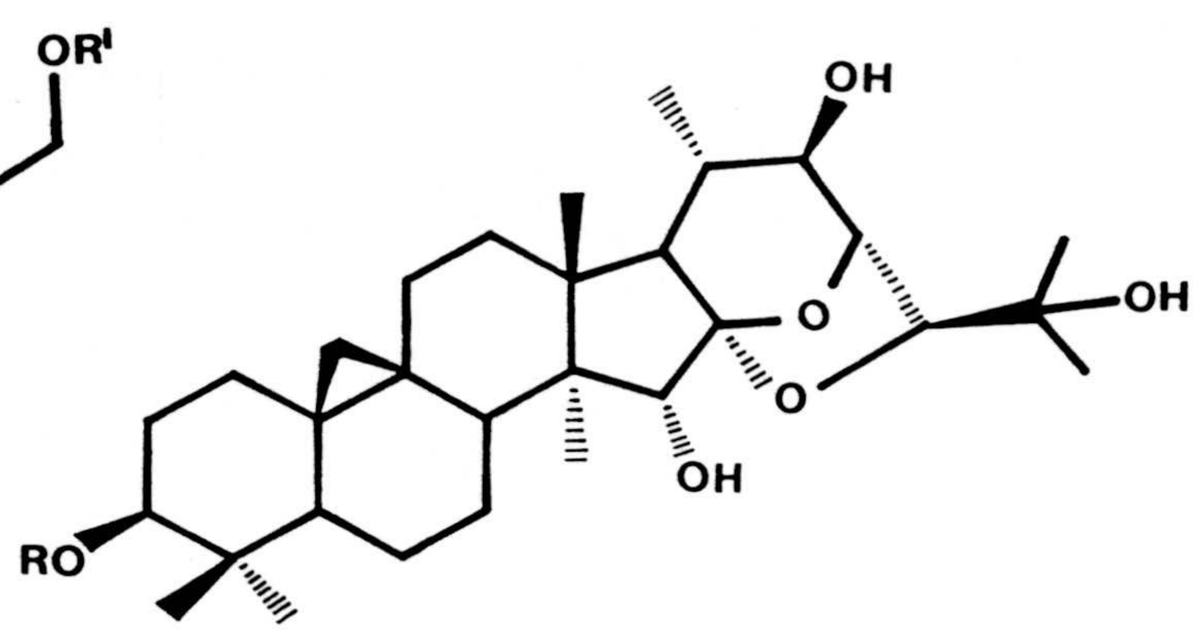


211 R= β-D-glu(1--->6)β-D-glu

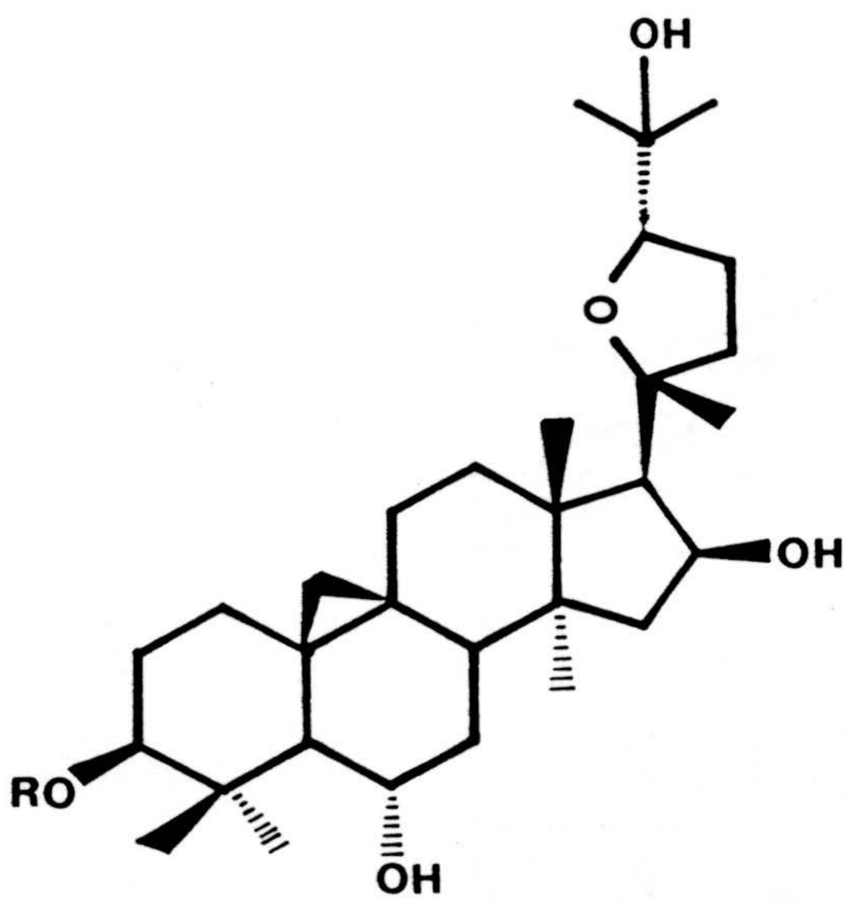
212 R=R^1= β-D-glu(1--->6)β-D-glu

quadrangulosido





213 R= β-D-xilo 22-hidroxi-cimigenol xilosido

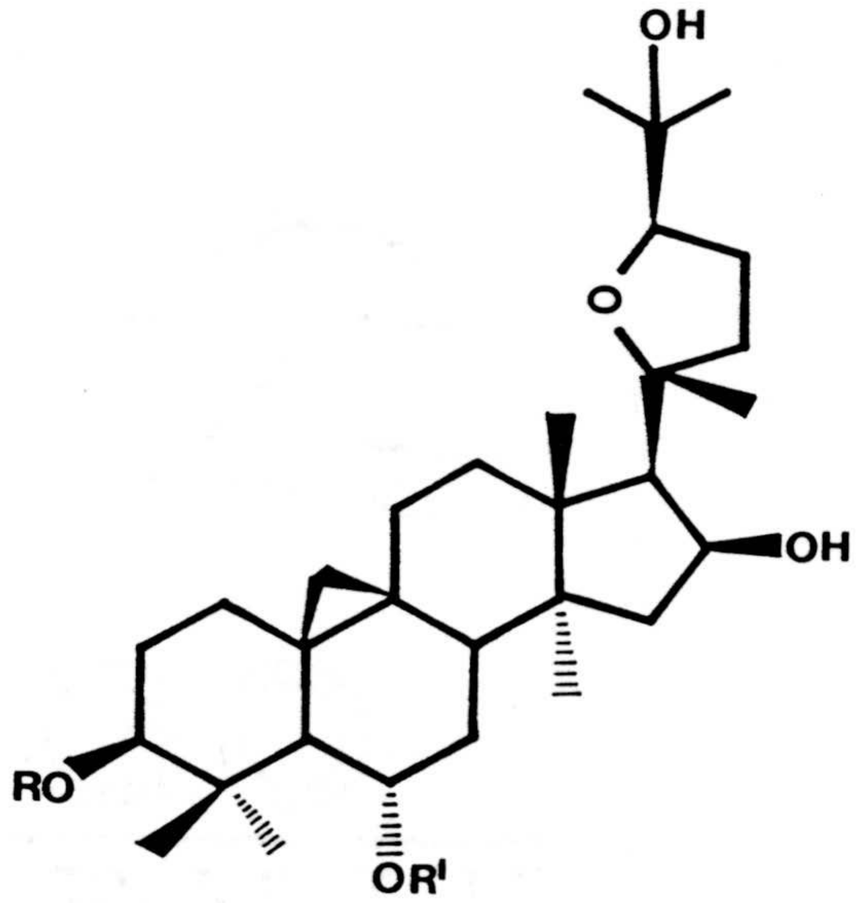


214 R= (1'-O-acetil)-β-D-xilo

ciclogalegenosido A

215 R= β-D-xilo

ciclogalegenosido B



216 R= β-D-xilo; R^1= β-D-glu

astramembranina I

217 R= R^1= β-D-xilo

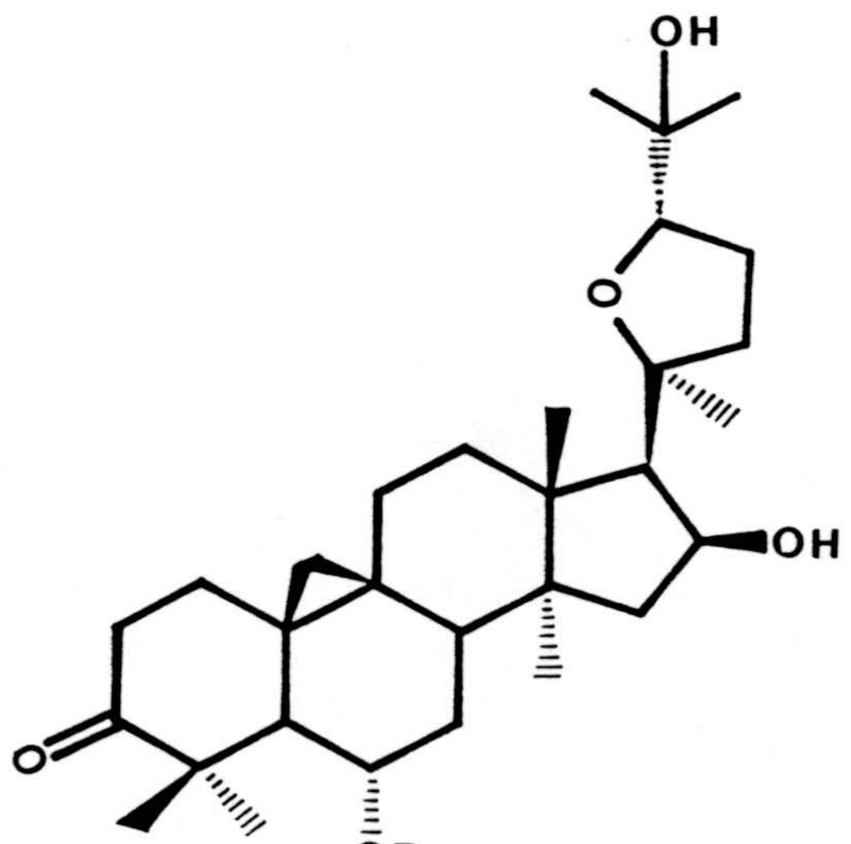
astramembranina II

Cicloartanoles libres:

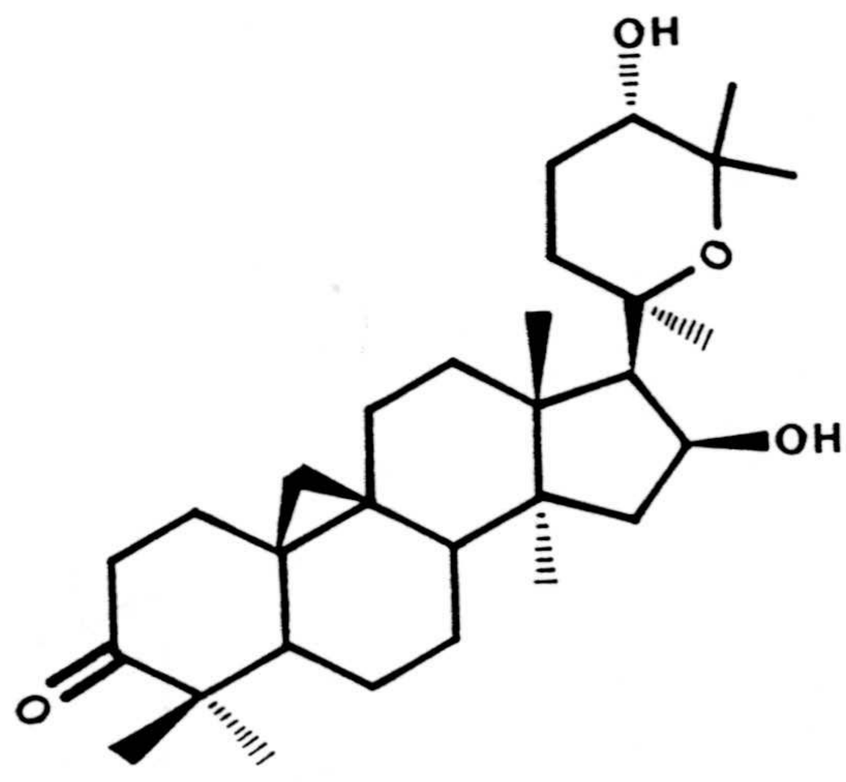
Son numerosas las publicaciones que hacen referencia a la presencia del cicloartenol (267) y 24-metilén cicloartanol (281) en diferentes especies. Como ejemplo, baste indicar que en los ultimos 5 años se ha encontrado gran abundancia de trabajos de investigación que aluden a estos triterpenos.

La revisión realizada pone de manifiesto que estos dos terpenoides se encuentran ampliamente extendidos, estando presentes en gran número de géneros muy diversos.

Otros ejemplos lo constituyen el cicloastragenol 144 (ciclogalegenina), y ciclosiversigenina 173 (astramembragenina) descritos en la sección anterior.



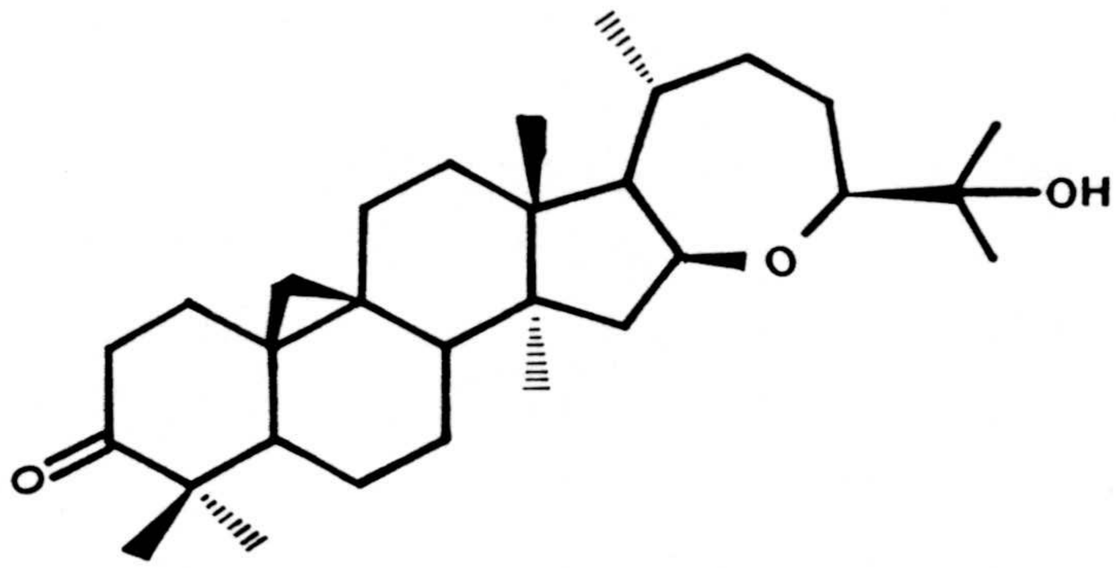
OR



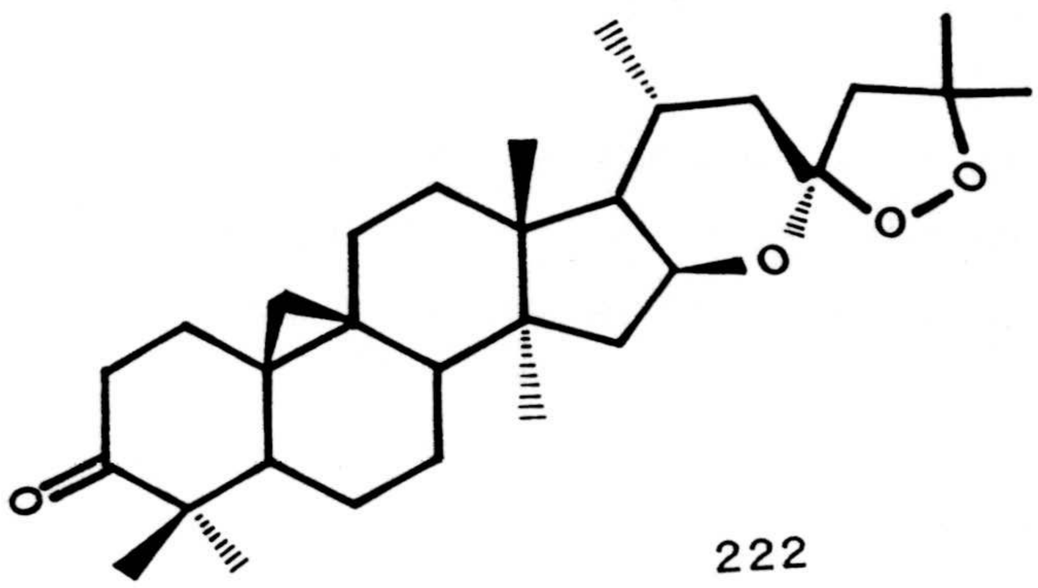
218 argentatina A

219 cicloasgenina A

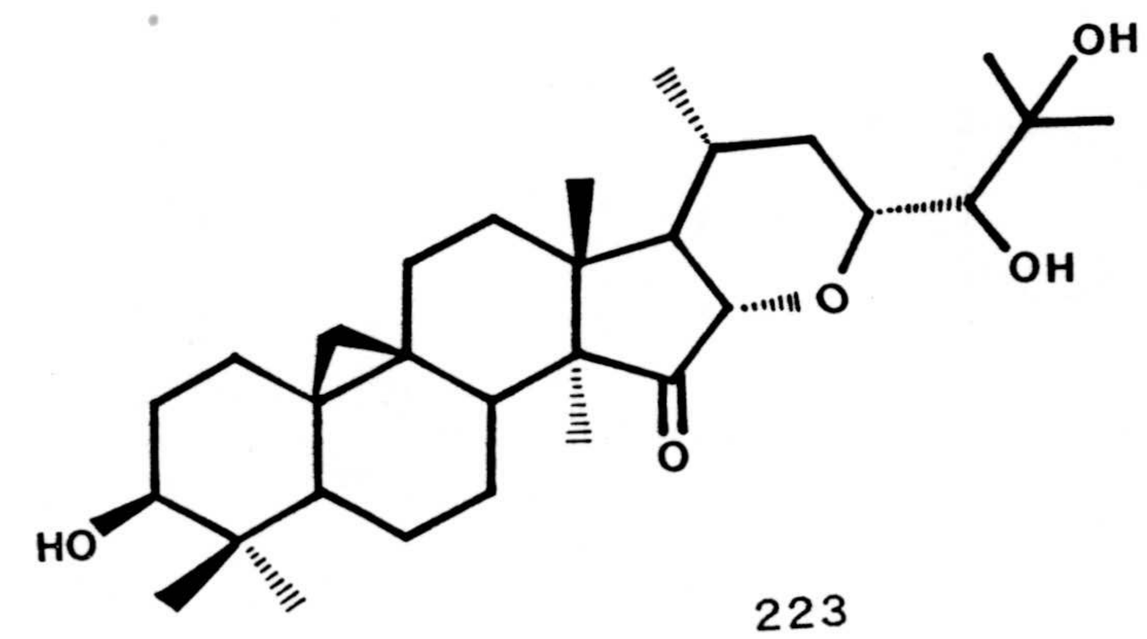
220 fruticina B



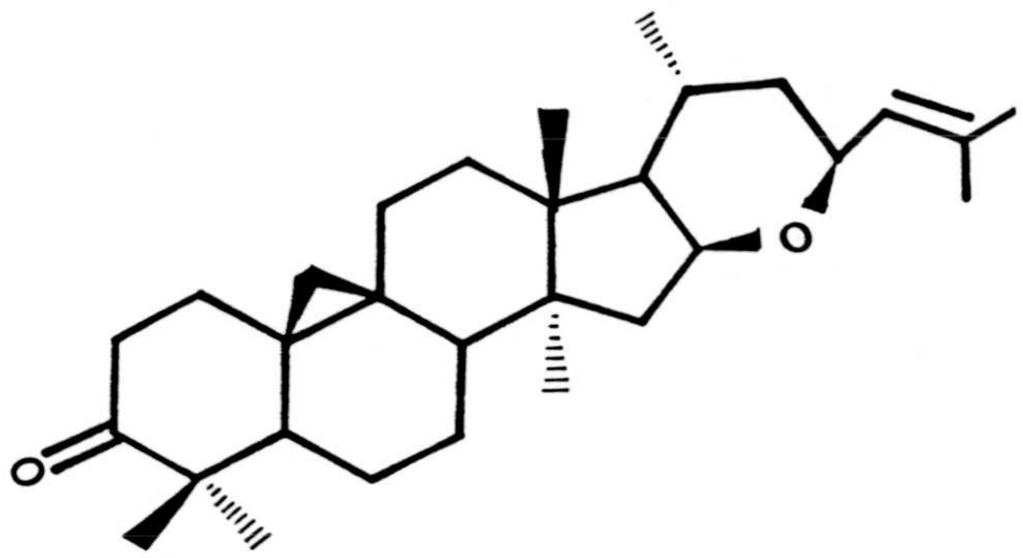
221 desoxifructisina B



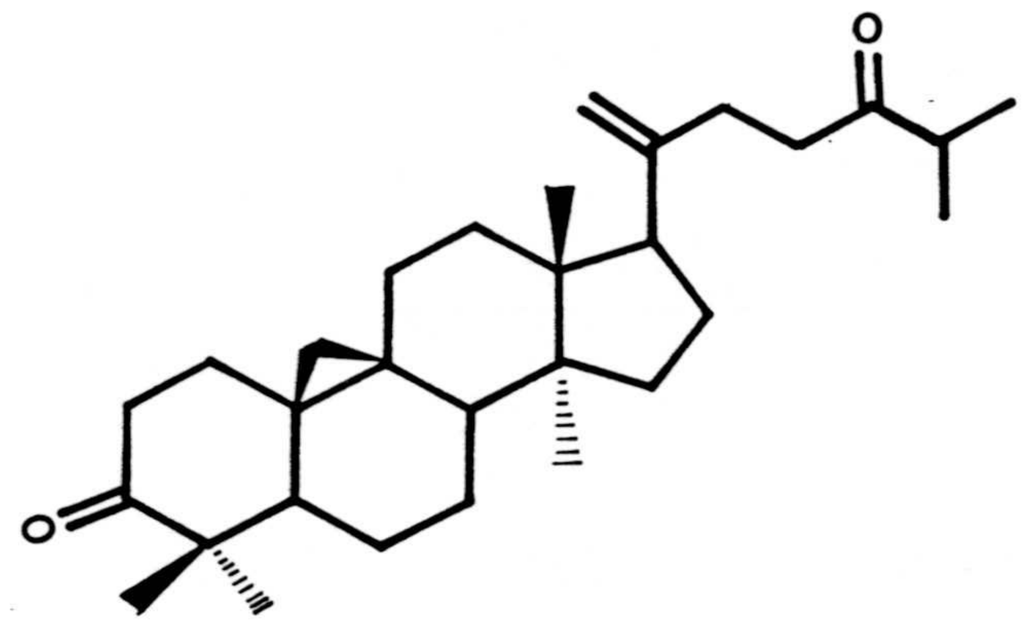
222



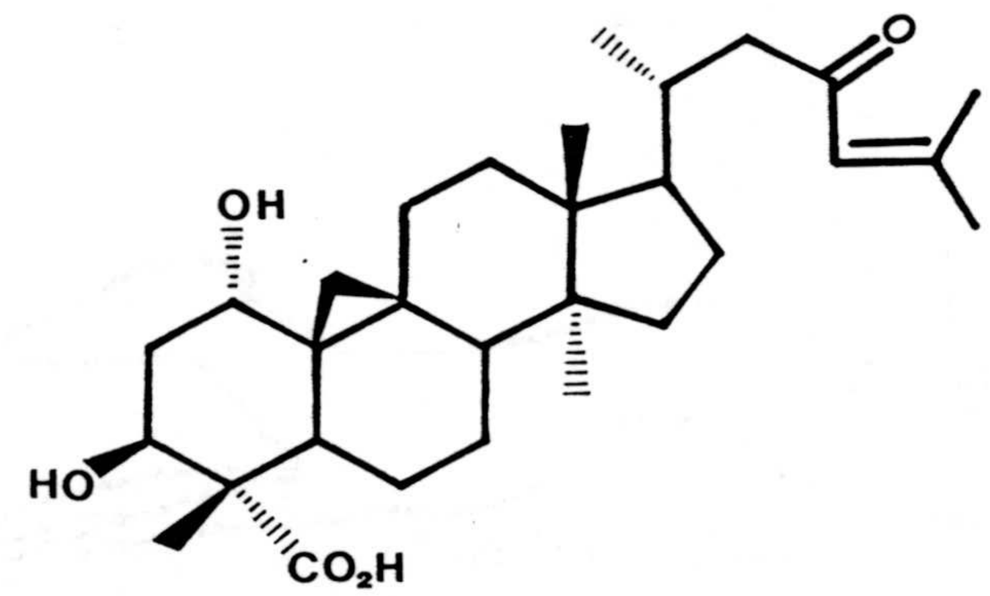
223



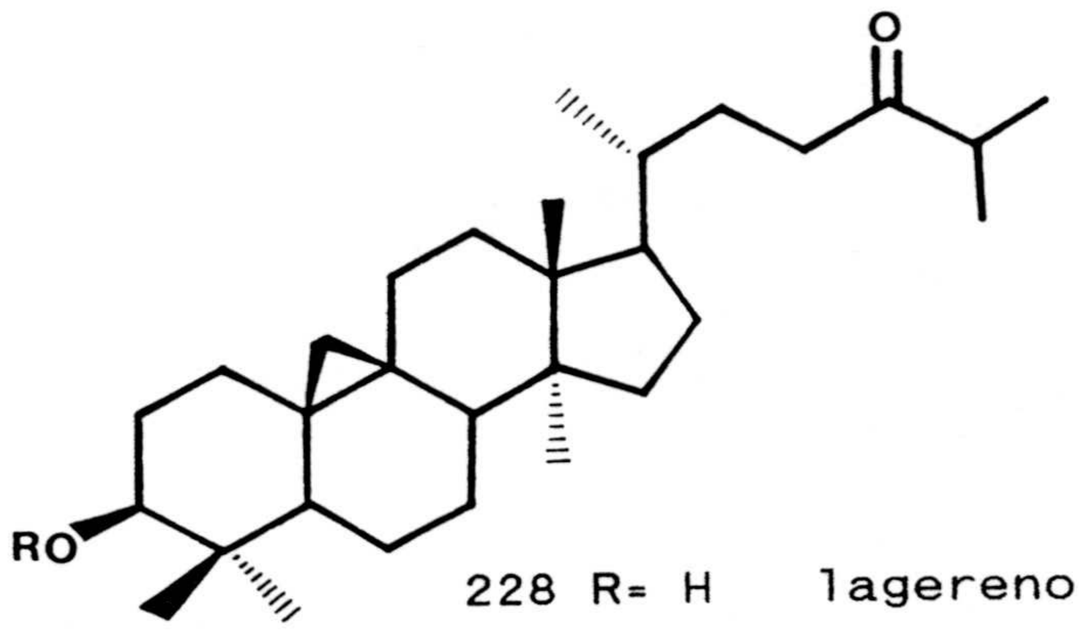
225



226 schisandraflorina

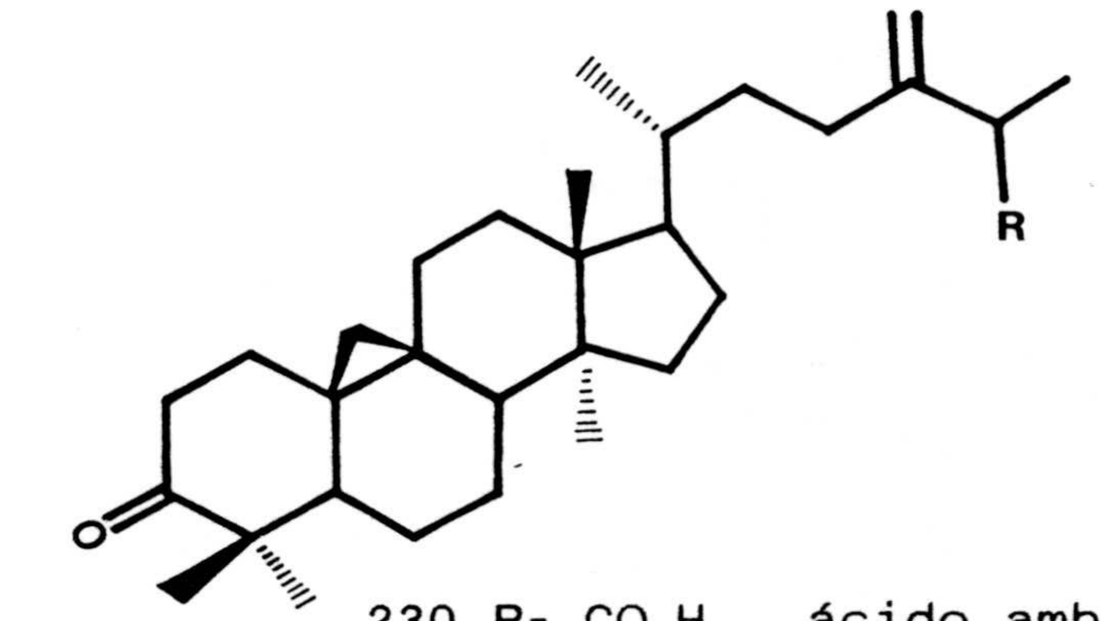


227 ácido gardenólico



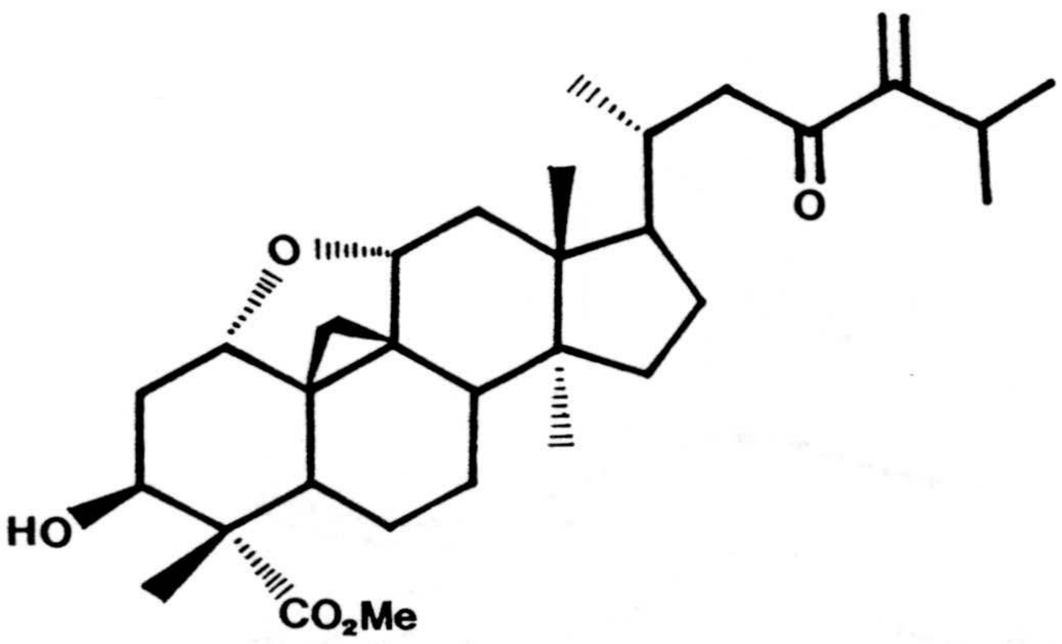
228 R= H lagerenol

229 R= Ac lagerenil acetato

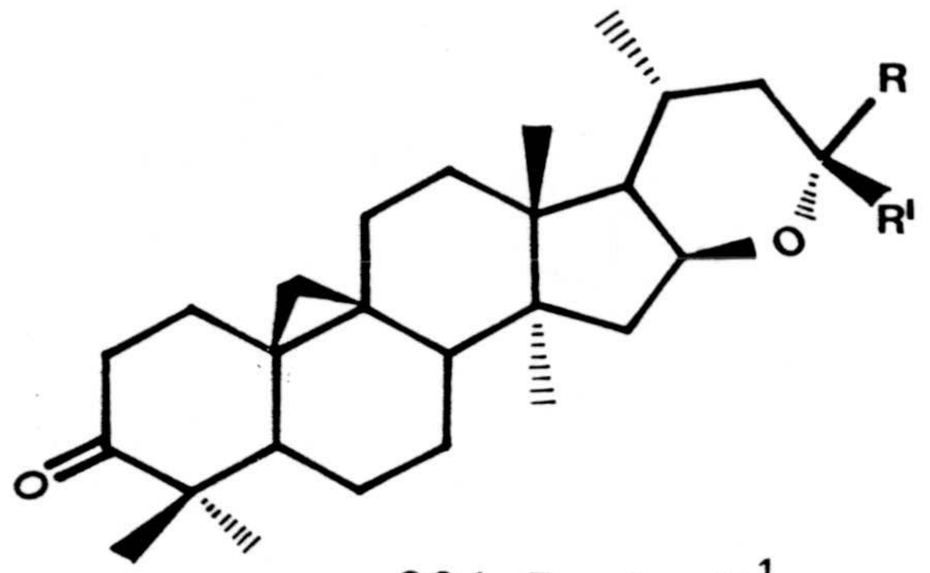


230 R= CO_2H ácido ambónico

231 R= Me 24-metilene cicloartenona



ácido jessico 208; jessato de metilo, descritos en la sección anterior, y (1α,11α)-epoxi-jessato de metilo 232



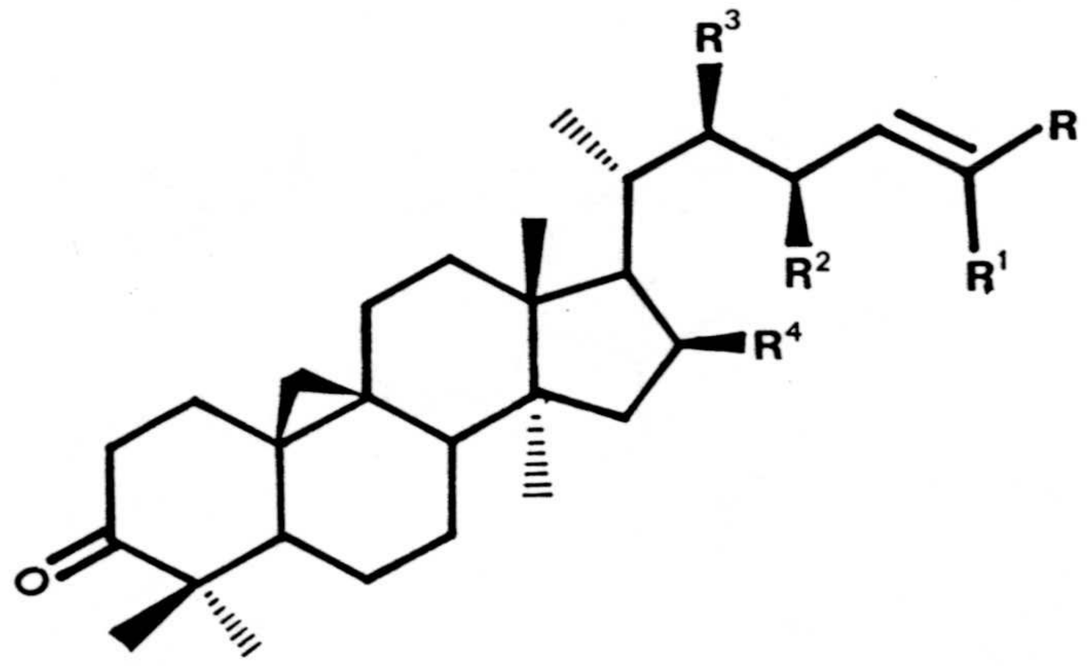
224 R= A; R^1= H

233 R= OH; R^1= B

234 R= B; R^1= OH

235 (R,R^1)= O

236 R= H; R^1= D argentatina B



237 R = CO_2H; R^1= Me; R^2=R^3=R^4= H ácido mangiferónico

238 R =R^1= Me; R^2=R^3=R^4= H cicloartenona

239 R =R^1= Me; R^2= H; R^3=R^4= OH

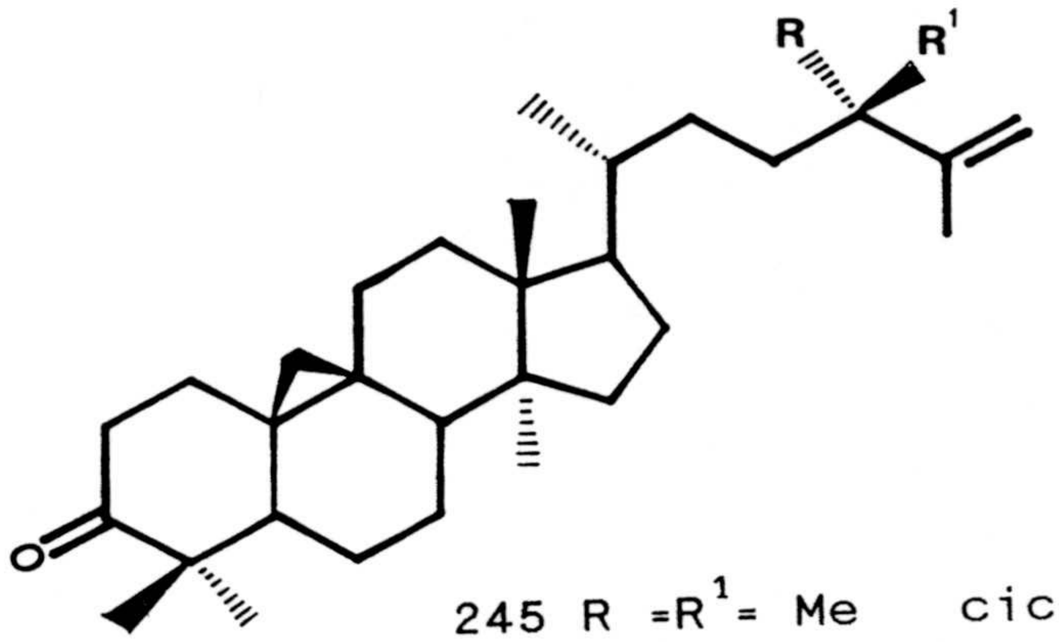
240 R =R^1= Me; R^3= H; R^2=R^4= OH

241 R =R^1= Me; R^2=R^3= H; R^4= OH

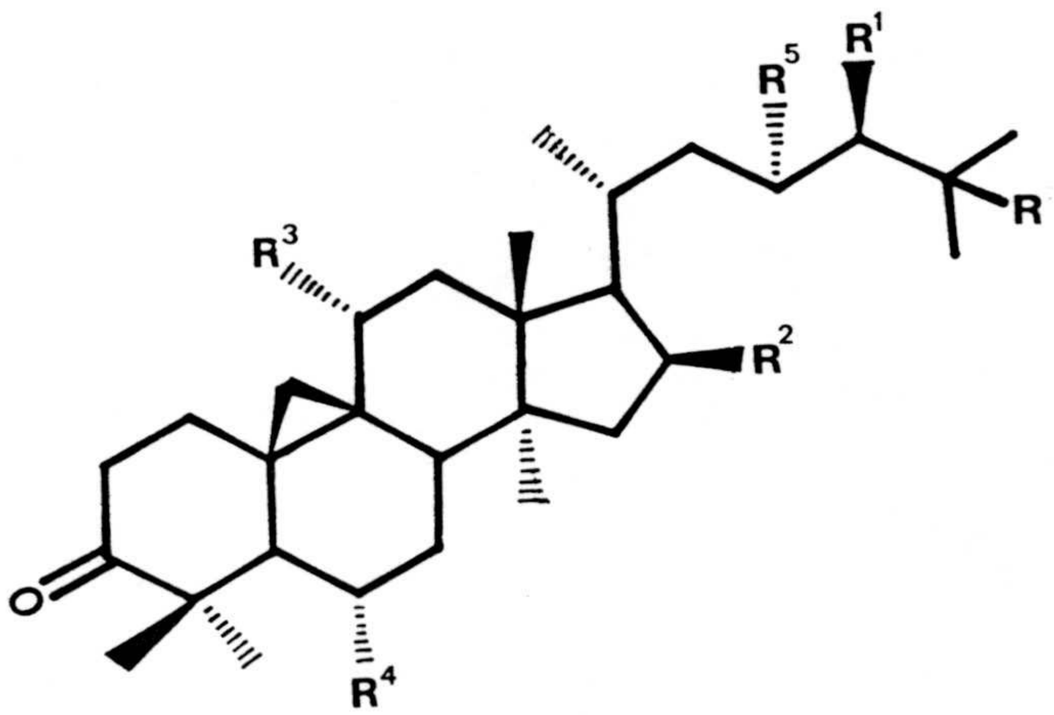
242 R =R^1= Me; R^2=R^4= H; R^3= OH

243 R = CO_2H; R^2= Me; R^1=R^3=R^4= H

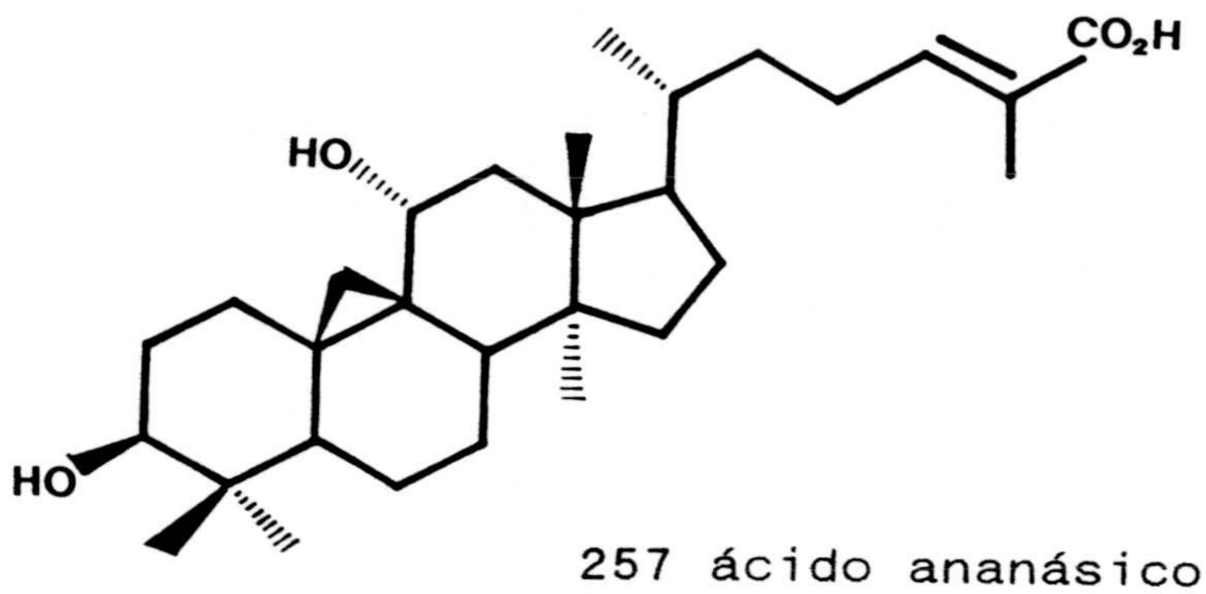
244 R = CO_2H; R^1= Me; R^2=R^3=R^4= H ácido schizandronico ,o á. arangiferonico,o á. ganwuweizico.



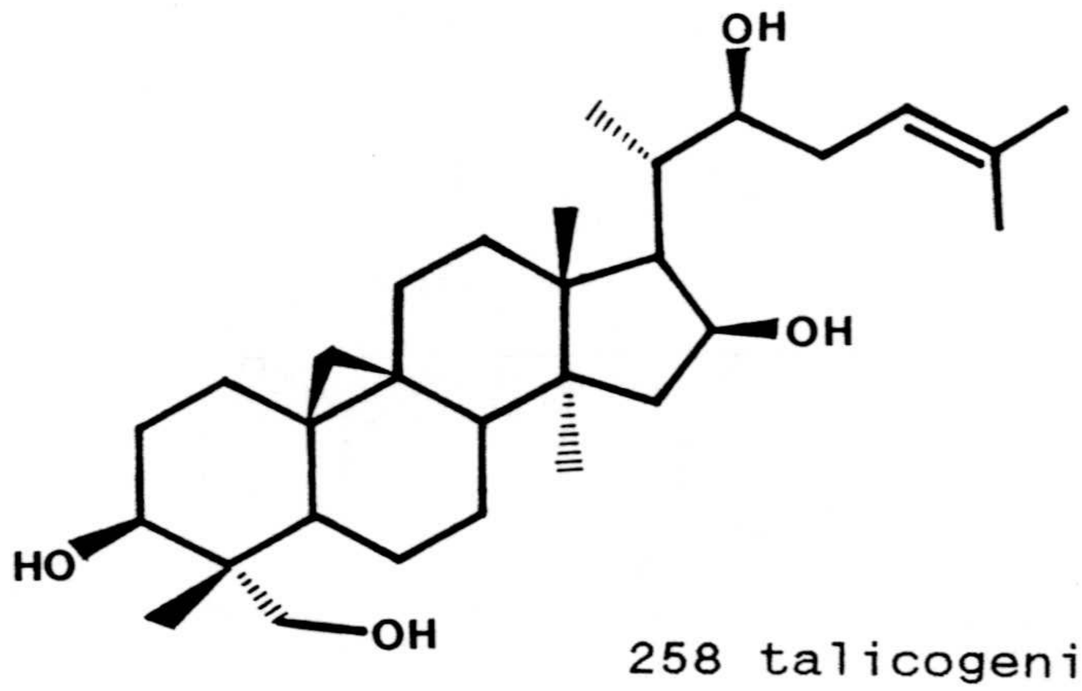
245 R =R^1= Me ciclobalanona
246 R = Me; R^1= H ciclolaudenona
247 R = Et; R^1= H ciclomargenona
248 R = H; R^1= Me
249 R =R^1= H



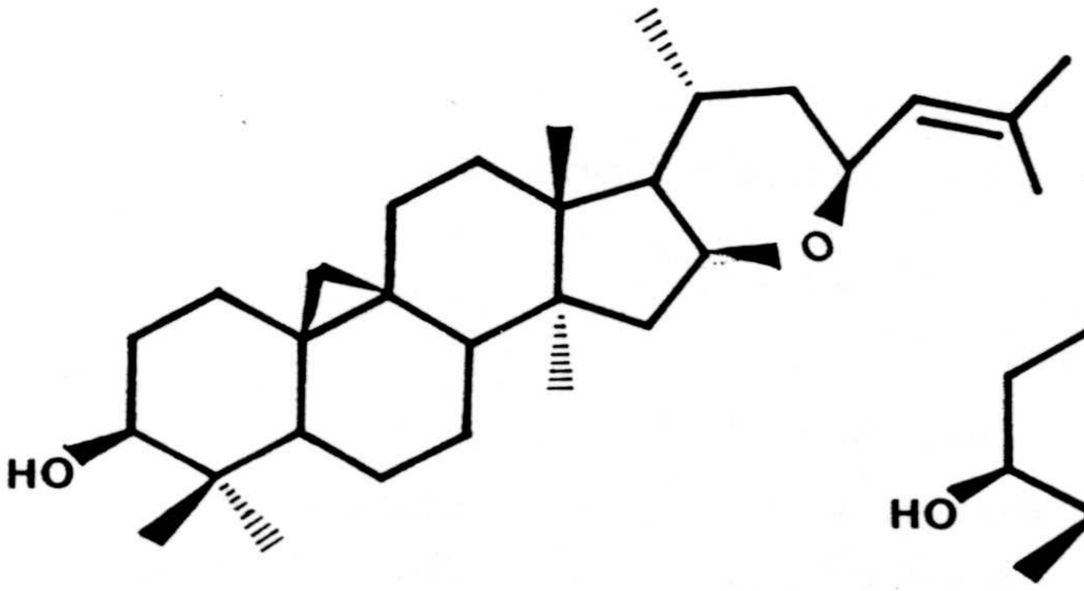
250 R =R^1=R^2=R^3=R^4=R^5= H cicloartanona
251 R =R^1=R^2=R^3=R^4= OH; R^5= H cicloasgenina B
252 R =R^1=R^2=R^4= OH; R^3=R^5= H dehidrocicloasgenina B
253 R^2= OH; R =R^3=R^4= H; (R^1,R^5)epoxi(α,β)
254 R^2= OH; R =R^3=R^4= H; (R^1,R^5)epoxi(β,α)
255 R =R^1=R^2=R^5= OH; R^3=R^4= H
256 R^2=R^3=R^4= H; R =R^1=R^5= OBz



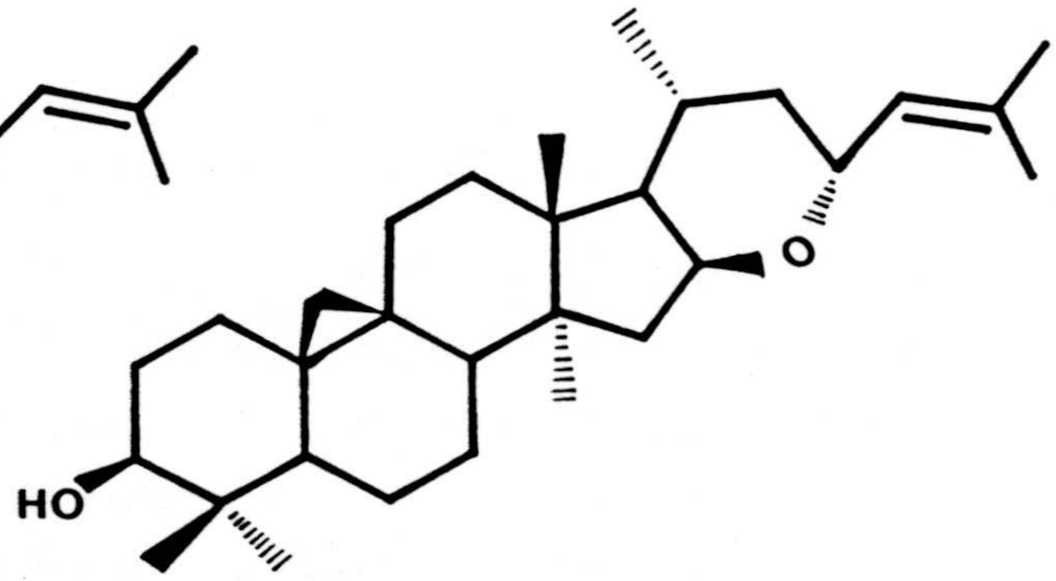
257 ácido ananásico



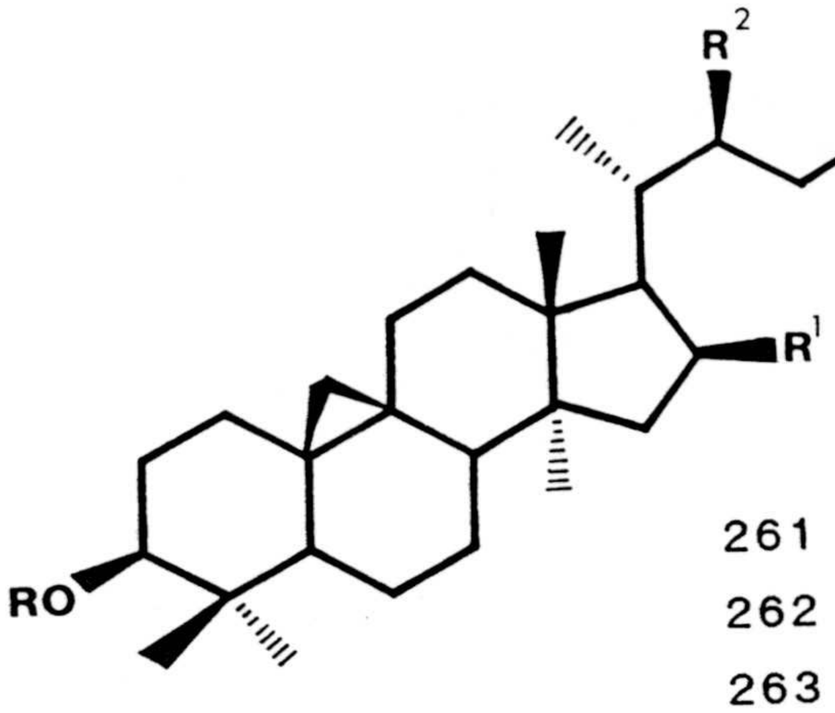
258 talicogenina



259



260



261 R= OMe

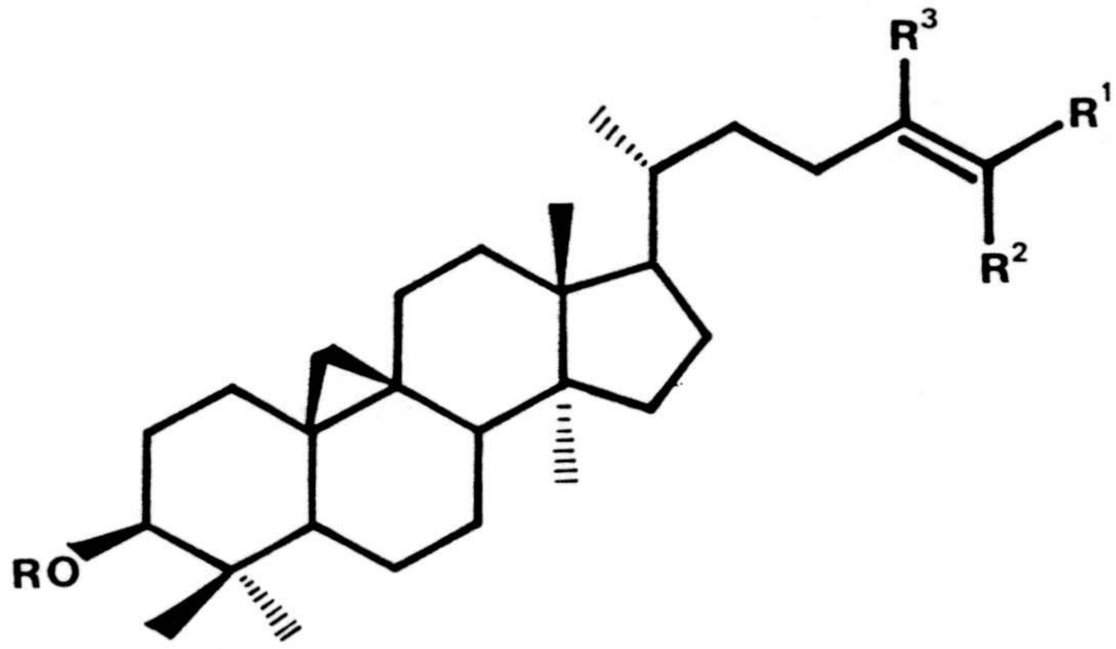
262 R= OAc

263 R= E

264 R=R^1=R^2= OH

265 R= F; R^1=R^2=R^3= H

266 R= G; R^1=R^2=R^3= H



267 R= OH; R^1=R^2= Me; R^3= H cicloartenol

268 R= OH; R^1=R^2=R^3= Me ciclobranol

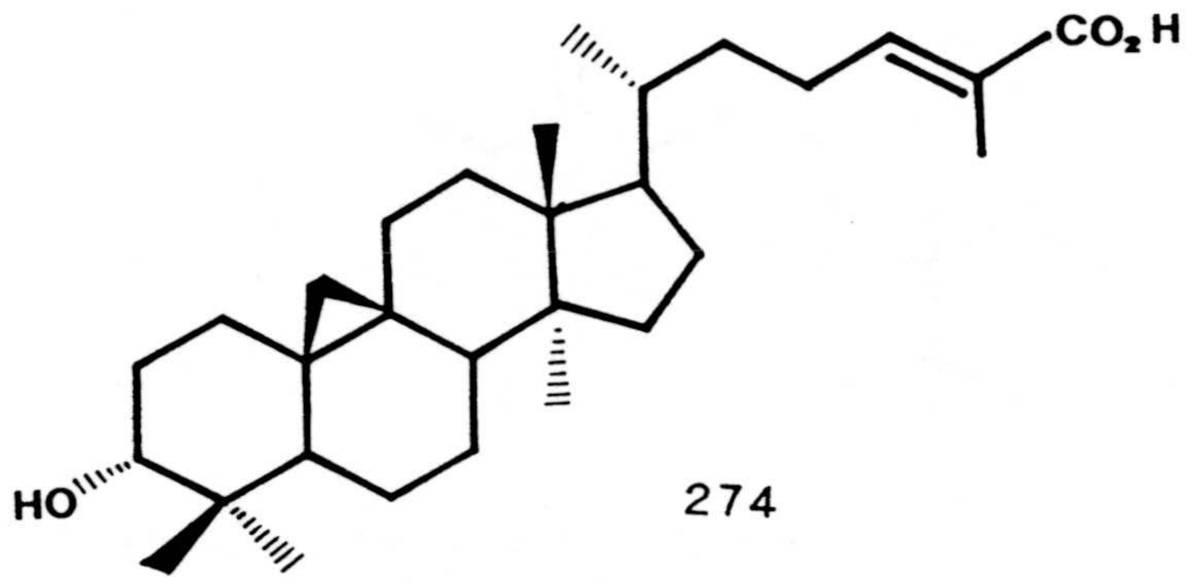
269 R= OH; R^1= CHO; R^2= Me; R^3= H

270 R= OH; R^1= CH_2OH; R^2= Me; R^3= H

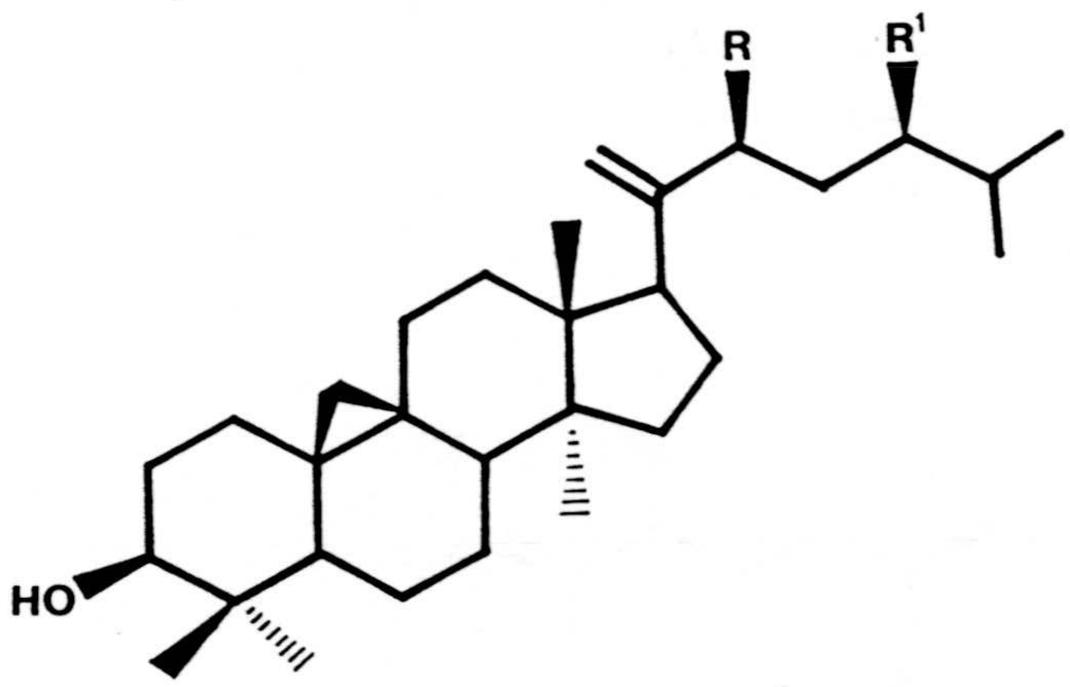
271 R= OH; R^1= CO_2H; R^2= Me; R^3= H ácido mangiferolico

272 R= OH; R^1= CO_2Me; R^2= Me; R^3= H

273 R= OH; R^1= Me; R^2= CO_2H; R^3= H ácido schizandrolico

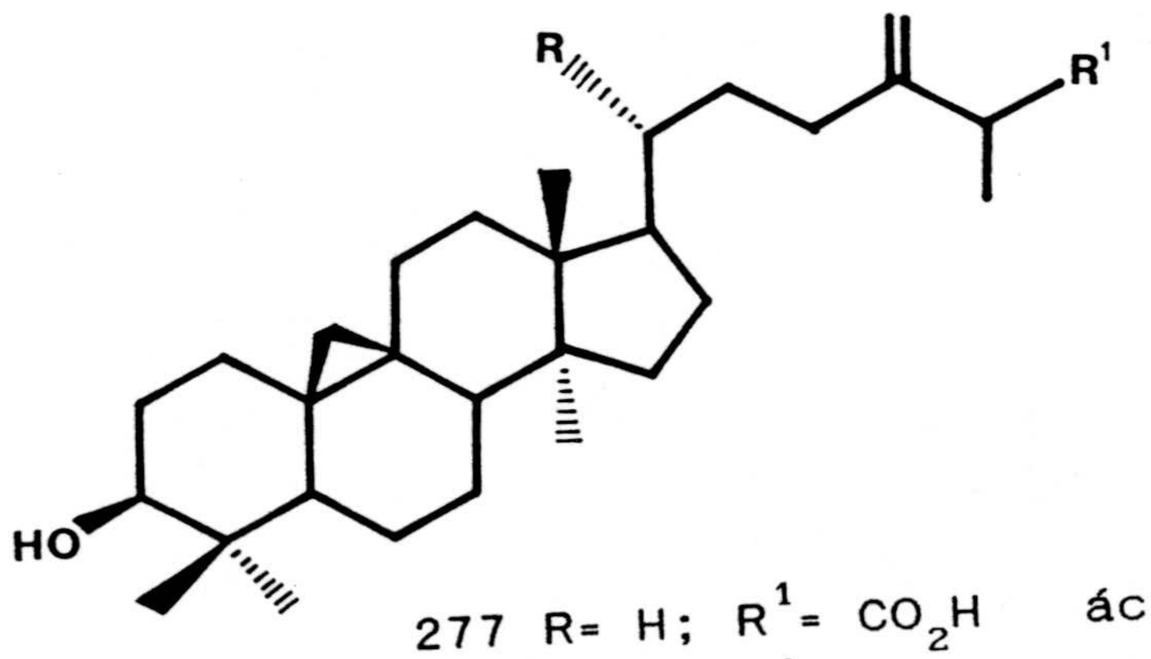


274



275 R= Me; R^1= H ciclosweitenol

276 R= H; R^1= Me ciclotirucanenol

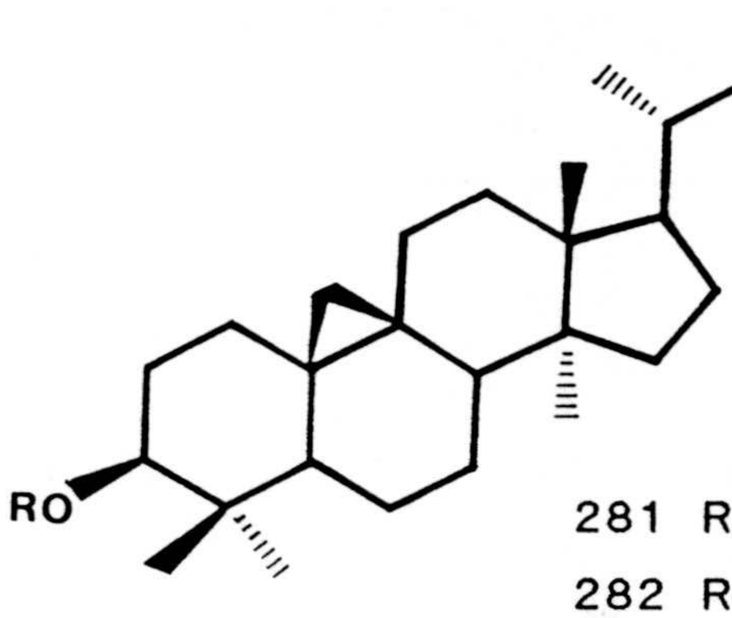


277 R= H; R^1= CO_2H ácido ambolico

278 R= H; R^1= CH_2OH

279 R= CH_2OH; R^1= H

280 R= CO_2H; R^1= H ácido heynico



281 R= H 24-metilene cicloartanol

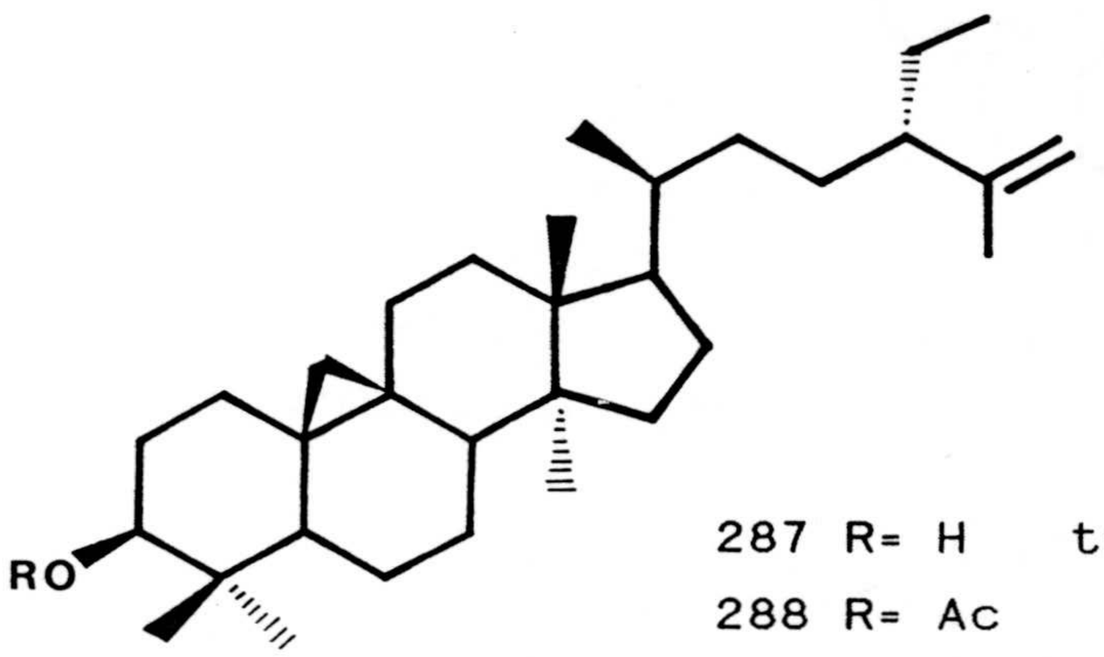
282 R= Ac

283 R= E

284 R= H

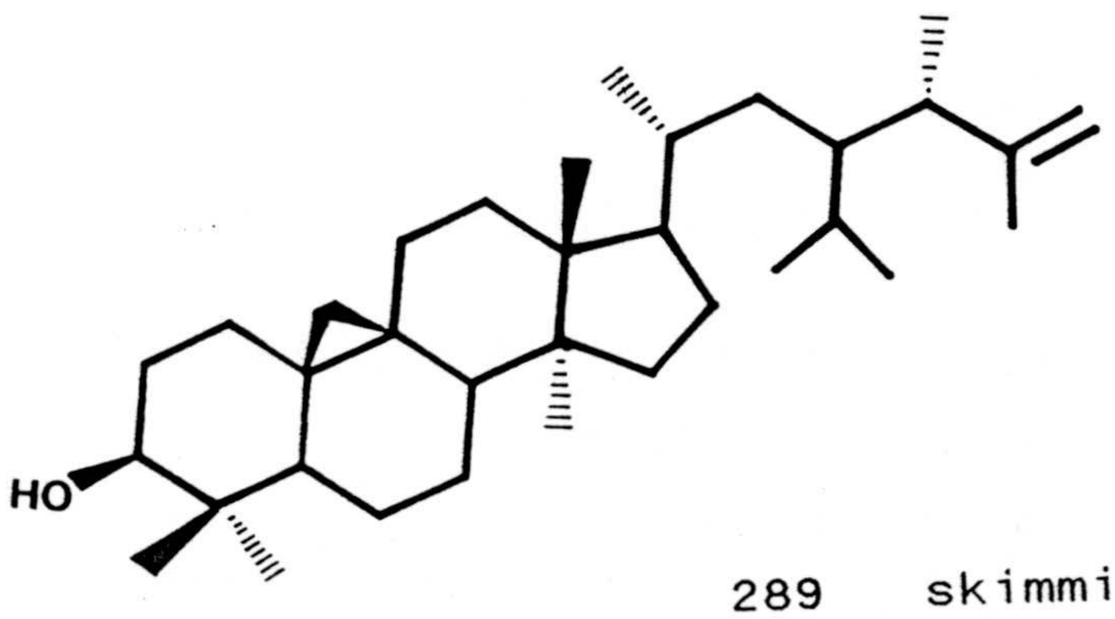
285 R= J

286 R= F

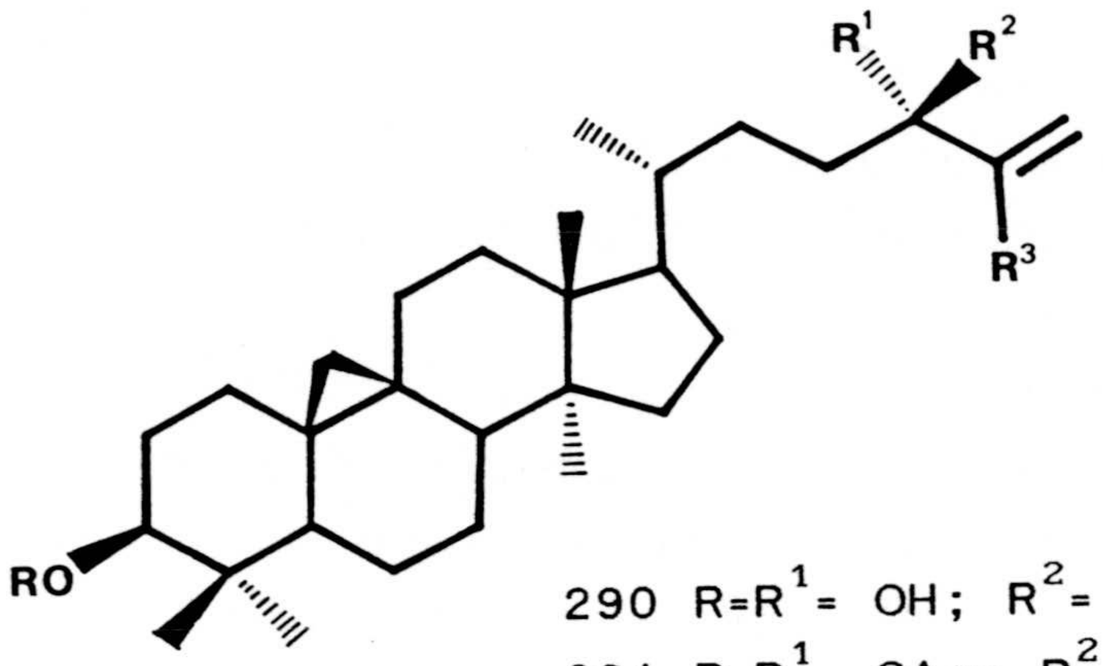


287 R= H trifillol

288 R= Ac



289 skimmiwallichina

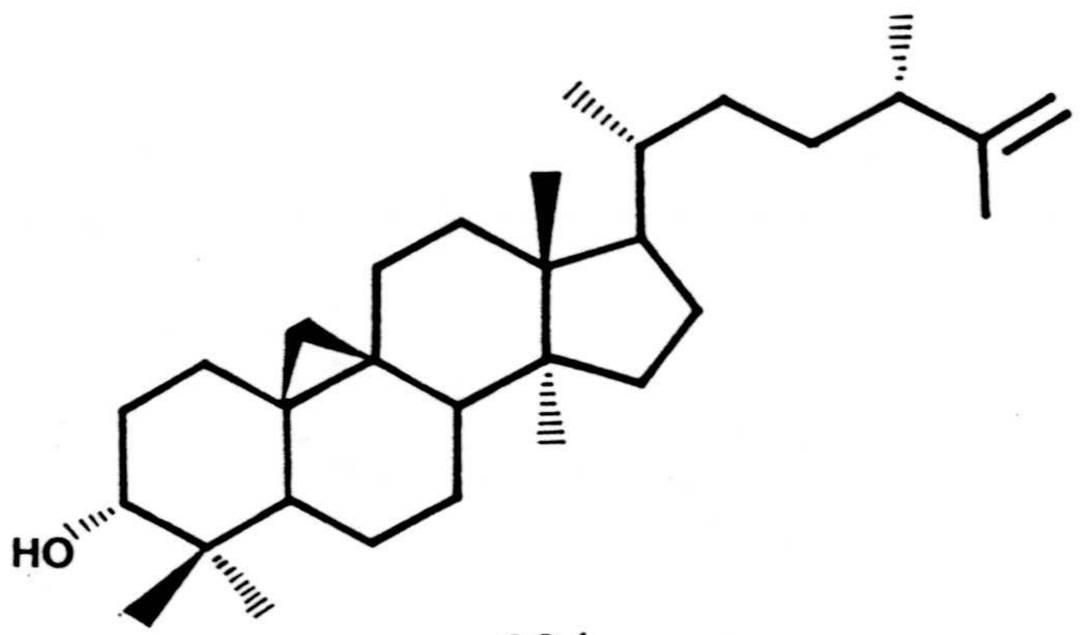


290 $R=R^1=$ OH; $R^2=$ H; $R^3=$ CH_2OH

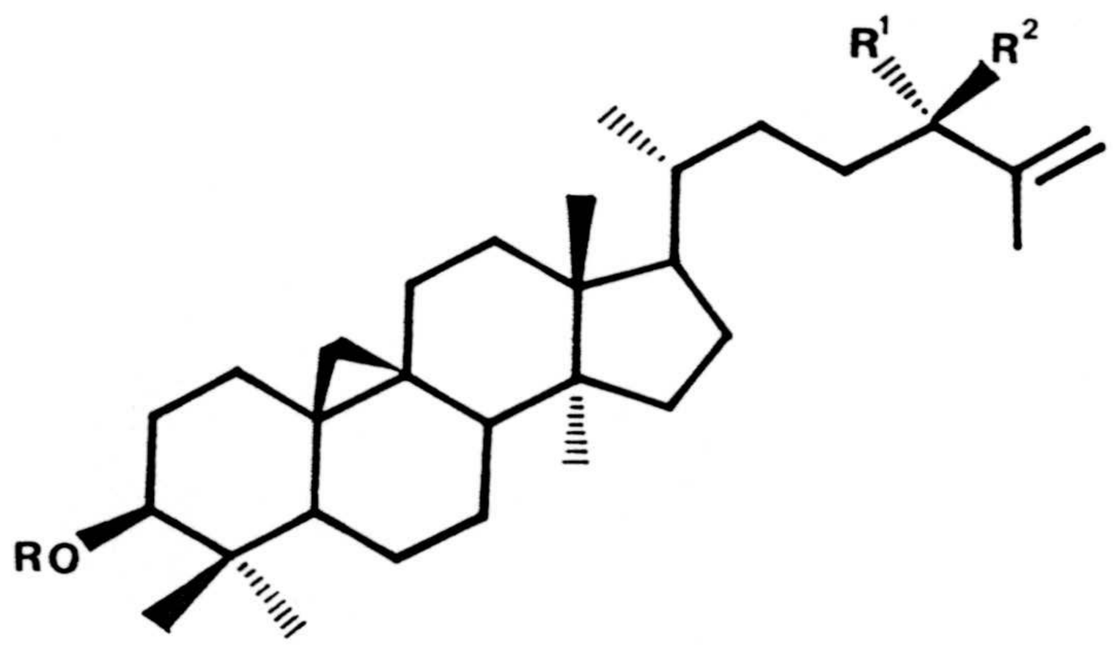
291 $R=R^1=$ OAc; $R^2=$ H; $R^3=$ CH_2OAc

292 $R=R^2=$ OH; $R^1=$ H; $R^3=$ CH_2OH

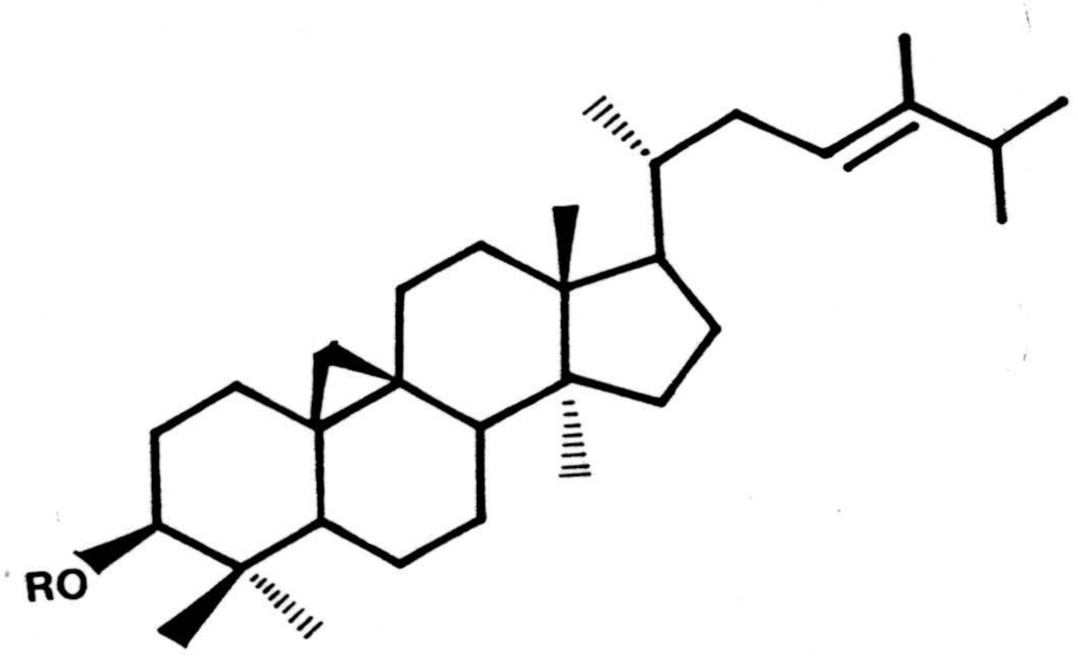
293 $R=R^2=$ OAc; $R^1=$ H; $R^3=$ CH_2OAc



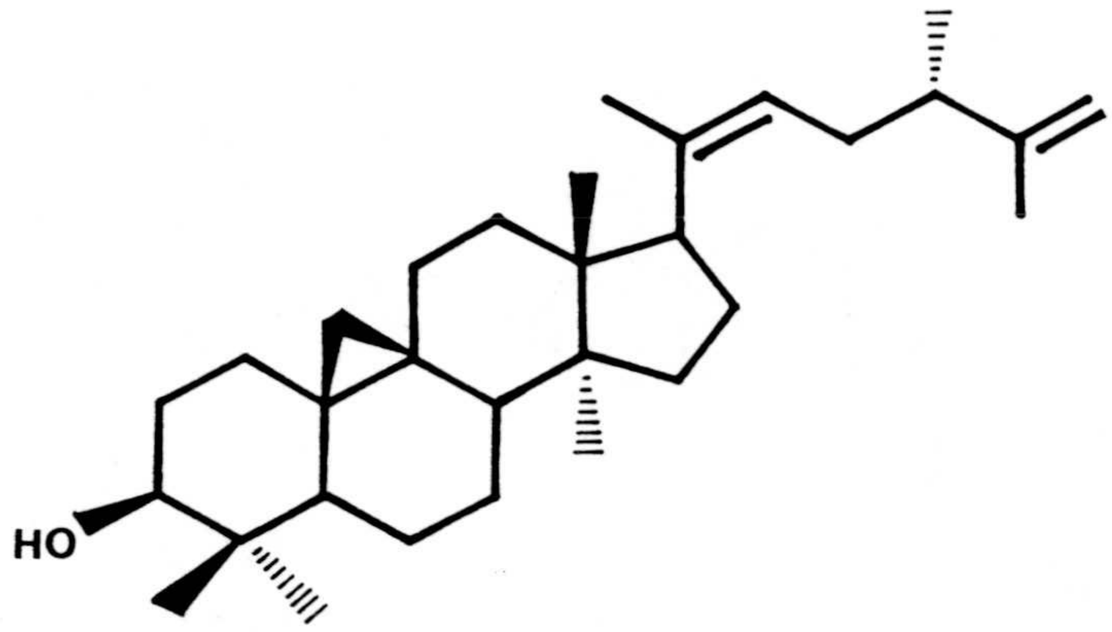
294



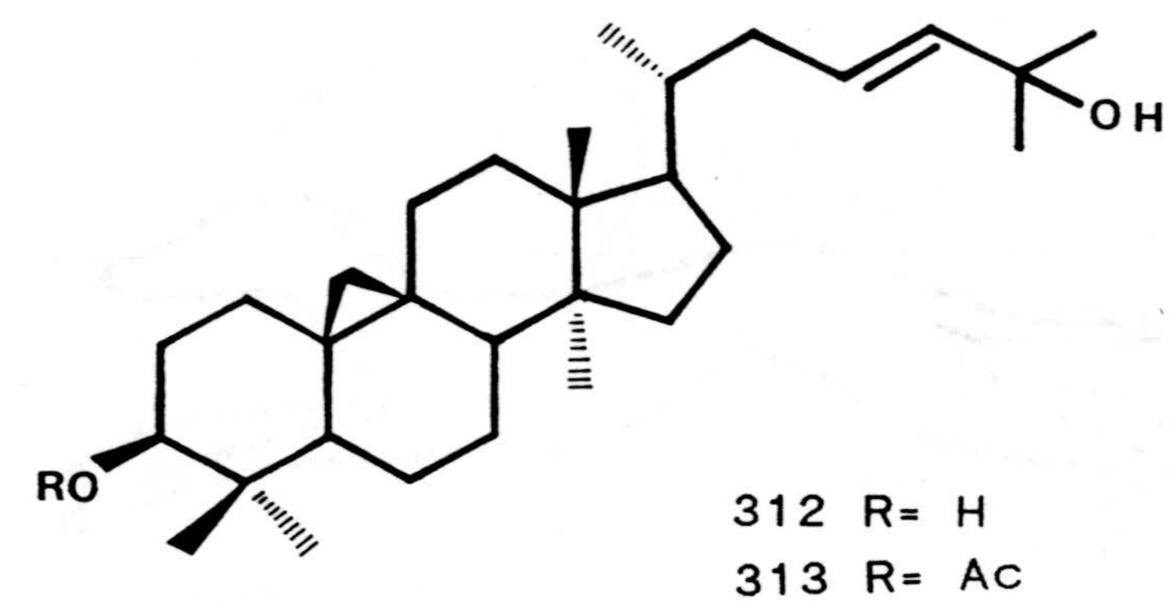
295 R= OH; R^1= Me; R^2= H
296 R= OAc; R^1= Me; R^2= H
297 R= OH; R^1= Et; R^2= H polisticol
298 R= OAc; R^1= Me; R^2= H
299 R= OAc; R^1=R^2= Me
300 R= OMe; R^1=R^2= Me cicloneolitsina (cicloneolitsol)
301 R= OH; R^1=R^2= H isocicloartenol
302 R= OH; R^1= H; R^2= Et ciclomargenol
303 R= OAc; R^1= H; R^2= Et
304 R= OAc; R^1= Et; R^2= H
305 R=R^2= OH; R^1= H
306 R=R^1= OH; R^2= H
307 R=R^1= OAc; R^2= H
308 R=R^2= OAc; R^1= H



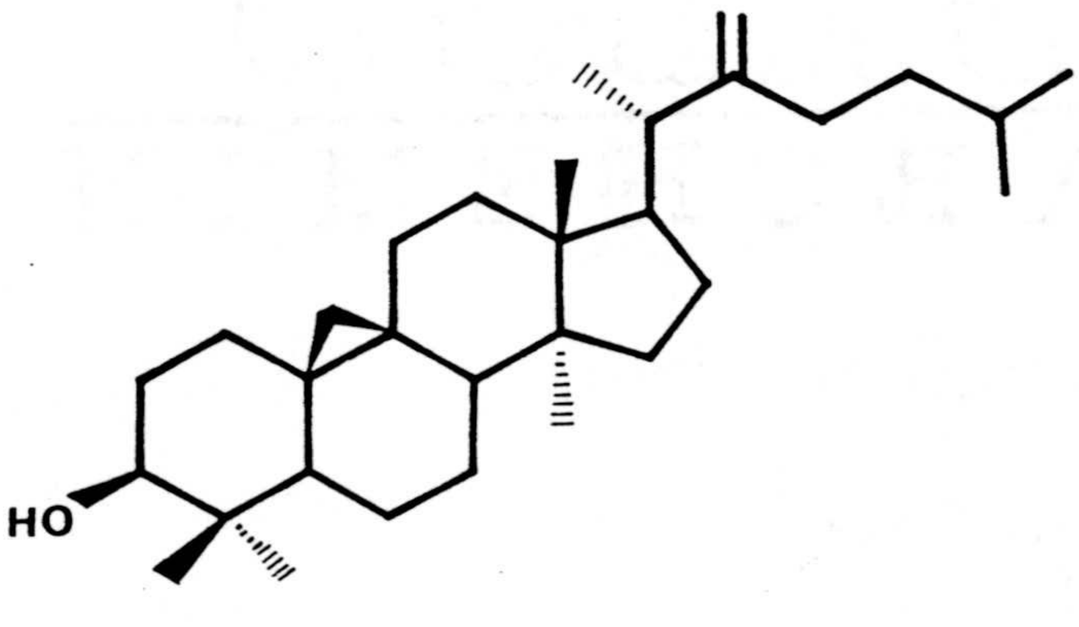
309 R= H ciclosadol
310 R= Ac



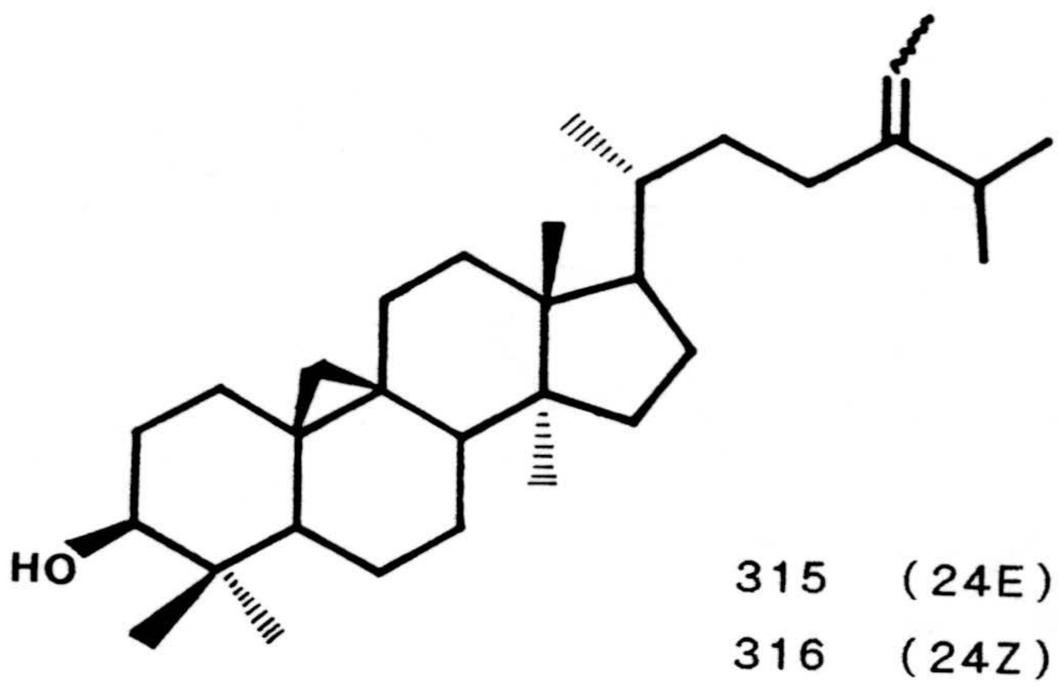
311 cicloeufornol



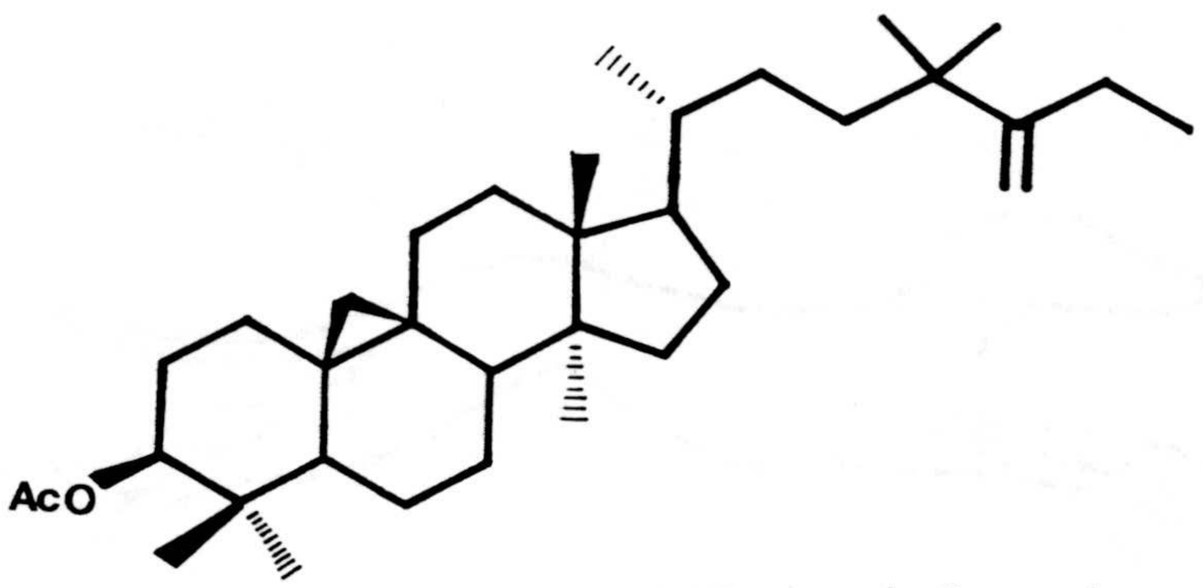
312 R= H
313 R= Ac



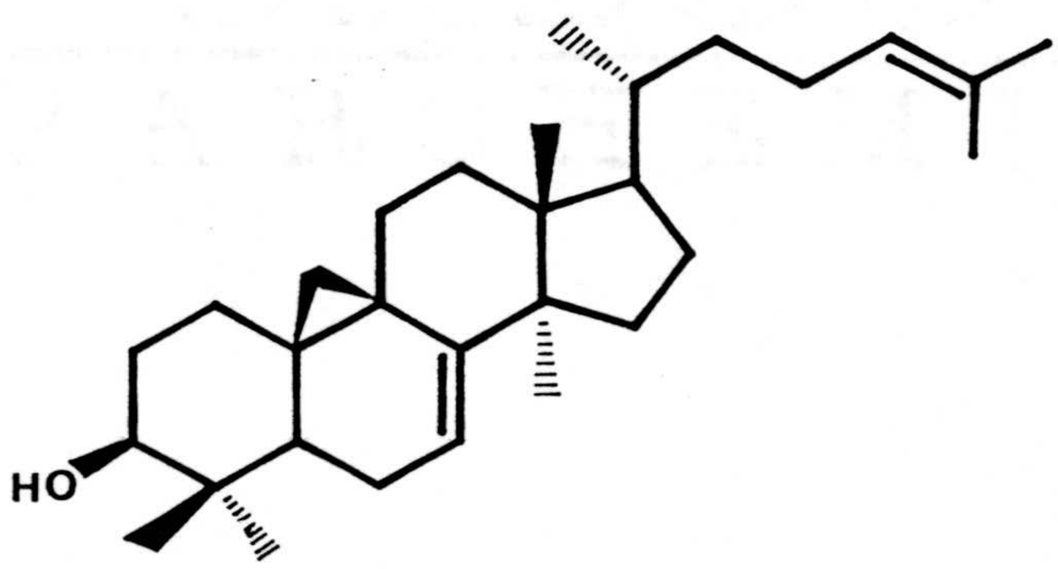
314 ciclopterospermol



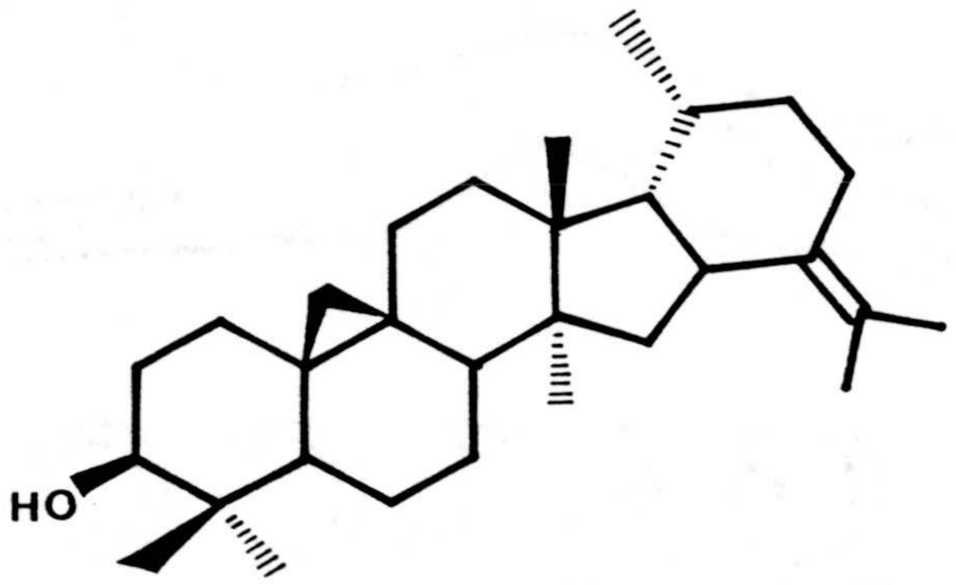
315 (24E)
316 (24Z)



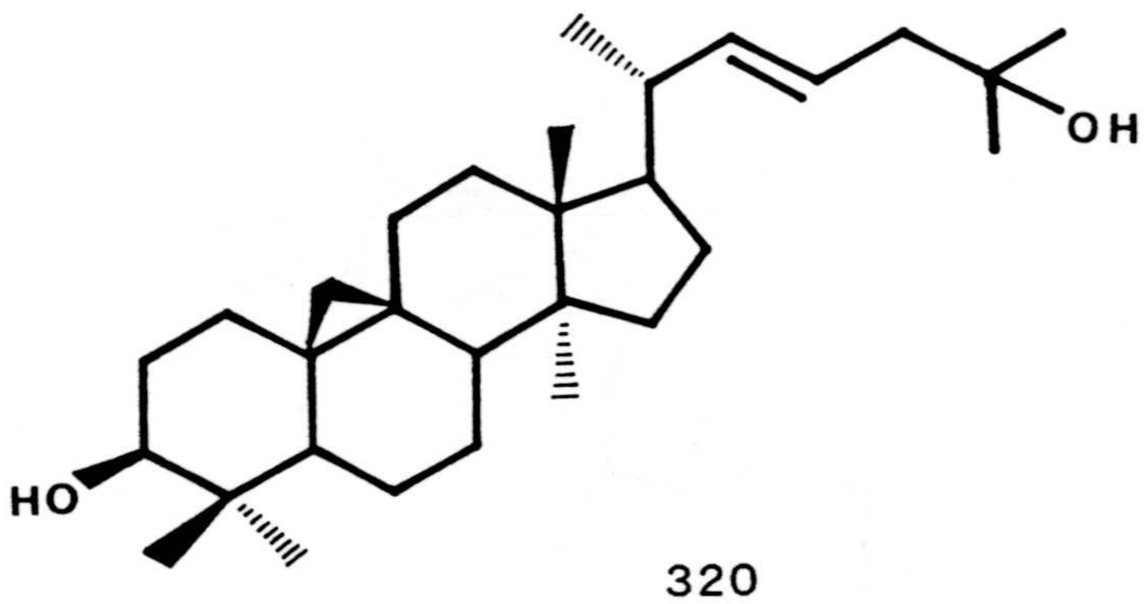
317 ciclopodmenilo



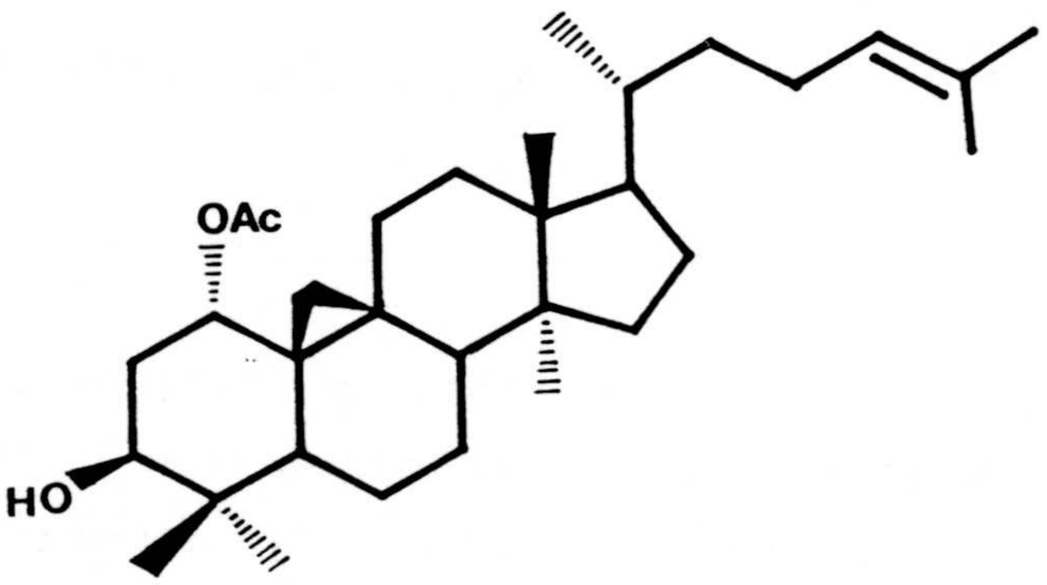
318 cimicifugenol



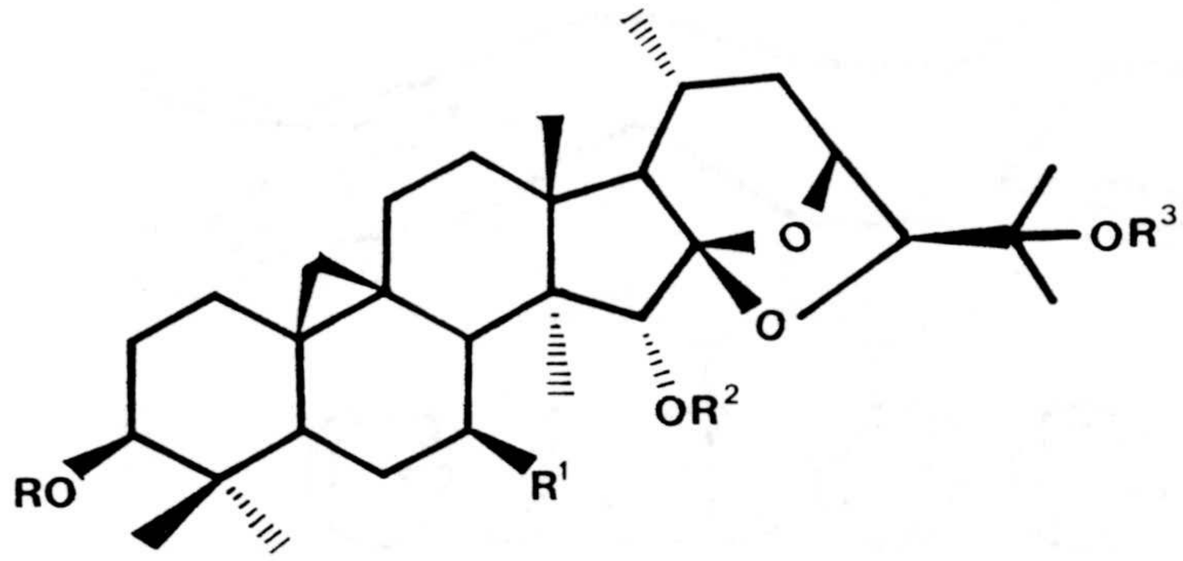
319 cicloroylenol



320



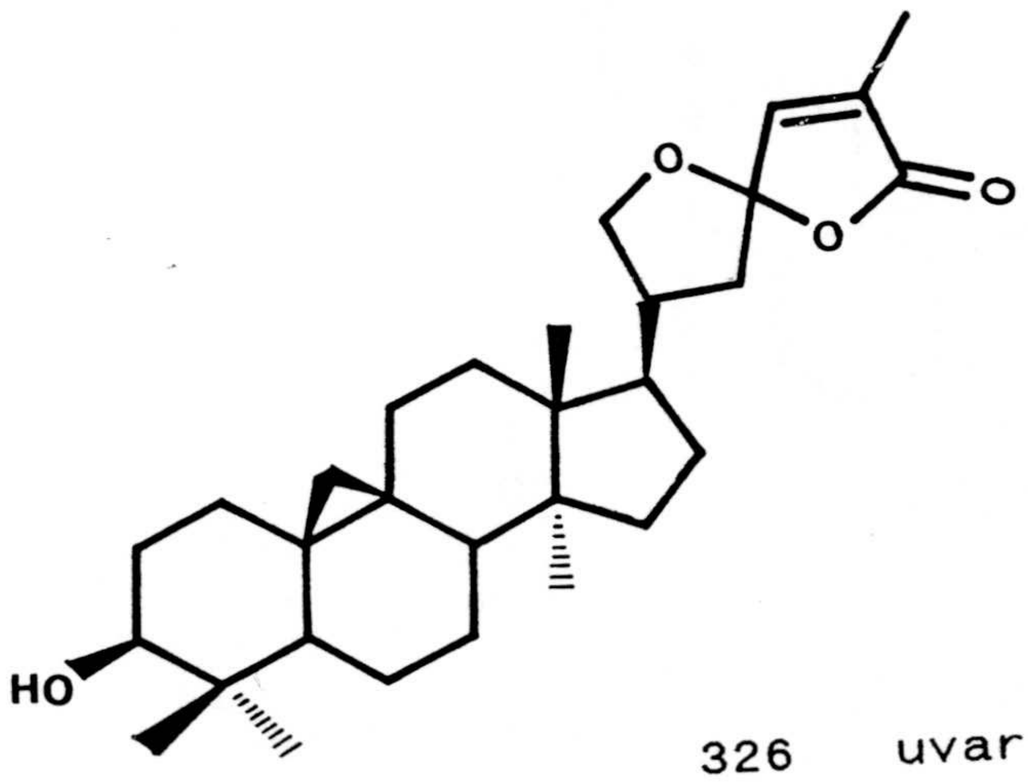
321



322 $R=R^2=R^3=$ OH; $R^1=$ H cimigenol

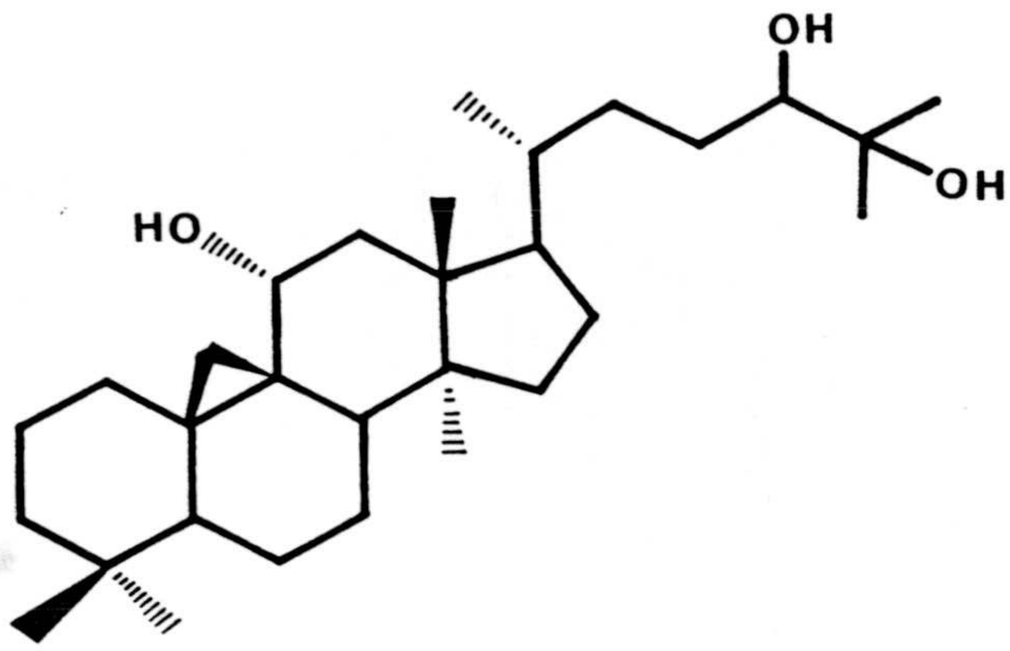
323 $R=R^2=$ OH; $R^1=$ H; $R^3=$ OMe

324 $R=R^2=R^3=$ OH; $R^1=$ OH cicloorbigenina

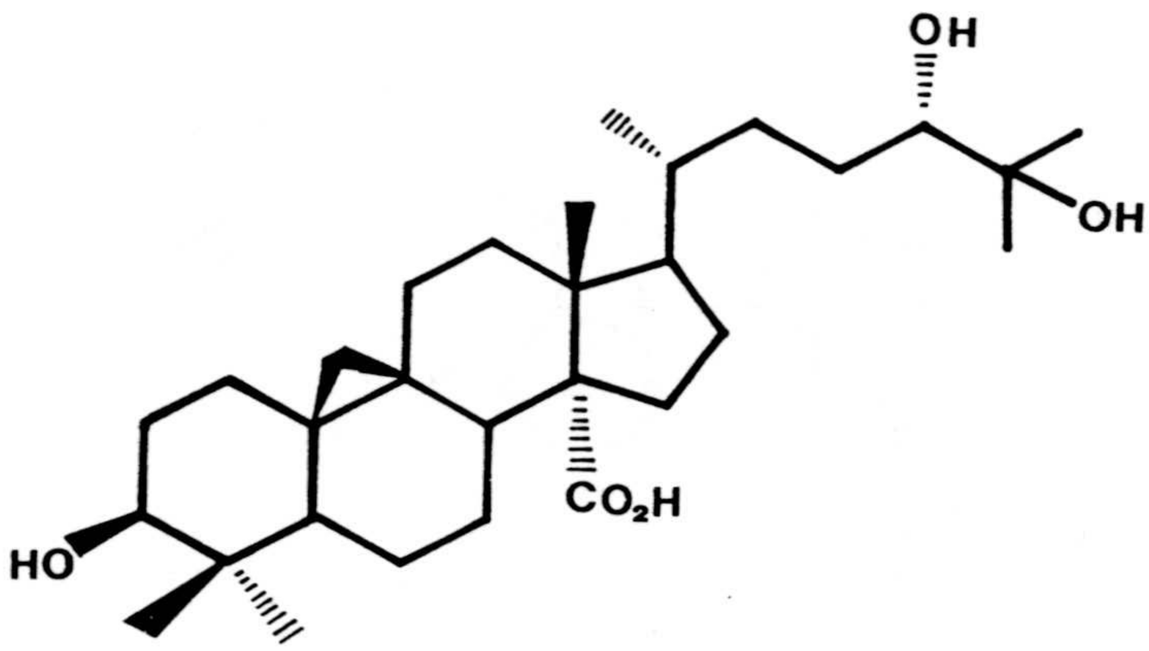


326 uvariastrol

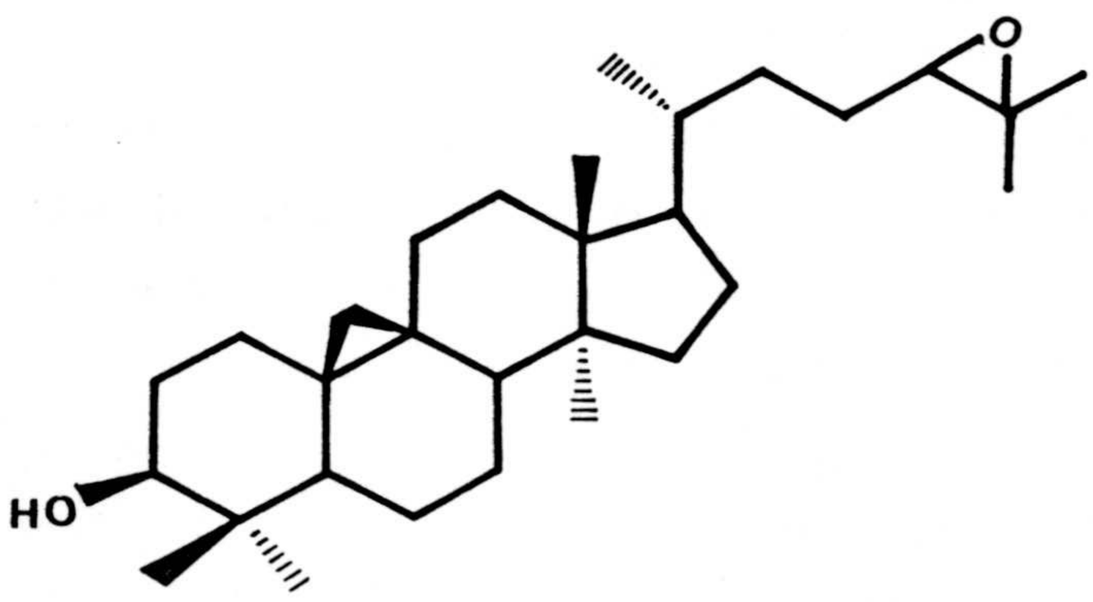
Junto con los compuestos ciclograndisolida 132, epiciclograndisolida 133 y abietospirano 139, descritos anteriormente en la sección correspondiente a los triterpenos.



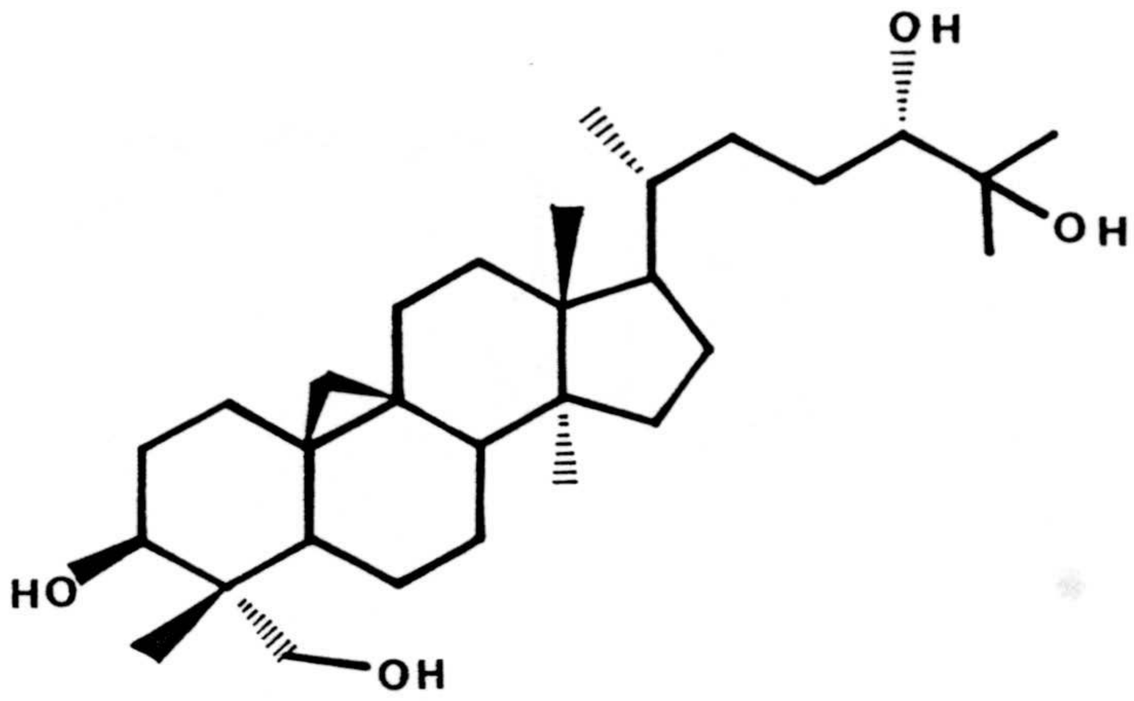
327 lansitriol



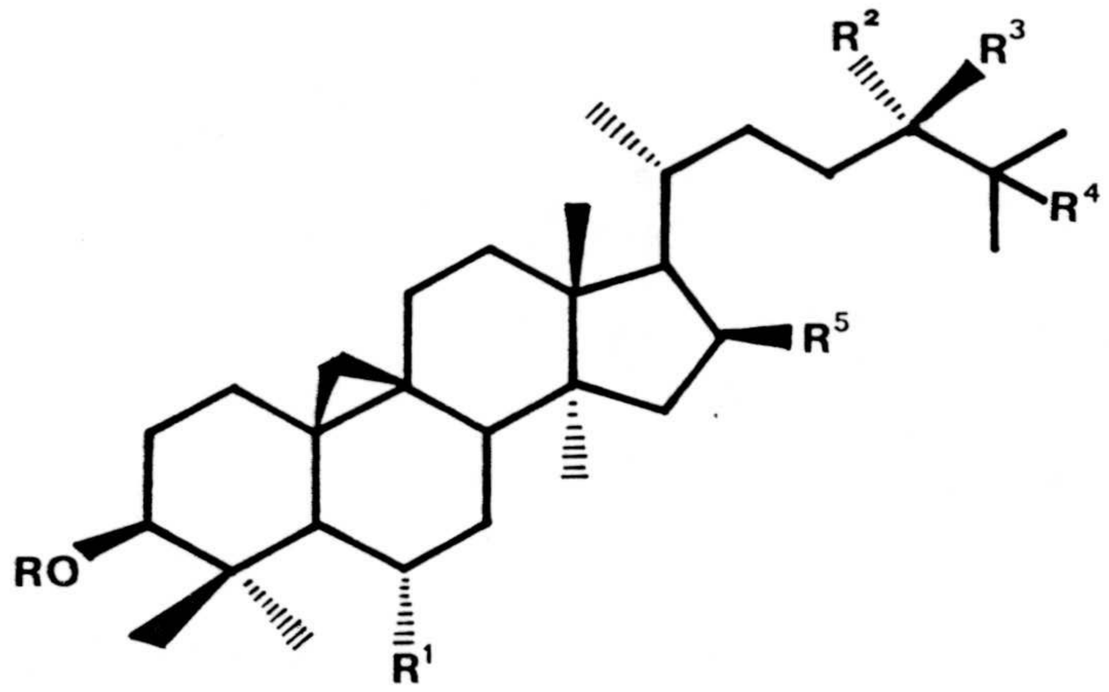
329 ácido protolyofoligenico



328



330



331 $R=R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=$ H cicloartanol

332 R= Ac; $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=$ H

333 R= H; $R^1=R^3=R^4=R^5=$ OH; $R^2=$ H cicloasgenina C

334 R= H; $R^1=R^2=$ H; $R^3=R^4=R^5=$ OH ciclofoetigenina A

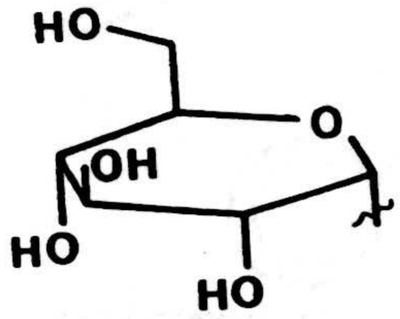
335 $R=R^1=R^3=R^4=R^5=$ H; $R^2=$ Me ciclolaudanol

336 $R=R^1=R^3=R^5=$ H; $R^2=R^4=$ OH

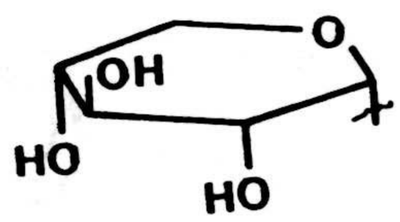
337 $R=R^1=R^2=R^5=$ H; $R^3=R^4=$ OH

338 R=Ac; $R^1=R^2=R^5=$ H; $R^4=$ OH

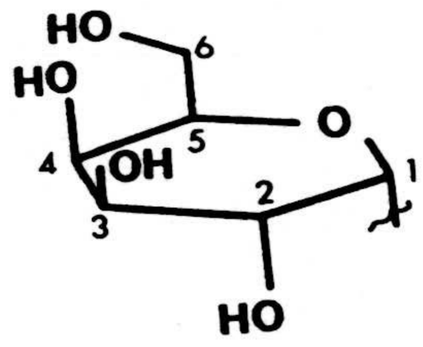
339 R= Ac; $R^1=R^3=R^5=$ H; $R^2=$ OAc; $R^4=$ OH



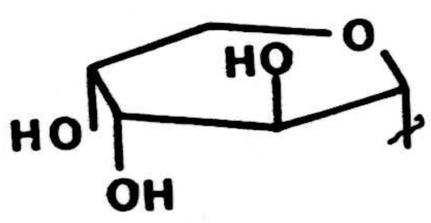
β-D-glu



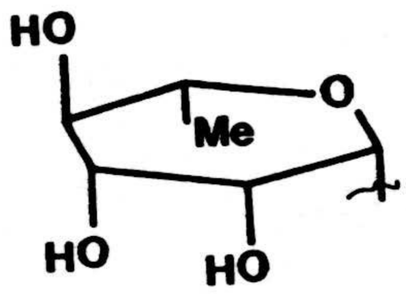
β-D-xilo



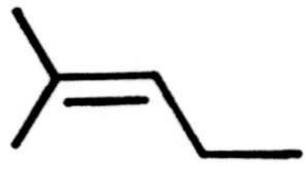
β-D-galact



α-L-arab

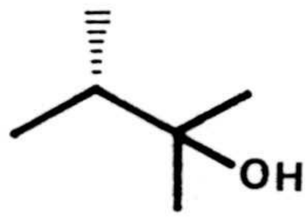


β-D-ramno

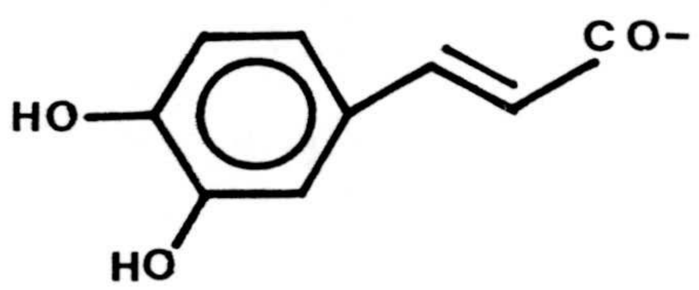


A

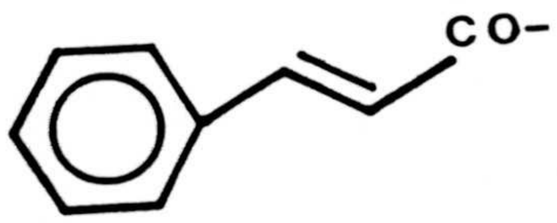
B



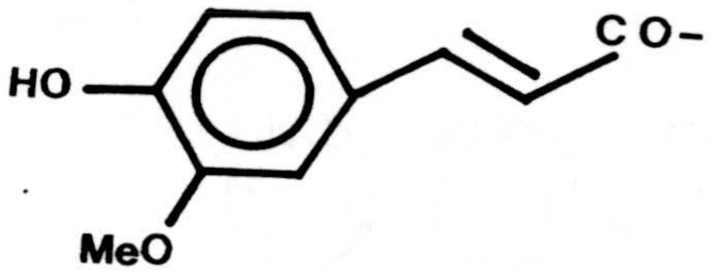
D



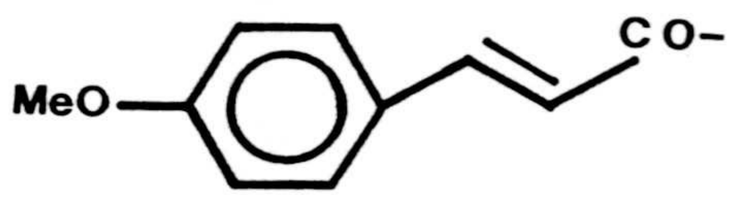
E



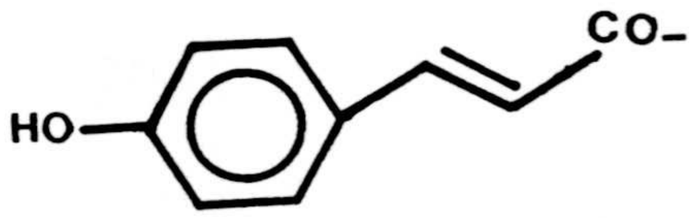
F



G



H



J

acantopanax sessiliflorus	189, 190.	[195]
actea racemosa	223	[151]
actinoseris polymorpha	238	[195]
adenophora axilliflora	262	[188]
aglaia roxburghiana	267	[260]
artemisia argyi	231	[162]
artemisia rubripesnakai	262, 305, 312.	[183]
artocarpus chaplaska	301.	[243]
asclepias syriaca	268.	[169]
astragalus aitosensis	173.	[112]
astragalus babatagi	174, 175, 176, 180.	[108]
astragalus falcatuslam	214.	[106]
astragalus galegiformis	144, 173, 214, 215.	[91,92,106]
astragalus kuhitangi	168, 173, 179..	[107,109]
astragalus membranaceus	144, 161, 162, 163, 164, 166, 167, 168, 169, 172, 216, 217.	[93,94,95]
astragalus mongolicus	144, 164.	[90]
astragalus orbiculatus	193, 194, 323, 324.	[101,105,114] [115]
astragalus pterocephalus	173, 178, 179.	[109]
astragalus	174, 175, 176, 177,	[102]

chachirudensis	178, 179.	
astragalus sieversianus	145, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 174, 176, 178, 179, 180, 181.	[81,82,83,84] [85,86,87,88] [89]
astragalus tachkendicus	175, 177, 186, 187, 219, 251, 252, 333.	[97,98,99,100] [111,113,116]
astragalus tragacantha	173, 179, 188, 333.	[103,104]
astragalus trigonus	184, 206	[110,147]
avocado plants	281	[279]
azadirachta indica linn.	281	[280]
balsamorhiza	239, 240, 241, 243,263,	[167]
sagittata	264.	
beesia calthaefolia	202, 203, .	[134,142]
betulaplaty-phylla sukacz	262, 282.	[184]
bryonia dioica	262, 282.	[210]
buddeia salvifolia	228, 281.	[160]
cassia siamea	312	[236]
cereus giganteus	267, 281	[281]
chionochlora	119	[209]
ciliate tetra-hymena pyriformis	295	[232]
cimifuga acerina	195, 196, 198, 322, 323	[121,123,124]
cimifuga dahurica	195, 196, 198	[121, 123, 124]
cimifuga japonica	195, 197, 198, 213	[119,120,122]

cimifuga racemosa	199	[117]
cimifuga simplex	200	[118]
clitocybe nebularis	295	[224]
coffea canephora	268, 331	[171]
coleoptera curculionidae	266	[174]
combretum	173, 183, 184	[146]
combretum edwardsii	184, 185	[145]
combretum elaeagnoides	207, 208, 209, 232	[138, 139]
combretum molle	182, 183, 184, 185	[136,142,147]
commiphora incisa, kua	321	
coniogramme japonica	295	[228]
corn oryzanol	284	[221]
costus spesious	267, 268, 331	[178]
cucurbitaceae	267	[261]
cucurbita maxima	295	[227]
cucumis: sativo ,melo	295	[226]
cyperus esculentus	268, 331	[192,258]
delphinium ajacis	262, 282	[211]
dillenia indica linn	238	[193]
erigeronpfila delphicus	238	[204]
euphorbia	262	[187]

biglandulosa		
euphorbia broteri	262, 267, 281, 282, 312, 328	[176]
euphorbia candicifolia	248	[201]
euphorbia dendroides,cupani	267, 281	[277]
euphorbia lactae	320	[239]
euphorbia nivula	294, 301	[230]
euphorbia pallastii	262	[208]
euphorbia geniculata,paralias	248	[213]
euphorbia petiolata	331	[256]
euphorbia royleana	319	[233]
euphrbia tirucalli	276, 311, 312	[246,248]
euphorbia trigona	262, 305, 306	[185,245]
ficus carica	281	[286]
finnish peat lands	267, 281	[275]
flindersia australis	281	[282]
gardenia ellis jasminoides	227	[153]
gomphrena species	295	[229]
gossypium hirsutum	267	[265]
graminaeae	309	[247]
gymnema alternifolium	267, 286	[190]

heliothiszea *spodoptera exgua*	236	[197]
heterothera inuloides	267	[270]
heynea trijuga Roxb	279, 280	[182]
hippophae rhamnoides	281	[274]
hoya lacunosa	283	[214]
hypericum mysorene	238	[186]
kadsura coccinea	231, 244	[177, 205]
lagerstroemia lancasteri	228, 229	[159]
lanka tobacco	267, 281	[287]
lansium anamallayanum	327, 329	[251,252]
lencoena glanca Benth	331	[255]
lindheimera texana	222, 224, 225, 244, 253, 254, 255, 256, 259, 260	[150,175]
lycium europeum linn	267	[273]
mallotus japonicus	267, 281	[283]
mangifera indica	230, 244, 268, 269, 270, 271, 272, 274, 278, 290, 291, 292, 293, 305, 306, 307, 308, 309, 336, 337, 338, 339	[161,166,172] [175]
milleria quinqueflora	267	[268]
musa sapientum	248	[203]
mylia taylorii,verrocusa	267	[266]

neolitsea dealbata	300	[242]
neolitsea sericea	315, 316	[238]
odontites longiflora	267	[264]
olea madagascariensis	267, 268, 318	[179]
ophrys cutea	267	[267]
orchid elatum curhopelatum	285	[218,220]
paeonia japonica	281	[285]
parthenium argentatin	218, 236	[154,155,156]
parthenium fruticusum	220	[148]
parthenium incanum	218	[157]
parthenium lozanianum	221, 236, 238, 257	[158,206]
passiflora edulis	201, 325	[137,247, 249]
passiflora quadrangularis	210, 211, 212	[217,241]
peanut	267	[259]
phalaris canariensis	263, 283	[208,212]
physalis peruviana	267	[269]
pinus sylvestris	281	[272]
platanus orientalis	295	[231]
poa huecu	249	[202]
polypodium amamianum tagawa	247, 248, 288	[199]

polypodium formosanum	246, 247, 282, 295, 296, 302, 303, 332	[200,225]
polypodium juglandifolium	300	[244]
polypodium niponicum	282, 295, 296, 299, 332	[200]
polypodium someyae yatabe	262, 288, 332	[186]
polypodium vulgare	317	[200]
polystichuma-culatum	282, 295, 297, 304	[217,241]
pongamia glabra	312	[235]
potato tubers	267, 281	[278]
pterospermum heyneanum	314	[237]
quercus glanca	245	[198]
rhododendron anthopogon	262, 282	[219]
ribes nigrum	267, 268, 281	[180]
sapium insigne	312, 313	[234]
scherocarya caffra	267, 281	[284]
schisandraceae	273	[177]
schisandra grandiflora	226, 238	[152]
schisandra nigra	244	[166,168]
schistostephum	238	[170]
serenoa repens	267, 281	[271,311]
shorea negrosensis	231	[163, 208]
shorea acuminata	237	[194]

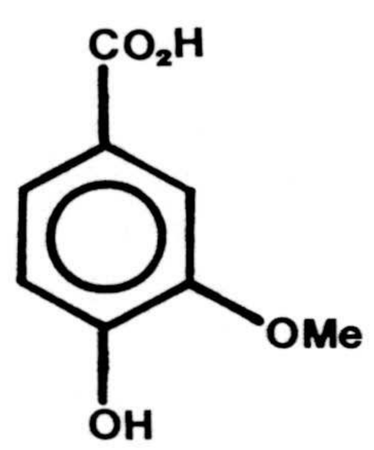
shorea robusta	238	[194]
skimmia wallichi	289	[222]
solanum dulmacara	331	[257]
solanum melongena	267	[262]
sorghom bicolor	331, 335	[253]
souliea vaginata	203	[134]
soybean, sunflower	267, 268	[259]
spanish olive	268, 283, 309	[215]
sterculia urens Roxb	238, 262, 267	[189]
swietenia mahagoni	205, 275	[137,181,216]
thalictrum foetidum	191, 192, 204, 330, 334	[126,127,131] [132,133]
thalictum minus	192, 204, 258	[125,127,128] [129,130]
thevetia neriifolia	268, 331	[191]
torresia acreana Ducke	331	[254]
trichosanthes kirilowii	267, 281	[269,276]
uvariastrum zenkeri	326	[250]
viguiera dentata	233, 234, 235	[164]
viguiera superaxillare	221	[149]

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

LIGNANOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

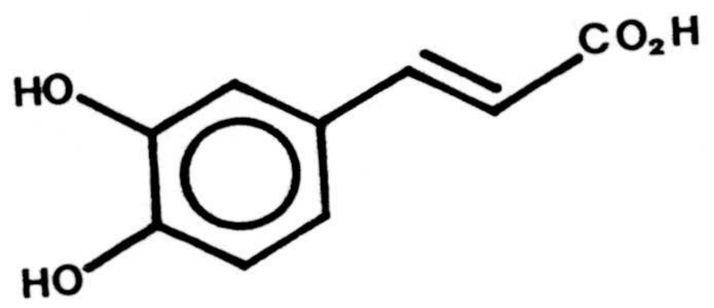
Los lignanos son aquellos productos naturales de bajo peso molecular que tienen su origen en el acoplamiento oxidativo de unidades de p-hidroxifenilpropano. Esta definición biogenética implica el conocimiento de las unidades monoméricas precursoras [310].

De hecho, se han aislado de Abetos compuestos relacionados, como los ácidos vainillico 340, p-hidroxi-benzoico 341, cafeico 342.



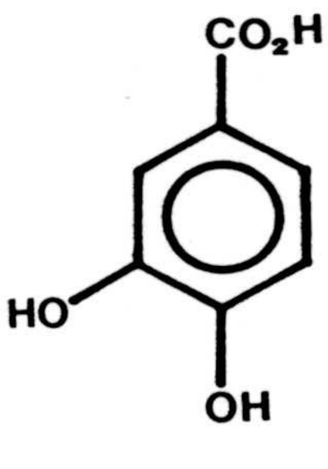
340

341

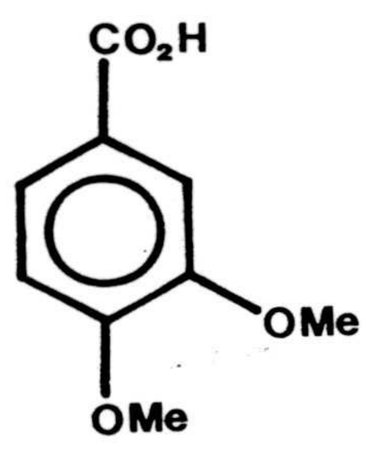


342

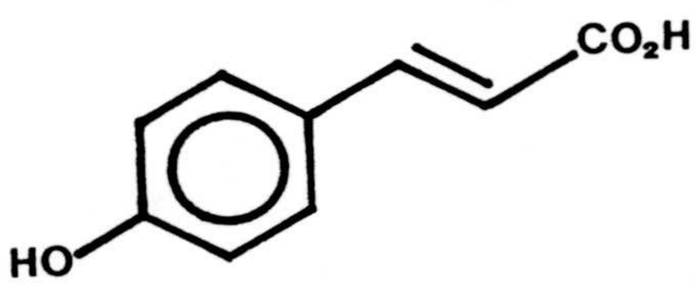
protocatecuico 343, verátrico 344, p-cumarico 345.



343

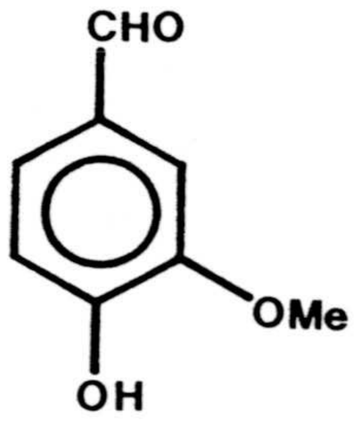


344

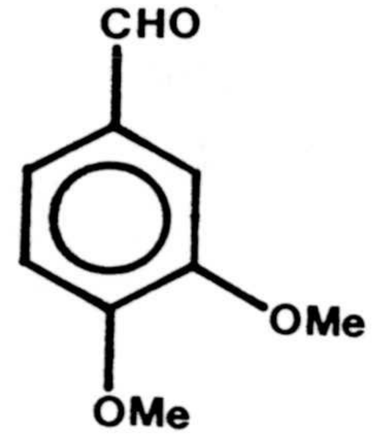


345

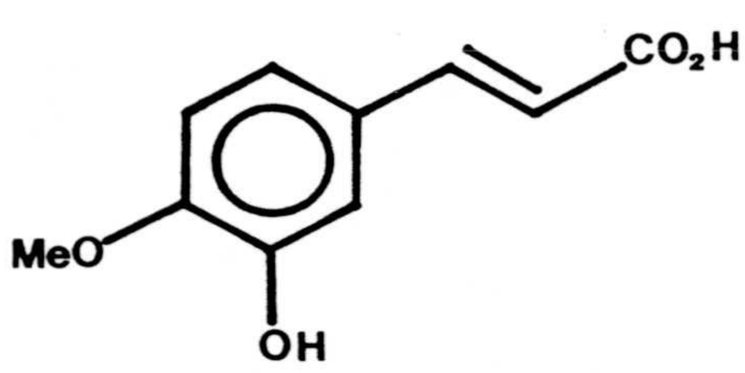
asi como la vainillina **346**, el verátraldehido **347**, y el ác. ferulico **348**.



346



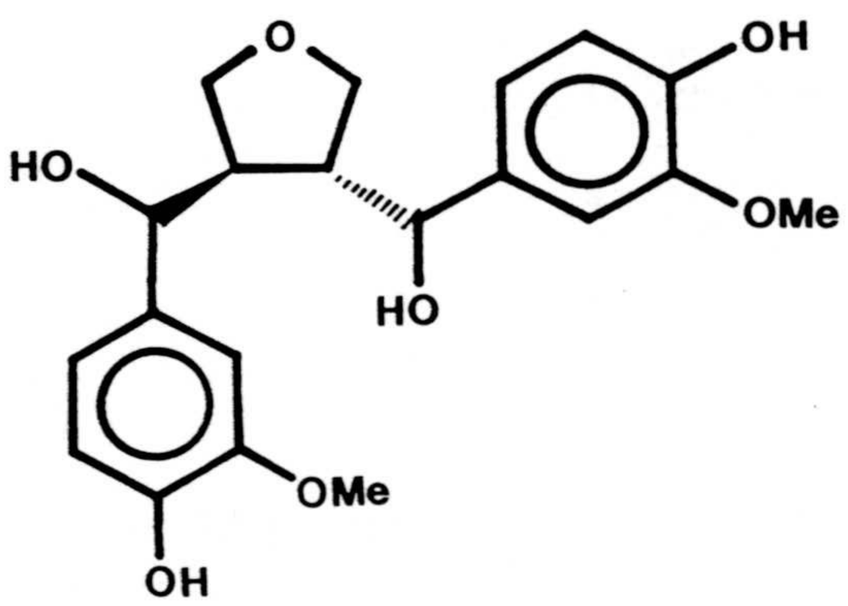
347



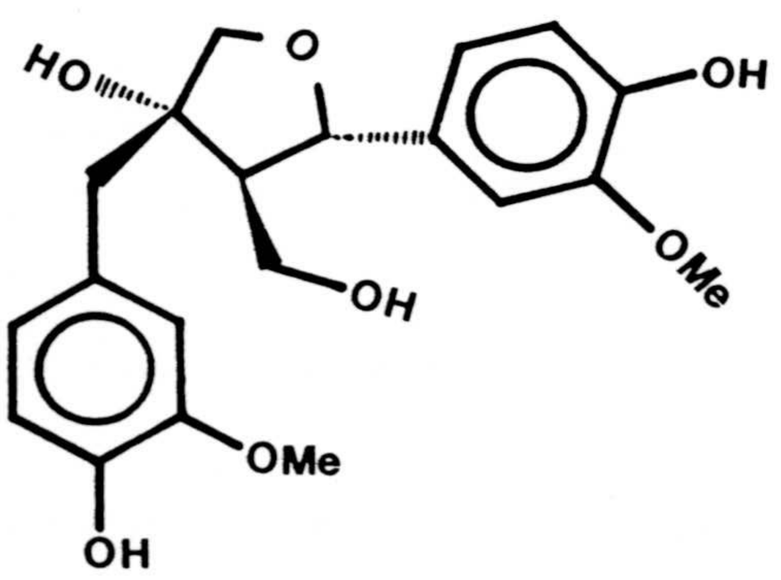
348

Los lignanos son característicos del género *Abies* y lo diferencian del *Pinus* [309], lo que pone en evidencia su interés fitoquímico.

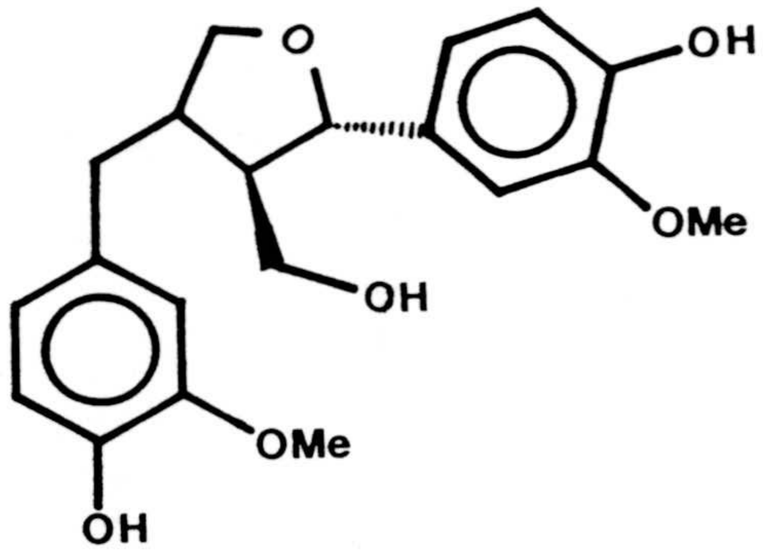
El estudio de los lignanos ha adquirido últimamente interés por sus efectos medicinales. Sin embargo, hasta la fecha no se han llevado a cabo estudios sobre la presencia de éstos en *Abies*, disponiéndose sólo de datos aislados. Asi, los lignanos encontrados en *Abies* son el liovilo **349** y el olivilo **351**.



349

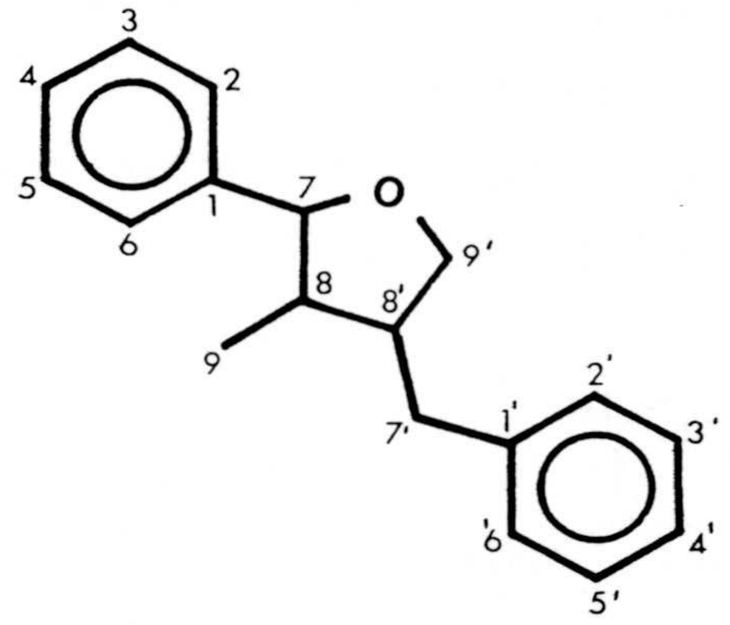


351



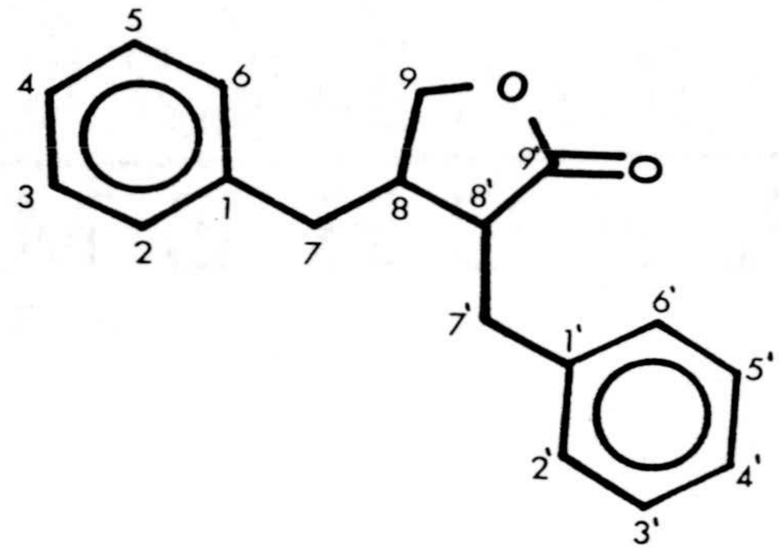
350 R= H laricirresinol
352 R= ferulato de laricirresinol
353 R= p-cumarato de laricirresinol

9-vainiloiloxi-4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxi-7,9'-epoxi--lignano 354.
9-cumaroiloxi-8',4,4'-trihidroxi-3,3'-dimetoxi-7,9'--epoxilignano 355.

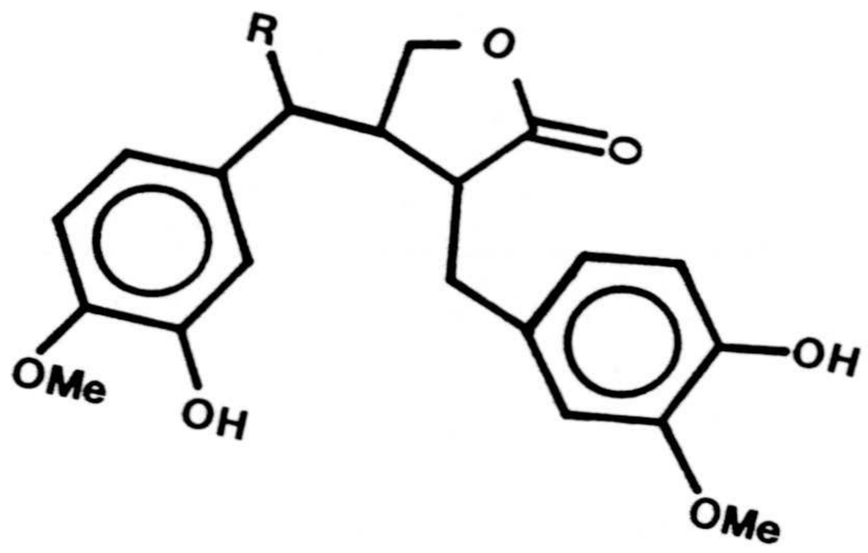


epoxilignano 7,9'

7-(4'-hidroxibenzoiloxi)-4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxi--9,9'-lignanolida 356.
7-vainoloiloxi-4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxi-9,9'-lignan--olida 357.



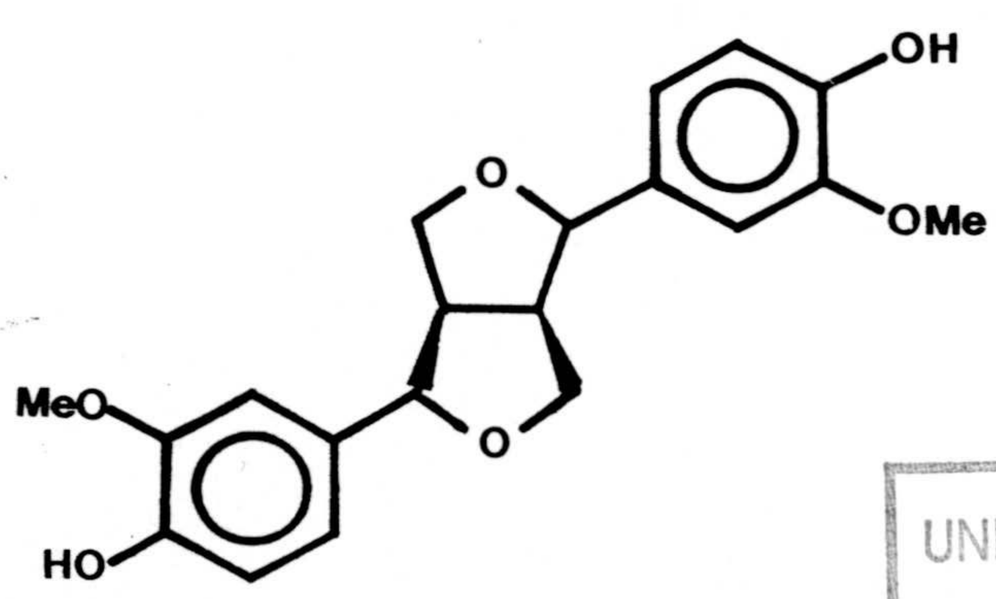
lignanolida 9,9'



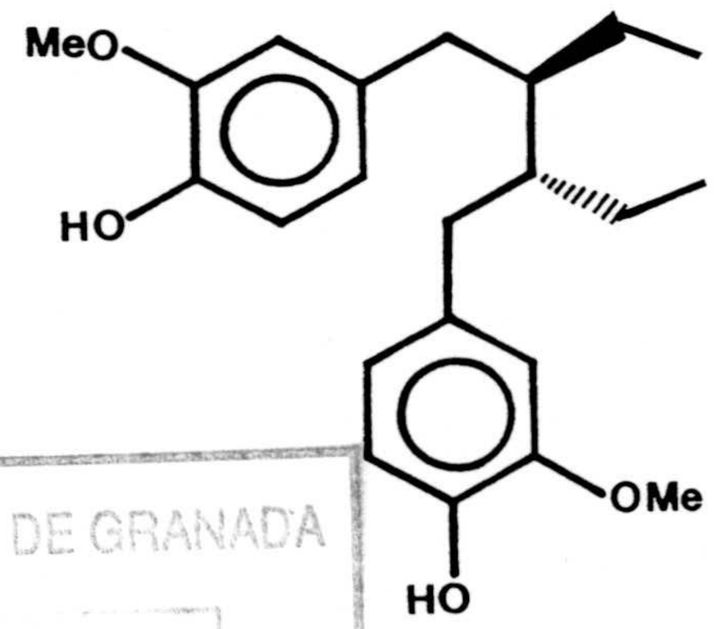
358 R= OH hidroxi-matairresinol

359 R= H matairresinol

pinorresinol 360, secoisolaricirresinol 361.

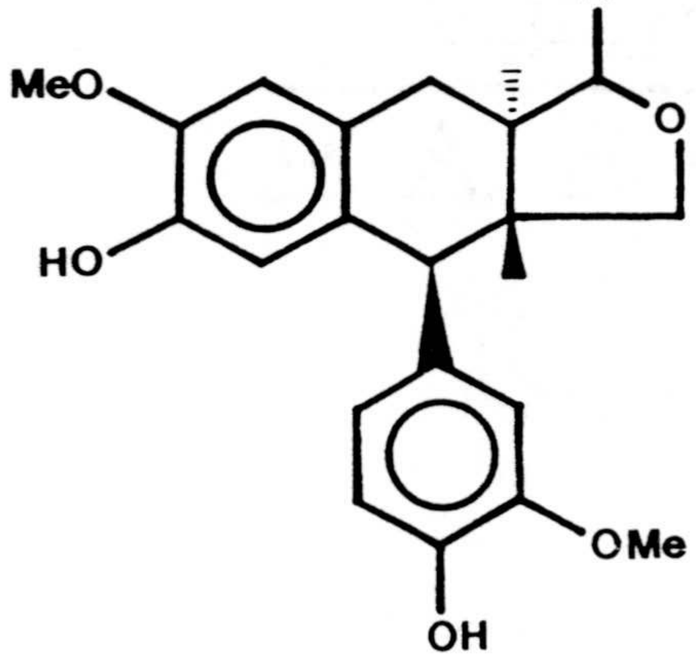


360



361

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO



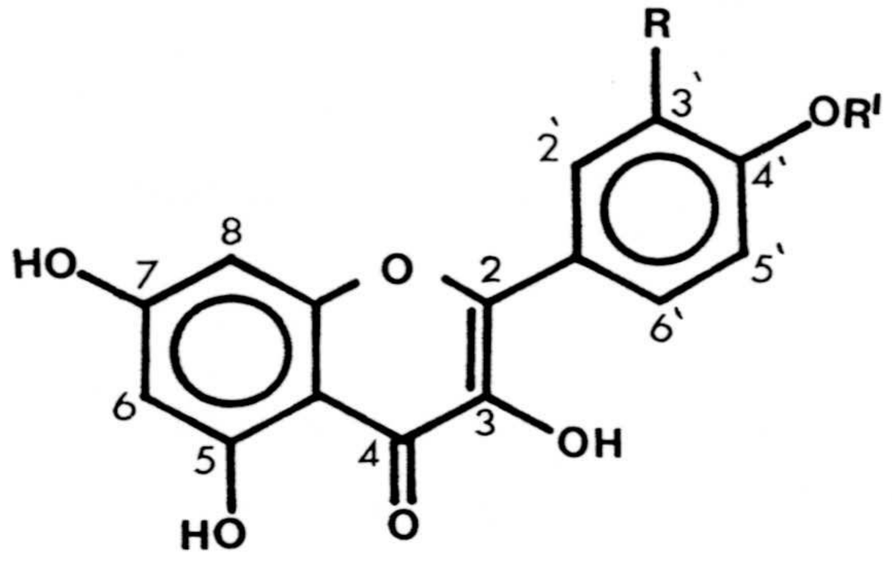
362 R= H todolactol B
363 R= Me todolactol C
364 R= Et todolactol D

FLAVONOIDES.

La mayoria de los flavonoides encontrados en *Abies* estan en la forma glicosidica. Asi, se han descrito:

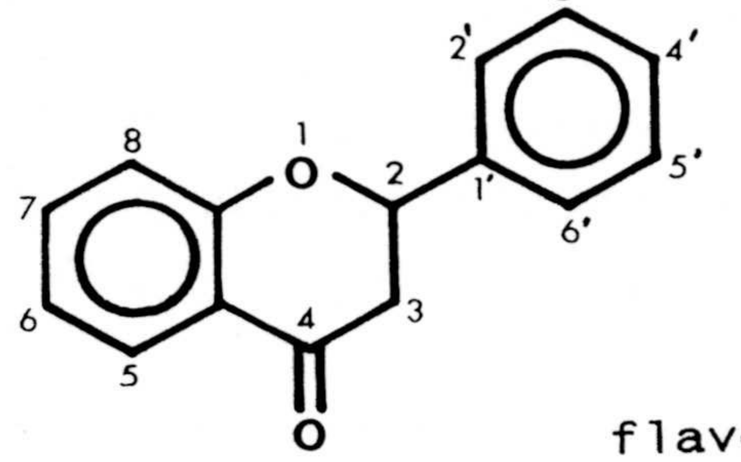
365 (3-O-β-D)glucopiranósido de quercetina
366 (7-O-β-D)glucopiranósido de quercetina
367 R= OH; R^1= H quercetina

368 (3-O-β-D)glucopiranósido de kaempferol
369 (7-O-β-D)glucopiranósido de kaempferol
370 R=R^1= H kaempferol
371 R= OH; R^1= Me isoramnetina



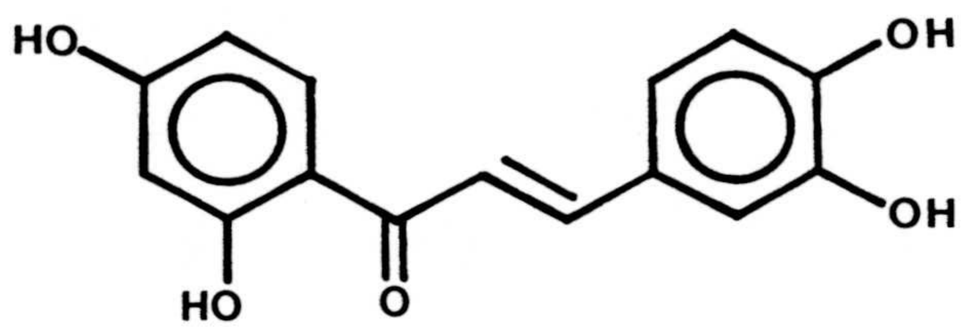
También se han encontrado glicósidos de isoramnetina 371 como: 3-O-rutinósido 372, 3-O-glucósido 373, 3-O-galactósido 374, y 3-O-ramnósido 375.

7-O-β-D-glucopiranósido de 8,3',4'-trihidroxi-flavonona



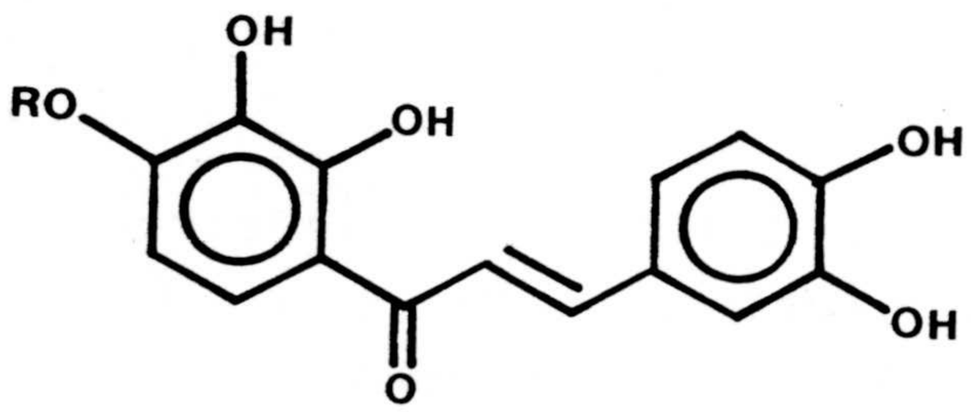
flavonona

376. 4'-O-β-D-glucopiranósido de buteina 377.



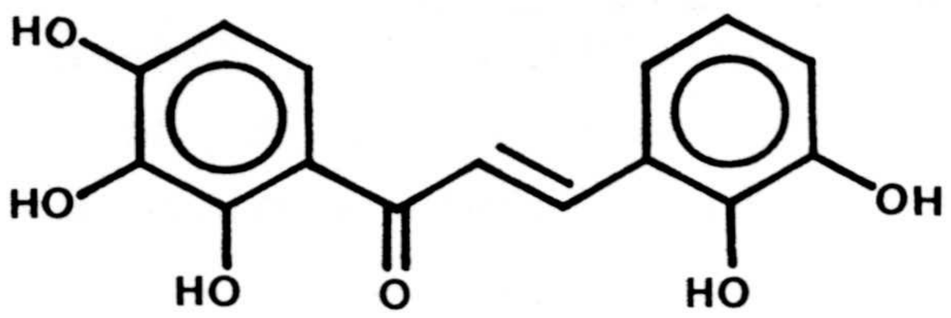
buteina

4'-O-β-D-glucopiranósido de okanina 378.
un glicósido nuevo de chalcona 379.

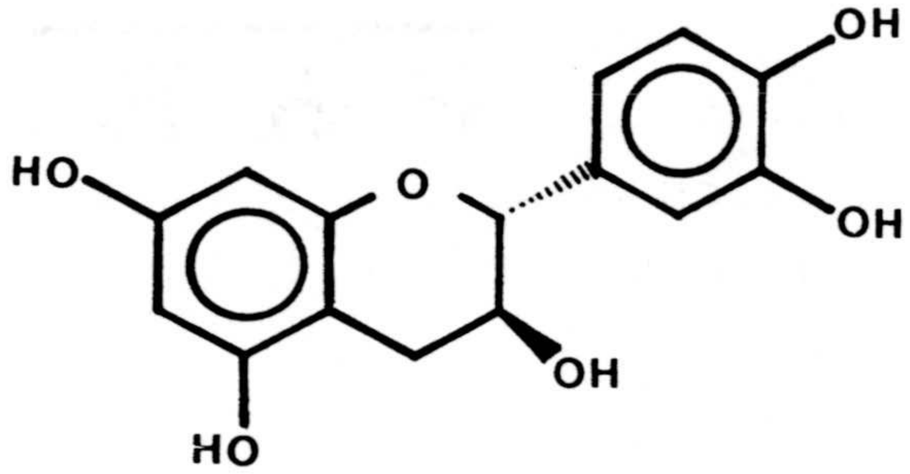


R= β-D-glu(1--->6)-β-D-xilo

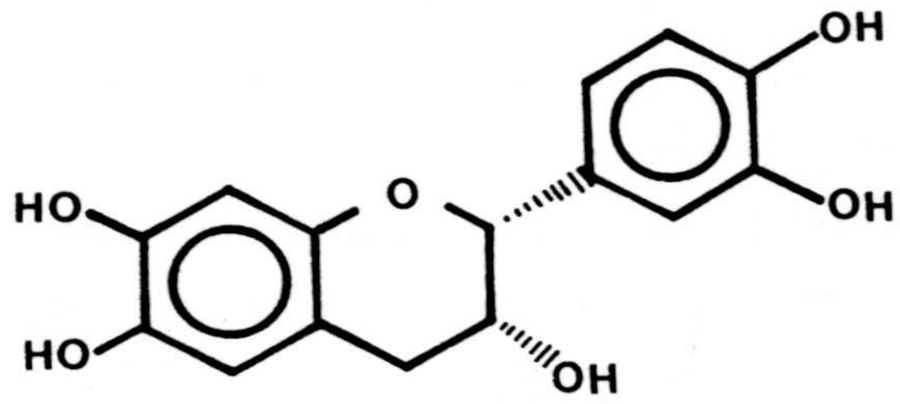
También se ha encontrado okanina 380, (+)-catequina 381, (-)epicatequina 382.



380

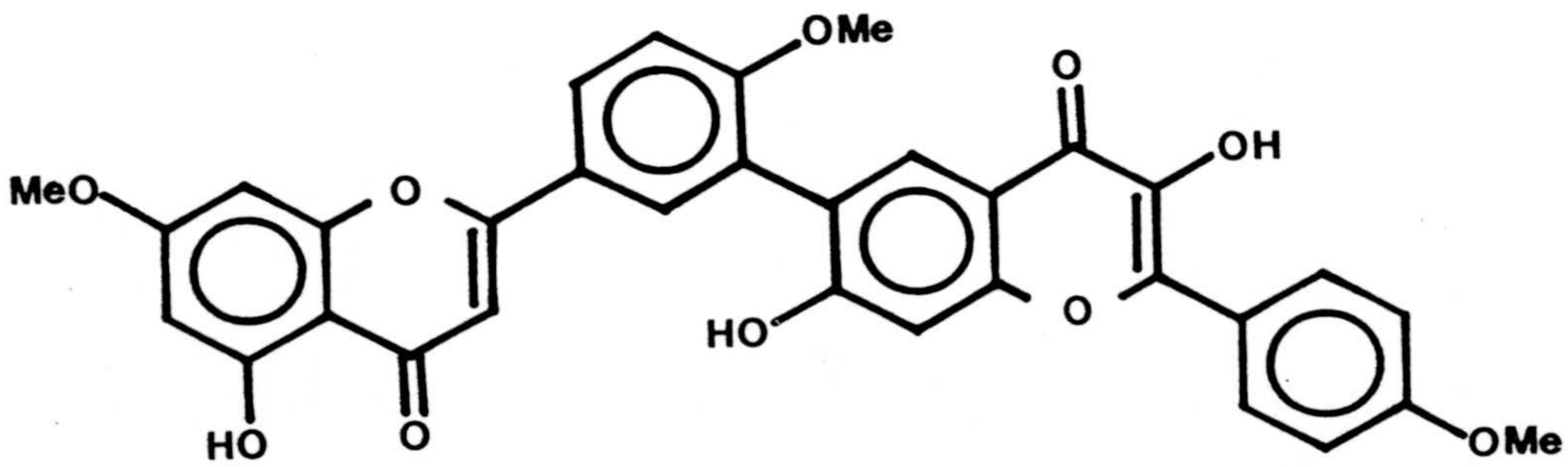


381



382

y un biflavonoide abiesina 383.



ACIDOS GRASOS.

Estos compuestos han sido poco estudiados en *Abies*. Se ha identificado ácido esteárico y ácido oleico en *A. Tazaotana* [309], y el análisis mediante HPLC de la madera de este *Abies* ha revelado la presencia de ácidos ramificados $C_{17:0}$ y $C_{15:0}$, en proporción relativa de 70 % y 20 %, respectivamente, frente a $C_{16:0}$ [308].

El estudio mediante HPLC-espectrometria de masas del extracto etanólico del corazon de madera de *A. alba*, pone de manifiesto la presencia de ácidos grasos ramificados -generalmente un solo grupo metilo como ramificación [308].Asi se describen unos porcentajes de 2 % de C_{13}, 3 % de C_{15}, 4 % de C_{16}, 50 % de C_{17}, 1 % de C_{18} y 20 % de C_{19}.

Recientemente se han descrito en *A. sibirica* los ácidos linoleico, oleico, linoleico, palmítico y 14-metil-hexadecanoico [57].

METODOS Y RESULTADOS

3.1-COMPOSICION QUIMICA DE LAS HOJAS DE ABIES MAROCANA.

3.1.1-Composición química de la fracción ácida del extracto hexánico de las hojas de *A. marocana*.

3.1.1.1-Extracción y fraccionamiento (Esquema 1).

Hojas y tallos (3 Kg), una vez secas y trituradas, se extraen con hexano en sistema soxhlet, proporcionando un extracto, que representa el 1.4 % del peso de planta.

El extracto fluidificado con una cantidad minima de $CHCl_3$ se trata con MeOH caliente, se deja enfriar a temperatura ambiente y a continuación a -10°C durante 12 h, rindiendo una fracción insoluble (ceras) (14.3 % respecto del peso del extracto).

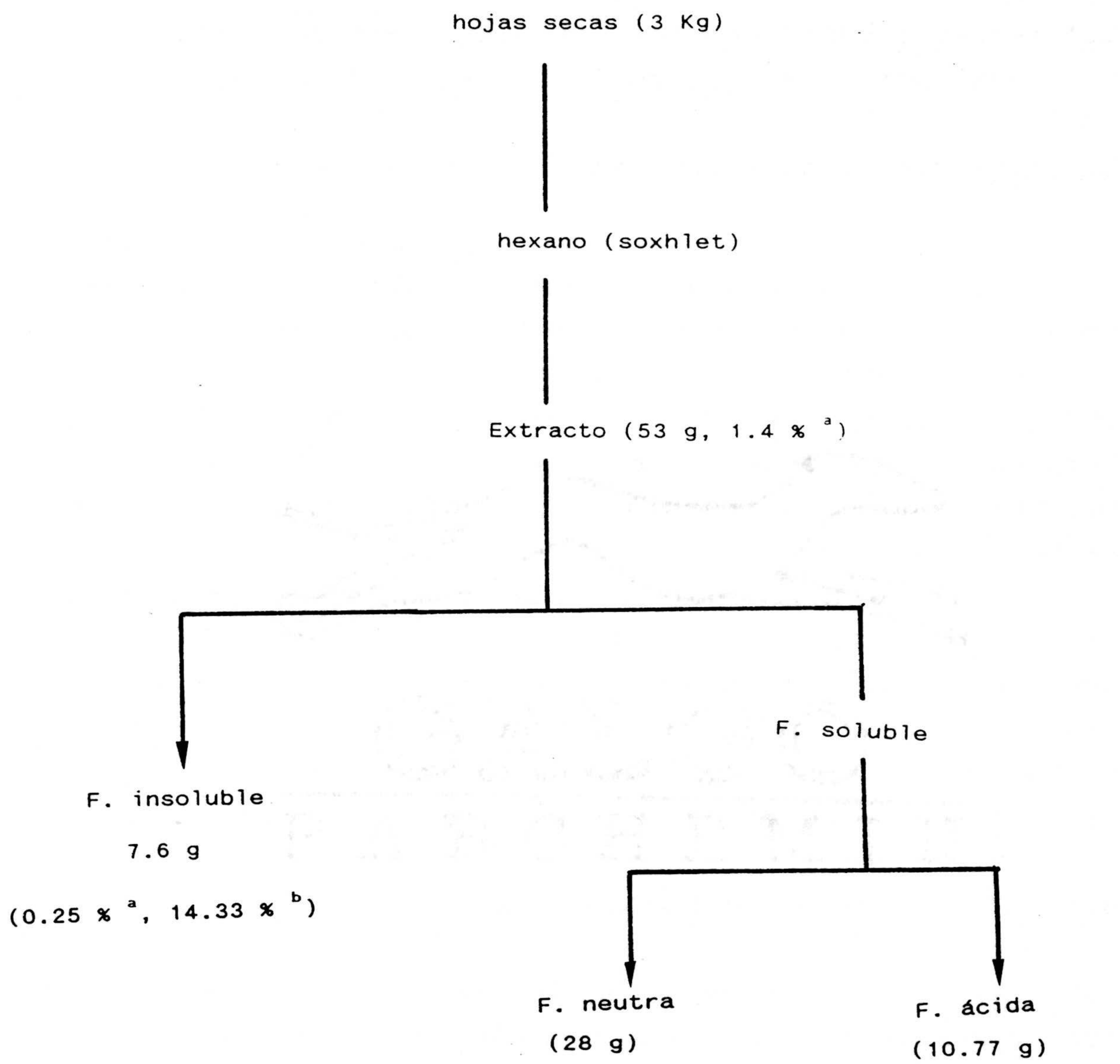
La fracción soluble, disuelta en éter, se extrae con disoluciones de NaOH (2.5 %, 5 % y 10 %) proporcionando una Fracción Neutra (52.8 % de peso de extracto). Una posterior acidulación de la fase acuosa hasta pH 3 con HCl 2N, seguida de extracción con éter rinde la Fracción Acida (27.1 % de peso de extracto).

3.1.1.2-Aislamiento y caracterización.

La fracción ácida disuelta en éter se esterifica por tratamiento con diazometano. Mediante sucesivas cromatografias se aíslan los correspondientes ésteres metilicos (Esquema 2), cuyo estudio se detalla a continuación.

METODOS Y RESULTADOS

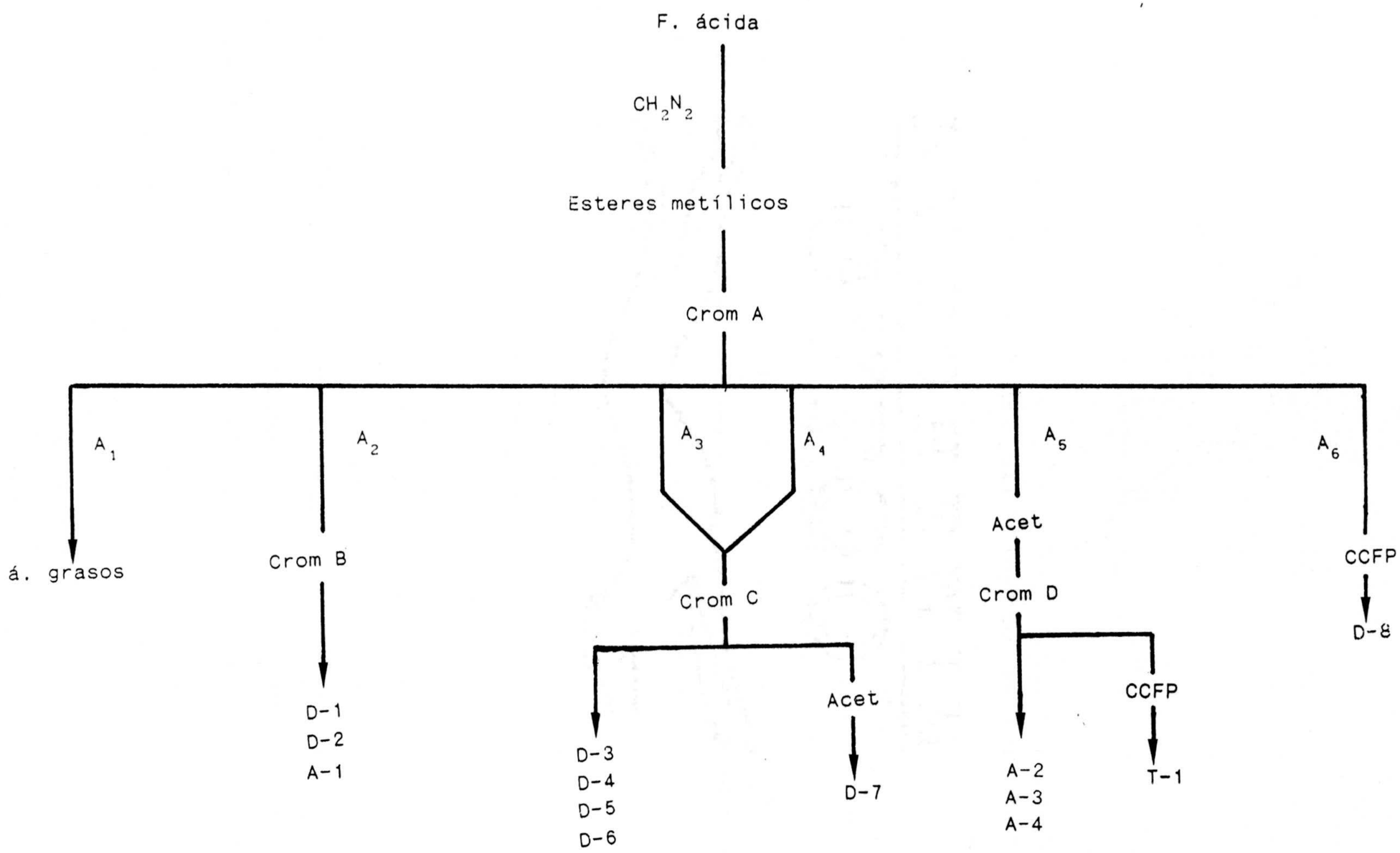
Esquema 1- Extracción y fraccionamiento del extracto hexánico de hojas de *A. marocana.*



[a] Porcentages referidos a peso de hojas

[b] Porcentages referidos a peso extracto

Esquema 2- Aislamiento de las sustancias de la fracción ácida (hojas)



METODOS Y RESULTADOS

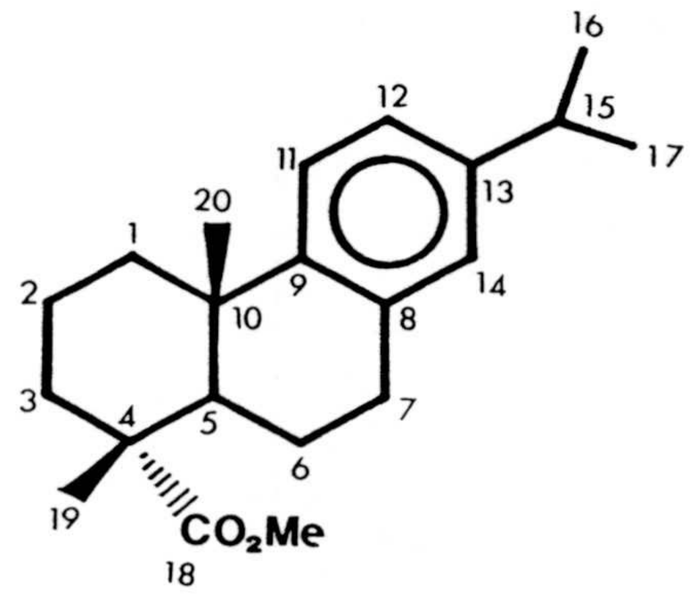
DITERPENOIDE D-1.

Es un sólido de p.f. 55-7°C (hexano) y $[\alpha]_D$= +50.0°. El espectro de masas (fig. 1) presenta el ión molecular a m/e 314, que concuerda con la formula molecular $C_{21}H_{30}O_2$, y otros fragmentos significativos a m/e 299 y 239, que corresponden a la pérdida sucesiva de Me y HCOOMe.

El espectro de IR (fig. 2) muestra absorciones a 3035, 1600 y 1493 cm^{-1} de anillo aromatico, asi como dos bandas, a 1385 y 1375 cm^{-1}, de grupo isopropilo, y a 1718 y 1249 cm^{-1} de metoxicarbonilo en posición ecuatorial sobre anillo de ciclohexano [312].

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 3) presenta señales singlete de metilo a δ 1.21 , 1.27 y a 3.65 ppm y un doblete a 1.23 debido a grupo isopropilo , además de señales correspondientes a los protones aromaticos de un anillo trisustituido: a δ 6.85 singlete ancho, a 6.98 ppm doblete ancho (J= 8 Hz) y a 7.17 ppm doblete (J= 8 Hz).

Los anteriores datos coinciden con los descritos en la bibliografia para (+)-dehidroabietato de metilo [313, 314].



D-1

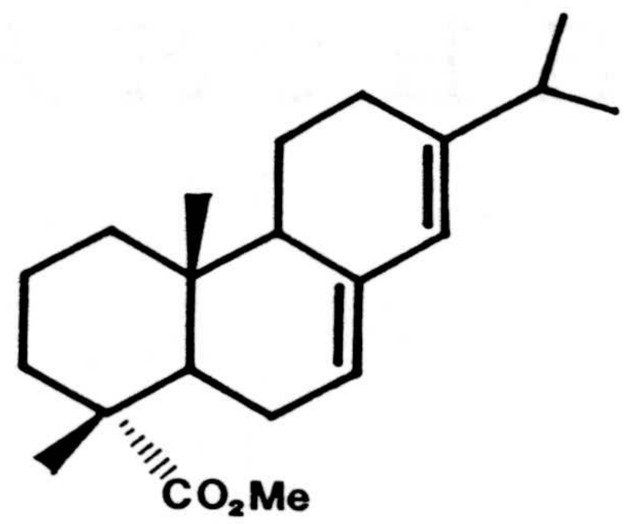
El espectro de RMN-^{13}C (fig. 4) (tabla. 1) confirma la estructura de este diterpeno [313, 314].

DITERPENOIDE D-2.

Es un aceite incoloro, cuyo espectro de IR (fig. 5) presenta absorciones a 1723 y 1248 cm^{-1} de COOMe ecuatorial sobre anillo de ciclohexano.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 6) también en este caso indica la existencia de un esqueleto de abietano. Asi, aparecen tres singletes a δ 0.82 , 1.24, de metilo geminal a COOMe, y a 3.62, del éster metilico , junto con un doblete (J= 6.5 Hz) a 0.99 ppm, de grupo isopropilo. A campo más bajo se observa un multiplete (5.37 ppm) y un singlete ancho (5.77 ppm), asignables a los protones olefinicos α y γ de un dieno conjugado.

Estos datos permiten identificar a esta sustancia como abietato de metilo [313, 314, 316].



D-2

DITERPENOIDE D-3.

Es un sólido cristalino de p.f. 115-7°C (hexano) y $[\alpha]_D$= - 32°, cuyo espectro de masas (fig. 7) presenta el ión molecular a m/e 348 y otros fragmentos significativos a m/e 330 (M^+. $-H_2O$), 316 (M^+.$-O_2$) y 301 (M^+.$-O_2$-Me), concordantes con la formula molecular $C_{21}H_{32}O_4$.

El espectro de IR (fig. 8), además de las bandas de éster y de grupo isopropilo , presentes en los diterpenos anteriores, muestra absorciones originadas por la vibración de tensión C-O, a 1103 y 1148 cm^{-1}.

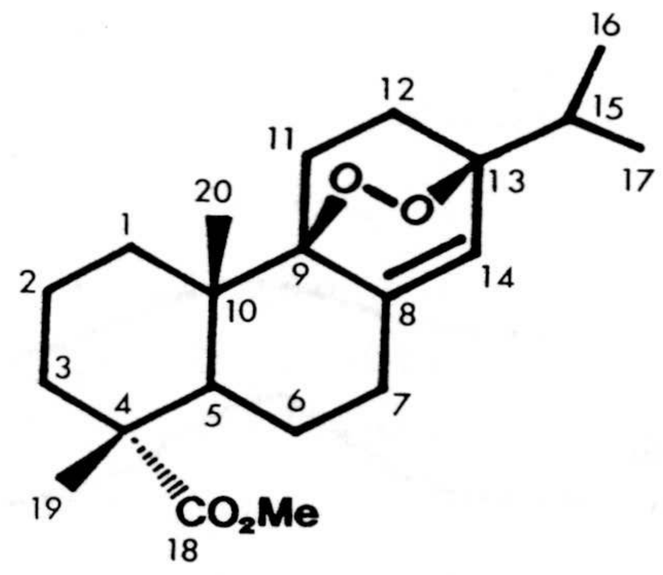
El espectro de RMN-^{1}H (fig. 9) presenta dos dobletes, a δ 0.95 (J= 6.9 Hz) y 0.96 (J= 6.9 Hz) , y un heptuplete (J= 6.9 Hz) a 1.87 ppm de una agrupación isopropilo, junto con tres singletes de metilo a 1.11, 1.29 y 3.65 ppm (OMe), y un triplete (J= 2.2 Hz) de protón olefínico a δ 6.11. Todos estos datos sugieren un esqueleto de abietano.

El espectro de RMN-^{13}C (fig. 10, tabla. 2), que presenta 21 señales, muestra como más significativas, además de los carbonos correspondientes a un doble enlace trisustituido (143.9 y 127.0 ppm), dos señales de carbonos oxigenados cuaternarios a 82.25 y 79.79 ppm.

La pérdida de oxígeno molecular observada en el espectro de masas, junto con la existencia de dos carbonos oxigenados revela una estructura de endoperóxido para esta sustancia. Además la naturaleza cuaternaria de los carbonos que soportan la función oxigenada y la multiplicidad de la señal correspondiente a H-15 demuestran que la agrupación peróxido enlaza C-9

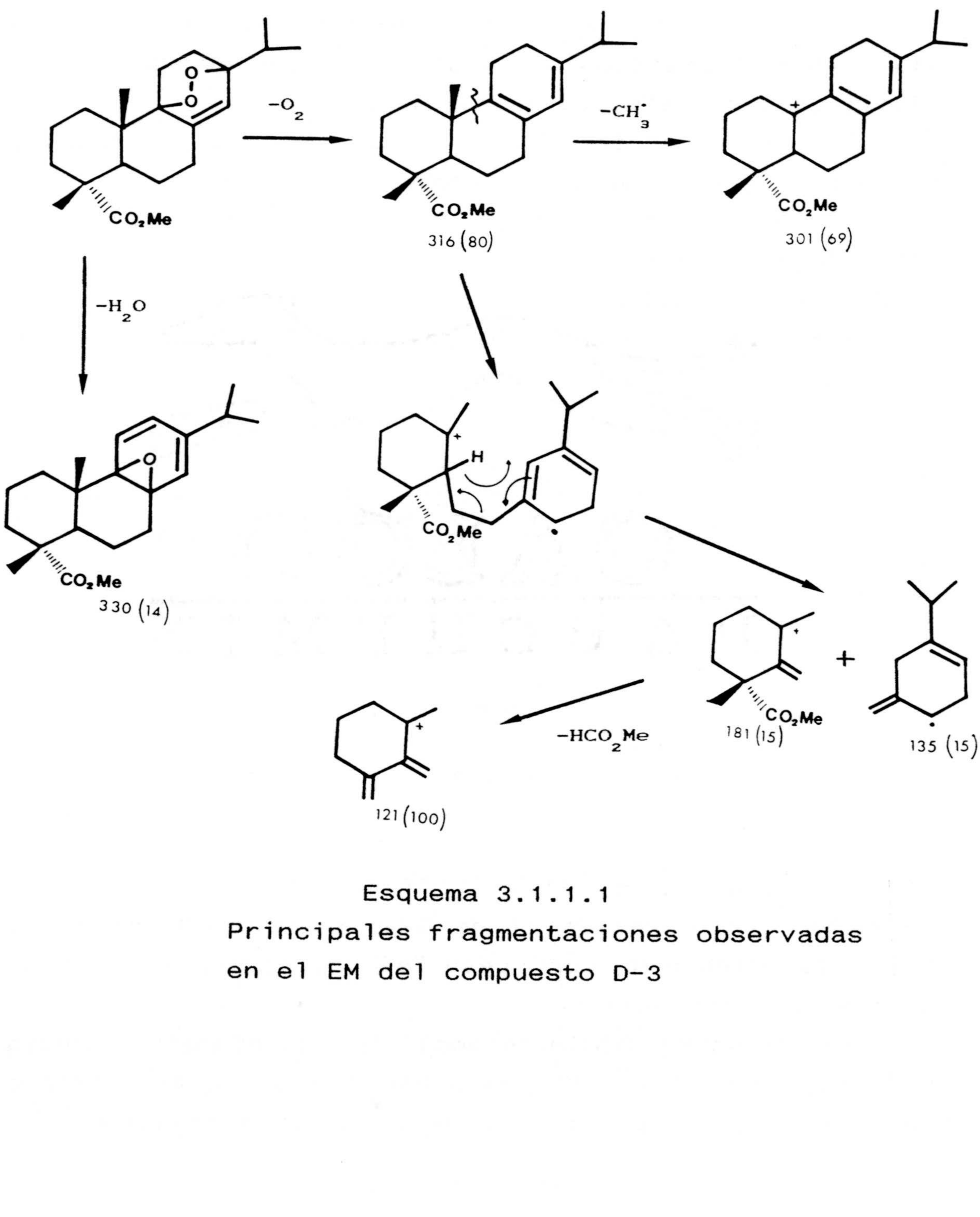
y C-13.

De acuerdo con estos datos se propone la estrutura 9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-3) descrito como producto natural por P. Monaco y col en *Elodea Canadiensis* [317].



D-3

Esta estructura de endoperóxido se ve fuertemente apoyada por las fragmentaciones presentes en su espectro de masas, algunas de las cuales se recogen en el esquema 3.1.2.1.



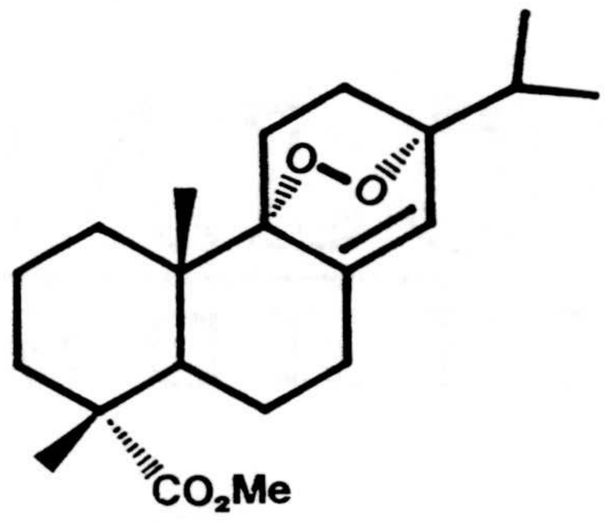
Esquema 3.1.1.1
Principales fragmentaciones observadas
en el EM del compuesto D-3

DITERPENOIDE D-4.

Es un sólido cristalino de p.f. 116-8°C y $[\alpha]_D$= -19°, cuyos espectros de masas y de IR muestran gran similitud con los de la sustancia D-3.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 11), sin embargo, presenta algunos rasgos diferenciales. Aparece un único doblete (J= 7.2 Hz) a δ 0.93, debido a grupo isopropilo, tres singletes a δ 1.03, 1.24 y 3.58 ppm (OMe), asi como un doblete (J= 2.2 Hz) de protón olefínico a 6.05.

Estos datos unido a una polaridad semejante inducen a pensar que D-4 es un diastereoisómero de D-3.



D-4

El espectro de RMN-^{13}C (fig. 12, tabla. 3) es, asimismo, muy parecido al de D-3, presentando el mismo tipo de carbonos con pequeñas variaciones en los desplazamientos químicos.

El espectro bidimensional de correlación directa C-H (fig. 13, fig. 14) junto con los datos encontrados en la bibliografia, permite la asignación inequívoca de

algunas de las señales del espectro de RMN-^{13}C (tabla. 3.1.1.1).

δ(ppm)	correlacion observada	asignacion tipo de carbono
126.99	H-14/6.05	C-14(CH)
32.18	H-15/1.85	C-15(CH)
17.49	H-16/0.93	C-16(CH_3)
17.11	H-17/0.94	C-17(CH_3)
178.58	-	C-18(C)
17.87	H-19/1.24	C-19(CH_3)
19.19	H-20/1.03	C-20(CH_3)
51.99	H-21/3.58	C-21(CH_3)

tabla. 3.1.1.1

La estereoquímica relativa del puente endoperóxido en D-3 y D-4 se estableció mediante el analisis de los datos de RMN-^{13}C de ambos fig 3.1.1.1. Asi, los valores de desplazamiento químico de los carbonos C-1, C-5 y C-20, en posicion γ respecto a uno de los oxígenos peróxidicos, son indicativos de la disposición α o β de esta agrupación.

En la fig 3.1.1.2 se han representado las proyecciones de Newman a lo largo del enlace C_9-C_{10} para el endoperóxido 9,13β (D-3) (a) y el 9,13α (D-4) (b). De las mismas se deduce que C-1 y C-5 deben encontrarse más apantallados en el endoperóxido α ya que en este estereoisómero dichos carbonos experimentan un efecto γ-gauche por parte del oxígeno unido a C-9; por la misma

razon C-20 se encontrará considerablemente más apantallado en el endoperóxido β.

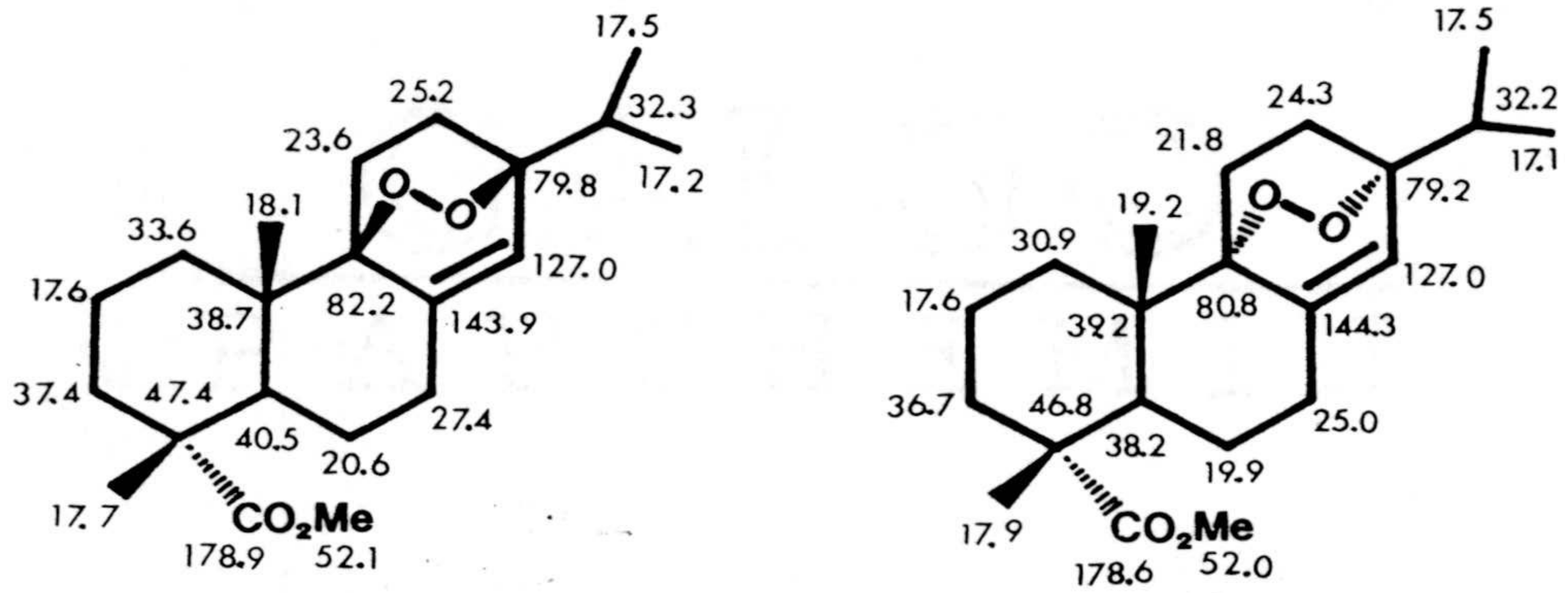
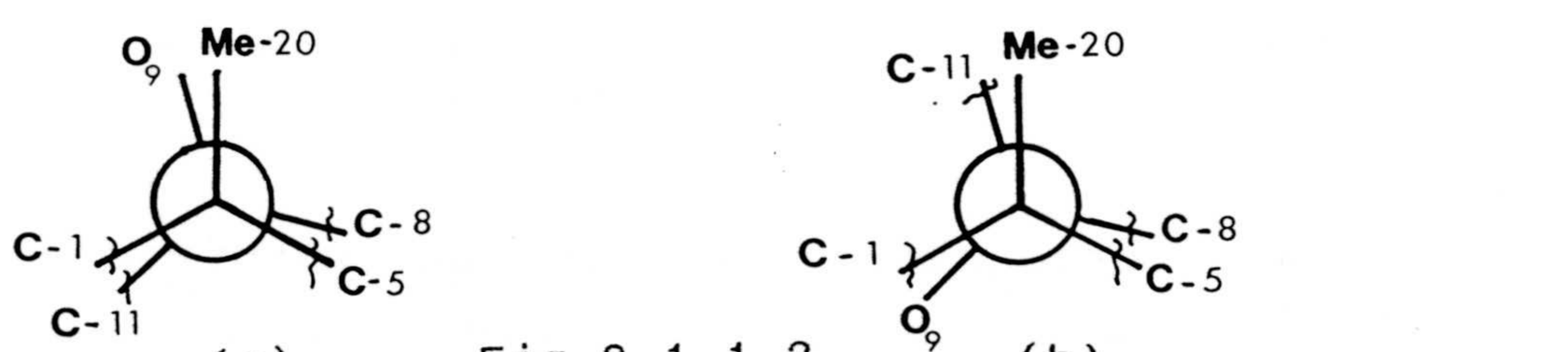
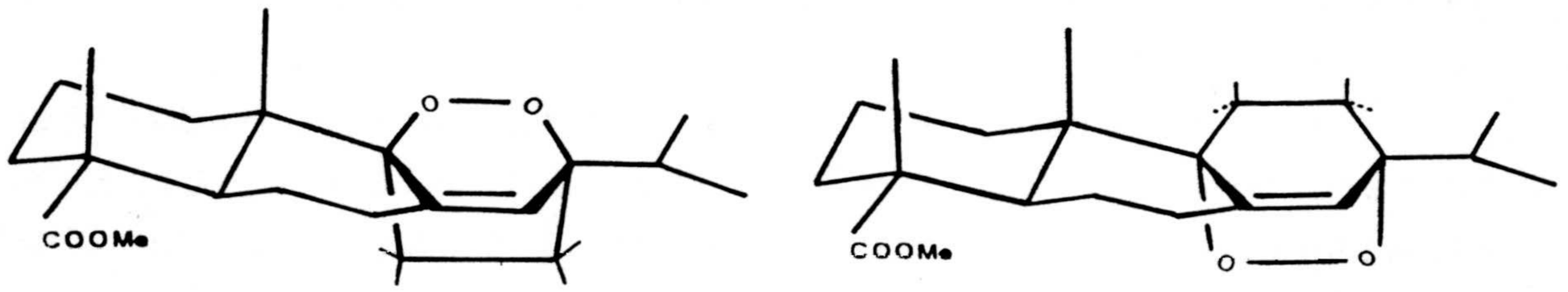


Fig 3.1.1.1 Valores de δ en RMN-^{13}C de los compuestos D-3 y D-4



(a) Fig 3.1.1.2 (b)

Rotámeros en torno al enlace C_9-C_{10} para el compuesto D-3 (a) y D-4 (b)



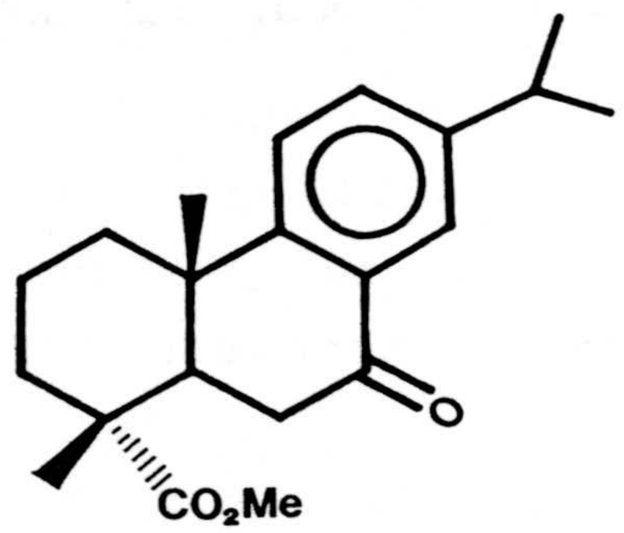
D-3 D-4

DITERPENOIDE D-5.

Es un sirupo, cuyo espectro de IR (fig. 15) muestra bandas de éster (1744, 1258 y 1151 cm^{-1}), de cetona α,β-insaturada (1705 cm^{-1}) y de anillo aromatico (1638, 1530 y 1503 cm^{-1}).

En su espectro de RMN-^1H (fig. 16), además del grupo metoxilo (δ 3.62), aparece un doblete (J= 6.7 Hz) a 1.21 ppm, de grupo isopropilo y metilos singletes a 1.23 y 1.32 ppm. Los protones aromáticos resuenan a 7.33 ppm como multiplete (H-11 y H-12) y a 7.85 ppm como doblete (J= 2.0 Hz) (H-14).

Estos datos coinciden con los encontrados en la literatura [318] para 7-oxo-dehidroabietato de metilo (D-5).



D-5

DITERPENOIDE D-6.

Sólido cristalino de p.f. 91-3°C y $[\alpha]_D$= +50.8°, que presenta en su espectro de masas (fig. 17) el ión molecular a m/e 348 y fragmentos correspondientes a pérdida de H_2O y oxígeno molecular, a m/e 330 y 316, respectivamente, consistentes con una fórmula molecular $C_{21}H_{32}O_4$.

En el espectro de IR (fig. 18) aparecen absorciones a 1721 y 1248 cm^{-1}, debidas a la presencia de grupo metoxicarbonilo sobre anillo de ciclohexano, y a 1385 y 1369 cm^{-1}, de grupo isopropilo. se observa, además, la presencia de doble enlace trisustituido (1655 y 880 cm^{-1}), asi como de bandas de tensión C-O a 1075 y 890 cm^{-1}.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 19) muestra similitud con el de los diterpenos descritos con anterioridad. Asi, presenta tres singletes de metilo a δ 0.50, 1.10 y 3.63 ppm (OMe), y dos dobletes (J= 7.0 Hz) de grupo isopropilo a δ 1.04 y 1.08 ppm. También se observa a 4.59 ppm un multiplete de protón alílico oxigenado (H-12), y a 5.85 ppm un triplete (J= 2.0 Hz) debido a protón olefínico.

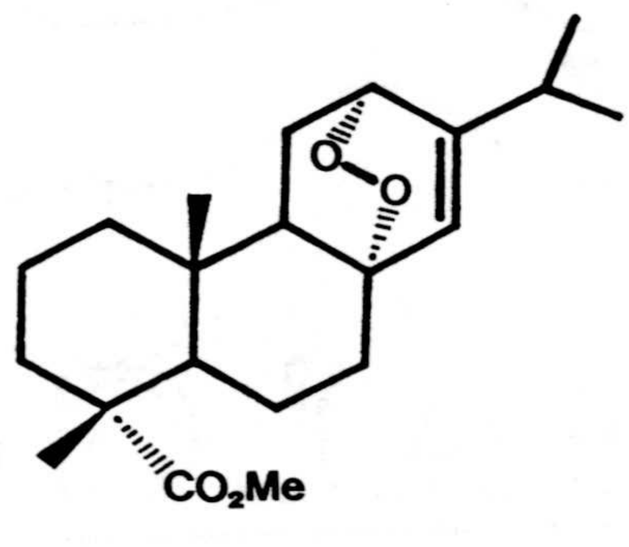
Estos datos revelan la presencia en la molécula de un esqueleto de abietano.

En el espectro de RMN-^{13}C (fig. 20, tabla. 4), que presenta 21 señales, hay que destacar 5 metinos, uno oxigenado a 74.69 ppm, y otro olefínico a 124.6 ppm, asi como 5 carbonos cuaternarios, entre ellos uno olefínico a 149.07 ppm y otro oxigenado a 76.97 ppm.

Los datos precedentes sugieren la presencia de un

puente endoperóxido en el anillo C, entre las posiciones C-8 y C-12, identificando este producto como 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6).

La estereoquímica relativa del puente endoperóxido se deduce del espectro de RMN-^{1}H . Asi se observa un considerable apantallamiento del Me-20, respecto a otros derivados de abietano, atribuible al efecto anisotrópico del enlace Δ^{13} (fig. 3.1.1.3).



D-6

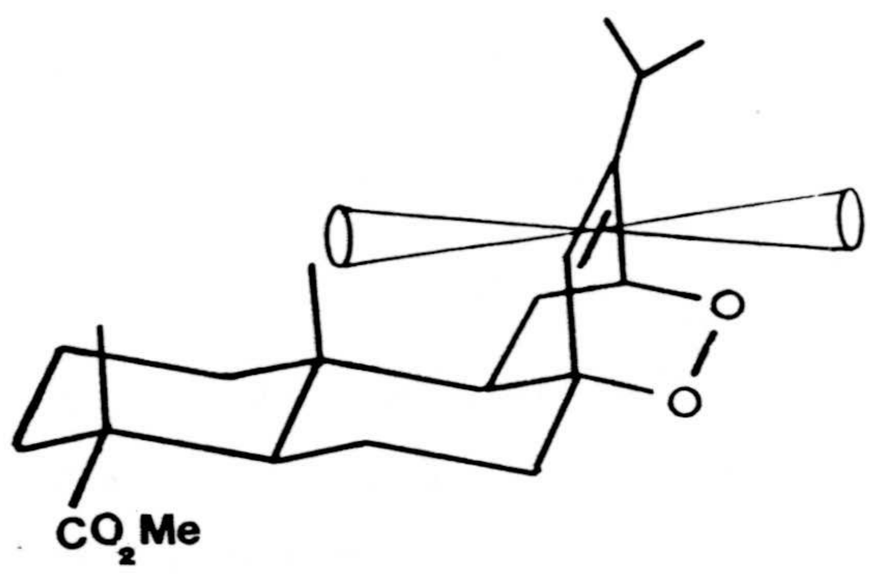
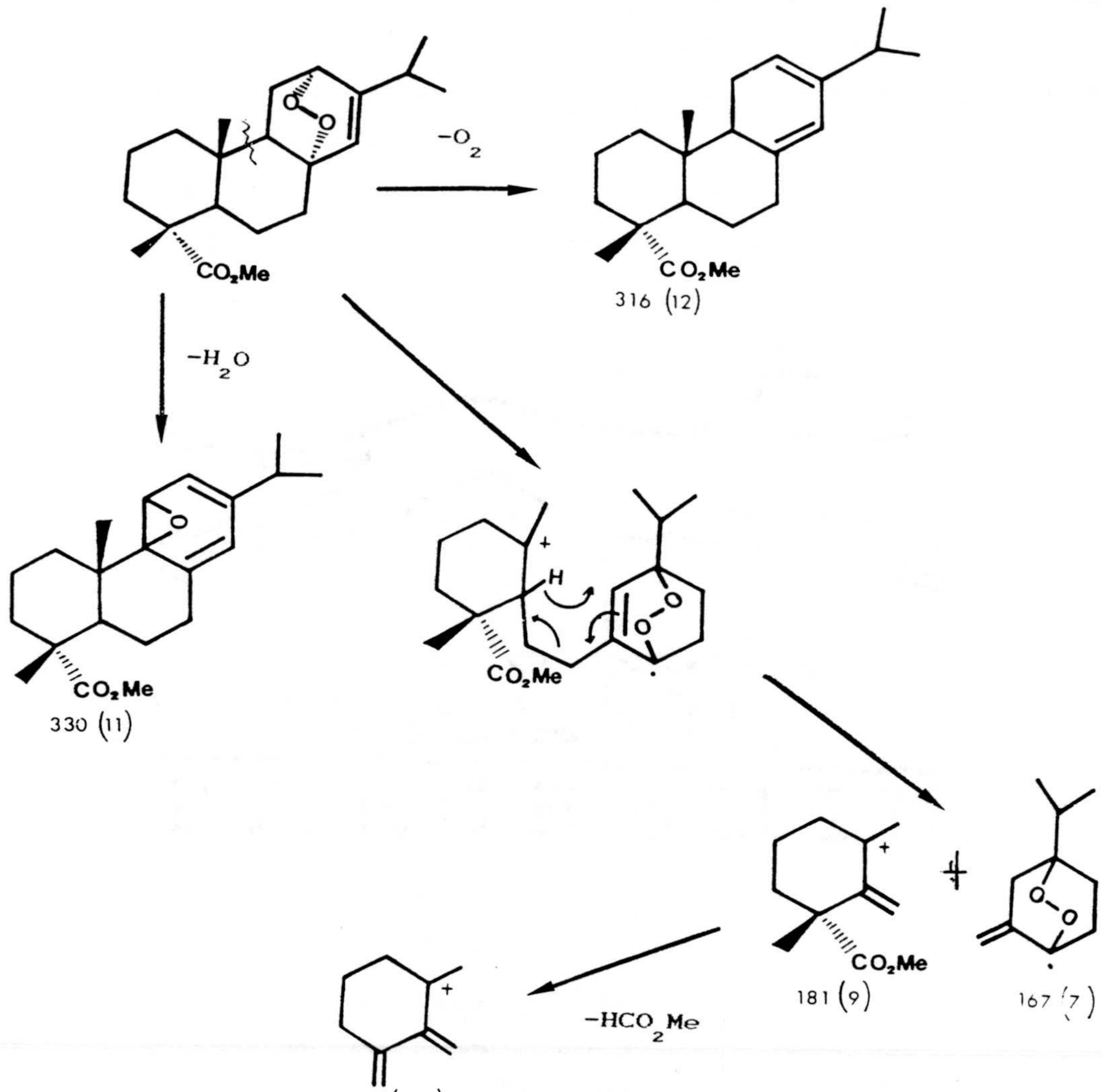


Fig 3.1.1.3

El espectro de masas, algunas de cuyas fragmentaciones más significativas se recogen en el esquema 3.1.1.2, apoya la estructura propuesta.

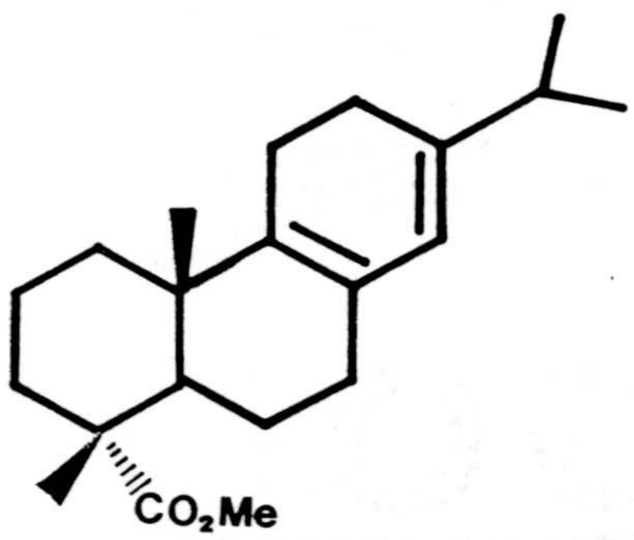


Esquema 3.1.1.2
Principales framentaciones observadas en el EM del compuesto D-6

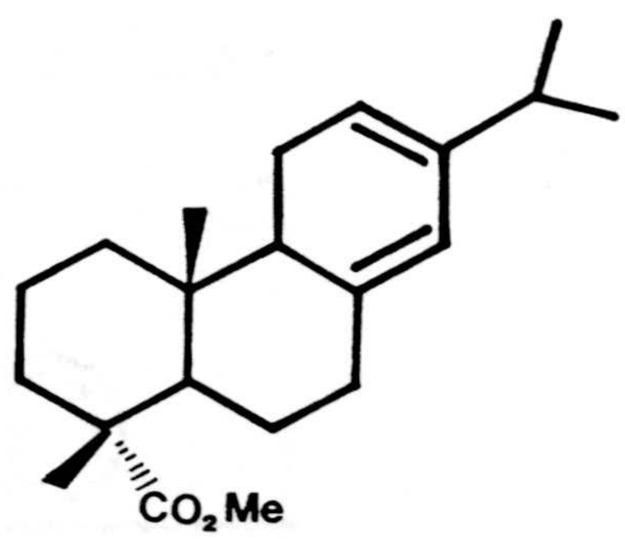
Esta molécula es la primera vez que se aisla de extracto de plantas, aunque ya ha sido obtenida por sintesis química [319].

PREPARACION DE LOS ENDOPEROXIDOS D-3, D-4 Y D-6.

Con el fin de confirmar por via química la estructura asignada a las sustancias D-3, D-4 y D-6, se han preparado estos compuestos mediante fotooxigenación de palustrato de metilo (1) y levopimarato de metilo (2), respectivamente.



1

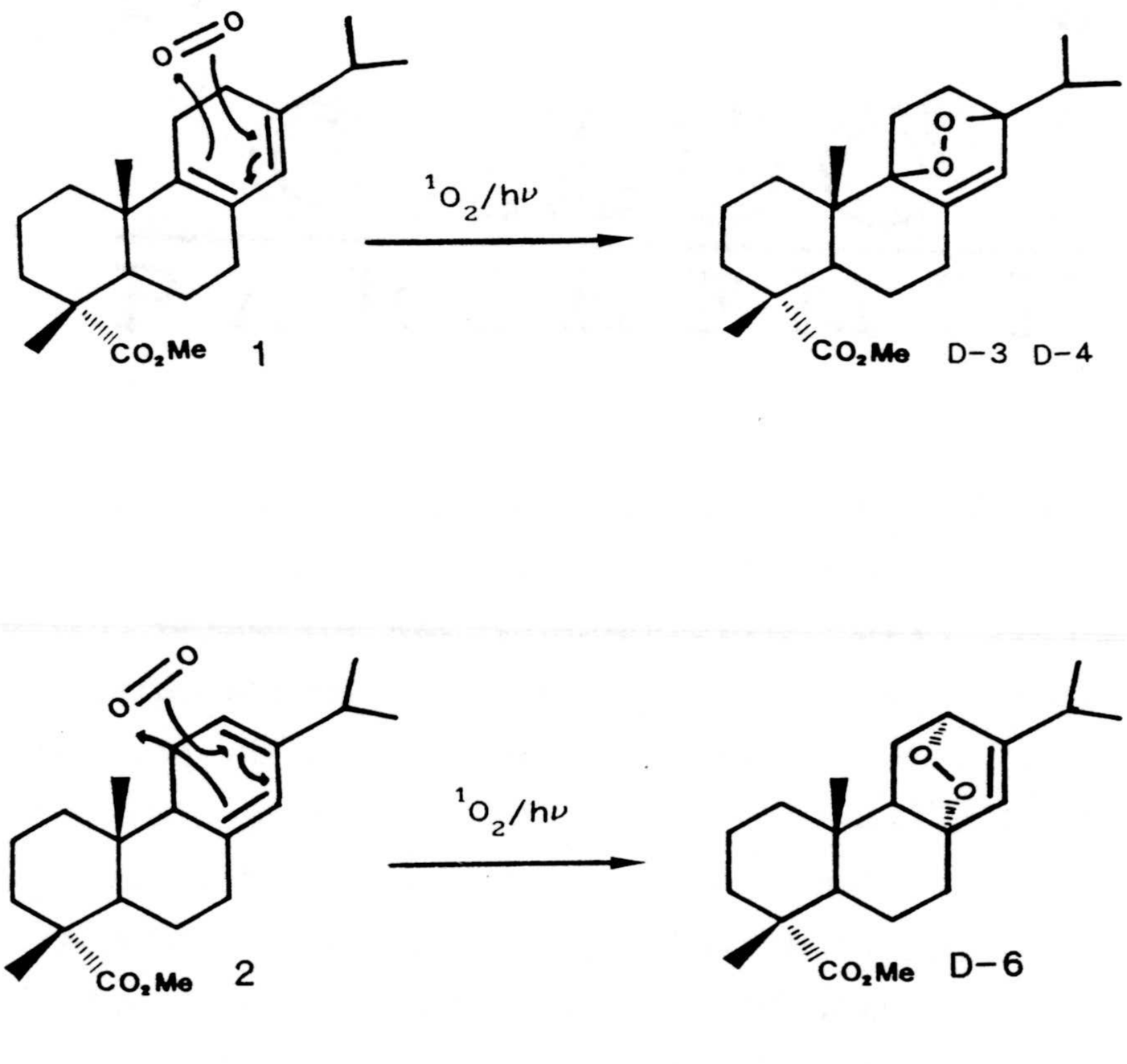


2

Como fuente de estos ácidos diterpénicos se utilizó la resina de *Pinus pinea*, que los contiene en cantidades suficientes (fig. 21). Después de su esterificación con diazometano, se realiza la fotooxigenación bajo la acción de la luz solar, en presencia de rosa de bengala como sensibilizador [319, 320], obteniéndose un crudo de reacción, del que mediante cromatografia en columna se aíslan las sustancias 9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-3) y 9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-4), en la proporción relativa 1:5, asi como el 8,12α-epidioxi-13-abieten-18-oato de metilo (D-6), como se pone de manifiesto

mediante comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de los productos previamente aislados.

La estereoselectividad encontrada en esta preparación se puede explicar, tomando en consideración que la fotooxigenación de dienos constituye un ejemplo de cicloadición [4+2], tipo Diels-Alder, donde la molécula de oxígeno activada ($^1O_2$) se comporta como un filodieno, que se adiciona sobre la forma "cisoide" del dieno (esquema 3.1.1.3).



Esquema 3.1.1.3
Fotooxigenación de las sustancias 1 y 2

El compuesto 2, en el que el metileno C-11 se dispone por encima del plano formado por el dieno (fig. 3.1.1.4),presenta un impedimiento considerablemente mayor al ataque del oxígeno por la cara β, tanto por la disposición del citado metileno como por la del grupo Me-20; por los que éste sólo procede por la cara α, dando lugar a D-6 como único producto.

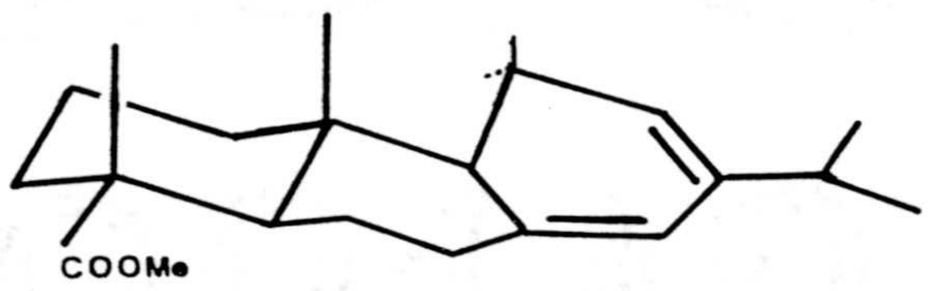


Fig 3.1.1.4

En cambio en el compuesto 1, que puede adoptar dos conformaciones, en que los metilenos C-11 y C-12 se alternan las posiciones α y β respecto al plano formado por el dieno (fig. 3.1.1.5), ofreciendo una dificultad similar al ataque del oxígeno por ambas caras, el grupo Me-20 es el único responsable del ataque preferente por la cara α, resultando en este caso también accesible, aunque en menor medida, la cara β al ataque del dienófilo.

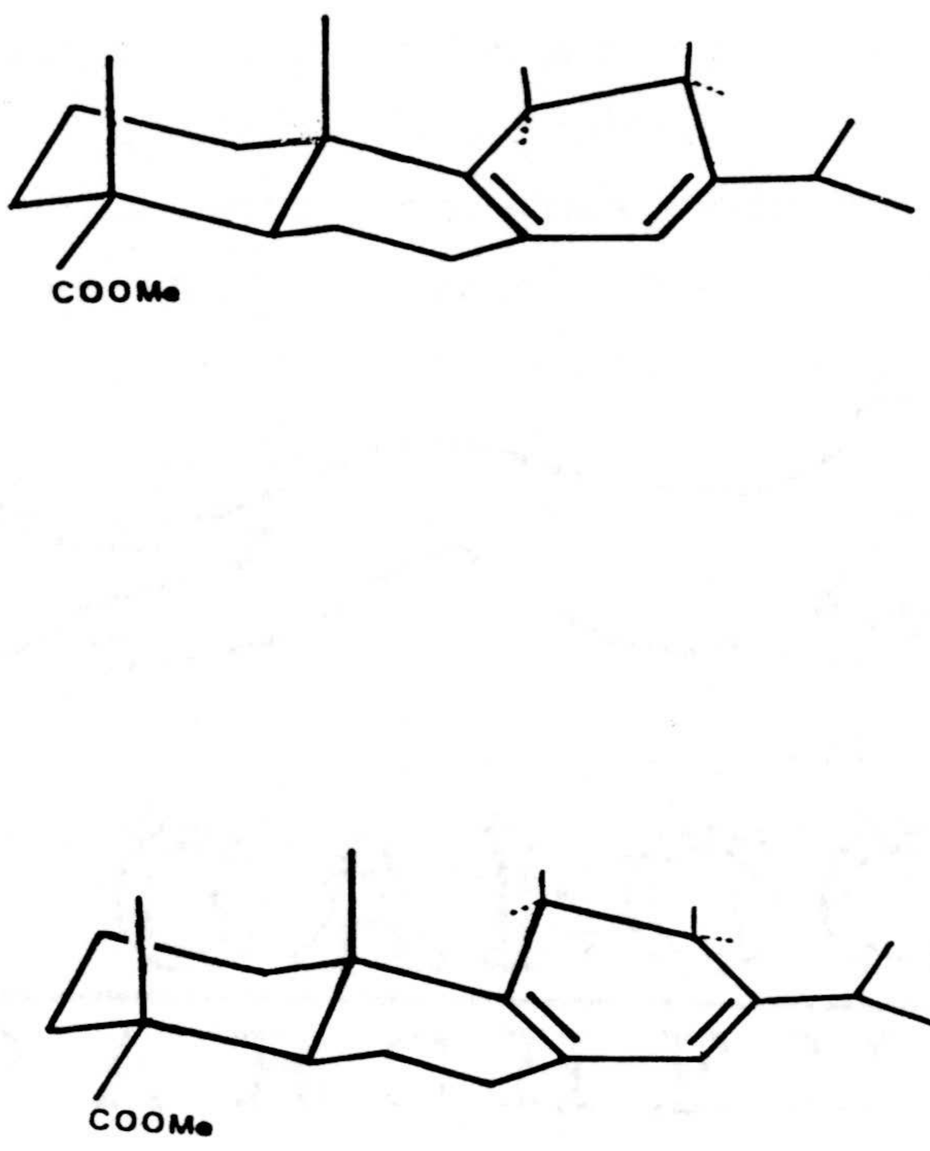


Fig 3.1.1.5

DITERPENOIDE D-7.

Es un sirupo incoloro, cuyo espectro de IR (fig. 22) muestra bandas de éster a 1727 y 1238 cm^{-1}.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 23) [321, 322] de nuevo muestra señales caracteristicas de derivado de abietano. Asi, muestra, además de las señales correspondientes a grupo acetoxilo (2.04 ppm) y metoxicarbonilo (3.63 ppm), metilos singlete a δ 0.78 (Me-20), y 1.24 (Me-19), y dos dobletes de grupo isopropilo a δ 1.00 (J= 7.3 Hz) y 1.02 (J= 7.4 Hz). Aparecen, además, dos protones olefínicos a δ 5.56 (m, H-7) y 5.98 (s, H-14) correspondientes a un sistema diènico tetrasustituido, junto con un protón geminal a grupo acetoxilo a δ 5.48 (t, J= 3.0 Hz, H-12).

El estudio del espectro de RMN-^{13}C (fig. 24, tabla. 5), confirma la presencia del sistema diènico antes citado, apareciendo dos carbonos cuaternarios a 134.0 y 139.54 ppm y dos metinos a 125.16 y 128.16 ppm. Destaca asimismo la presencia de un metino oxigenado alílico a δ 68.62 ppm.

La comparación de estos datos con los descritos en la literatura para el compuesto D-2 [315], permiten proponer para esta sustancia una estructura de 12-acetoxi-abietato de metilo.

La estereoquímica relativa del C-12 se asignó en base a los valores de las constantes de acoplamiento de H-12. En la fig. 3.1.1.6 se ha representado la proyección de Newman a lo largo del enlace C_{11}-C_{12} para los estereoisómeros α (a) y β (b). Como puede observarse, en el caso del α-acetoxiderivado H-12 se encuentra en posición gauche respecto a H-11 y H'-11,

debiendo acoplarse de un modo similar con ambos protones y originar, por tanto, en el espectro de RMN-^{1}H una señal triplete, que es la multiplicidad encontrada en el espectro de D-7. En cambio, la fig. 3.1.1.6.b revela que H-12 en el estereoisómero β presenta una disposición anti respecto a H-11 y gauche respecto a H'-11, por lo que ahora las diferentes magnitudes de ambas constantes de acoplamiento deben dar lugar a la aparición de un doble doblete. Efectivamente ésta es la multiplicidad observada para H-12 en el espectro de RMN-^{1}H (fig. 37) del β-acetoxiderivado (8), sustancia obtenida a partir del endoperóxido D-6, que se describe más adelante.

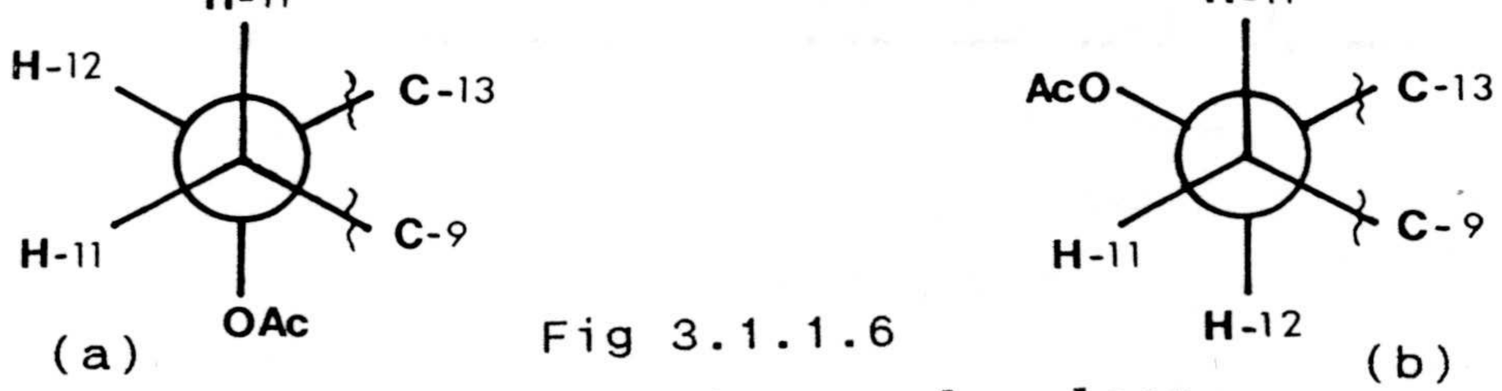
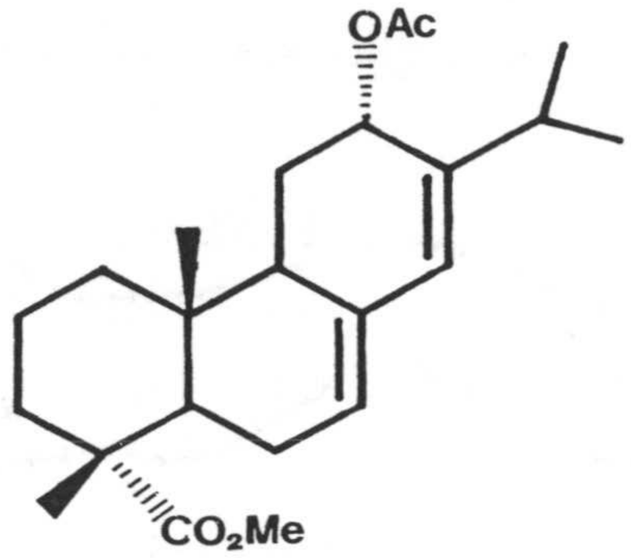


Fig 3.1.1.6
Rotámeros en torno al enlace C_{11}-C_{12} para los estereoisómeros 12 α (a) 12 β (b)

Su espectro de masas (fig. 25) no presenta el pico molecular por la fácil pérdida de acetilo, apareciendo el correspondiente fragmento a m/e 314.



D-7

CORRELACION QUIMICA ENTRE D-6 Y D-7.

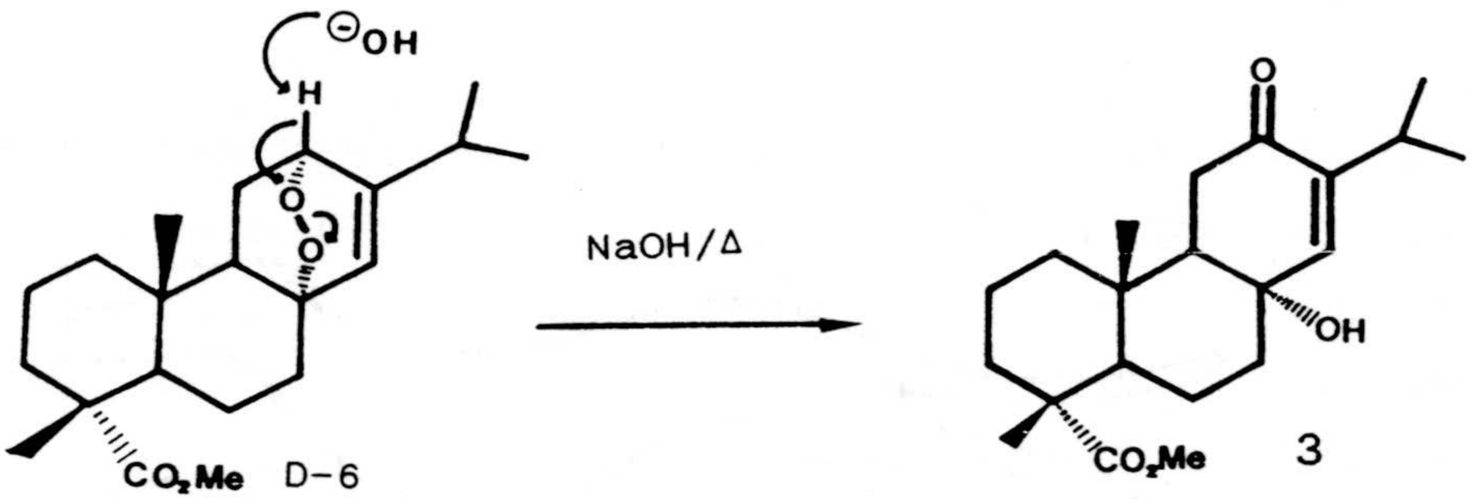
Apertura alcalina de D-6. Formación de 8α-hidroxi-12-oxo-abieta-13-en-18-oato de metilo (3).

El tratamiento de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6) con NaOH-MeOH 1M a reflujo proporciona como único producto un sólido de p.f. 107-8°C, cuyo espectro de masas (fig. 26) presenta, además del ión molecular a m/e 348, el correspondiente a la pérdida de una molécula de H_2O, a m/e 330.

En el espectro de IR (fig. 27) aparecen bandas a 3466 cm^{-1}, de grupo OH, a 1722 y 1247 cm^{-1}, de COOMe, a 1668 cm^{-1}, de cetona α,β-insaturada, y a 1168 y 1133 cm^{-1}, debidas a la vibración de tención C-O.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 28) presenta señales singlete de metilo a δ 0.61 (Me-20), 1.10 (Me-19) y 3.65 ppm (OMe), dobletes (J= 7.0 Hz) de grupo isopropilo a 0.98 y 1.02 ppm, y un multiplete entre 2.20 y 3.00 ppm, debido a protones geminales a grupo carboxilo (H-9 y H-11). En la región de los protones olefínicos se observa un singlete a 6.32 ppm (H-14).

De acuerdo con estos datos se establece para este compuesto una estructura de 8α-hidroxi-12-oxo-abieta-13-en-18-oato de metilo (3), que puede haberse formado a partir de D-6 según el mecanismo indicado en el esquema 3.1.1.4 [323].



Esquema 3.1.1.4
Apertura del endoperóxido D-6 por NaOH

La disposición α del grupo hidroxilo en C-8 se ve confirmada por el desplazamiento químico en RMN-^{1}H del Me-20, considerablemente apantallado por el doble enlace Δ^{13} (fig. 3.1.1.7).

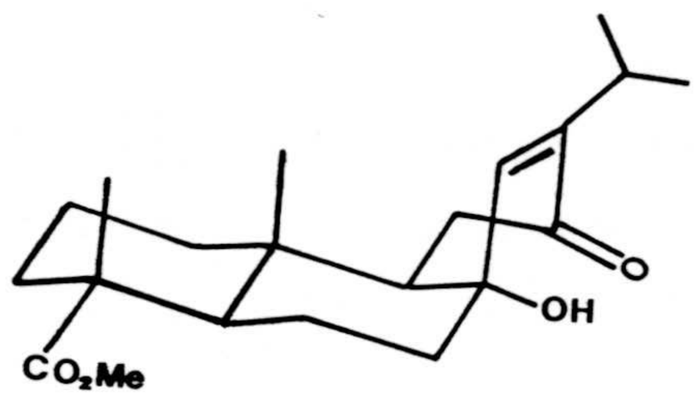


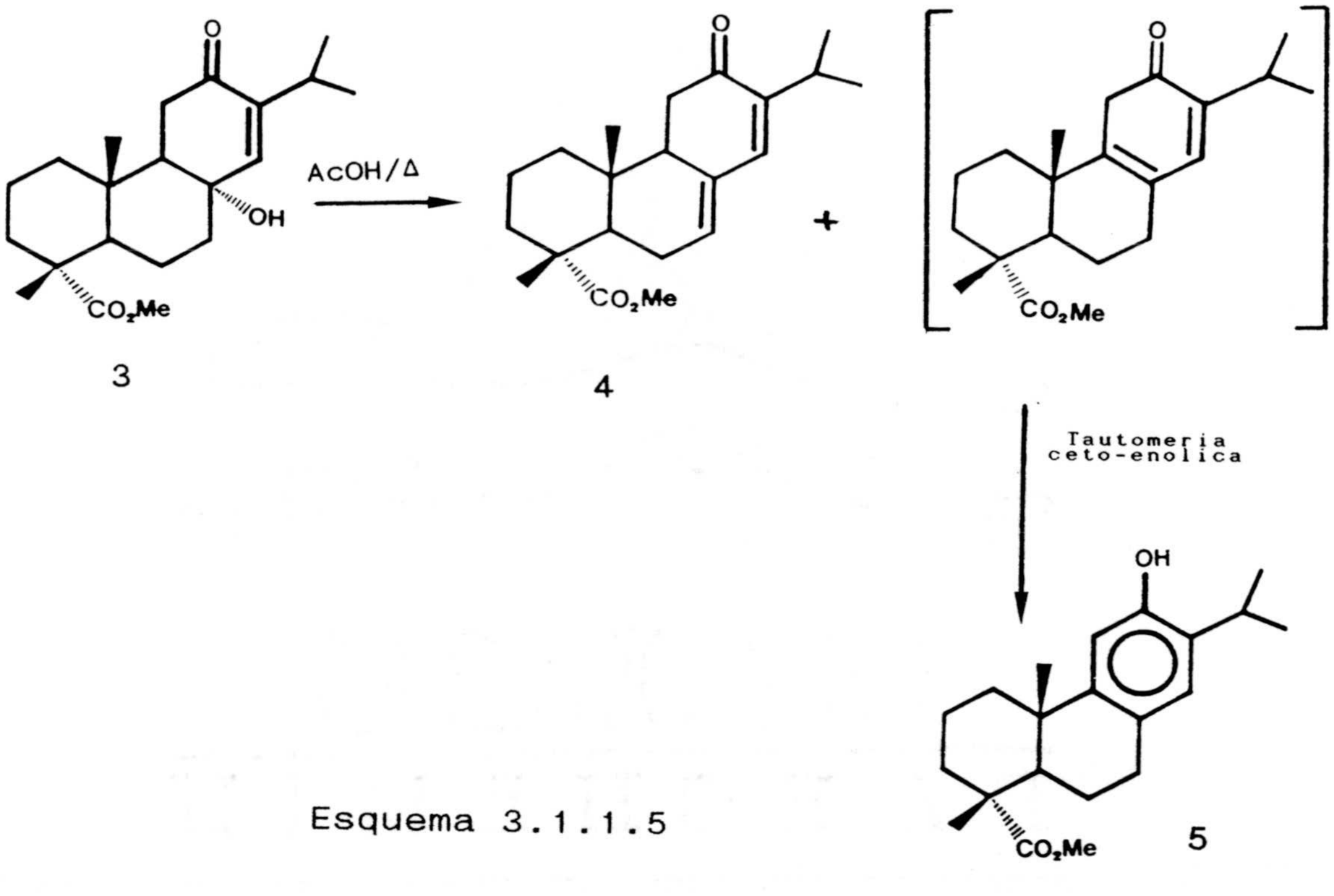
Fig 3.1.1.7

Deshidratación de 8α-hidroxi-12-oxo-abieta-13-en-18-oato de metilo (3).

El tratamiento de 8α-hidroxi-12-oxo-abieta-13-en-18-oato de metilo (3) (Esquema 3.1.1.5) con AcOH glacial a reflujo proporciona una mezcla irresoluble mediante cromatografía en columna, constituida por las sustancias 12-oxo-abieta-7,13-dien-18-oato de metilo y 12-hidroxidehidroabietato de metilo 4 y 5,respectivamente, cuya estructura pudo comprobarse en el espectro de RMN-^{1}H (fig. 29) con señales diferenciales para cada compuesto:

Sustancia 4: Singletes de metilo a δ 0.87 (Me-20), 1.27 (Me-19) y 3.65 ppm (OMe), dobletes (J= 7.0 Hz) a 1.00 y 1.04 ppm , de grupo isopropilo, y un multiplete a 2.37 ppm (H-11), de metino geminal a cetona. Los protones olefínicos resuenan como singletes a δ 6.00 (H-7) y 6.70 ppm (H-14), respectivamente.

Sustancia 5: Metilos singlete a δ 1.17 (Me-20), 1.25 (Me-19) y 3.65 ppm (OMe), y doblete (J= 6.2 Hz) a 1.21, debido a grupo isopropilo. Los desplazamientos químicos del metileno C-7, multiplete entre 2.70 y 2.92 ppm, y del metino del grupo isopropilo (H-15), heptuplete (J= 6.2 Hz) revelan su naturaleza bencílica. Los protones aromáticos dan señales singlete a δ 6.65 (H-14) y 6.80 ppm (H-11).

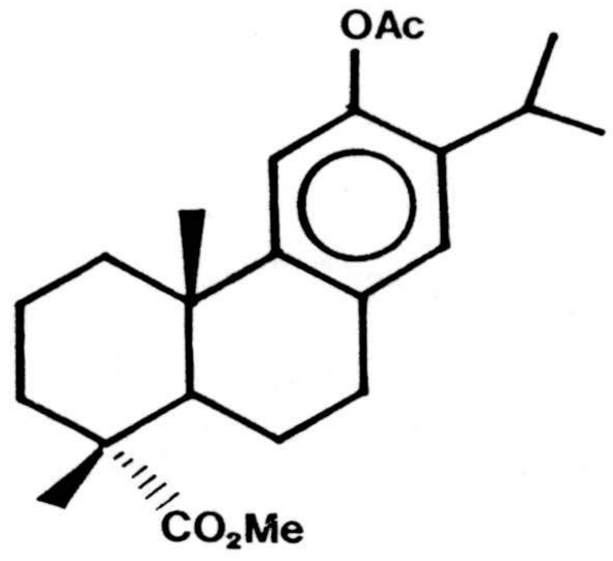


3 4 5

Esquema 3.1.1.5

Acetilación de la mezcla de deshidratación.

Con objeto de intentar separar 4 y 5 se procedió a acetilar la mezcla anterior con Ac_2O/Py. El crudo obtenido sigue mostrando una sola mancha en CCF, mientras que su RMN-^1H (fig. 30) revela la existencia de las señales asignables al acetilderivado 6 de la sustancia 5 junto con las de 4. Aparecen, además de las señales correspondientes a los grupos acetoxilo y metoxicarbonilo, a 2.30 y 3.65 ppm, respectivamente, metilos singlete a δ 1.87 (Me-20) y 1.25 (Me-19), y dobletes (J= 6.5 Hz) de grupo isopropilo a 1.15 y 1.17 ppm. Los protones bencílicos H-7, H'-7 y H-15 resuenan como multiplete entre 2.73 y 3.00 ppm, mientras que los aromáticos, H-14 y H-11, lo hacen como singlete a 6.81 y 6.94 ppm, respectivamente.



6

Tratamiento de la mezcla de deshidratación con $NaBH_4$.

El tratamiento con $NaBH_4$ de una disolución en MeOH de la mezcla de deshidratación proporciona un crudo del que se separan mediante cromatografia en columna 12-hidroxi-dehidroabietato de metilo (5) y 12β-hidroxi-abietato de metilo (7).

12-hidroxi-dehidroabietato de metilo (5) es un líquido siruposo, cuyo espectro de masas (fig. 31) presenta el ión molecular a m/e 330 y el fragmento correspondiente a la pérdida de H_2O a m/e 312.

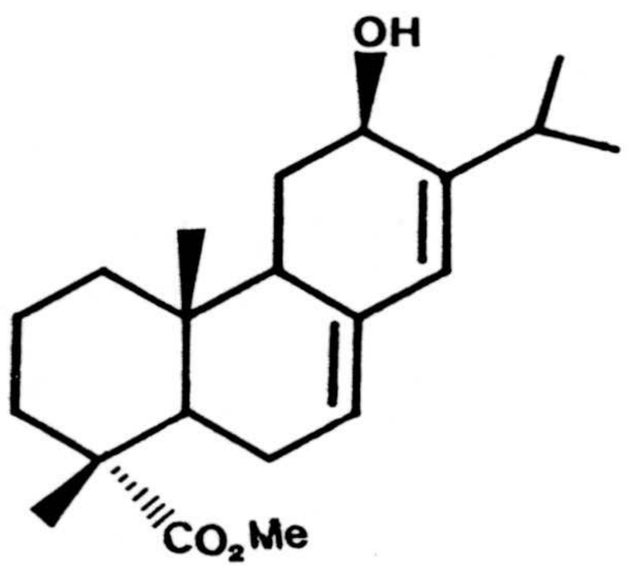
El espectro de IR (fig. 32) muestra absorciones a 3437 cm^{-1}, de grupo OH, a 3013, 1615, 1580, y 1507 cm^{-1}, de anillo aromático, a 1720 y 1257 cm^{-1}, de COOMe, y a 1385 y 1361 cm^{-1}, de agrupación isopropilo.

El espectro de RMN-^1H (fig. 33) de la sustancia 5 pura presenta, además de las señales que se asignaron con anterioridad en el espectro de la mezcla, una señal adicional del grupo OH que desaparece al agitar con D_2O.

12β-hidroxi-abietato de metilo (7) es un líquido siruposo, cuyo espectro de IR (fig. 34) muestra a 3427 cm^{-1}, absorción de grupo OH, a 1722 y 1247 cm^{-1}, de COOMe, y a 1669 y 1630 cm^{-1}, de sistema dienico conjugado.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 35) presenta tres señales de metilo singlete a δ 0.81 (Me-20), 1.23 (Me-19) y 3.61 ppm (OMe), y dos dobletes (J= 6.7 Hz) a 1.03 y 1.05 ppm de grupo isopropilo. A 4.41 ppm aparece un doble doblete (J= 10.0 y 4.7 Hz), asignable a un protón alílico geminal a grupo hidroxilo (H-12). Los protones olefínicos H-7 y H-14 resuenan a 5.46 y 5.47 ppm, como multiplete y singlete, respectivamente .

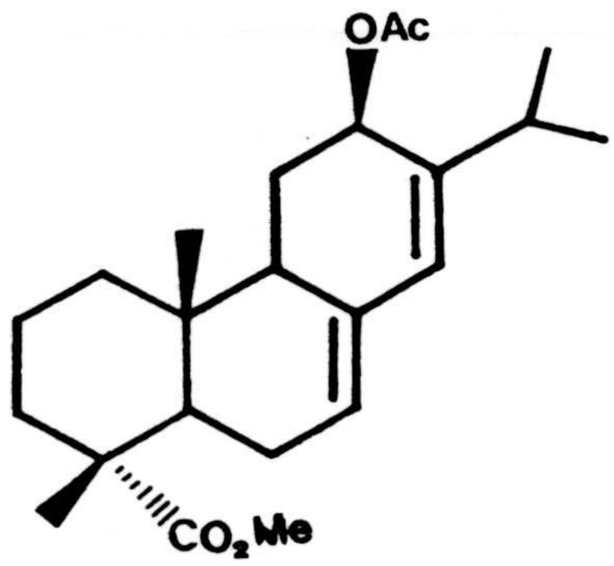
Estos datos espectroscópicos revelan una semejanza estructural entre este compuesto y el diterpenoide D-7, descrito con anterioridad. Además de las diferencias que cabe esperar entre un hidroxil- y un acetoxiderivado, es significativa la diferencia en la multiplicidad del protón geminal a la función oxigenada, que aparece ahora como un doble doblete, indicando una disposición α de dicho protón (Ver fig 3.1.1.6).



7

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

El tratamiento de 7 con Ac_2O/Py proporciona el correspondiente acetilderivado 8, que presenta las propiedades espectroscópicas esperadas (IR en fig. 36, RMN-^{1}H en fig. 37). Esta sustancia es el epímero en C-12 del diterpenoide D-7 aislado de la planta. La comparación de la señal originada por H-12 en el espectro de RMN-^{1}H de ambas sustancias confirma la multiplicidad prevista para dicho protón en ambos estereroisómeros, en base al estudio de los correspondientes modelos moleculares (fig 3.1.1.6.a y b), y corrobora la estereoquímica asignada. Asi , H-12 en el estereoisómero α (D-7) resuena a δ 5.48 como triplete (J= 3.0 Hz), mientras que en el β (8) lo hace a 5.60 ppm como un doble doblete (J= 11.0 y 5.6 Hz). El mayor desapantallamiento que presenta este protón en el compuesto 8 con respecto a la sustancia D-7, atribuible a la anisotropia del enlace Δ^{13} (fig 3.1.1.8), es también concordante con la configuración relativa asignada a C-12 en cada caso.



8

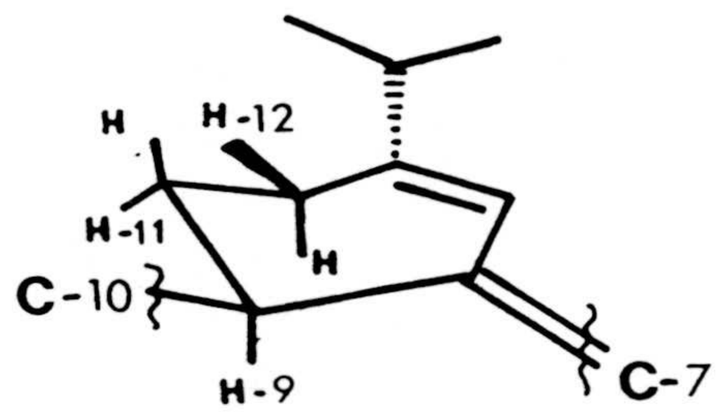


Fig 3.1.1.8

La elevada estereoselectividad observada en la reducción de la cetona 4, que origina como único producto el β-hidroxiderivado 7 puede justificarse de nuevo en términos de impedímiento estérico. El ataque del hidruro tiene lugar exclusivamente por la cara inferior de la molécula, ya que la entrada de éste por la cara β se encuentra empédida por la disposición espacial del CH_2-11 y del Me-20, ubicados por encima del plano que determinan los anillos B y C (figuras 3.1.1.9 y 3.1.1.10).

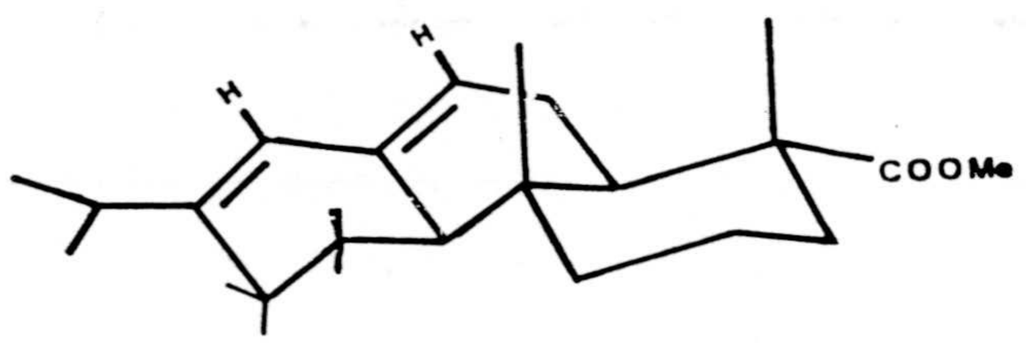


Fig 3.1.1.9

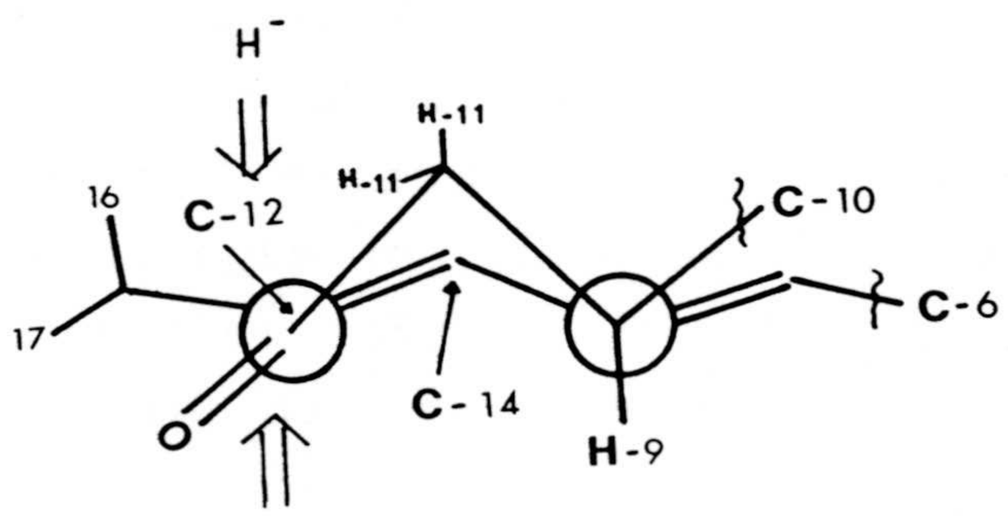


Fig 3.1.1.10

Tratamiento de 8α-hidroxi-12-oxo-abieta-13-en-18-oato de metilo (3) con $NaBH_4$.

Cuando una disolución de 3 en MeOH se trata con un exceso de $NaBH_4$ durante 2 horas a temperatura ambiente se obtiene un crudo constituido por un 49.4 % de 3 sin reaccionar, asi como un 15.7 % de dehidroabietato de metilo (D-1) y un 34.9 % de 12β-hidroxiabietato de metilo (7). Estos resultados ponen de manifiesto la elevada tendencia del grupo hidroxilo en C-8 a experimentar deshidratación, durante el proceso de reducción del grupo carbonilo cetónico.

La formación del compuesto D-1 implica la deshidratación adicional del grupo hidroxilo en C-12.

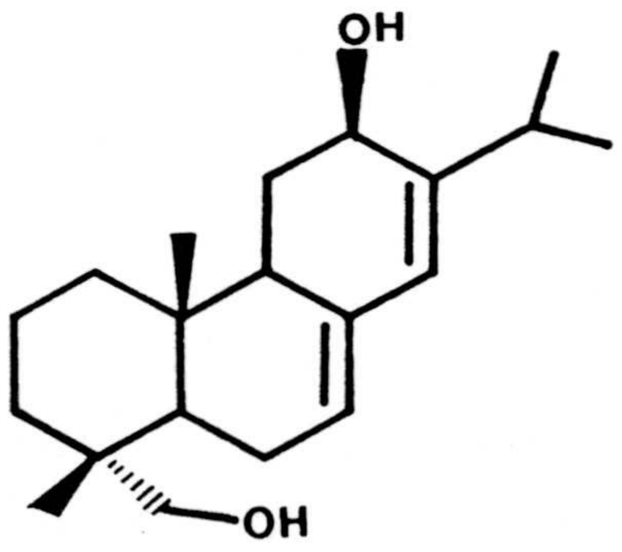
De nuevo se observa una elevada estereoselectividad en el proceso de reducción pues el ataque del hidruro se produce exclusivamente por la cara α, debido al impedimiento estérico que ejerce el CH_2-11 y el Me-20 al ataque por la cara β en el posible intermedio 4, formado en la deshidratación previa de C_8-OH, como ya se expuso con anterioridad. Esta misma estereoselectividad puede justificarse para la reducción directa del compuesto 3, si esta reacción es previa a la deshidratación, ya que el ataque por la cara α en este hidroxiderivado puede verse favoresido, además de por el impedimiento estérico ejercido por CH_2-11 y Me-20, por la posible coordinación del grupo hidroxilo en C-8 con el hidruro metálico complejo (fig 3.1.1.7) [324].

Reacción de 8α-hidroxi-12-oxo-abieta-13-en-18-oato de metilo (3) con $LiAlH_4$.

Cuando se emplea un reductor más fuerte, como el $LiAlH_4$, en exceso, se produce la conversión total de 3 en una única sustancia, cuyo espectro de IR (fig. 38) muestra una absorción fuerte de grupo hidroxilo a 3383 cm^{-1} y la ausencia de bandas de carbonilo.

El espectro de RMN-^1H (fig. 39), que no presenta la señal correspondiente al éster metílico, muestra singletes de metilo a δ 0.82 (Me-20) y 0.86 ppm (Me-19) y las señales correspondientes a un grupo isopropilo, dobletes (J= 6.5 Hz) a 1.04 y 1.06 ppm y multiplete a 2.71 ppm. En la región de los protones oxigenados, además del multiplete a 4.42 ppm del protón alílico geminal a OH, es característica la presencia de un sistema AB (J= 11.0 Hz) centrado a 3.25 ppm, atribuible a los protones del metileno CH_2-18. Aparecen asímismo dos singletes, a 5.51 y 5.77 ppm, correspondientes a los protones de un sistema diénico conjugado.

Los anteriores datos permiten asignar a esta sustancia una estructura de 12β,18-dihidroxiabieta-7,13-dieno (9).



9

Reacción de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6) con $LiAlH_4$.

Con objeto de establecer una correlación definitiva entre D-6 y el diterpenoide D-7, aislado de la planta, se llevó a cabo el tratamiento de dicho endoperóxido con un exceso de $LiAlH_4$. Se realizaron tres ensayos, I, II y III, utilizando tiempos de reacción diferentes, 2h, 4h y 5h, respectivamente.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 40) del crudo de reacción del ensayo I revela como más característica la aparición de un sistema AB a 3.23 ppm, indicativo de la reducción del metoxicarbonilo, mientras que en el del ensayo II (fig. 41) se observa, además de esta señal, otras a 4.25 ppm (t, J= 3 Hz) y 5.55 ppm (multiplete), atribuibles a la presencia del grupo hidroxilo en C-12 y el sistema diénico conjugado, respectivamente.

En el espectro correspondiente al producto del ensayo III (fig. 42) aparecen, junto con estas dos últimas señales, otras señales de protones aromáticos.

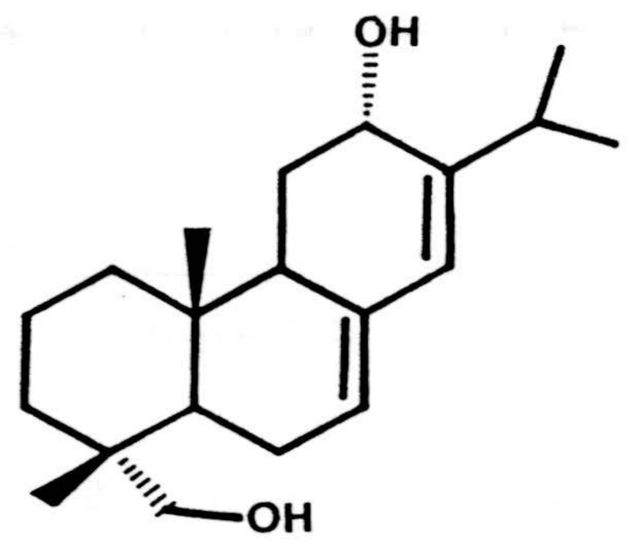
Mediante cromatografía del crudo resultante de los ensayos II y III se aisló como mayoritaria la sustancia 10, y es identica a la obtenida por tratamiento del 12α-acetoxi-abieta-7,13-dien-18-oato de metilo D-7 con $LiAlH_4$, que en su espectro de masas (fig. 43) presenta el ión molecular a m/e 304.

El espectro de IR presenta absorciones similares a las de la sustancia 9.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 44) muestra, además de los metilos característicos del esqueleto de abietano, δ 0.81 (s, Me-20), 0.86 (s, Me-19), 1.06 (d, J= 7.0 Hz,

Me-16) y 1.07 (d, J= 7.0 Hz, Me-17), el sistema AB del grupo hidroximetilo sobre C-4, dobletes (J= 10.9 Hz) a 3.11 y 3.36 ppm, y a 4.25 ppm una señal triplete (J= 3.0 Hz) de protón alílico geminal a grupo hidroxilo (H-12). Se observan además las señales de los protones olefínicos de un dieno conjugado, multiplete a δ 5.55 y singlete a 5.82 ppm.

De un modo análogo se realizo la correlación de 8 y 9.



10

DITERPENOIDE D-8.

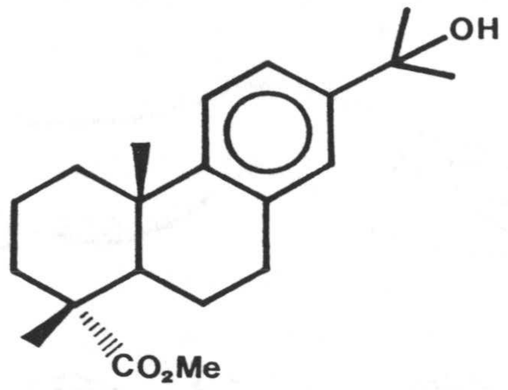
Sirupo incoloro de $[\alpha]_D$= +11.1°, que presenta en su espectro de masas (fig. 45) el ión molecular a m/e 330, concordante con la fórmula $C_{21}H_{30}O_3$.

El espectro de IR (fig. 46) revela la presencia de grupo hidroxilo (3525 y 1170 cm^{-1}), de agrupación metoxicarbonilo en posición ecuatorial sobre anillo de ciclohexano (1731 y 1247 cm^{-1}), asi como de anillo aromático (1612, 1570 y 1497 cm^{-1}).

En el espectro de RMN-^{1}H (fig. 47) aparecen, además de la señal correspondiente al metil éster, a 3.66 ppm, singletes de metilo a δ 1.20 y 1.27. La presencia de un singlete a 1.55 ppm, que integra por 6H, permite localizar un grupo 2-hidroxi-isopropil. En la región de los protones aromáticos se observa un multiplete que integra por 3H.

El espectro de RMN-^{13}C (fig. 48, tabla. 6) presenta grandes analogías con el del dehidroabietato de metilo (D-1) (fig. 3, tabla. 1). La diferencia más notable con respecto a aquél es la ausencia del CH a δ 33.15, señal asignable a C-15, y la aparición, en su lugar, de un carbono cuaternario oxigenado a δ 72.3 ppm.

Los anteriores datos permiten asignar a esta sustancia la estructura de 15-hidroxidehidroabietato de metilo (D-8) [325].



D-8

Triterpenoide T-1.

Es un sirupo, que presenta en su espectro de masas (fig. 49) el ión molecular a m/e 528, que junto con los datos de RMN-^{13}C (tabla. 7), nos permite asignarle la formula molecular $C_{33}H_{52}O_5$.

El espectro de IR (fig. 50) muestra bandas de carbonilo de éster a 1730 cm^{-1} y cetónico a 1718 cm^{-1}.

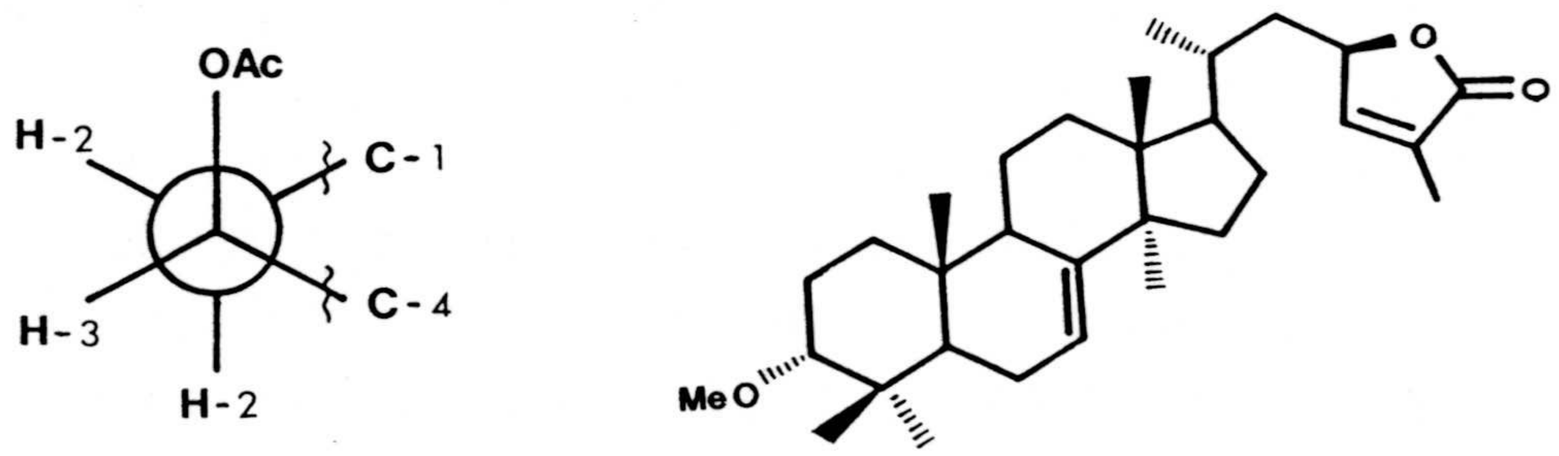
En su espectro de RMN-^{1}H (fig. 51) se observan, señales correspondientes a grupos acetoxilo y metoxicarbonilo, a 2.03 y 3.66 ppm, respectivamente, y además otros singletes de metilo a δ 0.86, 0.94, 0.95, 0.99 y 1.05 ppm, metilos doblete a 0.84 (J= 6.3 Hz), y 1.16 ppm (J= 7.0 Hz), asi como un triplete (J= 3.4 Hz) a 4.63 ppm, de protón geminal a acetoxilo. En la región olefínica aparece un multiplete a 5.54 ppm, de un único protón.

El espectro de RMN-^{13}C (fig. 52, tabla. 7) muestra 33 C, con el siguiente grado de sustitución, determinado mediante secuencia de pulsos DEPT: 9 CH_3, 9 CH_2 (sp^3), 6 CH (sp^3), 1 CH (sp^2), 4 C (sp^3), 1 C (sp^2) y 3 C=O. Dicho espectro confirma las agrupaciones deducidas del espectro de IR y RMN-^{1}H: éster metilico (51.8 y 176.3 ppm), acetoxilo (21.3 y 170.7 ppm), doble enlace trisustituido (121.6 y 148.7 ppm) y cetona (209.1 ppm), y, junto con los datos anteriores permite establecer para esta sustancia una estructura de triterpeno con esqueleto de lanostano.

Con el fin de localizar las distintas funciones dentro del esqueleto carbonado y realizar la asignación completa de las señales del espectro de RMN-^{13}C , se

procede a comparar los datos de este espectro con los correspondientes de compuestos estructuralmente relacionados.

En la tabla 3.1.1.2 se recogen los valores de desplazamiento químico para los átomos de carbono de los anillos A y B en el triterpeno T-1 y en (23R) 3α-metoxi-lanosta-7-en-23,26-olida (11) [326]. Como puede observarse, la concordancia existente entre los valores encontrados para ambos compuestos es bastante grande y las diferencias halladas son las previsibles para la diferente funcionalización en C-3. El desplazamiento químico más elevado de C-3, en la sustancia 11 con respecto a T-1, está de acuerdo con el mayor desapantallamiento que ejerce un metoxilo frente a un acetoxilo sobre el átomo de carbono que soporta la función. La estereoquímica α del grupo acetoxilo se ve confirmada por la multiplicidad de la señal correspondiente al protón geminal, que resuena como un triplete, lo que indica su ubicación ecuatorial, pues presenta el mismo ángulo diedro con los dos protones de C-2 (fig. 3.1.1.11).



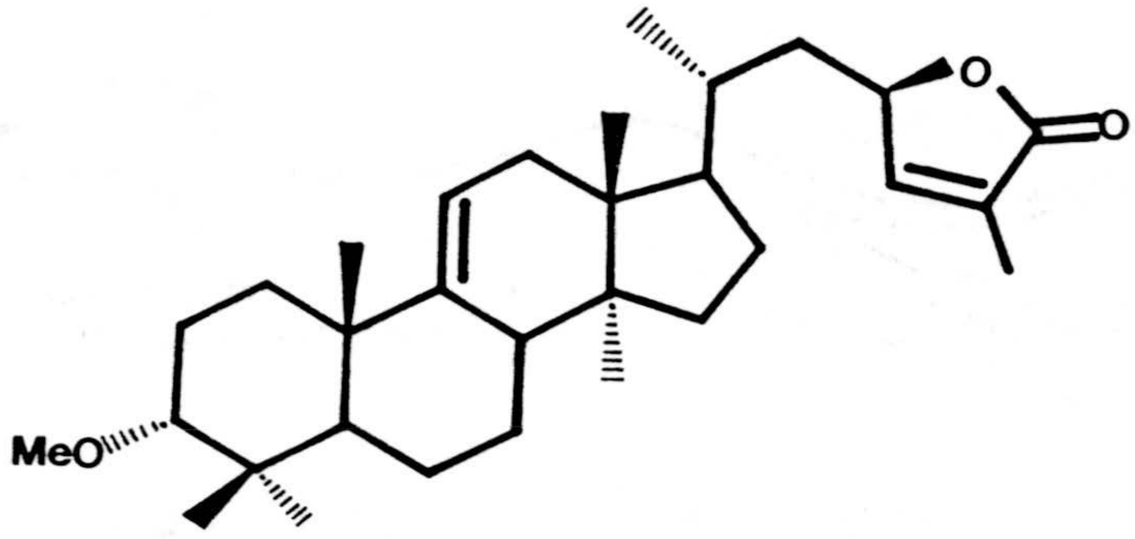
11

Fig 3.1.1.11
Rotámeros en torno al enlace C_3-C_2 en el compuesto T-1

N° de C	T-1(ppm)	(11)(ppm)	Δδ(ppm)
1	30.60	30.1	+0.5
2	22.87	20.4	+2.47
3	78.53	85.9	-7.37
4	36.60	37.6	-1
5	43.45	42.9	+0.55
6	23.32	23.1	+0.22
7	121.60	121.60	0
8	148.66	148.60	+0.06
9	48.51	48.6	-0.09
10	35.69	35.9	-0.21
19	24.39	24.5	-0.11
29	23.12	23.8	-0.68
30	30.9	30.9	0

tabla 3.1.1.2

la localización del doble enlace en C-7 viene confirmada por la concordancia de los valores de desplazamiento químico de este carbono y del siguiente (C-8) para T-1 y 11. Una posible ubicación de la insaturación sobre C-9 puede desecharse si se comparan los valores de desplazamiento químico de H-11 en 3α-metoxi- lanost-9(11)-en-23,26-olida (12) (5.20 ppm) y de H-7 en T-1 (5.54 ppm), valor este último concordante con el del mismo protón en el compuesto 11 (5.50 ppm) [327].

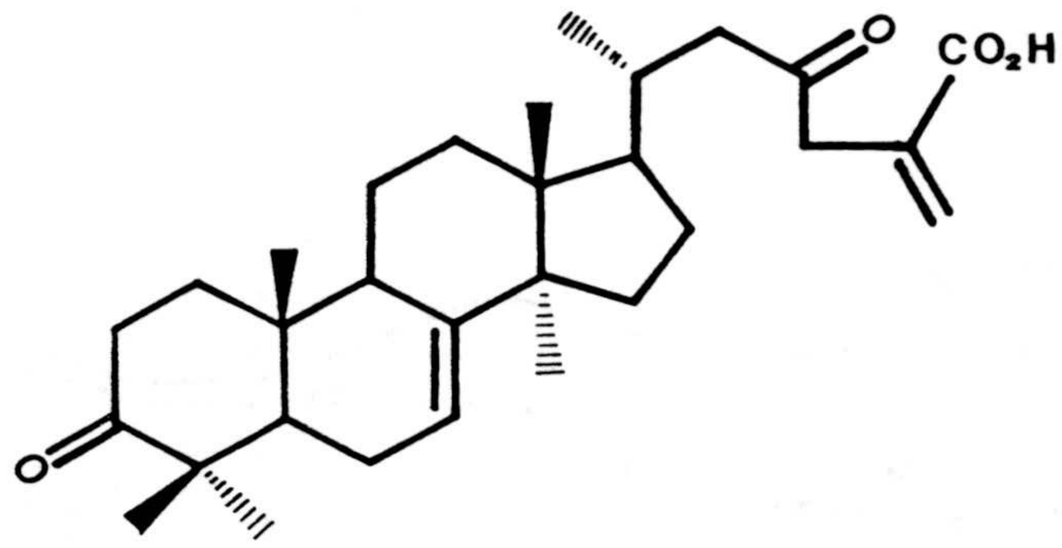


12

Una primera ídea acerca de la funcionalización de la cadena lateral en el triterpeno T-1 se puede obtener mediante comparación de los datos de RMN-^{13}C para esta porción de la molecula con los correspondientes de 3,23-dioxo-lanosta-7,25(27)-dien-26-oato de metilo (13) [327], que se recogen en la tabla. 3.1.1.3.

N° de C	T-1(ppm)	(13)(ppm)	Δδ(ppm)
20	32.9	33.12	-0.22
21	19.4	19.5	-0.1
22	49.7	50.13	-0.43
23	207.2	209.14	-1.94
24	46.5	46.62	-0.12
31	51.88	52.0	-0.12

tabla. 3.1.1.3

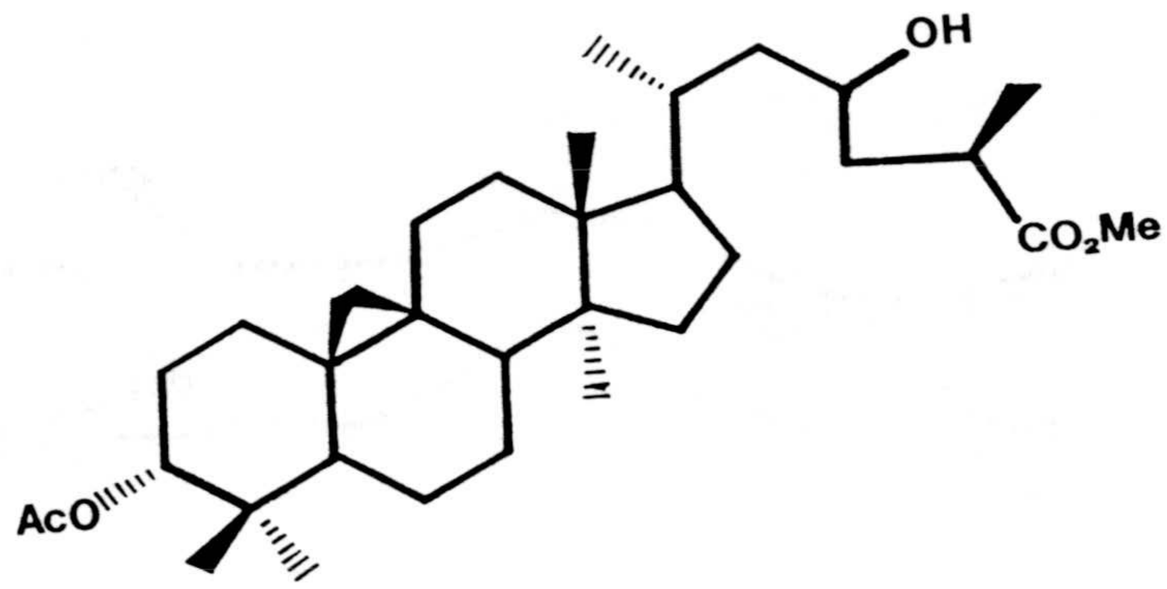


13

Con objeto de establecer la estructura de la cadena lateral en T-1 se ha llevado a cabo la preparación de diversos triterpenoides, que aunque poseen esqueleto de cicloartano, presentan una funcionalización similar en dicha cadena. Como materia prima para la obtención de estos compuestos se ha utilizado (23R) 3α-acetoxi-cicloartan-23,26-olida (T-5), triterpeno aislado de la fracción neutra de la madera de *A. marocana* (apartado 4.3.2).

El tratamiento de T-5 con K_2CO_3 en EtOH 95 % seguido de esterificación con diazometano, rinde 3α-acetoxi-23-hidroxi-cicloartan-26-oato de metilo (14), cuyo espectro de IR (fig.53) presenta absorciones a 3518 cm^{-1} de grupo hidroxilo, a 1728 y 1246 cm^{-1} de acetato, y a 1728 y 1173 cm^{-1} de grupo metoxicarbonilo.

El espectro de RMN-^{1}H (fig. 54) presenta, además de señales singletes debidas al grupo acetoxilo (2.05 ppm) y al éster metílico (3.66 ppm), las correspondientes a protón geminal a acetato (4.66 ppm, s) y a los protones ciclopropánicos, dobletes (J= 4.1 Hz) a 0.32 y 0.49 ppm.



14

Por oxidación de 14 con el reactivo de Jones se obtiene el compuesto (25R) 3α-acetoxi-23-oxo-cicloartan--26-oato de metilo (15), cuyo espectro de masas (fig. 55) muestra el pico molecular a m/e 528.

El espectro de IR (fig. 56) muestra a 1729 cm^{-1} una banda intensa asignable a los grupos carbonilo de acetato (1245 cm^{-1}), éster metílico (1174 cm^{-1}) y cetona.

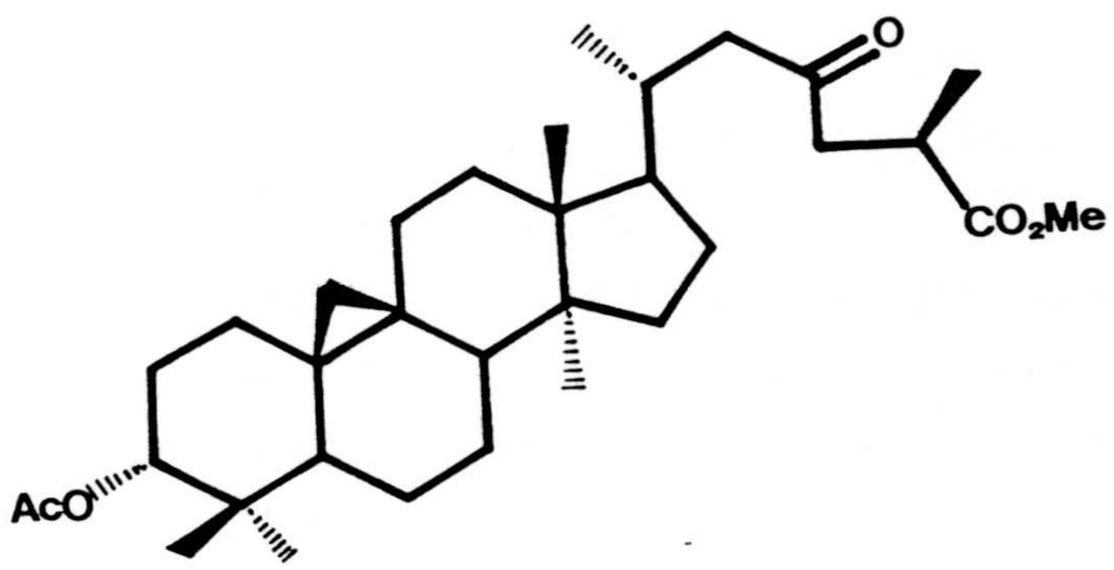
El espectro de RMN-^{1}H (fig. 57) presenta señales singlete a δ 0.83 (Me-30), 0.90 (Me-18 y Me-29), 0.98 (Me-28), 2.06 (OAc) y 3.65 ppm (OMe), así como dobletes (J= 4.1 Hz) a 0.83 y 0.98 ppm, de los protones del anillo de ciclopropano y a 0.85 (J= 6.4 Hz) y 1.15 (J= 7.0 Hz), atribuibles a Me-21 y Me-27, respectivamente. El protón geminal al grupo acetoxilo resuena como triplete (J= 2.7 Hz) a 4.67 ppm. La localización de las señales correspondientes a H-22 (2.15, dd, J= 15.5 y 9.9 Hz), H-24, dos dobles dobletes a 2.45 (J= 5.6 y 15.6 Hz) y 2.81 ppm (J= 8.0 y 17.6 Hz), y H-25 (2.9, m) se

realizó de acuerdo con los resultados obtenídos en las experiencias de doble resonancia (fig. 58, 59), que se resumen en la tabla 3.1.1.4.

Experimentos de doble resonancia en la sustancia 15

δ (ppm)	1.15 d	2.15 dd	2.45 dd	2.81 dd	2.9 m
1.15,d					xdd
2.90,m	xs		xd	xd	

tabla 3.1.1.4



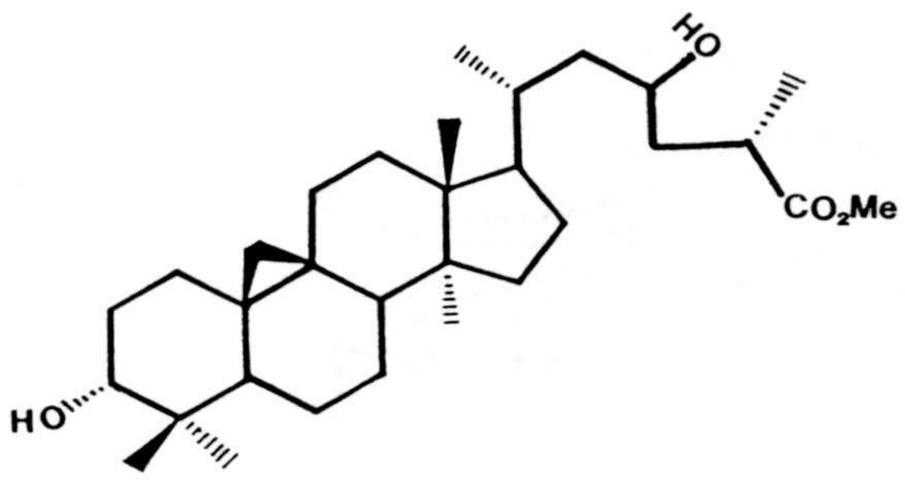
Los anteriores datos permiten establecer la estructura de la cadena lateral, localizando la función cetona en C-23.

El espectro de RMN-^{13}C (fig. 60, tabla. 8) es consistente con la estructura propuesta y su comparación con el correspondiente a la sustancia T-5 pone de manifiesto la retención de la configuración (R) en C-25. Una última comparación del RMN-^{13}C con el del triterpeno

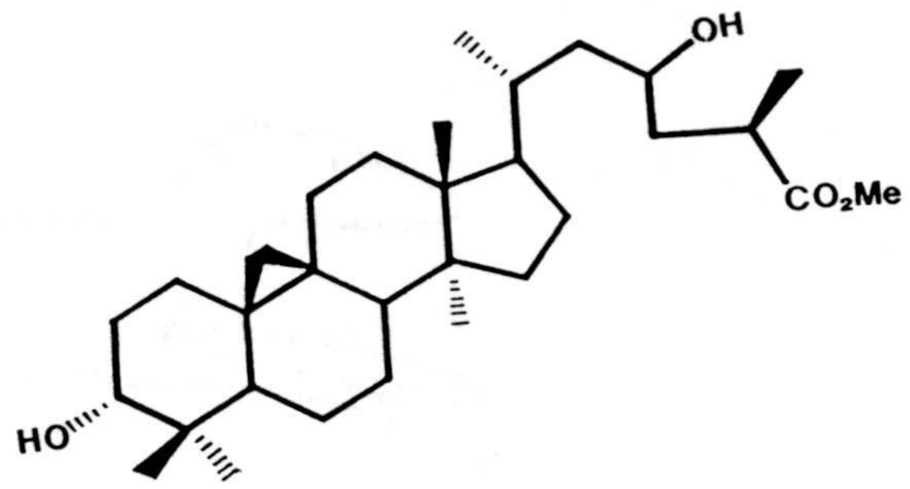
T-1 lleva a establecer la presencia de esta misma cadena lateral en dicho compuesto.

Con objeto de confirmar la estructura de T-1, particularmente en lo que respecta el anillo A, y descartar definitivamente la ubicación en C-3 del carbonilo cetónico, se han llevado a cabo una serie de correlaciones químicas que, una vez más, parten del triterpeno T-5.

El tratamiento de T-5 con KOH/MeOH 2N, seguido de esterificación con diazometano, rinde un crudo, cuyo espectro de RMN-^{1}H (fig. 61) revela la presencia de tres sustancias, (23R) 3α-hidroxi-cicloartan-23,26-olida (T-2) (sección 3.1.2), (25R) y (25S) 3α,23-dihidroxi-cicloartan-26-oato de metilo (16) y (17), respectivamente , la primera formada mediante relactonización, la segunda por apertura y posterior metilación y la última resultante de la epimerización en C-25. Así, se observan sendos multipletes a 2.68 y 4.64 ppm, atribuibles a H-25 y H-23, respectivamente, de T-2, así como dos singletes anchos a δ 3.65 y 3.67, originados por la agrupación metoxícarbonilo en 16 y 17, respectivamente. H-3 da una única señal para las tres sustancias, singlete ancho a 3.45 ppm.

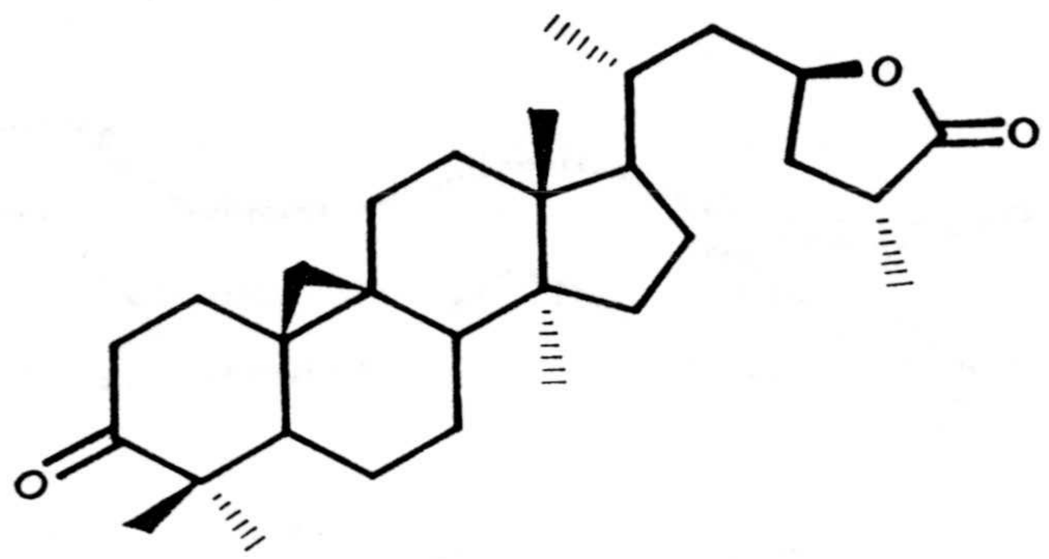


17



16

La oxidación de esta mezcla con el reactivo de Jones rinde un crudo que presenta dos manchas en CCF, que se separan en placa preparativa, eluyendo con H-E 4:6. La sustancia menos polar se identifica como (23R) 3-oxo-cicloartan-23,26-olida (18), producto de la oxidación de T-2. Su espectro de RMN-^{1}H (fig. 62) muestra las señales correspondientes a los protones ciclopropánicos, dobletes (J= 4.5 Hz) a 0.58 y 0.81 ppm, singletes de metilo a 0.89 (Me-30), 1.00 (Me-29), 1.04 (Me-18) y 1.09 ppm (Me-28), un doblete (J= 7.0 Hz) a 1.29 ppm, de Me-27, y un multiplete a 4.63 ppm, debido a H-23.



18

La mancha de R_f menor, consiste en una mezcla de (25R) (19) y (25S) 3,23-dioxo-cicloartan-26-oato de metilo (20) , resultante de la oxidación de 16 y 17, respectivamente.

El espectro de IR (fig. 63) de esta mezcla muestra bandas a 1738 cm^{-1}, debida al carbonilo del éster (1254 cm^{-1}) y a función cetona en C-23, y a 1707 cm^{-1}, de la cetona en C-3.

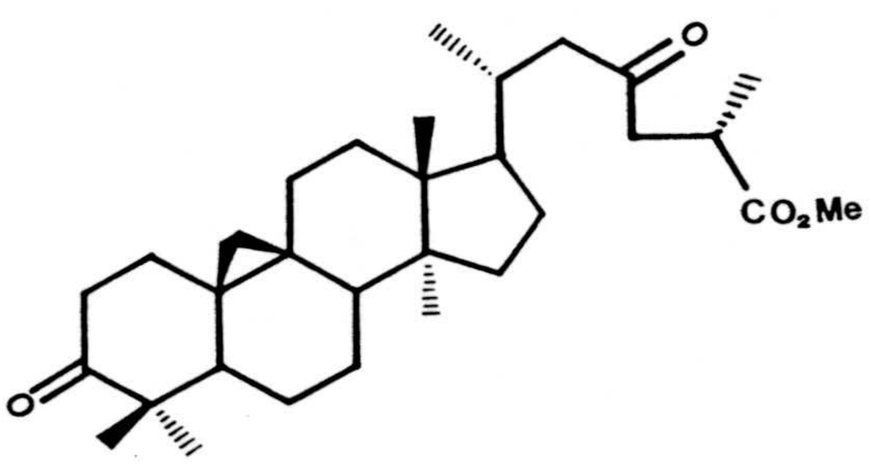
Su espectro de RMN-^{13}C (fig. 64, 65) pone de manifiesto la diferencia en la configuración de C-25 para ambas sustancias, por el desdoblamiento de las señales correspondientes a los carbonos adyacentes a este centro (tabla. 9).

En el espectro de RMN-^{1}H (fig. 66) los protones correspondientes a ambas sustancias resuenan al mismo valor de δ, presentando señales doblete (J= 4.4 Hz), a 0.56 y 0.77 ppm del anillo de ciclopropano (H,H'-19), a 0.89, 1.01, 1.03 y 1.08 ppm, singletes de Me-30, Me-29, Me-18 y Me-28, respectivamente, dos dobletes a 0.86 (J=

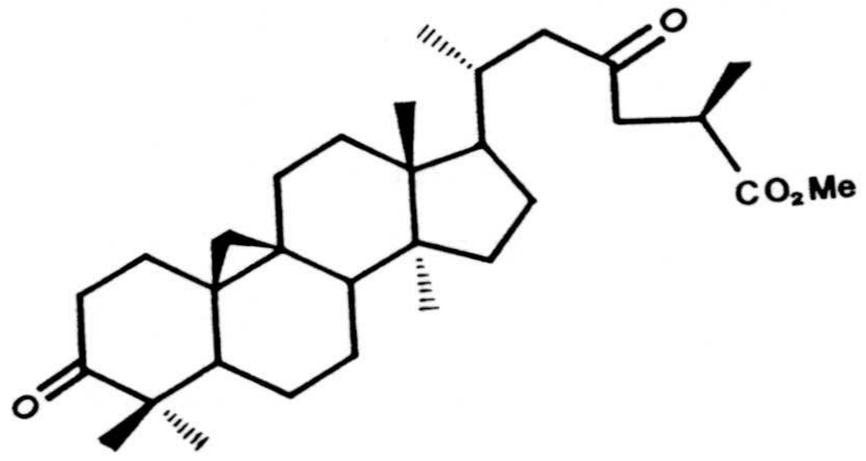
6.3 Hz) y 1.16 ppm (J= 7.0 Hz), de Me-21 y Me-27, y a 3.66 ppm singlete de OMe.

Los protones H_{α}-2 y H_{β}-2 se localizan tras realizar las experiencias de doble resonancia resumidas en la tabla. 3.1.2.4, apareciendo como sendos dobles dobles dobletes a 2.28 (J= 4.3, 2.5 y 13.8 Hz) y a 2.69 ppm (J= 6.4, 13.8 y 13.8 Hz).

Como puede observarse el cambio de OAc por un carbonilo en C-3 induce un desapantallamiento de H-19 y H'-19 en el espectro de RMN-^{1}H de los compuestos 18, 19 y 20.

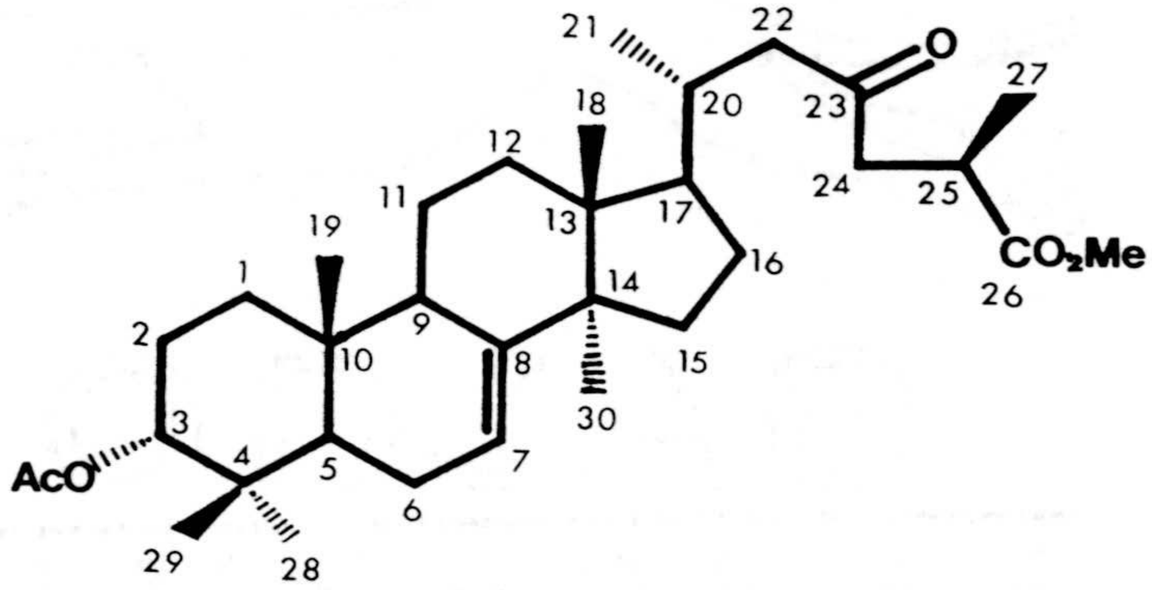


20



19

Después de lo anteriormente expuesto se asigna inequivocamente al compuesto <u>T-1</u> estructura de (25R)-3α-acetoxi-23-oxo-lanosta-7-en-26-oato de metilo.


21
22
O
27
18
20
23
12
24
25
11
13
17
19
16
CO₂Me
1
14
26
2
9
10
8
15
30
3
4
5
7
AcO
6
29
28

T-1

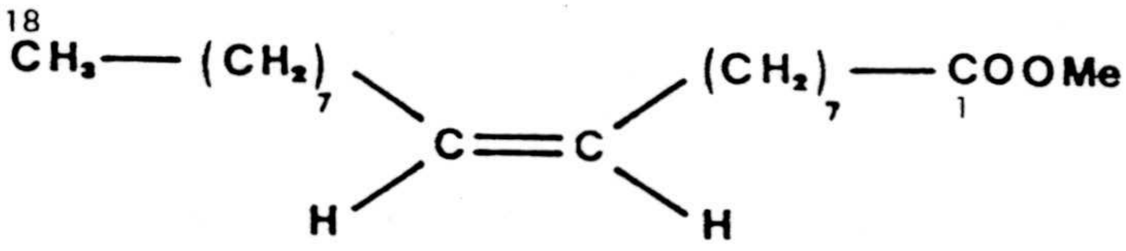
ACIDO GRASO A-1.

Aceite incoloro, que presenta en su espectro de IR (fig. 67) bandas a 3010 cm^{-1}, de alqueno sustituido, y a 1742, 1245 y 1171 cm^{-1}, de éster.

El espectro de RMN-^1H (fig. 68) presenta señales características de un éster lineal insaturado. A 0.90 ppm aparece un triplete de metilo terminal, y a δ 1.25 y 3.66 ppm, singletes debidos a cadena polimetilénica y al metoxilo del éster, respectivamente. Se observa, además, un multiplete a 2.00 ppm, asignable a dos metilenos alílicos, y un triplete de protones olefínicos a 5.35 ppm.

El espectro de masas (fig. 69) presenta el ión molecular a m/e 296, consistente con la fórmula $C_{19}H_{36}O_2$.

A la vista de estos datos se asigna a la sustancia <u>A-1</u> la estructura de oleato de metilo, corroborada mediante comparación con muestras patrón en CG (sección 4.3.1).



A-1

ACIDOS GRASOS A-2, A-3 Y A-4.

La sustancia A-2 en su espectro de IR (fig. 70) muestra absorciones de éster a 1726 y 1251 cm^{-1}.

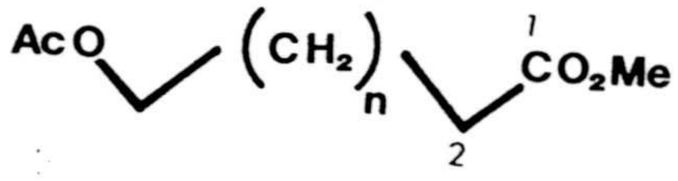
El espectro de RMN-^1H (fig. 71) muestra señales singlete a δ 1.27, de cadena polimetilénica, 2.05, de grupo acetoxilo, y a 3.65 ppm, de éster metílico, así como un triplete (J= 6.5 Hz) a 4.04 ppm de metileno unido a acetoxilo.

Estos datos evidencian una estructura de W-acetoxiéster para la sustancia A-2.

El espectro de masas (fig. 72) con un pico molecular a m/e 314, concordante con la formula $C_{18}H_{34}O_4$, permite asignar para este compuesto una estructura de 14-acetoxi-tetradecanoato de metilo (A-2).

El análisis de un sólido, cuyo espectro de RMN-^1H y de IR muestra idénticas características a las de la sustancia A-2, mediante espectrometría de masas revela que se trata de una mezca de dos sustancias, A-3 y A-4, en proporción 1:2, como revela su diagrama de ionización (fig. 73).

El espectro de masas de A-3 (fig. 74) indica que se trata de un W-acetoxiéster con 20 metilenos en su cadena lineal, mientras que del A-4 (fig. 75) se deduce la presencia en su cadena de 28 metilenos.

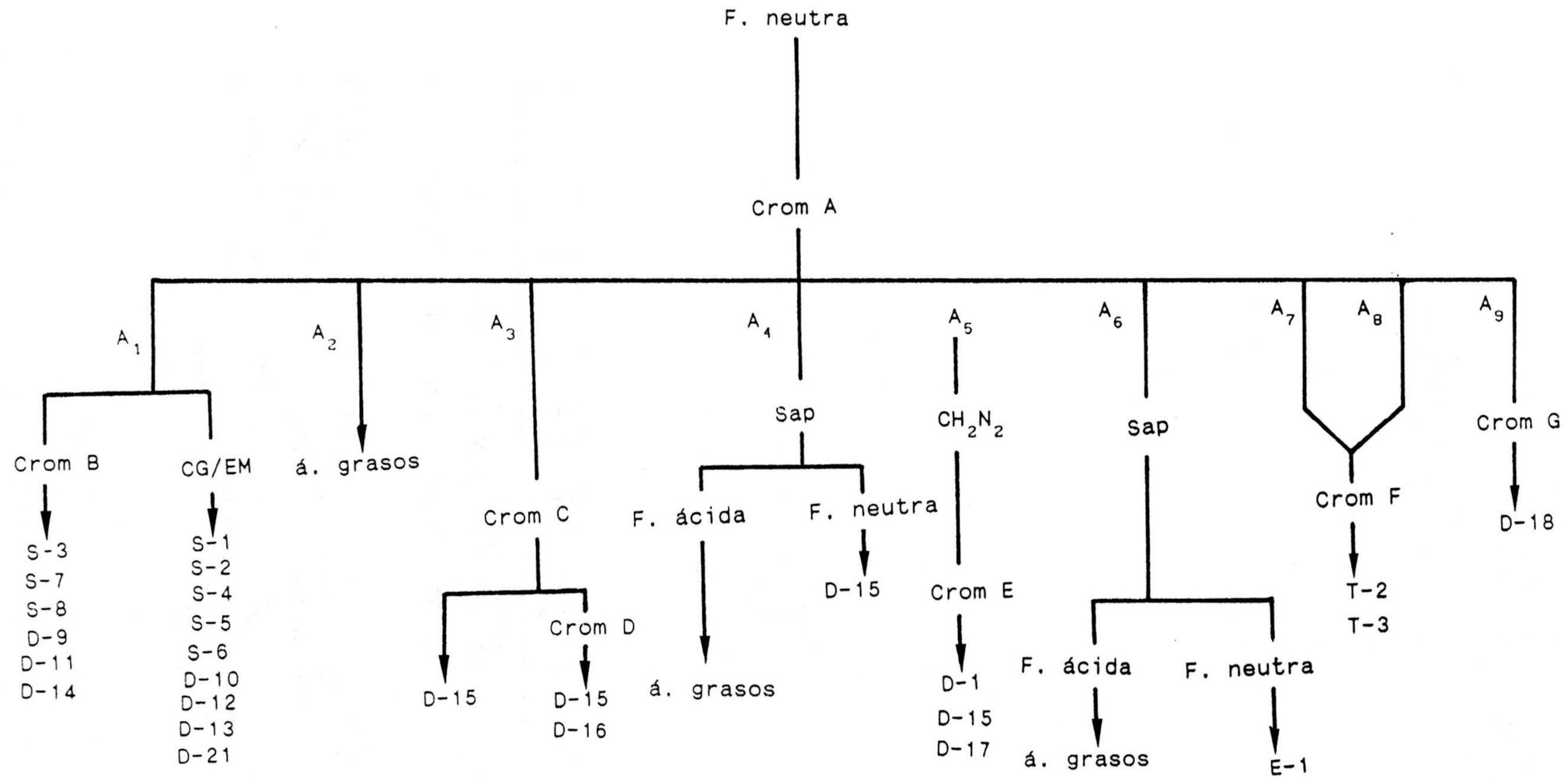


3.1.2-Composiciòn quìmica de la fracciòn neutra del extracto hexánico de las hojas de *Abies marocana*.

3.1.2.1-Aislamiento y caracterízación.

La parte neutra resultante del fraccionamiento del extracto hexánico de las hojas de *A. marocana* (Esquema 1) se somete a sucesivas separaciones, que permiten el aislamiento de los correspondientes componentes, caracterízados a partir de sus propiedades espectroscópicas y, en algunos casos, mediante correlación química (Esquema 3).

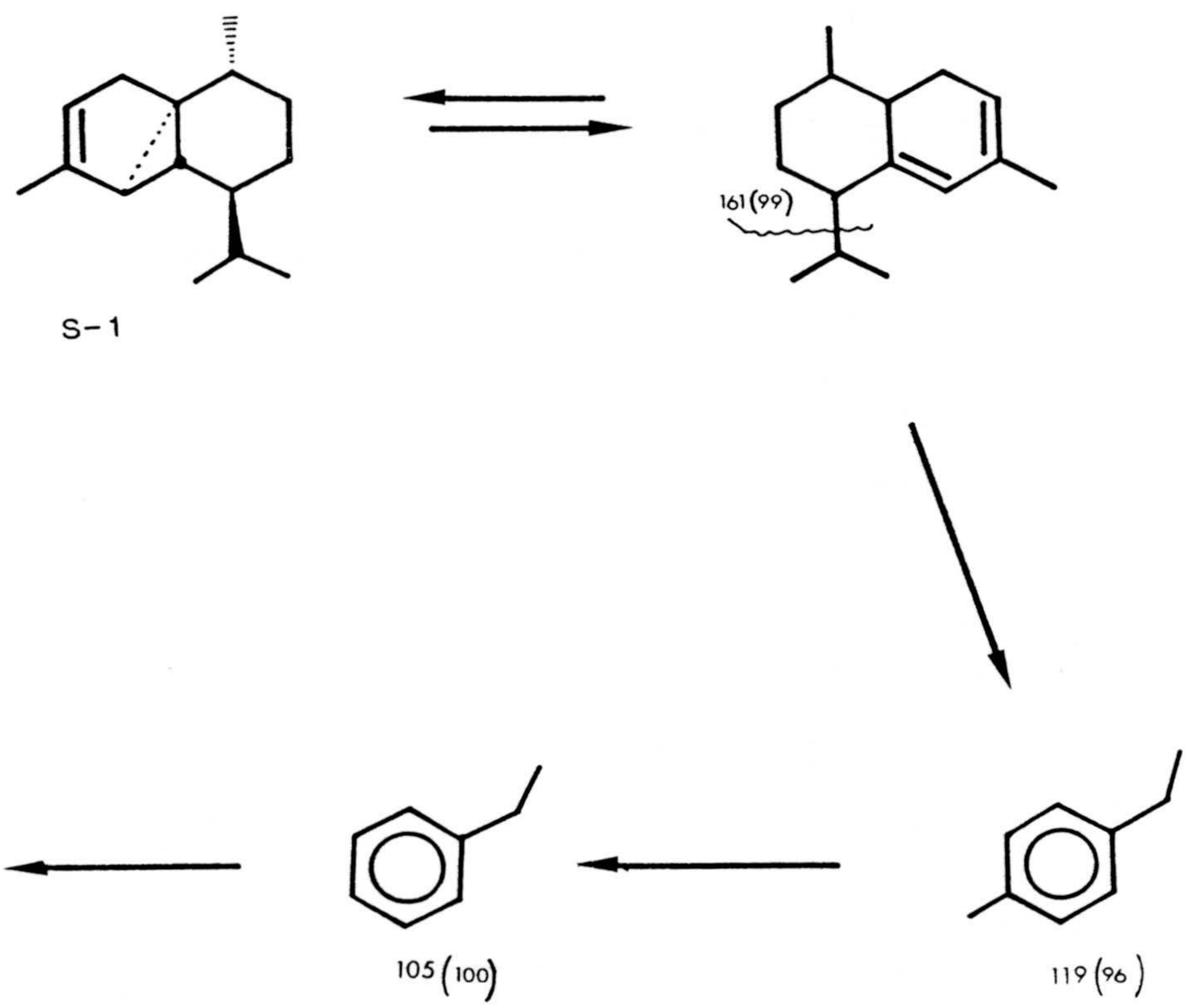
Esquema 3- Aislamiento de las sustancias de la fracción neutra (hojas)



SESQUITERPENOIDE S-1.

Se identifica como α-cubebeno por su tiempo de retención y espectro de masas (fig 77) haciendo uso de la base de datos (NBS Mass Spectra) de que dispone la Universidad de Granada.

En el siguiente Esquema 3.1.2.1 se ha tratado de interpretar los principales fragmentos encontrados en el espectro de masas de α-cubebeno:

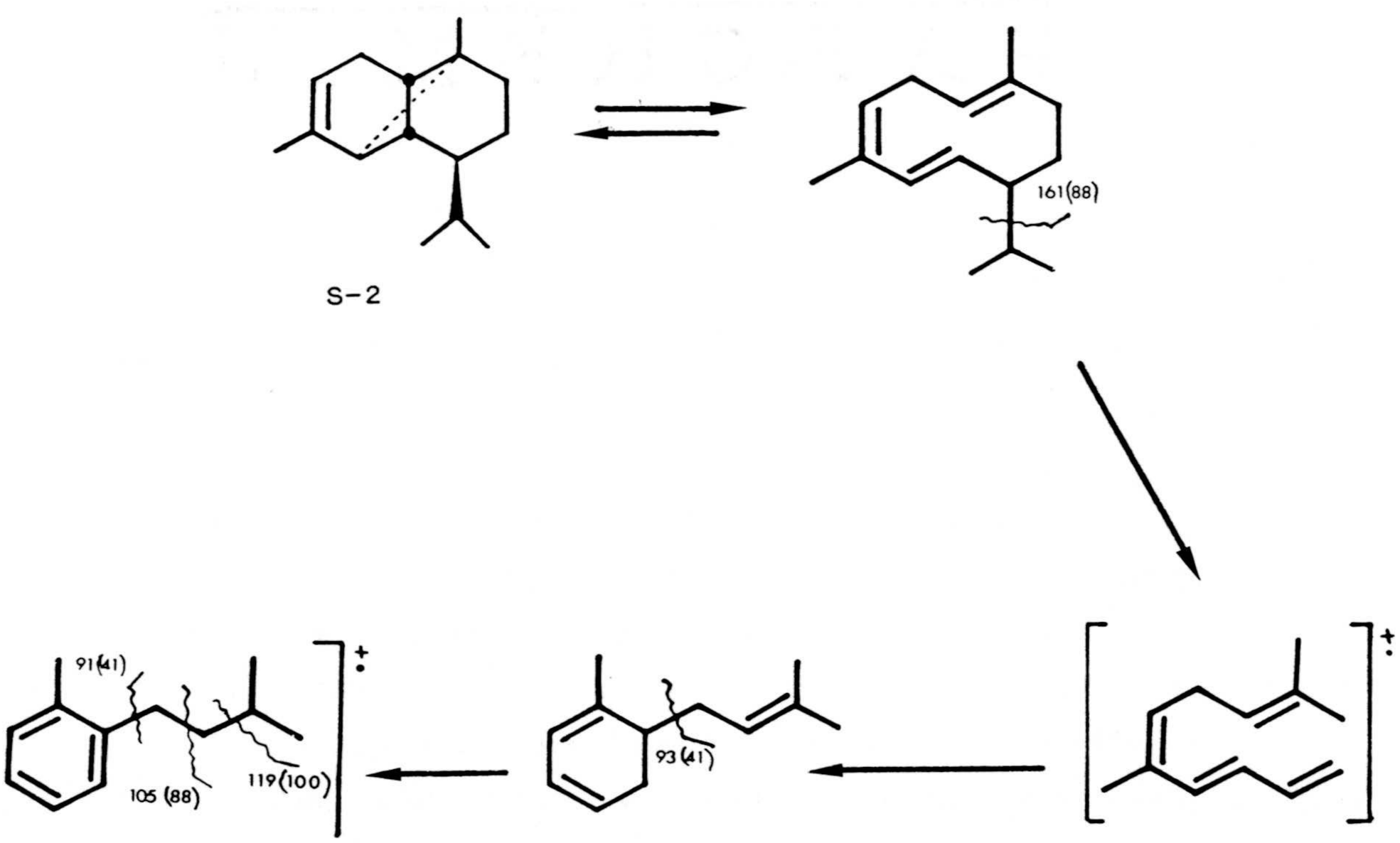


Esquema 3.1.2.1

SESQUITERPENOIDE S-2.

Identificado como α-copaeno, en base a su tiempo de retenciòn y espectro de masas (fig 78).

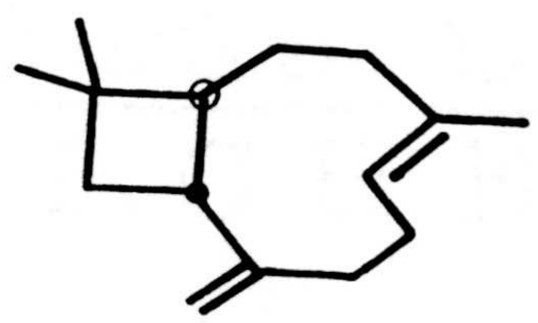
Esquema de fragmentación 3.1.2.2



Esquema 3.1.2.2

SESQUITERPENOIDE S-3.

Es un sirupo incoloro al que se le asigna estructura de β-cariofileno (S-3).

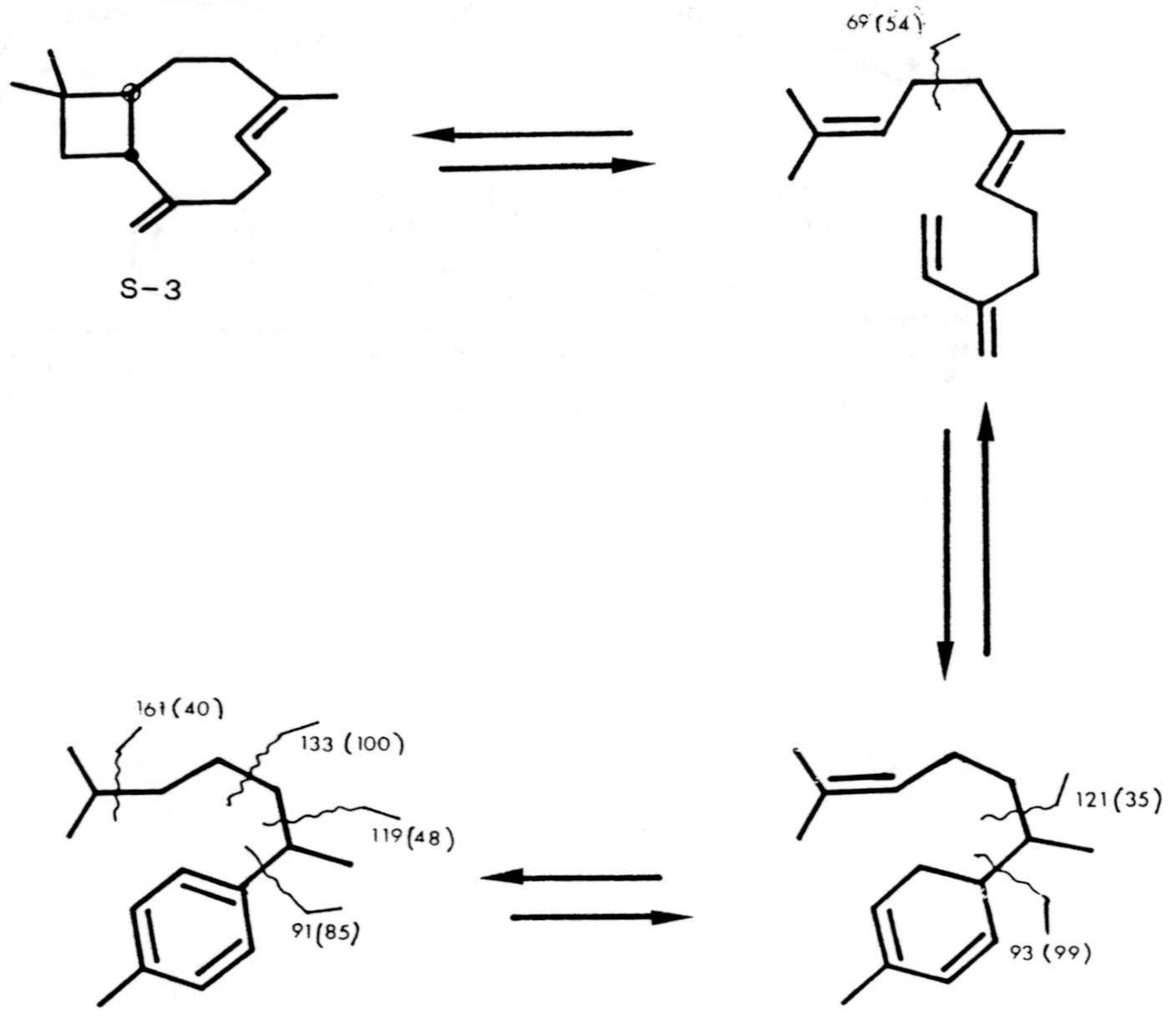


S-3

En el espectro de IR (fig 79) se aprecian absorciones a 1673 cm^{-1}, de doble enlace trisustituído, a 1630 y 886 cm^{-1}, de doble enlace disustituído terminal, y a 1381 y 1366 cm^{-1}, de gem-dimetilo.

En RMN-^1H (fig 80) se observan señales singlete a δ 1.00 (6H), de gem-dimetilo, a 1.60, de metilo sobre doble enlace, y a 4.80 y 4.95 ppm, de metileno terminal, asi como un multiplete a 5.30 ppm, debido al protón de un doble enlace trisustituído.

El espectro de masas (fig 81) presenta el ión molecular a m/e 204. Algunas de sus fragmentaciones más representativas se recogen en el Esquema 3.1.2.3.

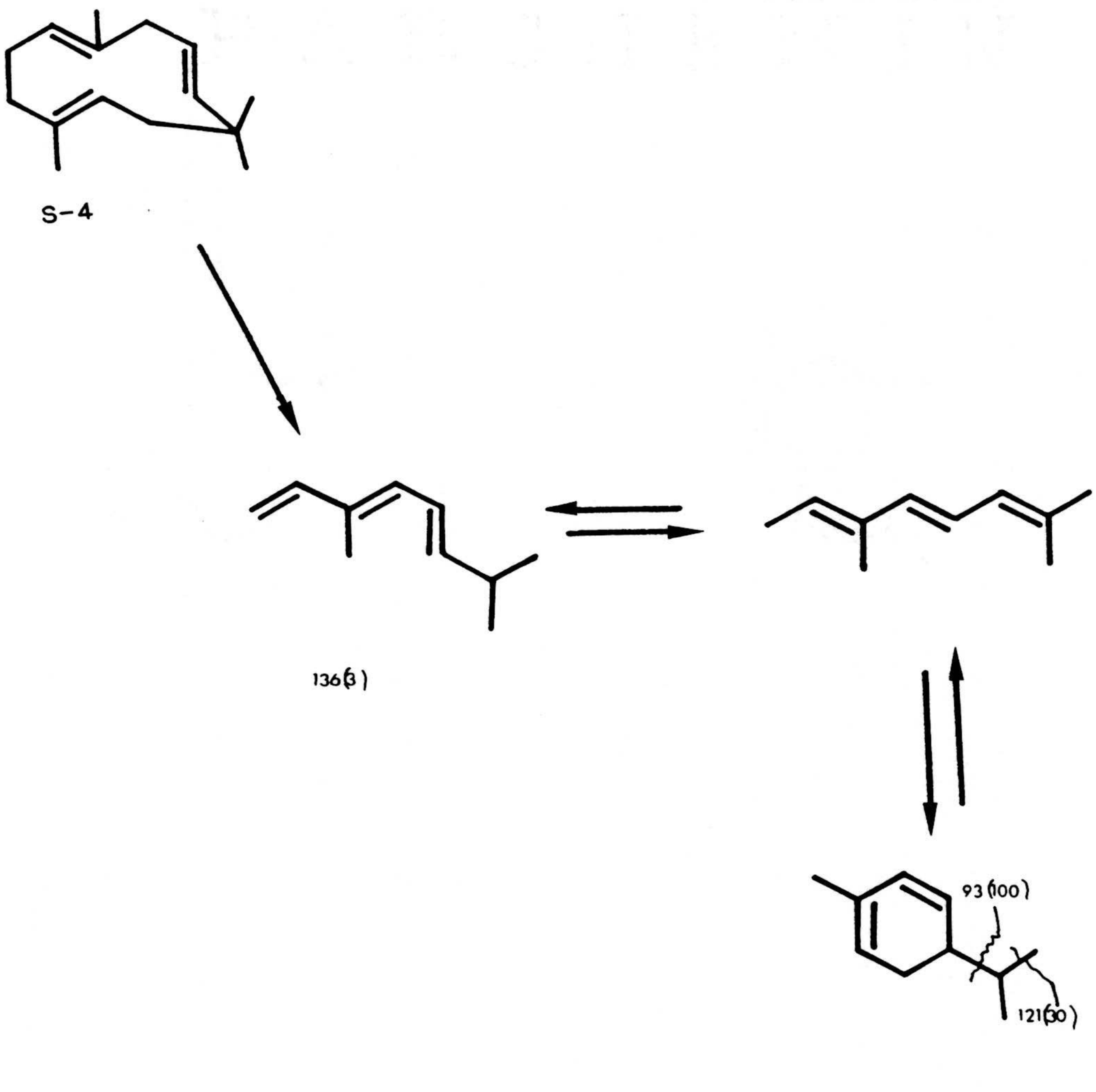


Esquema 3.1.2.3

SESQUITERPENOIDE S-4.

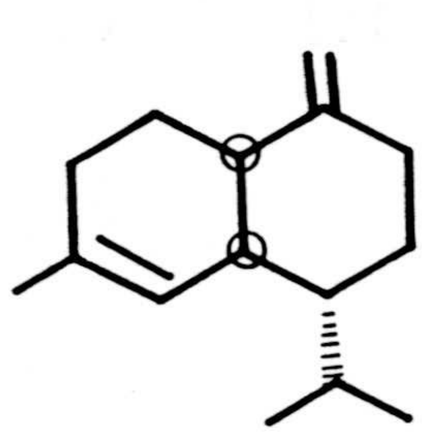
Caracterízado como α-humuleno, a partir de su tiempo de retenciòn y espectro de masas (fig 82).

Esquema de fragmentación 3.1.2.4.

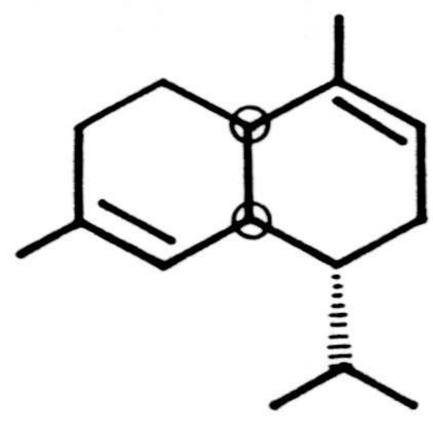


SESQUITERPENOIDES S-5 Y S-6.

Se identificaron como γ-muroleno (S-5) y α-muroleno (S-6) por su tiempo de retención y espectro de masas (fig 83) y (fig 84), respectivamente, cuyo modelo de fragmentación corrobora esta asignaciòn.



S-5

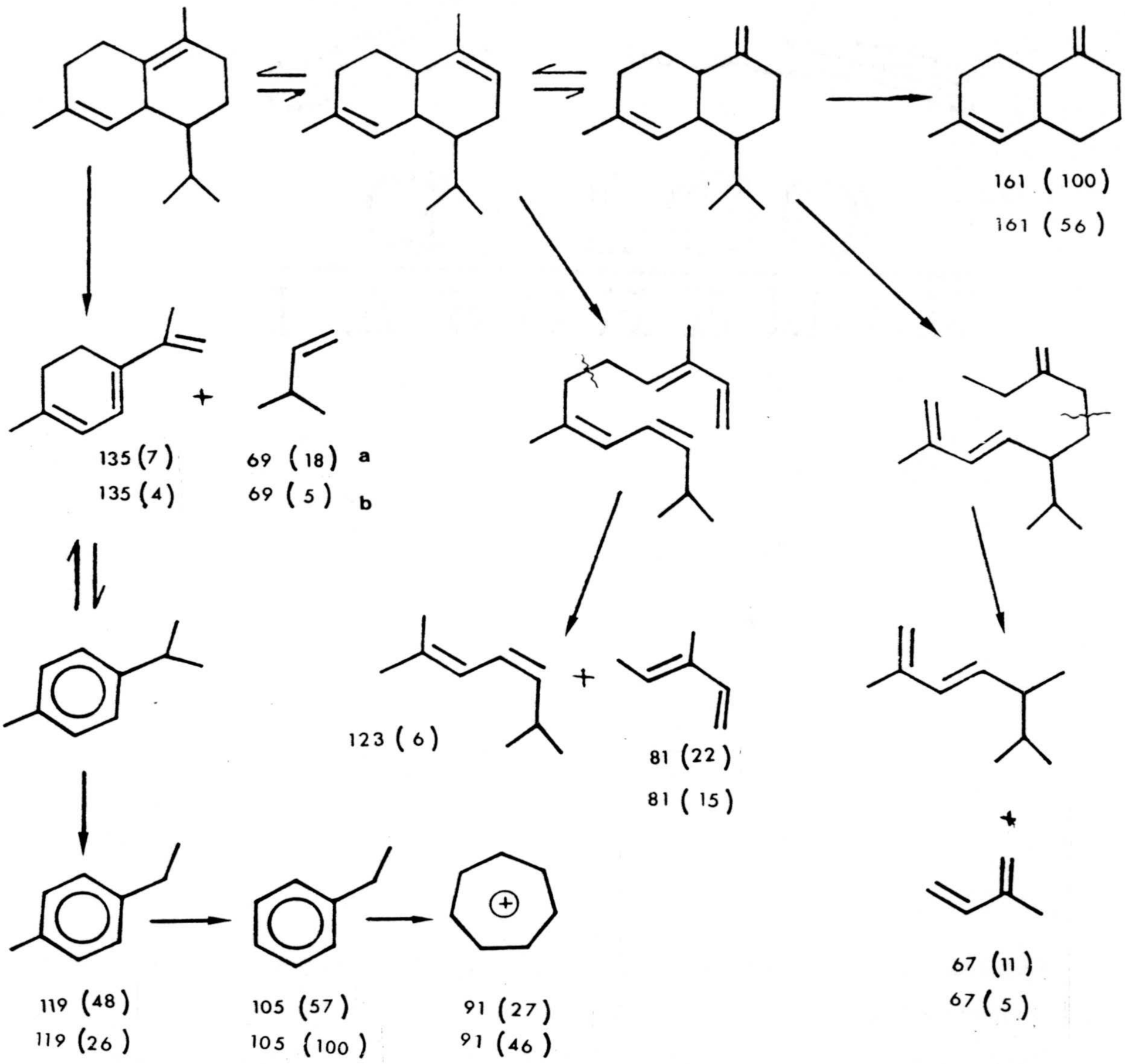


S-6

Esquema de fragmentación 3.1.2.5

[a] Abundancia correspondiente a la fragmentación de γ-muroleno.

[b] Abundancia correspondiente a la fragmentación de α-muroleno.



Esquema 3.1.2.5

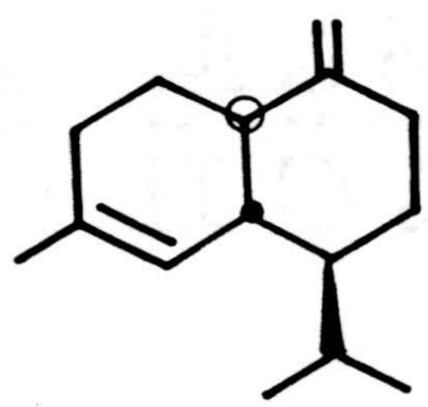
SESQUITERPENOIDE S-7.

Es un sirupo que presenta en su espectro de masas (fig 86) el ión molecular a m/e 204, de acuerdo con la fòrmula molecular $C_{15}H_{24}$.

El espectro de IR (fig 87) presenta absorciones a 3077, 1670, 1647 y 833 cm^{-1}, debidas a dobles enlaces tri- y gem-disustituídos.

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 88) aparecen dos dobletes a 0.73 ppm (J= 7.0 Hz) y 0.93 ppm (J= 7.0 Hz), de grupo isopropilo, junto con un singlete de metilo sobre doble enlace a 1.70 ppm, así como dos singletes anchos, a 4.56 y 4.66 ppm, de doble enlace exocíclico. A 5.56 ppm se observa un singlete ancho de protón olefínico.

Los anteriores datos junto con el modelo de fragmentación en el espectro de masas (Esquema 3.1.2.5) indican una estructura de γ-cadineno (S-7).



S-7

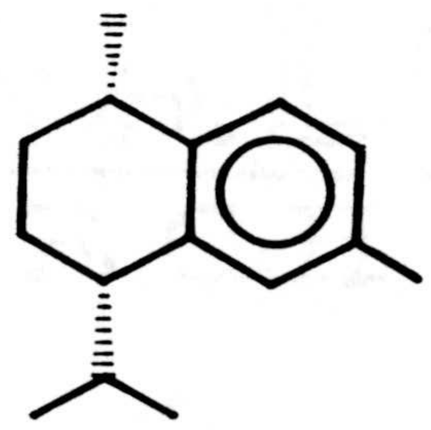
SESQUITERPENOIDE S-8.

Es un sirupo cuyo espectro de masas (fig 89) presenta el ión molecular a m/e 202, consistente con la fórmula molecular $C_{15}H_{22}$, y el pico base a m/e 159 debido a la pérdida de grupo isopropilo [M^+. $-C_3H_7$].

El espectro de IR (fig 90) muestra absorciones características de grupo isopropilo (1380 y 1360 cm^{-1}) y de anillo bencénico trisustituído (3060, 1612, 1497 y 880 cm^{-1}).

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 91) aparecen dobletes (J= 7.0 Hz) a δ 0.73 y 1.00 ppm, de grupo isopropilo (Me-12 y Me-13), y a 1.23 ppm (Me-14). A 2.30 ppm se observa un singlete de metilo sobre anilo aromático (Me-15), resonando los protones de éste como un multiplete (3H) a 7.00 ppm.

Estos datos coinciden con los descritos en la literatura [328, 329] para el cis-calameneno (S-8).



S-8

DITERPENOIDE D-9.

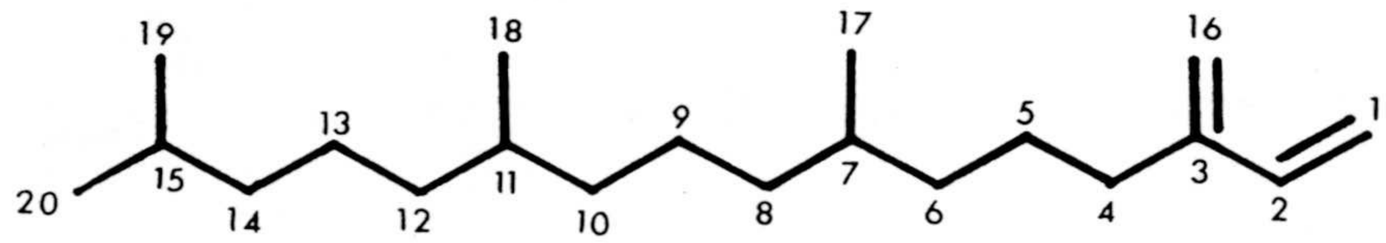
Es un sirupo, que en su espectro de UV presenta un máximo de absorción a 220.9 nm, debido a la transición π--->π^* de un dieno conjugado.

El espectro de IR (fig 94) muestra absorciones debidas a un hidrocarburo que contiene un sistema dièнico conjugado (3086, 1670, 1594, 989 y 893 cm^{-1}).

El espectro de masas (fig 92) presenta el ión molecular a m/e 278 y , entre otros fragmentos, uno a m/e 251 [$M^+-C_2H_3$] y otro a m/e 95, consistentes con la fórmula $C_{20}H_{38}$.

En el espectro de RMN-^1H (fig 93) aparece un doblete (J= 6.5 Hz) a 0.85 ppm, que integra por cuatro metilos, un singlete a 4.99 ppm, que integra por dos protones, de un doble enlace disustituído terminal, así como un sistema ABX, atribuible a los protones de un doble enlace conjugado terminal monosustituido, consistente en dos dobletes anchos, a 5.05 (J= 9.0 Hz) y 5.24 (J= 17.0 Hz), y un doble doblete (J= 17.0 y 9.0 Hz) a 6.39 ppm.

Los anteriores datos son consistentes con una estructura de neofitadieno (D-9) [330].

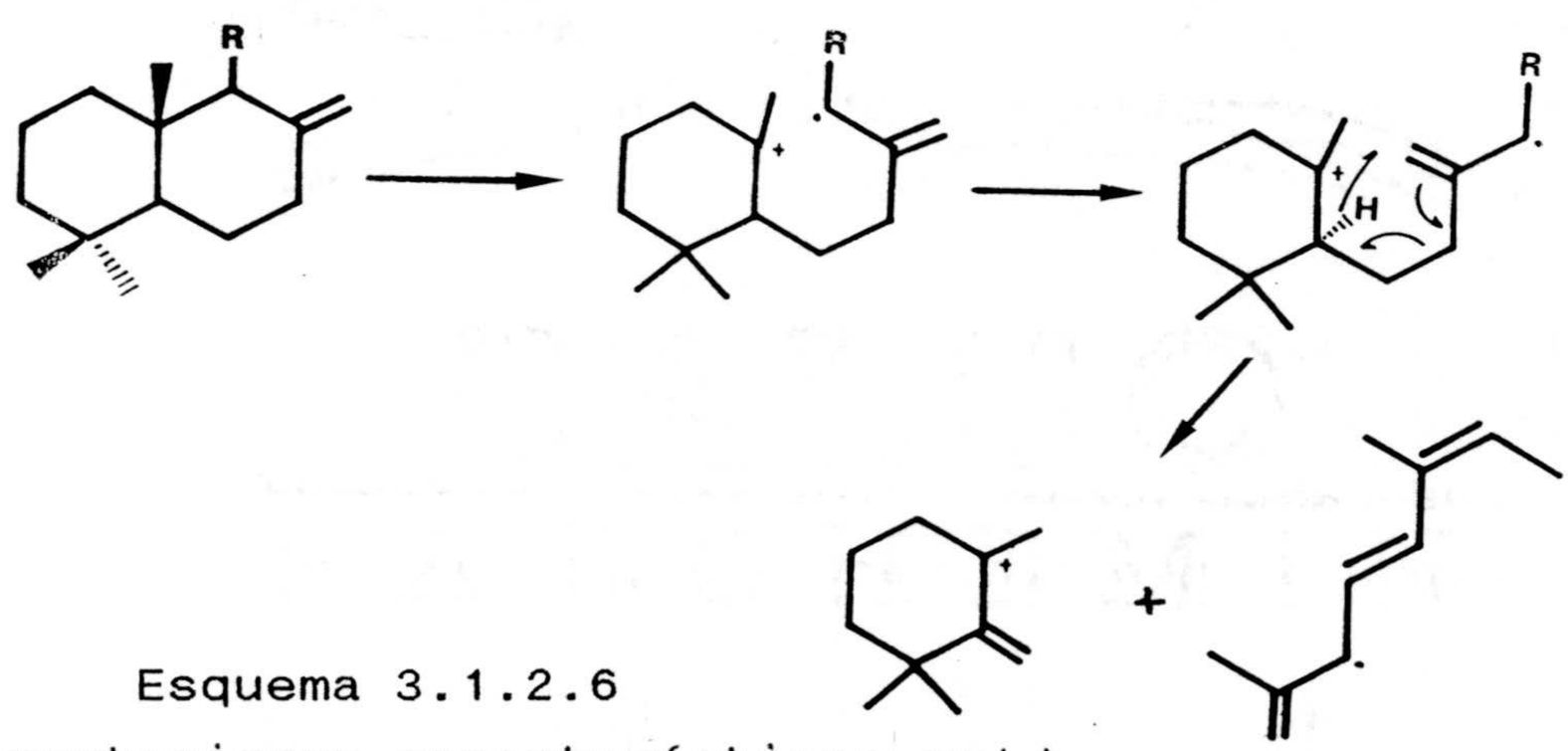


D-9

DITERPENOIDE D-11.

Es un sirupo de $[\alpha]_D$= +10.8°, cuyo espectro de UV presenta un màximo de absorciòn a 230.5 nm, atribuible a dieno conjugado trialquilsustituido. El espectro de IR (fig 95) muestra bandas de absorciòn de doble enlace exocìclico (1650 y 889 cm^{-1}), de dieno conjugado 1600 cm^{-1}, doble enlace disustituido 972 cm^{-1}, y trans-antitrisustituido 850 cm^{-1} y de grupo gem-dimetilo (1385 y 1365 cm^{-1}).

Su espectro de masas (fig 96) presenta el iòn molecular a m/e 272 concordante con una formula $C_{20}H_{32}$, que presenta un modelo de fragmentaciòn caracteristico de diterpeno labdànico 8(17) insaturado (Esquema 3.1.2.6) [331].



Esquema 3.1.2.6
Fragmentaciones características en 8(17)-labdenos

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 97), ademàs de tres singletes de metilo, a δ 0.82, 0.83 y 0.89 ppm, se distinguen un singlete y un doblete (J= 7.0 Hz), de metilos sobre doble enlace, a δ 1.83 (Me-16) y 1.70 ppm

(Me-15), respectivamente, junto con dos singletes anchos a 4.50 y 4.75 ppm, originados por los protones del doble enlace exocìclico. Aparecen, asimismo, en la regiòn de los protones olefìnicos un cuadruplete ancho (J= 7.0 Hz) a 5.34 ppm de un hidrògeno escendido por un metilo alìlico, y otros dos, doble doblete (J= 9.8 y 15.5 Hz) a 5.70 ppm y doblete (J= 15.5 Hz) a 6.40 ppm, que establecen la presencia de un doble enlace 1,2-disustituido conjugado con otro trisustituido, fig 3.1.2.1.

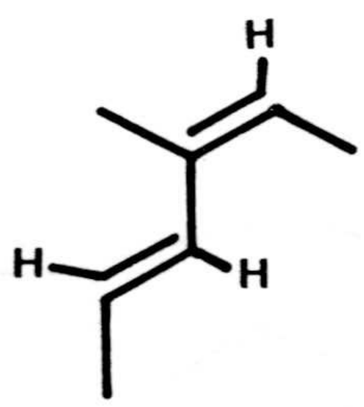
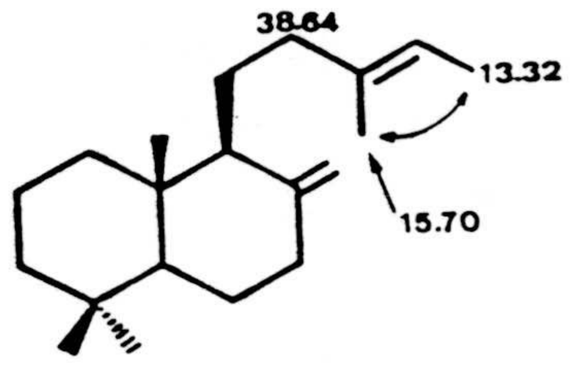


Fig 3.1.2.1

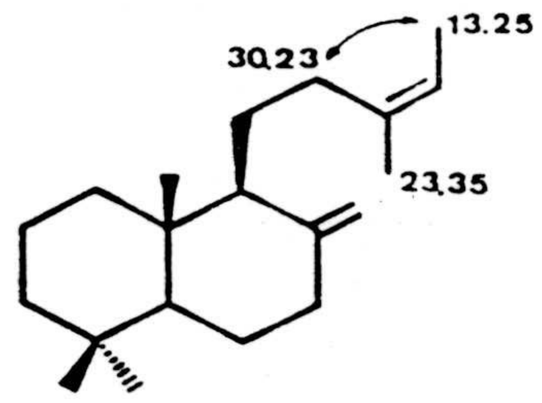
El espectro de RMN-^{13}C (fig 98, tabla 10) contiene 20 señales, de las que merecen destacarse las correspondientes al sistema diènico conjugado antes mencionado, un doble enlace disustituido (129.4 y 128.0 ppm), otro trisustituido (132.9 y 123.0 ppm) y dos metilos (13.1 y 20.9 ppm); junto con un doble enlace exocìclico (150.6 y 107.9 ppm).

La configuraciòn Z del enlace Δ^{13} se deduce del desplazamiento quìmico del Me-16 desapantallado (20.9 ppm) y del Me-15 apantallado (13.1 ppm) debido al efecto

γ-sinperiplanar, al que se ve sometido èste ùltimo por el metileno C-12, tal y como se observa en labdanos Δ^{13} insaturados 21 y 22 [332].

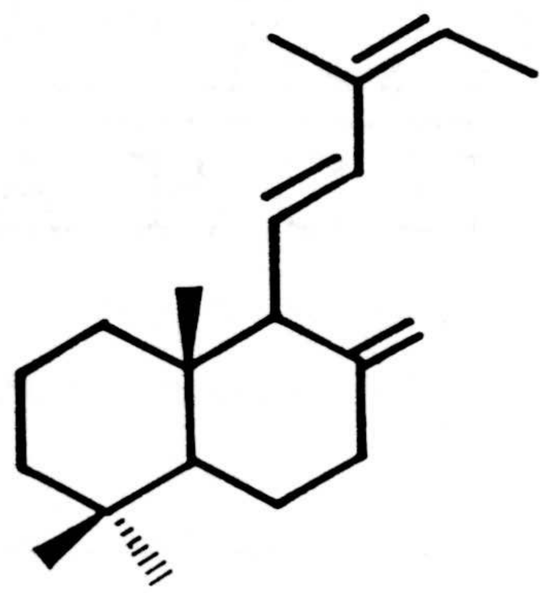


21



22

Estos datos permiten asignar a este producto estructura de labda-11E,13Z,8(17)-trieno (D-11).



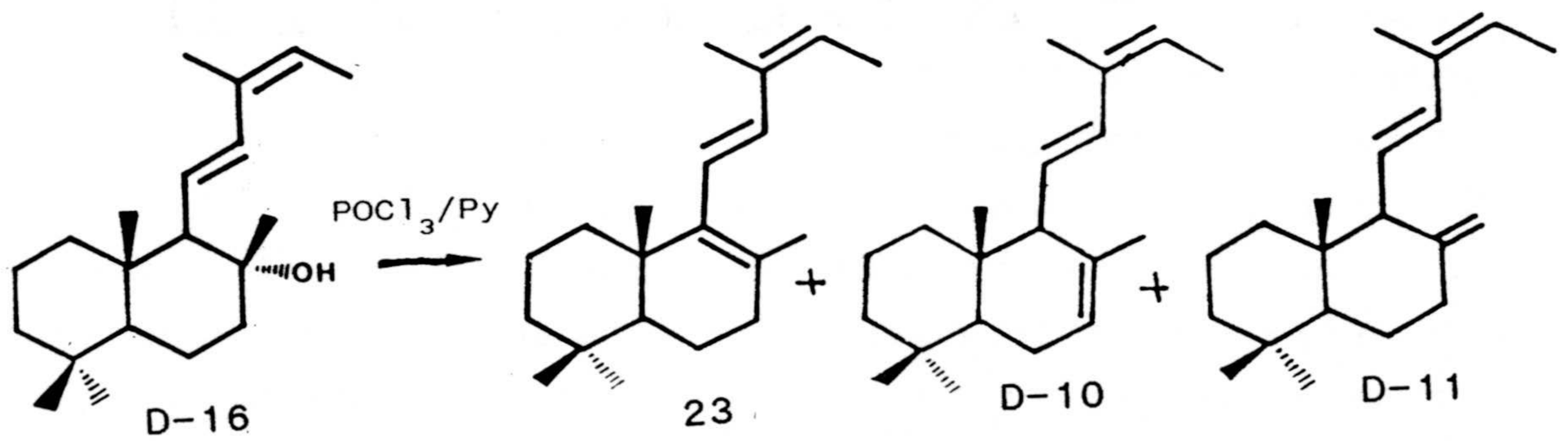
D-11

DITERPENOIDES D-10, D-12 Y D-13.

Estas sustancias se separaron mediante cromatografía de gases, presentando en su espectro de masas (fig 99, 100, 101, respectivamente) el ión molecular a m/e 272. Su estructura se asignó mediante comparación con muestras auténticas, preparadas por deshidratación de los alcoholes D-15 y D-16, aislados de esta misma fracción.

Deshidratación de D-16. Obtención de 23, D-10 y D-11. (Esquema 3.1.2.7).

El tratamiento de D-16 con $POCl_3$ en Py a 0°C rinde un crudo, constituído por tres sustancias, que se separan mediante cromatografía en columna sobre $SiO_2/AgNO_3$ 5:1, e identifican como labda-8,11E,13Z-trieno 23 como componente menos polar , sirupo incoloro de $[\alpha]_D$= +1.6°, cuyo espectro de masas (fig 102) presenta el ión molecular a m/e 272, consistente con una fórmula molecular $C_{20}H_{32}$.



Esquema 3.1.2.7

Deshidratación del neoabienol D-16

con $POCl_3$/Py

En el espectro de IR (fig 103) se observan absorciones a 1670 y 1607 cm^{-1}, debidas a la vibración de tensión del doble enlace carbono-carbono y conjugaciòn.

El espectro de RMN-^{1}H (fig 104), en comparación con el del producto de partida D-16, presenta como diferencias más significativas la ausencia del metilo sobre carbono oxigenado (1.19 ppm) (fig 127) y la aparición de un tercer metilo sobre doble enlace (1.66 ppm), así como el desapantallamiento de la señal correspondiente al protón H-11 (5.99 ppm), que ahora parece como un doblete (J= 16.0 Hz). El resto de las señales corresponden a singletes de metilo, a δ 0.84 (Me-20), 0.89 (Me-18) y 1.01 ppm (Me-19), y a metilos sobre doble enlace, a δ 1.71 (d, J= 7.0 Hz, Me-15) y 1.82 ppm (s, Me-16). En la región de los protones olefínicos se aprecia un cuadruplete (J= 7.0 Hz) a 5.37 ppm (H-14) y un doblete (J= 16.0 Hz) a 6.35 ppm (H-12).

En el espectro de RMN-^{13}C (fig 105, tabla 11) se observa, con respecto al espectro del producto de partida D-16, la ausencia de un carbono oxigenado cuaternario, y la aparición de dos carbonos cuaternarios, a 126.97 y 142.08 ppm, de un doble enlace tetrasustituído. Se produce, asimismo, variación en el δ de algunos carbonos, como es el caso de C-7 y C-1, que se encuentran ahora más desapantallados; el primero, C-7, por ocupar la posición α respecto al doble enlace tetrasustituído, y el C-1 por la dismunición que experimenta el ángulo diedro formado entre este carbono y C-11 y por lo tanto el efecto γ-gauche (fig 3.1.2.2).

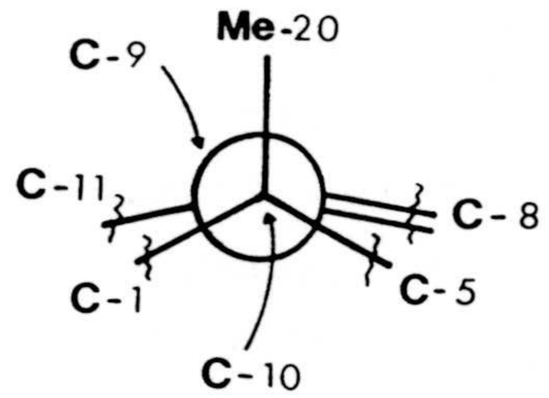


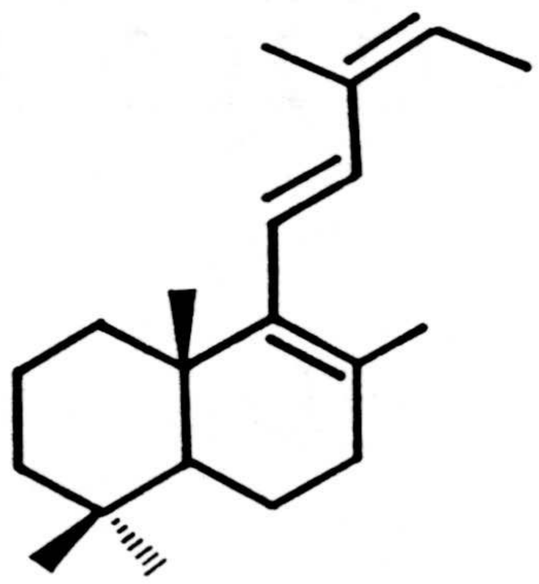
Fig 3.1.2.2

Rotámero en torno al enlace

C_{10}-C_9 en el compuesto 23

La insaturaciòn Δ^{13} preserva la misma configuraciòn vista en la sustancia D-11, que se deduce de modo anàlogo, por el desapantallamiento del Me-16 (20.5 ppm) y el consiguiente apantallamiento del Me-15 (13.1 ppm), debido al mutuo efecto γ-sinperiplanar con C-12.

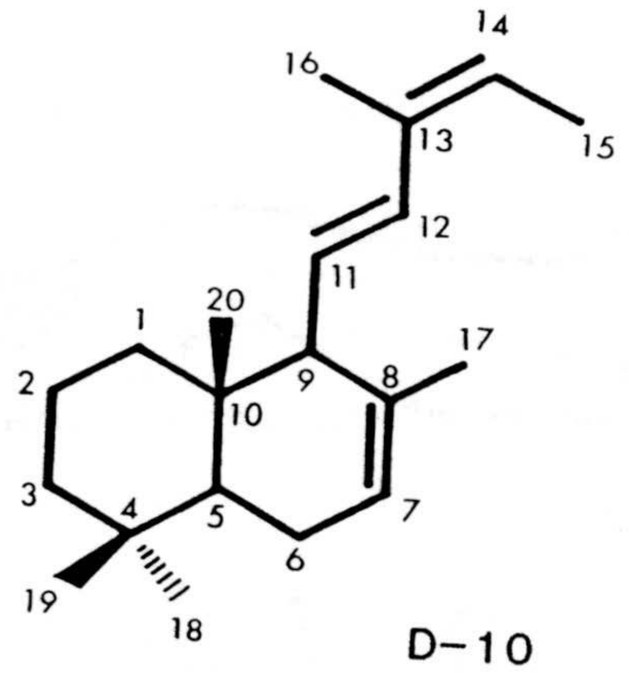
Los datos antes citados nos permiten localizar la posiciòn del doble enlace originado por la deshidrataciòn como Δ^{8}.



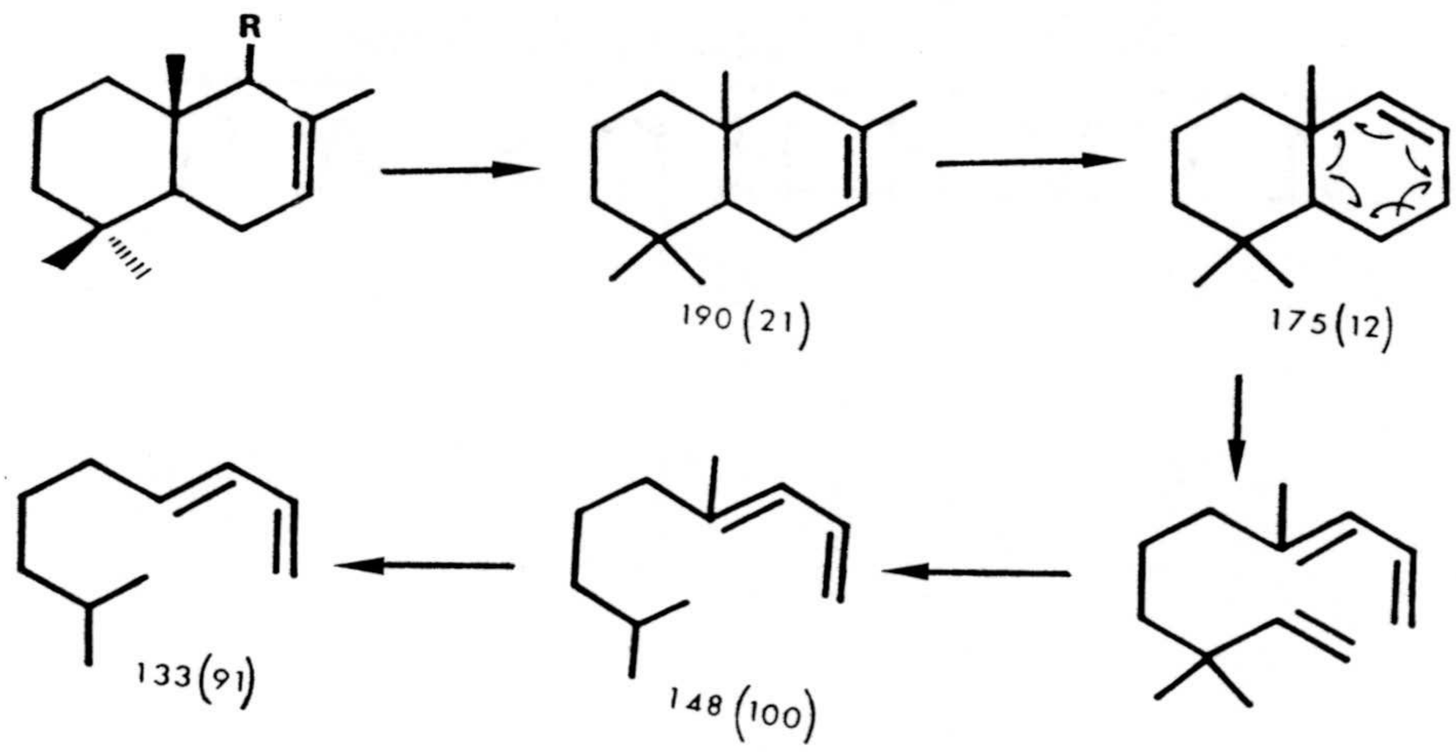
23

El segundo producto eluido en la cromatografía en columna del crudo de deshidratación labda-7,11E, 13Z-trieno D-10 es un liquido siruposo incoloro de $[\alpha]_D$= +28.4°, que presenta en su espectro de UV un máximo de absorción a 231.5 nm, de sistema diénico conjugado.

En su espectro de masas (fig 106) presenta el ión molecular a m/e 272, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{20}H_{32}$. El modelo de fragmentación presenta algunas diferencias con el exhibido por derivados labdánicos 8(17)-insaturados (Esquema 3.1.2.8).



D-10



Esquema 3.1.2.8 Principales fragmentos en el EM de Labda-7,11E,13Z,trieno

En el espectro de IR (fig 107) aparecen absorciones de doble enlace trisustituído (1669 cm^{-1}), disustituido trans (975 cm^{-1}) y dieno conjugado (1618 cm^{-1}), junto con los correspondientes a la agrupación gem-dimetilo (1377 y 1365 cm^{-1}).

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 108) se observan singletes a 0.82, 0.86 y 0.89 ppm, de Me-20, Me-18 y Me-19, respectivamemte, además de tres metilos sobre doble enlace a 1.51 (s, Me-17), 1.71 (d, J= 7.0 Hz, Me-15) y 1.79 ppm (s, Me-16).

La multiplicidad de las señales de la cadena lateral no experimenta ningun cambio con respecto a lo observado en el espectro del producto anterior, apareciendo a δ 5.32 el cuadruplete (J= 7.0 Hz) de H-14, a 5.46 el doble doblete (J= 10.1 y 15.5 Hz) de H-11 y a 6.40 ppm el doblete (J= 15.5 Hz) de H-12, observándose ahora la aparición de un multiplete a 5.48 ppm, ligeramente solapado con la señal de H-11, correspondiente al doble enlace trisustituído endocíclico. Merece destacarse, asimismo, la presencia del protón doblemente alílico H-9, que resuena como un doblete ancho (J= 10.1 Hz) a 2.43 ppm.

En el espectro de RMN-^{13}C (fig 109, tabla 12) conviene señalar la aparición de dos señales de un doble enlace trisustituído, a 121.89 y 133.88 ppm. También se observa el apantallamiento de algunos carbonos, especialmente C-5 y C-9.

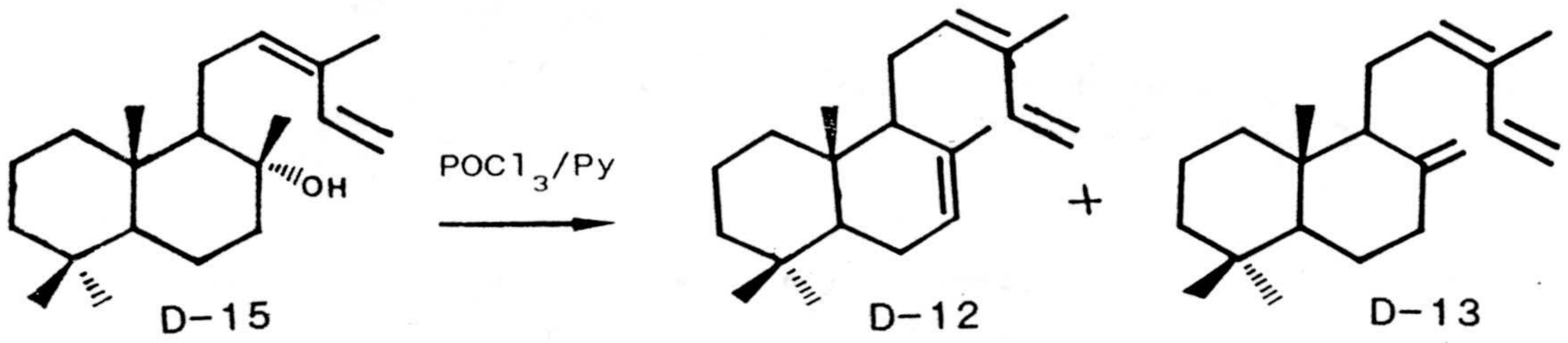
De nuevo los δ del Me-16 y el Me-15 en RMN-^{13}C permiten establecer la naturaleza Z de Δ^{13}.

Estos datos han permitido asignar al compuesto una estructura de labda-7,11E,13Z-tríeno, sustancia cuyo

espectro de masas y tiempo de retenciòn en CG son idènticos a las de D-10 aislado en la fracción neutra del extracto hexánico de hojas de *A. marocana.*

Deshidratación de D-15. Obtención de D-12 y D-13. (Esquema 3.1.2.9)

Por tratamiento de cis-abienol (D-15) con $POCl_3$ en Py a temperatura ambiente se obtiene un crudo del que se aislan las sustancias mediante cromatografía en columna sobre $SiO_2/AgNO_3$ 5:1, eluyendo con mezclas hexano-éter de polaridad creciente.



Esquema 3.1.2.9
Deshidratación del cis-abienol D-15
Con $POCl_3$/Py

El componente menos polar identificado como labda-7,12Z,14-trieno (D-12), es un sólido de p.f. 44-46°C (hexano) y de $[\alpha]_D$= +15.8°, que en su espectro de UV muestra un máximo de absorción a 230.5 nm, de dieno conjugado dialquilsustituído, y en su espectro de masas (fig 110) el ión molecular a m/e 272, concordante con una fórmula $C_{20}H_{32}$.

El espectro de IR (fig 111) presenta bandas de doble enlace trisustituído (1670 cm^{-1}), grupo vinilo (1650, 984 y 905 cm^{-1}) y de dieno conjugado (1593 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^{1}H (fig 112) presenta señales singletes a δ 0.78, 0.85 y 0.87 ppm, de Me-20, Me-18 y Me-19, respectivamente, y dos metilos sobre doble enlace a 1.60 (Me-17) a 1.79 ppm (Me-16). En la región del espectro correspondiente a protones olefínicos aparece un multiplete a 5.40 ppm que integra por dos protones, de H-7 y H-12, junto con las señales correspondientes a un sistema ABX: dos dobletes, a 5.07 (J= 10.8 Hz, H-15) y 5.16 ppm (J= 17.3 Hz, H'-15), y un doble doblete (J= 17.3 y 10.8 Hz, H-14) a 6.79 ppm.

El espectro de RMN-^{13}C (fig 113, tabla 13) presenta algunas diferencias significativas con respecto al del producto de partida D-15, tales como la aparición de un nuevo doble enlace trisustituído y el apantallamiento considerable de los carbonos C-5 y C-9 y C-10, y en menor medida de C-6.

El apantallamiento mostrado por C-5 y C-10 cabe atribuirlo a la influencia del efecto γ-gauche que ejercen sobre estos carbonos, C-8 y C-7, respectivamente, (fig 3.1.2.3, a y b).

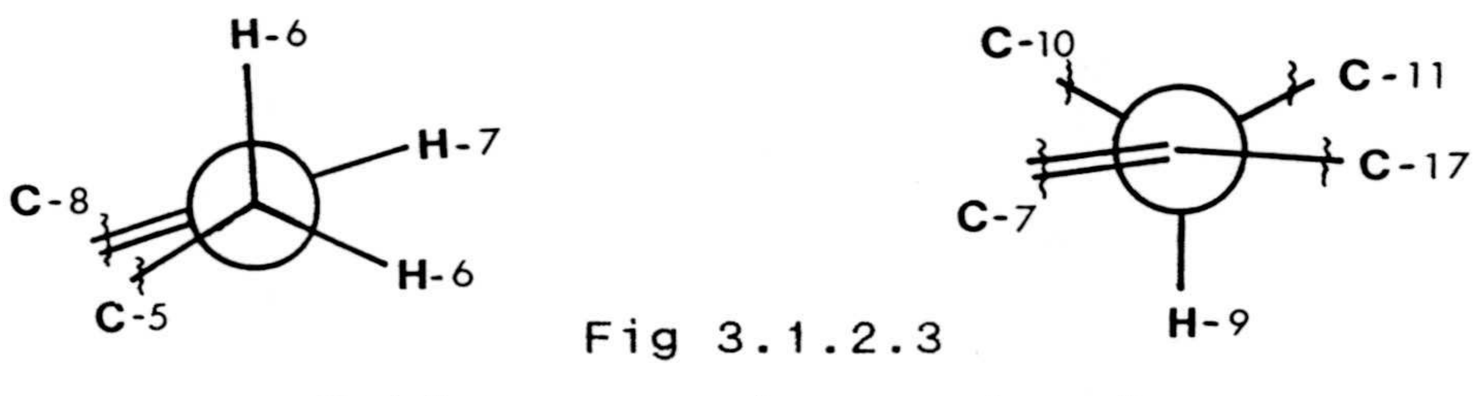


Fig 3.1.2.3

Rotámeros en torno al enlace C_6-C_7 (a) y C_8-C_9 (b) en el compuesto D-12

La insaturaciòn Δ^{12} se le asigna la configuraciòn Z, teniendo en cuenta el valor de δ para el Me-16 (19.9 ppm), si consideramos los valores descritos en estudios previos acerca de la configuraciòn de dobles enlaces trisustituidos, realizados sobre derivados del etileno en los que dicho metilo resuena a 23.7 o 15.1 ppm, segùn sea la configuraciòn Z o E (fig 3.1.2.4) [333].

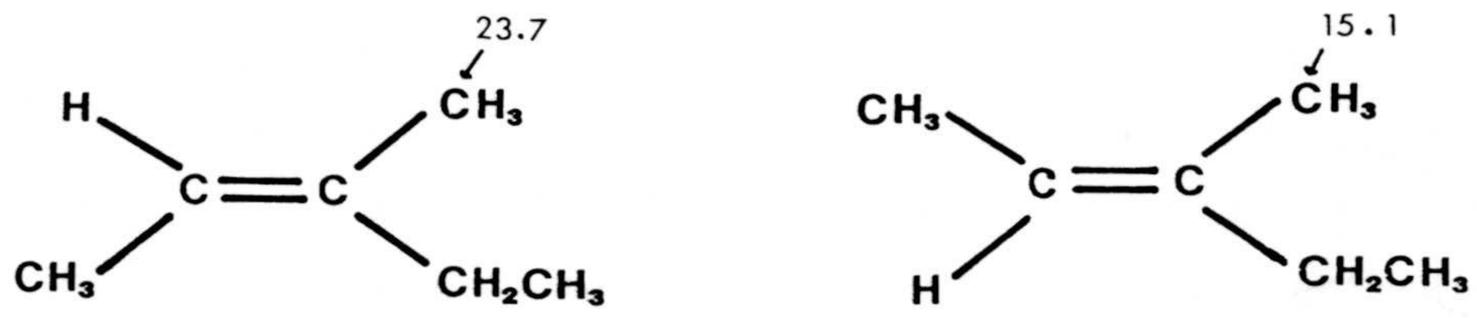
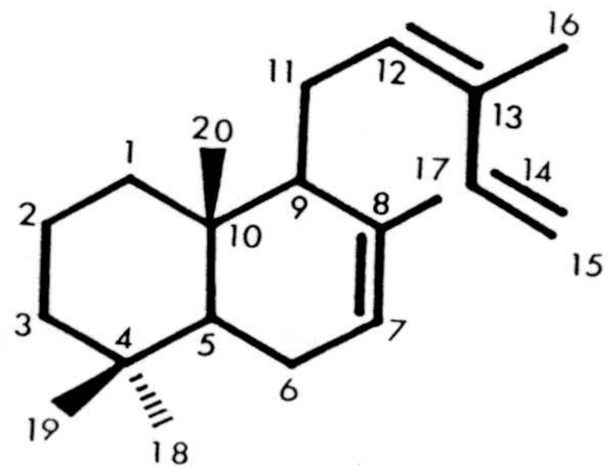


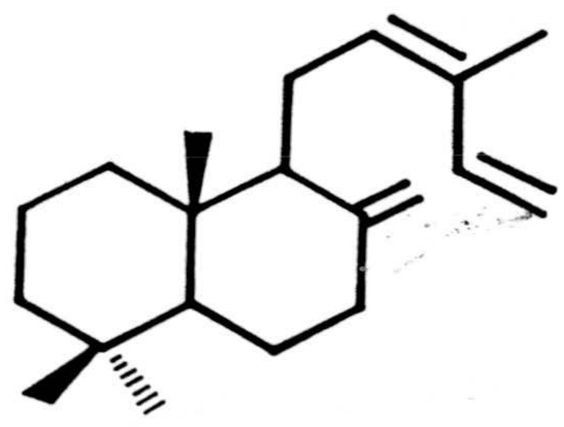
Fig 3.1.2.4

El espectro de masas y su tiempo de retenciòn es totalmente identico con el de D-12, por lo que se asigna esta estructura al producto natural.



D-12

El componente más polar, obtenido en la deshidratación de D-15, labda-12Z,14,8(17)-trieno (D-13), es un sirupo incoloro de $[\alpha]_D$= +49.9°, cuyo espectro de UV presenta un máximo de absorción a 230.1 nm.



D-13

El espectro de masas (fig 114) que muestra el ión molecular a m/e 272, presenta un modelo de fragmentación similar al observado en el de la sustancia D-11.

El espectro de IR (fig 115) presenta como más significativas absorciones de doble enlace exocíclico (1639 y 890 cm^{-1}), grupo vinilo (980 y 905 cm^{-1}) y de dieno conjugado 1600 cm^{-1} .

El espectro de RMN-^{1}H (fig 116) presenta señales singletes a 0.71, 0.80 y 0.86 ppm, de Me-20, Me-18 y Me-19, respectivamente, a 1.76 ppm doblete (J= 1.1 Hz) de metilo sobre doble enlace (Me-16), a 4.46 y 4.81 ppm dos dobletes (J= 1.5 Hz) de doble enlace exocíclico (H,H'-17) y a 5.30 ppm un triplete (J= 6.7 Hz) del protón olefínico de un doble enlace trisustituído

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE L ORADO

conjugado. El resto de los protones del sistema diénico conjugado origina un sistema ABX, constituído por dos dobletes, a 5.07 (J= 10.8 Hz, H-15) y 5.16 (J= 17.3 Hz, H'-15), y un doble doblete (J= 17.3 y 10.8 Hz, H-14) a 6.79 ppm.

El espectro de RMN-^{13}C (fig 117, tabla 14) presenta como diferencias más significativas frente al producto de partida, la desparición del carbono cuaternario oxigenado y la presencia de un doble enlace exocíclico.

Este compuesto presenta un tiempo de retenciòn en CG y un espectro de masas identicos a los de de D-13, que se identifica de esta manera como labda-12Z,14,8(17)-trieno.

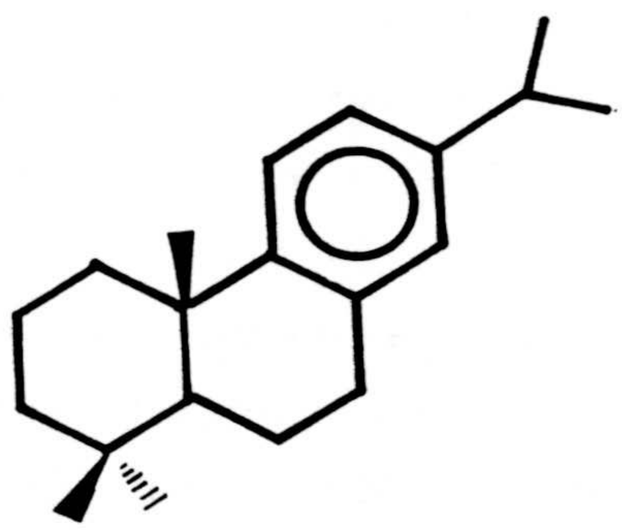
A la vista de estos datos se asigna al compuesto D-13 estructura de 12Z,14,8(17)-labdatrieno (D-13).

DITERPENOIDE D-14.

Aceite incoloro que presenta en su espectro de masas (fig 118) el ión molecular a m/e 270, concordante con una fórmua molecular $C_{20}H_{30}$.

El espectro de RMN-^{1}H (fig 119) muestra grandes analogías con el de la sustancia D-1 dehidroabietato de metilo (fig. 3), mostrando, en lugar de la señal correspondiente al grupo COOMe un nuevo singlete de metilo sobre Csp^3 cuaternario. Asi, aparecen señales singlete a 0.90, 1.15 y 1.22 ppm, correspondientes a los metilos en C-10 y C-4, respectivamente. A 1.19 ppm se observa un doblete (J= 6.5 Hz) de grupo isopropilo (Me-16 y Me-17), mientras que en la región de los protones aromáticos se distinguen tres singletes a δ 6.90, 7.02 y 7.14 ppm, los dos primeros ensanchados, correspondientes a tres protones.

Los anteriores datos son concordantes con los descritos en la literatura [334] para abieta-8,11,13-trieno (D-14).



D-14

DITERPENOIDE D-15.

Es un sólido incoloro de p.f. 34-6°C y $[\alpha]_D$= +3.5°, cuyo espectro de UV presenta un máximo de absorción a 238.1 nm, característico de dieno conjugado.

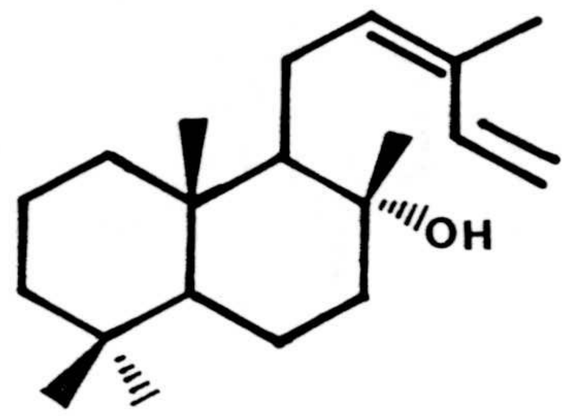
El espectro de masas (fig 120) presenta el ión molecular a m/e 290 , junto con otros fragmentos significativos, como los de m/e 272 [M^+-H_2O] y 257 [M^+-H_2O-Me].

En el espectro de IR (fig 121) aparecen bandas de absorción de alcohol terciario a 3437 y 1157 cm^{-1}. También se observan absorciones de grupo vinilo (3086, 1638, 987 905 y 899 cm^{-1}), y dobles enlaces conjugados a 1600 cm^{-1}.

El espectro de RMN-^{1}H (fig 122) muestra señales de singlete a δ 0.79 ,a 0.82 y 0.86 ppm, a 1.17, de metilo sobre carbono oxigenado, y a 1.78 ppm, de metilo sobre doble enlace.

En la región de los protones olefínicos aparece un triplete ancho (J= 7.0 Hz) a 5.5 ppm, de doble enlace trisustituído, y dos dobletes anchos, a 5.12 (J= 11.0 Hz) y 5.19 ppm (J= 17.5 Hz), que junto con un doble doblete (J= 11.0 y 17.5 Hz) constituyen el sistema ABX de un grupo vinilo.

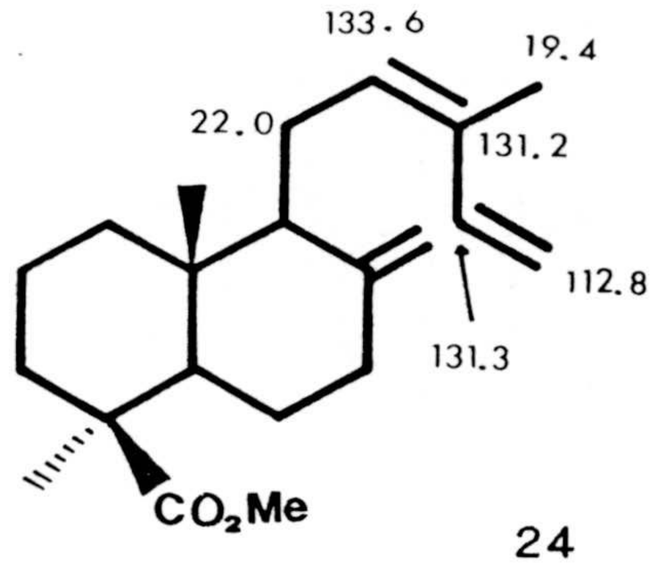
Estas propiedades revelan la existencia de un esqueleto de labdano, cuya cadena lateral contiene el sistema diénico, y concuerdan con los descritos por el cis-abienol (D-15) [335].



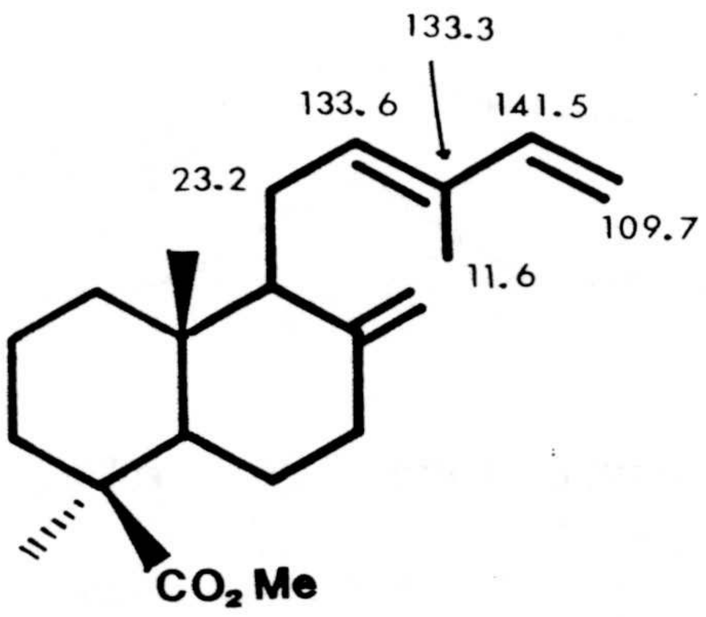
D-15

El espectro de RMN-^{13}C [315] (fig 123, tabla 15) confirma la estructura propuesta, permitiendo establecer inequivocmente la configuración del enlace Δ^{12} y del C-8.

En lo referente a la estereoquímica del doble enlace, el valor de δ para C-16 (19.97 ppm) es consistente con una configuración Z de Δ^{12}, si comparamos este valor de δ con el análogo de cis (24) y trans-comunato de metilo (25), ampliamente estudiados en nuestro grupo de investigación, corrobora la asignación realizada.

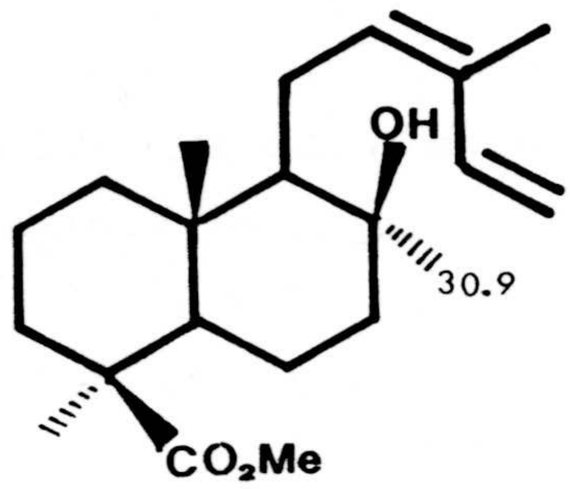


24

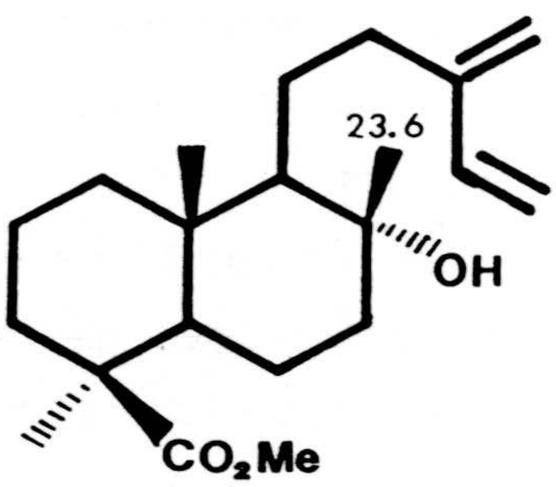


25

La estereoquímica de C-8 viene confirmada por el desplazamiento químico del Me-17. Cuando dicho metilo se encuentra en disposición ecuatorial su valor de resonancia se sitúa entorno a 30.96 ppm (26), mientras que cuando se dispone en posición axial (27) resuena alrededor de 23.6 ppm fig 3.1.2.6 [336, 337], debido a los efectos apantallantes γ-gauche que sobre el mismo ejercen C-10 y C-6 (fig. 3.1.2.5).



26



27

Fig 3.1.2.5

Rotámeros en torno al enlace C_8-C_7 (a) y C_8-C_9 (b) en el compuesto D-15

DITERPENOIDES D-16.

Es un sirupo incoloro de $[\alpha]_D$= +14°, que presenta en su espectro de UV un máximo de absorción a 237.9 nm, de dieno conjugado trialquilsustituído.

El espectro de masas (fig 124) presenta el ión molecular a m/e 290 y fragmentos significativos a m/e 272 [M^+-H_2O], 257 [M^+-H_2O-Me].

En el espectro de IR (fig 125) se observan, además de las bandas debidas a grupo alcohol terciario (3444, 1130 cm^{-1}) y dobles enlaces conjugados (3040, 1636, 975 y 871 cm^{-1}), las correspondientes a agrupación gem-dimetilo (1390 y 1378 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^{1}H (fig 126) presenta singletes a δ 0.81, 0.87 y 0.92 ppm, de metilo sobre carbono oxigenado a 1.19 ppm y de metilos sobre doble enlace a 1.71 y 1.82. Estas señales indican una estructura de hidroxilabdano, cuya cadena lateral posee una disposición inusual del sistema diénico. Los protones olefínicos de éste aparecen a δ 5.39 (c, J= 7.0 Hz, H-14), 5.63 (dd, J= 10.2 y 15.5 Hz, H-11) y 6.53 (d, J= 15.5 Hz, H-12).

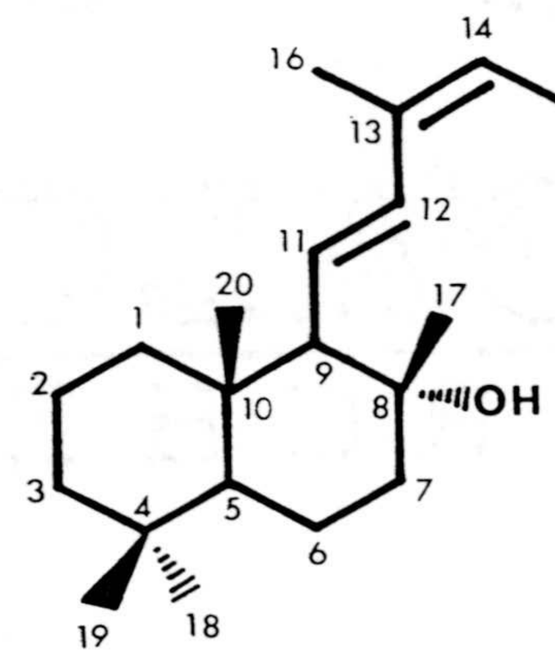
El espectro de RMN-^{13}C (fig 127, tabla 16), que muestra señales correspondientes a 20 carbonos, presenta como diferencias más significativas con respecto al de la sustancia D-15 aquellas debidas a la diferente localización de las insaturaciones. Así, las señales correspondientes a metileno (23.2 ppm) y vinilo (133.9 y 133.8 ppm), que presentaba el espectro de D-15, no se observan ahora, apareciendo en su lugar otras correspondientes a metilo (20.8 ppm) y doble enlace

disustituído (132.5 y 125.5 ppm).

La configuración en C-8 se establece de nuevo sobre la base del desplazamiento químico de Me-17 (25.4 ppm) (fig 3.1.2.6).

La configuración Z del enlace Δ^{13} se deduce de un modo análogo al que se indicó para D-11. El desapantallamiento de Me-16 (20.9 ppm) y el consiguiente apantallamiento de C-12 (125.6 ppm) y Me-15 (13.2 ppm), debidas al mutuo efecto γ-sinperiplanar.

A la vista de los anteriores datos se asigna a esta sustancia estructura de neoabienol (D-16).



D-16

Las estructuras asignadas a D-15 y D-16 se han confirmado mediante correlación química de ambos compuestos.

Reordenamiento térmico de cis-abienol (D-15).

Cuando se calienta D-15 durante 45 min a 200°C tiene lugar un reordenamiento de la cadena lateral que conduce a la formación de neoabienol (D-16) [338].

La reacción implica una transposición 1,5-sigmatrópica de hidrógeno, lo que requiere que D-15 adopte la conformación adecuada b (fig 3.1.2.7), en la que las interacciones entre los metilos Me-20 y Me-17 y la cadena lateral (C-14, C-15 y C-16) es mínima.

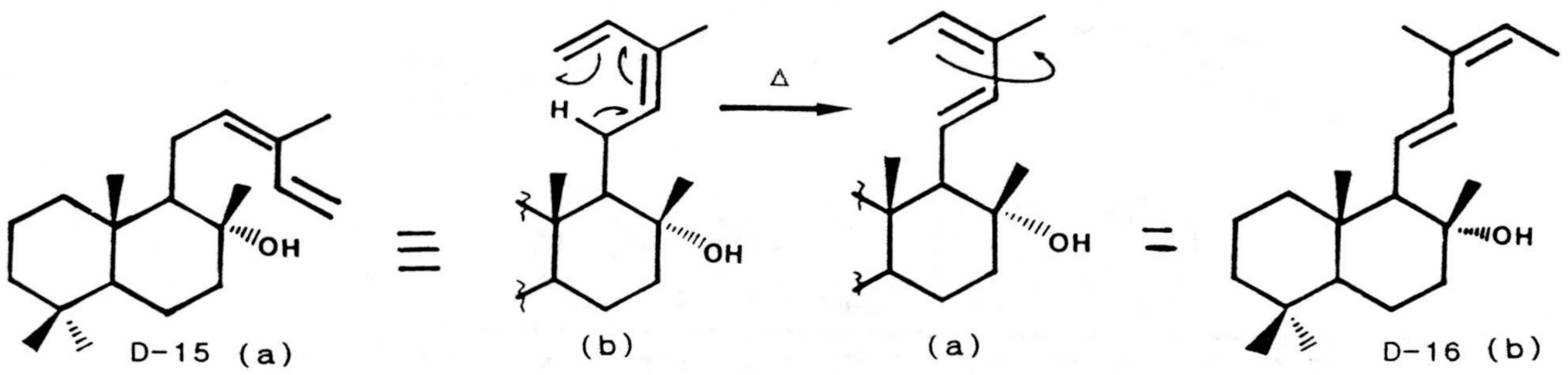


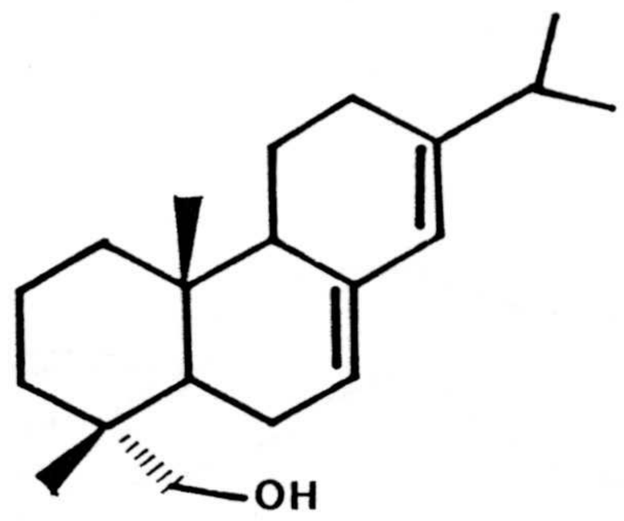
Fig 3.1.2.7
Reordenamiento térmico del cis-abienol al neoabienool

El hecho de que la formación de D-16 transcurra con elevado rendimiento, tratándose de un proceso reversible, cabe atribuirlo a la mayor estabilidad termodinámica de D-16, resultante de las menores interacciones estéricas en esta sustancia frente a D-15 y del mayor grado de sustitución que presentan los dobles enlaces en el producto obtenido, que se traduce en una mayor estabilidad electrónica.

Tras realizar diferentes ensayos, en que se utilizan distintas temperaturas y tiempos de reacción (Vease parte experimental), se han seleccionado como condiciones óptimas 200°C y 45 min [339]. El calentamiento a temperaturas más elevadas exige tiempos de reacción demasiado cortos (por ejemplo 240°C y 5 min) para evitar la polimerización de la muestra.

DITERPENOIDE D-17.

Es un liquido siruposo de $[\alpha]_D$= -94.5°, que se caracteríza como 18-hidroxiabieta-7,13-dieno (D-17).



D-17

su espectro de UV presenta un máximo de absorción a 232.5 nm de un sistema diénico heteroanular con 4 sustituyentes carbonados y un doble enlace exocíclico.

El espectro de masas (fig 128) presenta el ión molecular a m/e 288, acorde con la fórmula molecular $C_{20}H_{32}O$.

El espectro de IR (fig 129) muestra absorciones de alcohol primario (3357 y 1041 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^{1}H (fig 130) guarda una gran similitud con el de la sustancia D-2 abietato de metilo, apareciendo dos singletes a 0.81 y 0.86 ppm, de Me-20 y Me-19, respectivamente, junto con un doblete (J= 6.5 Hz) a 0.99 ppm, que integra por 6 protones, del grupo

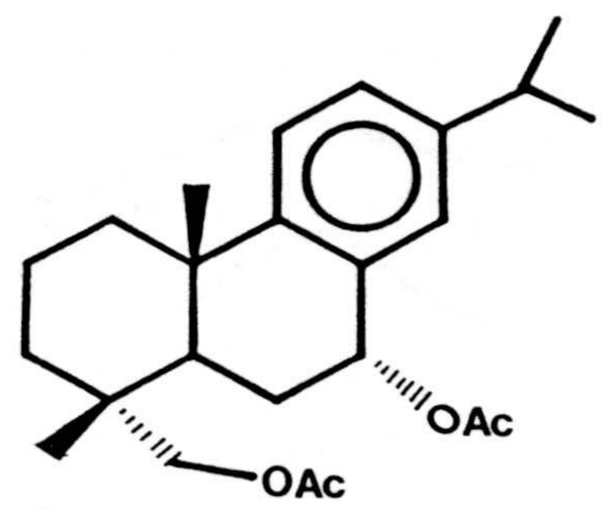
isopropilo. En lugar de la señal del metoxicarbonilo, que mostraba el espectro de D-2, aparece a 3.25 ppm un sistema AB de los dos protones de un metileno oxigenado (H,H'-18). Las señales de los protones olefínicos, aparecen a 5.41 ppm (singlete ancho, H-7) y 5.77 ppm (s, H-14).

En el espectro de RMN-^{13}C (fig 131, tabla 17) es significativa la señal correspondiente al metileno C-18 oxigenado (72.1 ppm). El resto de las señales se asignan mediante comparación con los datos de RMN-^{13}C de D-2, encontrados en la literatura [315].

La localización del hidroxilo en la posición C-18, se ha establecido de acuerdo con consideraciones biogenéticas, teniendo en cuenta la presencia en la planta de D-2, que posee el grupo COOMe en posición ecuatorial. Ademas el valor de δ en RMN-^{1}H esta de acuerdo con esa disposición [340] que se confirma al reducir D-2 con $LiAlH_4$ en éter fàcilmente a D-17.

DITERPENOIDE D-18.

Es un sólido cristalino incoloro de p.f 104-6°C y $[\alpha]_D$= +14°, identificado como 7α,18-diacetoxiabieta-8,11,13-trieno (D-18).



D-18

Su espectro de masas (fig 132) presenta el ión molecular a m/e 386 y fragmentos a m/e 343 [M^+-Ac] y 284 [M^+-Ac-OAc]. Estos datos unidos a los extraidos de los espectros de RMN-^{1}H y RMN-^{13}C establecen una fòrmula $C_{24}H_{34}O_4$.

En el espectro de IR (fig 133) se observan absorciones a 3035, 3025, 1586, 912 y 850 cm^{-1}, debidas a anillo aromático, y bandas de acetato a 1763, 1747 y 1240 cm^{-1}.

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 134) se observan, además de las señales correpondientes a los grupos acetoxilo, a 2.04 ppm (C_{18}-OAc) y 2.06 ppm (C_7-OAc),

singletes de metilo a δ 0.95 (Me-20) y 1.19 ppm (Me-19), mientras que el grupo isopropilo aparece como sendos dobletes (J= 6.9 Hz) a 1.23 y 1.24 ppm (Me-16, Me-17) y un heptuplete (J= 6.9 Hz) a 2.87 ppm (H-15). Son asimismo significativas las señales correspondientes al metileno en C-18, dobletes (J= 11,1 Hz) a 3.69 y 3.96 ppm cuyo δ es característico de su disposición ecuatorial [340], y al protón H-7, bencílico y geminal a acetoxilo, que resuena a 6.02 ppm como un pseudotriplete (J= 3.2 Hz). En la región de los protones aromáticos se distinguen tres señales, dos dobletes, a δ 7.07 (J= 2.0 Hz, H-14) y 7.26 ppm (J= 8.5 Hz, H-11), y un doble doblete (J= 2.0 y 8.5 Hz) a 7.19 ppm, debido a H-12.

La configuración de C-7 se ha determinado en base a la multiplicidad de H-7, que resuena como triplete con J pequeña, lo que implica que H-7 debe formar aproximadamente el mismo ángulo diedro con H-6 y H'-6, gauche respecto a ambos protones, y por tanto colocarse en disposición pseudoecuatorial (fig 3.1.2.8).

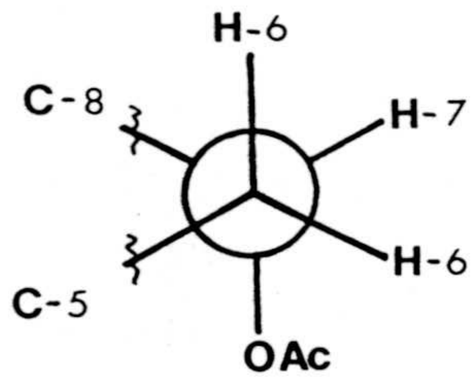


Fig 3.1.2.8
Rotámero en torno al enlace C_6-C_7 en el compuesto D-18

Esta configuración se ve confirmada por el desplazamiento químico de H_{α}-6 que resuena como doble triplete (J= 12.1 y 3.2 Hz) a 2.32 ppm. Este considerable desapantallamiento cabe atribuirlo a su situación ecuatorial y a la anisotropía del grupo acetoxilo α en C-7 (fig. 3.1.2.8b).

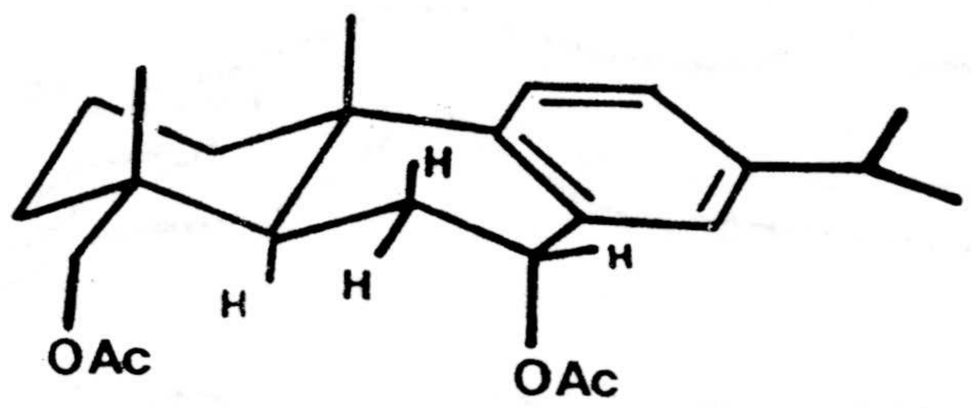
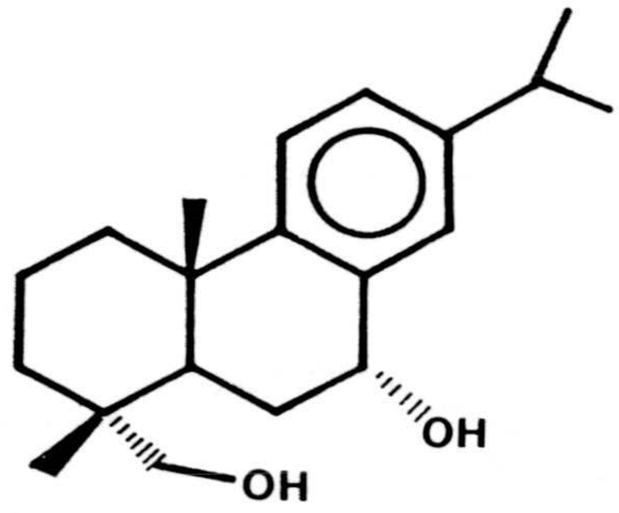


Fig 3.1.2.8b

En el espectro de RMN-^{13}C (fig 135, tabla 18) se observan como datos más significativos, 6 señales de anillo aromático, a 124.42, 127.17, 128.30, 131,94 y 147.88 ppm, 4 señales de dos acetatos (170.74, 21.06 ppm y 170.99, 21.61) ppm y dos señales de carbono geminal a acetato, un metino a 70.41 y un metileno a 72.02 ppm. Las demás señales se han asignado mediante comparación con las de D-1.

Hidrólisis alcalina de 7α,18-diacetoxiabieta-8,11,13-trieno (D-18).

El tratamiento de D-18 con KOH/MeOH 2N rinde 28.



28

Su espectro de IR (fig 136) muestra una banda muy intensa de hidroxilo a 3433 cm^{-1}, y la ausencia de las bandas de acetato a, 1763 y 1747 cm^{-1}, que presentaba el espectro de D-18.

Su espectro de RMN-^{1}H (fig 137) presenta las señales de los metilos Me-20 y Me-19 a 0.80 y 1.14 ppm. la agrupación isopropilo se pone de manifiesto por un doblete a 1.22 ppm, que integra por 6H (Me-16, Me-17), y un heptuplete a 2.87 ppm. Los protones sobre C-18 originan un sistema AB a 3.29 ppm, (J= 11.0 Hz) el protón H-7 aparece como un singlete ancho a 4.76 ppm, mientras que los protones aromáticos H-11, H-12 y H-14, dan lugar a un único singlete ancho a 7.14 ppm.

Tratamiento de 7-oxo-dehidroabietato de metilo (D-5) con $LiAlH_4$.

28 también se ha obtenido mediante reducción de D-5 con un exceso de $LiAlH_4$ en éter.

TRITERPENOIDE T-2.

Es un sólido cristalino de p.f 165-7°C y $[\alpha]_D$= +27.2°, cuyo espectro de masas (fig 138) presenta el ión molecular a m/e 456 y fragmentos significativos a m/e 438 [M^+-H_2O], 423 [M^+-H_2O-Me] y 315 [$M^+-C_8H_{13}O_2$] que establecen el caracter de triterpeno

En el espectro de IR (fig 139) se distinguen bandas de alcohol secundario (3548, 1067 cm^{-1}), de carbonilo de γ-lactona (1750 cm^{-1}) y de gem-dimetilo (1378 y 1365 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^1H (fig 140) muestra dos dobletes (J= 4.4 Hz), a 0.32 y 0.49 ppm, de los protones de un anillo ciclopropánico. La presencia de un ciclopropano en un triterpeno sugiere la existencia de un esqueleto de cicloartano para esta molécula. Con esta estructura se asignan sin dificultad las señales de metilo del espectro, singletes a δ 0.86, 0.88, 0.93 y 0.96 ppm, correspondientes a Me-30, Me-29, Me-18 y Me-28, junto con dos dobletes de metilo unido a CH, a 0.94 (J= 6.3 Hz) y 1.27 ppm (J= 7.5 Hz), de Me-21 y Me-27, respectivamente. A 2.68 ppm aparece un sexteto (J= 7.5 Hz), de un metilo desapantallado por situarse α de carbonilo, a 3.45 ppm un triplete (J= 2.9 Hz) de un protòn geminal con hidroxilo y a 4.64 ppm un multiplete de un protòn geminal con anillo lactònico en la cadena lateral.

la presencia del anillo γ-lactónico (fig. 3.1.2.9) se ha establecido en base de los δ en RMN-^1H , realizando las asignaciones con ayuda del espectro de correlación H/H (fig. 141).

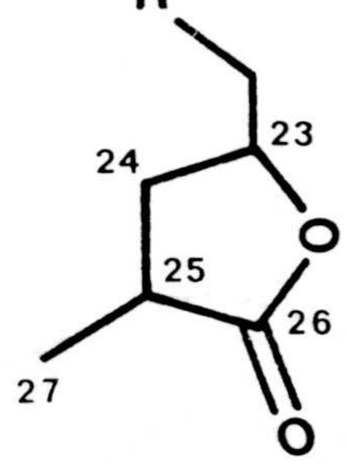


Fig 3.1.2.9

La señal de H-23 aparece a 4.64 ppm como un multiplete complejo con no menos de diez subbandas, lo que descarta su acoplamiento con un metilo secundario, pudiendo ser solamente vecinal de dos metilenos. El protón H-25, que aparece como un sexteto, correlaciona con el Me-27 y el metileno C-24, y éste a su vez lo hace con H-23.

En el espectro de RMN-^{13}C (fig 142, tabla 19) se hace la asignación completa de las señales de la cadena lateral, con ayuda de los espectros de correlación H/H y H/C (fig 143 y 144) como se recoge en la tabla 3.1.2.1.

H	δ (ppm)	C	δ (ppm)
H_{ax}-2	1.86	2	27.50
H_{eq}-2	1.96	2	27.50
H_{ax}-3	3.45	3	76.96
H_{ax}-6	1.45	6	21.07
H_{eq}-6	0.75	6	21.07
H-19	0.32	19	29.79
H'-19	0.49	19	29.79
H-20	1.62	20	33.06
H-22	1.10	22	42.76
H'-22	1.78	22	42.76
H-23	4.64	23	76.03
H,H'-24	2.04	24	36.44
H-25	2.68	25	34.17
H-18	0.93	18	18.10
H-21	0.94	21	18.12
H-28	0.96	28	25.87
H-27	1.27	27	15.91
H-29	0.88	29	21.23
H-30	0.86	30	19.27

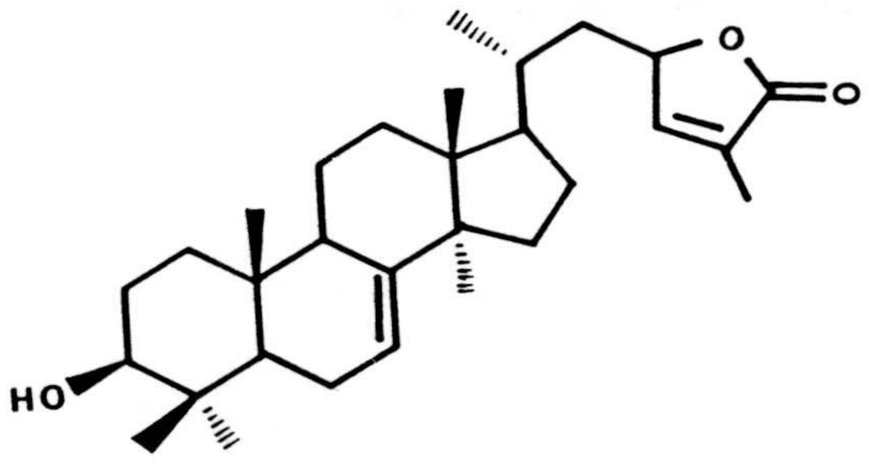
tabla 3.1.2.1

Las demas señales de los anillos A, B, C, D se han asignado con ayuda de los espectros de estructuras semejantes (29 y 30) descritas en la literatura [326].

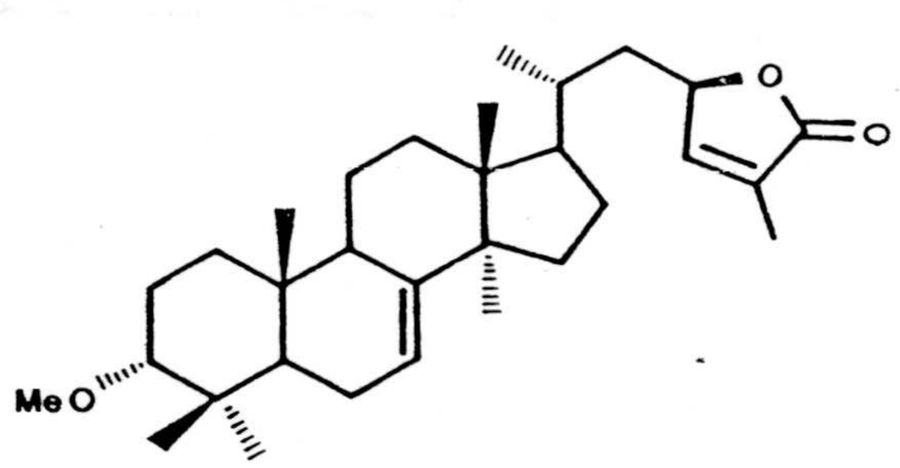
La configuración en el centro C-23 se ha determinado comparando los datos de RMN-^{13}C de la cadena lateral con los correspondientes de los epímeros 23 R y 23 S del compuesto 29 que se recogen en la tabla 3.1.2.2.

C	T-2	29 a	29 b	30
20	33.1	33.4	34.3	33.5
21	18.2	18.4	19.2	18.4
22	42.7	40.4	40.1	40.5
23	76.1	79.0	80.4	79.0
24	36.4	149.7	149.0	149.7
25	34.2	129.4	129.7	129.4
26	180.2	174.4	174.2	174.4
27	15.9	10.6	10.7	10.6

tabla 3.1.2.2



29 (a) 23R
(b) 23S

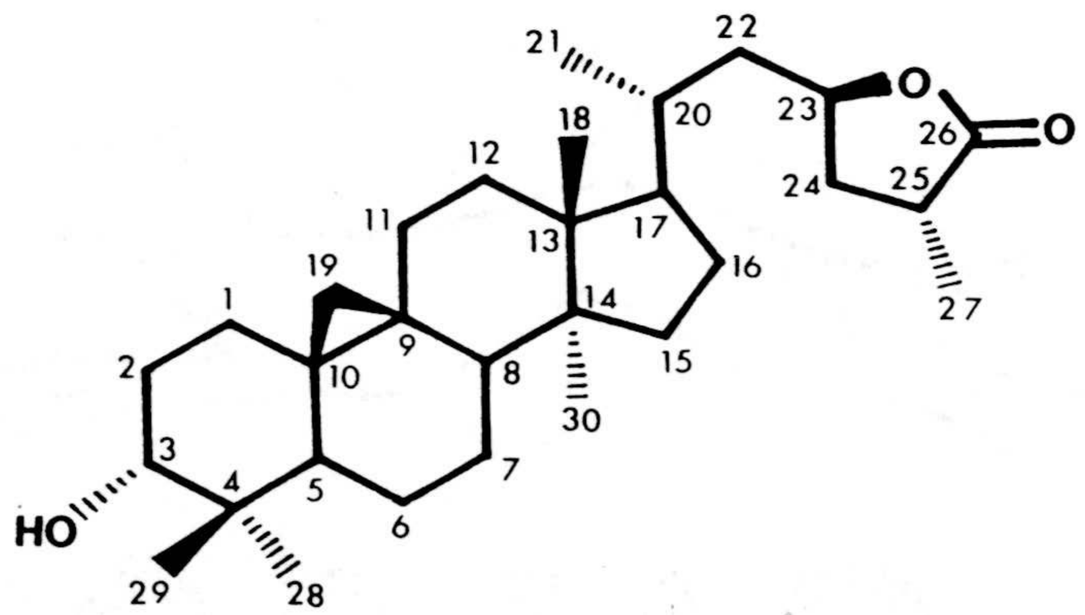


30

La configuración α-OH en el centro C-3 se ha determinado fundamentalmente en base de la multiplicidad de la señal de H_β-3 y su constante de acoplamiento. H_β-3 aparece como pseudotriplete (J= 2.9 Hz), lo que debe localizarlo en la posición pseudoecuatorial, de manera que se acople de igual modo con H_α-2 y H_β-2. Su

localización en H_α-3 lo dejaria gauche con H_α-2 y antiperiplanar con H_β-2, debiendo en ese caso aparecer la señal de H_α-3 como doble doblete.

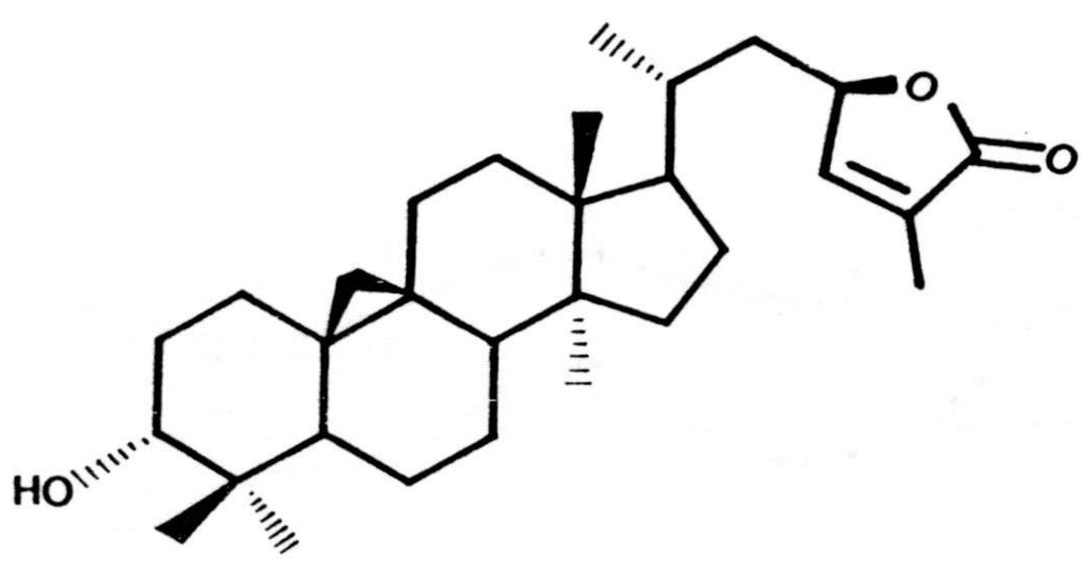
Con los resultados de esta discusiòn se establece la estructura de T-2 como (23R) 3α-hidroxi-9,19-ciclo-9βlanosta-23,26-olida.



T-2

TRITERPENOIDE T-3.

Es un sólido incoloro, de p.f 179-80°C y $[\alpha]_D$= +27.8°, que se caracteríza como (23R),3α-hidroxi-9,19-ciclo-9βlanosta-24-en-23,26-olida (T-3).



T-3

Su espectro de UV presenta un máximo de absorción a 206.1 nm, debido a la transición π--->π^* de una γ-lactona α,β-insaturada.

El espectro de masas (fig 145) presenta el ión molecular a m/e 454 revelando la existencia de una insaturación más que el triterpeno T-2.

El espectro de IR (fig 146) muestra bandas de absorción características de alcohol secundario (3486, 1054 cm^{-1}), de doble enlace trisustituído (1665 cm^{-1}), asi como de carbonilo de γ-lactona α,β-insaturada (1749 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^{1}H (fig 147) presenta dos dobletes (J= 4.2 Hz) de protones ciclopropánicos a 0.33 y 0.50 ppm (H,H'-19), de igual manera que en T-2 la presencia de un anillo ciclopropánico sugiere la existencia de un esqueleto de cicloartano para esta molécula. A 0.86 ppm un singlete, que integra por 6 protones, de Me-29 y Me-30, y a 0.87 y 0.93 ppm dos singletes de Me-18 y Me-28. La señal del Me-21 aparece como doblete (J= 8.0) a 0.98 ppm, mientras que a δ 1.89 ppm se observa un triplete (J= 1.7 Hz) de metilo sobre doble enlace (Me-27). El protón H_{β}-3 aparece como pseudotriplete a 3.45 ppm (J= 2.8 Hz), mientras que H-23 aparece como multiplete a 4.97 ppm, más desapantallado que en T-2 al situarse en posición alílica y el protón olefínico H-24 a 6.98 ppm.

Los valores de δ de los carbonos de los anillos A, B, C y D (espectro de RMN-^{13}C en fig 148, tabla 20) son similares a los encontrados para el triterpeno T-2, observándose ahora la presencia de una insaturación en la cadena lateral, entre C-24 (149.8 ppm) y C-25 (129.4), concordante con los datos correspondientes a los compuestos 29 y 30, antes citados, que también permiten asignar una configuración R a C-23, que se ve apoyada por el δ de H-24 (6.98 ppm) en el espectro de RMN-^{1}H , frente al valor de δ 7.02 ppm correspondiente a este mismo protón en el epímero S [327].

La disposición pseudoecuatorial de H-3 se estableció de igual manera que en T-2.

Hidrogenación de T-3. obtención de T-2 y 31.

Con el fin de confirmar la estructura asignada a los triterpenos T-2 y T-3, y comprobar la configuración de C-25 en el primero de ellos, se ha procedido a hidrogenar una mezcla de T-3 y T-2 disueltos en THF, en presencia de Pd/C 10 % como catalizador, a 1.6 atm de presión.

La presencia de T-2 en la mezcla inicial facilita considerablemente la asignación, tanto en el espectro de RMN-^{1}H como de RMN-^{13}C , de las señales correspondientes a cada epímero, debido al exceso en que se encuentra T-2 en el crudo final.

Asi en el espectro de RMN-^{1}H (fig 149) se pueden distinguir perfectamente las señales correspondientes a 31. Entre las más significativas se le atribuye un multiplete a 4.45 ppm, de H-23 y un sexteto (J= 7.0 Hz) a 2.65 ppm, de H-25, los dos ligeramente apantallados con respecto a los protones análogos de T-2, mientras aparece una nueva señal a δ 2.43 ppm (ddd, J= 5.3, 8.5 y 12.4 Hz) de H_{β}-24), considerablemente desapantallada. Por otra parte, el metilo Me-27 se observa como doblete (J= 7.0 Hz) a 1.25 ppm.

El desapantallamiento que presenta H_{β}-24 en la sustancia 31 es debido al efecto estérico que sobre el mismo ejerce el Me-27 [341], que se coloca en disposición pseudoecuatorial (β) como se puede apreciar en la fig 3.1.2.10.

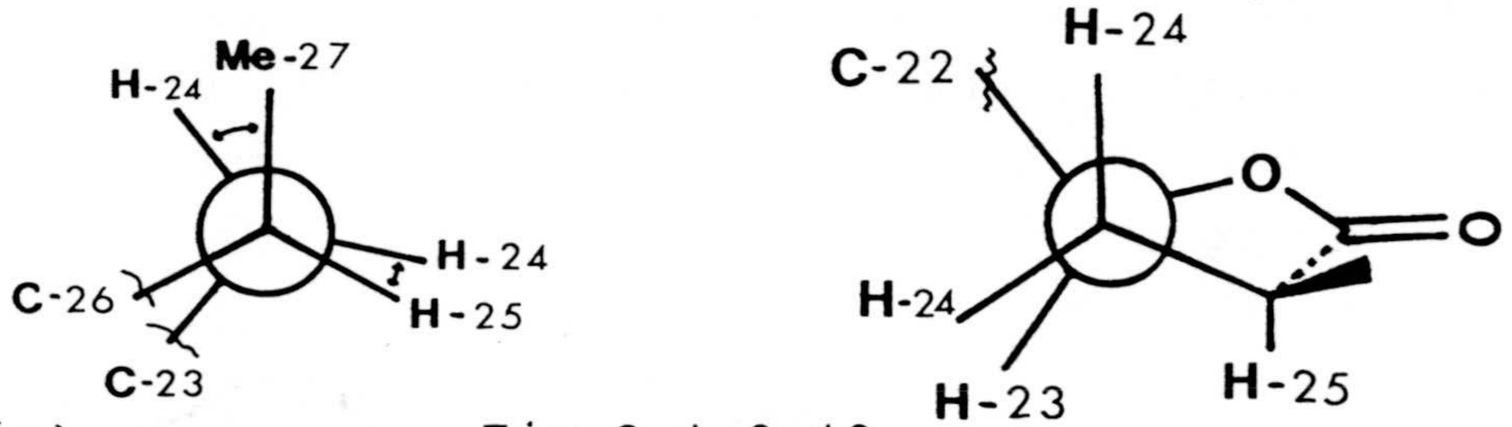
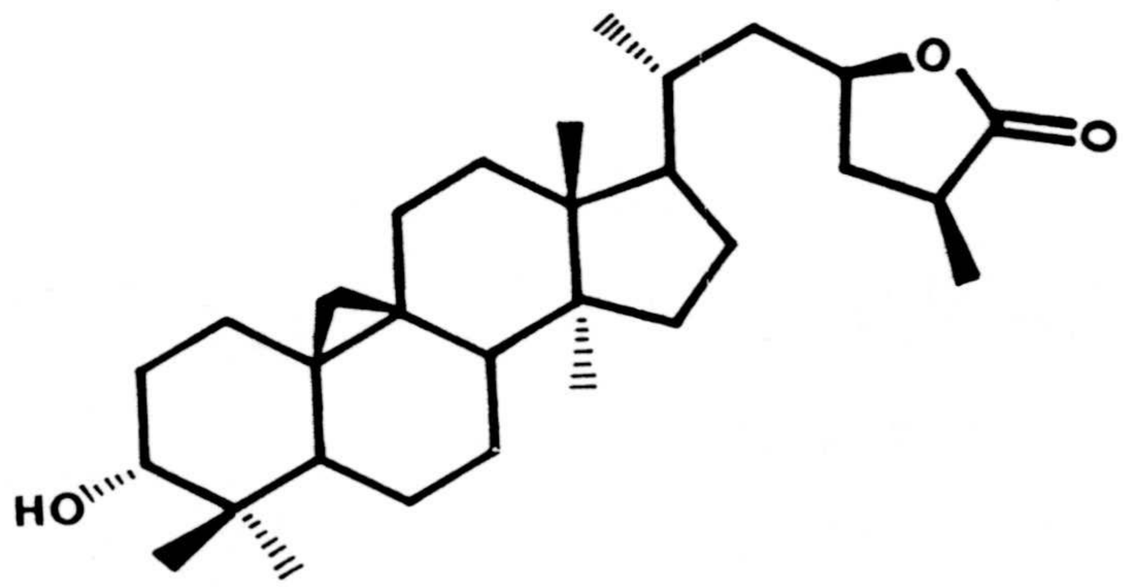


Fig 3.1.2.10

Rotámeros en torno al enlace $C_{24}-C_{25}$ (a) y $C_{24}-C_{23}$ (b) en el compuesto 31

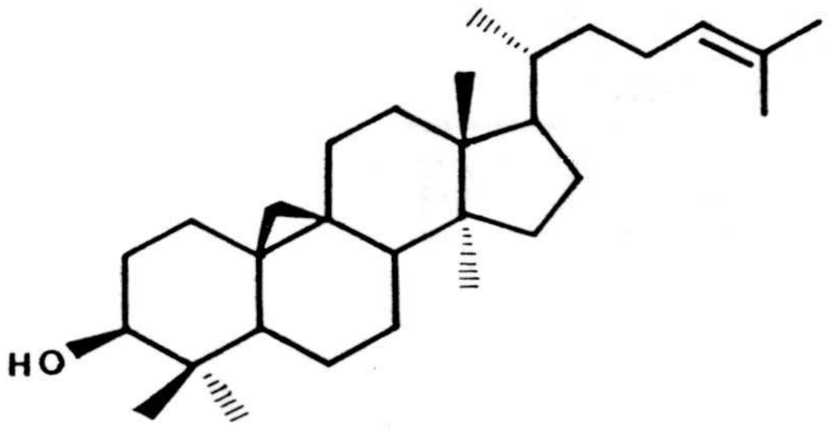
En el espectro de RMN-^{13}C (fig 150,151, tabla 21) de la mezcla de hidrogenación se asignan perfectamente las señales correspondientes a 31, por exclusión de las debidas a <u>T-2</u>.



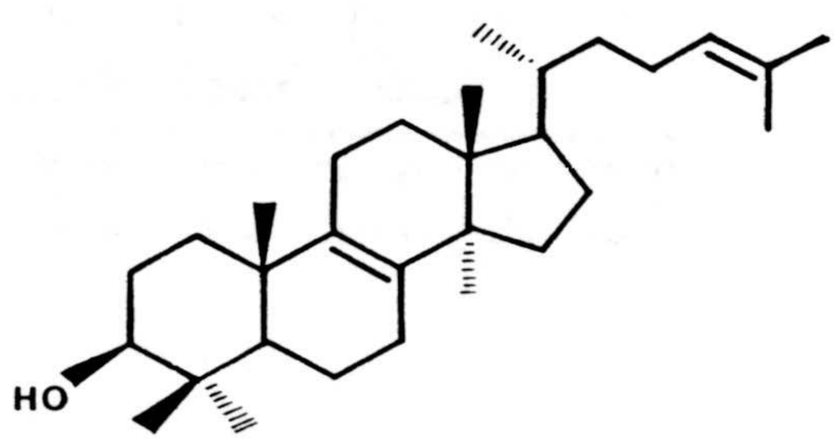
31

Estudio conformacional de T-1, T-2 y T-3.

Bloch et al han observado que el cicloartenol (32)posee un efecto estabilizador de las membranas celulares, mientras que el lanosterol (33) no presenta esta actividad [342, 343], y han demostrado que dicho efecto está ligado a la conformación que cada uno adopta preferentemente (I y II, respectivamente), y a su capacidad de inducir interacciones intermoleculares de tipo Van der Waals. Como puede observarse en la fig 3.1.2.11, la disposición axial que presenta el Me-30 en la conformación II del lanosterol (33) no favorece tales interacciones.

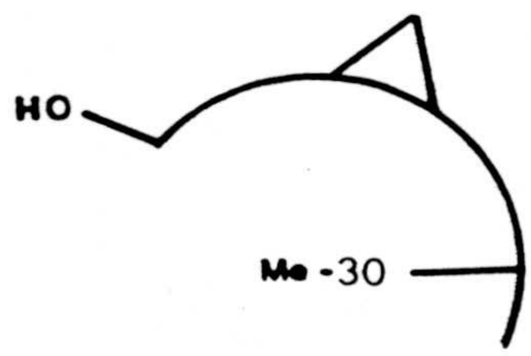


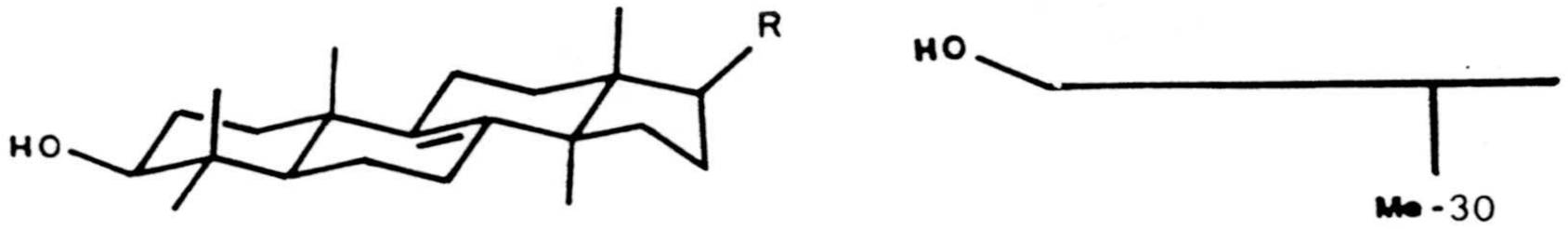
32



33

I

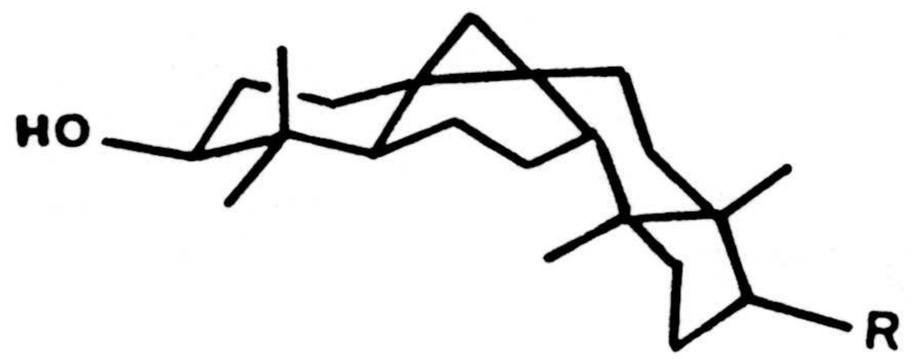




II

Fig 3.1.2.11

Un estudio reciente en el que se combina la determinación de minimos de energía en conformaciones, mediante estudios de mecánica molecular (SYBYL Software) [344], y el análisis mediante espectroscópia de RMN, ha demostrado que el anillo B del cicloartenol adopta la conformación semisilla III (fig 3.1.2.12), en lugar de la bote representada en I. Como puede observarse, en ésta el C-6 queda por encima y el C-7 por debajo del plano ecuatorial del anillo A. Tal disposición se pone de manifiesto, entre otros hechos, en el considerable apantallamiento de H_{β}-6, que resuena como doble cuadruplete (J= 2.5 y 12.5 Hz) a 0.76 ppm, debido a la proximidad de dicho protón respecto al eje de simetría C_3 del anillo ciclopropánico; este apantallamiento también se observa en el espectro de T-2, T-3 y 31.



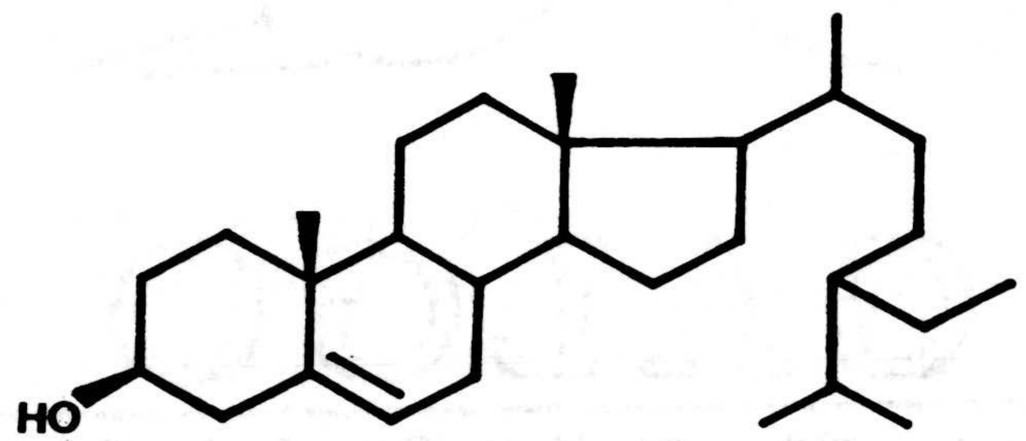
III

Fig 3.1.2.12

Los resultados de experimentos NOE descritos en la bibliografía [344] apoyan asimismo, esta conformación. Asi, la irradiación del Me-29 da lugar a un apreciable NOE en Me-28, H_{β}-2 y H_{β}-6, mientras cuando se irradia el Me-30 dicho efecto se observa especialmente en H_{α}-16, H_{α}-11 y H_{α}-7.

ESTEROIDE E-1.

Es un sólido incoloro de p.f 135-6°C que se caracteríza como β-sitosterol (E-1), de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas (Vease parte experimental), por comparación con la de una muestra patrón.



E-1

3.2-COMPOSICION QUIMICA DE LA MADERA DE ABIES MAROCANA.

3.2.1-Composición química de la fracción ácida del extracto hexánico de la madera de *Abies marocana*.

3.2.1.1-Extracción y fraccionamiento.

La parte leñosa de la planta, secada al aire y triturada, se extrae con hexano en sistema soxhlet.

El extracto hexánico asi obtenido, se descera disolviéndolo en la mínima cantidad de cloroformo, añadiendo a continuación MeOH caliente y dejando enfriar hasta temperatura ambiente y luego durante 24h a -10°C.

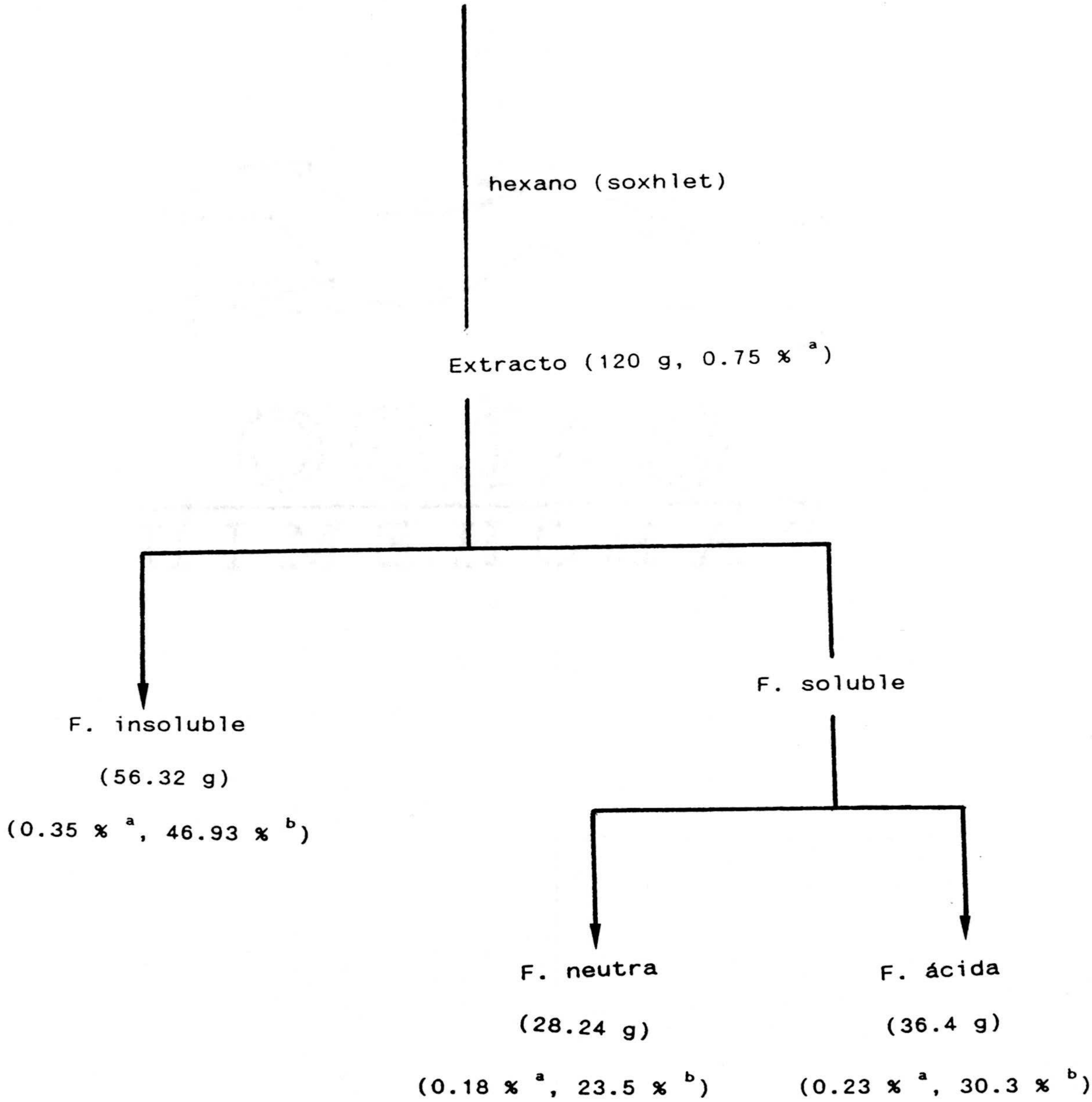
La fracción soluble se fracciona, extrayendo con disoluciones de NaOH, la fase orgánica resultante proporciona la parte Neutra del extracto. La fase acuosa se acidula con HCl 2N y se extrae con éter proporcionando la parte Acida (Esquema. 4).

3.2.1.2-Aislamiento y caracterización.

La fracción ácida se esterifica por tratamiento con diazometano en éter y el crudo obtenido se cromatografia en columna a presión (1 Kg/cm^2) sobre SiO_2, empleando mezclas H-E como eluyente.

Las fracciones resultantes son debidamente agrupadas mediante su análisis por cramatografia en capa fina y a través de sus caracteristicas espectroscópicas. Tras sucesivas cromatografias, en columna y/o en capa gruesa se aislan las sustancias puras, tal como se indica en el esquema. 5.

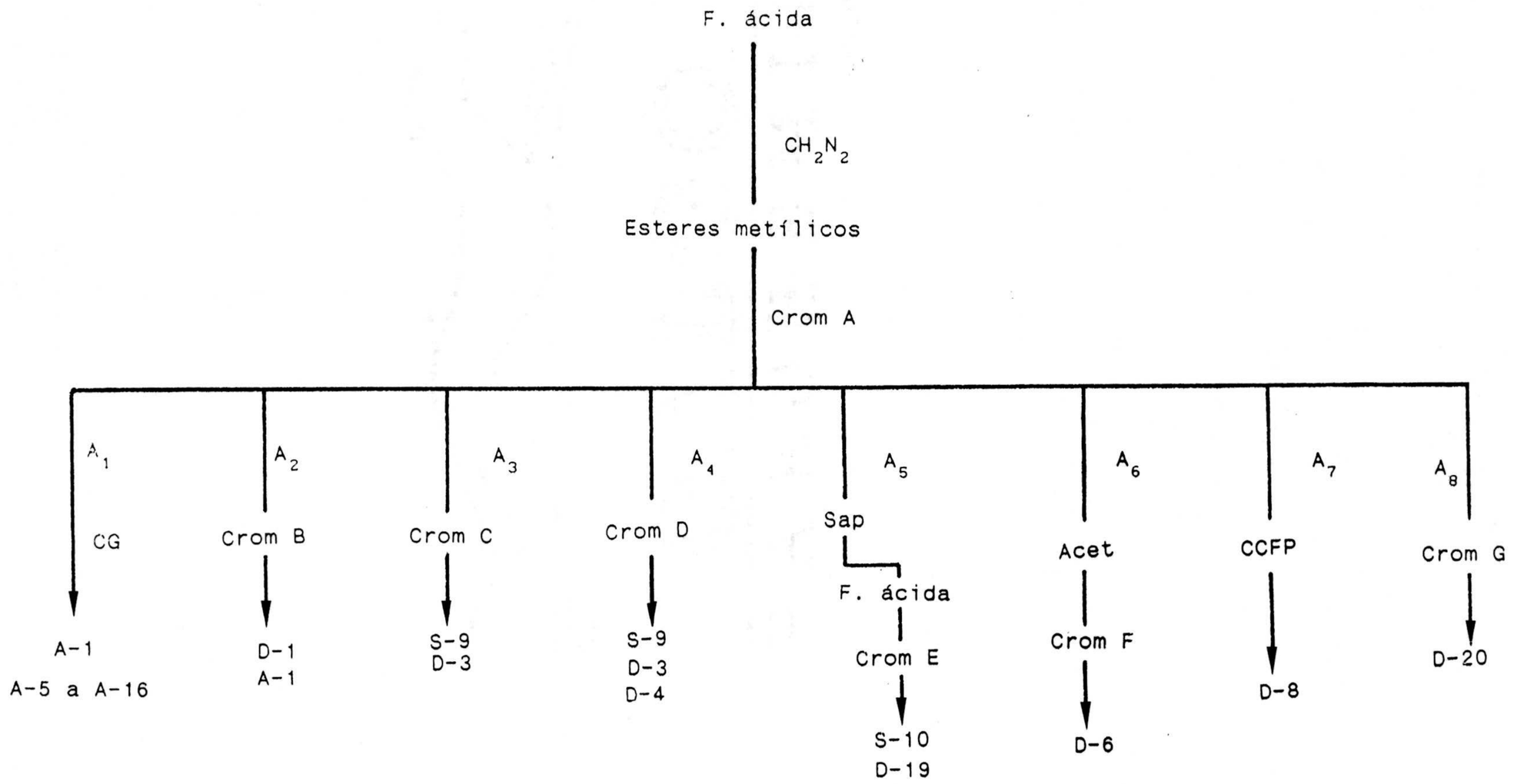
Esquema 4- Extracción y fraccionamiento del extracto hexánico de madera de *A. marocana*.



[a] Porcetages referidos a peso de madera

[b] Porcentages referidos a peso extracto

Esquema 5- Aislamiento de las sustancias de la fracción ácida (madera).



La agrupación A_1 (10.95 g) está constituida fundamentalmente por ácidos grasos, como revela su espectro de RMN-^{1}H (fig 154). Su estudio se ha llevado a cabo mediante cromatografia de gases, comparando los tiempos de retención con los de muestras estandar. Asi en el cromatograma (fig 155) se identificaron los ésteres metílicos de los ácidos que se recogen en la tabla 3.2.1.1. La nomenclatura abreviada, empleada para designar a estos ácidos, se ilustra utilizando el ácido oleico A-1 como ejemplo $C_{18:1w9}$: 18 indica el número de carbonos presentes en la molecula, 1 indica el numero de doble enlaces, w indica que se empieza a contar a partir del metilo terminal para localizar el primer doble enlace, y 9 su posición, mientras, cuando se pone el signo Δ, se empieza a contar a partir de la función ácida dando a ésta el número 1. Esta nomenclatura se emplea para designar dobles enlaces no conjugados como es el caso de los ácidos identificados, cuando no se indica nada se entiende que la configuración de la insaturación es cis; la abreviatura tr se emplea para denotar configuración trans. Se debe tener en cuenta que el siguiente doble enlace siempre está en posición homoalílica respecto al anterior [345].

Tabla 3.2.1.1 Componentes ácidos de la fracción A_1

Acidos	numero de carbonos	compuesto
miristico	$C_{14:0}$	A-5
pentadecanoico	$C_{15:0}$	A-6
palmitico	$C_{16:0}$	A-7
palmitoleico	$C_{16:1\Delta9}$	A-8
estearico	$C_{18:0}$	A-9
oleico	$C_{18:1w9}$	A-1
linoleico	$C_{18:2w6}$	A-10
γ-linoleico	$C_{18:3w6}$	A-11
α-linoleico	$C_{18:3w3}$	A-12
--	$C_{20:3w6}$	A-13
araquidónico	$C_{20:4w6}$	A-14
--	$C_{20:5w3}$	A-15
--	$C_{22:6w3}$	A-16

SESQUITERPENOIDE S-9.

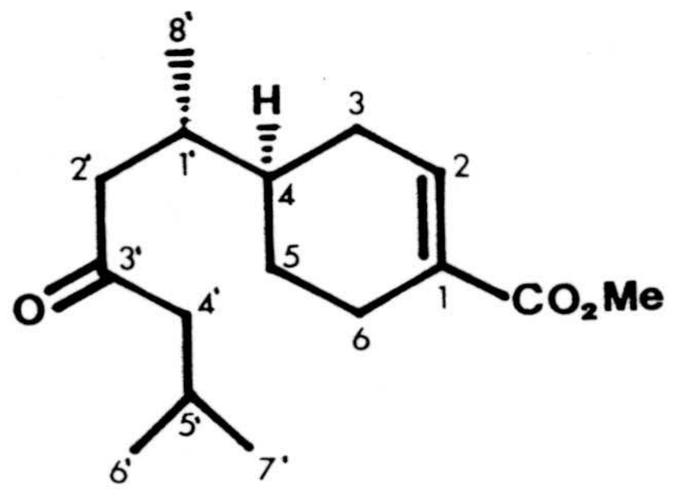
Es un sirupo aceitoso de $[\alpha]_D$= +60°, cuyo espectro de masas (fig 156) presenta el ión molecular a m/e 266, y otros fragmentos significativos a m/e 234 [M^+-MeOH], 209 [M^+-C_4H_9], 183 [M^+-C_4H_9-CO] y 166 [M^+-C_4H_9-CO-Me]de acuerdo con la fórmula $C_{16}H_{26}O_3$.

El espectro de IR (fig 157) muestra la existencia de cetona (1710 cm^{-1}), éster α,β-insaturado (1710, 1254 y 1084 cm^{-1}) y doble enlace trisustituido conjugado (1648 cm^{-1}).

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 158) de esta sustancia aparecen sendos dobletes, a δ 0.89, de metilo unido a metino, y 0.92 ppm, de grupo isopropilo y un singlete de éster metílico a 3.72 ppm. A 6.95 ppm resuena como multiplete un protón en posición β respecto a la agrupación éster.

Estos datos espectroscópicos son característicos de un esqueleto sesquiterpénico de bisabolano.

El signo positivo de la rotación óptica y los valores de los desplazamientos químicos en RMN-^{13}C (fig 159), cuya asignación se recoge en la tabla 22 son concordantes con los descritos en la literatura para la (4R,1'S)-(+)-epijuvabiona (S-9) [46, 346].

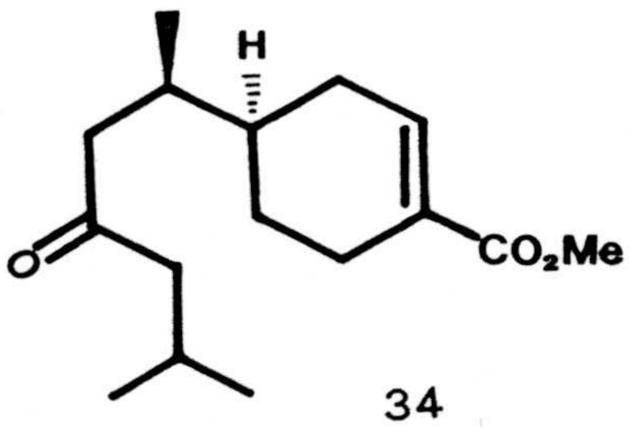


S-9

La configuración S de C-1'se deduce de los valores de desplazamiento químico de C-3 y C-5, que como puede apreciarse en la fig 3.2.1.1, en que se han representado las proyecciones de Newman a lo largo del enlace C_4-C_1,para esta sustancia y para su epímero en C-1', (4R,1'R)-(+)-juvabiona (34) [346], son los carbonos que experimentan una mayor variación en su entorno químico al producirse el cambio en la configuración. En la tabla 3.2.1.2 se recogen los valores de δ para estos carbonos en ambos diastereoisómeros.

C	S-9 δ (ppm)	34 δ (ppm)
C-3	28.1	29.4
C-5	25.7	24.5

Tabla 3.2.1.2



34

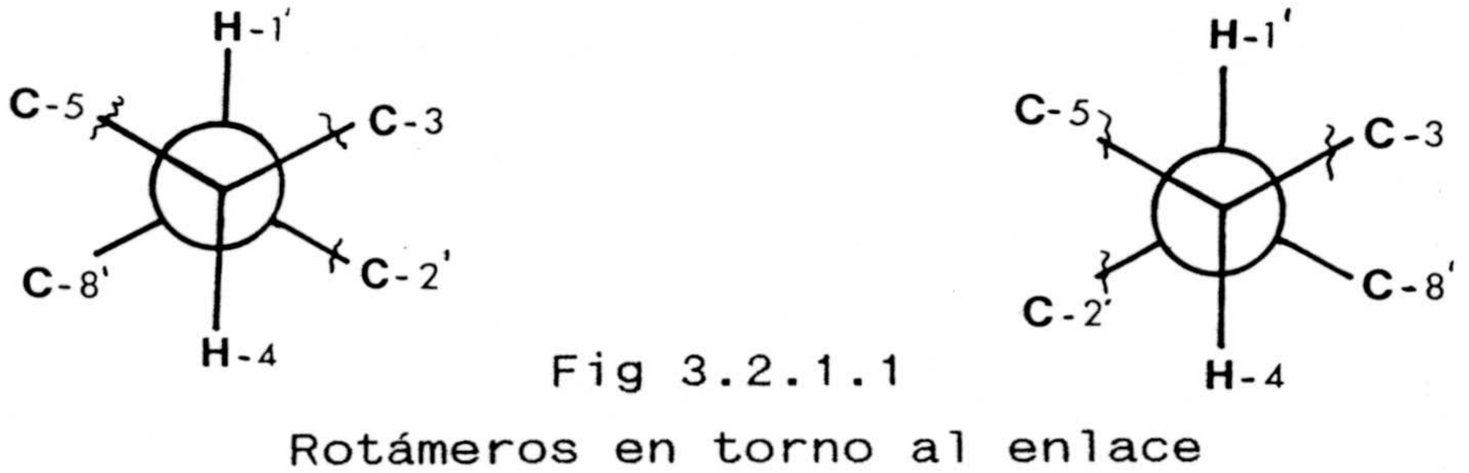
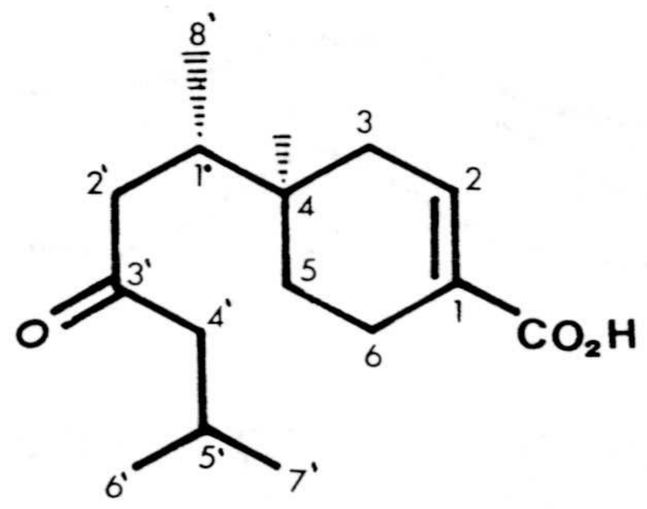


Fig 3.2.1.1
Rotámeros en torno al enlace
C_4-C_1, en el compuesto 34 (a) y S-9 (b)

La saponificación de S-9, rinde un líquido viscoso de $[\alpha]_D$= +71.2°, que presenta las propiedades espectroscópicas esperadas y que permiten identificarlo como ácido (+)-epitodomatuico (35).



35

Su espectro de UV, presenta un máximo de absorción a 221 nm, originado por una transición π--->π^* de un ácido α,β-insaturado.

El espectro de masas (fig 160) no muestra ión molecular, pero si fragmentos de facil asignación, a m/e 234 (M^+. $-H_2O$) y 207 (M^+. $-CO_2H$), consistentes con la fórmula $C_{15}H_{24}O_3$.

En el espectro de IR (fig 161) se observa la absorción del hidroxilo carboxílico como una banda ancha entre 3300 y 2500 cm^{-1}, de carbonilo cetónico y de ácido α,β-insaturado, a 1710 y 1686 cm^{-1}, respectivamente, y de doble enlace trisustituido conjugado (1646 cm^{-1}).

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 162), que muestra gran similitud con el de S-9, aparecen las señales correspondientes a Me-8'y al grupo isopropilo (Me-6'y Me-7') como doblete a δ 0.84, mientras que el protón

olefínico β resuena ahora a 7.10 ppm. Como diferencia más significativa cabe señalar la presencia de la señal correspondiente al protón del grupo carboxilo, singlete ancho a 10.00 ppm.

Con objeto de confirmar la estructura asignada a S-9, se han llevado a cabo algunas transformaciones químicas que permiten correlacionarla con otras sustancias descritas en la literatura [346] o caracterizadas previamente en nuestro grupo de investigación [46, 313].

Hidrogenación de (+)-epijuvabiona (S-10) con Pd. [347]

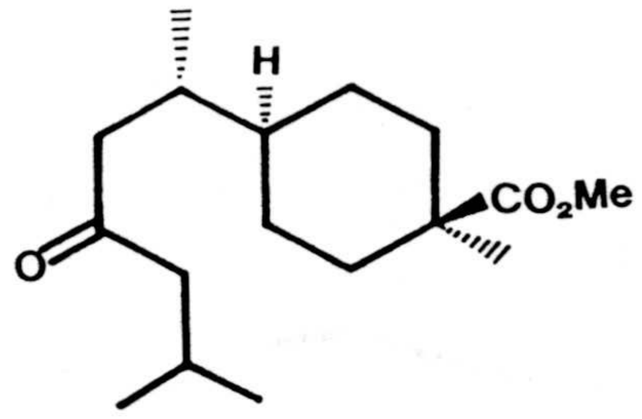
Mediante hidrogenación de una disolución de (+)-epijuvabiona (S-9) en MeOH, en presencia de Pd como catalizador, se obtiene un crudo del que mediante cromatografia en columna de SiO_2 se aíslan dos compuestos.

La sustancia menos polar es un sirupo, cuyo espectro de IR (fig 163) presenta bandas de éster (1731, 1201 y 1146 cm^{-1}) y de cetona (1713 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^1H (fig 164), que confirma la hidrogenación del doble enlace carbono-carbono por la ausencia de protón olefínico y la aparición de un multiplete a 2.59 ppm de protón geminal a la función éster, muestra las señales caracteristicas del esqueleto de bisabolano. Asi, además del singlete del éster metílico a 3.63 ppm, aparecen los dobletes correspondientes a Me-8', a 0.78 ppm (J= 6.0 Hz), y a la agrupación isopropilo, a δ 0.86 y 0.87 ppm (J= 6.8 Hz).

El espectro de masas (fig 165), con el ión molecular a m/e 268, consistente con una fórmula molecular $C_{16}H_{28}O_3$, tambien indica la incorporación en la nueva estructura de una molécula de H_2.

Los anteriores datos, junto con los del espectro de RMN-^{13}C (fig 166, tabla 23), coinsiden con los encontrados en la literatura [346] para la cis-dihidro-epijuvabiona (36).



A continuación eluye un sirupo, sustancia isómera de la anterior, como demuestran sus propiedades espectroscópicas.

En su espectro de masas (fig 167) aparece el pico molécular a m/e 268.

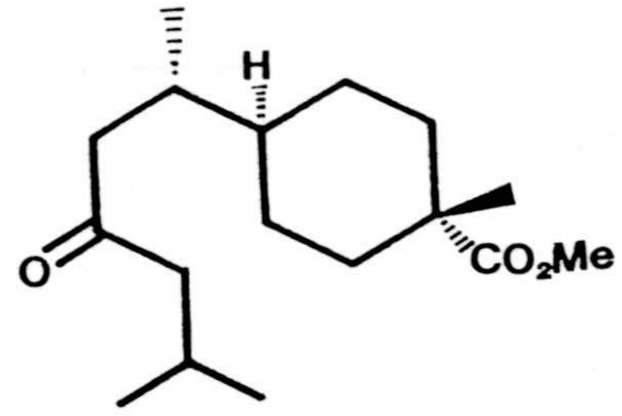
El espectro de IR (fig 168), que muestra gran similitud con el de 36 (fig 163), presenta absorciones a 1734, 1243 y 1171 cm^{-1}, de éster carboxilico, y a 1711 cm^{-1} de carbonilo cetónico.

El espectro de RMN-^{1}H (fig 169) presenta también grandes analogías con el del producto anterior, apareciendo las señales correspondientes a los grupos metilo con un desplazamiento químico similar. Un hecho diferencial es la ausencia en este espectro del multiplete a 2.59 ppm, atribuible al protón adyacente a la agrupación metoxicarbonilo.

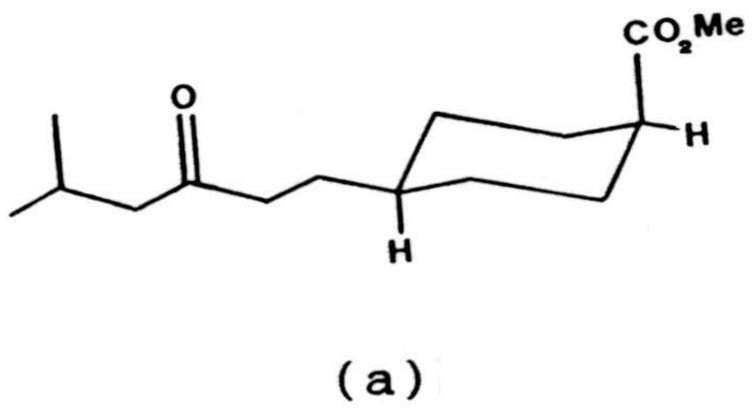
Estos datos permiten asignar a esta sustancia estructura de **trans-dihidroepijuvabiona** (37). Los datos del espectro de RMN-^{13}C (fig 170, tabla 24) coinciden

con los descritos en la literarura [346] para esta sustancia.

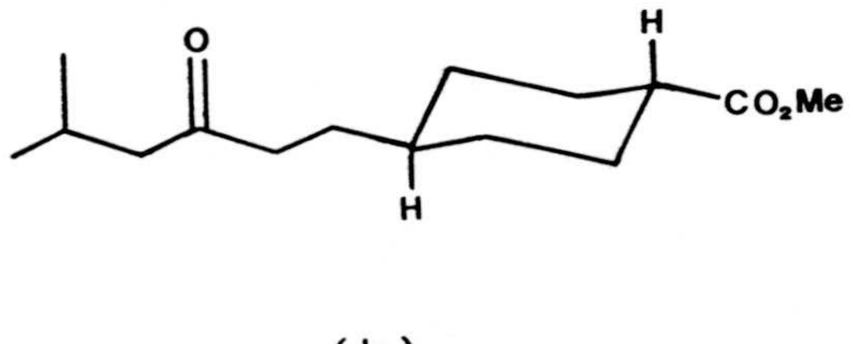
La estereoquímica cis o trans de estas dihidrojuvabionas se establece fácilmente a partir de su espectro de RMN-^{1}H , que para el estereoisómero cis presenta el protón geminal a la agrupación éster considerablemente más desapantallado (2.59 ppm), como es de esperar para una disposición ecuatorial de éste en la conformación más estable (fig 3.2.1.2.a). El estereoisómero trans, en cambio, que debe poseer dicho protón en posición axial, no muestra en su espectro de RMN-^{1}H la señal originada por éste, que más apantallado queda oculto por las absorciones de otros protones.



37



(a)



(b)

Fig 3.2.1.2

SESQUITERPENOIDE S-10.

Es un sólido cristalino de p.f 56-8°C y $[\alpha]_D$= +94°, que en su espectro de masas (fig 171) muestra el ión molecular a m/e 250, de acuerdo con la fórmula $C_{15}H_{22}O_3$.

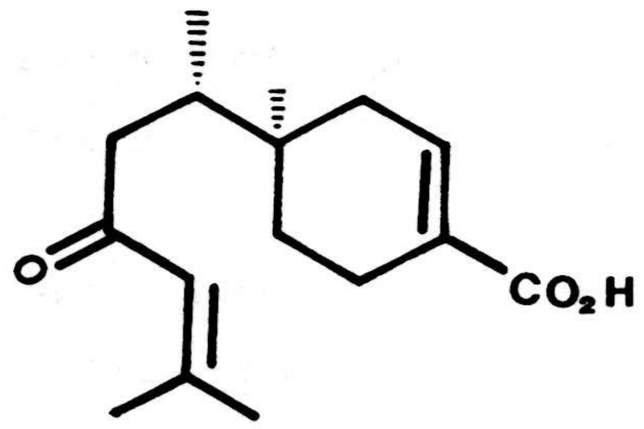
En el espectro de IR (fig 171) se observa una banda ancha entre 3700 y 2400 cm^{-1}, debida al hidroxilo de un ácido carboxílico y absorciones debidas a ácido (1681 y 1643 cm^{-1}) y cetona α,β-insaturada (1681 y 1617 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^{1}H (fig 173) muestra señales claramente relacionadas con la del ácido (+)-epitodomatuico, asignandole a 0.90 ppm un doblete de metilo unido a CH (Me-8'), a 1.90 y 2.15 ppm dos dobletes (J= 1.0 Hz), de metilo sobre doble enlace (Me-6'y Me-7'), y en la región de los protones olefínicos un multiplete a 6.07 ppm, de protón en posición α respecto de un carbonilo cetónico y a 7.12 ppm, la señal correspondiente al protón en β respecto de la agrupación carboxilo.

Estos datos confirman la existencia en la estructura de una cetona α,β-insaturada, con la insaturación en $\Delta^{4'}$.

El espectro de RMN-^{13}C (fig 174, tabla 25), confirma las anteriores deducciones, permitiendo de nuevo los valores de δ para C-3 y C-5, 28.7 y 26.1 ppm, respectivamente, establecer la configuración S en C-1'.

Los anteriores datos espectroscópicos, asi como la rotación óptica, coinciden con los descritos en la literatura [347] para el ácido (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepi-todomatuico (S-10).



S-10

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

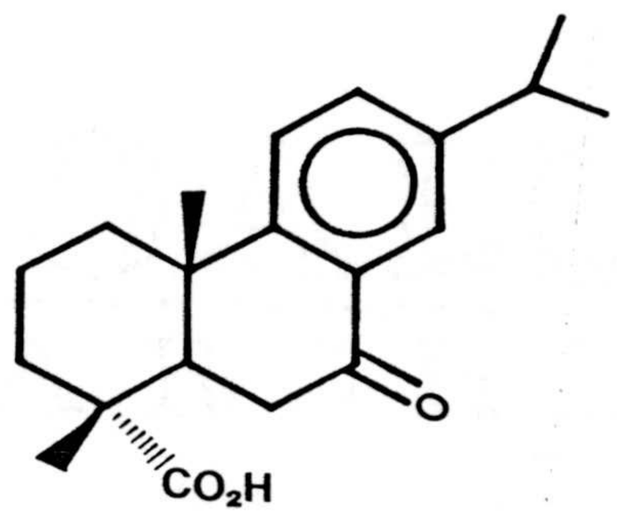
DITERPENOIDE D-19.

Es un sirupo de $[\alpha]_D = +8^\circ$, que en su espectro de masas (fig 175) presenta el ión molecular a m/e 314, junto con los datos de RMN-^{13}C concuerda con la fórmula $C_{20}H_{26}O_3$.

El espectro de IR (fig. 176) pone de manifiesto la presencia de grupo carboxilo (3700-2700 y 1723 cm^{-1}) y función cetona conjugada con anillo bencénico (1689 cm^{-1}) y anillo aromático a 3061, 1606 y 1560 cm^{-1}.

El espectro de RMN-^{1}H (fig 177) muestra singletes de metilo a δ 1.25 y 1.35 ppm, y un doblete (J= 6.5 Hz) a 1.21 de grupo isopropilo. En la región de los protones aromáticos se observan señales correspondientes a tres hidrógenos, multiplete a 7.32 ppm (H-11 y H-12) y doblete (J= 2.0 Hz) a 7.85 ppm (H-14).

Estos datos permiten establecer para la sustancia una estructura de ácido 7-oxo-dehidroabiético (D-19).



D-19

En el espectro de RMN-^{13}C (fig 178, tabla 26), cuyos señales se han asignado por comparación con las de la sustancia D-1 y con los datos encontrados en la literatura [315] para el 7-oxoabieta-8,11,13-trieno, son características, además de las correspondientes al anillo aromático trisustituido, las debidas a los carbonilos del ácido (183.1 ppm) y de la cetona (198.8 ppm). También el δ del metilo 16.13 ppm geminal con el carboxilo, determina su situación β-axial.

DITERPENOIDE D-20.

Es un sólido de p.f. 150-1°C y $[\alpha]_D$= +21°, cuyo espectro de masas (fig 179) no muestra el ión molecular, pero sí otros iones significativos a m/e 349, 346 y 332, originados a partir de éste por pérdida de metilo, H_2O y O_2, respectivamente. El espectro de IR (fig 180) pone de manifiesto la existencia de grupo hidroxilo (3487 cm^{-1}), de grupo metoxicarbonilo en disposición ecuatorial sobre anillo de ciclohexano (1719 y 1250 cm^{-1}) [312], apreciándose también bandas de tensión C-O a 1074 y 1030 cm^{-1}.

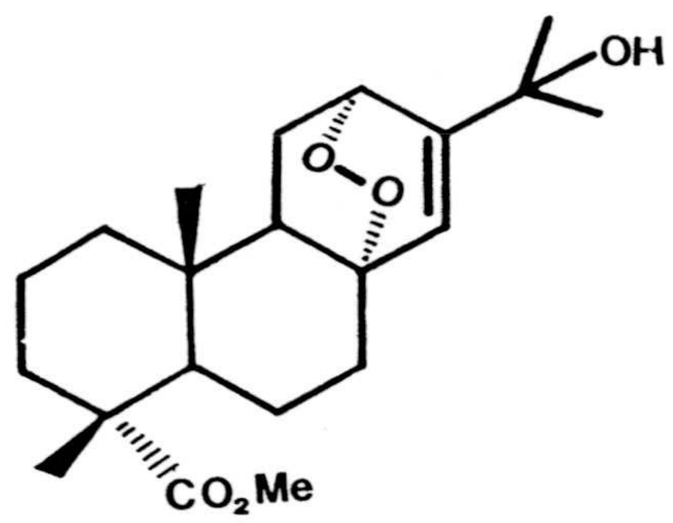
En el espectro de RMN-^{1}H (fig 181) se observan, además de la señal correspondiente al grupo metoxicarbonilo, a 3.65 ppm, singletes de metilo a δ 0.54 y 1.11, asi como a 1.37 y 1.40, de una agrupación 2-hidroxi-isopropil. Otras señales características aparecen a δ 2.25 (ddd, J= 4.3 ,9.2 y 13.5 Hz, H_β-11), 4.88, multiplete de protón alílico geminal a función peróxido, y a 6.03 ppm, doblete de protón olefínico acoplado alílicamente.

Todos estos datos son coherentes con un esqueleto de abietano con el grupo isopropilo oxigenado, y un puente endoperóxido entre una posición cuaternaria y otra terciaria.

El espectro de RMN-^{13}C (fig 182, tabla 27) corrobora estas deducciones. Así, presenta 21 señales, dos de un doble enlace trisustituido (149.3 y 124.8 ppm) y tres correspondientes a carbonos oxigenados, dos de ellos asignables a carbonos que portan la función peroxídica, cuaternario a 76.9 y metino a 75.2 ppm, y la

tercera originada por el carbono cuaternario del grupo isopropilo hidroxilado.

Los anteriores datos establecen para esta sustancia la estructura de 15-hidroxi-8,12α-epidioxi-13-abieten-18-oato de metilo (D-20).

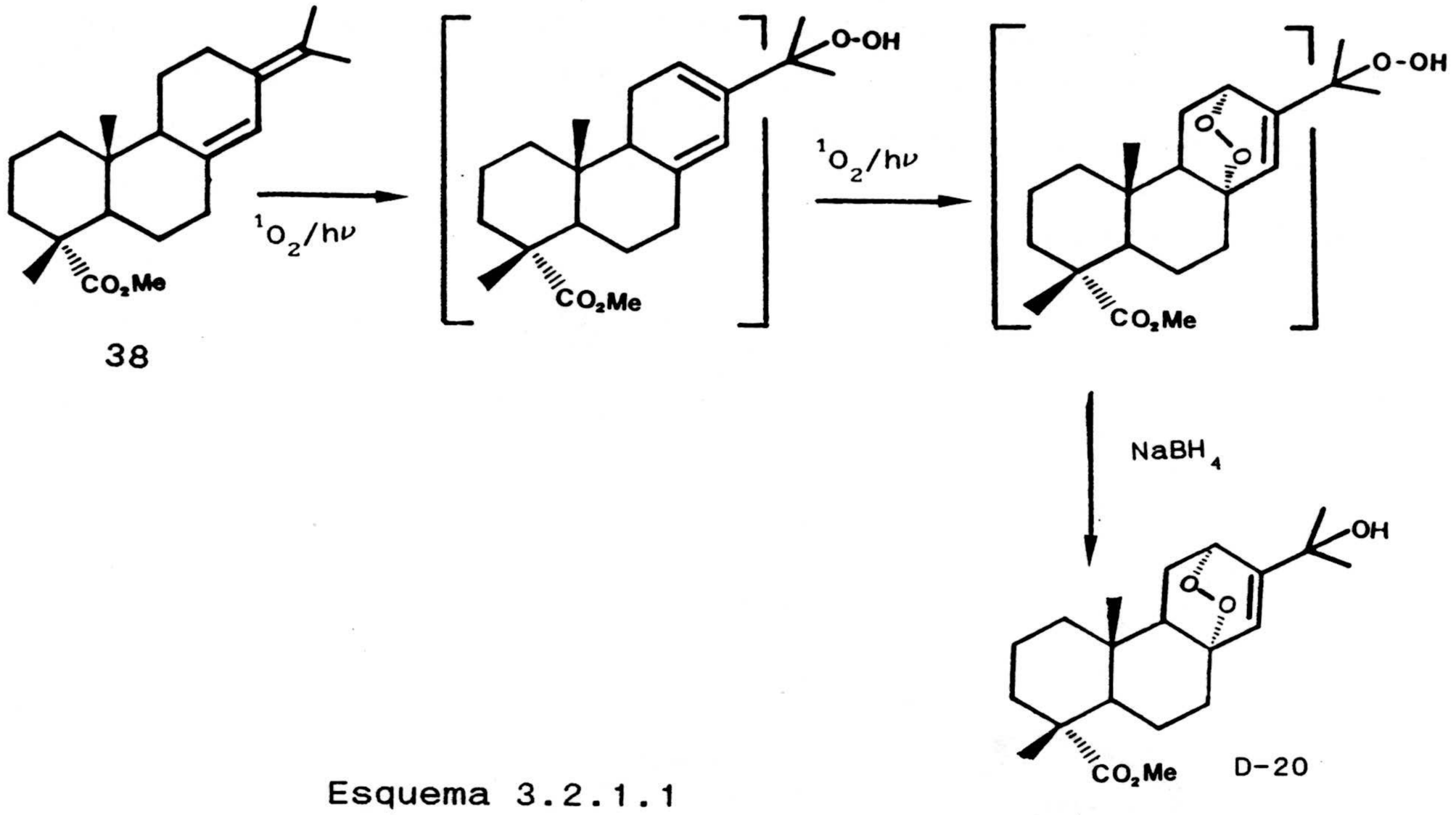


D-20

De igual manera que en D-6, la estereoquímica relativa α del puente endoperóxido se deduce del desplazamiento químico del Me-20 (0.54 ppm), considerablemente apantallado por la anisotropia del enlace Δ^{13} (fig 3.1.1.3).

La estructura de esta sustancia se ha confirmado por métodos químicos. En el esquema 3.2.1.1 se recoge su preparación a partir del ácido neoabiético, contenido en la resina de *Pinus pinea*. La doble fotooxigenación del neoabietato de metilo (38) y posterior reducción con $NaBH_4$ [348] de la función hidroperóxido proporciona el compuesto D-20 con buenos rendimientos (80 %).

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO



38

D-20

Esquema 3.2.1.1

3.2.2-Composiciòn quìmica de la fracciòn neutra del extracto hexánico de la madera de *Abies marocana*.

3.2.2.1-Aislamiento y caracterización.

La parte neutra del fraccionamiento del extracto hexánico de madera de *A. marocana* (Esquema 4) se cromatografía en columna flash sobre silicagel, eluyendo con mezclas de H-E, y utilizando gradiente de polaridad creciente.

Las fracciones se agrupan tras su análisis en cromatografía de capa fina y mediante sus características espectroscópicas. Tras sucesivas cromatografías y cristalizaciones se aíslan los componentes puros (Esquema 6).

El estudio de la fracción A_1 mediante CG/EM pone de manifiesto la presencia de varios hidrocarburos sesquiterpénicos antes descritos en la fracción neutra de las hojas de *A. marocana* (sección 3.1.2), esto queda reflajado en el esquema 6 de aislamiento y caracterízación.

DITERPENOIDE D-21.

Además de dichos hidrocarburos, el espectro de RMN-^{1}H (fig. 183) de la agrupación A_1 muestra señales de un producto mayoritario: tres singletes de metilo a δ 0.81, 0.87 y 0.92 ppm y un doblete (J= 6.5 Hz) centrado a δ 1.02 ppm de grupo isopropilo junto con dos señales de dos protones olefínicos, (5.45, m) y (5.79, s) en posiciones β y δ de un dieno conjugado (fig. 3.2.2.1).

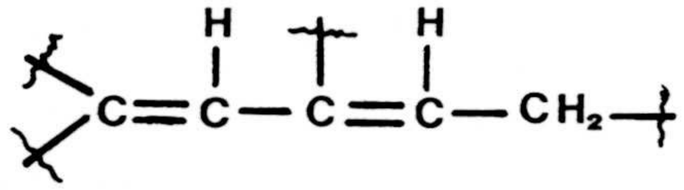
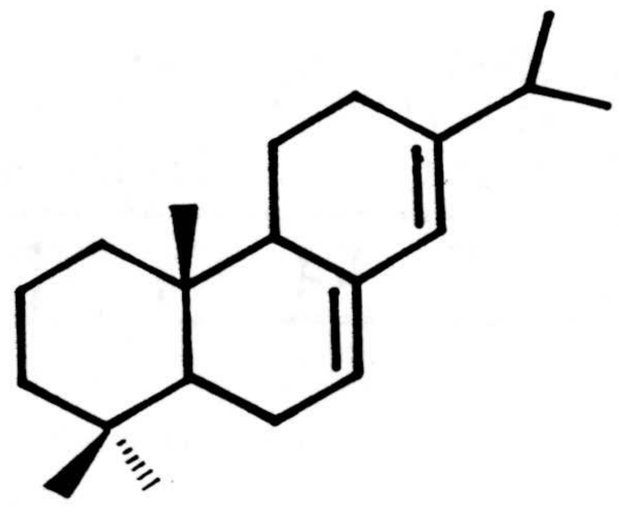


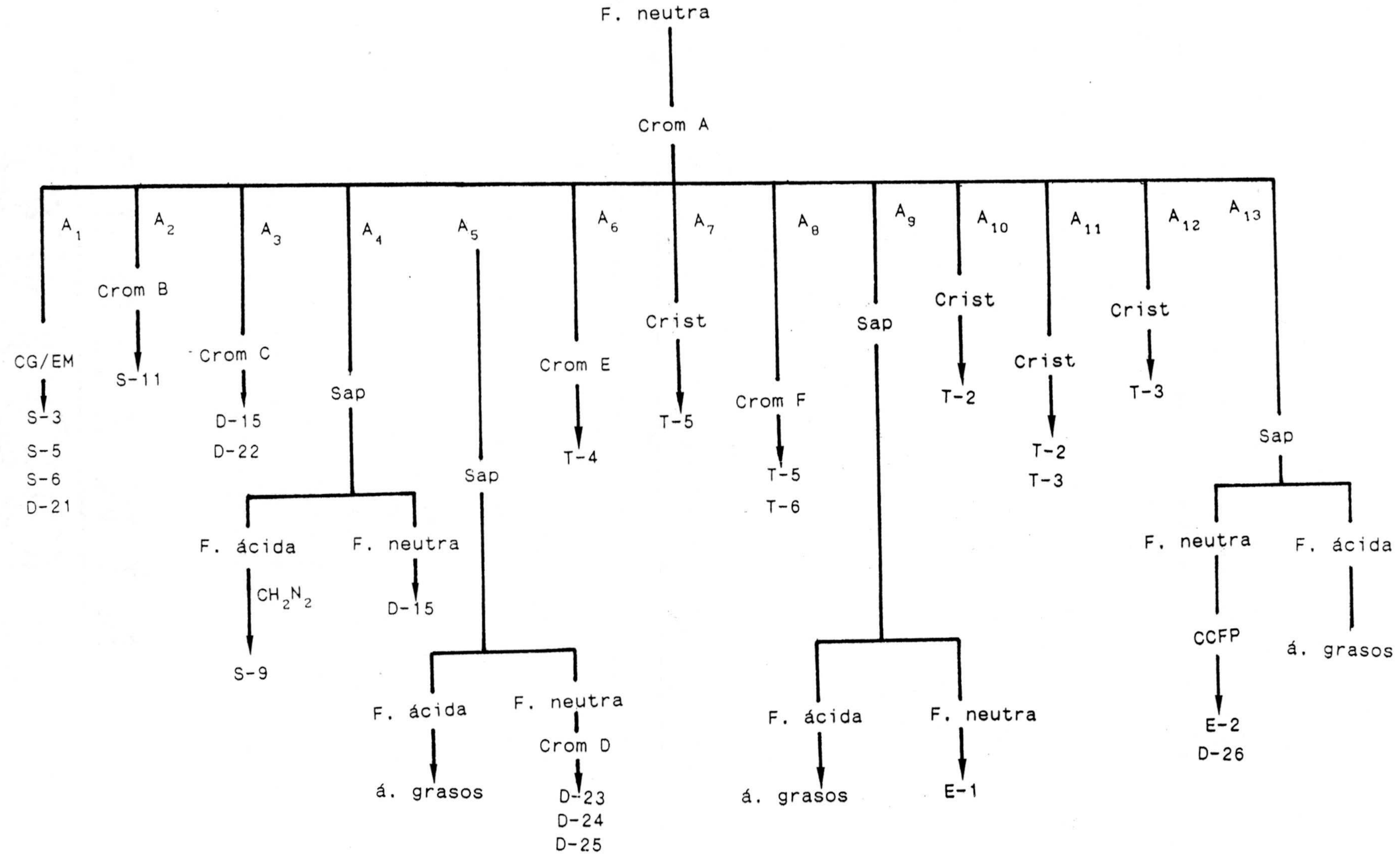
Fig 3.2.2.1

La comparación de estos datos con los de la sustancia D-2 (fig 6) pone de manifiesto la desaparición de la señal del metoxicarbonilo y la aparición de un nuevo singlete de metilo; teniendo en cuenta la polaridad de elución de A_1 (hexano), podemos decir que D-21 se trata de un hidrocarburo de estructura de abieta-7,13-dieno.



D-21

Esquema 6- Aislamiento de las sustancias de la fracción neutra (madera).



SESQUITREPENOIDE S-11.

Es un sirupo de $[\alpha]_D$= +84°, cuyo espectro de masas (fig 188) muestra el ión molecular a m/e 264 y otro fragmento significativo a m/e 166 [M^+-HOMe-C_4H_9-CO].

El espectro de IR (fig 189) presenta absorciones características de éster α,β-insaturado (1712, 1647, 1254 y 1084 cm^{-1}) y de cetona α,β-insaturada (1685 y 1618 cm^{-1}).

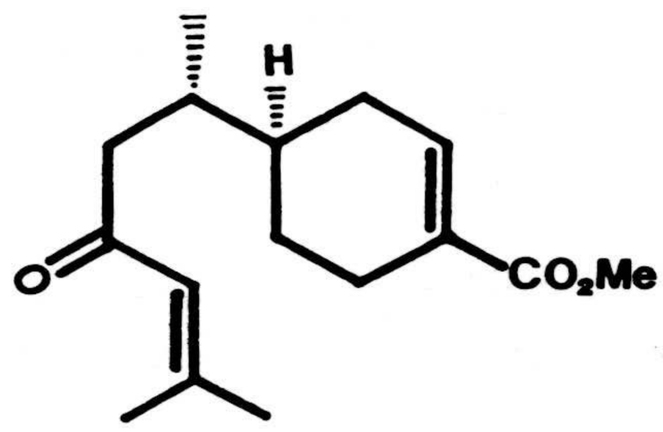
En el espectro de RMN-^{1}H (fig 190) se distinguen las siguientes señales: un doblete (J= 6.5 Hz) a 0.90 ppm, de metilo sobre CH, dos dobletes (J= 1.0 Hz) a 1.80 y 2.15 ppm, de sendos metilos sobre doble enlace, en posición trans y cis respecto a carbonilo cetónico, así como un singlete de grupo OMe a 3.72 ppm. En la región de los protones olefínicos aparece un multiplete a 6.07 ppm, debido al protón en α de cetona α,β-insaturada, y otro a 6.97 pm del protón en posición β del éster α,β-insaturado.

Estos datos revelan que el compuesto presenta una estructura sesquiterpénica del tipo $\Delta^{4'}$-dehidro -juvabiona.

Las señales de RMN-^{13}C (fig 191), cuyas asignaciones se recogen en la tabla 28, confirman la asignación estructural realizada y permiten establecer la configuración en C-1'(S), a partir de los δ de C-3 y C-5, 28.5 y 26.2 ppm, respectivamente [346].

La estereoquímica de este compuesto se ve confirmada mediante su correlación química con el sesquiterpenoide S-10, descrito anteriormente (sección

3.2.1). El tratamiento de éste con diazometano en éter rinde un éster metílico, cuyas propiedades espectroscópicas son idénticas a las de S-11, sustancia que se identifica como $\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona.



S-11

DITERPENOIDE D-22.

Es un sólido cristalino de p.f. 36-8°C (hexano) y $[\alpha]_D$= +46.4°.

En su espectro de IR (fig 192) merece destacarse bandas de hidroxilo (3409 cm^{-1}), de dobles enlaces mono y disustituído (3081, 1639, 994, 918 y 889 cm^{-1}) y de gem-dimetilo (1385 y 1366 cm^{-1}).

Su espectro de masas (fig 193) no presenta ión molecular, pero si otros fragmentos significativos a m/e 275 [M^+ -Me] y a m/e 272 [M^+-H_2O], consistentes con un diterpeno de fórmula $C_{20}H_{34}O$.

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 194) aparecen señales singlete a δ 0.66, de metilo angular, a 0.78 y 0.85, de gem-dimetilo, y a 1.26 ppm, de metilo sobre carbono oxigenado. En la región de los protones olefínicos se observan sendos dobletes (J= 1.3 Hz) a 4.50 y 4.80 ppm, de metileno exocíclico, así como un sistema ABX, δ 5.03 (dd, J= 1.3 y 10.7 Hz), 5.19 (dd, J= 1.3 y 17.4 Hz) y 5.90 (dd, J= 10.7 y 17.4 Hz), correspondiente al doble enlace monosustituído.

Los anteriores datos son consistentes con una estructura de labdano del tipo manool [349, 350], que se ve corroborada por el espectro de RMN-^{13}C (fig 195), cuyas asignciones se recogen en la tabla 29.

La configuración en C-13 se establece por comparación de esta sustancia con una muestra auténtica de manool (39), preparada mediante deshidratación selectiva de esclareol (40), utilizando AcO^-Na/Ac_2O.

Ambos compuestos muestran una gran similitud en la

mayoría de sus propiedades, abservándose sólo pequeñas diferencias en los espectros de RMN y en los valores de la rotación óptica. El valor de $[\alpha]_D$ de este último, +33.3 ° difiere del exhibido por el producto aislado de *A. marocana* (46.4°). Por su parte el espectro de RMN-^{13}C (fig 196, tabla 29) del manool es prácticamente superponible con el del diterpeno D-22, mientras que el espectro de RMN-^{1}H (fig 197) del manool es idéntico al de la sustancia D-22, excepto en el desplazamiento químico de uno de los protones del doble enlace exocíclico, que ahora se encuentra más apantallado (4.46 ppm). Estas pequeñas diferencias pueden justificarse considerando un cambio en la configuración de C-13 para ambos compuestos.

Brian Buckwalter et al [351] han demostrado mediante estudios de RMN-^{13}C que la conformación preferida en torno al enlace C_9-C_{11} de los labdanos con doble enlace exociclico es la representada en la fig. 3.2.2.2, en la que resulta en una menor interacción de la cadena lateral con el sistema decalínico. La existencia de este conformero se ve apoyado por el patrón de acoplamiento de H-9 en el compuesto D-22 (fig 3.2.2.3), que resuena como un doble doble doblete (J= 2.4, 3.9 y 12.7 Hz) a 2.36 ppm. El resto de la cadena lateral se dipone de modo que el enlace C_{11}-C_{12} quede antiperiplanar respecto al C_9-C_{10}.

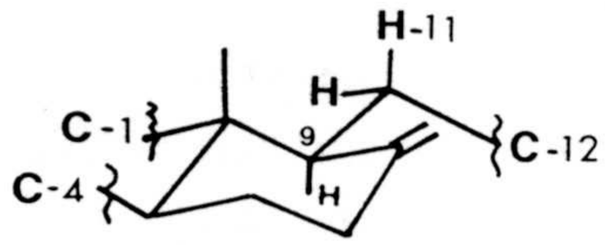


Fig 3.2.2.2

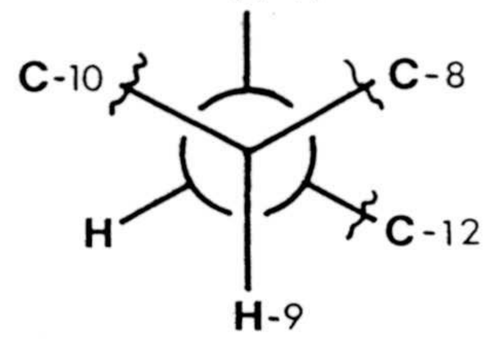
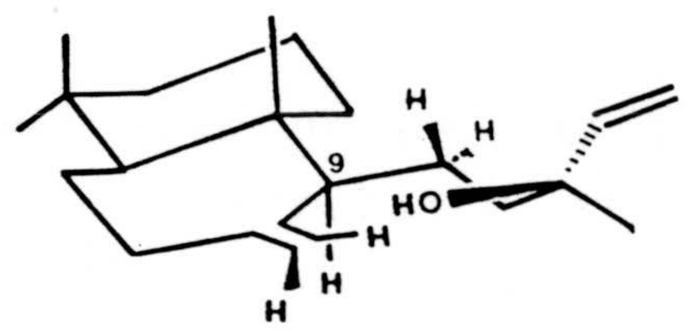
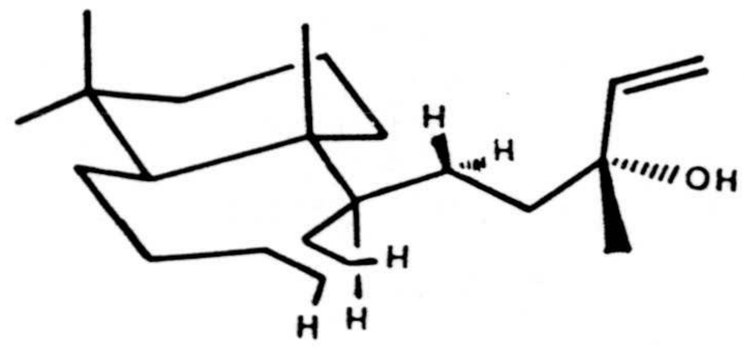


Fig 3.2.2.3
Rotámero en torno al enlace C_9-C_{11} en el epimanool (D-22)

El estudio de los modelos moleculares correspondientes a epimanool (fig 3.2.2.4) y manool pone de manifiesto que en el primero de ellos el protón H-17 del doble enlace exocíclico debe encontrarse desapantallado con respecto a este mismo protón en el manool, debido a la proximidad del grupo hidroxilo en C-13. Puede observarse, asimismo, que la disposición de dicho grupo funcional, diferente para cada diastereoisómero, no afecta al correspondiente protón H'-17, por lo que el desplazamiento químico de éste es similar en el manool y en el 13-epimanool (4.80 ppm).



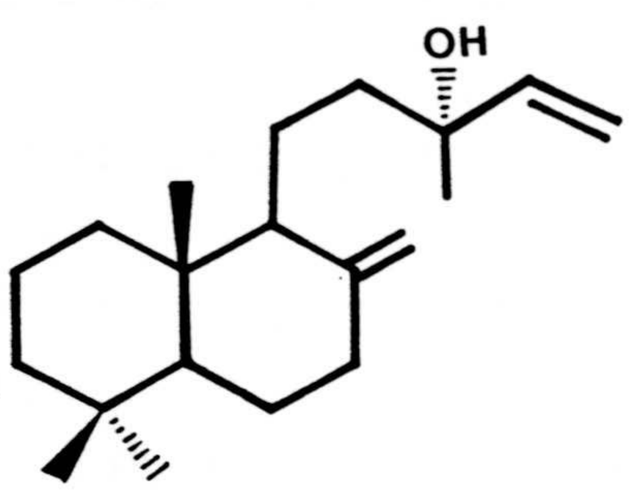
D-22



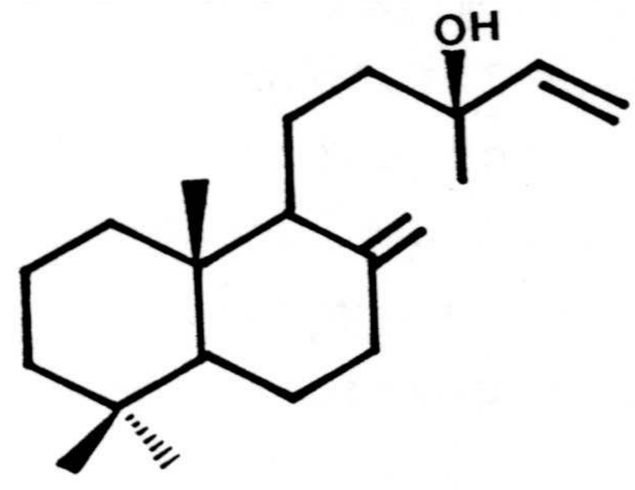
39

Fig 3.2.2.4

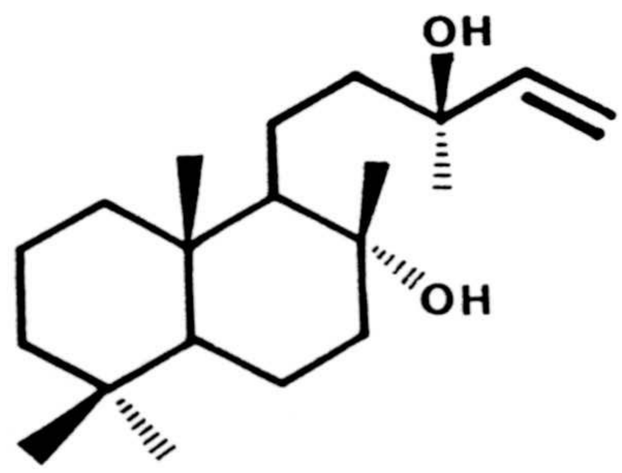
Las anteriores consideraciones llevan a proponer la estructura de 13-epimanool para <u>D-22</u>.



D-22



39



40

DITERPENOIDE D-23.

Es un sirupo de $[\alpha]_D$= +31°, que en su espectro de IR (fig 198) presenta absorciones características de anillo aromático a 3035, 3025, 1609, 1560 y 1496 cm^{-1}, junto con bandas de grupo acetoxilo a 1738 y 1239 cm^{-1}.

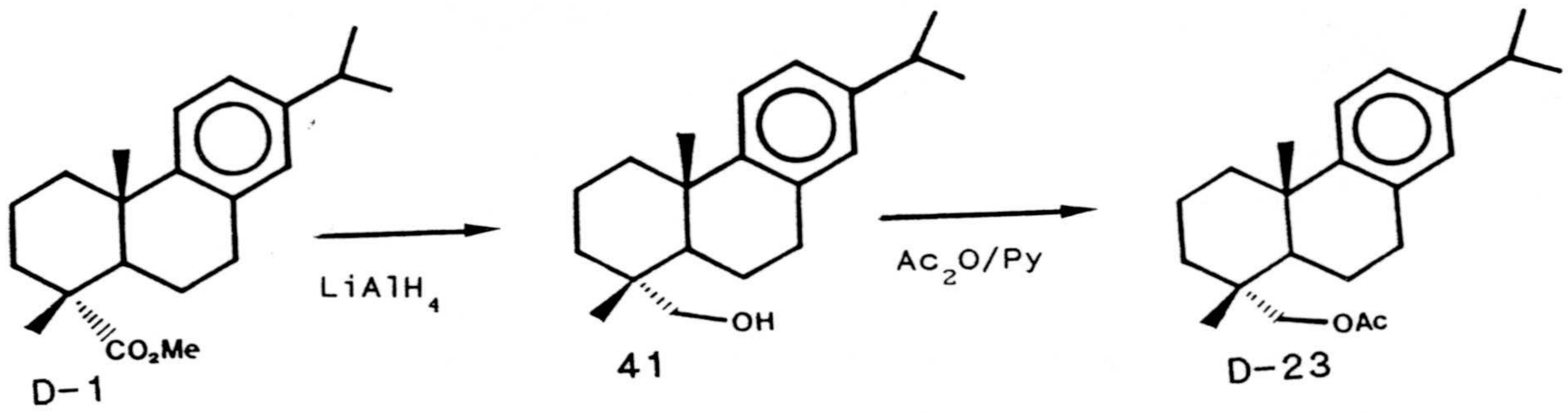
El espectro de RMN-^{1}H (fig 199) muestra, además de la señal de acetato, a 2.02 ppm, singletes de metilo a δ 0.92 y 1.20,y un doblete (J= 7.0 Hz) de grupo isopropilo a 1.22 ppm. Es, asimismo, observable la presencia de un sistema AB a 3.84 ppm (J= 9.5 Hz), atribuible a los protones de un metileno unido al grupo acetoxilo. Se presentan también, en la región de los protones aromáticos dos singletes anchos a 6.88 y 7.05 ppm y otro agudo a 7.13 ppm,

Estos datos están de acuerdo con una estructura de 18-acetoxidehidroabietano (D-23).

La asignación realizada se ha confirmado por métodos químicos. Así, D-23 posee idénticas propiedades que el producto de acetilación, del obtenido por reducción del dehidroabietato de metilo (D-1) con exceso de $LiAlH_4$ (esquema 3.2.2.1).

El producto intermedio, 18-hidroxiabieta-8,11,13 -trieno (41), es un sirupo de $[\alpha]_D$= +56°, que en su espectro de IR (fig 200) muestra la absorción del hidroxilo a 3358 cm^{-1} y bandas características del anillo aromático a 3035, 3025, 1609, 1566 y 1496 cm^{-1}.

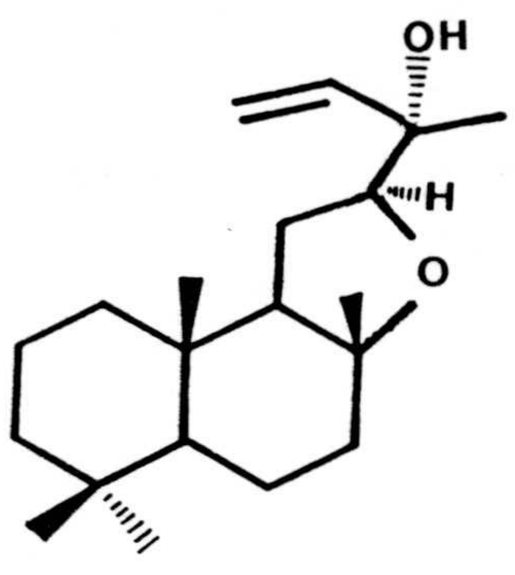
El espectro de RMN-^{1}H (fig. 201) presenta las señales singletes de Me-20 a 0.87 ppm y de Me-19 a 1.20 ppm, el grupo isopropilo aparece como doblete (J= 6.7 Hz) a 1.19 ppm (Me-16 y Me-17) y el sistema AB, correspondiente a los protones H-18 y H'-18, a 3.36 ppm (J= 10.0 Hz). Los protones aromáticos se observan a 6.88 y 7.02 ppm como singletes anchos (H-11 y H-12), mientras que H-14 origina un singlete a 7.13 ppm.



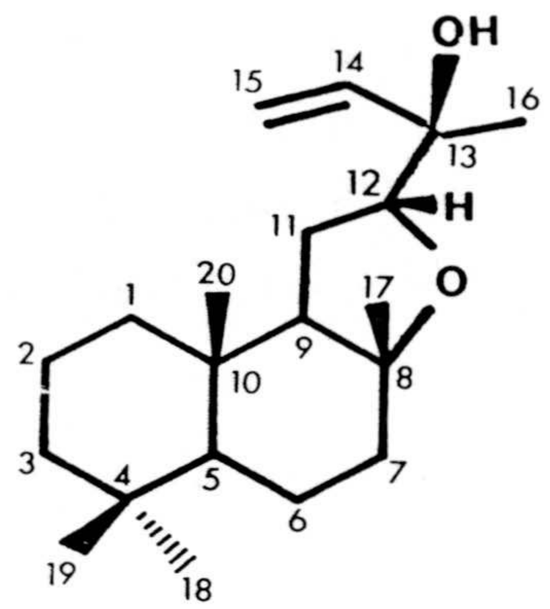
Esquema 3.2.2.1

DITERPENOIDES D-24 Y D-25.

D-24 y D-25 constituyen una mezcla no resoluble mediante las técnicas cromatográficas usuales. Se presentan en proporción aproximada 3:1, deducida mediante RMN-^{1}H, y se han identificado como (8R,12S,13S) 13-hidroxi-8,12-epoxi-labda-14-eno (D-24) y (8R,12R,13R) 13-hidroxi-8,12-epoxi-labda-14-eno (D-25).

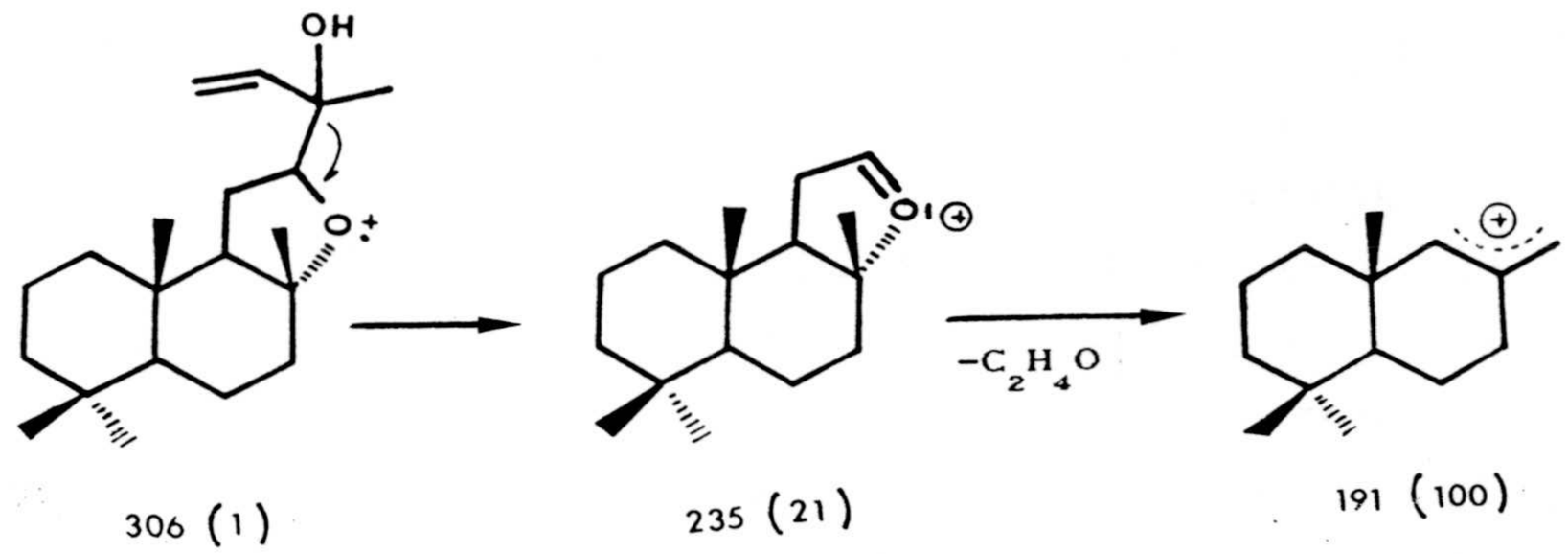


D-24



D-25

Su espectro de masas (fig 202), algunas de cuyas fragmentaciones más significativas se recogen en el esquema. 3.2.2.2 [352], presenta el ión molecular a m/e 306. Este dato junto con los deducidos de los espectros de RMN son consistentes con la formula molecular $C_{20}H_{34}O_2$.



Esquema 3.2.2.2
Fragmentaciones características en 8,12-epoxi-labdanoderivados

En el espectro de IR (fig 203) se observan bandas de hidroxilo libre (3687 cm^{-1}) y asociado (3612 y 3571 cm^{-1}), de doble enlace monosustituído (3080, 1602, 982 y 905 cm^{-1}) y de éter cíclico pentagonal (1078 y 872 cm^{-1}) [353].

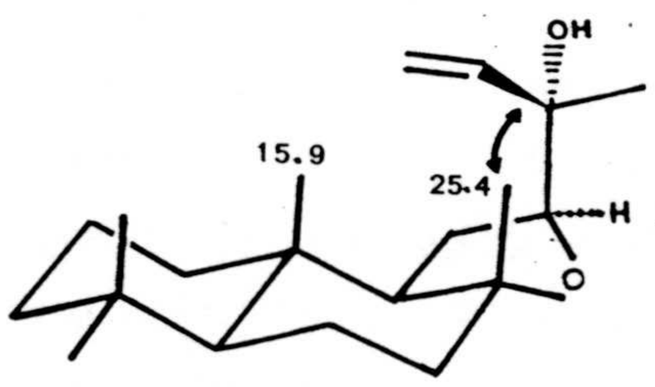
El espectro de RMN-^1H (fig 204) de esta mezcla presenta señales comunes para determinados protones de ambos compuestos. Así, aparecen singletes de metilo a 0.80 ppm (Me-18 y Me-20) y a 1.12 ppm, de metilo sobre carbono oxigenado (Me-16). En cambio, Me-17 presenta distinto desplazamiento químico para D-24 (1.17 ppm) y D-25 (1.20 ppm). Asimismo, los protones olefínicos de ambas sustancias dan lugar a dos sistemas ABX bien diferenciados; el compuesto D-25 contiene tres doble dobletes a δ 5.11 (J= 1.4 y 10.7 Hz), 5.29 (J= 1.5 y 17.3 Hz) y 5.93 ppm (J= 10.7 y 17.3 Hz), mientras que los correspondientes a la sustancia D-24 aparecen a δ 5.08 (J= 1.4 y 10.7 Hz), 5.18 (J= 1.4 y 17.3 Hz) y 5.96 ppm (J= 10.7 y 17.3 Hz). Del mismo modo, H-12 aparece

como un doble doblete con distinto desplazamiento químico y constante de acoplamiento para ambos diastereoisómeros: en D-25 resuena a 3.92 ppm (J= 7.2 y 5.5 Hz) y en D-24 a 3.83 ppm (J= 9.8 y 5.7 Hz).

El espectro de RMN-^{13}C (fig 205), cuyas asignaciones se recogen en la tabla 30, está de acuerdo con los datos encontrados en la literatura para ambas sustancias [354].

La configuración en C-8 (R) se ha establecido, como en el caso de D-15 (fig 3.1.2.5), en base al δ del Me-17, que al encontrarse en posición axial experimenta el efecto γ-gauche de C-6 y C-10.

El desplazamiento del Me-17 en RMN-^{13}C también permite determinar la configuración en C-12. Dicho metilo, en el caso de D-24, se encuentra desapantallado por efecto δ debido a una disposición 1,3-diaxial de la cadena lateral (fig 3.2.2.5).

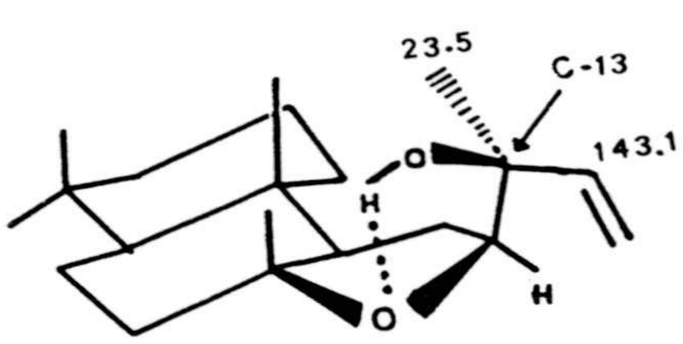


D-24

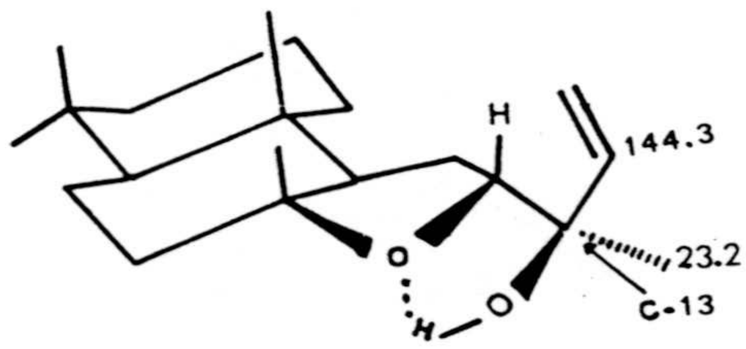
D-25

Fig 3.2.2.5

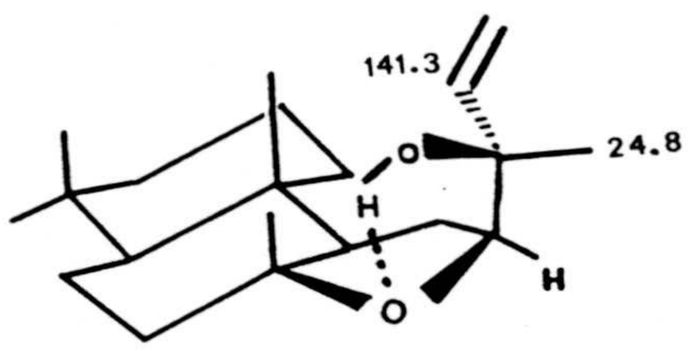
La configuración en C-13 se ha establecido tras el análisis de los valores de δ de C-14 y C-16 en ambos diastereoisómeros y teniendo en cuenta que la formación de puente de hidrógeno intramolecular entre el OH en C-13 y el oxígeno del anillo tetrahidrofuránico (fig 3.2.2.6), puesto en evidencia por la espectroscopía de IR [355] fija la conformación de la cadena lateral, alrededor del enlace C_{12}-C_{13}.



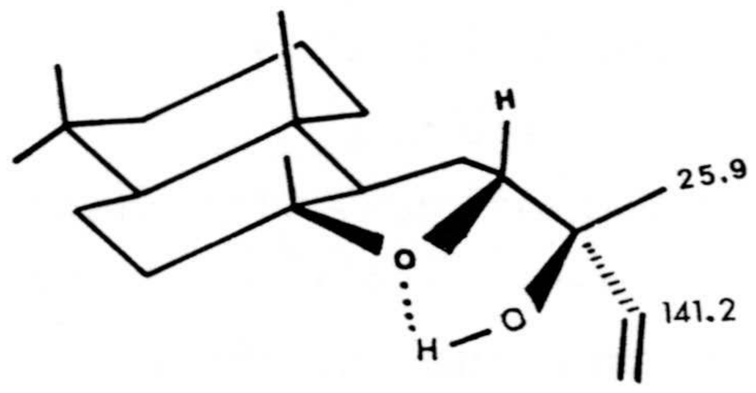
D-24



D-25



48

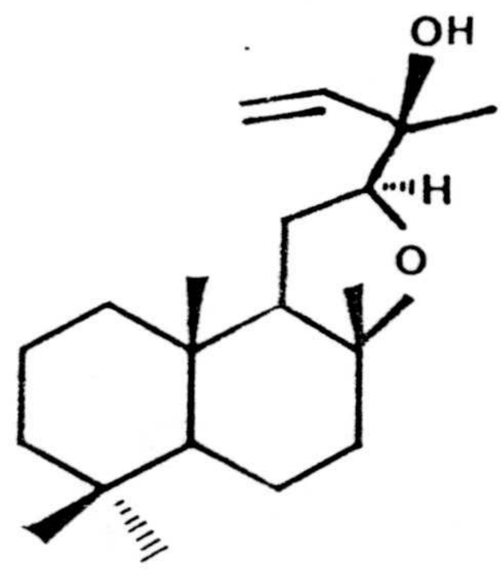


47

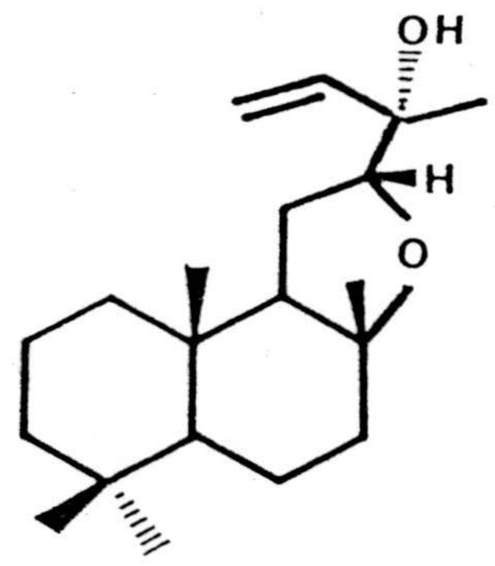
Fig 3.2.2.6

Enlace de hidrógeno en 13-hidroxi-8,12-epoxi-labdanoderivados

Así se observa que, tanto en D-24 como en D-25 el Me-16 se ve apantallado por efecto γ-sinperiplanar de C-11, mientras que este efecto no se da para el mismo carbono en 47 y 48, epimeros en C-13 de D-24 y D-25, respectivamente, obtenidos por OM-DM de cis-abienol (D-15).



48



47

Por otra parte, es C-14 el que experimenta este apantallamiento, por efecto γ-sinperiplanar de C-11, en los compuestos 47 y 48, mientras que en D-24 y D-25 no se da tal efecto.

La configuración asignada a C-13 se ve apoyada por los valores de δ para H-12, que se encuentra ligeramente desapantallado en D-24 y D-25, con respecto a 47 y 48, por encontrarse en los dos primeros diastereoisómeros dentro del cono de desapantallamiento del doble enlace. Otro hecho a destacar es el mayor desapantallamiento que presenta dicho protón H-12 en los estereoisómeros con configuración R en C-12 (D-25 y 47) con respecto a los 12S-derivados (D-24 y 48), lo que debe atribuirse en los

primeros a la interacción 1,3-diaxial que ejerce el Me-17 sobre dicho protón [341] (fig 3.2.2.5).

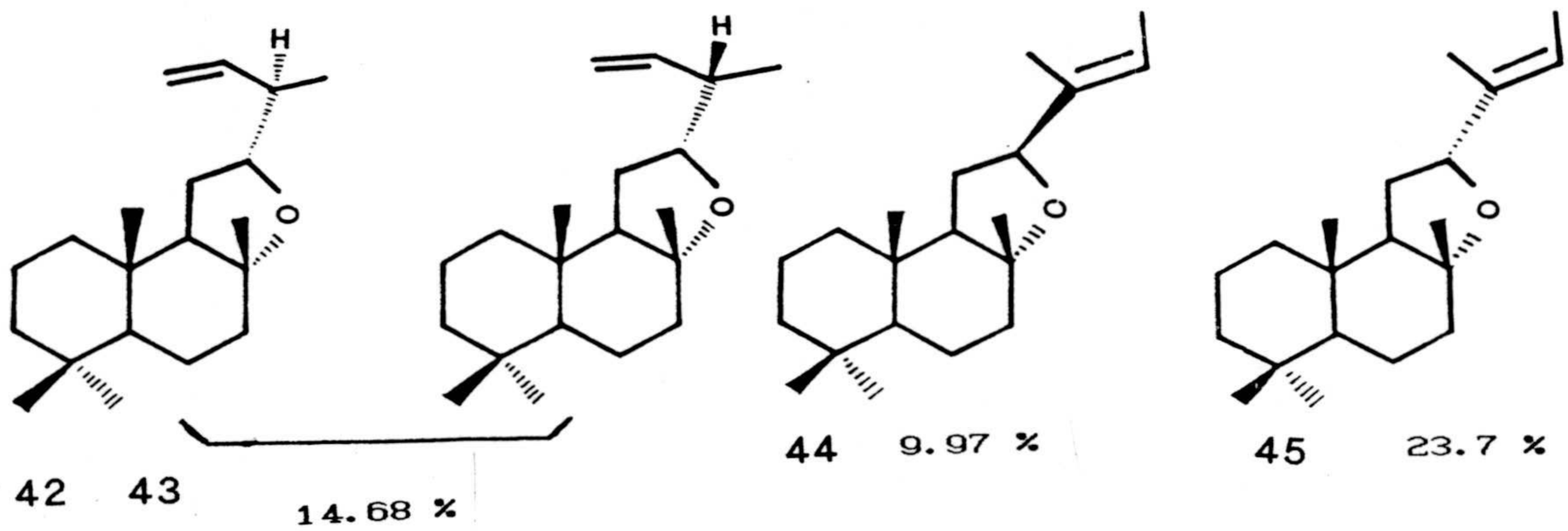
Tratando de facilitar la determinación estructural y estereoquimica de los diterpenos D-24 y D-25, por comparación con otras moléculas de estructura conocida se intentó la sintesis de tetrahidrofurános relacionados mediante OM-DM de cis-abienol D-15, puesto que era de esperar la formación de epoxidos por ciclación intramolecular.

OM-DM del cis-abienol D-15.

OM : $Hg(OAc)_2$- <u>D-15</u> (2:1)
DM : Na(Hg) 1.2 %

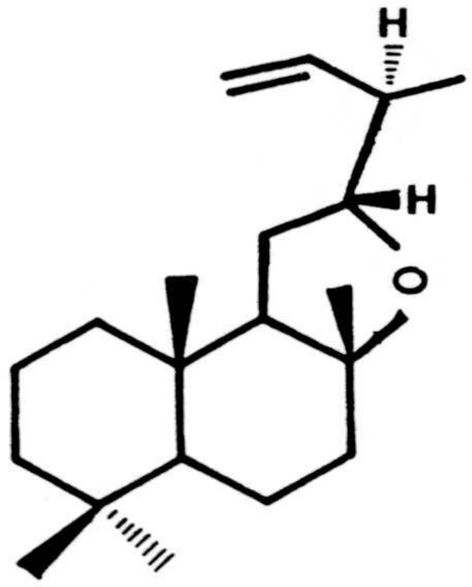
La primera etapa del proceso consiste en la adición a temperatura ambiente del sustrato sobre una suspensión de acetato mercúrico en tetrahidrofurano-agua. Concluida la oximercuriación, se realiza la reducción de la mezcla de mercuriales con amalgama de sodio [314].

Los resultados obtenidos se recogen en el esquema 3.2.2.3.

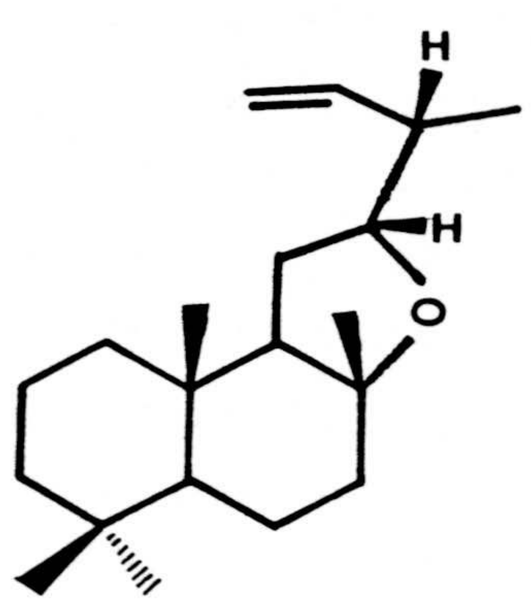


Productos obtenidos en la OM-DM del cis-abienol (D-15)

(8R,12R,13S) 8,12-epoxi-labda-14-eno y (8R,12R,13R) 8,12-epoxi-labda14-eno.



42



43

Esta mezcla no pudo resolverse debido a la escasez de muestra y al comportamiento cromatográfico similar de los componentes de la misma.

Su espectro de masas (fig 206) presenta el ión molecular a m/e 290, de acuerdo con la fórmula $C_{20}H_{34}O$ y otros fragmentos característicos a m/e 235 y 191 (pico base) (esquema 3.2.2.2).

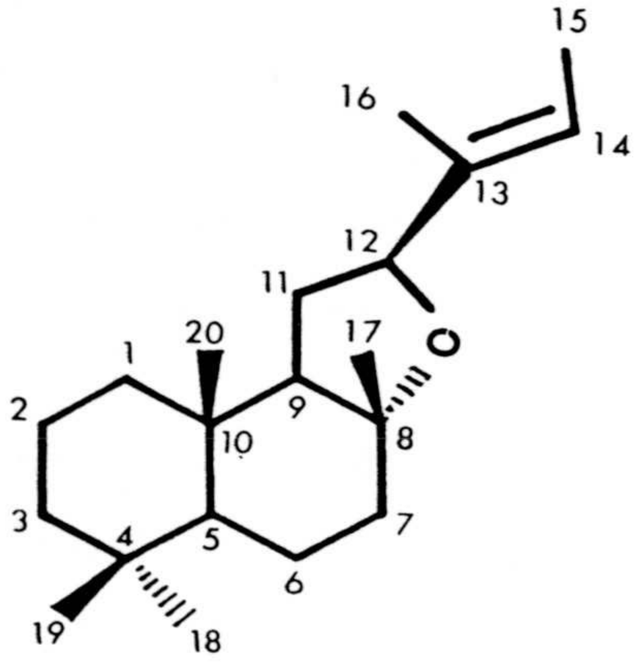
En el espectro de IR (fig 207) se observan absorciones de grupo vinilo, a 3080, 1639, 980 y 905 cm^{-1} y de tensión C-O, a 1080 y 870 cm^{-1}.

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 208) se aprecian señales comunes para la mayoría de los protones de ambas sustancias. Así, aparecen singletes de metilo a δ 0.80 (Me-20), 0.81 (Me-18), 0.86 (Me-19) y 1.11 ppm (Me-17), mientras que Me-16 resuena como doblete (J= 6.8 Hz) a 0.99 y 1.00 ppm para cada epímero. También dan una única señal H-13, H-15 y H'-15, el primero de los cuales

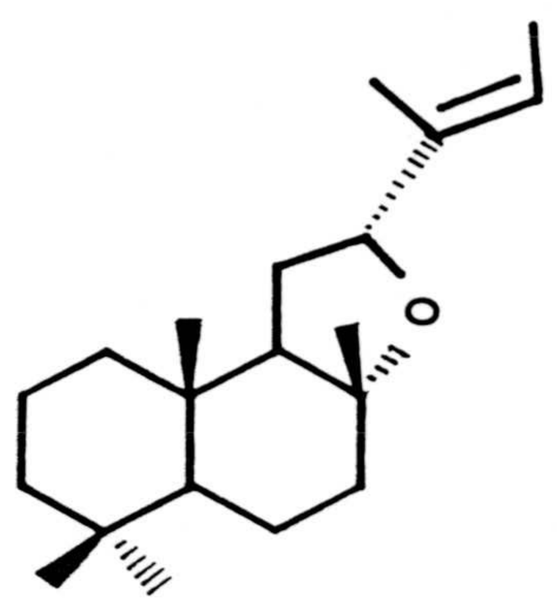
resuena como sextuplete (J= 7.0 Hz) a 2.28 ppm, y los otros dos como multiplete a 4.99 y 5.05 ppm. Los protones H-12 y H-14 resuenan de diferente manera en ambos diastereoisómeros, originando doble doble doblete, en el primer caso a δ 3.99 (J= 8.9, 5.5 y 3.3 Hz) y 3.92 ppm (J= 9.0, 6.0 y 3.3 Hz) y en el otro a 5.80 (J= 7.5, 10.1 y 17.7 Hz) y 5.81 ppm (J= 7.5, 10.1 y 17.7 Hz).

El espectro de RMN-^{13}C (fig 209, tabla 31), que muestra desdoblamiento de algunas de las señales, no permite la asignación de éstas a cada una de las sustancias, pero sí confirma que la epimerización se produce en C-13. Así el desplazamiento químico del Me-17 (21.3 ppm), análogo al que presenta este carbono en D-25, revela una misma configuración R en C-8 y C-12 para ambas sustancias (Ver fig 3.2.2.5).

(8R,12S),8,12-epoxi-labda-13E-eno (44) y (8R,12R), 8,12-epoxi-labda-13E-eno (45).



44



45

El espectro de masas de esta mezcla (fig 210) presenta el ión molecular a m/e 290, de acuerdo con una fórmula molecular $C_{20}H_{34}O$, asi como otros fragmentos característicos de este tipo de labdanos, como los de m/e 235 y m/e 191 (pico base), ya comentados con anterioridad (Ver esquema 3.2.2.2).

El espectro de IR (fig 211) presenta absorciones de doble enlace trisustituído (3025, 1682 y 822 cm^{-1}) y de éter cíclico pentagonal (1070 y 915 cm^{-1}) [353].

El espectro de RMN-^{1}H (fig 212), que indica una proporción relativa 1:3 de **44** y **45**, presenta las siguientes señales:

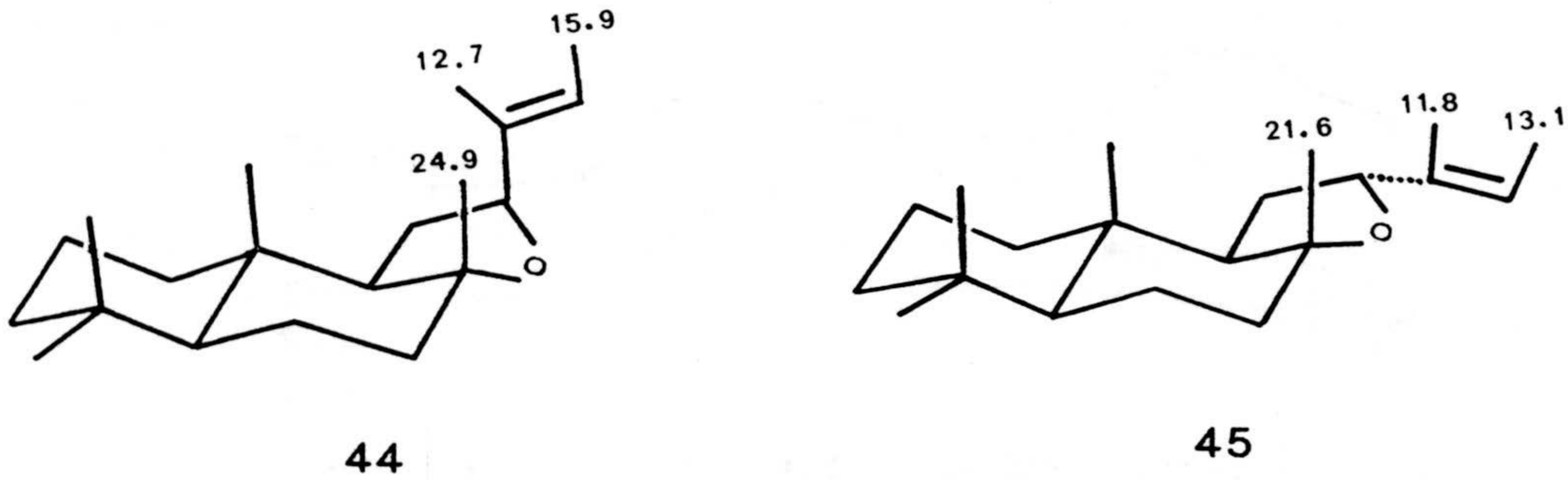
Asignables a **44**:

Singletes de metilo a δ 0.84 (Me-18 y Me-20), 0.86 (Me-18), 1.11 (Me-17) y 1.59 ppm (Me-15 y Me-16). H-12 resuena como triplete (J= 8.2 Hz) a 4.25 ppm, mientras que H-14 lo hace a 5.33 ppm, como multiplete.

Asignables a **45**:

Singletes a δ 0.83 (Me-19 y Me-20), 0.87 (Me-18), 1.14 (Me-17) y 1.57 ppm (Me-15 y Me-16). Los protones H-12 y H-14 aparecen a δ 4.37 (dd, J= 2.7 y 9.4 Hz) y 5.48 ppm (multiplete), respectivamente.

El espectro de RMN-^{13}C (fig 213), debido a la diferente proporción de las sustancias **44** y **45**, permite asignar las señales correspondientes a cada una (tabla. 32), y confirma la configuración asignada a C-12 en cada sustancia. Así el Me-17 dentro de los valores de δ de metilos axiales sobre ciclohexano se encuentra más desapantallado en **44** por el efecto 1,3-diaxial que en esta sustancia ejerce la cadena lateral (fig. 3.2.2.7).

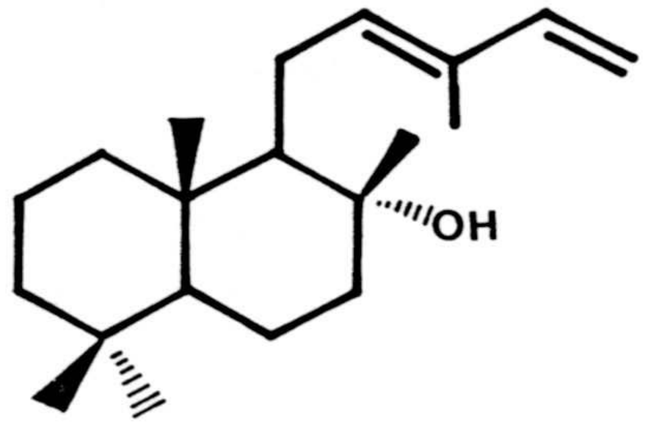


44 **45**

Fig 3.2.2.7

La configuración trans de Δ^{13} tambien se establece a partir de los δ de los metilos Me-15 y Me-16, que en este caso se ven considerablemente apantallados por efecto γ-sinperiplanar, tal y como se indicó para la sustancia D-16 (sección 3.1.2).

Trans-abienol 46.



46

Su espectro de UV muestra un máximo de absorción a 231.1 nm, característico de sistema diénico conjugado.

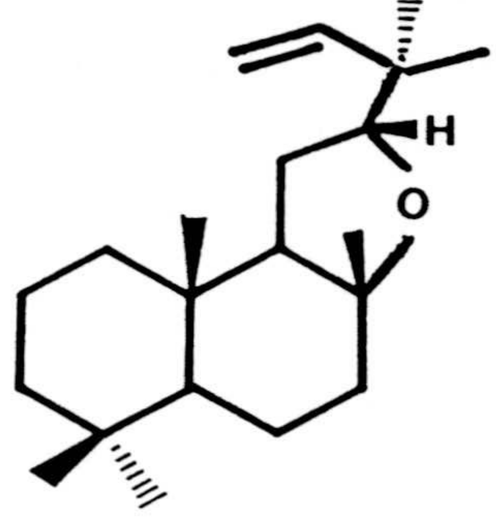
El espectro de IR (fig 214), además de confirmar la existencia de dos dobles enlaces conjugados (3087, 1643, 1608, 989 y 888 cm^{-1}), revela la presencia de grupo hidroxilo (3450 cm^{-1}).

Su espectro de RMN-^{1}H (fig 215) se asigna mediante comparación con el del producto de partida D-15. Muestra singletes a δ 0.80, de Me-20, a 0.84 y 0.88, de agrupación gem-dimetilo (Me-18 y Me-19), y a 1.17 ppm, de metilo sobre carbono oxigenado (Me-17); a 1.77 ppm se observa un doblete (J= 1.8 Hz) de metilo sobre doble enlace (Me-16). En la región de los protones olefínicos aparece un triplete (δ 5.59, J= 6.5 Hz, H-12) y el sistema ABX correspondiente al doble enlace terminal, constituído por un doble doblete (J= 10.5 y 17.5 Hz) a 6.34 (H-14) y sendos dobletes a 4.87 (J= 10.5 Hz, H-15) y 5.05 ppm (J= 17.5 Hz, H'-15).

La diferencia más significativa entre los espectros de las sustancias 46 y D-15 se presenta, como era previsible, en la posición del sistema ABX, cuyas señales aparecen a campo más bajo en el de la primera de ellas.

Los anteriores datos coinciden con los descritos en la literatura [356] para el trans-abienol 46.

(8R,12R,13S) 13-hidroxi-8,12-epoxi-labda-14-eno 47.



47

El espectro de masas (fig 216) muestra un modelo de fragmentación similar al de las sustancias D-24 y D-25. No presenta ión molecular, pero sí muestra fragmentaciones significativas a m/e 291 (M^+. -Me) y a m/e 235, correspondiente a la pérdida de la cadena lateral. El pico base, a m/e 191, se origina a partir de este último ión por pérdida de C_2H_4O.

El espectro de IR (fig 217) muestra bandas de absorción a 3681 y 3561 cm^{-1}, características de hidroxilo asociado intramolecularmente, formando anillo de cinco miembros, como se observa en el caso del ciclohexano-1,2-diol [356]. A 1076 y 870 cm^{-1} aparecen bandas debidas a enlace C-O [358].

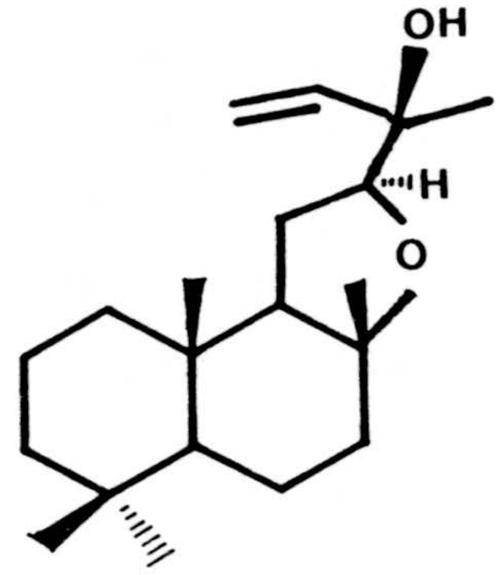
En el espectro de RMN-^1H (fig 218) se observan cinco señales singletes de metilo a δ 0.79, 0.80 y 0.85 ppm, debidas a Me-20, Me-19 y Me-18, respectivamente, y a 1.13 y 1.12 ppm, debidas a metilo sobre carbono oxigenado (Me-17 y Me-16, respectivamente).

H-12 resuena como un doble doblete (J= 5.4 y 9.5 Hz) a 3.91 ppm, mientras que el grupo vinilo da lugar de nuevo a un sistema ABX: la parte AB esta constituída por dos dobles dobletes a 5.12 (J= 1.6 y 10.9 Hz) y 5.27 ppm (J= 1.6 y 17.4Hz), de H-15 y H'-15, mientras que la parte X (H-14) aparece a 5.87 ppm también como doble doblete (J= 10.9 y 17.4 Hz).

El espectro de RMN-^{13}C (fig 219), cuyas asignaciones se recogen en la tabla 33, permite establecer la configuración en C-12, al aparecer la señal del Me-17 apantallada con respecto a la de D-24 (21.49 ppm), ya que ahora no existe efecto desapantallante 1,3-diaxial de la cadena lateral (fig 3.2.2.5).

Se puede asimismo justificar la configuración asignada a C-13 mediante los datos de RMN-^{13}C, considerando que la cadena lateral adopta una disposición casi rigida, a causa de la formación del puente de hidrógeno intramolecular antes mencionado, por lo que el Me-16 experimenta un efecto apantallante γ-sinperiplanar por parte del metileno C-11 (fig 3.2.2.6).

(8R,12S,13R) 13-hidroxi-8,12-epoxi-labda-14-eno (48).



48

Esta sustancia se identificó dentro de una mezcla, constituída mayoritariamente por 47.

Los espectros de masas y IR de la mezcla son semejantes a los de la sustancia 47, comentados anteriormente.

En el espectro de RMN-^{1}H (fig 220) se asignan con relativa facilidad por su menor tamaño, las señales correspondientes a 48. Tres señales singletes de metilo a 0.79, 0.82 y 0.85 ppm, de Me-20, Me-19 y Me-18,respectivamente, junto con las correspondientes a metilo sobre carbono oxigenado, a 1.15 y 1.29 ppm (Me-17 y Me-16).

El proton H-12 aparece un poco más apantallado que en 47 a 3.78 ppm (dd, J= 4.8 y 8.7 Hz). El sistema ABX del grupo vinilo consta de tres dobles dobletes a δ 5.09 (J= 1.6 y 10.9 Hz, H-15), 5.28 (J= 1.6 y 17.4 Hz, H'-15) y 5.85 ppm (J= 10.9 y 17.4 Hz H-14).

La asignación de las señales del espectro de

RMN-^{13}C (fig 221, tabla 34) [359] se ve facilitada por la desigual proporción de los componentes de la mezcla. De nuevo, el desplazamiento químico de Me-17 (25.6 ppm), desapantallado por el efecto 1,3-diaxial que sobre el mismo ejerce la cadena lateral, confirma la configuración asignada a C-12, mientras que la de C-13 se justifica mediante razonamiento análogo al utilizado con D-24, D-25 y 47, considerando la restricción conformacional impuesta por la formación del enlace de hidrógeno intramolecular. El apantallamiento de C-14 (141.3 ppm) (fig 3.2.2.6) cabe atribuirlo al efecto γ-sinperiplanar que sobre el mismo ejerce el metileno C-11.

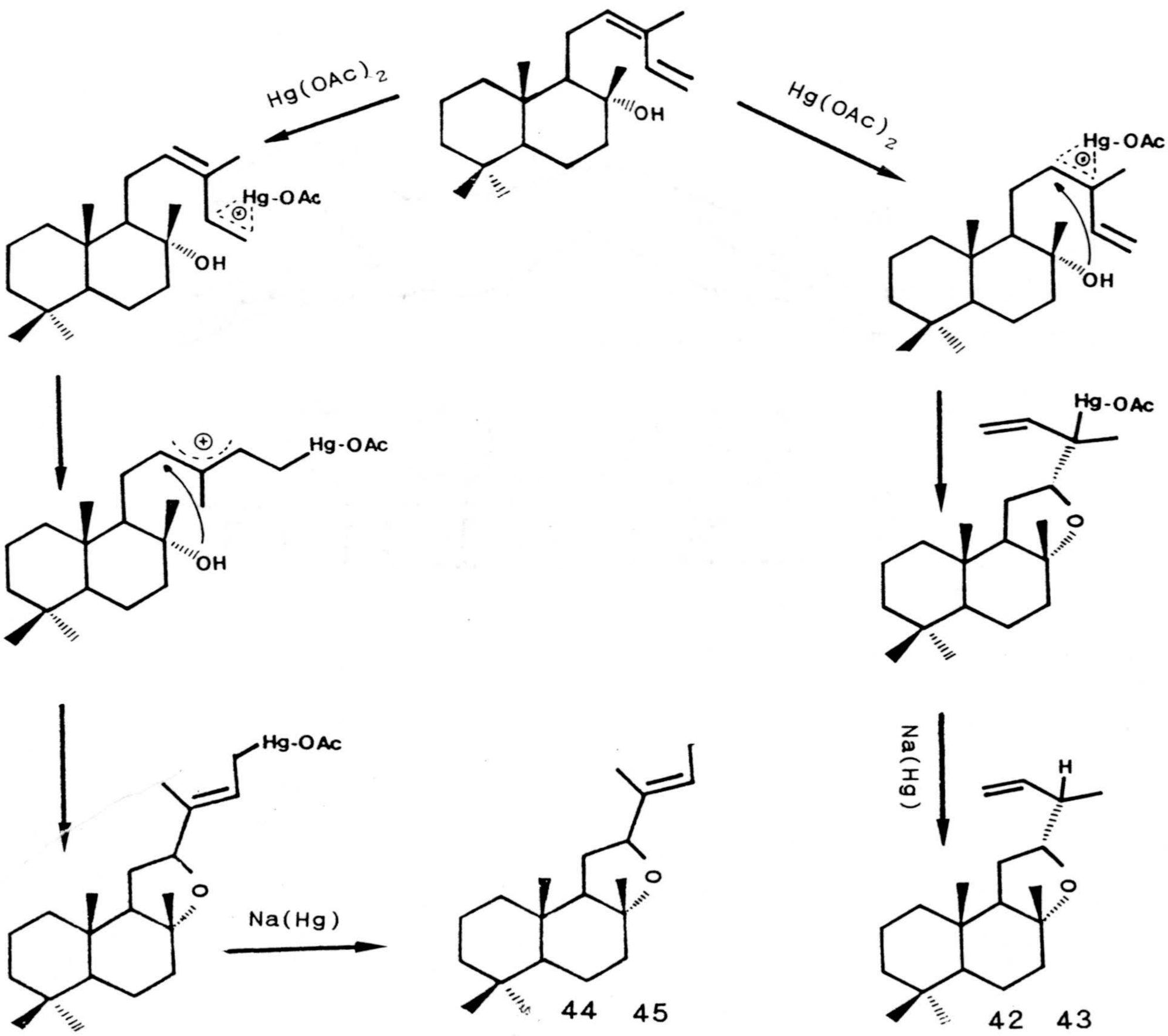
Los 8,12-epoxiderivados no hidroxilados con configuración R en C-12 muestran en su espectro de RMN-^{1}H un doble doblete, con dos constantes de acoplamiento muy diferentes, para H-12, mientras que en los estereoisómeros 12S dichas constantes se aproximan mucho en sus valores, resultando un triplete. En el caso de los 13-hidroxi-8,12-epoxiderivados, sin embargo, no se observa una diferencia tan grande en la señal de resonancia originada por H-12 -ambos casos multiplicidad semejante doble doblete-, debido a la formación de puente de hidrógeno con el oxigeno del anillo tetrahidrofuránico.

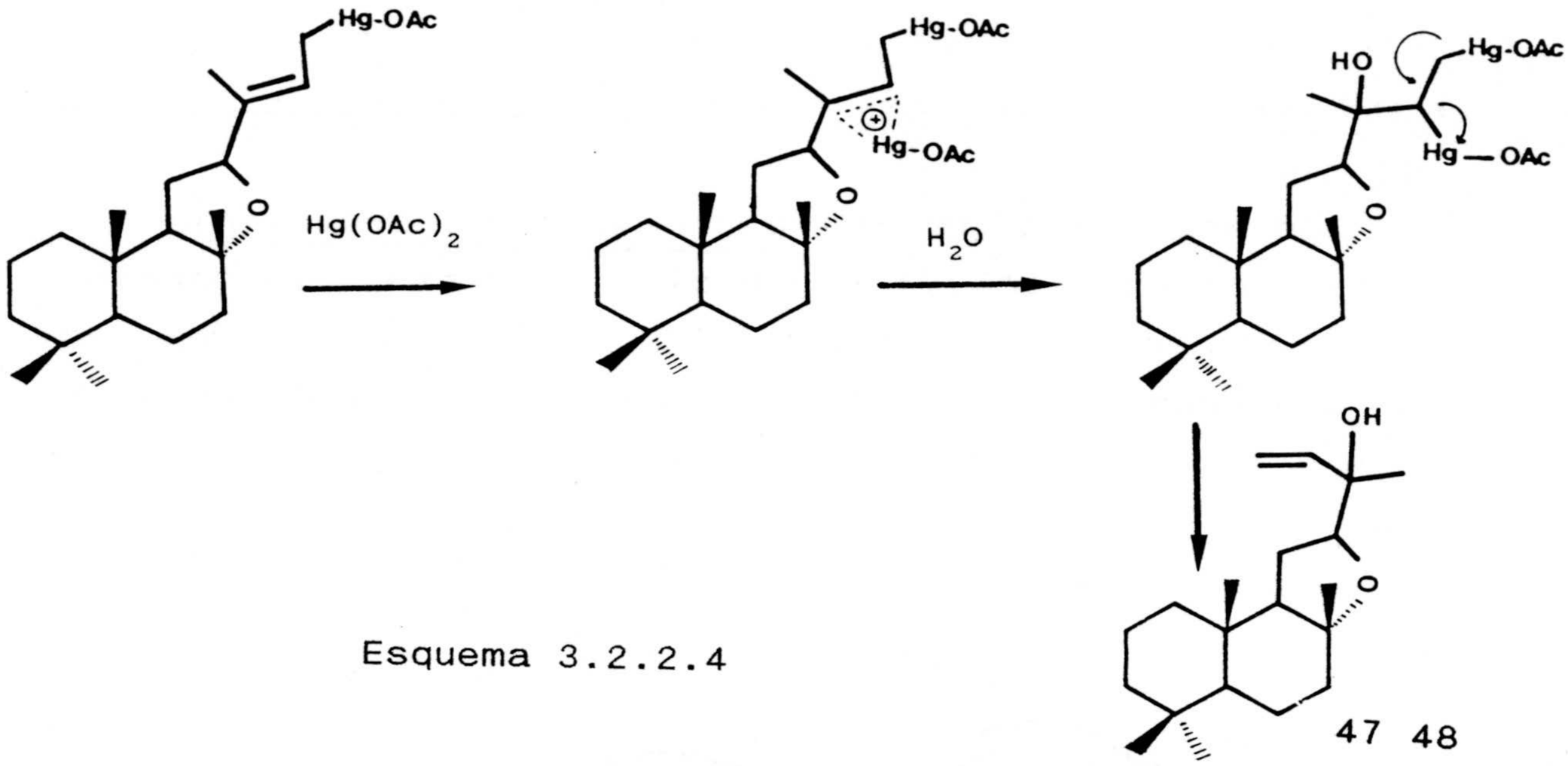
En el esquema 3.2.2.4 se recoge el mecanismo de formación de los productos de OM-DM del cis-abienol (D-15), apreciandose, a diferencia de lo observado en la OM-DM del cis y trans-comunato de metilo, una casi total preferencia por el proceso de hidratación intramolecular, debido a la presencia en la molécula del

hidroxilo en C-8, que cicla preferentemente en la posición C-12.

Se observa asímismo un considerable predominio del proceso de adición 1,4 sobre el 1,2, atribuible también a la presencia del grupo hidroxilo en C-8 que se coordina con el Hg^{++}, favoreciendo el ataque de éste en Δ^{14}. El carbocatión resultante quede estabilizado por Δ^{12}.

reformar





Esquema 3.2.2.4

Los únicos productos de adición 1,2 obtenidos 42 y 43 -antimarkovnikov- poseen ambos la configuración R en C-12, resultando del proceso de ciclación en la conformación b, menos impedida estericamente que la a (fig 3.2.2.8)

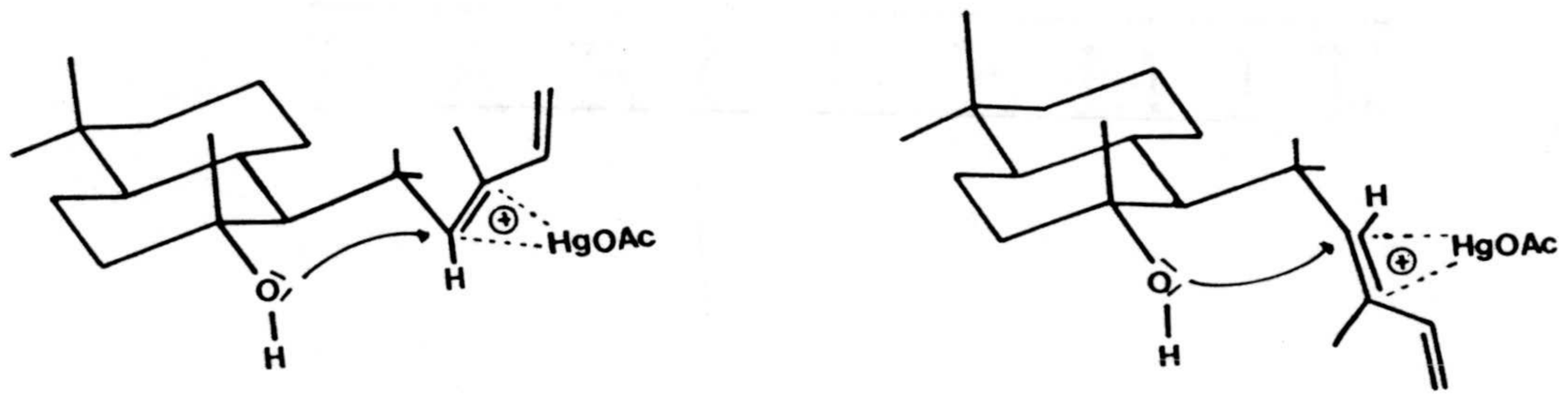
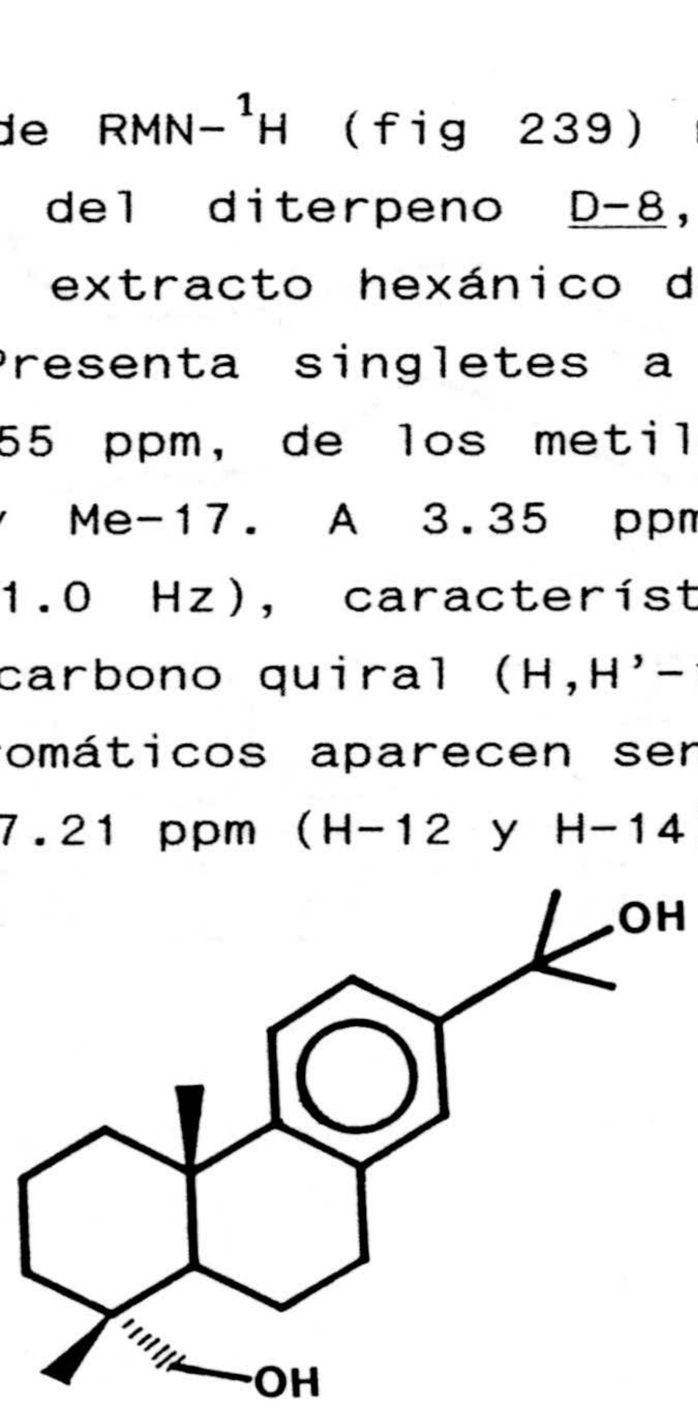


Fig 3.2.2.8

DITERPENOIDE D-26.

Es un sirupo de $[\alpha]_D$= +35°, identificado como 15,18-dihidroxi-abieta-8,11,13-trieno (D-26). Presenta en su espectro de IR (fig 238), además de banda fuerte de grupo hidroxilo (3366 cm^{-1}), absorciones características de anillo aromático (3035, 1607 y 1495 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^{1}H (fig 239) muestra una gran similitud con el del diterpeno D-8, aislado de la fracción ácida del extracto hexánico de hojas y madera de *A. marocana*. Presenta singletes a δ 0.90 (Me-20), 1.22 (Me-19) y 1.55 ppm, de los metilos sobre carbono oxigenado Me-16 y Me-17. A 3.35 ppm se observa un sistema AB (J= 11.0 Hz), característico de metileno oxigenado unido a carbono quiral (H,H'-18). En la región de los protones aromáticos aparecen sendos singletes, a 7.15 ppm (H-11) y 7.21 ppm (H-12 y H-14).



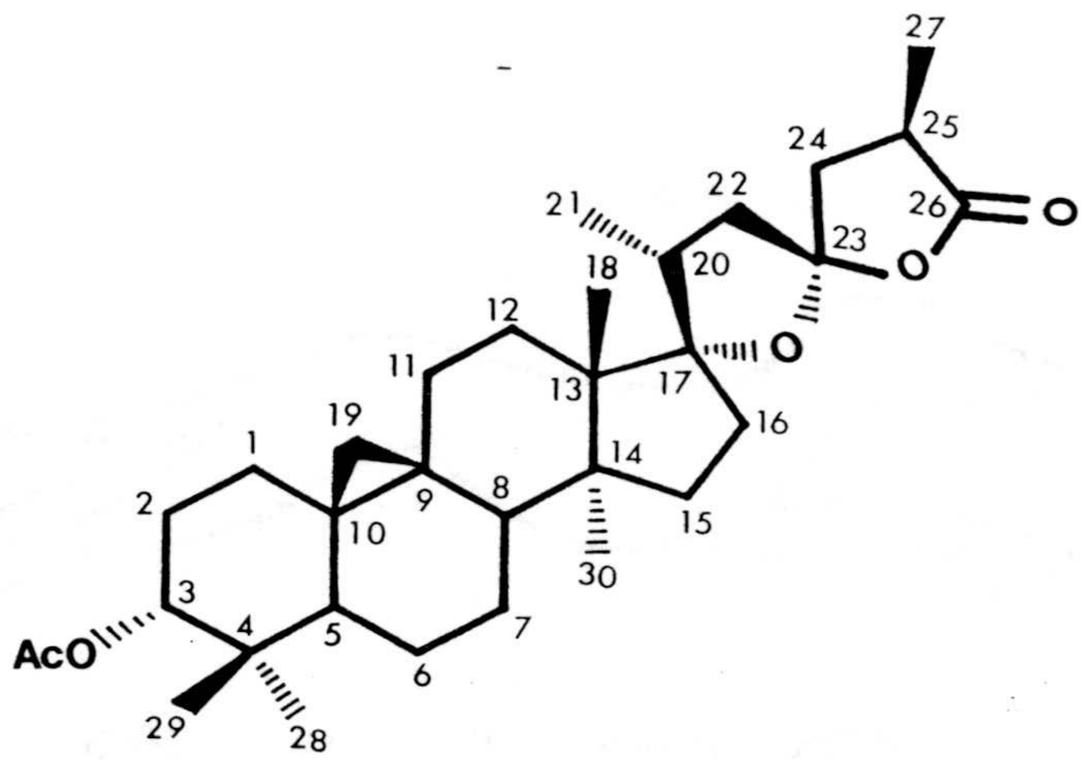
D-26

El tratamiento del diterpenoide D-8, con exceso de $LiAlH_4$ rinde cuantitatívamente D-26, corroborando la asignación realizada.

METODOS Y RESULTADOS

TRITERPENOIDE T-4.

Es un sólido incoloro de p.f. 184-6°C y de $[\alpha]_D$= -0.043° al que se asigna estructura de (23S,25R), 3α-acetoxi-17,23-epoxi-9,19-ciclo-9βlanosta-23,26-oida (T-4).



T-4

Su espectro de masas (fig 222) presenta el ión molecular a m/e 512, este dato apoyado por el espectro de RMN-^{13}C está de acuerdo con la fórmula $C_{32}H_{48}O_5$.

El espectro de IR (fig 223) muestra absorciones de γ-lactona (1776 cm^{-1}) y de acetoxilo (1725 y 1246 cm^{-1}).

En su espectro de RMN-^{1}H (fig 224) aparecen dos dobletes a 0.36 (J= 4.1 Hz) y 0.49 ppm (J= 4.1 Hz), característicos de los protones del anillo ciclopropánico; también se presentan siete señales debidas a metilo, singletes del gem-dimetilo a 0.83 y

0.91 ppm (Me-29 y Me-30) y otros dos de metilo angular a 1.06 y 1.16 ppm (Me-18 y Me-28), y dos dobletes de metilo unido a CH a 1.00 (J= 6.8 Hz) y a 1.25 ppm, (J= 7.2 Hz), debidos a Me-21 y Me-27, respectivamente. El metilo del grupo acetoxilo aparece como singlete a 2.08 ppm.

La asignación de las señales correspondientes a los protones de la agrupación espiránica (fig 3.2.2.9) se ha llevado a cabo con ayuda de experimentos de correlación H/H (fig 225 y fig 226), realizados para diferentes valores de J. En la tabla 3.2.2.1 se recogen algunas de estas correlaciones; como puede observarse, H-25 sólo correlaciona con Me-27 y H,H'-24, mientras que estos últimos lo hacen solamente con H-25. Consecuentemente, los protones del anillo de γ-lactona resuenan a δ 2.02 (dd, J= 12.6 y 10.8 Hz, H-24), 2.49 (dd, J= 12.6 y 7.5 Hz, H'-24) y 2.98 ppm (ddc, J= 10.8, 10.8 y 7.5 Hz H-25). En lo que respecta al anillo de tetrahidrofurano se observa la correlación de H-20 con Me-21 y con un único proton metilénico H_α-22, no correlacionando con H_β-22, de lo que se deduce un ángulo diedro $\Phi_{H20,H22}$ de 90°; el protón H_β-22 sólo correlaciona con H_α-22. Por tanto, los protones del anillo de tetrahidrofurano se asignan a las señales siguientes: δ 1.75 (d, J= 13.8 Hz, H-22), 2.20 (dc, J= 13.3 y 6.7 Hz, H-20) y 2.71 ppm (dd, J= 13.8 y 6.7 Hz, H'-22).

H	δ (ppm)	J (Hz)	multipd
H-19	0.36	4.1	d
H'-19	0.49	4.1	d
H-20	2.20	13.3/6.7	dc
H-21	1.00	6.7	d
H-22	1.75	13.8	d
H'-22	2.71	13.8/6.7	dd
H-24	2.02	12.4/10.8	dd
H'-24	2.49	12.4/7.5	dd
H-25	2.98	10.8/7.5/7.5	ddc

tabla 3.2.2.1

La estereoquímica relativa de esta agrupación espiránica se ha establecido a partir de los correspondientes valores de la constante de acoplamiento observados en el espectro de RMN-^{1}H , y que se recogen en la tabla 3.2.2.1. Así la configuración S en C-20 viene confirmada por la multiplicidad de H-20, que implica un ángulo diedro de 90° con H'-22 (fig 3.2.2.10).

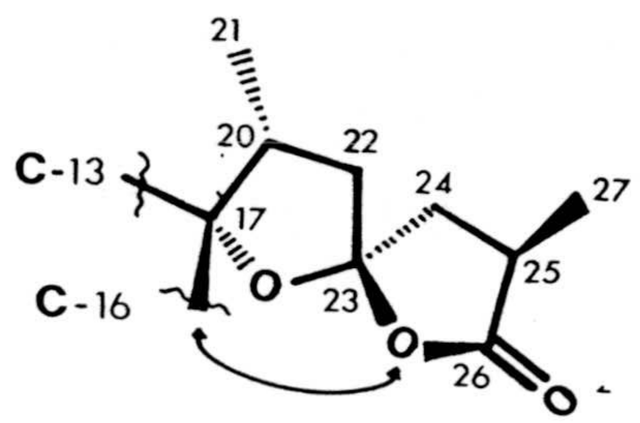


Fig 3.2.2.9

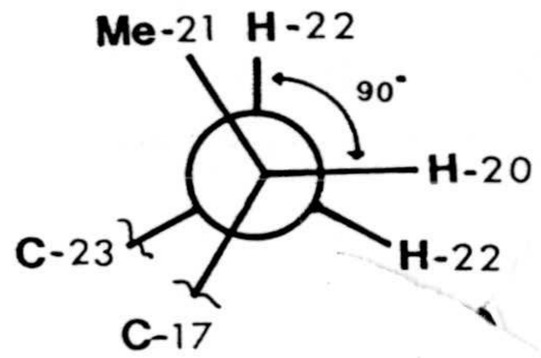


Fig 3.2.2.10
Rotámero en torno al enlace C_{20}-C_{22} en el compuesto T-4

De igual modo se asigna la configuración R a C-25, ya que el protón correspondiente H-25 se acopla del mismo modo con cada uno de los protones del metileno adyacente (fig 3.2.2.11).

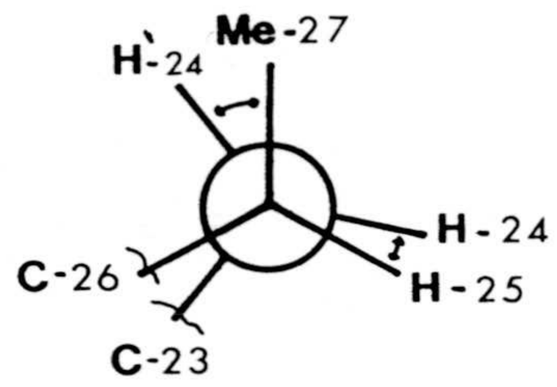


Fig 3.2.2.11
Rotámero en torno al enlace
C_{25}-C_{24} en el compuesto T-4

La disposición α del grupo acetoxilo en C-3 se deduce de modo inmediato de la multiplicidad de H-3 (4.68 ppm, t, J= 2.8 Hz) que corresponde a una disposición gauche de este protón con respecto a los del metileno en C-2 y consecuentemente una ubicación axial del grupo éster (fig 3.2.2.12).

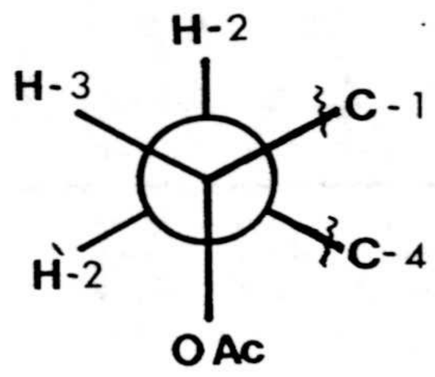


Fig 3.2.2.12
Rotámero en torno al enlace
C_3-C_2 en el compuesto T-4

Los señales correspondientes a los carbonos de los anillos A, B, C y D se han asignado mediante comparación del espectro de RMN-^{13}C (fig 227, tabla 35) con el del triterpeno T-2. La diferencia más notable se presenta en el desplazamiento químico de C-12 ($\Delta\delta$: +6.74 ppm), que ahora experimenta un efecto γ-gauche muy fuerte a causa de la presencia de un átomo de oxígeno en α respecto a C-17; otro factor adicional es el efecto δ-sinperiplanar que ejerce el Me-21, próximo en el espacio (fig 3.2.2.13).

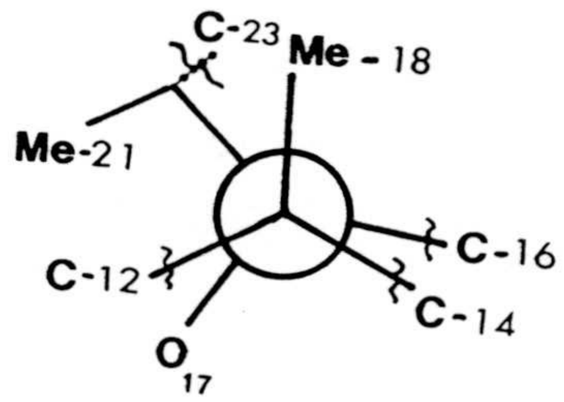


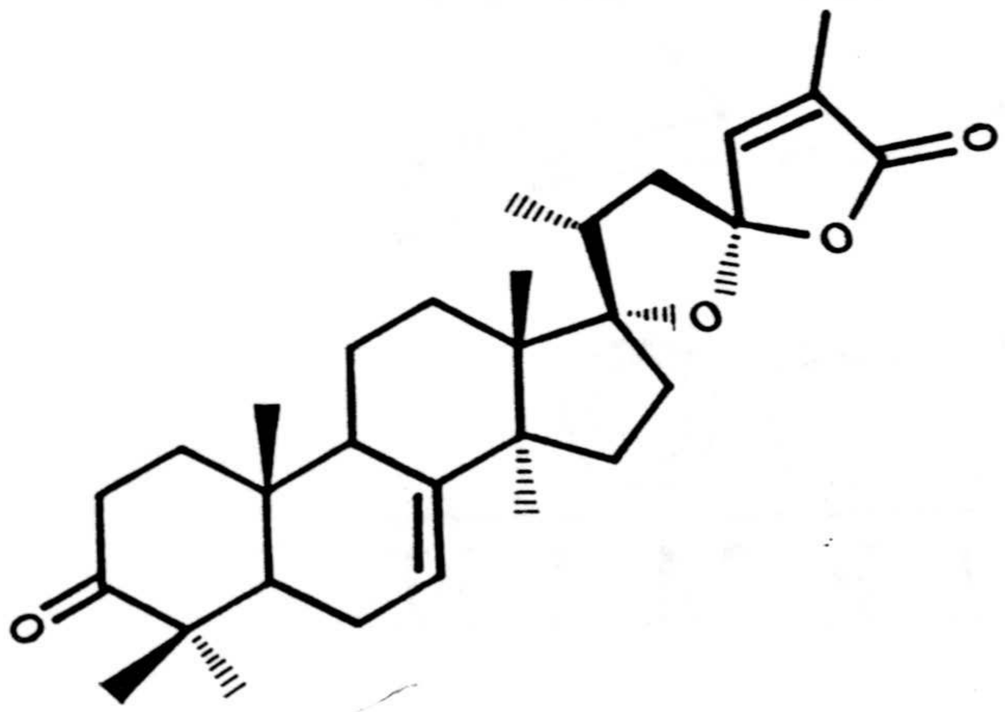
Fig 3.2.2.13
Rotámero en torno al enlace
C_{13}-C_{17} en el compuesto T-4

Estos datos, junto con la multiplicidad de los protones H-20 y H,H'-22 del anillo tetrahidrofuránico, confirman una configuración S en C-17, consistente con la biogénesis de estos compuestos.

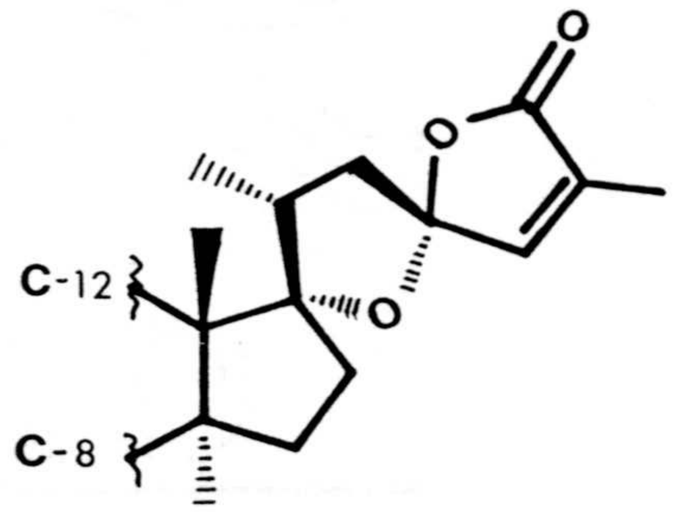
El uso combinado de las experiencias de correlación H/H y C/H (fig 228, 229) permitió asignar todos los carbonos de la unidad espiránica, estando de acuerdo con las asignaciones realizadas en estructuras similares [326]. De especial significación son los carbonos sp^3 espiránicos mono y dioxigenado que resuenan,

respectivamente, a δ 99.8 y 113.6 ppm.

La configuración asignada a C-23 está de acuerdo con los datos hallados en la literatura [326] para compuestos similares, como **49** y 50, que difieren en la configuración de este centro quiral. Asi el diastereoidómero 23S se puede caracterizar por el apantallamiento que presenta C-16 ($\Delta\delta$: 3.5 ppm) en el espectro de RMN-^{13}C , debido al efecto δ-sinperiplanar del oxígeno de la lactona, mientras que el compuesto 23R exhibe un desapantallamiento del Me-21 ($\Delta\delta$. 0.2 ppm) en el correspondiente espectro de RMN-^{1}H , originado por la anisotropia del oxígeno lactónico. La comparación de estos valores de resonancia en los espectros de RMN-^{1}H y RMN-^{13}C (tabla 3.2.2.2) de T-4, 49 y 50 confirman la estereoquímica S asignada a dicho centro.



49



50

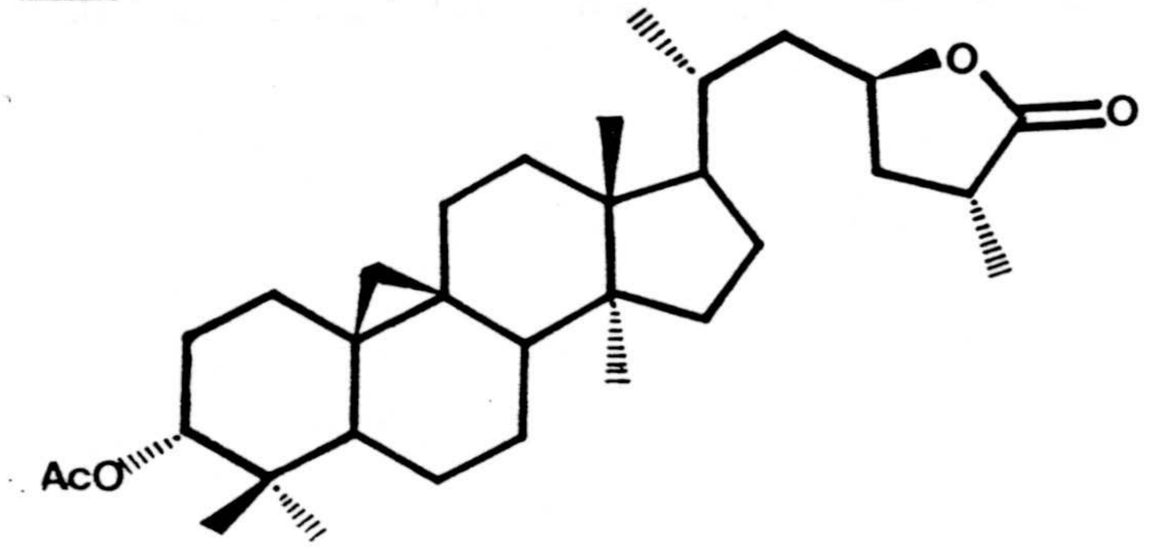
C	T-4	49	50
12	28.22	27.3	27.5
13	49.15	48.2	48.6
14	49.69	52.6	52.8
15	29.77	33.8	33.8
16	36.09	37.2	40.7
17	99.80	99.8	101.0
18	20.71	25.8	26.3
20	43.23	44.1	42.3
21	18.35	18.3	17.5
22	45.13	42.3	43.0
23	113.57	112.7	112.1

tabla 3.2.2.2

TRITERPENOIDE T-5.

Es un sólido incoloro de p.f. 155-7°C y de $[\alpha]_d$= +29.3°,cuyos datos espectroscópicos permiten establecer la estructura de 3α-acetoxi-cicloartan-23,26-olida T-5. Esta asignación se ve confirmada por el hecho de que dicho compuesto es idéntico al obtenido por acetilación de T-2 con AcO_2/Py. Su espectro de IR (fig 230) presenta, entre otras, absorciones de γ-lactona (1774 cm^{-1}), y de acetato (1730 y 1247 cm^{-1}).

En su espectro de RMN-^{1}H (fig 231) aparecen dos dobletes (J= 4.3 Hz) a δ 0.35 y 0.51 ppm, característicos del metileno ciclopropánico, así como singletes de metilo a δ 0.83 (Me-29), 0.91 (Me-30), 0.92 (Me-18) y 0.96 ppm (Me-28), además del correspondiente al grupo acetoxilo que aparece a 2.06 ppm. Se observan asimismo dos dobletes a δ 0.94 (J= 6.4 Hz, Me-21) y 1.27 ppm (J= 7.3 Hz, Me-27), un heptuplete (J= 7.5 Hz) a 2.69 (H-25), un multiplete a 4.65 ppm (H-23) y un triplete (J= 2.8 Hz), que se asigna al protón H-3, geminal al grupo acetoxilo. La multiplicidad de esta última señal establece, del mismo modo que se indicó para la sustancia T-2, la disposición α del grupo acetoxilo.



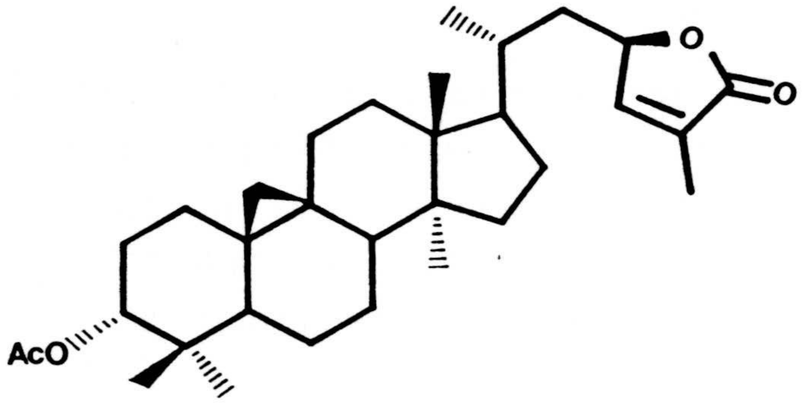
T-5

TRITERPENOIDE T-6.

Es un sólido incoloro de p.f. 180-2°C y de $[\alpha]_D$= +9.8°. El cuyo espectro de IR (fig 232) presenta absorciones de γ-lactona α,β-insaturada (1755 y 1656 cm^{-1}) y grupo acetato (1736 y 1248 cm^{-1}).

El espectro de RMN-^{1}H (fig 233) muestra grandes analogías con el del triterpenoide T-3, aislado de la fracción neutra del extracto hexánico de las hojas de *A. marocana*. Así, a 0.33 y 0.50 ppm aparecen dos dobletes (J= 4.1 Hz) debidos a los protones del anillo de ciclopropano, y singletes de metilo a δ 0.86 (Me-29 y Me-30), 0.87 (Me-18), 0.93 (Me-28) y 2.09 (OAc). El doblete (J= 8.0 Hz) a 0.98 se asigna a Me-21, mientras que Me-27 resuena como triplete (J= 1.7 Hz) a 1.89 ppm. El protón geminal al grupo acetoxilo resuena como triplete (J= 2.8 Hz) a 4.69, indicando la disposición axial de la función éster, mientras que el adyacente al oxígeno de la γ-lactona lo hace a 4.97 ppm como multiplete. El protón olefínico H-24 origina un triplete (J= 1.5 Hz) a 6.9 ppm.

Los datos espectroscópicos, junto con el hecho de que T-6 sea idéntico al producto de la acetilación del triterpeno T-3 con Ac_2O/Py, permiten asignar a esta sustancia una estructura de 3α-acetoxi-9,19-ciclo-9βlanosta-24-en- 23,26-olida T-6.



T-6

ESTEROIDE E-2.

Es un sólido incoloro de p.f. 171-3° y de $[\alpha]_D$= -77°, cuyo espectro de masas (fig 234) presenta el ión molecular a m/e 400. El pico molecular y el número y tipo de carbonos establecidos en RMN-^{13}C, es concordante con una fórmula $C_{27}H_{44}O_2$ y debiendo tratarse por tanto de un esterol.

Su espectro de UV presenta un maximo de absorción a 240.9 nm, concordante con el valor calculado para una cetona α,β-insatura con dos restos carbonados en β [357].

El espectro de IR (fig 235) muestra absorciones a 3427 cm^{-1} de hidroxilo, y de cetona α,β-insaturada a 1674 y 1633 cm^{-1}.

El espectro de RMN-^{1}H (fig 236) define un esqueleto de colestano, pues se observan a 0.66 y 1.18 ppm dos singletes de metilos angulares (Me-18 y Me-19), un doblete de metilo unido a CH, a 0.90 ppm (Me-21), y dos dobletes de agrupación isopropilo a 0.85 y 0.84 (Me-26 y Me-25). El protón H-8 aparece a 2.22 ppm como un doble doblete (J= 10.6 y 11.8 Hz). El elevado valor de estas constantes de acoplamiento indica una disposición cuasi antiperiplanar de este protón con H-9 y H-14, revelando una unión interanular trans entre los anillos B y C. También se observa la señal correspondiente a H_α-4, que aparece a 2.49 ppm como un doble doble doblete (J= 13.9, 4.6 y 1.7 Hz). El valor de la constante de acoplamiento vecinal $H_{4\alpha}$-H_3, de 4.6 Hz, no permite determinar la configuración en C-3, debido a la naturaleza ecuatorial

de dicho protón H-4α; sin embargo, una vez más, a pesar de su complejidad, la señal correspondiente a H-3 permite establecer la configuración de dicho centro quiral. El protón geminal a OH resuena ahora a 3.65 ppm como un multiplete, constituído por 9 señales (fig 3.2.2.14), que se puede analizar como un doble doble doble doblete, cuyas cuatro constantes de acoplamiento son iguales dos a dos (J= 11.2 y 4.6 Hz); tales valores son coherentes con sendos acoplamientos trans-diaxiales (H-3 con $H_{2\beta}$ y $H_{4\beta}$) y axial-ecuatoriales (H-3 con $H_{2\alpha}$ y $H_{4\alpha}$) y establecen de modo inequívoco la β-hidroxisustitución.

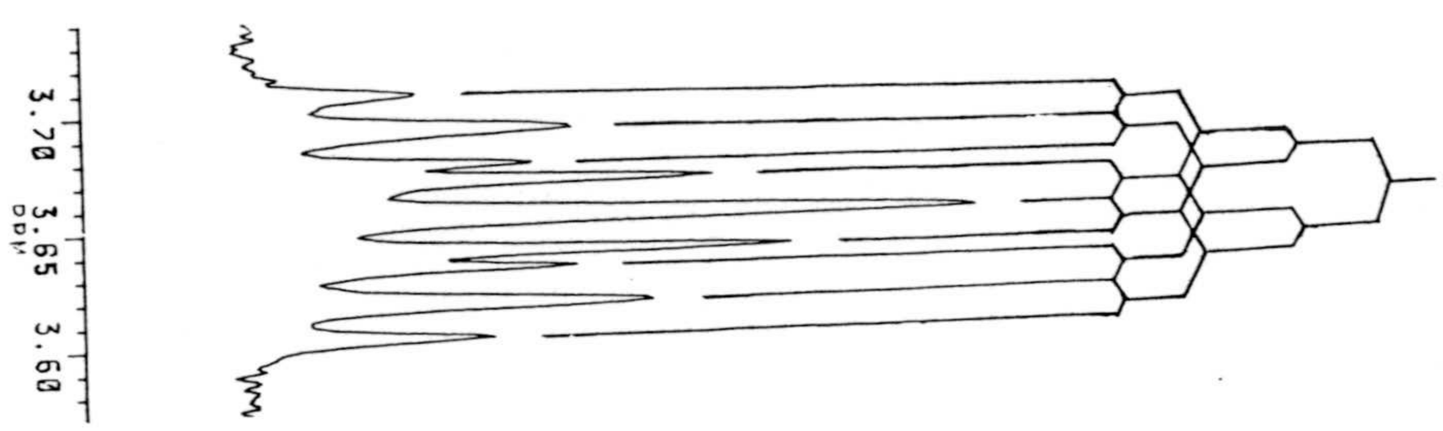


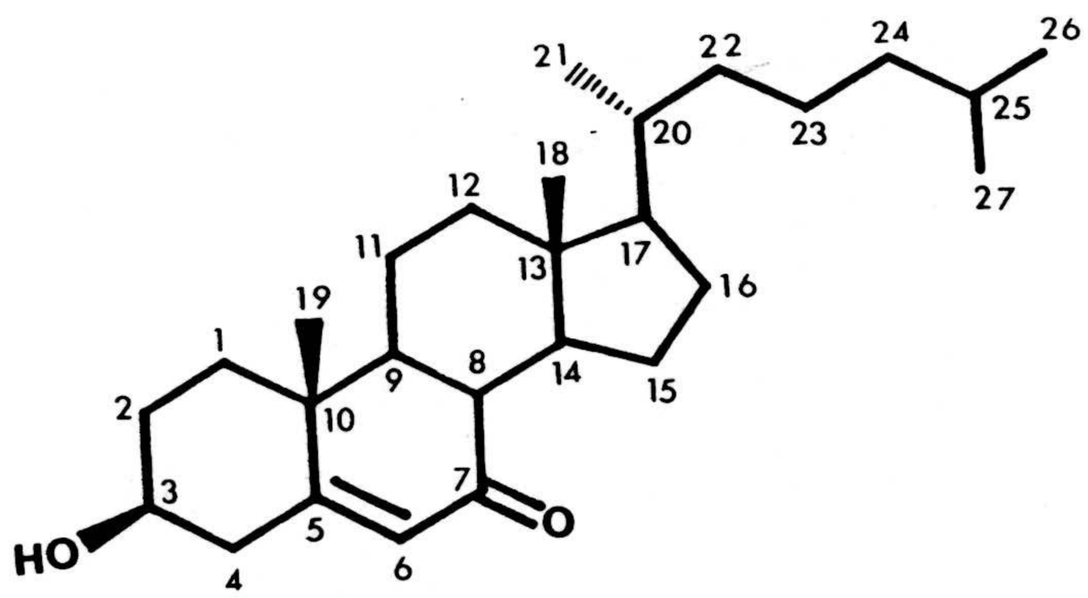
Fig 3.2.2.14

Porción del espectro de RMN-^{1}H del compuesto E-2 correspondiente al sistema dddd formado por los hidrógenos H,H'-2; H-3 y H,H'-4

Del espectro de RMN-^{13}C (fig 237, tabla 36) mediante los experimentos SFORD y DEPT, se deduce la presencia en la molecula de 5 grupos metilo, 8 metinos (7 con hibridación sp^3, uno de ellos oxigenado, y el restante con hibridación sp^2), 10 metilenos sp^3 y 4 carbonos cuaternarios (dos de ellos con hibridación sp^3

y los otros dos sp^2, con δ característicos de cetona y doble enlace).

Los anteriores datos son concordantes con los descritos en la literatura [359] para 3β-hidroxi-7-oxo-colesta-5-eno (E-2).



E-2

EXPERIMENTAL

4.1-TECNICAS GENERALES.

4.1.1-Instrumentacion.

Puntos de fusion.

Determinados en un microscopio de pletina caliente REICHERT, tipo KOFLER, sin corregir.

Poderes rotatorios.

Determinados en un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 141, empleando cubetas de 10 cm de longitud y $CHCl_3$ como disolvente.

Espectros de UV.

Realizados en un espectrofotómetro UV-vis BAUSCH-LOMB, Modelo Spectronic 2000, utilizando cubetas de 1 cm de espesor y EtOH absoluto y hexano como disolventes.

Espectros de masas.

Realizados en espectrofotómetro HEWLETT-PACKARD 5988A, en injección directa, empleando una energia de ionización de 70 eV, o por ionización química empleando el gas metano.

Espectros de IR.

Realizados en espectrómetros PERKIN-ELMER, modelos 782 y 983G, en película llíquida, dissolociones en $CHCl_3$ o CCl_4 y en pastillas de KBr.

Espectros de RMN-^{1}H .

Realizados en espectrómetro BRUKER WP 80 SY (80

MHz) y BRUKER AM 300 (300 MHz), utilizando TMS o $CHCl_3$ como referencia interna y $CDCl_3$ como disolvente. La multiplicidad de las señales se indica con las abreviatúras siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), hept (heptuplete), y dd (doble doblete).

Espectros de RMN-^{13}C.

Realizados en espectrómetros BRUKER WP 80 SY (20 MHz) y BRUKER AM 300 (75 MHz), empleando TMS o $CHCl_3$ como referencia interna y $CDCl_3$ como disolvente. El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

Espectros bidimencionales (RMN-2D).

Las experiencias de correlación H-H y H-C directa se han efectuado en un espectrometro BRUKER AM 300.

4.1.2-Cromatografia.

Disolventes.

Se emplean como eluyentes hexano (H), éter etilico (E) y acetato de etilo.

Cromatografia en columna convencional.

Se utilizó silicagel MERCK 60 con un diametro de particula de 0.060-0.200 mm (70-230 mallas ASTM), empleando de 40 a 100 g de SiO_2 por gramo de muestra. La columna se empaqueta con una papilla formada por silicagel y hexano (eluyente inicial), la muestra se introduce disuelta en este mismo eluyente, o bien

adsorbida sobre una cantidad de silicagel doble de su peso. La elución se realiza en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografia en capa fina (CCF), y pesada de fracciones.

La cromatografia sobre silicagel impregnada con $AgNO_3$ se efectua de forma análoga, el curso de la separación se sigue mediante espectroscopia de RMN-^1H y pesada de fracciones. La preparación de este soporte, consiste en llevar casi a sequedad (en rotavapor) la suspención de SiO_2 y $AgNO_3/H_2O$ distilada, y a continuación, activación a 120° C durante 12 horas.

Cromatografia en columna a presion (flash).

Se utiliza gel de silice MERCK 60, con una dimención de particula inferior a 0.063 mm (230 mallas ASTM), empleando proporciones de 10 a 20 g de SiO_2 por gramo de muestra y presion entre 0.5 1 Kg/cm^2. El empaquetado de la columna se leva a cabo con ayuda del vacio proporcionado por una trompa de agua y un aparato de barra vibradora (MK. 2), no sobre pasándose en ningún caso los 15 cm de altura de capa de SiO_2. Lo que sigue coincide con el desarrollo de la cromatografia convencional.

Cromatografia en capa fina (CCF).

Se utilizan capas de 0.25 mm de espesor de SiO_2 MERCK 6oG, activadas durante 2 horas a 120° C. El revelado de las manchas se consigue por pulverización con dissolución etnólica de ácido fosfomolibdico al 7 % y calentamiento durante unos minutos.

La preparación de placas (10 x 20 cm y 20 x 20 cm) se efectua con ayuda de una bancada con nivelador automático, empleando una papilla homogénea de siicagel/agua en proporción de 1 g a 1 ml.

Cromatografia en capa fina preparativa (CCFP).

Se ha empleado silicagel MERCK 60 PF_{254} gipshalting en capas de 1.00 mm de espesor (placas de vidrio de 20 x 20 cm) secadas previamente al aire, y activadas a continuación durante 3 horas a 120° C. La visualización de las bandas se lleva a cabo por exposición a luz ultravioleta de 254 nm (lámpara Biotron A/70), y ayuda en ocasiones, con el revelado con ácido fosfomolibdico/etanol 7 % de una estrecha franja en el lateral de la placa.

La recuperación de la muestra se consigue por filtrado en columna sobre una pequeña cantidad de SiO_2 MERCK 60 (ϕ 0.063-0.200 mm), empleando MeOH como eluyente.

4.1.3-REACCIONES GENERALES.

Acetilación.

Se disuelve una proporción de 100 mg de alcohol a acetilar, en 1 ml de piridina y 1 ml de Ac_2O. La mezcla de reacción se enfria inicialmente en baño de hielo y luego se deja permanecer a temperatura ambiente siguiéndola por CCF. Finalizada la acetilación, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo picado, y se extrae con éter, la fase eterea se lava con HCl al 5 %, con dissoluciones saturadas de $NaHCO_3$ y H_2O hasta

neutralidad, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, proporcionando el producto acetilado.

Saponificación.

La muestra a saponificar se trata con una dissolución 2N de KOH en MeOH, a temperatura ambiente, empleando 20 ml de solución alcalina por gramo de sustrato, siguiendo la reacción mediante CCF. Finalizada esta, se evapora a vacio el metanol y se le añade agua, se extrae varias veces con éter para recuperar los productos neutros. La fracción acuosa se acidula con HCl 2N hasta pH= 3 y se extrae a continuación con éter repetidas veces. La fase eterea se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$ y H_2O hasta neutralidad, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, obteniéndose los correspondientes ácidos.

Reducción con excéso de $LiAlH_4$.

En un matraz de dos bocas provisto de embudo de adición y torre de $CaCl_2$, se coloca el producto disuelto en éter (100 mg/7 ml) y se le añade lentamente la dissolución en éter de $LiAlH_4$, en proporción molar doble, al tiempo que se realiza agitación magnetica. Concluido el tiempo de reacción, alredredor de 30 min, se le añade agua y se decanta el éter, extrayendo a continuación la fase acuosa 3 veces con éter. Renidos los extractos etereos se lavan con H_2O repetidas veces, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora proporcionando el producto de la reacción, prácticamente puro. Tras una percolación en columna se registran los distintos espectros y se determina sus restantes

propiedades fisicas.

Esterificación de los ácidos con diazometano.

La esterificación se realiza con CH_2N_2 en éter, generado por el tratamiento de N-metil-N-nitroso-4--toluen-sulfonamida con KOH en MeOH al 10 %.

Las cantidades de reactivos empleados para generar el diazometano por gramo de ácidos son:

-1.25 g de N-metil-N-nitroso-4-toluen-sulfonamida en 7 ml de éter.

-5 ml de dissolución de KOH/MeOH al 10 %.

En un matraz esferico de dos bocas provisto de un embudo de adición y refrigerante recto y una alargadora, se coloca la N-metil-N-nitroso-4-toluen-sulfonamida disuelta en éter. Sobre esta suspención, sometida a agitación magnetica, se adiciona gota a gota la solución de KOH en MeOH, siendo arrastrado el diazometano generado mediante el éter que destile, que se recoge en el matraz que contiene la fracción ácida disuelta en éter, el flujo de diazometano se mantiene uniforme regulando la temperatura del matraz generador.

4.2- COMPOSICION QUIMICA DE LAS HOJAS DE ABIES MAROCANA.

4.2.1- COMPOSICION QUIMICA DE LA FRACCION ACIDA DEL EXTRACTO HEXANICO DE HOJAS DE A. MAROCANA.

4.2.1.1-Extracción y fraccionamiento.

3 Kg de hojas de A.*marocana*, secadas al aire y trituradas se extraen con hexano en sistema soxhlet durante 12 horas. La solución hexánica se evapora hasta sequedad, proporcionando 53 g de un crudo,(1.4 % respecto a las hojas), que se disuelve en 50 ml de $CHCl_3$ y posteriormente se le añaden a continuación 600 ml de MeOH caliente. Se deja enfriar a temperatura ambiente, y a continuación se mantiene durante 24 horas a $-10^{\circ}C$, apareciendo un precipitado, que se filtra a vacío, proporcionando 7.6 g de un residuo (14.33 % respecto del peso del extracto, 0.25 % respecto del peso de las hojas), constituído por ésteres lineales, como revelan las bandas a 1740, 1150 y 720 cm^{-1} en el IR.

La fracción soluble se evapora, y se somete a un proceso de fraccionamiento, para lo que se disuelve en éter y se extrae con sucesivas disoluciones de NaOH (2.5 %, 5 %, 10 %)

La fase acuosa se acidula con HCl hasta pH.2 y se extrae con éter (3x300 ml), el extracto etéreo se lava con H_2O (3x500 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, rindiendo 10.77 g de fracción ácida (0.36 % respecto al peso de las hojas, 27.1 % respecto al peso del extracto) (esquema. 1).

4.2.2-Esterificación de la fracción Acida.

(Sección:4.1.3.) Reacciones generales.

La esterificación se realiza con diazometano/éter, generado a partir de 11 g de N-metil-N-nitroso -4-toluen-sulfonamida tratamiento con 25 ml KOH/MeOH al 10 %. recuperando 10.798 g de ésteres metílicos.

4.2.3-Aislamiento y caracterízación.

La fracción ácida, disuelta en la mínima cantidad de hexano caliente se introduce en columna de SiO_2 (150 g), humectada con hexano, y se eluye bajo presíon (0.5 Kg/cm^2) con mezclas de hexano-éter recogiendo fracciones de 75 ml (esquema. 2).

CROMATOGRAFIA A

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
A_1	13-14	95:5	2.10
A_2	25-32	9:1	1.15
A_3	34-39	85:15	1.17
A_4	40-42	8:2	0.80
A_5	43-50	7:3	1.20
A_6	51-53	6:4	1.21

La agrupación A_1 está constituída fundamentalmente por ácidos grasos.

CROMATOGRAFIA B.

La agrupación A_2 (1.156 g) se cromatografía en columna convencional sobre 75 g de SiO_2 al 20 % de $AgNO_3$ recogiendo fracciones de 25 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
B_1	19-23	99:1	0.283
B_2	43-49	98:2	0.136
B_3	50-54	98:2	0.142
B_4	55-67	98:2	0.270
B_5	68-71	98:2	0.173
B_6	72-81	97:3	0.370
B_7	82-84	97:3	0.140

La agrupación B_1 (283 mg) consiste en una mezcla de ésteres lineales (ceras).

La agrupación B_2 (136 mg) esta constituida por dehidroabietato de metilo D-1 impurificado por ésteres lineales.

La agrupación B_3 consiste en 142 mg de (+)-dehidroabietato de metilo (sustancia D-1)

P.f.: 55-7°C (MeOH)

$[\alpha]_D$= +50.0° (c. 1,50)

ESPECTRO DE MASAS (fig.1), con fragmentos a m/e(%)
314(14), 299(16), 240(20), 239(100), 197(6), 173(6), 141(8), 129(6), 117(5), 91(4).

EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE IR (KBr),(fig.2), con absorciones a ν (cm^{-1}) :

3035, 3025, 1718, 1600, 1493, 1385, 1375, 1249, 874, 822, 720, .

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig.3), con señales a δ (ppm):

1.21 (3H, s, Me-20)
1.23 (6H, d, J= 7.0 Hz, Me-16, Me-17)
1.27 (3H, s, Me-19)
2.70-3.00 (3H, m, H-7, H-15)
3.65 (3H, s, -OMe)
6.85 (1H, sa, H-14)
6.98 (1H, da, J= 8.0 Hz, H-12)
7.17 (1H, d, J= 8.0 Hz, H-11)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (20 MHz) : (fig.4; tabla.1)

La agrupación B_4 (270 mg) consiste en una mezcla de D-1 y abietato de metilo, (sustancia D-2), en la proporción aproximada de 3 a 1, respectivamente, como se deduce del espectro de RMN-^{1}H.

La agrupación B_5 (173 mg), contiene abietato de metilo D-2 (abieta-7,13-dien-18-oato de metilo).

ESPECTRO DE IR, (fig. 5), con absorciones a ν(cm^{-1}) :

2946, 2872, 1723, 1453, 1385, 1248, 1190, 1148, 1045, 978, 874, 756.

ESPCTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 6), con señales a δ(ppm):

0.82 (3H, s, Me-20)
0.99 (6H, d, J= 6.5 Hz, Me-16 y Me-17)
1.24 (3H, s, Me-19)
3.62 (3H, s, -OMe)
5.37 (1H, m, H-7)
5.77 (1H, s_a, H-14)

La reuníon de las fracciones 72-81 (agrupación B_6), (370 mg) esta constituída por una mezcla de D-2 y oleato de metilo A-1 en una proporción estimada por RMN-^{1}H de 1 a 5.

La agrupación B_7 (140 mg) contiene exclusivamente oleato de metilo (sustancia A-1).

ESPECTRO DE MASAS (fig. 69), con fragmentos a m/e(%):
296(10), 265(18), 264(34), 222(19), 111(28), 110(31), 98(55), 97(62), 96(62), 87(61), 84(61), 83(72), 81(47), 74(90), 69(83), 55(100).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 67), con absorciones a ν (cm^{-1}):
3010, 2926, 2855, 1742, 1462, 1441, 1369, 1245, 1171.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig. 68), con señales a δ(ppm):
0.90 (3H, pseudotriplete, Me-terminal)
2.30 (2H, pseudotriplete, H-2)
3.66 (3H, s, -OMe)
5.35 (2H, t, J= 5.0 HZ, HC=C)

CROMATOGRAFIA C.

Las agrupaciones A_3 y A_4 reunidas (1.975 g),se someten a cromatografía en columna sobre SiO_2 (95 g) recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
C_1	14-19	95:5	0.206
C_2	29-34	93:7	0.093
C_3	35-39	93:7	0.110
C_4	40-47	93:7	0.174
C_5	49-52	9:1	0.083
C_6	59-63	87:13	0.065
C_7	64-76	85:15/8:2	0.298

La agrupación C_1 (206 mg), contiene compuestos lineales fundamentalmente.

La agrupación C_2 (fracciones 29-34) (93 mg), contiene (-)9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (sustancia D-3).

P.f. 115-7°C (hexano)

$[\alpha] = -32^{\circ}$ (c. 0.62 $CHCL_3$)

ESPECTRO DE MASAS (fig. 7), con fragmentos a m/e(%):

348(1), 330(11), 316(80), 301(69), 245(60), 241(36), 227(34), 199(30), 189(26), 185(22), 175(22), 161(27), 159(33), 149(38), 147(33), 133(34), 123(80), 121(100), 107(54), 105(65), 93(48), 91(77), 81(42), 79(57), 77(41), 67(43), 59(52), 55(54), 43(80).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 8), con absorciones a ν (cm^{-1}):

2929, 2872, 1725, 1642, 1453, 1432, 1386, 1367, 1248, 1208, 1185, 1148, 1103, 1034, 984, 946, 910, 890.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 9), con señales a δ(ppm):

0.95 (3H, d, J= 6.9 Hz, Me-16)
0.96 (3H. d, J= 6.9 Hz, Me-17)
1.11 (3H, s, Me-20)
1.29 (3H, s, Me-19)
1.87 (1H, hept, J= 6.9 Hz, H-15)
3.63 (3H, s, -OMe)
6.11 (1H, t, J= 2.2 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz), (fig. 10, tabla. 2)

La agrupación C_3 (110 mg), está constituída por una mezcla de D-3 y (-)-9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo D-4 en la proporción relativa 1:4, como se deduce del espectro de RMN-^{1}H.

Las fracciones 40-47 (agrupación C_4), (174 mg), estan constituidas por (-)-9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo D-4.

P.f. 116-7°C (hexano)
$[\alpha]_D$= -19° (c. 0.64 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz), (fig. 11), con señales a δ(ppm):

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

0.93 (6H, d, J= 7.2 Hz, Me-16, Me-17)
1.03 (3H, s, Me-20)
1.24 (3H, s, Me-19)
3.58 (3H, s, -OMe)
6.05 (1H, d, J= 2.2 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz), (fig. 12, tabla. 3)

La agrupación C_5 (fracciones 49-52) (83 mg) está constituída por 7-oxo-dehidroabietato de metilo D-5 (7-oxo-abieta-8-11-13-trien-18-oato de metilo).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 15), con absorciones a ν (cm^{-1}):

2882, 2800, 1644, 1605, 1538, 1430, 1403, 1334, 1295, 1210, 1158, 1090, 1051, 1002, 984, 957, 886, 857.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 16), con señales a δ(ppm):

1.21 (6H, d, J= 6.7 Hz, Me-16, Me-17)
1.23 (3H, s, Me-20)
1.32 (3H, s, Me-19)
3.62 (3H, s, -OMe)
7.34 (2H, m, H-11, H-12)
7.85 (1H, d, J= 2.0 Hz, H-14)

La agrupación C_6 (65 mg) contiene (+)-8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo D-6.

P.f. 91-3°C (hexano)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz), (fig. 24, tabla. 5)

La agrupación A_5 (1.2 g) se somete a acetilación durante 24h (sección: 4.1.3), rindiendo 1.214 g, que se cromatografían en columna sobre 75 g de SiO_2 recogiendo fracciones de 50 ml.

De las fracciones 31-36 (109 mg), eluídas con H-E 9:1, se aísla el **w-acetoxiéster** A-2.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 72), con picos a m/e(%):

314(10), 296(13), 268(33), 255(55), 236(69), 199(22), 194(39), 166(12), 112(32), 98(100), 87(47), 84(44), 74(70), 69(43), 59(18), 43(55).

ESPECTRO DE IR (disol. $CHCl_3$), (fig. 70), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3021, 2928, 2854, 1726, 1464, 1463, 1436, 1387, 1366, 1251, 1174, 1112, 1036, 887, 758.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 71), con señales a δ(ppm):

2.03 (3H, s, -OAc)

2.29 (2H, pseudotriplete, J= 7.0 Hz, H,H'-2)

3.65 (3H, s, -OMe)

4.04 (2H, t, J= 6.5 Hz, $-H_2C$-OAc)

Las fracciones 49-53 (215 mg), eluídas con H-E 85-15 están constituídas por la mezcla de los w-acetoxiésteres A-3 y A-4, en la proporción relativa 1:2, como revela su diagrama de ionización. (fig. 73)

ESPECTRO DE MASAS (sustancia A-3) (fig. 74), con picos a m/e(%):

372(16), 330(27), 312(50), 270(32), 253(34), 237(100), 197(24), 167(23), 155(24), 141(24), 78(46), 69(36), 63(46), 43(63).

ESPECTRO DE MASAS (sustancia A-4) (fig. 75), con picos a m/e(%):

482(4), 328(9), 297(21), 287(21), 269(63), 255(36), 227(68), 209(26), 112(30), 98(100), 83(79), 74(66), 69(91), 55(84), 43(63).

El espectro de RMN-^{1}H de esta mezcla muestra las mismas señales que el de la sustancia A-2.

El espectro de IR muestra también una gran similitud.

Las fracciones 59-68, (570 mg) eluídas con H-E 8:2, 75:25, después de cromatografiar mediante placas preparativas, eluyendo con H-E 1:1 dos veces proporcionan 53 mg de la sustancia T-1. (3α-acetoxi-23-oxo-lanost-7-en-26-oato de metilo).

ESPECTRO DE MASAS (fig. 49), con fragmentos a m/e(%):

528(3), 513(7), 468(5), 453(27), 369(12), 355(10), 346(3), 331(3), 309(54), 295(23), 225(11), 213(14), 187(55), 185(23), 175(30), 171(52), 129(93), 123(32), 121(77), 117(23), 109(38), 107(77), 105(63), 95(48), 91(52), 81(40), 69(77), 59(86),55(29), 43(49).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 50), con absorciones a ν (cm^{-1}):

2947, 2863, 1730, 1718, 1458, 1373, 1246, 1178, 1030, 979, 885, 835, 756.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz), (fig. 51), con señales a δ(ppm):

0.84 (3H, d, J= 6.3 Hz, Me-21)
0.86 (3H, s, Me-30)
0.94 (3H, s, Me-18)
0.95 (3H, s, Me-29)
0.99 (3H, s, Me-20)
1.05 (3H, s, Me-28)
1.16 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-27)
2.03 (3H, s, -OAc)
3.66 (3H, s, -OMe)
4.63 (1H, t, J= 3.4 Hz, H-3)
5.54 (1H, m, H-7)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz), (fig. 52, tabla. 7).

De la agrupación A_6 (fracciones 51-53), (1.211 g) se aísla mediante placas preparativas eluídas con H-E 4:6, 83 mg de **(+)-15-hidroxidehidroabietato de metilo** D-8.

$[\alpha]_D$= + 11.1° (c. 0.94 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE MASAS (fig. 45), con fragmentos a m/e(%):

330(18), 315(98), 273(6), 255(100), 237(15), 197(18), 189(12), 155(9), 141(15), 128(14), 91(12), 59(28), 43(56).

EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 46), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3426, 2928, 2863, 1722, 1452, 1382, 1248, 1176, 1125 1037, 824.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 47), con señales a δ(ppm):

1.20 (3H, s, Me-20)
1.27 (3H, s, Me-19)
1.55 (6H, s, Me-16, Me-17)
2.75-3.00 (2H, m, H,H'-7)
3.66 (3H, s, -OMe)
7.12-7.22 (3H, m, Ar-H)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (300 MHz) (fig. 48, tabla. 6).

P.f. 107-8° C (Hexano)

ESPECTRO DE MASAS (fig. 26), con fragmentos a m/e(%):

348(4), 330(5), 271(5), 255(12), 149(19), 121(31), 119(10), 109(18), 107(25), 93(27), 91(31), 85(33), 81(26), 79(35), 67(39), 59(86), 55(65), 47(39), 43(100).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 27), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3466, 2932, 2870, 1722, 1668, 1449, 1408, 1385, 1345, 1247, 1192, 1168, 1133, 1109, 1072, 1045, 1016, 978, 948, 914, 897, 875, 830

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 28), con señales a δ(ppm):

0.62 (3H, s, Me-20)
0.98 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-16)
1.02 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-17)
1.1 (3H, s, Me-19)
2.25-3.0 (3H, m, H-9, H,H'-11)
3.65 (3H, s, -OMe)
6.32 (1H, s, H-14)

-Deshidratación de 3.

3 g de (3) disueltos en 30 ml de ácido acético glacial se calientan a reflujo durante 10 min, se neutraliza cuidadosamente mediante una solución al 5 % de NaOH y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y

evapora, obteniéndose 2.93 g de una mezcla constituída por 12-hidroxidehidroabietato de metilo (5) y 12-oxo-abietato de metilo (4), sustancias que muestran en CCF el mismo R_f.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 29), con señales asignables a 5 a δ(ppm):

1.17 (3H, s, Me-20)
1.21 (6H, d, J= 6.3 Hz, Me-16, Me-17)
2.70-2.92 (2H, m, H,H'-7)
3.16 (1H, hept, J= 6.3 Hz, H-15)
3.65 (3H, s, -OMe)
6.65 (1H, s, H-14)
6.80 (1H, s, H-11)

y señales asignables a 4 a δ(ppm):

0.87 (3H, s, Me-20)
1.01 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-16)
1.04 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-17)
1.27 (3H, s, Me-19)
2.37 (2H, m, H,H'-11)
3.65 (3H, s, -OMe)
6.00 (1H, sa, H-7)
6.70 (1H, s, H-14)

-Acetilación de la mezcla de deshidratación.

Por acetilación de 100 mg de mezcla con Ac_2O/Py se obtienen 109 mg de crudo, que en CCF muestra una sola mancha.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 30), con señales asignables a 12-acetoxi-dehidroabietato de metilo (6).

1.15 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-16)
1.17 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-17)
1.19 (3H, s, Me-20)
1.35 (3H, s, Me-19)
2.30 (3H, s, -OAc)
2.73-3.00 (3H, m, H,H'-7, H-15)
3.65 (3H, s, -OMe)
6.81 (1H, s, H-14)
6.94 (1H, s, H-11)

-Reducción de la mezcla de deshidratación.

En un matraz de 50 ml provisto de una torre de $CaCl_2$, se colocan 215 mg de crudo de la reacción de deshidratación disueltos en 6 ml de MeOH, y se le añade lentamente 60 mg de $NaBH_4$ realizando agitación. Al cabo de 2h se evapora el MeOH, se neutraliza el medio con HCl 2N, y se extrae con éter (3x20 ml). La fase orgánica se lava con H_2O (3x50 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, obteniéndose 210 mg de un crudo que se cromatografia sobre SiO_2 en columna, recogièndose fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
Y_1	9-14	9:1	0.110
Y_2	17-19	85:15	0.090

EXPERIMENTAL

La agrupación Y_1, (fracciones 9-14), está constituída por el compuesto 5.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 31), con fragmentos a m/e(%):

330(34), 312(1), 271(3), 255(100), 213(11), 149(14), 59(37), 43(55).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 32), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3437, 3013, 2941, 2872, 1694, 1615 ,1580, 1507, 1467, 1445, 1416, 1385, 1361, 1329, 1257, 1194, 1178, 1134, 1117, 1046, 999, 910, 861, 825, 724.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 33), con señales a δ(ppm):

1.19 (3H, s, Me-20)
1.23 (6H, d, J= 7.0 Hz, Me-16, Me-17)
1.27 (3H, s, Me-19)
2.72-2.95 (2H, m, H,H'-7)
3.16 (1H, hept, J= 7.0 Hz, H-15)
3.67 (3H, s, -OMe)
5.24 (1H, s, -OH)
6.64 (1H, s, H-14)
6.82 (1H, s, H-11)

La agrupación Y_2 contiene, 12β-hidroxiabietato de metilo (7)

P.f. 66-8° C (hexano)

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 34), con absorciones a ν (cm^{-1})

3427, 2952, 2871, 1722, 1669, 1630, 1459, 1386, 1247, 1187, 1148, 1130, 1108, 1069, 1045, 980, 894, 795.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz), (fig. 35), con señales a δ(ppm):

0.81 (3H, s, Me-20)
1.03 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-16)
1.05 (3H, d, J= 6.7 Hz, Me-17)
1.23 (3H, s, Me-19)
3.61 (3H, s, -OMe)
4.41 (1H, dd, J_1= 4.7 Hz, J_2= 10.0 Hz, H_β-12)
5.46 (1H, d, J= 5.1 Hz, H-7)
5.76 (1H, s, H-14)

-Acetilación 12β-hidroxi-abietato de metilo (7).

Mediante el tratamiento con Ac_2O/Py como se indica en el apartado (4.1.3), se obtiene 12β-acetoxiabietato de metilo (8).

ESPECTRO DE IR (película), (fig.36), con absorciones a ν (cm^{-1}):

2933, 1738, 1721, 1630, 1459, 1369, 1238, 1149, 1108, 1034, 966, 918.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 37), con señales a δ(ppm):

0.79 (3H, s, Me-20)
0.94 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-16)
1.04 (3H, d, J= 6.9 Hz, Me-17)
1.23 (3H, s, Me-19)
2.07 (3H, s, -OAc)
2.41 (1H, hept, J= 6.6 Hz, H-15)
3.61 (3H, s, -OMe)
5.49 (1H, d, J= 4.8 Hz, H-7)
5.60 (1H, dd, J_1= 5.6 Hz, J_2= 11.0 Hz, H_α-12)
5.86 (1H, s, H-14)

-Reducción de 3 con exceso de $NaBH_4$.

A 500 mg del compuesto 3 disueltos en 10 ml de MeOH se le añade lentamente, bajo agitación, 150 mg de $NaBH_4$. Transcurridos 2h, se evapora el MeOH, se neutraliza el medio con HCl 2N y se extrae con éter. La fase éterea, lavada con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, ríndiendo 490 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre SiO_2 en columna eluyendo con mezclas de H-E.

Eluyendo con H-E 98:2 se separan 54 mg de dehidroabietato de metilo cuyos datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto D-1.

Con H-E 9:1, eluye la sustancia 7 (120 mg).

Eluyendo con mezcla de H-E 8:2, se aíslan 170 mg de la sustancia 3 sin reaccionar.

-Reducción de la sustancia 3 con exceso de $LiAlH_4$.

En un matraz redondo de 100 ml provisto de torre de $CaCl_2$, se colocan 90 mg de 3 disueltos en 10 ml de

éter, se le añade paulantinamente 50 mg de $LiAlH_4$, bajo agitación magnética, transcurrida 1/2 hora, se añade agua y se extrae con éter. La fase éterea se lava con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, proporcionando 90 mg del crudo de reacción que presenta una sola mancha en CCF. Después de percolar sobre SiO_2 en columna, se obtienen 80 mg de 12β,18-dihidroxi-abieta-7,13-dieno (9).

ESPECTRO DE IR (película), (fig.38), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3383, 2928, 2880, 1675, 1620, 1461, 1383, 1259, 1040, 757.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig.39), con señales a δ(ppm):

0.82 (3H, s, Me-20)
0.86 (3H, s, Me-19)
1.04 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-16)
1.06 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-17)
2.71 (1H, m, H-15)
3.25 (2H, sist AB, J= 11.0 Hz, H,H'-18)
4.42 (1H, m, H_α-12)
5.51 (1H, sa, H-7)
5.775 (1H, s, H-14)

-Tratamiento de la sustancia D-6 con $LiAlH_4$.

Se hicieron tres ensayos con 200 mg de D-6 en cada uno, empleando las mismas cantidades de reactivo, utilizando tiempos de reacción diferentes 2h, 4h, 5h, respectivamente.

EXPERIMENTAL

A 200 mg de D-6, disueltos en 15 ml de éter seco se le añade, agitando, 93 mg de $LiAlH_4$, concluída la reacción, se añade agua y se extrae con éter. La fase orgánica, se lava con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora.

Las reacciones fueron seguidas por RMN-^{1}H,(fig.40), (fig. 41), (fig. 42), respectivamente.

Los crudos de las dos ùltimas reacciones, se reúnen y se cromatografían sobre SiO_2 en columna.

Eluyendo con H-E 45:55, se aísla la sustancia 12α,18-dihidroxi-abieta-7,13-dieno (10).

ESPECTRO DE MASAS (fig. 43), con picos a m/e(%):

304(1), 302(1), 273(1), 271(2), 261(4), 255(5), 167(6), 149(32), 107(9), 91(16), 83(35), 55(40), 43(100).

El espectro de IR presenta las mismas absorciones que la sustancia 9.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz), (fig. 44), con señales a δ(ppm):

0.81 (3H, s, Me-20)
0.86 (3H, s, Me-19)
1.06 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-16)
1.08 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-17)
3.11 (1H, d, J= 10.9 Hz, H-18)
3.36 (1H, d, J= 10.9 Hz, H'-18)
4.25 (1H, t, J= 3.0 Hz, H_β-12)
5.55 (1H, m, H-7)
5.83 (1H, s, H-14)

Tratamiento de la sustancia D-7 con $LiAlH_4$.

A 25 mg de D-7 disueltos en 3 ml de éter, con agitación se le añaden 10 mg de $LiAlH_4$. La reacción se sigue mediante CCF. utilizando como patrón el compuesto 10. Al cabo de 1/2 hora se detiene la reacción, obteniéndo un producto con el mismo R_f en CCF. que el compuesto 10, y que posee tambien propiedades espectroscópicas semejantes.

Tratamiento de la sustancia 8 con $LiAlH_4$.

En condiciones similares a las descritas anteriormente se obtiene la sustancia 9.

Correlación química de la sustancia T-1.

Saponificación selectiva de T-5.

En un matraz redondo de 100 ml se colocan 150 mg de T-5 en 10 ml de EtOH al 5 % de H_2O, con agitación magnetica. Se le añade lentamente K_2CO_3 hasta saturar la solución. Al cabo de 5 horas, se evapora el EtOH, se le añade H_2O, se acidula con HCl 2N hasta pH 2 y se extrae con éter. La fase éterea se lava con agua y se somete a un burbujeo de CH_2N_2, luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora rindiendo 90 mg 3α-acetoxi-23-hidroxi-cicloarta-26-oato de metilo (14).

ESPECTRO DE IR (CCl_4),(fig. 53), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3518, 2943, 2870, 1728, 1457, 1372, 1246, 1197, 1173, 1147, 1097, 1041, 1017, 975, 945, 925, 894, 867, 744.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig. 54) con señales a δ(ppm):

0.32 (1H, d, J= 4.4 Hz, H-19)
0.49 (1H, d, J= 4.1 Hz, H'-19)
0.86 (3H, s, Me-30)
0.88 (3H, s, Me-29)
0.96 (3H, s, Me-28)
1.27 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-27)
2.05 (3H, s, -OAc)
3.66 (3H, s, -OMe)
4.66 (1H, sa, H-3)

90 mg de la sustancia 14 se oxidan con el reactivo de Jones obteniéndo 85 mg de 3α-acetoxi-23-oxo-9,19-ciclo-9βlanosta-26-oato de metilo (15).

ESPECTRO DE MASAS (fig. 55) con picos a m/e(%):

528(2), 510(2), 470(9), 468(13), 455(4), 437(3), 425(3), 384(5), 331(2), 325(3), 309(8), 255(4), 227(4), 215(4), 203(11), 187(19), 175(30), 162(26), 147(28), 135(17), 128(34), 121(40), 107(27), 95(26), 91(21), 81(20), 69(35), 59(63), 55(22), 43(100).

ESPECTRO DE IR (CCl_4),(fig. 56) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2942, 2869, 1729, 1612, 1459, 1372, 1247, 1215, 1174, 1097, 1042, 1021, 995, 974, 909, 731.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig.57) con señales a δ(ppm):

0.34 (1H, d, J= 4.2 Hz, H-19)
0.50 (1H, d, J= 4.2 Hz, H'-19)
0.83 (3H, s, Me-30)
0.85 (3H, d, J= 6.4 Hz, Me-21)
0.90 (6H, s, Me-29, Me-18)
0.98 (3H, s, Me-28)
1.15 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-27)
2.06 (3H, s, -OAc)
2.15 (1H, dd, J_1= 9.9 Hz, J_2= 15.5 Hz, H-22)
2.45 (1H, dd, J_1= 5.6 Hz, J_2= 15.6 Hz, H-24)
2.81 (1H, dd, J_1= 8.0 Hz, J_2= 17.6 Hz, H'-24)
2.92 (1H, m, H-25)
3.65 (3H, s, OMe)
4.67 (1H, t, J= 2.7 Hz, H-3)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (fig. 60, tabla. 8)

Saponificación de T-5 con KOH/MeOH 2N.

100 mg de T-5 se disuelven en 6 ml de KOH/MeOH 2N y se agitan a temperatura ambiente. Al cabo de una hora y media se evapora el MeOH, se añade agua y se extrae con éter. La fase acuosa se acidula con HCl 2N hasta pH 2 y se extrae con éter. La fase éterea se lava con H_2O y se somete a un burbujeo de CH_2N_2, luego se evapora el éter obteniéndo 95 mg de crudo de reacción. En su espectro de RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 61), podemos distinguir 3 productos T-2, 16 y 17, con señales características de cada uno, respectivamente, a δ(ppm):

Compuesto 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida T-2

Compuesto 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida T-2

0.32 (1H, d, J= 4.4 Hz, H-19)
0.49 (1H, d, J= 4.4 Hz, H'-19)
2.68 (3H, m, H-25)
3.45 (1H, sa, H-3)
4.64 (1H, m, H-23)

Compuesto (16) (25R) 3α,23-dihidroxi-cicloarta-26-oato de metilo

0.32 (1H, d, J= 4.4 Hz, H-19)
0.49 (1H, d, J= 4.4 Hz, H'-19)
3.45 (1H, sa, H-3)
3.65 (3H, s, -OMe)

Compuesto (17) (25S) 3α,23-dihidroxi-cicloarta-26-oato de metilo.

0.32 (1H, d, J= 4.4 HZ, H-19)
0.49 (1H, d, J= 4.4 Hz, H'-19)
3.45 (1H, sa, H-3)
3.675 (3H, s, -OMe)

Sobre una disolución de 95 mg del crudo resultante de la reacción anterior en 6 ml de acetona se añaden 10 gotas de reactivo de Jones, bajo agitación y manteniéndo la temperatura a 0° C. Despues de 5 min se evapora la acetona, se disuelve en éter, se lava con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, obteniéndose 90 mg de crudo de reacción que presenta en CCF dos manchas. Ambas se separan mediante cromatografía sobre placa preparativa eluyendo con H-E 4:6, la sustancia menos polar consiste en 3-oxociclograndisolida (18) (19 mg)

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig. 62) con señales a δ(ppm):

0.58 (1H, d, J= 4.5 Hz, H-19)
0.81 (1H, d, J= 4.5 Hz, H'-19)
0.89 (3H, s, Me-30)
1.00 (3H, s, Me-29)
1.04 (3H, s, Me-18)
1.09 (3H, s, Me-28)
1.29 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-21)
1.29 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-27)
4.63 (1H, m, H-23)

La mas polar está constituída por una mezcla de dos productos (25R) y (25S) 3,23-dioxo-9,19-ciclo -9β-lanosta-26-oato de metilo (19) y (20). (54 mg).

ESPECTRO DE IR (CCl_4),(fig. 63) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2945, 2872, 1736, 1707, 1549, 1462, 1434, 1379, 1362, 1337, 1254, 1215, 1171, 1139, 1112, 1033, 1006, 979, 933, 911, 783.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 66) con señales a δ(ppm):

0.56 (1H, d, J= 4.3 Hz, H-19)
0.77 (1H, d, J= 4.5 Hz, H'-19)
0.86 (3H, d, J= 6.3 Hz, Me-21)
0.89 (3H, s, Me-30)
1.01 (3H, s, Me-29)
1.03 (3H, s, Me-18)
1.08 (3H, s, Me-28)

EXPERIMENTAL

1.16 (3H, d, J= 7.1 Hz, Me-27)
2.15 (1H, dd, J_1= 9.9 Hz, J_2= 15.5 Hz, H-22)
2.28(1H,ddd,J_1=4.3Hz,J_2=2.6Hz,J_3=13.9Hz,H_α-2)
2.45 (1H, dd, J_1= 5.6 Hz, J_2= 17.5 Hz, H-24)
2.69(1H,ddd,J_1=6.4Hz,J_2=13.8Hz,J_3=13.8Hz,H_β-2)
2.82 (1H, dd, J_1= 8 Hz, J_2= 17.6 Hz, H'-24)
2.92 (1H, m, H-25)
3.66 (3H, s, -OMe)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig. 64, 65, tabla. 9)

4.2.2-COMPOSICION QUIMICA DE LA FRACCION NEUTRA DEL EXTRACTO HEXANICO DE HOJAS DE ABIES MAROCANA.

4.2.2.1-Aislamiento y caracterízación (esquema 3).

La fase éterea del fraccionamiento del extracto hexánico de las hojas de A.*marocana*, se lava con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (2x250 ml), y luego H_2O (3x500 ml). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora a vacío, proporcionando 28 g de fracción neutra. Esta se cromatografía sobre silica gel (170 g) en columna bajo presión (0.5 Kg/cm^2), recogiendo fracciones de 75 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
AH_1	2-6	H/98:2	1.93
A_2	7-13	98:2/95:5	4.36
A_3	14-26	95:5/9:1/85:15	1.96
A_4	27-37	75:25/7:3	2.723
A_5	38-41	6:4/65:35	2.938
A_6	42-49	55:45/1:1	4.698
A_7	50-56	45:55/4:6	1.315
A_8	57-60	4:6/3:7	1.1
A_9	61-69	2:8/15:85	1.834

El estudio de la agrupación A_1 se abordó inicialmente mediante cromatografia de gases en columna CARBOWAX 20 M, (fig. 76), conectada a un espectrometro de masas.

CROMATOGRAFIA B.

Parte de la agrupación A_1 se cromatografía en columna sobre 75 g de SiO_2 al 20 % de $AgNO_3$ recogiendo fracciones de 25 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
B_1	8-12	H	0.015
B_2	16-20	H	0.020
B_3	25-35	H	0.030
B_4	40-43	99:1	0.050
B_5	44-46	98:2	0.085
B_6	48-51	98:2	0.140

La agrupación B_1 está constituida por cis-calameneno S-8.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 89), con fragmentos a m/e(%):

202(13), 160(15), 159(100), 144(8), 131(11), 129(12), 128(11), 115(7), 105(4), 91(3).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 90), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3060, 2957, 2869, 1612, 1497, 1380, 1360, 1041, 880, 814.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 91), con señales a δ(ppm):

0.73 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-12)

1.00 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-13)

1.23 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-14)
2.30 (3H, s, Me-15)
7.00 (3H, m, H-2, H-3, H-5)

B_2 contiene **abieta-8,11,13-trieno** D-14.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 118), con fragmentos a m/e(%):

270(30), 256(21), 255(100), 199(14), 187(10), 185(47), 173(73), 171(23), 169(12), 159(73), 155(16), 153(13), 147(10), 143(26), 133(11), 129(35), 128(34), 117(23), 115(23), 91(12), 83(11), 69(43), 55(16).

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 119), con señales a δ(ppm):

0.9 (3H, s, Me-20)
1.15 (3H, s, Me-18)
1.19 (6H, d, J= 6.5 Hz, Me-16, Me-17)
1.22 (3H, s, Me-19)
2.72-3.00 (3H, m, H,H'-7, H-15)
6.90 (1H, sa, H-11)
7.02 (1H, sa, H-12)
7.14 (1H, s, H-14)

Las fracciones 25-35, agrupación B_3, se componen de neofitadieno D-9.

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{hexano} = 220.9 nm , log ε = 4.1

ESPECTRO DE MASAS (fig. 92), con fragmentos a m/e(%):

278(4), 251(1), 208(2), 193(3), 179(3), 152(3), 137(10), 124(25), 123(64), 111(21), 110(14), 109(31), 97(41), 96(37), 95(100), 94(11), 83(43), 82(82), 81(51), 79(18), 71(29), 70(12), 69(50), 68(83), 67(44), 57(43), 56(12), 55(44), 53(11).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 94), con bandas a ν (cm^{-1}):

3086, 2948, 2926, 2864, 1670, 1594, 1461, 1377, 1273, 1122, 1072, 989, 893, 825, 739.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 93), con señales a δ(ppm):

0.85 (12H, d, J= 6.5 Hz, Me-17, Me-18, Me-19, Me-20)

4.99 (2H, s, H,H'-15)

5.05 (1H, d,J= 9.0 Hz, H-1)

5.24 (1H, d, J= 17.0 Hz, H'-1)

6.39 (1H, dd, J_1= 9.5 Hz, J_2= 17.5 Hz, H-2)

B_4 contiene γ-cadineno S-7.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 86), con picos a m/e(%):

204(55), 189(17), 162(21), 161(100), 147(6), 145(7), 134(60), 133(15), 128(7), 119(55), 117(12), 115(10), 105(45), 93(11), 91(31), 81(16), 79(10), 77(12), 55(8).

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 87), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3077, 2947, 2928, 2861, 1647, 1445, 1383, 1368, 1270, 1216, 1163, 1127, 1070, 1020, 992, 945, 833, 793.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), (fig. 88), con señales a δ(ppm):

0.73 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-12)
0.93 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-13)
1.7 (3H, s, Me-14)
4.56 (1H, sa, H-15)
4.66 (1H, sa, H'-15)
5.56 (1H, sa, H-5)

La agrupación B_5 esta constituida por una mezcla de γ-cadineno S-7, y labda-8(17),11E,13Z-trieno D-11.

Espectro de UV.

λ_{max}^{hexano}= 234.1 nm log ε = 3.8

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz), con señales asignables γ-cadineno a δ(ppm):

4.56 (1H, sa, H-15)
4.66 (1H, sa, H'-15)
5.56 (1H, sa, H-5)

Y señales asignables a labda-8(17),11E,13Z-trieno D-11 a δ(ppm):

4.5 (1H, sa, H-17)
4.75 (1H, sa, H'-17)
5.35 (1H, Qa, J= 6.6 Hz, H-14)
6.418 (1H, d, J= 15.1 Hz, H-12)

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

La agrupación B_6, contiene β-cariofileno S-3.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 81), con fragmentos a m/e(%):

204(14), 189(24), 161(40), 148(31), 147(34), 134(26), 133(100), 121(35), 120(48), 119(48), 109(22), 107(52), 106(34), 105(61), 93(99), 91(85), 81(38), 79(70), 77(40), 69(54), 67(36), 65(16), 55(21), 53(23).

ESPECTRO DE IR. (película), (fig. 79), con absorciones a ν (cm^{-1}):

3068, 2925, 2858, 1673, 1630, 1448, 1381, 1366, 1275, 1227, 1181, 1106, 1067, 1020, 986, 821.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H. (80 MHz), (fig. 80), con señales a δ(ppm):

1.00 (6H, s, Me-12, Me-13)
1.60 (3H, s, Me-7)
4.80 (1H, sa, H-15)
4.95 (1H, sa, H'15)
5.30 (1H, m, H-6)

Otra porción de la agrupación A_1 se ha estudiado mediante la utilización combinada de la cromatografía de gases (columna CARBOWAX 20M) y la espectrometría de masas. La caracterización de algunos de los componentes de la mezcla se ha llevado a cabo haciendo uso de la base de datos (NBS Mass Spectral) de que dispone la Universidad de Granada. Asi se han identificado además

los hidrocarburos S-1, S-2, S-4, S-5, S-6, D-10, D-12, D-13, D-21.

α-cubebeno S-1.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 77), con picos a m/e(%):
204(27), 162(16), 161(100), 148(5), 146(5), 133(16), 129(10), 121(15), 119(96), 105(100), 93(31), 91(42), 81(29), 77(20), 65(15), 53(11)

α-copaeno S-2.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 78) con picos a m/e(%):
204(20), 188(4), 161(88), 147(7), 136(7), 133(14), 121(13), 119)100), 107(15), 105(88), 93(41), 91(41), 81(15), 77(26), 69(7), 55(13).

α-humuleno S-4.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 82) con picos a m/e(%):
204(9), 189(3), 161(4), 147(18), 121(30), 119(8), 109(12), 107(15), 105(13), 93(100), 91(22), 80(29), 77(14), 67(13), 53(10).

γ-muroleno S-5.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 83) con picos a m/e(%):
204(31), 189(7), 161(100), 134(13), 133(22), 121(13), 119(48), 105(57), 93(49), 91(46), 81(22), 79(41), 69(18), 55(11).

EXPERIMENTAL

α-muroleno S-6.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 84) con picos a m/e(%):
204(33), 189(10), 175(3), 161(56), 133(14), 121(11), 119(26), 115(10), 105(100), 93(31), 91(27), 81(15), 79(19), 55(8).

abieta-7,13-dieno D-21.

ESPECTRO DE MASAS (fig.85) con picos a m/e(%):
272(100), 257(32), 229(69), 187(20), 175(12), 162(13), 159(15), 148(39), 136(82), 133(54), 121(29), 117(30), 109(24), 105(93), 93(35), 91(59), 81(47), 79(32), 69(33), 55(34).

La identificación de los labdatrienos D-10, D-11, D-12 y D-13 se ha llevado a cabo utilizando como patrones los productos obtenidos por deshidratación de D-15 y D-16.

labda-7,11E,13Z-trieno D-10.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 99) con picos a m/e(%):
272(19), 257(4), 190(21), 175(12), 159(7), 148(100), 134(15), 133(91), 121(13), 119(40), 105(37), 91(37), 81(13), 79(20), 69(20), 55(24), 43(16).

labda-8(17),11E,13Z-trieno D-11.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 96) con picos a m/e(%):

272(36), 257(5), 187(8), 177(11), 161(12), 148(10), 137(29), 135(98), 134(58), 121(48), 119(63), 107(92), 105(80), 95(100), 91(100), 81(78), 79(84), 77(58), 69(62), 55(76), 43(38)

labda-7,12Z,14-trieno D-12.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 100) con picos a m/e(%):

272(16), 190(23), 175(12), 148(100), 134(20), 133(96), 121(13), 119(47), 105(43), 91(42), 79(24), 69(19), 55927), 43(10).

labda-8(17),12Z,14-trieno D-13.

ESPECTRO DE MASAS (fig. 101) con picos a m/e(%):

272(48), 257(9), 187(9), 177(11), 161(12), 159(10), 149(15), 135(100), 134(48), 121(52), 119(59), 107(84), 105(65), 95(89), 94(83), 91(76), 81(70), 79(65), 55(49), 43(20), 41(52)

En la Tabla siguiente se recogen los porcentajes de los diferentes componentes de la fraccion A_1, establecidos mediante el estudio de EM/CG.

Sustancia	t_R	%
S-1	9.52	0.65
S-2	10.14	1.11
S-3	12.72	24.6
S-4	14.18	8.44
S-5	14.66	1.92

S-6	15.53	2.28
S-7	16.43	9.52
S-8	17.71	1.05
D-9	21.02	2.44
D-10	26.16	6.42
D-11	26.81	3.18
D-12	27.14	2.26
D-13	27.67	0.76
D-21	29.33	4.62
D-14	30.00	1.66

La agrupación A_2 está constituída básicamente por compuestos lineales.

La agrupación A_3 también está impurificada por ésteres lineales. Para separar éstos se saponifica con KOH/MeOH 2N obteniéndose 873 mg de crudo insaponificable que se cromatografía en columna sobre SiO_2 recogiendo fracciones de 50 ml.

CROMATOGRAFIA C

Agrupación	Fracción	Eluyente(H-E)	Peso(g)
C_1	22-43	97:3	0.374
C_2	44-57	97:3/95:5	0.423

La agrupación C_1 contiene cis-abienol D-15.

P.f. 34-6°C (hexano)

$[\alpha]_D$= +3.5° (c: 0.62 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{EtOH} = 238.1 nm log ε= 3.90

ESPECTRO DE MASAS (fig. 120) con picos a m/e(%):

290(0.3), 272(6.3), 257(3.1), 207(2),
191(29.8), 178(18.5), 164(4), 148(14),
138(1.93), 134(100.0), 119(51.3), 107(24),
98(1), 81(51.8), 69(37.4), 55(31.8), 43(39.7).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 121) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3437, 3086, 2929, 2864, 1638, 1594, 1459,
1385, 1271, 1157, 1123, 1083, 1036, 987.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig. 122) con señales a δ(ppm):

0.79 (3H, s, Me-20)
0.82 (3H, s, Me-18)
0.86 (3H, s, Me-19)
1.17 (3H, s, Me-17)
1.79 (3H, s, Me-16)
5.12 (1H, da, J= 11.0 Hz, H-15)
5.19 (1H, da, J= 17.5 Hz, H'15)
5.50 (1H, ta, J= 7.0 Hz, H-12)
6.89 (1H, dd, J_1= 11.0 Hz, J_2= 17.5 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz), (fig. 123, tabla. 15)

La agrupación C_2 (423 mg) esta constituída por una mezcla de dos compuestos, cis-abienol D-15 y neoabienol D-16, que se cromatografía en columna sobre silica gel al 20 % de AgNO recogiendo fracciones de 25 ml.

CROMATOGRAFIA D

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
D_1	22-26	88:12	0.076
D_2	27-36	88:12	0.223
D_3	37-39	87:13	0.114

La agrupación D_1 (fracciones 22-26) está constituída básicamente por neoabienol D-16

$[\alpha]_D = +14^\circ$ (c: 0.7 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{EtOH} = 237.9 nm log ε = 3.9

ESPECTRO DE MASAS (fig. 124) con picos a m/e(%):

290(10), 272(2), 257(2), 195(29), 177(100), 137(28), 121(41), 107(40), 95(60), 91(42), 81(44), 70(57), 55(43), 43(68).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 125) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3444, 3040, 2928, 2874, 1636, 1458, 1443, 1390, 1378, 1332, 1316, 1216, 1187, 1130, 1111, 1083, 1031, 1012, 975, 937, 911, 871.

ESPECTRO DE RMN^{1}H (300 MHZ),(fig. 126) con señales a δ(ppm):

0.81 (3H, s, Me-20)

0.87 (3H, s, Me-18)

0.93 (3H, s, Me-19)
1.19 (3H, s, Me-17)
1.71 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-15)
1.82 (3H, s, Me-16)
5.39(1H, C, J= 7.0 Hz, H-14)
5.63 (1H, dd, J_1= 10.2 Hz, J_2= 15.5 Hz, H-11)
6.53 (1H, d, J= 15.5 Hz, H-12)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig. 127, tabla. 16)

La agrupación D_2 esta constituída por mezcla de D-15 y D-16 en la proporción aproximada de 2:3, estimada mediante RMN-^{1}H.

La agrupación D_3 contiene cis-abienol D-15.

Las fracciones 27-37, agrupación A_4, se saponifican durante 8h con KOH/MeOH 2N. Tras evaporar a sequedad se añade H_2O y se acidula con HCl 2N hasta pH 2, extrayendo a continuación con éter. La fase orgánica se lava con agua , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra, rindiendo después de evaporar el disolvente, 1.814 g de crudo constituído fundamentalmente por ácidos grasos.

La parte neutra (867 mg) contiene esencialmente cis-abienol D-15.

CROMATOGRAFIA E

Las propiedades espectroscópicas y cromatográficas de la agrupación A_5 revelan la presencia de restos de ácidos que no se han separado adecuadamente durante el fraccionamiento. Por ello, antes de proceder a su cromatográfia se procedió a tratarla con CH_2N_2. La

esterificación y posterior fraccionamiento en columna sobre SiO_2 se realiza sobre 1 g de mezcla. Se recogen fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
E_1	15-18	98:2	0.083
E_2	40-46	97:3/96:4	0.117
E_3	50-56	96:4	0.374
E_4	57-70	96:4/9:1	0.392

La agrupación E_1 contiene **dehidroabietato de metilo** D-1, sustancia que como revela la CCF, se ha formado después del tratamiento con CH_2N_2.

E_2 contiene cis-abienol D-15.

La agrupación E_3 está constituída por 18-hidroxi-abieta-7,13-dieno D-17.

$[\alpha]_D = -94.5^\circ$ (c: 1.13 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ^{EtOH}_{max1}= 232.5 nm log ε= 3.574

λ^{EtOH}_{max2}= 217.9 nm log ε= 3.68

ESPECTRO DE MASAS (fig. 128), con fragmentos a m/e(%):

288(33), 255(8), 199(9), 185(10), 143(10), 105(42), 91(48), 55(48), 43(100).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 129) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3357, 2966, 2926, 2872, 1655, 1628, 1445, 1462, 1381, 1359, 1285, 1246, 1195, 1041, 1022, 997, 918.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig.130) con señales a δ(ppm):

0.81 (3H, s, Me-20)
0.86 (3H, s, Me-19)
0.99 (6H, d, J= 6.5 Hz, Me-16,Me-17)
3.25 (2H, Sist AB, J= 11 Hz, H,H'-18)
5.41 (1H, s_a, H-7)
5.77 (1H, s, H-14)

ESPECTRO DE RMN^{13}C (75 MHz),(fig. 131, tabla. 17)

La agrupación E_4 consiste en una mezcla de ácidos grasos esterificados y la sustancia D-17, en una proporción aproximada de 5:2, como se deduce del espectro de RMN-^{1}H.

Las fracciones 42-49, agrupación A_6, se saponifican con KOH/MeOH 2N durante 8 horas. Después de evaporar el MeOH, se añade H_2O y se extrae con éter (3x200 ml). La fase éterea, lavada y seca, se evapora obteniéndose 1.98 g de β-sitosterol E-1.

p.f. 135-6°C

ESPECTRO DE IR (KBr) (fig. 152) con absorciones a ν(cm^{-1}):

3380, 1665, 1050, 835.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz) (fig. 153) con señales a δ (ppm):

5.35 (1H, m, H-6)
3.50 (1H, m, H_α-3)
0.52-2.27 (metilenos y metilos)

La fase acuosa, se acidula con HCl hasta pH 2 y se extrae con éter. los extractos orgánicos se lavan con H_2O (3x 400 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran proporcionando 2.20 g de ácidos grasos.

CROMATOGRAFIA F.

De las agrupaciones A_7 y A_8 reunidas se separa un sólido blanco (570 mg) por cristalización con éter, que se cromatografía en columna sobre SiO_2 , recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
F_1	45-49	78:22	0.297
F_2	50-52	74:26	0.170
F_3	53-57	74:26	0.087

La agrupación F_1 (fracciones 45-49), está constituída por (23R,25R) 3α-hidroxi-9,19-ciclo-9β--lanost-23,26-olida T-2.

p.f. 165-7°C (éter)
$[\alpha]_D$= +27.2° (c: 1.46 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{EtOH}= 201.7 nm log ε= 3.5

ESPECTRO DE MASAS (fig. 138) con fragmentos a m/e(%):

456(6), 438(19), 423(32), 395(8), 316(20), 300(14), 274(15), 235(15), 203(28), 187(31), 175(76), 161(44), 147(53), 133(53), 107(74), 105(76), 99(88), 95(80), 91(77), 81(58), 55(87), 43(100).

ESPECTRO DE IR ($CHCl_3$),(fig. 139) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3548, 3031, 2966, 2936, 2868, 1750, 1468, 1378, 1288, 1215, 1186, 1146, 1067, 1005, 970, 929.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 140) con señales a δ(ppm):

0.32 (1H, d, J= 4.4 Hz, H-19)
0.49 (1H, d, J= 4.4 Hz, H'-19)
0.86 (3H, s, Me-30)
0.88 (3H, s, Me-29)
0.93 (3H, s, Me-18)
0.93 (3H, d, J= 6.3 Hz, Me-21)
0.96 (3H, s, Me-28)
1.27 (3H, d, J= 7.5 Hz, Me-27)
2.68 (1H, sext, J= 7.5 Hz, H-25)
3.45 (1H, pt, J= 2.9 Hz, H-3)
4.64 (1H, m, H-23)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig. 142, tabla. 19)

Las fracciones 49-52, agrupación F_2, contienen 170 mg de una mezcla de T-2 y (23R)-3α-hidroxi-9,19-ciclo-

9β-lanost-24-en-23,26-olida T-3. en la proporción 4:1.

La agrupación F_3 (fracciones 53-57), está constituída por (23R) 3α-hidroxi-9,19-ciclo-9β-lanost--24-en-23,26-olida T-3.

p.f. 179-80°C (éter)

$[\alpha]_D$= + 27.78 (c: 1.015 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{EtOH}= 206.1 nm log ε= 3.73

ESPECTRO DE MASAS (fig. 145) con fragmentos a m/e(%):

454(2), 436(5), 421(6), 393(2), 367(1), 314(6), 233(3), 203(9), 187(10), 175(24), 173(10), 161(14), 147(18), 133(20), 121(28), 119(26), 109(23), 107(34), 105(34), 97(73), 95(44), 93(40), 91(38), 81(35), 79(38), 69(78), 67(40), 57(17), 55(57), 43(100), 41(82).

ESPECTRO DE IR ($CHCl_3$),(fig. 146) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3486, 3033, 2936, 2869, 1749, 1665, 1470, 1450, 1380, 1297, 1215, 1123, 1103, 1054, 995, 971, 958, 933, 889.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 147) con señales a δ(ppm):

0.33 (1H, d, J= 4.2 Hz, H-19)

0.50 (1H, d, J= 4.2 Hz, H'-19)

0.86 (6H, s, Me-29,Me-30)
0.87 (3H, s, Me-18)
0.93 (3H, s, Me-28)
0.98 (3H, d, J= 8.0 Hz, Me-21)
1.89 (3H, pt, J= 1.7 Hz, Me-27)
3.45 (1H, pt, J= 2.8 Hz, H-3)
4.97 (1H, m, H-23)
6.98 (1H, t, J= 1.5 Hz, H-24)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig. 148, tabla. 20)

CROMATOGRAFIA G.

1 g de la agrupación A_9, previamente acetilada por tratamiento con Ac_2O/Py durante 24 hr (sección 4.1.3), se cromatografía en columna sobre SiO_2, recogiendo fracciones de 50 ml. Eluyendo con H-E 87:13 se recogen 198 mg de 7α,18-diacetoxi-abieta-8,11,13-trieno D-18.

p.f. 104-6°C (hexano)
$[\alpha]_D$= + 14° (c: 1.85 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE MASAS (fig. 132) con fragmentos a m/e(%):

386(18), 344(70), 301(11), 284(49), 251(55), 209(25), 197(19), 167(22), 155(20), 145(17), 43(100).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 133) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3035, 3025, 3000, 1763, 1747, 1586, 1537, 1505, 1419, 1300, 1241, 1103, 1039, 1019, 912, 850.

EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 134) con señales a δ(ppm):

0.95 (3H, s, Me-20)
1.19 (3H, s, Me-19)
1.24 (3H, d, J= 6.9 Hz, Me-16)
1.24 (3H, d, J= 6.9 Hz, Me-17)
2.05 (3H, s, -OAc-18)
2.06 (3H, s, -OAc-7)
2.32 (1H, dt, J_1= 3.2 Hz, J_2= 12.1 Hz, H-6)
2.87 (1H, hept, J= 6.9 Hz, H-15)
3.69 (1H, d, J= 11.2 Hz, H-18)
3.96 (1H, d, J= 11.2 Hz, H'-18)
6.02 (1H, pt, J= 3.2 Hz, H-7)
7.07 (1H, d, J= 2.0 Hz, H-14)
7.19 (1H, dd, J_1= 2.0 Hz, J_2= 8.5 Hz, H-12)
7.26 (1H, d, J= 8.5 Hz, H-11)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig. 135, tabla. 18)

Deshidratación del cis-abienol <u>D-15</u> con $POCl_3$/Py.

En un matraz de dos bocas provisto de torre de $CaCl_2$ y embudo de adición. Se colocan 284 mg de <u>D-15</u> disueltos en 14 ml de piridina anhidra. Bajo agitación magnetica, se le añade gota a gota, 2 ml de $POCl_3$. Al cabo de 1/2 hora a temperatura ambiente se extrae con éter. La fase éterea se lava con HCl al 5 % (3x50 ml) y con solución saturada de $NaHCO_3$ (3x50 ml), finalmente se seca sobre $NaSO_4$ anhidro, se filtra y evapora obteniéndose 250 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre SiO_2 al 20 % en $AgNO_3$ en columna, recogiendose fracciones de 25 ml.

CROMATOGRAFIA U.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
U_1	20-27	99:1	0.065
U_2	28-30	99:1	0.045
U_3	31-34	98:2	0.096

La agrupación U_1, (fracciones 20-27), contiene labda-7,12Z,14-trieno D-12.

p.f. 44-6°C (hexano)

$[\alpha]_D$= + 15.8 (c: 0.92 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{hexano}= 230.5 nm log ε= 4.16

ESPECTRO DE MASAS (fig. 110) con fragmentos a m/e(%):

272(16), 190(23), 175(12), 148(100), 134(20), 133(96), 121(13), 120(21), 119(47), 106(22), 105(43), 91(42), 79(24), 69(19), 55(27), 43(10), 41(31).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 111) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2965, 2930, 2847, 1670, 1650, 1593, 1441, 1378, 1363, 1094, 1045, 984, 905, 810.

EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 112) con señales a δ(ppm):

0.78 (3H, s, Me-20)
0.85 (3H, s, Me-18)
0.87 (3H, s, Me-19)
1.59 (3H, d, J= 1.0 Hz, Me-17)
1.78 (3H, d, J= 1.3 Hz, Me-16)
5.07 (1H, d, J= 10.8 Hz, H-15)
5.16 (1H, d, J= 17.3 Hz, H'-15)
5.40 (1H, m, H-7, H-12)
6.79 (1H, dd, J_1= 10.8 Hz,J_2= 17.3 Hz,H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig. 113, tabla. 13)

La agrupación U_2, está constituída por una mezcla de D-12 y labda-8(17),12Z,14-trieno D-13.

La agrupación U_3, contiene unicamente labda-8(17),12Z,14-trieno D-13.

$[\alpha]_D$= + 49.43 (c: 0.48 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{hexano}= 230.1 nm log ε= 4.12

ESPECTRO DE MASAS (fig. 114) con fragmentos a m/e(%):

272(48), 257(9), 187(9), 177(11), 161(12), 159(10), 149(15), 148(12), 135(100), 134(48), 121(52), 119(59), 109(29), 108(29), 107(84), 105(65), 95(89), 94(83), 93(65), 91(76), 81(70), 79(65), 77(42), 67(47), 55(49), 43(20), 41(52).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 115) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3078, 2930, 2867, 2845, 1639, 1600, 1458, 1439, 1385, 1365, 1202, 980, 933, 905, 890.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 116) con señales a δ(ppm):

0.71 (3H, s, Me-20)
0.80 (3H, s, Me-18)
0.86 (3H, s, Me-19)
1.76 (3H, d, J= 1.1 Hz, Me-16)
4.46 (1H, d, J= 1.3 Hz, H-17)
4.81 (1H, d, J= 1.5 Hz, H'-17)
5.07 (1H, d, J= 10.8 Hz, H-15)
5.16 (1H, d, J= 17.3 Hz, H'-15)
5.30 (1H, t, J= 6.8 Hz, H-12)
6.8 (1H, dd, J_1= 10.8 Hz,J_2= 17.3 Hz,H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz) (fig. 117, tabla. 14)

Deshidratación del neoabienol D-16 con $POCl_3$/Py a 0°C.

CROMATOGRAFIA Y

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
Y_1	6-7	99:1	0.044
Y_2	8-9	99:1	0.084
Y_3	10-12	98:2	0.073
Y_4	25-29	93:7	0.170

EXPERIMENTAL

La agrupación Y_1, contiene labda-8,11E,13Z-trieno (23).

$[\alpha]_D$= + 1.6° (c: 0.73 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{hexano}= 223.5 nm log ε= 3.67

ESPECTRO DE MASAS (fig. 102) con fragmentos a m/e(%):

272(3), 245(33), 234(8), 217(7), 207(5), 167(14), 261(10), 159(14), 149(13), 147(11), 145(12), 135(29), 134(68), 128(13),123(20), 121(33), 115(14), 109(35), 107(40), 105(36), 95(32), 93(33), 91(51), 81(46), 79(50), 77(41), 69(42), 57(32), 55(47), 43(100).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 103) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2926, 2866, 1670, 1607, 1454, 1373, 1256, 1171, 1067, 976.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 104) con señales a δ(ppm):

0.84 (3H, s, Me-20)
0.89 (3H, s, Me-18)
1.01 (3H, s, Me-19)
1.66 (3H, d, J= 0.8 Hz, Me-17)
1.71 (3H, dd, J_1= 1.4 Hz,J_2= 7.0 Hz,Me-15)
1.82 (3H, t, J= 1.4 Hz, Me-16)
5.37 (1H, dQ, J_1= 1.1 Hz, J_2= 7.0 Hz, H-14)
5.99 (1H, da, J_1= 15.6 Hz, H-11)
6.35 (1H, d, J= 16.0 Hz, H-12)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig. 105, tabla. 11)

La agrupación Y_2 está constituída por una mezcla de dos productos, 23 y labda-7,11E,13Z-trieno D-10.

La agrupación Y_3 contiene únicamente labda-8(17),11E,13Z-trieno D-10.

$[\alpha]_D$= + 28.4° (c: 0.226 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{hexano} = 231.5 nm log ϵ= 3.85

ESPECTRO DE MASAS (fig. 106) con fragmentos a m/e(%):

272(19), 257(4), 190(21), 175(12), 159(7), 148(100), 134(15), 133(91), 121(13), 119(40), 105(37), 91(37), 81(13), 79(20), 69(20), 55(24), 43(16), 41(21).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 107) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2924, 2848, 1669, 1618, 1439, 1377, 1365, 1260, 1208, 1050, 975, 872.

ESPECTRO DE RMN-^1H (300 MHz),(fig. 108) con señales a δ(ppm):

0.82 (3H, s, Me-20)
0.86 (3H, s, Me-18)
0.89 (3H, s, Me-19)
1.50 (3H, pt, J= 1.3 Hz, Me-17)
1.71 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-15)

1.79 (3H, s, Me-16)
2.43 (1H, da, J= 10.3 Hz, H-9)
5.32 (1H, qa, J= 7 Hz, H-14)
5.46 (1H, dd, J_1= 10.1 Hz, J_2= 15.4 Hz, H-11)
5.48 (1H, m, H-7)
6.40 (1H, d, J= 15.4 Hz, H-12)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz) (fig. 109, tabla. 12)

La agrupación Y_4 se compone exclusivamente de labda-8(17),11E,13Z-trieno D-11.

$[\alpha]_D$= + 10.82° (c: 0.625 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{hexano}= 230.5 nm log ε= 4.3

ESPECTRO DE MASAS (fig. 96) con fragmentos a m/e(%):

272(36), 257(5), 187(8), 177(11), 161(12), 148(10), 147(15), 137(29), 135(98), 134(58), 121(48), 119(63), 109(28), 107(92), 105(80), 95(100), 91(100), 81(78), 79(84), 77(58), 69(62), 67(54), 55(76), 43(38).

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 95) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3078, 2925, 2846, 1650, 1600, 1456, 1437, 1384, 1365, 1261, 1197, 1100, 1037, 972, 889, 850.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig. 97) con señales a δ(ppm):

0.82 (3H, s, Me-20)
0.83 (3H, s, Me-18)
0,89 (3H, s, Me-19)
1.70 (3H, dd, J_1= 1.3 Hz,J_2= 7.0 Hz, Me-15)
1.83 (3H, t, J= 1.4 Hz, Me-16)
4.50 (1H, dd, J_1= 1.9 Hz, J_2= 3.8 Hz, H-17)
4.74 (1H, dd, J_1= 1.9 Hz, J_2= 3.8 Hz, H'-17)
5.34 (1H, qa, J= 7.1 Hz, H-14)
5.70 (1H, dd, J_1= 9.8 Hz, J_2= 15.5 Hz, H-11)
6.40 (1H, d, J= 15.5 Hz, H-12)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig. 98, tabla. 10)

Isomerización del cis-abienol D-15.

En un tubo de vidrio de 8 mm de ϕ cerrado por un extremo se introducen 30 mg de D-15 y se le hace pasar una corriente de nitrógeno, hasta asegurar una atmósfera inerte. A continuación se sella el tubo de vidrio y se introduce en un baño de aceite calentado a 240°C. Transcurridos 10 min se recupera el crudo de la reacción. Sus propiedades espectroscópicas coinciden con las del compuesto D-16.

Se repite la reacción con una cantidad de 500 mg de cis-abienol D-15 manteniendo la temperatura a 200°C durante un tiempo de 1 hora obteniéndo de nuevo la sustancia D-16.

EXPERIMENTAL

Reducción de la sustancia D-2 con exceso de $LiAlH_4$.

(sección 4.1.3) Reacciones generales.
Se reducen 50 mg de D-2, conduciendo a 18-hidroxi-abieta-7,13-dieno. Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia son idénticas a las del compuesto D-17.

Correlación química entre las sustancias T-2 y T-3.

En un reactor de hidrogenación se introducen 50 mg de una mezcla de T-2 y T-3 disueltos en 10 ml de THF seco y 47 mg de Pd/C al 10 %, como catalizador.Al cabo de dos horas de reacción con agitación rigurosa manteniendo una presion de 1.6 atm, se filtra el crudo de reacción , lavando abundantemente con THF. Se evapora el disolvente obteniéndose 45 mg de una mezcla de dos productos T-2 y (31).

En el espectro de RMN-^{1}H ,(fig. 149), de la mezcla se distinguen las señales asignables a T-2, además de las señales asignables a (23R,25S) 3α-hidroxi-9,19-ciclo--9β-lanost-26,23-olida (31), a δ(ppm):

0.32 (1H, d, J= 4.4 Hz, H-19)
0.49 (1H, d, J= 4.4 Hz, H'-19)
0.86 (3H, s, Me-20)
0.88 (3H, s, Me-29)
0.93 (3H, s, Me-18)
0.94 (3H, d, J= 6.3 Hz, Me-21)
0.96 (3H, s, Me-28)
1.25 (3H, d, J= 7.0 Hz, Me-27)
2.43 (1H,ddd,J_1=5.3Hz,J_2=8.5Hz,J_3=12.4Hz,H-24)

2.65 (1H, sext, J= 7.0 Hz, H-25)
3.45 (1H, pt, J= 2.9 Hz, H-3)
4.45 (1H, m, H-23)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (fig. 148, 149, tabla. 21) con señales asignables a (31).

Correlación química de las sustancias D-5 y D-18.

Saponificación de D-18. Preparación de (28): (sección 4.1.3)

D-18 se saponifica con KOH/MeOH 2N obteniéndo el compuesto 28 7α,18-dihidroxi-abieta-8,11,13-trieno.

ESPECTRO DE IR (película),(fig. 136) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3433, 3024, 2955, 2898, 1645, 1580, 1435, 1403, 1332, 1238, 1179, 1138, 1015, 964, 933, 871, 853, 836.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig. 137) con señales a δ(ppm):

0.80 (3H, s, Me-20)
1.14 (3H, s, Me-19)
1.22 (6H, d, J= 6.5 Hz, Me-16, Me-17)
2.87 (1H, hept, J= 6.3 Hz, H-15)
3.29 (2H, sist AB,J= 11.0Hz, H,H'-18)
4.76 (1H, pt, J= 3.0 Hz, H-7)
7.14 (3H, sa, H-11, H-12, H-14)

Por reducción de D-5 con $LiAlH_4$/éter en exceso (sección 4.1.3), también se obtiene la sustancia 28.

4.3-COMPOSICION QUIMICA DE LA MADERA DE ABIES MAROCANA.

4.3.1-COMPOSICION QUIMICA DE LA FRACCION ACIDA DEL EXTRACTO HEXANICO DE MADERA DE ABIES MAROCANA.

4.3.1.1-Extracción y fraccionamiento.

16 Kg de madera triturada y seca se extraen con hexano en sistema soxhlet durante 12 horas. La solución hexánica se evapora hasta sequedad proporcionando 120 g de extracto (0.75 % respecto al peso de la madera), éste se disuelve en 350 ml de $CHCl_3$ y se le añade lentamente 1100 ml de MeOH hirviendo. Esta disolución se deja enfriar a temperatura ambiente y luego a -10°C durante 24 horas, se filtra y después de secar al aire se obtienen 51.02 g de un residuo, constituído por ésteres lineales, como revela su espectro de RMN-^1H .

Un segundo proceso de descerado rinde otros 6.3 g lo que eleva la proporción en ceras a 0.35 % respecto al peso de la madera y 46.93 % respecto al peso del extracto. La fracción soluble en MeOH se evapora a vacío proporcionando 73 g de crudo.

50 g de éste se someten a continuación al proceso de fraccionamiento. Para ello, se disuelven en éter y se extrae sucesivamente con disoluciones de NaOH (2.5 % , 5 % , y 10 %).

El extracto etereo, lavado varias veces con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, rindiendo 19.33 g de fraccion NEUTRA (38.66 % respecto al peso del crudo empleado).

La fase acuosa, se acidula con HCl 2N hasta pH 2 y se extrae repetidas veces con éter. Este último se lava con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora proporcionando 24.9 g de fracción ACIDA (49.8 % respecto al peso del crudo empleado) (Esquema 4).

4.3.1.2-Esterificación de la fracción ácida.

(sección 4.1.3)

El tratamiento de la fracción ácida con diazometano en éter rinde 25.2 g de ésteres metílicos.

4.3.1.3-Aislamiento y caracterización.(Esquema 5).

CROMATOGRAFIA A

La fracción ácida esterificada (25.2 g) se cromatografía en columna a presion (1 Kg/cm^2) sobre 150 g de SiO_2, recogiendo fracciones de 75 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
A_1	1-20	H	10.95
A_2	21-29	98:2/95:5	4.455
A_3	30-34	92:8	1.066
A_4	35-37	88:12	0.945
A_5	38-40	8:2	0.690
A_6	41-46	7:3/6:4	2.547
A_7	47-51	6:4/1:1	1.310
A_8	62-64	2:8/15:85	0.440

Las primeras fracciones, 1-20, están constituídas fundamentalmente por ácidos grasos. El estudio de esta agrupación se ha llevado a cabo mediante cromatografía de gases, haciendo uso de muestras patrón. Cromatograma (fig 155).

Acidos grasos	Numero de carbonos	%	t_R	Compuesto numero
Miristico	$C_{14:0}$	0.25	8.3	A-5
Pentadecanoico	$C_{15:0}$	0.34	9.59	A-6
Palmitico	$C_{16:0}$	10.6	10.5	A-7
Palmitoleico	$C_{16:1(9)}$	11.8	11.7	A-8
Estearico	$C_{18:0}$	2.86	14.8	A-9
Oleico	$C_{18:1w9}$	47.7	16.1	A-1
Linoleico	$C_{18:2w6}$	9.3	18.4	A-10
γ-linoleico	$C_{18:3w6}$	0.86	21.9	A-11
α-linoleico	$C_{18:3w3}$	0.63	22.6	A-12
--	$C_{20:3w6}$	1.59	26.2	A-13
Araquidónico	$C_{20:4w6}$	0.46	27.6	A-14
--	$C_{20:5w3}$	0.54	30.0	A-15
--	$C_{22:6w3}$	0.79	34.7	A-16

CROMATOGRAFIA B

2.20 g de la agrupación A_2 se cromatografían en columna a presion (1 Kg/cm^2), sobre 96 g de SiO_2 al 20 % en $AgNO_3$ recogiendo fracciones de 50 ml.

2954, 2882, 1711, 1648, 1434, 1367, 1254, 1084, 1035, 923, 804, 745, 713.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 158) con señales a δ(ppm):

0.89 (3H, d, J= 6.4 Hz, Me-8')
0.92 (6H, d, J= 6.8 Hz, Me-6',Me-7')
3.72 (3H, s, -OMe)
6.95 (1H, m, H-2)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (20 MHz),(fig 159, tabla 22)

CROMATOGRAFIA D

La agrupación A_4 se cromatografía en columna sobre 66 g de silica gel recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
D_1	11-14	94:6	0.066
D_2	15-21	94:6	0.161
D_3	22-36	92:8	0.516
D_4	37-49	92:8	0.186

La agrupación D_1 (fracciones 11-14), está constituída por la sustancia D-3.

D_2 (fracciones 15-21), consiste en una mezcla de diasterómeros, 9,13β y 9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo D-3 y D-4.

La agrupación D_3 contiene únicamente 9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo D-4 descrito anteriormente en la sección 4.2.1.

La agrupación D_4 (fracciones 37-49), en su espectro de RMN-^1H , revela la presencia de una mezcla de D-4 y (+)-epijuvabiona S-9, en la proporción aproximada de 3:1.

CROMATOGRAFIA E

Los intentos de resolver la agrupación A_5 mediante cromatografía en columna sobre SiO_2 resultaron infructuosos, por lo que se optó por saponificar esta previamente.

Después de tratar dicha mezcla con KOH/MeOH 2N durante 14 horas se obtienen 650 mg de ácidos, que se cromatografían en columna sobre SiO_2 (50 g), eluyendo con mezclas de hexano-acetato de étilo y recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente (H-AcOEt)	Peso(g)
E_1	6-7	8:2	0.112
E_2	10-12	7:3	0.133
E_3	13-20	65:35	0.344

La agrupación E_1 ésta constituída por ácido $\Delta^{4'}$-dehidroepitodomatuico S-10.

p.f. 56-8°C

$[\alpha]_D$= + 94.0 (c: 0.71 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{MeOH}= 226.6 nm log ε= 4.1

ESPECTRO DE MASAS (fig 171) con fragmentos a m/e(%):

$[M+1]^+$ 251(1), 223(1), 152(2), 149(8), 120(3), 87(10), 85(61), 83(100), 47(17), 44(13).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 172) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3700-2400, 1681, 1643, 1617, 1427, 1378, 1272, 1211, 1126, 1075, 1032.

ESPECTRO DE RMN-^1H (300 MHz),(fig 173) con señales a δ(ppm):

0.90 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-8')
1.90 (3H, d, J= 1 Hz, Me-7')
2.15 (3H, d, J= 1 Hz, Me-6')
6.07 (1H, m, H'-4)
7.12 (1H, m, H-2)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 174, tabla 25)

La agrupación E_2 (fracciones 10-12), se caracterizó mediante RMN-^1H como una mezcla de S-10 y el ácido 7-oxodehidroabietico D-19, en una proporción aproximada 1:3.

La agrupación E_3, ésta constituída exclusivamente por ácido 7-oxodehidroabietico D-19, aislado como éster metilico, D-5, de la fracción ácida de hojas.

$[\alpha]_D$= + 8° (c: 0.81 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

EXPERIMENTAL

λ^{EtOH}_{max1}= 216.5 nm log ε_1= 3.7

λ^{EtOH}_{max2}= 246.5 nm log ε_2= 3.88

λ^{EtOH}_{max3}= 292.6 nm log ε_3= 3.2

ESPECTRO DE MASAS (fig 175) con fragmentos a m/e(%):

314(21), 299(11), 253(52), 211(19), 149(23), 128(10), 85(46), 83(100), 43(15).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 176) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3061, 2958, 1723, 1689, 1606, 1560, 1490, 1459, 1412, 1385, 1252, 1194, 1128, 1083, 909, 835.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 177) con señales a δ(ppm):

1.21 (6H, d, J= 6.5 Hz, Me-16,Me-17)

1.25 (3H, s, Me-20)

1.35 (3H, s, Me-19)

2.70-3.00 (3H, m, H,H'-6, H-15)

7.32 (2H, m, H-11, H-12)

7.85 (1H, d, J= 2 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (20 MHz),(fig 178, tabla 26)

CROMATOGRAFIA F

Las fracciones 41-46, agrupación A_6, previamente acetiladas con Ac_2O/Py (sección 4.1.3.), se cromatografían en columna sobre SiO_2 (110 g) recogiendo fracciones de 50 ml.

Eluyendo con H-E 9:1 se aíslan 115 mg de 8,12α-epi--dioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo D-6, descrito con anterioridad en la fracción ácida de las hojas.(sección 4.2.1)

La agrupación A_7 contiene fundamentalmente 15-hidroxi-dehidroabietato de metilo D-8, producto descrito con anterioridad. La purificación de esta sustancia se ha llevado a cabo mediante placas de cromatografía preparativa, eluyendo dos veces con H-E 1:1. A partir de 130 mg de muestra se obtienen 71 mg de D-8.

CROMATOGRAFIA G

Las fracciones 62-64, agrupación A_8, se cromatografían sobre 36 g de silica gel en columna recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
G_1	26-31	6:4	0.146
G_2	32-44	1:1	0.194

La agrupación G_1 esta constituída por compuestos lineales.

G_2 (fracciones 32-44), contiene 15-hidroxi-8,12α--epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo D-20.

p.f. 150-1° C (éter)
$[\alpha]_D$= +21° (c: 1.84 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE MASAS (fig 179) con fragmentos a m/e(%):

348(3), 332(30), 314(7), 305(3), 271(7), 254(48), 239(9), 199(12), 173(19), 132(33), 121(98), 109(41), 93(43), 90(55), 83(61), 81(52), 79(52), 70(13), 67(50), 59(98), 55(73), 43(100).

ESPECTRO DE IR (KBr),(fig 180) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3487, 2939, 2866, 1719, 1680, 1444, 1386, 1364, 1344, 1250, 1182, 1149, 1074, 1030, 930, 871.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 181) con señales a δ(ppm):

0.54 (3H, s, Me-20)
1.12 (3H, s, Me-19)
1.37 (3H, s, Me-16)
1.40 (3H, s, Me-17)
2.25 (1H, ddd, J_1= 4.3 Hz, J_2= 9.2 Hz, J_3= 13.5 Hz, H_β-11)
3.65 (3H, s, -OMe)
4.88 (1H, m, H-12)
6.03 (1H, d, J= 1.84 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 182, tabla 27)

-Saponificación de (+)-epijuvabiona S-9. Obtención del ácido (+)-epitodomatuico (35).

Por saponificación de S-9 con KOH/MeOH 2N, durante 8h, segun el procedimiento general (sección 4.1.3), se obtiene el **ácido (+)-epitodomatuico (35).**

$[\alpha]_D$= +71.2° (c: 1.07 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{MeOH}= 221 nm log ε = 3.4

ESPECTRO DE MASAS (fig 160), con picos a m/e(%):

234(15), 207(2), 177(12), 153(20), 152(57), 134(100), 127(36), 125(12), 123(18), 107(44), 101(14), 91(15), 85(41), 79(40), 57(56).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 161) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3300-2500, 2955, 2628, 1710, 1686, 1646, 1462, 1423, 1366, 1273, 1169, 1085, 1030, 945, 778, 739.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 162) con señales a δ(ppm):

0.84 (3H, d, J= 6.0 Hz, Me-8')
0.86 (6H, d, J= 6.4 Hz, Me-6', Me-7')
7.10 (1H, m, H-2)
10.0 (1H, sa, -COOH)

-Hidrogenación de (+)-epijuvabiona S-9.

A una disolución de S-9 (310 mg, 1.16 mmol) en MeOH (25 ml) se le añaden 300 mg de Pd/C al 10 % y se

agita a temperatura ambiente bajo una presion de hidrógeno de 1,6 atm durante 4h. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el MeOH, obteniéndose 290 mg de crudo, que se cromatografían en columna sobre 22 g de SiO_2, recogiendo fracciones de 50 ml.

CROMATOGRAFIA X

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
X_1	11-15	96:4	0.096
X_2	16-22	96:4	0.114

La agrupación X_1 (fracciones 11-15), ésta constituída por cis-dihidroepijuvabiona (36).

$[\alpha]_D = 0.0^\circ$ (c: 1.08 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE MASAS (fig 163) con picos a m/e(%):
268(1), 168(19), 136(18), 127(31), 108(58), 85(48), 81(45), 67(47), 57(100), 55(33).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 164) con absorciones a ν (cm^{-1}):
2950, 2872, 1731, 1713, 1450, 1367, 1201, 1146, 1040, 891.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 165) con señales a δ(ppm):
0.78 (3H, d, J= 6.0 Hz, Me-8')
0.86 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-6')

0.87 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-7')
3.63 (3H, s, -OMe)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 166, tabla 23)

La agrupación X_2 (fracciones 16-22), contiene trans-dihidroepijuvabiona (37).

$[\alpha]_D$= 0.0° (c: 0.89 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE MASAS (fig 167), con picos a m/e(%):
268(1), 237(4), 211(7), 169(39), 168(84), 137(36), 136(47), 133(25), 127(41), 109(73), 108(100), 85(58), 81(29).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 168) con absorciones a ν (cm^{-1}):
2949, 2866, 1734, 1711, 1450, 1367, 1318, 1243, 1171, 1040, 1018, 897.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 169) con señales a δ(ppm):
0.81 (3H, d, J= 6.0 Hz, Me-8')
0.88 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-6')
0.89 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-7')
3.64 (3H, s, -OMe)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 170, tabla 24)

-Preparación del hidroxi-endoperóxido D-20. Fotooxigenación de neoabietato de metilo (38).

EXPERIMENTAL

Los productos más polares de la fotooxigenación de la resina de *Pinus pinea* tratada con CH_2N_2, se eluyen con éter, en el proceso de fraccionamiento de ésta. (sección 4.2.1).

8 g de ésta disueltos en 150 ml de MeOH, se colocan en un matraz redondo de 250 ml y se añade lentamente, con agitación, 8 g de $NaBH_4$. Al cabo de 1h, se evapora el MeOH, se neutraliza con HCl 2N, y se extrae con éter. La fase éterea se lava con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, rindiendo 7.5 g de crudo que se cromatografía en columna flash (1 Kg/cm^2), sobre 100 g de SiO_2. Eluyendo con H-E (6:4) se recoge el **15-hidroxi-8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo** cuyos datos espectroscópicos coinciden con los de la sustancia D-20.

4.3.2-COMPOSICION QUIMICA DE LA FRACCION NEUTRA DEL EXTRACTO HEXANICO DE LA MADERA DE ABIES MAROCANA.

4.3.2.1-Aislamiento y caracterización (Esquema 6)

La fracción neutra (19.33 g) se somete a una primera cromatografía en columna a presión (1 Kg/cm^2) sobre SiO_2 (180 g), eluyendo con mezclas de hexano y éter, y recogiendo fracciones de 75 ml.

El análisis de las fracciones mediante CCF y RMN-^1H permite reunirlas en las agrupaciones A_1-A_{13}.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
A_1	6-8	H	0.178
A_2	27-28	85:15	0.654
A_3	29-32	85:15/8:2	1.621
A_4	33-35	8:2	0.741
A_5	36-38	8:2/75:25	0.548
A_6	39-42	75:25	1.343
A_7	43-44	7:3	0.813
A_8	45-46	7:3/65:35	0.591
A_9	48-54	65:35/6:4	2.584
A_{10}	55-56	55:45	0.562
A_{11}	57-61	55:45/1:1	1.991
A_{12}	62-63	1:1	0.511
A_{13}	78-80	3:7	0.405

El espectro de RMN-^1H, (fig 183), de la agrupación A_1 (fracciones 6-8), indica la presencia mayoritaria de abieta-7,13-dieno D-21.

EXPERIMENTAL

El análisis mediante CG/EM confirma la presencia de este compuesto D-21, junto con β-cariofileno S-3, α-muroleno S-6, y γ-muroleno S-7.

ESPECTRO DE MASAS de D-21 (fig 184) con picos a m/e(%):

$[M^+ +1]$ 273(23), 272(100), 257(32), 230(12), 229(86), 201(6), 187(12), 175(8), 173(8), 161(7), 159(7), 148(16), 147(10), 145(10), 137(10), 136(28), 135(10), 133(20), 131(10), 119(10), 105(23), 91(12), 81(8), 69(4), 55(3).

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 183) con señales a δ(ppm):

0.81 (3H, s, Me-20)
0.87 (3H, s, Me-18)
0.92 (3H, s, Me-19)
1.019 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-16,Me-17)
5.45 (1H, s_a, H-7)
5.79 (1H, s, H-14)

Los espectros de masas (fig 185),(fig 186),(fig 187), de estos tres últimos hidrocarburos se muestran semejantes a los de los correspondientes compuestos aislados de las hojas, (seccion 4.2.2).

CROMATOGRAFIA B.

La agrupación A_2 se cromatografía sobre 45 g de silica gel, recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
B_1	29-47	98:2/97:3	0.431
B_2	50-52	96:4	0.035

La agrupación B_1 ésta constituída esencialmente por compuestos lineales.

La agrupación B_2 contiene (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepi--juvabiona S-11.

$[\alpha]_D$= + 84° (c: 0.51 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE MASAS (fig 188) con picos a m/e(%):
264(1), 232(16), 166(25), 134(41), 125(21), 107(27), 83(100), 91(20), 79(61), 77(41), 59(22), 55(71), 53(35).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 189) con absorciones a ν (cm^{-1}):
2931, 2882, 1712, 1685, 1647, 1618, 1436, 1379, 1254, 1084, 1035, 923, 804, 707.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 190) con señales a δ(ppm):
0.90 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-8')
1.80 (3H, d, J= 1.0 Hz, Me-7')
2.15 (3H, d, J= 1.0 Hz, Me-6')
3.72 (3H, s, -OMe)
6.07 (1H, m, H-4')
6.97 (1H, m, H-2)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (20 MHz),(fig 191, tabla 28)

EXPERIMENTAL

CROMATOGRAFIA C

790 mg de de la agrupación A_3 se cromatografían en columna sobre 63 g de SiO_2 al 20 % de $AgNO_3$, recogiendo fracciones de 25 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
C_1	27-45	88:12/85:15	0.443
C_2	57-61	82:18	0.137
C_3	62-66	82:18	0.067

La agrupación C_1 contiene cis-abienol D-15, descrito anteriormente en la fracción neutra de hojas (sección 4.2.2).

La agrupación C_2 se compone de una mezcla de D-15 y 13-epimanool D-22, en una proporción estimada por RMN-^{1}H de 3:1.

La agrupación C_3 ésta constituída por 13-epimanool D-22.

p.f. 36-8° C (hexano)

$[\alpha]_D$= + 46.4° (c: 0.7 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{EtOH}= 217.1 nm log ϵ = 2.69

ESPECTRO DE MASAS (fig 193) con fragmentos a m/e(%):

275(1), 272(9), 256(22), 243(9), 188(9), 176(9), 136(39), 106(27), 94(50), 80(62), 70(72), 54(69), 42(100).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 192) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3409, 3081, 2931, 2844, 1720, 1639, 1458, 1408, 1385, 1366, 1342, 1225, 1118, 1039, 994, 918.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 194) con señales a δ(ppm):

0.66 (3H, s, Me-20)
0.784 (3H, s, Me-19)
0.852 (3H, s, Me-18)
1.258 (3H, s, Me-16)
4.50 (1H, d, J= 1.29 Hz, H-17)
4.80 (1H, d, J= 1.53 Hz, H'-17)
5.03 (1H, dd, J_1= 1.3 Hz, J_2= 10.7 Hz, H-15)
5.19 (1H, dd, J_1= 1.3 Hz, J_2= 17.4 Hz, H'-15)
5.90 (1H, dd,J_1= 10.7 Hz, J_2= 17.4 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 196, tabla 30)

El espectro de RMN-^{1}H de la agrupación A_4, fracciones 33-35, revela la presencia en ésta de (+)-epijuvabiona S-9 y cis-abienol D-15, sustancias que se separan mediante saponificación. Después de tratar A_4 con KOH/MeOH 2N durante 8h (sección 4.1.3) se aíslan de la fracción neutra 583 mg de cis-abienol D-15. La fracción ácida, después de esterificar con CH_2N_2, rinde 75 mg de (+)-epijuvabiona S-9, descrita anteriormente en la fracción ácida metilada de madera.

La agrupación A_5 se trata con KOH/MeOH 2N durante 4h, para separar los ácidos grasos que contiene.

EXPERIMENTAL

La fracción neutra resultante (294 mg), se acetila con Ac_2O/Py, proporcionando 308 mg de crudo, que se cromatografía en columna sobre SiO_2 (20 g), recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
D_1	2-5	95:5	0.083
D_2	6-9	95:5	0.096
D_3	20-26	82:18	0.113

La agrupación D_1 contiene 18-acetoxi-abieta-8,11,13-trieno D-23.

La agrupación D_2 ésta constituída por 96 mg de 18-acetoxi-abieta-8,11,13-trieno D-23..

$[\alpha]_D = +31^\circ$ (c: 0.650 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE IR (película), (fig 198) con absorciones a $\nu(cm^{-1})$:

2958, 2938, 2869, 1738, 1609, 1560, 1496, 1460, 1377, 1239, 1074, 1038, 986, 948, 921, 883, 859.

ESPECTRO DE RMN-^1H (80 MHz),(fig 199) con señales a δ(ppm):

0.92 (3H, s, Me-20)
1.20 (3H, s, Me-19)
1.219 (6H, d, J= 7.0 Hz, Me-16,Me-17)
2.02 (3H, s, -OAc)

2.70-3.00 (3H, m, H,H'-7, H-15)
3.84 (2H, sist AB,J= 9.5Hz, H,H'-18)
6.88 (1H, sa, H-11)
7.05 (1H, sa, H-12)
7.13 (1H, s, H-14)

La agrupación D_3 está constituída por mezcla de dos sustancias, en porcentaje relativo respectivo de 20.5 % y 79.5 %.
(8R,12S,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno D-24 y
(8R,12R,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno D-25.

ESPECTRO DE MASAS de la mezcla (fig 202) con fragmentos a m/e(%):

306(0.04), 291(0.62), 290(0.1), 289(0.29), 288(0.73), 235(21), 217(17.8), 191(100), 137(38.4), 123(16.7), 121(16.8), 109(39), 97(10.5), 81(34), 69(44), 55(25.7), 43(26).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 203) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3687, 3612, 3571, 3080, 2932, 2871, 1602, 1456, 1412, 1379, 1262, 1121, 1078, 1043, 1006, 982, 872.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 204) δ(ppm) señales asignables a D-25.

0.80 (6H, s, Me-20,Me-18)
0.85 (3H, s, Me-19)
1.12 (3H, s, Me-17)
1.20 (3H, s, Me-16)

3.92 (1H, dd, J_1= 7.2 Hz, J_2= 5.5 Hz, H-12)
5.10 (1H, dd, J_1= 1.4 Hz, J_2= 10.7 Hz, H-15)
5.29 (1H, dd,J_1= 1.5 Hz,J_2= 17.3 Hz, H'-15)
5.93 (1H, dd, J = 10.7 Hz,J = 17.3 Hz, H-14)

señales asignables a <u>D-24</u>.

0.78 (6H, s, Me-20,Me-18)
0.87 (3H, s, Me-19)
1.12 (3H, s, Me-17)
1.19 (3H, s, Me-16)
3.83 (1H, dd, J_1= 5.7 Hz, J_2= 9.8, H-12)
5.08 (1H, dd, J_1= 1.4 Hz, J_2= 10.7 Hz, H-15)
5.18 (1H, dd, J_1= 1.4 Hz,J_2= 17.3 Hz, H'-15)
5.96 (1H, dd, J_1= 10.7 Hz,J_2= 17.3 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 205, tabla 31)

<u>CROMATOGRAFIA E</u>.

La agrupación A_6, fracciones 39-42, se cromatografía sobre SiO_2 en columna , recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
E_1	14-21	9:1	0.123
E_2	22-31	9:1/85:15	0.359
E_3	32-43	85:15	0.389
E_4	44-47	85:15	0.442

Las fracciones 14-21, agrupación E_1, éstan constituídas por <u>T-4</u> impurificado por compuestos lineales.

La agrupación E_2 contiene 359 mg de (23S,25R)

3α-acetoxi-17,23-epoxi-9,19-ciclo-9β-lanosta-23,26-olida T-4.

p.f. 184-6°C (éter)

$[\alpha]_D$= -0.043° (c: 1.0 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE MASAS (fig 222) con picos a m/e(%):

513(4), 495(16), 434(62), 419(61), 355(25), 295(100), 281(49), 239(30), 191(69), 121(48), 81(45).

ESPECTRO DE IR (KBr),(fig 223) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2936, 2836, 1776, 1725, 1452, 1371, 1323, 1246, 1180, 1161, 1110, 1079, 1042, 975, 955, 919, 906, 883.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 224) con señales a δ(ppm):

0.36 (1H, d, J= 4.1 Hz, H-19)
0.49 (1H, d, J= 4.1 Hz, H'-19)
0.83 (3H, s, Me-29)
0.91 (3H, s, Me-30)
1.00 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-21)
1.06 (3H, s, Me-18)
1.16 (3H, s, Me-28)
1.25 (3H, d, J= 7.2 Hz, Me-27)
1.75 (1H, d, J= 13.8 Hz, H-22)
2.02 (1H, dd, J_1= 12.6 Hz, J_2= 10.8 Hz, H-24)
2.08 (3H, s, -OAc)
2.20 (1H, dc, J_1= 6.7 Hz, J_2= 6.7 Hz, H-20)

2.49 (1H, dd, J_1= 12.6 Hz, J_2= 7.5 Hz, H'-24)
2.71 (1H, dd, J_1= 13.8 Hz, J_2= 6.7 Hz, H'-22)
2.98 (1H, ddc, J_1= 10.8 Hz, J_2= 7.5 Hz, J_3= 7.5 Hz, H-25)
4.68 (1H, pt, J= 2.8 Hz, H-3)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 227, tabla 36)

La agrupación E_3 ésta constituída por D-4 y una mezcla de ácidos grasos ésterificados con glicerina. La proporción aproximada, estimada mediante RMN-^{1}H , es de 1:3.

La agrupación E_4, fracciones 44-47, consiste en una mezcla de ésteres de ácidos grasos.

La cristalización en éter de la agrupación A_7 proporciona el triterpeno T-5. La evaporación de las aguas madres rinde 243 mg de mezcla de ácidos grasos.
(23R,25R) 3α-acetoxi-9,19-ciclo-9β-lanost-23,26-olida T-5.

$[\alpha]_D$= + 29.3° (c: 0.96 $CHCl_3$)
p.f. 155-7°C

ESPECTRO DE IR (CCl_4),(fig 230) con absorciones a ν (cm^{-1}):
2932, 2866, 1774, 1730, 1664, 1547, 1459, 1372, 1247, 1202, 1172, 1108, 1057, 1007, 975, 918.
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 231) con señales a δ(ppm):
0.35 (1H, d, J= 4.3 Hz, H-19)
0.51 (1H, d, J= 4.3 Hz, H'-19)

0.83 (3H, s, Me-29)
0.91 (3H, s, Me-30)
0.91 (3H, s, Me-18)
0.94 (3H, d, J= 6.4 Hz, Me-21)
0.96 (3H, s, Me-28)
1.27 (3H, d, J= 7.3 Hz, Me-27)
2.06 (3H, s, -OAc)
2.69 (1H, sext, J= 7.5 Hz, H-25)
4.65 (1H, m, H-23)
4.68 (1H, t, J= 2.8 Hz, H-3)

CROMATOGRAFIA F.

La agrupación A_8 (fracciones 45-46), se cromatografía sobre columna de SiO_2 (45 g), recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
F_1	10-17	9:1	0.224
F_2	18-21	9:1/85:15	0.153
F_3	22-44	85:15	0.115
F_4	45-46	85:15	0.057

La agrupación F_1 contiene fundamentalmente compuestos lineales.

Las fracciones 18-21, agrupación F_2, estan constituídas por una mezcla de compuestos lineales y T-5, el cual se separa (67 mg) por cristalización en éter etílico.

Las fracciones 22-44, F_3, contienen únicamente el compuesto T-5.

EXPERIMENTAL

La agrupación F_4 ésta constituída por el triterpeno T-6. (23R) 3α-acetoxi-9,19-ciclo-9β-lanost-24-en-23,26--olida.

$[\alpha]_D$= + 9.8° (c: 0.255 $CHCl_3$)
p.f. 180-2°C (éter)

ESPECTRO DE IR (CCl_4),(fig 232) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2942, 2867, 1755, 1736, 1656, 1446, 1372, 1248, 1196, 1176, 1105, 1061, 1041, 976, 963, 938, 894.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 233) con señales a δ(ppm):

0.33 (1H, d, J= 4.1 Hz, H-19)
0.50 (1H, d, J= 4.1 Hz, H'-19)
0.86 (6H, s, Me-29, Me-30)
0.87 (3H, s, Me-18)
0.93 (3H, s, Me-28)
0.98 (3H, d, J= 8.0 Hz, Me-21)
1.89 (3H, t, J= 1.7 Hz, Me-27)
4.69 (1H, pt, J= 2.8 Hz. H-3)
4.97 (1H, m, H-23)
6.99 (1H, t, J= 1.6 Hz, H-24)

La agrupación A_9, (fracciones 48-54), se saponifica con KOH/MeOH 2N (sección 4.1.3). De la fracción neutra extraida con éter se obtiene 1.102 g de β-sitosterol E-1, después de evaporar el disolvente. La fase acuosa

se ácidula con HCl 2N hasta pH 2 y se extrae con éter, proporcionando 1.38 g de mezcla de ácidos grasos.

De la agrupación A_{10}, (fracciones 55-56), se separan mediante cristalización en éter 270 mg de la sustancia T-2, aislada anteriormente de la fracción neutra de hojas (sección 4.2.2).

Las aguas madres de la cristalización anterior rinden 383 mg de crudo, 125 mg de éste se cromatografían en placa de capa fina preparativa eluyendo con H-E 1:1 dos veces proporcionando 35 mg de 15-hidroxidehidroabietato de metilo D-8, aislado previamente de la fracción ácida ésterificada con CH_2N_2 de hojas y madera de *A. marocana*

Por adición de éter la agrupación A_{11}, (fracciones 57-61), se separan 876 mg de un sólido blanco constituído por mezcla de los dos triterpenos T-2 y T-3, en la proporción aproximada de 3:1, estimada por RMN-^{1}H . Estos compuestos fueron aislados anteriormente de la fracción neutra de hojas de *A. marocana*.

De la concentración de las aguas madres se obtuvieron 850 mg de compuestos lineales.

La cristalización de la agrupación A_{12} en éter rinde 179 mg del triterpeno T-5.

Las aguas madres estan constituídas por compuestos lineales.

La agrupación A_{13},(fracciones 78-80), se trata con KOH/MeOH 2N durante 12h. La fase acuosa del fraccionamiento alcalino se acidula con HCl hasta pH 2 y se extrae con éter etílico. La evaporación de éste proporciona una mezcla de ácidos grasos.

La fracción neutra (293 mg), se cromatografía sobre

placa de capa fina preparativa eluyendo dos veces con H-E 4:6. Se recorta la franja de R_f= 0.61 y se percola sobre 2 g de SiO_2, eluyendo con MeOH, proporcionando 42 mg de 3β-hidroxi-7-oxo-colest-5-eno E-2.

$[\alpha]_D$= - 77.06° (c: 1.365 $CHCl_3$)
p.f. 171-3°C (MeOH)

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{EtOH} = 240.9 nm log ε= 7.42

ESPECTRO DE MASAS, ionización química, (fig 234) con picos a m/e(%):

401(100), 400(15), 399(23), 386(3), 385(11), 384(8), 383(26), 369(1), 329(1), 315(1), 61(1), 57(2), 56(1), 51(1).

ESPECTRO DE IR (CCl_4),(fig 235) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3427, 2948, 2870, 1674, 1546, 1463, 1376, 1260, 1215, 1179, 1057, 1008, 909.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 236) con señales a δ(ppm):

0.66 (3H, s, Me-18)
0.85 (3H, d, J= 6.6 Hz, Me-26)
0.84 (3H, d, J= 6.6 Hz, Me-25)
0.90 (3H, d, J= 6.5 Hz, Me-20)
1.18 (3H, s, Me-28)
2.22 (1H, dd, J_1= 10.6 Hz, J_2= 11.8 Hz, H-8)

2.49 (1H, ddd, J_1= 2.2 Hz, J_2= 4.9 Hz, J_3= 13.9 Hz, H_α-4)
3.65 (1H, dddd, J= 11.2 Hz y 4.6 Hz , H_α-3)
5.67 (1H, d, J= 1.7 Hz, H-6)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (20 MHz),(fig 237, tabla 37)

De la franja de R_f= 0.57, de la anterior placa preparativa se obtiene 34 mg de 15,18-dihidroxi-abieta-8,11,13-trieno D-26.

$[\alpha]_D$= + 35° (c: 0.295 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE IR (película),(fig 238) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3366, 2973, 2923, 2844, 1607, 1576, 1495, 1460, 1408, 1377, 1259, 1217, 1147, 1103, 1047, 956, 891, 854.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 239) con señales a δ(ppm):

0.90 (3H, s, Me-20)
1.22 (3H, s, Me-19)
1.55 (6H, s, Me-16,Me-17)
2.77-3.00 (2H, m, H,H'-7)
3.36 (2H, sist AB,J= 11.0 Hz, H,H'-18)
7.12-7.22 (3H, m, Ar-H)

Reducción de la sustancia D-1 con exceso de $LiAlH_4$. Preparación de D-23.

se sigue el método visto en la sección de

reacciones generales (sección 4.1.3).

El crudo de la reacción de reducción se percola sobre SiO_2, proporcionando el 18-hidroxi-abieta-8,11,13-trieno (41).

$[\alpha]_D$= + 56° (c: 0.325 $CHCl_3$)

ESPECTRO DE IR (película),(fig 200) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3358, 2929, 1609, 1566, 1496, 1459, 1381, 1361, 1259, 1217, 1174, 1141, 1045, 947, 926, 883, 858, 821, 757.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 201) con señales a δ(ppm):

0.87 (3H, s, Me-20)
1.19 (6H, d, J= 6.7 Hz, Me-16, Me-17)
1.20 (3H, s, Me-19)
2.70-3.00 (3H, m, H-H'-7, H-15)
3.36 (2H, sist AB,J= 10.0 Hz,H,H'-18)
6.89 (1H, sa, H-11)
7.02 (1H, sa, H-12)
7.13 (1H, s, H-14)

La acetilación de ésta sustancia (41), con AcO_2/Py, (sección 4.1.3) proporciona D-23.

Reducción de D-8 con exceso de $LiAlH_4$. Preparación de la sustancia D-26.

Por tratamiento del 15-hidroxi-dehidroabietato de

metilo D-8 con $LiAlH_4$ se obtiene 15,18-dihidroxi-abieta -8,11,13-trieno D-26.

Acetilación de los triterpenos T-2 y T-3.

La acetilación de T-2 y T-3 con AcO_2/Py (sección 4.1.3), rinde las sustancias T-5 y T-6 descritas anteriormente en esta sección.

Reacción de OM-DM de cis-abienol D-15 con $Hg(OAc)_2$, y Na(Hg) como reductor.

Preparación de amalgama de sodio [Na(Hg)], al 1.2 %.

En un matraz redondo de 3 bocas provisto de embudo de adición, tubo de $CaCl_2$ y corriente de nitrogéno, perfectamente seco, se introduce el sodio metálico finamente dividido. Desde el embudo de adición se añade una pequeña cantidad de mercurio y a continuación se calienta suavemente el matraz con llama, a la vez que se agita para facilitar el contacto entre el mercurio y el sodio. Se completa la reacción por adición lenta de Hg, agitando y calentando de vez en cuando. Una vez terminada la adición, se forma una pasta homogénea semi-sólida. La amalgama caliente se traspasa a un recipiente conteniendo benceno.

OXIMERCURIACION.

En un matraz esférico, provisto de agitación magnetica, se introducen 1.250 g de $Hg(OAc)_2$, 3 ml de H_2O y 6 ml de THF formandose una suspensión de color

amarillo intenso, sobre la que se adiciona una solución de 540 mg de D-15 en THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, el color amarillo se pierde progresivamente empezando a bajar en intensidad a las tres horas, pasando a ser amarillo limón.

DEMERCURIACION.

Al cabo de 5h 30 min, se añade 6 ml de H_2O y 27 g de Na(Hg) 1.2 % y se deja agitando durante 15h, a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añade agua y se extrae con éter, la fase orgánica se lava con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, obteniéndose 500 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre SiO_2 en columna flash (1 Kg/cm^2), recogiendo fracciones de 50 ml.

CROMATOGRAFIA V

Agrupación	Fracciones	Eluyente(H-E)	Peso(g)
V_1	4-5	98:2	0.037
V_2	6-10	98:2	0.085
V_3	19-25	97:3	0.031
V_4	40-52	93:7	0.047
V_5	53-60	93:7	0.052

La agrupación V_1 ésta constituída por una mezcla de dos productos epímeros en C-13 (8R,12R) 8,12-epoxi-labda-14-eno (42) y (43).

ESPECTRO DE MASAS (fig 206) con picos a m/e (%):

290(1), 275(2), 235(23), 217(16), 191(100), 137(42), 135(12), 123(20), 121(18), 109(44), 95(42), 93(20), 81(53), 79(23), 69(71), 67(36), 59(77), 53(20), 43(50), 41(63).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 207) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2928, 2870, 1639, 1455, 1404, 1376, 1122, 1010, 912, 905, 802.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 208) δ(ppm)
Con señales asignables a.

0.80 (3H, s, Me-20)
0.81 (3H, s, Me-18)
0.86 (3H, s, Me-19)
1.00 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-16)
1.11 (3H, s, Me-17)
1.92 (1H, dt, J_1= 3.3 Hz, J_2= 11.4 Hz, H-11)
2.28 (1H, sext, J= 7.0 Hz, H-13)
3.92 (1H, ddd, J_1= 3 Hz, J_2= 6.1 Hz, J_3= 9.05 Hz, H-12)
4.99 (1H, m, H-15)
5.05 (1H, m, H'-15)
5.81 (1H, ddd, J_1= 7.0 Hz, J_2= 10.1 Hz, J_3= 17.6 Hz, H-14)

Con señales asignables a.

0.80 (3H, s, Me-20)
0.81 (3H, s, Me-18)
0.86 (3H, s, Me-19)
0.99 (3H, d, J= 6.8 Hz, Me-16)

1.11 (3H, s, Me-17)
2.28 (1H, sext, J= 7.0 Hz, H-13)
3.99 (1H, ddd, J_1= 3.3 Hz, J_2= 5.5 Hz, J_3= 8.9 Hz, H-12)
4.99 (1H, m, H-15)
5.05 (1H, m, H'-15)
5.80 (1H, ddd, J_1= 7.5 Hz, J_2= 10.1 Hz, J_3= 17.7 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz), (fig 209, tabla 32)

La agrupación V_2 (fracciones 6-10), ésta constituída por una mezcla de dos productos epímeros en C-12. (8R,12R) 8,12-epoxi-labda-13E-eno. (45). y (8R,12S) 8,12-epoxi-labda-13E-eno. (44). en proporción 2.5:1.

ESPECTRO DE MASAS (fig 210) con fragmentos a m/e(%):

$[M^+ +1]$ 291(3.95), $[M^+]$ 290(18.3), 275(5.64), 206(10.1), 191(100), 137(26.8), 136(19.3), 135(15.5), 123(61), 121(23.7), 109(40.5), 107(25), 105(15), 95(51), 93(23.3), 91(23.3), 85(25), 83(33.6), 82(33.5), 81(41.2), 79(27), 69(46.8), 67(42.2), 55(43.9), 43(31), 41(30).

ESPECTRO DE IR (película),(fig 211) con absorciones a ν (cm^{-1}):

2929, 2860, 1632, 1457, 1378, 1276, 1219, 1160, 1124, 1078, 1001, 981, 940, 912, 844.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 212).
Con señales asignables a 45.

0.83 (6H, s, Me-18,Me-20)
0.87 (3H, s, Me-19)
1.14 (3H, s, Me-17)
1.57 (6H, s, Me-15,Me-16)
4.37 (1H, dd, J_1= 2.7 Hz,J_2= 9.4 Hz, H_α-12)
5.48 (1H, m, H-14)

Con señales asignables a 44.

0.84 (6H, s, Me-18,Me-20)
0.86 (3H, s, Me-19)
1.11 (3H, s, Me-17)
1.59 (6H, s, Me-15,Me-16)
4.25 (1H, t, J= 8.2 Hz, H_β-12)
5.53 (1H, m, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz), (fig 213, tabla 33)

La agrupación V_3 ésta constituída por el trans-abienol (46).

ESPECTRO DE UV.

λ_{max}^{MeOH}= 231.1 nm log ϵ = 4.36

ESPECTRO DE IR (película),(fig 214) con absorciones a ν (cm^{-1}):

3450, 3087, 2930, 2872, 1643, 1608, 1458,
1389, 1367, 1257, 1190, 1124, 1085, 1070,
1033, 989, 937, 908, 888, 823.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (80 MHz),(fig 215) con señales a δ(ppm):

0.80 (3H, s, Me-20)
0.84 (3H, s, Me-18)
0.87 (3H, s, Me-19)
1.17 (3H, s, Me-17)
1.77 (3H, d, J= 1.8 Hz, Me-16)
4.87 (1H, d, J= 10.5 Hz, H-15)
5.05 (1H, d, J= 17.5 Hz, H'-15)
5.59 (1H, t_a, J= 6.5 Hz, H-12)
6.34 (1H, dd, J = 10.5 Hz,J = 17.5 Hz, H-14)

La agrupación V_4 contiene únicamente (8R,12R,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (47).

ESPECTRO DE MASAS (película),(fig 216) con fragmentos a m/e(%):

[M^++1] 291(0.8), 235(14.7), 217(11.5), 191(100), 137(35.3), 123(14.4), 121 (13.8), 109(36.7), 95(29.3), 85(20.6), 83(33.5), 81(30), 71(32.4), 69(40), 67(15.4), 55(23.3), 43(27), 41(17).

ESPECTRO DE IR (fig 217) con absorciones a ν(cm^{-1}):

3681, 3620, 3561, 3088, 2930, 2871, 1605, 1456, 1379, 1124, 1076, 1039, 980, 905, 870.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 218) con señales a δ(ppm):

0.79 (3H, s, Me-20)

0.80 (3H, s, Me-18)
0.85 (3H, s, Me-19)
1.13 (3H, s, Me-17)
1.26 (3H, s, Me-16)
3.91 (1H, dd, J_1= 5.4 Hz, J_2= 9.5 Hz, H-12)
5.12 (1H, dd, J_1= 1.6 Hz, J_2= 10.9 Hz, H-15)
5.27 (1H, dd,J_1= 1.6 Hz,J_2= 17.4 Hz, H'-15)
5.87 (1H, dd,J_1= 10.9 Hz,J_2= 17.4 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 219, tabla 34)

La agrupación V_5 (fracciones 53-60), ésta constituída por una mezcla de dos sustancias 47 y (8R,12S,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (48).

El espectro de masas de la mezcla presenta las mismas fragmentaciones que las de la sustancia 47. El espectro de IR es, asímismo, semejante.

ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz),(fig 220) con señales a δ(ppm):

0.79 (3H, s, Me-20)
0.82 (3H, s, Me-18)
0.85 (3H, s, Me-19)
1.15 (3H, s, Me-17)
1.29 (3H, s, Me-16)
3.78 (1H, dd, J_1= 3.9 Hz, J_2= 8.7 Hz, H-12)
5.09 (1H, dd, J_1= 1.6 Hz, J_2= 10.8 Hz, H-15)
5.28 (1H, dd,J_1= 1.6 Hz,J_2= 17.4 Hz, H'-15)
5.85 (1H, dd,J_1= 10.8 Hz,J_2= 17.4 Hz, H-14)

ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz),(fig 221, tabla 35) con señales asignables a 48.

CONCLUSIONES

1.- La extracción con hexano de las hojas de *Abies marocana* en sistema soxhlet proporciona un crudo que representa el 1.4 % del peso de planta. El fraccionamiento con disolución acuosa de hidróxido sódico del extracto descerado permite obtener:

a) Una fracción ácida (20.3 % del peso de extracto)

b) Una fracción neutra, que constituye el 52.8 % de dicho extracto.

2.- La fracción ácida está constituída fundamentalmente por terpenoides, que se han caracterizado como ésteres metílicos:

2.1.- Diterpenos:

dehidroabietato de metilo (D-1)

abietato de metilo (D-2)

7-oxodehidroabietato de metilo (D-5)

15-hidroxidehidroabietato de metilo (D-8)

12α-hidroxiabietato de metilo (D-7)

9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-3)

9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-4)

8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6)

Los compuestos D-3, D-4, D-7 y D-6 se aislan por vez primera del género *Abies*, siendo el último de ellos un nuevo producto natural.

La estructura de los endoperóxidos D-3, D-4 y D-6 ha sido confirmada, tras realizar su preparación mediante fotooxigenación de los correspondientes ésteres metílicos de los ácidos palústrico y levopimárico, contenidos en la resina de *Pinus pinea*. Tales endoperóxidos pueden ser artefactos resultantes del

proceso de extracción y fraccionamiento.

Para confirmar la estructura y estereoquímica asignada a D-7 se han preparado a partir de D-6 los compuestos 12β-hidroxi-abietato de metilo y 12α,18-dihidroxi-abieta-7,13-dieno, con configuración opuesta en C-12, el primero mediante apertura alcalina seguida de deshidratación y reducción, y el otro mediante reducción directa del endoperóxido D-6.

2.2.-Triterpenos:

3α-hidroxi-23-oxo-lanosta-7-en-26-oato de metilo (T-1)

La estructura de T-1, nuevo producto natural, se ha establecido mediante métodos espectroscópicos y haciendo uso de correlaciones químicas. Asi la saponificación selectiva de T-5 seguida de metilación y oxidación permite establecer perfectamente la cadena lateral del triterpeno T-1.

3.- La fracción neutra contiene fundamentalmente derivados terpénicos.

3.1.-Sesquiterpenos:

α-cubebeno (S-1)
α-copaeno (S-2)
β-cariofileno (S-3)
α-humuleno (S-4)
γ-muroleno (S-5)
α-muroleno (S-6)
γ-cadineno (S-7)

3.2.-Diterpenos:

3.2.1.-Hidrocarburos:

Neofitadieno (D-9)

Labda-7,11E,13Z-trieno (D-10)

Labda-11E,13Z,8(17)-trieno (D-11)

Labda-7,12Z,14-trieno (D-12)

Labda-12Z,14,8(17)-trieno (D-13)

Abieta-8,11,13-trieno (D-14)

Abieta-7,13-dieno (D-21)

Los compuestos D-10, D-11, D-12 y D-13 son nuevos productos naturales, cuya estructura ha sido establecida a partir de sus propiedades espectroscópicas y mediante correlación química.

La deshidratación de cis-abienol (D-15) con $POCl_3$/Py a temperatura ambiente proporciona D-12 y D-13.

Por deshidratación de neoabienol (D-16), mediante tratamiento con $POCl_3$/Py, se obtuvieron, además de labda-8,11E,13Z-trieno (23), los hidrocarburos D-10 y D-11.

3.2.2.-Alcoholes:

Con esqueleto de labdano:

Cis-abienol (D-15)

Neoabienol (D-16)

Con esqueleto de abietano:

18-hidroxiabieta-7,13-dieno (D-17)

7α,18-dihidroxiabieta-8,11,13-trieno (D-18)

3.3.- Triterpenos:

3α-hidroxi-9,19-ciclo-9βlanosta-23,26-olida (T-2)
3α-hidroxi-9,19-ciclo-9βlanosta-24-en-23,26-olida (T-3)

La presencia de este tipo de triterpenos, con esqueleto de grandisolida, en *Abies marocana,* corrobora la importancia fitoquímica de éstos en el género *Abies*, puesta en manifiesto en los últimos años.

3.4.- Esteroles:

Se han hallado ésteres de β-sitosterol con gran variedad de ácidos grasos.

4.- La extracción con hexano de la madera de *Abies marocana* en sistema soxhlet proporciona un crudo que representa el 0.75 % del peso de la planta. El fraccionamiento del extracto descerado con disolución acuosa de hidróxido sódico origina:

a) Una fracción ácida, que constituye el 30.3 % de dicho extracto

b) Una fracción neutra (23.5 % del peso de extracto).

5.- Los componentes de la fracción ácida, caracterizados en la forma de ésteres metílicos, consisten fundamentalmente en terpenoides y ácidos grasos.

5.1.-Sesquiterpenos:

Se han encontrado análogos de hormona juvenil, con esqueleto de bisabolano, característicos de este género:

Epijuvabiona (S-9)
Acido $\Delta^{4'}$-dehidroepitodomatuico (S-10)

La estructura de la epijuvabiona (S-9) se ha establecido, además de por sus propiedades espectroscópicas, mediante correlación química. La hidrogenación catalítica con Pd de S-9 rinde cis- y trans-dihidroepijuvabiona, que se comparan con muestras auténticas aisladas por nuestro grupo de investigación.

5.2.-Diterpenos:

Todos ellos con esqueleto de abietano.

Dehidroabietato de metilo (D-1)
9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-3)
9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-4)
7-oxo-abieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (D-5)
8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6)
15-hidroxi-abieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (D-8)
15-hidroxi-8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-20)

Los compuestos D-1, D-3, D-4, D-5 y D-6 se han encontrado también en las hojas.

La sustancia D-20 es un nuevo producto natural, cuya estructura se ha confirmado mediante correlación química. La fotooxigenación del neoabietato de metilo y posterior reducción con $NaBH_4$ rinde D-20.

5.3.-Acidos grasos:

Se han encontrado cantidades importantes de los mismos, con gran variedad en el número de carbonos (C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{18} y C_{20})

6.- La fracción neutra de la madera está constituída fundamentalmente por terpenoides.

6.1.- Hidrocarburos sesquiterpénicos:

β-cariofileno (S-3)
γ-muroleno (S-5)
α-muroleno (S-6)

6.2.- Con esqueleto de bisabolano:

Epijuvabiona (S-9)
$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona (S-11)

Ambos compuestos, análogos de hormona juvenil, se aislaron también de la fracción ácida esterificada.

6.3.- Diterpenos:

6.3.1.- Con esqueleto de labdano:

Cis-abienol (D-15)
Epimanool (D-22)
(8R,12S,13S)-13-hidroxi-8,12-epoxi-labda-14-eno (D-24)
(8R,12R,13R)-13-hidroxi-8,12-epoxi-labda-14-eno (D-25)

Los compuestos D-24 y D-25 se aislan del género *Abies* por vez primera. Para confirmar la estructura asignada a éstos se han preparado sustancias relacionadas estructuralmente. Asi, mediante OM-DM de

cis-abienol (D-15) se han aislado, entre otros productos, los diastereoisómeros (8R,12R,13S)- y (8R,12S,13R)-13-hidroxi-8,12-epoxi-labda-14-eno.

6.3.2.- Con esqueleto de abietano:

Abieta-7,13-dieno (D-21)

18-hidroxi-abieta-8,11,13-trieno (D-23)

15,18-dihidroxi-abieta-8,11,13-trieno (D-26)

6.4.- Triterpenos:

Este tipo de sustancias, en especial los derivados de ciclograndisolida, son abundantes en la fracción neutra.

3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2)

3α-hidroxi-cicloarta-24-en-23,26-olida (T-3)

3α-acetoxi-17,23-epoxi-cicloarta-23,26-olida (T-4)

3α-acetoxi-cicloarta-23,26-olida (T-5)

3α-acetoxi-cicloarta-24-en-23,26-olida (T-6)

6.5.-Esteroles:

Se hallan esterificados con gran variedad de ácidos grasos.

β-sitosterol (E-1)

3β-hidroxi-7-oxo-colest-5-eno (E-2)

ESPECTROS

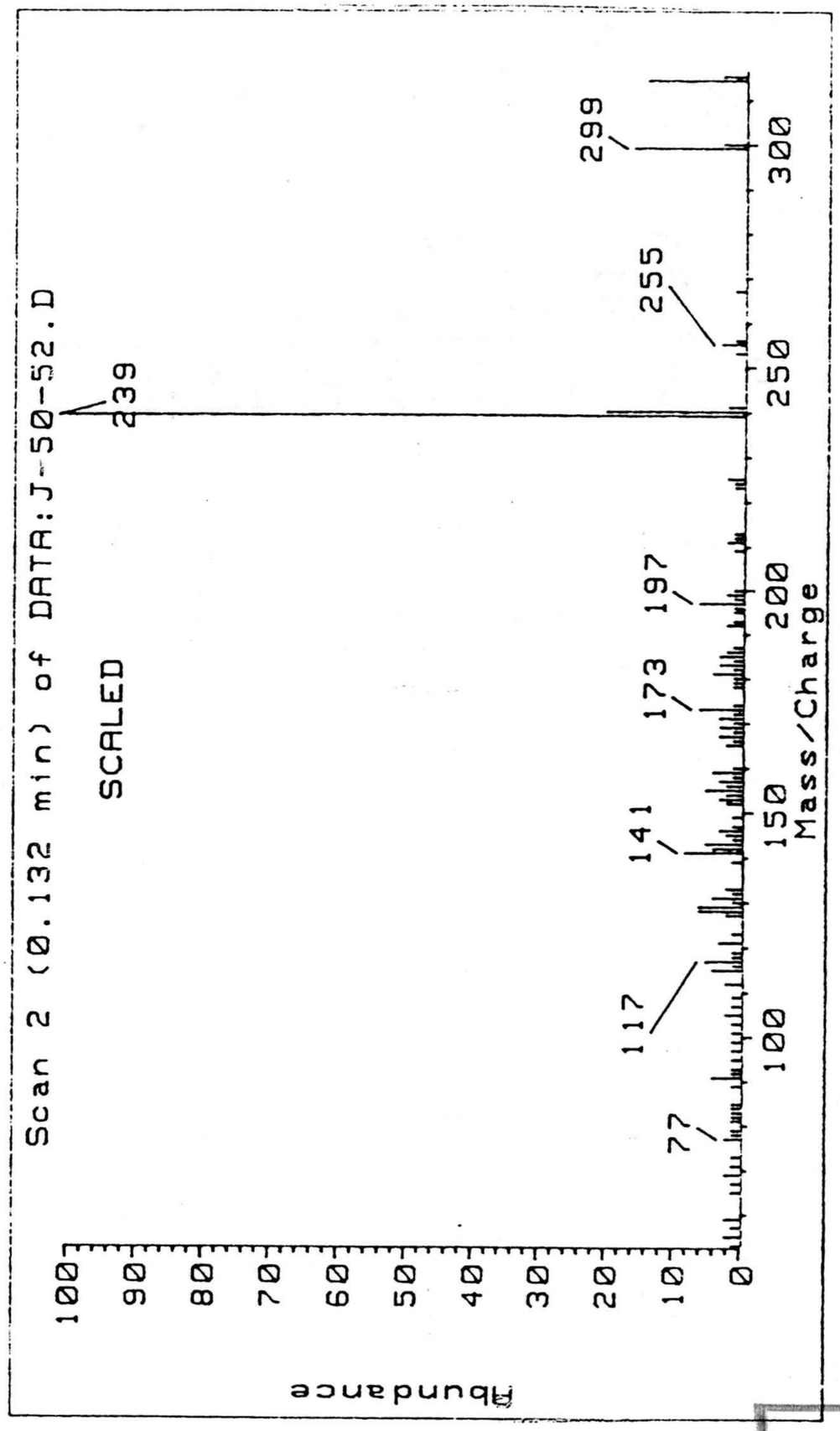


Figura 1 -Espectro de masas de dehidroabietato de metilo (D-1).

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

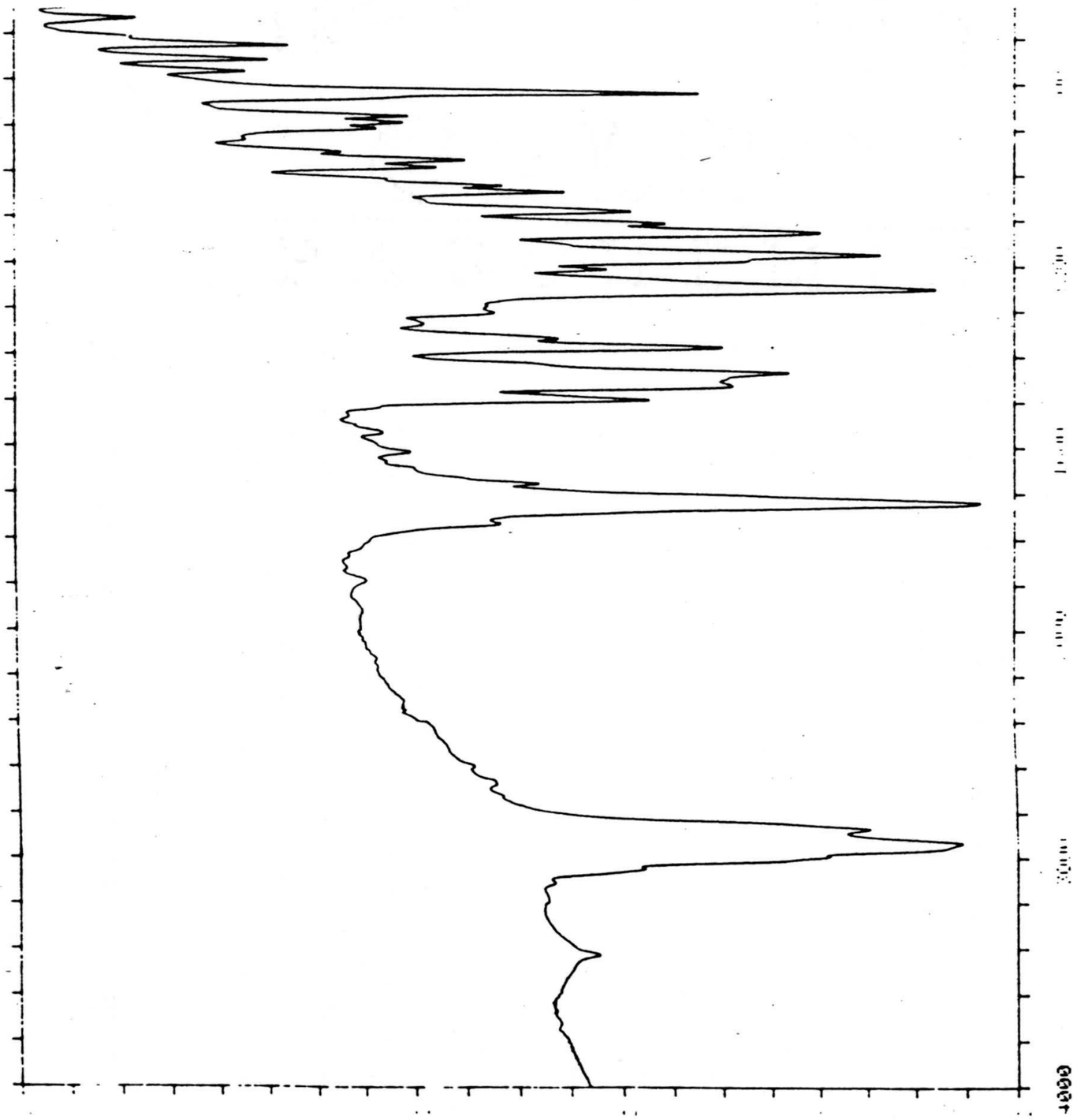


Figura 2 -Espectro de IR de dehidroabietato de metilo (D-1).

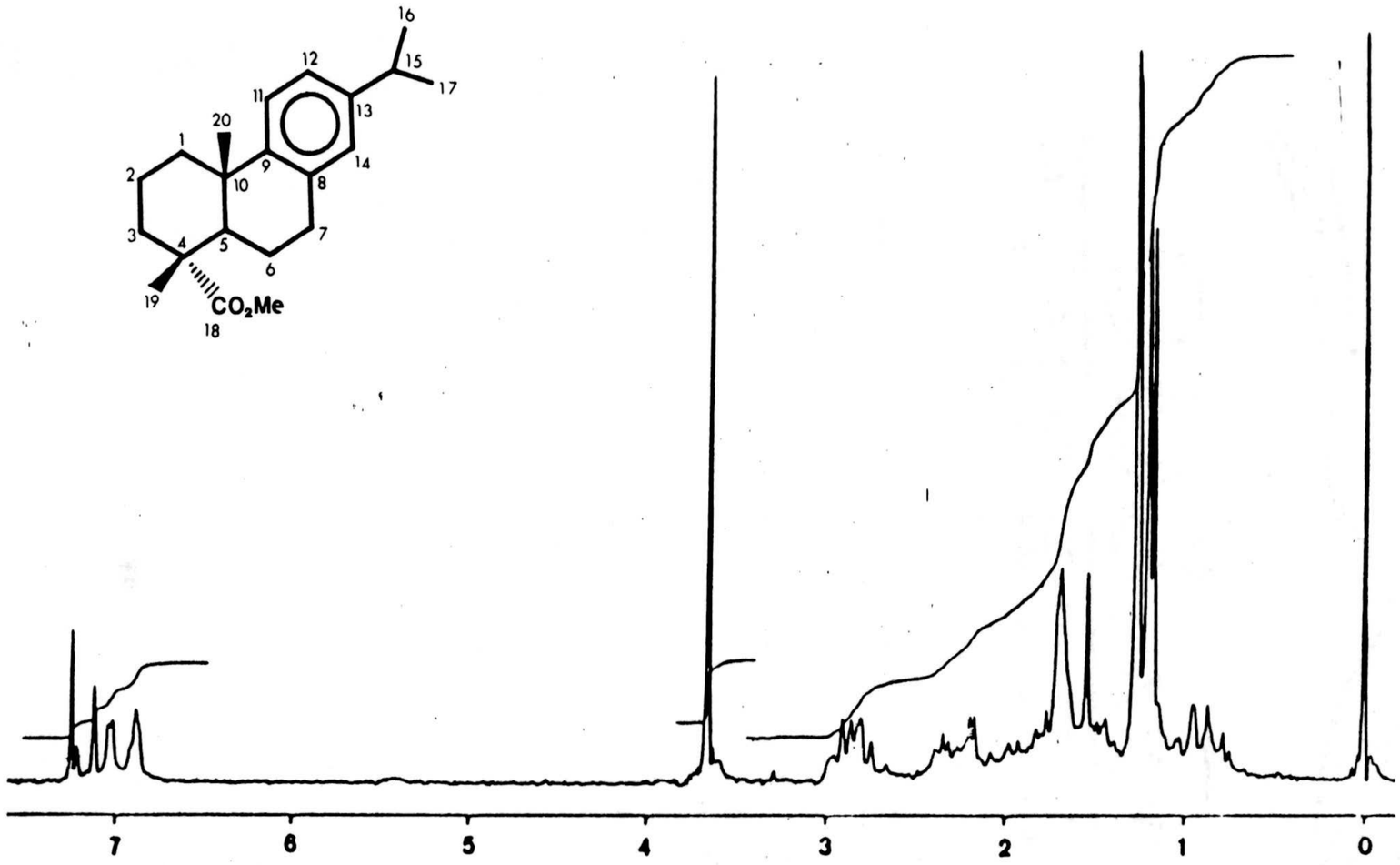


Figura 3 -Espectro de RMN-^{1}H de dehidroabietato de metilo (D-1).

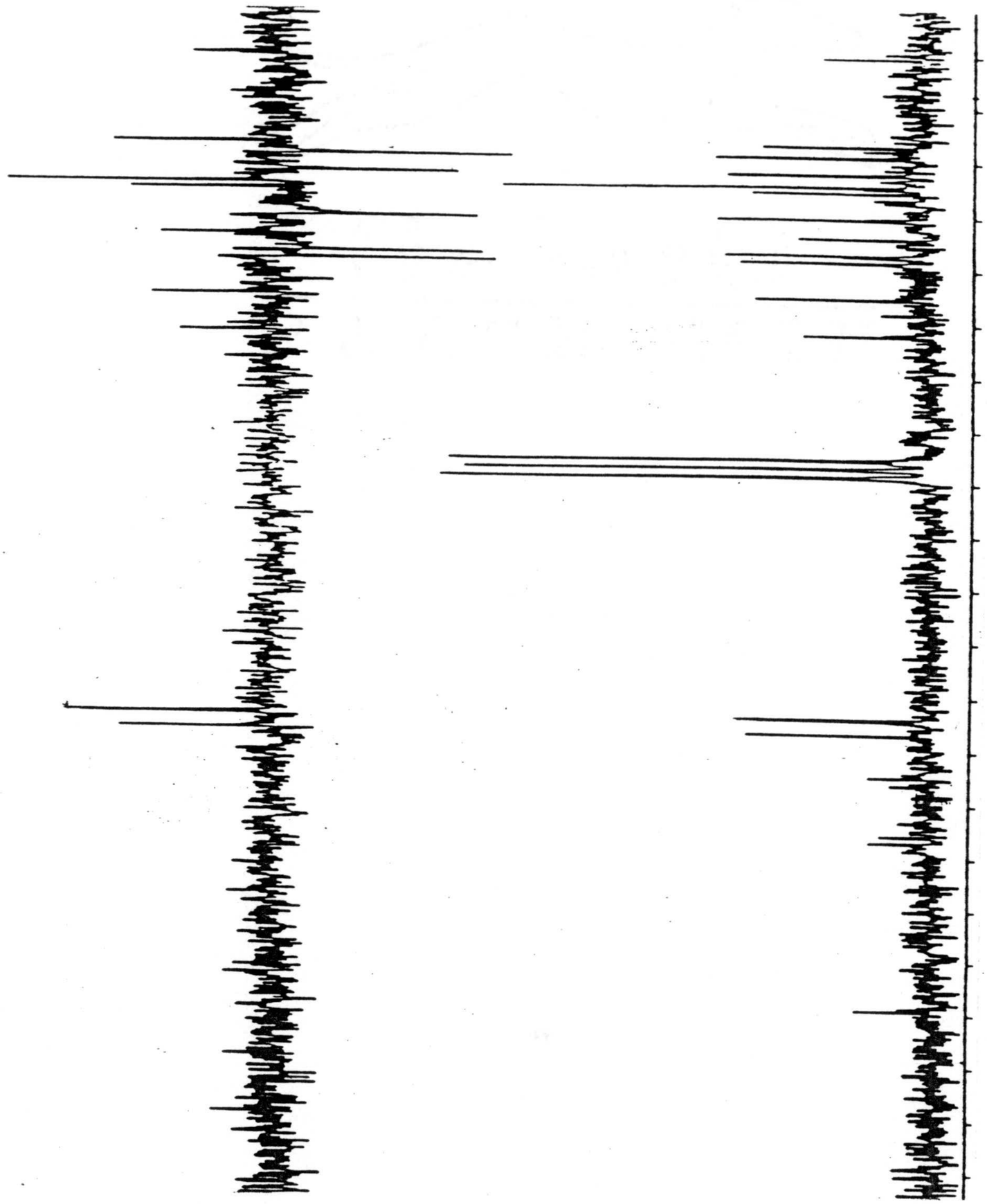


Figura 4 -Espectro de RMN-^{13}C de dehidroabietato de metilo (D-1).

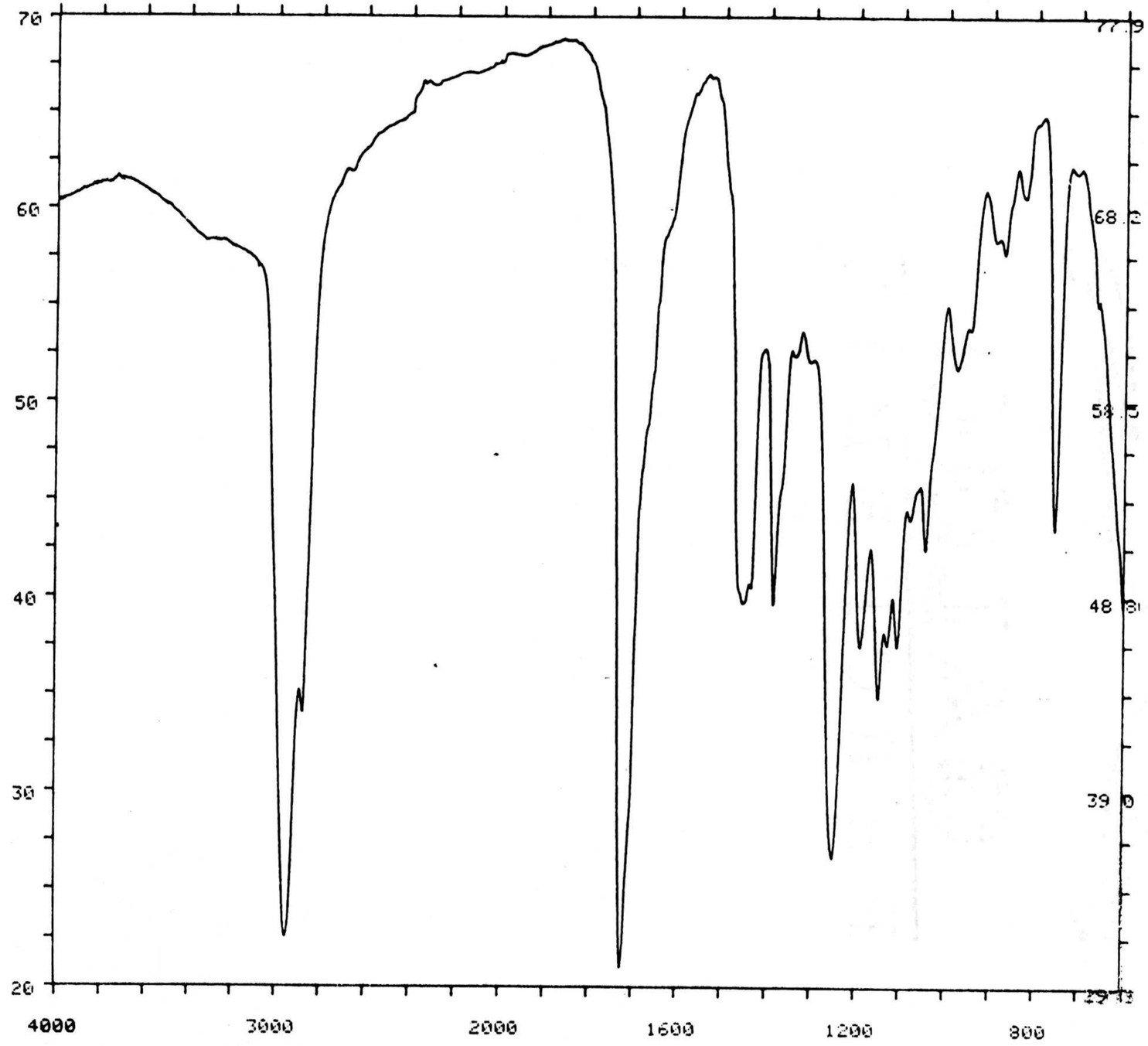
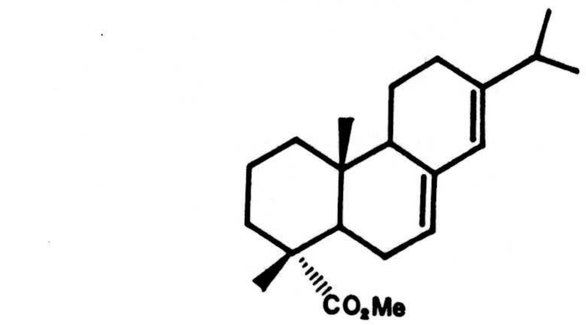


Figura 5 -Espectro de IR de abietato de metilo (D-2).



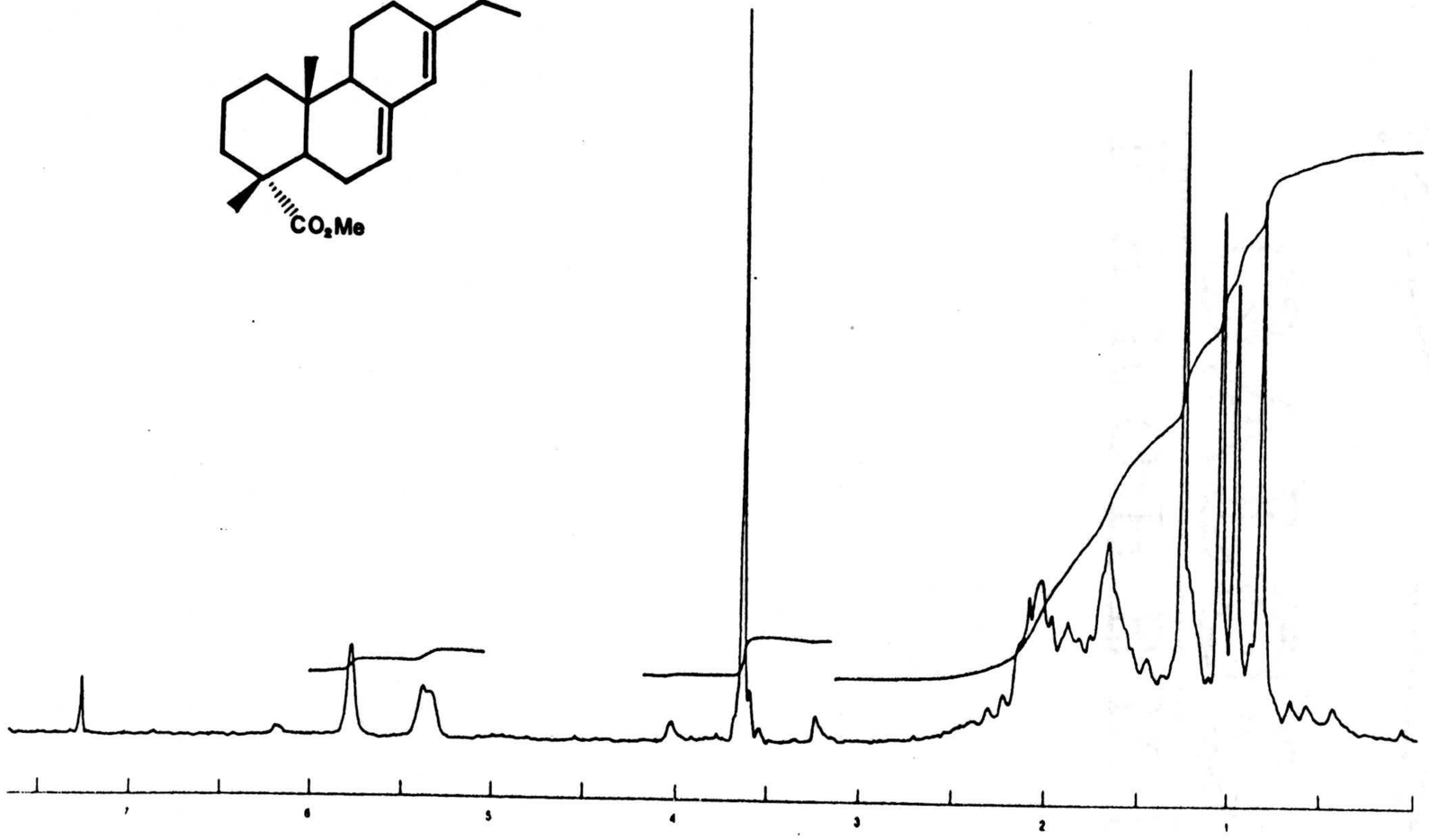


Figura 6 -Espectro de RMN-^{1}H de abietato de metilo (D-2).

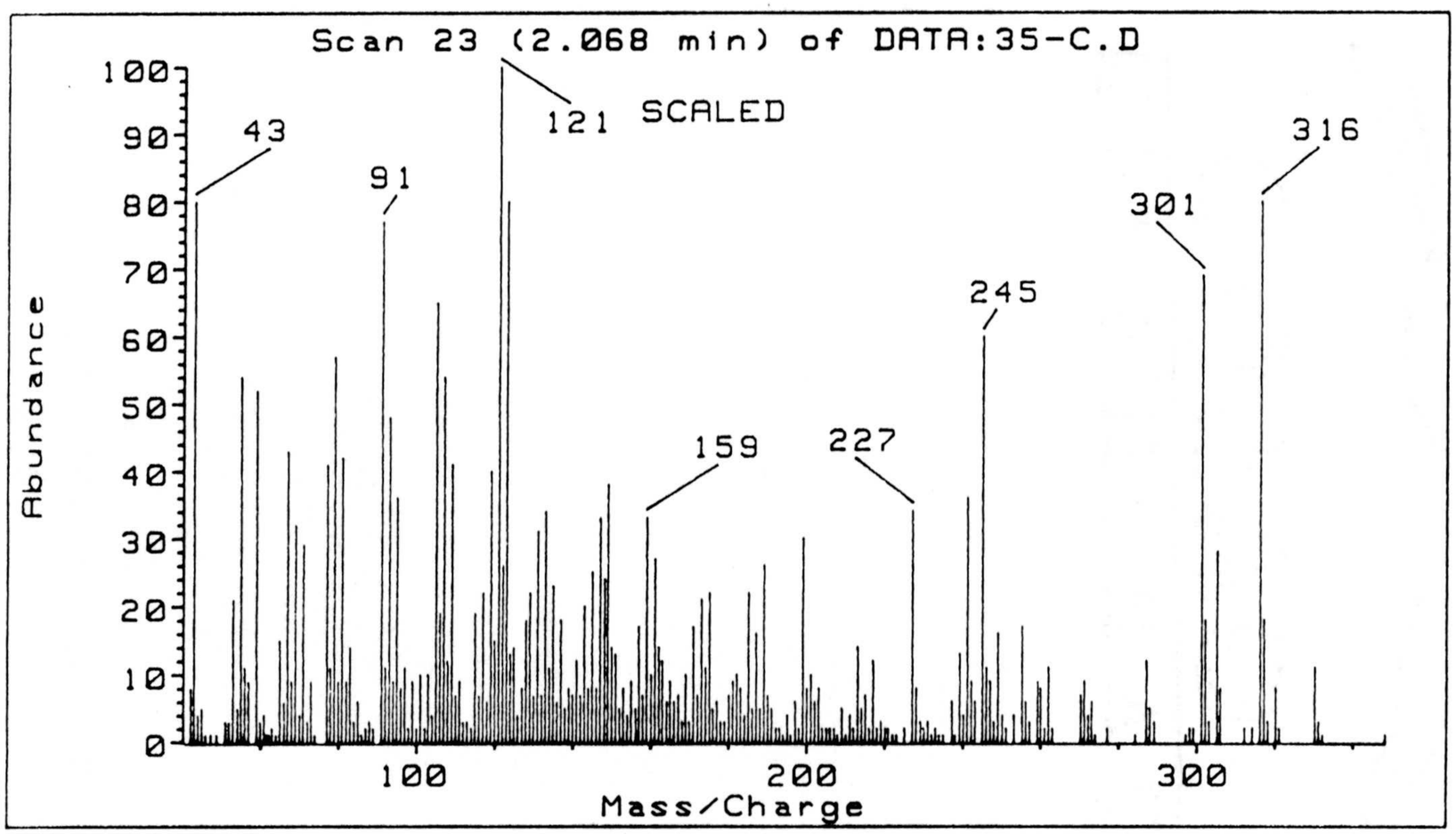


Figura 7 -Espectro de masas de 9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en--18-oato de metilo (D-3).

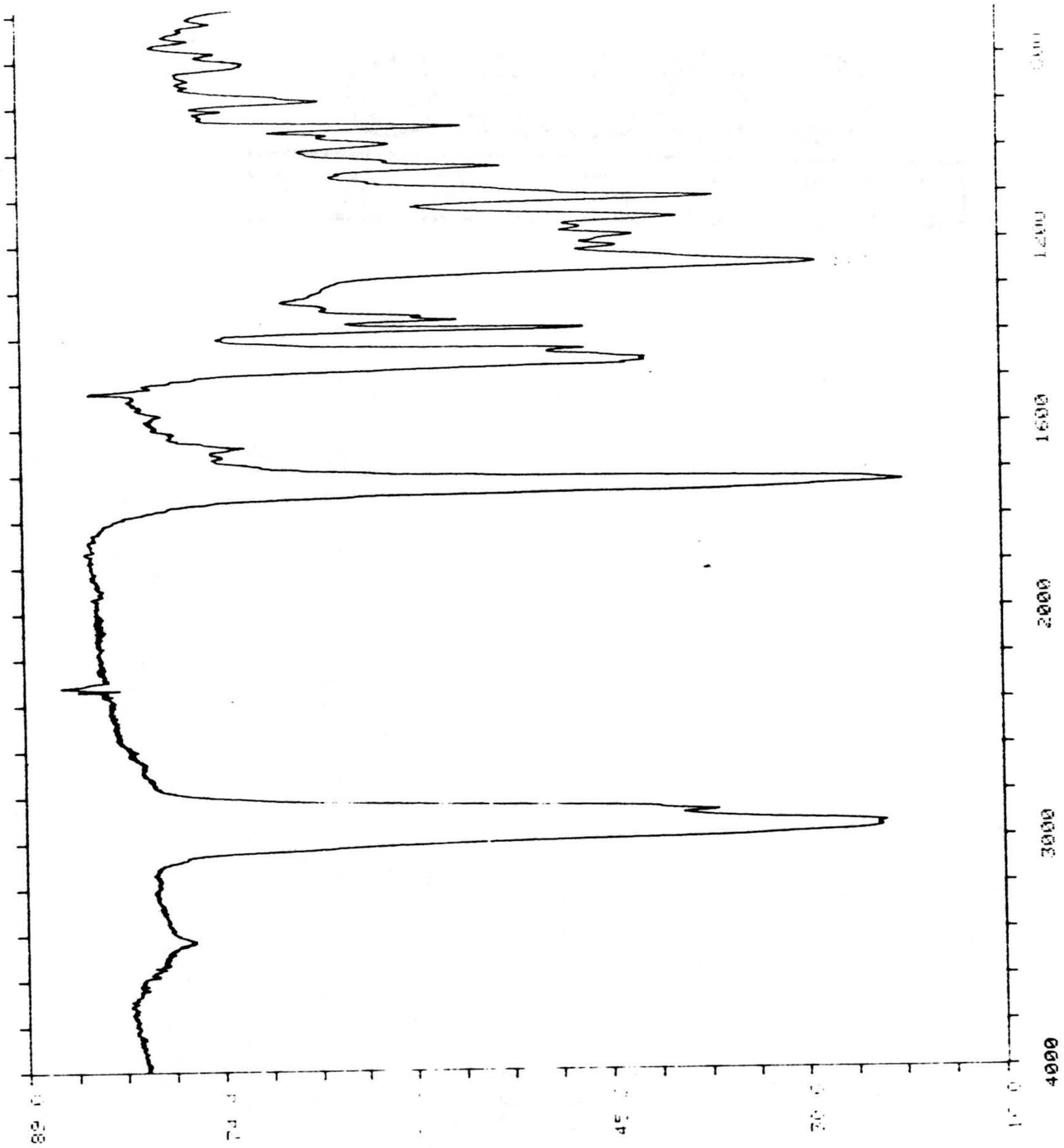


Figura 8 -Espectro de IR de 9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-3).

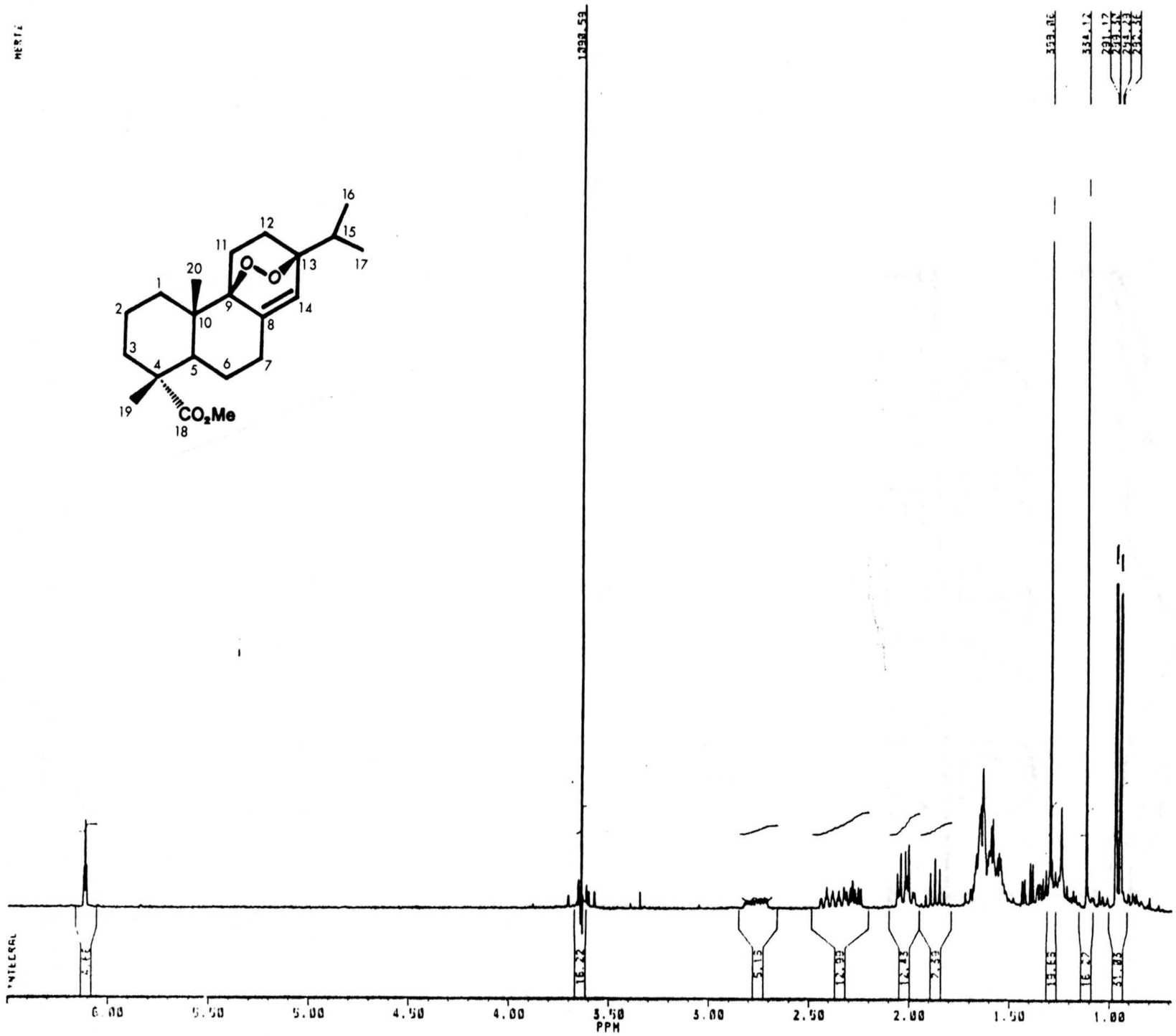


Figura 9 -Espectro de RMN-^{1}H de 9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-3).

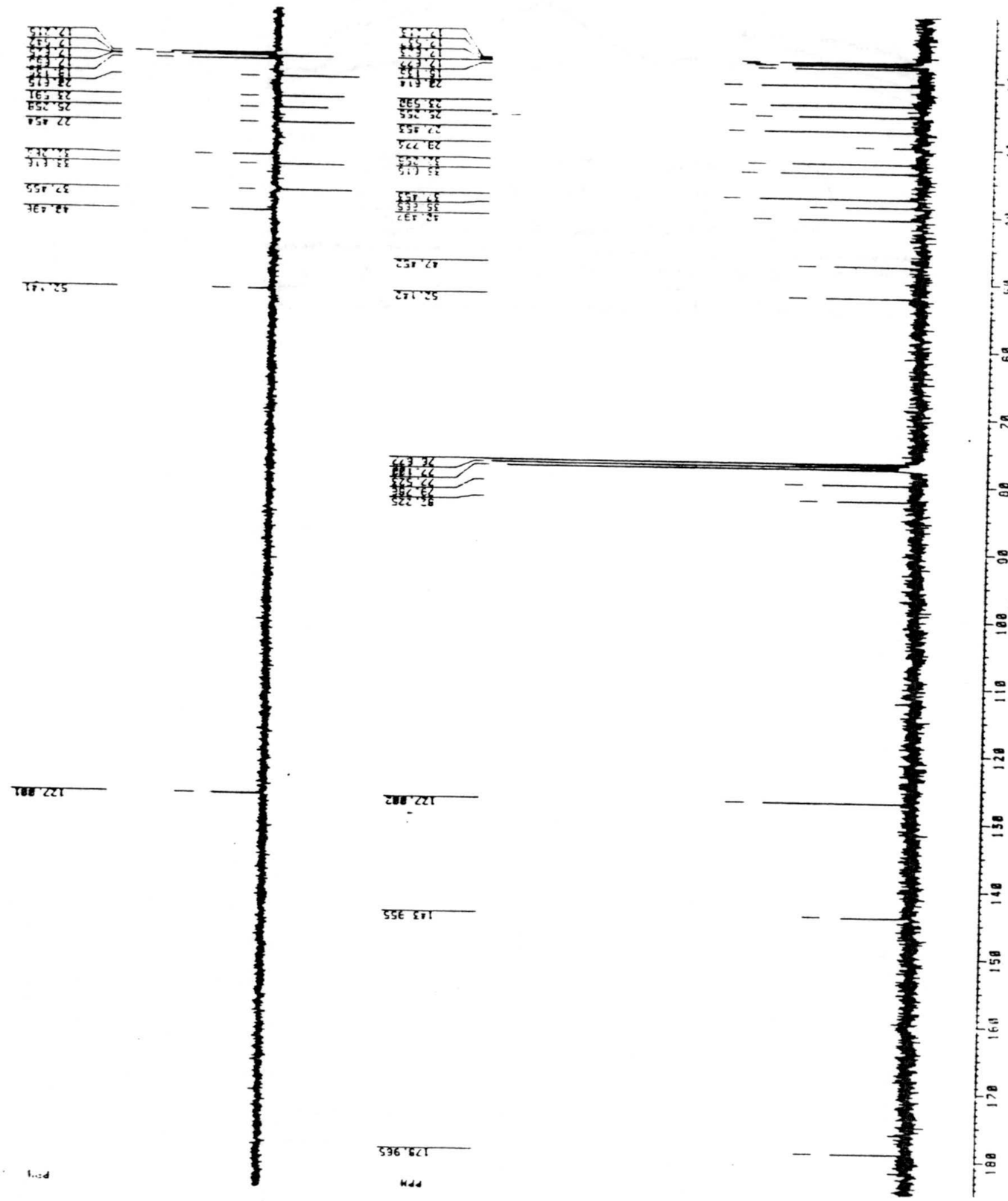


Figura 10 -Espectro de RMN-^{13}C de 9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-3).

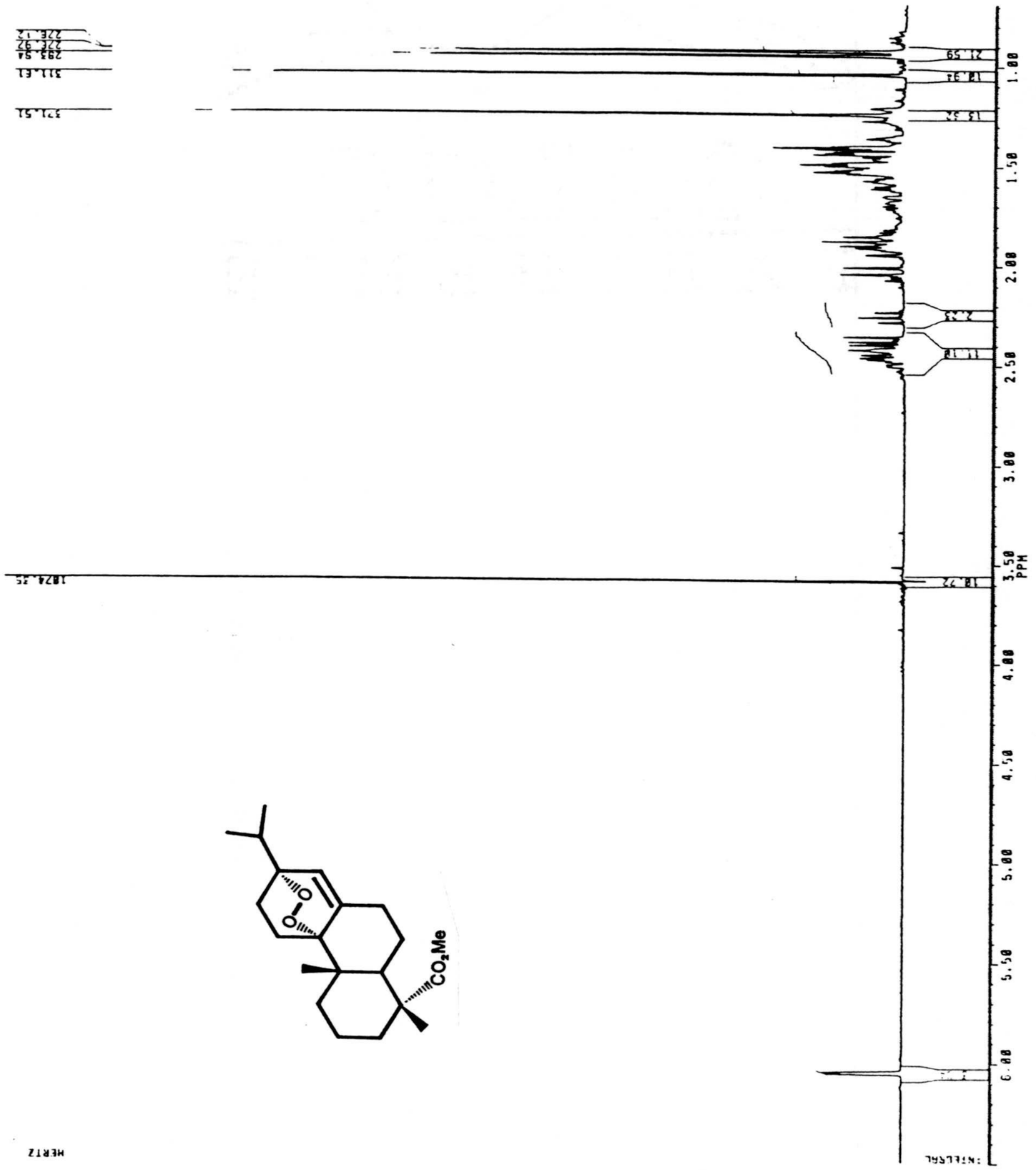


Figura 11 -Espectro de RMN-^{1}H de 9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18 -oato de metilo (D-4).

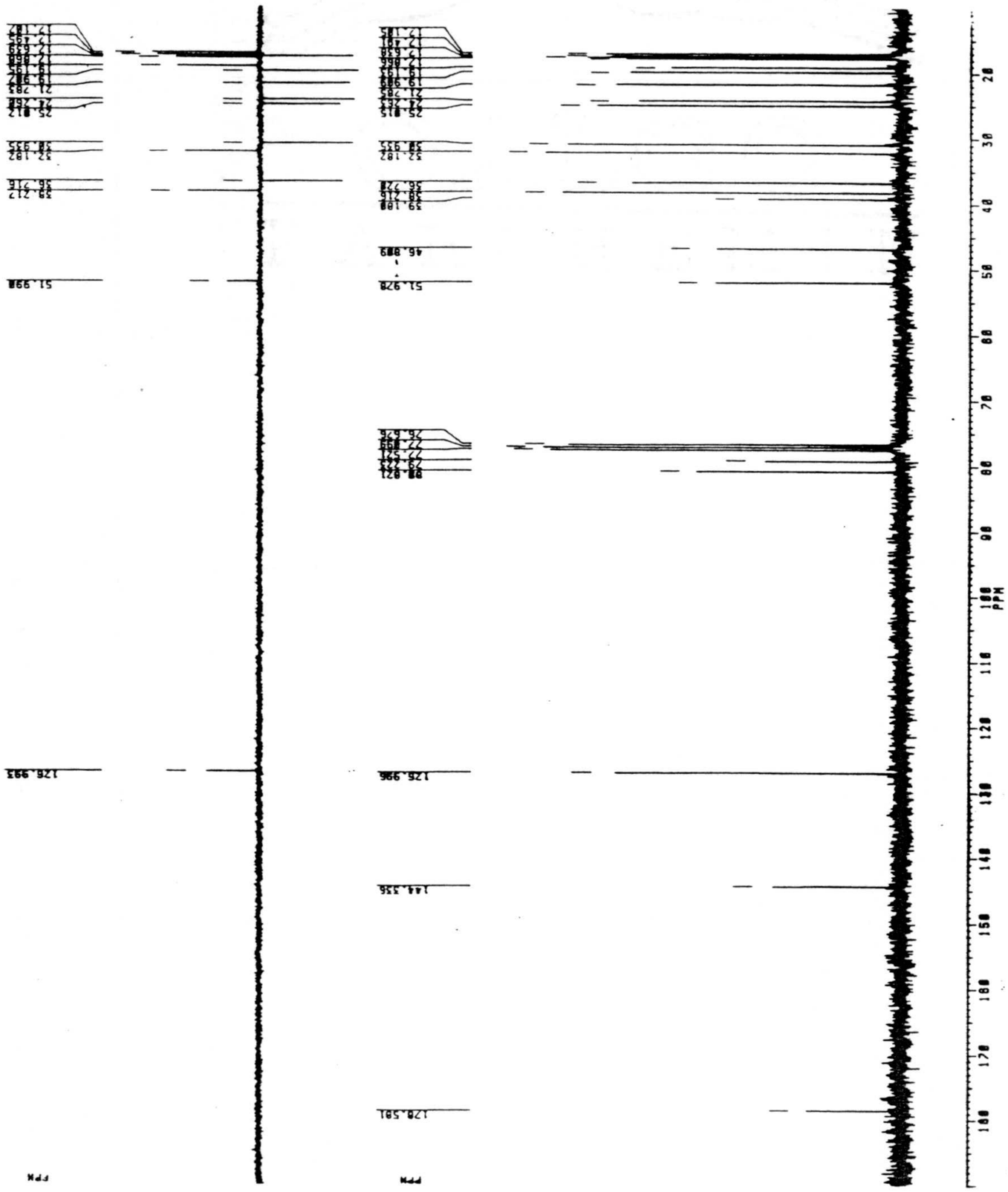


Figura 12 -Espectro de RMN-^{13}C de 9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en
-18-oato de metilo (D-4).

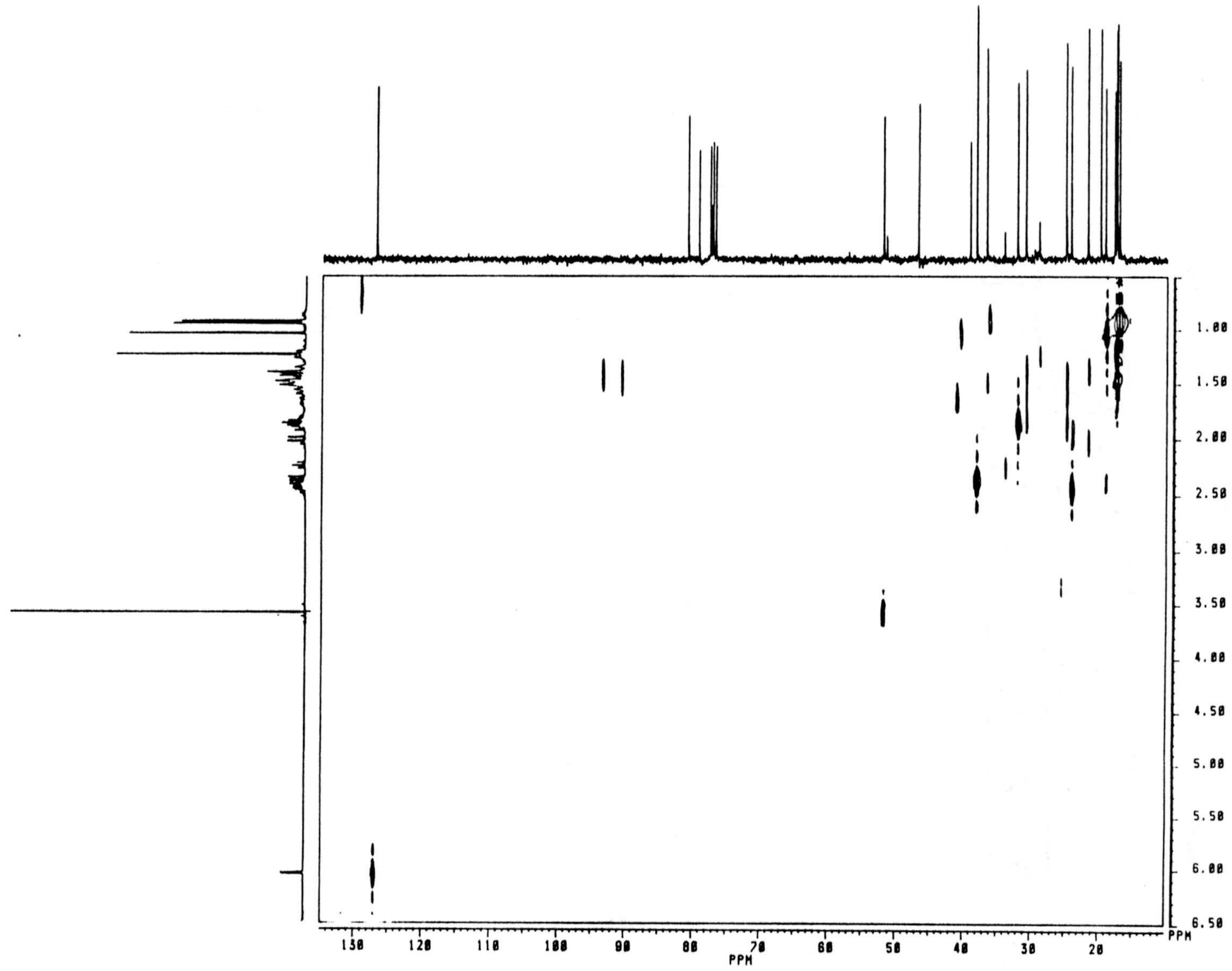


Figura 13 -Espectro 2D de correlación directa C-H de 9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-4).

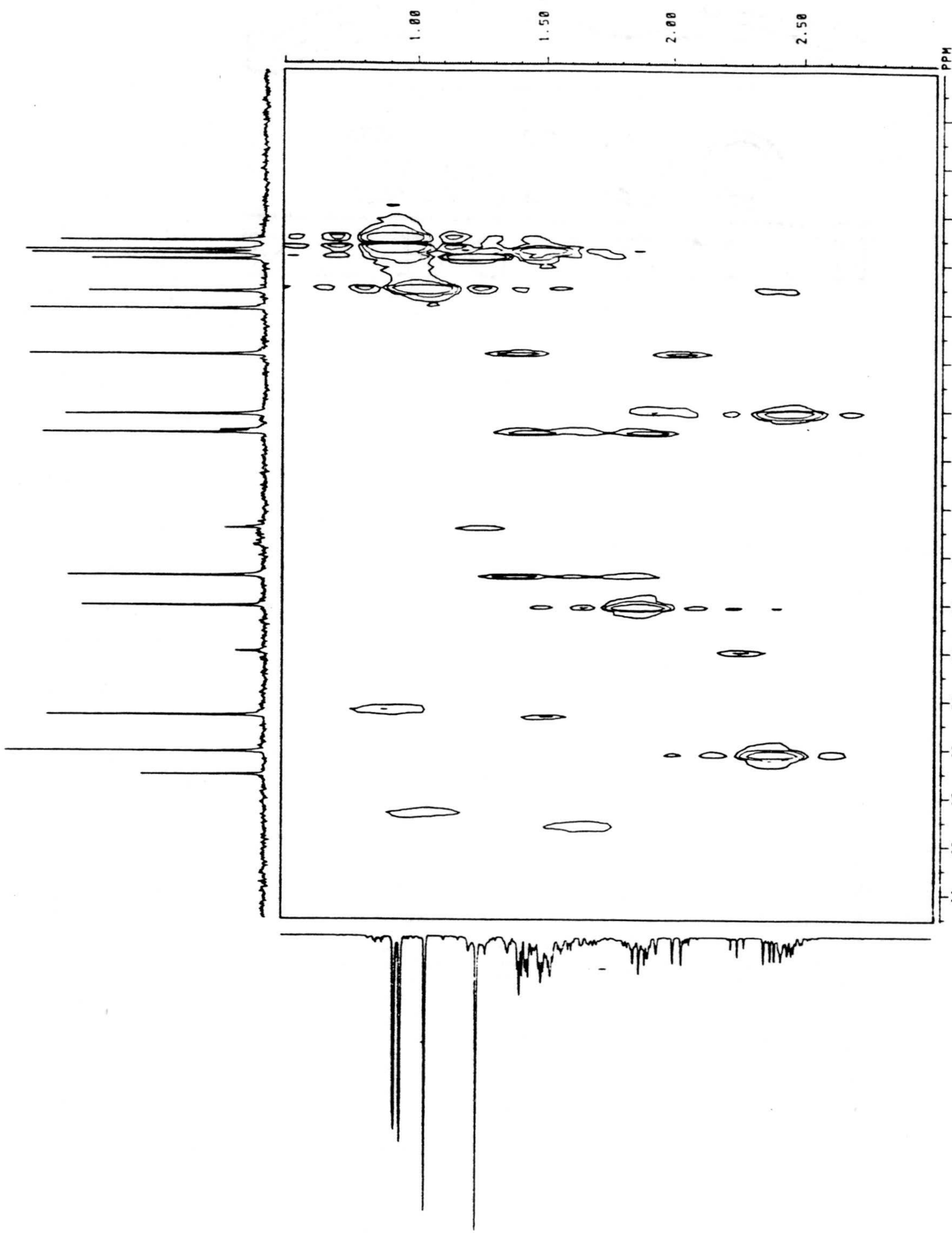


Figura 14 -Espectro 2D de correlación directa C-H (ampliación) de 9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-4).

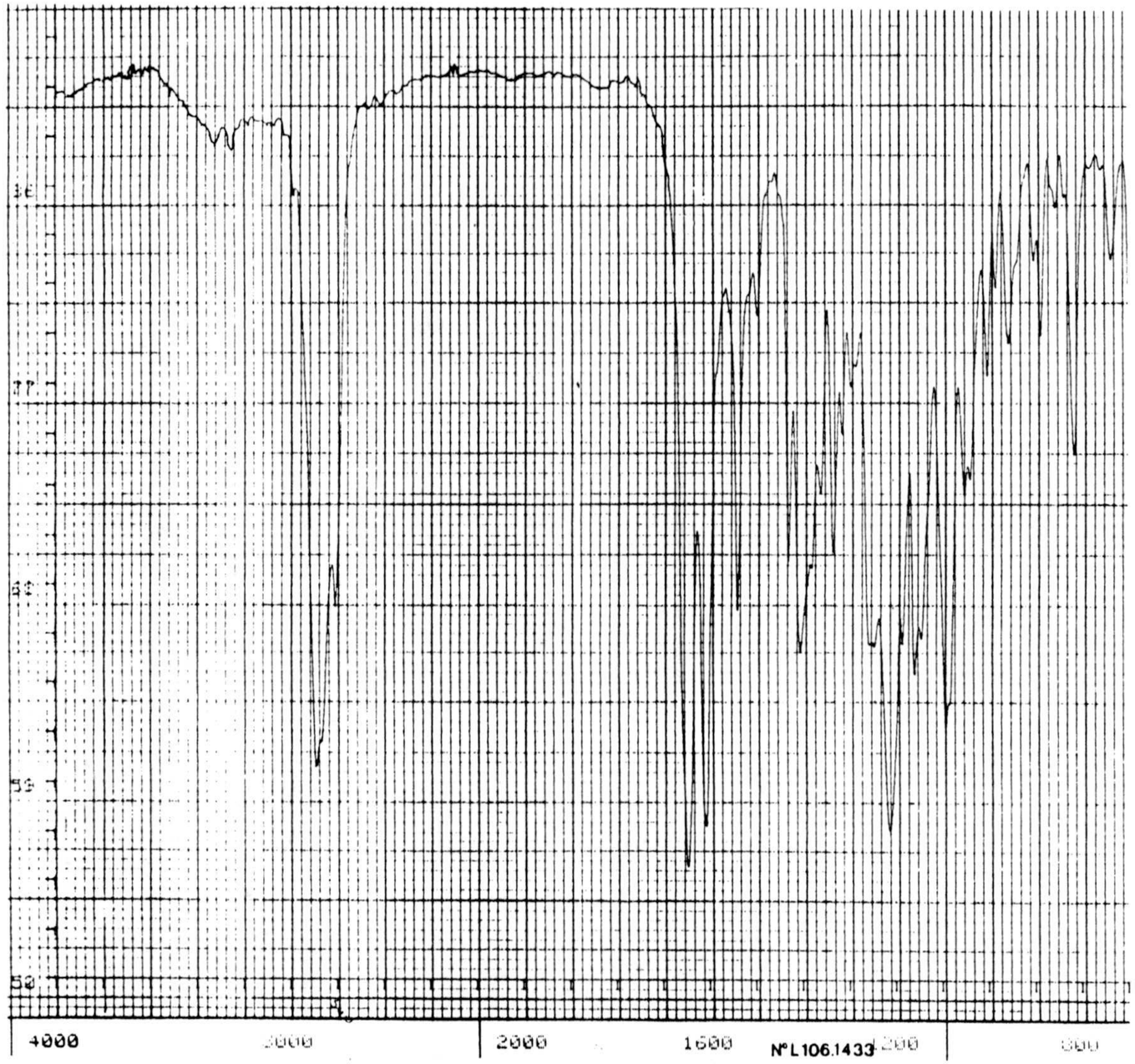


Figura 15 -Espectro de IR de 7-oxo-dehidroabietato de metilo (D-5).

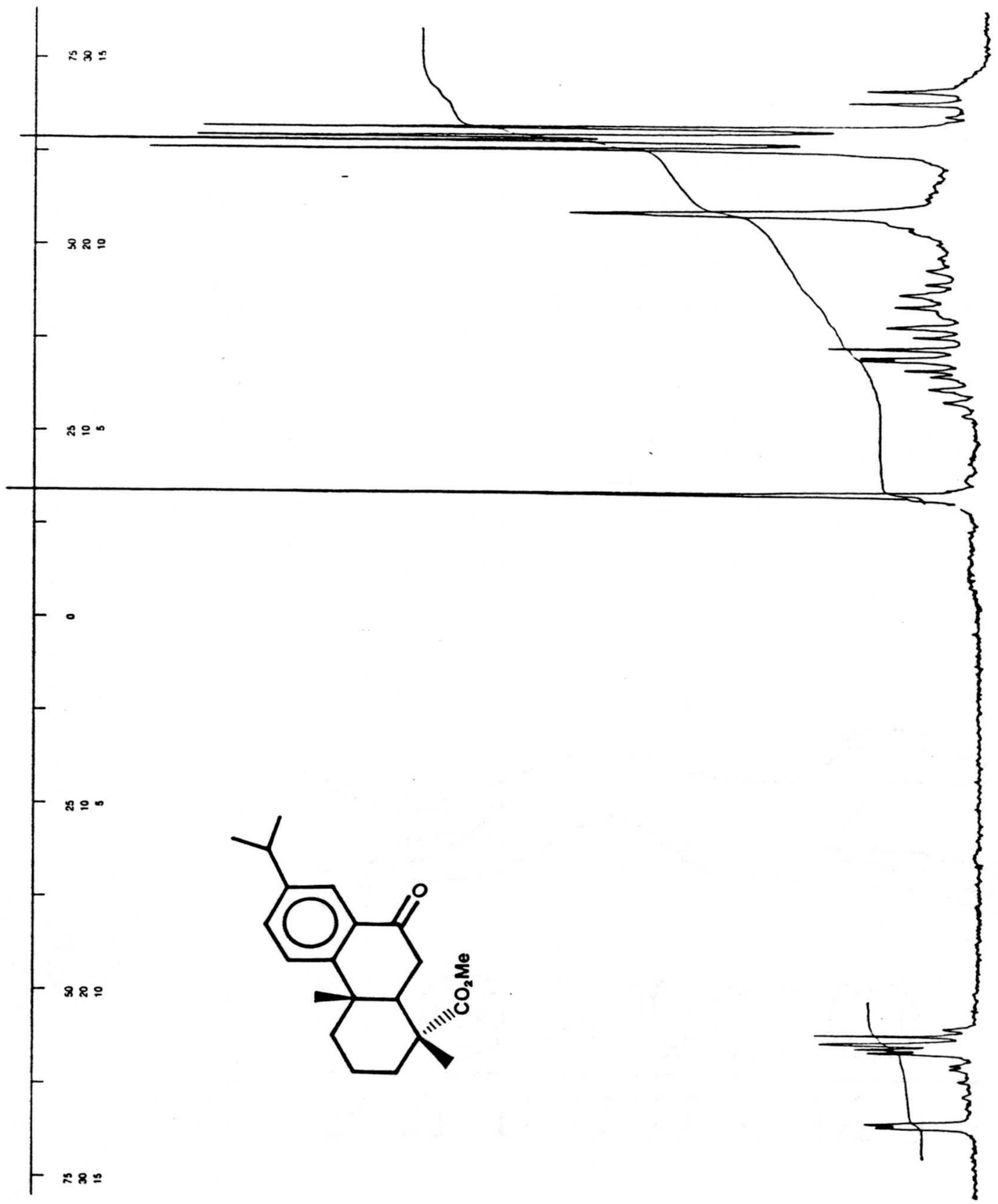


Figura 16 -Espectro de RMN-^{1}H de 7-oxo-dehidroabietato de metilo (D-5).

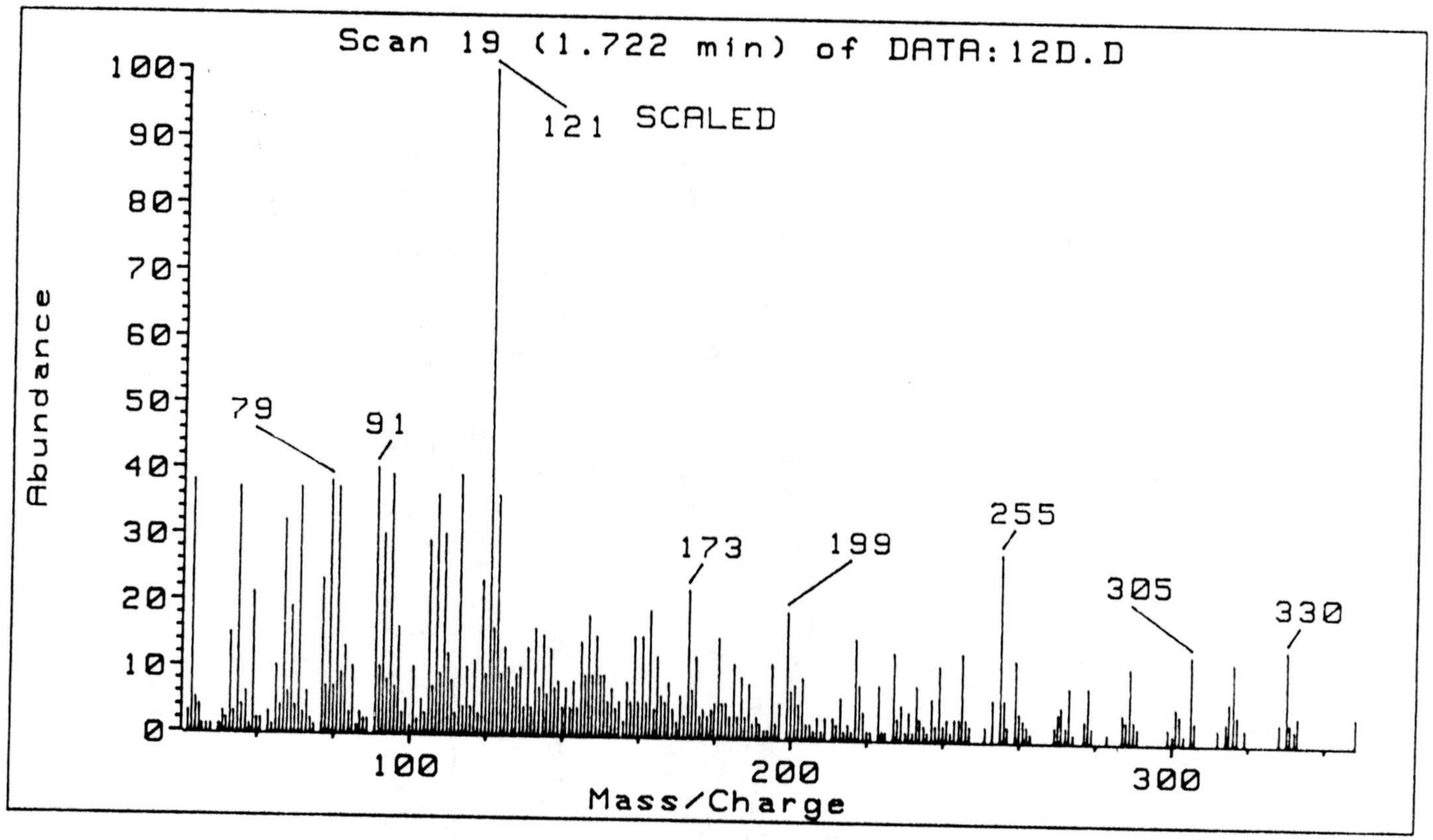


Figura 17 -Espectro de masas de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6).

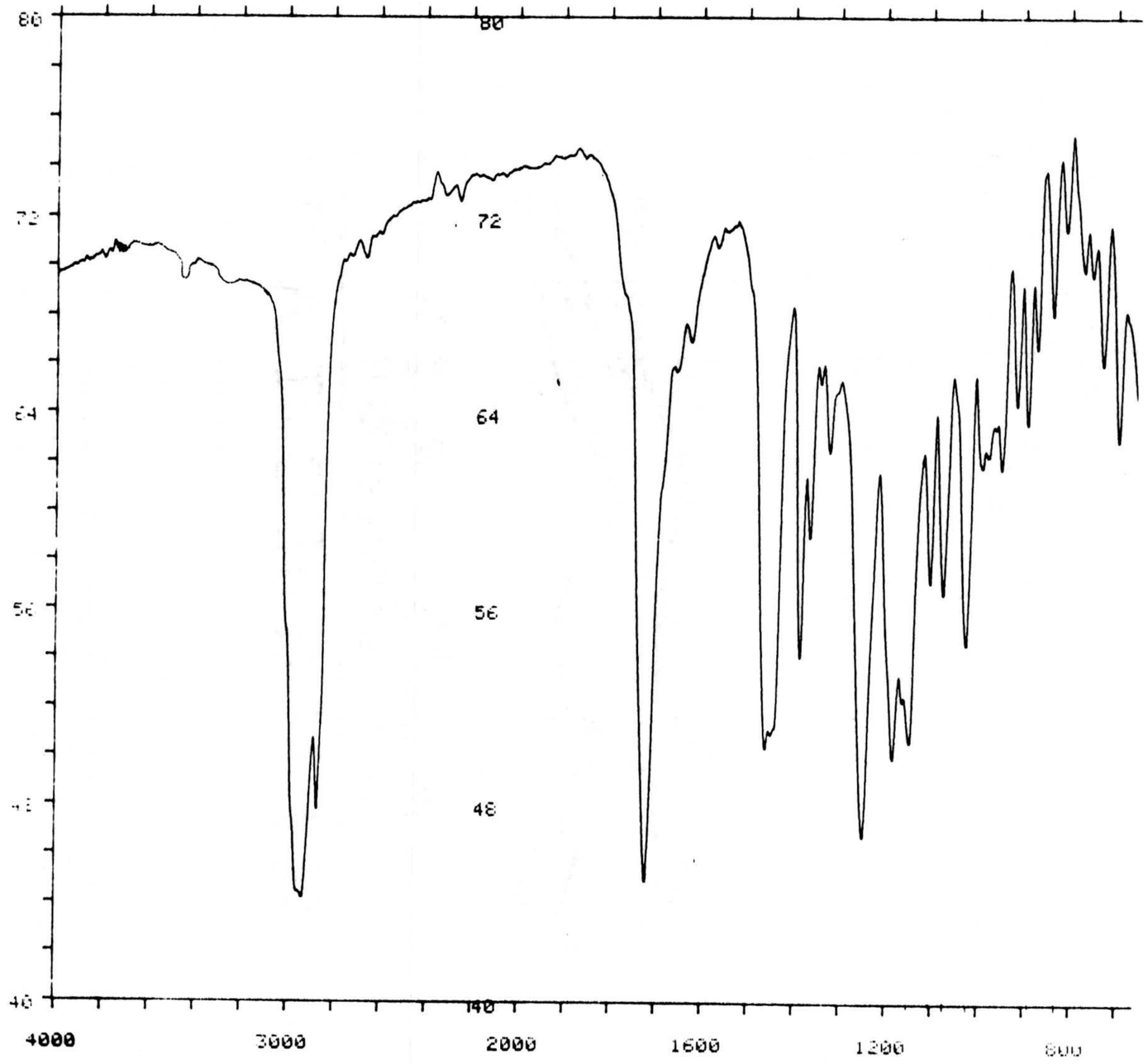


Figura 18 -Espectro de IR de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6).

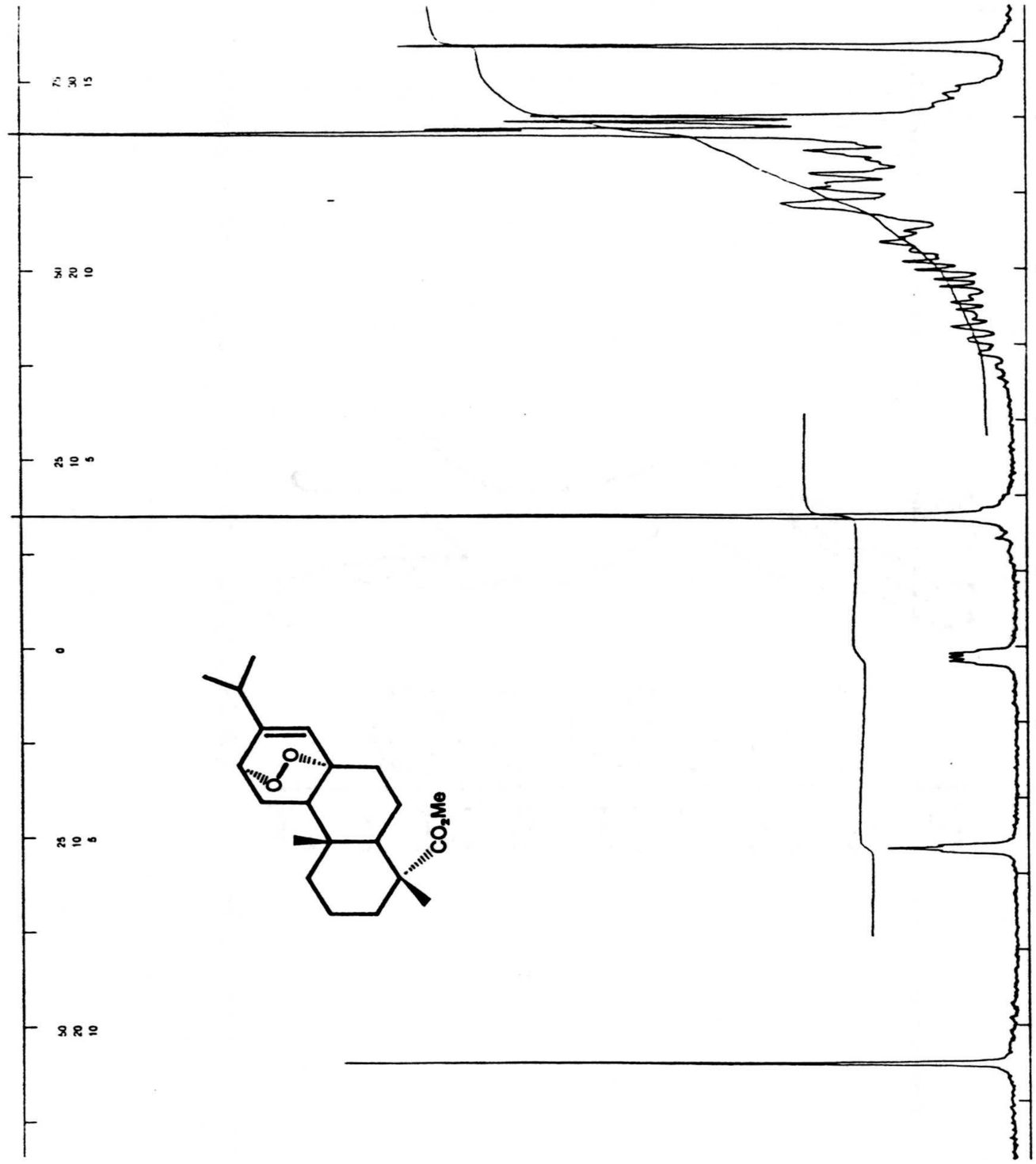


Figura 19 -Espectro de RMN-^{1}H de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6).

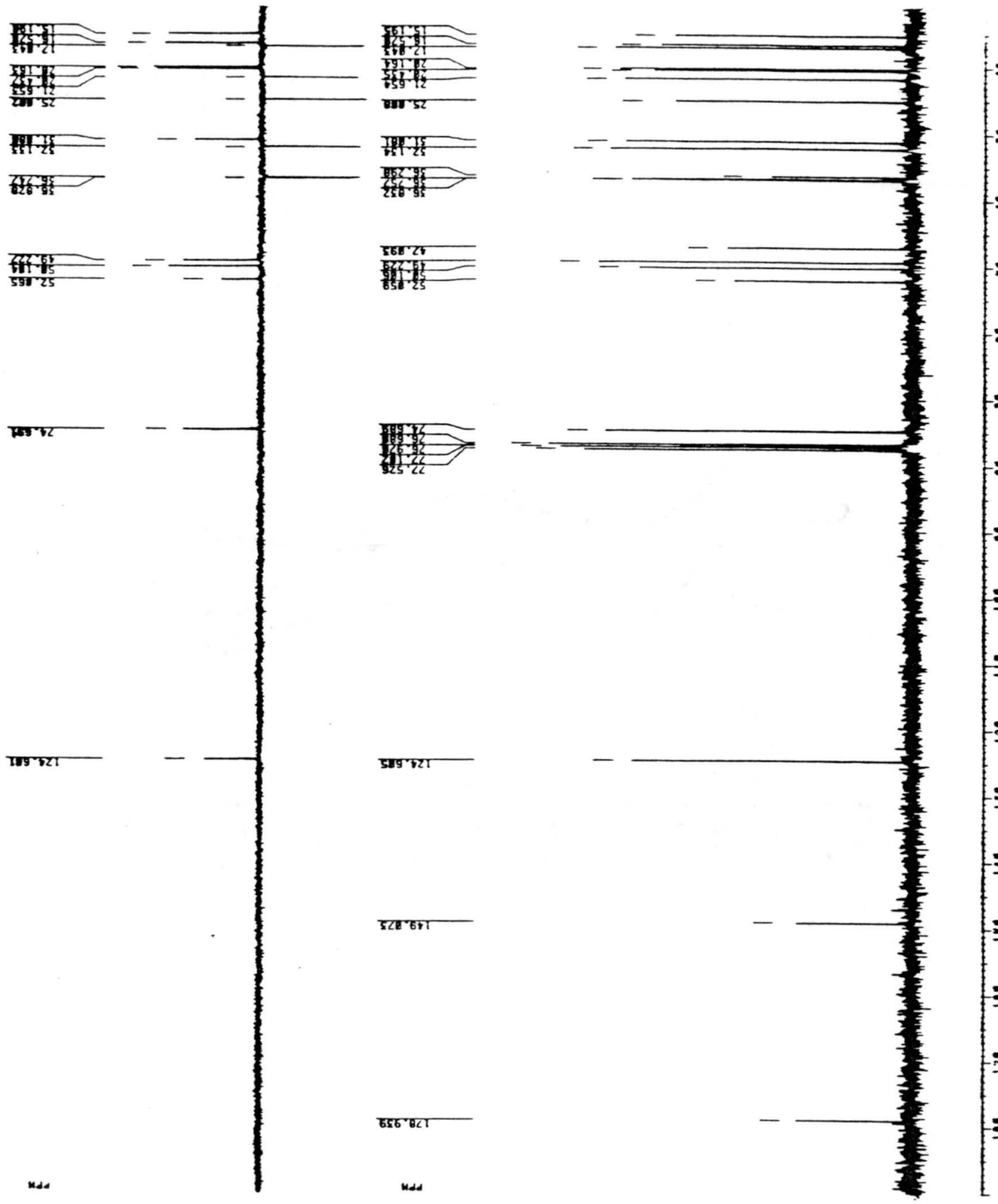


Figura 20 -Espectro de RMN-^{13}C de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6).

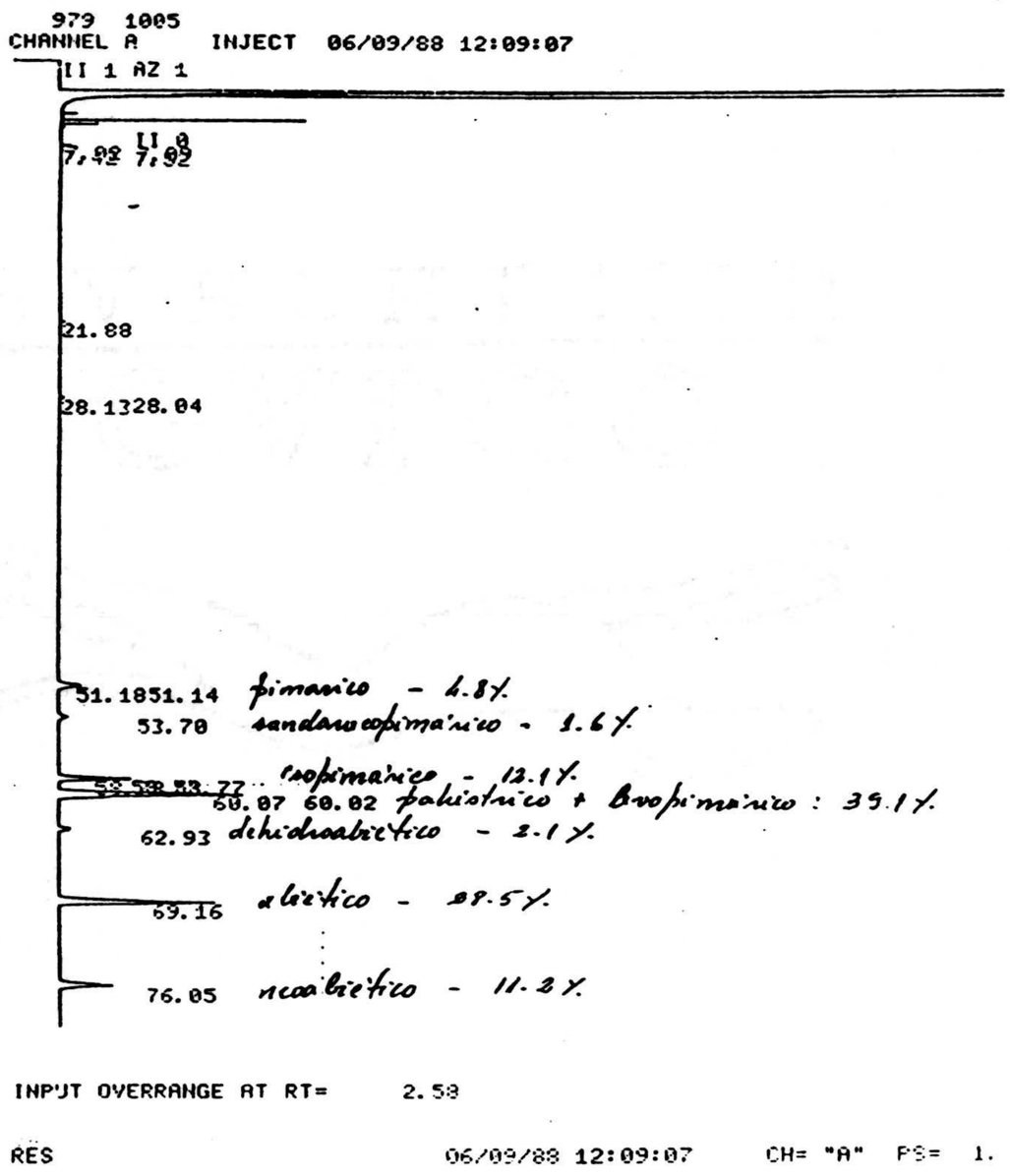


Figura 21 -Cromatograma de la resina de *pinus pinea*.

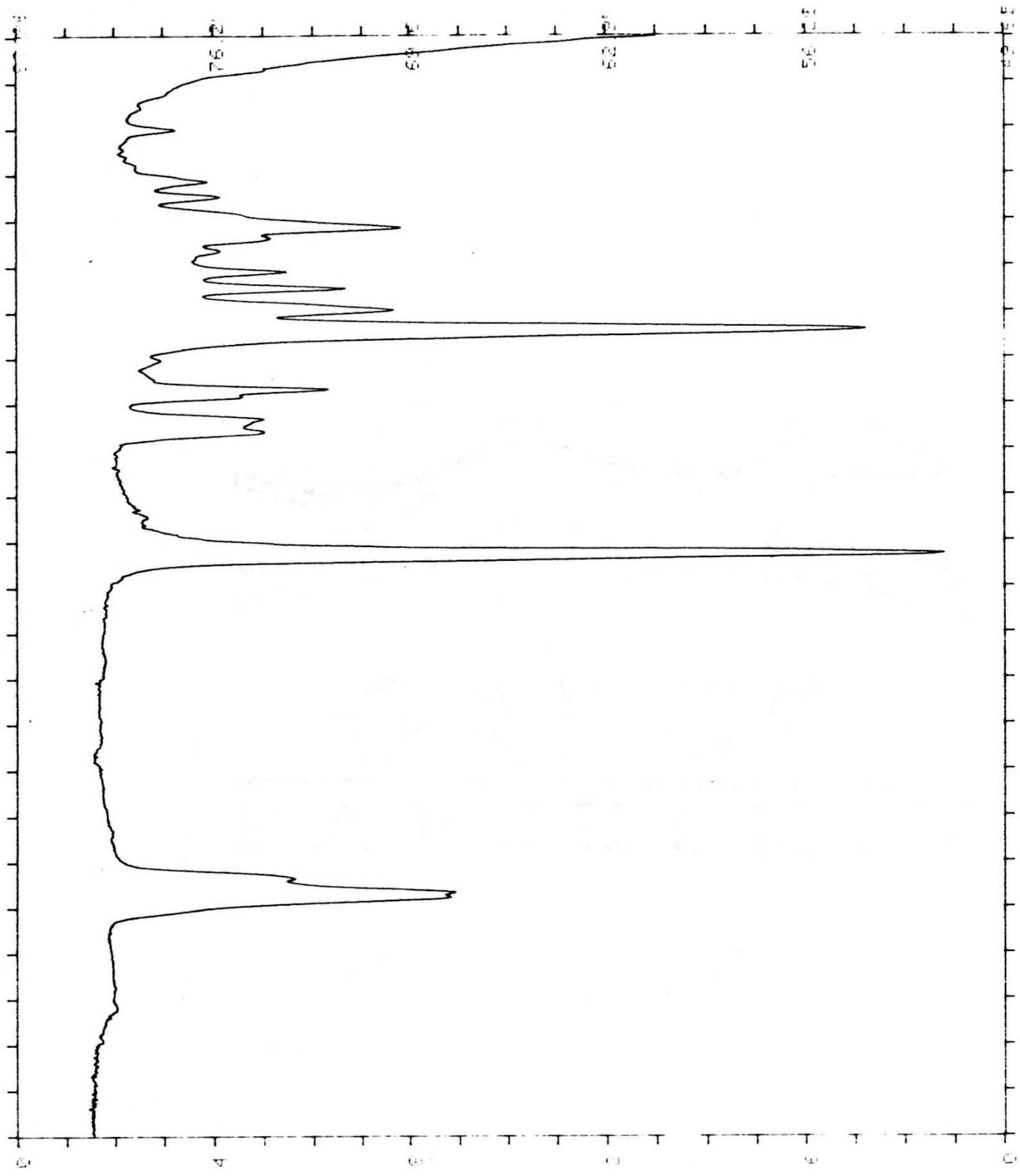


Figura 22 -Espectro de IR de 3α-acetoxi-abietato de metilo (D-7).

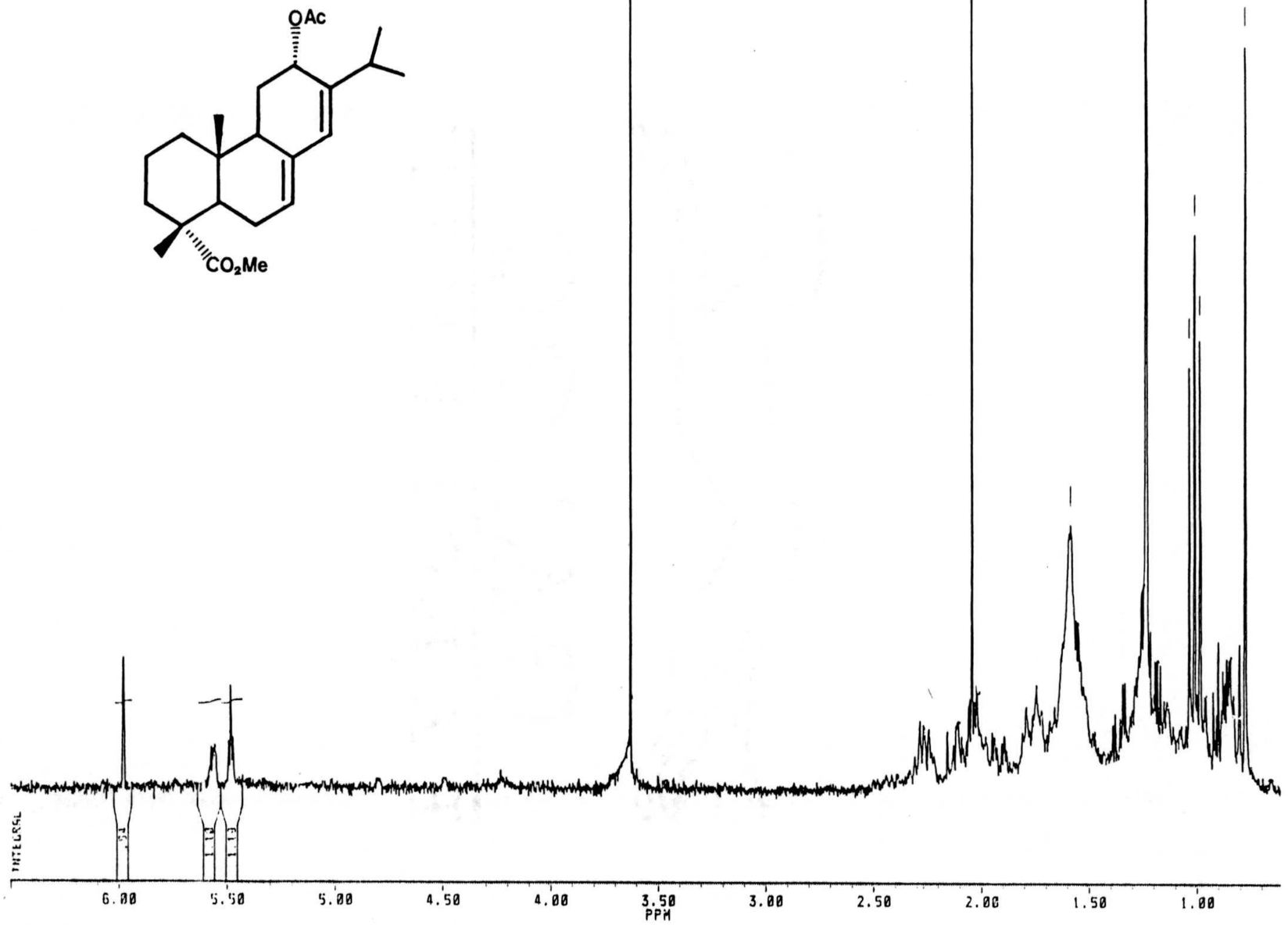


Figura 23 -Espectro de RMN-^{1}H de 3α-acetoxi-abietato de metilo (D-7).

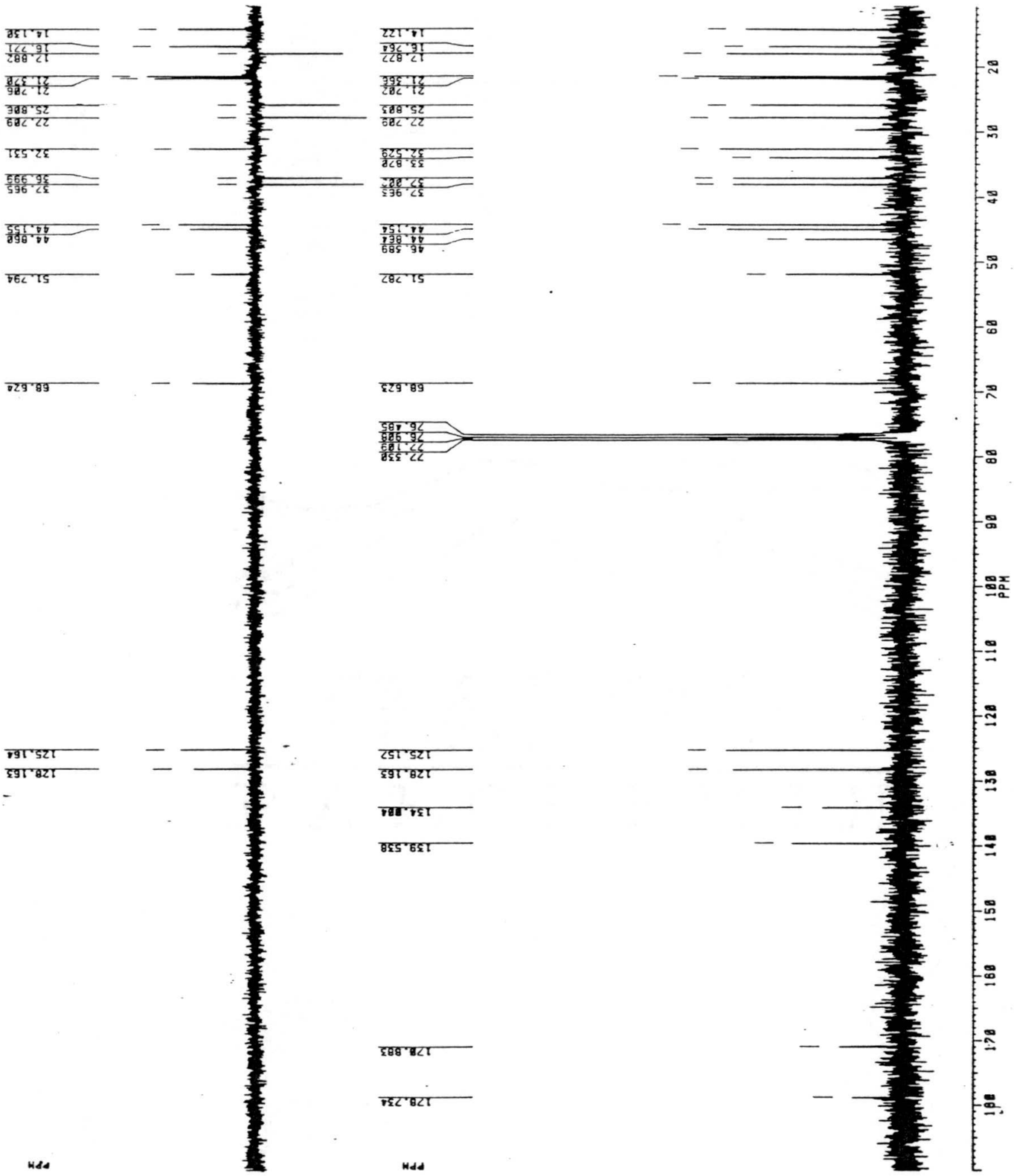


Figura 24 -Espectro de RMN-^{13}C de 3α-acetoxi-abietato de metilo (D-7).

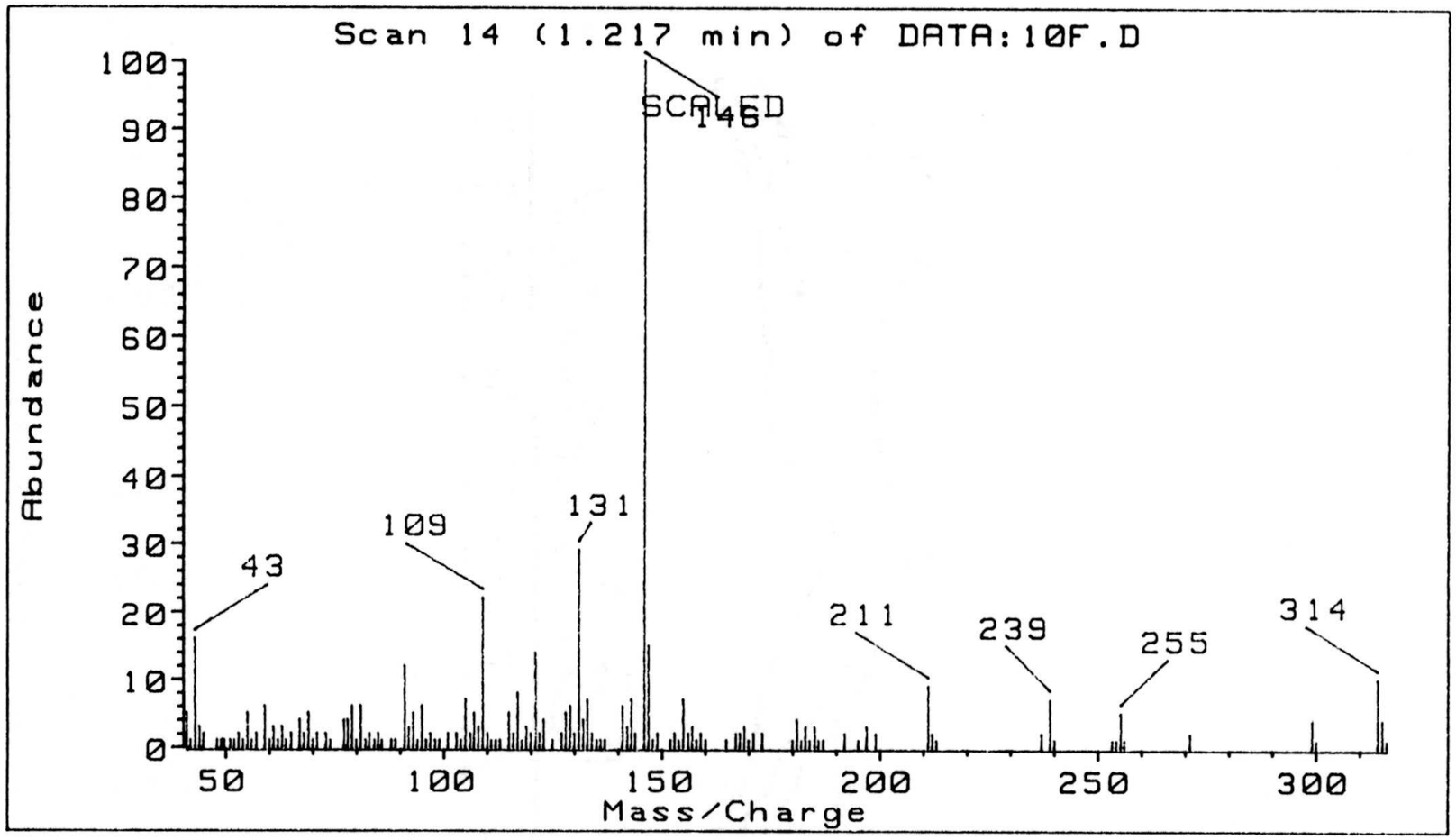


Figura 25 -Espectro de masas de 3α-acetoxi-abietato de metilo (D-7).

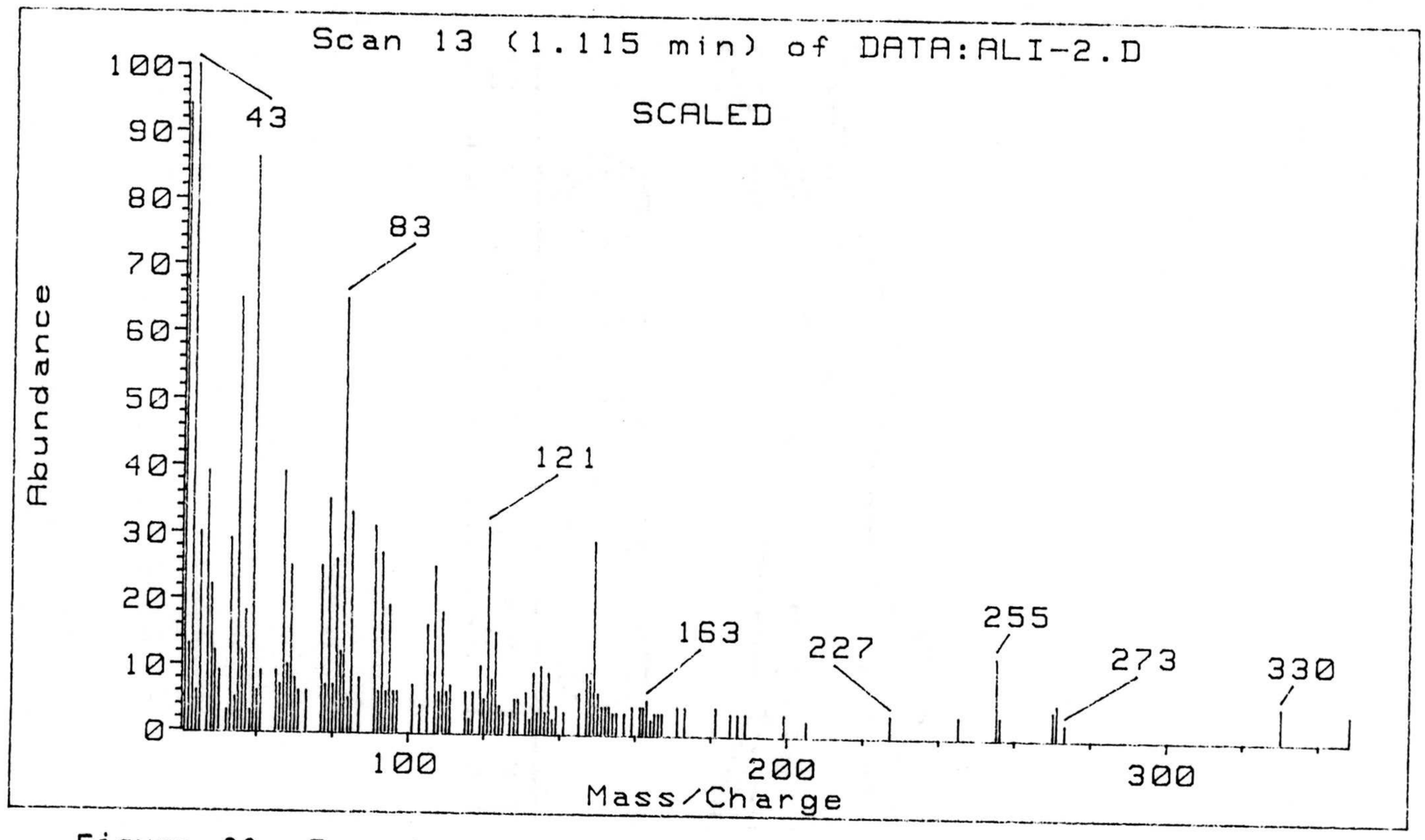


Figura 26 -Espectro de masas de 8α-hidroxi-12-oxo-abieta-13-en--18-oato de metilo (3).

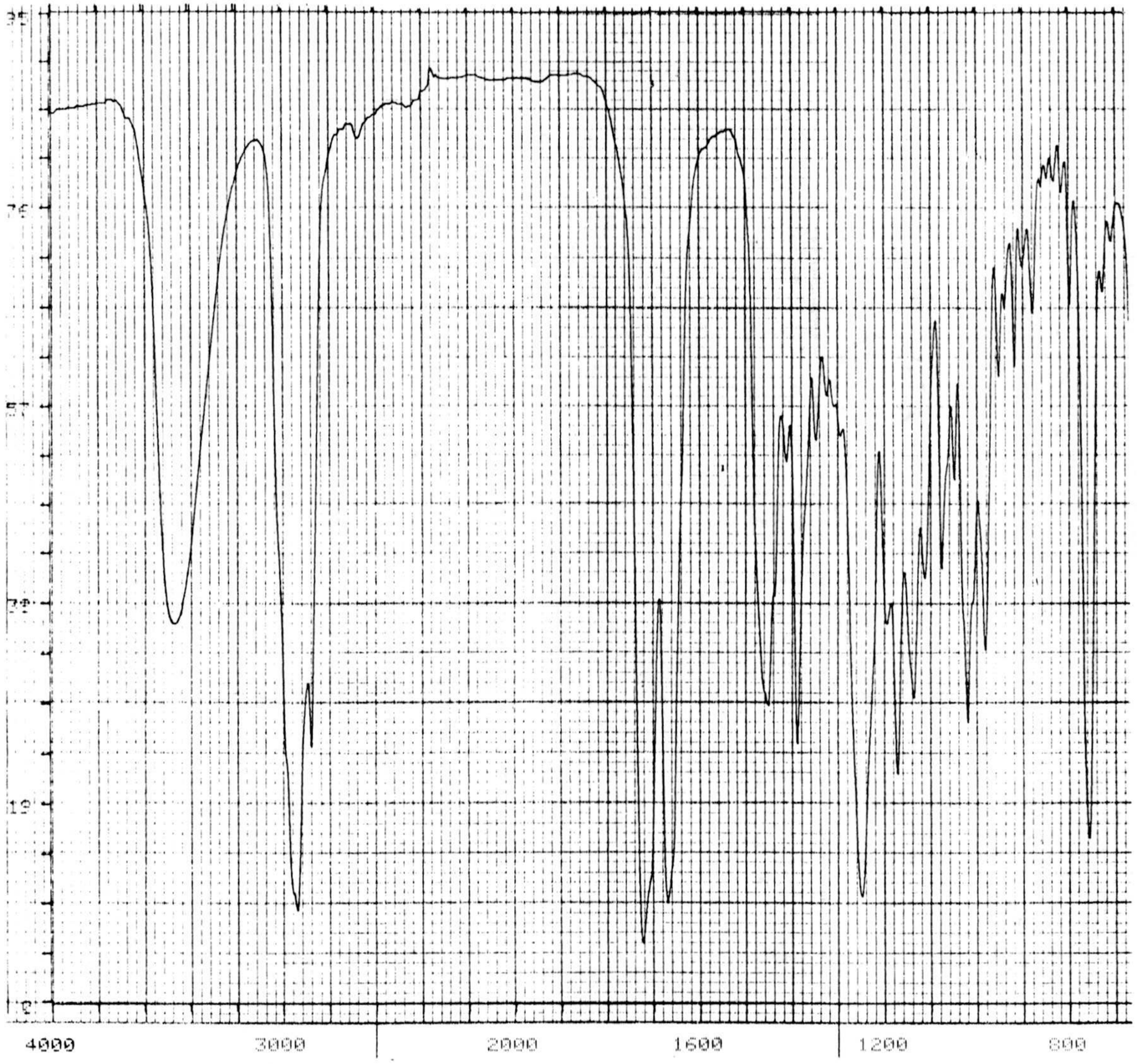


Figura 27 -Espectro de IR de 8α-hidroxi-12-oxo-abieta-13-en-18-oato de metilo (3).

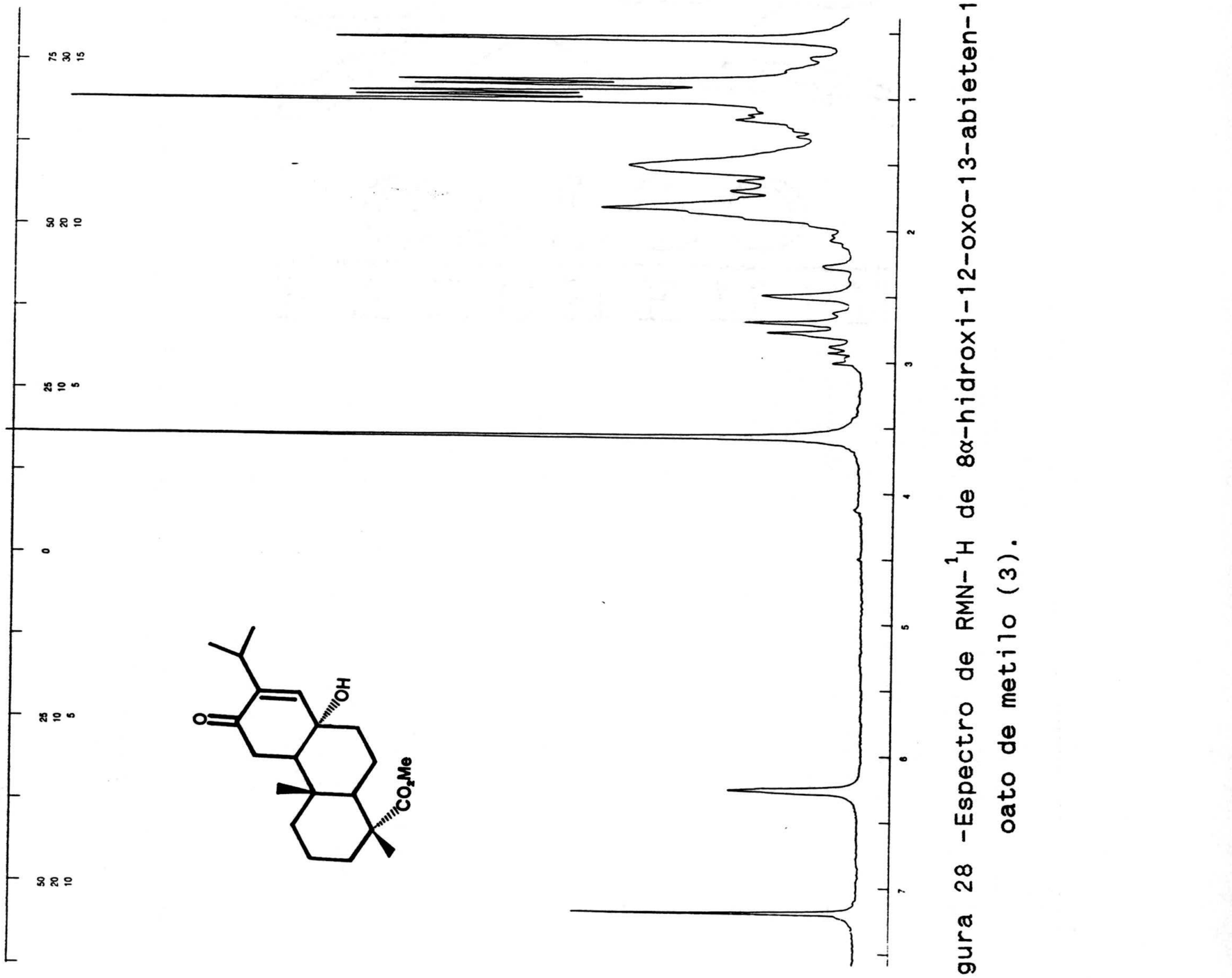


Figura 28 -Espectro de RMN-^{1}H de 8α-hidroxi-12-oxo-13-abieten-18-oato de metilo (3).

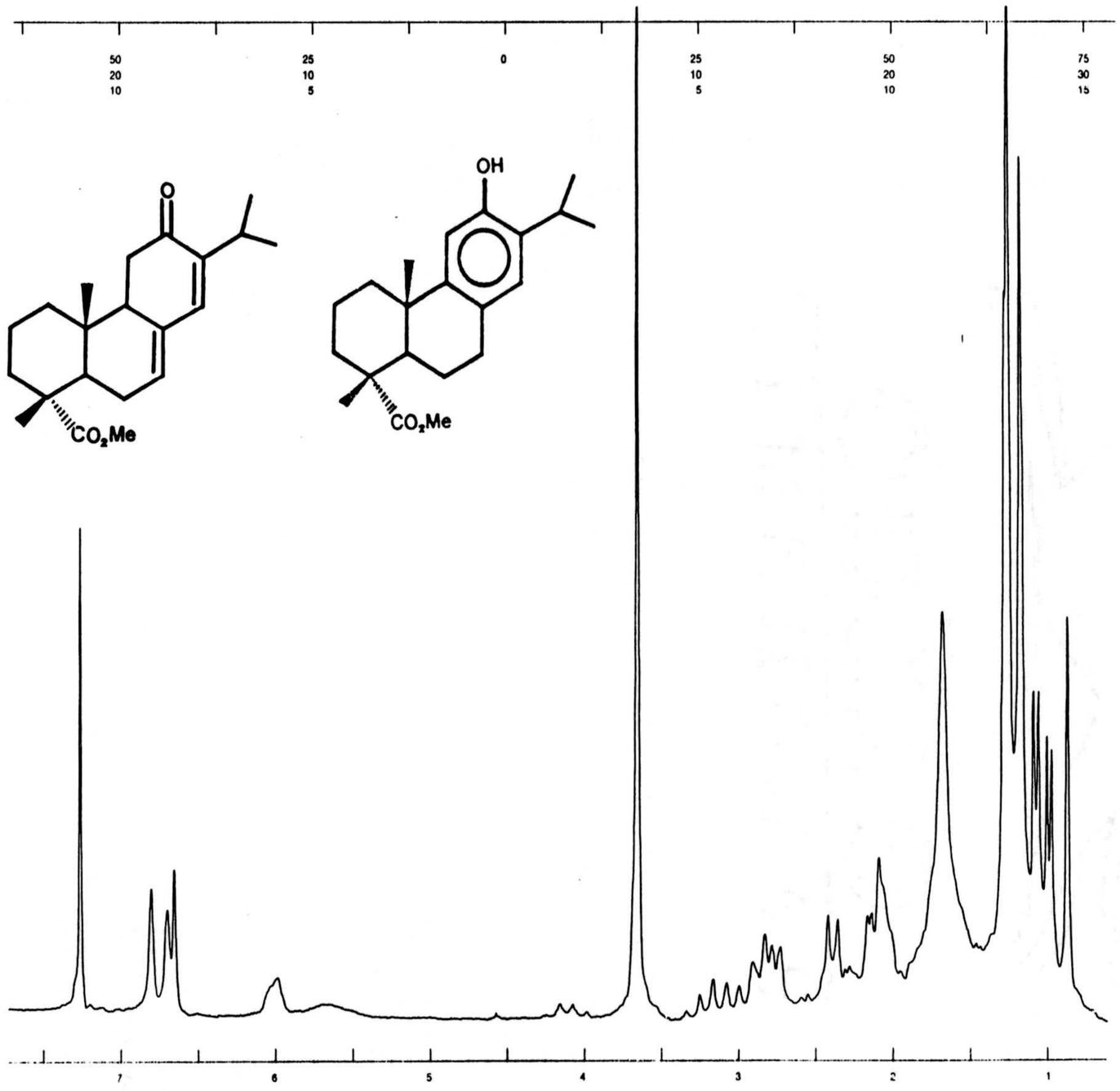


Figura 29 -Espectro de RMN-^{1}H de 12-oxo-abietato de metilo y 12-hidroxi-dehidroabietato de metilo (4) y (5).

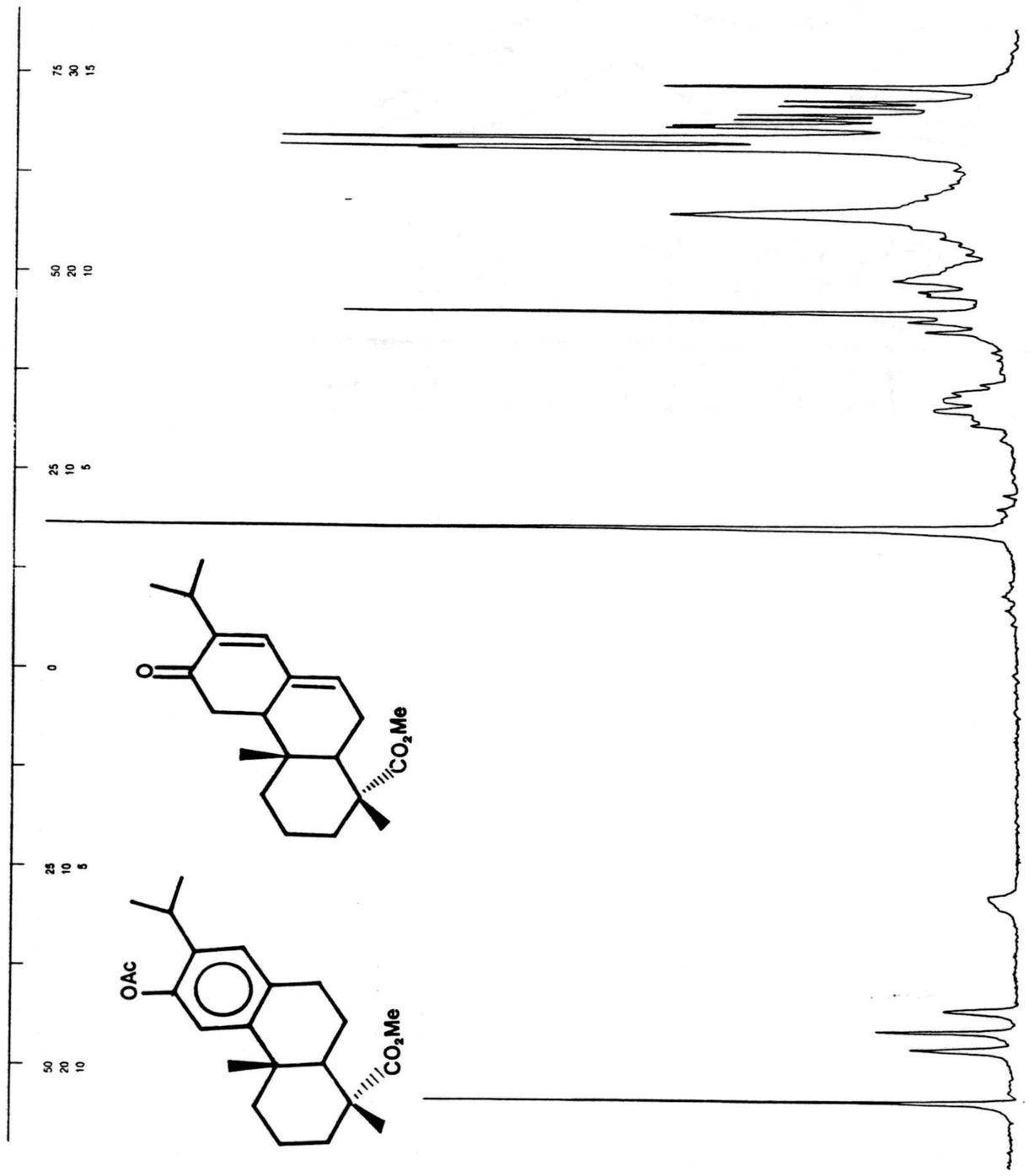


Figura 30 -Espectro de RMN-^{1}H de 12-oxo-abietato de metilo y 12-acetoxi-dehidroabietato de metilo (4) y (6).

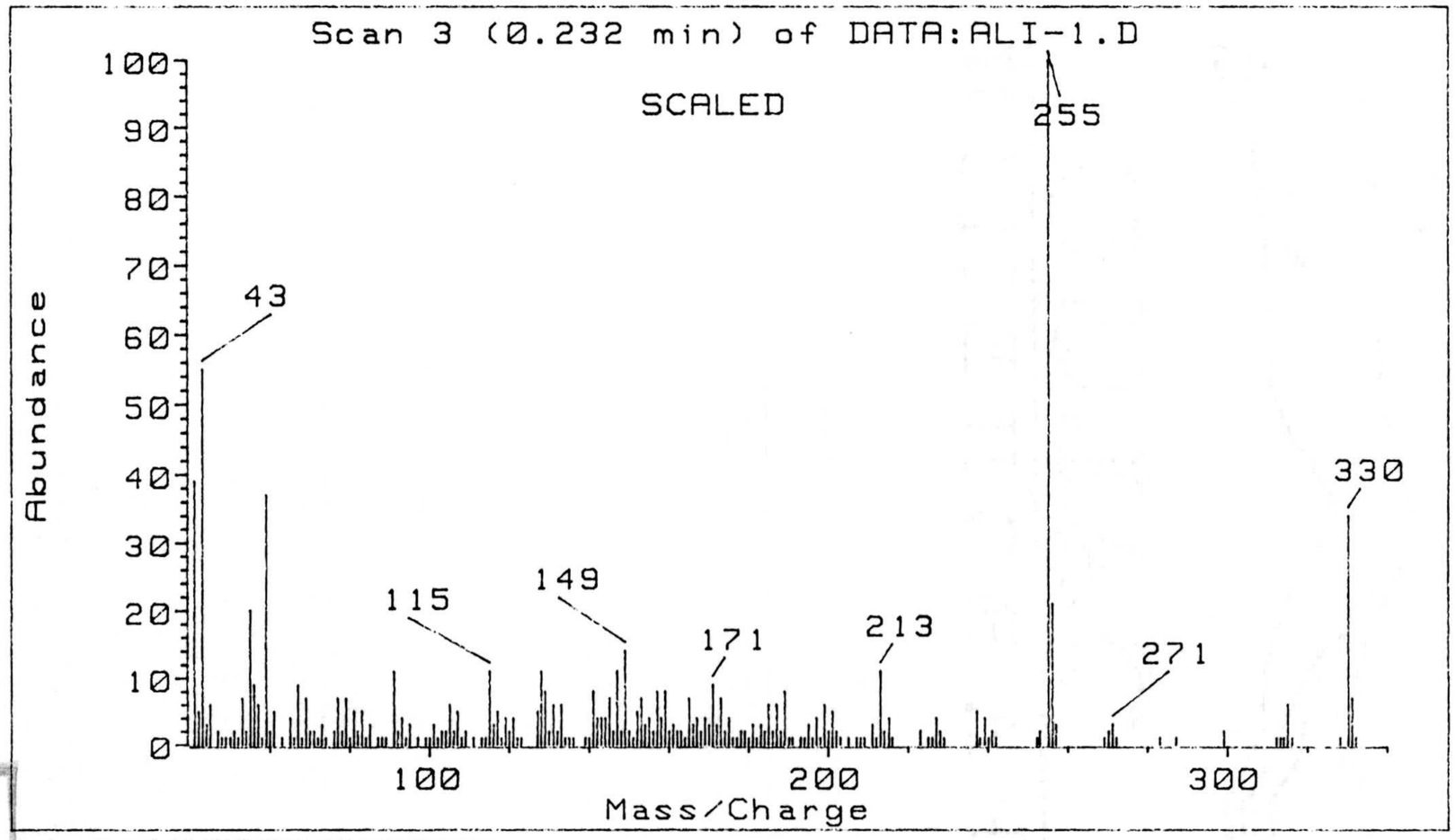


Figura 31 -Espectro de masas de 12-hidroxi-dehidroabietato de metilo (5).

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

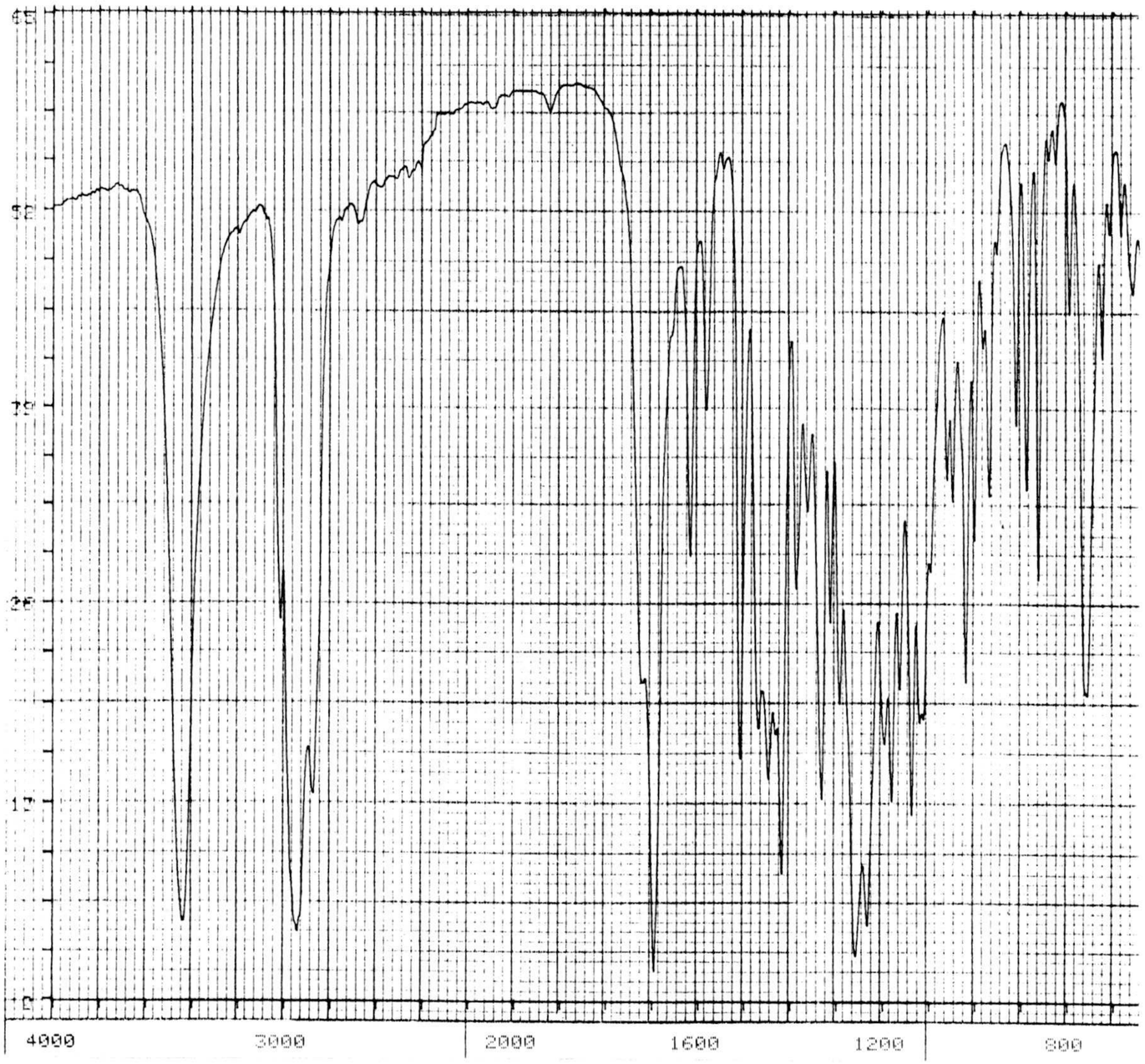


Figura 32 -Espectro de IR de 12-hidroxi-dehidroabietato de metilo (5).

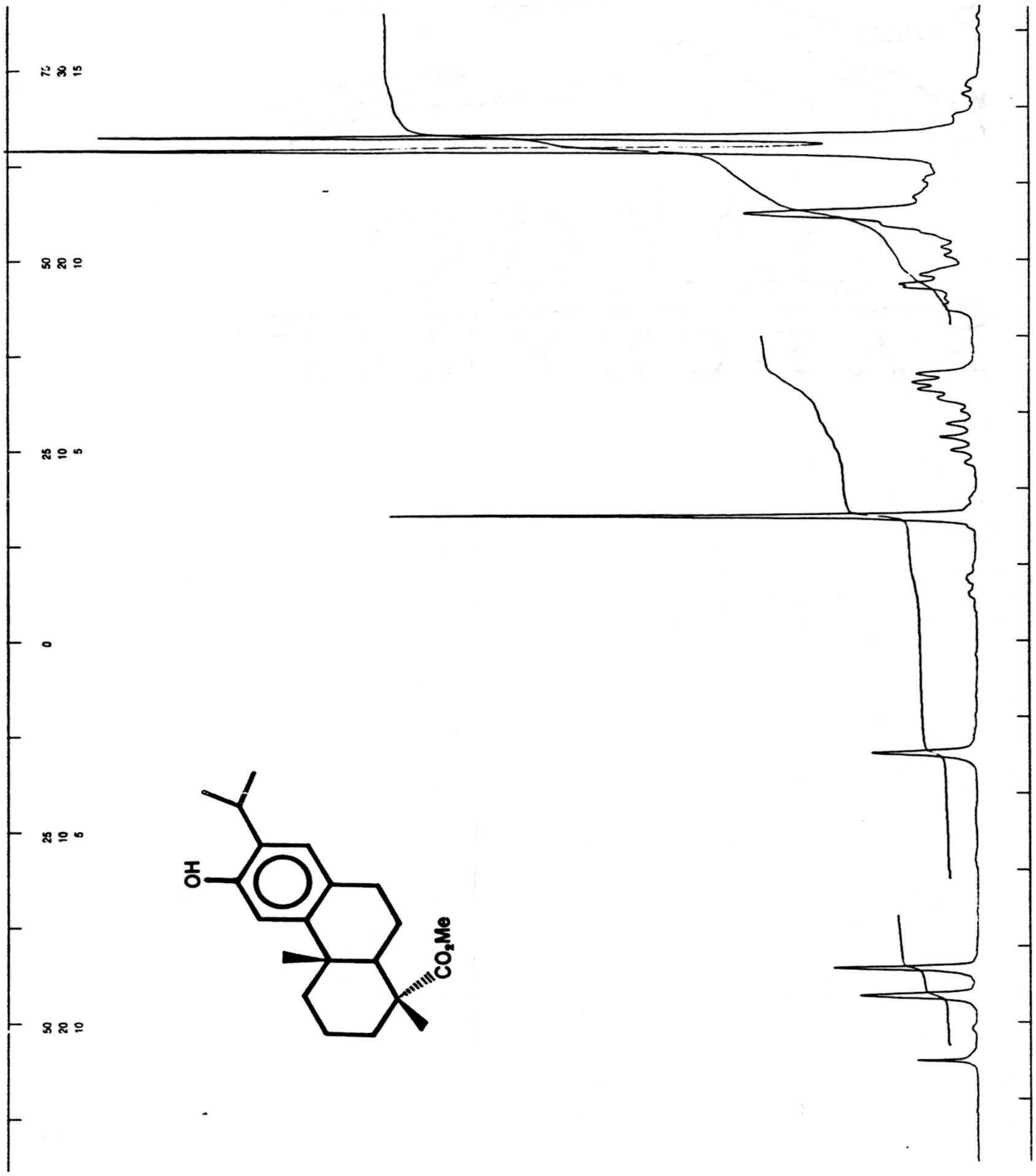


Figura 33 -Espectro de RMN-^{1}H de 12-hidroxi-dehidroabietato de metilo (5).

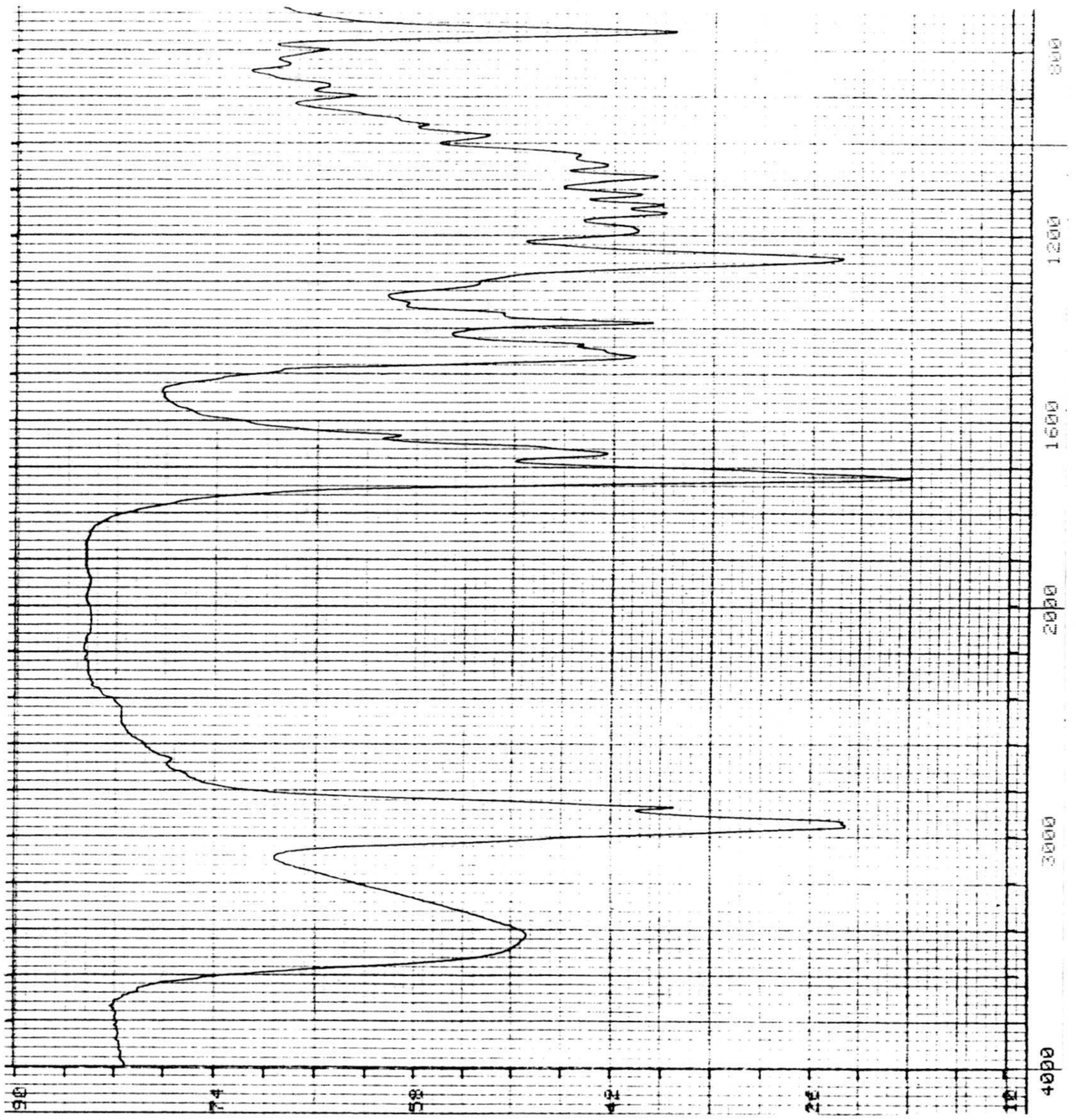


Figura 34 -Espectro de IR de 12β-hidroxi-abietato de metilo (7).

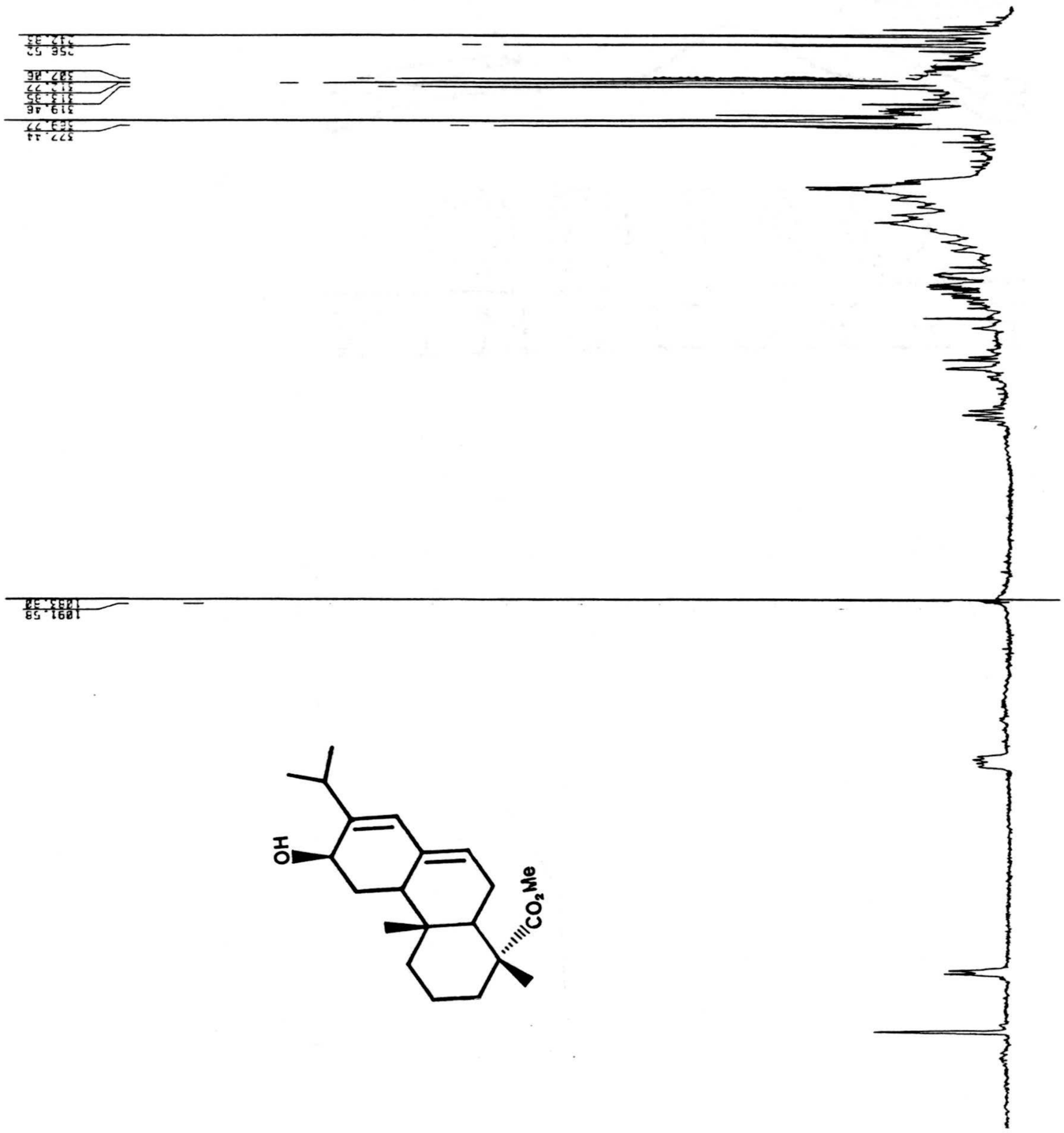


Figura 35 -Espectro de RMN-^{1}H de 12β-hidroxi-abietato de metilo (7).

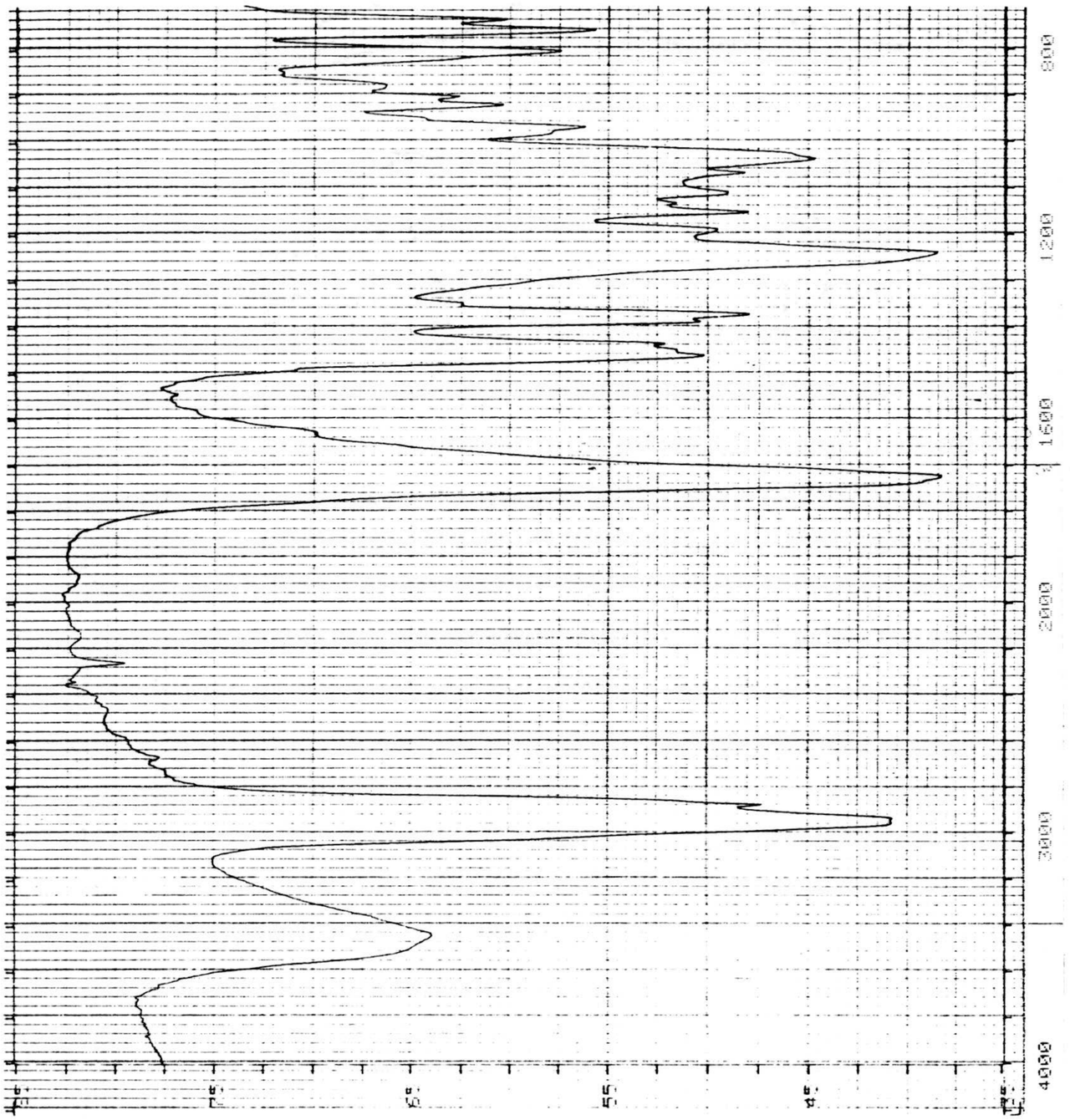


Figura 36 -Espectro de IR de 12β-acetoxi-abietato de metilo (8).

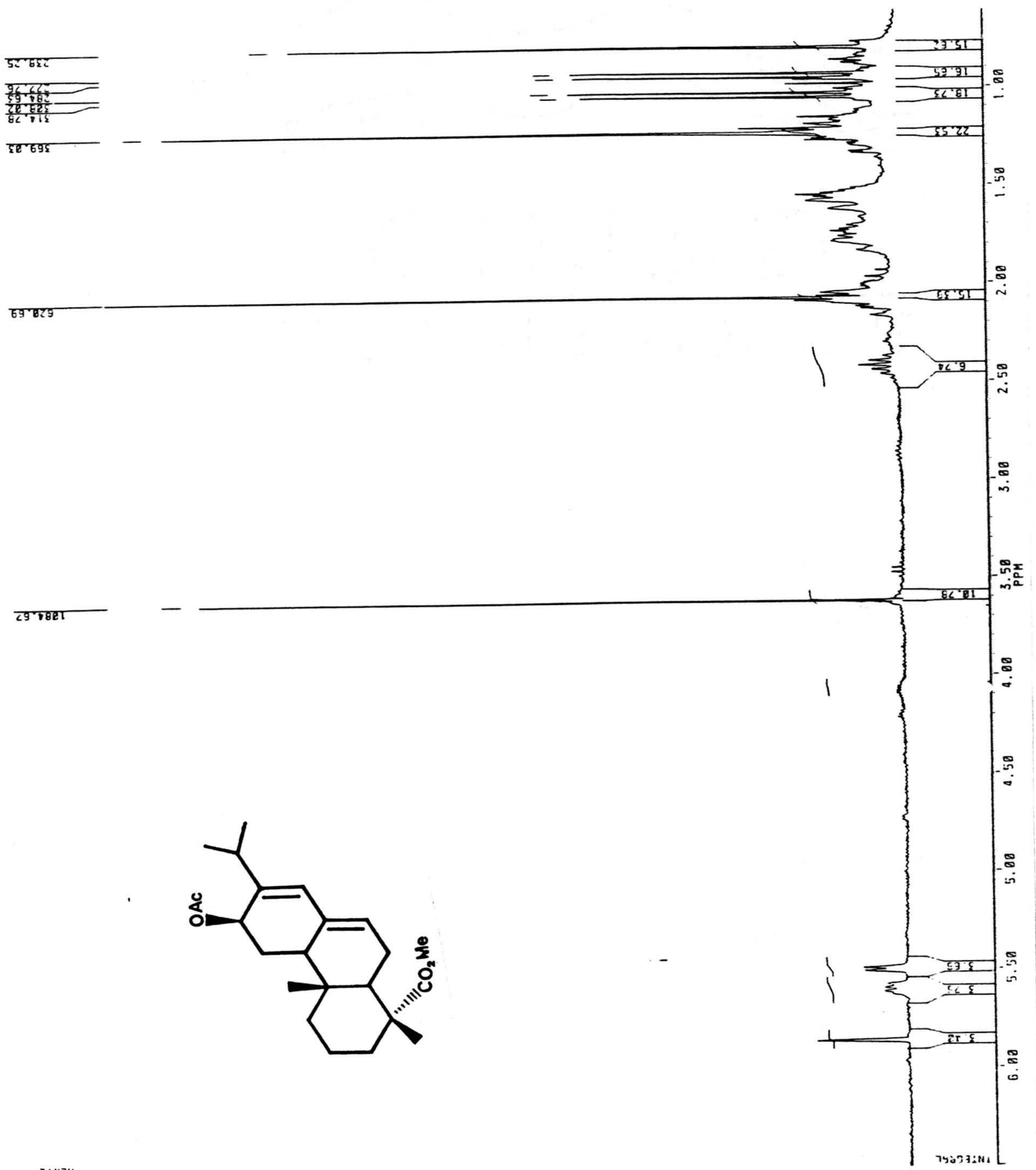


Figura 37 -Espectro de RMN-^{1}H de 12β-acetoxi-abietato de metilo (8).

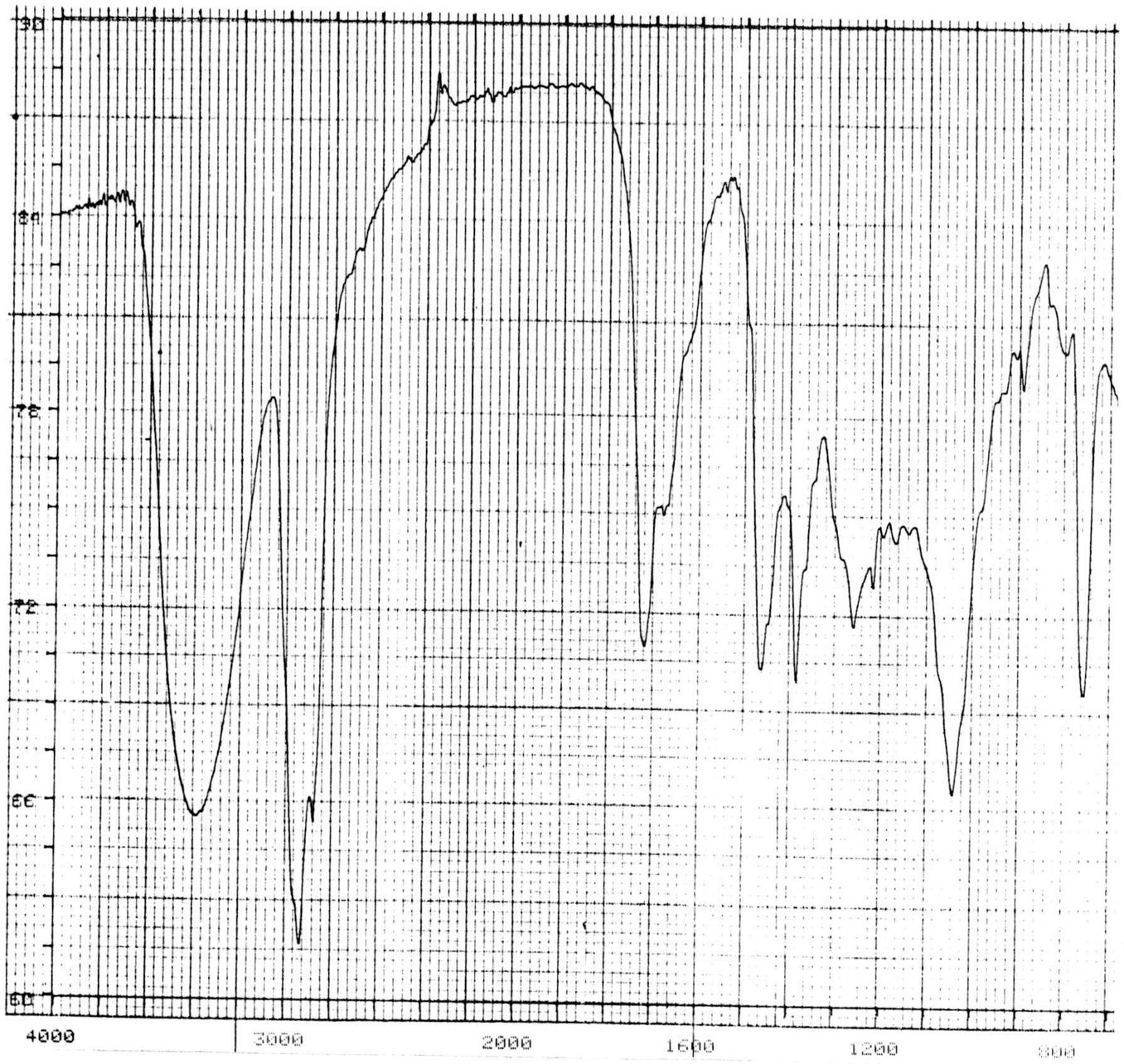


Figura 38 -Espectro de IR de 12β,18-dihidroxi-abieta-7,13-dieno (9).

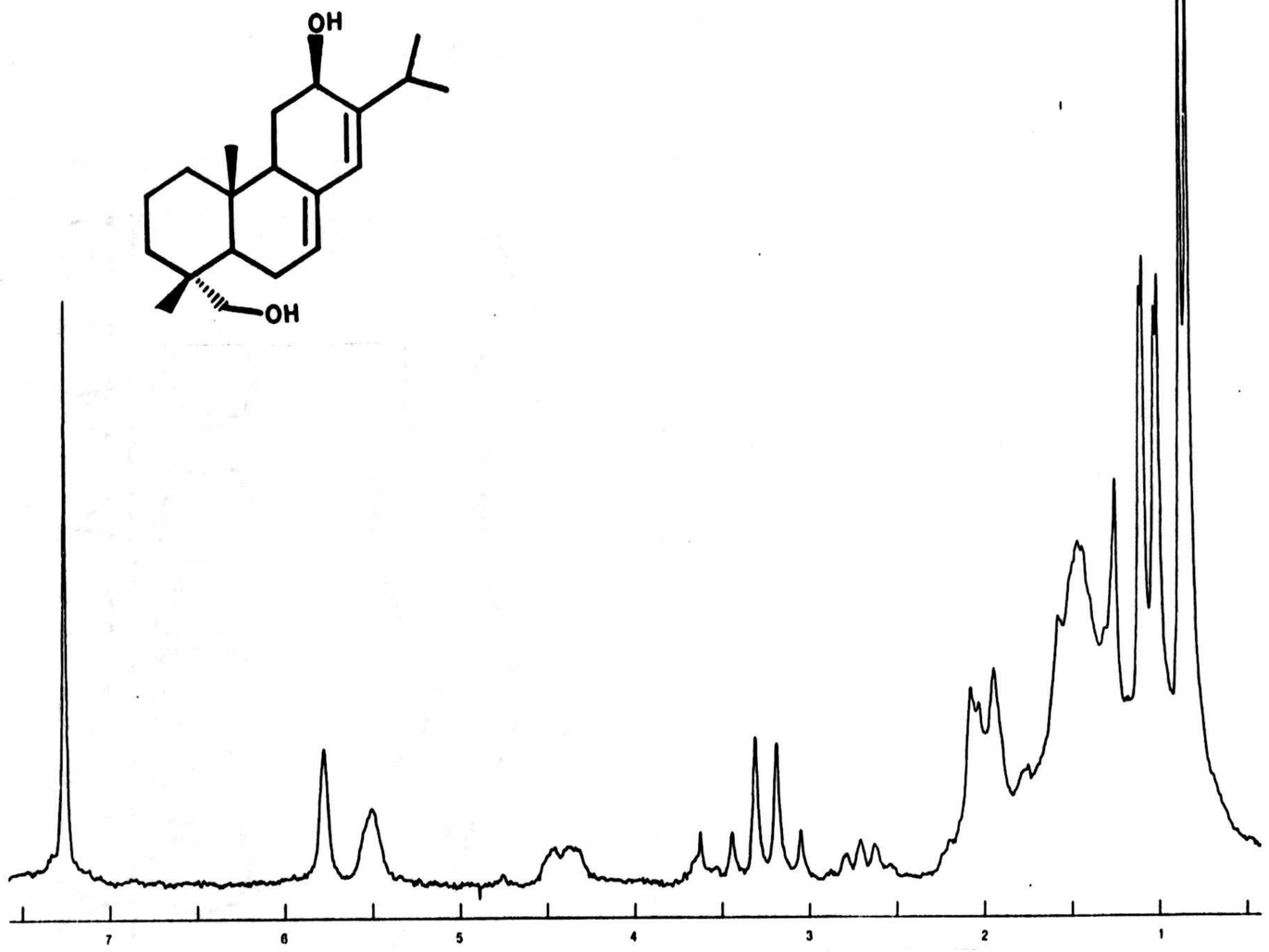


Figura 39 -Espectro de RMN-^{1}H de 12β,18-dihidroxi-abieta-7,13-dieno (9)

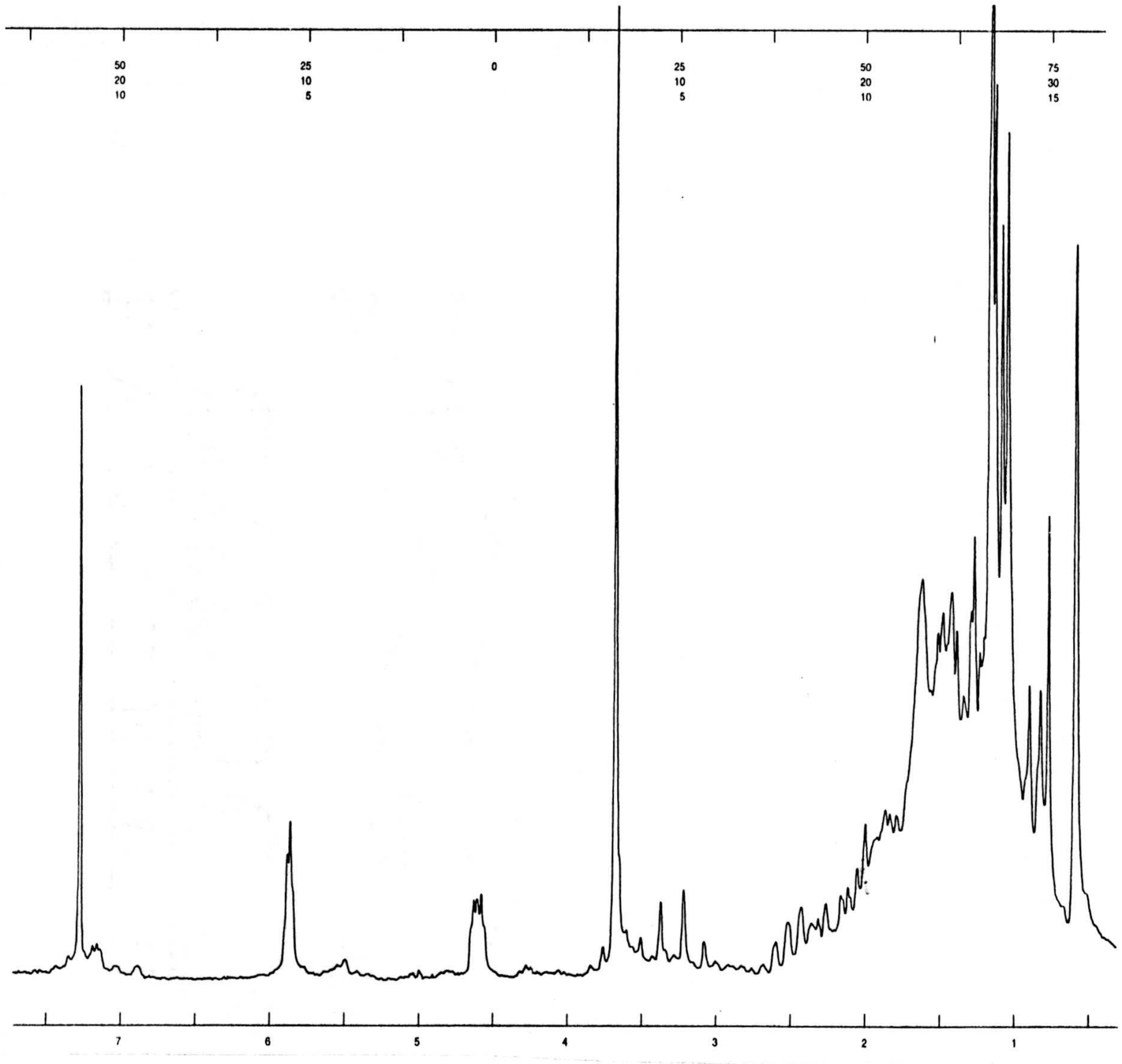


Figura 40 -Espectro de RMN-^{1}H de la reducción de 8,12α-epidioxi-abiet-13-en-18-oato de metilo (D-6) con $LiAlH_4$ ensayo I.

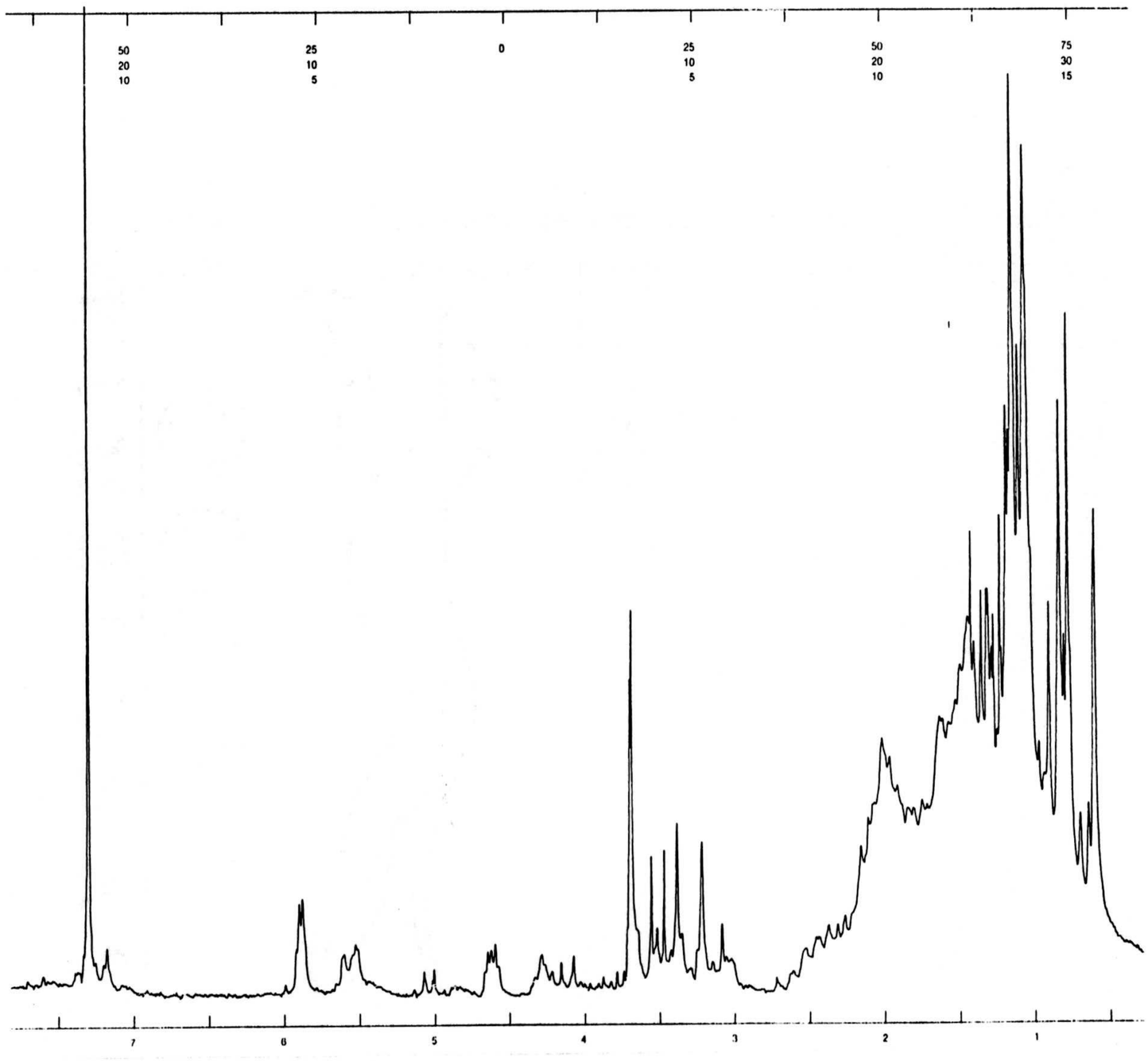


Figura 41 -Espectro de RMN-^{1}H de la reducción de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6) con $LiAlH_4$ ensayo II.

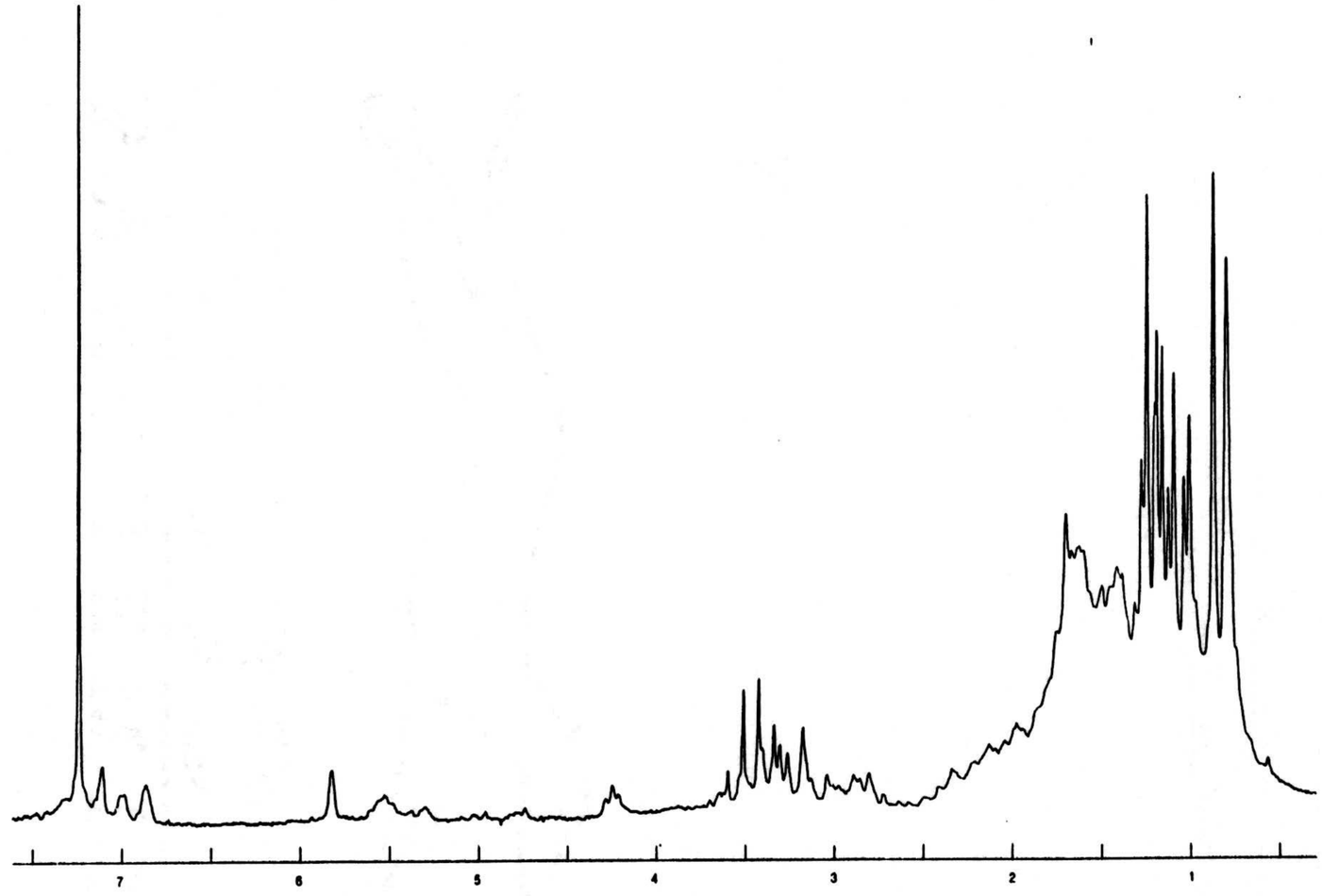


Figura 42 -Espectro de RMN-^{1}H de la reducción de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6) con $LiAlH_4$ ensayo III.

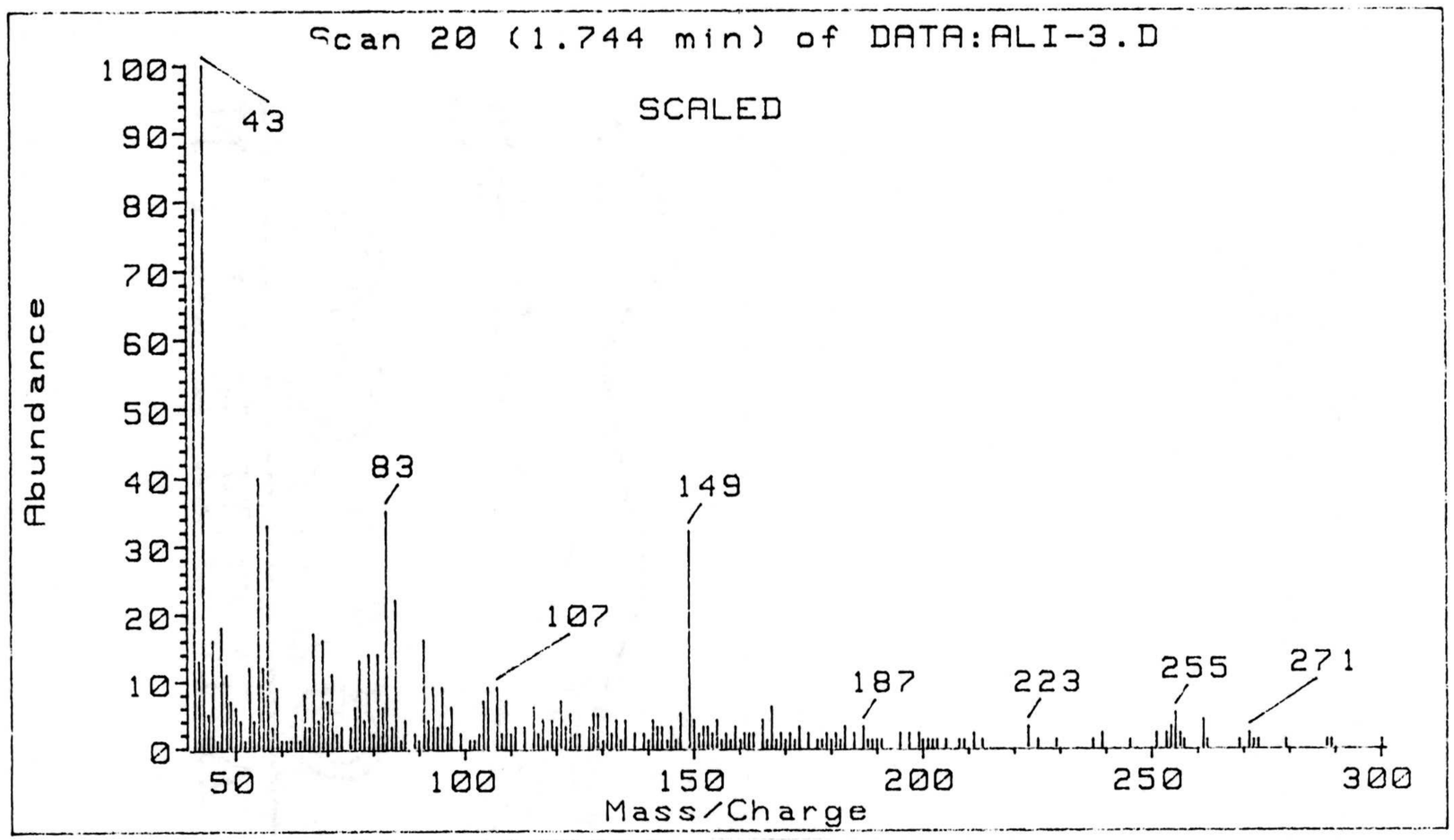


Figura 43 -Espectro de masas de 12α,18-dihidroxi-abieta-7,13-dieno (10).

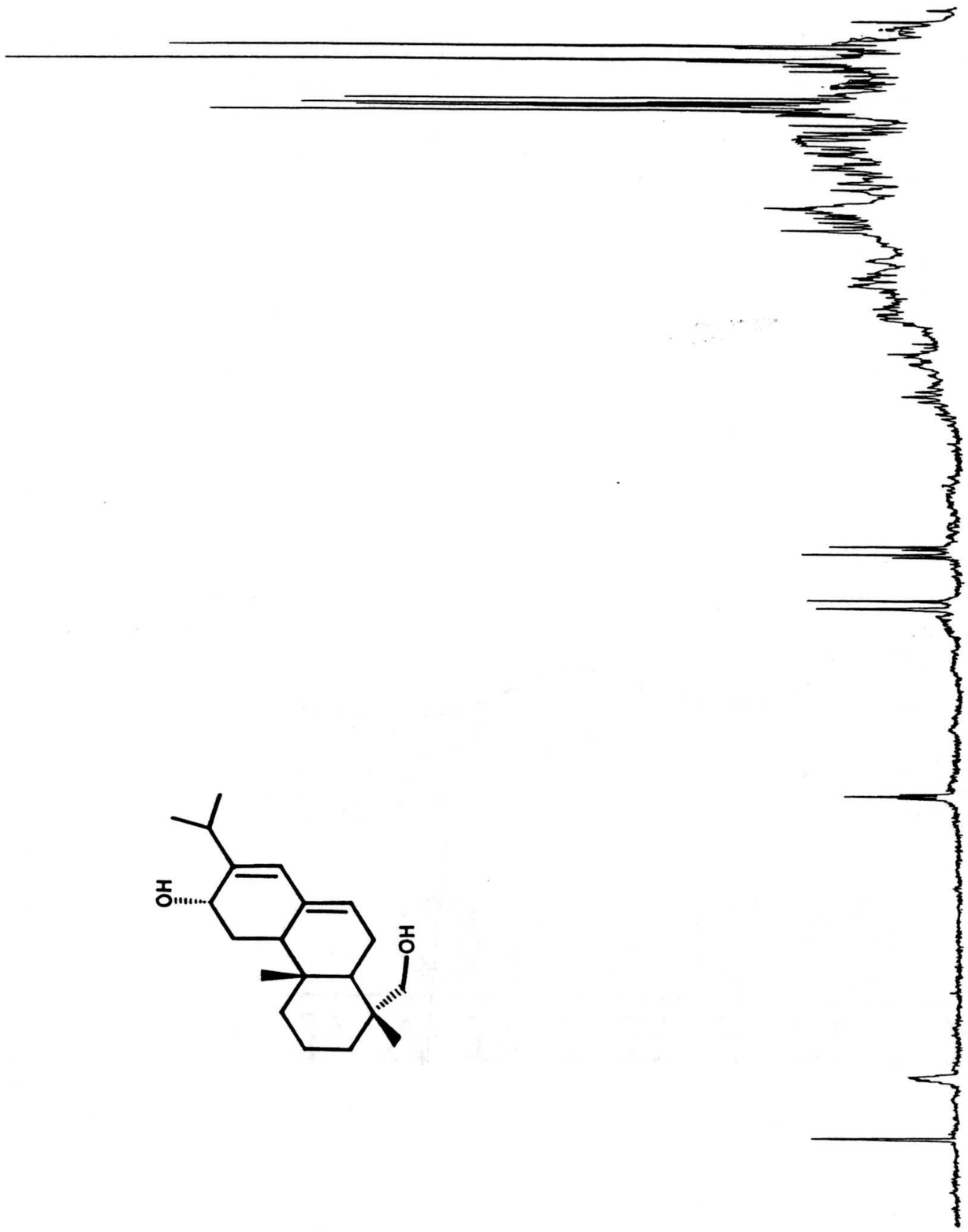


Figura 44-Espectro de RMN-^{1}H de 12α,18-dihidroxi-abieta-7,13-dieno (10)

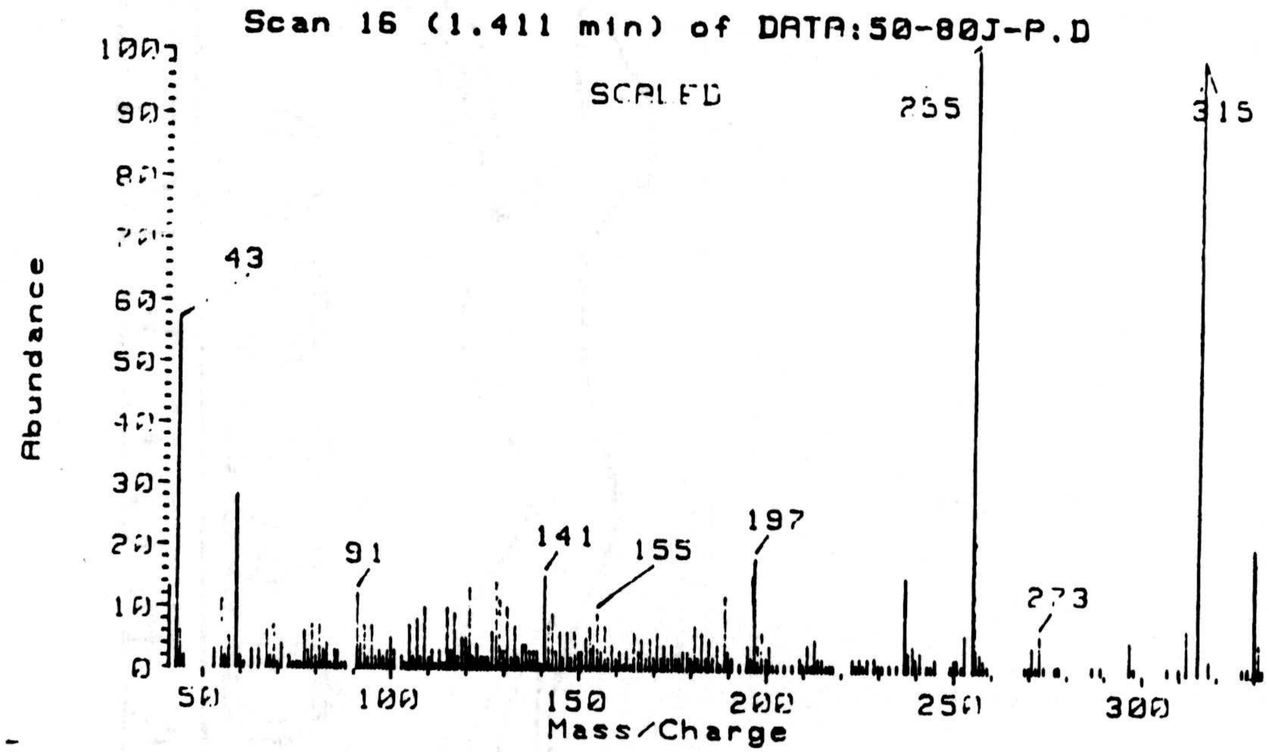


Figura 45 -Espectro de masas de 15-hidroxi-dehidroabietato de metilo (D-8).

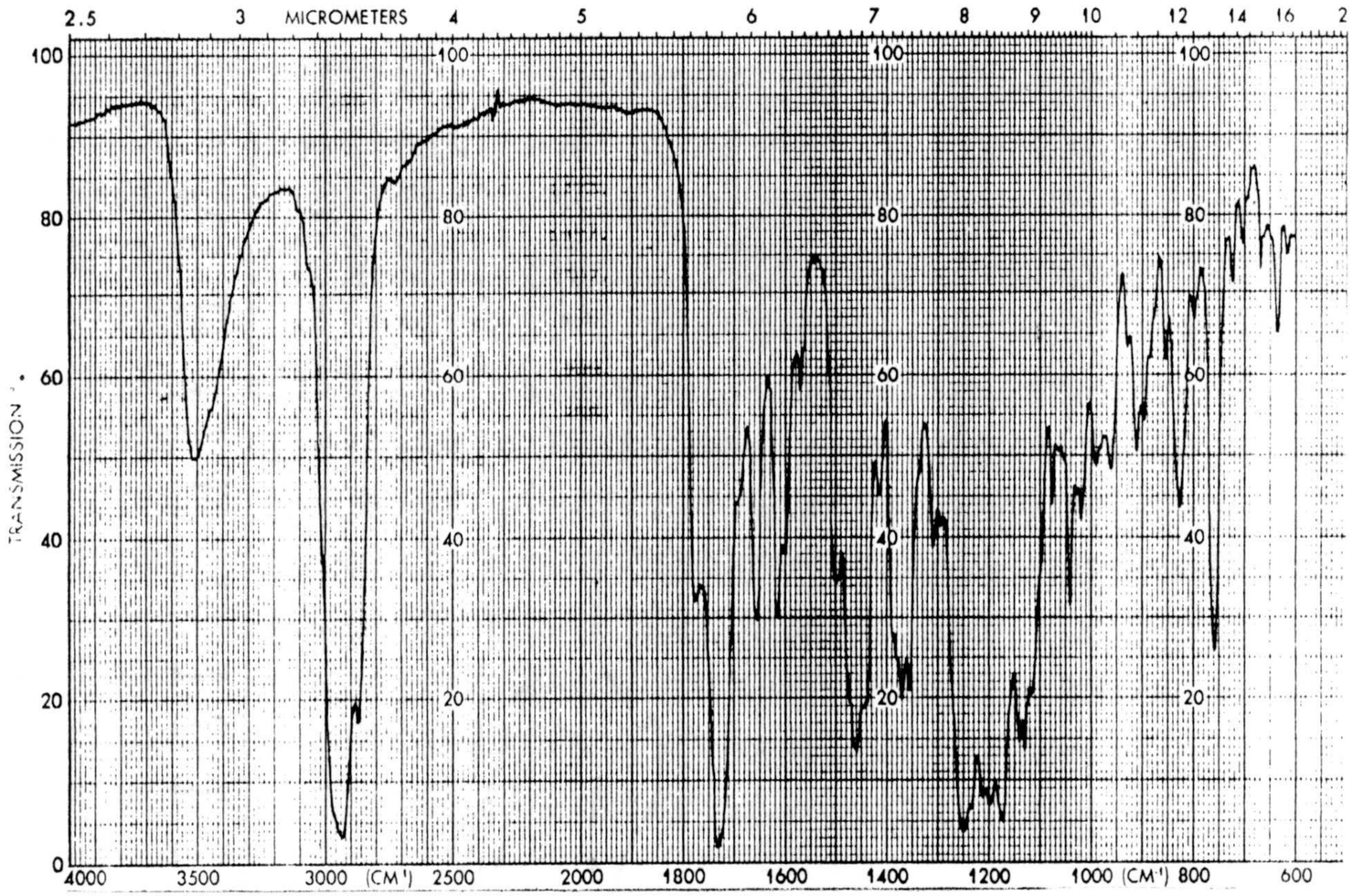


Figura 46 -Espectro de IR de 15-hidroxi-dehidroabietato de metilo (D-8).

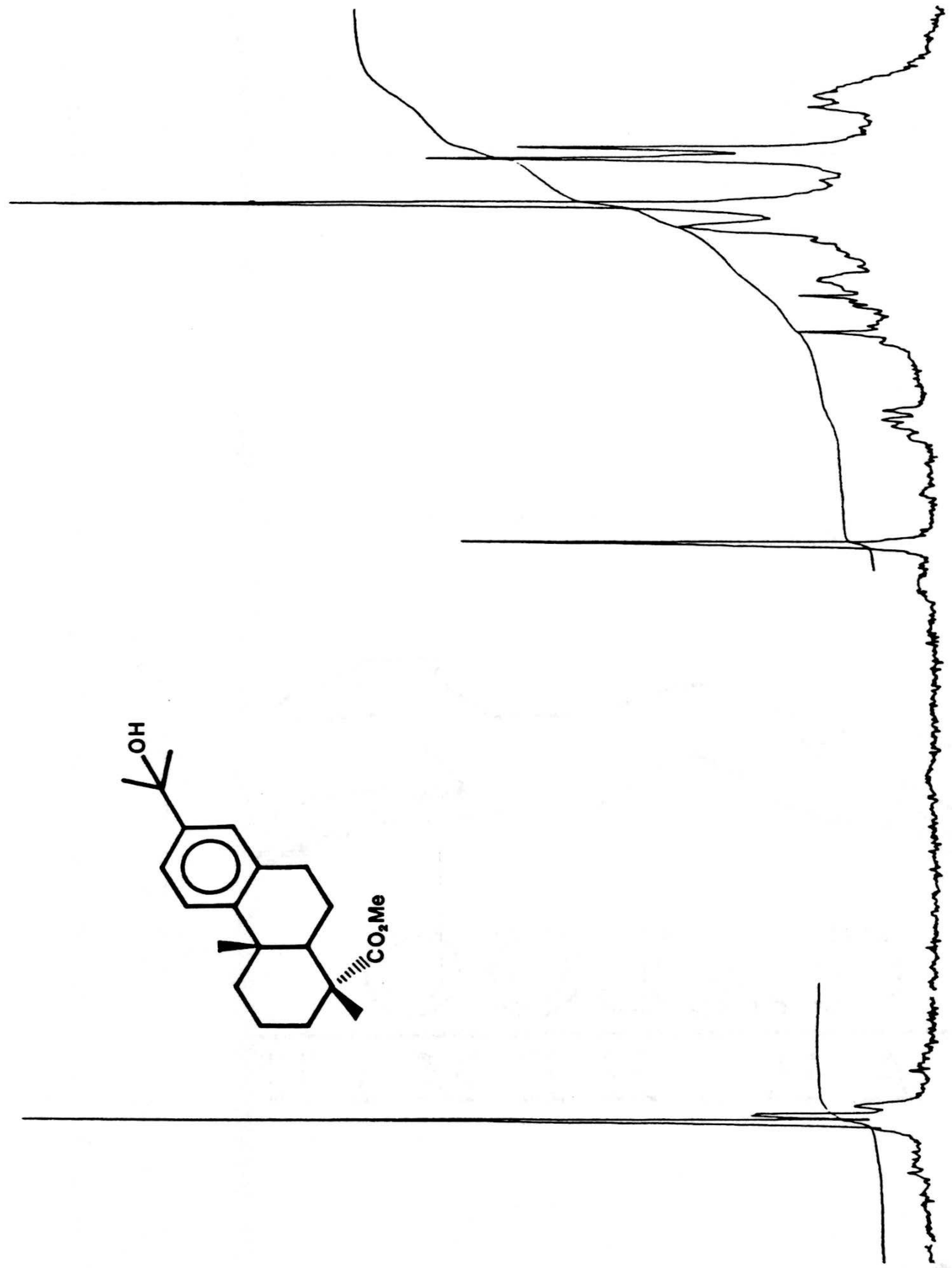


Figura 47 -Espectro de RMN-^{1}H de 15-hidroxi-dehidroabietato de metilo (D-8).

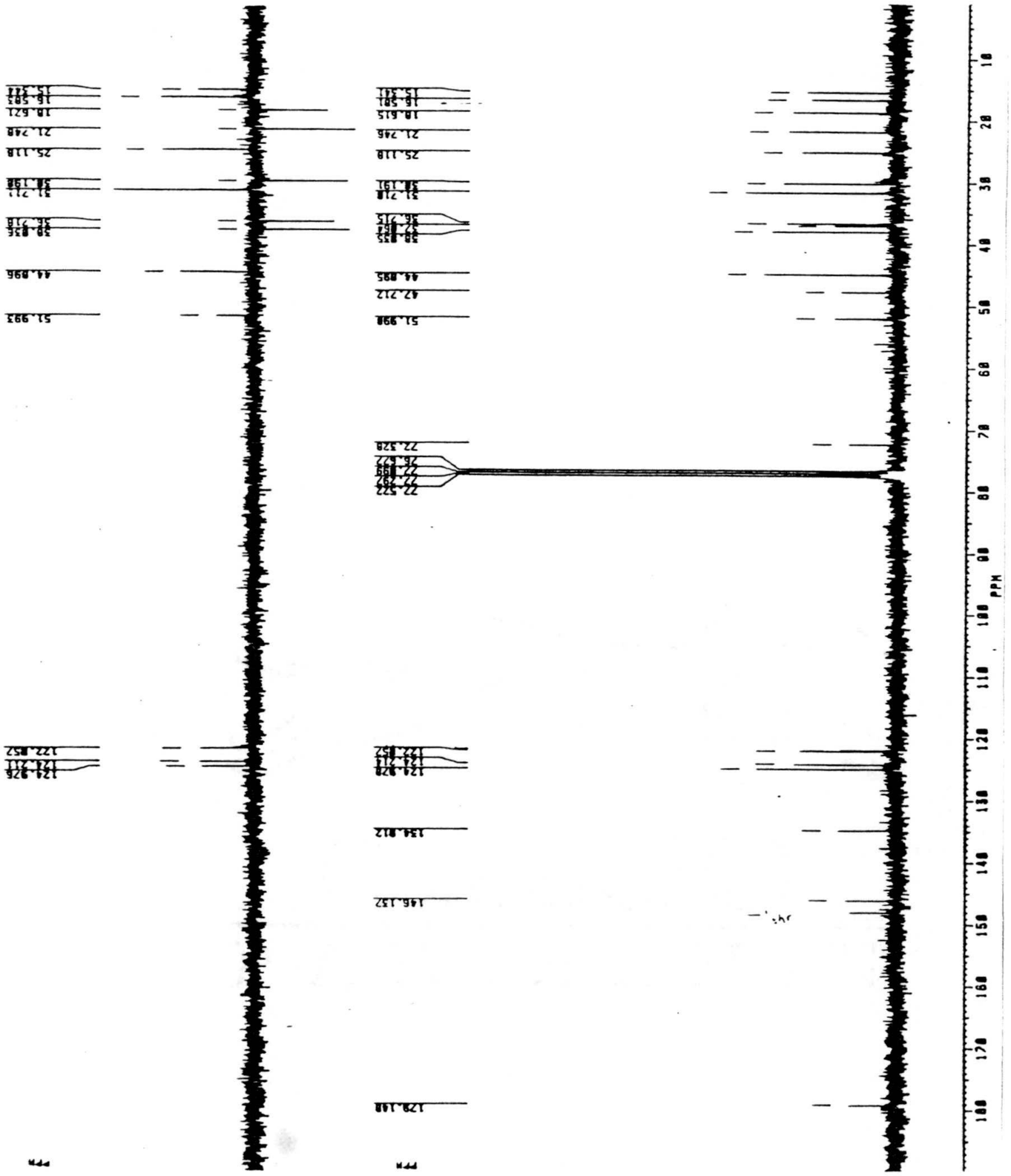


Figura 48 -Espectro de RMN-^{13}C de 15-hidroxi-dehidroabietato de metilo (D-8).

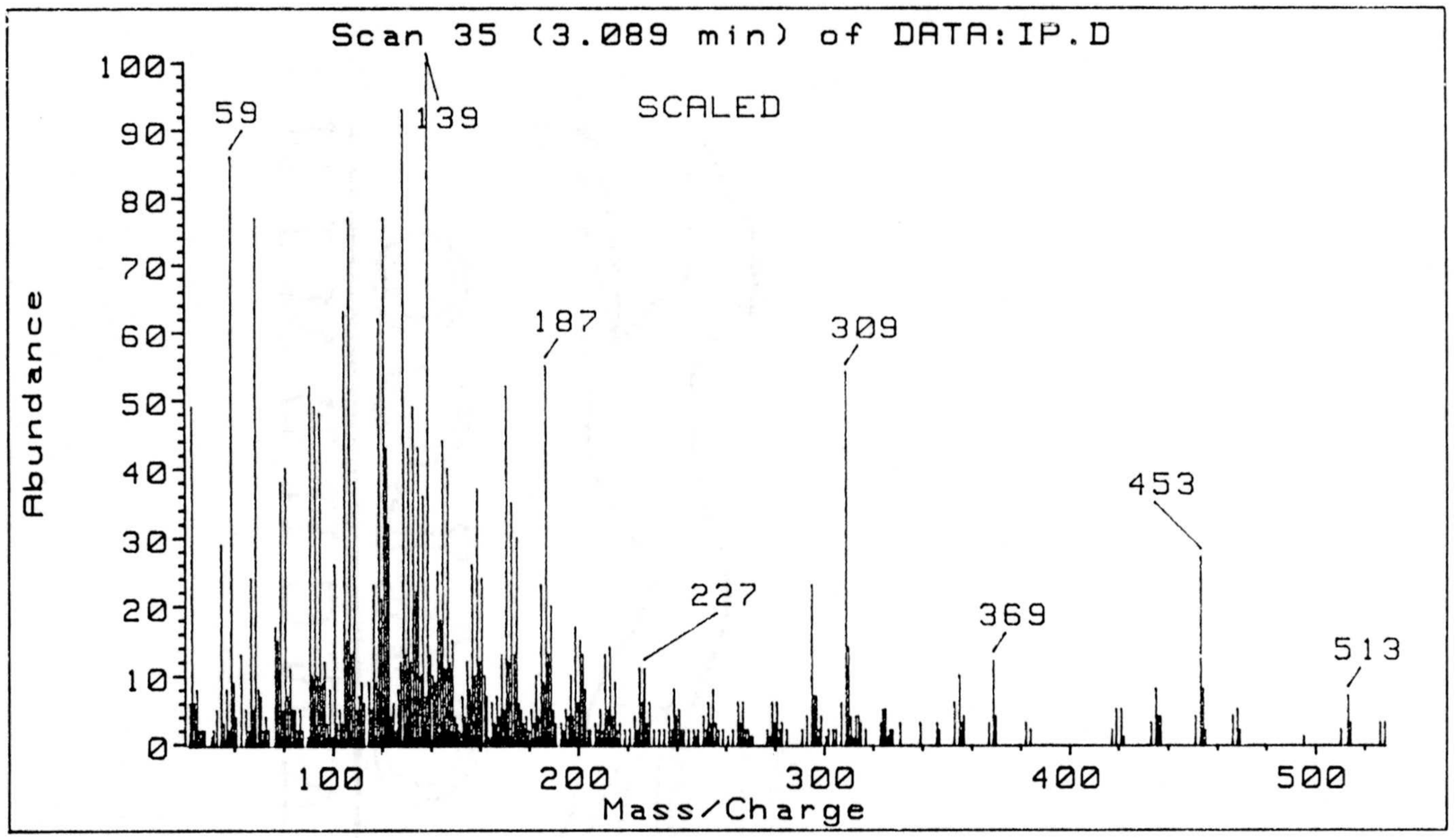


Figura 49 -Espectro de masas de 3α-acetoxi-23-oxo-9β-lanost-7-en -26-oato de metilo (T-1).

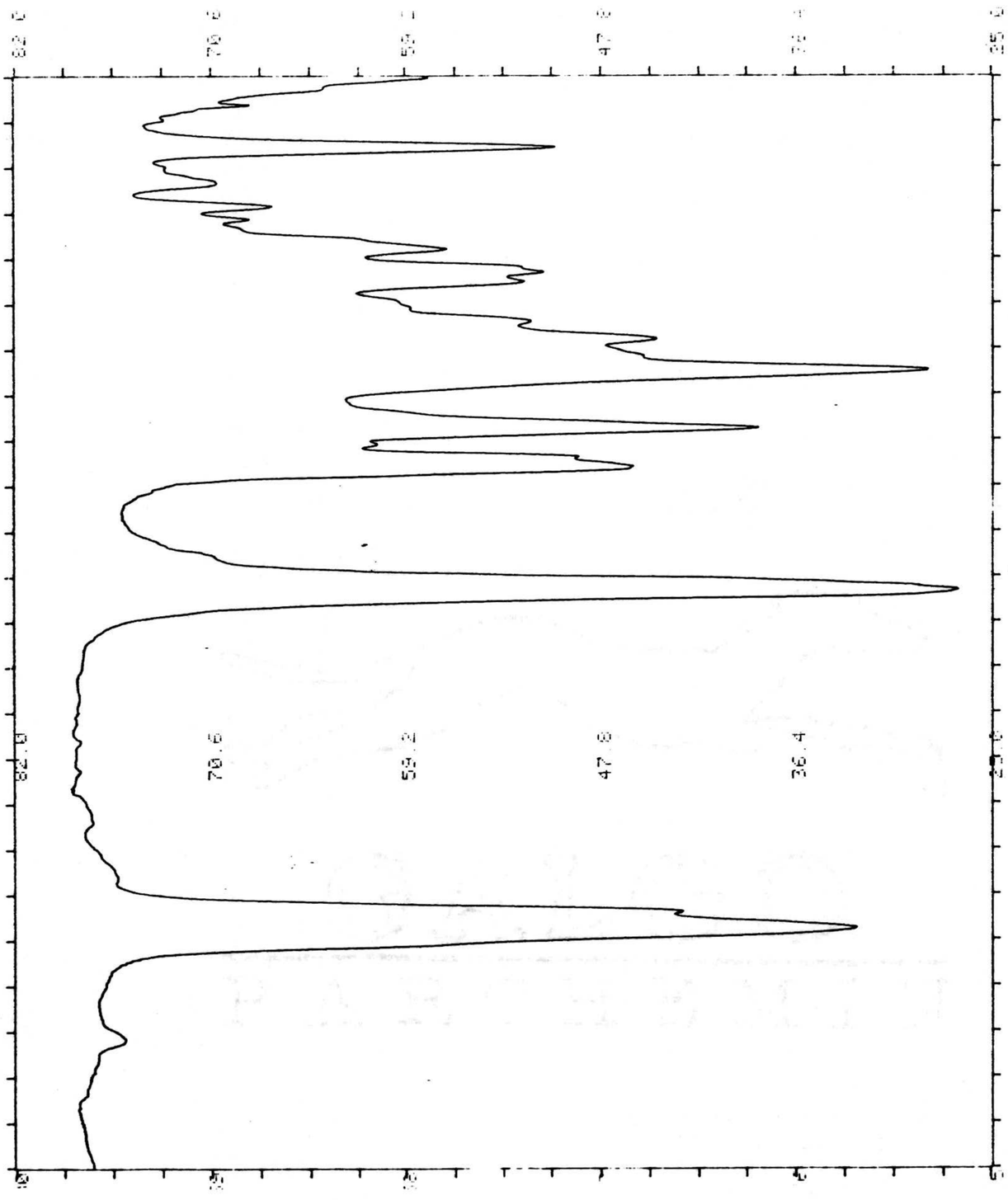


Figura 50 -Espectro de IR de 3α-acetoxi-23-oxo-9β-lanost-7-en-26-oato de metilo (T-1).

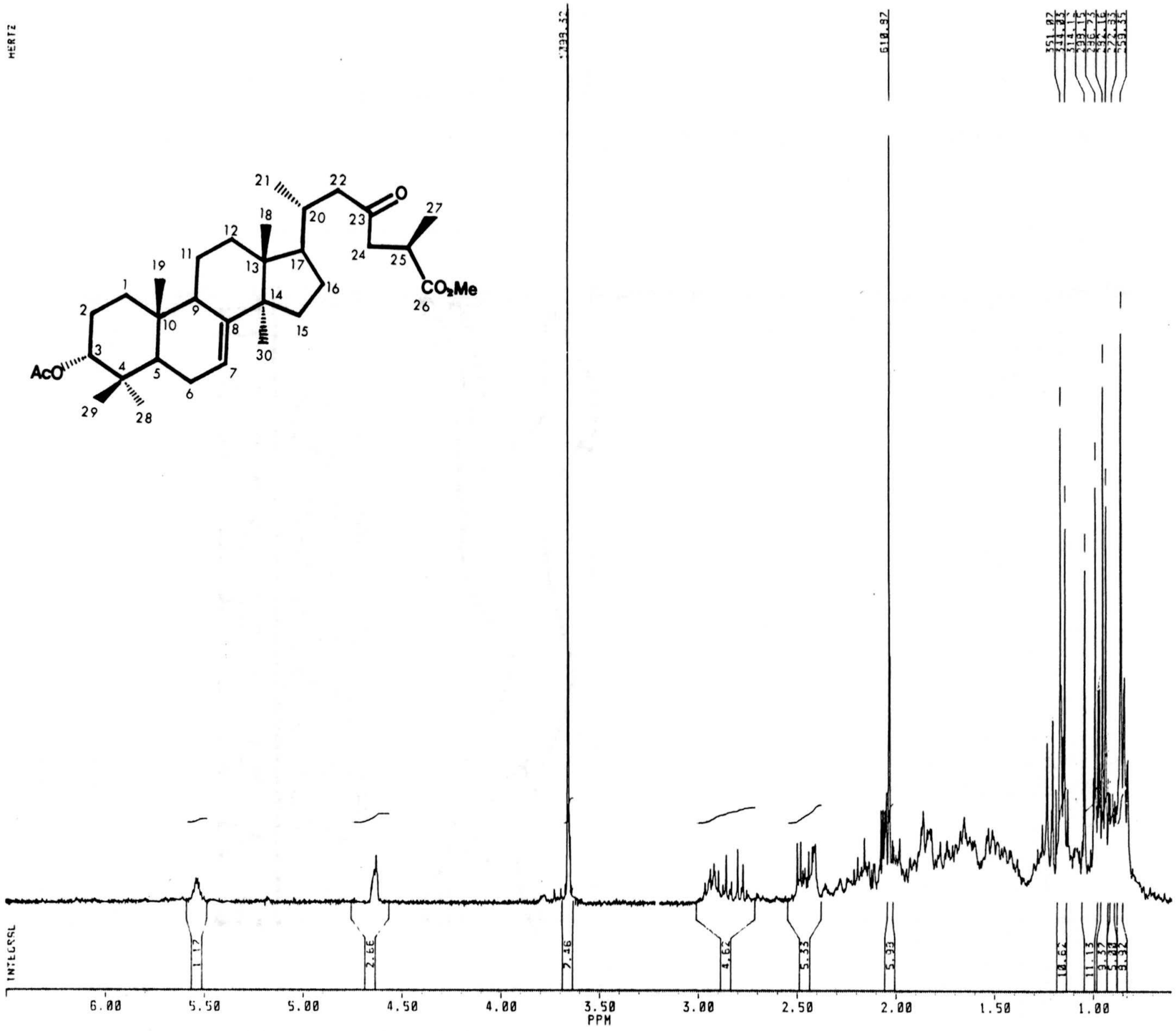


Figura 51 -Espectro de RMN-^{1}H de 3α-acetoxi-23-oxo-9β-lanost-7-en--26-oato de metilo (T-1).

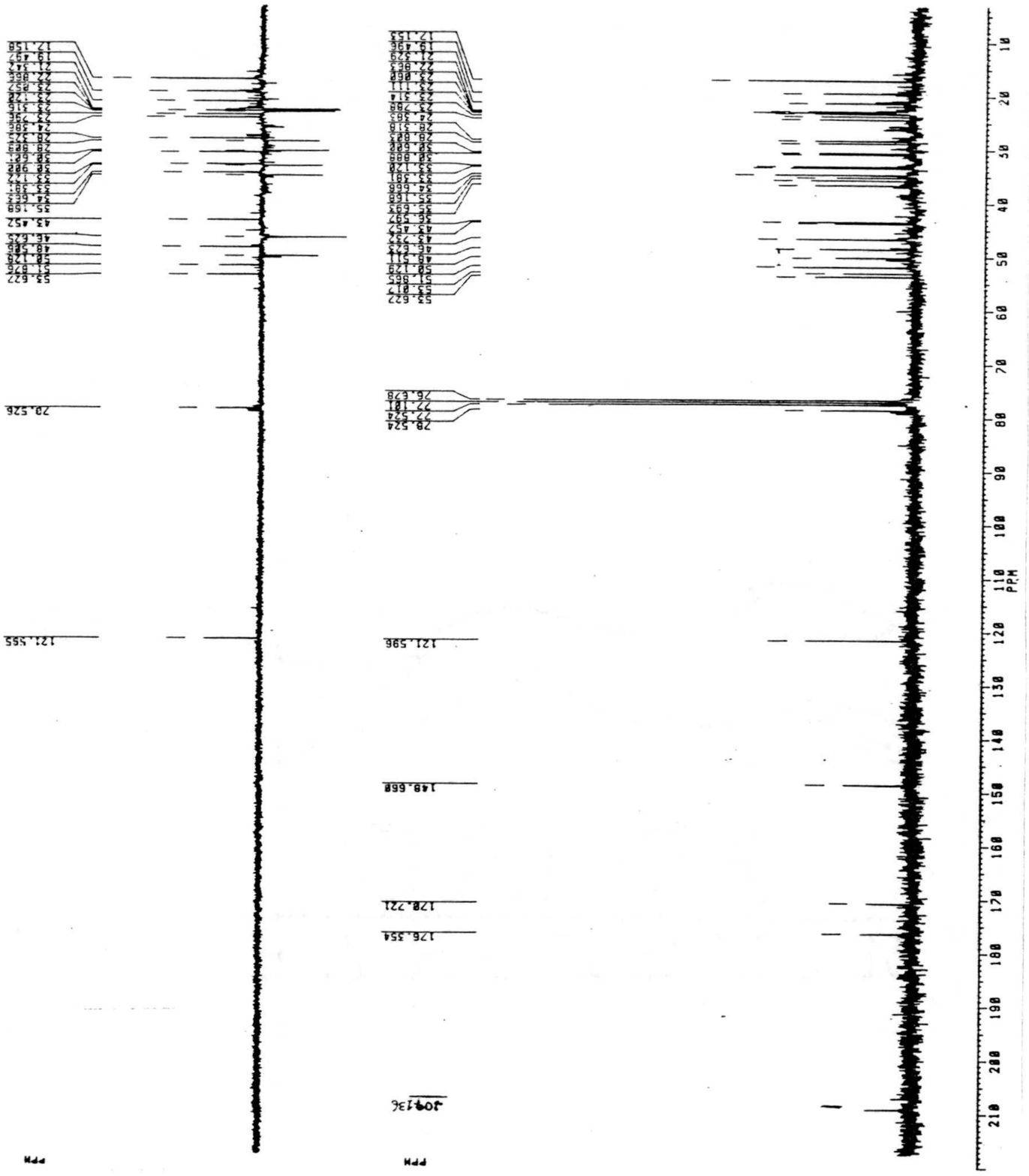


Figura 52 -Espectro de RMN-^{13}C de 3α-acetoxi-23-oxo-9β-lanost-7-en-26-oato de metilo (T-1).

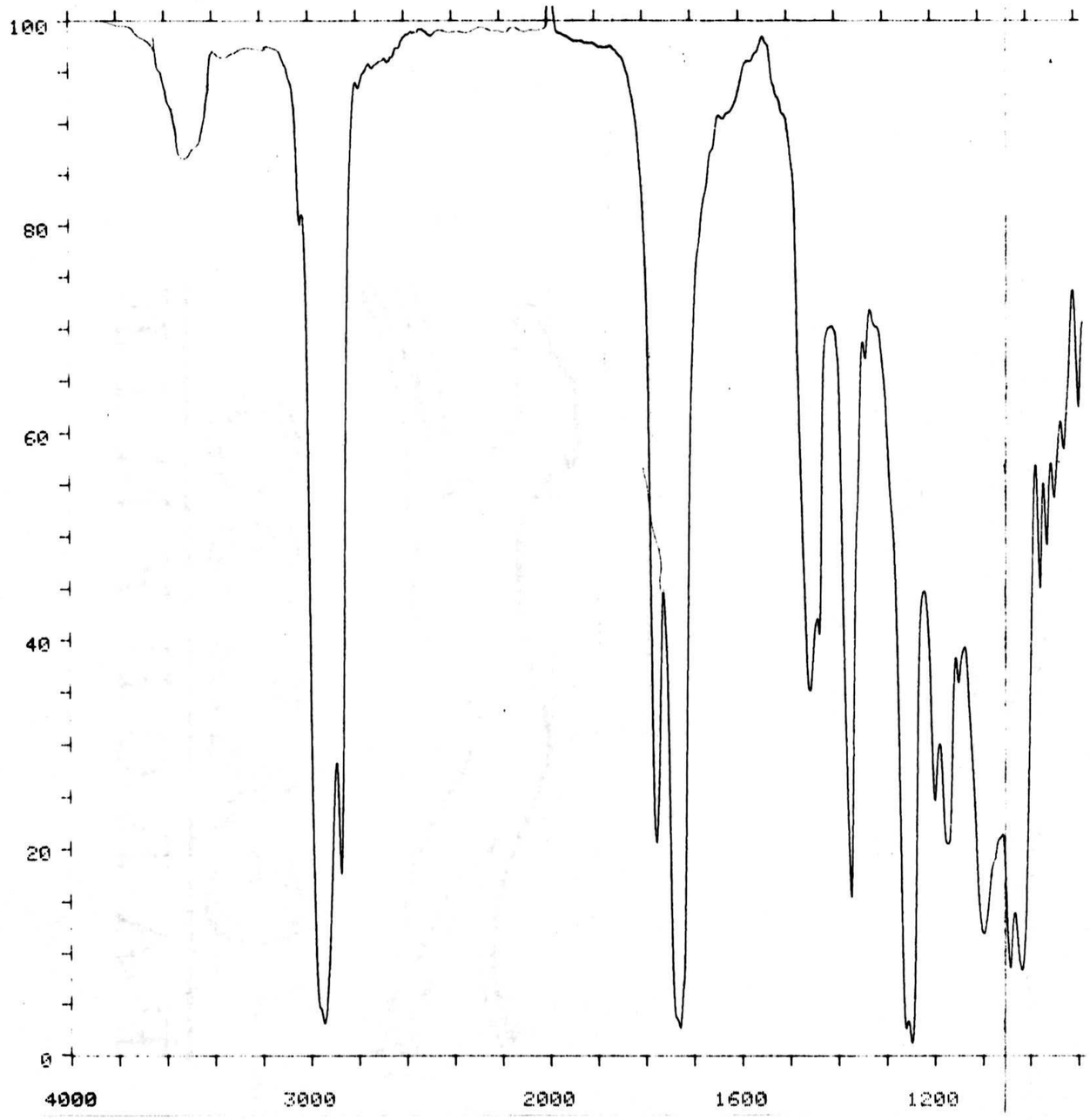


Figura 53 -Espectro de IR de 3α-acetoxi-23-hidroxi-cicloarta-26-oato de metilo (14).

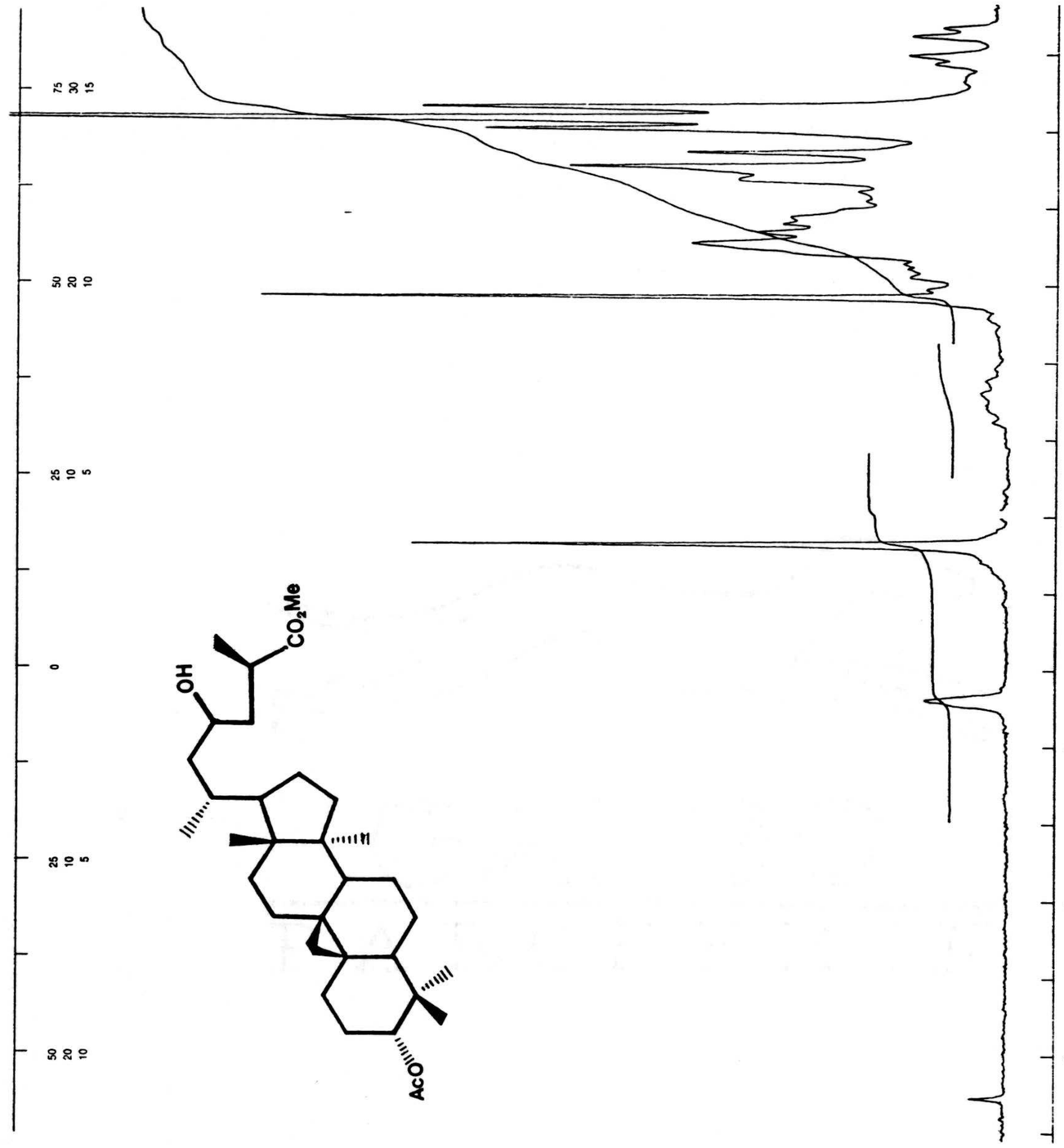


Figura 54 -Espectro de RMN-^{1}H de 3α-acetoxi-23-hidroxi-cicloarta-26-oato de metilo (14).

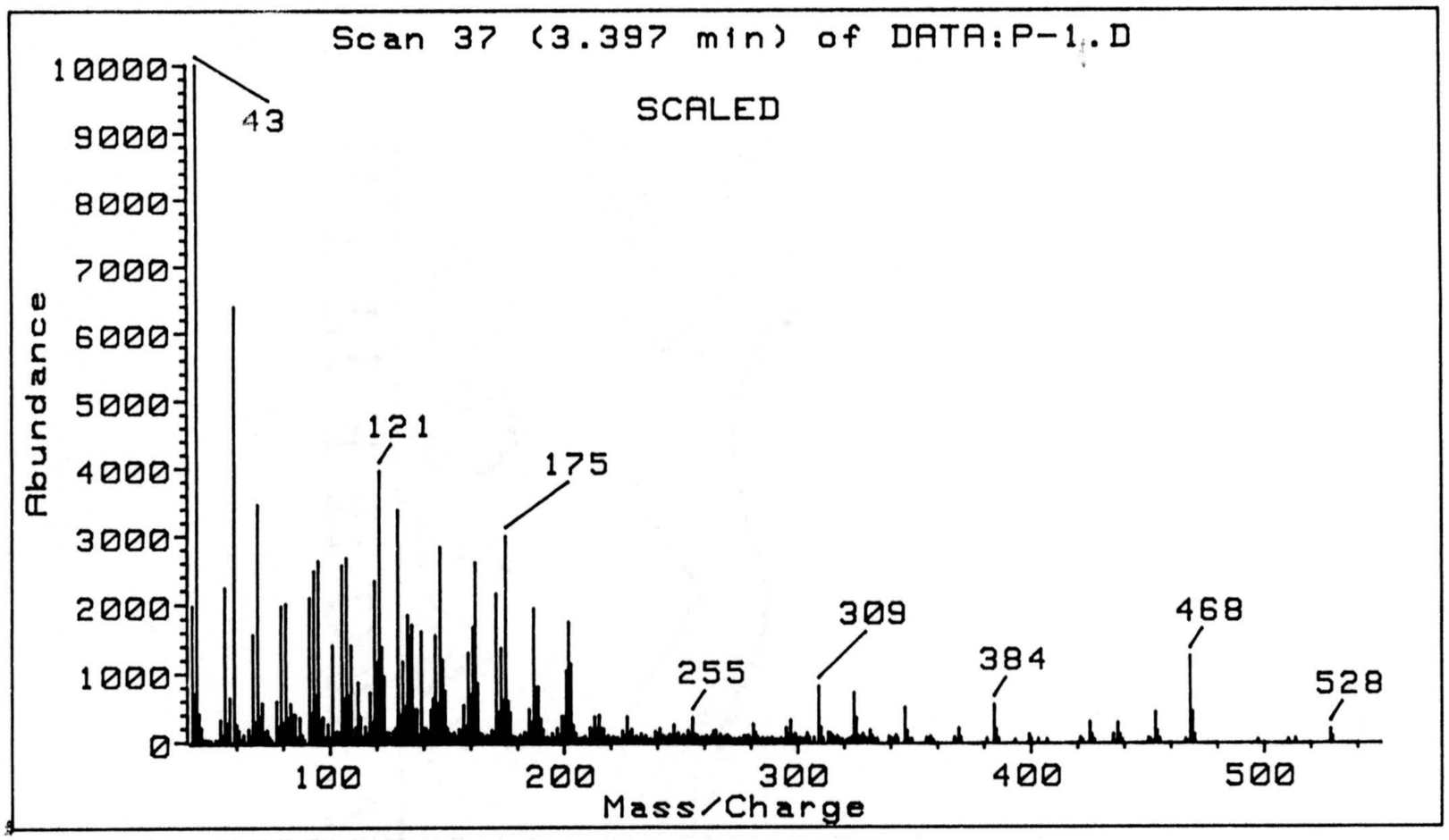


Figura 55 -Espectro de masas de 3α-acetoxi-23-oxo-cicloarta-26-oato de metilo (15).

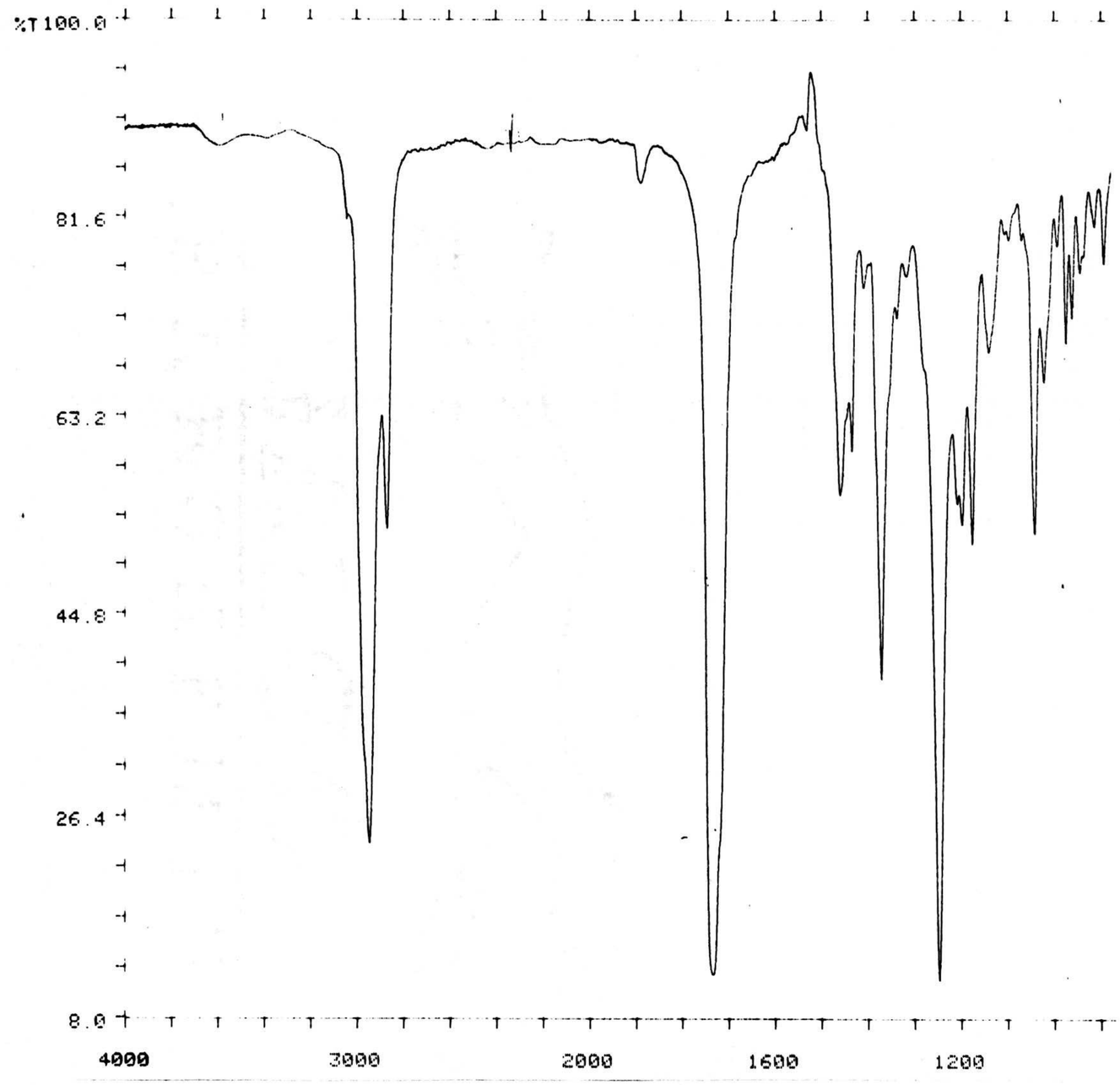


Figura 56 -Espectro de IR de 3α-acetoxi-23-oxo-cicloarta-26-oato de metilo (15).

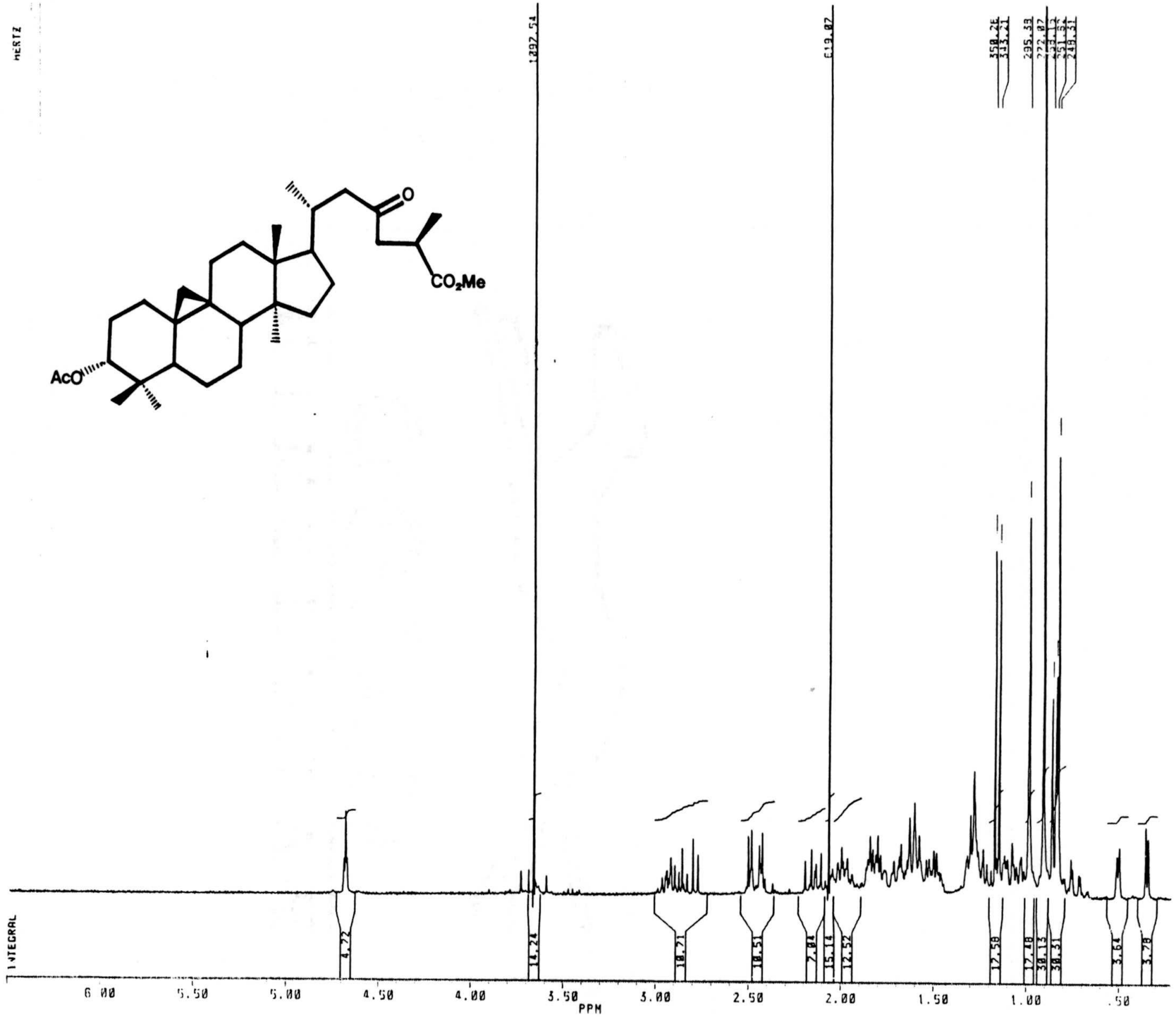


Figura 57 -Espectro de RMN-^{1}H de 3α-acetoxi-23-oxo-cicloarta-26-oato de metilo (15).

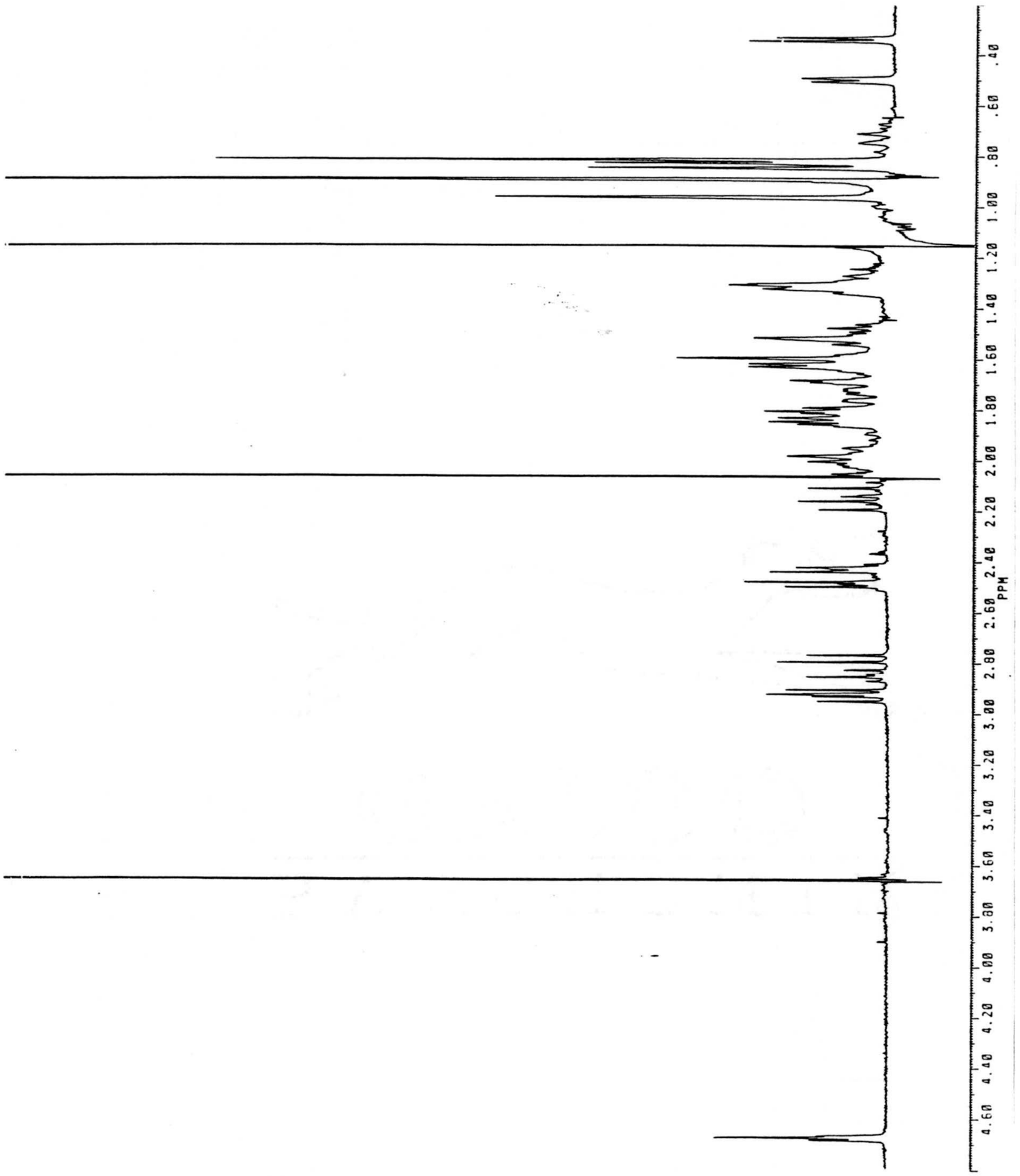


Figura 58 -Espectro de RMN-^{1}H de 3α-acetoxi-23-oxo-cicloarta-26-oato de metilo (15) irradiación del Me-27.

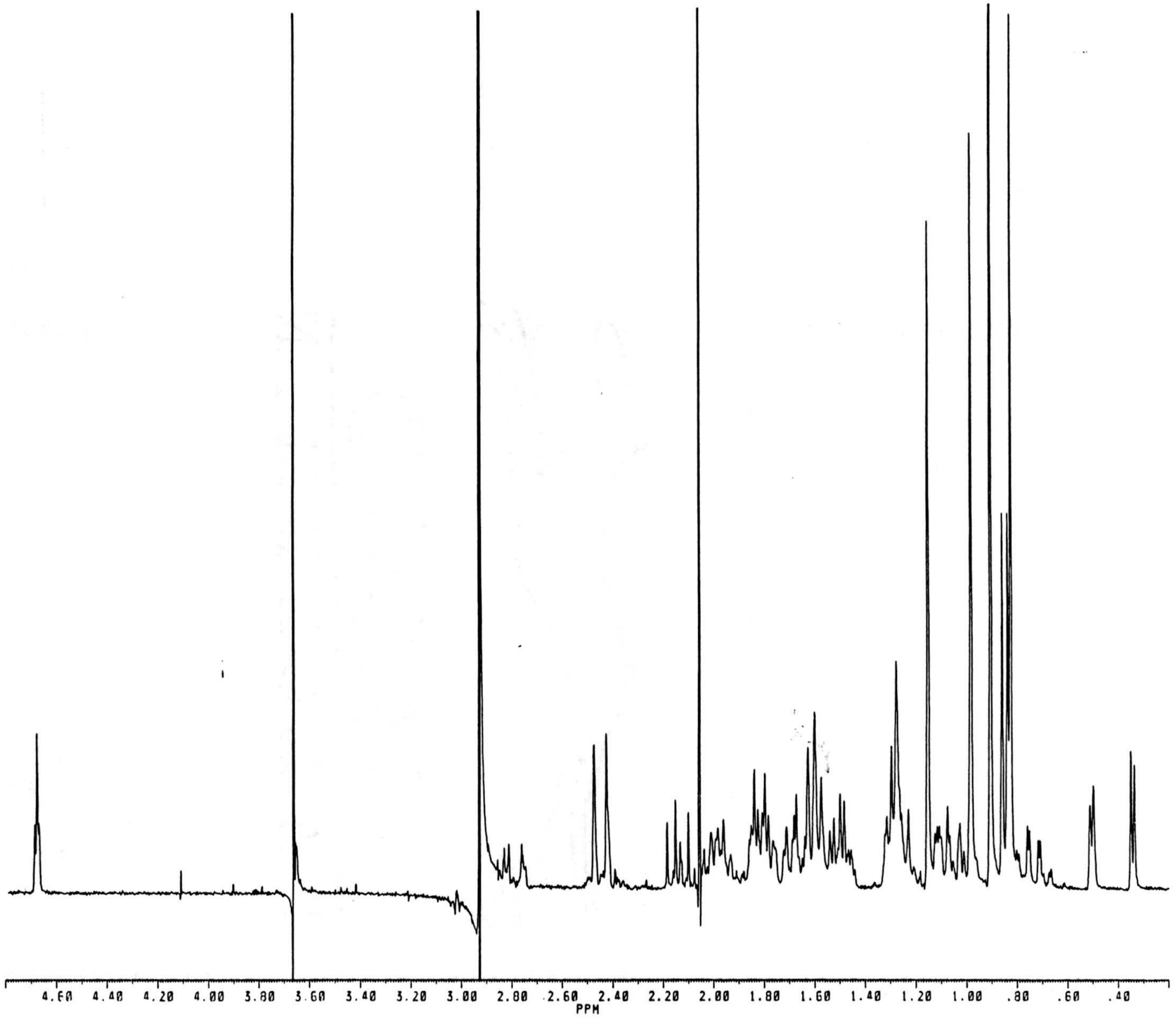


Figura 59 -Espectro de RMN-^{1}H de 3α-acetoxi-23-oxo-cicloarta-26-oato de metilo (15) irradiación de H-25.

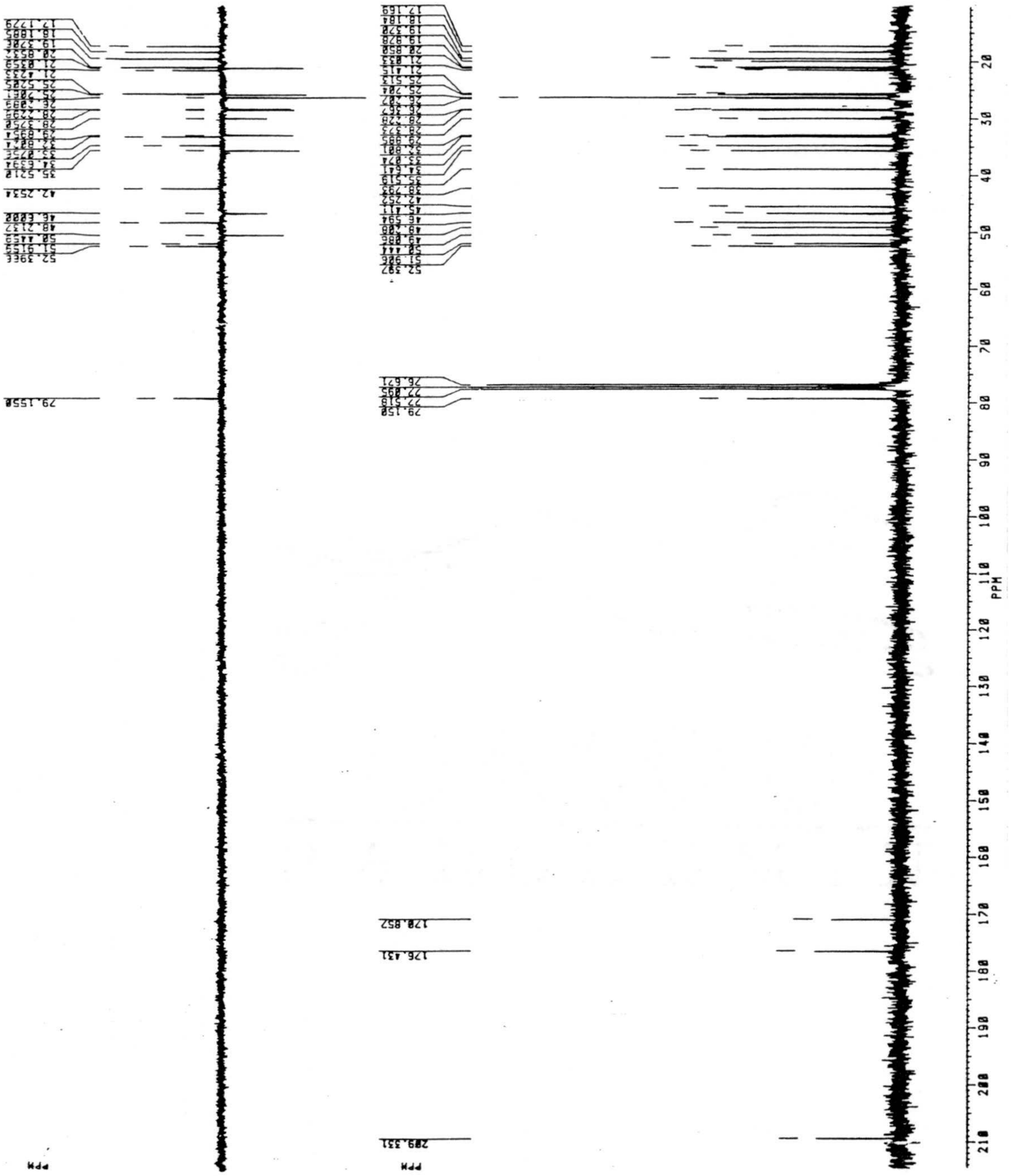


Figura 60 -Espectro de RMN-^{13}C de 3α-acetoxi-23-oxo-cicloarta-26-oato de metilo (15).

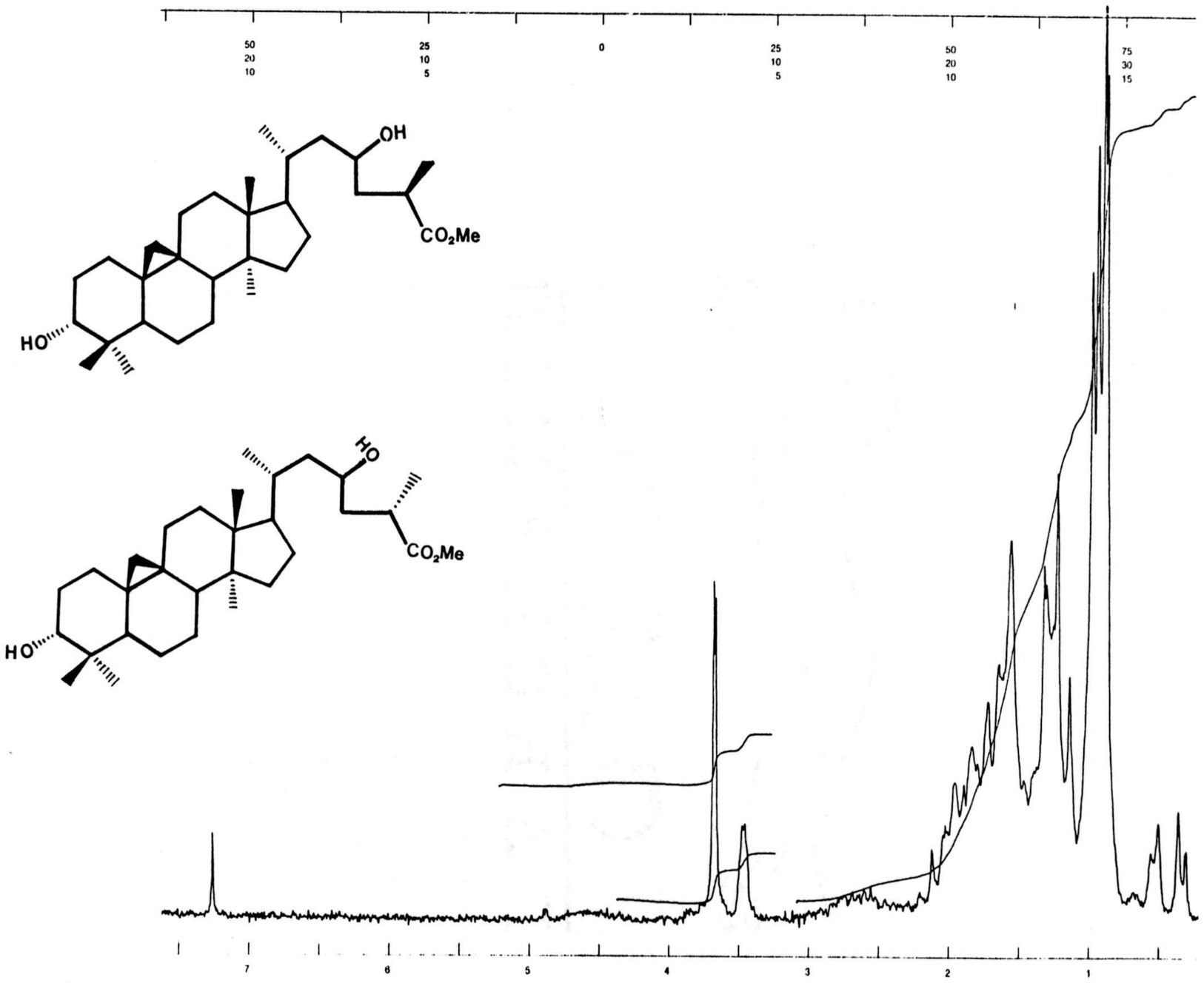


Figura 61 -Espectro de RMN-^{1}H de (25R y 25S) 3α,23-dihidroxi-cicloarta-26-oato de metilo (16) y (17), y de T-2.

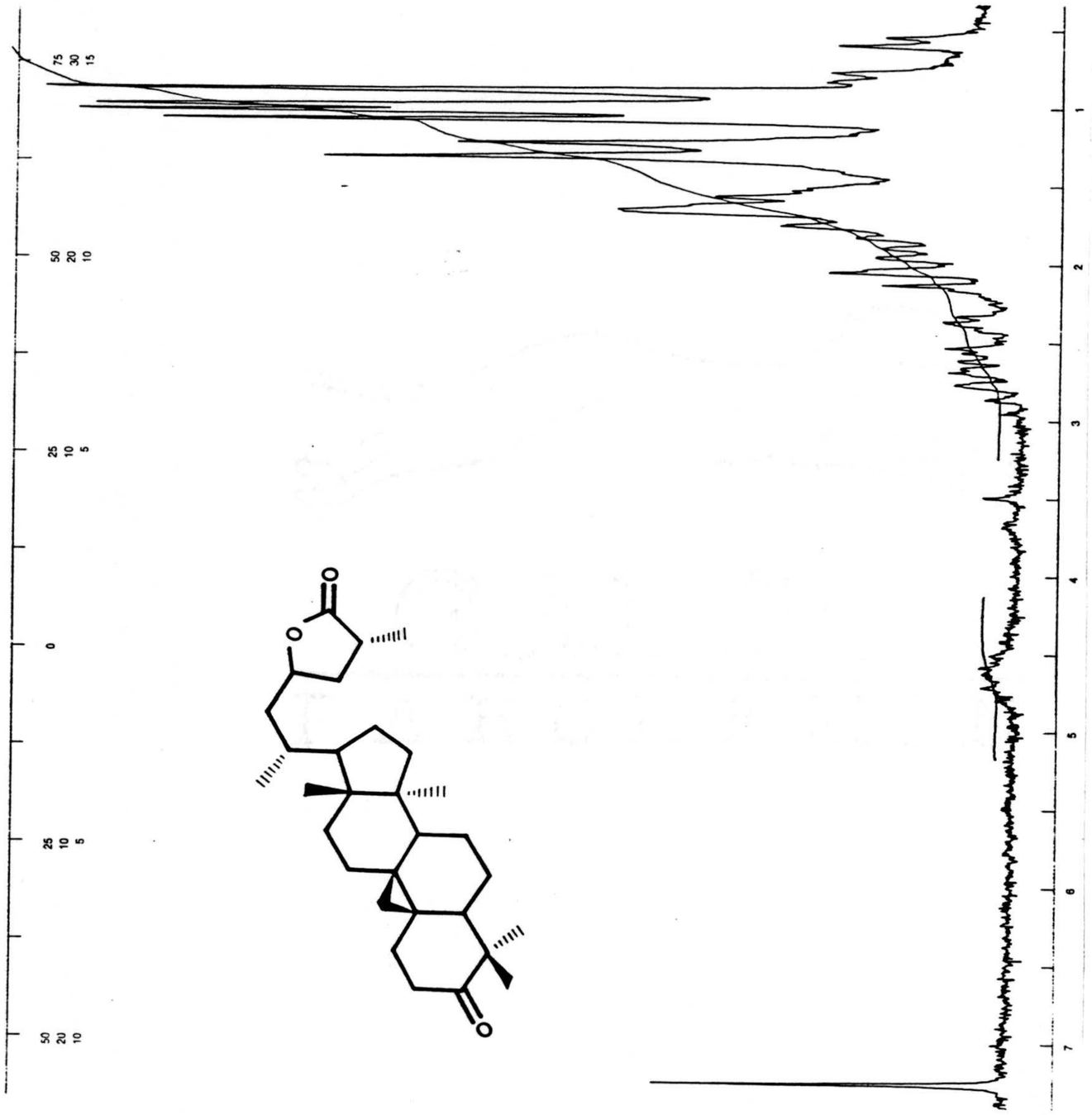


Figura 62 -Espectro de RMN-^{1}H de 3-oxo-cicloarta-23,26-olida (18)

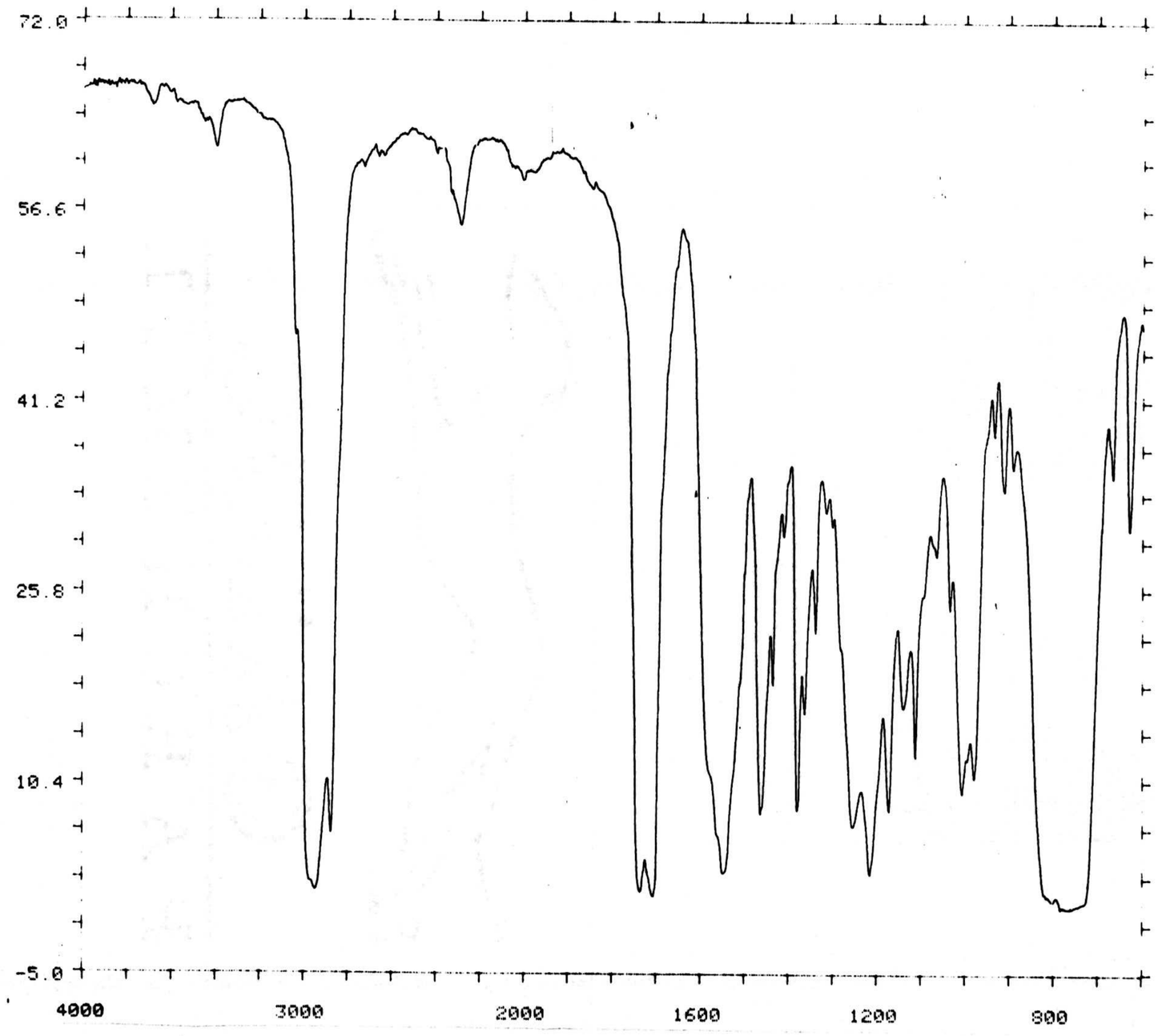


Figura 63 -Espectro de IR de (25R y 25S) 3,23-dioxo-cicloarta-26-oato de metilo (19) y (20).

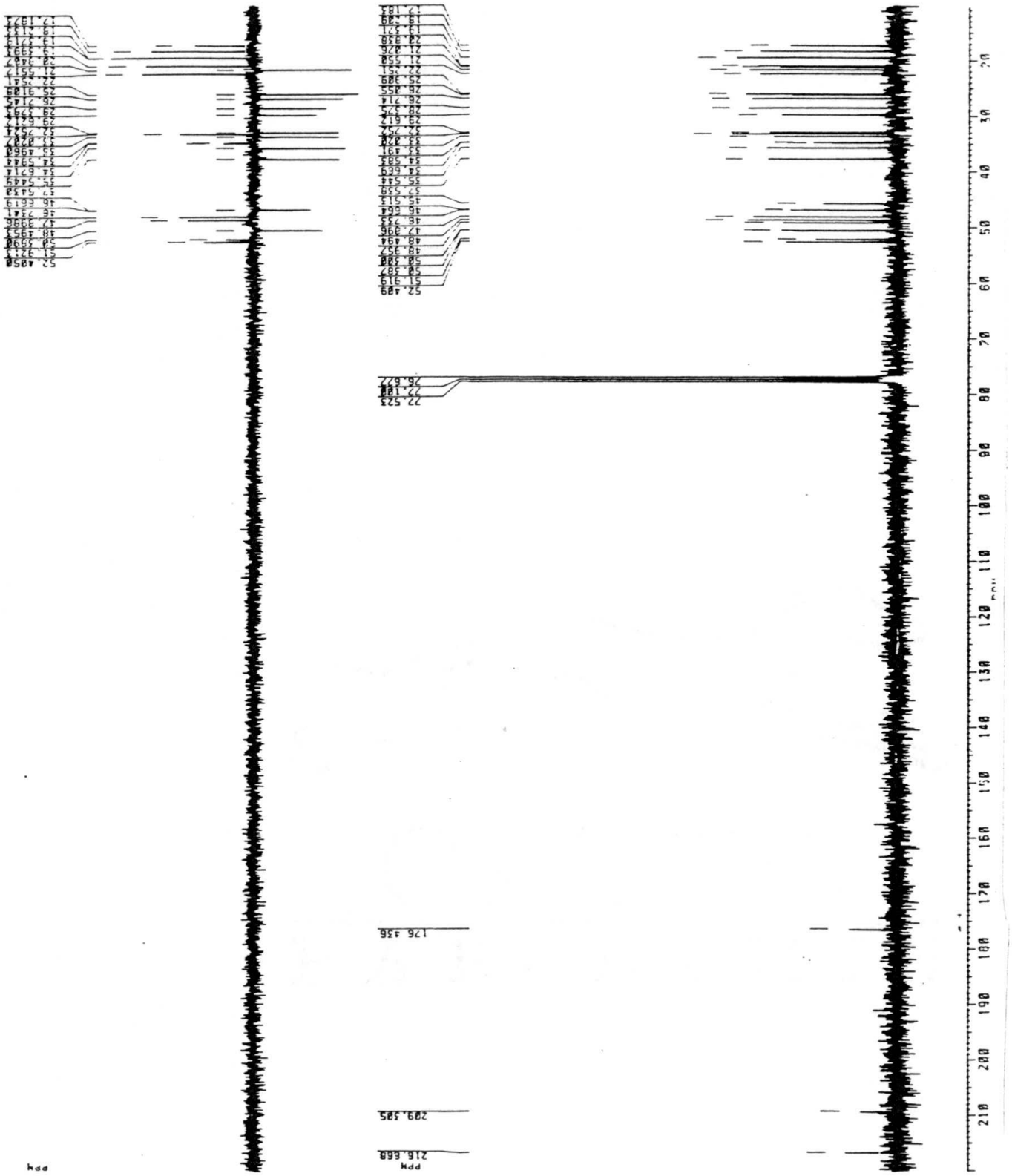


Figura 64 -Espectro de RMN-^{13}C de (25R y 25S) 3,23-dioxo-ciclo-arta-26-oato de metilo (19) y (20).

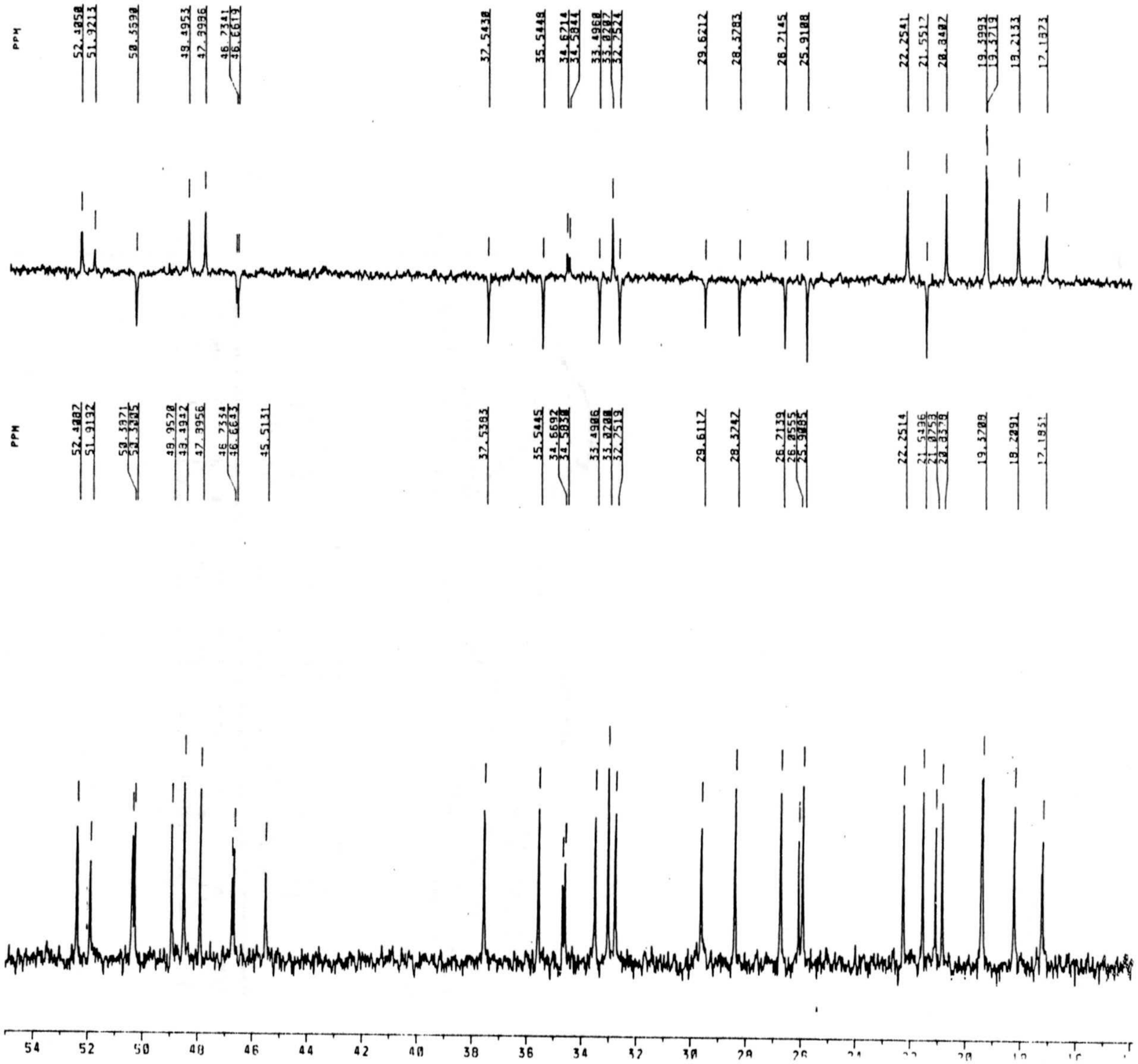


Figura 65 -Espectro de RMN-^{13}C de (25R y 25S) 3,23-dioxo-ciclo-arta-26-oato de metilo (19) y (20) (ampliación).

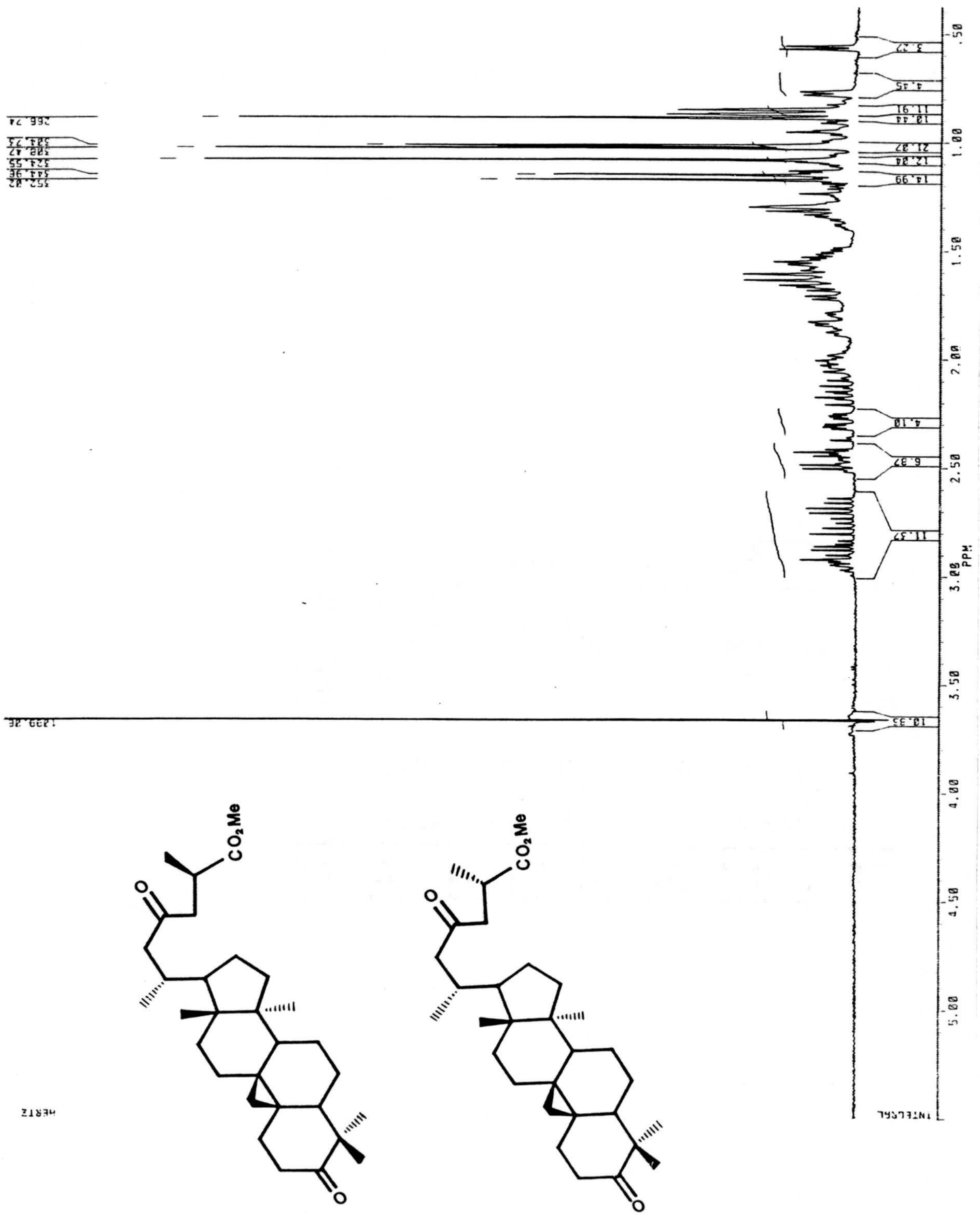


Figura 66 -Espectro de RMN-^{1}H de (25R y 25S) 3,23-dioxo-cicloarta
-26-oato de metilo (19) y (20).

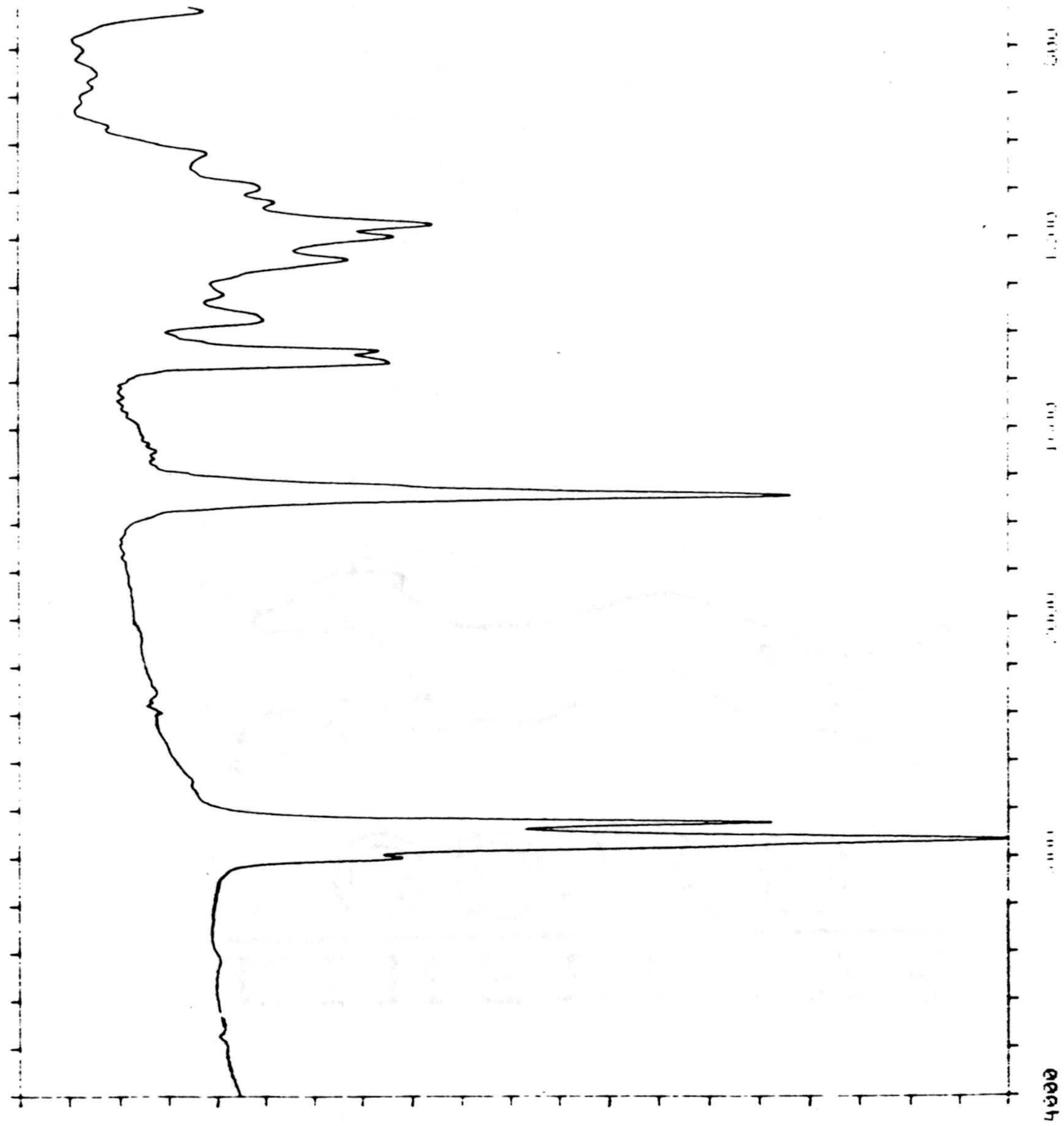


Figura 67 -Espectro de IR de oleato de metilo (A-1).

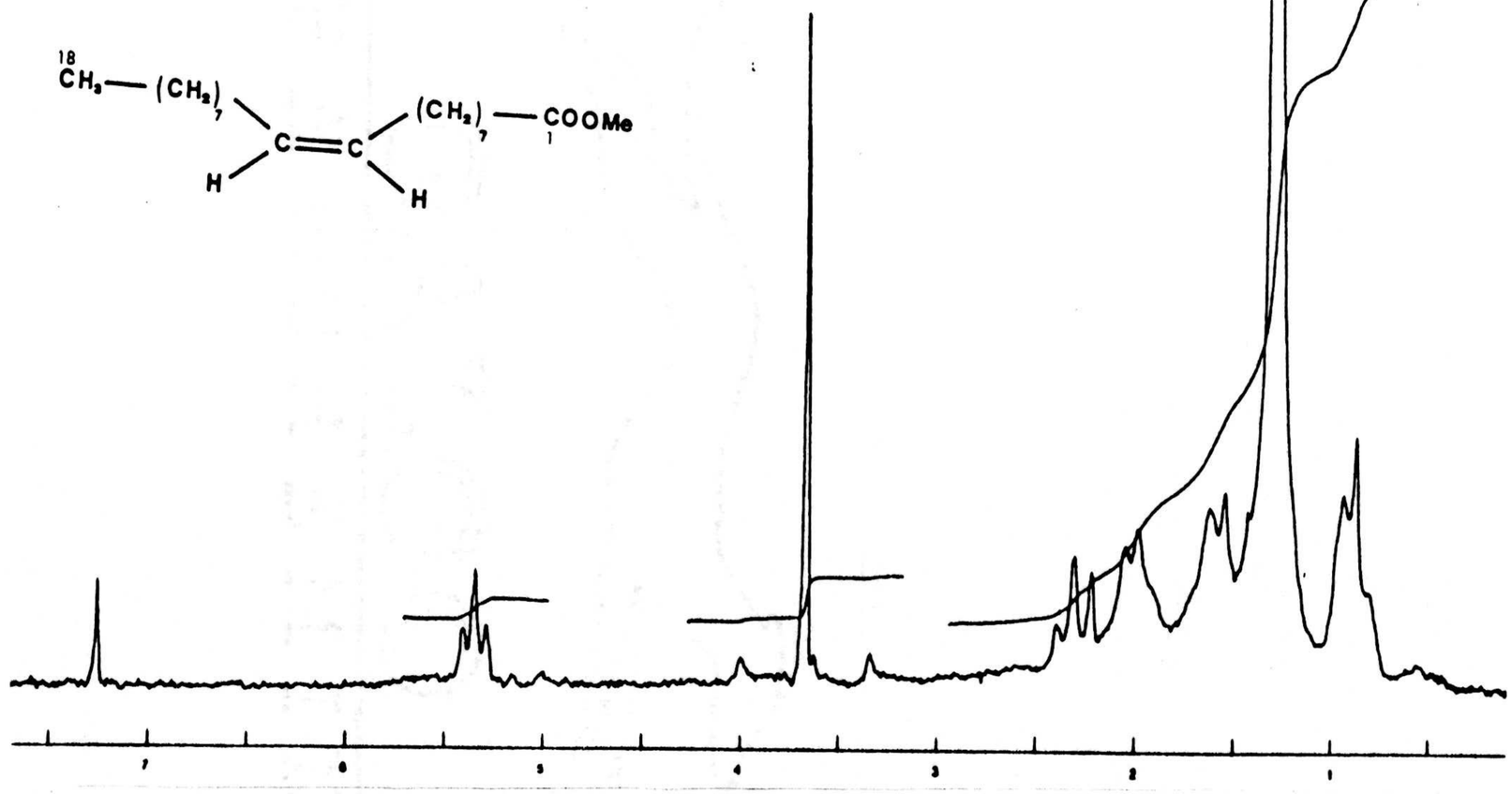


Figura 68 -Espectro de RMN-^{1}H de oleato de metilo (A-1).

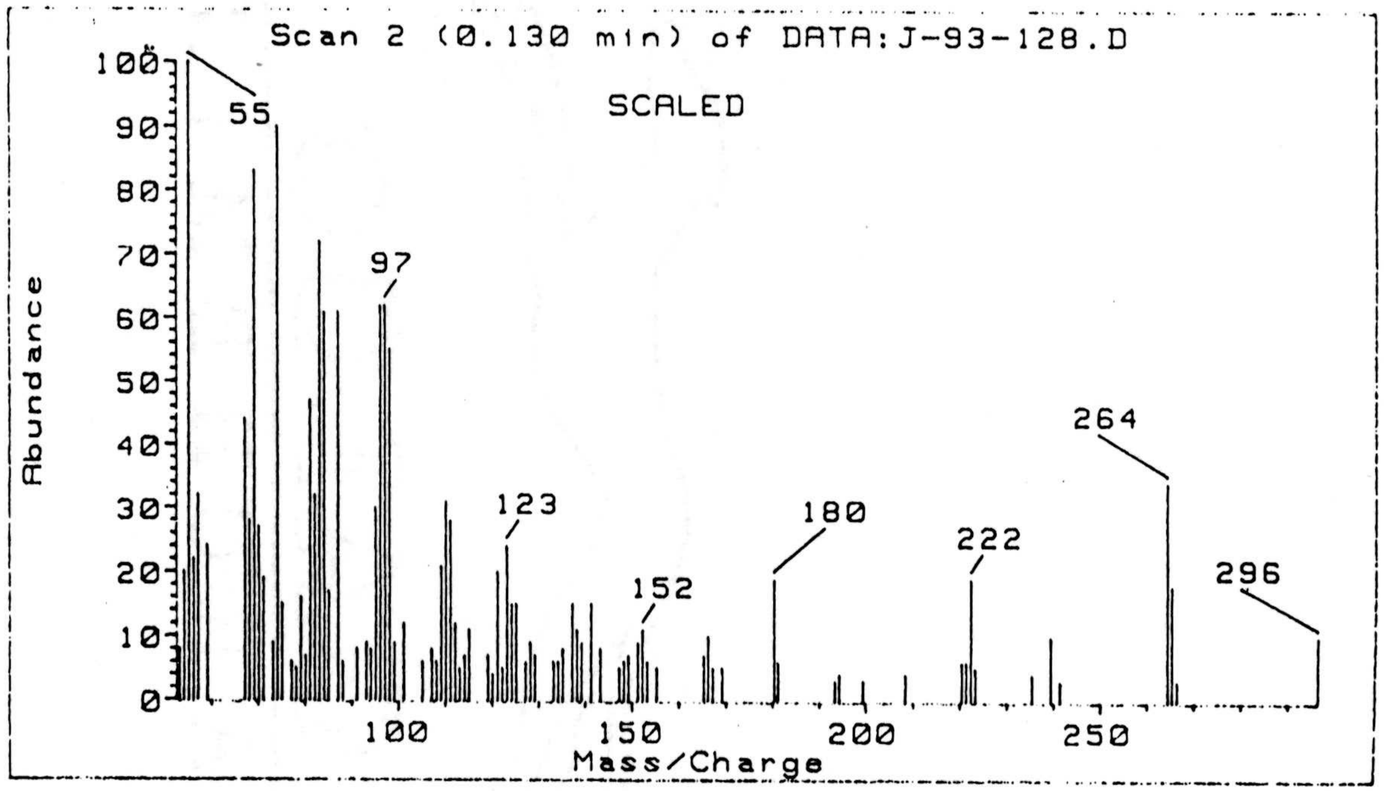


Figura 69 -Espectro de masas de oleato de metilo (A-1).

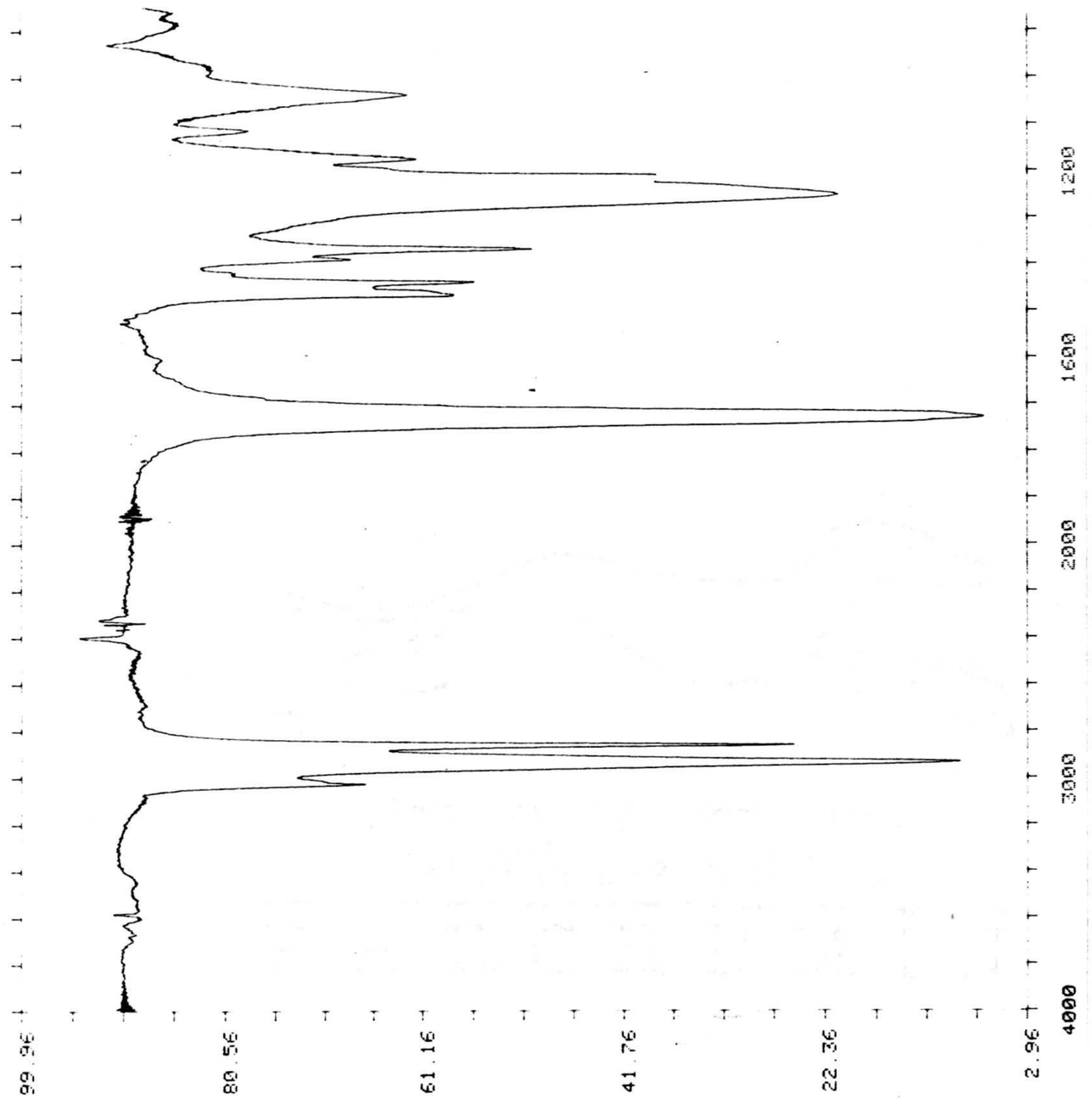


Figura 70 -Espectro de IR de la sustancia A-2.

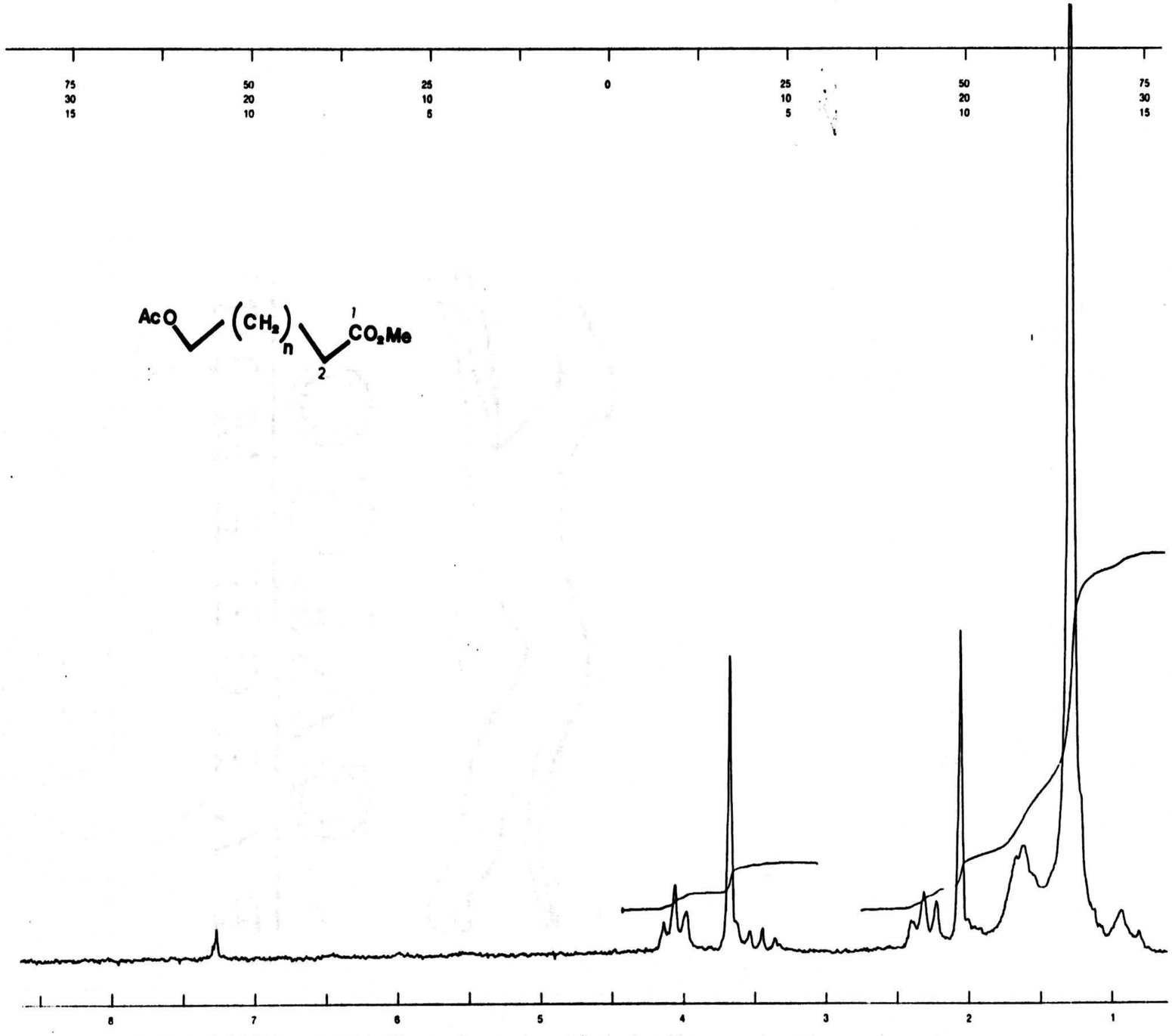


Figura 71 -Espectro de RMN-^{1}H dela sustancia A-2.

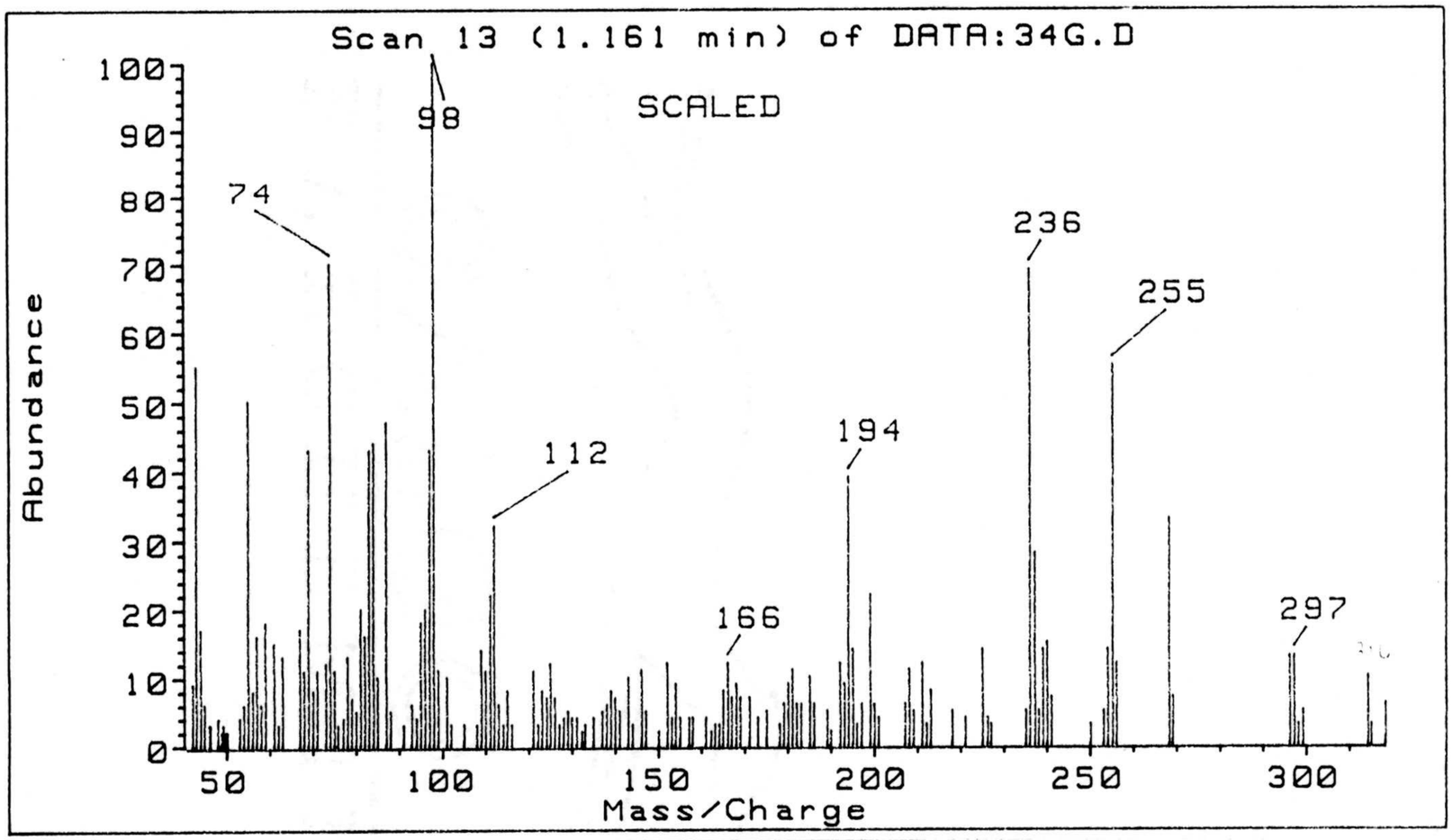


Figura 72 -Espectro de masas de la sustancia A-2.

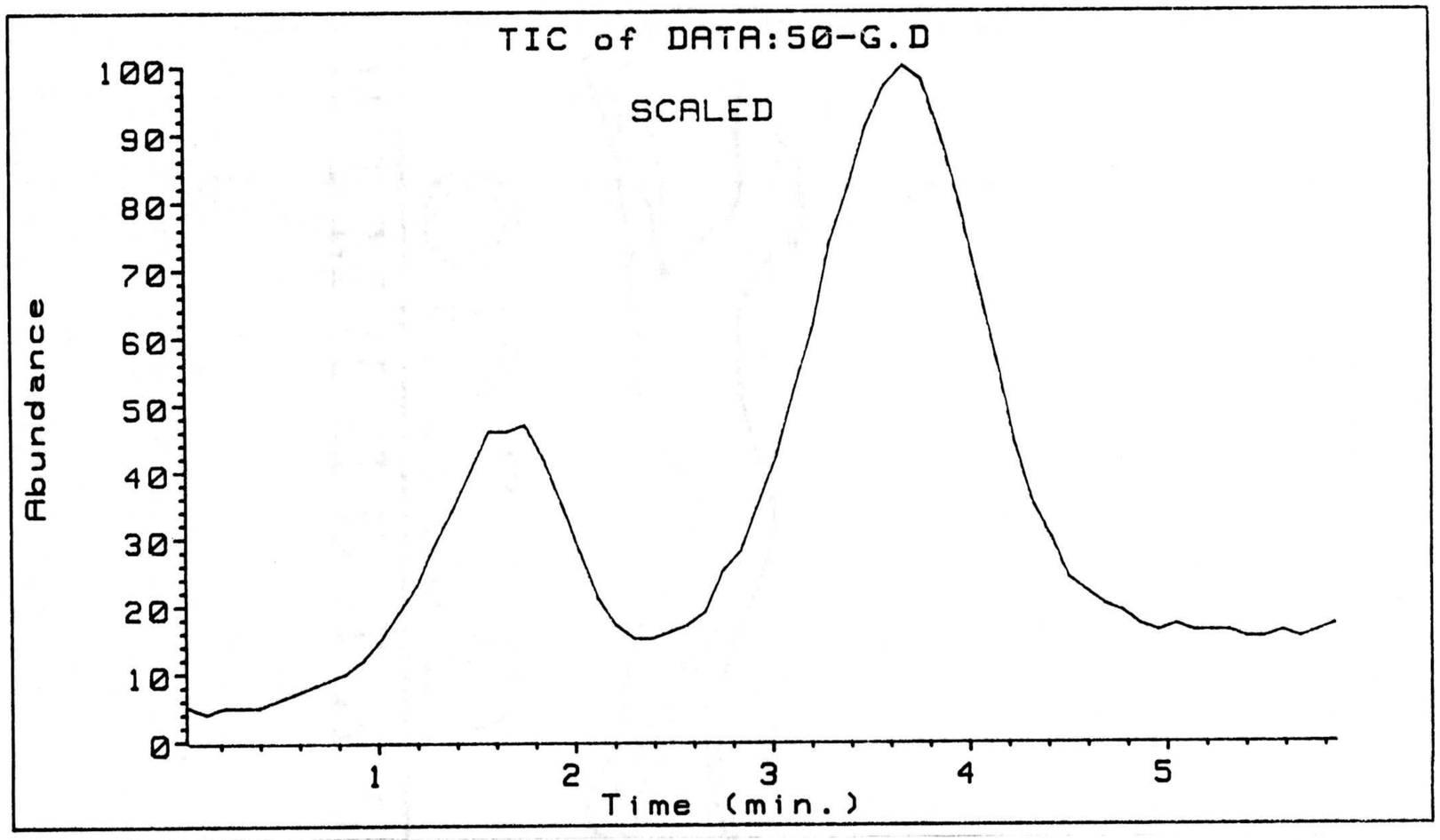


Figura 73 -Diagrama de ionización de la mezcla de sustancias A-3 y A-4.

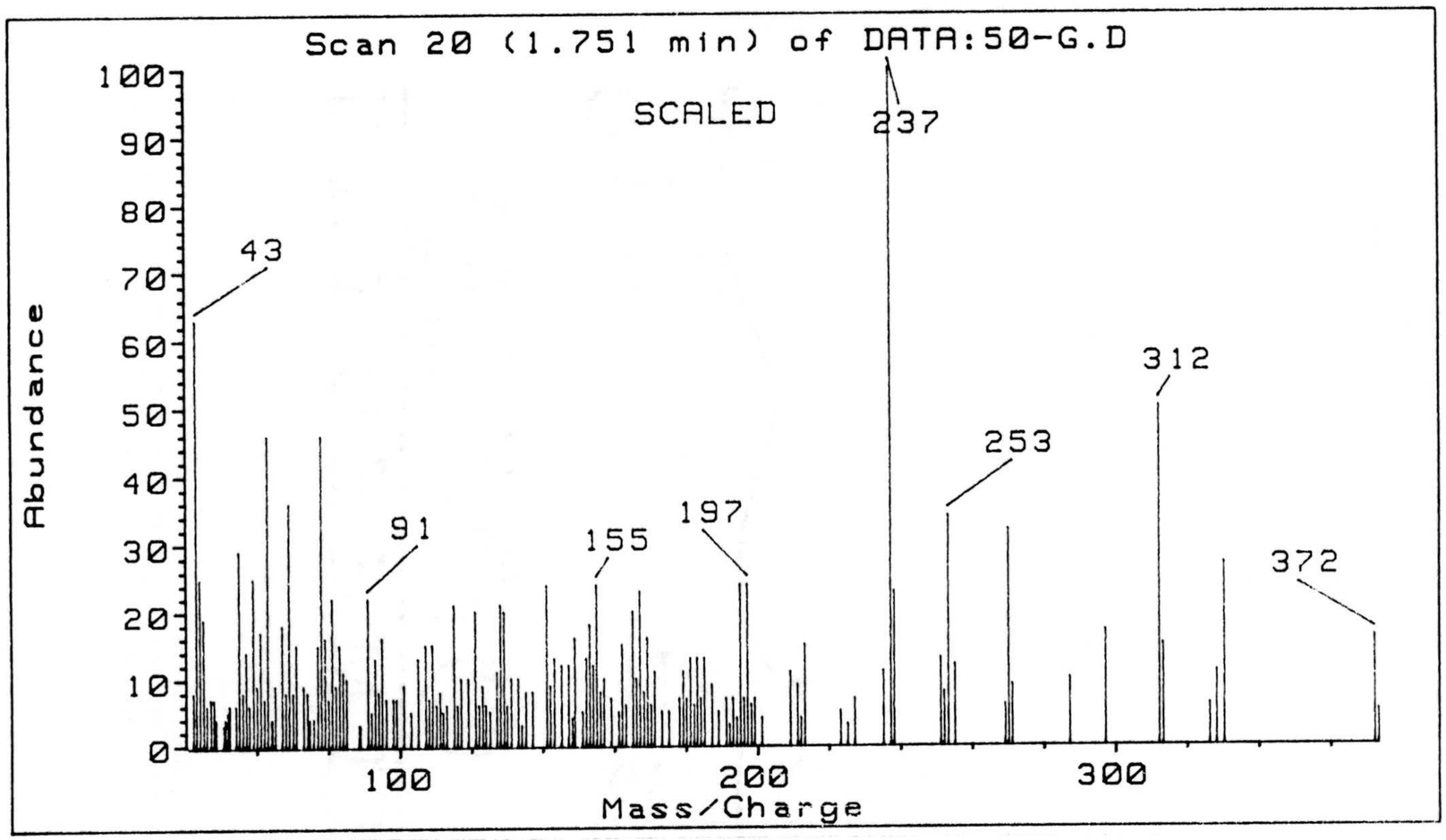


Figura 74 -Espectro de masas de la sustancia A-3.

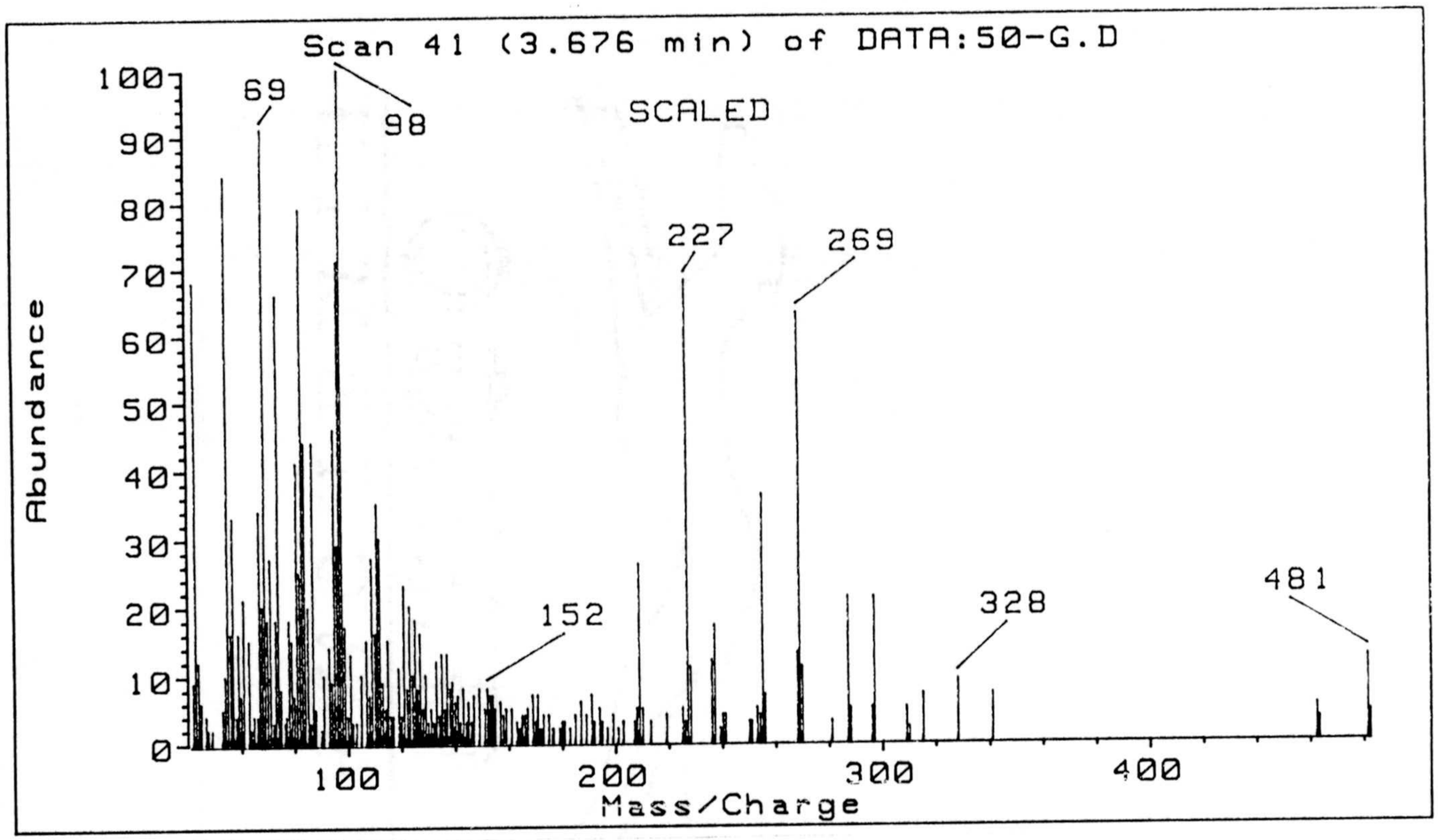


Figura 75 -Espectro de masas de la sustancia A-4.

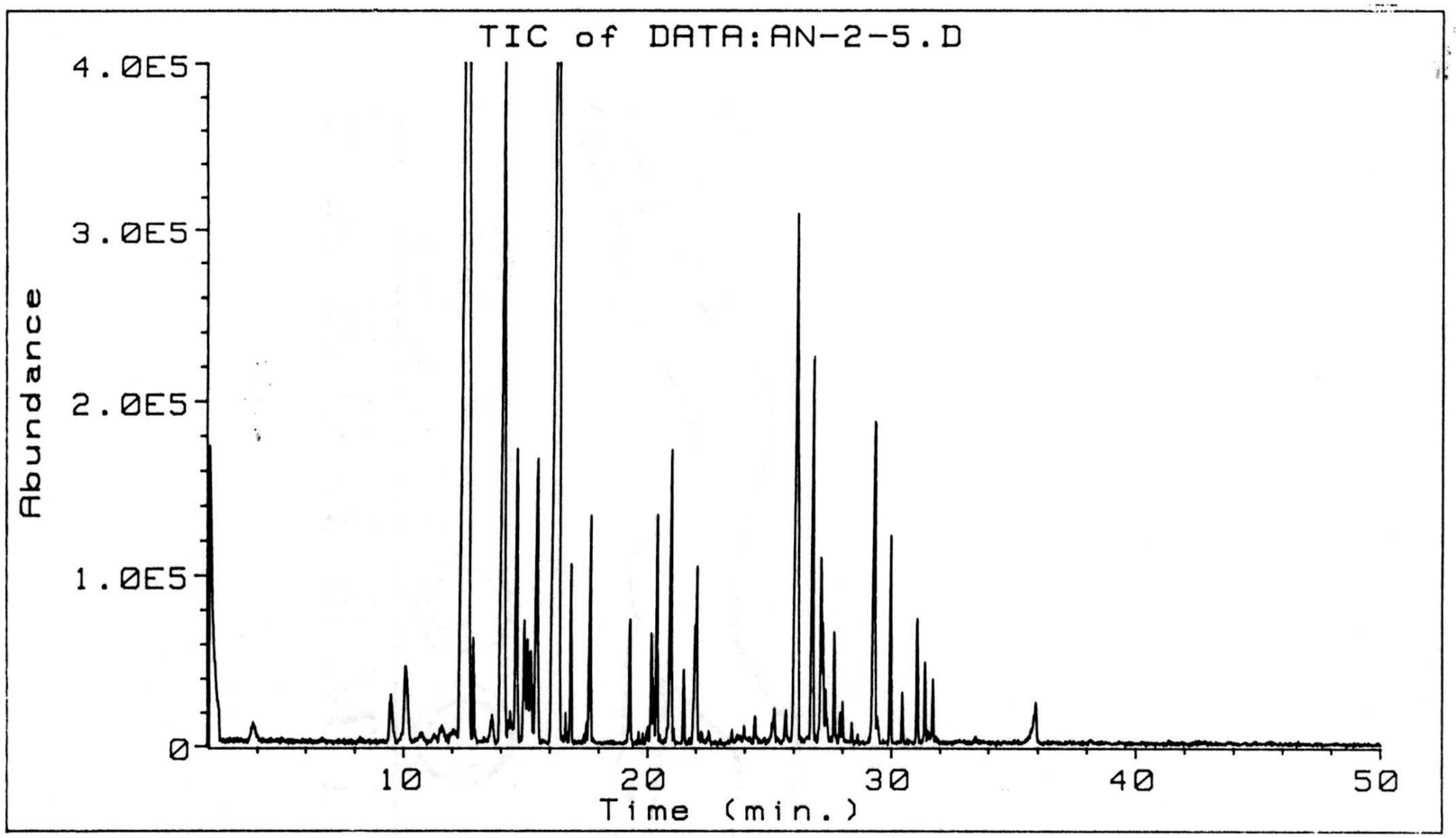


Figura 76 -Cromatograma de la agrupación A_1.

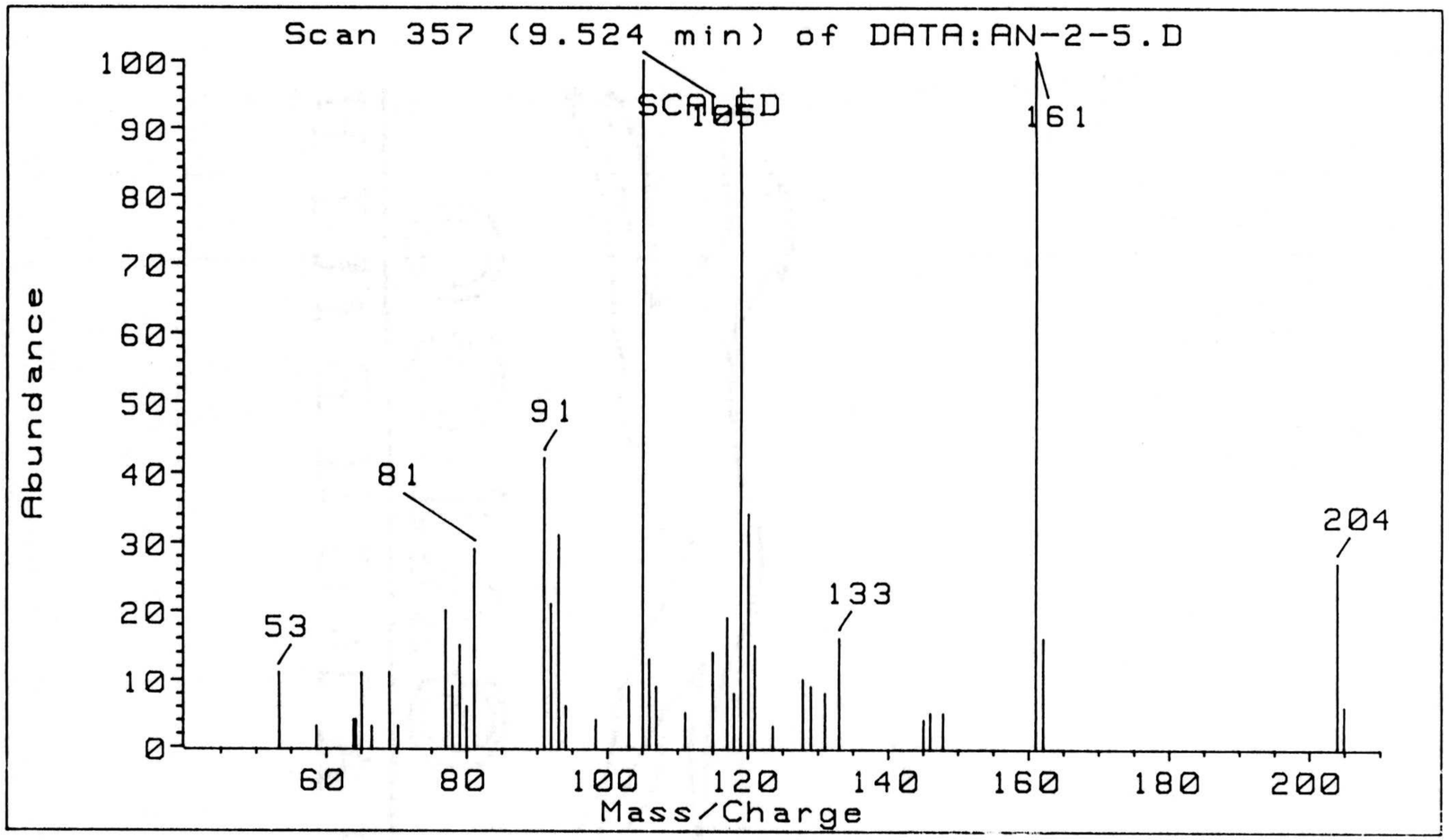


Figura 77 -Espectro de masas de α-cubebeno (S-1).

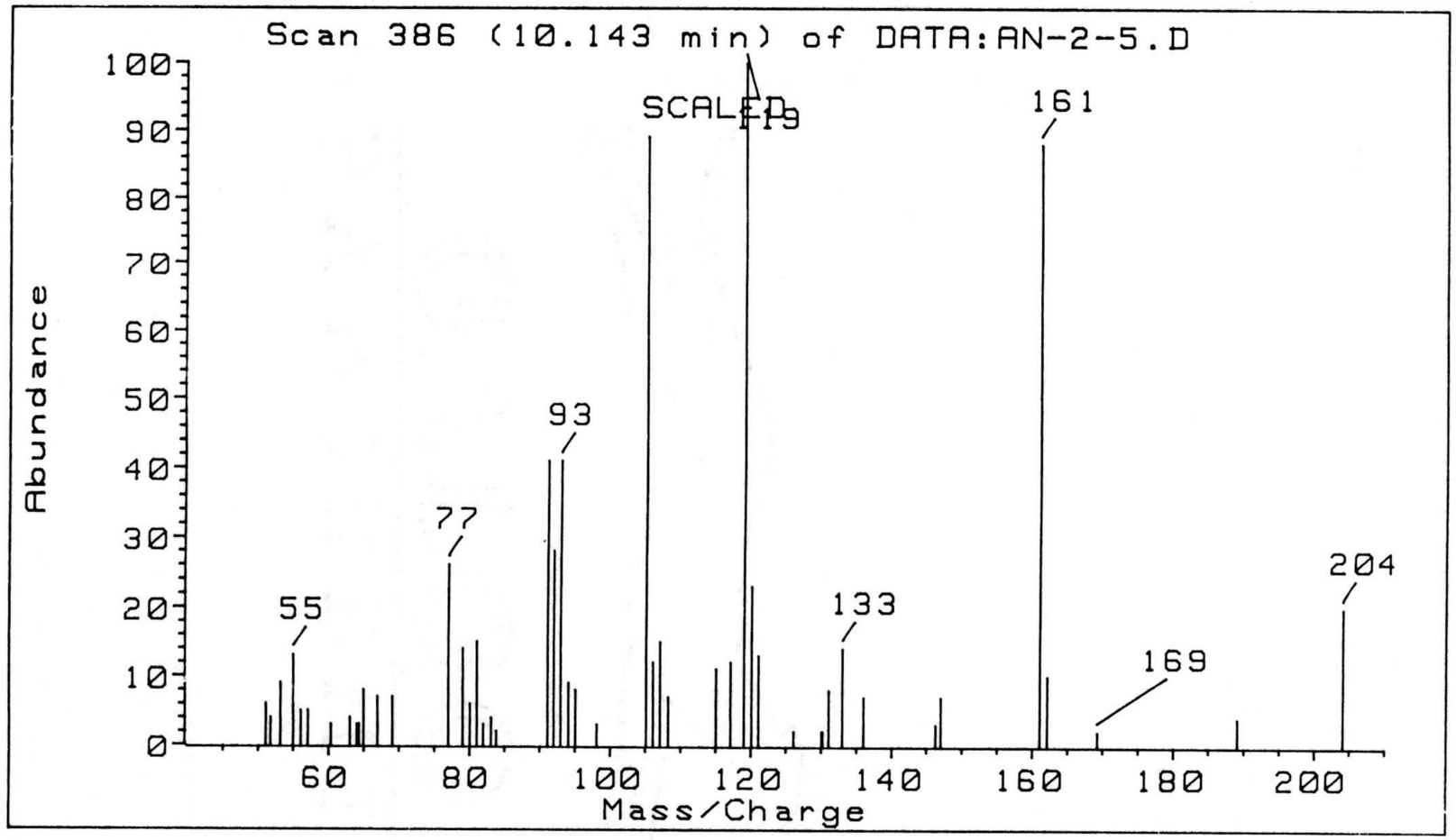


Figura 78 -Espectro de masas de α-copaeno (S-2).

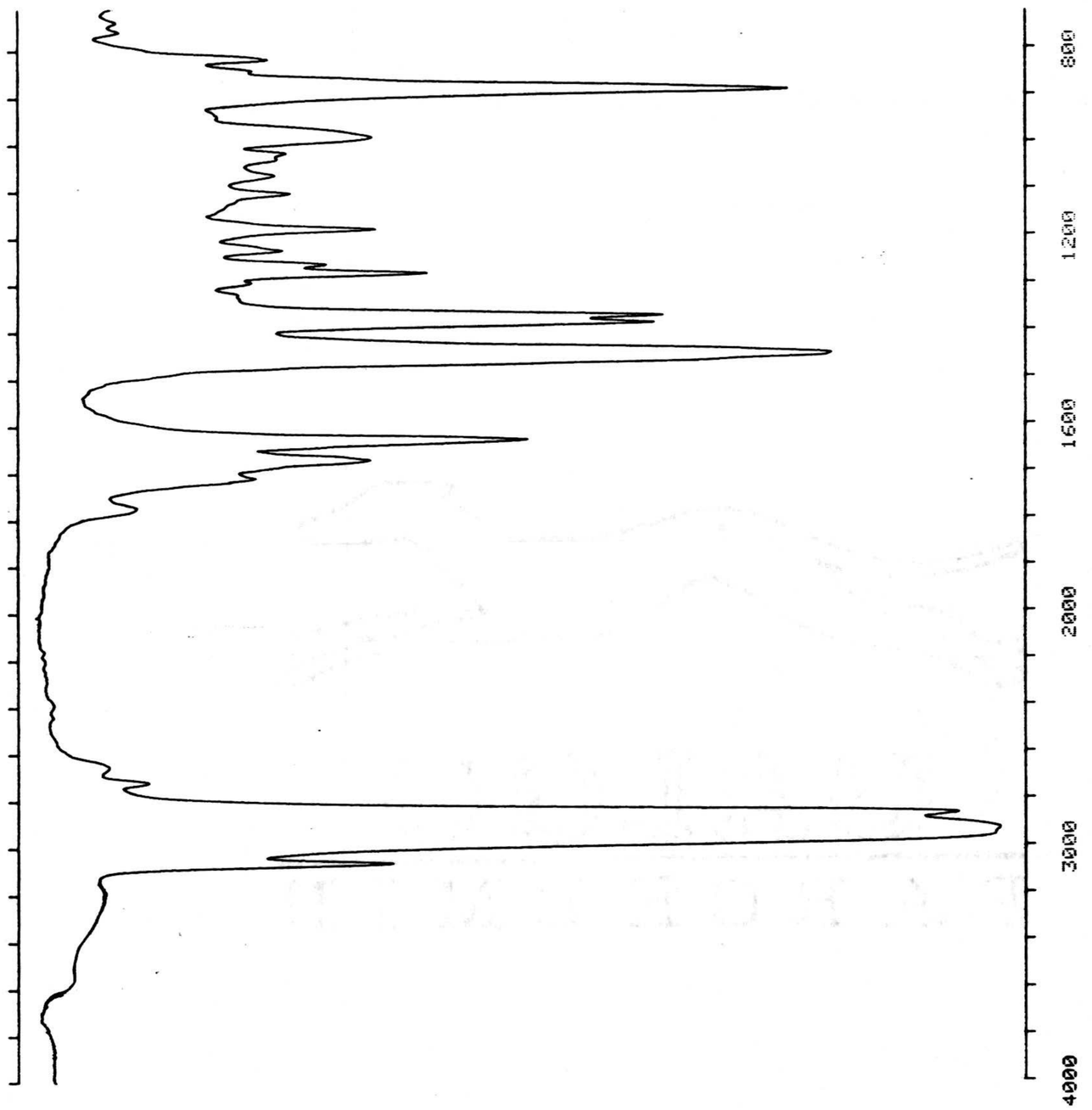


Figura 79 -Espectro de IR de β-cariofileno (S-3).

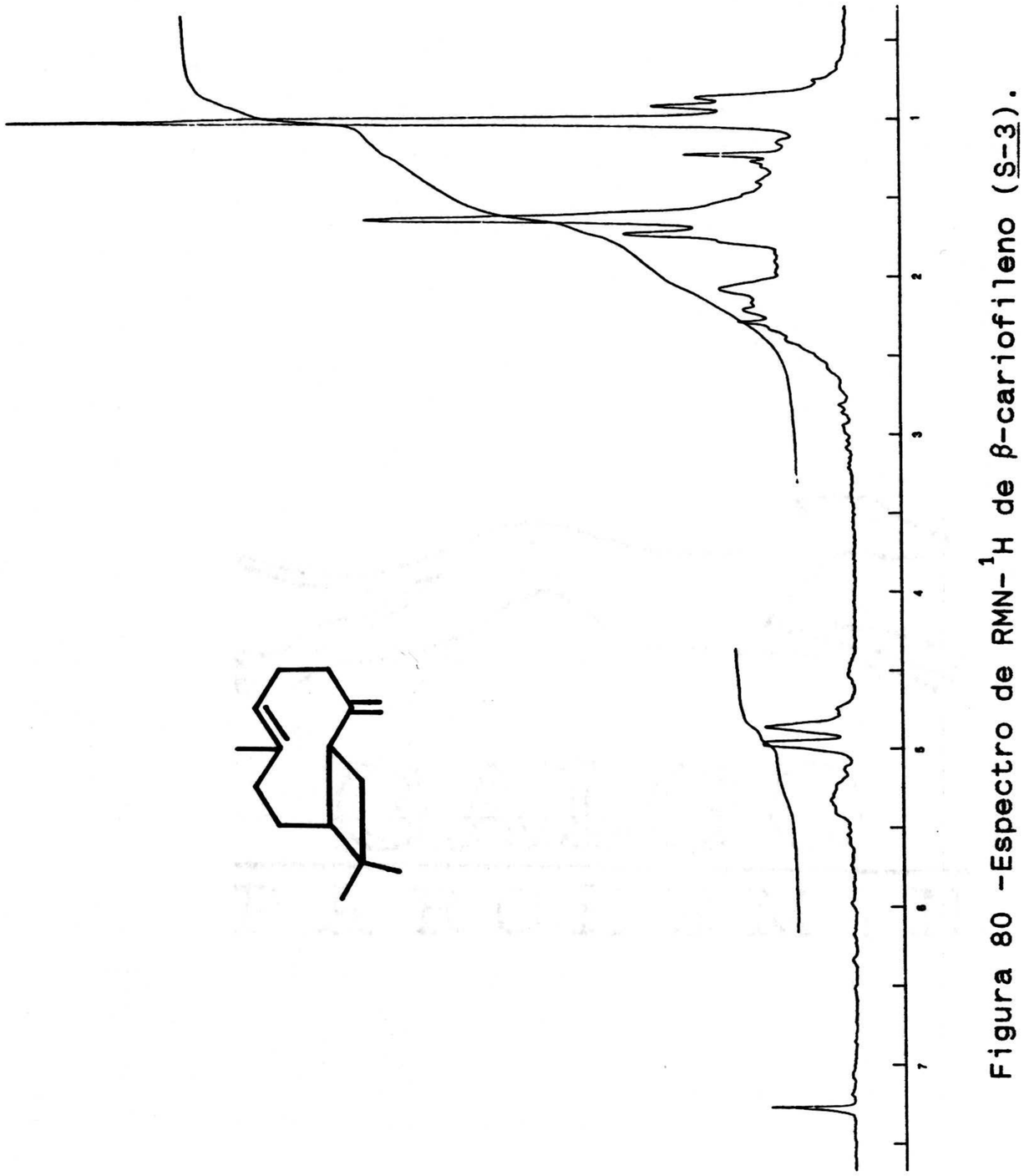


Figura 80 -Espectro de RMN-^{1}H de β-cariofileno (S-3).

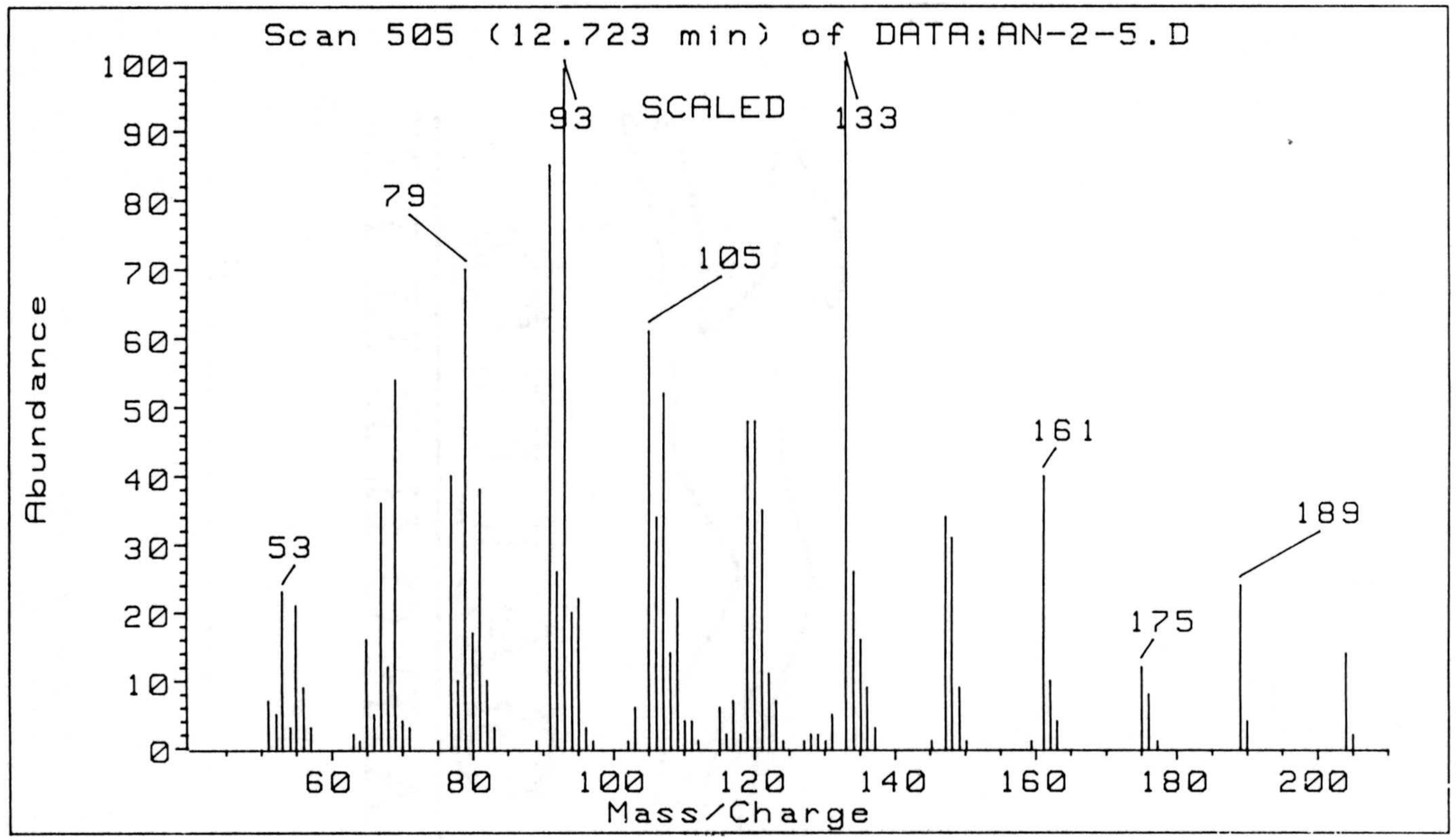


Figura 81 -Espectro de masas de β-cariofileno (S-3).

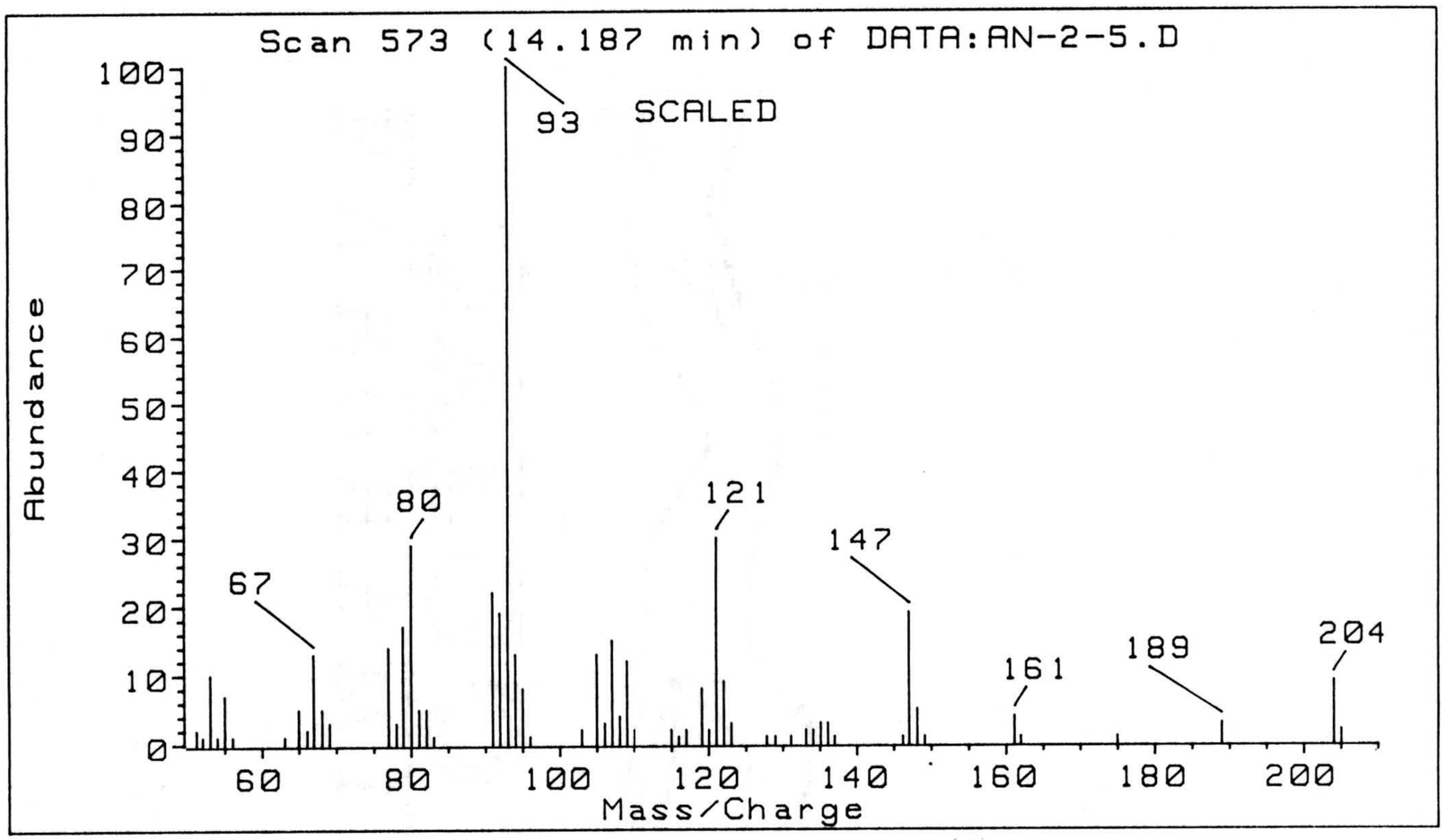


Figura 82 -Espectro de masas de α-humuleno (S-4).

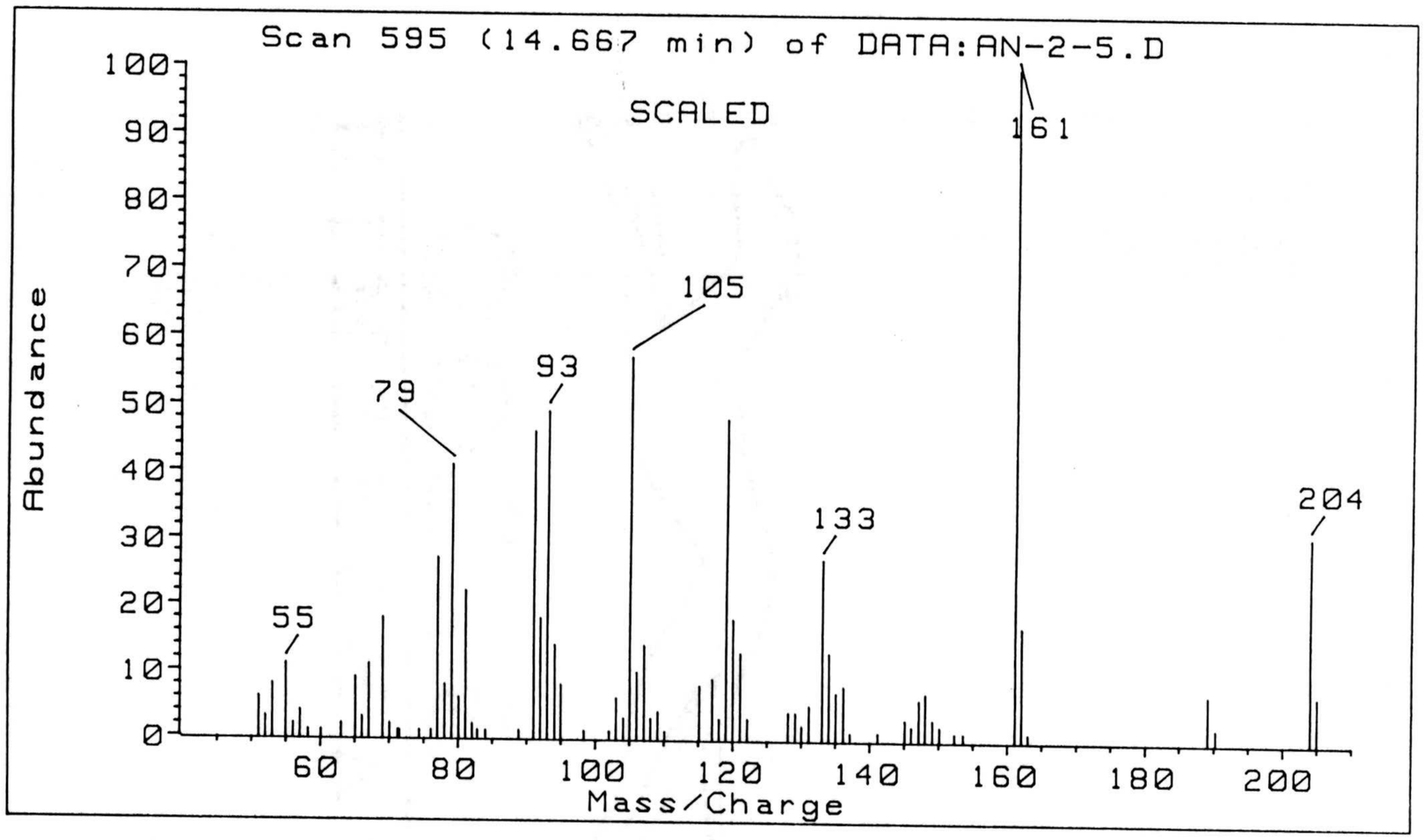


Figura 83 -Espectro de masas de γ-muroleno (S-5).

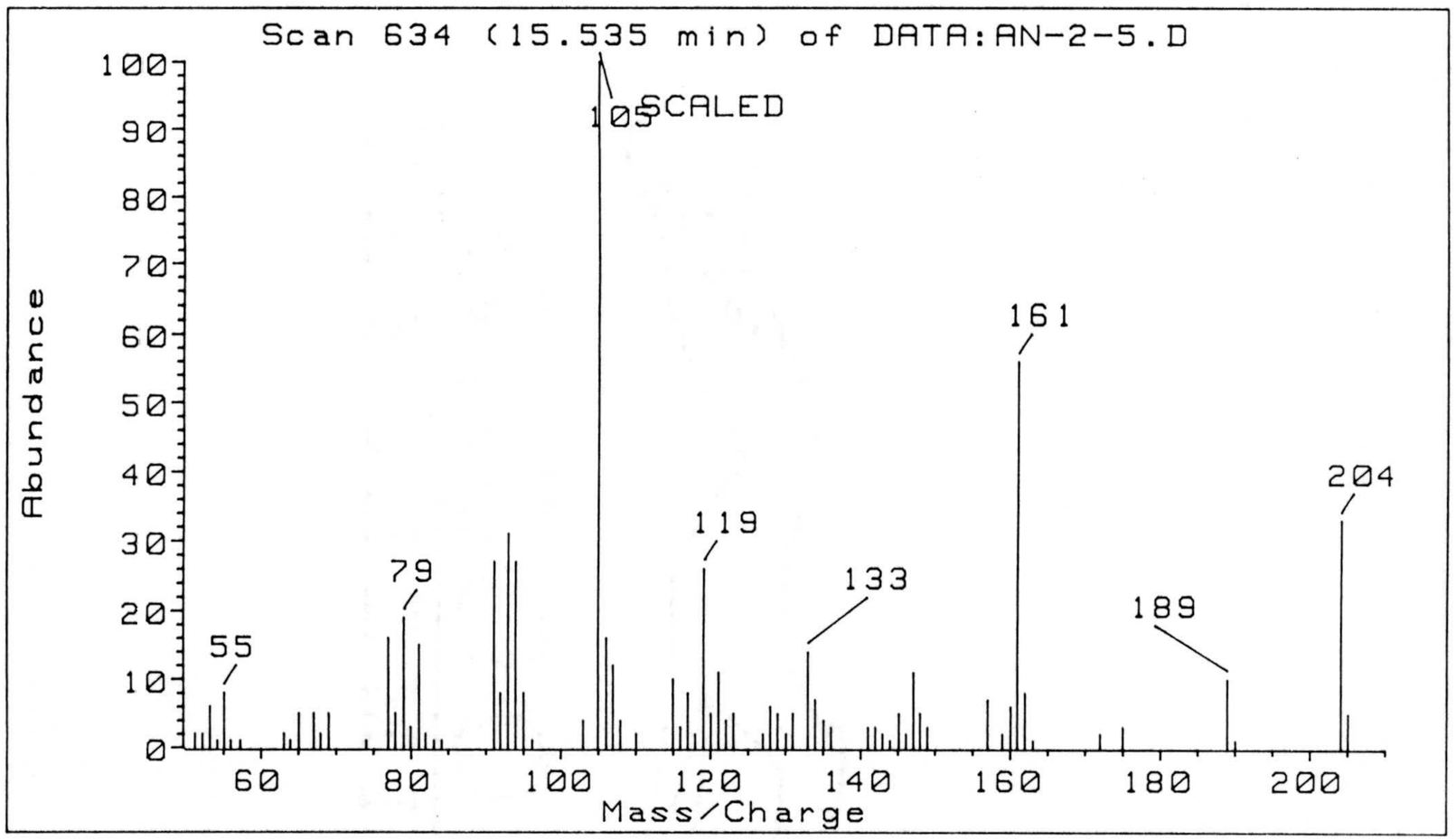


Figura 84 -Espectro de masas de α-muroleno (S-6).

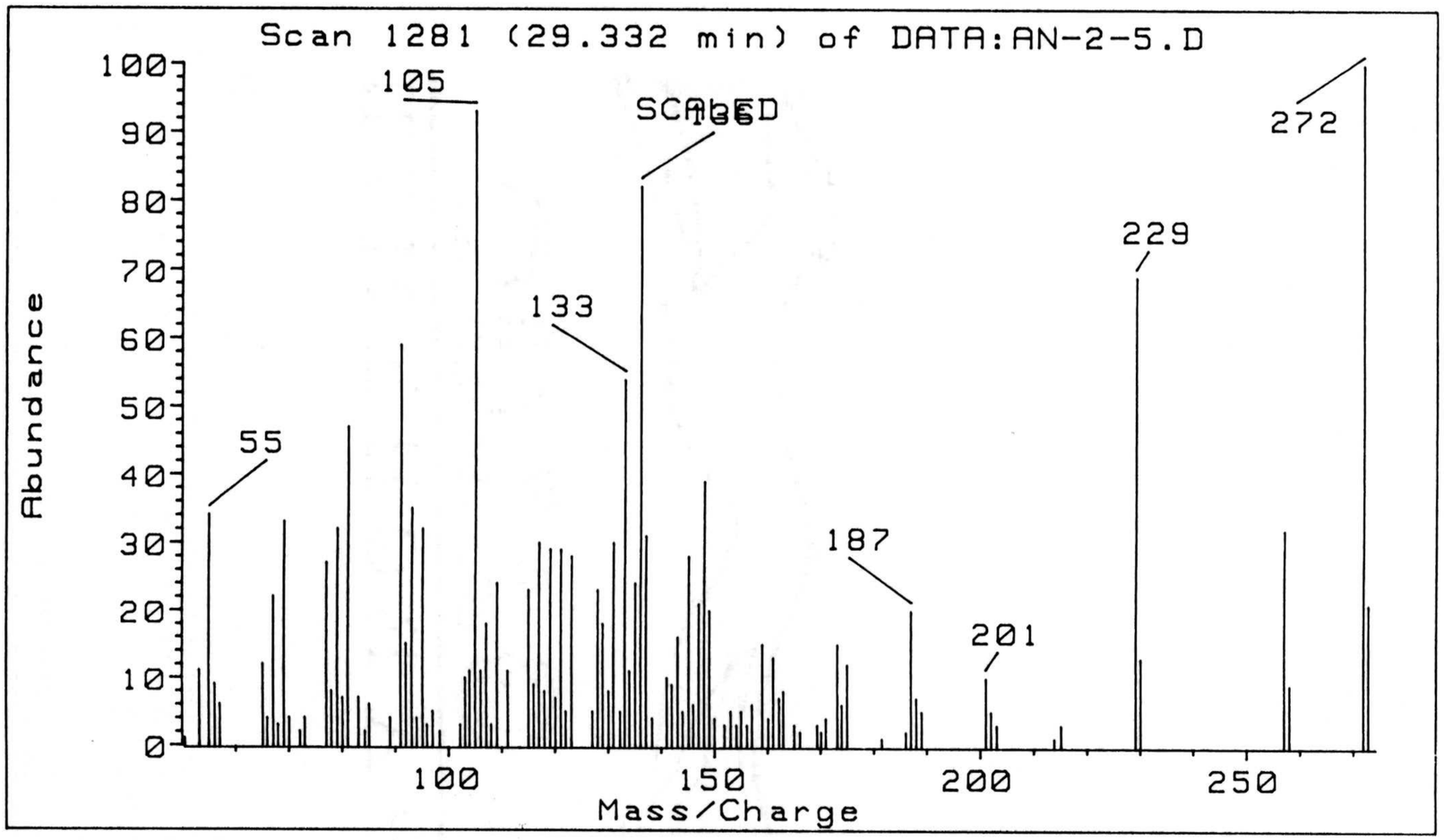


Figura 85 Espectro de masas de abieta-7,13-dieno (D-21).

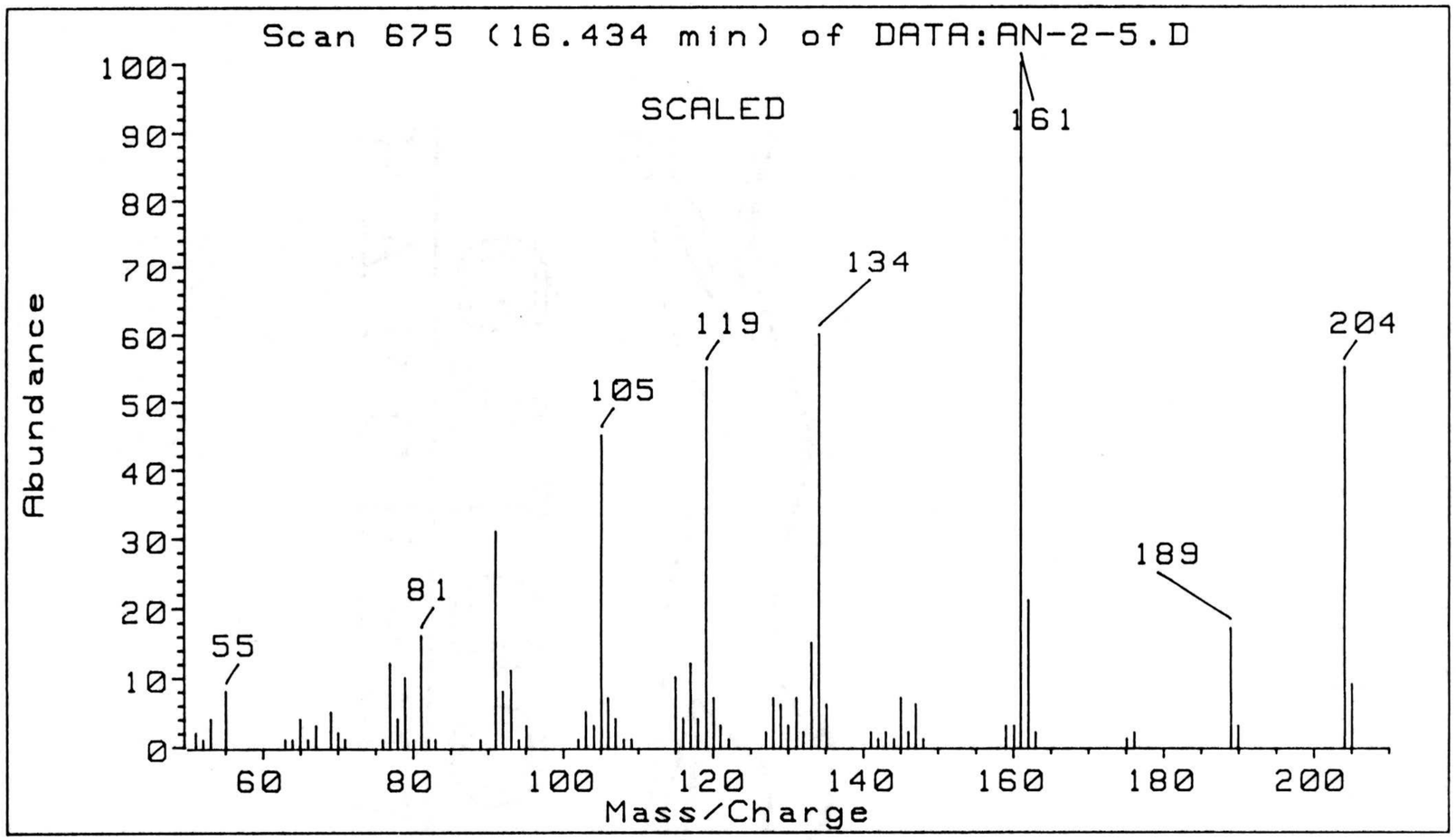


Figura 86 -Espectro de masas de γ-cadineno (S-7).

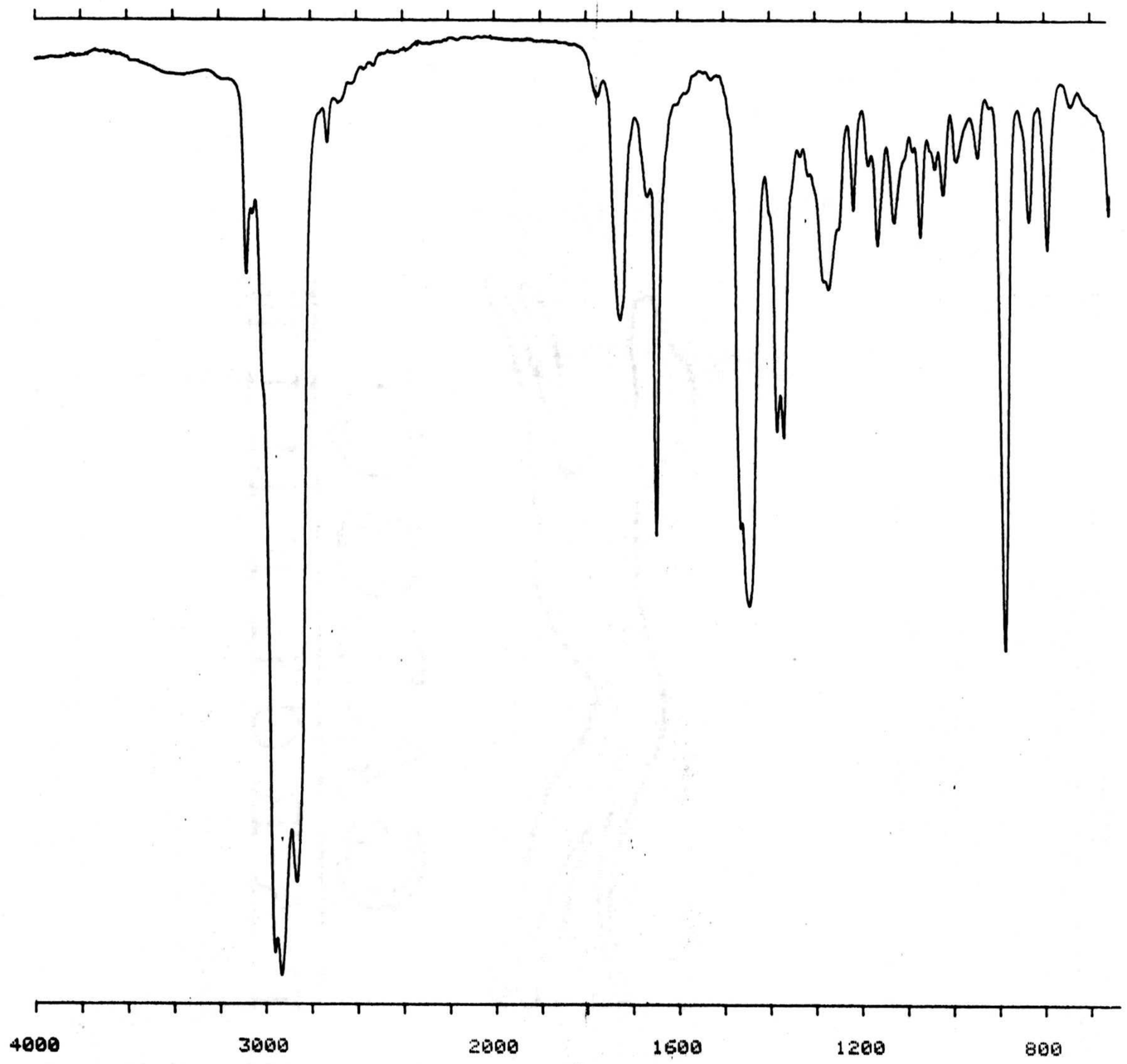


Figura 87 -Espectro de IR de γ-cadineno (S-7).

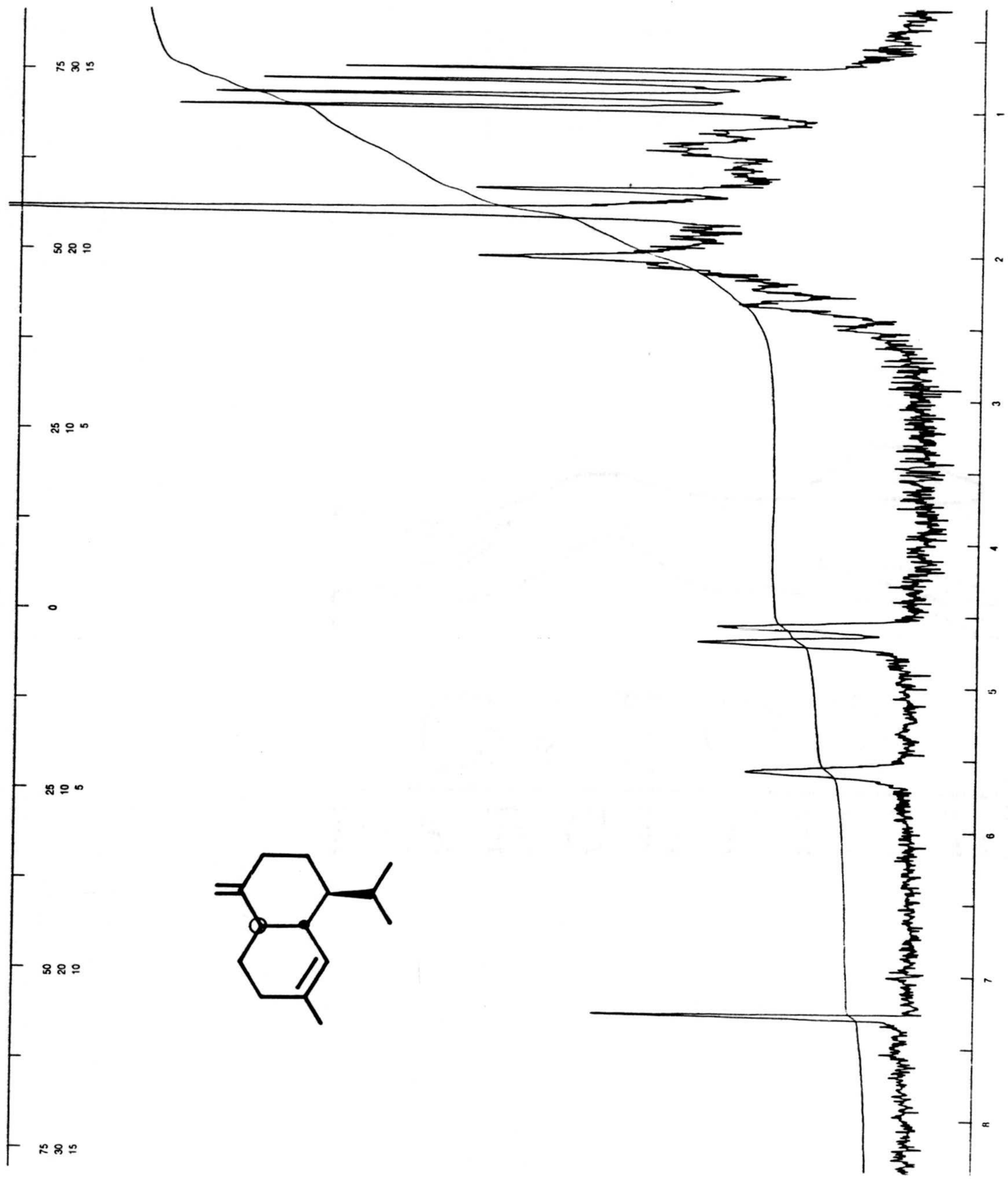


Figura 88 -Espectro de RMN-^{1}H de γ-cadineno (S-7).

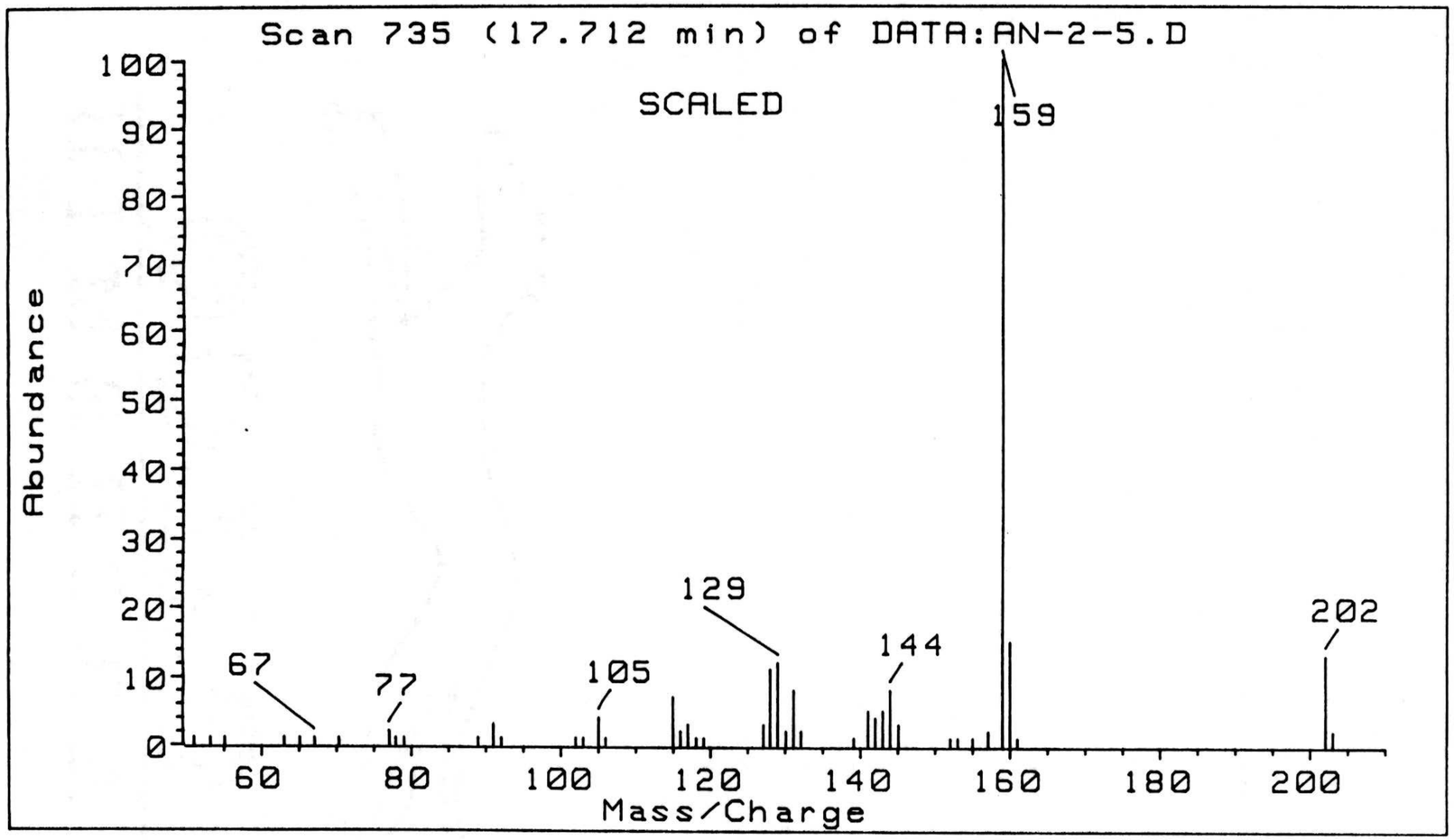


Figura 89 -Espectro de masas de cis-calameneno (S-8).

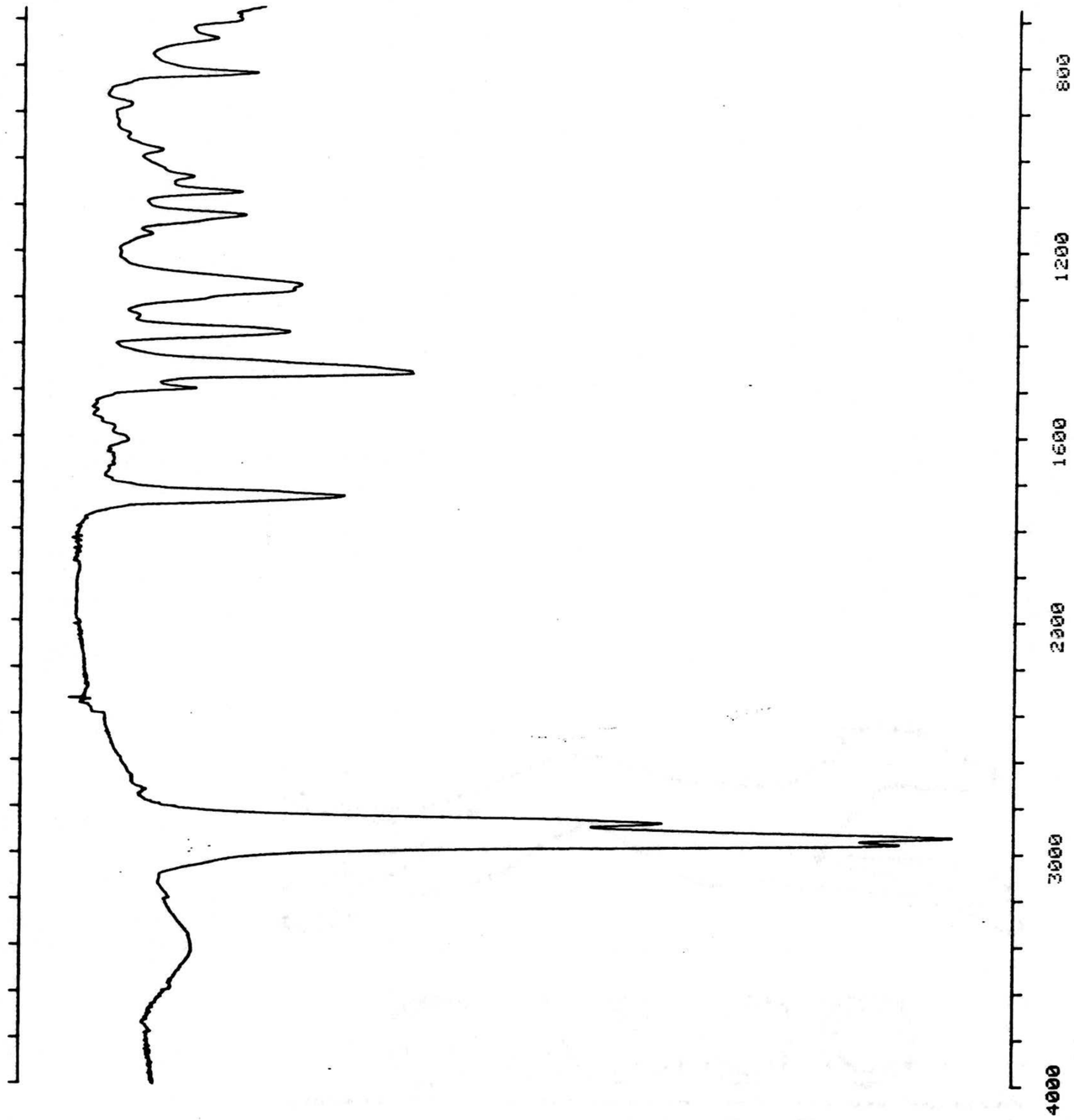


Figura 90 -Espectro de IR de cis-calameneno (S-8).

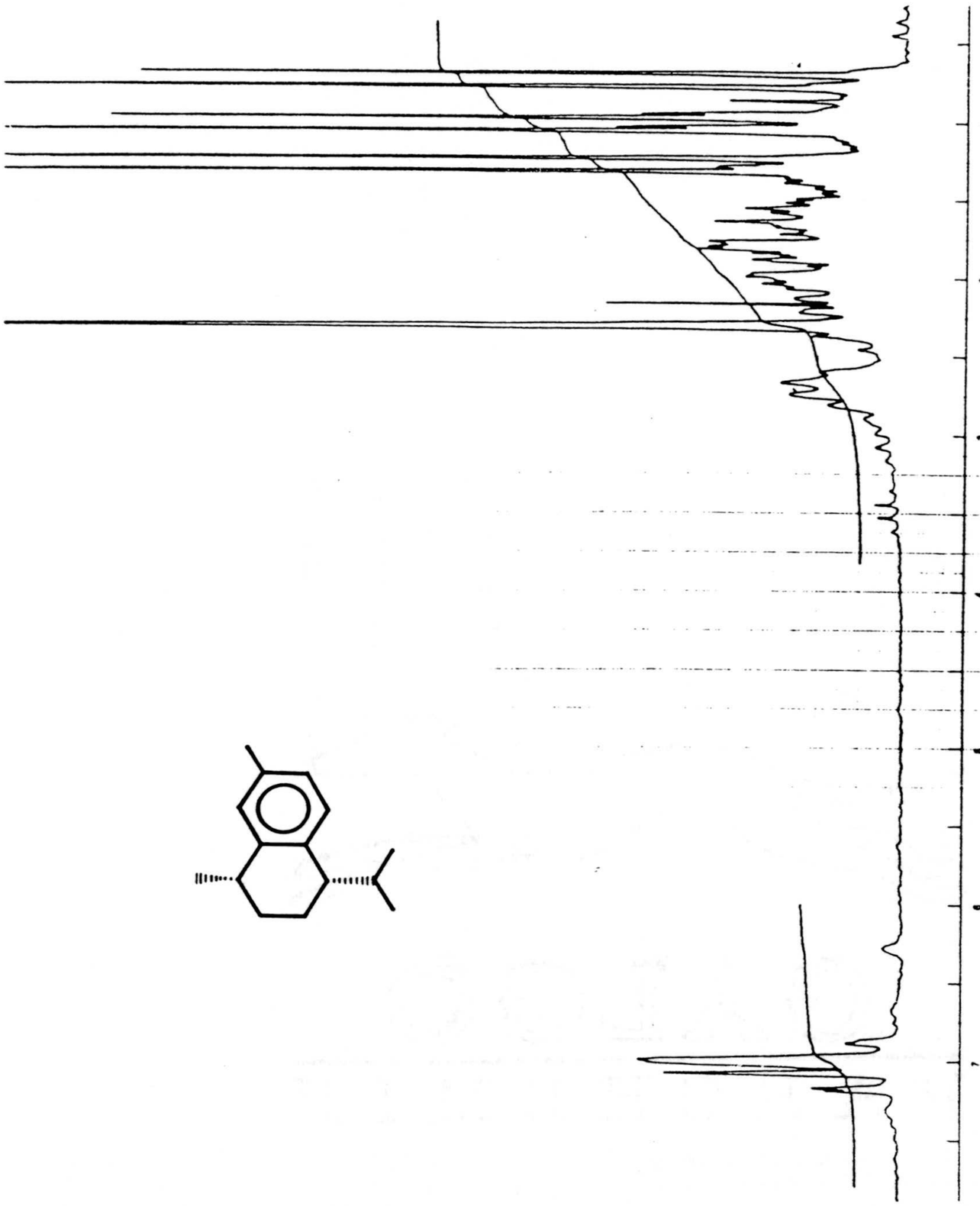


Figura 91 -Espectro de RMN-^{1}H de cis-calameneno (S-8).

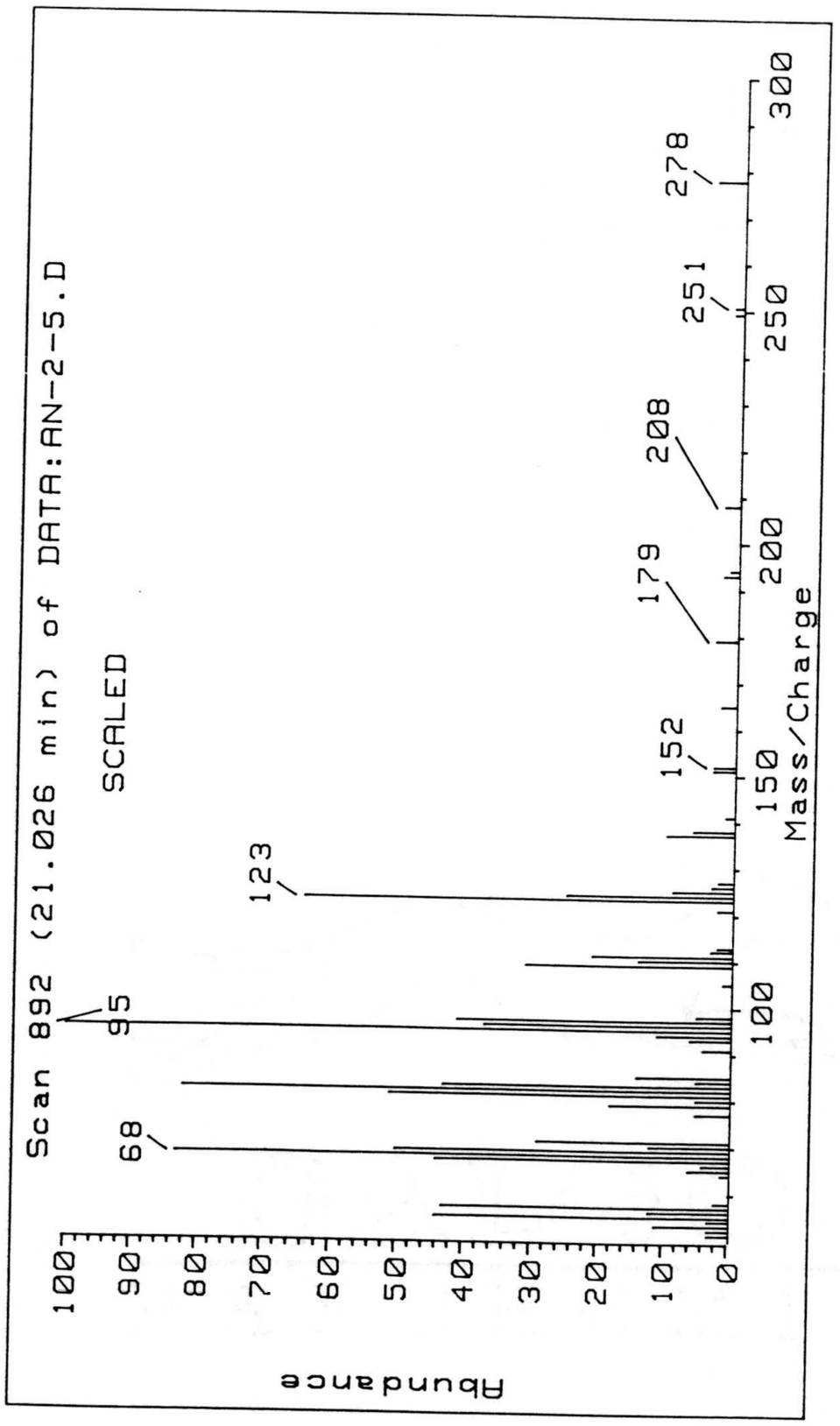


Figura 92 -Espectro de masas de neofitadieno (D-9).

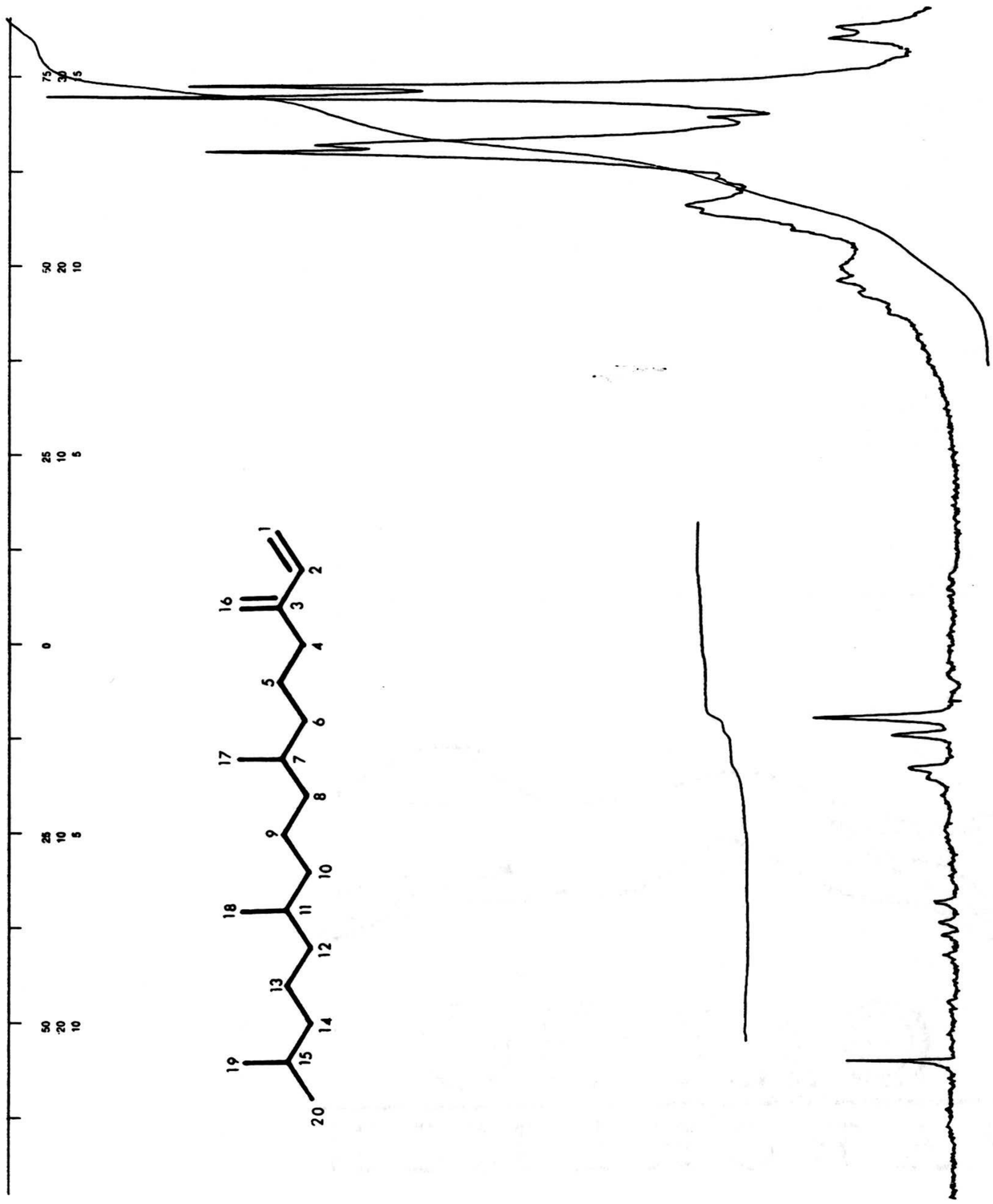


Figura 93 -Espectro de RMN-^{1}H de neofitadieno (D-9).

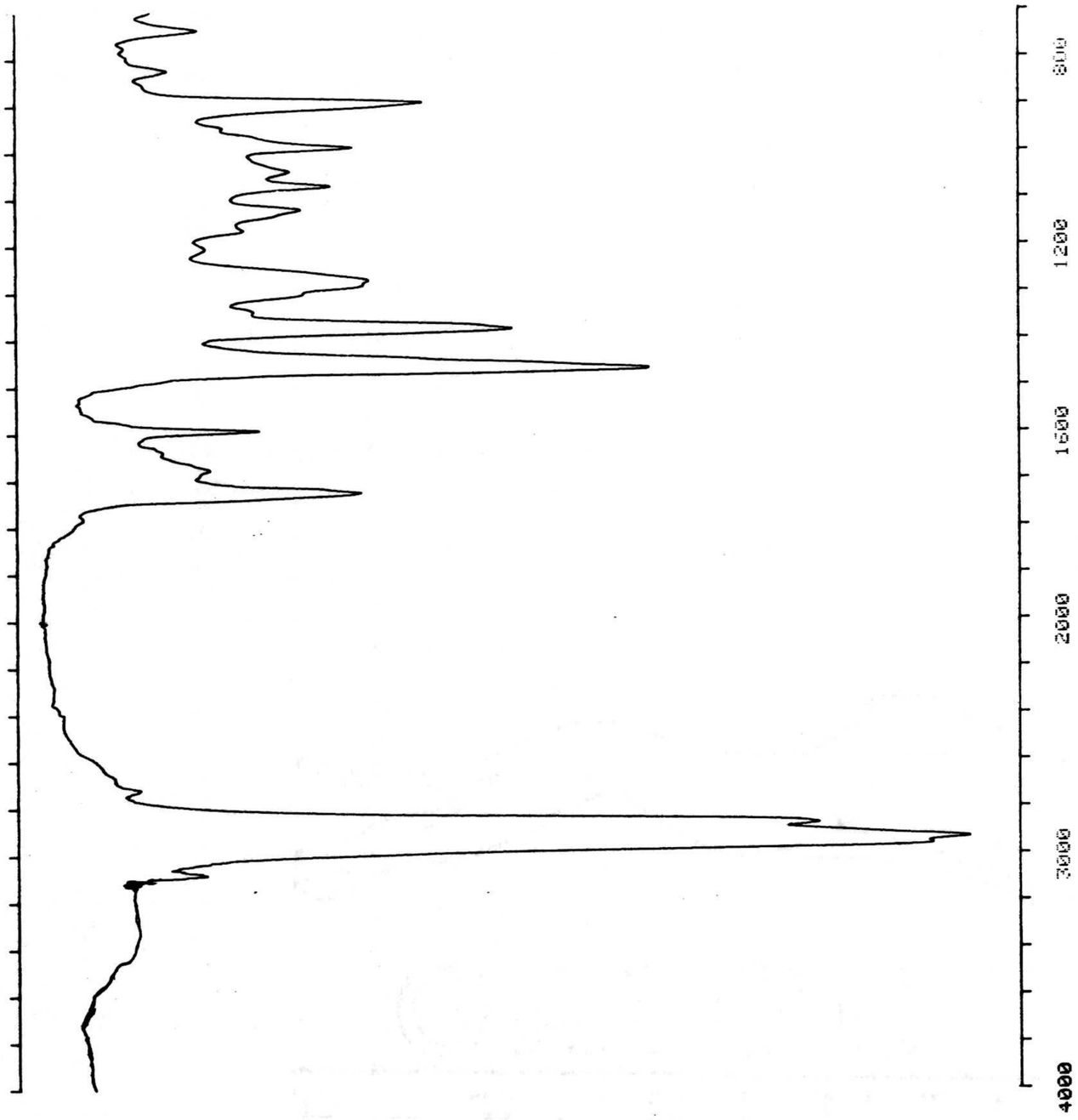


Figura 94 -Espectro de IR de neofitadieno (D-9).

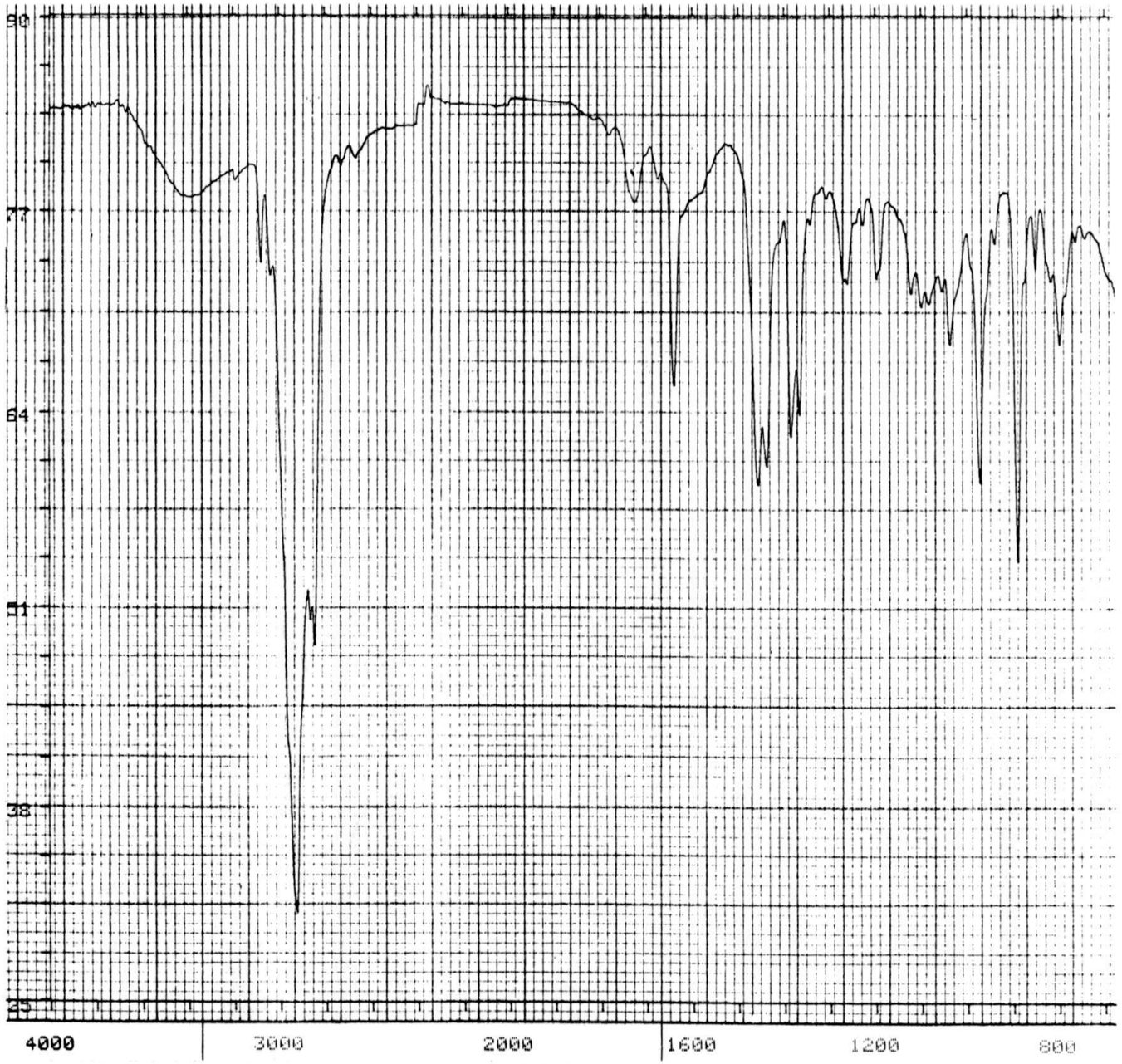


Figura 95 -Espectro de IR de labda-8(17),11E,13Z-trieno (D-11).

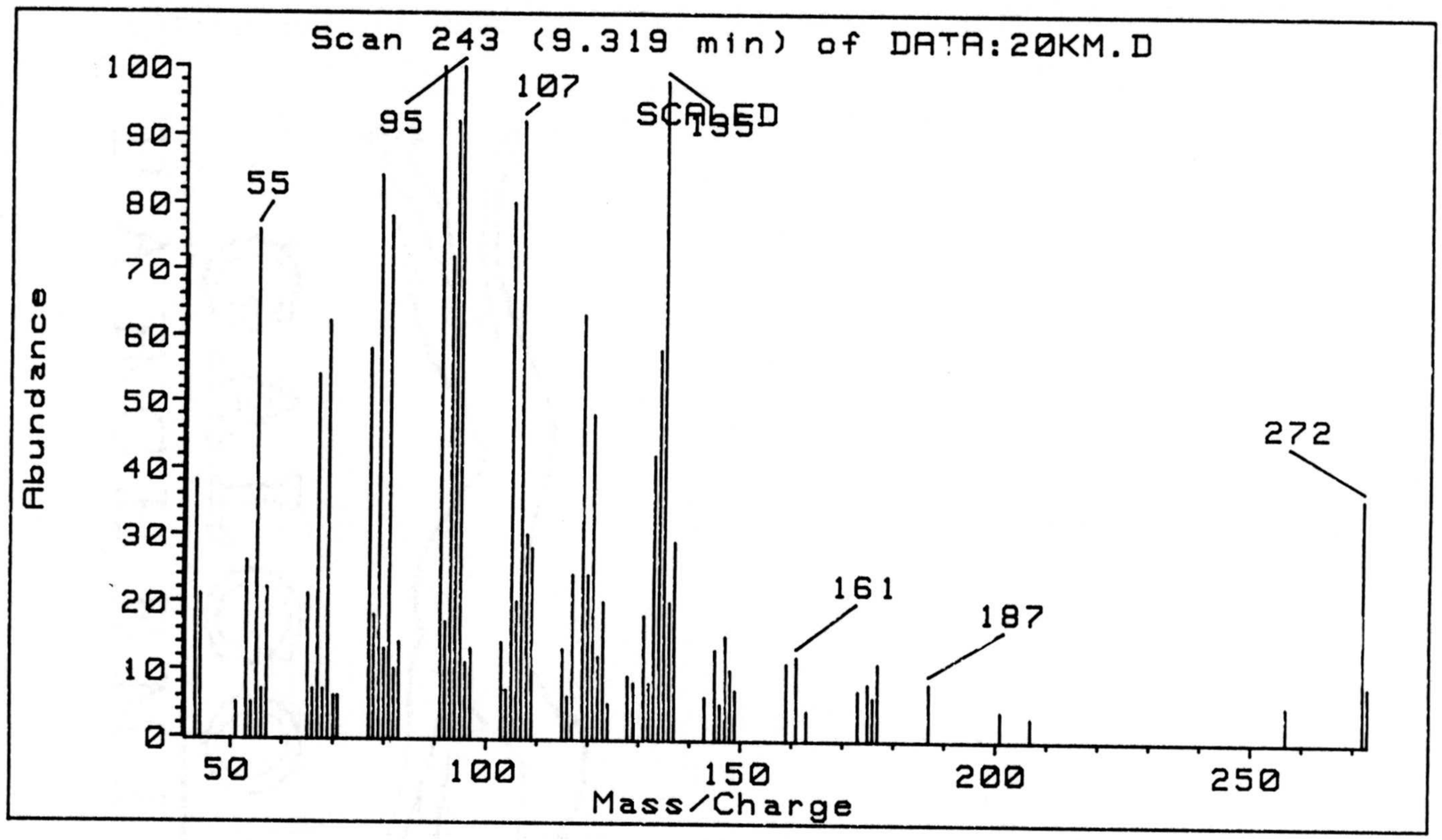


Figura 96 -Espectro de masas de labda-8(17),11E,13Z-trieno (D-11).

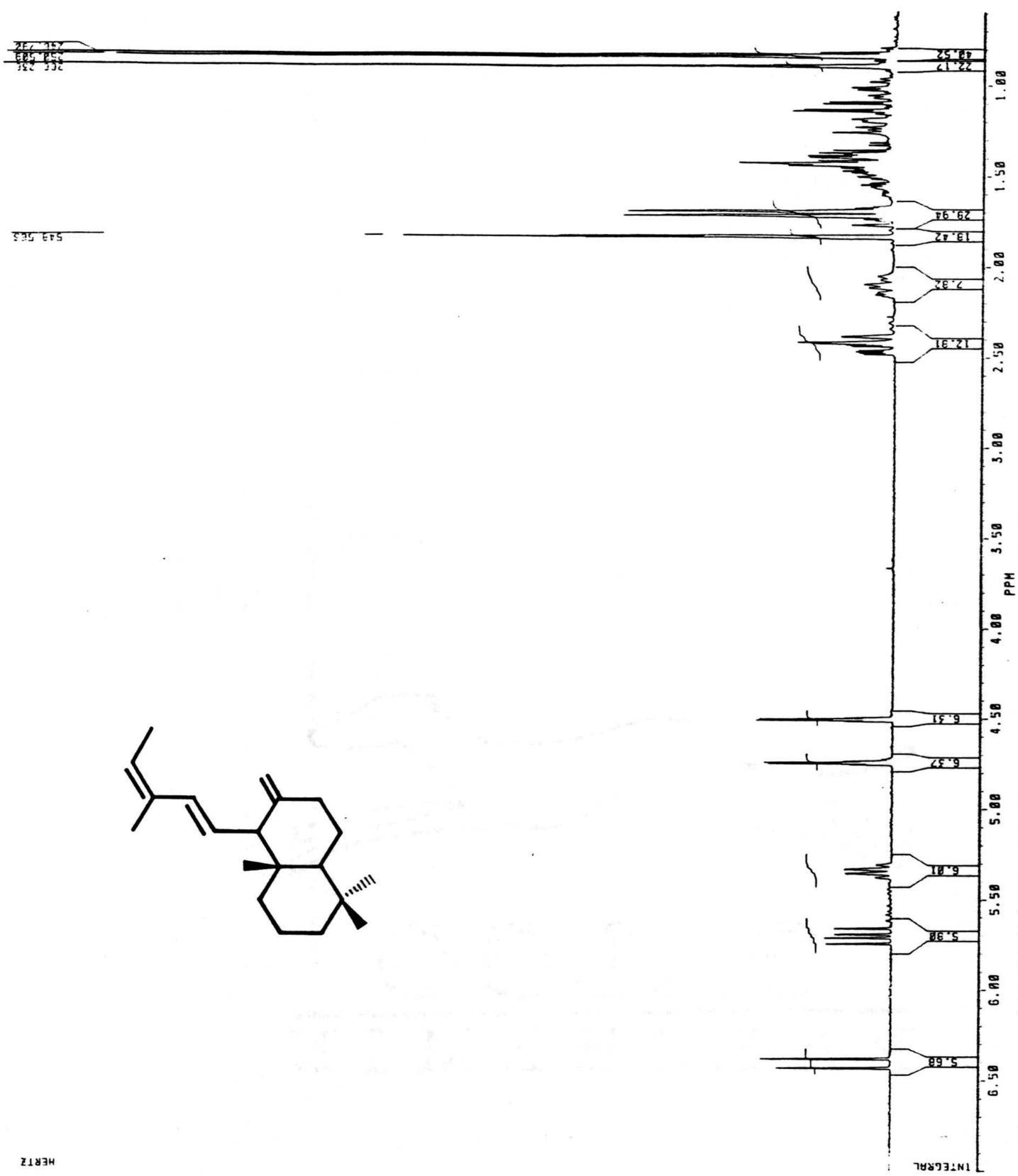


Figura 97 -Espectro de RMN-^{1}H de labda-8(17),11E,13Z-trieno (D-11).

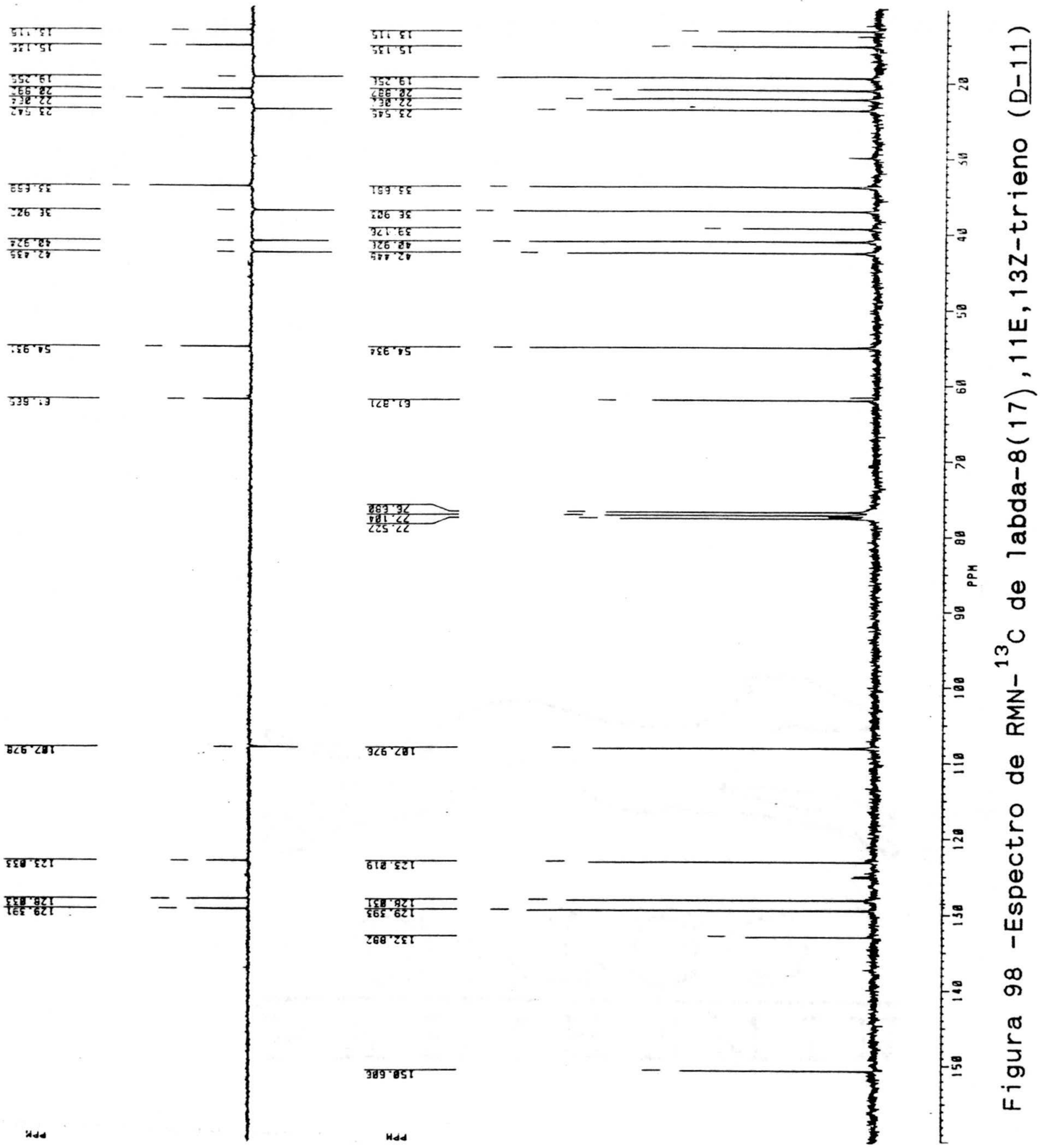


Figura 98 -Espectro de RMN-^{13}C de labda-8(17),11E,13Z-trieno (D-11)

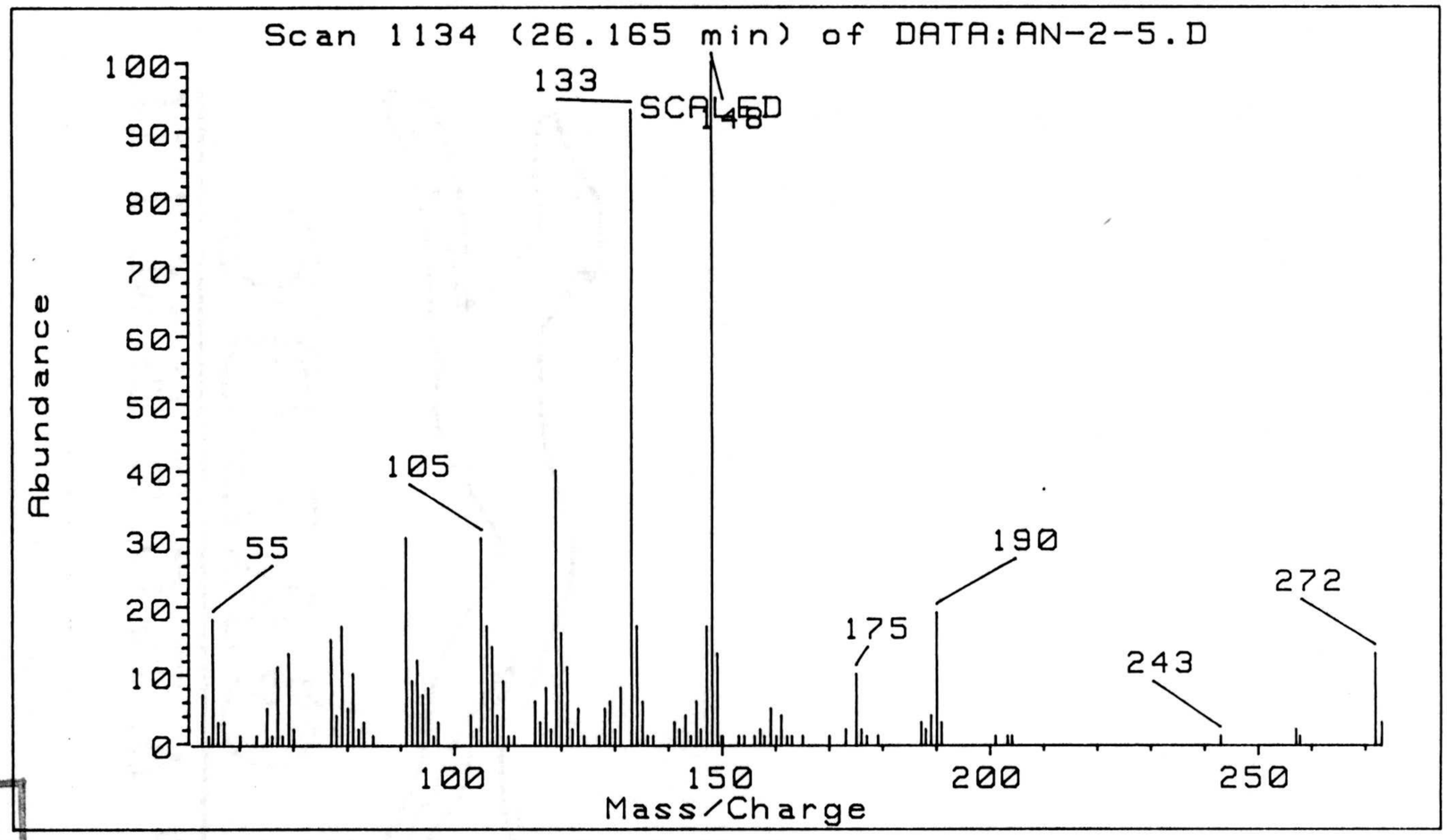


Figura 99 -Espectro de masas de labda-7,11E,13Z-trieno (D-10).

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

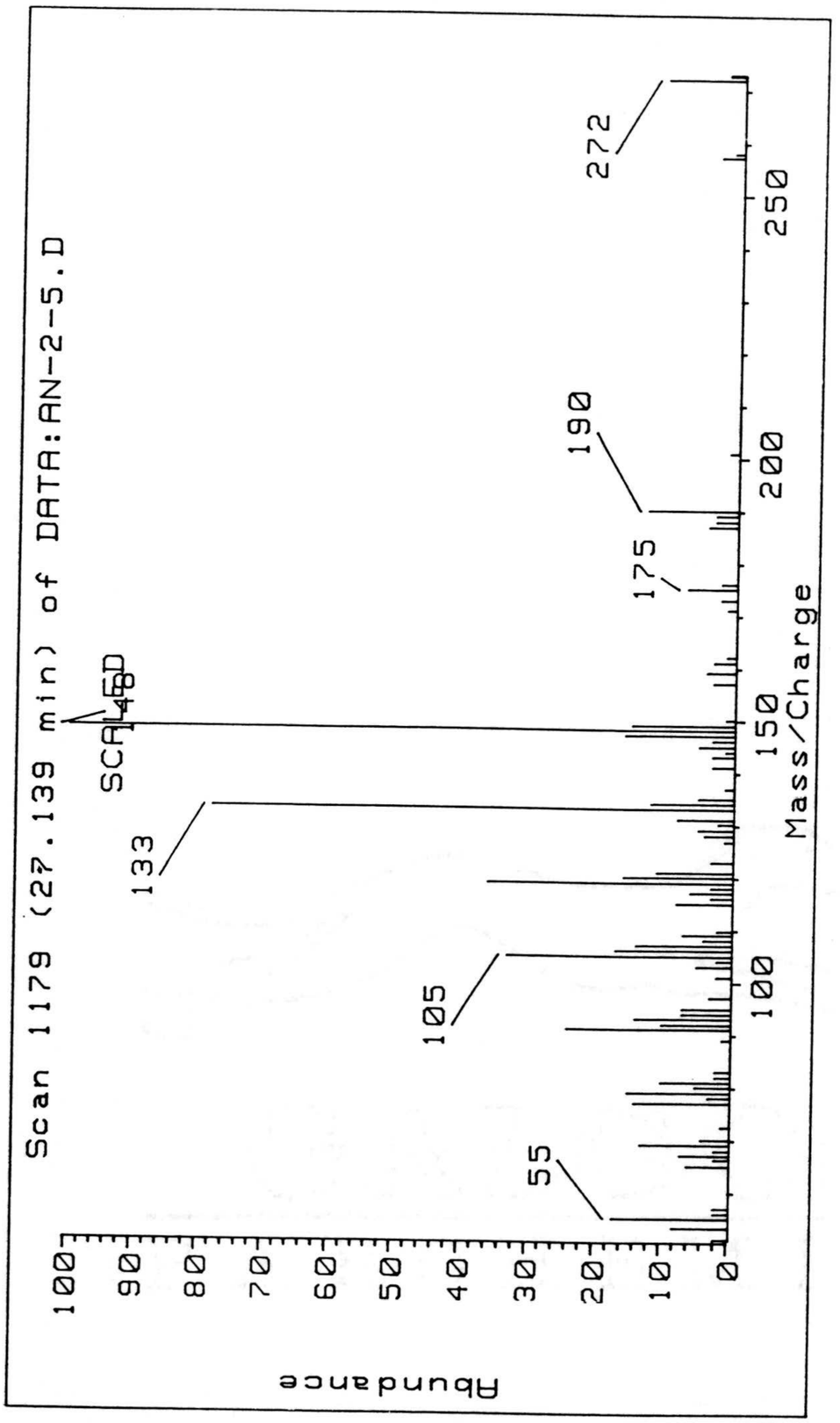


Figura 100 -Espectro de masas de labda-7,12Z,14-trieno (D-12).

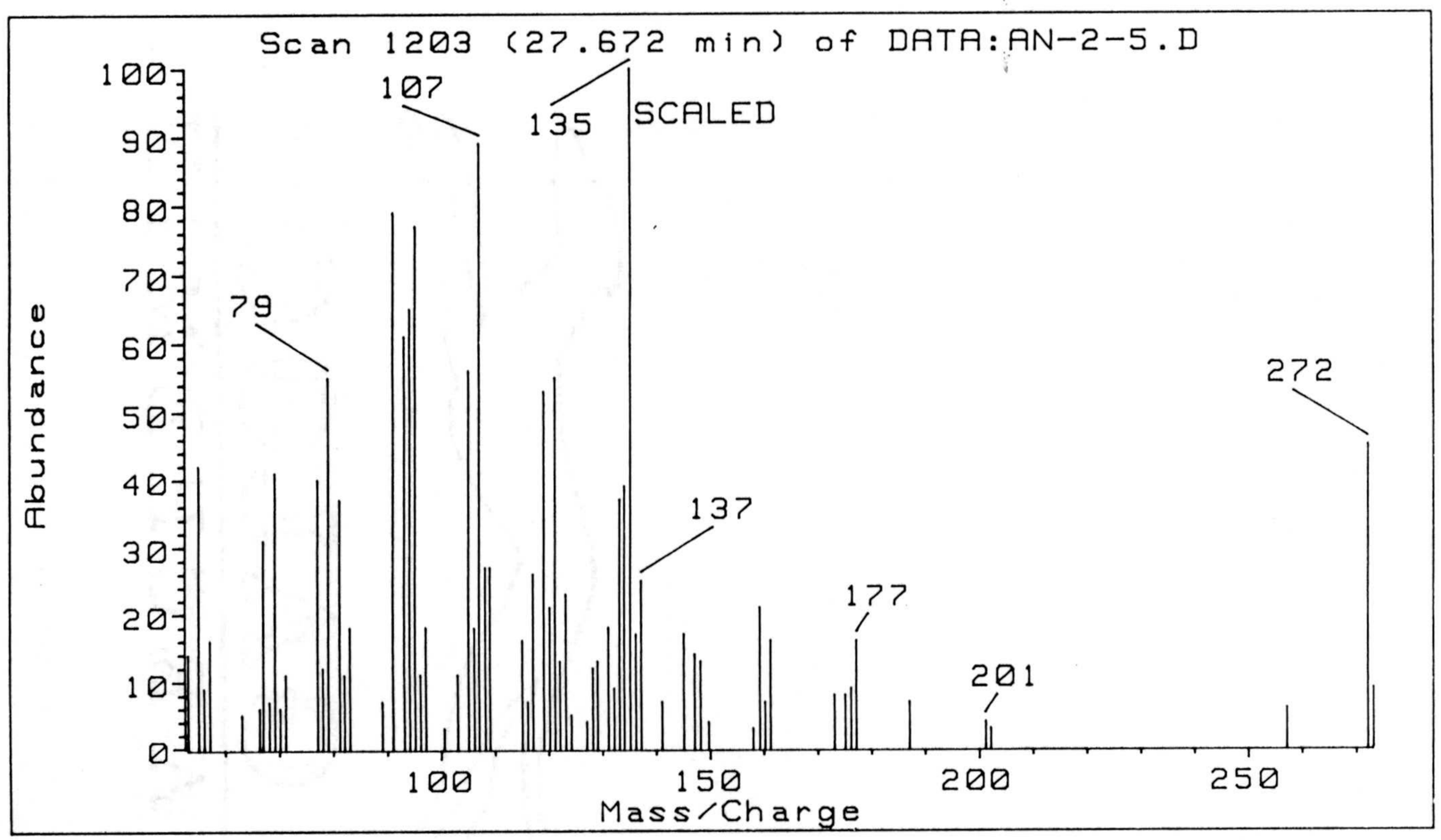


Figura 101 -Espectro de masas de labda-8(17),12Z,14-trieno (D-13).

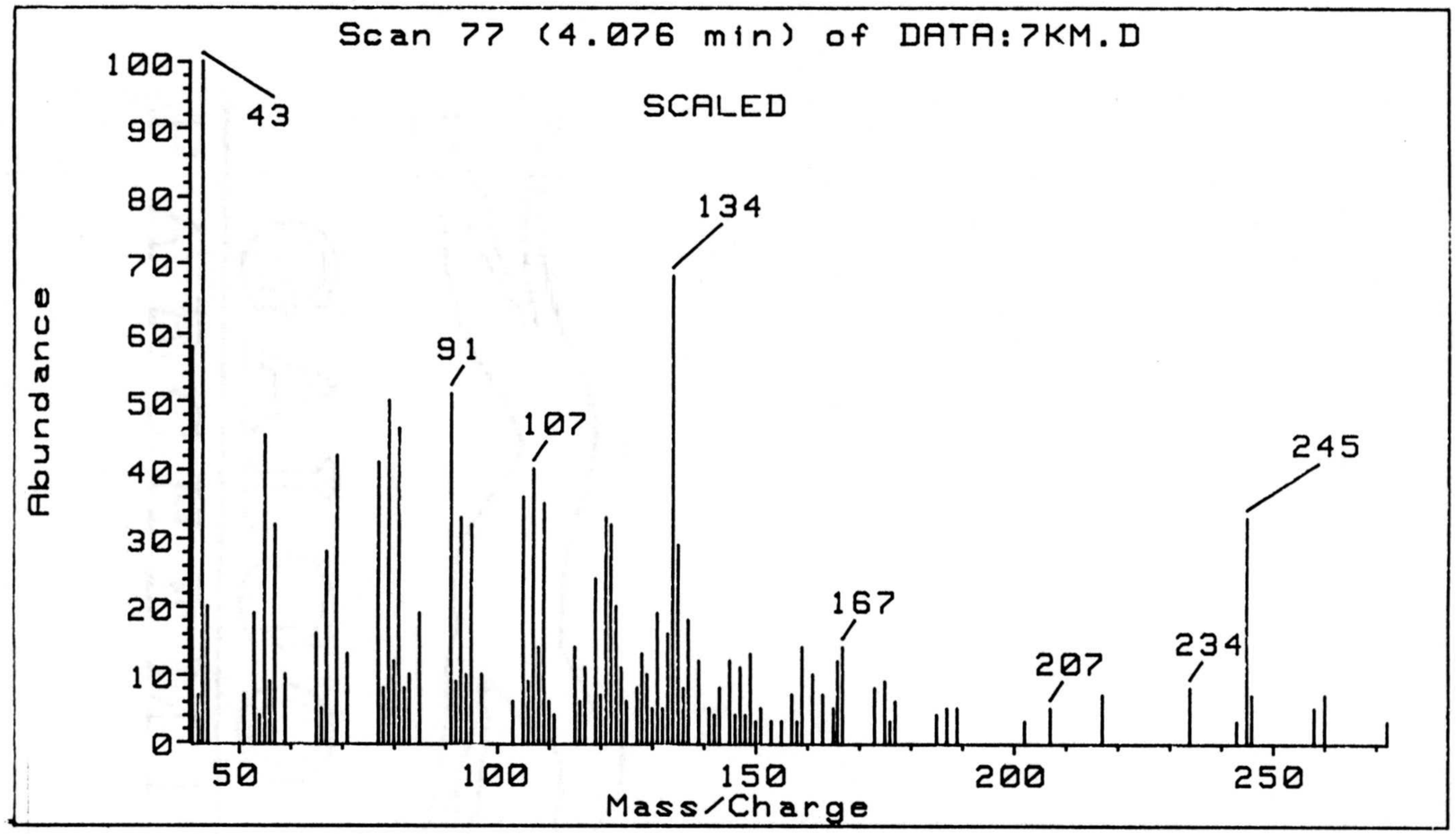


Figura 102 -Espectro de masas de labda-8,11E,13Z-trieno (23).

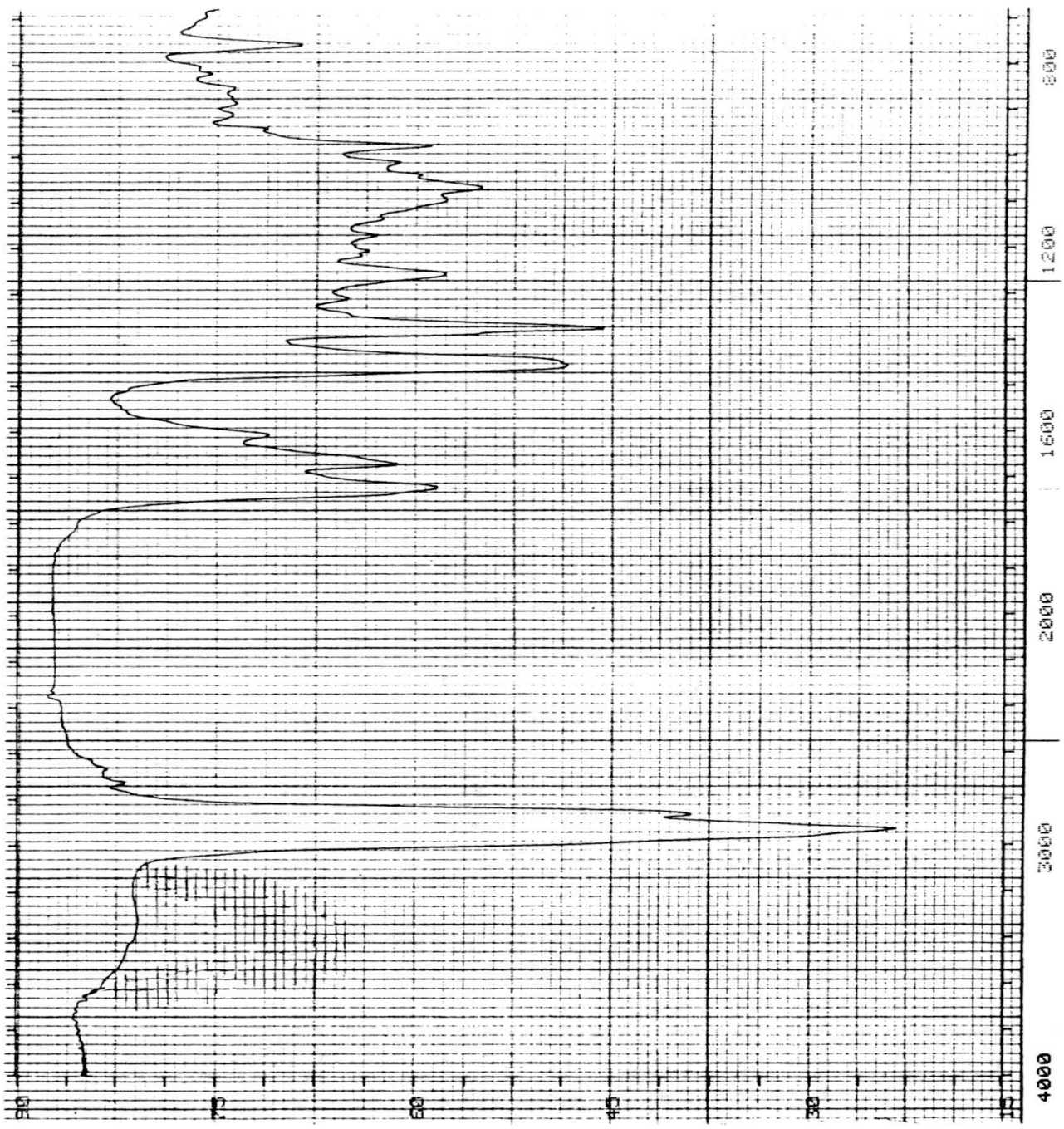


Figura 103 -Espectro de IR de labda-8,11E,13Z-trieno (23).

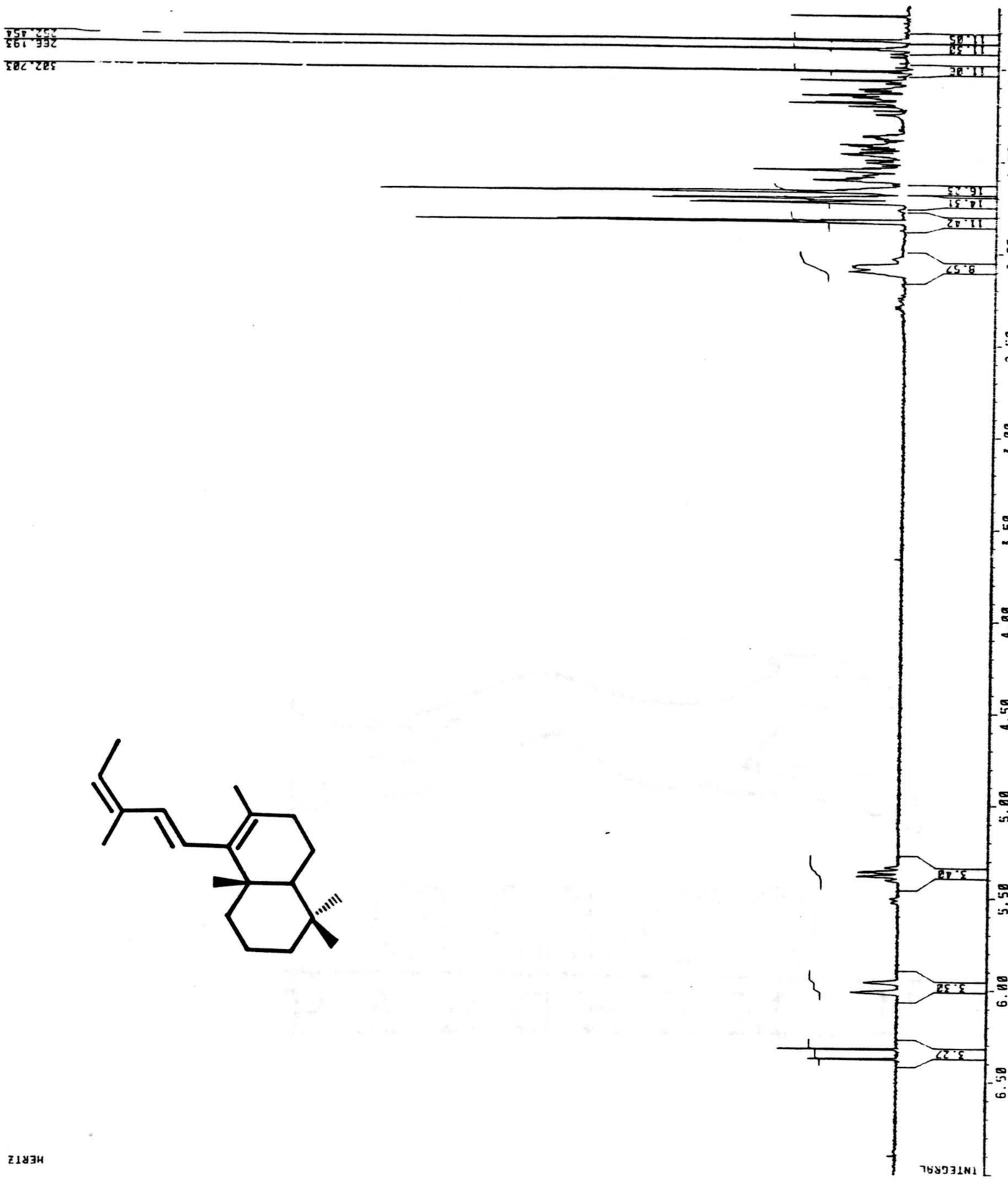


Figura 104 -Espectro de RMN-^{1}H de labda-8,11E,13Z-trieno (23).

HERI2

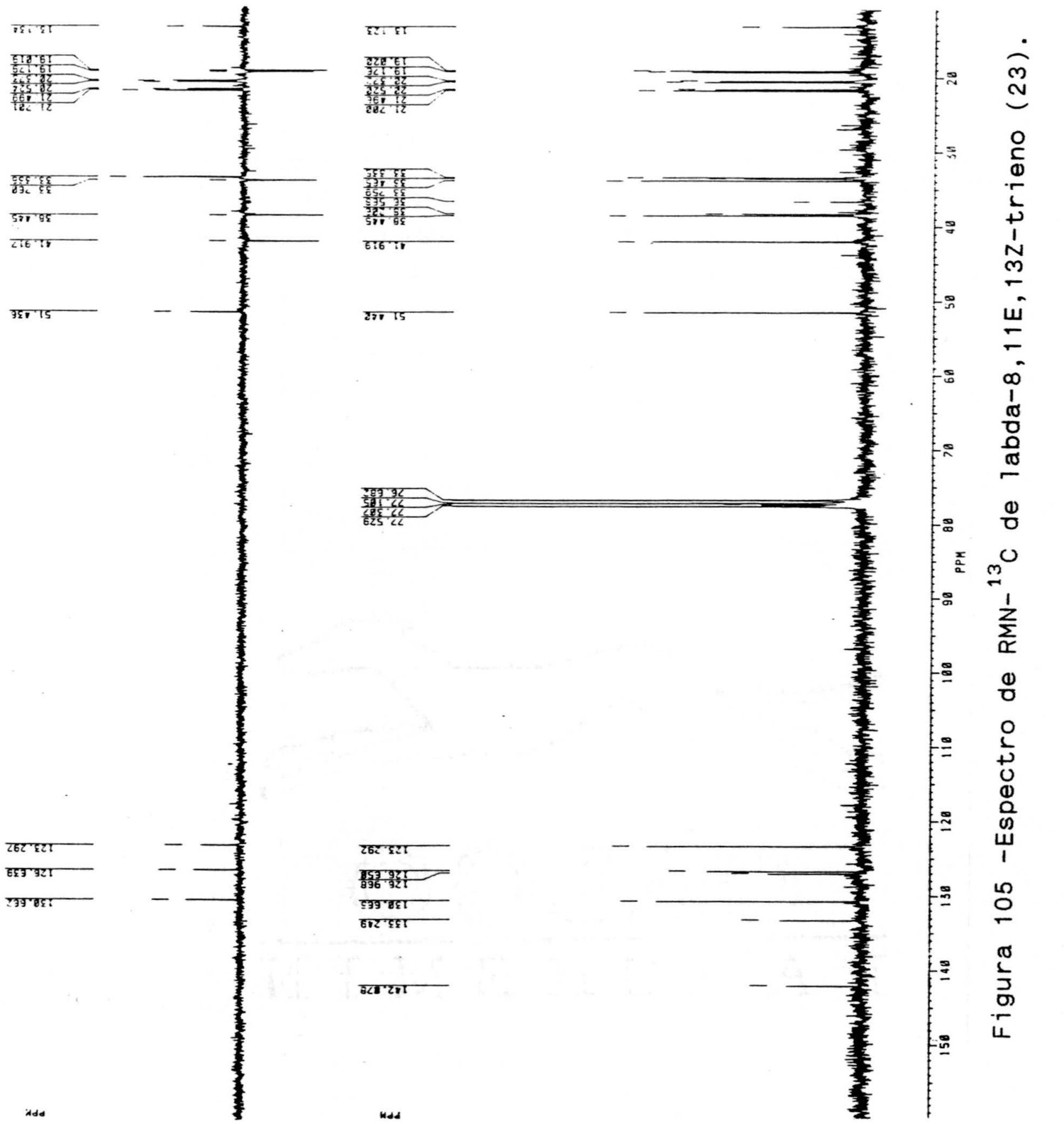


Figura 105 -Espectro de RMN-^{13}C de labda-8,11E,13Z-trieno (23).

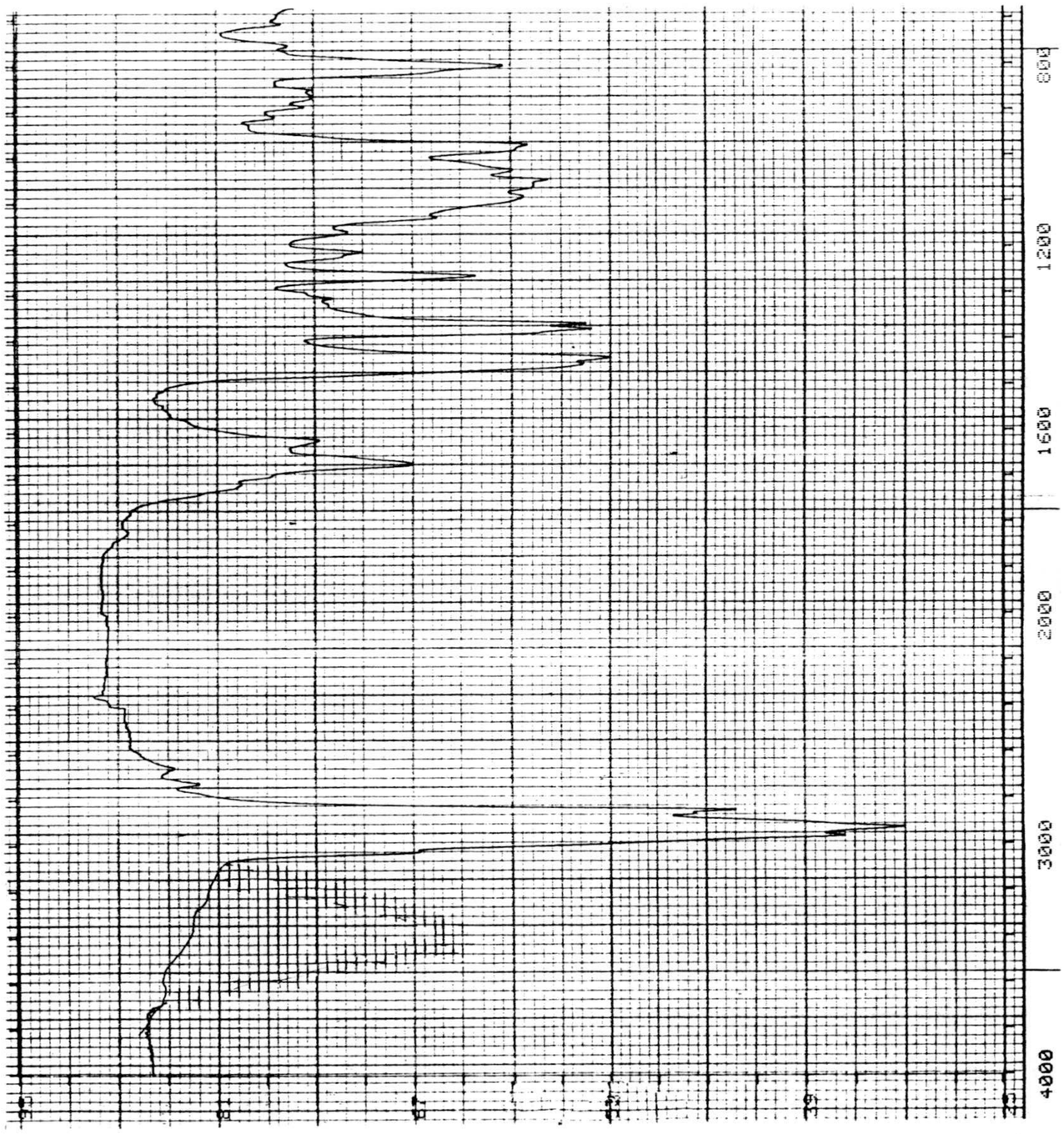


Figura 107 -Espectro de IR de labda-7,11E,13Z-trieno (D-10).

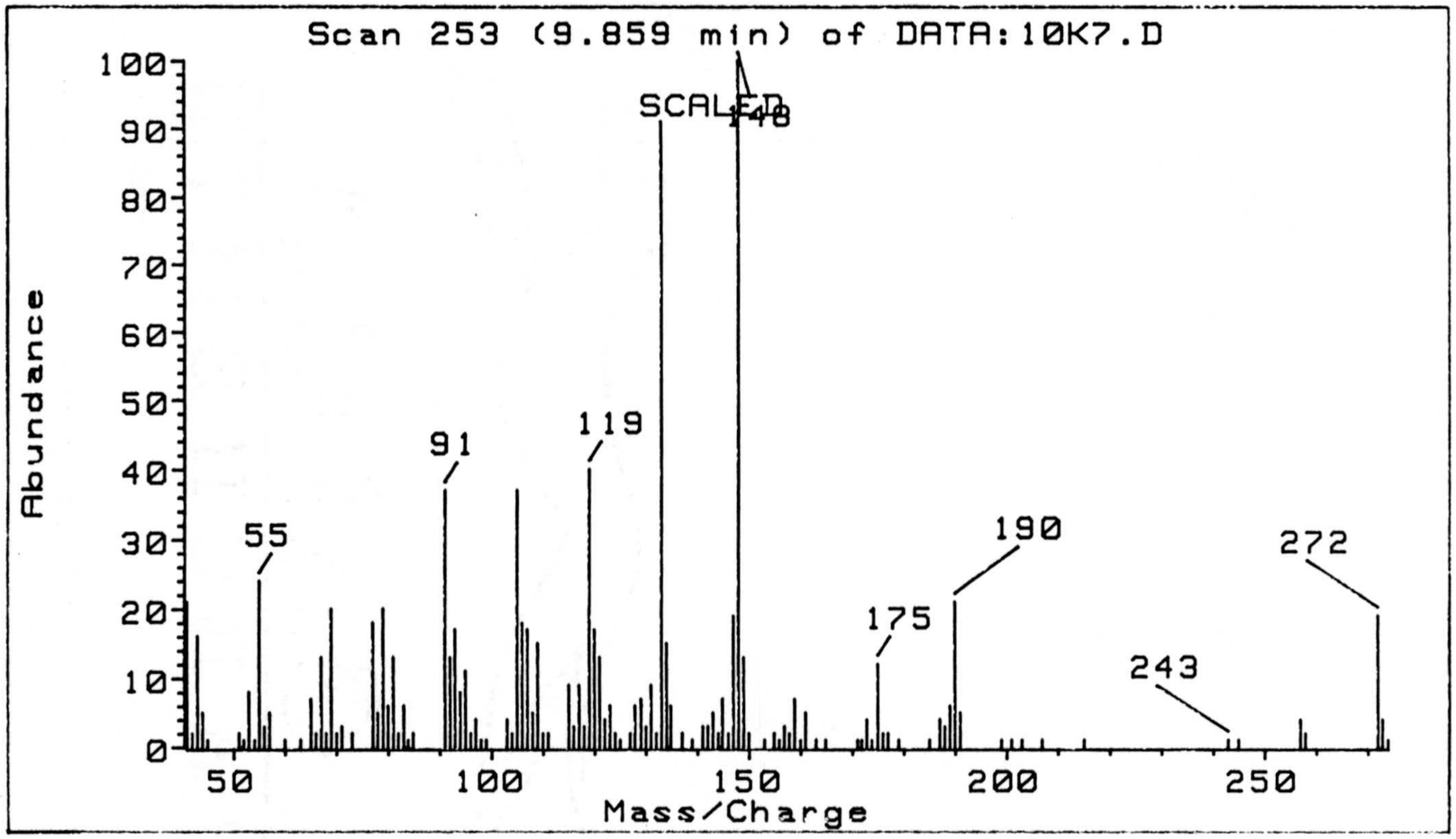


Figura 106 -Espectro de masas de labda-7,11E,13Z-trieno (D-10).

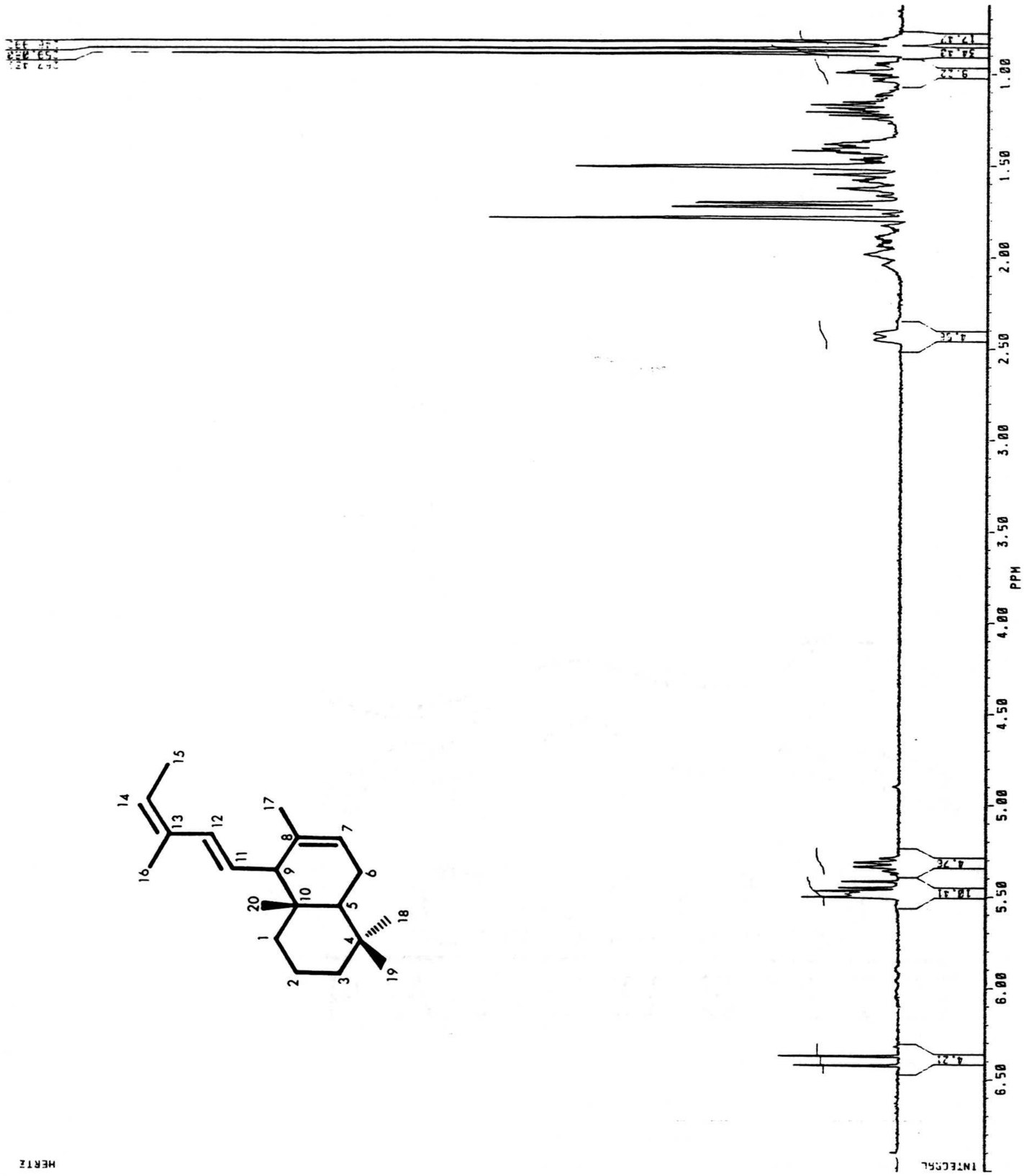


Figura 108 -Espectro de RMN-^{1}H de labda-7,11E,13Z-trieno (D-10).

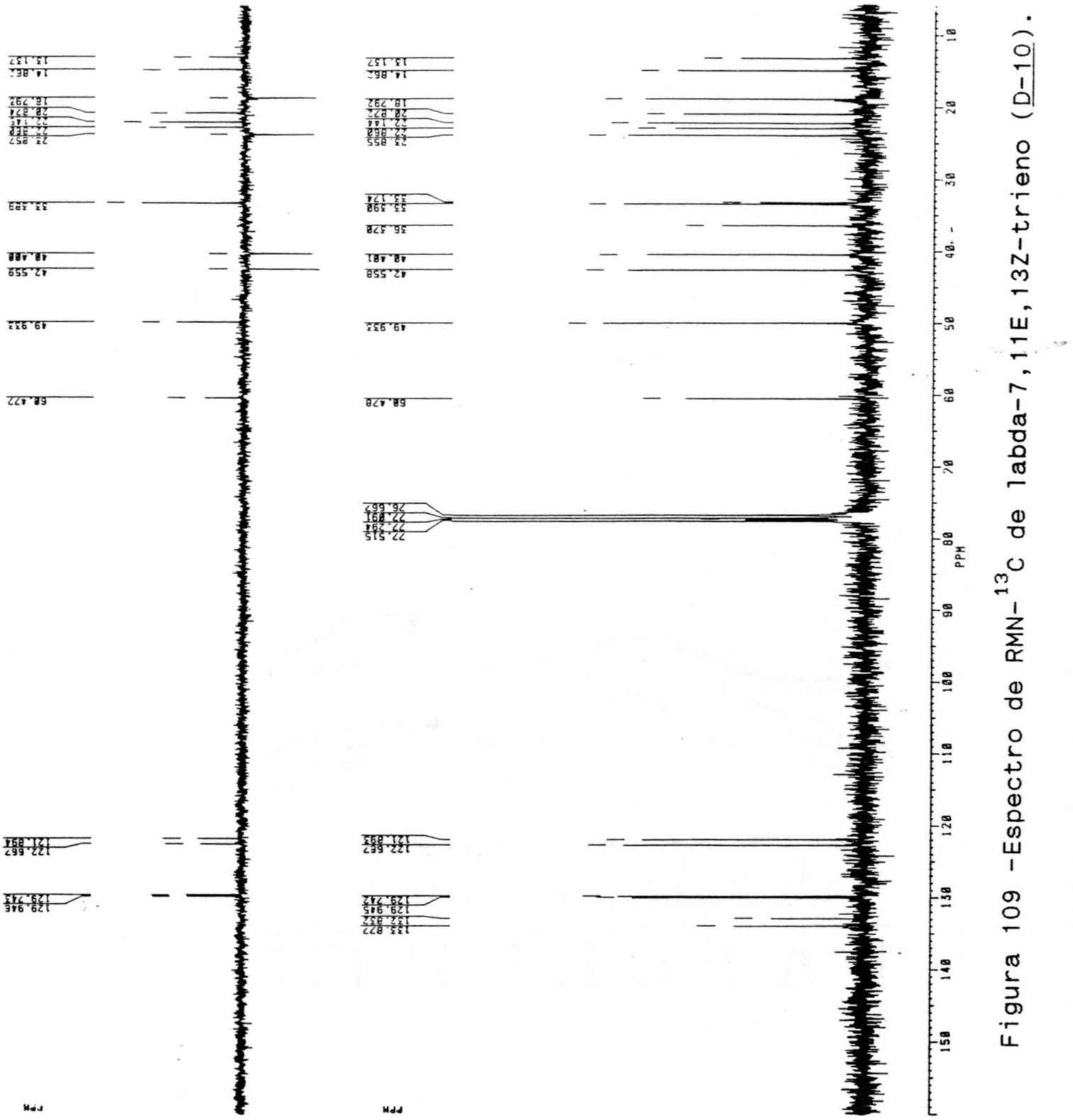


Figura 109 -Espectro de RMN-^{13}C de labda-7,11E,13Z-trieno (D-10).

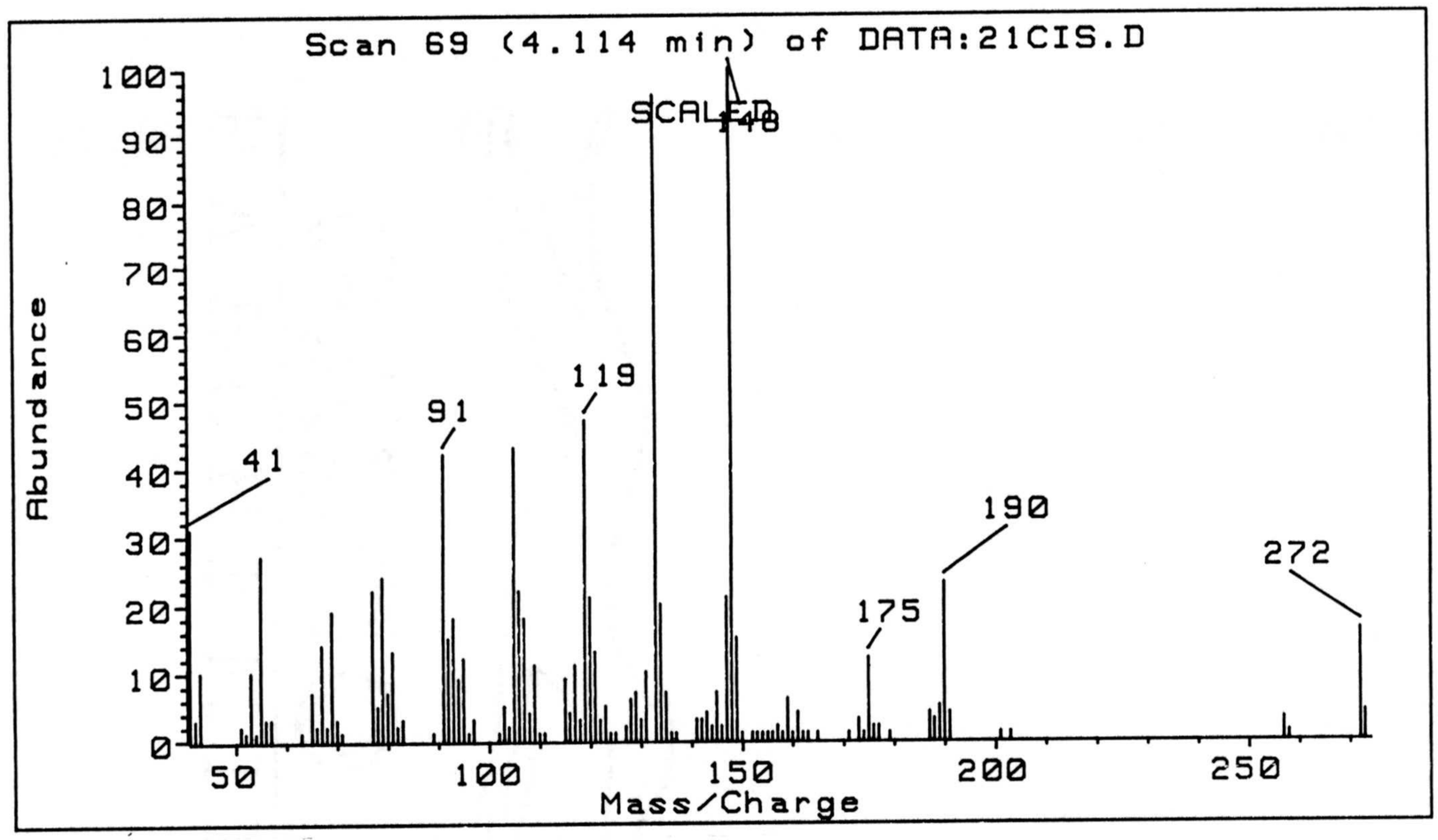


Figura 110 -Espectro de masas de labda-7,12Z,14-trieno (D-12).

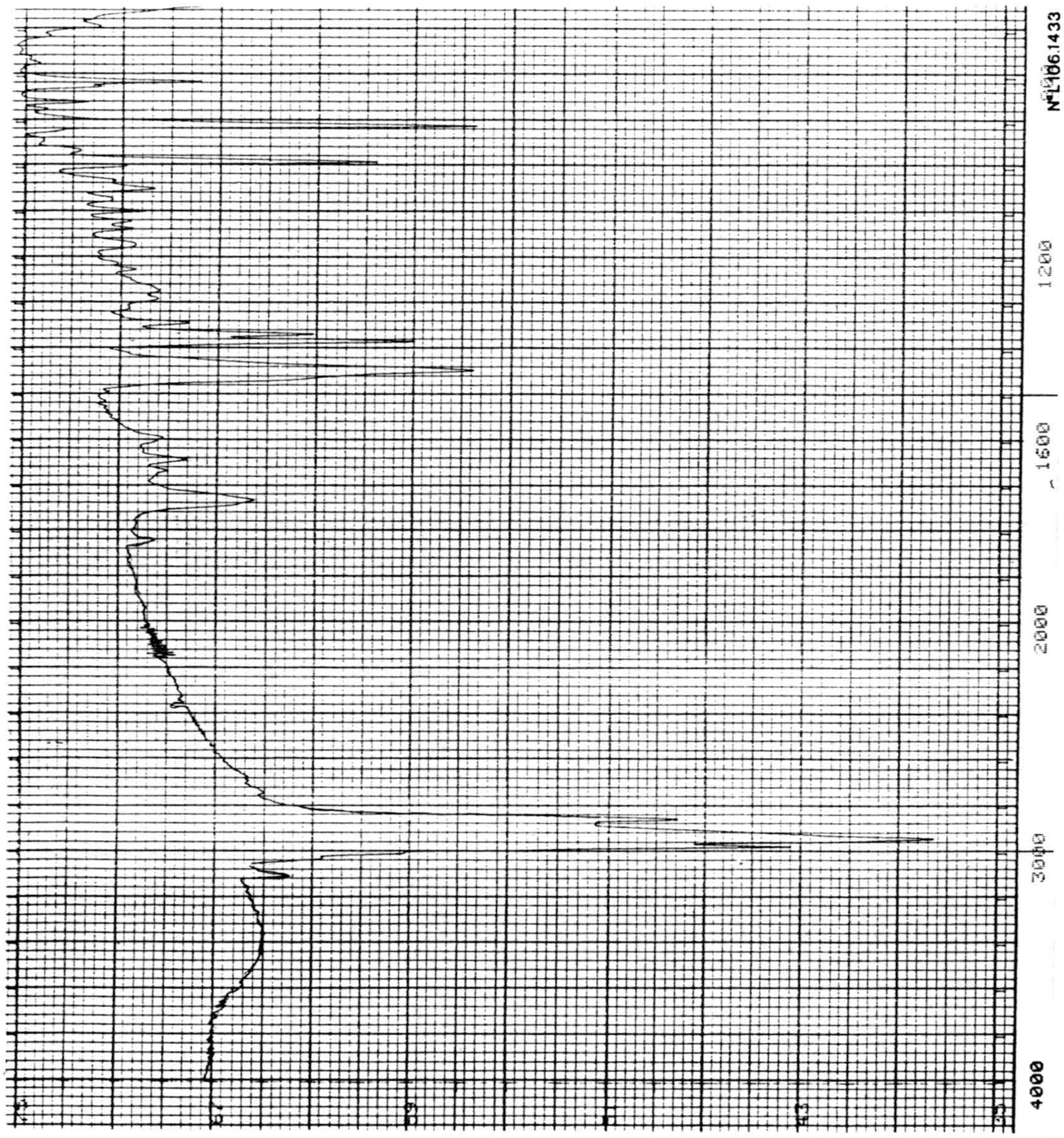


Figura 111 -Espectro de IR de labda-7,12Z,14-trieno (D-12).

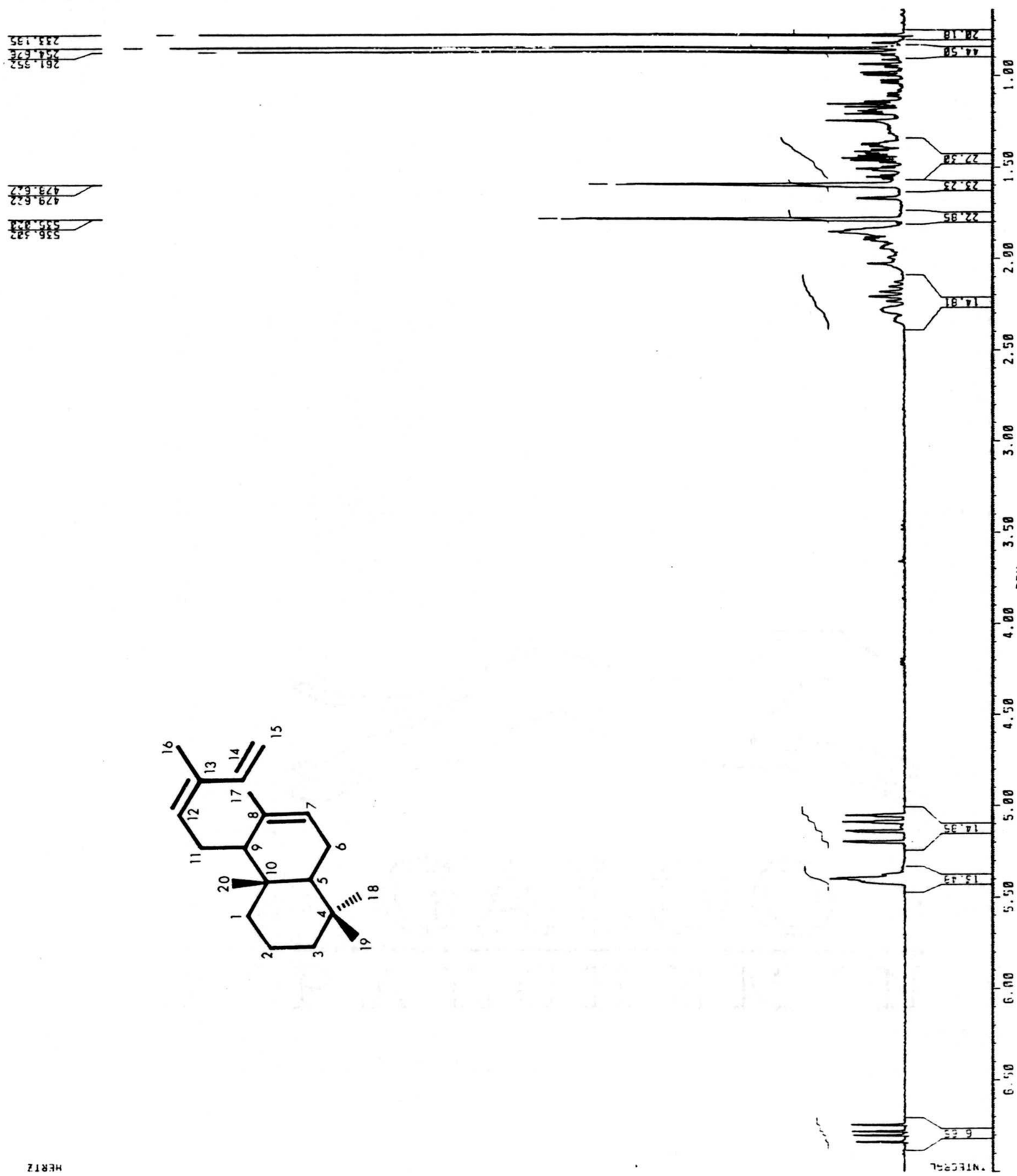


Figura 112 -Espectro de RMN-^{1}H de labda-7,12Z,14-trieno (D-12).

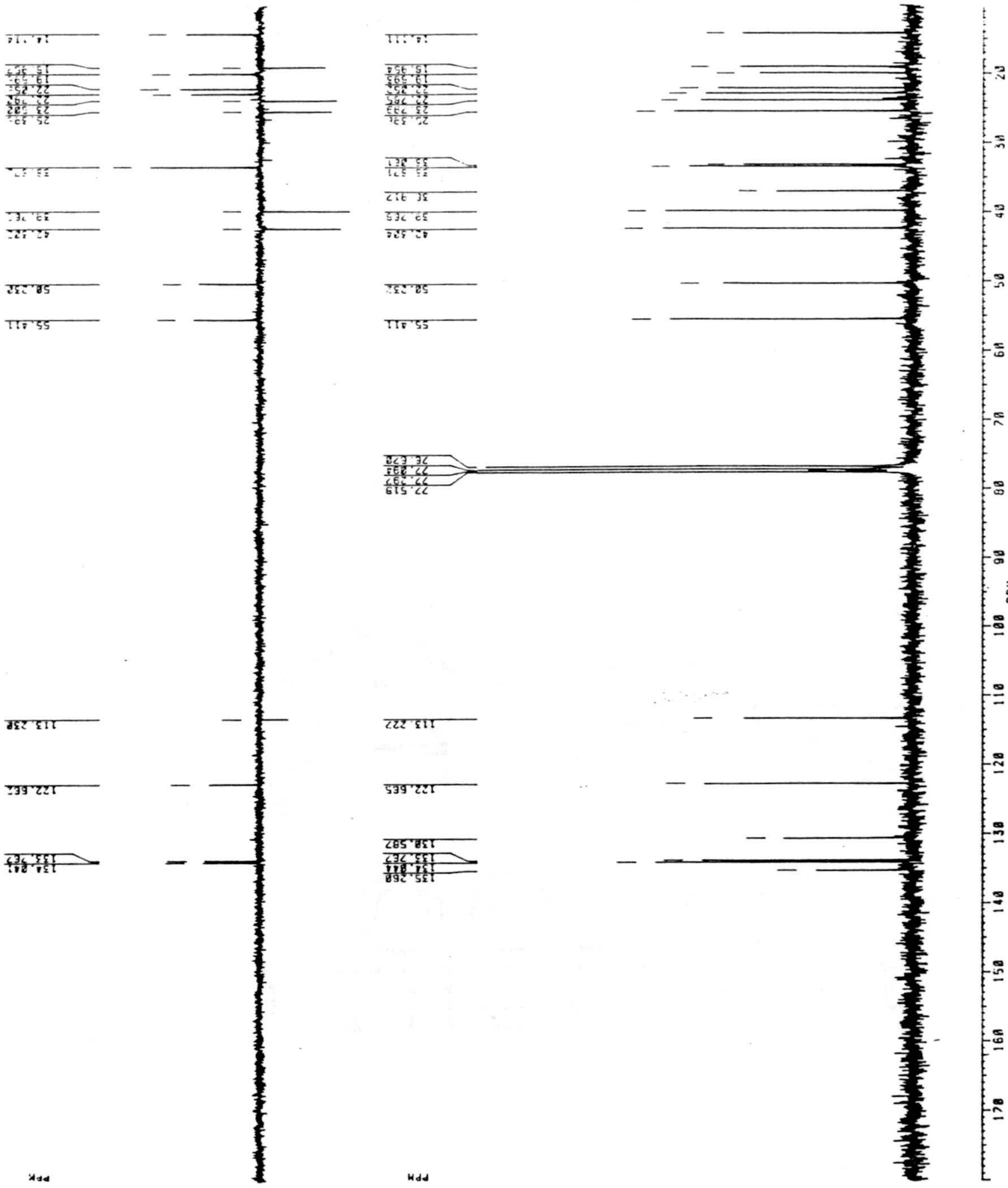


Figura 113 -Espectro de RMN-^{13}C de labda-7,12Z,14-trieno (D-12).

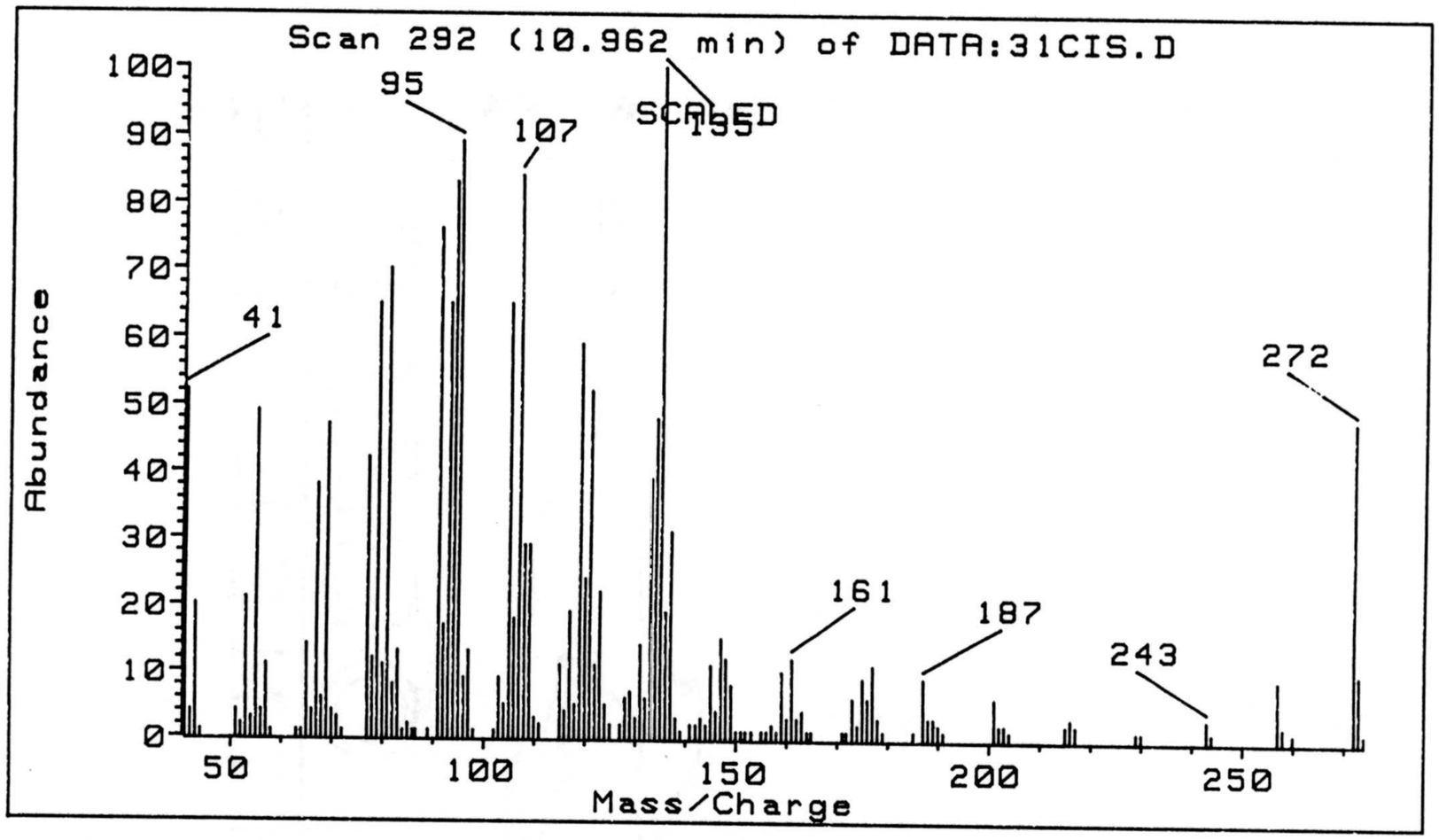


Figura 114 -Espectro de masas de labda-8(17),12Z,14-trieno (D-13).

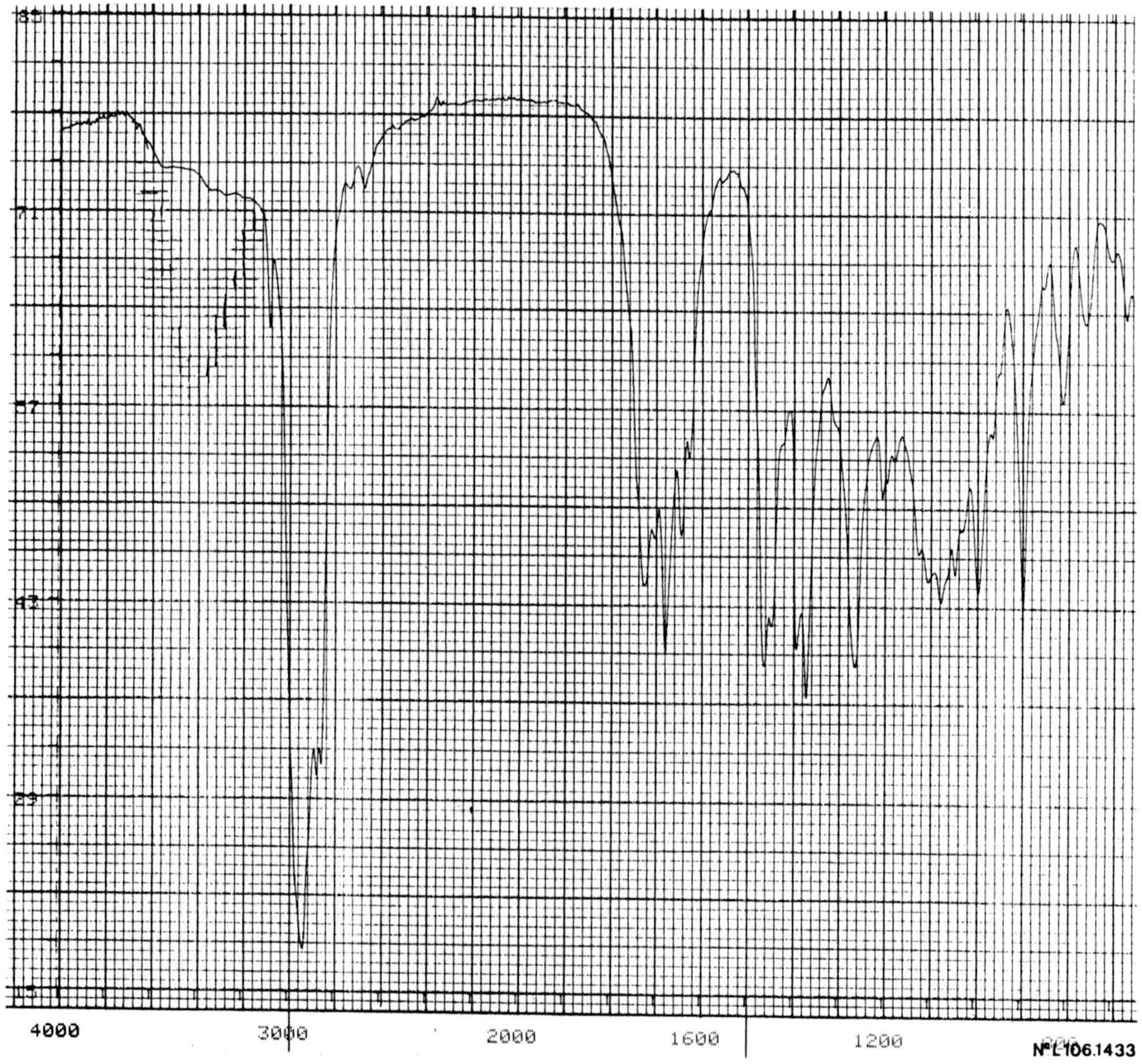


Figura 115 -Espectro de IR de labda-8(17),12Z,14-trieno (D-13).

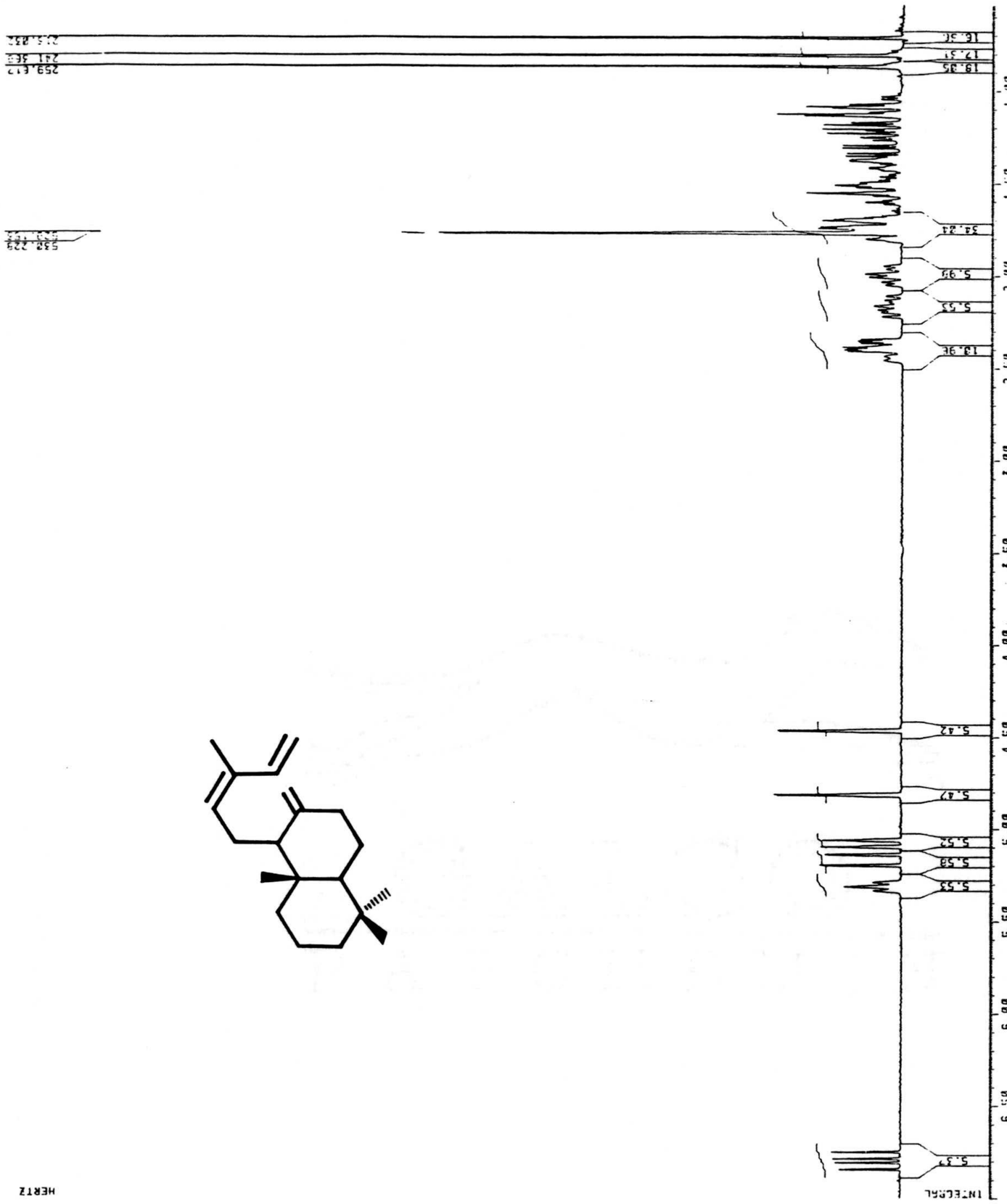


Figura 116 -Espectro de RMN-^{1}H de labda-8(17),12Z,14-trieno (D-13).

HERIZ

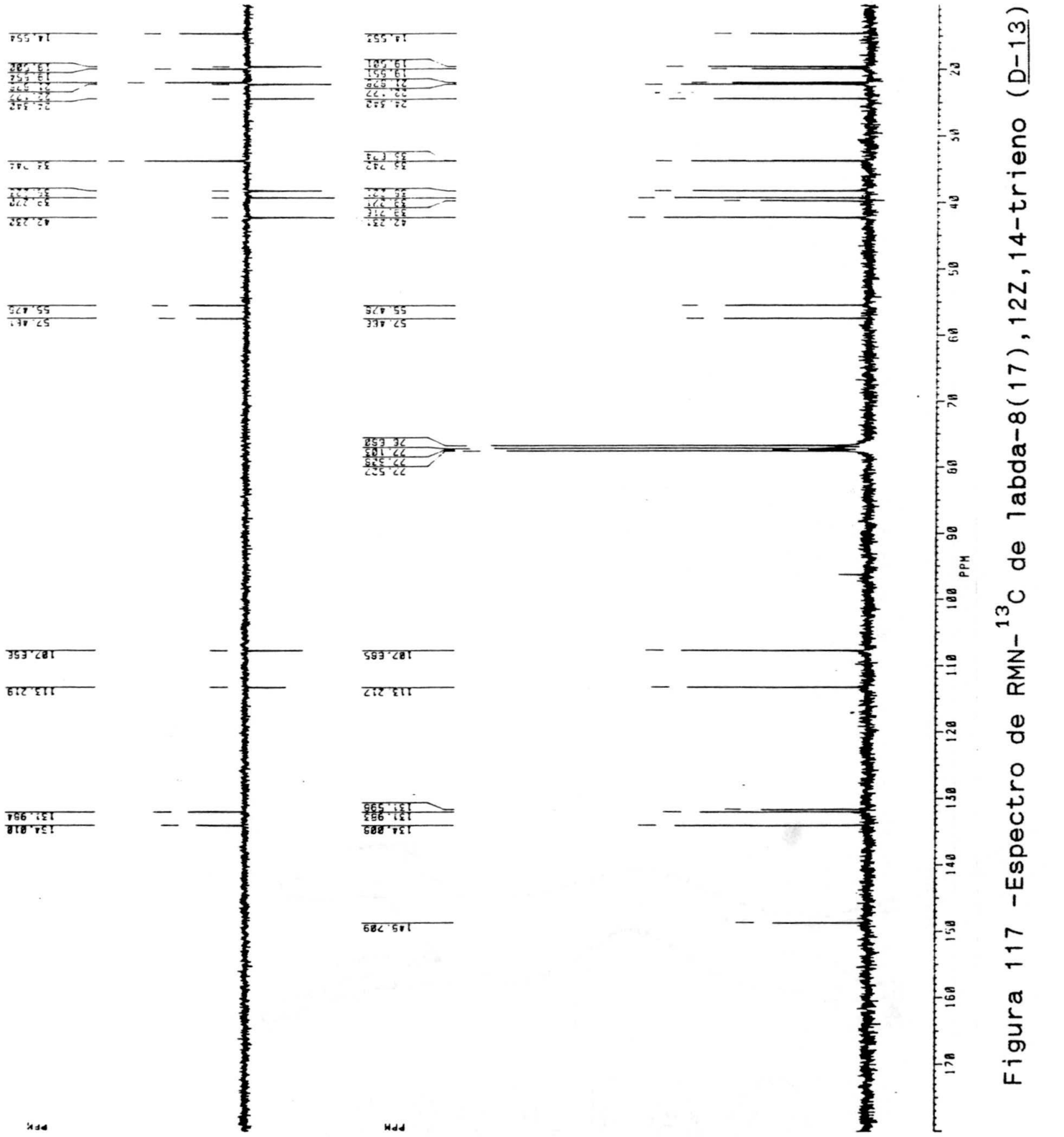


Figura 117 -Espectro de RMN-^{13}C de labda-8(17),12Z,14-trieno (D-13)

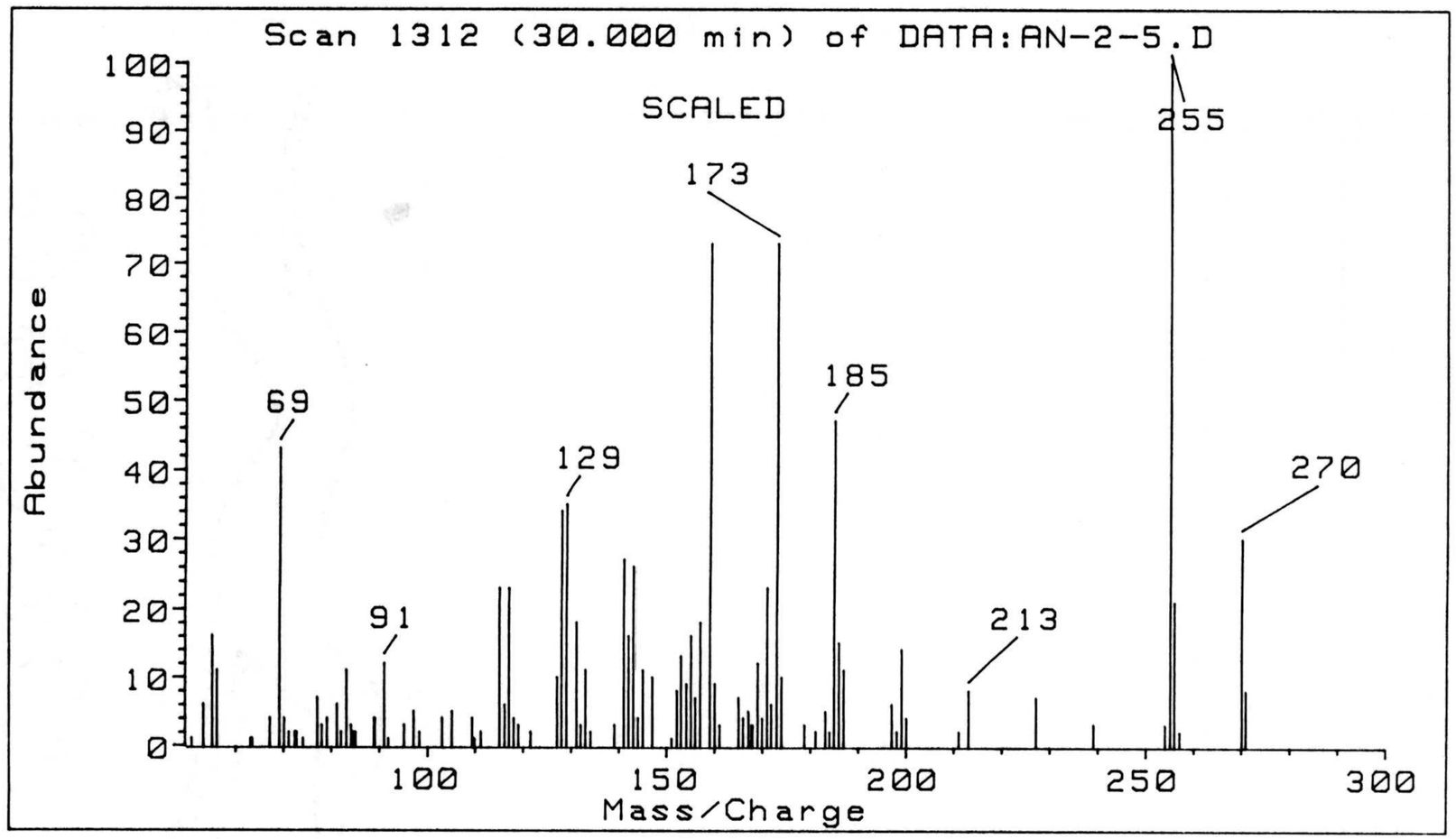


Figura 118-Espectro de masas de abieta-8,11,13-trieno (D-14)

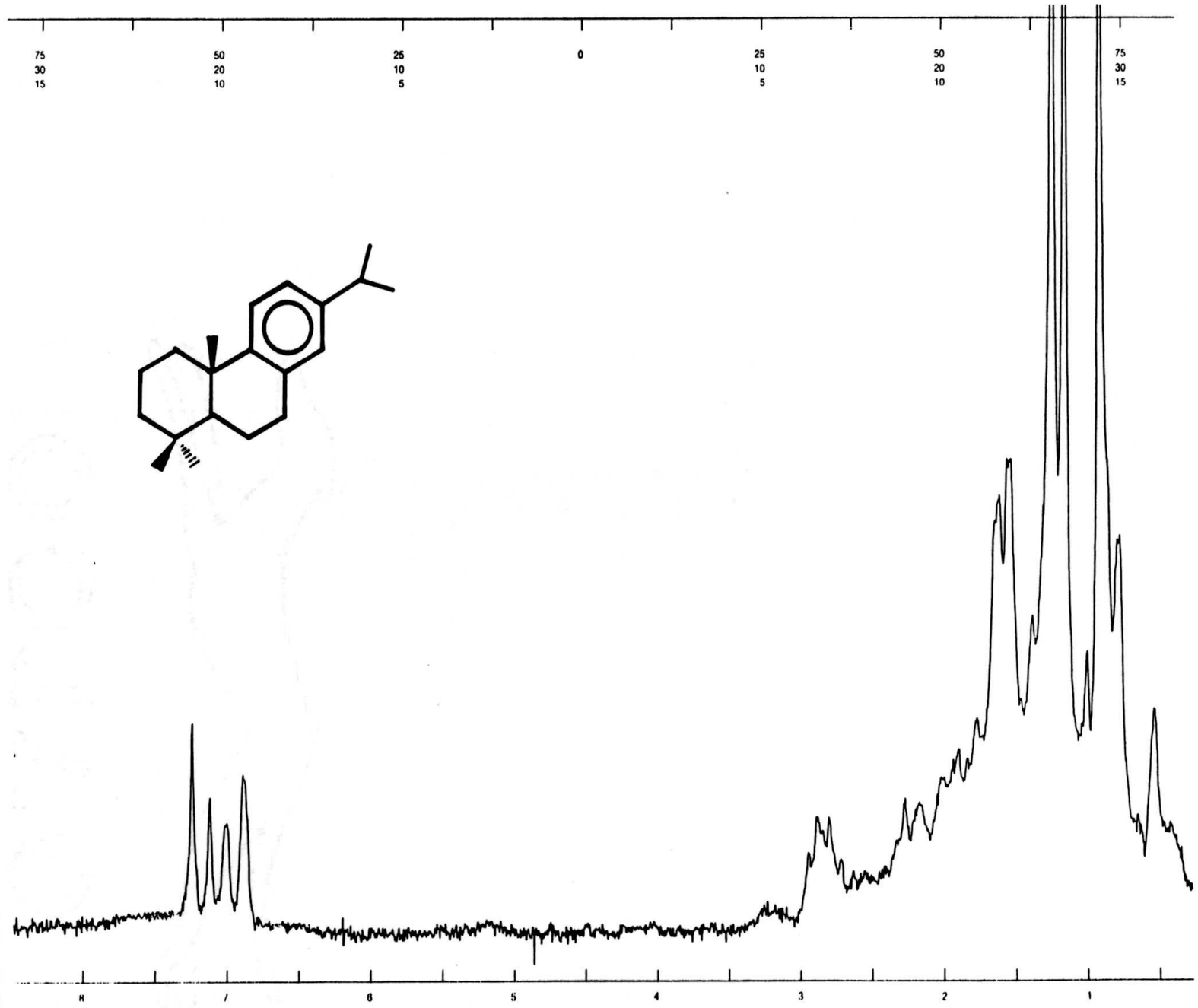


Figura 119-Espectro de RMN-^{1}H de abieta-8,11,13-trieno (D-14).

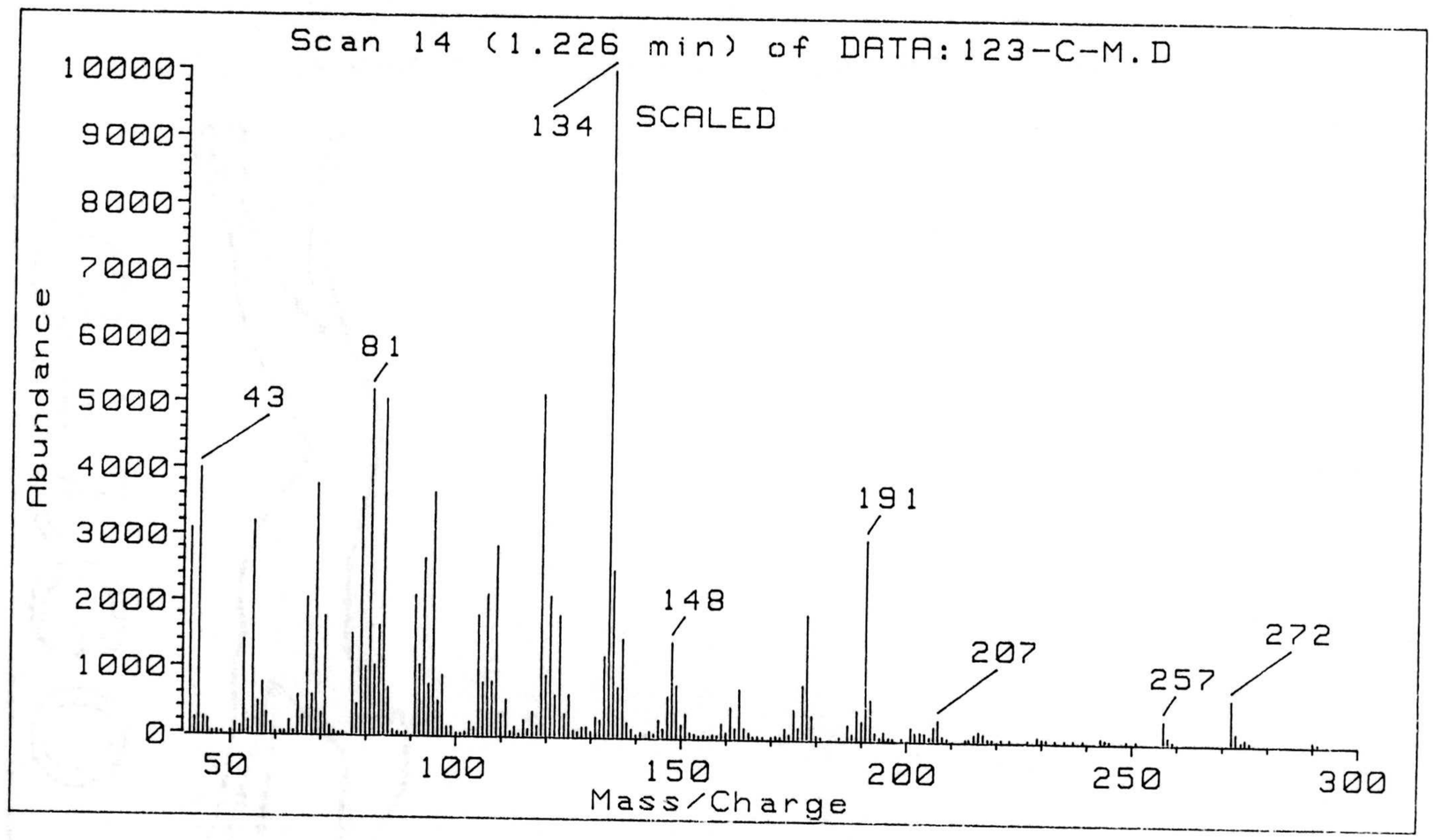


Figura 120 -Espectro de masas de cis-abienol (D-15).

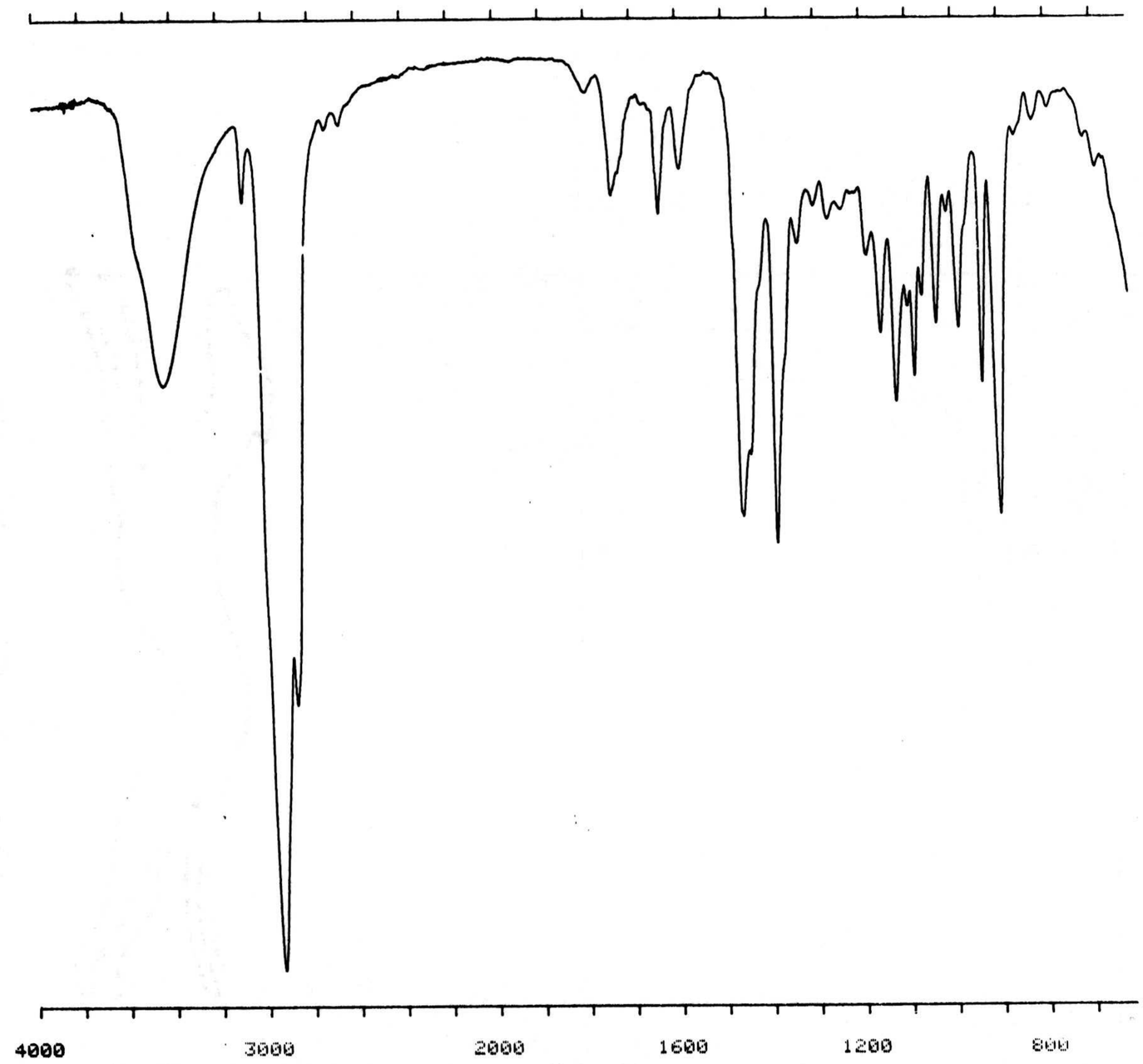


Figura 121 -Espectro de IR de cis-abienol (<u>D-15</u>).

Figura 122 -Espectro de RMN-^{1}H de cis-abienol (D-15).

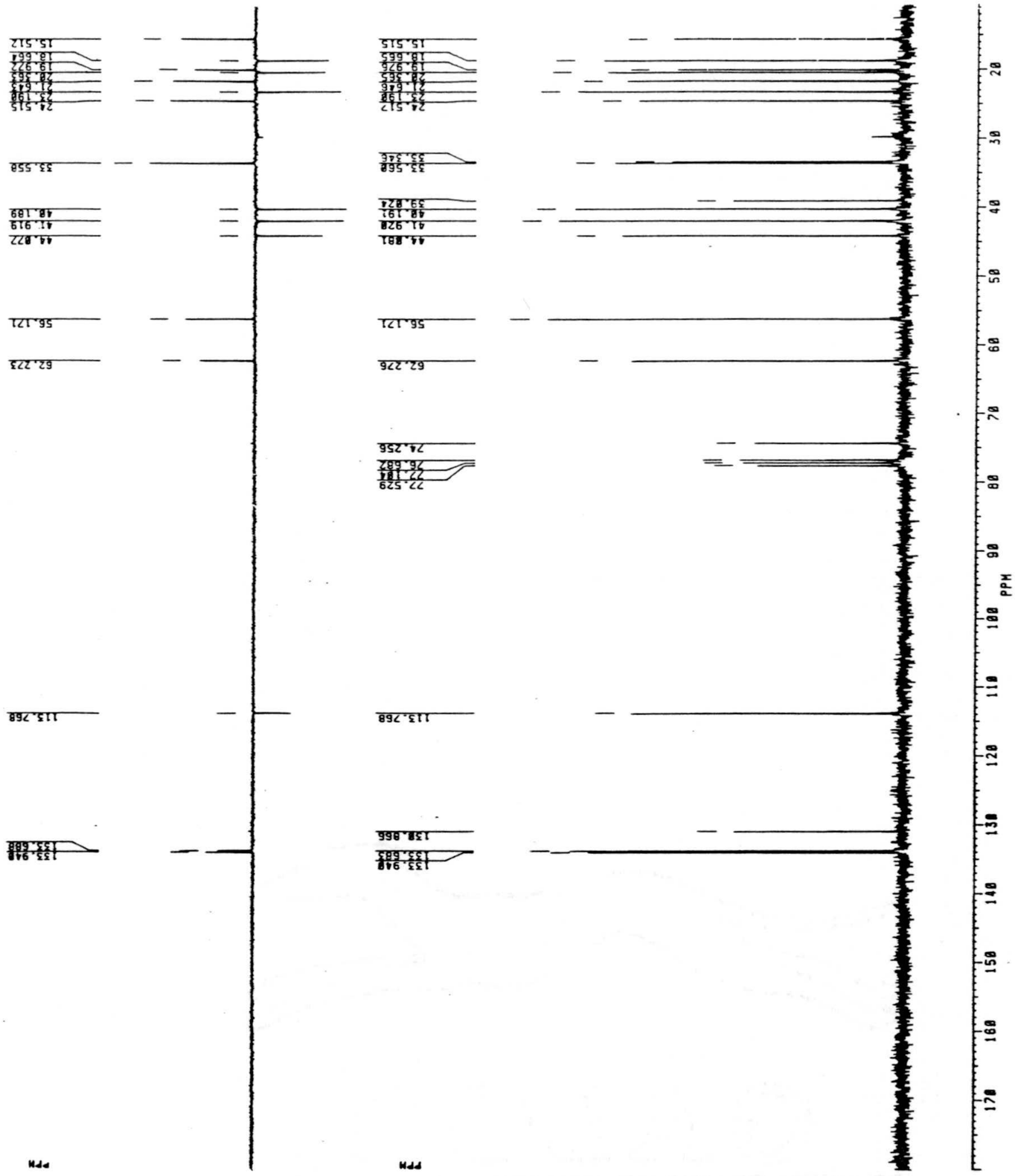


Figura 123 -Espectro de RMN-^{13}C de cis-abienol (D-15).

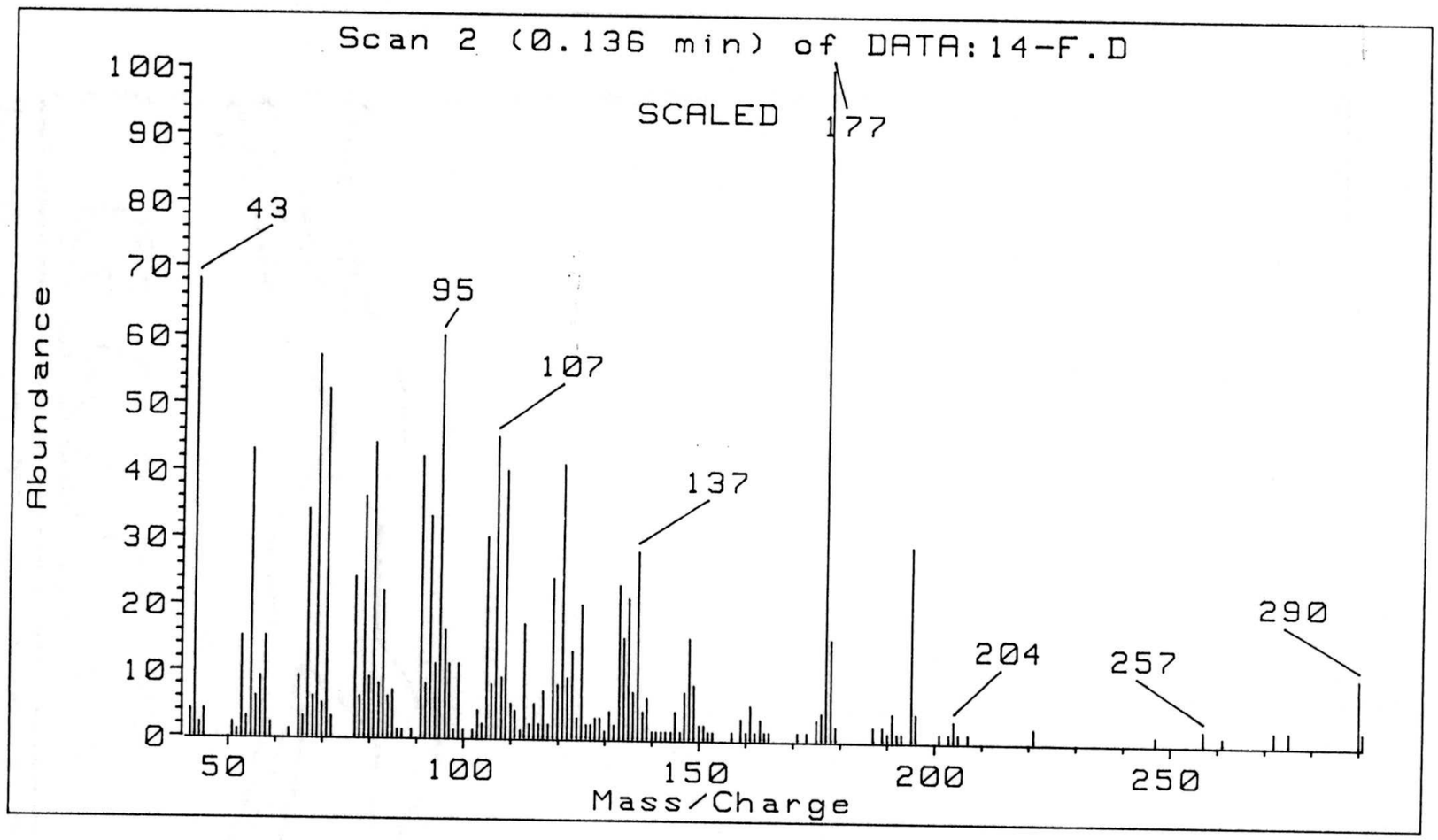


Figura 124 -Espectro de masas de neoabienol (D-16).

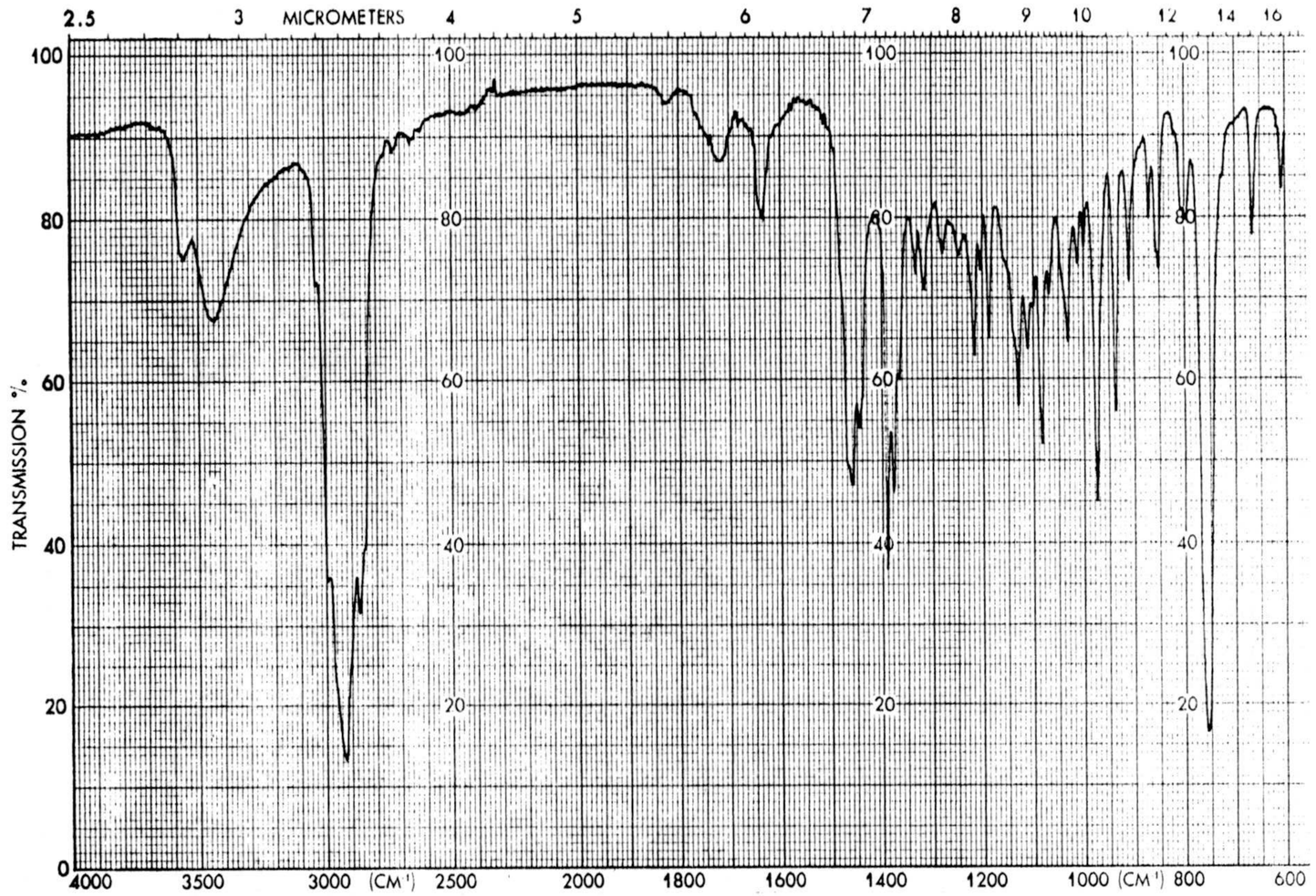


Figura 125 -Espectro de IR de neoabienol (D-16).

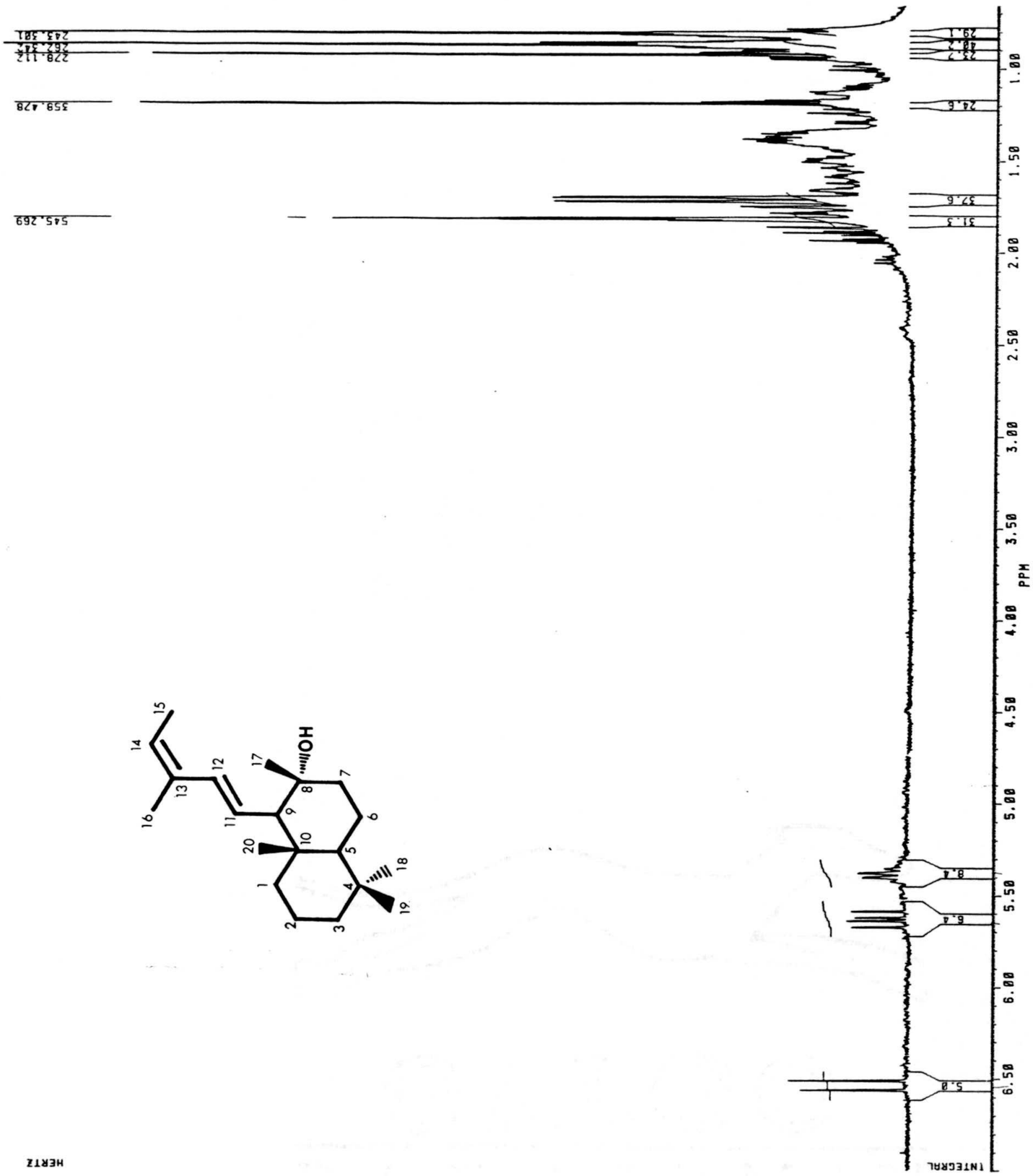


Figura 126 -Espectro de RMN-^{1}H de neoabienol (D-16).

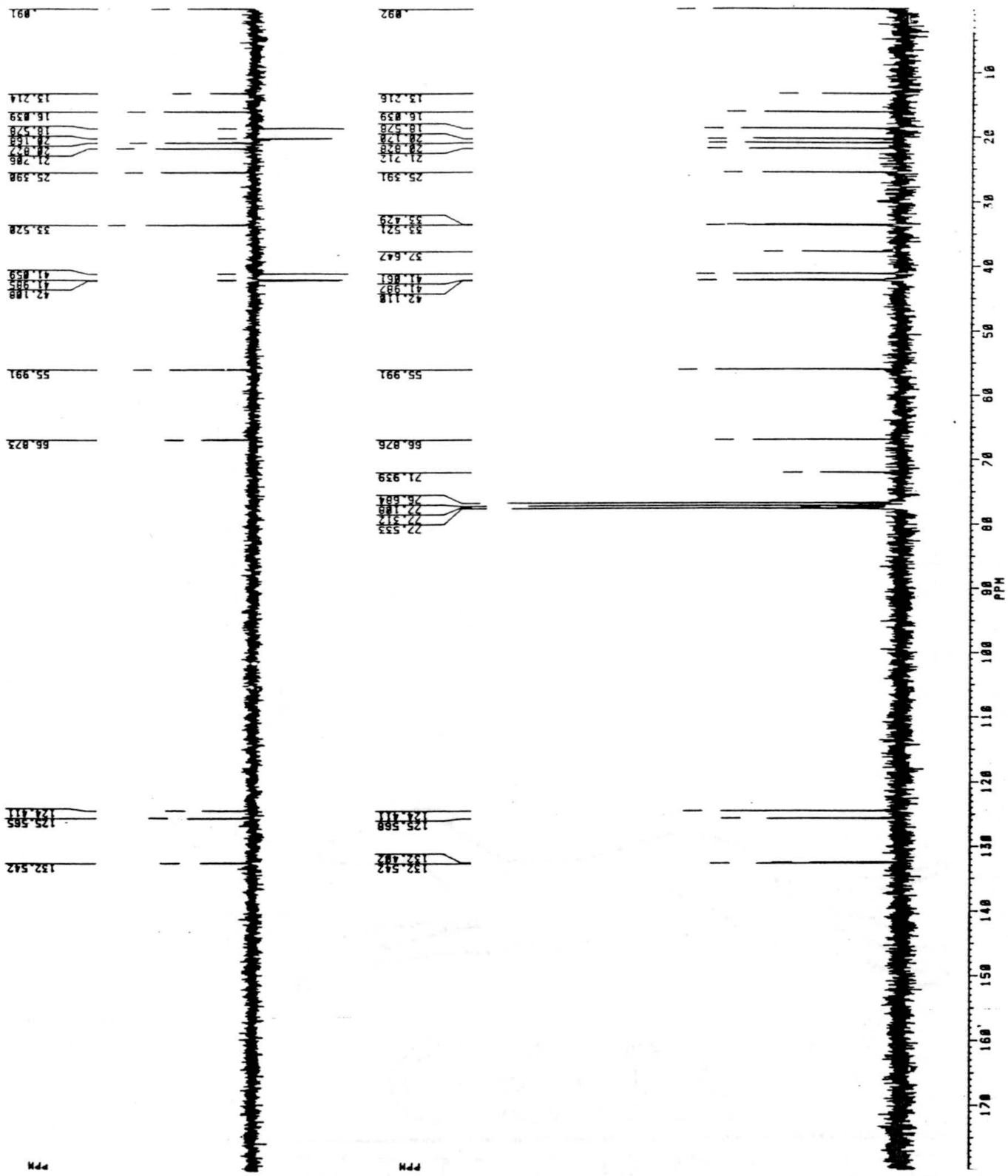


Figura 127 -Espectro de RMN-^{13}C de neoabienol (D-16).

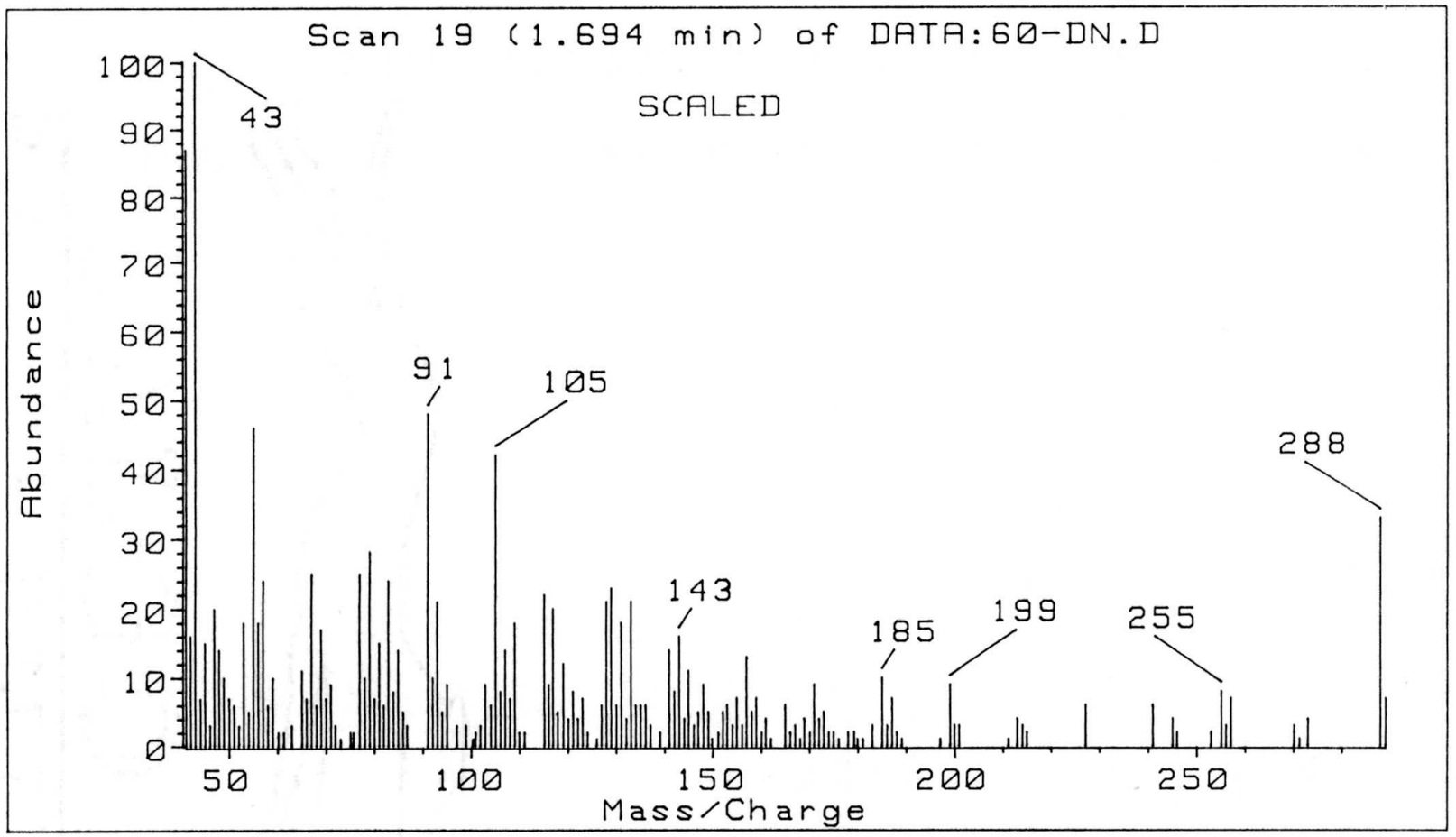


Figura 128-Espectro de masas de 18-hidroxi-abieta-7,13-dieno (D-17)

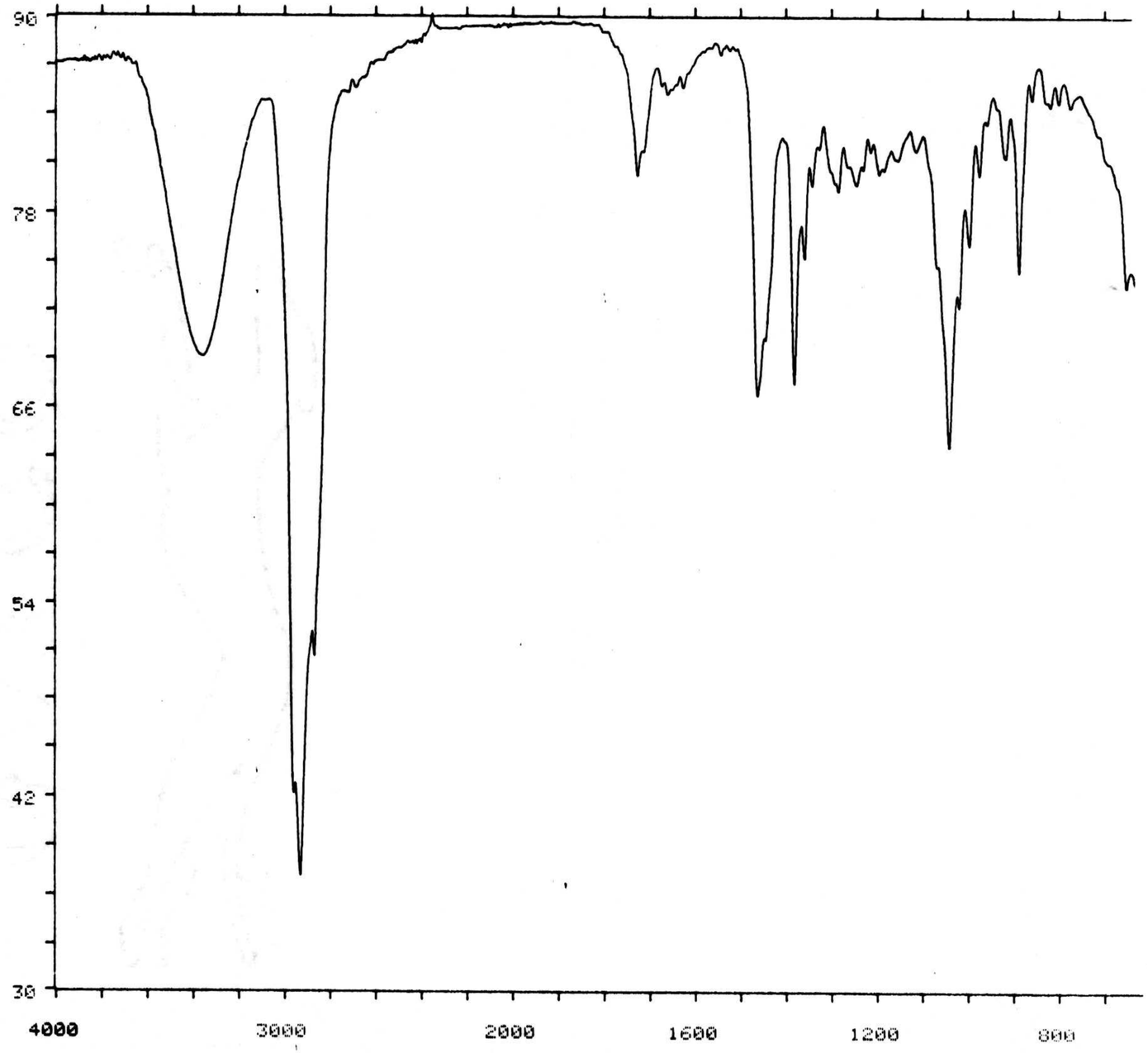


Figura 129 -Espectro de IR de 18-hidroxi-abieta-7,13-dieno (D-17).

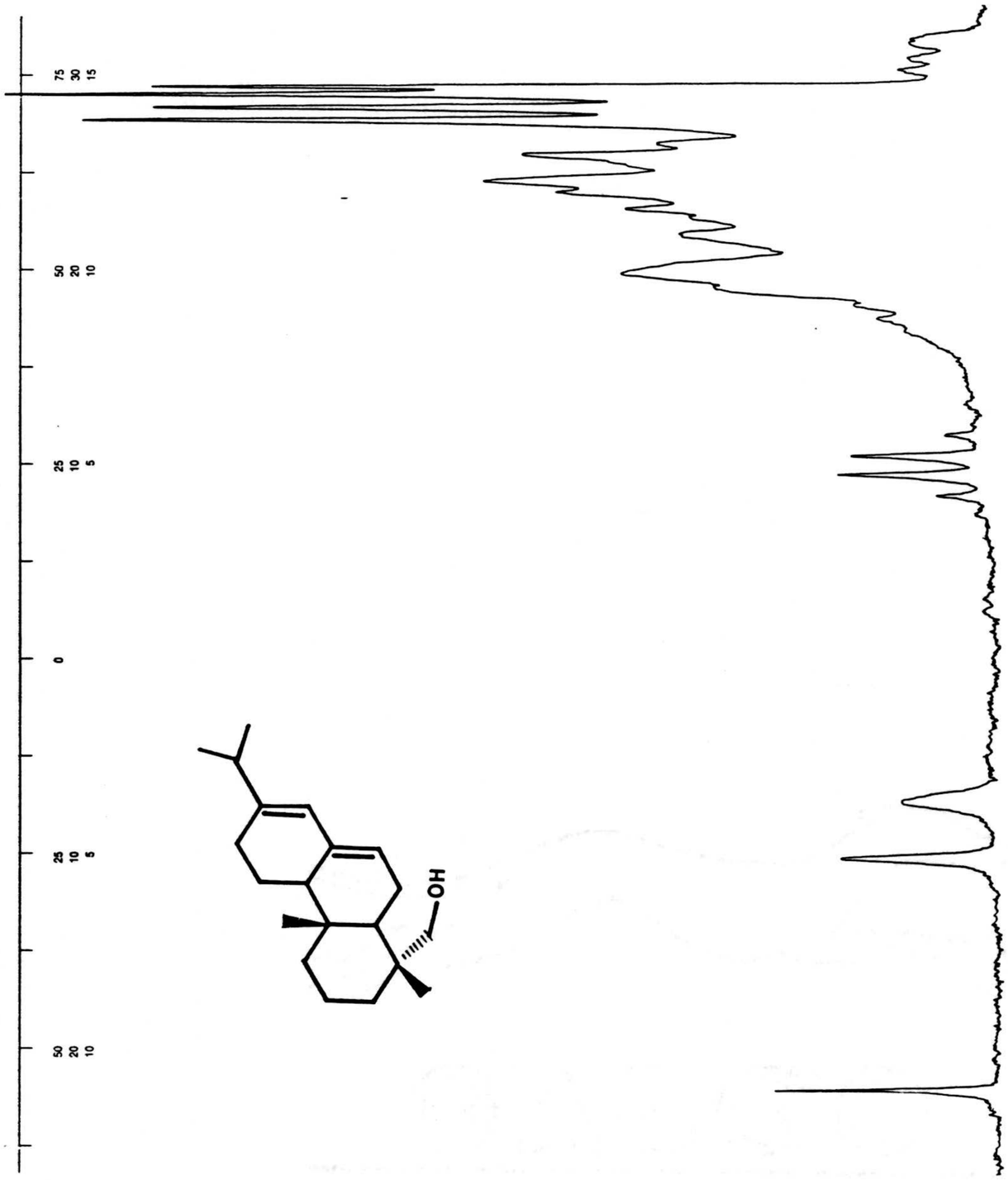


Figura 130-Espectro de RMN-^{1}H de 18-hidroxi-abieta-7,13-dieno (D-17).

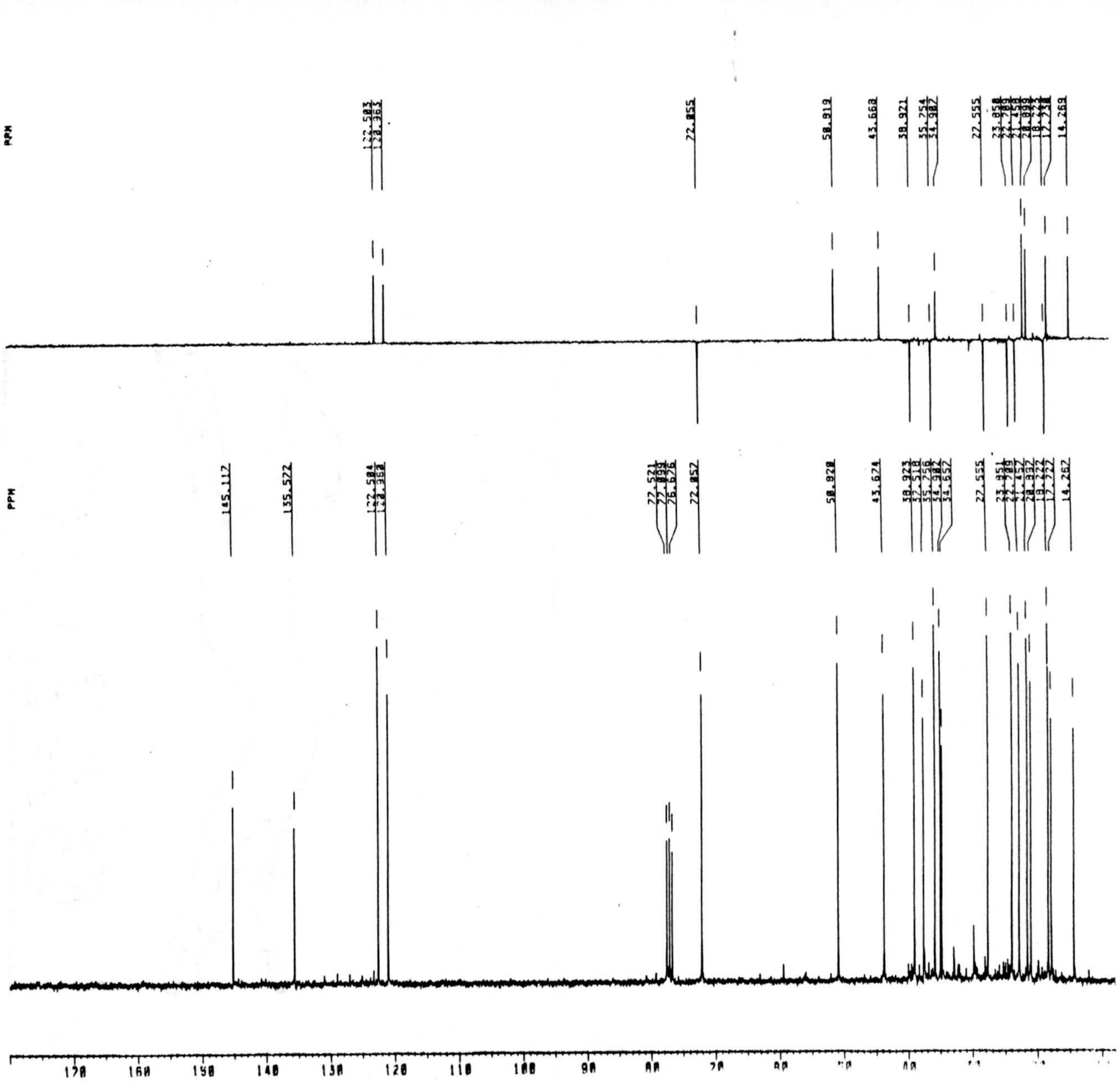


Figura 131 -Espectro de RMN-^{13}C de 18-hidroxi-abieta-7,13-dieno (D-17).

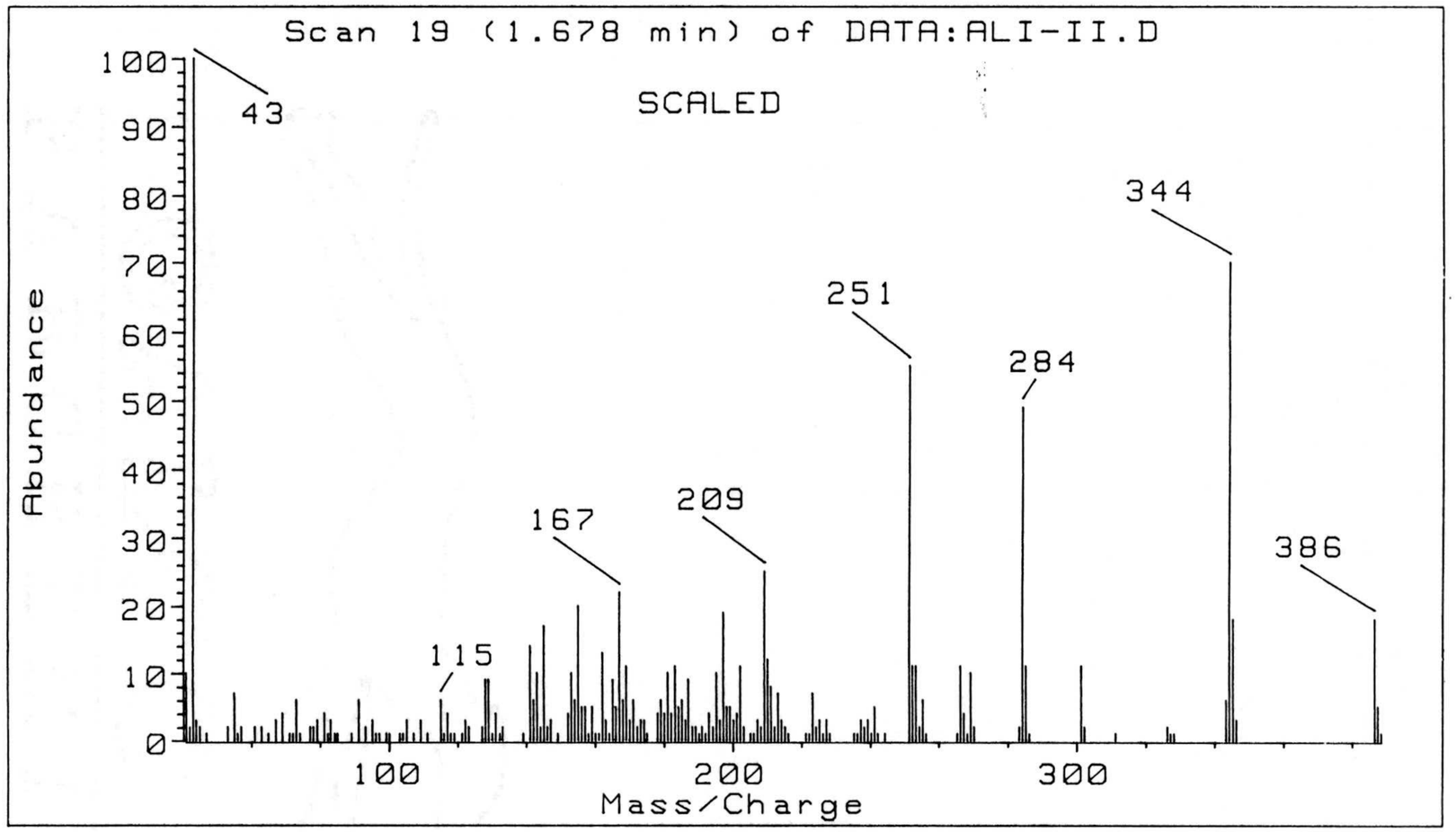


Figura 132 -Espectro de masas de 7α,18-diacetoxi-abieta-8,11,13-trieno (D-18).

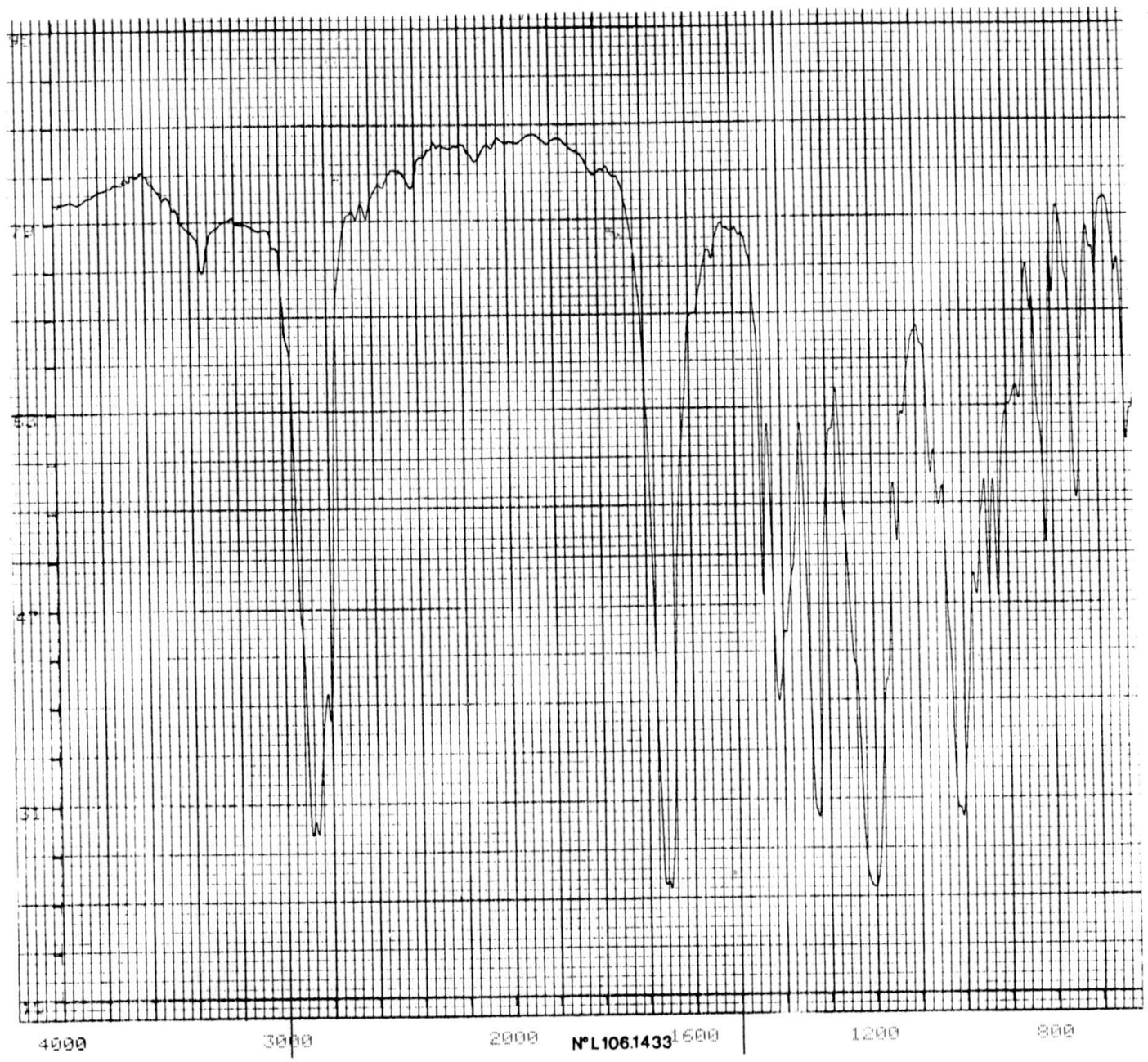


Figura 133 -Espectro de IR de 7α,18-diacetoxi-abieta-8,11,13-trieno (D-18).

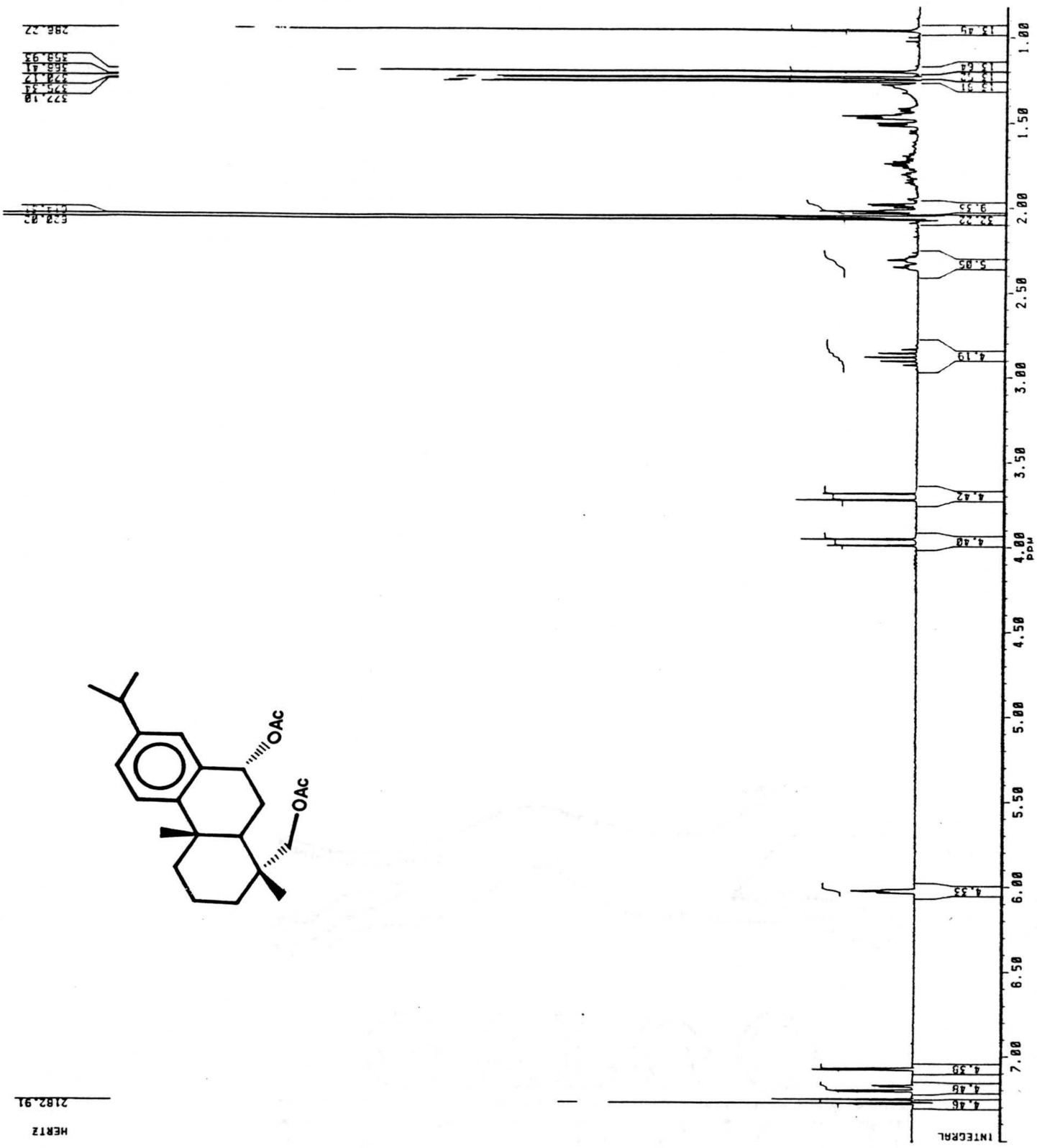


Figura 134 -Espectro de RMN-^{1}H de 7α,18-diacetoxi-abieta-8,11,13-trieno (D-18).

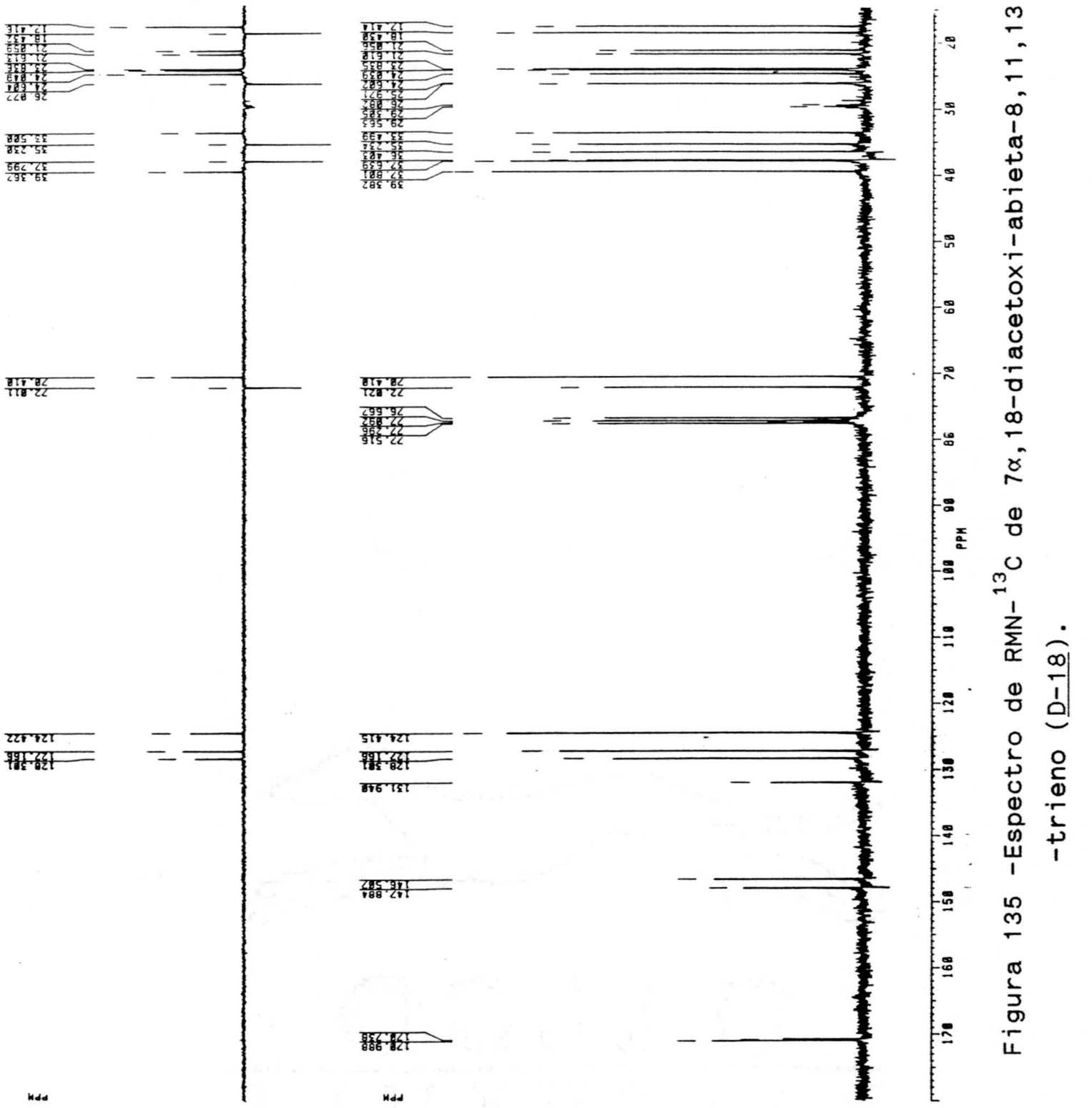


Figura 135 -Espectro de RMN-^{13}C de 7α,18-diacetoxi-abieta-8,11,13 -trieno (D-18).

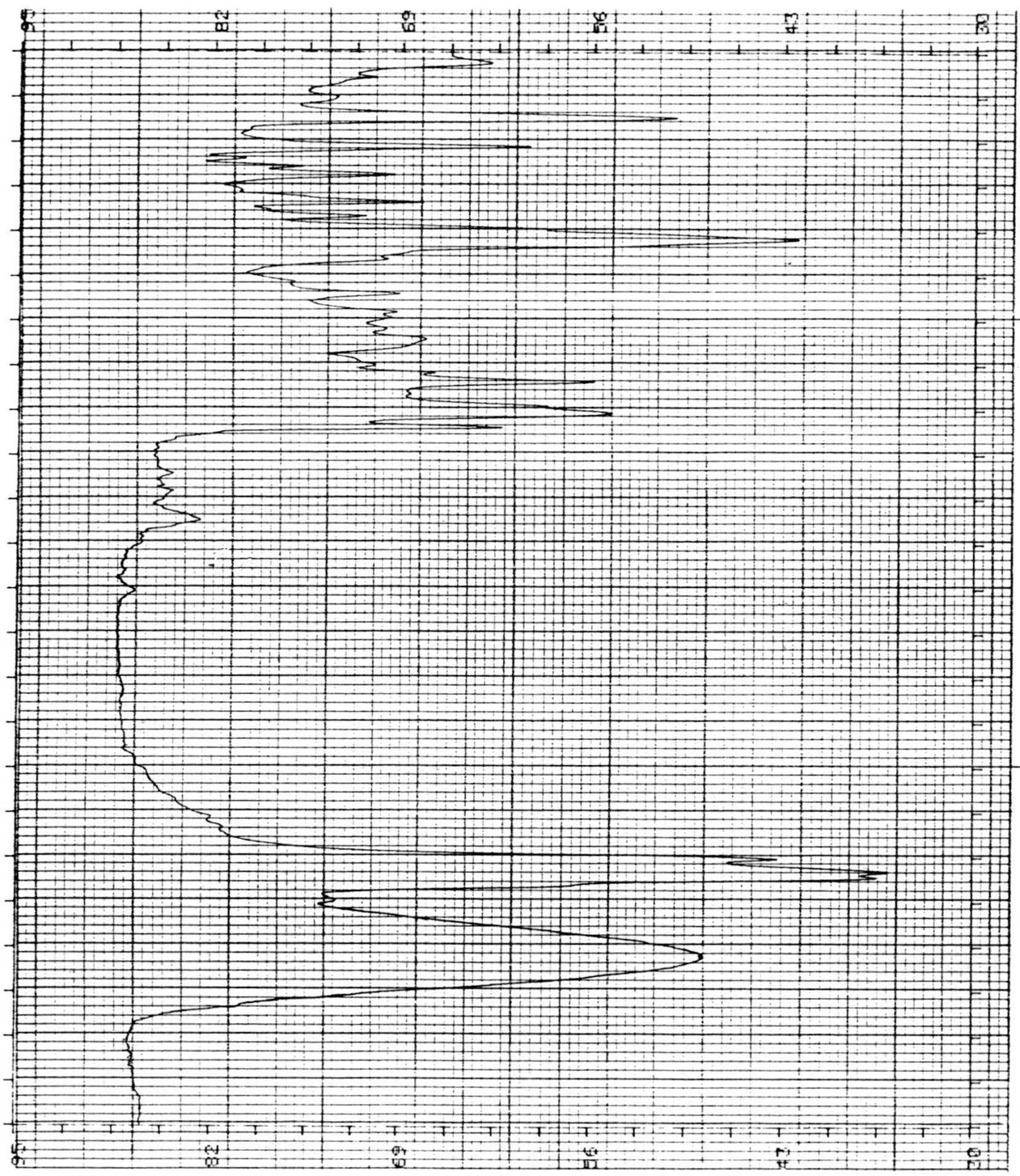


Figura 136 -Espectro de IR de 7α,18-dihidroxi-abieta-8,11,13-trieno (28).

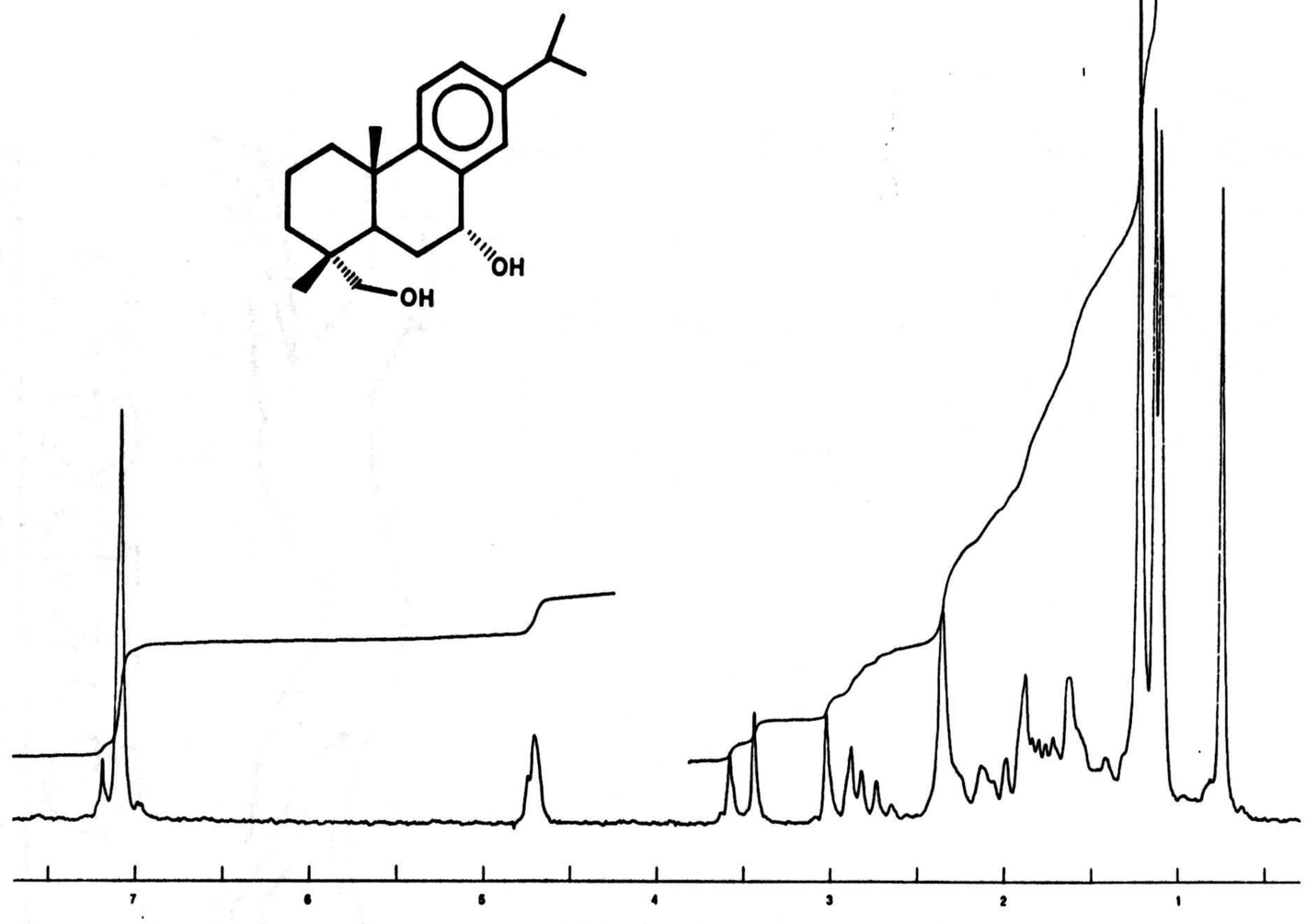


Figura 137 -Espectro de RMN-^{1}H de 7α,18-dihidroxi-abieta-8,11,13 trieno (28).

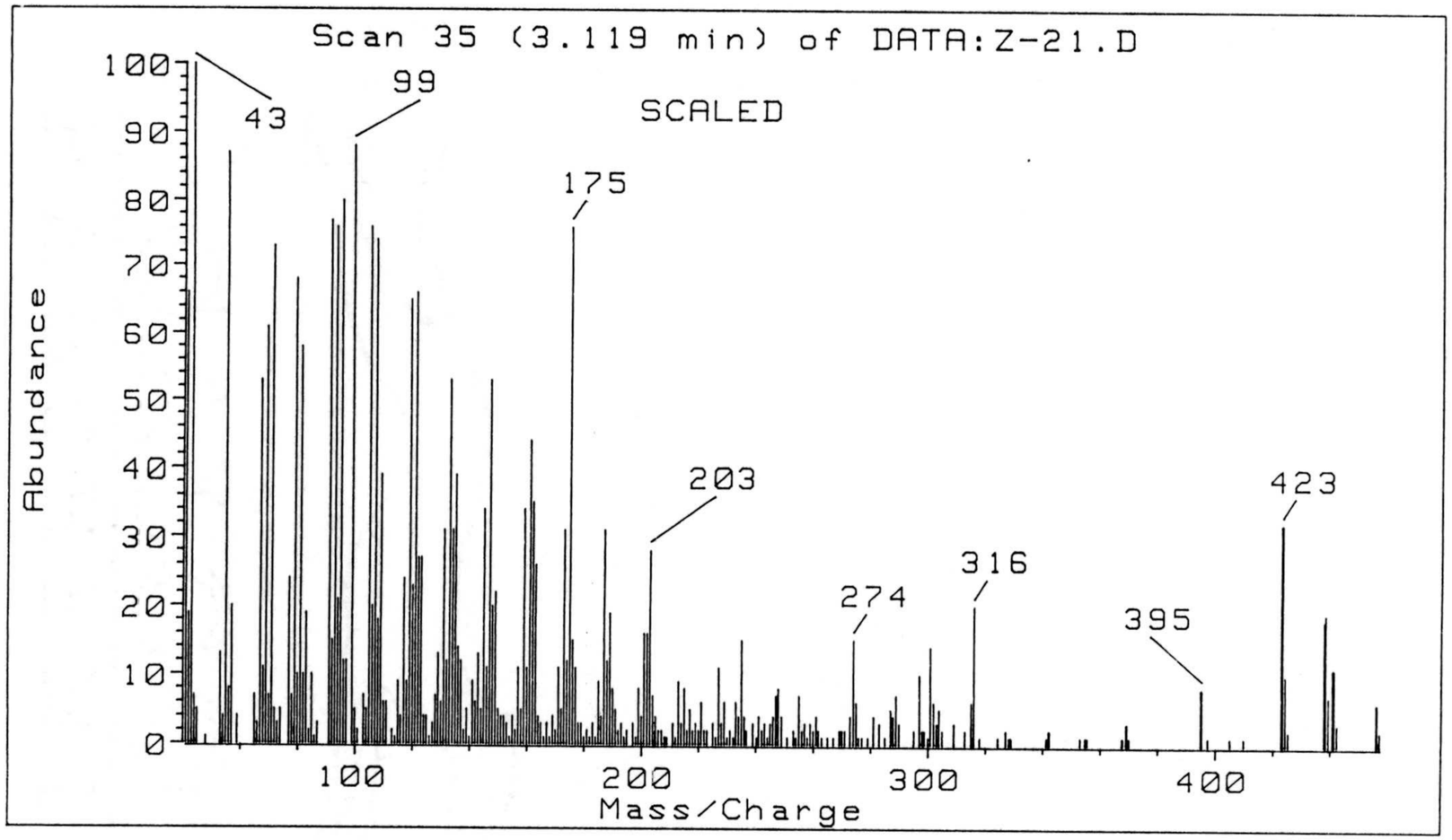


Figura 138 -Espectro de masas de 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2).

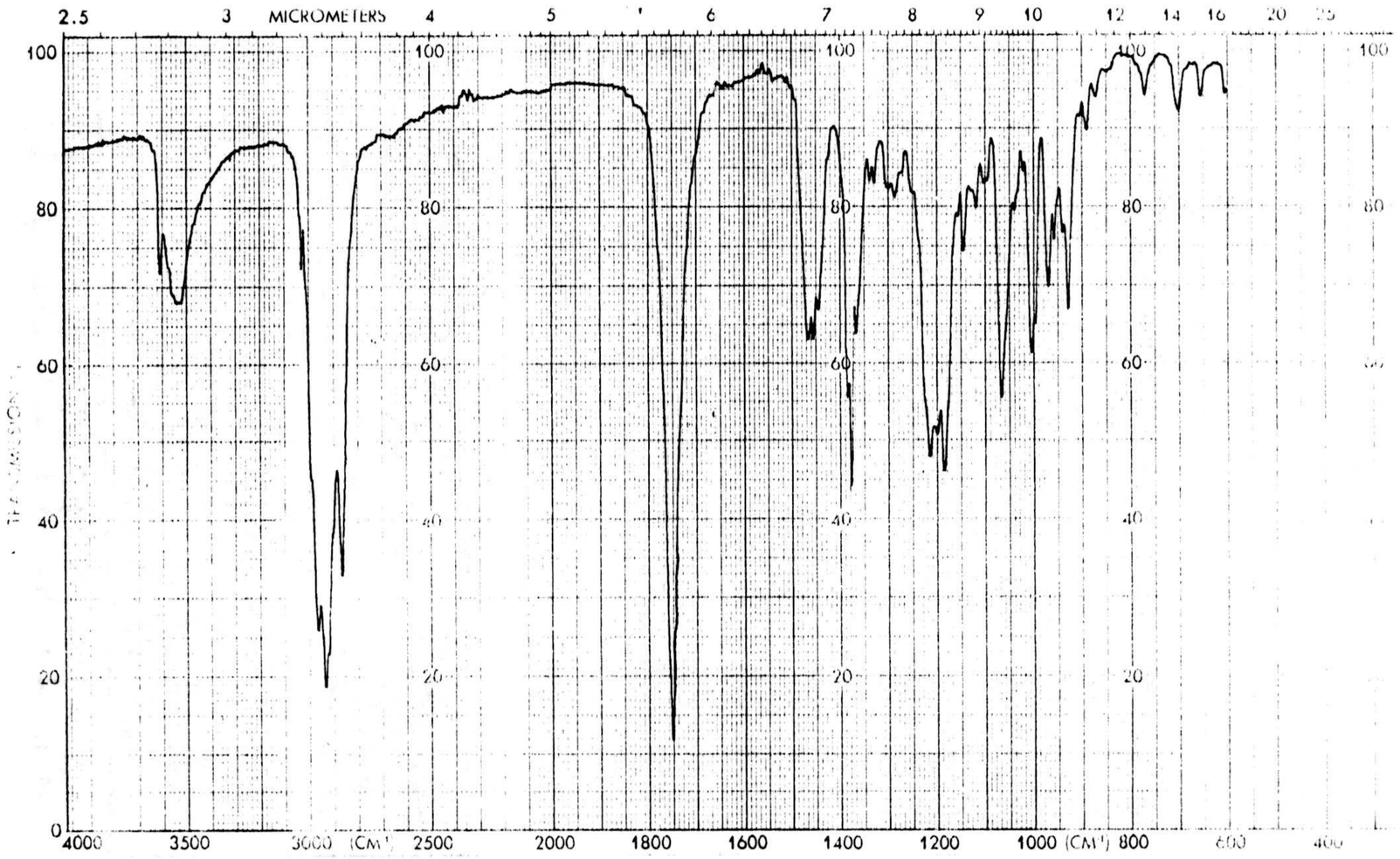


Figura 139 -Espectro de IR de 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2).

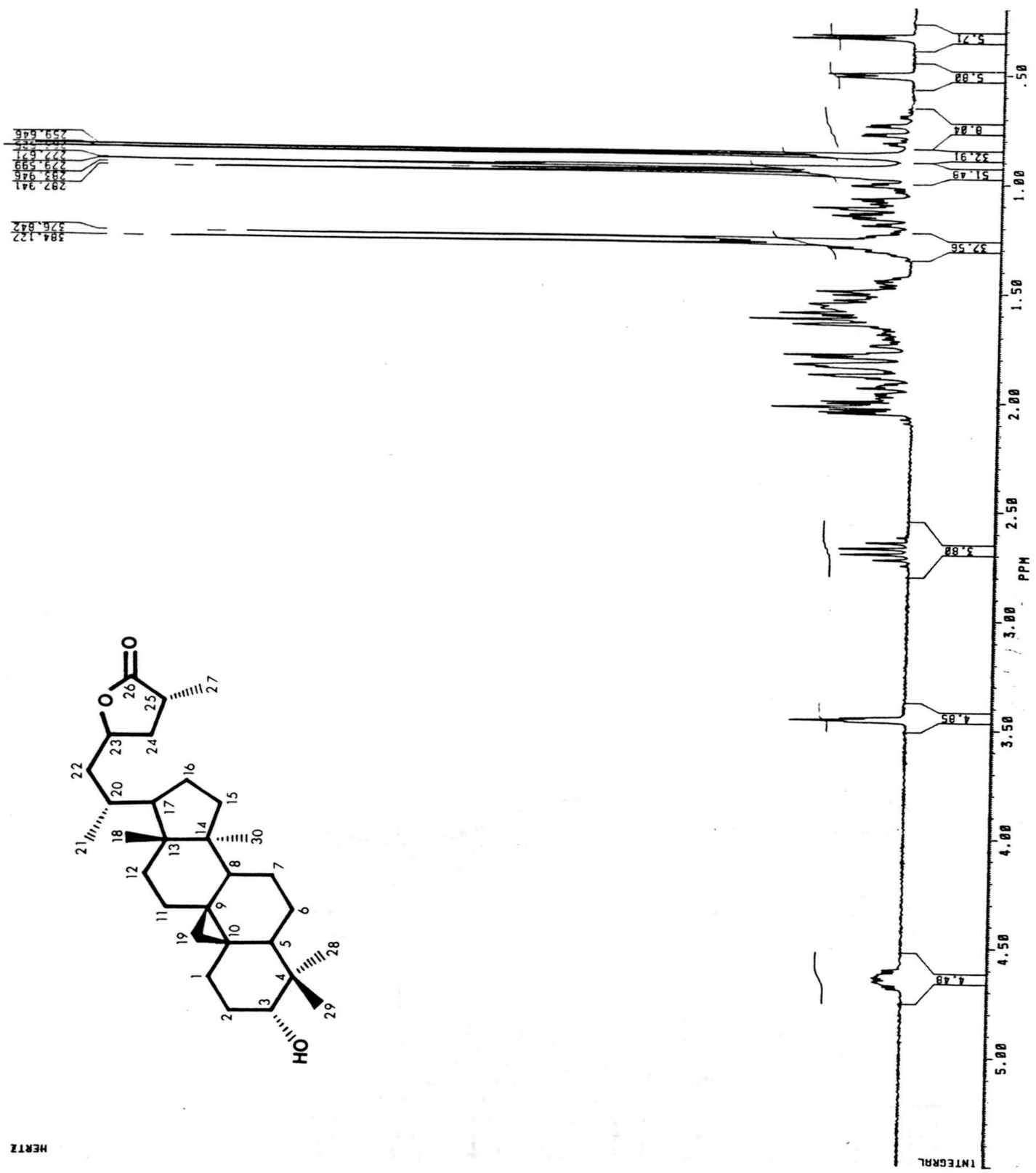


Figura 140 -Espectro de RMN-^{1}H de 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2).

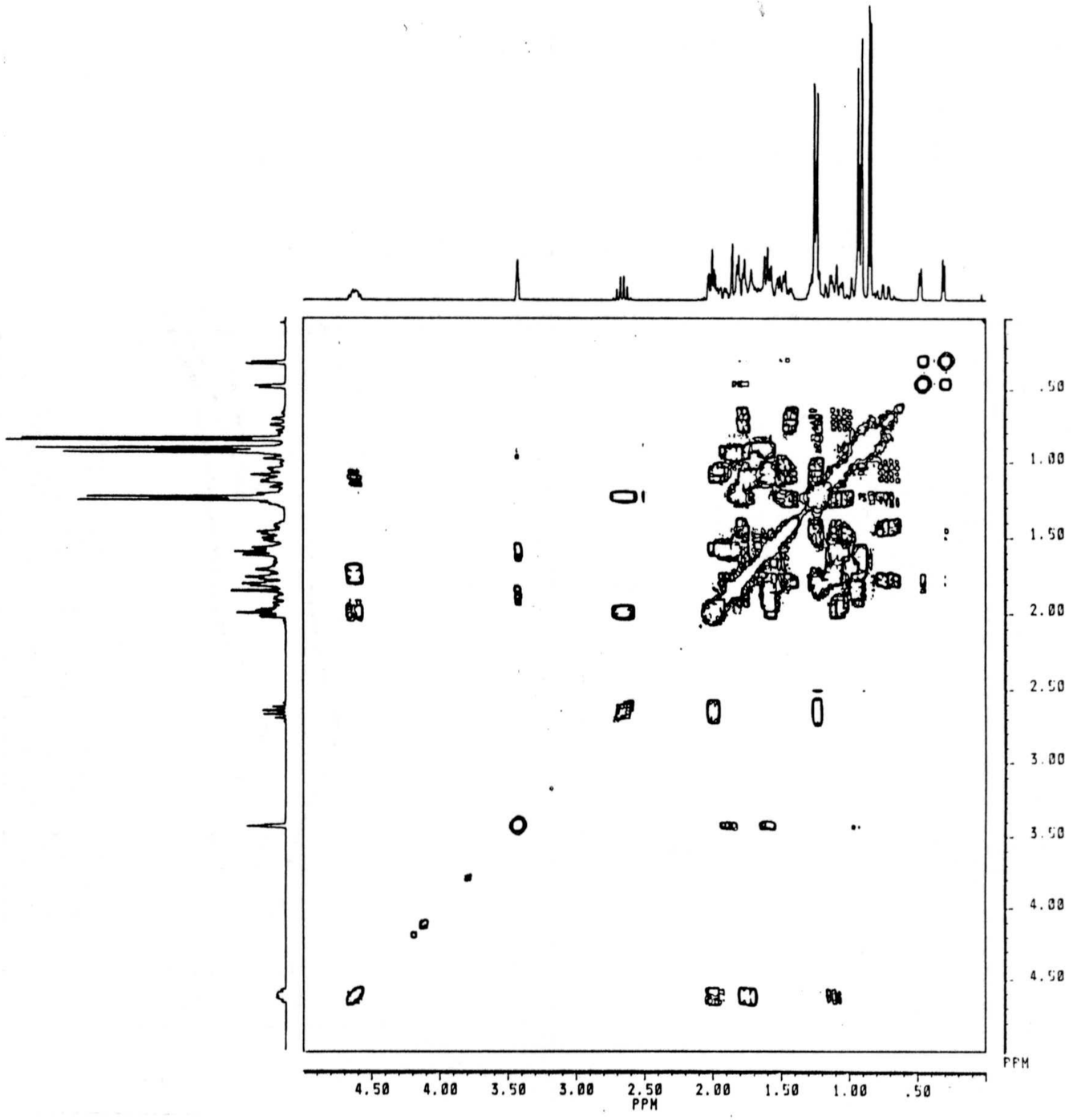


Figura 141 -Espectro 2D de correlación directa H-H de 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2).

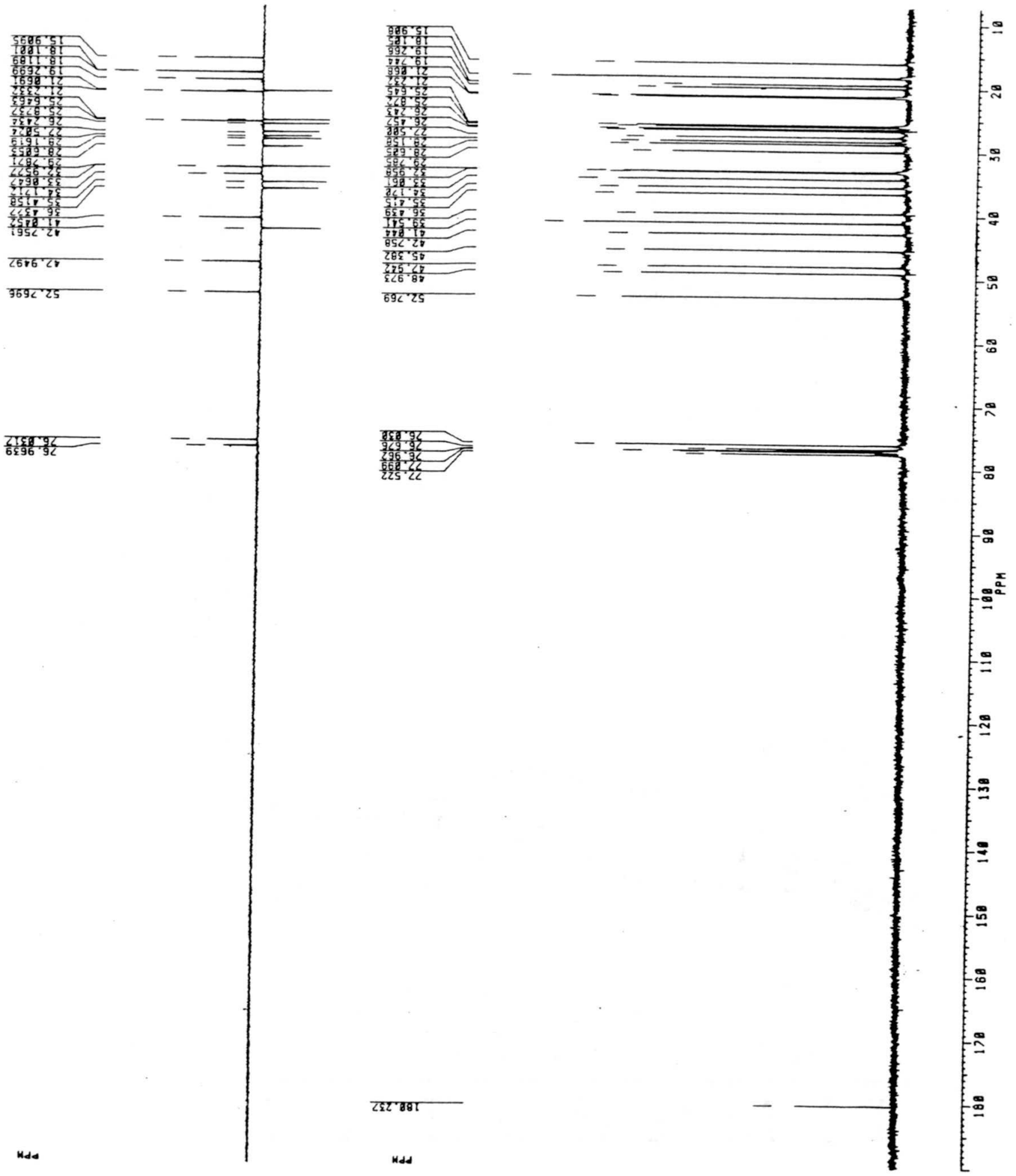


Figura 142 -Espectro de RMN-^{13}C de 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2).

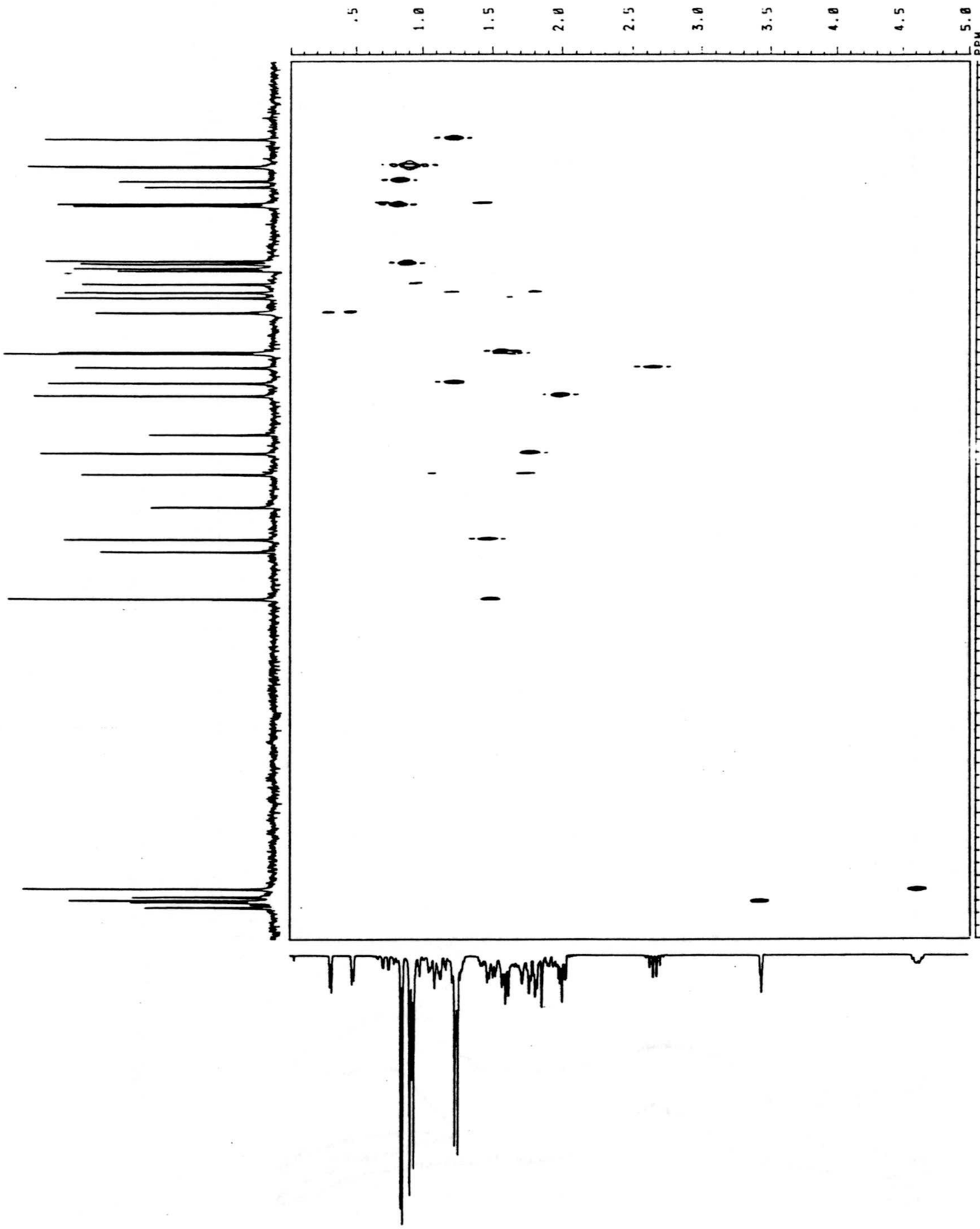


Figura 143 -Espectro 2D de correlación directa C-H de 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2).

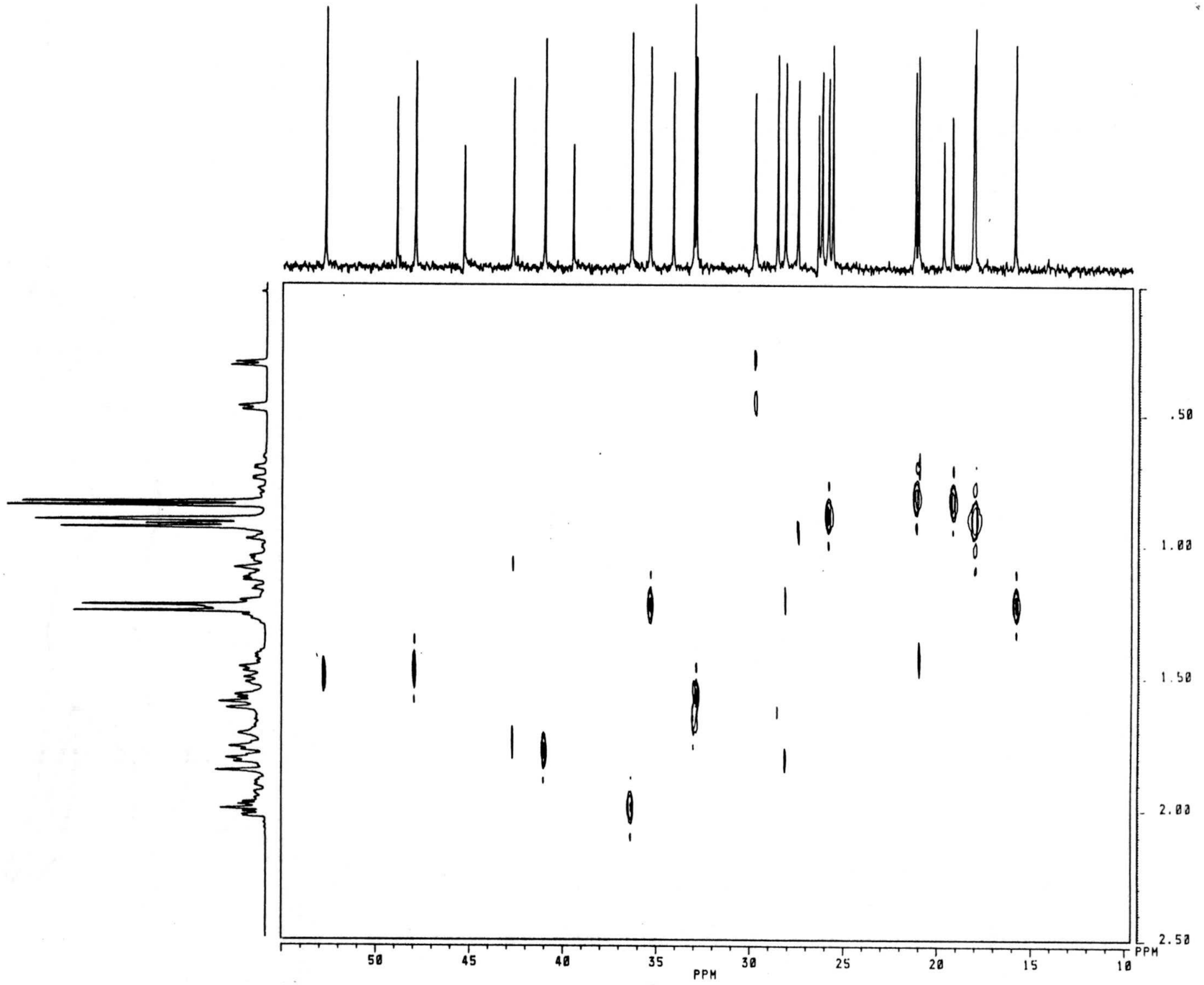


Figura 144 -Espectro 2D de correlación directa C-H de 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2) (ampliación).

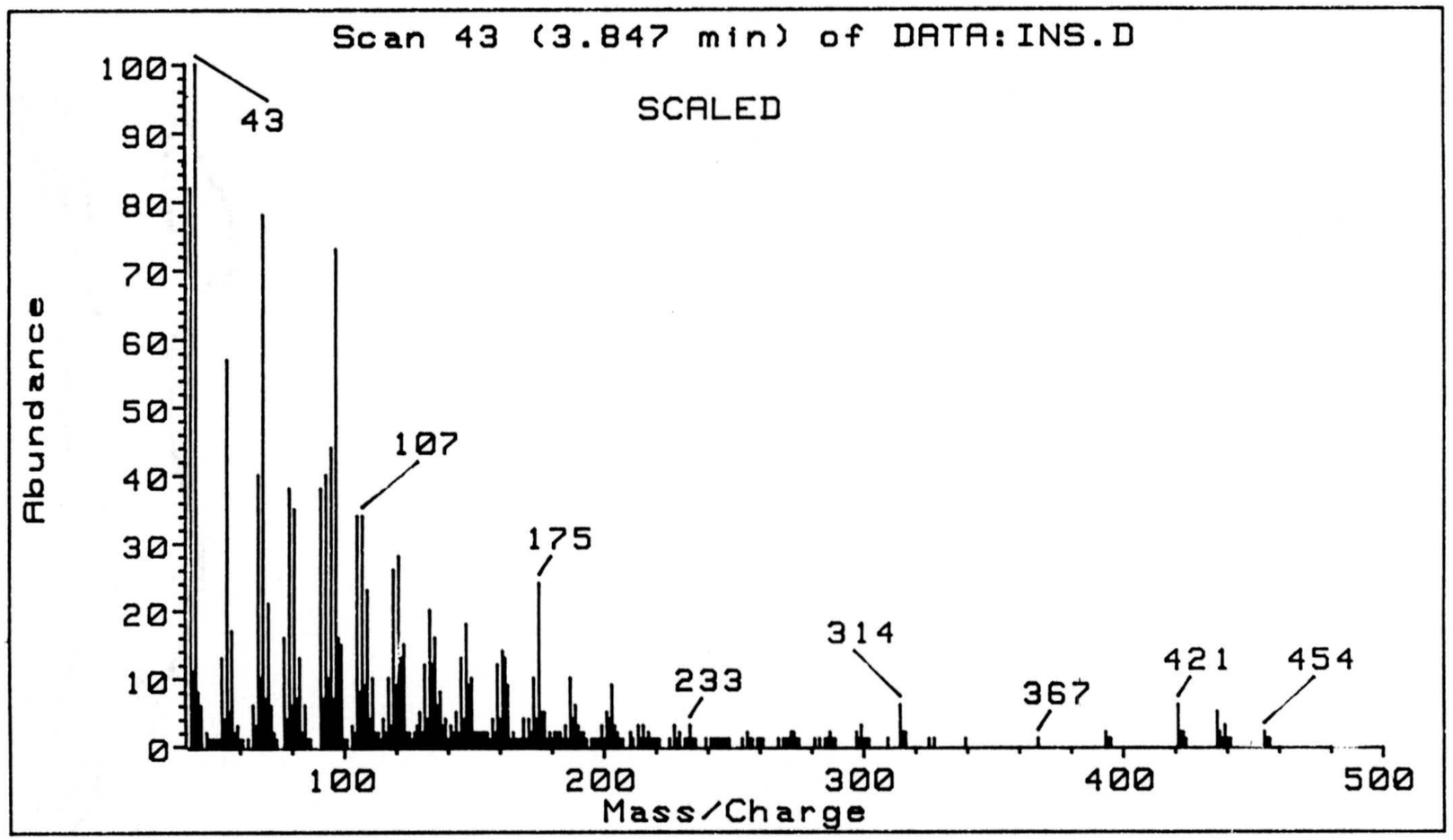


Figura 145 -Espectro de masas de 3α-hidroxi-cicloarta-24-en-23,26-olida (T-3).

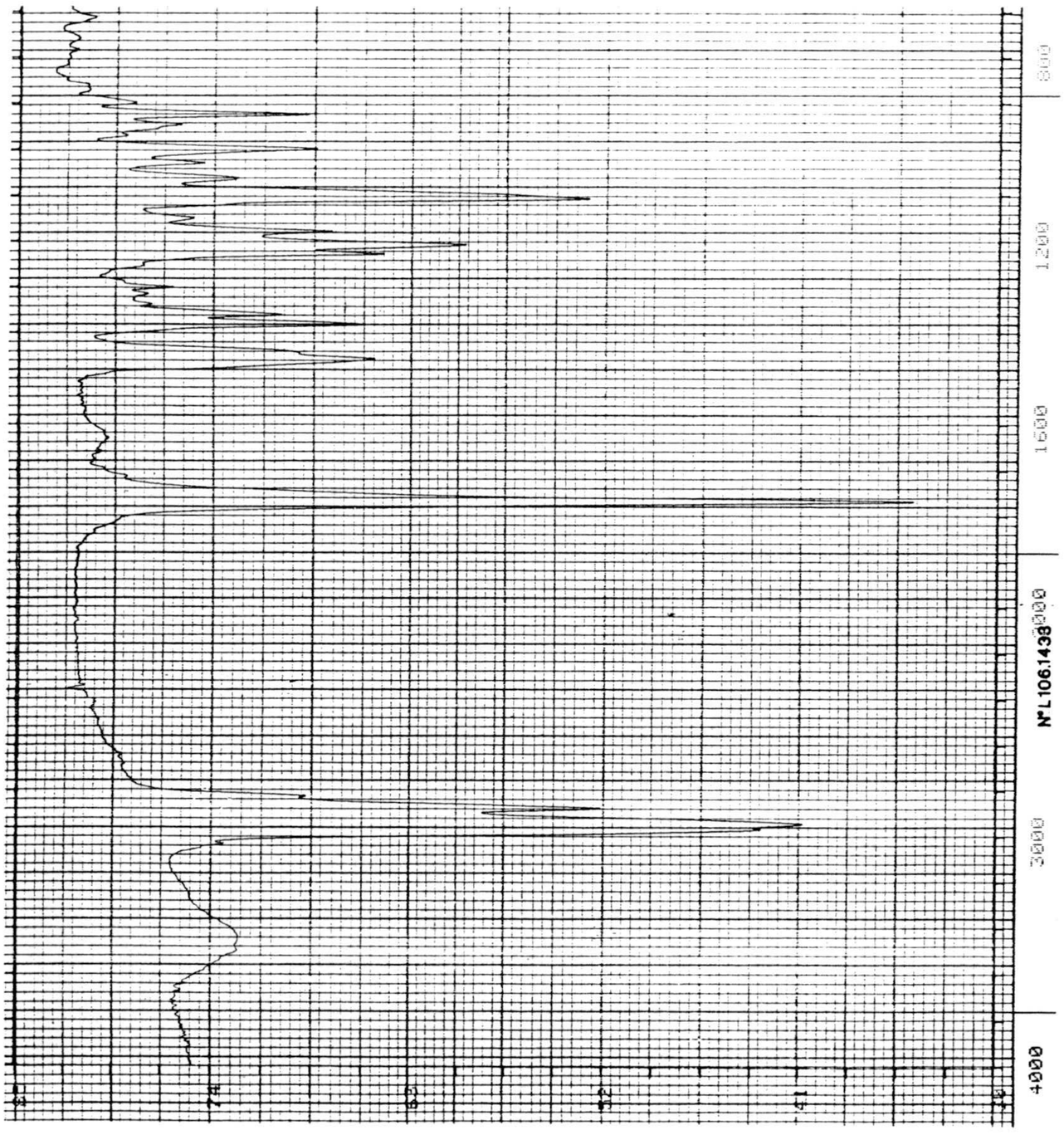


Figura 146 -Espectro de IR de 3α-hidroxi-cicloarta-24-en-23,26-olida (T-3).

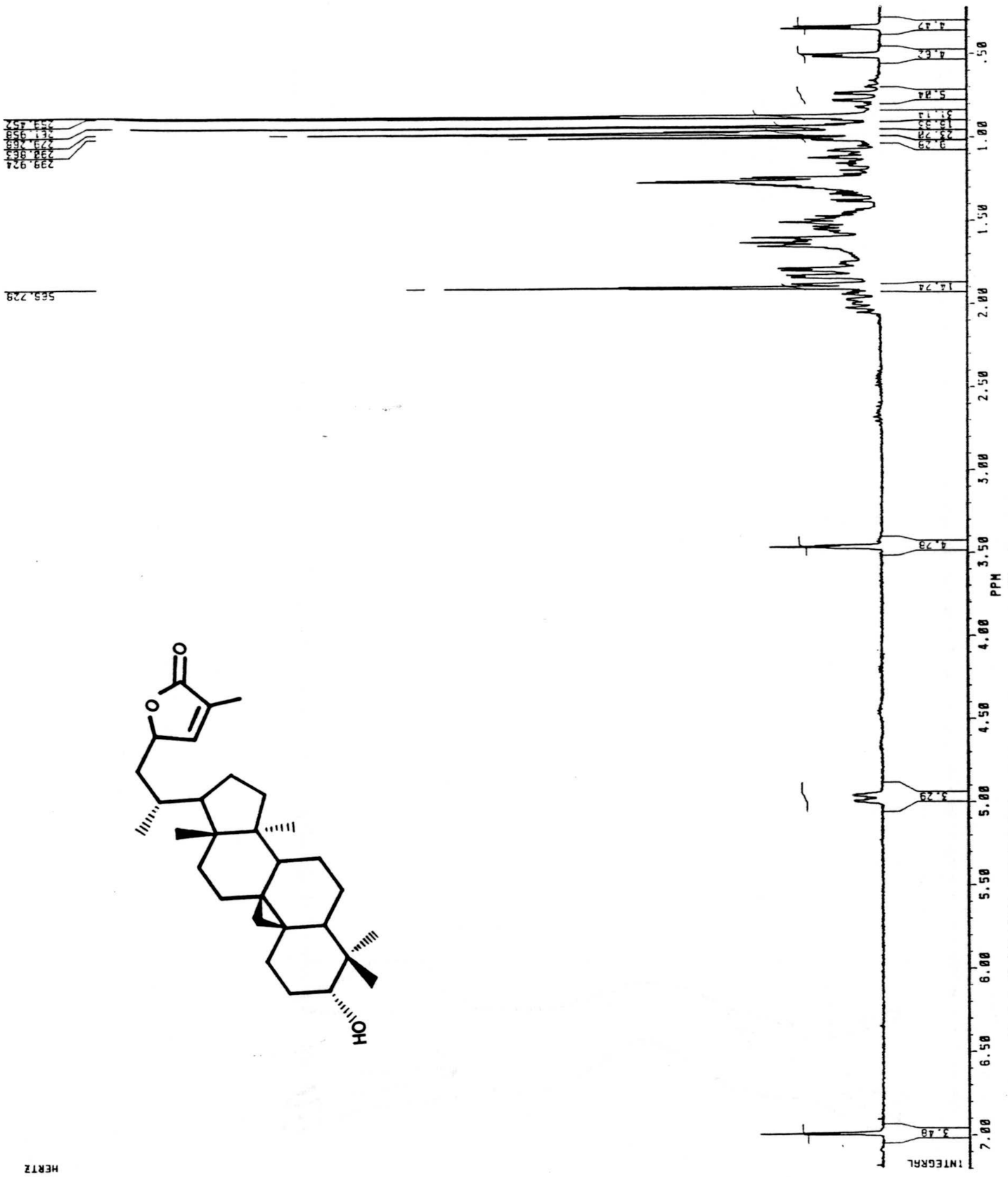


Figura 147 -Espectro de RMN-^{1}H de 3α-hidroxi-cicloarta-24-en-23,26-olida (T-3).

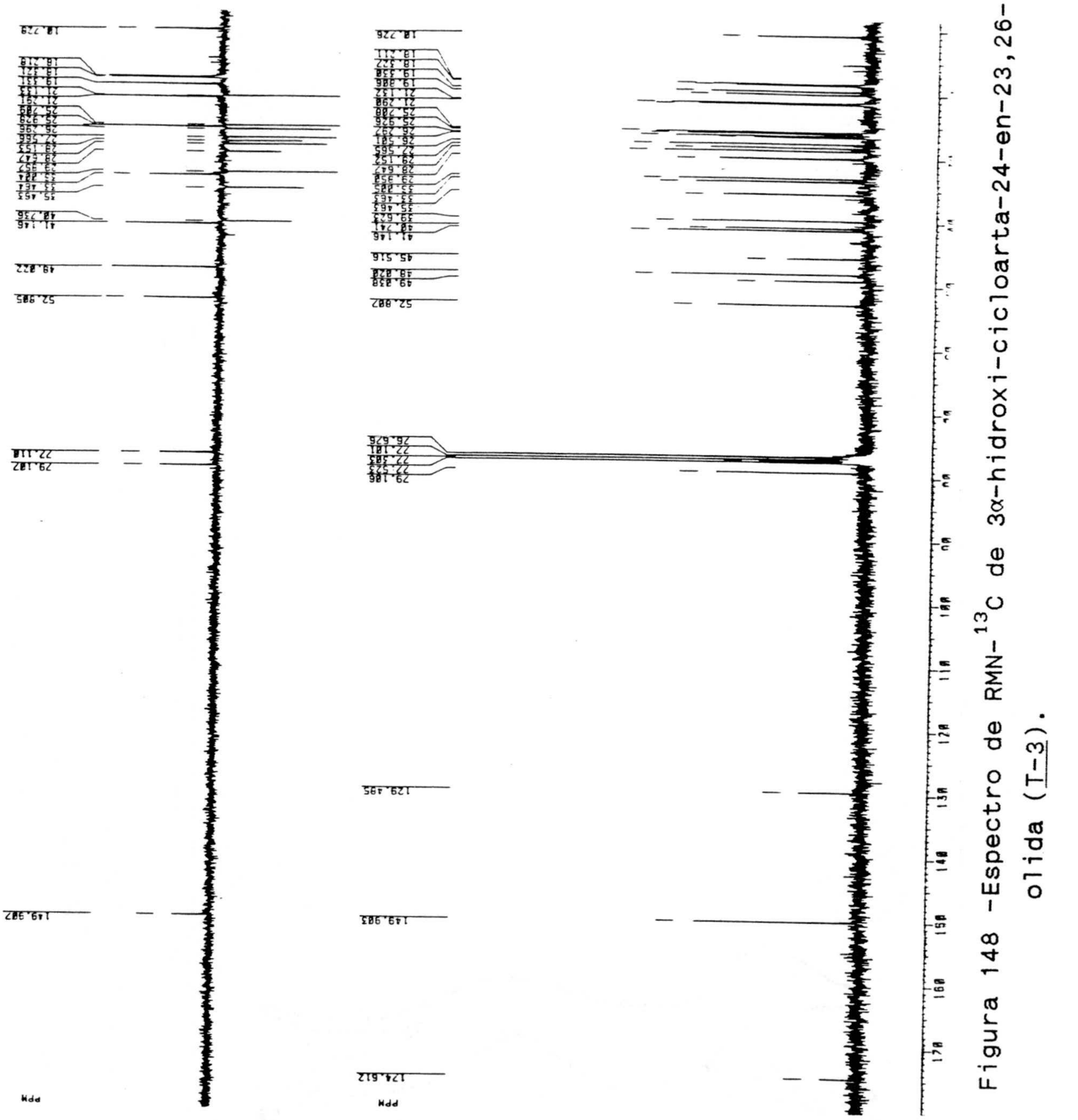
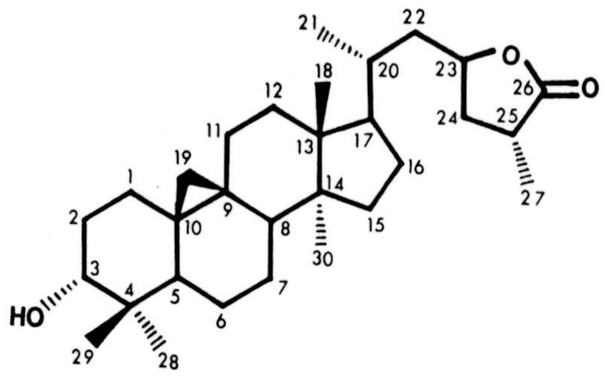


Figura 148 -Espectro de RMN-^{13}C de 3α-hidroxi-cicloarta-24-en-23,26-olida (T-3).



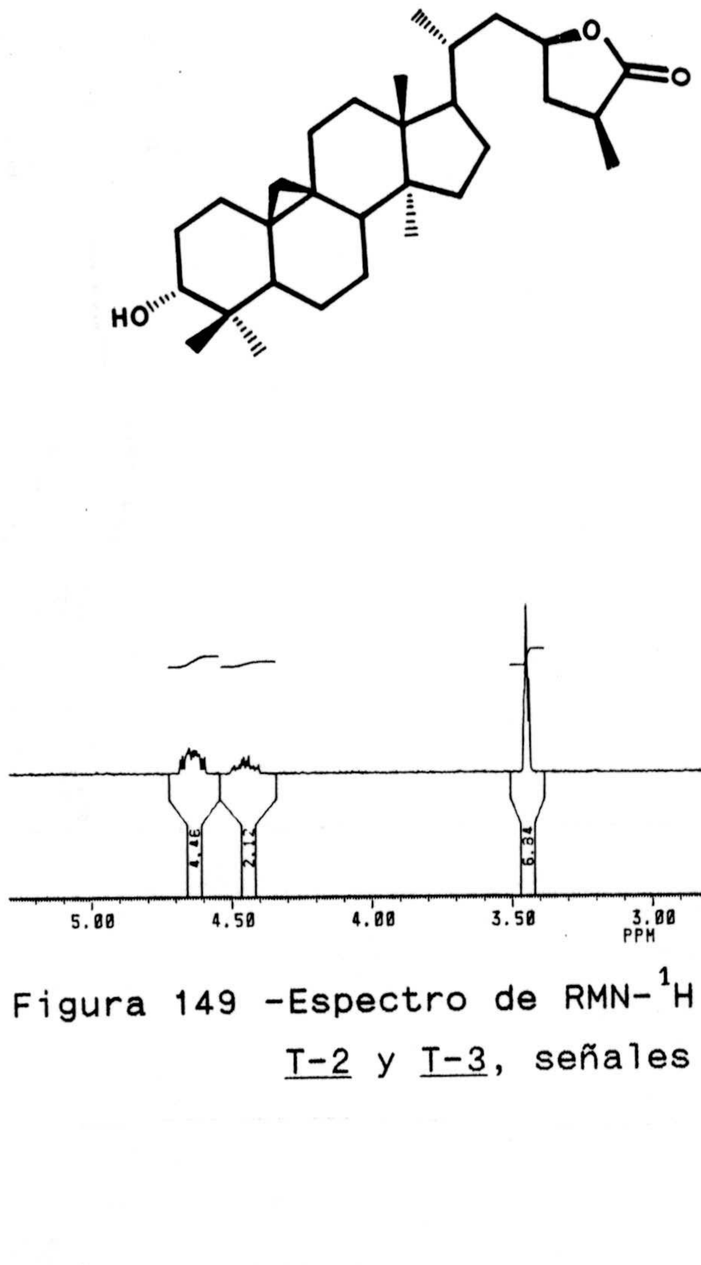


Figura 149 -Espectro de RMN-^{1}H de la hidrogenación de la mezcla de T-2 y T-3, señales asignables a (31).

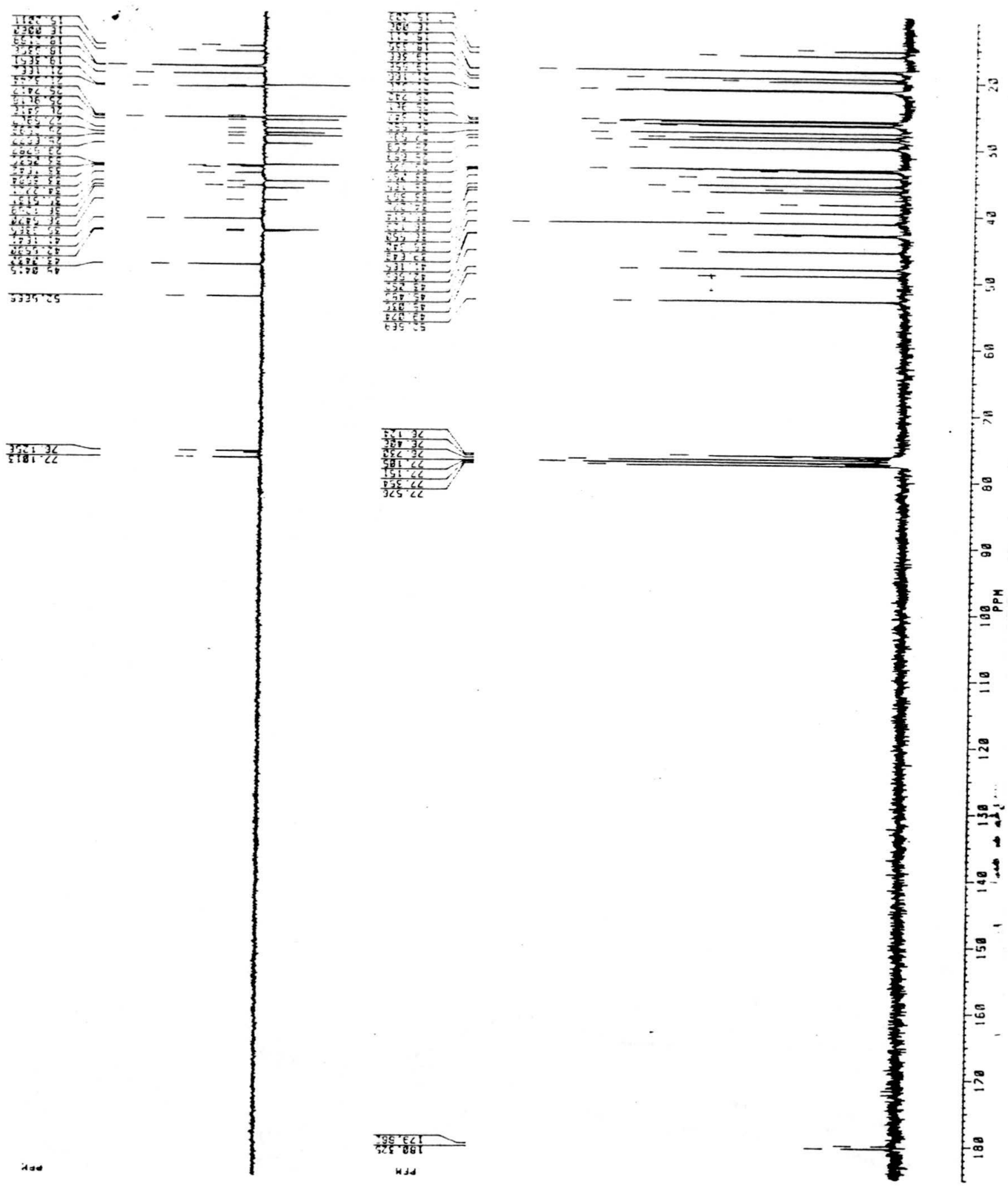


Figura 150 -Espectro de RMN-^{13}C de la hidrogenación de la mezcla de T-2 y T-3, señales asignables a (31).

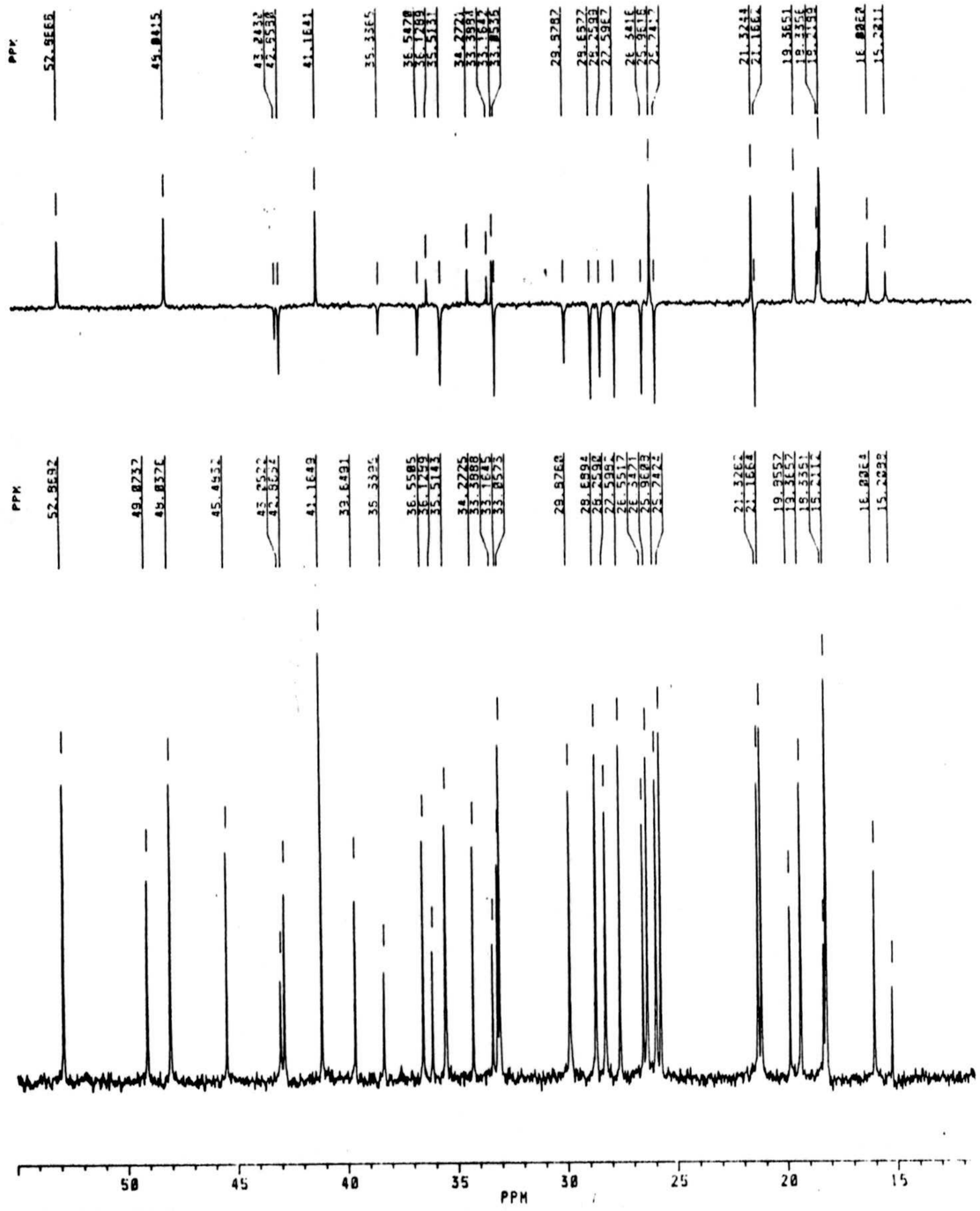


Figura 151 -Espectro de RMN-^{13}C de la hidrogenación de la mezcla de T-2 y T-3 (ampliación).

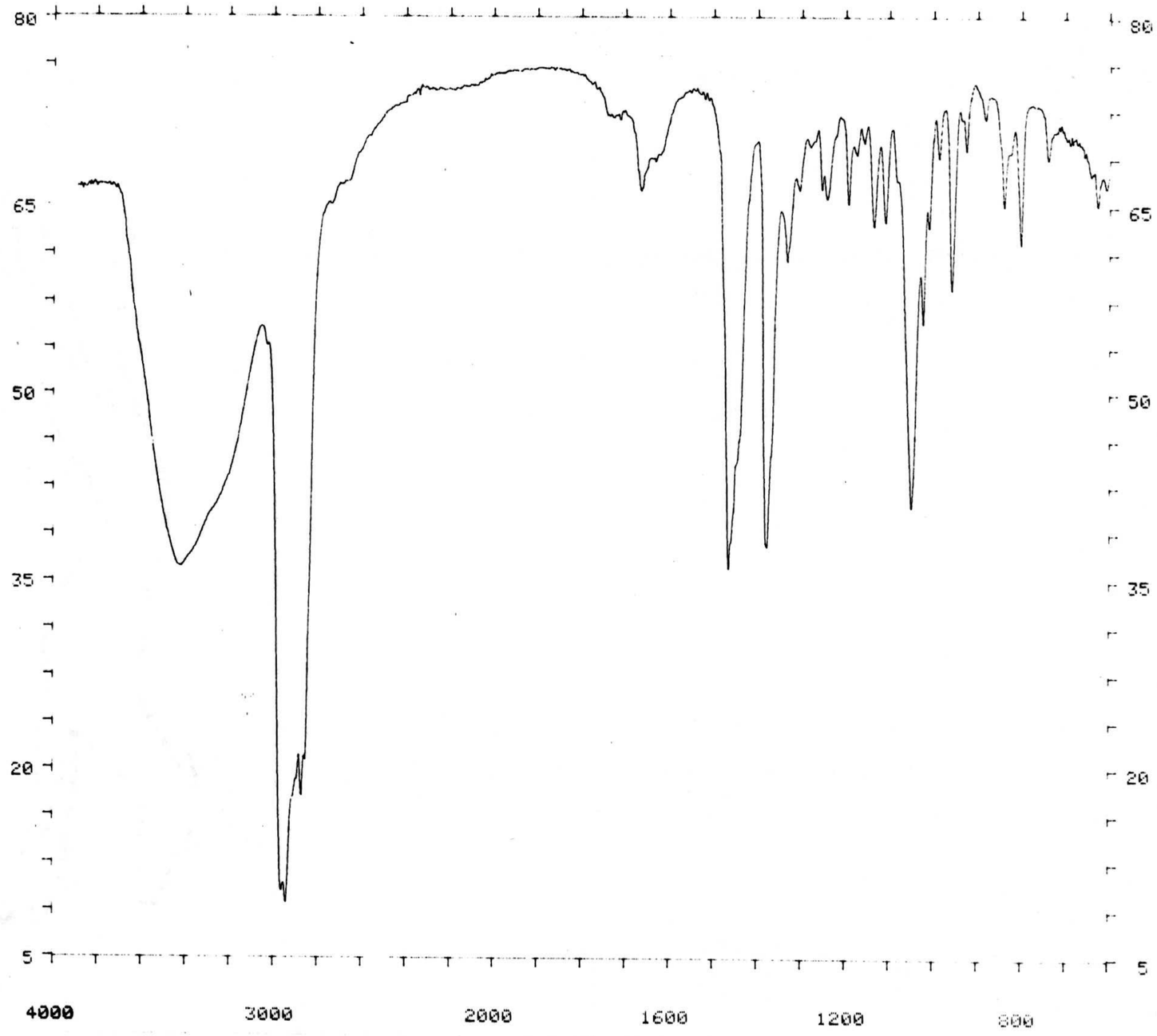


Figura 152 -Espectro de IR de β-sitosterol (E-1).

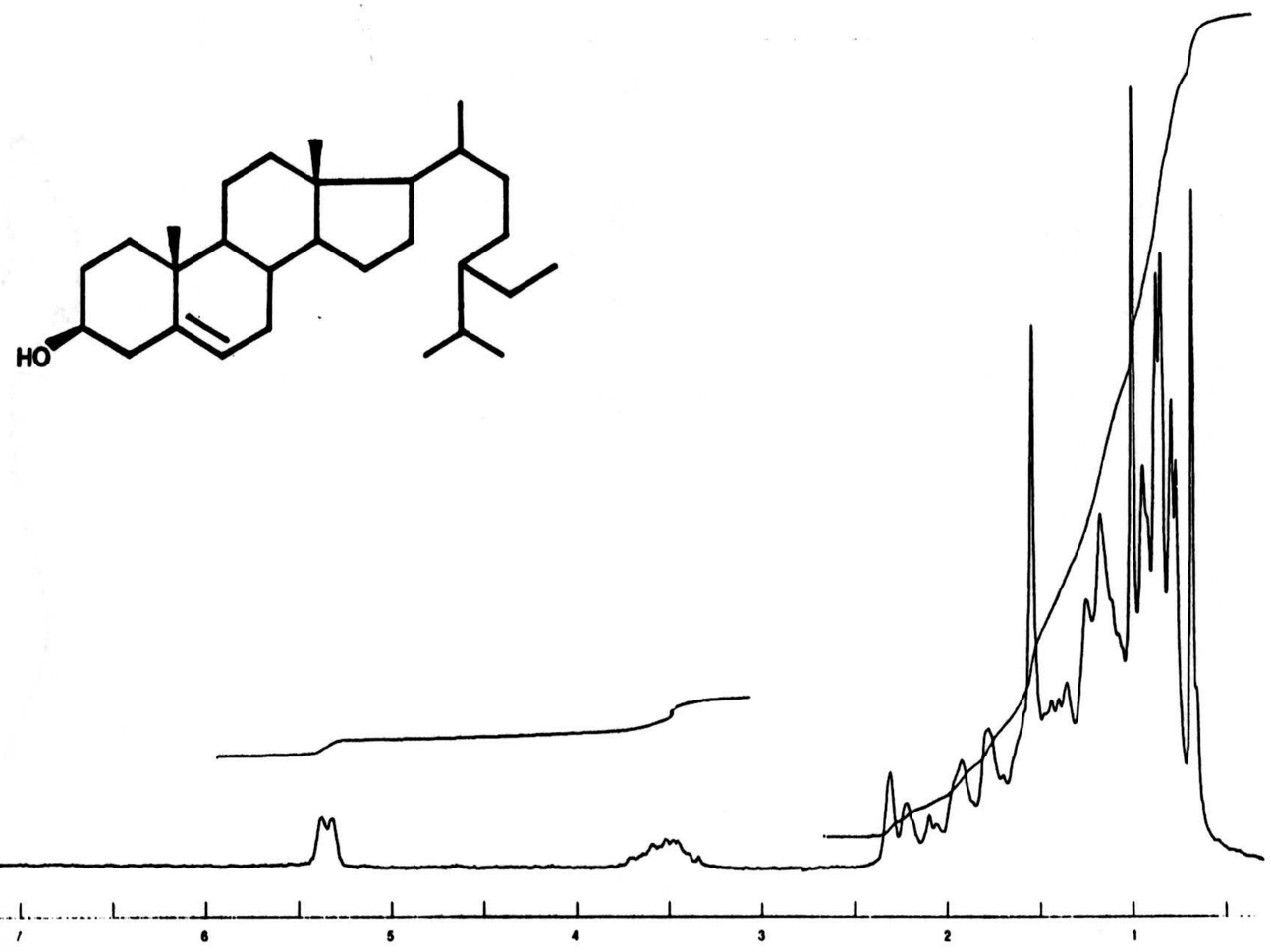


Figura 153 -Espectro de RMN-^{1}H de β-sitosterol (E-1).

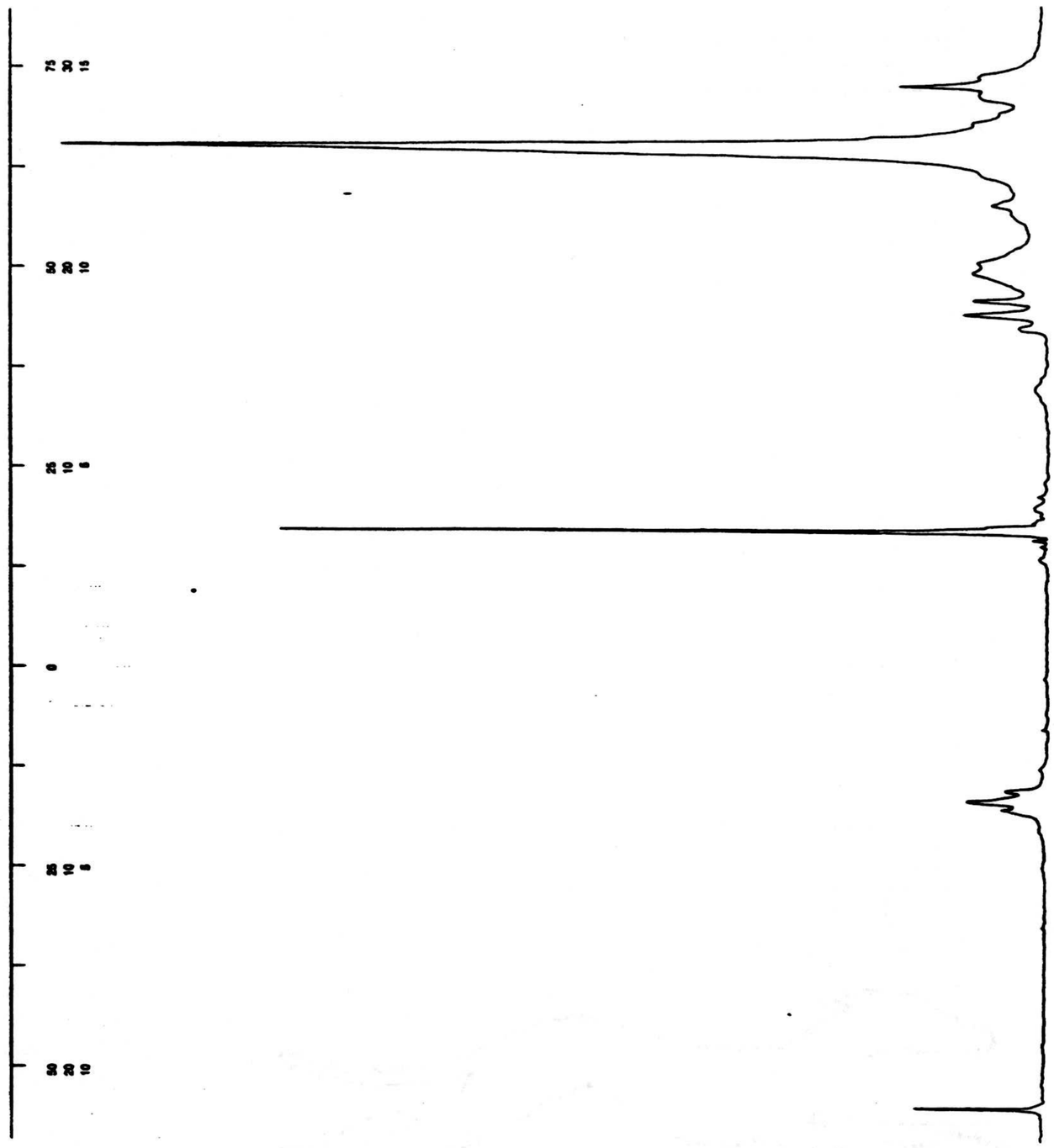


Figura 154 -Espectro de RMN-^{1}H de la agrupación A_1.

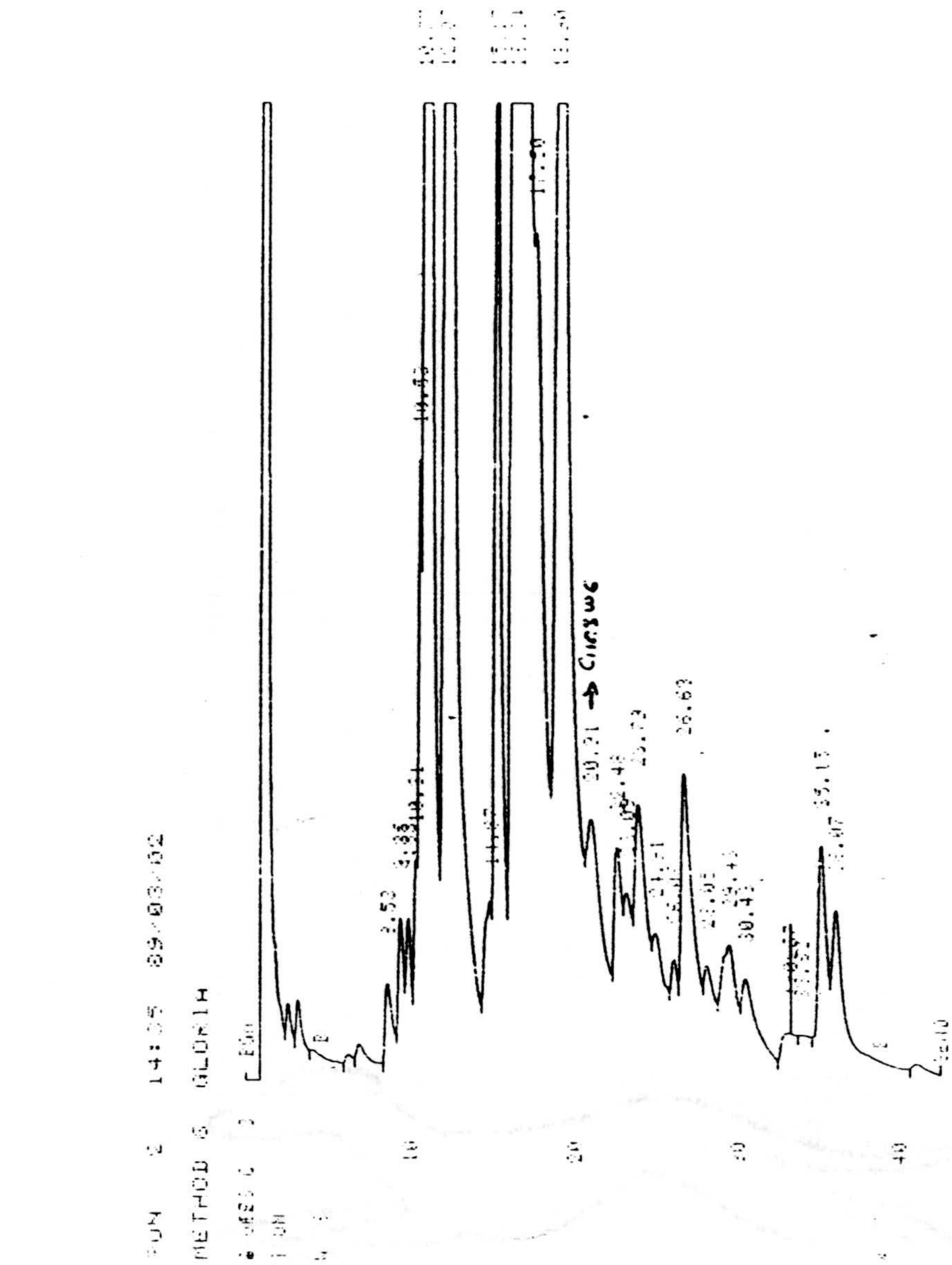


Figura 155 -Cromatograma de la agrupación A_1.

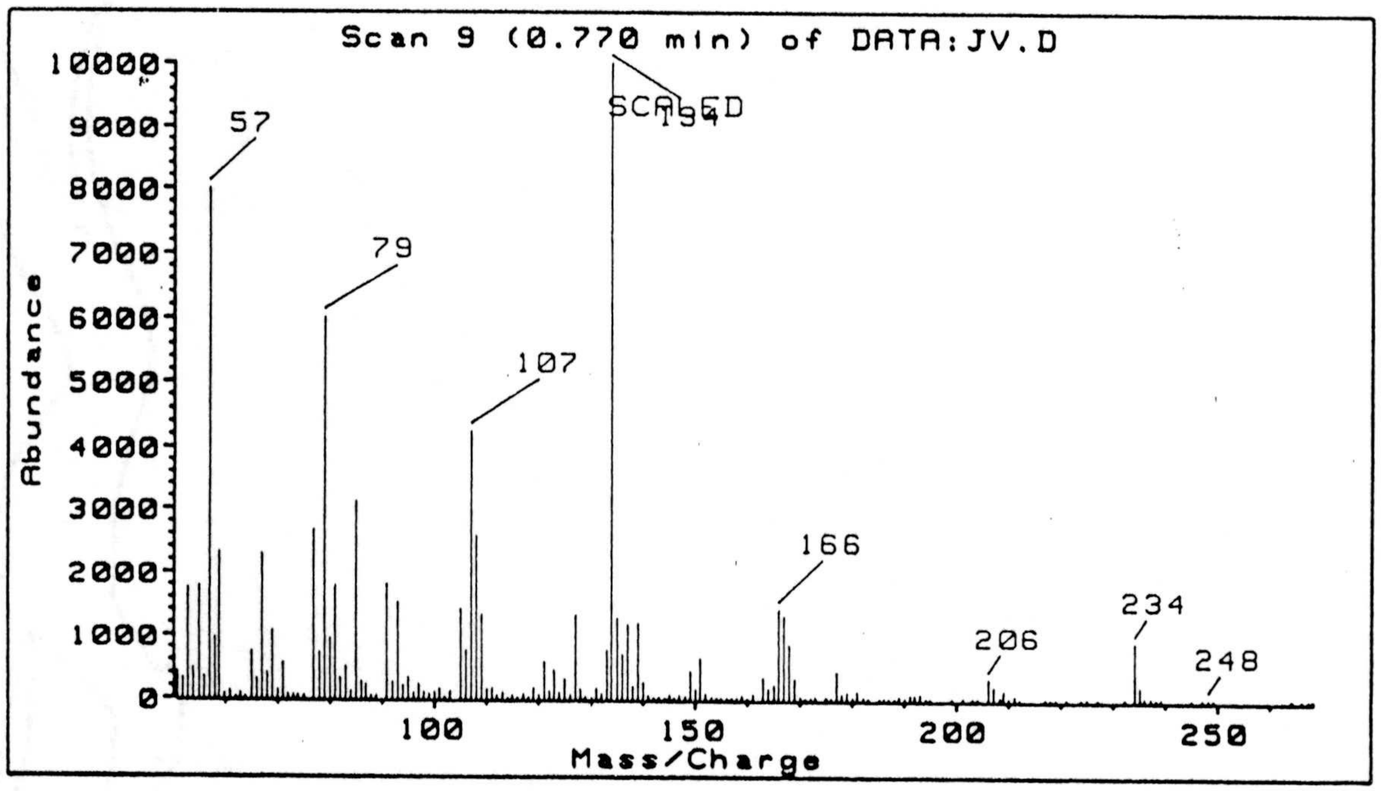


Figura 156 -Espectro de masas de (+)-epijuvabiona (S-9).

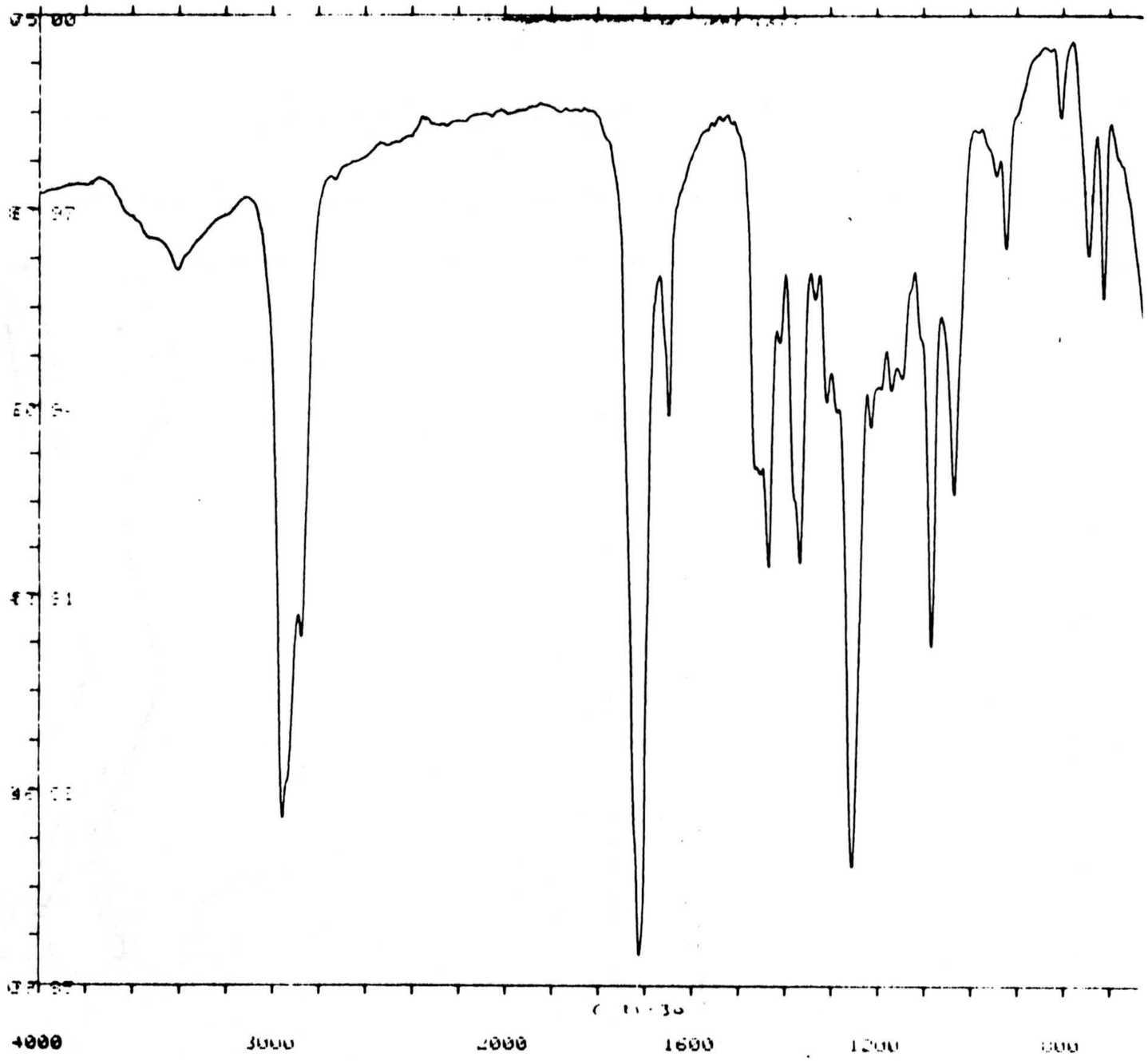


Figura 157 -Espectro de IR de (+)-epijuvabiona (S-9).

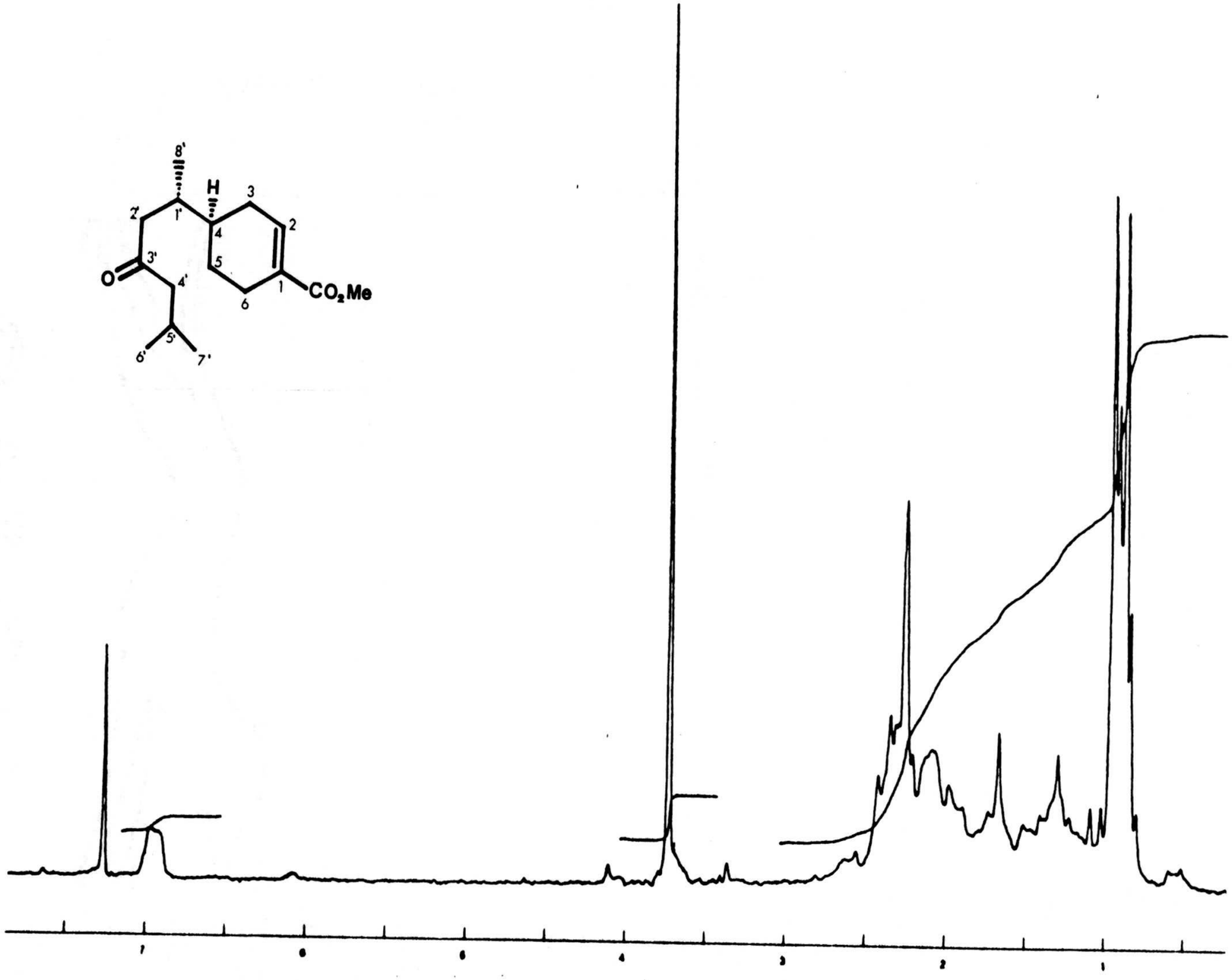


Figura 158 -Espectro de RMN-^{1}H de (+)-epijuvabiona (S-9).

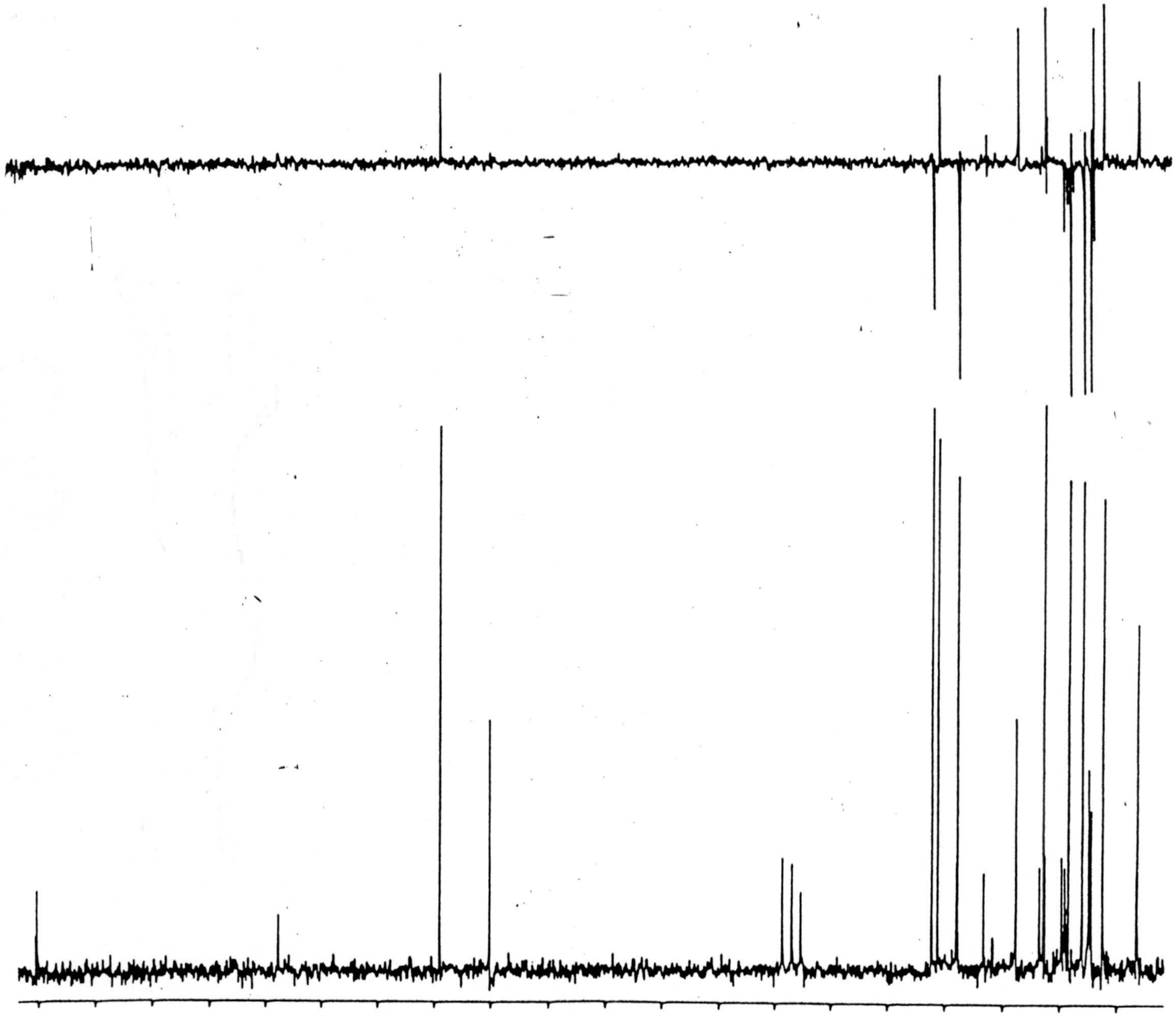


Figura 159 -Espectro de RMN-^{13}C de (+)-epijuvabiona (S-9).

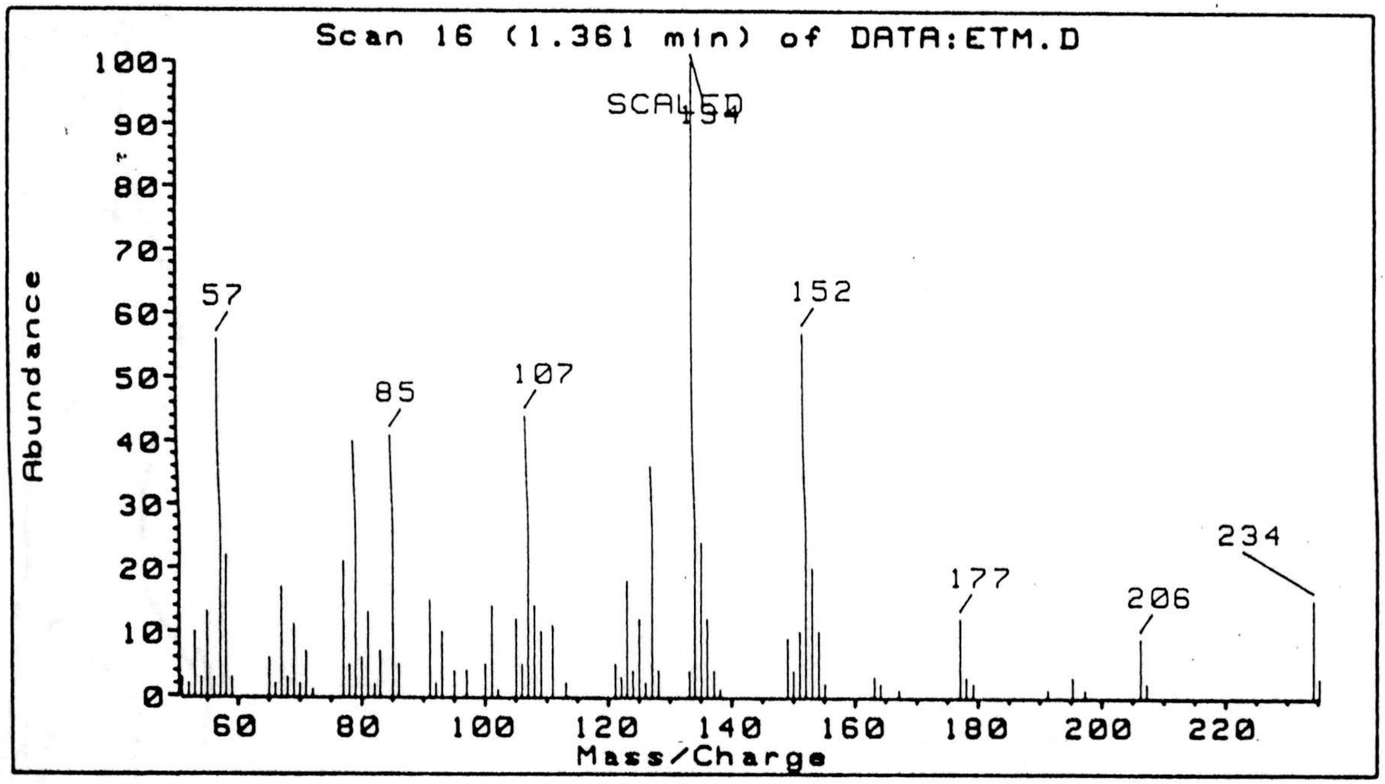


Figura 160 -Espectro de masas de ácido (+)-epitodomatuico (35).

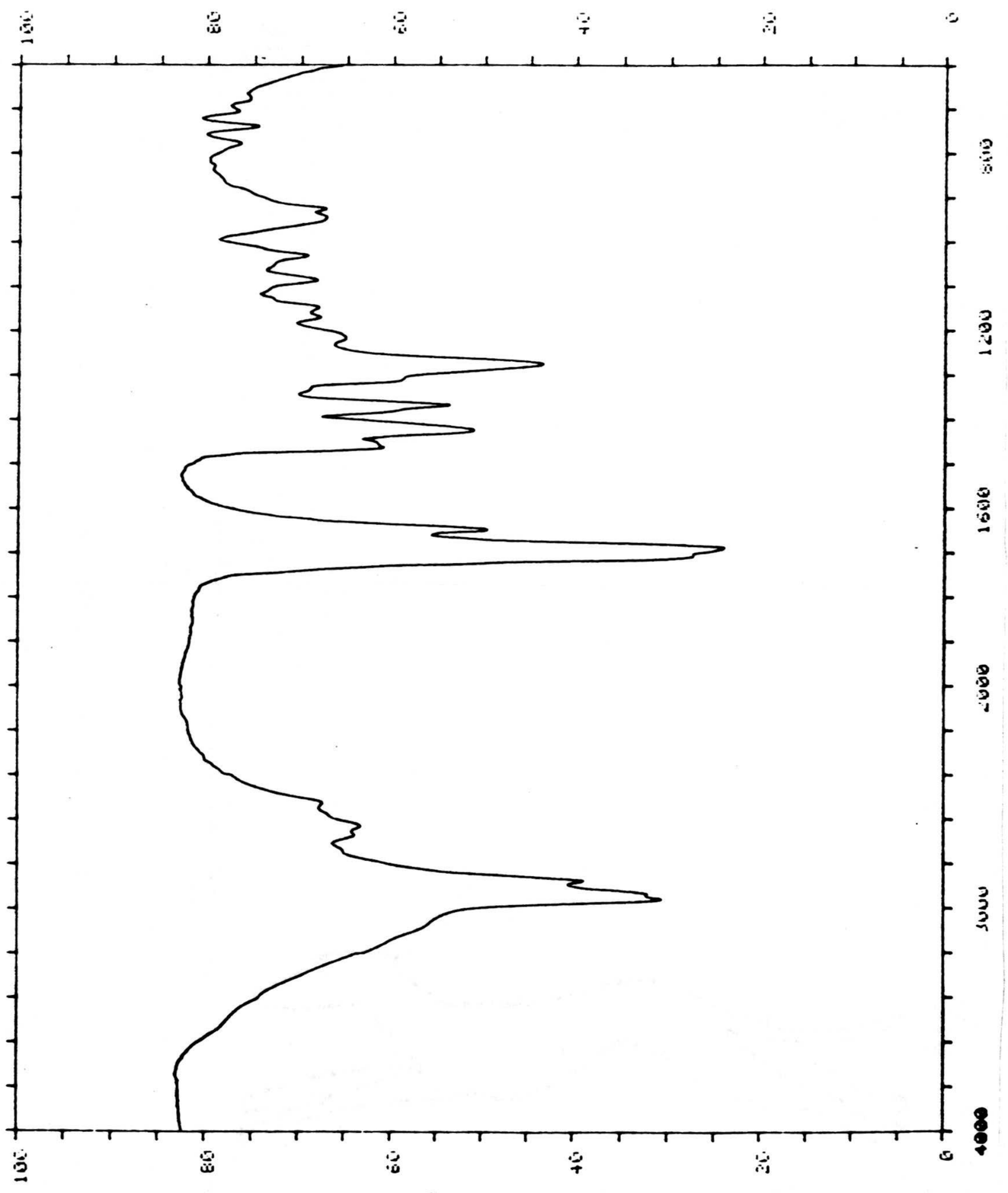


Figura 161 -Espectro de IR de ácido (+)-epitodomatuico (35).

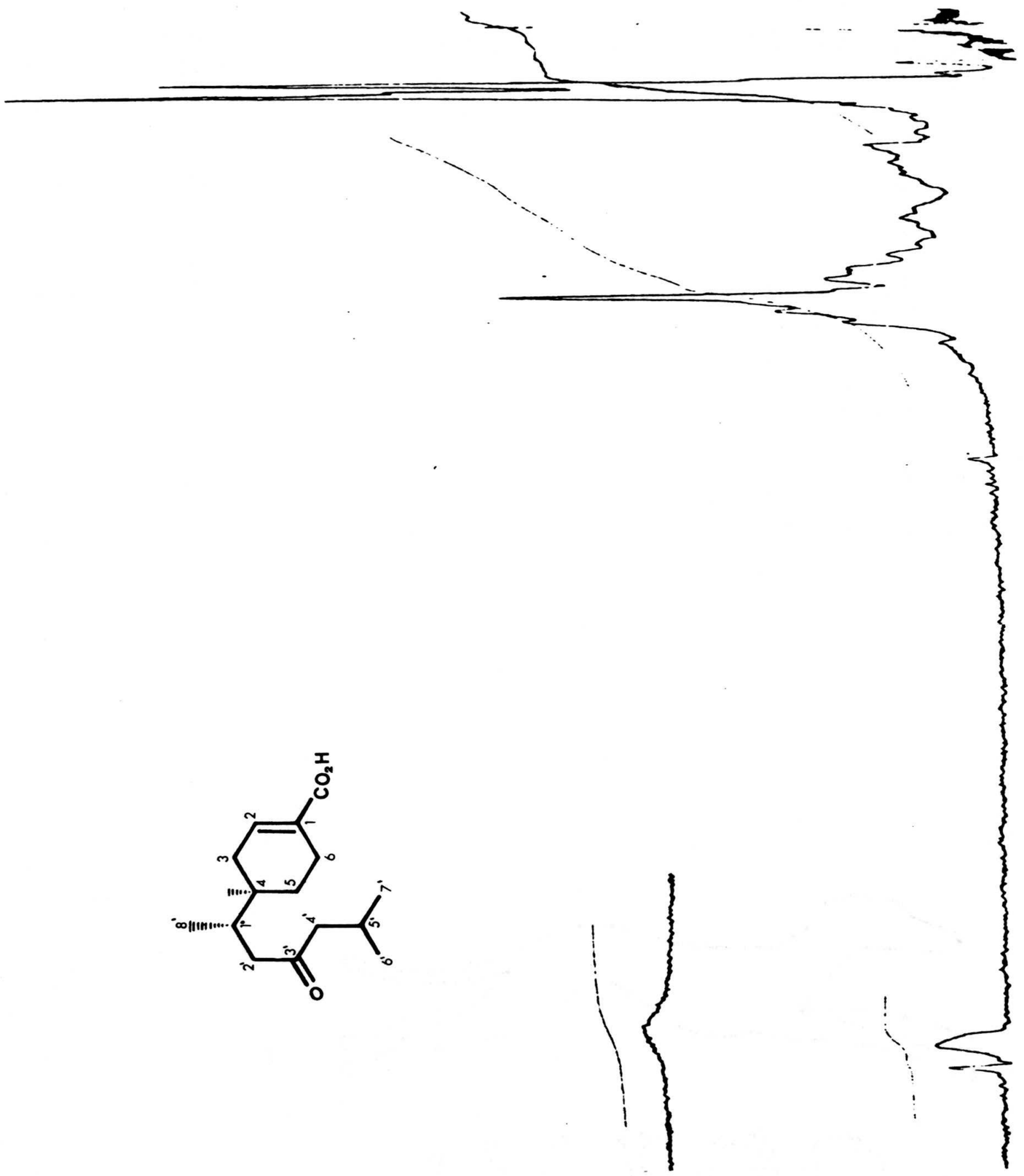


Figura 162 -Espectro de RMN-^{1}H de ácido (+)-epitodomatuico (35).

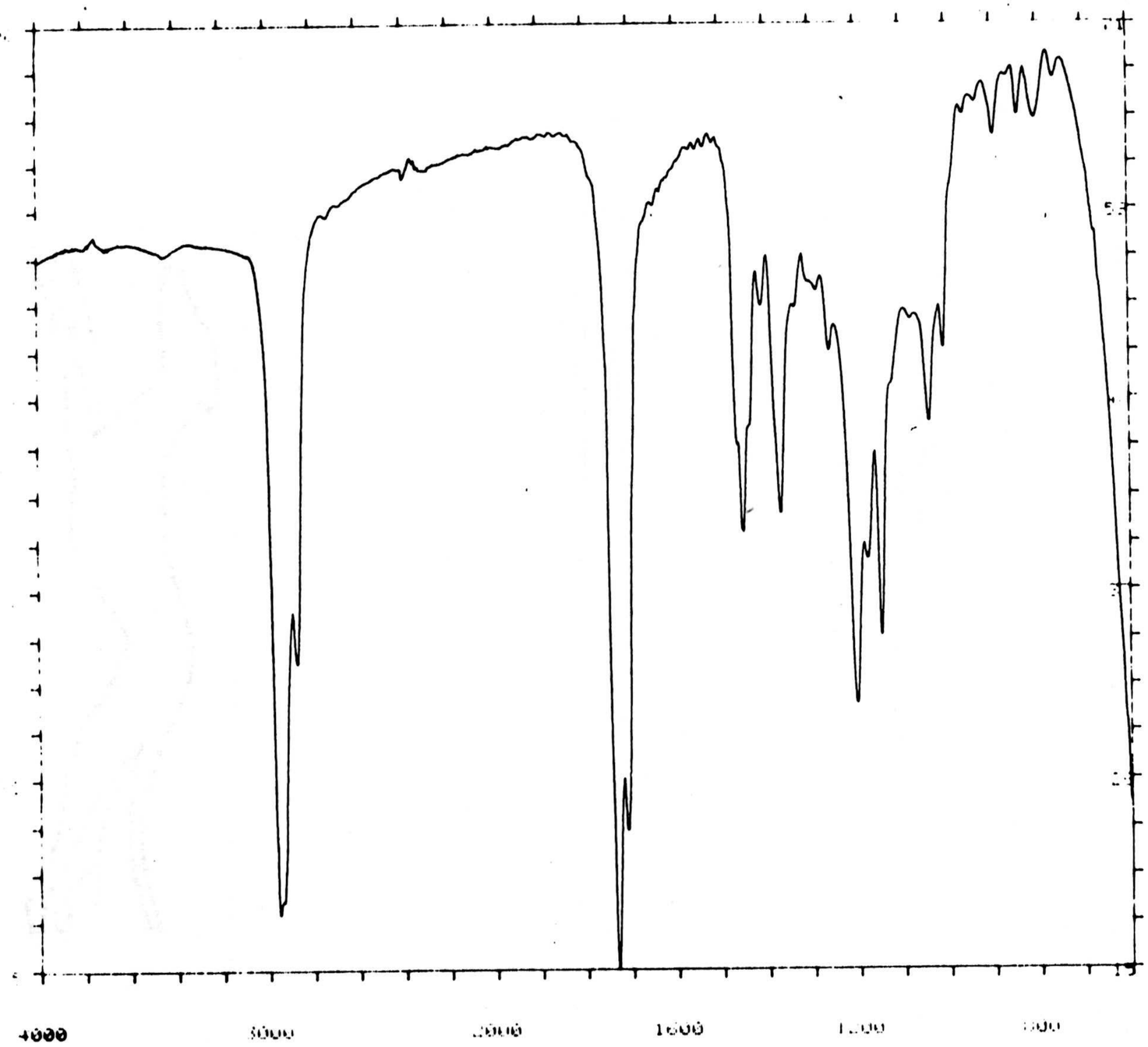


Figura 163 -Espectro de IR de cis-dihidroepijuvabiona (36).

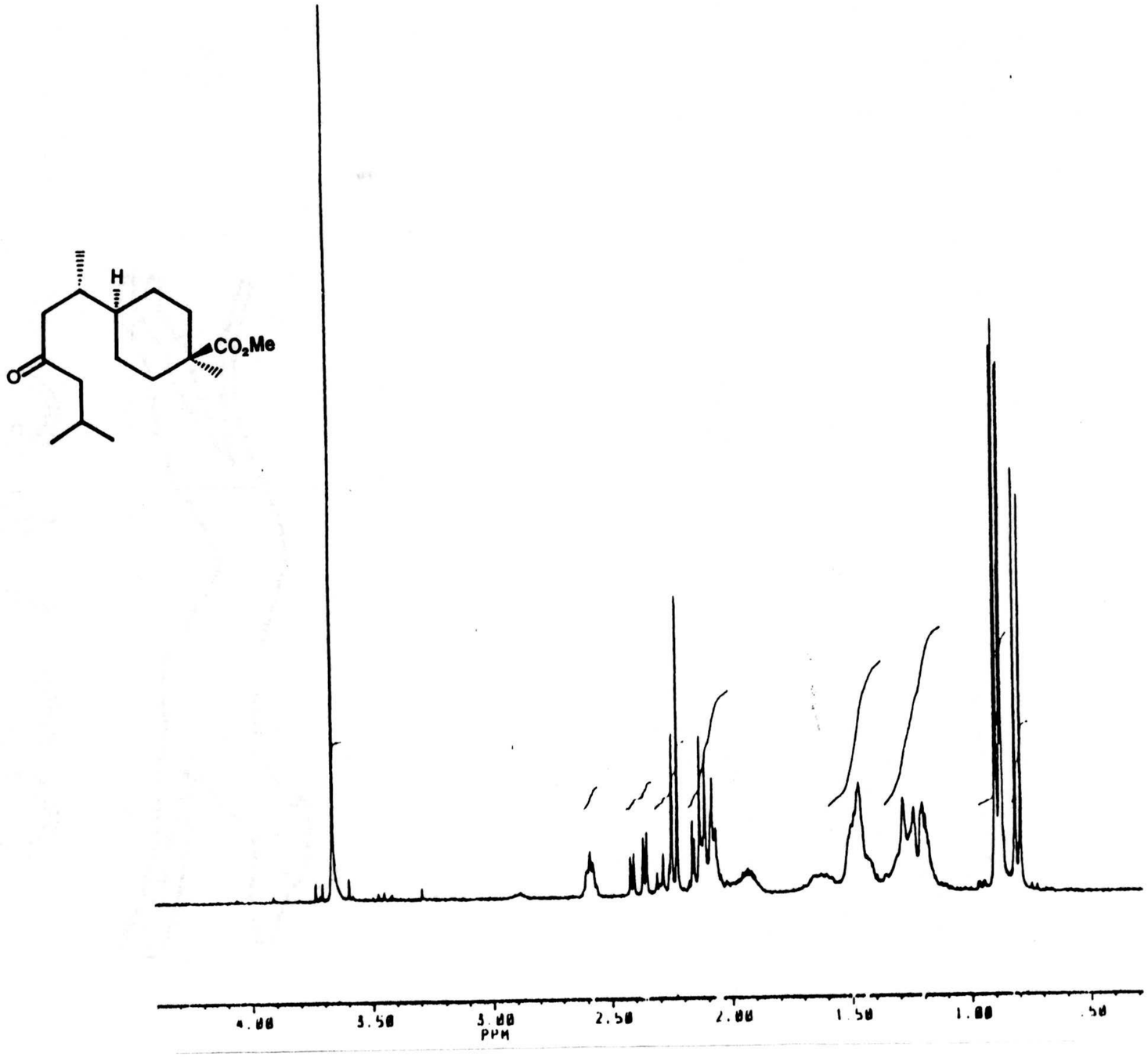


Figura 164 -Espectro de RMN-^{1}H de cis-dihidroepijuvabiona (36).

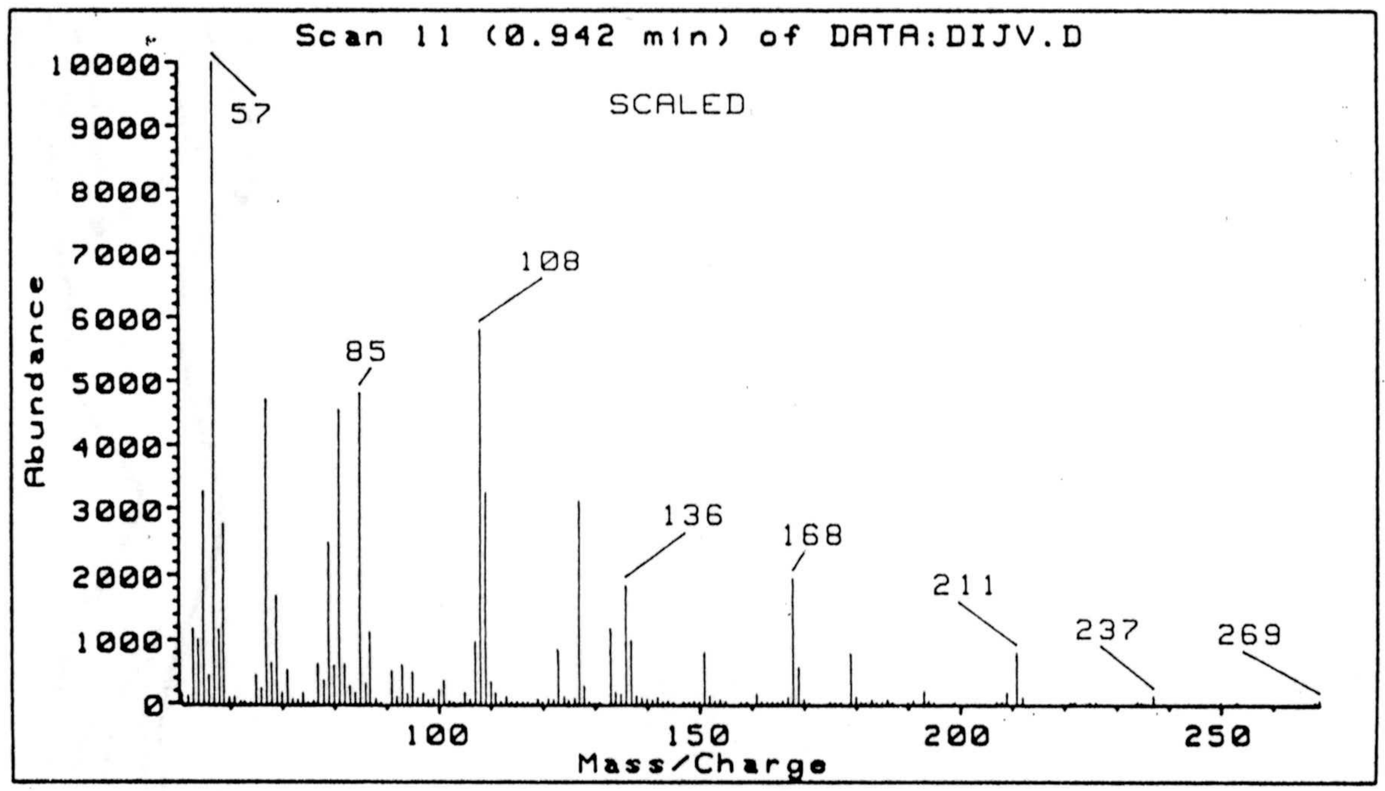


Figura 165 -Espectro de masas de cis-dihidroepijuvabiona (36).

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

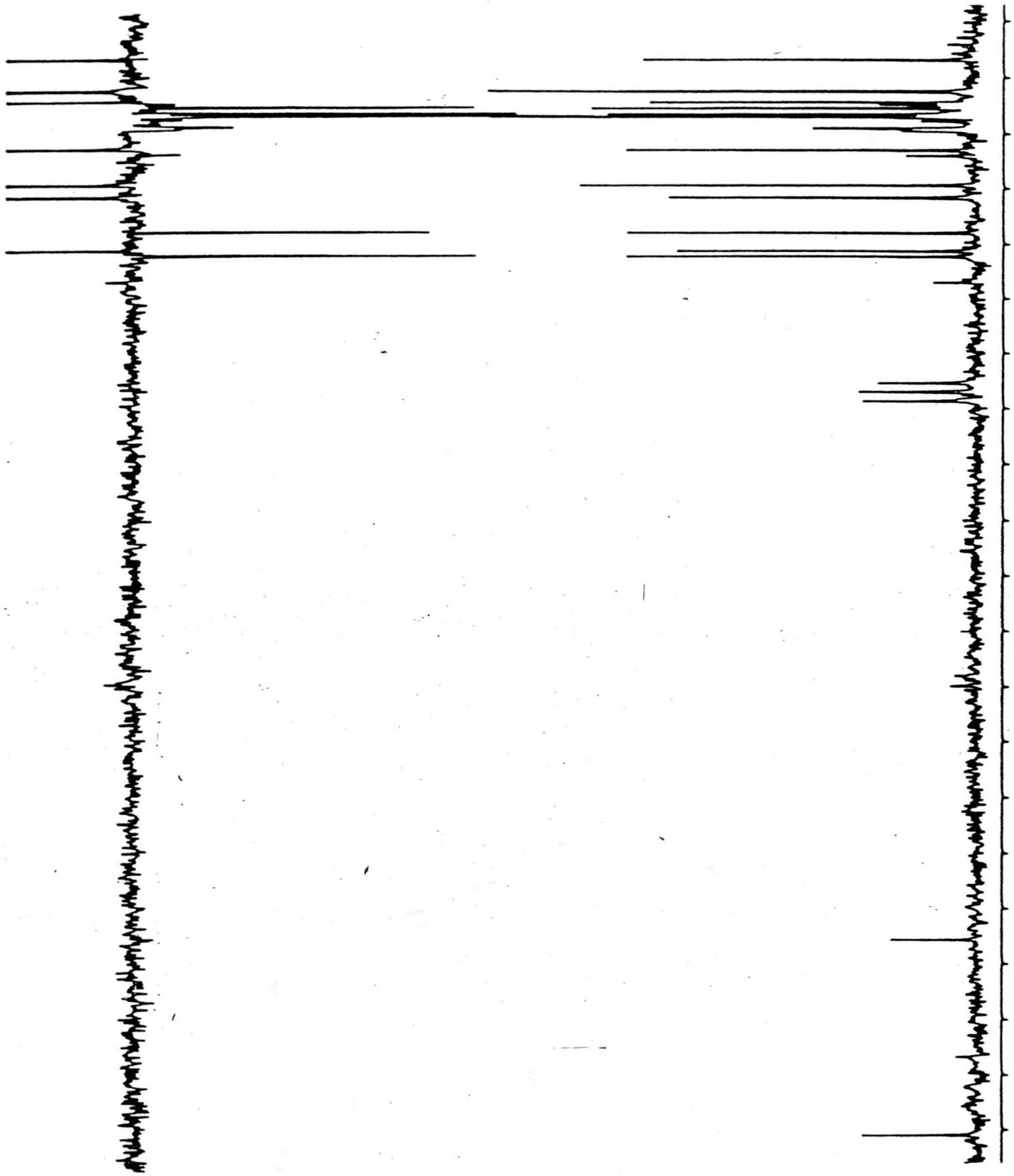


Figura 166 -Espectro de RMN-^{13}C de cis-dihidroepijuvabiona (36).

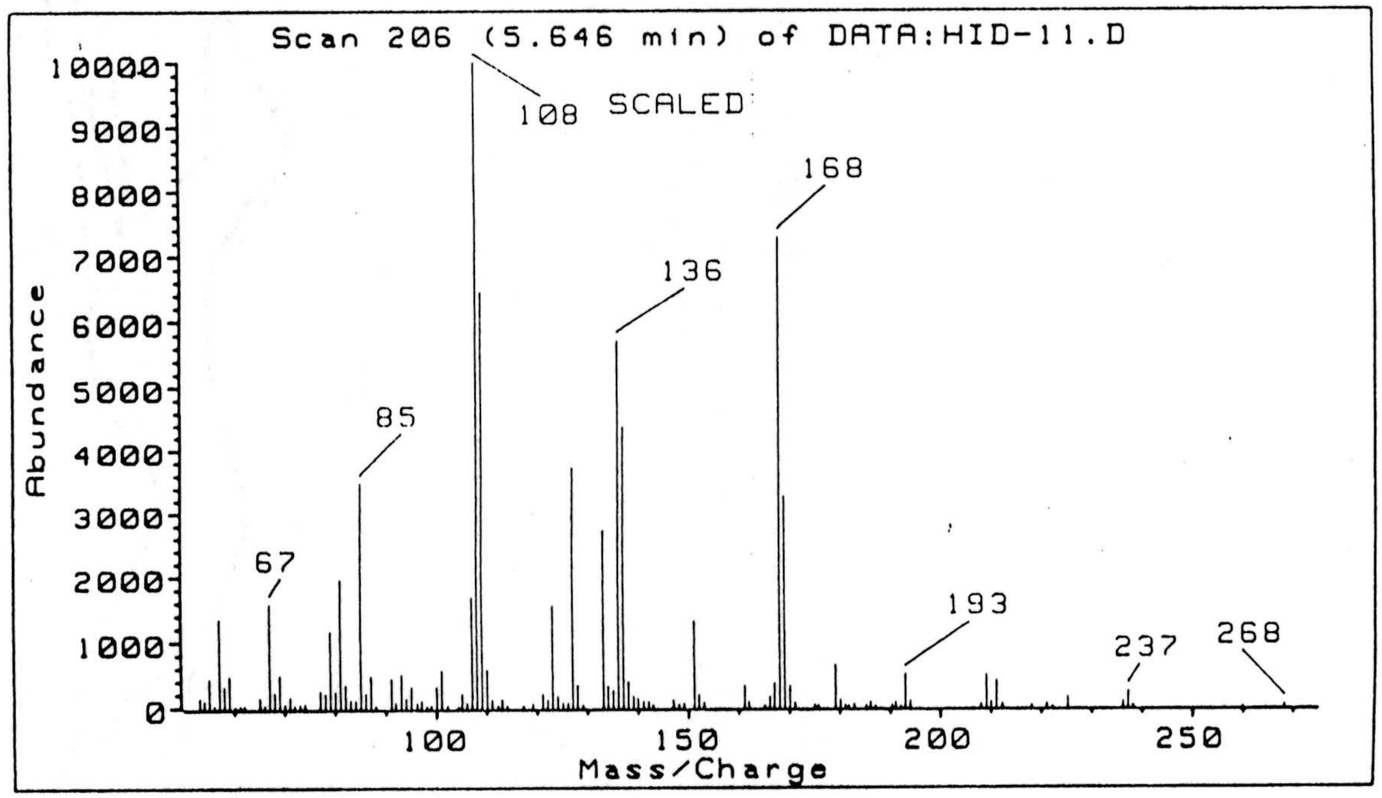


Figura 167 -Espectro de masas de trans-dihidroepijuvabiona (37).

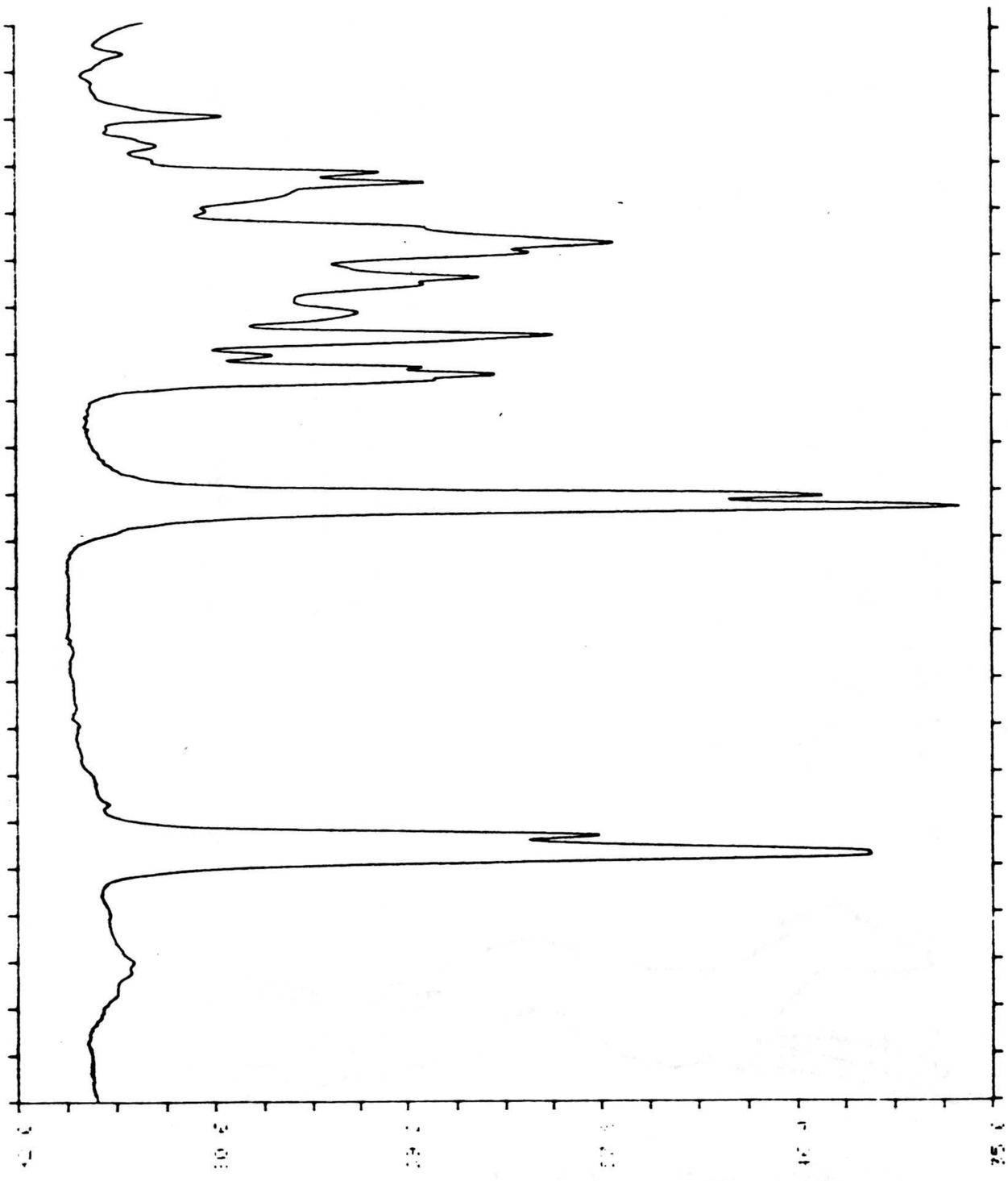


Figura 168 -Espectro de IR de trans-dihidroepijuvabiona (37).

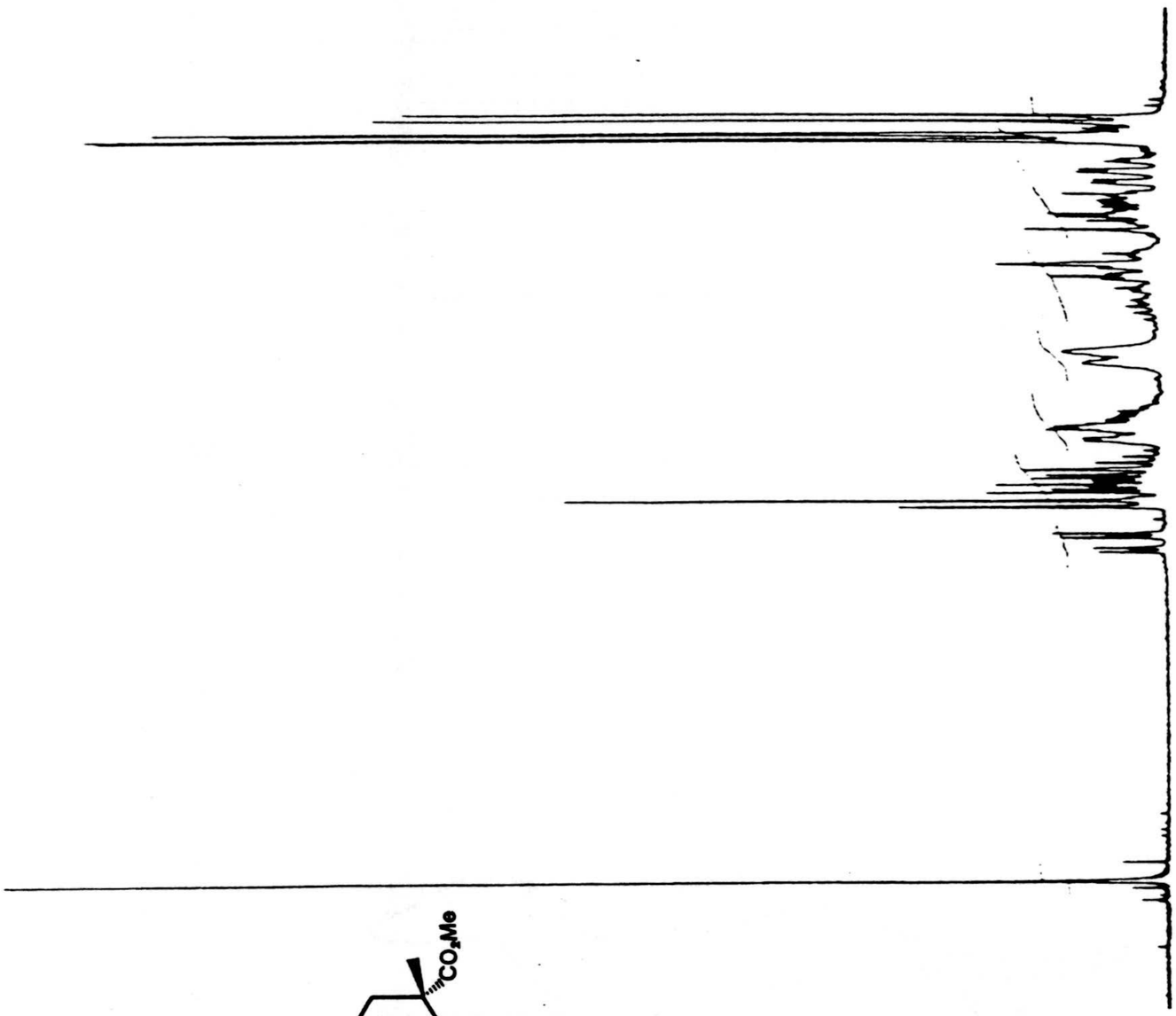


Figura 169 -Espectro de RMN-^{1}H de trans-dihidroepijuvabiona (37).

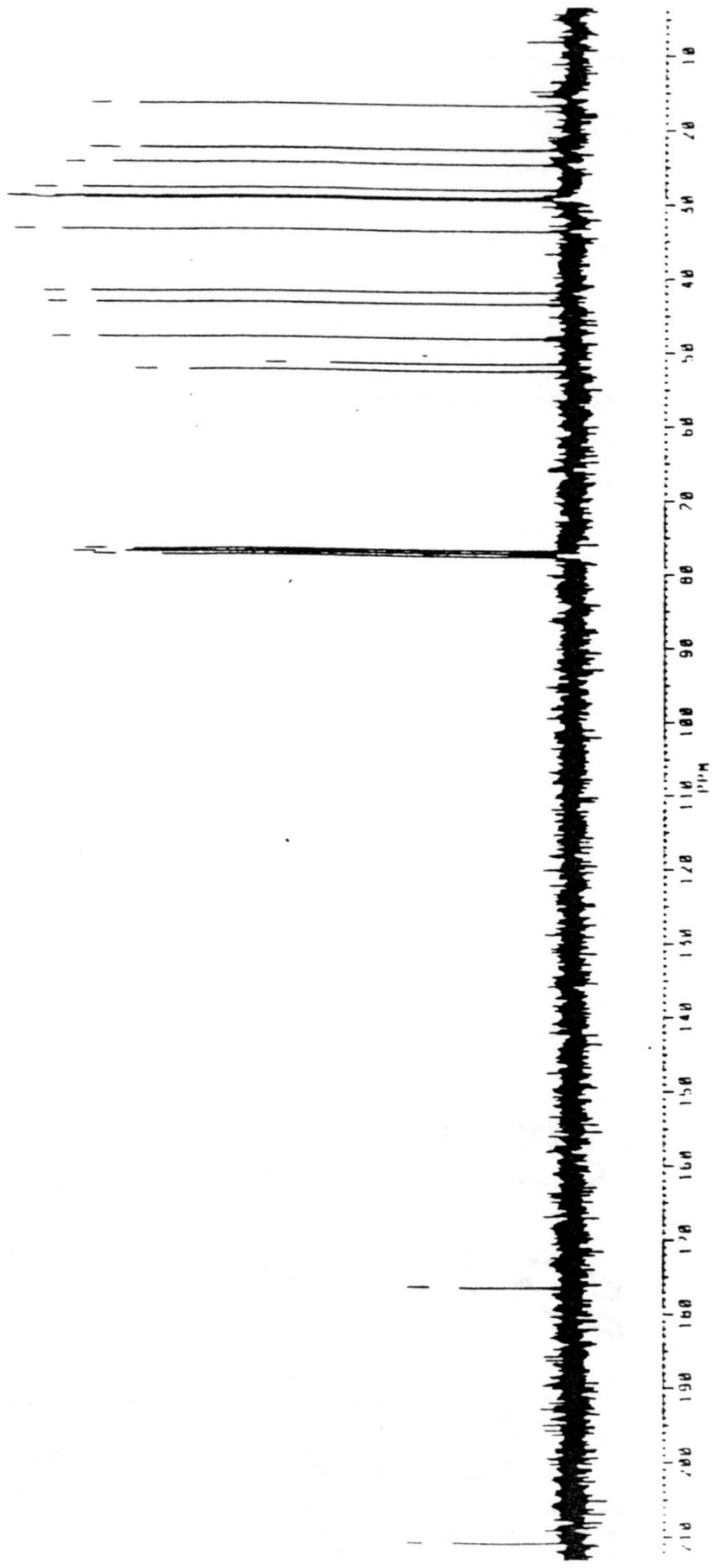


Figura 170 -Espectro de RMN-^{13}C de trans-dihidroepijuvabiona (37).

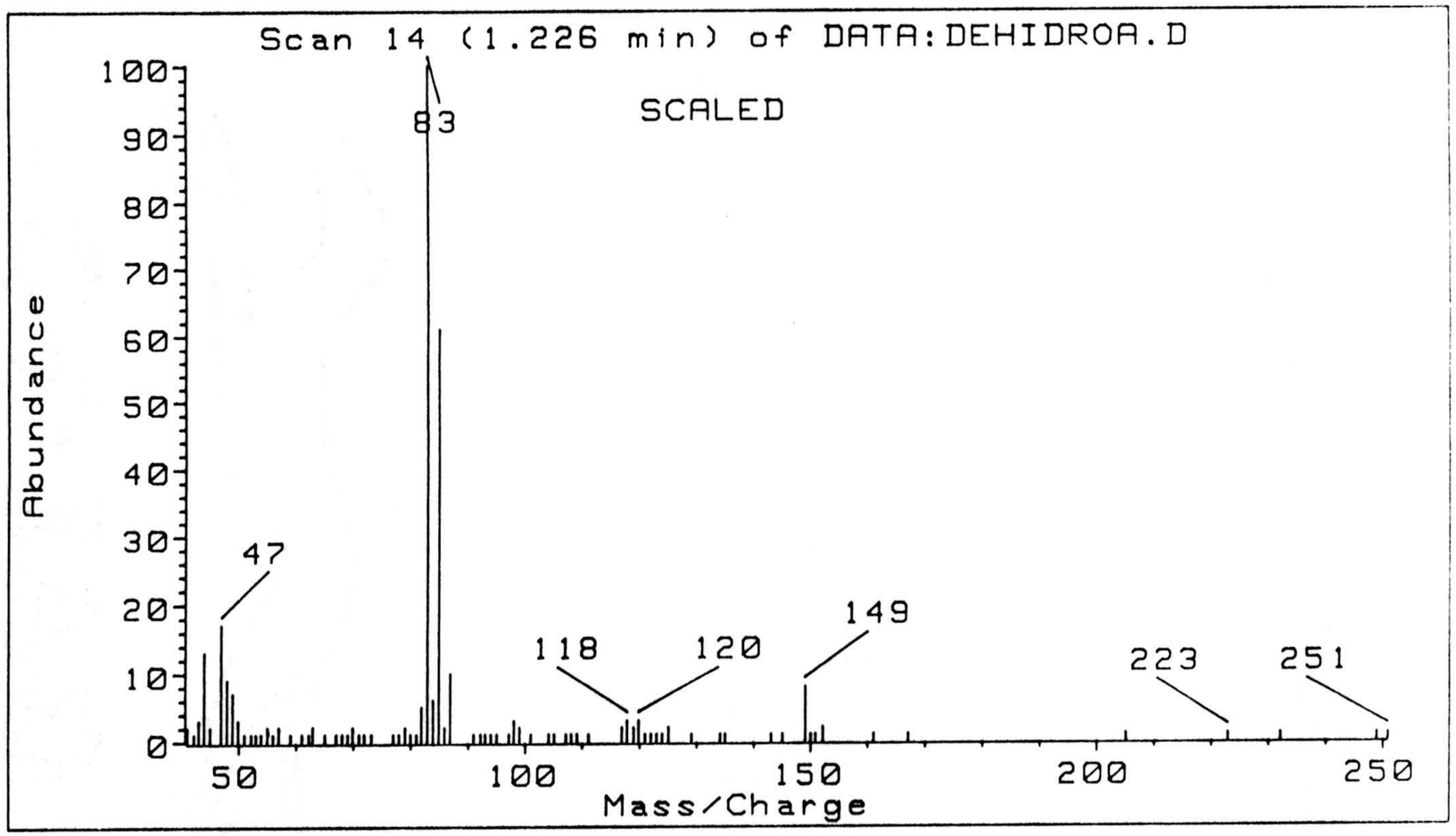


Figura 171 -Espectro de masas de ácido $\Delta^{4'}$-dehidroepitodomatuico (S-10).

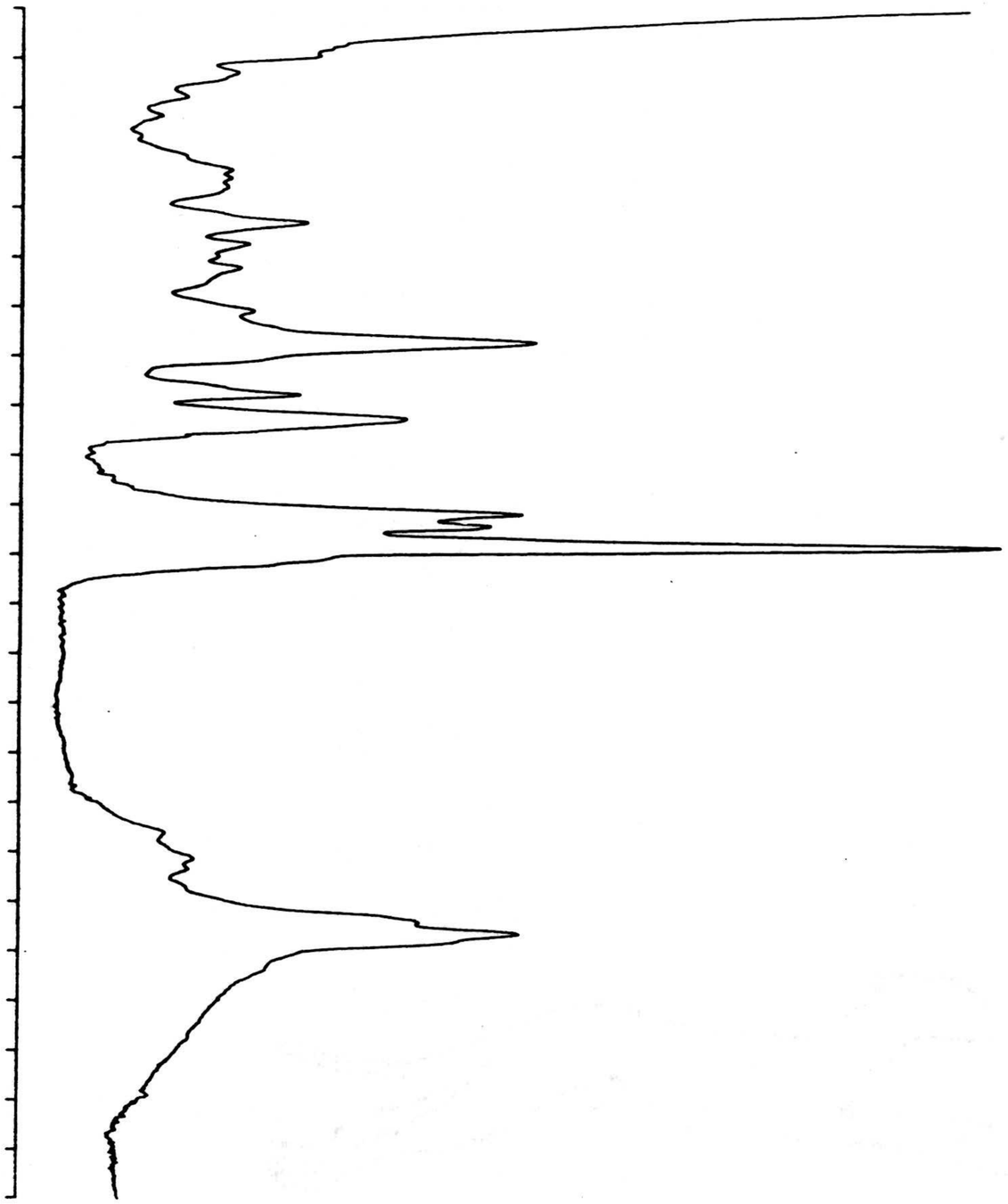


Figura 172 -Espectro de IR de ácido $\Delta^{4'}$-dehidroepitodomatuico (S-10).

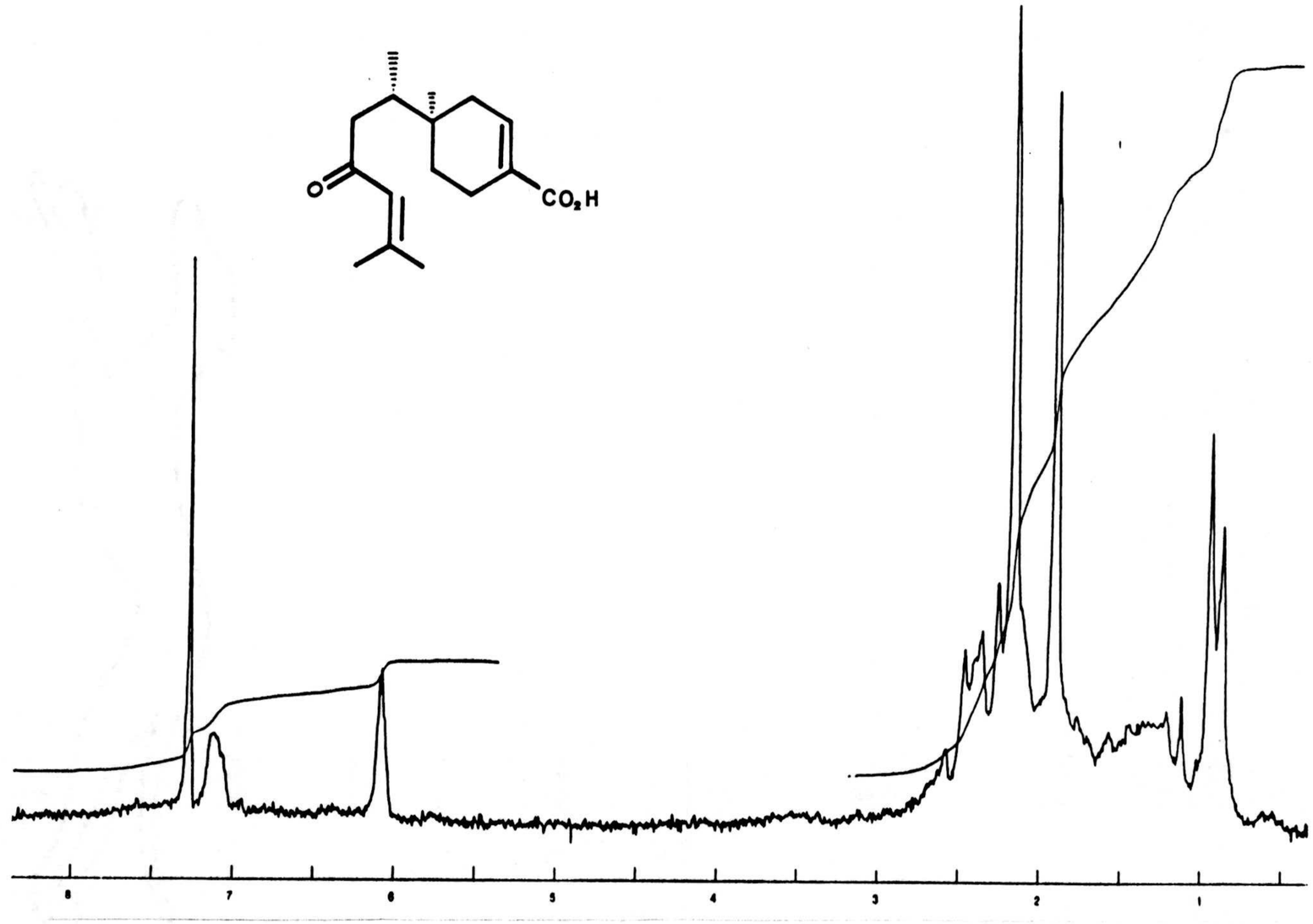


Figura 173 -Espectro de RMN-^{1}H de ácido $\Delta^{4'}$-dehidroepitodomatuico (S-10).

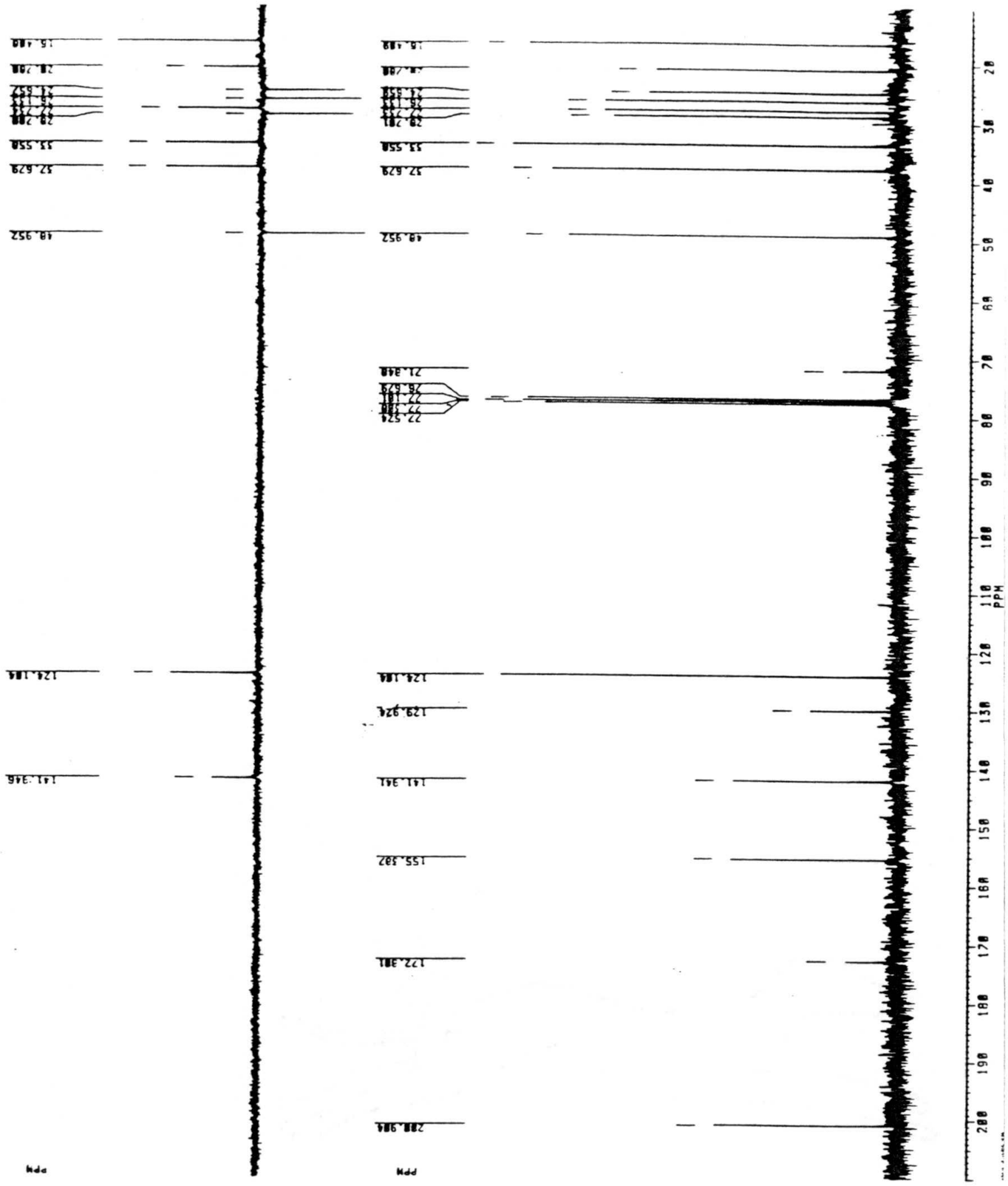


Figura 174 -Espectro de RMN-^{13}C de ácido $\Delta^{4'}$-dehidroepitodomatuico (S-10).

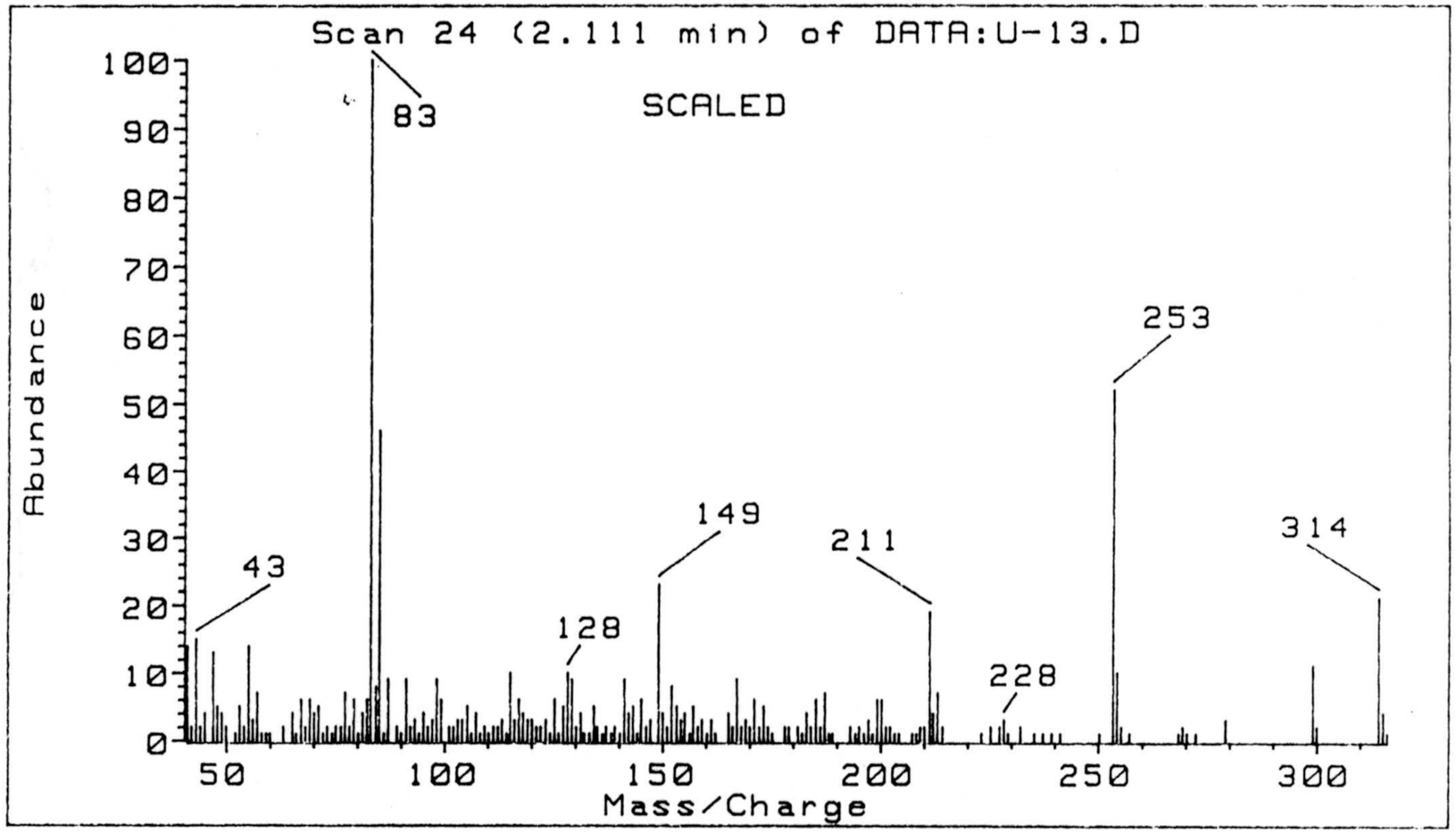


Figura 175 -Espectro de masas de ácido 7-oxodehidroabietico (D-19)

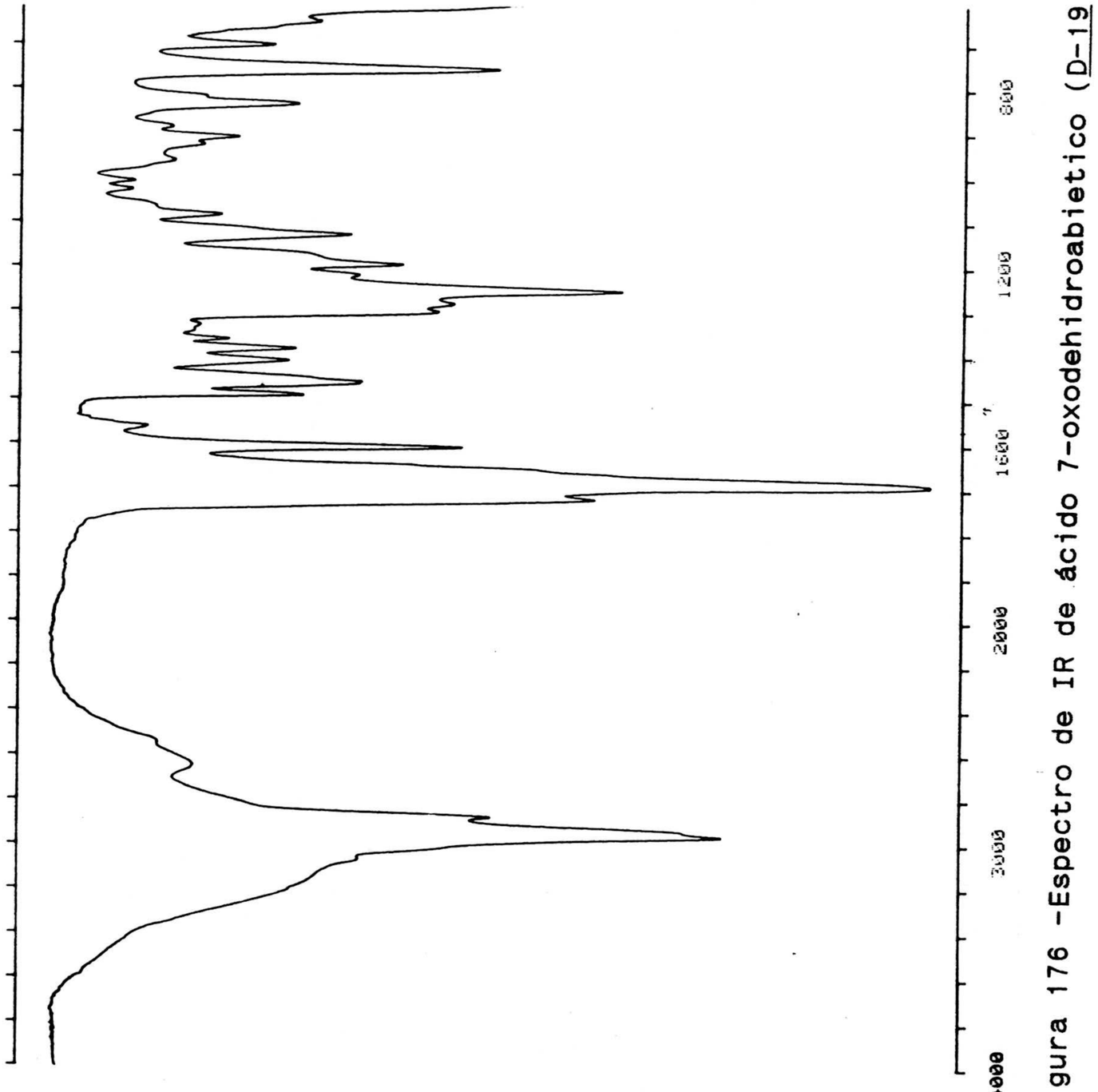


Figura 176 -Espectro de IR de ácido 7-oxodehidroabietico (D-19).

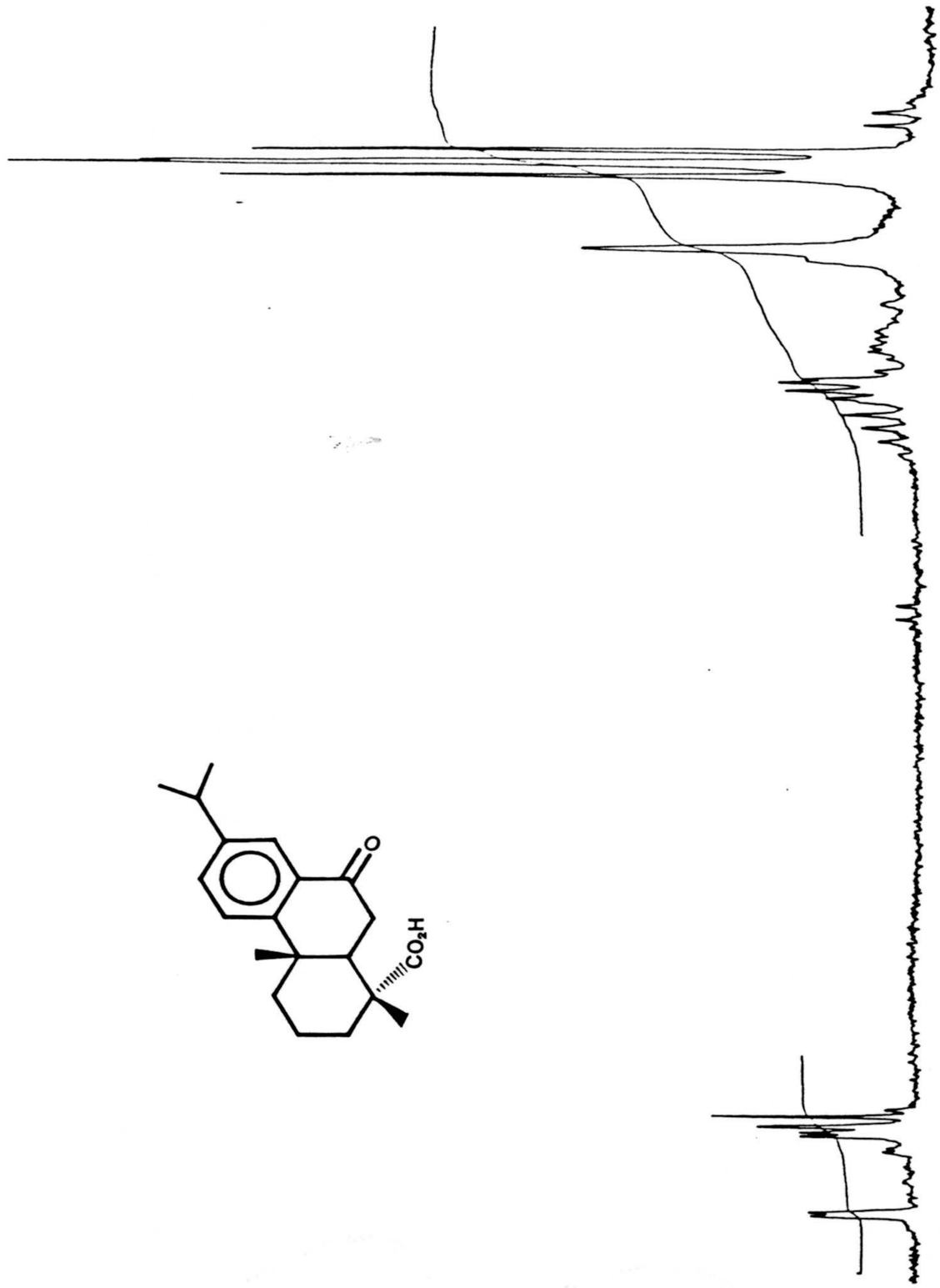


Figura 177 -Espectro de RMN-^{1}H de ácido 7-oxodehidroabietico (D-19).

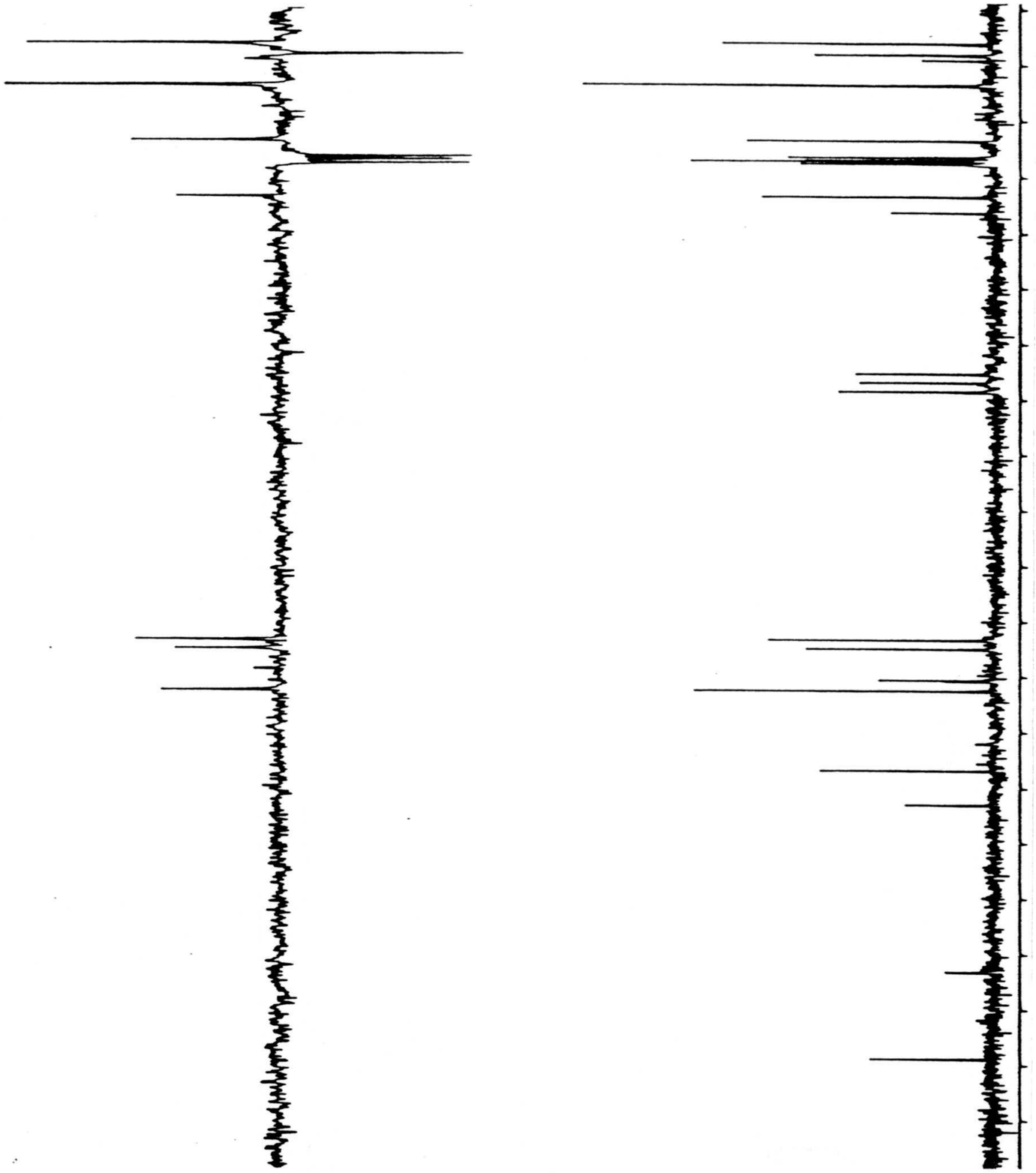


Figura 178 -Espectro de RMN-^{13}C de ácido 7-oxodehidroabietico (D-19).

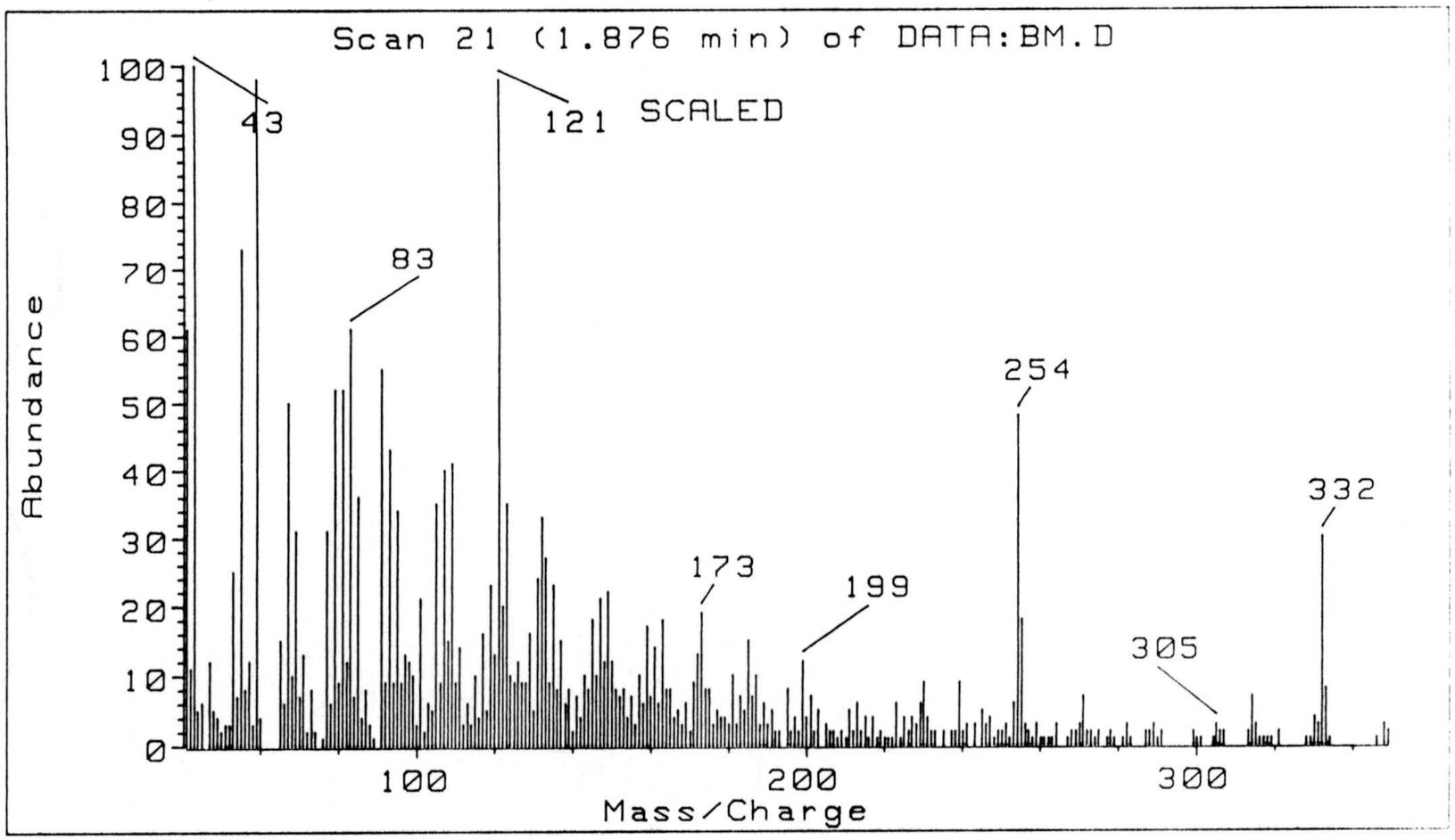


Figura 179 -Espectro de masas de 15-hidroxi-8,12α-epidioxi-**abieta**-13-en-18-oato de metilo (D-20).

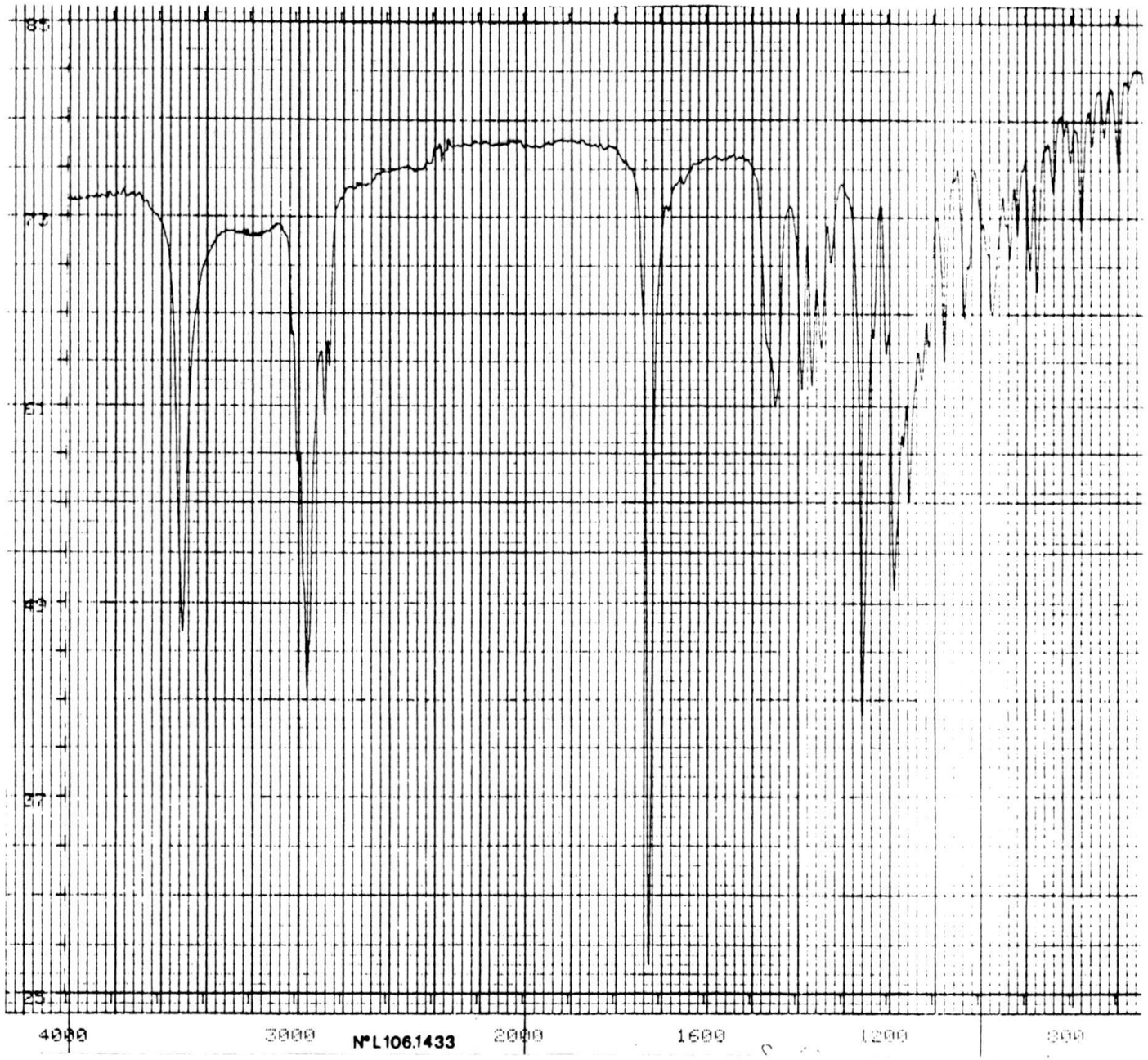


Figura 180 -Espectro de IR de 15-hidroxi-8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-20).

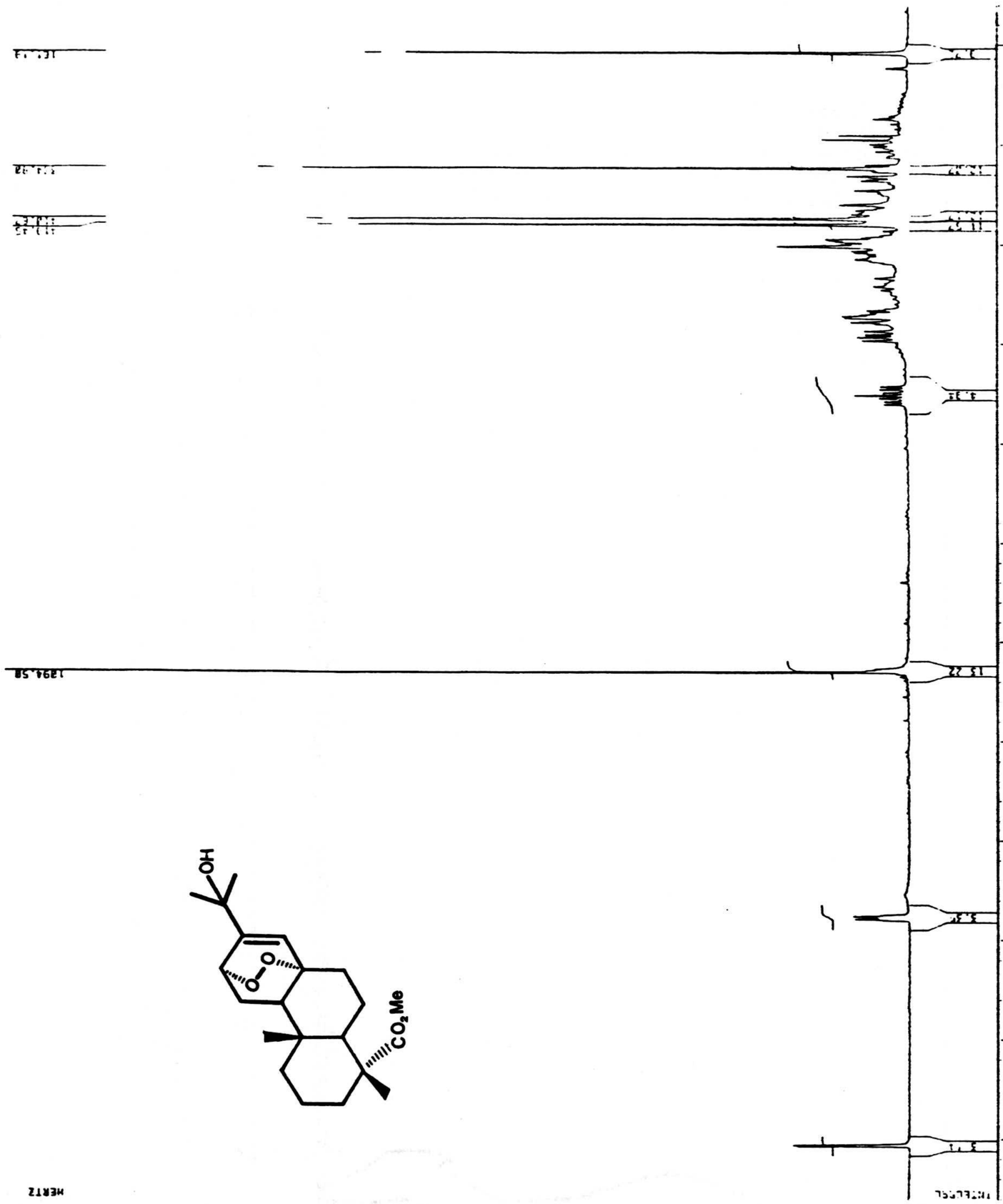


Figura 181 -Espectro de RMN-^{1}H de 15-hidroxi-8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-20).

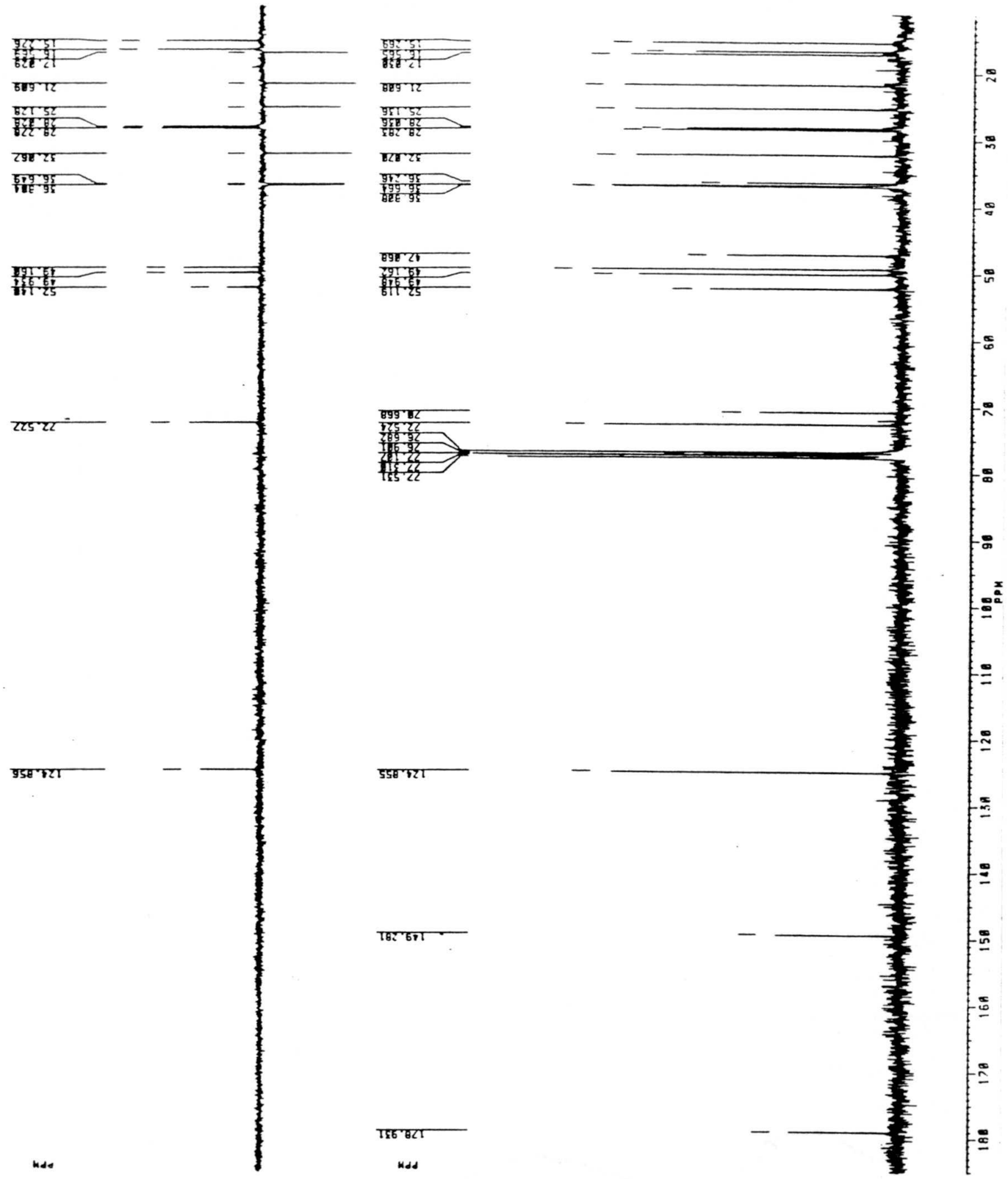


Figura 182 -Espectro de RMN-^{13}C de 15-hidroxi-8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-20).

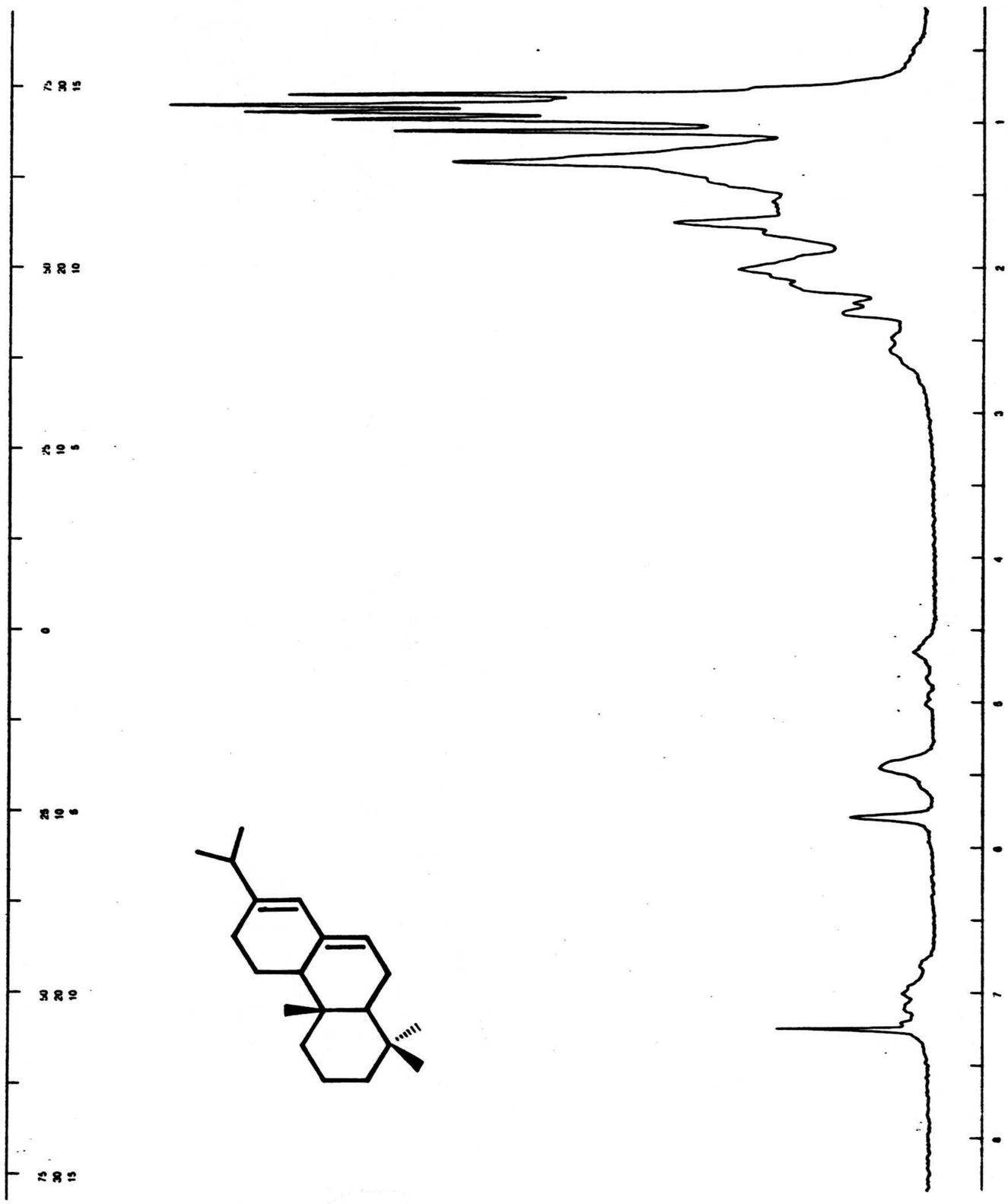


Figura 183 -Espectro de RMN-^{1}H de la agrupación A_1.

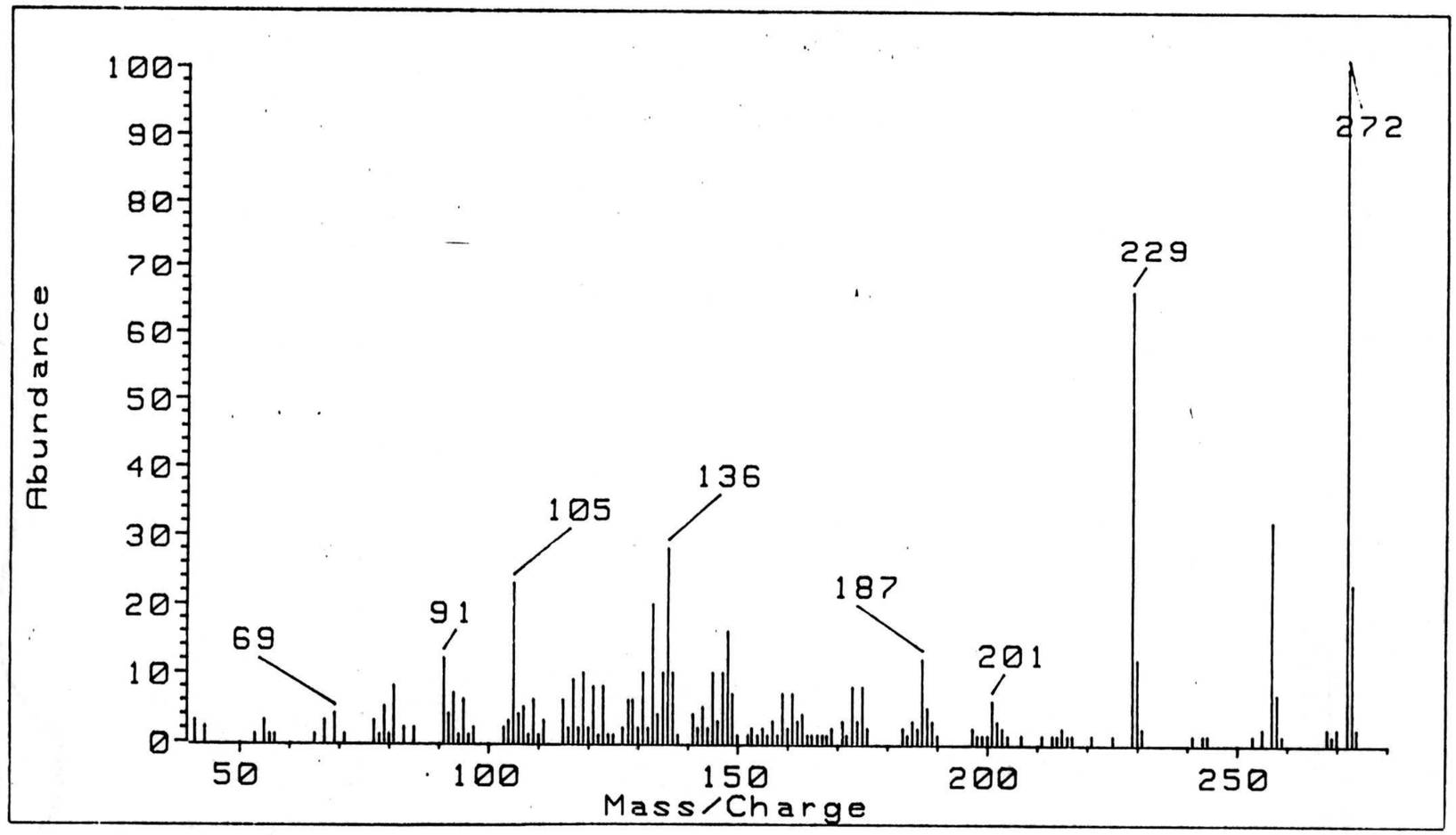


Figura 184 Espectro de masas de abieta-7,13-dieno (D-21).

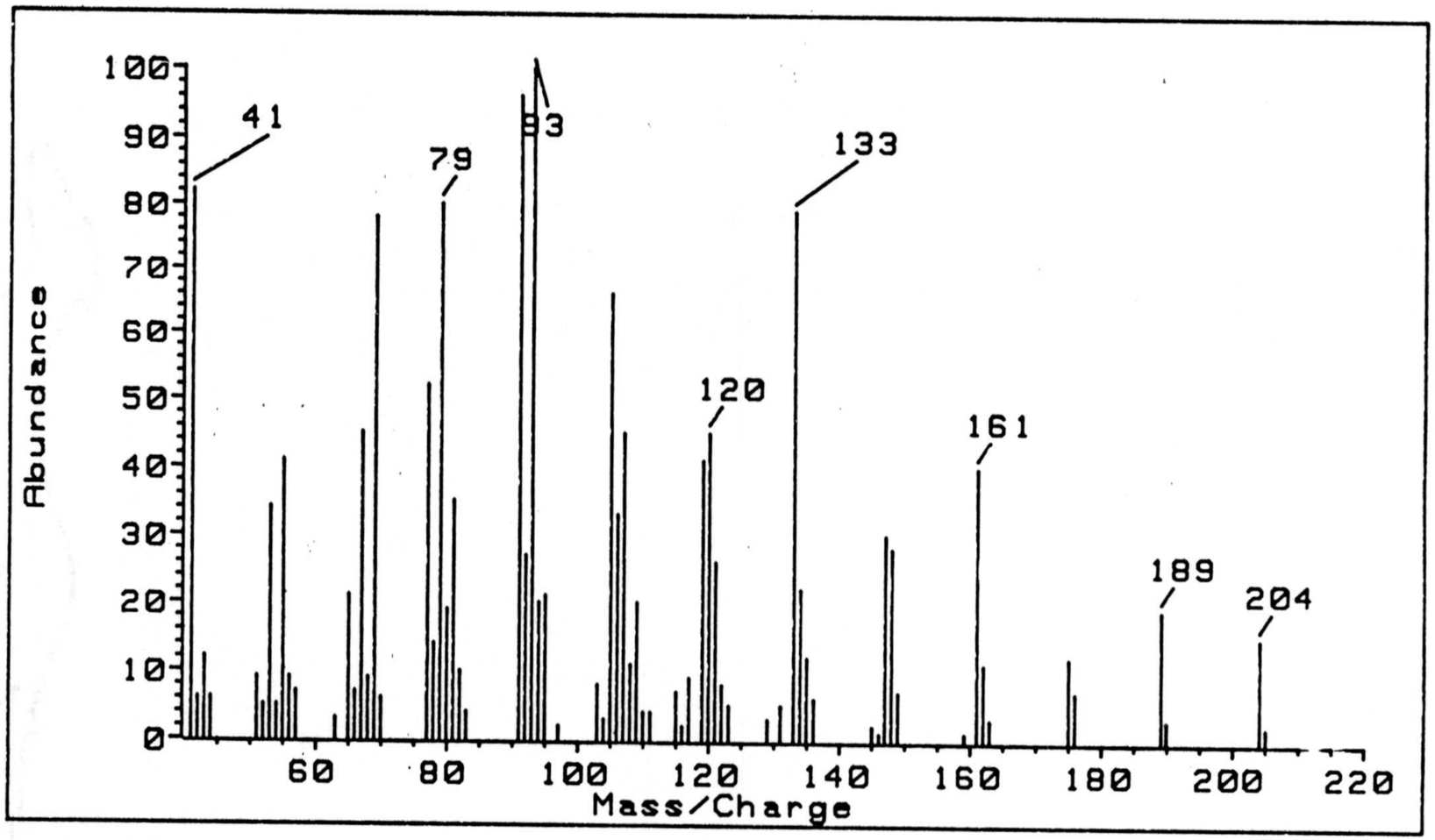


Figura 185 -Espectro de masas de β-cariofileno (S-3).

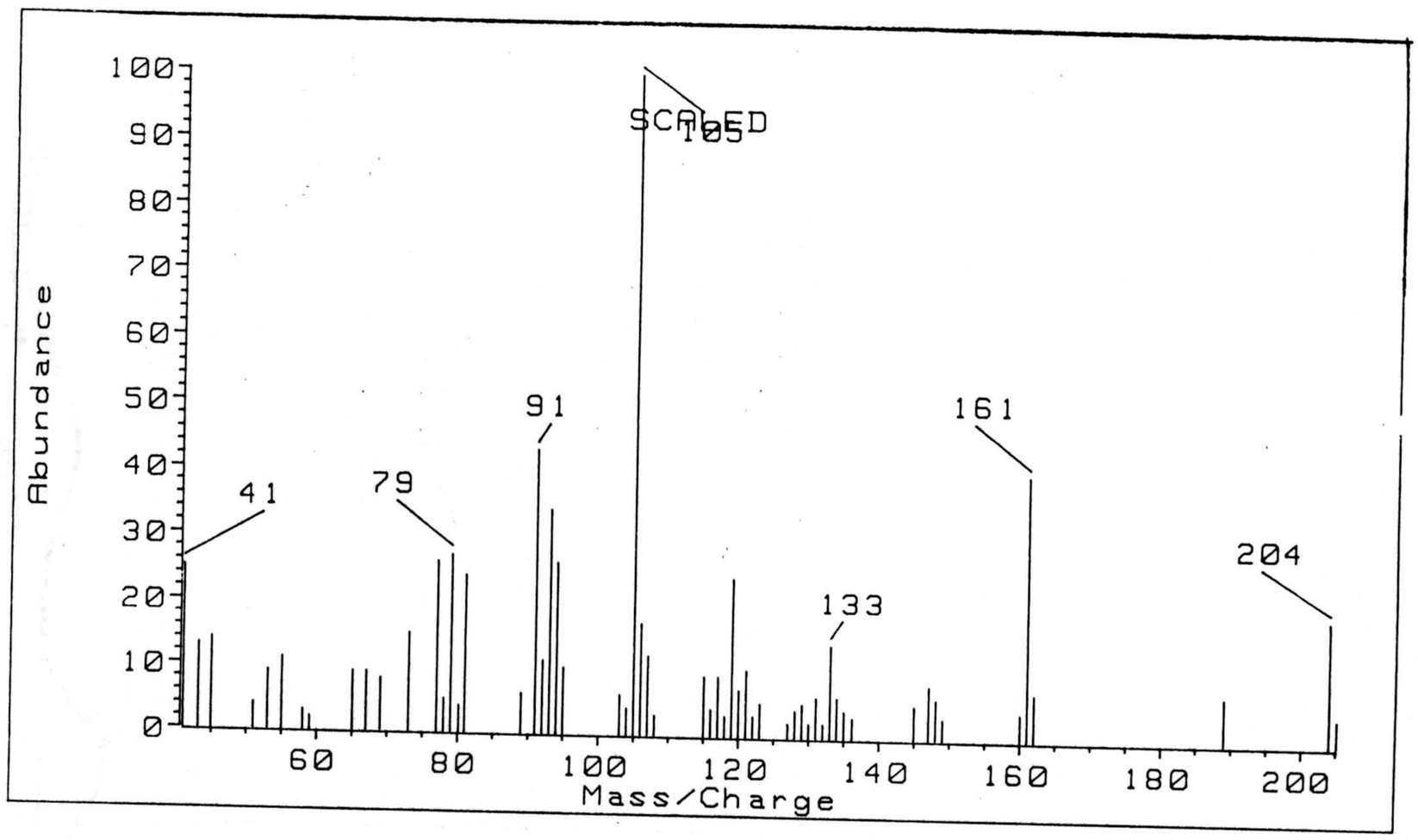


Figura 186 -Espectro de masas de α-muroleno (S-6).

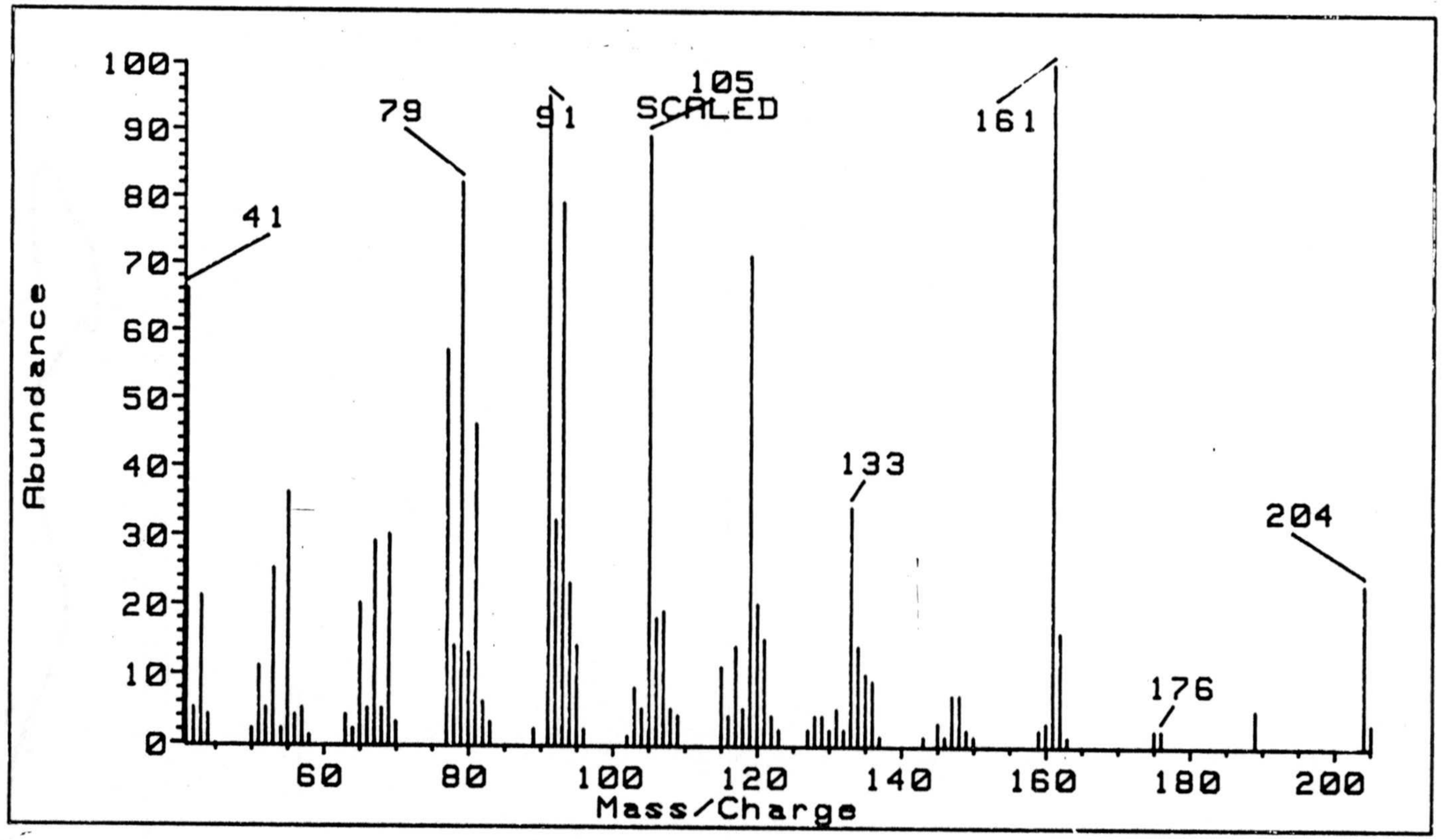


Figura 187 -Espectro de masas de γ-muroleno (S-7).

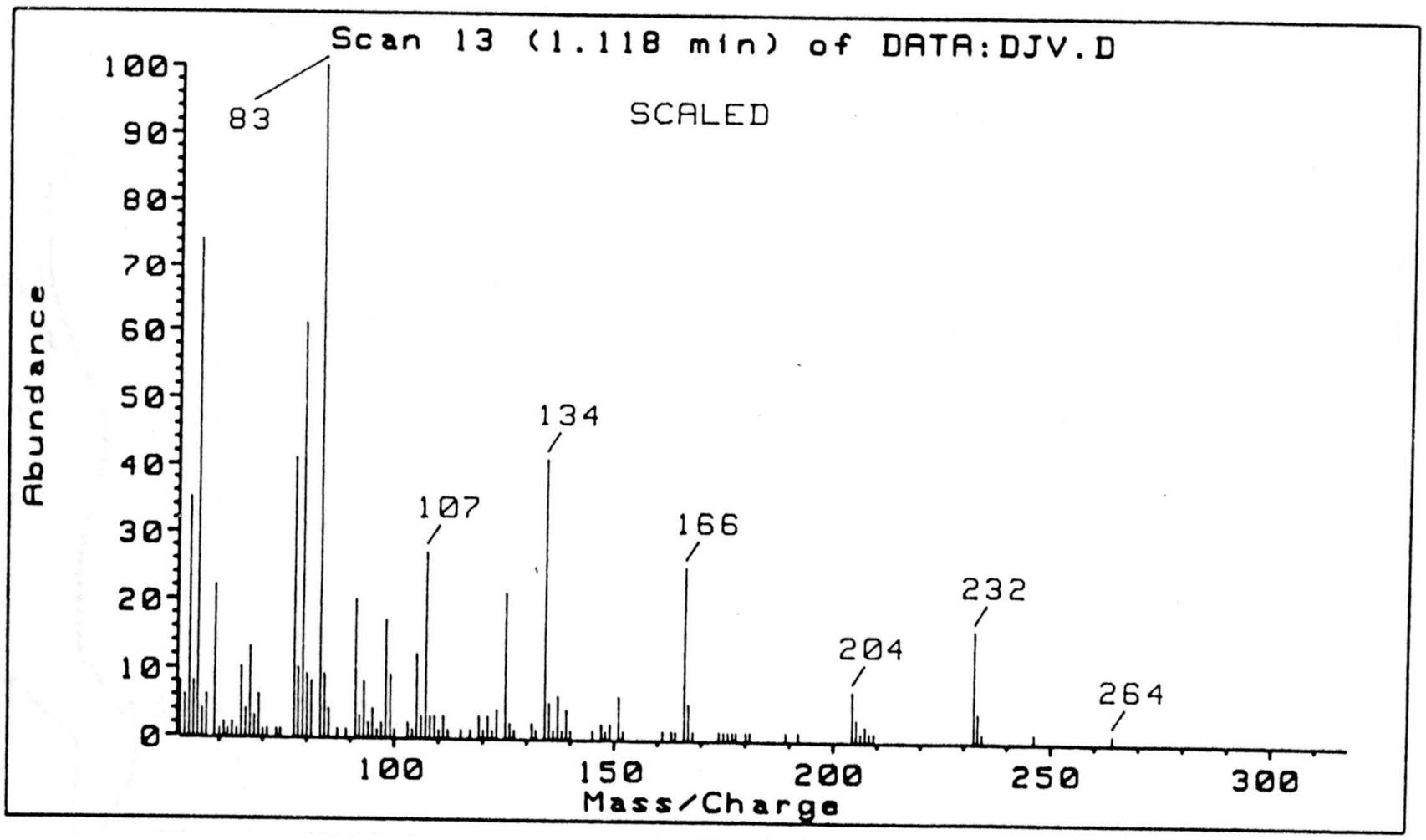


Figura 188 -Espectro de masas de (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona (S-11).

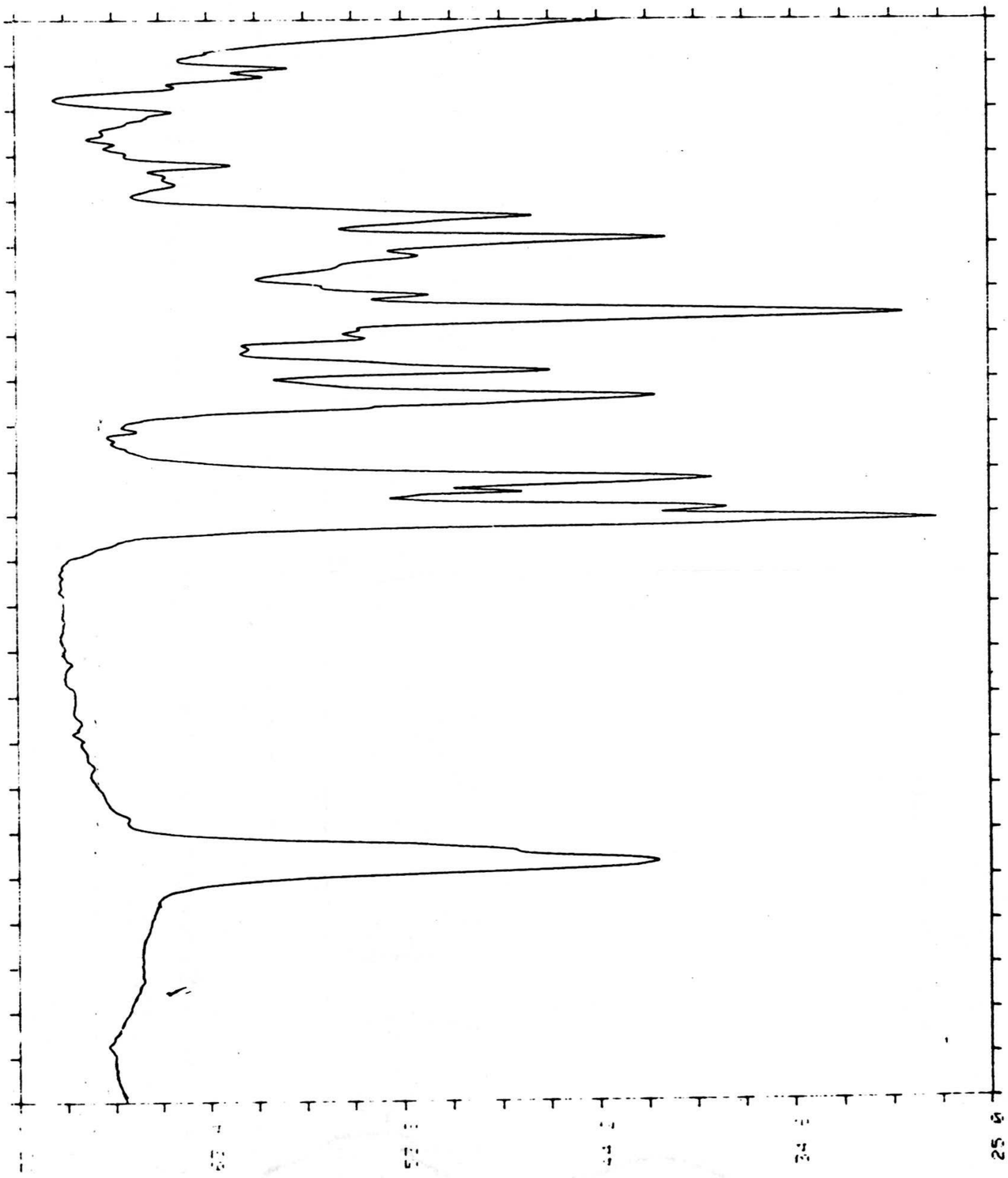


Figura 189 -Espectro de IR de (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona (S-11).

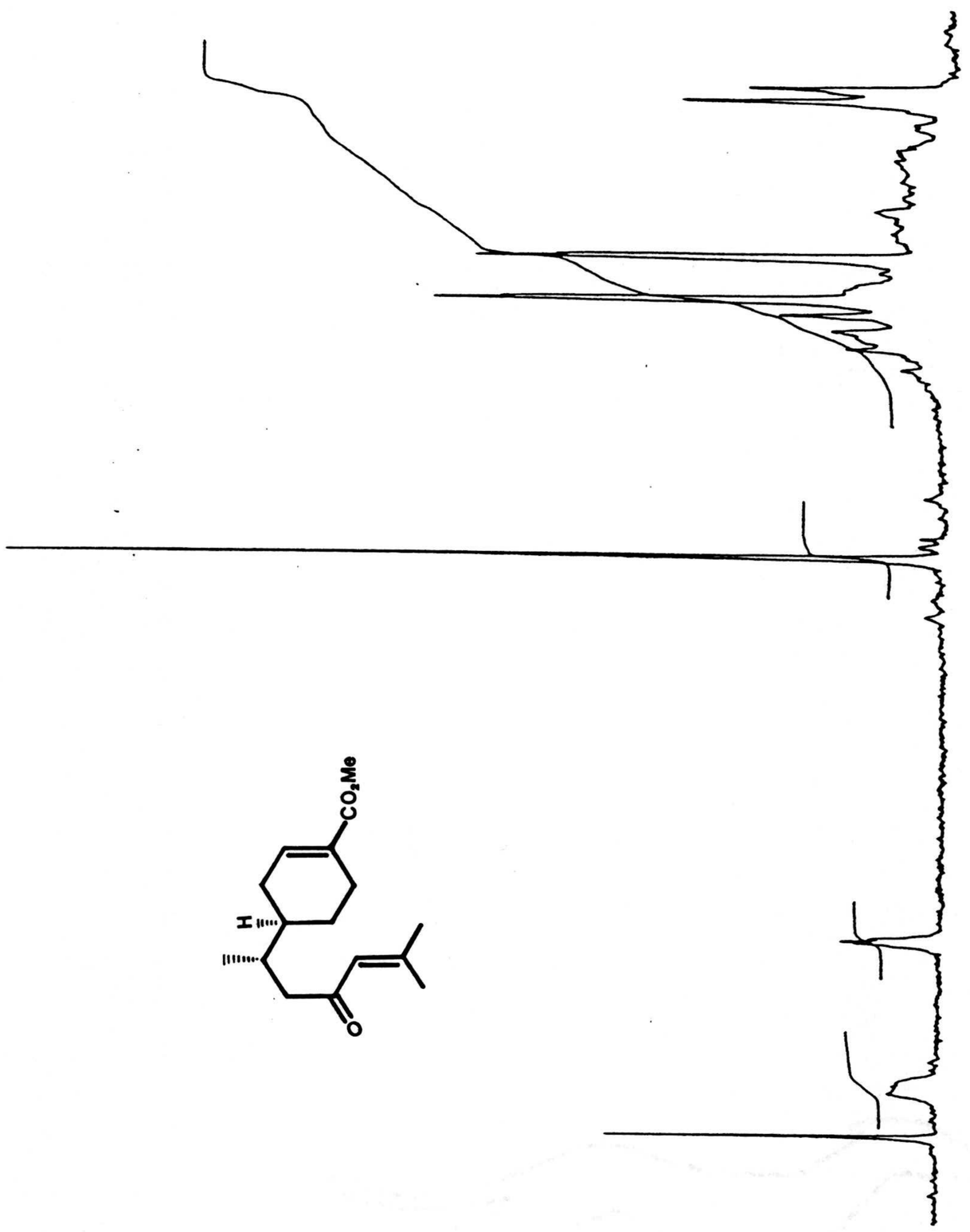


Figura 190 -Espectro de RMN-^{1}H de (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvaniona (S-11).

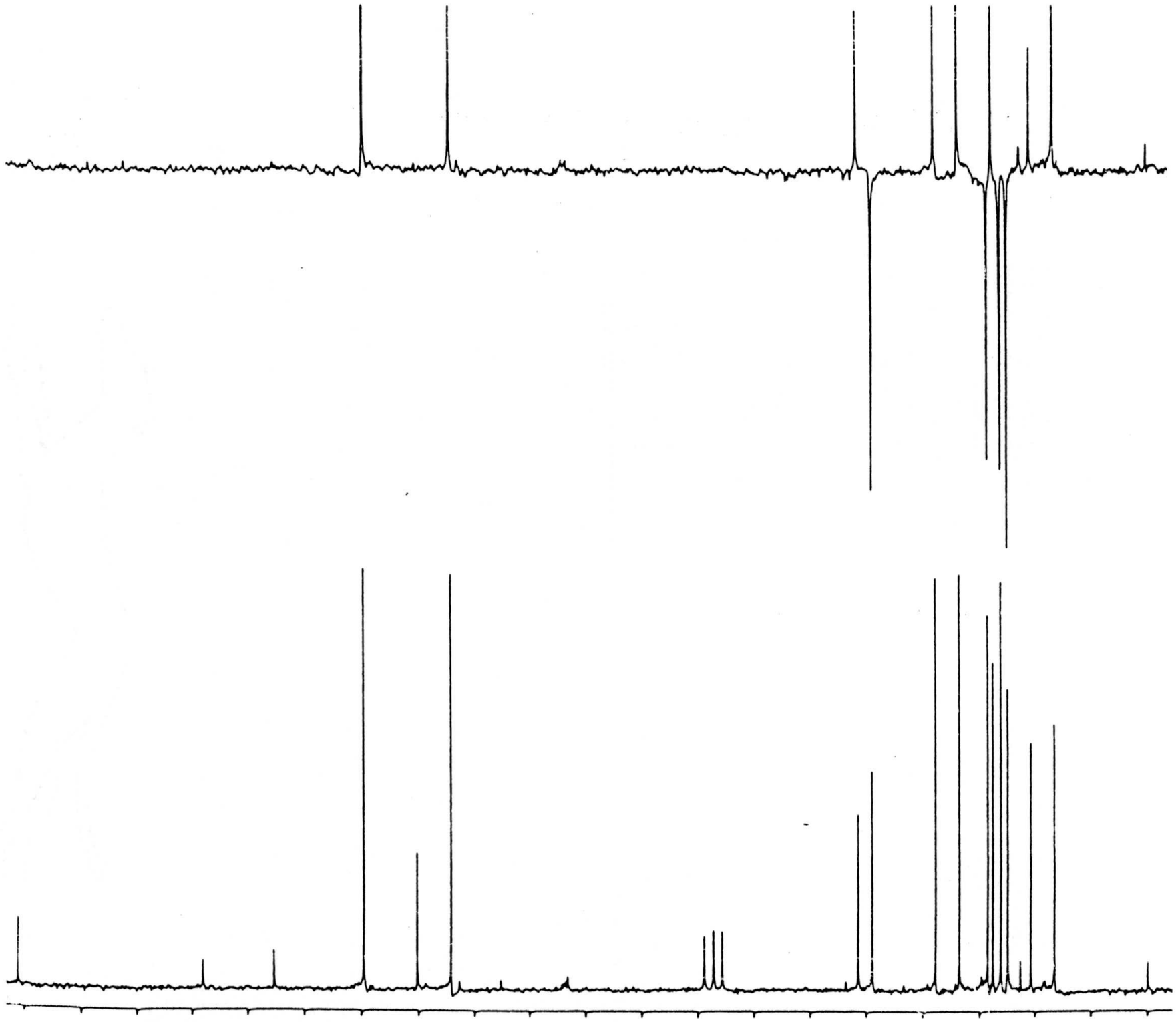


Figura 191 -Espectro de RMN-^{13}C de (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona (S-11).

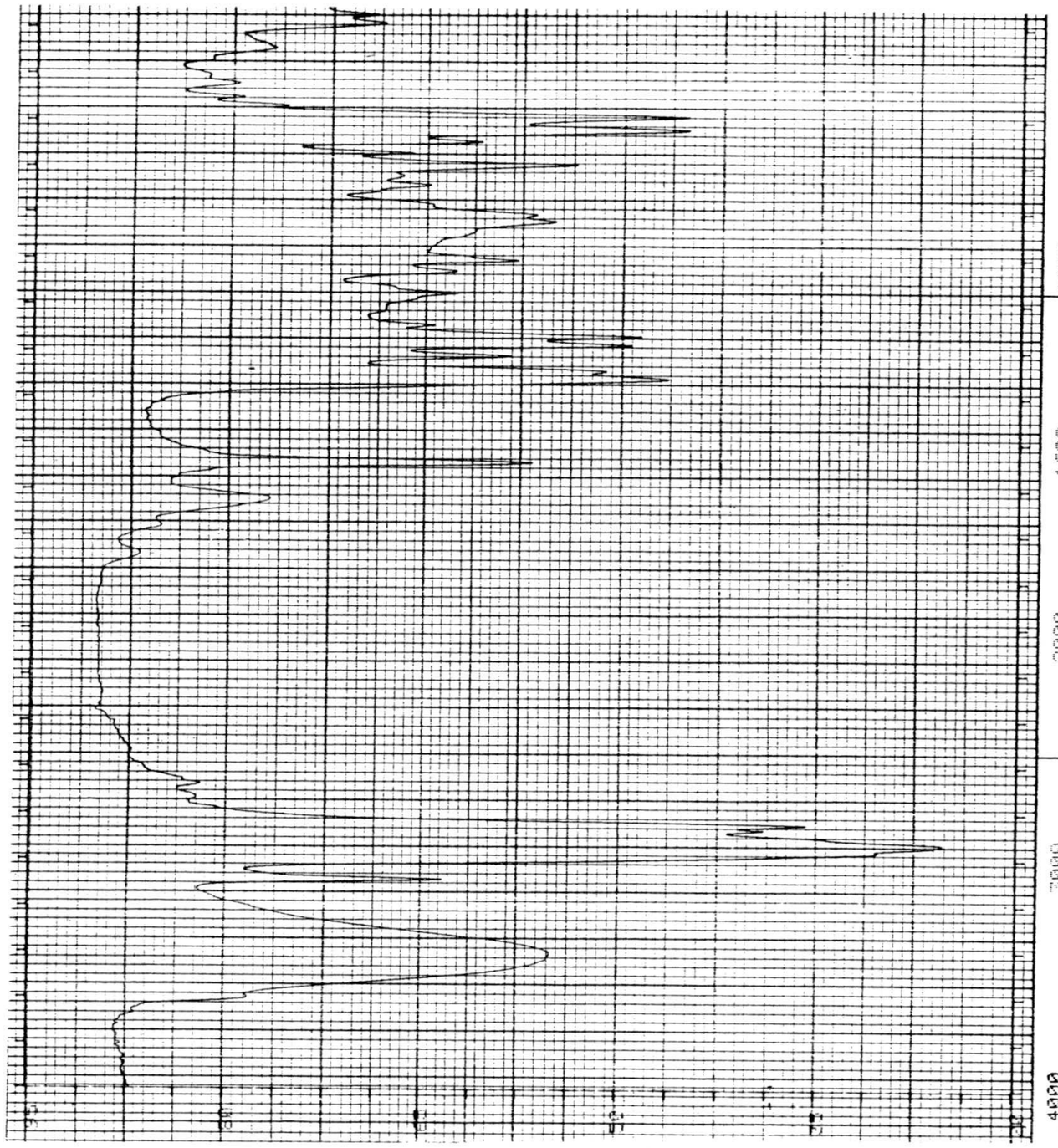


Figura 192 -Espectro de IR de 13-epimanool (D-22).

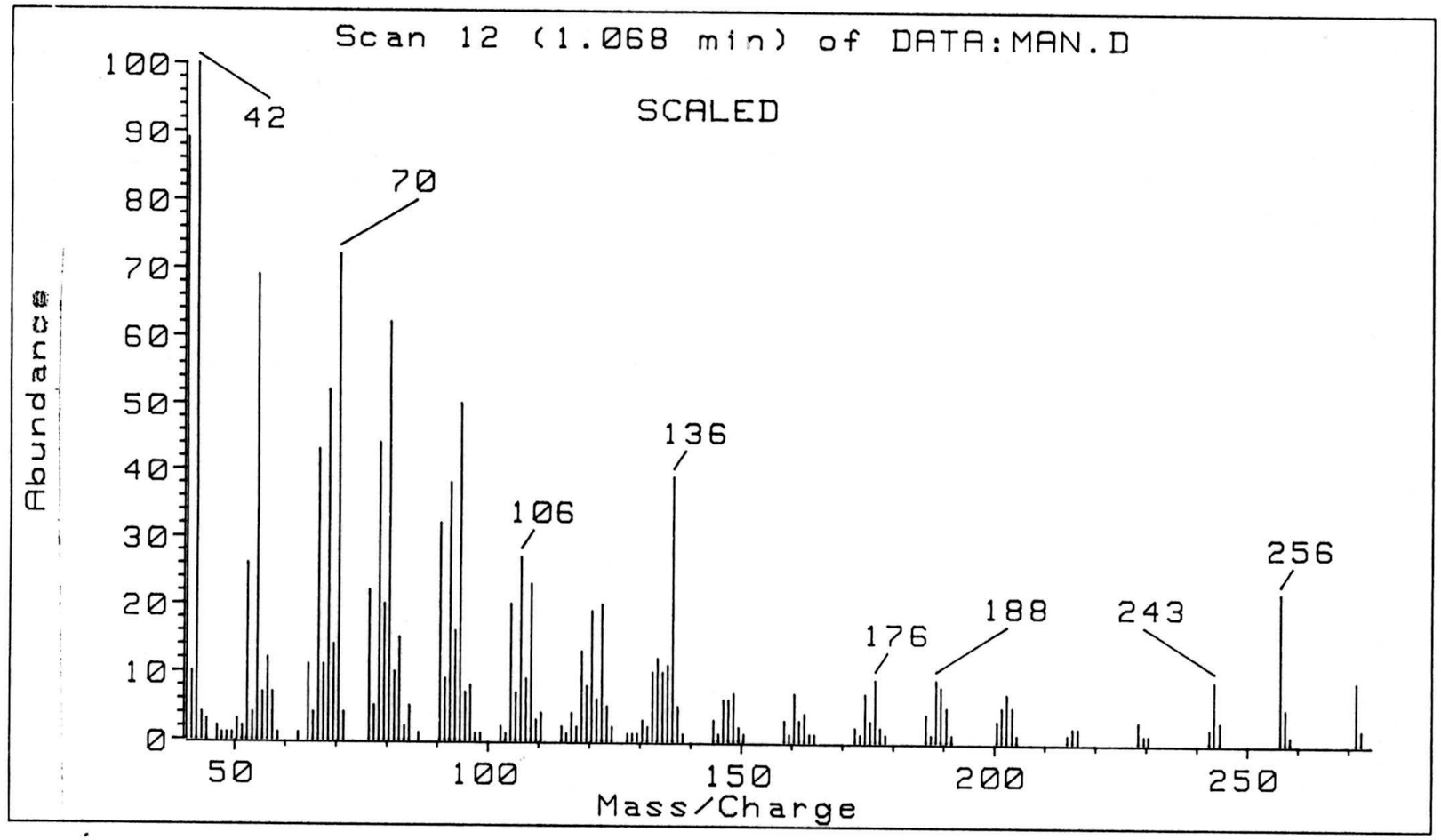


Figura 193 -Espectro de masas de 13-epimanool (D-22).

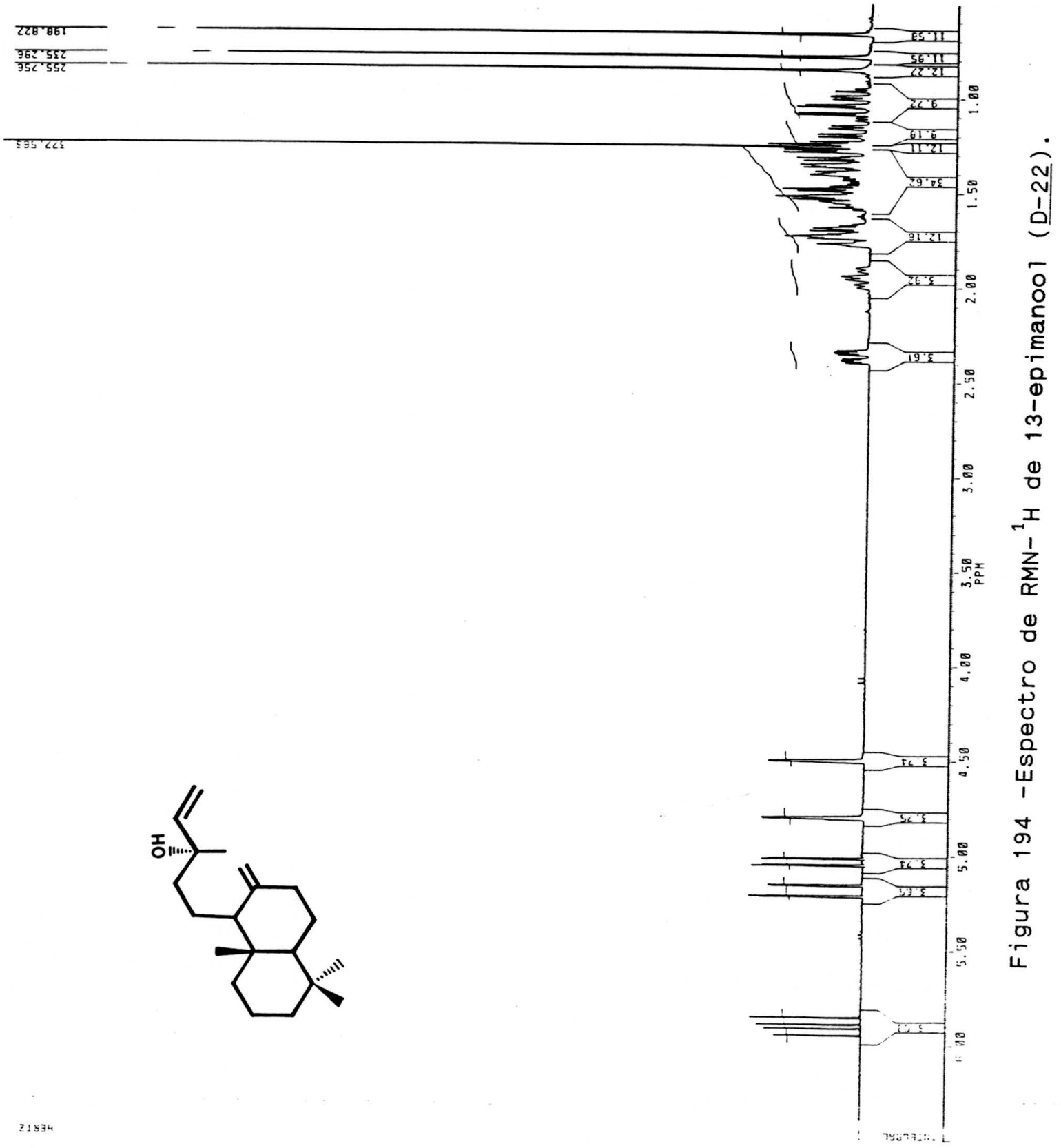


Figura 194 -Espectro de RMN-^{1}H de 13-epimanool (D-22).

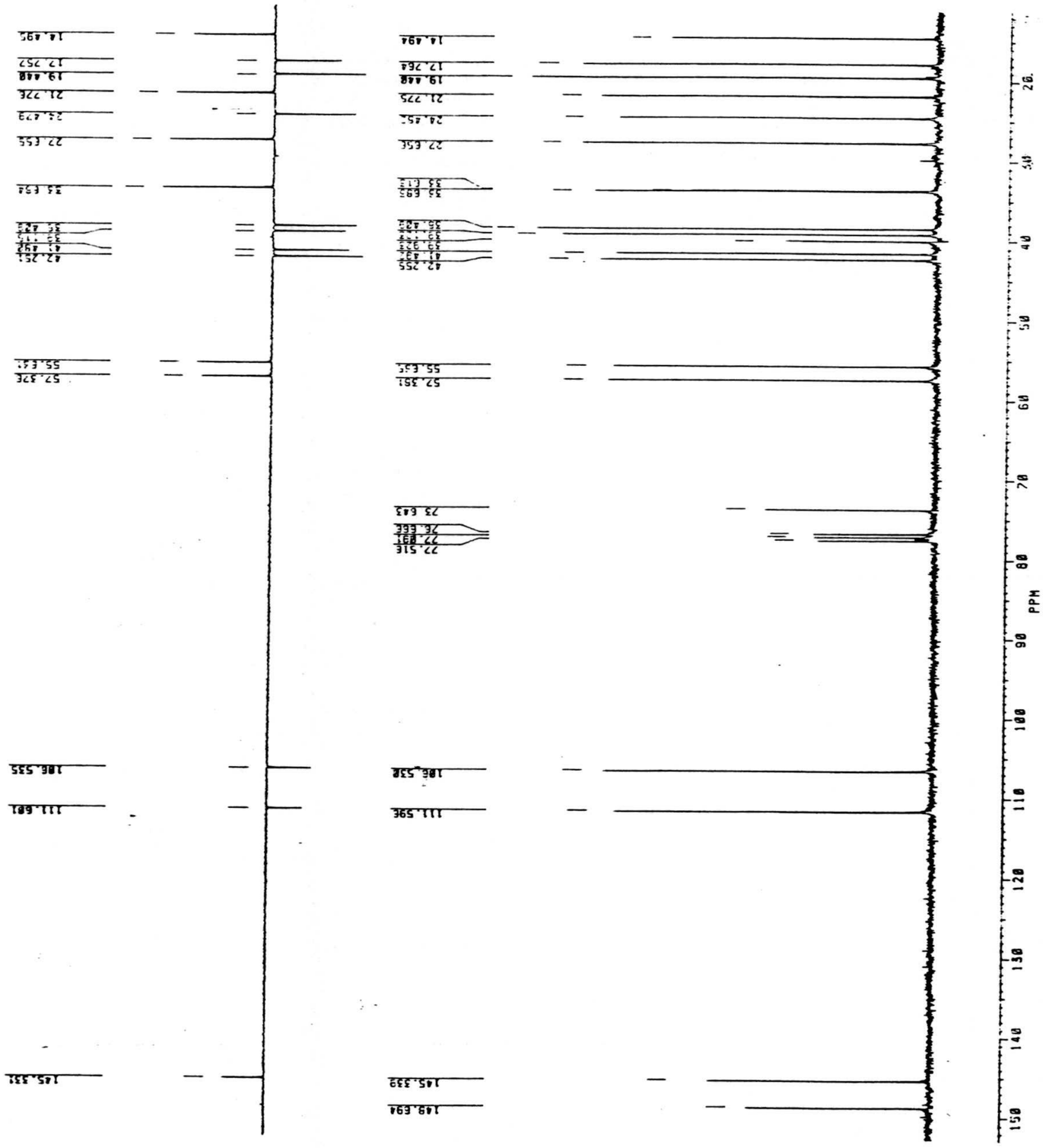


Figura 195 -Espectro de RMN-^{13}C de 13-epimanool (D-22).

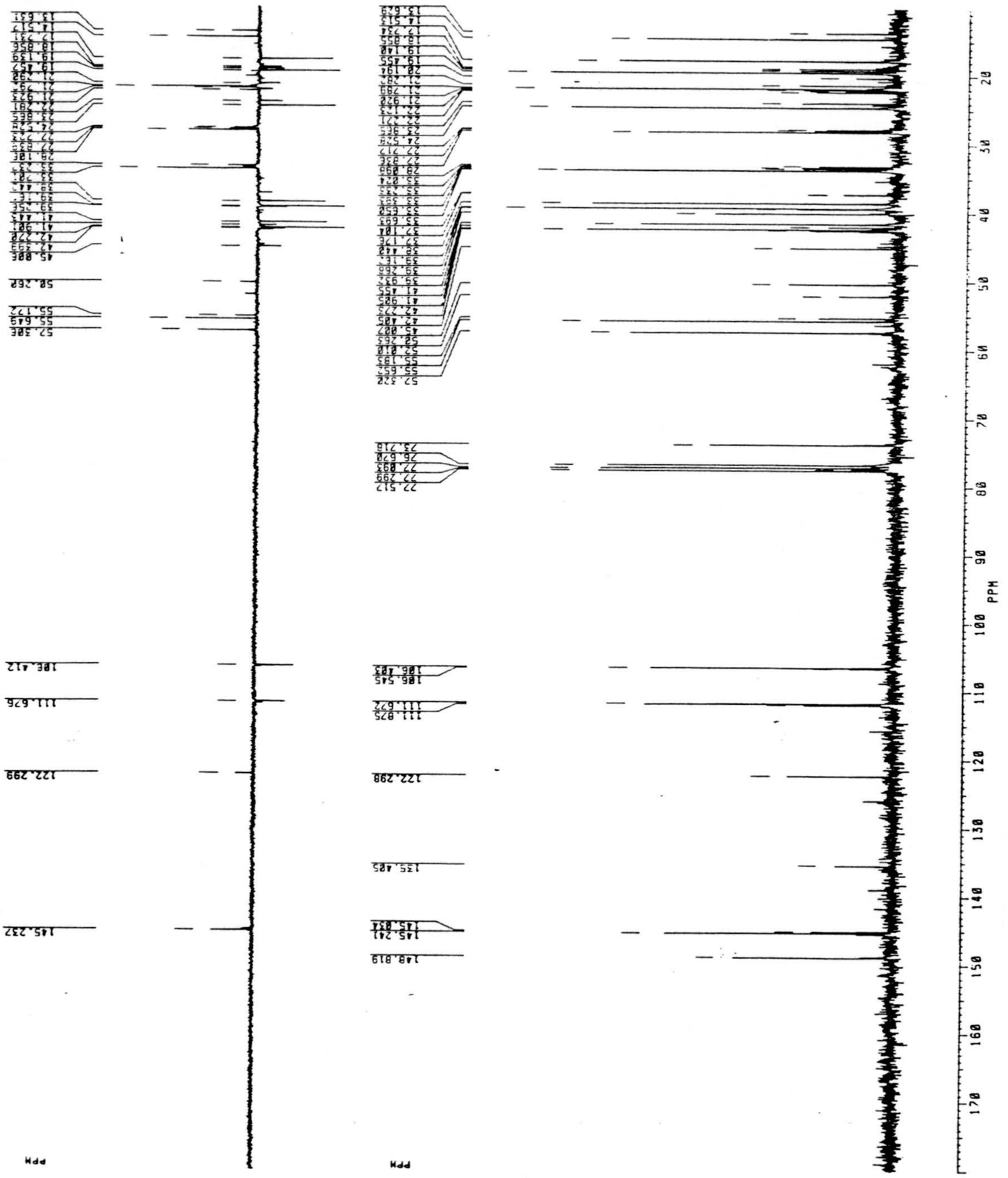


Figura 196 -Espectro de RMN-^{13}C del manool (39).

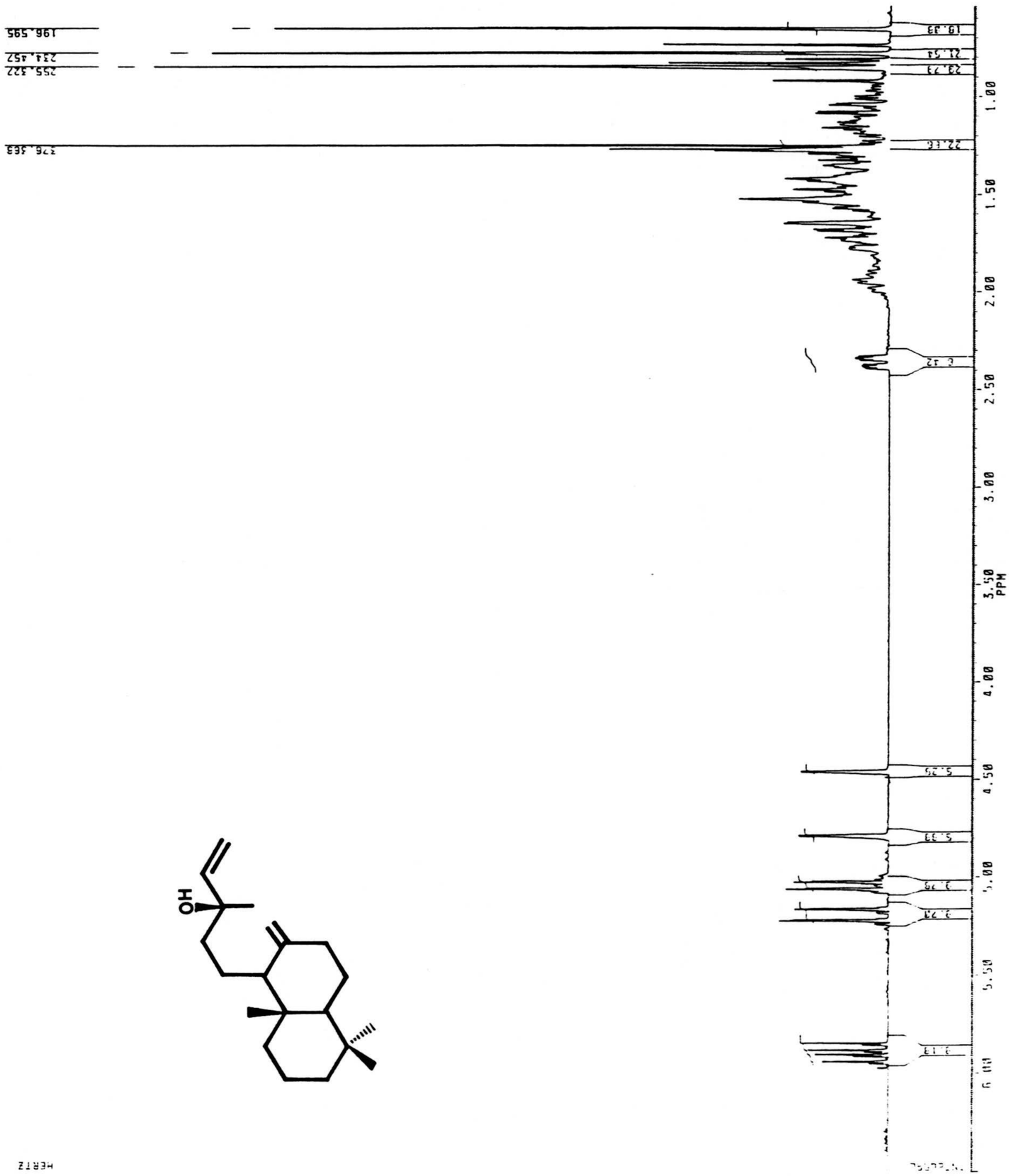


Figura 197 -Espectro de RMN-^{1}H del manool (39).

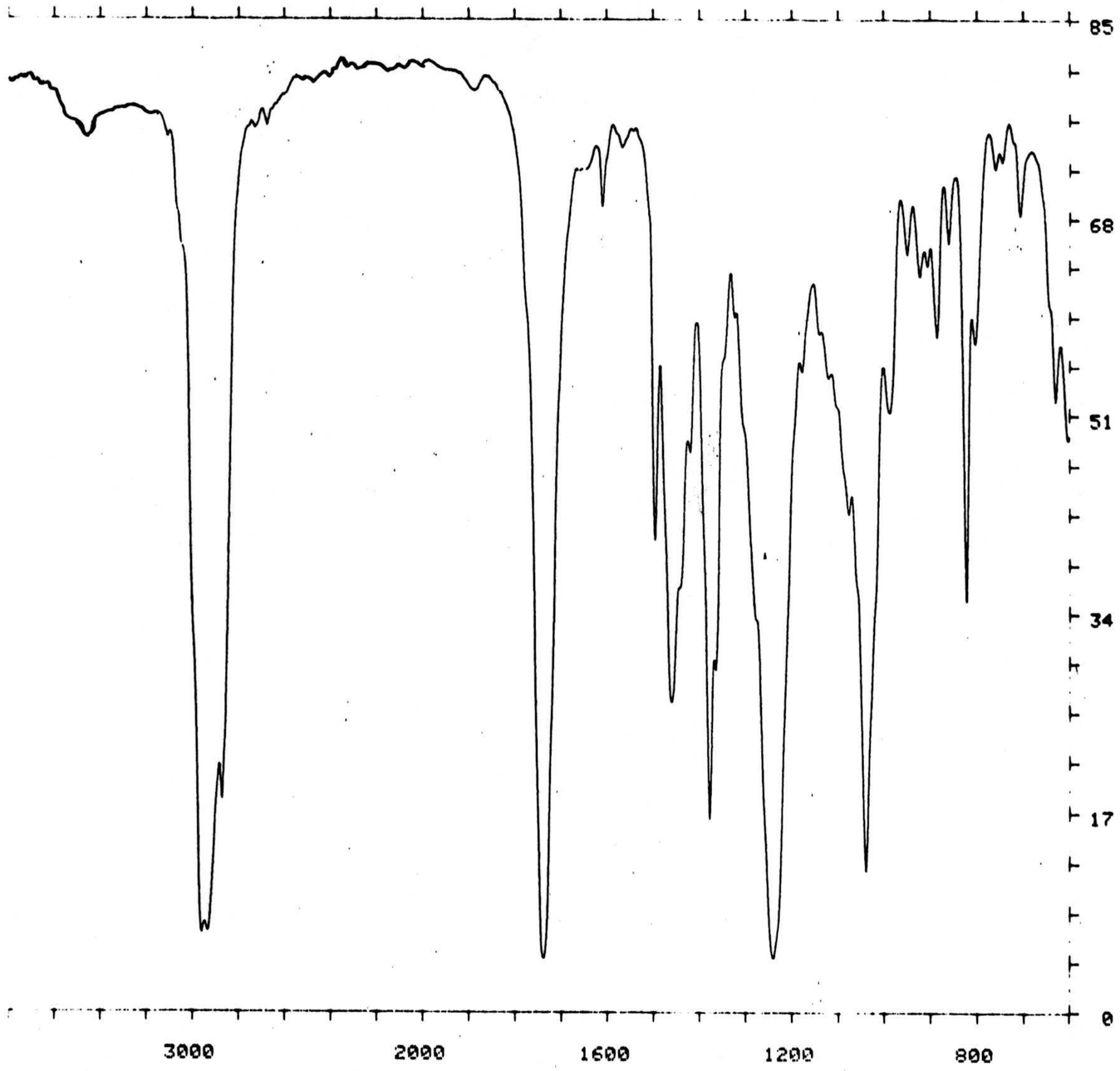


Figura 198 -Espectro de IR de 18-acetoxi-abieta-8,11,13-trieno (D-23).

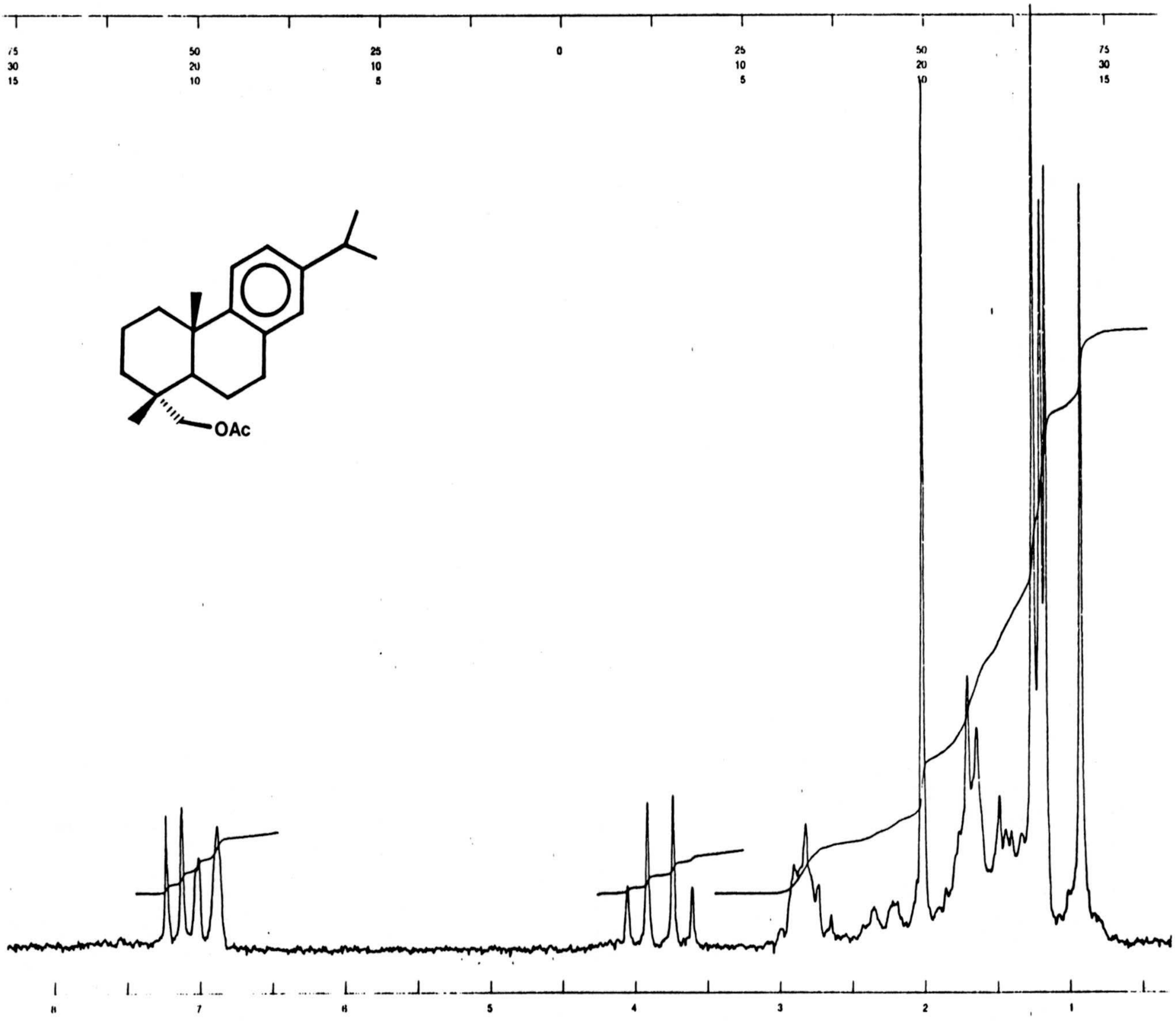


Figura 199 -Espectro de RMN-^{1}H de 18-acetoxi-abieta-8,11,13-trieno (D-23).

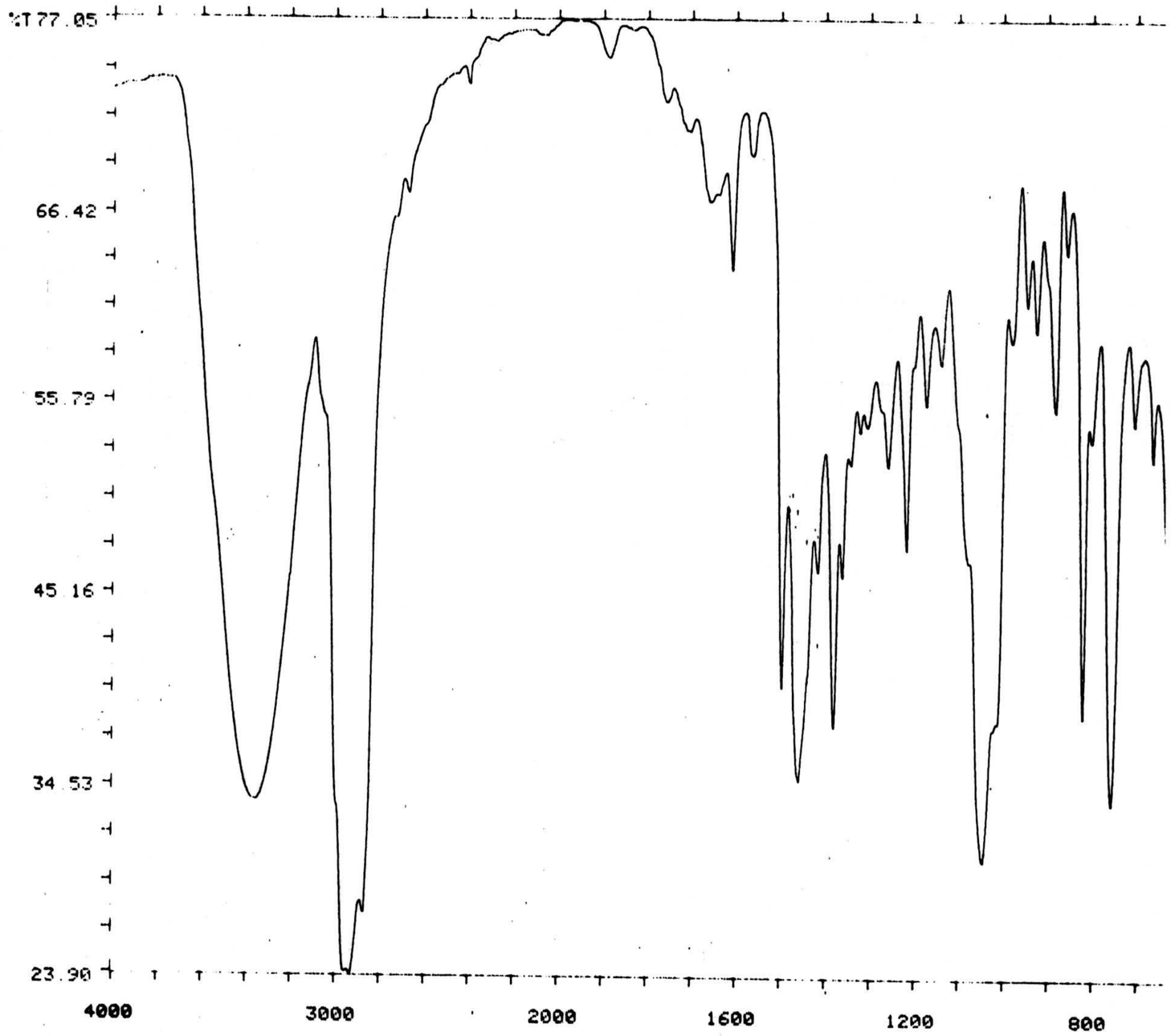


Figura 200 -Espectro de IR de 18-hidroxi-abieta-8,11,13-trieno (41)

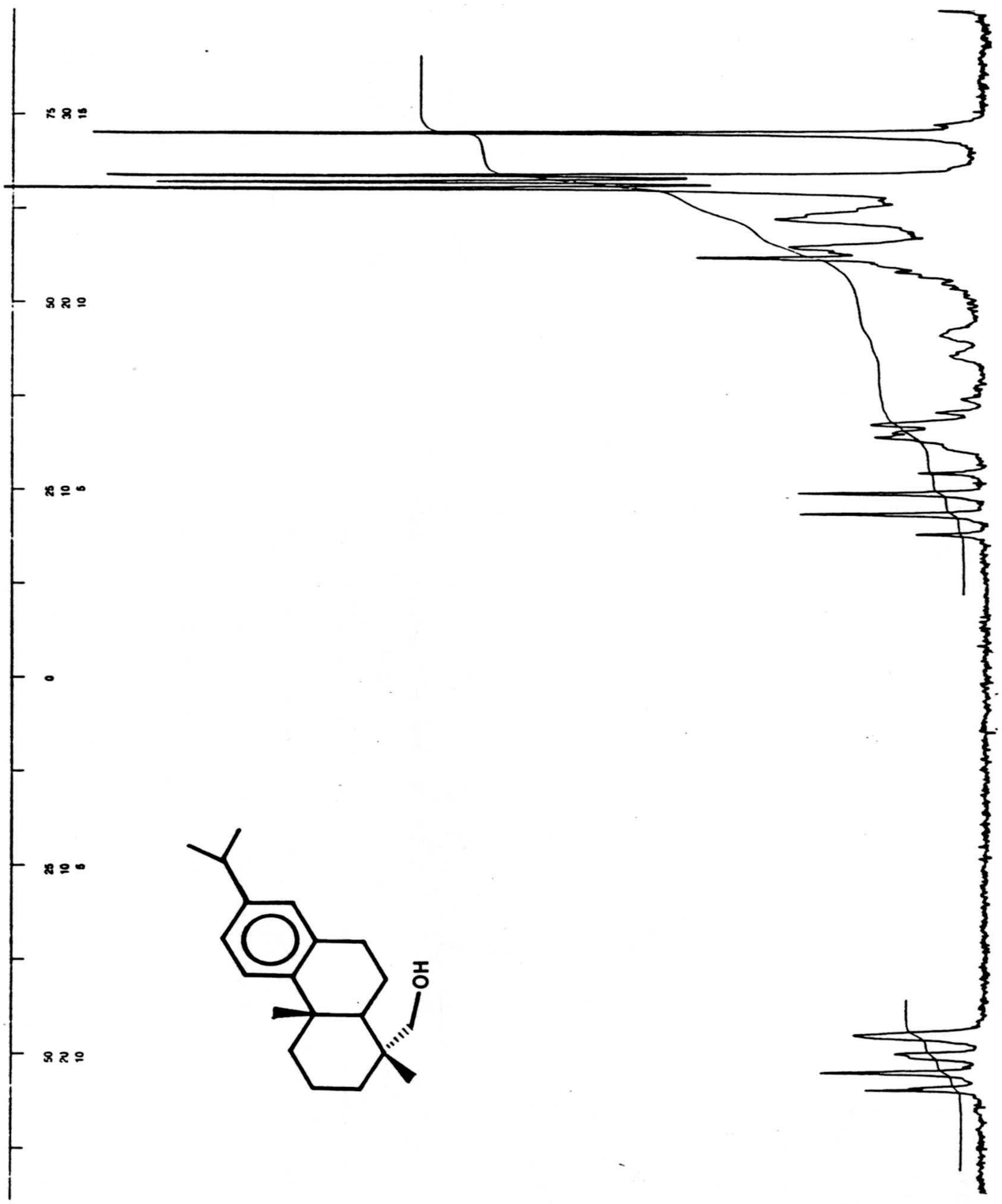


Figura 201 -Espectro de RMN-^{1}H de 18-hidroxi-abieta-8,11,13-trieno (41).

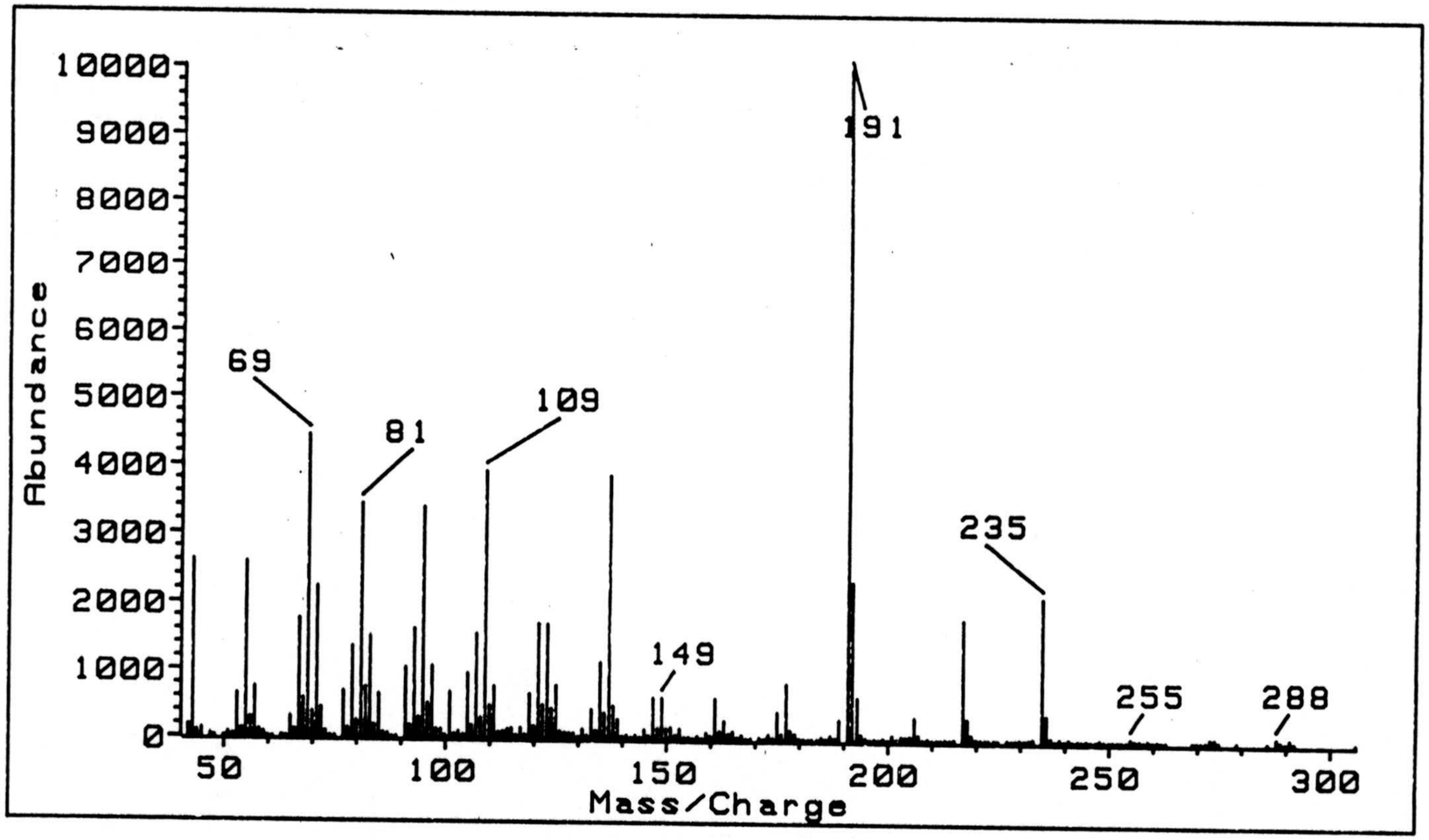


Figura 202 -Espectro de masas de (8R,12S,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (D-24) y (8R,12R,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (D-25).

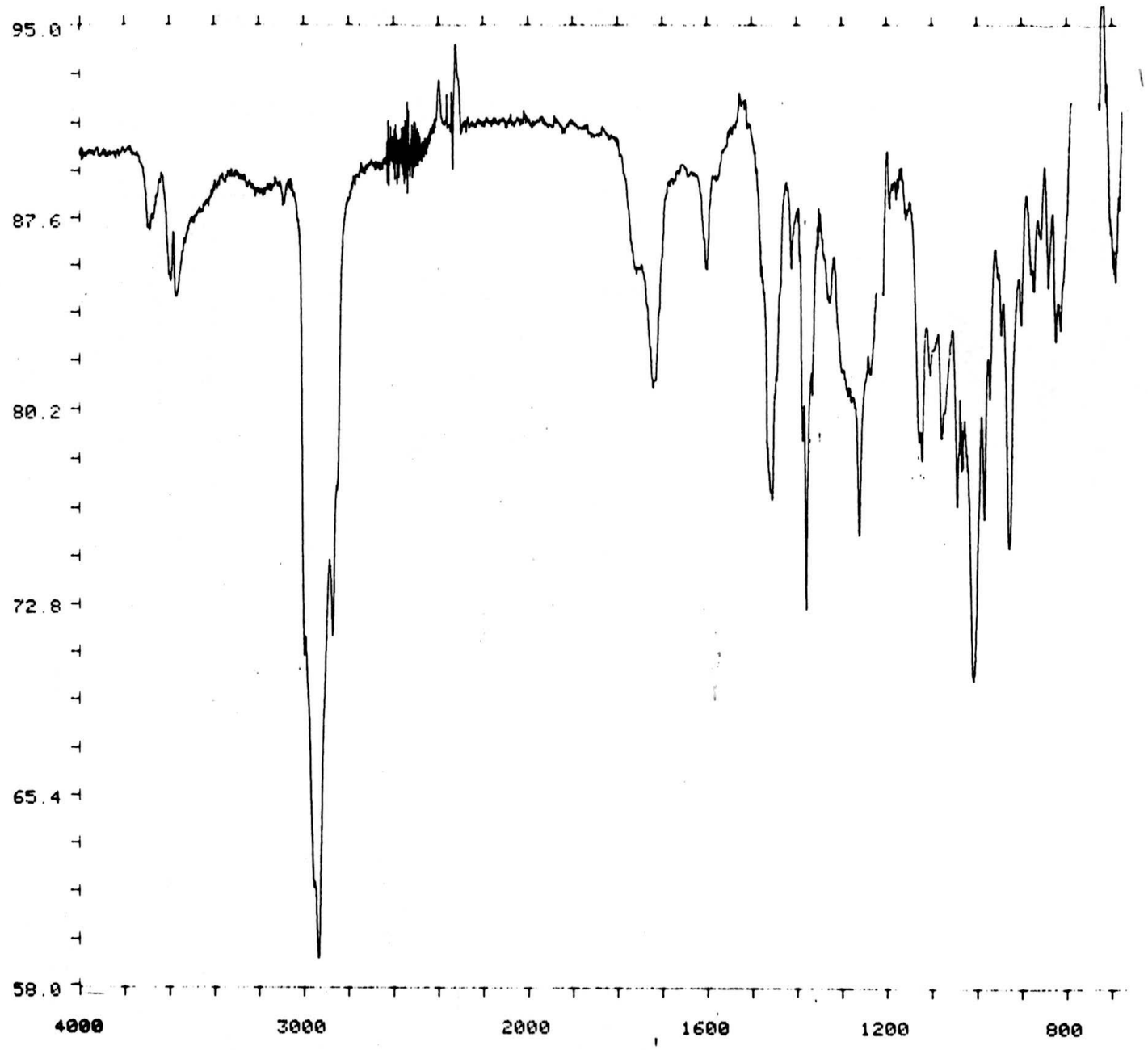


Figura 203 -Espectro de IR de (8R,12S,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (D-24) y (8R,12R,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (D-25).

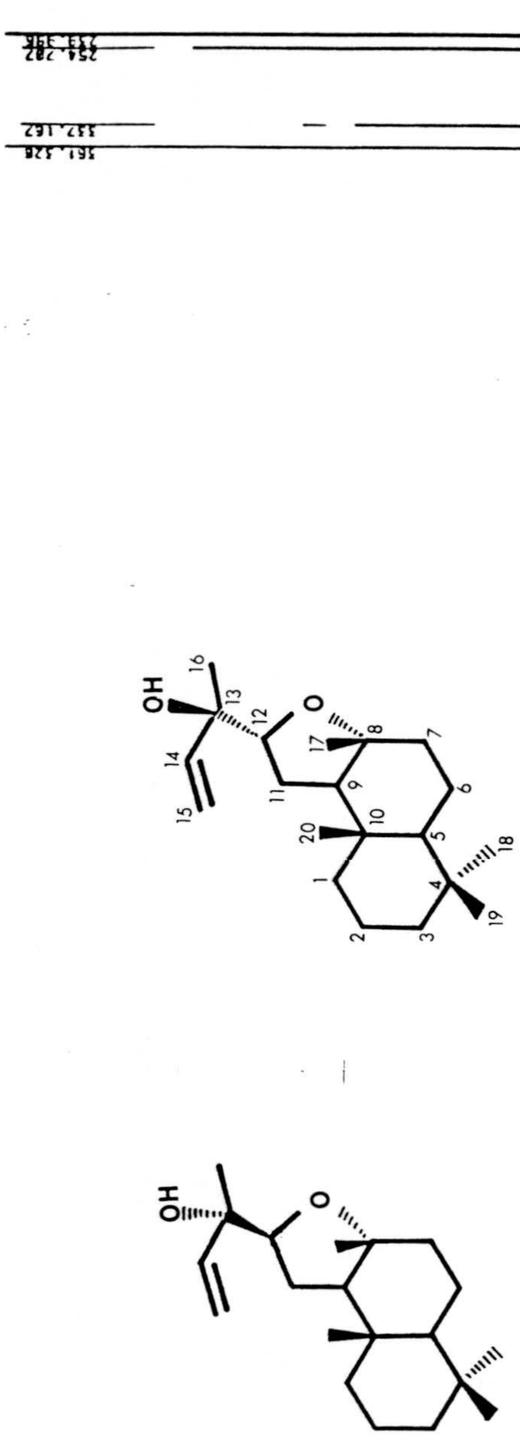


Figura 204 -Espectro de RMN-^{1}H de (8R,12S,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (D-24) y (8R,12R,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (D-25).

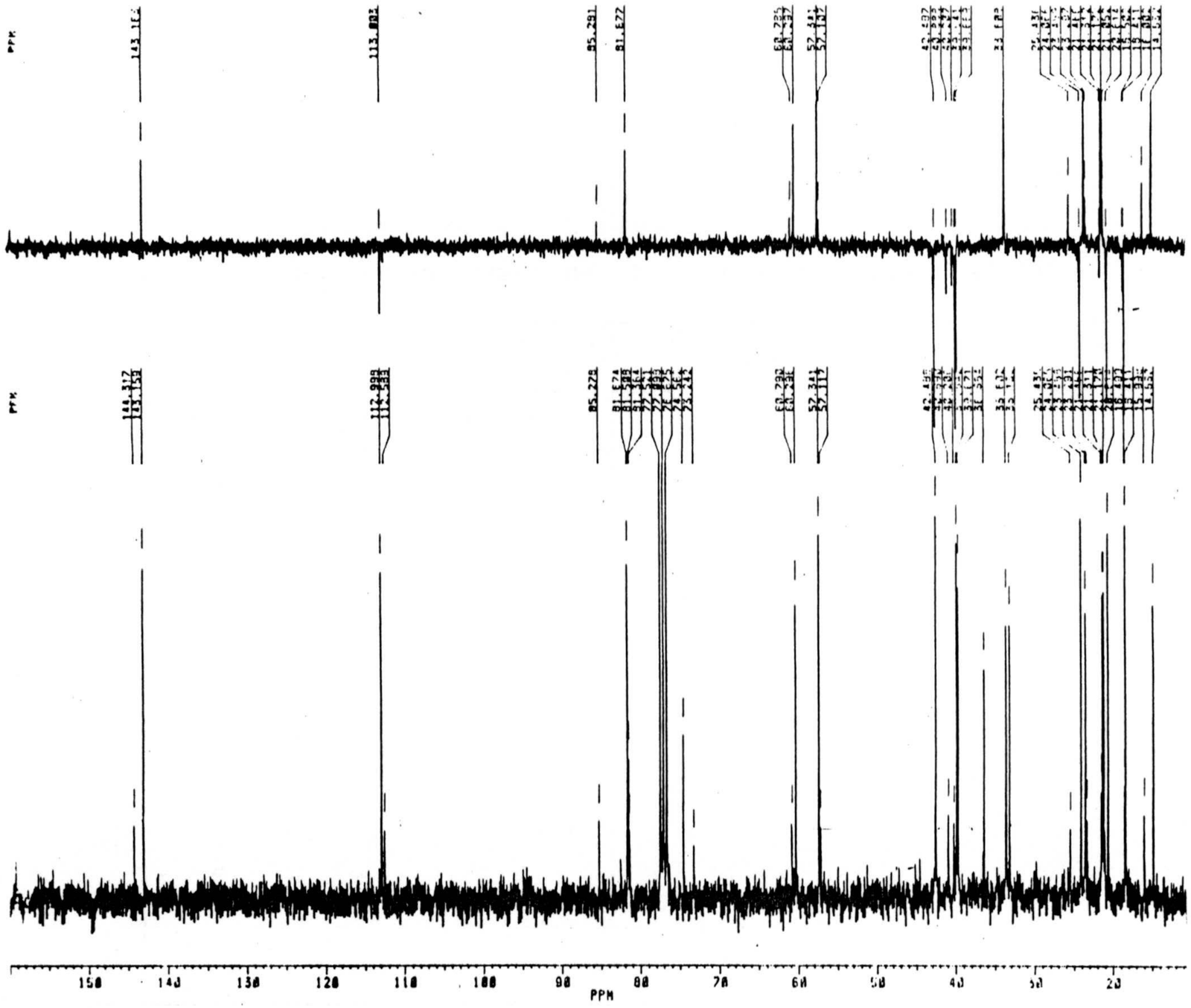


Figura 205 -Espectro de RMN-^{13}C de (8R,12S,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (D-24) y (8R,12R,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (D-25).

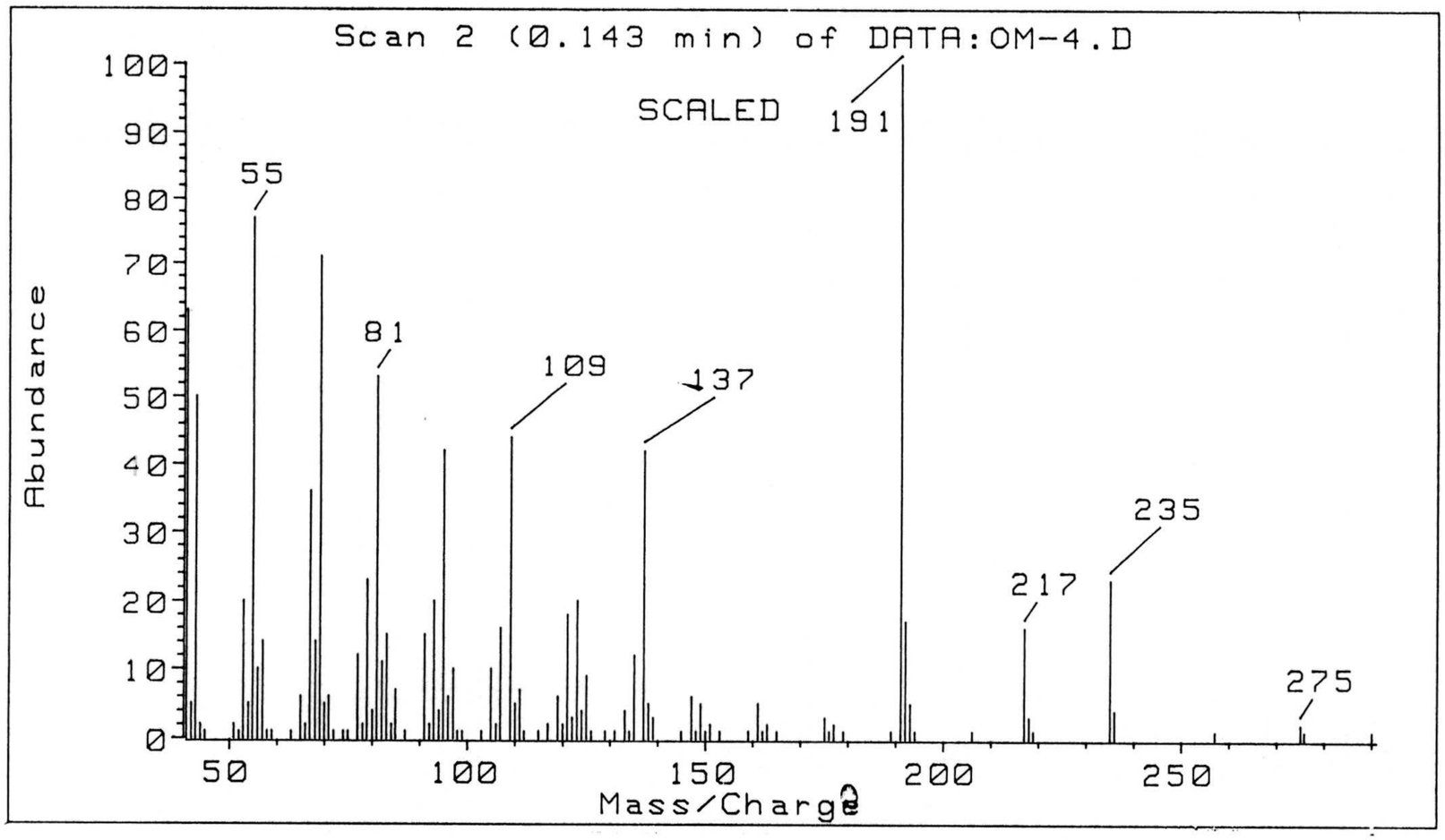


Figura 206 -Espectro de masas de 13R y 13S (8R,12R) 8,12-epoxi-labda-14-eno (42) y (43).

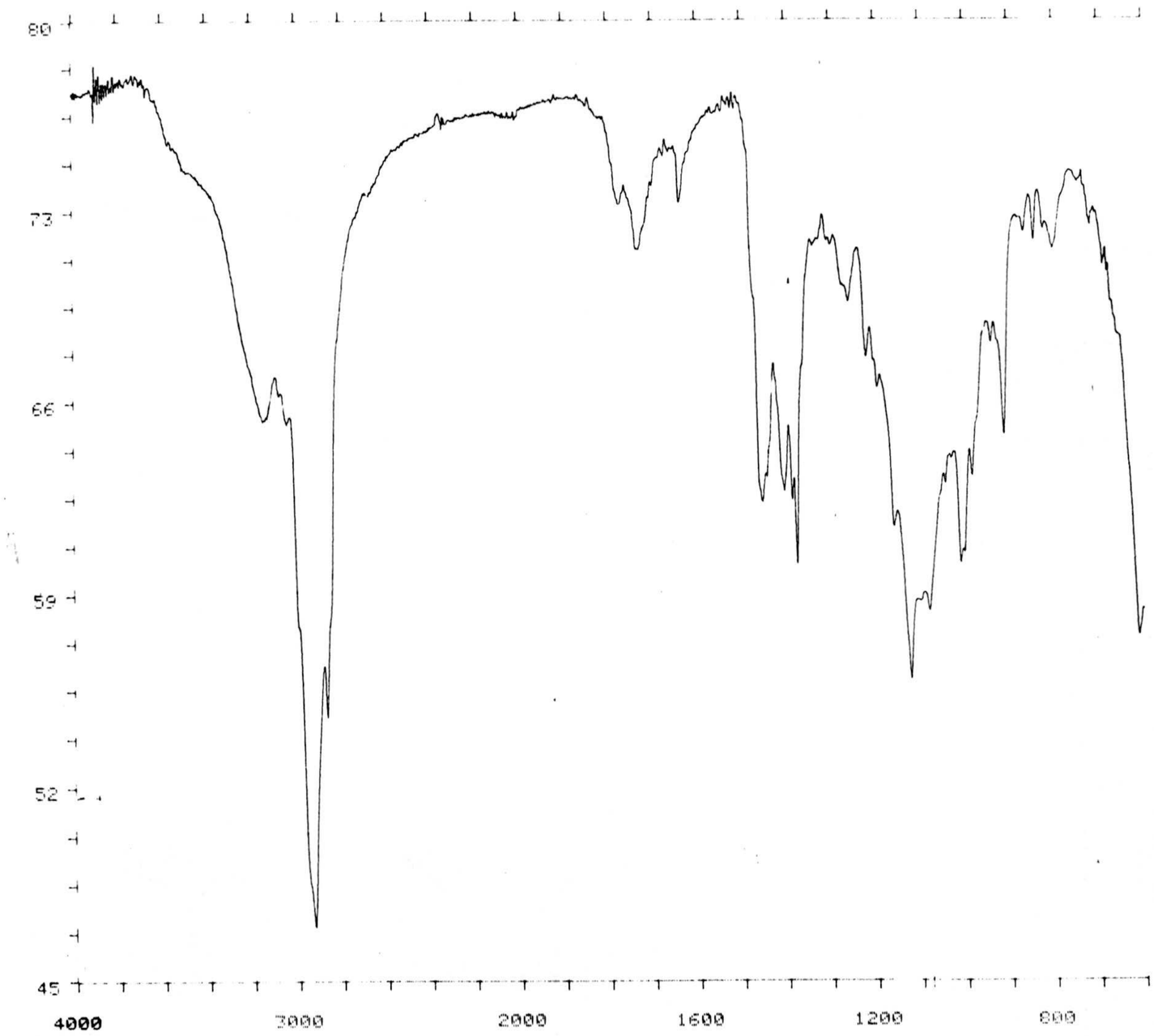


Figura 207 -Espectro de IR de 13R y 13S (8R,12R) 8,12-epoxi-labda-14-eno (42) y (43).

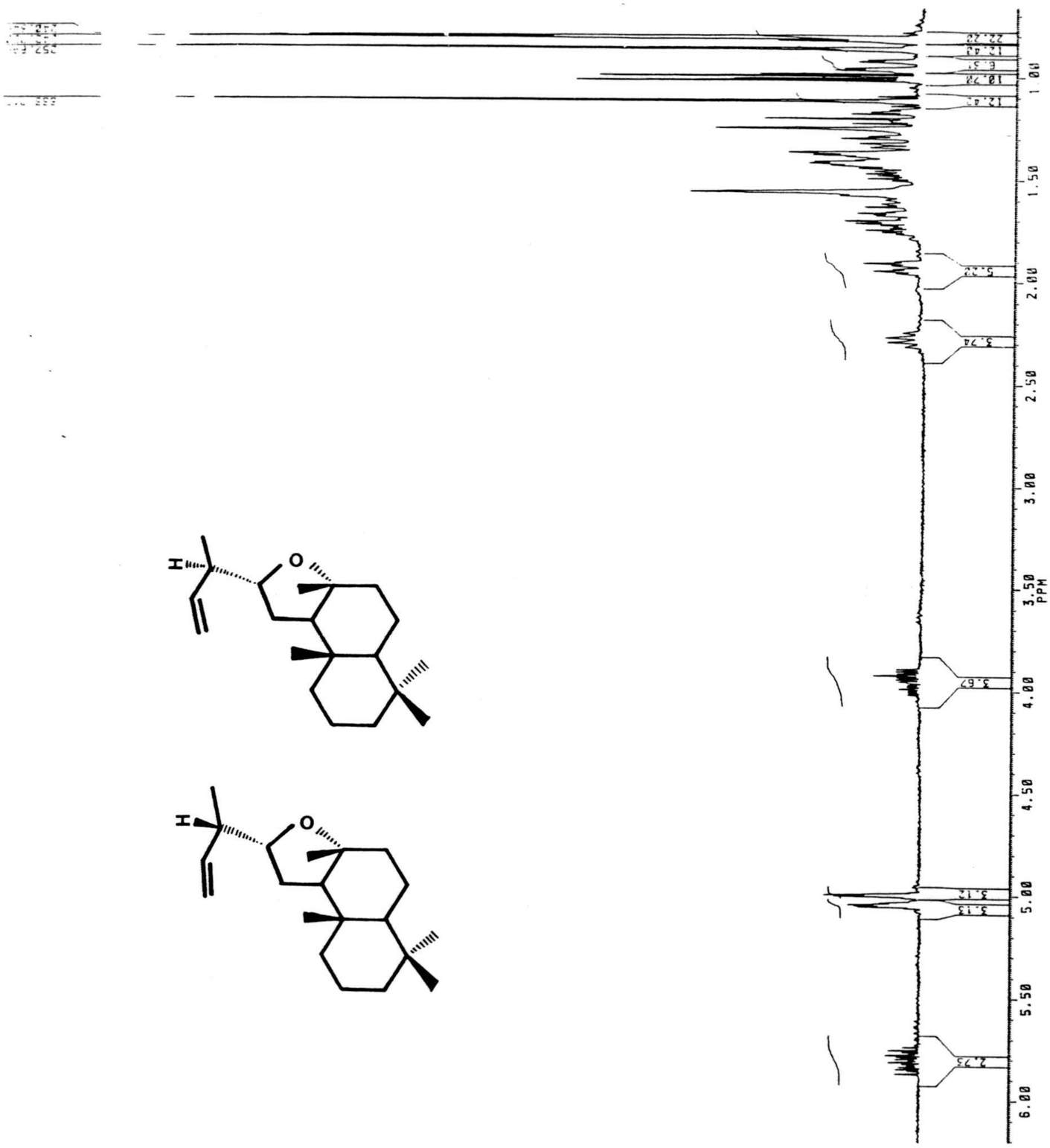


Figura 208 -Espectro de RMN-^{1}H de 13R y 13S (8R,12R) 8,12-epoxi-labda-14-eno (42) y (43).

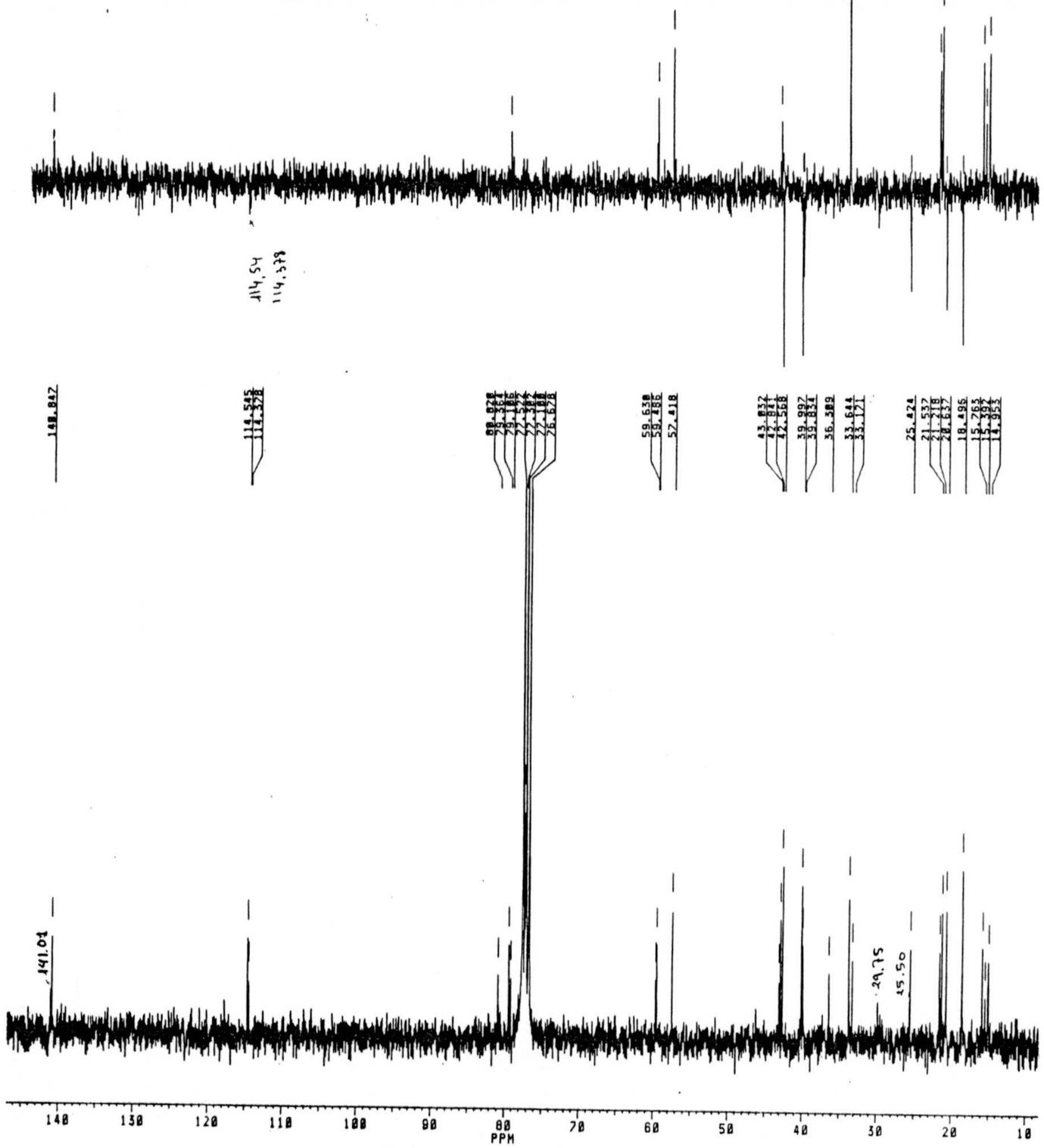


Figura 209 -Espectro de RMN-^{13}C de 13R y 13S (8R,12R) 8,12-epoxi-labda-14-eno (42) y (43).

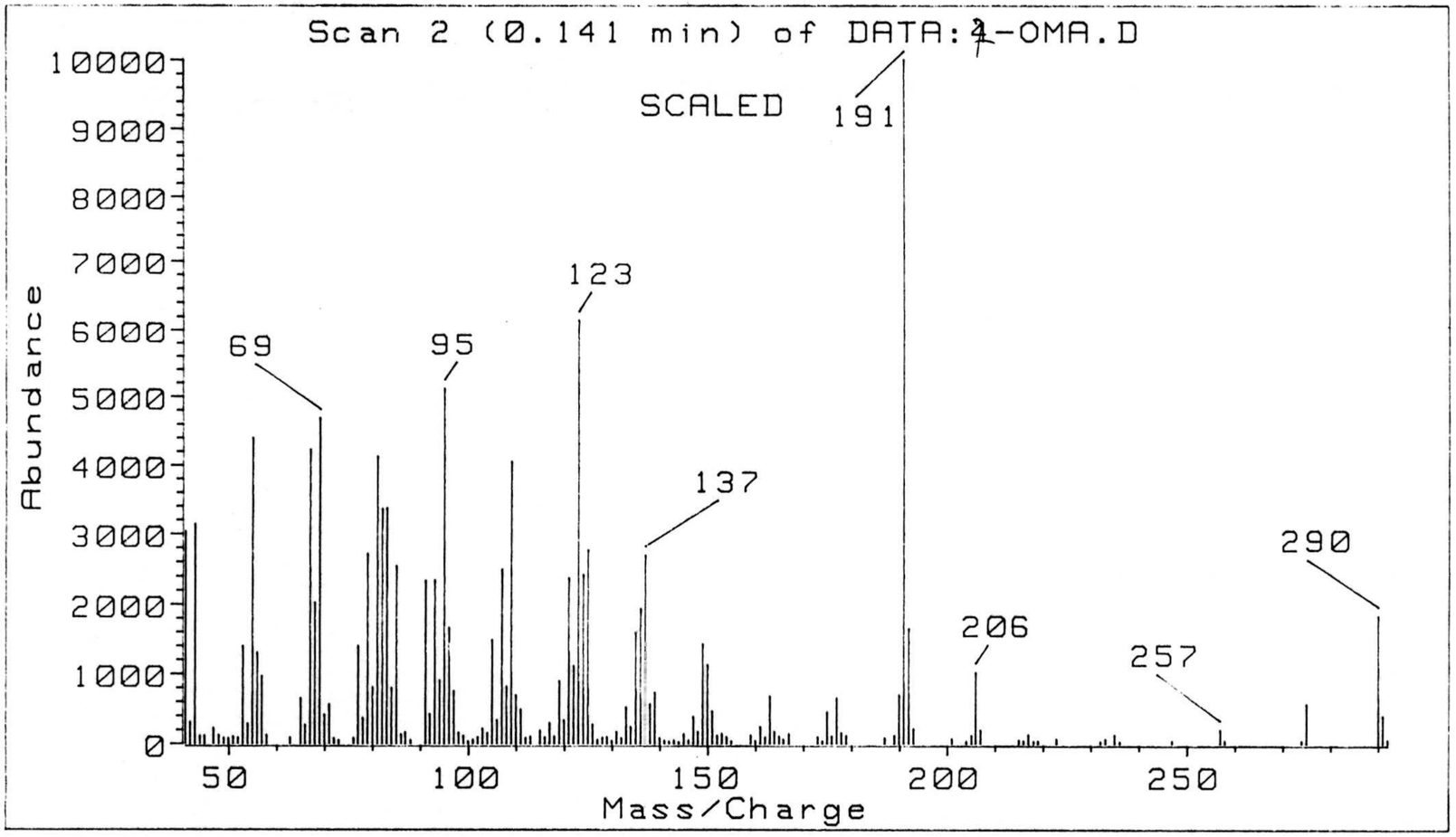


Figura 210 -Espectro de masas de (8R,12R) y (8R,12S) 8,12-epoxi-labda-13E-eno (45) y (44).

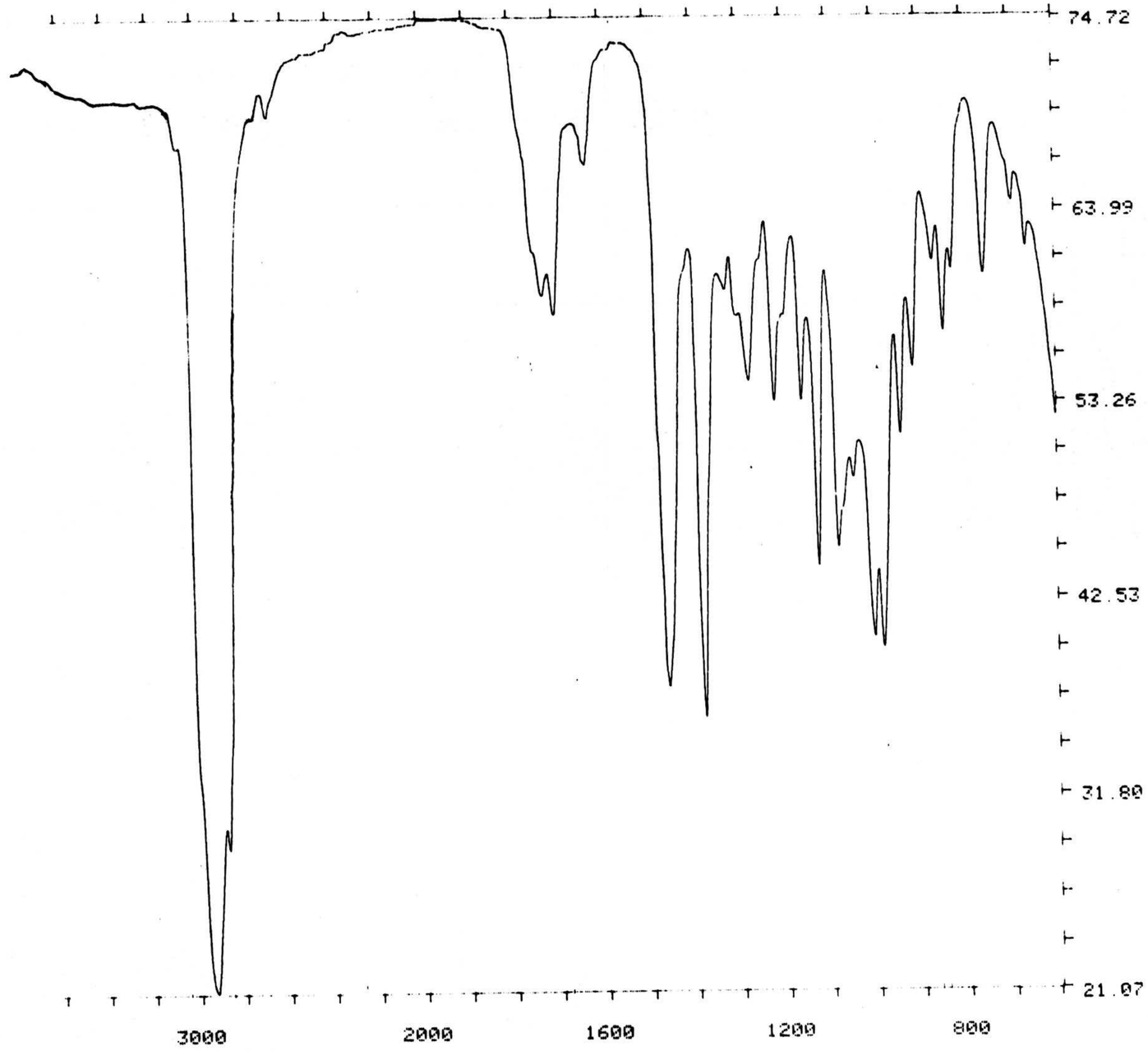


Figura 211 -Espectro de IR de (8R,12R) y (8R,12S) 8,12-epoxi-labda-13E-eno (45) y (44).

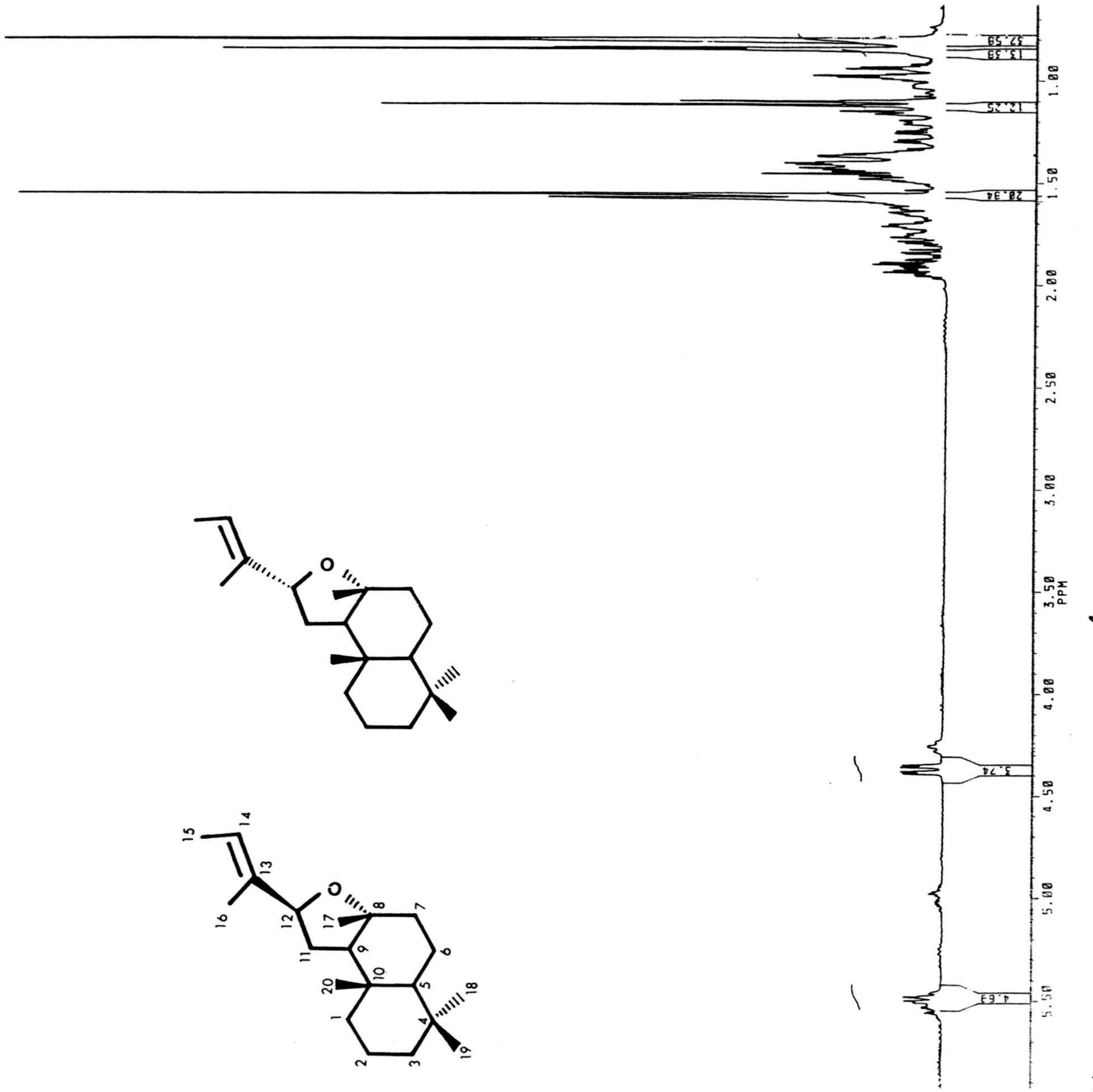


Figura 212 -Espectro de RMN-^{1}H de (8R,12R) y (8R,12S) 8,12-epoxi-labda-13E-eno (45) y (44).

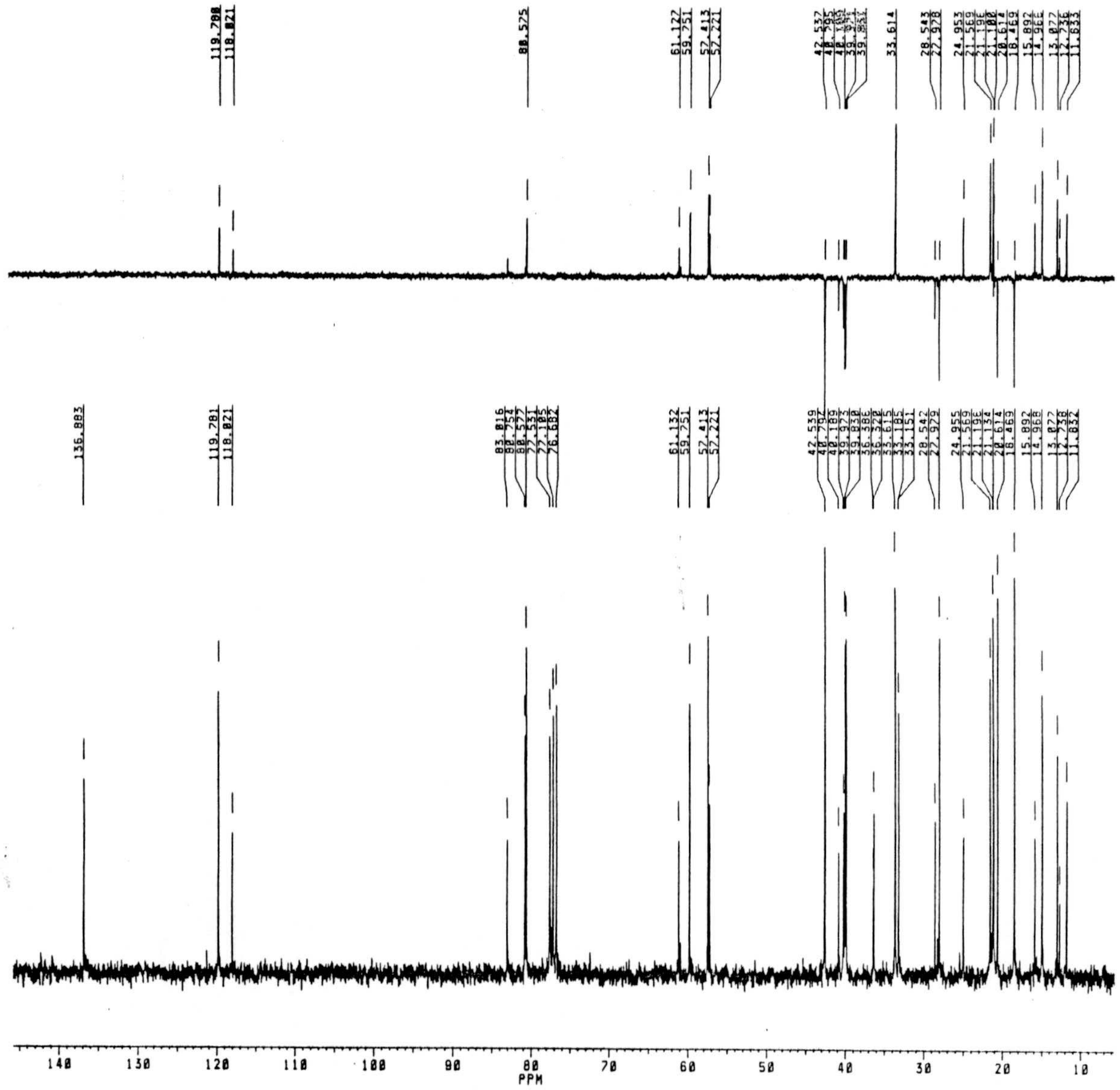


Figura 213 -Espectro de RMN-^{13}C de (8R,12R) y (8R,12S) 8,12-epoxi-labda-13E-eno (45) y (44).

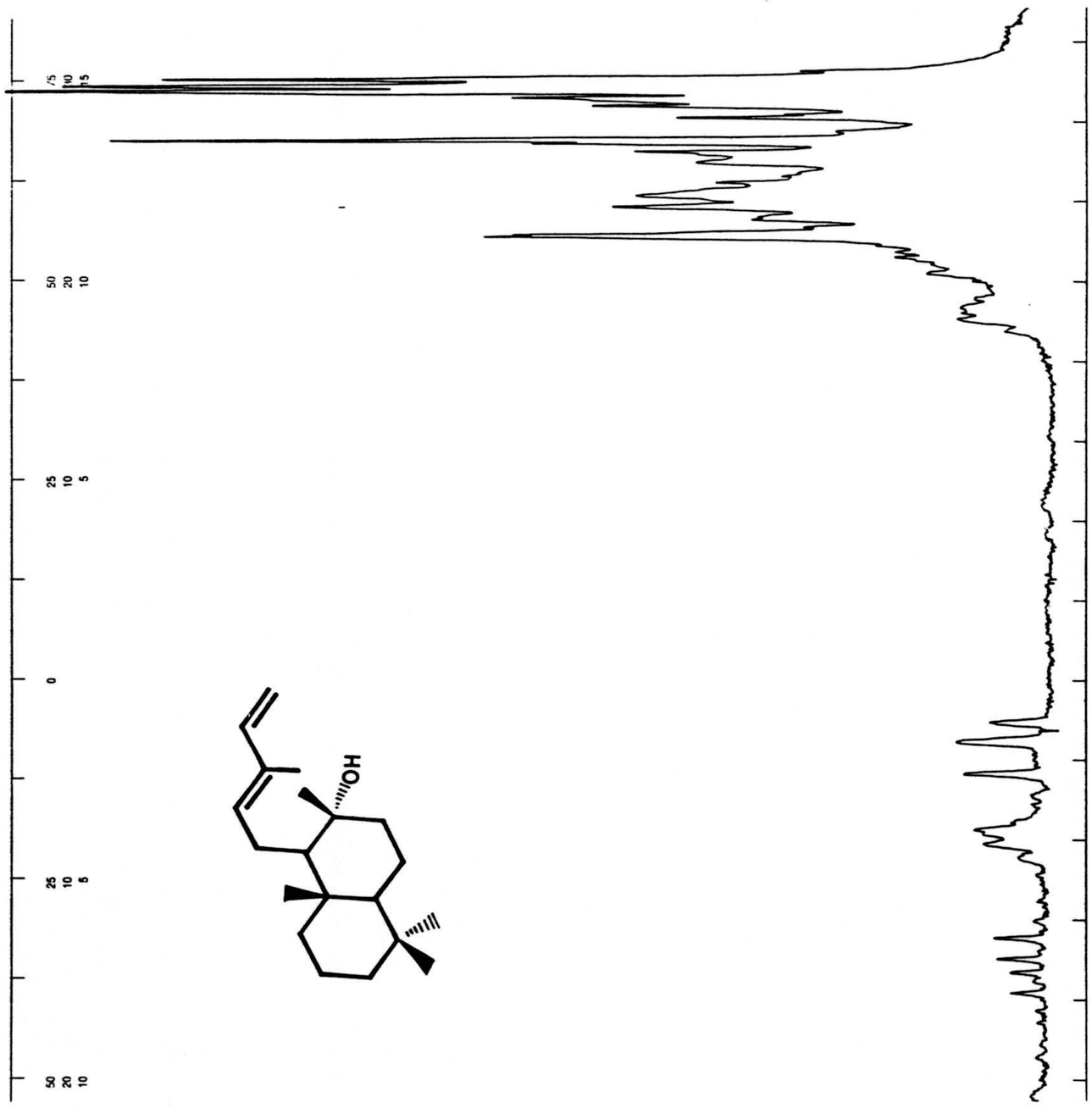


Figura 215 -Espectro de RMN-^{1}H del trans-abienol (46)

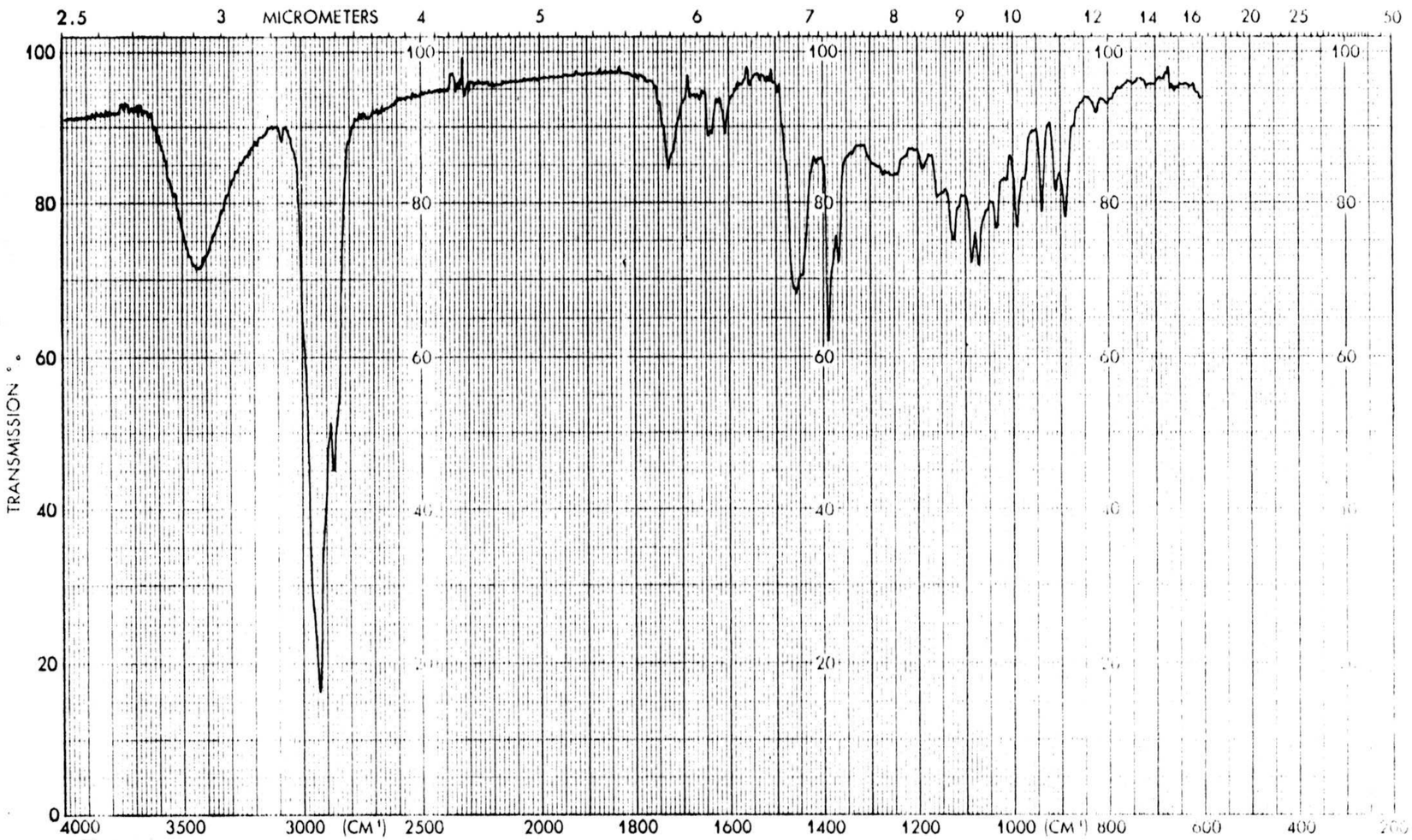


Figura 214 -Espectro de IR del trans-abienol (46)

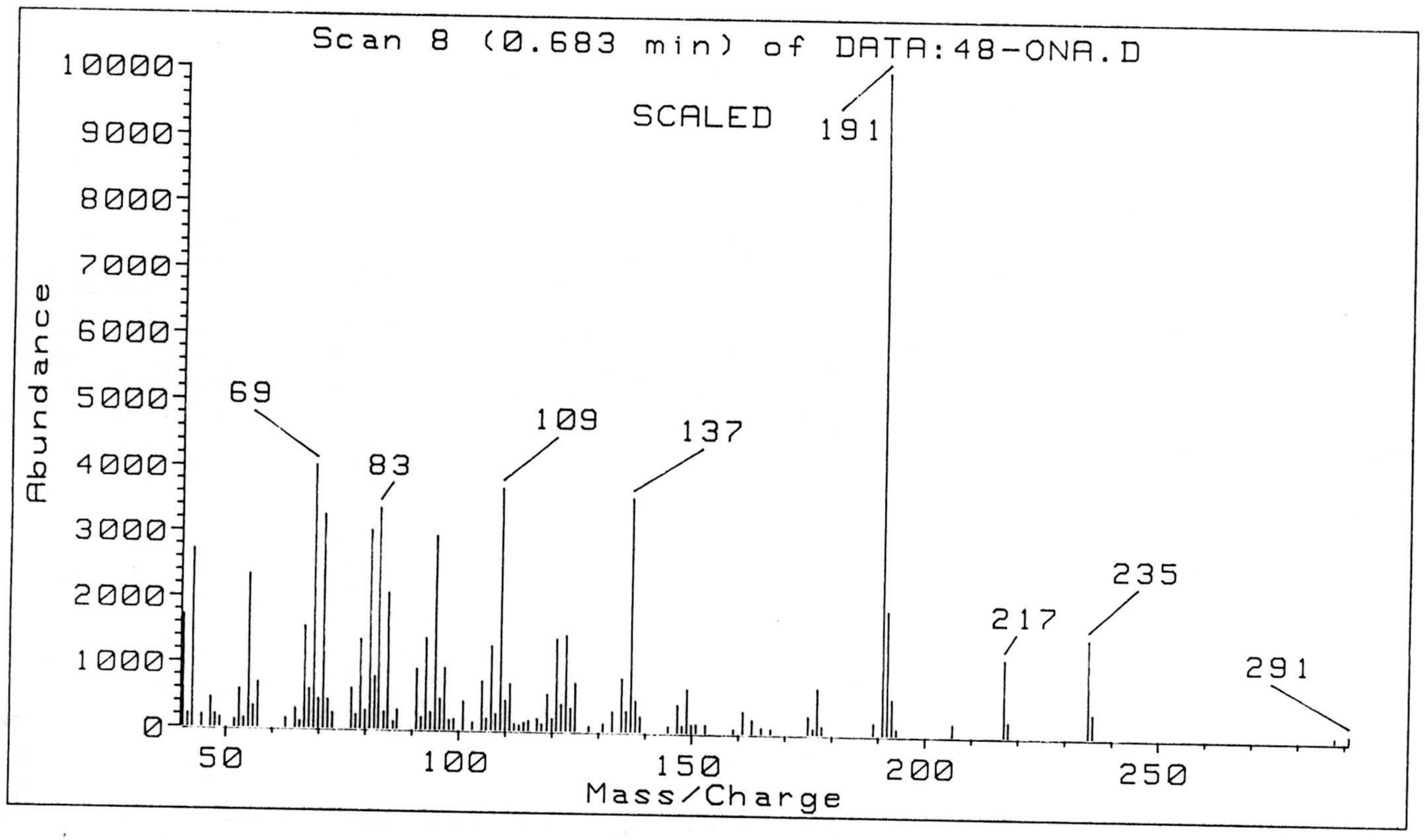


Figura 216 -Espectro de masas de (8R,12R,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (47).

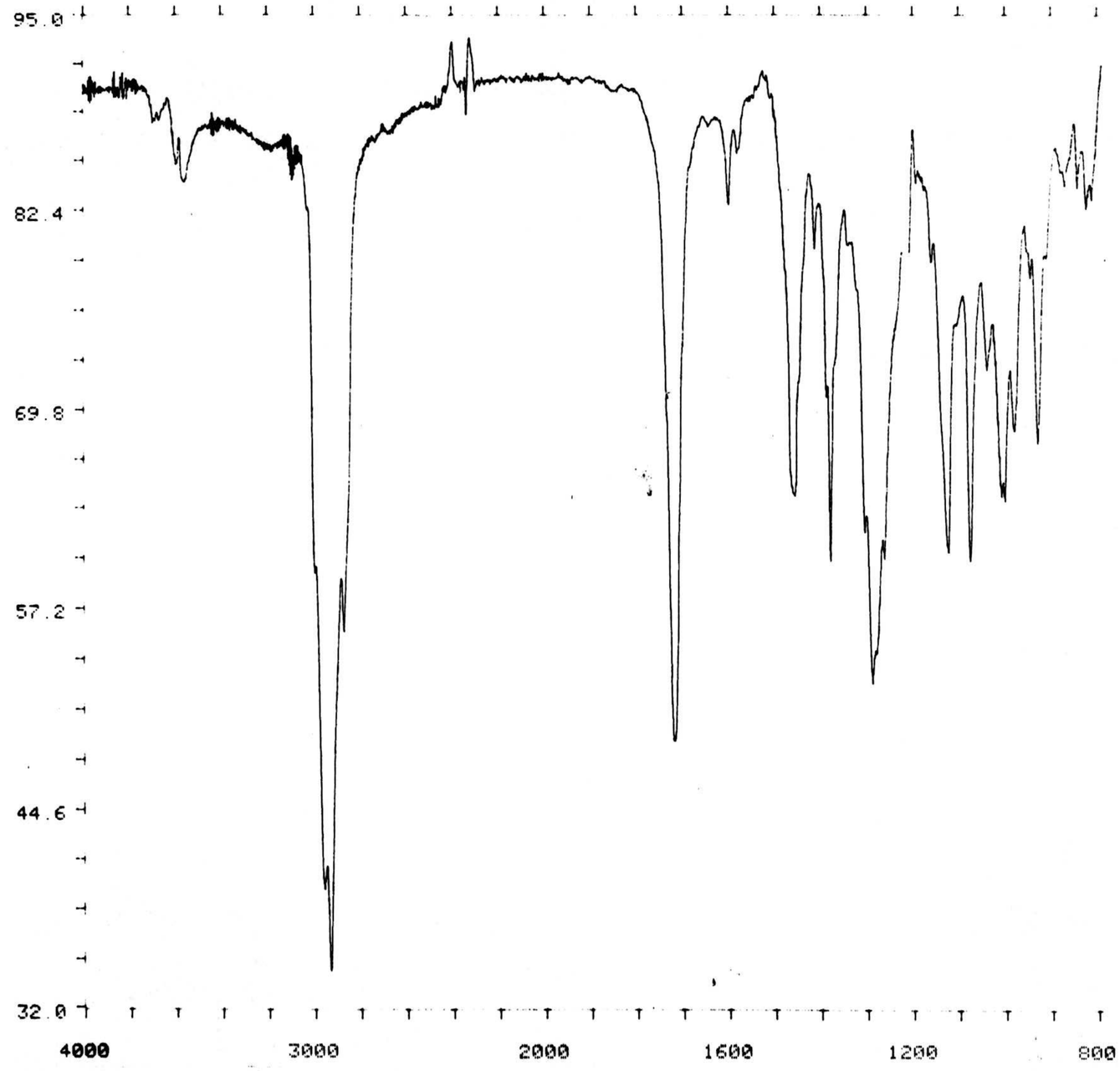


Figura 217 -Espectro de IR de (8R,12R,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (47).

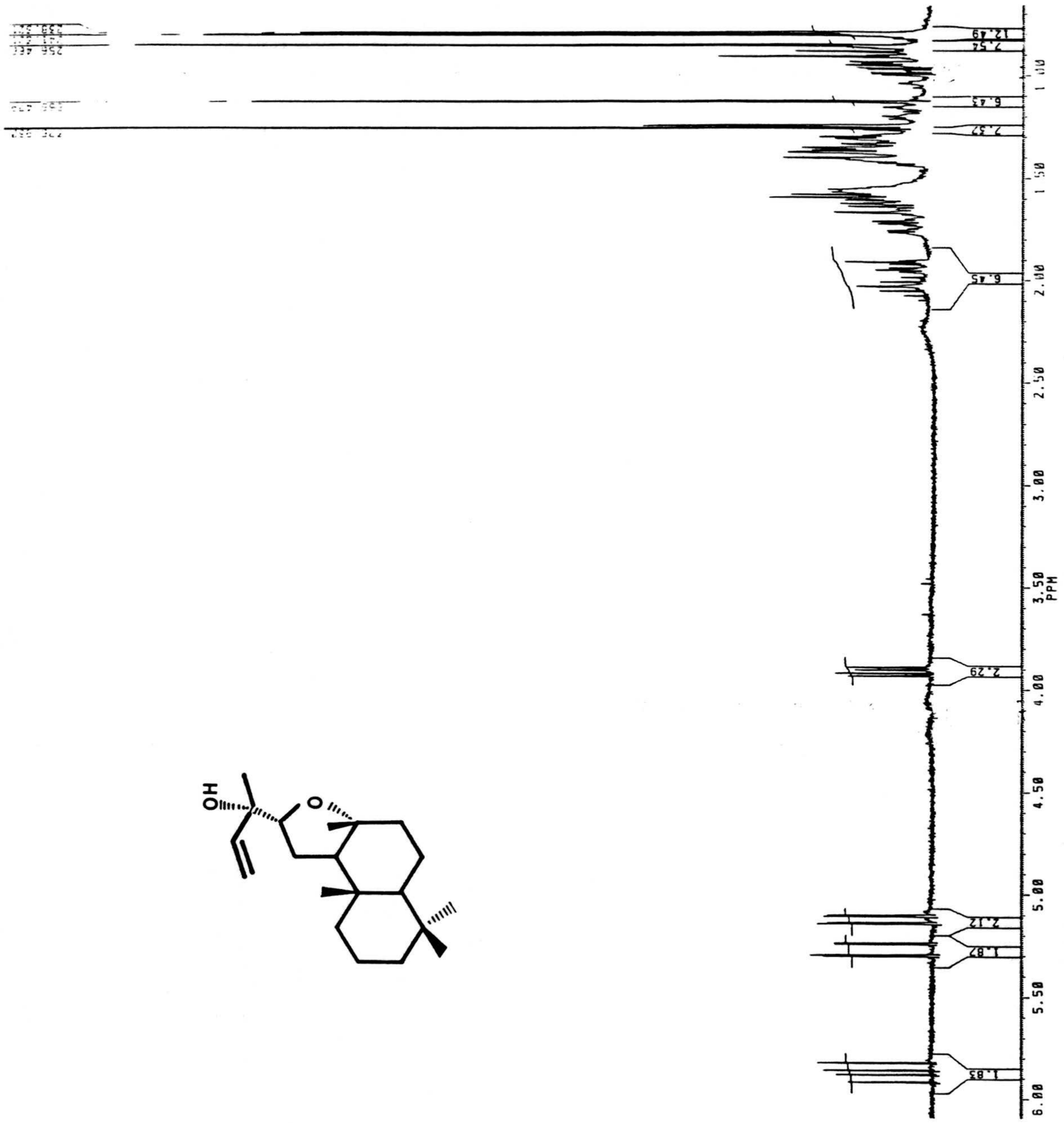


Figura 218 -Espectro de RMN-^{1}H de (8R,12R,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (47).

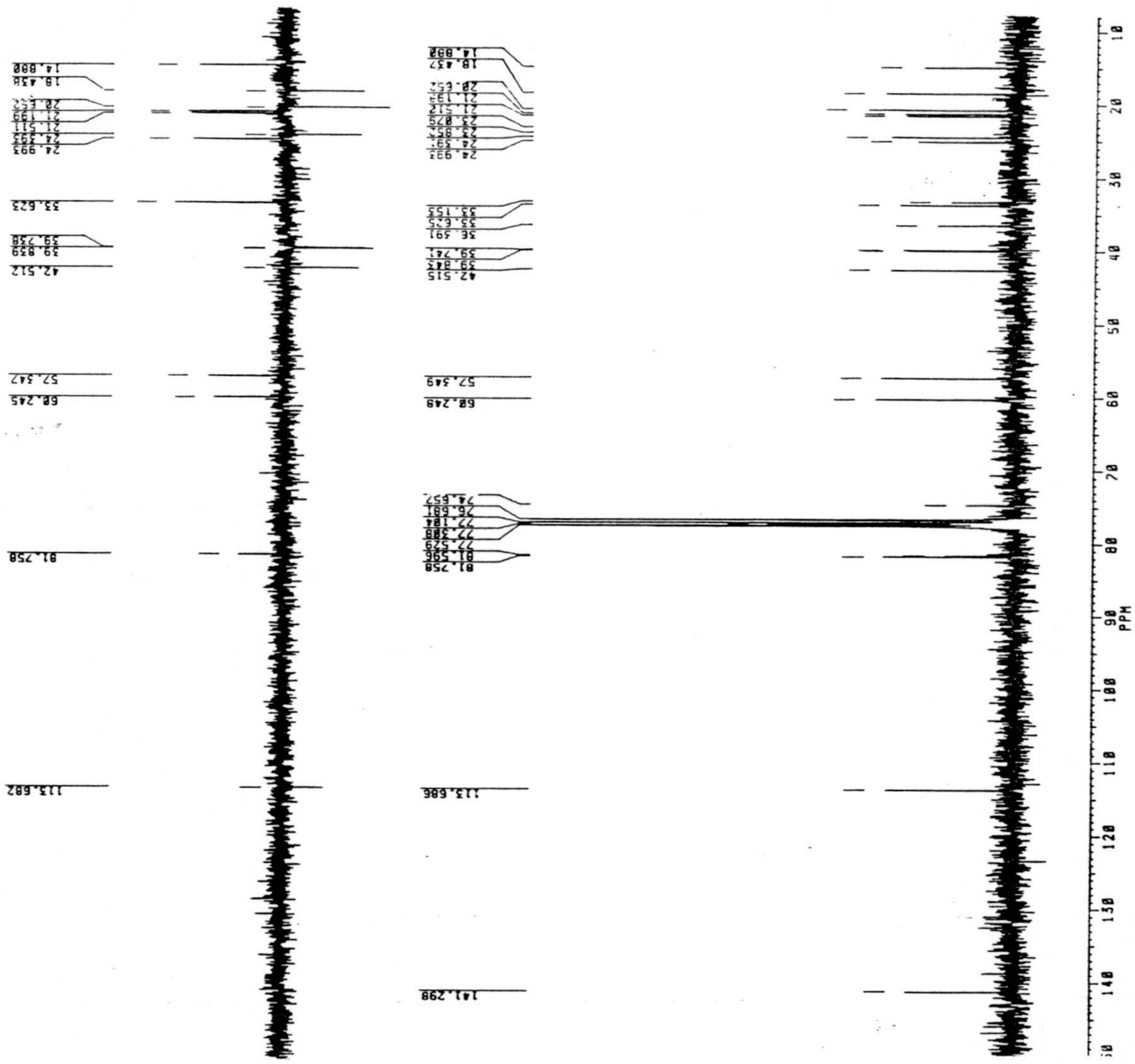


Figura 219 -Espectro de RMN-^{13}C de (8R,12R,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (47).

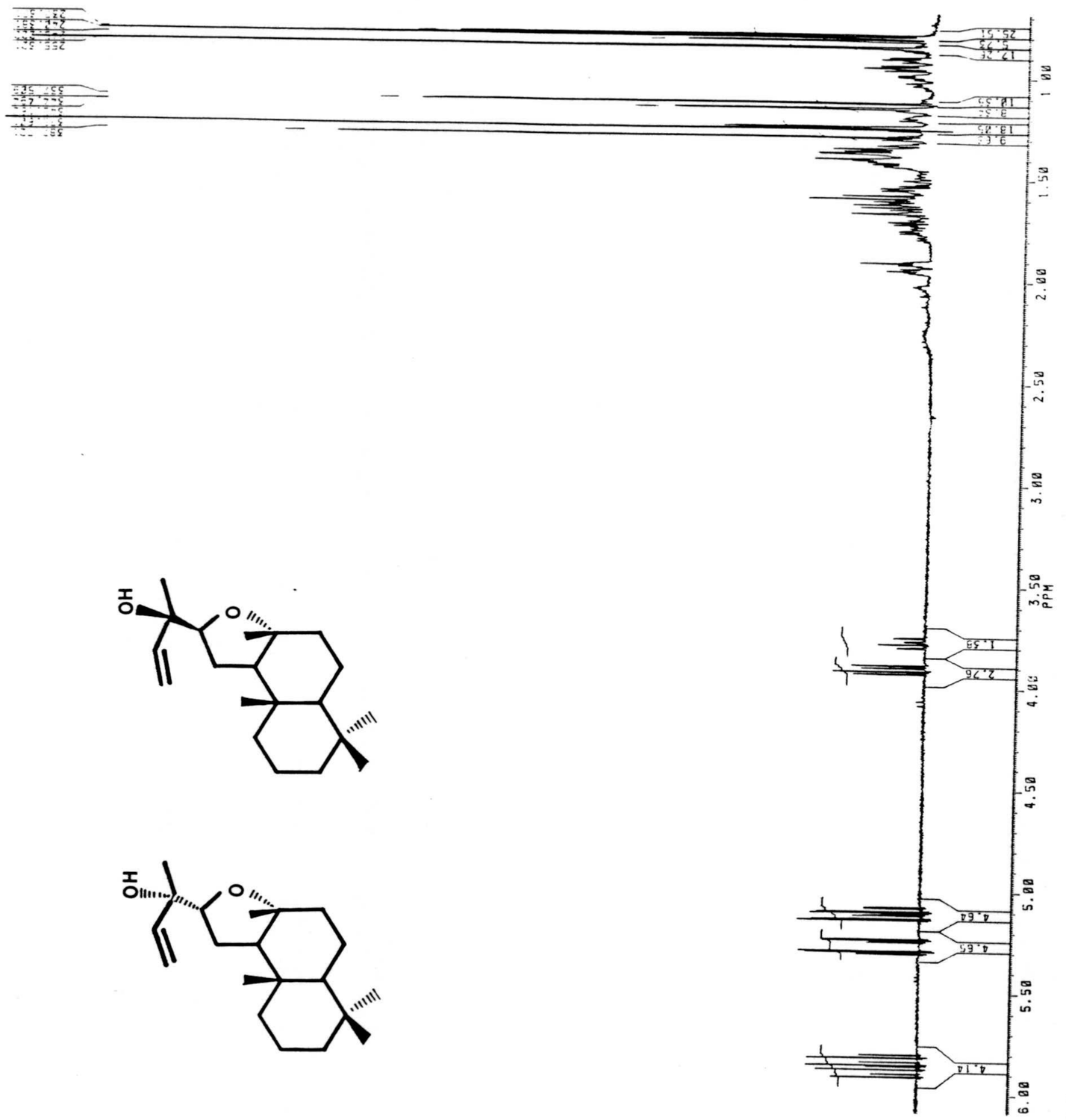


Figura 220 -Espectro de RMN-^{1}H de (8R,12R,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (47) y (8R,12S,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (48).

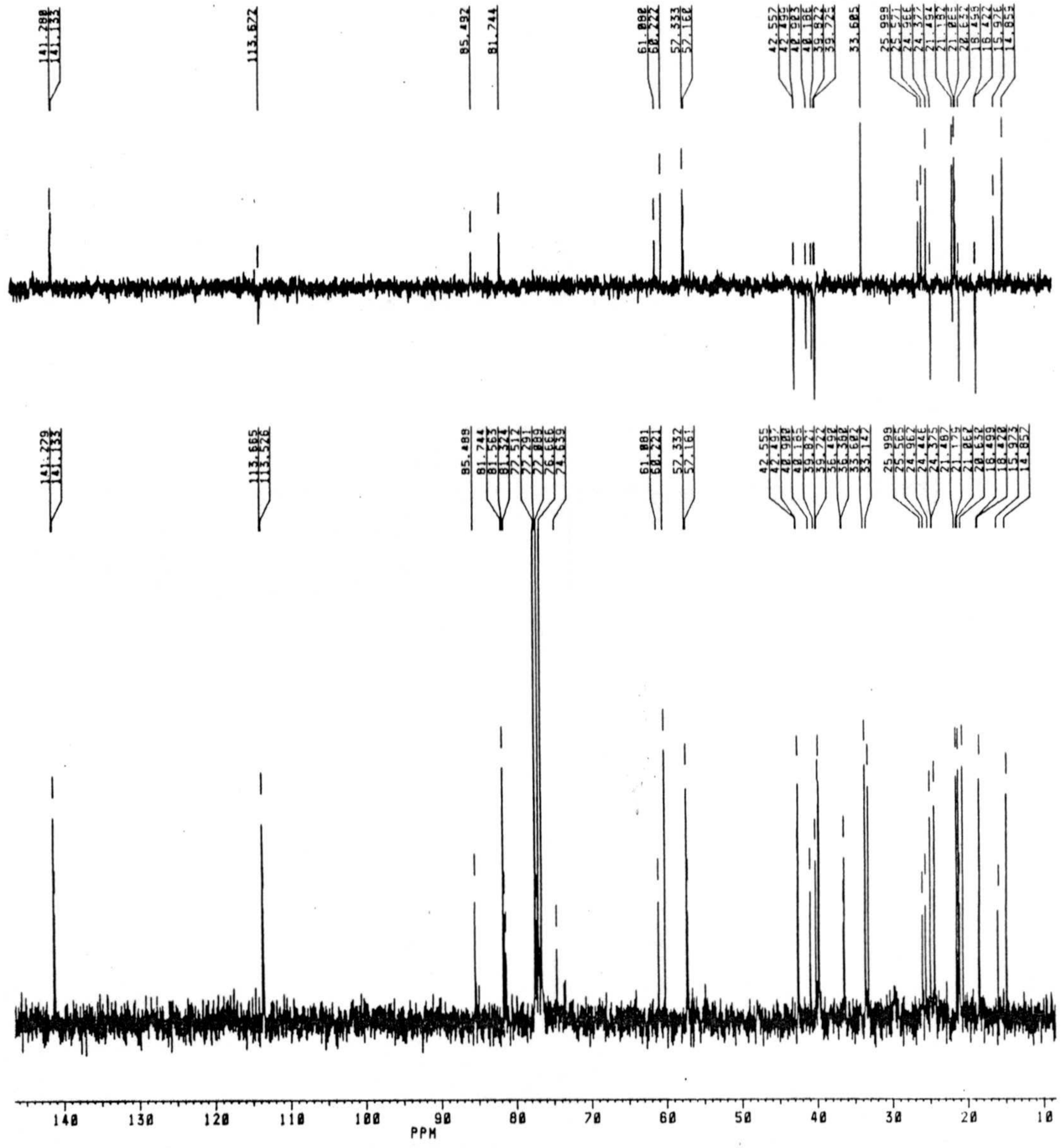


Figura 221 -Espectro de RMN-^{13}C de (8R,12R,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (47) y (8R,12S,13R),8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (48).

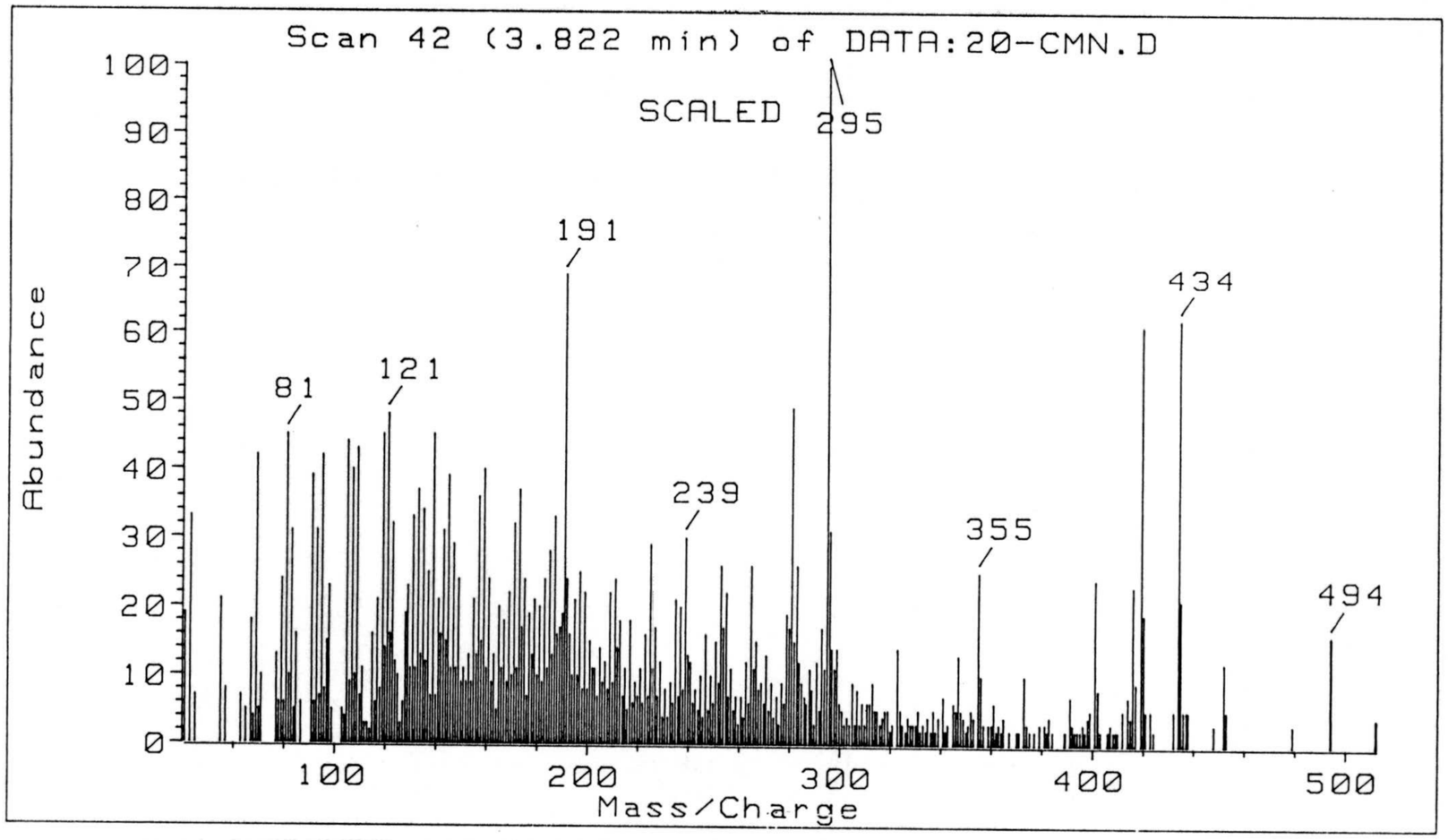


Figura 222 -Espectro de masas de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi cicloarta-23,26-olida (T-4).

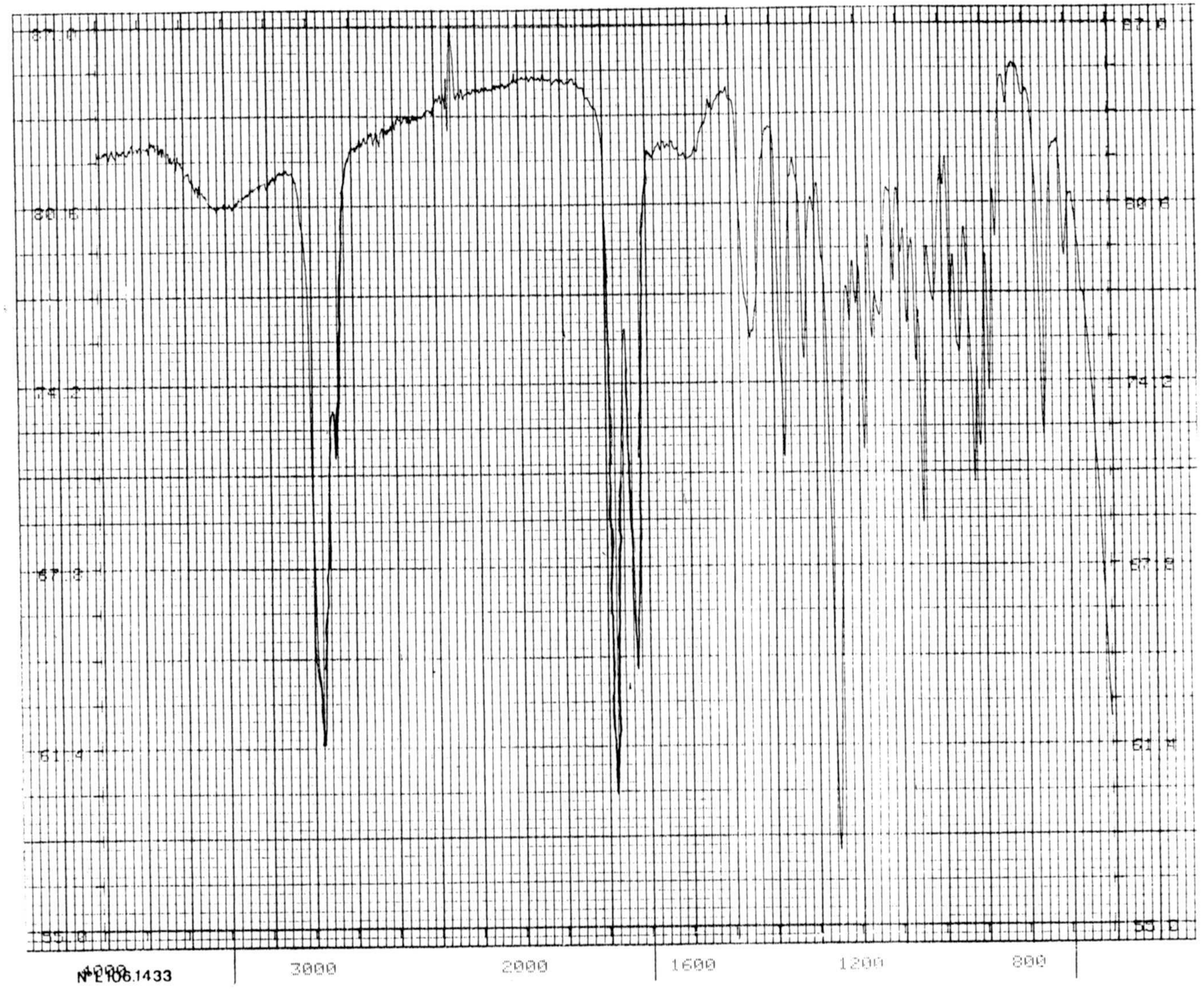


Figura 223 -Espectro de IR de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi-cicloarta-23,26-olida (T-4).

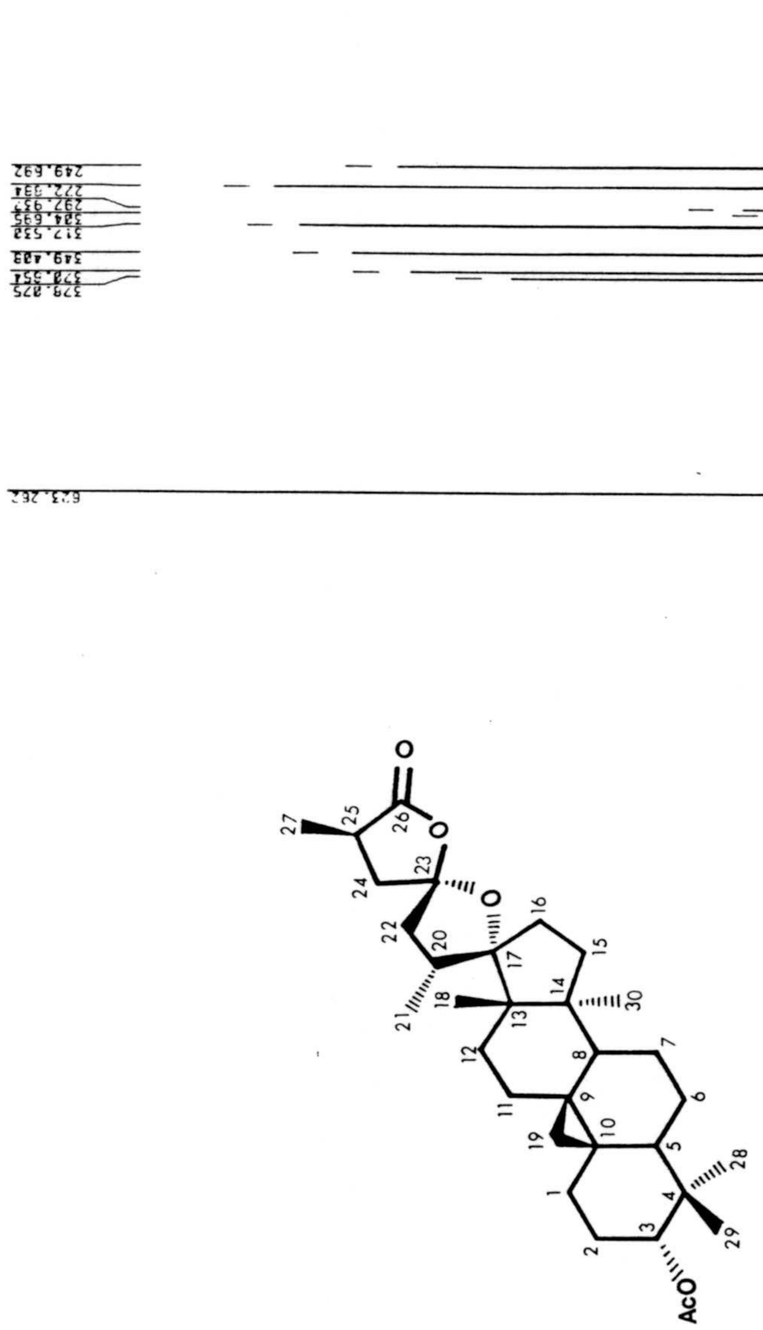


Figura 224 -Espectro de RMN-^{1}H de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi
-cicloarta-23,26-olida (T-4).

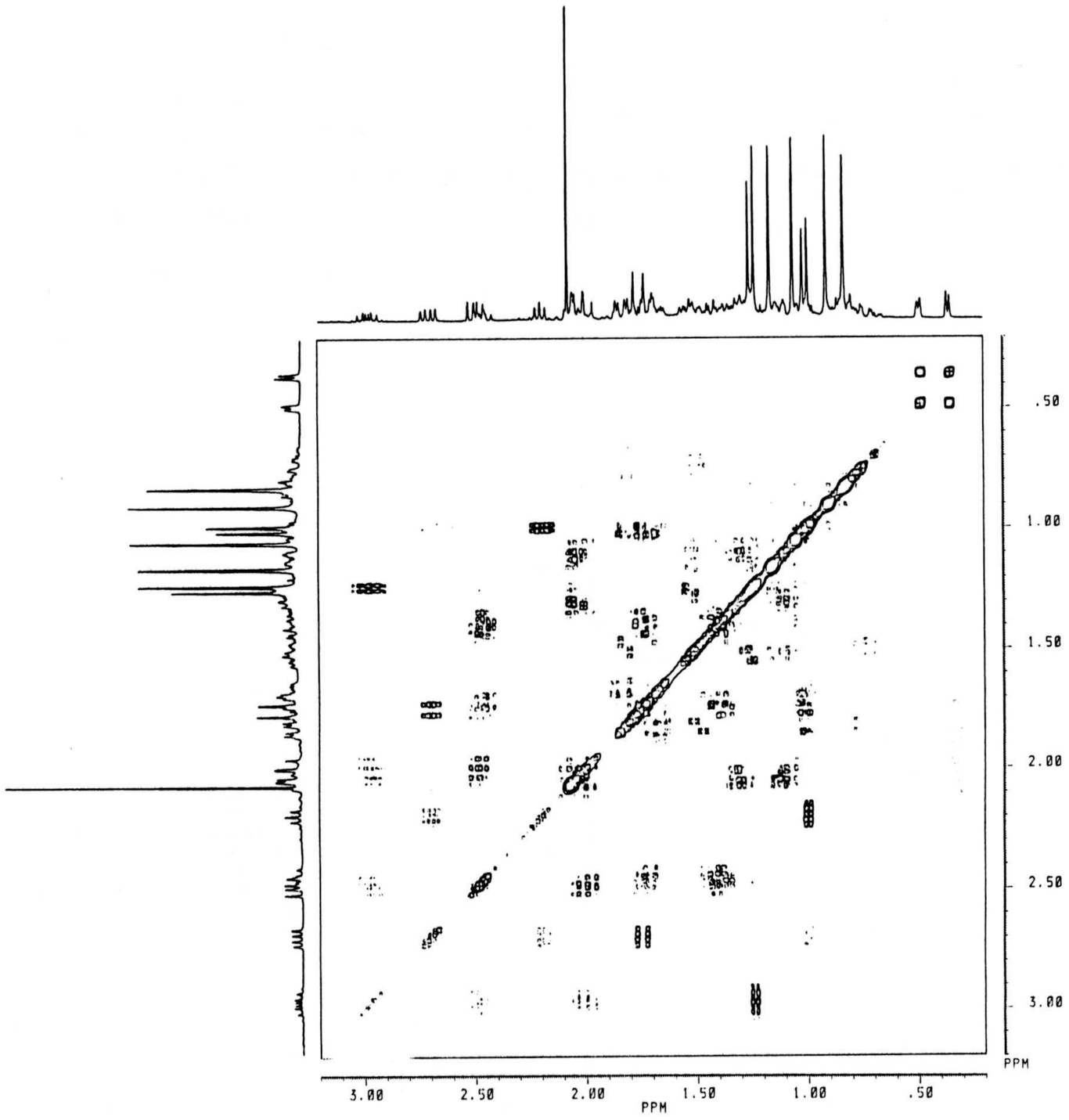


Figura 225 -Espectro 2D de correlación directa H-H de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi-cicloarta-23,26-olida (T-4).

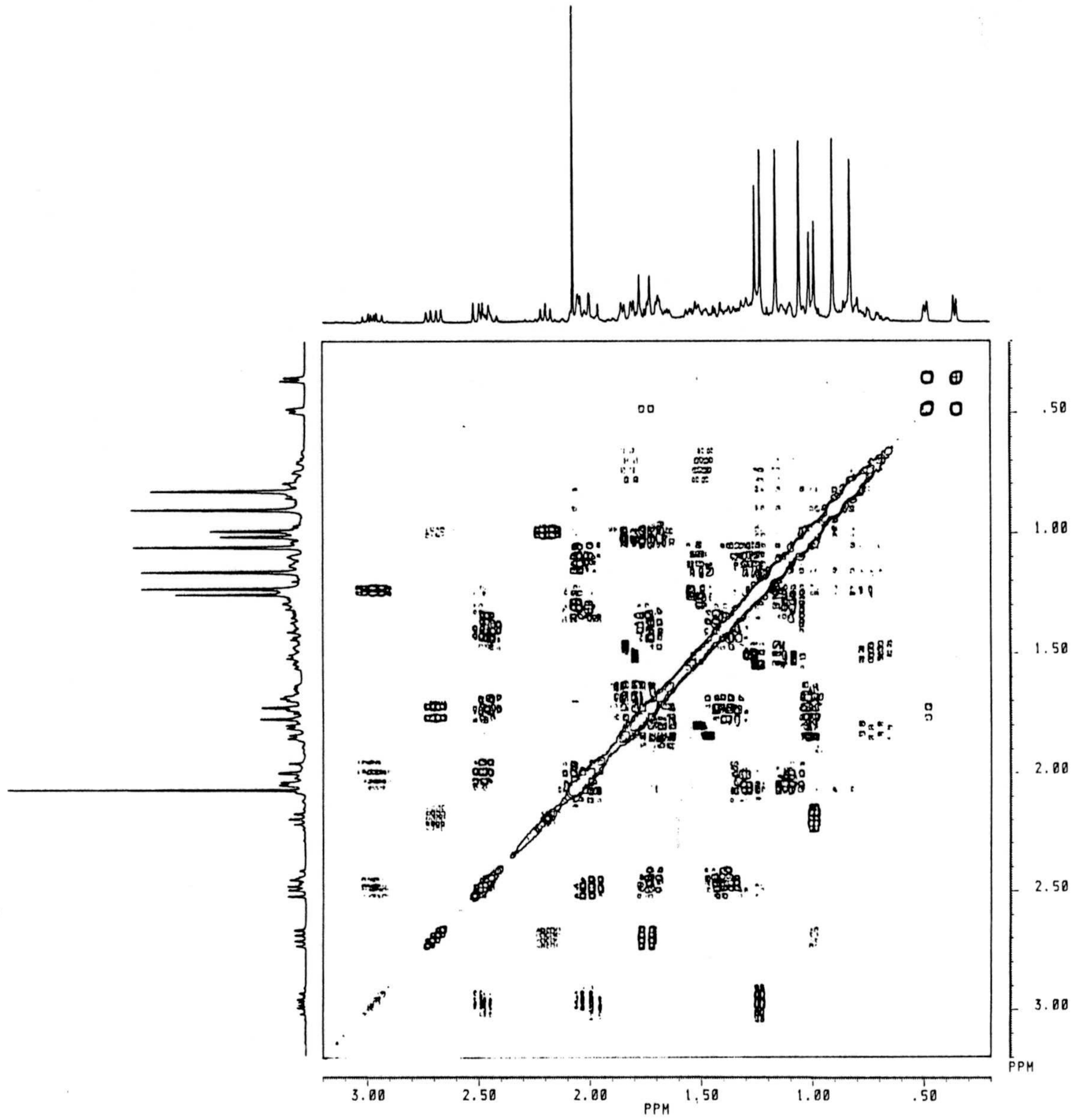


Figura 226 -Espectro 2D de correlación directa H-H de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi-cicloarta-23,26-olida (T-4) (ampliación).

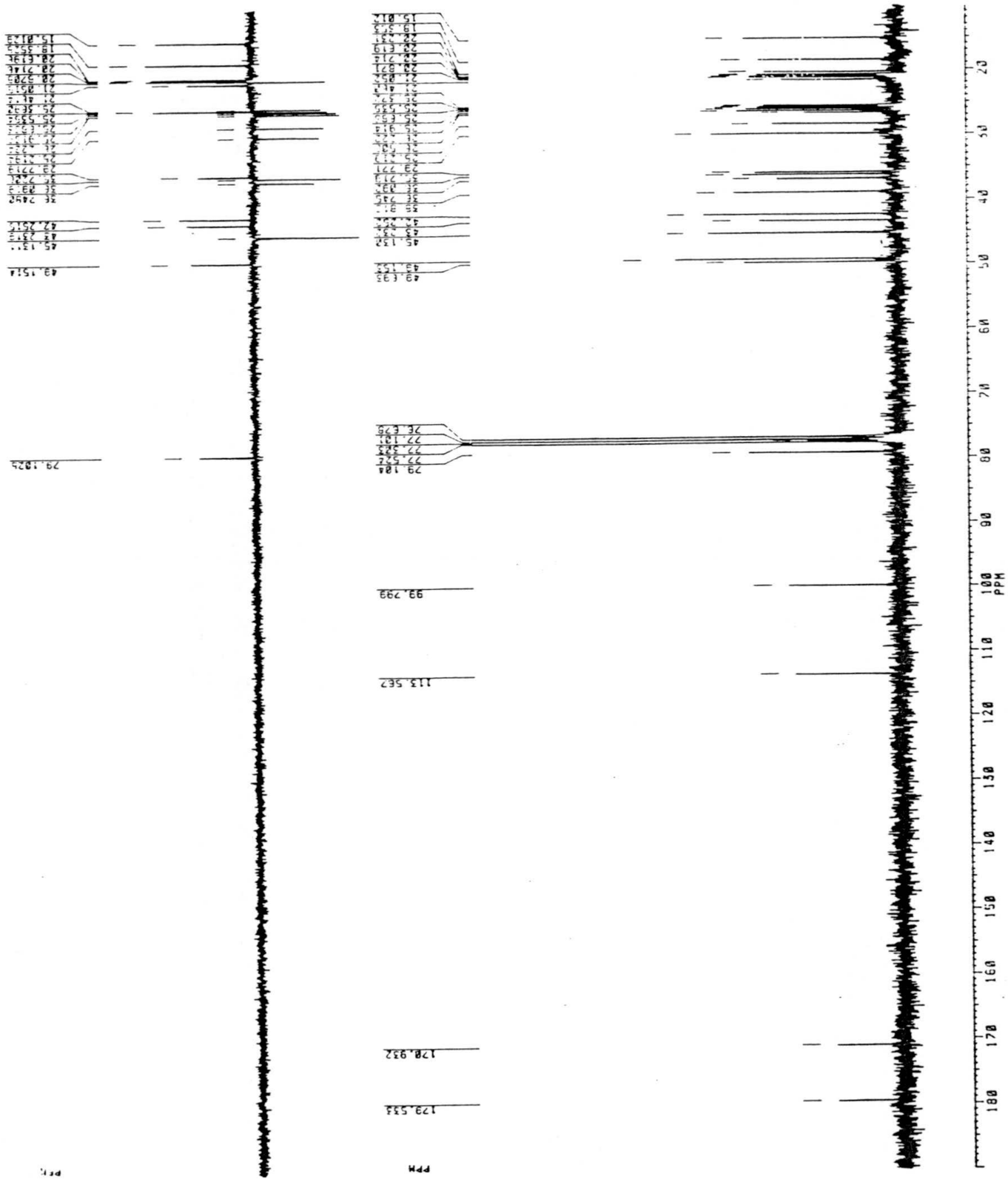


Figura 227 -Espectro de RMN-^{13}C de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi-cicloarta-23,26-olida (T-4).

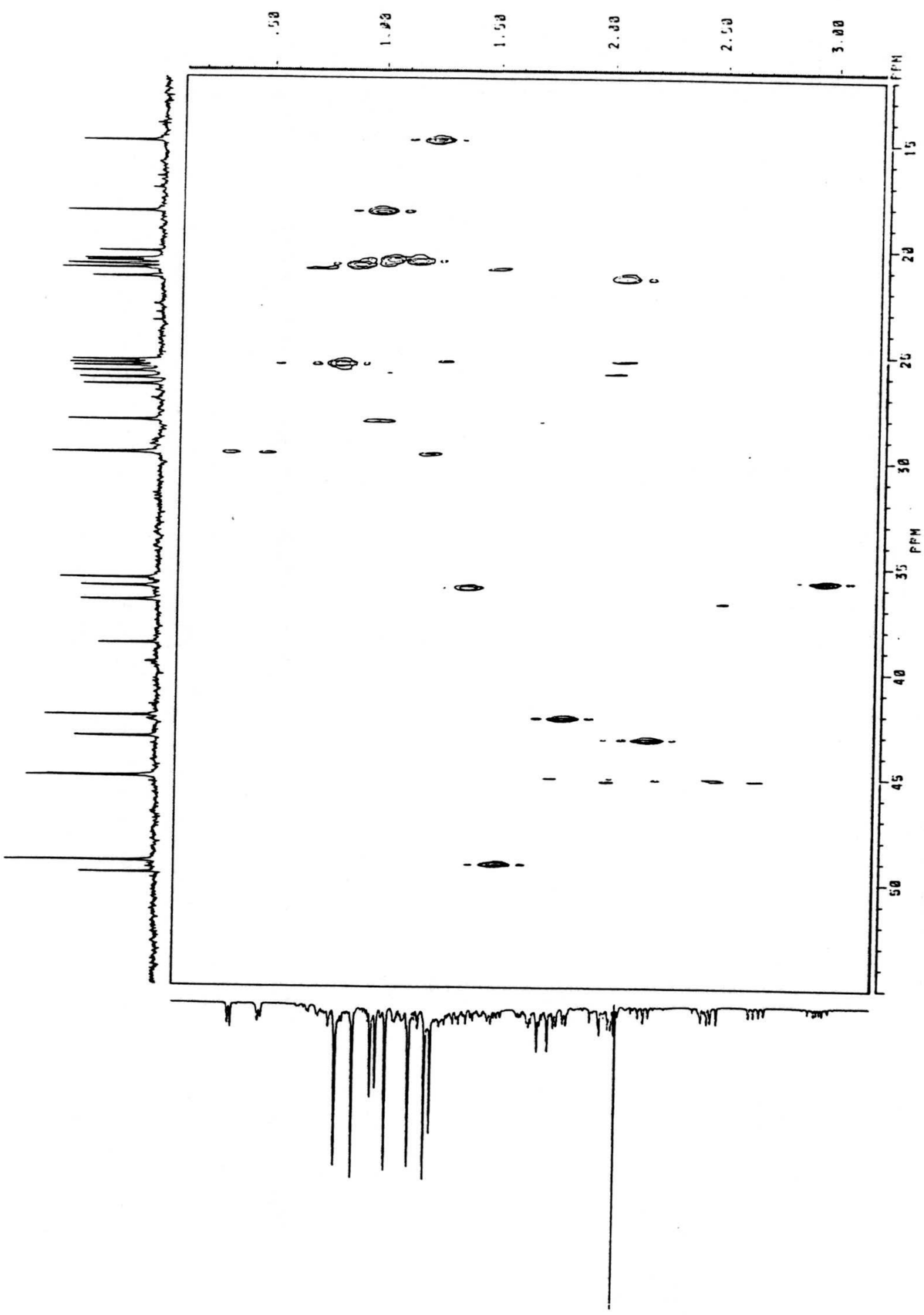


Figura 228 -Espectro 2D de correlación directa C-H de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi-cicloarta-23,26-olida (T-4).

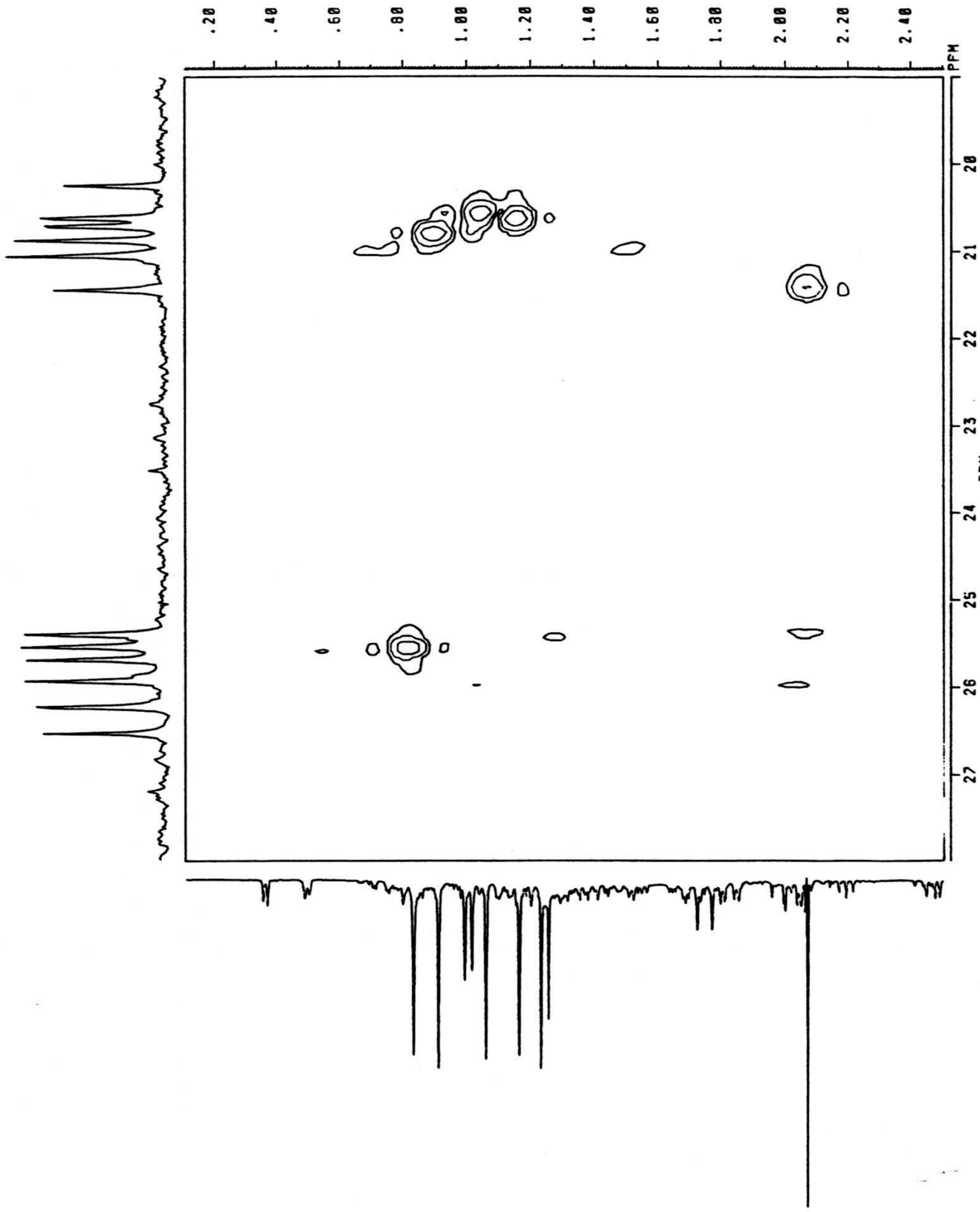


Figura 229 -Espectro 2D de correlación directa C-H de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi-cicloarta-23,26-olida (T-4) (ampliación).

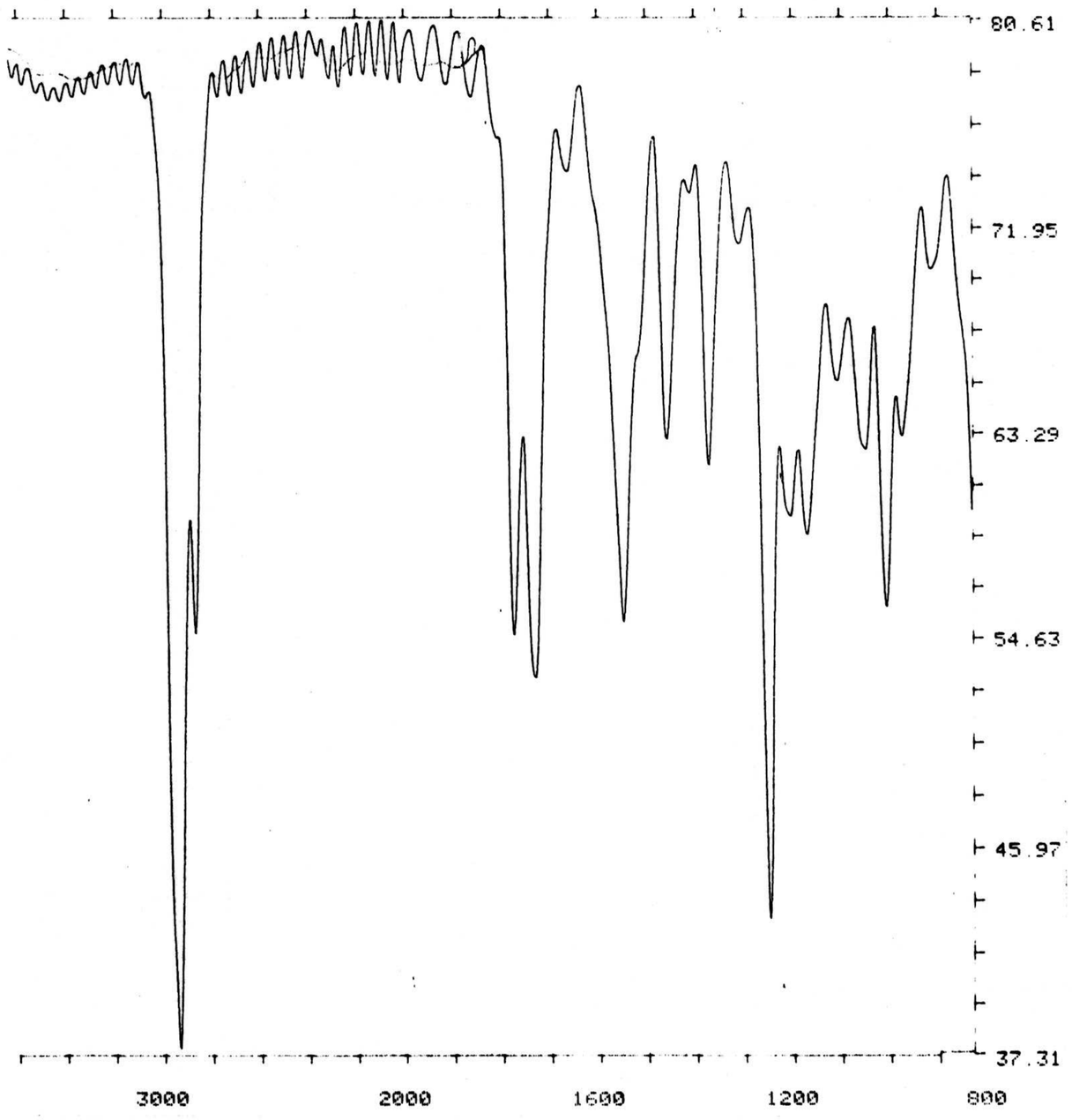


Figura 230 -Espectro de IR de (23R,25R) 3α-acetoxi-cicloarta-23,26-olida (T-5).

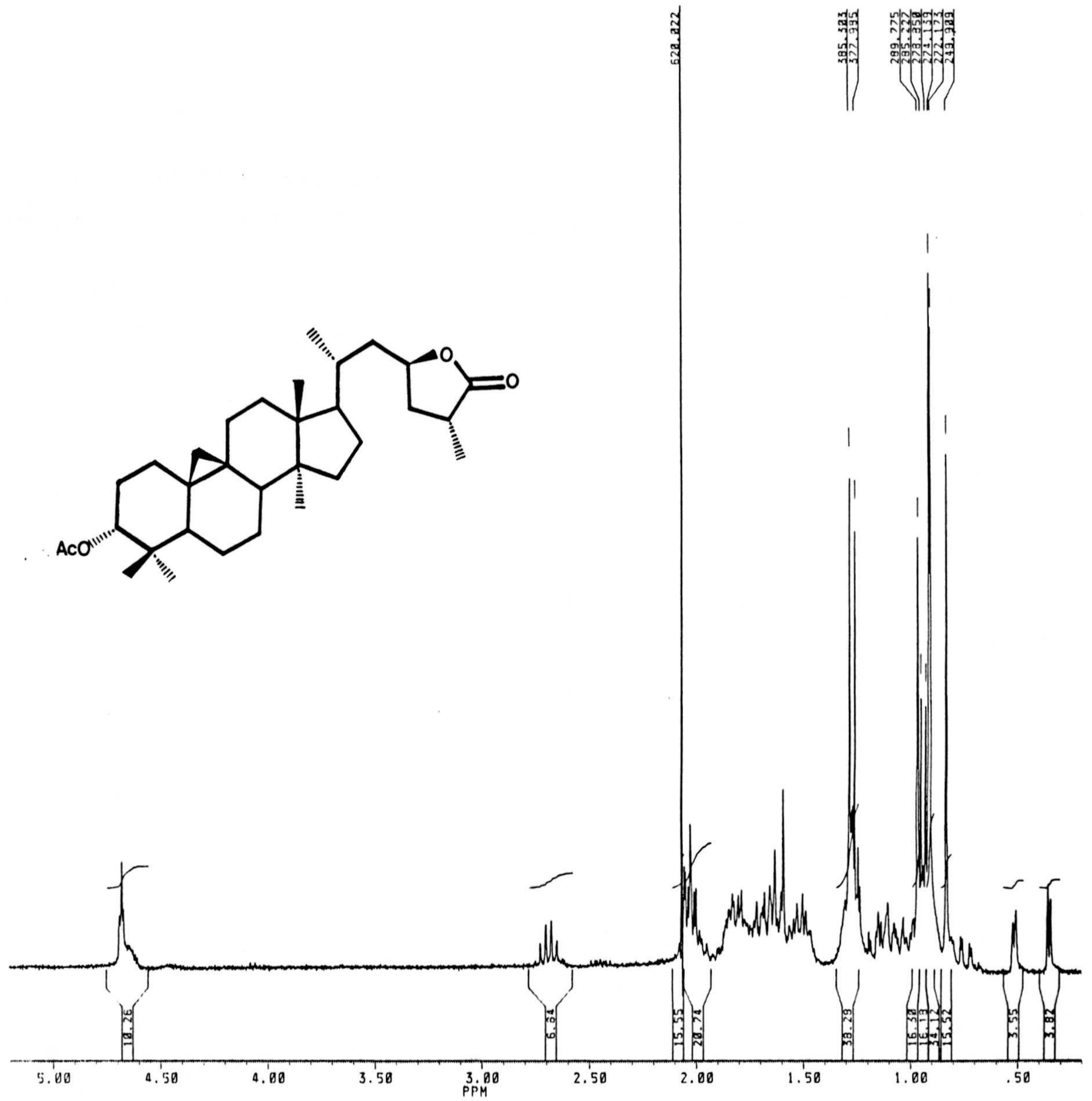


Figura 231 -Espectro de RMN-^{1}H de (23R,25R) 3α-acetoxi-cicloarta-23,26-olida (T-5).

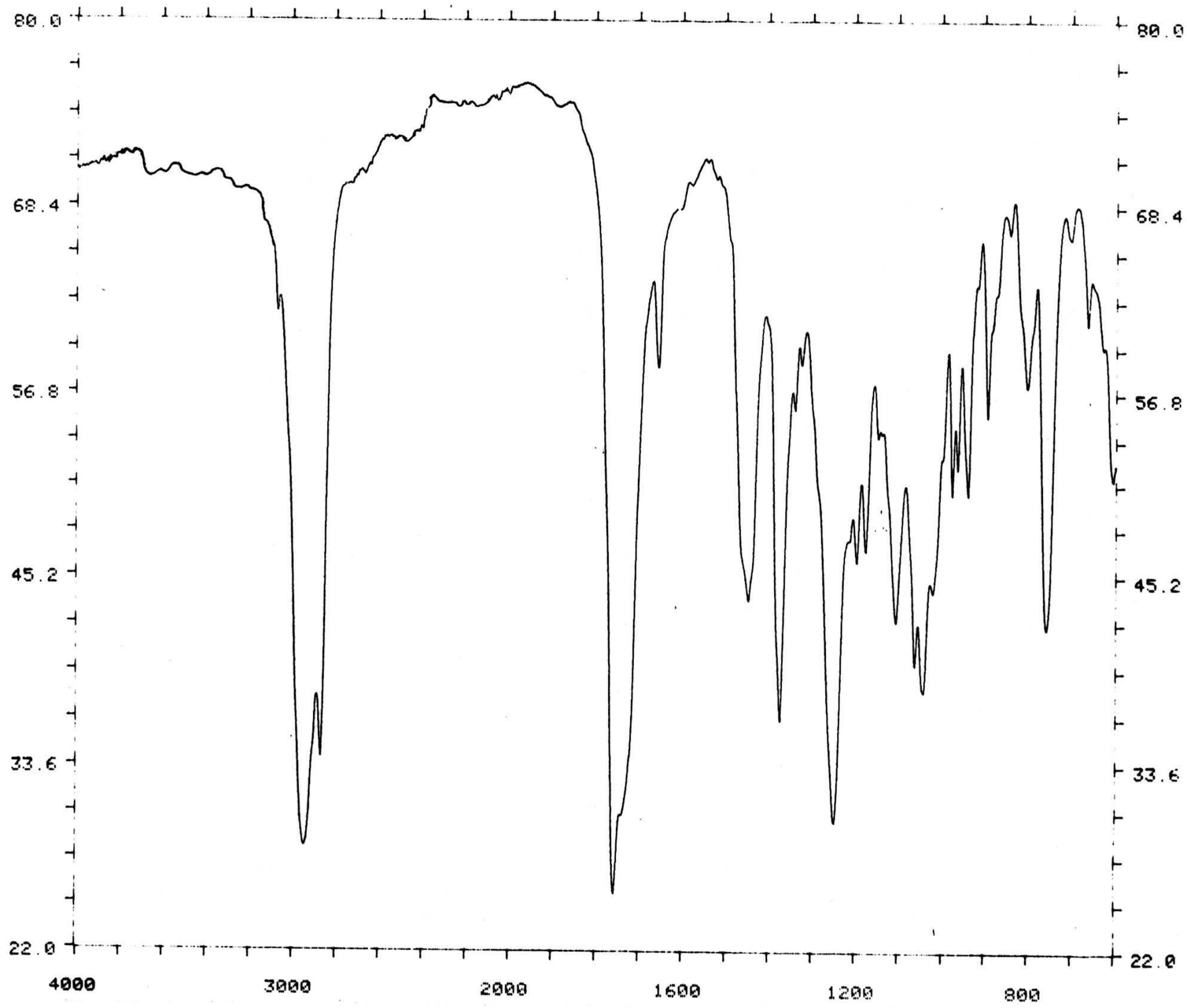


Figura 232 -Espectro de IR de (23R) 3α-acetoxi-cicloarta-24-en-23,26-olida (T-6).

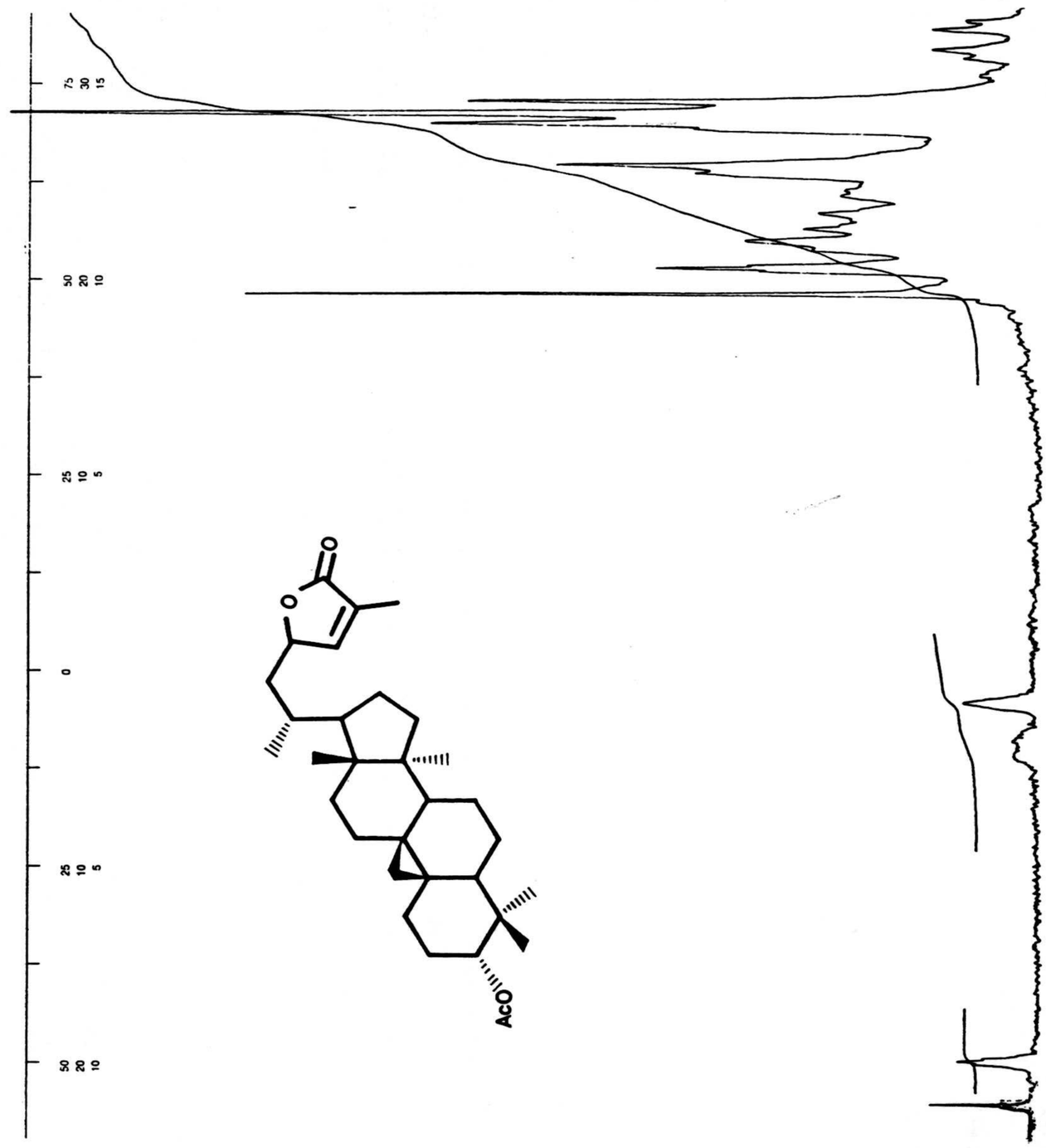


Figura 233 -Espectro de RMN-^{1}H de (23R) 3α-acetoxi-cicloart-24-en-23,26-olida (T-6).

UNIVERSIDAD DE GRANADA
5 NOV. 1990
COMISION DE DOCTORADO

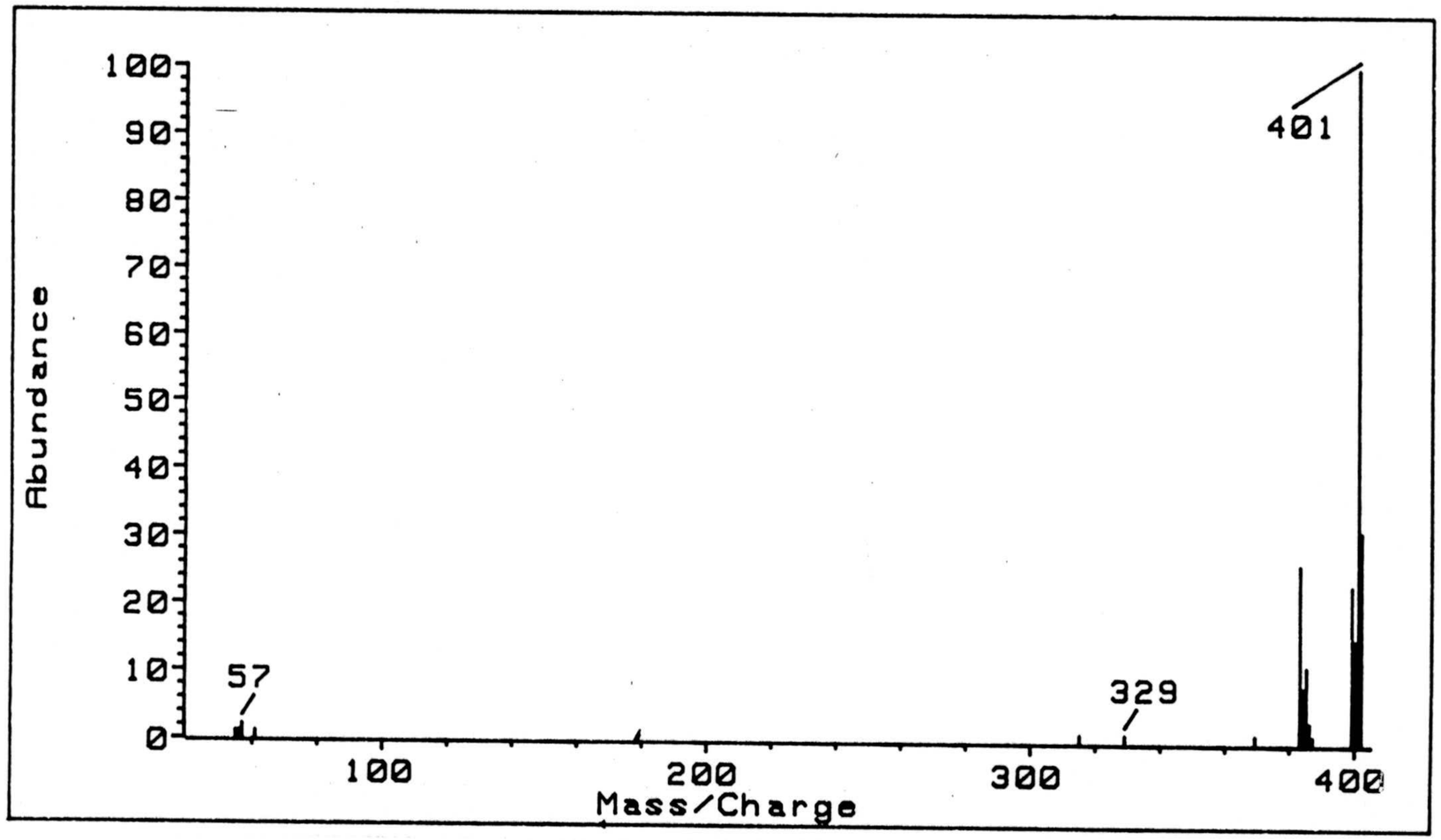


Figura 234 -Espectro de masas de 3β-hidroxi-7-oxo colesta-5-eno (E-2).

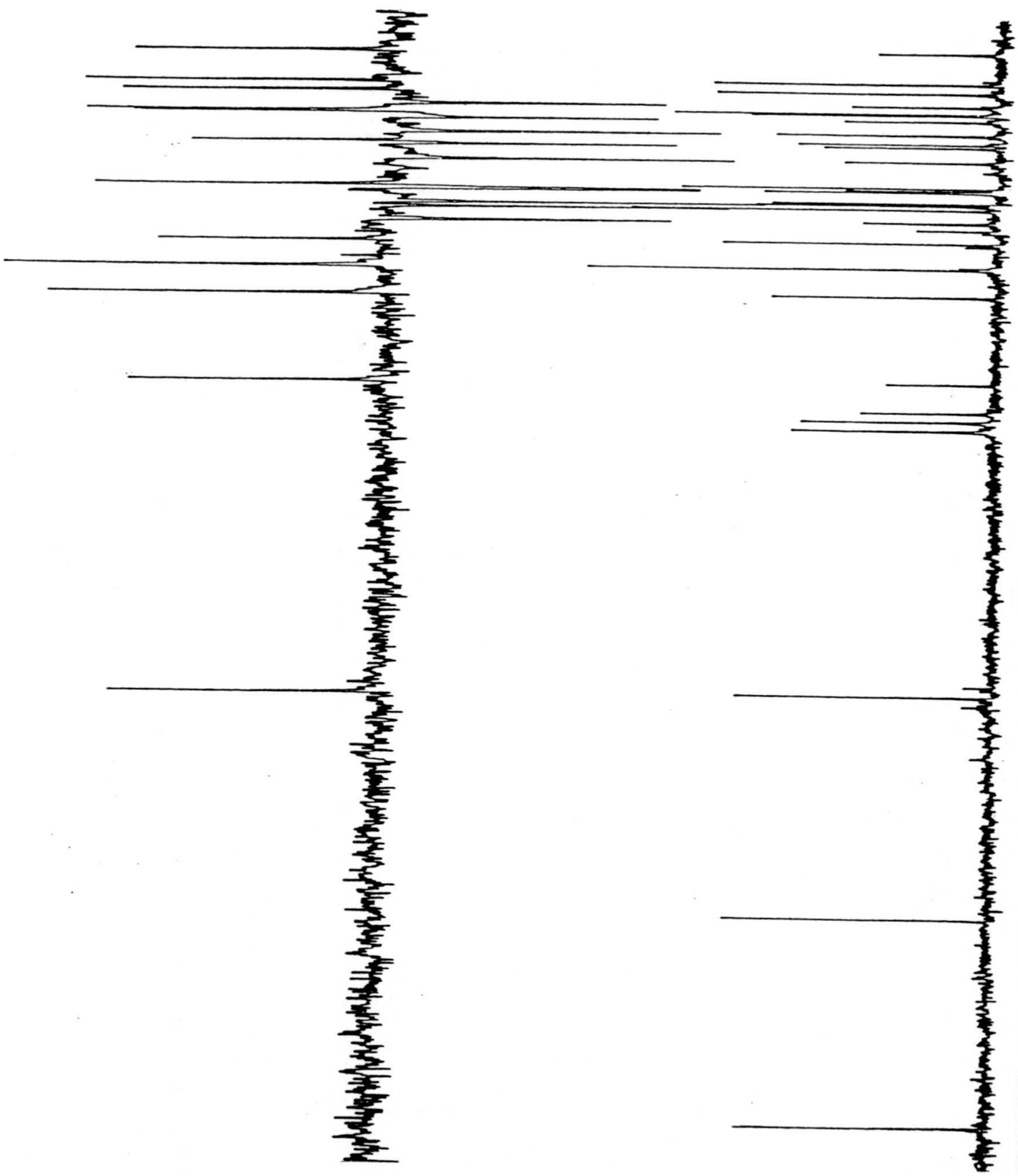
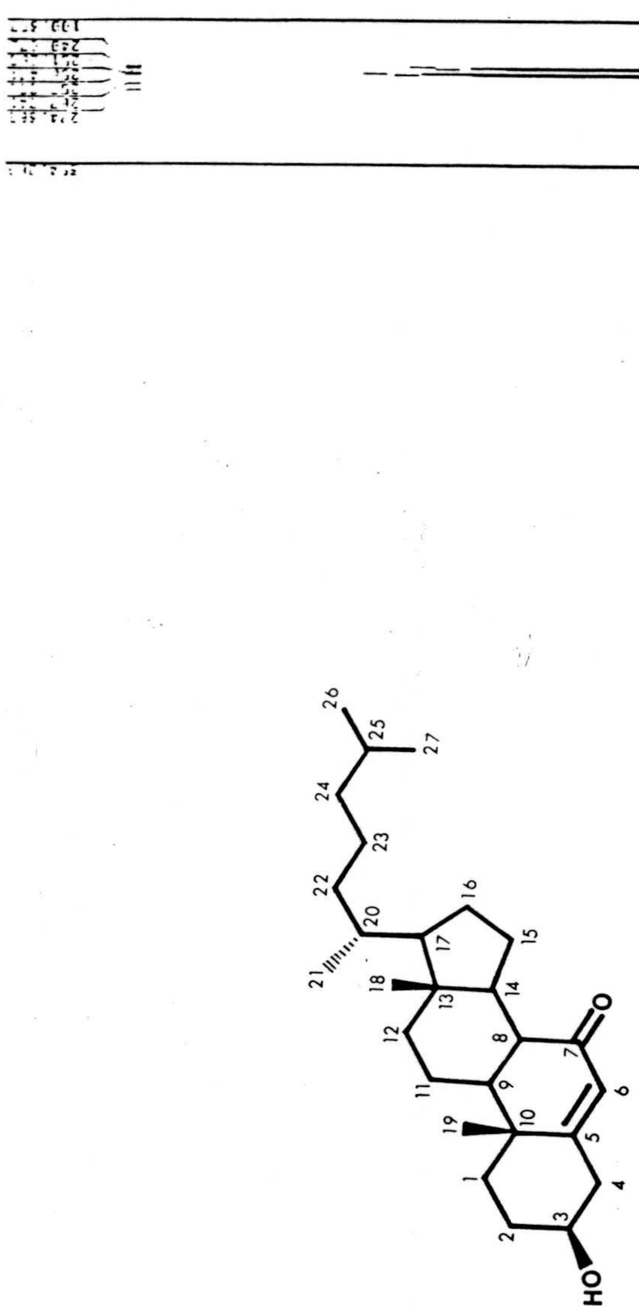


Figura 235 -Espectro de IR de 3β-hidroxi-7-oxo-colesta-5-eno (E-2).



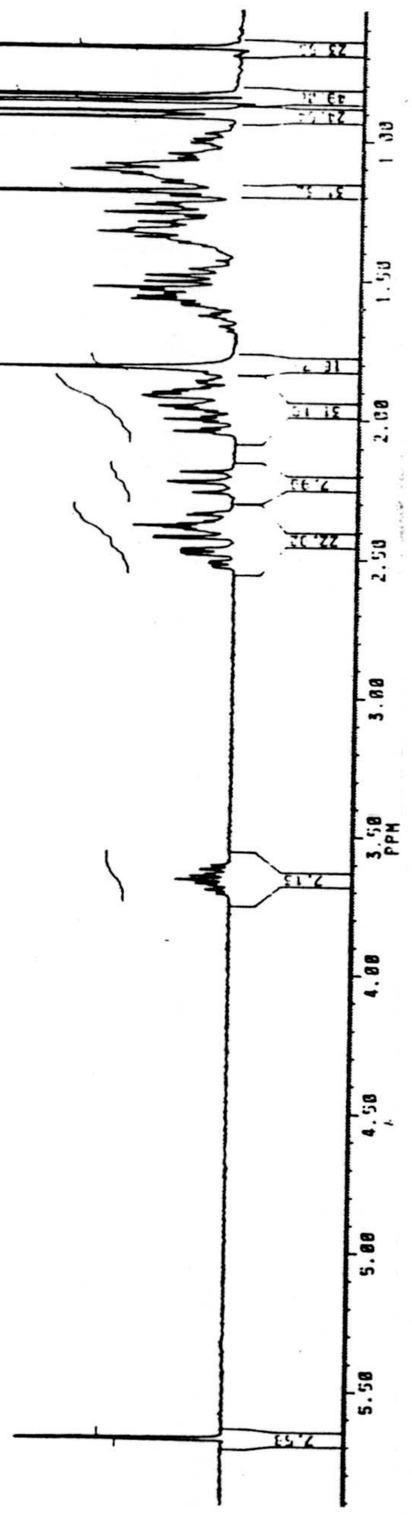


Figura 236 -Espectro de RMN-^{1}H de 3β-hidroxi-7-oxo-colesta-5-eno (E-2)

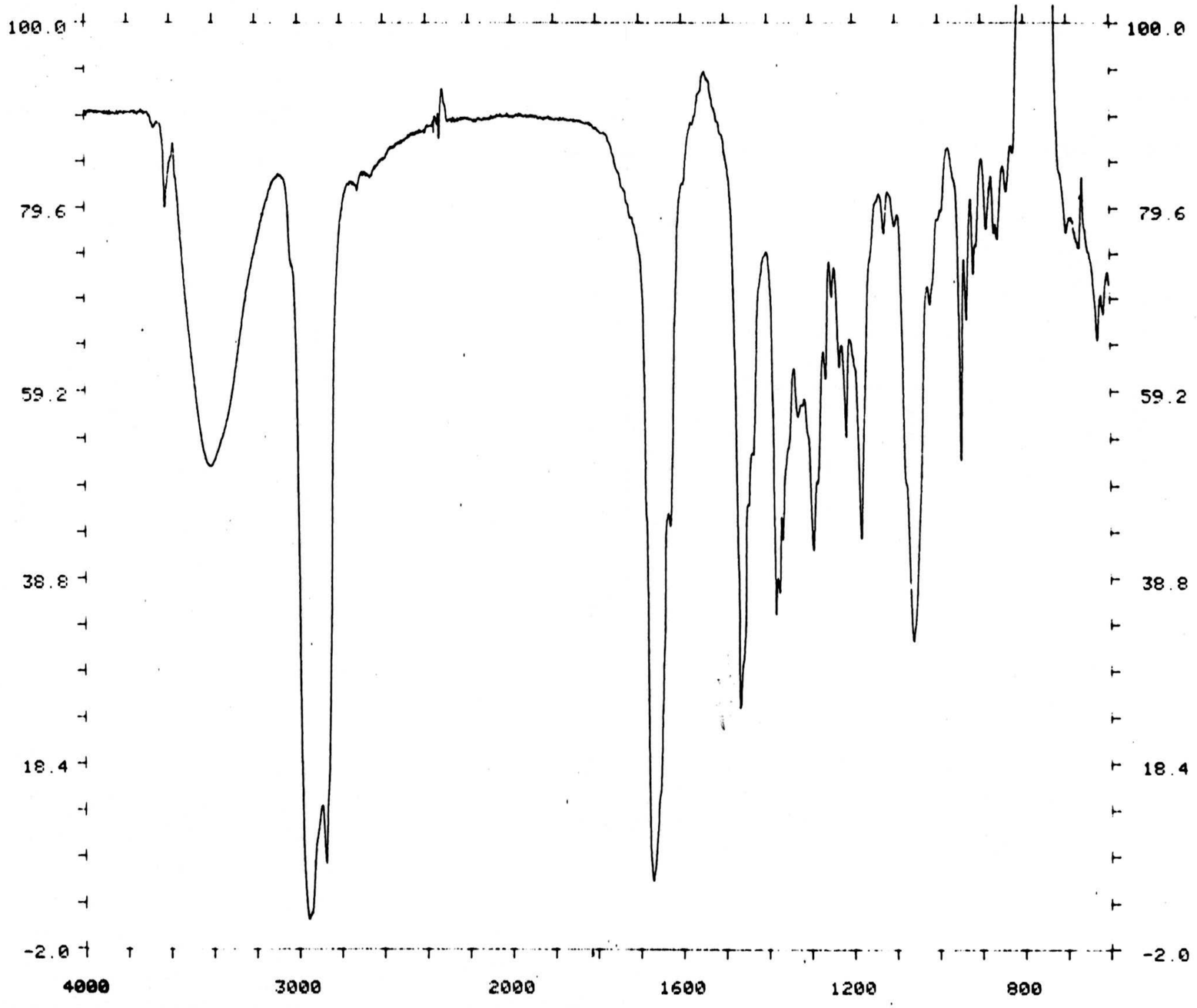


Figura 237 -Espectro de RMN-^{13}C de 3β-hidroxi-7-oxo-colesta-5-eno (E-2).

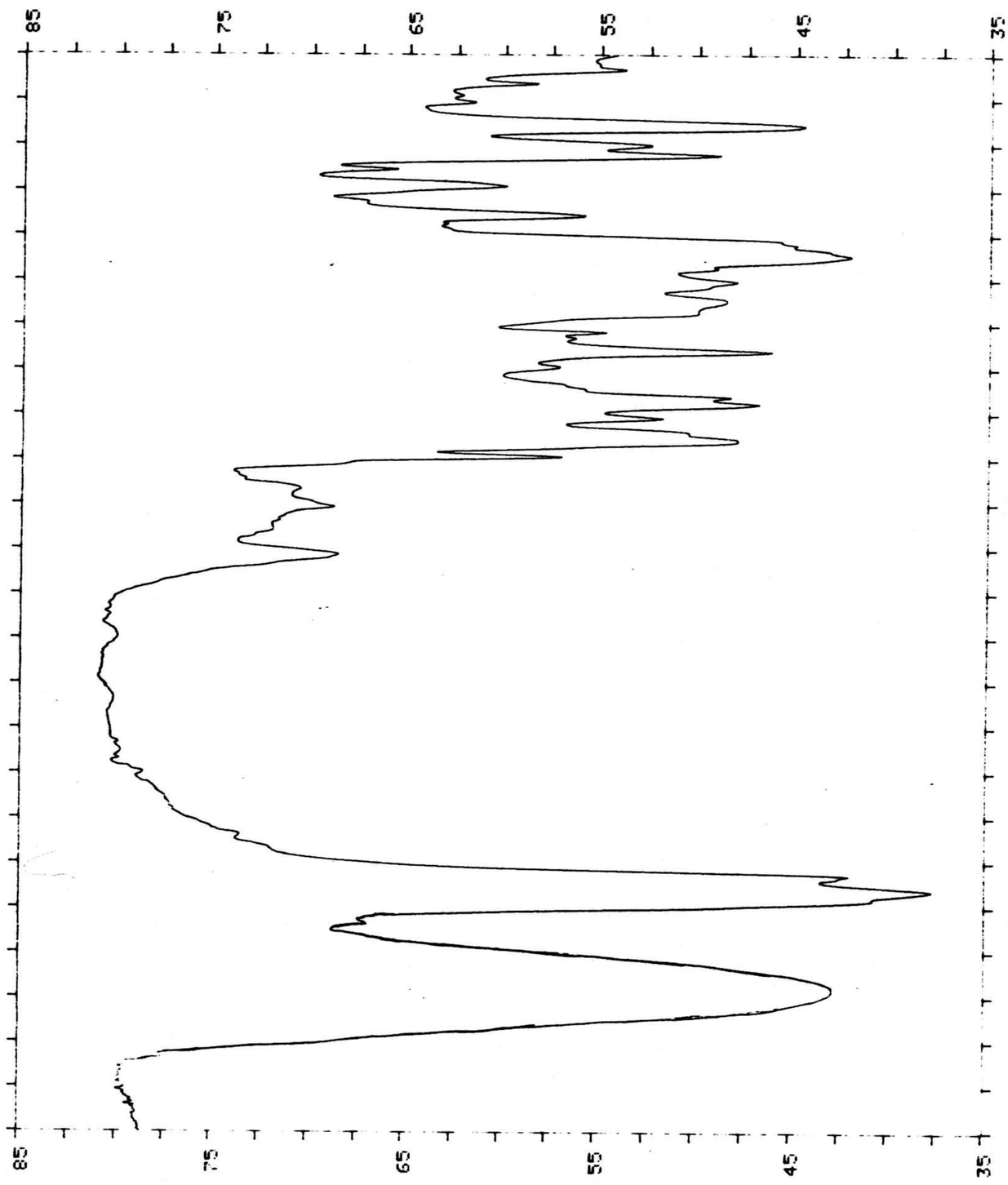


Figura 238 -Espectro de IR de 15,18-dihidroxi-abieta-8,11,13-trieno (D-26).

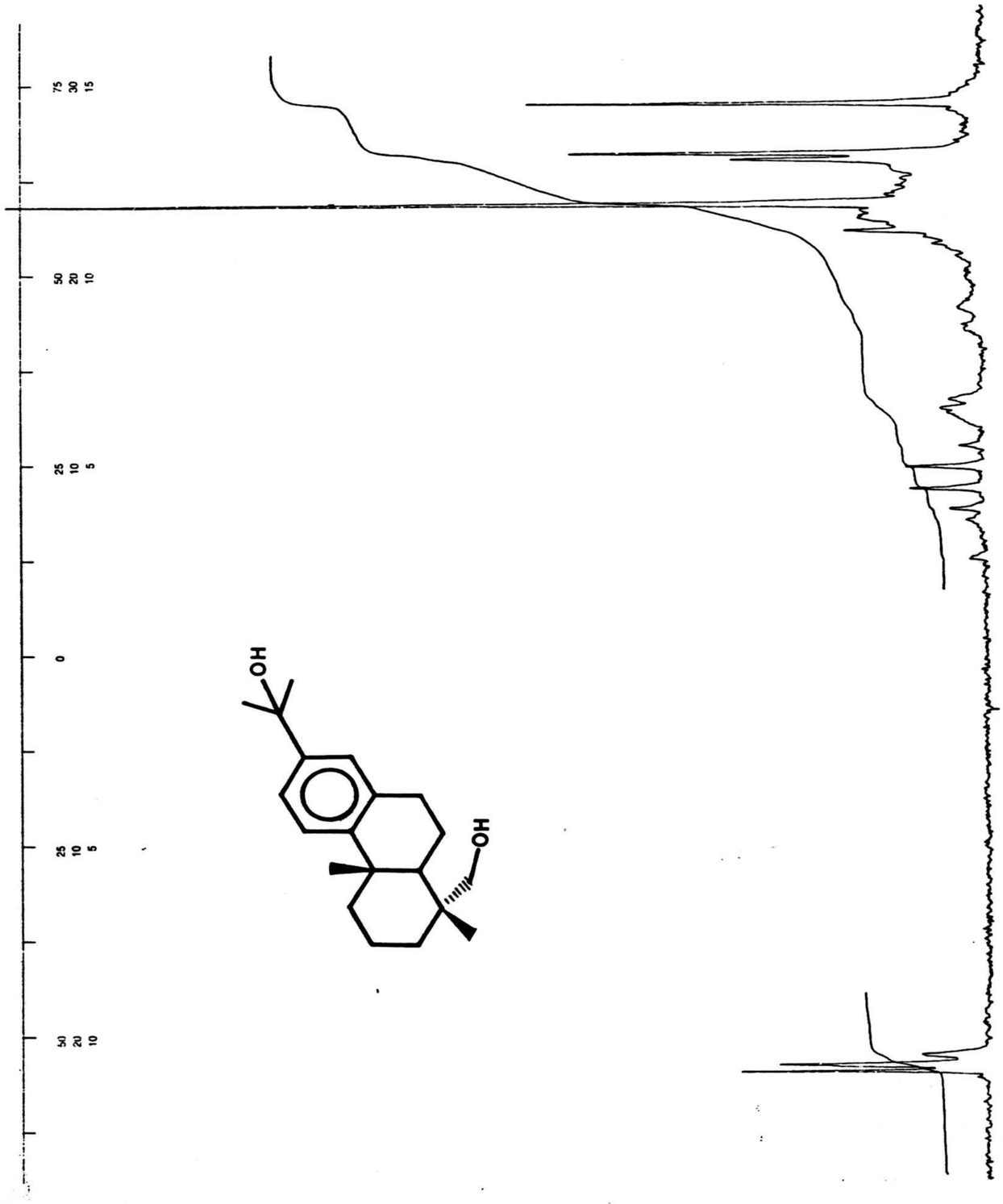


Figura 239 -Espectro de RMN-^{1}H de 15,18-dihidroxi-abieta-8,11,13-trieno (D-26).

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 1.-Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig. 3) de dehidroabietato de metilo (D-1).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	38.06	CH_2
2	18.60	CH_2
3	36.71	CH_2
4	47.70	C
5	44.93	CH
6	21.74	CH_2
7	29.98	CH_2
8	134.70	C
9	146.99	C
10	36.99	C
11	124.10	CH
12	123.92	CH
13	145.77	C
14	126.89	CH
15	33.50	CH
16	23.96	CH_3
17	23.96	CH_3
18	179.10	C
19	16.51	CH_3
20	25.06	CH_3
21	51.80	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 2 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 10) de 9,13β-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-3).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	33.62	CH_2
2	17.62	CH_2
3	37.45	CH_2
4	47.45	C
5	40.50	CH
6	20.61	CH_2
7	27.45	CH_2
8	143.95	C
9	82.22	C
10	38.67	C
11	23.59	CH_2
12	25.26	CH_2
13	79.79	C
14	127.00	CH
15	32.26	CH
16	17.21*	CH_3
17	17.54*	CH_3
18	178.96	C
19	17.68*	CH_3
20	18.13*	CH_3
21	52.14	CH_3

* valores intercambiables.

Tabla n° 3 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 12) de 9,13α-epidioxi-abieta-8(14)-en-18-oato de metilo (D-4).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	30.93	CH_2
2	17.64	CH_2
3	36.72	CH_2
4	46.81	C
5	38.22	CH
6	19.91	CH_2
7	25.01	CH_2
8	144.34	C
9	80.82	C
10	39.18	C
11	21.78	CH_2
12	24.26	CH_2
13	79.22	CH
14	126.99	CH
15	32.18	CH_3
16	17.49*	CH_3
17	17.11*	CH_3
18	178.58	C
19	17.87	CH_3
20	19.19	CH_3
21	51.99	CH_3

* valores intercambiables.

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 4 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 20) de 8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-6).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	32.13	CH_2
2	17.04	CH_2
3	36.83	CH_2
4	47.09	C
5	49.23	CH
6	21.65	CH_2
7	36.75	CH_2
8	76.97	C
9	50.10	CH
10	36.30	C
11	25.00	CH_2
12	74.69	CH
13	149.07	C
14	124.60	CH
15	31.08	CH
16	20.16*	CH_3
17	20.44*	CH_3
18	178.94	C
19	16.57	CH_3
20	15.20	CH_3
21	52.06	CH_3

* valores intercambiables.

Tabla n° 5 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 24) de 3α-acetoxi-abietato de metilo (D-7).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	37.96	CH_2
2	17.88	CH_2
3	37.00	CH_2
4	46.39	C
5	44.86	CH
6	25.81	CH_2
7	125.16	CH
8	134.00	C
9	44.15	CH
10	33.87	C
11	27.71	CH_2
12	68.62	CH
13	139.54	C
14	128.16	CH
15	32.53	CH
16	16.77*	CH_3
17	17.88*	CH_3
18	178.73	C
19	14.13	CH_3
20	21.37	CH_3
21	51.79	CH_3
22	170.88	C
23	21.71	CH_3

* valores intercambiables

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 6 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 48) de 15-hidroxi-dehidroabietato de metilo (D-8)

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	38.04	CH_2
2	18.60	CH_2
3	36.72	CH_2
4	47.71	C
5	44.90	CH
6	21.75	CH_2
7	30.19	CH_2
8	134.81	C
9	147.00	C
10	37.06	C
11	124.21	CH
12	122.06	CH
13	146.14	C
14	124.98	CH
15	72.33	C
16	15.34	CH_3
17	31.71	CH_3
18	179.14	C
19	16.58	CH_3
20	25.12	CH_3
21	51.99	CH_3

Tabla n° 7 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 52) de (25R) 3α-acetoxi-23-oxo-9β-lanost-7en-26-oato de metilo (T-1).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	30.60	CH_2
2	22.87	CH_2
3	78.53	CH
4	36.60	C
5	43.45	CH
6	23.32	CH_2
7	121.60	CH
8	148.66	C
9	48.51	CH
10	35.69	C
11	23.06	CH_2
12	33.38	CH_2
13	43.73	C
14	53.02	C
15	35.17	CH_2
16	28.81	CH_2
17	53.63	CH
18	23.80	CH_3
19	24.39	CH_3
20	33.12	CH
21	19.50	CH_3
22	50.13	CH_2
23	209.14	C
24	46.62	CH_2
25	34.66	CH
26	176.35	C
27	17.16	CH_3
28	28.32	CH_3
29	23.12	CH_3
30	30.90	CH_3
31	51.88	CH_3
32	170.72	C
33	21.34	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 8 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 60) de (25R) 3α-acetoxi-23-oxo-cicloarta-26-oato de metilo (15).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	28.37	CH_2
2	26.23	CH_2
3	79.15	CH
4	38.79	C
5	42.25	CH
6	21.06	CH_2
7	25.70	CH_2
8	48.91	CH
9	19.88	C
10	26.37	C
11	26.21	CH_2
12	32.80	CH_2
13	45.41	C
14	49.09	C
15	35.52	CH_2
16	28.23	CH_2
17	52.40	CH
18	18.20	CH_3
19	29.89	CH_2
20	33.07	CH
21	19.37	CH_3
22	50.44	CH_2
23	209.33	C
24	46.60	CH_2
25	34.64	CH
26	176.43	C
27	17.18	CH_3
28	25.52	CH_3
29	20.85	CH_3
30	19.37	CH_3
31	51.91	CH_3
32	170.86	C
33	21.42	CH_3

Tabla n° 9 -Asignación de los espectros de RMN-^{13}C (fig. 64, 65) de (25R) y (25S) 3,23-dioxo-ciclo-arta-26-oato de metilo (19), (20).

n° de C	(19) δ(ppm)	(20) δ(ppm)	Tipo de C
1	37.54	37.54	CH_2
2	33.50	33.50	CH_2
3	216.67	216.67	C
4	45.51	45.51	C
5	47.90	47.90	CH
6	21.55	21.55	CH_2
7	25.91	25.91	CH_2
8	48.49	48.49	CH
9	21.07	21.07	C
10	26.05	26.05	C
11	26.71	26.71	CH_2
12	32.75	32.75	CH_2
13	48.49	48.49	C
14	50.30	50.30	C
15	35.54	35.54	CH_2
16	28.38	28.38	CH_2
17	52.40	52.37	CH
18	18.21	18.21	CH_3
19	29.62	29.62	CH_2
20	33.02	33.02	CH
21	19.37	19.37	CH_3
22	50.39	50.39	CH_2
23	209.30	209.30	C
24	46.66	46.73	CH_2
25	34.67	34.58	CH
26	176.44	176.44	C
27	17.19	17.22	CH_3
28	22.25	22.25	CH_3
29	20.84	20.84	CH_3
30	19.40	19.40	CH_3
31	51.92	51.92	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 10 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 98) de labda-8(17),11E,13Z-trieno (D-11).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	36.90	CH_2
2	19.26	CH_2
3	40.93	CH_2
4	33.69	C
5	54.93	CH
6	23.54	CH_2
7	42.45	CH_2
8	150.61	C
9	61.87	CH
10	39.18	C
11	129.39	CH
12	128.03	CH
13	132.88	C
14	123.02	CH
15	13.11	CH_3
16	20.89	CH_3
17	107.98	CH_3
18	33.68	CH_3
19	22.06	CH_3
20	15.13	CH_3

Tabla n° 11 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 105) de labda-8,11E,13Z-trieno (23).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	38.40	CH_2
2	19.02	CH_2
3	41.92	CH_2
4	33.46	C
5	51.44	CH
6	19.12	CH_2
7	33.76	CH_2
8	126.97	C
9	142.08	C
10	38.21	C
11	130.66	CH
12	126.65	CH
13	133.25	C
14	123.29	CH
15	13.13	CH_3
16	20.52*	CH_3
17	21.70**	CH_3
18	33.34	CH_3
19	21.50**	CH_3
20	20.37*	CH_3

*,** valores intercambiables

Tabla n° 12 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 109) de labda-7,11E,13Z-trieno (D-10).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	40.40	CH_2
2	18.79	CH_2
3	42.56	CH_2
4	33.17	C
5	49.93	CH
6	23.86	CH_2
7	121.89	CH
8	133.88	C
9	60.48	CH
10	36.37	C
11	129.95	CH
12	129.74	CH
13	132.83	CH
14	122.67	CH
15	13.14	CH_3
16	20.87	CH_3
17	22.86	CH_3
18	33.40	CH_3
19	22.16	CH_3
20	14.86	CH_3

Tabla n° 13 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 113) de labda-7,12Z,14-trieno (D-12).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	39.77	CH_2
2	18.95	CH_2
3	42.30	CH_2
4	33.06	C
5	50.23	CH
6	23.80	CH_2
7	122.66	CH
8	135.26	C
9	55.41	CH
10	36.92	C
11	25.40	CH_2
12	134.04	CH
13	130.59	C
14	133.77	CH
15	113.23	CH_2
16	19.90	CH_3
17	22.79*	CH_3
18	33.37	CH_3
19	22.06*	CH_3
20	14.11	CH_3

* valores intercambiables.

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 14 -Aisgnación del espectro de RMN-^{13}C (fig 117) de labda-8(17),12Z,14-trieno (D-13).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	38.22	CH_2
2	19.50	CH_2
3	39.27	CH_2
4	33.67	C
5	55.48	CH
6	22.17	CH_2
7	42.23	CH_2
8	148.71	C
9	57.46	CH
10	39.71	C
11	24.34	CH_2
12	134.00	CH
13	131.60	C
14	131.98	CH
15	113.22	CH_2
16	19.85	CH_3
17	107.67	CH_2
18	33.74	CH_3
19	21.88	CH_3
20	14.55	CH_3

Tabla n° 15 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 123) del cis-abienol (D-15).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	40.19	CH_2
2	18.66	CH_2
3	41.92	CH_2
4	33.35	C
5	56.17	CH
6	20.36	CH_2
7	44.08	CH_2
8	74.26	C
9	62.28	CH
10	39.02	C
11	23.19	CH_2
12	133.94	CH
13	130.87	C
14	133.68	CH
15	113.77	CH_2
16	19.97	CH_3
17	24.51	CH_3
18	33.56	CH_3
19	21.64	CH_3
20	15.51	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 16 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 123) del neoabienol (D-16).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	41.06	CH_2
2	18.58	CH_2
3	41.99	CH_2
4	33.43	C
5	55.99	C
6	20.17	CH_2
7	42.11	CH_2
8	71.94	C
9	66.88	CH
10	37.65	C
11	132.54	CH
12	125.56	CH
13	132.40	C
14	124.41	CH
15	13.21	CH_3
16	20.83	CH_3
17	25.39	CH_3
18	33.54	CH_3
19	21.71	CH_3
20	16.04	CH_3

Tabla n° 17 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 131) de 18-hidroxi-abieta-7,13-dieno (D-17).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	38.92	CH_2
2	18.22	CH_2
3	35.75	CH_2
4	37.52	C
5	50.82	CH
6	23.85	CH_2
7	132.50	CH
8	145.12	C
9	43.67	CH
10	34.66	C
11	22.71	CH_2
12	27.55	CH_2
13	135.57	C
14	120.96	CH
15	34.91	CH
16	20.90*	CH_3
17	21.46*	CH_3
18	72.06	CH_2
19	14.27	CH_3
20	17.73	CH_3

* valores intercambiables.

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 18 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 135) de 7α,18-diacetoxi-abieta-8,11,13-trieno (D-18)

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	37.80	CH_2
2	18.43	CH_2
3	35.23	CH_2
4	37.64	C
5	39.38	CH
6	26.08	CH_2
7	70.41	CH
8	131.94	C
9	147.88	C
10	36.40	C
11	127.17	CH
12	124.42	CH
13	146.51	C
14	128.30	CH
15	33.50	CH
16	24.05*	CH_3
17	23.84*	CH_3
18	72.02	CH_2
19	17.42	CH_3
20	24.60*	CH_3
21	170.74***	C
22	21.06**	CH_3
23	170.99***	CH_3
24	21.61**	CH_3

*'**'*** valores intercambiables.

Tabla n° 19 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 142) de (23R,25R) 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (T-2).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	28.60	CH_2
2	27.50	CH_2
3	76.96	CH
4	39.54	C
5	41.05	CH
6	21.07	CH_2
7	25.64	CH_2
8	47.95	CH
9	19.74	C
10	26.46	C
11	26.24	CH_2
12	32.96	CH_2
13	45.38	C
14	48.97	C
15	35.42	CH_2
16	28.16	CH_2
17	52.77	CH
18	18.10	CH_3
19	29.79	CH_2
20	33.06	CH
21	18.12	CH_3
22	42.76	CH_2
23	76.03	CH
24	36.44	CH_2
25	34.17	CH
26	180.24	C
27	15.91	CH_3
28	25.87	CH_3
29	21.23	CH_3
30	19.27	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 20 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 148) de (23R) 3α-hidroxi-cicloarta-24-en-23,26-olida (T-3).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	28.64	CH_2
2	27.54	CH_2
3	77.04	CH
4	39.59	C
5	41.10	CH
6	21.10	CH_2
7	25.68	CH_2
8	47.98	CH
9	19.79	C
10	26.59	C
11	26.28	CH_2
12	32.99	CH_2
13	45.49	C
14	49.02	C
15	35.44	CH_2
16	28.12	CH_2
17	52.78	CH
18	18.15	CH_3
19	29.81	CH_2
20	33.43	CH
21	18.31	CH_3
22	40.72	CH_2
23	79.06	CH
24	149.84	CH
25	129.44	C
26	174.52	C
27	10.67	CH_3
28	25.89	CH_3
29	21.26	CH_3
30	19.30	CH_3

Tabla 21-Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 151) de (23R,25S) 3α-hidroxi-cicloarta-23,26-olida (31).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	28.60	CH_2
2	27.50	CH_2
3	76.96	CH
4	39.54	C
5	41.04	CH
6	21.07	CH_2
7	25.64	CH_2
8	47.95	CH
9	19.74	C
10	26.46	C
11	26.24	CH_2
12	32.96	CH_2
13	45.38	C
14	48.97	C
15	35.42	CH_2
16	28.16	CH_2
17	52.77	CH
18	18.10	CH_3
19	29.79	CH_2
20	32.96	CH
21	18.10	CH_3
22	42.76	CH_2
23	76.03	CH
24	36.44	CH_2
25	33.06	CH
26	180.23	C
27	15.91	CH_3
28	25.87	CH_3
29	21.23	CH_3
30	19.27	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 22 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 159) de (+)-epijuvabiona (S-9).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	130.2	C
2	139.1	CH
3	28.4	CH_2
4	37.7	CH
5	26.0	CH_2
6	24.9	CH_2
7	167.7	C
8	51.4	CH_3
1'	32.8	CH
2'	47.9	CH_2
3'	210.3	C
4'	52.3	CH_2
5'	24.5	CH
6'	22.5	CH_3
7'	22.5	CH_3
8'	16.3	CH_3

Tabla n° 23 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 166) de cis-dihidroepijuvabiona (36).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	39.5	CH
2	27.1	CH_2
3	26.6*	CH_2
4	41.8	CH
5	25.6*	CH_2
6	27.1	CH_2
7	175.6	C
8	51.4	CH_3
1'	33.1	CH
2'	48.0	CH_2
3'	210.9	C
4'	52.3	CH_2
5'	24.5	CH
6'	22.5	CH_3
7'	22.5	CH_3
8'	16.8	CH_3

* valores intercambiables.

Tabla n° 24 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 170) de trans-dihidroepijuvabiona (37).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	43.3	CH
2	27.1*	CH_2
3	29.3**	CH_2
4	41.8	CH
5	27.9**	CH_2
6	29.0*	CH_2
7	176.3	C
8	51.4	CH_3
1'	33.5	CH
2'	48.0	CH_2
3'	210.7	C
4'	52.4	CH_2
5'	24.5	CH
6'	22.5	CH_3
7'	22.5	CH_3
8'	16.5	CH_3

*'** valores intercambiables.

Tabla n° 25 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 174) de ácido (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona (S-10).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	129.9	C
2	141.9	CH
3	28.7	CH_2
4	38.5	CH
5	26.1	CH_2
6	24.7	CH_2
7	172.8	C
1'	33.6	CH
2'	49.0	CH_2
3'	200.9	C
4'	124.1	CH
5'	155.4	C
6'	20.8	CH_3
7'	27.7	CH_3
8'	16.4	CH_3

Tabla n° 26 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 178) de ácido 7-oxo-dehidroabietato (D-19).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	37.69	CH_2
2	18.10	CH_2
3	37.21	CH_2
4	43.57	C
5	46.36	CH
6	36.51	CH_2
7	198.86	C
8	130.65	C
9	153.01	C
10	37.05	C
11	123.42	CH
12	132.58	CH
13	146.85	C
14	125.10	CH
15	33.54	CH
16	23.61	CH_3
17	23.61	CH_3
18	183.10	C
19	16.13	CH_3
20	23.61	CH_3

Tabla n° 27 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 182) de 15-hidroxi-8,12α-epidioxi-abieta-13-en-18-oato de metilo (D-20).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	36.80	CH_2
2	17.03	CH_2
3	36.65	CH_2
4	47.07	C
5	49.16	CH
6	21.61	CH_2
7	32.07	CH_2
8	76.90	C
9	49.93	CH
10	36.25	C
11	25.13	CH_2
12	72.52	CH
13	149.28	C
14	124.85	CH
15	70.67	C
16	28.03*	CH_3
17	28.28*	CH_3
18	178.93	C
19	16.57	CH_3
20	15.28	CH_3
21	52.14	CH_3

* valores intercambiables.

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 28 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 191) de (+)-$\Delta^{4'}$-dehidroepijuvabiona (S-11).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	130.2	C
2	139.5	CH
3	28.5	CH_2
4	37.8	CH
5	26.2	CH_2
6	25.0	CH_2
7	168.0	C
8	51.5	CH_3
1'	33.6	CH
2'	49.0	CH_2
3'	201.0	C
4'	124.1	CH
5'	155.3	C
6'	20.7	CH_3
7'	27.7	CH_3
8'	16.4	CH_3

Tabla n° 29-Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 195) de epimanool (D-22) y manool (39).

n° de C	(D-22) δ (ppm)	(39) δ (ppm)	Tipo de C
1	39.11	39.16	CH_2
2	19.44	19.46	CH_2
3	42.25	42.27	CH_2
4	33.61	33.65	C
5	55.63	55.65	CH
6	24.48	24.53	CH_2
7	38.41	38.44	CH_2
8	148.69	148.82	C
9	57.38	57.32	CH
10	39.92	39.93	C
11	17.76	17.73	CH_2
12	41.49	41.45	CH_2
13	73.64	73.72	C
14	145.34	145.24	CH
15	111.60	111.67	CH_2
16	27.65	28.10	CH_3
17	106.53	106.40	CH_2
18	33.68	33.70	CH_3
19	21.78	21.79	CH_3
20	14.49	14.51	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 30 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 205) de (8R,12S,13S) y (8R,12R,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi -labda-14-eno (D-24) y (D-25).

n° de C	(D-24) δ(ppm)	(D-25) δ(ppm)	Tipo de C
1	39.84	40.89	CH_2
2	18.41	18.50	CH_2
3	42.49	42.88	CH_2
4	33.13	33.19	C
5	57.34	57.11	CH
6	20.61	21.47	CH_2
7	39.67	40.21	CH_2
8	81.51	81.36	C
9	60.30	60.78	CH
10	36.38	36.40	C
11	24.07	24.07	CH_2
12	81.68	85.28	CH
13	74.56	73.24	C
14	143.16	144.32	CH
15	112.99	112.59	CH_2
16	23.49	23.29	CH_3
17	21.31	25.44	CH_3
18	33.61	33.61	CH_3
19	21.17	21.05	CH_3
20	14.83	15.99	CH_3

Tabla n° 31 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 209) de (8R,12R,13R y 13S) 8,12-epoxi-labda-14-eno (42), (43).

n° de C	δ(ppm)	δ(ppm)	Tipo de C
1	40.00	40.00	CH_2
2	18.50	18.50	CH_2
3	42.57	42.57	CH_2
4	33.17	33.17	C
5	57.42	57.42	CH
6	20.64	20.64	CH_2
7	39.83	39.83	CH_2
8	80.82	80.82	C
9	59.63	59.49	CH
10	36.31	36.31	C
11	25.50	25.24	CH_2
12	79.11	79.36	CH
13	43.03	42.84	CH
14	141.01	140.85	CH
15	114.38	114.54	CH_2
16	14.95	14.95	CH_3
17	21.31	21.54	CH_3
18	33.64	33.64	CH_3
19	21.22	21.22	CH_3
20	15.39	15.77	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 32 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 213) de (8R,12S) y (8R,12R) 8,12-epoxi-labda-13E-eno (44) y (45).

n° de C	(44) δ(ppm)	(45) δ(ppm)	Tipo de C
1	39.97	40.79	CH_2
2	18.47	18.47	CH_2
3	42.54	42.54	CH_2
4	33.15	33.18	C
5	57.41	57.22	CH
6	20.61	20.61	CH_2
7	39.83	40.19	CH_2
8	80.75	80.75	C
9	59.75	61.13	CH
10	36.32	36.39	C
11	27.98	28.54	CH_2
12	80.57	83.02	CH
13	136.88	136.88	C
14	119.78	118.02	CH
15	13.08	15.89	CH_3
16	11.83	12.74	CH_3
17	21.57	24.95	CH_3
18	33.61	33.61	CH_3
19	21.20	21.20	CH_3
20	14.97	14.97	CH_3

Tabla n° 33 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 219)
(8R,12R,13S) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (47).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	39.82	CH_2
2	18.42	CH_2
3	42.50	CH_2
4	33.15	C
5	57.33	CH
6	20.63	CH_2
7	39.72	CH_2
8	81.56	C
9	60.22	CH
10	36.38	C
11	24.38	CH_2
12	81.74	CH
13	74.64	C
14	141.28	CH
15	113.66	CH_2
16	24.97	CH_3
17	21.49	CH_3
18	33.60	CH_3
19	21.18	CH_3
20	14.86	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 34 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 221)
de (8R,12S,13R) 8,12-epoxi-13-hidroxi-labda-14-eno (48

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	40.90	CH_2
2	18.50	CH_2
3	42.56	CH_2
4	33.15	C
5	57.16	CH
6	21.38	CH_2
7	40.19	CH_2
8	81.32	C
9	61.08	CH
10	36.49	C
11	24.45	CH_2
12	85.49	CH
13	73.50	C
14	141.13	CH
15	113.53	CH_2
16	26.00	CH_3
17	25.57	CH_3
18	33.60	CH_3
19	21.06	CH_3
20	15.98	CH_3

Tabla n° 35 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 227) de (23S,25R) 3α-acetoxi-17,23-epoxi-cicloarta-23,26-olida (T-4).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	25.91	CH_2
2	25.37	CH_2
3	79.10	CH
4	38.81	C
5	42.25	CH
6	21.05	CH_2
7	25.68	CH_2
8	49.15	CH
9	20.23	C
10	26.51	C
11	26.22	CH_2
12	28.22	CH_2
13	49.15	C
14	49.69	C
15	29.77	CH_2
16	36.09	CH_2
17	99.80	C
18	20.73	CH_3
19	29.77	CH_2
20	43.23	CH
21	18.35	CH_3
22	45.13	CH_2
23	113.57	C
24	36.74	CH_2
25	35.72	CH
26	179.53	C
27	15.01	CH_3
28	20.62	CH_3
29	25.54	CH_3
30	20.87	CH_3
31	170.93	C
32	21.46	CH_3

TABLAS DE RMN-^{13}C

Tabla n° 36 -Asignación del espectro de RMN-^{13}C (fig 237) de 3β-hidroxi-7-oxo-colest-5-eno (E-2).

n° de C	δ (ppm)	Tipo de C
1	31.26	CH_2
2	26.40	CH_2
3	70.58	CH
4	36.43	CH_2
5	165.25	C
6	126.18	CH
7	202.45	C
8	45.50	CH
9	50.04	CH
10	38.37	C
11	21.30	CH_2
12	38.78	CH_2
13	43.19	C
14	50.16	CH
15	26.16	CH_2
16	28.65	CH_2
17	54.79	CH
18	12.06	CH_3
19	17.40	CH_3
20	36.44	CH
21	19.02	CH_3
22	34.03	CH_2
23	23.13	CH_2
24	41.90	CH_2
25	29.20	CH
26	19.12	CH_3
27	19.90	CH_3

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1 Stefanesen, E. *Rev. Padusilor-Ind. Lemnului, celul. Hirtie, [ser] Sivic. Explota. Padusilor.* 1979, 94(6), 369-72.

2 Chalchat, J.C.; Garry, R.P.; Michet, A. *Parfums Cosmet. Aromes,* 1986, 69, 55-8.

3 Rudakov, G.A.; Poltavahenko, Yu,A.; Ivanova, L.S. *(KSSR), Sin. Prod. Kanifoli Skipidara* 1970, 156-72.

4 Lee, Chung,Jeri; Snajberk, Karel; Zavarin, Eugene *Phytochemistry* 1974, 3(1), 179-83.

5 Hunt, R.S.; Von Rudloff, E. *Can. J. Bot.* 1974, 52(3), 477-87.

6 Zavarin, E.; Snajberk, K. *Biochem. Syst. Ecol.* 1977, 5(2), 81-93.

7 Arthur, F.H.; Hain, F.P. *Environ. Entomol.* 1987, 16(3), 712-15.

8 Shan, S.; Zheng, Qi; Wang, B.; Li, D.; Wang, Ru, Sichuan. *Daxue Xuebao Ziran Kexueban* 1988, 25(2), 256-8.

9 Von Rudloff, E. *Can. J. Bot.* 1976, 54(16), 1926-31.

10 Titova, T.F.; Khan, V.A.; Bol'shakova, V.I.; Demenkova, L.I.; Dubovenko, Zh.V.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1980, (2), 195-7.

11 Hunt, R.S.; Von Rudloff, E. *Taxon.* 1979, 28(4), 297-305.

12 Zavarin, E.; Critchfield, W.B.; Snajberk, K. *Phytochemistry* 1971, 10(12), 3229-37.

13 Schmidt, E.N.; Dubovenko, Zh.V.; Tasil'tsev, Yu.G.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1977, (1), 118-19.

14 Schmidt, E.N.; Khan, V.A.; Isaeva, Z.A.; Drebushchak, T.D.; Dubovenko, Zh.V.; Kemertelidze, E.P.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1982, (2), 189-247

BIBLIOGRAFIA

15 Morozova, S.S.; Koshevoi, E.P.; Baneshek, V.E. *Maslo-Zhir Promast* 1976, (11), 29-30.

16 Huang, Yuang-Zheng; Wen, M.; Xiao, S.; Zhao, H.; Ren, W. *Linchan Huaxue Yu Gongyee.* 1984, 4(4), 33-8.

17 Tyukavkiana, N.A.; Medvedeva, S.A.; Ermolaeva, L.N. *Khim. Prir. Soedin* 1970, 6(1), 131-2.

18 Smirnoff, W.A. *J. Inverterb. Pathol.* 1972, 19(1), 32-5.

19 Stepanov, E.V. *Ekologiya* 1976, (5), 35-40.

20 Stepanov E.V.; Dubovenko, Zh.V. *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk. SSSR Ser. Biol. Nauk* 1970, (3), 152-8.

21 Titova, T.F.; Zhan, V.A.; Dubovenko, Zh.V.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1987, (3), 460-1.

22 Khan, V.A.; Pankrushina, N.A.; Schmidt, E.N.; Dubovenko, Zh,V.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1984, (1), 115-16.

23 Khan, V.A.; Pentegova, V.A. *Kim. Prir. Soedin* 1988, (2), 193-7.

24 Kaneko N.; Kasegawa, S.; Hinse, Y. *Phytochemistry* 1985, 24(1), 185-6.

25 Fraser, N.S.; Swan, E.P. *Bi-mon: Res. Notes, Can. For. Serv.* 1975, 31(1), 3-4.

26 Smedman, Leif; Zavarin, E.; *Tetrahedron Lett.* 1968, (35), 3833-5.

27 Smedman, L.; Zavarin, E.; Tenarishi, R. *Phytochemistry* 1969, 8(8), 1457-70.

28 Khan, V.A.; Pankushina, N.A.; Gatilov, Yu.V.; Bagryanskaya I.Yu; Dubovenko, Zh.V.; Pentegova V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1985, (1), 41-5.

29 Khan, V.A.; Pankrushina, N.A.; Dubovenko, Zh.V.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1985, (4), 575-6.

30 Chirkova, M.A.; Pentegova, V.A. *Izv. Sibirisk. Otd. Akad. Nauk. SSr.* 1962, N°4, 125-8.

31 Dubovenko, Zh.V.; Chirkora, M.A.; Kashtanova, N.K.; Schmidt, E.N.; Bobkin, V.A.; Pentegova V.A. *Sin. Prod. Kanifoli Skipidora* 1970, 45-69.

32 Slama, K.; Williams, C.; *M. Proc. Nat. Acad. Sci.* 1965, (54), 411.

33 Bowers, W.S.; Fales, H.M.; Thompson, M.J.; Vebel, E.C. *Science* 1966, 154, 1020.

34 Cerny, V.; Slama, K.; Labler, L.; Sorm F. *Czech. Pat.* n°131, 134. 15 Feb. 1969.

35 Tutihasi, R.; Hanazawa, T. *J. Chem. Soc.* 1940, (61), 1041.

36 Nakazaki, M.; Isoe, S. *Bull Chem. Soc.* 1963, (36), 1198.

37 Cerny, V.; Dolejs, L.; Labler, L.; Sorm, F.; Slama, K. *Coll. Czech. Chem. Commun* 1967, (32), 3926.

38 Pawson, A.B.; Cheung, H.C.; Gurbaxani, S.; Sancy, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, (92), 336.

39 Ficini, J.; D'Angelo, 'j.; Noire, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, (96), 1212.

40 Slama, K.; Romanuk, M.; Sorm, F. *Insect hormones and bioanalogues* 1974, 170.

41 Manville, J.F. *Can. J. Chem.* 1975, 53(11), 1579.

42 Manville, J.F. *Can. J. Chem.* 1976, 54, 2365.

43 Manville, J.F.; Kriz, C.D. *Can. J. Chem.* 1977, 55(13), 2547.

44 Manville, J.F.; Bock, K.; Von Rudloff, E. *Phytochemistry* 1977, 16(12), 1967.

45 Numata, A.; Hokimoto, K.; Takemura, T.; Matsunaga, M.R. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31(2), 436.

BIBLIOGRAFIA

46 Barrero, A.F.; Sanchez, J.F.; Alvarez-Manzaneda, E.J.; Muñoz Dorado, M. *Phytochemistry* 1989, 28(10),2617.

47 Ribo, J.M.; Mitja, M.R.; Reventos, J. *Phytochemistry* 1974, 13(8), 1614.

48 Ribo, J.M.; Reventos, J.; Serra, A.M. *Phytochemistry* 1977, 16(6), 767.

49 Bol'shakova, V.I.; Demenkova, L.I.; schmidt, E.N.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. soedin.* 1987, (2), 212-14

50 Eric, P.S. *Can. J. Chem.* 1967, 45(13), 1588-90.

51 Gray, P.S.; Mills, J.S. *J. Chem. Soc. suppl.* N°1 1964, 5822-25.

52 Bardyshev, I.I.; Degtyamenko, A.S. *Akad. Nauk. B.S.S.R. Ser. Khim. nauk* 1978, (3), 54-7.

53 Schmidt, E.N.; Isaeva, Z.A.; Dubovenco, Zh.V.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin.* 1981, (3), 395-6.

54 Chirkova, M.A.; Gorbunova, A.E.; Lisina, A.I.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. soedin. Akad. Nauk. USSR* 1966, 2(7), 99-104.

55 Chirkova, M.A.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin.* 1969, 5(4), 247-51.

56 Pentegova, V.A.; Schmidt, E.N.; Raldugin, V.A. *Terisy. Dokl-Sov-Indiiskii. Simp. Khim. Prir. Soedin 5th.* 1978 F2.

57 Degtyarenko, A.S.; Biunova, E.F.; Pertsovskii, A.L.; Izotova, L.V.; Antonov, V.I.; Yagodin, V.I. *Khim. Drev.* 1988, (2), 109-11

58 Micko, Hashi *Nippon Mokurai gokkaishi* 1961, 7, 98-101.

59 Anthony, H.; Conner, J.; Rowe, W. *Phytochemistry* 1976, 15, 1949-51.

60 Muller, J.C.; Ourisson, G. *Phytochemistry* 1974, 13(8), 1615-16

61 Steglich, W.; Klaar, M.; Zechlin, L.; Hecht, H.J. *Angew. Chem.* 1979, 91(9), 751.

62 Hasegawa, S.; Kaneko, N.; Hirose, Y. *Phytochemistry* 1987, 26(4), 1095-99.

63 Shinichi, M.T.; Kaneko, N.; Hirose, Y.; Litaka, Y. *Tetrahedron.* 1987, 43(8), 1775-84.

64 Rogers, I.H.; Grierson, D. *Wood Fiber.* 1972, 4(10, 33-7.

65 Allan, F.; Kutney, J.P.; Trotter, J.; Westcott, N.D. *Tetrahedron Lett.* 1971, (3), 283-6.

66 Matsunaga, S.; Okad, J.; Uyco, S. *Chem. Commun* 1965, (21), 525-7.

67 Hasegawa, S.; Miura, T.; Hirose, Y.; Itaka, Y. *Chem. Lett.* 1985, (10), 1589-92.

68 Mamal, K.; Pathak, R.P.; Khetwal, K.S. *Indian Drugs* 1987, 24(5), 232.

69 Raldugin, V.A.; Kukina, T.P.; Yaroshenko, N.I.; Pentegova, V.A. *Khim. prir. Soedin* 1987, (2), 306-7.

70 Raldugin, V.A.; Shevtsov, S.A.; Yaroshenko, N.I.; Gatilov, Yu.V.; Bagryanskaya, I.Yu.; Demenkova, L.I.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1987, (6), 824-31.

71 Shevtsov, S.A.; Raldugin, V.A. *Kihm. Prir. Soedin* 1989, (2), 212-19.

72 Shevtsov, S.A.; Raldugin, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1988, (3), 364-71.

73 Raldugin, V.A.; Gatilov, Yu.V.; Raybalova, T.V.; Rashkes, Ya.V. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (6), 688-96.

BIBLIOGRAFIA

74 Raldugin, V.A.; Sudakova, O.V.; Bol'shakova, V.I.; Yaroshenko, N.I.; Schmidt, E.N.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (4), 517-18.

75 Raldugin, V.A.; Gatilov, Yu.V.; Bagryanskaya, I.Yu.; Yaroshenko, N.I. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (5), 584-8.

76 Roshchin, V.I.; Raldugin, V.A.; Baranova, R.A.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (5), 648-9.

77 Raldugin, V.A.; Shevtsov, S.A.; Roshchin, V.I.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1988, (6), 816-20.

78 Yaroshenko, N.I.; Raldugin, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1989, (2), 220-5.

79 Raldugin, V.A.; Shevtsov, S.A.; Shakirov, M.M.; Roshchin, V.I.; Pentegova, V.A. *Khim. Prir. Soedin* 1989, (2), 207-12.

80 Chakrabortty, T.; Nandy, A.; Poddar, G.; Pyrek, J.S. *Fitoterapia* 1987, 58(1), 56-7.

81 Gan, L.; Chen, Y.; Han, X. *Youji Huaxue* 1986, (1), 37

82 Gan, L.; Chen, Y. *Phytochemistry* 1986, 25(6), 1437-41

83 Gan, L.; Han, X.; Chen, Y. *Phytochemistry* 1986, 25(10), 2389-93.

84 Svechnikova, A.N.; Umarova, R.V.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1982, (2), 204-8.

85 Svechnikova, A.N.; Umarova, R.V.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1982, (2), 208-11.

86 Svechnikova, A.N.; Umarova, R.V.; Abdullaev, N.D.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1982, (5), 629.

87 Svechnikova, A.N.; Umarova, R.V.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1983, (3), 312-15.

88 Svechnikova, A.N.; Umarova, R.V.; Abdullaev, N.D.; Gorovits, M.B.; Gorovits, T.T.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1983, (4), 460-3.

89 Svechnikova, A.N; Umarova, R.V.; Gorovits, M.B.; Seitanidi, K.L.; Rashkes, Ya.V.; Yagudaev, M.R.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1981, (1), 67-76.

90 Huikang, W.; Kan, H.; Jailin, Y. *Zhong Cao Yao* 1987, 18(1), 9-11.

91 Alaniya, M.D.; Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Kemertelidze, E.P.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1983, (3), 332-9.

92 Alaniya, M.D.; Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Kemertelidze, E.P.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1984, (4), 477-81.

93 Kitagawa, I.; Huikang, W.; Masayuki, S.; Yoshikawa, M.; Tagaki, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 3(2), 698.

94 Kitagawa, I.; Huikang, W.; Saito, M.; Tagaki, A.; Yoshikawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 3(2), 709-15.

95 Osaka, Y.; Kenkyosho, K.K. *Jpn. Kokai Tokkyokoho JP.* 57,165,400, 12 Oct 1982.

96 Cao, Zh.; Yu, J.; Gan, L.; Chen, Yu. *Huaxue Xuebao.* 1985, 43(6), 581-5.

97 Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1983, (2), 180-5.

98 Isaev, M.I.; Gorvits, M.b!; Gorovits, T.T.; Abdullaev, N.D.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1983, (2), 173-80.

99 Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1983, (4), 457.

BIBLIOGRAFIA

100 Isaev, M.I.; gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1983, (5), 587.

101 Agzamova, M.A.; Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (6), 719.

102 Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1988, (1), 136-7.

103 Fadeev, Yu.M.; Akimov, Yu.A.; Kintya, P.K.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1987, (6), 817-24.

104 Fadeev, Yu.M.; Isaev, M.I.; Akimov, Yu.A.; Kintya, P.K.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1988, (1), 73-6.

105 Agzamova, M.A.; Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. 1987, (6), 837-42.

106 Alaniya, M.D. *Izv. Akad. Nauk Gruz. SSR Ser. Khim.* 1988, 14(1), 73-4.

107 Agzamova, M.A.; Isaev, M.i.; Mal'tsev, I.I.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin.* 1988, (6), 882-3.

108 Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1988, (6), 880-2.

109 Agzamova, M.A.; Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (1), 117.

110 El-sebakhy, N.; Waterman, P.G. *Planta Med.* 1985, (4), 350-2.

111 Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Yagudaev, M.R.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1981, (5), 572-81.

112 Ionkova, I.; Panova, D. *F.E.C.S. int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. [Proc]* 3rd 1985, (Pub 1987), 4, 286-93.

113 Isaev, M.I.; Umarova, R.V.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1985, (2), 218.

114 Agzamova, M.A.; Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (6), 719.

115 Agzamova, M.A.; Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (4), 455.

116 Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1982, (4), 458.

117 Linde, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1967, 300(10), 885

118 Kusano, G.; Hojo, S.; Kondo, Y.; Takemoto, T.; *Chem. Pharm. Bull.* 1977, 25, 3182.

119 Sakurai, N.; Kimura, O.; Inoue, T.; Nagai, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1981, 29(4), 955-60.

120 Kimura, O.; Sakurai, N.; Nagai, M.; Inoue, T. *Yukagaku Zhasshi* 1982, 102(6), 538-45.

121 Kimura, O.; Sakurai, N.; Inoue, T. *Yukagaku Zasshi* 1983, 103(3), 293-9.

122 Sakurai, N.; Inoue, T.; Nagai, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1976, 24, 3220.

123 Takemoto, T.; Kusanu, G. *Yukagaku Zasshi* 1967, 87(12), 1569-72.

124 Takemoto, T.; Kusano, G. *Yukagaku Zasshi* 1968, 88(5), 623-26.

125 Gromova, A.S.; Lutskii, V.I.; Semenov, A.A.; Denisenko, V.A.; Isakov, V.V. *Khim. Prir. Soedin* 213

126 Ganenko, T.V.; Isaev, M.I.; Gromova, A.S.; Abdullaev, N.D.; Semenov, A.A.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (3), 341.

127 Rakhimov, K.D.; Verminechev, S.M.; Lutskii, V.I.; Gromova, A.S; Ganenko, T.V.; Semenov, A.A. *Khim. Farm. Zh.* 1987, 21(12), 1434-36.

BIBLIOGRAFIA

128 Gromova, A.S.; Lutskii, V.I.; Semenov, A.A.; Denisenko, V.A.; Isakov, V.V. *Khim. Prir. Soedin* 1984, (2), 207-13.

129 Semenov, A.A. *F.E.C.S. Int. Conf. Chem. Bioltechnol. Biol. Act. Nat. Prod. [Proc]* 3rd 1985 (Pub 1987) 3, 394-408.

130 Semenov, A.A.; Lutskii, V.I.; Gromova, A.S.; Slavyanov, E.V.; Biyushkin, V.N. *Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. [Proc]* 1st, 1981, 3(1), 135-9.

131 Ganenko, T.V.; Isaev, M.I.; Gorovits, M.B.; Abdullaev, N.D.; Lutskii, V.I.; Semenov, A.A.; Abubakirov, N.K. *khim. Prir. Soedin* 1985, (3), 370-5

132 Ganenko, T.V.; Isaev, M.I.; Lutskii, V.I.; Semenov, A.A.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (1), 66-71.

133 Ganenko, T.V.; Isaev, M.I.; Gromova, A.S.; Abdullaev, N.D.; Lutskii, V.I.; Larin, M.F.; Semenov., A.A.; Gorovits, M.B.; Abubakirov, N.K. *Khim. Prir. Soedin* 1986, (3), 312-20.

134 Inoue, T.; Sakurai, N.; Nagai, M.; Peigen X. *Phytochemistry* 1985, 24(6), 1329-31.

135 Bombardelli, E.; Bonati, A.; Gabetta, B.; Martinelli, E.M.; Mustich, G.; Danieli, B, *Phytochemistry* 1975, 14, 2661.

136 Pegel, K.H.; Rogers, C.B. *Tetrahedron lett.* 1976, 4299.

137 Lakshminarayana, V.; Murty, Y.L.N.; Row, L.R. *Indian J. Chem. SectB* 1982, 21B(3), 179-82.

138 Osborne, R.; Pegel, K.H. *Phytochemistry* 1984, 23(3), 635-7.

139 Osborne, R.; Pegel, K.H. *S. Afr. J. Chem.* 1985, 38(3), 83-6.

140 Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Verotta, L. *Phytochemistry* 1986, 25(1), 191-3.

141 Sakurai, N.; Nagai, M.; Nagase, H.; Kawai, K.; Inoue, T.; Peigen, X. *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34(2), 582-9.

142 Rogers, C.B.; Thevan, I. *Phytochemistry* 1986, 25(7), 1759-61.

143 Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Ricca, G.; Verotta, L. *Phytochemistry* 1987, 26(4), 1101-5.

144 Kong, L.; Shao, C.; Xu, J. *Zhong Caoyao* 1988, 19(11), 482-6.

145 Rogers, C.B. *Phytochemistry* 1988, 28(1), 279-81.

146 Carr, J.D.; Rogers, C.B. *S. afr. J. Bot.* 1987, 53(2) 173-6.

147 Pegel, K.H.; Rogers, C.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*1 1985, (8), 1711-15.

148 Matsubara, C.; Romo de Vivar, A. *Phytochemistry* 1985, 24(3), 613-15.

149 Dominguez, X.A.; Ellmauerer, E.; Sanchez, H; Franco, O.R.; Verde, S.J. *Rev. Latinoam. Quim.* 1988, 19(3-4), 144.

150 Herz, W.; Watanabe, K.; Kulantharvel, P.; Blount, J.F. *Phytochemistry* 1985, 24(11), 2645-54.

151 Piancateli, G. *Gazetta* 1971, 101, 139.

152 Hook, F.; Talapatra, B.; Basak, A.; Talapatra, S.K. *Indian J. Chem. SectB* 1982, 21B(1), 76-8.

153 Xu, R; Qin, G.; Zhu, D.; Fan, Zh.; jiang, Fu.; Zhang, B.; Wang, J.; Wang, Y. *Huaxue Xuebao* 1987, 45(3), 301-4.

BIBLIOGRAFIA

154 Scholman, W.W.Jr.; Hively, R.A.; Krishen, Anoupi, A.M. *J. Agric. Food. Chim.* 1983, 31(4), 873-6.

155 Isman, M.B.; Rodriguez, E. *Phytochemistry* 1983, 22(12), 2709-13.

156 Scholman, W.W.Jr.; Garrot, D.J.Jr.; Ray, D.T.; Bennett, D.J. *J. Agric. Food Chem.* 1986, 34(2), 179.

157 Romo de Vivar, A.; Matsubaru, C. *Rev. Latinoam. Quim.* 1986, 17(1-2), 7-9.

158 Jakupovic, J.; Pathac, V.P.; Bohlmann, F.; Dominguez, A. *Phytochemistry* 1987, 26(3), 761-4.

159 Talapatra, B.; Chandhuri, P.K.; Mallik, A.K.; Talapatra, S.K.; *Phytochemistry* 1983, 22(11), 2559.

160 Tabacchi, R.; Carnew, J.; Quellet, CH!; Tsoupras, G. *Dev. Food Sci.* 1988, 18 (Flavors Fragances), 447-68.

161 Stefano, C.; Enrico, M. *Ann. Chim.* 1967, 57(5), 522.

162 Lao, A.; Fujimoto, Y.; Tatsuno, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32(2), 723-7.

163 Kojima, Y.; Djamal, S.; Kayama, T. *Mokuzai Gakkaishi* 1985, 31(4), 312-15.

164 Gao, F.; Mabry, T.J.; Bohlmann, F.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* 1986, 25(6), 1489-91.

165 Cheung, H.T.; Wong, C.S.; Yan, T.C. *Tetrahedron Letters* 1969, 5077.

166 Takahashi, K.; Takani, M. *chem. Pharm. Bull.* 1975, 23, 538.

167 Bohlmann, F.; Misra, L.N.; Jakupovic, J.; King, R.M. ; Robinson, H. *Phytochemistry* 1985, 24(9), 2029-36.

168 Chen, Y.; Yue, J.; Hua, S.; Gaodeng, X. *Huaxue Xuebao* 1987, 8(5), 447-8.

169 Boishoer, D.D. *Plant Cell. Rep.* 1983, 2(3), 137-9.

170 Bohlmann, F.; Jakupovic, J.; Ahmed, M.; Schuster, A. *Phytochemistry* 1983, 22(7), 1623-36.

171 Picard, H.; Guyot, B.; Vincent, J.c. *Cafe Cacao The* 1984, 28(1), 47-62.

172 Gaydou, E.M.; Bouchet, P. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1984, 61(10), 1589-93.

173 Kujimoto, J.; Mizobata, M.; Yoshida, H.; Shibahara, A. *Yukagaku* 1984, 33(8), 518-22.

174 Malshima, K.; Hayashi, N.; Muratami, T.; Takahashi, F.; Komae, H. *J. Chem. Ecol.* 1985, 11(1), 1-9.

175 Anjaneyulu, V.; Prasad, K.; Harischandra, R.; Connlly, J.D. *Phytochemistry* 1985, 24(10), 2359-67.

176 De Pascual, T.J.; Urones, J.G.; Marcos, I.S.; Basabe, P.S.; Cuadrado, M.J.; Fernandez, M.R. *Phytochemistry* 1987, 26(6), 1767-76.

177 Lui, Y. *Huaxue Xuebao* 1988, 46(5), 465-71.

178 Gupta, M.M.; Singh, S.B.; Shukla, Y.N. *Planta Med.* 1988, 54(3), 268.

179 Bianchini, J.P.; Gaydou, E.M.; Rafaralahitsimba, G.; Waegell, B.; Zhahra, J.P. *Phytochemistry* 1988, 27(7), 2301-4.

180 Lercker, G.; Cocchi, M.; Torchetto, E. *Riv. Ital. Sostanze Grasse* 1988, 65(1), 1-6.

181 Anjaneyulu, A.S.R.; Murty Y.L.N.; ROW, L.R. *Current Sci.* 1977, 46, 141.

182 Purushothaman, K.K.; Sarada, A.; Venkatanarasimbah, M, *Indian J. Chem. SectB* 1983, 22B(8), 820-1.

183 Lao, A.; Fujimoto, Y.; Tatsuno, T. *Yukagaku Zasshi* 1983, 103(6), 696-9.

184 Markova, N.P.; Roshchin, V.I.; Kovalev, V.E. *Khim. Drev.* 1983, (4), 51-5.

BIBLIOGRAFIA

185 Anjaneyulu, V.; Sambasiva, R.G.; Harischandra, R.K.; Prasad, K. *Indian J. Pharm. Sci.* 1983, 45(2), 91-3.

186 Arai, Y.; Masuda, K.; Ageta, H. *Shoyakugaku Zasshi* 1984, 38(1), 53-8.

187 Falsone, G.; Schneider, C. *Z-Natuforsch. B. Anorg. Chem. Org. Chem.* 1985, 40B(4), 553-5.

188 Shang-Jiang, D.; Gariboldi, P.; Jommi, G. *Planta Med.* 1986, (4), 317-20.

189 Anjaneyulu, A.S.R.; Raju, S.N. *J. Indian Chem. Soc.* 1987, 64(5), 323-4.

190 Lai, J.; Wang, S.P.; Huang, K.F.; Wu, T.S. *Proc. Natl. Sci. Repub. China PartA. Phys. Sci. Eng.* 1987, 11(3), 203-8.

191 Miralles, J. *Rev. Fr. Corps. Gras* 1981, 28(9), 367.

192 Yan, M.; Guan, Z. *Xuebao* 1983, 25(3), 254-63.

193 Mukherjee, K.S.; Badriddoza, S. *J. Indian Chem. Soc.* 1981, 58(1), 97-8.

194 Kohle, J.N.; Bhaskar, A.; Bringi, N.F. *Lipids* 1981, 16(10), 775-6.

195 Bohlmann, F.; Zdero, C.; Robinson, H.; King, R.M. *Phytochemistry* 1981, 20(7), 1631-4.

196 Vishwakarma, R.A.; Kapil, R.S.; Popli, S.P. *Indian J. Chem. SectB* 1983, 22B(6), 612-13.

197 Isman, M.B.; Rodriguez, E. *Phytochemistry* 1983, 22(12), 2709-13.

198 Tachi, Y.; Taga, S.; Kamano, Y.; Komatsu, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1971, 19, 2193.

199 Ageta, H.; Arai, Y. *Shoayakugaku Zasshi* 1984, 38(1), 46-52.

200 Ageta, H.; Arai, Y. *Phytochemistry* 1984, 23(12), 2875-84.

201 Govendhan, C.; Reddy, R.; Prasad, S.T. *Phytochemistry* 1984, 23(2), 411-13.

202 Rofi, R.D.; Pomilio, A.B. *J. Nat. Prod.* 1987, 50(4), 767-84.

203 Lin, L.Y.L.; Kuoli, C. *Kuoiyaoyen Chin Soyenchin Paokao* 1985, (July), 115-28.

204 Jakupovic, J.; Chan-Thi, T.N.; Fischer, N.H. *Phytochemistry* 1986, 25(5), 1223-4.

205 Li, L.; Xue, H. *Planta Med.* 1986, (6), 492-3.

206 Takata, R.H.; Scheur, P.J. *Tetrahedron* 1976, 32, 1077.

207 Sanusi, Dj.; Enshurin, K.H. *Hokkaido Diayaku Nagakubu* 1985, 42(3), 647-719.

208 Tarmaeva, 'z.'v.; Belova, N.V. *Khim. Prir. Soedin* 1980, (6), 855.

209 Connor, H.E.; Purdie, A.W. *N. Z. J. Bot.* 1981, 19(2), 161-7.

210 Cattel, L.; Balliano, G.; Caputo, O.; Viola, F. *Planta Med.* 1981, 41(4), 328-36.

211 Waller, G.R.; Mangiafico, S.; Foster, R.C.; Lawrence, R.H.Jr. *Planta Med.* 1981, 42(4), 344-55.

212 Takagi, T.; iida, T. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1980, 57(10), 326-30.

213 Rizk, A.M.; Hammouda, F.M.; El-Shamy, A.M.; El-Missiry, M.M. *Fitoterapia* 1980, 51(6), 313-16.

214 Baas, W.J.; Warmaar, F.; Niemann, G.J. *Acta Bot. Neerl.* 1981, 30(4), 257-63.

215 Itoh, T.; Yoshida, K.; Yatsu, T.; Tamura, T.; Matsumoto, T.; Spencer, G.F. *J. Am. Oil Soc.* 1981, 58(4), 545-50.

BIBLIOGRAFIA

216 Lakshminarayana, V.; Murty, Y.L.N.; Row, L.R. *Org. Magn. Reson.* 1981, 17(1), 77-8.

217 Laonigro, G.; Adinolfi, M.; Barone, G.; Lanzetta, R.; Mangoni, L. *Gazz. Chim. Ital.* 1982, 112(7-8), 273-5.

218 Majumder, P.J.; Pal, A. *Phytochemistry* 1985, 24(9), 2120-2.

219 Jain, M.P.; Singh, J. *Indian Drugs* 1987, 24(5), 273.

220 Majumder, P.J.; Pal, A.; Lahiri, S. *Indian J. Chem. SectB* 1987, 26B(4), 297-300.

221 Kobayashi, K.; Furuse, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP.* 63,104,948 (10 May 1988).

222 Kostova, I.N.; Pardeshi, N.; Rangaswami, S. *Indian J. Chem.* 1977, 15B, 811.

223 Konno, Ch.; Seito, T.; Oshima, Y.; Hikino, H.; Kabuto, Ch. *Planta Med.* 1981, 42(3), 268-74.

224 Morelli, I.; Pistelli, L.; Catalano, S. *Fitoterapia* 1981, 52(1), 45-7.

225 Ageta, H.; Arai, Y. *Chem. Lett.* 1982, (6), 881-4.

226 Itoh, T.; Shigemoto, T.; Shimizu, N.; Tamura, T.; Matsumoto, T. *Phytochemistry* 1982, 21(9), 2414-15.

227 Balliano, S.; Caputo, O.; Viola, F.; Delprimo, L.; Cattel, L. *Lipids* 1983, 18(4), 302-15.

228 Chen, Yu.M.; Chang, Tch.Chou. *J. Chim. Chem. Soc.* 1983, 30(3), 189-94.

229 Buschi, C.A.; Pomilio, A.B. *An. Asoc. Quim. Argent.* 1983, 71(2-3), 319-25.

230 Laxman, R.K.; Ramraj, S.K.; Nath, A.R.; Subba, T.V.P.R.; Sundararamaiah, T. *Phytochemistry* 1986, 25(1), 277-8.

231 Catalano, L.S.; Marsili, A.; Morelli, I.; Pistelli, L. *Essenze Deriv. Agrum.* 1987, 57(1), 41-3.

232 Raederstorff, D.; Rohmer, M. *Biochem. Biophys. Acta.* 1988, 960(2), 1909.

233 Bhat, V.S.; Joshi, V.S.; Nanavati, D.D. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23(49), 5207-10.

234 Srivastava, S.; Aguihotu, V.K. *J. Nat. Prod.* 1985, 48(3), 496-7.

235 Talapatra, B.; Mallik, A.K.; Talapatra, S.K. *Tetrahedron* 1986, 42(2), 675-80.

236 Biswas, K.M.; Mallik, H. *Phytochemistry* 1986, 25(7), 1727-30.

237 Anjaneyulu, A.S.R.; Raju, S.N. *Phytochemistry* 1987, 26(10), 2805-10.

238 Akihisa, T.; Yano, K.; Kawaguchi, R.; Yokota T.; Tamma, T.; Matsumoto, T. *Yukagaku* 1988, 37(2), 126-9

239 Luecke, J.; Khan, M.A.; Voelter, W. *Z. Naturforsch. B: Anorg. Chem. Org. Chem.* 1985, 405(5), 702-3.

240 Provan, G.J.; Waterman, P.G. *Phytochemistry* 1988, 27(12), 3841-3.

241 Laonigro, G.; Siervo, F.; Lanzetta, R.; Adinolfi, M.; Mangoni, L. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21(32), 3109

242 Ritchie, E.; Senior, R.G.; Taylor, W.C. *Austral. J. Chem.* 1969, 22, 2371.

243 Mahato, S.B.; Banerjee, S.K.; Chakravarti, R.N. *Phytochemistry* 1971, 10, 1351.

244 Sunder, R.; Ayengar, K.N.N.; Rangaswani, S. *J. C.S. Perkin I* 1976, 117.

245 Anjaneylu, V.; Rao, G.S.; Connolly, J.D. *Phytochemistry* 1985, 24(7), 1610-12.

BIBLIOGRAFIA

246 Afza, N.M.A.; Siddiqui, S.P. *J. Sci. Ind. Res.* 1979, 22, 173.

247 Itoh, T.; Shimizu, N.; Tamura, T.; Matsumoto, T. *Phytochemistry* 1981, 20, 1353.

248 Khan, A.; Ahmed, Z.; Kazml, N. Ul-hussain; Malik, A. *Planta Med.* 1987, 53(6), 577.

249 Andretti, G.D.; Bocelli, G.; Sgarabotto, P. *J.C.S. Perkin II* 1978, 605.

250 Waterman, P.D.; Mohammad, I. *Phytochemistry* 1984, 23(9), 2077-9.

251 Rarushothaman, K.K.; Sarada, A.; Saraswathy, A. *Indian Drugs* 1987, 24(8), 383-5.

252 Sakakibara, J.; Hotta, Y.; Yasue, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1975, 23, 460.

253 Bhakuni, D.S.; Jain, S.; Gupta, S. *Tetrahedron* 1986, 42(2), 675-80.

254 Cascon, S.C.; Moura, L.L.; Lago Regina, C.A. *Acta amazonica* 1979, 9(4), 787-9.

255 Miralles, J. *Rev. Fr. Corps Gras* 1982, 29(2), 79-80.

256 Rustaiyan, A.; Niknejad, A.; Sharif, Z.; Izaddoost, M. *Fitoterapia* 1982, 53(4), 143-4.

257 Willuhn, G.; May, S. *Planta Med.* 1982, 46(3), 153-8.

258 Frega, N.; Conte, L.S.; Lercker, G.; Carnacini, A. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment* 1984, 13(9), 211-14.

259 Strocchi, A. *Riv. Ital. Sostanze Grasse* 1987, 64(10), 401-9.

260 Vishnoi, S.P.; Shoeb, A.; Kapil, R.S. *Planta Med.* 198, 54(1), 40-1.

261 Akihisa, T.; Inada, Y.; Ghosh, P.; Thakar, S.; Rosenstein, F.; Tamura, T.; Matsumoto, T. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1988, 65(4), 607-10.

262 Cocallemen, S.; Farines, M.; Fail, H.; Soulier, J.; Morin, O. *Rev. Fr. Corps Gras* 1988, 35(3), 105-10.

263 Seo, S.; Uomori, A.; Yoshimura, Y.; Takeda, K.; Seto, H.; Ebizuka, Y.; Noguchi, H.; Senkawa, U. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* 1989, 84(2), 261-3.

264 Barrero, A.F.; Riu, M.V.; Ramirez, A.; Altarejos, J. *An. Quim. Sec. C.* 1988, 84(2), 203-6.

265 Lusby, W.R.; Oliver, J.E.; Hikibben, G.H.; Thompson, M.J. *Lipids* 1987, 22(2), 80-3.

266 Takaoka, D.; Mtsuo, A.; Hayashi, S. *Phytochemistry* 1987, 26(2), 429-31.

267 Barroso, J.; Neves, H.; Chaves, P.; M-Salome, S. *Newphytol.* 1987, 106(1), 147-52.

268 Jakupovic, J.; Castro, V.; Bohlmann, F. *Phytochemistry* 1987, 26(7), 2011-17.

269 Seo, S.; Uomori, A.; Takayama, Y.; Santawa, U.; Nogushi, H.; Seto, H.; Tennen, Yu.T.K. *Yoshishu* 1987, 29, 177-84.

270 Willuhn, G.; Schneider, R. *Arch. Pharm.* 1987, 320(5), 393-6.

271 Lampugnani, F. *S. P. A. Belg. B.E.* 1,000,036 (C1.C11B) 24 Nov. 1987.

272 Saranpaa, P.; Nyberg, H. *Trees (Berlin0* 1987, 1(2), 82-7.

273 Afza, N.; Qureshi, I.H.; Ahmad, Y. *J. Chem. Soc. Pak.* 1987, 9(4), 627-8.

274 Zhmyrto, T.G.; Gheshenkova, A.I.; Zegel'man, A.B.; Andronov, N.A. *Khim. Prir. Soedin* 1987, (2), 231-4.

275 Ketola, M.; Luomala, E.; Pihlaga, K.; *Nyronen, T. Fuel.* 1987, 66(5), 600-6.

BIBLIOGRAFIA

276 Seo, S.; Uomori, A.; Yoshimora, Y.; Sankawa, U.; Ebizuka, Y.; Seto, H.; Takeda, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* 1987, 24 1876-8.

277 Conti, L.; Marchetti, M.; Usai, M.; Botteghi, C. *Phytochemistry* 1988, 27(3), 791-4.

278 Brindle, P.A.; Kuhn, P.J.; Threlfall, D.R. *Phytochemistry* 1988 27(1), 133-50.

279 Garbuzov, A.G.; Medvedev, F.A.; Levachev, M.M.; Khcortsilava, D.I.; Tkeshelashvili, Ch.F.; Gogiya, V.T. *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 1988, 24(3), 419-21.

280 Ali, M.; Qadry, J.S. *Curr. Sci.* 1988, 57(10), 550-1.

281 Nes, W.D.; Schmidt, J. *Phytochemistry* 1988, 27(6), 1705-8.

282 Reish, J.; Pdpetsching, E. *Sci. Pharm.* 1988, 56(2), 129-31.

283 Kajimoto, G.; Takaoka, M.; Yoshida, H.; Shibahara, A. *Nippon Nogai Kagaku Kaishi* 1988, 62(4), 761-3.

284 Burger, A.E.C.; Devilliers, J.B.M.; Duplessis, L.M. *S. Afr. J. Sci.* 1987, 83(11), 733-5.

285 Ikuka, A.; Itokawa, H. *Phytochemistry* 1988, 27(9), 2813-15.

286 Ahmed, W.; Khan, A.; Malik, A. *Planta Med.* 1988, 54(5), 481.

287 Rao, B.V.K.; Murty, P.S.N.; Chakraborty, M.K.; Severson, R.F. *J. Indian Chem. Soc.* 198, 65(12), 855-8.

288 Barton, G.A.; Gardner, G.A.F. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 322-3.

289 Granados, R.; Rosell, M.L. *Anales Real. Soc. Españ. Fis. Quim. Sec. B* 1966, 62(4-5), 583-90.

290 Granados, R.; Acosta, J.E. *An. Quin.* 1960, 64(12), 1095-104.

291 Tyukavkina, N.A.; Medvedeva, S.A.; Ivanova, S.Z.; Voronov, V.K. *Khim. Prir. Soedin* 1972, (5), 674-5.

292 Tyukavkina, N.A.; Gromina, A.S.; Lutskii, V.I.; Chubarova, I.S. *Khim. Prir. Soedin* 1974, 10(1), 78-9

293 Leont'eva, U.G.; Modonova, L.D.; Tyukavkina, N.A. *Izv. S. b. Otd. Akad. Nauk* 1974, (4), 158-61.

294 Medvedeva, S.A.; Ivanova, S.Z.; Lutskii, V.I.; Keiko, V.V.; Tyukavkina, N.A. *Khim. Prir. Soedin* 1974, (3), 404.

295 Chubinidze, V.V.; Tukvadze, E.D. *Akad. Nauk Gruz. SSR* 1975, 78(2), 461-3.

296 Medvedeva, S.A.; Modonova, L.D.; Leont'eva, V.G.; Glazakova, V.N.; Tyukavkina, N.A. *Khim. Prir. Soedin* 1971, 7(1), 113-14.

297 Leont'eva, V.G.; Modonova, L.D.; Voronov, V.K.; Tyukavkina, N.A. *Khim. Prir. Soedin* 1976, (2), 162-6.

298 Leont'eva, V.G.; Modonova, L.D.; Tyukavkina, N.A.; Puntusova, E.G. *Khim. Prir. Soedin* 1977, (3), 337-41.

299 Leont'eva, V.G.; Modonova, L.D.; Tyukavkina, N.A.; Puntusova, E.G. *Khim. Drev.* 1978, (1), 100-2.

300 Ozawa, S.; Sasaya, T. *Mokuzai Gakkaishi* 1987, 33(9), 747-8.

301 Kowalski, M. *Planta Med. Phytother.* 1979, 13(2), 99-105.

302 Parker, N.H.; Mare, J.; McLachlan, D.G. *Phytochemistry* 1979, 18(3), 508-10.

303 Gromova, A.S.; Lutskii, V.I.; Ganenko, T.V.; Tyukavkina, N.A. *Khim. Drev.* 1978, (4), 103-5.

BIBLIOGRAFIA

304 Medvedeva, S.A.; Tyukavkina, N.A.; Ivanova, S.Z. *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSR. Ser. Khim. Nauk* 1974, (5), 111-14.

305 Tukvadze, E.D.; Chubinidze, V.V.; *Akad. Nauk Gruz SS*R 1976, 81(2), 473-6.

306 Chatterjee, A.; Kotoky, J.; Das, K.K.; Banerji, J.; Chakraborty, T. *Phytochemistry* 1984, 23(3), 704-5.

307 Tiwari, K.P.; minocha, D.K. *Phytochemistry* 1980, 19(11), 2501-3.

308 Granados, R.; Ribo, J.M.; Torres, E. *Phytochemistry* 1973, 12(6), 1496.

309 Granados, R.; Acosta, J.E. *An. Quim.* 1968, 64(12), 1095.

310 McCredie, R.S.; Ritchie, E.; Taylor, W.C. *Austral. J. Chem.* 1969, 22, 1011.

311 Jommi, G.; Verotta, L.; Gariboldi, P.; Gabetta, B. *Gazz. Chim. Ital.* 1988, 118(12), 823-6.

312 Bory, S. y Fetizon, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 570

313 Muñoz, Dorado, M., Tesis de Licenciatura, Universidad de Granada 1987.

314 Altarejos, J., Tesis Doctoral, Universidad de Granada 1989.

315 Wehrli, F.W. y Nishida, T. en "Fortschritte der chimie organischer Naturstoffe" Vol. 36, págs 55-81 Ed. Springer-Verlag Wien 1979.

316 Pascual, Teresa, J.; San Feliciano, A.; Tabernero, M.L.; Miguel del Corral, J.M.; Barrero, A.F. y Grande, M. *An. Quim.*, 1978, 74, 459.

317 Monaco, P.; Michelangelo, P. y Lucio, P. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28(39), 4609-10.

318 Barbara, Gigante, M.; Joáo, Marcelo-Curto; Lobo, A.M.; Sandaresan, P.; Alexandra, J.S.; Rzepa, H.S. y Williams, D.J. *J. Nat. Prod.* 1989, 52(1), 85-94.

319 Moore, R.N. y Lawrence, R.V. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 1438.

320 Schuller, W.H.; Moore, R.N. y Lawrence, R.V. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 1734.

321 Fujii, R. y Zinkel, D.F. *Phytochemistry*, 1984, 23(4), 875-78.

322 Herz, W.; Wahlberg, H.J.; Lloyd, W.D.; Schuller, W.H. y Hedrick, G.W. *J. Am. Chem. Soc.*1965, 30, 3190.

323 Moore, R.N. y Lawrence, R.V. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 458.

324 Sakseno, A.K. y Wong, J.K. *Ventron Alembic*, N°: 31, Sept 1983.

325 Carman, R.M. y Marty, R.A. *Austr. J. Chem.*, 1970, 37, 3263-4.

326 Shinichi, H.; Nobutada, K. y Yochiyuki, H. *Phytochemistry*, 1987, 26(4), 1095-99.

327 Kutney, J.P.; Grierson, D.S.; Knowles, G.D. y Westcott, N.D., *Tetrahedron,* 1973, 29, 13-20.

328 Andersen, M.H.; Syrdal, D.D. *y* Corahan, C., *Tetrahedron Lett.* 1972, 10, 905.

329 Pascual, Terese, J.; Barrero, A.F.; Caballero, M.C. y San Feliciano, A. *An. Quim.* 1978, 74, 966.

330 Castro, M.A., Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca 1990.

331 Itokawa, H.; Yoshimoto, S. y Morita, H. *Phytochemistry* 1988, 27(2), 435-8.

332 Mohanraj, S. y Herz, W. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 1362.

BIBLIOGRAFIA

333 Lange, G.L. y Lee, M. *Magn. Res. Chem.* 1986, 24, 656-8.

334 Ribo, J.M.; Mitja, M.R, y Rementol, J. *Phytochemistry* 1974, 13(8), 1614.

335 Gray, P.S. y Mills, J.S. *J. Chem. Soc.* 1964, 5822.

336 Suzuki, M.; Kurosawa, E. y Kurata, K. *Phytochemistry* 1988, 27, 1209.

337 Salido, S., Tesis de Licenciatura, Universidad de Granada 1988.

338 Atkinson, P.W. y Crow, W.D. *Tetrahedron* 1970, 26, 1935-41.

339 Ramos, J.M., Tesis de Licenciatura, Universidad de Granada 1989.

340 Barrero, A.F., Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca, 1975.

341 Jackman, L.M. y Sternhell, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" Ed. Pergamon Press Oxford, 1969.

342 Dahl, C.E.; Dahl, J.S.; Bloch, K. *Biochem-Biophys. Res. Commun* 1980, 92, 221.

343 Bloch, K. *Crc Crit. Rev. Biochem.* 1983, 4, 47.

344 Milon, A.; Nakatani, Y.; Kintzinger, J.P. y Ourisson, G. *Hel. Chim. Acta* 1989, 72, 1-12.

345 Belitz, H.D y Grosch, W. "Food chemistry", pág 128, Ed. Springer-Verlag 1987.

346 Manville, J.F. y Bock, K. *Org. Magn. Res.* 1977, 10(9), 596.

347 Manville, J.F. *Can. J. Chem.* 1975, 53(11), 1579.

348 Schuller, W.H. y Lawrence, R.V. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2563.

349 Rowe, J.W. y Scroggins, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 29, 1554.

350 Sayama, Y.; Kyogoku, K. y Murayama, H. *Agr. Biol. Chem.* 1971, 35(7), 1068-73.

351 Buckwalter, B.L.; Burfitt, I.R. y Nagel, A.A. *Helv. Chim. Acta* 1975, 58(6), 1567.

352 Bohlman, F. y Jakupovic, J. *Phytochemistry* 1979, 18, 1987.

353 Barrow, G.M. y Searles, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 1175.

354 Wahlberg, I.; Karlsson, K.; Nishida, T.; Cheng, K.P.; Enzell, C.R.; Berg, J.E. y Picotti, A.M. *Acta Chem. Scand.* B 31, 1977, 453-9.

355 Nakanishi, K. y Solomon, P.H. "Infrared Absorption Spectroscopy" Ed. Holden-Day San Francisco.

356 Mills, J.S. *J. Chem. Soc. C.* 1967, 2514.

357 Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J. y Simon, W. "Tablas para la elucidación estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos" Ed. Alhambra, Madrid, 1980.

358 Wahlberg, I.; Curvall, M. y Enzell, C.R. *Acta Chem. Scand.* B 32(4), 1978, 310.

359 Reich, H.J.; Jautelat, M.; Messe, M.T.; Weigert, F.S. y Roberts, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 7445.