

D-8-5-10

TD-EP

H-6  
2  
13

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Química Orgánica

Sesquiterpenos y fenilpropanoides  
de *Seseli vayredanum* FONT QUER

TESIS DOCTORAL

Pilar Arteaga Burón

Granada 1993

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA  
GRANADA  
N.º DOCUMENTO 613869449  
N.º COPIA 15857530

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
30 SET. 1993  
CO. DE DOCTORADO



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

CERTIFICA:

Que la Licenciada en Farmacia Dña. **Pilar Arteaga Burón**, ha  
realizado en este Departamento, bajo mi dirección y la de la  
Doctora Dña. M. MAR HERRADOR del PINO, Profesora  
Titular de dicho Departamento, el trabajo titulado: "Sesquiterpe-  
nos y Fenilpropanoides de *Seseli vayredanum* " FONT QUER,  
que presenta para optar al Grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en  
Granada, Septiembre de mil novecientos noventa y tres.



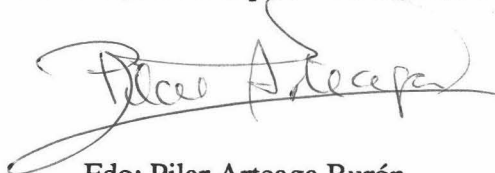
Fdo: Alejandro Fernández Barrero.



**Sesquiterpenos y Fenilpropanoides de *Seseli vayredanum* FONT QUER**

Memoria presentada por Pilar Arteaga Burón para optar al grado de Doctora en Farmacia.

Granada, 30 de Septiembre de 1993.



Fdo: Pilar Arteaga Burón

Los directores de la Tesis



Fdo: Alejandro Fernández Barrero

Catedrático de Química Orgánica  
de la Universidad de Granada



Fdo: M. Mar Herrador del Pino

Profesora Titular de Química Farmacéutica  
de la Universidad de Granada



A mis hijos Alejandro y Jesús.  
A Alejandro.  
A mi madre.





INDICE



1.	INTRODUCCION	1
2.	ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	7
2.1.	Utilidad y uso de las Umbelíferas	9
2.2.	Características fitoquímicas de Umbelíferas	12
	Azucares y polioles	12
	Fenilpropanoides, cumarinas, cromonas, flavonoides y otros compuestos relacionados	13
	Poliacetilenos y ftalidas	18
	Terpenoides	21
	Monoterpenos y sesquiterpenos	21
	Diterpenos	25
	Triterpenos	27
	Alcaloides y derivados nitrogenados	28
2.3.	Antecedentes fitoquímicos del Género <i>Seseli</i>	29
	Azucares y polioles	29
	Fenilpropanoides, cumarinas, cromonas, flavonoides y relacionados	29
	Policétidos	41
	Terpenoides y esteroides	42
3.	MÉTODOS Y RESULTADOS	49
3.1.	Determinación estructural de fenilpropanoides	53
	Caracterización de FP5	53
	Caracterización de FP6	55
	Caracterización de FP7	57
	Caracterización de FP1	57
	Caracterización de FP2	58
	Caracterización de FP8 y FP9	59
	Caracterización de FP3 y FP4	60
	Caracterización de FP10 y FP11	70
	Caracterización de FP12	71
3.2.	Determinación estructural de sesquiterpenos	72
	Caracterización de S1	72
	Caracterización de S3 y S4	73
	Caracterización de S5	79
	Caracterización de S2	83
	Caracterización de S6 y S7	93
	Caracterización de S13	95
	Caracterización de S12	97
	Caracterización de S8 y S9	101
	Caracterización de S10 y S11	102
3.3.	Determinación estructural de otros componentes	103
	Caracterización del esteroide E1	103
	Caracterización del esteroide E2	104
	Identificación del diterpeno D1	105
	Identificación del triterpeno T1	105
	Identificación del poliacetileno PA1	106
3.4.	Relaciones biogénicas entre eudesmanolidas y guayonolidas de <i>Seseli vayredanum</i>	108
3.5.	Actividad antimicrobiana de algunos metabolitos de <i>Seseli vayredanum</i>	112
4.	EXPERIMENTAL	113
4.1.	Técnicas generales	115
	Instrumentación	115
	Cromatografía	118
	Reacciones generales	119
4.2.	Composición química de las partes aéreas de <i>Se- seli vayredanum</i>	121
	Extracción y fraccionamiento	121

Aislamiento y caracterización	122
Estudio de la agrupación A <sub>9</sub> (FP1)	123
Estudio de la agrupación A <sub>10</sub> (FP2, FP3, FP4)	124
Estudio de la agrupación A <sub>11</sub> (FP5)	131
Estudio de la agrupación A <sub>12</sub> (FP6, FP8, FP9, D1, FP7, E1, S1)	133
Estudio de la agrupación A <sub>13</sub> (S2, E2)	141
Estudio de la agrupación A <sub>14</sub>	153
Estudio de la agrupación A <sub>15</sub> (S3, S4)	154
Estudio de la agrupación A <sub>16</sub> (S5, PA1)	163
Estudio de la agrupación A <sub>17</sub> (S6, S7, FP10, FP11)	171
Estudio de la agrupación A <sub>18</sub> -A <sub>19</sub> (T1, FP12)	179
Estudio de la agrupación A <sub>20</sub> (S8, S9)	183
Estudio de la agrupación A <sub>21</sub> (S10, S11)	187
Estudio de la agrupación A <sub>22</sub>	192
Estudio de la agrupación A <sub>23</sub> (S12)	194
Estudio de la agrupación A <sub>24</sub> (S13)	196
4.3. Correlación química entre S2 y S12	199
Preparación de S12 a partir de S2	199
Preparación de 6 a partir de S2	200
Oxidación de 6 con DMP.CrO <sub>3</sub>	202
Oxidación de 6 con CrO <sub>3</sub> /t-BuOOH	202
4.4. Correlación química entre S2 y S13	203
Preparación de S13 a partir de S2	203
5. ESPECTROS	211
6. CONCLUSIONES	363
7. BIBLIOGRAFIA	369

## 1. INTRODUCCION



Desde hace 10 años nuestro grupo de Investigación mantiene una línea de trabajo sobre la composición química de especies vegetales aromáticas y/o medicinales del Sur de la Península Ibérica y Norte de África, con el objetivo de conocer cuál es la estructura química de los principios olorosos y farmacológicamente activos.

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos sobre *Seseli vayredanum* (*Athamanta vayredana*), una especie perteneciente a la familia de las Umbelíferas y endémica de Andalucía. Esta planta presenta la particularidad de crecer sobre las rocas dolomíticas de zonas semidesérticas.

Las Umbelíferas son una familia que está constituida por más de 3000 especies agrupadas en tres subfamilias: Hydrocotylidae (34 géneros), Saniculoideae (9 géneros) y Apioideae (260 géneros). Esta última subfamilia se ha subdividido en ocho tribus: Echinophoreae, Scandiceae, Coriandreae, Smyrnieae, Peucedaneae, Laserpitieae y Dauceae

Son en general plantas herbáceas, aunque presentan cierta tendencia a la lignificación en algunas especies. Las inflorescencias generalmente dispuestas en umbelas simples ó compuestas y con menor frecuencia en capítulos. Las umbelas primarias generalmente llevan brácteas en su base, a modo de collar ó (involucro) que a veces también se presentan en las umbelas secundarias (bracteolas).

Las flores presentan un cáliz reducido, cinco pétalos libres, generalmente blancos y con menor frecuencia verdosos, rosáceos ó amarillentos, cinco estambres, ovario ínfero con dos carpelos, estilopodio con dos estilos y fruto con dos mericarpos con cinco ó nueve costillas longitudinales portadores de aceite esencial ó resina. Las costillas laterales y las dorsales a veces están extendidas en ala.

Las hojas sin estípulas tienen los peciolo abrazados al tallo y los limbos a menudo divididos.

*Seseli vayredanum* es una especie perenne de hasta 80 cm, multicaule, con tallos surcados y finamente pubescentes, hojas dispuestas fundamentalmente en la parte basal siendo escasas las caulinares, con 4-5 divisiones pecioladas (hasta 22 cm) y glabras, lóbulos de las hojas lineal-lanceoladas y acuminados con margen resuelto y longitud media de 20 x 1.5 mm. Vaina de las hojas triauriculada y plurinerviada con ancho margen escarioso pubescente aunque las de las hojas caulinares más finamente. Las inflorescencias son paniculares de

INTRODUCCION





## INTRODUCCION

umbelas compuestas, de largos peciolos ciliados. Involucro polifilo, con unas diez brácteas de 8-10 mm, linear-lanceoladas de borde escarioso, densamente ciliadas y más cortas que los radios. Estos en número de 13-16 de unos 6-18 mm, estriados y densamente ciliados. Involucro compuesto por numerosas bracteolas linear-subuladas, de 2.5-4.5 mm libres, ligeramente unidas en el extremo, densamente ciliadas y sobrepasando los radiolos. Pétalos blancos, acuminados y densamente ciliados. Fruto estrechamente elíptico con 5-6 costillas y densamente ciliado por cilios cortos.

## ECOLOGIA Y BIOGEOGRAFIA

Es una especie fusirícola y basófila, es decir, que se encuentra en fisuras y pequeñas oquedades de rocas calizas dolomíticas. Habitualmente se localiza en paredes verticales y extraplomos donde cada individuo forma una mata almohadillada de color verde oscuro. La comunidad vegetal en que se desarrolla es sumamente particular, hasta el punto de ser la especie característica de la asociación *Seselictum vayredani* (LOPEZ GUADALUPE Y ESTEVEZ, 1982).

Su corología abarca la franja costera que va, aproximadamente, desde el desfiladero de los Gaitanes ( Pantano del Chorro) y Nerja en Málaga, hasta la base occidental de la Sierra de Gádor en Almería.

A pesar de tal distribución, es una especie que nunca se encuentra expuesta a la acción del viento marino (ya que siempre se situa hacia el interior, a escasos kilómetros de la costa). Las poblaciones más importantes de la especie se sitúan donde se ha efectuado la recolección, es decir, en la base de la Sierra de Lújar, Barranco del Castillejo y del Guadalfeo (Granada).

Se ha considerado desde su descubrimiento como endémica del territorio indicado, aunque recientemente también se ha indicado su presencia en la zona costera mediterránea de Marruecos.

## ORIGEN

El biotipo de esta umbelífera, su posición taxonómica, distribución geográfica y ecológica señalan la especie como un paleoendemismo, proveniente casi con seguridad del

## INTRODUCCION

terciario, cuando las condiciones climáticas en Andalucía eran muy diferentes. Las épocas frías del cuaternario las pudo soportar gracias a su hábitat y a la proximidad del mar, ya que ambos factores atenuaron la acción del frío. Viene a confirmar esta afirmación el hecho de la escasísima variabilidad morfológica que presentan las diferentes poblaciones de la especie y su aislamiento taxonómico.

## TRATAMIENTO SISTEMÁTICO

*Seseli vayredanum* es un binomen propuesto por FONT QUER en recuerdo del botánico catalán Vayreda.

Las plantas objeto de la descripción original fueron recogidas en el desfiladero de los Gitanos (Málaga), casi al mismo tiempo otro botánico, Lacaita, recoge la misma planta en el Barranco de Castillejo (Granada) y se la envía a Pau, farmacéutico de Segorbe (Valencia) y excelente especialista de la flora española. Posteriormente (Lacaita loc. cit.) la planta se da como nueva con el nombre de *Athamanta lacaitae* Pau rex Lacaitae.

Desde el punto de vista de taxonomía botánica, el nombre publicado en primer lugar es el considerado válido, siempre que se ubique dentro de un género correcto. En cualquier caso conviene resaltar el hecho de que la ya por sí complicada familia de las *Umbeliferae*, es especialmente difícil de tratar sistemáticamente en algún género como *Seseli*. El que dos buenos botánicos como Font Quer y Pau asignaran la misma planta a géneros diferentes nos da idea de que la separación entre estos no es muy clara.

De hecho en una reciente revisión del género *Seseli* se considera que *Seseli vayredanum* debe pasar al género *Athamanta* debido a que tiene caracteres propios de este como el que sea "planta hirsuta, fruto estrechamente elíptico; inflorescencias en panícula de umbelas compuestas y hojas 4-5 pinnalisectas" y también posee características ecológicas y corológicas.

En cualquier caso para evitar problemas de nomenclatura se ha tomado el nombre originario recogido en la obra standar Flora Europea, siempre de acuerdo en que se debe aplicar los siguientes sinónimos:

*Athamanta lacaitae* Pau rex Lacaita *Athamanta vayredana* (Font Quer).

**2.ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS**



## UTILIDAD Y USOS DE LAS UMBELIFERAS

La utilidad de umbelíferas como plantas comestibles se conoce desde la antigüedad. Entre las comestibles French [1] cita 25 especies, siendo algunos ejemplos : la zanahoria (*Daucus carota subs. sativa*), el apio (*Apium graveolens*) y el hinojo (*Foeniculum vulgare var. azorium*).

Otras umbelíferas son usadas como especias para uso culinario y como aromatizantes en bebidas y confiteria [1-3]. Destacan el anís (*Pimpinella anisum*), la alcaravea (*Carum carvi*), semillas de apio (*Apium graveolens var. dulce*), el cilantro (*Coriandrum sativum*), el hinojo (*Foeniculum vulgare var. vulgare*), el levistico (*Levisticum officinale*), el perifollo (*Anthriscus cerefolium*), comino (*Cuminum cyminum*), el eneldo (*Anethum graveolens*), el perejil (*Petroselinum hortense*), la angélica (*Angélica archangélica*), el laserpicio (*Laserpitium siler*), etc.

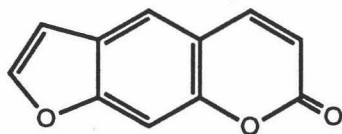
En perfumeria se usan varias especies del grupo anterior que son ricas en aceites esenciales.

El empleo en medicina popular y veterinaria es conocido desde antiguo. Así se han utilizado ampliamente para el tratamiento de trastornos gastrointestinales [1, 4-6], por otro lado el anís y la férula se emplean como anticatarrales, el *Eryngium maritimum* como diurético, el perejil como abortivo, la pimpinela blanca, como sedante, el comino como fungicida, etc. A ciertas umbelíferas se les atribuye propiedades anticancerígenas, aunque su efectividad no está confirmada [7]. Por el contrario si se ha demostrado actividad coronaria en especies como *Ammi visnaga*, cuyos frutos maduros han sido muy utilizados con éste fin en Egipto desde la Antigüedad. Su componente principal es la Kellina (2-metil-5,8-dimetoxifuranocromona), usado como tal actualmente en medicina.

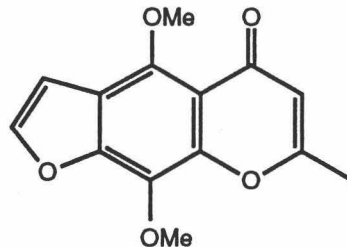
Las semillas de *Ammi majus* son usadas en Egipto como bronceadores[8]. Esta propiedad se debe a la presencia de furocumarinas lineales, sustancias que se emplean en

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

terapia PUVA [Psoraleno + irradiación UVA (320-380nm)] contra la psoriasis y vitiligo.



Psoraleno



Khellina

Las furocumarinas son también responsables de la fotodermatitis originada por contacto entre diferentes especies de umbelíferas y la piel húmeda (sudor), tras recibir irradiación solar [9]. Esta acción fotosensibilizadora es probablemente la acción farmacológica de las cumarinas que mejor se conoce. El mecanismo de acción parece ser que comienza cuando la fotocumarina bajo la influencia de la luz UV de longitud de onda apropiada (300-380nm), forma enlaces cruzados entre dos cadenas de la doble hélice de DNA a través de bases pirimidínicas. Esto produce una pérdida parcial de actividad en la síntesis de RNA y en la replicación del DNA [10-11].

Se ha descrito que estas furocumarinas pueden ser fototóxicas, mutagénicas y fotocancerígenas [12]. Así, la OMS reconoce que el uso de la terapia PUVA para psoriasis, puede relacionarse con la aparición de cáncer en la piel [13]. Por otra parte, se ha comprobado en un estudio con metilangelicinas que el isómero 4,5'-dimetilado tiene propiedades fotobiológicas semejantes a las del psoraleno, pero sin acción fototóxica [10,14].

De la raíz de *Bupleurum falcatum* se extraen polisacáridos útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunes [15].

Los aceites esenciales de *Stewartiella baluchistánica*, *Psammogeton canescens* y *Ducrosia anthifolia* muestran actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* y *Vibrio cholera* [16]. Los extractos de *Apium graveolens* y *Mentha piperita* tienen también acción antimicrobiana [17].

Entre las umbelíferas existen también especies muy tóxicas empleadas en distintos casos para preparar brebajes, envenenar flechas, etc. Los principios activos son alcaloides derivados de la piperidina (coniina, conicina) que corresponden a la cicuta mayor

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

(*Conium maculatum*). En otras, como la cicuta acuática (*Cicuta virosa*), cicuta menor (*Althusa cynapium*), nabo del diablo (*Oenanthe crocata*) los principios tóxicos son derivados poliacetilénicos (cicutoxina, oenanthoxina) [18].

Algunas umbelíferas son utilizadas por vía tópica contra las picaduras de insectos, erupciones, verrugas, etc.

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

## CARACTERISTICAS FITOQUIMICAS DE UMBELIFERAS

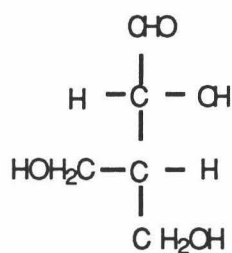
Los estudios fitoquímicos realizados sobre umbelíferas se han centrado fundamentalmente en la subfamilia *Apioideae* que tiene gran número de especies. Los componentes más característicos de umbelíferas son los terpenos de aceites esenciales y las cumarinas, aunque también se han encontrado otros metabolitos que pueden ser interesantes desde un punto de vista taxonómico.

Los componentes de umbelíferas se pueden agrupar en los siguientes tipos estructurales cuyos grupos más característicos se revisan a continuación:

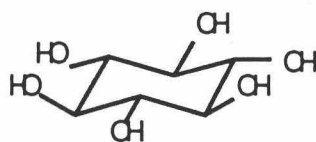
### I. AZUCARES Y POLIOLES

Este tipo de compuestos se localizan, fundamentalmente en raíces, abundando los oligosacáridos y ciclitoles [19].

Entre los azúcares destacamos umbeliferosa que es un trisacárido aislado por primera vez en ésta familia [20], el escilitol, detectado en numerosas especies de umbelíferas y la apiosa, pentosa aislada de *Apium graveolens*



Apiosa



Escilitol

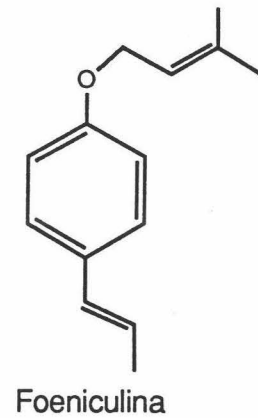
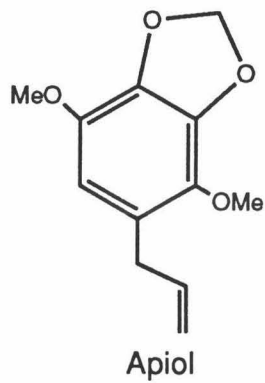
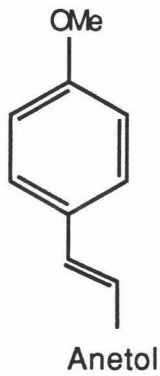
Gal(1a-2b)Glu(1a-2b)Frut

Umbeliferosa

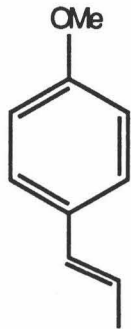


**II. FENILPROPANOIDES, CUMARINAS, CROMONAS, FLAVONOIDES Y OTROS COMPUESTOS RELACIONADOS.**

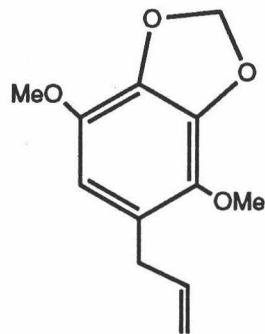
La presencia de fenilpropanoides es muy frecuente en umbelíferas. Además de los derivados que se encuentran en aceites esenciales, anetol, apiol ó foeniculina, se han identificado otros derivados no volátiles, como por ejemplo la helmanticina y compuestos relacionados aislados de *Thapsia villosa* [21].



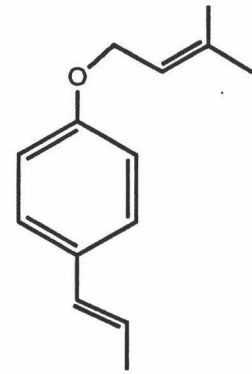
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



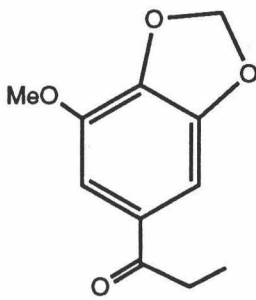
Anetol



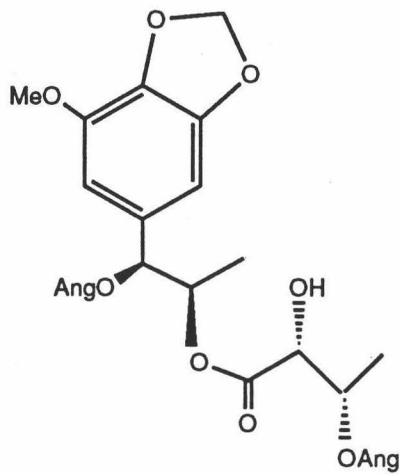
Apiol



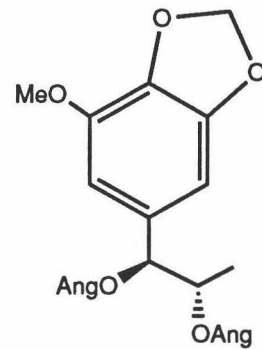
Foeniculina



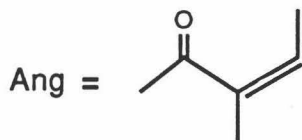
Latifolona



Helmanticina

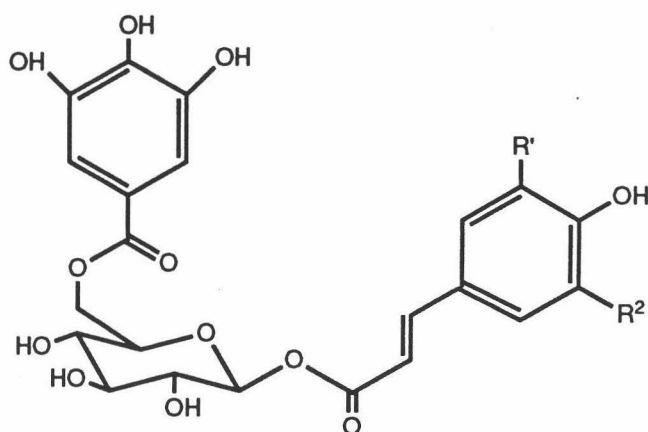
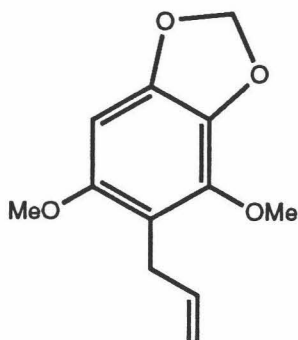


Laserina



Varios de ellos han mostrado actividad antimicrobiana, así 1-alil-2,6-dimetoxi-3,4-metilendioxi-benceno [22] y algunos glicósidos mixtos de ácido gálico y fenilpropanoides relacionados con el ácido p-hidroxicumárico [23].

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



$R^1 = \text{OH, H, OMe}$

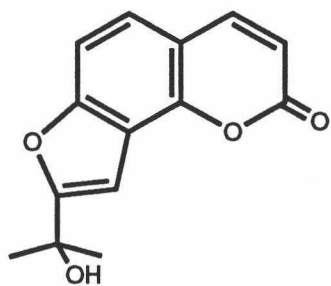
$R^2 = \text{H, H, OMe}$

Otros productos que se han encontrado relacionados con fenilpropano son derivados de ácidos hidroxicinámicos que esterifican alcoholes terpénicos ó acetogeninas. El ácido caféico ó su éster, el ácido clorogénico, se localizan en todas las *Saniculoidae*. También se han encontrado lignanos en distintas especies de *Anthriscus* y en *Cicuta maculata*.

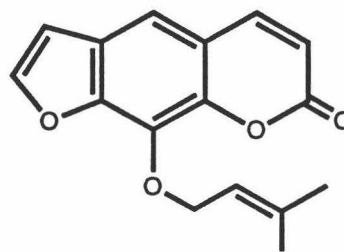
Las cumarinas son probablemente los compuestos más característicos de umbelíferas.

El precursor biogénico de las cumarinas de umbelíferas parece ser la umbeliferona (7-hidroxycumarina), puesto que todas poseen una función oxigenada en la posición 7, a excepción de algunas aisladas en *Férula communis* [24]. Algunos ejemplos son los siguientes:

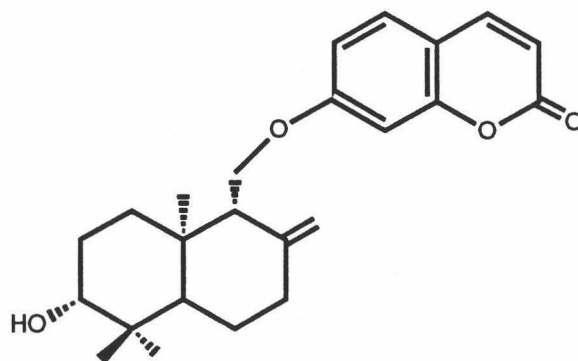
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



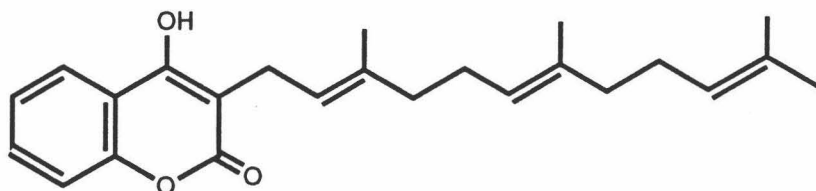
Oroselinol  
(*Peucedanum oroselicum*)



Imperatorina  
(*Cachrys sicula*)



Coladonina  
(*Férula communis*)

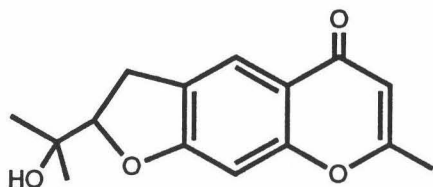


Ferulenol  
(*Férula communis*)

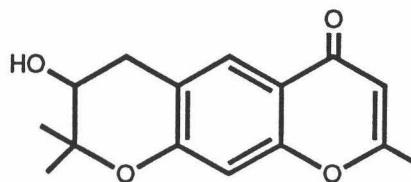
Las cromonas están menos distribuidas que las cumarinas en la familia, siendo

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

fundamentalmente 2-metilcromonas. Las más interesantes son la Khellina y análogos, visaminol y hamaudol, que muestran actividad espasmolítica y vasodilatadora coronaria.



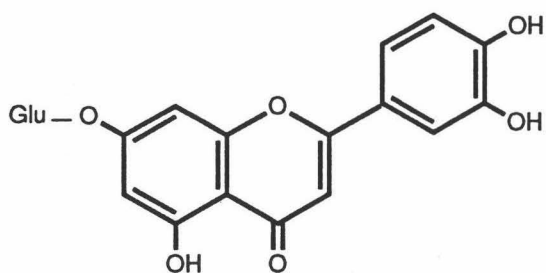
Visaminol



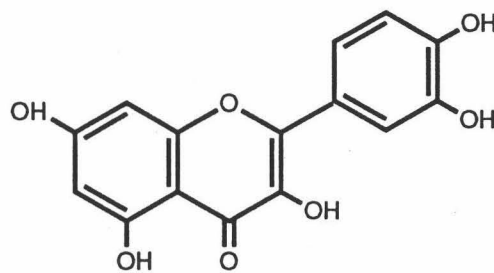
Hamaudol

Las flavonas son características de la tribu *Apioidae*, presentando variaciones con las de otras tribus.

Los flavonoides encontrados con más frecuencia son luteolina y apigenina (flavonas) y kampferol, quercetina, isorhamnetina y sus glicósidos (favonoles)



7-O-glucosil luteolina  
(*Thapsia villosa*)



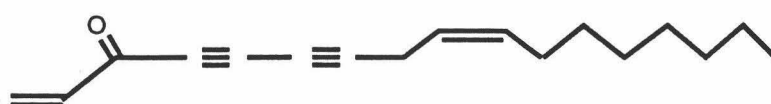
Quercetina  
(*Angélica silvestris*)

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

### III. POLIACETILENOS Y FTALIDAS

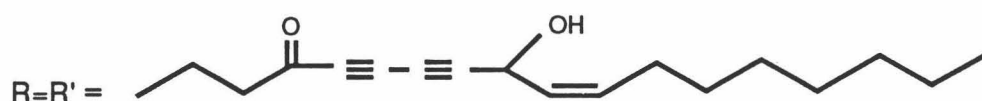
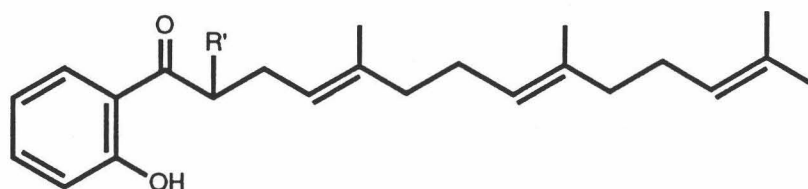
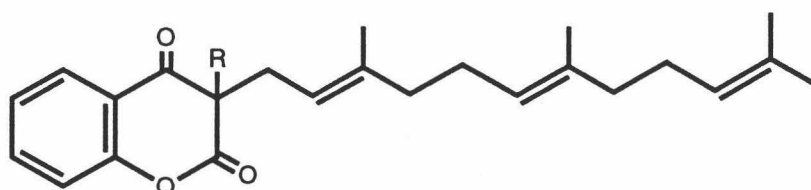
Los compuestos acetilénicos son los responsables de la toxicidad de ciertas especies de compuestas, umbelíferas y araliáceas. En umbelíferas la concentración es baja y además suele variar drásticamente durante el periodo vegetativo [25-27].

El poliacetileno más frecuente en umbelíferas es la falcarinona [28], aislado por primera vez en 1961 en *Falcaria vulgaris* [29].

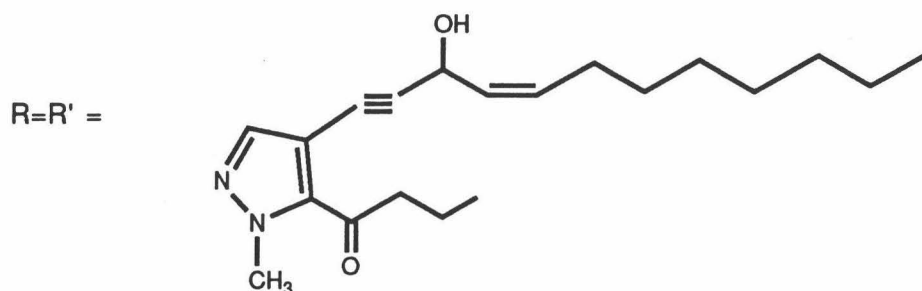
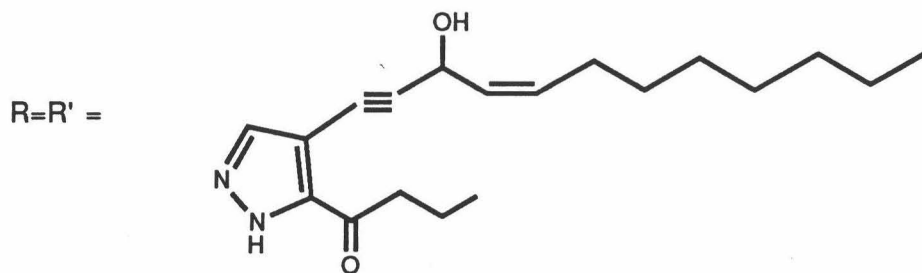


Falcarinona

Del extracto bencénico de las raíces de *Férula communis* se han aislado una serie de poliacetilénos complejos [24].



## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

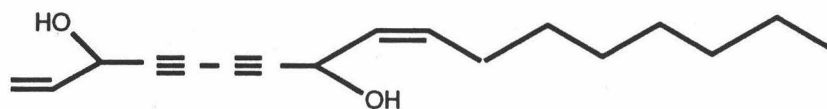


Un derivado poliacetilénico relacionado estructuralmente con falcarinona es el falcarinol aislado de las raíces de *Ledebourella seseloids*, *Oenanthe javanica* y *Dauca carota* var. *sativa* [30].



Falcarinol

Falcarindiol, aislado de *Aegopodium podagaria* muestra actividad antifúngica [31].



Falcarindiol

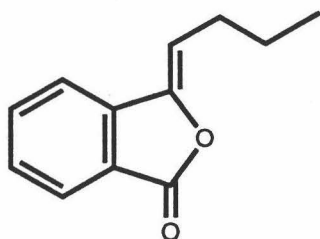
## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Falcarindiol y Falcarinol se han mostrado activos frente a varios patógenos de plantas [31-36].

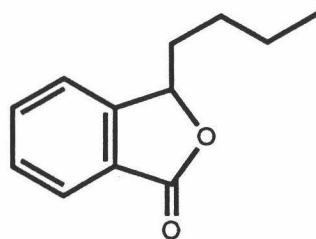
En la medicina popular china se usa el extracto crudo de *Angélica acutiloba* var. *acutiloba kitagawa* como analgésico, sedante y antibacteriano [37]. La actividad de este extracto reside fundamentalmente en su contenido en falcarinol, falcarindiol y falcarinona.

Las ftalidas son sustancias que se encuentran presentes en los aceites esenciales de umbelíferas y se forman biogenéticamente a partir de seis moléculas de ácido acético.

Algunos ejemplos son los siguientes:

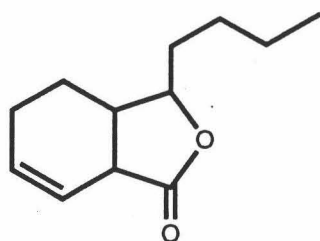


Ligusticida



Butilftalida

(*Conioselinum kamschatium*)

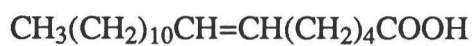


Cnidina

(*Conioselinum officinale*)

Un ácido graso, el ácido petroselínico ha sido detectado en una alta concentración en las semillas de ciertas umbelíferas [38].

E

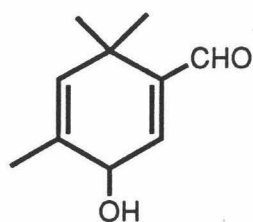




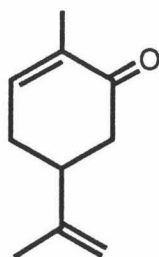
IV. TERPENOIDES

a.- Monoterpenos y sesquiterpenos.

En la composición de los aceites esenciales de umbelíferas los componentes mayoritarios son monoterpenos y sesquiterpenos, acompañados de fenilpropanoides y en ocasiones de ftalidas. Muchos de estos compuestos fueron aislados por primera vez en umbelíferas y sus nombres derivan de la planta original.



Ferulol  
(*Férula hispanica*)



Carvona  
(*Carum carvi*)



Cuminal  
(*Cuminum cyminum*)

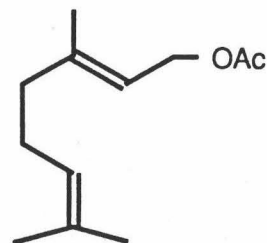
Los monoterpenos más comunes, tales como limoneno,  $\alpha$ - y  $\beta$ -pineno, p-cimeno, acetato de geranilo, etc. son también los más frecuentes en estos aceites esenciales[39-41].



Limoneno



p-cimeno

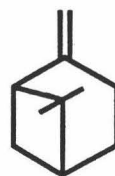


Acetato de geranilo

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

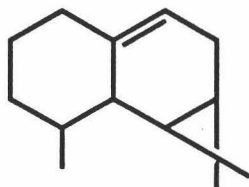


$\alpha$ -pineno

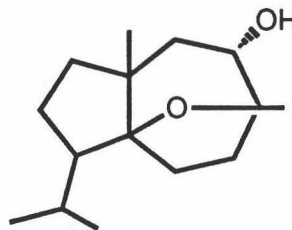


$\beta$ -pineno

Entre los sesquiterpenos, además de presentarse compuestos con esqueletos conocidos (germacrano, eudesmano, guayano), son característicos en umbelíferas los de férulano y daucano. El daucol se aisló de *Dauca carota* y el  $\alpha$ -feruleno de *Férula communis*



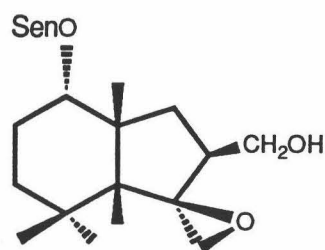
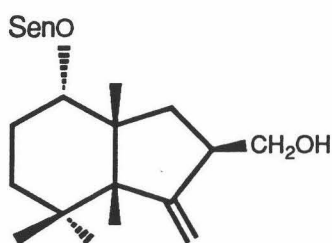
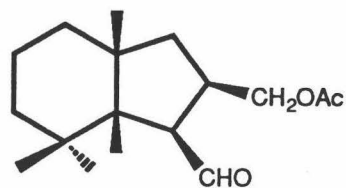
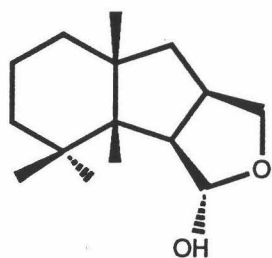
$\alpha$ -feruleno



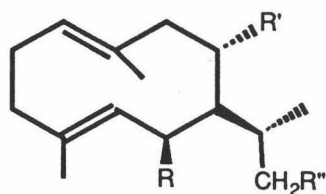
Daucol

De *Thapsia villosa var. minor* se ha aislado un grupo de compuestos con un nuevo esqueleto sesquiterpénico denominado thapsano [42-44]. Estas son las estructuras más representativas:

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



De *Thapsia villosa* var. *minor*, también se han aislado los siguientes ésteres derivados de germacrano [45].

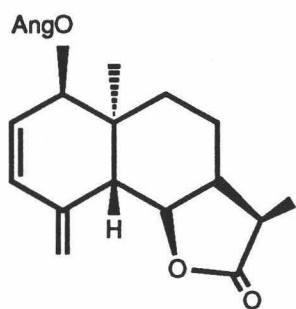


R	R'	R''
CH	OAng	OAng
CH	OAng	CH
CH	CH	CH
CH	CH	H

El contenido en lactonas sesquiterpénicas de algunas umbelíferas puede ser la causa de la dermatitis de contacto originada por las mismas. Holub y Budesinsky [46], en una revisión sobre lactonas sesquiterpénicas en umbelíferas, indican que la mayoría de las lactonas sesquiterpénicas de ésta familia responden a nuevos tipos estereoestructurales, siendo algunos ejemplos los siguientes:

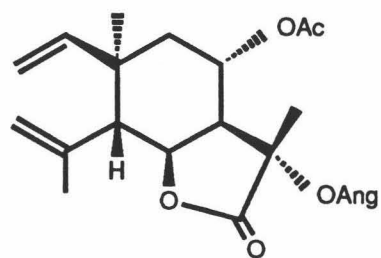
## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

### Eudesmanolidas



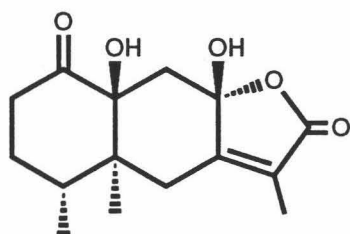
Oopodina  
(*Férula oopoda*)

### Elemanolidas



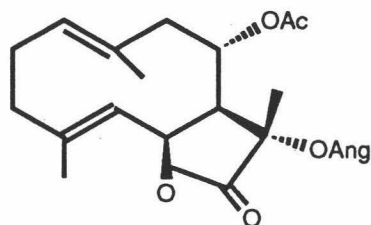
Isolaserolida  
(*Láser trilobum*)

### Eremofilanolidas



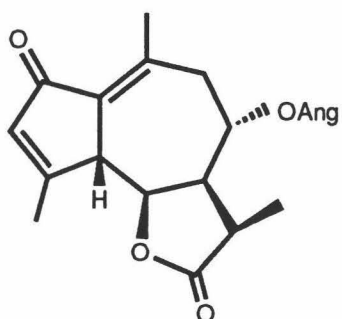
Istambulina A  
(*Smyrniun olusatrum*)

### Germacranolidas

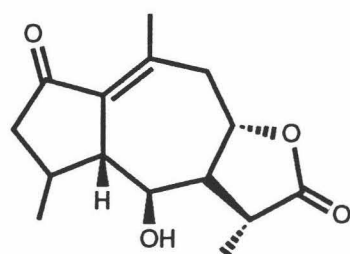


Laserolida  
(*Laser trilobum*)

### Guayanolidas



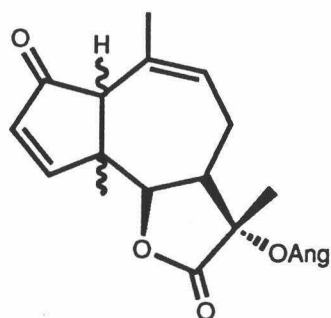
Badkhysina  
(*Laserpitium scabrum*)



Ferulidina  
(*Férula oopoda*)

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

### Pseudoguayanolidas

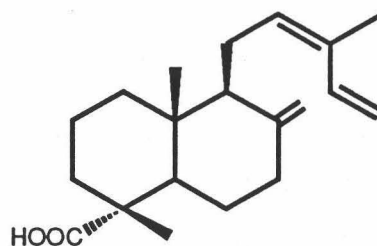
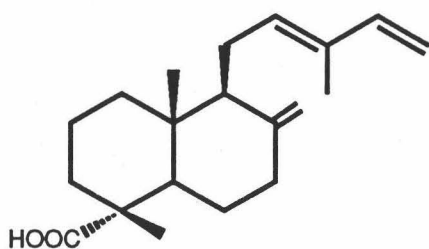
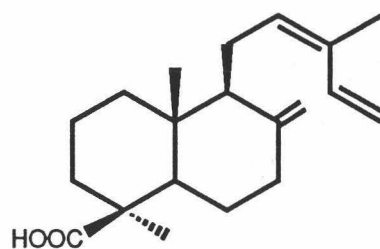
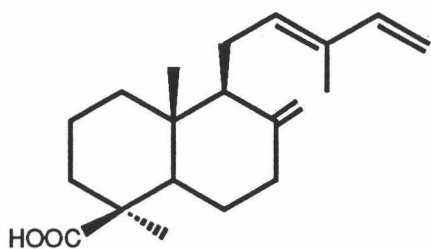


Decipienina

(*Melanoselinum decipienes*)

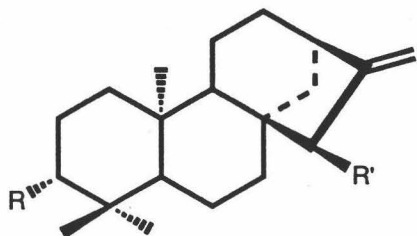
### b.- Diterpenos.

La presencia de diterpenos en umbelíferas es rara. Diterpenos con esqueleto de labdano se describen en *Hermas villosa* [47], ácidos *cis* y *trans* comúnicos y los correspondientes epímeros en C-4.

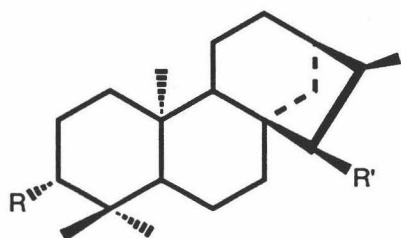


## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

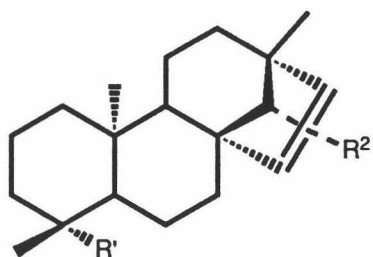
Es característico del género *Elaeoselinum* la presencia de diterpenos tetracíclicos con esqueleto de Kaurano y Beyerano. Las especies estudiadas han sido: *E. gummiferum* [48-50], *E. foetidum* [51-53], *E. asclepium* [54-55] y *E. tenuifolium* [56].



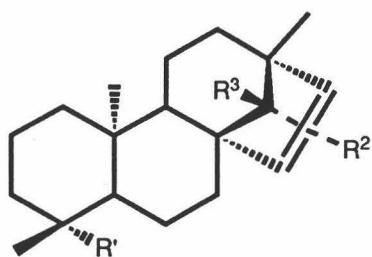
R	R'
OH	OAng
OH	OH
=O	OAng



R	R'
OH	=O
H	OH
H	=O



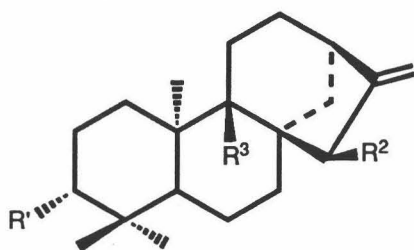
R'	R <sup>2</sup>
CH <sub>2</sub> OH	OTig
CH <sub>2</sub> OH	OH
COOH	OTig



R'	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
COOMe	OH	H
COOMe	=O	
CH <sub>2</sub> OH	H	OH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

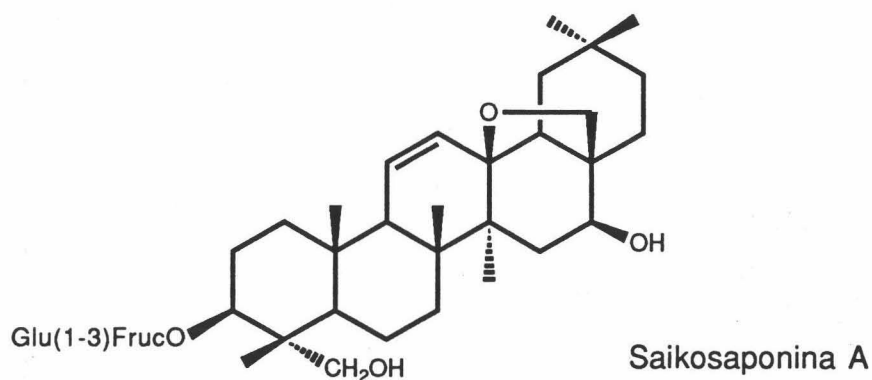
También se han aislado diterpenos derivados de *ent*-kaureno en *Distichoselinum tenuifolium* [57].



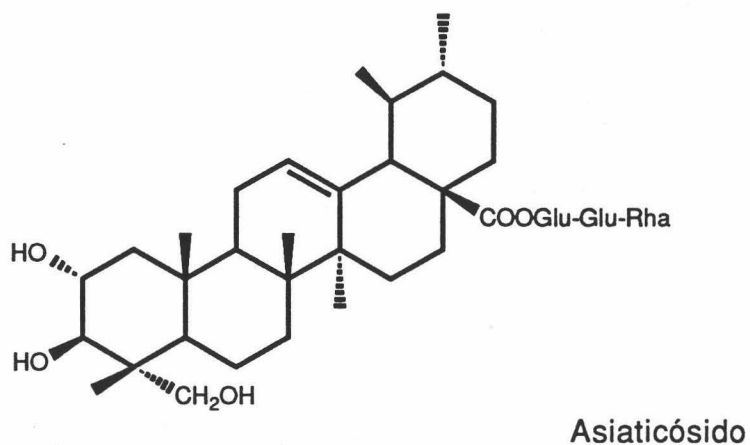
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
H	H	H
OH	H	H
OH	OAng	H
OH	OAng	OH
OH	OH	H
OAc	OAng	OH

### c.-Triterpenos

Los triterpenos libres tampoco son frecuentes en umbelíferas, generalmente se han encontrado formando glicósidos, como las saikosaponinas responsables de la actividad antiinflamatoria de las raíces de *Bupleurum falcatum*, ó asiaticósido, principio activo de *Centella asiatica* que tiene propiedades cicatrizantes [18].

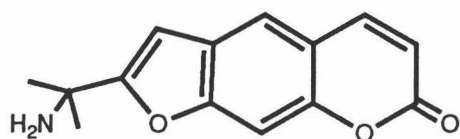


## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

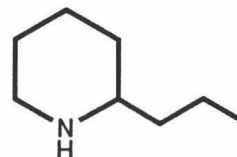


## V. ALCALOIDES Y DERIVADOS NITROGENADOS

Este tipo de compuestos son poco frecuentes en umbelíferas, aunque se han encontrado alcaloides como la conina [18] en *Conium maculatum*. Además se han descrito otros derivados de pirazinas, pirrolidinas e isoquinoleínas así como cumarinas nitrogenadas, entre ellas la pragnosina [58]



pragnosina



coniina

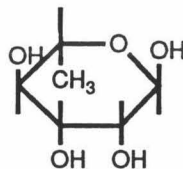
Se ha detectado la presencia de alcaloides en los géneros *Daucus*, *Férula*, *Sanícula*, *Heracleum* e *Hydrocotyleum*



## ANTECEDENTES FITOQUIMICOS DEL GENERO SESELI

### I. AZUCARES Y POLIOLES.

De las raíces y semillas de algunas especies de *Seseli*, se ha aislado manitol, D-glucosa y L-ramnosa [59-60].

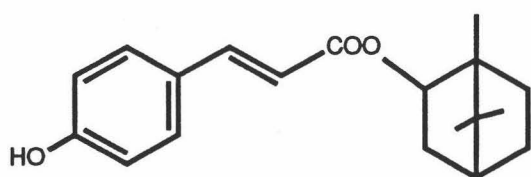


$\alpha$ -L-ramnosa

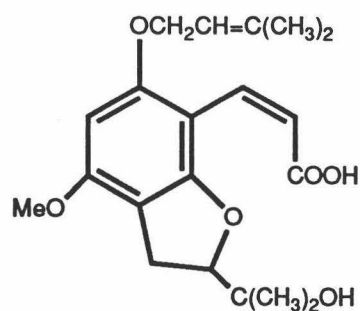
### II. FENILPROPANOIDES, CUMARINAS, CROMONAS, FLAVONOIDES Y RELACIONADOS.

Los ácidos *trans* y *cis*-cinámico se hallan formando parte de algunos componentes aislados de *Seseli mucronatum*, *Seseli asperalum* y *Seseli sibiricum* [61-63].

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

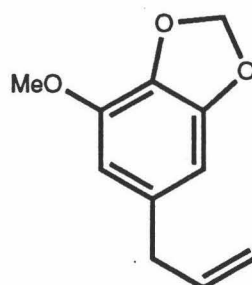


*Trans*-p-hidroxicinamato de borneol



Ac. sesebrínico

En las partes aéreas de *Seseli vayredanum* se han identificado el fenilpropanoide miristicina [64].

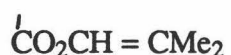


Miristicina

El género *Seseli* contiene especies especialmente ricas en cumarinas, como es característico de otros géneros pertenecientes a la familia de las umbelíferas. Las cumarinas halladas en *Seseli* responden a los siguientes tipos estructurales:



## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



XXI. 7-hidroxi-8-(2'-Hidroxi-3'-metil-3'-butenil)cumarina,  $R_7 = \text{OH}$ ,



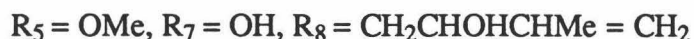
XXII .8-(3'-metil-2'-oxobutil)-7-metoxicumarina,  $R_7 = \text{OMe}$ ,



XXIII. 7-hidroxi-8-(2',3'-dihidroxi-3'-metilbutil)cumarina,  $R_7 = \text{OH}$



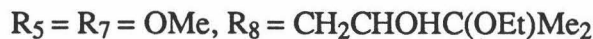
XXIV. 7-hidroxi-8-(2'-hidroxi-3'-metil-3'-butenil)-5-metoxicumarina,



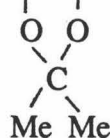
XXV. 5,7-dimetoxi-8-(3'-metil-2'-oxobutil)cumarina,  $R_5 = R_7 = \text{OMe}$ ,



XXVI. 5,7-dimetoxi-8-(3'-etoxi-2'-hidroxi-3'-metilbutil)cumarina,



XXVII. Pranferina  $R_7 = \text{OMe}$ ,  $R_8 = \text{CH}_2\text{CH}-\text{CMe}_2$



XXVIII. Tortuosido  $R_7 = \text{OH}$ ,  $R_8 = \text{CH}_2\text{CHOHCMe}_2$ , O-β-D-glucosil.

XXIX. 3' - O - β - D - glucopiranósido de 2' (R) - 6 - (2', 3'- dihidroxi- 3'-metilbutil)- 7 - hidroxycumarina,  $R_6 = \text{CH}_2\text{CHOHCMe}_2\text{O} - \beta - \text{D} - \text{glucosil}$ ,  $R_7 = \text{OH}$ .

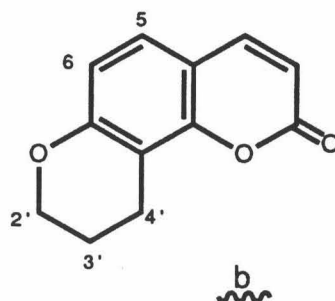
XXX. 2'-O-β-glucopiranósido de 2'(R)-6- (2',3'-dihidroxi-3'-metilbutil)-7-hidroxycumarina,  $R_6 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{O}-\beta\text{-D-glucosil})\text{CMe}_2\text{OH}$ ,  $R_7 = \text{OH}$ .

XXXI. 7-O-β-D-glucopiranósido de 2'(R) - 6-(2',3'-dihidroxi-3'-metil butil)-7-hidroxycumarina,  $R_6 = \text{CH}_2\text{CHOHCMe}_2\text{OH}$ ,  $R_7 = \text{O}-\beta\text{-D-glucosil}$ .

XXXII. Metoxicina  $R_5 = R_7 = \text{OMe}$ ,  $R_8 = \text{CH}_2\text{CHOHCMe}_2\text{OH}$ .

## DIHIDROPIRANOCUMARINAS ANGULARES

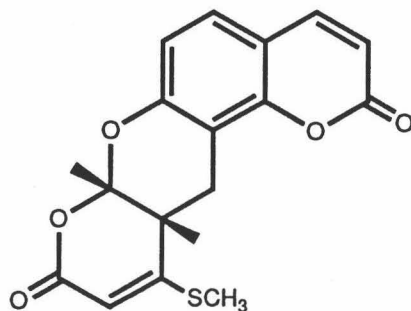
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



- I. 3'-senecioil-*cis*-khellactona,  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}=\text{CMe}_2$ ,  $R_4=\text{OH}$
- II. 3'-angeloil-*cis*-khellactona,  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$ ,  $R_4=\text{OH}$
- III. Anomalina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=R_4=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$ .
- IV. Isopterixina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$ ,  $R_4=\text{OCOCH}_3$
- V. Floroselina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$ ,  $R_4=\text{OCOCH}=\text{CHSm}(\textit{trans})$ .
- VI. Bocconina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCHMe}_2$ ,  $R_4=\text{OCOCH}_3$
- VII. *cis*-kellactona-3'-sulfato,  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OSO}_3\text{K}$ ,  $R_4=\text{OH}$
- VIII. Jatamansinol sulfato  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OSO}_3\text{K}$
- IX. 4'-senecioil-*cis*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OH}$ ,  $R_4=\text{OCOCH}=\text{CMe}_2$
- X. 4'-angeloil-3'-isovaleril-*cis*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}_2=\text{CHMe}_2$   
 $R_4=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$
- XI. *trans*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=R_4=\text{OH}$ .
- XII. *cis*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=R_4=\text{OH}$ .
- XIII. Samidina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}=\text{CMe}$ ,  $R_4=\text{OCOCH}_3$
- XIV. 3'-acetil-4'-senecioil-*cis*-khellactona,  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}_3$ ,  $R_4=\text{OCOCH}=\text{CMe}_2$
- XV. 3',4'-diisovaleril-*cis*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=R_4=\text{OCOCH}_2\text{CHMe}_2$
- XVI. 3',4'-disenecioil-*cis*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=R_4=\text{OCOCH}=\text{CMe}_2$
- XVII. 3'-angeloil-4'-isovaleril-*cis*-khellactona,  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCHMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$ ,  $R_4=\text{OCOCH}_2\text{CHMe}_2$
- XVIII. Pterixina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}_3$ ,  $R_4=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$
- XIX. 4'-metil-*cis*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OH}$ ,  $R_4=\text{OMe}$

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

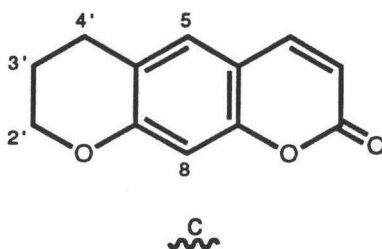
- XX. 4'-angeloil-3'-senecioil-*trans*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$   $R_3=\text{OCOCH}=\text{CMe}_2$   
 $R_4=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$
- XXI. Seravschanina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}_3$ ,  $R_4=\text{OCOCHMe}_2$
- XXII. 4'-angeloil-*cis*-khellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OH}$ ,  $R_4=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$
- XXIII. Sukadopfina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}_3$ ,  $R_4=\text{OCOCH}_2\text{CHMe}_2$
- XXIV. Xantogalina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$
- XXV. Isofloroselina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}=\text{CHSMe}$ ,  $R_4=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$
- XXVI. *cis*-metilkhellactona  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3$  ó  $R_4=\text{OMe}$ ,  $R_3$  ó  $R_4=\text{OH}$
- XXVII. Lomatina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OH}$
- XXVIII. Lomatina capronato  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOC}_5\text{H}_{11}$
- XXIX. Lomatina caprilato  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOC}_7\text{H}_{15}$
- XXX. Lomatina *cis*-4-octenoato  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3(\textit{cis})$
- XXXI. 3'(R), 4'(R)- 4'- angeloiloxi- 3'- senecioloxi- 3',4'-dihidroseselina  $R_2=2\text{Me}$ ,  
 $R_3=\text{OCOCH}=\text{CMe}_2$ ,  $R_4=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\textit{trans})$
- XXXII. Campesterol  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}_2\text{CHMe}_2$ ,  $R_4=\text{OH}$
- XXXIII. Campestrinol  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCMe}=\text{CHCH}_2\text{COCH}=\text{CMe}_2$ ,  $R_4=\text{OH}$
- XXXIV. Campestrinósido  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{O}-\beta\text{-D-Glucosil}$ ,  $R_4=\text{OH}$
- XXXV. Setschulina



XXXV

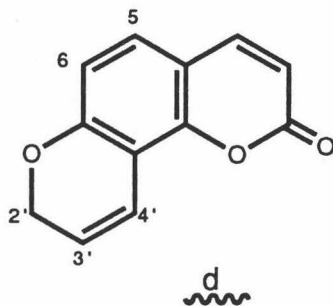
## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

### DIHIDROPIRANOCUMARINAS LINEALES



- I. Decursinol  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OH}$
- II. Agasillina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\text{trans})$
- III. Grandivitina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}=\text{CMe}_2$
- IV. Dihidroxantiletina  $R_2=2\text{Me}$
- V. 3'-senecioiloxi-3',4'-dihidroxantiletina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}_2\text{CHMe}_2$
- VI. 3'-isovaleriloxi-3',4'-dihidroxantiletina  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{OCOCH}_2\text{CHMe}$
- VII. Seselósido  $R_2=2\text{Me}$ ,  $R_3=\text{O}-\beta\text{-D-Glucosil}$ ,  $R_8=\text{OH}$

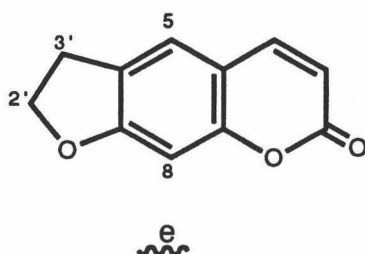
### PIRANOCUMARINAS ANGULARES



- I. Seselina  $R_2=2\text{Me}$

### DIHIDROFUROCUMARINAS LINEALES

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



I. Marmesina  $R_2 = CMe_2OH$

II. Deltoína  $R_2 = CMe_2OCOCMe = CHMe(trans)$

III. Seseliflorina  $R_2 = CMe_2OCOCH = CHSMe(cis)$ .

IV. Rutaretina 1''-sulfato  $R_2 = CMe_2OSO_3K$

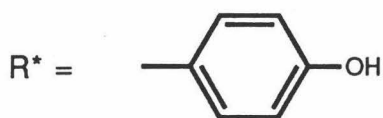
V. Prantschingina  $R_2 = CMe_2OCOCH = CMe_2$

VI. Tortuosinol  $R_2 = CMe(CH_2OH)OCOCH = CMe_2$

VII. Jumutinol  $R_5 = O(CH_2)_2CMe = CHMeCH - CMe_2$ ,  $R_2 = CMe_2OH$

VIII. Tschuina  $R_2 = CMe_2OCOCOR^*$

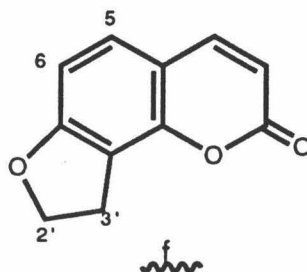
IX. Secorina  $R_2 = CMe_2OCOCH = CHR^*$



## DIHIDROFUROCUMARINAS ANGULARES

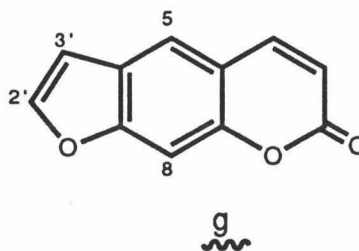


## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



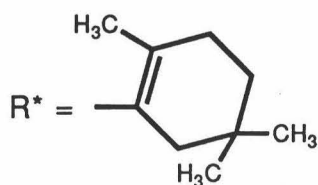
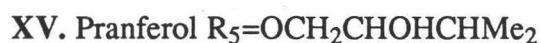
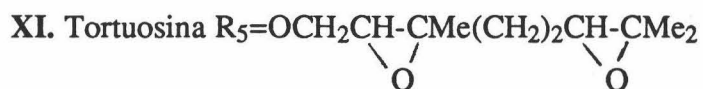
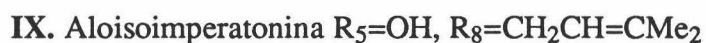
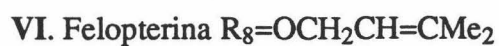
- I. Edultina  $R_2 = \text{CMe}_2\text{OCOMe}$ ,  $R_3 = \text{OCOCMe}=\text{CHMe}(\text{trans})$
- II. Peucenidina  $R_2 = \text{CMe}_2\text{OCOMe}$ ,  $R_3 = \text{OCOCHMe}_2$
- III. Saxicolona  $R_2 = \text{CMe}_2$ ,  $R_3 = \text{O}$
- IV. Columbianadina  $R_2 = \text{CMe}_2\text{OCOMe}=\text{CHMe}(\text{trans})$
- V. Secrolina  $R_2 = \text{CMe}_2\text{OCOCH}=\text{CHSMe}(\text{trans})$
- VI. Columbianetina  $R_2 = \text{CMe}_2\text{OH}$
- VII. Masquina  $R_2 = \text{CMe}=\text{CH}_2$

## FUROCUMARINAS LINEALES



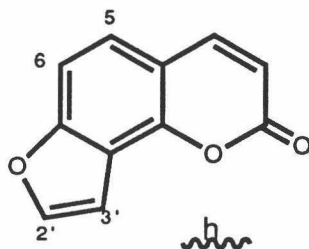
- I. Imperatorina  $R_8 = \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$
- II. Isoimperatorina  $R_5 = \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



## FUROCUMARINAS ANGULARES

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



- I. Angelicina estructura h
- II. Esfondina  $R_6=OMe$
- III. Isobergapteno  $R_5=OMe$
- IV. Oroselol  $R_2=CMe_2OH$

En la **tabla I** se muestran las especies estudiadas y el contenido en cumarinas de las mismas. Las cumarinas más frecuentes son anomalina (15 especies), bergapteno (9 especies) e isoimperatorina (8 especies). Las cumarinas sesibiricina (*Seseli sibiricum*), [97], grandivitina (*Seseli grandivittatum*) [108], isofloroselina (*Seseli coronatum*) [75] y secrolina (*Seseli mucronatum*) [61], se aíslan por primera vez en especies del género *Seseli*

**Tabla I.** Distribución de cumarinas en el género *Seseli*

*Seseli campestre*: Ib[82], IIb[82], XIIb[82], XIXb[82], XXb[82], XXXIIIb[82], XXXIVb[82], XXXVb[82], Ie[71,72], Iie[71-73], Ig[65], Iig[71-73].

*Seseli libanotis*: Ia[83], IIIb[83], IVb[83].

*Seseli libanotis subsp eu-libanotis*: VIIb[96], VIIIb[96], IVe[96].

*Seseli sessiflorum*: Vb[92,93], IIIe[92-94].

*Seseli rigidum*: VIa[101], XIVa[101], Ig[66], Iig[66], IIIg[66], IVg[66], XIIg[101], XVg[101], Ih[66].

*Seseli elatum* L.: Id[77], Iig[77], IVg[77], Vg[77], VIg[77], VIIg[77], VIIIg[77], IXg[77],

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

IIh[77].

*Seseli bocconi*: IIb[84], IIIb[84], IVb[84], VIb[84].

*Seseli sibiricum*: IIa[67], IIIa[67], IVa[67], Va[67,97], VIa[67], VIIa[67,95], VIIIa[67,95], IXa[67,95], Xa[67], XIa[95] XIIa[95], XIIIa[95], XXXIIa[67], Ig[67], VIg[95], VIIg[67], VIIIg[67], Xg[67], IIIh[95].

*Seseli cuneifolium*: XVIIIb[107].

*Seseli foliosum*: VIa[99], XIVa[99], XVa[99], XVIa[99], If[99].

*Seseli peucedanoides*: VIIa[102], XVIIIa[76,104], Ic[102], VIIc[76,110], Ie[102], IIf[74,76,102], Ve[74,76], Xg[104].

*Seseli gracille*: VIa[68], Ie[68], IIf[68], IVe[68], Ig[68], IIg[68], IIIg[68], VIIIg[68], Xg[68], XIIg[68], Ih[68].

*Seseli seravschanicum*: IIIb[85], XXIb[85], XXIIb[85].

*Seseli saxicolum*: IIf[111], IIIf[111].

*Seseli jomuticum*: VIIe[112].

*Seseli incanum*: IIIb[86], XVIb[86].

*Seseli grandivittatum*: VIa[88], XXa[108], IIIb[88], Ic[108], IIc[108] IIIc[108], If[88].

*Seseli eriocephalum*: IIIb[78], XVIIIb[78], XXIIIb[78], IIg[78].

*Seseli tenuisectum*: IIb[100], IIIb[91], Xb[100], XIb[109], XIIb[109], XXIIb[100], XXVIIb[91].

*Seseli gummiferum* Xb[106], XIIb[106] XIVb[106], XXIXb[118], XXXb[118], XXXIb[118], XXXIIb[106].

*Seseli gummiferum, subsp. gummiferum*: XXVIIIb[116], XXIXb[116], XXXb[116], XXXIb[116].

*Seseli varium*: VIIa[103].

*Seseli montanum*: XXIXa[119], XXXa[119], XXXIa[119].

*Seseli mucronatum*: XIXa[61], IVf[61], Vf[61].

*Seseli tortuosum*: XVIIa[109], XXIa[117], XXIIa[117], XXIIIa[117], XXIVa[117], XXVa[117], XXVIa[117], XXVIIa[69,70], XXVIIIa[134], Ib[98], IXb[98], Xb[98], XIb[98], XIIb[98], XIIIb[98], XIVb[98], XVb[98], XVIb[98], XVIIb[98], XXXIVb[109], Ic[70], IIIc[134], IVc[70], Vc[134], VIc[134], IIf[109], VIe[109], VIIf[70], VIIIf[70], Ig[69,70], VIIIg[69,70], Xg[69,70], XIg[109], IVh[70].

*Seseli ponticum*: IIIb[87], XXIVb[87].

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

*Seseli petraeum*: IIIb[87].

*Seseli dichotomum*: IIIb[87], XXIVb[87], Xg[87].

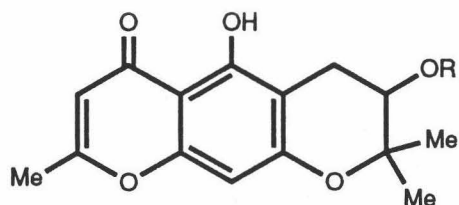
*Seseli talassicum*: IIIb[79], XVIb[79], IIg[79].

*Seseli abolinii*: IIg[80], Xg[80].

*Seseli korovinii*: Xg[80].

Algunos de los derivados cumarínicos encontrados en *Seseli tortuosum* [134], *Seseli montanum* [119], *Seseli campestre* [82] y *Seseli peucedanoides* [76,110], se hallan como glicósidos, mientras que en *Seseli libanotis subsp. eu-libanotis* se han encontrado cumarinas sulfato [96].

Los derivados cromónicos poseen la estructura de la 2-metilcromona y como ejemplos podemos citar:



R = H Hamaudol

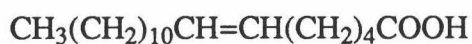
R = Ac Hamaudol acetato

R = COCH=CHMe Seselirina

Los dos primeros compuestos se aislan de *Seseli korovinii* [80] y el último de *Seseli sessiliflorum* [92], *Seseli coronatum* [65] y *Seseli tschuense* [90].

### III. POLICETIDOS.

Los ácidos grasos encontrados con más frecuencia en el aceite de semilla son: palmítico, oleico, linoleico, petroselínico y petrosélico [123, 125].



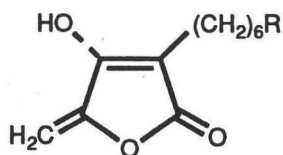
estereoisómero *trans*: ácido petroselínico

" *cis*: " petrosélico

Como ejemplos de polienos y poliacetilenos aislados de diferentes especies de *Seseli*

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

podemos indicar los siguientes:



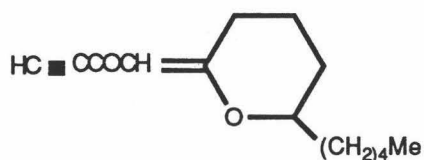
R = CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> Me trans

R = (CH=CH)<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (cis)

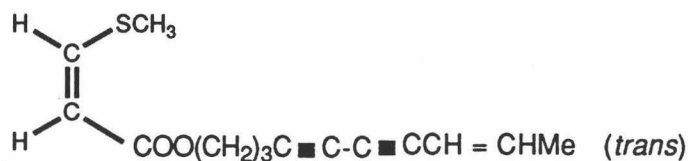
(*Seseli hippomaranthum* [121])

CH<sub>2</sub>=CHCHOHC C C C-CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Me Falcarinol

(*Seseli gummiferum* [131] )



(*Seseli hippomaranthum* [132] )



(*Seseli sessiliflorum* [122])

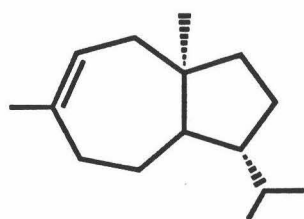
## IV. TERPENOIDES Y ESTEROLES

Los componentes predominantes en los aceites esenciales de *Seseli* son fundamentalmente monoterpenos que pueden ir acompañados de sesquiterpenos [126-130]. Los monoterpenos comunes tales como limoneno, α-pineno, β-pineno, p-cimol, etc. son los

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

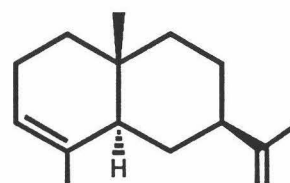
màs frecuentes en los aceites esenciales.

Entre los sesquiterpenos que constituyen estos aceites podemos citar los siguientes:



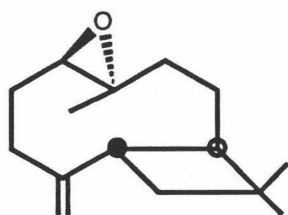
Carotol

(*Seseli tortuosum* )



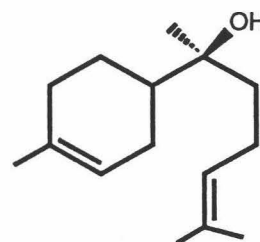
$\alpha$ -selineno

(*Seseli tortuosum* )



Oxido de  $\beta$ -cariofileno

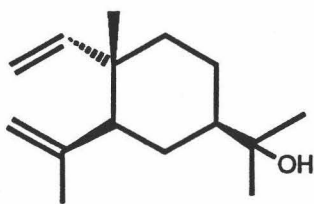
(*Seseli globiferum* )



$\alpha$ -bisabolol

(*Seseli globiferum* )

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

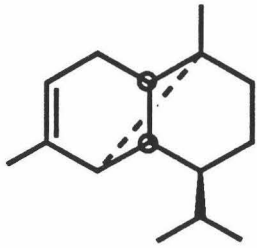


Elemol  
(*Seseli globiferum*)

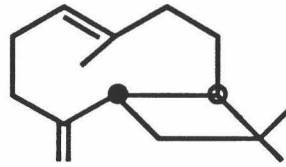
Del extracto hexánico de las partes aéreas de *Seseli vayredanum* [64] se han aislado los siguientes hidrocarburos sesquiterpénicos:



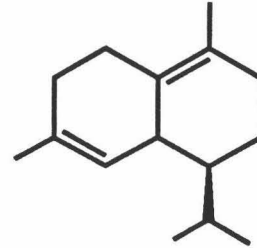
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



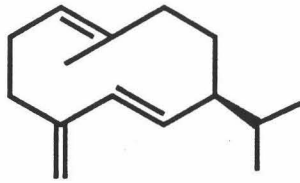
$\alpha$ -copaeno



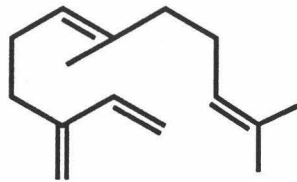
$\beta$ -cariofileno



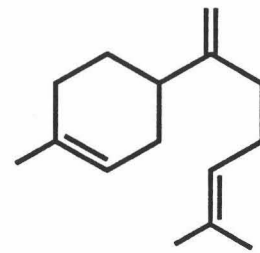
$\delta$ -cadineno



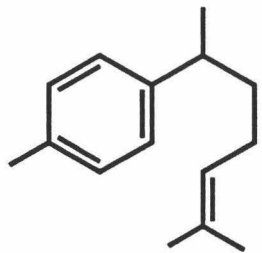
Germacreno-D



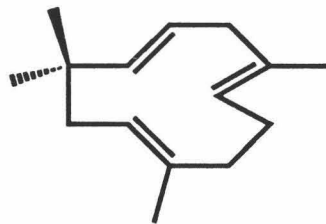
$\beta$ -farneseno



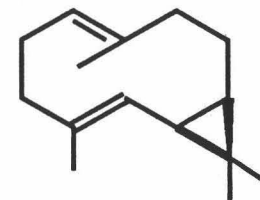
$\beta$ -bisaboleno



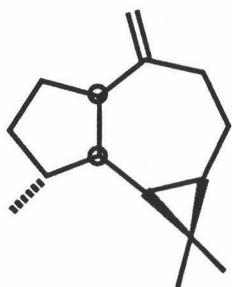
ar-curcumeno



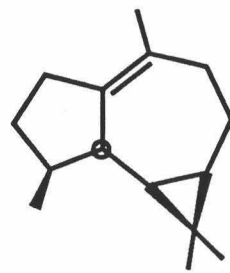
$\alpha$ -humuleno



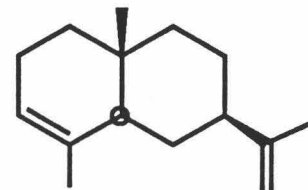
Bicylogermacreno



Aromadendreno



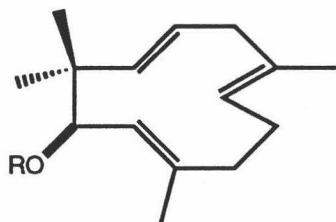
Viridofloreno



$\alpha$ -selineno

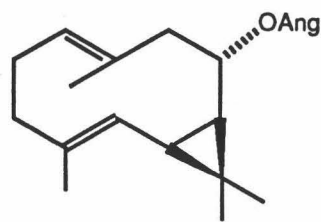
## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

así como los sesquiterpenos oxigenados

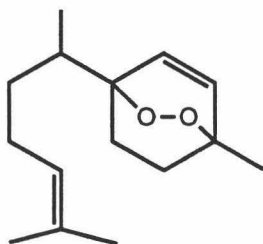


R=H, 10  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -humuleno

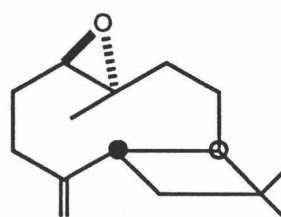
R =Ang. 10  $\beta$ -angeloiloxi- $\alpha$ -humuleno



8 $\alpha$ -angeloiloxi-biciclogermacreno

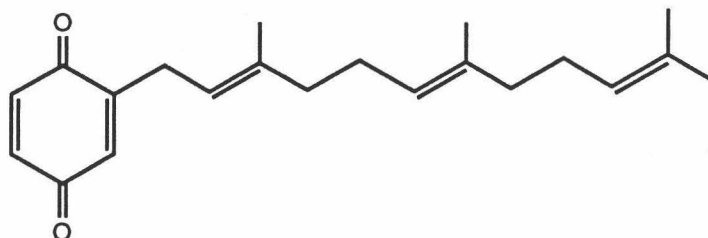


3,6-epidioxi-bisabola-1,10-dieno



oxido de  $\beta$ -cariofileno

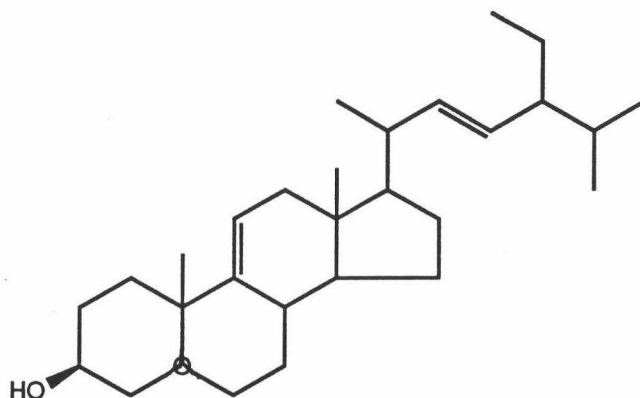
De *Seseli elatum*, *Seseli leucospermum* y *Seseli annum* se aisló la siguiente quinona sesquiterpénica [133]



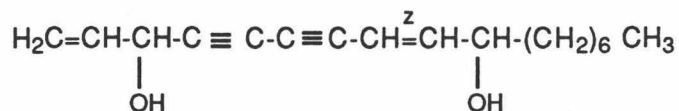
En las fracciones no saponificables de diferentes extractos de *Seseli*,

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

procedentes fundamentalmente de raíces, semillas y partes aéreas, se ha identificado  $\beta$ -sitosterol y se ha aislado por primera vez de las semillas de *Seseli indicum*, un nuevo esteroide denominado indosterol [120].



Algunos de estos compuestos aislados de diferentes especies de *Seseli* han mostrado actividad farmacológica. Es bien conocida la actividad vasodilatadora coronaria de los diésteres de (+)-*cis*-khellactona [135,136]. El uso de *Seseli indicum* a principios de este siglo en la medicina popular india es recogido por G. Watt [137] y Kirtikar y Basu [138], seselina, **Id**, una cumarina aislada de *Seseli indicum* ha mostrado potente actividad antiinflamatoria y analgésica [139]. Los derivados cumarínicos marmesina, **Ie**, deltoína, **Ile**, e isoimperatonina, **Ilg**, existentes en *Seseli campestre* [72], muestran actividad antitumoral, de ahí que la planta sea usada en clínica para este fin [72]. De las raíces de *Seseli peucedanoides*, se aisló un nuevo glicósido cumarínico, seselósido, **VIIc**, que ha mostrado acción espasmolítica [76]. Seselidiol y su acetato, dos nuevos derivados poliacetilénicos aislados de las raíces de *Seseli mairei*, han mostrado moderada actividad citotóxica frente a diferentes tipos de células tumorales (KB, P-388 y L-1210) [140].



Seselidiol

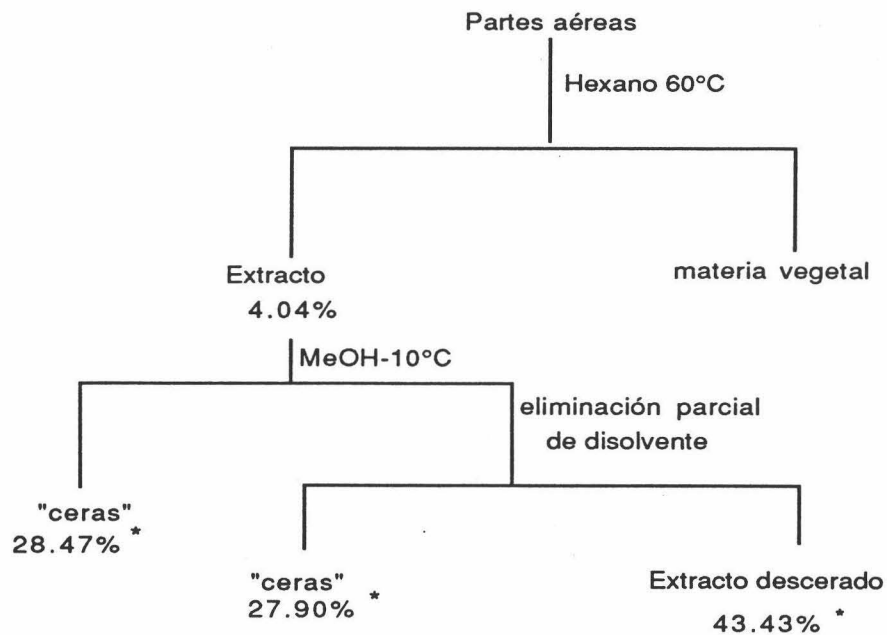


### 3. METODOS Y RESULTADOS



## MÉTODOS Y RESULTADOS

El estudio químico de *Seseli vayredanum*, se abordó mediante la extracción en sistema soxhlet de sus partes aéreas molidas. El extracto se obtiene con un rendimiento del 4.04% y tras tratamiento con metanol frío, se separa en principio un precipitado de ceras, el 28.47% del extracto y posteriormente al concentrar el metanol, un aceite mayoritariamente formado por compuestos lineales insaturados, que alcanza el 27.90% (Esquema 1).

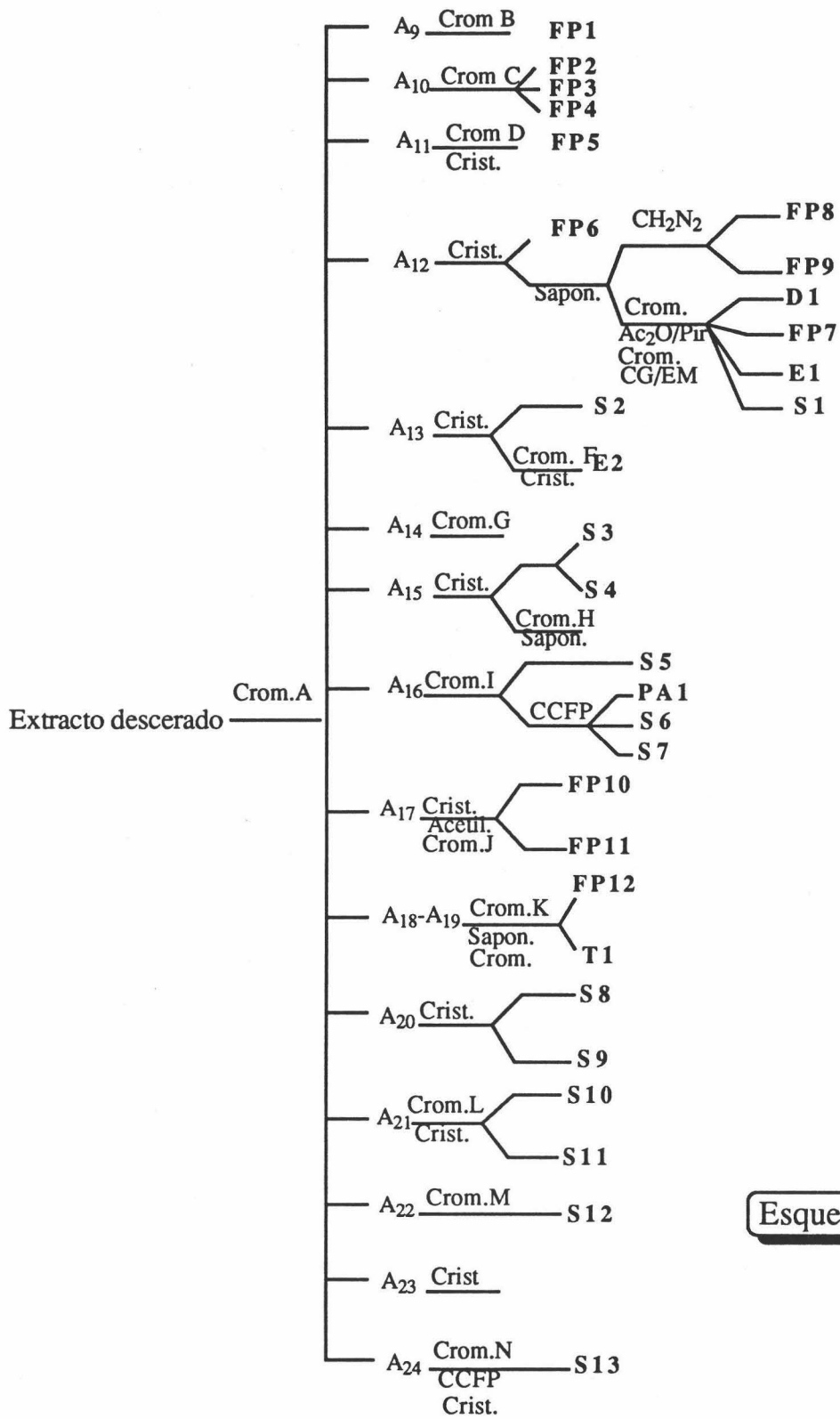


Esquema 1

\* Rendimientos relativos al extracto hexánico

El extracto descerado se somete a una primera separación cromatográfica en columna, dónde se eluyen una serie de fracciones con hexano, mezclas de hexano-éter, éter y éter-metanol, que se reúnen según su análisis en CCF, dando lugar a veinticuatro agrupaciones (Esquema 2). Cada una de estas agrupaciones se ha estudiado por separado, excepto las A<sub>18</sub>-A<sub>19</sub>. En un trabajo previo en las A<sub>1</sub>-A<sub>8</sub> se identificaron principalmente mediante la técnica combinada CG-EM, diecisiete compuestos sesquiterpénicos y un fenilpropanoide.

METODOS Y RESULTADOS



Esquema 2



## METODOS Y RESULTADOS

Para el análisis de su composición, la mayoría de las agrupaciones se somete a nuevas separaciones cromatográficas. Sin embargo en algunos casos la cristalización directa ha permitido el aislamiento de varios componentes. **FP5** se separa por cristalización en hexano de **A<sub>11</sub>**; **FP6** por cristalización en hexano de **A<sub>12</sub>**; **S2** se aisló por cristalización en hexano de **A<sub>13</sub>**; **S3+S4** por cristalización en éter de **A<sub>15</sub>**; **S8+S9** se aisló por cristalización de **A<sub>20</sub>** en una mezcla de hexano:tert-butilmetil éter.

En otros casos la saponificación de ésteres lineales ha facilitado la ulterior separación de otros metabolitos; se ha empleado en **A<sub>12</sub>**, **A<sub>18-19</sub>**. También la acetilación a T° ambiente con anhídrido acético en piridina ha permitido una mayor resolución cromatográfica dentro de los estudios de **A<sub>12</sub>** y **A<sub>17</sub>**.

## DETERMINACION ESTRUCTURAL DE FENILPROPANOIDES

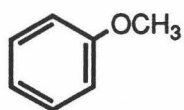
### Caracterización de FP5

Es un compuesto sólido, cuyo espectro de infrarrojo (fig.1a) contiene absorciones de carbonilo conjugado ( $1676\text{ cm}^{-1}$ ), anillo aromático ( $1602, 1505\text{ cm}^{-1}$ ) y varias de enlace éter entre  $1350$  y  $1000\text{ cm}^{-1}$ . La presencia del carbonilo conjugado se confirma con las absorciones en el ultravioleta (fig.1b) a  $214, 279$  y  $297\text{ nm}$ .

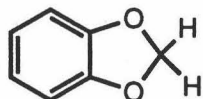
El espectro de masas (fig 1c) presenta el pico molecular  $[M]^+$  a  $m/z\ 208$ , que es concordante con una fórmula  $C_{11}H_{12}O_4$ . La estructura se establece básicamente en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (fig.1d) dónde se distinguen señales de las siguientes agrupaciones:

$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	2.91 ppm (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.19 ppm (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$ )
--------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------

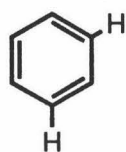
## METODOS Y RESULTADOS



3.87 ppm (3H, s)



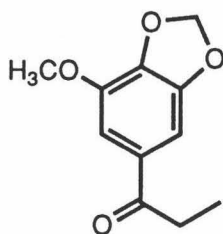
6.05 ppm (2H, s)



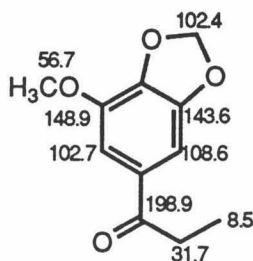
7.27 ppm (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.13 ppm (1H, d, J = 1.4 Hz)

Las principales fragmentaciones del espectro de masas corroboran la existencia de dichas agrupaciones, así el pico base a  $m/z$  179 y otro a  $m/z$  151 son asignables a la pérdida de etilo y propanoilo respectivamente.

Estos datos permiten establecer la estructura de **latifolona**.



Las señales del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig.1e), están de acuerdo con la estructura, aunque los carbonos C-2 y C-5 (cuaternarios aromáticos), dada la pequeña cantidad de muestra, no han sido observados.

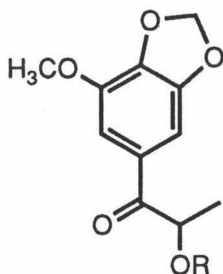


F P 5

### Caracterización de FP6

También es un compuesto sólido, cuyo espectro de masas (fig. 2c), presenta el ión molecular  $M^+$  a  $m/z$  306. Este dato junto con el obtenido con el análisis del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN BB y DEPT (fig. 2e), permite establecer una fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$ .

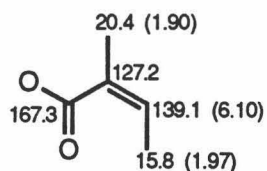
El estudio comparativo de los espectros  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 2d) y de  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 2e) con los de **FP5**, claramente demuestra la existencia de un anillo aromático con idéntico modelo de sustitución en ambas moléculas. Se observan cambios en la estructura de la cadena lateral C-3, para la cual se presentan además del carbonilo en C-1' (195.0 ppm,s), un metilo en la posición C-3' (1.52 ppm,d,  $J=7\text{Hz}$ ; 17.3 ppm, q) y un metino oxigenado en C-2' (5.89 ppm, q,  $J=7\text{Hz}$ ; 70.9 ppm, d). Todo ello determina la existencia en **FP6** de la siguiente estructura parcial.



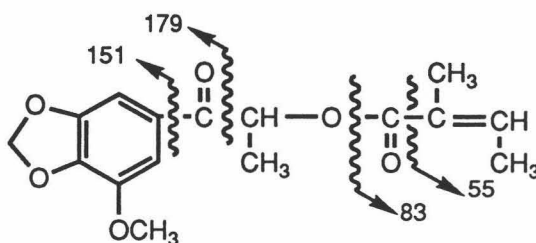
Queda por determinar la naturaleza del grupo R, que se establece fácilmente como

## METODOS Y RESULTADOS

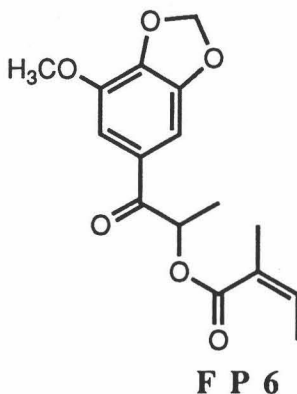
angeloil, en base a la interpretación de las restantes señales de los espectros de RMN.



Este tipo de estructura también se pone de manifiesto en algunas fragmentaciones del espectro de masas (fig. 2c). A  $m/z$  223 se observa la escisión del radical angeloilo  $[M-83]^+$  y a  $m/z$  83 comparativamente más abundante la del propio angeloilo. El pico base a  $m/z$  179 es el resultado de la escisión del enlace entre el carbonilo cetónico y C-2'.



Todos estos datos, así como los de los espectros de infrarrojo (fig. 2a), ultravioleta (fig. 2b), son concordantes con la estructura de 2'-angeloiloxilatifolona para **FP6** y coinciden en parte con los descritos por STEFANOVIC et al. para un compuesto aislado de *Laserpitium siler* L. [142].



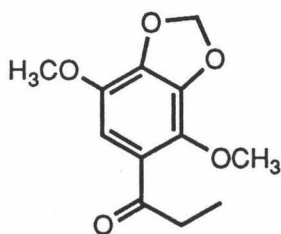
**Caracterización de FP7**

El fenilpropanoide **FP7** pudo ser identificado únicamente en una mezcla junto con estigmasterona, dentro de los productos que constituyen las aguas madres de cristalización de 2'-angeloiloxilatifolona en la fracción A<sub>12</sub>.

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla (fig. 3d), además de las señales correspondientes al esteroide, se distinguen otras que son típicas de un fenilpropanoide relacionado con latifolona.

A 1.16 ppm, resuena un metilo triplete, acoplado con un metileno que aparece a 2.95 ppm. También se presentan dos metoxilos sobre anillo aromático a 3.85 y 3.96 ppm, grupo metiléndioxi a 6.03 ppm y un único protón aromático a 7.00 ppm.

Estas señales ya definen la estructura de 2-metoxilatifolona para **FP7**. Mediante la utilización de CG-EM, se ha registrado su espectro de masas (fig. 3c), presentando ión molecular a m/z 238 concordante con la fórmula propuesta C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> y siendo el pico base a m/z 209 el resultante de la pérdida del grupo etilo.

**FP7****Caracterización de FP1**

En la primera separación cromatográfica de este trabajo se aisló un líquido aceitoso que en su espectro de masas (fig. 4c), tiene [M]<sup>+</sup> a m/z 178, que concuerda con la fórmula C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>.

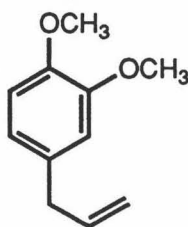
En el IR (fig. 4a) no aparece banda de carbonilo y además de las características de anillo aromático (1591, 1512 cm<sup>-1</sup>), se distinguen las de un doble enlace monosustituido (3076, 1637, 995 y 912 cm<sup>-1</sup>).

El espectro <sup>1</sup>H-RMN (fig. 4d), pone de manifiesto la presencia en la molécula de un grupo alilo (3.33 ppm CH<sub>2</sub> doblete, 4.90-5.25 ppm CH<sub>2</sub> olefínico multiplete, acoplado con un

## METODOS Y RESULTADOS

CH olefínico que resuena a 5.75-6.25 ppm), unido a un anillo bencénico que soporta dos grupos metoxilo (entre 6.62 y 6.80 ppm multiplete de tres protones aromáticos y a 3.87 ppm los dos metoxilos).

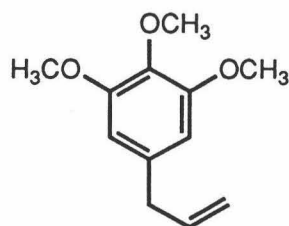
Estas propiedades establecen la estructura de metiléter de eugenol para FP1 y coinciden con las de una muestra auténtica.



FP 1

### Caracterización de FP2

La identificación de este fenilpropanoide se efectuó en una mezcla con latifolona, no resoluble en cromatografía preparativa. La realización del EM (fig. 5c) mediante CG-EM (fig. 5c), dió el pico molecular a  $m/z$  208, que a su vez es el pico base y corresponde a una fórmula  $C_{12}H_{16}O_3$ . En el espectro de  $^1H$ -RMN (fig. 5d), a pesar de la similitud de las moléculas, se distinguen todos los hidrógenos de FP2: Un grupo alilo unido a anillo bencénico, a 3.32 ppm el metileno y entre 4.90-6.05 ppm el grupo vinilo; tres metoxilos sobre el anillo aromático a 3.82 y 3.85 ppm y la señal correspondiente a los dos protones aromáticos a 6.39 ppm. Esto ha permitido su identificación como elemicina, una molécula que había sido descrita anteriormente como componente del aceite esencial de *Backhousia myrtifolia* [143]



FP 2

### Caracterización de FP8 y FP9

Dentro de los procesos de separación de los componentes de la agrupación A<sub>12</sub>, se saponificaron con hidróxido potásico en metanol, algunas fracciones resultantes de la cromatografía de columna inicial.

En la fracción ácida de la saponificación de E2 (veasé parte experimental), se ha separado una mezcla de **FP8** y **FP9**, identificados como 1-norelemicina y ácido 3,4-metilendioxi-5-metoxibenzoico respectivamente, en base a los siguientes datos.

Cuando se metila la mezcla con diazometano y el producto se analiza por CG-EM, se separan las dos sustancias, presentando nor-elemicina (fig. 6c), [M]<sup>+</sup> a m/z 194 (pico base) concordante con la fórmula C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> y el éster metílico del ácido 3,4-metilendioxi-5-metoxibenzoico (fig.6c'), [M]<sup>+</sup> a m/z 210 correspondiente a C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. En este último espectro se presentan fragmentaciones características de éster metílico a m/z 179[M -OMe]<sup>+</sup> y 151[M -COOMe]<sup>+</sup>

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN (fig.6d), pone de manifiesto una proporción 2:1 entre ambas sustancias, siendo mayoritaria 1-norelemicina (**FP8**). Las señales asignadas al benzoico derivado **FP9** son:

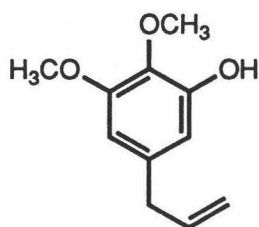
3.90 ppm grupo metoxilo aromático.

6.03 ppm agrupación metilendioxi.

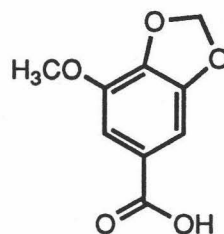
7.22 y 7.34 ppm dos dobletes, J=1.3Hz, de dos protones aromáticos situados en posición meta. Su desapantallamiento respecto de los espectros de estructuras similares corrobora la presencia del ácido carboxílico conjugado con el anillo bencénico.

Para 1-norelemicina, se asignan practicamente todos los protones, así se distingue el grupo alilo a: 3.25 ppm (2H,d), 5.02 ppm (1H, dq), 5.06 ppm (1H, dq) y 5.76 ppm (1H, ddt). Dos metoxilos aromáticos a 3.81 y 3.82 ppm y dos protones aromáticos en disposición relativa meta a 6.26 y 6.41 ppm (dobletes, J=1.8 Hz). Sobre el sistema bencénico de **FP8**, se ven en <sup>1</sup>H-RMN, tres sustituyentes y dos hidrógenos, siendo el sexto grupo un hidroxilo libre, que justificaria la polaridad de la muestra y su EM. Obviamente la asimetría del modelo de sustitución reflejada en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN, localiza el grupo fenólico sobre la posición 1. **FP8** se ha descrito como componente de aceites esenciales de diversas especies de Labiadas indias [144].

## METODOS Y RESULTADOS



FP 8



FP 9

### Caracterización de FP3 y FP4

Los compuestos **FP3** y **FP4** se han separado de la agrupación  $A_{10}$ , en forma de mezcla irresoluble por los métodos cromatográficos convencionales. Tanto el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 7d) como el de  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 7e) muestran dos conjuntos de señales asignables a los mismos tipos de carbonos y protones diferenciados en pequeños valores de  $\delta$ . Este hecho está de acuerdo con la presencia de isómeros en la mezcla.

Estos compuestos contienen según el espectro de IR (fig. 7a) una agrupación éster insaturada ya que presenta absorciones a 1717, 1633, 1256, 1136 y 1090  $\text{cm}^{-1}$ , así como un sistema aromático con absorciones a 1611 y 1511  $\text{cm}^{-1}$ .

Los ésteres insaturados producen un máximo en el UV (fig. 7b) a 221 nm.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 7d) es bastante complejo y se ha interpretado con la ayuda de las correlaciones bidimensionales homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) (fig. 7f, tabla 1 y tabla 2) y heteronuclear directa  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (Hetero-COSY) (fig. 7g, tabla 3 y tabla 4).



METODOS Y RESULTADOS

Tabla 1. Datos del espectro bidimensional de correlación homonuclear (COSY) de **FP3**

H	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	H
1'	5.75	5.32	2'
2'	5.32	5.75	1'
2'	5.32	1.14	3'
3'	1.14	5.32	2'
3''	6.06 y 6.03	1.95 y 1.93	4''
3''	6.06 y 6.03	1.86 y 1.83	5''
4''	1.95 y 1.93	6.06 y 6.03	3''
5''	1.83 y 1.83	6.06 y 6.03	3''

Tabla 2. Datos del espectro bidimensional de correlación homonuclear (COSY) de **FP4**

H	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	H
1'	5.90	5.26	2'
2'	5.26	5.90	1'
2'	5.26	1.24	3'
3'	1.24	5.26	2'
3''	6.11 y 6.02	1.98 y 1.91	4''
3''	6.11 y 6.02	1.93 y 1.81	5''
4''	1.98 y 1.91	6.11 y 6.02	3''
5''	1.93 y 1.81	6.11 y 6.02	3''

METODOS Y RESULTADOS

Tabla 3. Datos del espectro bidimensional de correlación heteronuclear directa (Hetero-COSY  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ) de FP3

C	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	H
1	143.5	—	—
2	135.3	—	—
3	148.9	—	—
4	101.6	6.56	4
5	131.7	—	—
6	107.2	6.54	6
7	101.5	5.94	7
8	56.6	3.87	8
1'	77.1	5.75	1'
2'	71.2	5.32	2'
3'	16.8	1.14	3'
1''	167.1 y 166.0	—	—
2''	127.8 y 127.7	—	—
3''	139.0 y 138.2	6.06 y 6.03	3''
4''	15.8	1.95 y 1.93	4''
5''	20.6	1.86 y 1.83	5''

METODOS Y RESULTADOS

Tabla 4. Datos del espectro bidimensional de correlación heteronuclear directa (Hetero-COSY  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ) de FP4

C	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	H
1	143.4	—	—
2	135.0	—	—
3	149.0	—	—
4	101.2	6,56	4
5	131.5	—	—
6	106.9	6.54	6
7	101.5	5.93	7
8	56.6	3.87	8
1'	75.9	5.90	1'
2'	71.6	5.26	2'
3'	15.1	1.24	3'
1''	167.0 y 166.4	—	—
2''	127.8 y 127.4	—	—
3''	139.2 y 138.3	6.11 y 6.02	3''
4''	15.7	1.98 y 1.91	4''
5''	20.5	1.93 y 1.81	5''

En el se pone de manifiesto en primer lugar, la proporción relativa 2:1 de estas sustancias y en segundo lugar la estructura de fenilpropanoide para **FP3** y **FP4**, presentando ambos sustituyentes metoxil y metiléndioxi sobre anillo aromático:

## METODOS Y RESULTADOS

<b>FP3 (minoritario)</b>	<b>FP4 (mayoritario)</b>
3.87 ppm (s, OMe)	3.87 ppm (s, OMe)
5.94 ppm (s, OCH <sub>2</sub> O)	5.93 ppm (s, OCH <sub>2</sub> O)

Tambien se observan señales comunes para dos protones aromáticos:

### **FP3 + FP4**

- 6.54 ppm (d, J= 1.4 Hz)
- 6.56 ppm (d, J= 1.4 Hz)

En la cadena lateral de propano es dónde se establecen las mayores diferencias entre ambos isómeros, estando sustituida por funciones oxigenadas en las posiciones 1 y 2 (CH<sub>3</sub>-CH-CH-)

O O

### **FP3**

- 1.14 ppm (3H, d, J=6.5 Hz)
- 5.32 ppm (1H, dq, J<sub>1</sub>=6.5 Hz, J<sub>2</sub>=7.1 HZ)
- 5.75 ppm (1H, d, J= 7.3 Hz)

### **FP4**

- 1.24 ppm (3H, d, J= 6.5 Hz)
- 5.26 ppm ( 1H, dq, J<sub>1</sub>= 6.5 Hz J<sub>2</sub>= 4.5 Hz)
- 5.90 ppm (1H, d, J= 4.4 Hz)

Las funciones oxigenadas deben estar constituidas por grupos éster, pues en el espectro de IR aparecen bandas de dichos grupos y no se aprecian absorciones de hidroxilo u oxirano. Las restantes señales presentes en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN determinan la presencia de restos angélicos como ácidos esterificantes.

## METODOS Y RESULTADOS

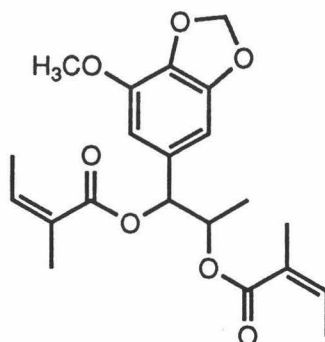
### FP3

1.83 ppm (3H, dq)  
1.86 ppm (3H, dq)  
1.93 ppm (3H, dq)  
1.95 ppm (3H, dq)  
6.03 ppm (1H, qq)  
6,06 ppm (1H, qq)

### FP4

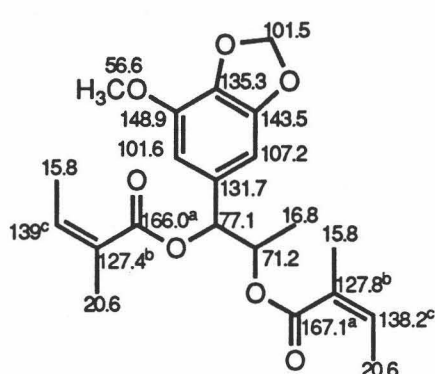
1.81 ppm (3H, dq)  
1.91 ppm (3H, dq)  
1.93 ppm (3H, dq)  
1.98 ppm (3H, dq)  
6.02 ppm (1H, qq)  
6.11 ppm (1H, qq)

Con estas observaciones se puede proponer como estructura básica :

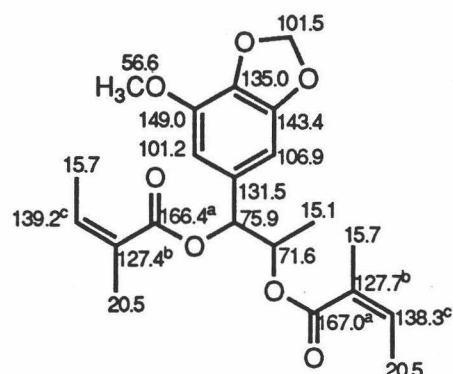


Ambos compuestos deben ser por lo tanto diastereoisómeros. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 7e), debido a la diferencia de tamaño de las señales correspondientes a cada molécula se han podido asignar los carbonos para ambos isómeros, con la ayuda de la secuencia de pulsos DEPT y correlación C-H. Estas asignaciones corroboran la propuesta estructural y están representadas en la figura siguiente:

## METODOS Y RESULTADOS



FP3



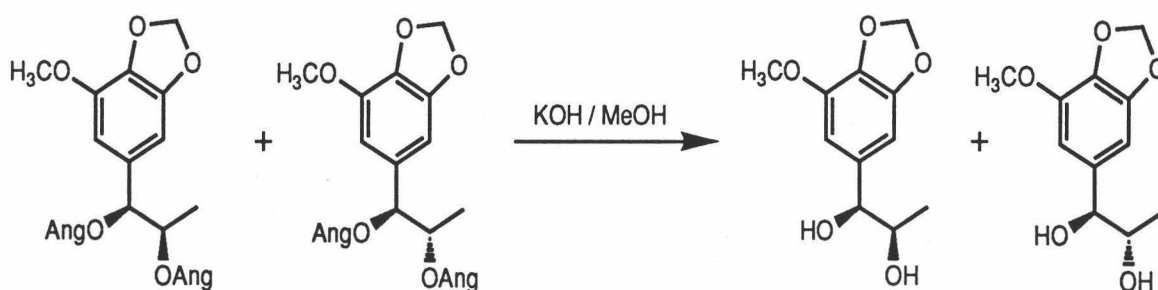
FP4

a: señales intercambiables entre sí

b: señales intercambiables entre sí

c: señales intercambiables entre sí

Con esta estructura se ha descrito laserina, un fenilpropanoide aislado de *Laser trilobum* [145], aunque no se estableció su estereoquímica. Al objeto de confirmar la estructura y establecer la estereoquímica de cada compuesto, se realizó la saponificación de la mezcla con hidróxido potásico en metanol a reflujo. En la fracción ácida de la misma se identificó ácido angélico por comparación con una muestra auténtica y en la fracción neutra se encuentran los dioles correspondientes:

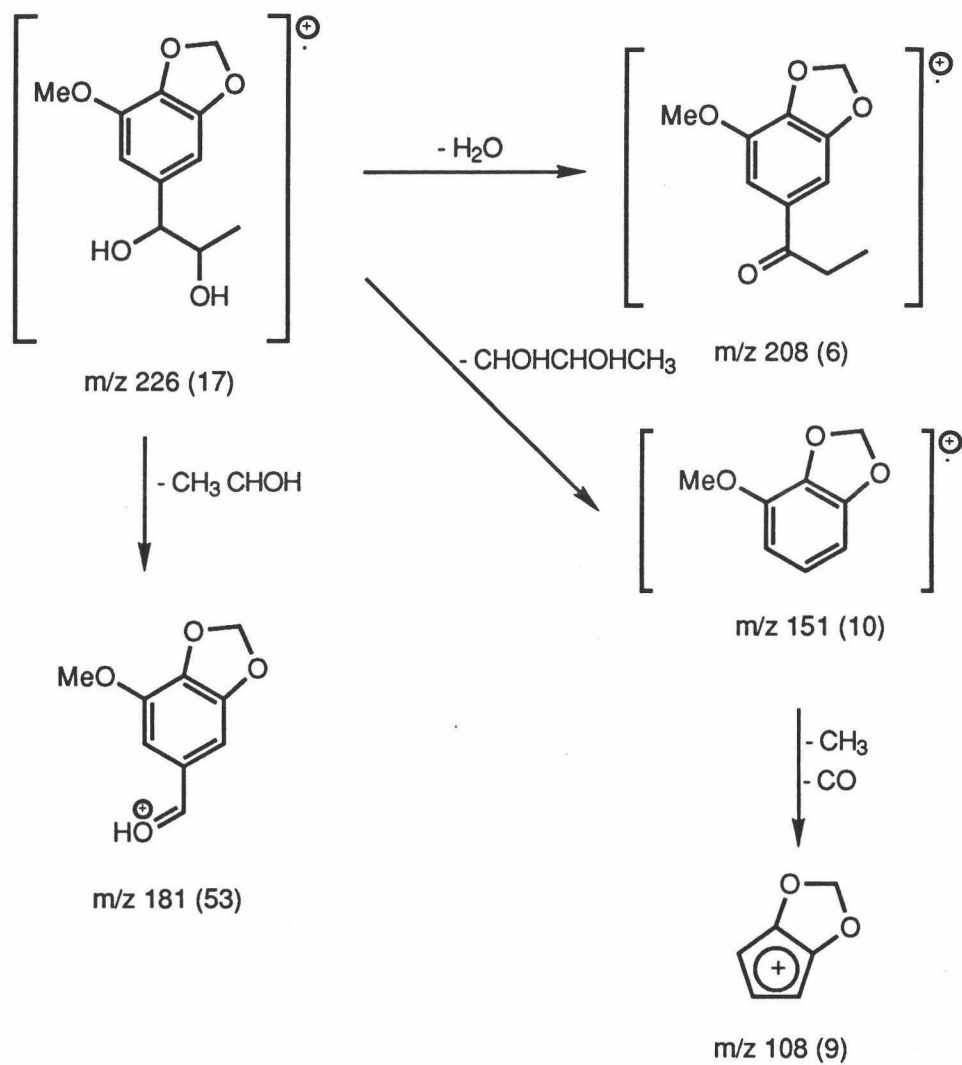


El espectro de IR (fig. 8a) de la fracción neutra muestra una fuerte absorción de grupos hidroxilo a  $3402\text{ cm}^{-1}$  acompañada de otras debidas a enlaces C-O,  $1130$ ,  $1090$  y  $1041\text{ cm}^{-1}$ . También presenta absorciones de sistema aromático a  $1632$  y  $1505\text{ cm}^{-1}$ .

## MÉTODOS Y RESULTADOS

La interpretación del EM (fig. 8c), es concordante con la estructura de diol, observándose el ión molecular a  $m/z$  226 (17).

En el esquema siguiente se muestran algunas fragmentaciones significativas:



Los espectros de  $^1H$ -RMN (fig. 8d) y de  $^{13}C$ -RMN (fig. 8e) son más sencillos que los

## METODOS Y RESULTADOS

productos naturales originales. Su estudio ha permitido identificar al diol mayoritario como el *treo*. Las señales asignadas se recogen en la (fig. 8f)

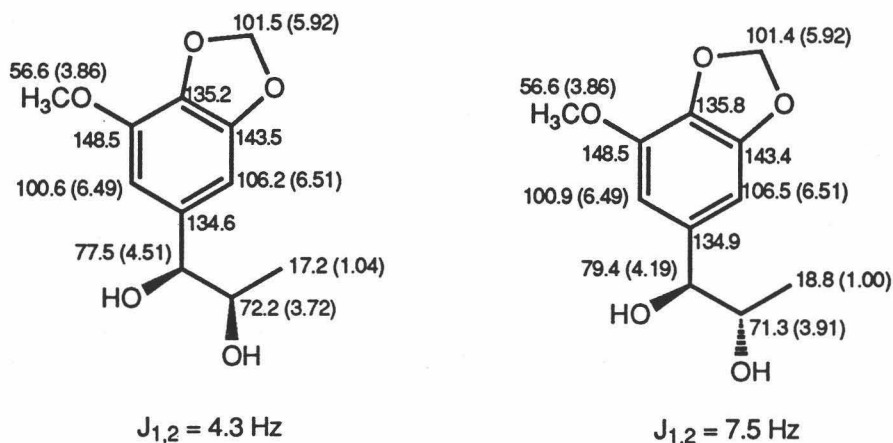
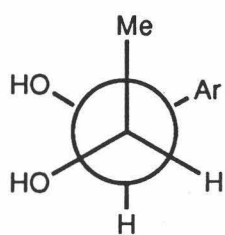
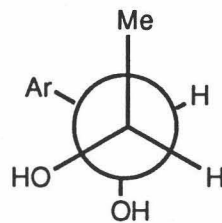


Fig.8f. Asignaciones de  $^{13}\text{C}$ -RMN/ $^1\text{H}$ -RMN de los isómeros *eritro* y *treo*.

La determinación de la estereoquímica se ha basado en las diferentes constantes de acoplamiento observadas para los hidrógenos H-1' y H-2'. En el isómero *eritro*  $J_{1',2'} = 4.4$  Hz, valor que viene definido por la disposición "*synclinal*" de ambos hidrógenos en la conformación preferida de la cadena lateral.



Ia

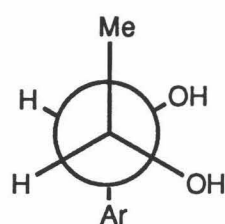


Ib

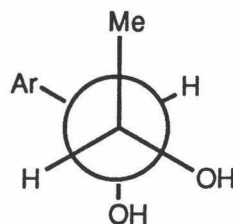
Esta conformación se establece como Ia, de entre las más favorables, Ia y Ib, seleccionadas por la existencia de puentes de hidrógeno entre los hidroxilos.

En el isómero *treo*, la constante de acoplamiento  $J_{1',2'} = 7.1$  Hz es el resultado de una disposición "*anticlinal*" para los hidrógenos en la conformación preferida. En este isómero II b es sin lugar a dudas la conformación más estable.





IIa



IIb

Estos resultados son comparables con los datos de  $^1\text{H}$ -RMN de otros isómeros *eritro-treo* de arilpropanos 1,2-disustituídos [146] y conducen a la identificación de los dioles con los productos de saponificación de helmanticina (deacilhelmanticina) aislada de *Thapsia villosa* [147] y de laserina (deacillaserina) [145].

También tienen reflejo estas confirmaciones en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN. En ellos C-3' resuena bastante diferente, a 17.2 y 18.8 ppm respectivamente, como consecuencia de los mayores apantallamientos para el metilo en la conformación **Ia** que en la **Ib**.

Por otra parte el análisis de los espectros de RMN descritos para los correspondientes acetilderivados (fig. 8g), extrapola la discusión que relaciona conformación con constantes de acoplamiento  $J_{1',2'}$  en los acilderivados. De esta manera se deduce directamente de los datos de **FP4**,  $J_{1',2'} = 4.3\text{Hz}$ , a que se trata del isómero *eritro* : 2-epilaserina, mientras que **FP3**,  $J_{1',2'} = 7.5\text{Hz}$ , es el isómero *treo* : laserina. El primero se describe por primera vez como producto natural.

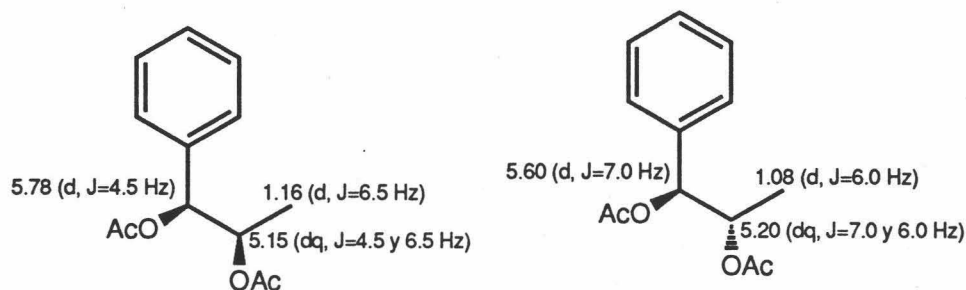


fig.8g

## METODOS Y RESULTADOS

La estereoquímica absoluta viene determinada por el valor del poder rotatorio de la mezcla  $[\alpha]_D = +3.1^\circ$  del mismo signo que los de laserina  $+3.8^\circ$  (deacil-laserina  $+2.2^\circ$ ) [145] y helmanticina  $+24.5^\circ$  (deacilhelmanticina  $+21.8^\circ$ ) [147] y deben tratarse de los estereoisómeros (1'S, 2'R) laserina **FP3** y (1'S, 2'S) 2-epilaserina **FP4**. La configuración absoluta de esta última ha sido establecida por métodos inequívocos [147].

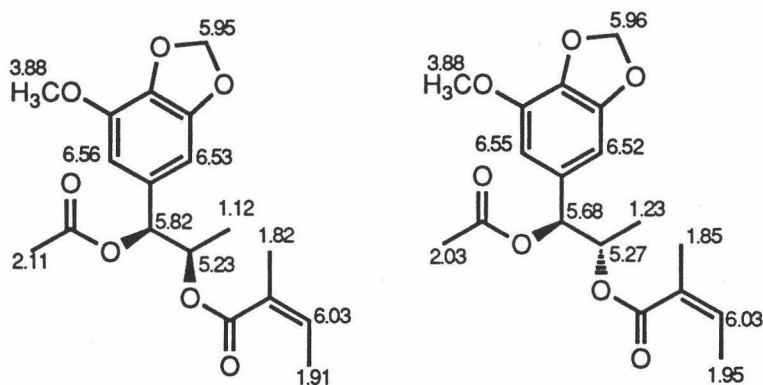
### Caracterización de FP10 y FP11

En la agrupación A<sub>17</sub>, se ha separado una mezcla de los fenilpropanoides más polares del extracto. El método de purificación incluye acetilación y cromatografías, obteniéndose una mezcla no resoluble de acetilderivados de **FP10** y **FP11**.

Las características espectroscópicas de UV (fig. 9b), IR (fig. 9a) y <sup>1</sup>H-RMN (fig. 9d), guardan una cerrada relación con las de la mezcla de laserina (**FP3**) y epilaserina (**FP4**), por lo que debe de tratarse también de una mezcla de estereoisómeros.

El espectro de masas de la mezcla (fig. 9c), presenta pico molecular a m/z 350 concordante con una fórmula C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>. Además se aprecian iones a m/z 290 correspondientes a la pérdida de ácido acético y m/z 250 resultante de la eliminación de ácido angélico. La presencia de este último se ve apoyada por otros iones-fragmento a m/z 55 y 83.

Mediante el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (fig. 9d), se puede asignar la estructura de ambos isómeros como la mezcla de *eritro*-y *treo*-5-(1-acetoxi-2-angeloiloxipropil)-1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno.



## FP11

## FP10

En la figura están recogidas algunas de las señales asignadas a cada una de las moléculas, incluidas las correspondientes a la cadena lateral de propilo. Precisamente en ella se observan las mayores diferencias y que gracias a las constantes de acoplamiento se puede establecer la estereoquímica del componente mayoritario como *eritro*, de acuerdo con la discusión de las sustancias laserina y epilaserina. Así FP11 (*eritro*) presenta  $J_{1'-2'} = 4.8\text{Hz}$ , mientras que el valor para FP10 (*treo*), es mayor  $J_{1'-2'} = 7.5\text{ Hz}$ .

La ubicación del grupo acetoxilo sobre el C-1', se ha realizado en base a la comparación de las señales de la cadena lateral entre esta pareja de estereoisómeros y laserina y epilaserina, encontrándose que existen diferencias mucho más acusadas para los  $\delta$  del H-C-1' que para el de H-C-2' ó H-C-3'. Por otra parte la presencia de acetato en lugar de angelato sobre la posición bencílica hace variar los  $\delta$  de los protones aromáticos aunque muy someramente.

Estas dos sustancias no han sido descritas previamente como productos naturales.

### Caracterización de FP12

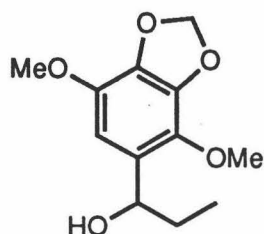
De las agrupaciones A<sub>18</sub>-A<sub>19</sub>, después de saponificación con KOH/MeOH y cromatografía de columna, se aísla una fracción constituida por una mezcla de un triterpeno T1 y un fenilpropanoide FP12.

FP12 presenta en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Fig. 10d), un patrón de sustitución análogo al de FP7. Igual que este presenta 2 grupos OMe (3.90 y 3.85 ppm) y un grupo metiléndioxi (5.95 ppm), diferenciándose en el cuarto sustituyente que en este caso está constituido por un grupo hidroxipropílico. El OH se localiza en posición bencílica dado el desplazamiento y multiplicidad del protón bencílico H-1' (4.75 ppm, t), así como por el desapantallamiento que sufre dicha señal (5.95 ppm, t) al ser acetilado el compuesto.

La mezcla acetilada se somete a un análisis combinado de CG-EM, obteniéndose el espectro de masas (fig. 11c), de FP12a que presenta [M]<sup>+</sup> a m/z 282, lo que confirma una fórmula molecular C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>. El fragmento iónico a m/z 253 corresponde a la pérdida de grupo etilo por ruptura bencílica.

## METODOS Y RESULTADOS

En base a sus datos espectroscópicos se identifica a **FP12** como: 1-(1-hidroxi-3,4-metilendioxi-2,5-dimetoxibenceno)propano, siendo un nuevo producto de origen natural.



**FP 12**

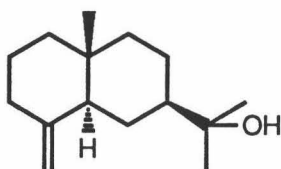
## DETERMINACION ESTRUCTURAL DE SESQUITERPENOS

### Caracterización de S1

En la fracción A<sub>12</sub>, mediante laboriosos procesos de separación, cristalización, separación cromatográfica inicial, saponificación, cromatografía de columna de las fracciones ácida metilada y neutra, acetilación de la fracción neutra y cromatografía, se han identificado hasta 7 componentes diferentes. Entre los compuestos neutros acetilados mediante análisis de CG-EM. (Cromatograma 1) se detectó junto a otros compuestos previamente conocidos un alcohol sesquiterpénico **S1**. Su EM (fig.12c) presenta [M]<sup>+</sup> a m/z 222, concordante con una fórmula C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O, con fragmentos a m/z 204 y 189 atribuibles a la pérdida de agua y metilo-

## METODOS Y RESULTADOS

agua respectivamente. Además el pico base aparece a  $m/z$  59 y pudiera ser debido a la existencia en la molécula de un resto  $(\text{CH}_3)_2\text{-COH}$ , otros fragmentos importantes están relacionados con éste, a  $m/z$  164,  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{-CO}-\text{CH}_3]^+$  y a  $m/z$  149,  $[\text{M}-(\text{acetona}+\text{CH}_3)]^+$ . Con estos datos se ha identificado S1 como  $\beta$ -eudesmol, siendo el EM superponible con el de una muestra patrón.



S 1

### Caracterización de S3 y S4

De la agrupación A<sub>15</sub> se separa por cristalización en éter una mezcla de S3 y S4 en forma de cristales incoloros. La existencia de una mezcla se establece en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (fig.13d), dónde se observan dos conjuntos de señales que tienen en común para ambas moléculas un resto senecioilo que se observa a : 5.63 ppm del H-2' y a 1.86 y 2.14 ppm de los metilos sobre doble enlace. En el espectro de IR (fig. 12a), la absorcion a (1706 cm<sup>-1</sup>) está de acuerdo con la presencia de dicha agrupación, además aparecen otras debidas a carbonilo de  $\gamma$ -lactona 1760 cm<sup>-1</sup> y dobles enlaces a 1645 y 1600 cm<sup>-1</sup>. El análisis de la mezcla en CG-EM, permite registrar el espectro de masas de cada compuesto puro (figuras 13c, 13c'). S3 el mayoritario, presenta el pico a mayor  $m/z$  a 232, que puede atribuirse a una lactona sesquiterpénica C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, resultante de la eliminación de ácido senecioico a partir del ión molecular. El pico base a  $m/z$  83 y el fragmento a  $m/z$  55 pueden asignarse a los iones  $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}]^+$  y  $[(\text{CH}_3)_2\text{-C}=\text{CH}]^+$  resultantes de la escisión del senecioilo. Estos resultados son consistentes con una fórmula C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>. El espectro de masas de S4 es similar al anterior observándose el pico a mayor  $m/z$  a 230, e iones fragmento resultante de la ruptura de un resto de senecioilo. Por ello la fórmula del compuesto se propone como C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>.

## METODOS Y RESULTADOS

Teniendo en cuenta la integral en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (fig.13d) y la magnitud de las señales en  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig.13e), se han podido asignar las correspondientes a cada compuesto. Para S3, las siguientes señales son consistentes con una estructura de eudesm-3-en-6,12-olida

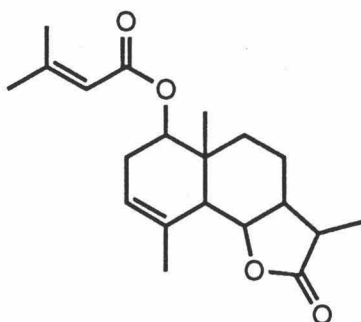
0.94 ppm metilo sobre carbono cuaternario

1.15 ppm metilo sobre carbono ternario y en  $\alpha$  del carbonilo de lactona

4.56 ppm metino oxigenado sobre la lactona

1.83 y 5.29 ppm metilo y metino de un doble enlace trisustituido.

La molécula posee además un metino oxigenado a 4.63 ppm (da,  $J = 4$  Hz), que por su desplazamiento químico y modelo de escisión se localiza en principio sobre el C-1 y corresponde a la unión con el grupo senecioloxi



S 3

Para tratar de establecer la estereoquímica de los centros quirales, se considera en primer lugar que todas las eudesmanolidas aisladas de Umbelíferas poseen la unión interanular del sistema decalínico *trans* [46].

De acuerdo con esto los valores de las  $J_{5,6} = 9.9$  Hz y  $J_{6,7} = 6.1$  Hz, definen una estereoquímica *cis* para la unión del anillo lactónico y una relación *anti* para H-5 y H-6. Para una unión *trans* del anillo lactónico cabría esperar en este tipo de moléculas una  $J_{6,7} = 10$  Hz [46]. La estereoquímica sobre C5-C6-C7 se corrobora con el  $\delta$  de H-6 en  $^1\text{H}$ -RMN a 4.56 ppm que se ajusta a los valores descritos en compuestos similares [148].

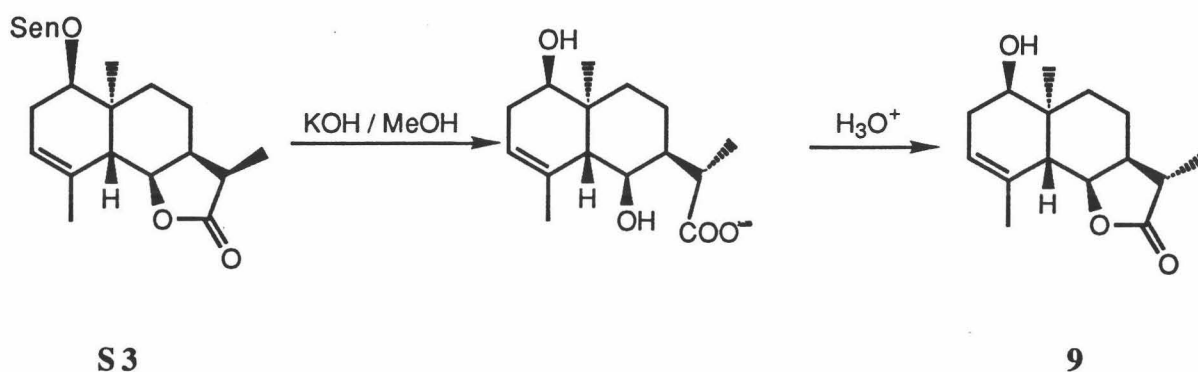
La configuración del centro quiral C-1 se establece con disposición *trans* del OH respecto del Me-C10, también por la única constante de acoplamiento medible entre los

## MÉTODOS Y RESULTADOS

protones vecinales H-1-H-2,  $J_{1,2} = 4$  Hz, de acuerdo con la orientación *pseudo-axial* del grupo hidroxilo [149].

Respecto de la esteoquímica sobre C-11, la constante de acoplamiento entre los protones  $J_{7,11} = 7.4$  Hz, es concordante con una relación relativa *cis* entre ellos. Además el  $\delta$  en  $^{13}\text{C}$ -RMN del Me-C-11 a 10.3 ppm y del metileno C-8 a 18.9 ppm están de acuerdo con dicha disposición, al apantallarse mutuamente debido a una interacción  $\gamma$  gauche [150].

De esta forma se identifica **S3** como 1 $\beta$ -senecioiloxi- 5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H, 7 $\alpha$ H,10 $\alpha$  Me, 11 $\alpha$ H-eudesm-3-en-6,12-olida.

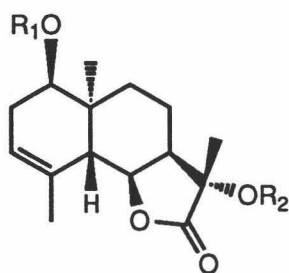


Cuando se saponifica una mezcla de **S3** y **S4** enriquecida en el primer componente, con hidróxido potásico en metanol y lactonización en medio ácido a continuación, se aisla como producto mayoritario de la transformación 1 $\beta$  - hidroxí - 5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H,10 $\alpha$ Me,11 $\alpha$ H-eudes-3-en-6,12-olida **9**. Este producto presenta  $[\alpha]_{\text{D}} = -54.1^\circ$  y características espectroscópicas concordantes con la estructura propuesta para **S3**. La presencia de grupo hidroxilo sobre C-1, se pone de manifiesto en el espectro IR (fig. 14a), con absorción a  $3507\text{ cm}^{-1}$  y en el de  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 14d), señal a 3.36 ppm (da,  $J = 4.4$  Hz). Hay que hacer constar que el medio básico origina epimerización del C-11, obteniéndose el Me-C-11 con orientación  $\alpha$ . Esta configuración se refleja en la señal del H-C11 a 2.56 ppm, que presenta una  $J_{11,7} = 12.7$  Hz característica de una disposición próxima a la *antiperiplanar*. Por otro lado en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -

## METODOS Y RESULTADOS

RMN (fig. 14e), el Me-C11 resuena a 13.5 ppm desapantallado más de 3 ppm como consecuencia de la nueva configuración.

El poder rotatorio está de acuerdo con la configuración absoluta dibujada, por comparación con el  $[\alpha]_D$  de compuestos relacionados, como el alcohol resultante de la saponificación de isosilerolida [151].



Por otra parte la difracción de rayos X de isosilerolida [151], revela la conformación dibujada en la Fig. A para la molécula en estado sólido.

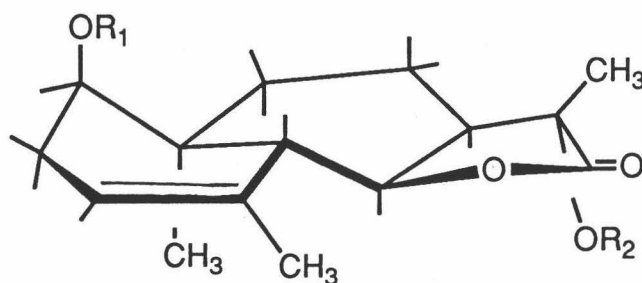


FIGURA A

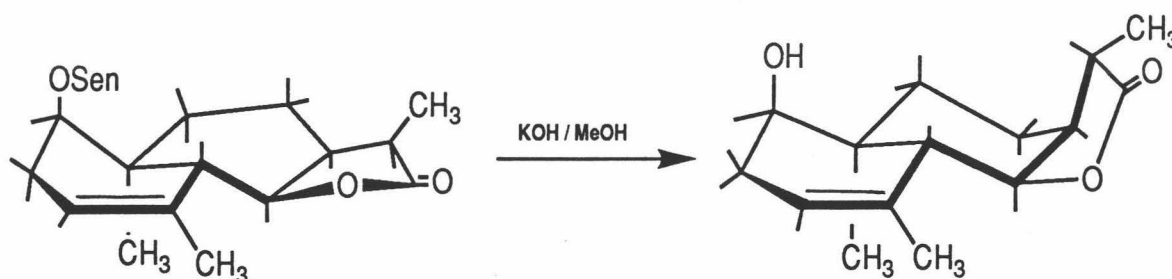
Como puede observarse el anillo A, que posee el ciclohexeno adopta una conformación de "sofá" mientras que el B, adquiere la de bote B<sup>5,8</sup> ligeramente distorsionada hacia twist<sup>5,8</sup>.



## METODOS Y RESULTADOS

El anillo lactónico tiene una conformación de semisilla, dónde C-6 y O se desvían hacia las caras a y b respectivamente del plano formado por C7--C11--C12.

Asumiendo que dicha conformación debe ser la más estable también en disolución, se propone dada la correspondencia entre los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$  de isosilerolida y S3 una conformación similar para esta última. Cuando se saponifica con epimerización simultánea en C-11, se observa un cambio notable en el  $\delta$  de Me-C-10, que se apantalla desde 22.1 ppm hasta 15.5 ppm ( $\Delta\delta=6.6$  ppm), además de otros  $\Delta\delta$  de menor importancia. Este apantallamiento puede atribuirse, principalmente a un cambio en la conformación del anillo B, que pasaría a adoptar una disposición de silla ( $^5\text{C}_8$ ), al no existir las interacciones desestabilizantes del Me-C-11 $\beta$  con H-5 y H-8. En esta nueva conformación se produce un claro efecto  $\gamma$ -gauche del C-8 sobre C-14.



S3 se trata de un compuesto no descrito en bibliografía química.

La identificación del segundo compuesto de la mezcla S4, como 1 $\beta$ -senecioiloxi-5 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ , 10 $\alpha$ Me,11 $\alpha$ H-eudesma-2,4(15)-dien-6,12-olida, ha sido realizada por comparación con los datos discutidos anteriormente. La presencia del sistema diénico sobre el anillo A se pone de relieve en los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  (fig. 13d) y  $^{13}\text{C-RMN}$  (fig. 13e) y las señales correspondientes están recogidas en la Fig. B

## METODOS Y RESULTADOS

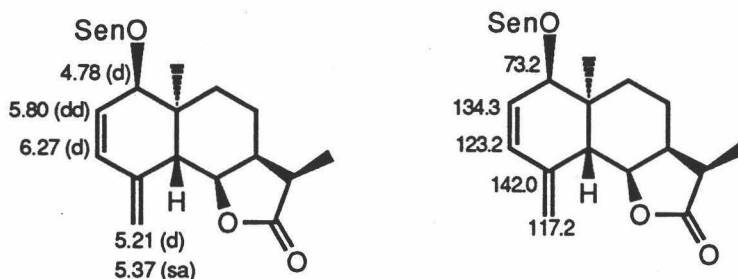


FIGURA B

Las restantes señales y especialmente las J en  $^1\text{H}$ -RMN definen una estereoquímica similar para los centros quirales C-1, C-5, C-6, C-7, C-10 y C-11 que la de S3.

Serkerov ha descrito el aislamiento del correspondiente angeloilderivado, oopodina [152], para la cual propuso inicialmente la estereoquímica mostrada en la Figura C que fué revisada posteriormente por Hollub y col.[151], como en la Figura D en base a sus datos espectroscópicos, concordantes con los de nuestro compuesto excepto las señales correspondientes al grupo acilante sobre O-C-1.

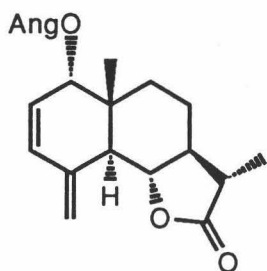


FIGURA C

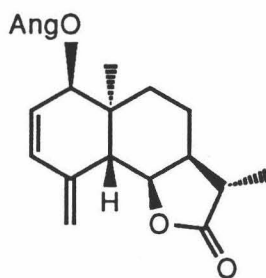


FIGURA D

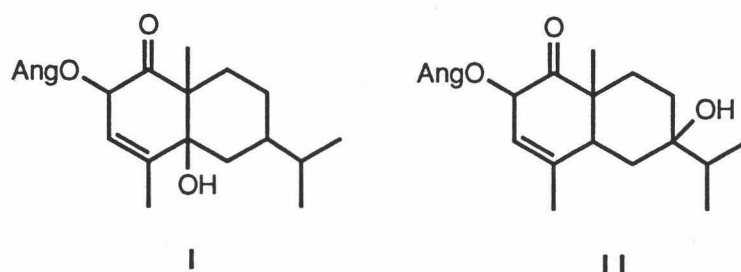
Recientemente Serkerov y col. [152] han modificado la configuración sobre C-11 en base a los resultados de la difracción de rayos X. S4 se trata de un nuevo producto natural.

### Caracterización de S5

En la agrupación A<sub>16</sub> se separa mediante cromatografía un producto aceitoso de  $[\alpha]_D = -18.8^\circ$ . Presenta pico molecular en el espectro de masas (fig. 15c) a  $m/z$  334 y dado el  $n^\circ$  y tipos de carbonos que aparecen en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN+DEPT (fig. 15g), se puede atribuir a la molécula una fórmula  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ , que corresponde a un sesquiterpeno con un grupo angeloiloxi y dos oxígenos adicionales. La presencia de angeloiloxi se pone de manifiesto tanto en EM como en  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 15d) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 15e).

S5 contiene según el espectro de IR (fig. 15a), grupo hidroxilo ( $3521\text{ cm}^{-1}$ ), carbonilo de cetona ( $1710\text{ cm}^{-1}$ ) además de las absorciones del éster angélico.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN están de acuerdo con una estructura de 2-angeloiloxi-eudesm-3-en-1-ona sobre la que debe situarse un hidroxilo sobre 5 ó 7. Así puede observarse el grupo isopropilo a 0.96 ppm (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ) y 1.03 ppm (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ), metilo angular a 1.02 ppm (s), protón olefínico sobre C-3 a 5.66 ppm (da,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ) y metilo sobre doble enlace a 1.72 ppm (3H, d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ ). El protón olefínico está acoplado con un metino oxigenado por el grupo angeloiloxi, que resuena a 5.23 ppm (d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ). El modelo de acoplamiento de este último hidrógeno está de acuerdo con la localización de la cetona sobre C1.



El estudio del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se ha llevado a cabo con ayuda no solo de la experiencia DEPT como es habitual, sino también mediante correlación heteronuclear directa (fig. 15g, tabla 6) combinada con los resultados de la correlación homonuclear H-H (fig. 15f,

## METODOS Y RESULTADOS

tabla 5). De esta forma se han asignado la mayoría de las señales y de los valores de  $\delta$  de varios carbonos, se establece la posición del hidroxilo en C-5. El C-4 resuena a 146.2 ppm desapantallado aproximadamente 10 ppm respecto de otros 3 eudesmenos, como consecuencia del efecto  $\beta$  del hidroxilo. Por otra parte C-11, C-12 y C-13 aparecen respectivamente a 26.3, 21.1 y 18.3 ppm, que son valores más concordantes con un grupo isopropilo unido a una posición no oxigenada de ciclohexano [154].

Tabla 5. Datos del espectro bidimensional de correlación homonuclear (COSY)

H	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	H
2	5.23	5.66	3
3	5.66	5.23	2
3	5.66	1.72	15
11	2.05	0.96	12
11	2.05	1.03	13
12	0.96	2.05	11
13	1.03	2.05	11
15	1.72	5.66	3

Tabla 6. Datos del espectro bidimensional de correlación heteronuclear directa (Hetero-COSY  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ).

C	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	H
---	----------------	----------------	---

METODOS Y RESULTADOS

1	220.2	—	—
2	75.7	5.23	2
3	119.7	5.66	3
4	146.2	—	—
5	82.3	—	—
6	38.5	2.36	6
6	38.5	2.05	6'
7	50.6	2.23	7
8	29.1	2.36	8
8	29.1	2.23	8'
9	37.1	2.36	9
9	37.1	2.05	9'
10	60.1	—	—
11	26.3	2.05	11
12	21.1	0.96	12
13	18.3	1.03	13
14	24.6	1.02	14
15	26.1	1.72	15
1'	166.1	—	—
2'	126.9	—	—
3'	139.4	5.98	3'
4'	15.7	1.94	4'
5'	20.8	1.86	5'

Tabla 7. Datos del espectro de RMN NOE Diferencia.

Irradiación		NOE	
H	$\delta(\text{ppm})$	H	$\delta(\text{ppm})$

## METODOS Y RESULTADOS

2	5.23	3	5.66
15	1.72	3	5.66
15	1.72	6'	2.05
14	1.02	2	5.23

En cuanto a la estereoquímica relativa se establece la disposición *cis* entre Me-C10 y H-2, debido al claro efecto NOE observado cuando se irradia el grupo metilo (fig.15i, tabla 7). La unión interanular también debe ser *cis*, pues al realizar el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  en  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  se observan fuertes desapantallamientos para Me-C10 y H-2 ( $\Delta\delta = \delta \text{C}_5\text{D}_5\text{N} - \delta \text{CDCl}_3 = 0.35$  y  $0.54$  ppm respectivamente), explicables si el grupo hidroxilo y dichos protones se disponen hacia la misma cara de la molécula.

Sobre el grupo isopropilo no existen evidencias que determinen su estereoquímica relativa. La presencia de otros eudesmanos no lactónicos en *Seseli vayredanum*, como  $\alpha$ -selineno [64] y  $\beta$ -eudesmol S1, indica que la planta posee el sistema enzimático adecuado para provocar la ciclación del precursor pirofosfato de farnesilo hacia eudesmanos cuyo isopropilo queda en disposición *cis* con el metilo angular (fig.E).

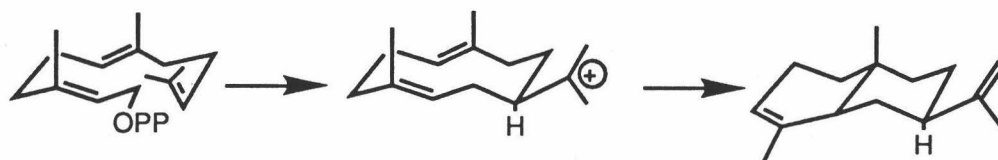
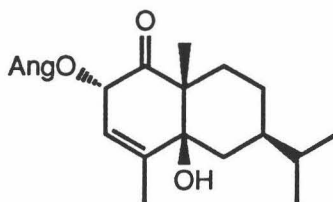


FIGURA E

De acuerdo con esto se propone una disposición similar para el sesquiterpeno S5, quedando entonces tentativamente identificado como  $2\alpha$ -angeloiloxi- $5\beta$ -hidroxi- $7\alpha$ H- $10\alpha$ -Me-eudesm-3-en-1-ona.



Sobre la conformación dada, la  $J_{2,3} = 7.7$  Hz que aproximadamente corresponde a un ángulo diedro cercano a  $120^\circ$ , únicamente se puede alcanzar cuando el ciclo insaturado adopta una conformación próxima a bote B<sup>2,5</sup>. El anillo B debe situarse en una conformación de silla con el grupo isopropilo ecuatorial (fig. F)

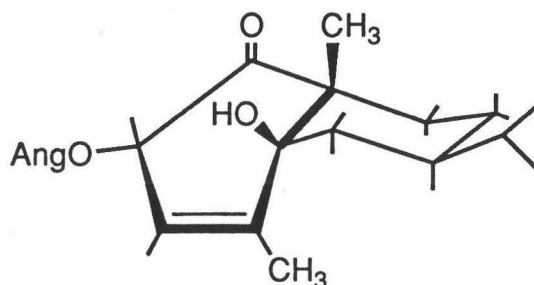
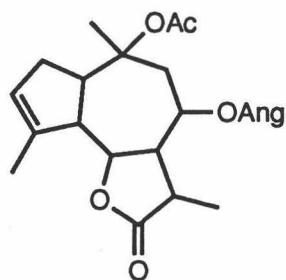


FIGURA F

### Caracterización de S2

Es un producto cristalino de  $[\alpha]_D = -10.7^\circ$ . Su espectro de IR (fig. 16a) contiene absorciones de carbonilos de  $\gamma$ -lactona ( $1774\text{ cm}^{-1}$ ) y ésteres ( $1718\text{ cm}^{-1}$ ). En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (fig. 16d) y  $^{13}\text{C-RMN}$  (fig. 16e), se pueden asignar fácilmente señales de grupos acetato y angelilo. De acuerdo con la presencia de dichas funciones, el espectro de masas con ionización química (fig. 16c') contiene el  $[\text{M}]^+$  a  $m/z$  391, con pérdidas de acético a  $m/z$  331, de ácido angélico a  $m/z$  291 y de ambos a la vez a  $m/z$  231, que constituye el pico base. Estos datos son consistentes con una fórmula  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$  correspondiente a una lactona sesquiterpénica que posee grupos acetoxilo y angeloiloxi adicionales. Su estructura se ha establecido como I, en base a la interpretación completa de sus espectros de RMN

## METODOS Y RESULTADOS



I

Así las señales en  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 16d) a 5.53 y 1.89 ppm se asignan al protón olefínico y metilo sobre doble enlace trisustituido. A 1.55 y 2.12 ppm, las correspondientes a metilo y acetato sobre carbono cuaternario. El sistema de metil- $\gamma$ -lactona aparece a 1.36 ppm metilo doblete en  $\alpha$  del carbonilo lactónico y a 4.62 ppm el protón geminal al oxígeno de la lactona. El protón unido al carbono que soporta la función angeloiloxi resuena a 5.58 ppm con un modelo de escisión que localiza dicha función sobre C-8.

El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 16e) muestra 22 señales cuyo desplazamiento químico y multiplicidad están de acuerdo con la estructura propuesta. La asignación de todas las señales, así como de las no comentadas en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se ha realizado mediante experiencias bidimensionales COSY (fig. 16f, tabla 8), hetero-COSY (fig. 16g, tabla 9) y hetero-COSY a larga distancia (fig. 16h, tabla 10) y están recogidas en la figura G



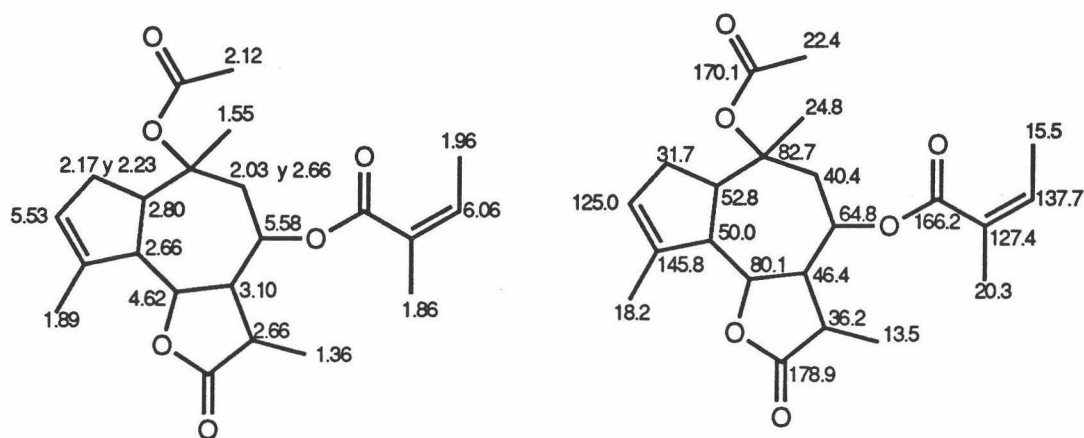


FIGURA G

La  $J_{1,5} = 7.0$  Hz, define la unión interanular *cis* entre el ciclopentano y el cicloheptano. Por otra parte  $J_{6,7} = 9.0$  Hz y  $J_{5,6} = 1$  Hz, establecen la estereoquímica *cis* para el anillo lactónico y la disposición relativa *anti* entre H-5 y H-6. Todos los valores concuerdan con los descritos para compuestos similares [155-160]. La configuración de C-8 también se deduce de las  $J_{8,9\beta} = 1.2$  Hz,  $J_{8,9\alpha} = 10.2$  Hz y  $J_{8,7} = 10.6$  Hz que indican la orientación *anti* entre H-8 y H-7.

Tabla 8. Datos del espectro bidimensional de correlación homonuclear (COSY).

H	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	H
1	2.80	2.17	2 $\alpha$
1	2.80	2.23	2 $\beta$

METODOS Y RESULTADOS

1	2.80	2.66	5
2 $\alpha$	2.17	2.80	1
2 $\alpha$	2.17	5.53	3
2 $\beta$	2.23	2.80	1
2 $\beta$	2.23	5.53	3
3	5.53	2.17	2 $\alpha$
3	5.53	2.23	2 $\beta$
5	2.66	2.80	1
5	2.66	4.62	6
6	4.62	2.66	5
6	4.62	3.10	7
7	3.10	4.62	6
7	3.10	5.58	8
7	3.10	2.66	11
8	5.58	3.10	7
8	5.58	2.03	9 $\alpha$
8	5.58	2.66	9 $\beta$
9 $\alpha$	2.03	5.58	8
9 $\alpha$	2.03	2.66	9 $\beta$
9 $\beta$	2.66	5.58	8
9 $\beta$	2.66	2.03	9 $\alpha$
11	2.66	3.10	7
11	2.66	1.36	13
13	1.36	2.66	11
3'	6.06	1.96	4'
3'	6.06	1.86	5'
4'	1.96	6.06	3'

METODOS Y RESULTADOS

5' 1.86 6.06 3'

Tabla 9. Datos del espectro bidimensional de correlación heteronuclear directa(Hetero-COSY  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ).

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	H
1	52.85	2.80	1
2	31.78	2.17	2 $\alpha$
2	31.78	2.23	2 $\beta$
3	125.01	5.53	3
4	145.87	—	—
5	50,05	2.66	5
6	80.11	4.62	6
7	46.45	3.10	7
8	64.81	5.58	8
9	40.47	2.03	9 $\alpha$
9	40.47	2.66	9 $\beta$
10	82.72	—	—
11	36.20	2.66	11
12	178.91	—	—
13	13.54	1.36	13
14	24.86	1.55	14
15	18.20	1.89	15
1'	166.24	—	—
2'	127.44	—	—

METODOS Y RESULTADOS

3'	137.73	6.06	3'
4'	15.52	1.96	4'
5'	20.28	1.86	5'
1''	170.16	—	—
2''	22.45	2.12	2''

Tabla 10. Datos del espectro bidimensional de correlación heteronuclear indirecta (COLOC)

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	H
1	52.85	2.66	5
1	52.85	1.55	14
2	31.78	2.80	1
2	31.78	2.66	5
3	125.1	2.66	5
3	125.1	1.89	15
4	145.87	2.66	5
4	145.87	1.89	15
5	50.05	1.89	15
6	80.11	2.80	1
6	80.11	2.66	5
7	46.45	2.03	9 $\alpha$
7	46.45	2.66	9 $\beta$
7	46.45	1.36	13
8	64.81	3.10	7
8	64.81	2.03	9 $\alpha$

METODOS Y RESULTADOS

8	64.81	2.66	9 $\beta$
9	40.47	2.03	9 $\alpha$
9	40.47	1.55	14
10	82.87	2.80	1
10	82.87	2.66	9 $\beta$
10	82.87	1.55	14
11	36.20	2.66	11
11	36.20	1.36	13
12	178.91	4.62	6
12	178.91	2.66	11
12	178.91	1.36	13
13	13.54	2.66	11
13	13.54	1.36	13
14	24.86	2.66	9 $\beta$
14	24.86	1.55	14
15	18.20	1.89	15
1'	166.24	6.06	3'
1'	166.24	1.86	5'
2'	127.44	1.96	4'
2'	127.44	1.86	5'
3'	137.33	1.96	4'
3'	137.33	1.86	5'
4'	15.52	1.96	4'
5'	20.28	6.06	3'
5'	20.28	1.86	5'
1''	170.16	2.12	2''
2''	22.45	2.12	2''

---

METODOS Y RESULTADOS

Tabla 11. Datos del espectro de RMN NOE Diferencia.

Irradiación		NOE	
H	$\delta(\text{ppm})$	H	$\delta(\text{ppm})$
13	1.36	8	5.58
13	1.36	11	2.66
14	1.55	1	2.80
14	1.55	2 $\alpha$	2.17
14	1.55	2 $\beta$	2.23
14	1.55	9 $\alpha$	2.03
14	1.55	9 $\beta$	2.66

La configuración sobre C-11 se deduce de la existencia de NOE (fig. 16i, tabla 11), entre H-8 y H-13, lo cual determina la disposición relativa *cis* entre ambos. Para establecer la configuración sobre C-10, en primer lugar es necesario fijar la conformación más probable para la molécula, que según los valores de  $^3J_{\text{HH}}$  debe corresponder a la representada por la figura fig H [156].

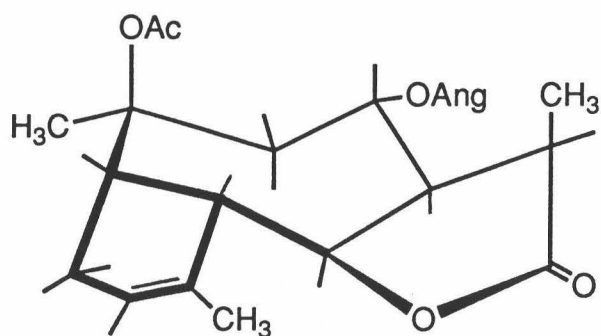
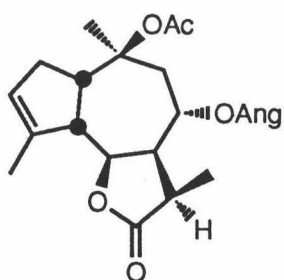


FIGURA H

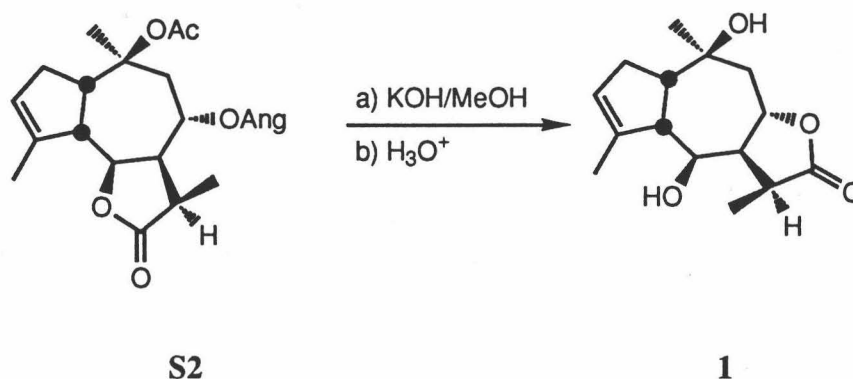
La existencia de NOE entre H-14, H-1, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ , H-9 $\alpha$ , y H-9 $\beta$ , sólo es posible cuando el metilo 14 adopta una disposición  $\alpha$ -ecuatorial. Por otro lado, el desplazamiento químico del C-14, (24.86) ppm está de acuerdo con esa estereoquímica. De esta forma se identifica S2 como 10 $\beta$ -acetoxi-8 $\alpha$ -angeloiloxi-slov-3-en-6,12-olida.



S2

## METODOS Y RESULTADOS

La saponificación de **S2** con KOH al 5% en metanol a reflujo y posterior acidulación conduce al producto **1**. Su formación es consecuencia de la hidrólisis de los grupos acetato, angelato y lactónico, con relactonización hacia *trans*-lactona 8,12. Durante el tratamiento alcalino también se produce la epimerización sobre C-11, que se pone de manifiesto en la  $J_{7,11} = 7.9$  Hz y en  $\delta$  del metilo 13 a 1.37 ppm en  $^1\text{H-RMN}$  (fig. 17d). Las restantes características



espectroscópicas en especial los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  (fig. 17d) y  $^{13}\text{C-RMN}$  (fig. 17e) corroboran la estructura y estereoquímica propuestas para **S2**. Son de destacar los valores de  $J_{9\beta} = J_{7,8} = 11.3$  Hz propios de una relación antiperiplanar y también la  $J_{5,6} = 1.6$  Hz y  $J_{6,7} \approx 0$  Hz que definen ángulos diedros próximos a  $90^\circ$ . Por otra parte el  $\delta$  del Me-14 en  $^{13}\text{C-RMN}$  32.9 ppm está de acuerdo con su disposición ecuatorial. Estos valores y los restantes de **J** definen una configuración y conformación próximos a los de la figura I, que concuerdan con los datos publicados para compuestos similares[156,161].



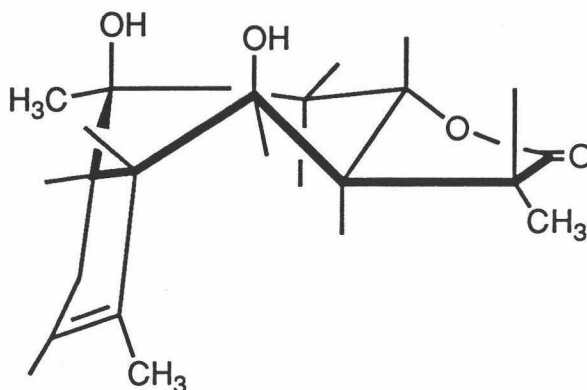


FIGURA I

Respecto de la estereoquímica absoluta, el signo y valor están de acuerdo con la configuración dibujada en la fig. H [162].

Esta estructura coincide con la de un producto aislado de *Laserpitium marginatum* y que fué caracterizado exclusivamente mediante difracción de Rayos X [155].

#### Caracterización de S6 y S7

Tanto en la agrupación A<sub>16</sub> como en la A<sub>17</sub>, se ha separado una mezcla de los compuestos S6 y S7 que no es resoluble cromatográficamente, ni por cristalización, presentando  $[\alpha]_D = +37.1^\circ$ . Las características espectroscópicas en general son parecidas a las del compuesto S2, apareciendo como cambio más significativo en el espectro de IR (fig. 18a) una absorción a 3517 cm<sup>-1</sup> característica de grupo hidroxilo y la ausencia de bandas de acetato. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (fig. 18d) y <sup>13</sup>C-RMN (fig. 18e) muestran la existencia de restos de

	Angelato		Senecioato
H-3'	5.08 ppm, qq	H-2'	5.59 ppm, qq
H-4'	1.92 ppm, dq	H-4'	2.11 ppm, d
H-5'	1.81 ppm, dq	H-5'	1.81 ppm, m

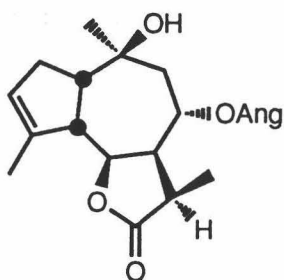
## METODOS Y RESULTADOS

C-1'	166.6 ppm	C-1'	166.0 ppm
C-2'	127.2 ppm	C-2'	115.4 ppm
C-3'	139.3 ppm	C-3'	158.8 ppm
C-4'	15.7 ppm	C-4'	27.3 ppm
C-5'	20.3 ppm	C-5'	20.3 ppm

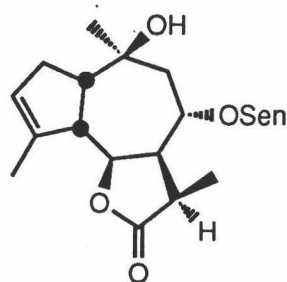
que por su proporción corresponden a cada uno de los compuestos.

Mediante CG-EM se han registrado los espectros de masas de cada compuesto que no muestran pico molecular, presentando ambos el fragmento a mayor  $m/z$  a 248 que debe corresponder a la escisión de angélico y senecioico respectivamente. La presencia de estos restos acilantes se pone de manifiesto en ambas moléculas con fragmentos a  $m/z$  83(91) y 55(100) la que posee senecioilo y  $m/z$  83(100) y 55(31) la que contiene angelilo.

Según el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (fig. 18d), el componente minoritario de la mezcla (1:2) se identifica dada la similitud de las señales con S2, como  $8\alpha$ -angeloiloxi- $10\beta$ -hidroxi-slov-3-en-6,12-olida, S6, estando centradas las mayores diferencias en las señales debidas al metilo 14, 1.16 ppm frente a 1.55ppm y la ausencia de metilo de acetilo.



S6

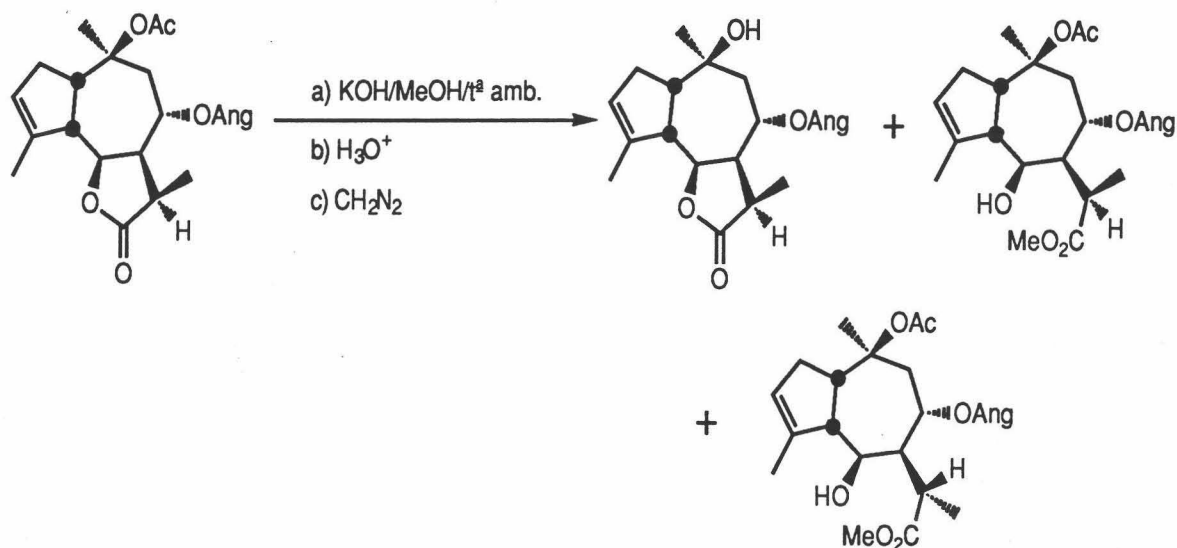


S7

El componente mayoritario se identifica fácilmente en el mismo espectro como  $10\beta$ -hidroxi- $8\alpha$ -senecioiloxi-slov-3-en-6,12-olida, S7.

La saponificación de  $8\alpha$ -angeloiloxi- $10\beta$ -acetoxi-slov-3-en-6,12-olida, S2, con KOH en metanol a temperatura ambiente, seguida de acidulación ha conducido a la formación de  $8\alpha$ -

angeloiloxi-10 $\beta$ -hidroxi-slov-3-en-6,12-olida, cuyos espectros de IR (fig. 19a), UV (fig. 19b), masas (fig. 19c) y  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 19d) confirman la estructura de S6



En la reacción también se forman, después de metilar con diazometano, los ésteres metílicos 2 y 3, epímeros en C-11. Su formación pone de manifiesto que la hidrólisis del éster sobre C-8, es el proceso más lento de los tres posibles.

Ambas moléculas son nuevos productos naturales.

### Caracterización de S13

Es el componente más polar identificado en el extracto de hexano y se aísla de la agrupación A<sub>24</sub> como producto cristalino, PF 171°C y  $[\alpha]_D = -31.7^\circ$ .

En comparación con la guayanolida descrita anteriormente S2, en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 22d), las siguientes señales corresponden a los ciclos heptánico y lactónico con funciones angeloilo sobre C-8 y acetato sobre C-10 :

5.31 ppm (d,  $J_{6,7} = 6.2$  Hz) del protón geminal a la lactona.

5.18 ppm (dd,  $J_{7,8} = J_{8,9} = 9.6$  Hz) del protón unido al C-8 que soporta el resto angelato.

## METODOS Y RESULTADOS

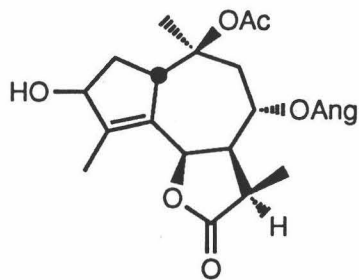
- 1.34 ppm (s) del metilo geminal a acetato.
- 1.16 ppm (d,  $J_{11,7} = 7.4$  Hz) del metilo sobre C-11.
- 2.02 ppm (s) del metilo acetato.
- 6.02, 1.91 y 1.80 ppm del angelato.

además se observan señales de metilo sobre doble enlace a 1.80 ppm (solapada con uno de los metilos de angelato) y un protón sobre función oxigenada a 4.71 ppm que resuena como triplete ancho con  $J = 6.4$  Hz.

La molécula presenta en el IR (fig. 22a), además de las bandas propias de los carbonilos antes mencionados, otra de hidroxilo a  $3457\text{ cm}^{-1}$ . Teniendo en cuenta la señal a 4.71 ppm en  $^1\text{H-RMN}$  (fig. 22d) se trata de un hidroxilo secundario.

Dada la ausencia de señales de protones olefínicos para el anillo ciclopentánico este debe contener un doble enlace tetrasustituido C-4, C-5 y grupo hidroxilo alílico sobre C-3. El espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (fig. 22e) presenta señales de dos carbonos cuaternarios  $\text{sp}^2$  a 131.2 y 148.5 ppm y otra de carbono oxigenado metino a 75.2 ppm, que corroboran dicha propuesta. El espectro de masas (fig. 22c) no contiene ión molecular, presentando iones fragmento significativos a  $m/z$  246 y 228 correspondientes a  $[\text{M}-(\text{OHAc}+\text{OHAng})]^+$  y  $[\text{M}-(\text{OHAc}+\text{OHAng}+\text{H}_2\text{O})]^+$ .

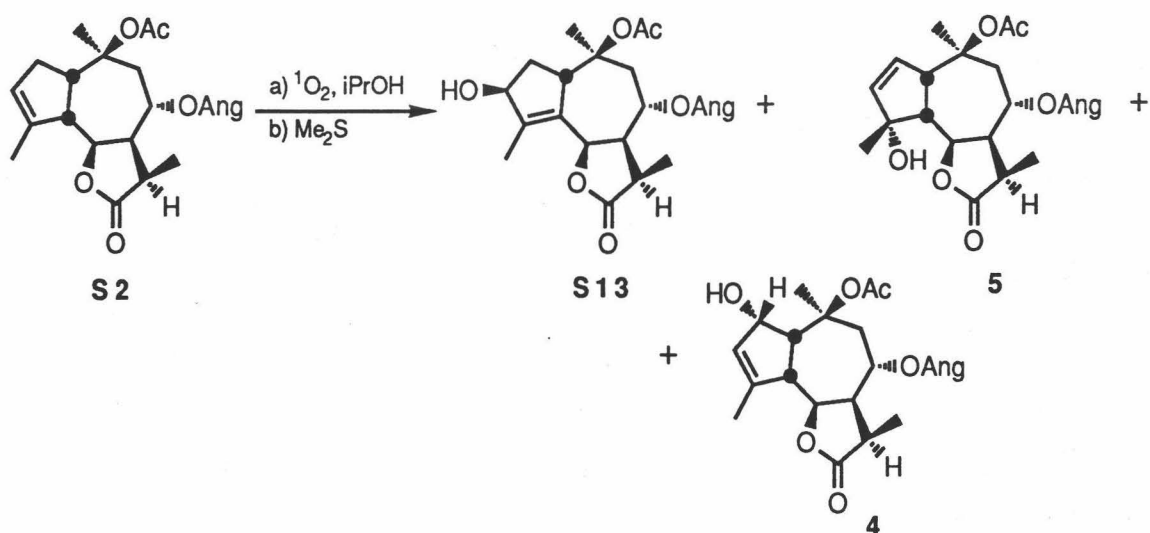
Se propone entonces para S13 la estructura de 10 $\beta$ -acetoxi-8 $\alpha$ -angeloiloxi-3-hidroxi-1 $\beta$ H,6 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H,11 $\alpha$ H - guai-4-en-6,12-olida. La asignación de todas las señales del espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  y  $^1\text{H-RMN}$  están de acuerdo con ella y únicamente falta establecer la configuración de C-3.



S13

El análisis con modelos moleculares indica que cualquiera de las dos disposiciones  $\alpha$  ó  $\beta$  del grupo hidroxilo podría dar lugar al mismo tipo de acoplamiento de H-3 con los dos H-2 en  $^1\text{H-RMN}$ .

Para confirmar su estructura y establecer la estereoquímica sobre C-3, se realizó su correlación química con **S2**, mediante fotooxigenación de ésta con oxígeno singlete en isopropanol y posterior reducción con sulfuro de dimetilo. La reacción condujo a la formación de un 62% de **S13**, además del 30% del isómero alílico **5** y 5% de **4**. Dado el mecanismo de la reacción, se establece la disposición *cis* del OH-C-3 con H-C-1 y siendo por tanto **S13**, 10 $\beta$ -acetoxi-8 $\alpha$ -angeloiloxi-3 $\beta$ -hidroxi- 1 $\beta$ H,6 $\alpha$ H, 7 $\alpha$ H,11 $\alpha$ H-guai-4-en-6,12-olida.



### Caracterización de **S12**

En la agrupación  $A_{23}$  se aisló mediante cristalización en H:BE, un producto de PF 128-130°C y  $[\alpha]_D = +40.2^\circ$ . El espectro de masas (fig. 25c) presenta pico molecular a  $m/z$  344 y otros fragmentos característicos de la existencia de este angelato a  $m/z$  244 [(M-HOAng)] $^+$ , 83 [ $\text{CH}_3\text{-CH=C(CH}_3\text{)-C=O}$ ] $^+$  y 55 [ $\text{CH}_3\text{-CH=C-CH}_3$ ] $^+$ . Estos datos junto con el

## METODOS Y RESULTADOS

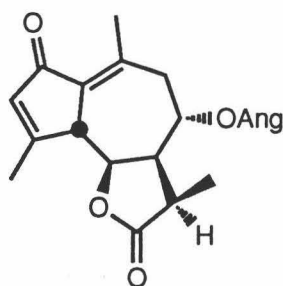
examen global de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 25d) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 25e) indican una fórmula  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ .

En el espectro de IR (fig. 25a) se observan absorciones de  $\gamma$ -lactona ( $1777\text{cm}^{-1}$ ), angelato ( $1718, 1640\text{cm}^{-1}$ ) y además un carbonilo conjugado con doble enlace a  $1688, 1618\text{cm}^{-1}$ .

En  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 25d), también por comparación con el de S2, se asignan fácilmente las señales de angelato y del protón geminal en C-8, con idéntica configuración, que resuena a  $5.43\text{ ppm}$  como ddd ( $J_1 = 3.7\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 9.5\text{ Hz}$  y  $J_3 = 10.5\text{ Hz}$ ). Otras características notables del espectro son la presencia de metilos (sa) sobre doble enlace a  $2.19$  y  $2.21\text{ ppm}$ . Su desapantallamiento debe ser debido a su proximidad a un sistema conjugado. También aparece un metilo doblete a  $1.28$  ( $J = 7.7\text{ Hz}$ ) y un protón geminal al anillo lactónico a  $4.39\text{ ppm}$ , (dd  $J_1 = 8.2\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 10.6\text{ Hz}$ ). A  $6.09\text{ ppm}$  resuena un protón olefínico que estará situado en  $\alpha$  del grupo carbonilo. Es de destacar que el protón oxigenado lactónico se acopla con un doblete ancho que aparece a  $3.54\text{ ppm}$ .

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 25e), se observa la presencia de un carbonilo de cetona a  $195.1\text{ ppm}$  y de dos dobles enlaces, uno trisustituido ( $139.8\text{ ppm CH}$  y  $169.7\text{ ppm C}$ ) y otro tetrasustituido ( $129.7$  y  $145.1\text{ ppm}$ ).

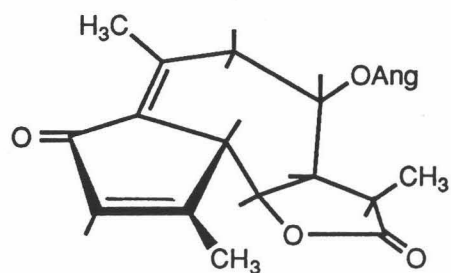
En base a estos datos se propone para S12 la estructura de  $8\alpha$ -angeloiloxi-2-oxo- $5\beta\text{H}$ ,  $6\alpha\text{H}$ ,  $7\alpha\text{H}$ ,  $11\alpha\text{H}$ -guai-1(10),3-dien-6,12-olida y concuerdan con los descritos para Badkhyzina [160, 163].



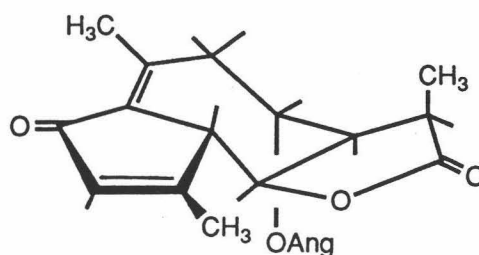
S12

## MÉTODOS Y RESULTADOS

La molécula puede existir principalmente en las dos conformaciones **A** y **B** de acuerdo con el análisis de los modelos Dreiding. Ambas se producen dada la rigidez del anillo ciclopentánico, por giros alrededor de los enlaces C-6--C-7--C-8--C-9. Las constantes de acoplamiento encontradas en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (fig. 25d) están de acuerdo con la conformación **A**, puesto que en la **B** por ejemplo la  $J_{7,8}$  sería de  $\approx 2.5-3.5$  Hz, cuando el valor encontrado es de 10.5 Hz.



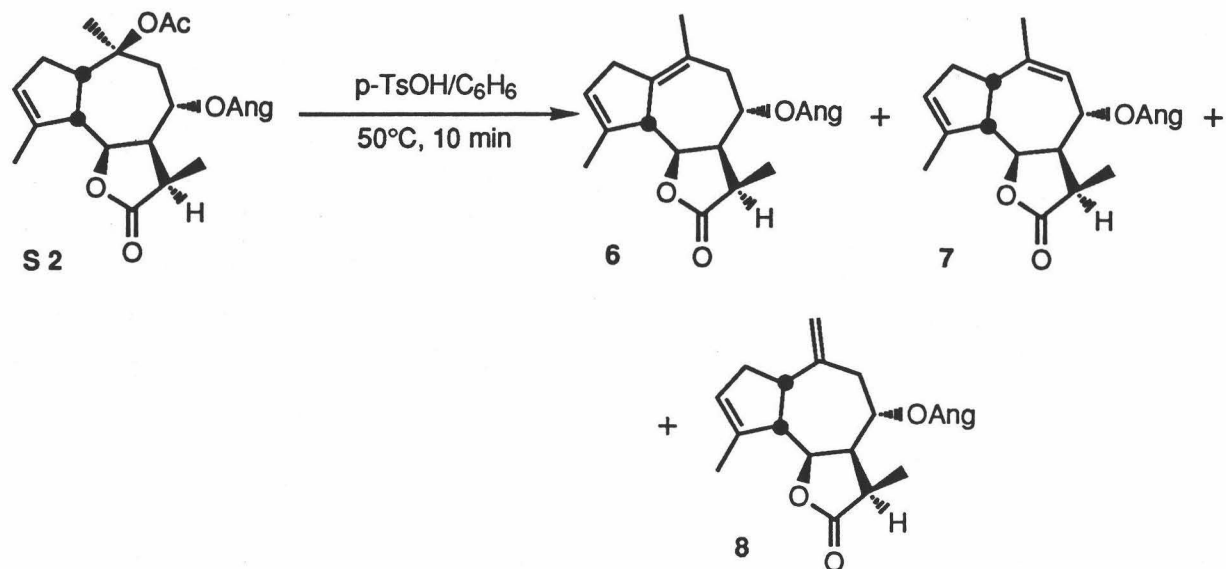
**A**



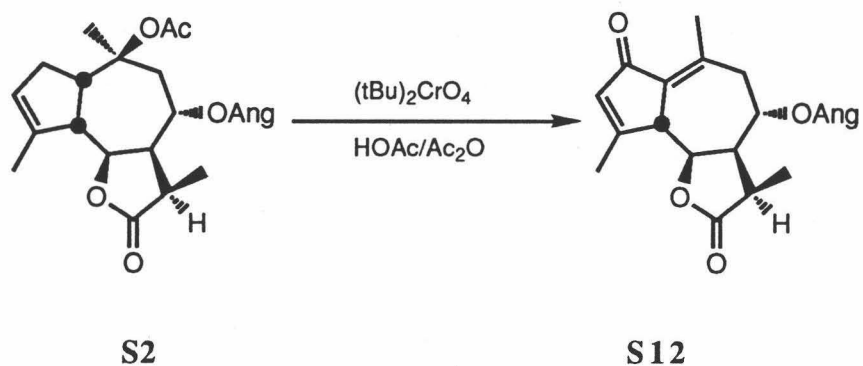
**B**

La estructura de **S12** se ha correlacionado químicamente con la de **S2**. En principio se intentó mediante la eliminación regioselectiva de acetico a partir del C-10-OAc, para obtener el doble enlace 1,10 y posterior oxidación del dieno resultante. Cuando se lleva a cabo la eliminación en presencia de ácido *para*-toluensulfónico en benceno se obtiene un 62% de una mezcla 10:2:1, de **6**, **7** y **8**. Esta mezcla sometida a diferentes intentos de oxidación alílica sobre C-2, con  $\text{CrO}_3/\text{tBuOOH}$ ,  $\text{CrO}_3/3,5\text{-dimetilpirazol}$  etc dió resultados negativos.

METODOS Y RESULTADOS



Se pensó entonces oxidar directamente **S2**, en C-2, para en caso positivo provocar fácilmente la eliminación del acetato. Si se realiza la oxidación con cromato de t-butilo en ácido acético y anhídrido acético [164], durante 7 horas a reflujo en atmósfera inerte, se obtiene directamente **S12** con un rendimiento del 75%





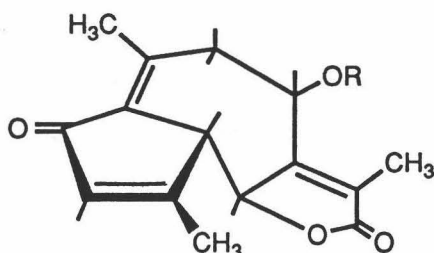
### Caracterización de S8 y S9

En la agrupación A<sub>20</sub>, se separa por cristalización en H:BE una mezcla de S8 y S9 que no se pudo resolver posteriormente por cromatografía, ni recrystalización. Un primer estudio de su espectro de <sup>1</sup>H-RMN (fig. 27d) muestra que ambas sustancias se encuentran en proporción 4:1 y que poseen restos de angelato y senecioato respectivamente. El análisis de la mezcla mediante CG-EM (fig. 27c y 27c') indica para ambas sustancias un pico molecular a m/z 342, observándose también para las dos la pérdida de 100 unidades de masa, correspondientes a los ácidos angélico y senecioico. De acuerdo con este dato y los extraídos de los espectros de <sup>13</sup>C-RMN y <sup>1</sup>H-RMN (fig. 27e y fig. 27d), poseen una fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>, característica de lactona sesquiterpénica con restos angelato y senecioato.

Los espectros de IR (fig. 27a), UV (fig. 27b) y principalmente <sup>1</sup>H-RMN (fig. 27d), prueban que ambas moléculas contienen un sistema de dienona conjugada similar al de S12. La mayoritaria S8 que posee el angelato, muestra además un metilo sobre doble enlace tetrasustituido a 2.48 ppm (no se observan protones olefínicos adicionales a los mencionados), que por su desplazamiento debe situarse sobre 7,11 y cambios en la multiplicidad de los protones H-6 y H-8 que resuenan a 4.45 ppm (da, J = 10.5 Hz) y 5.50 ppm (da, J = 11.8 Hz) de acuerdo con su posición alílica al doble enlace 7,11 y una relación *antiperiplanar* H-5 y H-6, H-8 y H-9. Las señales asignadas en el espectro <sup>1</sup>H-RMN para el compuesto minoritario S9, son semejantes excepto en la presencia de senecioato sobre C-8. Las señales del espectro de <sup>13</sup>C-RMN (fig. 27 e, página ), corroboran las estructuras mencionadas. La conformación para el anillo de siete miembros será del tipo A, mencionado para S12, de acuerdo con la magnitud de las J encontradas. Por tanto las estructuras estereoquímicas quedan establecidas como 8 $\alpha$ -angeloiloxi-2-oxo-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H-guai-1(10), 3,7(11)-trien-6,12-olida, S8 y 2-oxo-8 $\alpha$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H, 6 $\beta$ H-guai -1(10),3,7(11)-trien-6,12-olida, S9.

S8 es una lactona conocida con el nombre de Shairidina y ha sido aislada de *Férula varia* Schrenk Trantv. [165].

## METODOS Y RESULTADOS



**S8** R = Ang.

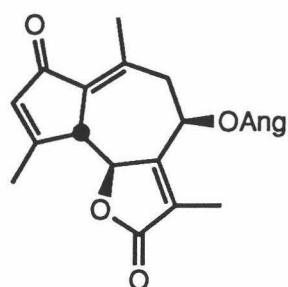
**S9** R = Sen.

### Caracterización de S10 y S11

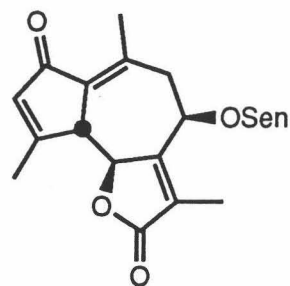
En la agrupación A<sub>21</sub> se separa mediante cromatografía, una mezcla cristalina de **S10** y **S11** en proporción aproximada 1:1. Esta mezcla no se ha podido resolver por métodos convencionales y analizada por CG-EM (fig. 28c y fig. 28c') muestra espectros de masas muy similares a los de **S8** y **S9** tratándose de isómeros.

Las características espectroscópicas restantes, espectro de IR (fig. 28a), UV (fig. 28b), <sup>1</sup>H-RMN (fig. 28d) y <sup>13</sup>C-RMN (fig. 28e) son muy parecidos a los de la mezcla **S8**, **S9** demostrando que poseen las mismas estructuras y funciones, poseyendo **S10** un resto angelato y **S11** uno de senecioato. Se trata por tanto de estereoisómeros, estableciéndose el cambio de configuración en el centro quiral C-8, al observarse notables diferencias tanto en el desplazamiento químico en <sup>1</sup>H-RMN (fig. 28d) para H-8, 6.05 ppm frente a 5.50 ppm para el angelato, 6.00 ppm frente a 5.44 ppm para el senecioato, como en la constante de acoplamiento  $J_{8,9\alpha} = 6.4$  Hz frente a 11.8 Hz y 6.0 Hz frente a 11.8 Hz respectivamente.

**S10** y **S11** se identifican como 8 $\beta$ -angeloiloxi-2-oxo-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H-guai-1(10),3,7(11)-trien-6,12-olida y 2-oxo-8 $\beta$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H-guai-1(10), 3,7(11)-trien-6,12-olida respectivamente.



S10



S11

## DETERMINACION ESTRUCTURAL DE OTROS COMPONENTES

### Caracterización del esteroil E1

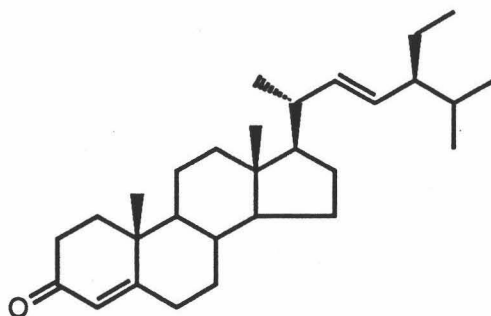
El esteroil **E1** se aísla de la agrupación A<sub>12</sub> mezclado con el fenilpropanoide FP7, tras la manipulación de esta agrupación según se indica en la parte experimental.

En el espectro de IR (fig. 3a) aparecen bandas de absorción debidas a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (1674 y 1615 cm<sup>-1</sup>).

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (fig. 3d) se observa a 5.70 ppm un singlete correspondiente a un protón oléfinico  $\alpha$  a un grupo carbonilo. A 5.14 y 4.99 ppm aparecen dos dobles dobles asignables a dos protones olefínicos con estereoquímica *trans* ( $J = 15.5$  Hz). A 1.16 y 0.78 ppm muestra dos singletes de metilo angular y a 1.08, 0.91 y 0.86 ppm tres dobles debidos a metilo.

El esteroil **E1** se identifica como (22E)-estigmasta-4,22-dien-3-ona, en base a sus datos espectroscópicos y por comparación con una muestra auténtica.

## METODOS Y RESULTADOS



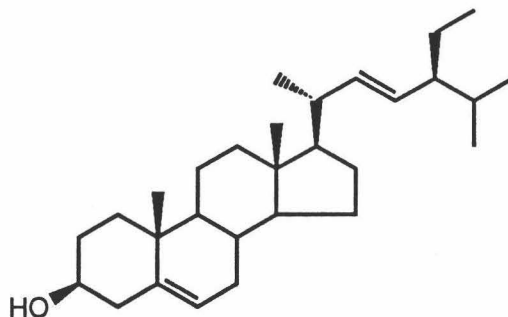
E1

### Caracterización del esteroil E2

La agrupación F<sub>4</sub> obtenida a partir de la agrupación A<sub>13</sub> como se indica en la parte experimental está constituida por E2.

En su espectro de IR (fig. 29a) presenta bandas de absorción de OH (3422 y 1134 cm<sup>-1</sup>) y de doble enlace trisustituido (1665 y 800 cm<sup>-1</sup>). Su espectro de <sup>1</sup>H-RMN (fig. 29d) muestra señales de protón sobre doble enlace trisustituido (m, 5.85 ppm) y metino oxigenado de alcohol secundario (m, 2.50 ppm). A 1.00 y 0.67 ppm aparecen dos singletes de metilo angular y a 0.90, 0.82 y 0.80 ppm tres dobletes de metilo.

E2 se identifica como β-sitosterol, en base a sus datos espectroscópicos y por comparación con una muestra auténtica.



E2

### Identificación del diterpeno D1

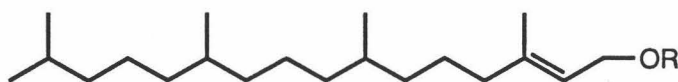
De la agrupación A<sub>12</sub>, después de cromatografía en columna, saponificación y acetilación de la fracción neutra se aísla D1a

D1a presenta en su espectro de IR (fig. 31a) bandas de absorción de acetato (1724 y 1232 cm<sup>-1</sup>) y doble enlace trisustituido (1666 cm<sup>-1</sup>).

En el espectro de masas (fig. 31c) no aparece [M]<sup>+</sup> siendo el fragmento iónico de m/z mayor 296 que corresponde a la pérdida de cetena a partir del ión molecular.

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (fig. 31d) se observan señales de protón sobre doble enlace trisustituido (m, 5.30 ppm), de metileno alílico oxigenado (d, 4.55 ppm), de metileno alílico (m, 2.00 ppm), de metilo sobre doble enlace (sa, 1.67 ppm), de acetato (s, 2.02 ppm) y de cuatro metilos dobles (0.85 ppm).

A partir de estas características espectroscópicas se propone para D1a la estructura de acetato de fitilo, el cual se encuentra en la planta como fitol (D1).



D 1    R = H

D 1a   R = Ac

### Identificación del triterpeno T1

De la agrupación A<sub>18</sub> -A<sub>19</sub> se aísla, después de efectuar cromatografía en columna, saponificación y nuevamente cromatografía en columna, una mezcla constituida por el fenilpropanoide FP12 y el triterpeno T1.

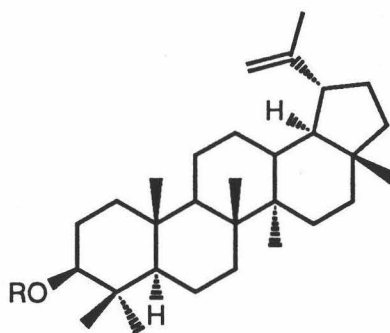
En el espectro de IR (fig. 10a) se observan bandas de absorción de OH (3403 cm<sup>-1</sup>) y metileno terminal (1638 cm<sup>-1</sup>).

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN (fig. 10d) presenta señales de metileno terminal (m, 4.55-4.70 ppm), de protón sobre carbono oxigenado (m, 3.05-3.35 ppm) y de metilo sobre doble enlace

## METODOS Y RESULTADOS

(sa, 1.65 ppm). Entre 0.75-1.20 se observan varias señales debidas a metilo, que podrían asignarse a metilos de esqueleto de lupano.

En base a estos datos espectroscópicos se asigna tentativamente a **T1** la estructura de **lup-20(29)-en-3 $\beta$ -ol (lupeol)**.



**T 1**     R = H

**T 1 a**    R = Ac

El derivado acetilado (**acetato de lupeol T1a**) presenta las características espectroscópicas de IR (fig. 11a) y  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 11d) esperadas.

### Identificación del poliacetileno PA1

Puesto que el poliacetileno **PA1** se aisló de la agrupación **A<sub>16</sub>**, después de efectuar cromatografía en columna y cromatografía en capa fina preparativa, como una mezcla con el sesquiterpeno **S5**, la elucidación estructural se ha efectuado fundamentalmente a partir de los datos espectroscópicos obtenidos del derivado acetilado **PA1a** aislado puro de la agrupación **A<sub>16</sub>** y **A<sub>17</sub>** siguiendo la metodología indicada en la parte experimental.

En el espectro de IR (fig. 33a) se observan bandas de absorción de triple enlace (2162  $\text{cm}^{-1}$ ), de doble enlace (1646  $\text{cm}^{-1}$ ) y de acetato (1746 y 1220  $\text{cm}^{-1}$ ).

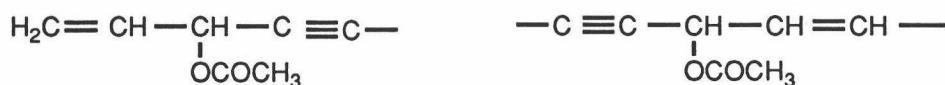
El espectro de masas (fig. 33c) muestra el ión molecular a  $m/z$  344, que juntamente con los datos de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 33 e) y de  $^1\text{H}$ -RMN (fig. 33d) permite proponer una fórmula molecular de  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ . Así en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN aparece una señal de metilo terminal (14.1 ppm), siete señales de metileno, una de ellas de carbono  $\text{sp}^2$  (119.8 ppm), cuatro señales de carbono cuaternario  $\text{sp}$  (75.1, 70.7, 69.1 y 76.7 ppm), y cinco señales

## METODOS Y RESULTADOS

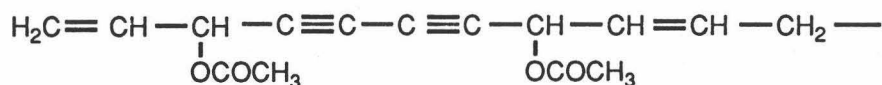
de metino, dos de ellas de carbono  $sp^3$  oxigenado (64.4 y 60.0 ppm) y tres de carbono  $sp^2$  (136.5, 123.7 y 131.9 ppm), así como las señales correspondientes a dos grupos acetato (169.4, 20.9 y 20.8 ppm).

La presencia de dos grupos acetato en la molécula se confirma por los dos singletes a 2.07 y 2.06 ppm que aparecen en el espectro de  $^1H$ -RMN. Este muestra además señales de grupo vinilo terminal :[ 5.32 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz), 5.51 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 17.2$  Hz) y 5.84 (1H, ddd,  $J_1 = 5.3$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz y  $J_3 = 17.2$  Hz)], de dos protones sobre doble enlace con estereoquímica *cis* [ 5.45 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 10.6$  Hz) y 5.65 (dtd,  $J_1 = 0.9$ ,  $J_2 = 7.5$  Hz,  $J_3 = 10.6$  Hz)] y dos protones sobre carbono oxigenado [ 5.89 (da,  $J = 5.3$  Hz) y 6.11(da,  $J = 8.8$  Hz)]. Las restantes señales corresponden a metileno alílico [2.12 (ddt,  $J_1 = 1.4$  Hz,  $J_2 = J_3 = 7.5$  Hz)], a cinco grupos metileno [1.26(m)] y a metilo terminal [0.86 (t,  $J = 6.5$  Hz)].

La localización de los dos grupos acetato se ha efectuado en base al esplazamiento químico de los protones sobre carbono oxigenado (5.89 y 6.11 ppm) que indica que los dos grupos metínicos deben ocupar una posición alílica. Por otra parte la multiplicidad de las señales (da), debidas a estos protones metínicos permite localizar a cada grupo metino vecinal a una agrupación olefínica y a una agrupación acetilénica, por lo que en la molécula deben existir las siguientes agrupaciones



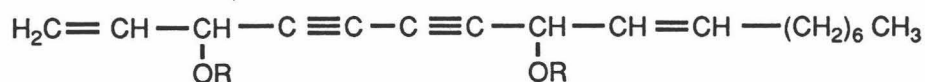
Así mismo el espectro de  $^1H$ -RMN presenta una señal de metileno alílico ( 2.12 ppm ) y el de carbono-13 señales debidas a la agrupación  $-C=C-C=C-$  (75.1, 70.7, 69.1 y 76.7 ppm), luego **PA1a** presenta la siguiente estructura parcial



## METODOS Y RESULTADOS

El resto de la estructura se elucida a partir de los datos de carbono-13 que muestran que esta mitad está constituida por un metilo terminal (14.1 ppm) y cinco metilenos (31.8, 29.1, 29.1, 29.1, 22.6 ppm) sugiriendo que esta estructura parcial es un grupo n-hexilo, cuya presencia en la molécula se corrobora por el fragmento iónico a m/z 259 obtenido a partir del ión molecular por pérdida de grupo n-hexilo por ruptura alílica.

En base a estos datos espectroscópicos **PA1a** se identifica como diacetato de heptadeca-1,9(Z)-dieno-4,6-diino-3,8-diol, siendo los datos del diol coincidentes con los indicados en la bibliografía para falcarindiol [166], poliacetileno frecuente en Umbelíferas.



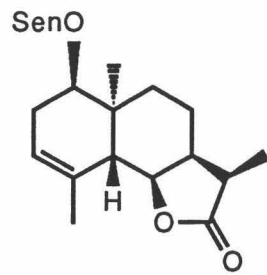
**PA1** R = H

**PA1a** R = Ac

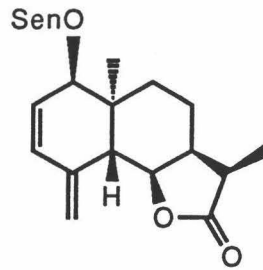
## RELACIONES BIOGENETICAS ENTRE EUDESMANOLIDAS Y GUAYANOLIDAS DE *SESELI VAYREDANUM*.

En el presente trabajo se han identificado las eudesmanolidas **S3, S4**



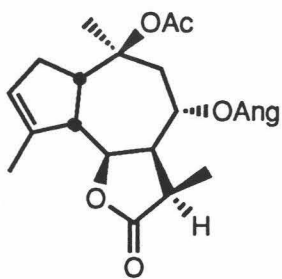


S 3

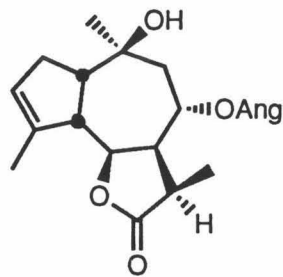


S 4

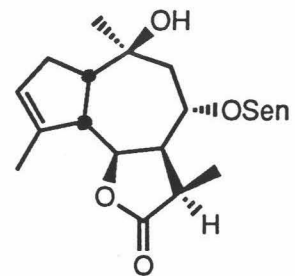
y las guayanolidas S2, S6-S13



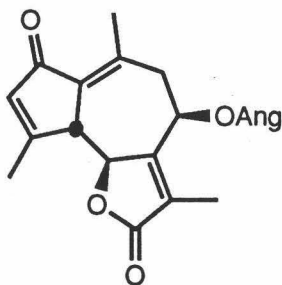
S 2



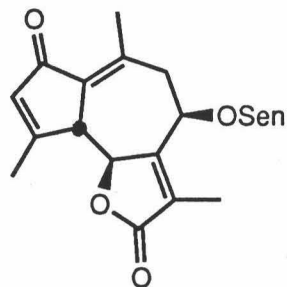
S 6



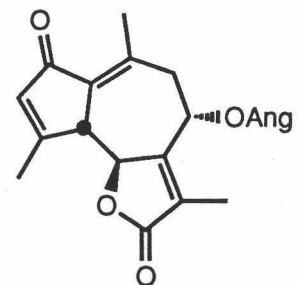
S 7



S 8

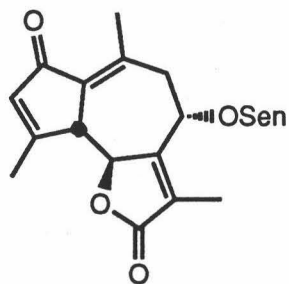


S 9

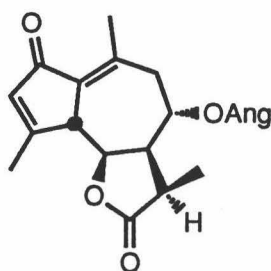


S 10

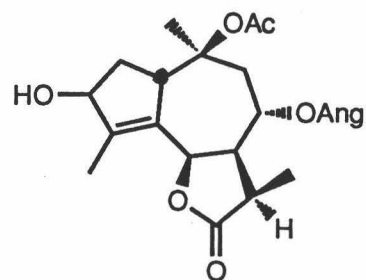
## METODOS Y RESULTADOS



S11



S12



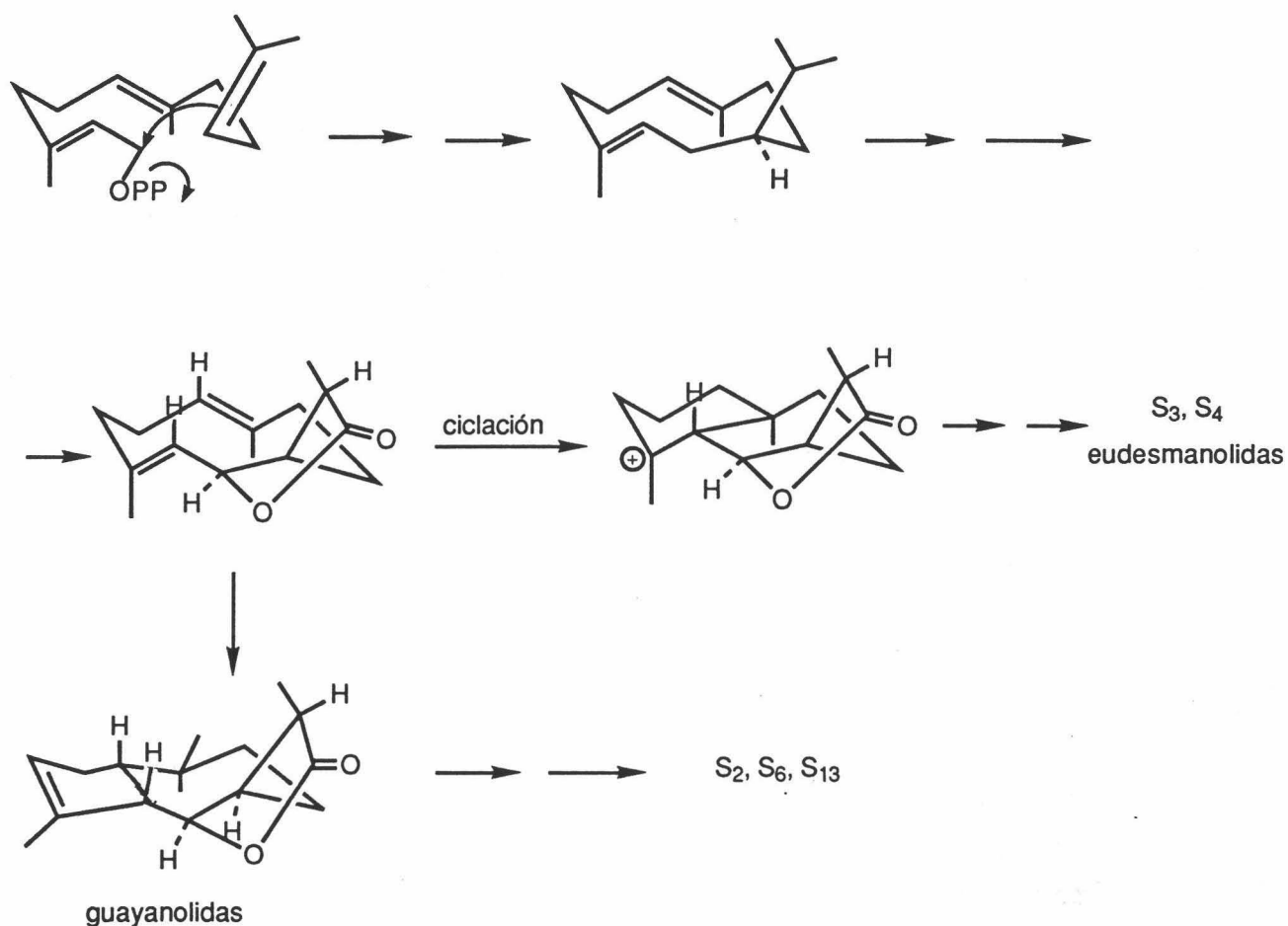
S13

Las dos eudesmanolidas poseen el mismo tipo estereoquímico de unión interanular *trans* para la decalina y unión *cis* para el anillo lactónico. Por otro lado se observa una relación *anti* para H-5 y H-6 y *syn* entre H-7 y H-11.

Las guayanolidas se pueden considerar relacionadas con el tipo estereoquímico definido en S2, 1S, 5R, 6R, 7S-guaya-6,12-olida ó slovanolida. Presentando unión *cis* para el anillo lactónico y relaciones *anti* entre H-5, H-6 y *syn* entre H-7, H-11, excepto en aquellos casos dónde existe doble enlace S8-S11 ( $\Delta^{7,11}$ ) y S13 ( $\Delta^{4,5}$ ).

El paralelismo estereoquímico entre ambos tipos de esqueletos, parece estar de acuerdo con un origen biosintético común, a partir del precursor pirofosfato de farnesilo, que adopta la conformación dibujada en el esquema siguiente para permitir durante las ciclaciones subsiguientes la formación, con la estereoquímica apropiada, de los centros quirales.

## MÉTODOS Y RESULTADOS



El primer paso contribuye a la ciclación a germacradieno y posteriormente una vez generado el anillo de *cis*-lactona, sendas ciclaciones conducen si se protona el doble enlace 1,10 a eudesmanolidas ó si interviene el doble enlace 4,5 probablemente a través de un carbocatión alílico cicla a guayanolidas.

Esta coexistencia de productos con un posible origen biosintético común, refuerza la hipótesis apuntada por Holub [167], en el sentido de que la estrategia única de las lactonas mencionadas es característica de la familia *Umbelliferae*, mientras que otras familias con alto contenido en lactonas sesquiterpénicasa como *Compositae*, biosintetizan, otros modelos estereoquímicos diferentes.

## METODOS Y RESULTADOS

### ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE ALGUNOS METABOLITOS DE *SESELI VAYREDANUM*

Los fenilpropanoides **FP5**, **FP6** y **S2** se han ensayado frente a bacterias G(+) (*Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*), bacterias G(-) (*Salmonella tiphymurium*, *Escherichia coli* y *Proteus sp*) y hongos (*Saccharomices cerevisiae*, *Cándida albicans* y *Cryptococcum neoformans*).

Los compuestos **FP5** y **S2** muestran frente a todos ellos escasa actividad ya que la concentración inhibitoria mínima (MIC) es mayor ó igual a 200µg/ml. **FP6**, también presenta pequeña actividad frente a todos ellos, excepto para el caso de *Bacillus subtilis* que es moderada (MIC = 100µg/ml).



#### 4. EXPERIMENTAL



#### 4.1. TECNICAS GENERALES

##### INSTRUMENTACION

###### Puntos de fusión

Determinados en un microscopio de pletina caliente REICHERT, tipo KOFLER, ó en un ELECTROTHERMAL MELTING POINT APPARATUS en tubo capilar. Están sin corregir.

###### Podéres rotatorios

Determinados en un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 141, en cubetas de 10 cm de longitud y empleando  $\text{CHCl}_3$  como disolventes. La concentración de la disolución se expresa en centigramos/mililitro.

###### Espectros de UV

Realizados en un espectrofotómetro UV-vis. Beckman mo-delo DU-8 utilizando cubetas de 1cm de espesor y MeOH como disolvente. La posición de las bandas de absorción se expresa en longitudes de onda ( $\lambda$ ) en nanómetros.

###### Espectros de masas

Realizados en un espectrómetro HEWLETT-PACKARD 5988A. Las muestras se introducen por inyección directa salvo indicación contraria, en cuyo caso proceden de un

## EXPERIMENTAL

cromatógrafo de gases HEWLETT-PACKARD 5890A equipado con un detector de ionización de llama de hidrógeno y con una columna capilar de 0.2 mm de diámetro interno SPD 1 (metil silicona) de Supelco 30 m. Gas portador es Helio con un flujo de 1 ml/min. la temperatura es de 10°C/min. la temperatura programada es 300-320°C y la temperatura del detector es de 280°C. Los porcentajes de los componentes se expresan por integración del área del pico correspondiente con la ayuda de un integrador HEWLETT-PACKARD modelo 3390A. La ionización se realiza mediante impacto electrónico, empleando una energía de 70eV y una temperatura de la fuente de ionización de 200°C, ó bien mediante ionización química con CH<sub>4</sub>.

### Espectros de IR

Realizados en un espectrofotómetro PERKIN-ELMER, modelo 983G, en película líquida ó en disolución en CHCl<sub>3</sub>. La posición de las bandas de absorción se expresa en unidades de número de ondas ( $\nu$ ) en cm<sup>-1</sup>.

### Espectros de <sup>1</sup>H-RMN

Realizados en espectrómetros BRUKER WP 80 SY (80MHz) y BRUKER AM 300 (300MHz), utilizando TMS como referencia interna y CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos (escala  $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica con las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadruplete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dt (doble tripleto), dq (doble cuadruplete) y m (multiplete), empleando la letra a para indicar que la señal es ancha.

### Espectros de <sup>13</sup>C-RMN

Realizados en espectrómetros BRUKER WP 80 SY (20 MHz) y BRUKER AM 300 (75MHz), utilizando TMS como referencia interna y CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos (escala  $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm). El grado de



## EXPERIMENTAL

sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

### Experiencias bidimensionales de RMN (2D RMN)

Realizados en un espectrómetro BRUKER AM 300 (300/75 MHz), utilizando TMS como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$  como disolvente.

Correlación homonuclear directa  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) (300 MHz):

Se utilizó la secuencia de pulsos COSY.AUR de la librería de programas BRUKER (1985). Se obtuvo una serie de 256 FIDs, con intervalos de reciclo de 1 segundo.

Correlación heteronuclear directa  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (300/75 MHz):

Se realizó mediante la secuencia de pulsos XHCORR.AUR de la librería de programas BRUKER (1985). Se obtuvo una serie de 128 FIDs, con intervalos de reciclo de 2 segundos. La transferencia de polarización fué optimizada para un valor de  $^1J_{\text{C,H}} = 125$  Hz.

Correlación heteronuclear indirecta  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (COLOC) (300/75 MHz):

Se realizó mediante la secuencia de pulsos COLOC.AUR de la librería de programas BRUKER (1985). Se obtuvo una serie de 256 FIDs, con intervalos de reciclo de 1 segundo. La transferencia de polarización se ajustó para valores de  $^nJ_{\text{C,H}} = 10$  Hz.

### Experiencias NOE

Las experiencias NOE diferencia (NOEDIF) se han realizado en un espectrómetro BRUKER AM 300 (300 MHz).

## EXPERIMENTAL

### CROMATOGRAFIA

#### Disolventes

Como eluyentes se usan hexano (H), éter etílico (E), metanol (M) y tert-butilmetiléter (BE), mezclados en diferentes proporciones.

#### Cromatografía en columna convencional (CC)

Se utiliza silicagel MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.200 mm (70-230 mallas ASTM), empleando de 50 a 100 g de adsorbente por gramo de muestra a cromatografiar. La columna se empaqueta con una suspensión de silicagel en hexano, empleado como líquido humectante. La muestra se introduce generalmente 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 cromatografía en capa fina (CCF) y pesada de fracciones.

La cromatografía sobre silicagel impregnada con  $\text{AgNO}_3$  se efectúa de forma análoga. La proporción de  $\text{AgNO}_3$  a gel de sílice es del 20% en peso. Este soporte se prepara a partir de una suspensión de sili-cagel en disolución acuosa de nitrato de plata. Se lleva casi a sequedad en rotavapor y se mantiene a  $120^\circ\text{C}$  durante 12 horas. El seguimiento de la separación se realiza atendiendo al peso de las fracciones y mediante espectroscopía de  $^1\text{H-RMN}$ .

#### Cromatografía en columna a presión

Se utiliza silicagel MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.040 y 0.063 mm (230-240 mallas ASTM), empleando de 5 a 20 g de fase estacionaria por gramo de muestra a cromatografiar y con una presión de  $0.2 \text{ Kg/cm}^2$ . El empaquetado de la columna se lleva a cabo con la ayuda del vacío proporcionado por una trompa de agua y un aparato de barra vibradora (MK2). Seguidamente se humecta el relleno de silicagel con hexano. Los procesos de introducción de la muestra y elución se realizan igual que en la columna convencional.

### **Cromatografía en capa fina (CCF)**

Se utilizan capas de 0.25 mm de espesor de SiO<sub>2</sub> MERCK 60 G, activadas durante dos horas a 120°C. El revelado de las manchas se consigue por pulverización con una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7% y calentamiento durante unos minutos ó bien por exposición prolongada a vapores de yodo.

La preparación de placas (10x20 cm y 20x20 cm) se efectúa con ayuda de una bancada con nivelador automático, empleando una papilla homogénea de silicagel/agua en proporción de 1 g en 2 ml.

### **Cromatografía en capa fina preparativa (CCFP)**

Se emplea silicagel MERCK 60 PF<sub>254</sub> gipshalting en capas de un milímetro de espesor (sobre placas de vidrio de 20x20 cm), secadas previamente al aire y activadas a continuación durante tres horas a 120°C. La visualización de las bandas se lleva a cabo por exposición a la luz ultravioleta de 254 nm (lámpara Biotron A/70) y en ocasiones con ayuda del revelado de una estrecha franja en el lateral de la placa, con solución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7%.

Para la recuperación de los componentes se raspa el adsorbente que soporta cada banda, se coloca sobre una pequeña cantidad de silicagel MERCK 60 (tamaño de partícula entre 0.063 y 0.200 mm) en una columna y se eluye con disolventes de polaridad adecuada.

## **REACCIONES GENERALES**

### **Acetilación de alcoholes**

Se disuelve una proporción de 100 mg de alcohol a acetilar en 1 ml de piridina anhidra y 1 ml de Ac<sub>2</sub>O recientemente destilado sobre NaOAc. La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente, controlando el proceso mediante CCF. Concluida la reacción, se vierte sobre hielo picado y se extrae con el disolvente adecuado (éter etílico, cloroformo ó acetato de

## EXPERIMENTAL

etilo). La fase orgánica se lava sucesivamente con HCl 2N, con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con H<sub>2</sub>O hasta neutralidad. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y finalmente se elimina el disolvente por evaporación a vacío.

### Saponificación de ésteres

La muestra a saponificar se trata con una disolución 2N de KOH en MeOH a temperatura ambiente, empleando 20 ml de solución alcalina por gramo de sustrato y controlando el proceso por CCF. Para ésteres impedidos ó menos reactivos se aumenta la temperatura hasta reflujo. Finalizada la reacción se evapora a vacío el metanol y se disuelve el residuo en agua. Se extrae varias veces con el disolvente adecuado (éter etílico, cloroformo ó acetato de etilo, en función de la polaridad del alcohol). La fase orgánica se lava con agua, se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente a vacío, dando lugar a los alcoholes. La solución acuosa se acidula con HCl 2N hasta pH 3 y se extrae con el disolvente conveniente repetidas veces. El extracto orgánico se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y finalmente se elimina el disolvente por evaporación a vacío, obteniéndose los correspondientes ácidos.

Para compuestos sensibles a medios básicos fuertes se realiza la saponificación con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en EtOH/H<sub>2</sub>O. El proceso se efectúa de manera análoga.

### Esterificación de ácidos con diazometano

La metilación de ácidos se realiza con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> en éter etílico preparado por reacción de N-metil-N-nitroso-4-toluensulfonamida con solución metanólica de KOH al 10%. Por cada gramo de ácido a esterificar se emplea 1.25 g de N-metil-N-nitroso-4-toluensulfonamida suspendida en 6 ml de éter y 5 ml de KOH/MeOH. En un matraz esférico de dos bocas, provisto de un embudo de adición simple y montaje para destilación, se coloca la suspensión etérea de N-metil-N-nitroso-4-toluensulfonamida. Sobre esta suspensión, sometida a agitación magnética, se adiciona gota a gota la solución de KOH, calentando suavemente de modo que destile el éter y arrastre al diazometano. Este se hace burbujear sobre una disolución de los ácidos en éter etílico. El flujo de diazometano se mantiene uniforme regulando la temperatura del matraz generador. La reacción finaliza cuando cesa el burbujeo.

#### 4.2 COMPOSICION QUIMICA DE LAS PARTES AEREAS DE *Seseli vayredanum*

##### EXTRACCION Y FRACIONAMIENTO

2.80 Kg de material, finamente triturado y seco, se extraen con hexano en sistema soxhlet durante 12 horas. Al enfriar se separa un sólido insoluble en hexano (2.24 g) y una vez evaporado el disolvente se obtienen 113.25 g de extracto (4.04 % respecto del peso de la planta).

Se toman 59.75 g de extracto y se disuelven en 50 ml de cloroformo. A esta disolución se le añaden lentamente 500 ml de metanol a 50°C y se deja enfriar a temperatura ambiente y luego a -10° durante 12 horas, observándose la formación de "ceras" insolubles.

Estas se separan por filtración, pesando 17.12 g (28.47% del extracto de hexano). El espectro de IR presenta absorciones a 2917, 1735, 1460, 1377 y 719 cm<sup>-1</sup> y el de <sup>1</sup>H-RMN señales a δ 0.88 y 1.25 ppm, todas ellas características de ésteres de ácidos lineales con alcoholes lineales.

Cuando la solución metanólica del extracto de hexano se concentra hasta la mitad de su volumen (250 ml) y se enfria a -10°C, se separa un liquido aceitoso 16.7g (27.90% del extracto), con un espectro <sup>1</sup>H-RMN con señales características de glicéridos de ácidos grasos saturados e insaturados. El resto del extracto, una vez evaporado el disolvente pesó 25.93g (43.43% del extracto) constituyendo el extracto de hexano descerado. Su análisis en cromatografía en capa fina, eluyendo con hexano:éter 1:1, revela la existencia de una mezcla compleja de compuestos (CCF1).

## EXPERIMENTAL

### AISLAMIENTO Y CARACTERIZACION

#### Cromatografía A

El extracto hexánico descerado (25.93g) se cromatografía en columna a presión sobre 250g de silicagel. La muestra se introduce disuelta en hexano se eluye con mezclas de hexano, éter y metanol de polaridad creciente. Se recogen fracciones de 120 ml hasta la fracción 11 y de 60 ml las restantes.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:E:M	Peso (g)
A <sub>1</sub>	1	100:0:0	0.288
A <sub>2</sub>	2	100:0:0	0.324
A <sub>3</sub>	3	100:0:0	0.100
A <sub>4</sub>	4	100:0:0	0.072
A <sub>5</sub>	5	100:0:0	0.033
A <sub>6</sub>	6-8	100:0:0	0.037
A <sub>7</sub>	9-10	99:1:0	0.491
		99:2:0	
A <sub>8</sub>	11-13	97:3:0	1.065
		90:10:0	
		85:15:0	
A <sub>9</sub>	14-16	80:20:0	0.220
A <sub>10</sub>	17-20	80:20:0	0.623
A <sub>11</sub>	21-23	70:30:0	0.321
A <sub>12</sub>	24-28	70:30:0	0.508
A <sub>13</sub>	29-32	65:35:0	5.107
A <sub>14</sub>	33-34	65:35:0	2.964
A <sub>15</sub>	35-36	60:40:0	1.581
A <sub>16</sub>	37-38	60:40:0	1.073
		55:45:0	

EXPERIMENTAL

A <sub>17</sub>	39-41	50:50:0	1.066
A <sub>18</sub>	42-45	50:50:0	0.767
A <sub>19</sub>	46-49	30:70:0	0.227
A <sub>20</sub>	50-54	30:70:0	0.569
A <sub>21</sub>	55-57	30:70:0	0.671
A <sub>22</sub>	58-61	0:100:0	2.586
A <sub>23</sub>	62-64	0:90:10	3.064
A <sub>24</sub>	65-68	0:85:15	1.806
		0:80:20	

Las AGRUPACIONES A<sub>1</sub> - A<sub>8</sub>, estudiadas en la tesis de Licenciatura, contienen  $\alpha$ -copaeno,  $\beta$ -cariofileno,  $\delta$ -cadineno, germa-creno-D,  $\beta$ -farneseno,  $\alpha$ -humuleno,  $\beta$ -bisaboleno, ar-curcumeno, biciclogermacreno, aromadendreno, viridofloreno,  $\alpha$ -selineno, 10-angeloiloxi- $\alpha$ -humuleno, 8  $\alpha$ -angeloiloxi-biciclogermacreno, 3,6-epidioxibisabolona-1,10-dieno, 4,5-epoxi- $\beta$ -cariofileno, 10-hidroxi- $\alpha$ -humuleno y miristicina.

ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>9</sub>

Cromatografía B

La AGRUPACION A<sub>9</sub> (220 mg), se cromatografía en columna sobre 30 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:E	Peso (mg)
B <sub>1</sub>	1-4	98:2	13
	5-9	98:2	112
	10-14	95:5	69

## EXPERIMENTAL

La agrupación B1 contiene mayoritariamente 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (metiléter de eugenol, FP1)

ESPECTRO DE IR( película), (fig. 4a), con absorciones a  $\nu$ , en  $\text{cm}^{-1}$ :

3076, 1637, 1591, 1512, 1462, 1260, 1236, 1155, 1139, 1032, 995, 912 , 805.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 4c) m/z (int. rel.):

178 (100), 163 (35), 151 (12), 148 (40), 136 (18), 107 (47), 105 (20), 103 (52) , 91 (64).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig 4d)  $\delta$ :

6.62-6.80 (3H, m, Ar-H)  
5.75-6.25 (1H, m, H-2')  
4.90-5.25 (2H, m, H-3')  
3.87 (6H, s, 2 OMe)  
3.33 (2H, d,  $J= 7.5$  Hz, H-1')

## ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>10</sub>

### Cromatografía C

La AGRUPACION A<sub>10</sub> (623 mg), se cromatografía en columna sobre 40 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:E	Peso (mg)
------------	----------	--------------	-----------



EXPERIMENTAL

	1-13	99:1	—
	14-22	98:2	—
C <sub>1</sub>	23-26	97:3	32
C <sub>2</sub>	27-31	93:3	98
C <sub>3</sub>	32-40	95:5	370
	41-45	0:100	119

La agrupación C<sub>1</sub> está constituida por una mezcla de **5-alil-1,2,3-trimetoxibenceno (elemicina, FP2)** y **1,2-metilendioxi-3-metoxi -5-propanoil-benceno (latifolona, FP5)**.

ANALISIS COMBINADO DE CROMATOGRAFIA DE GASES/ESPECTROMETRIA DE MASAS.

**Elemicina FP2**

T<sub>R</sub>=31.98 min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 5c) m/z (int. rel.):

208 (100), 193 (56), 177 (19), 165 (20), 133 (15), 124 (16), 91(19), 77 (16), 69 (18).

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig.5d) δ:

6.39 (2H, s, H-4, H-6)  
 4.90-6.05 (2H, m, H-2', H-3')  
 3.85 (6H, s, 2 OMe)  
 3.82 (3H, s, OMe)  
 3.32 (2H, d, J= 7.5 Hz, H-1')

## EXPERIMENTAL

La agrupación  $C_2$  contiene mezcla de FP2, FP5, *treo*-5-(1,2-diangeloiloxipropil)-1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno (FP3, laserina) y *eritro*-5-(1,2-diangeloiloxipropil)-1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno (FP4, 2'-epilaserina).

La agrupación  $C_3$  está formada por una mezcla de los diastereoisómeros FP3 y FP4, en proporción 1:2.

Aceite incoloro

$[\alpha]_D^{20} = +3.1^\circ$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 7a), con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ :

1717, 1633, 1611, 1511, 1256, 1136, 1090, 1042, 935, 847.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 7c),  $m/z$  (int. rel.):

248 (6), 220 (2), 190 (4), 167 (4), 121 (20), 108 (100), 99 (7), 93(22), 83 (20), 79 (30), 55 (19).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 7d),  $\delta$ :

### **laserina (FP3)**

6.56 (1H, d,  $J=1,4$  Hz, H-4)

6.54 (1H, d,  $J= 1.4$  Hz, H-6)

6.06 (1H, qq,  $J_1= 1.4$  Hz,  $J_2= 7.3$  Hz, H-3" Ang)

6.03 (1H, qq,  $J_1= 1.5$  Hz,  $J_2= 7,3$  Hz, H-3" Ang.)

5.94 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )

5.75 (1H, d,  $J= 7.3$  Hz, H-1')

## EXPERIMENTAL

5.32 (1H, dq,  $J_1 = 6.5$  Hz,  $J_2 = 7.1$  Hz, H-2')  
3.87 (3H, s, OMe)  
1.95 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4"Ang)  
1.93 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4"Ang)  
1.86 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5"Ang)  
1.83 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5"Ang)  
1.14 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-3')

### 2'-epilaserina (FP4)

6.56 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz, H-4)  
6.54 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz, H-6)  
6.11 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-3" Ang)  
6.02 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-3" Ang)  
5.93 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)  
5.90 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz, H-1')  
5.26 (1H, dq,  $J_1 = 6.5$  Hz,  $J_2 = 4.5$  Hz, H-2')  
3.87 (3H, s, OMe)  
1.98 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4"Ang)  
1.93 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5"Ang)  
1.91 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4"Ang)  
1.81 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5"Ang)  
1.24 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-3')

ESPECTRO DE <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 7e) δ:

## EXPERIMENTAL

C	FP3	FP4	Tipo de C
1	143.5	143.4	C
2	135.3	135.0	C
3	148.9	149.0	C
4	101.6	101.2	CH
5	131.7	131.5	C
6	107.2	106.9	CH
OCH <sub>2</sub> O	101.5	101.5	CH <sub>2</sub>
OMe	56.6	56.6	CH <sub>3</sub>
1'	77.1	75.9	CH
2'	71.2	71.6	CH
3'	16.8	15.1	CH <sub>3</sub>
1"	166.0 y 167.1	166.4 y 167.0	C
2"	127.4 , 127.7 y 127.8		C
3"	138.2 y 139.0	138.3 y 139.2	CH
4"	15.8	15.7	CH <sub>3</sub>
5"	20.6	20.5	CH <sub>3</sub>

ESPECTRO DE RMN DE CORRELACION HOMONUCLEAR DIRECTA <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (COSY),(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig 7f, Tablas 1 y 2 )

ESPECTRO DE RMN DE CORRELACION HETERONUCLEAR DIRECTA <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (Hetero-COSY) (300/75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig.7g, Tablas 3 y 4)

### *Saponificación de FP3-FP4*

150 mg de una mezcla de FP3 y FP4 se saponifican con 15 ml de KOH/MeOH 2N

## EXPERIMENTAL

siguiendo el procedimiento general. Después de 12 h de reacción se obtienen 51 mg de crudo, constituido por *treo* -5-(1,2-dihidroxiopropil)-1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno(deacillaserina, dea-cil-FP3) y *eritro* - 5-(1,2-dihidroxiopropil)-1,2-metilendioxi-3- metoxi-benceno(deacil-epilaerina, deacil FP4) y 83 mg de crudo ácido constituido por **ácido angélico** identificado por comparación con una muestra patrón.

### Deacil-FP3- deacil-FP4

Aceite incoloro

$[\alpha]_D = -2.4^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 8a), con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

3402, 1632, 1508, 1373, 1317, 1210, 1195, 1130, 1090, 1041, 930, 756.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 8c), m/z (int. rel.)

226 (17), 208 (6), 193 (3), 181 (53), 153 (27), 151 (10), 123 (69), 95 (100), 77 (34), 45 (71).

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig.8d)  $\delta$  :

### Deacil-FP3

6.51 (1H, s, H-6)

6.49 (1H, s, H-4)

5.92 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)

4.19 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-1')

3.91 (1H, dq, J<sub>1</sub> = 6.3 Hz, J<sub>2</sub> = 7.4 Hz, H-2')

## EXPERIMENTAL

3.86 (3H, s, OMe)  
 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-3')

### Deacil-FP4

6.51 (1H, s, H-6)  
 6.49 (1H, s, H-4)  
 5.92 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)  
 4.51 (1H, d, J = 4.3 Hz, H-1')  
 3.86 (3H, s, OMe)  
 3.72 (1H, dq, J<sub>1</sub> = 6.3 Hz, J<sub>2</sub> = 4.3 Hz, H-2')  
 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-3')

ESPECTRO DE <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig.8e) δ:

C	Deacil-FP3	Deacil-FP4	Tipo de C
1	143.4	143.5	C
2	135.8	135.2	C
3	148.5	148.5	C
4	100.9	100.6	CH
5	134.9	134.6	C
6	106.5	106.2	CH
OCH <sub>2</sub> O	101.4	101.5	CH <sub>2</sub>
OMe	56.6	56.6	CH <sub>3</sub>
1'	79.4	77.5	CH
2'	71.3	72.2	CH
3'	18.8	17.2	CH <sub>3</sub>

ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>14</sub>

## Cromatografía D

La AGRUPACION A<sub>11</sub> (321 mg), se cromatografía en columna sobre 30 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:E	Peso (mg)
	1-9	95:5	—
	10-17	90:10	33
	18-20	85:15	28
D <sub>1</sub>	21-23	85:15	60
D <sub>2</sub>	24-30	85:15	151
	31-34	84:20	23

La agrupación D<sub>1</sub> se somete a cristalización en hexano. Los cristales se identifican como 1,2-metilendioxi-3-metoxi-5-propanoilbeneno (FP5 latifolona)

P.F. = 85-87°C

ESPECTRO DE IR (película), (fig.1a), con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

1676, 1628, 1602, 1505, 1367, 1229, 1157, 1101, 1046, 930, 720.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig 1b) con absorciones a  $\lambda$  en nm (e):

297 (4237); 229 (8168); 214 (11271).

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig 1c), m/z (int. rel.):

## EXPERIMENTAL

208 (10), 179 (100), 151 (16), 136 (1), 121 (2), 95 (7), 83 (3), 50(2).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 1d)  $\delta$  :

7.27 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz, H-4)  
7.13 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz, H-6)  
6.05 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )  
3.87 (3H, s, OMe)  
2.91 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, H-2')  
1.19 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-3')

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 1e)  $\delta$ :

C	$\delta$	tipo de C
1	143.6	C
2	—	—
3	148.9	C
4	102.7	CH
5	—	—
6	108.6	CH
$\text{OCH}_2\text{O}$	102.4	$\text{CH}_2$
OMe	56.7	$\text{CH}_3$
1'	198.9	C
2'	31.7	$\text{CH}_2$
3'	8.5	$\text{CH}_3$

La agrupación  $\text{D}_2$  se saponifica con 15 ml de  $\text{KOH}/\text{MeOH}$  2N durante 12 h, bajo las condiciones usuales. Trás este tiempo, se obtienen 98 mg de crudo neutro formado por



deacil-FP3 y deacil-FP4.

### ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>12</sub>

La AGRUPACION A<sub>12</sub> (508 mg), se cristaliza en hexano. Se obtienen 83 mg de producto cristalino, que se identifica como **2-angeloiloxilatifolona (FP6)**. Las aguas madres se cromatografián en columna : CROMATOGRAFIA E

Producto cristalino

P.F. = 98-100°C

$[\alpha]_D = +5.2^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 2a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

3008, 2984, 2939, 2899, 1686, 1627, 1602, 1507, 1321, 1230, 1191, 1159, 1122, 1095, 1047, 1013, 863.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 2b) con absorciones a  $\lambda$  en nm (e) :

300.8 (15936); 239.2 (17477).

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig.2c), m/z (int. rel.):

306 (5), 262 (1), 223 (0.2), 179 (100), 151 (7), 137 (2), 121 (2), 83 (27), 55 (14).

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 2d)  $\delta$ :

## EXPERIMENTAL

- 7.26 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-4)  
 7.13 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-6)  
 6.10 (1H, qq, J<sub>1</sub> = 1.4 Hz, J<sub>2</sub> = 7.2 Hz, H-3" Ang)  
 6.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)  
 5.89 (1H, q, J = 7.0 Hz, H-2')  
 3.90 (3H, s, OMe)  
 1.97 (3H, dq, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 7.2 Hz, H-4" Ang)  
 1.90 (3H, dq, J = 1.5 Hz, H-5" Ang)  
 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-3').

ESPECTRO DE <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 2e) δ:

C	δ	Tipo de C
1	143.7	C
2	140.1	C
3	149.0	C
4	102.9	CH
5	129.0	C
6	109.3	CH
1'	195.0	C
2'	70.9	CH
3'	17.3	CH <sub>3</sub>
1"	167.3	C
2"	127.2	C
3"	139.1	CH
4"	15.8	CH <sub>3</sub>
5"	20.4	CH <sub>3</sub>
OCH <sub>2</sub> O	102.4	CH <sub>2</sub>

EXPERIMENTAL

OMe                      56.6                      CH<sub>3</sub>

---

Cromatografía E

390 mg procedentes de las aguas madres de cristalización de la agrupación A<sub>12</sub> se cromatografían en columna sobre 50 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano: éter etílico, recogándose fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:E	Peso mg
	1-7	90:10	—
E <sub>1</sub>	8-9	85:15	26
E <sub>2</sub>	10	85:15	116
	11-15	80:20	238
	16	70:30	10

La agrupación E<sub>1</sub> contiene FP5

La agrupación E<sub>2</sub> se saponifica con 30 ml de KOH/MeOH 2N siguiendo el procedimiento general. Tras 12 horas de reacción se obtienen 213 mg de crudo neutro y 65 mg de crudo ácido. El crudo neutro se cromatografía en columna: CROMATOGRAFIA EN.

En el crudo ácido se identifica una mezcla de **5-alil-1- hidrox-2,3-dime-to-xibenceno (FP8, norelemicina)** y **ácido 3,4-metilendioxi- 5-metoxibenzoico (FP9)**, en proporción 2:1.

Sirupo incoloro

## EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 6a) con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ :

3418, 1706, 1632, 1593, 1506, 1235, 1199, 1167, 1110, 1042, 1002, 916.

La mezcla de **FP8** y **FP9** se metila siguiendo el procedimiento general estudiándose el crudo de reacción por la técnica combinada de cromatografía de gases/espectrometría de masas.

### **5-alil-1-hidroxi-2,3-dimetoxibenceno (FP8)**

$T_R$  : 11.93 min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 6c),  $m/z$  (int. rel.):

194 (100), 179 (46), 163 (9), 147 (15), 136 (7), 119 (46), 107 (14), 91 (78), 77 (43).

### **3,4-metilendioxi-5-metoxibenzoato de metilo (FP9a).**

$T_R$ : 14.25 min

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 6c'),  $m/z$  (int. rel.) :

210 (68), 179 (100), 151 (20), 135 (8), 107 (4), 78 (12), 50 (18)

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 6d)  $\delta$ :

## EXPERIMENTAL

### 5-alil-1-hidroxi-2,3-dimetoxibenceno (FP8)

- 6.41 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-4)  
 6.26 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-6)  
 5.76 (1H, ddt, J<sub>1</sub> = 6.7 Hz, J<sub>2</sub> = 8.3 Hz, J<sub>3</sub> = 17.0 Hz, H-2')  
 5.06 (1H, dq, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 17.0 Hz, H-3'a)  
 5.02 (1H, dq, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 8.3 Hz, H-3'b)  
 3.82 (3H, s, OMe)  
 3.81 (3H, s, OMe)  
 3.25 (2H, da, J = 6.8 Hz, H-1')

### 3,4-metilendioxi-5-metoxibenzoato de metilo (FP9a)

- 7.34 (1H, d, J = 1.3 Hz, H-6)  
 7.22 (1H, d, J = 1.3 Hz, H-2)  
 6.03 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)  
 3.90 (3H, s, OMe)

El crudo neutro se columna sobre 30 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml

Fracción	Eluyente H:E	Peso mg
1-4	90:10	—
5-9	90:10	116
10-15	90:10	58

Las Fracciones 5-15 se acetilan siguiendo el procedimiento general. El producto crudo de reacción (130 mg), se cromatografía en columna sobre 20 g de silicagel. Se

## EXPERIMENTAL

eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogándose fracciones de 50 ml.

Fracción	Eluyente H:E	Peso mg
1-17	95:5	—
18-19	95:5	20
20-23	95:5	100

En las fracciones 18-19 se identifica acetato de fitilo (D1a)

Sirupo incoloro

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 31a), con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ :

2947, 2927, 2859, 1741, 1666, 1633, 1462, 1379, 1365, 1232, 1023.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig31c),  $m/z$  (int. rel.):

296 (0.4), 278 (6.5), 263 (1), 208 (1), 197 (0,2), 179 (3), 138 (6), 123 (89), 81 (58), 68 (62), 55 (41), 43 (100).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 31d)  $\delta$ :

5.30 (1H, m, H-2)

4.55 (2H, d,  $J = 8$  Hz, H-1)

2.02 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ )

2.00 (2H, m, H-4)

## EXPERIMENTAL

1.67 (3H, sa, H-20)  
1.25 (19H, m, H-5a, H-15)  
0.85 (12H, d, J = 7Hz, H-16a, H-19)

Las fracciones 20-23 están constituidas por una mezcla de productos, identificándose **2-metoxilatifolona (FP7)** y **(22E)-estigmasta-4,22-dien-2-ona (E1)** en proporción 1:2.

Sirupo incoloro

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 3a), con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ :

2955, 2869, 1674, 1615, 1594, 1492, 1458, 1367, 1232, 1193, 1156, 1097, 1067, 1025, 886, 866.

**2-metoxilatifolona (FP7)**

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 3c) m/z (int. rel.):

238 (20.5), 209 (100), 194 (3), 166 (5), 121 (3), 93 (8),

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 3d)  $\delta$  :

7.00 (1H, s, H-6')  
6.03 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )  
3.96 (3H, s, OMe en 2')  
3.85 (3H, s, OMe en 5')

## EXPERIMENTAL

2.95 (2H, q, J = 7 Hz, H-2)

1.16 (3H, t, J = 7 Hz, H-3)

### **(22E)-estigmasta-4,22-dien-2-ona (E1)**

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 3d)  $\delta$  :

5.70 (1H, s, H-4)

5.14 (1H, dd,  $J_1 = 8.5$  Hz,  $J_2 = 15.3$  Hz, H-22)\*

4.99 (1H, dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 15.2$  Hz, H-23)\*

2.30 (2H, m, H-2)

2.00 (2H, m, H-6)

1.16 (3H, s, H-19)

1.08 (3H, d, J = 7 Hz, H-21)

0.91 (3H, d, J = 7 Hz, H-26)\*\*

0.86 (3H, d, J = 7 Hz, H-27)\*\*

0.78 (3H, s, H-18)

(\*) y (\*\*) señales intercambiables entre sí.

Usando la técnica combinada de cromatografía de gases espectrometría de masas para las fracciones 20-23 se registró el espectro de masas de **2-metoxilatififolona (FP7)** y se detectó la presencia de  **$\beta$ -eudesmol (S1)**.

### **$\beta$ -eudesmol (S1)**

$T_R$  : 14.19 min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 12c), m/z (int rel) :



## EXPERIMENTAL

222 (2), 204 (2), 189 (3), 164 (19), 149 (37), 123 (14), 122 (12), 121 (11), 109 (21), 108 (19.5), 93 (16), 91 (18), 79 (21.5), 59 (100).

### ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>13</sub>

La AGRUPACION A<sub>13</sub> (5.107 g) se cristaliza en hexano. Las aguas madres contienen una mezcla de compuestos que se cromatografían en columna: CROMATOGRAFIA H. Los cristales obtenidos (4 g) se identifican como **10 $\beta$ -acetoxi-8 $\alpha$ -angeloiloxi-slov-3-en-6,12-olida (S2)**.

Sólido blanco

PF : 121°C

$[\alpha]_D = -10.7^\circ$  (c 5, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR ( CHCl<sub>3</sub>), (fig. 16a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> :

1774, 1718, 1647, 1245, 1152, 1083, 964, 850.

ESPECTRO DE UV ( MeOH ), (fig. 16b) con absorciones a  $\lambda$  en nm (e) :

217 (6942)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 16c), m/z (int. rel.) :

330 (13), 230 (70), 215 (18), 185 (12), 157 (52), 132 (20), 105 (22), 91 (23), 83 (100), 55 (70), 43 (70).

ESPECTRO DE MASAS ( ionización química), (fig. 16c'), m/z (int. rel.) :

## EXPERIMENTAL

391 (1), 331 (20), 291 (2), 232 (17), 231 (100), 185 (6), 83 (7), 61 (9).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 16d)  $\delta$  :

- 6.06 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-3' Ang.)
- 5.58 (1H, ddd,  $J_{8,9b} = 1.2$  Hz,  $J_{8,9a} = 10.2$  Hz,  $J_{8,7} = 10.6$  Hz, H-8)
- 5.53 (1H, m, H-3)
- 4.62 (1H, dd,  $J_{6,5} = 11.1$  Hz,  $J_{6,7} = 9.0$  Hz, H-6)
- 3.10 (1H, dt,  $J_{7,8} = J_{7,11} = 10.6$  Hz,  $J_{7,6} = 9.0$  Hz, H-7)
- 2.80 (1H, ddd,  $J_{1,2b} = 1.4$  Hz,  $J_{1,5} = 7.0$  Hz,  $J_{1,2a} = 10.7$  Hz, H-1)
- 2.66 (3H, m, H-5, H-9b, H-11)
- 2.23 (1H, ddd,  $J_{2b,1} = 1.4$  Hz,  $J_{2b,3} = 3.1$  Hz,  $J_{2b,2a} = 7.1$  Hz, H-2b)
- 2.17 (1H, m, H-2a)
- 2.12 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ )
- 2.03 (1H, dd,  $J_{9a,8} = 10.2$  Hz,  $J_{9a,9b} = 14.5$  Hz, H-9a)
- 1.96 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-4' Ang.)
- 1.89 (3H, da,  $J = 2$  Hz, H-15)
- 1.86 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5' Ang.)
- 1.55 (3H, s, H-14)
- 1.36 (3H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-13)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 16e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	52.85	CH
2	31.78	$\text{CH}_2$
3	125.01	CH
4	145.87	C

EXPERIMENTAL

5	50.05	CH
6	80.11	CH
7	46.45	CH
8	64.81	CH
9	40.47	CH <sub>2</sub>
10	82.72	C
11	36.20	CH
12	178.91	C
13	13.54	CH <sub>3</sub>
14	24.86	CH <sub>3</sub>
15	18.20	CH <sub>3</sub>
1'	166.24	C
2'	127.44	C
3'	137.73	CH
4'	15.52	CH <sub>3</sub>
5'	20.28	CH <sub>3</sub>
1''	170.16	C
2''	22.45	CH <sub>3</sub>

---

ESPECTRO DE RMN DE CORRELACION HOMONUCLEAR DIRECTA <sup>1</sup>H - <sup>1</sup>H (COSY), (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 16f, tabla 8).

ESPECTRO DE RMN DE CORRELACION HETERONUCLEAR DIRECTA <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (HETERO-COSY), (300/75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (fig.16g, tabla 9).

ESPECTRO DE RMN DE CORRELACION HETERONUCLEAR INDIRECTA <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (COLOC), (300/75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 16j, tabla 10)

## EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE RMN NOE DIFERENCIA (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 16i, tabla 11).

### *Saponificación de S2*

Método A. S2 (200 mg), se disuelve en KOH/MeOH 2N durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora, bajo presión reducida gran parte del disolvente obteniéndose un residuo que se disuelve en agua (50 ml). La disolución resultante se acidifica con HCl 10% (pH2) y se extrae con éter. La evaporación del disolvente rinde 90 mg de producto crudo de reacción que se cromatografía en columna sobre 15 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano: éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml.

Con hexano:éter 20:80 se separan 40 mg de  $6\beta,10\beta$ -dihidroxi- $1\beta\text{H},5\beta\text{H},7\alpha\text{H},8\beta\text{H},11\alpha\text{H}$ -guai-3-en-8,12-olida (1)

Sirupo incoloro

$[\alpha]_D = -10^\circ$  (c 0.98,  $\text{CHCl}_3$ )

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 17a), con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ :

3596, 3422, 1759, 1600, 1130, 1002, 924, 841.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 17c), m/z (int. rel.):

248 (6), 220 (1), 190 (4), 167 (4), 121 (20), 108 (100), 79 (8), 43 (68).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig.17d)  $\delta$  :

5.43 (1H, m, H-3)

4.88 (1H, dt,  $J_1 = 5.0$  Hz,  $J_2 = 11.3$  Hz, H-8)

3.96 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, H-6)

EXPERIMENTAL

- 2.92 (1H, da, J = 9.4 Hz, H-5)  
 2.81 (1H, qa, J = 9.8 Hz, H-11)  
 2.56 (1H, t, J = 7.9 Hz, H-7)  
 2.38 (1H, m, H-1)  
 2.32 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 14.1 Hz, H-2b)  
 2.12 (1H, m, H-2a)  
 1.98 (2H, m, H-9)  
 1.70 (3H, d, J = 1.6 Hz, H-15)  
 1.37 (3H, s, H-14)  
 1.34 (3H, d, J = 7.8 Hz, H-13)

ESPECTRO DE <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDC<sub>13</sub>), (fig. 17e) δ :

C	δ	Tipo de C
1	58.5	CH
2	36.1	CH <sub>2</sub>
3	125.6	CH
4	139.4	C
5	52.0	CH
6	67.3	CH
7	45.8	CH
8	75.2	CH
9	40.9	CH <sub>2</sub>
10	74.7	C
11	40.5	CH
12	179.7	C
13	11.6	CH <sub>3</sub>
14	32.9	CH <sub>3</sub>
15	15.5	CH <sub>3</sub>

## EXPERIMENTAL

---

**Método B.** 500 mg de S2 se saponifican siguiendo el procedimiento general. Trás 12 horas de reacción se obtiene un residuo que se metila con  $N_2CH_2$  bajo las condiciones usuales. La reacción de metilación rinde 400 mg de producto crudo que se cromatografía en columna sobre 50 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogándose fracciones de 50 ml.

Con hexano:éter 88:12 se obtienen 18 mg de **8 $\alpha$ -angeloiloxi-10 $\beta$ -hidroxi-slov-3-en-6,12-olida (S6)** y con hexano:éter 85:15 se obtienen 60 mg de **8 $\alpha$ -angeloiloxi-6 $\beta$ -dihidroxi-1 $\beta$ H, 5 $\beta$ H, 7 $\alpha$ H, 11 $\beta$ H-guai-3-en-12-oato de metilo (2)**, 100 mg de **8 $\alpha$ -angeliloxi-6 $\beta$ , 10 $\beta$ -dihidroxi-1 $\beta$ H, 5 $\beta$ H, 7 $\alpha$ H, 11 $\alpha$ H-guai-3-en-12-oato de metilo (3)** y 180 mg de una mezcla de 2 y 3 en proporción 2:1.

### **8 $\alpha$ -angeloiloxi-10 $\beta$ -hidroxi-slov-3-en-6,12-olida (S6)**

Sirupo incoloro

$[\alpha]_D = -1.8^\circ$  (c1,  $CHCl_3$ )

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 19a), con absorciones a  $\nu$  en  $cm^{-1}$  :

3513, 1768, 1696, 1642, 1164, 1086, 1019, 967, 853.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 19b) con absorciones a  $\lambda$  en nm (e) :

218.8 (4991)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 19c), m/z (int. rel.) :

## EXPERIMENTAL

348 (0.1), 330 (0.8), 265 (0.3), 248 (11), 174 (8), 132 (41), 83 (100), 55 (95).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 19d)  $\delta$  :

6.16 (1H, qq,  $J_1 = 1.4$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-3' Ang)

5.53 (1H, m, H-3)

5.42 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz, H-8)

4.53 (1H, dd,  $J_1 = 11.3$  Hz,  $J_2 = 8.1$  Hz, H-6)

2.59 (3H, m, H-5, H-7, H-11)

2.42 (2H, m, H-1, H-9b)

2.20 (2H, m, H-2)

2.09 (1H, dd,  $J_1 = 9.5$  Hz,  $J_2 = 14.7$  Hz, H-9a)

2.02 (3H, dq,  $J_1 = 1.4$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4' Ang)

1.87 (3H, dq,  $J = 1.4$  Hz, H-5' Ang)

1.85 (3H, da,  $J = 1.0$  Hz, H-15)

1.27 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-13)

1.22 (3H, s, H-14)

**8 $\alpha$ -angeloiloxi- 6 $\beta$ ,10 $\beta$ -dihidroxi-1 $\beta$ H,5 $\beta$ H,7 $\alpha$ H,11 $\beta$ H-guai-3-en-12-oato de metilo (2).**

Sirupo incoloro

$[\alpha]_D = + 44.4^\circ$  (1c,  $\text{CHCl}_3$ )

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 20a), con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ :

3328, 1714, 1645, 1157, 1078, 1000, 981, 847.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 20b) con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ ) :

## EXPERIMENTAL

214 (6883)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 20c), m/z (int. rel.

362 (0.25), 262 (17), 230 (5), 202 (2), 175 (6), 132 (12), 83 (61), 55 (86), 43 (100).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 20d)  $\delta$  :

5.98 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-3' Ang)  
5.48 (1H, td,  $J_1 = 5.0$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz, H-8)  
5.42 (1H, sa, H-3)  
4.21 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-6)  
3.57 (3H, s, OMe)  
2.98 (1H, da,  $J = 9.9$  Hz, H-5)  
2.90 (1H, dd,  $J_1 = 3.2$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-7)  
2.75 (1H, qa,  $J = 9.65$  Hz, H-11)  
2.35 (1H, m, H-1)  
2.12 (2H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-9)  
2.05 (1H, ddd,  $J_1 = 1.0$  Hz,  $J_2 = 5.0$  Hz,  $J_3 = 13.7$  Hz, H-2b)  
1.91 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-4' Ang)  
1.83 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5' Ang)  
1.68 (3H, sa, H-15)  
1.19 (3H, s, H-14)  
1.12 (3H, d,  $J = 7.38$  Hz, H-13)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 20e)  $\delta$  :

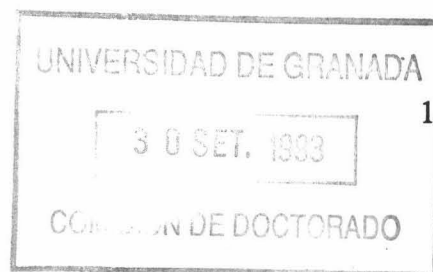


## EXPERIMENTAL

C	$\delta$	Tipo de C
1	51.9	CH
2	36.3	CH <sub>2</sub>
3	125.9	CH
4	139.2	C
5	51.5	CH
6	68.4	CH
7	45.9	CH
8	67.4	CH
9	43.4	CH <sub>2</sub>
10	72.5	C
11	38.8	CH
12	177.6	C
13	15.4	CH <sub>3</sub>
14	31.7	CH <sub>3</sub>
15	15.4	CH <sub>3</sub>
OMe	55.9	CH <sub>3</sub>
1'	166.2	C
2'	128.0	C
3'	137.1	CH
4'	15.9	CH <sub>3</sub>
5'	20.4	CH <sub>3</sub>

**8 $\alpha$ -angeloiloxi-6 $\beta$ ,10 $\beta$ -dihidroxi-1 $\beta$ H,5 $\beta$ H,7 $\alpha$ H,11 $\alpha$ H-guai-3-en-12-oato de metilo (3)**

sirupo incoloro



## EXPERIMENTAL

$$[\alpha]_D = +5.3^\circ \text{ (c1, CHCl}_3\text{)}$$

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 21a), con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ :

3273, 1714, 1645, 1157, 1082, 970, 848.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 21b), con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ )

210(9059)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 21c), m/z (int. rel.)

362 (1), 262 (12), 230 (6), 175 (6), 132 (13), 83 (45), 55 (84), 43 (100).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 21d)  $\delta$  :

6.03 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-3' Ang)  
5.50 (1H, td,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz, H-8)  
5.39 (1H, da,  $J = 1.0$  Hz, H-3)  
3.91 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-6)  
3.60 (3H, s, OMe)  
2.90 (1H, da,  $J = 9.9$  Hz, H-5)  
2.81 (1H, dd,  $J_1 = 3.4$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-7)  
2.76 (1H, qa,  $J = 9.4$  Hz, H-11)  
2.38 (1H, m, H-1)  
2.12 (3H, m, H-2, H-9b)  
1.94 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-4' Ang)  
1.84 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5' Ang)  
1.61 (3H, sa, H-15)  
1.26 (3H, s, H-14)

## EXPERIMENTAL

1.12 (3H, d, J = 7.2 Hz, H-13)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (fig, 21e),  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	51.4	CH
2	36.1	$\text{CH}_2$
3	124.9	CH
4	139.7	C
5	51.0	CH
6	69.2	CH
7	43.9	CH
8	61.8	CH
9	42.7	$\text{CH}_2$
10	73.6	C
11	40.5	CH
12	176.5	C
13	11.4	$\text{CH}_3$
14	32.2	$\text{CH}_3$
15	15.3	$\text{CH}_3$
OMe	57.3	$\text{CH}_3$
1'	167.2	C
2'	127.8	C
3'	137.9	CH
4'	15.6	$\text{CH}_3$
5'	20.4	$\text{CH}_3$

Cromatografía F

## EXPERIMENTAL

1.1g de aguas madres de cristalización de la agrupación **A<sub>13</sub>** se cromatografían en columna sobre 100g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:E	Peso mg
	1-4	90:10	—
	5-7	85:15	—
F <sub>1</sub>	8-10	80:20	154
F <sub>2</sub>	11-15	80:20	57
F <sub>3</sub>	16-18	80:20	108
F <sub>4</sub>	19-25	80:20	756

En la **agrupación F<sub>1</sub>** se identifica una mezcla constituida por **FP5**, **E1** y **FP6** en una proporción 1:1:8. La mezcla de productos se cristaliza en hexano, cristalizando **FP6**.

La **agrupación F<sub>2</sub>** se somete a CCFP eluyendo con una mezcla de hexano:éter etílico 1:1. Se obtienen 10 mg de **FP6** y 40 mg de una mezcla de ésteres de ácidos grasos saturados e insaturados.

La **agrupación F<sub>3</sub>** contiene mezclas irresolubles.

La **agrupación F<sub>4</sub>** está formada por una mezcla de **estigmast-5-en-3 $\beta$ -ol** ( **$\beta$ -sitosterol**, **E2**) y **S2** en proporción 10:1. Se cristaliza en metanol. En las aguas madres se identifica **S2**, mientras que los cristales se identifican como **E2**.

## EXPERIMENTAL

### $\beta$ -sitosterol (E2)

Sustancia cristalina.

P.F. = 135-136°C

ESPECTRO DE IR (CHCl<sub>3</sub>), (fig. 29a), con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

3429, 2930, 1646, 1453, 1378, 1245, 1082, 1039, 1016, 964, 849.

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 29d)  $\delta$  :

5.35 (1H, m, H-6)

3.50 (1H, m, H-3a)

2.30 (1H, m, H-4a)

2.20 (1H, m, H-4b)

1.00 (3H, s, H-19)

0.90 (3H, d, J = 6 Hz, H-21)

0.82 (3H, d, J = 6 Hz, H-27)\*

0.80 (3H, d, J = 6 Hz, H-26)\*

0.67 (3H, s, H-18)

(\*) señales intercambiables entre sí.

### ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>14</sub>

#### Cromatografía G

La AGRUPACION A<sub>14</sub> (2.964 g), se cromatografía en columna sobre 200g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogándose fracciones de 50 ml.

## EXPERIMENTAL

Agrupación	Fracción	Eluyente H:E	Peso mg
	1-27	90:10	—
	28-49	80:20	—
G <sub>1</sub>	50-82	70:30	43
G <sub>2</sub>	83-89	70:30	248
G <sub>3</sub>	90-94	70:30	98
G <sub>4</sub>	95-102	65:35	703
	103-139	60:40	1527

La agrupación G<sub>1</sub> está constituida por E2.

La agrupación G<sub>2</sub> contiene una mezcla de E2 y S2 en proporción 1:3.

En la agrupación G<sub>3</sub> se identifican ésteres de ácidos grasos insaturados con alcoholes de cadena larga.

La agrupación G<sub>4</sub> está formada por ácidos grasos insaturados.

## ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>15</sub>

La AGRUPACION A<sub>15</sub> (1.581g) se somete a sucesivas cristalizaciones en éter etílico. Las aguas madres de cristalización se cromatografían en columna : CROMATOGRAFIA H. Los cristales se identifican como una mezcla de 1 $\beta$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H ,11 $\alpha$ H, 10 $\alpha$ -metil-eudesm-3-en-6,12-olida (S3) y 1 $\beta$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H, 6 $\alpha$ H, 7 $\alpha$ H,11 $\alpha$ H,10 $\alpha$ -metil-eudesma-2,4 (15)-dien-6,12-olida (S4) en proporción 3:1.

## EXPERIMENTAL

mezcla cristalina

$[\alpha]_D = -10.26^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (CHCl<sub>3</sub>), (fig. 13a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> :

2944, 2874, 1760, 1706, 1645, 1447, 1380, 1354, 1212, 1185, 1149, 1077, 1016, 972.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 13b), con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ ) :

206.7 (11406).

ANALISIS COMBINADO DE CROMATOGRAFIA DE GASES /ESPECTROMETRIA DE MASAS.

**1 $\beta$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H,11 $\alpha$ H,10 $\alpha$ -metil-eudesm-3-en-6,12-olida (S3).**

$T_R = 13.72$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 13c), m/z (int. rel) :

232 (36), 217 (9), 188 (2.5), 159 (31), 158 (50), 143 (50), 119 (21), 105 (28), 91 (28), 83 (100), 55 (46).

**1 $\beta$ - senecioiloxi- 5 $\beta$  H,6 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H,11 $\alpha$ H,10 $\alpha$ -metil-eudesma-2,4 (15)-dien-6,12-olida (S4).**

$T_R = 13.88$  min.

## EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig.13c'), m/z (int. rel) :

230 (6), 185 (3), 157 (43), 119 (24), 91 (20), 83 (100), 55 (31.5).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig.13d)  $\delta$  :

### S 3

5.63 (1H, m, H-2' Sen)

5.29 (1H, m, H-3)

4.63 (1H, da,  $J = 4.0$  Hz, H-1)

4.56 (1H, dd,  $J_{6,7} = 6.1$  Hz,  $J_{6,5} = 9.4$  Hz, H-6)

2.83 (1H, dq,  $J_{11,7} = 7.4$  Hz,  $J_{11,13} = 7.4$  Hz, H-11)

2.70 (2H, m, H-7, H-2b)

2.49 (1H, dda,  $J_{5,15} = 1.3$  Hz,  $J_{5,6} = 9.9$  Hz, H-5)

2.37 (1H, m, H-2a)

2.12 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz, H-4' Sen)

1.93 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz, H-5' Sen)

1.83 (3H, dd,  $J_{15,3} = J_{15,5} = 1.4$  Hz, H-15)

1.15 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-13)

0.94 (3H, s, H-14)

### S 4

6.27 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz, H-3)

5.80 (1H, dd,  $J_{2,1} = 5.3$  Hz,  $J_{2,3} = 9.6$  Hz, H-2)

5.63 (1H, m, H-2' Sen)

5.37 (1H, sa, H-15)

5.21 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, H-15')

4.78 (1H, d,  $J_{1,2} = 5.8$  Hz, H-1)

4.76 (1H, dd,  $J_{6,5} = 9.3$  Hz,  $J_{6,7} = 7.2$  Hz, H-6)

2.81 (1H, dq,  $J_{11,7} = 7.4$  Hz,  $J_{11,13} = 7.4$  Hz, H-11)



EXPERIMENTAL

2.67 (2H, m, H-5, H-7)

2.14 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-4' Sen)

1.95 (1H, dt,  $J_{9a,8a} = 5.4$  Hz,  $J_{9a,8b} = J_{9a,9b} = 13.9$  Hz, H-9a)

1.86 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-5' Sen)

1.22 (3H, d,  $J_{13,11} = 7.4$  Hz, H-13)

0.86 (3H, s, H-14)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 13e),  $\delta$  :

S 3

C	$\delta$	Tipo de C
1	73.6	CH
2	28.6	CH <sub>2</sub>
3	119.0	CH
4	133.5	C
5	41.4	CH
6	79.5	CH
7	37.9	CH*
8	18.9	CH <sub>2</sub>
9	30.3	CH <sub>2</sub>
10	34.7	C
11	38.0	CH*
12	179.4	C
13	10.3	CH <sub>3</sub>
14	22.5	CH <sub>3</sub> **
15	22.1	CH <sub>3</sub> **
1'	168.5	C
2'	116.3	CH

EXPERIMENTAL

3'	157.1	C
4'	27.5	CH <sub>3</sub>
5'	20.3	CH <sub>3</sub>

---

(\*) y (\*\*) señales intercambiables entre sí

S 4

C	$\delta$	Tipo de C
1	73.2	CH
2	134.3	CH
3	123.2	CH
4	142.0	C
5	41.5	CH
6	79.6	CH
7	38.0	CH*
8	19.2	CH <sub>2</sub>
9	30.9	CH <sub>2</sub>
10	34.7	C
11	37.8	CH*
12	179.5	C
13	11.4	CH <sub>3</sub>
14	22.3	CH <sub>3</sub>
15	117.2	CH <sub>2</sub>
1'	166.4	C
2'	116.3	CH
3'	157.0	C
4'	27.4	CH <sub>3</sub>



## EXPERIMENTAL

La agrupación **H<sub>3</sub>** se saponifica con KOH/MeOH 2N: *Saponificación B* .

La agrupación **H<sub>4</sub>** contiene mezclas irresolubles.

### *Saponificación A*

217 mg de la agrupación **H<sub>2</sub>** se disuelven en 6 ml de KOH/MeOH 2N. La disolución se deja a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se diluye con agua y se extrae con éter (26 mg, **fracción A** ). La fase acuosa se acidifica con HCl (pH 2), se añaden 10 ml de éter etílico, 10 ml de MeOH y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Después de alcalinizar con NaOH 2N (pH 12), se separan ambas fases, obteniéndose a partir de la fase etérea 67 mg de **fracción B** . La fase acuosa se acidifica con HCl 2N (pH 2) y se extrae con éter etílico (64 mg, **fracción C** ).

Las fases etéreas se manipulan de la forma usual.

### *Saponificación B*

La agrupación **H<sub>3</sub>** (626 mg) se disuelven en 18 ml de KOH/MeOH 2N y se calienta a reflujo durante 2 horas. Finalizado el tiempo de reacción, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con éter etílico (154 mg, **fracción D**). La fase acuosa se acidifica con HCl 2N (pH 2), se añaden 20 ml de THF y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se elimina el THF bajo presión reducida y se extrae con éter etílico. La fase etérea se lava con NaOH 10% (3x25 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora bajo presión reducida, obteniéndose 133 mg de **fracción E** . La fase acuosa se acidifica con HCl 2N (pH 2) y se extrae con éter etílico (116 mg, **fracción F** ).

Las fases etéreas se manipulan de forma usual.

Las **fracciones A+D** (180 mg) se cromatografían en columna sobre 15 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano: éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml con

## EXPERIMENTAL

hexano:éter 1:1 se separan 75 mg de una mezcla de deacillaserina y deacilepilasera.

Las fracciones B+E (200 mg) se cromatografían en columna sobre 20 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano: éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml. Con hexano: éter 70:30 se obtienen 40 mg de S6 y con hexano:éter 65:35 se obtienen 16 mg de 1 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H, 7 $\alpha$ H, 11 $\beta$ H, 10 $\alpha$ -metil-eudesm-3-en-6,12-olida (9) y con hexano:éter 1:1 78 mg de 1

1 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H,11 $\beta$ H,10 $\alpha$ -metil-eudesm-3-en-6,12-olida (S17).

Sirupo incoloro

$[\alpha]_D = -54.1^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (CHCl<sub>3</sub>), (fig. 14a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

3507, 2931, 1762, 1690, 1453, 1381, 1229, 1172, 1040, 1000, 973.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 14c) m/z (int. rel.):

250 (3), 232 (42), 217 (21), 188 (2), 177 (18.5), 159 (100), 158 (28.5), 143 (67), 119 (36), 105 (54), 91 (59).

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>), (fig. 14d)  $\delta$ :

5.31 (1H, m, H-3)

4.56 (1H, dd, J<sub>6,7</sub> = 7.3 Hz, J<sub>6,5</sub> = 11.1 Hz, H-6)

3.36 (1H, da, J = 4.4 Hz, H-1)

2.56 (1H, dq, J<sub>11,13</sub> = 6.8 Hz, J<sub>11,7</sub> = 12.7 Hz, H-11)

## EXPERIMENTAL

2.01 (1H, m, H-2b)

1.95 (2H, m, H-7, H-9b)

1.83 (3H, ddt,  $J_{15,2} = J_{15,3} = J_{15,5} = 1.6$  Hz, H-15)

1.20 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-13)

0.77 (3H, s, H-14)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 14e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	73.2	CH
2	32.3	CH <sub>2</sub>
3	119.6	CH
4	133.7	C
5	42.8	CH
6	79.1	CH
7	41.2	CH
8	20.2	CH <sub>2</sub>
9	28.3	CH <sub>2</sub>
10	38.3	C
11	36.2	CH
12	179.2	C
13	13.5	CH <sub>3</sub>
14	15.5	CH <sub>3</sub>
15	23.2	CH <sub>3</sub>

Las fracciones C y F se reunen y se metilan con  $\text{N}_2\text{CH}_2$  siguiendo el procedimiento general descrito identificándose como componente mayoritario 3

ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>16</sub>

## Cromatografía I

La AGRUPACION A<sub>16</sub> (1.073 g), se cromatografía en columna sobre 80 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:éter etílico, recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:E	Peso mg
I <sub>1</sub>	1-8	95:5	10
	9-16	93:7	12
	17-23	91:9	12
	24-30	90:10	20
	31-36	85:15	58
I <sub>2</sub>	37-42	85:15	25
I <sub>3</sub>	43-48	85:15	115
I <sub>4</sub>	49-52	85:15	60
I <sub>5</sub>	53-61	80:20	300
I <sub>6</sub>	62-69	80:20	202
I <sub>7</sub>	70-82	80:20	107
	83-88	75:25	40
	89-93	50:50	37
	94-98	0:100	12

La agrupación I<sub>1</sub> contiene mezclas irresolubles.

La agrupación I<sub>2</sub> está constituida por E2.

## EXPERIMENTAL

La agrupación **I<sub>3</sub>** está formada por una mezcla de **S3** y **S4** en proporción 2:1.

La agrupación **I<sub>4</sub>** contiene mezclas irresolubles.

En la agrupación **I<sub>5</sub>** se identifica **2 $\alpha$ -angeloiloxi-5 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ H-10 $\beta$ -metil-eudesm-3-en-1-ona (S5)**.

Sirupo incoloro

$[\alpha]_D = -18.8^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 15a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

3531, 2954, 1739, 1710, 1644, 1380, 1352, 1229, 1148, 1084, 1039, 1014.

ESPECTRO DE UV (MeOH). (fig. 15b) con absorciones a  $\lambda$  en m $\mu$  ( $\epsilon$ ):

212.5 (24242)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig.15c) m/z (int. rel.):

334 (1), 316(1), 291 (1), 251 (31), 234 (5), 233 (9), 205 (3), 191 (10), 177 (9.5), 119 (29), 83 (90), 55 (100).

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 15d)  $\delta$ :

5.98 (1H, qq, J<sub>1</sub> = 1.4 Hz, J<sub>2</sub> = 7.1 Hz, H-3' Ang)

5.66 (1H, da, J = 7.7 Hz, H-3)



## EXPERIMENTAL

- 5.23 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-2)  
 2.36 (3H, m, H-6, H-8, H-9)  
 2.23 (2H, m, H-7, H-8')  
 2.05 (3H, m, H-6', H-9', H-11)  
 1.94 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.1$  Hz, H-4' Ang)  
 1.86 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5' Ang)  
 1.72 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-15)  
 1.03 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-13)  
 1.02 (3H, s, H-14)  
 0.96 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-12)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 15e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	220.2	C
2	75.7	CH
3	119.7	CH
4	146.2	C
5	82.3	C
6	38.5	$\text{CH}_2$
7	50.6	CH
8	29.1	$\text{CH}_2$
9	37.1	$\text{CH}_2$
10	60.1	C
11	26.3	CH
12	21.1	$\text{CH}_3$
13	18.3	$\text{CH}_3$
14	24.6	$\text{CH}_3$
15	26.1	$\text{CH}_3$

## EXPERIMENTAL

1'	166.1	C
2'	126.9	C
3'	139.4	CH
4'	15.7	CH <sub>3</sub>
5'	20.8	CH <sub>3</sub>

---

DIFERENCIA DE DESPLAZAMIENTO QUIMICO EN EL ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (80 MHz) EN CDCl<sub>3</sub> Y C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N.

H	$\Delta = d \text{ CDCl}_3 - d \text{ C}_5\text{D}_5\text{N}$
2	-0.54
3	-0.16
12	-0.14
13	-0.17
14	-0.35
15	+0.02

---

ESPECTRO DE RMN DE CORRELACION HOMONUCLEAR DIRECTA <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (COSY), (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 15f, tabla 5).

ESPECTRO DE RMN DE CORRELACION HETERONUCLEAR DIRECTA <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (Hetero-COSY), (300/75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 15g, tabla 6).

ESPECTRO DE RMN NOE DIFERENCIA (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 15j, tabla 7).

-La agrupación I<sub>6</sub> se somete a CCFP, eluyendo con una mezcla de hexano:

## EXPERIMENTAL

éter etílico (40:60). Se obtienen dos fracciones (**fracción 1** y **fracción 2**).

La **fracción 1** (112 mg) está constituida por una mezcla de **S5** y **heptadeca-1,9 (Z)-dieno-4,6-diino-3,8-diol (PA1, Falcarindiol)** en proporción 1:2.

Sirupo incoloro

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 32a) con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  :

3409, 2927, 2855, 2231, 2147, 1725, 1645, 1456, 1380, 1230, 1149, 1015.

ANALISIS COMBINADO DE CROMATOGRAFIA DE GASES/ESPECTROMETRIA DE MASAS.

**Falcarindiol, (PA1)**

$T_R = 19.49$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 32c),  $m/z$  (int. rel.) :

231 (1), 213 (1), 185 (3), 171 (2), 157 (33), 129 (100), 115 (59), 91 (87), 77 (71), 55 (71).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 32d)  $\delta$  :

5.95 (1H, ddd,  $J_1 = 5.3$  Hz,  $J_2 = 10.7$  Hz,  $J_3 = 17.0$  Hz, H-2)

5.60 (1H, dt,  $J_1 = 7.3$  Hz,  $J_2 = 10.8$  Hz, H-10)

5.49 (1H, dt,  $J_1 = 1.3$  Hz,  $J_2 = 10.7$  Hz, H-1a)

5.46 (1H, dt,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 17.0$  Hz, H-1b)

5.24 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-8)

5.22 (1H, dd,  $J_1 = 7.3$  Hz,  $J_2 = 10.8$  Hz, H-9)

## EXPERIMENTAL

4.93 (1H, d, J = 5.5 Hz, H-3)

2.08 (2H, ta, J = 7.3 Hz, H-11)

1.26 (10 H, m, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16)

0.87 (3H, t, J = 6.5 Hz, H-17)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 32e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	117.4	$\text{CH}_2$
2	135.8	CH
3	63.5	CH
4	77.3	$\text{C}^*$
5	70.2	$\text{C}^*$
6	69.0	$\text{C}^*$
7	79.9	$\text{C}^*$
8	58.6	CH
9	127.7	CH
10	134.7	CH
11	27.7	$\text{CH}_2$
12	31.8	$\text{CH}_2$
13	29.3	$\text{CH}_2^{**}$
14	29.2	$\text{CH}_2^{**}$
15	29.1	$\text{CH}_2^{**}$
16	22.7	$\text{CH}_2$
17	14.1	$\text{CH}_3$

(\*) y (\*\*) señales intercambiables entre sí.

## EXPERIMENTAL

### Acetilación de S5 + PA1

La mezcla de S5 y PA1 se acetila siguiendo el procedimiento general descrito, obteniéndose 147 mg de crudo acetilado que se separa por cromatografía, caracterizándose el derivado acetilado PA1a.

### Diacetato de heptadeca-1,9(Z)-dieno-4,6-diino-3,8-diol (PA1a)

Sirupo incoloro.

$[\alpha]_D = +134.9^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 33a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> :

3027, 2162, 1746, 1646, 1220, 1099, 1016, 977, 908.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 33b), con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ ) :

207 (11416)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 33c) m/z (int. rel.) :

344 (0.3), 284 (3), 259 (13), 233 (6), 199 (1), 157 (27.5), 128 (28), 115 (37), 91 (18), 77 (14), 55 (23), 43 (100).

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 33d)  $\delta$  :

6.11 (1H, da, J = 8.8 Hz, H-8)

5.89 (1H, da, J = 5.3 Hz, H-3)

## EXPERIMENTAL

- 5.84 (1H, ddd,  $J_1 = 5.3$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz,  $J_3 = 17.2$  Hz, H-2)  
 5.65 (1H, dtd,  $J_1 = 0.9$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz,  $J_3 = 10.7$  Hz, H-10)  
 5.51 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 17.2$  Hz, H-1a)  
 5.45 (1H, dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 10.5$  Hz, H-9)  
 5.32 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz, H1b)  
 2.12 (2H, ddt,  $J_1 = 1.4$  Hz,  $J_2 = J_3 = 7.5$  Hz, H-11)  
 2.07 (3H, s, COCH<sub>3</sub>)  
 2.06 (3H, s, COCH<sub>3</sub>)  
 1.26 (10H, m, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16)  
 0.86 (3H, t,  $J = 6.5$  Hz, H-17)

ESPECTRO DE <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 33e) δ :

C	δ	Tipo de C
1	119.8	CH <sub>2</sub>
2	136.5	CH
3	64.4	CH
4	75.1	C*
5	70.7	C*
6	69.1	C*
7	76.7	C*
8	60.0	CH
9	123.7	CH
10	131.9	CH
11	27.9	CH <sub>2</sub>
12	31.8	CH <sub>2</sub>
13	29.1	CH <sub>2</sub>
14	29.1	CH <sub>2</sub>

EXPERIMENTAL

15	29.1	CH <sub>2</sub>
16	22.6	CH <sub>2</sub>
17	14.1	CH <sub>3</sub>
<u>CO</u> CH <sub>3</sub>	169.4	C
CO <u>C</u> H <sub>3</sub>	20.9	CH <sub>3</sub>
CO <u>C</u> H <sub>3</sub>	20.8	CH <sub>3</sub>

---

(\*) señales intercambiables entre sí.

La fracción 2 (57 mg) está constituida por una mezcla de 8 $\alpha$ -angeloiloxi-10 $\beta$ -hidroxi-slov-3-en-6,12-olida (S6) y 10 $\beta$ -hidroxi-8 $\alpha$ -senecioiloxi-slov-3-en-6,12-olida (S7), en proporción 1:1.

La agrupación I<sub>7</sub> contiene una mezcla de ésteres de ácidos grasos.

#### ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>17</sub>

La AGRUPACION A<sub>17</sub> (1.066g) se cristaliza en hexano. Las aguas madres de cristalización se cromatografían en columna, después de acetilarse con Ac<sub>2</sub>O/Piridina siguiendo el procedimiento general descrito:

#### Cromatografía L

Los cristales se identifican como una mezcla de S6 y S7 en proporción 2:1

Mezcla cristalina

## EXPERIMENTAL

$$[\alpha]_D = +37.15^\circ (c1, \text{CHCl}_3)$$

ESPECTRO DE IR ( $\text{CHCl}_3$ ), (fig. 18a), con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  :

3517, 2977, 2950, 2855, 1764, 1695, 1645, 1454, 1379, 1353, 1265, 1231, 1213, 1186, 1150, 1106, 1083, 1039, 1020, 1000, 964.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 18b), con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ ) :

218.3 (7597)

ANALISIS COMBINADO DE CROMATOGRAFIA DE GASES/ESPECTROMETRIA DE MASAS.

**8 $\alpha$ -angeloiloxi-10 $\beta$ -hidroxi-slov-3-en-6,12-olida (S6)**

$T_R = 23.68$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 18c) m/z (int. rel.) :

248 (3), 230 (3), 174 (3), 159 (3), 132 (5.5), 107 (4), 83 (100), 55 (31).

**10 $\beta$ -hidroxi-8 $\alpha$ -senecioiloxi-slov-3-en-6,12-olida (S7)**

$T_R = 23.21$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig.18c') m/z (int. rel.)

248 (7), 230 (5), 215 (2), 174 (5.5), 159 (7.5), 132 (12), 107 (11), 83 (91), 55 (100).



## EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 18d)  $\delta$  :

### S 6

- 6.08 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-3' Ang)
- 5.46 (1H, m, H-3)
- 5.42 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz, H-8)
- 4.53 (1H, dd,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 11.5$  Hz, H-6)
- 3.06 (1H, dt,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz, H-7)
- 2.66 (1H, dq,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 9.2$  Hz, H-11)
- 2.56 (1H, dd,  $J_1 = 5.6$  Hz,  $J_2 = 11.4$  Hz, H-5)
- 2.37 (2H, m, H-1, H-9b)
- 2.15 (2H, m, H-2)
- 2.05 (1H, dd,  $J_1 = 9.5$  Hz,  $J_2 = 14.6$  Hz, H-9a)
- 1.92 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4' Ang)
- 1.81 (6H, m, H-15, H-5' Ang)
- 1.26 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-13)
- 1.18 (3H, s, H-14)

### S 7

- 5.59 (1H, qq,  $J = 1.2$  Hz, H-2' Sen)
- 5.46 (1H, m, H-3)
- 5.37 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz, H-8)
- 4.51 (1H, dd,  $J_1 = 9.0$  Hz,  $J_2 = 11.5$  Hz, H-6)
- 2.99 (1H, dt,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz, H-7)
- 2.64 (1H, dq,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 9.2$  Hz, H-11)
- 2.54 (1H, dd,  $J_1 = 5.6$  Hz,  $J_2 = 11.4$  Hz, H-5)
- 2.37 (2H, m, H-1, H-9b)
- 2.15 (2H, m, H-2)
- 2.11 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz, H-4' Sen)

## EXPERIMENTAL

2.05 (1H, dd,  $J_1 = 9.5$  Hz,  $J_2 = 14.6$  Hz, H-9a)

1.85 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz, H-15)

1.81 (3H, m, H-5' Sen)

1.24 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-13)

1.16 (3H, s, H-14)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig.18e)  $\delta$  :

S 6

C	$\delta$	Tipo de C
1	55.5	CH
2	32.2	$\text{CH}_2$
3	125.2	CH
4	146.9	C
5	50.0	CH
6	90.7	CH
7	45.5	CH
8	67.2	CH
9	43.1	$\text{CH}_2$
10	71.3	C
11	36.2	CH
12	179.2	C
13	13.4	$\text{CH}_3$
14	30.9	$\text{CH}_3$
15	18.6	$\text{CH}_3$
1'	166.6	C
2'	127.2	C
3'	139.3	CH

## EXPERIMENTAL

4'	15.7	CH <sub>3</sub>
5'	20.3	CH <sub>3</sub>
<hr/>		
S7		
C	$\delta$	Tipo de C
<hr/>		
1	55.5	CH
2	32.2	CH <sub>2</sub>
3	125.2	CH
4	146.9	C
5	50.0	CH
6	90.7	CH
7	45.5	CH
8	66.3	CH
9	43.2	CH <sub>2</sub>
10	71.3	C
11	36.1	CH
12	179.4	C
13	13.4	CH <sub>3</sub>
14	30.9	CH <sub>3</sub>
15	18.6	CH <sub>3</sub>
1'	168.0	C
2'	115.4	CH
3'	158.8	C
4'	27.4	CH <sub>3</sub>
5'	20.3	CH <sub>3</sub>

## EXPERIMENTAL

### Cromatografía J

600 mg de aguas madres de cristalización de A17 después de acetiladas se cromatografían en columna sobre 80 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:tertbutilmetil éter, recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:BE	Peso mg
J <sub>1</sub>	1-5	95:5	53
J <sub>2</sub>	6-13	90:10	204
J <sub>3</sub>	14-15	90:10	7
	16-18	85:15	10
	19-22	80:20	15
	23-24	60:40	15
J <sub>4</sub>	25-29	60:40	247
J <sub>5</sub>	30-31	60:40	98

La agrupación J<sub>1</sub> contiene una mezcla de acetato de  $\beta$ -sitosterol (E2a) y ácidos grasos insaturados.

Sirupo incoloro

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 30a), con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

2941, 2869, 1763, 1729, 1463, 1373, 1260, 1199, 1177, 1097, 1041, 801.

## EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 30d)  $\delta$  :

- 5.35 (1H, m, H-6)
- 4.65 (1H, m, H-3a)
- 2.30 (1H, m, H-4b)
- 2.20 (1H, m, H-4a)
- 2.02 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ )
- 1.05 (3H, s, H-19)
- 0.90 (3H, d,  $J = 6$  Hz, H-21)
- 0.87 (3H, d,  $J = 6$  Hz, H-26)\*
- 0.85 (3H, d,  $J = 6$  Hz, H-27)\*
- 0.70 (3H, s, H-18)

(\*) señales intercambiables entre sí.

La agrupación  $J_2$  está constituida por (PA1a)

En la agrupación  $J_3$  se identifica una mezcla de *eritro*-5-(1-acetoxi-2-angeloiloxipropil)-1,2 - metilendioxi-3-metoxi-benceno (FP11) y *treo*-5-(1-acetoxi-2-angeloiloxipropil)-1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno (FP10) en proporción 2:1.

Sirupo incoloro

$[\alpha]_D = -2.7^\circ$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 9a) con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  :

2959, 2931, 2874, 1726, 1634, 1509, 1454, 1376, 1274, 1232, 1135, 1073, 1041, 981.

## EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 9b) con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ ) :

208 (16557)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 9c) m/z (int. rel.) :

350 (2), 290 (0.3), 250 (20), 208 (45), 181 (100), 179 (10), 153 (8), 123 (9), 83 (36), 55 (27), 43 (30).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 9d)  $\delta$  :

### FP10

6.55 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz, H-4)

6.52 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz, H-6)

6.03 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.4$  Hz, H-3" Ang)

5.96 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )

5.68 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-1')

5.27 (1H, dq,  $J_1 = 6.4$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz, H-2')

3.88 (3H, s, OMe)

2.03 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ )

1.95 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4" Ang)

1.85 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5" Ang)

1.23 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-3')

### FP11

6.56 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz, H-4)

6.53 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz, H-6)

## EXPERIMENTAL

- 6.03 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.4$  Hz, H-3" Ang)
- 5.95 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)
- 5.82 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz, H-1')
- 5.23 (1H, dq,  $J_1 = 4.7$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz, H-2')
- 3.88 (3H, s, OMe)
- 2.11 (3H, s, COCH<sub>3</sub>)
- 1.91(3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4" Ang)
- 1.82 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5" Ang)
- 1.12 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-3')

La agrupación J<sub>4</sub> contiene una mezcla de S5, S6 y S7.

La agrupación J<sub>5</sub> está formada por una mezcla de S6 y S7 en proporción 1:3.

## ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>18</sub> y A<sub>19</sub>

### Cromatografía K

La AGRUPACION A<sub>18</sub> (767 mg) se cromatografía en columna sobre 80 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano :tert-butilmetil èter, recogiendo fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:BE	Peso mg
	1-6	95:5	—
	7-15	93:7	—

## EXPERIMENTAL

	16-21	90:10	10
K <sub>1</sub>	22-24	90:10	193
K <sub>2</sub>	25-31	90:10	200

---

La agrupación K<sub>1</sub> se cristaliza en hexano:tert-butilmetil éter (1:1). Los cristales se identifican como una mezcla de S6 y S7 en proporción 1:1.

La agrupación K<sub>2</sub> (200 mg) y la AGRUPACION A<sub>19</sub> (227 mg) se reúnen y saponifican con KOH/MeOH 2N (15 ml). La saponificación se efectúa a reflujo durante 1 h. Después de la manipulación usual se obtienen 124 mg de fracción neutra y 227 mg de fracción ácida.

La *fracción ácida* se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añaden 20 mg de ácido p-toluensulfónico y se deja a temperatura ambiente durante 90 minutos. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente bajo presión reducida obteniéndose un producto siruposo donde se identifican ácido angélico, ácido senecioico y 1

La *fracción neutra* se cromatografía en columna sobre 15 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano : tert-butilmetil éter, recogiendo fracciones de 50 ml.

Fracción	Eluyente H:BE	Peso mg
1	90:10	—
2-4	80:20	10
5-7	80:20	90
8-10	80:20	12
11-12	78:22	7

---

Las fracciones 5-7 se cristalizan en MeOH. Los cristales se identifican como una mezcla de lup-20(29)-en- 3b- ol (lupeol, T1) y 1-(1-hidroxipropil) -3,4-meti-



## EXPERIMENTAL

**lendioxi-2,5-dimetoxibenceno (FP12) en proporción 1:1**

Producto cristalino

$[\alpha]_D = +2.86^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (CHCl<sub>3</sub>), (fig. 10a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

3403, 2935, 1720, 1638, 1494, 1452, 1376, 1222, 1187, 1139, 1047.

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 10d)  $\delta$  :

**Lup-20(29)-en-3 $\beta$ -ol (T1)**

4.55-4.70 (2H, m, C=CH<sub>2</sub>)

3.05-3.35 (1H, m, H-3)

1.65 (3H, sa, C=C-CH<sub>3</sub>)

0.75-1.20 (18H, 6Me)

**1-(1-hidroxiopropil)-3,4-metilendioxi-2,5-dimetoxibenceno (FP12)**

6.50 (1H, s, H-6)

5.95 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)

4.75 (1H, t, J = 7 Hz, H-1')

3.90 (3H, s, OMe)

3.85 (3H, s, OMe)

La mezcla T1+FP12 se acetila con Ac<sub>2</sub>O/Piridina siguiendo el procedimiento general descrito, obteniéndose 78 mg de producto crudo de reacción.

## EXPERIMENTAL

Producto siruposo blanco

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 11a) con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  :

2933, 2871, 1734, 1641, 1611, 1497, 1452, 1431, 1370, 1243, 1143, 1050, 980, 885, 804.

ANALISIS COMBINADO DE CROMATOGRAFIA DE GASES/ESPECTROMETRIA DE MASAS

**1-(1-acetoxipropil)-3,4-metiléndioxi-2,5-dimetoxibenceno (FP12a)**

$T_R = 15.62$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 11c),  $m/z$  (int. rel.) :

282 (43), 253 (6), 223 (42), 211 (100), 195 (12), 193 (15.5), 163 (9), 153 (8), 125 (9), 77 (6.5), 43 (25.5).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 11d)  $\delta$  :

**Acetil lupeol (T1a)**

4.50-4.75 (2H, m,  $\text{C}=\text{CH}_2$ )

4.25-4.50 (1H, m, H-3)

2.02 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ )

1.65 (3H, sa,  $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ )

0.80-1.25 (18H, 6Me)

## EXPERIMENTAL

### FP12a

6.45 (1H, s, H-6)  
5.95 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)  
5.95 (1H, t, J = 7 Hz, H-1')  
3.90 (3H, s, OMe)  
3.85 (3H, s, OMe)  
2.00 (3H, s, COCH<sub>3</sub>)

### ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>20</sub>

La AGRUPACION A<sub>20</sub> (569 mg) se cristaliza en hexano : tert-butilmetil éter (1:1). Los cristales (300 mg) se identifican como una mezcla de 8 $\alpha$ -angeloiloxi-2-oxo-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H-guai-1(10),3,7(11)-trien-6,12-olida(S8,shairidina) y 2-oxo-8 $\alpha$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H, 6 $\alpha$ H-guai-1(10),3,7(11)-trien-6,12-olida (S9), en proporción 4:1.

Mezcla cristalina

$[\alpha]_D = 1.3^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (CHCl<sub>3</sub>), (fig. 27a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> :

3006, 2961, 2928, 2861, 1759, 1717, 1687, 1644, 1617, 1438, 1323, 1306, 1290, 1254, 1212, 1195, 1143, 1123, 1099, 1070, 1031.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 27b) con absorciones a  $\lambda$  en nm (e) :

253.8 (5612), 220 (8012).

## EXPERIMENTAL

### ANALISIS COMBINADO DE CROMATOGRAFIA DE GASES/ESPECTROMETRIA DE MASAS.

**S 8**

$T_R = 20.02$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico),(fig. 27c), m/z (int. rel.) :

342 (6), 259 (1), 242 (78), 227 (59), 199 (84), 186 (54), 171 (32), 159 (6), 158 (6), 128 (18), 115 (13), 83 (100), 55 (69).

**S 9**

$T_R = 19.88$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 27c'), m/z (int. rel.) :

342 (3), 242 (50), 227 (30), 199 (39.5), 186 (26), 171 (17), 159 (2.5), 158 (4), 128 (9), 115 (8), 83 (100), 55 (27).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 27d)  $\delta$  :

**S 8**

6.28 (1H, qq,  $J_1 = 1.4$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz, H-3' Ang)

6.24 (1H, m, H-3)

5.50 (1H, da,  $J = 11.8$  Hz, H-8)

4.45 (1H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 10.5$  Hz, H-6)

3.09 (1H, da,  $J = 10.4$  Hz, H-5)

2.85 (1H, dd,  $J_1 = 11.7$  Hz,  $J_2 = 13.1$  Hz, H-9b)

2.48 (3H, sa, H-13)

EXPERIMENTAL

- 2.43 (1H, dd,  $J_1 = 2.1$  Hz,  $J_2 = 13.3$  Hz, H-9a)  
 2.31 (6H, sa, H-14, H-15)  
 2.03 (3H, dq,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4' Ang)  
 1.95 (3H, m, H-5' Ang)

S9

- 6.24 (1H, m, H-3)  
 5.73 (1H, m, H-2' Sen)  
 5.44 (1H, da,  $J = 11.8$  Hz, H-8)  
 4.42 (1H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 10.5$  Hz, H-6)  
 3.09 (1H, da,  $J = 10.4$  Hz, H-5)  
 2.78 (1H, dd,  $J_1 = 11.7$  Hz,  $J_2 = 13.7$  Hz, H-9b)  
 2.46 (3H, sa, H-13)  
 2.40 (1H, dd,  $J_1 = 2.1$  Hz,  $J_2 = 13.3$  Hz, H-9a)  
 2.31 (6H, sa, H-14, H-15)  
 2.19 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-4' Sen)  
 1.95 (3H, m, H-5' Sen)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 27e)  $\delta$  :

S8

C	$\delta$	Tipo de C
1	131.3	C
2	195.0	C
3	136.0	CH
4	170.1	C

EXPERIMENTAL

5	52.1	CH
6	82.2	CH
7	158.2	C
8	68.5	CH
9	42.5	CH <sub>2</sub>
10	145.9	C
11	122.5	C
12	172.9	C
13	9.6	CH <sub>3</sub>
14	20.7	CH <sub>3</sub> *
15	20.6	CH <sub>3</sub> *
1'	166.0	C
2'	126.4	C
3'	141.3	CH
4'	16.0	CH <sub>3</sub>
5'	20.0	CH <sub>3</sub> *

(\*) señales intercambiables entre sí.

S9

C	$\delta$	Tipo de C
1	131.3	C
2	195.0	C
3	136.0	CH
4	170.1	C
5	52.0	CH
6	82.2	CH

EXPERIMENTAL

7	158.4	C
8	67.8	CH
9	42.5	CH <sub>2</sub>
10	146.0	C
11	122.8	C
12	173.0	C
13	9.7	CH <sub>3</sub>
14	20.7	CH <sub>3</sub> *
15	20.6	CH <sub>3</sub> *
1'	164.6	C
2'	114.5	CH
3'	160.7	C
4'	27.7	CH <sub>3</sub>
5'	20.0	CH <sub>3</sub> *

---

(\*) señales intercambiables entre sí

ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>21</sub>

Cromatografía L

La AGRUPACION A<sub>21</sub> (671 mg) se cromatografía en columna sobre 50 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano : tert-butilmetil èter, recogiendo fracciones de 50 ml.

## EXPERIMENTAL

Agrupación	Fracción	Eluyente H:BE	Peso mg
	1-10	95:5	—
	11-45	90:10	45
	46-51	80:20	30
L <sub>1</sub>	52-60	80:20	138
L <sub>2</sub>	61-65	80:20	98
	66-69	70:30	145
L <sub>3</sub>	70-72	70:30	97
	73-80	60:40	10

-La agrupación L<sub>1</sub> está formada por una mezcla de S8 y S9 en proporción 1:1.

La agrupación L<sub>2</sub> se cristaliza en tert-butil- metil éter. Los cristales (216 mg) se identifican como una mezcla de 8 $\beta$ -angeloiloxi-2-oxo-5 $\beta$ H, 6 $\alpha$ H-guai-1(10), 3,7(11)-trien-6,12-olida (S10) y 2-oxo-8 $\beta$  - senecioiloxi - 5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H - guai-1(10),3,7(11)- trien-6,12-olida (S11) en proporción 1:1.

Mezcla cristalina

$[\alpha]_D = +29.7^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (CHCl<sub>3</sub>), (fig. 28a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>:

2956, 2926, 1766m 1717, 1688, 1644, 1619, 1438, 1378, 1317, 1255, 1141, 1096, 1046, 1015, 861



## EXPERIMENTAL

### ANALISIS COMBINADO DE CROMATOGRAFIA DE GASES/ESPECTROMETRIA DE MASAS.

#### S10

$T_R = 23.84$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 28c), m/z (int. rel.) :

342 (18), 242 (41), 199 (34), 186 (19), 185 (11), 171 (17), 141 (13), 128 (16), 115 (16), 91 (23), 83 (100), 55 (23).

#### S11

$T_R = 23.34$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 28c'), m/z (int. rel.) :

342 (21), 281 (0.6), 242 (61), 242 (92), 199 (82), 186 (44), 171 (45.5), 141 (40), 128 (50), 115 (43), 91 (49.5), 83 (98), 55 (100).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 28d)  $\delta$  :

#### S10

6.18 (1H, dq,  $J = 1.3$  Hz, H-3)

6.09 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-3' Ang)

6.05 (1H, dd,  $J_1 = 1.1$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz, H-8)

4.51 (1H, ddq,  $J_1 = J_2 = 1.8$  Hz,  $J_3 = 10.6$  Hz, H-6)

3.09 (1H, da,  $J = 10.5$  Hz, H-5)

2.77 (1H, dd,  $J_1 = 6.3$  Hz,  $J_2 = 14.5$  Hz, H-9b)

2.61 (1H, da,  $J = 14.4$  Hz, H-9a)

2.39 (3H, s, H-14)\*

## EXPERIMENTAL

- 2.29 (3H, s, H-15)\*
- 1.99 (3H, d, J = 1.9 Hz, H-13)
- 1.88 (3H, dq, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 7.3 Hz, H-4' Ang)
- 1.76 (3H, dq, J = 1.5 Hz, H-5' Ang)

(\*) señales intercambiables entre sí.

### S11

- 6.18 (1H, dq, J = 1.3 Hz, H-3)
- 6.00 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 1.0 Hz, J<sub>2</sub> = 6.2 Hz, H-8)
- 5.55 (1H, dq, J = 1.3 Hz, H-2' Sen)
- 4.51 (1H, ddq, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.8 Hz, J<sub>3</sub> = 10.6 Hz, H-6)
- 3.08 (1H, da, J = 10.6 Hz, H-5)
- 2.73 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 6.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.5 Hz, H-9b)
- 2.58 (1H, da, J = 14.4 Hz, H-9a)
- 2.39 (3H, s, H-14)\*
- 2.29 (3H, s, H-15)\*
- 2.09 (3H d, J = 1.3 Hz, H-4' Sen)
- 1.97 (3H, d, J = 1.8 Hz, H-13)
- 1.85 (3H, d, J = 1.3 Hz, H-5' Sen)

(\*) señales intercambiables entre sí.

ESPECTRO DE <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 28e) δ :

### S10

C	δ	Tipo de C
1	130.7	C

EXPERIMENTAL

2	194.9	C
3	135.9	CH
4	169.9	C
5	52.5	CH
6	81.3	CH
7	156.8	C
8	65.0	CH
9	39.2	CH <sub>2</sub>
10	147.1	C
11	126.5	C*
12	172.6	C
13	8.9	CH <sub>3</sub>
14	22.3	CH <sub>3</sub>
15	20.4	CH <sub>3</sub> **
1'	166.3	C
2'	126.6	C*
3'	140.6	CH
4'	15.8	CH <sub>3</sub>
5'	19.8	CH <sub>3</sub> **

(\*) y (\*\*) Señales intercambiables entre sí.

S11

C	$\delta$	Tipo de C
---	----------	-----------

1	130.6	C
2	195.2	C

## EXPERIMENTAL

3	135.9	CH
4	170.0	C
5	52.5	CH
6	81.3	CH
7	157.1	C
8	64.2	CH
9	39.2	CH <sub>2</sub>
10	147.3	C
11	126.3	C
12	172.7	C
13	8.9	CH <sub>3</sub>
14	22.3	CH <sub>3</sub>
15	20.4	CH <sub>3</sub> *
1'	165.0	C
2'	114.6	CH
3'	159.6	C
4'	27.4	CH <sub>3</sub>
5'	19.8	CH <sub>3</sub> *

---

(\*) señales intercambiables entre sí.

La agrupación L<sub>3</sub> está constituida por mezclas irresolubles.

## ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>22</sub>

### Cromatografía M

La AGRUPACION A<sub>22</sub> (2.586 g) se cromatografió en co-lumna sobre 230

## EXPERIMENTAL

g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano : tert-butilmetil éter, recogién dose fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:BE	Peso mg
	1-36	80:20	107
	37-45	75:25	110
	46-48	73:27	30
M1	49-60	70:30	156
M2	61-66	70:30	628
M3	67-79	70:30	957
M4	80-93	50:50	261

La agrupación  $M_1$  está constituida por una mezcla de S8 y S9 en proporción 1:1.

La agrupación  $M_2$  está formada por una mezcla de S10 y S11 en proporción 2:1.

En la agrupación  $M_3$  se identifican además de S10 y S11,  $8\alpha$ -angeloiloxi - 2 -oxo- $5\beta$ H, $6\alpha$ H, $7\alpha$ H, $11\alpha$ H-guai-1(10),3-dien-6,12-olida (S12, Badkhyzina) y 2-oxo- $8\alpha$ -senecioil-oxi- $5\beta$ H, $6\alpha$ H, $7\alpha$ H, $11\alpha$ H-guai-1(10),3-dien-6,12-olida (10).

La agrupación  $M_4$  está compuesta por S12 y 10.

## EXPERIMENTAL

### ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>23</sub>

La AGRUPACION A<sub>23</sub> (3.064 g) se cristaliza en hexano:tert-butilmetil èter (1:1). Los cristales (2g) se identifican como S12.

Producto blanco

Pf = 128-130°

$[\alpha]_D = + 40.25^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (CHCl<sub>3</sub>), (fig. 25a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> :

2925, 1777, 1718, 1688, 1640, 1618, 1437, 1378, 1255, 1230, 1181, 1153,  
1087, 1039, 860.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 25b) con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ ) :

253 (5904), 223 (4651)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 25c), m/z (int. rel.) :

344 (8), 244 (19), 200 (16), 171 (46), 143 (20), 128 (33), 83 (100), 55 (72).

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 25d)  $\delta$  :

6.10 (1H, qq, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 7.3 Hz, H-3' Ang)

6.09 (1H, m, H-3)

5.43 (1H, ddd, J<sub>1</sub> = 3.7 Hz, J<sub>2</sub> = 9.5 Hz, J<sub>3</sub> = 10.5 Hz, H-8)

4.39 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 8.2 Hz, J<sub>2</sub> = 10.6 Hz, H-6)

3.54 (1H, da, J = 10.9 Hz, H-5)

## EXPERIMENTAL

- 3.04 (1H, dt,  $J_1 = J_2 = 8.4$  Hz,  $J_3 = 10.5$  Hz, H-7)  
 2.87 (1H, dd,  $J_1 = 3.7$  Hz,  $J_2 = 18.4$  Hz, H-9b)  
 2.78 (1H, dq,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 8.4$  Hz, H-11)  
 2.46 (1H, dd,  $J_1 = 9.4$  Hz,  $J_2 = 18.3$  Hz, H-9a)  
 2.21 (3H, sa, H-14)  
 2.19 (3H, sa, H-15)  
 1.93 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4' Ang)  
 1.82 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5' Ang)  
 1.28 (3H, d,  $J = 7.7$  Hz, H-13)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 25e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	129.7	C
2	195.1	C
3	139.8	CH
4	169.7	C
5	48.9	CH
6	80.6	CH
7	37.1	CH
8	67.0	CH
9	43.4	$\text{CH}_2$
10	145.1	C
11	45.0	CH
12	177.9	C
13	13.1	$\text{CH}_3$
14	19.5	$\text{CH}_3^*$
15	20.3	$\text{CH}_3^*$

## EXPERIMENTAL

1'	166.5	C
2'	126.9	C
3'	135.2	CH
4'	15.7	CH <sub>3</sub>
5'	20.0	CH <sub>3</sub>

---

(\*) señales intercambiables entre sí.

## ESTUDIO DE LA AGRUPACION A<sub>24</sub>

### Cromatografía N

La AGRUPACION A<sub>24</sub> (1.806 g) se cromatografía en columna sobre 120 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano : tert-butilmetil éter, recogándose fracciones de 50 ml.

Agrupación	Fracción	Eluyente H:BE	Peso mg
	1-12	90:10	—
	13-21	80:20	—
	22-32	75:25	—
N <sub>1</sub>	33-48	60:40	74
	49-73	50:50	234
	74-75	40:60	—
N <sub>2</sub>	76-87	40:60	174
N <sub>3</sub>	88-92	20:80	165



93-95

0:100

79

La agrupación N<sub>1</sub> está formada por mezclas irresolubles.

La agrupación N<sub>2</sub> se somete a una CCFP. Se eluye con una mezcla de hexano : tert-metilbutil éter (30:70), obteniéndose 180 mg de **10β-acetoxi-8α-angeloiloxi-3β-hidroxi-1βH,6αH,7αH,11αH-guai-4-en-6,12-olida (S13)**.

Solido blanco cristalino

P.f. = 171°6' [H:BE:M(8:2:1)]

[α]<sub>D</sub> = -31.7° (c1, CHCl<sub>3</sub>, Lámpara de Hg 405)

ESPECTRO DE IR (CHCl<sub>3</sub>), (fig. 22a) con absorciones a ν en cm<sup>-1</sup>:

3457, 2982, 2927, 1767, 1719, 1646, 1452, 1378, 1256, 1152, 1075, 1043, 1020, 849.

ESPECTRO DE UV (MEOH), (fig. 22b) con absorciones a λ en mμ (ε):

208.8 (13648)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 22c), m/z (int. rel):

359 (0.5), 355 (0.5), 341 (0.7), 281 (2), 263 (5), 246 (24), 231 (14), 228 (17), 173 (34), 148 (82), 83 (95), 55 (100).

ESPECTRO DE <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (fig. 22d) δ:

## EXPERIMENTAL

- 6.02 (1H, qq,  $J_1 = 1.4$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-3' Ang)  
 5.31 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-6)  
 5.18 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz, H-8)  
 4.71 (1H, ta,  $J = 6.4$  Hz, H-3)  
 3.19 (1H, da,  $J = 8.7$  Hz, H-1)  
 2.95 (1H, dq,  $J_1 = J_2 = 7.6$  Hz, H-11)  
 2.78 (1H, ddd,  $J_1 = 6.2$  Hz,  $J_2 = 7.8$  Hz,  $J_3 = 10.1$  Hz, H-7)  
 2.58 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz, H-9b)  
 2.53 (1H, dd,  $J_1 = 6.4$  Hz,  $J_2 = 13.6$  Hz, H-2b)  
 2.04 (3H, s, H-2" Ac)  
 1.91 (3H, dq,  $J_1 = 1.4$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4' Ang)  
 1.80 (6H, m, H-15, H-5' Ang)  
 1.69 (1H, dd,  $J_1 = 9.6$  Hz,  $J_2 = 15.4$  Hz, H-9a)\*  
 1.67 (1H, ddd,  $J_1 = 6.4$  Hz,  $J_2 = 8.7$  Hz,  $J_3 = 13.6$  Hz, H-2a)\*  
 1.34 (3H, s, H-14)  
 1.16 (3H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-13)

(\*) ambas señales están solapadas.

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 22e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	49.8	CH
2	37.7	$\text{CH}_2$
3	75.2	CH
4	148.5	C
5	131.2	C
6	79.1	CH

## EXPERIMENTAL

7	48.4	CH
8	66.3	CH
9	43.9	CH <sub>2</sub>
10	84.1	C
11	39.8	CH
12	178.2	C
13	11.2	CH <sub>3</sub>
14	21.8	CH <sub>3</sub>
15	20.3	CH <sub>3</sub>
1'	166.1	C
2'	127.3	C
3'	138.9	CH
4'	15.8	CH <sub>3</sub>
5'	20.3	CH <sub>3</sub>
1''	171.1	C
2''	22.8	CH <sub>3</sub>

---

La agrupación N<sub>3</sub> se somete a CCFP . Se eluye con una mezcla de hexano:tert-butilmetil éter (30:70), obteniéndose 74 mg de S13.

**CORRELACION QUIMICA ENTRE 10 $\beta$ -acetoxi-8 $\alpha$ -angeloiloxi-slov-3-en-6,12-olida (S2) y 8 $\alpha$ -angeloiloxi-2-oxo-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H, 7 $\alpha$ H, 11 $\alpha$ H -guai-1(10),3-dien-6,12-olida (S12).**

*Preparación de S12 a partir de S2*

S2 (100 mg, 0.28 mmol) se disuelve en 3.5 ml de CCl<sub>4</sub> y se refluje durante 8 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub> con 4.9 ml de HOAc, 0.25 ml de Ac<sub>2</sub>O y 2 ml de una solución de tert-butil cromato 1N\*. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se le añaden

## EXPERIMENTAL

389 mg de ácido oxálico en 3.3 ml de agua, agitándose durante 1 hora. Transcurrido éste tiempo se separa la fase orgánica casi incolora, se lava con agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un producto sólido que se identifica como **S12**.

\* La solución de tert-butil cromato 1N se prepara disolviendo 1.36 mg de  $\text{CrO}_3$  en 4 ml de t-BuOH con enfriamiento, se diluye con 12 ml de  $\text{CCl}_4$ , se lava bien con agua y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ .

*Preparación de 8 $\alpha$ -angeloiloxi-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H,11 $\alpha$ H-guai-1(10),3-dien-6,12-olida (6) a partir de S2.*

**S2** (400 mg, 1.02 mmol) se disuelve en 16 ml de  $\text{C}_6\text{H}_6$  y se calienta suavemente, sin llegar a la temperatura de ebullición, con 20 mg de ácido tósico durante 10 minutos. Transcurrido éste tiempo se neutraliza con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  separándose dos capas. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen 273 mg de producto crudo de reacción constituido mayoritariamente por **6**.

Producto siruposo

$[\alpha]_D = +51.7^\circ$  (c1,  $\text{CDCl}_3$ )

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 26a) con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  :

2975, 2946, 1774, 1708, 1645, 1256, 1231, 1158, 1083, 1042, 851.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 26b) con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ ) :

216.3 (273638)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 26c) m/z (int. rel.) :

EXPERIMENTAL

330 (0.5), 230 (49), 215 (15), 181 (21), 157 (100), 156 (26), 132 (23), 105 (37), 91 (22), 83 (86), 55 (64).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 26d)  $\delta$  :

6.09 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-3' Ang)  
 5.49 (1H, m, H-3)  
 5.43 (1H, ddd,  $J_1 = 3.7$  Hz,  $J_2 = J_3 = 10.1$  Hz, H-8)  
 4.43 (1H, dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 10.7$  Hz, H-6)  
 3.46 (1H, da,  $J = 10.9$  Hz, H-5)  
 3.01 (1H, dt,  $J_1 = J_2 = 8.7$  Hz,  $J_3 = 10.3$  Hz, H-7)  
 2.95 (2H, m, H-2)  
 2.76 (1H, dq,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 8.7$  Hz, H-11)  
 2.64 (1H, m, H-9b)  
 2.32 (1H, m, H-9a)  
 1.96 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-4' Ang)  
 1.85 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5' Ang)  
 1.83 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-15)  
 1.61 (3H, sa, H-14)  
 1.28 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-13)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 26e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	125.1	C
2	37.9	$\text{CH}_2$
3	126.1	CH

## EXPERIMENTAL

4	140.6	C
5	52.1	CH
6	83.0	CH
7	37.4	CH
8	68.8	CH
9	41.1	CH <sub>2</sub>
10	133.8	C
11	45.6	CH
12	179.0	C
13	13.4	CH <sub>3</sub>
14	21.5	CH <sub>3</sub> *
15	17.7	CH <sub>3</sub> *
1'	166.9	C
2'	127.5	C
3'	139.2	CH
4'	15.8	CH <sub>3</sub>
5'	20.5	CH <sub>3</sub>

---

(\*) señales intercambiables entre sí.

### *Oxidación de 6 con DMP. CrO<sub>3</sub>*

3,5-Dimetilpirazol (337 mg, 3.5 mmol) se adiciona a una suspensión de CrO<sub>3</sub> (350 mg, 3.5 mmol) en 12 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón durante 15 minutos. A la solución roja oscura resultante se le adiciona rápidamente una solución de **6** (380 mg, 1.15 mmol) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Transcurrido éste tiempo, se elimina el disolvente bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se extrae con éter (30 ml). Se filtra y se evapora el disolvente rindiendo un crudo de reacción que no contiene el producto deseado **S12**.

### *Oxidación de 6 con CrO<sub>3</sub>/t-BuOOH*

## EXPERIMENTAL

1.7 ml de una solución de t-BuOOH 3M en isooctano se adicionan rápidamente a una suspensión de CrO<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mg/3 ml). A la mezcla resultante se le añade rápidamente una solución de **6** (250 mg, 0.75 mmol.) en 1.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se filtra a través de florisil, se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un residuo dónde no se identifica el producto deseado **S12**.

**CORRELACION QUIMICA ENTRE 10β-actoxi-8α-angeloiloxi-slov-3-en-6,12-olida (S2) y 10β-acetoxi-8α-angeloiloxi-3β-hidroxi-1βH,6αH,7αH,11αH-guai-4-en-6,12-olida (S13).**

### *Preparación de S13 a partir de S2*

Una solución de **S2** (300 mg, 0.77 mmol) en 31 ml de isopropanol, a la que se añaden 5 mg de rosa de bengala, se expone a la luz solar y se agita vigorosamente durante 8 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se disuelve en 12 ml de SMe<sub>2</sub>. La solución se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. La eliminación del exceso de SMe<sub>2</sub> rinde un residuo al que se le añaden 50 ml de agua y se extrae con éter (3x20ml). La fase etérea se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose 297 mg de productos de reacción, que se cromatografían en columna sobre 25 g de silicagel. Se eluye con mezclas de hexano:tert-butilmetil éter, recogiendo fracciones de 50 ml.

Cromatografía ○

EXPERIMENTAL

Agrupación	Fracción	Eluyente H:BE	Peso mg
	1-3	75:25	—
	4-5	70:30	—
	6-9	50:50	—
	10-12	40:60	—
	13-15	30:70	—
O <sub>1</sub>	16	20:80	30
O <sub>2</sub>	17	20:80	40
O <sub>3</sub>	18-19	20:80	74
O <sub>4</sub>	20-24	20:80	150

La agrupación O<sub>1</sub> está constituida por una mezcla de 10β-acetoxi- 8α-angeloiloxi - 2α-hidroxi- slov-3-en-6,12-olida (4) y 10β-acetoxi-8α-angeloiloxi-4α-hidroxi-slov-2-en-6,12-olida (5) en proporción 1:1

Producto siruposo

$[\alpha]_D = +46.3^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 23a) con absorciones a  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> :

3460, 2927, 1773, 1715, 1646, 1454, 1378, 1258, 1150, 1086, 1017, 805, 756.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 23b) con absorciones a  $\lambda$  en nm ( $\epsilon$ ) :



218.8 (12129)

## ANALISIS COMBINADO DE CROMATOGRAFIA DE GASES /ESPECTROMETRIA DE MASAS.

 $T_R = 20.7$  min.

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 23c), m/z (int. rel.) :

328 (3.5), 228 (12), 213 (4), 199 (7), 171 (7.5), 155 (8), 143 (9.5), 129 (11), 128 (10), 115 (10), 91 (12), 83 (100), 55 (57), 43 (6).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 23d)  $\delta$  :**10 $\beta$ -acetoxi-8 $\alpha$ -angeloiloxi-2 $\alpha$ -hidroxi-slov-3-en-6,12-olida (4).**6.10 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, H-3' Ang)5.60 (1H, dq,  $J_1 = J_2 = 1.7$  Hz, H-3)5.49 (1H, ddd,  $J_1 = 2.5$  Hz,  $J_2 = J_3 = 10.9$  Hz, H-8)

4.74 (1H, m, H-2)

4.59 (1H, dd,  $J_1 = 8.5$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz, H-6)

3.02 (2H, m, H-1, H-7)

2.73 (2H, m, H-5, H-11)

2.06 (3H, s, H-2" Ac)

1.95 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-4' Ang)1.89 (3H, da,  $J = 1.0$  Hz, H-15)1.83 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5' Ang)

1.57 (3H, s, H-14)

1.31 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-13)

EXPERIMENTAL

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 23e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	57.9	CH
2	80.1	CH
3	130.0	CH
4	147.1	C
5	50.9	CH
6	77.3	CH
7	46.8	CH
8	65.8	CH
9	43.7	$\text{CH}_2$
10	82.3	C
11	36.8	CH
12	178.7	C
13	13.6	$\text{CH}_3$
14	26.2	$\text{CH}_3$
15	17.6	$\text{CH}_3$
1'	166.4	C
2'	127.3	C
3'	138.8	CH
4'	15.8	$\text{CH}_3$
5'	20.4	$\text{CH}_3$
1''	170.2	C
2''	22.5	$\text{CH}_3$

La agrupación  $\text{O}_2$  está formada por 5

## EXPERIMENTAL

Producto siruposo

$[\alpha]_D = +60.3^\circ$  (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ )

ESPECTRO DE IR (película), (fig. 24a) con absorciones a  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  :

3590, 1770, 1724, 1645, 1255, 1176, 1148, 1085, 1044, 1016, 694.

ESPECTRO DE UV (MeOH), (fig. 24b) con absorciones a  $\lambda$  en  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$ ) :

218.8 (4368)

ESPECTRO DE MASAS (impacto electrónico), (fig. 24c)  $m/z$  (int. rel.) :

281 (4.5), 251 (25), 228 (56), 184 (9), 155 (33), 83 (49), 55 (100), 43 (18).

ESPECTRO DE  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig. 24d)  $\delta$  :

6.09 (1H, qq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-3' Ang)

5.81 (1H, dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 5.9$  Hz, H-3)

5.74 (1H, dd,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $J_2 = 5.9$  Hz, H-2)

5.43 (1H, ddd,  $J_1 = 2.6$  Hz,  $J_2 = J_3 = 11.2$  Hz, H-8)

4.87 (1H, dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 12.8$  Hz, H-6)

3.83 (1H, dta,  $J_1 = 2.2$  Hz,  $J_2 = 10.5$  Hz, H-1)

3.10 (1H, dt,  $J_1 = J_2 = 9.1$  Hz,  $J_3 = 11.1$  Hz, H-7)

2.76 (2H, m, H-9b, H-11)

2.63 (1H, dd,  $J_1 = 10.5$  Hz,  $J_2 = 12.7$  Hz, H-5)

2.08 (1H, dd,  $J_1 = 11.3$  Hz,  $J_2 = 15.9$  Hz, H-9a)

2.00 (3H, s, H-2" Ac)

EXPERIMENTAL

1.95 (3H, dq,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, H-4' Ang)

1.83 (3H, dq,  $J = 1.5$  Hz, H-5' Ang)

1.49 (3H, s H-15)

1.40 (3H, s, H-14)

1.31 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-13)

ESPECTRO DE  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (fig.24e)  $\delta$  :

C	$\delta$	Tipo de C
1	53.0	CH**
2	130.4	CH
3	139.2	CH*
4	82.3	C
5	54.2	CH**
6	77.3	CH
7	46.3	CH
8	66.4	CH
9	43.9	CH <sub>2</sub>
10	85.5	C
11	36.4	CH
12	178.6	C
13	13.8	CH <sub>3</sub>
14	24.8	CH <sub>3</sub>
15	25.7	CH <sub>3</sub>
1'	166.4	C
2'	127.2	C
3'	139.0	CH*
4'	15.8	CH <sub>3</sub>

## EXPERIMENTAL

5'	20.4	CH <sub>3</sub>
1''	170.1	C
2''	22.4	CH <sub>3</sub>

---

(\*\*) y (\*) señales intercambiables entre sí.

En la agrupación O<sub>3</sub> se identifica una mezcla de 5 y S13 en proporción 1:1.

La agrupación O<sub>4</sub> está compuesta por S13.



## 5. ESPECTROS





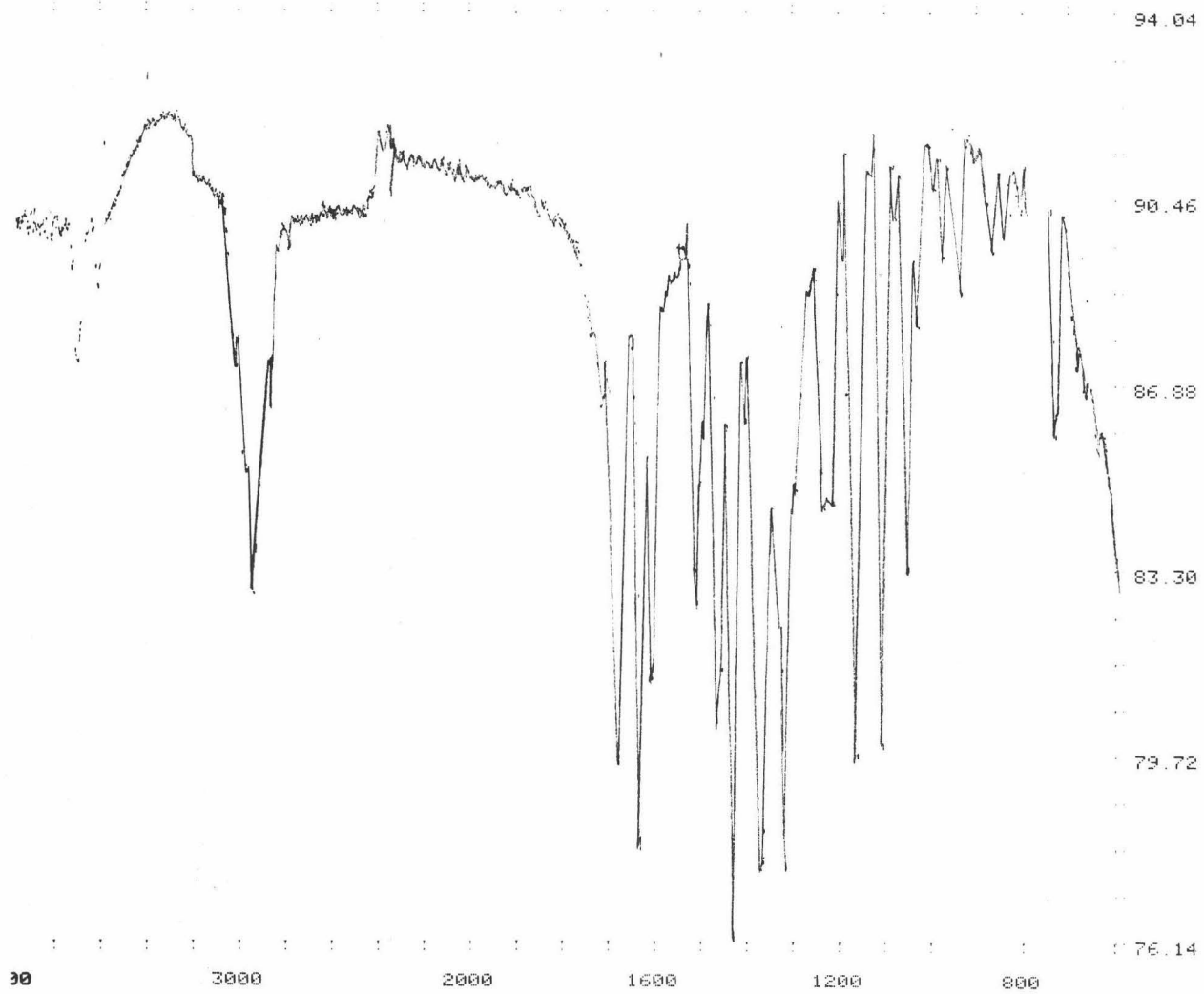


Figura 1a. Espectro de IR de FP5

ESPECTROS

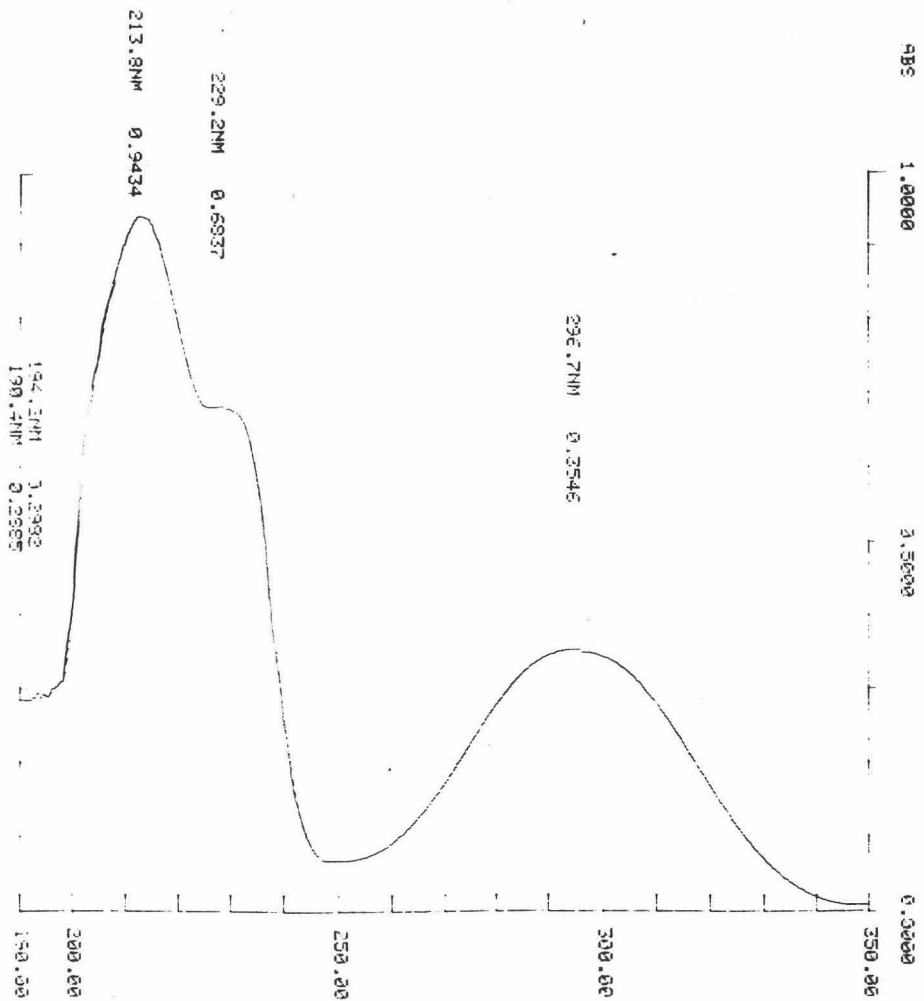


Figura 1b. Espectro de UV de FP5

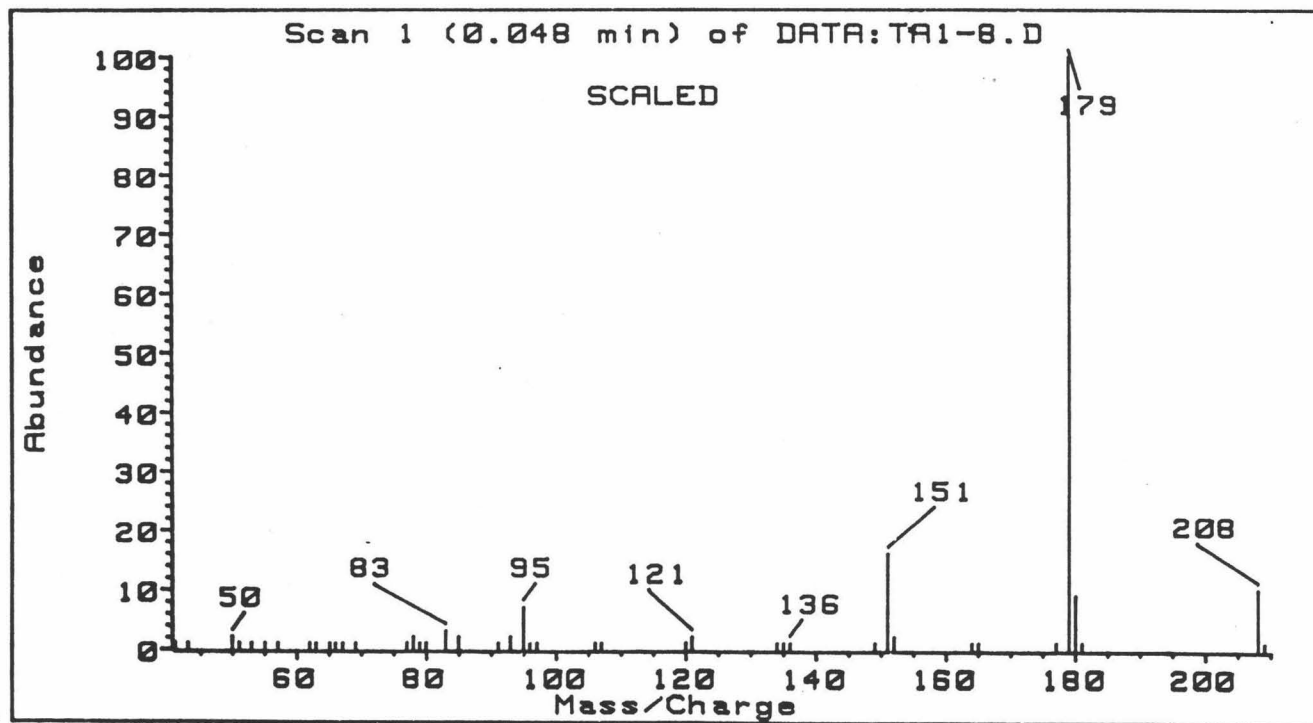


Figura 1c. Espectro de Masas de FP5

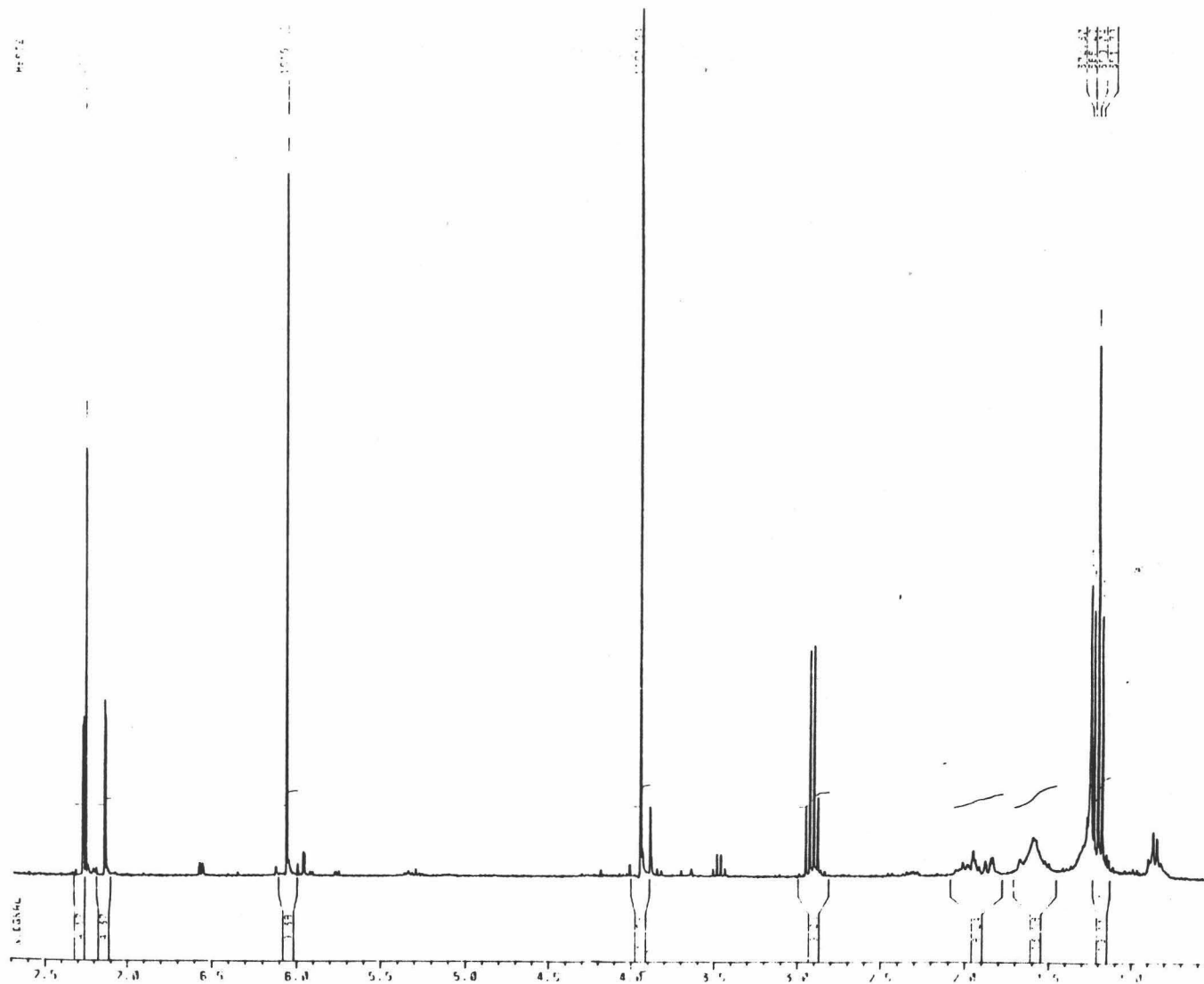


Figura 1d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de FP5

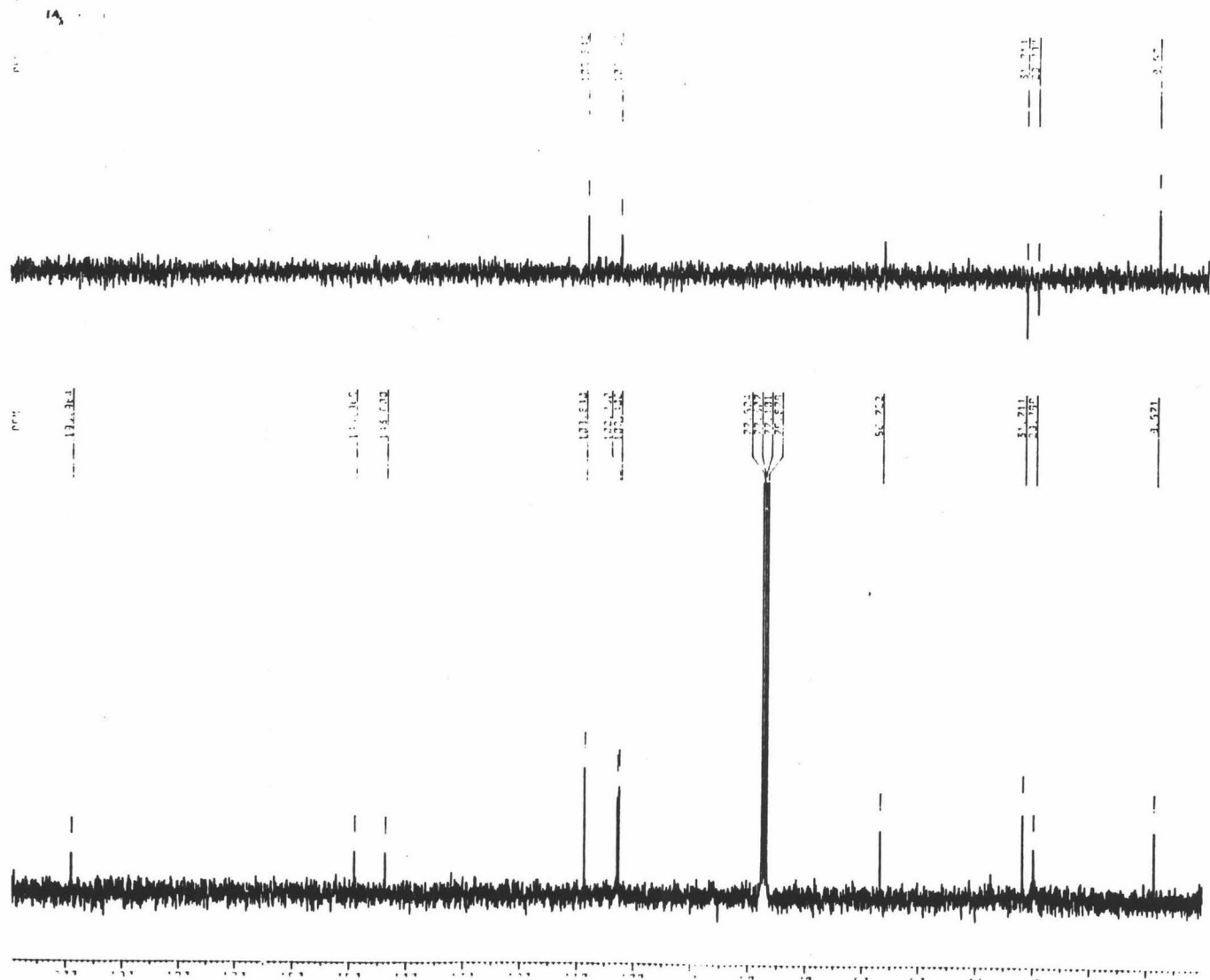


Figura 1e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de FP5

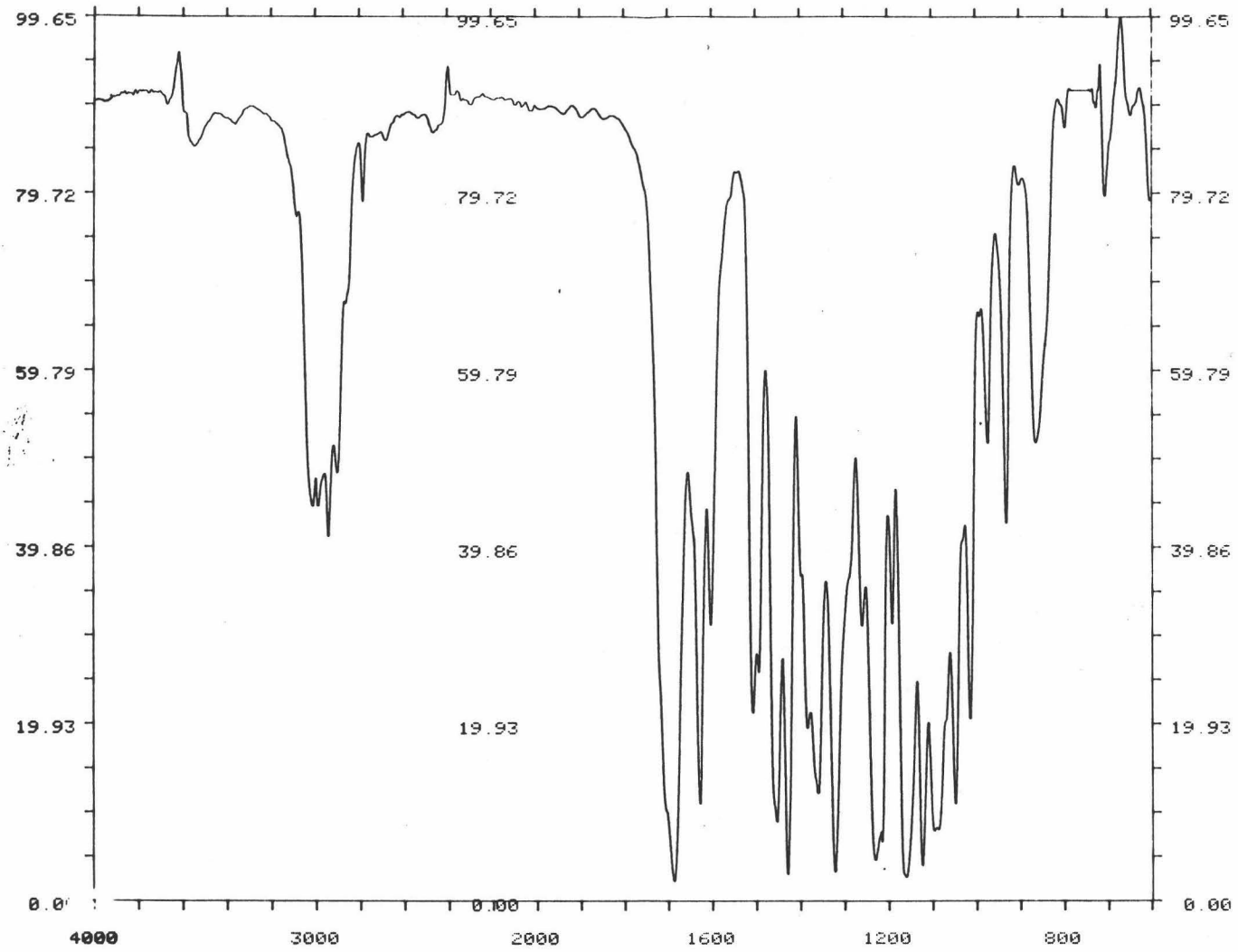


Figura 2a. Espectro de IR de FP6

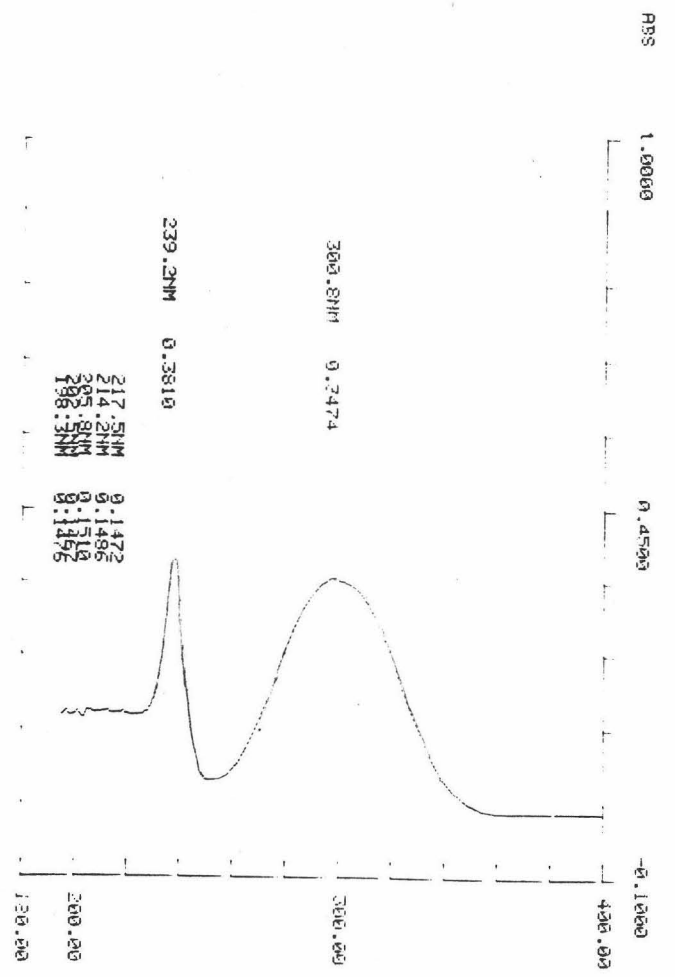


Figura 2b. Espectro de UV de FP6

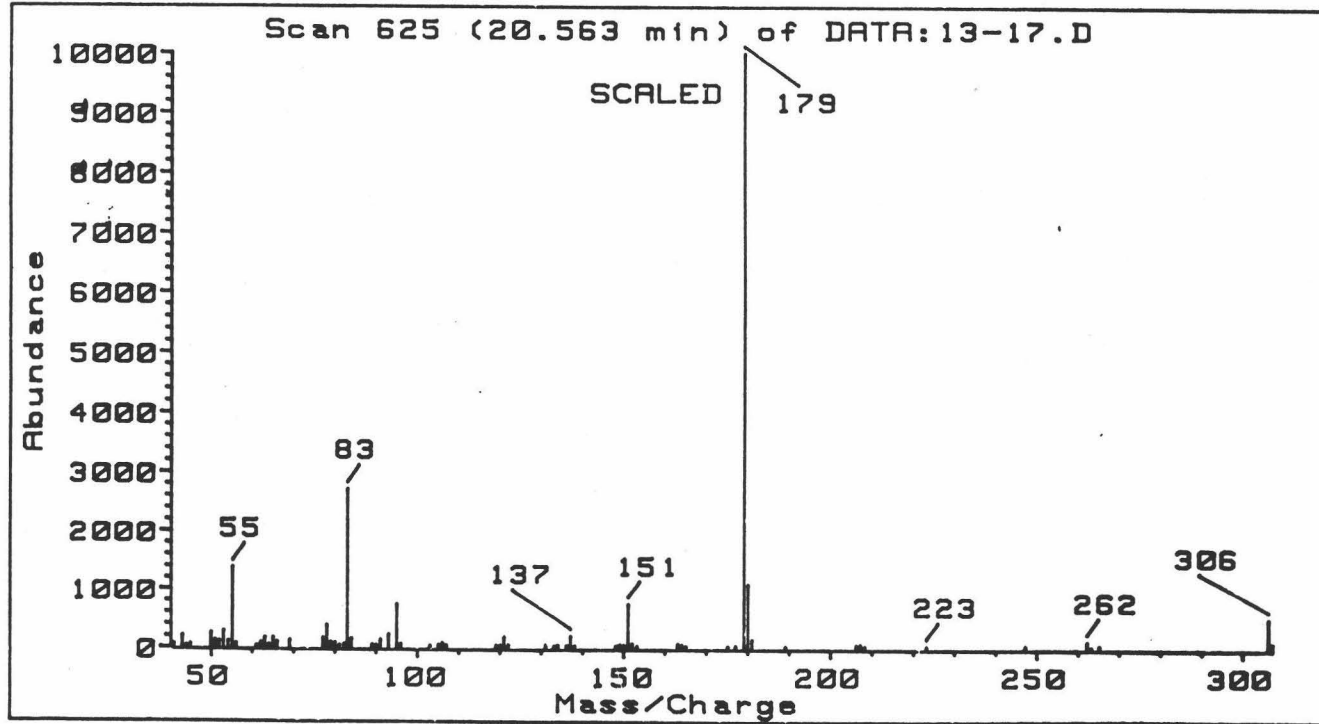


Figura 2c. Espectro de Masas de FP6



50L100-R/AB16.9

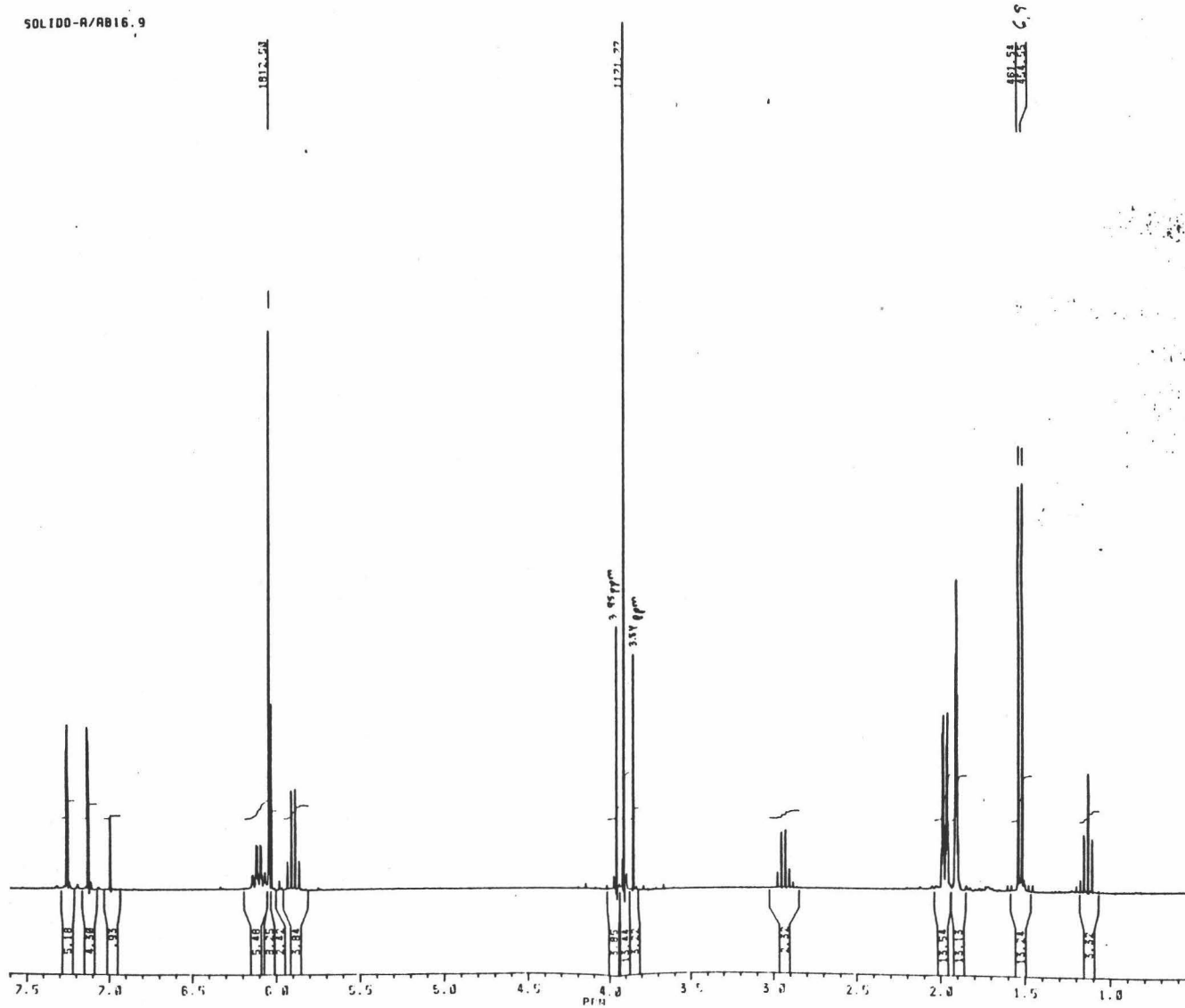


Figura 2d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de FP6

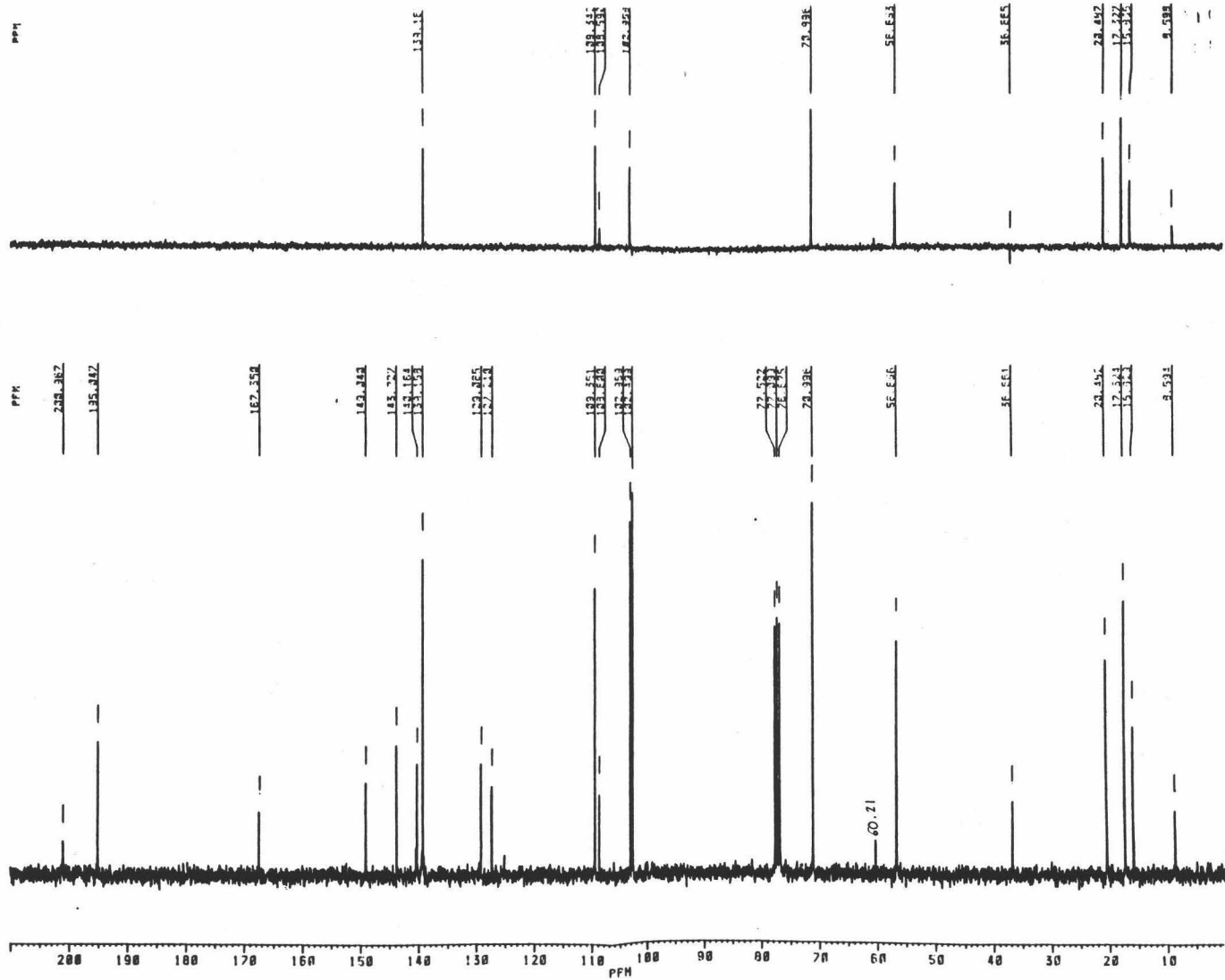


Figura 2e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de FP6

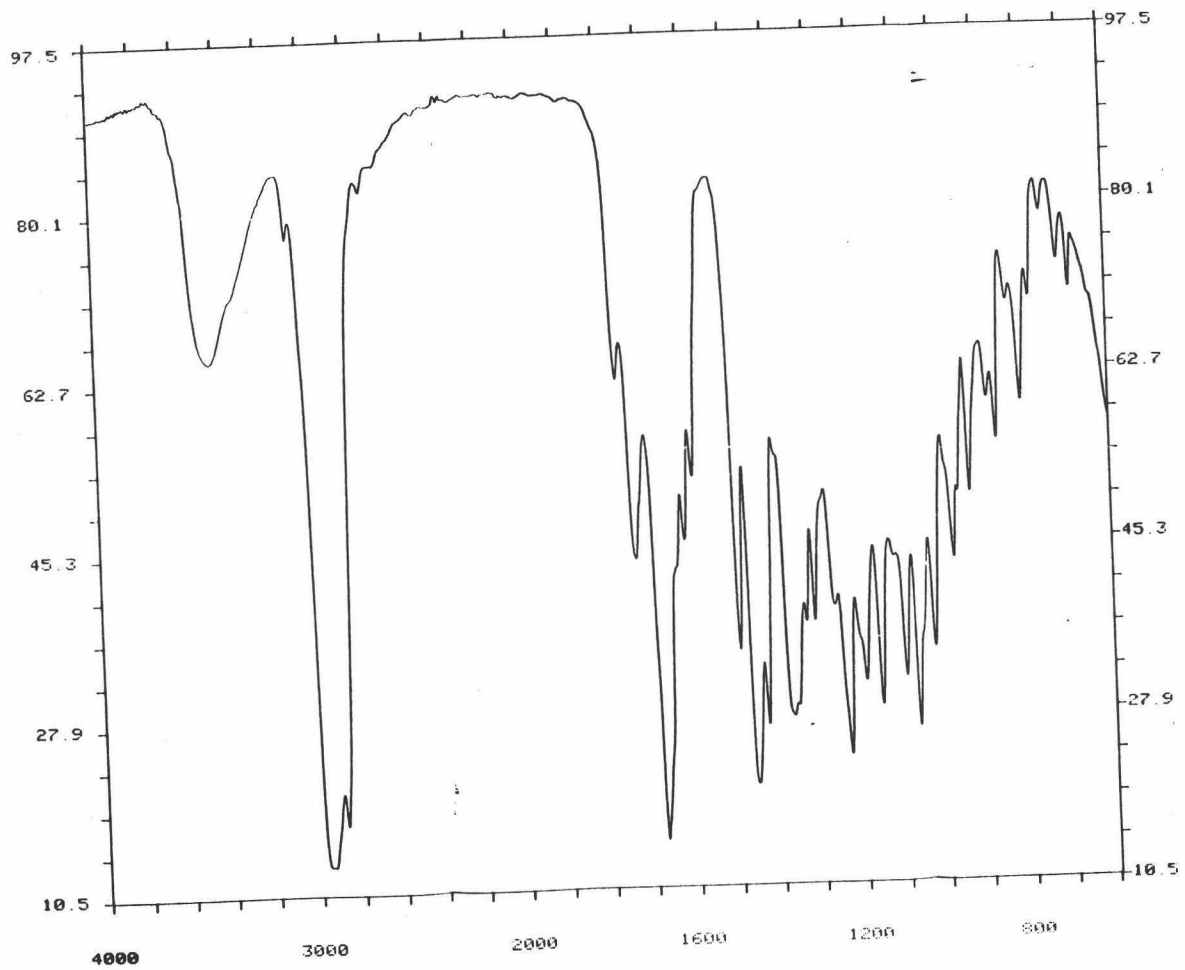


Figura 3a. Espectro de IR de FP7 y E1

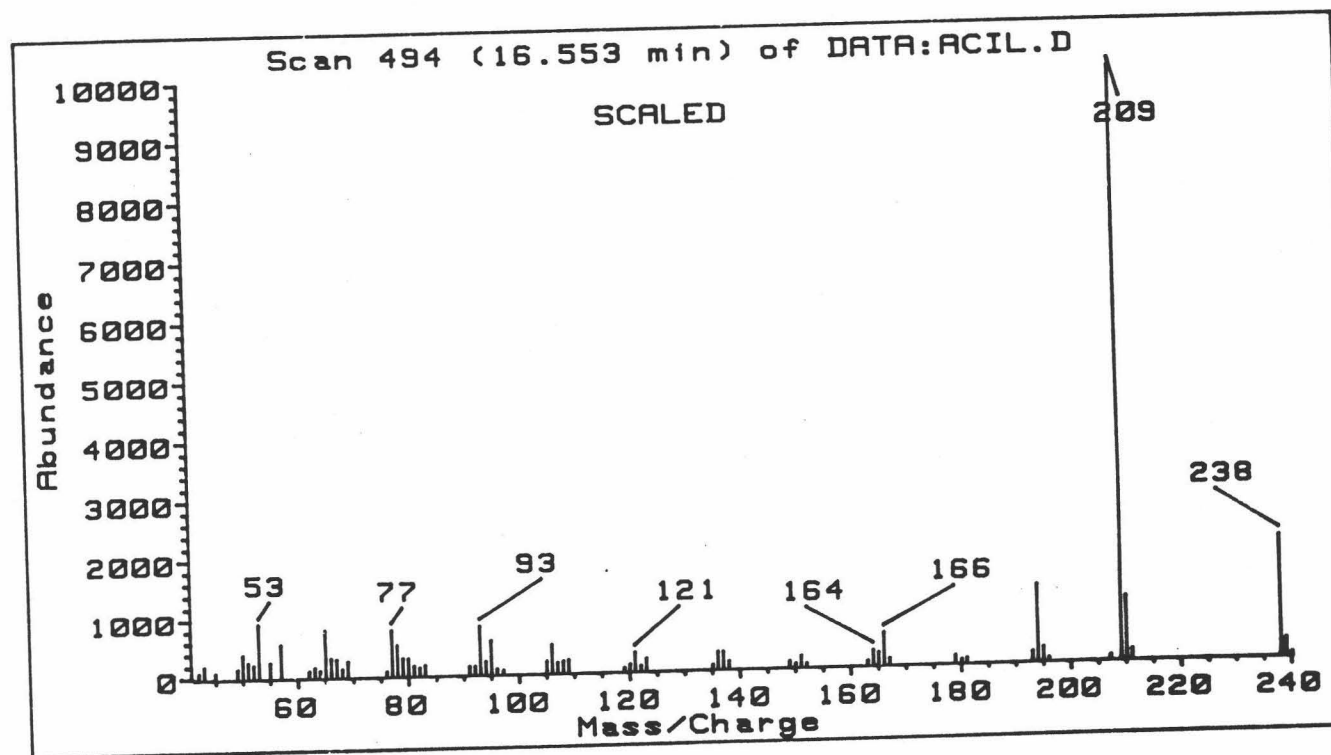


Figura 3c: Espectro de Masas de FP7

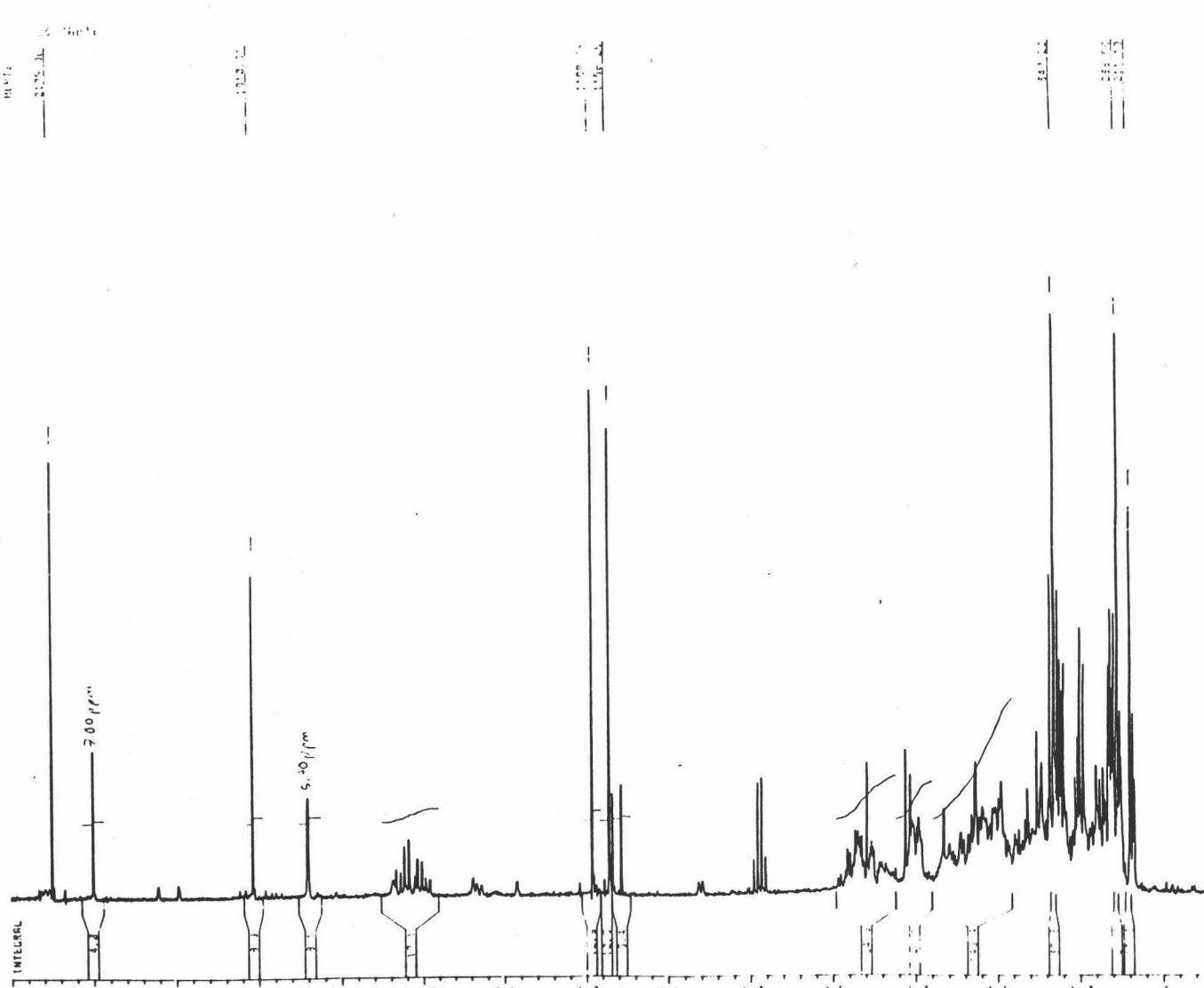


Figura 3d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de FP7 y E1

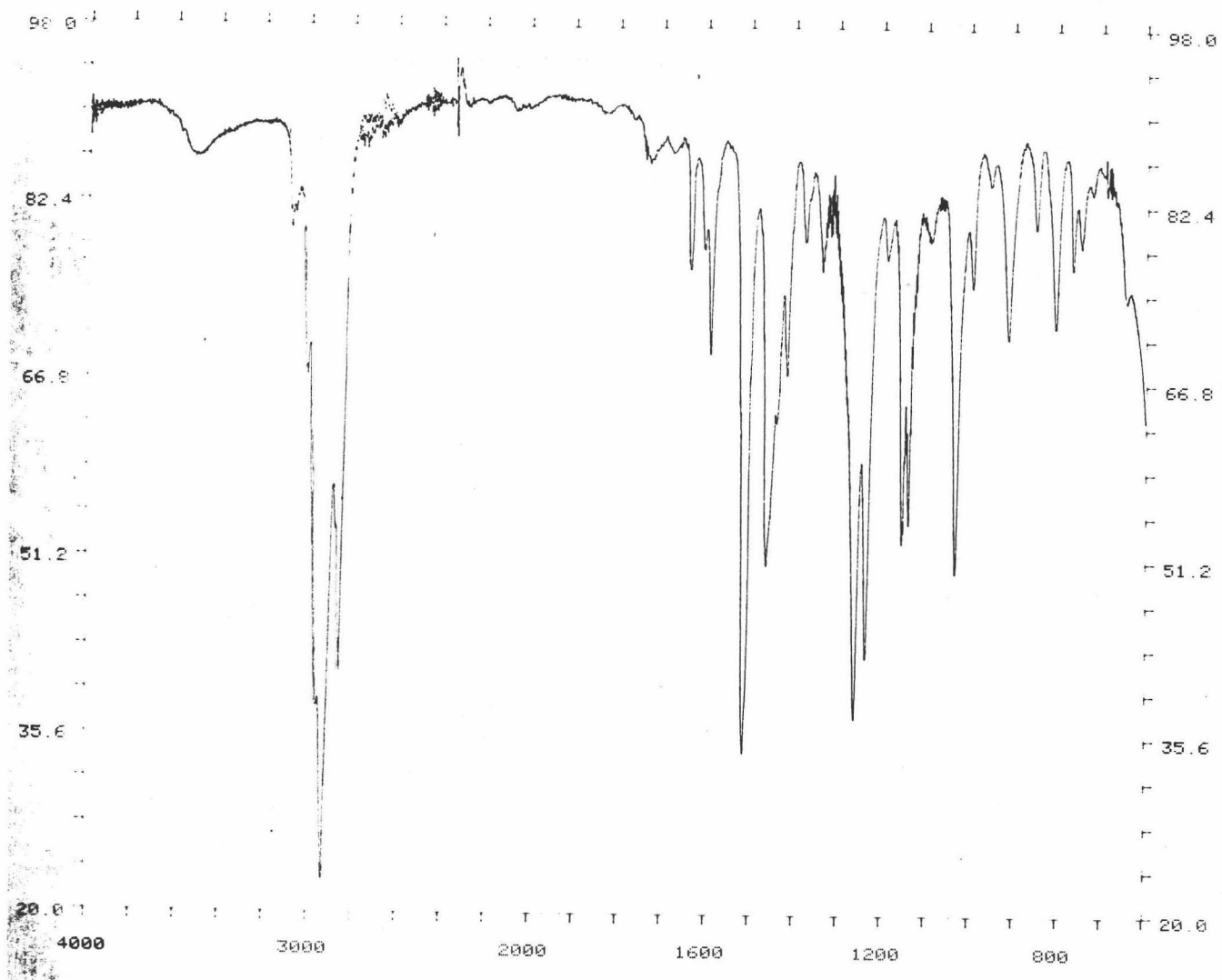


Figura 4a. Espectro de IR de FP1

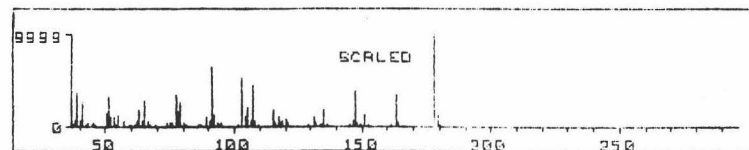
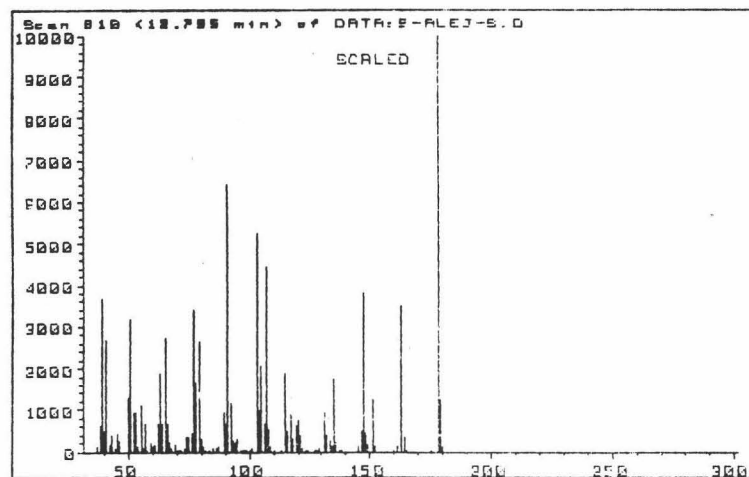


Figura 4c. Espectro de Masas de FP1

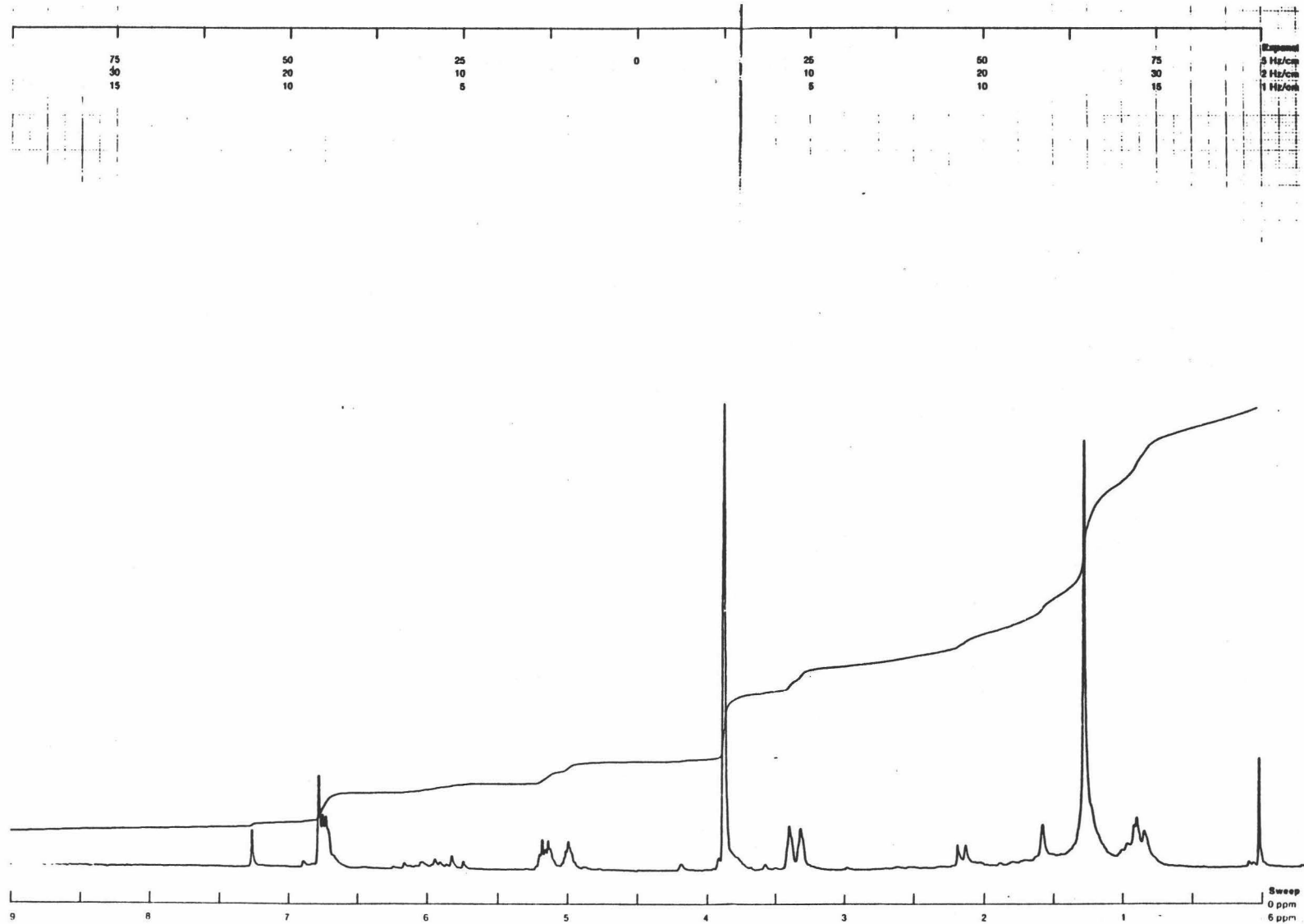


Figura 4d. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de FP1



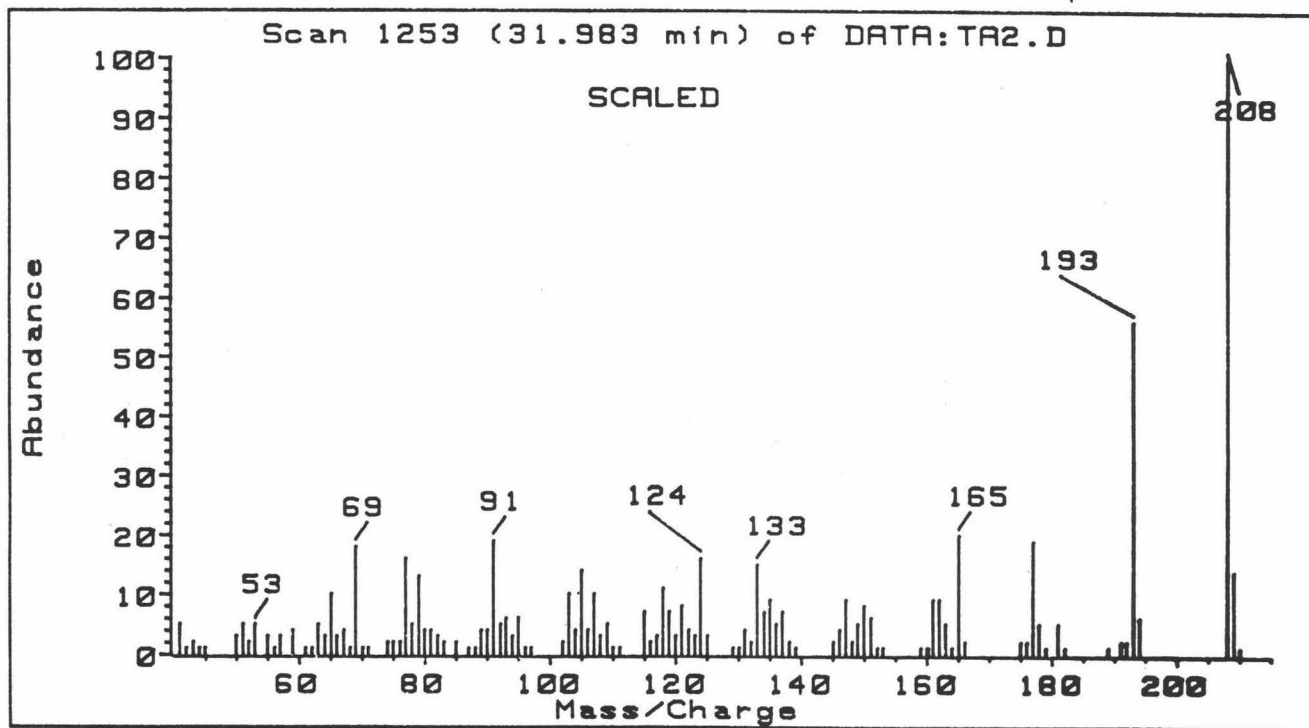


Figura 5c: Espectro de Masas de FP2

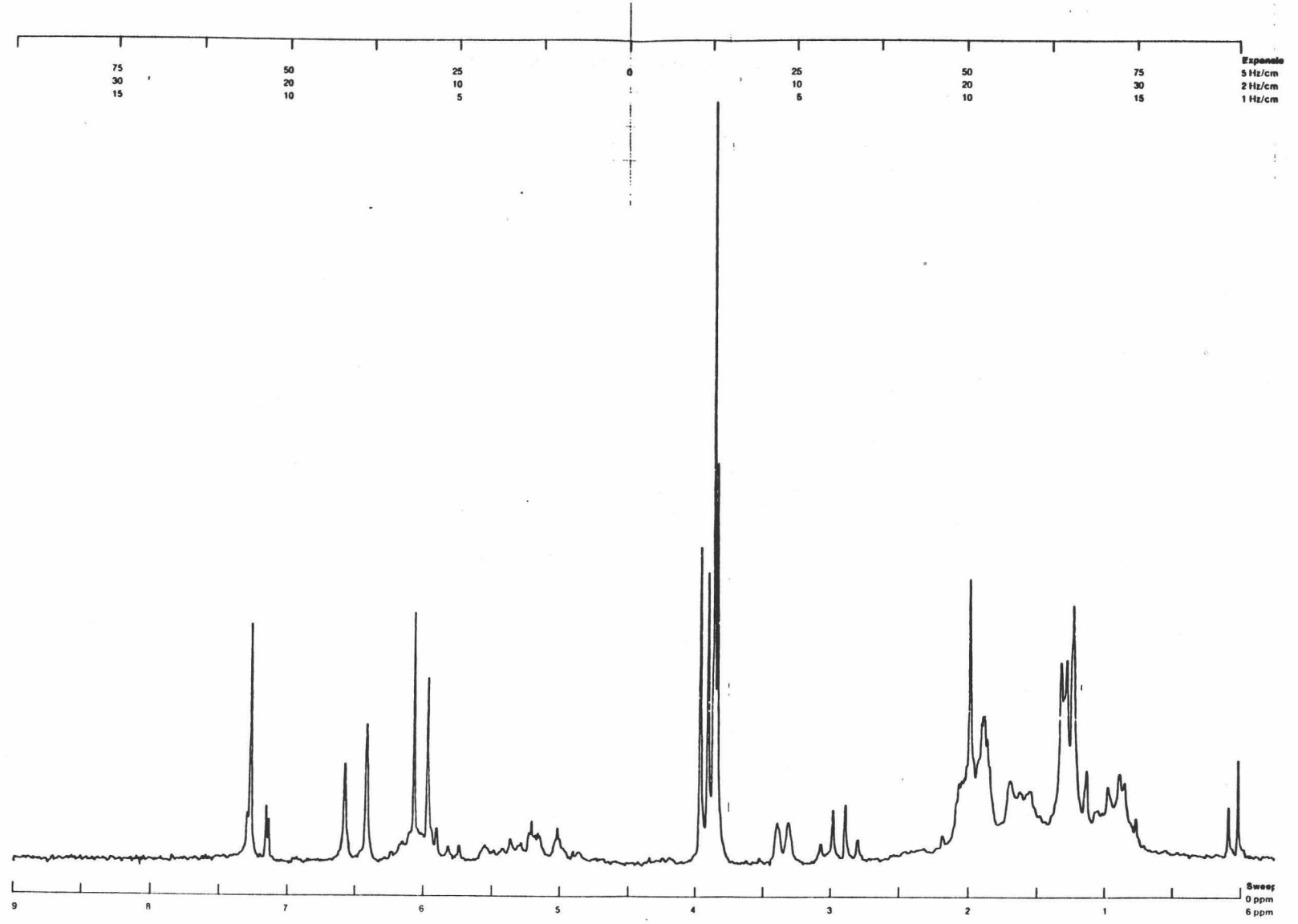


Figura 5d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de FP2 y FP5

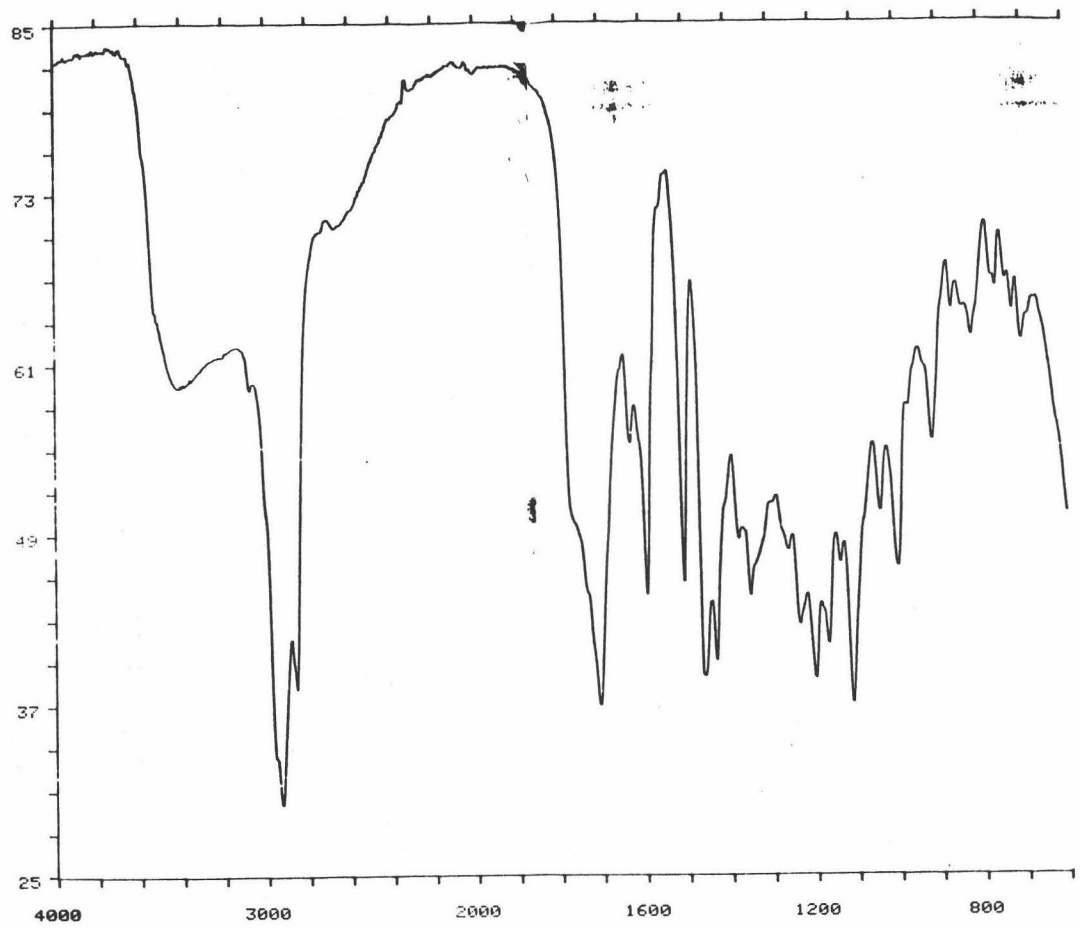


Figura 6a. Espectro de IR de FP8 y FP9

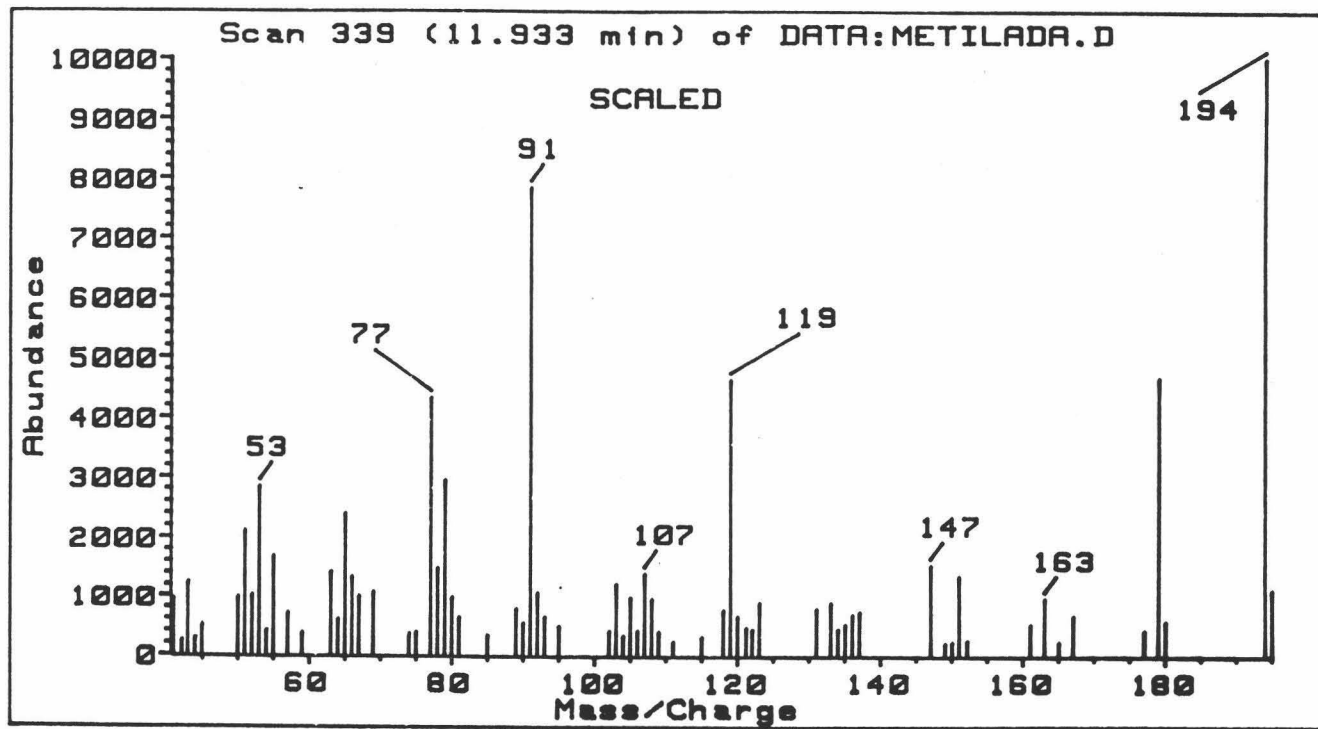


Figura 6c. Espectro de Masas de FP8

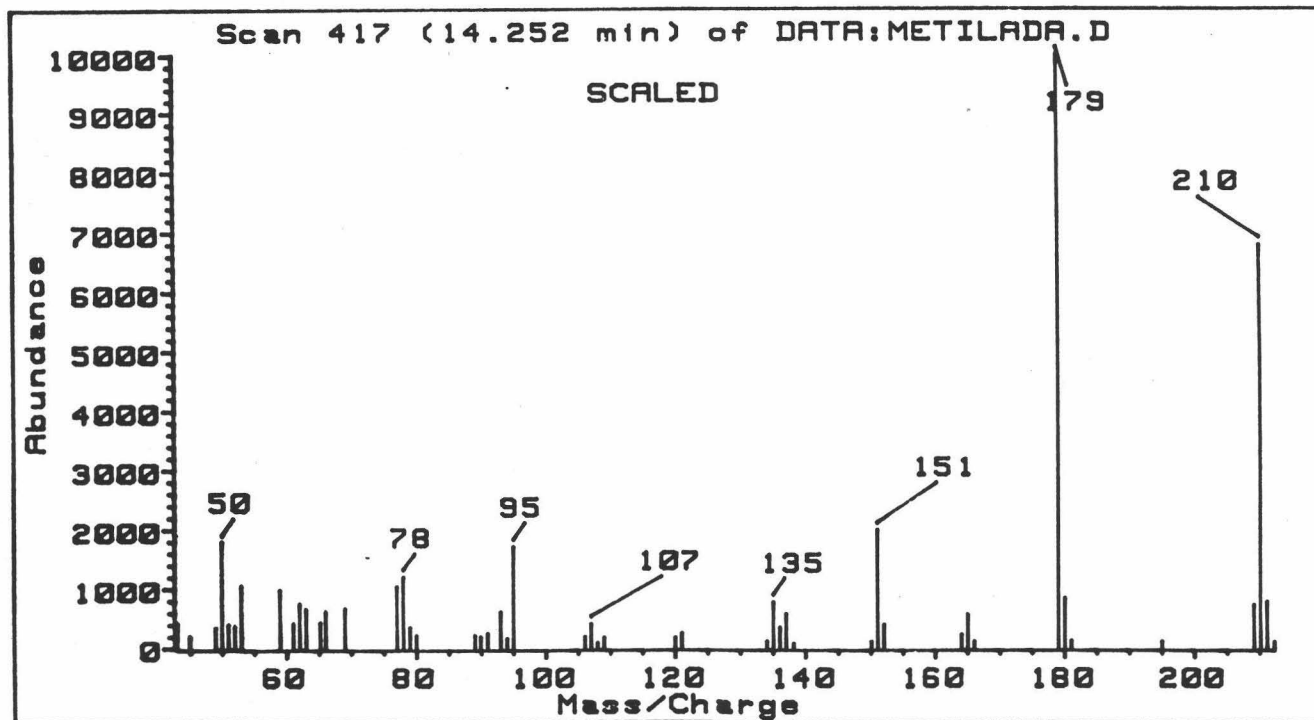


Figura 6c'. Espectro de Masas de FP9a

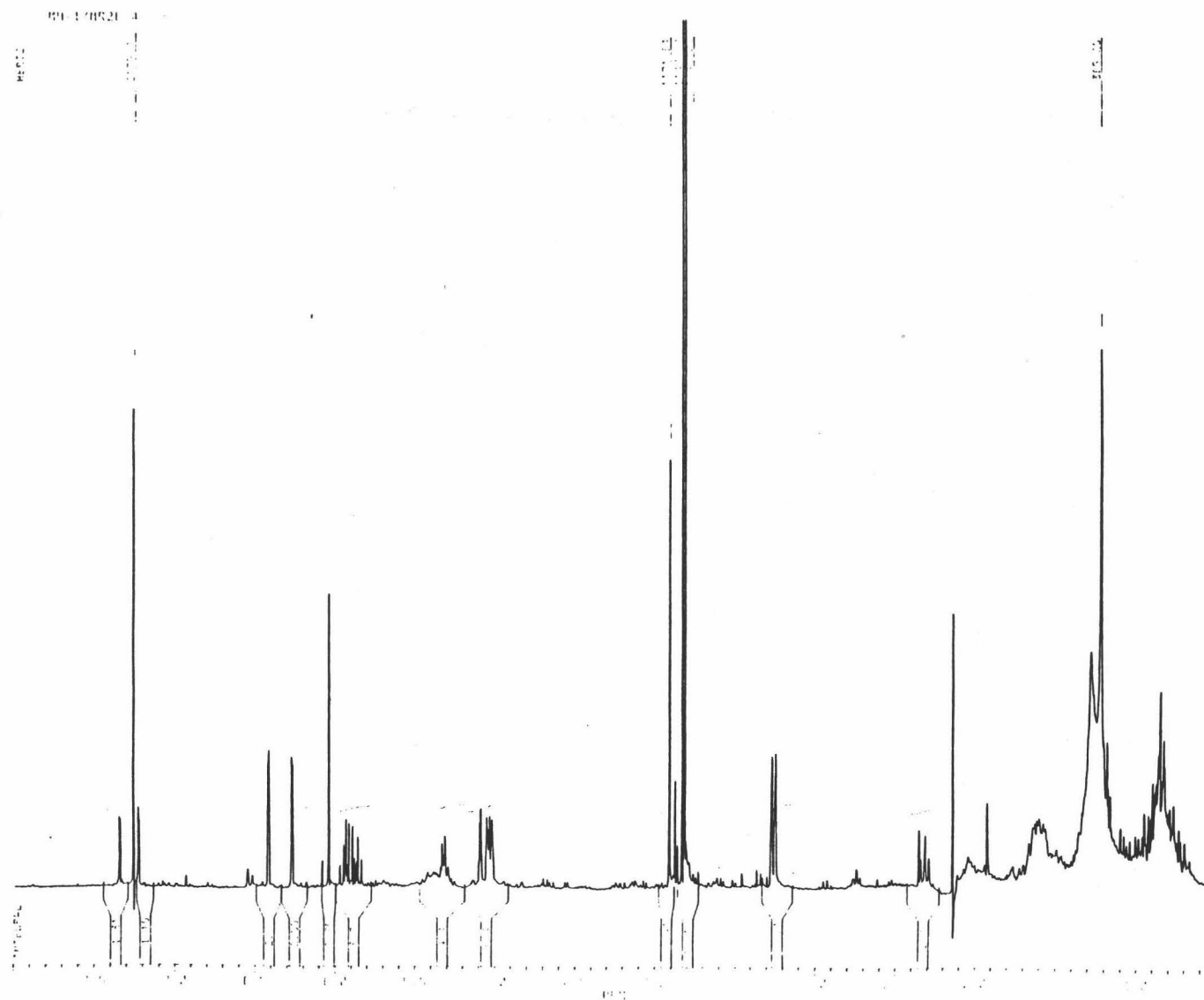


Figura 6d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de FP8 y FP9a

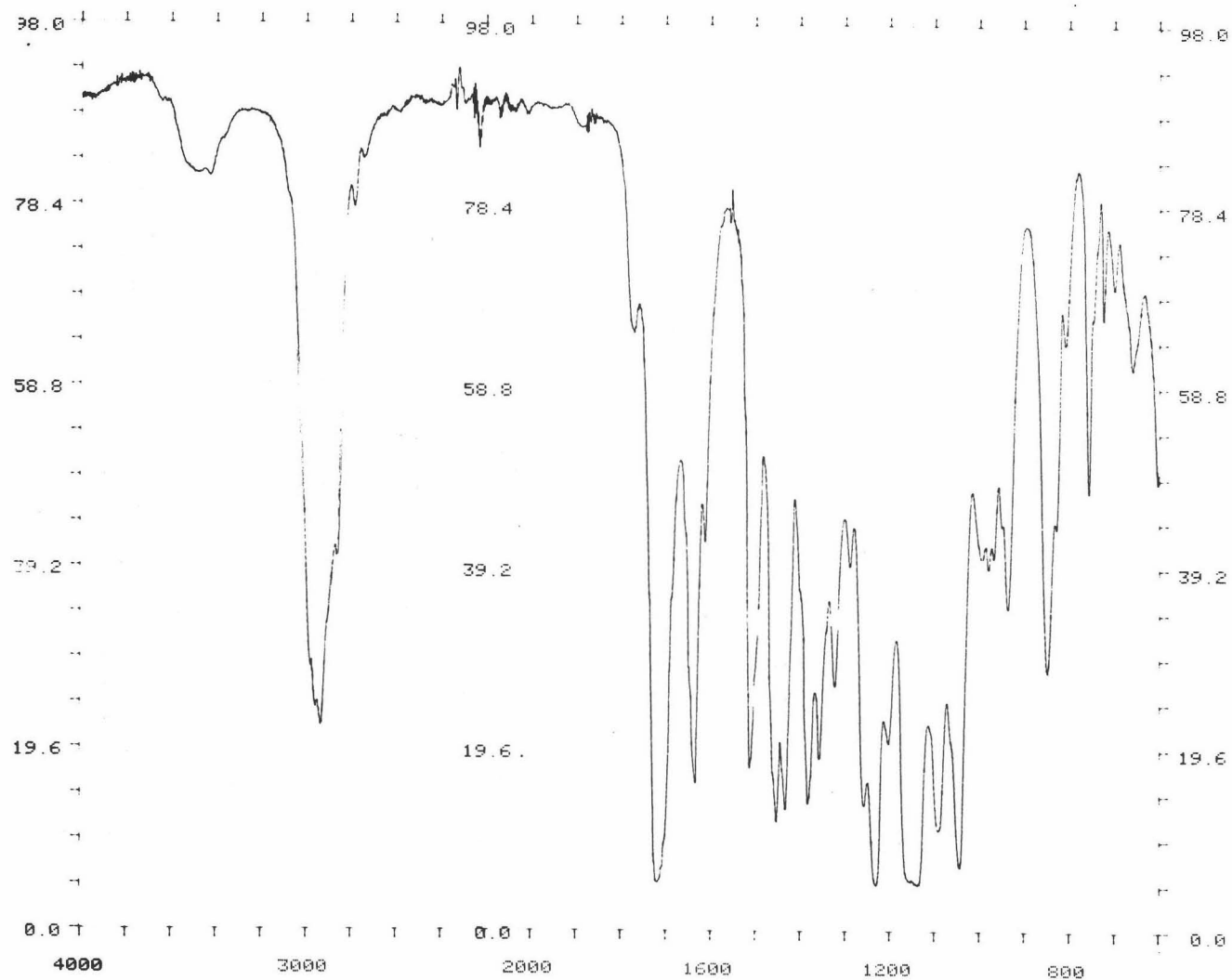


Figura 7a. Espectro de IR de FP3 y FP4

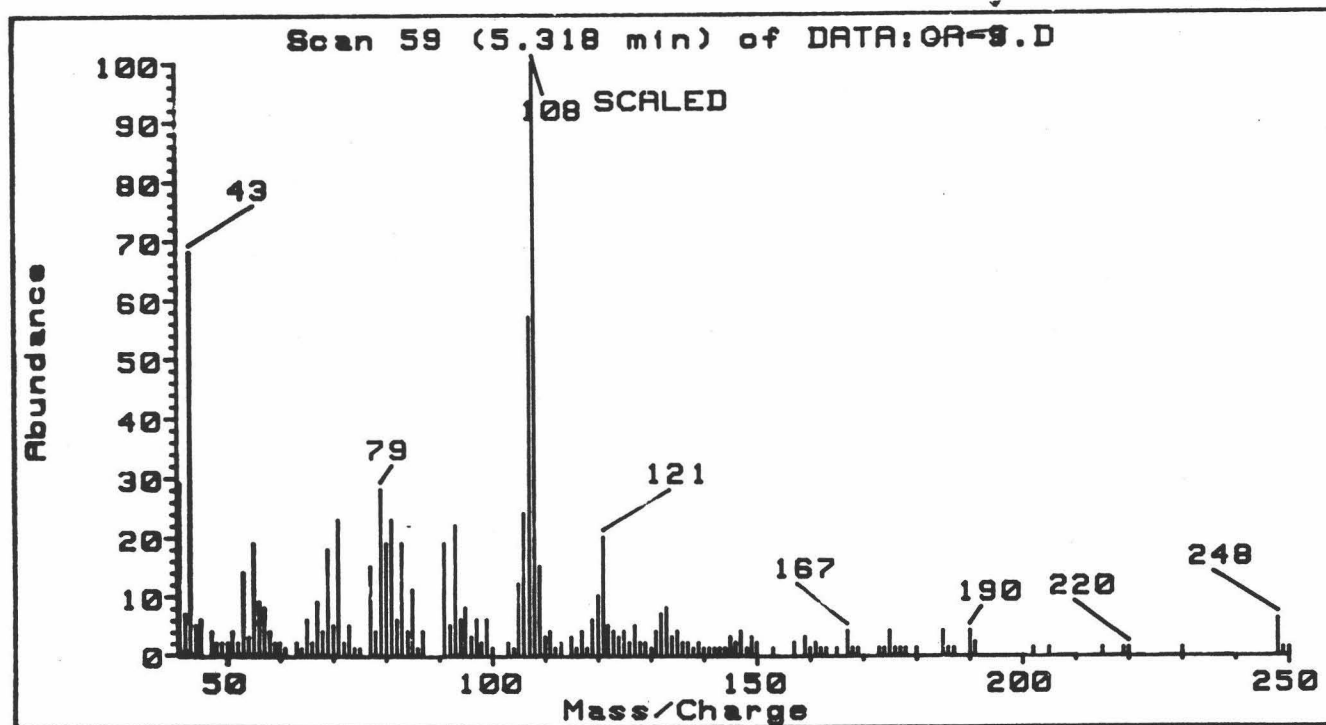


Figura 7c. Espectro de Masas de FP3 y FP4



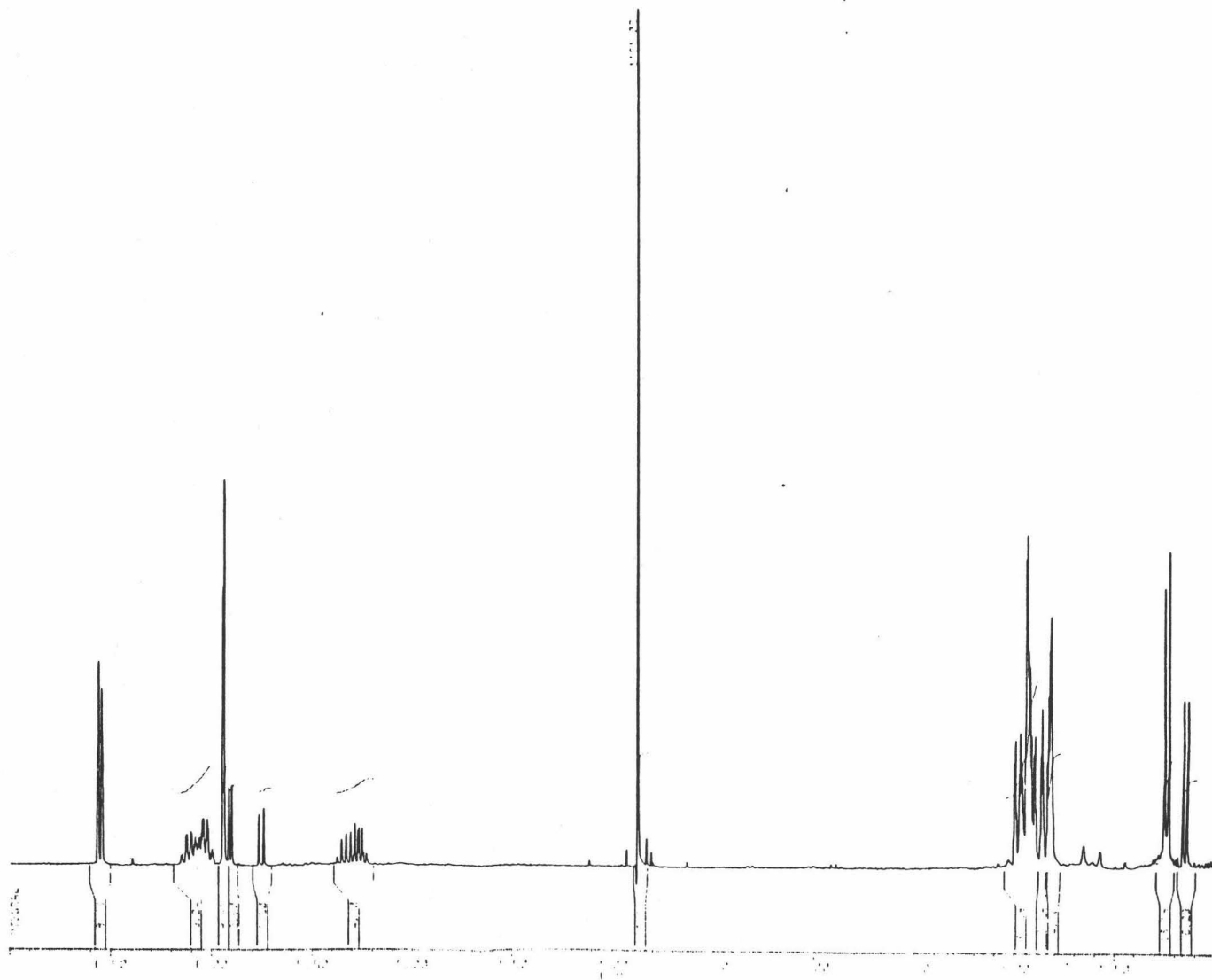


Figura 7d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de FP3 y FP4

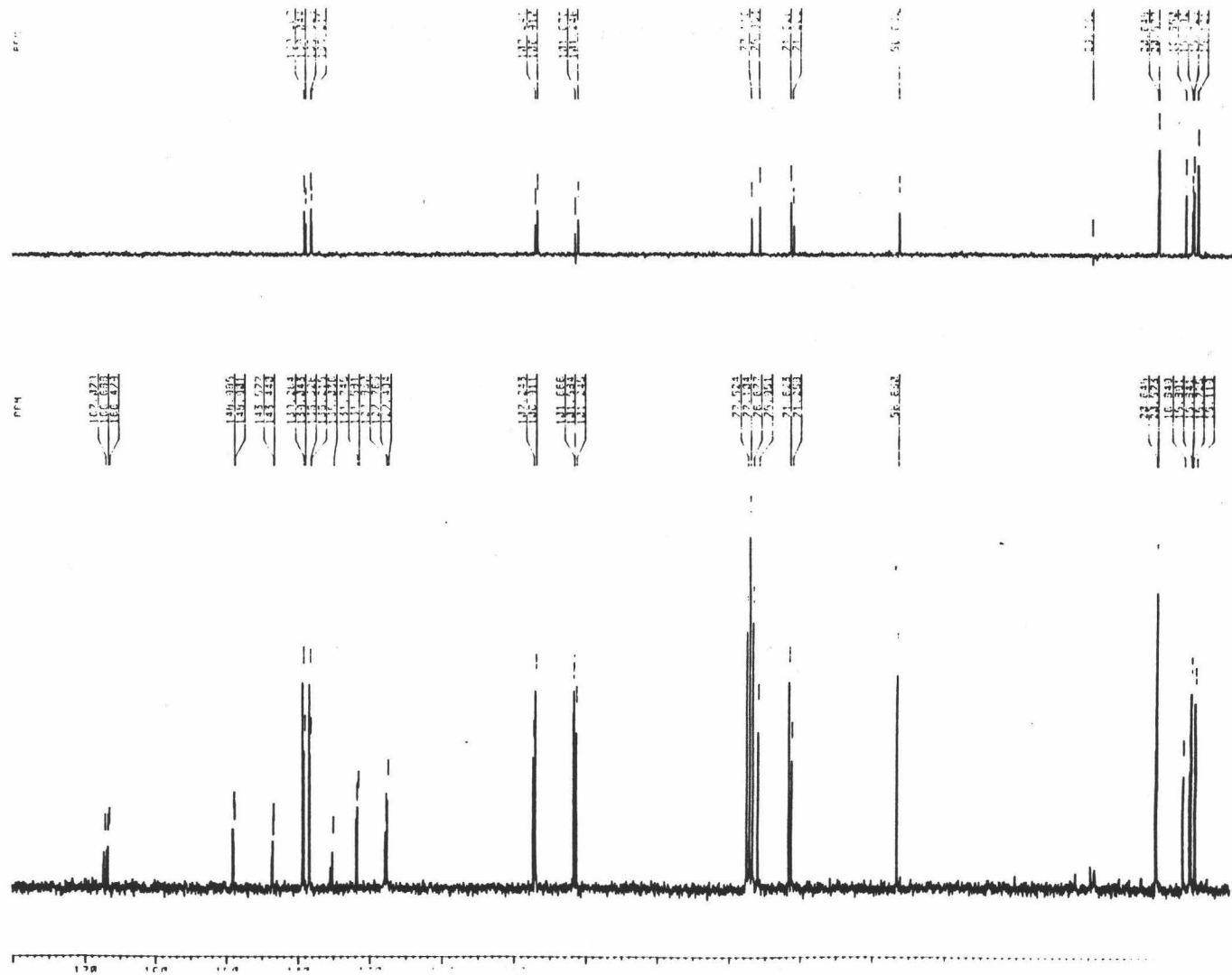


Figura 7e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de FP3 y FP4

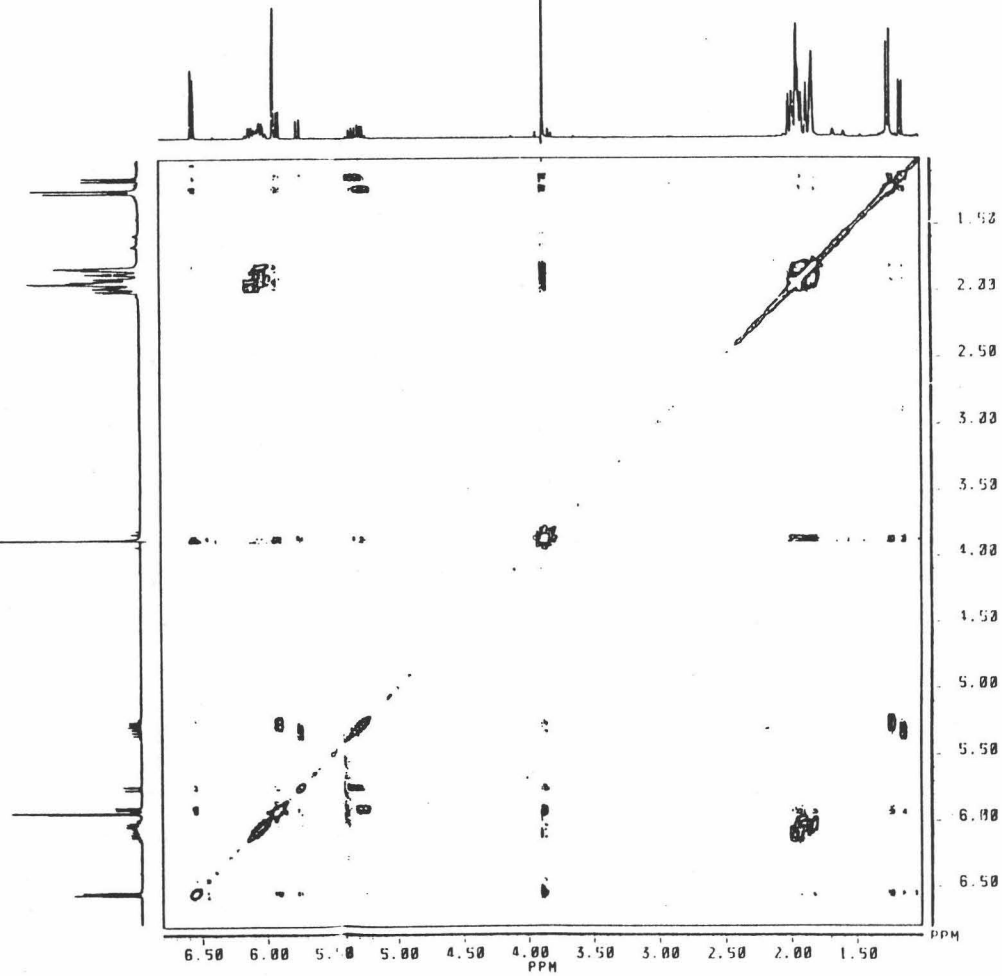


Figura 7f. Espectro de COSY de FP3 y FP4

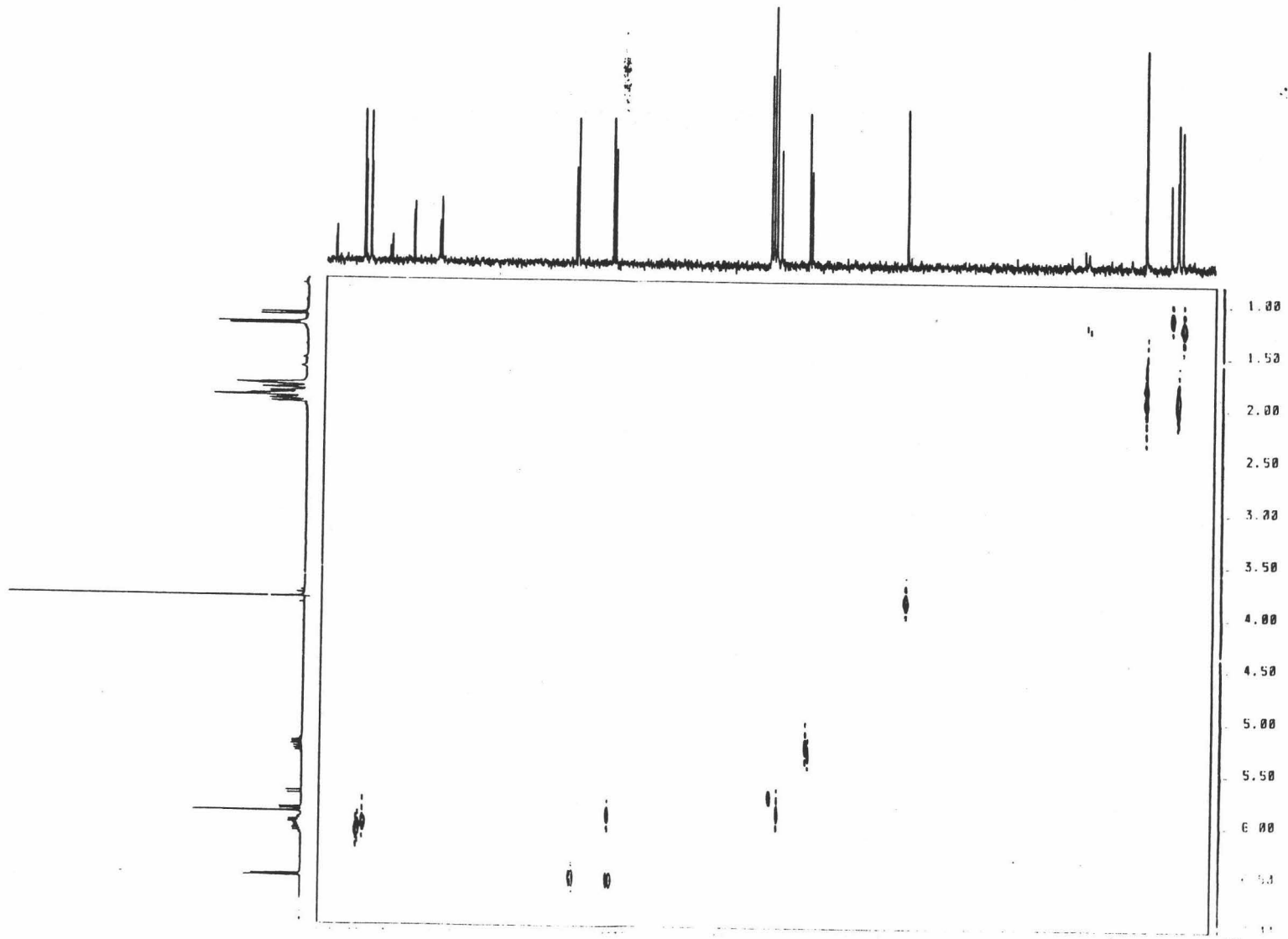


Figura 7g. Espectro de Hetero-COSY ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) de FP3 y FP4

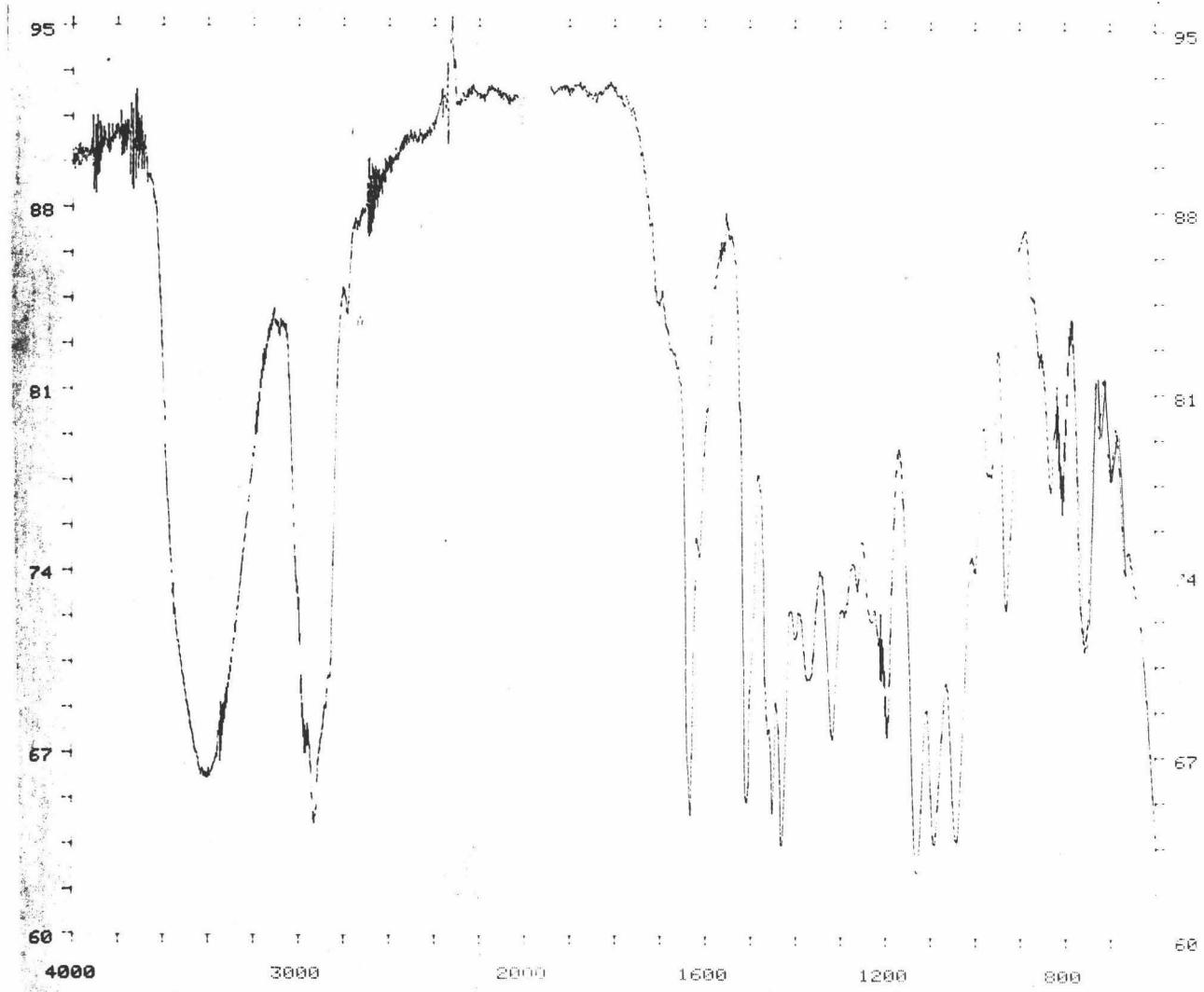


Figura 8a. Espectro de IR de Decil-FP3 y Decil-FP4

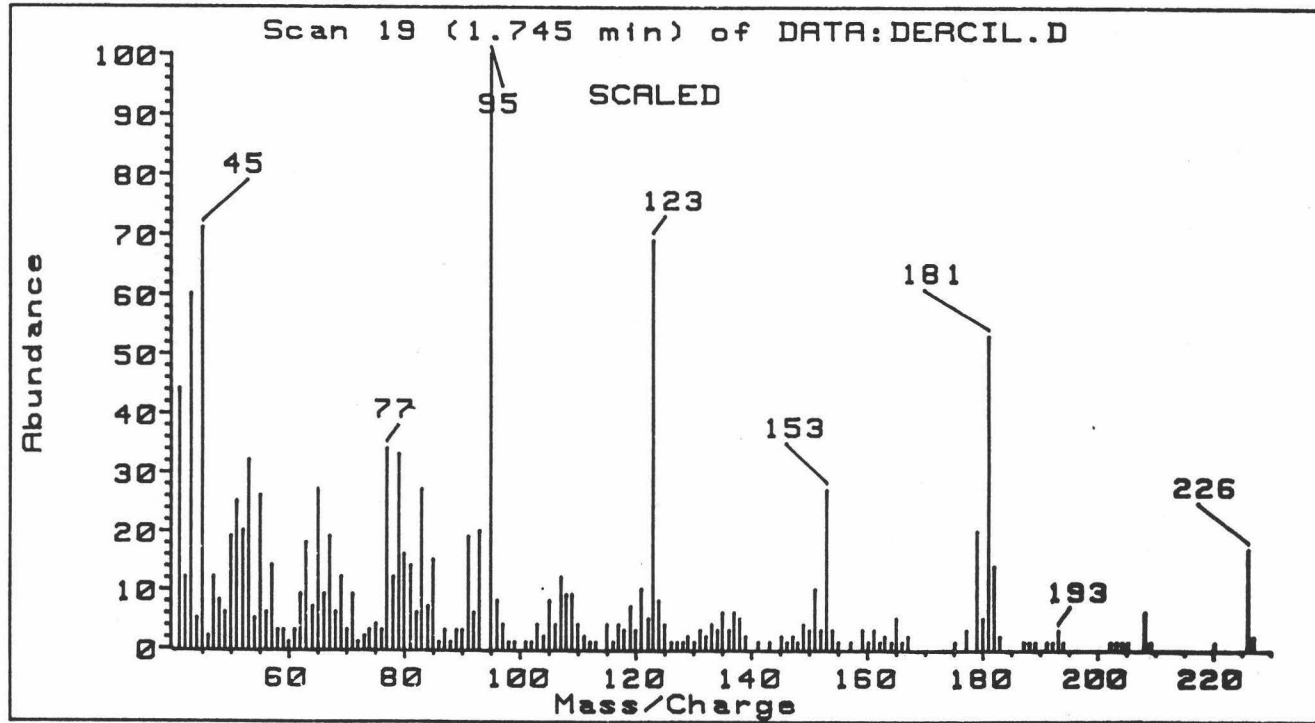


Figura 8c. Espectro de Masas de Deacil-FP3 y Deacil-FP4

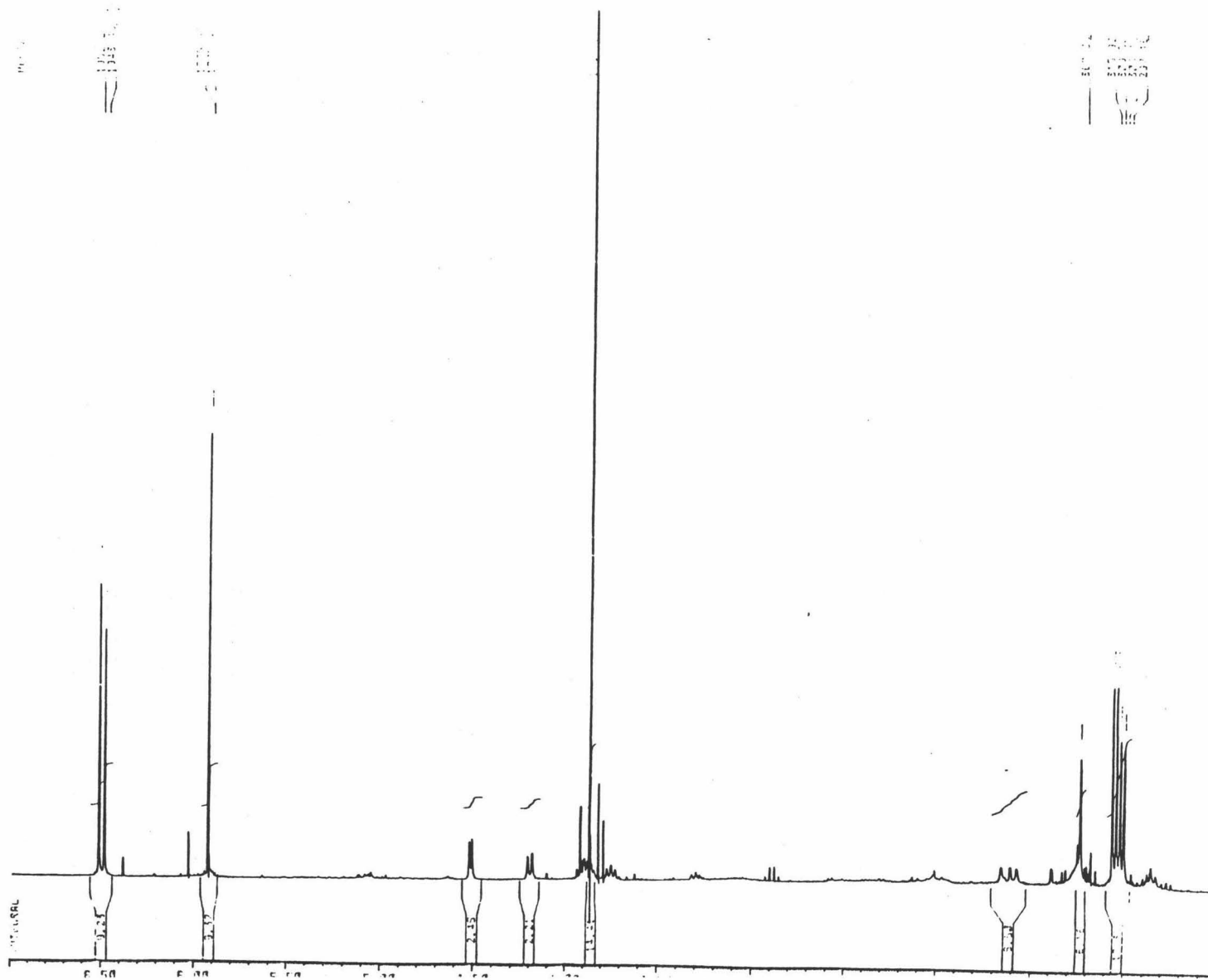


Figura 8d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de Decil-FP3 y Decil-FP4

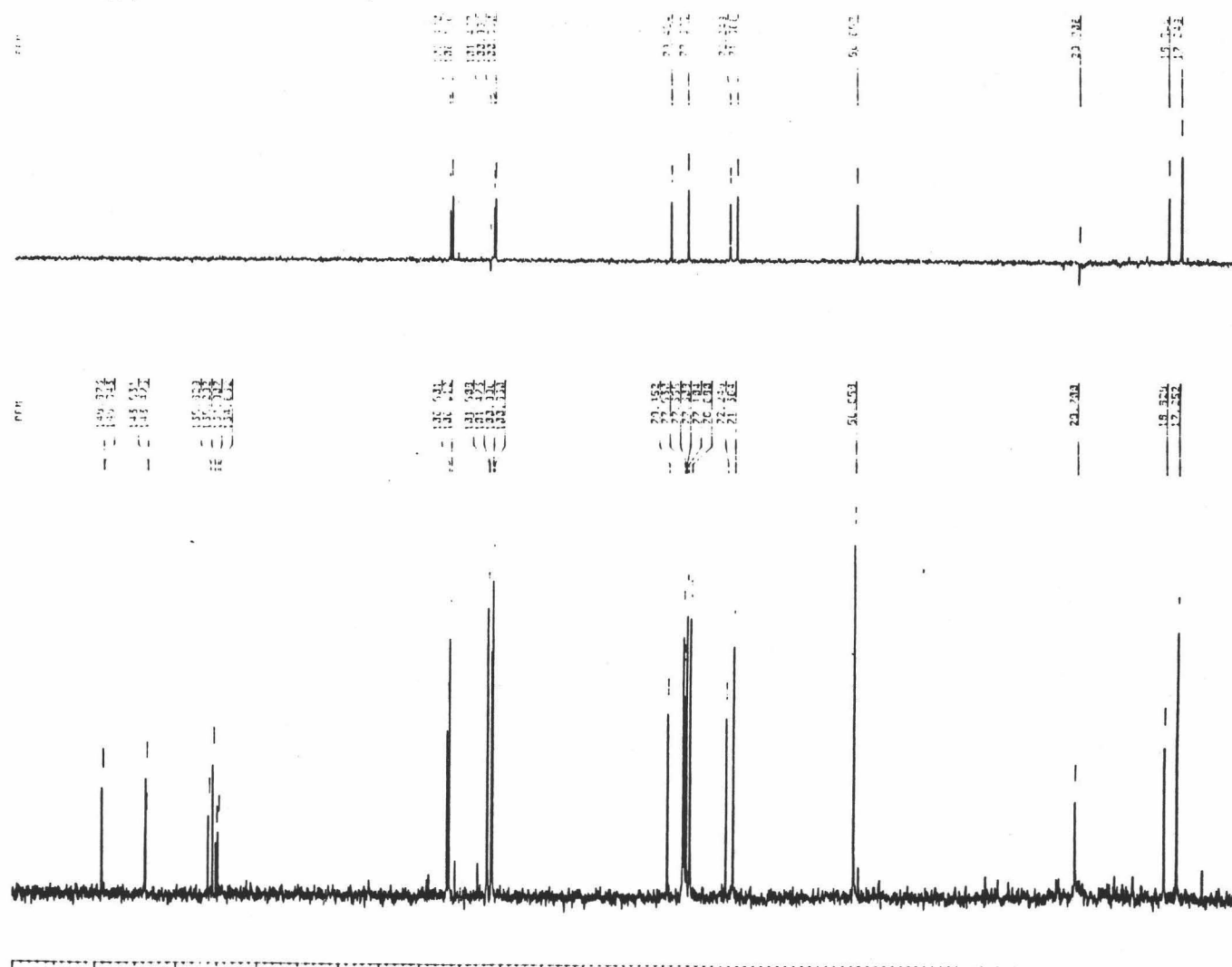


Figura 8e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de Decil-FP3 y Decil-FP4



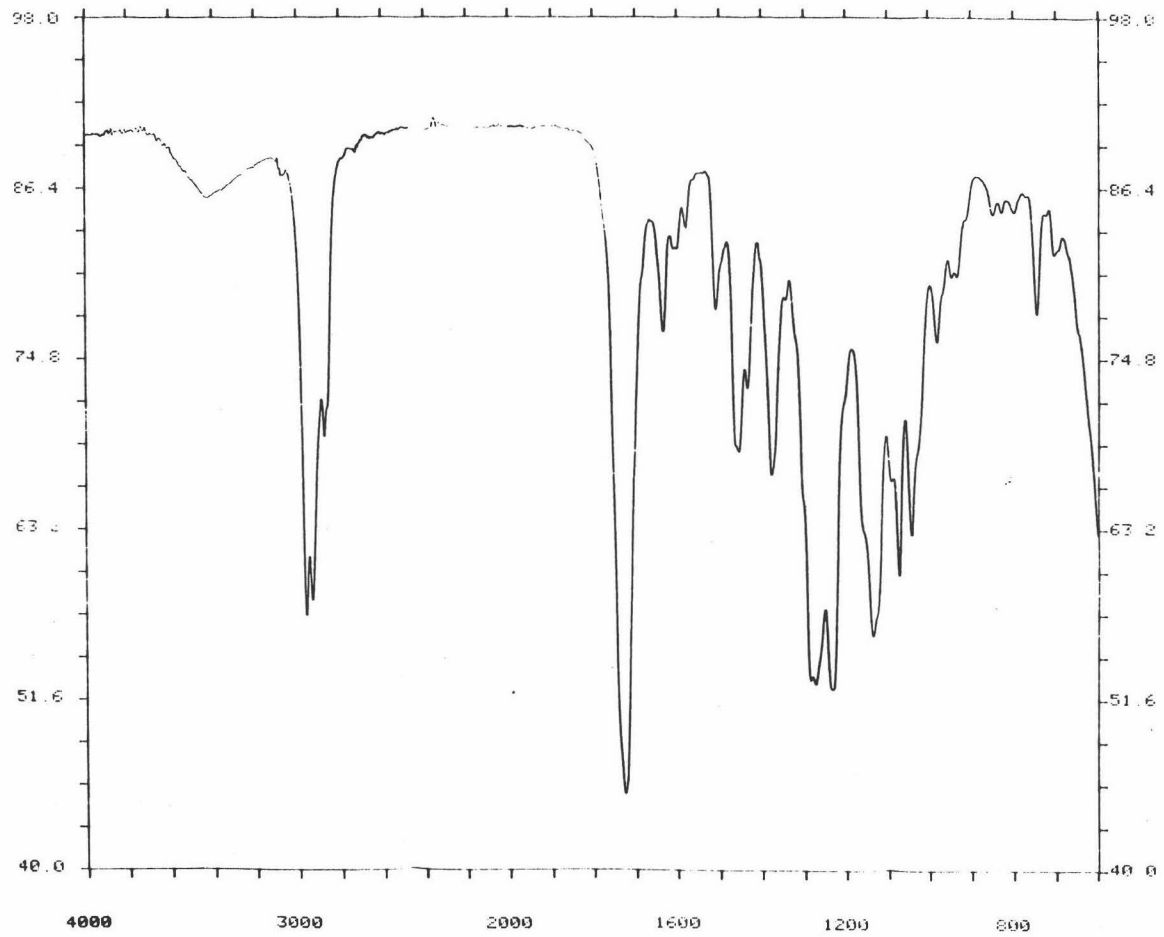


Figura 9a. Espectro de IR de FP10 y FP11

ESPECTROS

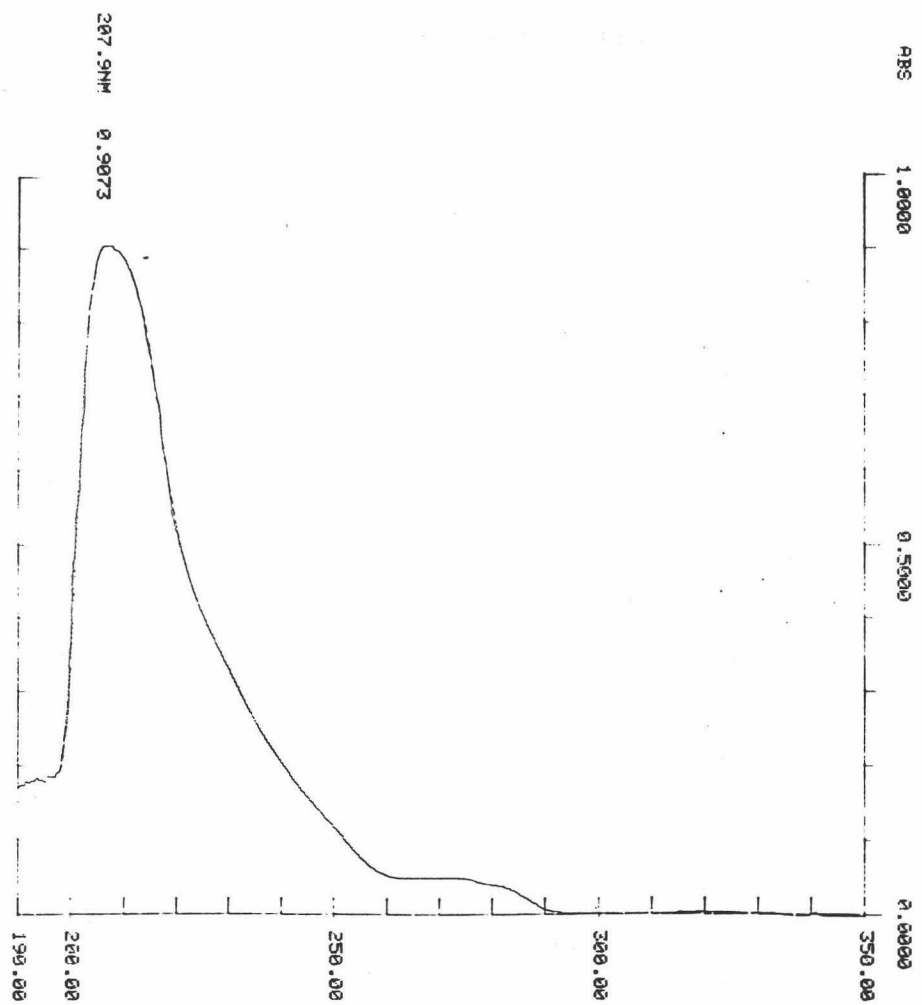


Figura 9b. Espectro de UV de FP10 y FP11

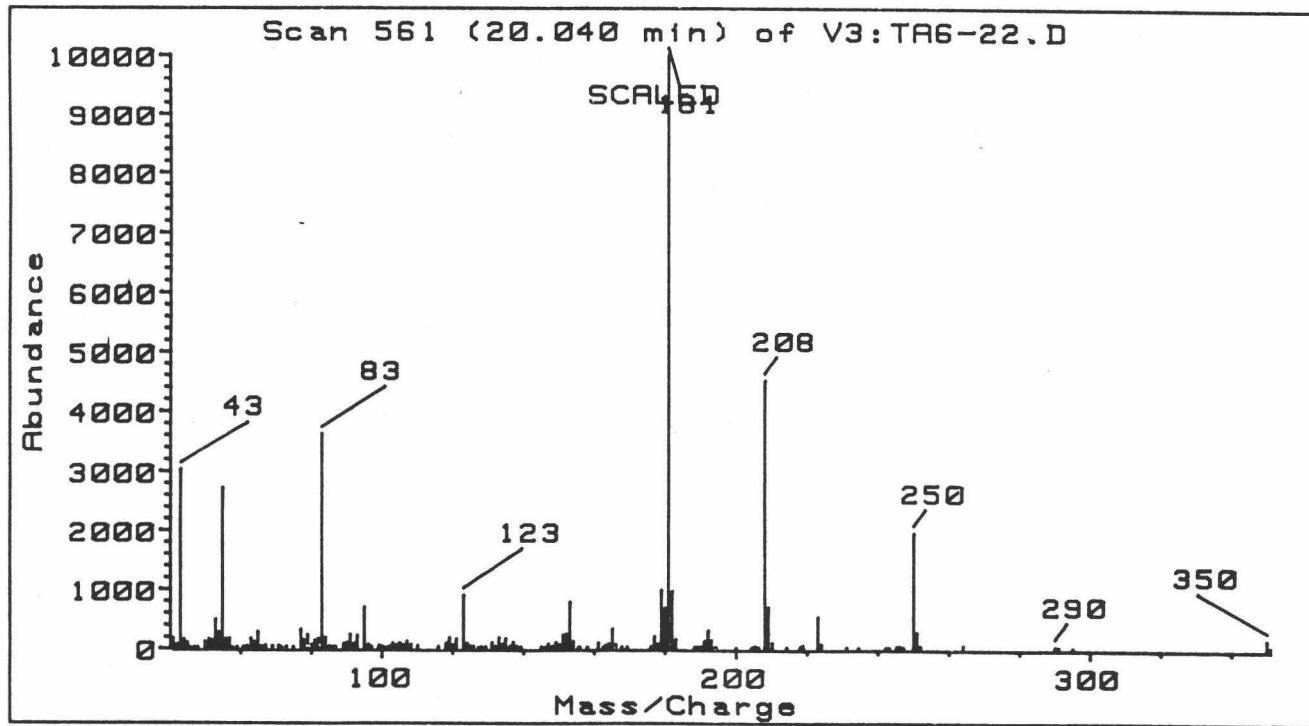


Figura 9c. Espectro de Masas de FP10 y FP11

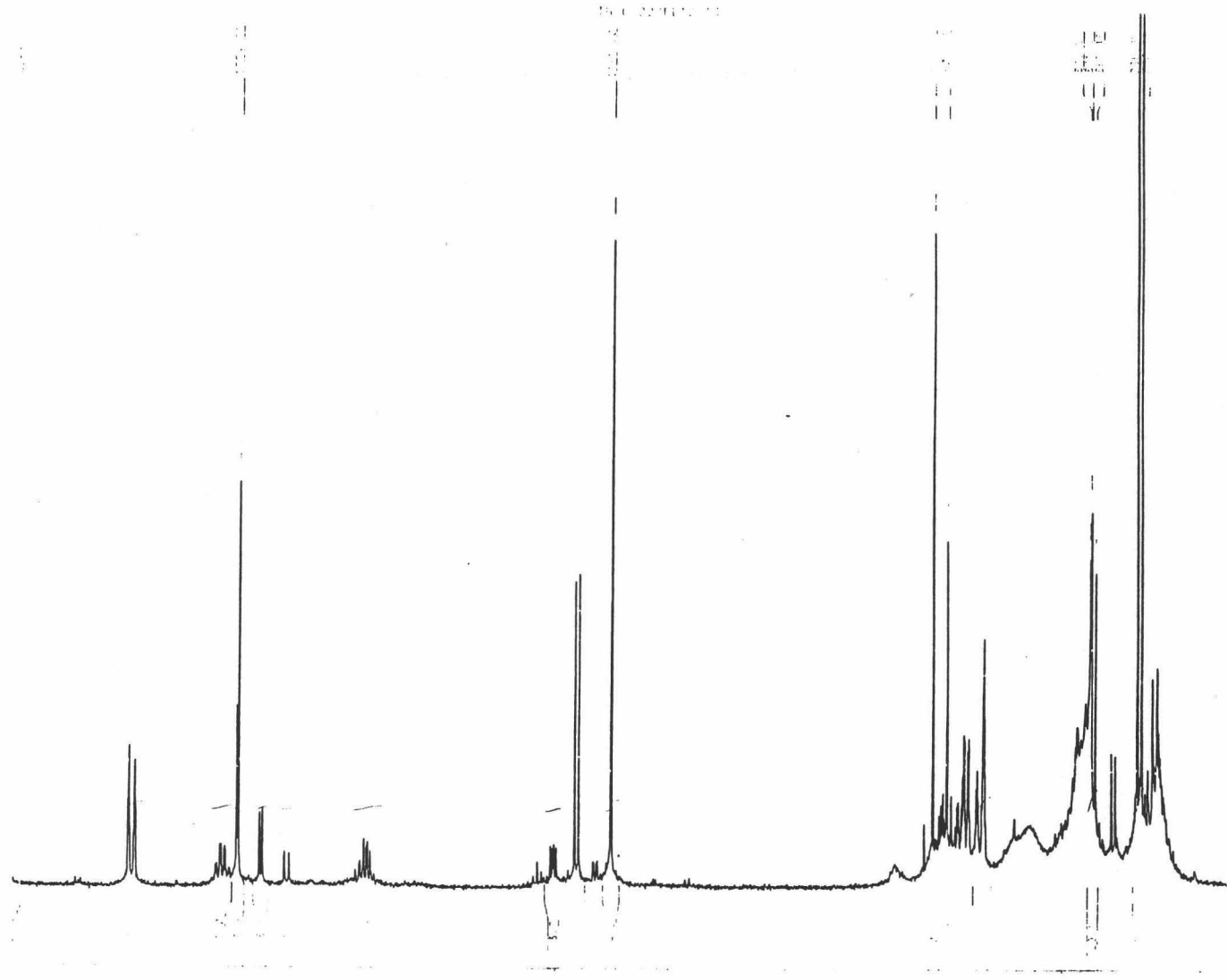


Figura 9d. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de FP10 y FP11

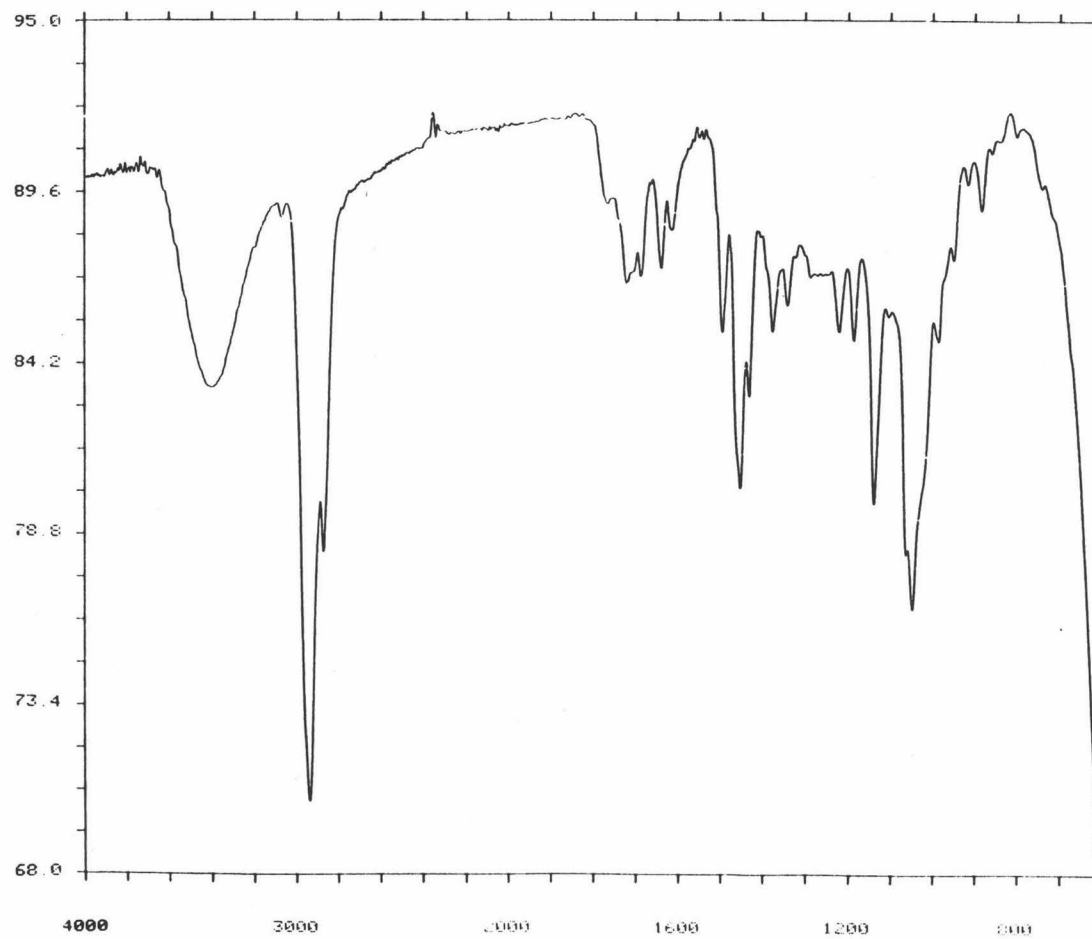
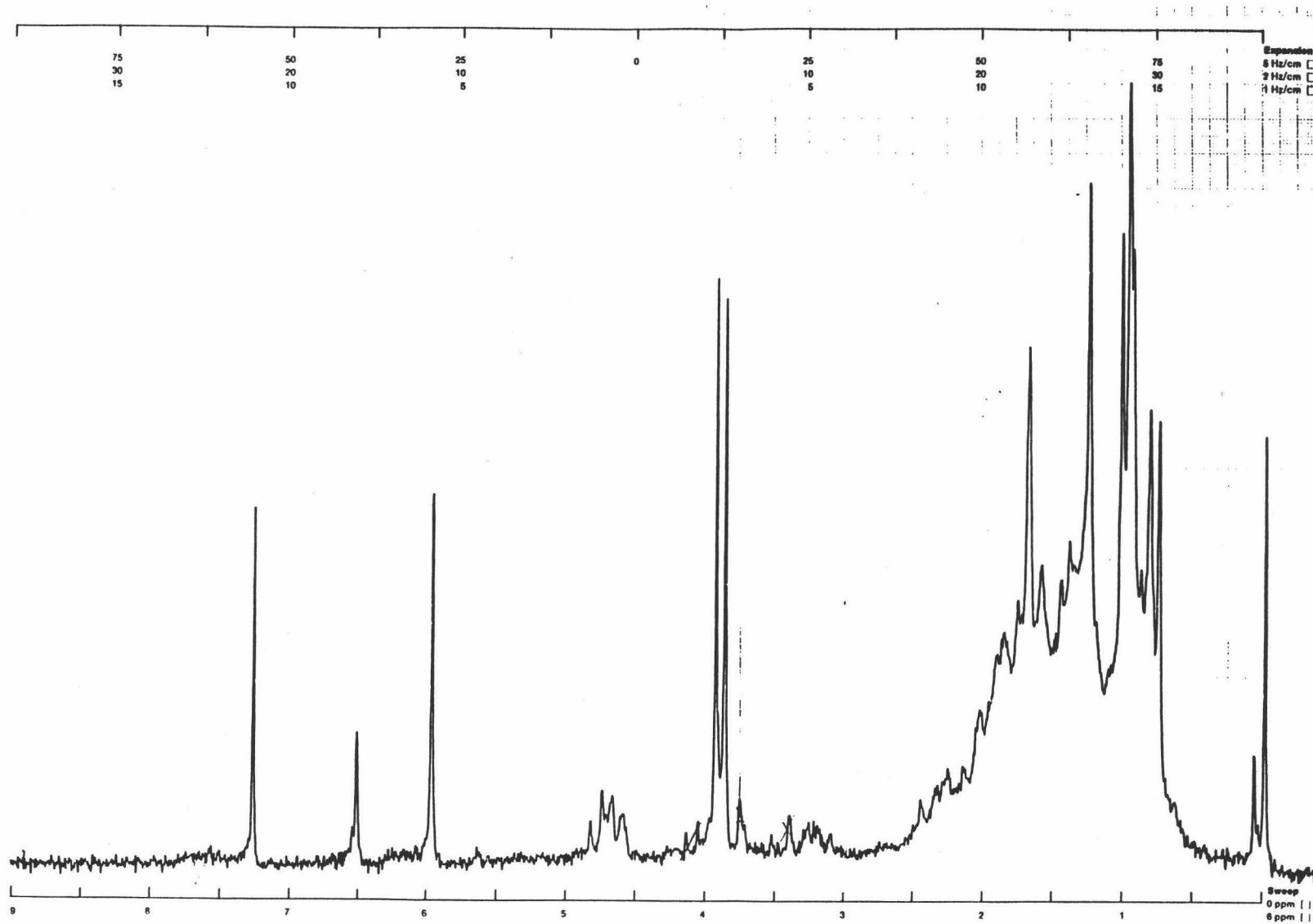


Figura 10a. Espectro de IR de FP12 y T1



ESPECTROS

Figura 10d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de FP12 y T1

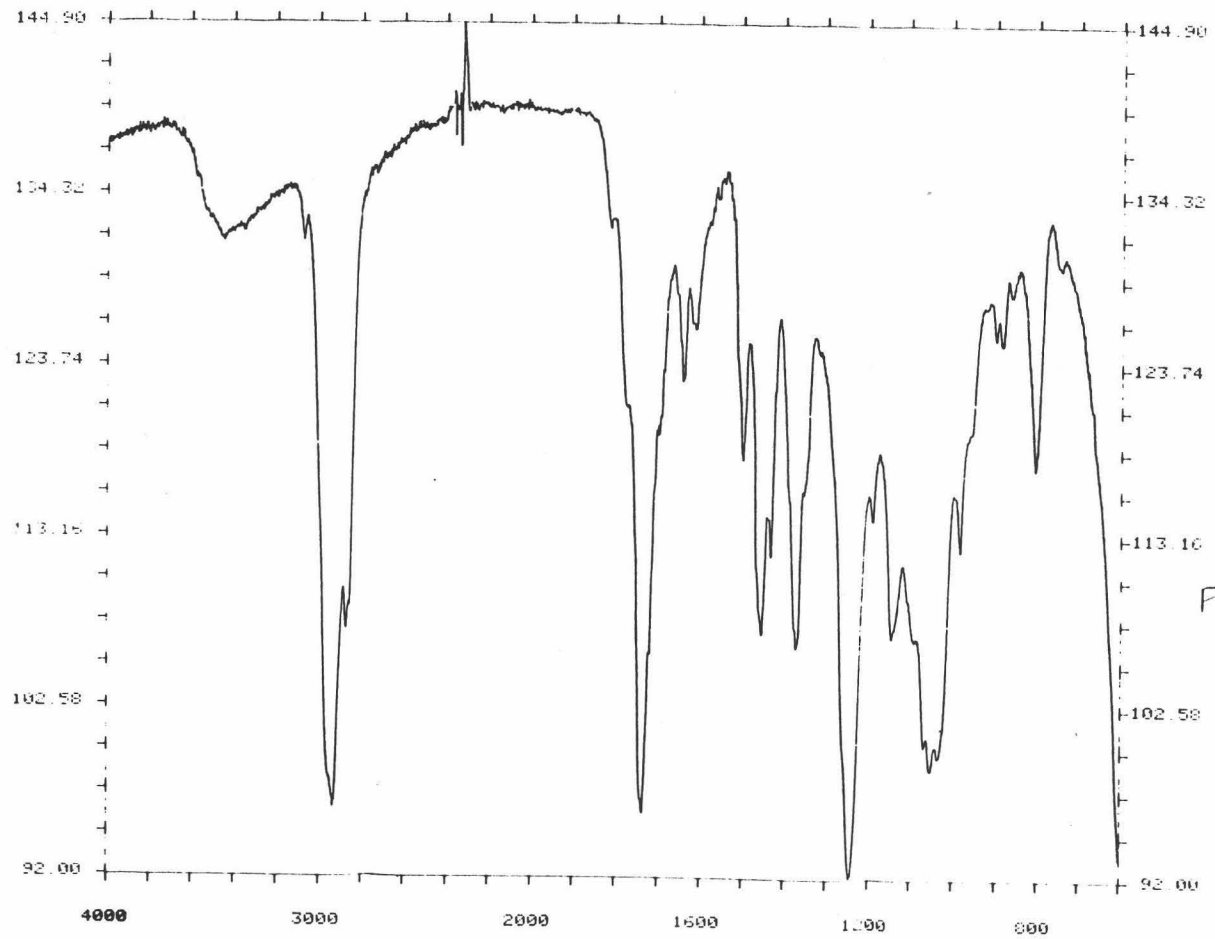


Figura 11a. Espectro de IR de FP12a y T1a

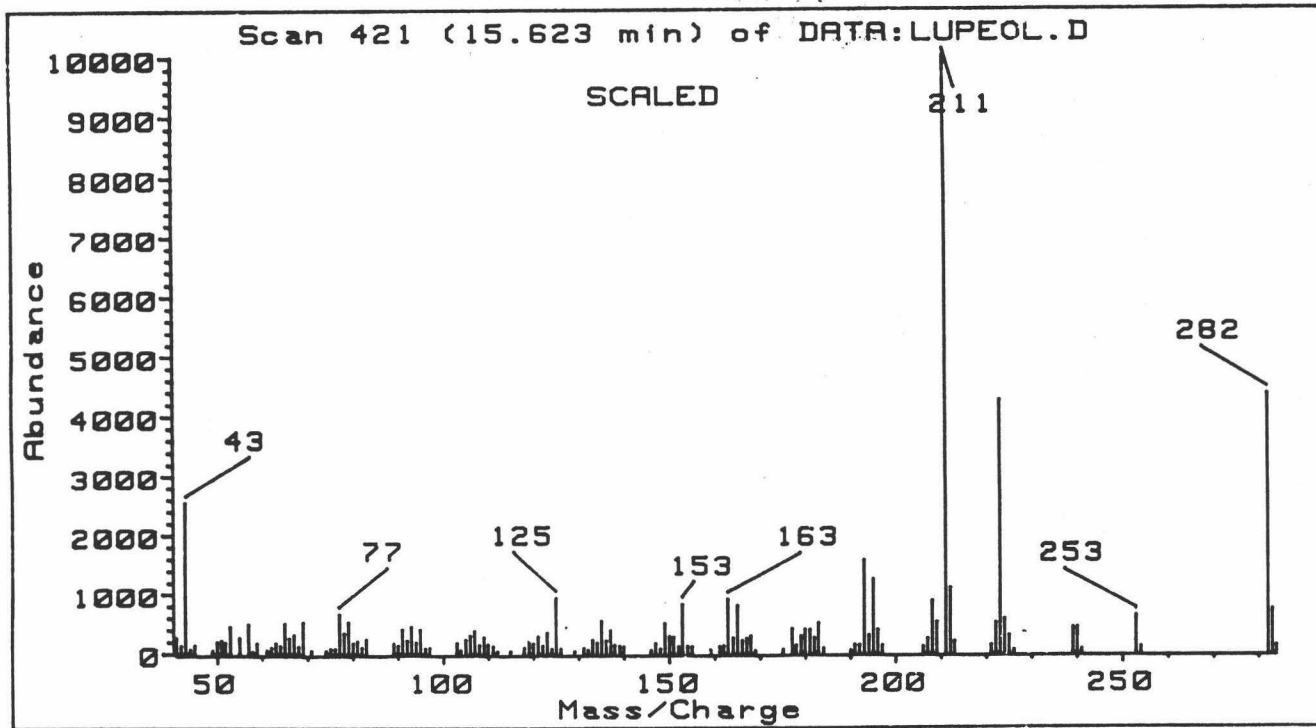


Figura 11c. Espectro de Masas de FP12a



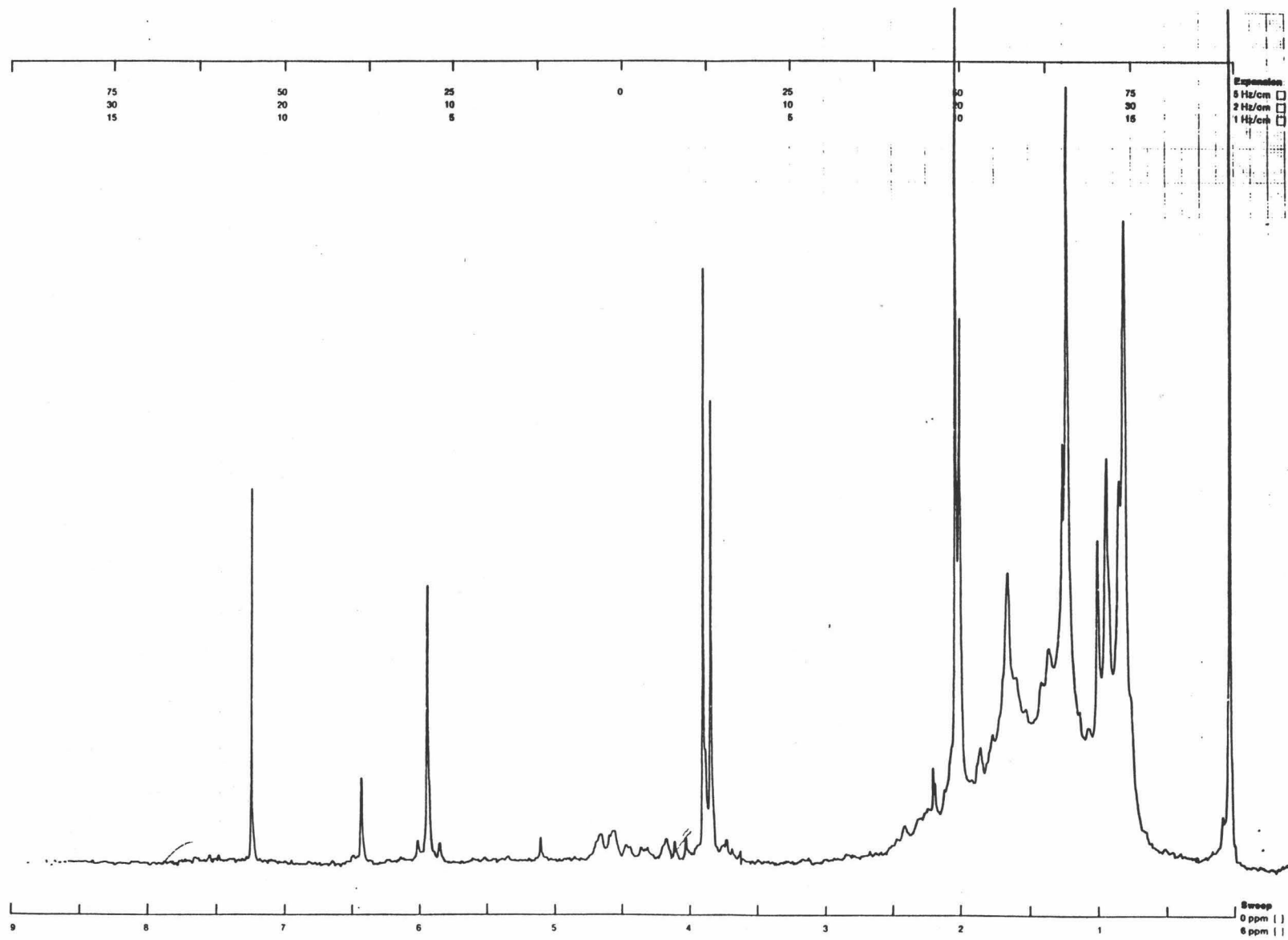
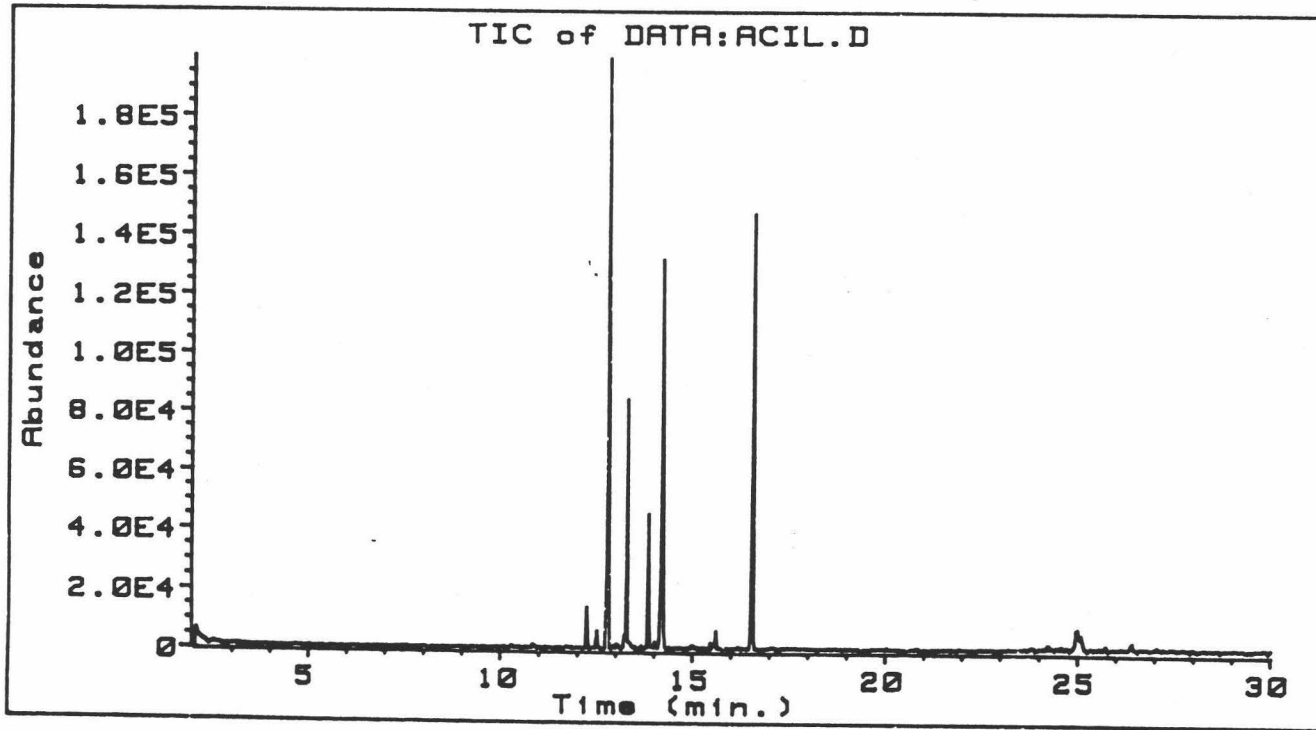


Figura 11d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de FP12a y T1a



Cromatograma 1

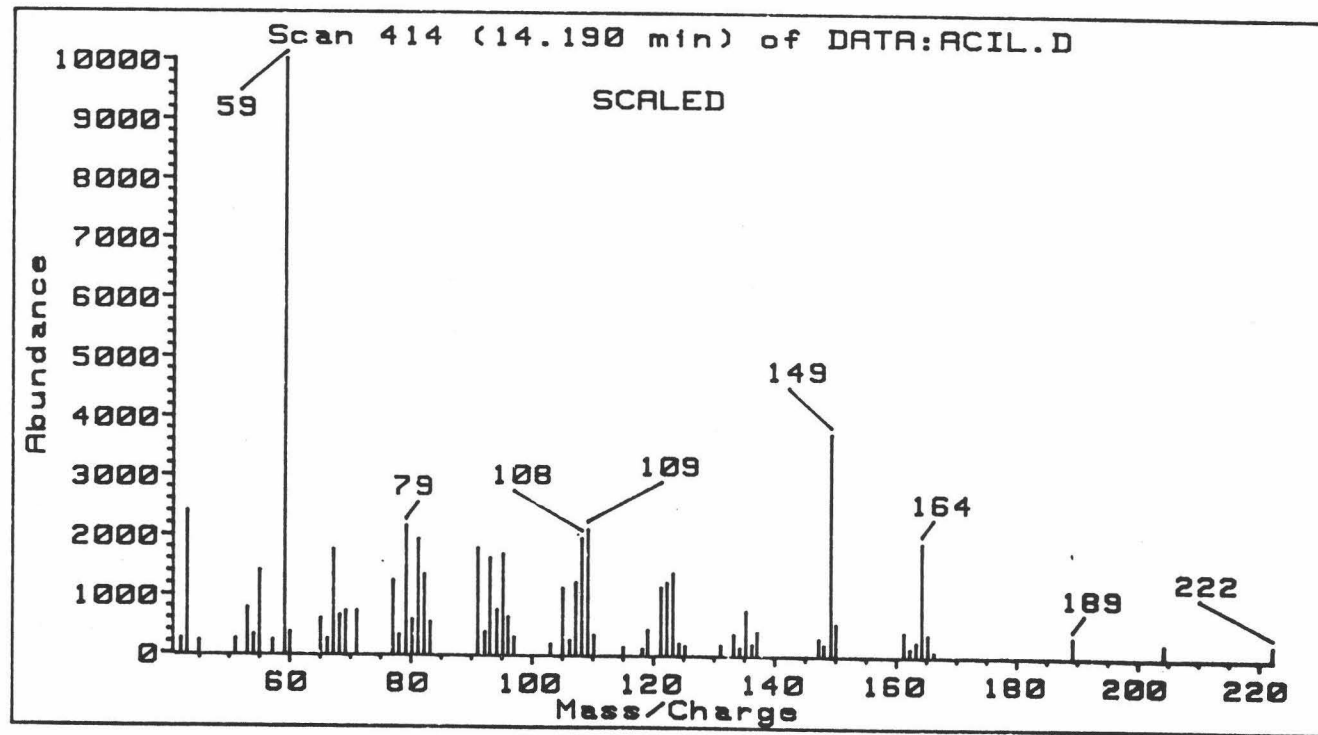


Figura 12c. Espectro de Masas de S1

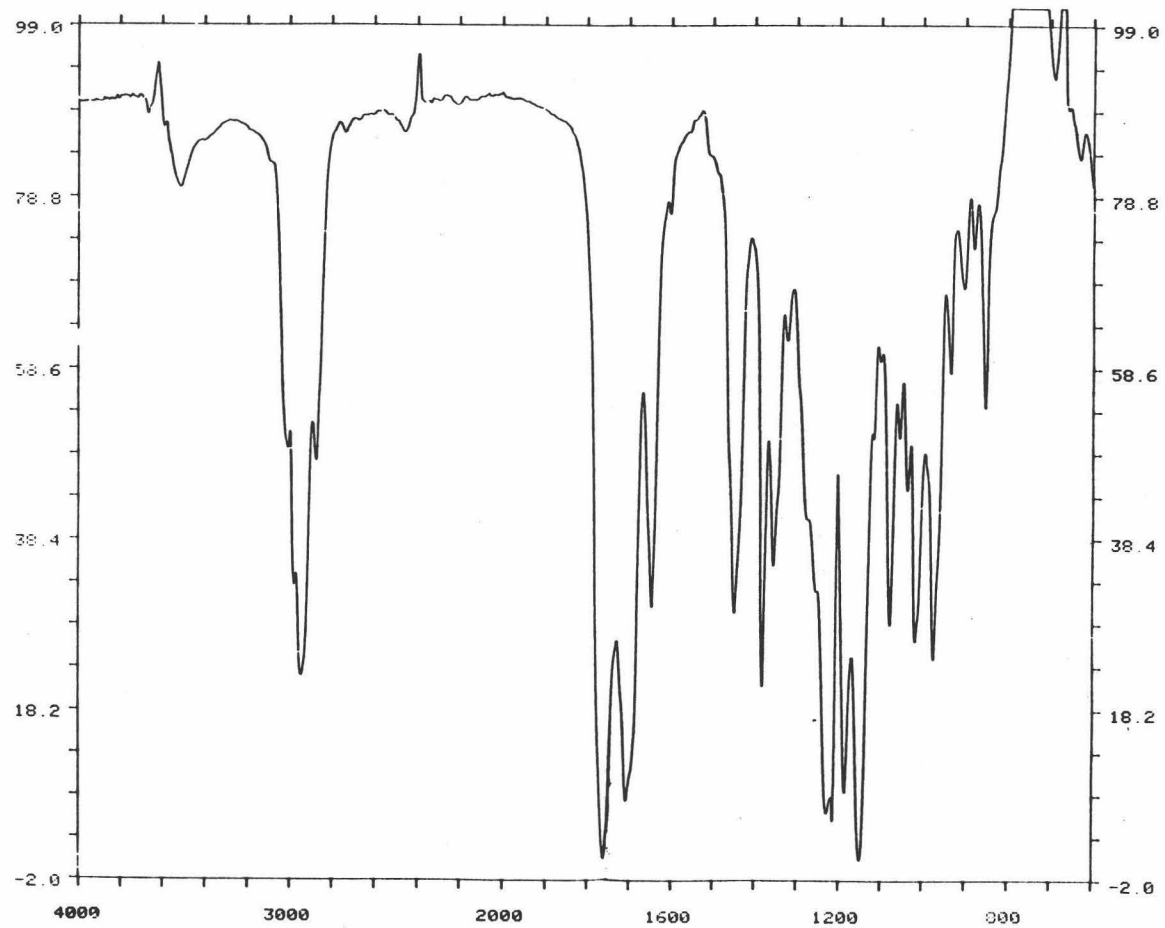


Figura 13a. Espectro de IR de S3 y S4

ESPECTROS

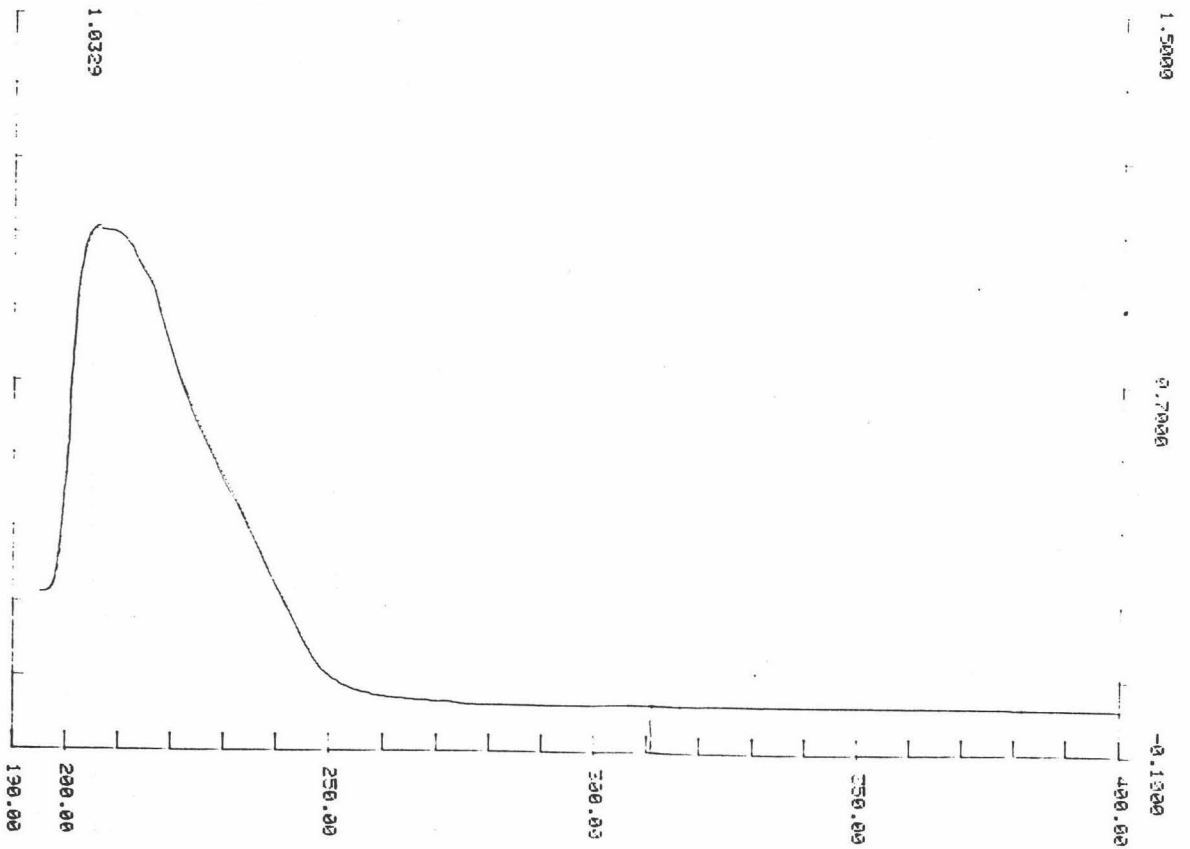


Figura 13b. Espectro de UV de S3 y S4

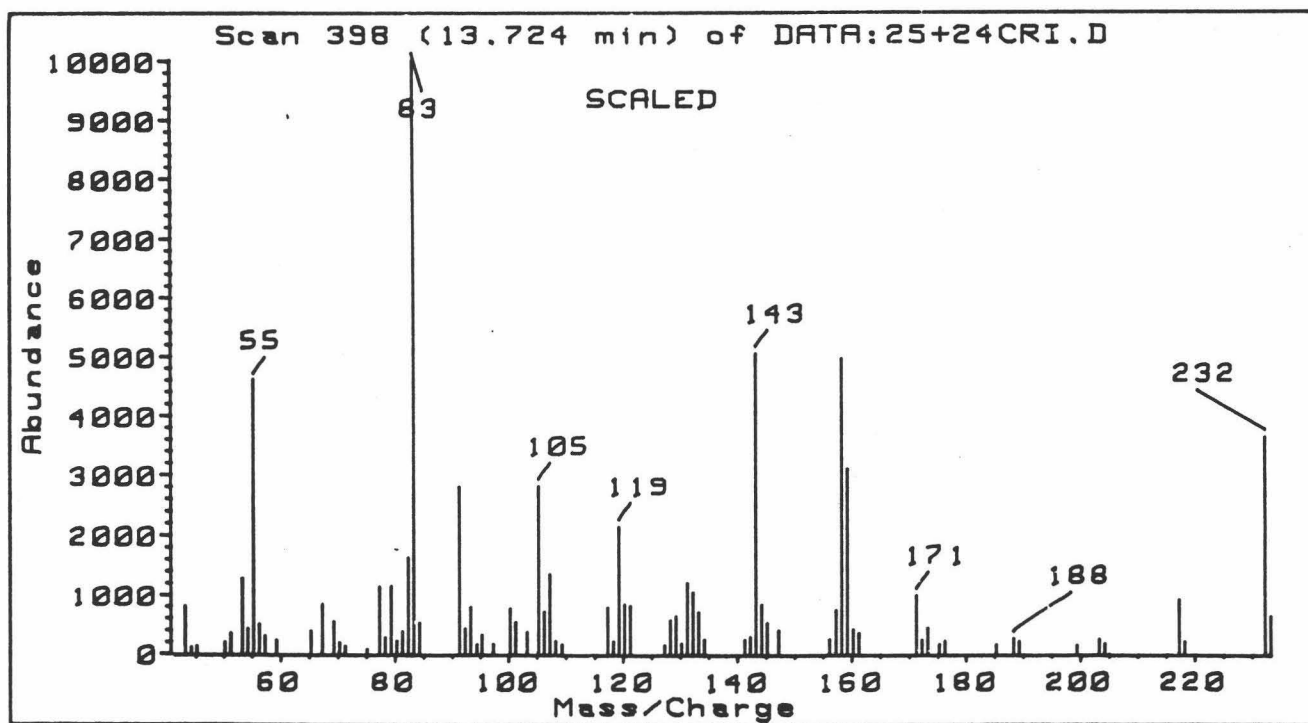


Figura 13c. Espectro de Masas de S3

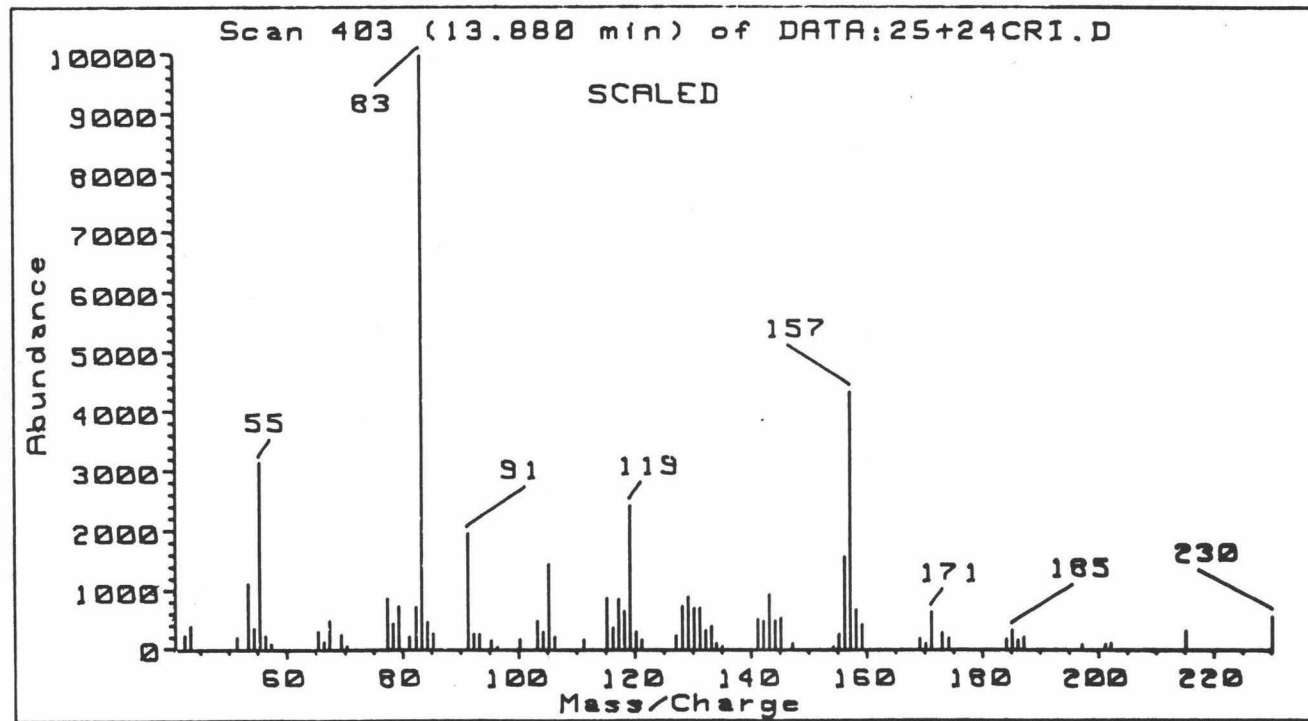


Figura 13c'. Espectro de Masas de S4







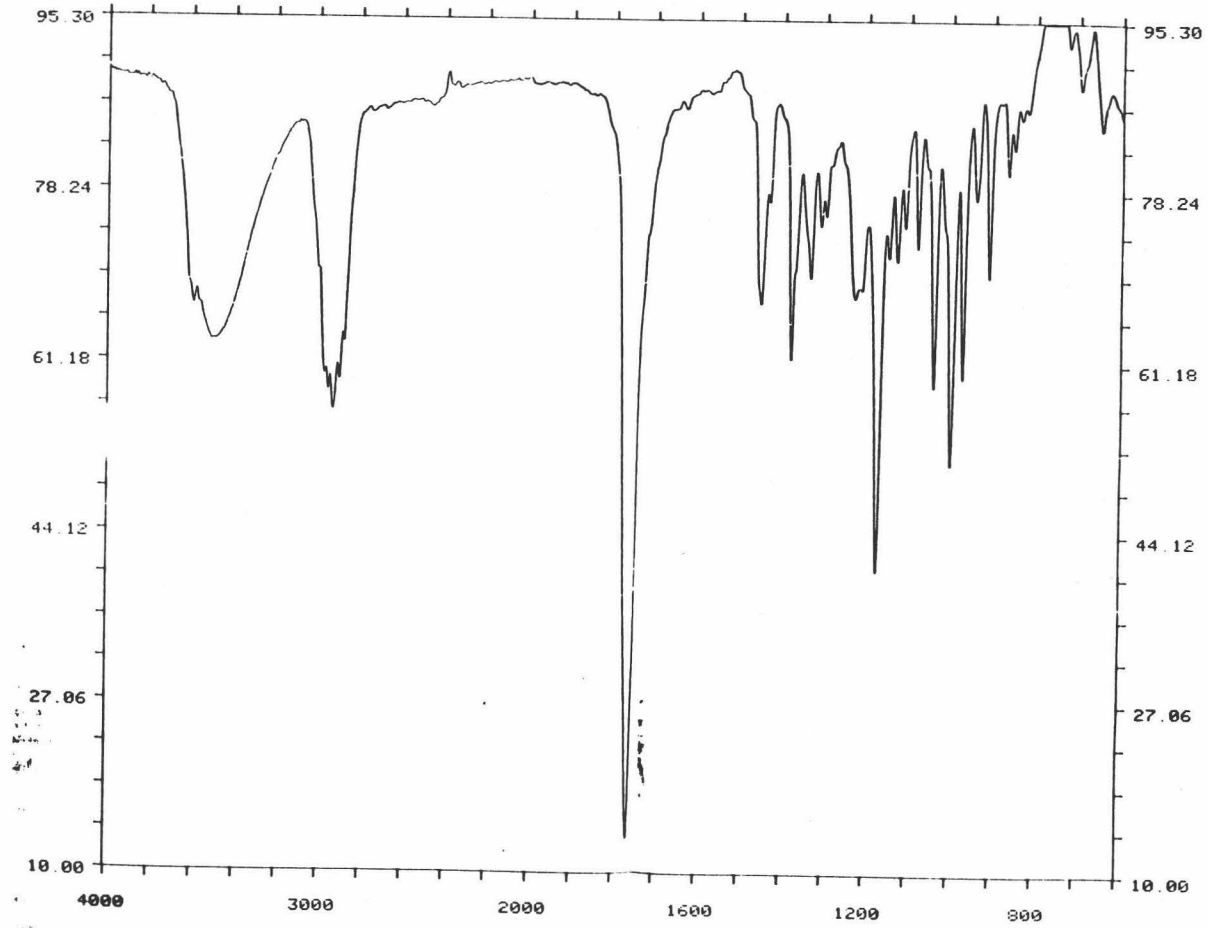


Figura.14a. Espectro de IR de 9

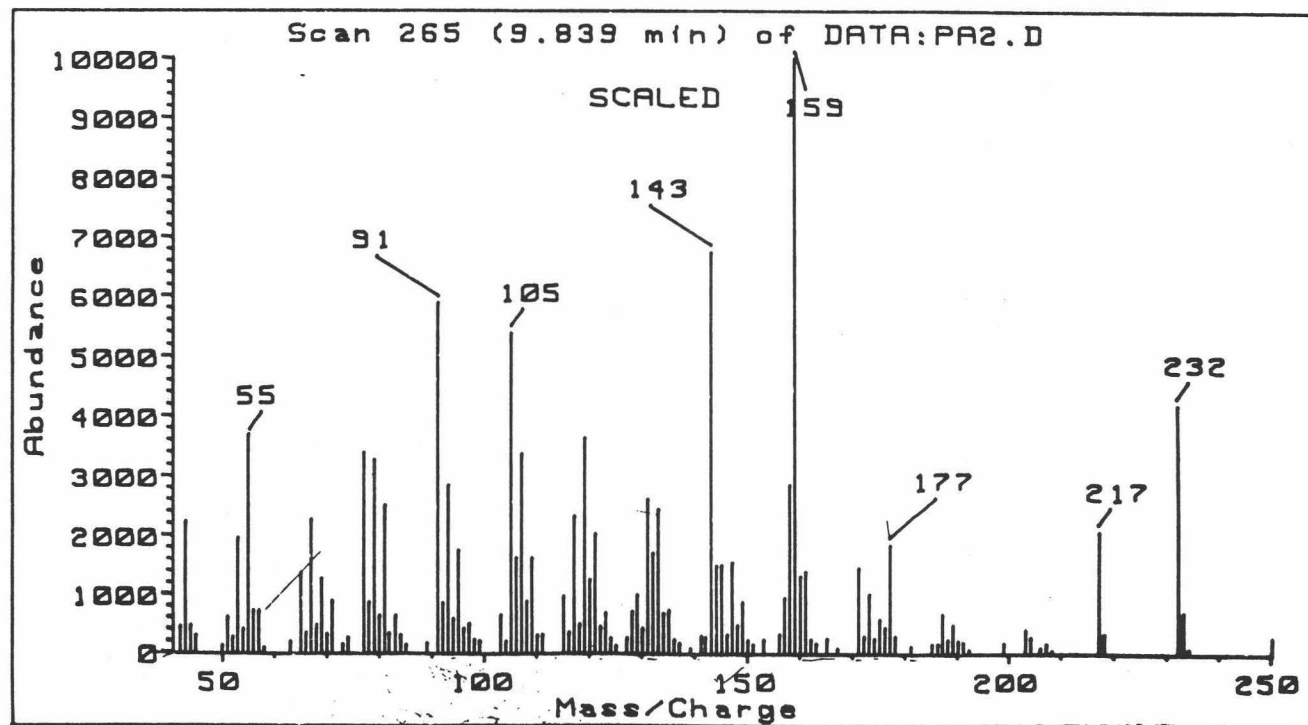


Figura 14c. Espectro de Masas de 9



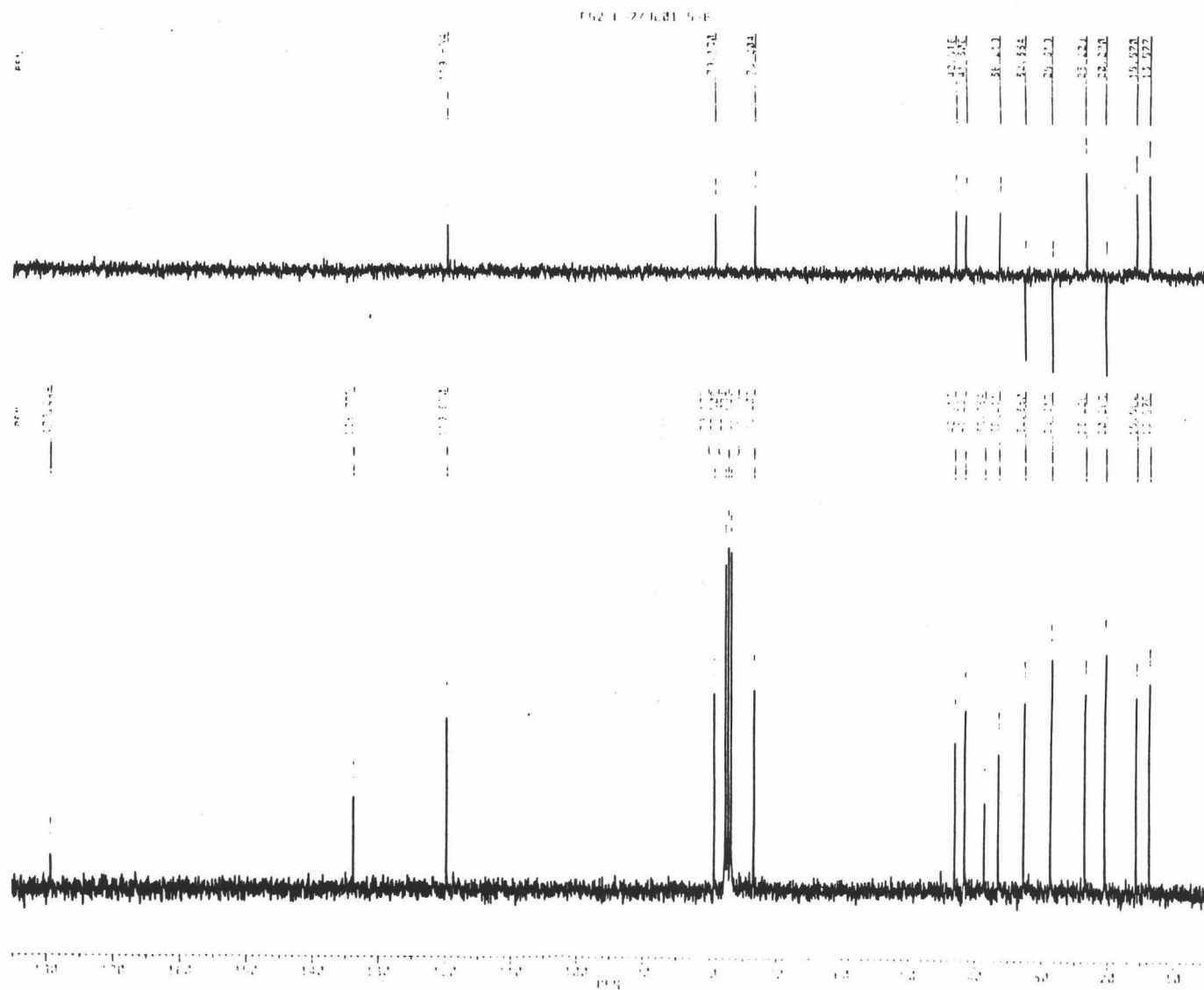


Figura 14e. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 9

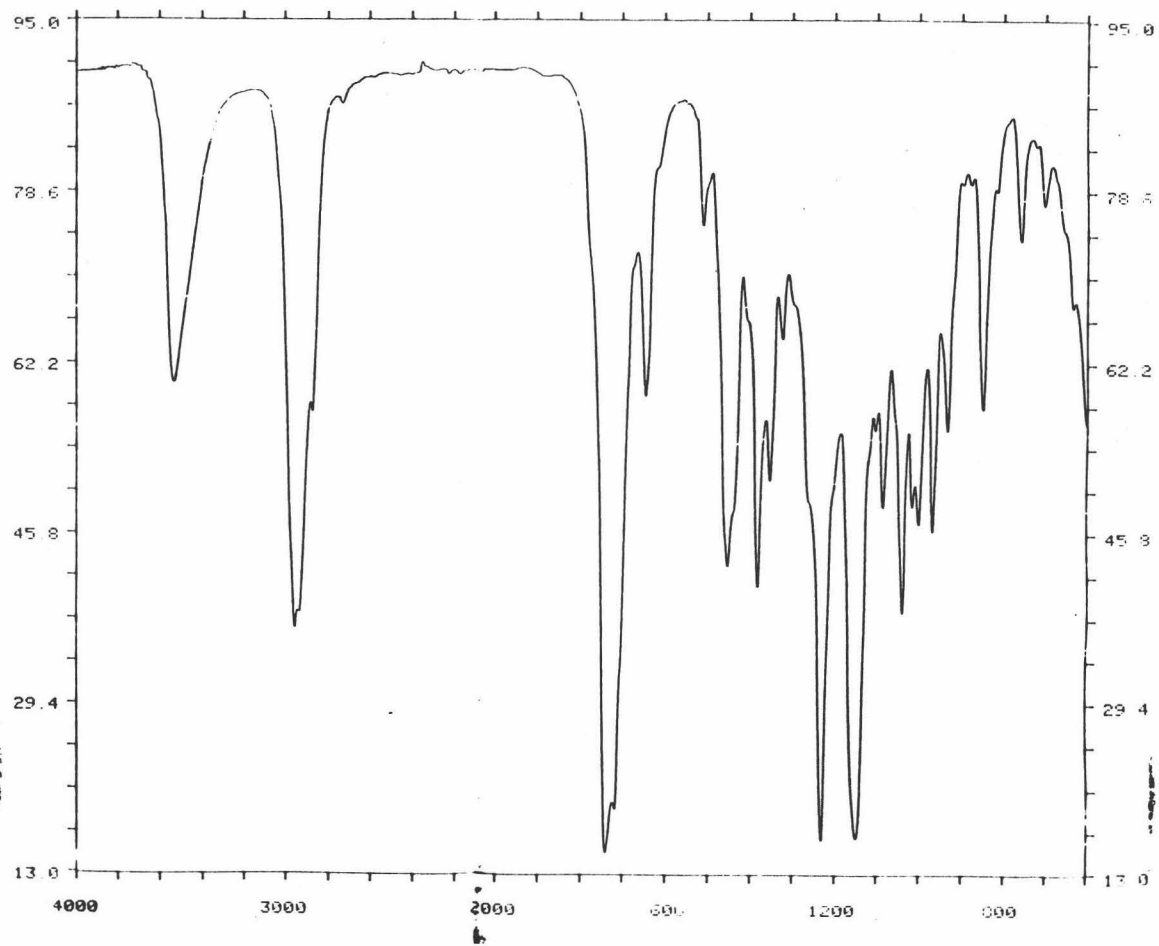


Figura 15a. Espectro de IR de S5

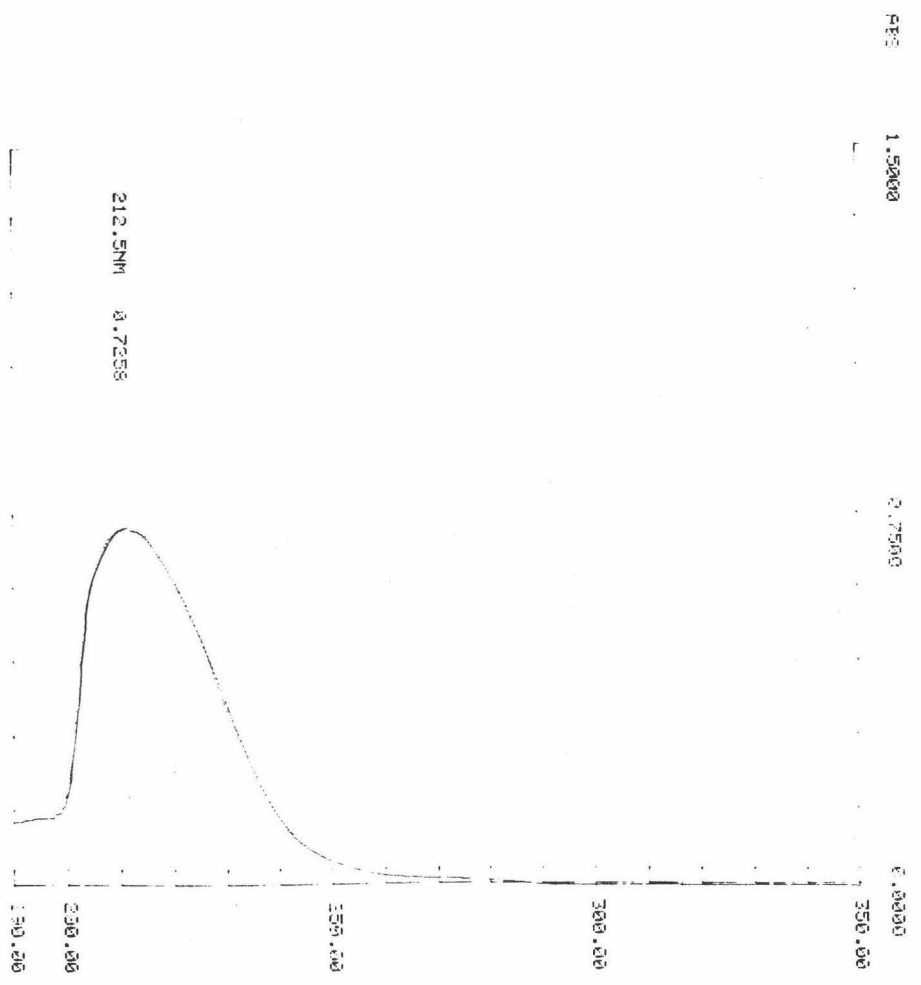


Figura 15b. Espectro de UV de S5

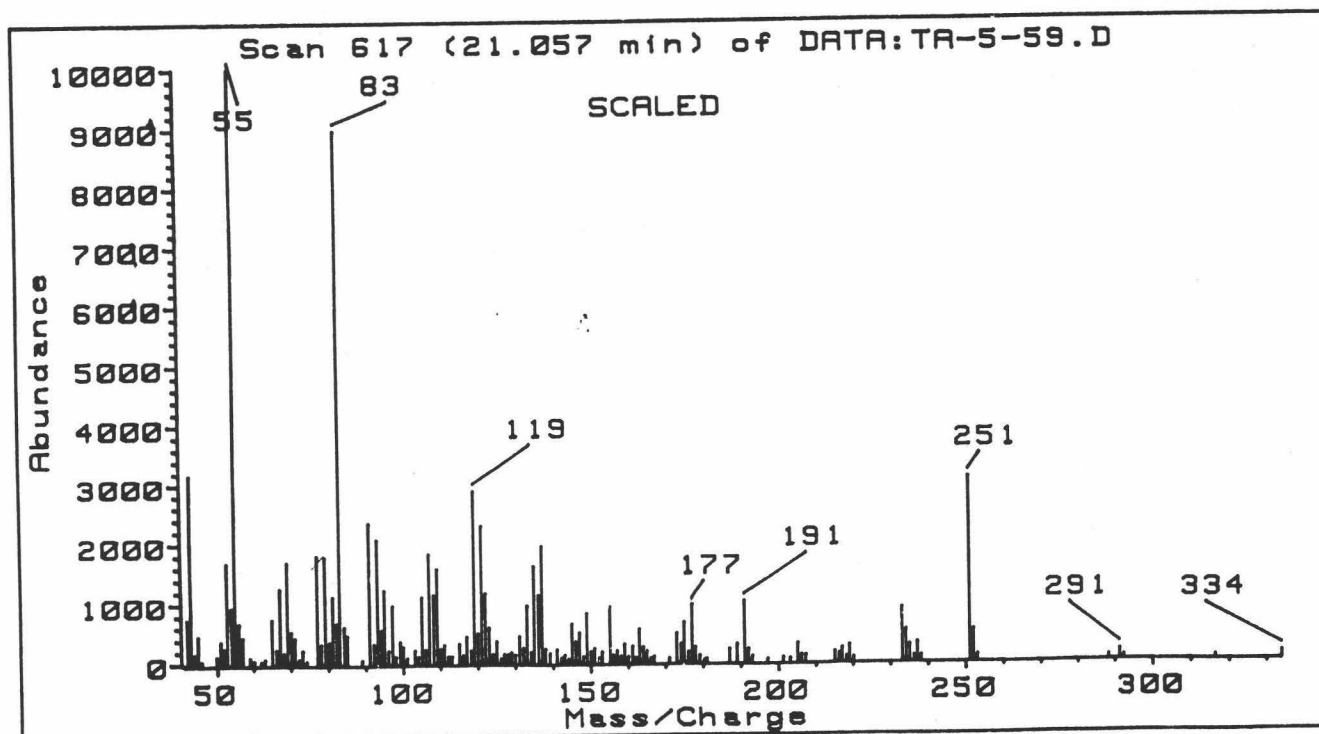


Figura 15c. Espectro de Masas de S5



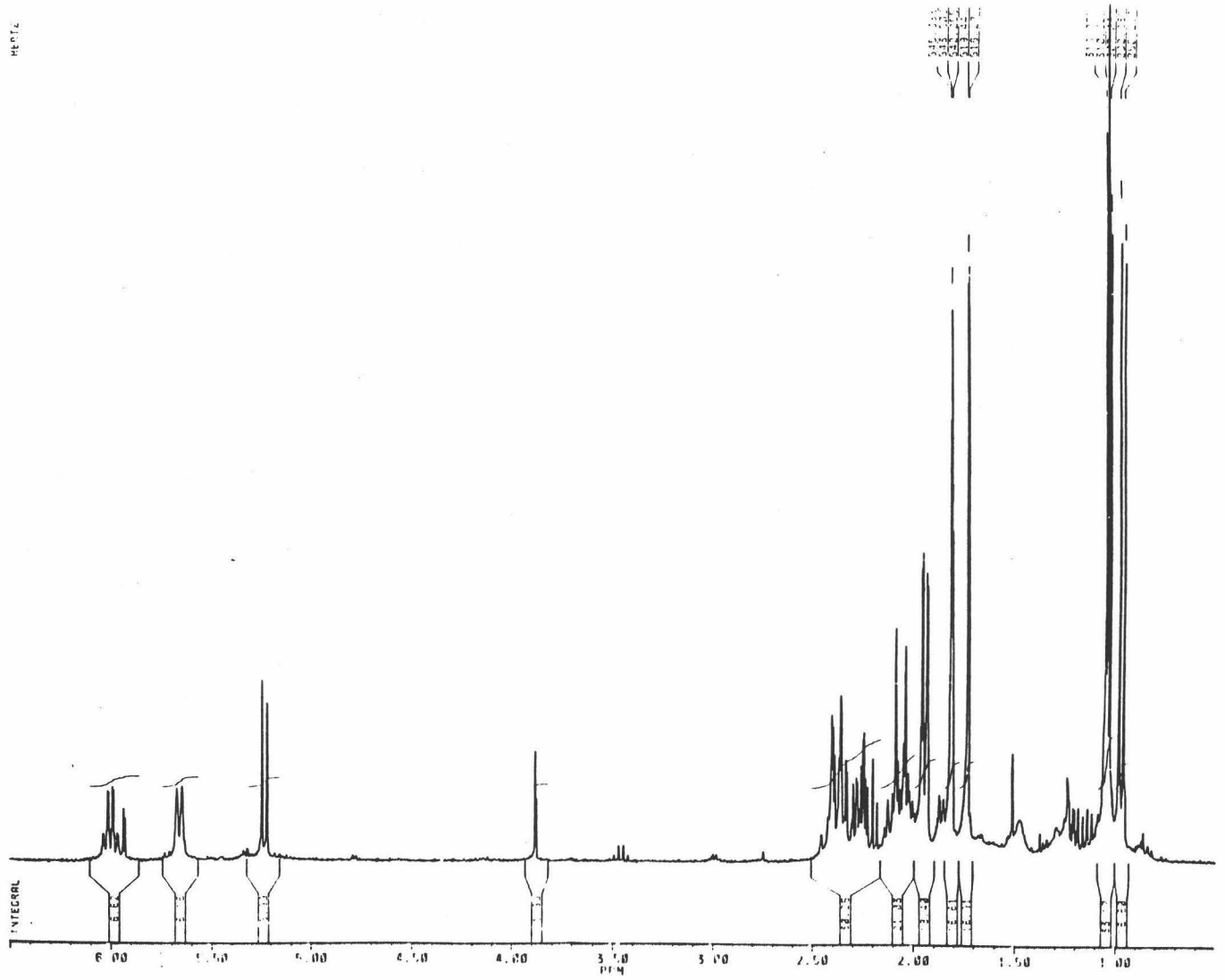


Figura 15d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de S5

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
30 SET. 1985  
COMISION DE DOCTORADO

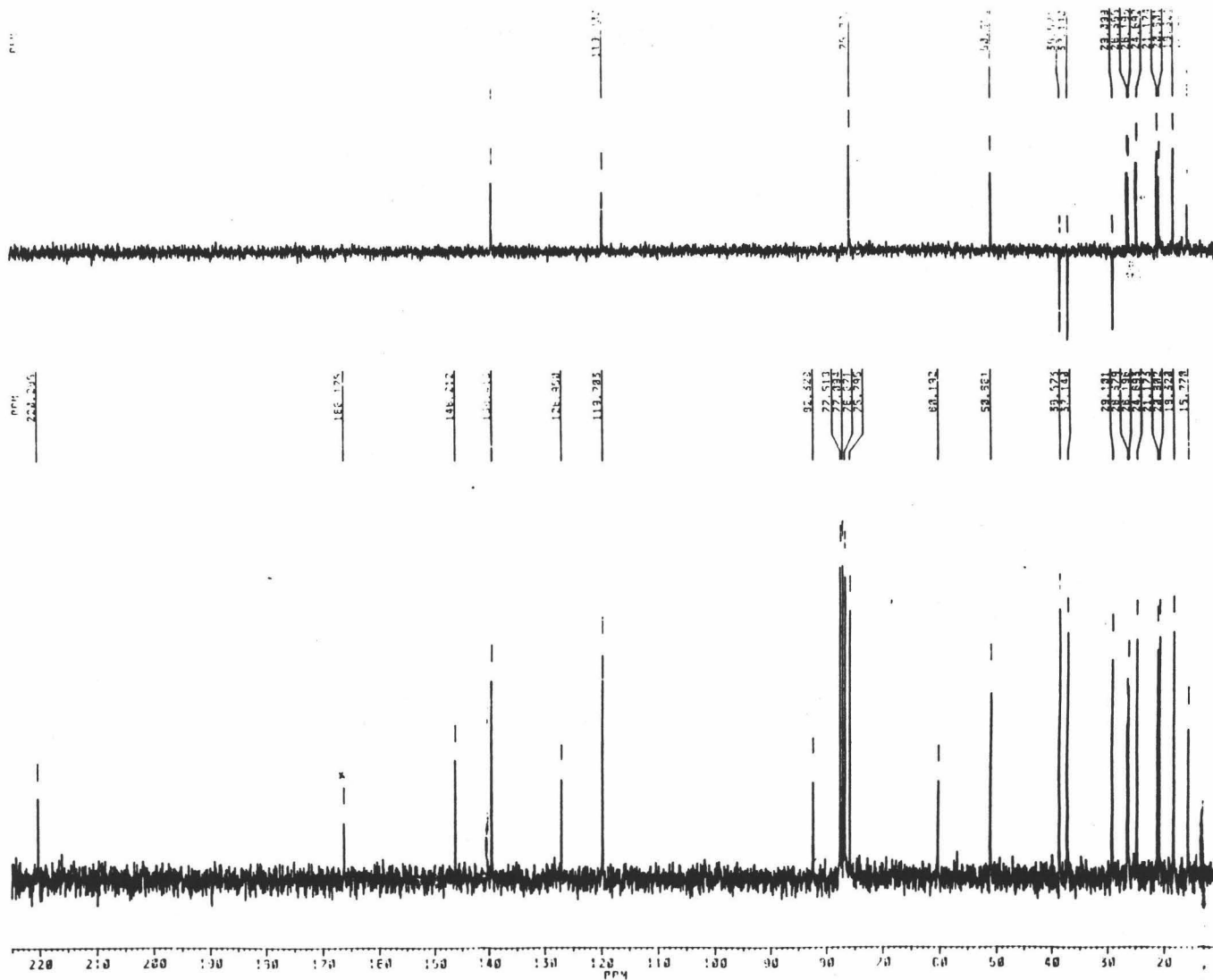


Figura 15e. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de S5

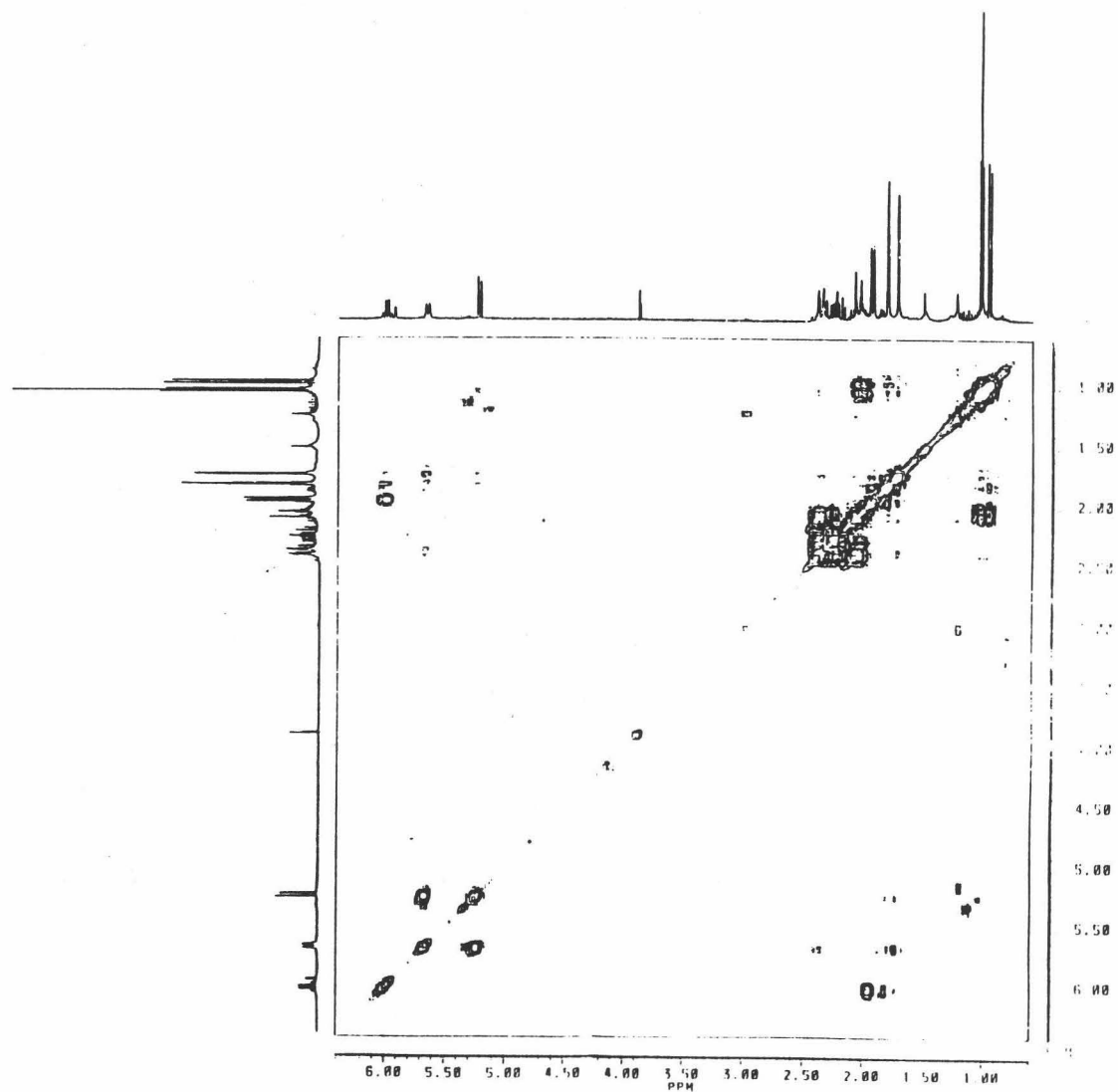


Figura 15f. Espectro de COSY de S5

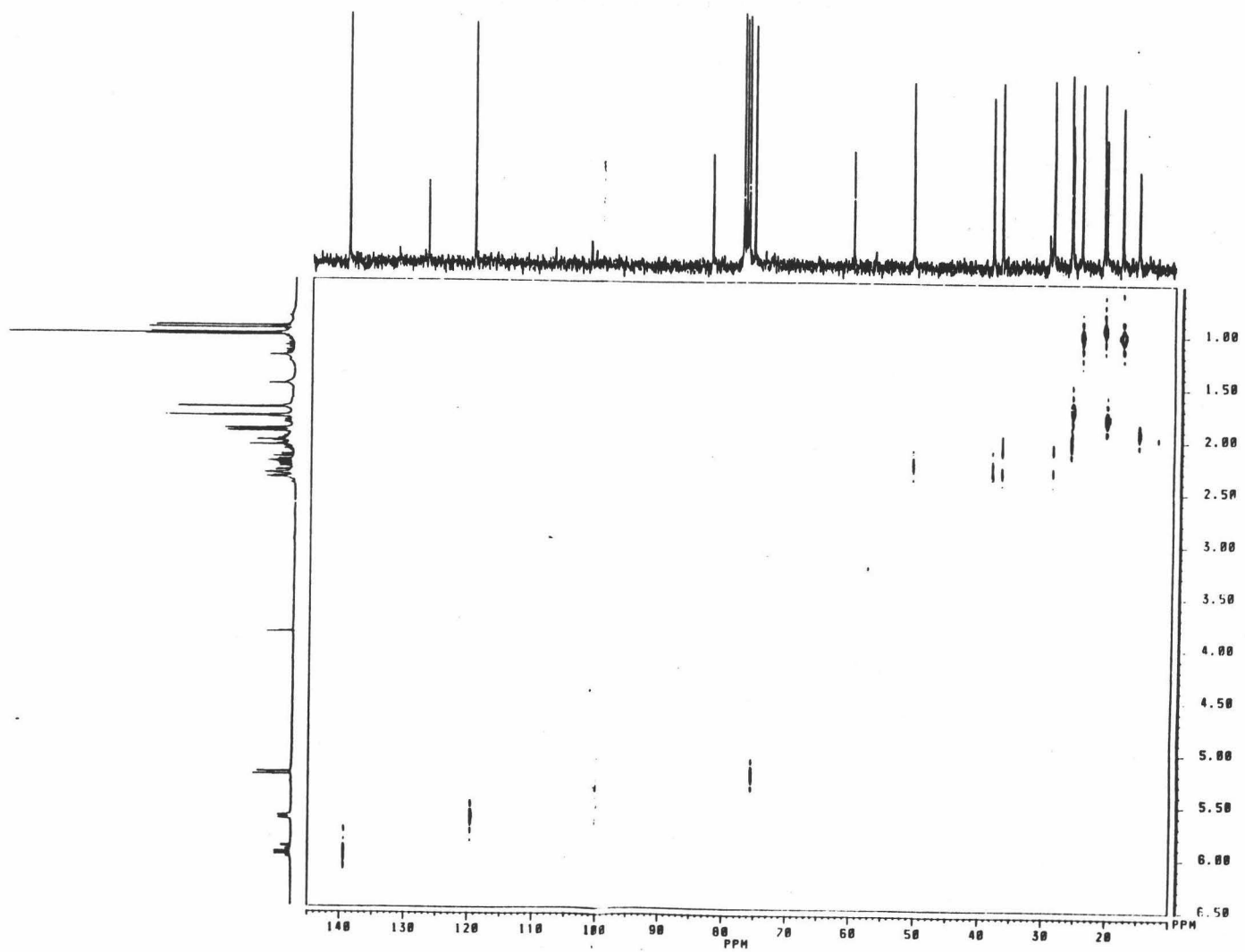


Figura15g. Espectro de Hetero-COSY de S5

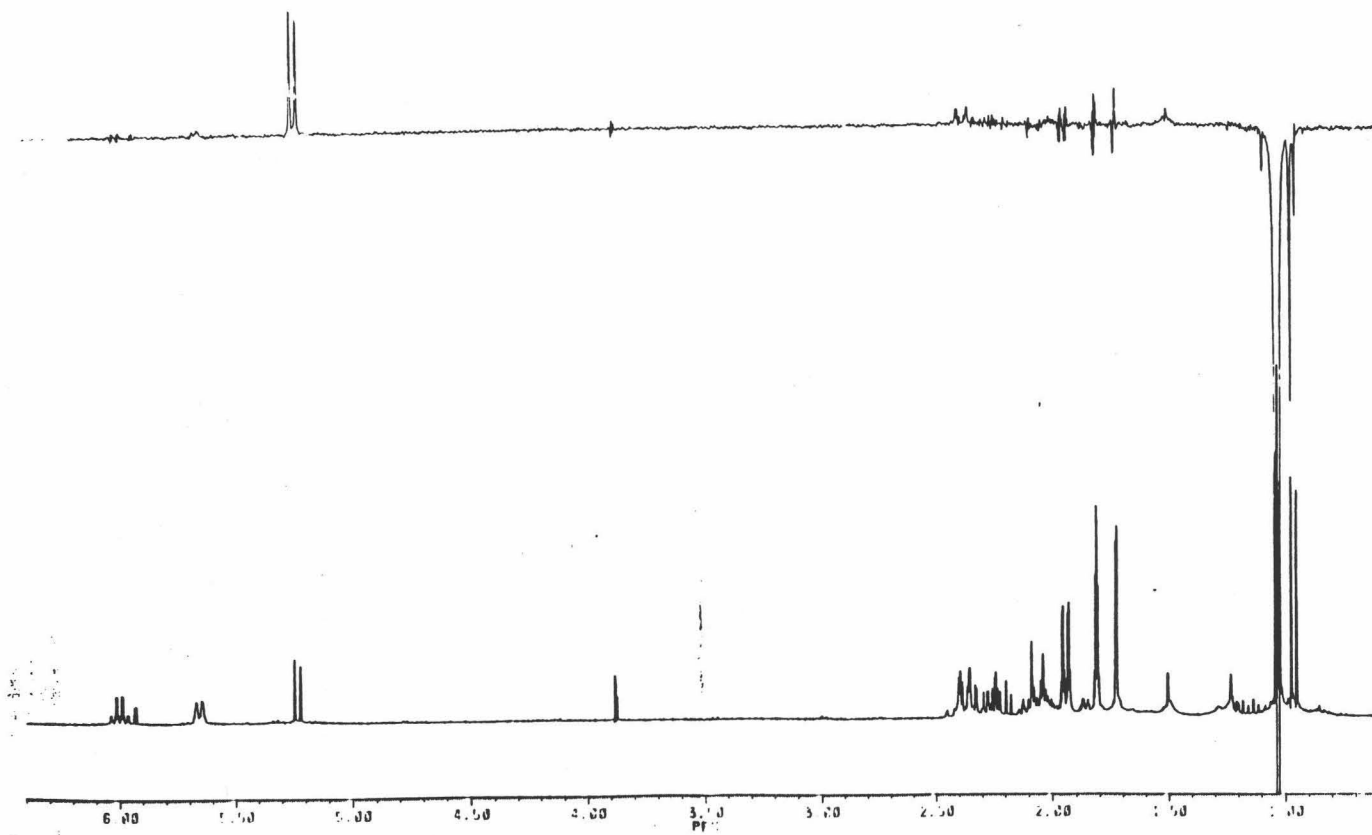


Figura 15i. Espectro NOEDIF de S5

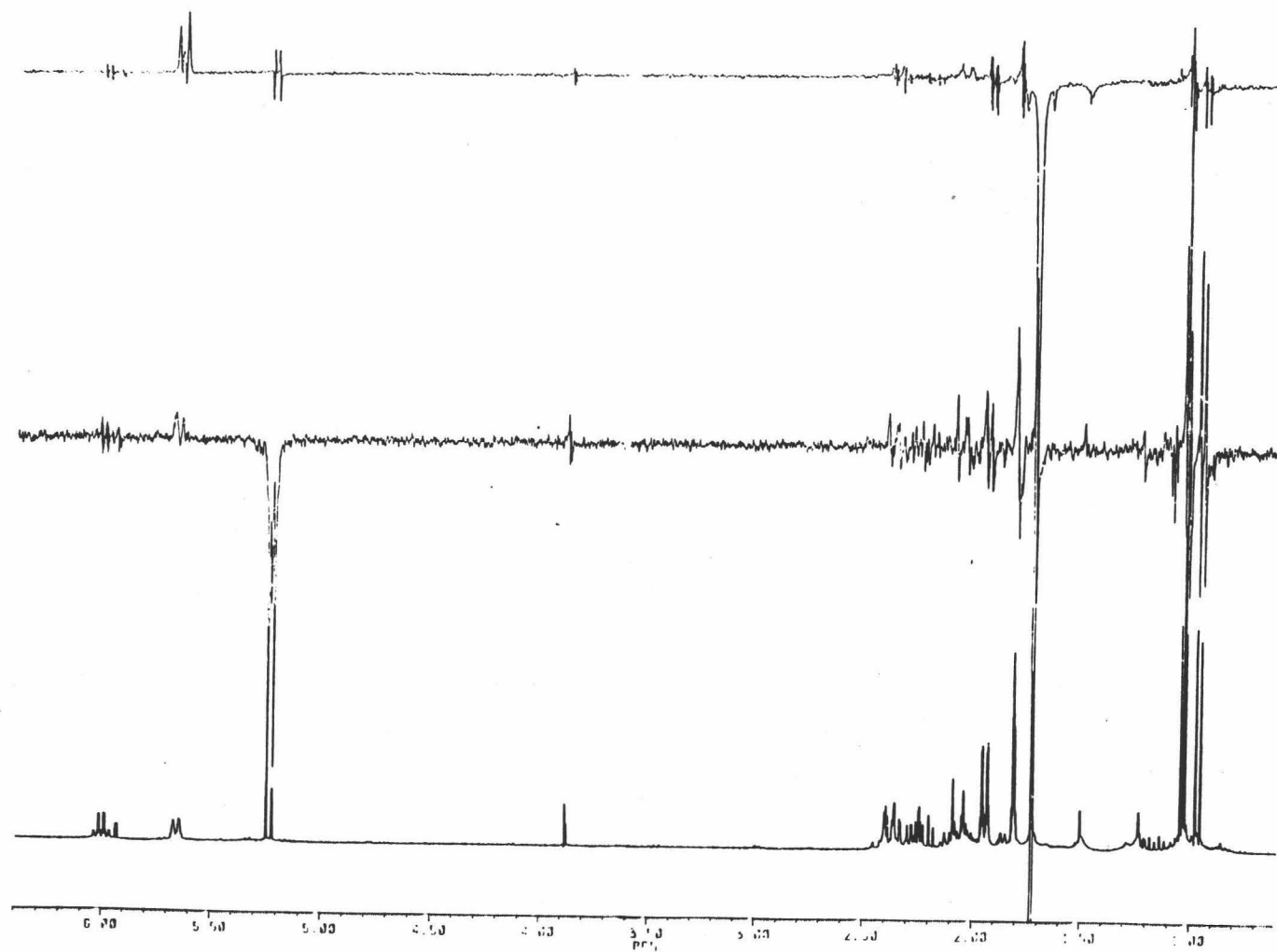


Figura 15i. Continuación

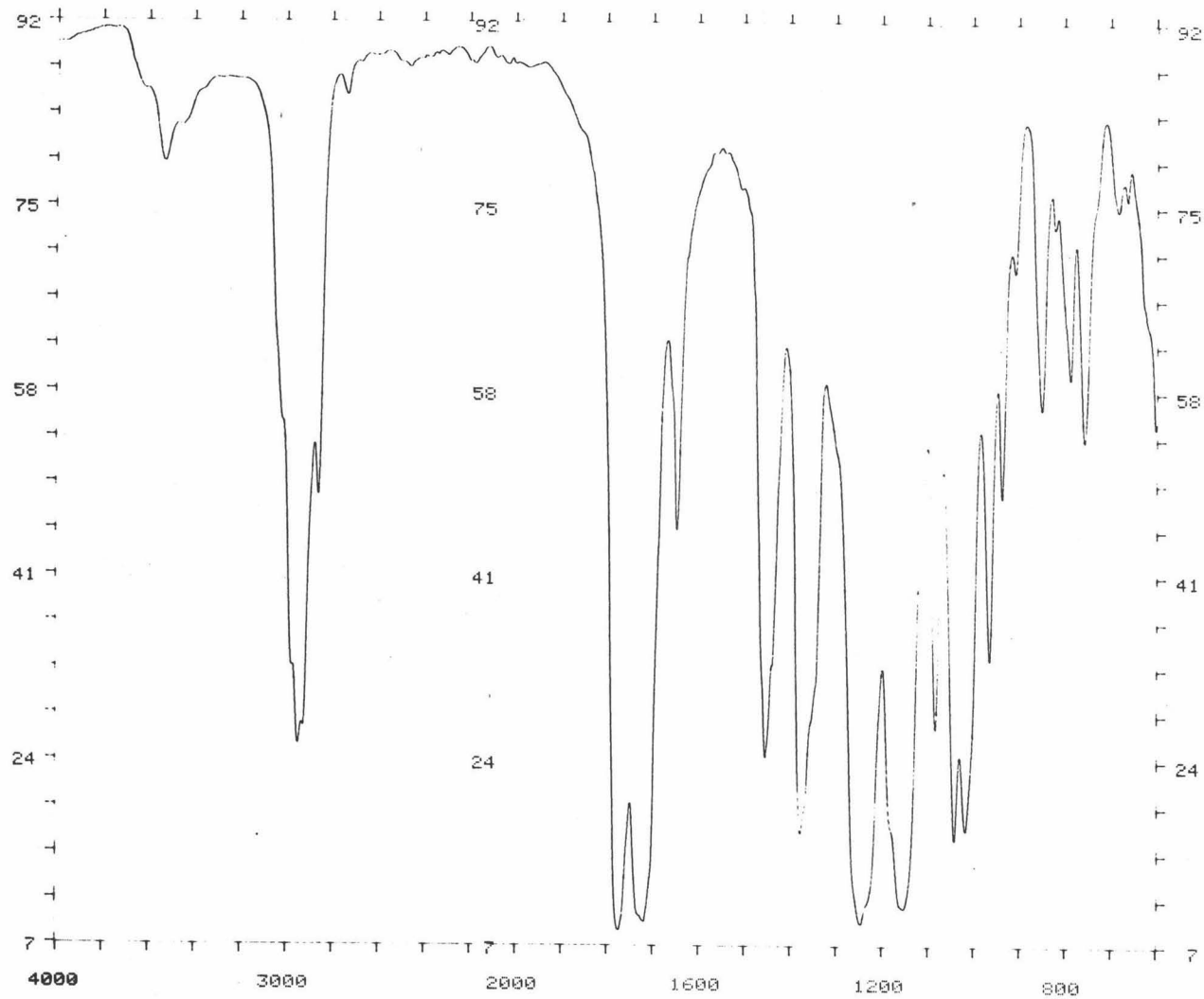


Figura 16a. Espectro de IR de S2

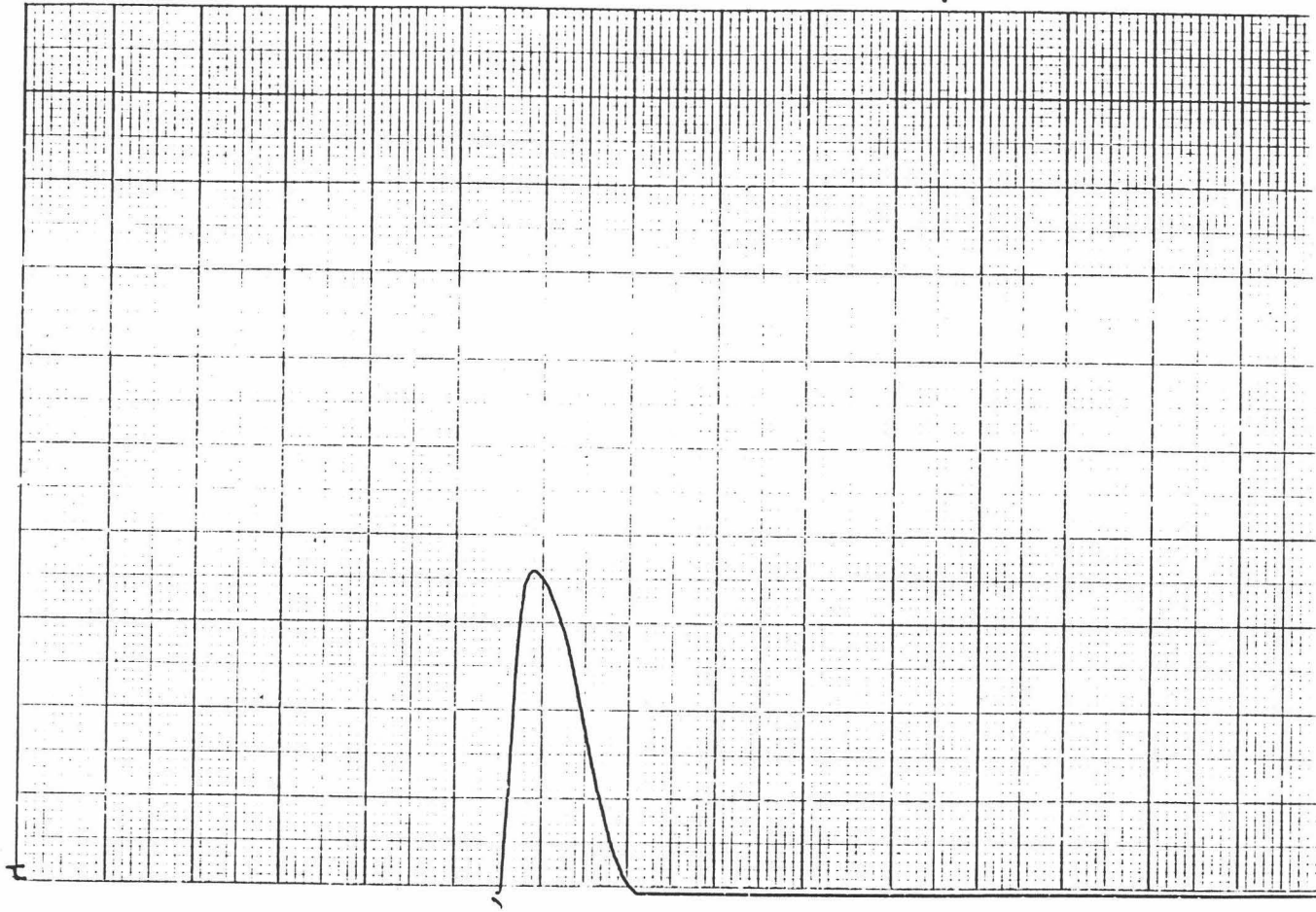


Figura 16b. Espectro de UV de S2



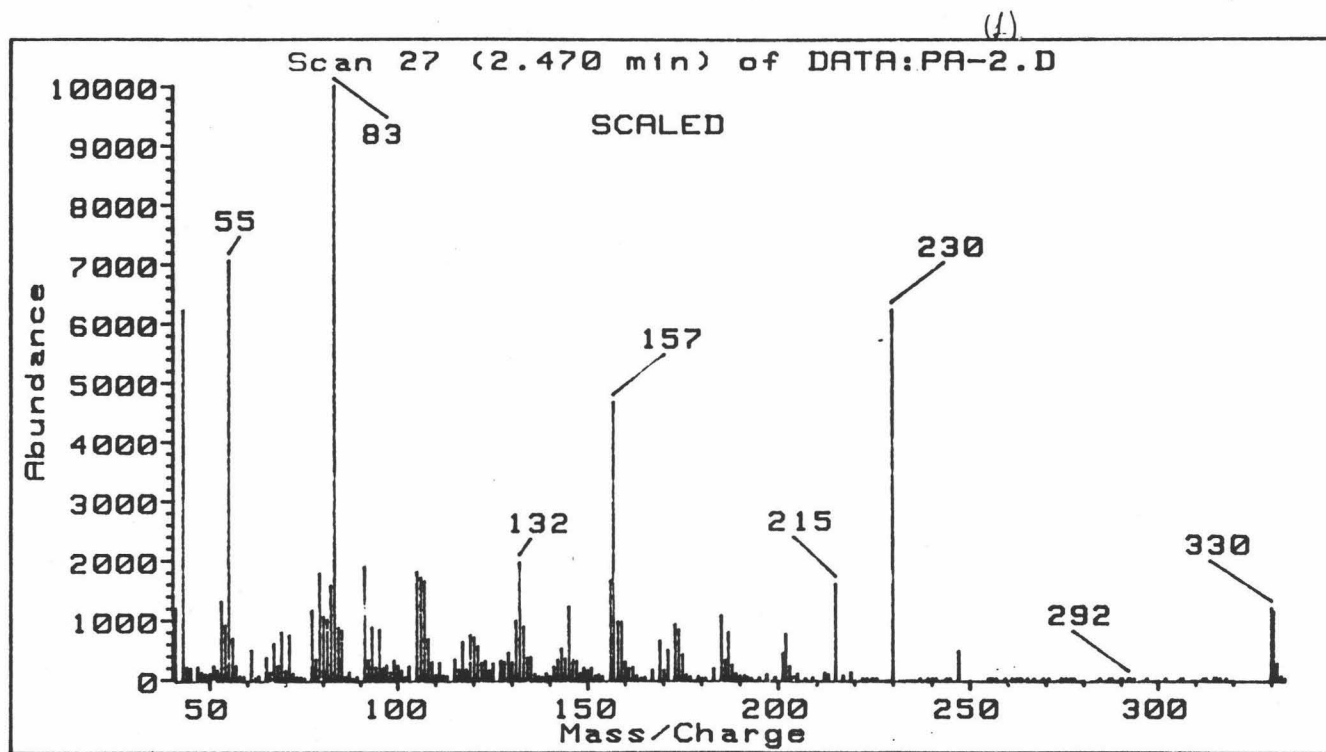


Figura 16c. Espectro de Masas de S2

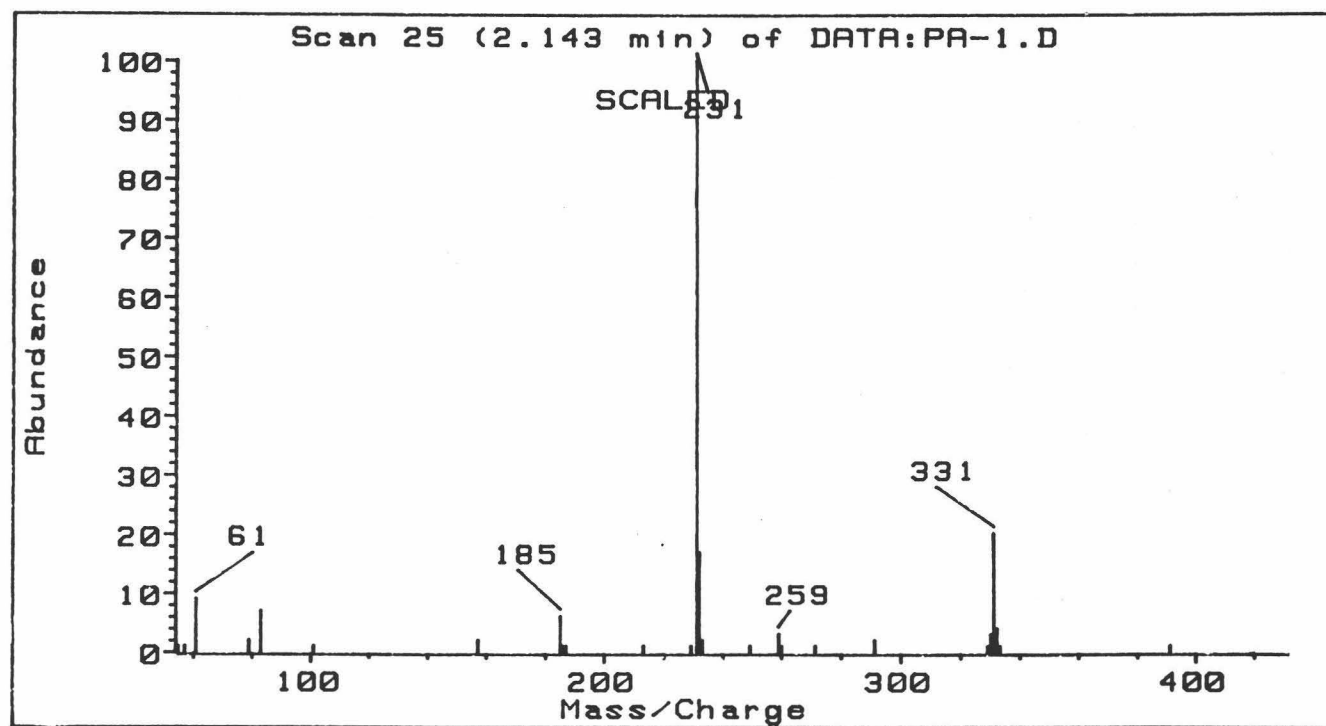


Figura 16c'. Espectro de Masas (ionización química) de S2

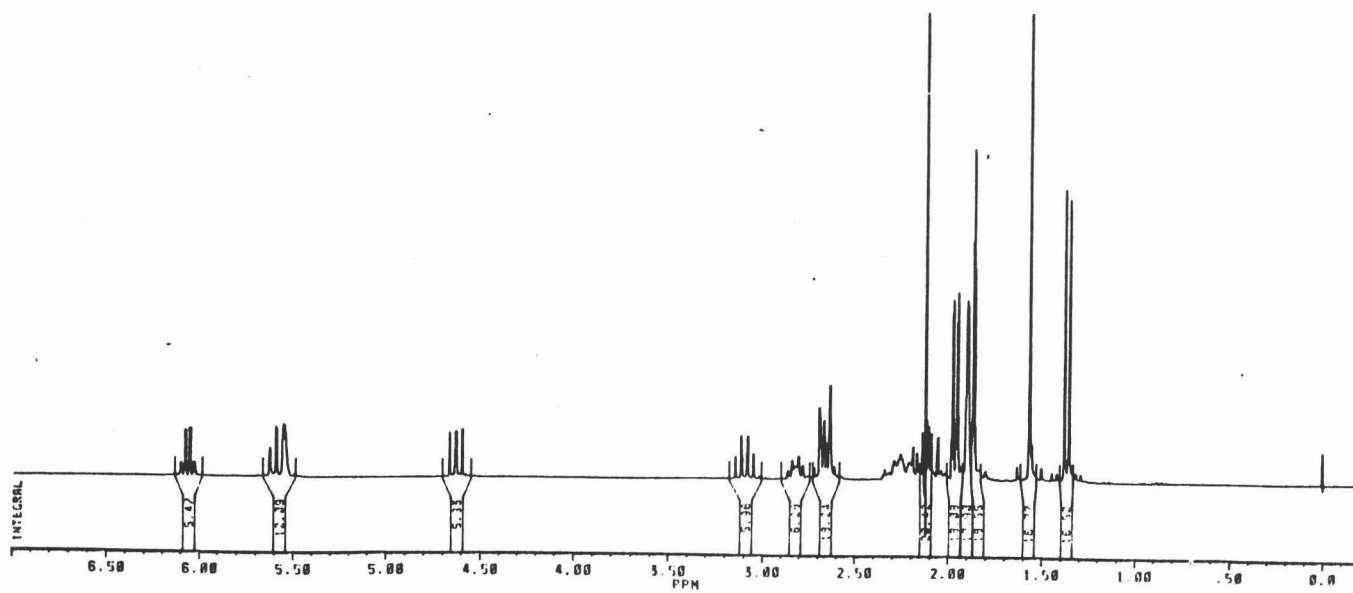


Figura 16d. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de S2

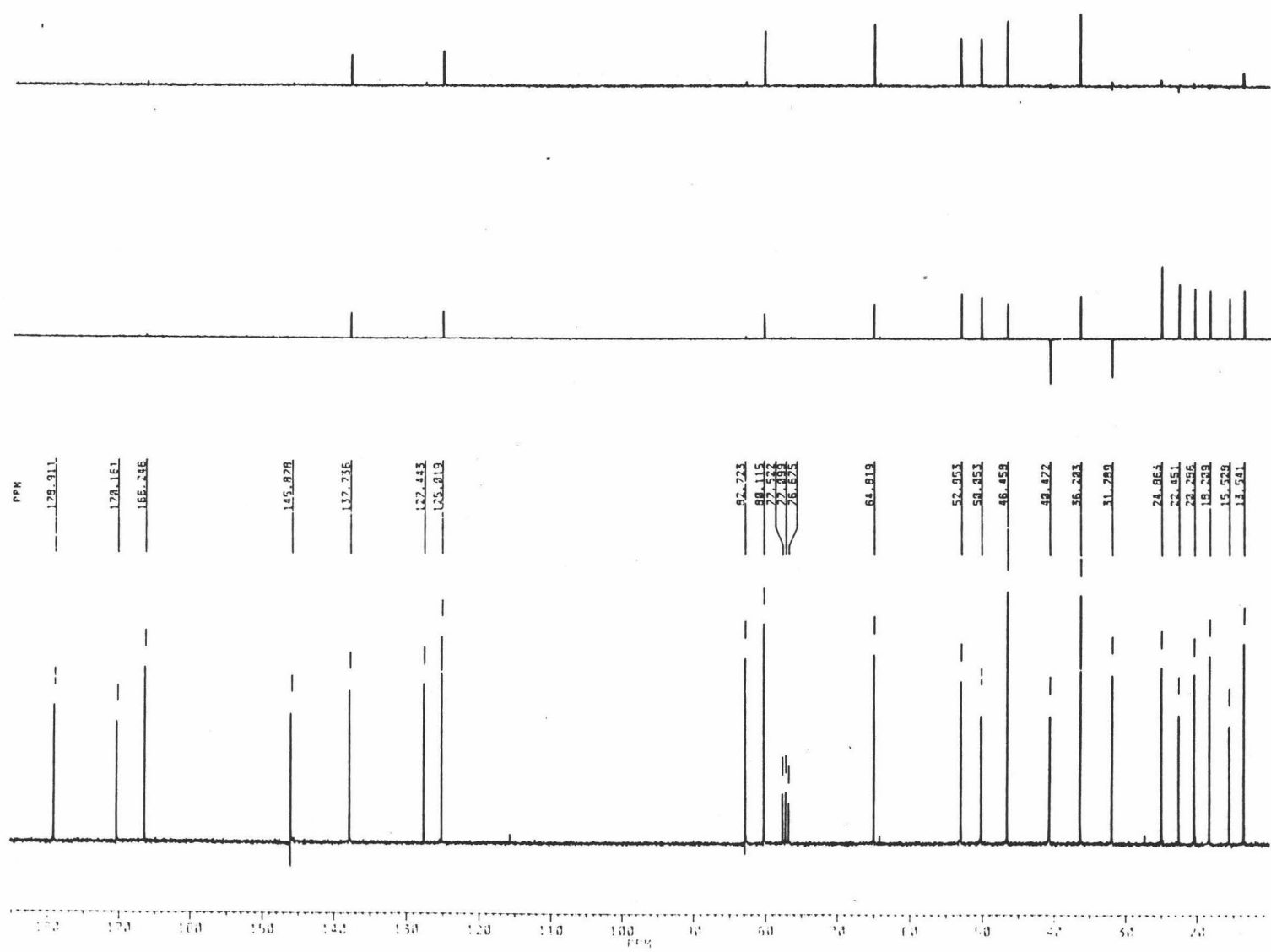


Figura 16e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de S2

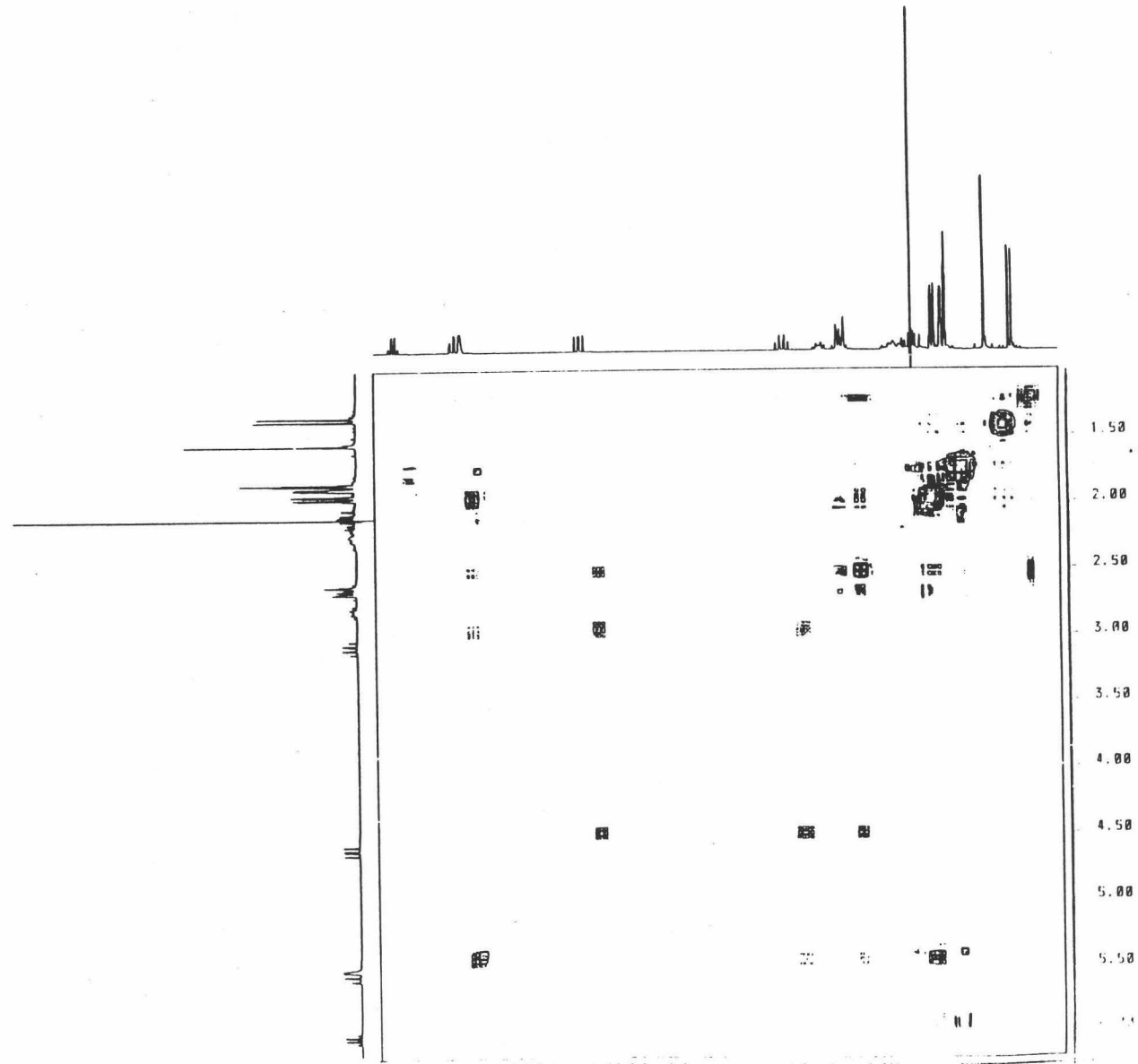


Figura 16f. Espectro de COSY de S2

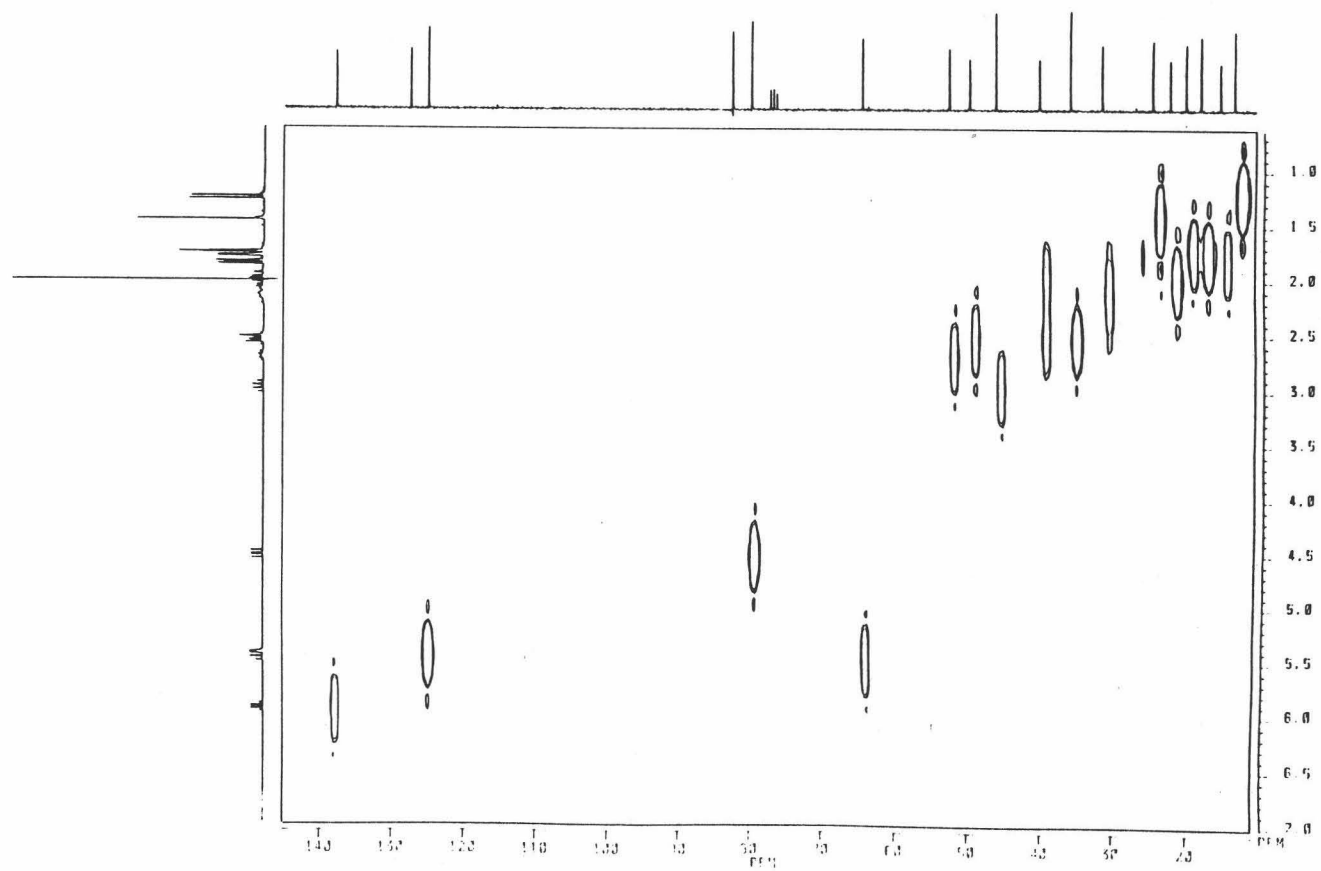


Figura 16g. Espectro de Hetero-COSY ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) de S2

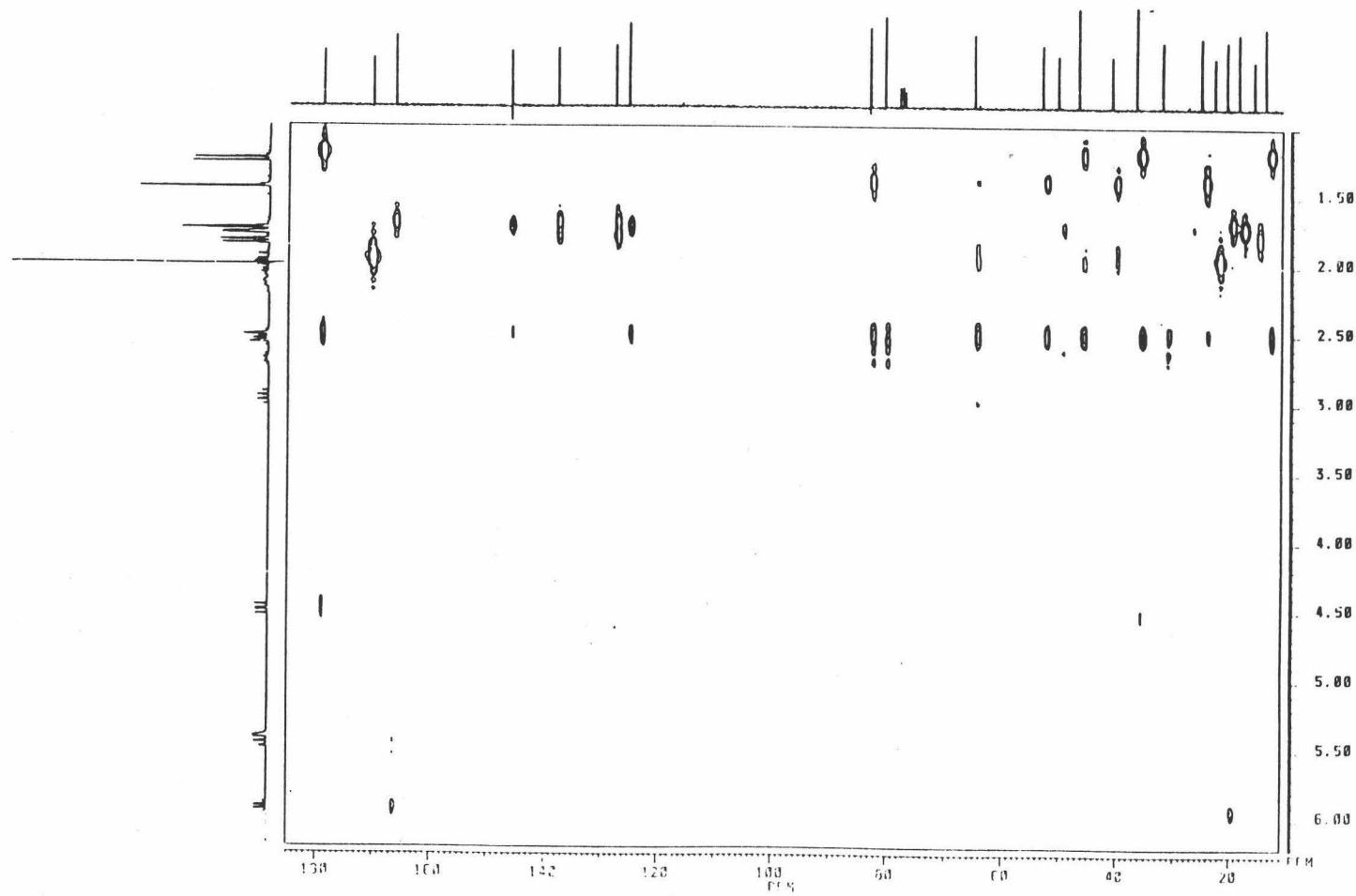


Figura 16h. Espectro de COLOC de S2

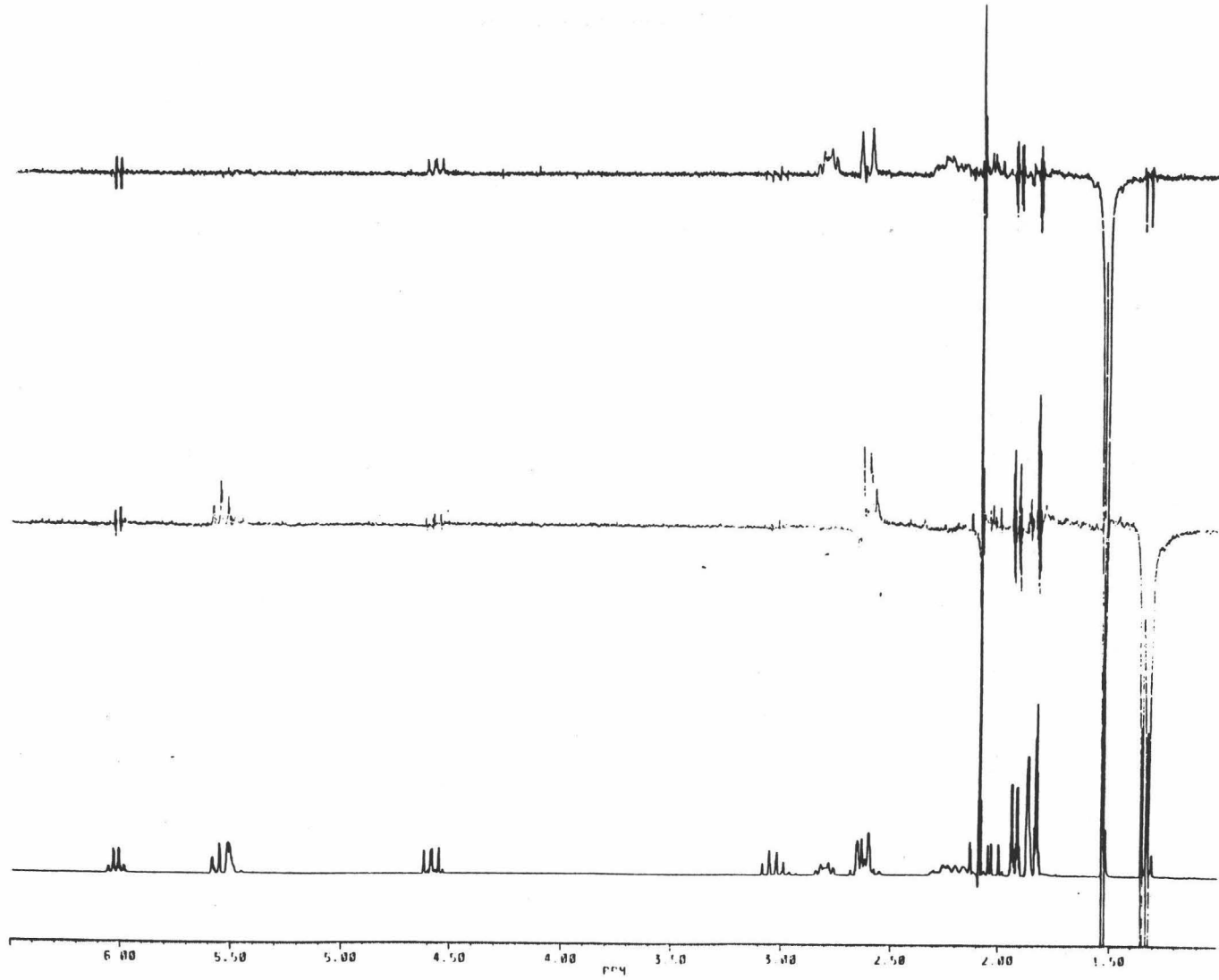


Figura 16i. Espectro de NOEDIF de S2



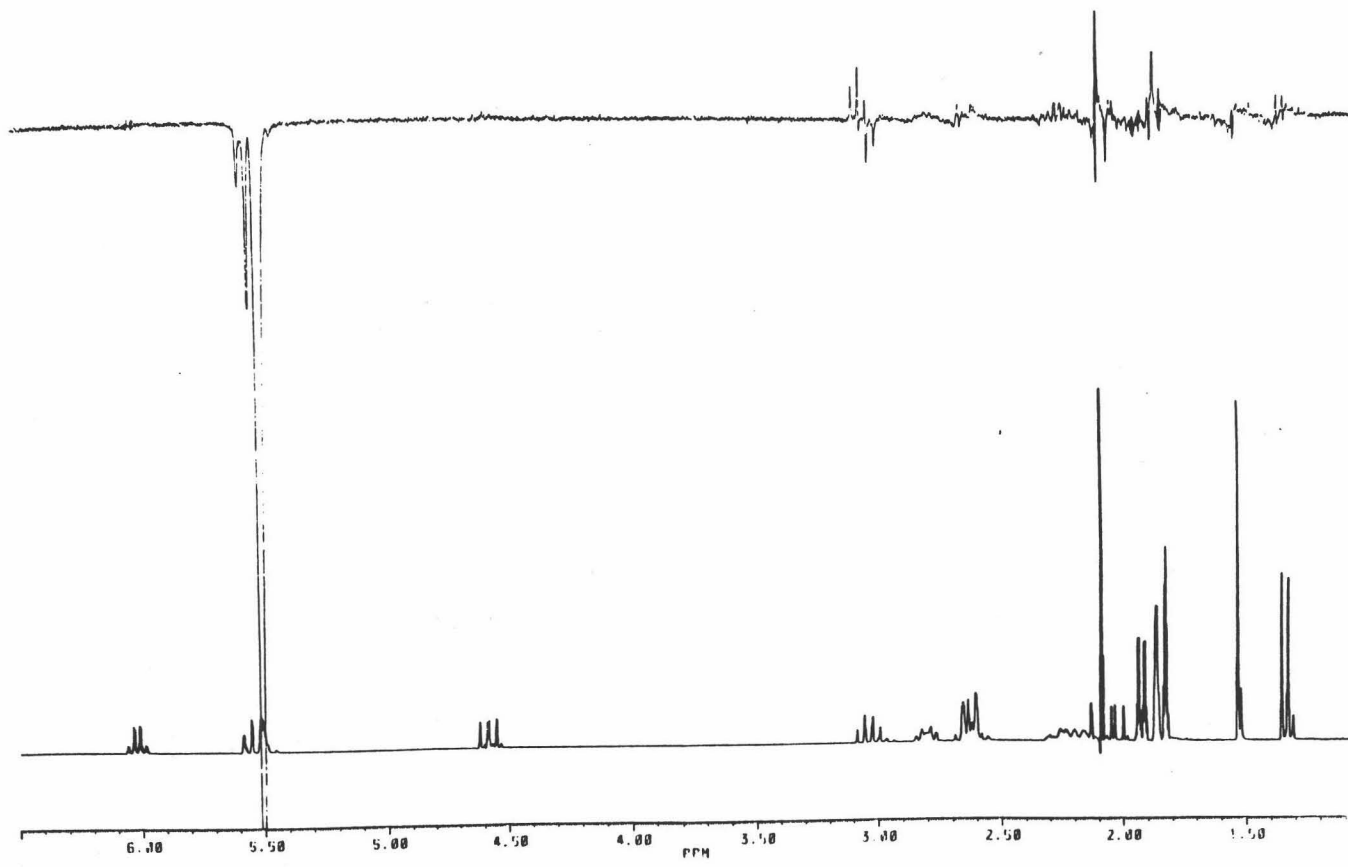


Figura 16i. Continuación

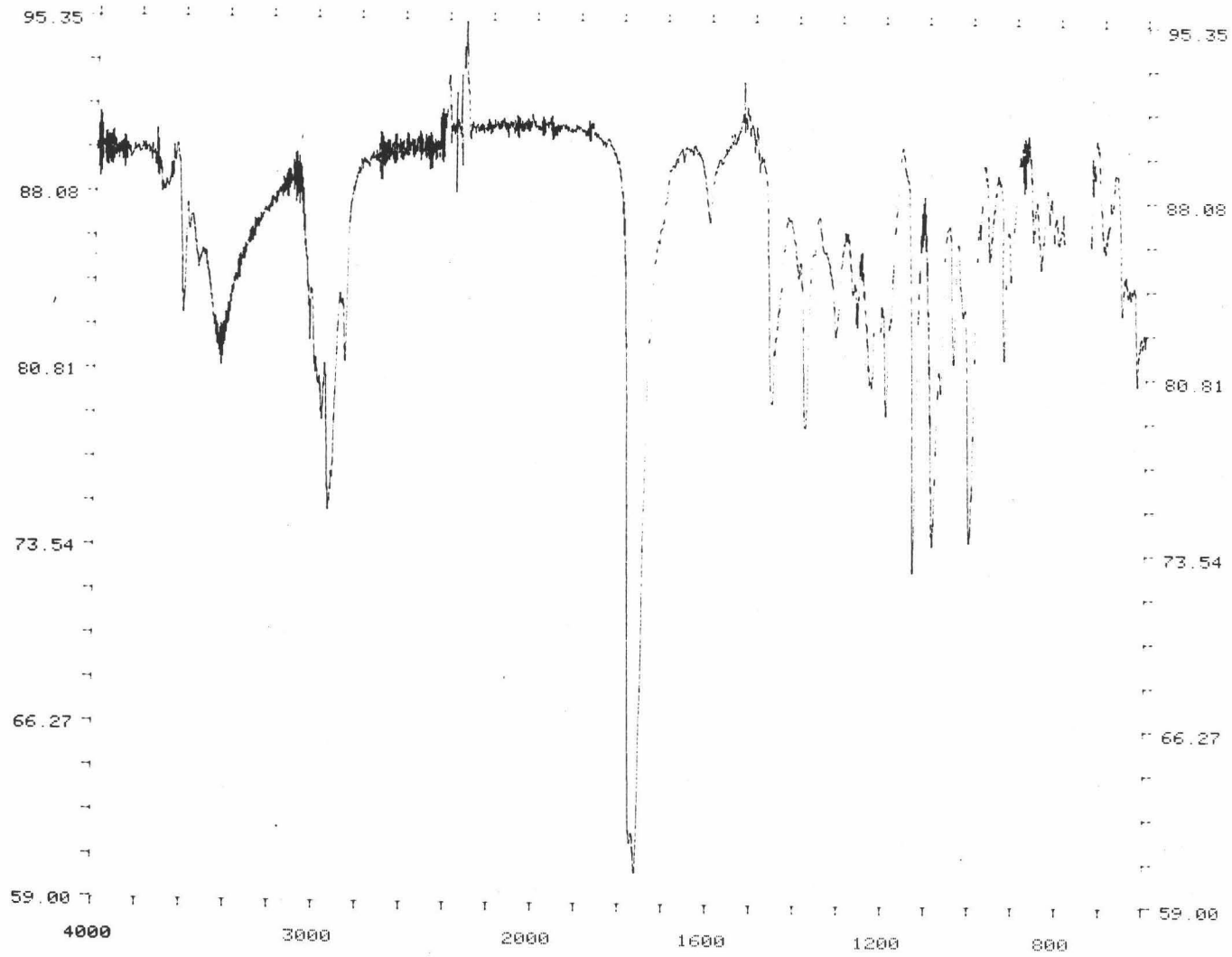


Figura 17a. Espectro de IR de 1

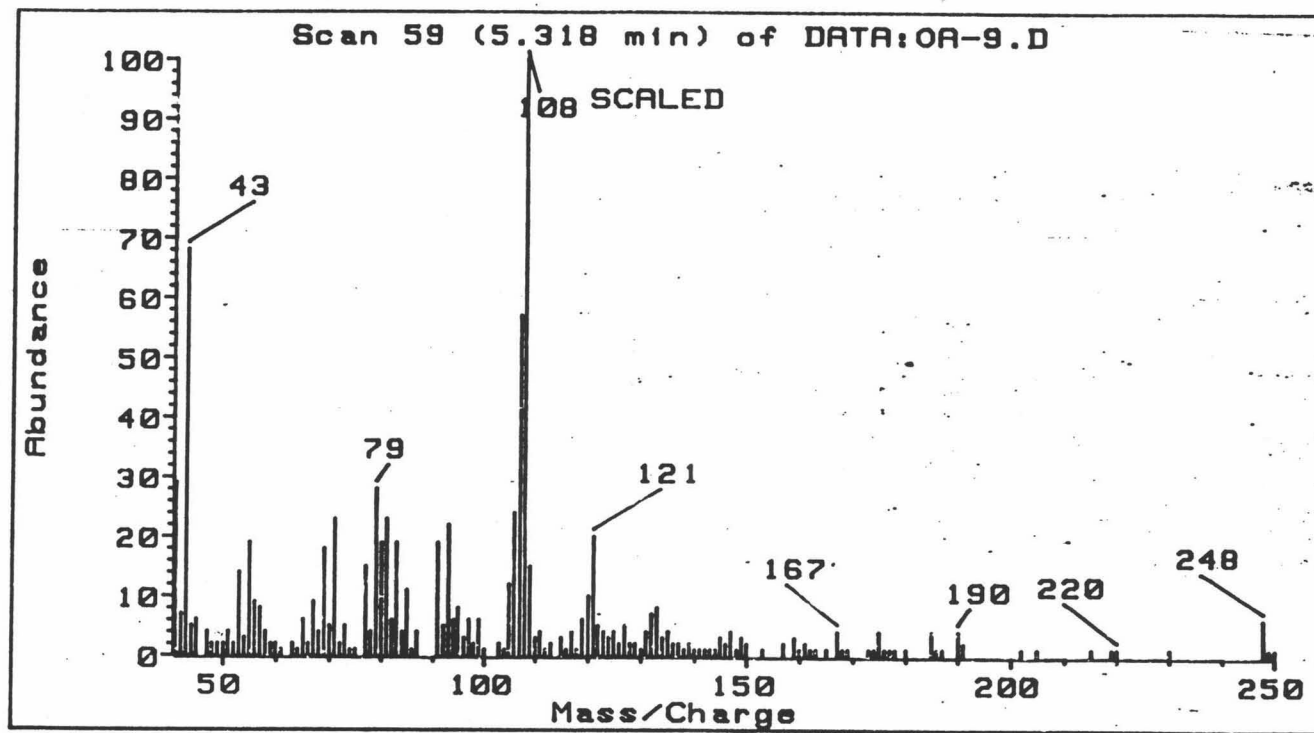


Figura 17c. Espectro de Masas de 1

06-0768d-17

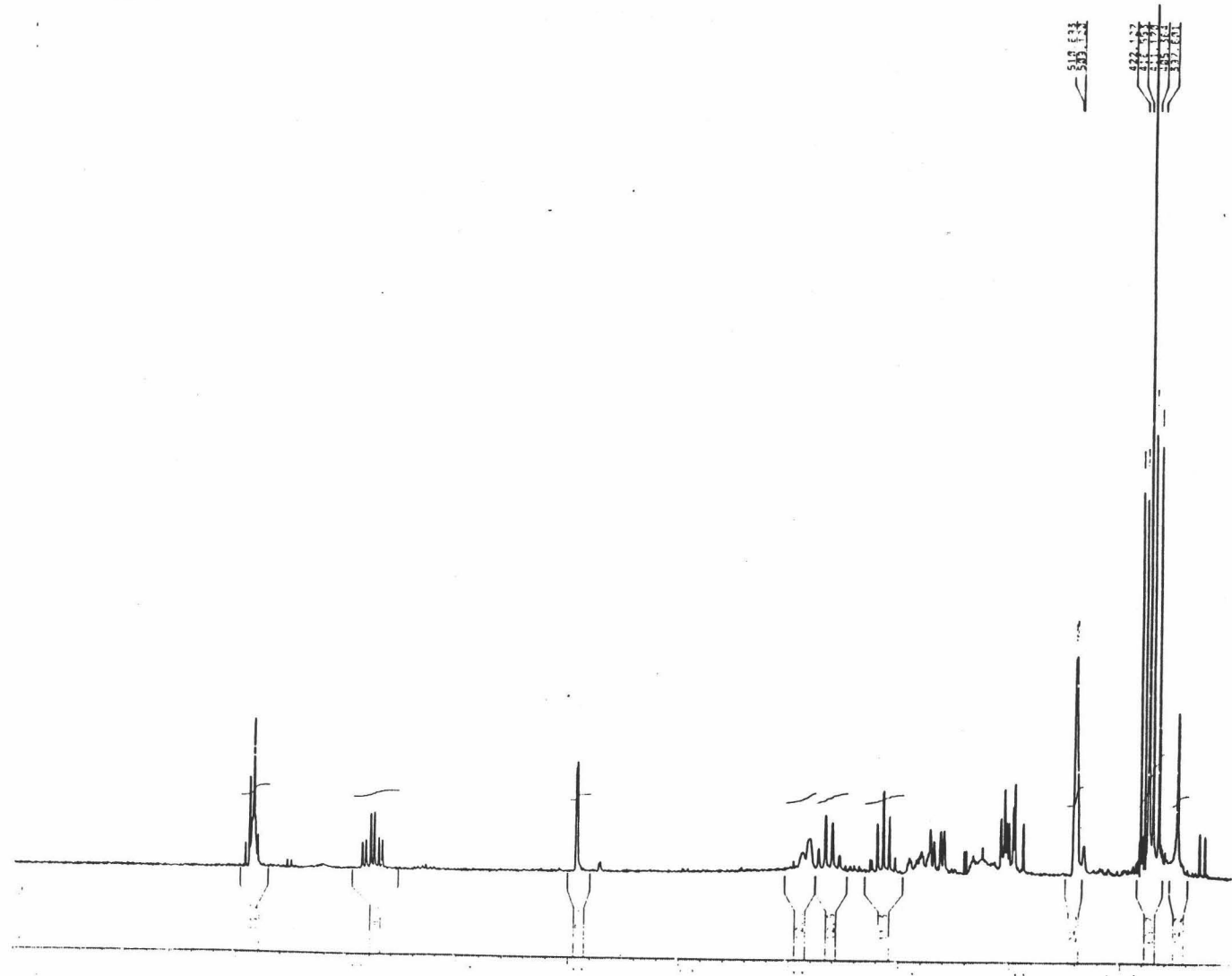


Figura 17d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 1

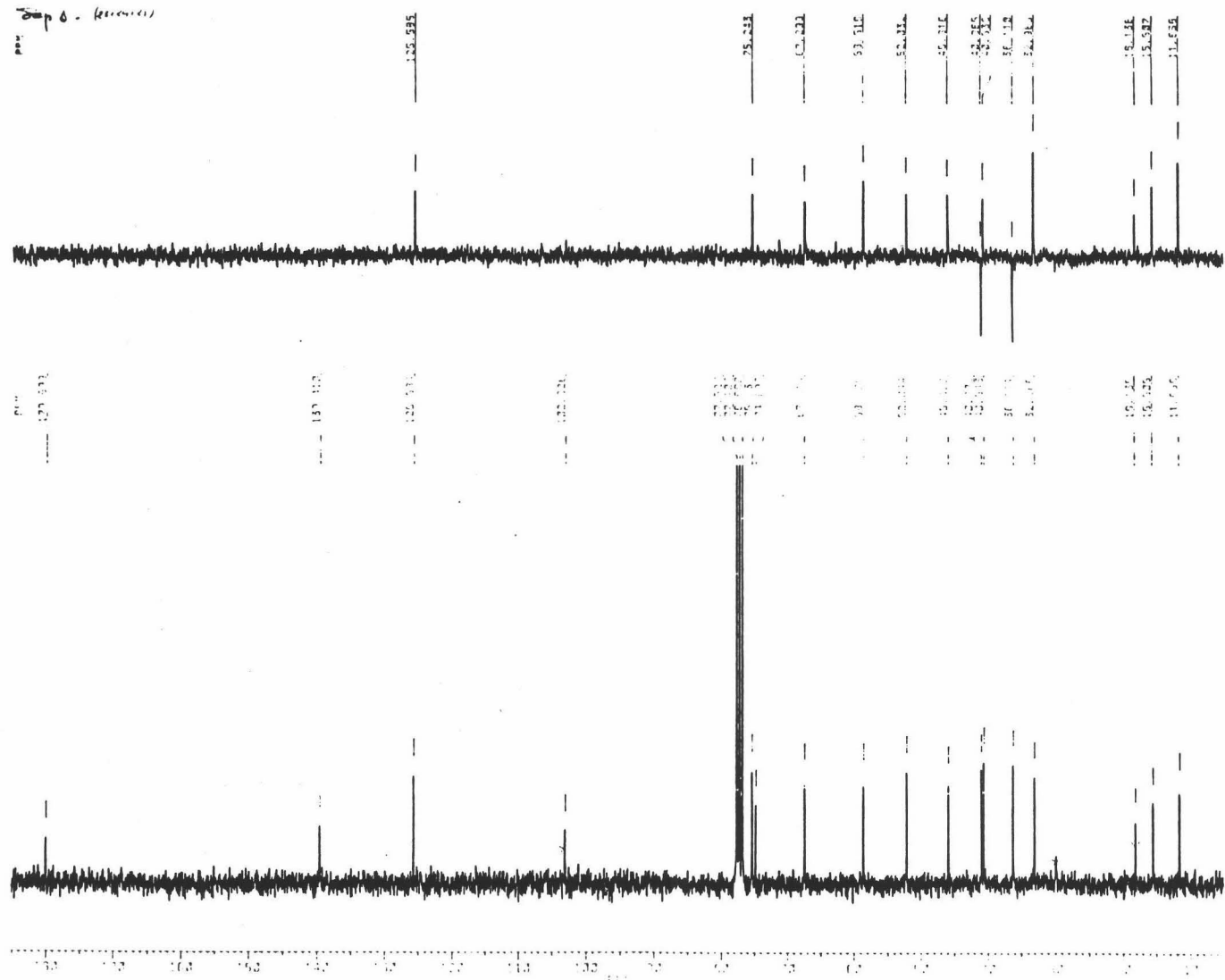


Figura 17e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de 1

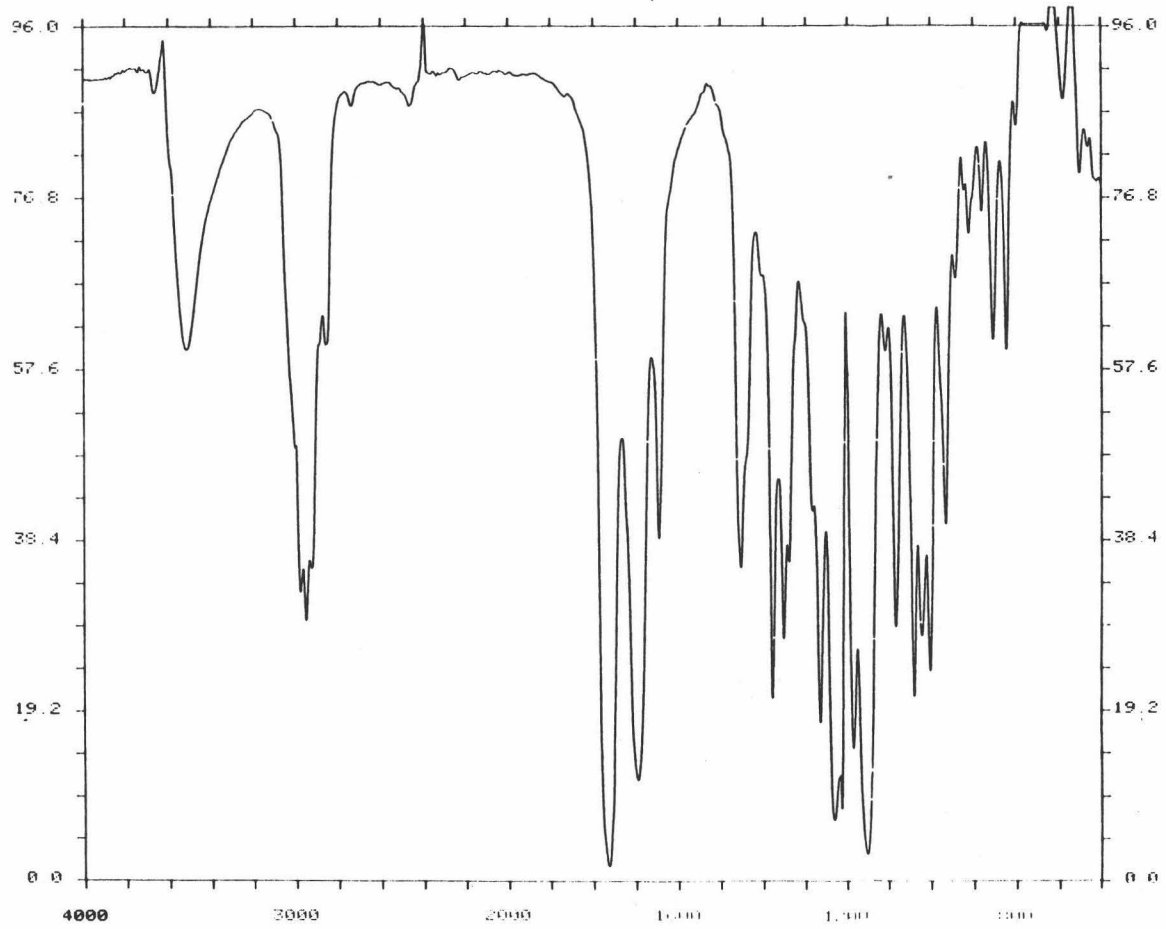


Figura 18a. Espectro de IR de S6 y S7

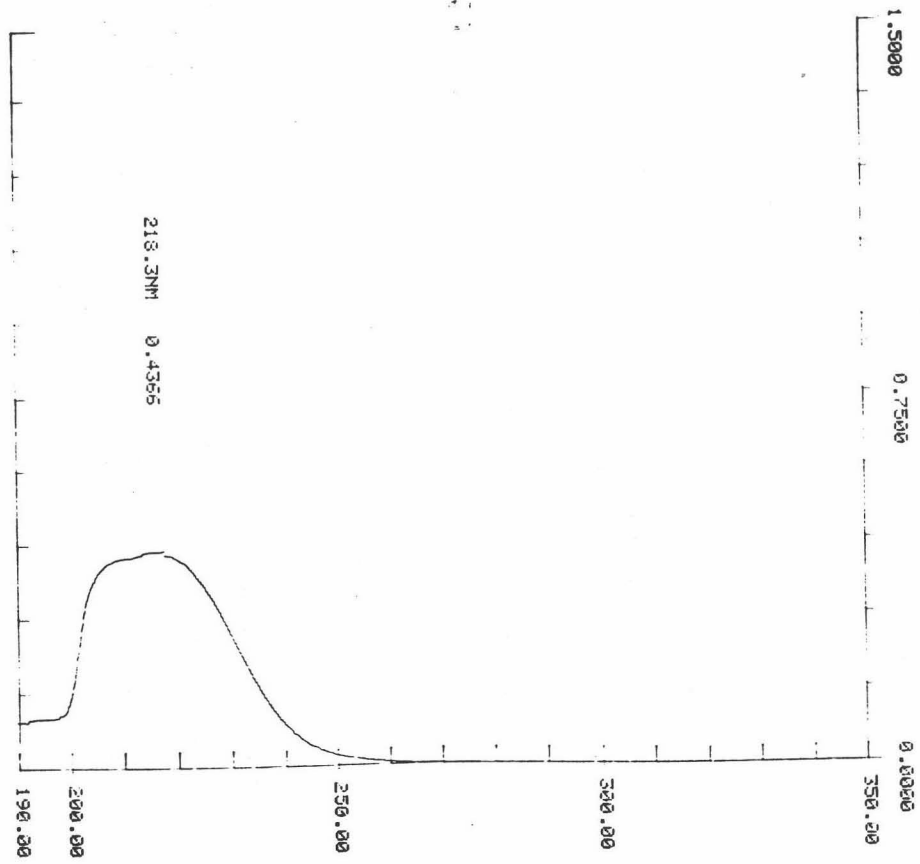


Figura 18b. Espectro de UV de S6 y S7

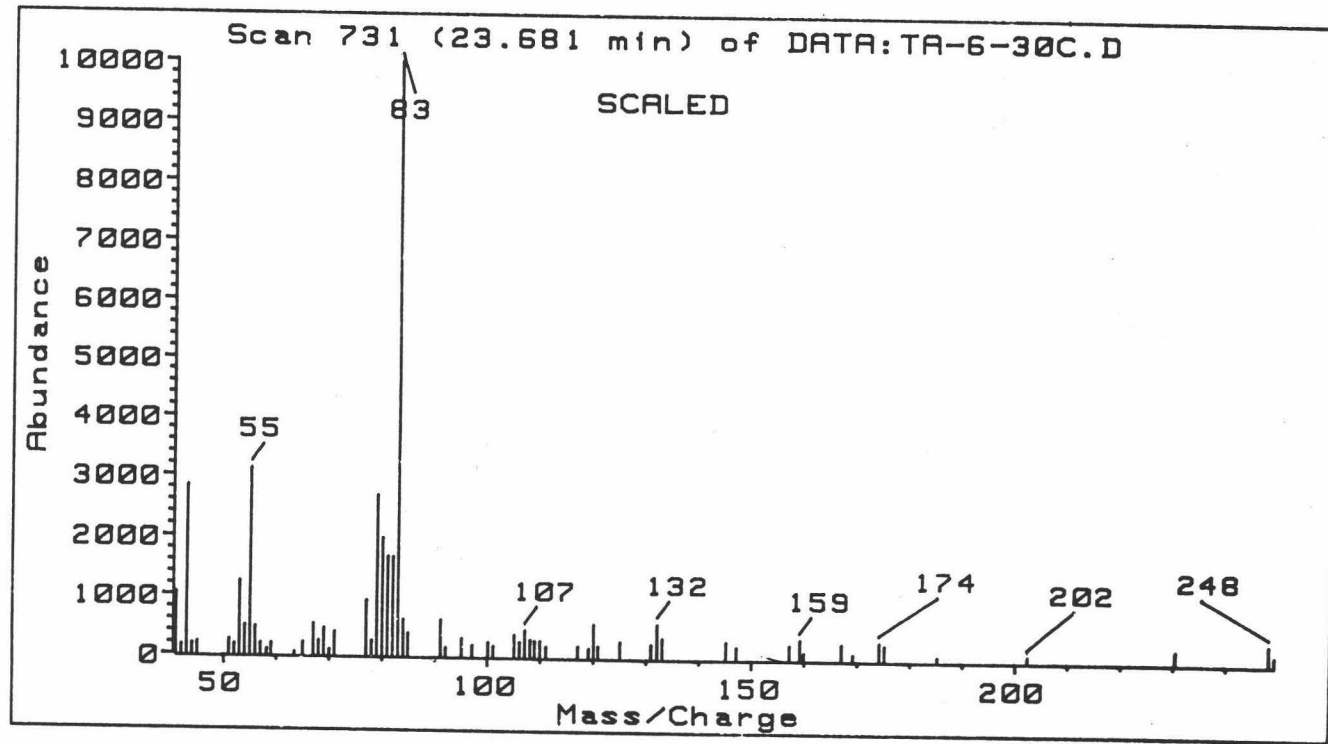


Figura 18c. Espectro de Masas de S6



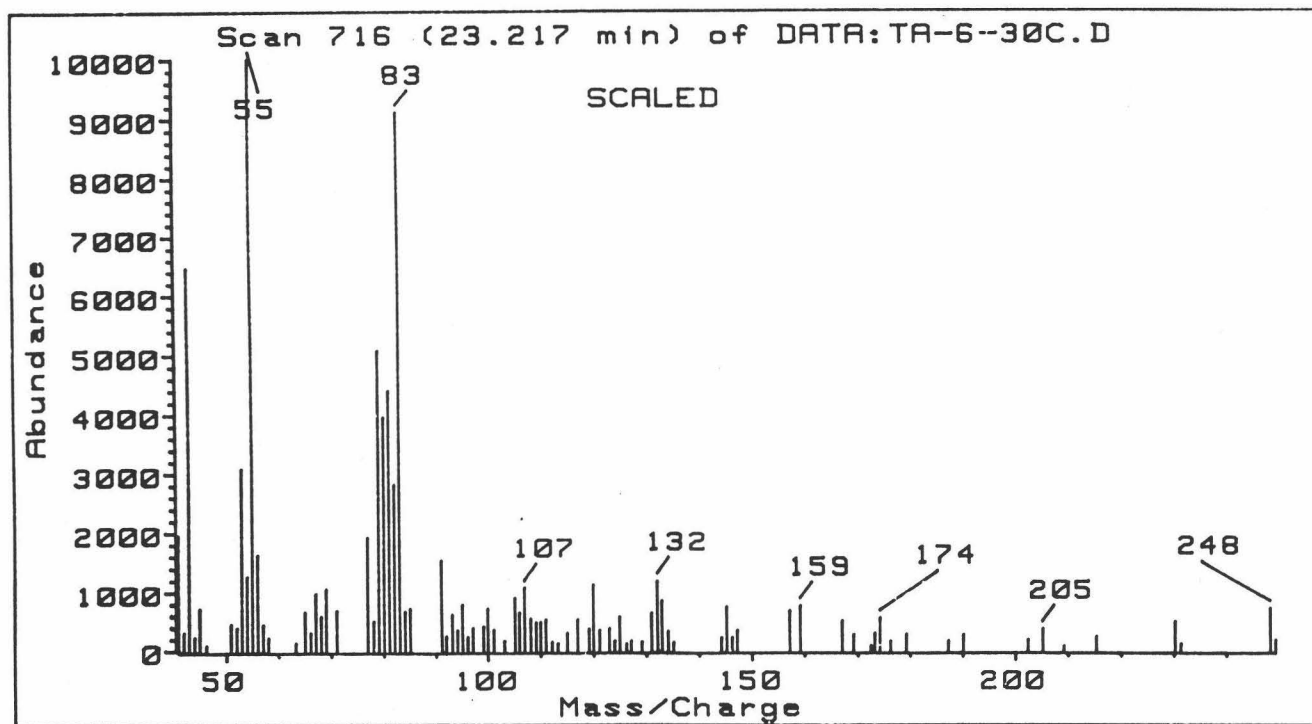


Figura 18c'. Espectro de Masas de S7

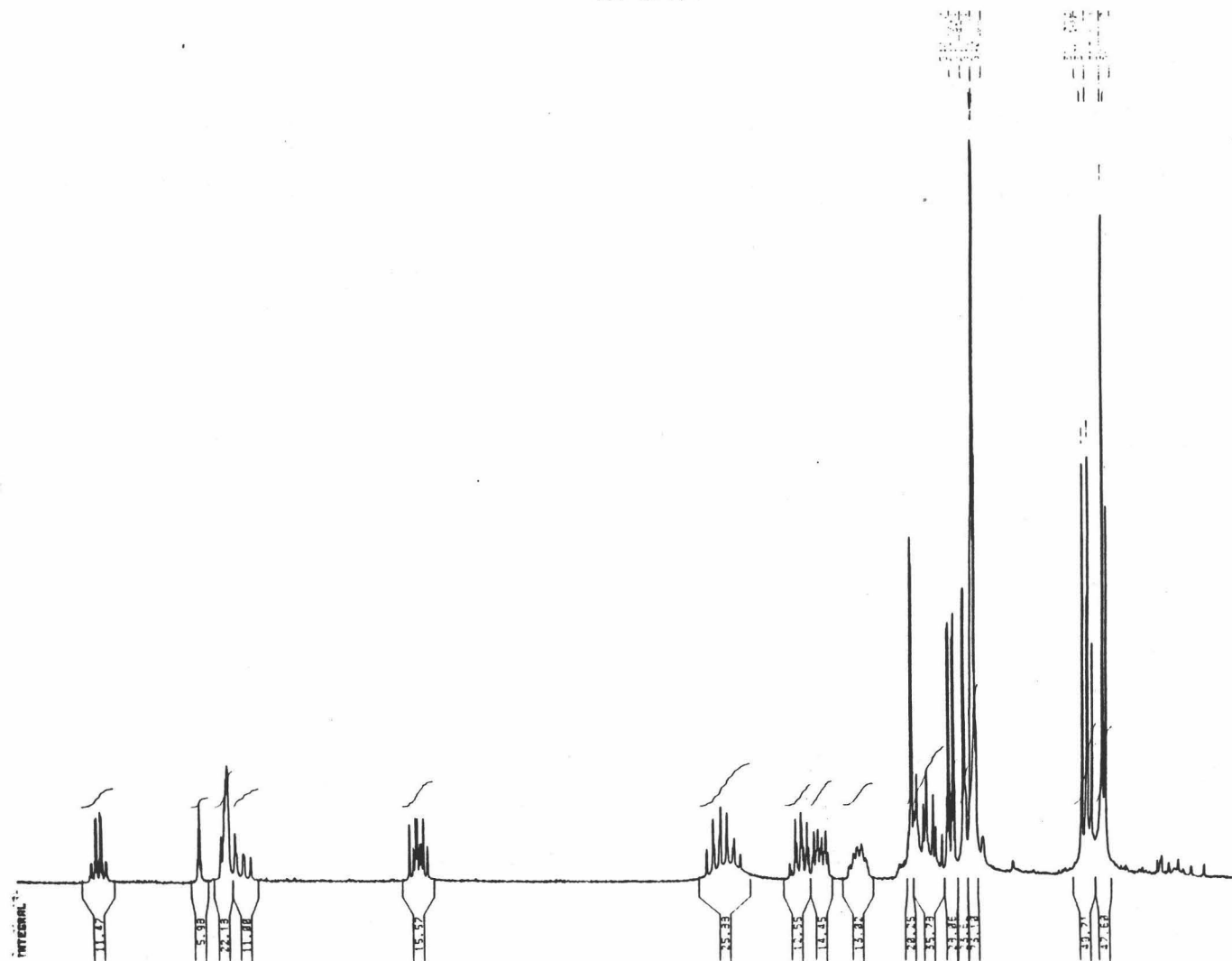


Figura 18d. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de S6 y S7

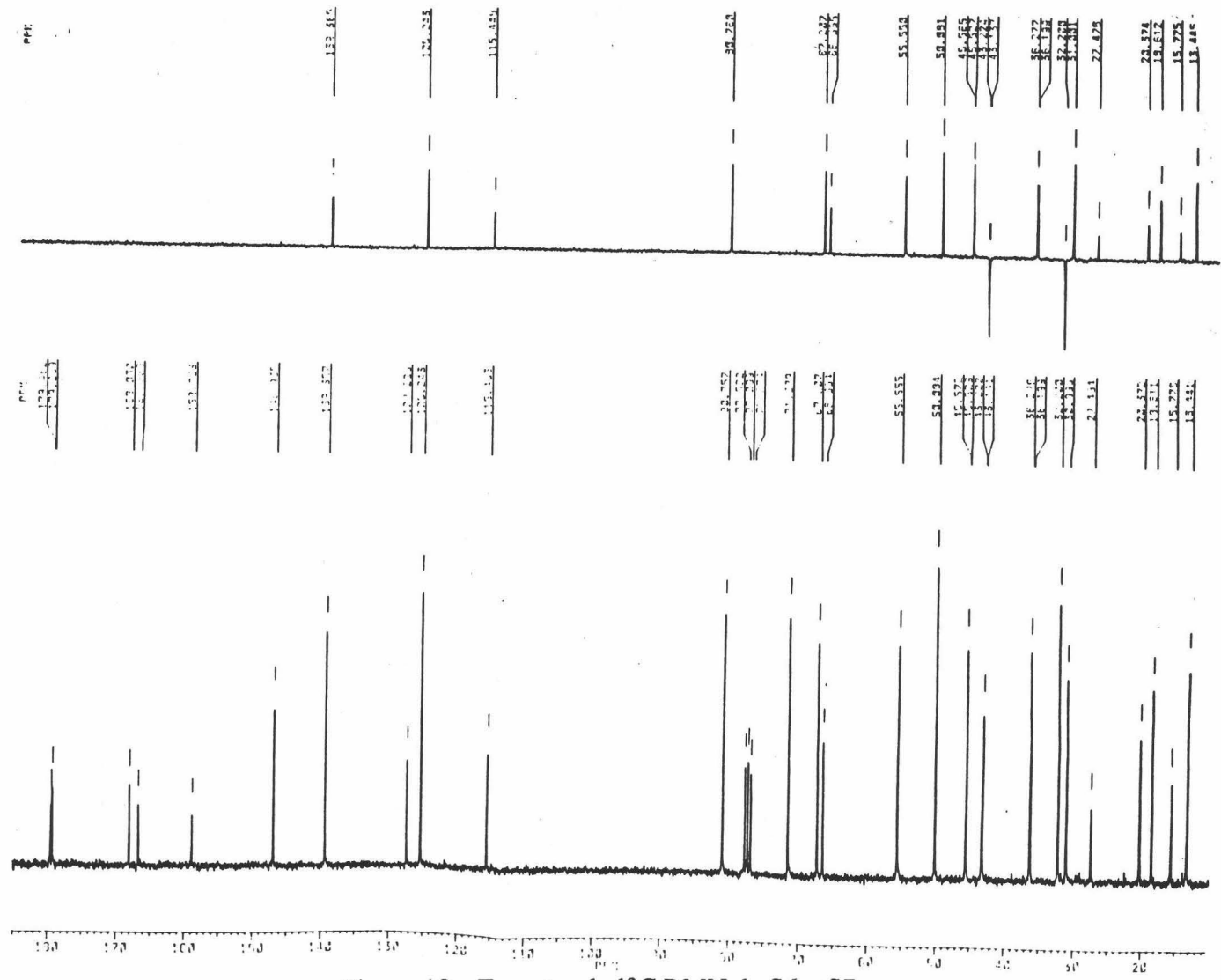


Figura 18e. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de S6 y S7

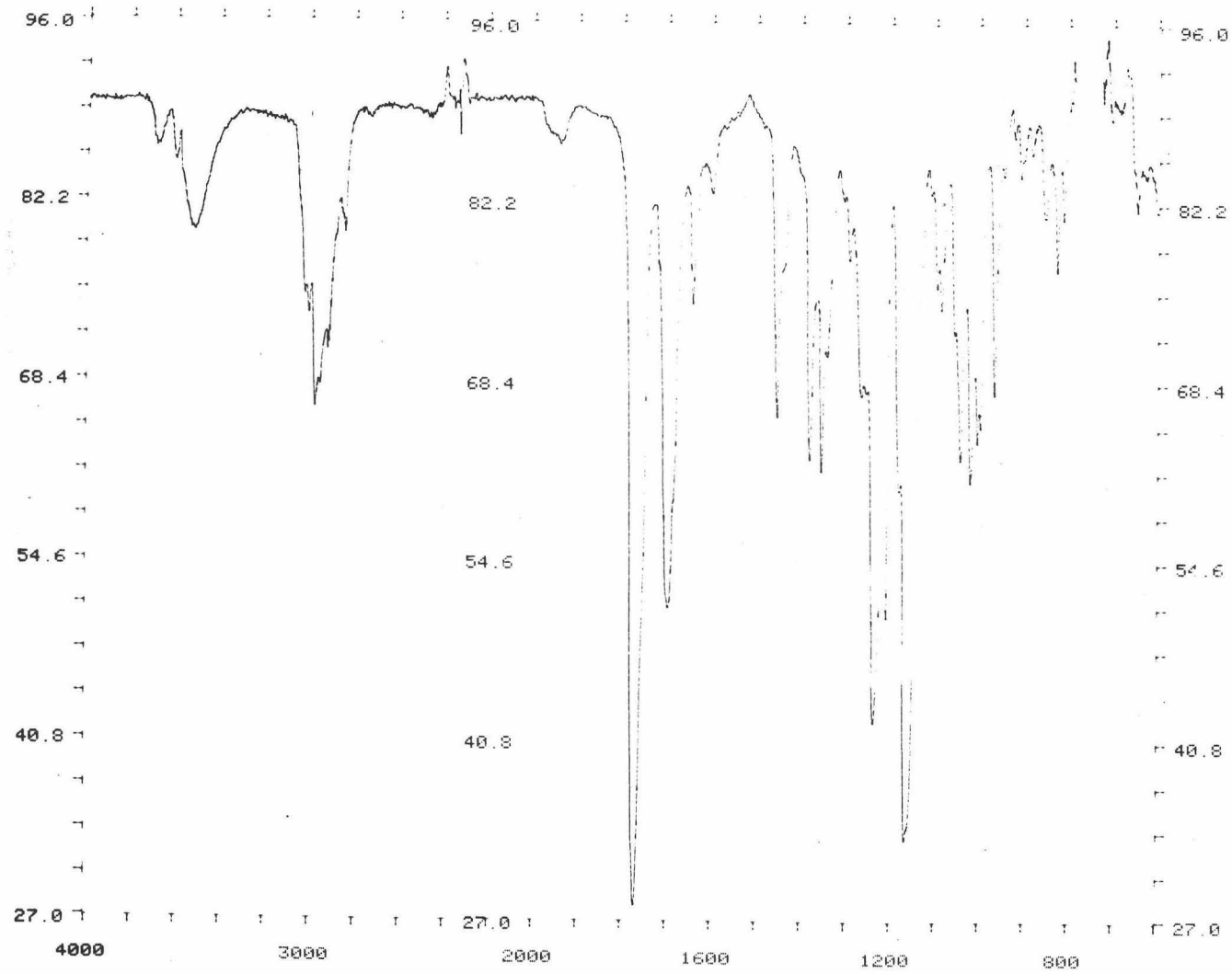


Figura 19a. Espectro de IR de S6

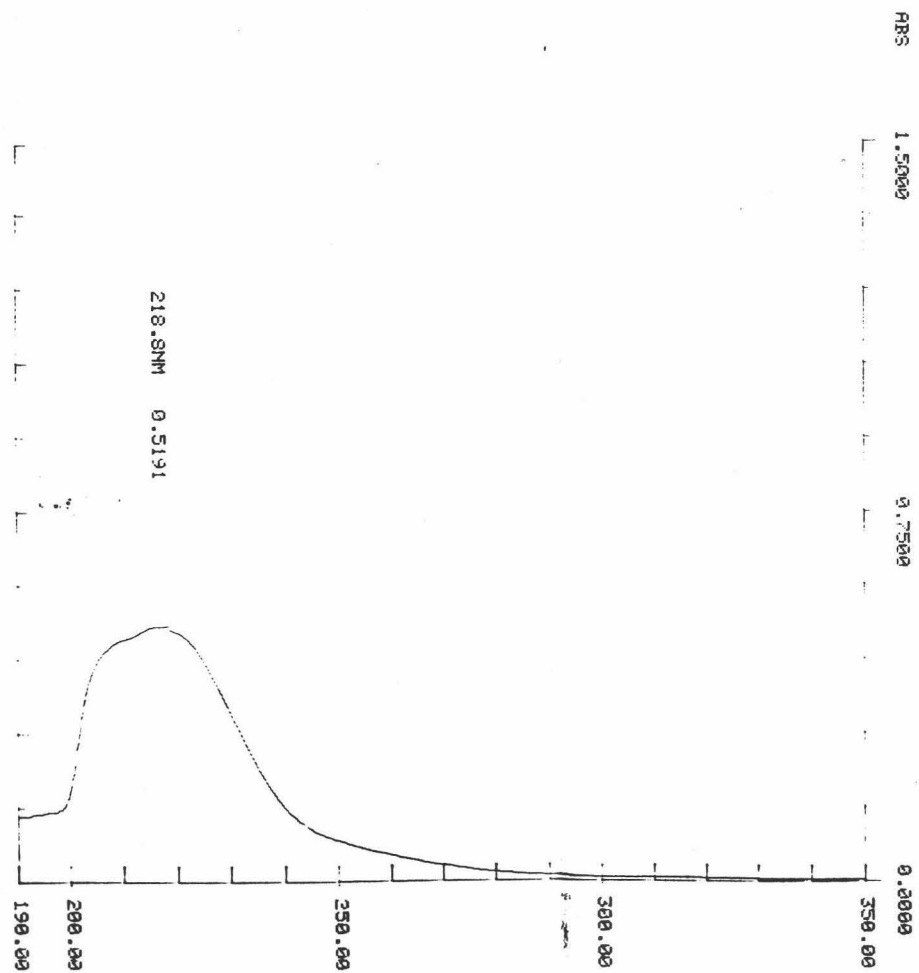


Figura 19b. Espectro de UV de S6

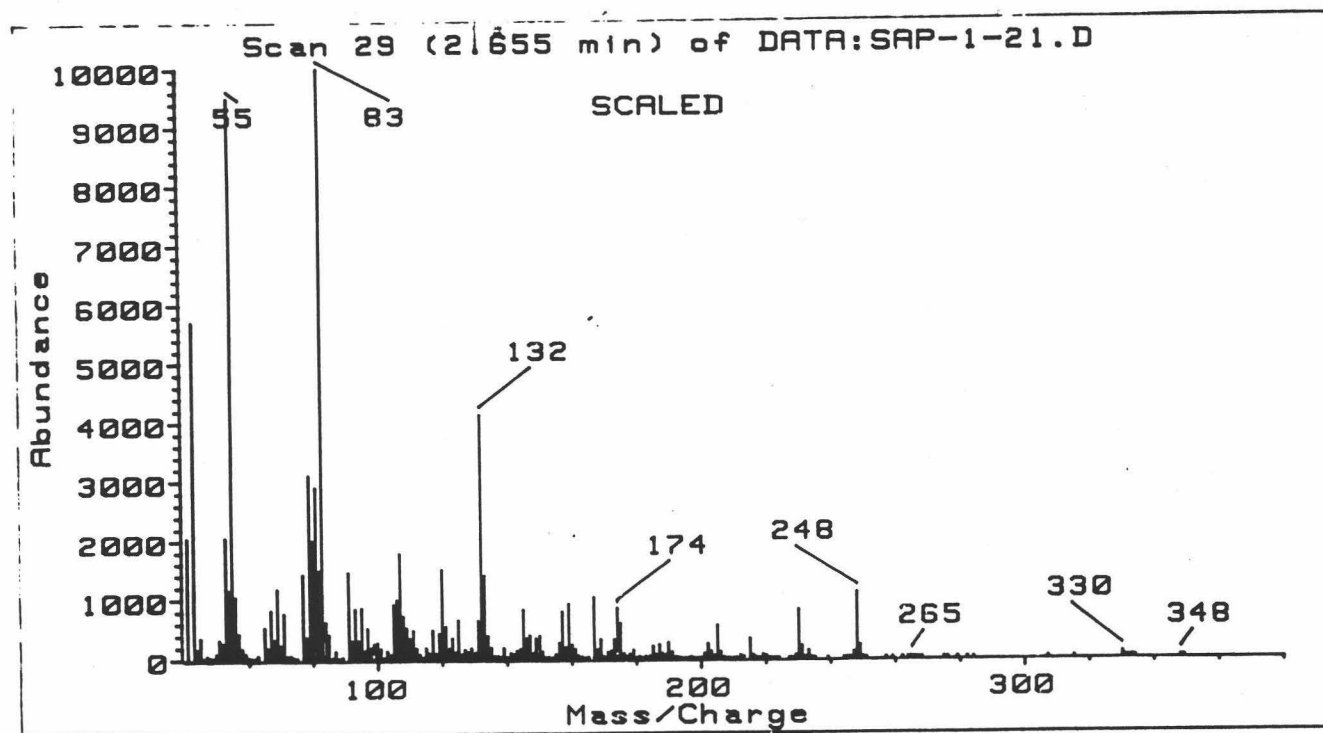


Figura 19c. Espectro de Masas de S6

04 2111 17/5E15 2

HERTZ

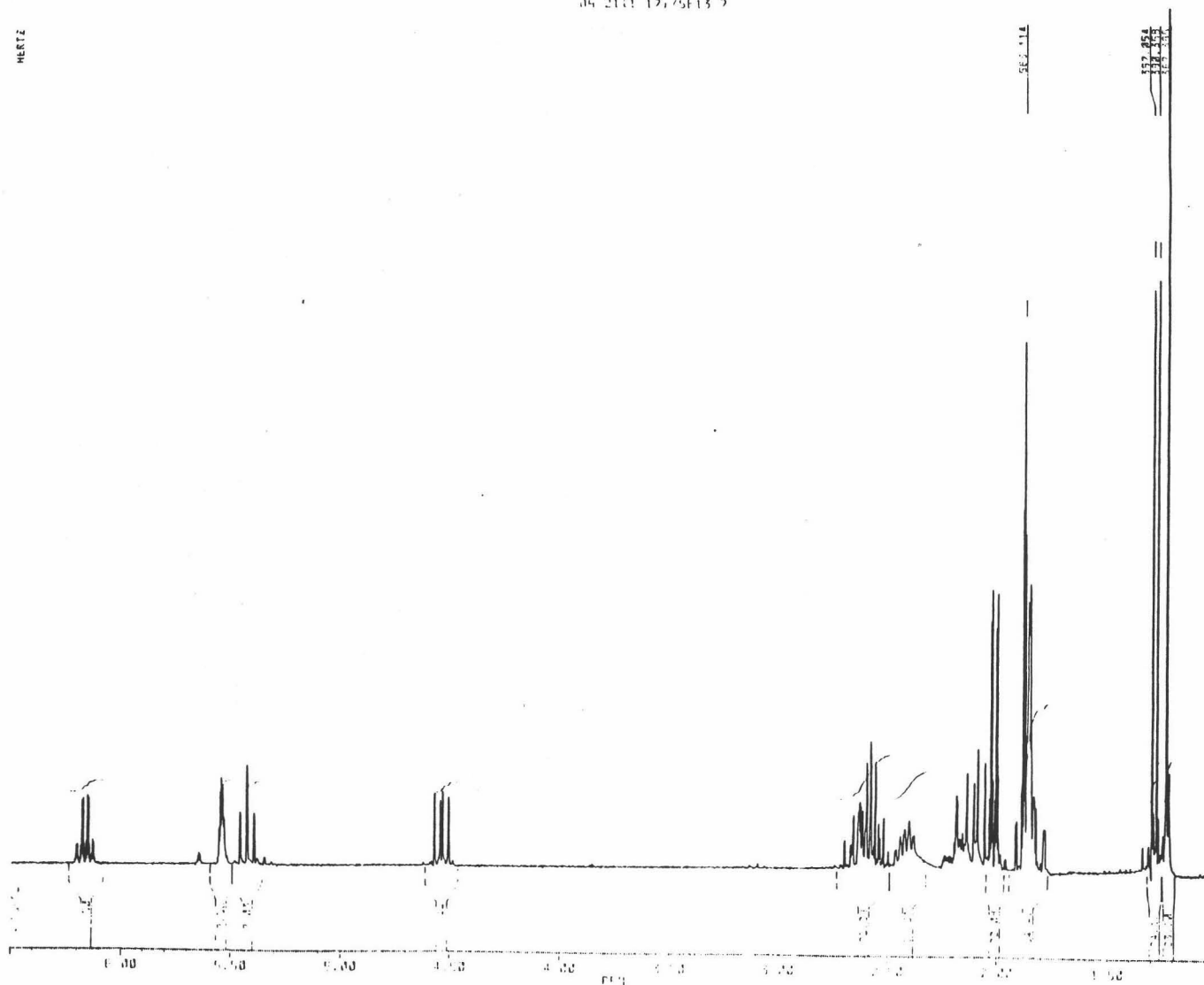


Figura 19d. Espectro de 1H RMN de S6

ESPECTROS

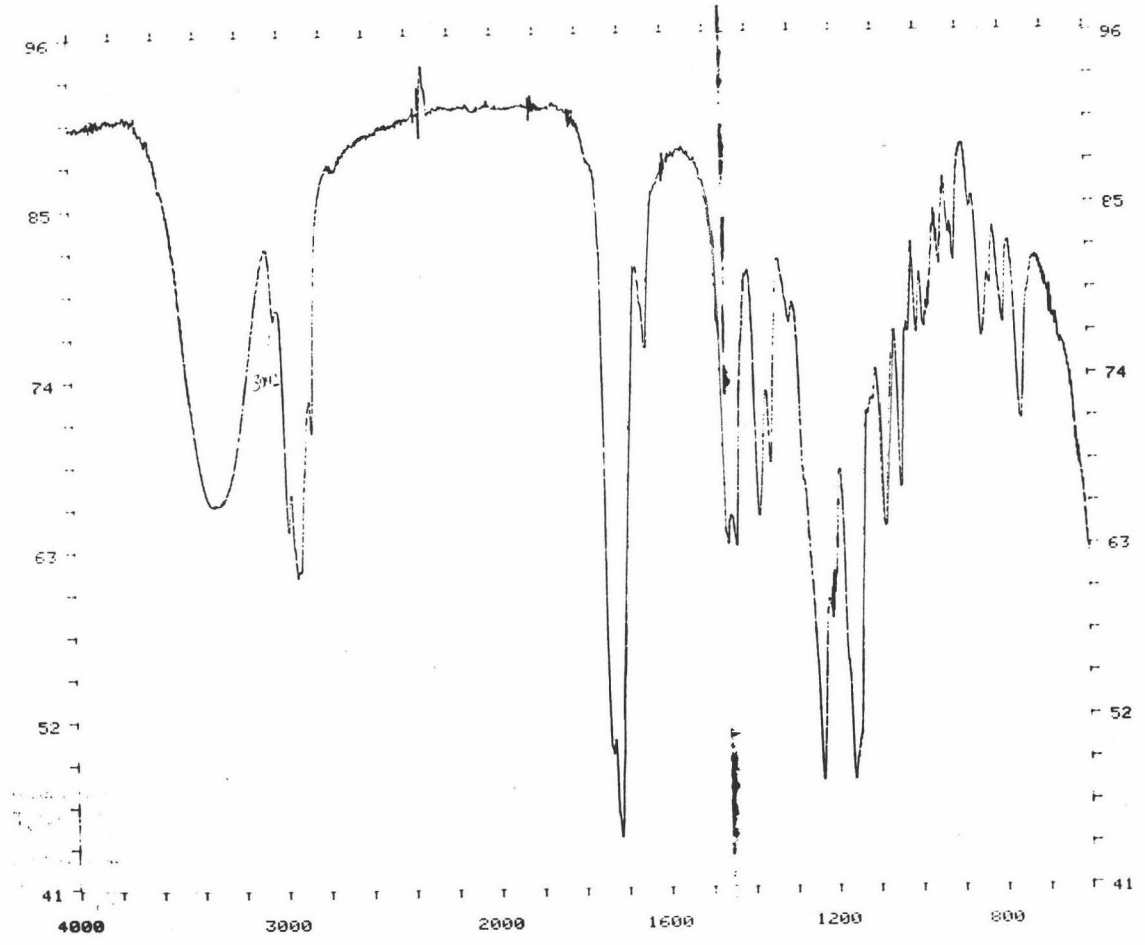


Figura 20a. Espectro de IR de 2



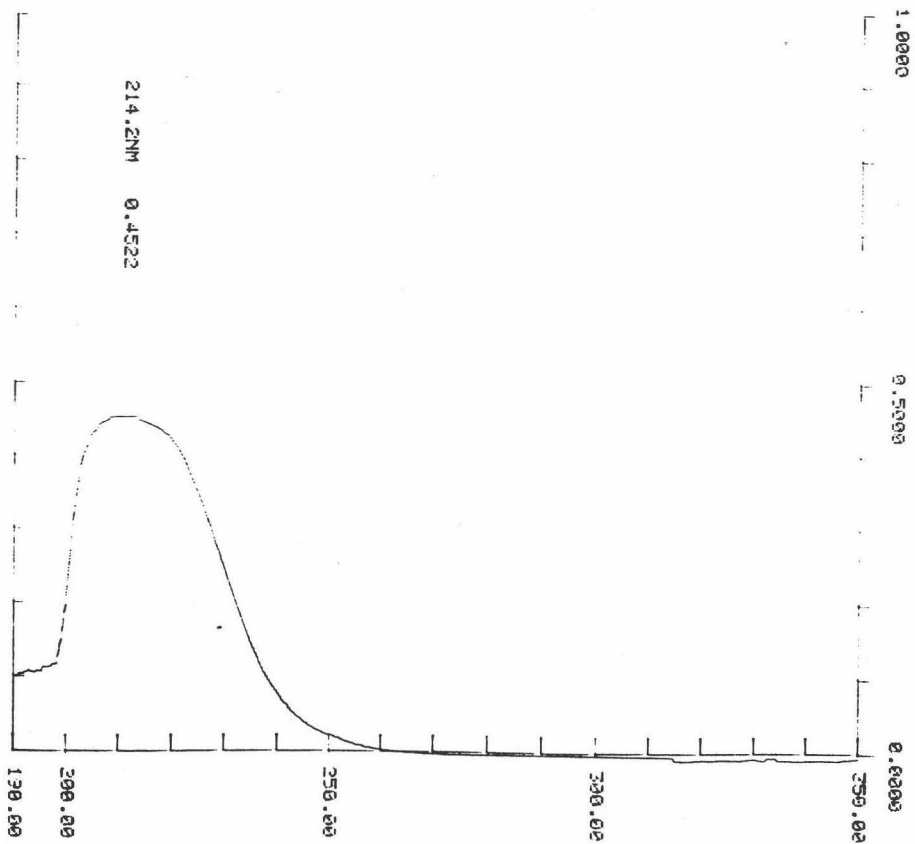


Figura 20b. Espectro de UV de 2

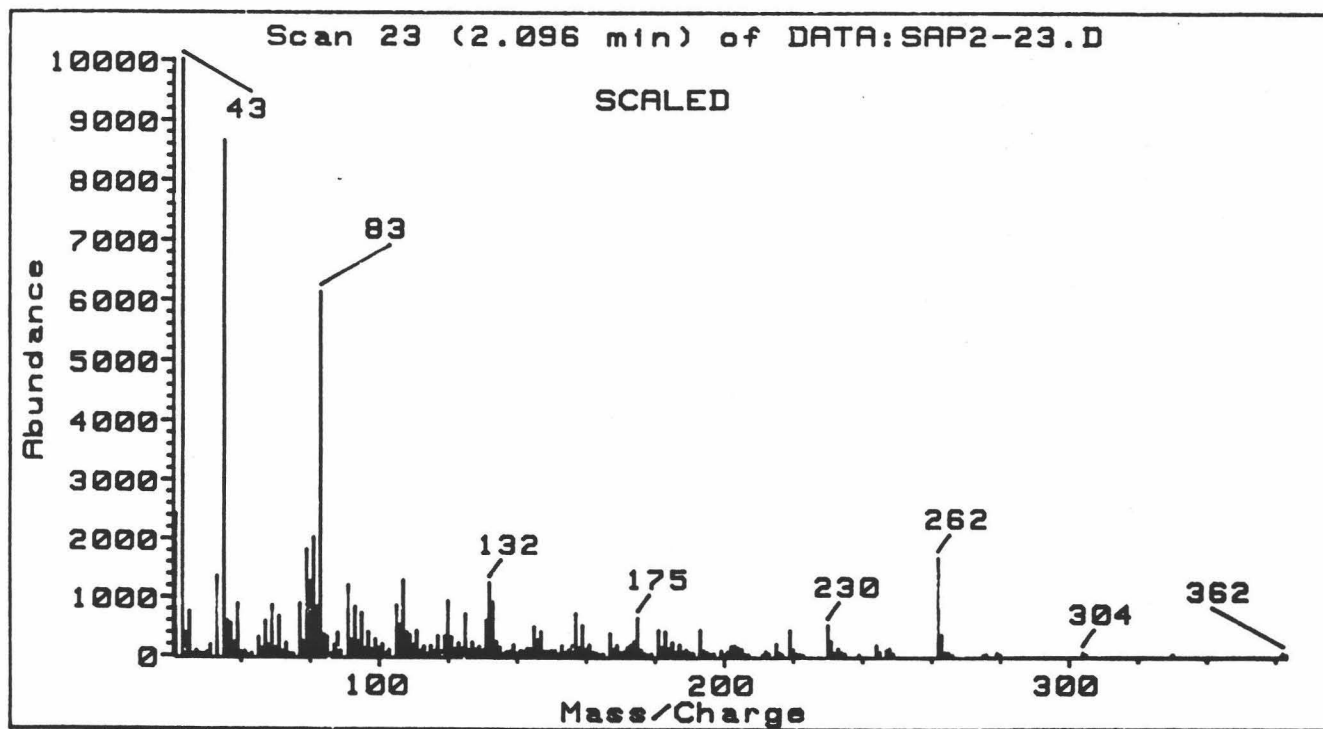


Figura 20c. Espectro de Masas de 2

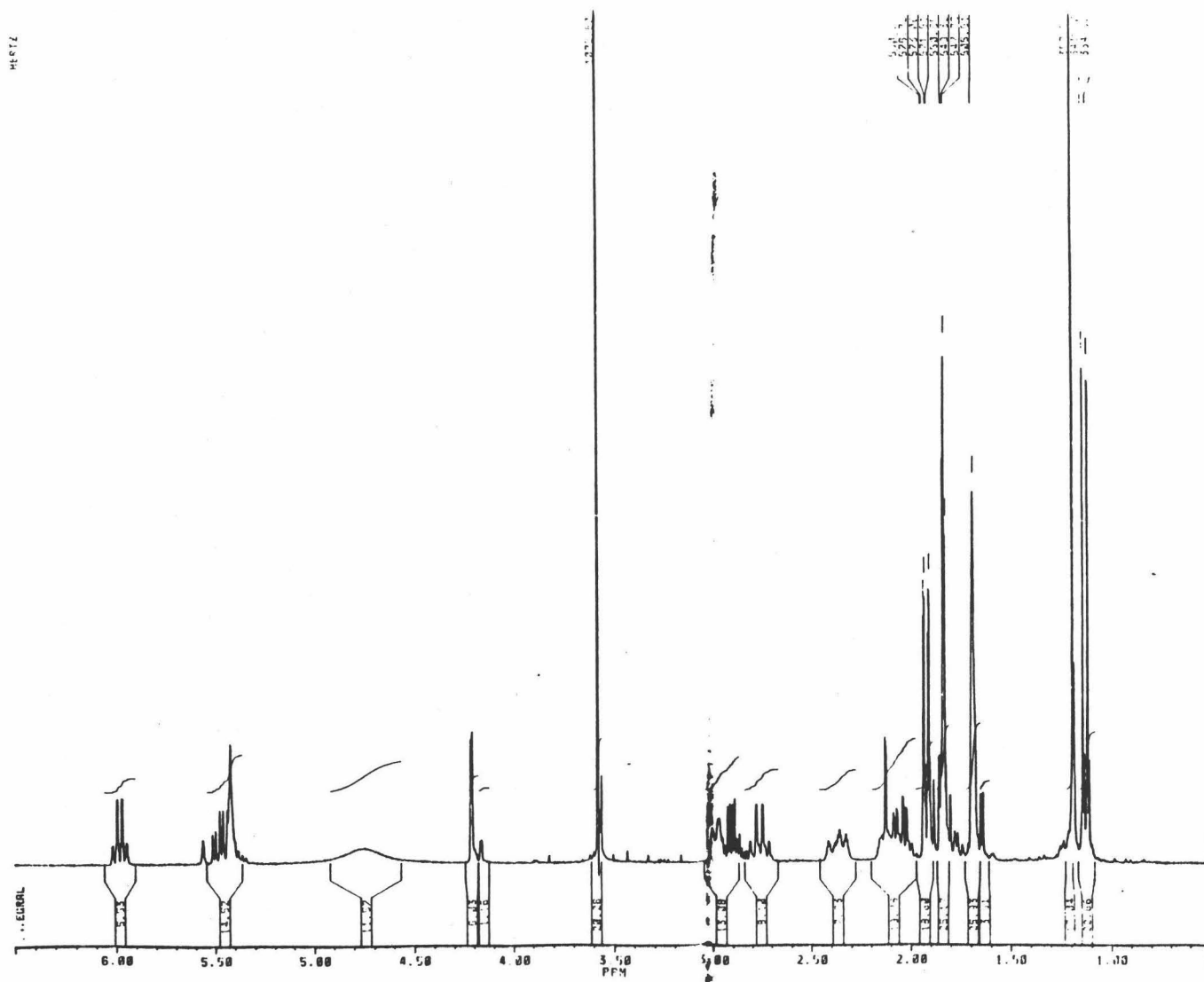


Figura 20d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 2

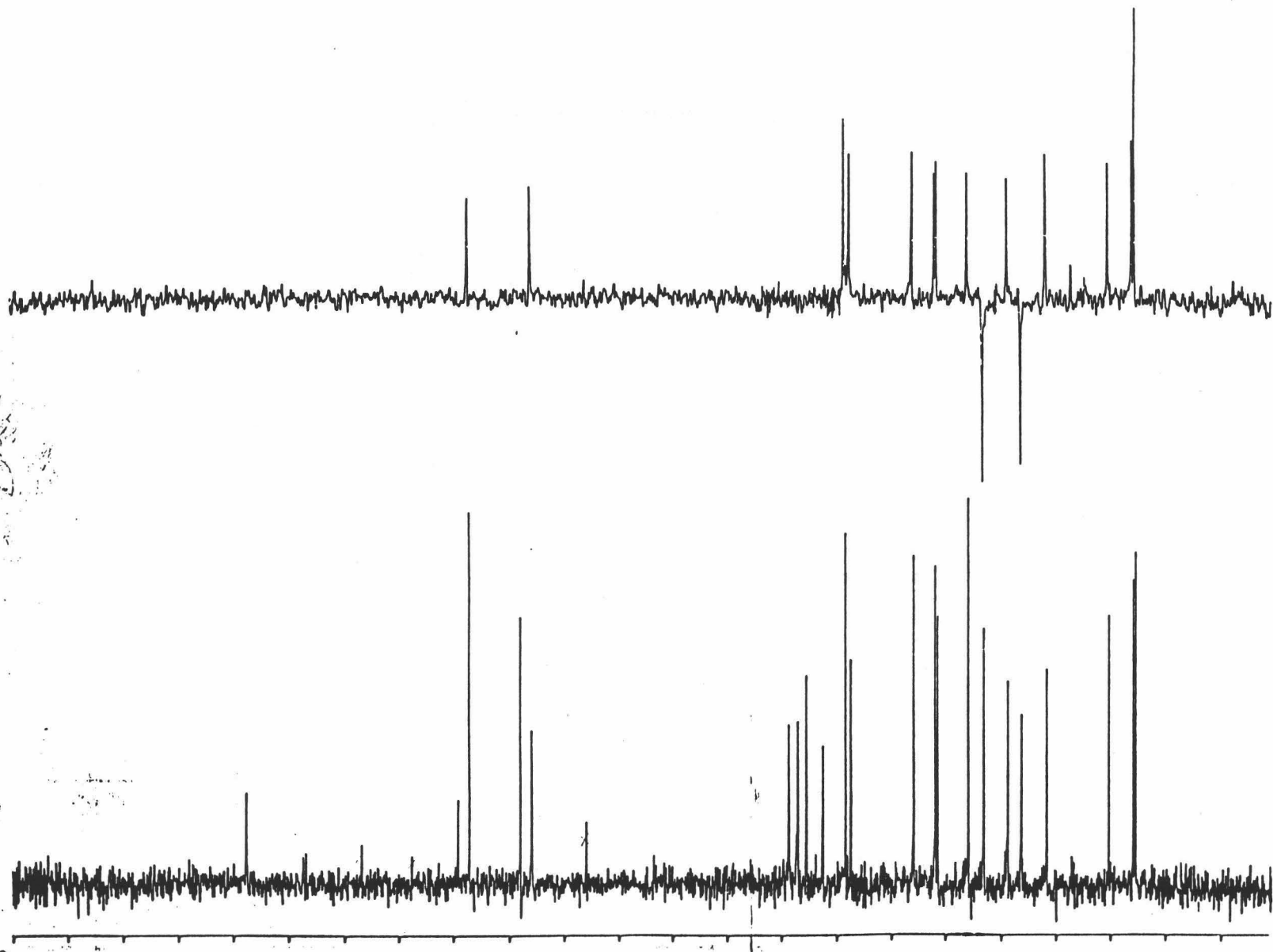


Figura 20e. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 2

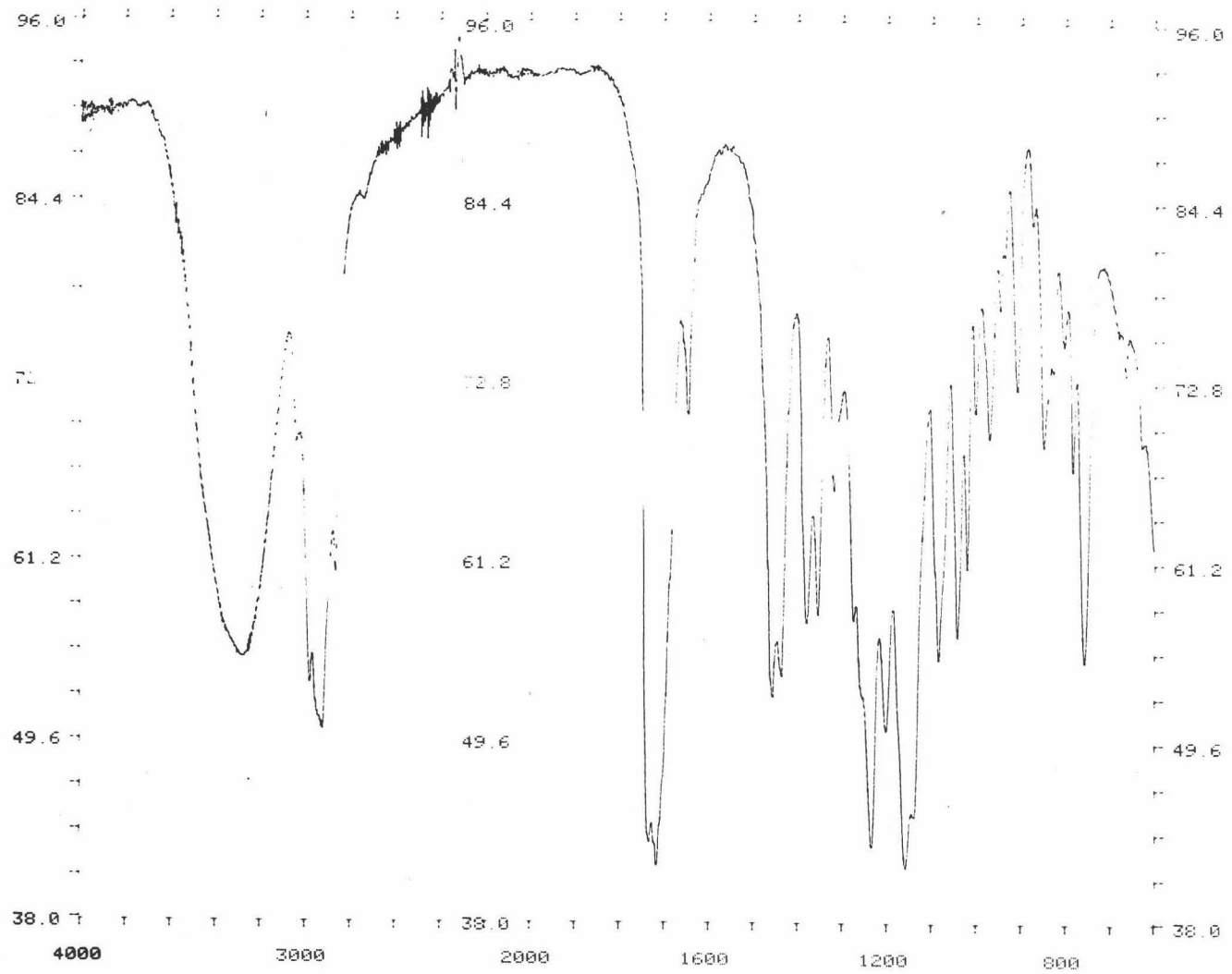


Figura 21a. Espectro de IR de 3

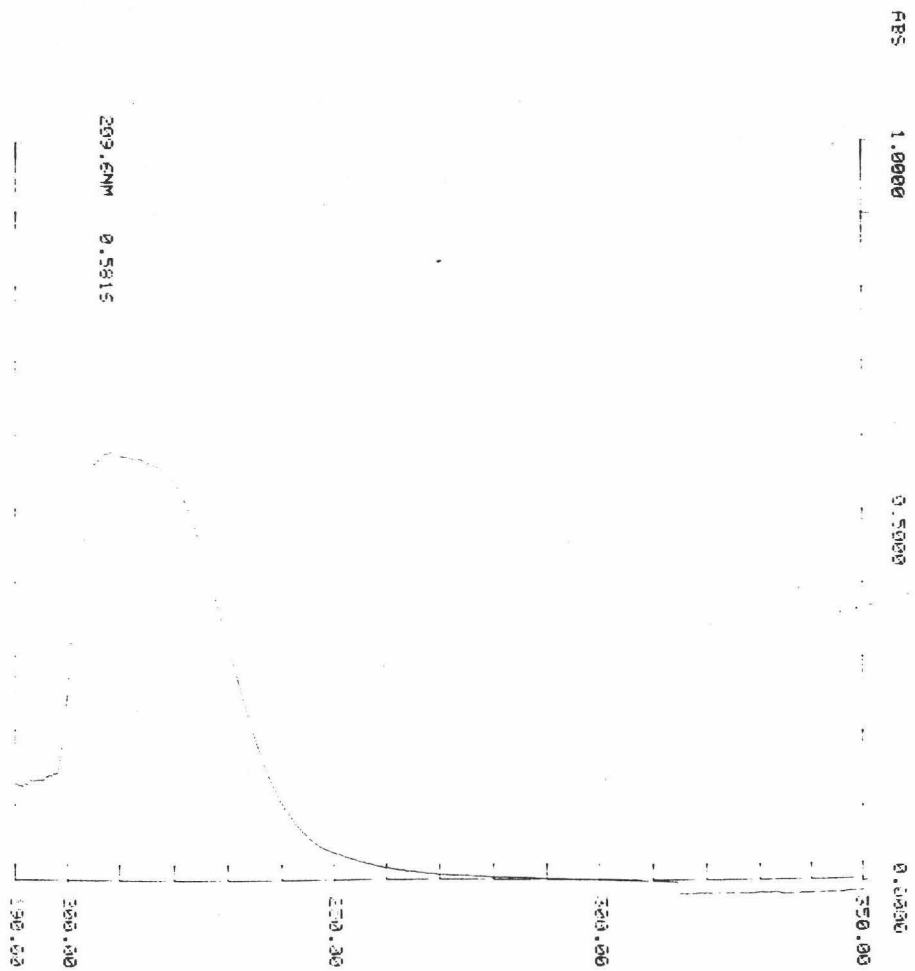


Figura 21b. Espectro de UV de 3

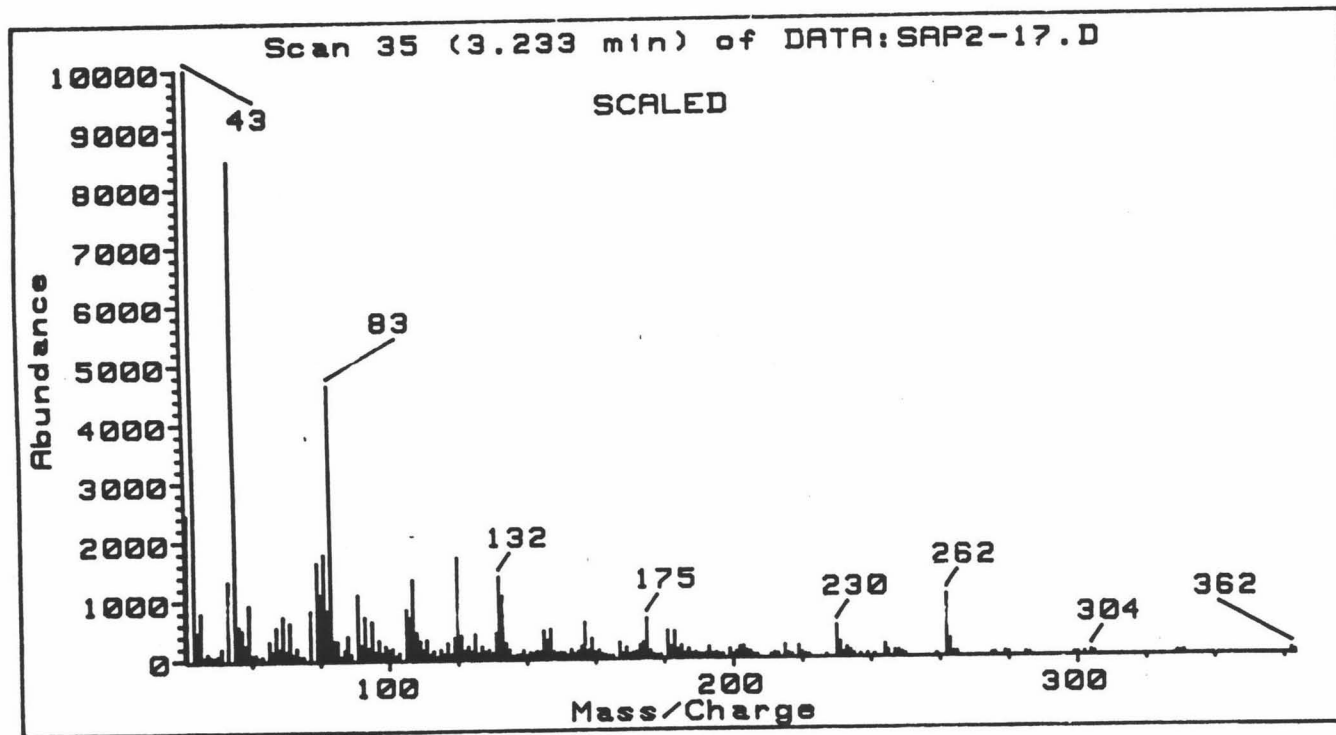


Figura 21c. Espectro de Masas de 3

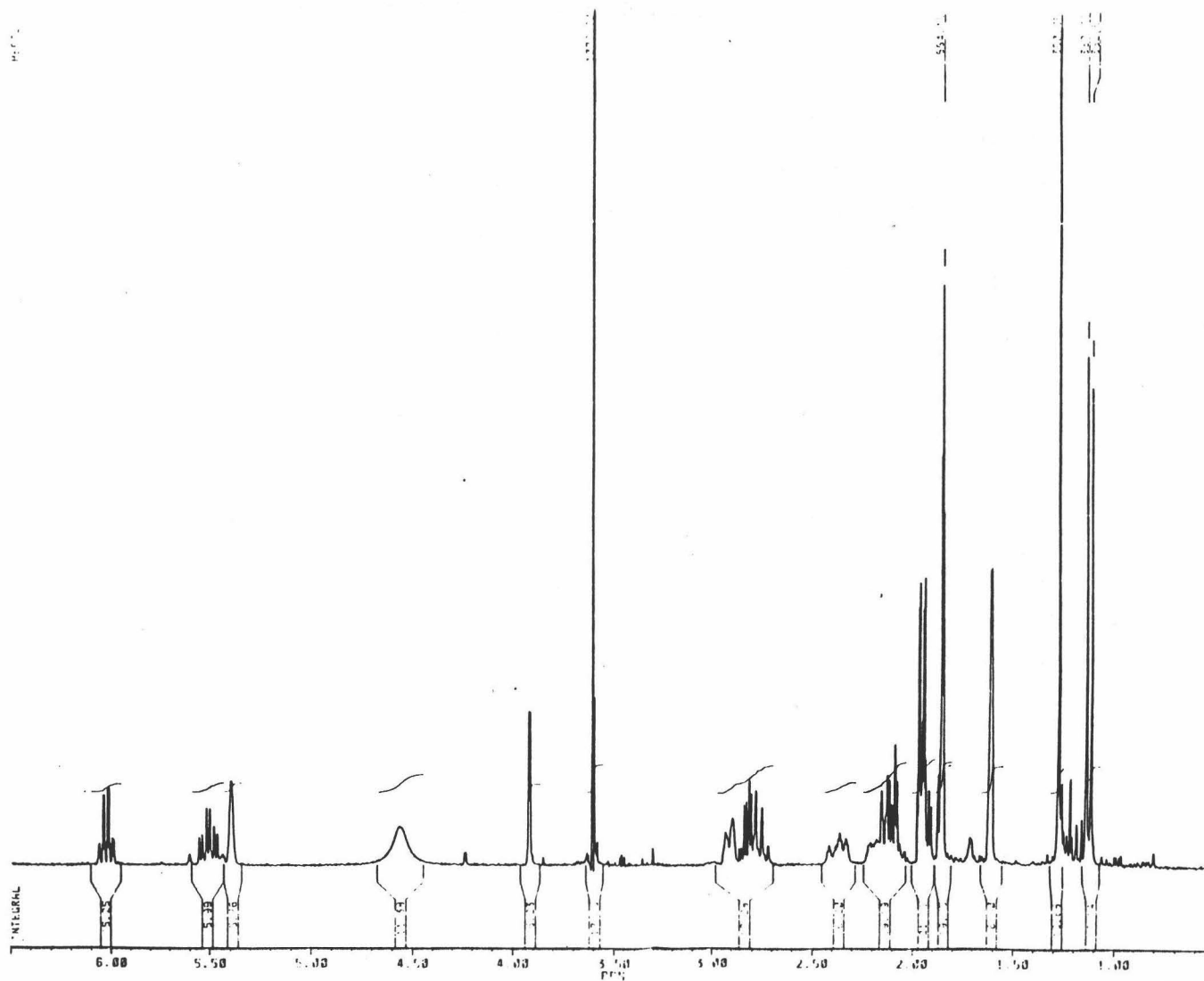


Figura 21d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 3



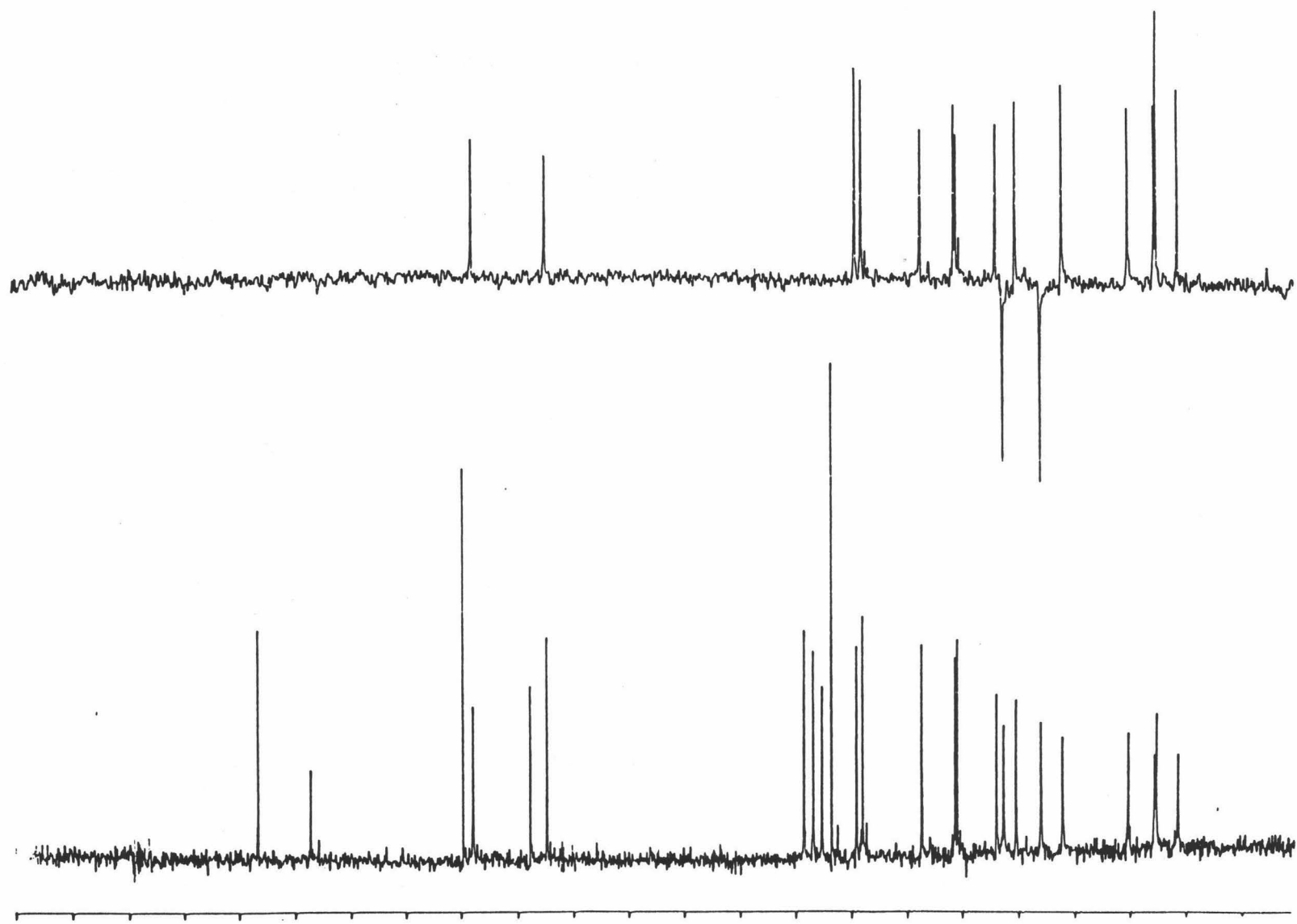


Figura 21e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de 3

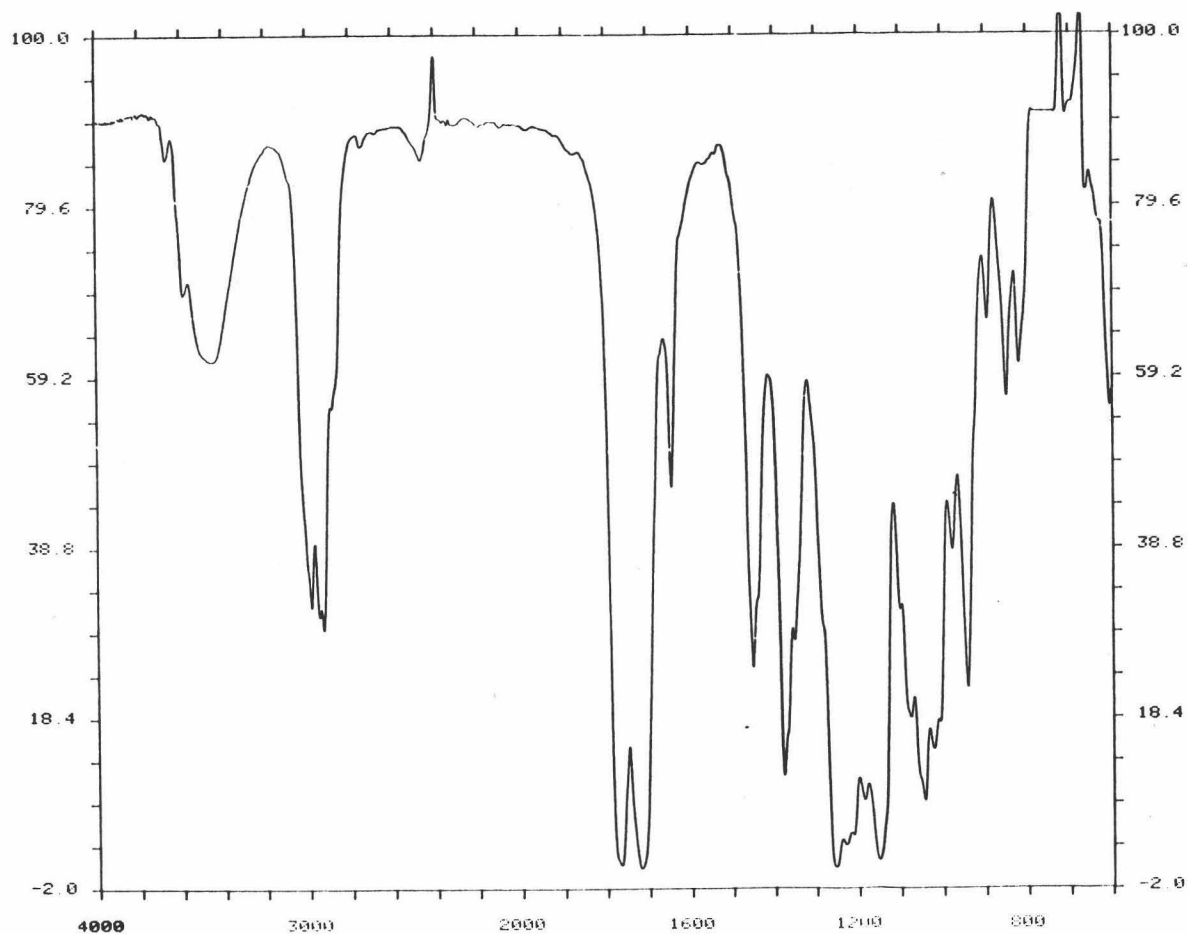


Figura 22a. Espectro de IR de S13

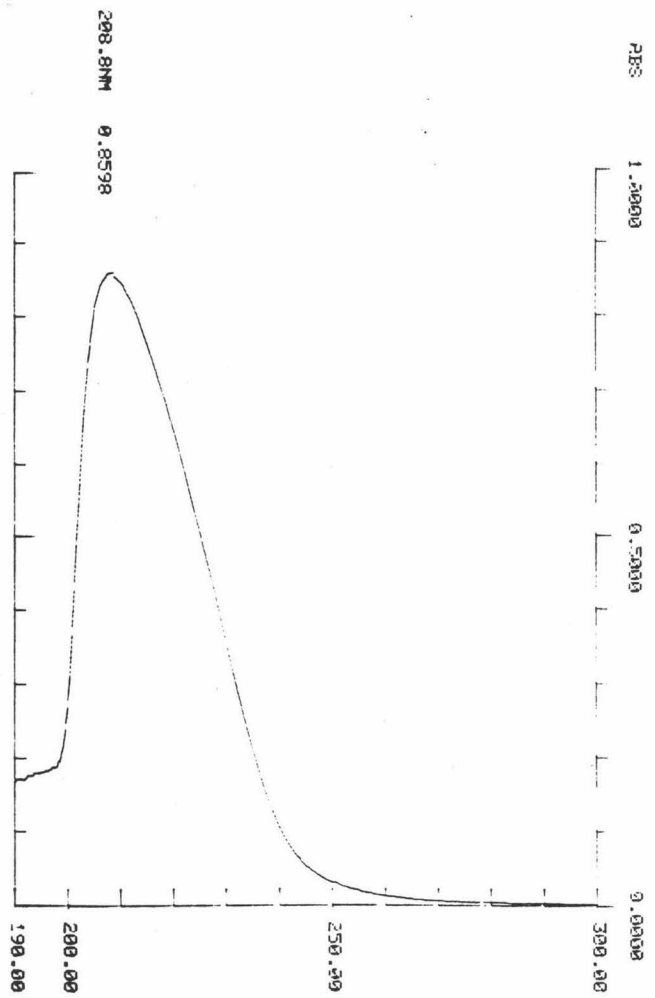


Figura 22b. Espectro de UV de S13

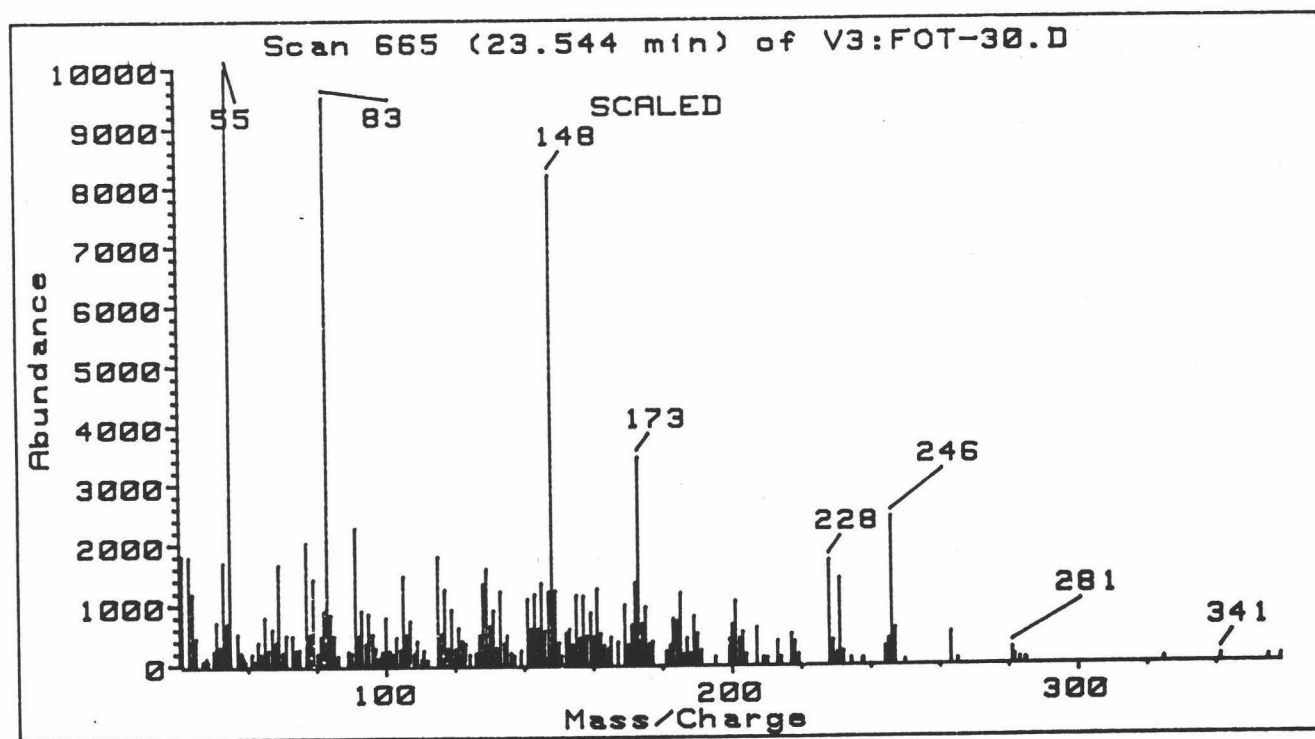


Figura 22c. Espectro de Masas de S13

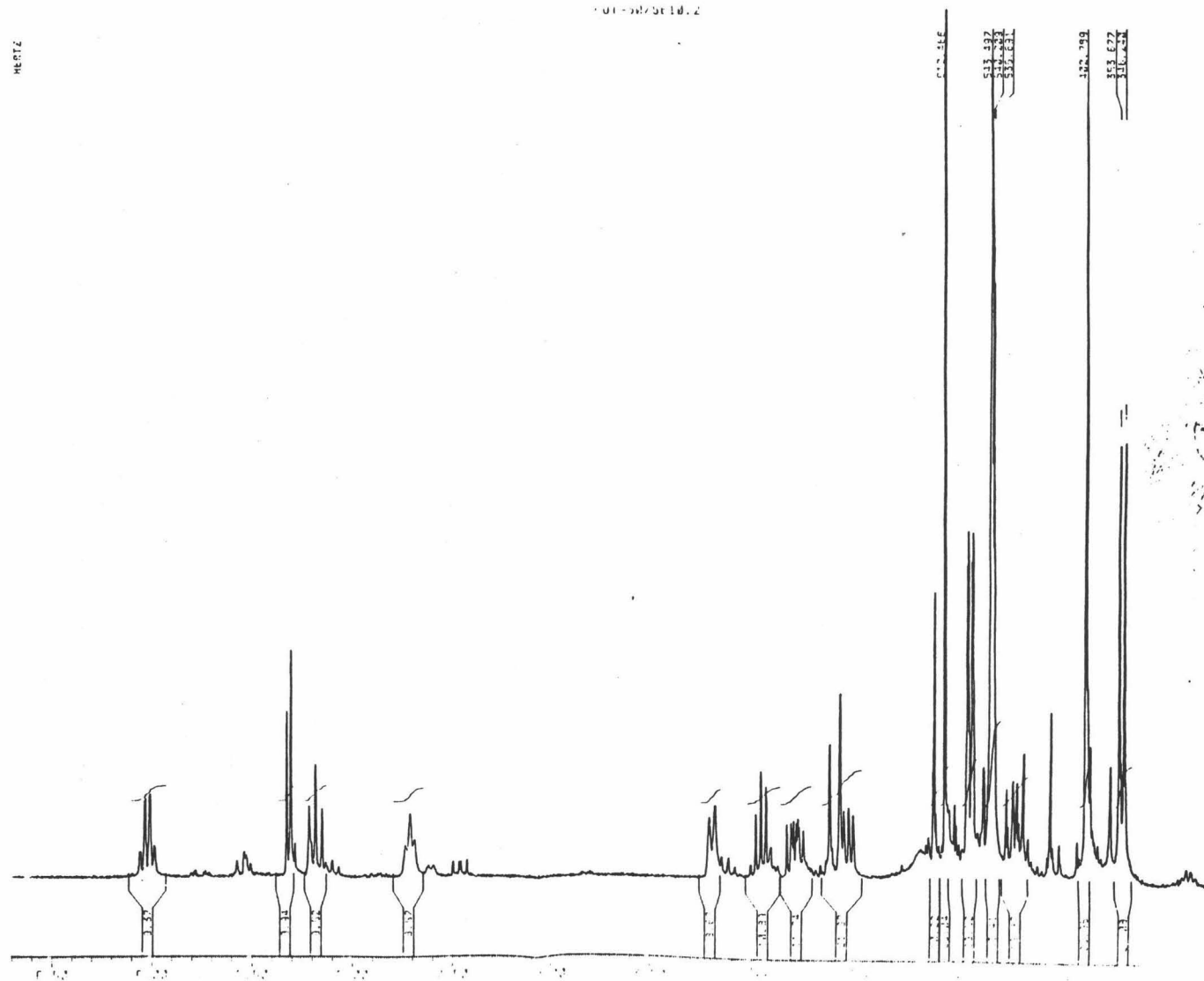


Figura 22d. Espectro de 1H RMN de S13

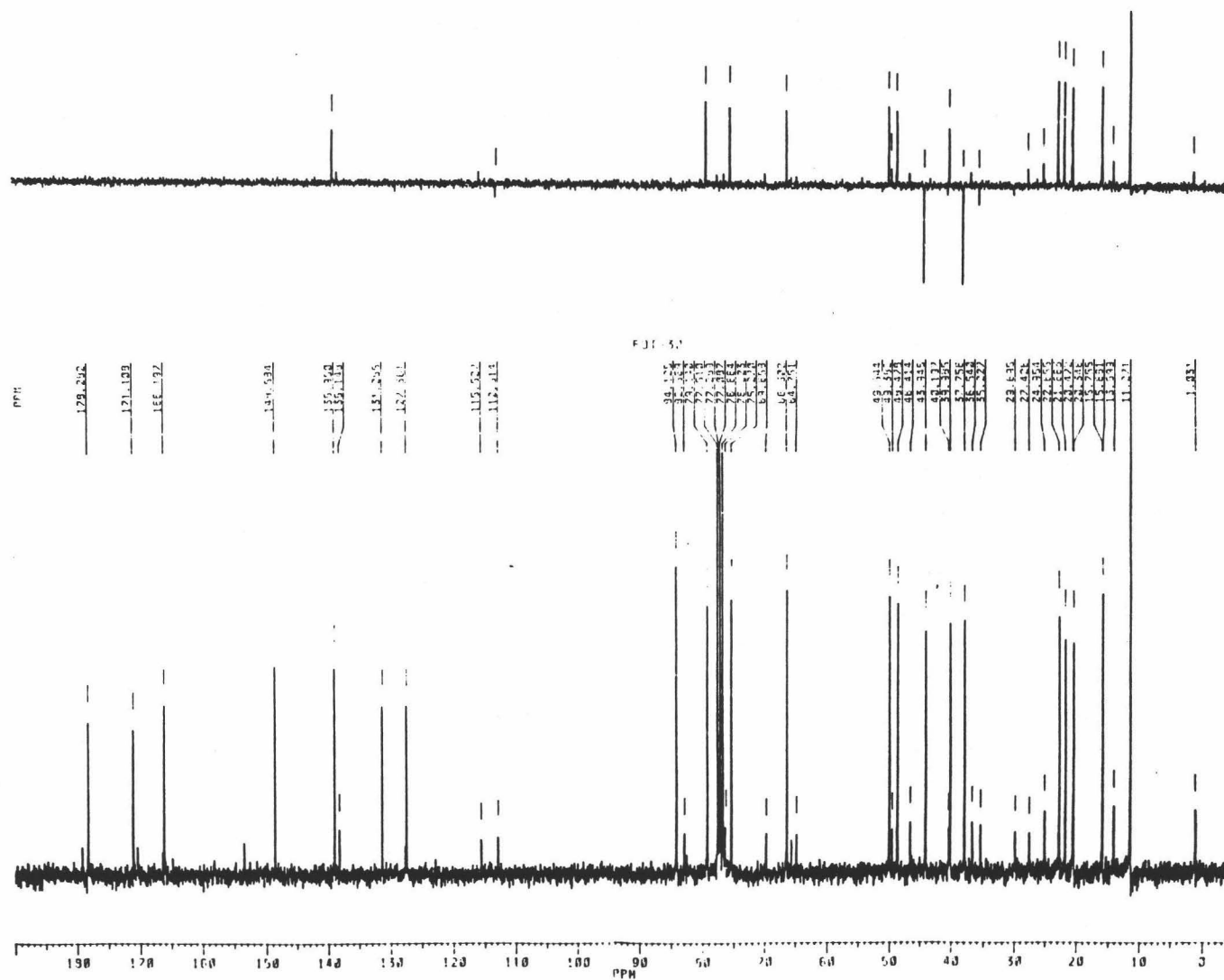


Figura 22e. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de S13

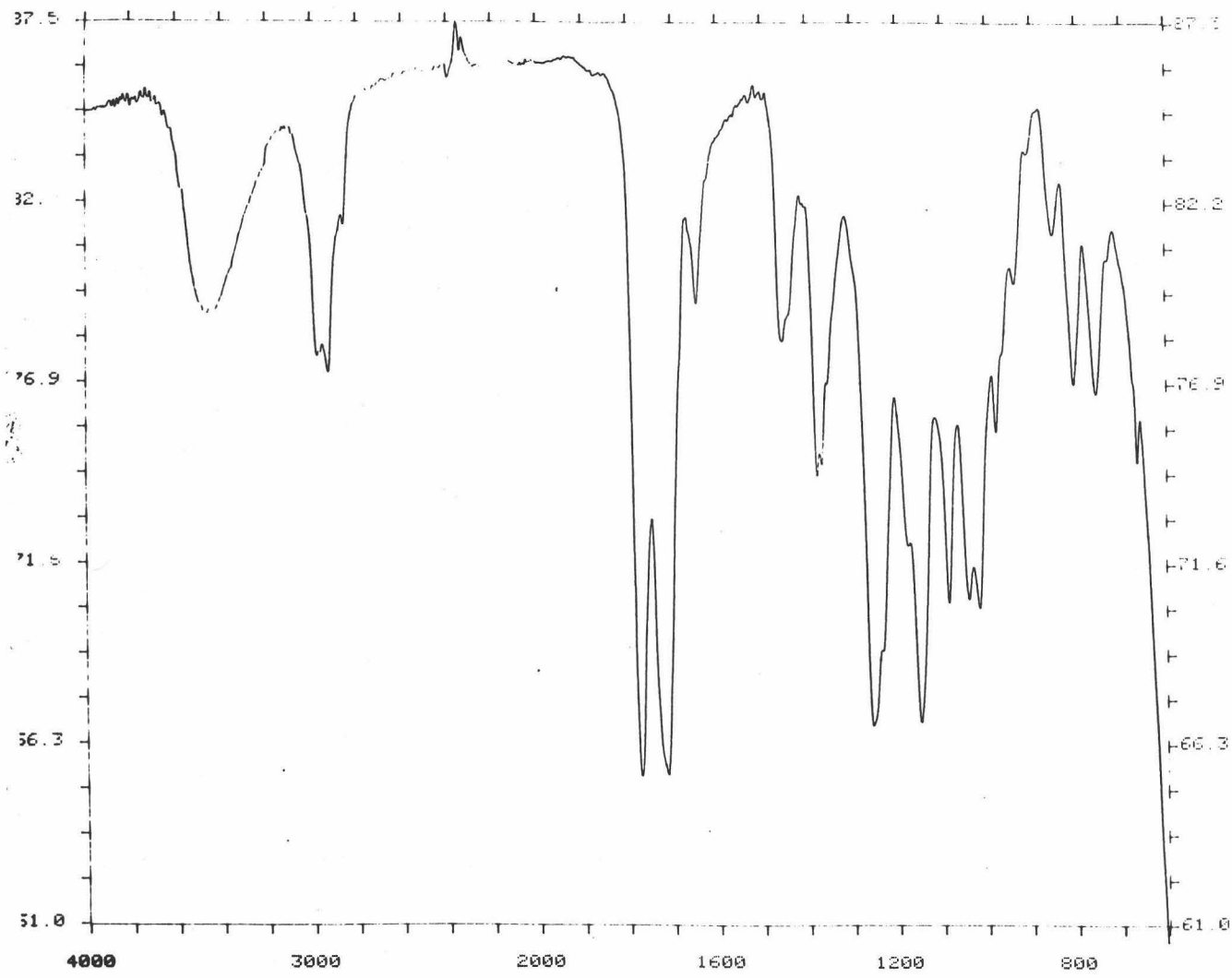


Figura 23a. Espectro de IR de 4 y 5

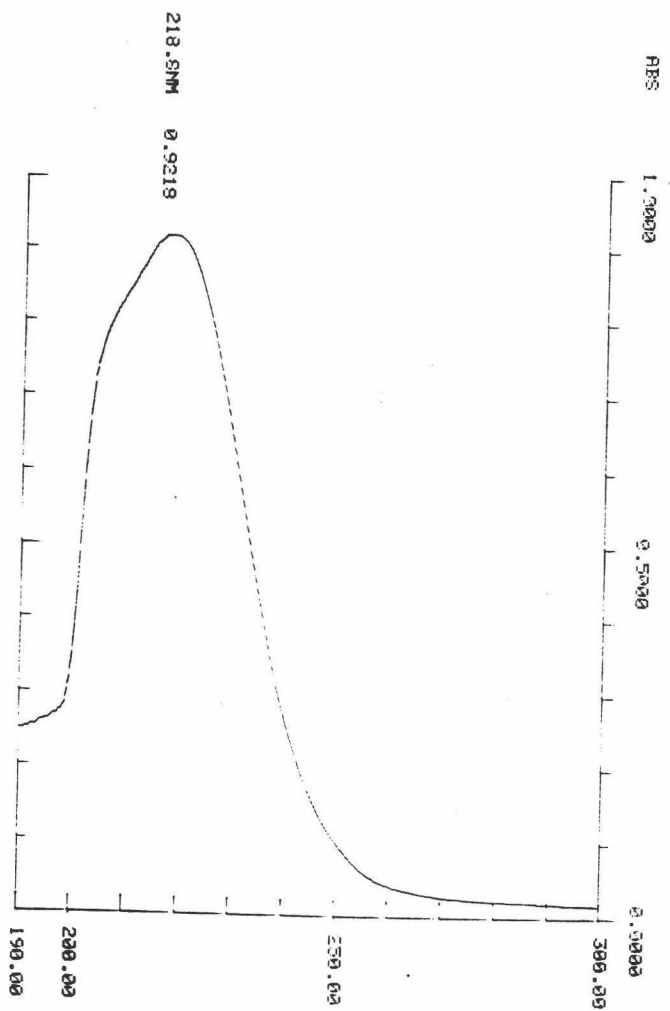


Figura 23b. Espectro de UV de 4 y 5



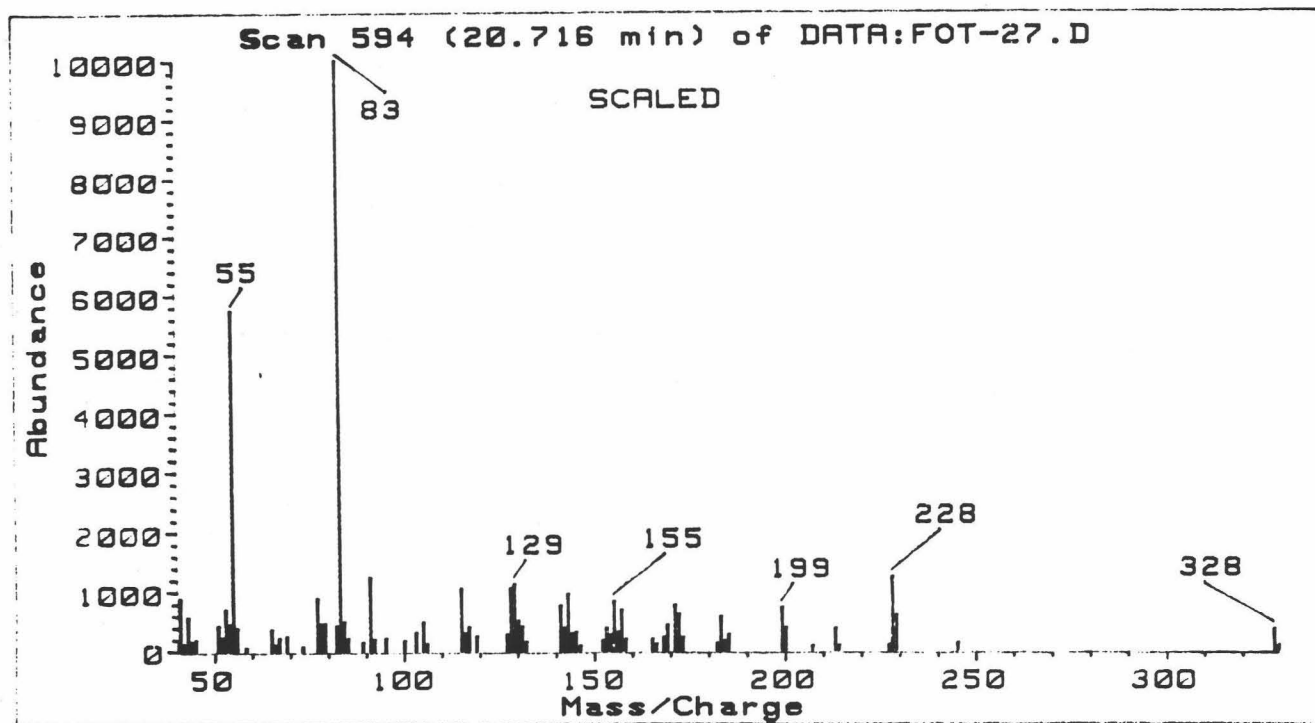


Figura 23c. Espectro de Masas de 4





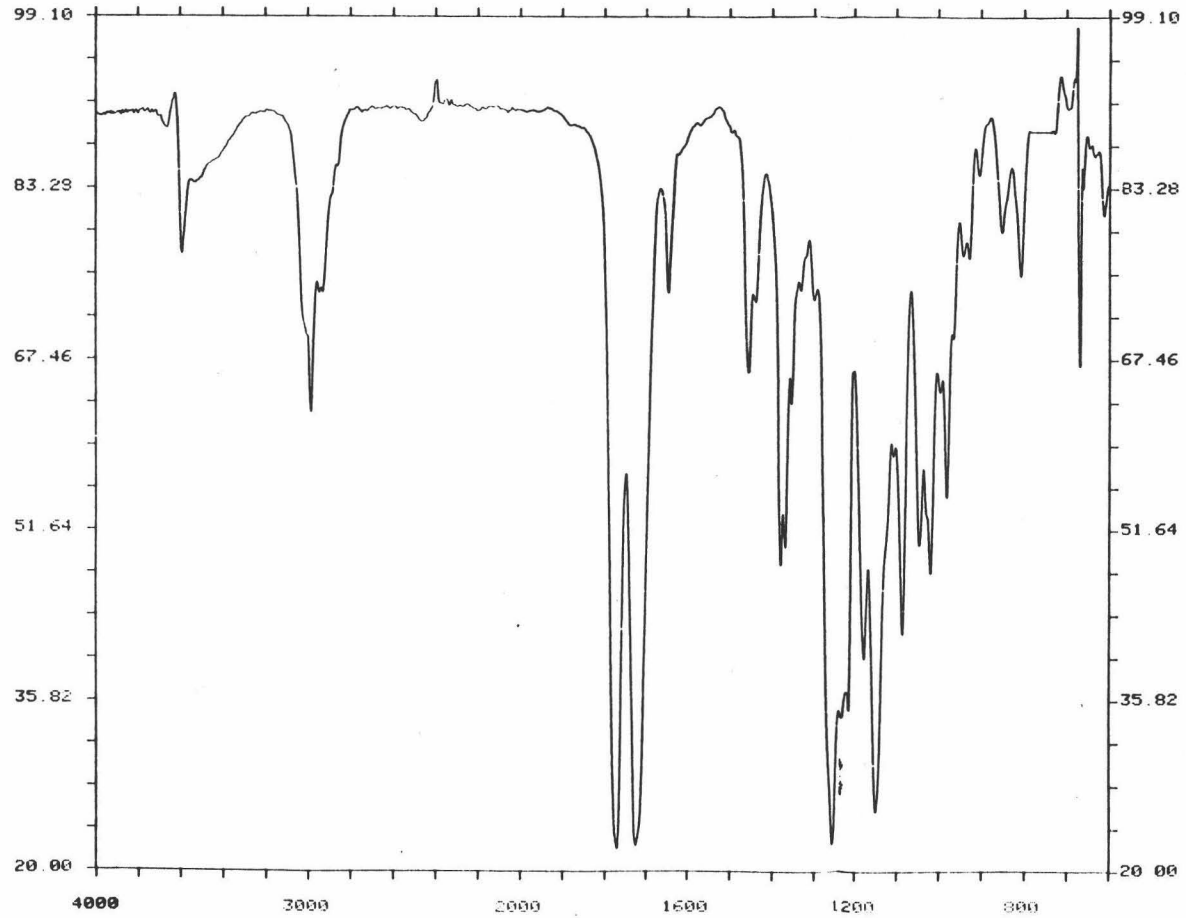


Figura 24a. Espectro de IR de 5

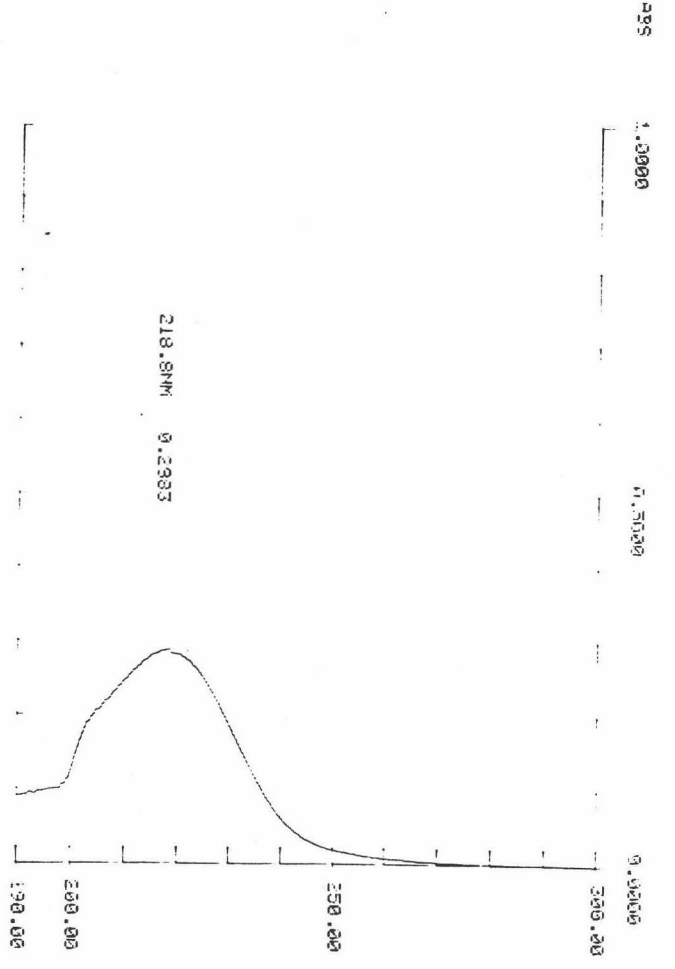


Figura 24b. Espectro de UV de 5

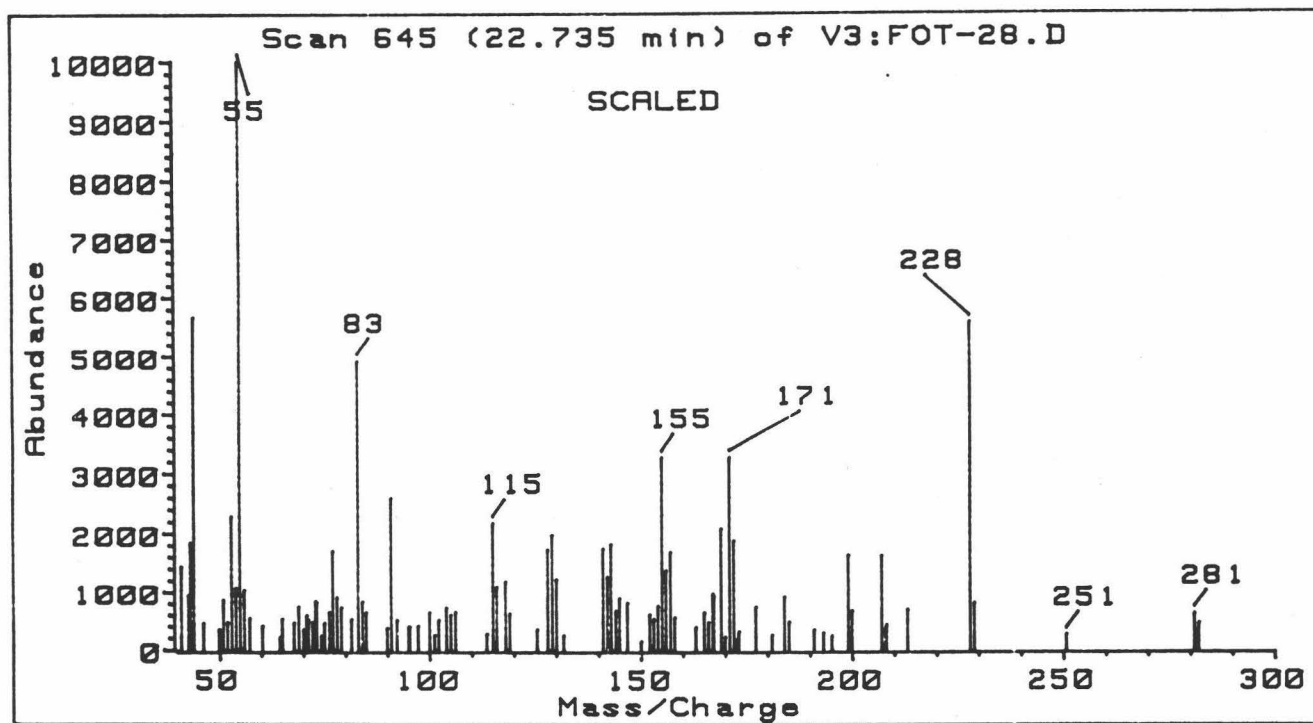
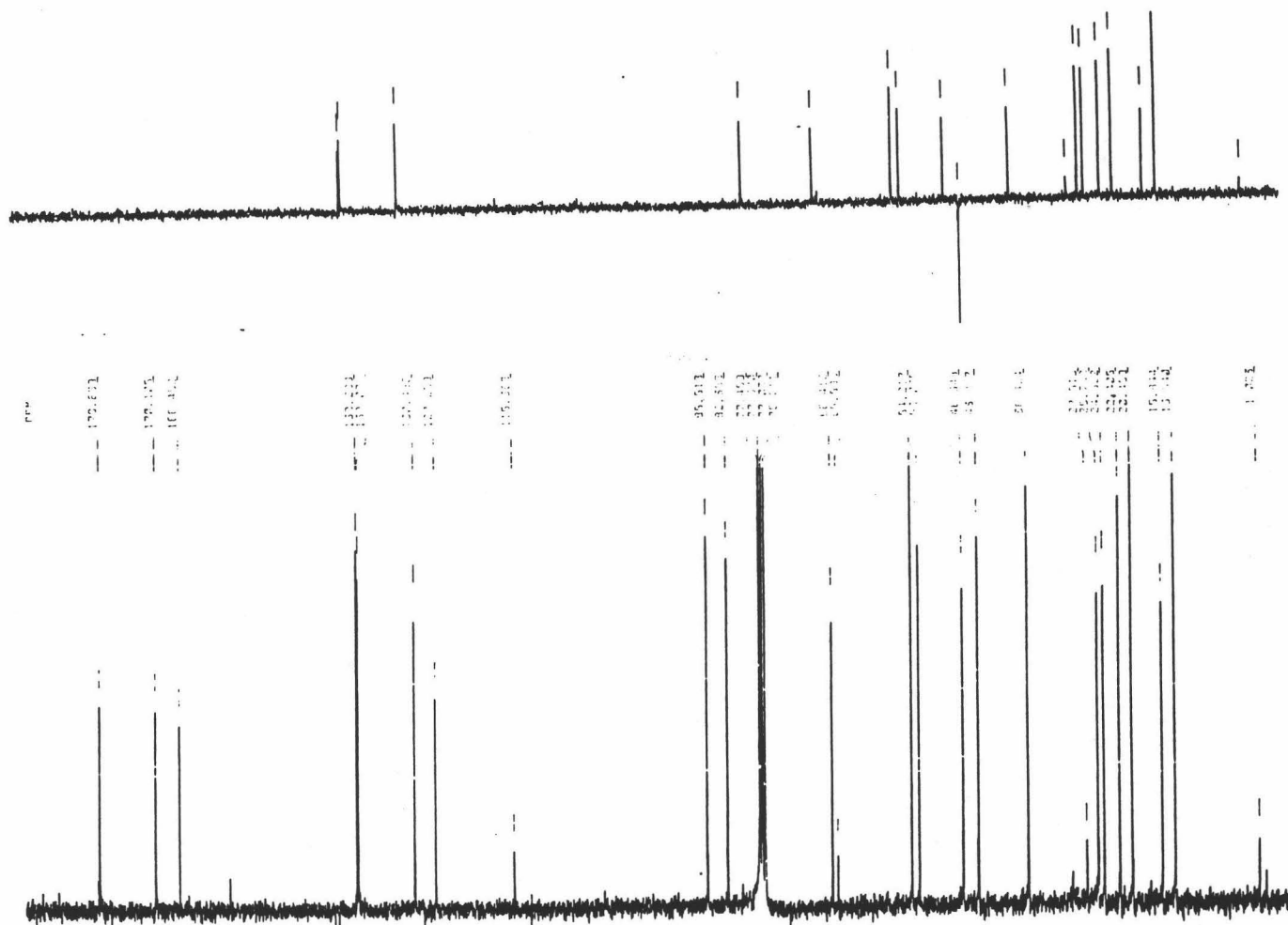


Figura 24c. Espectro de Masas de 5







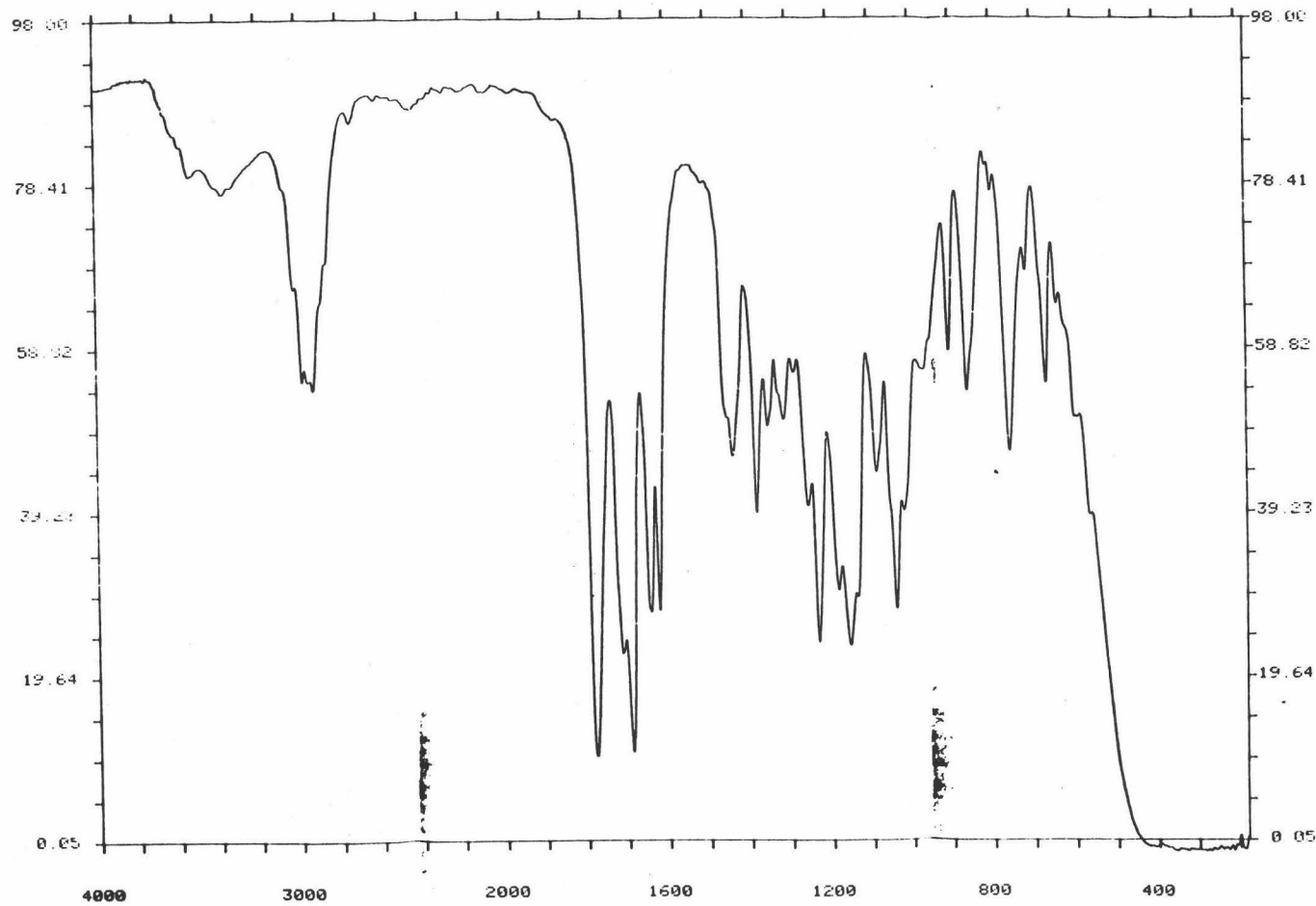


Figura 25a. Espectro de IR de S12

ESPECTROS

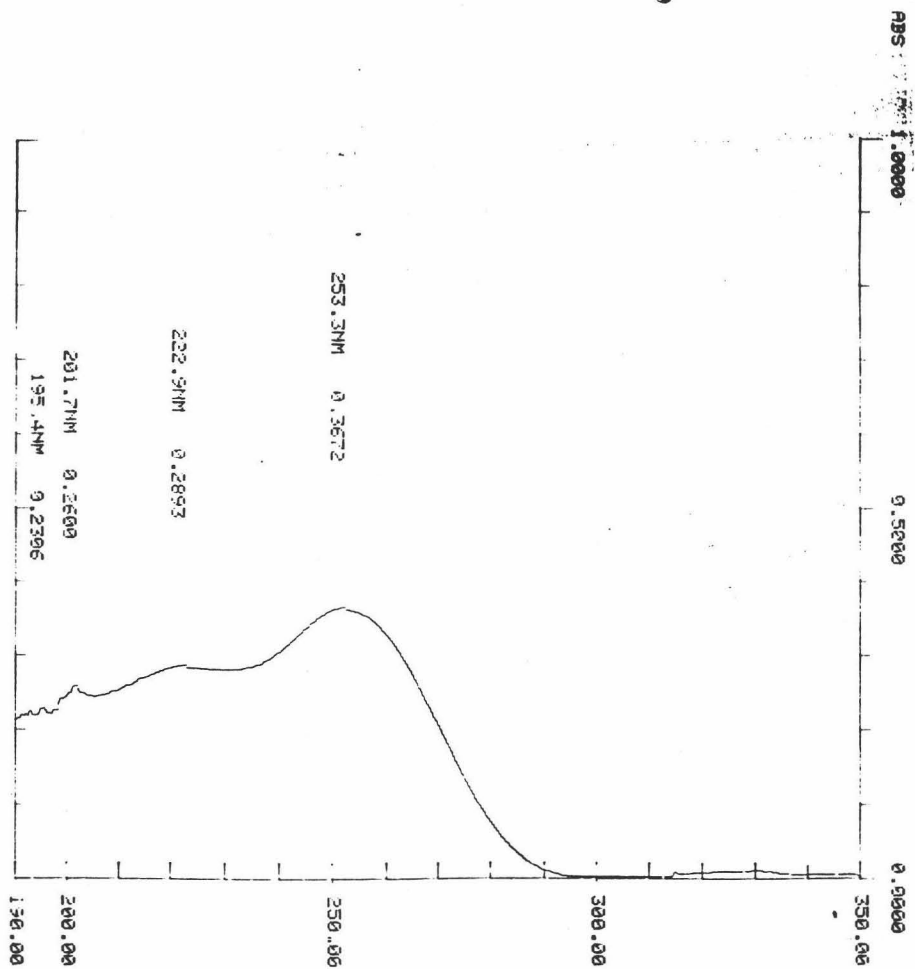


Figura 25b. Espectro de UV de S12

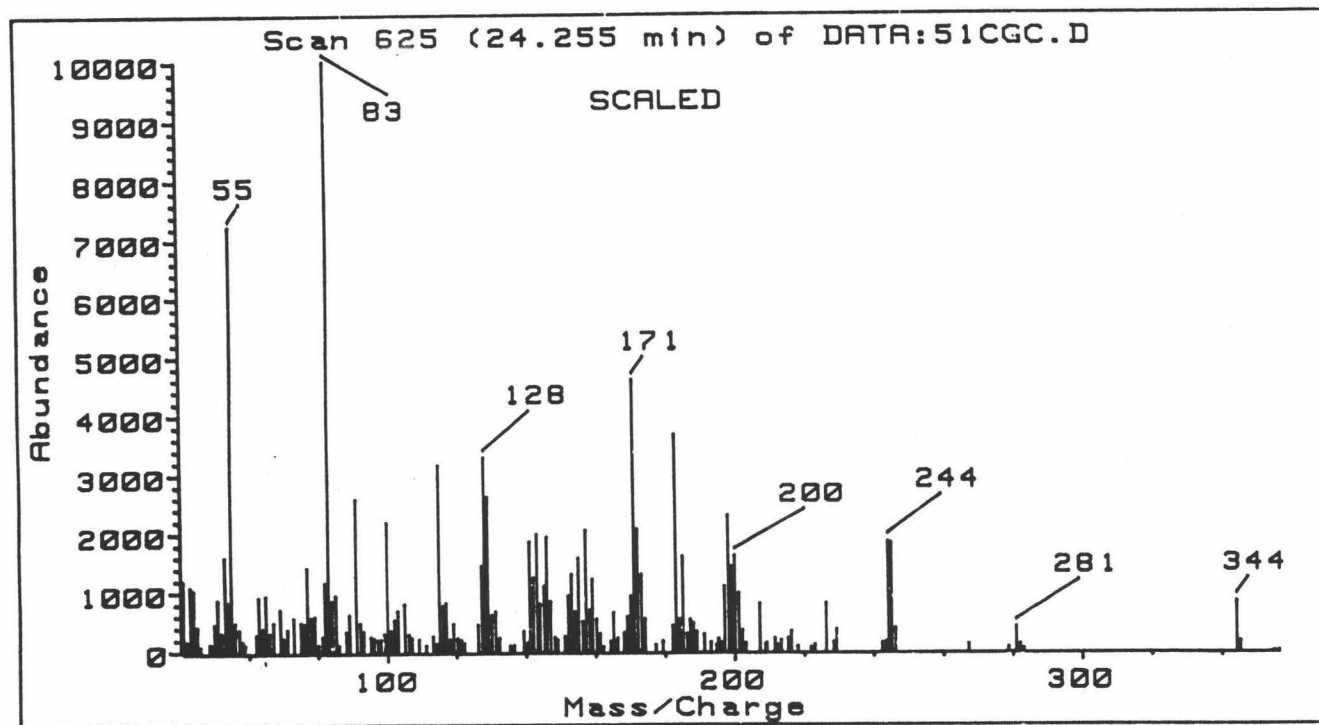


Figura 25c. Espectro de Masas de S12



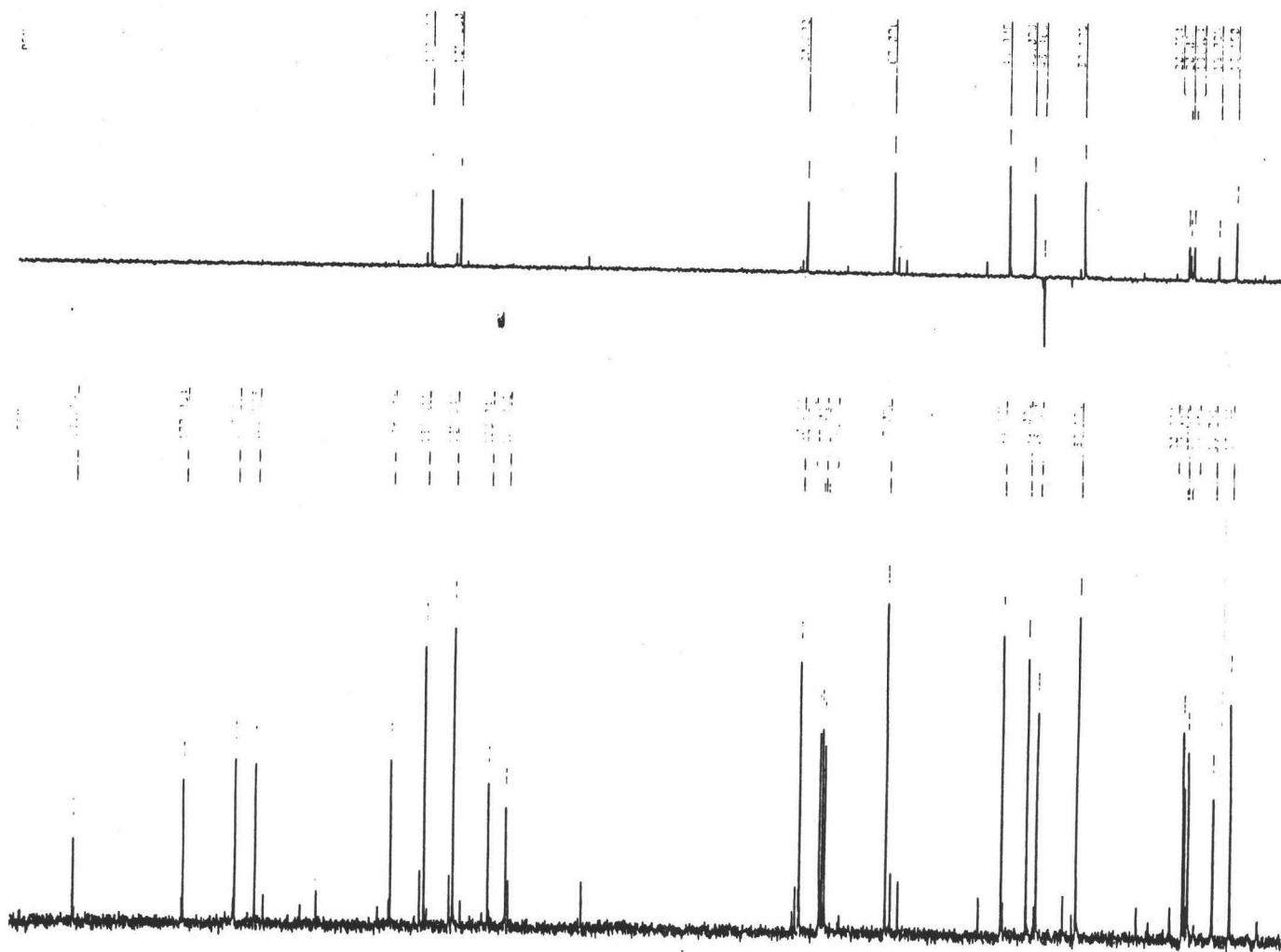


Figura 25e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de S12

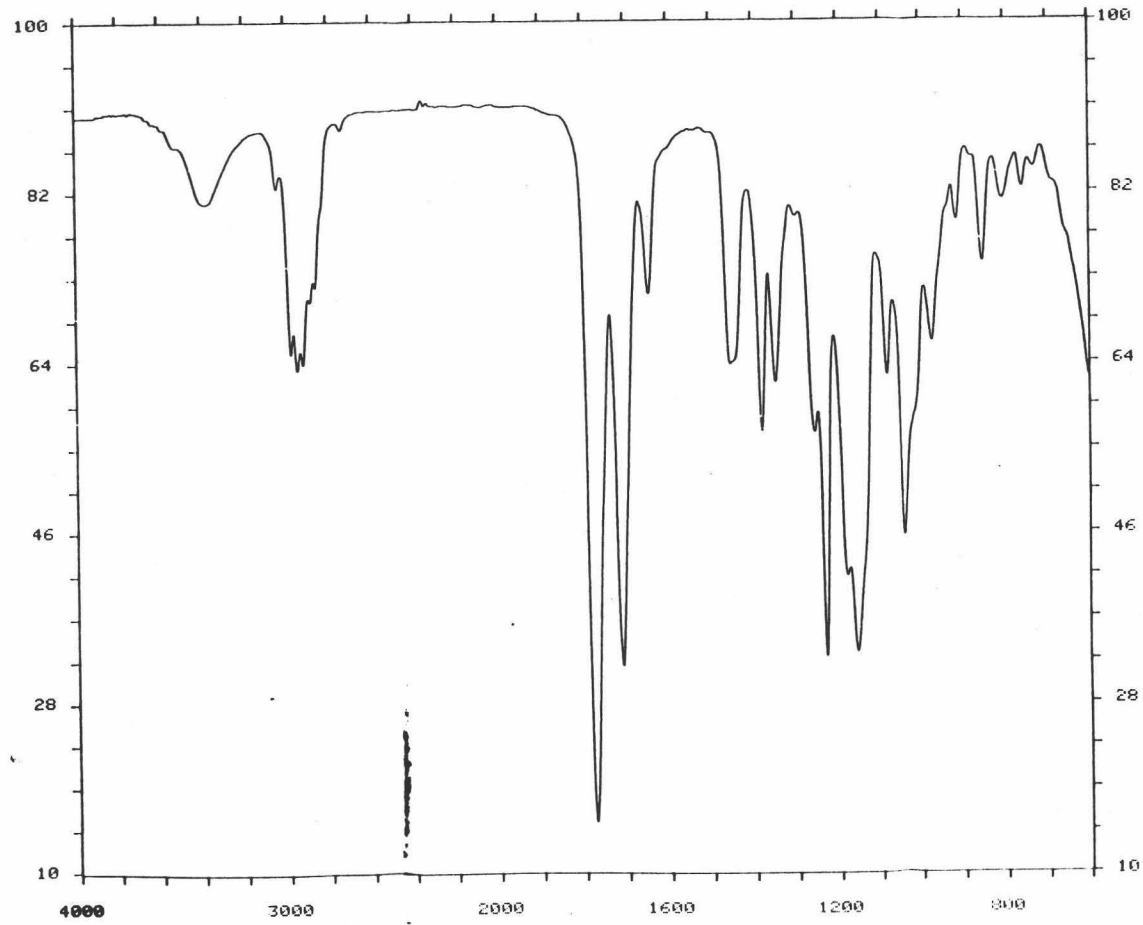


Figura 26a. Espectro de IR de 6

ESPECTROS

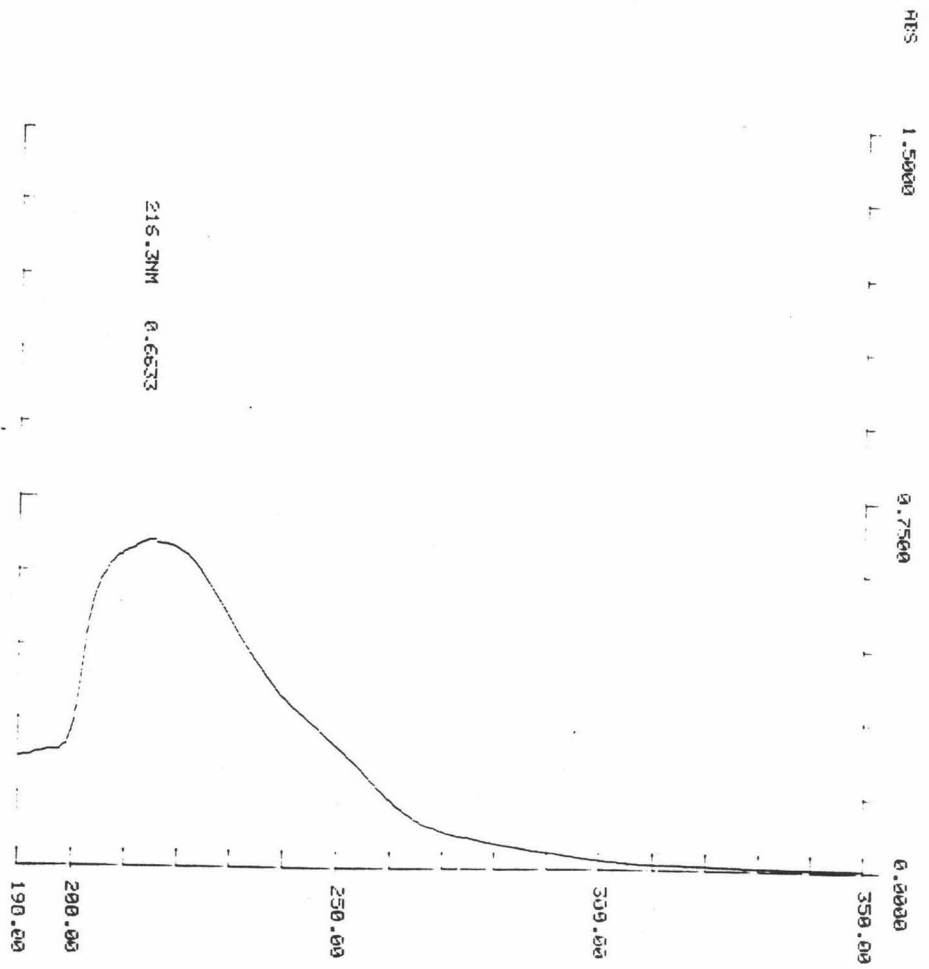


Figura 26b. Espectro de UV de 6

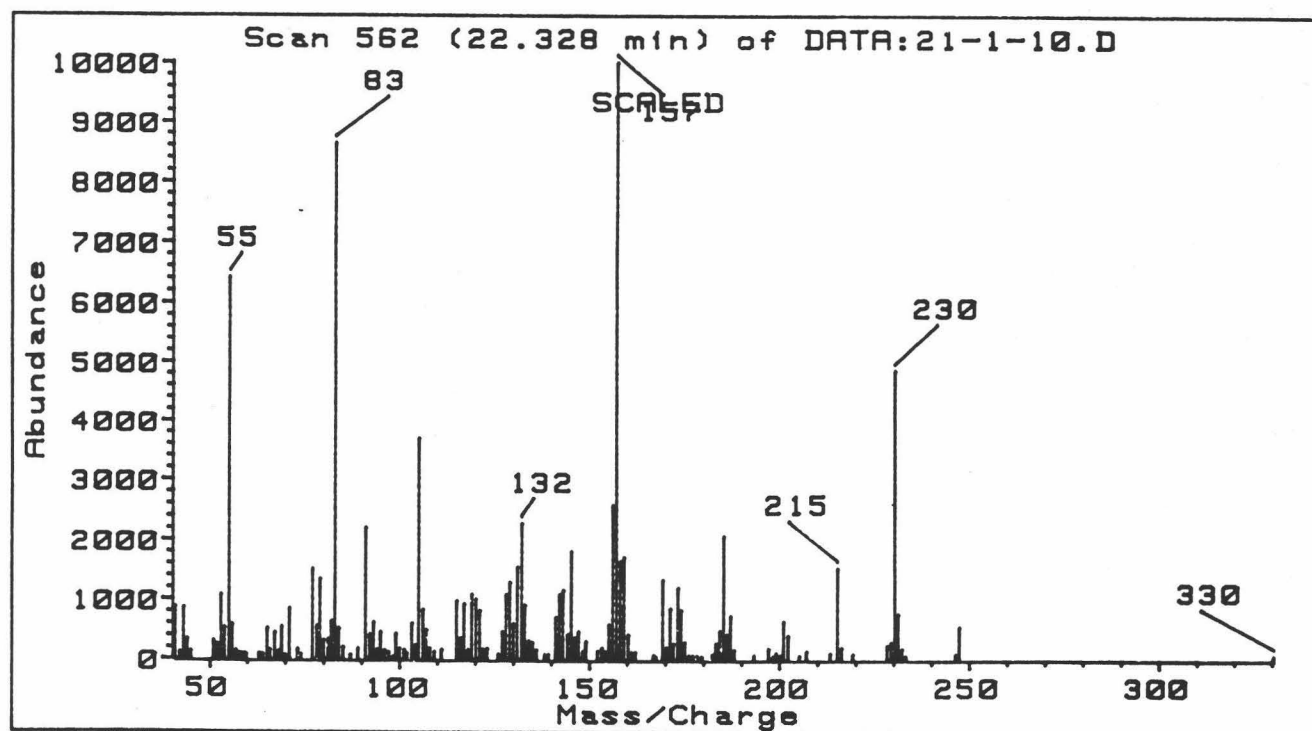


Figura 26c. Espectro de Masas de 6



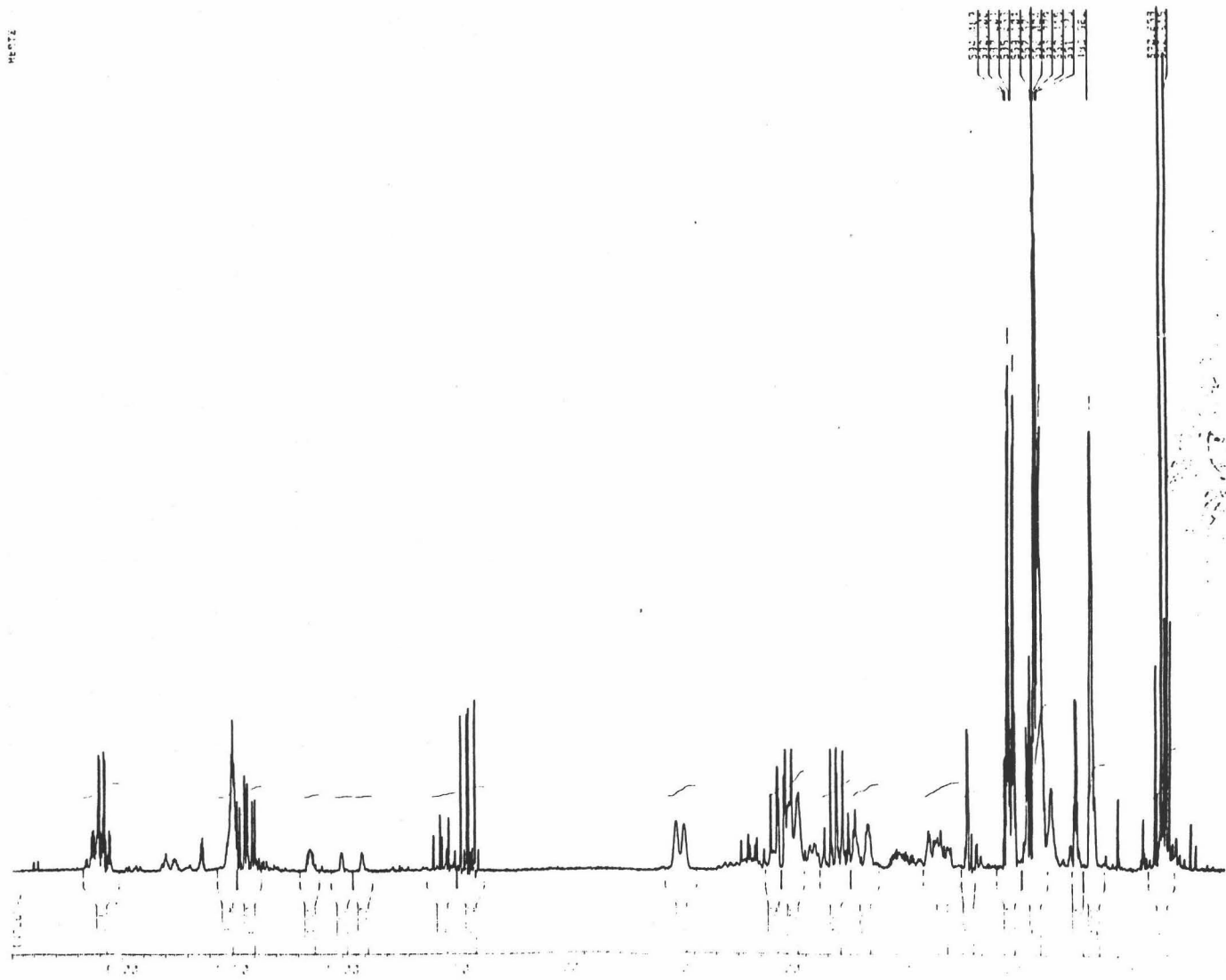


Figura 26d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 6



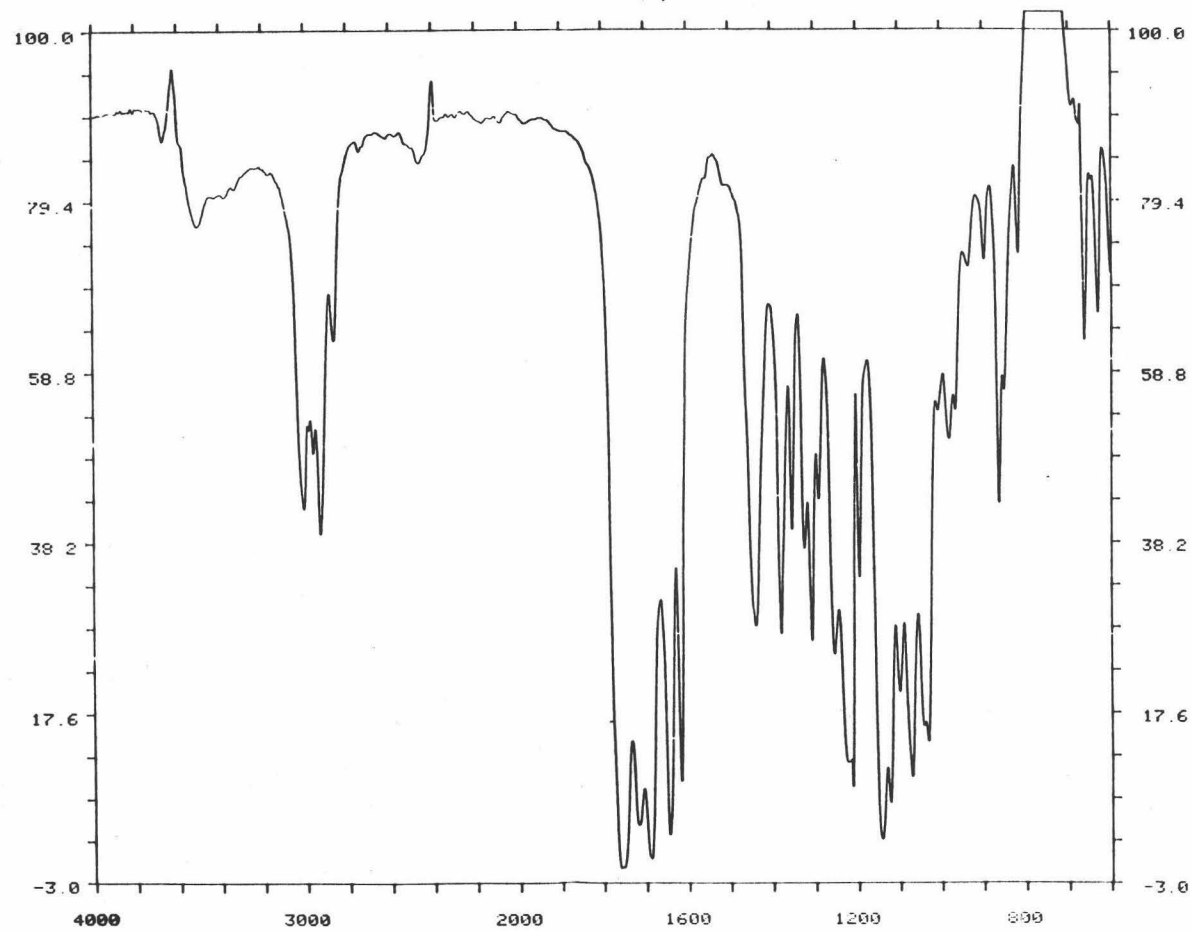


Figura 27a. Espectro de IR de S8 y S9

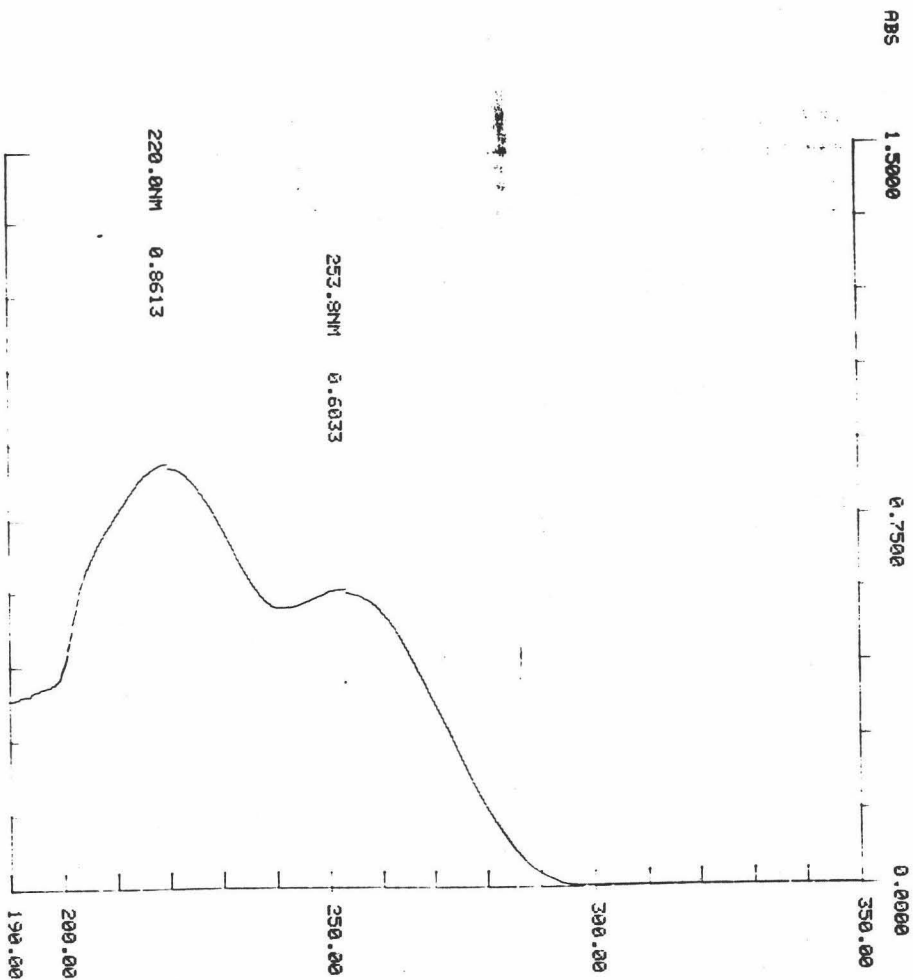


Figura 27b, Espectro de UV de S8 y S9

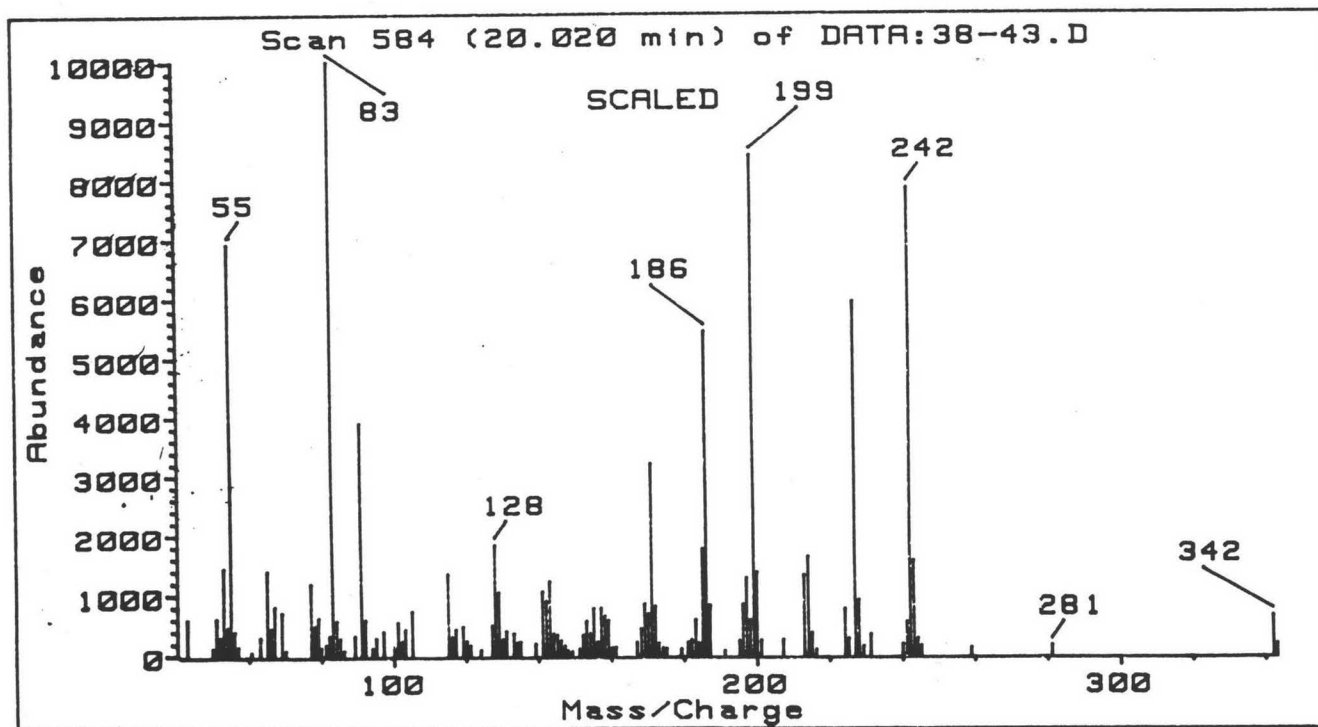


Figura 27c. Espectro de Masas de S8

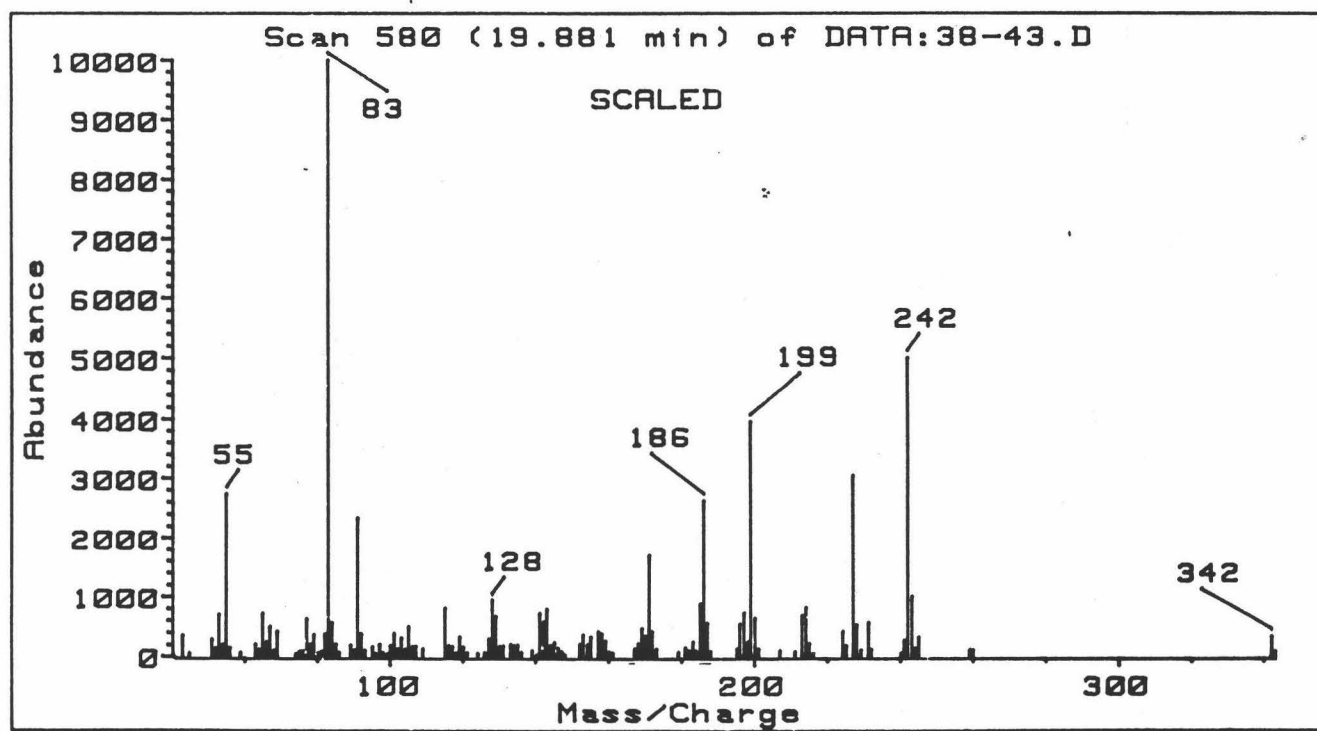


Figura 27c'. Espectro de Masas de S9

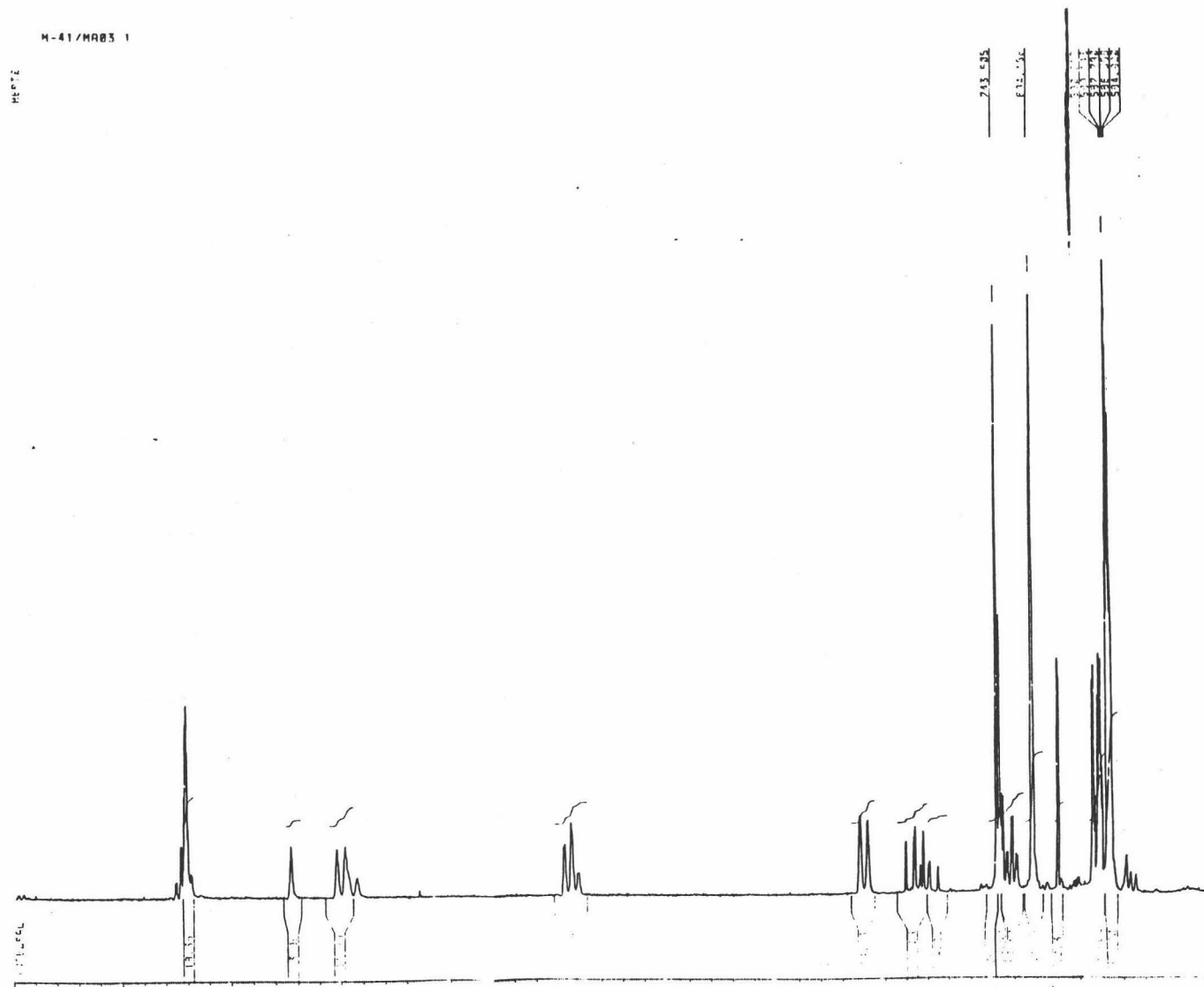


Figura 27d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de S8 y S9

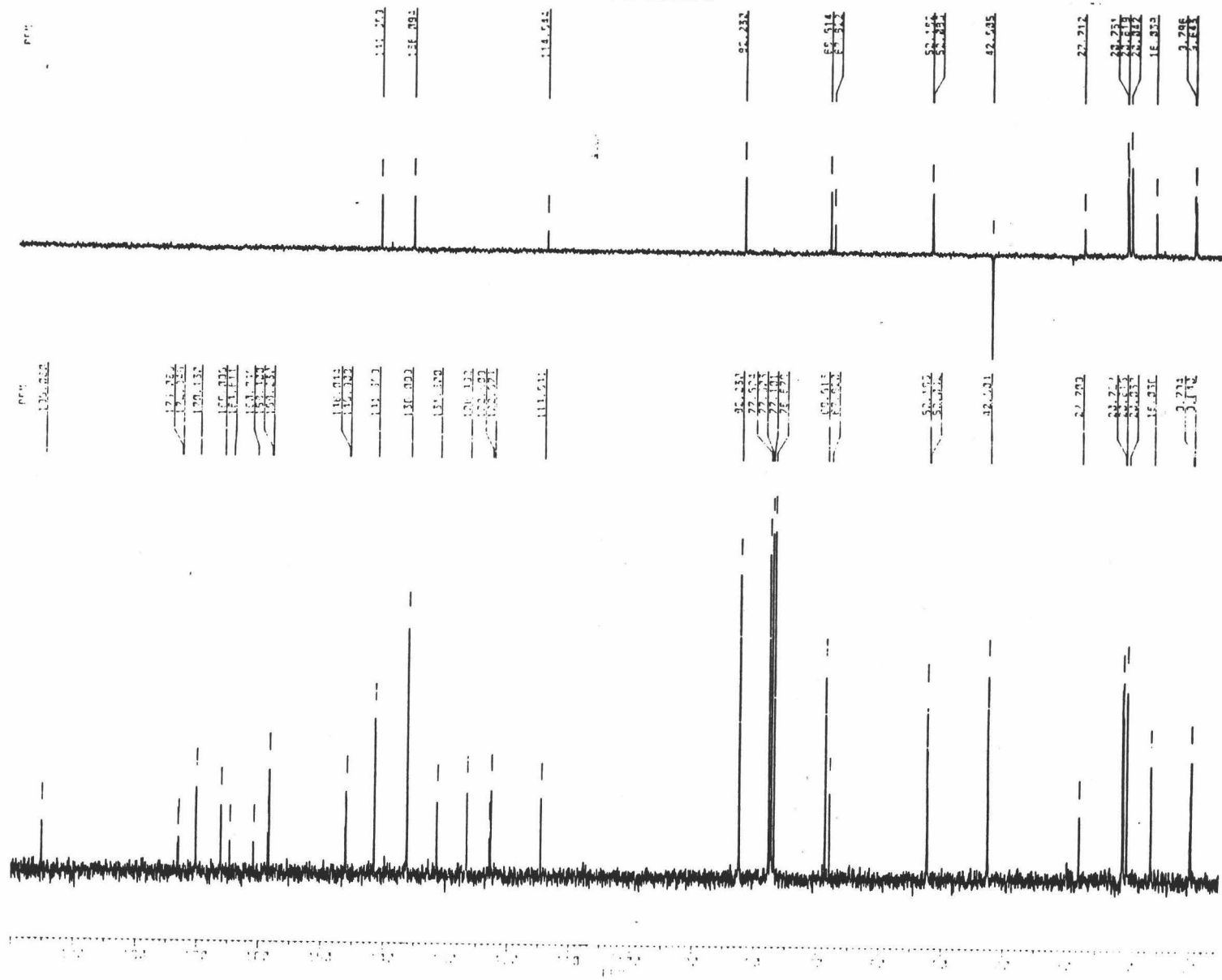
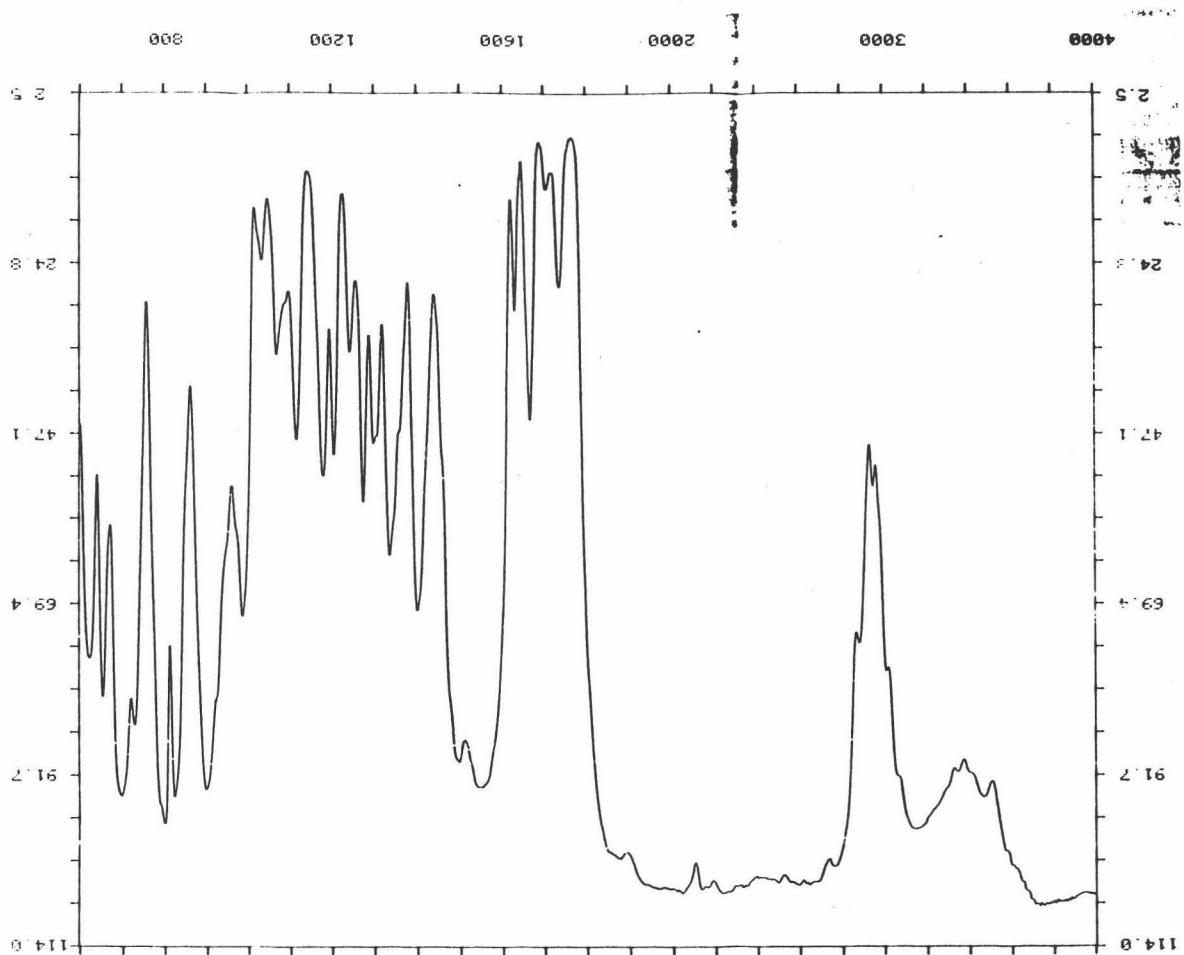




Figura 28a. Espectro de IR de S10 y S11



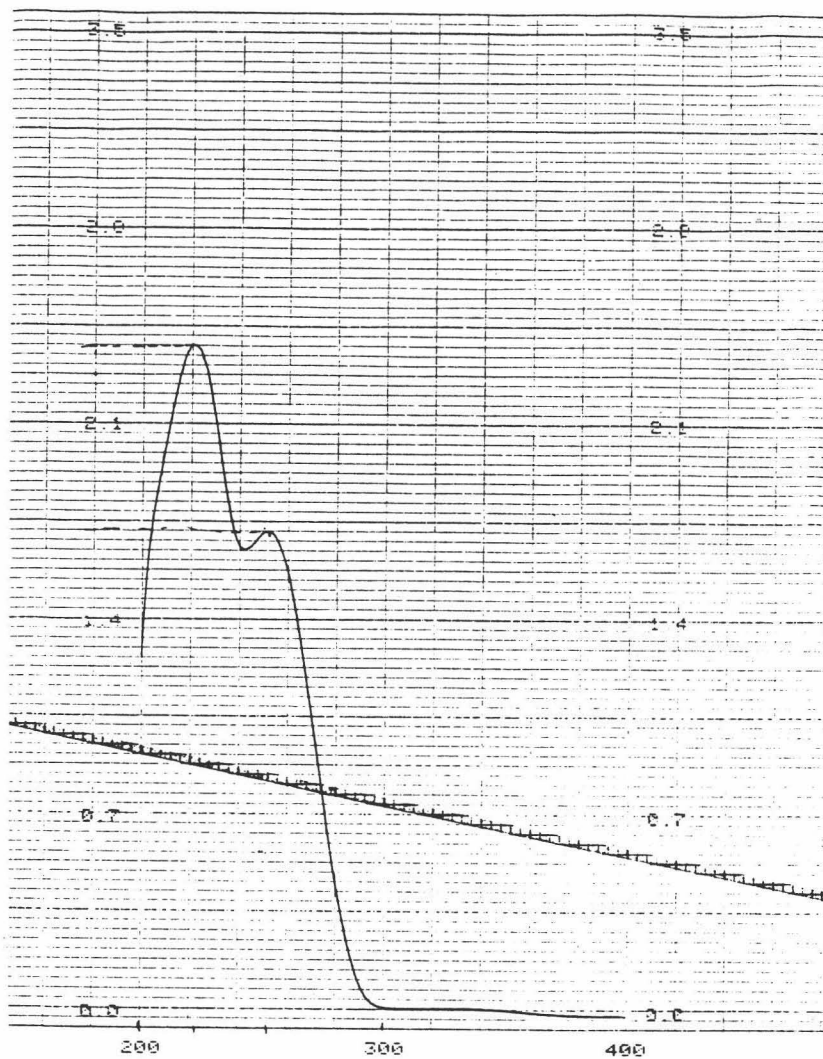


Figura 28b. Espectro de UV de S10 y S11

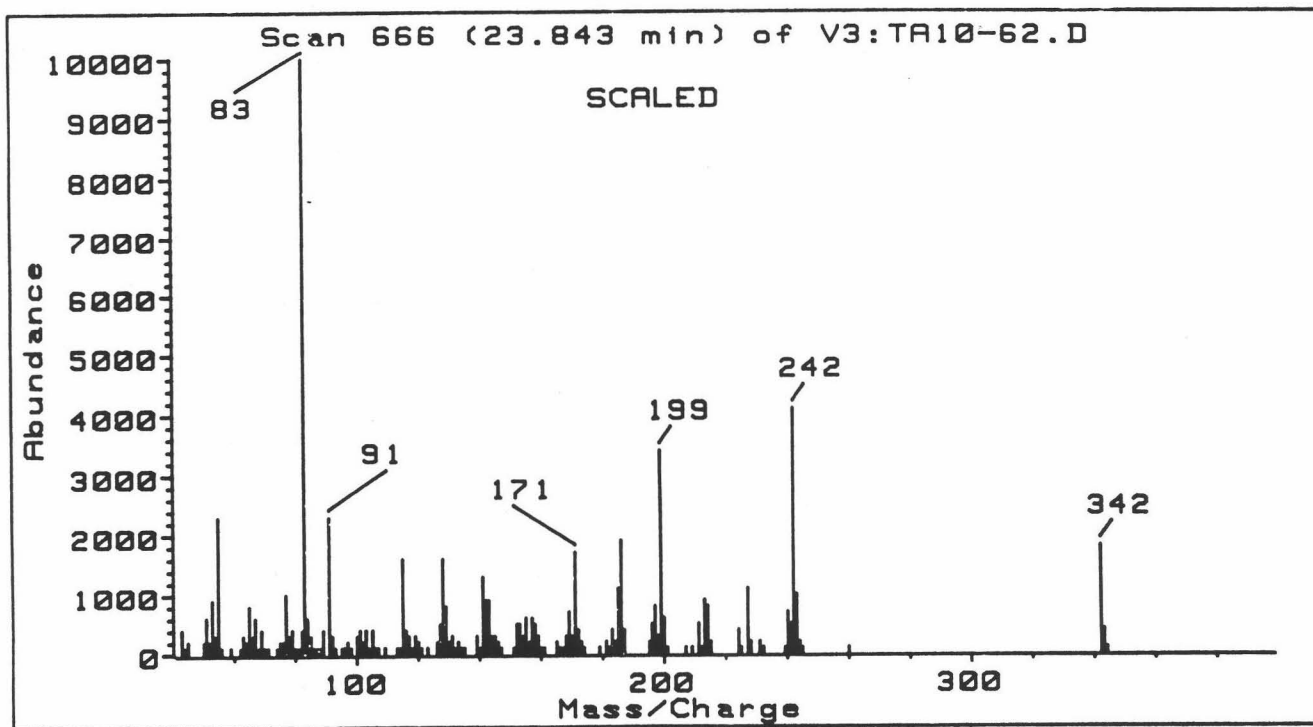


Figura 28c. Espectro de Masas de S10

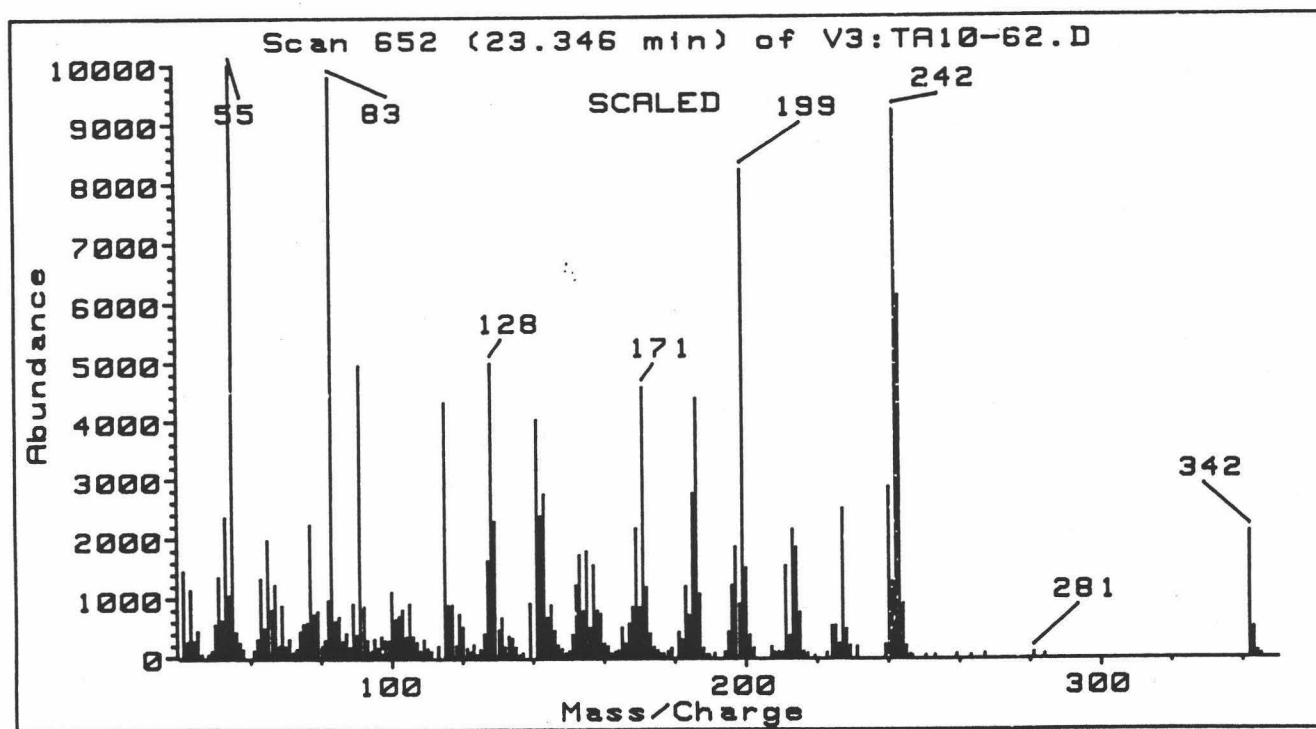


Figura 28c'. Espectro de Masas de S11



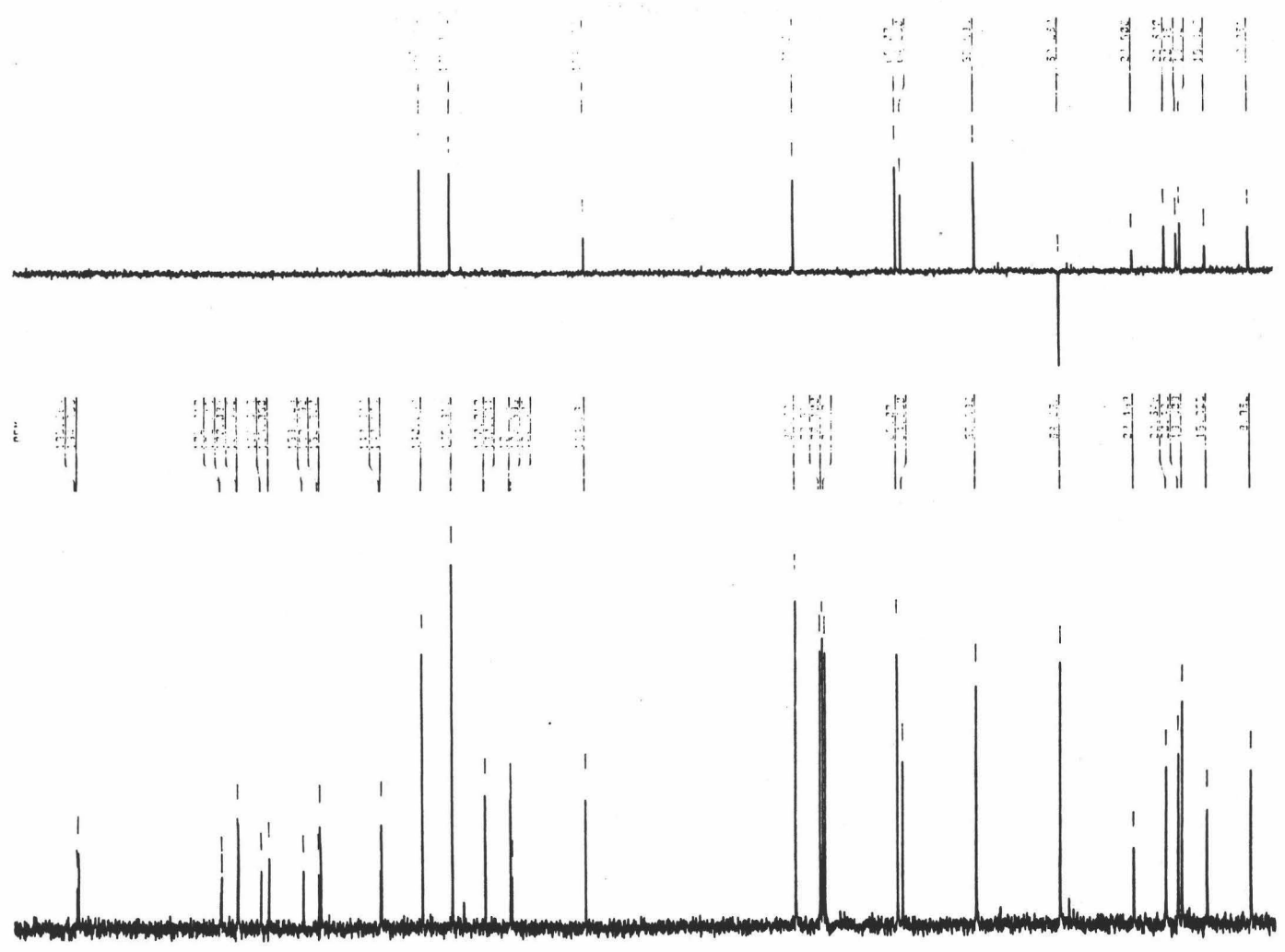


Figura 28e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de S10 y S11

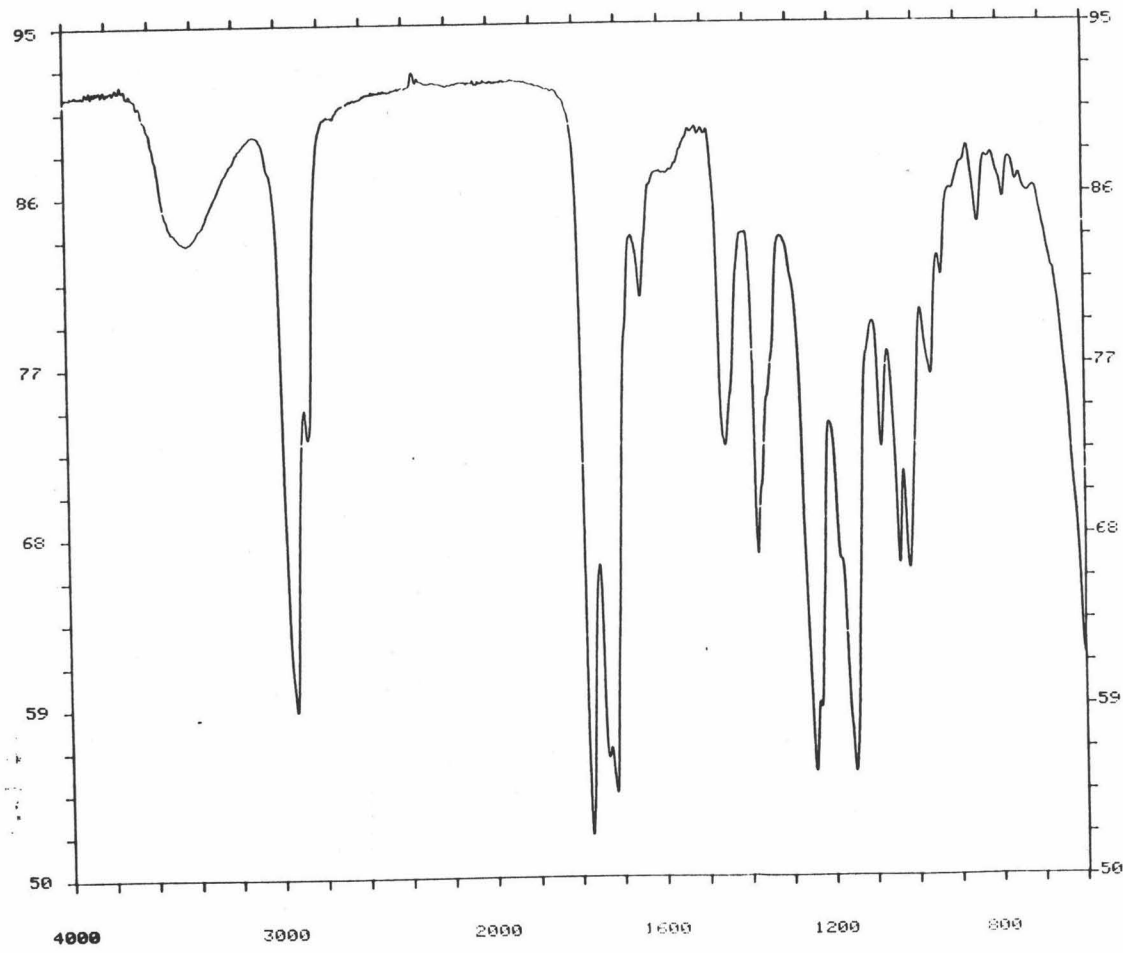


Figura 29a. Espectro de IR de E2

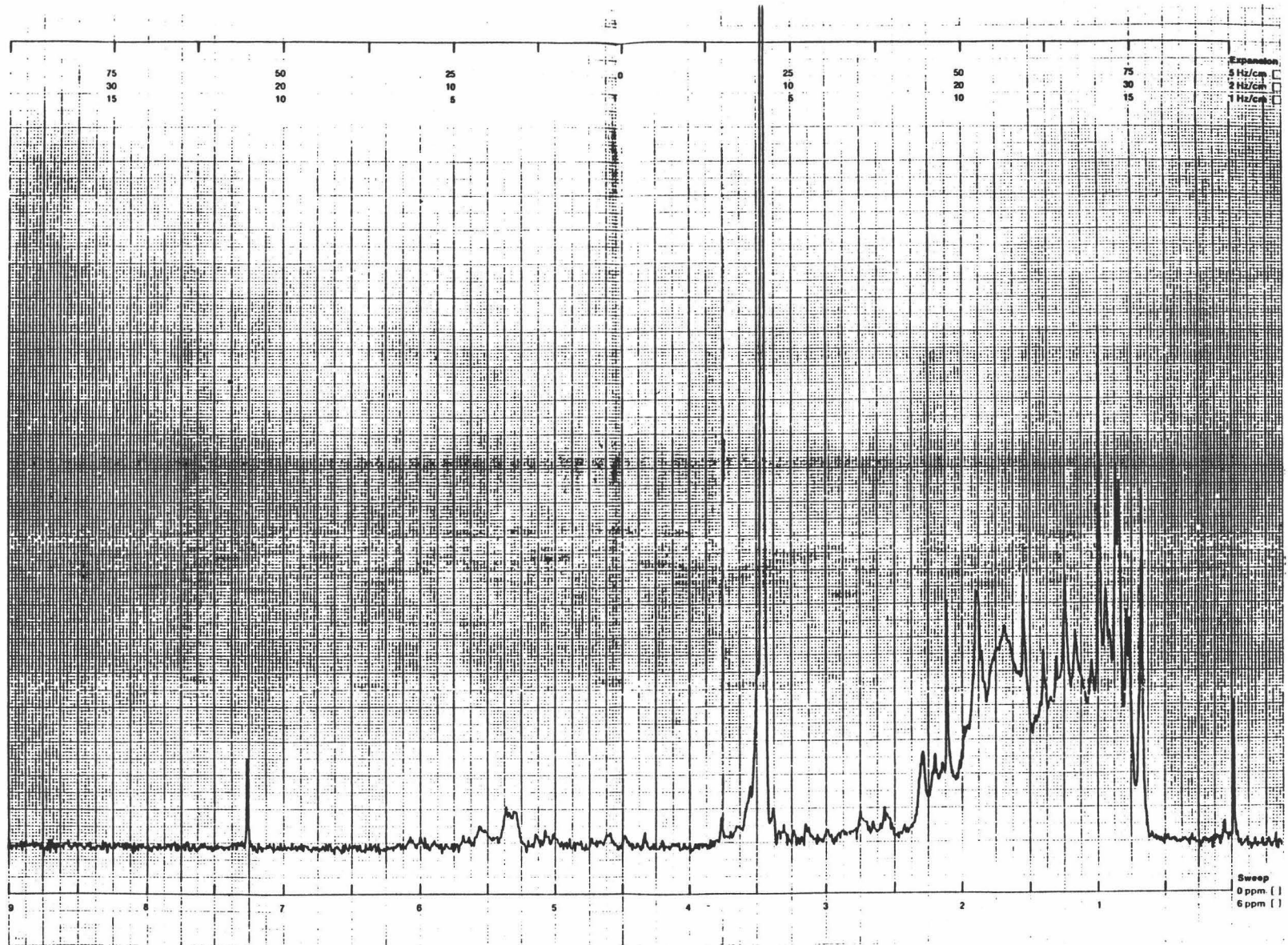


Figura 29d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de E2



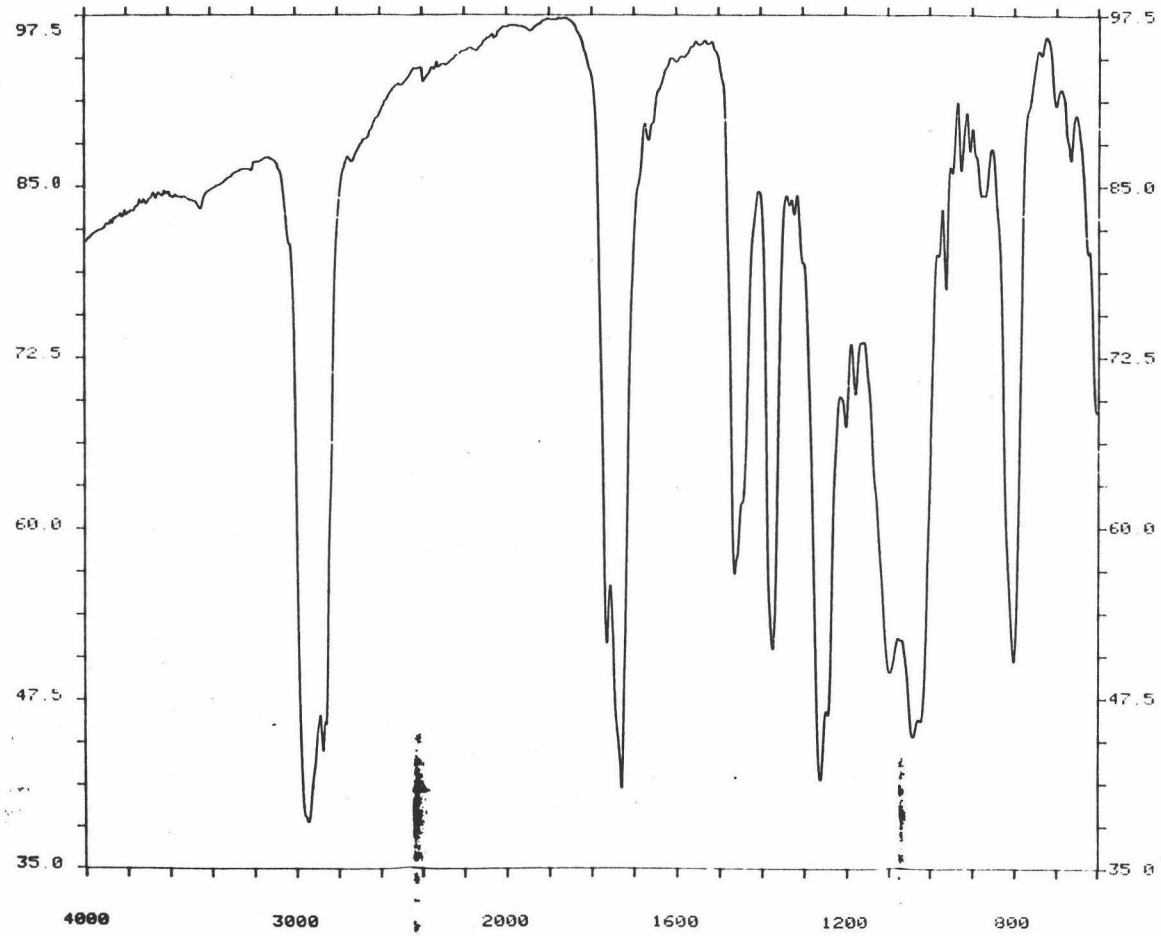
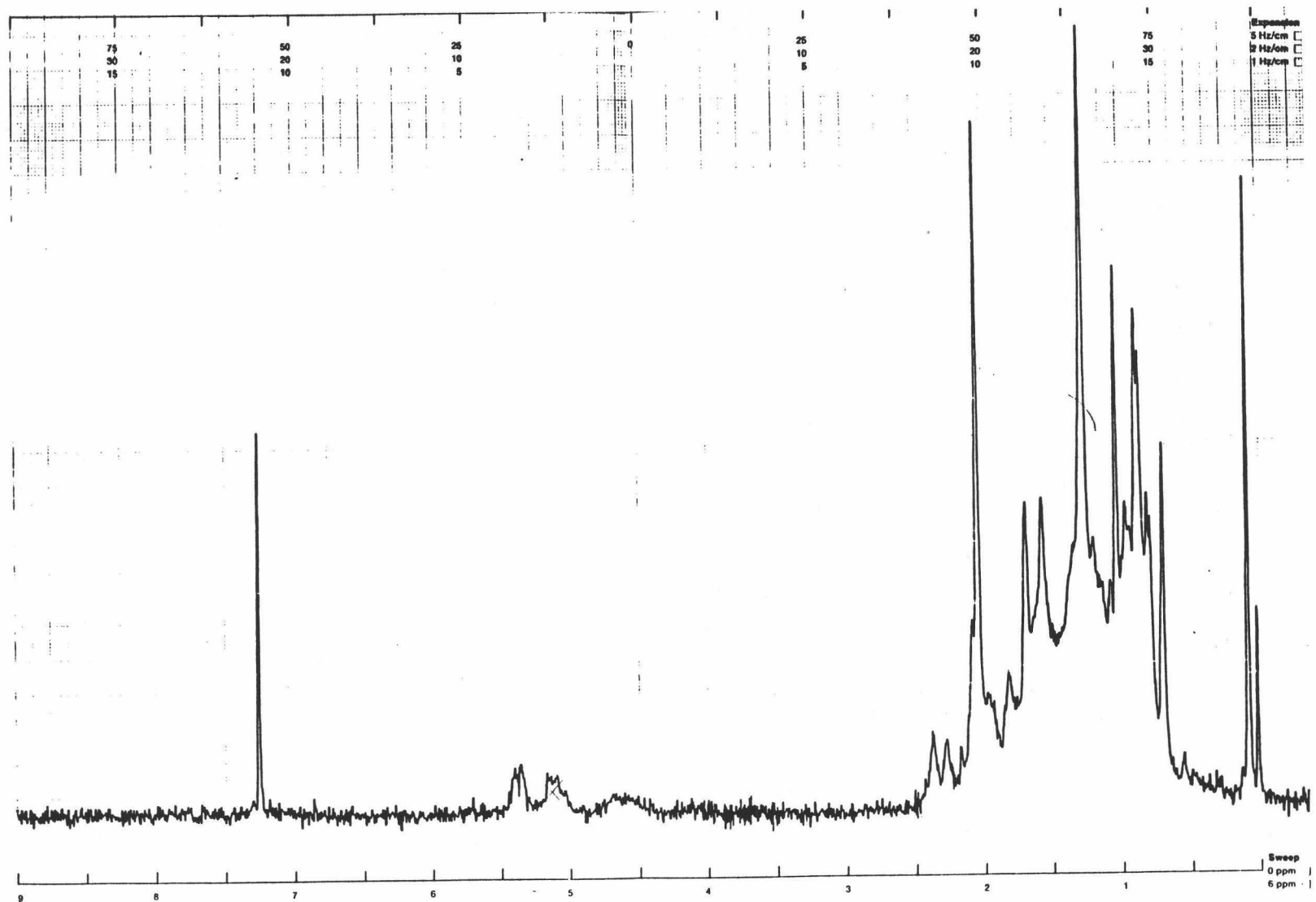


Figura 30a. Espectro de IR de E2a

Figura 30d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de E2a

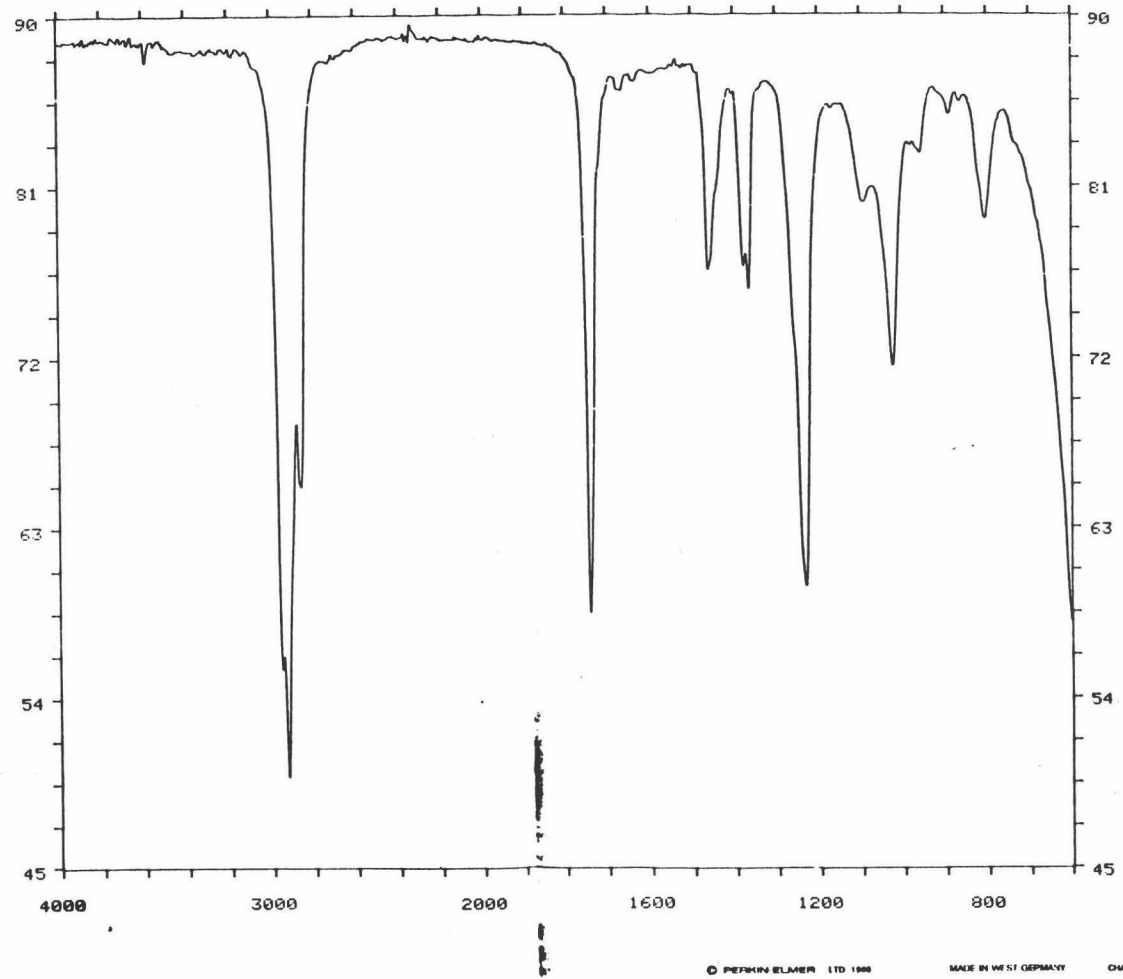


Figura 31a. Espectro de IR de D1a

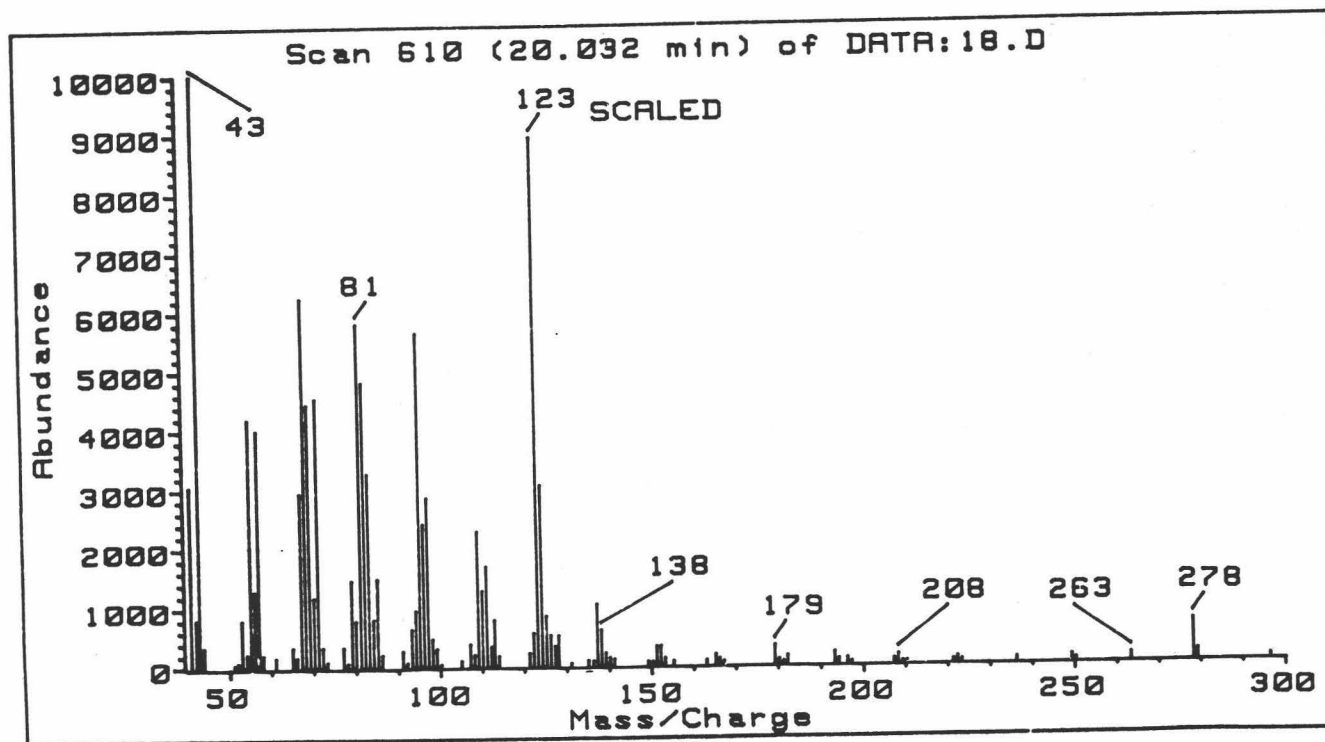


Figura 31c. Espectro de Masas de D1a

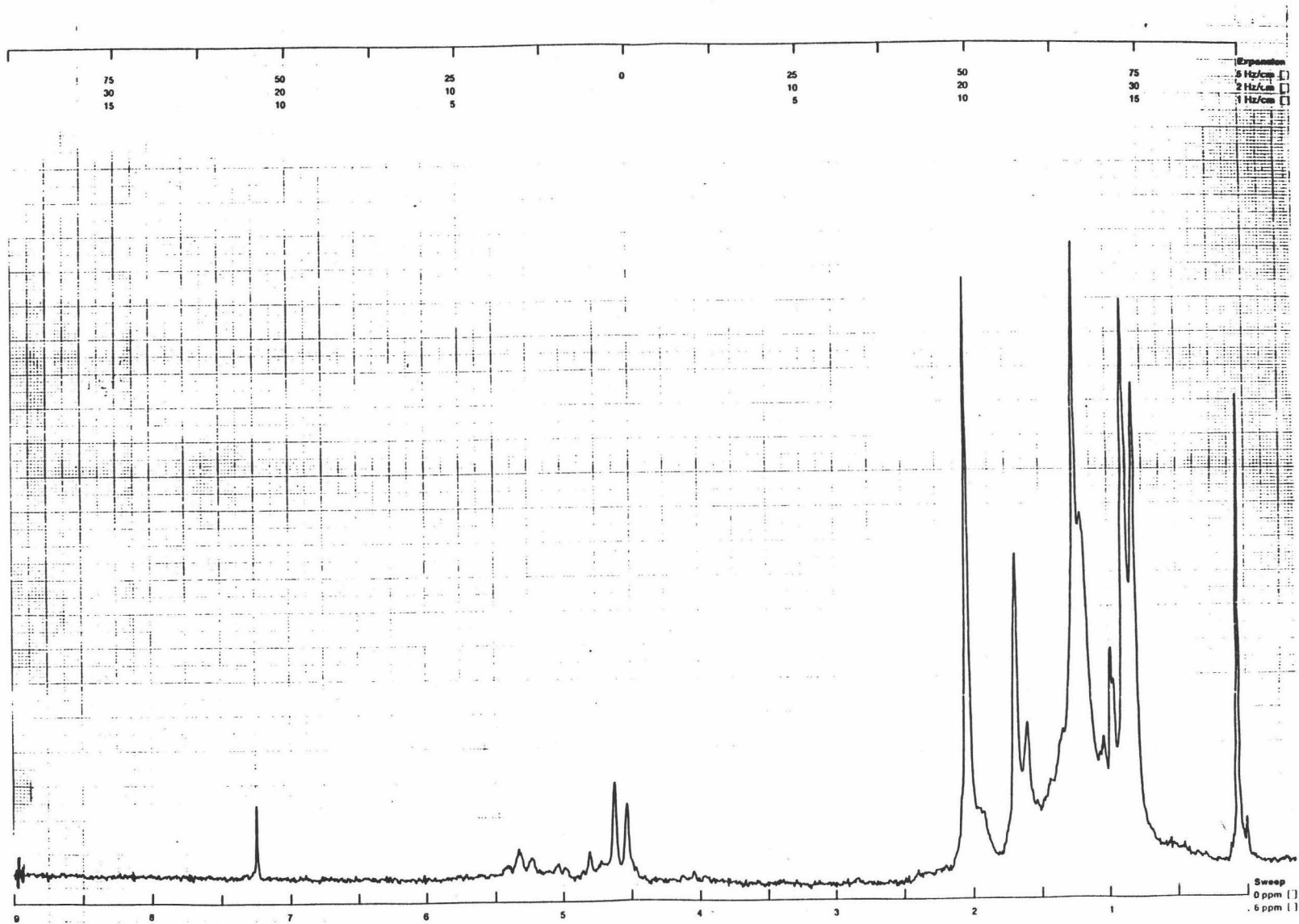


Figura 31d. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de D1a

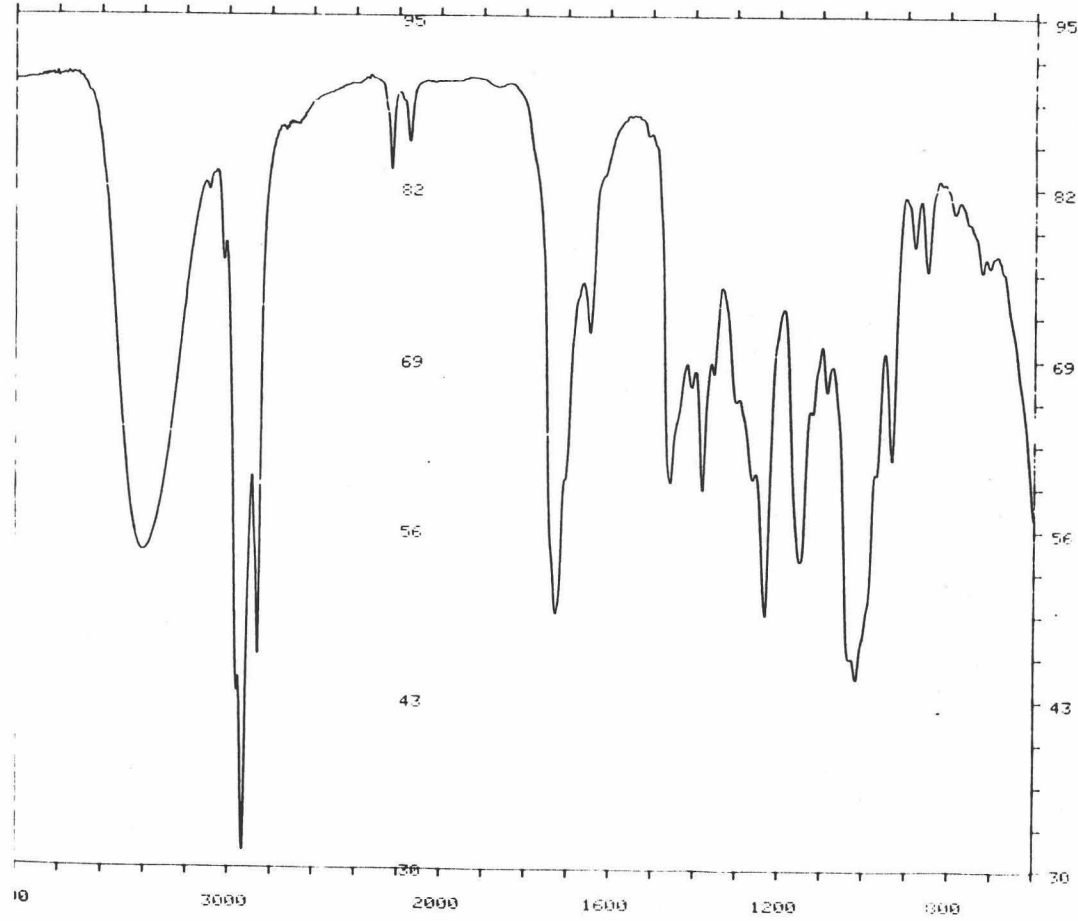


Figura 32a. Espectro de IR de PA1 y S5

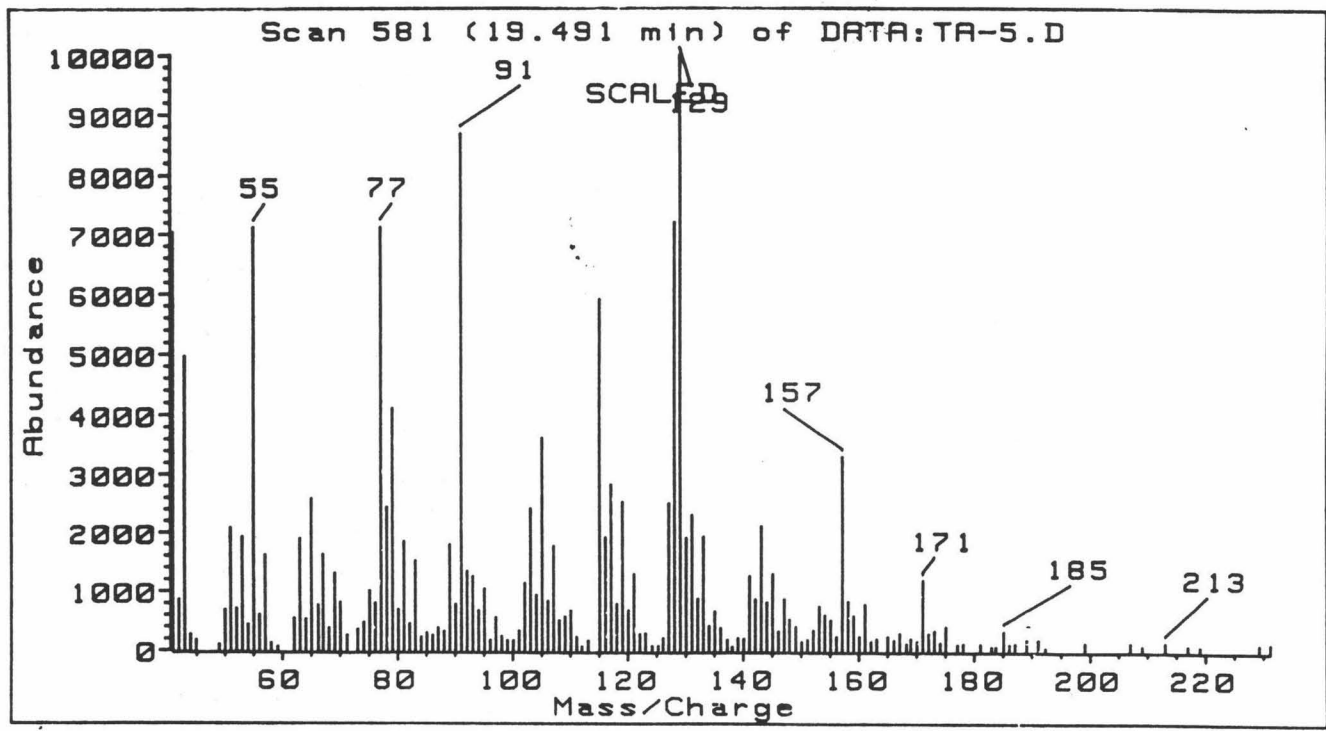


Figura 32c. Espectro de Masas de PA1





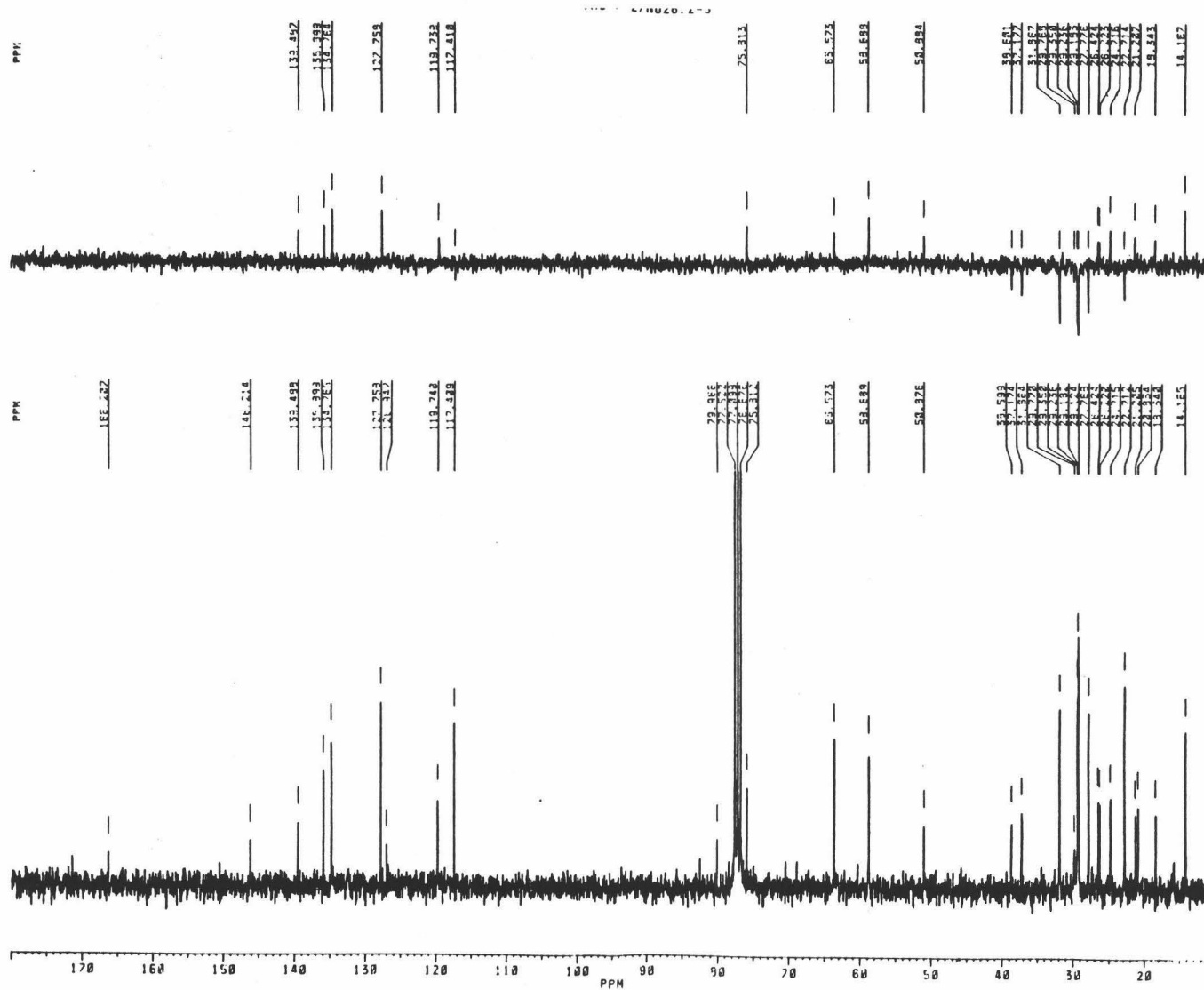


Figura 32e. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de PA1 y S5

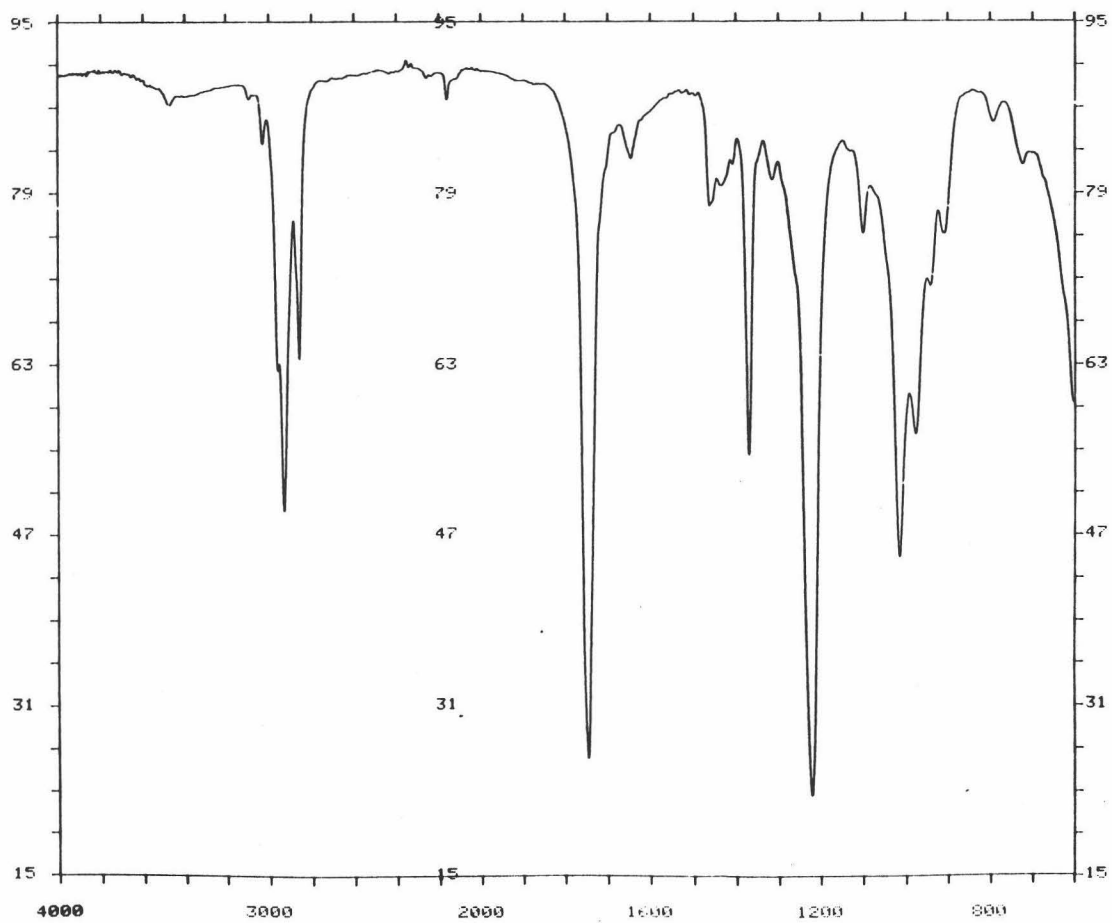


Figura 33a. Espectro de IR de PA1a

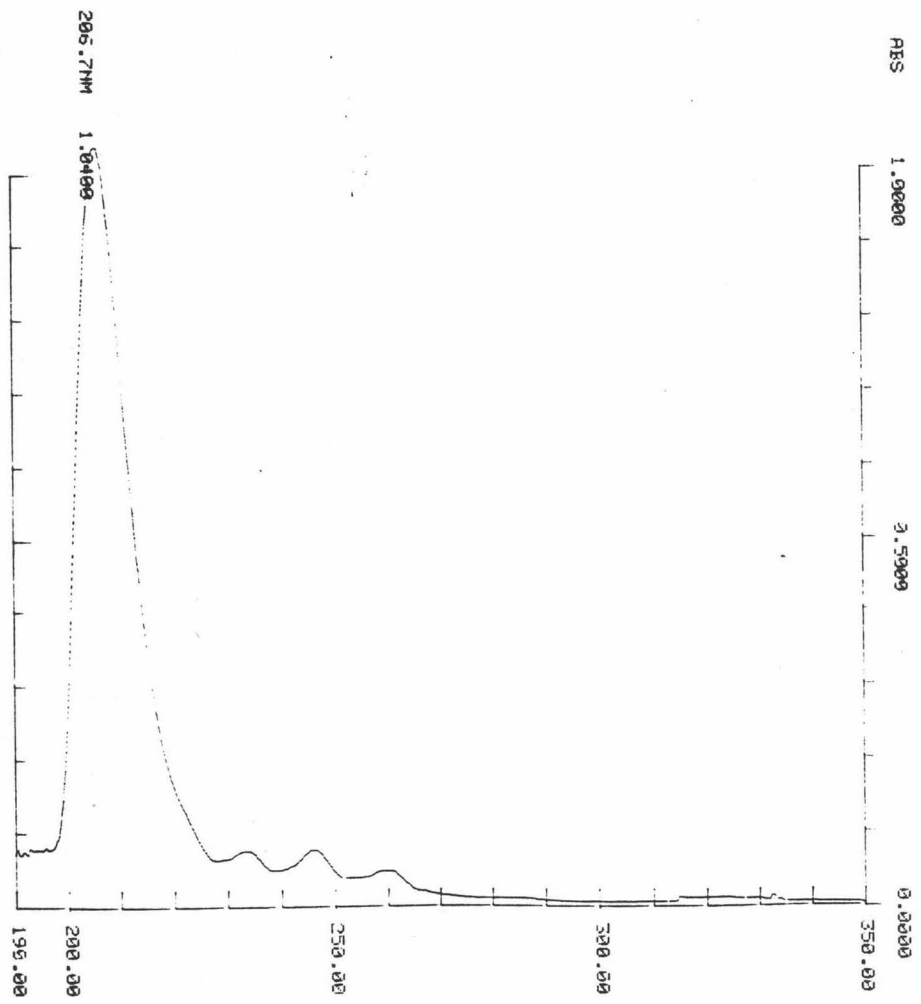


Figura 33b. Espectro de UV de PA1a

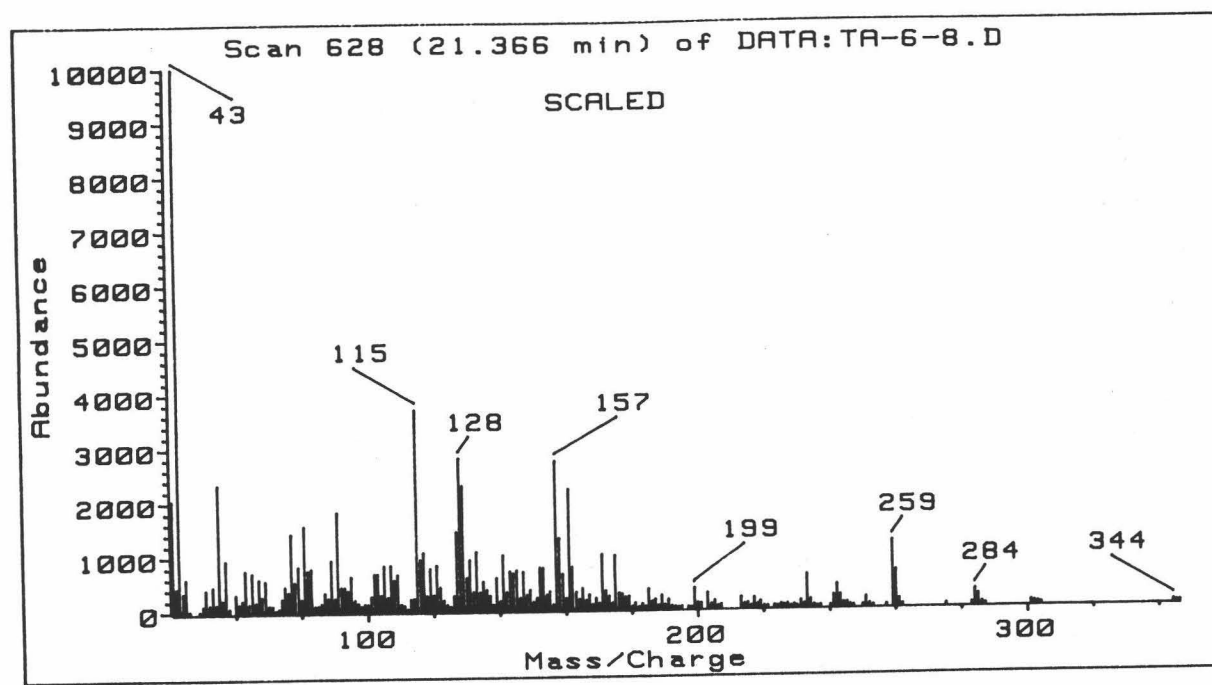


Figura 33c. Espectro de Masas de PA1a

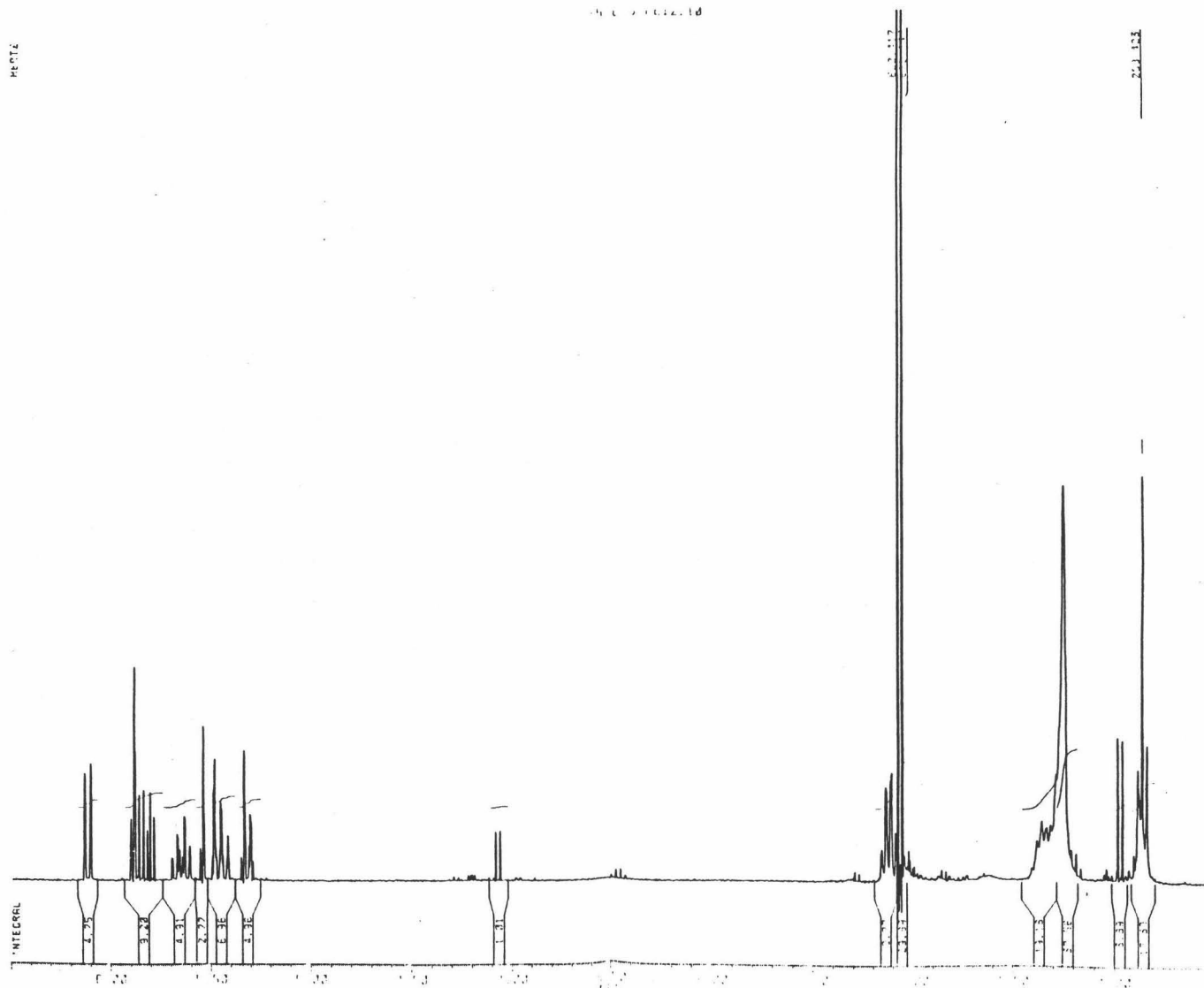


Figura 33d. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de PA1a

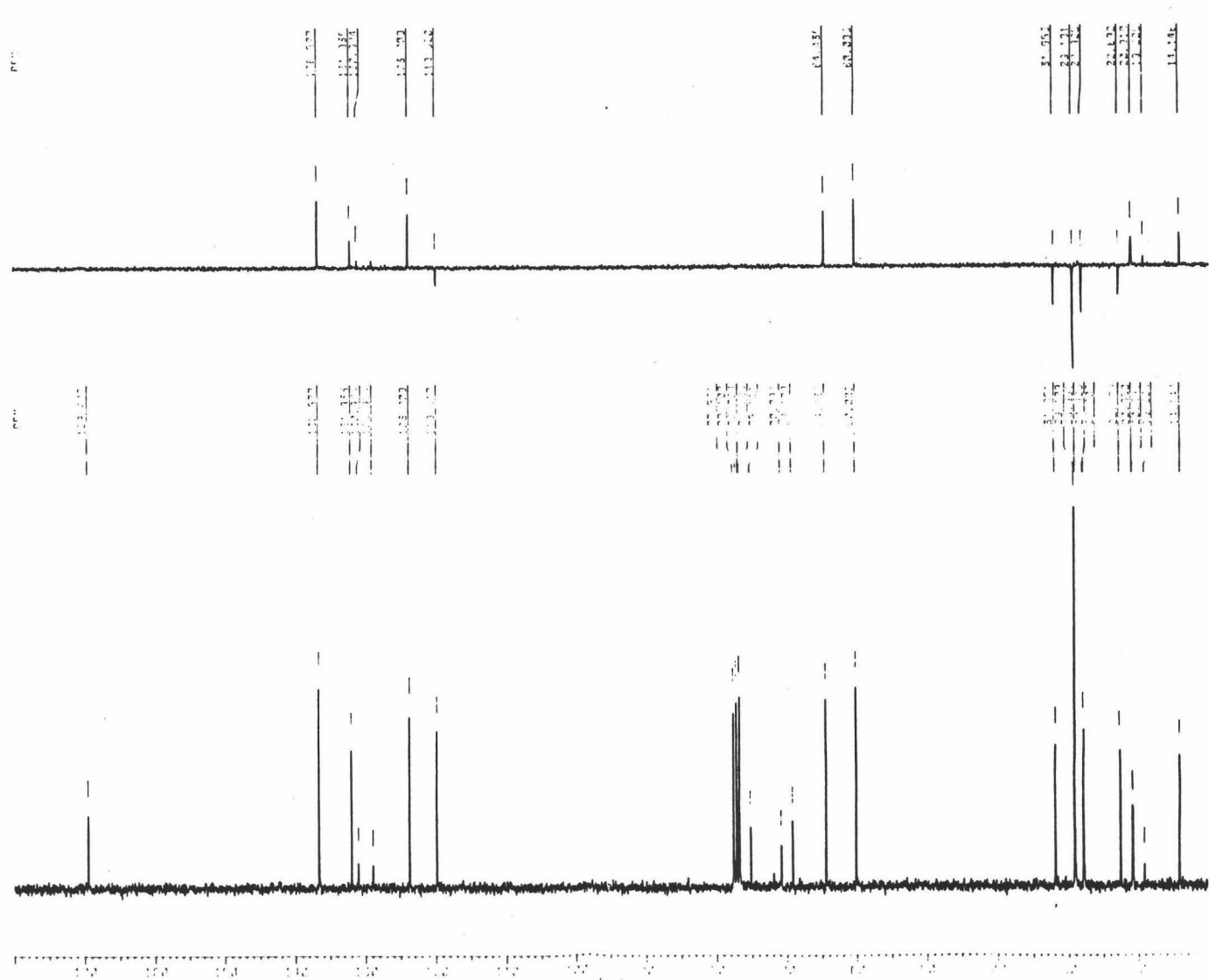


Figura 33e. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de PA1a

## 6. CONCLUSIONES





## CONCLUSIONES

1. La extracción con hexano, en sistema soxhlet, de las partes aéreas de *Seseli vayredanum* proporciona un crudo que representa el 4.04% del peso de la planta seca.
2. La insolubilización en metanol del extracto hexánico ha permitido la separación de ceras, que suponen el 27.90% del extracto.
3. Mediante separaciones cromatográficas, cristalización y saponificación ó acetilación, se han identificado los doce fenilpropanoides siguientes:

-Metiléter de eugenol (FP1)

-Elemicina (FP2)

-Laserina (FP3)

-2'-epilaserina (FP4)

-Latifolona (FP5)

-2'-angeloiloxilatifolona (FP6)

-2-metoxilatifolona (FP7)

-5-alil-1-hidroxi-2,3-dimetoxibenceno (FP8)

-Acido 3,4-metilendioxi-5-metoxibenzoico (FP9)

-treo-5-(1-acetoxi-2-angeloiloxipropil)-1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno (FP10)

-eritro-5-(1-acetoxi-2-angeloiloxipropil)-1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno (FP11)

-1-(1-hidroxiopropil)-3,4-metilendioxi-2,5-dimetoxibenceno (FP12)

Las elucidaciones estructurales se han efectuado mediante el empleo de técnicas espectroscópicas de IR, UV, EM, RMN, usando en el caso de FP3 y FP4 además las técnicas de correlación bidimensional homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  y heteronuclear directa  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ .

Las estructuras de FP3 y FP4 se han confirmado por saponificación, mientras que las de FP9 y FP12 por preparación del metilester y del acetyl derivado respectivamente.

Los fenilpropanoides FP4, FP10, FP11 y FP12 son nuevos productos de origen natural.

4. Siguiendo un procedimiento análogo al efectuado para la identificación de los fenilpropanoides, se han identificado en el extracto descerado los trece sesquiterpenos siguientes:

- $\beta$ -eudesmol (S1)

## CONCLUSIONES

- 10 $\beta$ -acetoxi-8 $\alpha$ -angeloiloxi-slov-3-en-6,12-olida (S2)
- 1 $\beta$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H,6 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H, 10 $\alpha$ Me, 11 $\alpha$ H-eudesm-3-en-6,12-olida (S3)
- 1 $\beta$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H, 6 $\alpha$ H, 7 $\alpha$ H, 10 $\alpha$ Me, 11 $\alpha$ H-eudesma-2,4 (15)-dien-6,12-olida (S4)
- 2 $\alpha$ -angeloiloxi-5 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ H, 10 $\beta$ Me-eudesm-3-en-1-ona (S5)
- 8 $\alpha$ -angeloiloxi-10 $\beta$ -hidroxi-slov-3-en-6,12-olida (S6)
- 10 $\beta$ -hidroxi-8 $\alpha$ -senecioiloxi-slov-3-en-6,12-olida (S7)
- Shairidina (S8)
- 2-oxo-8 $\alpha$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H, 6 $\alpha$ H,-guai-1(10), 3,7 (11)-trien-6,12-olida (S9)
- 8 $\alpha$ -angeloiloxi-2-oxo-5 $\beta$ H, 6 $\alpha$ H-guai-1 (10),3 7, (11)-trien-6,12-olida (S10)
- 2-oxo-8 $\beta$ -senecioiloxi-5 $\beta$ H, 6 $\alpha$ H-guai-1(10),3,7 (11)-trien-6,12-olida(S11)
- Badkhyzina (S12)
- 10 $\beta$ -acetoxi-8 $\alpha$ -angeloiloxi-3 $\beta$ -hidroxi-1 $\beta$  H, 6 $\alpha$  H, 7 $\alpha$  H, 11 $\alpha$  H-guai-4-en-6,12-olida (S13)

Las elucidaciones estructurales de todas ellas excepto S1, se han realizado mediante el empleo de técnicas espectroscópicas de IR, UV, EM y RMN, utilizando en el caso de S2 y S5, además, las técnicas de correlación bidimensional homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  y heteronuclear directa  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  NOE diferencia. En el caso de S1 se ha usado la técnica combinada de CG-EM.

Los compuestos S3, S4, S5, S6, S7, S9, S10, S11 y S13 son nuevos compuestos de origen natural.

5. Los esteroides (22E)-estigmasta-4,22-dien-2-ona, (E1) y  $\beta$ -sitosterol (E2), el triterpeno lupeol (T1), el diterpeno acetato de fitilo (D1a) y el poliacetileno falcarindiol (PA1) se han identificado en el extracto desecado, siguiendo una metodología análoga a la usada para los fenilpropanoides.

Las elucidaciones estructurales se han realizado mediante el empleo de técnicas espectroscópicas en el caso de E2, T1 y PA1 por la preparación de sus acetilderivados.

6. La saponificación de S2 a temperatura ambiente, seguida de acidificación y esterificación

## CONCLUSIONES

con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  da lugar a la formación de **S6** (hidrólisis selectiva del grupo acetato), **2** y **3** (hidrólisis del anillo lactónico y epimerización en C-11), mientras que cuando se efectúa a reflujo rinde mayoritariamente la 8,12-lactona **1**, dónde el metilo en C-11 está epimerizado corroborándose la estereoquímica propuesta para **S2**.

7. La estructura del compuesto **S12** se confirma por correlación química con **S2** mediante oxidación con cromato de t-butilo.
8. La oxidación de **S2** con oxígeno singlete en isopropanol seguida de reducción con  $\text{Me}_2\text{S}$  de los hidroperóxidos intermedios conduce a la formación de **S13** (62%) junto con la del 2 $\alpha$ -hidroxi derivado **4** (52%) y el 4 $\alpha$ -hidroxi derivado **5** (30%).
9. Los compuestos sesquiterpénicos mayoritariamente son lactonas con esqueleto de guayano (serie estereoquímica 1H $\beta$ , 5H $\beta$ , 6 $\alpha$ H, 7 $\alpha$ H) y de eudesmanos (serie estereoquímica 5 $\beta$ H, 6 $\alpha$ H, 7 $\alpha$ H, 10 $\alpha$ Me). La identificación en *seseli vayredanun* de este tipo de compuestos corrobora la hipótesis que ambas series estereoquímicas son características de especies de umbelíferas.
10. Los fenilpropanoides **PF5** y **FP6** y la guayanolida **S2** se han ensayado frente a *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (bacterias G(+)), *Salmonella tiphymurium*, *Escherichia coli* y *Proteus sp* (bacterias G(-)) y *Saccharomices cerevisiae*, *Candida albicans* y *Cryptococcum neoformans* (hongos), resultando moderadamente activo **FP6** (MIC 100  $\mu\text{g/ml}$ ) frente a *Bacillus subtilis*.
11. El estudio fitoquímico de *Seseli vayredanum*, que muestra la ausencia total de cumarinas en su composición apoya la clasificación de esta especie dentro del género *Athamanta*, mejor que *Seseli* puesto que la presencia de cumarinas es característica del último.



**7. BIBLIOGRAFIA**



## BIBLIOGRAFIA

1. French, D.H., "*The biology and chemistry of Umbeliferae*", (Heywood, V. H., Ed.) , Academic Press, Londres, 1971, pag. 385-418.
2. Hill, A.F. ; "*Economic Botany*" , Tata Mc Graw-Hill, New Delhi , 1979.
3. Trease , G.E. y Evans, W.C.; "*Pharmacognosy*", 12<sup>o</sup> ed., Baillièere Tindall, Londres. 1983.
4. Font-Quer, P.; "*Plantas Medicinales*"", El Dioscòrides renovado, Labor, S.A., Barcelona. 1977, pag. 473-517.
5. Lewis, W.H. y Elvin-Lewis, M.P.F.; "*Medical Botany*", Wiley and Sons, New york, 1977.
6. Sintes Pros, J.; "*Curate con las plantas medicinales*" 2<sup>o</sup> ed. ; Sinte, S.A., Barcelona, 1981.
7. Hartwell, J.L.; "*Plantas Used Against Càncer*", Quatermans Publications Inc. Lawrence, Mass, 1982.
8. Nada, A.A.; *J.Chem. Educat.*, **60**, 451(1983).
9. Pathak, M.A.; "*Sunlight and Man*", (Patahak, M.A., Harber, L.C.; Seiji,M. y Kukita, A., eds., Fitzpatrick, T.B.; Consulting ed.), University of Tokyo Press, Tokyo, 1974 pag. 495.
10. Towers, G.H.N.; "*Progress in Phytochemistry*" (Reinhold, L.; Harbone, J.B. y Swain, T.; eds.), vol. 6, Pergamon Press, Oxford, 1980. pag 183.
11. Ceska, O., Chaudhary, S.K., Warrington, P.J. y Ashwood-Smith, M.J.; *Phytochemistry*, **26**, 165 (1987).
12. TKane, D., Shaub,K., Hearst, J.E. y Rapoport, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6754 (1982).
13. IARC, "*Chemical, Industrial Process and Industries Associated with Càncer in Humans*" . Monograf on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement 4, vol. 1, IARC, Lyon, 1983, pag. 29.
14. Dall'Acqua, F., Vedaldi, D., Guiotto, A., Rodrighiero,P., Carlassare, F.Baccichetti, F. y Bordin, F.; *J. Med. Chem.* , **24**, 806 (1981).

## BIBLIOGRAFIA

15. Yamada, A., Cho, S., Otsuka, T., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP63 90, 505 Appl. 86/235,836,03 oct 1986; 3pp. *Chem. Abst.* **110**, 82477n (1989).
16. Syed, M., Iqbal, M.J., Chaudhary, F.M. y Bhatly, M.K.; *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, **30**, 595 (1987).
17. Jaward, A.L.M., Dhahir, A.B.J., Hussain, A.M., Alì, K.F. y Saleh, H.M.; *J. Biol. Sci. Reseach.*, **16**, 17 (1985).
18. Paris, M. y Paris, R.; "Actes du 2<sup>e</sup> Symposium International sur les Ombellifères", Perpignan, 1977, pag.823, *Chem. Abst.* **89**, 15258 (1978).
19. Plouvier, V.; *Comp. Rend. Acad. Sci.*, **273**, 1621 (1971).
20. Wicktron, A. y Svenosen, A.B.; *Acta Chem. Scand.*, **10**, 1199 (1956).
21. De Pascual Teresa, J.; De Pascual, M.; Arias, A.; Hernández, J.M.; Moràn, J.R. y Grande, M.; *Phytochemistry*, **24**, 1773 (1985).
22. Masuda, T.; Inazumi, A.; Yamada, Y.; Padolina, W.G.; Kikuzaki, H. y Nakatani, N.; *Phytochemistry*, **30**, 3227 (1991).
23. Aliotta, G.; Molinaro, A.; Monaco, P.; Pinto, G. y Previlera, L.; *Phytochemistry*, **31**, 109 (1992).
24. De Pascual Teresa, J.; Villaseco, M.A.; Hernández, J.M.; Moràn, J.R.; Urones, J.G. y Grande, M.; *Plata Med.* ; 458 (1986).
25. Anet, E.F.L.J.; Lythgoe, B.; Silk, M.H. y Trippe, H. S.; *J.Chem. Soc.*, 309 (1953).
26. Bohlmann, F.; Arnat, C.; Bornowski, H. y Kleine, K.; *Chem. Ber.* ,**94**, 958 (1961).
27. Bohlmann, F.; Medballa, U. y Rade, K.; *Chem. Ber.*, **99**, 3552 (1966).
28. Bohlmann, F.; Burkhardt, F. y Zolero, C.; "Naturally Occurring Acetylenes". Academic Press, London. 1973.
29. Bohlmann, F. *Chem. Ber.*; **94**, 958 (1961).
30. Sohn, H. J.; Jang, G. Ch.; Rah, H.H. y Lee, K.S.; *Han'guk Nonghwa Hakhoechi*; **33**, 120 (1990), *Chem Abst.* **114**, 58933v (1991).
31. Kemps, M. S.; *Phytochemistry*, **17**, 1002 (1976).
32. De Wit, P. J. G. M. y Kodde, E.; *Physiol. Plant. Pathol.*, **18**, 143 (1981).
33. Harding, V. K.; *Physiol. Plant. Pathol.*, **17**, 277 (1980).
34. Garrod, B., Lea, E.J.A. y Lewis, B.G.; *New Phytol*, **83**, 463 (1979).
35. Harding, V. K. y Heale, J.B.; *Physiol. Plant. Pathol.*, **18**, 7 (1981).
36. Garrod, B. y Lewis, B.G.; *Trans. Br. Mycol. Soc.*, **78**, 533 (1982).



## BIBLIOGRAFIA

37. Tanaka, S. e Ikeshiro, Y.; *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, **27**, 2039 (1977).
38. Ucciani, E., Mallet, G. y Chevolleau, S.; *Rev. Fr. Corps. Gras.*, **38**, 109 (1991).
39. Adcock, J.V. y Betts, T.J.; *Planta Med.*, **52**, 26 (1974).
40. Bohlmann, F. y Zdero, C.; *Chem. Ber.*, **104**, 1611 (1971).
41. Grande, M.; Aguado, M.T.; Mancheño, B. y Piera, F.; *Phytochemistry*, **25**, 505 (1986).
42. De Pascual Teresa, J.; Moràn, J.R. y Grande, M.; *Chem Lett.*, 865 (1985).
43. De Pascual Teresa, J.; Moràn, J.R.; Fernández, A. y Grande, M.; *Phytochemistry*, **25**, 1171 (1986).
44. De Pascual Teresa, J.; Moràn, J.R.; Fernández, A. y Grande, M.; *Phytochemistry*, **25**, 703 (1986).
45. De Pascual Teresa, J.; Moràn, J.R.; Hernández, J.M. y Grande, M.; *Phytochemistry*, **25**, 1167 (1986).
46. Holub, M. y Budesinsky, M.; *Phytochemistry*, **25**, 2015 (1986).
47. Bohlmann, F. y Zdero, C.; *Chem. Ber.* **107**, 1416 (1974).
48. Pinar, M.; Rodríguez, B. y Alemany, A.; *Phytochemistry*, **17**, 1637 (1978).
49. Rodríguez, B. y Pinar, M.; *Phytochemistry*, **18**, 891 (1979).
50. Rodríguez, B. y Pinar, M.; *An. Quim.*, **75**, 936 (1979).
51. Pinar, M.; Rico, M.; Rodríguez, B. y Fernández, B.; *Phytochemistry*, **23**, 195 (1984).
52. Pinar, M.; *Phytochemistry*, **23**, 2375 (1984).
53. Pinar, M. y Rico, M.; *An. Quim.*; **80C**, 138 (1984).
54. Grande, M.; Mancheño, B. y Sánchez, M.J.; *Phytochemistry*, **30**, 1977 (1991).
55. Grande, M.; Mancheño, B. y Sánchez, M.J.; *Phytochemistry*, **28**, 1955 (1989).
56. Grande, M.; Segura, M. y Mancheño, B.; *J. Nat. Prod.*, **49**, 259 (1986).
57. Grande, M.; Macías, M.J.; Mancheño, B.; Segura, M. y Zarco, A.; *J. Nat. Prod.* **54**, 866 (1991).
58. Murhamedova, K. S.; Akranov, S.T. y Yuwusov, S.Y.; *Khim. Prir. Soedin*, **3**, 1176 (1967). *Chem. Abst.*, **67**, 54284 (1967).
59. Sokolova, A.I.; Ban'Kovkii, A.I.; Pimenov, M.G. y Blokhina, T.A.; *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, 759 (1970).
60. TGupta, G.S. y Sharma, D. P.; *Proc. Natl. Acad. Sci.; India, Sect. A*, **43**, Pt.3, 288 (1973).

## BIBLIOGRAFIA

61. Dukhovlina, L.I.; Sklyar, Yu. E.; Sdobnina, L. I. y Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 721 (1979).
62. Dukhovlina, L.I.; Sklyar, Yu. E. y Solobnina, L.I.; *Khim. Prir. Soedin.*, 11, 99 (1975).
63. Banerjee, S.K.; Mukhopadhyay, S.; Gupta, B.D.; Singh, K. y Raj, S.; *Phytochemistry*, 26, 1817 (1987).
64. Barrero, A.F.; Herrador, M.M.; Arteaga, P.; *Phytochemistry*, 31, 203 (1992).
65. Chernobai, V.T. y Kolesnikov, D.G.; *Ucrain. Khim. Zhur*, 25, 111 (1959).
66. Pavlovic, S.D.; Kuznetsova, G.A.; *Rast. Resur.*, 7, 400 (1971).
67. Banerjee, S.K., Gupta, B.D.; Kumar, R.; Atal, C.K.; *Phytochemistry*, 19, 281 (1980).
68. Kuznetsova, G.A.; Medvedev, V.N.; Pavlovich, S.D.; Jancil, R.; *Kim. Prir. Soedin.*, 659 (1981).
69. Gonzalez, A.G.; Barroso, J.T.; Lopez Dorta, H.; Luis, J.R.; Rodriguez Luis, F.; *An. Quim.*, 78C, 407 (1982).
70. Gonzalez, A.G.; Lopez Dorta, H.; Luis, J.R.; Rodriguez Luis, F.; *An. Quim.* 78C, 184 (1982).
71. Kuznetsova, G.A.; Florya, V.N.; *Zh. Prikl. Khim.*, 43, 1412 (1970).
72. Floria, V.N.; *Izv. Akad. Nauk Mold. SSR. Ser. Biol. Khim. Nauk.* , 84 (1971).
73. Kuznetsova, G.A.; Florya, V.N.; *Rast. Resur.* ,6, 404 (1970).
74. Belyi, M.B.; Bagirov, V.YU.; Rasullov, F.A.; *Khim Prir. Soedin.*, 782 (1983).
75. Dukhovlina, L.I.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim Prir. Soedin.*, 785 (1974).
76. Belyi, M.B.; Ismailov, N.M.; Rasulov, F.A.; *Izv. Akad. Nauk Az. SSR. Ser. Biol. Nauk.*, 40 (1988).
77. Lokar, L.R.C.; Delben, S.; *Phytochemistry*, 27, 1073 (1988).
78. Sokolova, A.I.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim. Farm. Zh.*, 11, 53 (1977).
79. Dukhovlina, L.I.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim Prir. Soedin.*, 810 (1976).
80. Dukhovlina, L.I.; Avramenco, L.G.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 512 (1975).
81. Sokolova, A.I.; Sklyar, YU.E.; Sdobnina, L.I.; *Khim. Prir. Soedin.*, 784 (1974).
82. Abyshev, A.Z.; Sidorova, I.P.; Abyshev, D.Z.; Florya, V.N.; Zmeikov, V.P.; Kerimov, Y.B.; *Khim Prir. Soedin*, 434 (1982).

## BIBLIOGRAFIA

83. Bohlmann, F.; Rao, V.S.B.; Grenz, M.; *Tetrahedron Letters*, 3947 (1968).
84. Bellino, A.; Venturella, P.; Marino, M.L.; Servettaz, O.; Venturella, G.; *Phytochemistry*, **25**, 1195 (1986).
85. Dukhovlina, L.I.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 832 (1980).
86. Vandyshev, V.V.; Sklyar, YU.E.; Dukhovlina, L.I.; Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 512 (1975).
87. Dukhovlina, L.I.; Avramenko, L.G.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 811 (1976).
88. Turabelidze, D.G.; Kemertelidze, E.P.; *Khim. Prir. Soedin.*, 536 (1976).
89. Dukhovlina, L.I.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 782 (1974).
90. Aminov, A.M.; Nikonov, G.K.; *Khim. Prir. Soedin.*, 799 (1972).
91. Aminov, A.M.; Nikonov, G.K.; *Khim. Prir. Soedin.*, 759 (1970).
92. Savina, A.A.; Pimenov, M.G.; *Rast. Resur.*, **8**, 361 (1972).
93. Savina, A.A.; Perel'son, M.E.; Nikonov, G.K.; Ban'kovskii, A.I.; *Khim. Prir. Soedin.*, 517 (1970).
94. Savina, A.A.; Nikonov, G.K.; Ban'kovskii, A.I.; *Khim. Prir. Soedin.* 522 (1970).
95. Kumar, R.; Gupta, B.D.; Banerjee, S.K.; Atal, C.K.; *Phytochemistry*, **17**, 2111 (1978).
96. Lemmich, J.; Shabana, M.; *Phytochemistry*, **23**, 863 (1984).
97. Seshadri, T.R.; Vishwapaul. *Indian J. Chem.*, **8**, 202 (1970).
98. Gonzalez, A.G.; Barroso, J.T.; Lopez Dorta, H. Luis, J.R.; Rodriguez Luis, F.; *Phytochemistry*, **18**, 1021 (1979).
99. Chubinidze, G.D.; Turabelidze, D.G.; Kemertelidze, E.P.; *Khim. Prir. Soedin.*, 367 (1986).
100. Aminov, A.M.; Nikonov, G.K.; *Khim. Prir. Soedin.*, 38 (1972).
101. Kuznetsova, G.A.; Medvedev, V.N.; Pavlovic, S.; Janal, R.; *Acta Biol. Med. Exp.*, **12**, 93 (1987).
102. Abyshev, A.Z.; Abyshev, D.Z.; *Khim. Prir. Soedin.*, 248 (1984).
103. Sagova, L.I.; Kuznjecova, G.A.; Pavlovic, S.D.; Nikolic, R.T.; *Acta Pharm. Jugosl.*, **30**, 93 (1980).
104. Barigov, V.YU.; Belyi, M.B.; *Khim. Prir. Soedin.*, 250 (1982).

## BIBLIOGRAFIA

105. Sokolova, A.I.; Ban'kovskii, A.I.; Pimenov, M.G.; Blokhina, T.A.; *Khim. Prir. Soedin.*, 759 (1970).
106. Nielsen, B.E.; Larsen, P.K.; Lemmich, J.; *Acta Chem. Scand.*, **25**, 529 (1971).
107. Rasulov, F.A.; Belyi, M.B.; *Khim. Prir. Soedin.*, 448 (1987).
108. Abyshev, A.Z.; Denisenko, P.P.; Abyshev, D.Z.; Kerimov, YU.E.; *Khim. Prir. Soedin.*, 640 (1977).
109. Abyshev, A.Z.; Abyshev, D.Z.; *Khim. Prir. Soedin.*, 704 (1983).
110. Barigov, V.YU.; Belyi, M.B.; *Khim. Prir. Soedin.*, 796 (1981).
111. Sokolova, A.I.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 715 (1980).
112. Abyshev, A.Z.; *Khim. Prir. Soedin.*, 250 (1980).
113. Savina, A.A.; Vandyshev, V.V.; Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 668 (1972).
114. Dukhovlinova, L.I.; Perl'son, M.E.; Sklyar, YU.E.; Pimenov, M.G.; *Khim. Prir. Soedin.*, 308 (1974).
115. Aminov, A.M.; Nikonov, G.K.; *Khim. Prir. Soedin.*, 487 (1973).
116. Larsen, P.K.; *Dan. Kemi.*, **53**, 11 (1972).
117. Gonzalez, A.G.; Barroso, J.T.; Lopez Dorta, H.; Luis, J.R.; Rodriguez Luis, F.; *An. Quim.*, **74**, 979 (1978).
118. Nielsen, B.E.; Larsen, P.K.; Lemmich, J.; *Acta. Chem. Scand.*, **24**, 2863 (1970).
119. Lemmich, J.; Havelund, S.; *Phytochemistry*, **17**, 139 (1978).
120. Gupta, G.S.; Gupta, N.L.; *Tetrahedron Letters.*, 1221 (1974).
121. Bohlmann, G.S.; Grenz, M.; *Tetrahedron Letters.*, 3623 (1971).
122. Savina, A.A.; Perl'son, M.E.; *Khim. Prir. Soedin.*, 286 (1973).
123. Kurono, G.; Ishida, T.; *J. Pharm. Soc. Japan.*, **73**, 1211 (1953).
124. Gupta, G.S.; Gupta, N.L.; *J. Indian. Chem. Soc.*, **51**, 904 (1974).
125. Farooq, M.O.; Siddiqui, M.S.; *Fette u. Seifen*, **56**, 918 (1954).
126. Gupta, G.S.; Farooq, M.O.; *Current Sci.*, **22**, 46 (1953).
127. Salges, R.; *Compt. Rend.*; **241**, 677 (1955).
128. Kuznetsova, G.A.; Pavlovic, S.; Stjepanovic, L.; Sevarda, A.; *Arh. Farm.*, **28**, 97 (1978).
129. Corovic, M.; Stjepanovic, L.; Kuznetsova, G.A.; Nikolic, R.; Pavlovic, S.; Shavarda, A.L.; *Arh. Farm.*, **26**, 203 (1976).
130. Stjepanovic, L.; Kuznetsova, G.A.; Corovic, M.; Pavlovic, S.; Nikolic, R.; Shavarda,

## BIBLIOGRAFIA

- A.L.; *Arh. Farm.*, **26**, 185 (1976).
131. Larsen, P.K.; Nielsen, B.E.; Lemmich, J.; *Acta. Chem. Scand.*, **23**, 2552 (1969).
132. Bohlmann, F.; Zdero, CH.; *Chem. Ber.*, **104**, 2354 (1971).
133. Bohlmann, F.; Zdero, CH.; Suwita, A.; *Chem. Ber.*, **108**, 2818 (1975).
134. Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M.C.; Madruza, G.; *J. Nat. Products.*, **52**, 888 (1989).
135. Smith, E.; Hosansky, N.; Bywater, W.G.; Van Tamelen, E.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3534 (1957).
136. Thastrup, O.; Fjalland, B.; Lemmich, J.; *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **52**, 246 (1983).
137. Wah, G.; *Dictionary of the Economic Products of Indian*, **6**, Part III, 545 (1983).
138. Kirtikar y Basu; *Indian Medicinal Plants*, 626 (1918).
139. Tandan, S.K.; Chandra, S.; Tripathi, H.C. y Lal, J.; *Fitoterapia*, **61**, 360 (1990).
140. Hu, CH. Q.; Chang, J.J. y Lee, K.H.; *J. Nat. Prod.*, **53**, 932 (1990).
141. Holub, M; Herut, V.y Sorm, F.; *Collet. Czech. Chem. Commun.*, **24**, 3926 (1959).
142. Stefanovic, M.;Mladenovic,S.; Dermanovic,M. y Jeremic, D.; *Bull. Soc. Chim. Beogard*, **42**, 639 (1977).
143. Penfold, A.R.; McKern, H.H.G. y Spies, M.C.; *J. Proc Roy. Soc. N.S. Wales*, **87**, 102 (1953) (pub. 1954).
144. Sandanandan, K. y Damodaran, N.P.; *Indian Perfum* **31**, 159 (1987). *Chem Abst.*, **108**, 209975q (1988)
145. Holub, M.; Groom, R.;Herout, V. y Sorm, F.; *Collet. Czech. Chem. Commun*, **33**, 2911 (1968).
146. Schmid, G.H.; *Can. J. Chem.*, **46**, 3415 (1968).
147. De Pascual Teresa, J.; De Pascual, M.; Arias, A.; Hernández, J.M.; Morán, J.R. y Grande, M.; *Phytochemistry*, **24**, 1773 (1985).
148. Holub, M.; Budesinsky, M.; Smitalova, Z., Saman,D and Rychlewska, V.; *Collec. Czech. Chem. Comm.*, **51**, 903 (1986).
149. Holub, M.; Budesinsky, M.; Smitalova, Z.; Saman, D.; *Tetrahedron letters*, **25**, 3755 (1984).
150. Moss, G.P.; Pregosin, P.S.; Randall, E.W.; *J. C. S. Perkin I* , 1525 (1974).
151. Serkerov, S.V.; *Khim Prir Soedin* , 378 (1968)
152. Rychlenska, V.; Szczepanska, B. and Serkeron, S.V.; *Acta Cryst.*, **C48**, 1543

## BIBLIOGRAFIA

- (1992).
153. Nerhli, F.N.; Nishida, T.; *Fortschritte d. Chem. Org. Naturst* **36**, (1979)
  154. Rychlewska, U.; Holub, M.; Budesinsky, M. and Smitalova, Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **49**, 2790 (1984).
  155. Holub, M.; Samek, Z.; Vasickova, S. and Masojdkova, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **43**, 2444, (1978).
  156. Holub, M. and Samek, Z., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 731, (1977).
  157. Stefanovic, M.; Mladenovic, S.; Dermanovic, M. and Jeremic, D.; *Bull. Soc. Chim. Beograd* ,**42**, 639, (1977).
  158. Bohlmann, F. and Zdero, Ch.; *Phytochemistry* ,**16**, 778, (1977).
  159. Rychewska, U.; Hodgson, D.J., Holub, M., Budesinski, M. and Smitalova, Z.; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **50**, 2607, (1985).
  160. Smitalova, Z.; Budesinski, M.; Salman, D. and Holub, H.; *Ibid* , **51**, 1323 (1986).
  161. Smitalova, Z.; Budesinsky, M.; Saman, D.; Vasickova, S. and Holub, M.; *Ibid* , **49**, 852 (1984).
  162. Serkerov, S.V.; Sheichenko, V.I.; *Khim. Prin. Soedin.*, 425 (1970).
  163. White, E.H.; Eguchi, S y Marx, J.N.; *Tetrahedron* ,**25**, 2099, (1969).
  164. Bagirov, V.J.; Sheichenko, V.I.; Abdullaeva, I.K.; Pimenov, V.G.; *Khim. Prin. Soedin.*, 843, (1980).
  165. Lemmich, E.; *Phytochemistry* , **18**, 1195 (1979).
  166. Holub, M.; Budesinsky, M.; *Phytochemistry*, **25**, 2015 (1986).



