

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



TESIS DOCTORAL

NUEVOS PROCESOS DE APERTURA Y  
REAGRUPAMIENTO DE LOS CICLOS C Y D DE  
BEYERANOS POLIFUNCIONALIZADOS.



Biblioteca Universitaria de Granada



01533779

José Dueñas Jaldo



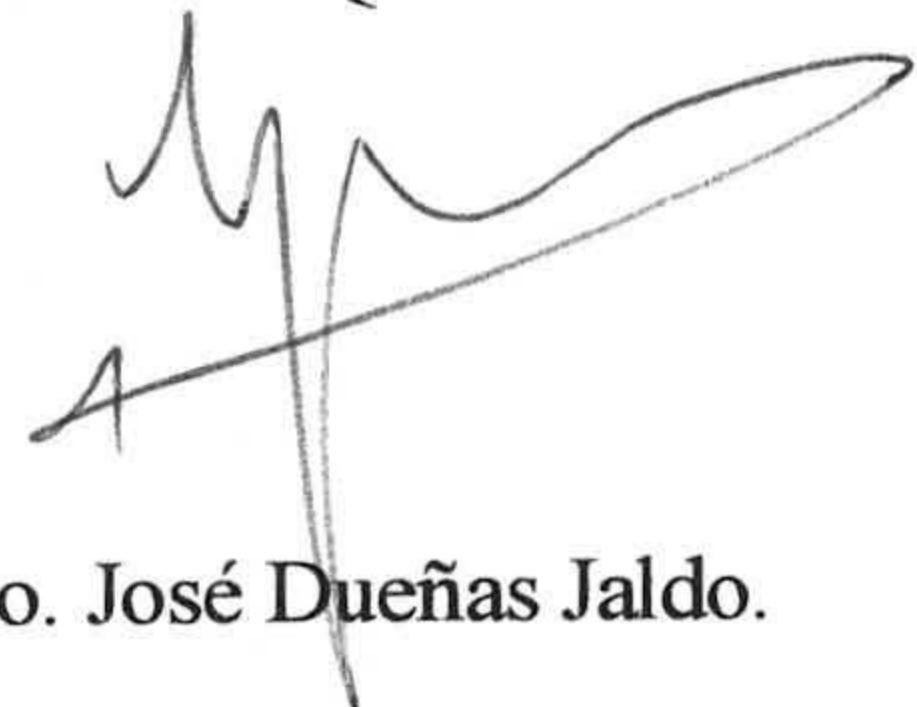
12  
124

**NUEVOS PROCESOS DE APERTURA Y REAGRUPAMIENTO  
DE LOS CICLOS C Y D DE BEYERANOS  
POLIFUNCIONALIZADOS.**

José Dueñas Jaldo

Memoria presentada para optar  
al Grado de Doctor en Ciencias,  
Sección de Químicas

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
Facultad de Ciencias  
Fecha ..14.2-95  
ENTRADA NUM. ...582

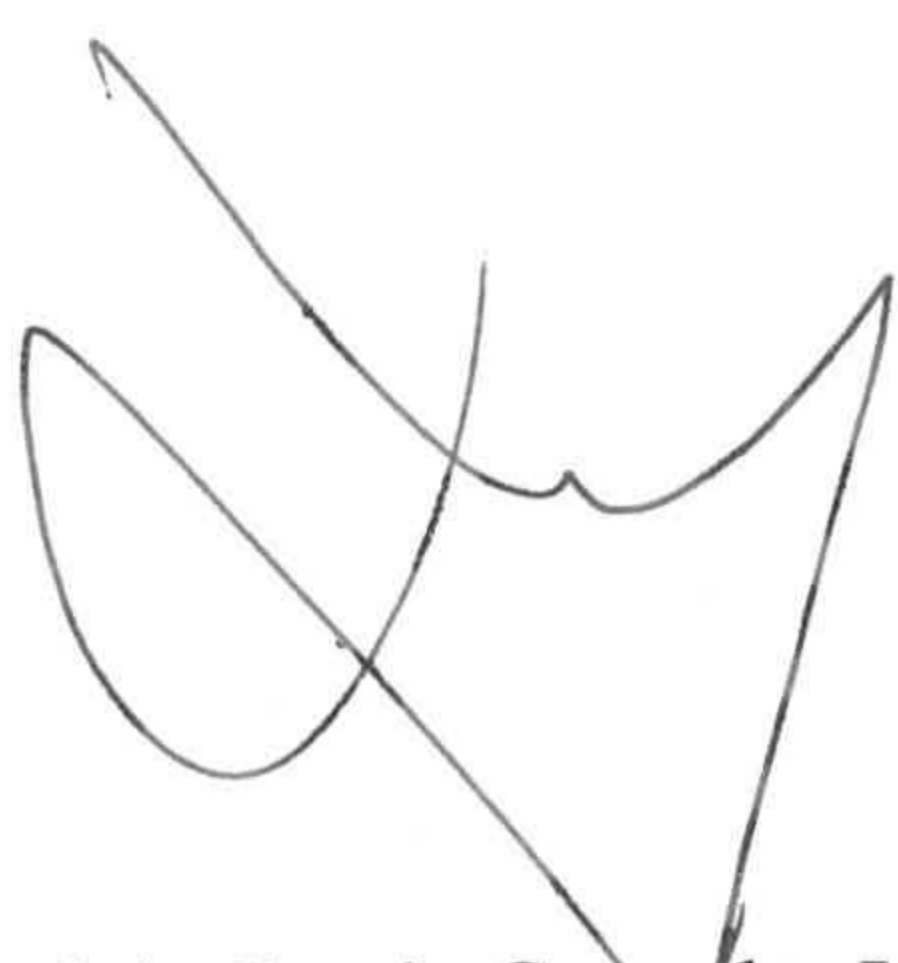


Fdo. José Dueñas Jaldo.

GRANADA, Marzo de 1995.

Los Directores de la Tesis

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA  
GRANADA  
Nº Documento 49663687  
Nº Copia 21212831



Fdo. Andrés García-Granados López de Hierro  
Catedrático de Química Orgánica  
Universidad de Granada.



Fdo. Andrés Parra Sánchez  
Prof. titular de Química Orgánica  
Universidad de Granada.

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
6 FEB. 1995  
COMISION DE DO



A mis padres y hermana



A Elena, gracias por tu comprensión  
durante todo este tiempo.



Este trabajo ha sido realizado bajo la dirección del Prof. Dr. D. Andrés García-Granados López de Hierro y del Prof. Dr. D. Andrés Parra Sánchez a quienes expreso mi más sincero agradecimiento. Sin su constante apoyo este trabajo no habría llegado a su fin.

Quiero agradecer muy especialmente al prof. Dr. D. Antonio Martínez Rodríguez su inestimable ayuda y sobre todo la amistad que en todo momento me ha brindado.

Mi agradecimiento a D<sup>a</sup> Maria Esther Onorato Gutiérrez por la realización de los espectros de RMN, espero me perdone la enorme cantidad de trabajo con que la he obsequiado durante estos últimos años.

Asímismo, quiero agradecer al Prof. Dr. D. Francisco Rivas Sánchez por su ayuda en la realización de la espectroscopía IR.

A mis compañeros de trabajo les quiero dar las gracias sinceramente por su ayuda.



## ***I.-ÍNDICE***

<b>I.</b>	<b><i>INTRODUCCIÓN.</i></b>	
<b>I.1.</b>	Objeto del trabajo.	3
<b>I.2.</b>	Diterpenos de <i>Sideritis</i> .	6
<b>I.3.</b>	<sup>13</sup> C-RMN de sistemas biciclo[3.2.1]octánicos.	24
<b>I.4.</b>	Biogénesis de los diterpenos.	30
<b>I.5.</b>	Reacciones biomiméticas de diterpenos tetracíclicos.	42
<b>I.6.</b>	Reacciones biomiméticas de 15,16-epoxibeyeranos.	54
<b>II.</b>	<b><i>PARTE TEÓRICA.</i></b>	
<b>II.1.</b>	Aislamiento de diterpenos de <i>Sideritis Granatensis</i> .	65
<b>II.2.</b>	Aislamiento de diterpenos de <i>Sideritis pusilla</i> spp. <i>Flavovirens</i> .	70
<b>II.3.</b>	Semisíntesis de beyeranos y beyerenos funcionalizados en C-12.	73
<b>II.4.</b>	Semisíntesis de epoxibeyeranos deuterados en C-12.	78
<b>II.5.</b>	Semisíntesis de epoxibeyeranos funcionalizados en C-14.	82
<b>II.6.</b>	Semisíntesis de 14-mesiloxibeyerenos y 14-mesiloxibeyeranos.	84
<b>II.7.</b>	<sup>13</sup> C-RMN de <i>ent</i> -beyeranos y <i>ent</i> -beyerenos funcionalizados en los ciclos C y D.	88
	<b>II.7.1.</b> Efectos de una hidroxilación y una acetilación sobre C-12 del esqueleto de <i>ent</i> -beyerano.	93
	<b>II.7.2.</b> Efectos de una hidroxilación y una acetilación sobre C-12 del esqueleto de <i>ent</i> -beyerenos.	96
	<b>II.7.3.</b> Efectos de un grupo epoxi en C-15 y C-16 del esqueleto de <i>ent</i> -beyerano.	100

<b>II.7.4.</b> Efectos de un grupo ceto sobre C-12.	103
<b>II.8.</b> Reacciones de reagrupamiento de epoxibeyeranos hidroxilados en C-12.	106
<b>II.8.1.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano.	106
<b>II.8.2.</b> Discusión del mecanismo propuesto para el reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano.	114
<b>II.8.3.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.	116
<b>II.8.4.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.	120
<b>II.8.5.</b> Discusión del mecanismo propuesto para el reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.	123
<b>II.9.</b> Reacciones de reagrupamiento de epoxibeyeranos acetilados en C-12.	125
<b>II.9.1.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ , 12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	125
<b>II.9.2.</b> Correlaciones químicas realizadas sobre los productos obtenidos del reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ , 12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	134
<b>II.9.3.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ , 12 $\alpha$ -diacetoxi-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.	137
<b>II.9.4.</b> Discusión del mecanismo propuesto para el reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ , 12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	140
<b>II.9.5.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ , 12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	145



II.9.6. Correlaciones químicas realizadas sobre los productos obtenidos del reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	150
II.9.7. Reacción de reagrupamiento de <i>ent</i> -1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	152
II.9.8. Discusión del mecanismo propuesto para el reagrupamiento del <i>ent</i> -1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	154
II.10. Reacciones de reagrupamiento de 14-benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyeranos.	156
II.10.1. Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	158
II.10.2. Discusión del mecanismo propuesto para el reagrupamiento del <i>ent</i> -18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	162
II.10.3. Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	165
II.10.4. Discusión del mecanismo propuesto para el reagrupamiento del <i>ent</i> -18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.	177
II.11. Reacciones de reagrupamiento de 14-mesiloxibeyeranos y 14-mesiloxibeyeranos.	181
II.11.1. Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyer-15-eno.	181
II.11.2. Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyerano.	186
II.11.3. Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\alpha$ -mesiloxibeyer-15-eno.	189



<b>II.11.4.</b> Discusión del mecanismo propuesto para el reagrupamiento de 14 $\beta$ -mesiloxibeyerenos y 14 $\beta$ -mesiloxibeyeranos.	190
<b>II.11.5.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-12(13 $\rightarrow$ 14) <i>abeobeyer</i> -13,15-dieno.	193
 <b>III.</b> <i>PARTE EXPERIMENTAL.</i>	
 <b>III.1.</b> Técnicas generales utilizadas.	197
<b>III.2.</b> Aislamiento e identificación de materias primas.	198
<b>III.2.1.</b> Aislamiento e identificación de materias primas en <i>Sideritis Granatensis</i> .	198
<b>III.2.2.</b> Aislamiento e identificación de materias primas en <i>Sideritis pusilla</i> spp. <i>flavovirens</i> .	199
<b>III.3.</b> Procedimientos generales utilizados.	200
<b>III.4.</b> Formación de derivados de <i>ent</i> -beyerenos y <i>ent</i> -beyeranos 12-funcionalizados.	206
<b>III.5.</b> Obtención de epoxibeyeranos funcionalizados en C-14.	223
<b>III.6.</b> Formación de <i>ent</i> -14 $\beta$ -mesiloxibeyerenos, <i>ent</i> -14 $\beta$ -mesiloxibeyeranos y <i>ent</i> -14 $\alpha$ -mesiloxibeyerenos.	227
<b>III.7.</b> Reacciones de reagrupamiento de <i>ent</i> -beyeranos 12 $\alpha$ -hidroxilados.	233
<b>III.8.</b> Reacciones de reagrupamiento de <i>ent</i> -beyeranos 12 $\beta$ -hidroxilados.	235
<b>III.9.</b> Reacciones de reagrupamiento de <i>ent</i> -beyeranos 12 $\alpha$ -acetilados y correlaciones químicas realizadas.	238
<b>III.10.</b> Reacciones de reagrupamiento de <i>ent</i> -beyeranos 12 $\beta$ -acetilados y correlaciones químicas realizadas.	245
<b>III.11.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -14 $\alpha$ -benzoiloxibeyerano.	252

<b>III.12.</b> Reacción de reagrupamiento del <i>ent</i> -14 $\beta$ -benzoiloxibeyerano y correlaciones químicas realizadas.	254
<b>III.13.</b> Reacción de reagrupamiento de <i>ent</i> -14-mesiloxibeyeranos y <i>ent</i> -14-mesiloxibeyerenos.	258
<b>IV.</b> <i>ANEXO DE TABLAS.</i>	263
<b>V.</b> <i>CONCLUSIONES.</i>	281
<b>VI.</b> <i>BIBLIOGRAFÍA.</i>	291
<b>VII.</b> <i>ESPECTROS.</i>	311

## ***I.-INTRODUCCIÓN***

## **I.1. OBJETO DEL TRABAJO.**

El trabajo desarrollado en la presente Memoria, se puede incluir dentro del campo de los Productos Naturales y comienza con una primera parte en la cual se aíslan las materias primas (en nuestro caso diterpenos) a partir de una fuente natural como son plantas del género *Sideritis* (familia de las Labiadas).

Esta primera parte permite adquirir destreza en el manejo de ciertas técnicas de laboratorio (cromatografía en sus diferentes modalidades, destilaciones, etc) y profundizar en el estudio de la mayoría de las técnicas espectroscópicas. A continuación, se realizaron una serie de transformaciones químicas sobre los productos obtenidos directamente de las plantas, con el fin de obtener productos susceptibles de ser sometidos a procesos de reagrupamiento. Así se formaron epoxibeyeranos con diferentes funcionalizaciones (hidroxilos, acetoxilos y benzoiloxilos) en distintas posiciones del esqueleto, así como mesiloxibeyeranos. Esta parte familiariza con las reacciones fundamentales en Química Orgánica permitiendo adquirir soltura en el trabajo de laboratorio.



Dada la gama de productos formados y aprovechando la notable rigidez del sistema beyeránico, se ha llevado a cabo un exhaustivo estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN, analizando los efectos de las diferentes funciones en el anillo C del beyerano, lo cual permite obtener numerosos datos muy útiles para la elucidación estructural.

El grueso de esta memoria lo constituye la parte dedicada al reagrupamiento de distintos derivados de *ent*-beyerano, siendo este el principal objetivo a lograr.

Nuestro grupo de investigación tiene ya una considerable experiencia en el estudio de reacciones biomiméticas de sistemas terpénicos y precisamente esta temática constituye unas de sus principales líneas de investigación. El campo de las transformaciones biomiméticas en sistemas tetracíclicos ha llamado la atención y ocupado a muchos científicos de renombre durante varias décadas. La experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación en anteriores trabajos, ha demostrado que la presencia de algún grupo funcional en posiciones determinadas del esqueleto a reagrupar condiciona el desarrollo de dicho reagrupamiento.

Con esta serie de investigaciones venimos a ampliar la serie de reacciones biomiméticas de ciertos diterpenos tetracíclicos y profundizar en sus aspectos mecanísticos de manera que se puedan aclarar ciertas cuestiones biogénicas de algunas series de Productos Naturales. Teniendo en cuenta estas premisas, se han estudiado en primer lugar reagrupamientos de epoxibeyeranos con hidroxilo en C-12 (en sus dos configuraciones) y también con acetoxilo en esta posición (también en disposiciones  $\alpha$  y  $\beta$ ).

Posteriormente se han estudiado reagrupamientos de epoxibeyeranos con grupo benzoiloxilo sobre C-14 para tratar de ver si este grupo influye en el

curso del reagrupamiento, puesto que ya habíamos comprobado en otros casos que funciones como hidroxilos y acetoxilos en esta posición lo condicionaban.

Por último, se han realizado los reagrupamientos de 14-mesiloxibeyerenos y 14-mesiloxibeyeranos para tratar de estudiar otros casos de reagrupamientos iniciados, no en C-15 ó C-16 como en los anteriores sino en C-14.



## **I.2. DITERPENOS DE SIDERITIS.**

El género botánico de las *Sideritis* crece abundantemente en nuestro país, contando con alrededor de un centenar de especies, con la particularidad de que la mayor parte de ellas son endemismos del sur y del levante peninsular.

Los estudios sobre este género se iniciaron en 1968, con la aparición de un trabajo de Piozzi dedicándole su atención, a partir de este momento, algunos grupos de investigadores españoles. En la actualidad se han aislado más de un centenar de nuevos diterpenos, que se recogen según la nomenclatura de Rowe (**Rowe, 1968**), en la tabla general de este apartado.

Como puede observarse, existe una gran diversidad de diterpenos. Contrariamente a la afirmación mantenida por Ourisson respecto al contenido diterpénico de Labiadas (**Ourisson, 1974**), en el caso del género *Sideritis* puede observarse que la totalidad de los compuestos tri-, tetra- y pentacíclicos pertenecen a la serie *ent-* y entre los diterpenos tipo labdano, con esqueleto carbonado bicíclico, sólo el borjatriol corresponde a la serie normal, (llamando serie normal a la de configuraciones similares a los esteroides).

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

Se ha detectado también la presencia de hidroxilo ecuatorial sobre C-11 del esqueleto *ent*-kaurénico (**García Alvarez, 1979; G-Granados, 1981-1**), así como de hidroxilación *ent*-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$  (**G-Granados, 1980-1**).



Los diterpenos con esqueleto *ent*-beyer-15-énico procedentes de *Sideritis* suelen estar hidroxilados en las mismas posiciones que los *ent*-kaurenos (excepto C-16), pero además se dan oxidaciones en C-12 y sorprendentemente en C-14, aunque las teorías biogénicas de Wenkert no permiten (aunque puede explicarse de otra forma) el origen de derivados de *ent*-beyer-15-en-14 $\beta$ -ol y, como aproximación estructural, sólo justificarían la presencia de *ent*-beyeranos (compuestos saturados con un hidroxilo en C-14 pero de configuración *ent*- $\alpha$ ) (Hall, 1972).

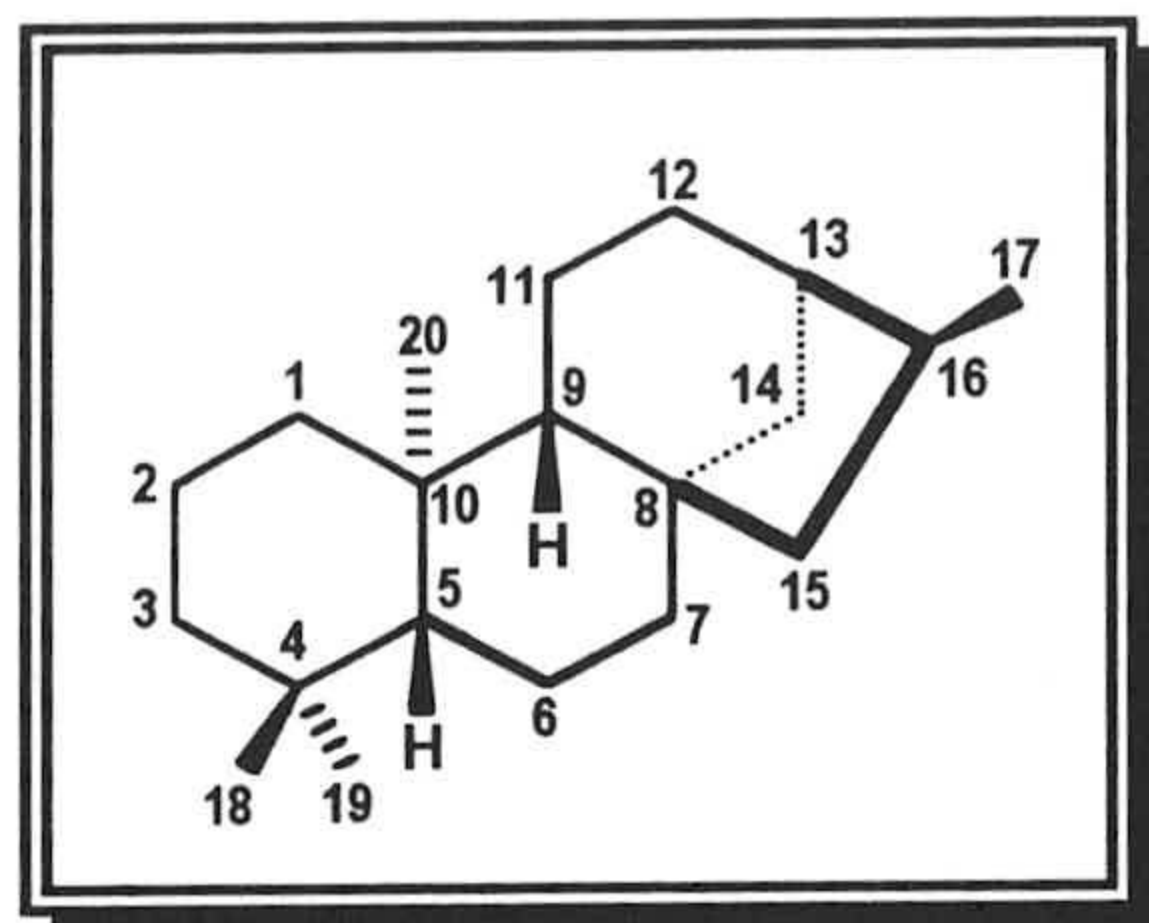
La coexistencia en la *Sideritis grandiflora* de compuestos con esqueleto de *ent*-kaur-15-eno y *ent*-beyer-15-eno, junto con epoxikaurenos sugieren que la biogénesis del sistema *ent*-beyer-15-en-14 $\beta$ -ol debe transcurrir a través de los derivados epoxídicos de *ent*-kaur-15-enos, que por un reagrupamiento de Wagner-Meewein generarían *ent*-beyer-15-enos con un OH en C-14 y estereoquímica idéntica a la encontrada en los compuestos naturales; experiencias "in vitro" han demostrado que esta hipótesis puede ser correcta (Rodríguez, 1974-1 y 2).

Otra particularidad interesante desde el punto de vista biogénico la constituyen los *ent*-atis-13-enos. La localización del doble enlace olefínico es anormal si se considera que el sideritol y el serradiol proceden del ión carbonio no clásico propuesto por Wenkert como intermediario obligado en la biosíntesis de los diterpenos tetracíclicos. Experiencias "in vitro" han demostrado que debe existir una estrecha relación en el proceso biosintético del jativatriol y sideritol llegando a la conclusión de que o el segundo procede directamente del primero o bien, ambos poseen un precursor común, que debe ser diferente del ión carbonio propuesto por Wenkert como intermediario obligado de todos los diterpenos tetracíclicos (von Carstenn, 1974). Incluso hemos podido comprobar que hay fáciles reagrupamientos en este sentido sin necesidad de buenos nucleófilos salientes (G-Granados, 1982-1).



Investigaciones realizadas en nuestro laboratorio han dado como resultado nuevos sistemas *ent*-labda-13(16),14-dienos, (**G-Granados, 1983, Algarra, 1983**) coexistiendo con nuevos *ent*-13-epióxidos de manoilo (**G-Granados, 1985-1**). Igualmente investigaciones realizadas en nuestro laboratorio han demostrado la relación biogenética de ambos sistemas (**G-Granados, 1982-2 y 1985-1**).

Los diterpenos representantes de *ent*-8,5-friedopimar-5-enos, presentes en *Sideritis*, presentan posiciones y grados de oxidación ya encontrados en otras familias botánicas diferentes de Labiadas (**Connolly, 1966-1**).

DITERPENOS DEL GENERO *SIDERITIS*A) Esqueleto de *ent*-kaurano.

Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Especie <i>Sideritis</i>	Refer. Bibl.
Sideridiol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-kaur-15-eno	Sicula	Piozzi 1968-1
Siderol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -acetoxi-16-hidroxikaur-15-eno	Sicula	Piozzi 1968-1
Sideroxol	<i>ent</i> -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-kaurano	Sicula	Piozzi 1968-2
Epoxisiderol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -acetoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-18-hidroxikaurano	Sicula	Piozzi 1972
Sideritriol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,17,18-trihidroxikaur-15-eno	Sicula	Piozzi 1969
Candicandiol	<i>ent</i> -7 $\beta$ ,18-dihidroxi-kaur-16-eno	Candicans	Bretón 1969

Epicandicandiol	<i>ent-7<math>\alpha</math>,18</i> -dihidroxi- kaur-16-eno	Candicans	Rodríguez 1970
Candidiol	<i>ent-15<math>\beta</math>,18</i> -dihidroxi- kaur-16-eno	Candicans	Rodríguez 1970
Vierol	<i>ent-16<math>\beta</math>,18</i> -dihidroxi- kaurano	Canariensis	González 1973-1
Powrol	<i>ent-7<math>\beta</math>,16<math>\beta</math></i> -dihidroxi- kaurano	Canariensis	González 1973-1
Candol A	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> -hidroxi- kaur-16-eno	Candicans	González 1973-2
Candol B	<i>ent-18</i> -hidroxi- kaur-16-eno	Candicans	González 1973-2
7-acetilepi- candicandiol	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> -acetoxi-18- hidroxikaur-16-eno	Candicans	González 1973-2
Foliol	<i>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,18</i> -tri- hidroxikaur-16-eno	Leucantha	G. Quesada 1972-1
Isofoliol	<i>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,18</i> - trihidroxikaur-15-eno	Leucantha	G. Quesada 1972-1
Sidol	<i>ent-3<math>\beta</math></i> -acetoxi-7 $\alpha$ ,18- dihidroxikaur-16-eno	Leucantha	G. Quesada 1972-1
Isosidol	<i>ent-3<math>\beta</math></i> -acetoxi-7 $\alpha$ ,18- dihidroxikaur-15-eno	Leucantha	G. Quesada 1972-1
Epoxiisosidol	<i>ent-3<math>\beta</math></i> -acetoxi-15,16- epoxi-7 $\alpha$ ,18-dihidroxi- kaurano	Biflora	G. Alvarez 1976



Linearol	<i>ent</i> -18-acetoxi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihidroxikaur-16-eno	Leucantha	G. Quesada 1972-1
Isolinearol	<i>ent</i> -18-acetoxi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihidroxikaur-15-eno	Leucantha	G. Quesada 1972-1
Leucanthol	<i>ent</i> -3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,18-tetrahidroxikaur-16-eno	Leucantha	G. Quesada 1972-2
Isoleucanthol	<i>ent</i> -3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,17,18-tetrahidroxikaur-15-eno	Leucantha	G. Quesada 1972-2
Epoxiisofoliol	<i>ent</i> -15,16-epoxi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,18-trihidroxikaurano	Paulii	Rodríguez 1976
Epoxiisolinearol	<i>ent</i> -18-acetoxi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihidroxikaur-15,16-epoxikaurano	Syriaca	Venturella 1975
Eubotriol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,18-trihidroxikaur-16-eno	Euboea	Venturella 1977
Eubol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -acetoxi-15,18-dihidroxikaur-16-eno	Euboea	Venturella 1977
Sideritol	<i>ent</i> -18-acetoxi-7 $\alpha$ -hidroxikaur-15-eno	Sicula Ucria	Venturella 1978
Epoxisideritriol	<i>ent</i> -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi-7 $\alpha$ ,17,18-trihidroxikaurano	Sicula Ucria	Venturella 1978
	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-3 $\beta$ ,15 $\beta$ -dihidroxikaur-16-eno	Crispata	Carrascal 1978

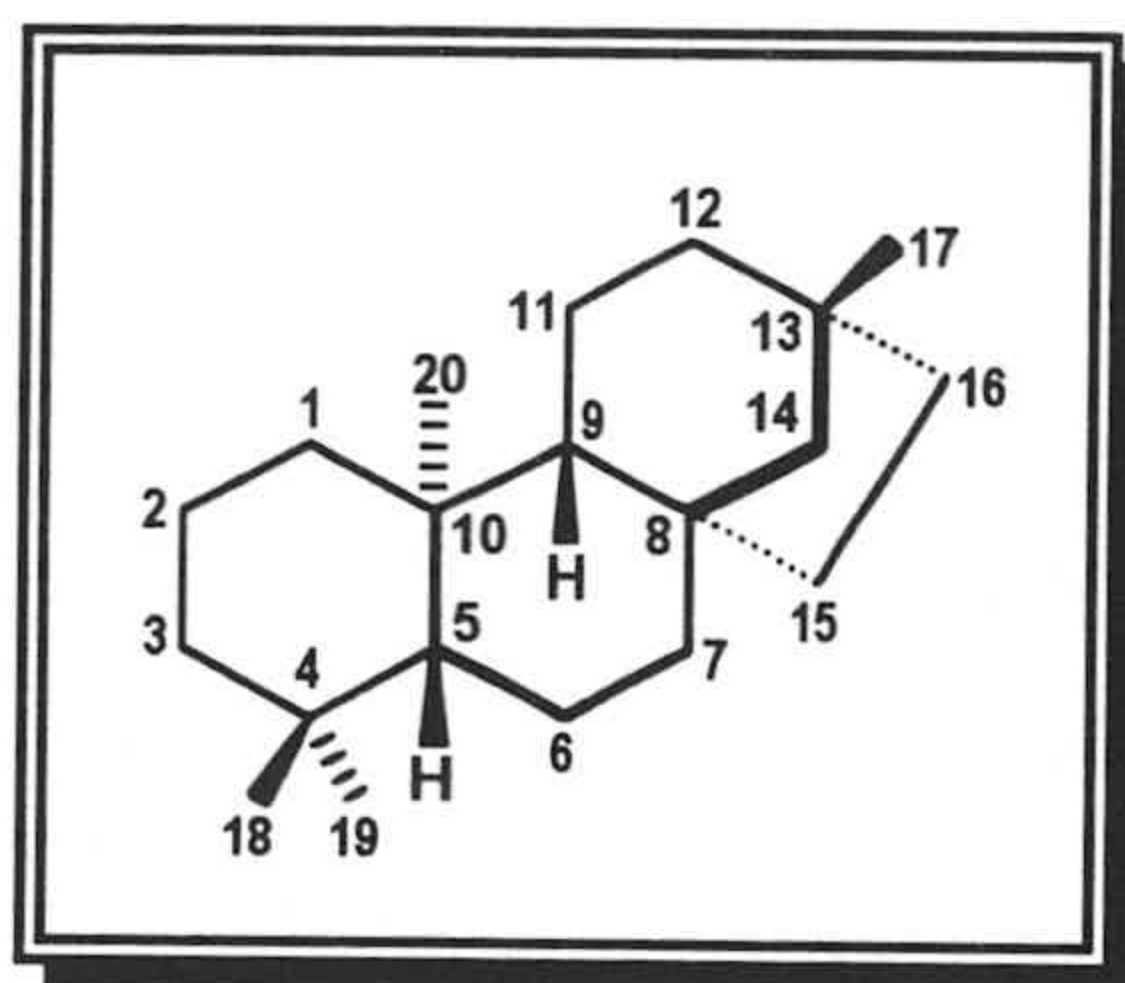


	<i>ent</i> -18-acetoxi- 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ -trihidroxikaur-16-eno	Crispata	Carrascal 1978
	<i>ent</i> -3 $\beta$ -acetoxi-7 $\alpha$ ,15 $\beta$ , 18-trihidroxikaur-16-eno	Crispata	Carrascal 1978
Funkiol	<i>ent</i> -18-acetoxi-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ - trihidroxikaur-15-eno	Funkiana	G-Granados 1980-1
Sidofunkiol	<i>ent</i> -3 $\beta$ -acetoxi-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,18- trihidroxikaur-15-eno	Funkiana	G-Granados 1980-1
	<i>ent</i> -11 $\beta$ ,18-dihidroxikaur-15-eno	Chamaedrifolia	G.Alvarez 1979
SA-10	<i>ent</i> -11 $\beta$ ,18-dihidroxikaur-16-eno	Arborescens	G-Granados 1981-1
<i>Episinferral</i>	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-dihidroxikaur-15-en-17-al	Infernalis	Fraga 1986-1
Sinferral	<i>ent</i> -7 $\beta$ ,18-dihidroxikaur-15-en-17-al	Infernalis	Fraga 1986-1
Epoxisinfernol	<i>ent</i> -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -epoxi- 7 $\beta$ ,17,18-trihidroxikaurano	Infernalis	Fraga 1986-1
Sinfernol	<i>ent</i> -7 $\beta$ ,17,18-trihidroxikaur-15-eno	Infernalis	Fraga 1986-1
Canditriol	<i>ent</i> -7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,18-trihidroxikaur-16-eno	Infernalis	Fraga 1986-1
Sidendrodiol	<i>ent</i> -16 $\beta$ ,18-dihidroxikaur-11-eno	Dendrochahorra	Fraga 1987

<i>Epicandicandiol</i> 18-palmitato	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> ,hidroxi-18- palmitoxikaur-16-eno	Cystosiphon	Fraga 1987
<i>Epicandicandiol</i> diacetato	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> ,18-diacetoxi- kaur-16-eno	Cystosiphon	Fraga 1987
<i>Epicandicandiol</i> 7-acetato- 18-palmitato	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> -acetoxi-18- palmitoxikaur-16-eno	Cystosiphon	Fraga 1990
<i>Epicandicandiol</i> 18-acetato	<i>ent-18</i> -acetoxi-7 $\alpha$ - hidroxikaur-16-eno	Cystosiphon	Fraga 1990
Sideritriol 7,17-diacetato	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> ,17-diacetoxi- 18-hidroxikaur-15-eno	Cystosiphon	Fraga 1990
Ferrediol	<i>ent-17,18</i> -dihidroxi- kaur-15-eno	Ferrensis	Fraga 1991-1
Candol A 7-acetato	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> -acetoxi- kaur-16-eno	Ferrensis	Fraga 1991-1
Distanol	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> ,16 $\beta$ ,18- trihidroxikaurano	Distans	Venturella 1989
<i>Episinferral</i> 7-acetato	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> -acetoxi-18- hidroxikaur-15-en-17-al	Sventenii	Fraga 1990
Sideritriol 7-acetato	<i>ent-7<math>\alpha</math></i> -acetoxi-17,18- dihidroxikaur-15-eno	Sventenii	Fraga 1990
Acido sventénico	ácido <i>ent-7<math>\alpha</math></i> -hidroxi- kaur-16-en-18-oico	Sventenii	Fraga 1990
Canadiol	<i>ent-1<math>\beta</math></i> ,18-dihidroxi- kaur-16-eno	Cannariensis pannosa	Fraga 1991-2

Sicanadiol	<i>ent-7<math>\alpha</math>,16<math>\alpha</math>-dihidroxi-kaur-11-eno</i>	Cannariensis pannosa	Fraga 1991-2
------------	---	-------------------------	-----------------

### B) Esqueleto de *ent*-beyerano.

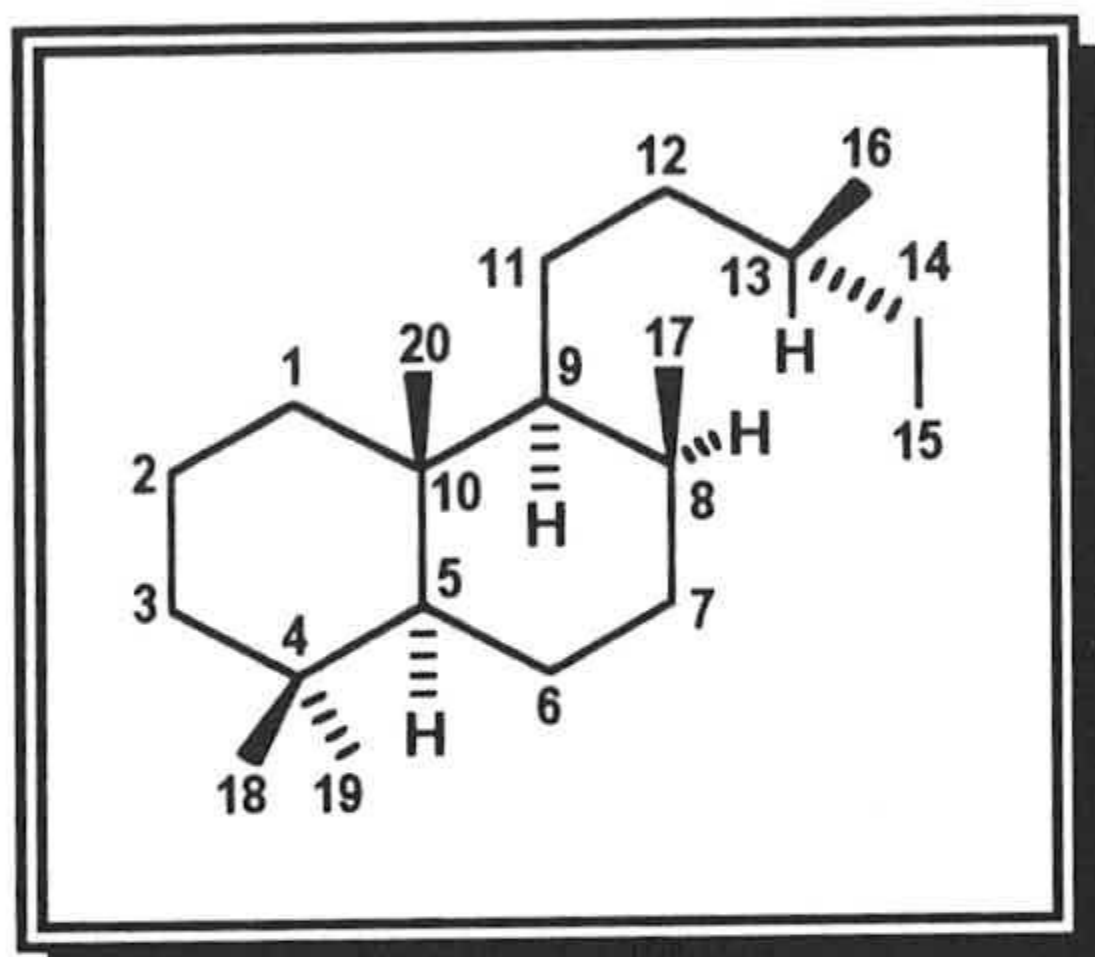


Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Especie Sideritis	Refer. Bibl.
Jativatriol	<i>ent-1<math>\beta</math>,12<math>\alpha</math>,17-trihidroxi-beyer-15-eno</i>	Angustifolia	von Carstenn 1974
Conchitriol	<i>ent-7<math>\alpha</math>,12<math>\alpha</math>,17-trihidroxi-beyer-15-eno</i>	Angustifolia	von Carstenn 1974
Pusillatriol	<i>ent-7<math>\alpha</math>,14<math>\beta</math>,18-trihidroxi-beyer-15-eno</i>	Pusilla	G.Quesada 1974
Isopusillatriol	<i>ent-3<math>\beta</math>,14<math>\beta</math>,18-trihidroxi-beyer-15-eno</i>	Pusilla	G.Quesada 1974
Pusillatetrol	<i>ent-3<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>,14<math>\beta</math>,18-tetrahidroxibeyer-15-eno</i>	Pusilla	G.Quesada 1974
SP-1	<i>ent-14<math>\beta</math>-acetoxi-3<math>\beta</math>,18-dihidroxibeyer-15-eno</i>	Pusilla	G.Quesada 1973



7-acetil- pusillatriol	<i>ent-7<math>\alpha</math>-acetoxi-14<math>\beta</math>,18- dihidroxibeyer-15-eno</i>	Pusilla	G.Quesada 1973
7-acetil- pusillatetrol	<i>ent-7<math>\alpha</math>-acetoxi- 3<math>\beta</math>,14<math>\beta</math>,18- trihidroxibeyer-15-eno</i>	Pusilla	G.Quesada 1973
Tartesol	<i>ent-14<math>\beta</math>-acetoxi-18- hidroxibeyer-15-eno</i>	Grandiflora	Rabanal 1974
Tobarrol	<i>ent-12<math>\alpha</math>,17-dihidroxi- beyer-15-eno</i>	Serrata	G.Quesada 1975
Benuol	<i>ent-7<math>\alpha</math>,17-dihidroxi- beyer-15-eno</i>	Grandiflora	G.Quesada 1975
1-acetil- jativatriol	<i>ent-1<math>\beta</math>-acetil-12<math>\alpha</math>,17- dihidroxibeyer-15-eno</i>	Angustifolia Tragoriganum	Carrascal 1978
12-acetil- jativatriol	<i>ent-12<math>\alpha</math>-acetoxi-1<math>\beta</math>,17- dihidroxibeyer-15-eno</i>	Reverchoni	Márquez 1975
1,12-diacetil jativatriol	<i>1<math>\beta</math>,12<math>\alpha</math>-diacetoxi-17- hidroxibeyer-15-eno</i>	Leucantha Tragoriganum	G-Granados 1981-2
1,17-diacetil jativatriol	<i>ent-1<math>\beta</math>,17-diacetoxi- 12<math>\alpha</math>-hidroxibeyer-15-eno</i>	Leucantha Tragoriganum	G-Granados 1981-2
14,18-diacetil pusillatriol	<i>ent-14<math>\beta</math>,18-diacetoxi- 3<math>\beta</math>-hidroxibeyer-15-eno</i>	Pusilla	G-Granados 1984-1
3,14-diacetil pusillatriol	<i>ent-3<math>\beta</math>,14<math>\beta</math>-diacetoxi- 18-hidroxibeyer-15-eno</i>	Pusilla	G-Granados 1984-1
3-acetil- pusillatriol	<i>ent-3<math>\beta</math>-acetoxi-14<math>\beta</math>,18- dihidroxibeyer-15-eno</i>	Pusilla	G-Granados 1984-1

14-acetil pusillatriol	<i>ent</i> -14 $\beta$ -acetoxi-7 $\alpha$ ,18- dihidroxibeyer-15-eno	Pusilla	G-Granados 1984-1
3,7-diacetil pusillatetrol	<i>ent</i> -3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -diacetoxi- 14 $\beta$ ,18-dihidroxibeyer -15-eno	Pusilla	G-Granados 1984-1
7,18-diacetil pusillatetrol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-diacetoxi- 3 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihidroxibeyer -15-eno	Pusilla	G-Granados 1984-1
14,18-diacetil pusillatetrol	<i>ent</i> -14 $\beta$ ,18-diacetoxi- 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihidroxibeyer -15-eno	Pusilla	G-Granados 1984-1
Flavovirol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-dihidroxi- beyer-15-eno	Pusilla	G-Granados 1984-1
14-acetil- pusillatetrol	<i>ent</i> -14 $\beta$ -acetoxi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ - 18-trihidroxibeyer-15-eno	Pusilla	G-Granados 1984-1

C) Esqueleto de *ent*-labdano.

Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Especie Sideritis	Refer. Bibl.
Borjatriol	7S,14R,15-trihidroxi-8 $\alpha$ ,13-epoxilabdano	Mugronensis	Rodríguez 1973 y 77
Tiganona	<i>ent</i> -3-oxo-A-nor-8 $\alpha$ ,13-epoxi-13- <i>epi</i> -14-labdano	Cannariensis	González 1971-1
Ribenol	<i>ent</i> -3 $\beta$ -hidroxi-8 $\alpha$ ,13-epoxi-13- <i>epi</i> -14-labdano	Cannariensis	González 1973-3
Barbatol	<i>ent</i> -15-hidroxi-8 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -epoxilabdano	Arborescens	Rodríguez 1973
	<i>ent</i> -8 $\alpha$ ,15-dihidroxi-labd-13(14)-eno	Gomerae	González 1975
Gomeraldehido	<i>ent</i> -8 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -epoxi-labdan-15-al	Gomerae	González 1975
13- <i>epigomer</i> aldehido	<i>ent</i> -8 $\alpha$ ,13 $\beta$ -epoxi-labdan-15-al	Gomerae	González 1975



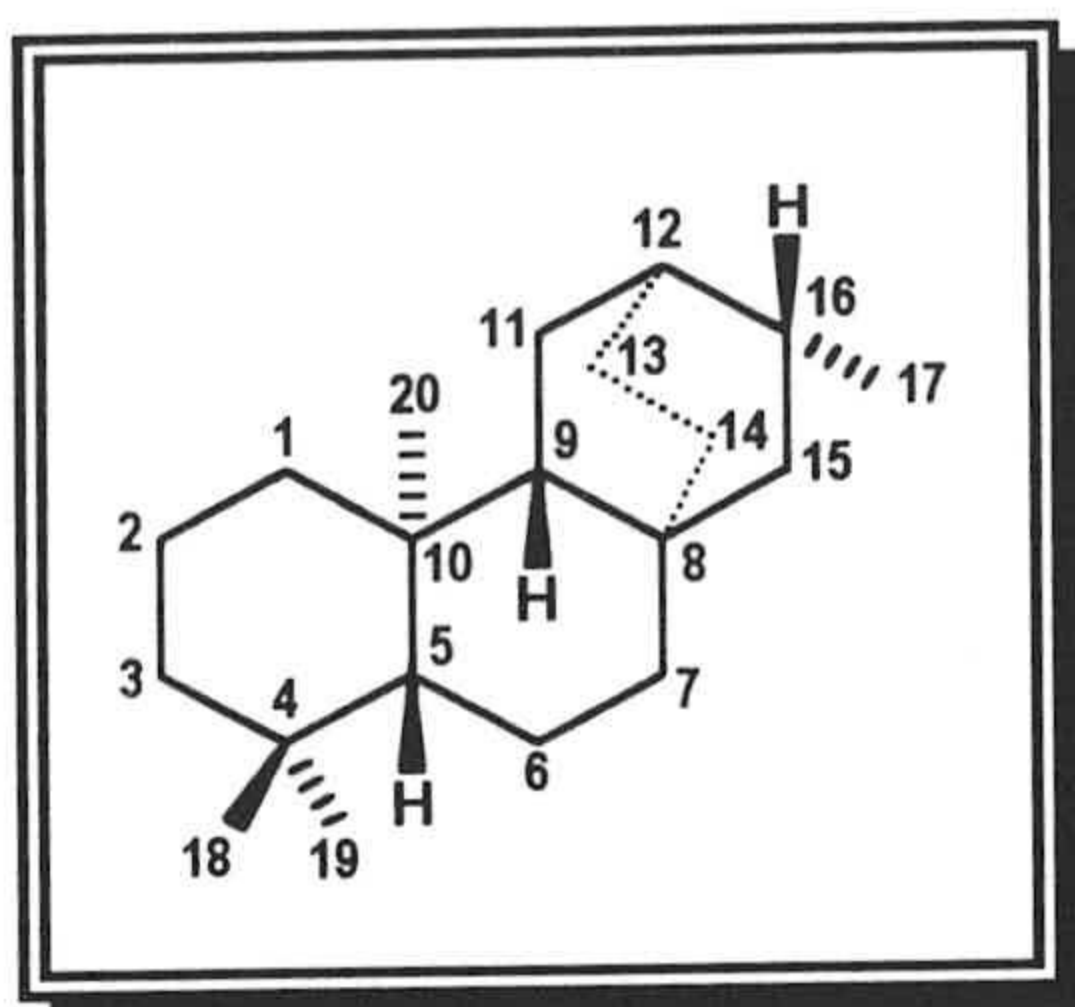
Acido gomérico	ácido <i>ent</i> -8 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -epoxilabdan-15-oico	Gomerae	González 1975
Acido 13- <i>epi</i> gomérico	ácido <i>ent</i> -8 $\alpha$ ,13 $\beta$ -epoxilabdan-15-oico	Gomerae	González 1975
Andalusol	<i>ent</i> -6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,18-trihidroxi-13(16),14-labdadieno	Arborescens	López 1977
Villenol	<i>ent</i> -15,19-dihidroxi-8- <i>nor</i> -7,13-labdadieno	Chamaedryfolia	Rodríguez 1978
19-acetato de villenol	<i>ent</i> -19-acetoxi-15-hidroxi-8- <i>nor</i> -7,13-labdadieno	Chamaedryfolia	Rodríguez 1978
Villenolona	<i>ent</i> -7-ceto-15,19-dihidroxiabd-13-eno	Chamaedryfolia	Rodríguez 1978
19-acetato de villenolona	<i>ent</i> -7-ceto-15-hidroxi-19-acetoxilabd-13-eno	Chamaedryfolia	Rodríguez 1978
Villenatriol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,15,19-trihidroxi-labd-8,17-eno	Chamaedryfolia	Rodríguez 1978
19-acetato de Villenatriol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,15-dihidroxi-19-acetoxilabd-8,17-eno	Chamaedryfolia	Rodríguez 1978
Villenatriolona	<i>ent</i> -7-ceto-8,15-19-trihidroxiabdano	Chamaedryfolia	Rodríguez 1978
6-desoxi-andalusol	<i>ent</i> -8 $\alpha$ ,18-dihidroxi-13(16),14-labdadieno	Arborescens	Rodríguez 1979
6-acetil-andalusol	<i>ent</i> -6 $\alpha$ -acetoxi-8 $\alpha$ ,18-dihidroxiabda-13(16),14-dieno	Foetens	G. Alvarez 1980

18-acetil-andalusol	<i>ent</i> -18-acetoxi-6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -dihidroxiabda-13(16),14-dieno	Foetens	G.Alvarez 1980
6-acetil-isoandalusol	<i>ent</i> -6 $\alpha$ -acetoxi-3 $\beta$ ,8 $\alpha$ -dihidroxiabda-13(16),14-dieno	Foetens	G.Alvarez 1980
6-desoxi-andalusol	<i>ent</i> -labda-13(16),14-dien-19-al	Varoi	Algarra 1983
Varol	<i>ent</i> -12 $\alpha$ -hidroxi-13-epióxido de manoilo	Varoi	Algarra 1983
Varodiol	<i>ent</i> -3 $\beta$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-13-epióxido de manoilo	Varoi	Algarra 1983
3-acetilvarodiol	<i>ent</i> -3 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -hidroxi-13-epióxido de manoilo	Varoi	Algarra 1983
12-acetilvarodiol	<i>ent</i> -12 $\alpha$ -acetoxi-3 $\beta$ -hidroxi-13-epióxido de manoilo	Varoi	Algarra 1983
3,12-diacetilvarodiol	<i>ent</i> -3 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-13-epióxido de manoilo	Varoi	Algarra 1983
6,18-dideoxiandalusol	<i>ent</i> -8 $\alpha$ -hidroxilab-13(16),14-dieno	Hirsuta	G-Granados 1983
A.6-desoxiandalusoico	<i>ent</i> -8 $\alpha$ -hidroxilab-13(16),14-dien-19-oico	Varoi	G-Granados 1985-2
Ribenona	<i>ent</i> -3-oxo-8 $\alpha$ ,13-epoxi-13-epi-14-labdeno	Cannariensis	Fernández 1985

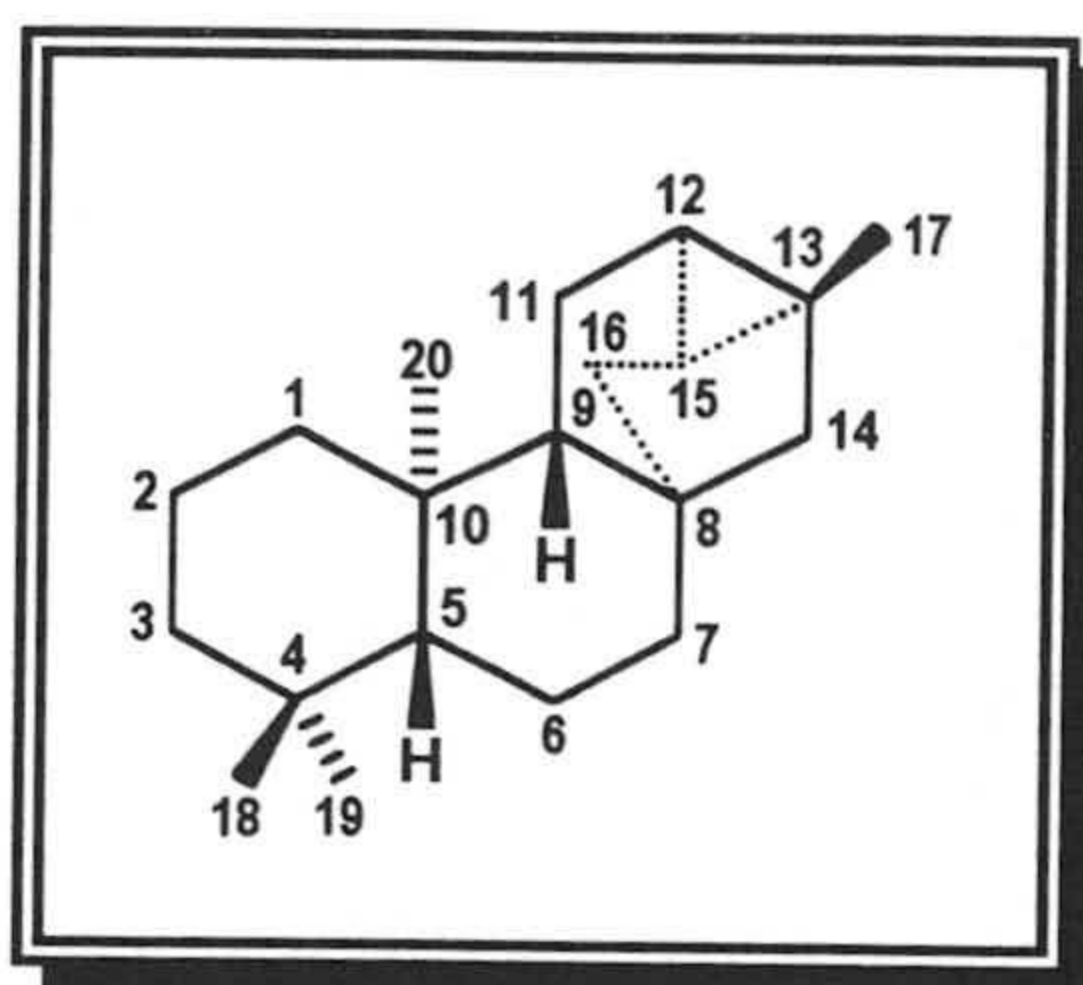


Gomerol	<i>ent</i> -15-hidroxi-8 $\alpha$ , 13 $\alpha$ -epoxilabdano	Nutans	Fraga 1986-2
13- <i>epi</i> gomerol	<i>ent</i> -15-hidroxi-8 $\alpha$ , 13 $\beta$ -epoxilabdano	Nutans	Fraga 1986-2
	<i>ent</i> -2 $\alpha$ -hidroxi-8,13 $\beta$ - epoxilab-14-eno	Perfoliata	Sezik 1985
Sidnutol	<i>ent</i> -14-hidroxi- 8 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -epoxilabdano	Nutans	Fraga 1986-2
18-desoxi- andalusol	<i>ent</i> -6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -dihidroxi- labda-13(16)14-dieno	Arborescens	G-Granados 1985-1
13- <i>epi</i> - jabugodiol	<i>ent</i> -16,18-dihidroxi- 13- <i>epi</i> óxido de manoilo	Arborescens	G-Granados 1985-1
Jabugodiol	<i>ent</i> -16,18-dihidroxi- óxido de manoilo	Arborescens	G-Granados 1985-1
13- <i>epi</i> - jabugotriol	<i>ent</i> -6 $\alpha$ ,16,18-trihidroxi- 13- <i>epi</i> óxido de manoilo	Arborescens	G-Granados 1985-1
	<i>ent</i> -16-hidroxi-13- <i>epi</i> - óxido de manoilo	Javalambrensis	Alcaraz 1989
A-3 $\alpha$ -hidroxi gomérico	ácido <i>ent</i> -3 $\alpha$ -hidroxi- 8 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -epoxilabdan -15-oico	Nutans	Fraga 1986-2
Ribenol 3-formiato	<i>ent</i> -3 $\beta$ -formiloxi-8 $\alpha$ ,13- epoxi-13- <i>epi</i> - 14-labdeno	Cannariensis pannosa	Fraga 1991-2
	<i>ent</i> -2-oxo-13- <i>epi</i> - óxido de manoilo	Cannariensis pannosa	Fraga 1991-2

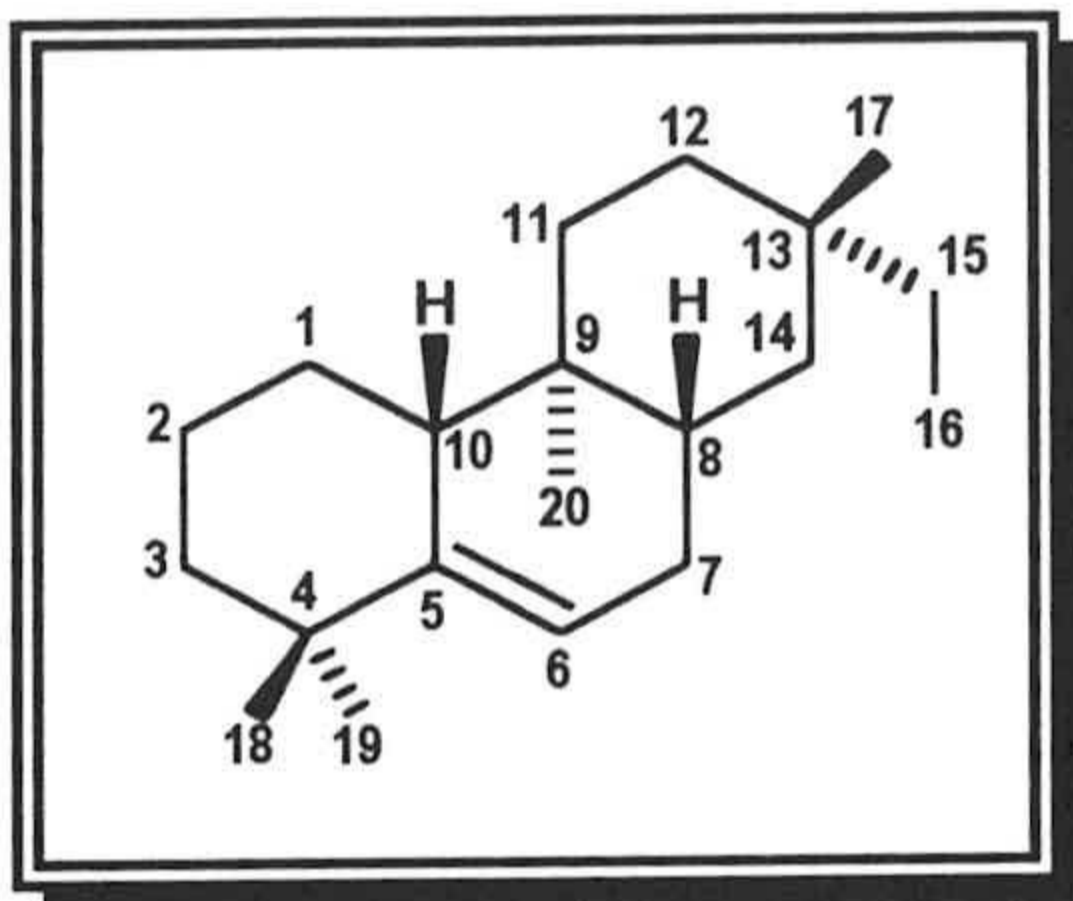


D) Esqueleto de *ent*-atisano.

Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Especie Sideritis	Refer. Bibl.
Sideritol	<i>ent</i> -1 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17-tri-hidroxiatis-13-eno	Tragoriganum	Ayer 1974
Isosideritol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17-tri-hidroxiatis-13-eno	Angustifolia	Carrascal 1977
Serradiol	<i>ent</i> -16 $\alpha$ ,17-di-hidroxiatis-13-eno	Serrata	G. Quesada 1975
1,17-diacetil sideritol	<i>ent</i> -1 $\beta$ ,17-diacetoxi-16 $\alpha$ -hidroxiatis-13-eno	Pusilla sp.	G-Granados 1981-2
1-acetilsideritol	<i>ent</i> -1 $\beta$ -acetoxi-16,17-dihidroxiatis-13-eno	Angustifolia Tragoriganum	Carrascal 1978
Atisideritol	<i>ent</i> -11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17-tri-hidroxiatis-13-eno	Pusilla	G-Granados 1980-2
	<i>ent</i> -18-acetoxi-16 $\alpha$ -hidroxiatisano	Ferrensis	Fraga 1991-1

**E) Esqueleto de trachilobano (*ent*-ciclokaurano).**

<b>Nombre trivial</b>	<b>Nomenclatura sistemática</b>	<b>Especie Sideritis</b>	<b>Refer. Bibl.</b>
Trachinodiol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-trachilobano	Canariensis	González 1971-2
Trachinol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -hidroxi-trachilobano	Canariensis	González 1971-2
Trachisol	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -acetoxi-18-hidroxitrachilobano	Canariensis	González 1973-3
Trachinodiol diacetato	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-trachilobano	Ferrensis	Fraga 1991-1
Trachinol 7-acetato	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -acetoxi-trachilobano	Cannariensis pannosa	Fraga 1991-2
Trachinodiol 18-palmitato	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -hidroxi-18-palmitoxitrachilobano	Cannariensis pannosa	Fraga 1991-2
Trachinodiol 7-acetato 18-formiato	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -acetoxi-18-formiloxitrachilobano	Cannariensis pannosa	Fraga 1991-2

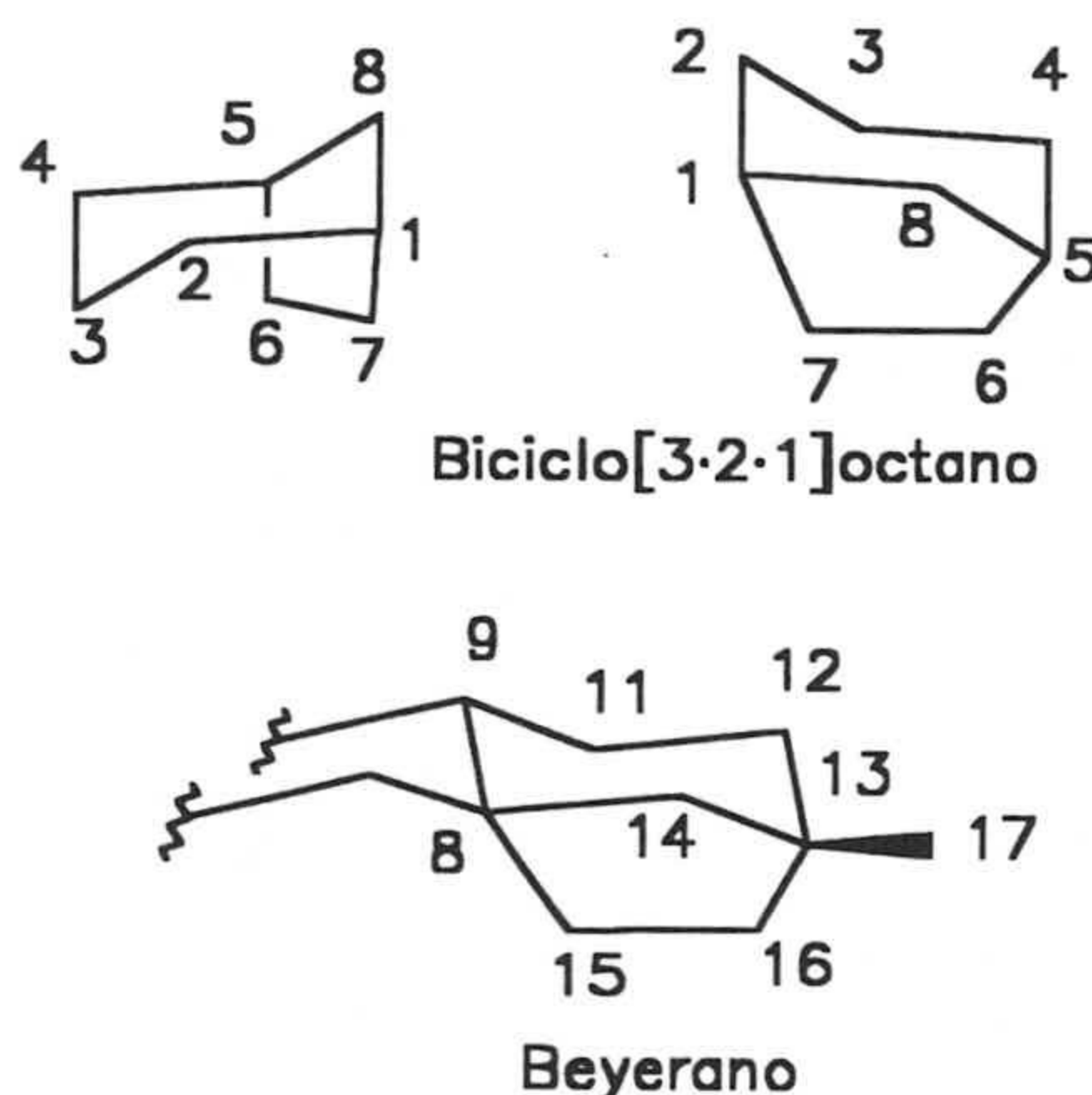
F) Esqueleto de *ent*-8,5-friedopimar-5-eno.

Nombre trivial	Nomenclatura sistemática	Especie Sideritis	Refer. Bibl.
Lagascatriol	<i>ent</i> -8,5-friedopimar-5-en,11 $\beta$ -15S,16-triol	Angustifolia	Panizo 1974
Lagascol	<i>ent</i> -8,5-friedopimar-5-en-15S,16-diol	Serrata	G.Quesada 1975
	<i>ent</i> -3 $\beta$ -hidroxipimar-8(14),15-dieno	Cannariensis pannosa	Fraga 1991-2



### I.3. $^{13}\text{C}$ -RMN DE SISTEMAS BICICLO[3.2.1]OCTÁNICOS.

Estructuralmente el ciclo C de los sistemas beyeránicos es bastante rígido y adopta una conformación de silla deformada a causa de las uniones de los ciclos D y B. Los anillos C y D tienen una disposición espacial similar a un biciclo[3.2.1]octano que tiene un anillo de ciclohexano, (preferentemente en conformación silla), con dos sustituyentes axiales, el puente 6,7-etano.



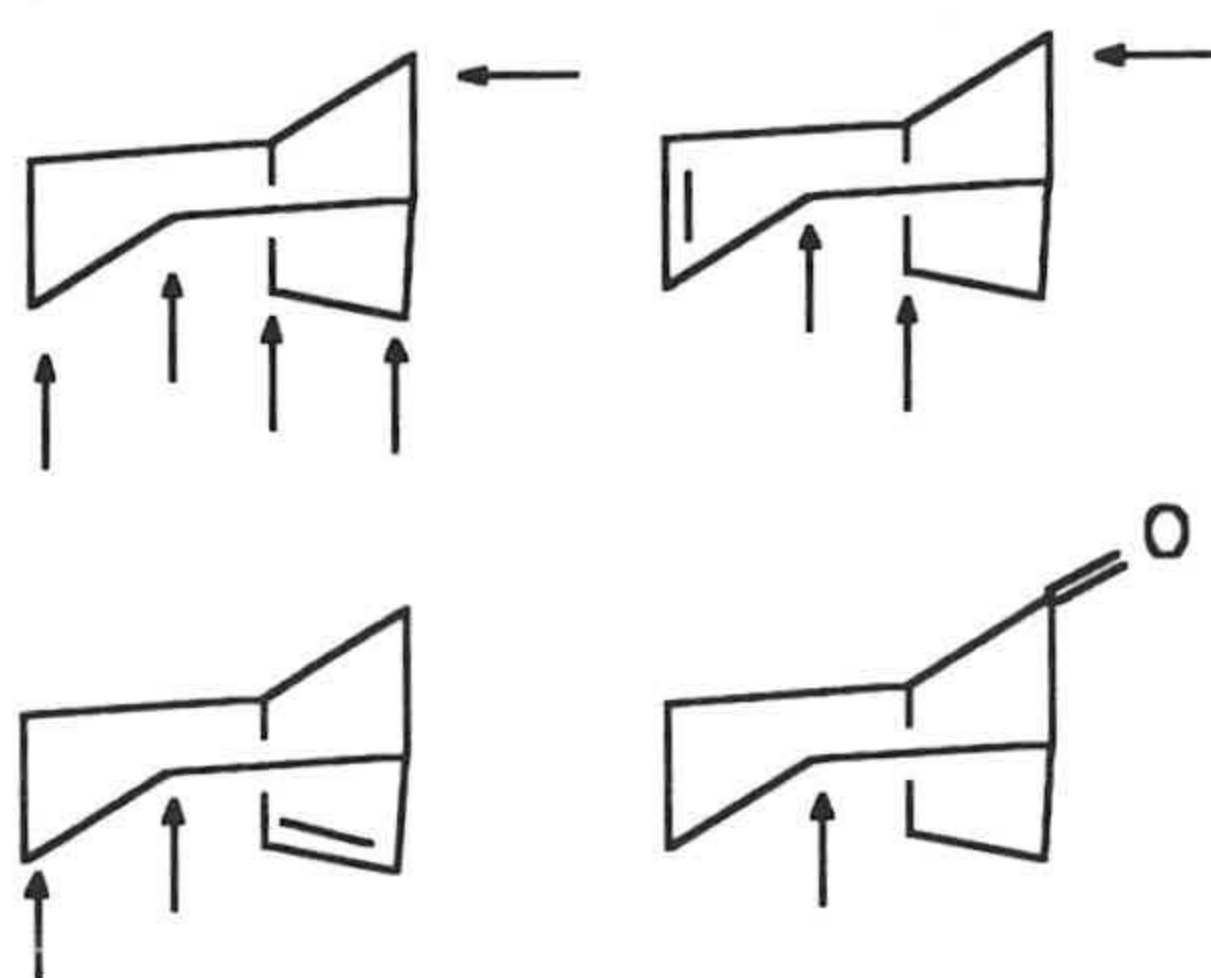
*Figura I.1. Esquema de un biciclo[3.2.1]octano en comparación con los anillos C y D de un Beyerano.*

Sthoters realizó estudios de  $^{13}\text{C}$ -RMN de sistemas biciclo[3.2.1]octánicos (Sthoters, 1975) que abarcan una serie de productos con grupo ceto en 2, 3, 6 y 8, dobles enlaces en 3 y 6 y hidroxilo en C-2.

En otro trabajo de Lippmaa (Lippmaa, 1976) se hace un amplio estudio de los efectos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$  producidos por sustituyentes alquílicos, hidroxílicos y ésteres en posiciones 2 y 3 del biciclo. Cabe destacar los grandes

efectos  $\gamma$  de un 2-*exo*-OH frente a los  $\gamma$  pequeños producidos por un OH en posición 3.

Sthoters completó estos estudios sobre biciclo[3.2.1]octanoles, (Sthoters, 1977) analizando los efectos de un hidroxilo *exo/endo* en las posiciones indicadas en la **Figura I.2**.



**Figura I.2.** Posiciones con función hidroxilo en derivados de biciclo[3.2.1]octano.

Otros estudios de  $^{13}\text{C}$ -RMN sobre este tipo de compuestos se realizaron con derivados cetónicos en posiciones 8 (Heumann, 1979) y 6/8 (Kasturi, 1982).

De todas estas experiencias se desprende que el análisis de los efectos de los sustituyentes es de gran utilidad para la determinación de estructura y estereoquímica (sobre todo el efecto  $\gamma$ ).

Diversos investigadores (Sthoters, 1976; Forrest, 1979) han estudiado los efectos  $\gamma$ -*gauche* y  $\gamma$ -*anti* de grupos hidroxilos en sistemas bicíclicos y tricíclicos.



Los resultados que se deducen de estas experiencias de  $^{13}\text{C}$ -RMN son muy útiles para la asignación de desplazamientos químicos de los carbonos en un esqueleto beyeránico teniendo en cuenta la aditividad de los efectos de los sustituyentes pero hay que tener cuidado con esta aditividad sobre todo en sistemas polifuncionalizados.

Aunque no son muy abundantes los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN para sistemas *ent*-beyeránicos y *ent*-beyerénicos, hay algunos estudios (**von Carsten, 1975 y 1977; Chalmers, 1977**) donde se analiza la influencia de grupos acetoxilo en 1, 2, 3, 7, 12 y 17 de este esqueleto.

Del análisis de estos trabajos, se obtienen algunas conclusiones útiles para el estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN que se hace en la presente Memoria. En primer lugar se comparan los  $\Delta\delta$  obtenidos por diferencia entre el beyerano y el beyereno correspondiente y los  $\Delta\delta$  que se derivan de la diferencia entre el  $\Delta^6$ -biciclo[3.2.1]octano y el biciclo[3.2.1]octano para observar la influencia del doble enlace entre C-15 y C-16, apreciándose una aceptable concordancia de valores.

En el efecto del acetoxilo de C-1, hay dos puntos que sobresalen: el desplazamiento a campo bajo de C-11 (2.3 ppm por la relación espacial entre el AcO y el C-11) y la falta de efecto  $\gamma$ -gauche sobre C-9 por no haber en él un hidrógeno capaz de interaccionar con el grupo acetoxilo.

El acetoxilo de 7 produce efectos  $\gamma$ -antiperiplanar sobre C-15 (-2.7) y efecto  $\delta$  (1.7) sobre C-16 apreciables. Además los efectos  $\gamma$ -gauche sobre C-5, C-9 y C-14 parecen indicar una cierta deformación del anillo en C-7.

Se calculan los efectos (aunque combinados) de grupos acetoxilos en C-12 y C-17, apreciándose efectos  $\gamma$  apantallantes que denotan un cierto



aplanamiento del anillo y un efecto  $\alpha$  elevado en C-12 que puede indicar que el acetoxilo no está exactamente en posición axial.

Por último, cuando en posición 2 del beyereno hay un grupo OH axial, se observan efectos *sin*-diaxiales importantes sobre C-20 y C-19, mientras que los efectos  $\gamma$ -gauche sobre C-4 y C-10 son casi nulos, por tratarse de carbonos cuaternarios.

Nuestro grupo de investigación, realizó un amplio estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN de beyerenos y beyeranos (G-Granados, 1986) especialmente de los sustituidos en C-14. En este trabajo se estudia en primer lugar la influencia de un hidroxilo en C-14 en el esqueleto de beyerano y beyereno y se compara con los efectos de un OH en la posición 8 del biciclo[3.2.1]octano que es la equivalente al C-14 de un beyerano.

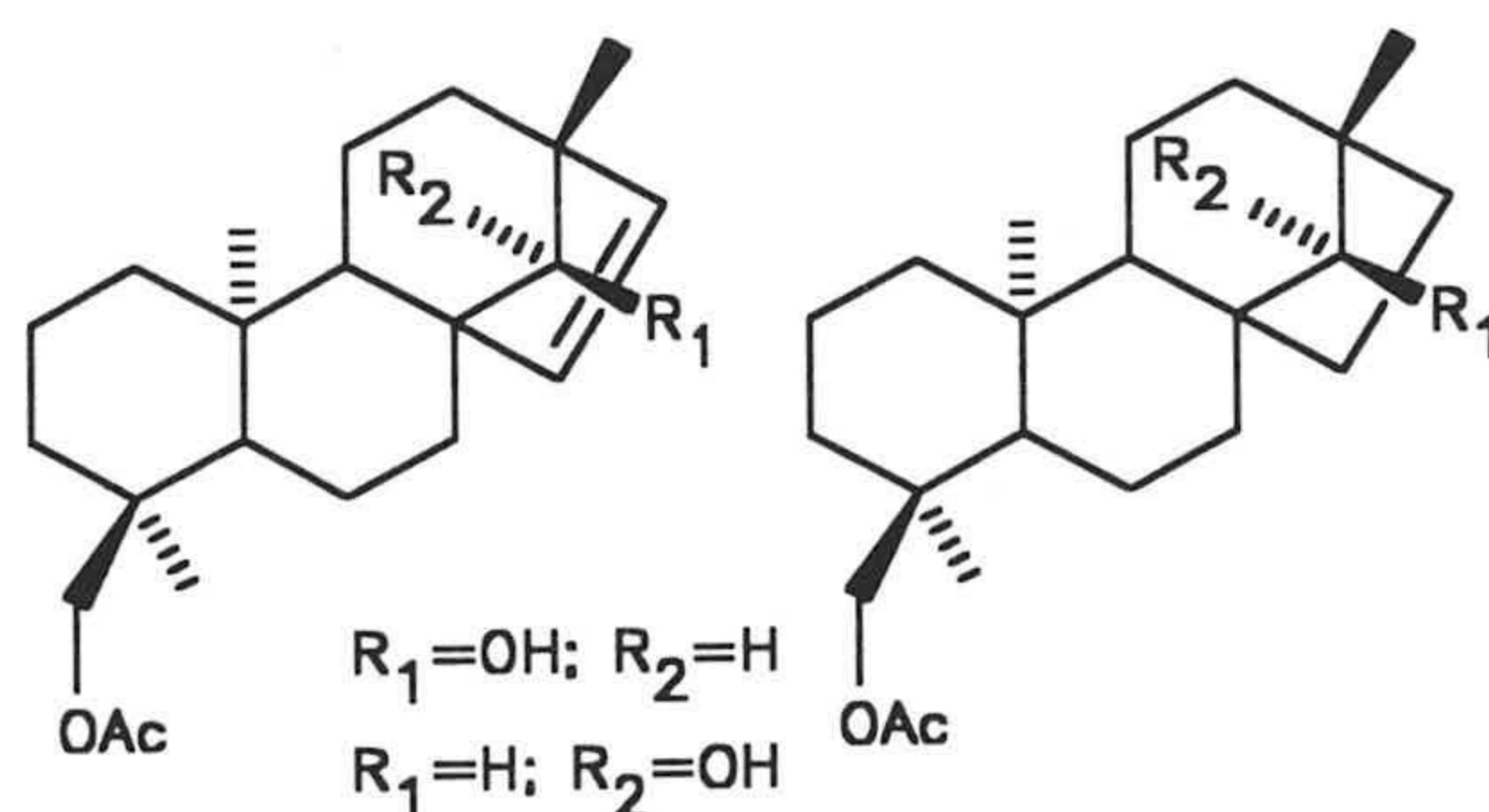


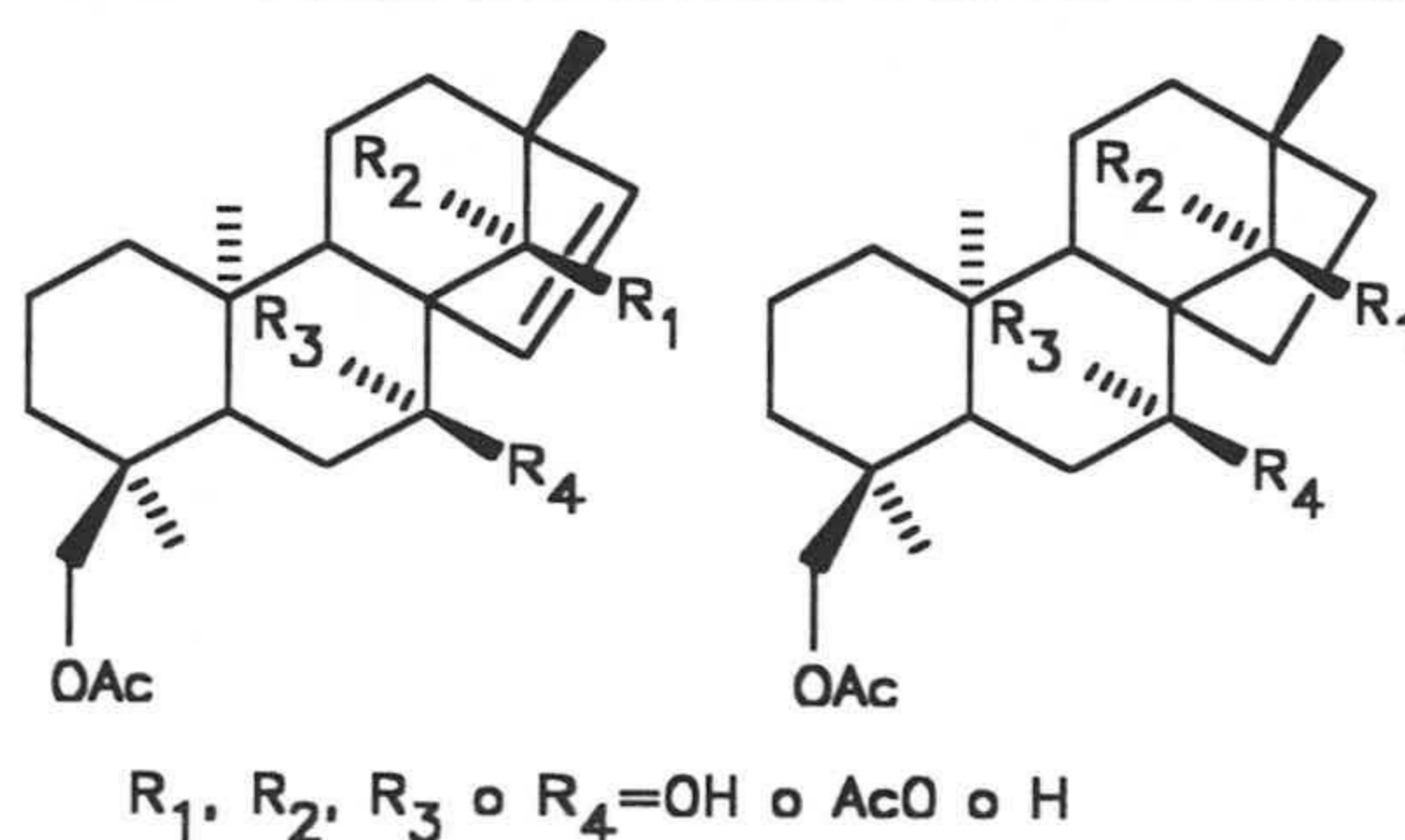
Figura I.3. Esqueletos de beyerenos y beyeranos funcionalizados en C-14.

En el esqueleto beyeránico con hidroxilo *endo*, se observa un efecto  $\alpha$  pequeño, grandes efectos  $\gamma$ -gauche sobre C-9 y C-12 (mayor en C-9 que en C-12) y efectos  $\gamma$ -anti sobre C-15 y C-16 indicando todo ello que el anillo C está en cierto modo deformado. Si el OH es *exo*, el efecto  $\alpha$  es mayor, los efectos  $\gamma$ -gauche sobre

C-15 y C-16 son apantallantes y similares y los  $\gamma$ -anti sobre C-9 y C-12 son también apantallantes por haber interacciones 1,3-diaxiales entre hidrógenos lo que parece indicar que el OH de C-14 ecuatorial no deforma el anillo.

En el esqueleto beyerénico con OH *endo* se mantiene el bajo efecto  $\alpha$  pero los efectos  $\gamma$ -gauche sobre C-9 y C-12 son similares, posiblemente porque el acortamiento del enlace C-15/C-16 influye en la conformación del ciclo C. Si el OH es 14-*exo*, aparecen efectos que podemos considerar normales salvo los bajos efectos  $\gamma$ -anti sobre C-9 y C-12 a pesar de mantenerse las interacciones 1,3-diaxiales entre protones lo cual confirma que este efecto depende además de características estructurales.

Aunque para el estudio que se realiza en esta Memoria tiene menos interés, en el trabajo que estamos considerando se analizaron también los efectos producidos por grupos hidroxilos o acetoxilos en C-7 y C-14 simultáneamente.



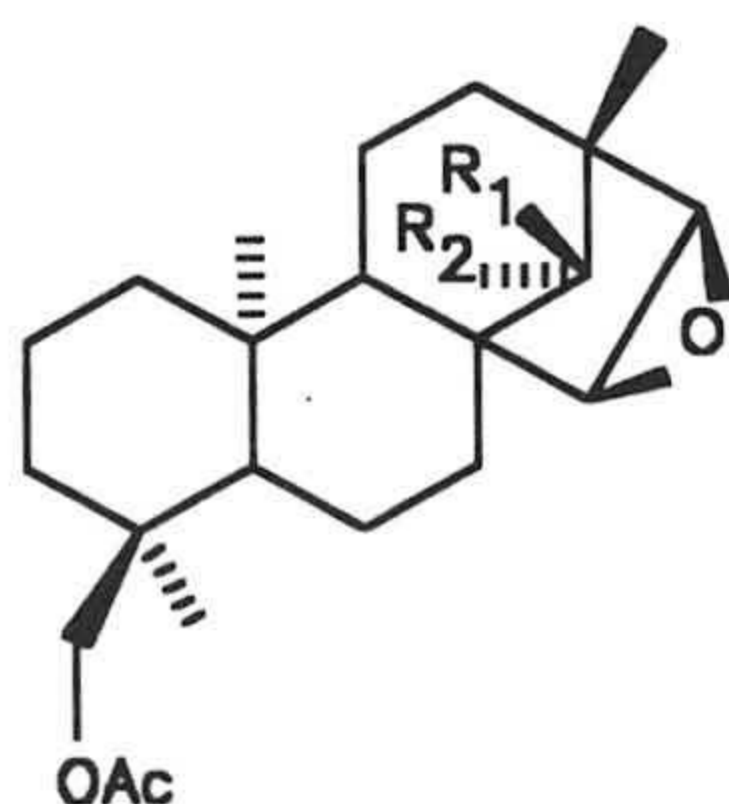
**Figura I.4.** Esqueletos de beyerenos y beyeranos con función en C-7 y C-14

Particularmente se estudiaron los curiosos efectos sin-diaxiales y sin-diecuatoriales que se dan, siendo estos en realidad un reflejo de la interacción



dipolo-dipolo, predominando sobre la de Van der Waals, que da origen normalmente a los efectos  $\gamma$  apantallantes.

Además en este trabajo se analiza el efecto de un epóxido entre C-15/C-16 de un beyerano con hidroxilación en C-14 y se compara con los datos descritos para *exo*-epoxi de sistemas biciclo[2.2.1]heptánicos.



**Figura I.5.** Epoxibeyerano con hidroxilo en C-14 con disposición *ent-14 $\alpha$*  o *ent-14 $\beta$* .

Se deduce de este estudio que los efectos  $\alpha$  para C-15 y C-16 son similares entre sí y mayores que los descritos para los sistemas biciclo[2.2.1]heptánicos mientras que los efectos  $\beta$  sobre C-8 y C-13 son pequeños. Por último los efectos  $\gamma$ -gauche sobre C-7 y C-14 dependen mucho de la orientación de los OH que hay sobre ellos y los  $\gamma$ -anti sobre C-9 y C-12 son apantallantes pero de valores muy distintos.

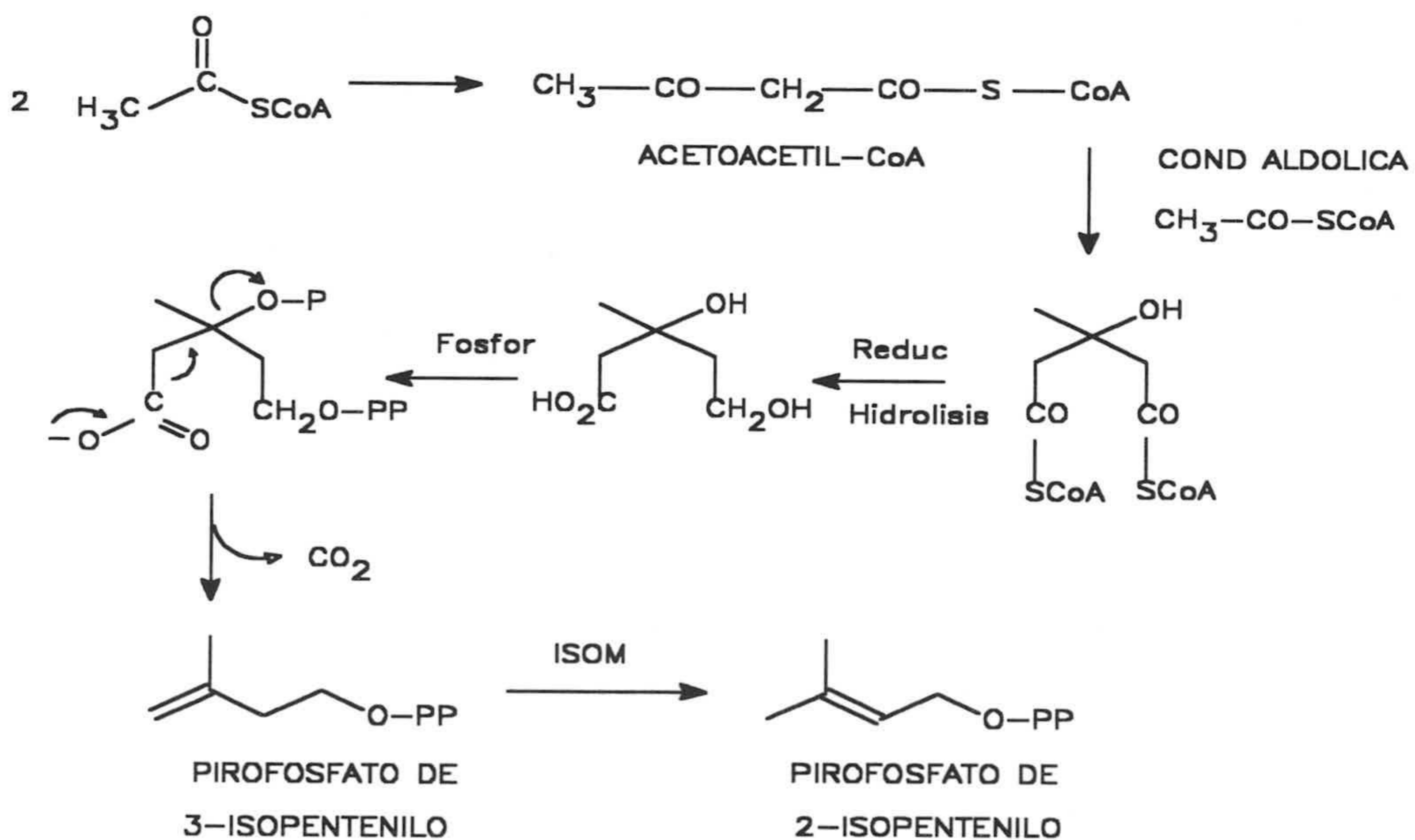
Para finalizar este extenso estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN sobre estos diterpenos tetracíclicos, se aborda el análisis del efecto de un grupo ceto sobre C-14, comprobándose un cierto paralelismo de los resultados con los previamente indicados por los correspondientes oxo-biciclo[3.2.1]octanos (Sthoters, 1975).



## I.4. BIOGÉNESIS DE LOS DITERPENOS.

Los terpenos son moléculas orgánicas relativamente pequeñas, con una inmensa diversidad de estructuras. Se conocen miles de terpenos diferentes; algunos son hidrocarburos, otros contienen oxígeno, algunos son moléculas de cadena abierta, aunque la mayoría son cíclicos.

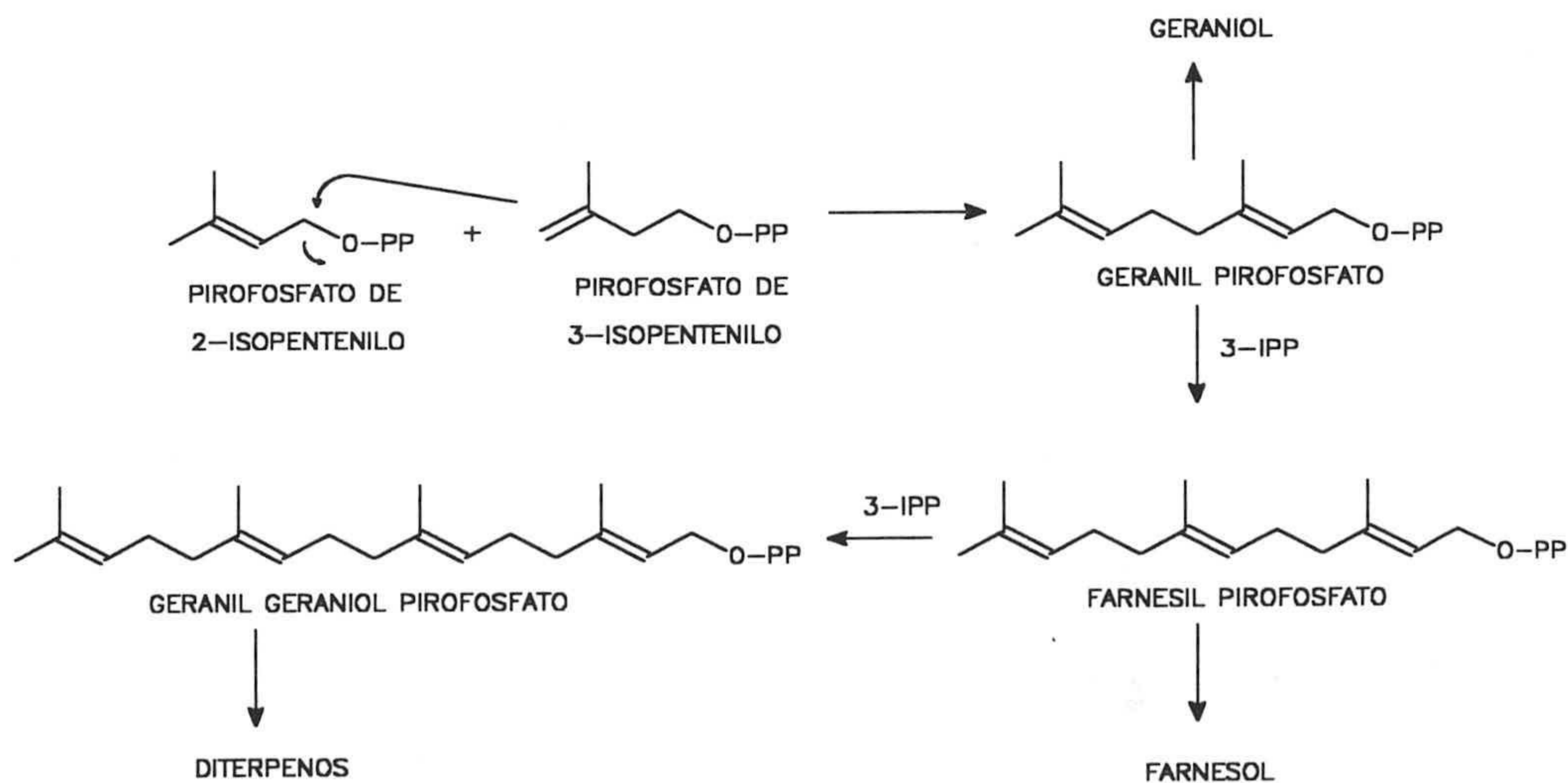
Todos los terpenos están relacionados, independientemente de sus aparentes diferencias estructurales. Conforme a la regla del isopreno propuesto por Ruzicka (**Ruzicka, 1959**), los terpenos pueden considerarse provenientes de uniones cabeza-cola de unidades simples de cinco carbonos del isopreno (2-metil-1,3-butadieno). Los terpenos se clasifican según el número de unidades de isopreno que contengan en: Mono (10 carbonos), sesqui (15 carbonos), di (20 carbonos), sester (25 carbonos), tri (30 carbonos) y tetraterpenos (40 carbonos).



*Figura I.6. Biosíntesis de los precursores biológicos de los terpenos: el pirofosfato de 3-isopentenilo y el pirofosfato de 2-isopentenilo.*

La biosíntesis de los compuestos terpénicos, se inicia con la formación del ácido mevalónico por condensación de tres unidades de acetilCoA (Nakanishi, 1974). Posteriormente ocurre una activación por fosforilación y descarboxilación de dicho ácido mevalónico.

El desplazamiento del grupo pirofosfato del pirofosfato de 2-isopentenilo por el doble enlace nucleófilo del pirofosfato de 3-isopentenilo da lugar, tras la pérdida de un protón del intermedio de reacción carbocatiónico, al monoterpeno lineal fundamental, denominado geranil pirofosfato. Este monoterpeno lineal, dependiendo de la acción de la enzima a que se ve sometido, es capaz de generar los más diversos esqueletos con diez carbonos, llamados monoterpenos, (limoneno, mentol, cineol etc.) (Devon, 1972).

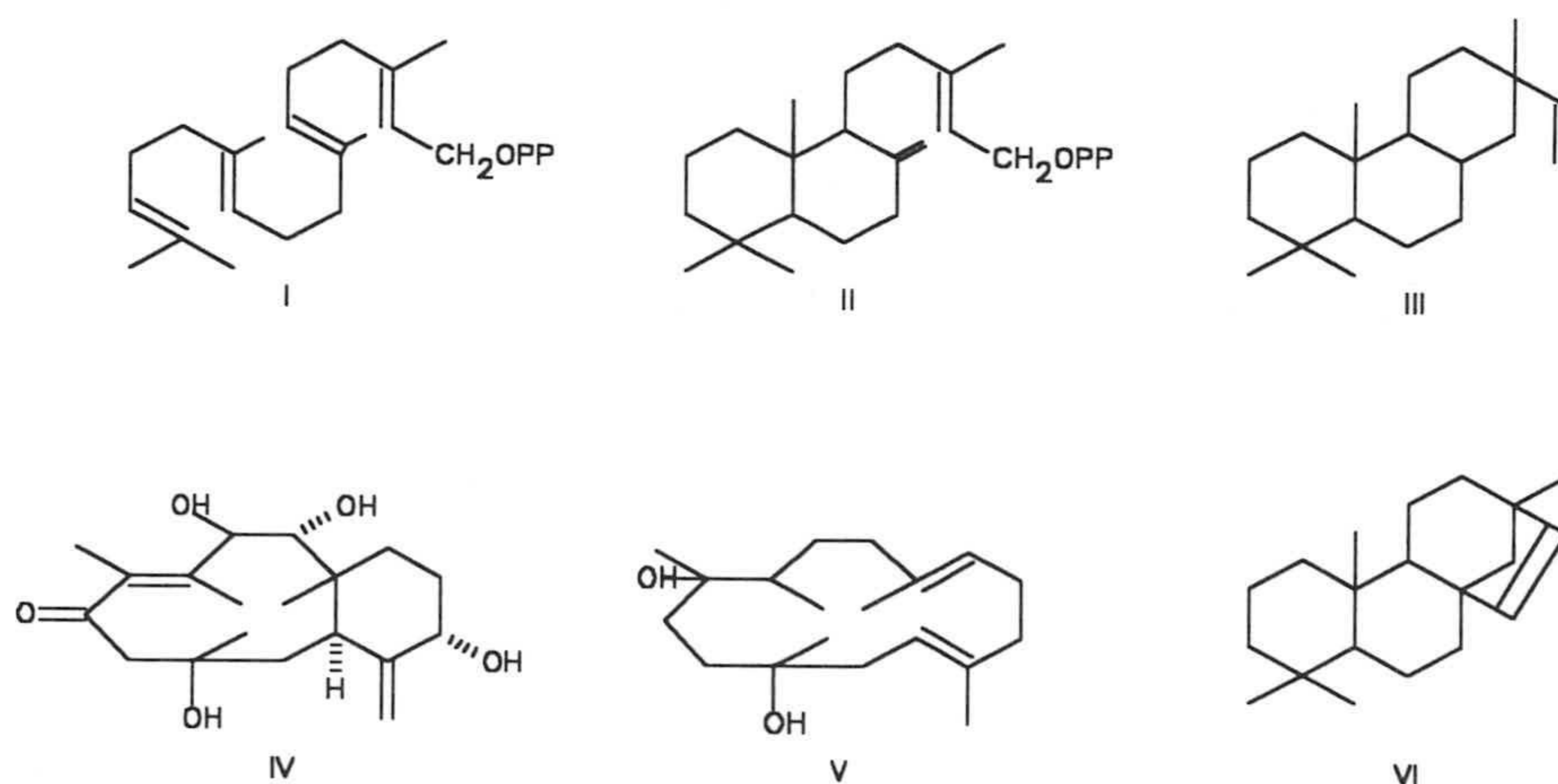


**Figura I.7.** Rutas biogénicas hacia mono, sesqui y diterpenos a partir de sus precursores naturales (pirofosfato de 2-isopentenilo y pirofosfato de 3-isopentenilo).



Si al geranil pirofosfato se le incorpora una nueva unidad isoprénica en forma de pirofosfato de 3-isopentenilo por mediación de la geranil transferasa, se obtiene el farnesil pirofosfato, el cual da origen a una enorme gama de productos con quince carbonos, llamados sesquiterpenos (germacranos, eudesmanos, cariofilanos, cadinanos, etc.).

La reacción del farnesil pirofosfato con una nueva molécula de pirofosfato de 3-isopentenilo, da lugar al geranil geraniol pirofosfato, el cual se supone el precursor de todos los elementos diterpénicos, (kauranos, beyeranos, atisanos, etc.)



**Figura 1.8.** Esquema representativo del precursor natural de diterpenos (geranyl geraniol pirofosfato) así como de diferentes estructuras diterpénicas originadas a partir de él.

Los diterpenos presentan diferentes esqueletos y grupos funcionales muy variados que proporcionan una abundante fuente de especulaciones biogénicas. El gran avance experimentado por las técnicas espectroscópicas (particularmente la resonancia magnética nuclear y su aplicación al estudio de los

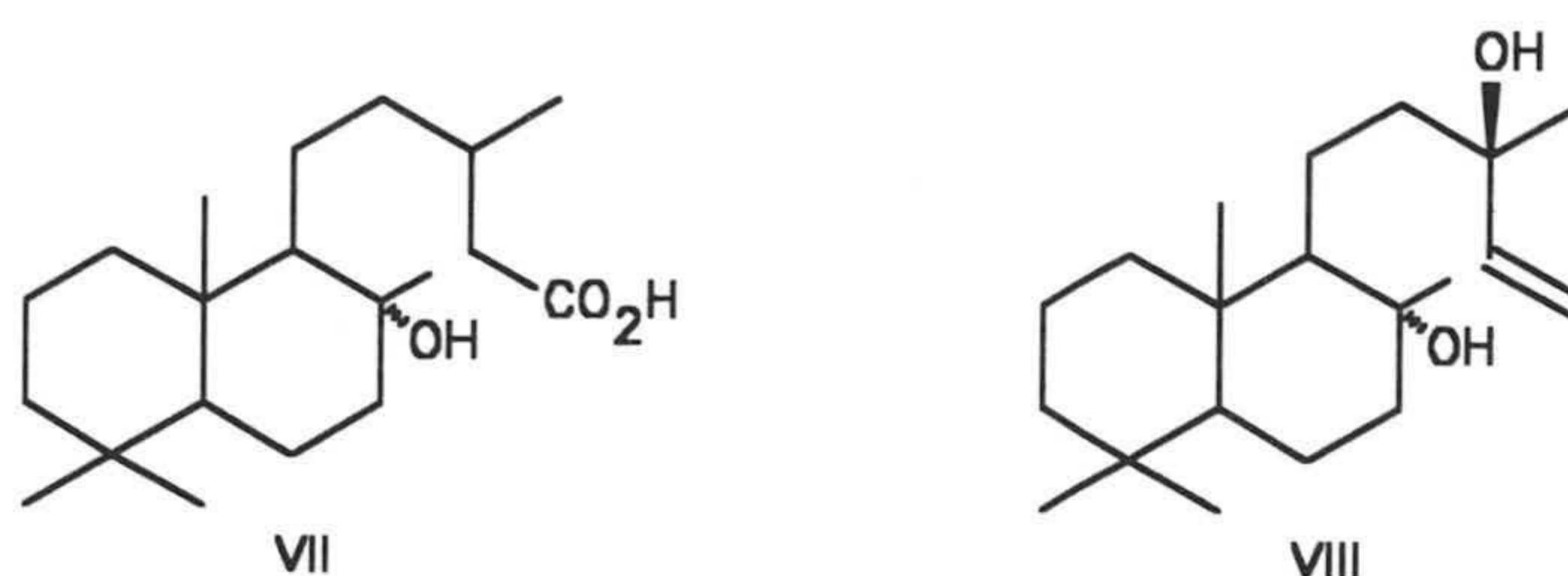


productos naturales) ha permitido el conocimiento de gran número de diterpenos con el consiguiente interés en cuanto a los refinados detalles sobre las secuencias biogénicas.

La aplicación de la regla del isopreno de Ruzicka a las sustancias diterpénicas, supone la racionalización de la mayor parte de los tipos estructurales, como consecuencia de la ciclación de un precursor como el pirofosfato de geranil geraniol (I). El modo más frecuente de ciclación se inicia por protonación de un doble enlace y esto conlleva la formación de derivados de perhidronaftaleno (II) y perhidrofenantreno (III). Este modo de ciclación es característica de los terpenos mayores, de los triterpenos y de los esteroides. Hay un modo alternativo de ciclación en el cual el pirofosfato terminal actúa como grupo saliente y ataca al doble enlace terminal de la otra cadena C<sub>20</sub>, esto conduce a compuestos macrocíclicos (taxano (IV), verticillol (V), etc.).

Inicialmente el geranil geraniol pirofosfato (I) cicla para formar un biciclo labdadienol pirofosfato (II). Inmediatamente aparece una primera característica de las sustancias diterpenoides, esto es, la formación de uniones normales y antipodales entre anillos. Por ejemplo, en *Agathis australis* se han encontrado compuestos con esqueletos kaurénicos con el metilo sobre C-10 con disposición  $\alpha$  (*ent*-kaurenos) (VI), así como compuestos que poseen la esteroquímica normal de los esteroides, o sea el metilo de C-10 con disposición  $\beta$ . La esteroquímica relativa de las sustancias diterpenoides en los carbonos 5, 8, 9 y 10 se deriva de la adición concertada *trans-anti-trans* de los dobles enlaces del *todo**trans* geranil geraniol pirofosfato acíclico cuando se pliega en la conformación más estable, todo silla. La subsiguiente modificación del labdadienol pirofosfato (II) puede conducir por otra parte a los compuestos relacionados con el ácido labdanólico (VII) y otros compuestos de la serie del esclareol (VIII).





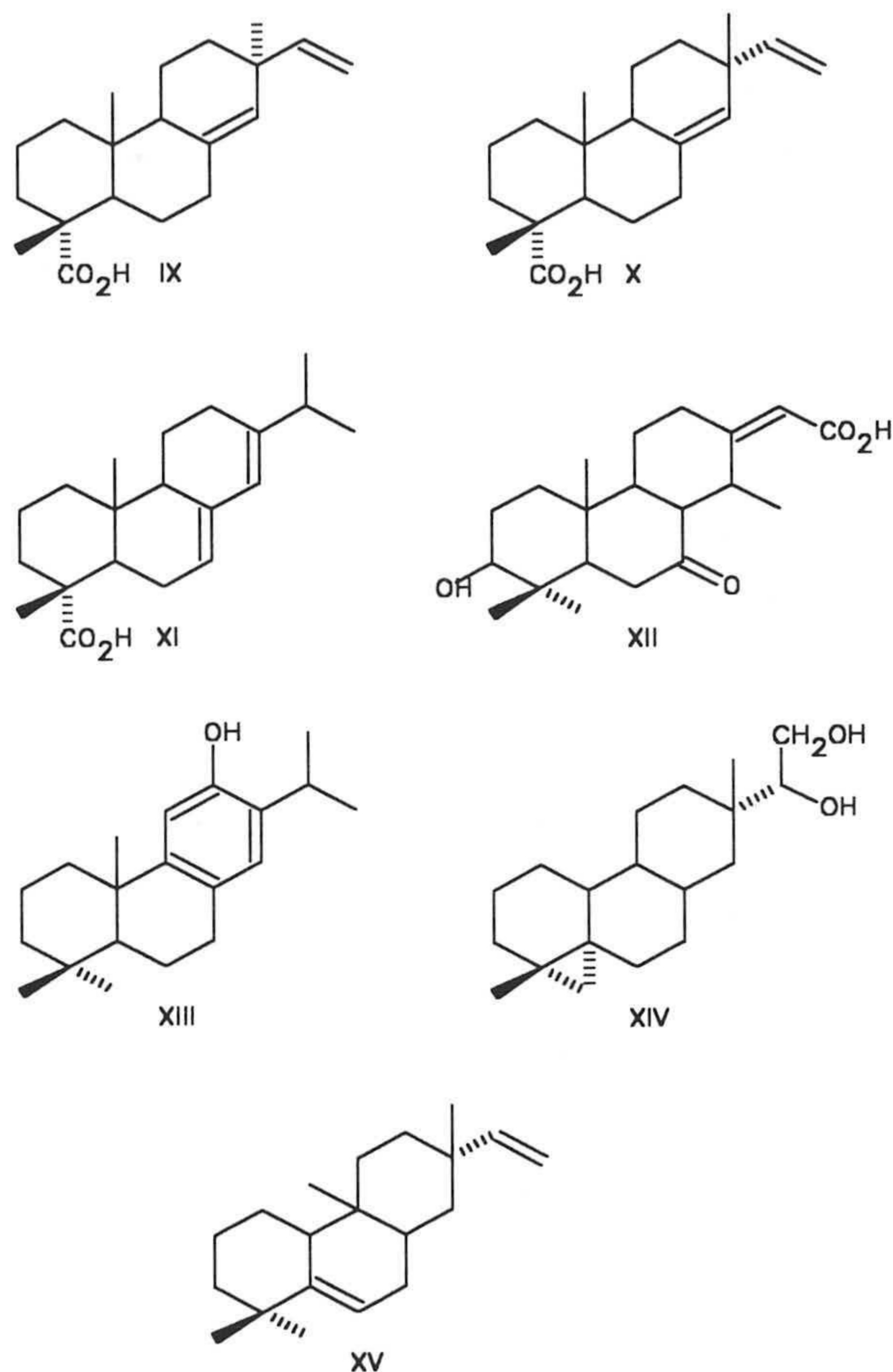
**Figura I.9.** *Ácido labdanóico y esclareol, derivados biogénicos del labdadienol pirofosfato.*

La fase siguiente de la biogénesis diterpenoide, supone que el pirofosfato actúa como grupo saliente generándose los pimaradienos tricíclicos. En esta serie de productos aparece la posibilidad de epímeros en el carbono de la posición 13, por ejemplo, en los ácidos pimárico (IX) y sandaracopimárico (X).

La migración del metilo de C-13, puede conducir a los diterpenos abietadieno (XI) o casaino (XII) y la aromatización de los diterpenos abietadiénicos, nos lleva a compuestos del tipo del ferruginol (XIII). Un modo alternativo de ciclación, que supone un tipo "frieo" de reagrupamiento (migración de un grupo metilo de C-10 a C-9 y menos comunmente de un segundo grupo metilo de C-4 a C-5) nos puede llevar a diterpenos del grupo del rosano como el eritroxidiol (XIV) y rimuano (XV).

Los diterpenos tetracíclicos han supuesto un campo muy rentable para la especulación y como los esqueletos están íntimamente relacionados, esto sugiere una ruta biosintética común. Se han propuesto un gran número de esquemas para esta vía, estos esquemas deben acomodarse a varios hechos. Gran número de estos compuestos carecen de función oxigenada en C-3, a diferencia de los triterpenos tetracíclicos y los esteroides. En segundo lugar, la fusión antipodal de los anillos A y B está muy extendida e indica que existe una relación *trans* entre el sustituyente

angular de C-10 y el átomo de hidrógeno de C-9. En tercer lugar, se presentan los sistemas biciclo-[3.2.1]-octano para los ciclos C y D.

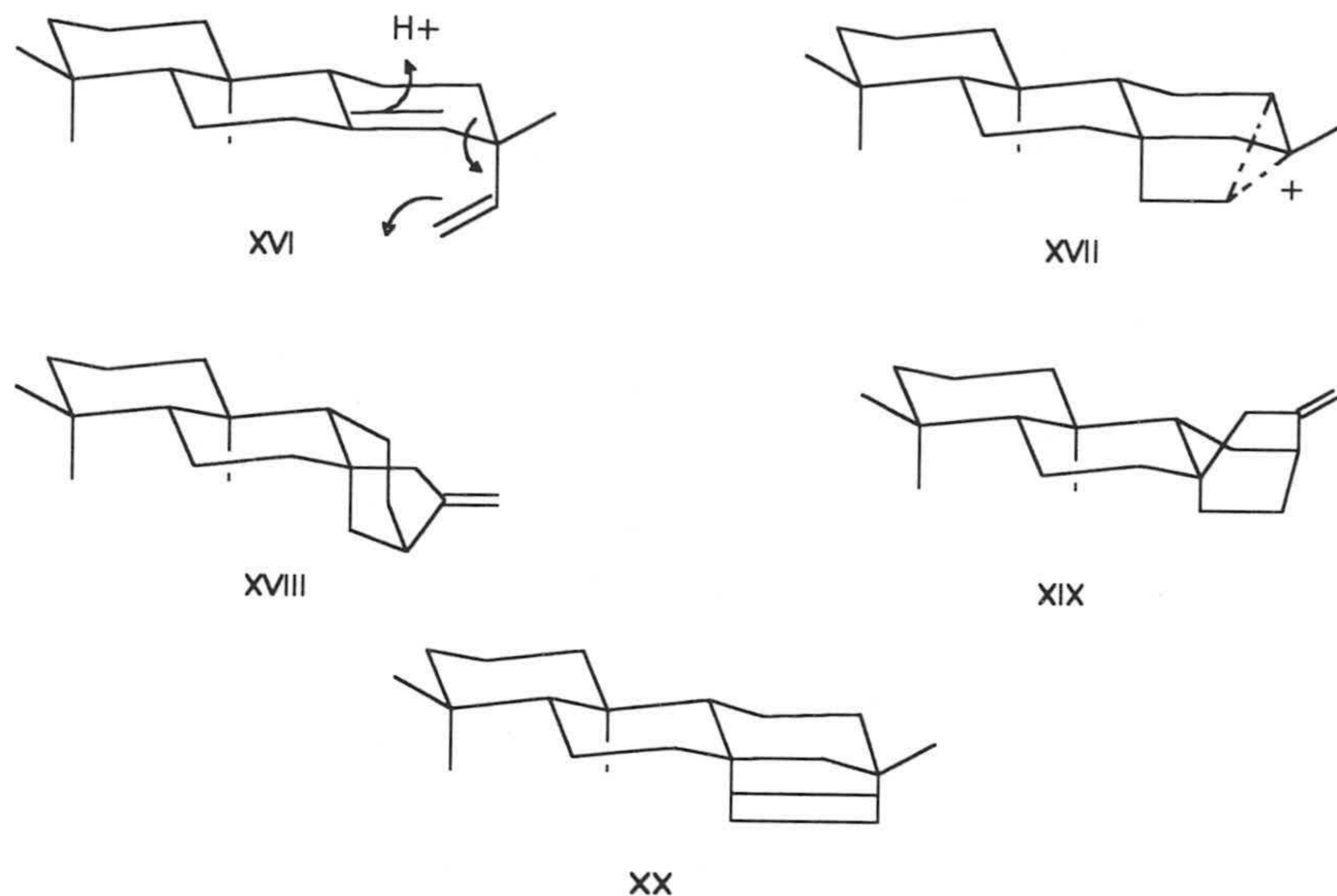


**Figura I.10.** Esquema representativo de diterpenos tricíclicos, surgidos todos ellos a partir de una ruta biogénica común.

En 1955 Wenkert (Wenkert, 1955) sugirió que los diterpenos tetracíclicos debieron surgir a través de la ciclación de pimaradienos orientados adecuadamente (XVI) involucrando un ión carbonio no clásico (XVII) que puede



entonces dar lugar a una gran variedad de rutas conducentes a compuestos que poseen esqueletos de filocladeno y kaureno (XVIII), atiseno (XIX) o beyereno (XX).

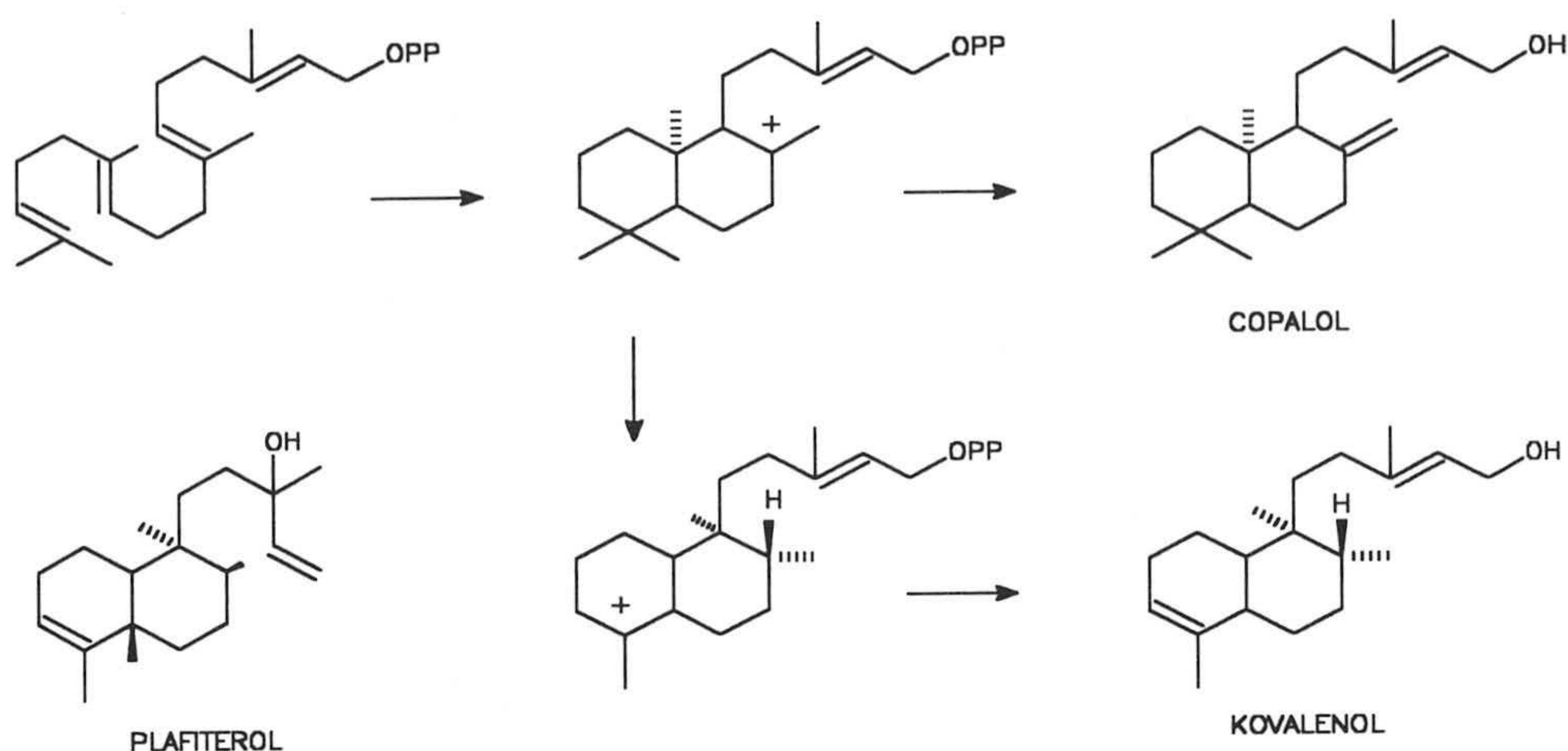


**Figura I.11.** Ruta biogénica propuesta por Wenkert en el año 1955 para la obtención de los diterpenos tetracíclicos a partir de un esqueleto común de pimaradieno.

A continuación nos centramos en los diferentes tipos de diterpenos:

### 1) Labdanos, clerodanos, pimaranos y rosanos.

Como ya se ha dicho, la primera etapa de la biogénesis de los tipos más comunes de diterpenos es una biciclación iniciada por la protonación del geranil geranil pirofosfato dando el labdano básico o bien el núcleo de *ent*-labdano (Hanson, 1971).

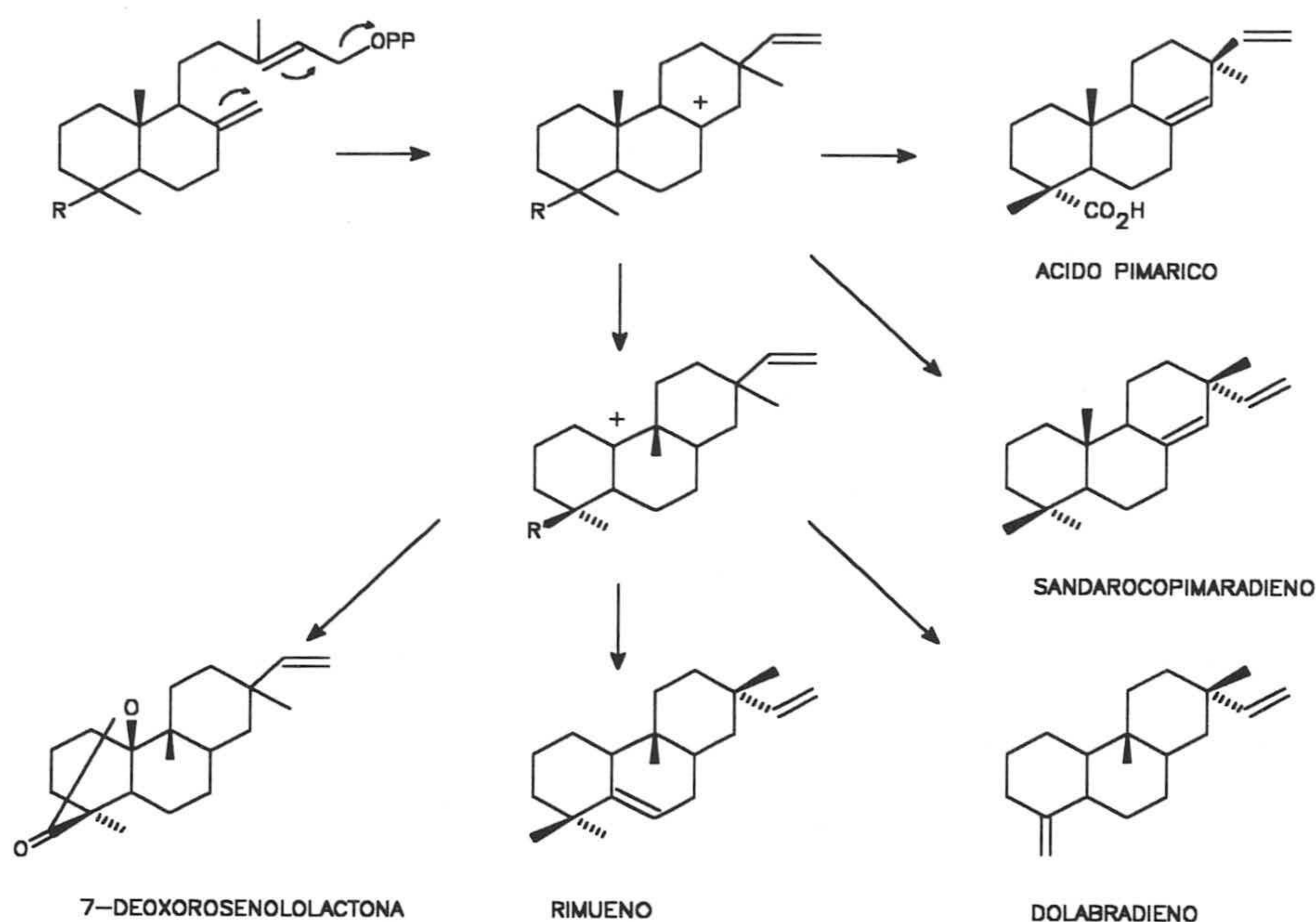


**Figura I.12.** Biogénesis de diterpenos bicíclicos.

Un reagrupamiento en cuatro etapas, con desplazamientos secuenciales de hidruro y metilo dan lugar a los clerodanos (por ejemplo kolavenol). El descubrimiento de algunos diterpenos bicíclicos que tienen estructuras de *cis* decalina (por ejemplo, plañiterol) indica que pueden tener lugar reagrupamientos "frieo" *sin*. Un hecho característico de la estructura de los diterpenos es que se presenta una amplia gama de productos en las dos series enantioméricas.

Se ha demostrado que el copalil pirofosfato constituye un nexo de unión en la biosíntesis de los diterpenos tricíclicos y tetracíclicos (Schechter, 1969), (Hanson, 1971), (Fall, 1971). Parece por tanto, probable que el  $\Delta^{8(20),13}$ -labdadienil pirofosfato es el precursor de los correspondientes diterpenos enantioméricos.





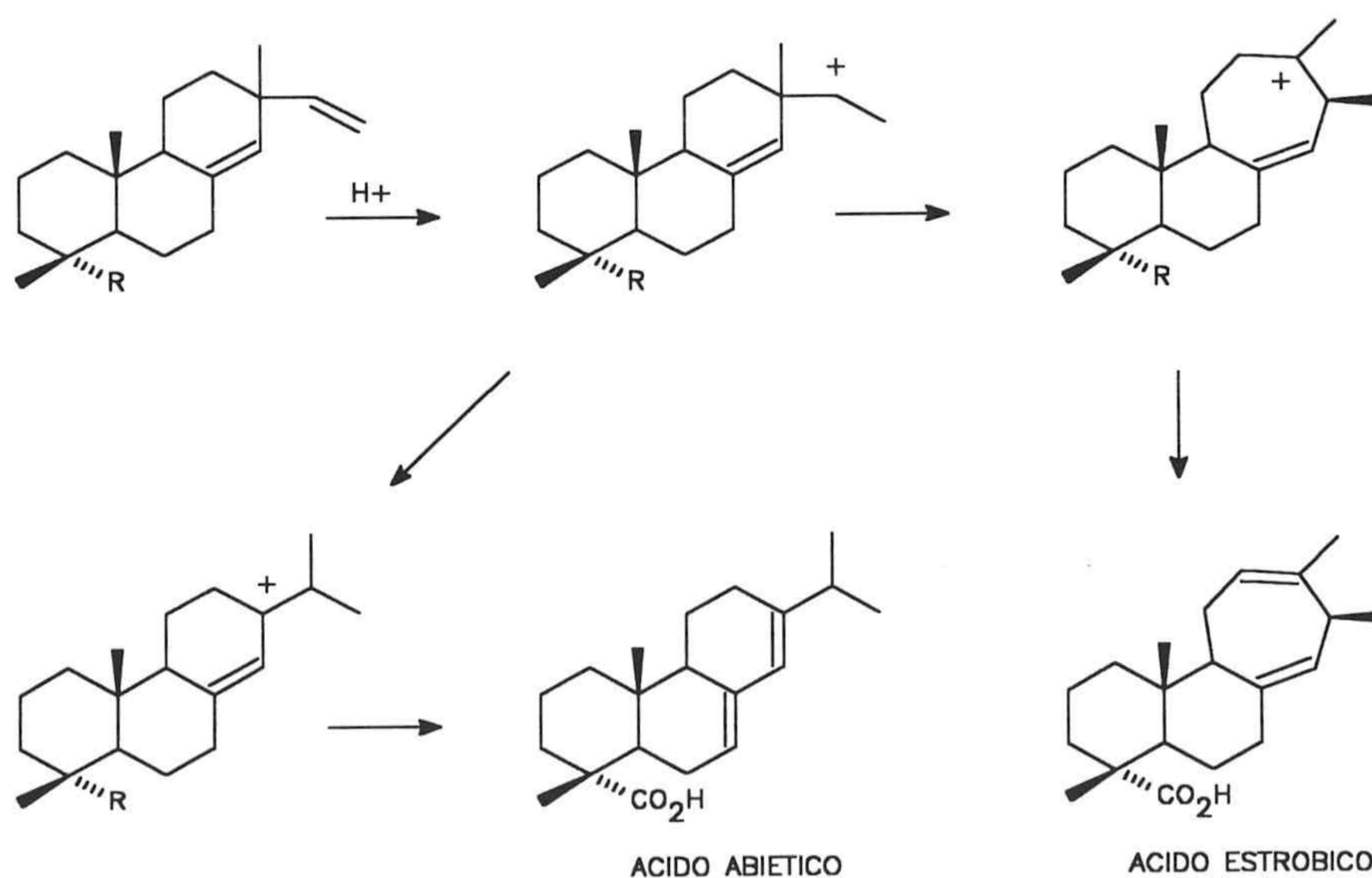
**Figura I.13.** *Biogénesis de diterpenos tricíclicos.*

Aparte de la existencia de las dos series enantioméricas de estos diterpenos tricíclicos, hay una mayor diversidad estereoquímica que resulta de la ciclación de dos posibles copalil pirofosfatos (dados en esta y en la anterior figura). Así se pueden obtener los estereoisómeros epímeros en el nuevo carbono cuaternario de C-13, por ejemplo, el ácido pimárico y sandarocopimaradieno. La existencia de las rosano lactonas (por ejemplo, 7-deoxorosenololactona) plantea la pregunta de si un intermedio carbonio se neutraliza por lactonización inmediatamente seguida de desplazamiento de un grupo metilo de C-10 a C-9. Obviamente la oscilación del grupo metilo tiene que preceder a la ciclación. Una alternativa a la vía de combinación de ciclación-reagrupamiento-lactonización es la hidratación del intermedio catiónico en posición 10, ocurriendo después la oxidación y la lactonización.

Se han llevado a cabo múltiples investigaciones sobre la ciclación del labdadienol, manool y compuestos relacionados con los pimaradienos y los rosadienos mediante tratamiento en medio ácido (Dolby, 1965), (Edwards, 1968), (Wenkert, 1968), (McCreadie, 1971-1), (Hall, 1972), (Connolly, 1966-2), (Herz, 1965), (Apsimpson, 1969), (Hancock, 1973), (McCreadie, 1971-2).

## 2) Abietanos, Estrobano y Cleistantano.

Los miembros de esta pequeña familia de diterpenos tricíclicos, tienen en común una ostensible relación biogenética con los pimaradienos. Esta relación se suele dar en los esquemas biogenéticos usuales, como protonación de un pimaradieno precursor adecuado, seguida del reagrupamiento de un sustituyente (metilo o vinilo) de la posición del C-13 cuaternario.

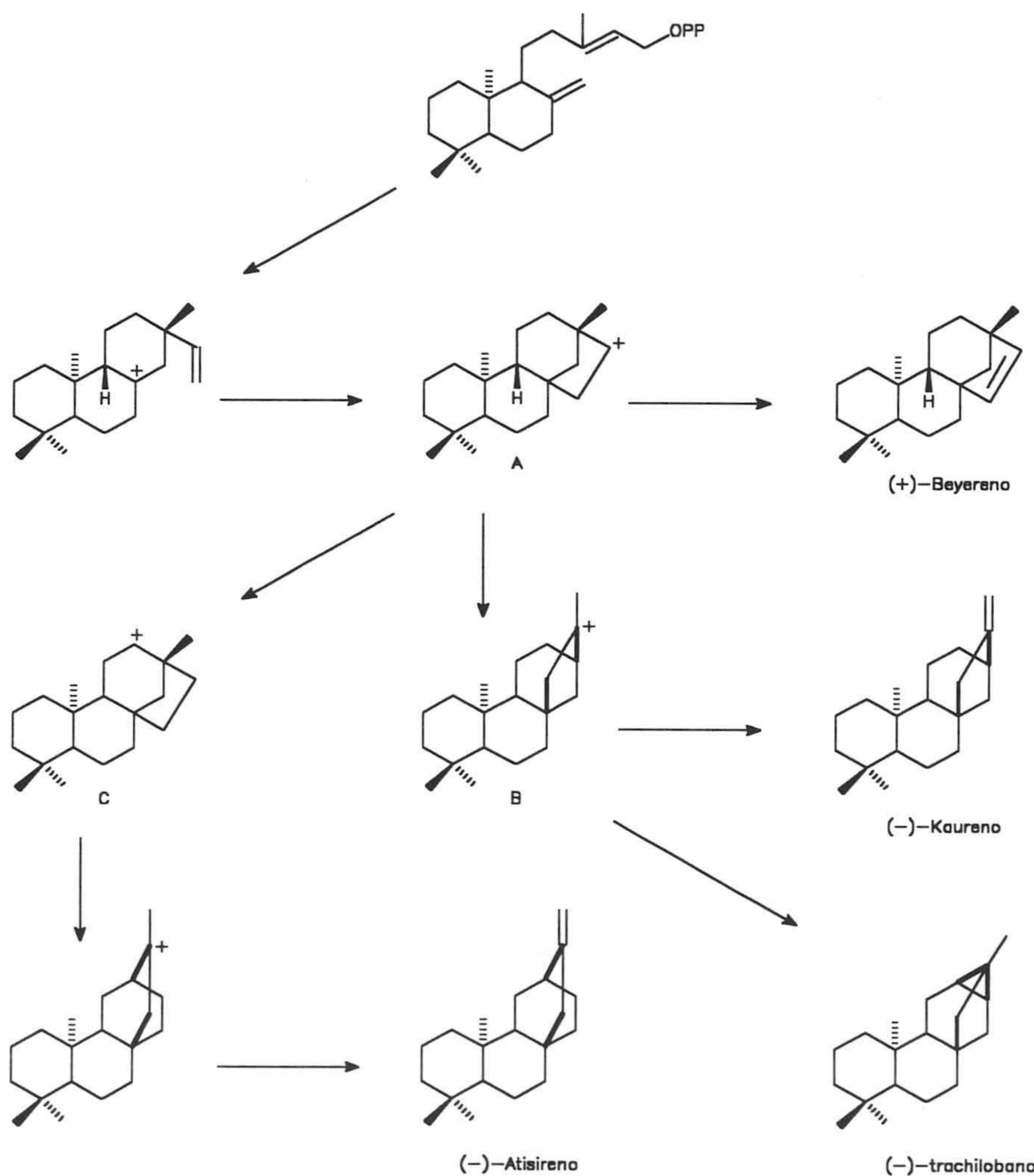


**Figura I.14.** Obtención de diterpenos tricíclicos tipo abietano, estrobano y cleistantano a partir de su precursor biogenético común, pimaradieno.



### 3) Beyeranos, Kauranos, Atisanos y Trachilobanos.

Las relaciones biogénicas entre los miembros de este complejo grupo de diterpenos tetra y pentacarbocíclicos fueron reconocidos en primer lugar por Wenkert (Wenkert, 1955).



**Figura I.15.** Obtención de diterpenos tipo beyerano, kaurano, atisireno o trachilobano a partir de su precursor común como es el copalil pirofosfato.

El esquema biogenético empieza por la ciclación del copalil pirofosfato hacia el pimarenil catión, que después cicla con ayuda del doble enlace que queda en el grupo vinílico para formar un intermedio **A**, el inmediato precursor del (+)-beyereno. Un reagrupamiento de Wagner-Meerwein da lugar al carbocatión terciario **B** que mediante eliminaciones 1,2 y 1,3 de hidrógeno nos lleva a (-)-kaureno y (-)-trachilobano, respectivamente (**Briggs, 1975**). La génesis de la parte de [2.2.2]octano del atiseno supone un desplazamiento de hidrógeno (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>), un reagrupamiento de Wagner-Meerwein y una eliminación. Los elementos de este esquema biogenético se basan en la coexistencia de estos diterpenos y en las investigaciones biosintéticas realizadas. Aunque muchas de estas estructuras estereoisoméricas se pueden generar similarmente a partir del epímero en C-13 del pimaneril pirofosfato, el único producto conocido de este tipo es el filocladeno (enantiómetro del (-)-kaureno con el puente de etano anti con el protón de C-9) y algunos de sus derivados.



## I.5. REACCIONES BIOMIMÉTICAS DE DITERPENOS TETRACÍCLICOS.

La gran mayoría de los diterpenos tetracíclicos naturales se encuentran en dos grandes grupos principales, en los que el grupo etilo que forma el puente para constituir el anillo D une el C-8 con las posiciones C-12 ó C-13. Dependiendo de la estereoquímica sobre C-9 y de la unión de C-17 a C-13 o C-16, se obtiene una gama de terpenos según el esquema biogénico de Wenkert (**Wenkert, 1955**).

Los reagrupamientos biomiméticos entre los ciclos C y D de diterpenos tetracíclicos han llamado la atención de diversos grupos de investigación desde la década de los setenta. En estos trabajos, se logró interrelacionar los diferentes esqueletos de diterpenos tetracíclicos, mediante la utilización de reacciones de solvolisis con diferentes reactivos.

Se citan a continuación diferentes autores que llevaron a cabo reacciones solvolíticas sobre diferentes tipos de esqueletos con el fin de tratar de comprobar rutas biomiméticas: (**Coates, 1969, 1971-1 y 1971-2**), (**Fairlie, 1969**), (**Appleton, 1970**), (**Laing, 1972**), (**Pegel, 1973**), (**McAlees, 1975-1 y 1975-2**), (**Campbell, 1975**) y (**McAlees, 1976**).

A la vista del esquema anterior (**Figura I.15**) se puede apreciar que existen dos carbocationes que son claves para la formación de los diferentes esqueletos diterpénicos. El carbocatión A (antes visto) ha sido obtenido por desaminación de 16-aminobeyeranos, descomposición de tosilhidrazonas de 16-cetobeyeranos y solvolisis de *ent*-16 $\alpha$ -tosiloxibeyeranos.



Para la obtención del carbocatión **C** se ha recurrido a la solvolisis de *ent*-12 $\alpha$ -tosiloxibeyeranos, los cuales en ácido acético sufren una transposición de Wagner-Meerwein y eliminación, originando casi exclusivamente, isoatisirenos.

Los resultados hasta ahora comprobados corresponden bien al esquema biogénico de Wenkert antes visto. El catión **A**, generado por medios químicos, evoluciona mediante reagrupamiento de Wagner-Meerwein a kaureno, y en ciertas condiciones, a trachilobano siempre a través de otro carbocatión **B**. El catión **C**, sin embargo, produce esqueletos atisirénicos en condiciones de solvolisis.

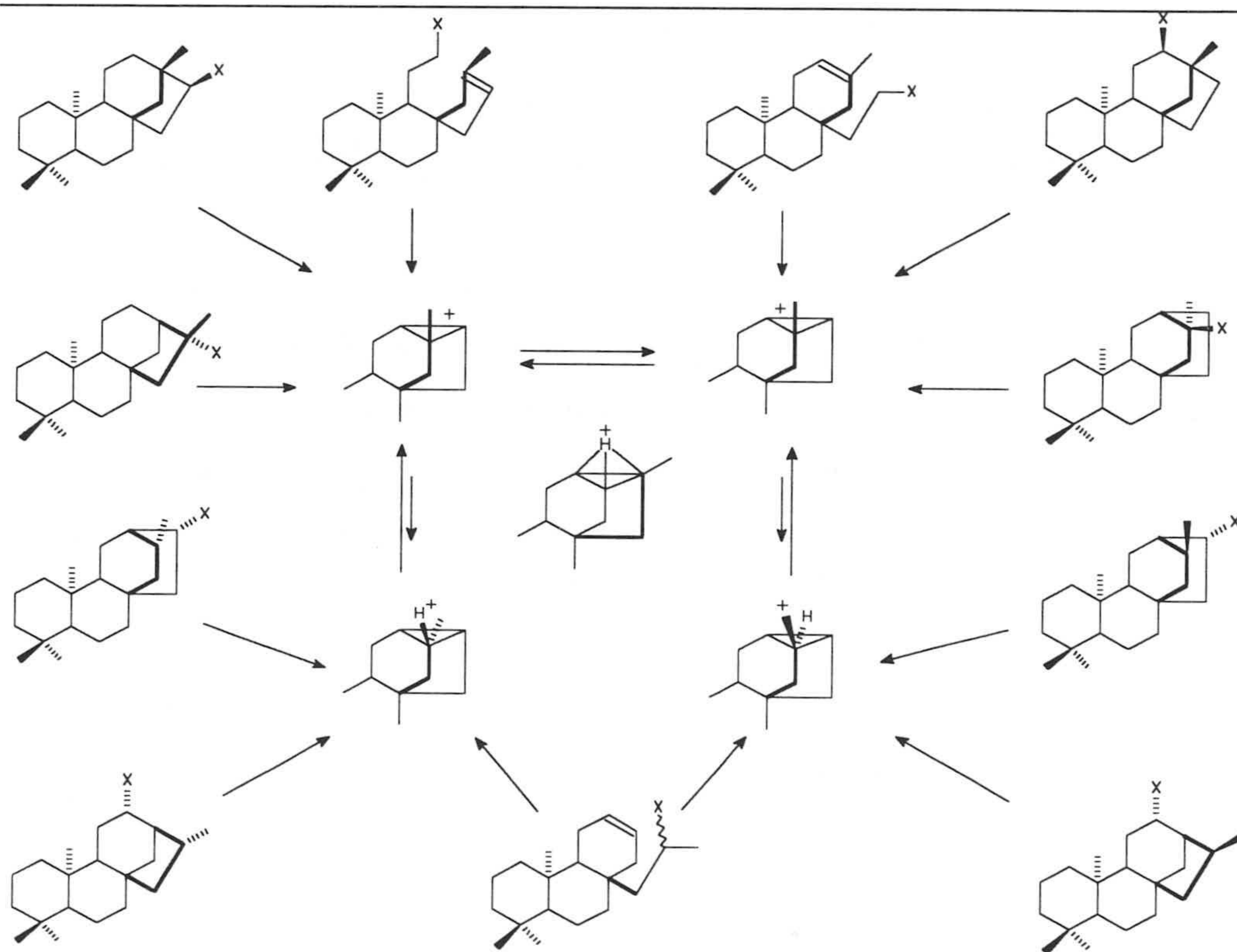
Es interesante destacar que no se observa desplazamiento de hidruro desde C-12 hasta C-16 en la forma en que se da en los sistemas nor-bornílicos (Olah, 1970) y *ent*-16 $\beta$ -tosiloxi-17-nor-beyerano (Appleton, 1968). La reacción de eliminación, en competencia, debe preponderar, debido posiblemente a una alta energía en el estado de transición necesario para el desplazamiento de hidruro y a que el metilo sobre C-13 disminuye la carga efectiva sobre C-12.

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

Las investigaciones expuestas y otras muy numerosas realizadas al respecto demuestran que se pueden mimetizar las rutas biogénicas para el anillo D de estos diterpenos pero les falta a estos procesos la especificidad lograda por vía biosintética controlada por enzimas.

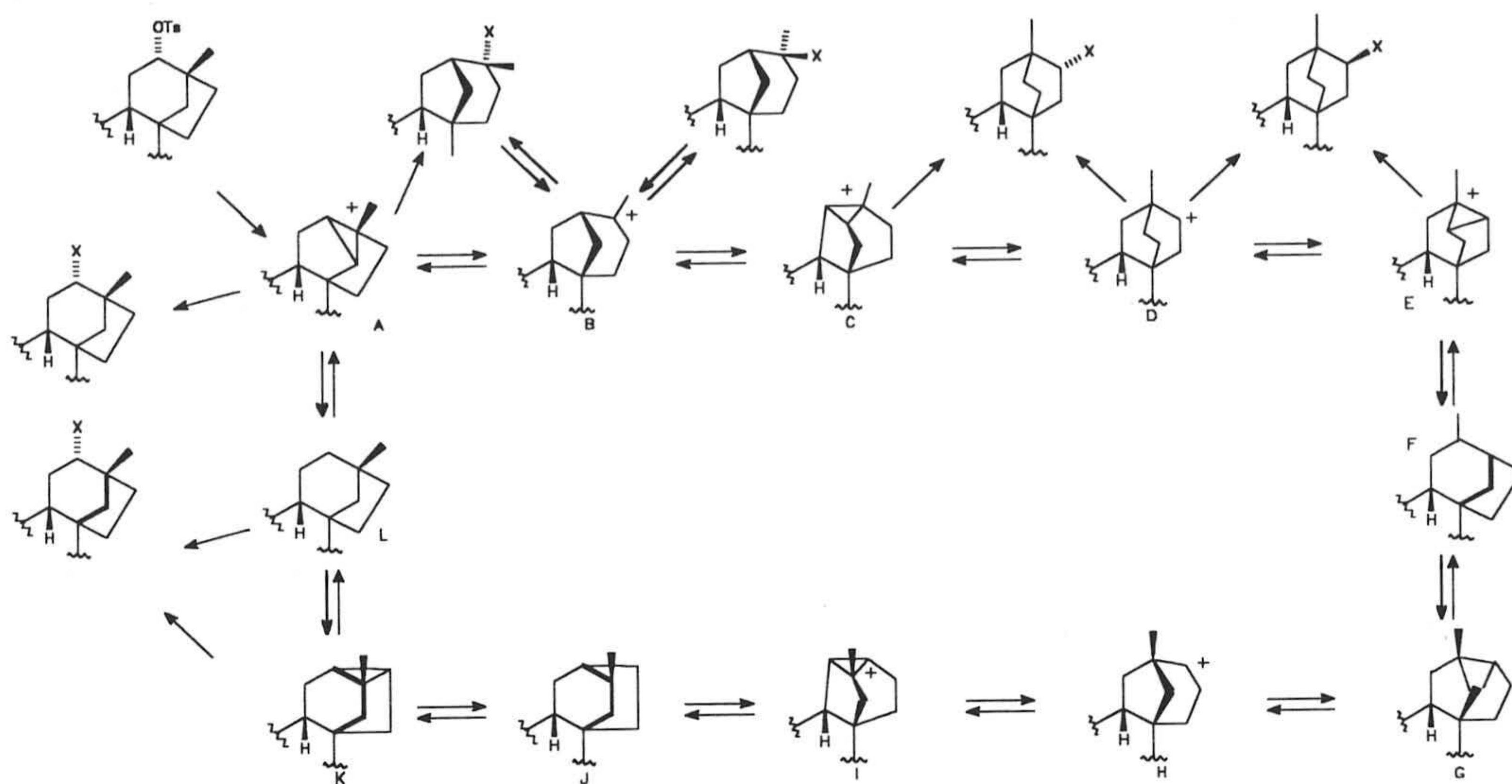


McAlees y McCrindle formularon un esquema general de reagrupamiento con cuatro carbocationes fundamentales e interrelacionados. En este esquema se encuentran formulados los carbocationes pero es evidente que habrá también una gama de carbocationes clásicos, como indican los propios autores, a través de los carbocationes.



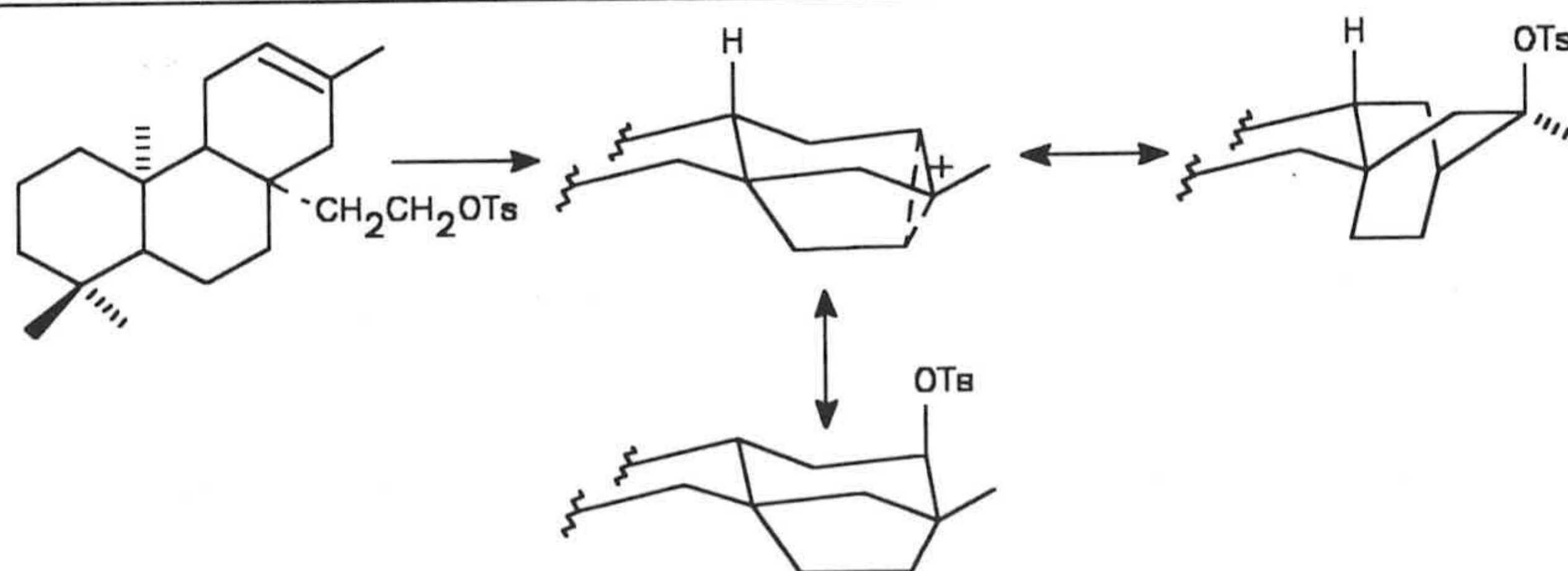
**Figura I.16.** Primer esquema de interconversión de diterpenos tetracíclicos propuesto por McAlees y McCrindle.

Como resultado global propusieron un excelente esquema general de las especies iónicas que pueden formarse a partir de derivados axiales y ecuatoriales en C-12 de sistemas beyeránicos.



**Figura I.17.** Esquema biosintético de interconversión de diterpenos tetracíclicos propuesto por McAlees y McCrindle en el año 1975.

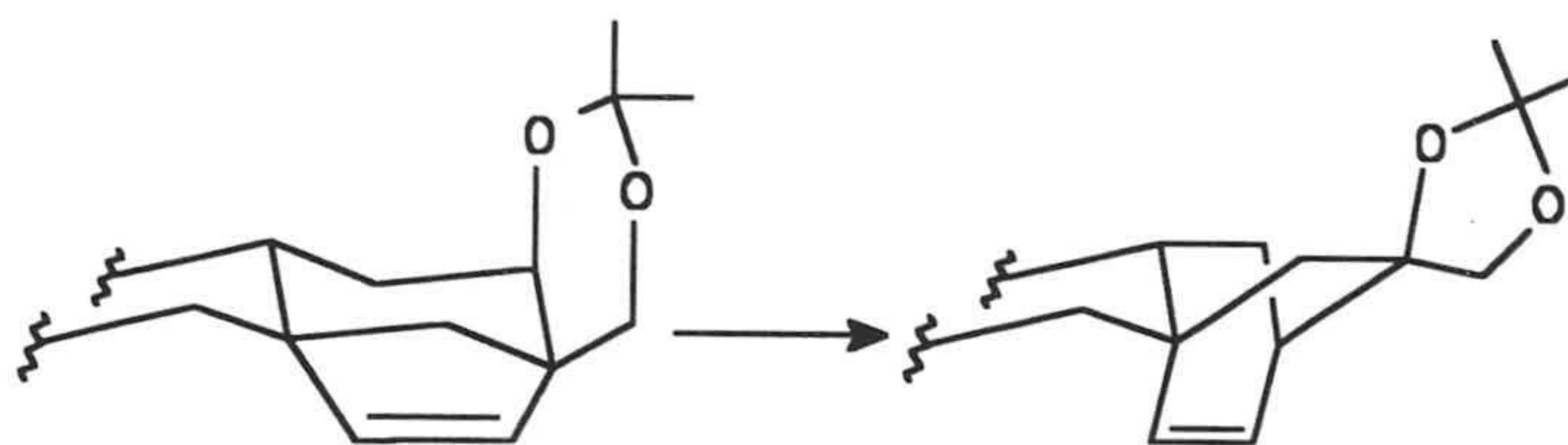
Coates y Bertrand estudiaron la conversión de *ent*-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano a *ent*-16(S)hidroxiatisano (Coates, 1971-1 y 2) a partir del carbocatión obtenido del tosilato acíclico deduciendo que se forma más rápidamente el sistema 16-aciloxiatisénico, pero en condiciones de mayor temperatura y tiempo, predomina el *ent*-12 $\alpha$ -aciloxibeyerano por lo que concluyen en que el sistema *ent*-beyerénico es más estable que el *ent*-atisénico.



**Figura I.18.** Formación de esqueletos de beyerano y atisano a partir de tosilatos acíclicos.



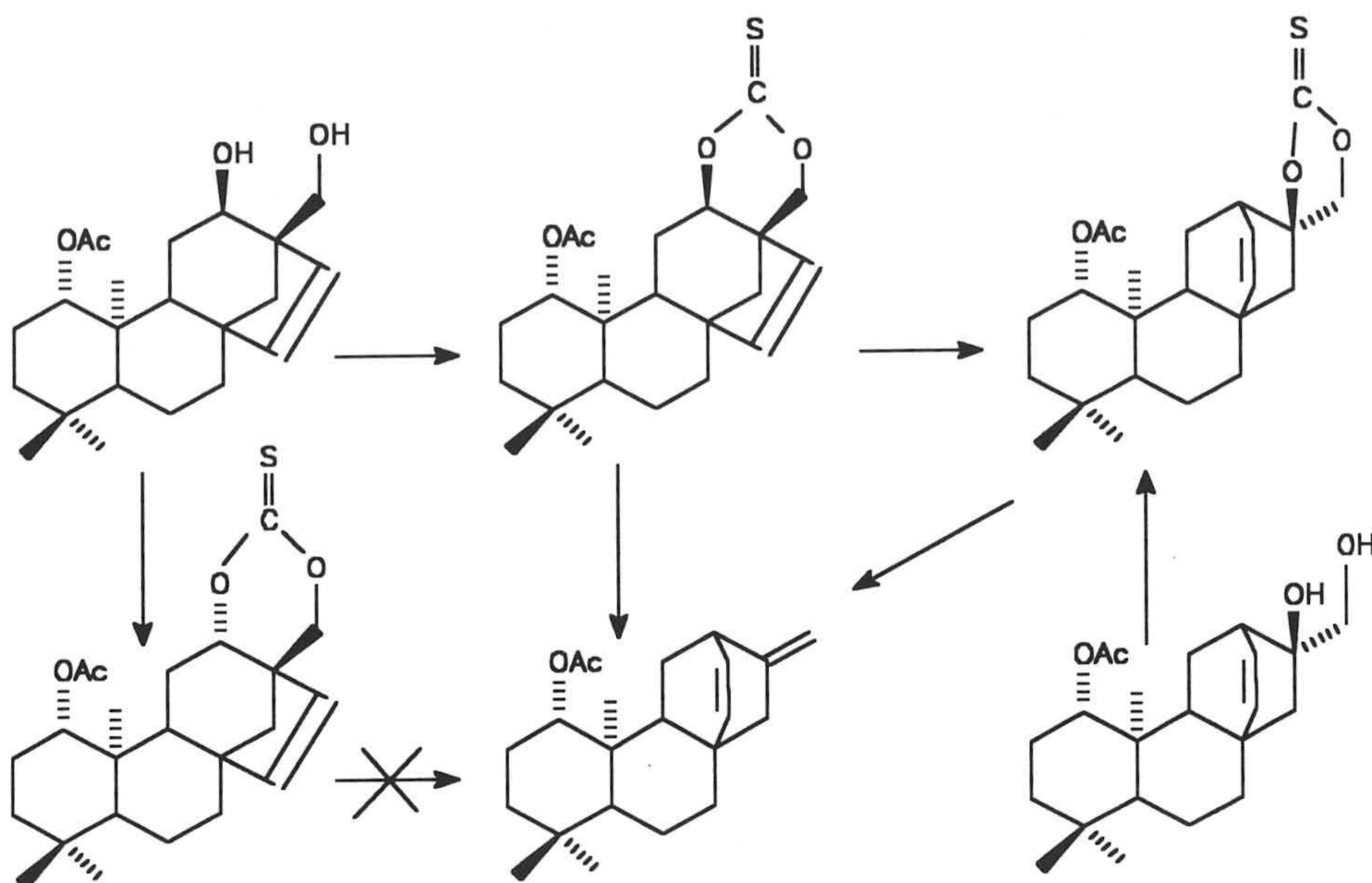
Sin embargo, en otros *ent*-beyerenos se ha demostrado que la conversión indicada en el esquema siguiente se da con bastante facilidad (Ayer, 1974) y puede que sea el curso biogenético de la formación de *ent*-atis-13-enos hidroxilados en C-16 y C-17, productos poco abundantes y que se aíslan del género *Sideritis*.



*Figura I.19. Posible ruta biogenética desde ent-beyerenos hasta ent-atisenos.*

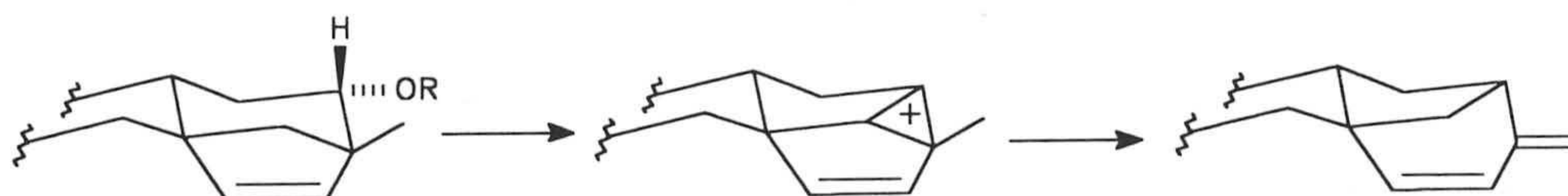
Siguiendo con esta línea de trabajo, se han realizado otras investigaciones en nuestros laboratorios con objeto de demostrar que la función *ent*-12 $\alpha$ -oxi es apropiada para la transformación biomimética de un sistema *ent*-beyerénico. Así se han estudiado reacciones de reagrupamiento de tiocarbonatos cíclicos de sistemas *ent*-beyer-15-énicos (G-Granados, 1982-1),

Se observa la formación de un mismo sistema *ent*-atis-13(14),16(17)-diénico a partir del tiocarbonato del compuesto *ent*-atisénico, o a partir del tiocarbonato de un *ent*-beyereno 12 $\alpha$ ,17-dihidroxiado, por reagrupamiento en este último de esqueleto y posterior eliminación del tiocarbonato con formación del doble enlace exocíclico. Además, para demostrar la concertación de esta última conversión se ha intentado la formación del dieno a partir del tiocarbonato del *ent*-17,12 $\beta$ -dihidroxi-beyereno, no apareciendo nada del mencionado dieno.



**Figura I.20.** Reacciones realizadas sobre tiocarbonatos de *ent*-beyerenos que conducen a los correspondientes esqueletos *ent*-atisénicos.

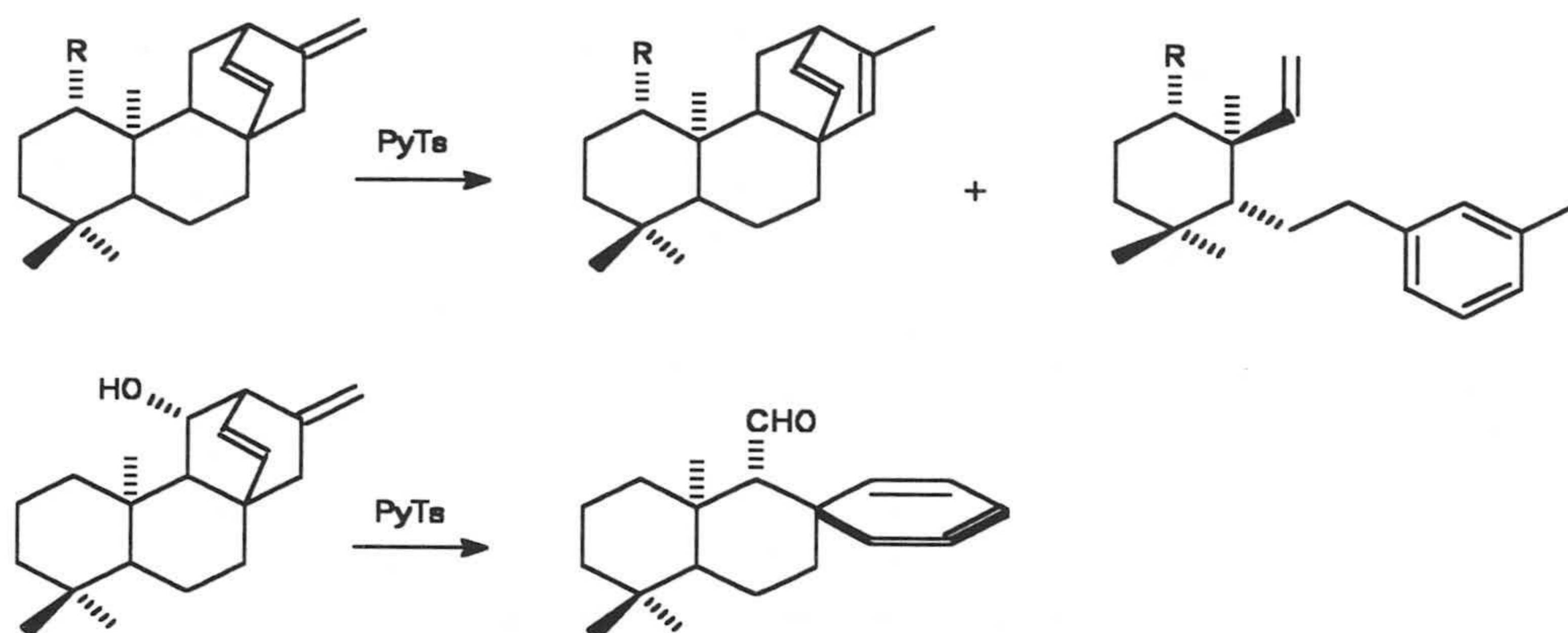
En el caso de que el sustituyente en posición 12 del beyereno no sea *ent*-12 $\alpha$  sino *ent*-12 $\beta$  no hay disposición transperiplanar del grupo saliente con el enlace 13-16 del beyereno y aparecerá un nuevo tipo de reagrupamientos, como se verá posteriormente.



**Figura I.21.** Reacción solvolítica sobre *ent*-12 $\beta$ -hidroxibeyerenos.

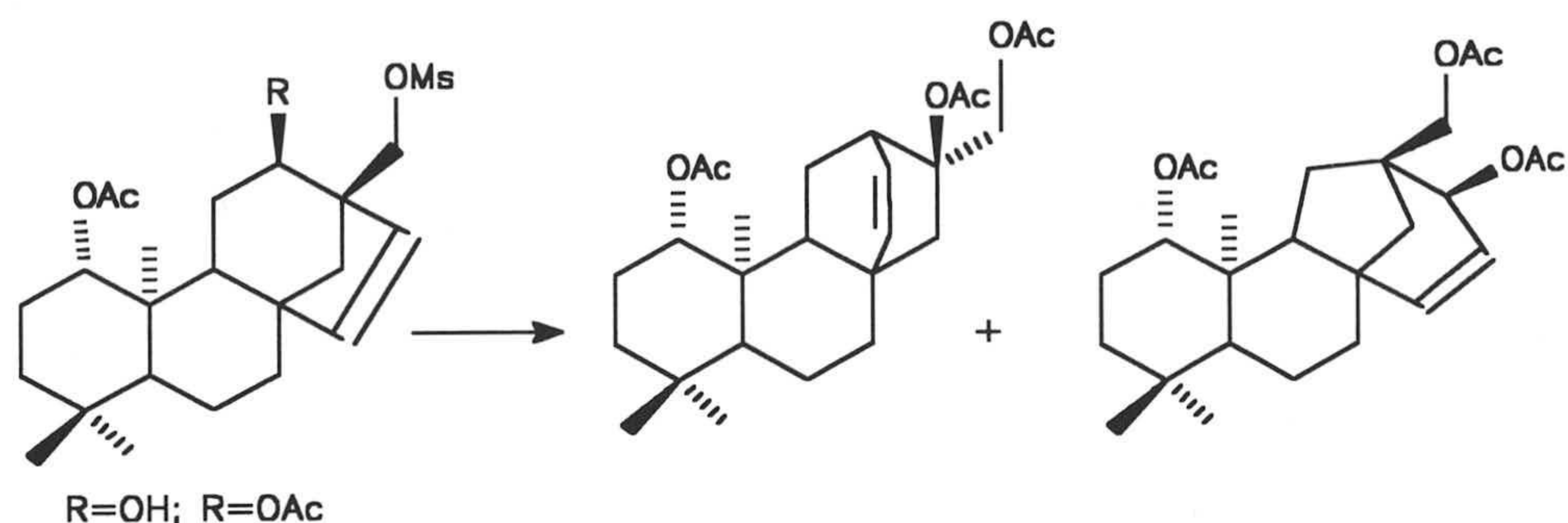


Nuestro grupo de investigación estudió el reagrupamiento de *ent*-atis-13,16-dienos en medio ácido (G-Granados, 1989), comprobándose que dicho esqueleto sufre una reacción retro Diels-Alder, con formación de un benceno 1,3 disustituido. Sin embargo si existe grupo hidroxilo en C-11 dicho producto sufre una reacción de retro-Prins.



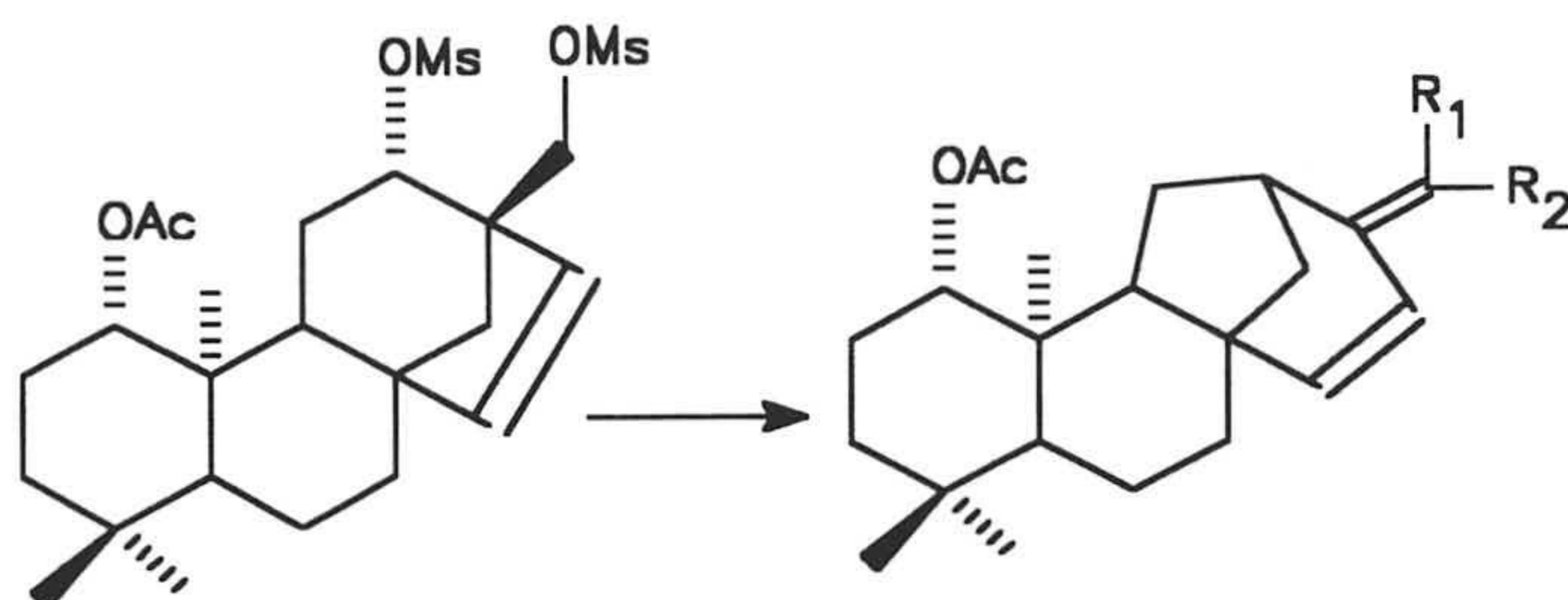
*Figura I.22. Influencia de un grupo hidroxilo en C-11, en el reagrupamiento de un esqueleto de atiseno.*

En una publicación de nuestro grupo de trabajo (G-Granados, 1991-1) se ha llevado a cabo un nuevo estudio de las vías de reagrupamiento de 17-mesiloxi y 12,17-dimesiloxiderivados de *ent*-beyer-15-enos. Se estudia en primer lugar el reagrupamiento de beyerenos con hidroxilo o acetoxilo en posición *ent*-12 $\alpha$  mediante acetólisis demostrándose la participación del sustituyente sobre C-12 y justificando la aparición de un producto de doble reagrupamiento 16(13) $\rightarrow$ 12/11(12) $\rightarrow$ 13.



**Figura I.23.** Reacciones solvolíticas realizadas sobre 17-mesiloxi beyerenos con hidroxilo o acetoxilo en disposición *ent*-12 $\alpha$ .

Se estudia también la influencia de la estereoquímica de C-12, demostrando que si se parte de un *ent*-17,12 $\beta$ -dimesiloxi derivado se obtiene producto del reagrupamiento esperado 14(13) $\rightarrow$ 12.



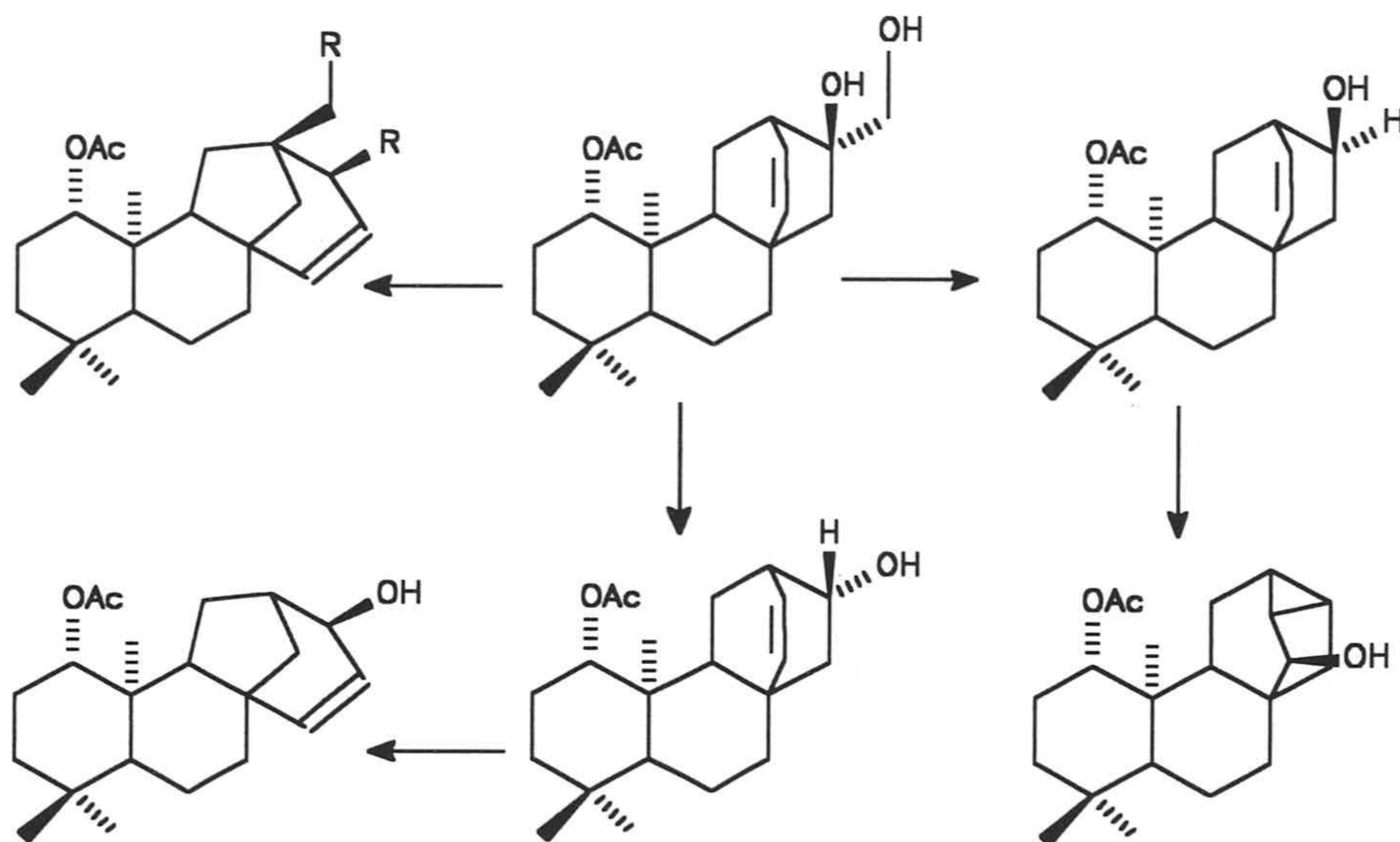
**Figura I.24.** Solvolisis de *ent*-12 $\beta$ ,17-dimesiloxybeyeranos.

Además se establece que los sistemas *ent*-atis-13-énicos y *ent*-17-nor-atis-13-énicos con un grupo saliente 16-*exo* dan un reagrupamiento 11(12) $\rightarrow$ 13 mientras que si el nor-atiseno tiene un grupo 16-*endo* se origina un *ent*-trachilobano.

Por último, se estudia la influencia del doble enlace del beyereno y del hidroxilo de C-17 en el reagrupamiento, llegándose a la conclusión de que el doble

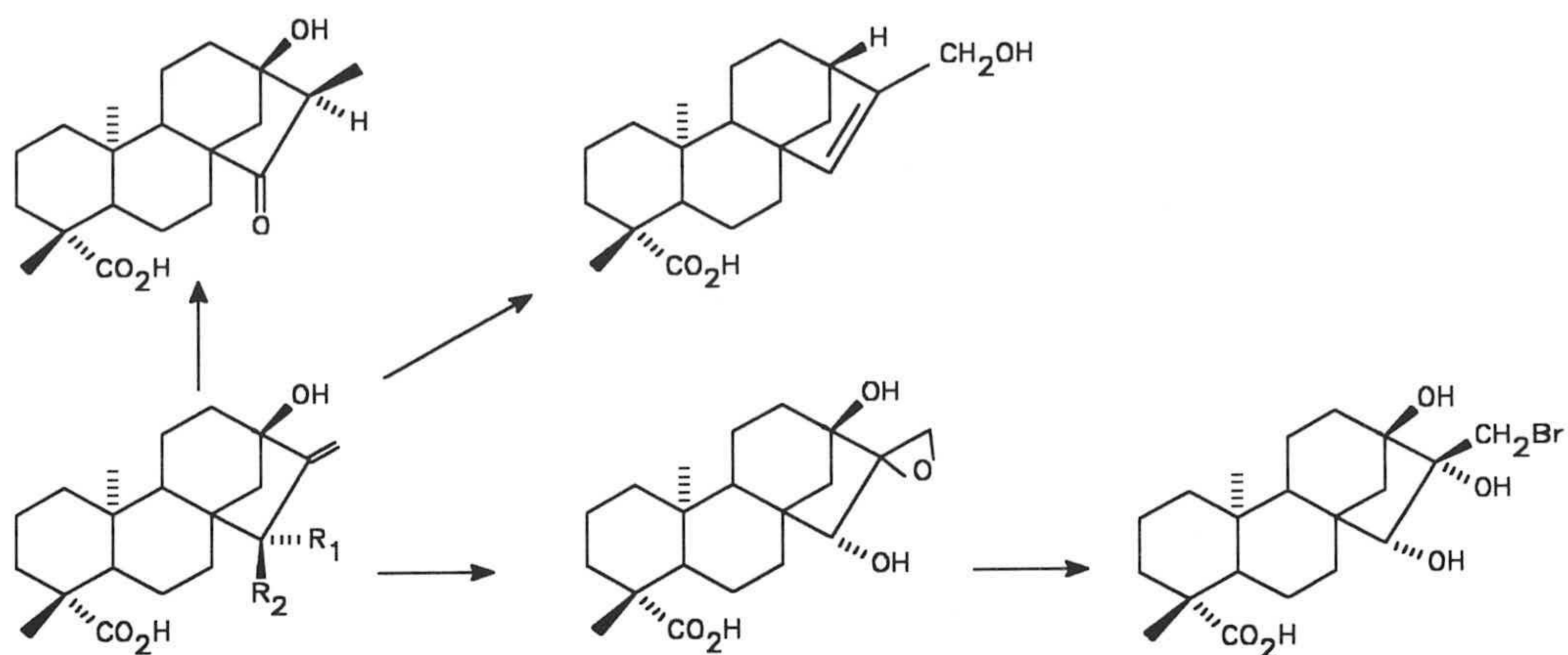


enlace es necesario para la estabilización del carbocatión de C-12 de los di-*abeo*-compuestos.



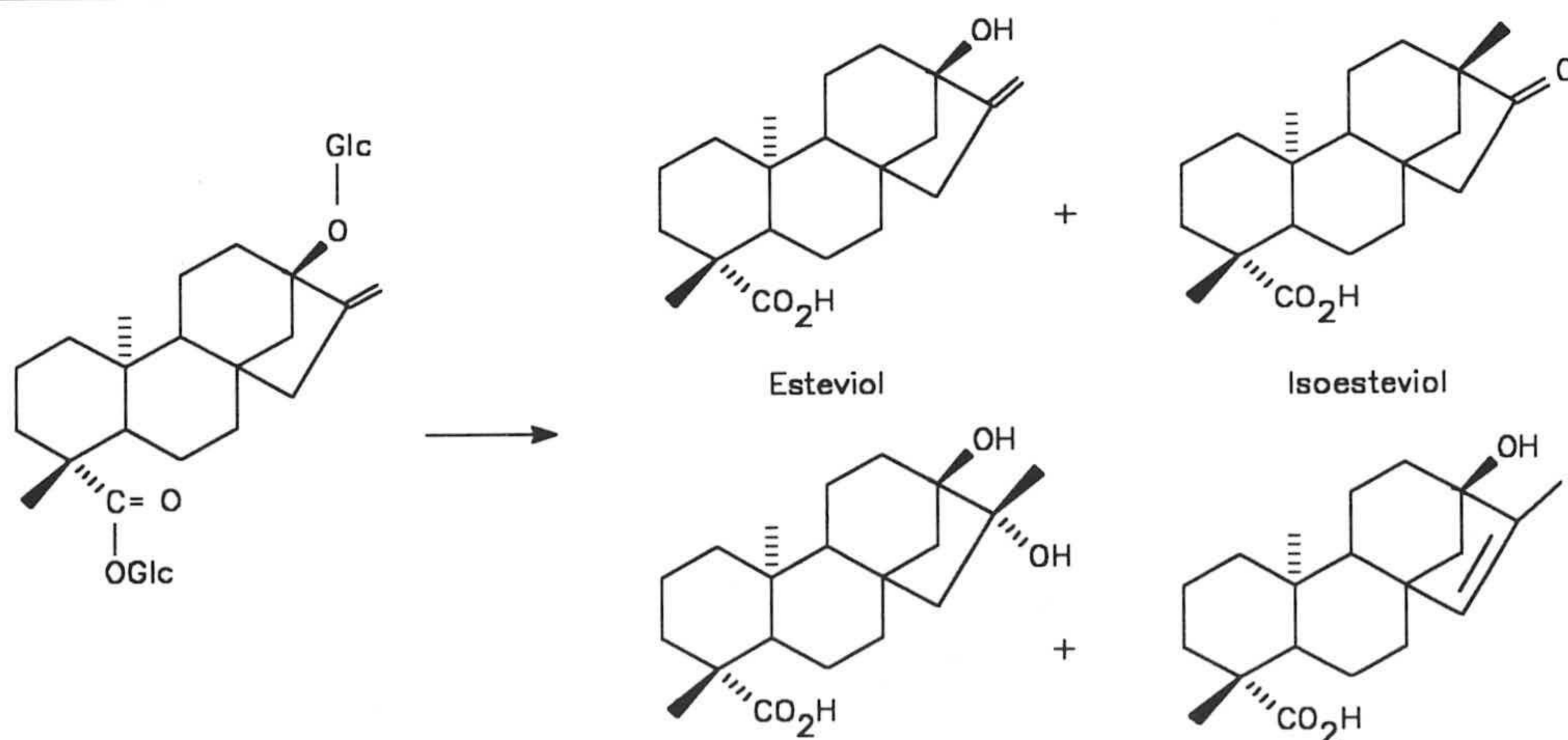
*Figura I.25. Reacciones solvolíticas sobre sistemas ent-atis-13-énicos y ent-17-nor-atis-13-énicos.*

En un trabajo de los últimos años (Avent, 1990-1) se estudia la influencia de un grupo 15-hidroxi en reacciones de reagrupamiento de esteviol y su 16,17-epóxido, demostrándose que la presencia de este grupo hidroxilo en la posición 15 modifica sustancialmente el reagrupamiento del sistema cíclico C/D del esteviol. Un grupo hidroxilo en C-15 del esteviol, evita que ocurra su reagrupamiento a isoesteviol. En presencia de ácido hidrobromico el alcohol 15 $\alpha$  reagrupa a 17-alcohol y, mientras que el 15 $\beta$ -alcohol da 15-cetonas. El tratamiento del 15 $\alpha$ -hidroxi-16,17-epóxido da 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dihidroxi-17-bromo cuya estructura se confirma por análisis de rayos X.



**Figura I.26.** Influencia de un hidroxilo en C-15 del esteviol en su posterior reacción de reagrupamiento.

A continuación se ha de comentar otra reciente publicación (Avent, 1990-2) sobre la hidrólisis ácida del esteviósido, un glicósido *ent*-kaurénico obtenido de *Stevia rebaudiana*, se estudia el reagrupamiento de *ent*-kaureno (esteviol) a *ent*-beyereno (isoesteviol).

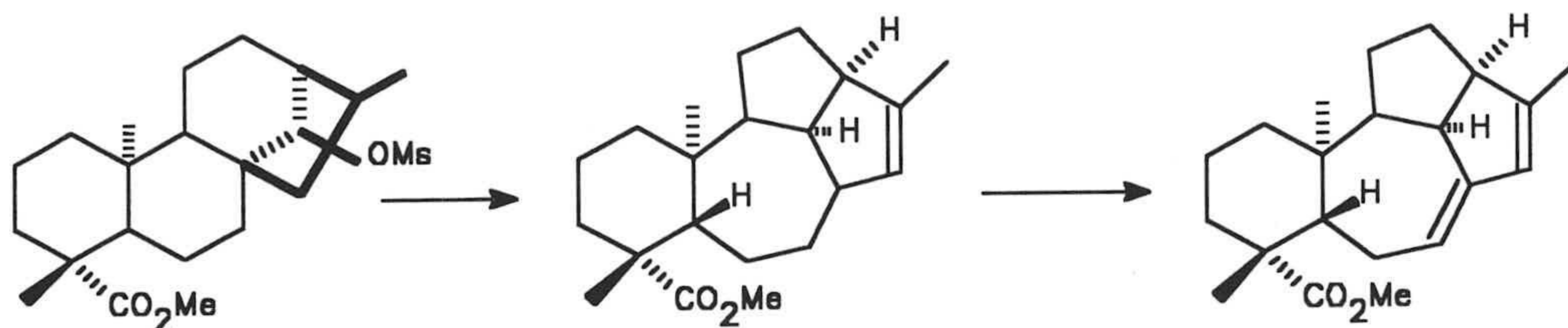


**Figura I.27.** Estudio del reagrupamiento del *ent*-kaureno (esteviol) a *ent*-beyereno (isoesteviol).





En otra publicación (Cheng, 1993), se comenta el reagrupamiento que sufren los  $14\beta$ -mesiloxikaurenos sometidos a diferentes reacciones solvolíticas de las cuales se obtienen nuevos esqueletos de diterpeno. En este trabajo se obtiene un diterpeno con el anillo C contraído ya que en dicho reagrupamiento el C-14 se incluye en el ciclo B. Se estudian además diferentes condiciones solvolíticas con el fin de mejorar el rendimiento en el nuevo diterpeno.



*Figura I.29. Reagrupamiento iniciado por C-14 del esqueleto de kaurano.*

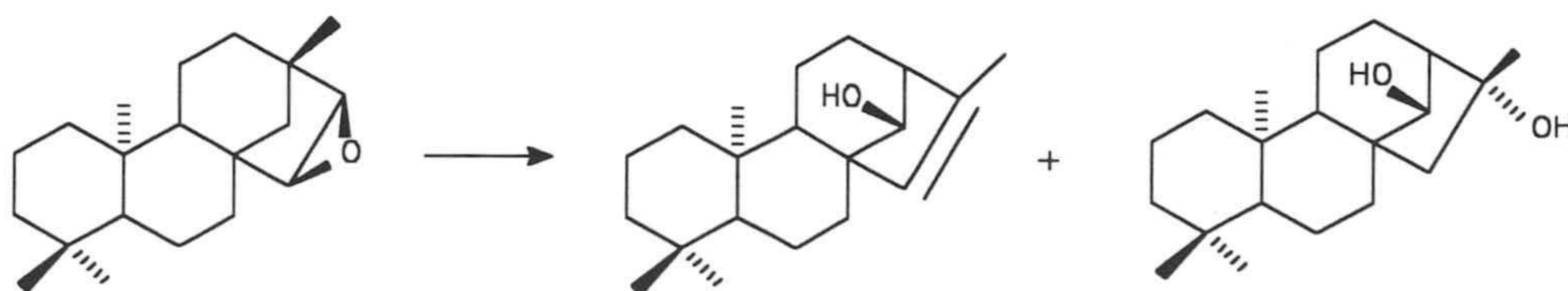


## I.6. REACCIONES BIOMIMÉTICAS DE 15,16-EPOXIBEYERANOS.

Como particularidad, comentaremos algunos precedentes de reacciones biomiméticas realizadas sobre beyeranos epoxidados en C-15 y C-16 ya que una parte de la presente Memoria se centra en este tipo de reagrupamiento de 15,16-epoxibeyeranos.

La transformación del esqueleto beyeránico en kaurénico se realizó por Kapadi (**Kapadi, 1965**), al tratar el 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano, con BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O obteniéndose el isokaureno con buen rendimiento. El mecanismo de esta apertura del epóxido se estableció, al comprobar que si las condiciones son anhidras, se obtiene junto al isokaureno un producto minoritario, identificado como 14 $\beta$ ,16 $\alpha$ -dihidroxikaurano, pero que si la reacción se realiza en medio acuoso el producto mayoritario es el de hidratación y el minoritario el isokaureno.

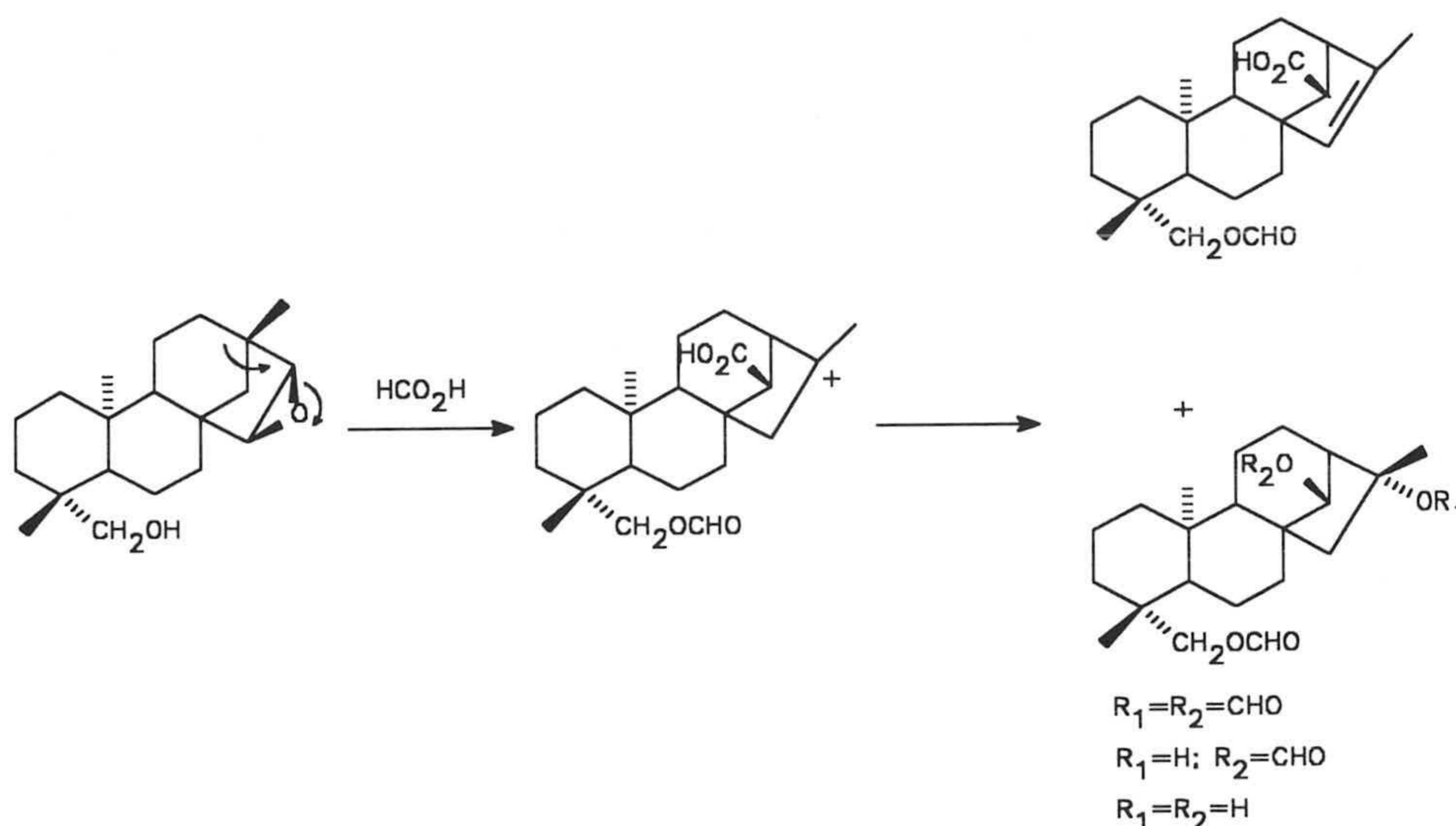
El mecanismo propuesto supone una apertura del epóxido concertada con la migración del enlace C-12/C-13 a C-12/C-16, produciéndose o bien la pérdida de un protón en C-15 (obteniéndose el isokaureno), o el ataque de una molécula de agua sobre C-16 (dando el compuesto dihidroxilado).



*Figura I.30. Primer reagrupamiento realizado vía epóxido desde beyerano a isokaureno.*

Se ha demostrado también, que si se parte de un derivado acetilado en el anillo A, baja sensiblemente el rendimiento del proceso pudiendo también ocurrir una pérdida de un protón de C-17 apareciendo un enlace exocíclico (**Kapadi, 1965**) (**Hanson, 1967, 1970-1 y 1970-2**).

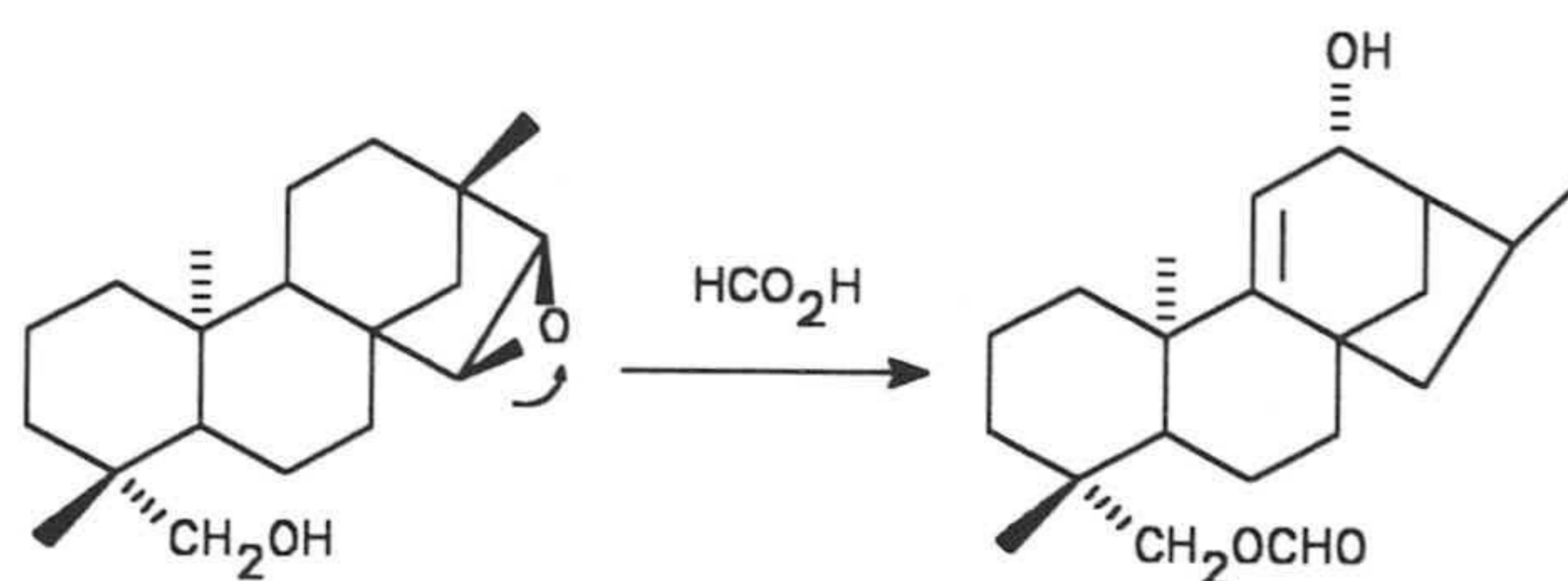
Murray (**Murray, 1974**) estudió también el reagrupamiento de 19-hidroxi-15,16-epoxibeyeranos con ácido fórmico. A baja concentración se originan una serie de productos esperados, con la misma configuración en C-16.



**Figura I.31.** La solvolisis ácida de 15,16-epoxibeyeranos realizada a baja concentración de ácido fórmico, rinde los productos de reagrupamiento esperados.

Si la concentración de ácido fórmico es elevada, se obtiene un producto totalmente diferente, pues el reagrupamiento se inicia con la apertura del epóxido por el carbono C-15 y no por C-16 que es lo usual. Se obtiene así un esqueleto de  $\Delta^9$ -ent-12 $\beta$ -8,13-diepibeyerano según el esquema siguiente.

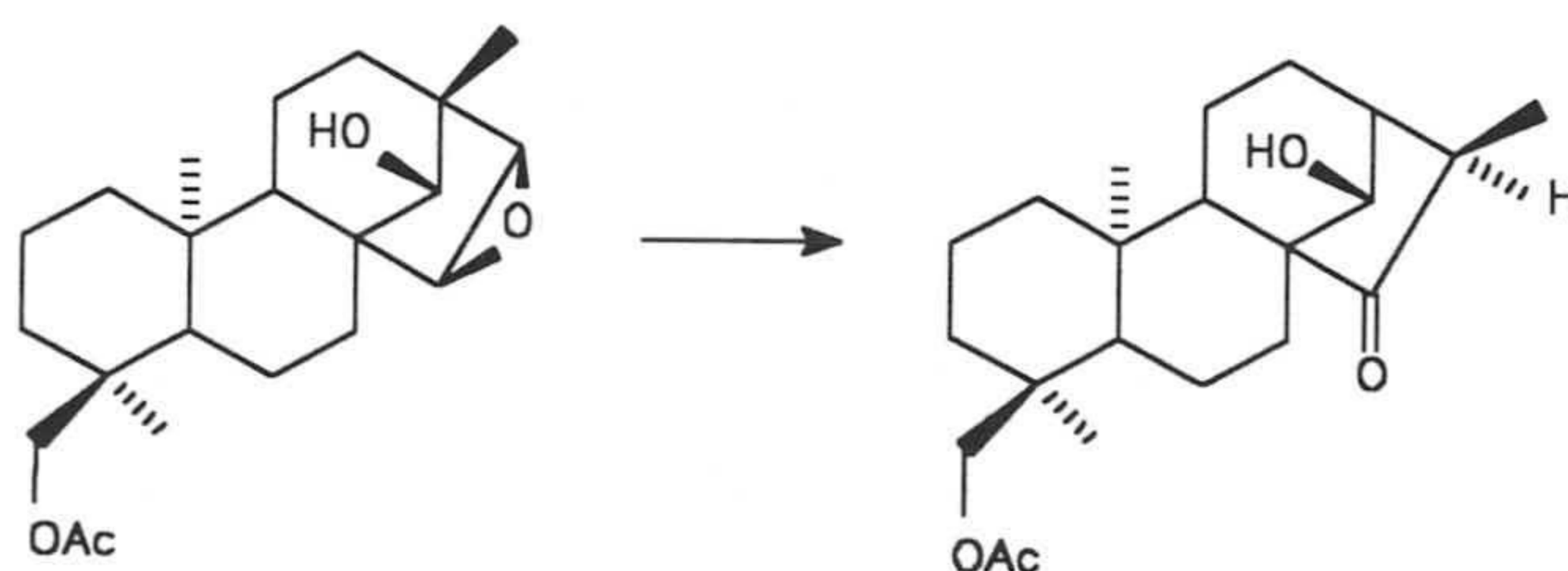




**Figura I.32.** Inusual apertura de epóxido por C-15 realizada sobre un esqueleto de beyerano.

Siguiendo con esta línea de trabajo, nuestro grupo de investigación realizó un estudio del reagrupamiento catalizado por acetilacetato de rutenio de *ent*-18-acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyeranos con grupos *exo* o *endo*-hidroxilo o *endo* o *exo*-acetoxilo en C-14 (G-Granados, 1987), discutiendo la estereoquímica de los procesos del mencionado reagrupamiento.

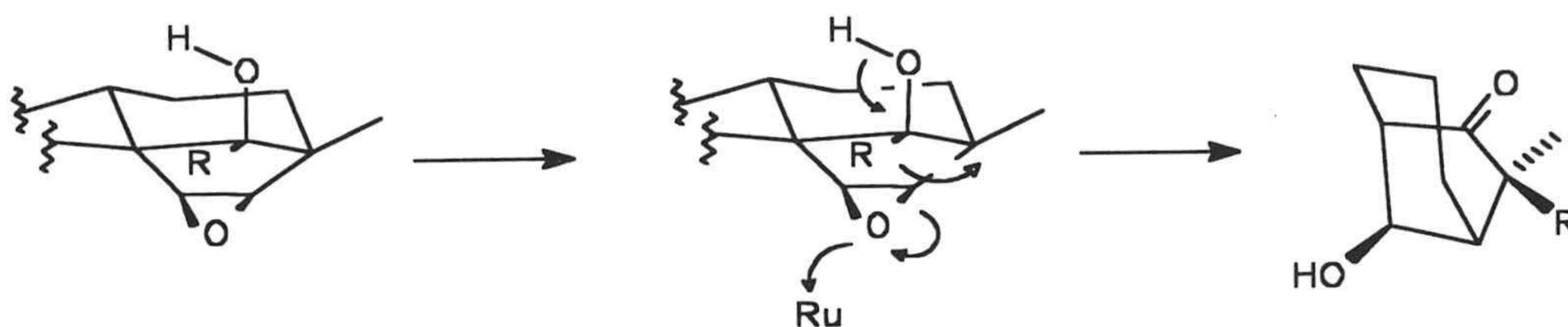
El compuesto *endo*-hidroxílico da únicamente un kaurano con hidroxilación *ent*-14 $\alpha$  y grupo ceto en 15.



**Figura I.33.** Reagrupamiento de epoxibeyerano con hidroxilo en disposición *ent*-14 $\alpha$  a kauranona.

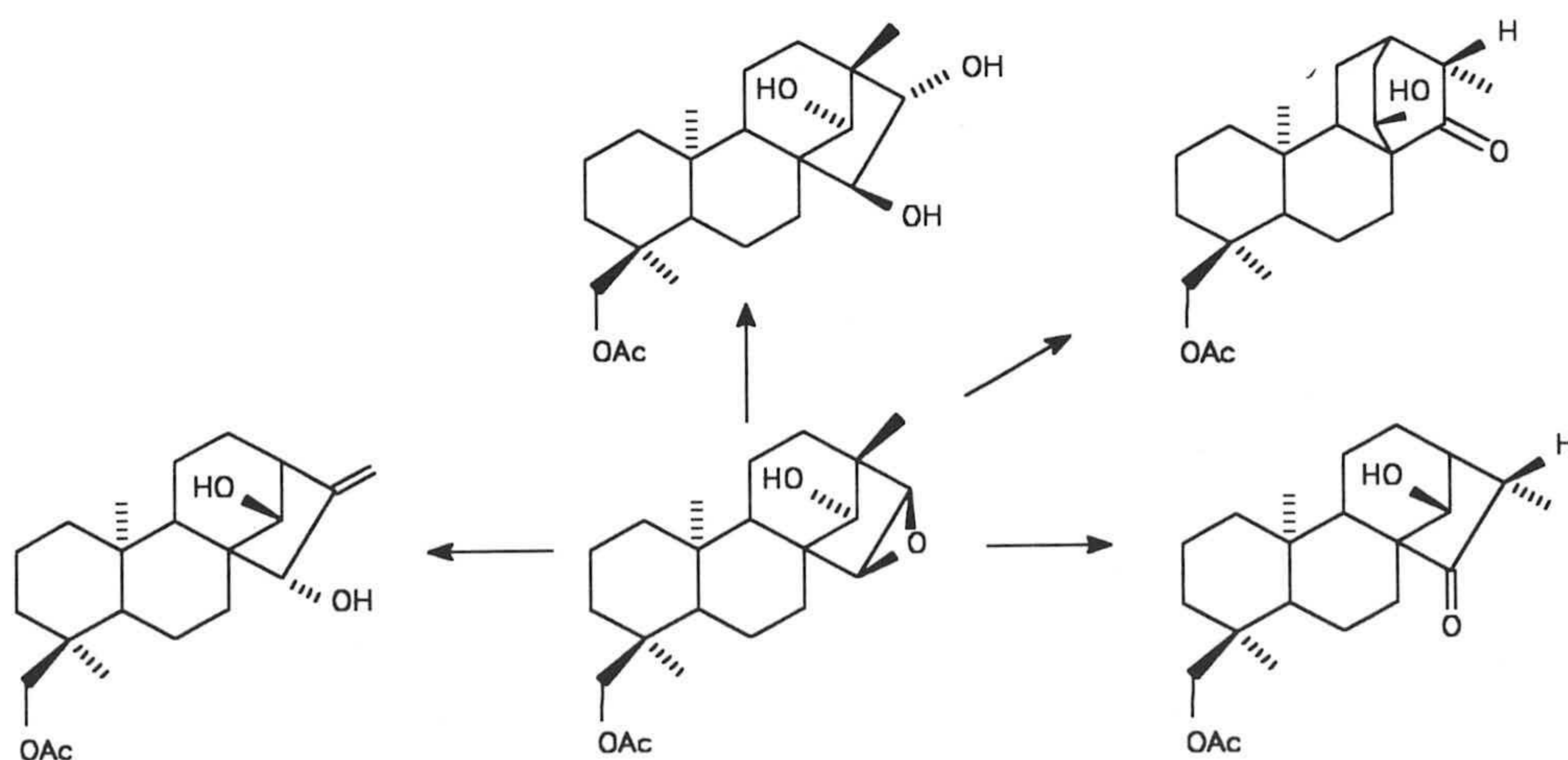
Esta kauranona se formaría por apertura del grupo epóxido en forma concertada con la migración del enlace trans-periplanar 12/13, a formar enlace

12/16, lo cual supone un reagrupamiento de esqueleto desde *ent*-beyerano hasta *ent*-kaurano. Posteriormente tendrá lugar la migración del protón *exo* (también transperiplanar) desde C-14 a C-16 y por último la pérdida del protón del hidroxilo que originalmente había en C-14 formándose el grupo ceto en esta posición.



**Figura I.34.** Reagrupamiento via epóxido desde beyerano hasta kaurano.

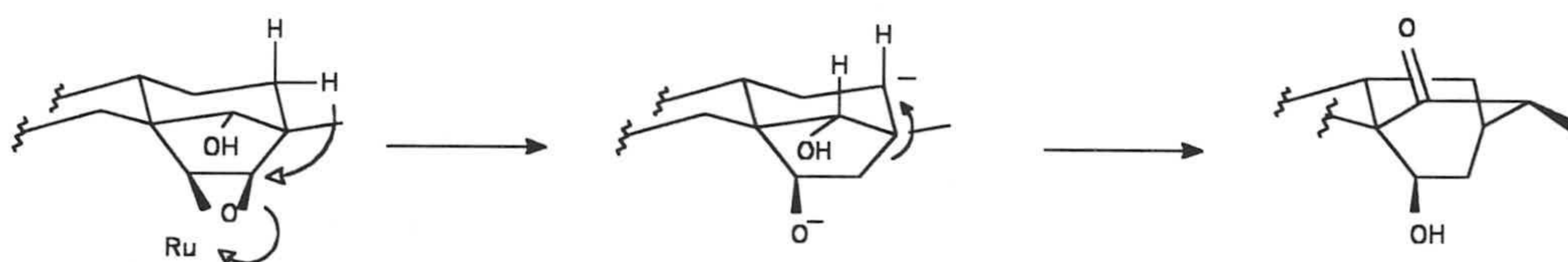
En el reagrupamiento del hidroxilo *exo* en C-14 aparecen cuatro compuestos con esqueletos de beyerano, kaureno y atisano.



**Figura I.35.** Reagrupamiento de epoxibeyerano con hidroxilo en disposición *ent*-14 $\beta$ .



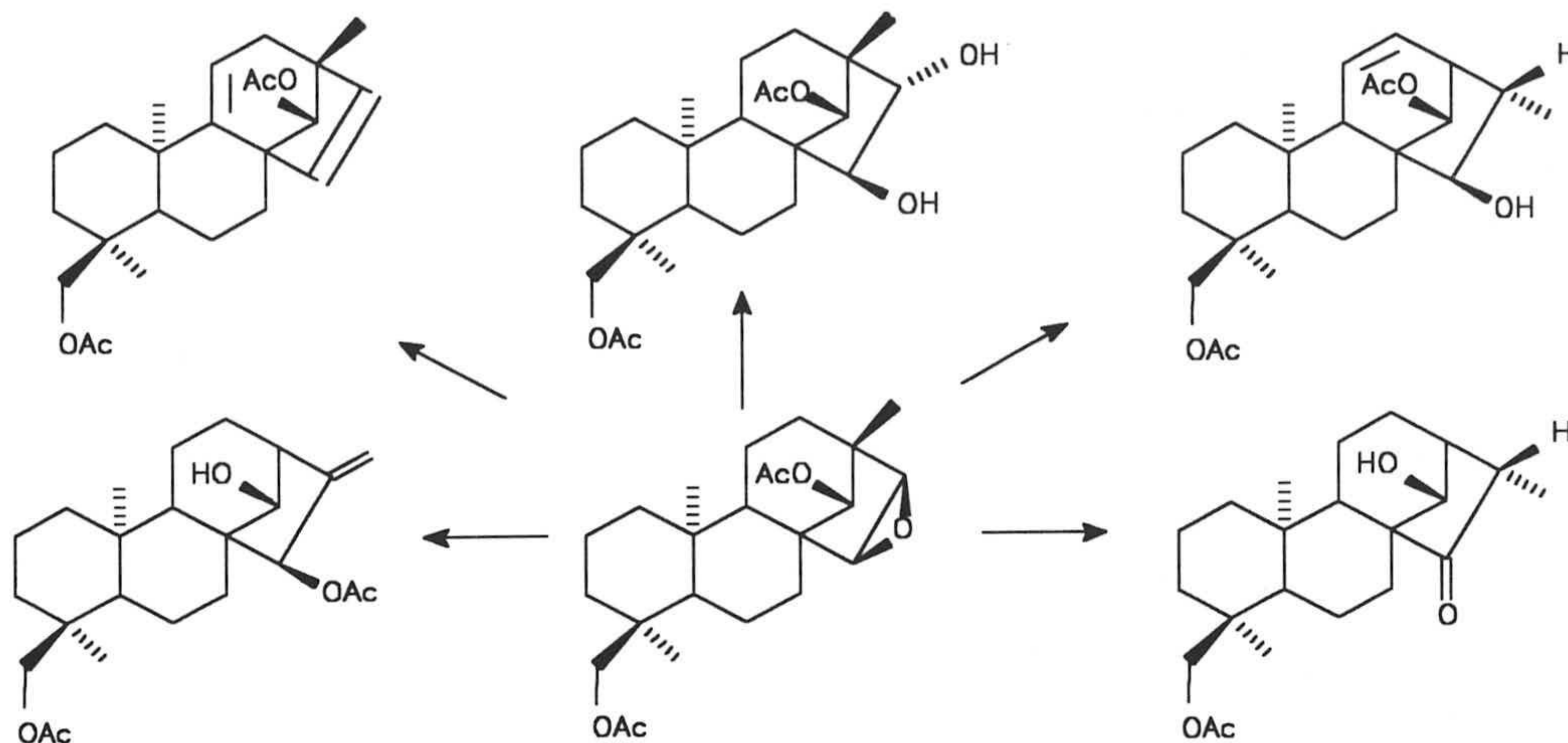
Los productos kaurénicos obtenidos se pueden justificar, de igual manera que en el caso anterior por apertura del epóxido, de forma concertada con el paso del enlace 12-13 a formar enlace 12-16, con lo cual el esqueleto beyerénico se transforma en kaurénico. Como ya se ha comentado anteriormente en la presente memoria los sistemas *ent*-kauránicos y *ent*-beyeránicos están relacionados con el esqueleto de *ent*-atisano según las hipótesis biogénicas de Wenkert. En este trabajo se ha puesto de manifiesto este hecho al obtenerse una *ent*-atisenona, la cual se formaría por desplazamiento de hidruro desde C-12 a C-16 y posterior formación del esqueleto atisénico mediante paso del enlace 13-16 a 13-12.



**Figura I.36.** Mecanismo propuesto para el reagrupamiento desde beyerano hasta atisano.

El compuesto con grupo acetoxilo *endo*, da compuestos kaurénicos y beyerénicos con insaturaciones en el ciclo C, aparte de los esperados.

En el producto kaur-16-énico formado en este reagrupamiento, se puede interpretar su formación debido a la apertura del epóxido concertada con el paso del enlace 12/13 a 12/16 y posterior pérdida de un protón de C-17. El producto beyerénico con insaturación 9/11 formado, se justifica por migración de hidruro desde C-12 a C-16 a la vez que se produce la apertura de epóxido, lo cual supone la formación de carbocatión en C-12. Este carbocatión se puede estabilizar mediante el grupo acetoxilo axial de C-14.

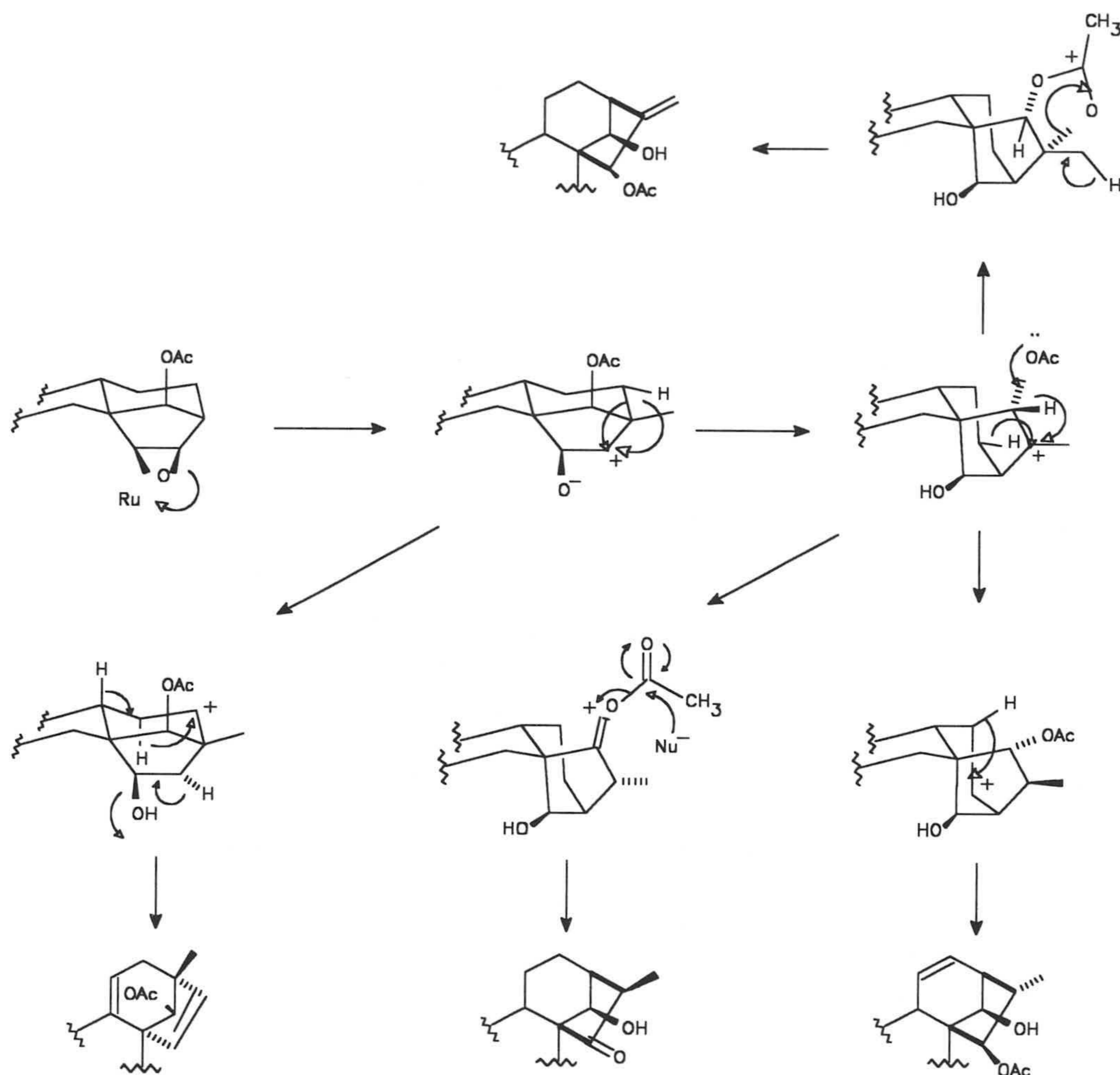


*Figura I.37. El reagrupamiento vía epóxido del beyerano con acetoxilo 14-endo produce productos con insaturaciones en el anillo C.*

Las posteriores migraciones de hidruro desde C-11 a C-12 y de C-9 a C-11 nos llevaría a la formación del doble enlace 9-11 y por último tendría lugar una pérdida de hidruro de C-16 y salida del grupo hidroxilo de C-15 con formación de doble enlace 15/16.

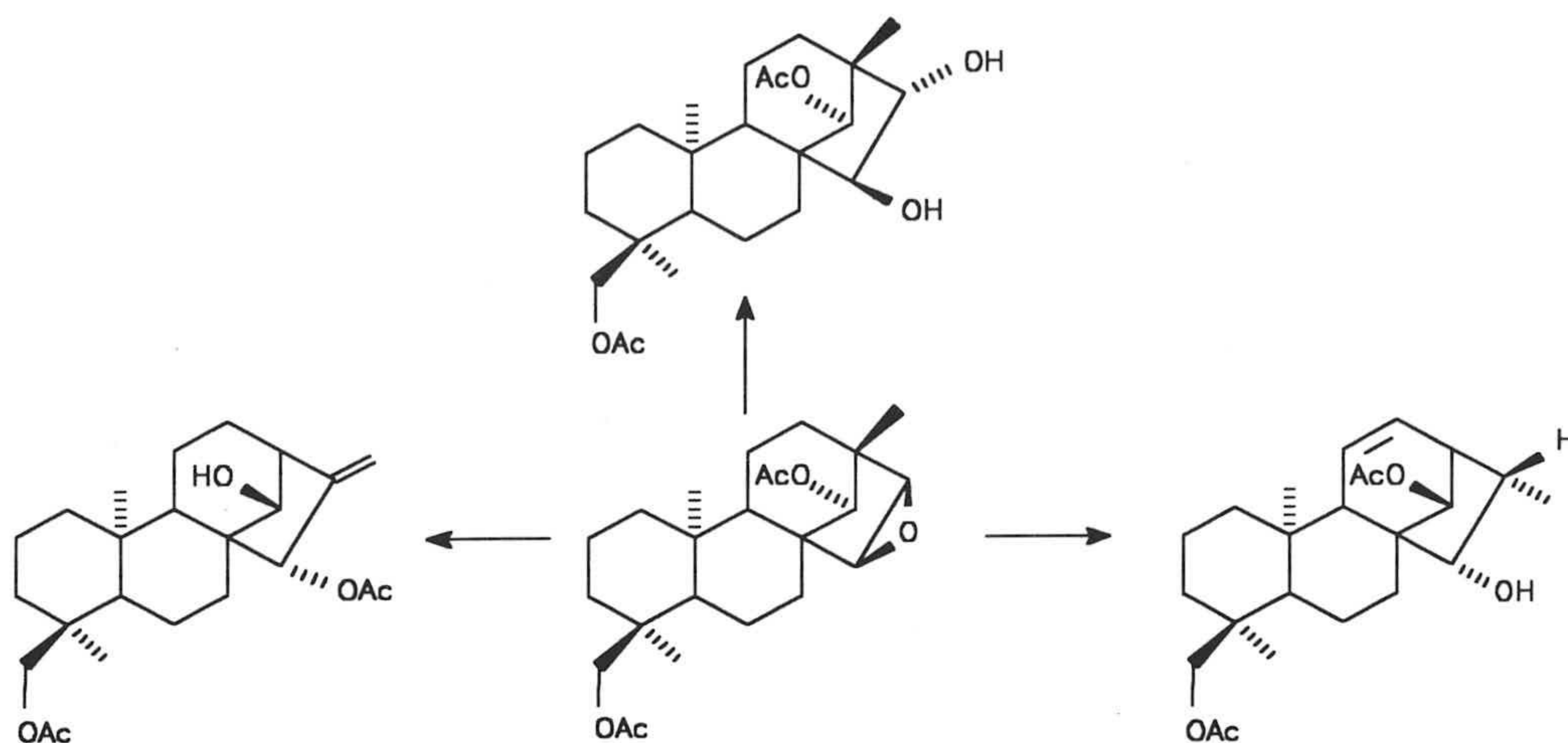
El producto kaurénico con insaturación 11/12 formado en este reagrupamiento se interpreta de la siguiente manera: formación del esqueleto kaurénico en la forma usual, mediante carbocatión en C-16, migración de hidruro de C-12 a C-16 y salida de un protón desde C-11 con ayuda del acetoxilo axial de C-14.





**Figura I.38.** Mecanismo propuesto para el reagrupamiento vía epóxido de un beyerano con acetoxilo *ent*-14 $\alpha$ .

Por último el derivado 14-*exo* acetoxilo produce kaurenos y beyeranos bastante funcionalizados.



**Figura I.39.** Reagrupamiento de epoxibeyerano con función acetoxilo en disposición *ent-14β*.

Los productos kaurénicos obtenidos de este reagrupamiento bien con doble enlace exocíclico sobre C-16/C-17 ó endocíclico C-11/C-12, se pueden justificar de forma similar a los mecanismos propuestos para los anteriores reagrupamientos.





## ***II.-PARTE TEÓRICA***





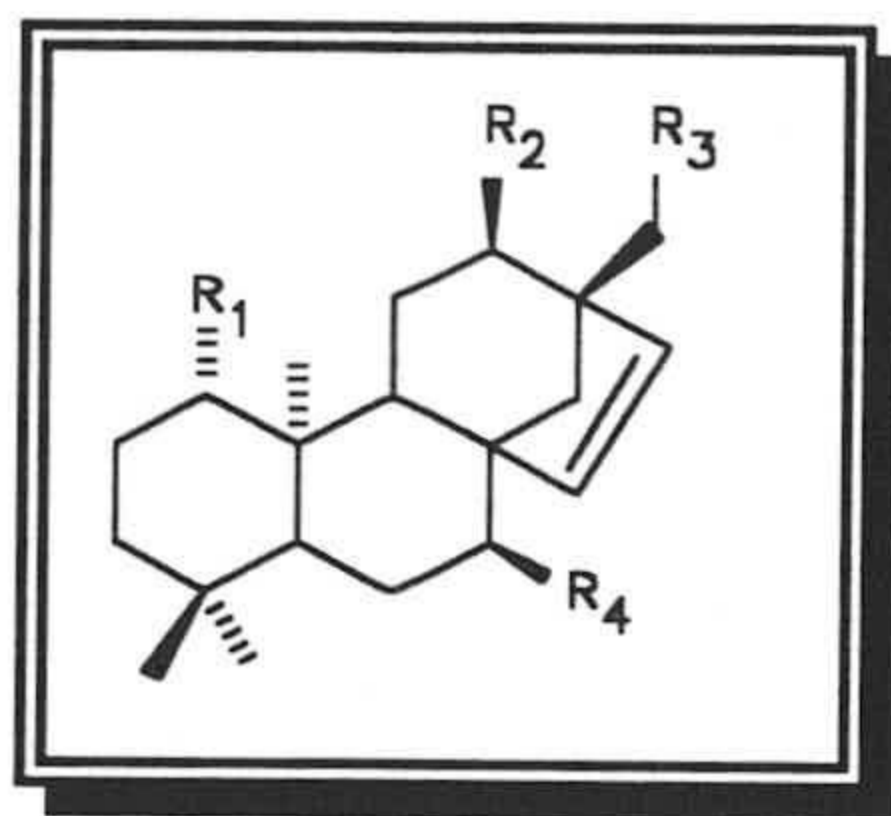
## **II.1. AISLAMIENTO DE DITERPENOS DE *SIDERITIS GRANATENSIS* .**

La planta que posee parte de los *ent*-beyerenos empleados en esta Memoria pertenece a la familia de las Labiadas, género *Sideritis*, crece en las zonas calcáreas próximas a Motril y presenta problemas de clasificación. Aunque en principio fue clasificada como *Sideritis leucantha* var. *tragoriganum* (Font Quer) y posteriormente como una subespecie de *Sideritis pusilla* Lag (Pau), actualmente se clasifica como la auténtica *Sideritis granatensis* (Sierra, 1990). Especímenes de esta planta se encuentran en el Departamento de Botánica de la Universidad de Granada (exicatas números 5.736-9).

El estudio fitoquímico completo y detallado de esta planta se realizó hace algún tiempo por nuestro grupo de investigación (G-Granados, 1980-2, 1981-2 y 1981-3) y ahora se ha repetido el proceso de aislamiento y purificación para la obtención del 1-acetiljativatriol (producto V) que es una de las materias primas usadas para las reacciones de semisíntesis y reagrupamiento realizadas en la



presente Memoria. La *Sideritis granatensis* es particularmente rica en diterpenoides *ent*-beyerénicos y *ent*-atisénicos. De sus partes aéreas, tratadas como se indica en la parte experimental de este trabajo, se obtienen seis productos con esqueleto *ent*-atisénico y siete con esqueleto *ent*-beyerénico cuyas estructuras se indican en las **Tablas 1 y 2**.

**TABLA 1**

PRODUCTO	NOMBRE	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
I	<i>ent</i> -1 $\beta$ ,17-diacetoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno, (1,17-diacetiljativatriol)	OAc	OH	OAc	H
II	<i>ent</i> -1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-17-hidroxibeyer-15-eno (1,12-diacetiljativatriol)	OAc	OAc	OH	H
III	<i>ent</i> -12 $\alpha$ ,17-dihidroxibeyer-15-eno (tobarrol)	H	OH	OH	H
IV	<i>ent</i> -12 $\alpha$ -acetoxi-1 $\beta$ ,17-dihidroxibeyer-15-eno (12-acetiljativatriol)	OH	OAc	OH	H
V	<i>ent</i> -1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,17-dihidroxibeyer-15-eno (1-acetiljativatriol)	OAc	OH	OH	H
VI	<i>ent</i> -1 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,17-tridroxibeyer-15-eno (jativatriol)	OH	OH	OH	H
VII	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17-trihidroxibeyer-15-eno (conchitriol)	H	OH	OH	OH

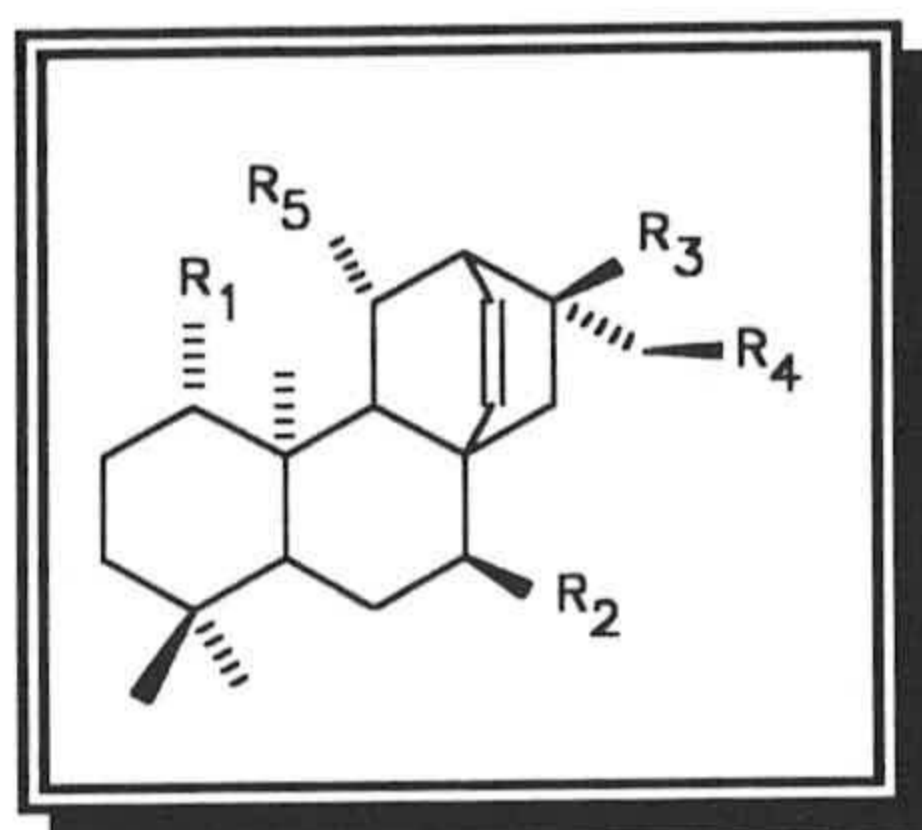


TABLA 2

PRODUCTO	NOMBRE	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
VIII	<i>ent</i> -1,17-diacetoxi-16 $\alpha$ -hidroxiatis-13-eno (1,17-diacetilsideritol)	OAc	H	OH	OAc	H
IX	<i>ent</i> -16 $\alpha$ ,17-dihidroxiatis-13-eno (serradiol)	H	H	OH	OH	H
X	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17-trihidroxiatis-13-eno (isosideritol)	H	OH	OH	OH	H
XI	<i>ent</i> -1 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ ,17-dihidroxiatis-13-eno (1-acetilsideritol)	OAc	H	OH	OH	H
XII	<i>ent</i> -11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17-trihidroxiatis-13-eno (atisideritol)	H	H	OH	OH	OH
XIII	<i>ent</i> -1 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17-tridroxiatis-13-eno (sideritol)	OH	H	OH	OH	H

Todos los productos aislados se identifican por comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con los de muestras auténticas de los mismos. Nos centraremos únicamente en el estudio detallado del producto V por ser éste punto de partida de parte de las reacciones que se han llevado a cabo.



El 1-acetiljativatriol es un sólido de punto de fusión 155-7°C y con un poder rotatorio de +20°. Su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presenta señal de dos protones etilénicos del sistema  $\Delta^{15}$  del beyereno  $\delta$  5.8 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ); y  $\delta$  5.5 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ); señal de protón axial geminal a acetoxilo en C-1 a  $\delta$  4.5 (1H, dd,  $J_1=4.9\text{Hz}$ ,  $J_2=10.7\text{Hz}$ ); a  $\delta$  3.9 hay una señal atribuible a un protón ecuatorial geminal a hidroxilo axial en C-12 (1H, m); centrados a 3.7 y 3.5 ppm aparecen los dobletes de un sistema AB correspondiente a los protones de C-17 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=11.0\text{Hz}$ ) y señal de protón hidroxílico cambiante con agua deuterada a  $\delta$  3.1 ppm. A  $\delta$  1.97 aparece la señal de los tres protones del acetoxilo de C-1 (3H, s), indicando que se trata de un producto monoacetilado y por último, a  $\delta$  0.83, 0.85 y 0.87 se sitúan las señales de los tres grupos metilo del esqueleto beyerénico (3H cada uno, s).

El estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto confirma la funcionalización y estereoquímica propuesta para este producto por  $^1\text{H}$ -RMN. Analizaremos aquellos efectos originados por las funcionalizaciones del 1-acetiljativatriol que nos demuestran estos supuestos. Se puede hacer un análisis adecuado que justifica la estructura propuesta para el producto que nos interesa **V** (**Tabla 3**). En primer lugar los efectos  $\alpha$  son los adecuados para las funcionalizaciones dadas sobre C-1, C-12 y C-17: 42.8 ppm de un acetato ecuatorial, 36.6 ppm de un OH axial y 42.8 ppm de hidroxilo sobre carbono primario, respectivamente. Se observa un desplazamiento paramagnético importante para C-11 ( $\Delta=12.1$  ppm) debido al efecto  $\beta$  del hidroxilo sobre C-12 y los efectos  $\delta$  de las sustituciones en posiciones 1 y 17. Hay un doble efecto  $\beta$  sobre C-13, que a pesar de ser cuaternario se desapantalla 9.5 ppm por las funciones en C-12 y C-17. Los efectos  $\gamma$ -gauche del acetoxilo de C-1 sobre C-20 (-4.2 ppm) y del hidroxilo de C-12 sobre C-9 (-3.7 ppm) justifican la estereoquímica de estas sustituciones en los mencionados carbonos. Además, sobre C-3 por el acetoxilo de la posición 1 y sobre C-16 por el hidroxilo de 12, hay sendos efectos  $\gamma$ -



anti que, por transmitirse a través de hidrógenos 1,3-diaxiales son apantallantes (-3.0 y -3.7 ppm respectivamente). Por otra parte, el C-14 se desplaza considerablemente a campo bajo (-12.5 ppm) como consecuencia del doble efecto  $\gamma$  de los hidroxilos de C-12 y C-17.

TABLA 3

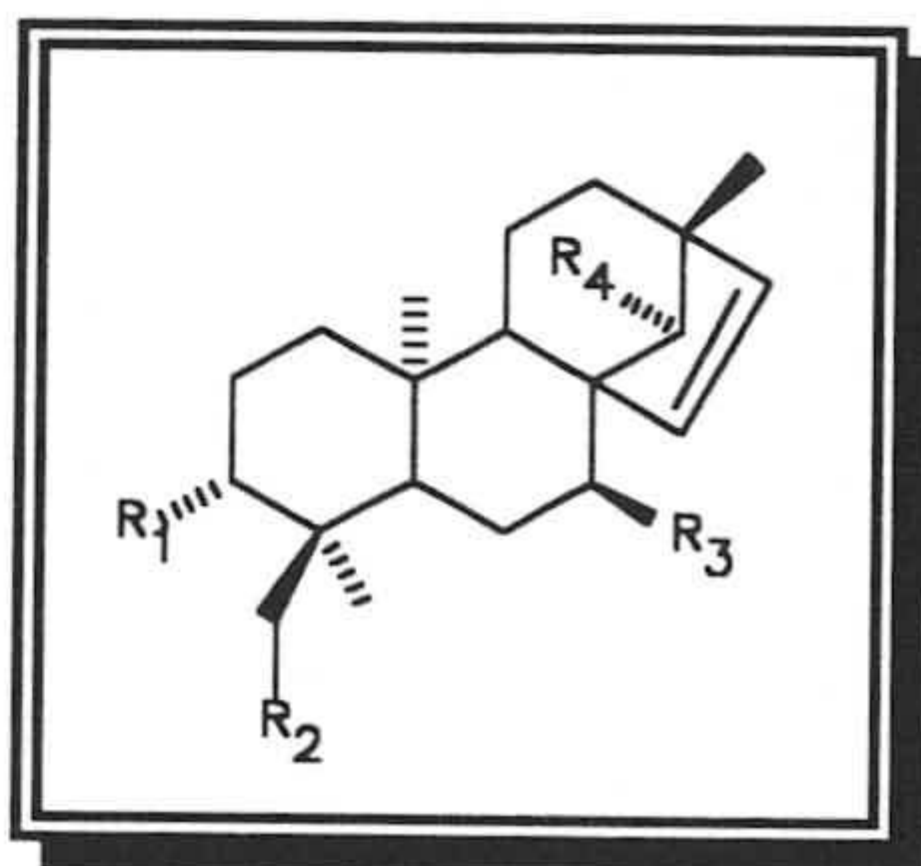
C	BEYERENO	1-ACETIL JATIVATRIOL	$\Delta\delta$
1	39.3	82.1	42.8
2	18.7	24.9	6.2
3	42.2	39.2	-3.0
4	33.3	32.9	-0.4
5	56.1	55.1	-1.0
6	20.3	19.6	-0.7
7	37.4	36.9	-0.5
8	49.1	49.7	0.6
9	53.0	49.3	-3.7
10	37.4	41.7	4.3
11	20.5	32.6	12.1
12	33.7	70.3	36.6
13	43.6	53.1	9.5
14	61.3	48.8	-12.5
15	135.2	138.4	3.2
16	136.1	132.5	-3.6
17	25.0	67.8	42.8
18	33.8	32.9	-0.9
19	22.0	21.4	-0.6
20	15.1	10.9	-4.2
CH <sub>3</sub>		22.1	
CO		170.9	

Por último, cabe destacar el efecto  $\delta$  grande y desapantallante de estos dos hidroxilos sobre C-15 por transmitirse a través de carbonos  $sp^2$ . De todo ello deducimos y confirmamos que la estructura del producto V aislado y que denominamos 1-acetiljativatriol es *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,17-dihidroxibeyer-15-eno.



## II.2. AISLAMIENTO DE DITERPENOS DE *SIDERITIS PUSILLA* SPP. *FLAVOVIRENS*.

La *Sideritis pusilla* (Lange) Pau spp. *Flavovirens* se recogió entre Huércal-Overa y Pulpí (Almería) en estado de floración en el mes de Mayo. Su estudio fitoquímico completo se realizó a mediados de la década pasada por nuestro grupo de trabajo (G-Granados, 1984-1 y 1984-2). Esta planta posee sobre todo productos diterpénicos con esqueleto de *ent*-beyereno y con funcionalización en las posiciones 3, 7, 14 y 18. La forma detallada de extracción y aislamiento de los diferentes productos diterpénicos de la *S. pusilla* se dan en la parte experimental de esta Memoria. A continuación y de forma esquemática se indica su contenido (Tabla 4):



**TABLA 4**

PRODUCTO	NOMBRE	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
I	<i>ent</i> 14 $\beta$ -acetoxi-18-hidroxi-beyer-15-eno (tartesol)	H	OH	H	OAc
II	<i>ent</i> -7 $\alpha$ -acetoxi-14 $\beta$ ,18-dihidroxi-beyer-15-eno (7-acetilpusillatriol)	H	OH	OAc	OH
III	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,18-trihidroxi-beyer-15-eno (pusillatriol)	H	OH	OH	OH



IV	<i>ent</i> -14 $\beta$ -acetoxi-7 $\alpha$ ,18-dihidroxibeyer-15-eno (14-acetilpusillatriol)	H	OH	OH	OAc
V	<i>ent</i> -14 $\beta$ ,18-diacetoxi-3 $\beta$ -hidroxibeyer-15-eno	OH	OAc	H	OAc
VI	<i>ent</i> -3 $\beta$ ,14 $\beta$ -diacetoxi-18-hidroxibeyer-15-eno	OAc	OH	H	OAc
VII	<i>ent</i> -3 $\beta$ -acetoxi-14 $\beta$ ,18-dihidroxibeyer-15-eno	OAc	OH	H	OH
VIII	<i>ent</i> -3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -diacetoxi-14 $\beta$ ,18-dihidroxibeyer-15-eno (diacetilpusillatetrol)	OAc	OH	OAc	OH
IX	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-3 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihidroxibeyer-15-eno (7,18-diacetilpusillatriol)	OH	OAc	OAc	OH
X	<i>ent</i> -14 $\beta$ ,18-diacetoxi-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno (14,18-diacetilpusillatriol)	OH	OAc	OH	OAc
XI	<i>ent</i> -7 $\alpha$ ,18-dihidroxibeyer-15-eno (flavovirol)	H	OH	OH	H
XII	<i>ent</i> -3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,18-tetrahidroxibeyer-15-eno (pusillatetrol)	OH	OH	OH	OH

Todos estos productos fueron aislados e identificados mediante el estudio de sus propiedades físicas y espectroscópicas. Para el trabajo realizado en esta Memoria usamos los productos I (tartesol) y II (7-acetilpusillatriol), cuyos datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

El tartesol es un sólido de punto de fusión 189-91°C y con un poder rotatorio de +18°. Su espectro de IR presenta bandas características de grupo hidroxilo 3500 cm<sup>-1</sup>, sistema olefinico 3080 cm<sup>-1</sup> y grupo acetoxilo 1780 y 1250<sup>-1</sup>. Su espectro de <sup>1</sup>H-RMN presenta señal de dos protones etilénicos del sistema  $\Delta^{15}$  del beyereno a  $\delta$  5.67 (1H, dd, J<sub>1</sub>=5.8Hz, J<sub>2</sub>=1.0Hz) y 5.33 (1H, dd, J<sub>1</sub>=5.8Hz, J<sub>2</sub>=1.2Hz) (H-15 y H-16); a  $\delta$  4.49 aparece la señal correspondiente al protón de C-14 (1H, dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=1.2Hz, H-14); centrados a  $\delta$  3.36 y 3.10 ppm aparecen los



dobletes de un sistema AB correspondiente a los protones de C-18 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=10.8$  Hz, 2H-18); a  $\delta$  2.02 aparece la señal de los tres protones del acetoxilo de C-14 (3H, s) y por último a  $\delta$  0.93, 0.79 y 0.76 se sitúan las señales de los tres grupos metilo del esqueleto beyerénico (3H cada uno s).

El 7-Acetilpusillatriol, es un sólido de punto de fusión 157-9°C y con un poder rotatorio de +24°. Su espectro de IR presenta bandas características de grupo hidroxilo 3400  $\text{cm}^{-1}$ , sistema olefínico 3080  $\text{cm}^{-1}$  y grupo acetoxilo 1655 y 1250  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presenta señal de dos protones etilénicos del sistema  $\Delta^{15}$  del beyereno a  $\delta$  5.53 (2H,  $Q_{AB}$  colapsado, H-15 y H-16); señal de protón geminal a hidroxilo en C-14 (1H, sa, H-14); a  $\delta$  3.90 hay una señal atribuible a un proton geminal a acetoxilo axial en C-7 (1H, m, H-7); centrados a  $\delta$  3.35 y 2.95 ppm aparecen los dobletes de un sistema AB correspondiente a los protones de C-18 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H-18); a  $\delta$  2.07 aparece la señal de los tres protones del acetoxilo de C-7 (3H, s) y por último a  $\delta$  1.00, 0.80 y 0.72 se sitúan las señales de los tres grupos metilo del esqueleto beyerénico (3H cada uno s).



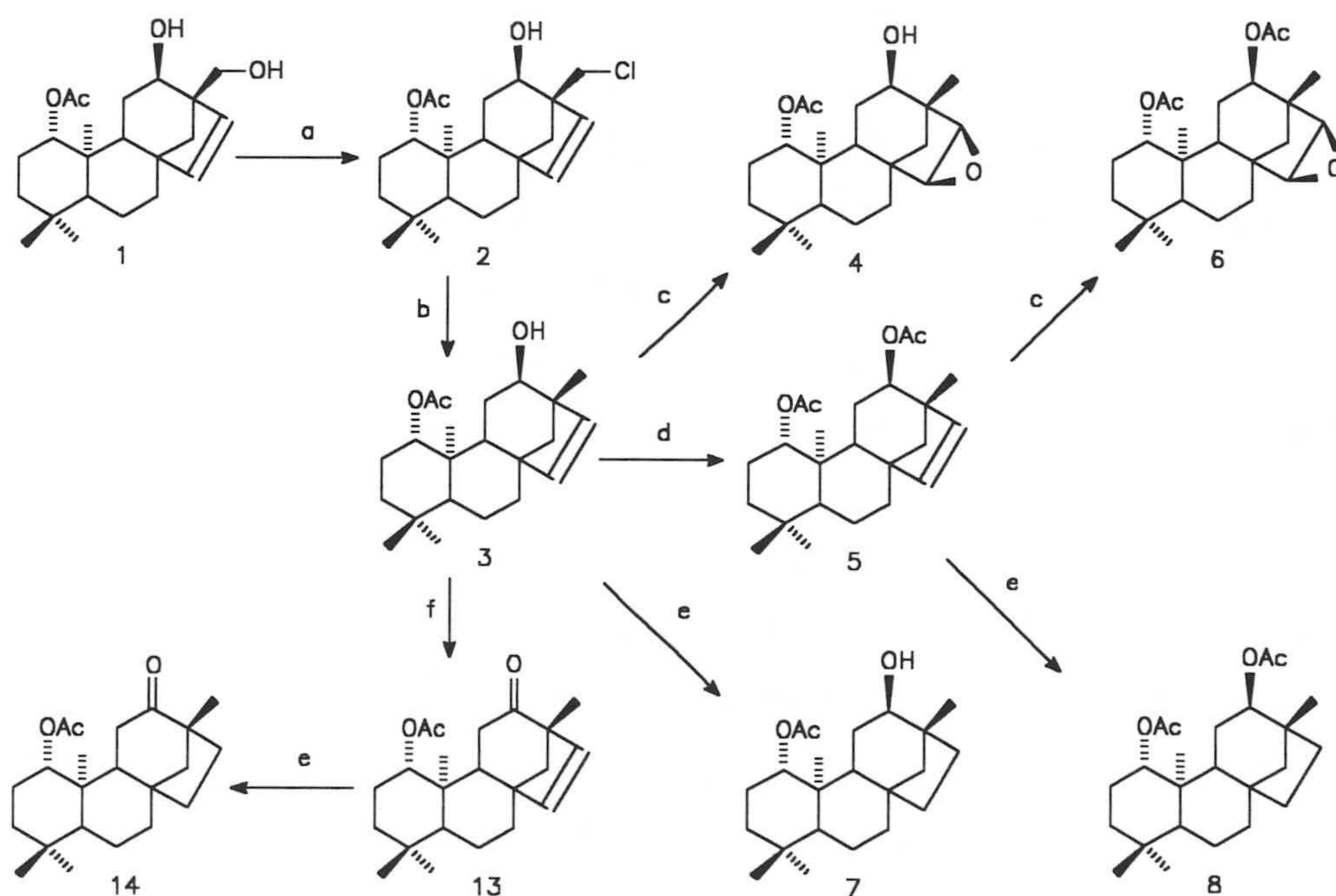
### II.3. SEMISÍNTESIS DE BEYERANOS Y BEYERENOS FUNCIONALIZADOS EN C-12.

Para poder llevar a cabo los trabajos realizados en la primera parte de la presente Memoria partimos del producto natural 1-acetiljativatriol (1), el cual fue desoxigenado en la posición 17 del esqueleto mediante la formación de su 17-cloroderivado (2), por tratamiento con tetracloruro de carbono y trifenilfosfina en piridina, (Figura II.1). Este beyereno clorado en la posición 17 fue posteriormente reducido con hidruro de tributilestaño con el fin de generar un metilo en esta posición, de esta manera se obtiene un *ent*-beyereno funcionalizado únicamente en las posiciones 1 y 12 (3). La razón por la cual se ha eliminado el grupo hidroxilo del carbono 17 del esqueleto beyeránico estriba en que en las posteriores reacciones de reagrupamiento que sufrirán estos productos se va a intentar analizar el efecto que ejercen diversos tipos de funcionalizaciones situados en la posición 12 del esqueleto beyeránico, además nos permitirá establecer con cierta garantía el mecanismo que seguirán la reacciones de reagrupamiento que se han realizado.

A partir de este beyereno con hidroxilación axial en la posición 12 (3) se obtienen varios productos de interés, bien para la formación de sus 15,16-epoxiderivados, los cuales serán reagrupados, o bien, para la obtención de materias primas que nos servirán para el estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN que a continuación sobre este tipo de productos se realizará. Así, por tratamiento del producto 3 con ácido metacloroperbenzónico se obtiene el *ent*-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano (4). Este producto presenta un  $^1\text{H}$ -RMN en el que se puede apreciar, aparte de la señal del protón geminal al acetoxilo ecuatorial en C-1 a  $\delta$  4.51 (1H, dd,  $J_1=4.9\text{Hz}$ ,  $J_2=10.8\text{Hz}$ ), la señal del protón geminal al acetoxilo ecuatorial en C-12 a  $\delta$  3.71 (1H, da,  $J=5.8\text{Hz}$ ). Los protones de C-15 y C-16 geminales al oxígeno del grupo epóxido sobre estas posiciones se localizan a  $\delta$  3.36 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ) y  $\delta$  3.01 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ). Para realizar una correcta asignación de estos protones se realizaron experiencias de



n.O.e-diferencia. Así, se puede apreciar que cuando se irradia en H-12 ( $\delta$  3.71) se produce efecto n.O.e. en la señal situada a  $\delta$  3.01, que por tanto se tratará del protón de C-16 con disposición *ent*-16 $\beta$ ; la irradiación en esta misma señal debida a H-16 produce n.O.e. con la señal de H-12 ( $\delta$  3.71) y la señal de H-15 ( $\delta$  3.36). La acetilación del producto (**3**) nos conduce a un derivado 1,12-diacetilado (**5**), el cual tratado del mismo modo con ácido metacloroperbenzoico, nos lleva a un nuevo epoxiderivado susceptible de ser reagrupado (**6**).



a)  $\text{Cl}_4\text{C}/\text{Ph}_3\text{P}/\text{Py}$ ; b) Hidruro de tributilestaño/Azo-isobutirinitrilo/Tolueno; c) AMCPB;  
d)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ ; e)  $\text{H}_2/\text{BaSO}_4/\text{Pd}$ ; f)  $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ .

**Figura II.1.** Esquema semisintético para la obtención de los derivados beyeránicos y beyerénicos con hidroxilo y acetoxilo en disposición *ent*-12 $\alpha$ .



El producto **6**, derivado acetilado del anterior (**4**) presenta señales en  $^1\text{H-RMN}$  similares a este, con la única diferencia apreciable de la señal de H-12 que en este caso se encuentra más desapantallada a  $\delta$  4.81 (1H, da,  $J=5.0\text{Hz}$ ) por encontrarse esta posición acetilada.

Partiendo de este mismo producto (**3**) (**Figura II.1**), y por hidrogenación catalítica del doble enlace 15/16, se obtiene el *ent*-beyerano (**7**). De igual manera, la hidrogenación del diacetato (**5**), da el diacetoxibeyerano (**8**).

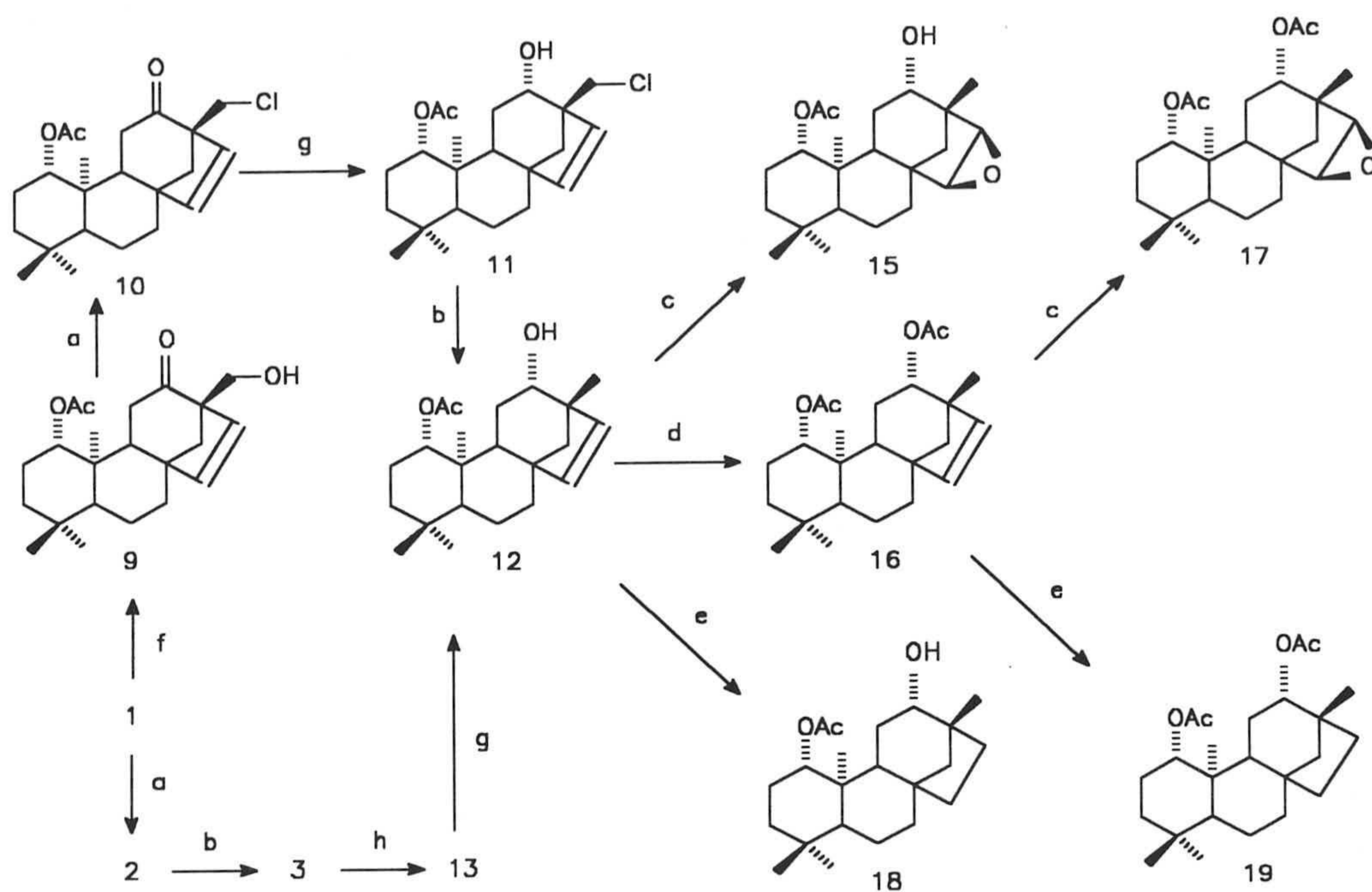
Como ya se ha mencionado anteriormente la desoxigenación del producto de partida 1-acetiljativatriol (**1**) se realiza mediante la cloración en su posición 17 y posterior reducción. La primera de estas reacciones se realiza utilizando tetracloruro de carbono como agente clorante en presencia de trifenilfosfina, esto supone un grave problema práctico si el producto final presenta una cierta polaridad, ya que resulta sumamente complicado separar el producto del óxido de trifenilfosfina formado en el tratamiento de la mezcla de reacción. Para evitar este problema, se trató de seguir una nueva ruta sintética alternativa oxidando el 1-acetiljativatriol en posición 12 con dicromato de piridinio, obteniendo de esta manera el producto (**9**), el cual fue de nuevo clorado en la posición 17 (**10**) para posteriormente reducirlo con borohidruro sódico. Este tratamiento conduce mayoritariamente al producto **11**, donde el grupo hidroxilo de C-12 presenta ahora una configuración ecuatorial ya que la reducción tiene lugar preferentemente por la cara *ent*- $\alpha$  de la molécula. A continuación se procedió a eliminar el cloro de la posición 17 de dicho producto **11** con hidruro de tributilestano en presencia de azoisobutironitrilo formándose así el producto **12** el cual es epímero del producto **3** en el carbono 12 y que será el producto de partida para la obtención de otra serie de productos utilizados como materias primas en los diferentes apartados en que se divide el presente trabajo. Cuando el producto **3** se oxida en C-12 se obtiene el 12-oxobeyerano **13**, que por hidrogenación catalítica da la beyerana **14**.



El mismo producto **12**, se obtuvo a partir del producto **13** por reducción con borohidruro sódico y será una de las materias primas utilizadas para el posterior estudio de de  $^{13}\text{C}$ -RMN. El epoxibeyerano **15**, con hidroxilo ecuatorial, se originó tratando el producto **12** con ácido metacloroperbenzoico, este producto **15** presenta a  $\delta$  4.49 la señal del protón axial de C-1 geminal al acetoxilo (1H, dd,  $J_1=5.1\text{Hz}$ ,  $J_2=10.6\text{Hz}$ ) a  $\delta$  3.50 aparece un doble doblete debido al protón axial de C-12, geminal al hidroxilo de esta posición (1H, dd,  $J_1=9.7\text{Hz}$ ,  $J_2=6.6\text{Hz}$ ) como hecho más notable se pueden destacar los protones de H-15 y H-16 que se sitúan a  $\delta$  3.38 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ) y  $\delta$  3.26 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ) respectivamente. De igual forma y previa acetilación del mencionado producto **12** (producto **16**), se sintetizó el *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxiepoxi derivado **17**. Este producto **17** presenta también señales similares al producto **15** apreciándose como diferencias más significativas entre los espectros de ambos productos la señal de H-12 que en este último producto está más desapantallado a  $\delta$  4.66 (1H, m) como consecuencia de la acetilación en dicho carbono.

De forma similar a lo anteriormente comentado se obtuvieron los beyeranos **18** y **19** por hidrogenación catalítica de los *ent*-beyeranos **12** y **16** respectivamente.

Los datos de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN para los primeros 19 productos sintetizados se hallan reflejados en las tablas **5**, **6**, **7**, **15**, **16** y **17** del Anexo de Tablas.



a)  $\text{Cl}_4\text{C}/\text{Ph}_3\text{P}/\text{Py}$ ; b) Hidruro de tributilestaño/Azo-isobutirinitrilo/Tolueno; c) AMCPB;  
 d)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ ; e)  $\text{H}_2/\text{BaSO}_4/\text{Pd}$ ; f) DCP; g)  $\text{NaBH}_4$ ; h)  $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$

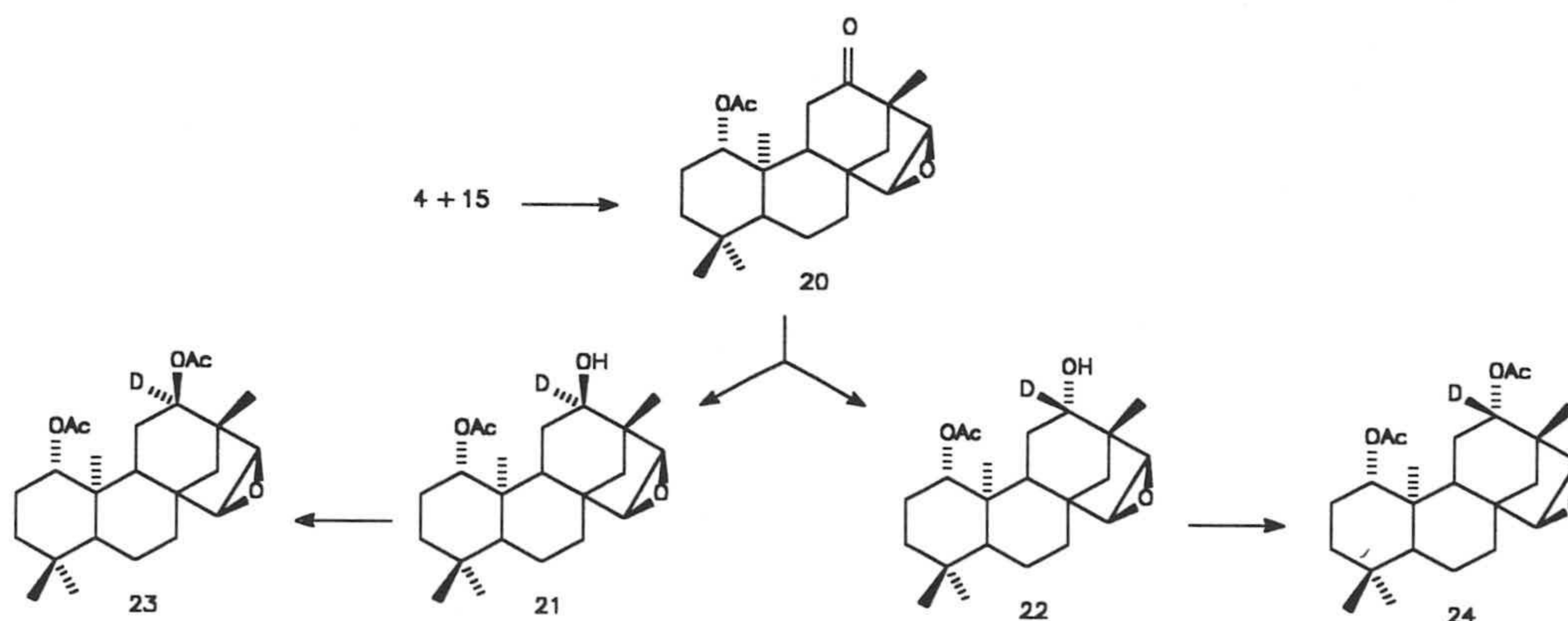
**Figura II.2.** Esquema sintético para la obtención de los derivados beyeránicos y beyeránicos con hidroxilo y acetoxilo en disposición ent-12β.



## II.4. SEMISÍNTESIS DE EPOXIBEYERANOS DEUTERADOS EN C-12.

Con el fin de apoyar los mecanismos propuestos para las reacciones de reagrupamiento que se han realizado y que más tarde se describirán, se han obtenido también los epoxialcoholes y sus acetatos deuterados en C-12.

Se parte de una mezcla de los epoxialcoholes con configuración axial y ecuatorial en C-12 (productos **4** y **15**) que origina un único producto **20** por oxidación con reactivo de Jones



*Figura II.3. Esquema sintético de epoxibeyeranos deuterados en C-12.*

Este producto **20** presenta en IR bandas de acetoxilo ( $1735\text{ cm}^{-1}$ ) y grupo carbonilo ( $1712\text{ cm}^{-1}$ ). En su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  aparecen las señales de los cuatro metilos del esqueleto a  $\delta$  0.87, 0.89, 1.12 y 1.13 (3H cada uno, s); señal de acetoxilo sobre C-1 a  $\delta$  2.00 (3H, s). A  $\delta$  2.20 se sitúa la parte A (protón *ent*-11 $\alpha$ ) del sistema ABX formado por los dos protones de C-11 y el de C-9 (1H, dd,  $J_1=6.7\text{ Hz}$ ,  $J_2=16.8\text{ Hz}$ ) y a  $\delta$  2.47 está la parte B de este sistema (1H, dd,  $J_1=11.7$ ,



$J_2=16.8$  Hz); a 3.60 y 3.20 ppm se sitúan las señales de los protones geminales al grupo epóxido entre C-15 y C-16 respectivamente (1H cada una, d,  $J=2.9$  Hz); por último a  $\delta$  4.45 se localiza el protón geminal al acetoxilo de C-1 (1H, dd,  $J_1=4.7$ ,  $J_2=10.8$  Hz). Los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto **20**, se dan en la **Tabla 17** y concuerdan perfectamente con la estructura de *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyer-12-ona.

Cuando este producto **20** se reduce con  $\text{NaBD}_4$ , se obtienen los dos epímeros deuterados en C-12 (**Figura II.3**), productos **21** y **22**, en proporción aproximada *ent*-12 $\alpha$ -OH/*ent*-12 $\beta$ -OH de 26/68.

El producto **21** presenta en su espectro de IR señales de los grupos funcionales presentes en la molécula, a saber: hidroxilo, acetato y epóxido (3493, 1713 y 1250  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente). El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este producto deuterado es muy similar al del correspondiente producto sin deuterar (**4**), con la diferencia de que aquí no aparece señal del protón geminal al hidroxilo *ent*-12 $\alpha$  de C-12, que ahora está como deuterio y que se localizaba en torno a  $\delta$  3.70. Los cuatro metilos del esqueleto *ent*-beyeránico se sitúan a  $\delta$  0.84, 0.87, 1.05 y 1.07 (3H cada uno, s); la señal de acetoxilo en C-1 está a 1.98 ppm (3H, s). A  $\delta$  3.36 y 3.00 están los protones geminales al grupo epóxido entre C-15 y C-16 respectivamente (1H cada uno, d,  $J=3.0$  Hz), por último a  $\delta$  4.51 se encuentra la señal del protón geminal al acetoxilo *ent*- $\beta$  sobre C-1 (1H, dd,  $J_1=4.8\text{Hz}$ ,  $J_2=10.7$  Hz). En la **Tabla 17** se dan los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto **21**, los cuales concuerdan totalmente con la estructura de este producto, *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

El otro epímero deuterado **22**, obtenido de la reducción de la cetona **20**, también presenta bandas de hidroxilo (3436  $\text{cm}^{-1}$ ), de acetato (1712  $\text{cm}^{-1}$ ) y epóxido



(1244  $\text{cm}^{-1}$ ). En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, vuelve a no apreciarse señal de protón geminal al hidroxilo ecuatorial de C-12 por estar como deuterio. A  $\delta$  0.85, 0.87, 1.11 y 1.12 están situados los metilos del beyerano (3H cada uno, s) y el acetoxilo sobre C-1 a 2.00 ppm (3H, s). A  $\delta$  3.27 y 3.40 (1H cada uno, d,  $J=3.1$  Hz), se localizan los dos protones del grupo epóxido; por último, a 4.52 (1H, dd,  $J_1=4.5$ ,  $J_2=10.6$  Hz) tenemos la señal del protón axial de C-1. En la **Tabla 17**, se indican los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN para este producto **22**, cuya estructura es *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.

Tras acetilación del producto **21** se obtiene un nuevo producto **23** diacetilado que no presenta banda de hidroxilo, en este mismo espectro se observa una banda muy intensa a 1734  $\text{cm}^{-1}$ , debida a los dos grupos acetoxilo de C-1 y C-12 y una banda de epóxido a 1250  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN es muy parecido al del producto **21**, no apareciendo señal de protón geminal al acetato sobre C-12. A  $\delta$  0.85, 0.87, 0.99 y 1.05 (3H cada uno, s) están los cuatro metilos del esqueleto y a 1.97 y 2.03 (3H cada uno, s) las señales de los acetoxilos de la molécula. A  $\delta$  3.05 y  $\delta$  3.37 (1H cada uno, d,  $J=2.9$  Hz) están los dos protones geminales al oxígeno del epóxido; a 4.50 ppm (1H, dd,  $J_1=5.8$  Hz,  $J_2=8.1$  Hz) se localiza la señal del protón geminal al acetoxilo de C-1. Los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto, **23**, se dan asimismo en la **Tabla 17** y son concordantes con la estructura *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-12 $\beta$ -deutero-15,16-epoxibeyerano.

Cuando el producto **22** se acetila, se obtiene un nuevo diacetato, **24**, que no presenta tampoco banda de hidroxilo en IR y cuyas bandas más sobresalientes son: 1733  $\text{cm}^{-1}$  (acetoxilo) y 1253  $\text{cm}^{-1}$  (epóxido). El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN vuelve a indicar la deuteración en C-12 y a  $\delta$  0.85, 0.87, 1.02 y 1.09 (3H cada uno, s) están los metilos del esqueleto de *ent*-beyerano; a 1.92 y 2.04 ppm (3H cada uno, s) se sitúan los dos acetoxilos de la molécula. A  $\delta$  3.28 y 3.43 (1H cada uno, d,  $J=3.0$  Hz) están los protones *ent*- $\beta$  del grupo epóxido sobre C-15 y C-16 y a  $\delta$  4.45 (1H, dd,

$J_1=4.6$  Hz,  $J_2=10.0$  Hz) el protón axial de la posición 1. En la **Tabla 17** se han dado los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto **24**, cuya estructura es *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.

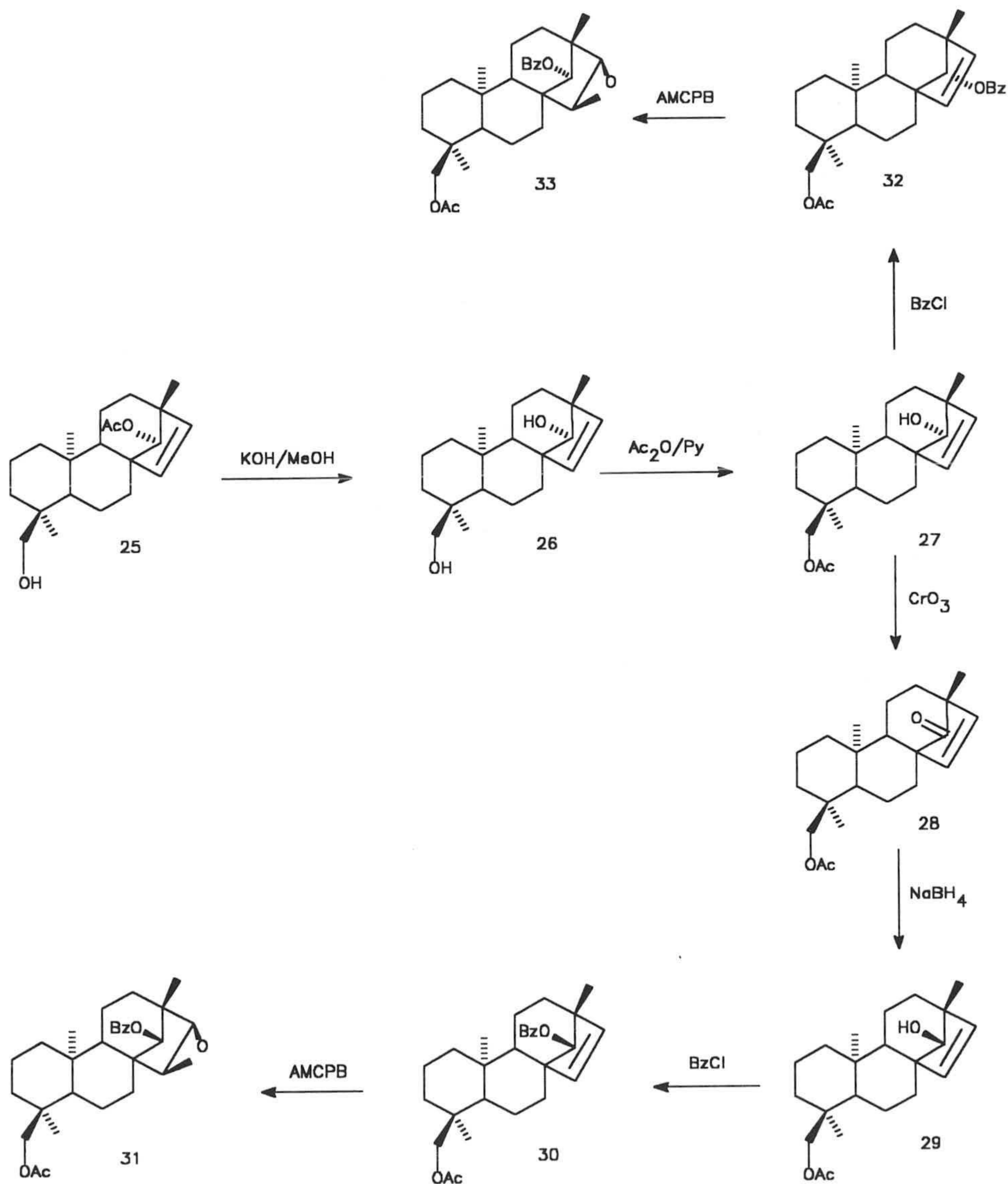


## II.5. SEMISÍNTESIS DE EPOXIBEYERANOS FUNCIONALIZADOS EN C-14.

Para la realización de los reagrupamientos de derivados 14-benzoilados que figuran en esta Memoria, hemos partido del *ent*-14 $\beta$ -acetoxi-18-hidroxi-beyer-15-eno (tartesol, **25**), producto natural presente en diversas especies de *Sideritis* estudiadas en nuestro laboratorio (**G-Granados, 1984-1 y 1984-2**). La saponificación del tartesol da lugar al *ent*-14 $\beta$ ,18-dihidroxi-beyer-15-eno, **26** (98%) (**G-Granados, 1987**), cuya acetilación selectiva con Ac<sub>2</sub>O/Py a 0°C origina el *ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -hidroxi-beyer-15-eno **27** (76%) (**G-Granados, 1987**). La oxidación con el reactivo de Jones da lugar al *ent*-18-acetoxibeyer-15-en-14-ona, **28** (79%) (**G-Granados, 1987**) y la posterior reducción de este producto con NaBH<sub>4</sub> tiene lugar por la cara *ent*- $\beta$  obteniéndose el *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -hidroxi-beyer-15-eno, **29** (96%) (**G-Granados, 1987**). El tratamiento de **29** con cloruro de benzoilo origina el *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxibeyer-15-eno **30**, que es epoxidado con ácido *m*-cloroperbenzoico para dar lugar al *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano, **31** (65%). El epoxiderivado **31** presenta un <sup>1</sup>H-RMN en el que destaca el singlete a  $\delta$  4.66 que atribuimos al proton geminal al grupo benzoiloxi de C-14, los protones geminales al grupo epoxi sobre C-15 y C-16 se sitúan a  $\delta$  3.63 (1H, d, J=3.5Hz) y  $\delta$  3.22 (1H, d, J=3.5Hz) respectivamente, además a  $\delta$  3.81 y  $\delta$  3.60 se encuentran los dos protones de C-18 (2H, Q<sub>AB</sub> J=10.9Hz).

El tratamiento del monoacetoxiderivado **27** con cloruro de benzoilo da lugar al *ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxibeyer-15-eno **32**, cuya epoxidación con AMCPB origina el *ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano **33** (78%). Este producto epímero del producto **31** en C-14 presenta señales en su <sup>1</sup>H-RMN similares al anterior, así a  $\delta$  4.65 (1H, s) está la señal de H-14, a  $\delta$  3.61 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2.9Hz, J<sub>2</sub>=1.1Hz) y  $\delta$  3.19 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2.9Hz, J<sub>2</sub>=1.3Hz) los protones de H-

15 y H-16 respectivamente y por último a  $\delta$  3.79 y 3.61 los protones de C-18 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=11.0\text{Hz}$ ).

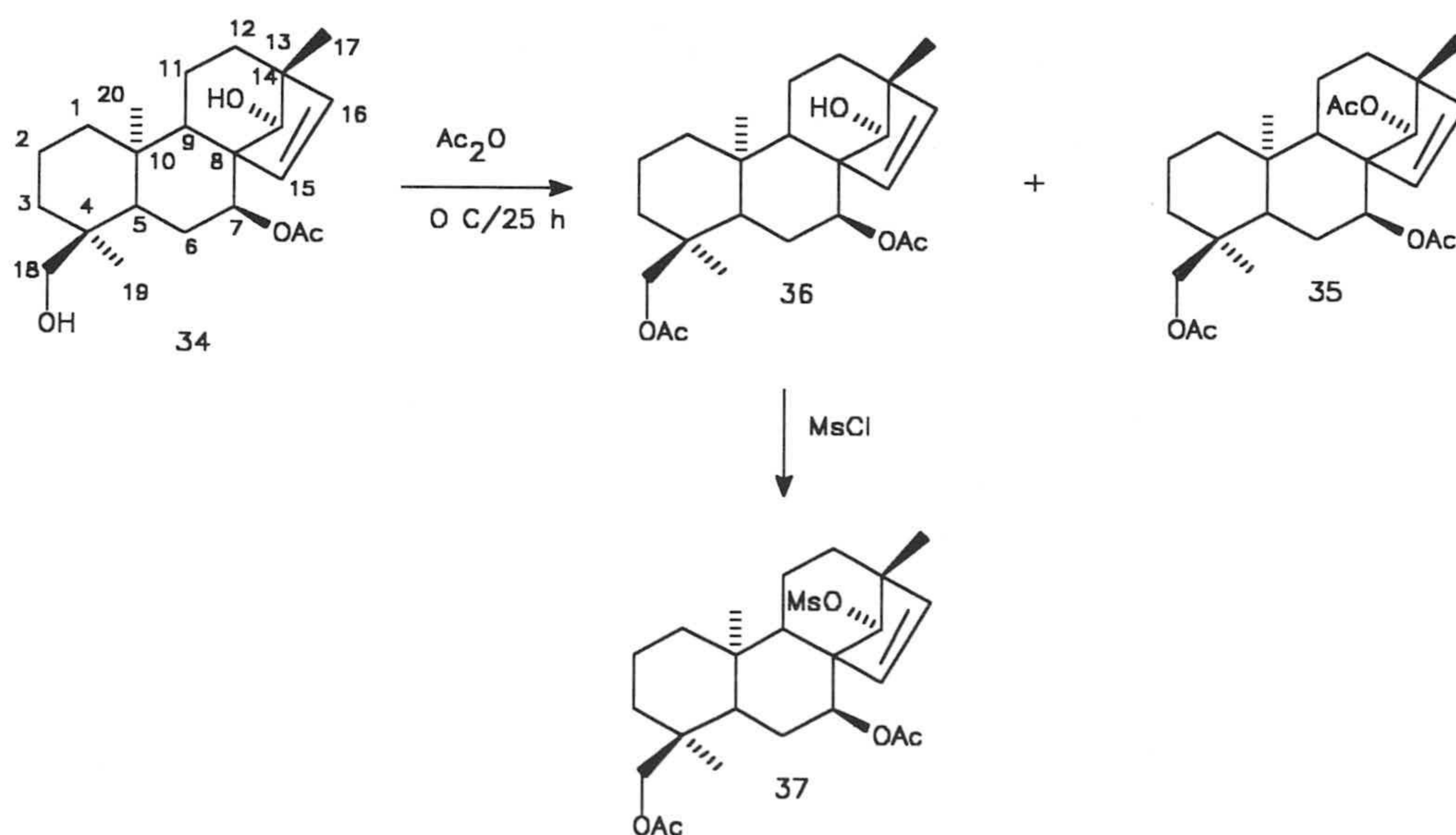


**Figura II.4.** Esquema semisintético de los epoxibeyeranos con grupo benzoiloxilo en la posición 14.



## II.6. SEMISÍNTESIS DE 14-MESILOXIBEYERENOS Y 14-MESILOXI BEYERANOS.

Para lograr la semisíntesis de 14-mesiloxibeyerenos y 14-mesiloxibeyeranos partimos del ya mencionado producto natural **34**, (7-acetilpusillatriol) obtenido de la *Sideritis Pusilla* spp. *flavovirens* (G-Granados, 1984-1 y 1984-2). Este producto **34** cuyas características físicas y espectroscópicas ya se han comentado, fue tratado con anhídrido acético y piridina en frío obteniéndose dos productos, **35** (16%) y **36** (68%) ya obtenidos y caracterizados con anterioridad por nuestro grupo de investigación (G-Granados, 1985-3) (Figura II.5).



**Figura II.5.** Obtención del ent-14β-mesiloxi derivado a partir del producto natural 7-acetilpusillatriol.

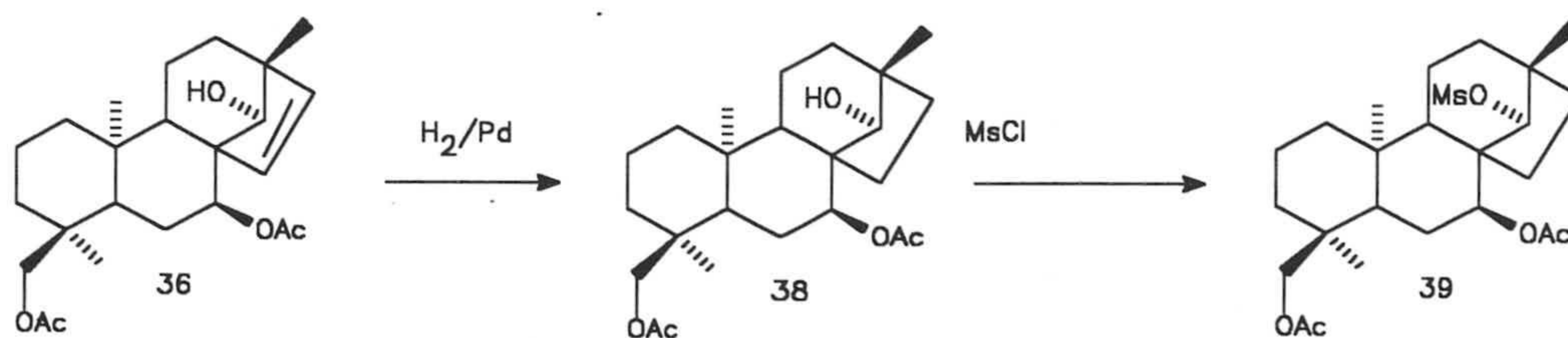
Tomamos a continuación el producto **36** que presenta el hidroxilo de C-14 libre en disposición *ent*-β que tratado con cloruro de mesilo en piridina, de



esta manera forma el producto **37**. Este producto presenta bandas de IR que indican la presencia de función acetato y mesilato. Su EM presenta un pico molecular (M+1) de 483 que concuerda con la fórmula molecular  $C_{25}H_{38}O_7S$ . Por otra parte en su espectro de  $^1H$ -RMN se aprecia un sistema AB a  $\delta$  5.54 y 5.50 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=5.2Hz$ ) que asignamos a los protones de C-15 y C-16; a  $\delta$  4.58 se sitúa la señal del protón de C-14 que se ha desapantallado con respecto al producto de partida al haberse mesilado en el hidroxilo de esta posición (1H, sa); A  $\delta$  3.77 y 3.56 están las señales del sistema AB del metileno de C-18 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=11.2Hz$ ) y a  $\delta$  2.94 se sitúa el singlete del metilo del grupo mesilato que ha entrado en esta posición. La espectroscopía de  $^{13}C$ -RMN (Tabla 18) indica asimismo la mesilación que ha tenido lugar en la posición 14 del producto **36** y por tanto el producto **37** es el *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyer-15-eno.

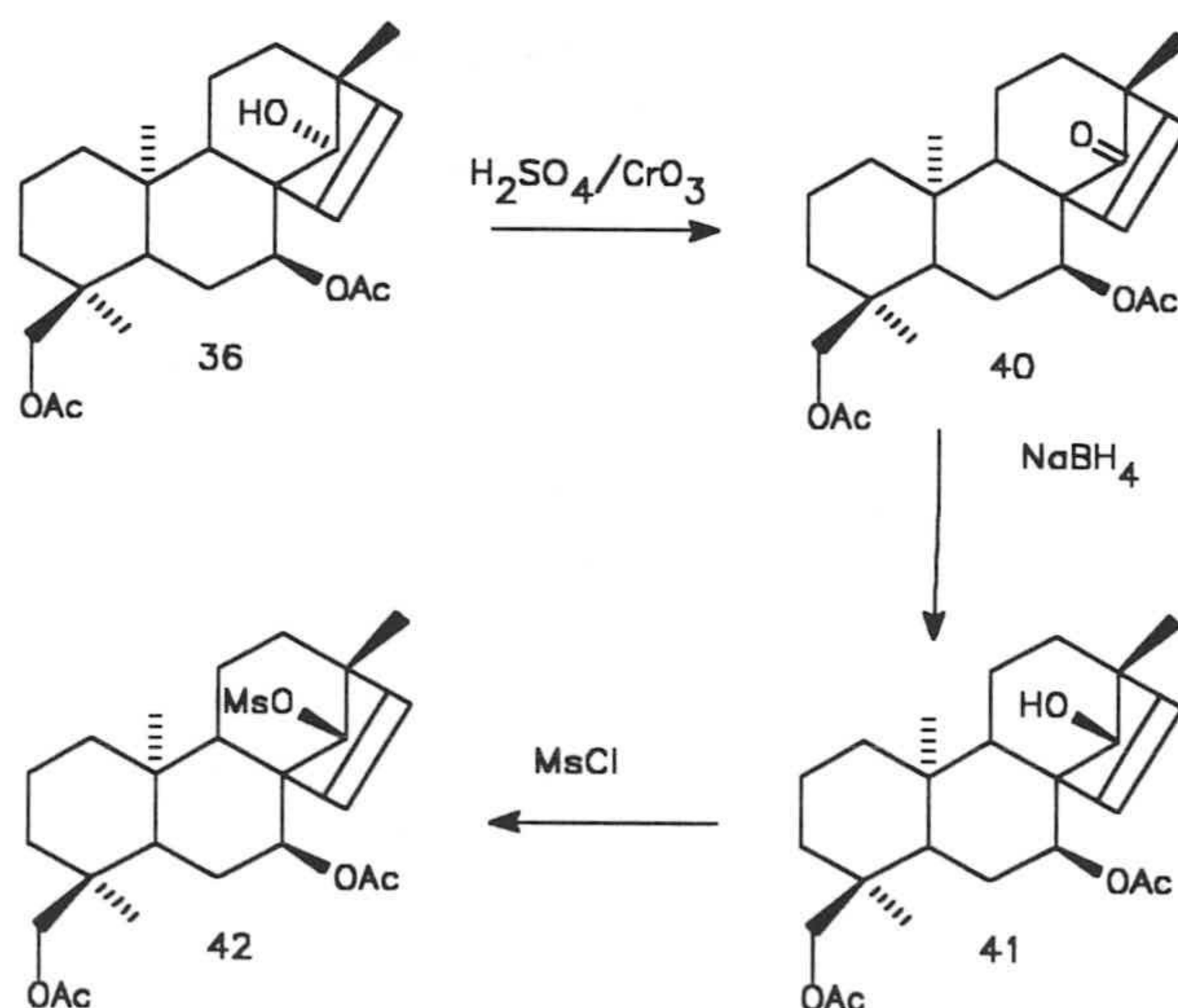
Para obtener los mesiloxibeyeranos partimos del diacetato **36**, el cual fue hidrogenado bajo 5 atm de presión utilizando paladio como catalizador y de esta forma se origina el diacetoxibeyerano derivado **38**, el cual se habría obtenido anteriormente (G-Granados, 1986). Procedimos posteriormente a la mesilación en posición 14 de este producto **38** originándose el mesiloxidiacetoxi derivado **39** (79%). Este producto **39** presenta bandas de IR indicativas de grupo acetato y mesilato y un pico molecular (M+1) a 485 unidades de masa compatible con una fórmula molecular  $C_{25}H_{40}O_7S$ . En su espectro de  $^1H$ -RMN aparece la señal del protón de C-7 y la del protón geminal al grupo mesilato que ha entrado en C-14; a  $\delta$  3.78 y 3.54 el sistema AB de los protones de C-18 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=11.2Hz$ ) y a  $\delta$  2.99 el singlete del metilo del grupo mesilato. La espectroscopía de  $^{13}C$ -RMN concuerda con la estructura propuesta para este producto como *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyerano.





*Figura II.6. Obtención de un ent-14β-mesiloxi beyerano.*

Con idea de obtener el producto beyerénico con el grupo mesiloxi de C-14 en disposición *ent-α* partimos del diacetato **36** y procedimos a su epimerización en este carbono mediante su oxidación y posterior reducción.



*Figura II.7. Obtención del beyereno con grupo mesilato en disposición ent-14α.*

Este diacetato **36** fue oxidado con reactivo de Jones obteniéndose el *ent-7α,18*-diacetoxi-14-oxobeyer-15-eno (**40**) anteriormente obtenido (G-

**Granados, 1986**). La posterior reducción de esta cetona con borohidruro sódico conduce muy mayoritariamente (90%) al producto **41** que es epímero del producto de partida **36** en C-14 ya que la reducción tiene lugar muy preferentemente por la cara menos impedida, *ent*- $\beta$  originándose el alcohol con configuración *ent*- $\alpha$ . Este producto **41** se diferencia del producto de partida fundamentalmente en la señal del protón geminal al grupo hidroxilo de C-14, que en este caso aparece también como singlete ancho pero a  $\delta$  3.35. Por otra parte, la espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN indica en este caso que el hidroxilo de C-14 se encuentra axial en el producto **41**, por tanto su estructura será *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno. Por último se logró introducir el grupo mesiloxi en C-14 por tratamiento del producto **41** con cloruro de mesilo en piridina formándose el producto **42** el cual demuestra en IR presentar bandas de grupo acetato y mesilato y un pico molecular en EM de 482. Su  $^1\text{H}$ -RMN presenta las señales de los protones de C-15 y C-16 a  $\delta$  5.56 como sistema AB colapsado; a  $\delta$  4.89 la señal del protón de C-7 (1H, dd,  $J_1=J_2=2.5\text{Hz}$ ); a  $\delta$  4.41 la señal del protón geminal al grupo mesilo de C-14 (1H, sa); a  $\delta$  3.69 y 3.62 las señales de los protones del metileno de C-18 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=11.1\text{Hz}$ ) y a 3.07 el singlete del metilo del grupo mesilato.



## II. 7. $^{13}\text{C}$ -RMN DE *ent*-BEYERANOS Y *ent*-BEYERENOS FUNCIONALIZADOS EN LOS CICLOS C Y D.

Se aborda aquí un estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN de compuestos *ent*-beyeránicos y *ent*-beyerénicos con objeto de analizar los efectos de las funciones sobre el esqueleto base y hacer las oportunas deducciones acerca de la estereoquímica de este tipo de diterpenos.

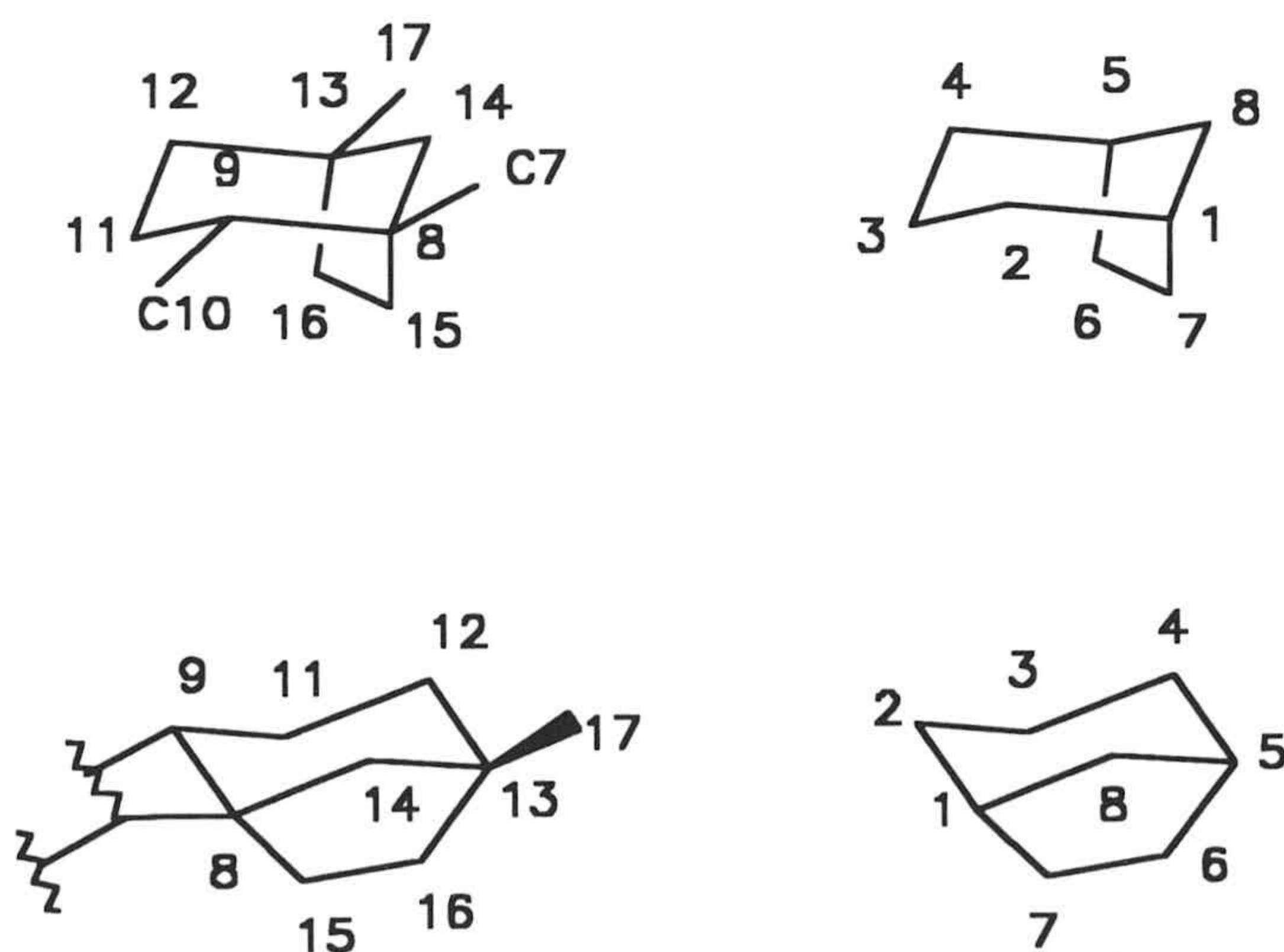
La  $^{13}\text{C}$ -RMN es una técnica muy usual hoy día y que en combinación con otras técnicas permite la asignación de estructuras químicas. Como se podrá observar a lo largo de esta parte del trabajo, el cálculo de desplazamientos químicos en  $^{13}\text{C}$ -RMN se hace con bastante exactitud y al ser estos muy sensibles a las variaciones en la geometría molecular se pueden asignar estereoquímicas concretas a los compuestos. El cálculo de desplazamientos químicos es tanto más exacto cuanto más aproximado sea el esqueleto base utilizado y más datos se tengan acerca de los efectos producidos por determinados sustituyentes en esqueletos similares. Esto se consigue sobre todo comparando un compuesto monosustituido (o con otras sustituciones alejadas de la zona a estudiar) con el hidrocarburo origen.

Pretendemos estudiar el efecto de sustituciones en posición 12 del anillo C y 15 y 16 del ciclo D del *ent*-beyerano o beyereno tras haber eliminado la funcionalización en C-17 de la materia prima obtenida de la planta, el 1-acetiljativatriol, para que el análisis de los efectos en los carbonos que forman los ciclos C y D del hidrocarburo sea lo más fiable posible.

El método de trabajo ha consistido en utilizar los efectos publicados (Stothers, 1975 y 1977) de las sustituciones en compuestos de biciclo[3.2.1]oct- $\Delta^6$ -enos y sus derivados saturados para estimar los desplazamientos químicos a partir del esqueleto base del diterpeno y comparar estos resultados con lo obtenido

experimentalmente para analizar la bondad de los cálculos y además, observando los datos publicados por otros autores (Forrest, 1979; Chalmers, 1977; von-Carsten 1975 y 1977; G-Granados, 1984-2 y 1986) sobre compuestos similares, hacer las oportunas consideraciones geométricas.

Como ya se comentó en la introducción de la presente Memoria el esqueleto beyeránico tiene los ciclos C y D formando un biciclo[3.2.1]octano donde participan los carbonos desde el 8 al 17 del beyerano (salvo el C-10). El biciclo[3.2.1]octano o el compuesto  $\Delta^6$  insaturado tiene un plano de simetría y por tanto la posición 2 es equivalente a la 4 que por otra parte es la que coincide con la posición 12 del esqueleto *ent*-beyeránico. Estas observaciones se visualizan en la **Figura II.8.**



**Figura II.8.** Esqueletos base de biciclo[3.2.1]octano y beyerano.



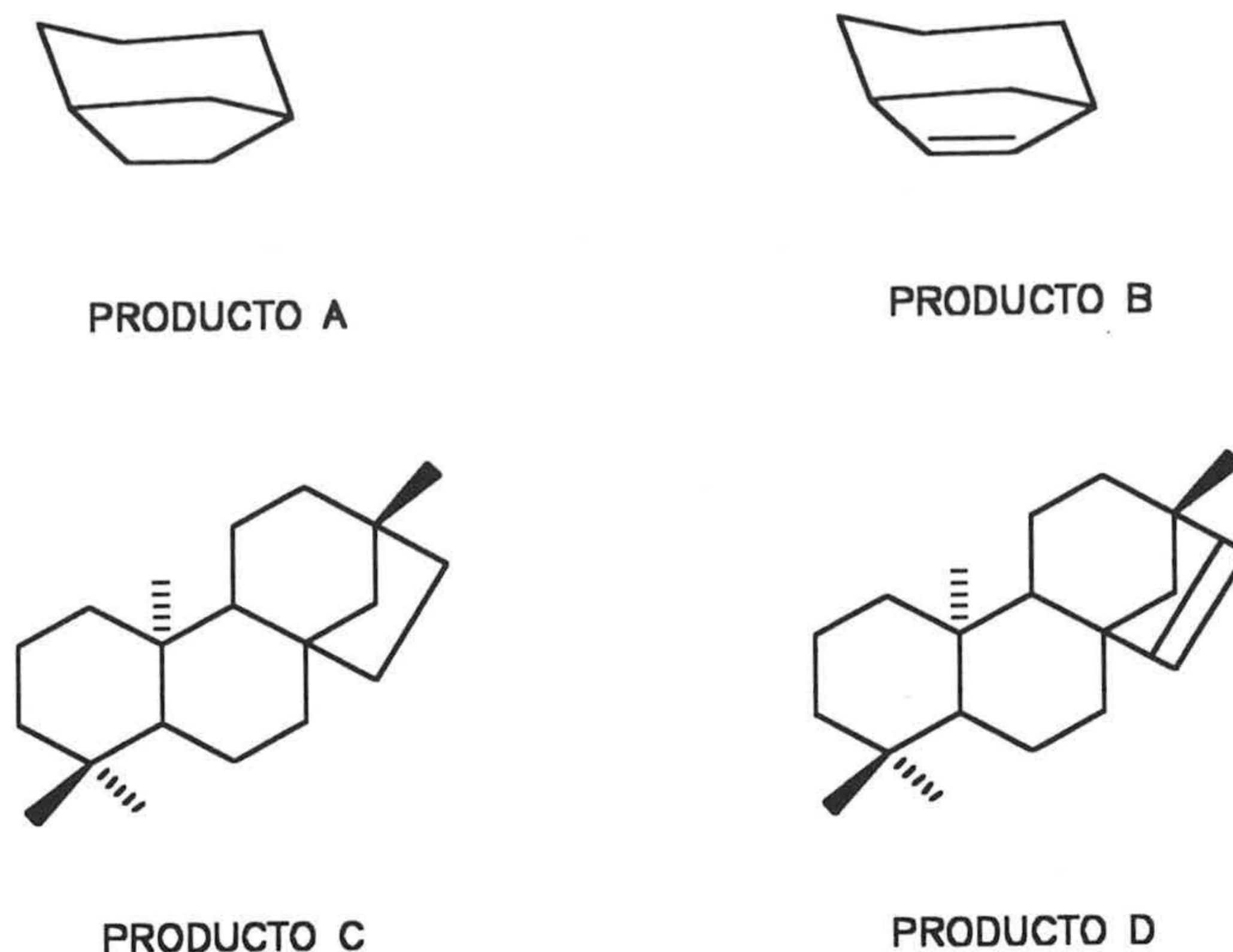
En la **Tabla I** se indican las equivalencias de los carbonos numerados en el biciclo[3.2.1]octano y el *ent*-beyerano.

**TABLA I**

<b>Beyereno 12-sustituido</b>	<b>Biciclo[3.2.1]- Octano</b>
8	1
9	2
11	3
12	4
13	5
14	8
15	7
16	6

Se ha trabajado siempre en compuestos con acetilación en C-1, cuya influencia en los carbonos de los ciclos C y D del *ent*-beyerano es muy poca y ha sido ya estudiada por otros autores (**von Carsten, 1977**). Los efectos de esta funcionalización sobre la posición 1 se comentaron en la introducción de la presente Memoria y consisten en desplazamiento a campo bajo de C-11, que siempre estará presente y que situará a este carbono a un desplazamiento químico entre 2 y 3 ppm por encima del valor calculado, y un efecto  $\gamma$  prácticamente despreciable sobre C-9 (por no tener el C-9 átomos de H capaces de interaccionar con el grupo acetoxilo de C-1) que por tanto no afectará los valores de desplazamiento calculados para este carbono en los diferentes compuestos estudiados.

Los cuatro hidrocarburos utilizados como referencia aparecen en la siguiente **Figura II.9**.



*Figura II.9. Productos de referencia utilizados para el estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN sobre sistemas beyeránicos y beyerénicos.*

El estudio de  $^{13}\text{C}$ -RMN se ha estructurado en cuatro apartados homogéneos para poder realizar una discusión sistemática de los efectos de los sustituyentes, a saber:

**Funcionalización en C-12 del esqueleto *ent*-beyeránico.**

**Funcionalización en C-12 del esqueleto *ent*-beyerénico.**

**Epoxidación entre C-15 y C-16 del *ent*-beyerano.**

**Grupo ceto sobre C-12 del *ent*-beyerano y *ent*-beyereno.**

Los desplazamientos químicos de los sistemas de referencia (productos A a D, von Carsten, 1975 y 1977; Sthothers, 1975 y 1977) se dan en la **Tabla II.**



TABLA II

<b>C</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
1	35.2	39.5	39.7	39.3
2	32.8	25.2	18.5	18.7
3	19.1	18.7	42.0	42.2
4	32.8	25.2	33.1	33.3
5	35.2	39.5	56.5	56.1
6	28.9	132.1	20.4	20.3
7	28.9	132.1	41.2	37.4
8	39.7	37..3	44.9	49.1
9			56.9	53.0
10			37.6	37.4
11			20.2	20.5
12			40.0	33.7
13			39.2	43.6
14			57.7	61.3
15			33.6	135.2
16			37.6	136.1
17			27.1	20.0
18			33.7	33.8
19			21.9	22.0
20			15.1	15.1

## II.7.1. EFECTOS DE UNA HIDROXILACIÓN Y UNA ACETILACIÓN SOBRE C-12 DEL ESQUELETO DE *ent*-BEYERANO.

En las Tablas III y IV se dan los efectos producidos por un hidroxilo en posición 4 del biciclo[3.2.1]octano que es la equivalente a la posición del beyerano 12-hidroxiado. A partir de ellos se calculan los desplazamientos químicos teóricos de los carbonos de los ciclos C y D del beyerano y se comparan con los obtenidos experimentalmente.

TABLA III

		$\delta_{\text{CALCULADO}}$	$\delta_{\text{EXPERIMEN}}$	$\Delta\delta_{\text{EXPERIMEN}}$
C	$\Delta\delta_1^*$	$(\delta_C + \Delta\delta_1)$	$(\delta_7)$	$(\delta_7 - \delta_C)$
8	-0.9	44.0	45.7	0.8
9	-6.3	50.6	51.2	-5.7
11	7.8	28.0	32.3	12.3
12	38.5	78.5	75.8	35.8
13	6.5	45.7	43.5	4.3
14	-7.6	50.1	50.2	-7.5
15	-0.5	33.1	31.3	-2.3
16	-2.1	35.5	37.1	-0.5

(\*)  $\Delta\delta_1 = \delta_{2\text{-exo-OH}} \text{biciclo}[3.2.1]\text{octano} - \delta_A$  (Sthoters, 1977)

Como ya se ha comentado, los 12-hidroxibeyeranos pueden asemejarse a los 4-hidroxiderivados de los sistemas biciclo[3.2.1]octánicos, pero en el caso de los beyeranos la movilidad conformacional del ciclo C puede estar restringida por la unión a los ciclos A y B y además el sustituyente en 12 puede también alterar en cierto grado el anillo C.

Los efectos producidos por un *ent*-12 $\alpha$ -OH se dan en la Tabla III y sobresale de ellos el alto efecto  $\beta$  observado para C-11, aunque siempre ocurrirá este hecho ya que aquí se suma el efecto  $\beta$  propio del sustituyente en 12 y el efecto,



ya comentado, del grupo acetoxilo de la posición 1 (aportación aproximada de 2.5 ppm, **von Carsten, 1977**). El efecto  $\alpha$  sobre C-12 se puede considerar normal (35.8), el efecto  $\beta$  sobre C-11 es siempre algo alto (10 ppm tras descontar la contribución del acetoxilo de 1), sobre C-13 este efecto es menor (4.3) porque se trata de un carbono más sustituido que C-11.

TABLA IV

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_C + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{18}$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{18} - \delta_C$ )
8	-1.5	43.4	44.8	-0.1
9	-2.1	54.8	55.3	-1.5
11	9.2	29.4	32.4	12.3
12	39.7	79.7	77.2	37.2
13	7.5	46.7	44.0	4.8
14	-2.4	55.3	55.5	-2.2
15	-0.4	33.2	31.3	-2.3
16	-5.6	32.0	33.5	-4.0

(\*)  $\Delta\delta_1 = \delta_{2\text{-endo-OH}} \text{biciclo}[3.2.1]\text{octano} - \delta_A$  (**Sthoters, 1977**)

Sobre C-9 y C-14 hay efectos  $\gamma$ -*gauche* apantallantes que podemos considerar normales (-5.7 y -7.5 respectivamente) si los comparamos con los efectos originados por un acetoxilo *ent*-12 $\alpha$  en estos carbonos (**von Carsten, 1977**) y por un *ent*-14 $\alpha$ -OH respecto de los carbonos 9 y 12 (**G-Granados, 1986**). Hay además un efecto  $\gamma$ -*anti* ligeramente apantallante sobre C-16 por interacción, aproximadamente 1,3-diaxial, entre hidrógenos (**Forrest, 1979**) y un efecto  $\delta$  considerablemente apantallante sobre C-15 (-2.3 ppm).

Si el OH es *ent*-12 $\beta$  los efectos se dan en la **Tabla IV**, observándose un efecto  $\alpha$  algo mayor (37.2 como corresponde a un sustituyente ecuatorial) mientras que los efectos  $\beta$  sobre C-11 y C-13 son similares a los producidos por un hidroxilo 12-axial. Los efectos  $\gamma$  sobre C-9 y C-14 son ahora *anti* y, aunque



apantallantes por haber interacción 1,3-diaxial entre hidrógenos (-1.5 y -2.2 respectivamente), son menores en valor absoluto que los  $\gamma$ -*gauche* originados por un *ent*-12 $\alpha$ -OH antes observados. Por el contrario se aprecia ahora un notable efecto  $\gamma$ -*gauche* sobre C-16 (-4.0 ppm) y sigue observándose un efecto  $\delta$  apantallante considerable sobre C-15. Todos estos efectos muestran una concordancia muy aceptable con lo observado para un *ent*-14 $\beta$ -OH beyerano (G-Granados, 1986) y un hidroxilo en posición 4 ecuatorial del biciclo[3.2.1]octano (Sthoters, 1977).

Los valores de los efectos producidos por los acetatos en C-12, con las dos orientaciones posibles  $\alpha$  y  $\beta$  en el esqueleto beyeránico, se dan en las Tablas V y VI.

TABLA V

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_C + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_8$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_8 - \delta_C$ )
8	-1.1	43.8	45.2	0.3
9	-5.7	51.2	51.8	-5.1
11	4.7	24.9	28.1	7.9
12	41.2	81.2	78.9	38.1
13	7.5	42.7	42.4	3.2
14	-6.8	50.9	51.1	-6.6
15	0.0	33.6	32.6	-1.0
16	-2.1	35.5	36.8	-0.8

(\*)  $\Delta\delta_1 = \delta_{2\text{-exo-OAc biciclo[3.2.1]octano}} - \delta_A$  (Sthoters, 1977)

Al analizar los efectos de estos acetoxilos en 12 se observan mayores efectos  $\alpha$  que para los hidroxilos (mayor aún en el ecuatorial) y menores efectos  $\beta$  que los de los hidroxilos (el C-11 sólo se desapantalla 8 ppm por la suma de este efecto  $\beta$  y el efecto del acetato de 1).



TABLA VI

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_C + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{19}$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{19} - \delta_C$ )
8	-1.3	43.6	44.9	0.0
9	-2.2	54.7	54.8	-2.1
11	5.6	25.8	28.9	8.7
12	42.4	82.4	79.6	39.6
13	4.5	43.7	43.0	3.8
14	-2.3	55.4	55.4	-2.3
15	-0.5	33.1	33.8	0.2
16	-4.7	32.9	33.0	-4.6

(\*)  $\Delta\delta_1 = \delta_{2\text{-endo-OAc biciclo}[3.2.1]\text{octano}} - \delta_A$  (Sthoters, 1977)

En el caso de los productos **8** y **19** se aprecia una mayor concordancia aún entre los valores calculados, empleando los efectos de un acetato en posiciones *exo* y *endo* del biciclo[3.2.1]octano y los experimentales. Además también se aprecian escasas diferencias entre lo obtenido experimentalmente para el producto **8** y los efectos calculados para un *ent*-12 $\alpha$ -OAc en el esqueleto beyerénico (von Carsten, 1977).

## II.7.2. EFECTOS DE UNA HIDROXILACIÓN Y UNA ACETILACIÓN SOBRE C-12 DEL ESQUELETO DE *ent*-BEYERENO.

Nos referiremos ahora en este apartado a los efectos producidos por hidroxilos y acetoxilos con disposición también *ent*-12 $\alpha$  y *ent*-12 $\beta$  del esqueleto de *ent*-beyer-15-eno.

Los efectos de hidroxilos en las dos disposiciones se dan en las **Tablas VII y VIII**. En el compuesto con hidroxilación *ent*-12 $\alpha$  se aprecian efectos



$\alpha$  y  $\beta$  que se pueden considerar normales para un OH con disposición aproximadamente axial.

TABLA VII

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_D + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_3$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_3 - \delta_D$ )
8	-0.3	48.8	48.2	-0.9
9	-3.3	49.7	49.2	-3.8
11	8.7	29.2	32.6	12.1
12	40.9	74.6	71.1	37.4
13	6.9	50.5	50.0	6.4
14	-7.8	53.5	52.9	-8.4
15	2.2	137.9	137.4	2.2
16	0.8	136.9	137.0	0.8

(\*)  $\Delta\delta_1 = \delta_{\Delta 6-2\text{-exo-OH}} \text{biciclo}[3.2.1]\text{octano} - \delta_B$  (Sthoters, 1977)

Los bajos efectos  $\gamma$ -*gauche* sobre C-9 y C-14 (-3.8 y -8.4) parecen indicar un cierto grado de aplanamiento del anillo C acrecentado por el acortamiento del enlace 15/16 por su insaturación (von Carsten, 1977). Por último, cabe destacar algo que se repetirá en todos los compuestos insaturados y es que el efecto  $\delta$  de la sustitución en C-12 sobre C-15 cambia de signo (se hace desapantallante y de valor aproximado entre 2 y 2.5 ppm) con respecto a los mismos compuestos saturados, hecho este comprobado que el signo de un efecto cambia cuando se transmite a través de enlace  $\pi$  (Sthothers, 1975).

En el compuesto 12, donde el OH es ecuatorial, se aprecia un efecto  $\alpha$  aún mayor (40.3) que en el compuesto saturado y efectos  $\beta$  análogos. Los efectos  $\gamma$ -*anti* sobre C-9 y C-14, aunque apantallantes por haber interacción 1,3-diaxial entre hidrógenos, son de valores absolutos muy diferentes (-0.7 y -3.0 respectivamente), sin embargo el efecto  $\gamma$ -*gauche* sobre C-16 es aquí bastante menor (-1.8) que en el producto hidrogenado, probablemente por el carácter  $sp^2$  de este carbono. Además,



se mantiene aquí el valor aproximado y cambio de signo para el efecto  $\delta$  sobre C-15.

**TABLA VIII**

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_D + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{12}$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{12} - \delta_D$ )
8	-1.1	48.0	48.4	-0.7
9	-1.9	51.1	52.3	-0.7
11	9.8	30.3	32.9	12.5
12	43.3	77.0	74.0	40.3
13	7.3	50.9	48.8	5.3
14	-2.6	58.7	58.3	-3.0
15	2.2	137.4	137.2	2.0
16	-2.0	136.1	134.3	-1.8

(\*)  $\Delta\delta_1 = \delta_{\Delta 6-2\text{-endo-OH}} \text{biciclo}[3.2.1]\text{octano} - \delta_B$  (Sthoters, 1977)

Por último, analizaremos los efectos que produce grupo acetoxilo en C-12 con las dos posibles orientaciones en C-12 y que se indican las **Tablas IX y X**.

**TABLA IX**

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_D + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_5$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_5 - \delta_D$ )
8	-1.1	48.0	49.5	0.4
9	-5.7	47.3	49.2	-3.8
11	4.7	25.2	29.3	8.8
12	41.2	74.9	73.7	40.0
13	3.5	47.1	47.0	3.4
14	-6.8	54.5	53.8	-7.5
15	0.0	135.2	138.1	2.9
16	-2.1	134.0	136.5	0.4

(\*) (Efecto de un OAc axial en el beyereno) (G-Granados, 1986)

Para el acetato *ent*-12 $\alpha$  (axial) los valores de todos los efectos muestran una total concordancia con los obtenidos a partir de un compuesto con acetilación en 12 y 17 del beyereno tras restar la influencia de este último (**von Carsten, 1977**). Como allí, se deduce una notable diferencia entre los efectos  $\gamma$ -*gauche* sobre C-9 y C-14 (-3.8 y -7.5 respectivamente). Además, los bajos valores podrían indicar una cierta deformación del anillo C del beyereno (como ya se ha comentado). El pronunciado valor del efecto  $\alpha$  (40.0) podría indicar una cierta desviación del grupo acetoxilo de la posición axial pura en este compuesto.

El beyereno con el OAc ecuatorial presenta unos efectos concordantes con lo observado para otros acetatos en el beyereno y es de destacar una vez más el bajo valor del efecto  $\gamma$ -*gauche* sobre C-16 (-1.5) por su carácter  $sp^2$  y la diferencia entre los efectos  $\gamma$ -*anti* sobre C-14 y C-9, apantallantes pero distintos (-3.4 y -1.4 respectivamente) por tratarse de dos carbonos con diferente grado de sustitución.

TABLA X

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_D + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{16}$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{16} - \delta_D$ )
8	-1.3	47.8	48.9	-0.2
9	-2.2	50.8	51.6	-1.4
11	5.6	26.1	29.2	8.7
12	42.4	76.1	76.5	42.8
13	4.5	48.1	48.9	5.3
14	-2.3	59.0	57.9	-3.4
15	-0.5	134.7	136.9	1.7
16	-4.7	131.4	134.6	-1.5

(\*) (Efecto de un OAc ecuatorial en el beyereno) (**G-Granados, 1986**)



### II.7.3. EFECTOS DE UN GRUPO EPOXI EN C-15 Y C-16 DEL ESQUELETO DE *ent*-BEYERANO.

El estudio de epoxibeyeranos no está muy extendido y aunque solo se ha podido estudiar la disposición *exo* del epóxido, por estar la cara *endo* del doble enlace muy impedida, abordamos aquí el análisis de los efectos producidos por un grupo epoxi en las posiciones 15 y 16 del beyerano calculando las diferencias entre los desplazamientos químicos de los *ent*-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyeranos con hidroxilación o acetilación en C-12 (productos 4, 6, 15 y 17) y sus correspondientes hidrocarburos saturados (productos 7, 8, 18 y 19), y comparamos los resultados con los obtenidos para compuestos 14-funcionalizados (G-Granados, 1986).

En las Tablas XI y XII se dan los efectos producidos por los epóxidos 4 y 6 que tienen hidroxilación y acetilación *ent*-12 $\alpha$  respectivamente.

TABLA XI

C	$\delta(4)$	$\delta(7)$	$\Delta\delta=\delta(4)-\delta(7)$	$\Delta\delta^*$
7	31.6	41.0	-9.4	-8.3
8	44.4	45.7	-1.3	-0.5
9	52.0	51.2	0.5	-0.6
10	42.0	42.2	-0.3	-0.3
11	32.9	32.3	0.6	-1.5
12	72.1	75.8	-3.6	-4.5
13	45.1	43.5	1.5	0.1
14	39.1	50.2	-11.1	-7.7
15	55.5	31.3	24.3	25.8
16	59.7	37.1	22.6	27.1
17	17.7	21.6	-3.9	-5.8

(\*) (*ent*-14 $\alpha$ -OH-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano) (G-Granados, 1986)

Los efectos  $\alpha$  sobre C-15 y C-16 (de 22.0 a 24.5 ppm) son del orden de los observados para los epoxibeyeranos con función sobre C-14 y se pueden



considerar normales. Los efectos  $\beta$  sobre C-8 y C-13 son muy pequeños e incluso llegan a ser ligeramente apantallantes por tratarse de carbonos cuaternarios.

TABLA XII

C	$\delta(6)$	$\delta(8)$	$\Delta\delta=\delta(6)-\delta(8)$
7	33.0	41.1	-8.1
8	44.6	45.2	0.6
9	52.0	51.8	0.2
10	41.9	42.2	-0.2
11	28.5	28.1	0.4
12	74.4	78.1	-3.7
13	43.1	42.4	0.8
14	39.3	51.1	-11.8
15	55.5	32.6	22.9
16	59.7	36.8	22.3
17	17.5	23.1	-5.6

Sobresale el doble efecto  $\gamma$ -*gauche* (de -11.0 a -12.0) que el oxígeno del epóxido ejerce sobre C-14, aunque realmente no se trata de un efecto  $\gamma$ -*gauche* puro pues el grupo epóxido y las uniones de los ciclos de esta parte de la molécula hace que los anillos estén considerablemente deformados. Este efecto  $\gamma$  sobre C-14 es aquí bastante más apantallante que en el caso de los epoxibeyeranos 14-funcionalizados (de -6.0 a -8.0 ppm) (**G-Granados, 1986**) lo cual está de acuerdo con el hecho de que las interacciones dipolares anulan el efecto de Van der Waals responsable del efecto  $\gamma$  normal.

Hay dos nuevos efectos  $\gamma$ -*gauche*, uno muy apantallante sobre C-7 (-9.4 en el producto 4 y -8.1 en el producto 6), y otro que lo es menos sobre C-17 (-3.9 en 4 y -5.6 en 6). Los efectos  $\gamma$ -*anti* sobre C-9 y C-12 son muy diferentes, en el caso de C-9 son pequeños y desapantallantes (0.5 en 4 y 0.6 en 6) por no haber interacción 1,3-diaxial entre protones mientras que para C-12, este efecto se puede transmitir a través de sendos protones y por ello es apantallante y considerable (-3.6 en 4 y -3.7 en 6).



En las **Tablas XIII y XIV** se dan los desplazamientos de los carbonos de los ciclos C y D de los productos **15 y 17** y los efectos originados por el epóxido sobre el beyerano.

**TABLA XIII**

<b>C</b>	<b><math>\delta(15)</math></b>	<b><math>\delta(18)</math></b>	<b><math>\Delta\delta=\delta(15)-\delta(18)</math></b>	<b><math>\Delta\delta^*</math></b>
7	32.5	40.6	-8.3	-7.1
8	44.4	44.8	-0.4	-0.4
9	56.1	55.3	0.7	0.5
10	42.2	42.5	-0.3	-0.3
11	31.8	32.4	0.7	-0.6
12	76.4	77.2	-0.8	-4.1
13	43.8	44.0	-0.2	0.1
14	44.3	55.5	-11.2	-5.8
15	55.7	31.3	24.4	26.9
16	58.1	33.5	22.5	26.9
17	17.4	22.8	-5.5	-3.9

(\*) (*ent*-14 $\beta$ -OH-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano) (G-Granados, 1986)

Analizando estos efectos se puede decir que los efectos  $\alpha$  son ligeramente mayores que cuando la funcionalización es *ent*-12 $\alpha$  pero se pueden considerar aceptables, los efectos  $\beta$  en C-8 y C-13 son también muy pequeños y normales y los efectos  $\gamma$ -*gauche* para C-7, C-14 y C-17 son asimismo muy similares y concordantes con lo observado para epoxibeyeranos con función en C-14, con la salvedad de la diferencia de funcionalización.

TABLA XIV

C	$\delta(17)$	$\delta(19)$	$\Delta\delta=\delta(17)-\delta(19)$	$\Delta\delta^*$
7	32.3	40.6	-8.1	-7.4
8	44.4	44.9	-0.5	0.3
9	55.1	54.8	0.2	0.8
10	42.3	42.5	-0.2	-0.3
11	28.5	28.9	-0.5	-0.6
12	78.5	79.6	-1.1	-3.6
13	42.7	43.1	-0.4	0.7
14	43.9	55.4	-11.5	-8.2
15	55.6	32.8	22.8	23.3
16	57.9	33.0	25.0	23.6
17	17.4	22.8	-5.4	-4.2

(\*) (*ent*-14 $\beta$ -OAc-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano) (G-Granados, 1986)

Cabe resaltar aquí los efectos  $\gamma$ -*anti* sobre C-12 (-0.8 en 15 y -1.1 en 17) pues al haber función en C-12 con orientación *ent*-12 $\beta$  ya no es posible la transmisión del efecto a través de hidrógenos con disposición aproximada 1,3-diaxial, por tanto el efecto es mucho menos apantallantes que en el caso de los productos 4 y 6 (-3.6 y -3.7) y los productos de la referencia usada donde no hay función en C-12 (-4.5, -4.1 y -3.6) (G-Granados, 1986).

#### II.7.4. EFECTOS DE UN GRUPO CETO SOBRE C-12.

Los desplazamientos químicos calculados de los carbonos de los ciclos C y D del esqueleto beyeránico y beyerénico, empleando los efectos observados por Sthoters en el biciclo[3.2.1]octano y su  $\Delta^6$ -derivado, se dan en las **Tablas XV y XVI**, así como los desplazamientos y efectos experimentales para analizar la bondad del cálculo teórico.



TABLA XV

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_C + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{14}$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{14} - \delta_C$ )
8	-1.1	43.8	45.8	0.9
9	-0.7	56.2	57.0	0.1
11	15.6	35.8	40.1	19.9
12	181.2	221.2	214.7	135.8
13	16.0	55.2	52.3	13.1
14	-1.4	56.3	55.1	-2.5
15	-0.8	32.5	32.5	-1.1
16	-0.9	36.7	37.2	-0.4

(\*)  $\Delta\delta_1 = \delta_{2\text{-oxo biciclo}[3.2.1]\text{octano}} - \delta_A$  (Sthoters, 1975)

TABLA XVI

C	$\Delta\delta_1^*$	$\delta_{\text{CALCULADO}}$ ( $\delta_C + \Delta\delta_1$ )	$\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{13}$ )	$\Delta\delta_{\text{EXPERIM}}$ ( $\delta_{13} - \delta_C$ )
8	-0.8	48.3	49.9	0.8
9	0.0	53.0	54.5	1.5
11	15.8	36.3	38.8	18.3
12	184.8	218.5	211.3	177.3
13	16.4	60.0	57.6	14.0
14	-3.0	58.3	57.0	-4.3
15	5.7	140.9	139.3	4.1
16	-0.4	135.7	136.3	0.2

(\*)  $\Delta\delta_1 = \delta_{2\text{-oxo-}\Delta 6 \text{ biciclo}[3.2.1]\text{octano}} - \delta_A$  (Sthoters, 1975)

Como puede apreciarse, la presencia de este grupo ceto sobre C-12 origina efectos muy similares a los de un grupo ceto en posición 2 del biciclo[3.2.1]octano (Sthoters, 1975). Además, se detecta una concordancia muy aceptable si se comparan con los efectos observados para la funcionalización en C-14 del beyerano (G-Granados, 1986).

El efecto  $\alpha$  es normal aunque algo mayor en el  $\Delta^{15}$  compuesto. Los efectos  $\beta$  mantienen sus magnitudes antes observadas: mayor sobre C-14 que sobre C-9 por tener aquel menor sustitución y sumarse a él el efecto del acetoxilo de 1. Hay además un efecto  $\gamma$ -*gauche* pequeño sobre C-14 ( -2.5 o -4.3) y por último, destacar una vez más la diferencia del efecto  $\delta$  sobre C-15. Cuando el enlace 15/16 es saturado hay un pequeño desplazamiento diamagnético sobre este carbono (-1.1) pero cuando hay doble enlace C-15/C-16 este efecto  $\delta$  es desapantallante y de magnitud considerable (4.1). Se ha de mencionar que este mismo cambio, para el efecto  $\delta$ , se observa en los compuestos cetónicos del biciclo[3.2.1]octano y su  $\Delta^6$  derivado (se pasa de -0.8 a 5.7).



## II.8. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO DE EPOXI-BEYERANOS HIDROXILADOS EN C-12.

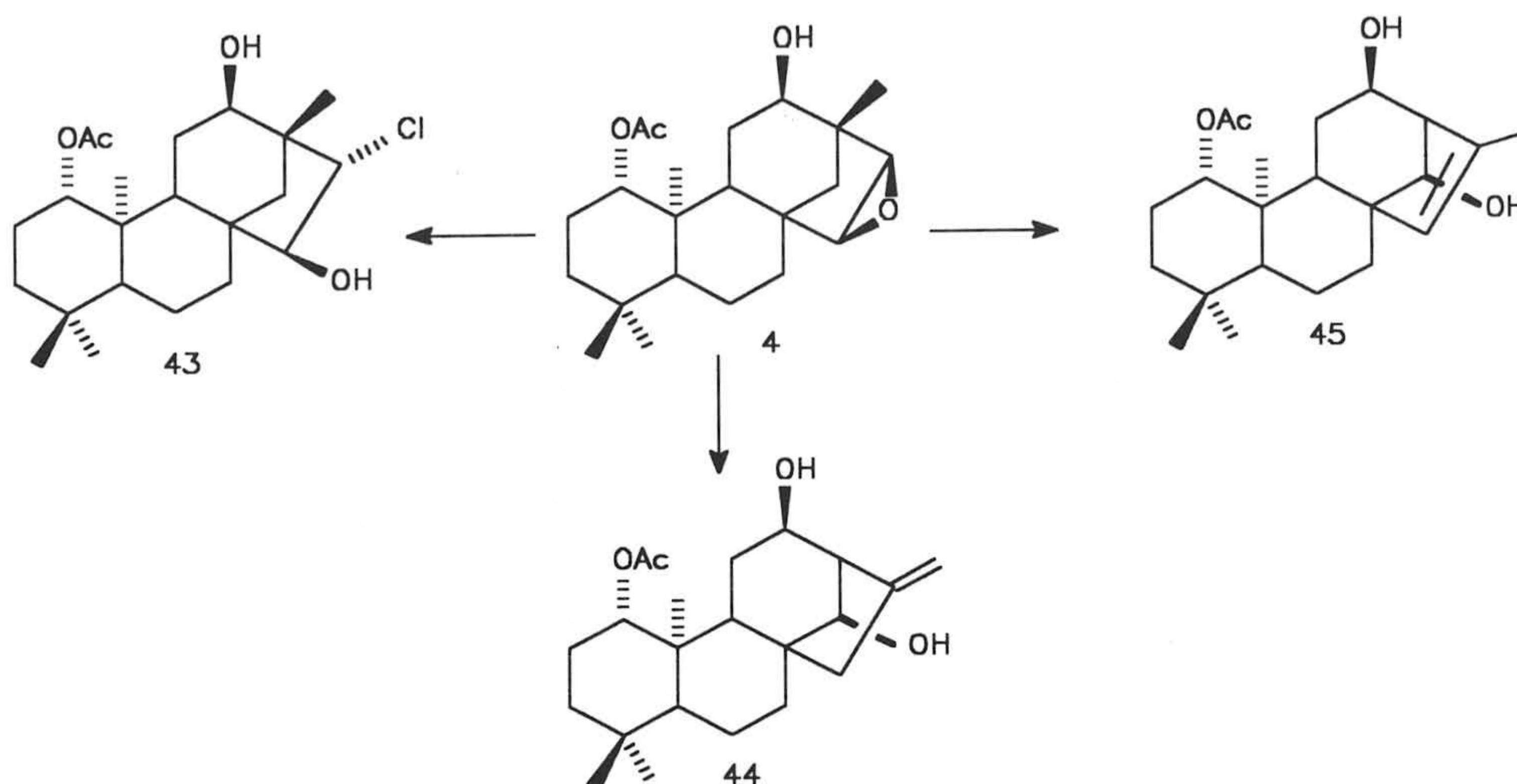
Se ha demostrado que la presencia de grupos funcionales en la zona próxima a la que se reagrupa influye en el curso de la reacción (**G-Granados, 1982-1, 1987 y 1991**).

Este tipo de reacciones se han llevado a cabo con un ácido de Lewis muy suave, el acetilacetato de rutenio, si bien las condiciones de reacción no lo son tanto (140°C). La elección de este catalizador se ha realizado por tratarse de un producto poco nucleófilo, de forma que los procesos de reagrupamiento sean lo más extensos posibles. Sin embargo no sucede así con el disolvente normalmente utilizado, como veremos a continuación.

### II.8.1. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ -ACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXI-12 $\alpha$ -HIDROXIBEYERANO.

La reacción del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano (**4**) con cantidades catalíticas de acetilacetato de rutenio, tras calentar a 140°C en recipiente cerrado, es sumamente problemática, pues si bien al principio la reacción es muy lenta, llega un momento en que evoluciona muy rápidamente, apareciendo una elevada cantidad de productos minoritarios y con grandes problemas de separación. Cuando esta reacción de reagrupamiento se realiza con un exhaustivo control cromatográfico, manteniéndola durante un tiempo de 3 horas y después de un laborioso proceso de separación, se logran aislar tres productos **43** (10%), **44** (20%) y **45** (20%) (**Figura II.10**).





**Figura II.10.** Reacción de reagrupamiento del epoxibeyerano con hidroxilo en disposición *ent*-12 $\alpha$

El producto **43**, presenta en su espectro de IR bandas de hidroxilo y acetoxilo. Al estudiar su espectro de masas se comprueba que es un derivado clorado, debido a la presencia de su pico molecular en 398 y de picos isotópicos en las proporciones adecuadas para el  $\text{Cl}^{35}$  y  $\text{Cl}^{37}$ . El estudio de su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN indica, en principio, que parece mantenerse el esqueleto beyeránico pues aparecen las señales de sus cuatro metilos a  $\delta$  1.08, 1.03, 0.86 y 0.82; a  $\delta$  2.02 aparece un singlete que integra por tres protones, atribuible a metilo de acetato sobre C-1 del esqueleto. A  $\delta$  4.55 se observa un doble doblete (1H,  $J_1=5.2$  Hz,  $J_2=10.5$  Hz) debido al protón axial, geminal al acetoxilo de C-1, y a  $\delta$  3.75 hay un doble doblete que se debe al protón *ent*-12 $\beta$ , que presenta dos acoplamiento pequeños con los protones de C-11 ( $J_1=5.9$  Hz  $J_2=3.9$  Hz,) y un acoplamiento en uve doble ( $J_3=1.9$  Hz) con el protón 14-*exo*, señales estas dos originalmente presentes en el producto de partida, el epóxido **4**. Además, a  $\delta$  4.27 hay una señal (1H, dd,  $J_1=3.8$  Hz,  $J_2=2.2$  Hz) y a  $\delta$  3.72 otra (1H, d,  $J=3.8$  Hz) que son asignables,

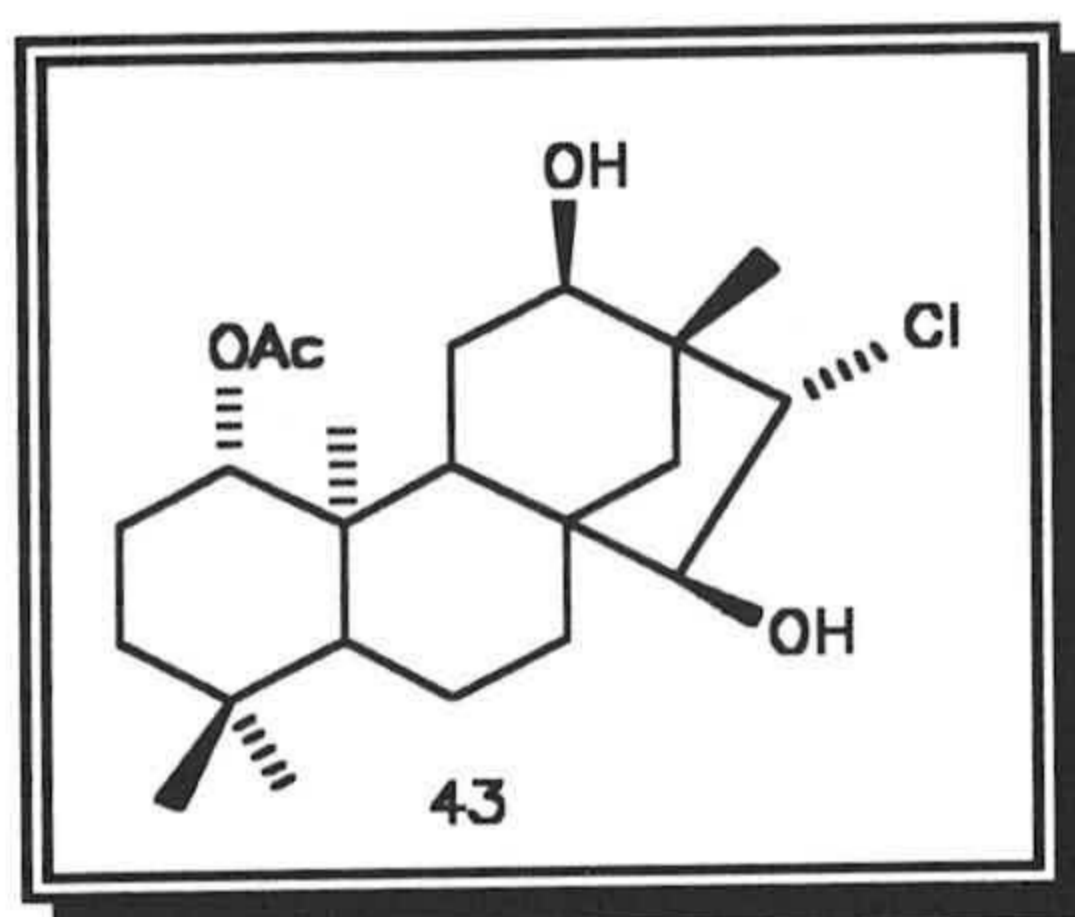


respectivamente, a dos protones *ent*-15 $\beta$  geminal a grupo hidroxilo y *ent*-16 $\alpha$  geminal a cloro en estas posiciones. Estos sustituyentes provienen de la apertura trans del epóxido desde C-16 con ataque dorsal por la cara *ent*- $\beta$  de un ión cloruro a esta posición del beyerano. Este ion cloruro se generaría en el medio por el disolvente (CH<sub>3</sub>Cl) en las condiciones en que se realiza la reacción.

Con el fin de confirmar la correcta asignación de estas señales se ha llevado a cabo una experiencia de doble resonancia. La irradiación a  $\delta$  4.27 (H-15) transforma el doblete a  $\delta$  3.72 en un singlete y si se irradia en este doblete la señal de 4.27 se reduce a un singlete estrecho ( $J=2.1$  Hz). El valor de la constante de acoplamiento común a estas dos señales ( $J=3.8$  Hz), indica una disposición *trans* de los dos protones y la otra constante de acoplamiento pequeña que tiene el protón de C-15, se debe a un acoplamiento a larga distancia en uve doble con el protón 14-*endo*. Aunque el valor de la constante de acoplamiento entre H-15 y H-16 y los efectos de <sup>13</sup>C-RMN, que después se comentarán, indican que el hidroxilo sobre C-15 tiene una disposición *ent*-15 $\alpha$ , se ha realizado también una experiencia de n.O.e.-diferencia, para asegurar esta configuración, resultando un efecto positivo e importante entre el H-15 y el metilo de C-20; además hay n.O.e. entre el metilo de C-17 y los protones de C-16 y C-12, que indica que ambos se sitúan espacialmente cerca de este grupo por tener disposición *ent*-16 $\beta$  y *ent*-12 $\beta$ . Los desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C-RMN para este compuesto **43** se dan en la **Tabla 19** y confirman la funcionalización supuesta para C-15 y C-16, así como las disposiciones *ent*-15 $\alpha$  del hidroxilo y *ent*-16 $\beta$  del cloro.

Por todo ello se concluye que el producto **43**, aislado de este reagrupamiento es *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ -cloro-12 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxibeyerano.





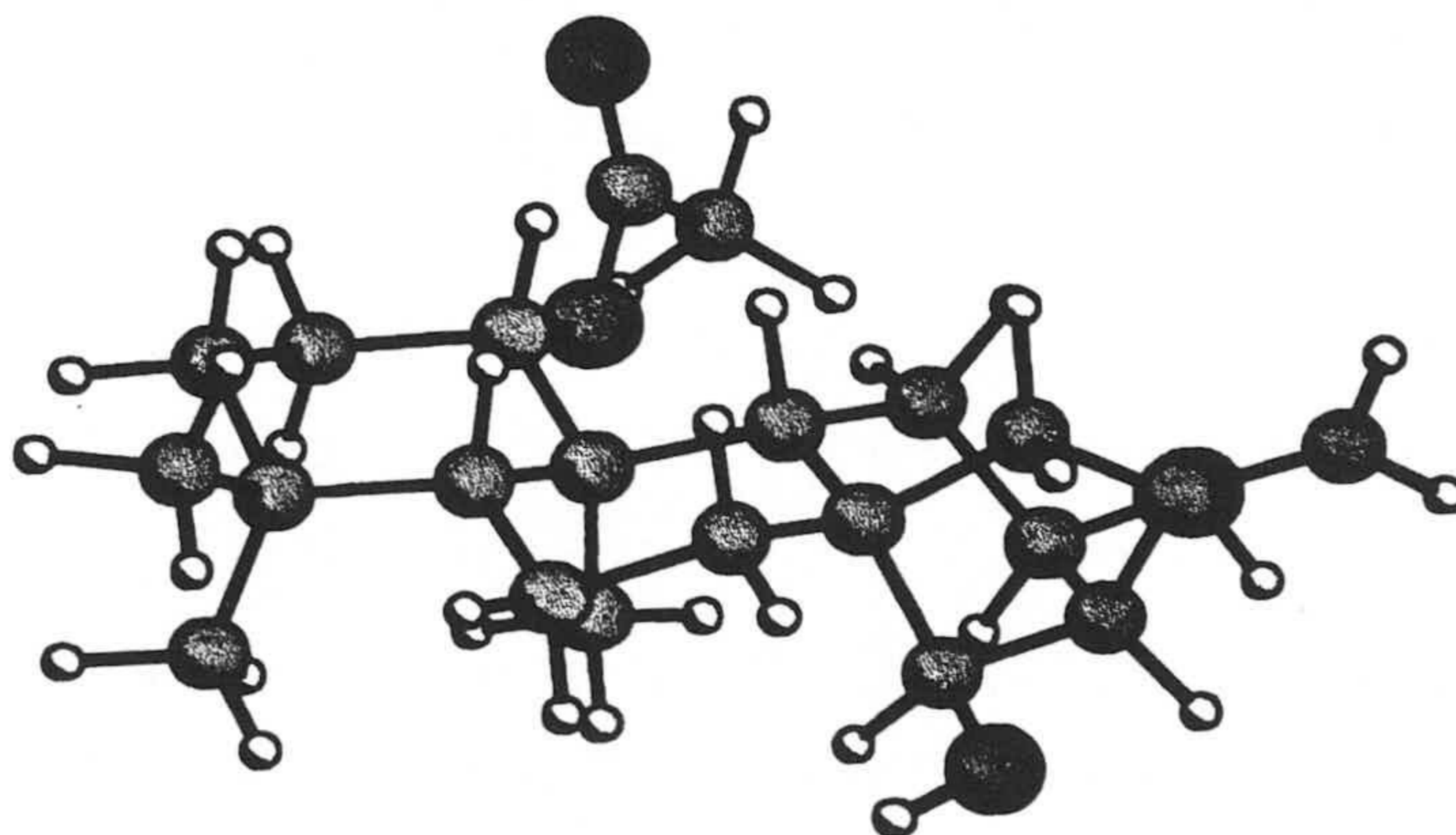
El producto **44** también obtenido del reagrupamiento del epóxido **4** presenta en IR bandas de hidroxilo, acetoxilo y doble enlace exocíclico. En su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  se observan solo tres metilos a  $\delta$  1.12, 0.85 y 0.82 (3H cada uno, s). Teniendo en cuenta que ha desaparecido un metilo del esqueleto beyeránico, que a  $\delta$  2.70 hay un doblete (1H,  $J=3.0\text{Hz}$ ) y los precedentes bibliográficos en este tipo de reagrupamientos (**Kapadi, 1965; Hanson 1970-1 y 1970-2; G-Granados 1987**), podemos pensar, en principio, que el esqueleto inicial de *ent*-beyerano haya evolucionado a *ent*-kaur-16-eno por apertura del epóxido y paso del enlace C-12/C-13 a C-12/C-16 (**Figura II.13**).

Tomando como base esta estructura de *ent*-kaur-16-eno para este producto **44**, la señal antes mencionada a  $\delta$  2.70 se atribuye al H-13 del esqueleto kaurénico; la de  $\delta$  3.93 (1H, ddd,  $J_1=9.8\text{ Hz}$ ,  $J_2=6.0\text{ Hz}$  y  $J_3=3.6\text{ Hz}$ ) se puede asignar al protón geminal al hidroxilo de la posición 12 del esqueleto de kaureno, acoplado con los dos protones de C-11 y con el de C-13; a 4.05 ppm hay un singlete ancho atribuible al protón *ent*-14 $\beta$ , geminal al hidroxilo situado en esta posición con configuración *ent*-14 $\alpha$ , originado por la apertura del epóxido y que apenas se acopla con el de C-13 porque el ángulo formado entre ambos es de  $\approx 90^\circ$ . En torno a  $\delta$  2.00 y  $\delta$  4.50 están las señales del acetoxilo de C-1 y su protón geminal y por último a  $\delta$  5.01, se aprecia una señal singlete ancho, que integra por dos protones, que se puede asignar al metileno exocíclico de C-17 del kaureno y que es el original metilo 17 del esqueleto beyeránico. Si se comparan estas constantes de acoplamiento medidas con



las calculadas, previa optimización geométrica de la molécula (**Programas PC-MODEL y PC-DISPLAY, SERENA SOFTWARE**), se observa una concordancia muy aceptable entre ambos valores (**Figura II.11**).

Se han llevado a cabo también sobre este producto experiencias bidimensionales de RMN para confirmar la estructura propuesta. En primer lugar se ha hecho una correlación C/H que nos ha servido para localizar los protones más problemáticos de la estructura y asignar sin lugar a duda el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto. Así se logran ver muy bien separados (por diferencia en su apantallamiento) los protones *ent*-11 $\alpha$  y *ent*-11 $\beta$  ( $\delta$  2.20 y  $\delta$  1.14, respectivamente), *ent*-7 $\alpha$  y *ent*-7 $\beta$  ( $\delta$  1.18 y  $\delta$  2.26, respectivamente), el protón de C-13 ( $\delta$  2.70) y el protón de C-9 ( $\delta$  1.54).

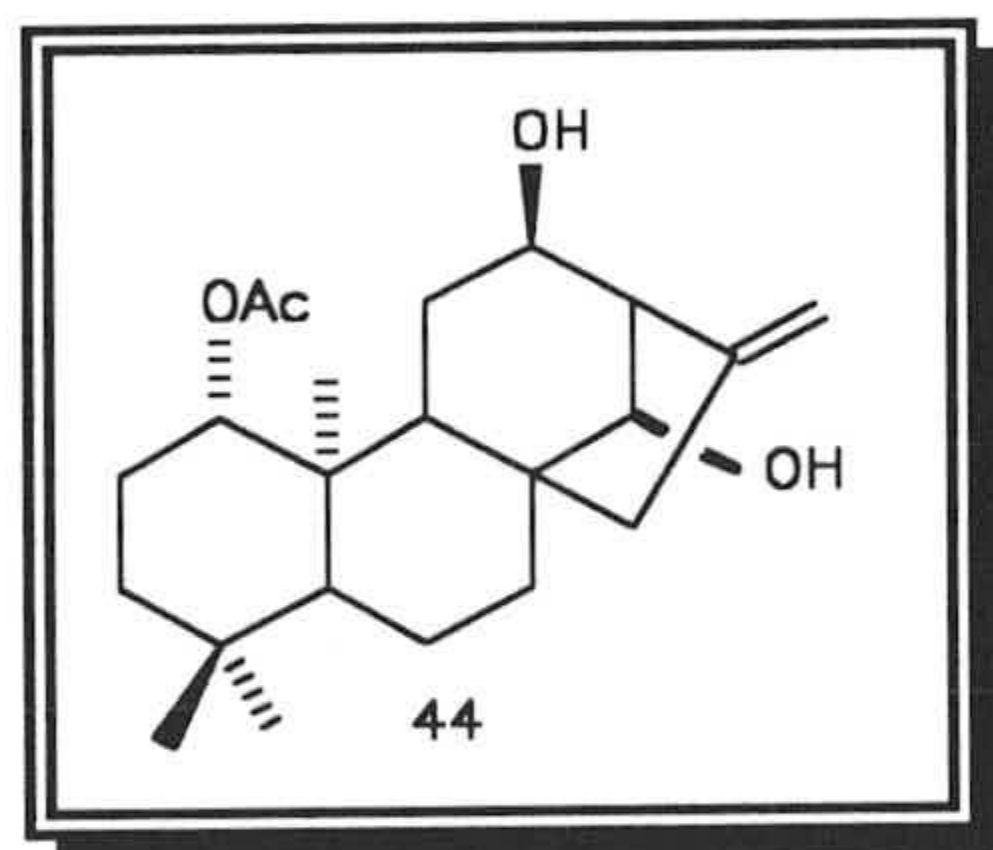


**Figura II.11.** Representación de la conformación de más baja energía obtenida por cálculos MM2 para el compuesto 44. De ella se pueden deducir constantes de acoplamiento teóricas con valores muy próximos a los experimentales, podemos destacar la constante teórica  $12\alpha$ -11 $\beta$  con un valor de 9.83Hz frente a 9.76Hz reales, la  $12\alpha$ -11 $\alpha$  con 5.67Hz frente a 6.1Hz o la  $12\alpha$ -13 con un valor de 3.13Hz frente a los 5.76Hz obtenidos experimentalmente.



Con objeto de cerciorarnos acerca de las configuraciones en los centros quirales que hay en los ciclos C y D, hemos realizado también experiencias de n.O.e.-diferencia. De esta manera, cuando se irradia en H-14, se produce n.O.e. en *ent*-12 $\beta$ -H, H-13 y 3H-20; si se irradia en el protón *ent*-12 $\beta$ , se observa n.O.e. con *ent*-14 $\beta$ -H, H-13, *ent*-11 $\beta$ -H y 3H-20. Por último, con la irradiación sobre H-13 hay n.O.e. positivo con *ent*-12 $\beta$ -H, *ent*-14 $\beta$ -H y un protón del metileno exocíclico de C-17. Todo ello confirma las configuraciones asignadas a los hidroxilos sobre C-12 (*ent*-12 $\alpha$ ) y C-14 (*ent*-14 $\alpha$ ), así como el resto de la estructura en esa zona de la molécula. Los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto **44** se dan en la **Tabla 19**. De ellos se puede destacar la presencia de tres carbonos oxigenados, C-1, C-12 y C-14; el metino de C-13 aparece en este compuesto a 59.1 ppm y el de C-9 a 57.0 ppm. Estos desplazamientos químicos son concordantes con los antecedentes bibliográficos consultados (**G-Granados, 1986**). Los carbonos  $\text{sp}^2$  están situados a  $\delta$  148.5 (C-16, cuaternario) y  $\delta$  109.2 (C-17, metileno).

Por todo lo dicho asignamos al producto **44** la estructura de *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -14 $\alpha$ -dihidroxikaur-16-eno.



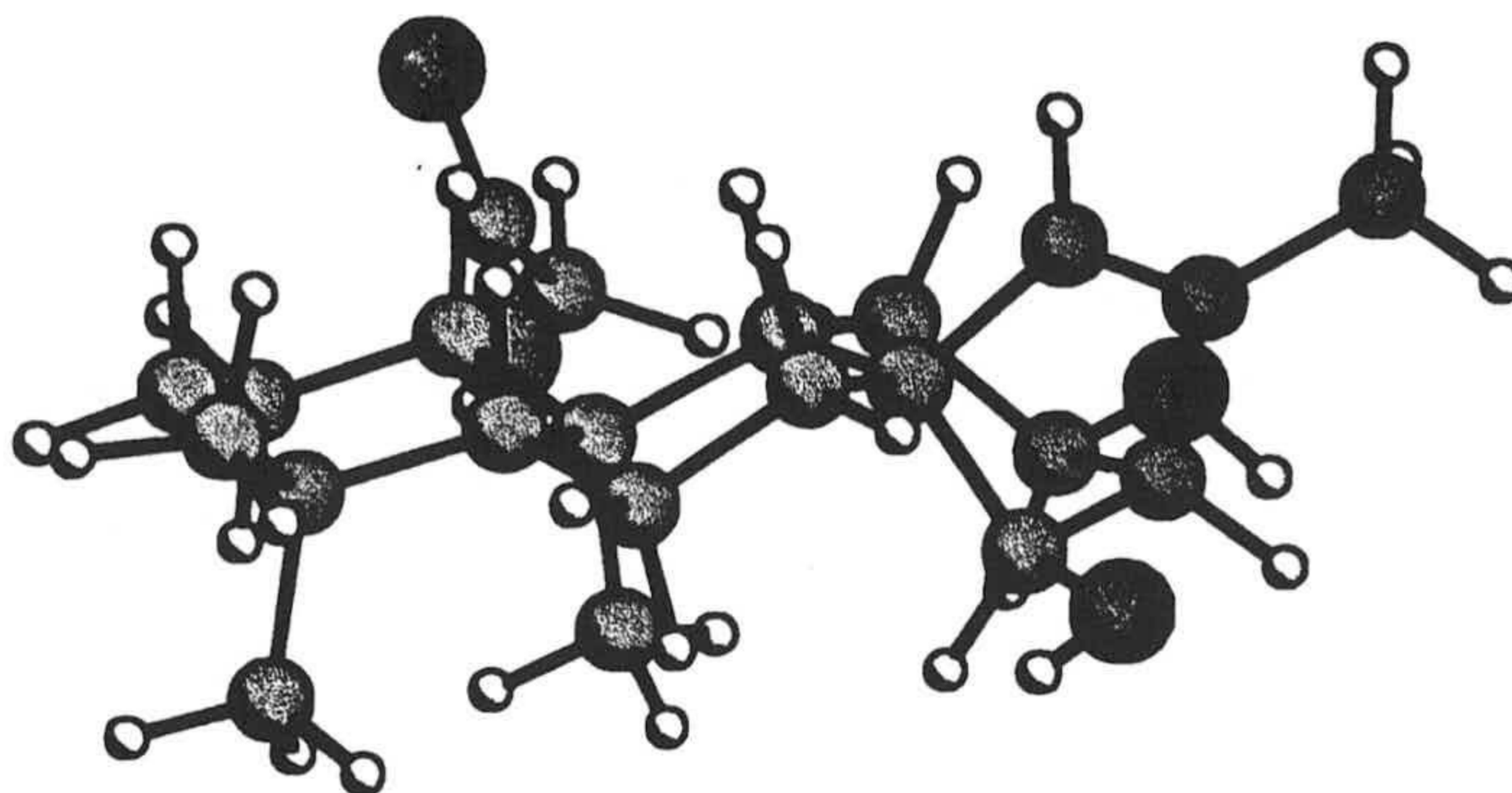
El otro producto aislado de este reagrupamiento (**45**) presenta también en su IR bandas de acetoxilo, hidroxilo y doble enlace endocíclico. Lo primero que se aprecia al estudiar su  $^1\text{H}$ -RMN es la variación observada en la zona de metilos del esqueleto, tres de ellos aparecen como singletes a  $\delta$  1.13, 0.85 y 0.80 y un cuarto,



muy desapantallado, como doblete muy estrecho centrado a  $\delta$  1.82 ( $J=1.7$  Hz). El desplazamiento químico de este metilo alílico, la existencia de un esqueleto kaurénico obtenido también en este reagrupamiento y los precedentes bibliográficos antes mencionados nos hace pensar que estamos ante un compuesto con esqueleto de *ent*-kaur-15-eno que se obtendría también, como el anterior, por reagrupamiento del *ent*-epoxibeyerano original. Siguiendo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto **45**, observamos a  $\delta$  2.03 (3H, s) y  $\delta$  4.55 (1H, dd,  $J_1=5.2$  Hz,  $J_2=10.5$  Hz) las señales del acetoxilo ecuatorial de C-1 y de su protón geminal, respectivamente. Centrado a 2.61 ppm, aparece un doblete de picos anchos ( $J=3.0$  Hz) que se puede asignar, continuando con la suposición del esqueleto *ent*-isokaurénico, al protón de C-13 acoplado con un protón de C-12, con orientación *ent*- $\beta$ , y un acoplamiento casi nulo con un protón de C-14 donde se situaría un OH *ent*-14 $\alpha$ , proveniente del epóxido. A  $\delta$  3.94 se sitúa una señal (1H, s) atribuible a protón geminal a este hidroxilo *ent*-14 $\alpha$  del esqueleto kaurénico. Centrado a  $\delta$  4.04 hay una señal compleja, que se puede descomponer en dos dobles dobletes, atribuible al protón de C-12 ( $J_1=3.2$  Hz,  $J_2=7.5$  Hz,  $J_3=10.0$  Hz) geminal al hidroxilo que originalmente se encontraba en esta posición del esqueleto de beyerano. Por último, a 5.06 ppm se encuentra una señal compleja que integra por un protón y que es debida al hidrógeno etilénico de la posición 15 del kaureno.

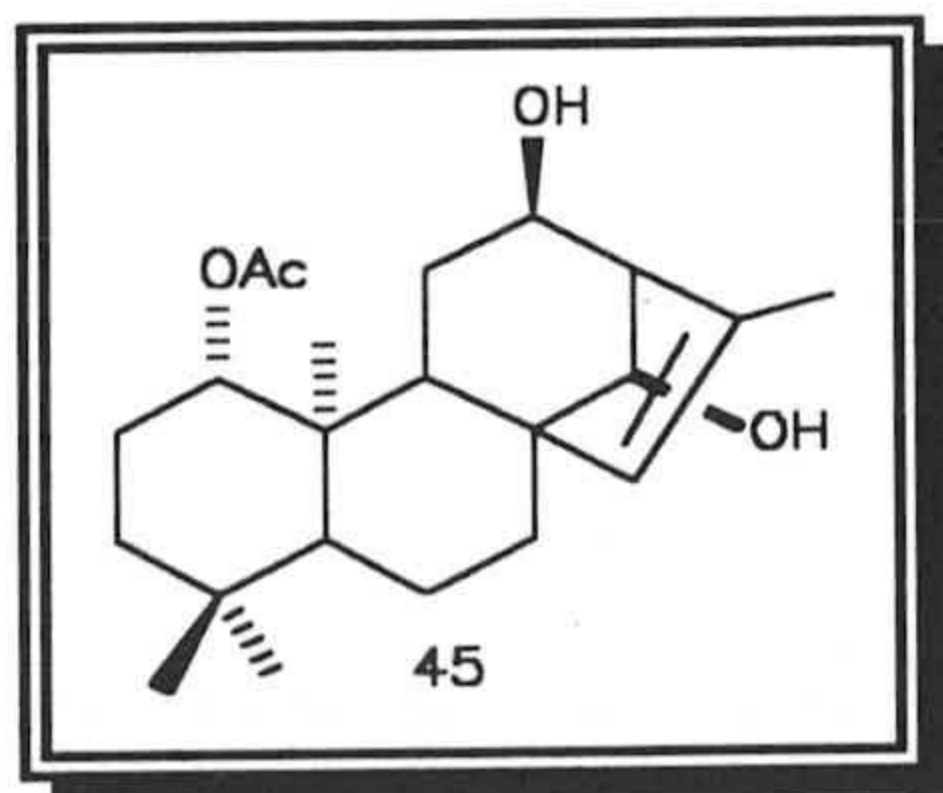
También en este caso, se han calculado las constantes teóricas mediante cálculos de Mecánica Molecular, observándose una notable concordancia con las experimentales (**Figura II.12**).





**Figura II.12.** Representación de la conformación de más baja energía obtenida por cálculos MM2 para el compuesto 45. De ella se pueden deducir constantes de acoplamiento entre las que cabe destacar la constante teórica  $12\alpha-11\beta$  con un valor de 9.62Hz frente a 10.00Hz reales, la  $12\alpha-11\alpha$  con 6.33Hz frente a 7.50Hz o la  $12\alpha-13$  con un valor de 3.11Hz frente a los 3.20Hz obtenidos experimentalmente

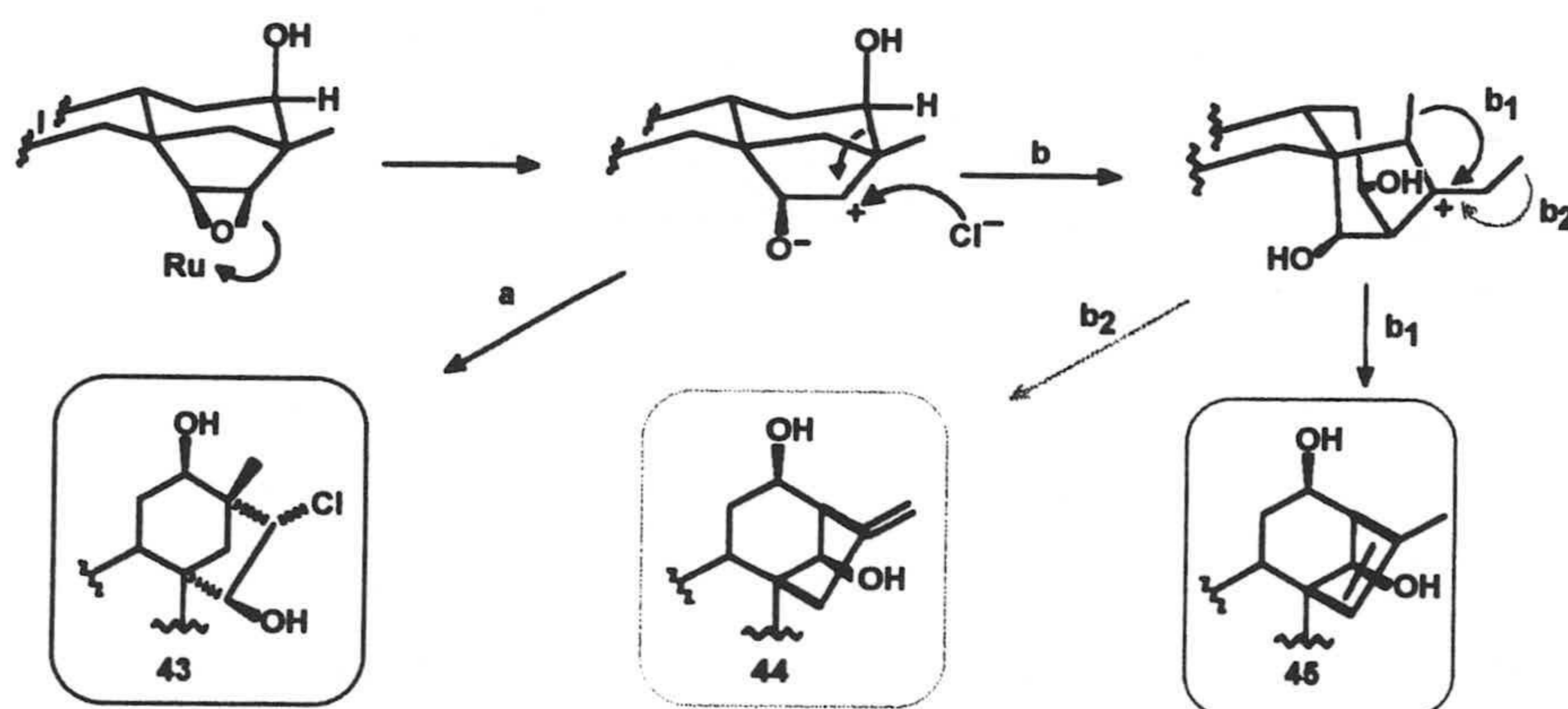
Los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto 45 se dan en la **Tabla 19** y confirman la estructura propuesta para este compuesto. Hay tres carbonos oxigenados, posiciones 1, 12 y 14; dos carbonos  $\text{sp}^2$ , uno cuaternario, el C-16 a  $\delta$  139.6 y otro metino, el C-15 a  $\delta$  132.5; el C-13 del esqueleto kaurénico aparece a  $\delta$  60.2. Comparando estos desplazamientos químicos con los precedentes bibliográficos existentes (**Kapadi, 1965; Hanson, 1967; Murray 1974; G-Granados, 1986**), y teniendo en cuenta los efectos de las sustituciones presentes en la molécula, se puede afirmar que la estructura para el producto 45, es la de *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -dihidroxikaur-15-eno.





## II.8.2. DISCUSIÓN DEL MECANISMO PROPUESTO PARA EL REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ -ACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXI-12 $\alpha$ -HIDROXIBEYERANO.

En principio se suponen dos vías que parten del epóxido **4**, para justificar los productos aislados de su reagrupamiento (**Figura II.13**). La *vía a* consiste en el ataque dorsal de un cloruro en C-16 por la cara *ent*- $\beta$ , que en esta posición está menos impedida que en C-15 y una apertura *trans* del epóxido causada por el ácido de Lewis utilizado como catalizador, originando así una *trans* funcionalización que es el producto **43**.



**Figura II.13.** Mecanismo propuesto para el reagrupamiento del epoxibeyerano con hidroxilo en disposición *ent*- $\alpha$ .

Los otros dos productos de este reagrupamiento (**44** y **45**), se forman por la *vía b*, ya comprobada anteriormente (**G-Granados, 1987**) y consistente en la apertura del epóxido hacia C-15 y apertura del enlace C-12/C-13 para formar C-12/C-16. Se pasa así de un esqueleto de *ent*-beyerano a *ent*-kaurano con carbocatión en la posición 16 del nuevo esqueleto. A partir de aquí se pueden seguir las *vías b*<sub>1</sub> y

$\underline{b}_2$ , consistentes en la salida de un protón de C-15 ó C-17 para formar un doble enlace *endo* ó *exocíclico*, respectivamente. Si el protón sale de C-15, vía  $\underline{b}_1$ , se forma el producto **45**, con esqueleto de *ent*-kaur-15-eno y si se sigue la vía  $\underline{b}_2$ , se obtiene el producto **44**, con estructura de *ent*-kaur-16-eno. En los tres productos formados se mantiene el hidroxilo de C-12, el cual no parece intervenir de forma decisiva en el reagrupamiento y aparece una nueva hidroxilación en C-15 (para el beyerano **43**) o en C-14 (para los kaurenos **44** y **45**) con disposición *ent*- $\alpha$  por apertura *trans* del epóxido.



### II.8.3. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ -ACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXI-12 $\beta$ -HIDROXIBEYERANO.

Cuando el *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -hidroxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano (**15**) se trata con acetilacetato de rutenio, en las condiciones descritas para el epóxido **4**, se aíslan esencialmente cuatro productos en proporciones **44** (9%), **45** (23%), **46** (35%) y **47** (5%) (Figura II.14).

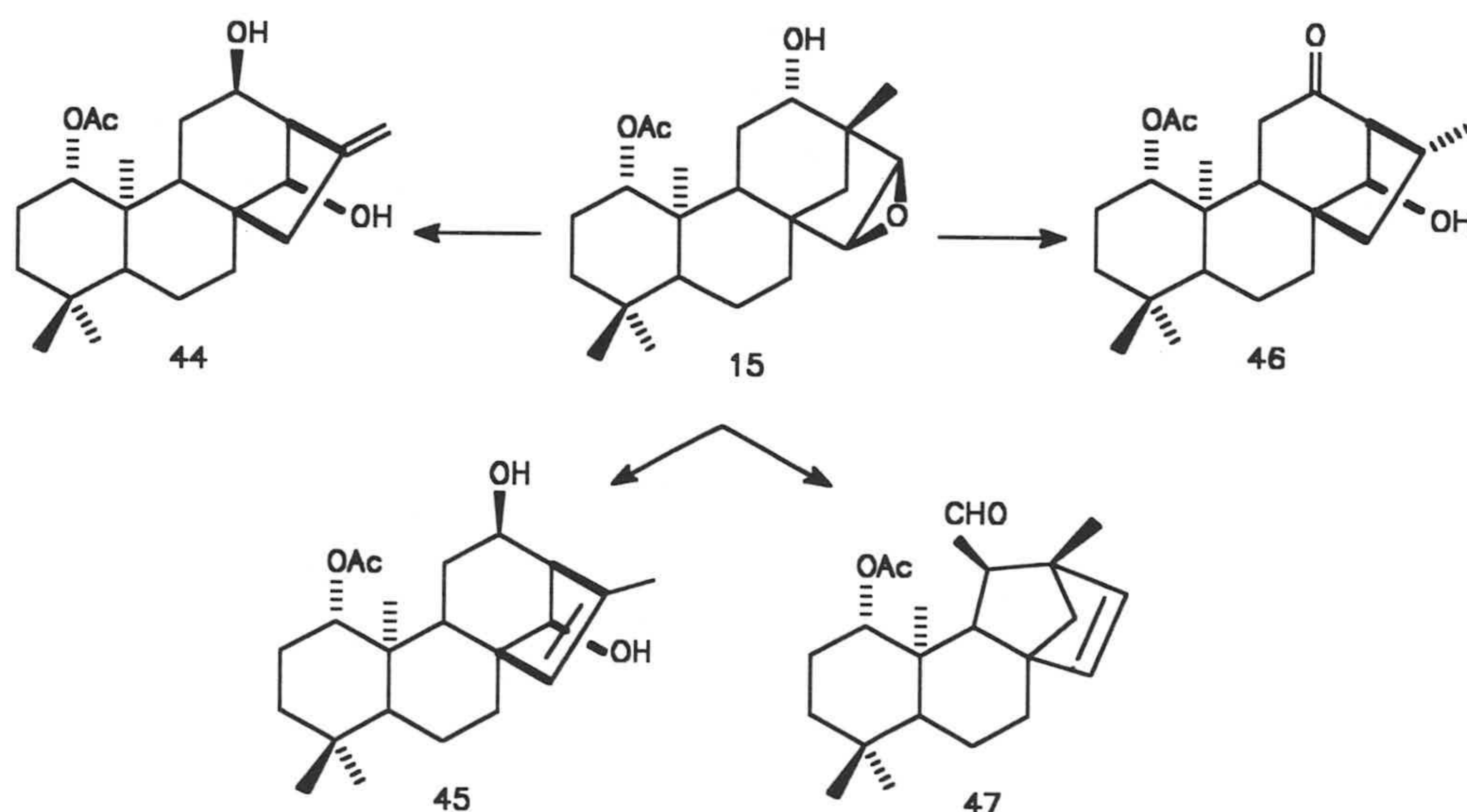


Figura II.14. Reagrupamiento del epoxibeyerano con hidroxilo en disposición *ent*-12 $\beta$ .

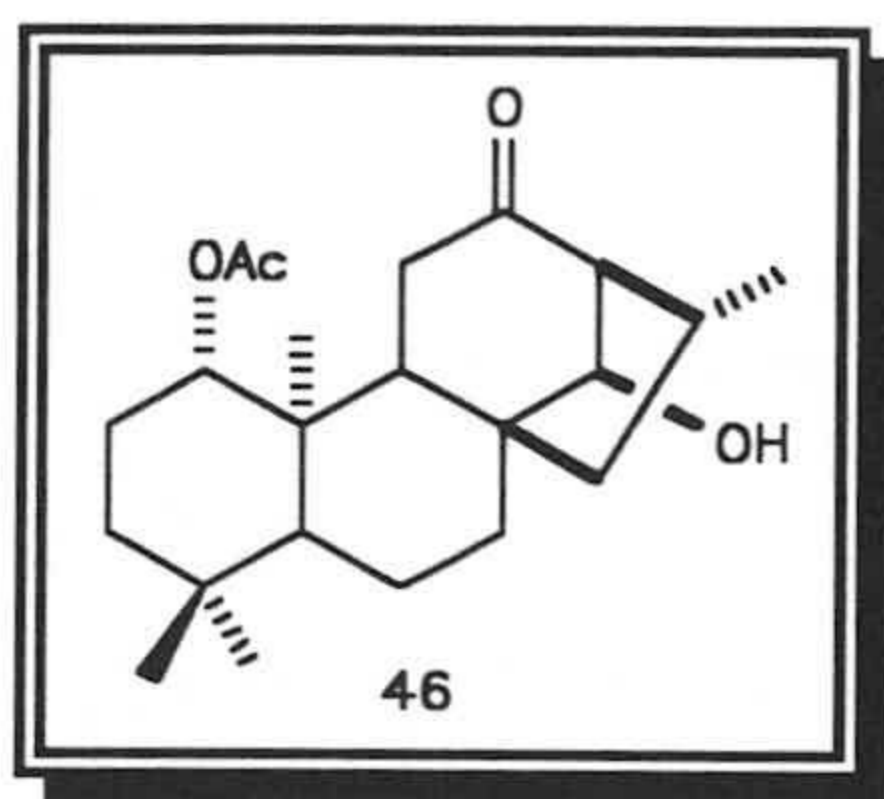
Los dos primeros productos aislados del reagrupamiento del epóxido, **15**, coinciden en sus constantes físicas y espectroscópicas con las de los productos **44** y **45** obtenidos del reagrupamiento anterior del epóxido con alcohol axial, por lo que tiene que ocurrir una inversión de configuración en C-12.



El producto más apolar y mayoritario **46** (35%), presenta un espectro de IR con bandas de hidroxilo ( $3457\text{ cm}^{-1}$ ), acetoxilo ( $1738\text{ cm}^{-1}$ ) y un nuevo grupo carbonilo ( $1711\text{ cm}^{-1}$ ). En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se aprecian las señales de tres metilos singletes ( $\delta\ 0.79$ , 3H, s;  $\delta\ 0.86$ , 3H, s y  $\delta\ 0.93$ , 3H, s) y uno doblete a  $\delta\ 1.16$  ( $J=7.1\text{ Hz}$ ). La disposición de estos metilos y los precedentes bibliográficos del anterior reagrupamiento parecen indicar que estamos de nuevo ante un esqueleto *ent*-kauránico. Además, en este espectro se observa a  $\delta\ 2.06$  una señal (3H, s) atribuible al acetoxilo original sobre C-1 del esqueleto; a  $\delta\ 2.52$  hay una señal que integra por un protón (1H, sa) que se asigna al hidrógeno de C-13 del esqueleto *ent*-kauránico; la forma de esta señal (singlete ancho) nos fija la posición de los H contiguos sobre C-14 y C-16 con ángulos próximos a  $90^\circ$  y por tanto con constantes de acoplamiento pequeñas. El nuevo grupo carbonilo que aparece debe situarse en C-12 puesto que, centrada a  $\delta\ 2.50$ , se observa un doblete, que debe tratarse de la señal del protón *ent*-11 $\alpha$ , desapantallado por la presencia del grupo carbonilo en posición contigua y que tiene acoplamiento con su geminal ( $J_1=17.0\text{ Hz}$ ) y con el protón *ent*-9 $\alpha$  ( $J_2=10.2\text{ Hz}$ ); el otro protón de C-11, está aún más desapantallado, a  $\delta\ 2.70$  (1H, d,  $J=17.0\text{ Hz}$ ) como consecuencia de la influencia del grupo acetoxilo ecuatorialmente dispuesto sobre C-1. A  $\delta\ 4.22$  hay una señal, atribuible a protón geminal a hidroxilo en C-14 con disposición *ent*-15 $\alpha$  (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ) ligeramente acoplado con el protón de C-13. Por último, a  $\delta\ 4.55$  se localiza la señal del protón geminal al acetoxilo de C-1 (1H, dd,  $J_1=5.3\text{ Hz}$ ,  $J_2=10.3\text{ Hz}$ ). Para confirmar la estructura de esta *ent*-kauranona, **46**, se ha realizado su espectro bidimensional de correlación C/H, con lo cual se han asignado correctamente todos los carbonos del esqueleto y se han localizado los protones más destacables de la estructura: *ent*-11 $\beta$  y *ent*-7 $\beta$  (desapantallado hasta  $\approx 2,25\text{ ppm}$  por la presencia del OH *ent*-14 $\alpha$ ) y H-16. Los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto **46** se dan en la **Tabla 19** y corresponden adecuadamente a la estructura propuesta para él. Se aprecia en este espectro la presencia del nuevo grupo carbonilo sobre C-12 a  $\delta\ 213.5$  y dos



carbonos oxigenados a 85.9 ppm (C-1) y  $\delta$  75.4 (C-14). Teniendo en cuenta los precedentes bibliográficos, ya mencionados, sobre este tipo de esqueleto, la correlación C/H realizada y el resto de espectroscopía para este producto, **46**, se propone para él la estructura de *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-14 $\alpha$ -hidroxikaur-12-ona.

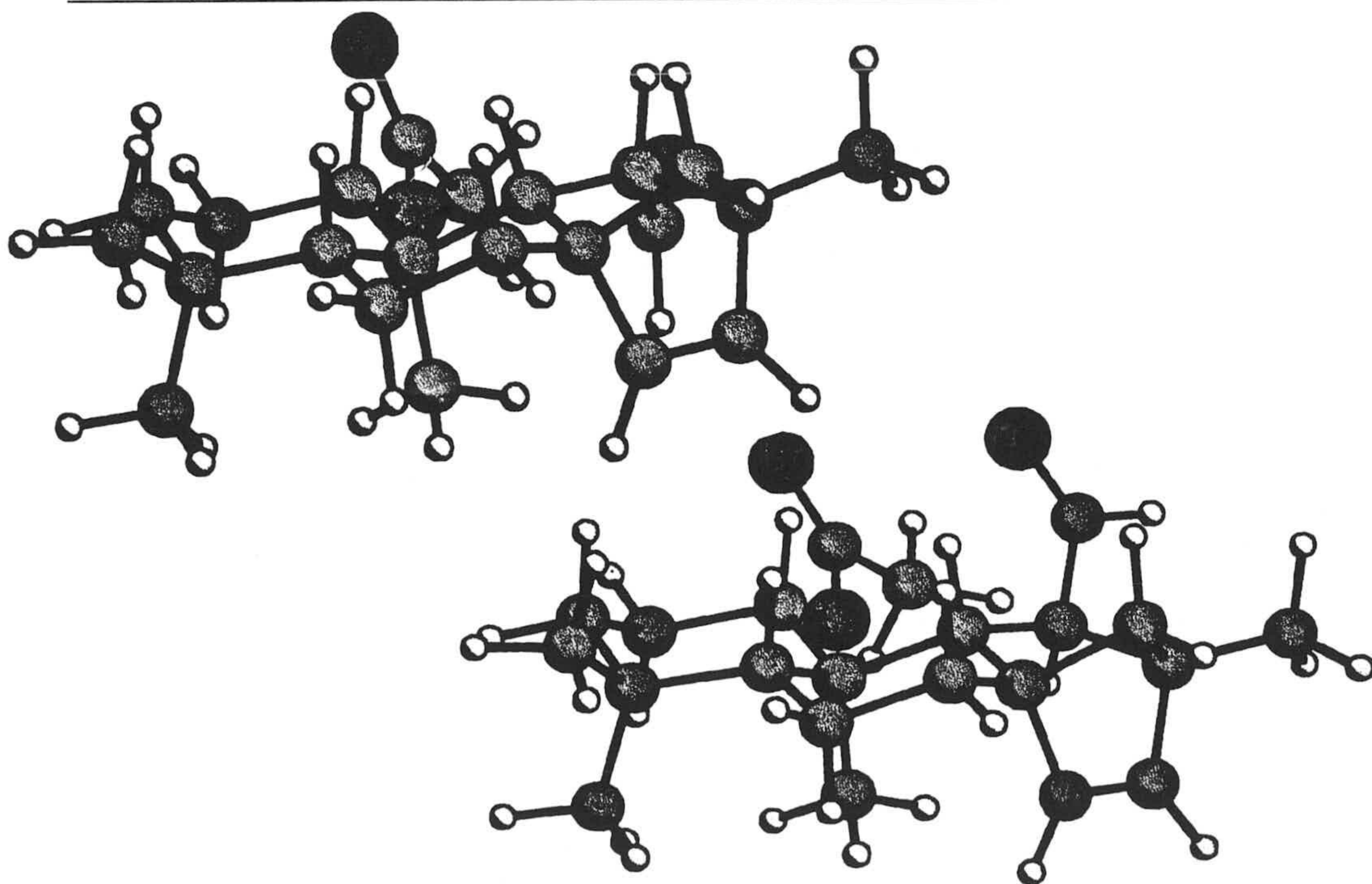


El producto minoritario de este reagrupamiento **47** (5%) presenta bandas en su espectro de IR a 1735 y 1240  $\text{cm}^{-1}$  lo cual indica la presencia de grupo acetoxilo así como la ausencia en dicha molécula de grupo hidroxilo.

En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se puede apreciar a  $\delta$  9.46 una señal doblete (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ) que nos lleva a pensar en la presencia de un grupo aldehído vecinal a un grupo metino. El COSY de dicho producto indica que el protón aldehídico se encuentra situado sobre C-12 y que está acoplado con un protón a  $\delta$  2.60 (1H, dd,  $J_1=6.6\text{Hz}$ ,  $J_2=9.3\text{Hz}$ ) perteneciente a C-11, el cual a su vez se acopla con otro protón a  $\delta$  2.12 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ) de la posición 9; a  $\delta$  6.20 y 5.88 aparece un sistema AB perteneciente a los protones situados sobre los carbonos 15 y 16 respectivamente (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=5.6\text{Hz}$ ,) lo cual indica que este se encuentra entre dos carbonos cuaternarios. A  $\delta$  4.53 aparece un doblete perteneciente al protón geminal al acetoxilo de C-1. Finalmente, a  $\delta$  1.92, 1.15, 0.98, 0.89 y 0.85 aparecen los singletes correspondientes al grupo acetoxilo de C-1 y a los metilos de C-17, C-18, C-19 y C-20.



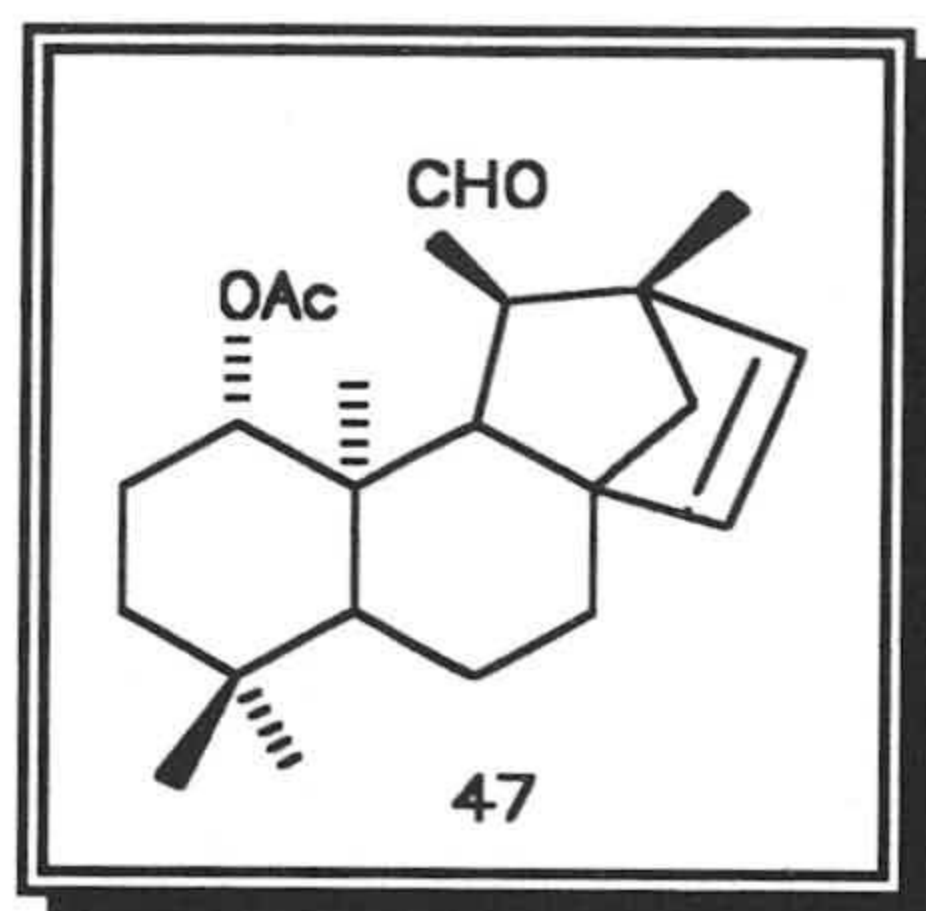
La estereoquímica de este aldehído se ha puesto de manifiesto mediante la realización de experiencias de n.O.e. diferencia. Así se comprueba que la irradiación sobre el metilo de C-20 del esqueleto presenta efecto n.O.e. positivo con el hidrógeno del metino de C-15, además de con el hidrógeno situado sobre el C-11, lo cual nos fija la estereoquímica del puente etilénico de la molécula y nos orienta también respecto a la configuración en C-11, que se confirma acudiendo a cálculos teóricos. Así se comprobó que la configuración 11-R es mucho más estable (54.57 Kcal/mol) que la 11-S (59.63 Kcal/mol) (**Figura II.15**). Además el notable desplazamiento químico del hidrógeno situado sobre C-9,  $\delta$  2.12 está de acuerdo con la situación espacial de la configuración 11-R en la cual el oxígeno del grupo aldehídico se encuentra más cercano de este hidrógeno de C-9.



*Figura II.15. Conformaciones de más baja energía para los dos posibles aldehídos reagrupados, una de ellas (11-R) presenta una energía estérica de 54.57 kcal/mol mientras que la 11-S presenta una energía de 59.53 kcal/mol lo cual implica una mayor estabilidad en el producto con configuración 11-R.*



Por ello, se propone la siguiente estructura para este producto aldehídico (47).



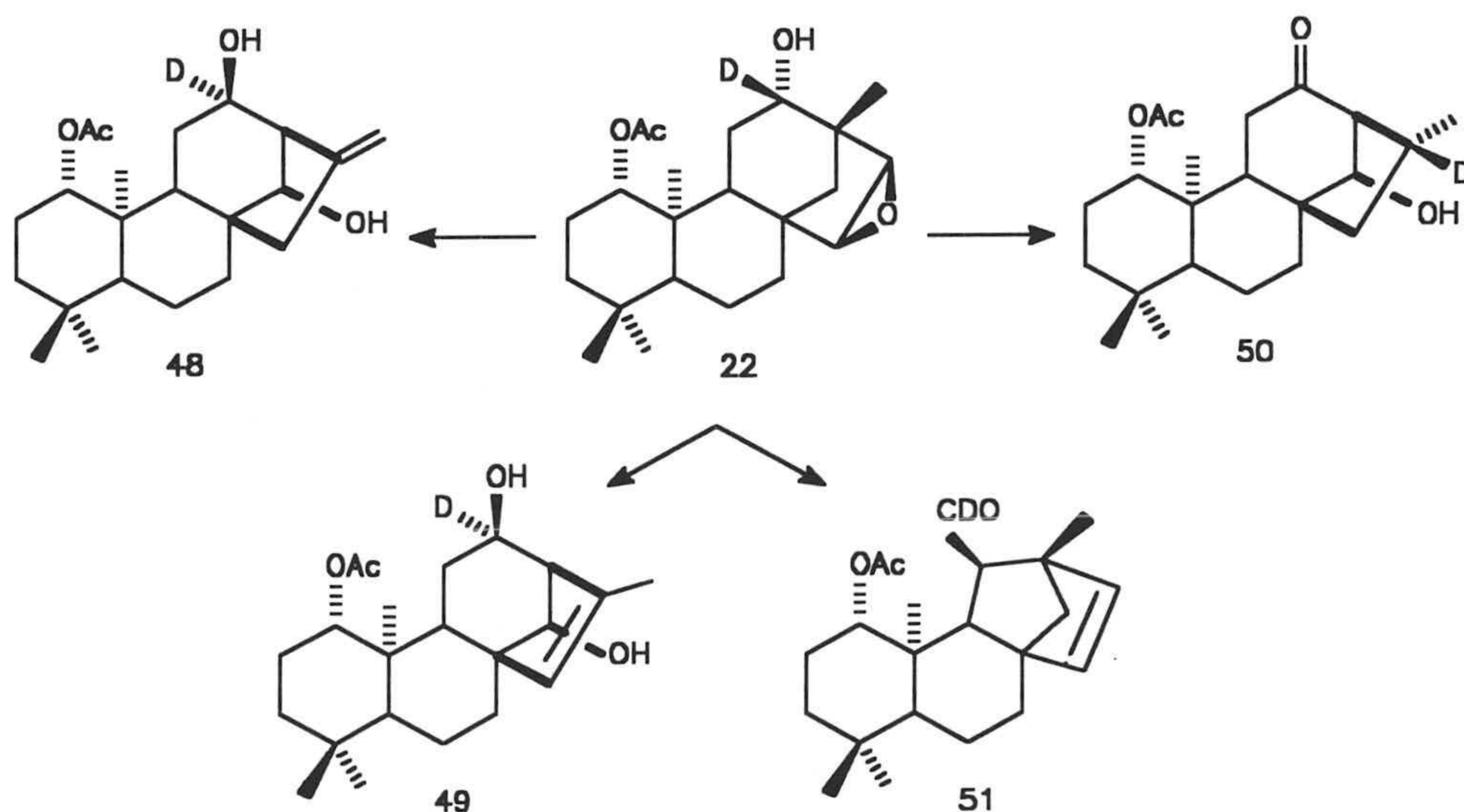
El mecanismo propuesto para justificar la aparición de los productos del reagrupamiento del epóxido **15** y la inversión de configuración en C-12, implica una apertura del ciclo C del beyerano y la formación de un aldehído intermedio y se discute al final del presente apartado en el que se describen las experiencias realizadas con los productos deuterados para poder aportar más datos sobre el mecanismo propuesto.

#### **II.8.4. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ -ACETOXI-12 $\alpha$ -DEUTERO-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXI-12 $\beta$ -HIDROXIBEYERANO.**

Como se ha dicho anteriormente se ha procedido a reagrupar este mismo epóxido pero marcado en C-12 con deuterio (producto **22**) para tratar de aclarar el mecanismo propuesto para la inversión en C-12 ocurrida en los productos del reagrupamiento del epóxido **15**

De este reagrupamiento, realizado en las condiciones usuales, se obtienen cuatro productos: **48**, **49**, **50** y **51** en proporciones similares a los productos obtenidos del reagrupamiento del epóxido **15** (Figura II.16). En estos productos no

parece haberse movido el deuterio del C-12 del esqueleto y serían idénticos a los mencionados productos 44, 45, 46 y 47 obtenido del reagrupamiento del epóxido 15 con la salvedad de que el hidrógeno geminal al hidroxilo de C-12 es ahora un deuterio. A continuación se detalla el estudio de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de cada uno de estos productos.



**Figura II.16.** Reacción de reagrupamiento realizada sobre el epoxibeyerano con hidroxilo en disposición  $ent$ -12 $\beta$  pero marcado con deuterio.

El producto 48, también aislado de este reagrupamiento, se identifica por sus características espectroscópicas, como el mismo que el 44, antes comentado, pero con deuterio geminal al hidroxilo de C-12. Sus señales más sobresalientes en su  $^1\text{H}$ -RMN son:  $\delta$  4.96 (2H, sa, 2H-17),  $\delta$  4.50 (dd, 1H, H-1),  $\delta$  4.00 (1H, sa, H-14),  $\delta$  2.65 (1H, sa, H-13) y por último las señales características del acetoxilo de C-1 y de los tres metilos del esqueleto en los desplazamientos químicos usuales.



El producto **49** presenta un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN muy similar al del producto **45** con la única diferencia de la ausencia de señal del protón geminal al OH de C-12, que en este caso se encuentra cambiado por deuterio. En este espectro se localiza el protón etilénico de C-15 a  $\delta$  5.07 (1H, sa), a  $\delta$  4.55 el protón geminal al OAc de C-1 (1H, dd), a  $\delta$  3.94 (1H, sa) está el protón geminal al OH de C-14; a  $\delta$  2.65 (1H, sa) se sitúa el protón de C-13 del esqueleto *ent*-kaurénico; en torno a 2 ppm se sitúa la señal del acetoxilo de la posición 1. Los metilos del esqueleto de este producto se localizan a:  $\delta$  1.82, (d, 3H-17) y a  $\delta$  1.13, 0.85 y 0.81 los tres metilos restantes.

El producto **50** coincide en su  $^1\text{H}$ -RMN con el producto **46**, con la única diferencia de que el metilo de C-17 aparece ahora como siglete por estar deuterada la posición 16. Los cuatro metilos del esqueleto aparecen a  $\delta$  0.79, 0.86, 0.93 y 1.15 (3H cada uno, s) y el acetoxilo de C-1 a  $\delta$  2.06 (3H, s); a 2.52 ppm se sitúa el protón de C-13 del esqueleto *ent*-kaurénico (1H, sa); a  $\delta$  2.49 hay un doble doblete del protón *ent*-11 $\alpha$  (1H, dd,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=10.2$  Hz) y a 2.70 ppm la señal del protón *ent*-11 $\beta$  (1H, d,  $J=17.1$  Hz); ya a  $\delta$  4.22 está el singlete ancho del H geminal al OH sobre C-14 del esqueleto de *ent*-kaureno.

Cuando se aísla el correspondiente producto aldehídico (**51**), pero deuterado se puede observar que la señal que existía en el producto sin deuterar a un desplazamiento químico de 9.47 ppm desaparece, lo cual indica que el deuterio se sitúa sobre el C-12. A  $\delta$  2.59 aparece la señal correspondiente al hidrógeno situado en la posición 11 pero ahora como doblete con una constante de acoplamiento  $J=9.3\text{Hz}$ . Dicha señal se encuentra acoplada a su vez con otra que se encuentra a  $\delta$  2.12 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ) correspondiente al hidrógeno situado sobre el C-9. El resto de señales se mantienen si alterar con respecto al correspondiente producto sin deuterar.



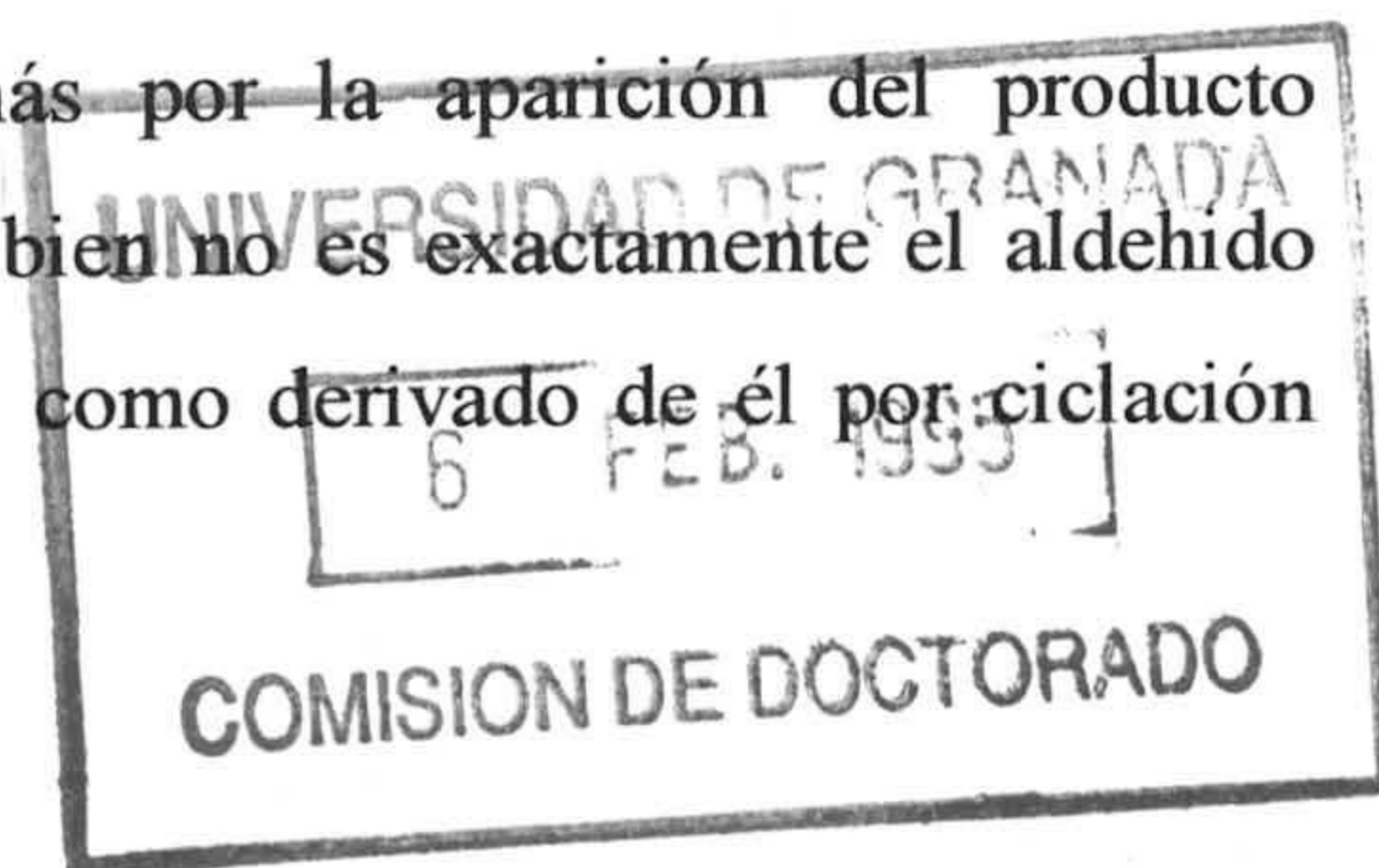
## II.8.5. DISCUSIÓN DEL MECANISMO PROPUESTO PARA EL REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ -ACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXI-12 $\beta$ -HIDROXIBEYERANO.

Habida cuenta que el deuterio, situado en la posición C-12 del epoxibeyerano original reagrupado no ha cambiado de posición, se puede admitir como mecanismo válido para justificar la inversión que ha tenido lugar en C-12, cuando se reagrupa el epoxibeyerano **15**, el indicado en la **Figura II.17**.

El producto cetónico que aparece se puede interpretar como el resultado del reagrupamiento del esqueleto desde la estructura de *ent*-beyereno hasta *ent*-kaureno (vía a) y posterior migración de hidruro desde C-12 hasta C-16 dando de esta manera una configuración 16-R. Esta migración se comprueba, porque cuando se realiza el reagrupamiento del beyereno marcado con deuterio sobre C-12, dicho deuterio se localiza en el C-16 del esqueleto kaurénico. Los productos kaurénicos obtenidos que aparecen en este reagrupamiento, iguales a los obtenidos del reagrupamiento del epoxibeyerano con hidroxilo axial, se pueden interpretar de la siguiente manera: En primer lugar ocurriría una apertura del ciclo C del esqueleto de beyereno con participación del hidroxilo de C-12 formándose un aldehído intermedio sobre este carbono (vía b).

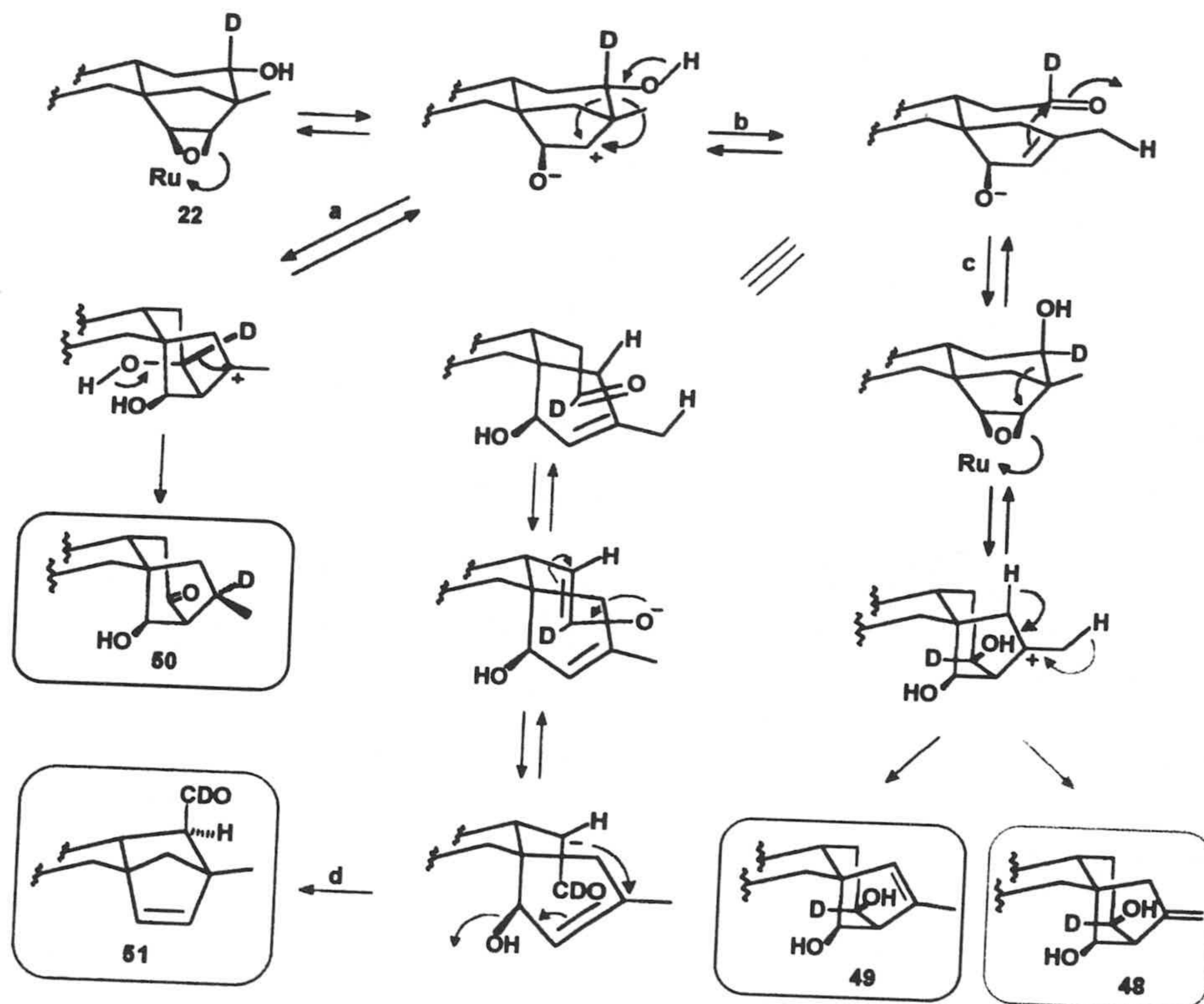
El aldehído intermedio formado podría ahora epimerizar en C-12 al volver a cerrarse dicho ciclo C (vía c) y de igual manera que en el reagrupamiento anterior obtenerse el *ent*-kaur-15-eno así como el *ent*-kaur-16-eno.

Este mecanismo se justifica además por la aparición del producto aldehídico **47** (ó **51** si está deuterado). Que si bien no es exactamente el aldehído propuesto como intermedio puede considerarse como derivado de él por ciclación





desde su posición para dar un aldehído con los anillos C y D formando un biciclo[2.2.1]octano (via d).



*Figura II.17. Mecanismo postulado para justificar la aparición de los productos de reagrupamiento 44, 45, 46 y 47 así como de sus correspondientes deuterados 48, 49, 50 y 51.*

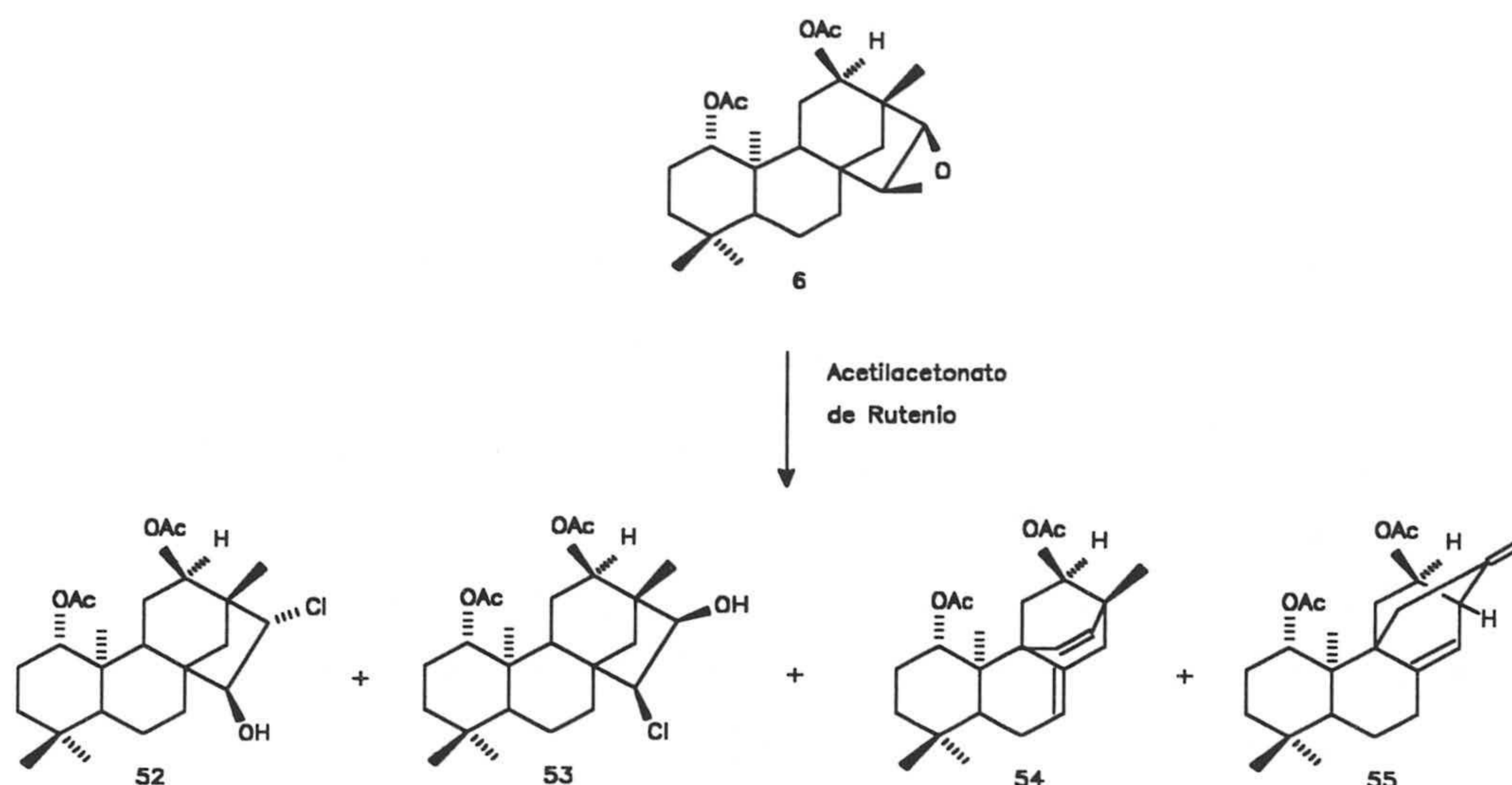
## II.9. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO DE EPOXIBEYERANOS ACETILADOS EN C-12

### II.9.1. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -DIACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.

La reacción del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano **6** con cantidades catalíticas de acetilacetato de rutenio y tras calentar en un tubo cerrado a 140°C sobre cloroformo seco, evoluciona lentamente pudiendo ser controlada cromatográficamente. Una vez dada por finalizada dicha reacción (6 h) y después del correspondiente proceso de separación, se aíslan cuatro productos: **52** (16%), **53** (15%), **54** (7%) y **55** (11%) (**Figura II.18**).

La espectrometría de masas del producto **52**, pone de manifiesto que este es un derivado clorado, debido como ocurría en reagrupamientos anteriores, al medio en el cual se realiza la reacción. Dicho producto, presenta en su espectro de IR bandas de grupo hidroxilo y acetoxilo. Al estudiar su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN parece que se mantiene el esqueleto de beyerano. A  $\delta$  4.52 aparece una señal doble doblete (1H,  $J_1=5.4\text{Hz}$ ,  $J_2=10.7\text{Hz}$ ) debido al proton axial, geminal al acetoxilo de C-1. A  $\delta$  4.85 aparece una señal doble doblete (1H,  $J_1=3.4\text{Hz}$ ,  $J_2=J_3=1.9\text{Hz}$ ) debida al hidrógeno *ent*-12 $\beta$ , el cual presenta tres acoplamientos con los hidrógenos de C-11 y uno a larga distancia (acoplamiento en uve doble) con el hidrógeno de C-14 *exo*. A  $\delta$  4.25 aparece una señal (1H, dd,  $J_1=3.8\text{Hz}$ ,  $J_2=2.1\text{Hz}$ ) y a  $\delta$  3.69 otra señal (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ) las cuales son asignables a dos protones *ent*-15 $\beta$  (geminal a grupo hidroxilo) y *ent*-16 $\alpha$  (geminal a cloro), en dichas posiciones.



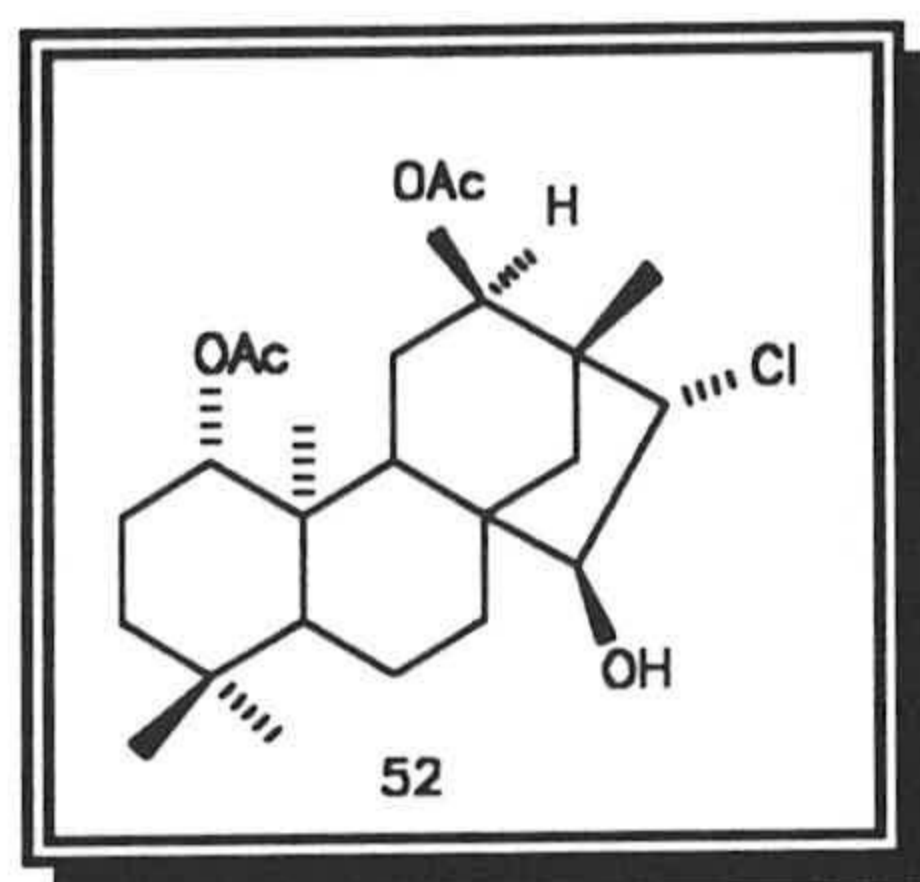


**Figura II.18.** Reacción de reagrupamiento de epoxibeyerano con acetoxilo en disposición *ent*-12 $\alpha$ .

Además, el esqueleto beyeránico parece confirmarse debido a la presencia de los cuatro metilos originales a  $\delta$  1.06, 0.94, 0.85 y 0.81. Por último a  $\delta$  2.03 y 1.99 aparecen dos singletes que integran por tres protones pertenecientes a los grupos acetatos de C-1 y C-12 de dicho esqueleto.

La estereoquímica del anillo D del beyerano se confirma mediante la realización de experiencias de n.O.e.-diferencia; así pues cuando se irradia sobre el metilo de C-20, se produce un efecto n.O.e con el hidrógeno situado sobre C-15, lo cual confirma la disposición *ent*-15 $\alpha$  propuesta para el hidroxilo de C-15. Además se observa dicho efecto entre el metilo de C-17 y los hidrógenos de C-12 y C-16. Por ello se concluye que el producto **52** es el *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-16 $\beta$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

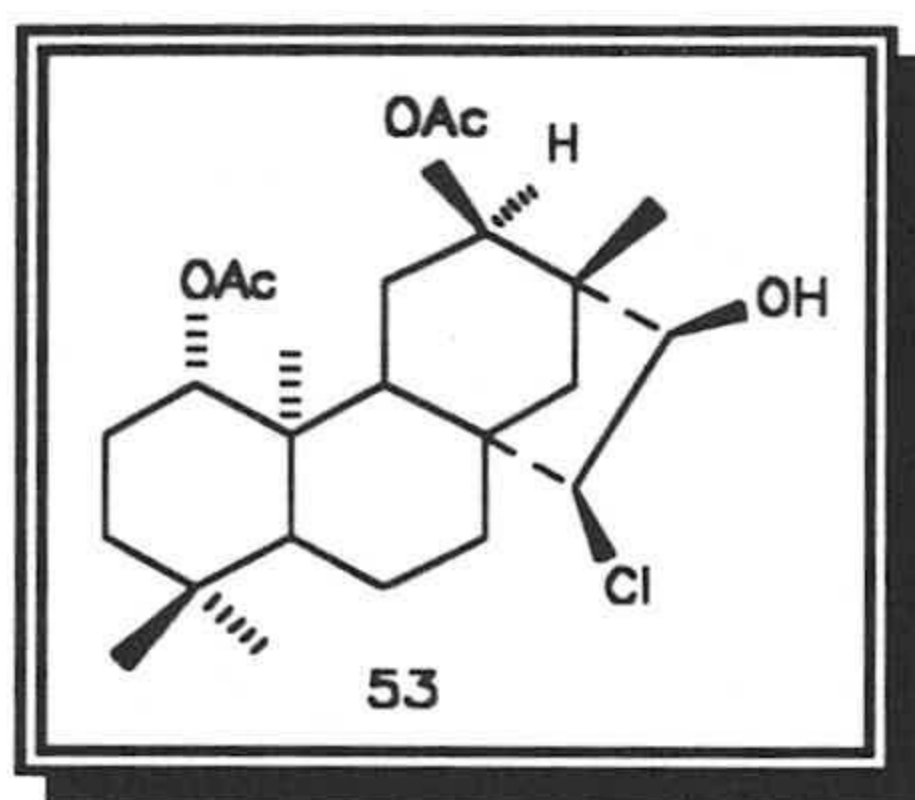




El producto **53**, también obtenido de dicho reagrupamiento, indica en su EM la presencia de un grupo cloro, al igual que ocurría con el producto anterior, proveniente de la entrada de un ion cloruro generado por el disolvente en las condiciones de reacción. En su espectro de IR, se pueden apreciar bandas asignables a funciones hidroxilo y acetoxilo. Una vez más la persistencia de los cuatro grupos metilo a  $\delta$  1.07, 0.94, 0.86 y 0.83, así como la existencia de dos funciones acetoxilo a  $\delta$  2.04 y 1.97 indican que se mantiene el esqueleto beyeránico. Este producto presenta una típica señal a  $\delta$  4.51 (1H, dd,  $J_1=5.8\text{Hz}$ ,  $J_2=10.0\text{Hz}$ ), asignable a hidrógeno axial, geminal al acetoxilo de C-1. Además a  $\delta$  4.62 se observa una señal doble doble doblete ( $J_1=3.4\text{Hz}$ ,  $J_2=J_3=1.7\text{Hz}$ ) debida al hidrógeno *ent*-12 $\beta$ , lo cual nos indica que esta parte de la molécula permanece inalterada. A  $\delta$  4.73 existe una nueva señal (1H, dd,  $J_1=6.4\text{Hz}$ ,  $J_2=1.1\text{Hz}$ ) y a  $\delta$  3.69 otra (1H, da,  $J=6.4\text{Hz}$ ). Estas señales son por tanto asignables a los protones de C-15 y C-16 con disposición *cis* ( $J=6.4\text{Hz}$ ). Habida cuenta de los desplazamientos químicos en  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y la correlación C/H se concluye en que la señal a  $\delta$  4.73 pertenece al protón de C-15 sobre el que existe un cloro. Por otra parte, la señal a  $\delta$  3.69 se debe al hidrógeno de C-16, geminal a un grupo hidroxilo. Mediante experiencias de doble resonancia, se comprueba que los protones responsables de estas dos señales están acoplados entre sí. Así, cuando se irradia a  $\delta$  4.73, el doblete ancho centrado a  $\delta$  3.69 se transforma en un singlete ancho; de la misma forma si se irradia a  $\delta$  3.69, la señal a  $\delta$  4.73 se transforma en un singlete ancho.



La estereoquímica del producto **53** se puede confirmar acudiendo al estudio de sus efectos n.O.e. Así pues, se puede observar la existencia de dichos efectos entre los hidrógenos del grupo metilo de C-17 y los hidrógenos tanto de C-12 como de C-16. Además se puede apreciar la existencia de efecto n.O.e. entre el hidrógeno del C-15 y los hidrógenos del metilo de C-20. Por último, cuando se irradia sobre el hidrógeno de C-16, se ve dicho efecto en los hidrógenos tanto de C-15 como de C-12. Todo ello, junto con el valor de la constante de acoplamiento 15/16 de 6.4Hz, correspondiente a una disposición *cis* de dichos hidrógenos, nos lleva a pensar en dicha estereoquímica *cis*, con disposición del grupo cloro *ent*-15 $\alpha$  y del grupo hidroxilo *ent*-16 $\alpha$ .



El tercer producto aislado de este reagrupamiento (**54**) presenta en su espectro de IR, bandas pertenecientes a doble enlace endocíclico y a grupo acetoxilo. Su EM presenta un pico molecular (M+1) de 387 lo cual concuerda con una fórmula molecular  $C_{24}H_{34}O_4$ . En su espectro de  $^1H$ -RMN, se observa que se mantiene la señal del protón geminal al acetoxilo de C-1 a  $\delta$  4.76 (1H, dd,  $J_1=6.7$ Hz,  $J_2=9.0$ Hz); a  $\delta$  4.63 existe una señal compleja que asignamos al protón geminal al acetoxilo que originalmente se encontraba en la posición 12 del esqueleto de beyerano (1H, ddd,  $J_1=9.6$ Hz,  $J_2=J_3=1.8$ Hz). La multiplicidad de esta señal se interpreta como debida al acoplamiento del protón de C-12 (*ent*- $\beta$ ) con los dos protones de C-11, que ya parecen no estar exactamente en disposición axial y ecuatorial de una silla del ciclo C y un tercer acoplamiento a larga distancia con un

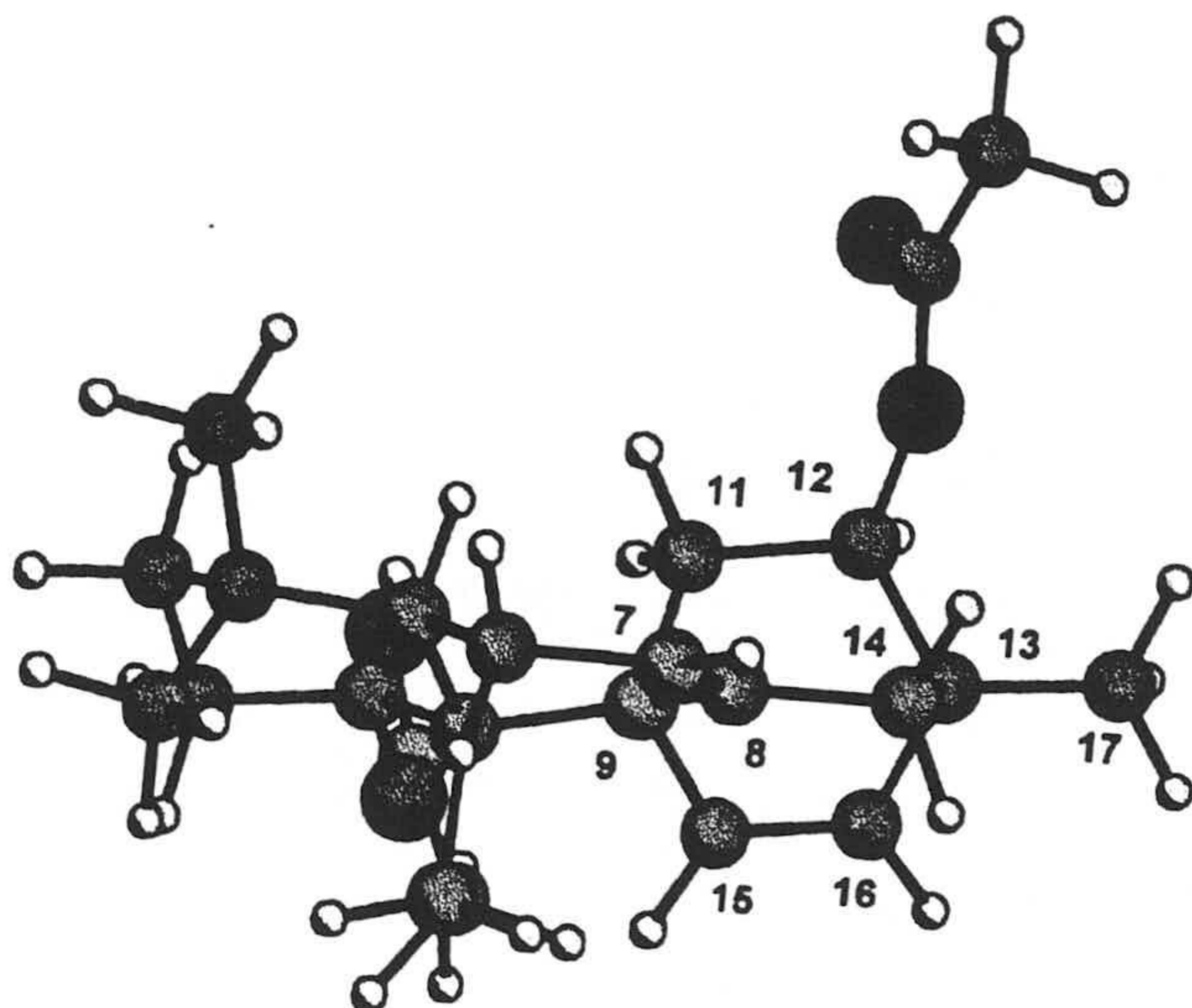


protón de C-14. A  $\delta$  5.85 y 6.44 se sitúan las señales de sendos protones que parecen pertenecer a un sistema AB aislado. Además a  $\delta$  5.45 se observa la señal de un solo protón que parece también pertenece a un sistema etilénico sobre carbono cuaternario. Estas suposiciones se corroboran con los desplazamientos químicos observados en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto (Tabla 20). Se pueden observar aquí tres grupos metínicos pertenecientes a doble enlace (117.5, 135.9 y 136.2 ppm) y además un carbono cuaternario también etilénico (137.9 ppm). Mediante experiencias de doble resonancia tratamos de averiguar que protones de la estructura estaban acoplados entre sí. Así la irradiación sobre el multiplete a 5.45 ppm, agudiza las señales del doblete a  $\delta$  2.47, lo cual nos hace suponer que este último protón está en posición alílica con respecto al protón responsable de la señal a  $\delta$  5.45. Mediante correlación C/H de este producto localizamos los protones de C-11, situándose el protón *ent*-11 $\beta$  a  $\delta$  1.89 y el *ent*-11 $\alpha$  a  $\delta$  1.34. La irradiación en el protón de C-12 ( $\delta$  4.63), transforma el doblete ancho del protón *ent*-11 $\alpha$  de 1.34 ppm en un singlete. Por otra parte, la irradiación de esta señal a 1.34, modifica sensiblemente la señal del protón de C-12, dejándola como un doblete de  $J=1.8\text{Hz}$  (acoplamiento en uve doble con el protón de C-14 *exo*) y  $9.6\text{Hz}$  (acoplamiento con el protón *ent*-11 $\beta$ ).

A continuación realizamos diferentes experiencias de n.O.e-diferencia. Comenzamos por realizar la irradiación sobre el metilo de C-20, que en este tipo de productos suele delatar la disposición de la molécula con respecto a los anillos C y D. Se observa efecto n.O.e con el protón responsable de la parte del sistema AB situado a  $\delta$  6.44, esta aproximación espacial entre el metilo de C-20 y este protón del sistema AB nos parece indicar la posibilidad de un puente que parte de C-9 como consecuencia del proceso de reagrupamiento. Así mismo la irradiación del metilo de C-17 produce efecto n.O.e con el protón de C-12 y el protón de la otra parte del sistema AB ( $\delta$  5.85). De la misma manera, cuando se irradia a  $\delta$  4.63

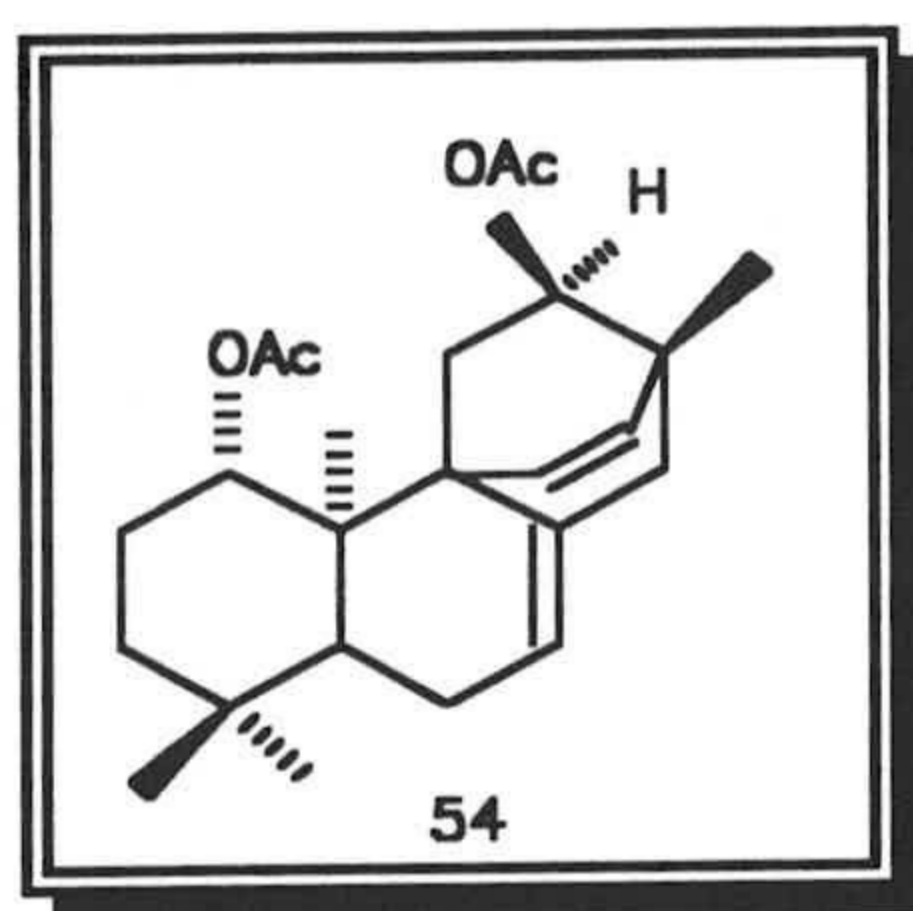


(señal perteneciente al protón *ent*-12 $\beta$ ) se observa dicho efecto con la señal a  $\delta$  1.89 del protón *ent*-11 $\alpha$ , así como un ligero efecto con el protón responsable de la señal de 6.64 ppm. Por último, si se irradia en el multiplete de 5.45 ppm, se observa efecto n.O.e con la señal a  $\delta$  2.47, asignada a un protón exo de C-14.



*Figura II.19. Conformero de mínima energía obtenido mediante cálculos de mecánica molecular para el producto 54.*

Todas estas experiencias realizadas y las que posteriormente se detallarán, parecen indicar que el proceso de reagrupamiento ha tenido lugar mediante paso del enlace 8-15 a formar un puente 15-9, habiéndose formado además doble enlace entre las posiciones 7-8 y 15-16 del esqueleto. Se obtendría así el *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-8(15 $\rightarrow$ 9)*abeobeyerano* para el producto 54.



El cuarto producto obtenido de este reagrupamiento (**55**) presenta en su espectroscopía de IR bandas de doble enlace. Su EM presenta un pico molecular ( $M+1$ ) de 387, compatible con la fórmula molecular  $C_{24}H_{34}O_4$ .

En su espectro de  $^1H$ -RMN se aprecia a  $\delta$  4.76, la señal del protón geminal a C-1 como en toda esta serie de productos (1H, dd,  $J_1=4.7\text{Hz}$ ,  $J_2=11.3\text{Hz}$ ). A  $\delta$  4.59, aparece una señal que por su desplazamiento y forma asignamos al protón geminal al acetoxilo de C-12, que tiene contiguo los dos protones de C-11 y un protón más de otra posición contigua (1H, ddd,  $J_1=9.7\text{Hz}$ ,  $J_2=J_3=3.6\text{Hz}$ ); a  $\delta$  4.80 y 4.73 aparecen dos señales que integran por un protón, cada una las cuales pueden ser asignadas en principio por su forma a los protones de un metileno exocíclico (da,  $J=4.1\text{Hz}$ ) formado en el reagrupamiento sobre el metilo de C-17. A  $\delta$  5.48 se observa una señal doblete, que se atribuye a un protón etilénico perteneciente a doble enlace endocíclico, uno de cuyos carbonos es cuaternario. A  $\delta$  3.15 se aprecia una señal dd ( $J_1=7.0\text{Hz}$ ,  $J_2=3.6\text{Hz}$ ) que integra por un protón y que parece estar acoplado (por el valor de las constantes de acoplamiento) con el protón de C-12 y el protón etilénico de 5.48 ppm por su desplazamiento se puede pensar que se trata de un protón doblemente alílico. Las suposiciones realizadas se corroboran en parte al observar que solo aparecen tres señales de metilos angulares y singletes (a  $\delta=1.14$ , 0.93 y 0.80). En el espectro de  $^{13}C$ -RMN de este producto se pueden comprobar parte de las suposiciones hasta ahora realizadas. Así se observan cuatro carbonos etilénicos, uno de ellos metínico ( $\delta$  116.6), uno metilénico ( $\delta$  107.3) y dos

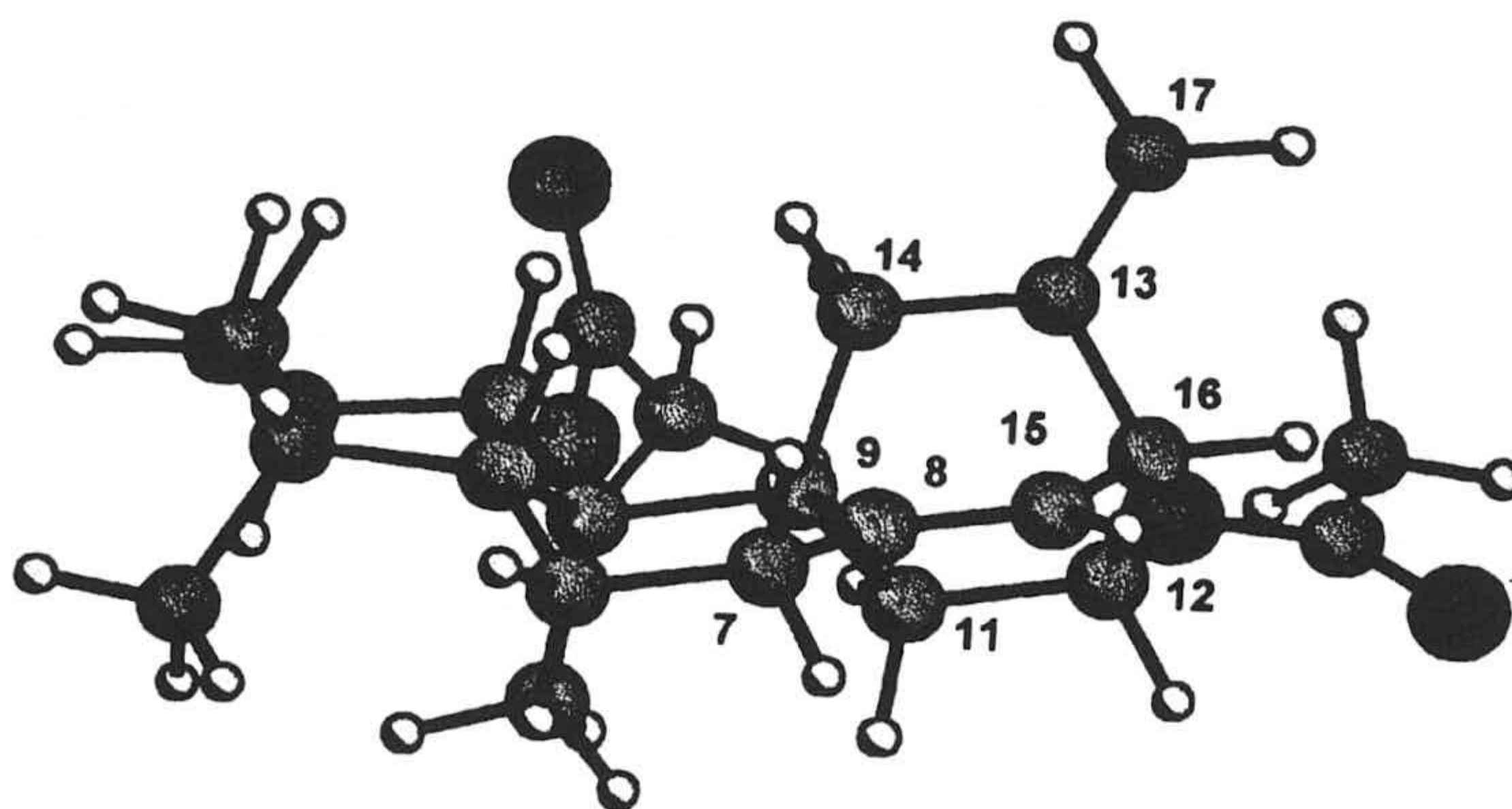


cuaternarios ( $\delta$  148.4 y 144.4). A continuación, tratamos de ver que señales estaban acopladas entre sí. La irradiación en la señal doble doblete a  $\delta$  3.15 que habíamos supuesto acoplado con la del protón de C-12 por el valor de las constantes de acoplamiento, demuestra que efectivamente esto es así, ya que la señal del protón *ent*-12 $\beta$  se simplifica eliminándose una de las constantes pequeñas quedando convertida dicha señal en un doble doblete ( $J_1=9.6\text{Hz}$ ,  $J_2=3.6\text{Hz}$ ) de los protones de C-11. Por otra parte la irradiación en esta señal a  $\delta$  3.15 convierte el doblete situado a  $\delta$  5.48 en un singlete, lo cual demuestra el acoplamiento de esta señal con las de  $\delta$  4.59 y 5.48. Se comprueba así mismo, de forma inversa, que al irradiar en la señal a  $\delta$  5.48 que habíamos atribuido a un protón etilénico, la señal a  $\delta$  3.15 se convierte en un doblete con una constante de acoplamiento de 3.6 Hz debido a su interacción con el protón de C-12. De forma similar la irradiación a  $\delta$  4.59, modifica la señal situada a  $\delta$  3.15 dejándola convertida prácticamente en un doblete ( $J=7.0\text{Hz}$ ). Por otra parte, mediante la irradiación a  $\delta$  4.59, donde está situada la señal del protón H-12 geminal al acetoxilo de esta posición, se logran localizar los protones de C-11. El protón *ent*-11 $\beta$  se sitúa como un doble doblete a  $\delta$  1.98 mientras que el protón *ent*-11 $\alpha$  está situado a  $\delta$  0.97. La irradiación sobre H-12 transforma estos dobles dobletes en sendos dobletes de  $J=10.2\text{Hz}$ . La irradiación a  $\delta$  1.98, transforma la señal de  $\delta$  4.59 en un triplete estrecho, debido a que al protón de C-12 solo le quedan ahora dos acoplamientos pequeños, con el protón 11-*exo* y otro protón contiguo. De igual manera, la irradiación en el protón *ent*-11 $\alpha$  (0.97 ppm) con potencia de irradiación adecuada, transforma el doble triplete del protón de C-12 prácticamente en un doble doblete ancho de  $J_1=3.6\text{Hz}$  (con el protón de la señal a  $\delta$  3.15) y  $J_2=9.6\text{Hz}$  (con el protón *ent*-11 $\beta$ ). Conseguimos incluso en esta secuencia de irradiaciones, modificando la potencia de irradiación, localizar las dos partes del protón *ent*-11 $\alpha$ , de esta manera la irradiación a  $\delta$  0.95 transforma la señal situada a  $\delta$  4.59 en una parte doblete y otra parte triplete. Por el contrario, la irradiación a  $\delta$



0.99 transforma la señal de C-12 en una parte triplete y otra doblete, respectivamente.

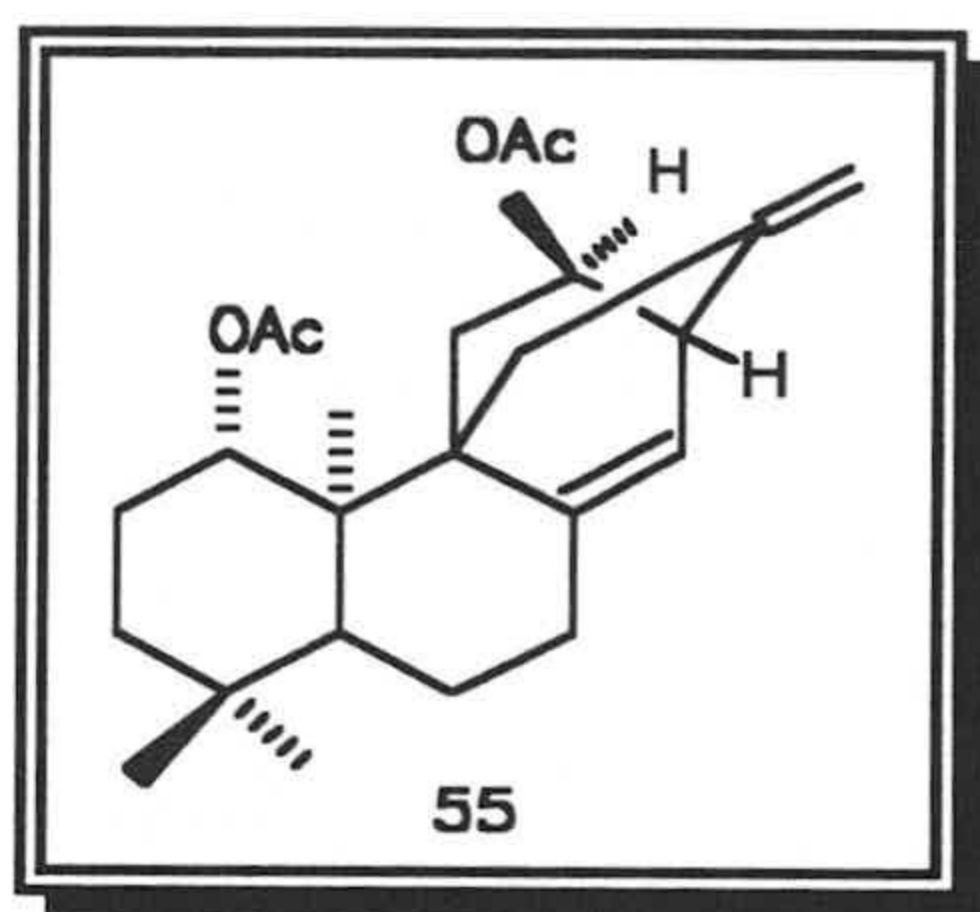
Para afianzar las suposiciones hechas anteriormente realizamos experiencias de n.O.e-diferencia tomando como punto de partida el metilo de C-20; resultó aparecer efecto n.O.e. entre los protones de dicho metilo y el protón responsable de la señal a  $\delta$  1.98 que habíamos atribuido al protón *ent*-11 $\beta$ . Además, cuando la irradiación se realiza sobre este protón ( $\delta$  1.98) se observa efecto n.O.e con su protón geminal H-11-*exo* ( $\delta$  0.97) y con la señal de C-12 debida al protón geminal al acetoxilo en esta posición.



**Figura II.20.** *Conformación de más baja energía del producto 55, obtenido a través de cálculos de modelización molecular MM2.*



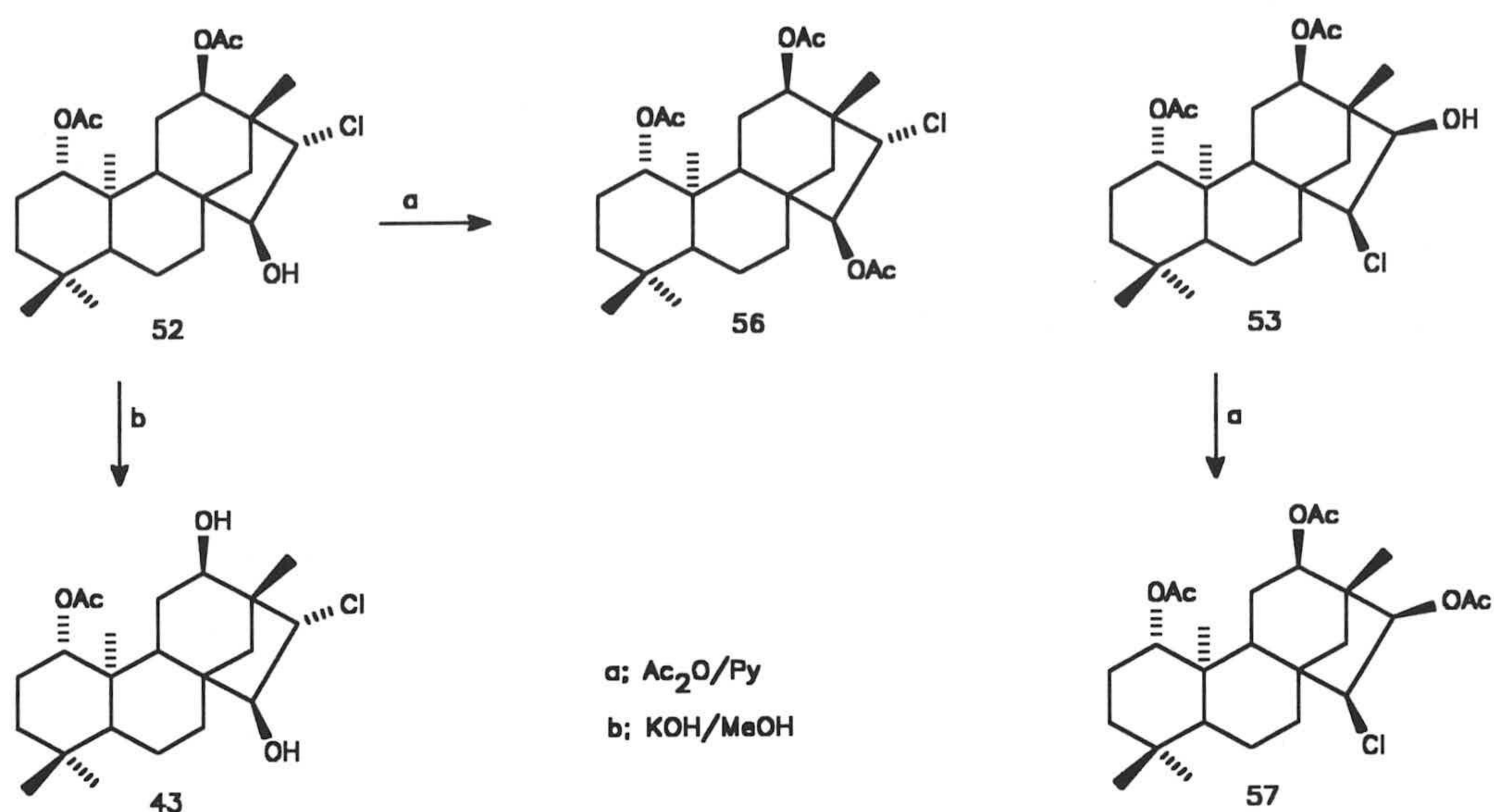
Todas estas experiencias comentadas, las que se comentaran más tarde sobre el mismo producto deuterado en C-12 y el mecanismo que se propondría para este reagrupamiento nos hace pensar que estamos ante un producto de doble reagrupamiento que denominamos *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-8(14 $\rightarrow$ 9), 13(12 $\rightarrow$ 16)*diabeobeyer*-8(15),13(17)-dieno.



## II.9.2. CORRELACIONES QUÍMICAS REALIZADAS SOBRE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS DEL REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -DIACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.

Con el fin de identificar correctamente los productos del reagrupamiento anterior se han llevado a cabo diferentes reacciones químicas sobre los productos 52 y 53.

De esta manera, cuando el producto 52 se trata con anhídrido acético y piridina, se origina el producto 56, el cual se identifica como un triacetato obtenido tras la esterificación el grupo hidroxilo *ent*-15 $\alpha$ . Así en su espectro de IR no aparece ya banda de hidroxilo y su espectro de masas indica una masa molecular de 482, observándose además sucesivas pérdidas de 60 unidades de masa, así como la aparición de sucesivos picos isotópicos correspondientes a cloro.



**Figura II.21.** Correlaciones químicas realizadas sobre los productos mayoritarios obtenidos del reagrupamiento del epoxibeyerano con acetoxilo con disposición *ent-12α*.

En su espectro de <sup>1</sup>H-RMN se aprecian los protones geminales a los acetoxilos de C-1 a δ 4.52 (1H, dd, J<sub>1</sub>=4.9Hz, J<sub>2</sub>=10.8Hz), C-12 a δ 4.88 (1H, ddd, J<sub>1</sub>=3.6Hz, J<sub>2</sub>=J<sub>3</sub>=1.9Hz) y C-15 a δ 5.52 (1H, dd, J<sub>1</sub>=3.7Hz, J<sub>2</sub>=2.3Hz). A δ 3.47 aparece una señal doblete que atribuimos al protón geminal al átomo de cloro situado sobre C-16 y que por el valor de la constante de acoplamiento con el protón de C-15 (3.7Hz) indica una disposición *trans* entre ambos protones. Por último, a δ 1.17, 0.97, 0.83 y 0.80 aparecen las señales singletes de los cuatro metilos del esqueleto beyeránico y a δ 2.13, 2.04 y 2.00 las señales de los metilos de los tres acetatos. De este producto **56** la espectroscopía de <sup>13</sup>C-RMN justifica también la acetilación que ha tenido lugar sobre el hidroxilo de C-15 ya que en este producto dicho carbono se encuentra más desapantallado (δ 81.2) que en el producto **52** de partida (δ 80.6). Además el carbono clorado C-16 se encuentra a un desplazamiento menor en este producto **56** (δ 73.6) que en el producto **52** de partida (δ 76.7); De la



misma manera esta acetilación se observa por el desplazamiento químico del C-14 ( $\delta$  46.7) en el producto de partida (**52**) y  $\delta$  47.5 en el producto triacetilado (**56**). Estos valores de desplazamientos químicos de los C-15, C-16 y C-17 están de acuerdo con los efectos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de un grupo acetoxilo con respecto a un grupo hidroxilo. Se concuye en que el producto **56** es el *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -triacetoxi-16 $\beta$ -clorobeyerano.

La desacetilación de este producto **52** por tratamiento con KOH/MeOH, conduce a un producto, el cual por sus características físicas y espectroscópicas parece mantener el acetoxilo de C-1 habiéndose desacetilado el de C-12. Tras el análisis de la espectroscopía de este producto se concluye en que se trata del producto obtenido en un anterior reagrupamiento del epoxibeyerano con hidroxilo axial sobre C-12, producto **43**.

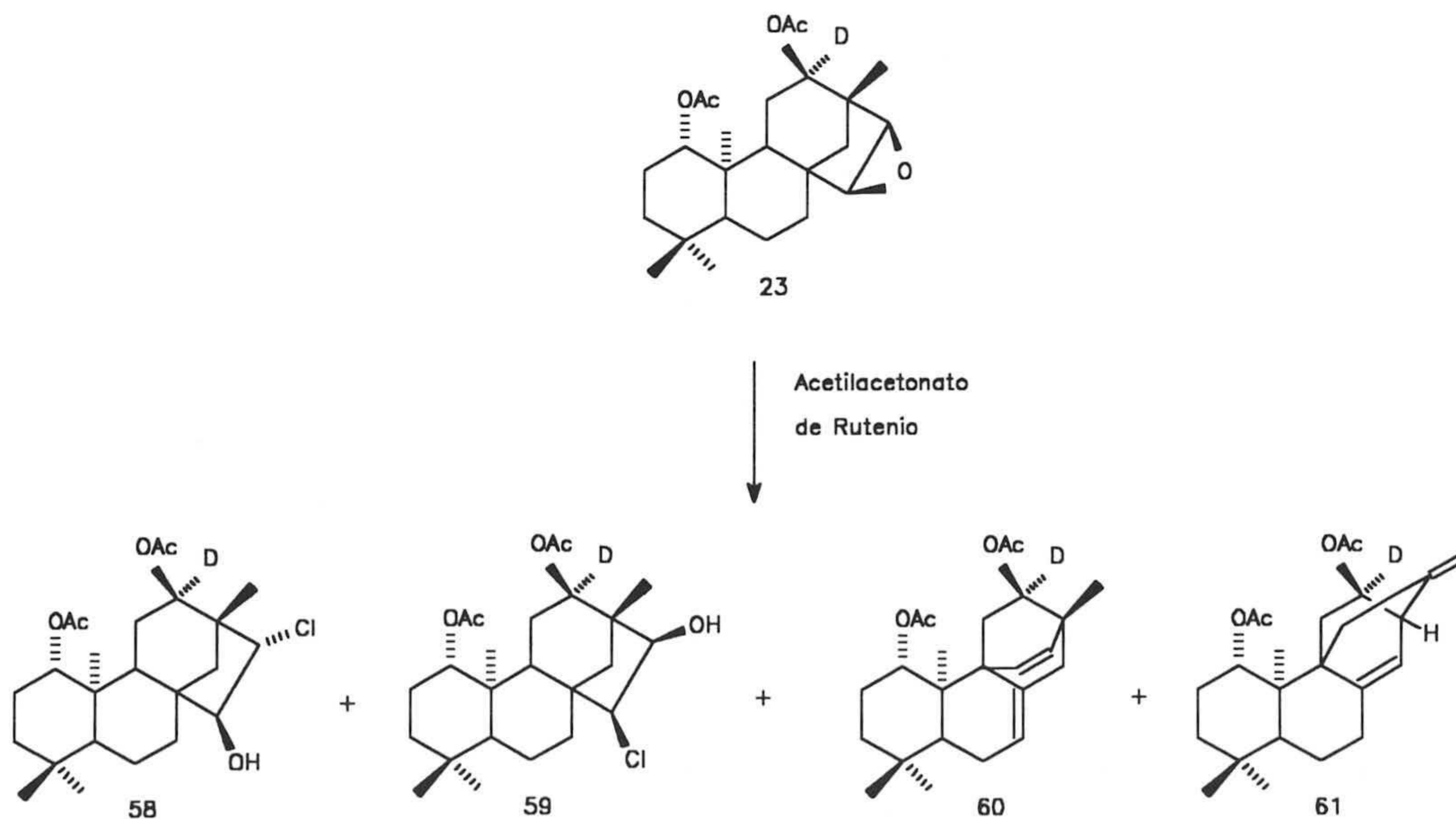
Por último el producto **53** del anterior reagrupamiento fue tratado con anhídrido acético y piridina, obteniéndose un nuevo triacetato. De nuevo, mediante la espectroscopía de IR, se observa la desaparición de la banda de grupo hidroxilo. En su EM se aprecia un pico molecular de 482 y sucesivas pérdidas de 60 unidades de masa, así como la presencia de picos isotópicos de cloro. En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se distingue la señal del protón geminal al acetato de C-1 a  $\delta$  4.50 (1H, dd,  $J_1=5.7\text{Hz}$ ,  $J_2=10.1\text{Hz}$ ), al acetoxilo de C-12 a  $\delta$  4.65 (1H, m) y al protón geminal al nuevo acetoxilo situado ahora sobre C-16 a  $\delta$  4.67 (1H, da,  $J=7.4\text{Hz}$ ). A  $\delta$  4.84 aparece un doblete ancho, que asignamos al protón geminal al cloro situado ahora sobre C-15 y que por el valor de la constante de acoplamiento con el protón de C-16 ( $J=7.4\text{Hz}$ ) debe encontrarse en disposición *cis* con respecto de él. Si de nuevo observamos comparativamente los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN del producto de partida **53** y del correspondiente producto triacetilado **57** se pueden deducir las mismas consideraciones respecto de la acetilación que ha tenido lugar en el C-16 del



producto de partida. Se concluye pues, que la estructura del producto **57** es la de *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -triacetoxi-15 $\alpha$ -clorobeyerano.

### II.9.3. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -DI-ACETOXI-12 $\beta$ -DEUTERO-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXI-12 $\beta$ -HIDROXIBEYERANO.

El reagrupamiento del acetoeпокibeyerano deuterado en C-12 con disposición *ent*- $\beta$  para el deuterio (**23**), realizado en las mismas condiciones del correspondiente epoxibeyerano sin deuterar nos lleva de la misma manera que en el caso anterior a la obtención de 4 productos **58** (15%), **59** (15%), **60** (8%) y **61** (9%).



**Figura II.22.** Reagrupamiento realizado sobre el epoxibeyerano con acetoxilo en disposición *ent*-12 $\alpha$  marcado con deuterio, con objeto de esclarecer el mecanismo que sigue la reacción.



Las características espectroscópicas que muestra el producto **58**, nos indican que se trata del mismo producto **52** anteriormente obtenido del epoxibeyerano sin deuterar. Así en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observa a  $\delta$  4.52 como doble doblete, (1H,  $J_1=5.4\text{Hz}$ ,  $J_2=10.6\text{Hz}$ ) la señal del protón geminal al acetato de C-1; no se aprecia en este caso señal en torno a 5.00 ppm, donde aparecía la señal del protón geminal al acetoxilo de C-12, por encontrarse esta posición en este caso deuterada; a  $\delta$  4.25 se observa una señal, poco resuelta en este caso (1H, m), que atribuimos al protón *ent*-15 $\beta$  geminal al hidroxilo de esta posición. Por último, a  $\delta$  3.69 aparece un doblete (1H,  $J=3.8$ ) que asignamos al protón *ent*-16 $\alpha$ , geminal a un cloro en esta posición del esqueleto beyeránico. Es de destacar en la espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN de este producto, la concordancia existente entre los desplazamientos de los diferentes protones de este producto con los desplazamientos que presenta el correspondiente producto sin deuterar. De la misma manera, se observa una concordancia total en los desplazamientos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de estos dos productos, apreciándose además la no aparición del C-12 en este último producto por encontrarse deuterado.

El producto **59** también aislado de este reagrupamiento, muestra unas características espectroscópicas que nos hacen pensar que se trata del producto equivalente al **53**, obtenido del epoxibeyerano sin deuterar. De esta manera, si se analiza el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este producto **59**, se observa la señal a  $\delta$  4.51 (1H, dd,  $J_1=5.7\text{Hz}$ ,  $J_2=10.1\text{Hz}$ ) del protón axial geminal al acetoxilo de C-1; la no aparición del protón geminal al acetoxilo de C-12 y las señales de los protones *ent*-15 $\alpha$   $\delta$  4.74 (1H, dd,  $J_1=6.3\text{Hz}$ ,  $J_2=1.0\text{Hz}$ ) y *ent*-16 $\alpha$   $\delta$  4.69 (1H, da,  $J=6.3\text{Hz}$ ). Una vez más, hay que destacar la total similitud entre los desplazamientos químicos de los protones de este producto con los del correspondiente producto sin deuterar.



El tercer producto aislado del reagrupamiento de este epoxibeyerano deuterado en C-12 (**60**), presenta propiedades espectroscópicas similares a las del dieno **54** antes comentado y que provenía del reagrupamiento del epoxibeyerano sin deuterar.

Si comparamos el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este producto **60** con el del correspondiente producto sin deuterar, podemos comprobar que se presentan las mismas señales, salvo la del protón geminal al acetato de C-12 ya que esta posición se encuentra deuterada. Así a  $\delta$  4.75 (1H, dd,  $J_1=6.6\text{Hz}$ ,  $J_2=9.2\text{Hz}$ ) se localiza la señal del protón geminal al acetoxilo; a  $\delta$  5.44 hay un multiplete debido al protón etilénico de C-7 (1H, m); a  $\delta$  2.47 existe un doblete ancho atribuible a los dos protones alílicos de C-14; a  $\delta$  6.44 y 5.85 se encuentran los protones del sistema AB existente entre los protones de los carbonos 15 y 16. También, la espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma la estructura de este dieno no apareciendo una vez más la señal del carbono en la posición 12 del beyereno por encontrarse deuterado.

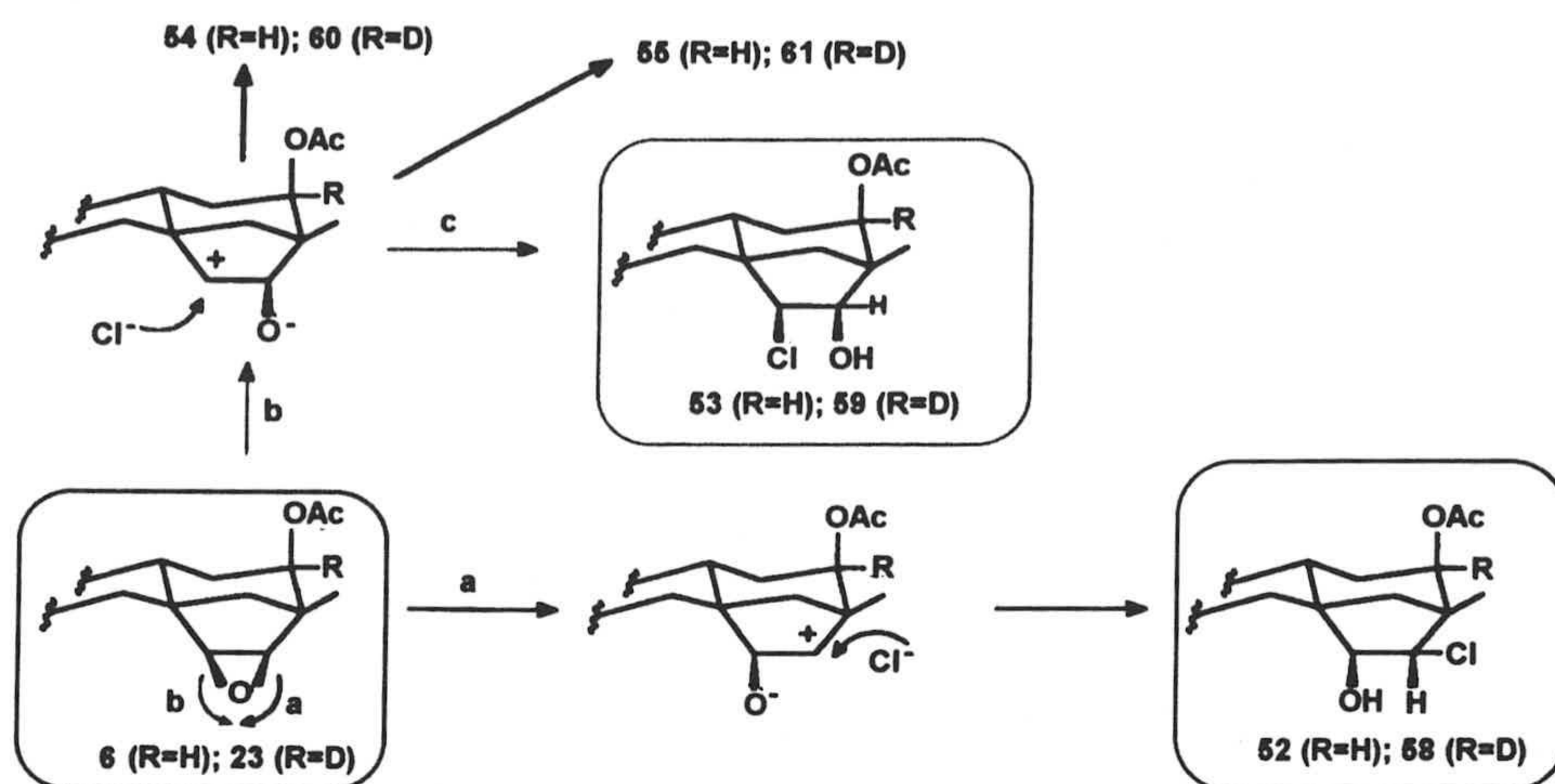
El último producto aislado de este reagrupamiento (**61**), demuestra ser el mismo producto **55**, antes obtenido del epoxibeyerano sin deuterar pero con la posición 12 deuterada. En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, observamos una vez más a  $\delta$  4.76 (1H, dd,  $J_1=4.7\text{Hz}$ ,  $J_2=11.3\text{Hz}$ ) la señal del protón geminal al acetoxilo de C-1; A  $\delta$  2.16 hay un doblete doblete que se asigna a un protón alílico de C-14 (1H, ddd,  $J_1=16.0\text{Hz}$ ,  $J_2=J_3=2.0\text{Hz}$ ); el protón etilénico de C-15 se sitúa en este caso a 5.48 ppm como un doblete por su acoplamiento con el protón de C-16. La mayor diferencia entre los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los productos **55** y **61** estriba, aparte de la no aparición de la señal del protón geminal de C-12 en el producto **61**, en la multiplicidad de la señal del protón de C-16. En el producto **55** sin deuterar esa señal se presentaba como un doblete a  $\delta$  3.15 ( $J_1=7.0\text{Hz}$  y  $J_2=3.6\text{Hz}$ ). Sin embargo, en este producto deuterado en C-12, posición contigua a C-16, la señal de este protón se presenta al mismo desplazamiento (3.15 ppm) pero con forma de



doblete ( $J=7.2\text{Hz}$ ), puesto que sólo se conserva el acoplamiento con el protón etilénico de C-15. Al estar la posición 12 deuterada, de nuevo la espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN demuestra una total similitud entre los desplazamientos de los carbonos de los productos **55** y **61** y la no aparición en el espectro de este último producto de la señal de C-12.

#### **II.9.4. DISCUSIÓN DEL MECANISMO PROPUESTO PARA EL REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -DIACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXI BEYERANO.**

En el presente apartado de esta memoria pretendemos justificar mecánicamente y de una forma lógica la aparición de los productos **52**, **53**, **54**, y **55** ó de sus correspondientes deuterados **58**, **59**, **60** y **61**. Este mecanismo se propone habida cuenta que tras el reagrupamiento del correspondiente epoxibeyerano deuterado en C-12, el átomo de deuterio no se mueve de esta posición. En la **Figura II.23**, se indica la posible formación de los productos **52** ó **58**; siguiendo la vía a, se supone una apertura del grupo epóxido de C-15 y C-16 del beyerano con ayuda del ácido de Lewis (acetilacetato de rutenio) empleado para el reagrupamiento. De esta manera, se formaría carbocatión sobre C-16 que es lo usual en los anteriores reagrupamientos realizados de epoxibeyeranos. Tendría posteriormente lugar una entrada de un ion cloruro sobre C-16 formándose así los productos **52** ó **58**. Como ya se ha comentado mediante correlaciones químicas, en concreto por desacetilación en C-12 de este producto **52**, se puede obtener un producto aislado ya en un reagrupamiento anterior de epoxibeyeranos con un hidroxilo axial en C-12.

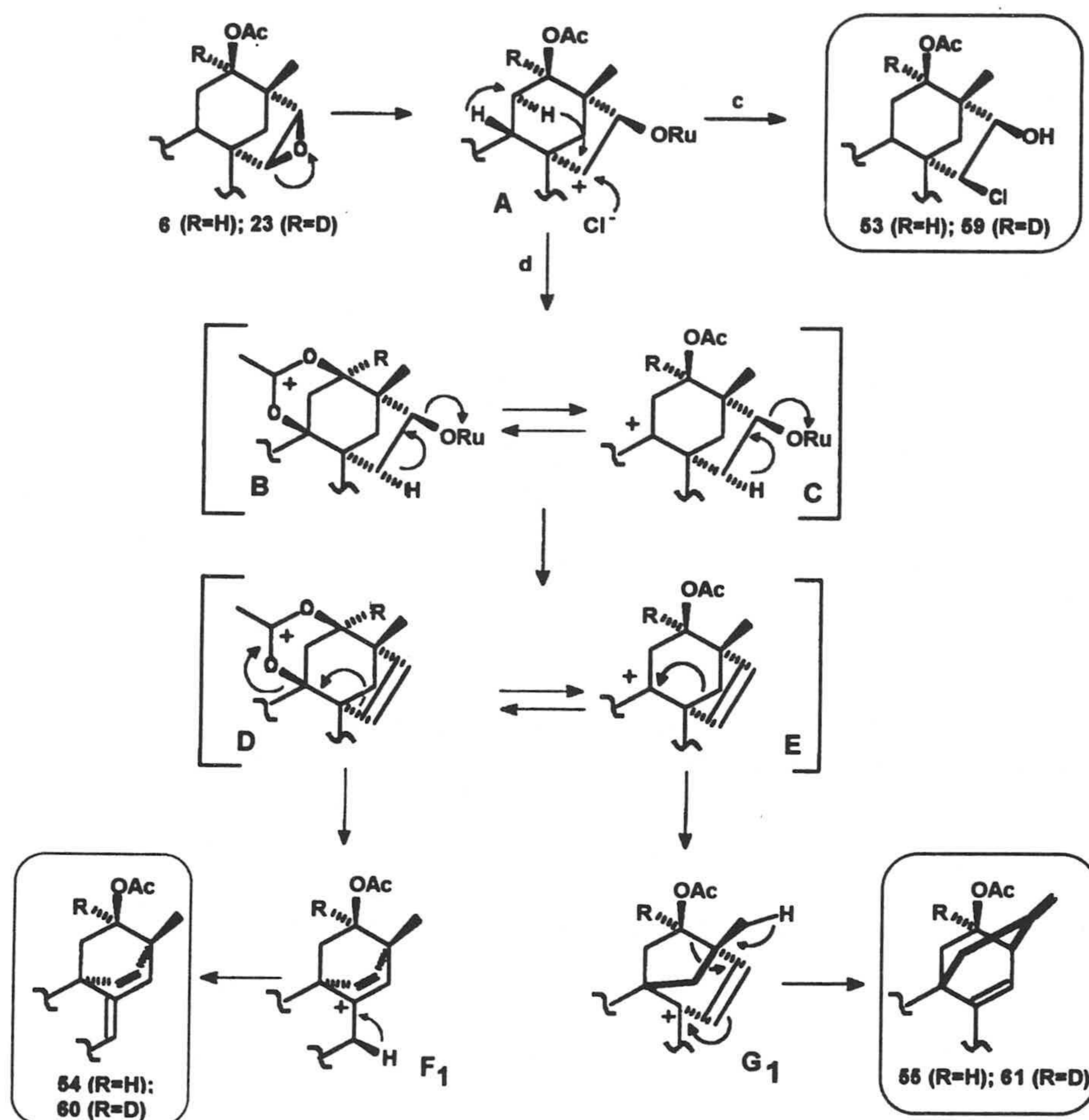


**Figura II.23.** Esquema general del reagrupamiento del epoxibeyerano 6 ó de su correspondiente deuterado 23.

El otro producto clorado que se obtiene de este reagrupamiento, (productos **53** ó **59**) presenta cloro en la posición 15 y para poder justificar su aparición, hemos supuesto una apertura poco frecuente en los reagrupamientos de epoxibeyeranos del grupo epóxido hacia C-16, dejando la deficiencia electrónica en C-15 (ruta **b** en el esquema). A partir del carbocatión de C-15 se puede suponer ahora una entrada por la cara *ent-α* de la molécula de un ion cloruro formándose de esta manera el producto **53** (ó **59** si el sustrato de partida está deuterado) (via **c**).

Para justificar la aparición de los dienos **54** y **55** (ó **60** y **61**) se supone el mecanismo dado en la **Figura 24**.





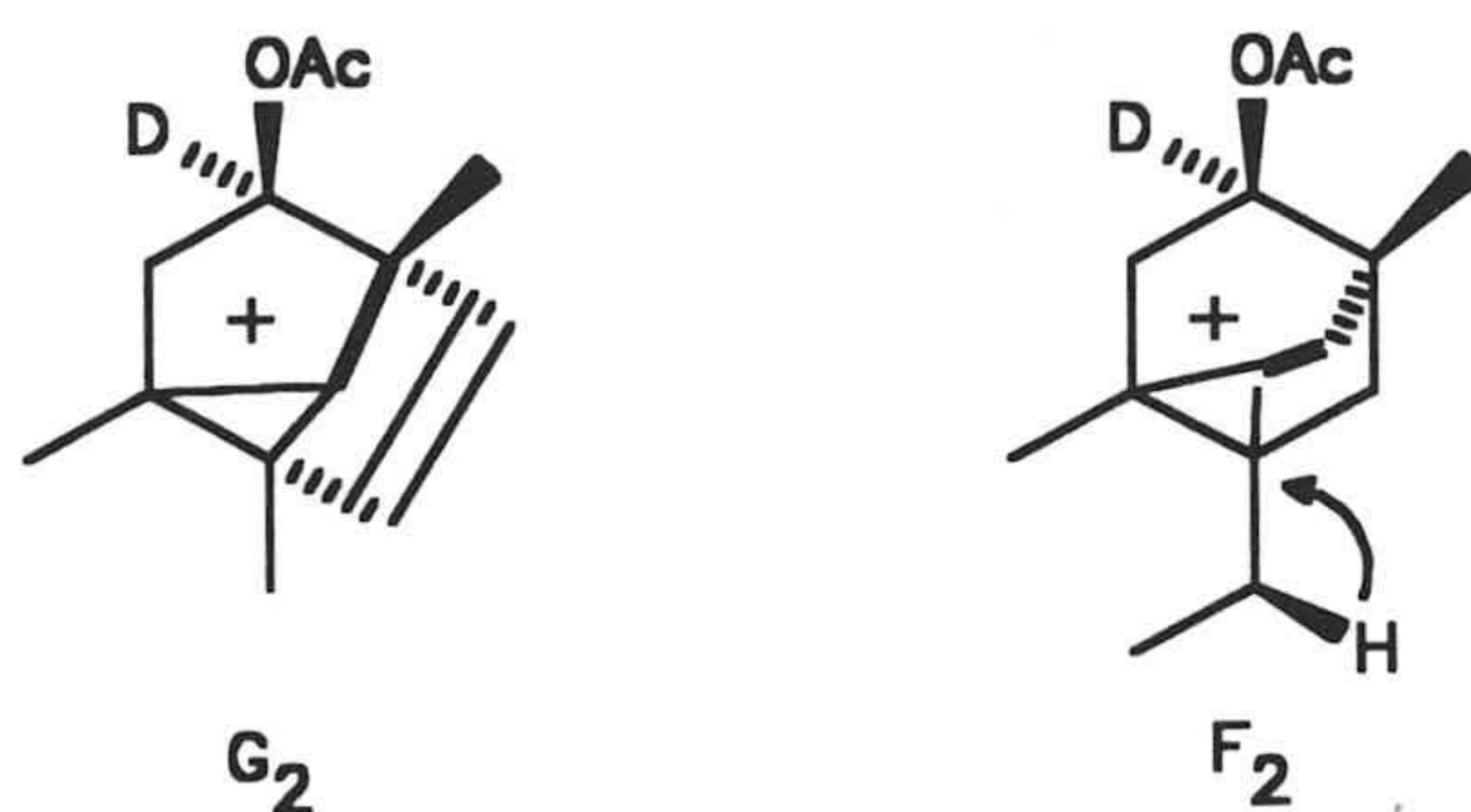
**Figura II.24.** Esquema postulado para la formación de los productos de reagrupamiento obtenidos por apertura del grupo epóxido hacia C-16.

En el que se puede observar, que tras la formación del carbocatión en C-15 se puede producir un doble salto de hidruro desde las posiciones *ent*-11 $\beta$  hasta C-15 y desde C-9 a C-11 (via d). Esto supone la formación de carbocatión en C-9 del esqueleto de beyerano (estructura C) el cual puede estar estabilizado mediante la formación de una estructura cíclica por participación del acetoxilo axial de C-12 (estructura B). A partir de esta especie catiónica B, se puede suponer la formación del doble enlace 15-16 por pérdida del oxígeno de C-16 con ayuda del acetil

acetato de rutenio y salida del protón de C-15, de esta manera se originaría la especie catiónica D. La estructura catiónica B debe encontrarse en equilibrio con la estructura abierta C y a partir de ella, de la misma manera, por pérdida de los sistemas de C-15 y C-16 se formaría el doble enlace entre estas posiciones; llegaríamos así a una especie catiónica abierta E que podría estar en equilibrio con la ya comentada cíclica D.

A partir de esta estructura catiónica D, podemos ahora suponer un paso del enlace 8/15 a formar enlace 9/15, a la vez que el acetoxilo de C-12, anclado sobre C-9, se abre desde esta posición.

Esta vía nos conduciría al catión  $F_1$ , que tiene ahora la deficiencia electrónica sobre C-8 y puente con doble enlace desde C-9 hasta C-13. Este carbocatión  $F_1$  puede estar en equilibrio con el catión no clásico tricéntrico  $F_2$ .



*Figura II.25. Posibles sistemas tricéntricos postulados para la formación de los productos reagrupados 54 ó 55.*

---

A partir de cualquiera de ellos  $F_1$  ó  $F_2$  se puede ahora suponer la pérdida del protón de C-7, formándose doble enlace entre las posiciones 7 y 8, con lo cual se originaría el dieno 54 (ó 60), el cual se trata de un producto de reagrupamiento simple cuya nomenclatura sistemática es *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-8(15 $\rightarrow$ 9)*abeobeyer*-7,15-dieno. De forma similar, a partir del carbocatión sobre C-9



de la estructura abierta E, se puede suponer un paso del enlace 8/14 a formar enlace 9/14 originando deficiencia electrónica una vez más sobre C-8. De igual manera se formaría el carbocatión clásico  $G_1$  que podría estar en equilibrio con un carbocatión tricéntrico no clásico  $G_2$  (Figura II.25). Por último a partir de los carbocationes G podría tener lugar un segundo reagrupamiento, pasando el enlace 12/13 a formar enlace 12/16, a la vez que el doble enlace 15/16 pasa a formar doble enlace 8/15 y se pierde un protón de C-17 con formación de doble enlace exocíclico 13/17. Así se obtiene un producto de doble reagrupamiento que denominamos sistemáticamente como *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-8(14 $\rightarrow$ 9),13(12 $\rightarrow$ 16)*diabeobeyer*-8(15),13(17)dieno.

Estos dos productos diénicos (54 y 55) y en especial el producto 55 están íntimamente relacionados con Giberelinas, los anteridiógenos, cuyo principal representante es el ácido anterídico sintetizado en los últimos años (Corey, 1985-86). La principal actividad de los anteridiógenos consiste en la promoción de la formación de anteridia en *Protalia*. La estructura del ácido anterídico se logró sintetizar partiendo de GA<sub>7</sub> a través de diferentes etapas en las que intervienen diferentes sistemas ciclopropánicos entre los carbonos 8, 9 y 15 similares a los carbonos tricéntricos por nosotros propuestos para la formación de los productos 54 y 55.

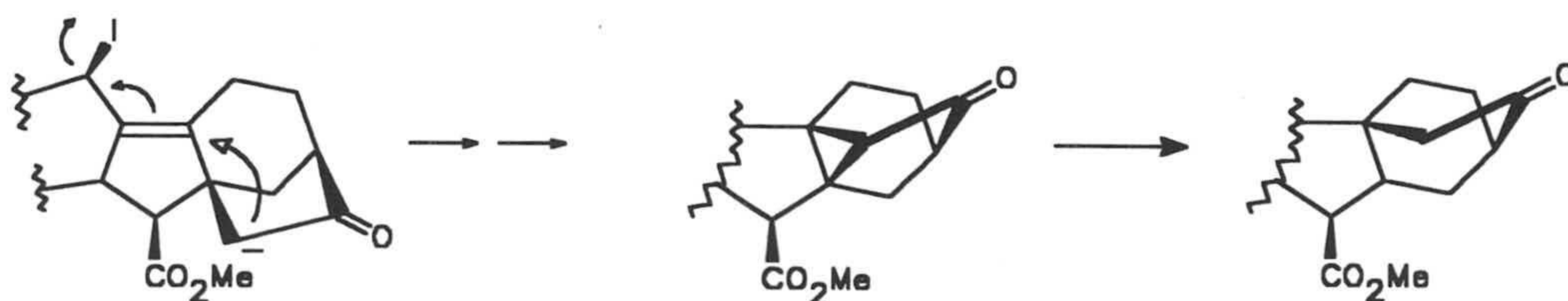
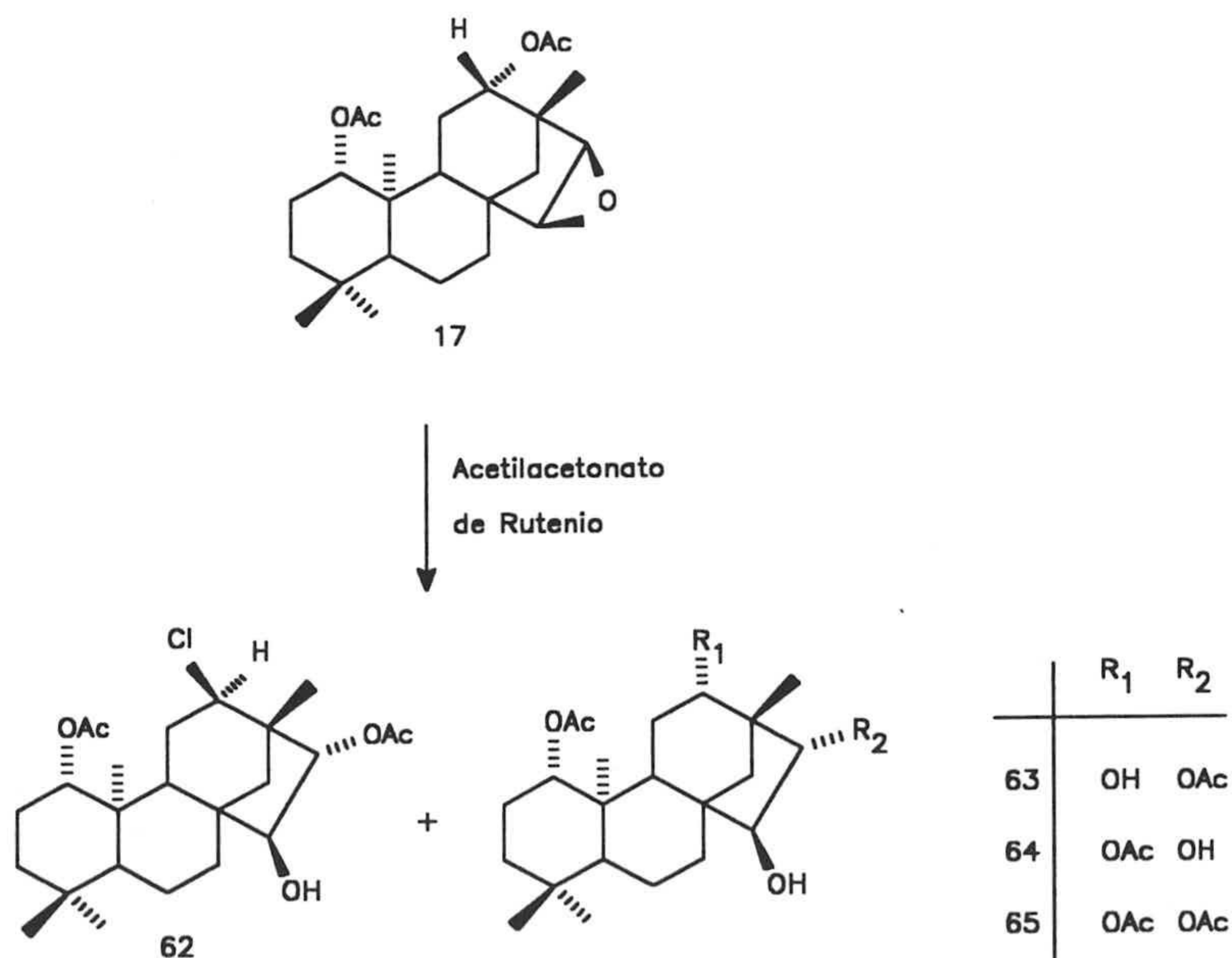


Figura II.26. Estrategia para la conversión de esqueletos de giberelinas en sistema anteridiano.

## II.9.5. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -DIACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.

Para probar la influencia en los procesos de reagrupamiento de este tipo de productos de la estereoquímica del grupo acetoxilo de C-15 en esta posición, hemos reagrupado el epoxibeyerano con acetoxilo en C-12 en disposición *ent*- $\beta$  (17). El reagrupamiento se lleva a cabo en condiciones similares a las indicadas para los sustratos anteriormente vistos y los datos concretos de estas reacciones se indican en la parte experimental de la presente Memoria.

El tratamiento del producto 17 con acetilacetato de rutenio, conduce a una mezcla de 4 productos: 62 (60%), 63 (7%), 64 (4%) y 65 (3%), (Figura II.27).



**Figura II.27.** Reacción de reagrupamiento realizada sobre el epoxibeyerano con grupo acetoxilo en disposición *ent*-12 $\beta$



El producto mayoritario de este reagrupamiento (**62**), presenta en su espectro de IR bandas a  $1733\text{cm}^{-1}$ , demostrativas de la presencia de grupo acetoxilo así como bandas pertenecientes a grupo hidroxilo a  $3534\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de masas indica una masa molecular de 440 y sucesivos picos isotópicos que demuestran la presencia de un átomo de cloro en alguna posición de la molécula.

El análisis de su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN muestra las siguientes señales: a  $\delta$  4.53 (1H, dd,  $J_1=5.0\text{Hz}$ ,  $J_2=10.5\text{Hz}$ ) señal atribuible al protón geminal al acetoxilo de C-1; se observan además las señales singletes debidas a los metilos del esqueleto (singletes a  $\delta$  1.07, 1.03, 0.84 y 0.79). Parece por ello deducirse, que en este producto **62** se conserva el esqueleto beyerénico original; además a  $\delta$  2.00 y 2.15 se aprecian dos singletes que demuestran la existencia de dos grupos acetoxilo. A  $\delta$  4.20 se sitúa un doble doblete (1H,  $J_1=4.8\text{Hz}$ ,  $J_2=2.9\text{Hz}$ ) y que por el tipo de señal parece tratarse de un protón ecuatorial que tiene contiguo un metileno. Según esto, este protón de 4.20 ppm podría situarse en la posición 12 del esqueleto beyerénico geminal a una función oxigenada en esta posición o al átomo de cloro que habíamos comentado tenía la molécula. Sin embargo, para que este protón tuviese disposición ecuatorial (*ent*- $\beta$ ), tendría que haber ocurrido una inversión de configuración en este C-12 del esqueleto. Esta suposición se confirma mediante la observación del espectro COSY de este producto (**62**), donde se aprecia, que esta señal de  $\delta$  4.20 no se acopla con ninguna otra señal, salvo con un metileno que se sitúa en torno a 1.9 ppm y que se puede asignar a los protones de C-11. A  $\delta$  3.92 se localiza un doble doblete, (1H,  $J_1=J_2=2.4\text{Hz}$ ) que mediante experiencias de RMN bidimensionales (COSY) demuestran estar acopladas con la señal a  $\delta$  4.34 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ ). El hecho de que estas dos señales esten acopladas entre sí y si admitimos la conservación del esqueleto beyerénico, nos hace suponer que se trata de los protones geminales a funciones oxigenadas en las posiciones 15 y 16. Por el valor de la constante de acoplamiento deben de encontrarse en disposición *trans* entre si ( $J=2.4\text{Hz}$ ). La observación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto parece también indicar que



las funciones existentes en los carbonos funcionalizados 12, 15 y 16 son las siguientes: cloro en C-12, ( $\delta$  65.1); hidroxilo en C-15, ( $\delta$  76.9) y acetoxilo en C-16 ( $\delta$  94.6). Se han realizado también experiencias de RMN mono y bidimensionales para tratar de comprobar la disposición de estas funciones. De esta manera, se comprueba la proximidad espacial entre el protón responsable de la señal a  $\delta$  3.92 y el metilo de C-20 del esqueleto, este protón debe ser por tanto el de C-15 con disposición *ent*- $\beta$ . La irradiación en este protón origina efecto n.O.e con la señal con la cual estaba acoplado a  $\delta$  4.34, atribuible por tanto al protón de C-16. La irradiación en este protón de C-16 no da efecto n.O.e con la señal a  $\delta$  4.20 que habíamos asignado en un principio a un protón ecuatorial sobre C-12 y si aparece n.O.e con los protones del metilo de C-17. Por tanto, el protón de C-16 debe tener configuración *ent*-16 $\alpha$  y encontrarse *trans* con el protón de C-15.

El siguiente producto aislado de este reagrupamiento (**63**), presenta espectro de IR, que indica presencia de grupo acetato e hidroxilo. La espectroscopía de masas indica un pico molecular de 422 unidades compatible con una fórmula molecular  $C_{24}H_{38}O_6$ . El espectro de  $^1H$ -RMN de este producto **63**, pone de manifiesto una vez más, que parece mantenerse el esqueleto de beyerano (señales a  $\delta$  1.13, 1.08, 0.84 y 0.80); a  $\delta$  4.51 aparece la señal el protón geminal al acetoxilo de C-1 (1H, dd,  $J_1=5.2$ ,  $J_2=10.5$ ); a  $\delta$  3.36 se sitúa una señal que integra por un protón (1H, dd,  $J_1=5.8$ Hz,  $J_2=9.5$ Hz), que debe corresponder al protón axial de la posición 12 acoplado con los dos protones de C-11 y geminal a una función oxigenada con disposición *ent*- $\beta$  en esta posición. A  $\delta$  4.03 y 4.35 existen dos dobles dobletes con una constante de acoplamiento común, ( $J=2.8$ Hz) que demuestra está acoplado entre sí y que debe tener otra constante de acoplamiento a larga distancia. El desplazamiento químico y la forma de estas señales nos hace pensar que se trata de los protones de C-15 y C-16, los cuales se encuentran en disposición *trans* entre sí. Mediante experiencias de n.O.e-diferencia se comprueba



la proximidad espacial entre el protón situado a  $\delta$  4.03 y el metilo de C-20 que por tanto, debe presentar disposición *ent*-15 $\beta$  y la señal de 4.35 ppm será la debida al protón de C-16 con disposición *ent*- $\alpha$ . La espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN indica que las posiciones 12 y 15 del beyerano se encuentran hidroxiladas y la posición 16 soporta un grupo acetato.

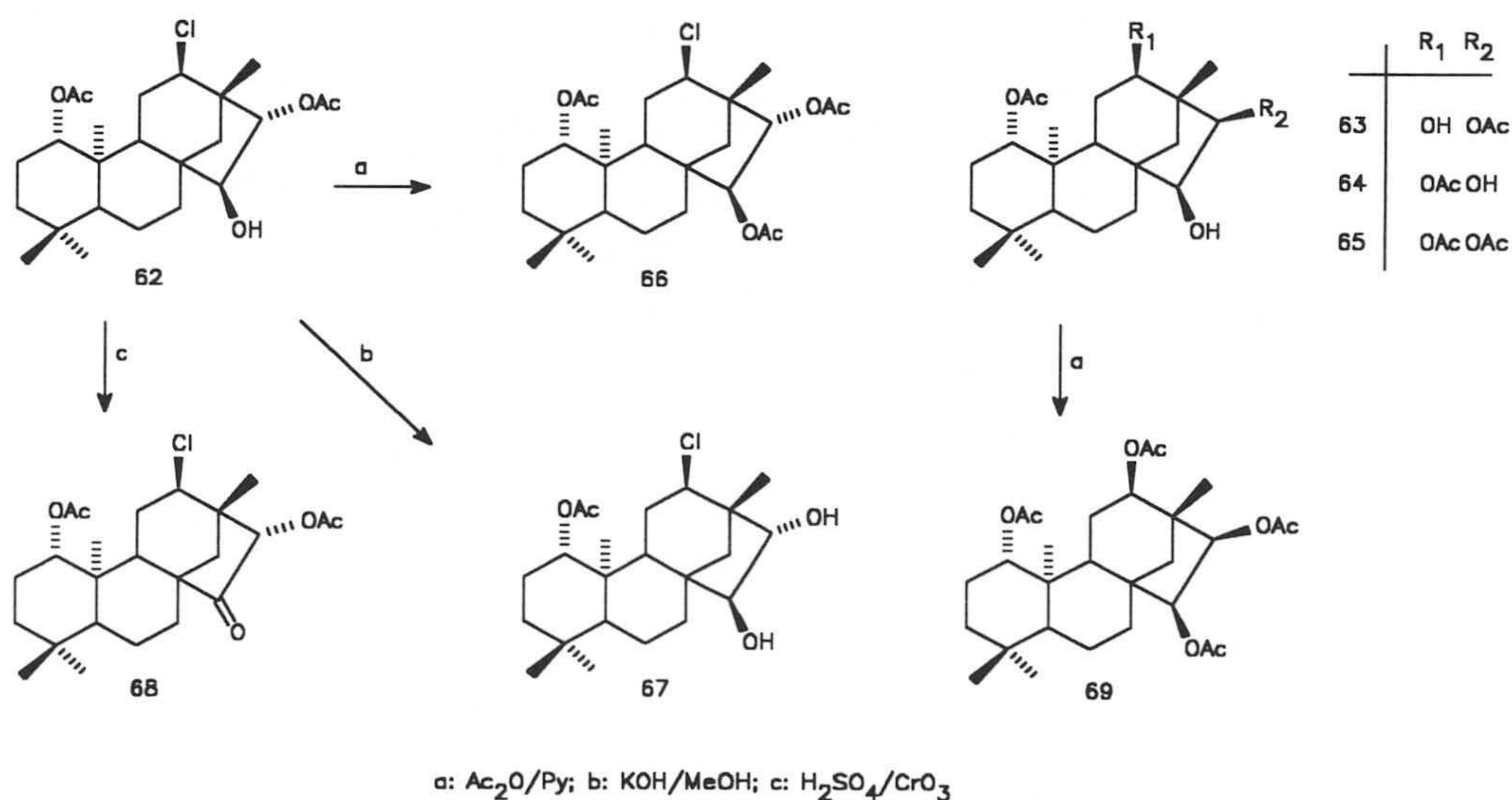
El tercer producto aislado de este reagrupamiento (**64**), presenta características espectroscópicas en IR y EM muy similares a las del producto anterior lo cual nos hace suponer que se trata de un producto diacetilado. En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se aprecia la conservación de los cuatro metilos del esqueleto beyeránico, señales a  $\delta$  1.13, 1.04, 0.86 y 0.82; a  $\delta$  4.48 aparece la señal del protón geminal al grupo acetoxilo ecuatorial de la posición 1, (1H, dd,  $J_1=4.8\text{Hz}$ ,  $J_2=10.7\text{Hz}$ ); a  $\delta$  4.75 se presenta un protón geminal a una función oxigenada, que por desplazamiento de dicho protón, parece tratarse de un acetato y que por la forma de la señal (1H, dd,  $J_1=4.8\text{Hz}$ ,  $J_2=10.7\text{Hz}$ ), debe pertenecer al protón situado en la posición 12 del esqueleto de beyerano con disposición *ent*- $\alpha$ . Comprobado por EM que la masa molecular de este compuesto es 422, lo cual es compatible con la fórmula molecular  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6$  y admitiendo que el esqueleto de beyerano no ha variado durante el proceso de reagrupamiento, sobre las posiciones 15 y 16 deben situarse sendos hidroxilos. Los protones geminales a estos hidroxilos aparecen como dobletes anchos situados a  $\delta$  4.20 y 3.68 ( $J=2.0\text{Hz}$ ), por el valor de esta constante de acoplamiento, se ha de admitir además que se encuentran en disposición *trans*, teniendo en cuenta que los dos productos anteriormente comentados de este reagrupamiento **62** y **63** tenían también estas posiciones 15 y 16 funcionalizadas en disposición *trans* y con función en C-15 (*ent*- $\alpha$ ) y en C-16 (*ent*- $\beta$ ) aceptaremos en principio que en este producto existe la misma disposición en las funcionalizaciones de estos carbonos, por tanto este producto **64** sería el *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dihidroxibeyerano.

El último producto aislado, **65**, presenta una espectroscopía compatible con un producto beyeránico triacetilado. A  $\delta$  4.48 encontramos el protón de C-1(1H, dd,  $J_1=4.7\text{Hz}$ ,  $J_2=10.2\text{Hz}$ ); a  $\delta$  4.69 existe un doble doblete, (1H, dd,  $J_1=5.7\text{Hz}$ ,  $J_2=9.6\text{Hz}$ ) que atribuimos al protón situado sobre la posición 12 del esqueleto con disposición *ent*- $\alpha$ , geminal a un acetoxilo sobre C-16. Por último, a 4.06 ppm hay un doble doblete (1H,  $J_1=J_2=2.8\text{Hz}$ ), que asignamos al protón geminal a un hidroxilo que habría en C-15 del beyerano. Teniendo en cuenta la serie de productos aislados de este reagrupamiento y la constante de acoplamiento entre los protones de C-15 y C-16, este producto **65** se trataría del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ ,16 $\beta$ -triacetoxi-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.



## II.9.6. CORRELACIONES QUÍMICAS REALIZADAS SOBRE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS DEL REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -DIACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.

También en este caso y con la idea de hacer una asignación correcta de estructura hemos llevado a cabo una serie de transformaciones químicas sobre el producto obtenido del anterior reagrupamiento. En este sentido, sobre el producto **62** se han realizado tres reacciones distintas consistentes en una acetilación, una desacetilación y una oxidación.



**Figura II.28.** Correlaciones químicas llevadas a cabo sobre los productos obtenidos en la reacción de reagrupamiento del epoxibeyerano con acetoxilo en disposición *ent*-12 $\beta$ .

La acetilación total del producto **62**, conduce a un producto triacetilado **66**, que presenta las siguientes características en su espectro de <sup>1</sup>H-RMN: a  $\delta$  4.55 (1H, dd, J<sub>1</sub>=5.1Hz, J<sub>2</sub>=10.3Hz) protón geminal al acetoxilo



ecuatorial de C-1; a  $\delta$  4.16 (1H, ddd,  $J_1=4.3\text{Hz}$ ,  $J_2=J_3=2.1\text{Hz}$ ) protón geminal al cloro axial de C-12. La acetilación que tiene lugar sobre el hidroxilo de C-15 se manifiesta por el desapantallamiento del que habíamos supuesto su protón geminal, que estaba situado a  $\delta$  3.92 en el producto **62** y que ahora se sitúa a  $\delta$  5.28 (1H, dd,  $J_1=1.9\text{Hz}$ ,  $J_2=2.7\text{Hz}$ ). Esta acetilación también conlleva el desapantallamiento de la señal del protón de C-16 que se sitúa ahora a  $\delta$  4.92 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

La desacetilación del producto **62**, realizado en las condiciones indicadas en la parte experimental de la presente Memoria, supone la saponificación de un grupo acetato, aquel que habíamos supuesto situado sobre C-16, se obtiene así el monoacetoxibeyerano **67**. Este producto **67**, presenta las siguientes características espectroscópicas en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN:  $\delta$  4.54 (1H, dd,  $J_1=4.9\text{Hz}$ ,  $J_2=10.5\text{Hz}$ ) protón de C-1; a  $\delta$  4.23 (1H, ddd,  $J_1=4.3\text{Hz}$ ,  $J_2=J_3=2.2\text{Hz}$ ) protón geminal al cloro de C-12. La desacetilación ocurrida en C-16 se manifiesta por el apantallamiento que sufren las señales de los protones geminales a las funciones oxigenadas de C-15 y C-16, las cuales se sitúan ahora a  $\delta$  4.08 (1H, dd,  $J_1=J_2=2.8\text{Hz}$ ) y  $\delta$  3.75 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), respectivamente.

Así mismo sobre este producto **62**, se llevó a cabo una oxidación con reactivo de Jones, para tratar de confirmar la posición que soporta el hidroxilo libre. De esta manera, se obtiene el producto **68**, el cual presenta señales parecidas para los protones de C-1,  $\delta$  4.51 (1H, dd,  $J_1=7.5\text{Hz}$ ,  $J_2=9.2\text{Hz}$ ) y C-12,  $\delta$  4.21 (1H, ddd,  $J_1=4.2\text{Hz}$ ,  $J_2=J_3=2.1\text{Hz}$ ). Esta reacción pone de manifiesto, tal y como habíamos supuesto, que el hidroxilo libre del producto **62** se encuentra situado sobre C-15, ya que al oxidar en esta posición no aparece señal de protón alguno mientras que la señal del protón de C-16 se muestra ahora como un singlete situado a  $\delta$  5.12, por no tener protón contiguo con quien acoplarse.



Similarmente, para correlacionar entre sí los productos minoritarios obtenidos del reagrupamiento del epoxibeyerano con acetoxilo en disposición *ent*-12 $\beta$ , es decir, los productos **63**, **64** y **65**, realizamos sobre ellos y de forma independiente una acetilación total. De esta reacción se obtuvo como único producto el producto **69**, que por sus características espectroscópicas, demuestra ser un tetracetoxibeyerano.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este producto **69**, presenta las siguientes señales más significativas:  $\delta$  4.48 (1H, dd,  $J_1=4.9\text{Hz}$ ,  $J_2=10.6\text{Hz}$ ) protón de C-1; a  $\delta$  4.68 (1H, ddd,  $J_1=10.6\text{Hz}$ ,  $J_2=4.9\text{Hz}$ ,  $J_3=1.2\text{Hz}$ ) protón ecuatorial de C-12; a  $\delta$  5.44 (1H, dd,  $J_1=J_2=2.8\text{Hz}$ ) protón geminal al acetoxilo de C-15 y a  $\delta$  4.90 (1H, dd,  $J_1=2.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.2\text{Hz}$ ) protón con disposición *ent*- $\beta$  de C-16. Por otra parte, las señales de los cuatro metilos de estos acetatos se sitúan como singletes a  $\delta$  1.20, 1.01, 0.83 y 0.80.

### **II.9.7. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -DIACETOXI-12 $\alpha$ -DEUTERO-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.**

Con el fin de poder establecer con la mayor corrección posible la estructura de los productos aislados de este reagrupamiento, así como su mecanismo, se procedió a continuación, a reagrupar el epoxibeyerano con acetoxilo ecuatorial en C-12 marcado con deuterio en dicha posición (**24**). De este reagrupamiento se aisló únicamente el producto **70** (**Figura II.29**), observándose además cromatográficamente la existencia de otros productos que no fue posible identificar.

El producto **70** presenta características espectroscópicas muy similares

a las del producto **62**, obtenido por reagrupamiento del epoxibeyerano sin deuterar, así a  $\delta$  4.53 se aprecia la aparición del doble doblete del protón sobre C-1 (1H, dd,  $J_1=5.0\text{Hz}$ ,  $J_2=10.4\text{Hz}$ ); a  $\delta$  4.20 donde habíamos asignado en el producto **20** el protón geminal al cloro de la posición 12 del esqueleto no se aprecia ahora señal alguna por tratarse de un deuterio; a  $\delta$  3.94 se encuentra el protón geminal al hidroxilo de C-15 (1H, dd,  $J_1=J_2=2.5\text{Hz}$ ) y a  $\delta$  4.35 la señal del protón geminal al acetoxilo de C-16 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ).



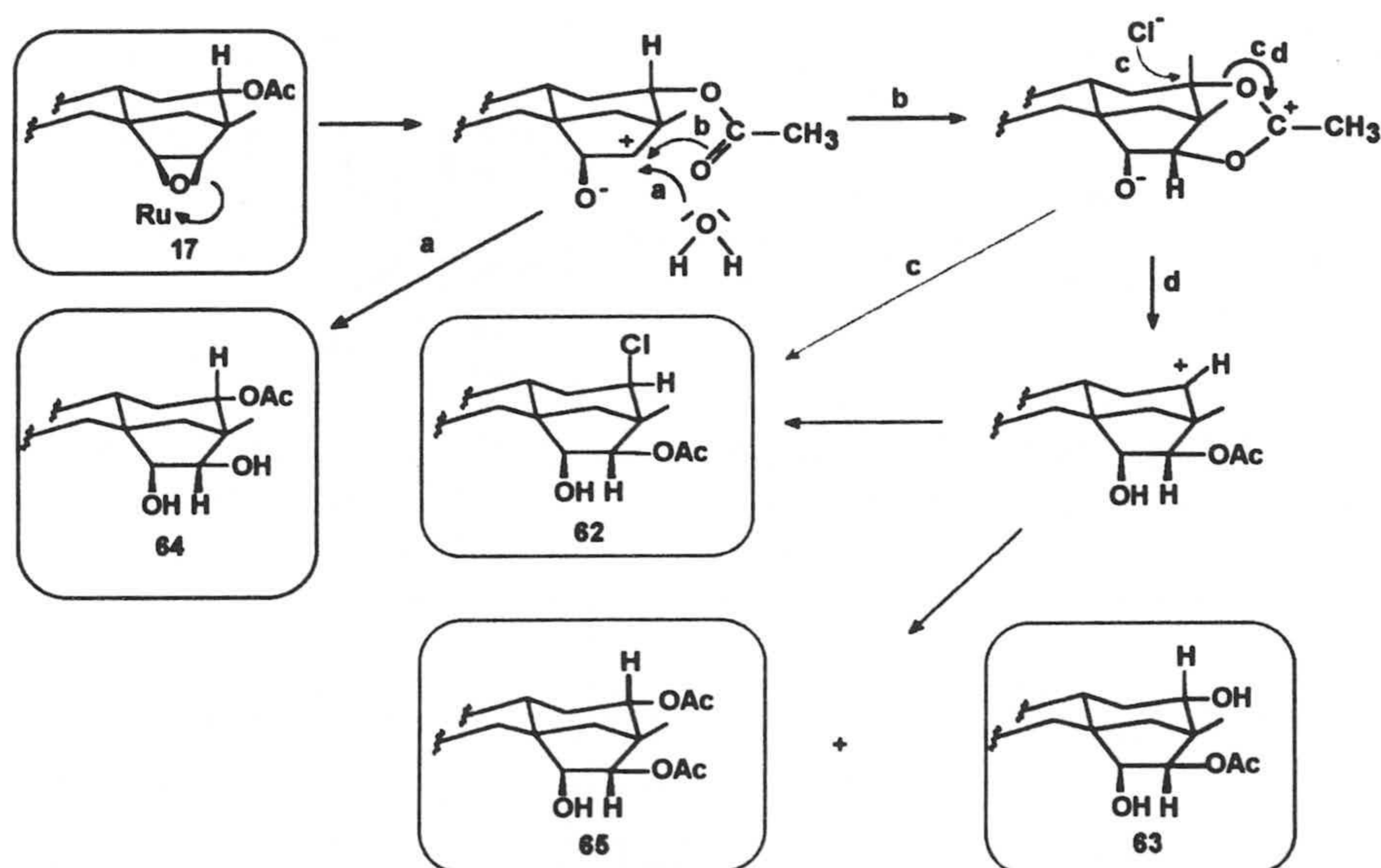
*Figura II.29. Reacción de reagrupamiento realizada sobre el epoxibeyerano con acetoxilo con disposición ent-12 $\beta$ , marcado con deuterio.*

La espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto **70** es totalmente similar a la del producto **63** (Tabla 21), con la única diferencia que en este caso no se puede apreciar la señal del C-12 por encontrarse esta posición deuterada. Se concluye, por tanto, que este producto es el *ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -cloro-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ -clorobeyerano. Es necesario hacer constar aquí, que en el reagrupamiento no ha tenido lugar desplazamiento del deuterio que originalmente se encontraba en la posición 12 del esqueleto de beyerano.



## II.9.8. DISCUSIÓN DEL MECANISMO PROPUESTO PARA EL REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -DIACETOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXI BEYERANO.

El mecanismo propuesto para la justificación de la aparición de los productos obtenidos por reagrupamiento de los epoxibeyeranos 17 ó 29 se da en la **Figura II.30**.



**Figura II.30.** Mecanismo postulado para el reagrupamiento del epoxibeyerano con acetoxilo con disposición *ent*-12 $\beta$ .

Se supone en primer lugar, una apertura del grupo epóxido con ayuda del acetilacetato de rutenio hacia C-15, situando el carbocatión sobre C-16. La vía a indicada en el esquema supone el ataque de una molécula de agua sobre el

carbocación de C-16 formado tras la apertura inicial del epóxido, de esta forma se obtendría el producto **64** que es un diol con los hidroxilos en disposición *ent*-15 $\alpha$  y *ent*-16 $\alpha$ . Un segundo camino (via b) podría dar un anclaje del acetoxilo ecuatorial de C-12 sobre C-16 (via c). Se formaría de esta manera, una estructura cíclica que podría sufrir ahora un ataque de un ion cloruro (que provendría del medio en el cual se lleva a cabo el reagrupamiento) sobre C-12, concertado con la apertura del ciclo formado entre C-12 y C-16. De esta manera ocurriría la inversión de configuración sobre C-12 con la entrada de un cloro axial en esta posición a la vez que el acetoxilo que originalmente estaba sobre C-12 pasa a situarse sobre C-16 con disposición *ent*-16 $\beta$  así pues se habría formado por esta vía el producto **62**, que es el mayoritario de este reagrupamiento.

También a partir de la estructura cíclica antes comentada, podría soltarse el acetoxilo desde C-12 (via d) y pasar a la posición 16, esto supondría la aparición de deficiencia electrónica sobre C-12. Por último, a partir de este carbocación a partir del C-12 del esquema se podrían originar los productos **63** y **65** por ataques de grupos hidroxilo o acetoxilo a esta posición.



## II.10. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO DE *ent*-14-BENZOILOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANOS.

En un anterior trabajo realizado en nuestro laboratorio, (G-Granados, 1987) se realizaron una serie de reagrupamientos con 15,16-epoxiderivados de *ent*-beyer-15-enos funcionalizados en C-14. Los resultados obtenidos en estos reagrupamientos con acetilacetato de rutenio ya se han indicado en la introducción de esta Memoria y como resultado más característico, cabe señalar que la función oxigenada en las proximidades del grupo epóxido participa en los procesos de reagrupamiento, de forma que cuando existe un grupo *ent*-14 $\alpha$ -hidroxi su participación determina el curso de la reacción, cosa que no ocurre con un grupo *ent*-14 $\beta$ -hidroxi o con los derivados acetilados de ambos que presentan todos ellos un comportamiento paralelo entre sí, si bien, varía la proporción de productos obtenidos.

Del estudio de estas reacciones, puede desprenderse que son procesos que nos permiten acceder a una amplia gama de diterpenos a partir de estos sistemas *ent*-beyer-15-énicos. Así pueden obtenerse *ent*-kaur-16-enos, *ent*-kauran-15-onas, *ent*-beyer-9,15-dienos, *ent*-kaur-11-enos y *ent*-atisanos. Estos productos poseen funcionalizaciones idénticas, en los anillos C y D, a las de algunos productos naturales del grupo de los rastronoles (Nomoto, 1976), grayanatoxinas (Iwasa, 1961) *ent*-kaurenoides aislados de los *Isodon* japoneses (Fujita, 1976; Kubo, 1977) y de la *Pteris plumbaea* (Tanaka, 1978), lo que nos hace pensar que estos procesos puedan tratarse de posibles rutas biogénicas para la formación de productos naturales.

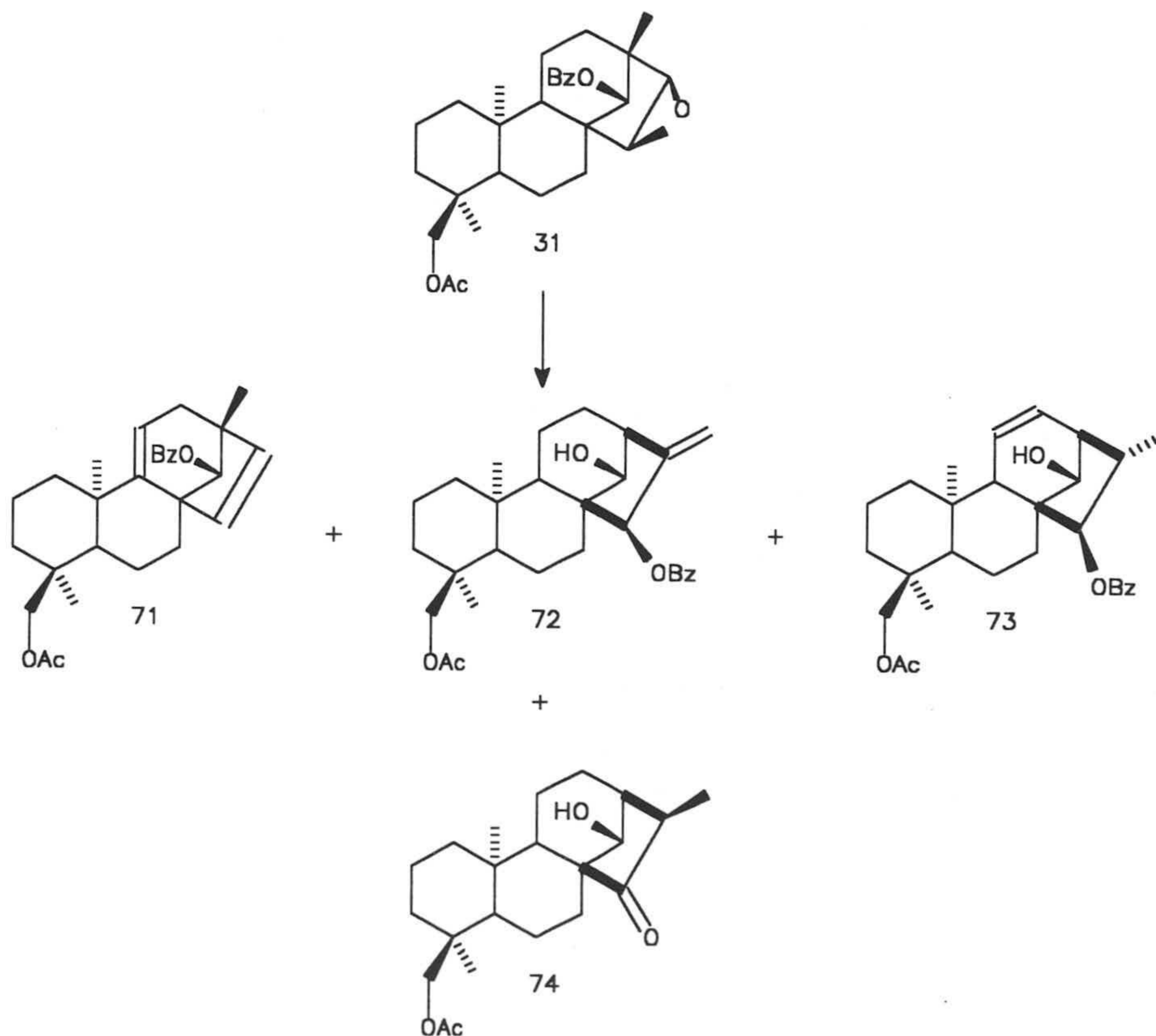
Hasta ahora estos reagrupamientos se han realizado con acetilacetato de rutenio como ácido de Lewis y existiendo sobre los productos de partida funciones hidroxilo o acetoxilo adicionales. En esta Memoria vamos a

completar el estudio de estos reagrupamientos utilizando grupos benzoiloxilo en vez de grupos acetoxilo, ya que, como hemos podido comprobar en anteriores reagrupamientos, parece ser que los grupos acetoxilo podían intervenir en estos procesos estabilizando los posibles carbocationes formados. Por este motivo hemos realizado los reagrupamientos de *ent*-14-benzoiloxiderivados para comprobar si el grupo fenilo participa mejor que el grupo acetoxilo, ya que en un principio pensamos que el grupo benzoiloxi podría estabilizar mejor que un grupo metilo, los posibles carbocationes intermedios que puedan originarse.



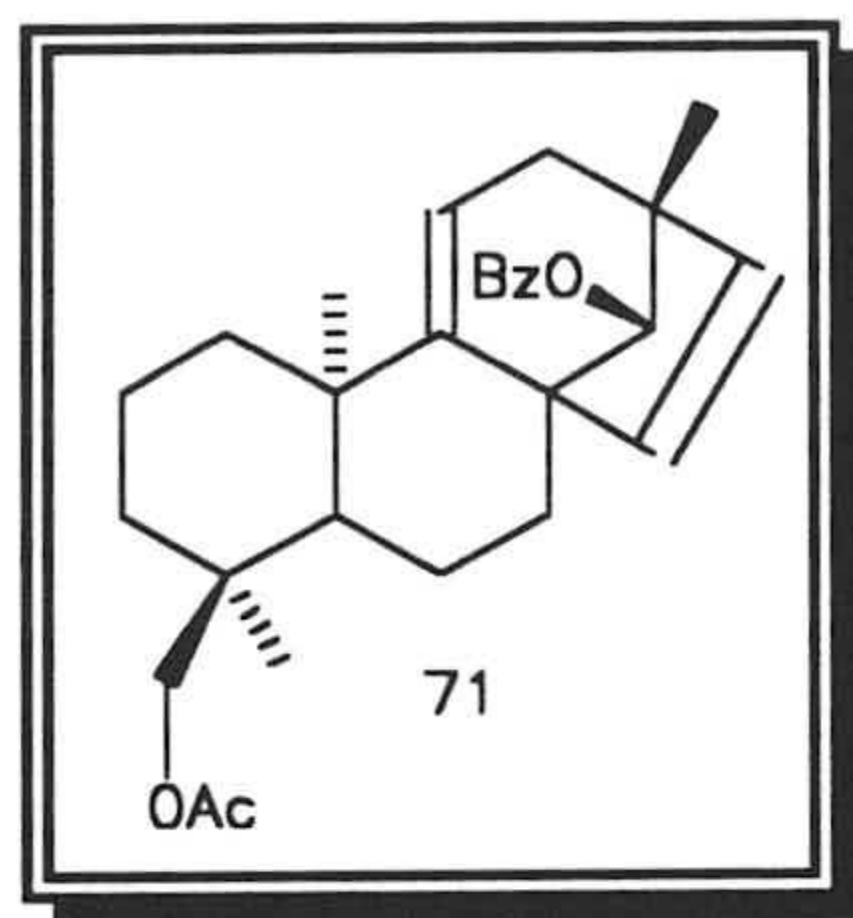
### II.10.1. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-18-ACETOXI-14 $\alpha$ -BENZOILOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.

La reacción del epoxiderivado **31** con acetilacetato de rutenio en un tubo cerrado a 140°C dió lugar tras 7 horas de reacción, a una mezcla de productos de la que, tras su separación cromatográfica en columna no se aísla producto de partida, obteniéndose sin embargo una mezcla de productos de la que se aíslan los productos **71** (5%), **72** (19%), **73** (8%) y **74** (15%).



*Figura II.31. Reacción de reagrupamiento del epoxibeyerano con grupo benzoiloxilo en disposición *ent*-14 $\alpha$*

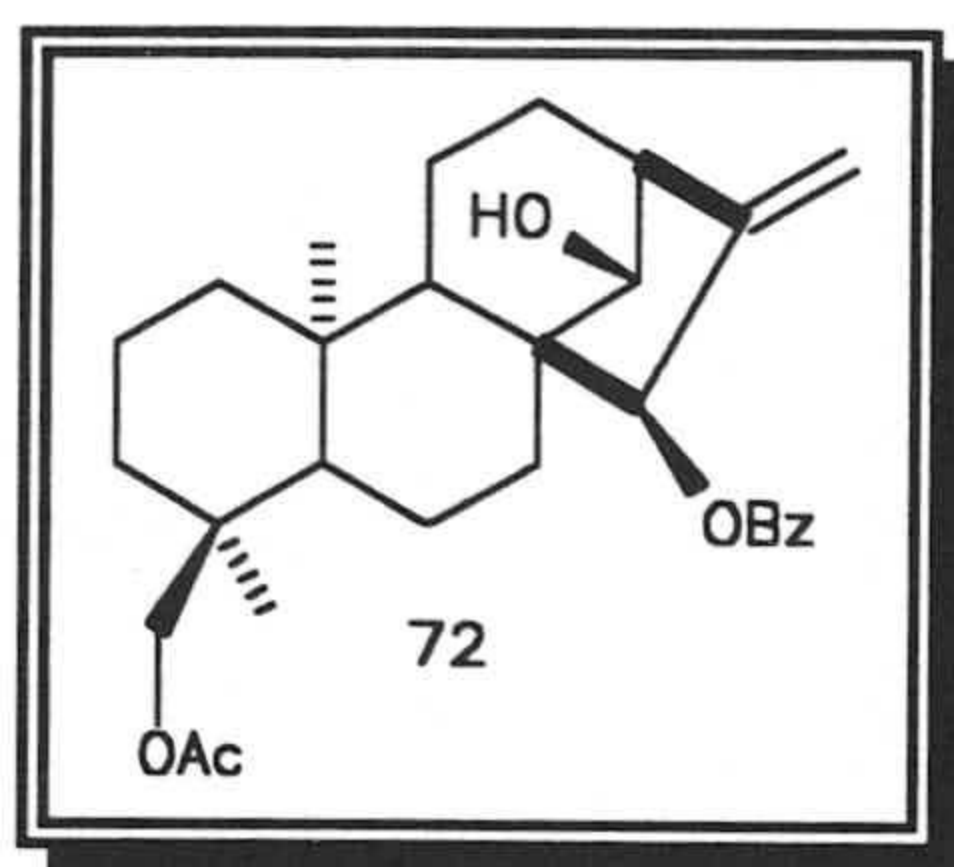
El producto **71** posee en su espectro de IR fuertes bandas a  $1724\text{ cm}^{-1}$  y  $1266\text{ cm}^{-1}$  características de grupos acetoxilo y benzoiloxilo. En su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  aparecen tres señales de metilo singlete ( $\delta$  1.11, 1.02 y 0.83), lo que nos sugiere que se trata de un sistema beyerénico, también se observan señales vinílicas a  $\delta$  5.40 (1H, dd,  $J_1=J_2=3.5\text{Hz}$ ) y a  $\delta$  6.20 y 5.36 aparecen los dobletes de un sistema AB ( $J=6.1\text{Hz}$ ). Estos datos nos sugieren que el producto **71** se trata de un *ent*-beyer-9,15-dieno, lo que se confirma por el análisis de su espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$ , existiendo tres carbonos vinílicos unidos a un hidrógeno ( $\delta$  115.0, 142.1 y 132.4) y un carbono vinílico totalmente sustituido ( $\delta$  152.1). Todos estos datos, junto con los precedentes bibliográficos sobre el reagrupamiento de epoxibeyeranos con hidroxilo y acetoxilo en C-14 antes comentados nos lleva a proponer la estructura de *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxibeyer-9,15-dieno para el producto **71**.



El producto **72** presenta en su espectro de IR una banda de grupo hidroxilo a  $3421\text{ cm}^{-1}$ , además de las correspondientes bandas de los grupos acetoxilo y benzoiloxilo. En su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  aparecen dos señales de metilo singlete ( $\delta$  1.06 y 0.82), señales de dos protones vinílicos exo-metilénicos a 5.13 ppm (sa) y 5.11 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ ) y una señal ancha a 2.74 ppm originada por un protón alílico. Estas señales indican que el esqueleto del producto **72** puede tratarse de un *ent*-kaur-16-eno. También se observa un doblete a 5.78 ppm ( $J_1=J_2=2.5\text{Hz}$ ) originado por un protón alílico geminal al grupo benzoiloxilo y un singlete a 4.34 ppm originado por un protón geminal a grupo hidroxilo. Estos datos nos sugieren



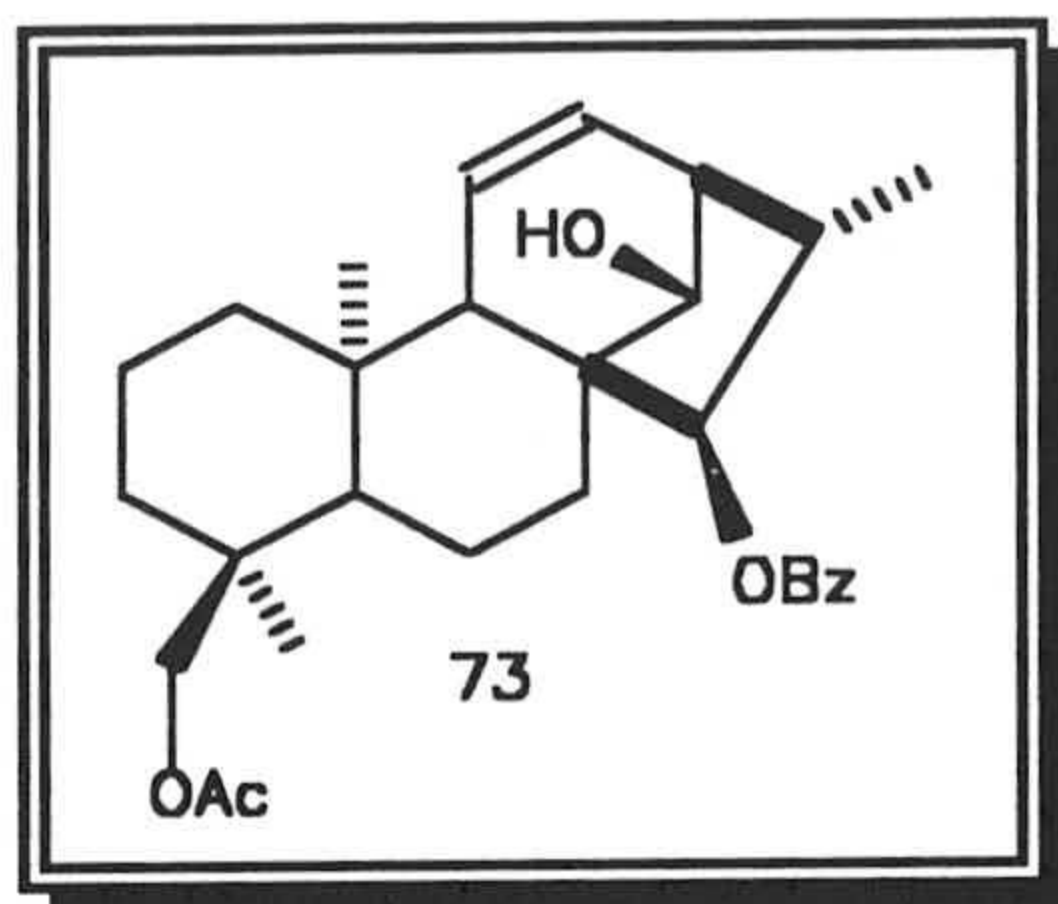
que el producto **72** posee una estructura *ent*-kaur-16-énica funcionalizada en C-14 y C-15, lo que confirmamos por el estudio de su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ya que existen dos carbonos vinílicos, uno de ellos metilénico ( $\delta$  110.0) y otro totalmente sustituido ( $\delta$  151.8). También existe un carbono metínico a  $\delta$  49.6 (C-13), así como dos carbonos metínicos oxigenados a 75.2 ppm (C-14) y 79.9 ppm (C-15). Todos estos datos son compatibles con la estructura de *ent*-18-acetoxi-15 $\alpha$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxikaur-16-eno.



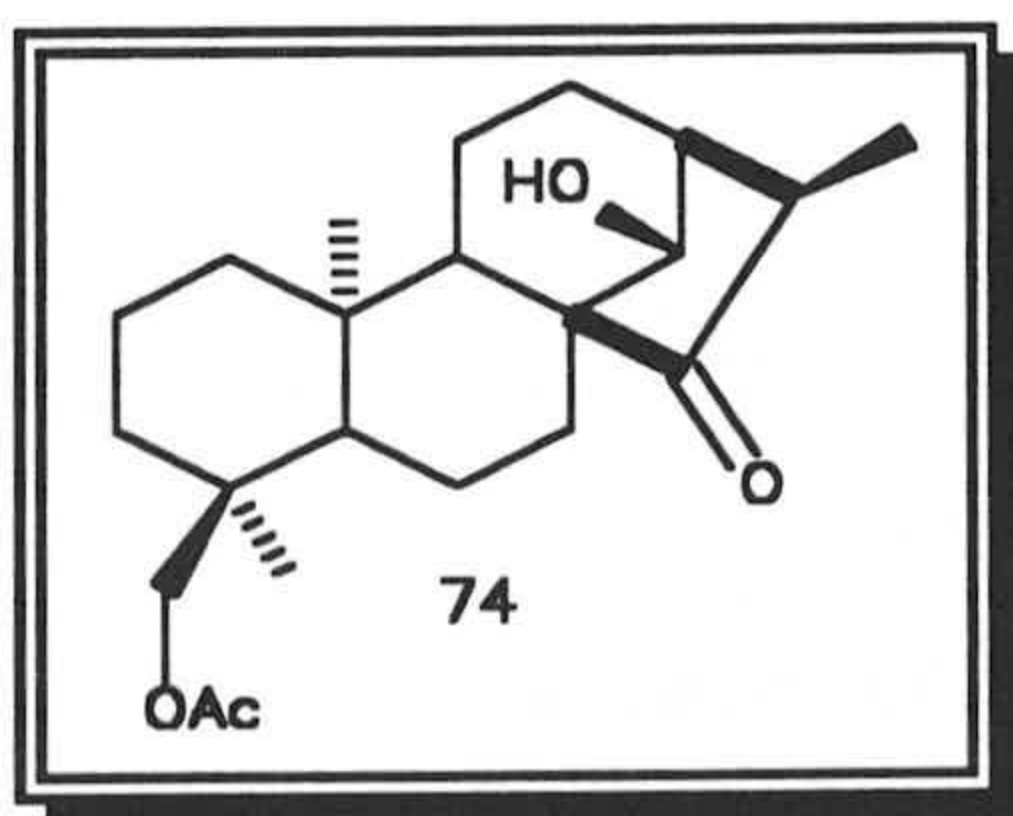
El producto **73** posee unos datos espectroscópicos similares a los del producto **72**, si bien, en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observa una diferencia importante y es la existencia de dos señales originadas por dos protones vinílicos a  $\delta$  6.09 (ddd,  $J_1=9.7\text{Hz}$ ,  $J_2=7.0\text{Hz}$  y  $J_3=1.7\text{ Hz}$ ) y  $\delta$  5.48 (dd,  $J_1=9.7\text{Hz}$ ,  $J_2=3.6\text{ Hz}$ ). Además aparecen dos señales de metilos singletes (0.98 y 0.82) y una señal de metilo doblete a 1.35 ppm ( $J=7.4\text{Hz}$ ), apareciendo además, una señal de protón geminal a grupo benzoiloxilo a  $\delta$  4.99 (d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ) y un protón geminal a grupo hidroxilo a 4.47 ppm (1H, sa). Todas estas señales son compatibles con una estructura de *ent*-kaur-11-eno funcionalizado en C-14 y C-15. En su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN podemos confirmar esta estructura puesto que se observan dos señales de carbonos vinílicos metínicos a  $\delta$  134.0 (C-11) y 125.2 (C-12) junto con una nueva señal de carbono metínico a 54.3 ppm (C-13), así como, dos señales de carbono oxigenado a 75.7 (C-14) y 90.8 ppm (C-15). Teniendo en cuenta la posible formación de este producto y comparando sus datos con los del correspondiente producto aislado del reagrupamiento del derivado acetilado (**G-Granados, 1987**),



podemos pensar en una configuración S para C-16, por lo que proponemos para el producto **73** la estructura de *ent*-18-acetoxi-15 $\alpha$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(S)kaur-11-eno.



El último producto (**74**), aislado de este reagrupamiento, posee en su espectro de IR bandas de grupo acetoxilo, hidroxilo y cetona. En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN aparecen dos señales de grupos metilo singlete ( $\delta$  1.04 y 0.80) y una señal de metilo doblete a 1.09 ppm ( $J=7.1\text{Hz}$ ), lo que nos hace pensar que se trata de un esqueleto *ent*-kauránico. A 4.62 ppm se observa una señal singlete de protón geminal a hidroxilo y a 2.68 ppm aparece un doble cuartete ( $J=7.1\text{Hz}$ ) que es compatible con el protón sobre C-16 del esqueleto *ent*-kauránico. Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN también concuerdan con esta estructura propuesta y son totalmente coincidentes con la estructura de *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(R)kauran-15-ona, producto aislado en un anterior reagrupamiento realizado en nuestro laboratorio (**G-Granados, 1987**).





## II.10.2. DISCUSION DEL MECANISMO PROPUESTO PARA EL REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-18-ACETOXI-14 $\alpha$ -BENZOILOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.

La formación de los productos obtenidos en el reagrupamiento del producto **31**, podría interpretarse considerando que inicialmente se produce la apertura del anillo oxiránico por C-16, localizándose la carga positiva sobre dicho carbono

La vía a (**Figura II.32**) implicaría una migración de hidruro de C-12 a C-16, obteniéndose un carbocatión sobre C-12, que puede originar el doble enlace entre C-9 y C-11 por pérdida del protón axial de C-9 y migración de hidruro de C-11 a C-12, junto con un proceso de deshidratación para dar lugar al doble enlace entre C-15 y C-16, llegándose así a la formación del producto **71**. En principio, podríamos pensar que el carbocatión sobre C-12 podría ser estabilizado por el grupo benzoiloxi mediante la formación de un catión 1,3-dioxolan-2-ilio y que esta estabilización debería ser mayor que la de un grupo acetoxilo. Sin embargo, los resultados obtenidos nos indican que esto no ocurre así ya que los rendimientos de los productos similares obtenidos en ambos procesos son muy parecidos, por lo que podríamos incluso pensar en otra posible formación de este producto en la que no exista participación de tales grupos, como por ejemplo, la apertura por C-15, migración de hidruro desde C-11 hacia C-15 y eliminación de H-9 para formar el doble enlace entre C-9 y C-11.

A través de la vía b, podría darse el reagrupamiento hacia un sistema *ent*-kauránico por migración del enlace 12/13 a formar enlace 12/16 apareciendo un carbocatión sobre C-16. Este carbocatión puede estabilizarse de varias formas, dando lugar a una amplia gama de productos. Mediante la vía c podemos pensar en una participación del grupo benzoiloxi mediante la formación de un catión 1,3-



dioxolan-2-ilio. La pérdida de un protón de C-17 originaría el producto **72** en el que existe funciones oxigenadas sobre C-14 y C-15 ambas con estereoquímica *ent-α*.

La vía d conduciría a un carbocatión en C-12 por migración de hidruro de C-12 hacia C-16, lo que explicaría la configuración de C-16. Este carbocatión puede estabilizarse por pérdida de un protón de C-11, originándose un doble enlace entre C-11 y C-12, conduciendo a unas disposiciones *ent-α* para los grupos hidroxilo y benzoiloxilo sobre C-14 y C-15, respectivamente, en el producto **73**.

La obtención de la cetona **74** podría explicarse, por ejemplo, siguiendo la vía e considerando que el par de electrones del oxígeno del benzoato promueve la migración de hidruro desde C-14 a C-16 y el posterior ataque de una especie nucleófila al grupo benzoiloxilo da lugar, mediante un mecanismo de adición-eliminación, a un producto con un grupo ceto sobre C-15 en el que existen grupos hidroxilo y metilo sobre C-14 y C-16 respectivamente, ambos con una disposición *ent-α*.

Todos los productos obtenidos en estos reagrupamientos, poseen estructuras análogas a las obtenidas en el reagrupamiento del *ent-14α*-acetoxiderivado (**G-Granados, 1987**), existiendo un paralelismo en los rendimientos obtenidos.



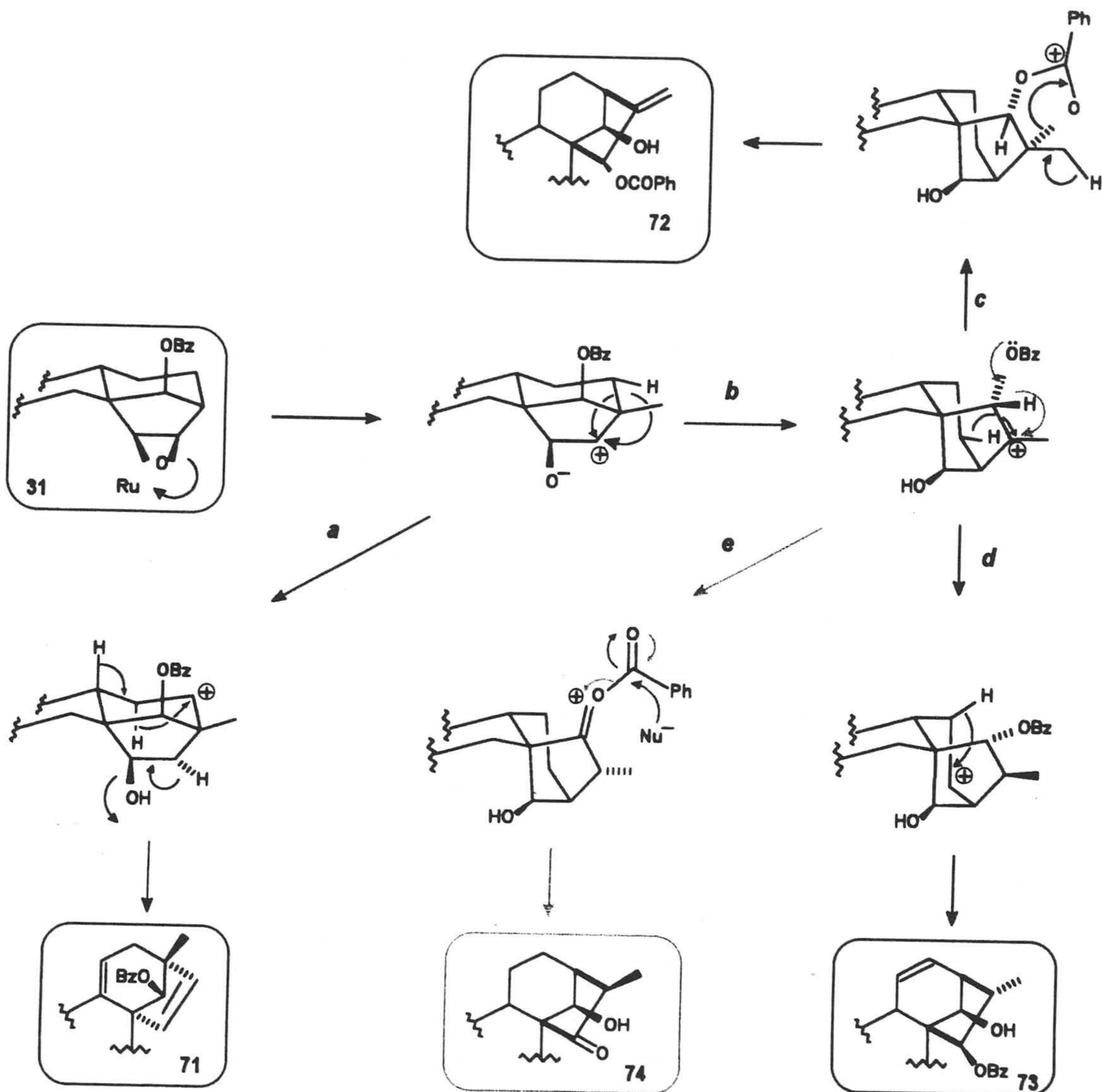
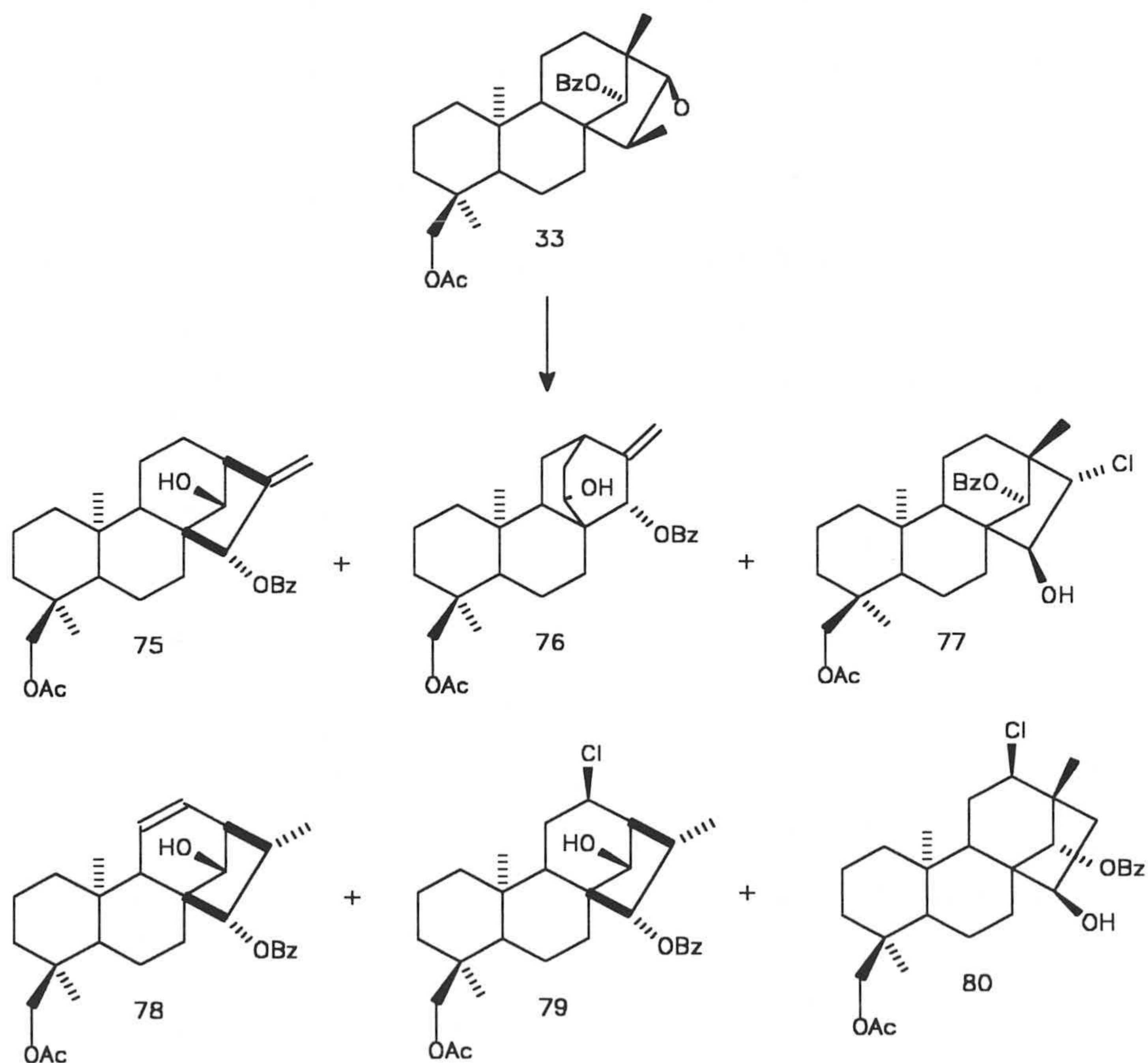


Figura II.32. Mecanismo postulado para la reacción de reagrupamiento del epoxibeyerano con benzoiloxilo en disposición ent-14 $\alpha$ .

### II.10.3. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-18-ACETOXI-14 $\beta$ -BENZOILOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.

La reacción de reagrupamiento del epoxiderivado **33** con acetilacetato de rutenio en un tubo cerrado a 140°C durante 7 horas, origina una mezcla de productos de la que se aislan 20 mg del producto de partida **33** (11%) y una mezcla compleja de productos de la que se logra separar 6 productos **75** (4%), **76**, (7%), **77** (9.5 %), **78** (6%), **79** (5%) y **80** (16%).



**Figura II.33.** Reacción de reagrupamiento del epoxibeyerano con grupo benzoiloxilo en disposición *ent*-14 $\beta$ .



Los datos espectroscópicos de los productos **75** y **76** son muy similares. Así, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto **75**, pueden apreciarse las señales de protones vinílicos *exo*-metilénicos ( $\delta$  5.37 y 5.28), junto a dos singletes pertenecientes a grupo metilo ( $\delta$  1.05 y 0.81) y la señal de un protón alílico a  $\delta$  2.89 (m). Además del sistema AB correspondiente al grupo acetoximetilénico sobre C-18 a  $\delta$  3.78 y 3.62 ppm ( $Q_{AB}$ ,  $J=10.9$  Hz) se observa un singlete a 5.62 ppm y un multiplete a 4.22 ppm. Estas señales deben de corresponder a los protones geminales a grupos benzoiloxilo e hidroxilo situados sobre C-15 y C-14, respectivamente. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del producto **75**, se observan carbonos vinílicos a  $\delta$  152.7 (C-16) y  $\delta$  114.8 (C-17), junto a una señal de carbono metínico a 51.4 ppm (C-13) y dos señales de carbonos metínicos oxigenados a  $\delta$  76.7 (C-14) y  $\delta$  82.7 (C-15).

El producto **76**, también presenta en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN señales de protones vinílicos pertenecientes a grupo *exo*-metilénico ( $\delta$  5.03 y 4.96) y dos señales de grupos metilos singletes ( $\delta$  0.96 y 0.82). Además de las señales anteriormente comentadas, aparece un doblete ancho a 4.21 ppm. La asignación de los desplazamientos químicos de los carbonos del producto **76** se ha realizado en base al espectro de correlación C/H y COSY tomando como referencia los datos publicados para el *ent*-atis-16-eno (**Rodríguez, 1978**). De las asignaciones realizadas, podemos observar la existencia de un apantallamiento ( $\Delta\delta=-2.46$ ) para C-20 en el producto **76** con respecto al mismo carbono del producto **75**, lo que está de acuerdo con la estructura *ent*-atis-16-énica frente a la *ent*-kaur-16-énica, como se ha descrito en bibliografía (**Rodríguez, 1978**). Teniendo presente que el producto **76** posee funciones oxigenadas sobre C-14 y C-15, podemos asignar los desplazamientos químicos de los carbonos de los ciclos C y D, teniendo en cuenta los efectos que estas funciones puedan ejercer sobre tales carbonos, tomando también como referencia los desplazamientos químicos de los carbonos del *ent*-atis-16-eno (**Rodríguez, 1978**). Así, en el producto **76**, observamos efectos  $\beta$  sobre C-8

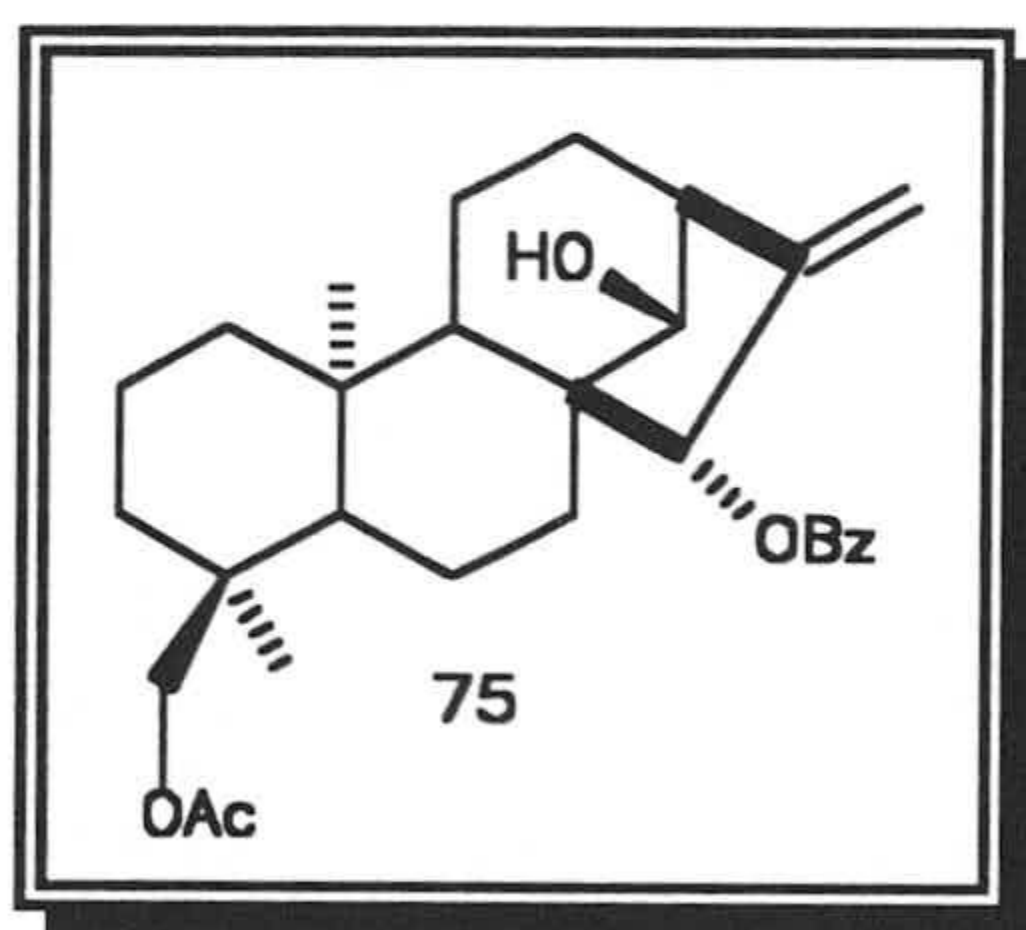


(41.83 ppm,  $\Delta\delta=+8.3$ ), efectos  $\gamma$  sobre C-9 (50.60 ppm,  $\Delta\delta=-2.3$ ). También se observa el efecto  $\beta$  en C-13 (40.44 ppm,  $\Delta\delta=+11.7$ ) y un débil efecto  $\gamma$  ( $\Delta\delta=-1.02$ ) originados por la función oxigenada sobre C-14. También podemos observar el efecto  $\gamma$  sobre C-17 (110.9 ppm,  $\Delta\delta= -6.7$ ) debido a la existencia de la función oxigenada sobre C-15. Por último, el desplazamiento químico de C-11 (29.87 ppm) es más similar al descrito para una estructura *ent*-atis-16-énica (28.7 ppm) que para el que se observa en una estructura *ent*-kaur-16-énica (18.40 ppm en el producto 75).

La determinación de la estructura de los productos 75 y 76 puede realizarse estudiando los espectros de correlación C/H y COSY para ambos productos. Si analizamos los datos del producto 72 aislado en el anterior reagrupamiento que poseía una estructura *ent*-kaur-16-énica podemos comprobar que existe un paralelismo con los datos del producto 75, por ejemplo la existencia del protón alílico sobre C-13 a 2.89 ppm típico de este tipo de sistemas, el cual no se observa en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto 76. Efectivamente, del estudio del espectro de correlación C/H del producto 75, podemos observar que existe una correlación entre esta señal a  $\delta$  2.89 y la señal a  $\delta$  51.41 debida al carbono 13. Del espectro COSY observamos que la señal a 2.89 está correlacionada con otras dos señales que aparecen a  $\delta$  1.87 y 1.67 debidas al acoplamiento de H-13 con los dos protones de C-12. No se observan acoplamientos de esta señal con la señal a 4.22 del protón geminal a hidroxilo sobre C-14. Esto es habitual en los sistemas *ent*-kauránicos en donde el ángulo diedro entre H-14 y H-13 es cercano a  $90^\circ$ . En cuanto a las señales que aparecen a  $\delta$  5.62, 5.37 y 5.28, podemos indicar que la señal a 5.62 se trata del protón geminal al grupo benzoiloxilo sobre C-15, la cual se encuentra correlacionada por el COSY con las señales que aparecen a 5.37 y 5.28 de los protones vinílicos. La señal a 5.62 ppm se encuentra correlacionada con la señal a 82.7 ppm (C-15) en el espectro de correlación C/H, mientras que las señales a 5.37 y 5.28 lo están con la señal a 114.8 (C-17). Estos datos parecen indicarnos



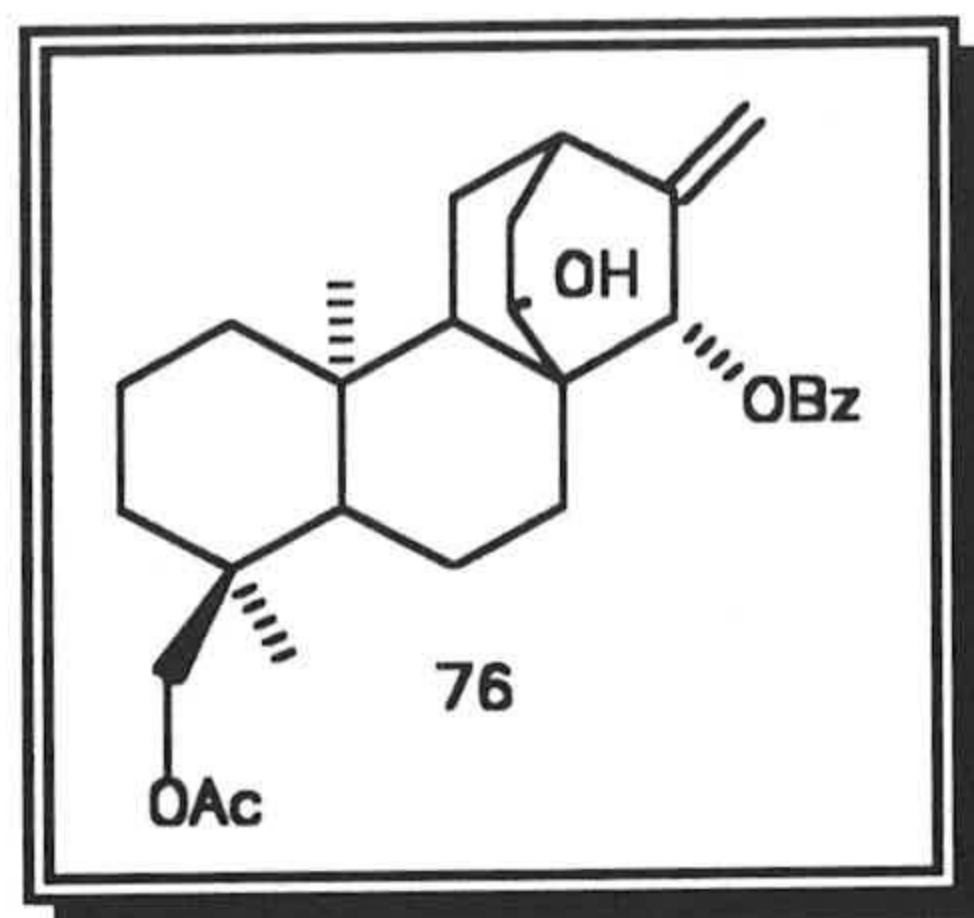
que el producto **75** posee una estructura *ent*-kaur-16-énica con funciones oxigenadas en C-14 y C-15. Teniendo presente la posible formación de este producto a partir del epóxido (**33**) proponemos la estructura de *ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxikaur-16-eno para dicho producto **75**.



Teniendo en cuenta las experiencias COSY y correlación C/H para el producto **76**, podemos observar que también existe una agrupación similar a la del producto **75** en lo que a los carbonos 15, 16 y 17 se refiere; así la señal a  $\delta$  5.53 se encuentra correlacionada con las señales a 5.03 y 4.96 en el COSY y con la señal a 81.8 en la correlación C/H. La señal a  $\delta$  4.21 se encuentra correlacionada con la señal a 66.7 ppm (C/H) y con las señales a  $\delta$  2.32 (COSY). Estos datos nos sugieren la existencia de un esqueleto *ent*-atis-16-énico funcionalizado en C-14 y C-15. Esta suposición la confirmamos teniendo en cuenta que a partir de la señal a 4.21 ppm podemos localizar uno de los protones sobre C-13 (2.32 ppm) el cual a su vez se correlaciona con su protón geminal a 1.7 ppm, ambos protones se encuentran sobre C-13, puesto que en su espectro de correlación C/H se encuentra correlacionado con la señal a 40.4 ppm asignada a C-13. Además, a 2.50 ppm aparece una señal con tres acoplamientos, uno de ellos con un protón de C-13 (1.7 ppm), otro con un protón que aparece a  $\delta$  1.5 ppm y un acoplamiento pequeño con una señal que aparece a  $\delta$  1.38. Estas señales a  $\delta$  1.5 y 1.38 ppm son debidas a los protones sobre

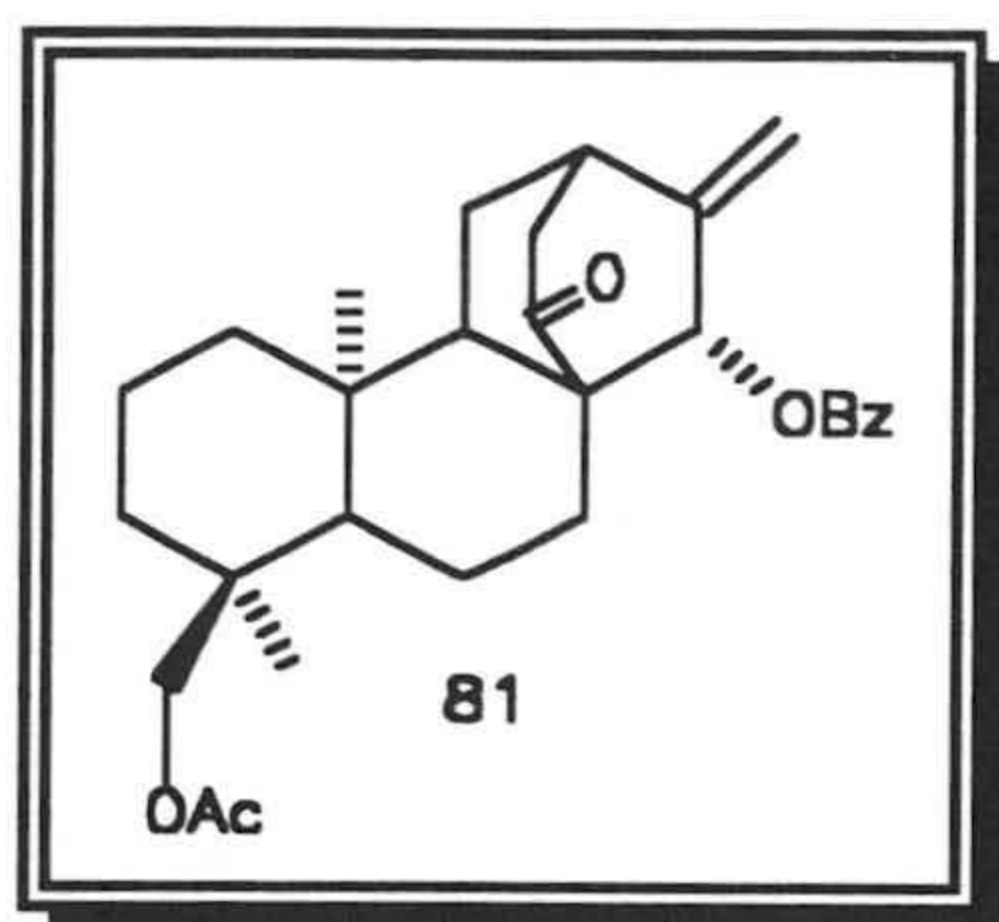


C-11, puesto que se correlacionan con un carbono cuya señal que aparece a 27.0 ppm.

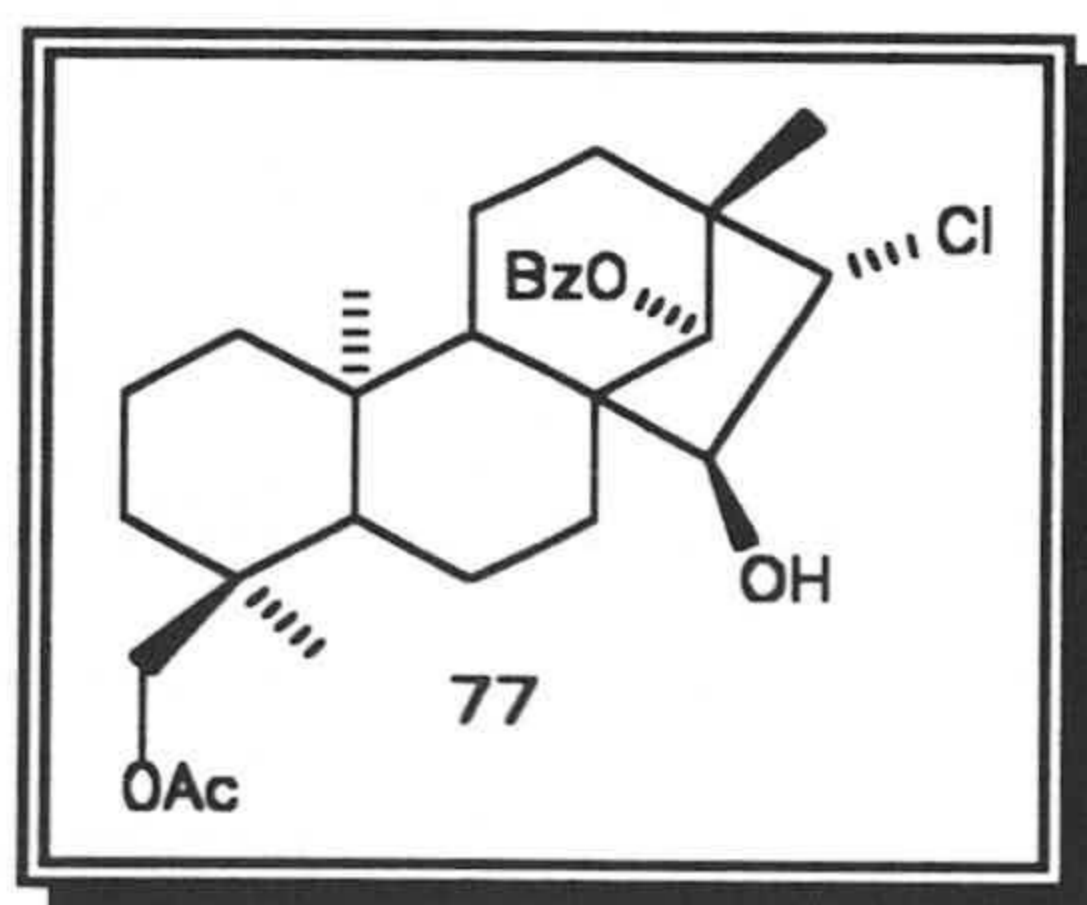


Para confirmar la estructura del producto 76 hemos realizado su oxidación, obteniendo la cetona 81. En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observa la desaparición de la señal a  $\delta$  4.21, existiendo un desapantallamiento de una de las señales con respecto al espectro del producto anterior, que ahora aparece a  $\delta$  2.84, señal que se encuentra correlacionada con otra que aparece como multiplete a 2.42 ppm y que está originada por dos protones. En el espectro de correlación C/H podemos observar una correlación de la señal a  $\delta$  2.83 con una señal a 37.2 ppm perteneciente a carbono metínico observándose también una correlación de la señal a 2.42 ppm con la señal a  $\delta$  44.2 de carbono metilénico. Estos datos nos llevan a la conclusión de que la señal que pertenece a  $\delta$  2.84 es la debida al protón situado sobre C-12 de la *ent*-atis-16-en-14-ona y el multiplete que aparece a 2.43 está originado por los dos protones vecinales al grupo ceto sobre C-13. Estos datos son concordantes con los publicados en bibliografía para estructuras similares (Cambie, 1989). Por lo tanto la estructura de la cetona será la de *ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-atis-16-en-14-ona.



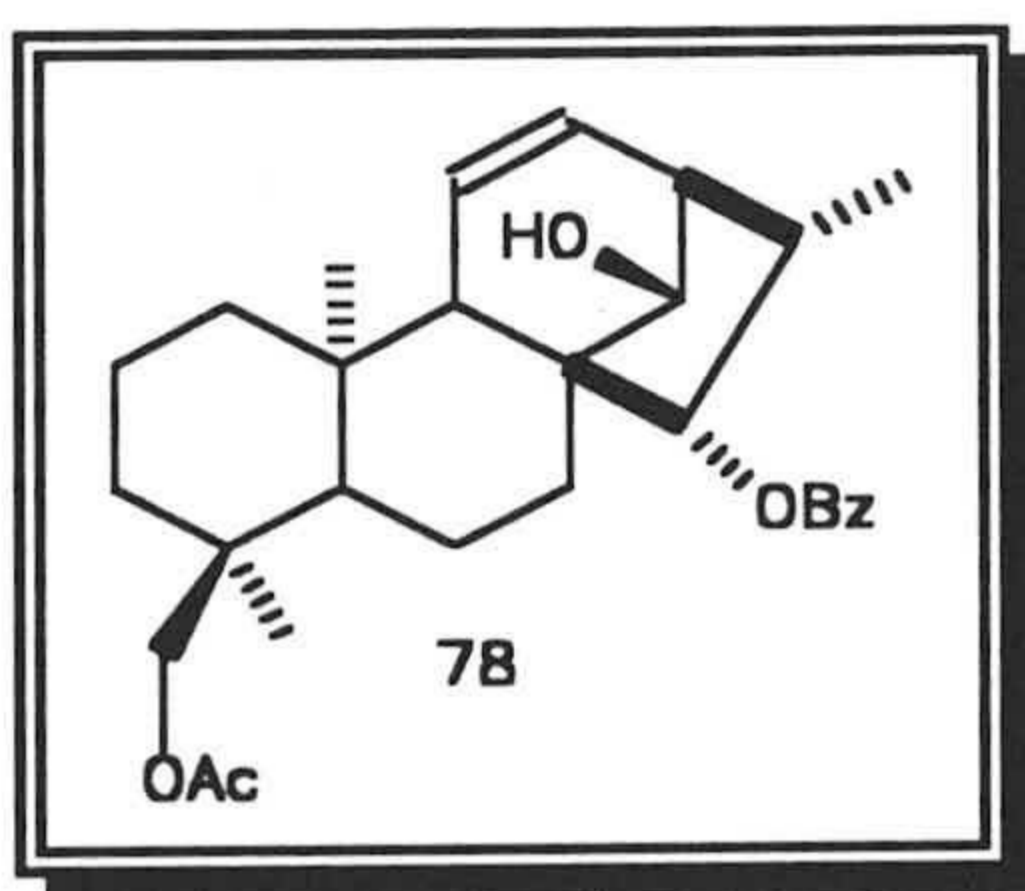


El producto 77 posee un EM con un pico molecular M+1 de 503 compatible con una fórmula molecular  $C_{22}H_{39}O_5Cl$ ; en su espectro de  $^1H$ -RMN podemos observar que además de las señales típicas del grupo acetoximetilénico y del protón geminal al grupo benzoiloxi sobre C-14, existen dos señales a  $\delta$  4.41 (1H, m) y  $\delta$  4.14 (1H, d,  $J=3.9$ Hz), estas señales son similares a las observadas en el espectro del producto 52 y que se justifican por la apertura *trans* del grupo epoxi del producto 33. Los datos de  $^{13}C$ -RMN son compatibles con dicha apertura y coinciden con los publicados para este tipo de procesos (G-Granados, 1987), por lo tanto, asignamos al producto 76 la estructura de *ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-16 $\beta$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.



El producto 78 posee unos datos espectroscópicos similares a los del producto 73 obtenido en el reagrupamiento del producto 31. Existen dos señales de protones vinílicos a  $\delta$  6.02 (ddd,  $J_1=9.7$ Hz,  $J_2=7.1$ Hz,  $J_3=1.6$ Hz) y  $\delta$  5.33 (1H, dd,

$J_1=9.7\text{Hz}$ ,  $J_2=3.6\text{Hz}$ ). También se observa un doblete a 5.21 (1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ) y un singlete a  $\delta$  4.35 junto con un doble cuartete a 2.69 ( $J_1=J_2=8.0\text{Hz}$ ) y tres señales de grupos metilo, dos de ellas singletes a  $\delta$  0.96 y 0.81 y una doblete a  $\delta$  1.07 ( $J=8.0\text{Hz}$ ). Estos datos junto con los de  $^{13}\text{C}$ -RMN nos indican que el producto **78** se trata de un *ent*-kaur -11-eno con un grupo benzoiloxilo sobre C-15 y un grupo hidroxilo sobre C-14. La disposición del grupo benzoiloxilo sobre C-15 puede determinarse comparando los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los productos **73** y **78**, observándose que en el caso del producto **78** la señal de C-9 aparece más desapantallada ( $\Delta\delta=+12.9$  ppm) por la eliminación del efecto  $\gamma$  gauche al presentar el grupo benzoiloxi una disposición *ent*- $\beta$  mientras que sobre el grupo metilo de C-17 existe en el caso del producto **78** un mayor efecto  $\gamma$ -sin ( $\Delta\delta= -4.2$  ppm ); igualmente sobre C-13 existe un efecto  $\gamma$ -gauche (-4.7 ppm) frente a un  $\gamma$  anti que existe en el caso del producto **73**. Estos datos son compatibles con las disposiciones *ent*- $\beta$  para el grupo acetoxilo sobre C-15 y para una configuración S de C-16, lo que es lo mismo, una disposición *ent*- $\beta$  del grupo metilo sobre C-16.



El espectro de masas del producto **79** presenta un pico molecular M+1 de 503, compatible con una fórmula molecular  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Cl}$ . En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN pueden apreciarse dos señales de metilo singlete ( $\delta$  0.97 y 0.79) y una señal de metilo doblete a 1.10 ppm ( $J=8.0\text{Hz}$ ), junto con un doble cuartete a  $\delta$  2.73 ( $J=8.0\text{Hz}$ ). Estas señales nos sugieren que la estructura del producto **79** es *ent*-



kauránica al igual que en el producto anterior, si bien en este caso no se observan señales de protones etilénicos. También se observa una señal doblete a 5.22 ( $J=8.0\text{Hz}$ ) originada por un protón geminal al grupo benzoiloxilo sobre C-15, dicho protón se encuentra acoplado con el protón que aparece a  $\delta$  2.73. También se observa a 4.14 ppm un singlete originado por un protón geminal a hidroxilo sobre C-14. Junto a estas señales aparece a  $\delta$  4.25 un ddd ( $J_1=12.0\text{Hz}$ ,  $J_2=6.2\text{Hz}$ ,  $J_3=2.3\text{Hz}$ ) originado por un protón que se encuentra acoplado con otros tres protones, por lo que su situación debe localizarse sobre C-11 ó C-12 del compuesto *ent*-kauránico. Dada la magnitud de las constantes de acoplamiento, este protón debe tener una disposición axial. Teniendo en cuenta que en el producto **79** existe un átomo de cloro, esta señal debe corresponder con la de su protón geminal, lo que también se confirma por la correlación de la señal de dicho protón con la del carbono a  $\delta$  60.8. Para determinar la posición de este protón recurrimos a la experiencia COSY y a la correlación C/H. En el espectro COSY podemos observar la correlación entre las señales de los protones de C-15 y C-16 como ya hemos indicado anteriormente y podemos observar que la señal que aparece a  $\delta$  4.25 se encuentra correlacionada con tres señales que aparecen a  $\delta$  2.32 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 2.13 (1H, dd,  $J_1=15.0\text{Hz}$ ,  $J_2=6.0\text{Hz}$ ) y a  $\delta$  1.65. Según estos datos una agrupación del tipo CH-CHX-CH<sub>2</sub> debe de estar presente, situación que sólo es posible si el átomo de cloro se encuentra en C-11 ó C-12. En el espectro de correlación C/H podemos asignar la señal que aparece a  $\delta$  35.0 a C-16 ya que esta señal se encuentra correlacionada con el doble cuartete a  $\delta$  2.73 originado por el protón sobre este carbono. También se asigna la señal a  $\delta$  30.1 al carbono unido a dos protones y que a su vez se encuentra unido al carbono sobre el que está el átomo de cloro ( $\delta$  60.8). Por último, el carbono unido al carbono que soporta el átomo de cloro y que sólo tiene un átomo de hidrógeno aparece a 56.0 ppm. Considerando estas asignaciones y los datos existentes en bibliografía, podemos determinar la posición del átomo de



cloro. En la **tabla I** aparecen los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo C para *ent*-kauranos relacionados con este producto.

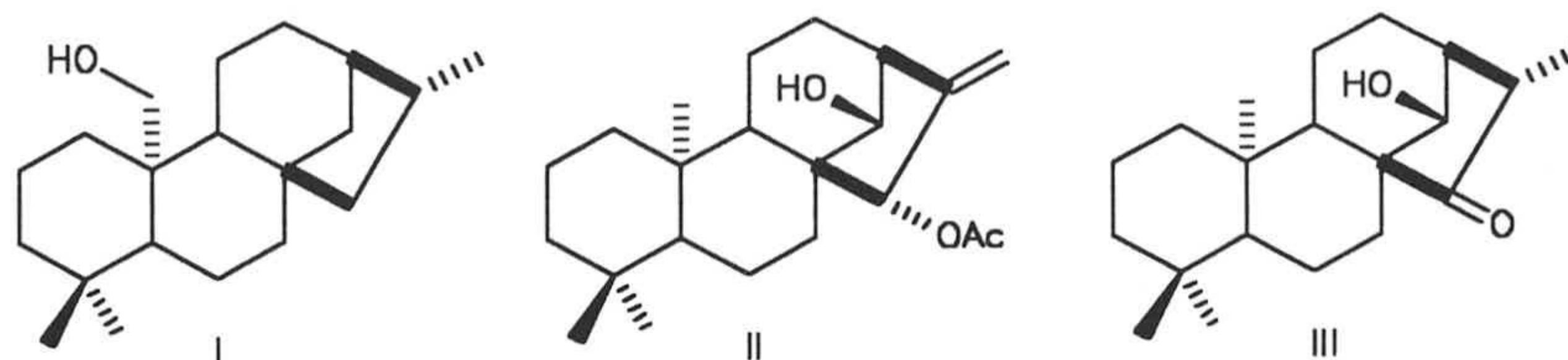


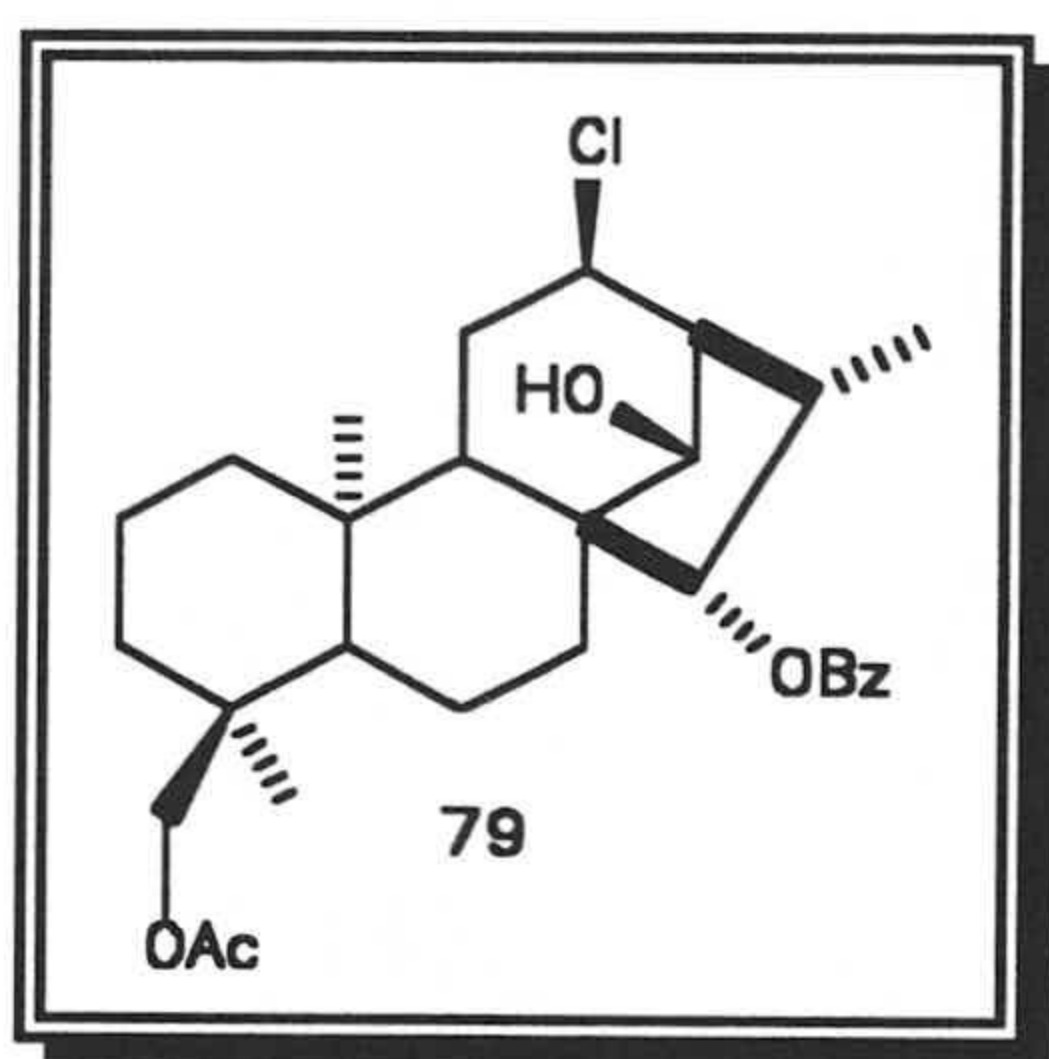
TABLA I

C	I	II	III
9	56.1(57.2)	56.7	54.9
11	22.5	18.4	17.8
12	23.8	33.1	25.7
13	35.4	51.3	42.5
16	52.2		41.8

Según estos datos, C-9 en este tipo de esqueletos debe de aparecer alrededor de 56 ppm en un hipotético producto sin considerar el átomo de cloro, (situación próxima a I y II). Igualmente C-11 debería aparecer sobre 18 ppm (situación próxima a II y III), C-12 debe aparecer sobre 26-30 ppm y C-13 a un valor algo más alto. Si tenemos en cuenta la presencia del átomo de cloro y que este se encuentra en C-11 nos encontramos con que C-9 y C-12 tendrían efectos  $\beta$  mientras que C-13 sufriría un efecto  $\gamma$ . Según los valores de  $\delta$  para estos carbonos (30.1 para carbono metilénico, 56.0 y 58.4 para carbonos metínicos) podemos observar que sobre C-13 nunca se produciría efecto  $\gamma$  ni efecto  $\beta$  sobre C-12. Si el átomo de cloro se encuentra sobre C-12 existe una mayor concordancia con los efectos esperados ya que en este caso C-11 y C-13 tendrían sendos efectos  $\beta$  y sobre C-9 cabría esperar efecto  $\gamma$ , así para C-9 asignamos la señal a 58.4 ppm, valor próximo al del producto II, para C-11 30.1 y 56.0 para C-13. Si además tenemos en

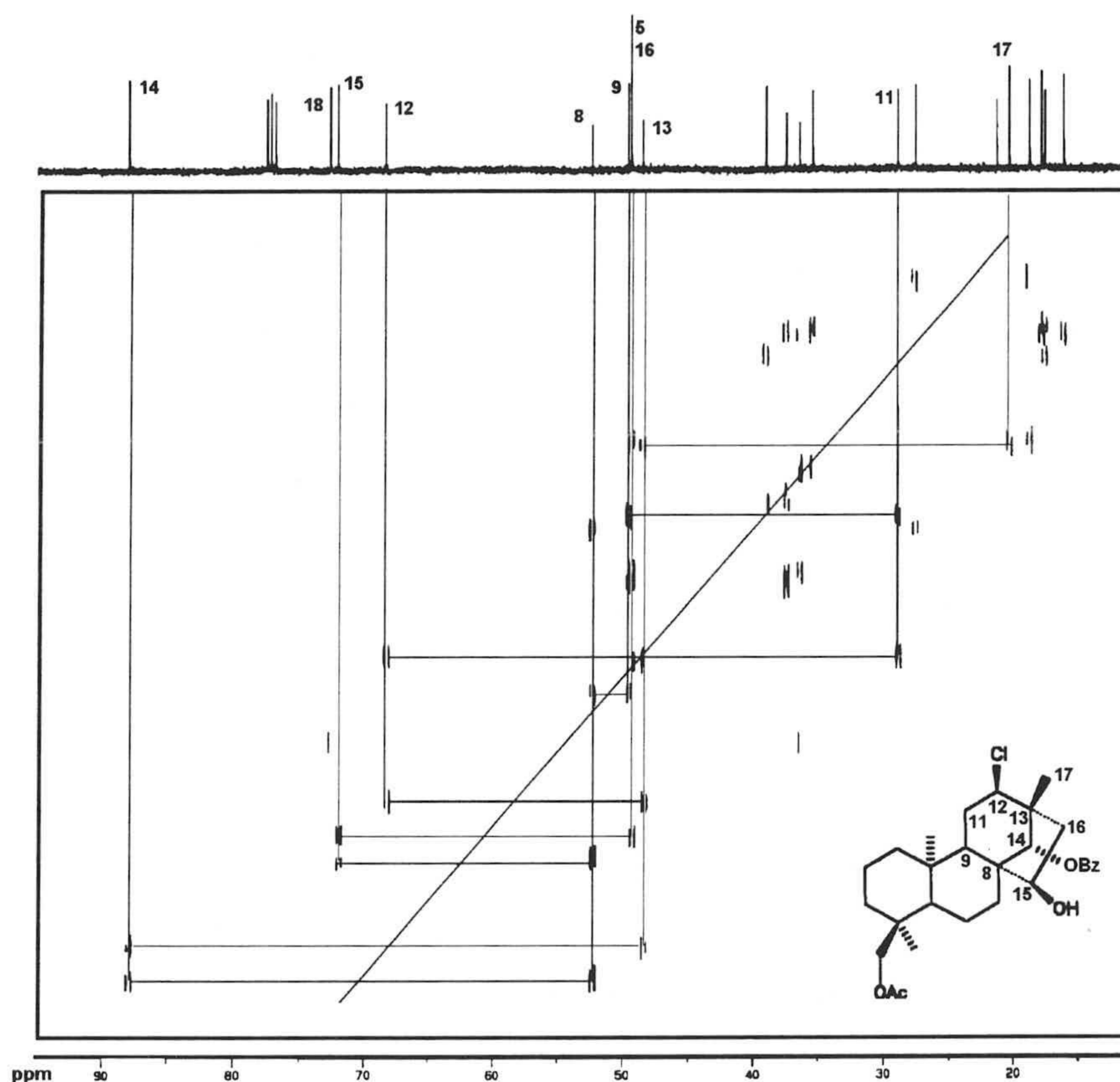


cuenta que un átomo de cloro origina un efecto  $\alpha$  de +32 ppm y consideramos los dos posibles valores de desplazamiento para C-11 y C-12 nos encontramos que en el caso del 11-cloro derivado C-11 debería aparecer a 50 ppm mientras que en el 12-cloro derivado aparecería a unas 62 ppm. Teniendo en cuenta todos estos datos podemos deducir que el átomo de cloro se encuentra sobre C-12 en lugar de C-11, por lo tanto se concluye con que la estructura del producto **79** es la de *ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-12 $\alpha$ -cloro-14 $\alpha$ -hidroxikaurano.



El último producto aislado de este reagrupamiento (**80**), presenta en su EM un pico M+1 de 503 compatible con una fórmula molecular  $C_{29}H_{39}O_5Cl$ . En su espectro de IR se observa banda de grupo hidroxilo y en su espectro de  $^1H$ RMN podemos observar la existencia de señales de metilo singletes a 1.12, 1.00 y 0.80 ppm, lo que nos indica que la estructura del producto **80** es *ent*-beyeránica. A  $\delta$  5.42 aparece una señal singlete correspondiente al protón geminal al grupo benzoiloxilo sobre C-14, esta señal se encuentra desapantallada con respecto a la misma señal de dicho protón en el producto **33** (4.65 ppm). También podemos observar un multiplete ancho a  $\delta$  4.35 junto con un multiplete estrecho a  $\delta$  4.10, teniendo en cuenta que en el producto **80** existe grupo hidroxilo y cloro podemos decir que las últimas señales son debidas a los protones geminales a grupo hidroxilo y cloro, respectivamente. En principio podemos pensar en una apertura *trans* del grupo epoxi hacia C-16 o en una apertura *cis* por ataque a C-15 ó C-16, sin embargo, los

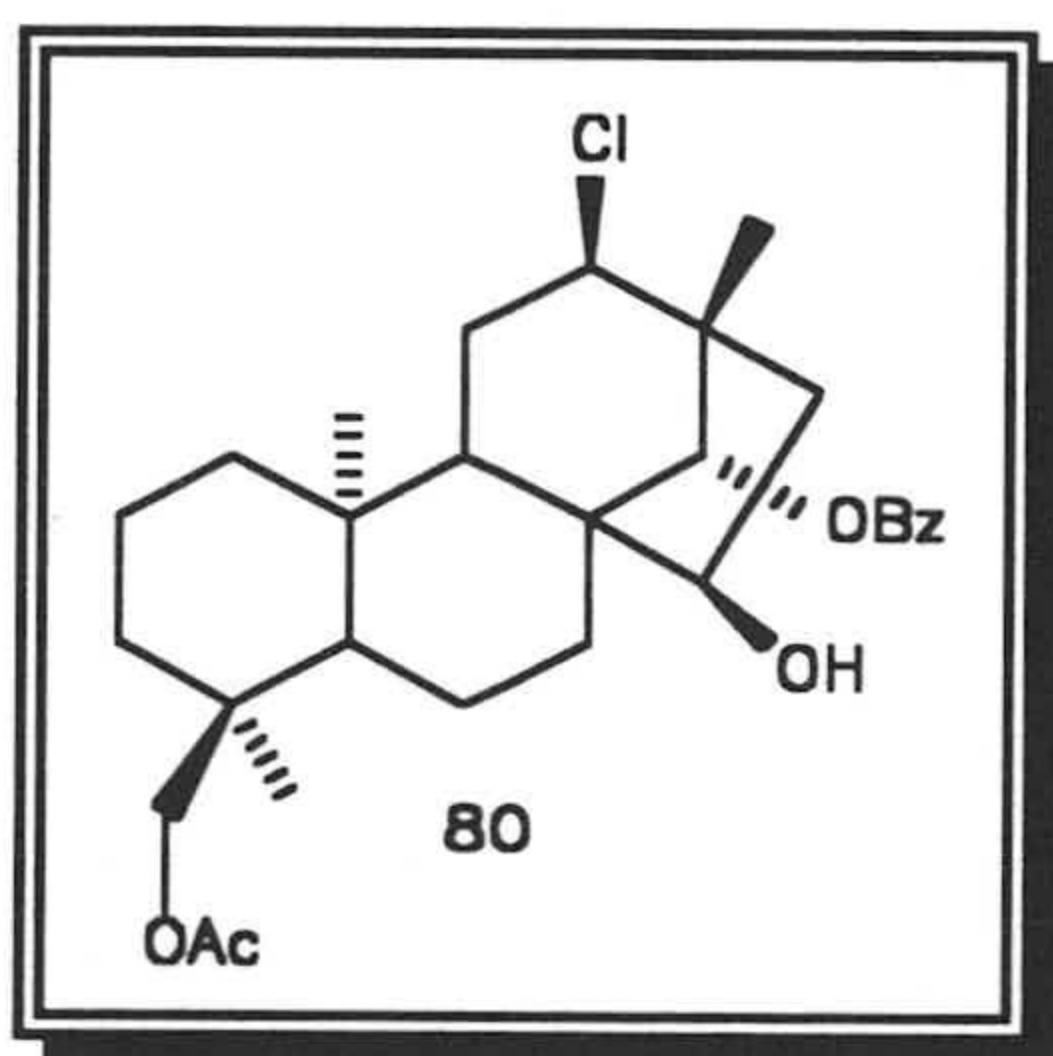
datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN no son compatibles con estas funcionalizaciones, existiendo bastantes diferencias con desplazamientos químicos observados para una apertura *cis* como ya hemos postulado en el caso del producto **53**. Con objeto de aclarar la estructura de este producto de forma inequívoca hemos procedido a realizar experiencias COSY, C/H e INADEQUATE. El estudio del INADEQUATE permite determinar la conectividad de todos los carbonos de la molécula (**Figura II.34**) .



**Figura II.34.** INADEQUATE del producto **80** donde se pueden apreciar la conectividad de todos los carbonos de la molécula y donde sólo algunos de ellos aparecen señalados..



Cabe señalar, asumiendo la estructura *ent*-beyeránica para el producto **80**, que C-15 se encuentra oxigenado y unido a carbono cuaternario (C-8) y carbono metilénico (C-16). Este último carbono se encuentra unido además a C-15 y a carbono cuaternario (C-13) y este carbono a su vez se encuentra unido a carbono primario (C-17), carbono metínico con cloro (C-12) y a C-14. La posible estructura del producto **80**, sería la de un *ent*-beyerano con cloro sobre C-12, benzoiloxilo sobre C-14 e hidroxilo sobre C-15. La confirmación de esta estructura se realiza mediante la realización de experiencias de n.O.e.-diferencia en las que se observa efecto n.O.e de los protones de C-17 con los protones de C-12 y C-14 y de C-15 con C-20. Esto nos lleva a la conclusión que sobre C-12 existe un cloro con disposición axial lo que justifica además el desapantallamiento observado en la señal del protón geminal al grupo benzoiloxilo sobre C-14. Por lo tanto, la estructura del producto es la de *ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.





#### II.10.4. DICUSIÓN DEL MECANISMO PROPUESTO PARA EL REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-18-ACETOXI-14 $\beta$ -BENZOILOXI-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -EPOXIBEYERANO.

En lo que al reagrupamiento del producto **33** se refiere, los resultados obtenidos difieren con respecto a los obtenidos en el reagrupamiento del *ent*-14 $\beta$ -acetoxiderivado (**G-Granados, 1987**). Al igual que en el caso del reagrupamiento del producto **31**, podemos considerar la inicial apertura del anillo oxiránico por C-16, para dar lugar a un sistema *ent*-kauránico en el que existe un carbocatión sobre C-16 que puede ser estabilizado por el grupo benzoiloxilo (vía **a**). La posterior eliminación de un protón de C-17 originaría el *ent*-kaur-16-eno, existiendo disposiciones *ent*- $\alpha$  para el grupo hidroxilo de C-14 y *ent*- $\beta$  para el grupo benzoiloxilo sobre C-15 en el producto **75** (vía **b**).

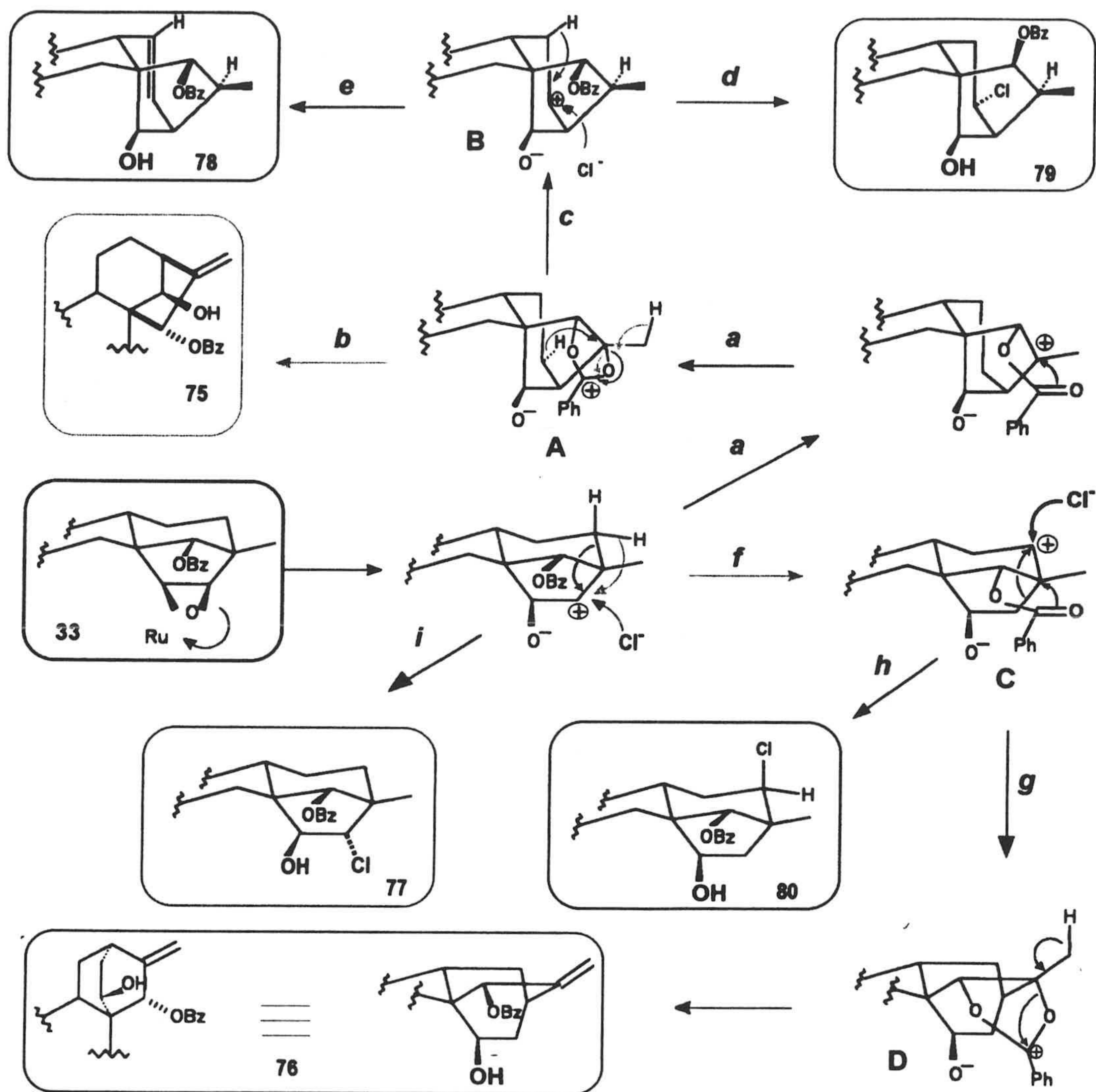
El intermedio **A** obtenido según la vía **a**, puede evolucionar también por migración de hidruro desde C-12 hacia C-16 para dar un intermedio en el que existe un carbocatión en C-12 (vía **c**), la migración de hidruro desde C-12 originaría una disposición *ent*- $\alpha$  del grupo metilo sobre C-16 (**B**). El ataque de un ion cloruro al intermedio **B** daría lugar al producto **79** (vía **d**), mientras que la pérdida de un protón de C-11 en **B** originaría el producto **78**, en el que se ha formado un doble enlace endocíclico entre C-11 y C-12 (vía **e**). La formación del producto **78** a partir del producto **33** nos está indicando que el grupo benzoiloxilo no participa en la posible estabilización del carbocatión en C-12 en el intermedio **B**, estabilización que si podría ocurrir en el caso de que el grupo benzoiloxilo tuviese una disposición *ent*- $\alpha$ . Dado que el rendimiento en la obtención del producto **78** es solo algo menor que en la obtención del producto **73**, podemos concluir diciendo que la estabilización por el grupo benzoiloxilo quizás no sea el proceso dominante, sino que el doble entre C-11 y C-12 se origina por pérdida del protón de C-11



independientemente de la configuración del grupo benzoiloxilo sobre C-14. No obstante, el grupo benzoiloxilo si puede jugar un papel importante en la estabilización del carbocatión sobre C-16 en el sistema *ent*-kauránico según la vía a descrita anteriormente.

Mediante la vía f podríamos explicar la formación del producto **76** a partir del carbocatión existente en C-16 por apertura del epóxido. La migración de hidruro de C-12 a C-16 originaría un carbocatión en C-12 (**C**). El intermedio **C** puede evolucionar según la vía g con migración del enlace C13-C16 hacia C12-C16, pudiendo estar asistida por el grupo benzoiloxilo mediante la formación de un catión 1,3-dioxolan-2-ilio (**D**). la pérdida de un protón de C-17 conduciría al sistema *ent*-atis-16-énico con grupos hidroxilo y benzoiloxilo en disposición *ent*-14  $\alpha$  y *ent*-15 $\beta$ , respectivamente (producto **76**).

El mecanismo anterior propuesto para la formación del producto **76** puede estar apoyado por el hecho de que en el reagrupamiento del producto **33** también se aísla el producto **80**, cuya formación fácilmente se postula a partir del intermedio **C**, por ataque de un ion cloruro al carbocatión en C-12 (vía h). Por último, la formación del producto **77** a partir del producto **33** (vía i) se explica fácilmente a partir de una apertura inicial del epóxido por C-16 y ataque dorsal de un ion cloruro sobre este carbono, obteniéndose el producto en el que grupo hidroxilo sobre C-15 presenta una disposición *trans* con respecto al cloro sobre C-16.



**Figura II.35.** Mecanismo postulado para el reagrupamiento del epoxibeyerano con grupo benzoiloxilo en disposición *ent*-14 $\beta$ .



Como resultado de estas experiencias, podemos decir que la utilización de *ent*-14 $\alpha$ -benzoiloxiderivado no produce, en general, una mejora apreciable con respecto a los *ent*-14 $\alpha$ -acetoxiderivados puesto que en ambos casos se obtienen productos con estructuras similares, con rendimientos análogos y a un mayor tiempo de reacción. En el caso del *ent*-14 $\beta$ -benzoiloxiderivado sí se produce una cierta variación, obteniéndose además de los sistemas *ent*-kaur-16-énicos y *ent*-kaur-11-énicos que también se obtenían con el *ent*-14 $\beta$ -acetoxiderivado, un derivado *ent*-atis-16-énico, producto que no se obtenía en el citado reagrupamiento (al menos en cantidad apreciada) y cuya obtención puede resultar interesante ya que este producto puede ser utilizado como precursor de *ent*-14-oxo-atis-16-enos, productos que poseen interesantes propiedades biológicas y que se han aislado de diversas plantas tropicales (Gustafson, 1991). También se han aislado una serie de productos en los que la incorporación a la molécula de un átomo de cloro nos ha permitido aclarar el posible mecanismo de formación de los productos, atrapándose así los posibles intermedios producidos en dichos reagrupamientos. El disolvente utilizado puede participar en la estabilización de los intermedios, desviando así el curso deseado por nosotros hacia la formación de cloroderivados, no obstante dicha participación nos ha ayudado a determinar los mecanismos de formación de los productos reagrupados.

## II.11. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO DE 14-MESILOXI BEYERENOS Y 14-MESILOXIBEYERANOS.

### II.11.1. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-7 $\alpha$ ,18-DI-ACETOXI-14 $\beta$ -MESILOXIBEYER-15-ENO.

Este producto **37** con grupo mesiloxi en posición *ent*-14 $\beta$  fue tratado con hidruro de aluminio y litio en un medio de tetrahidrofurano, con intención de desmesilar esta posición y eliminar de esta manera la posición 14 del beyereno. Intentábamos de esta forma, obtener productos que solo tuviesen funciones oxigenadas en las posiciones 7 y 18 del esqueleto, los cuales serían posteriormente reagrupados via epóxido 15/16. De esta reacción no se obtuvo, sin embargo, el producto desmesilado en C-14, sino que aparecieron los productos **82** (48%) y **83** (35%).

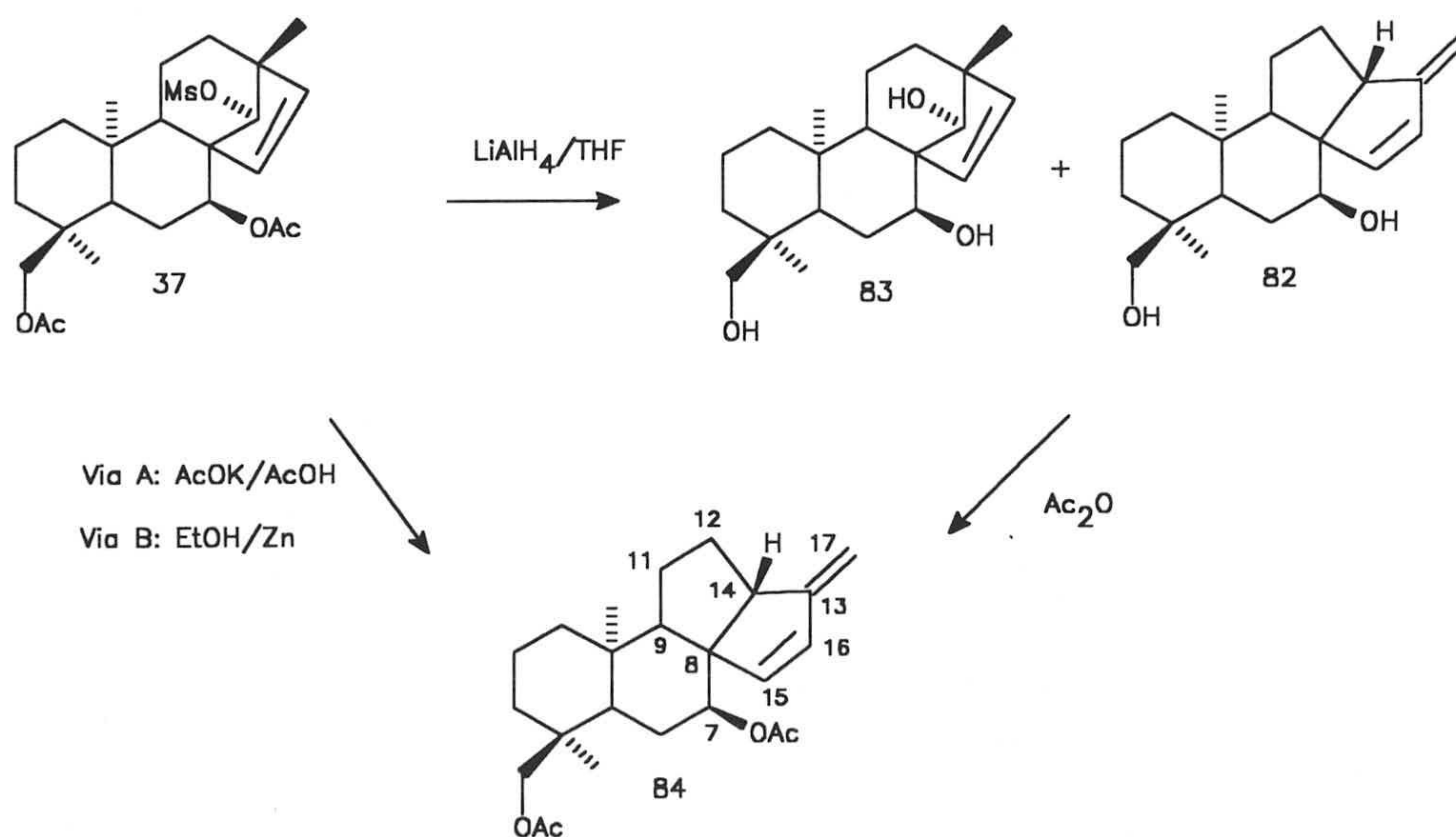


Figura II.36. Reacción de reagrupamiento de 14 $\alpha$ -mesiloxibeyerano.



El producto **83** presenta características espectroscópicas en IR y EM que indican que se trata de un beyereno trihidroxilado, que se originaría por simple liberación de los grupos acetato y mesilato de C-7 y C-14 respectivamente en el medio reductor en que se está trabajando. Este producto presenta en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN las señales correspondientes al doble enlace 15/16 a  $\delta$  5.49 y 5.47 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=6.6\text{Hz}$ ); a  $\delta$  4.02 se sitúa un doblete estrecho atribuible al protón ecuatorial situado sobre C-7 (1H, dd,  $J_1=J_2=3.0\text{Hz}$ ); a  $\delta$  3.30 se localiza un singlete ancho debido al protón geminal al hidroxilo de C-14 con disposición *ent-14 $\alpha$* ; por último a  $\delta$  3.50 y 2.92 están las señales de los protones del metileno de C-18 (1H cada uno, d,  $J=11.4\text{Hz}$ ).

El otro producto aislado de este reagrupamiento **82**, demuestra en su espectro de masas un pico  $M+1$  a 303, compatible con la fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ . Por otra parte la espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN indica que se trata de un producto que ya no tiene esqueleto de beyereno, puesto que solo aparecen dos señales singletes de los metilos de C-19 y C-20 y que debe poseer dos dobles enlaces. Las señales del primero de estos dobles enlaces aparece como un sistema AB situado a  $\delta$  6.14 y  $\delta$  6.04 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ ); el otro doble enlace parece que implica al metilo de C-17 y se tratará por tanto de un doble enlace exocíclico cuyas señales se sitúan a  $\delta$  4.79 y 4.75 (1H cada uno, s); permanecen inalterados los grupos hidroxilo de las posiciones 7 y 18 del esqueleto que están situados a  $\delta$  3.72 (1H, dd,  $J_1=J_2=2.9\text{Hz}$ ) y a  $\delta$  3.49 y 2.96 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=11.3\text{Hz}$ ) respectivamente; por último, a  $\delta$  2.81 hay una señal doblete que integra por un protón y que por desplazamiento debe corresponder a un protón alílico a alguno de los dobles enlaces. Dado que en este intento de desmesilación ha aparecido un producto (**82**) con esqueleto reagrupado, intentamos controlar dicho reagrupamiento mediante reacciones de solvolisis sobre el producto de partida **37**.



Se llevaron a cabo reacciones de acetolisis y de etanolisis, que en condiciones similares conduce a un único producto (**84**) con rendimiento muy elevado (90-95%). Este producto de reagrupamiento, presenta unas características espectrocópicas muy similares a las del producto **82**, obtenido anteriormente en la reacción de reducción del producto de partida **37** con hidruro de aluminio y litio. Las diferencias entre ambos estriban fundamentalmente, en que en este segundo caso, los grupos oxigenados de C-7 y C-18 parecen no estar libres sino en forma de acetato. Esta suposición se comprueba experimentalmente ya que al acetilar el producto **82** se obtiene como único producto el **84**.

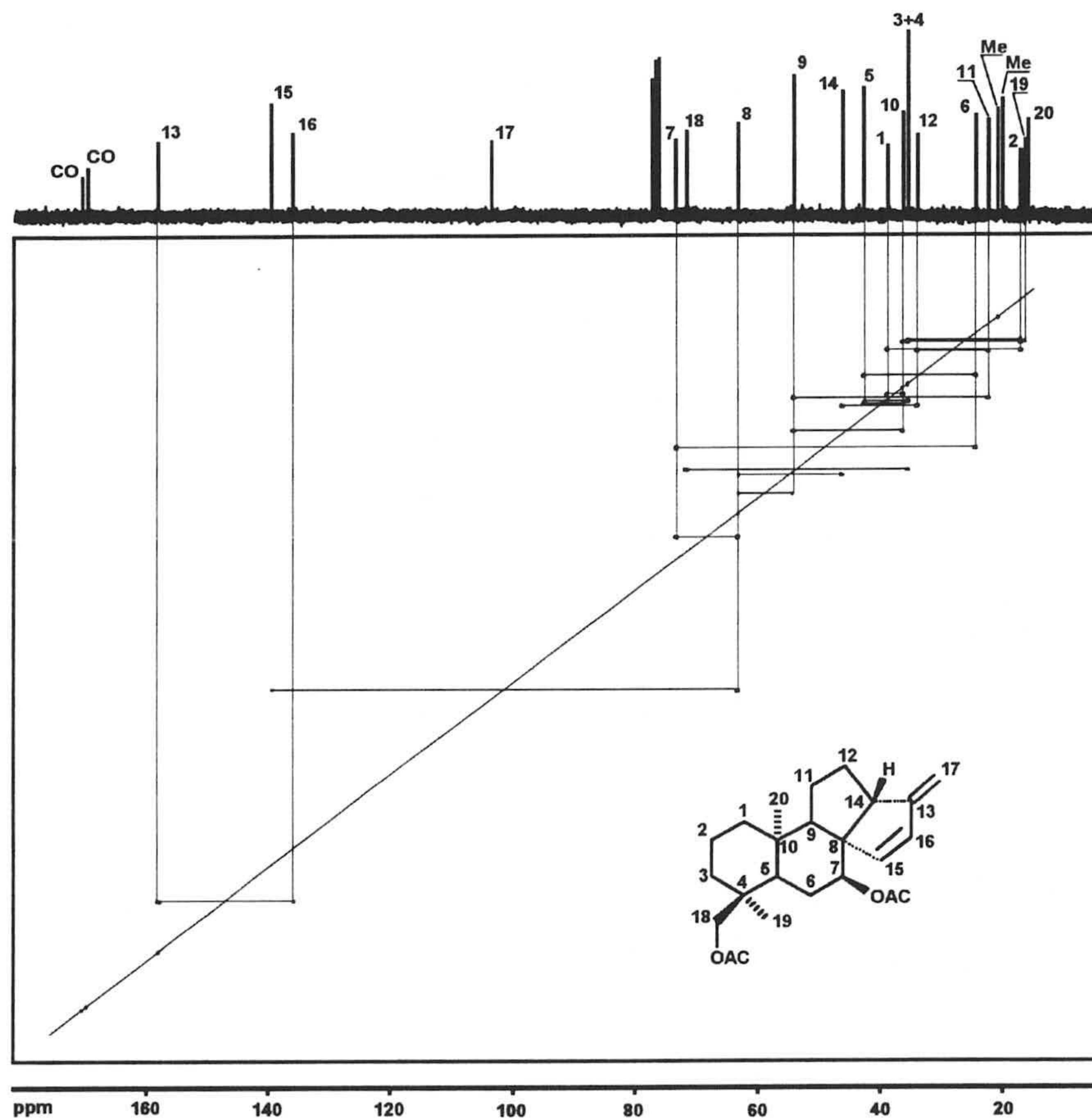
En la espectroscopía de IR se observan las bandas de los grupos acetoxilo y en EM se puede observar un pico (M+1) a 387, compatible con la fórmula molecular  $C_{24}H_{34}O_4$ . La espectroscopía de  $^1H$ -RMN indica, igual que en el caso del producto **82**, que en este producto **84** existen dos dobles enlaces, uno exocíclico a  $\delta$  4.80 y 4.71 (1H cada uno, s) y endocíclico a  $\delta$  6.18 y 6.00 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ ); a  $\delta$  4.80 existe un singlete ancho que se puede asignar al protón ecuatorial de C-7 geminal a un acetoxilo en esta posición y a  $\delta$  3.71 y 3.65 los dos protones del metileno de C-18 cuyo grupo hidroxilo también se encuentra acetilado (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=11.1\text{Hz}$ ); en este caso el protón alílico aparece como doblete ancho a  $\delta$  2.60 (1H,  $J=10.8\text{Hz}$ ); y a  $\delta$  2.07 y 2.03 están situados los singletes de los metilos de los dos grupos acetato. Sobre este producto de reagrupamiento realizamos variadas experiencias mono y bidimensionales para poder establecer su estructura. La espectroscopía de  $^{13}C$ -RMN, indica la presencia de cuatro carbonos etilénicos, dos de ellos metinos ( $\delta$  140.1 y 136.4) que en principio podemos asignar a los carbonos C-15 y C-16 del esqueleto original de beyerano. El tercero de estos carbonos, que soportan doble enlace, corresponden a un metileno exocíclico ( $\delta$  104.0) que podemos pensar se encuentra situado sobre el metilo de C-17 que no aparece como tal en el espectro de  $^1H$ -RMN y por último, un cuarto carbono etilénico esta vez



cuaternario ( $\delta$  158.4) que debe estar unido al carbono 17 y formar de esta manera el doble enlace exocíclico.

La correlación C/H de este producto indica que las señales de C-15 y C-16 en  $^{13}\text{C}$ -RMN se encuentran correlacionadas con el sistema AB, situado a  $\delta$  6.18 y 6.00; además el metileno de C-17 ( $\delta$  104.0) se correlaciona con las señales que aparecen en el espectro de protones a  $\delta$  4.80 y 4.71. En esta correlación C/H se localiza además, el metilo de C-18 (cuyo carbono aparece a  $\delta$  72.3) y cuyos protones están situados a  $\delta$  4.28 y 3.65 como sistema AB. Por último, la señal que en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se situaba a  $\delta$  2.60 se correlaciona con el carbono metínico situado a  $\delta$  46.7 y que parece tratarse de un carbono angular, que tiene un protón alílico a un doble enlace. El espectro COSY de este producto, pone de manifiesto los acoplamientos vecinales o alílicos supuestos; como más indicativo se observa el acoplamiento entre el protón del metileno exocíclico de C-17 que demuestra estar acoplado alílicamente con la señal a  $\delta$  2.60. El protón geminal al acetoxilo de C-7 que se situaba a  $\delta$  4.80 presenta acoplamiento con un protón situado en torno a  $\delta$  1.75 que debe tratarse de uno de los protones de C-6. Las experiencias de NOESY realizadas sobre este producto indican una proximidad espacial entre el metilo de C-20 del esqueleto y la parte más apantallada del sistema AB, que debe de tratarse por tanto el protón de C-15. Este nuevo protón de C-15 demuestra estar cercano espacialmente a otro protón situado a  $\delta$  1.60, que en principio puede tratarse de un protón de la posición 6 con disposición *ent*- $\beta$ . La otra parte del sistema AB (un protón de C-16) debe estar situado próximo a uno de los protones del metileno de C-17, aquel que tiene disposición *ent*- $\beta$ . Por el contrario, el otro protón del metileno exocíclico, demuestra tener acoplamiento a larga distancia con la señal del protón angular alílico al doble enlace exocíclico, que se situaba a  $\delta$  2.60 ppm y que debe de tratarse, por tanto, del protón *ent*-14 $\alpha$ .

Para asegurar con total certeza la estructura de este producto **84** de reagrupamiento realizamos sobre él una experiencia de INADEQUATE, la cual puso de manifiesto la conectividad existente entre sus carbonos.

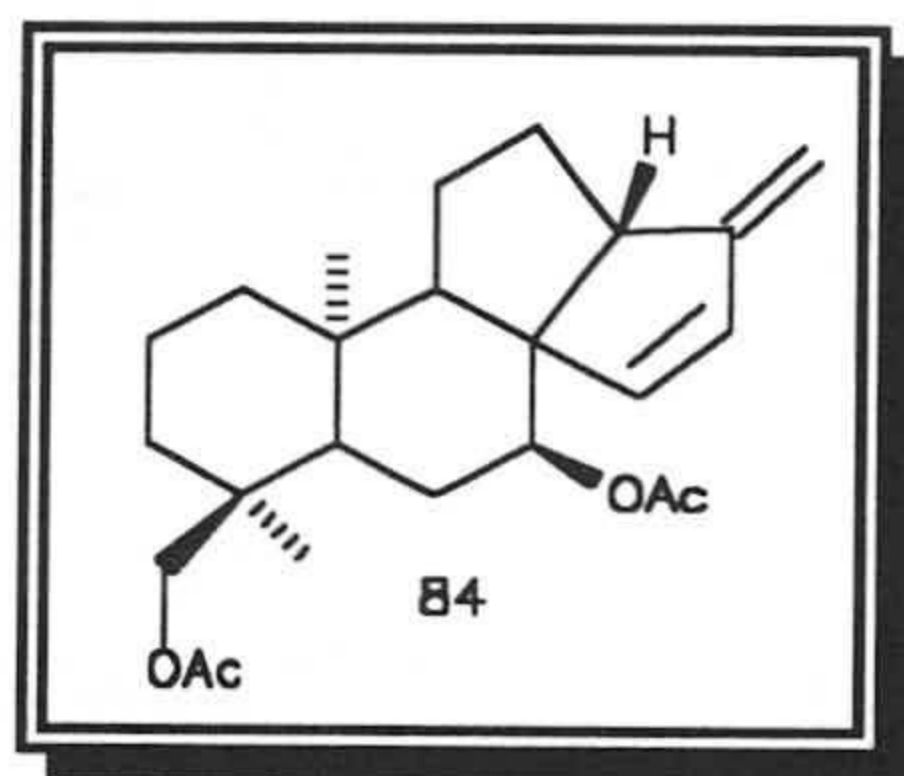


*Figura II.37. INADEQUATE del producto reagrupado **84**, en el que aparecen indicadas las conectividades observadas entre los diferentes carbonos de la molécula.*

Estas conectividades aparecen indicadas en la **Figura II.37** mediante líneas finas y se puede apreciar la falta de alguna de ellas, que indicaría la



conectividad entre carbonos implicados en dobles enlaces, por las condiciones experimentales en que se realizó la experiencia. No obstante esto sólo ocurre entre algún carbono  $sp^2$  muy desapantallado, que no presenta ningún problema para su asignación y por ello la experiencia es totalmente definitiva, concluyéndose que la estructura de este producto de reagrupamiento es *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-12(13 $\rightarrow$ 14)abeobeyer-13(17),15-dieno.

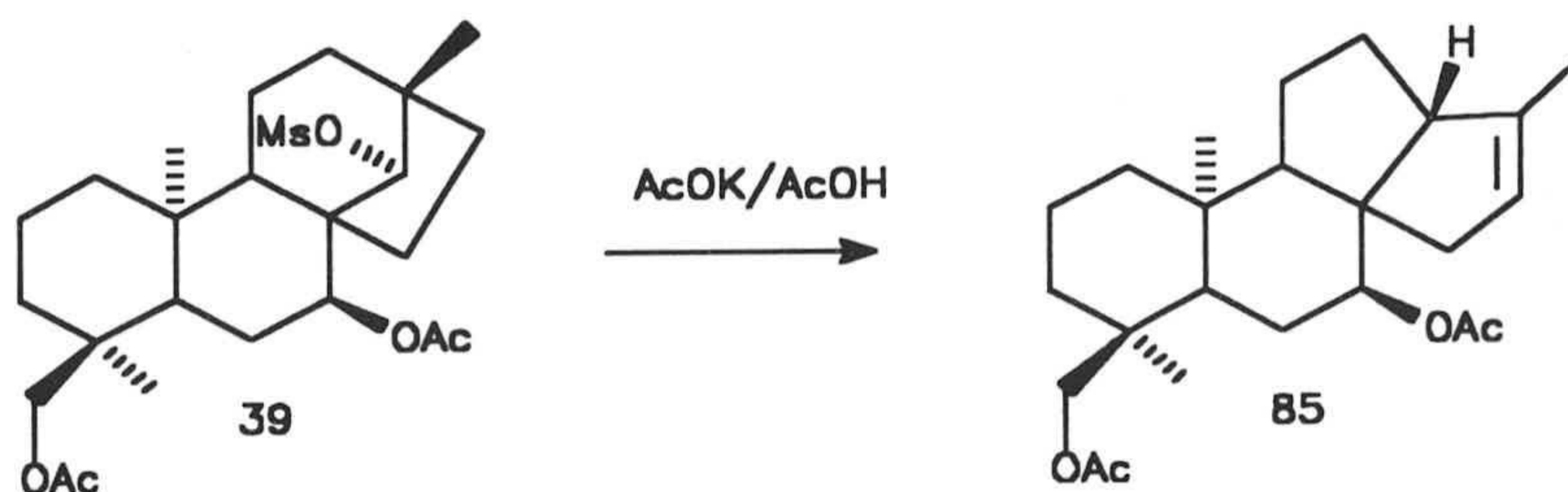


El producto **82**, obtenido por tratamiento con hidruro de aluminio y litio del producto **37**, que se correlaciona con este último **83** mediante acetilación, será, por tanto, el *ent*-7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-12(13 $\rightarrow$ 14)abeobeyer-13(17),15-dieno.

### II.11.2. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-7 $\alpha$ ,18-DIACETOXI-14 $\beta$ -MESILOXIBEYERANO.

Con el fin de poder establecer posteriormente un mecanismo adecuado para el reagrupamiento anteriormente comentado, pensamos en preparar un sustrato que no presentase doble enlace entre C-15 y C-16, de forma que viésemos si este doble enlace influye o no en el tipo de producto obtenido de dicho reagrupamiento.



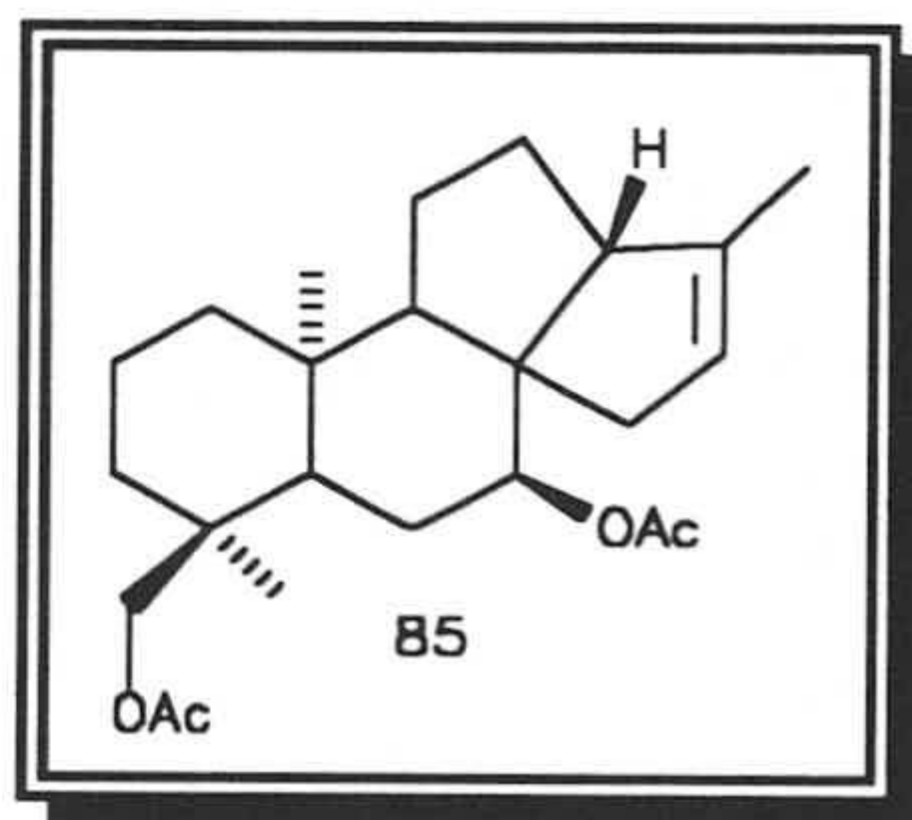


*Figura II.38. Reacción de reagrupamiento de 14 $\alpha$ -mesiloxibeyerano.*

Partimos del 14-mesiloxi derivado beyeránico (**39**) anteriormente obtenido y realizamos sobre él una reacción de acetólisis en las mismas condiciones que para el correspondiente producto beyeránico. De esta reacción se obtiene muy mayoritariamente un único producto (**85**), que en IR presenta bandas de acetato y en EM presenta un pico (M+1) de 389 compatible con una fórmula molecular  $C_{24}H_{36}O_4$ , por estos datos en principio parece tratarse de un producto similar al anteriormente obtenido, pero con un solo doble enlace presente en la molécula. El espectro de  $^1H$ -RMN de este producto, presenta un singlete ancho situado a  $\delta$  5.04 que se puede asignar a un protón etilénico de un doble enlace sobre otro carbono cuaternario; a  $\delta$  4.82 (1H, dd,  $J_1=J_2=2.5$ Hz) y a  $\delta$  3.70 y 3.62 (2H,  $q_{AB}$ ,  $J=11.1$ Hz) se localizan las señales de los protones geminales a los acetatos de las posiciones 7 y 18 respectivamente del esqueleto. Por otra parte, a  $\delta$  2.48 (1H, dd,  $J_1=16.4$ Hz,  $J_2=4.6$ Hz) y a  $\delta$  2.28 (1H, da,  $J=10.4$ Hz) hay dos señales que deben corresponder a sendos protones alílicos a doble enlace. La espectroscopía de  $^{13}C$ -RMN indica la existencia de dos carbonos que soportan doble enlace, uno de ellos cuaternario ( $\delta$  143.0), otro metínico ( $\delta$  143.0) y otro metínico ( $\delta$  122.1). La correlación C/H de este producto, indica que la señal a  $\delta$  5.04 se debe al protón sobre el carbono a  $\delta$  122.1. Además el protón alílico situado a  $\delta$  2.48 se puede correlacionar con un carbono metilénico que se sitúa a  $\delta$  39.6 y el otro protón alílico a  $\delta$  2.18 con un carbono situado a  $\delta$  53.1.

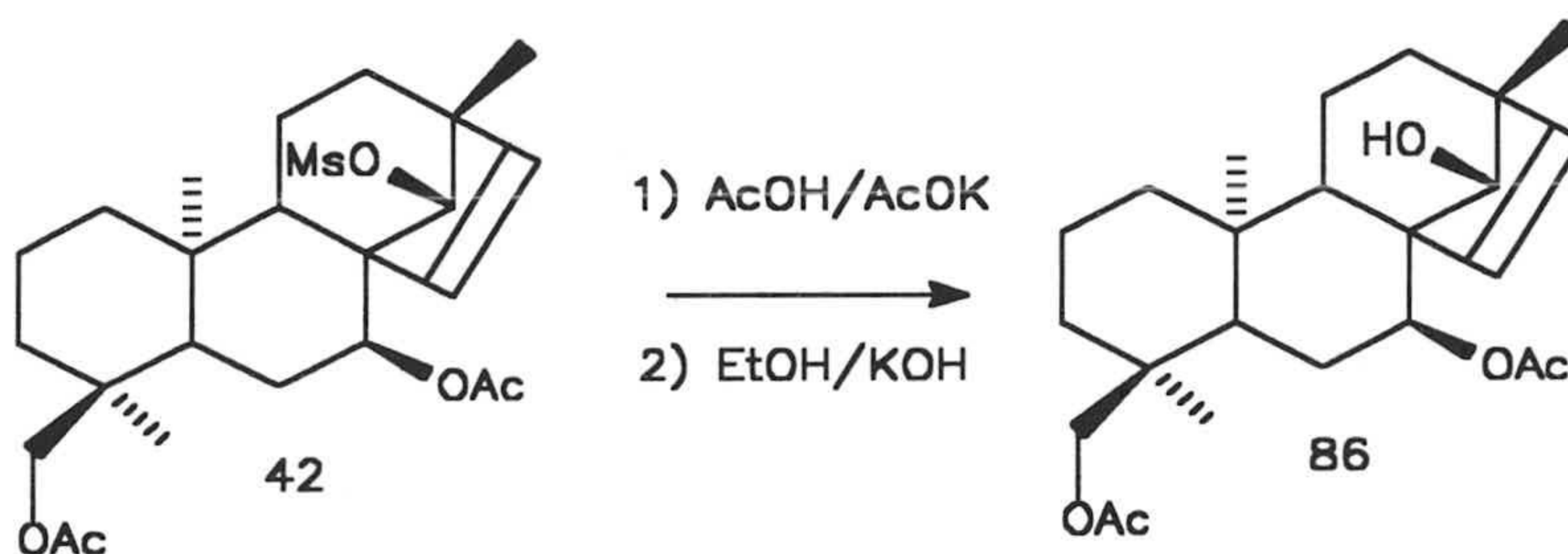


Se ha realizado sobre este mismo producto experiencias de NOESY, tratando de comprobar su disposición espacial; como hecho destacable se observa en primer lugar, la proximidad espacial entre el metilo de C-20 situado aproximadamente a  $\delta$  1.82 con la señal a  $\delta$  2.48 y que por tanto debe tratarse de un protón alílico en posición 15. El mencionado doble enlace partirá del carbono 16 del esqueleto y debe tener el metilo de C-17 en posición alílica puesto que en el  $^1\text{H}$ -RMN se observa un singlete que integra por tres protones situado a  $\delta$  1.60. De acuerdo con lo observado en el reagrupamiento del correspondiente producto beyerénico y mediante un reagrupamiento similar donde el enlace 12/13 pase a formar enlace 12/16 se podría obtener este producto **85** cuya estructura sería la de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-12(13 $\rightarrow$ 14)*abeobeyer*-13(16)-eno.



### II.11.3. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-7 $\alpha$ ,18-DIACETOXI-14 $\alpha$ -MESILOXIBEYER-15-ENO.

De forma similar, tratamos de comprobar si la disposición del grupo mesiloxi en C-14, influiría o no en el proceso de reagrupamiento. Partimos del *ent*-14 $\alpha$ -mesiloxi derivado **42**, que fue sometido a sendos procesos de acetólisis y etanolisis; como resultado de estas reacciones se obtuvo como único producto muy mayoritario, el correspondiente triol que se caracteriza sin dificultad mediante sus datos espectroscópicos.



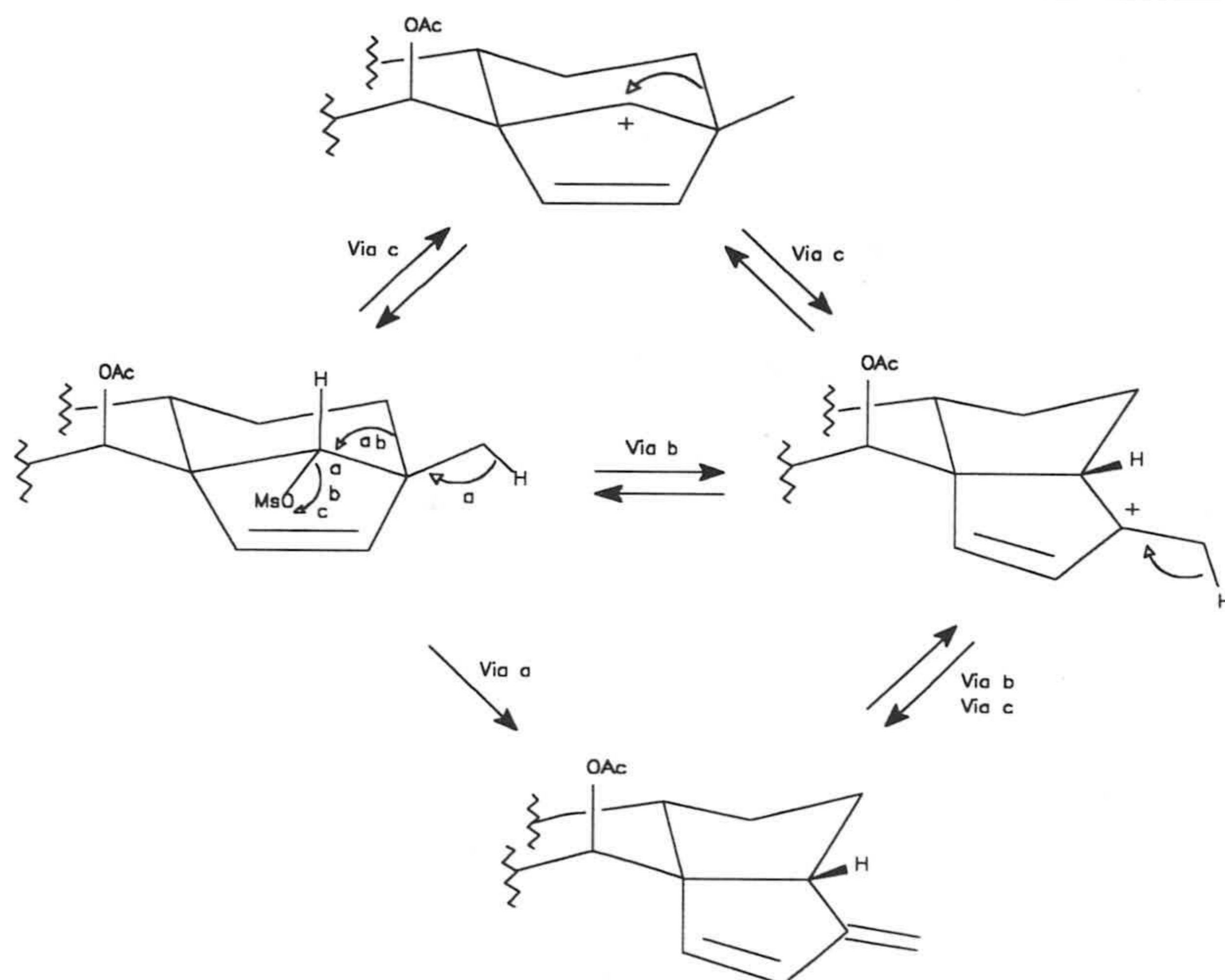
*Figura II.39. Intento de reagrupamiento realizado sobre el 14 $\beta$ -mesiloxibeyereno.*

Las principales diferencias espectroscópicas observadas en  $^1\text{H-RMN}$  estriban en el apantallamiento de los protones geminales a las funciones oxigenadas de C-7, C-14 y C-18, que en este caso se encuentran como hidroxilos libres, con lo cual se concluye en que el producto obtenido es el *ent*-7 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-trihidroxibeyer-15-eno.



## II.11.4. DISCUSIÓN DEL MECANISMO PROPUESTO PARA EL REAGRUPAMIENTO DE 14 $\beta$ -MESILOXIBEYERENOS Y 14 $\beta$ -MESILOXIBEYERANOS.

Para justificar la aparición del primer producto de reagrupamiento (84), obtenido por solvolisis del ent-14 $\beta$ -mesiloxibeyereno (37). Se propone en el mecanismo dado en la **Figura II.40**.

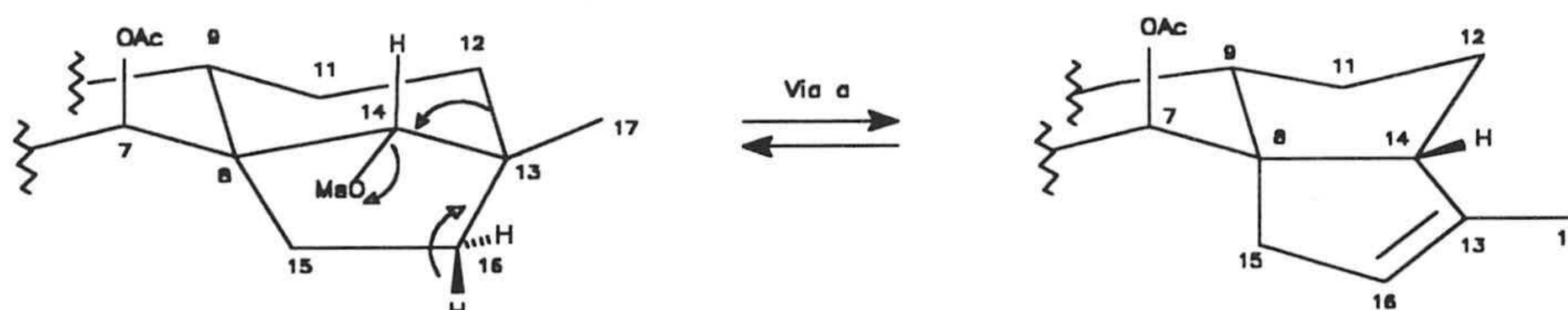


**Figura II.40.** Posibles rutas mecanísticas postuladas para el reagrupamiento del ent-14 $\beta$ -mesiloxibeyereno 37 que van desde la vía a donde el mecanismo se postula totalmente concertado, pasando por una vía b semiconcertada, para finalizar con una posible c donde el mecanismo se postula en tres pasos.

En él se indican 3 vías: a, b y c diferentes según cual sea la concertación del mecanismo, pero en todo caso ocurre una migración del enlace

12/14. Si el proceso fuese totalmente concertado, dada la disposición transperiplanar del grupo mesilato con el enlace 12/13 se seguiría la vía a. Un proceso semiconcertado podría ocurrir a través de la vía b en la cual participa un carbocatión alílico. Por último si no hay concertación alguna se seguiría la vía c. El hecho de que sea un solo producto de reagrupamiento el obtenido, con una determinada configuración en C-14, elimina la vía c, la cual supone la formación de un carbocatión en esta posición. Para poder distinguir entre las vías a y b se preparó el correspondiente mesiloxibeyerano, que fue reagrupado obteniéndose un producto similar **85**, con paso del enlace 12/13 a formar enlace 12/14 y pérdida de un protón de C-16.

El resultado de este último reagrupamiento, parece indicar que dichos reagrupamientos no dependen de la formación de un carbocatión alílico. Eliminándose por tanto la vía b.



*Figura II.41. Mecanismo postulado para el reagrupamiento del ent-14 $\beta$ -mesiloxibeyerano, donde se demuestra la no influencia del doble enlace 15/16 en el proceso de reagrupamiento.*

La vía a que supone una total concertación, es la que se propone para este mecanismo y supone como ya se ha comentado pérdida del grupo saliente de C-14, paso del enlace transperiplanar 12/13 a formar enlace 12/14 y por último pérdida de un protón de C-17 formándose de esta manera el dieno **84**. Para confirmar esta supuesta concertación, tratamos de comprobar la influencia de la



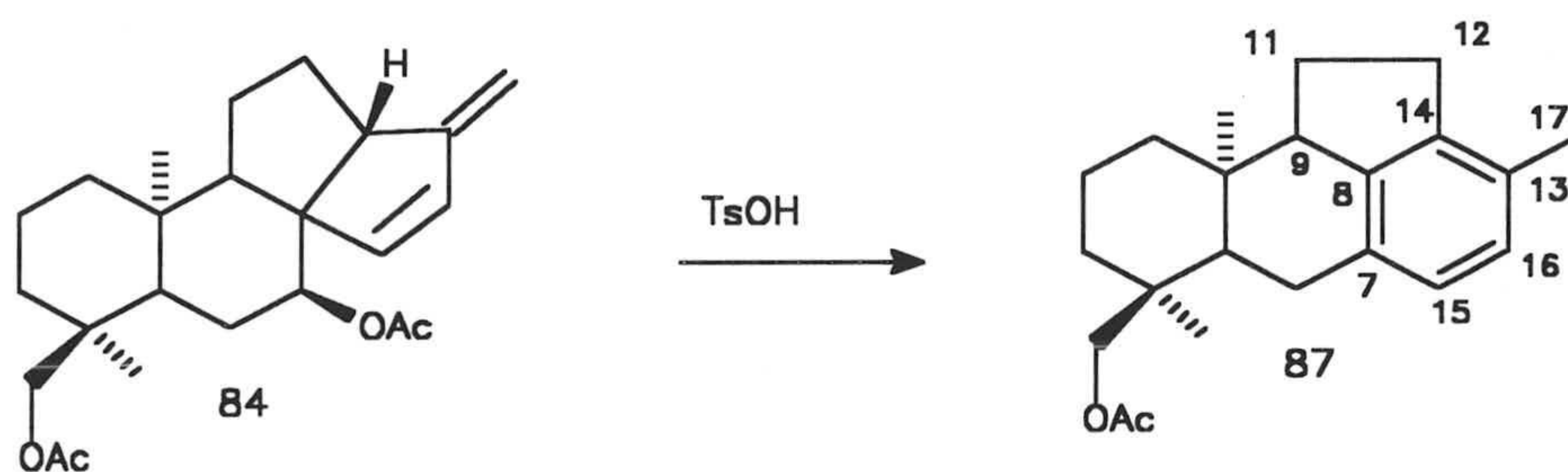
configuración del grupo saliente en C-14. Para ello preparamos el correspondiente mesiloxi derivado con disposición *ent-α* del grupo saliente (42), de cuyo reagrupamiento no se obtiene nada del producto con esqueleto reagrupado ya que en este caso no existe disposición transperiplanar del grupo saliente con el enlace 12/13.

Por otra parte, se realizaron cálculos de mecánica molecular, así se comprueba para el producto 84, que cuando el hidrógeno de C-14 presenta configuración  $\beta$ , posee una energía de 55.28 kcal/mol y unas constantes de acoplamiento teóricas de 9.04 Hz y 1.39 Hz que están muy próximas a los valores experimentales ( $J=10.79\text{Hz}$ , *sa*), la otra configuración posible para C-14 no es posible y su energía es superior (133.8 kcal/mol). Otro dato que apoya la concertación, es el alto rendimiento con que se obtiene este producto de reagrupamiento (95%).

De igual manera en el producto 85 obtenido del mesiloxibeyerano 39 se realizaron cálculos teóricos para los dos posibles productos con doble enlace endocíclico ( $E=47.18\text{ kcal/mol}$ ) y exocíclico ( $E=50.97\text{ kcal/mol}$ ).

## II.11.5 REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-7 $\alpha$ ,18-DI-ACETOXI-12(13 $\rightarrow$ 14),*abeo*BEYER-13,15-DIENO.

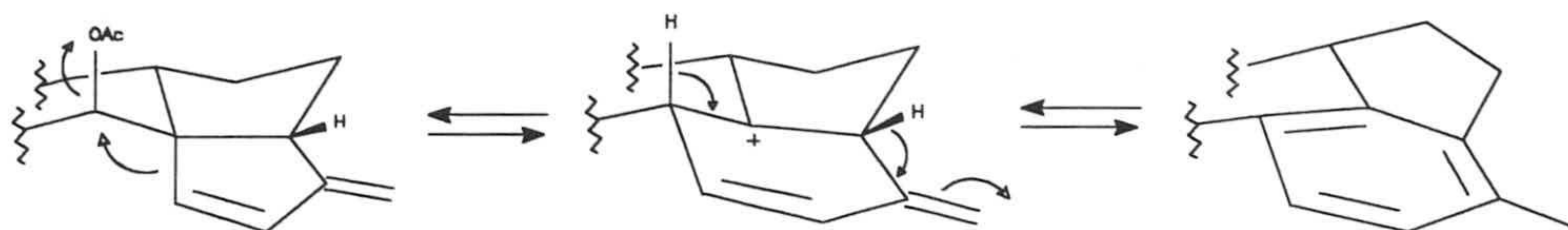
El producto de reagrupamiento **84** anteriormente obtenido, fue tratado a continuación en medio ácido (como se indica en la parte experimental de la presente Memoria), obteniéndose un producto aromático **87**, formado con participación del grupo acetoxi de C-7.



*Figura II.42. reacción de reagrupamiento del abeocompuesto 84 donde nuevamente se consigue la transformación del esqueleto original, esta vez produciéndose la aromatización del anillo D del beyereno.*

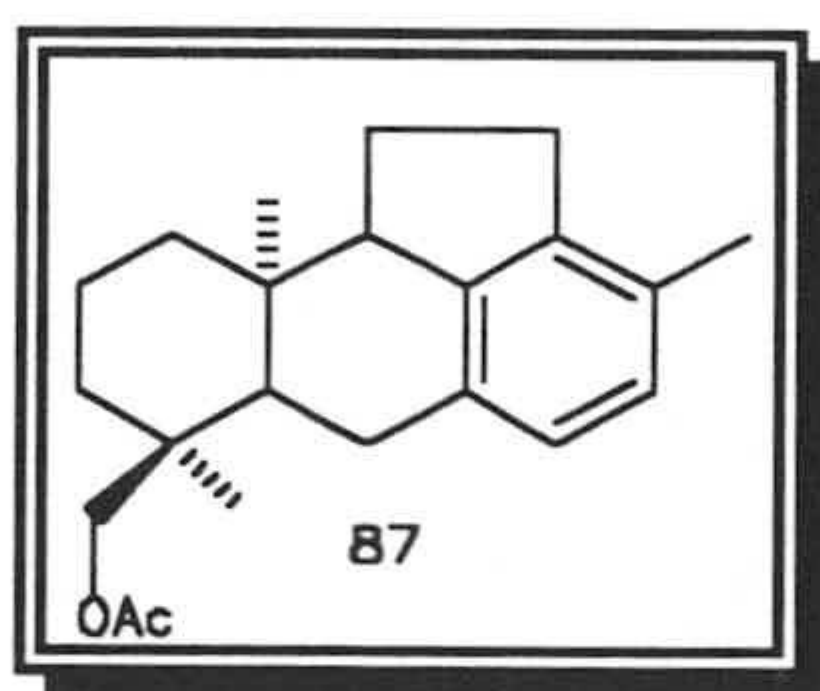
Como se puede apreciar en este esquema, el mecanismo propuesto conlleva la salida del grupo acetato de C-7, a la vez que el enlace 8/15 pasa a formar enlace 7/15. De esta manera se localiza un carbocatión en C-8 y tras pérdida de los protones de C-7 y C-14 se logra la aromatización de este nuevo ciclo.





**Figura II.43.** Para el reagrupamiento del producto 83, postulamos un mecanismo en el en el cual el grupo acetoxilo situado en el carbono 7 actúa como grupo saliente produciéndose posteriormente la aromatización del anillo D del esqueleto beyeránico.

Este producto **87** obtenido de este reagrupamiento, presenta características espectroscópicas que concuerdan con la estructura de *ent*-18-acetoxi-12(13) $\rightarrow$ 14,15(8) $\rightarrow$ 7-diabeobeyer-7,13,15-trieno. En  $^1\text{H}$ -RMN los protones de C-15 y C-16 se localizan a  $\delta$  6.90 y 6.84 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ ); a  $\delta$  3.93 y 3.74 están los dos protones del metileno de C-18 (2H,  $Q_{AB}$ ,  $J=11.0$ ) y a  $\delta$  2.23 se sitúa un singlete que integra por tres protones y que debe corresponder al metilo doblemente alílico de C-17. La espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN concuerda perfectamente con la estructura propuesta para este producto de doble reagrupamiento obtenido **87**.



### ***III.-PARTE EXPERIMENTAL***





### **III. PARTE EXPERIMENTAL.**

#### **III.1. TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS.**

Los puntos de fusión microscópicos han sido determinados en un aparato tipo KOFLER, de la casa REICHERT y no están corregidos. Las rotaciones específicas,  $[\alpha]_D$ , se midieron a temperatura de laboratorio en un polarímetro automático PERKIN-ELMER 141, en célula de 1 ó 0.5 dm de longitud en  $\text{CHCl}_3$ . Los espectros de infrarrojo se han realizado entre cristales de NaCl o en pastilla de KBr, en un espectrómetro PERKIN-ELMER mod. 983 G. Los espectros de masas se han realizado en un sistema CG/EM HEWLETT-PACKARD mod. 5988 A, con ionización electrónica a 70 eV o con ionización química (metano). Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y de  $^{13}\text{C}$  RMN se registraron en un espectrómetro BRUKER AM-300 con cabeza dual, BRUKER AMX-300 ó BRUKER ARX-400 empleando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los desplazamientos químicos son referidos al TMS. Las asignaciones de  $^1\text{H}$ -RMN y de  $^{13}\text{C}$  RMN, se han realizado con la ayuda de experiencias DEPT



diferencia, irradiaciones y las experiencias bidimensionales: COSY, NOESY, correlación C-H, e INADEQUATE.

Las cromatografías en columna se han realizado con sílica gel SDS 60 (menor de 0.06 mm) como adsorbente, trabajando entre 0.5 y 1 atmósfera de presión. En ocasiones se ha empleado gel de sílice conteniendo un 10% de AgNO<sub>3</sub>. En todos los procedimientos cromatográficos se ha utilizado un gradiente de polaridad con mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2-propanol, CHCl<sub>3</sub>/acetona, n-hexano/éter etílico y n-hexano/2-propanol. La cromatografía en capa fina se ha realizado con sílica gel Merck 7747 (en ciertos casos, conteniendo un 10% de AgNO<sub>3</sub>), en capas de 0.25 mm de espesor. La visualización de los productos se realizó con la mezcla usualmente denominada "oleum" (H<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/AcOH, 32/8/160) y calefacción a 120 °C hasta aparición de manchas.

## **III.2. AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE MATERIAS PRIMAS.**

### **III.2.1. AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE MATERIAS PRIMAS EN *SIDERITIS GRANATENSIS*.**

Las partes aéreas de *Sideritis granatensis* (4.5 Kg), una vez secadas al aire y finamente pulverizadas se extraen con n-hexano (4 l) en un Soxhlet. El extracto se concentró hasta 1.5 l y fue extraído repetidamente con metanol acuoso (90 %). La fase hidroalcohólica se concentró hasta la tercera parte de su volumen, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La disolución clorofórmica se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a vacío dando como resultado una masa siruposa formada mayoritariamente por compuestos diterpénicos (35g), que se separan por cromatografía en columna de gel de sílice, trabajando a media presión y



utilizando como eluyentes hexano y mezclas de polaridad creciente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, hexano/eter, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH etc.

Como se indicó en la parte teórica de la presente Memoria, mediante la purificación cromatográfica del bruto diterpénico se logra aislar entre otros el 1-acetiljativatriol. Este es el producto utilizado como materia prima para el trabajo realizado; el 1-acetiljativatriol (1), presenta las siguientes características físicas.

ent-1β-acetoxi-12α,17-dihidroxibeyer-15-eno (1)

Sólido P.F.: 154-157°C.

[α]<sub>D</sub>=20° (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

Las características espectroscópicas de este producto se citan en la parte teórica.

### **III.2.2 AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE MATERIAS PRIMAS EN *SIDERITIS PUSILLA* spp. *FLAVOVIRENS*.**

Operando de manera similar a como se especificó anteriormente con la *Sideritis Granatensis*. se consiguen aislar entre otros, los siguientes productos: (7-acetilpusillatriol) y (tartesol) los cuales son utilizados como materias primas para la realización de posteriores trabajos de reagrupamiento y cuyas características físicas y espectroscópicas se citan en la parte teórica.



### III.3. PROCEDIMIENTOS GENERALES UTILIZADOS.

#### Reacción de cloración.

100 mg del producto a clorar disuelto en 2 mL de piridina seca y 4 mL de tetracloruro de carbono, se tratan con 200 mg de trifenilfosfina, la mezcla se refluye en atmósfera inerte de argón durante 2 h, luego se vierte sobre agua extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , después con una disolución de  $\text{KHSO}_4$  y posteriormente con agua. La solución orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora a vacío.

#### Reacción de reducción con tri-n-butilestaño.

De una forma general se puede establecer, que 100 mg de producto, disuelto en 2 mL de tolueno seco se añaden gota a gota durante 20 minutos, a una solución de 0.4 mL de tri-n-butil-estaño y trazas de azoisobutilonitrilo en 1.5 mL de tolueno seco, con reflujo y bajo atmósfera inerte de argón. Después de refluir 10 h, se elimina el tolueno mediante concentración a vacío y se disuelve en eter etílico. Se añade una disolución saturada acuosa de fluoruro potásico, manteniéndose en agitación durante 15 minutos, el precipitado se separa por filtración a vacío. La fracción etérea se separa de la acuosa, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío.

#### Reacción de epoxidación.

100 mg de producto se disuelven en 10 mL de  $\text{CHCl}_3$ , añadiendo 100 mg de ácido m-cloroperbenzoico, manteniendo la reacción a temperatura ambiente y controlando el tiempo de reacción por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción, se diluye con  $\text{CHCl}_3$ , se lava con una disolución de  $\text{FeSO}_4$ ,



posteriormente con otra solución de  $\text{NaHCO}_3$  y para finalizar con agua. La fase clorofórmica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío.

#### Reacción de acetilación.

100 mg del producto a acetilar, se tratan con 2 mL de anhídrido acético y 4 mL de piridina, a la temperatura especificada en cada caso y controlando el tiempo de reacción. Se vierte sobre agua, extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavando primero con agua y después con una disolución saturada de  $\text{KHSO}_4$  (varias veces) y posteriormente con agua. La solución orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora a vacío.

#### Reacción de hidrogenación catalítica.

100 mg de producto a hidrogenar, se disuelven en 5 mL de EtOH y se añaden 30 mg de Pd al 5% sobre  $\text{BaSO}_4$ . La hidrogenación se lleva a cabo a 5 atm de presión, controlando el tiempo de reacción por cromatografía de capa fina con nitrato de plata. Una vez acabada la reacción, la mezcla se filtra, se lava con EtOH y se concentra a vacío.

#### Oxidación con dicromato de piridinio.

100 mg de producto se disuelven en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bien seco y se añaden 125 mg de dicromato de piridinio. El matraz conteniendo el producto, el disolvente y el reactivo, se mantienen en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando finaliza la reacción (se sigue por capa fina), se precipita el exceso de reactivo con una mezcla de n-hexano/éter etílico (1:1), se filtra, posteriormente se lava con esta misma mezcla y se concentra a vacío.



Reducción con NaBH<sub>4</sub>.

100 mg de producto se disuelven en 10 mL de EtOH y se añaden 50 mg de NaBH<sub>4</sub>, manteniendo la reacción a temperatura ambiente y controlándola por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada, se diluye con HCl diluido, se neutraliza el exceso de ácido con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Esta disolución se seca y se concentra a vacío.

Oxidación con el reactivo de JONES.

El producto a oxidar, se disuelve en la mínima cantidad posible de acetona. En baño de hielo, se va añadiendo poco a poco el reactivo de JONES hasta persistencia del color anaranjado, tras lo cual se añaden unas gotas de metanol, agua y se lava con una disolución de carbonato sódico, posteriormente se lava con agua, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca y se concentra a vacío.

Reducción con NaBD<sub>4</sub>.

Se disuelve el producto cetónico en unos 20 mL de etanol, se le agrega el NaBD<sub>4</sub> en proporción mol a mol, se pone la reacción en agitación magnética a temperatura ambiente y se mantiene durante unos 30 minutos controlándola por cromatografía en capa fina. Al cabo de este tiempo se diluye con agua clorhídrica, agregada gota a gota, para destruir el exceso de NaBD<sub>4</sub>, se neutraliza con bicarbonato sódico, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío.

### Reacción de reagrupamiento con acetilacetato de rutenio.

100 mg del producto a reagrupar, se disuelven en la menor cantidad posible de  $\text{CHCl}_3$ . Se le agregan 10 mg de acetilacetato de rutenio, se mantiene la reacción a  $140^\circ\text{C}$  en tubo cerrado durante el tiempo que se estime necesario según su evolución en los controles cromatográficos realizados, cuando esta se da por finalizada, la mezcla resultante se concentra a vacío.

### Procedimiento de saponificación con potasa alcohólica

El sustrato a saponificar, se disuelve en solución hidrometanólica (70%) de potasa (5%), manteniendo la disolución el tiempo indicado en cada caso y controlando el tiempo de reacción por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción, se diluye con agua y se neutraliza con HCl diluido hasta medio básico débil. Posteriormente se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío.

### Mesilación de alcoholes

Se disuelve el alcohol en 2 mL de Piridina y se le agrega la cantidad equimolar de cloruro de mesilo, se mantiene la reacción en agitación magnética a la temperatura indicada en cada caso. Una vez finalizada la reacción, se diluye con agua, se lava con una disolución de  $\text{NaHSO}_4$ , se seca y se concentra a vacío.

### Reducción con $\text{LiAlH}_4$ .

100 mg del producto se disuelven en 40 mL de THF seco y se le agregan 85 mg de  $\text{LiAlH}_4$ . La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso, controlando por c.c.f. Una vez terminada la reacción se



destruye el exceso de hidruro con éter saturado con agua, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se concentra a vacío.

#### Tratamiento con ácido p-toluensulfónico.

Una muy pequeña cantidad (5 mg) de ácido p-toluensulfónico, se añade a una disolución del producto (50 mg) en tolueno (5mL), la mezcla de reacción se calienta a 140°C durante el tiempo que se estime oportuno en tubo cerrado. Dicha mezcla se enfría a temperatura ambiente y se evapora a vacío.

#### Solvólisis con AcOK/AcOH

100 mg del producto (mesilato), se tratan con 4 mL de una disolución de AcOK/AcOH (0.5 N). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso, una vez finalizada ésta se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub>, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a vacío.

#### Tratamiento con EtOH/Zn

100 mg de zinc en polvo se añaden a una disolución de 100 mg del producto en 10 mL de EtOH. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 12 horas aproximadamente. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se filtra, la disolución se concentra a vacío, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío.

#### Reacción de benzoilación

100 mg del producto se tratan con cloruro de benzoilo/piridina (1/2 mL) durante 12 horas y a temperatura ambiente. Al cabo de ese tiempo se interrumpe la

reacción, vertiéndola sobre agua, extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavando con  $\text{NaHSO}_4$  y seguidamente con agua. La solución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se seca y se concentra a vacío. La mezcla obtenida se separa por cromatografía en columna de gel de sílice impregnada de nitrato de plata.

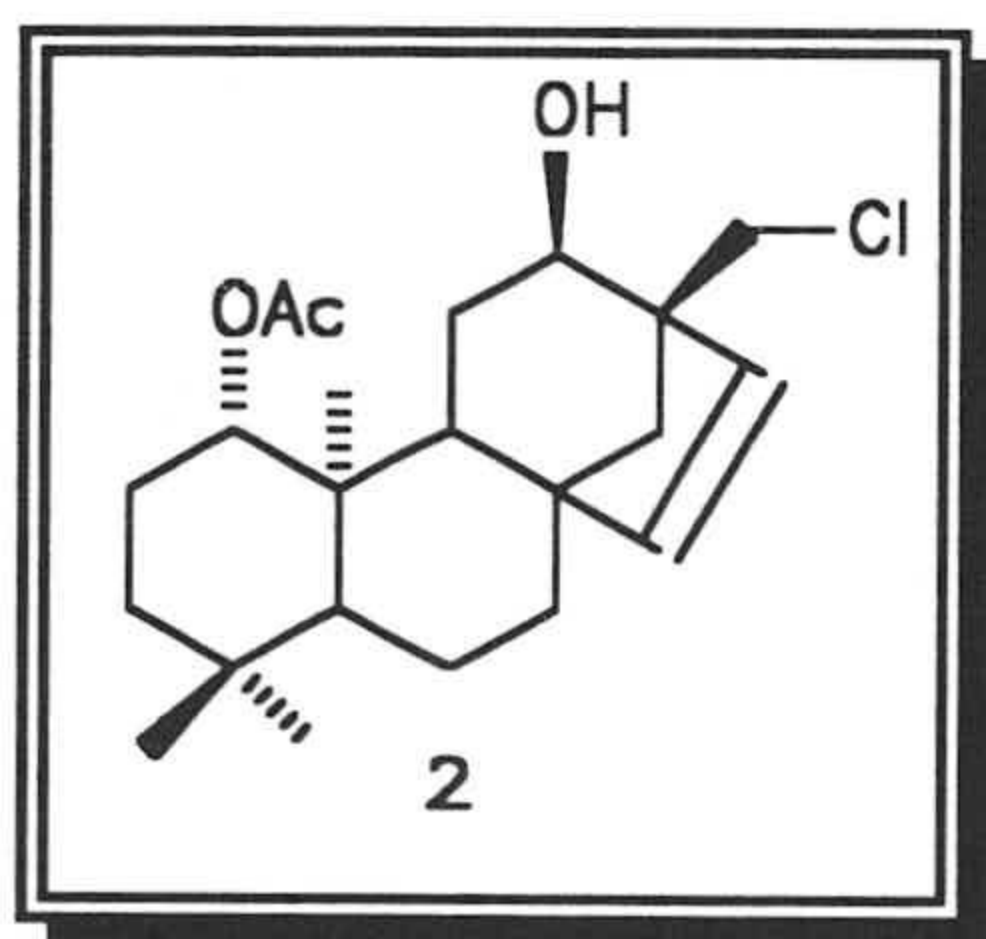


### III.4. FORMACIÓN DE DERIVADOS DE *ent*-BEYERENOS Y *ent*-BEYERANOS 12-FUNCIONALIZADOS.

#### Cloración del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,17-dihidroxibeyer-15-eno.

2.5 gr del producto 1 se disuelven en 20 mL de piridina seca y 10 mL de tetracloruro de carbono; se trata con 5 gr de trifenilfosfina y se refluxe en atmósfera de argón durante 2 horas, seguidamente la mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con una disolución acuosa de KHSO<sub>4</sub>, se seca, concentra y después de cromatografiar la mezcla en columna de sílica gel se pesa, obteniendo 1.2 gr del producto 2 (46%).

#### *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-12 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno (2)



Sólido de P.F.: 168-70 °C

$[\alpha]_D = +8.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3492, 3050, 1710, 1253 cm<sup>-1</sup>

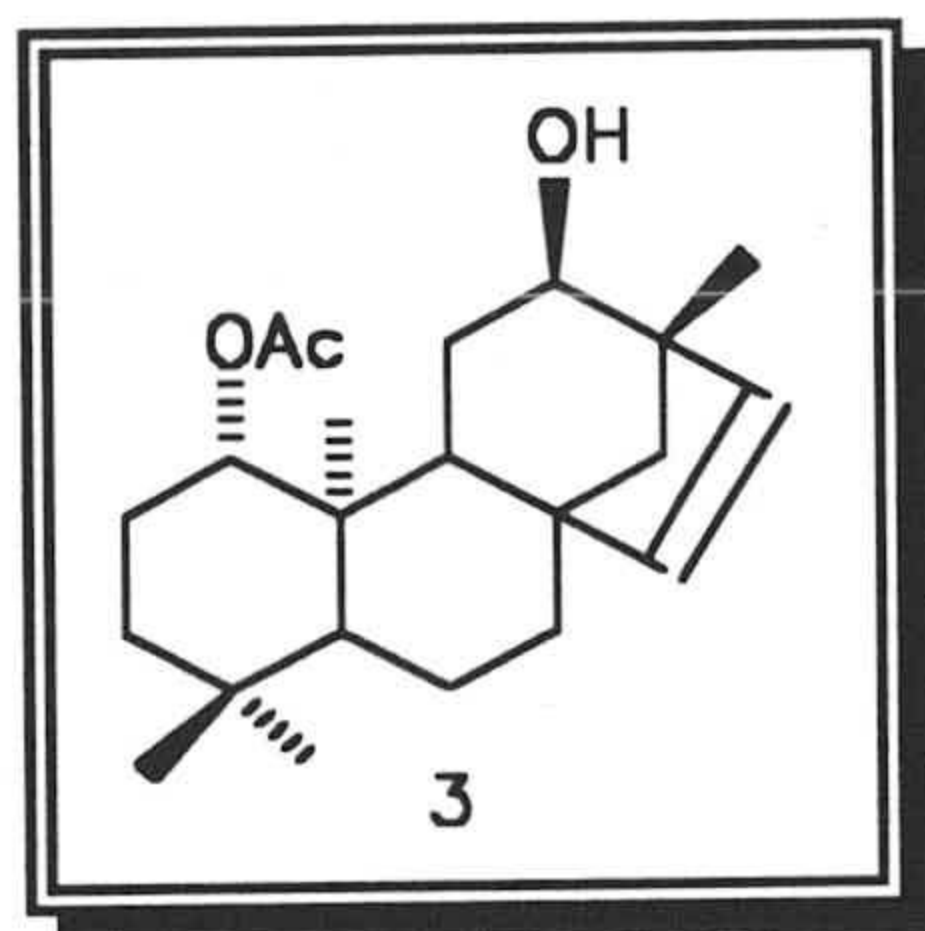
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 5

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 15

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 381 (8), 365 (13), 363 (32), 345 (4), 323 (14), 321 (42), 285(100).

Reducción del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-12 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno.

1.15 gr del producto **2** se disuelven en 24 mL de tolueno seco y se le añade gota a gota a una solución de 4.5 mL de tri-*n*-butilestaño y trazas de azoisobutironitrilo en 15 mL de tolueno seco, se mantiene la mezcla a reflujo y bajo atmósfera inerte de argón durante 10 horas. Se concentra, se disuelve en éter etílico y se añade una disolución de fluoruro potásico, el precipitado se filtra. La fracción etérea se seca y se concentra obteniendo 990 mg del producto **3** (91%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno (**3**)

Sólido de P.F.: 135-37°C

$[\alpha]_D = +48.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3348, 1735, 1245 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 5

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 15

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 347 (2), 329 (46), 269 (98), 243 (30), 287 (100).

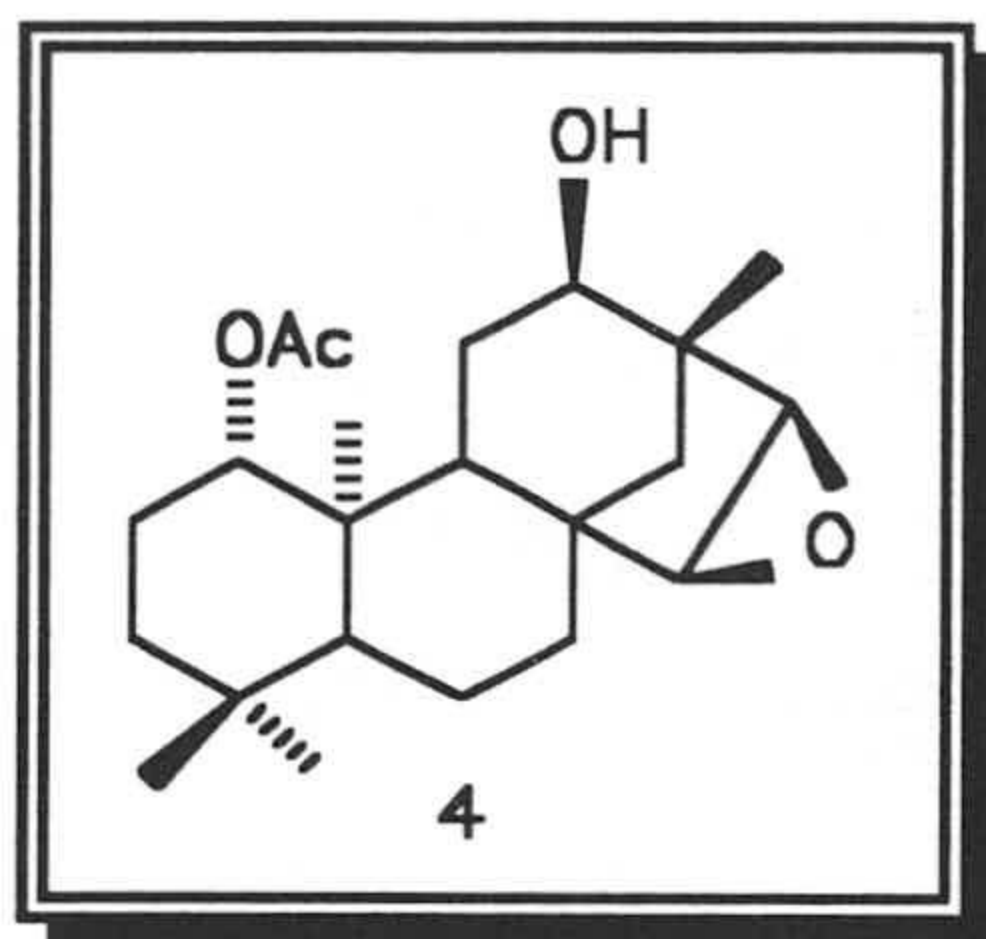
Epoxidación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno.

300 mg del producto **3** se disuelven en CHCl<sub>3</sub>, se añaden 300 mg de AMCPB, la reacción se mantiene 12 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada, se diluye con CHCl<sub>3</sub>, se lava con una disolución de FeSO<sub>4</sub> al 10% y con



NaHCO<sub>3</sub>, la fase clorofórmica se concentra, se seca y se pesa obteniendo 255 mg del producto **4** (81%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano (**4**)



Sirupo

$[\alpha]_D = +5.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3428, 1735, 1246 cm<sup>-1</sup>

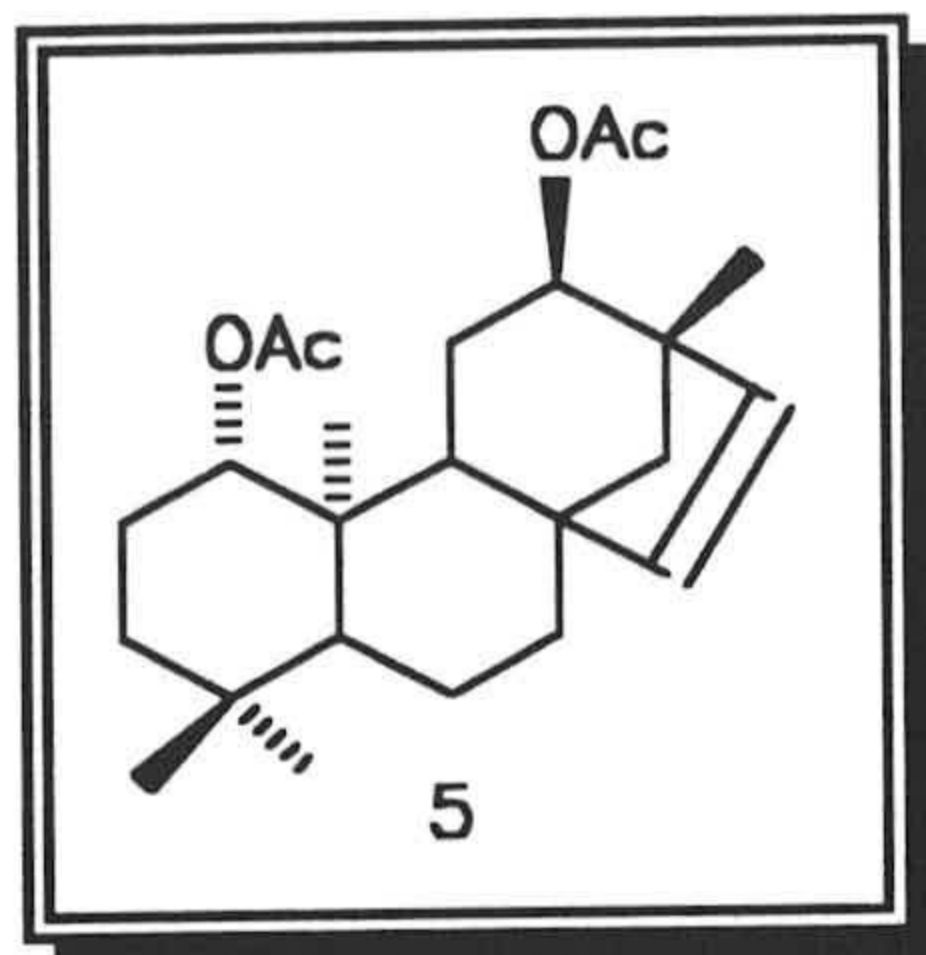
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 5

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 15

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 363 (30), 345 (25), 303 (95), 285 (83), 279 (100).

Acetilación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno.

300 mg del producto **3**, se tratan con 6 mL de anhídrido acético y 12 mL de piridina a t<sup>a</sup> ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua saturada de bisulfato potásico, se seca sobre NaSO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose 275 mg del producto **5** (82%).

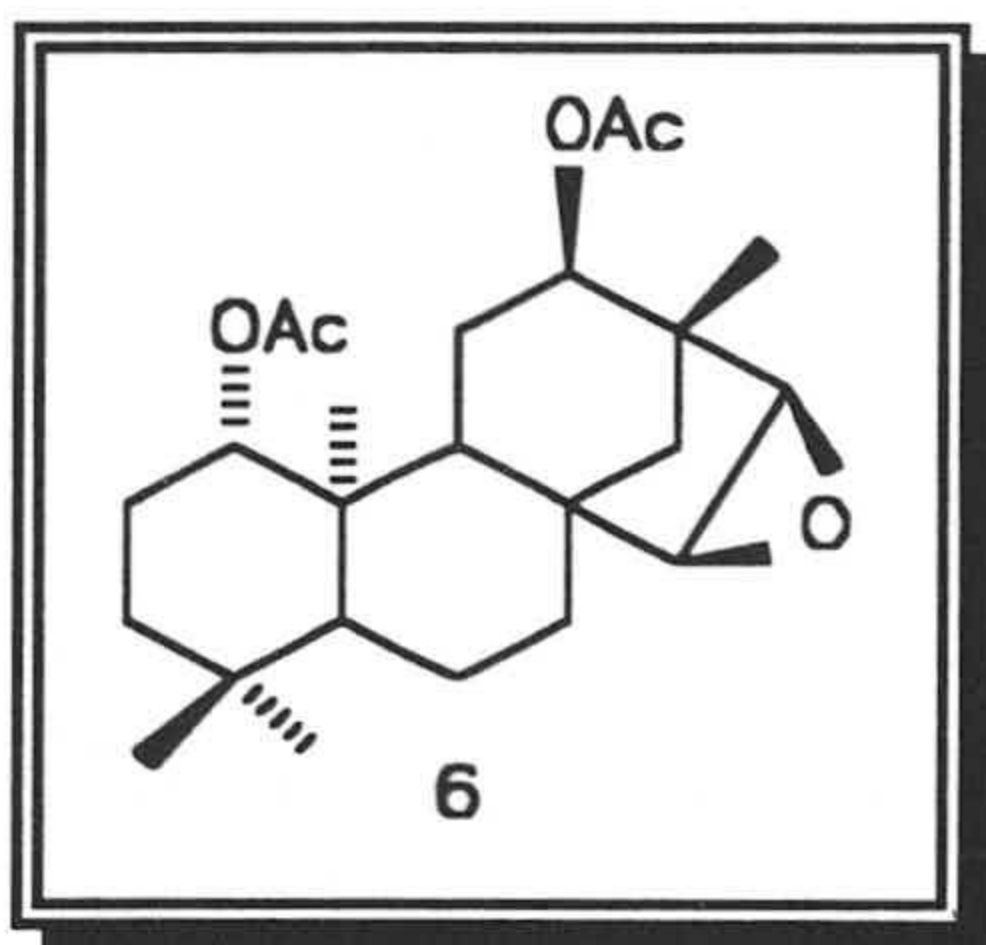
ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxibeyer-15-eno (5)

## Sirupo

 $[\alpha]_D = -24.7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3020, 1734, 1248 cm<sup>-1</sup><sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 5<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 15Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 389 (2), 329 (8), 269 (100).Epoxidación del ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxibeyer-15-eno.

Se disuelven 225 mg del producto 5 en 5 mL de CHCl<sub>3</sub> y se añaden 225 mg de ácido m-cloroperbenzóico. La reacción se mantiene 12 horas a temperatura ambiente, posteriormente se diluye con CHCl<sub>3</sub>, se trata con disolución de sulfato ferroso, se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico y se lava con agua. Seguidamente se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y concentra, obteniéndose 200 mg del producto (6, 85%).



*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano (6)

Sólido de P.F.: 173-75 °C

$[\alpha]_D = -26.3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1733, 1258 cm<sup>-1</sup>

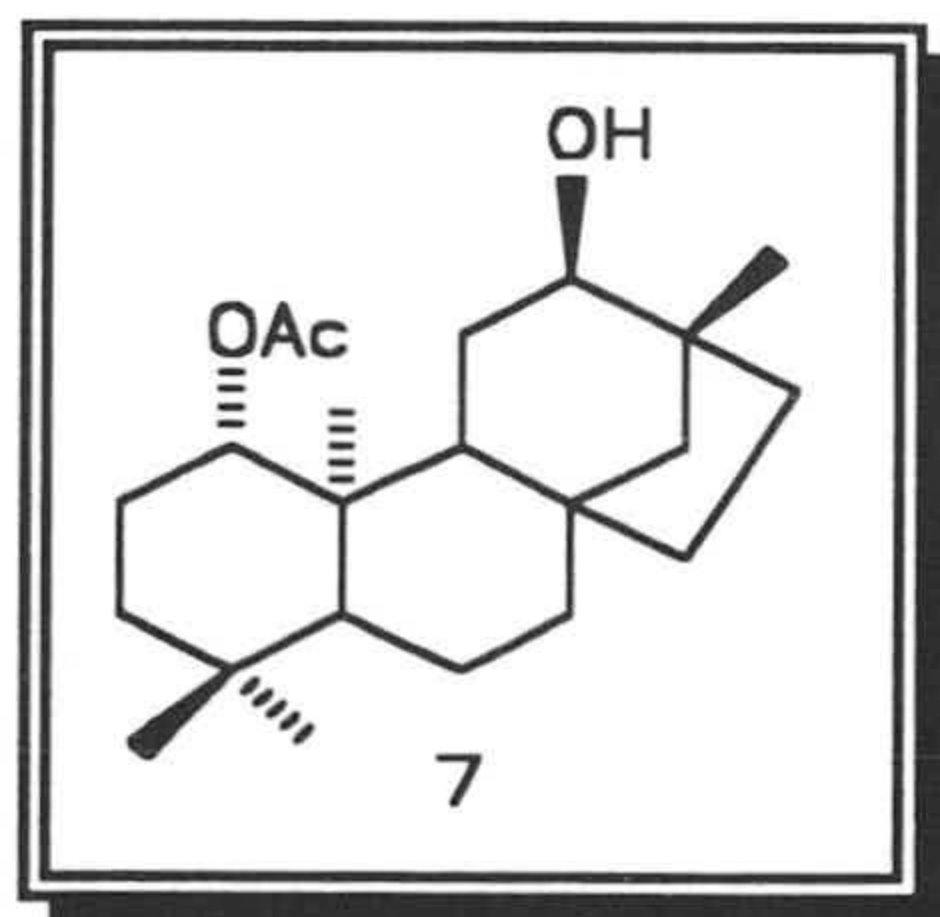
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 5

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 15

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 405 (2), 387 (1), 345 (25), 285 (100).

Hidrogenación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno.

25 mg del producto **3** a hidrogenar se disuelven en 2.5 mL de etanol y se añaden 5 mg de Pd al 5% sobre BaSO<sub>4</sub>. La hidrogenación se lleva a cabo a 5 atmósferas de presión, controlando el tiempo de reacción por capa fina (dos horas). Una vez terminada la reacción, la mezcla se filtra a vacío, se lava con EtOH y se concentra obteniendo 22 mg del producto **7**, (88%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano (7)

Sirupo

$[\alpha]_D = -5.3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3502, 1712, 1247 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 5

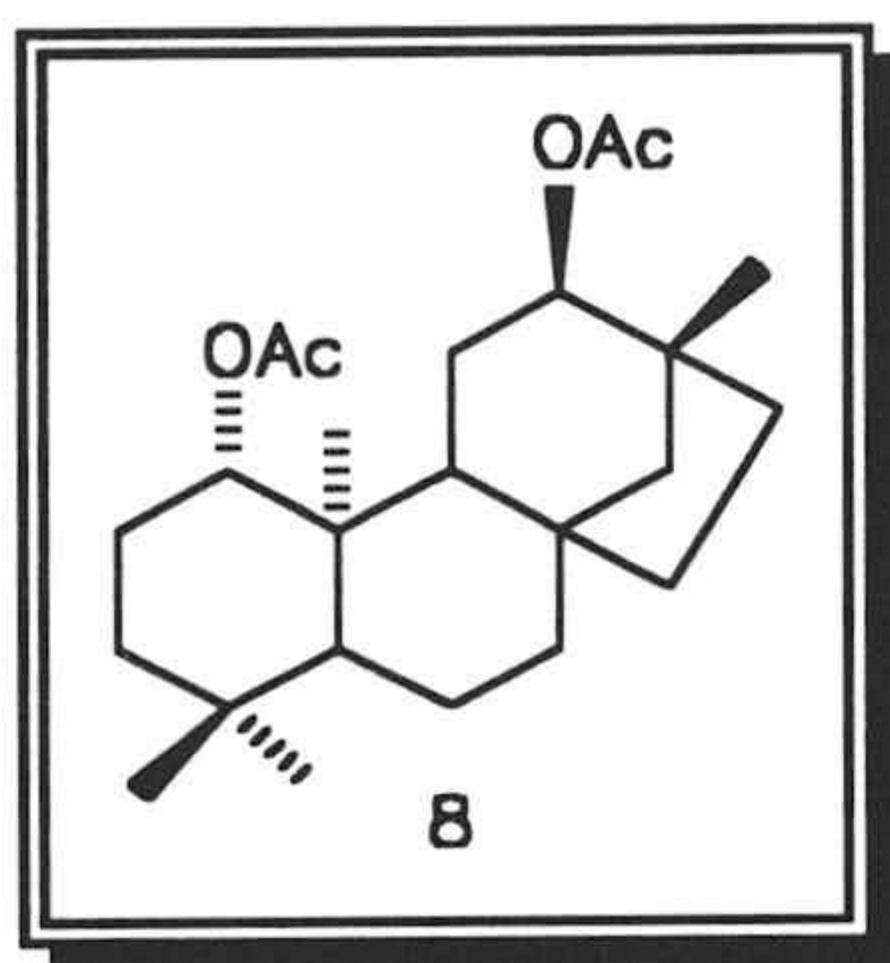
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 15

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 349 (1), 331 (6), 289 (14), 287 (15), 271 (100).

#### Hidrogenación del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxibeyer-15-eno.

Se disuelven 20 mg del producto **5** en 2.5 mL de EtOH y se añaden 5 mg de Pd al 5% sobre BaSO<sub>4</sub>, se realiza la hidrogenación, según condiciones especificadas en el procedimiento general. Finalizada la reacción se filtra, se lava con EtOH y se concentra a vacío obteniendo 17 mg del producto **8** (85%).

#### *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxibeyerano (**8**)



Sólido de P.F.: 100-102 °C

$[\alpha]_D = -57.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1734, 1246 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 5

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 15

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 391 (3), 333 (3), 331 (12), 316 (100).

#### Oxidación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,17-dihidroxibeyer-15-eno.

Se disolvieron 1.8 gr del producto **1** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bien seco y se le agregaron 2.5 gr de dicromato de piridinio. La mezcla de reacción se mantuvo 12

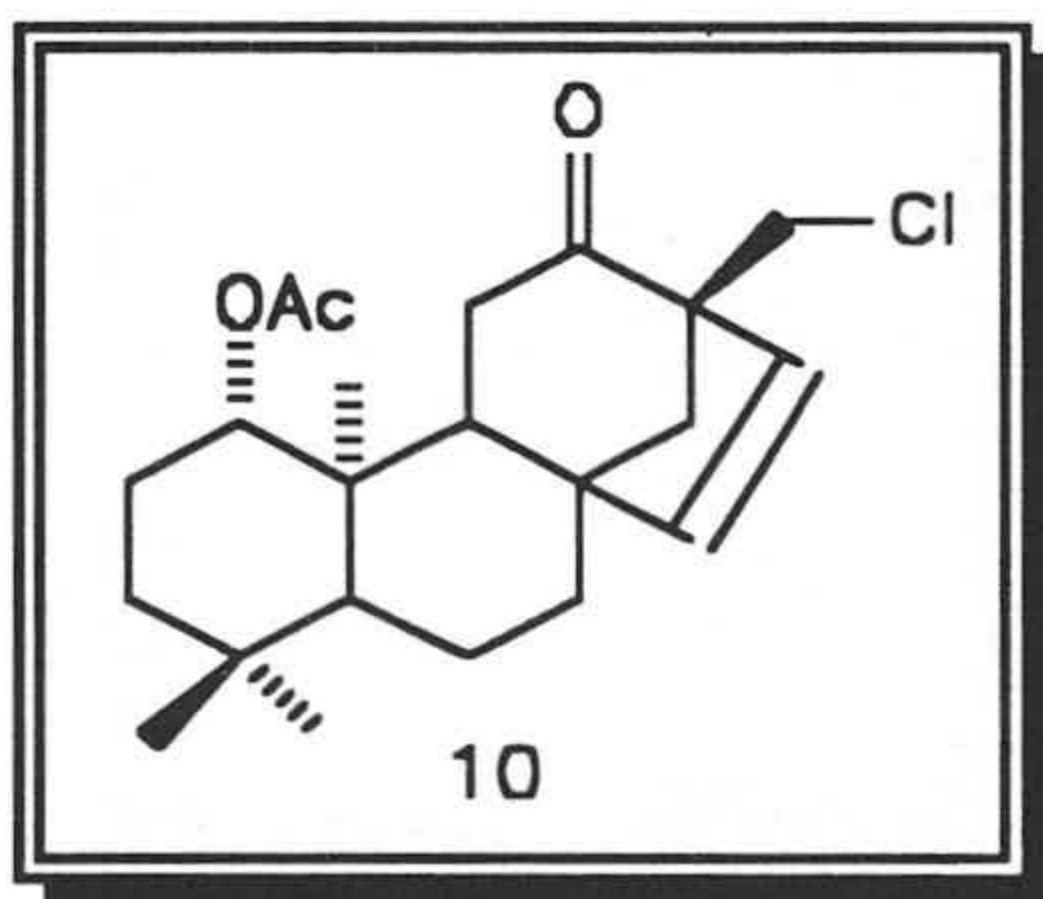


horas a temperatura ambiente. Una vez dada por finalizada se precipita el exceso de reactivo con una mezcla de eter etílico/n-hexano (1:1), la mezcla de reacción se filtra, lava, se concentra a vacío y pesa el producto obteniéndose 1.5 gr de éste **9** (84%) (**G-Granados, 1991**).

Cloración del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-17-hidroxi-beyer-15-en-12-ona.

Se disolvieron 1.5 gr del producto **9** en 15 mL de piridina seca y 7.5 mL de tetracloruro de carbono. Tras tratarse con 4.5 gr de trifenilfosfina y refluir en atmósfera inerte de argón durante dos horas, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una disolución acuosa de KHSO<sub>4</sub>, posteriormente se secó con SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhidro y se concentró a vacío obteniéndose 1 gr del producto **10** (64%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-15-beyeren-12-ona (**10**)



Sólido de P.F.: 125-27 °C

$[\alpha]_D = -214.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1735, 1702, 1242 cm<sup>-1</sup>

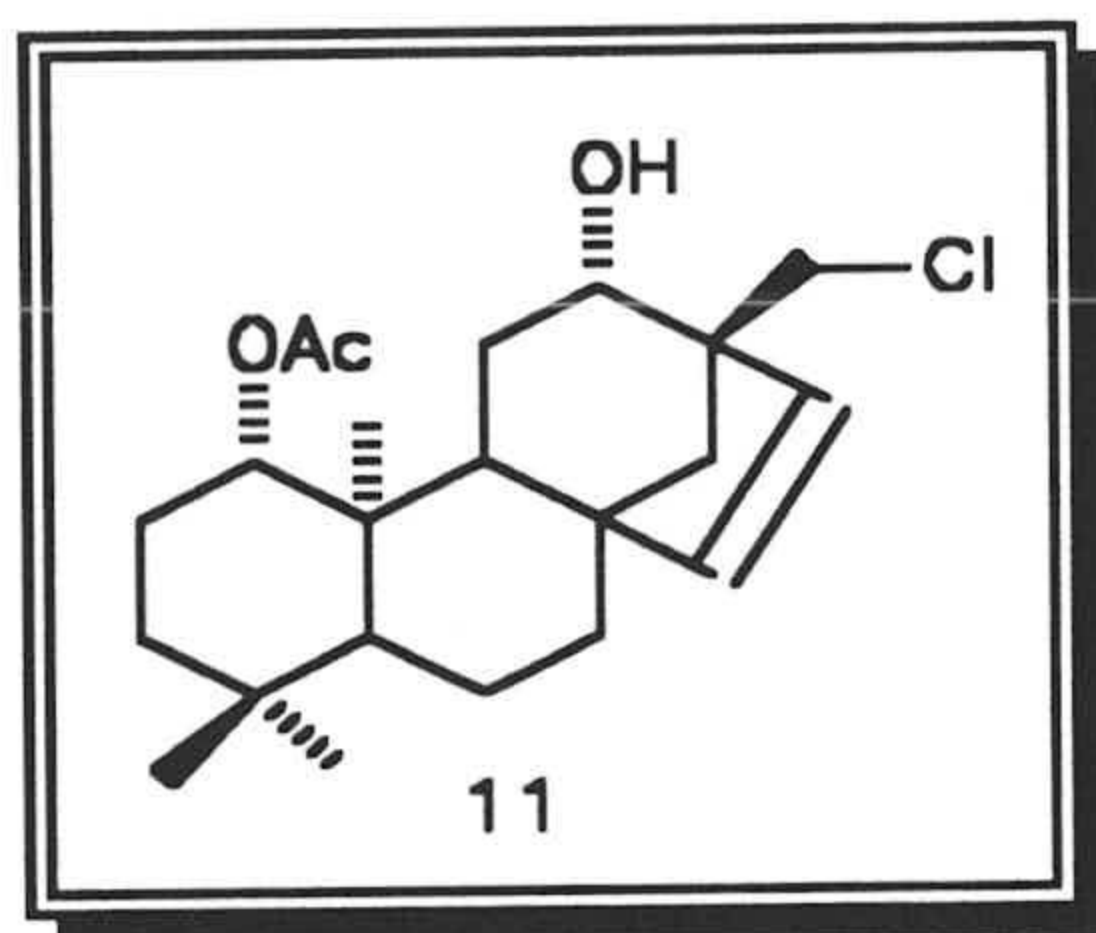
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 6

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 16

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 379 (3), 321 (22), 319 (15), 317 (70), 300 (100).

Reducción del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-15-beyeren-12-ona.

980 mg del producto **10** se disuelven en 25 mL de etanol y se añaden 98 mg de borohidruro sódico, manteniendo la reacción en agitación a temperatura ambiente. Una vez finalizada ésta (8 horas), se diluye con agua clorhídrica, se neutraliza con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La disolución seca y concentrada nos da una mezcla de los productos **2** 246 mg (25%) y **11** 690 mg (70%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -hidroxi-17-clorobeyer-15-eno (**11**)

Sirupo

$[\alpha]_D = +5.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3484, 3052, 1712, 1257 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 6

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 16

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 381 (8), 363 (22), 321 (42), 303 (69), 285 (100).

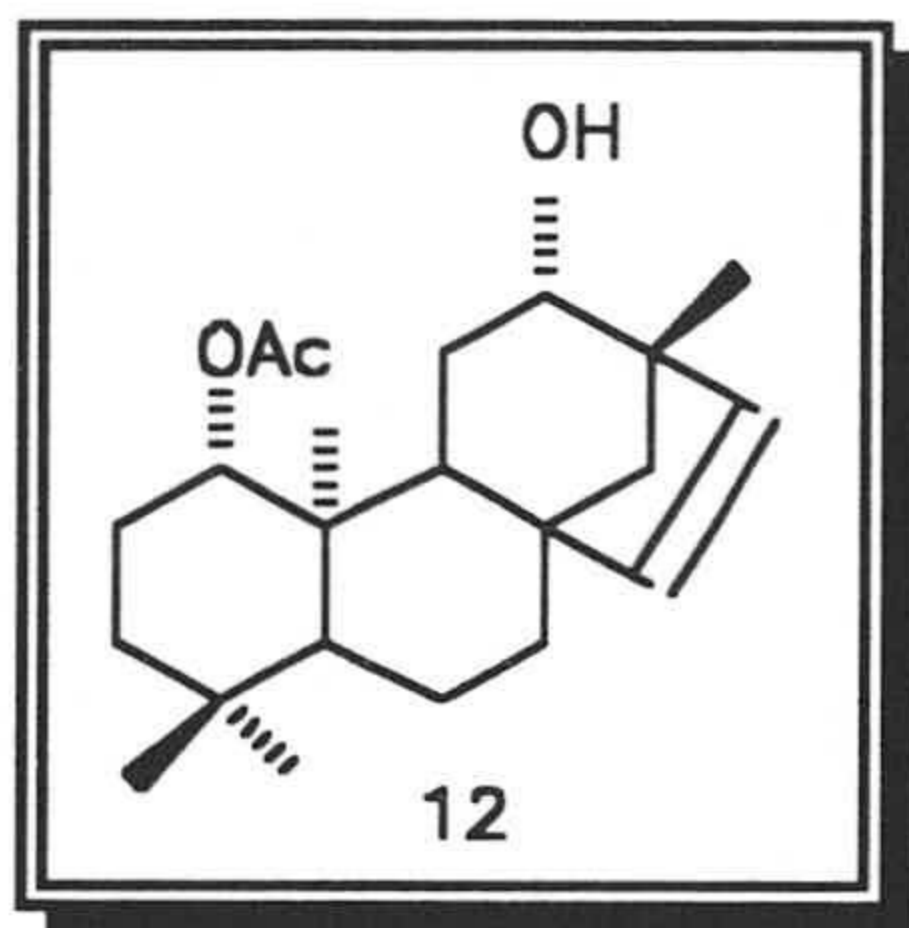
Reducción del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -hidroxi-17-clorobeyer-15-eno.

El producto **11** (650 mg) se disuelve en 10 mL de tolueno seco y se le añade gota a gota a una solución de 2.5 mL de tri-*n*-butilestaño y trazas de azo-isobutironitrilo en tolueno seco. Se mantiene la reacción, según las condiciones



generales especificadas anteriormente. La mezcla se concentra, obteniendo 560 mg del producto **12** (95%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyer-15-eno (**12**)



Sólido de P.F.: 130-32 °C

$[\alpha]_D = -11.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl) (CHCl<sub>3</sub>): 3321, 3047, 1728, 1242 cm<sup>-1</sup>

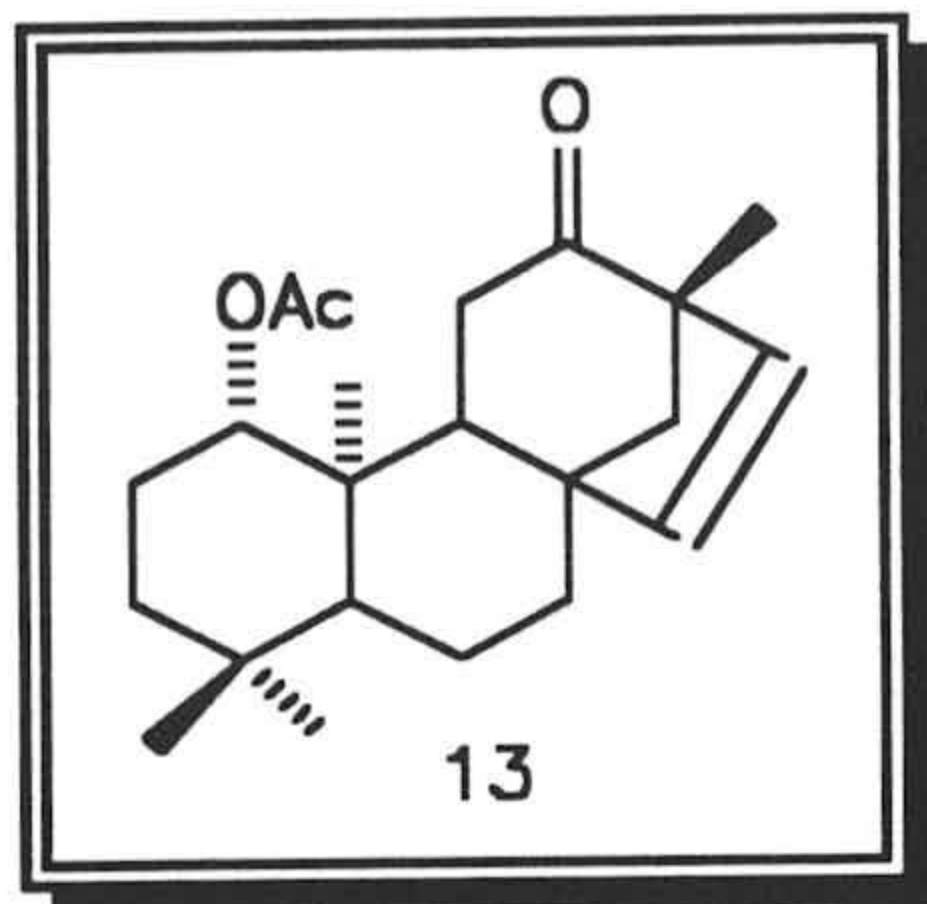
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 6

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 16

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 347 (2), 330 (16), 329 (66), 287 (30), 269 (36), 243 (100).

Oxidación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno.

40 mg del producto **3** se disuelven en acetona y se tratan con reactivo de Jones, una vez dada por finalizada la reacción (persistencia del color anaranjado), se destruyó el exceso de reactivo con unas gotas de metanol, se diluyó con agua y se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, para finalizar se secó con SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhidro y se evaporó a vacío. Después de cromatografiar en columna se obtuvieron 32 mg del producto **13** (81%).

ent-1 $\beta$ -acetoxibeyer-15-en-12-ona (13)

Sólido de P.F.: 114-16 °C

$[\alpha]_D = -307.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3030, 1738, 1707, 1242 cm<sup>-1</sup>

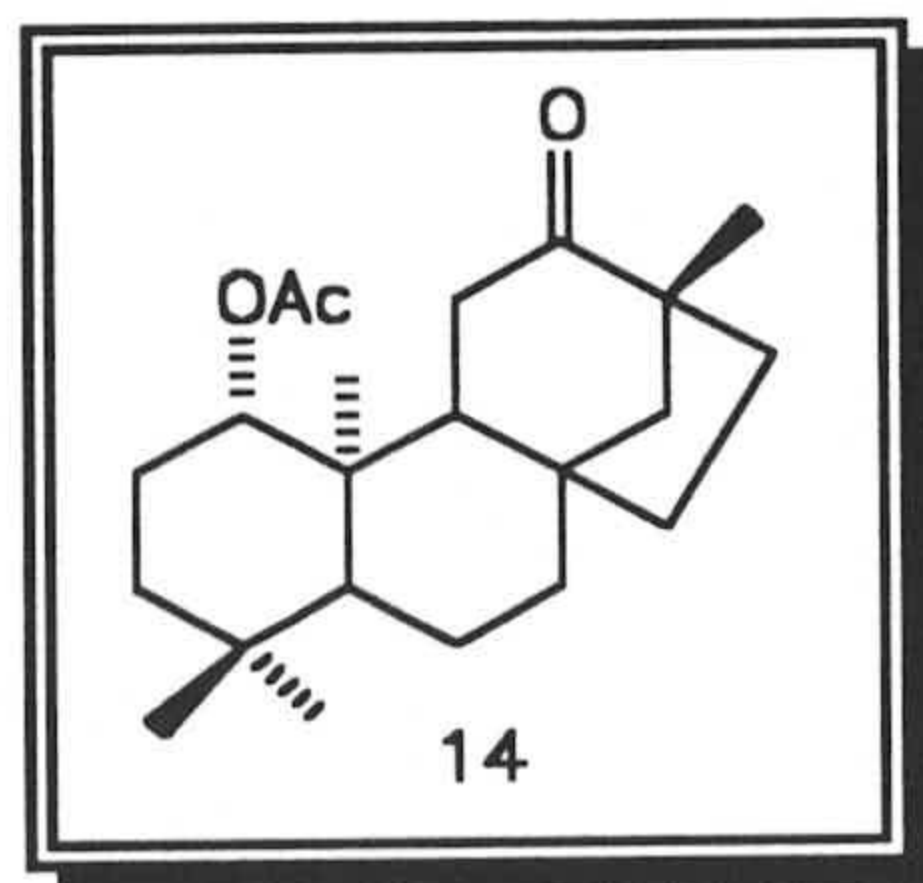
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 6

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 16

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 345 (21), 286 (22), 285 (100).

Hidrogenación del ent-1 $\beta$ -acetoxibeyer-15-en-12-ona.

Se toman 20 mg del producto 13 disuelto en EtOH y se agregan 10 mg de Pd al 5% sobre BaSO<sub>4</sub>. Se mantiene la reacción durante 6 h a 5 atms de presión. Terminada la reacción se filtra, se lava con EtOH, se concentra a vacío y después de cromatografiar en columna de sílica gel, se pesa obteniendo 17 mg del producto 14 (86%).

ent-1 $\beta$ -acetoxibeyeran-12-ona (14)

Sólido de P.F.: 121-23 °C

$[\alpha]_D = -39.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)



IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1735, 1703, 1241  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 6

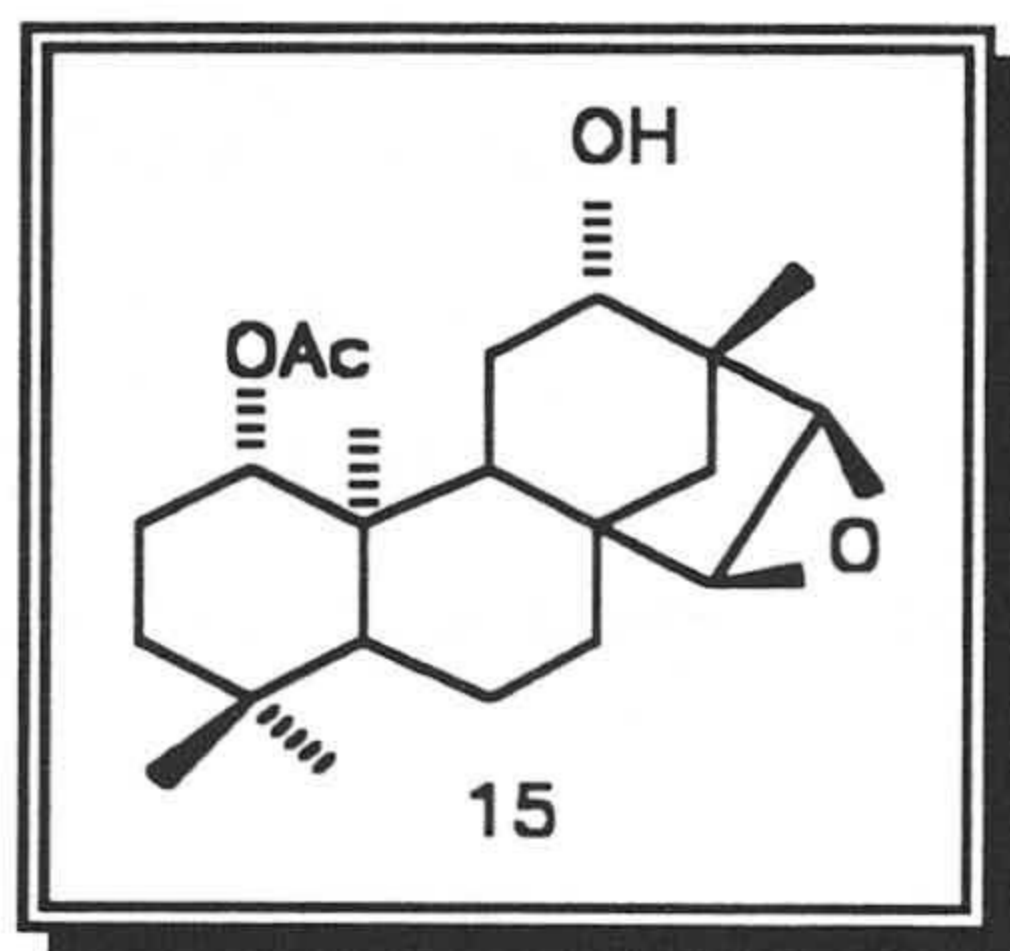
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 16

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}+1]^+$  347 (4), 288 (23), 287 (100), 269 (2).

#### Epoxidación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyer-15-eno.

Al producto **12** (225 mg), disuelto en 5 mL de cloroformo, se le agregaron 225 mg de AMCPB, y se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción fue controlada por cromatografía en capa fina y una vez terminada ésta, la mezcla se diluyó en  $\text{CHCl}_3$  y se lavó con una disolución de  $\text{SO}_4\text{Fe}$ , más tarde se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$ , se secó y se concentró a vacío. Se obtuvieron así 205 mg del producto **15** (87%).

#### *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano (**15**)



Sólido de P.F.: 140-42  $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}} = +0.8^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3469, 3391, 1735, 1256  $\text{cm}^{-1}$

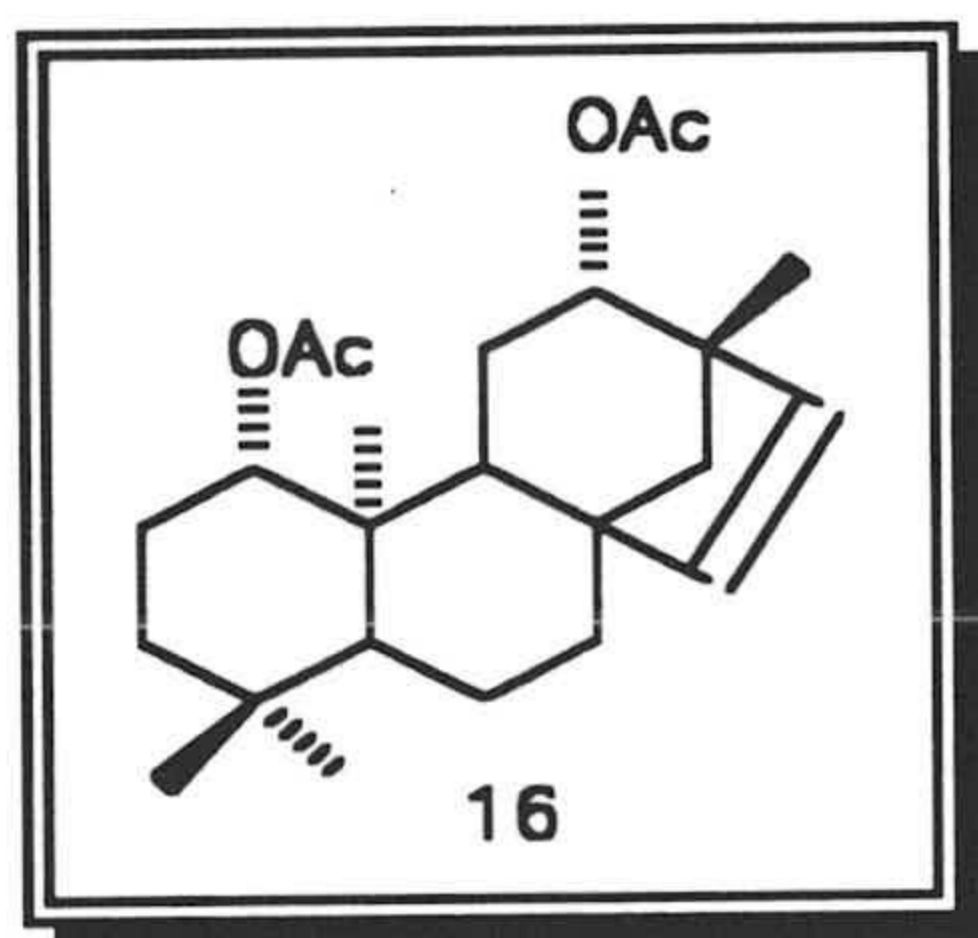
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 6

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 16

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}+1]^+$  363 (6), 362 (7), 345 (29), 303 (56), 285 (100).

Acetilación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyer-15-eno.

275 mg del producto **12** fue acetilado por tratamiento con 6 mL de Ac<sub>2</sub>O y 12 mL de piridina a temperatura ambiente durante 10 horas. Una vez finalizada la reacción, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua y posteriormente con agua con bisulfato potásico. El extracto orgánico, seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, concentrado y pesado dió 265 mg del producto **16** (86%).

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxibeyer-15-eno (**16**)

Sólido de P.F.: 166-68 °C

$[\alpha]_D = +37.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3057, 1735, 1248 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 6

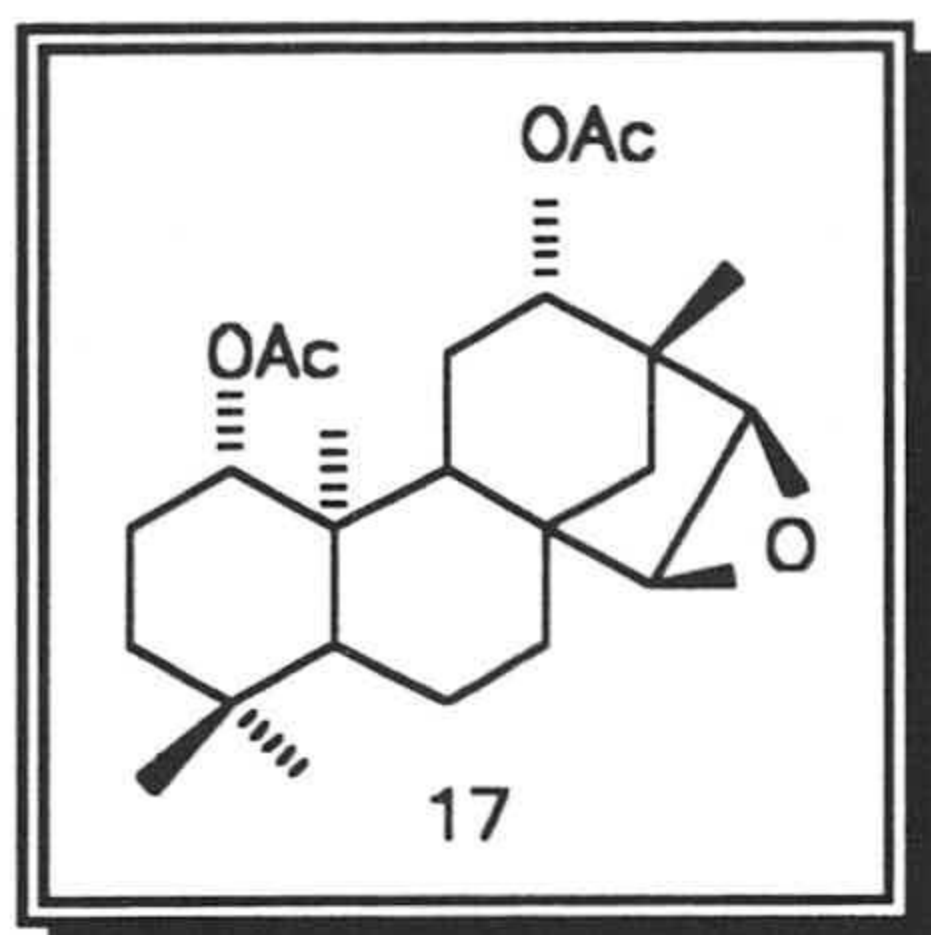
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 16

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 389 (6), 388 (6), 330 (24), 329 (100), 269 (67).

Epoxidación del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxibeyer-15-eno.

A 210 mg del producto **16**, disuelto en 5 mL de cloroformo, se le agregan 210 mg de AMCPB y se mantiene a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez acabada la reacción, se diluye con cloroformo, se lava con FeSO<sub>4</sub>, con bicarbonato sódico y se cromatografía en columna de silicagel. Una vez concentrado y pesado, se obtienen 190 mg del producto **17** (87%).



*ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano (17)

Sólido de P.F.: 198-200 °C

$[\alpha]_D = +34.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1735, 1458, 1246 cm<sup>-1</sup>

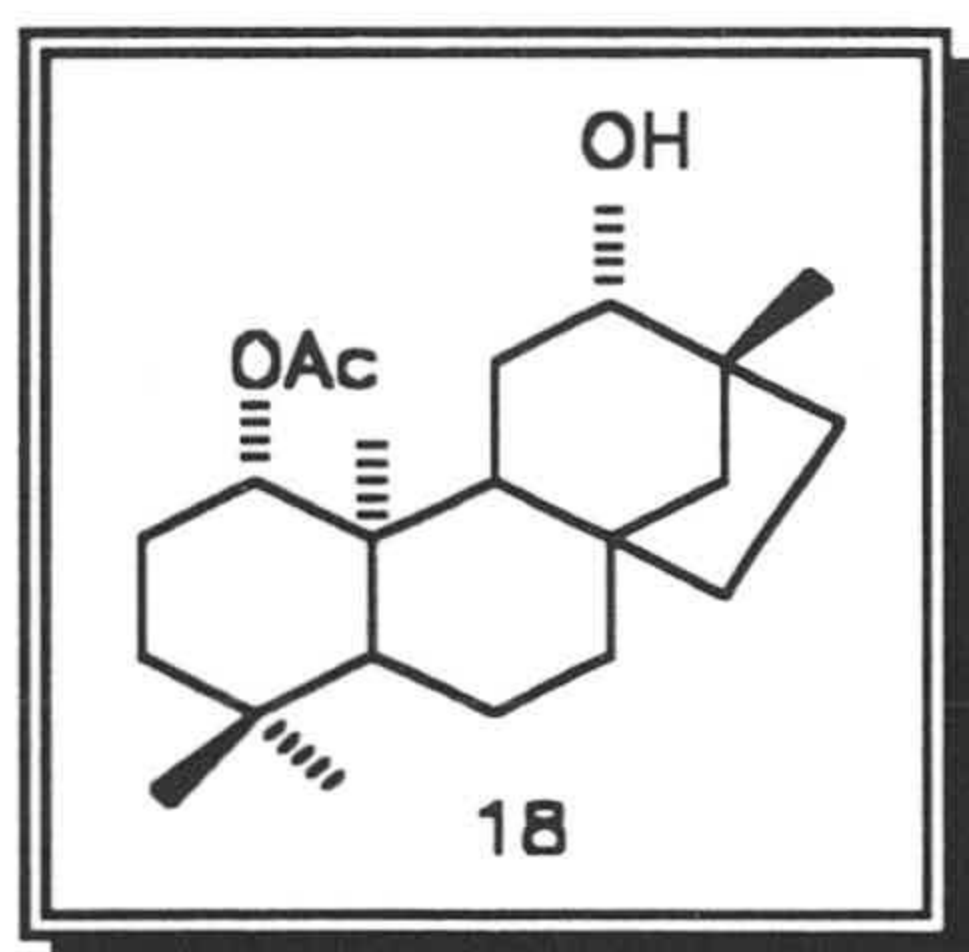
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 7

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 17

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 405 (11), 387 (1), 345 (56), 327 (3), 285 (100).

Hydrogenación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyer-15-eno.

El producto **12** (20 mg), se hidrogena disuelto en 2 mL de EtOH y se agregan 2 mg de Pd al 5% sobre sulfato de bario. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 5 atmósferas de presión durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción se filtra, se lava con EtOH y se concentra a vacío, obteniendo 18 mg del producto **18** (90%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano (18)

Sirupo

$[\alpha]_D = -5.3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3448, 1713, 1244 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 7

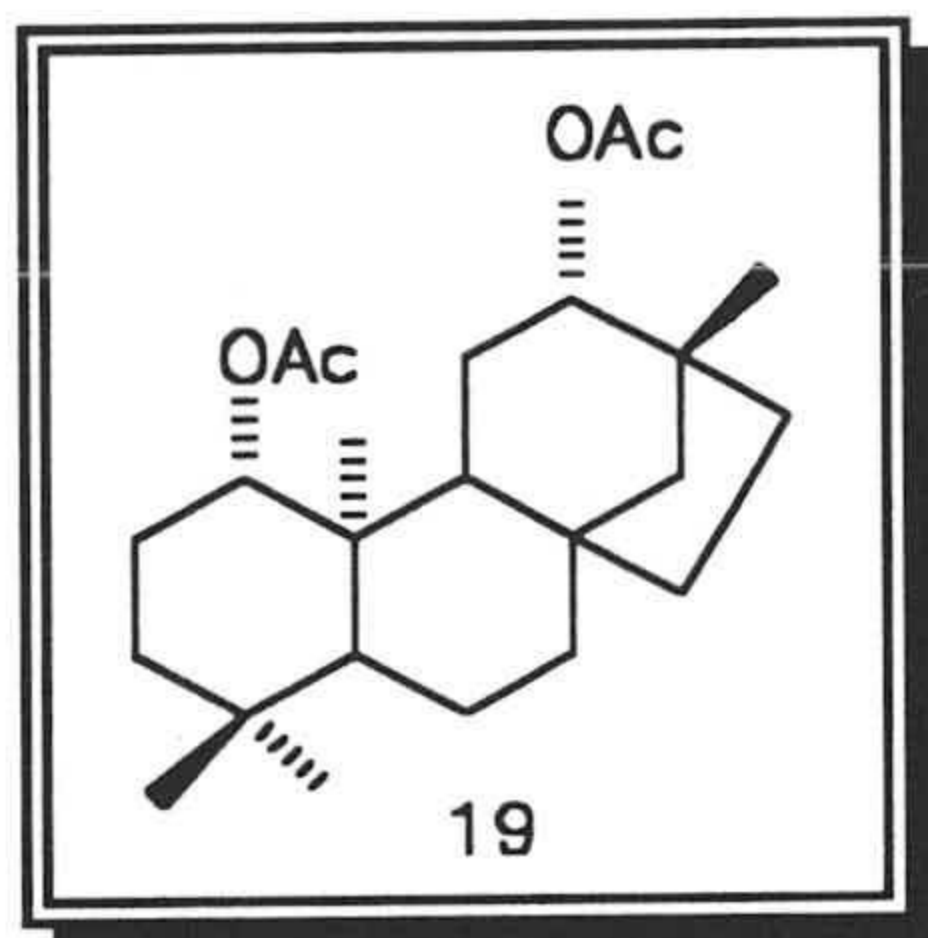
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 17

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 349 (1), 331 (3), 289 (60), 271 (100).

### Hidrogenación del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxibeyer-15-eno.

La hidrogenación del producto **16** (25 mg), se lleva a cabo según las condiciones generales antes descritas, obteniéndose 21 mg del producto **19** (72%).

### *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxibeyerano (**19**)



Sólido de P.F.: 162-64 °C

$[\alpha]_D = +21.0$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1737, 1456, 1248 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 7

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 17

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 391 (1), 331 (3), 271 (100).

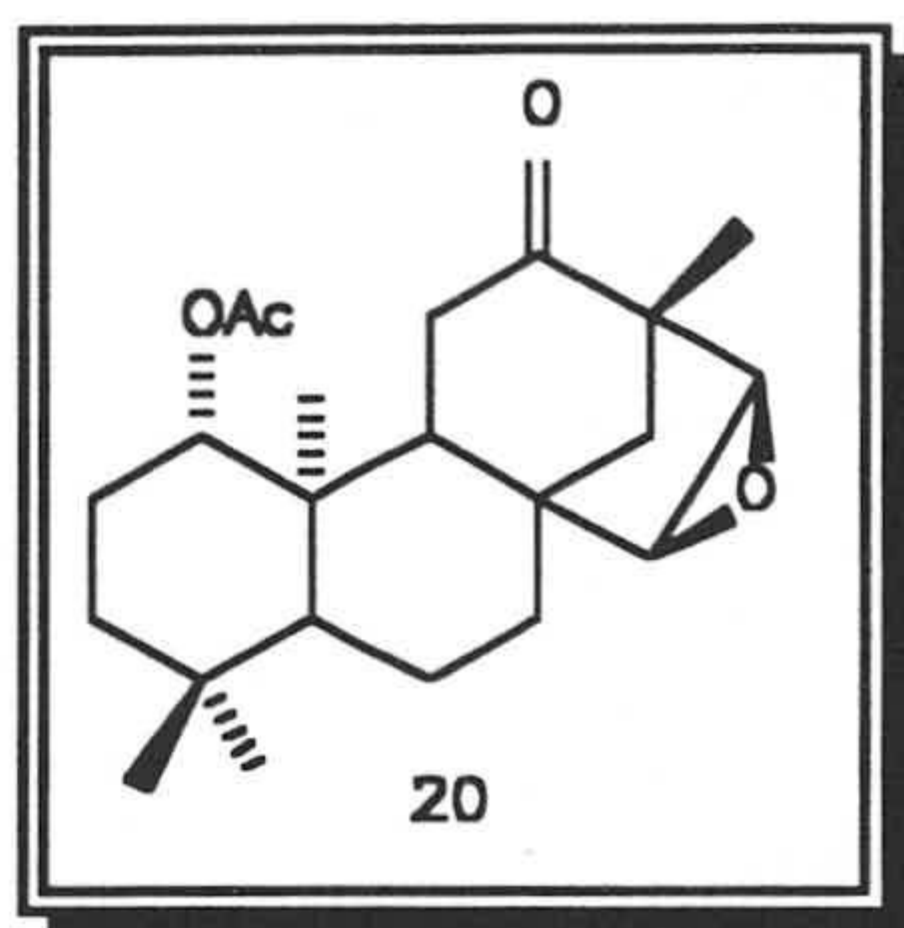
### Oxidación de *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano y *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.

600 mg de la mezcla de productos a oxidar se disuelve en acetona a temperatura ambiente, se le va añadiendo el reactivo de Jones hasta persistencia del color anaranjado de la solución. Finalizada la reacción se añaden unas gotas de



metanol, agua y se lava con una solución  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , posteriormente con agua, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se seca, se concentra y se pesa obteniendo 520 mg del producto **20** (83%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyer-12-ona (**20**).



Sólido de P.F.: 135-37 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -98.2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1735, 1712, 1242, 790  $\text{cm}^{-1}$ .

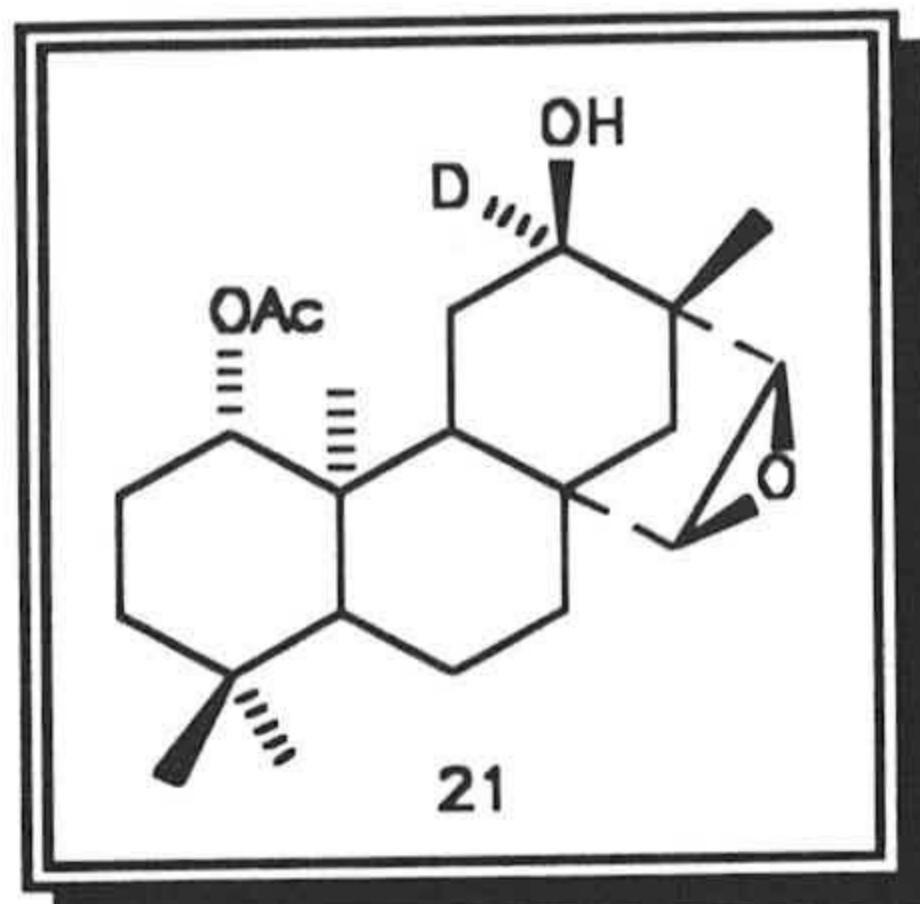
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 7

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 17

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}+1]^+$  361 (3), 343 (1), 301 (100), 283 (25).

Reducción del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyer-12-ona con  $\text{BD}_4\text{Na}$ .

500 mg del producto **20** se disolvieron en 10 mL de EtOH y se añadieron 50 mg de  $\text{NaBD}_4$ , manteniendo la reacción a temperatura ambiente. Una vez finalizada se diluye con HCl diluido y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Esta solución se seca, se concentra a vacío y se cromatografía obteniendo una mezcla de los productos **21** (26%) y **22** (68%).

ent-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano (21)

Sólido de P.F.: 228-30 °C

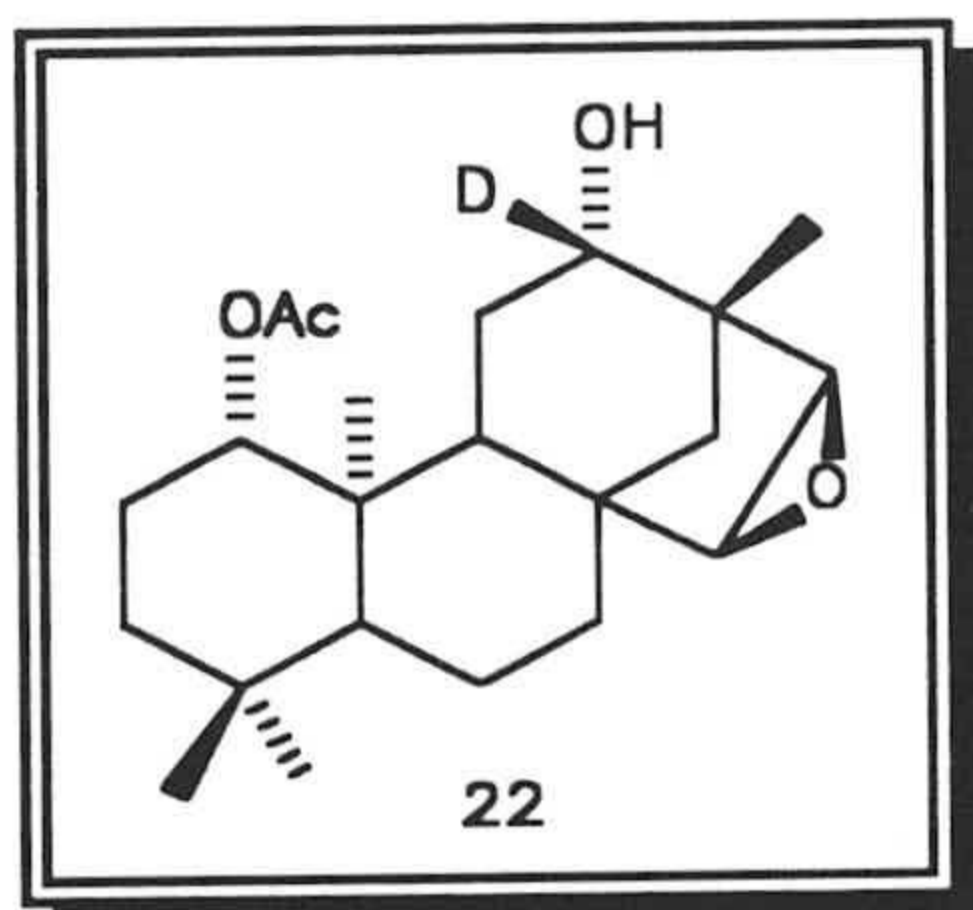
$[\alpha]_D = +6.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3493, 1713, 1247 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) ver Tabla 7

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 17

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 364 (11), 346 (13), 304 (78), 286 (100).

ent-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano (22)

Sólido de P.F.: 210-12 °C

$[\alpha]_D = +4.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3436, 1712, 1247 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 7

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 17

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 364 (0.7), 346 (28), 304 (64), 286 (100).

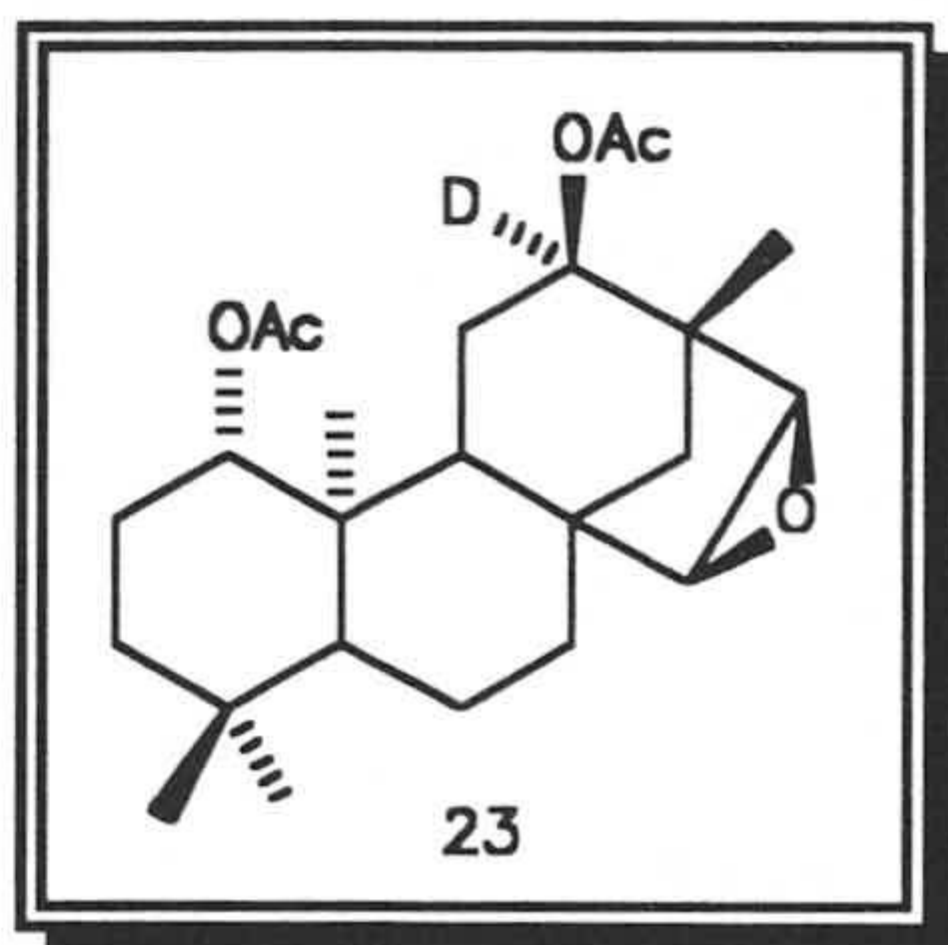
Acetilación del ent-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

115 mg del producto a acetilar se tratan con 2 mL de anhídrido acético y 4 mL de piridina a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la



reacción se vierte sobre agua, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lava con una solución saturada de bisulfato potásico y posteriormente con  $\text{NaHCO}_3$ . La solución se seca y se evapora a vacío, obteniéndose 110 mg del producto **23** (86%).

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano (**23**)



Sólido de P.F.: 150-52 °C

$[\alpha]_D = -42.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1734, 1250  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 7

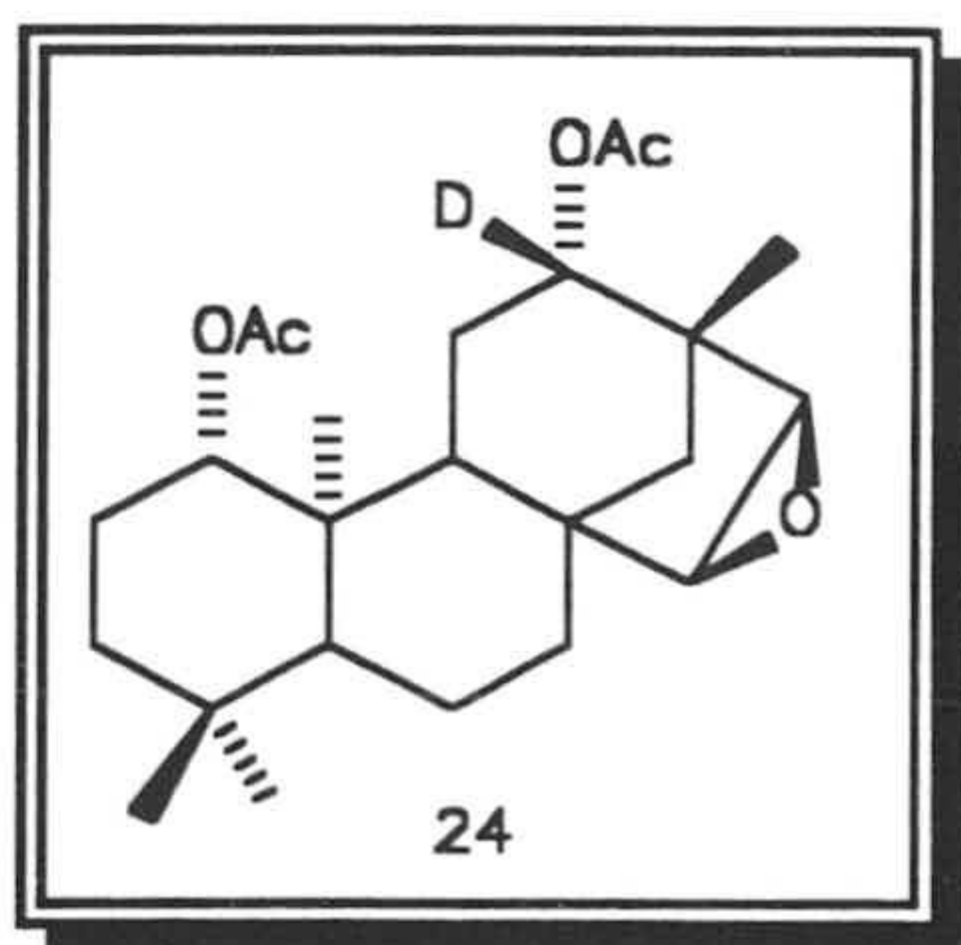
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 17

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}+1]^+$  406 (0.1), 388 (0.1), 346 (16), 286 (100).

Acetilación del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.

El producto **22** (150 mg), a acetilar, se trata en las mismas condiciones que el producto anterior, obteniendo 142 mg del producto **24** (82%).

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano (**24**)



Sólido de P.F.: 199-201 °C

$[\alpha]_D = +44.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1733, 1253 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 7

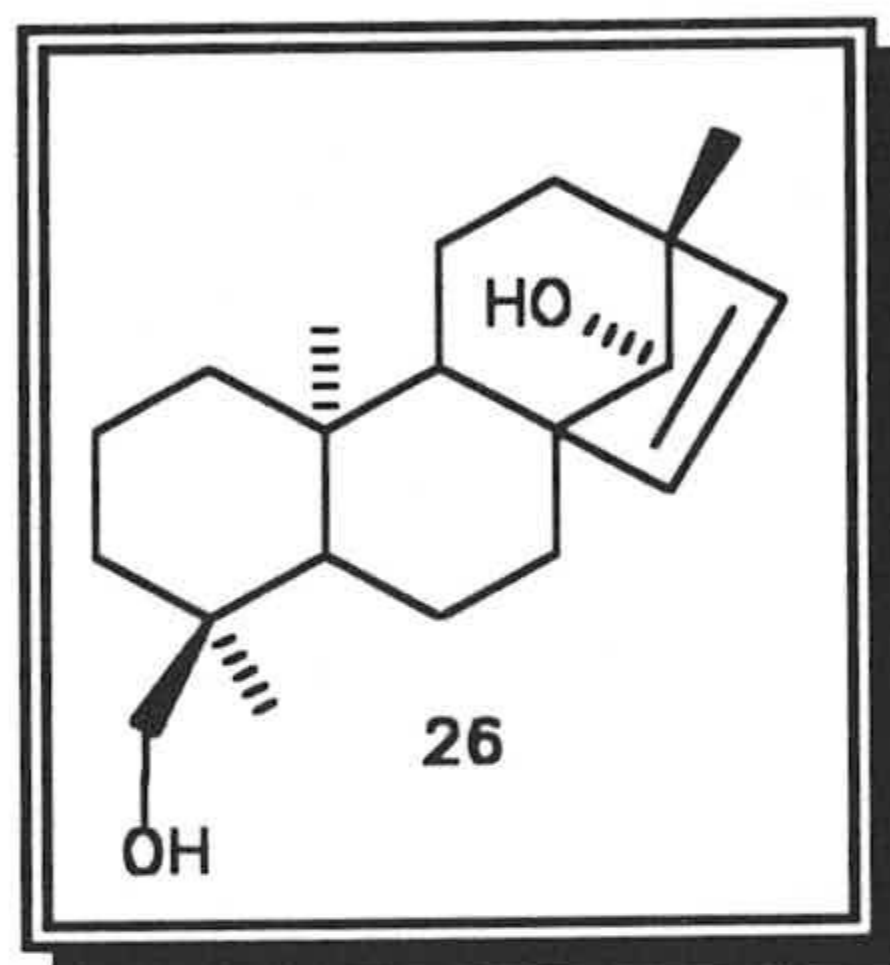
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 17

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 406 (3), 346 (32), 286 (100).

### III.5. OBTENCIÓN DE EPOXIBEYERANOS FUNCIONALIZADOS EN C-14.

#### Saponificación del *ent*-14 $\beta$ -acetoxi-18-hidroxibeyer-15-eno (25).

700 mg de tartesol (25) se disuelven en 25 ml de disolución hidrometanólica (70%) al 5% de KOH. La reacción se mantiene a reflujo durante 6 horas, tras las cuales se neutraliza con agua clorhídrica, y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> varias veces, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra, obteniéndose 600 mg del producto 26 (98%) (G-Granados, 1987).

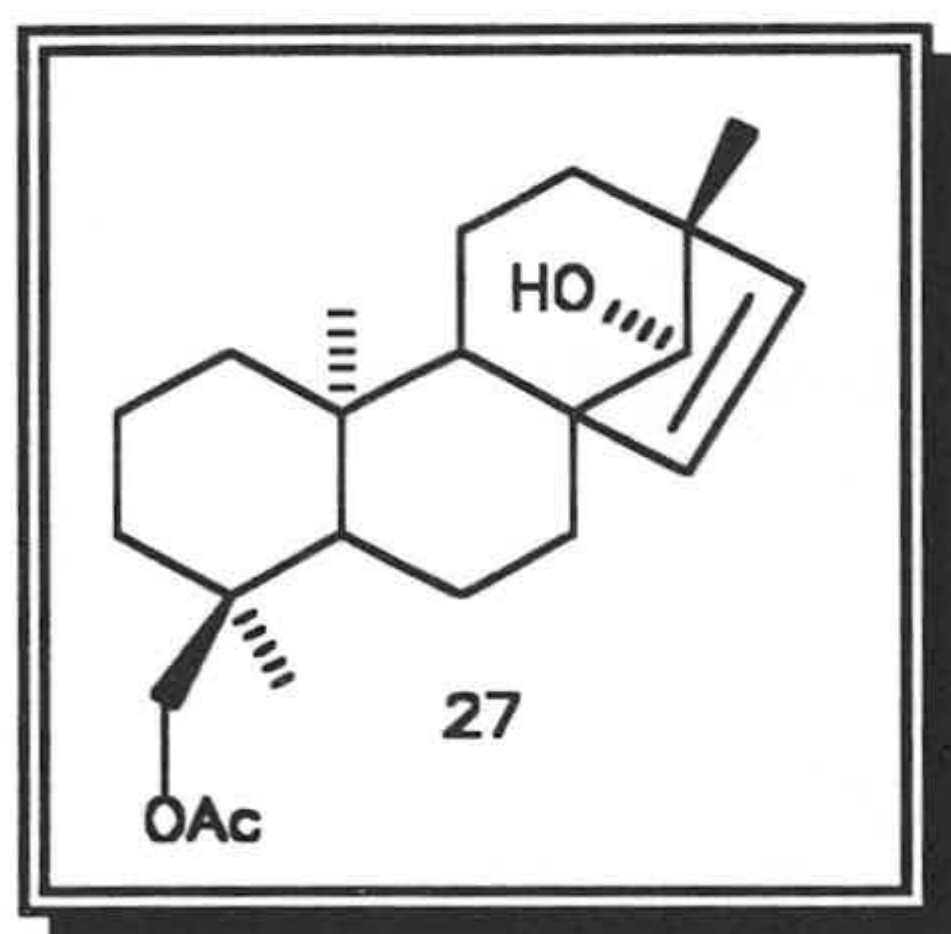


#### Acetilación del *ent*-14 $\beta$ ,18-dihidroxibeyer-15-eno (26).

600 mg de tartesidiol (26) se acetilan con anhídrido acético/piridina (2/4 ml) durante una hora y a 0°C. Después de recuperar los productos de la

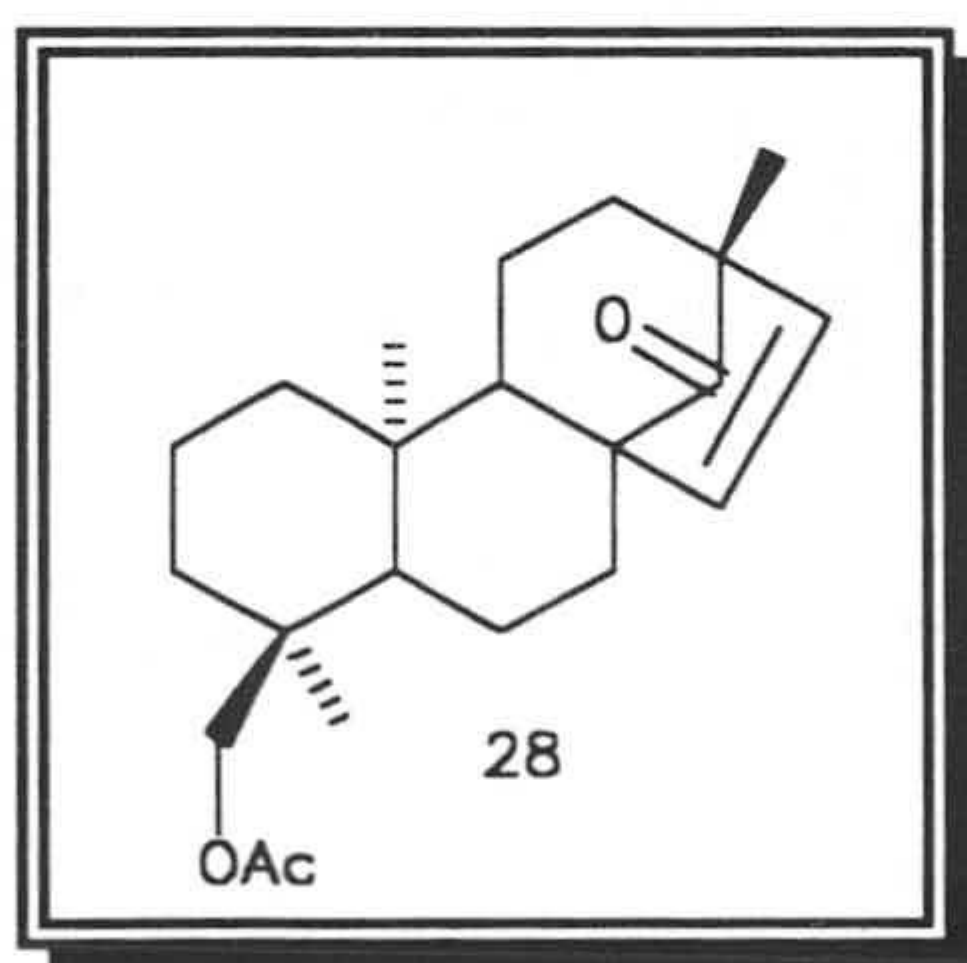


reacción y separarlos por cromatografía en columna se obtienen 110 mg del producto diacetilado **26** (18%) y 520 mg del producto **27** (76%) (**G-Granados, 1987**).



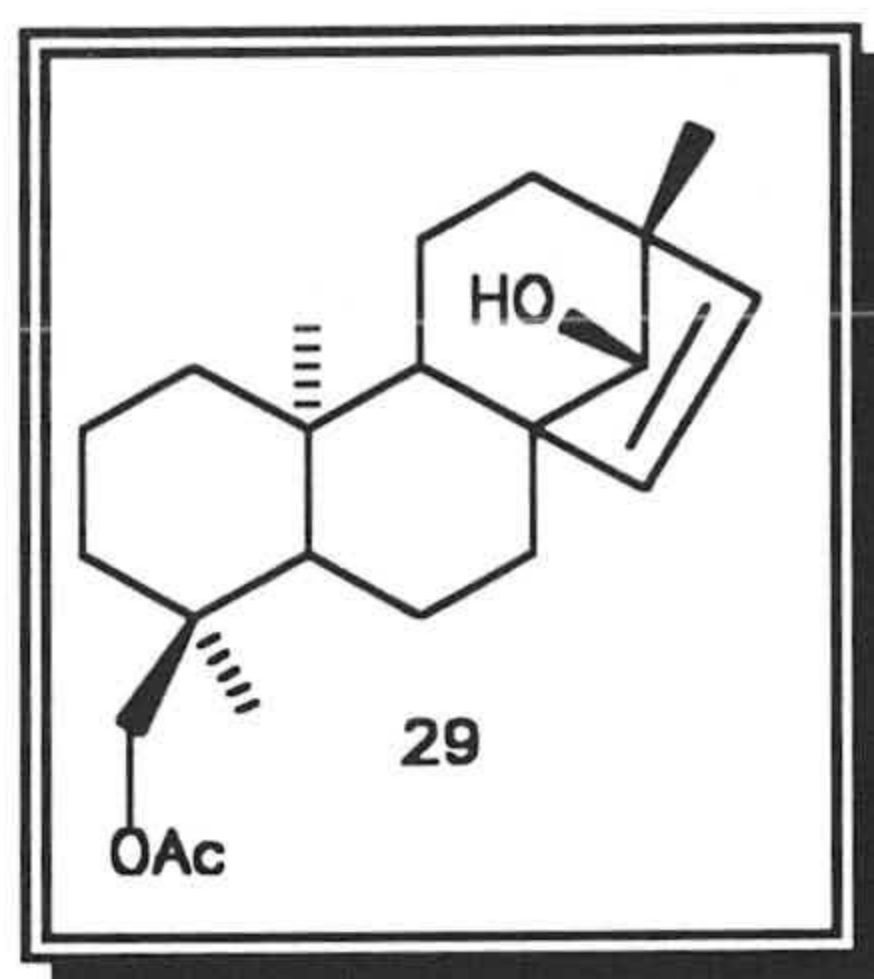
Oxidación del ent-18-acetoxi-14β-hidroxi-15-eno (**27**).

300 mg del producto **27** se disuelven en la mínima cantidad posible de acetona. En baño de hielo y con agitación magnética se va añadiendo poco a poco el reactivo de Jones hasta persistencia de color anaranjado, tras lo cual se añaden unas gotas de metanol, se diluye con agua, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lava con una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y posteriormente con agua. La disolución obtenida se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose tras su cromatografía en columna 235 mg de **28**, (79%) (**G-Granados, 1987**).



Reducción con NaBH<sub>4</sub> del *ent*-18-acetoxibeyer-15-en-14-ona (28).

235 mg de producto **28** se disuelven en la mínima cantidad posible de etanol absoluto y se añaden 20 mg de NaBH<sub>4</sub>. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante una hora, al cabo de la cual se diluye con agua clorhídrica, agregada gota a gota, para destruir el exceso de NaBH<sub>4</sub>, se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca con sulfato sódico anhidro, y se concentra a vacío. Obteniéndose 228 mg del producto **29** (96%) (**G-Granados, 1987**).

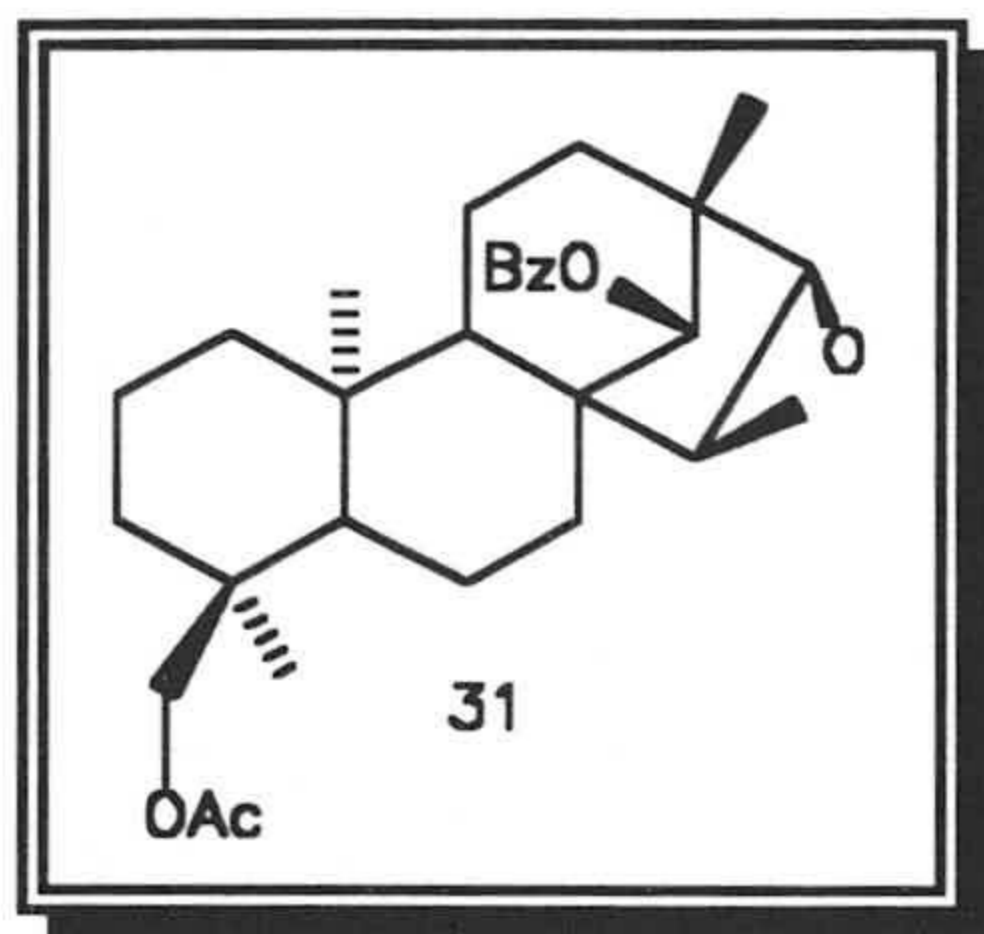
Obtención del *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano (31).

228 mg de producto **29** se benzoilan con cloruro de benzoilo/piridina (1/2 ml) durante 12 horas y a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se interrumpe la reacción, vertiéndola sobre agua, extrayendo con CHCl<sub>3</sub>, lavando con KHSO<sub>4</sub> y seguidamente con agua. La solución de CHCl<sub>3</sub> se seca y se concentra a vacío. La mezcla obtenida se separa por cromatografía en columna de gel de sílice impregnada de nitrato de plata, obteniéndose el *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxibeyer-15-eno **30**, el cual se epoxida con 200 mg de ácido *m*-cloroperbenzónico (AMCPB) disuelto en 5 ml de CHCl<sub>3</sub> durante 21 horas a



temperatura ambiente. Al cabo de éste tiempo se interrumpe la reacción extrayendo con  $\text{CHCl}_3$ , eliminando el AMCPB en exceso con sulfato ferroso, lavando con  $\text{NaHCO}_3$ . La solución clorofórmica se seca y concentra a vacío obteniéndose una mezcla de productos que se separan mediante cromatografía en columna, aislándose 152 mg del producto **31** (65%).

*ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano (**31**)



PF. 45-47°C

$[\alpha]_D = -41^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  0.5).

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1725, 1270, 1248  $\text{cm}^{-1}$ .

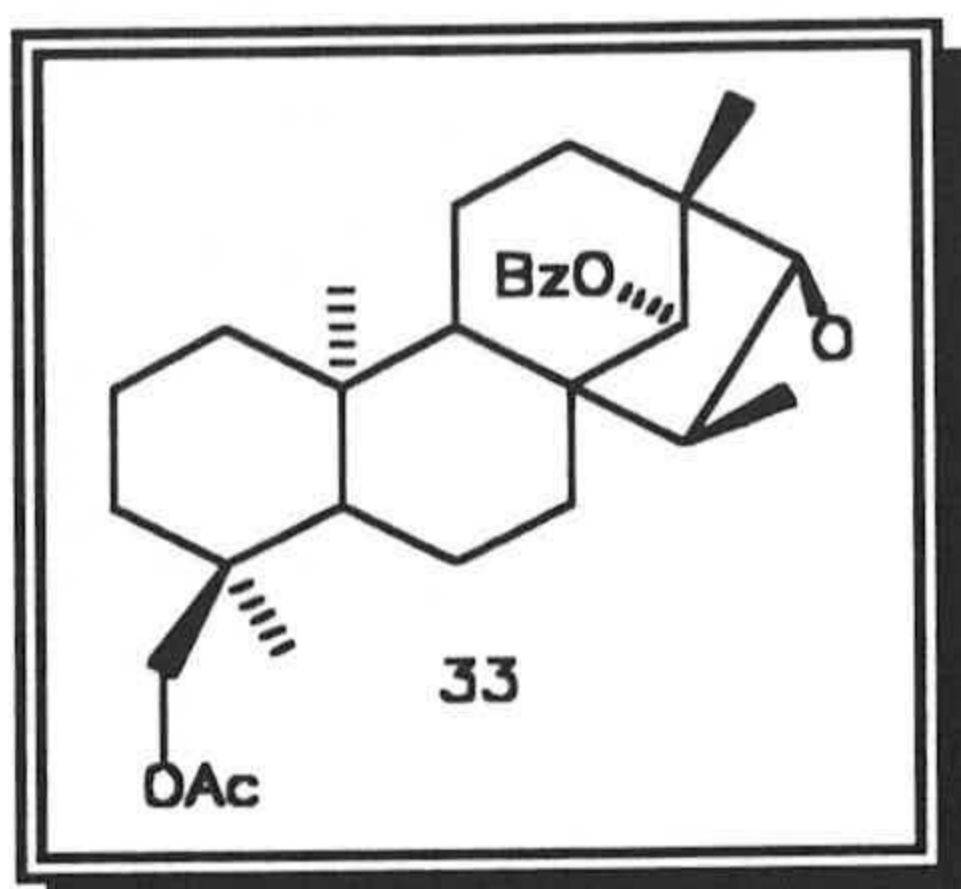
$^1\text{H}$  RMN ( $\delta$ , 300 MHz): ver Tabla 8

$^{13}\text{C}$  RMN: ver Tabla 18

Masas ( $m/z$ ) (%):  $[\text{M}+1]^+$  467 (16), 407 (58), 345 (100), 285 (77).

Obtención del *ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ -16 $\alpha$ -epoxibeyerano (**33**).

200 mg de producto **27** se tratan de manera similar a como hicimos con el producto **29**. La mezcla obtenida se separa obteniéndose **32** el cual se epoxida con 200 mg de AMCPB disueltos en 5 ml de  $\text{CHCl}_3$  durante 48 horas y a temperatura ambiente. Tras recuperar los productos de la reacción se obtienen 210 mg del producto **33** (78%).

ent-18-acetoxi-14β-benzoiloxi-15α-16α-epoxibeyerano (33)

P.F. 63-65°C

$[\alpha]_D = +22^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 0.5)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1728, 1265, 1245 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz): ver Tabla 8

<sup>13</sup>C RMN: ver Tabla 18

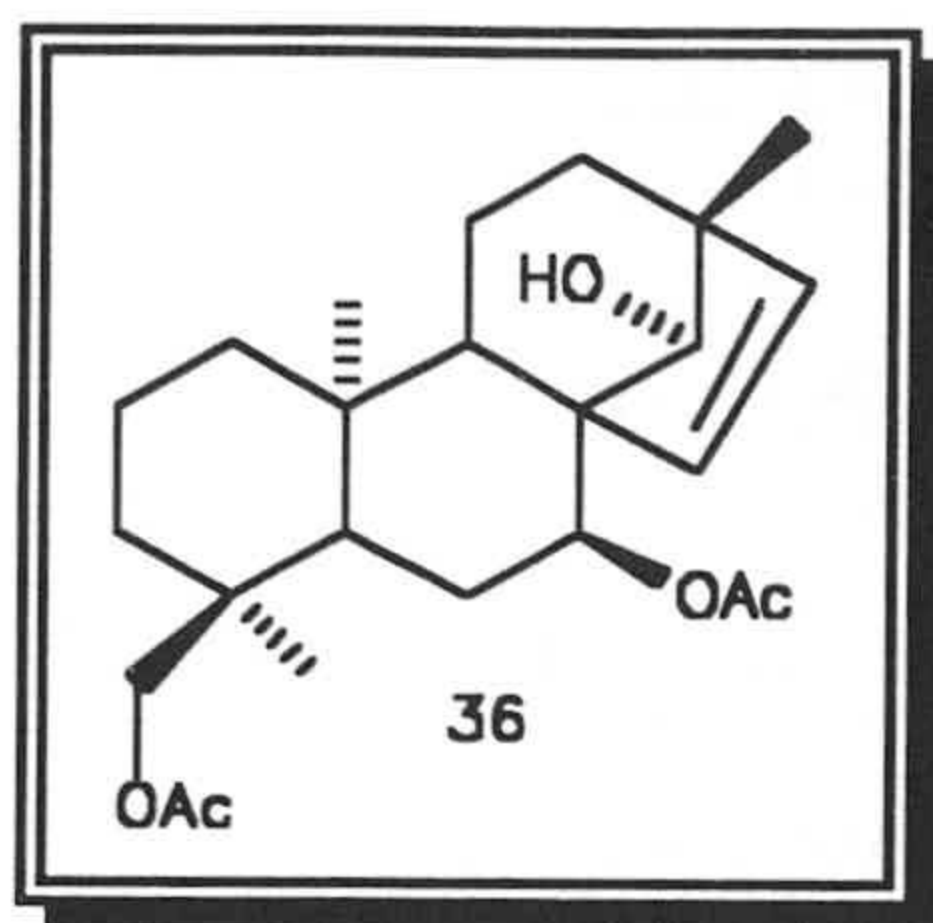
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 467 (22), 345 (100), 285 (68).

### III.6. FORMACIÓN DE *ent*-14β-MESILOXIBEYERENOS, *ent*-14β-MESILOXIBEYERANOS y *ent*-14α-MESILOXIBEYERENOS.

#### Acetilación de *ent*-7α-acetoxi-14β,18-dihidroxibeyer-15-eno.

600 mg del producto **34** fue aislado de *Sideritis pusilla* spp. *flavovirens*. Este fue disuelto en Ac<sub>2</sub>O/Py (2:4) y se mantuvo con agitación durante 25 h a 0° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua saturada de KHSO<sub>4</sub>, posteriormente se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de separar mediante cromatografía en columna, se obtuvieron 450 mg of *ent*-7α,18-diacetoxi-14β-hidroxibeyer-15-eno **36** (68%) y 120 mg of *ent*-7α,14β,18-triacetoxibeyer-15-eno **35** (16%).

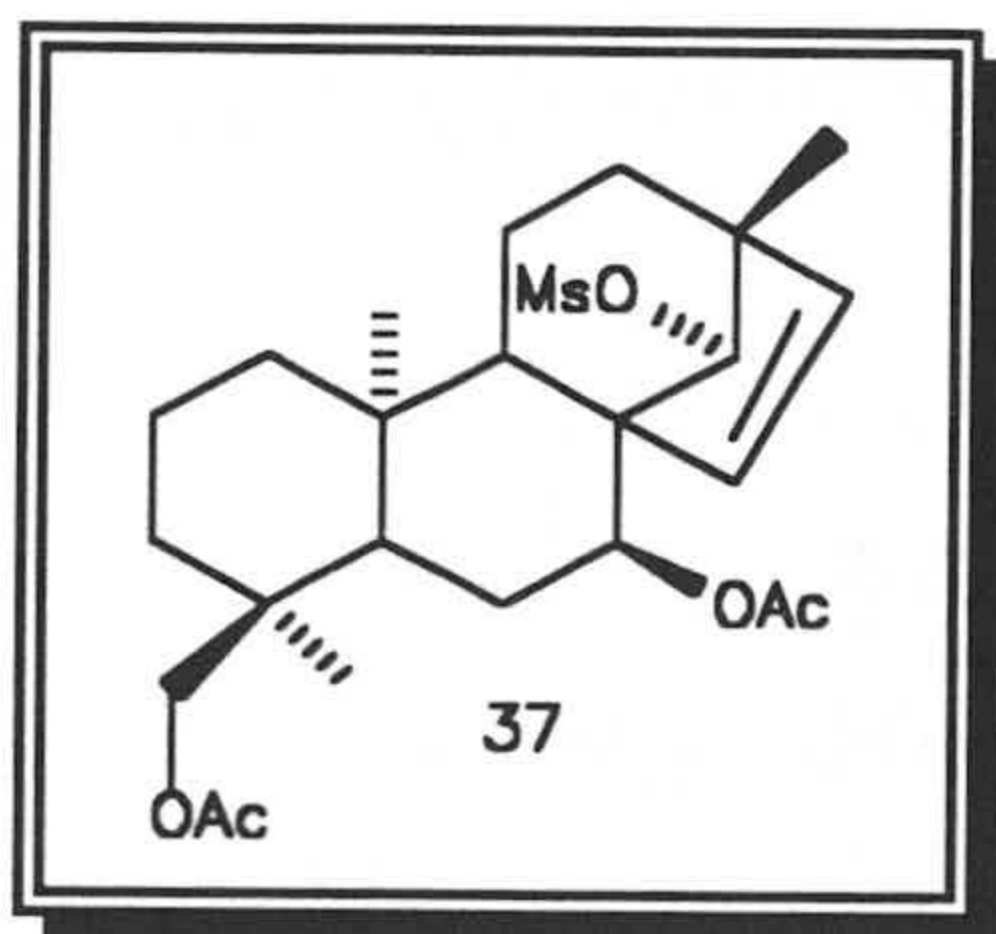




### Mesilación de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -hidroxibeyer-15-eno

A una disolución de 450 mg de dicho producto en 1.6 mL de piridina se le añaden 0.8 mL de MsCl. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez finalizada la reacción la mezcla se diluye con agua, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua saturada de KHSO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. Después de realizar cromatografía en columna de sílica gel, se obtienen 428 mg del producto **37** (80%).

### *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyer-15-eno (**37**).



Sólido de P.F.: 178-80 °C

$[\alpha]_D = +29.1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1735, 1340, 1248 cm<sup>-1</sup>

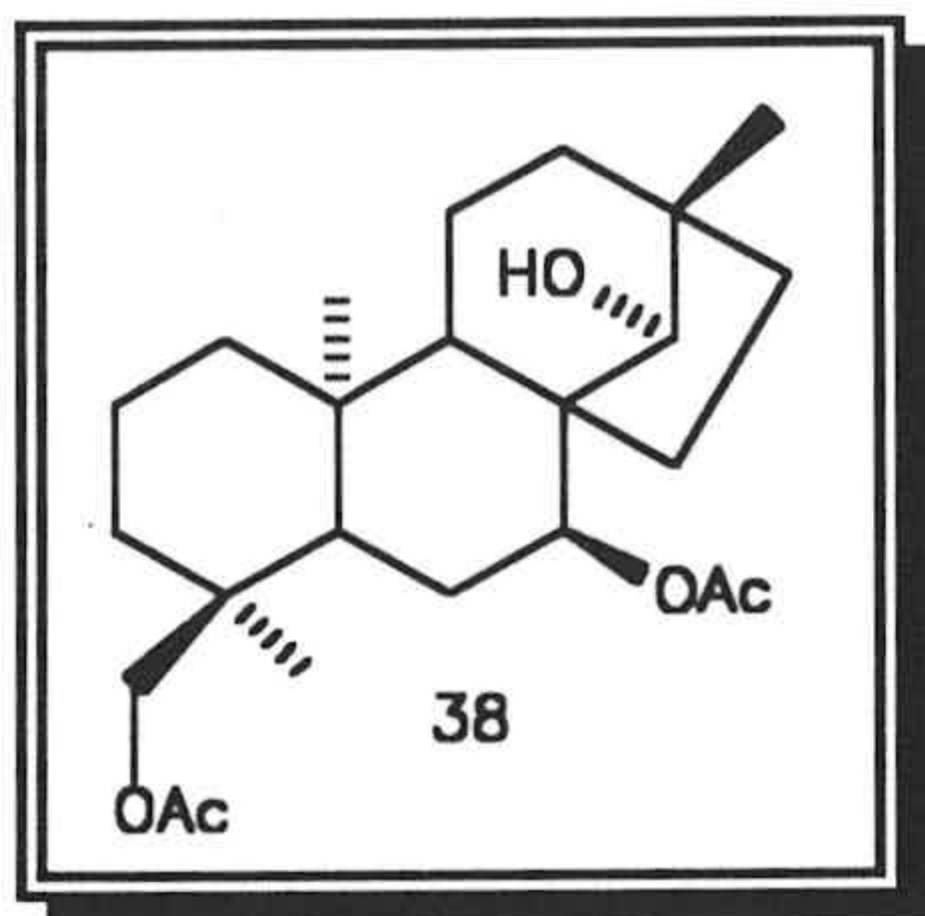
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 8

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 18

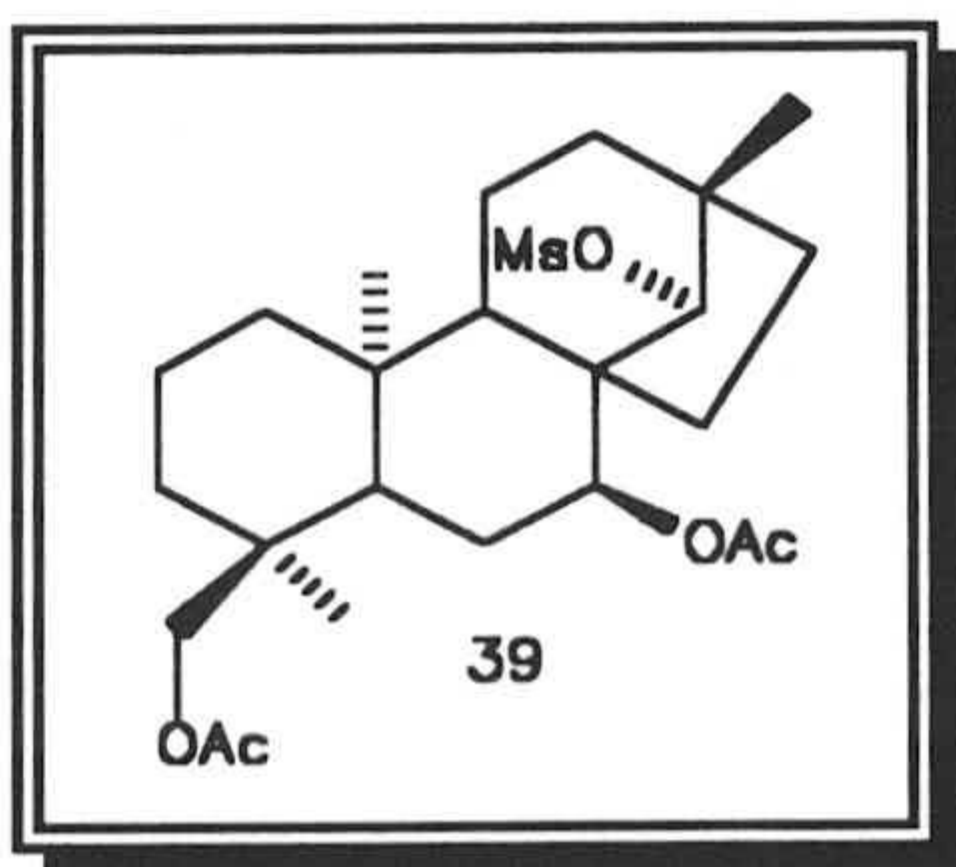
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 483 (1), 423 (1), 387 (1), 363 (2), 327 (60), 267 (100).

Hidrogenación de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -hidroxibeyer-15-eno

Este producto, (150 mg) fué hidrogenado de acuerdo con lo especificado en la referencia (**G-Granados, 1986**), para dar 135 mg de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -hidroxibeyerano **38** (90%).

Mesilación de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -hidroxibeyerano

A una disolución de 120 mg de dicho producto en 0.4 mL de piridina se le añaden 0.2 mL de MsCl. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez finalizada la reacción la mezcla se diluye con agua, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua saturada de KHSO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. Después de realizar cromatografía en columna de sílica gel se obtienen 114 mg del producto **39** (79%).

*ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyerano (**39**)



Sólido de P.F.: 140-42°C

$[\alpha]_D = +82.7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1732, 1335, 1250, 1172 cm<sup>-1</sup>

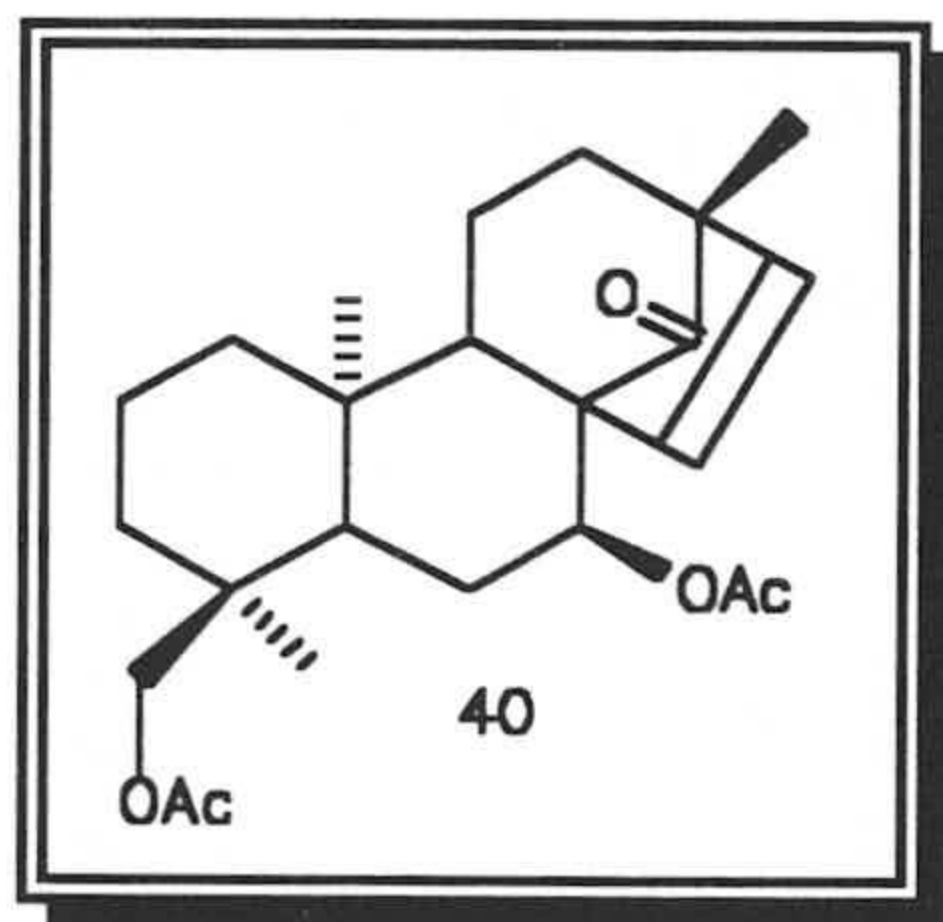
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 8

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 18

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 485 (1), 425 (1), 365 (2), 330 (8), 329 (32), 269 (100).

Oxidación de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -hidroxibeyer-15-eno.

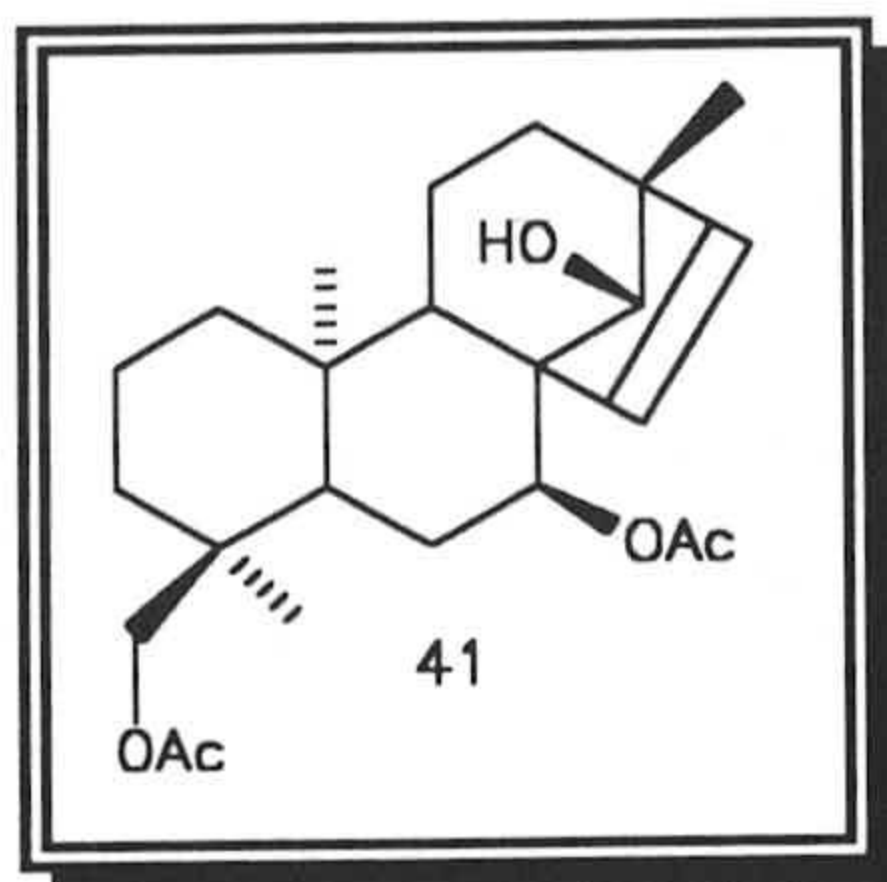
200 mg de este producto **36** fue oxidado con reactivo de Jones según lo especificado en la referencia (**G-Granados, 1986**) obteniéndose 190 mg del producto *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14-oxobeyer-15-eno **40** (95%).



Reducción de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14-oxobeyer-15-eno.

15 mg de NaBH<sub>4</sub> se añadieron a una solución de 150 mg de dicho producto en 10 mL de MeOH y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante una hora. Una vez finalizada esta, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido, se neutralizó con disolución de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío obteniéndose 135 mg del producto **41** (90%).

ent-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno (41).



Sólido de P.F.: 162-64 °C

$[\alpha]_D = +12.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3590, 1737, 1248 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 8

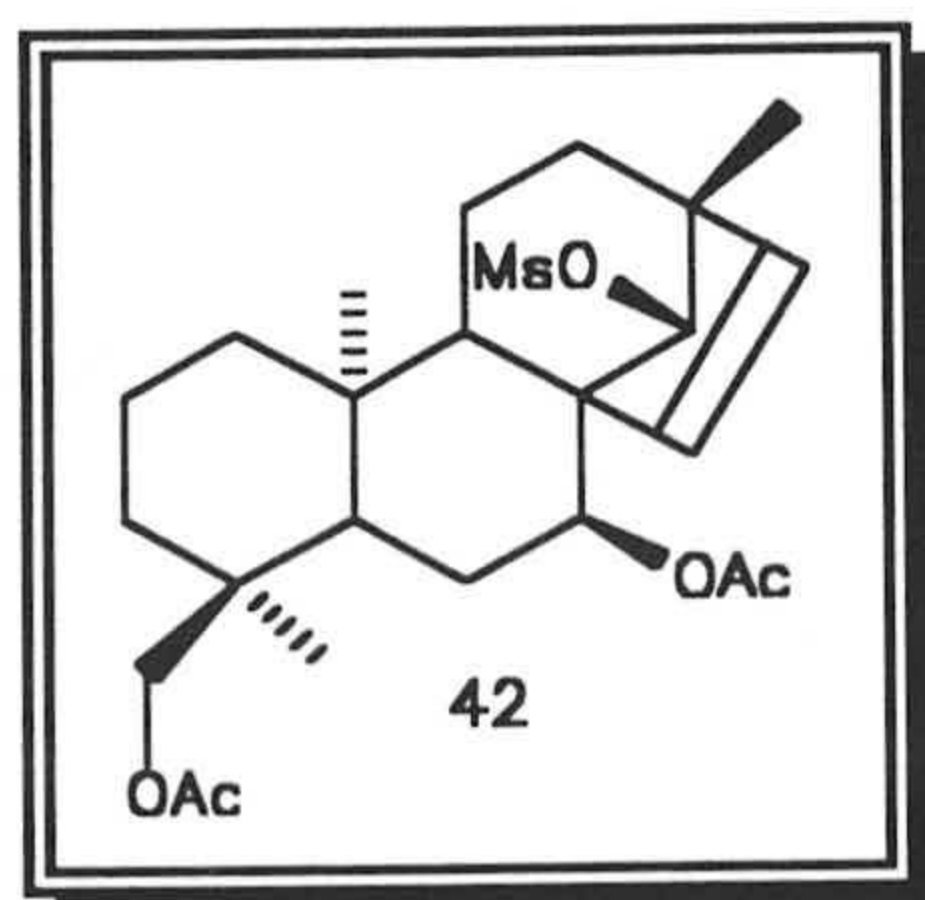
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 18

Masas (m/z) (%): [M]<sup>+</sup> 404 (1), 344 (17), 284 (11), 269 (15), 43 (100).

Mesilación de ent-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\alpha$ -hidroxibeyer-15-eno

A una disolución de 120 mg de dicho producto en 0.4 mL de piridina, se le añaden 0.2 mL de MsCl. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez finalizada la reacción la mezcla se diluye con agua, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua saturada de KHSO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. Después de realizar cromatografía en columna de sílica gel se obtienen 114 mg del producto **42** (80%).

ent-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\alpha$ -mesiloxibeyer-15-eno (42)





Sólido de P.F.: 145-47 °C

$[\alpha]_D = +56.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1732, 1362, 1246, 1174 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 8

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 18

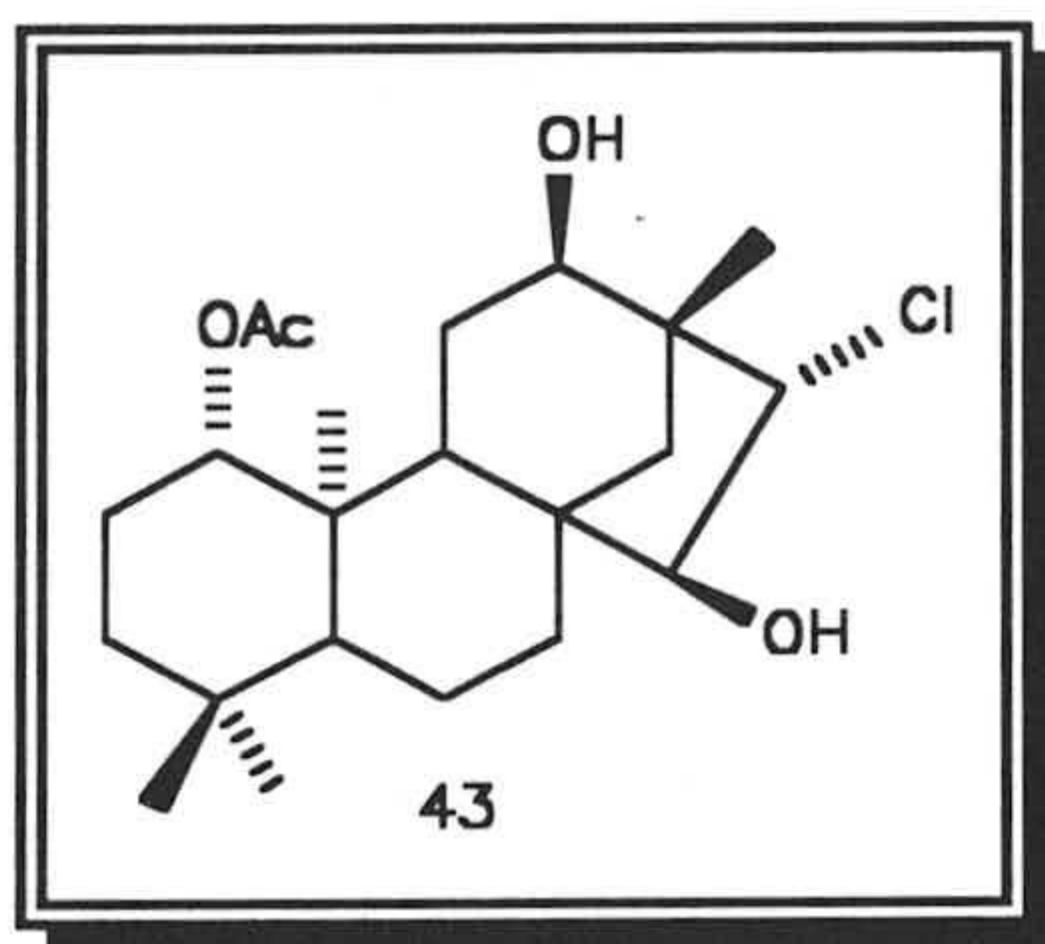
Masas (m/z) (%): [M]<sup>+</sup> 482 (1), 422 (1), 387 (0.3), 362 (0.6), 327 (2), 267 (2), 43 (100).

### III.7. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO DE *ent*-BEYERANOS 12 $\alpha$ -HIDROXILADOS.

Reacción de reagrupamiento del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

A 200 mg del producto **4** a reagrupar, se le agregan 20 mg de acetilacetato de rutenio disuelto todo ello en 5 mL de CHCl<sub>3</sub>. La reacción se mantiene durante 6 horas a una temperatura de 140 grados en tubo cerrado, una vez finalizada ésta, se realizan sucesivas cromatografías en columna de sílica gel hasta aislamiento de los siguientes productos: **43**, (21 mg, 10%), **44**, (40 mg, 20%) y **45** (40 mg, 20%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ -cloro-12 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxibeyerano (**43**)



Sirupo

$[\alpha]_D = -17.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

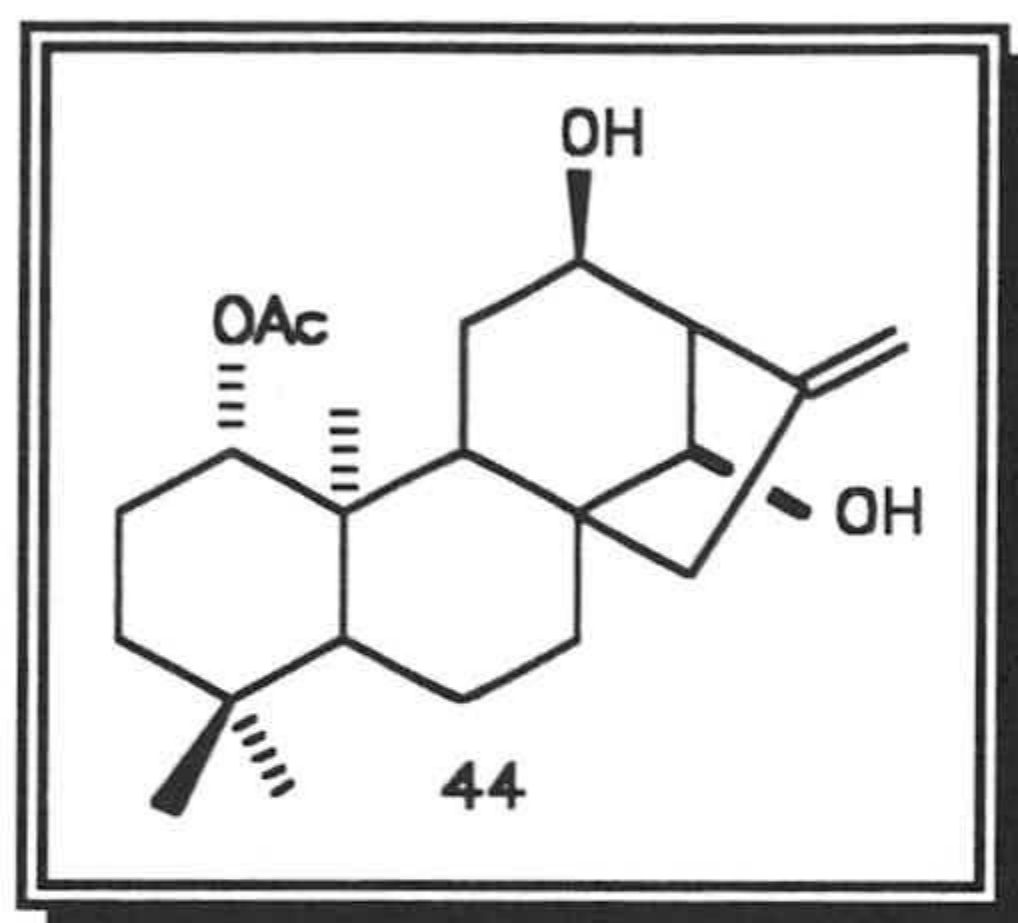
IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3444, 1708, 1260 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 9

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 19

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 399 (1), 341 (5), 339 (16), 323 (33), 321 (100), 303, (45), 281 (53).



ent-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -dihidroxikaur-16-eno (44)

Sólido de P.F.: 228-30 °C

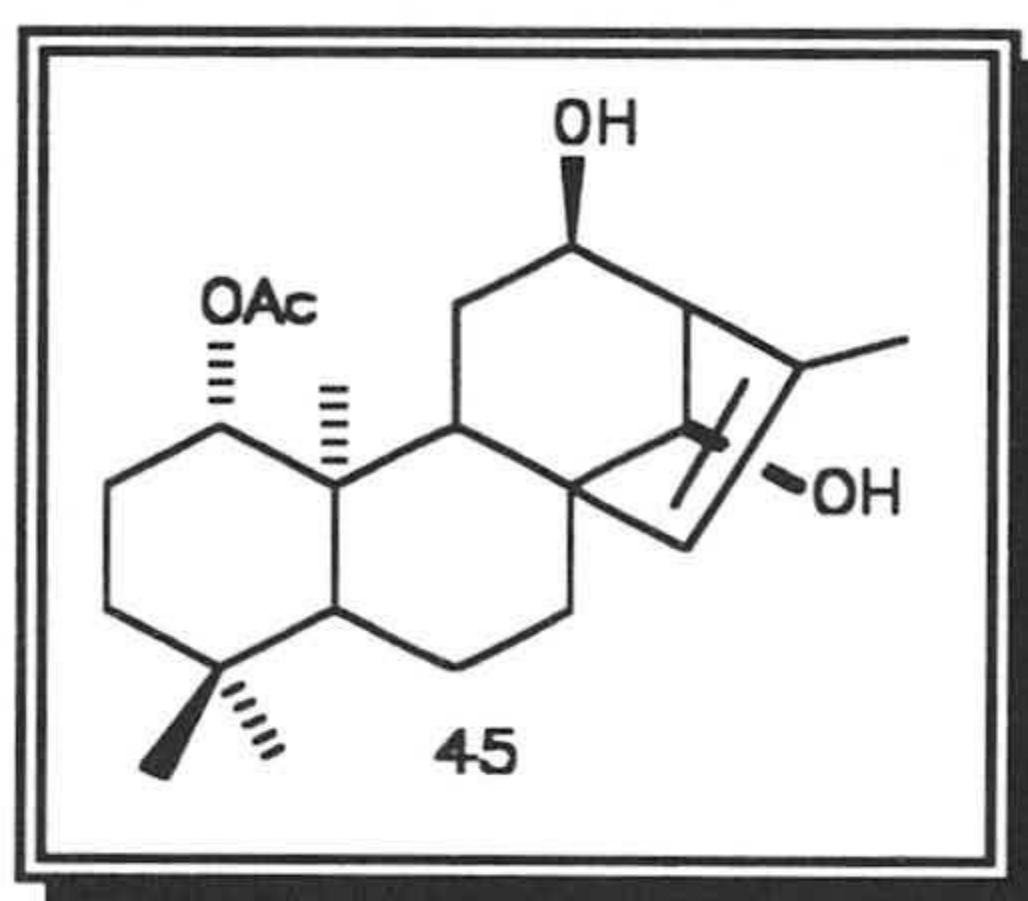
$[\alpha]_D = -7.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3402, 1735, 1245 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 9

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 19

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 363 (5), 345 (57), 303 (100).

ent-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -dihidroxikaur-15-eno (45)

Sólido de P.F.: 210-12 °C

$[\alpha]_D = +1.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3428, 1713, 1251 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 9

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 19

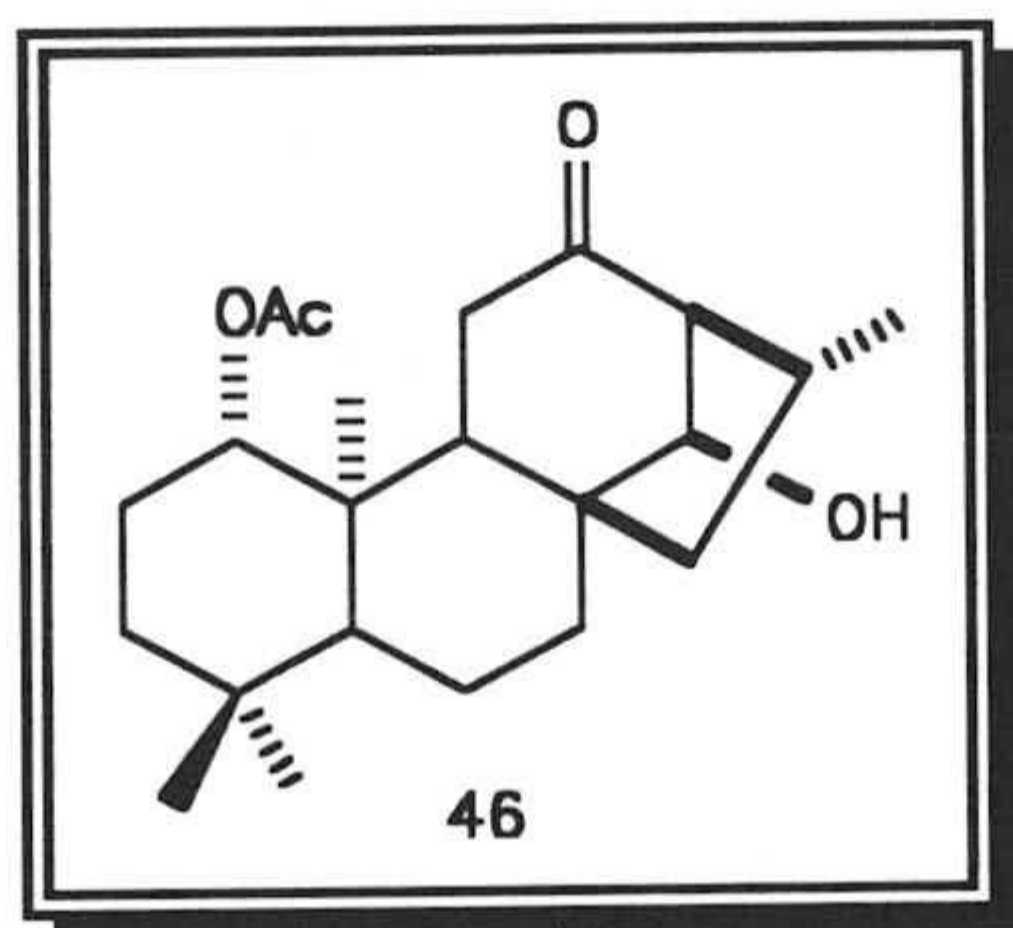
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 363 (1), 345 (9), 303 (100).

### III.8. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO DE *ent*-BEYERANOS 12 $\beta$ -HIDROXILADOS

Reacción de reagrupamiento de *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.

El producto **15** (190 mg), se disuelve en 5 mL de CHCl<sub>3</sub> y se le agregan 20 mg de acetilacetato de rutenio. La reacción se mantiene a 140 grados durante 3 horas y se aíslan tras sucesivas cromatografías en columna, los productos **44** (17 mg, 9%), **45** (43 mg, 23%), **46** (66 mg, 35%) y **47** (9 mg, 5%). Las propiedades físicas y espectroscópicas de los productos **44** y **45**, aislados también en el anterior reagrupamiento, se dan en los párrafos anteriores.

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(R)kauran-12-ona (**46**)



Sólido de P.F.: 198-200 °C

$[\alpha]_D = -6.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

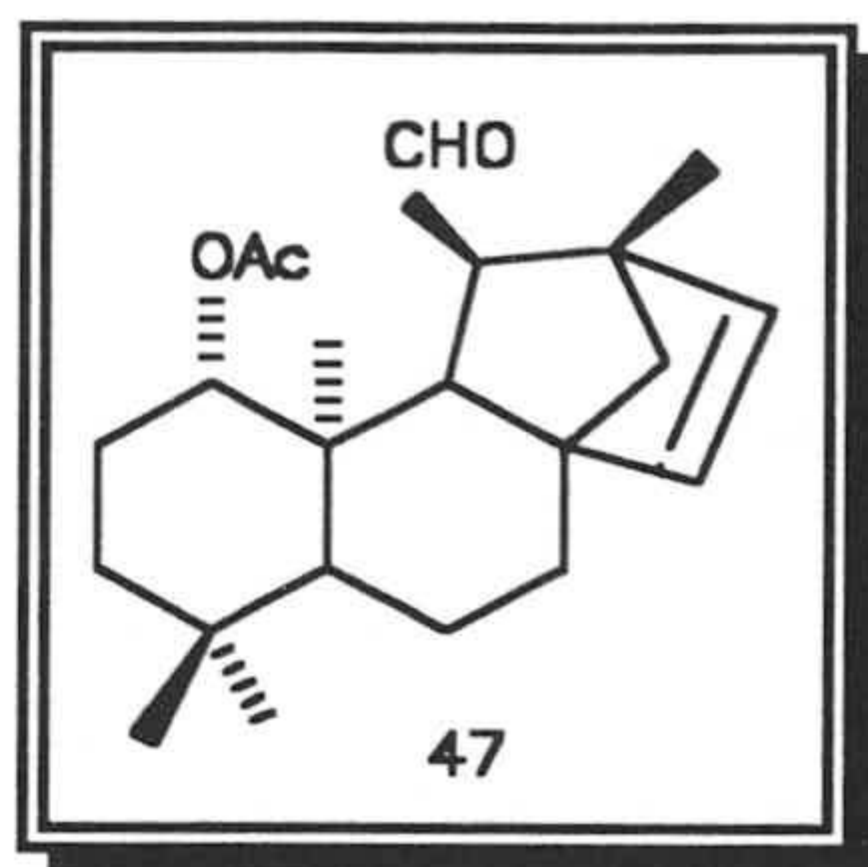
IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3457, 1738, 1711, 1237 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 9

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 19

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 363 (1), 345 (1), 303 (100).



*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12-oxo-13(12 $\rightarrow$ 11)-abeobeyer-15-eno (47)

Sólido de P.F.: 198-200°C. (descompuesto).

$[\alpha]_D = -48.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1735, 1240 cm<sup>-1</sup>.

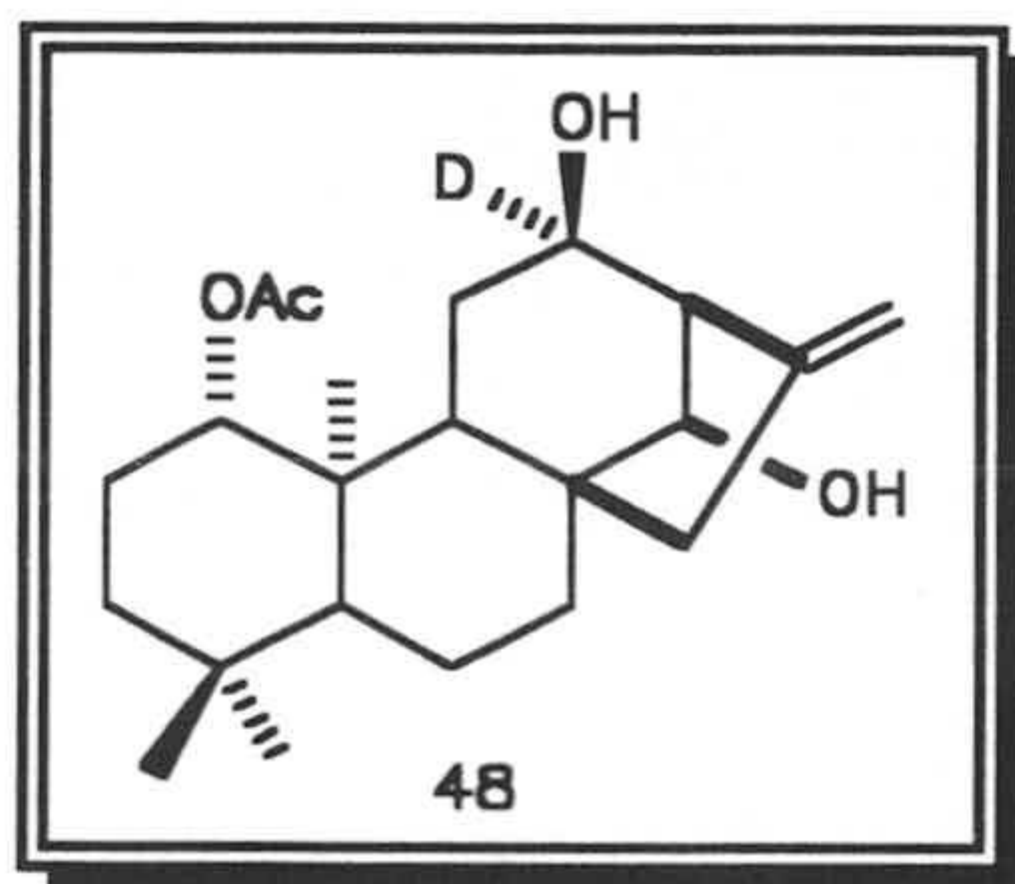
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 9

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 19

Masas (m/z) (%): [M]<sup>+</sup> 344 (1), 284 (7), 269 (8), 93 (100).

Reacción de reagrupamiento de *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano.

100 mg del producto **22** son disueltos en 5 mL de CHCl<sub>3</sub> y se le adicionan 15 mg de acetilacetato de rutenio, la reacción se mantiene a 140 grados durante 3 horas, una vez dada por concluida, se aíslan los siguientes productos: **48** (8 mg, 8%), **49** (25 mg, 25%), **50** (35 mg, 35%) y **51** (5 mg, 5%).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -deutero-12 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -dihidroxi-16-eno (48)

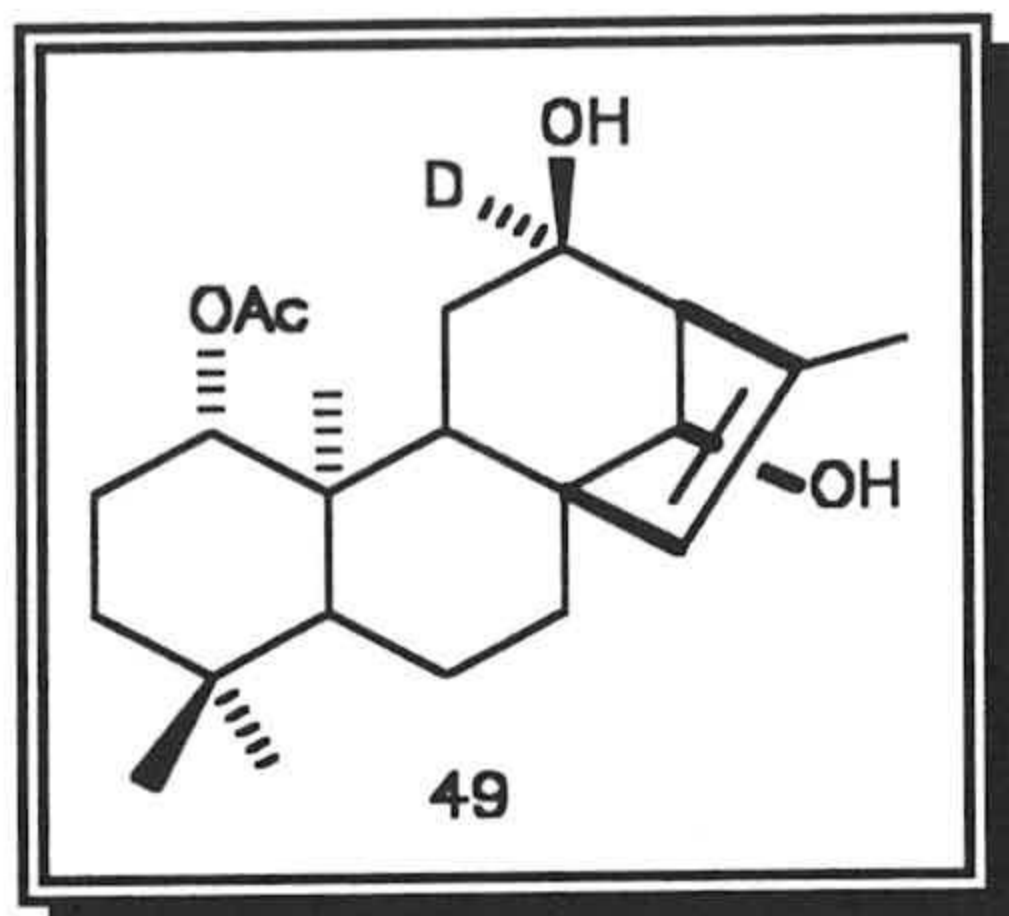
Sólido de P.F.: 228-30 °C

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3402, 1732, 1242 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 9

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}]^+$  363 (0.2), 303 (7), 285 (5), 267 (3), 43 (100).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\beta$ -deutero-12 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -dihidroxikaur-15-eno (49)



Sólido de P.F.: 217-19 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = 0.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1)

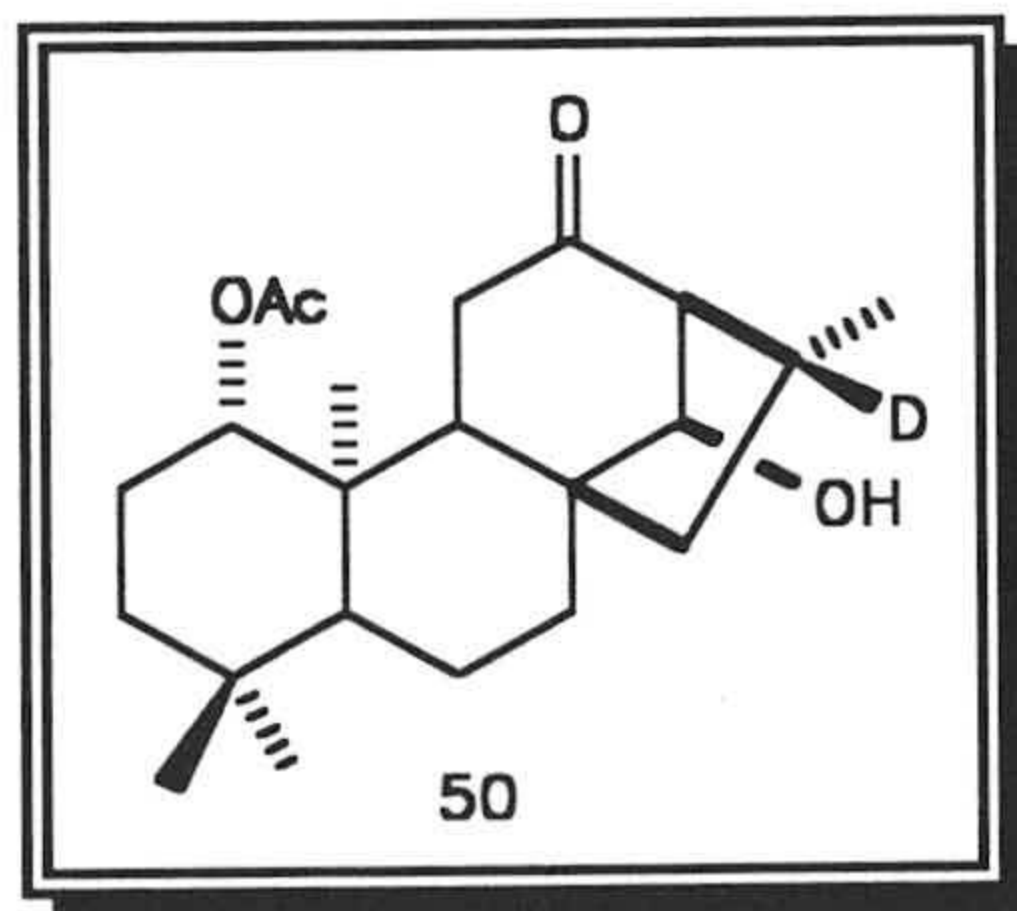
IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3416, 1713, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 9

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 19

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}]^+$  363 (0.2), 303 (5), 288 (2), 285 (3), 43 (100).

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -deutero-14 $\alpha$ -hidroxi-16(R)kauran-12-ona (50)



Sólido de P.F.: sirupo

$[\alpha]_{\text{D}} = +4.2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3456, 1735, 1706, 1237  $\text{cm}^{-1}$ .

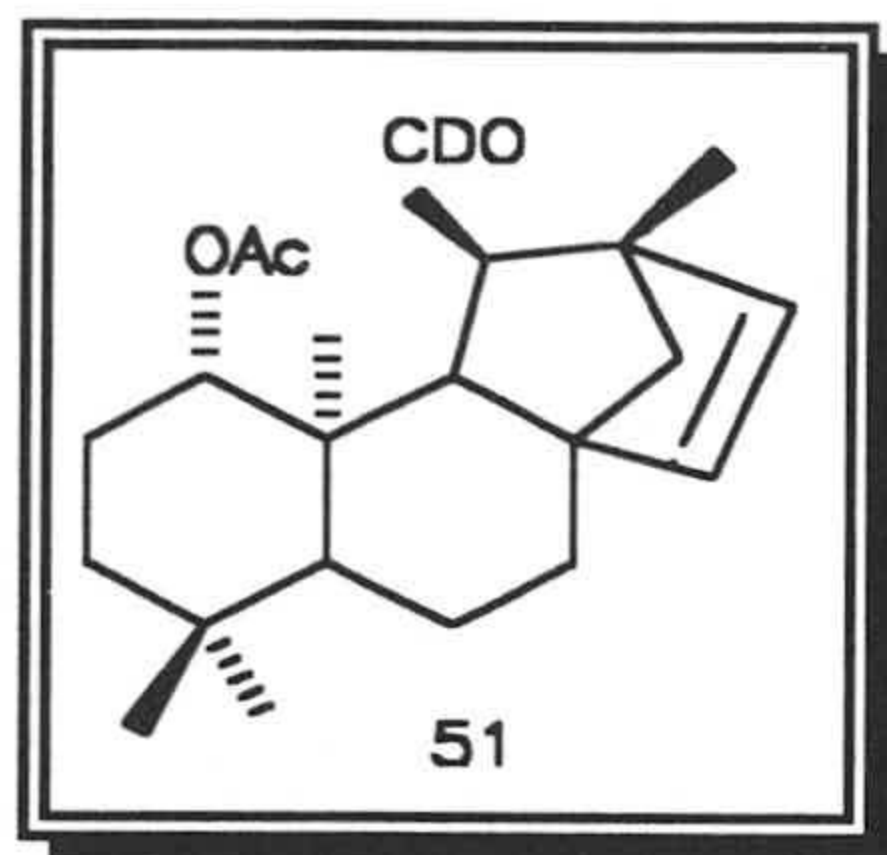
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 9

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 19

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}]^+$  363 (1), 303 (5), 286 (7), 268 (7), 43 (100).



*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12-deutero-12-oxo-13(12 $\rightarrow$ 11)-abeobeyer-15-eno (51).



Sólido de P.F.: 190 °C (descompuesto)

$[\alpha]_D = -50.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1735, 1242, 1027 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 9

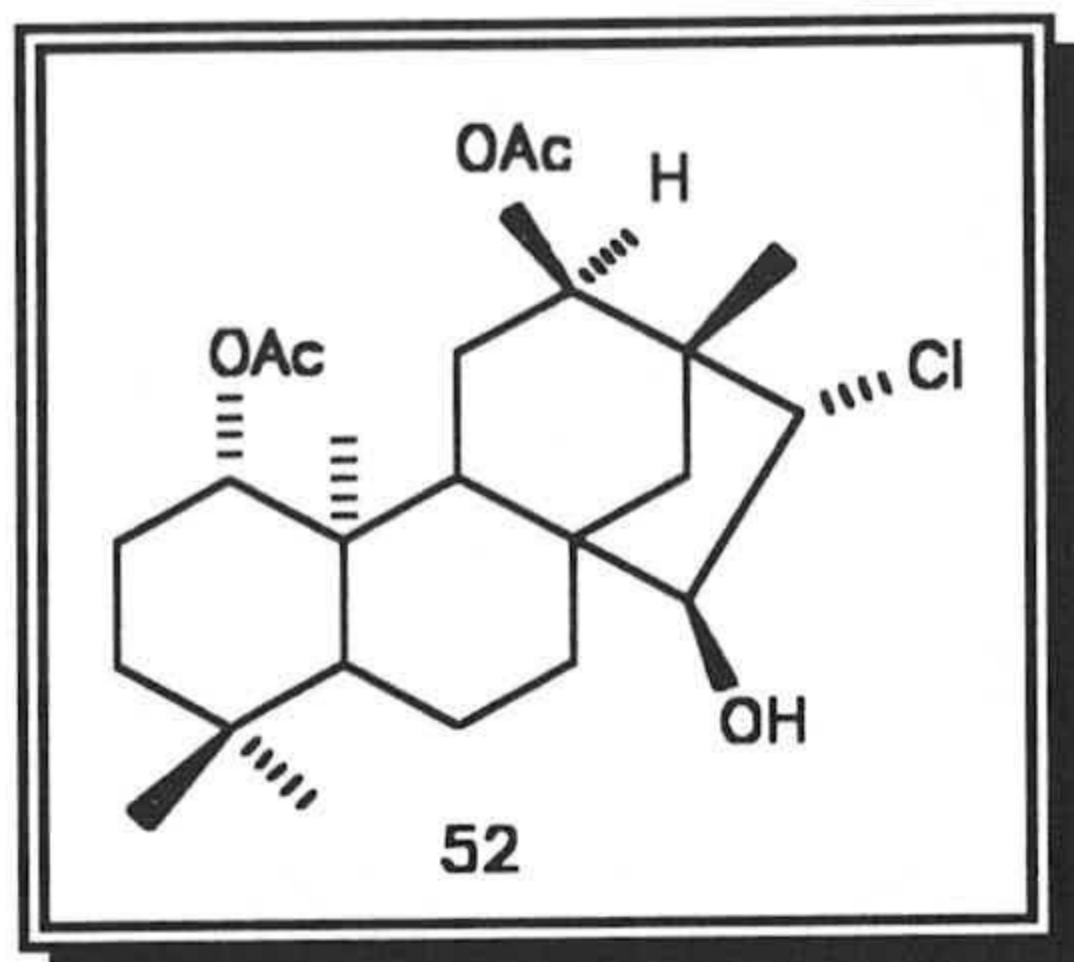
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 19

Masas (m/z) (%): [M]<sup>+</sup> 345 (2), 285 (7), 270 (8), 255 (3), 93 (100).

### III.9. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO DE *ent*-BEYERANOS 12 $\alpha$ -ACETILADOS Y CORRELACIONES QUÍMICAS REALIZADAS.

Reagrupamiento de *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.

180 mg del producto **6** son disueltos en 5 mL de CHCl<sub>3</sub> y se le adicionan 18 mg de acetilacetato de rutenio, la reacción se mantiene a 140 grados durante 6 horas, una vez dada por concluida, la mezcla de reacción se concentra a vacío y se cromatografía directamente aislandose los siguientes productos: **52** (32 mg, 16%), **53** (30 mg, 15%), **54** (12 mg, 7%) y **55** (15 mg, 9%).

ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-16 $\beta$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano (52)

Sólido de P.F.: 94-96 °C

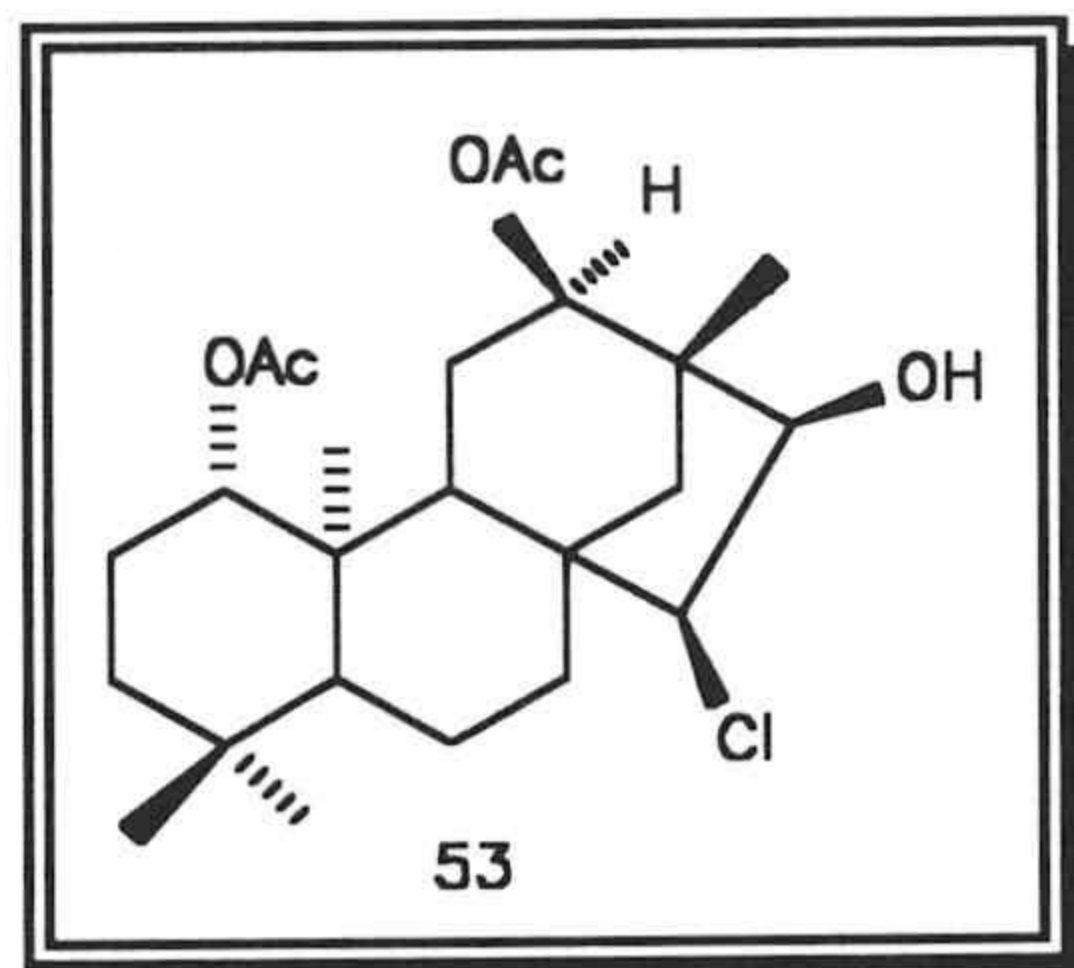
$[\alpha]_D = +4.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3479, 1733, 1255 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 10

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 20

Masas (m/z) (%): [M]<sup>+</sup> 440 (1), 382 (1), 380 (1), 344 (1), 322 (3), 320 (7), 284 (11), 43 (100).

ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -hidroxibeyerano (53)

Sólido de P.F.: 208-10 °C

$[\alpha]_D = -28.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

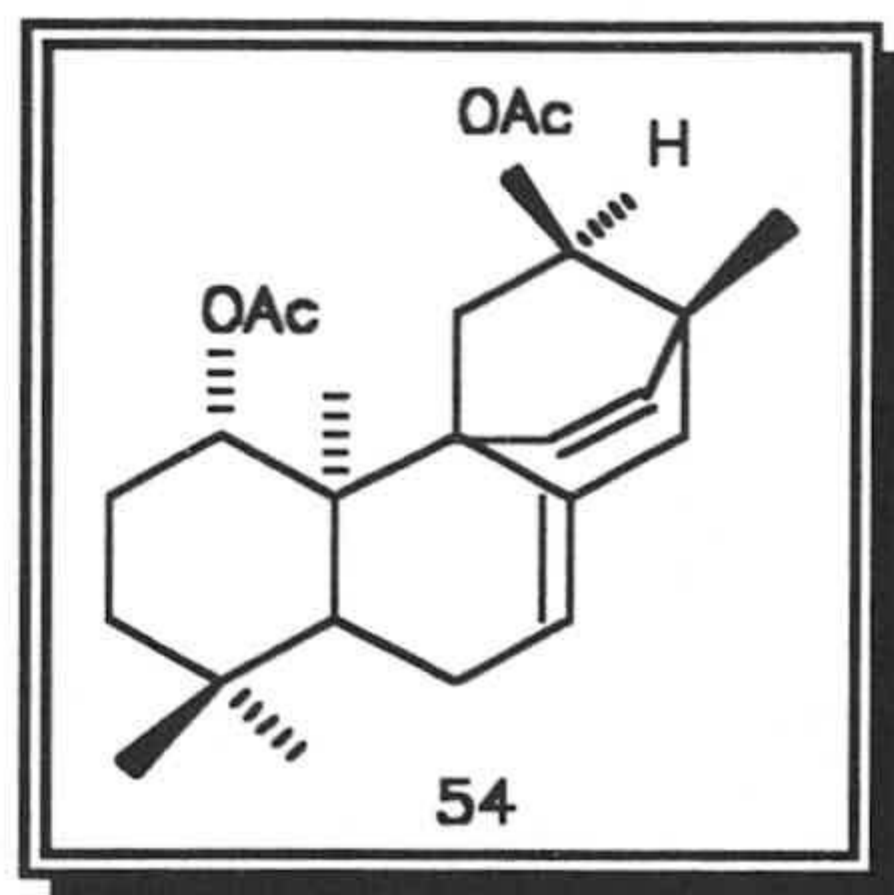
IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3494, 1731, 1247 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 10

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 20

Masas (m/z) (%): [M]<sup>+</sup> 440 (1), 382 (1), 380 (1), 344 (1), 322 (2), 320 (4), 285 (11), 43 (100).



*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-8(15 $\rightarrow$ 9)-*abeobeyer*-7,15-dieno (54)

Sólido de P.F.: 110-12 °C

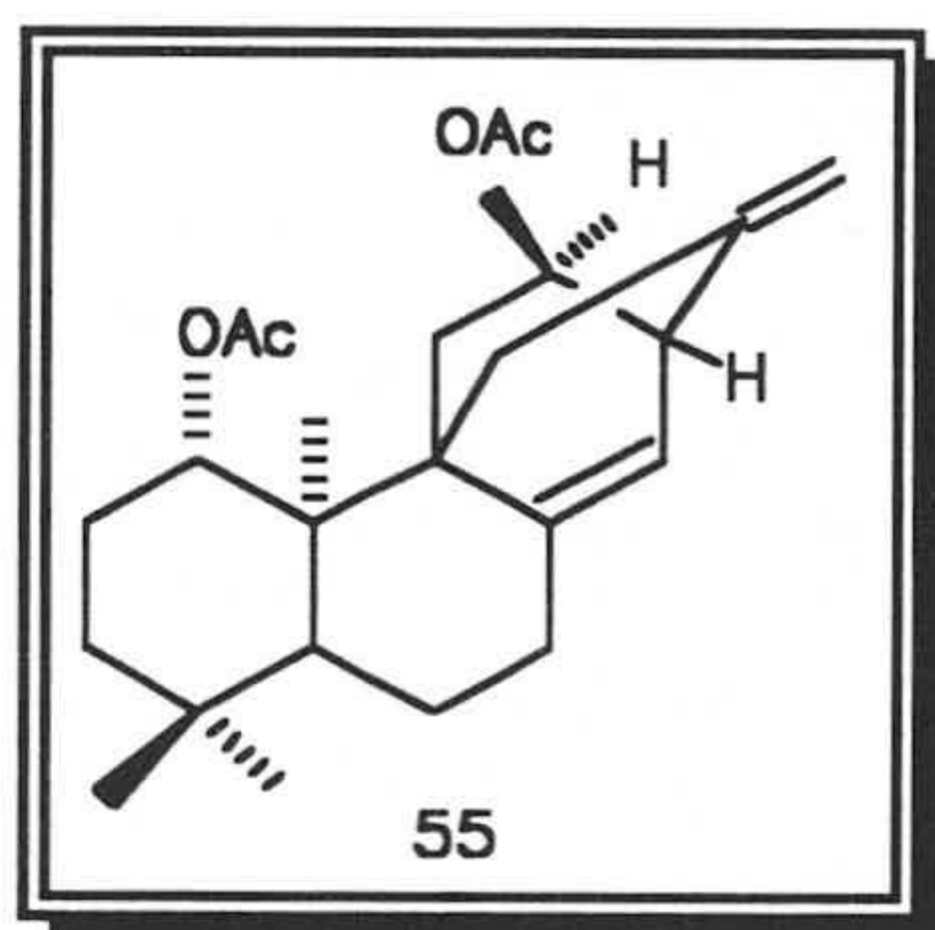
$[\alpha]_D = +17.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1737, 1241 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 10

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 20

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 387 (4), 327 (100), 267 (44).

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-8(14 $\rightarrow$ 9),13(12 $\rightarrow$ 16)-*diabeobeyer*-8(15),13(17)-dieno (55)

Sólido de P.F.: 128-30 °C

$[\alpha]_D = +115.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3070, 1733, 1242 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 10

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 20

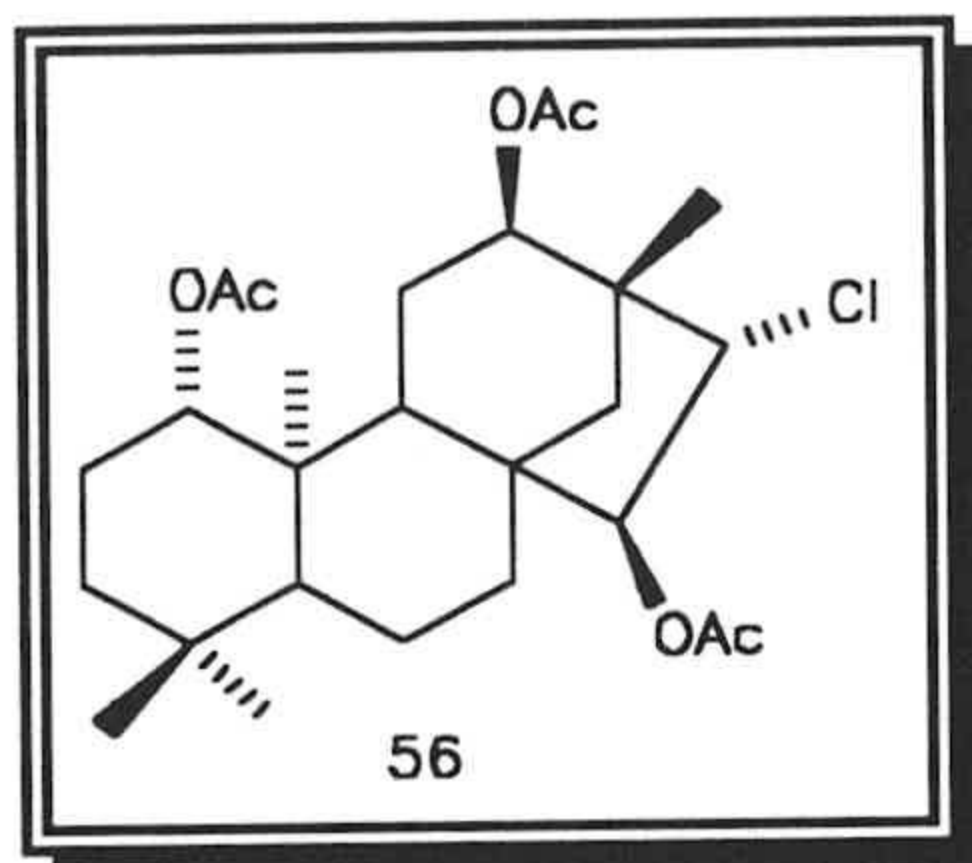
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 387 (10), 327 (85), 267 (100).

Acetilación de *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-16 $\beta$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

10 mg del producto **52** a acetilar se tratan con 0.5 mL de anhídrido acético y 1 mL de piridina durante 12 horas a reflujo. Una vez finalizada la reacción

se vierte sobre agua, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lava con una solución saturada de bisulfato potásico y posteriormente con agua. La solución se seca y se evapora a vacío, obteniéndose 10 mg del producto **56** (91%).

ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -triacetoxi-16 $\beta$ -clorobeyerano (56)



Sólido de P.F.: 69-71 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -68.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1738, 1237  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 10

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 20

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}+1]^+$  483 (1), 447 (6), 425 (1), 423 (4), 365 (10.), 363 (30), 305 (34), 303 (100).

Saponificación de ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-16 $\beta$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

Este producto se disolvió en una disolución de  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{KOH}$  y se mantuvo a reflujo durante 6 horas, posteriormente se diluyó con agua, se neutralizó con  $\text{HCl}$  (2N), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a vacío. Después de cromatografiarlo en columna de sílica gel se obtuvieron 12 mg del producto **43** (89%) anteriormente descrito.

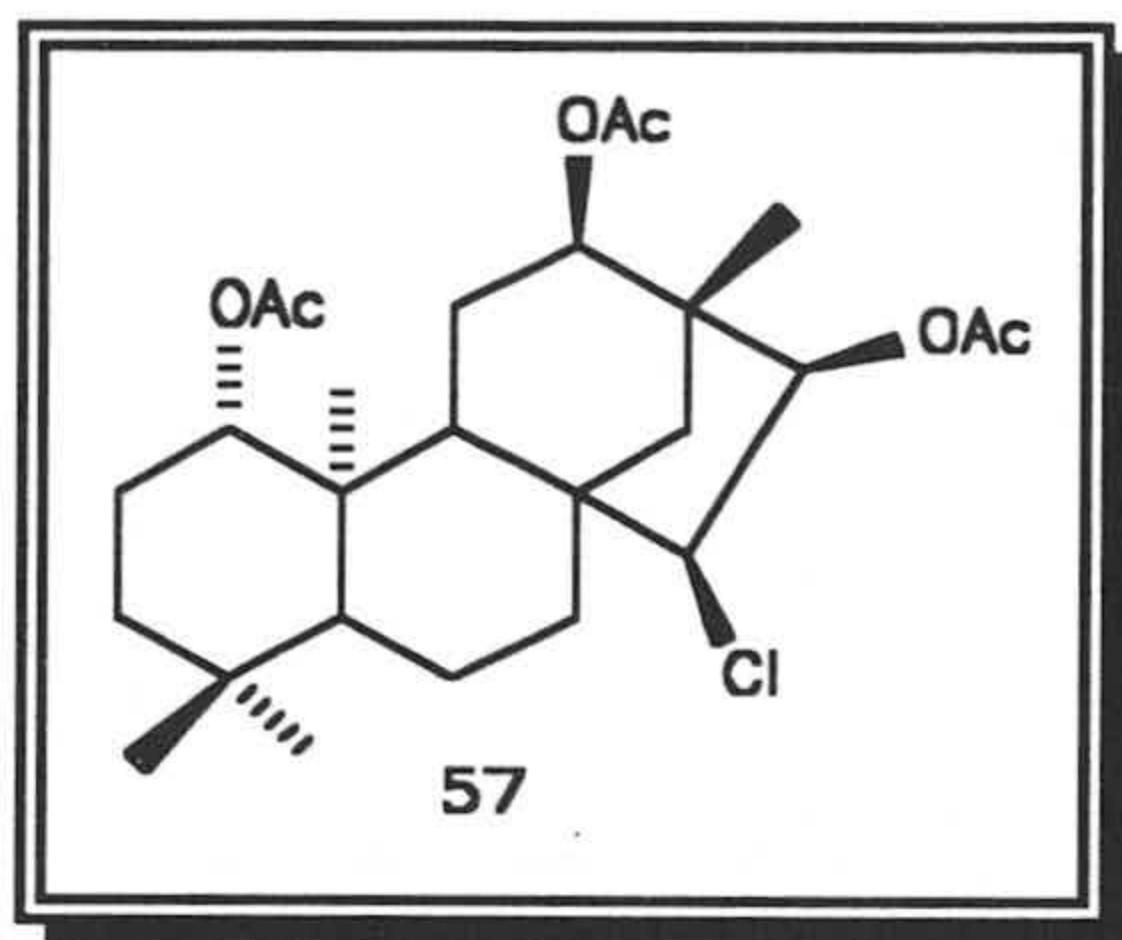
Acetilación de ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

15 mg del producto a acetilar, se tratan con 0.5 mL de anhídrido acético y 1 mL de piridina durante 12 horas a reflujo. Una vez finalizada la reacción



se vierte sobre agua, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lava con una solución saturada de bisulfato potásico y posteriormente con agua. La solución se seca y se evapora a vacío, obteniéndose 14 mg del producto **57** (85%).

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -triacetoxi-15 $\alpha$ -clorobeyerano (**57**)



Sólido de P.F.: 79-81 °C

$[\alpha]_D = -38.3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1737, 1241  $\text{cm}^{-1}$ .

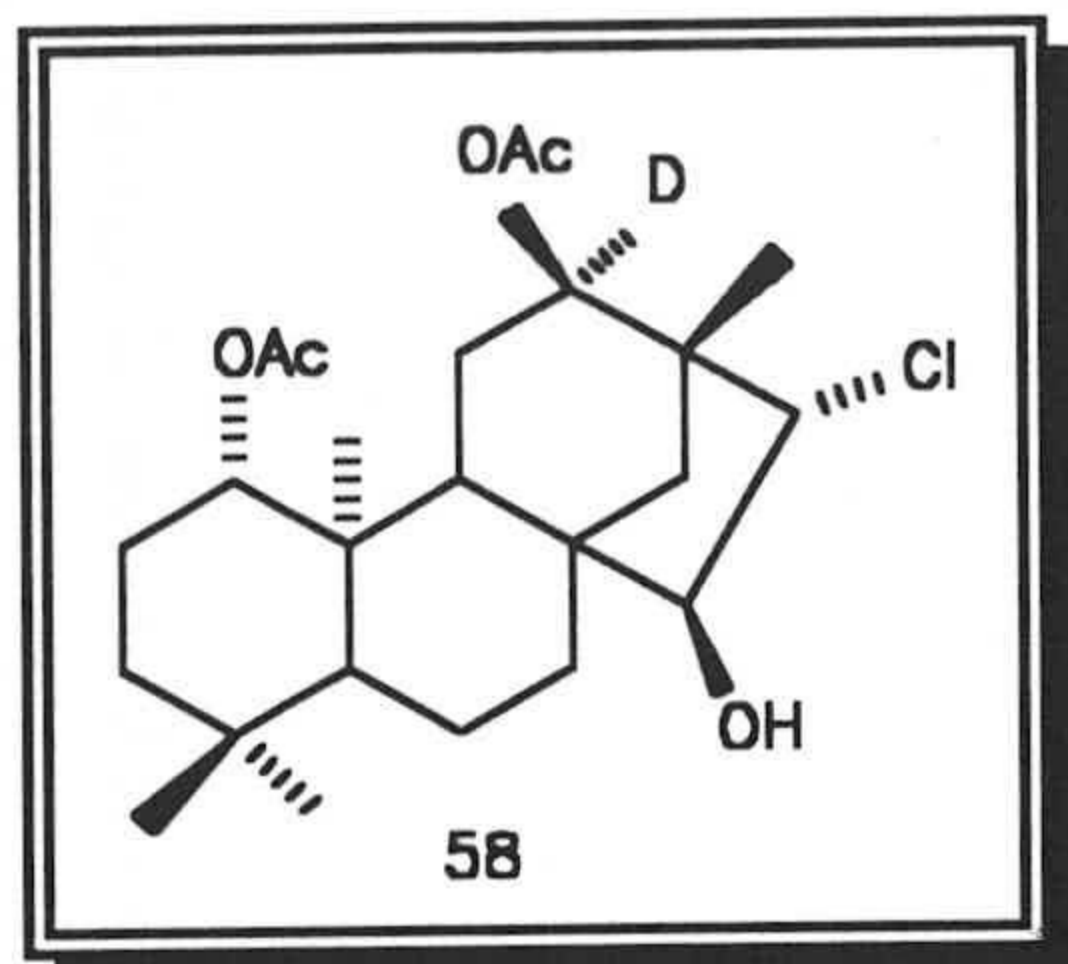
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 10

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 20

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}+1]^+$  483 (1), 447 (6), 425 (7), 423 (21), 365 (34), 363 (100), 305 (2), 303 (6).

Reagrupamiento de *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.

100 mg del producto **23** son disueltos en 5 mL de  $\text{CHCl}_3$  y se le adicionan 10 mg de acetilacetato de rutenio, la reacción se mantiene a 140 grados durante 6 horas, una vez dada por concluida, la mezcla de reacción se concentra a vacío y se cromatografía directamente aislandose los siguientes productos: **58** (16 mg, 15%), **59** (16 mg, 15%), **60** (8 mg, 8%) y **61** (9 mg, 9%).

ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-16 $\beta$ -cloro-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano (58)

Sólido de P.F.: 92-94 °C

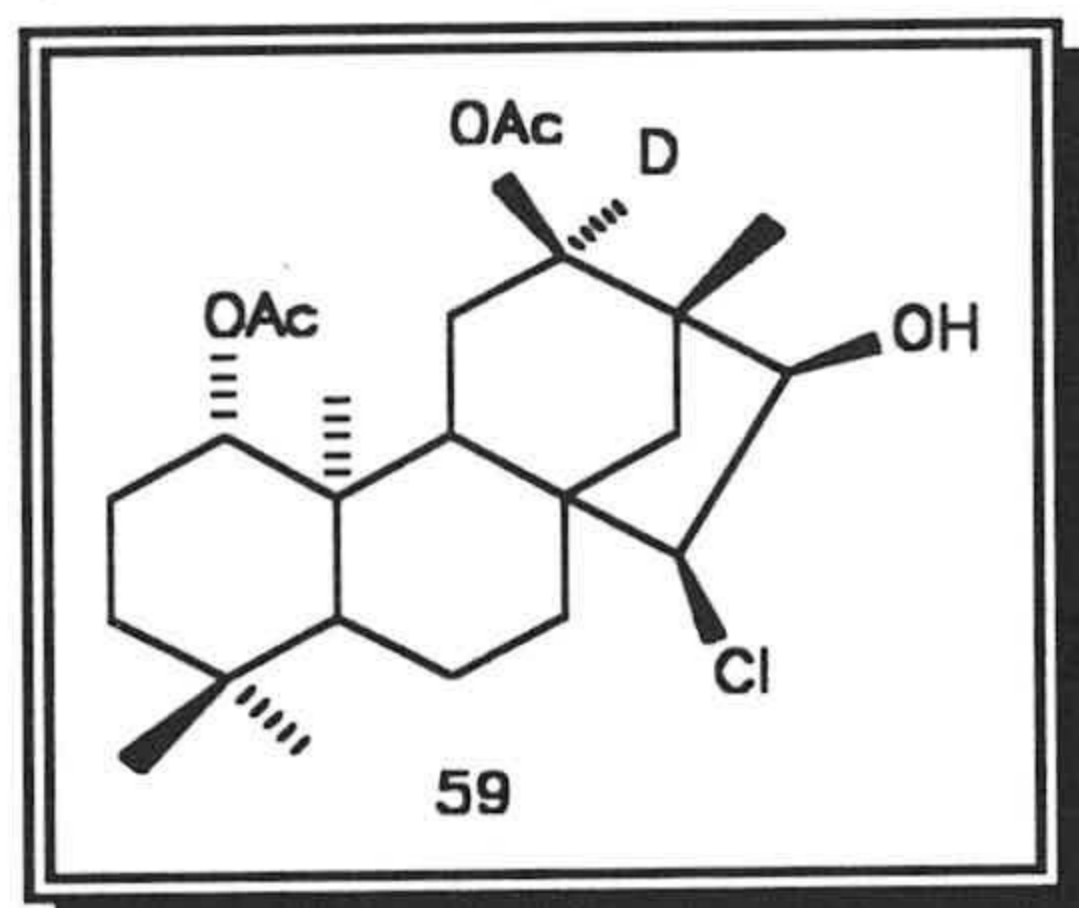
$[\alpha]_D = 0.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3475, 1734, 1459 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 10

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 20

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 442 (1), 384 (3), 382 (7), 324 (34), 322 (100).

ent-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ -cloro-12 $\beta$ -deutero-16 $\alpha$ -hidroxibeyerano (59)

Sólido de P.F.: 210-12 °C

$[\alpha]_D = -29.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

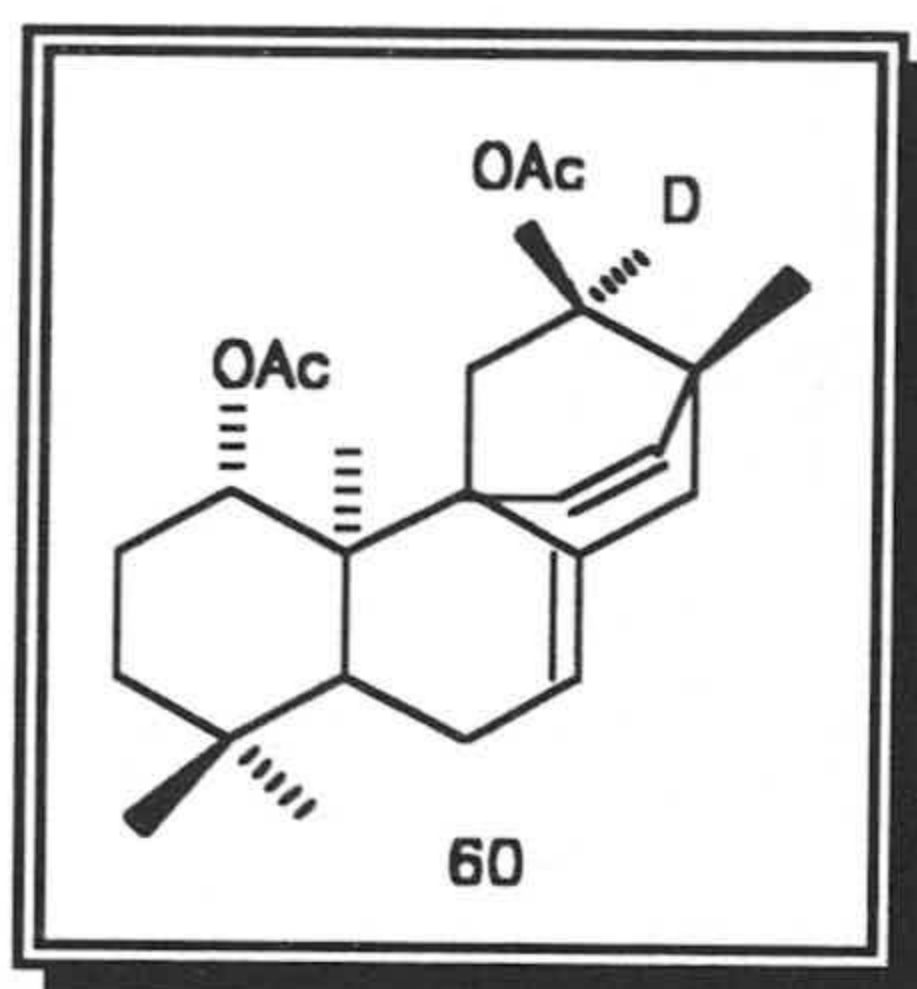
IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3498, 1732, 1245 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 10

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 20

Masas (m/z) (%): [M]<sup>+</sup> 441 (4), 405 (4), 387 (29), 383 (6), 381 (12), 323 (32), 321 (100).



*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-12 $\beta$ -deutero-8(15 $\rightarrow$ 9)-*abeobeyer*-7,15-dieno (60)

Sólido de P.F.: 108-10 °C

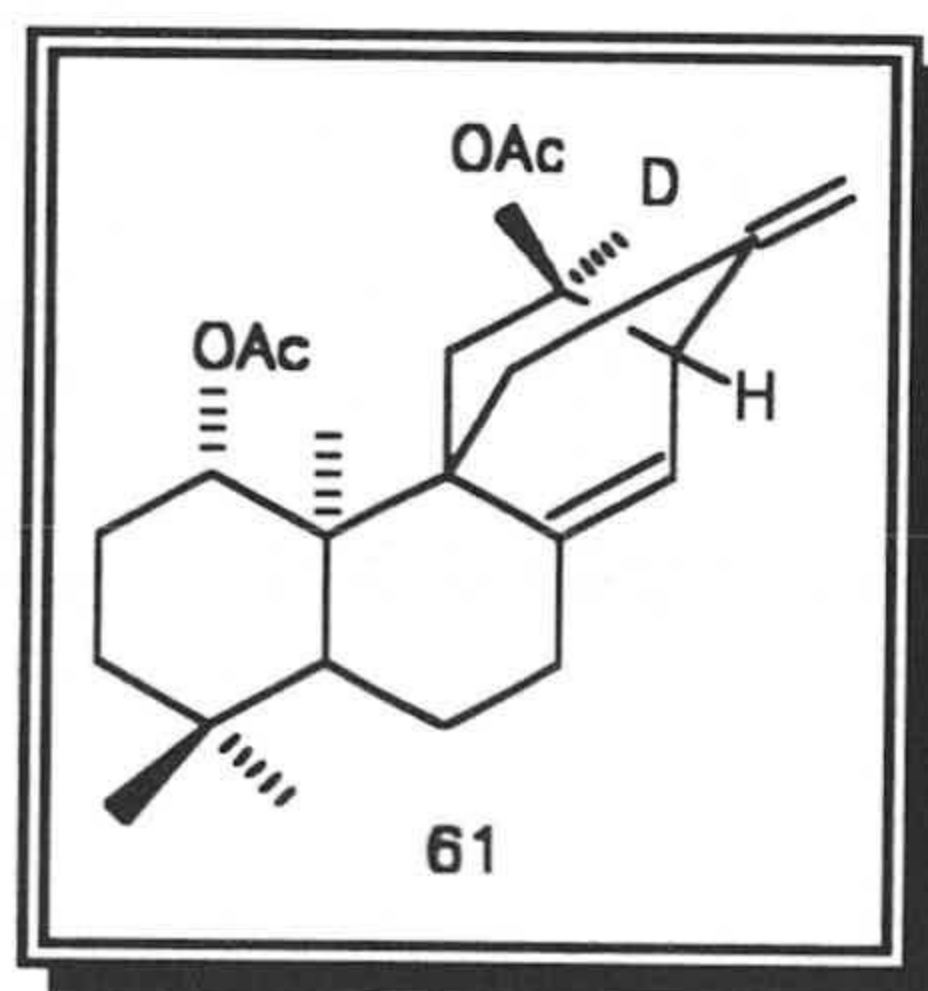
$[\alpha]_D = +25.3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1733, 1247 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 10

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 20

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 388 (13), 328 (100), 268 (70).

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-12 $\beta$ -deutero-8(14 $\rightarrow$ 9),13(12 $\rightarrow$ 16)-*diabeobeyer*-8(15),13(17)-dieno (61)

Sólido de P.F.: 126-28 °C

$[\alpha]_D = +109.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1736, 1241 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 10

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 20

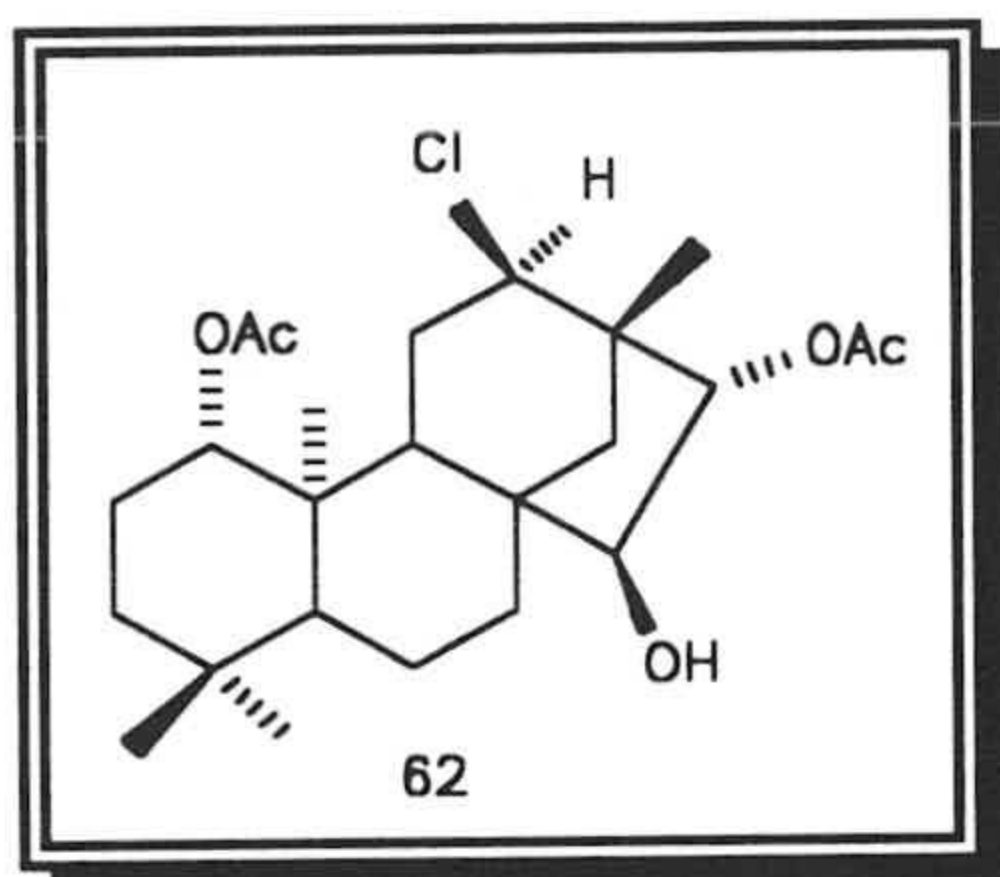
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 388 (6), 328 (100), 268 (29).

### III.10. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO DE *ent*-BEYERANOS 12 $\beta$ -ACETILADOS Y CORRELACIONES QUÍMICAS REALIZADAS.

#### Reagrupamiento de *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.

180 mg del producto 17 son disueltos en 5 mL de CHCl<sub>3</sub> y se le adicionan 18 mg de acetilacetato de rutenio, la reacción se mantiene a 140 grados durante 8 horas, una vez dada por concluida, la mezcla de reacción se concentra a vacío y se cromatografía directamente aislandose los siguientes productos: **62** (117 mg, 60%), **63** (13 mg, 7%), **64** (8 mg, 4%) y **65** (6 mg, 3%).

#### *ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano (**62**)



Sólido de P.F.: 188-90 °C

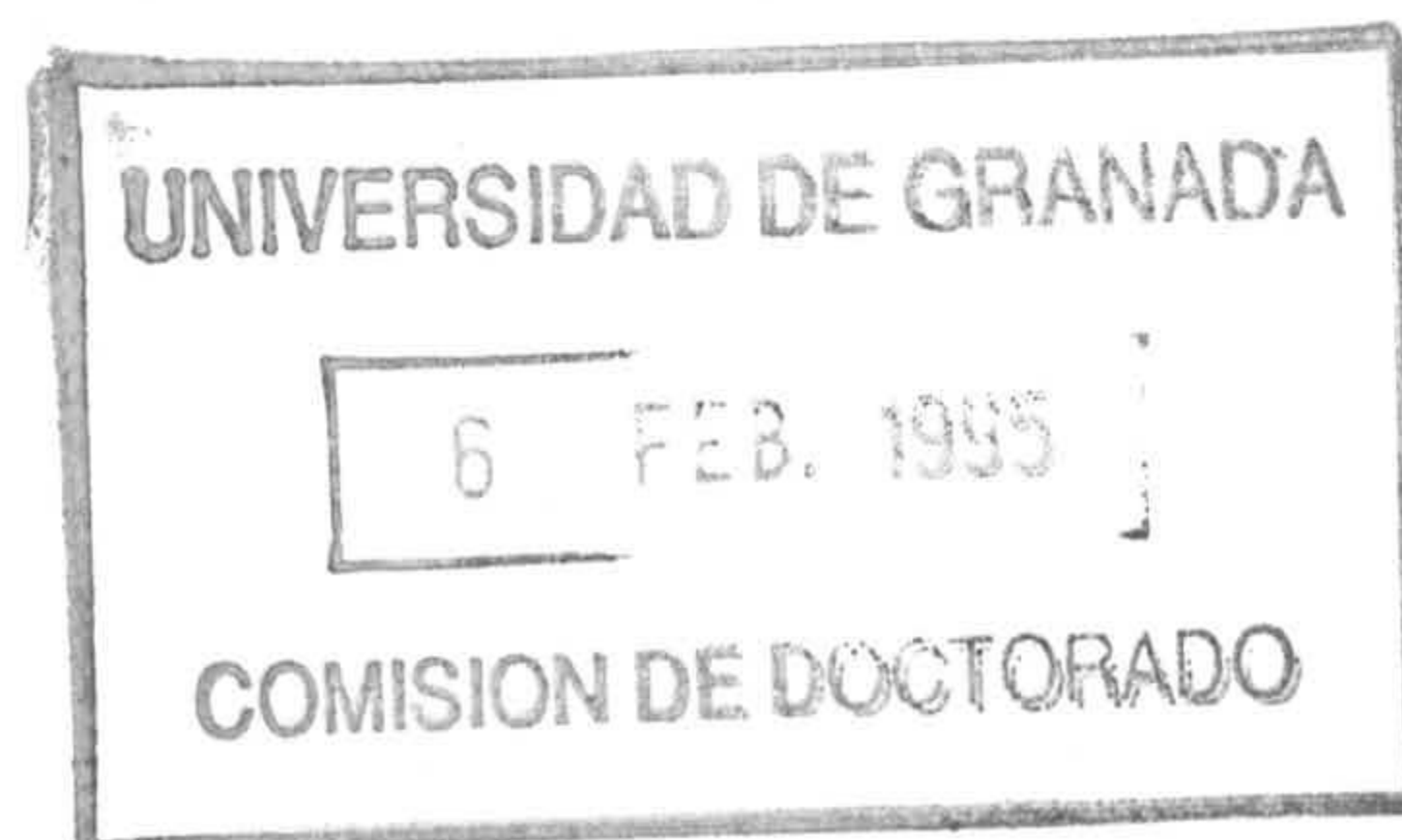
$[\alpha]_D = -89.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3534, 1733, 1242 cm<sup>-1</sup>.

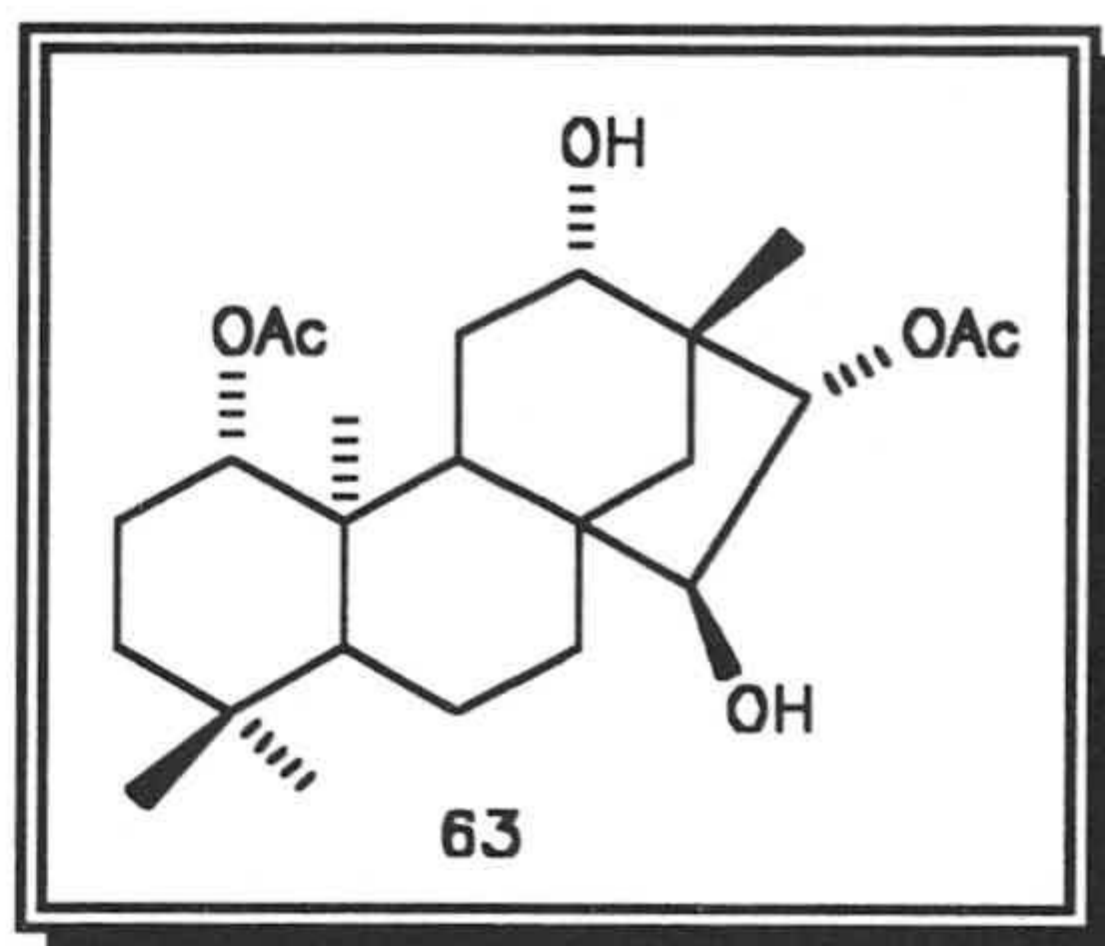
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 441 (4), 425 (35), 423 (83), 405 (33), 383 (24), 381 (75), 365 (37), 363 (100), 323 (7), 321 (21).





*ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-beyerano (63)

## Sirupo

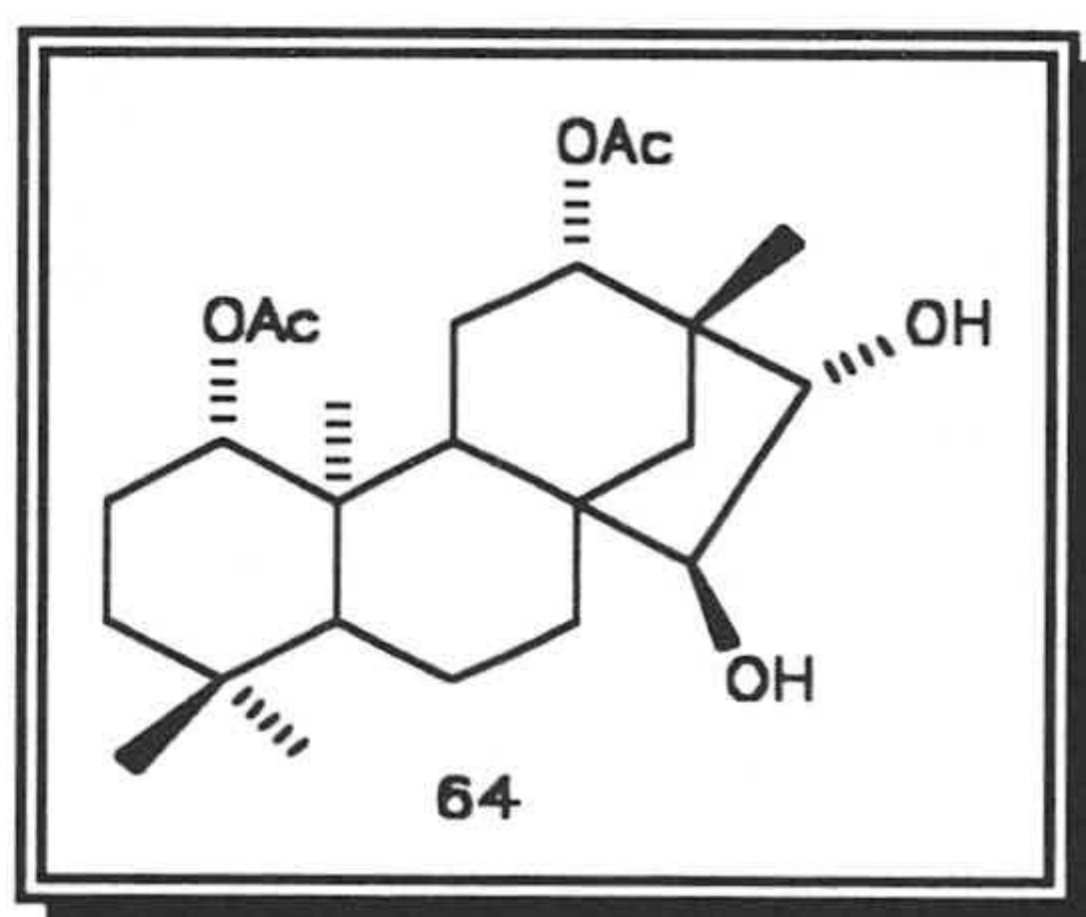
$[\alpha]_D = -14.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3523, 1731, 1248 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 423 (1), 405 (61), 487 (5), 405 (33), 383 (24), 381 (75), 365 (37), 363 (100), 363 (13), 345 (100), 303 (10).

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dihidroxi-beyerano (64)

## Sirupo

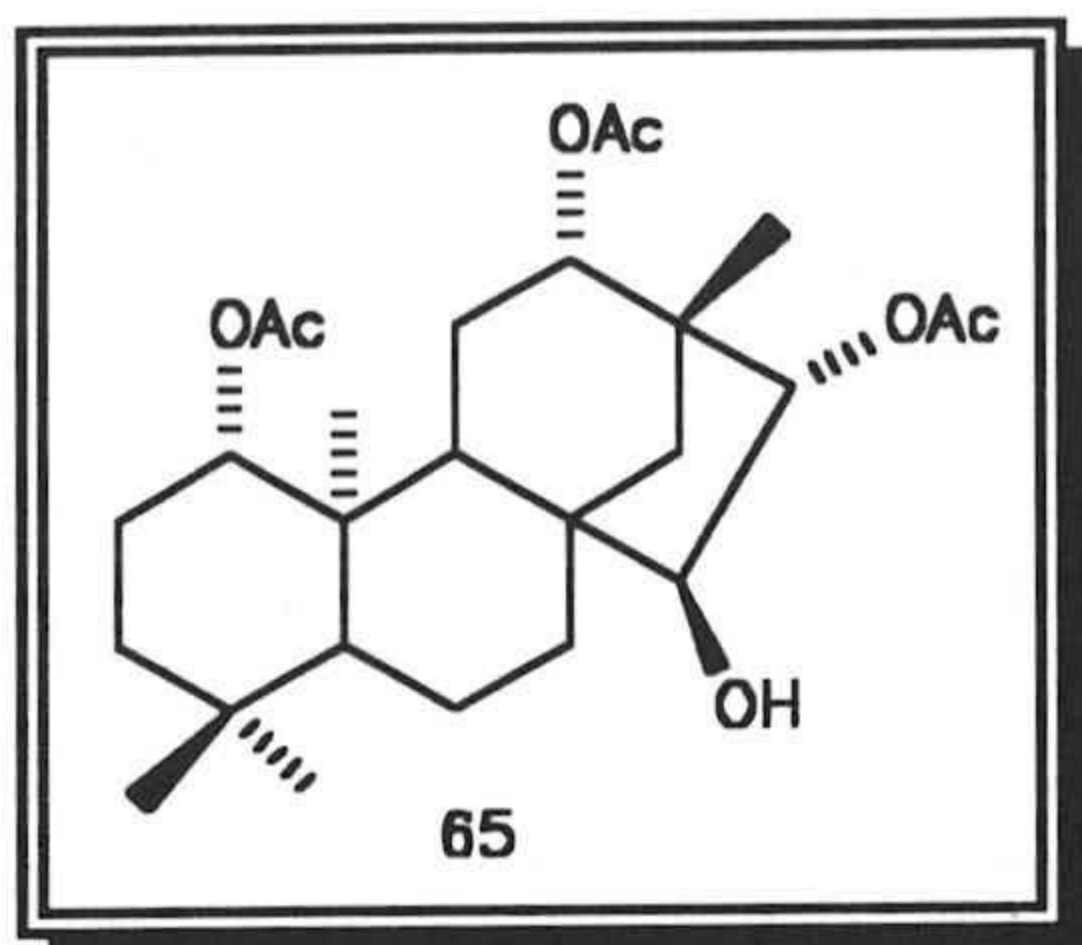
$[\alpha]_D = +34.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3440, 1732, 1250 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21

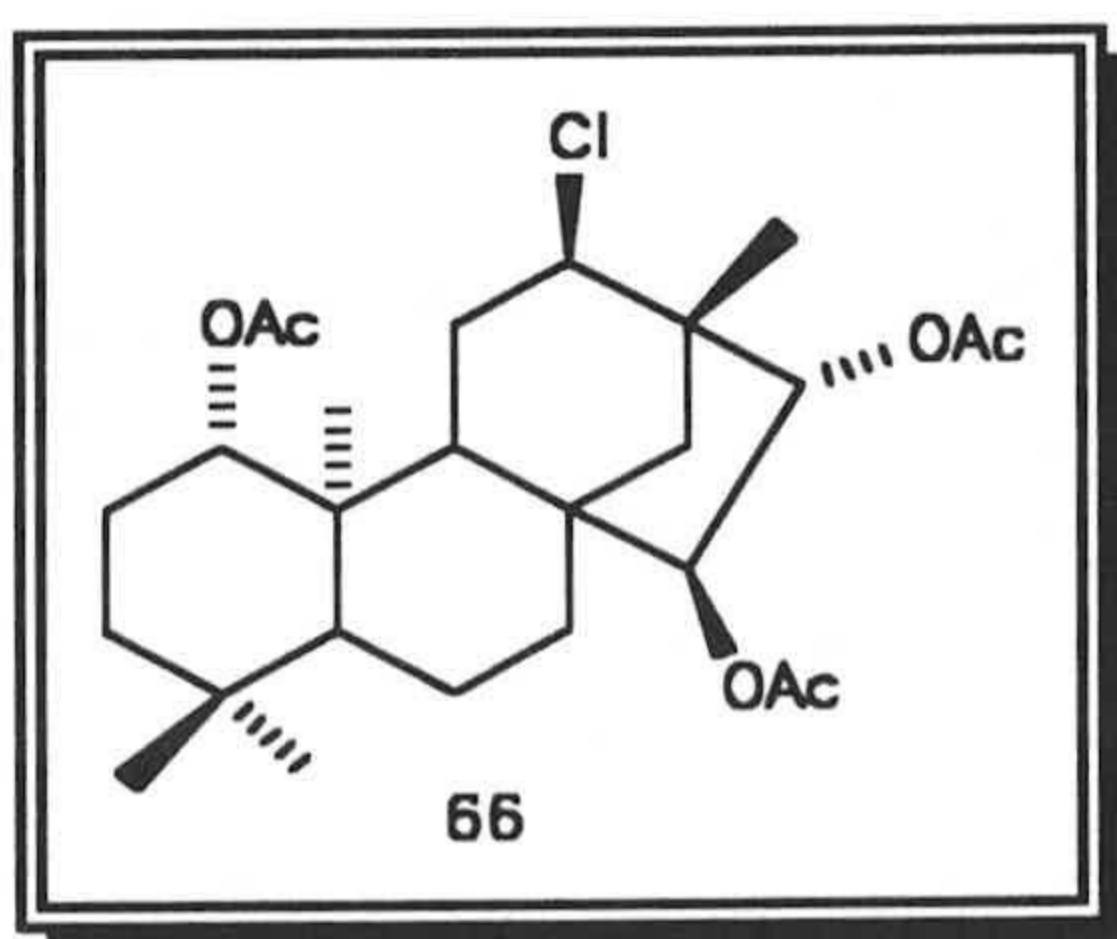
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 423 (1), 387 (2), 363 (9), 345 (21), 303 (50), 285 (81), 279 (100), 253 (56).

ent-1 $\beta$ ,12 $\beta$ ,16 $\beta$ -triacetoxi-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano (65)

## Sirupo

 $[\alpha]_D = -15.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3508, 1735, 1246 cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 465 (1), 447 (3), 405 (32), 387 (21), 345 (100), 285 (20).Acetilación de ent-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano

30 mg del producto 62 a acetilar se tratan con 1 mL de anhídrido acético y 2 mL de piridina durante 12 horas a reflujo. Una vez finalizada la reacción se opera según la manera descrita anteriormente obteniéndose 29 mg del producto 66 (80%).

ent-1 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,16 $\beta$ -triacetoxi-12 $\alpha$ -clorobeyerano (66)



Sólido de P.F.: 126-28°C

$[\alpha]_D = -45.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1740, 1238 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11

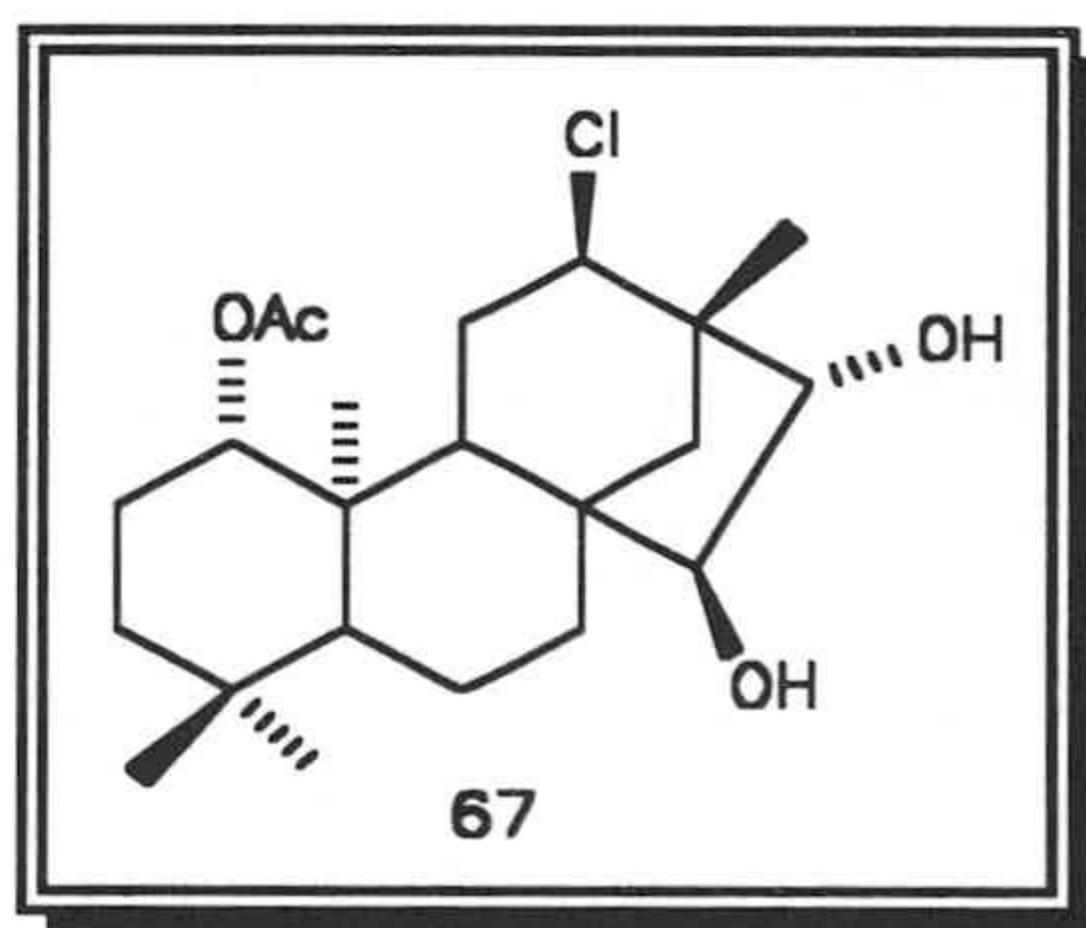
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21

Masas (m/z) (%):  $[M+1]^+$  483 (3), 447 (8), 425 (100), 327 (31), 267 (5).

### Saponificación de *ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano

30 mg de este producto se disolvió en una disolución de MeOH/H<sub>2</sub>O/KOH y se mantuvo a reflujo durante 12 horas, posteriormente se diluyó con agua, se neutralizó con HCl (2N), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. Después de cromatografiarlo en columna de sílica gel se obtuvo 20 mg del producto **67** (74%).

### *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dihidroxibeyerano (**67**)



Sólido de P.F.: 160-62°C

$[\alpha]_D = -21.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3411, 1708, 1260 cm<sup>-1</sup>.

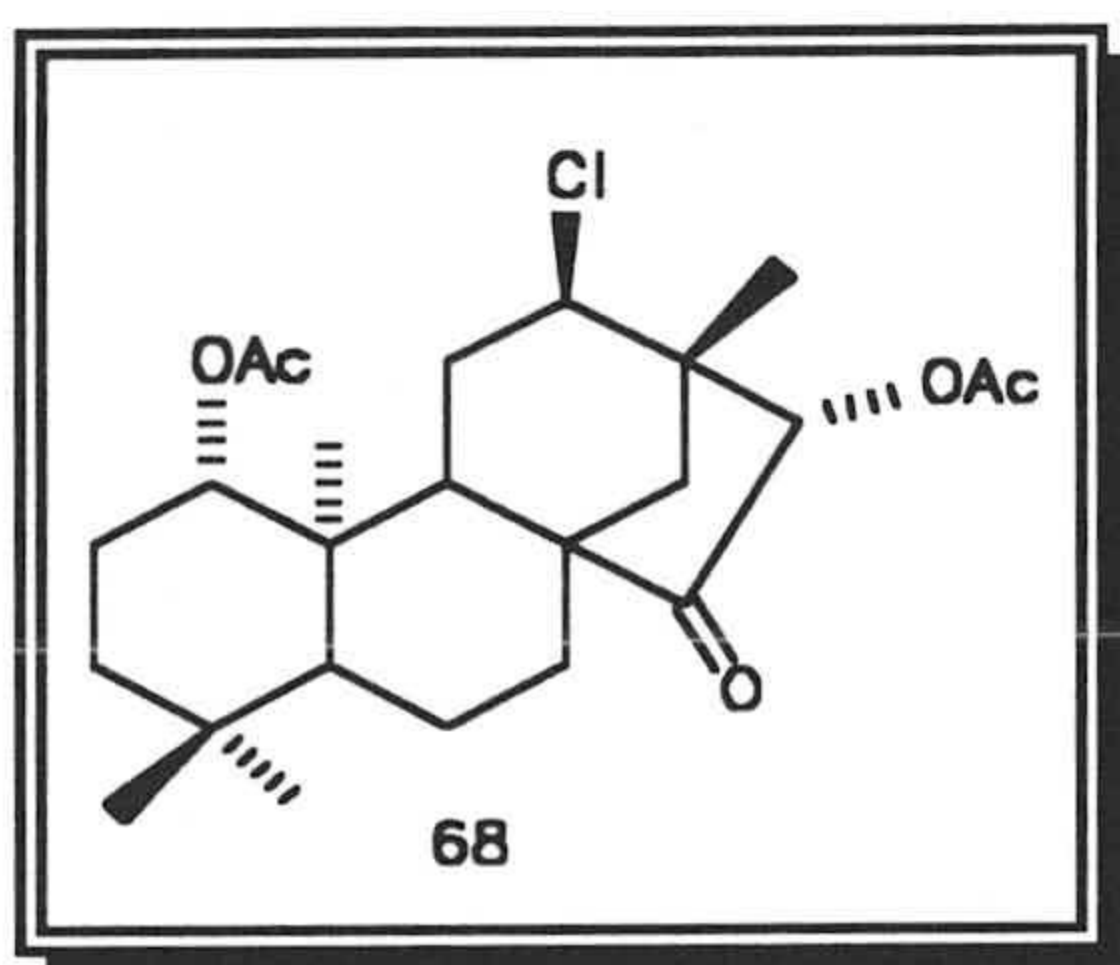
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21

Masas (m/z) (%):  $[M+1]^+$  399 (2), 381 (21), 364 (4), 363 (15), 341 (11), 339 (36), 323 (38), 321 (100).

Oxidación de *ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

30 mg del producto a oxidar, se disolvió en acetona y se trató con reactivo de Jones, dicha reacción se paró con unas pocas gotas de metanol, se diluyó con agua, se lava con una disolución de carbonato sódico, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío. Después de cromatografiar en capa fina se obtuvieron 21 mg del producto **68** (70%).

*ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -clorobeyer-15-ona (**68**)

Sólido de P.F.: 169-71°C

$[\alpha]_D^{20} = +16.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1741, 1230 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 439 (19), 403 (6), 381 (32), 379 (94), 319 (3), 79 (100).

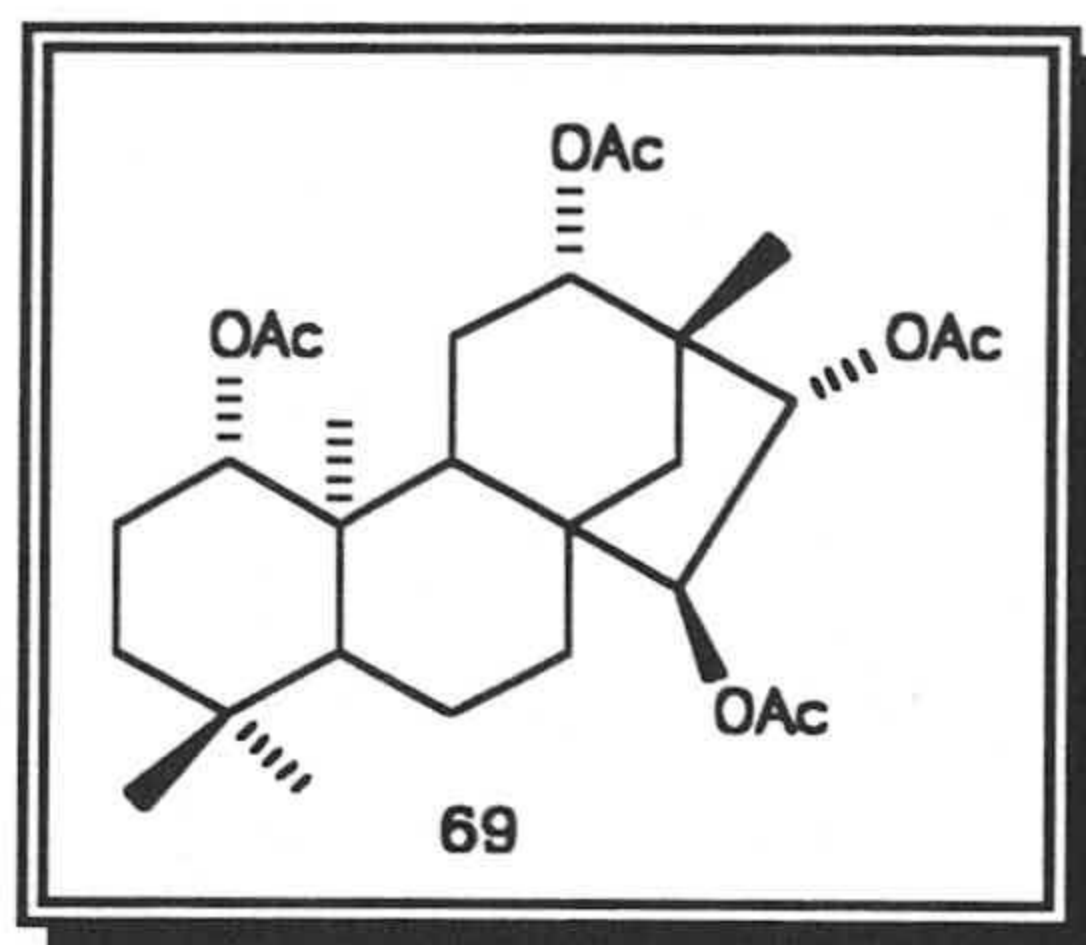
Acetilación de *ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxibeyerano, *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dihidroxibeyerano y *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ ,16 $\beta$ -triacetoxi-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

Los productos **63**, **64** y **65** a acetilar, se tratan por separado con 0.5 mL de anhídrido acético y 1 mL de piridina cada uno de ellos durante 12 horas a reflujo. Una vez finalizada la reacción se vierte sobre agua, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se



lava con una solución saturada de bisulfato potásico y posteriormente con agua. La solución se seca y se evapora a vacío, obteniéndose 15 mg de un único producto **69**.

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,16 $\beta$ -tetracetoxibeyerano (**69**)



Sólido de P.F.: 182-84°C

$[\alpha]_D = +18.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1737, 1239 cm<sup>-1</sup>.

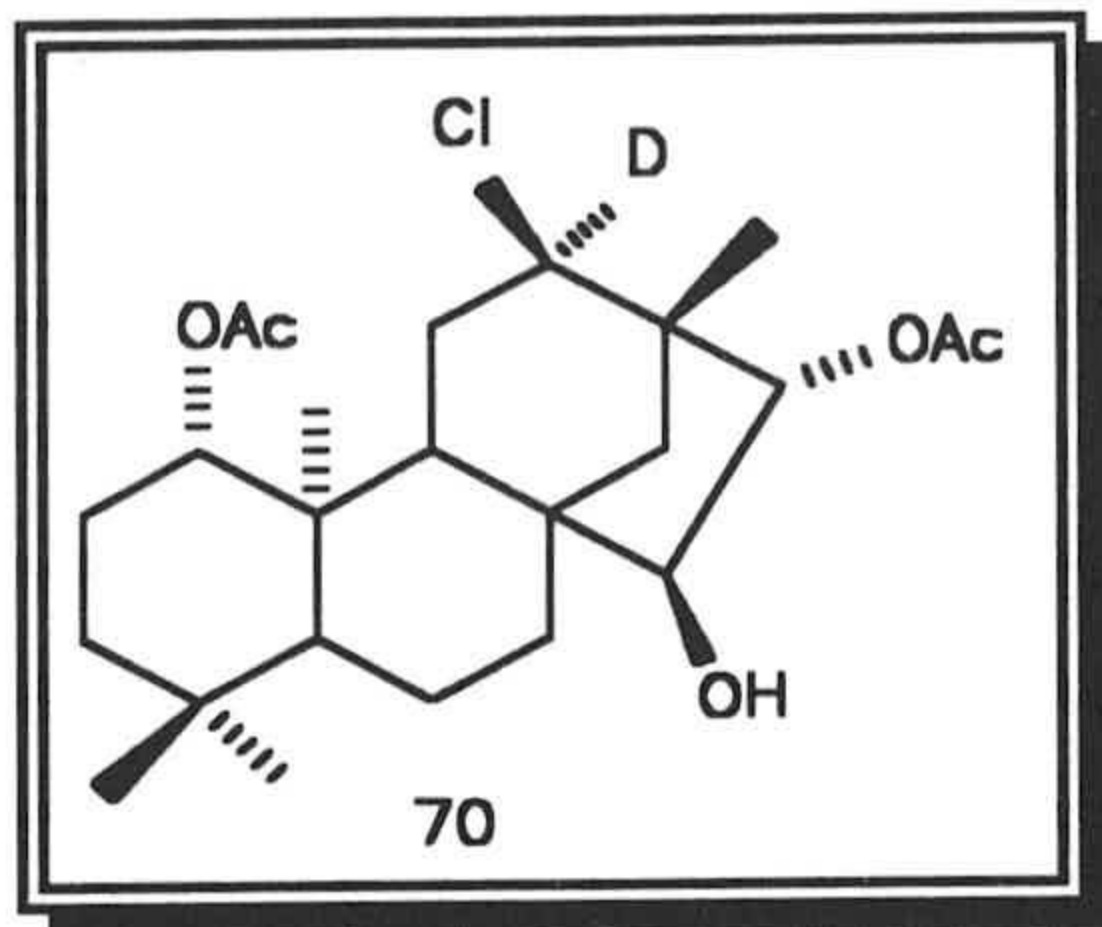
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 507 (1), 447 (26), 387 (100), 327 (31), 267 (4).

Reagrupamiento de *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano.

120 mg del producto **24** son disueltos en 5 mL de CHCl<sub>3</sub> y se le adicionan 12 mg de acetilacetato de rutenio, la reacción se mantiene a 140 grados durante 8 horas, una vez dada por concluida, la mezcla de reacción se concentra a vacío y se cromatografía directamente aislandose 78 mg del producto **70** (65%).

ent-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -cloro-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano (70)

Sólido de P.F.: 192-94°C

$[\alpha]_D = -86.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 3536, 1735, 1242 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 11

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 21

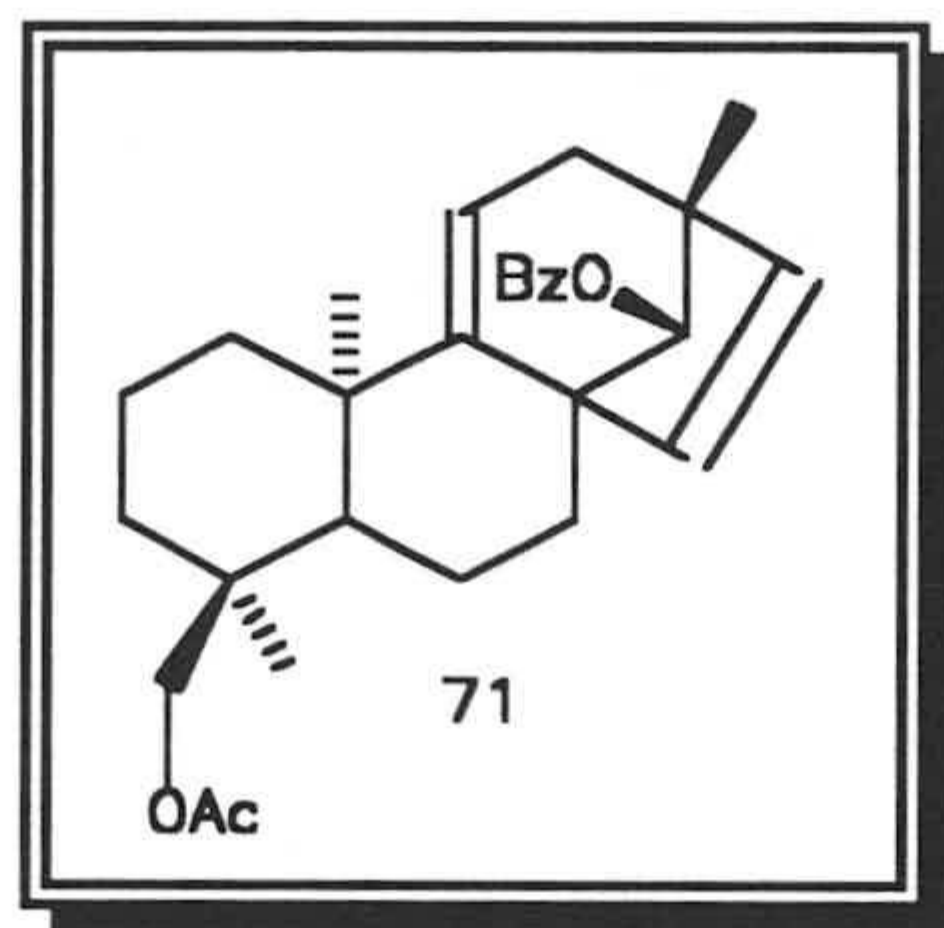
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 442 (2), 407 (25), 384 (12), 382 (40), 368 (40), 366 (100).



### III.11. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-14 $\alpha$ -BENZOILOXIBEYERANO.

140 mg de producto **31**, se disuelven en CHCl<sub>3</sub> en un tubo cerrado. Se le agregan 14 mg de acetilacetato de rutenio, se mantiene la reacción a 140°C en baño de aceite durante 7 horas. Finalizada la reacción se concentra a vacío y se obtiene una mezcla de la que se separan cromatográficamente por columna 4 productos: **71** (7 mg, 5%), **72** (27 mg, 19%), **73** (11 mg, 8%) y **74**, (16 mg, 15%).

#### *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxibeyer-9,15-dieno (**71**)



P.F.: sirupo

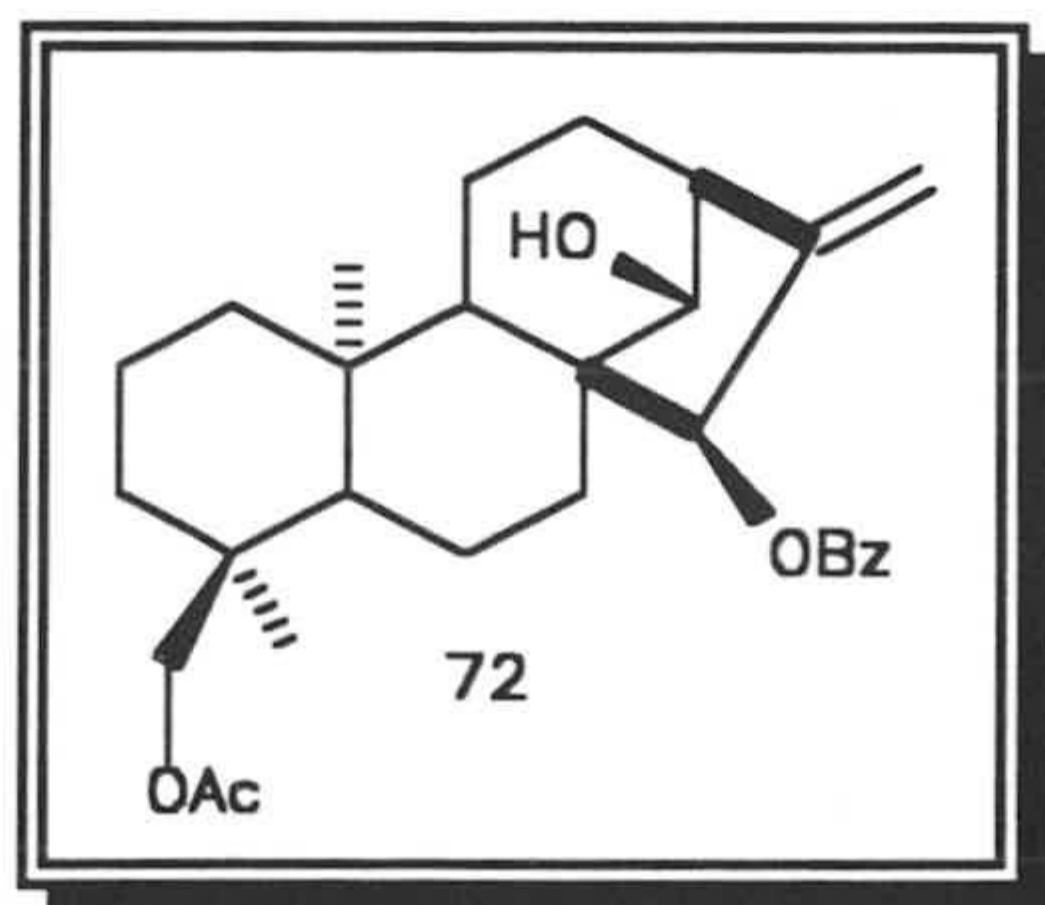
IR( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1724, 1675, 1266 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 12

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 22

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 449 (6), 329 (100), 327 (10), 269 (23), 267 (8).

#### *ent*-18-acetoxi-15 $\alpha$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxikaur-16-eno (**72**)



P.F. 68-70°C

$[\alpha]_D = -74^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 0.5)

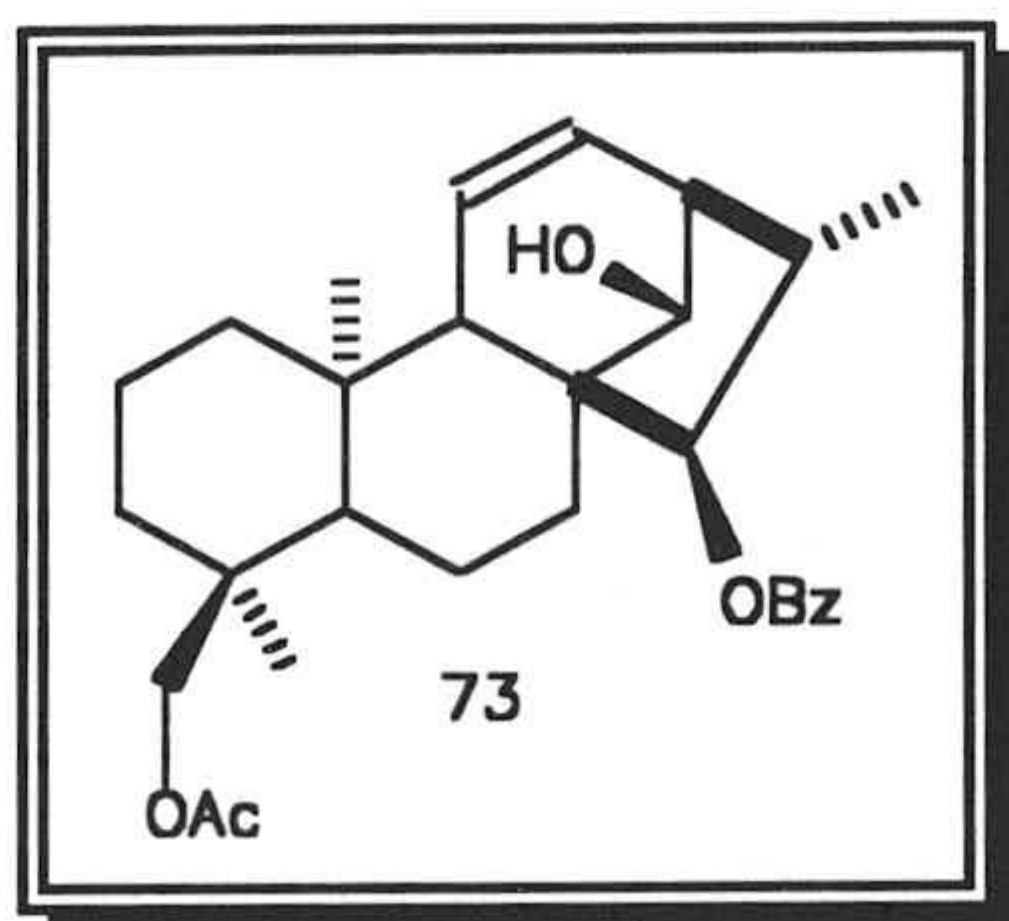
IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3421, 1729, 1267, 1229 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 12

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 22.

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 467 (1), 449 (26), 345 (16), 327 (18), 285 (100), 267 (15).

ent-18-acetoxi-15 $\alpha$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(S)-kaur-11-eno (73)



P.F. 138-40°C

$[\alpha]_D = -133^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 0.5)

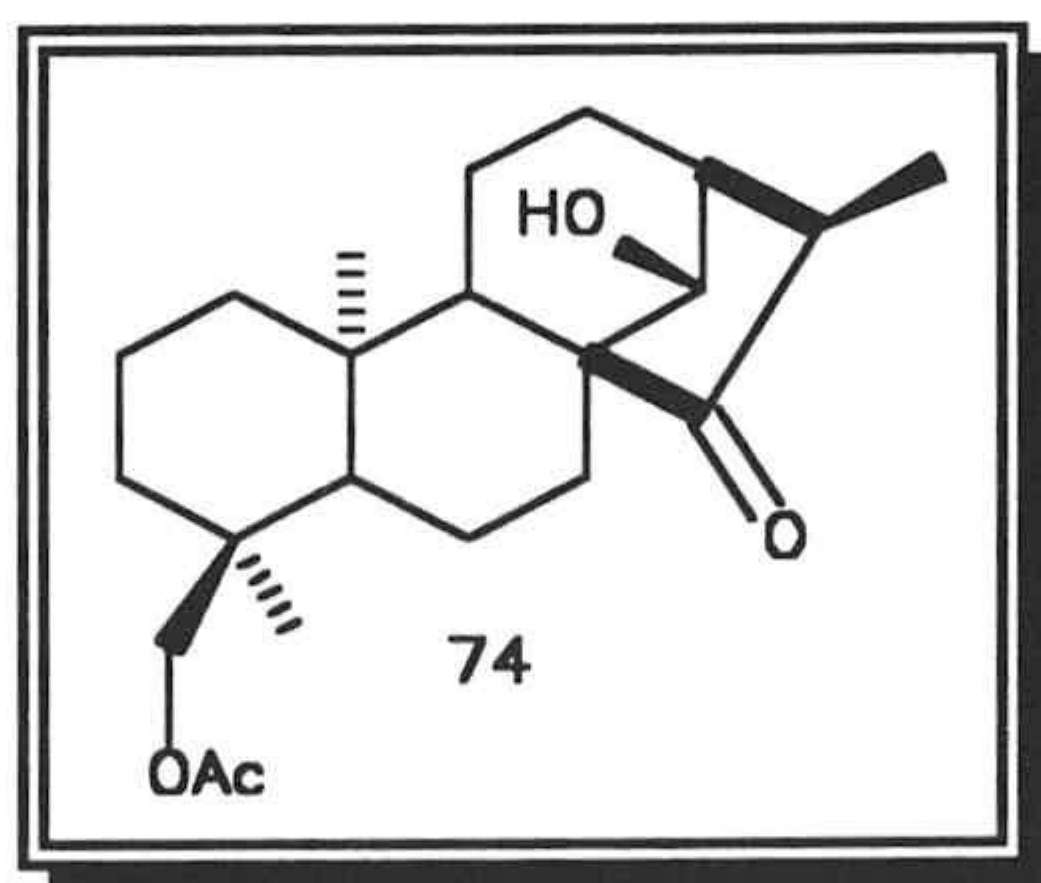
IR ( $\mu_{\max}$ , KBr): 3515, 1716, 1274, 1237 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 12

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 22

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 467 (6), 345 (56), 327 (35), 285 (100), 267 (28).

ent-18-acetoxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(R)-kauran-15-ona (74)



P.F. 187-93°C

$[\alpha]_D = -74^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , KBr): 3468, 1714, 1244 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 12

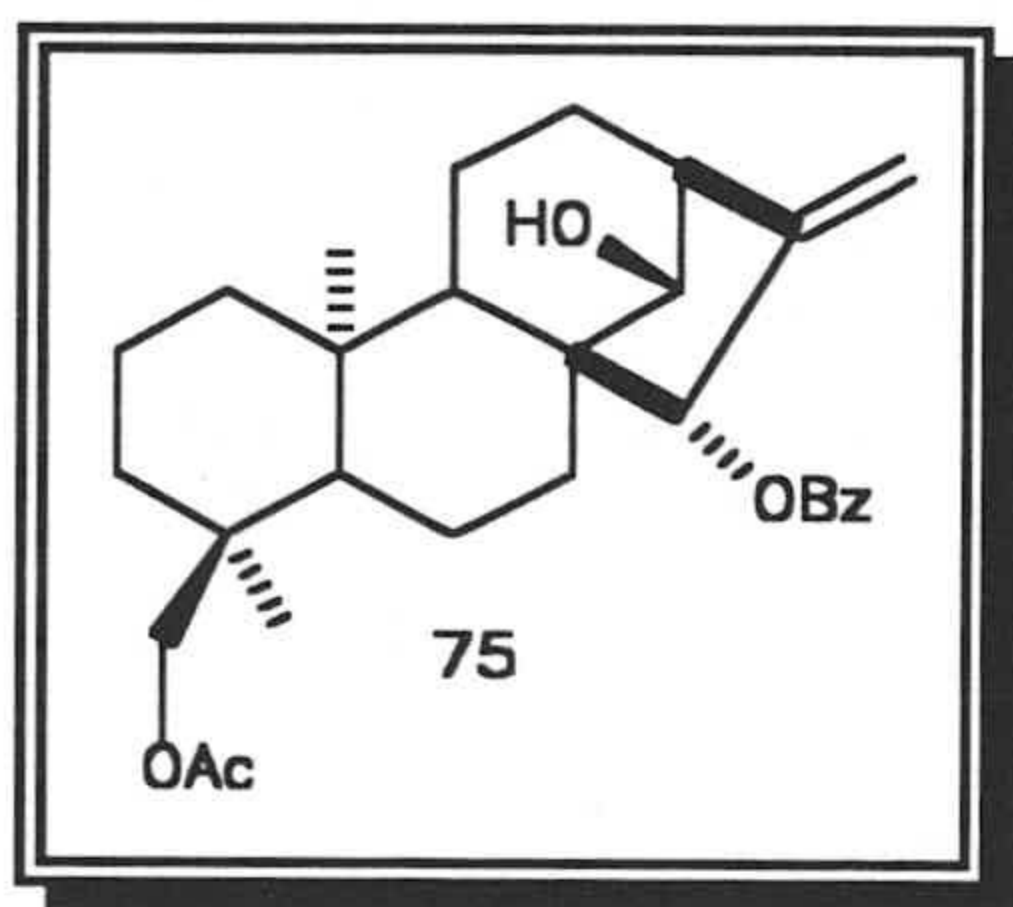
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 363 (74), 303 (100), 285 (25).



### III.12 REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DEL *ent*-14 $\beta$ -BENZO-ILOXIBEYERANO Y CORRELACIONES QUÍMICAS REALIZADAS.

837 mg de producto **33** se disuelven en CHCl<sub>3</sub>. Se le agregan 80 mg de acetilacetato de rutenio, se mantiene la reacción a 140°C durante 7 horas. Finalizada la reacción se concentra a vacío y se obtiene una mezcla de productos que se separan cromatográficamente por columna aislándose 40 mg del producto de partida **33** (11%) y los siguientes productos: **75** (33 mg, 4%), **76**, (58 mg, 7%), **77**, (85 mg, 9.5%), **78** (50 mg, 6%), **79** (45 mg, 5%) y **80** (143 mg, 16%).

*ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxikaur-16-eno (**75**).



P.F. 127-29°C

$[\alpha]_D^{25} = +5$  (CHCl<sub>3</sub>, c 0.5).

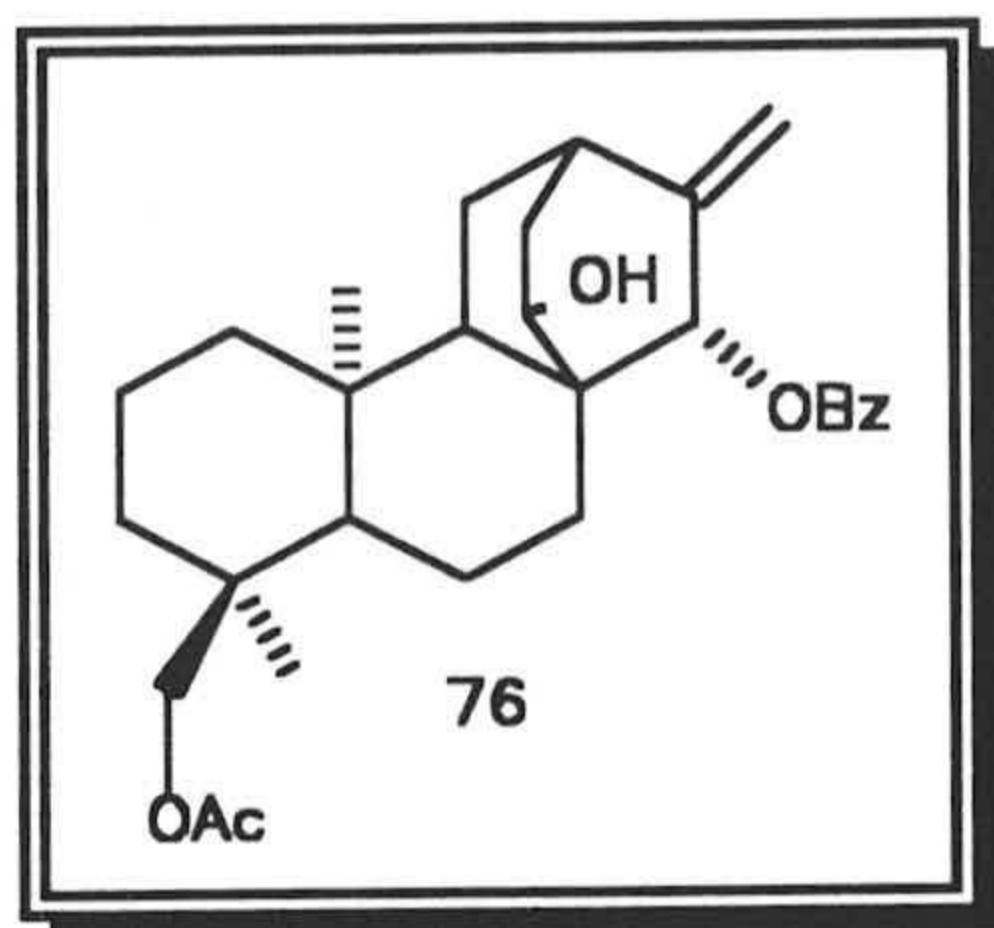
IR ( $\mu_{\text{max}}$ , KBr): 3424, 1712, 1273 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz): ver Tabla 13

<sup>13</sup>C RMN: ver Tabla 22

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 467 (1), 449 (7), 345 (14), 327 (15), 285 (100), 267 (16).

nt-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxiatis-16-eno (76).



P.F.:58-60°C

$[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

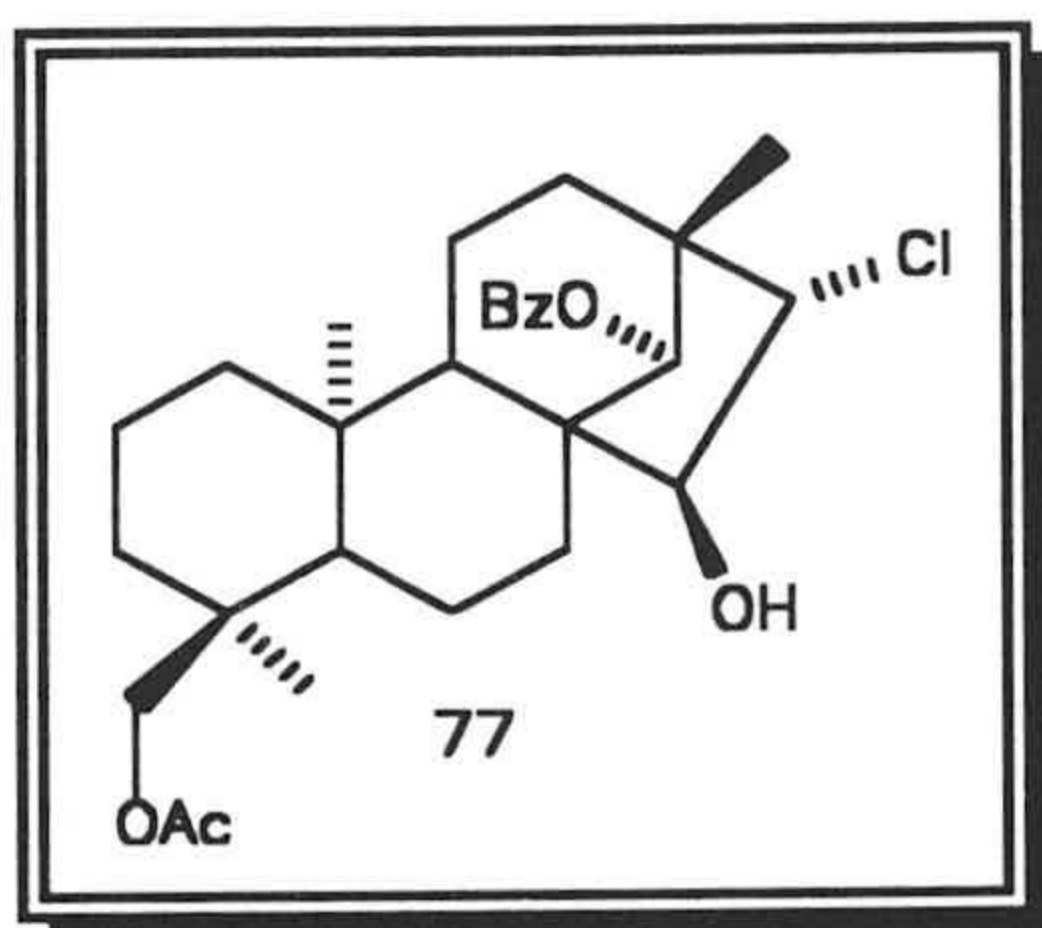
IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3420, 1718, 1269 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz): ver Tabla 13

<sup>13</sup>C RMN: ver Tabla 22

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 467 (29), 449 (4), 345 (81), 327 (26), 285 (52).

ent-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ -hidroxi-16 $\beta$ -clorobeyerano (77)



P.F.:115-17°C

$[\alpha]_D^{25} = +17.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 0.5).

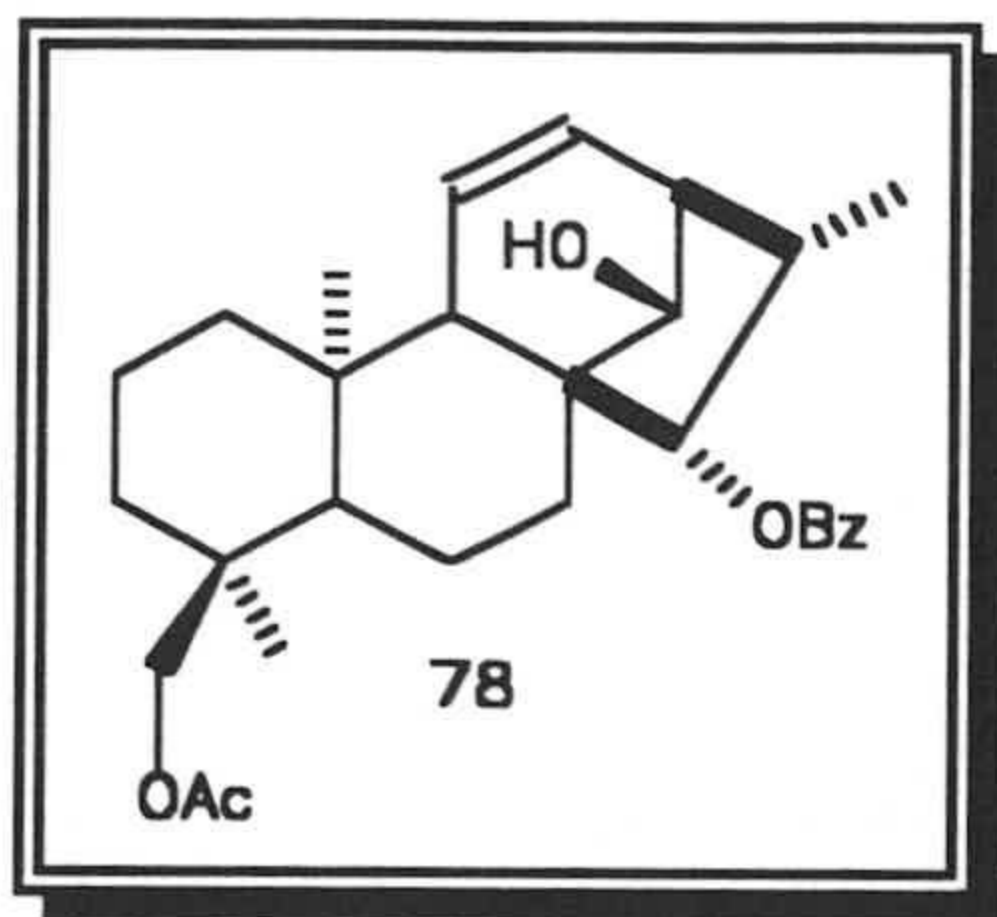
IR ( $\mu_{\max}$ , KBr): 3497, 1718, 1272 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz): ver Tabla 13

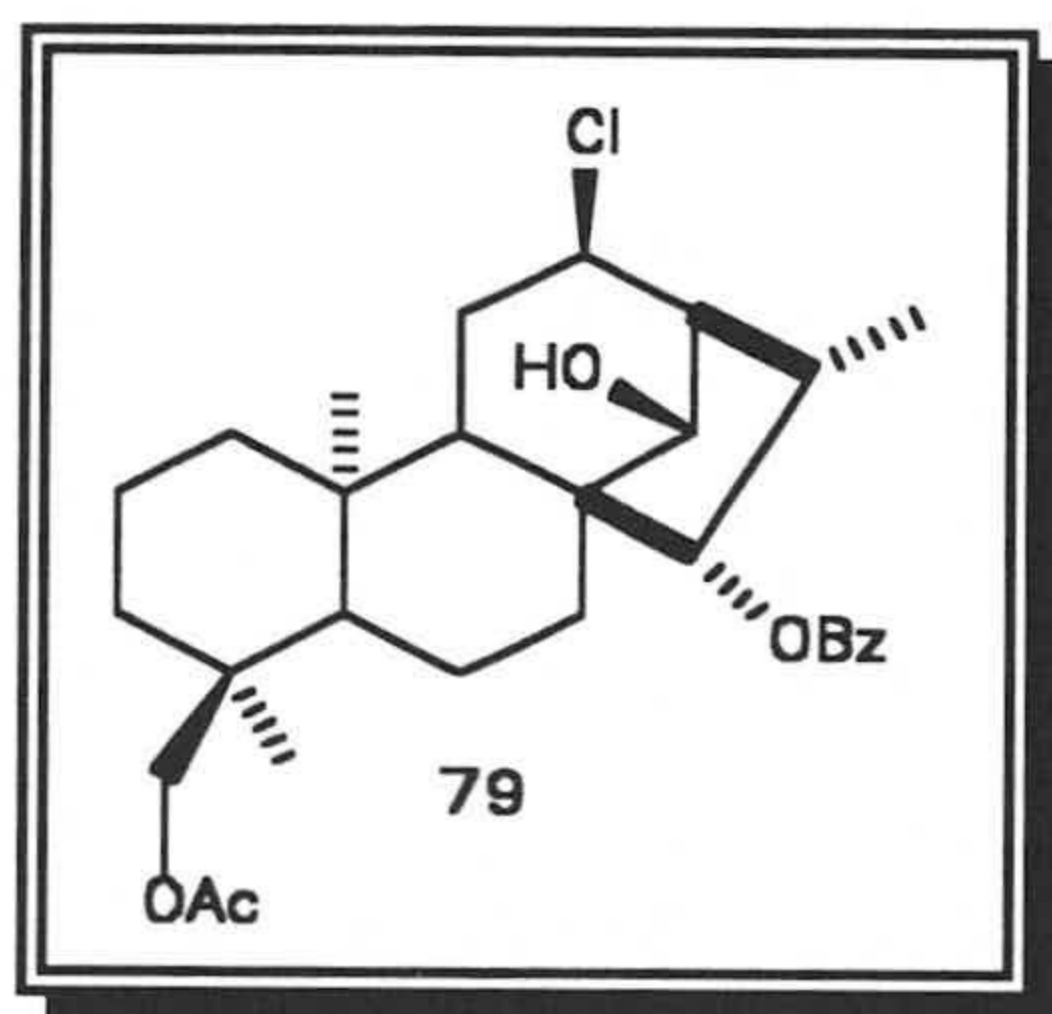
<sup>13</sup>C RMN: Ver tabla 22

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 503 (2), 487 (3), 485 (7), 383 (3), 381 (9), 365 (23), 363 (65), 323 (33), 321 (100), 305 (37), 303 (98).



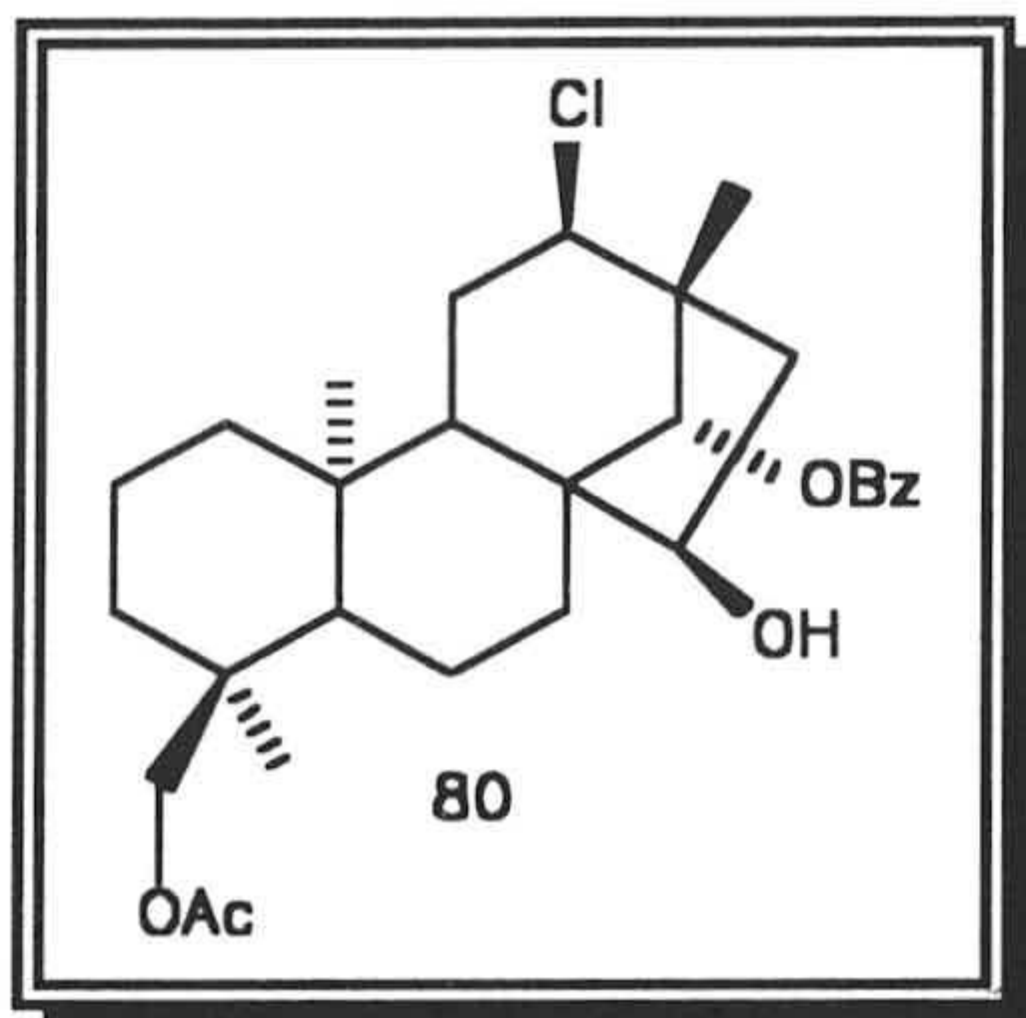
*ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(S)-kaur-11-eno (78)

P.F.:135-37° C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-12.5° (CHCl<sub>3</sub>, c 1)IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3502, 3012, 1715, 1279 cm<sup>-1</sup><sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz): ver Tabla 13<sup>13</sup>C RMN: ver Tabla 22Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 467 (1), 345 (15), 285 (100), 267 (56).*ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-12 $\alpha$ -cloro-14 $\alpha$ -hidroxikaurano (79)

P.F.:156-58°C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+11.0°(CHCl<sub>3</sub>, c 0.5).IR ( $\mu_{\max}$ , KBr): 3508, 1714, 1279 cm<sup>-1</sup><sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 400 MHz): ver Tabla 13<sup>13</sup>C RMN: ver Tabla 22Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 503 (1), 487 (2), 485 (5), 468 (4), 365 (4), 363 (10), 323 (33), 321 (100), 305 (12), 303 (33).

ent-18-acetoxi-14β-benzoiloxi-12α-cloro-15α-hidroxibeyerano (80)

P.F.:129-31°C

$[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3526, 1718, 1275 cm<sup>-1</sup>.

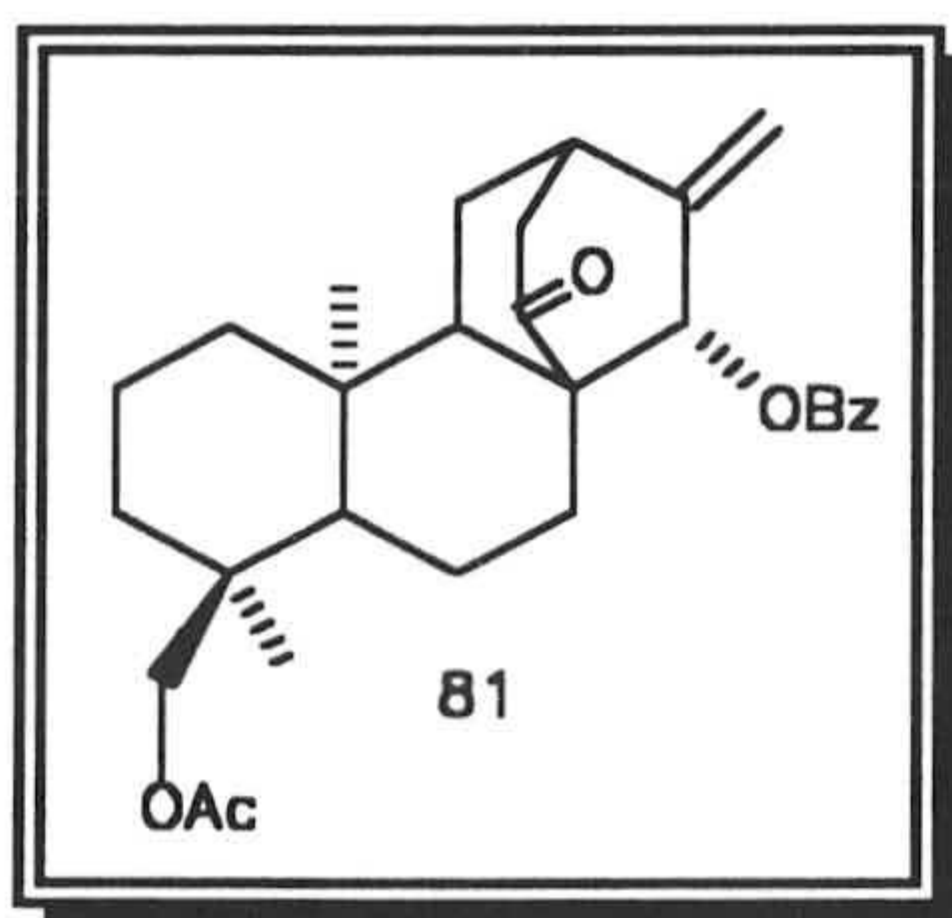
<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 400 MHz): ver Tabla 13

<sup>13</sup>C RMN: ver Tabla 22.

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 503 (6), 487 (4), 485 (11), 383 (3), 381 (9), 365 (6), 363 (18), 323 (33), 321 (100).

Oxidación realizada sobre el ent-18-acetoxi-15β-benzoiloxi-14α-hidroxiatis-16-eno.

Se realiza una reacción de oxidación con reactivo de Jones durante 6 h del atiseno obtenido del reagrupamiento del producto **33** según las condiciones generales especificadas para esta reacción en el apartado III.3, aislándose un único producto **81** (86%).

ent-18-acetoxi-15β-benzoiloxiatis-16-en-14-ona (81)



P.F. 66-68C

$[\alpha]_D = -64.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 0.5)

IR ( $\mu_{\max}$ , KBr): 2950, 1733, 1240 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $\delta$ , 300 MHz): ver Tabla 13

<sup>13</sup>C RMN: ver Tabla 22

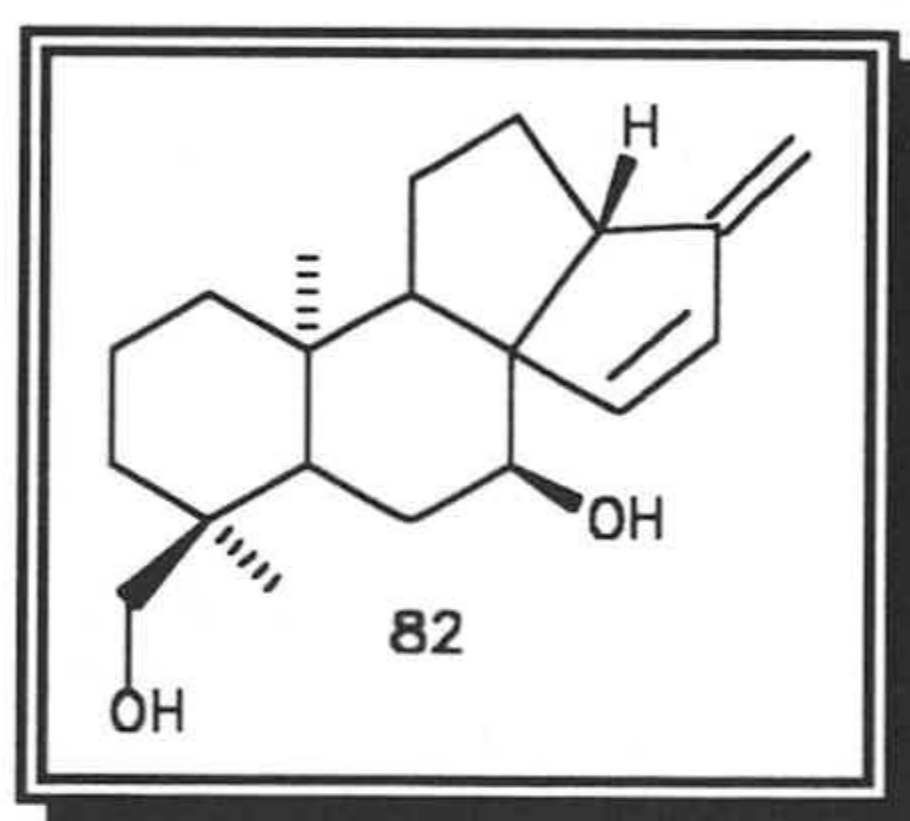
Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 465 (5), 343 (100), 283 (80).

### III.13. REACCIÓN DE REAGRUPAMIENTO DE *ent*-14-MESILOXI-BEYERANOS Y *ent*-14-MESILOXIBEYERENOS.

#### Reducción de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyer-15-eno (37)

100 mg del producto **37** fueron disueltos en 10 mL de THF seco y tratados con 10 mg de LiAlH<sub>4</sub> a temperatura ambiente durante 48 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter acuoso, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío hasta sequedad. Obteniéndose 29 mg del producto **82** (48%) y 23 mg del producto **83** (35%).

#### *ent*-7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-12(13) $\rightarrow$ 14-abeobeyer-13(17),15-dieno (82)



Sólido de P.F.: 225-23 °C

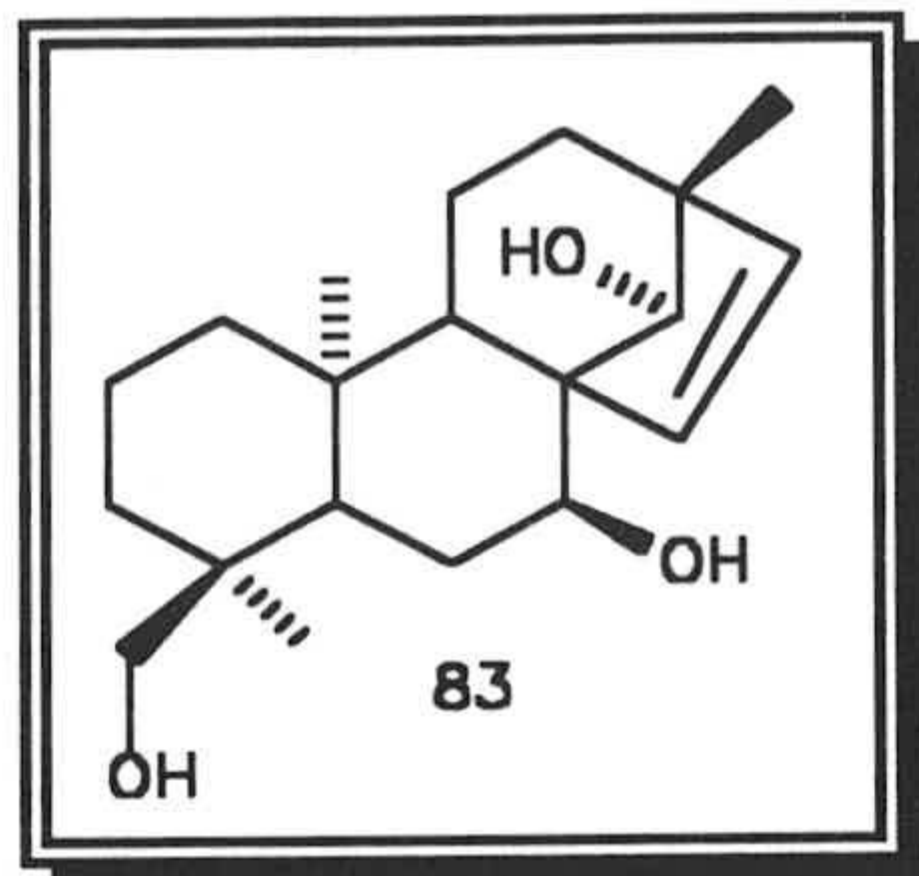
$[\alpha]_D = +70.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3378, 1460 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 14

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 23

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 303 (13), 285 (53), 267 (14), 57 (100).

ent-7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,18-trihidroxibeyer-15-eno (83)

Sólido de P.F.: 186-88 °C

$[\alpha]_D = +71.1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3383, 1456 cm<sup>-1</sup>

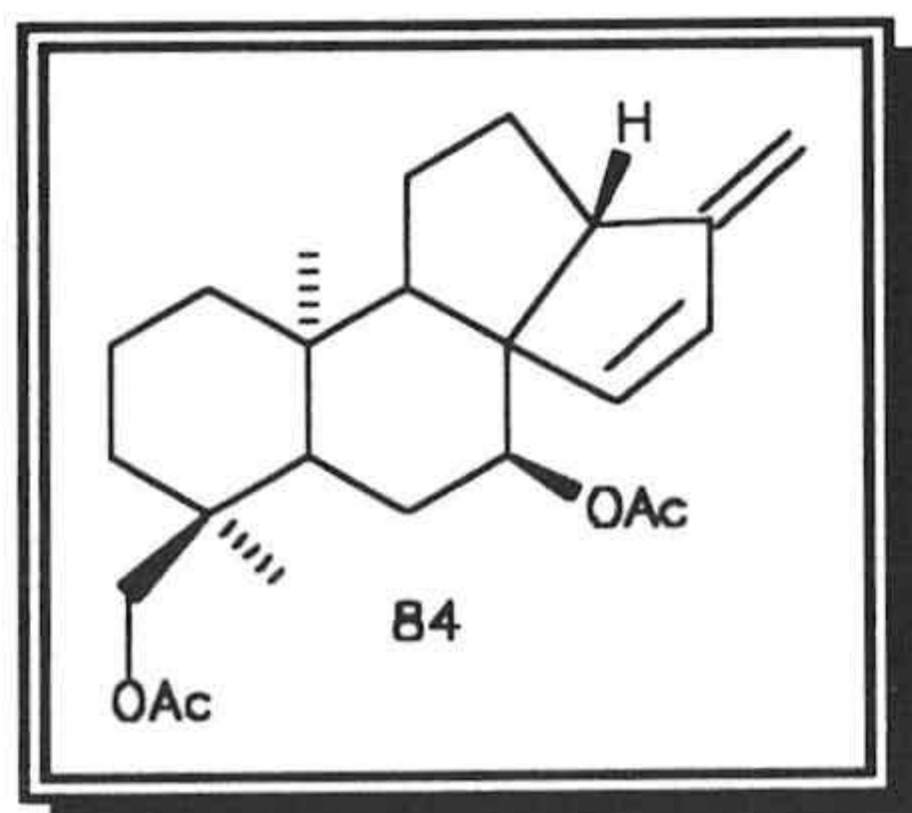
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 14

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 23

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 321 (1), 303 (25), 285 (100), 267 (36).

Solvólisis de ent-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyer-15-eno

100 mg del mesilato **37** fue tratado con AcOK/AcOH 0.5 N (4 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 15 min una vez finalizada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío obteniendo 76 mg del producto **84** (95%).

ent-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-12(13) $\rightarrow$ 14-abeobeyer-13,15-dieno (84)

Sólido de P.F.: 93-95 °C

$[\alpha]_D = +72.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3076, 1739, 1635, 1247 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 14



$^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): ver Tabla 23

Masas (m/z) (%):  $[\text{M}+1]^+$  387 (1), 327 (21), 269 (100), 267 (49).

Tratamiento de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyer-15-eno con EtOH/Zn

Se añadieron 10 mg de zinc en polvo a una solución de 100 mg del producto **37** en 10 mL de EtOH y se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante 12h. Una vez dada la reacción por concluida se procedió a filtrar dicha mezcla a vacío, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y por último se evaporó a vacío obteniéndose 72 mg del producto **84** (90%).

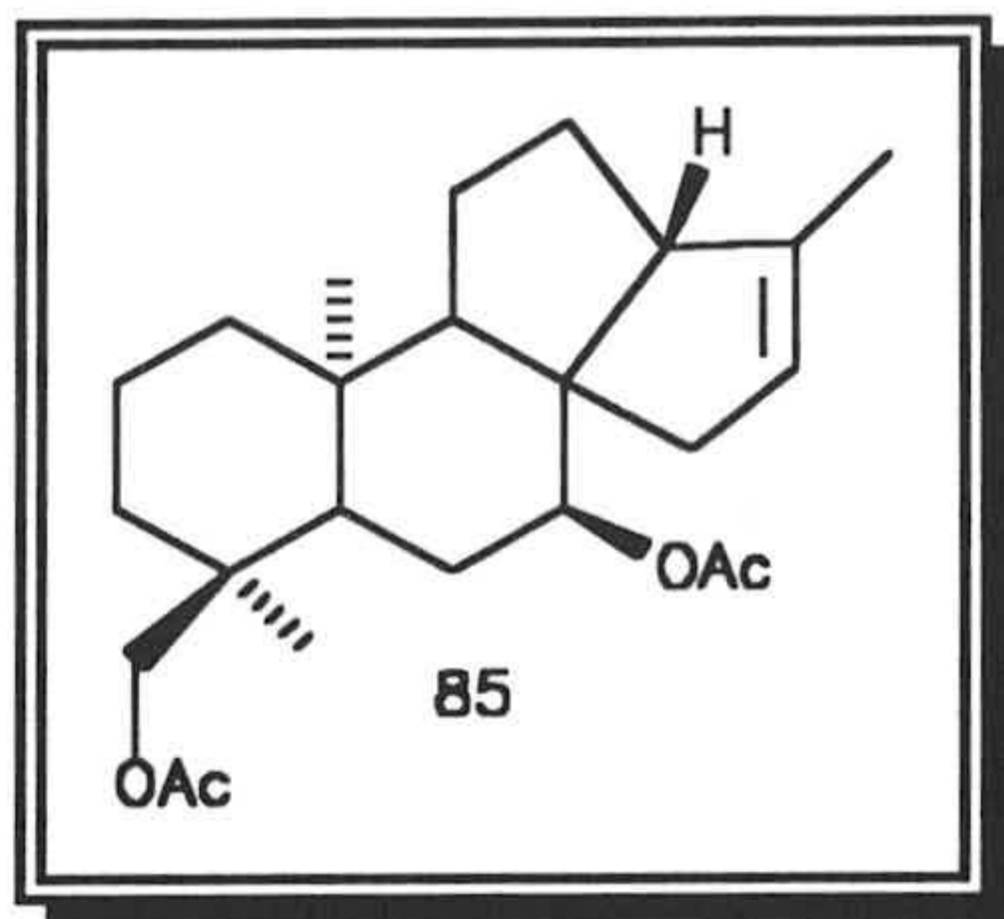
Acetilación de *ent*-7 $\alpha$ ,18-dihidroxi-12(13) $\rightarrow$ 14-abeobeyer-13(17),15-dieno.

El producto **82** (15 mg) fué disuelto en  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pi}$  (0.5:1) y se mantuvo con agitación durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con agua saturada de  $\text{KHSO}_4$ , posteriormente se lavó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de separar mediante cromatografía en columna se obtuvieron 14 mg del producto **84** (72%).

Solvólisis de *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\beta$ -mesiloxibeyerano.

100 mg del mesilato **39** fue tratado con  $\text{AcOK}/\text{AcOH}$  0.5 N (4 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 15 min una vez finalizada se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$ , se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a vacío obteniendo 76 mg del producto **85**, (95%).

ent-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-12(13) $\rightarrow$ 14-abeobeyer-13(16)-eno (85).



Sólido de P.F.: 116-18 °C

$[\alpha]_D = +57.3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\text{max}}$ , NaCl): 1738, 1247 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 14

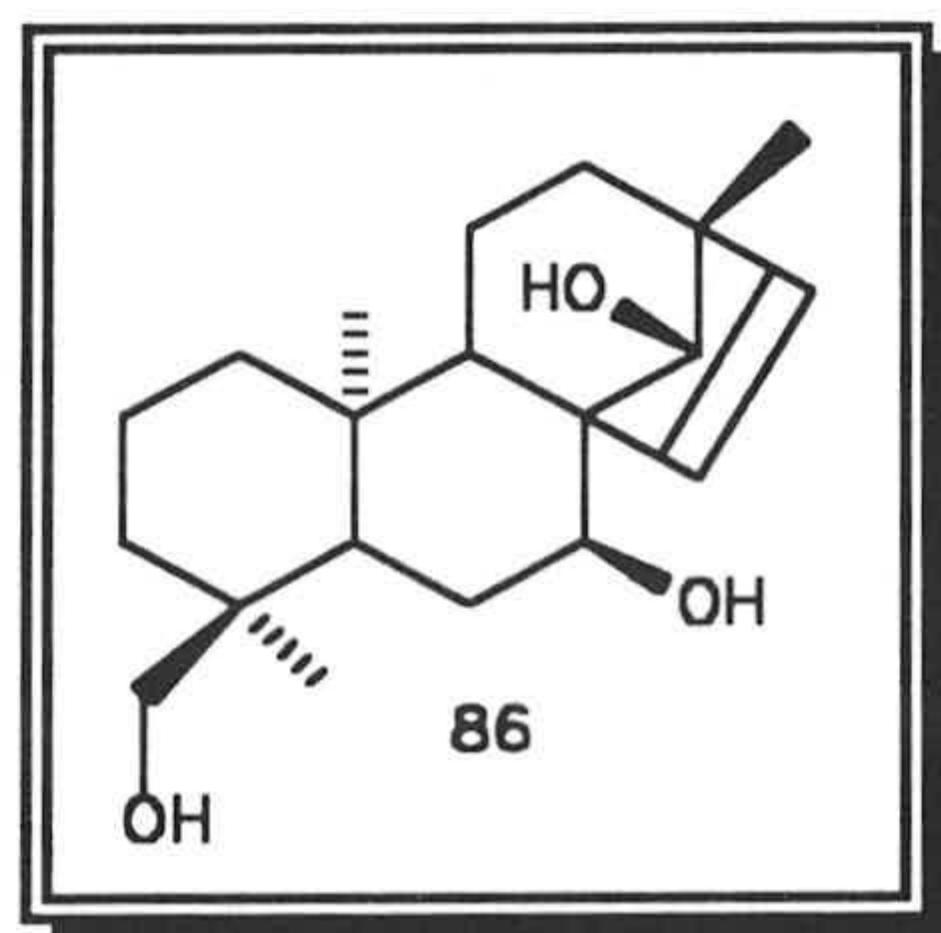
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 23

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 389 (21), 329 (21), 269 (100).

Solvólisis de ent-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-14 $\alpha$ -mesiloxibeyer-15-eno.

100 mg del mesilato **42** fue tratado con AcOK/AcOH 0.5 N (4 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 6 h una vez finalizada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío obteniendo una mezcla de dos productos de muy difícil separación, la cual se saponificó con KOH alcohólica a temperatura ambiente durante 24 h obteniendo 60 mg del producto **86** (90%).

ent-7 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,18-trihidroxibeyer-15-eno (86)





Sólido de P.F.: 177-79 °C

$[\alpha]_D = +41.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 3351, 3051 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 14

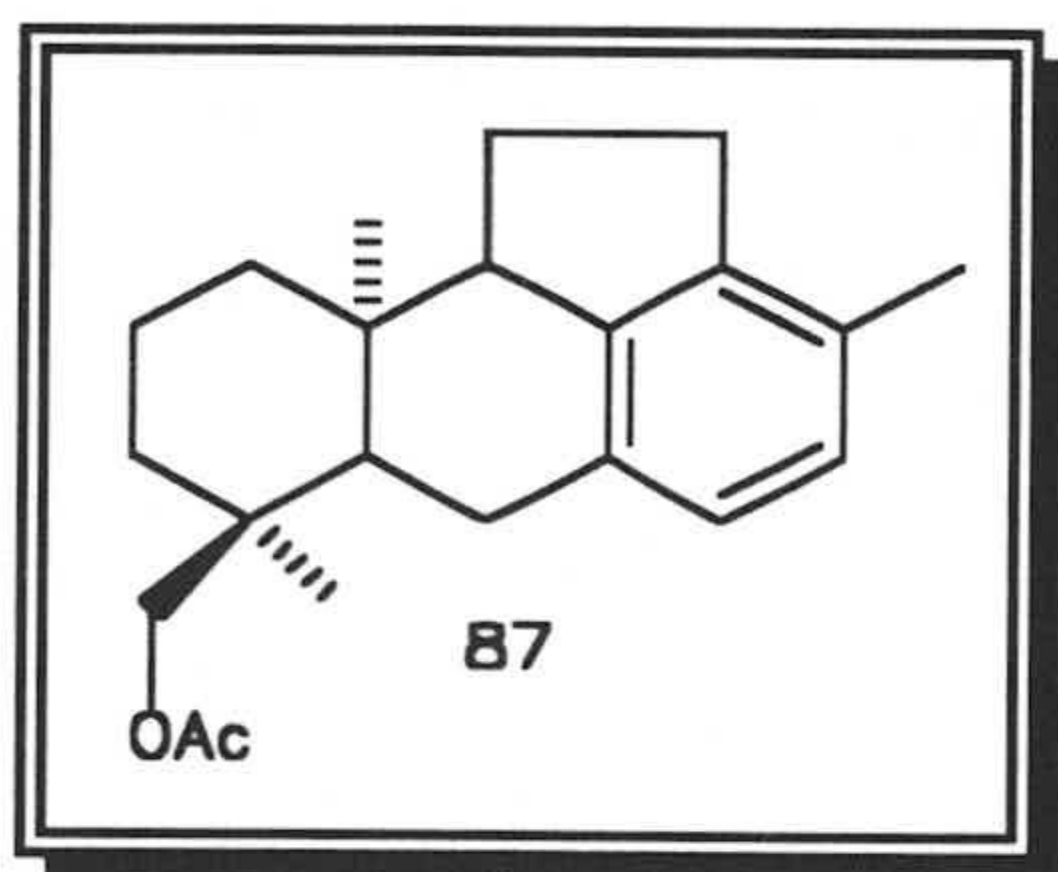
<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 23

Masas (m/z) (%): [M]<sup>+</sup> 320 (1), 302 (15), 284 (8) 43 (100).

Tratamiento ácido del *ent*-7 $\alpha$ ,18-diacetoxi-12(13) $\rightarrow$ 14-*abeobeyer*-13,15-dieno.

Se disolvieron 50 mg del producto **83** en 5 mL de tolueno y a dicha disolución se añadieron 5 mg de TsOH (ácido p-toluensulfónico), la mezcla de reacción se mantuvo a 140°C durante 12 h en tubo cerrado. Una vez dada por finalizada esta se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a vacío y se cromatografió en columna de sílica gel aislándose 35 mg del producto de partida y 9 mg del producto **87** (21 %).

*ent*-18-acetoxi-12(13) $\rightarrow$ 14,15(8) $\rightarrow$ 7-*diabeobeyer*-7,13,15-trieno (**87**).



Sirupo

$[\alpha]_D = +5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1)

IR ( $\mu_{\max}$ , NaCl): 1741, 1454, 1237 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz) ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 14

<sup>13</sup>C RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): ver Tabla 23

Masas (m/z) (%): [M+1]<sup>+</sup> 327 (2), 297 (4), 267 (36), 51 (100).

#### ***IV.-ANEXO DE TABLAS***









TABLA 7

Hidrog	17	18	19	20	21	22	23	24
H-1	4.45dd J <sub>1</sub> =4.7Hz J <sub>2</sub> =10.9Hz	4.50dd J <sub>1</sub> =5.9Hz J <sub>2</sub> =9.8Hz	4.45dd J <sub>1</sub> =4.9Hz J <sub>2</sub> =10.7Hz	4.45dd J <sub>1</sub> =4.7Hz J <sub>2</sub> =10.8Hz	4.51dd J <sub>1</sub> =4.8Hz J <sub>2</sub> =10.7Hz	4.52dd J <sub>1</sub> =4.5Hz J <sub>2</sub> =10.6Hz	4.50dd J <sub>1</sub> =5.8Hz J <sub>2</sub> =8.1Hz	4.45dd J <sub>1</sub> =4.6Hz J <sub>2</sub> =10.0Hz
H-11 $\alpha$				2.47dd J <sub>1</sub> =11.7Hz J <sub>2</sub> =16.8Hz				
H-11 $\beta$				2.20dd J <sub>1</sub> =16.8Hz J <sub>2</sub> =6.7Hz				
H-12	4.66m	3.37m	4.58m					
H-15	3.43d J=3.0Hz			3.60d J=2.9Hz	3.36d J=3.0Hz	3.40d J=3.1Hz	3.37d J=2.9Hz	3.43d J=3.0Hz
H-16	3.29d J=3.0Hz			3.20d J=2.9Hz	3.00d J=3.0Hz	3.27d J=3.1Hz	3.05d J=2.9Hz	3.28d J=3.0Hz
Me	1.09s	1.08s	1.07s	1.13s	1.07s	1.12s	1.05s	1.09s
Me	1.02s	0.97s	0.90s	1.12s	1.05s	1.11s	0.99s	1.02s
Me	0.87s	0.83s	0.84s	0.89s	0.87s	0.87s	0.87s	0.87s
Me	0.84s	0.81s	0.81s	0.87s	0.84s	0.85s	0.85s	0.85s
MeCOO	1.98s	2.02s	2.00s	2.00s	1.98s	2.00s	1.97s	1.92s
MeCOO	1.92s		1.94s				2.03s	2.04s

TABLA 8

Hidrog	31	33	37	39	41	42
H-7			4.95dd J <sub>1</sub> =2.1Hz J <sub>2</sub> =3.5Hz	4.81dd J <sub>1</sub> =1.9Hz J <sub>2</sub> =3.9Hz	4.90dd J <sub>1</sub> =2.2Hz J <sub>2</sub> =3.4Hz	4.89dd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.5
H-14	4.66 s	4.65s	4.58sa	4.61sa	3.35sa	4.41sa
H-15	3.63d J=3.5Hz	3.61dd J <sub>1</sub> =2.9Hz J <sub>2</sub> =1.1Hz	5.54Q <sub>AB</sub> J=5.2Hz		5.58Q <sub>AB</sub> J=5.2Hz	5.56s
H-16	3.22d J=3.5Hz	3.19dd J <sub>1</sub> =2.9Hz J <sub>2</sub> =1.3Hz	5.50Q <sub>AB</sub> J=5.2Hz		5.49Q <sub>AB</sub> J=5.2Hz	5.56s
H-18	3.81Q <sub>AB</sub> J=10.9Hz	3.79Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.77Q <sub>AB</sub> J=11.2Hz	3.78Q <sub>AB</sub> J=11.2Hz	3.70Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.69Q <sub>AB</sub> J=11.1Hz
H-18	3.60Q <sub>AB</sub> J=10.9Hz	3.61Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.56Q <sub>AB</sub> J=11.2Hz	3.54Q <sub>AB</sub> J=11.2Hz	3.65Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.62Q <sub>AB</sub> J=11.1Hz
Me	1.04s	1.04s	1.15s	1.10s	0.98s	1.08s
Me	1.01s	0.99s	0.81s	0.99s	0.82s	0.83s
Me	0.85s	0.83s	0.80s	0.80s	0.82s	0.82s
MeCOO	1.84s	2.03s	2.08s	2.08s	2.07s	2.11s
MeCOO			2.04s	2.04s	2.04s	2.04s
PhCOO	8.09-7.45	8.11-7.39				
MeSOO			2.94s	2.99s		3.07s



TABLA 9

Hidrog	43	44	45	46	47	48	49	50	51
<b>H-1</b>	<b>4.55dd</b> J <sub>1</sub> =5.2Hz J <sub>2</sub> =10.5Hz	<b>4.50dd</b> J <sub>1</sub> =5.1Hz J <sub>2</sub> =10.6Hz	<b>4.55dd</b> J <sub>1</sub> =5.2Hz J <sub>2</sub> =10.5Hz	<b>4.55dd</b> J <sub>1</sub> =5.3Hz J <sub>2</sub> =10.3Hz	<b>4.53dd</b> J <sub>1</sub> =6.0Hz J <sub>2</sub> =10.3Hz	<b>4.50dd</b> J <sub>1</sub> =5.1Hz J <sub>2</sub> =10.6Hz	<b>4.55dd</b> J <sub>1</sub> =5.2Hz J <sub>2</sub> =10.5Hz	<b>4.55dd</b> J <sub>1</sub> =5.3Hz J <sub>2</sub> =10.3Hz	<b>4.53dd</b> J <sub>1</sub> =5.9Hz J <sub>2</sub> =10.2Hz
<b>H-11<math>\alpha</math></b>				<b>2.70d</b> J=17.0Hz	<b>2.60dd</b> J <sub>1</sub> =6.6Hz J <sub>2</sub> =9.3Hz			<b>2.70d</b> J=17.1Hz	<b>2.59d</b> J=9.3Hz
<b>H-11<math>\beta</math></b>				<b>2.50dd</b> J <sub>1</sub> =17.0Hz J <sub>2</sub> =10.2Hz				<b>2.49dd</b> J <sub>1</sub> =17.1Hz J <sub>2</sub> =10.2Hz	
<b>H-12</b>	<b>3.75ddd</b> J <sub>1</sub> =5.9Hz J <sub>2</sub> =3.9Hz J <sub>3</sub> =1.9Hz	<b>3.93ddd</b> J <sub>1</sub> =9.8Hz J <sub>2</sub> =6.0Hz J <sub>3</sub> =3.6Hz	<b>4.04ddd</b> J <sub>1</sub> =10.0Hz J <sub>2</sub> =7.5Hz J <sub>3</sub> =3.2Hz		<b>9.46d</b> J=6.6Hz				
<b>H-13</b>		<b>2.70d</b> J=3.0Hz	<b>2.61d</b> J=3.0Hz	<b>2.52sa</b>		<b>2.65sa</b>	<b>2.65sa</b>	<b>2.52sa</b>	
<b>H-14</b>		<b>4.05sa</b>	<b>3.94s</b>	<b>4.22d</b> J=3.0Hz		<b>4.00sa</b>	<b>3.94sa</b>	<b>4.22sa</b>	
<b>H-15</b>	<b>4.27dd</b> J <sub>1</sub> =3.8Hz J <sub>2</sub> =2.2Hz		<b>5.06m</b>		<b>6.20d</b> J=5.6Hz		<b>5.07sa</b>		<b>6.20d</b> J=5.5Hz
<b>H-16</b>	<b>3.72d</b> J=3.8Hz				<b>5.88d</b> J=5.6Hz				<b>5.88d</b> J=5.5Hz
<b>H-17</b>		<b>5.01sa</b>				<b>4.96sa</b>			
<b>Me</b>	<b>1.08s</b>		<b>1.82d</b> J=1.7Hz	<b>1.16d</b> J=7.1Hz	<b>1.15s</b>		<b>1.82d</b> J=1.7Hz	<b>1.15s</b>	<b>1.15s</b>
<b>Me</b>	<b>1.03s</b>	<b>1.12s</b>	<b>1.13s</b>	<b>0.93s</b>	<b>0.98s</b>	<b>1.10s</b>	<b>1.13s</b>	<b>0.93s</b>	<b>0.97s</b>
<b>Me</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.85s</b>	<b>0.85</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.89s</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.85s</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.89s</b>
<b>Me</b>	<b>0.82s</b>	<b>0.82s</b>	<b>0.80s</b>	<b>0.79s</b>	<b>0.85s</b>	<b>0.80s</b>	<b>0.81s</b>	<b>0.79s</b>	<b>0.85s</b>
<b>MeCOO</b>	<b>2.02s</b>	<b>2.00s</b>	<b>2.03s</b>	<b>2.06s</b>	<b>1.92s</b>	<b>1.98s</b>	<b>2.00s</b>	<b>2.06s</b>	<b>1.92s</b>



TABLA 10

Hidrog.	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
<b>H-1</b>	<b>4.52dd</b> J <sub>1</sub> =5.4Hz J <sub>2</sub> =10.7Hz	<b>4.51dd</b> J <sub>1</sub> =5.8Hz J <sub>2</sub> =10.0Hz	<b>4.76dd</b> J <sub>1</sub> =6.7Hz J <sub>2</sub> =9.0Hz	<b>4.76dd</b> J <sub>1</sub> =4.7Hz J <sub>2</sub> =11.3Hz	<b>4.52dd</b> J <sub>1</sub> =4.9Hz J <sub>2</sub> =10.8Hz	<b>4.50dd</b> J <sub>1</sub> =5.7Hz J <sub>2</sub> =10.1Hz	<b>4.52dd</b> J <sub>1</sub> =5.4Hz J <sub>2</sub> =10.6Hz	<b>4.51dd</b> J <sub>1</sub> =5.7Hz J <sub>2</sub> =10.1Hz	<b>4.75dd</b> J <sub>1</sub> =6.6Hz J <sub>2</sub> =9.2Hz	<b>4.76dd</b> J <sub>1</sub> =4.7Hz J <sub>2</sub> =11.3Hz
<b>H-7</b>			<b>5.45m</b>						<b>5.44m</b>	
<b>H-12</b>	<b>4.85ddd</b> J <sub>1</sub> =3.4Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =1.9	<b>4.62ddd</b> J <sub>1</sub> =3.4Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =1.7	<b>4.63ddd</b> J <sub>1</sub> =9.6Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =1.8	<b>4.59ddd</b> J <sub>1</sub> =9.7Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =3.6	<b>4.88ddd</b> J <sub>1</sub> =3.6Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =1.9	<b>4.65m</b>				
<b>H-14</b>			<b>2.47da</b> J=14.8Hz	<b>2.17ddd</b> J <sub>1</sub> =16.1Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =2.1					<b>2.47da</b> J=15.0Hz	<b>2.16ddd</b> J <sub>1</sub> =16.0Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =2.0
<b>H-15</b>	<b>4.25dd</b> J <sub>1</sub> =3.8Hz J <sub>2</sub> =2.1Hz	<b>4.73dd</b> J <sub>1</sub> =6.4Hz J <sub>2</sub> =1.1Hz	<b>6.44d</b> J=8.6Hz	<b>5.48d</b> J=7.0Hz	<b>5.52dd</b> J <sub>1</sub> =3.7Hz J <sub>2</sub> =2.3Hz	<b>4.84da</b> J=7.4Hz	<b>4.25m</b>	<b>4.74dd</b> J <sub>1</sub> =6.3Hz J <sub>2</sub> =1.0Hz	<b>6.44d</b> J=8.7Hz	<b>5.48d</b> J=7.2Hz
<b>H-16</b>	<b>3.69d</b> J=3.8Hz	<b>3.69da</b> J=6.4Hz	<b>5.85d</b> J=8.6Hz	<b>3.15dd</b> J <sub>1</sub> =7.0Hz J <sub>2</sub> =3.6Hz	<b>3.47d</b> J=3.7Hz	<b>4.67 da</b> J=7.4Hz	<b>3.69d</b> J=3.8Hz	<b>3.69da</b> J=6.3Hz	<b>5.85d</b> J=8.7Hz	<b>3.15d</b> J=7.2Hz
<b>H-17</b>				<b>4.80da</b> J=4.1Hz						<b>4.80da</b> J=4.1Hz
<b>H-17</b>				<b>4.73da</b> J=4.1Hz						<b>4.72da</b> J=4.1Hz
<b>Me</b>	<b>1.06s</b>	<b>1.07s</b>	<b>1.13s</b>	<b>1.14s</b>	<b>1.17s</b>	<b>1.07s</b>	<b>1.06s</b>	<b>1.07s</b>	<b>1.13s</b>	<b>1.14s</b>
<b>Me</b>	<b>0.94s</b>	<b>0.94s</b>	<b>1.06s</b>	<b>0.93s</b>	<b>0.97s</b>	<b>0.87s</b>	<b>0.93s</b>	<b>0.94s</b>	<b>1.06s</b>	<b>0.93s</b>
<b>Me</b>	<b>0.85s</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.96s</b>	<b>0.80s</b>	<b>0.83s</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.85s</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.96s</b>	<b>0.80s</b>
<b>Me</b>	<b>0.81s</b>	<b>0.83s</b>	<b>0.90s</b>		<b>0.80s</b>	<b>0.83s</b>	<b>0.81s</b>	<b>0.83s</b>	<b>0.90s</b>	
<b>MeCOO</b>	<b>2.03s</b>	<b>2.04s</b>	<b>2.04s</b>	<b>2.03s</b>	<b>2.13s</b>	<b>2.12s</b>	<b>2.03s</b>	<b>2.04s</b>	<b>2.04s</b>	<b>2.03s</b>
<b>MeCOO</b>	<b>1.99s</b>	<b>1.97s</b>	<b>1.99s</b>	<b>2.00s</b>	<b>2.04s</b>	<b>2.04s</b>	<b>1.99s</b>	<b>1.99s</b>	<b>1.99s</b>	<b>2.00s</b>
<b>MeCOO</b>					<b>2.00s</b>	<b>1.98s</b>				

TABLA 11

Hidrog.	62	63	64	65	66	67	68	69	70
<b>H-1</b>	<b>4.53dd</b> J <sub>1</sub> =5.0Hz J <sub>2</sub> =10.5Hz	<b>4.51dd</b> J <sub>1</sub> =5.2Hz J <sub>2</sub> =10.5Hz	<b>4.48dd</b> J <sub>1</sub> =4.8Hz J <sub>2</sub> =10.7Hz	<b>4.48dd</b> J <sub>1</sub> =4.7Hz J <sub>2</sub> =10.2Hz	<b>4.55dd</b> J <sub>1</sub> =5.1Hz J <sub>2</sub> =10.3Hz	<b>4.54dd</b> J <sub>1</sub> =4.9Hz J <sub>2</sub> =10.5Hz	<b>4.51dd</b> J <sub>1</sub> =7.5Hz J <sub>2</sub> =9.2Hz	<b>4.48dd</b> J <sub>1</sub> =4.9Hz J <sub>2</sub> =10.6Hz	<b>4.53dd</b> J <sub>1</sub> =5.0Hz J <sub>2</sub> =10.4Hz
<b>H-12</b>	<b>4.20dd</b> J <sub>1</sub> =4.8Hz J <sub>2</sub> =2.9Hz	<b>3.36dd</b> J <sub>1</sub> =5.8Hz J <sub>2</sub> =9.5Hz	<b>4.75dd</b> J <sub>1</sub> =4.8Hz J <sub>2</sub> =10.7Hz	<b>4.69dd</b> J <sub>1</sub> =5.7Hz J <sub>2</sub> =9.6Hz	<b>4.16ddd</b> J <sub>1</sub> =4.3Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =2.1	<b>4.23ddd</b> J <sub>1</sub> =4.3Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =2.2	<b>4.21ddd</b> J <sub>1</sub> =4.2Hz J <sub>2</sub> =J <sub>3</sub> =2.1	<b>4.68ddd</b> J <sub>1</sub> =10.6Hz J <sub>2</sub> =4.9Hz J <sub>3</sub> =1.2Hz	
<b>H-15</b>	<b>3.92dd</b> J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.4	<b>4.03dd</b> J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.8	<b>4.20da</b> J=2.0Hz	<b>4.06dd</b> J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.8	<b>5.28dd</b> J <sub>1</sub> =1.9Hz J <sub>2</sub> =2.7Hz	<b>4.08dd</b> J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.8		<b>5.44dd</b> J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.8	<b>3.94dd</b> J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.5
<b>H-16</b>	<b>4.34d</b> J=2.4Hz	<b>4.35dd</b> J <sub>1</sub> =2.8Hz J <sub>2</sub> =1.4Hz	<b>3.68da</b> J=2.0Hz	<b>4.34dd</b> J <sub>1</sub> =2.8Hz J <sub>2</sub> =1.2Hz	<b>4.92d</b> J=2.7Hz	<b>3.75d</b> J=2.8Hz	<b>5.12s</b>	<b>4.90dd</b> J <sub>1</sub> =2.8Hz J <sub>2</sub> =1.2Hz	<b>4.35d</b> J=2.5Hz
<b>Me</b>	<b>1.07s</b>	<b>1.13s</b>	<b>1.13s</b>	<b>1.09s</b>	<b>1.15s</b>	<b>1.09s</b>	<b>1.18s</b>	<b>1.20s</b>	<b>1.08s</b>
<b>Me</b>	<b>1.03s</b>	<b>1.08s</b>	<b>1.04s</b>	<b>0.99s</b>	<b>1.06s</b>	<b>1.08s</b>	<b>0.98s</b>	<b>1.01s</b>	<b>1.04s</b>
<b>Me</b>	<b>0.84s</b>	<b>0.84s</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.85s</b>	<b>0.84s</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.87s</b>	<b>0.83s</b>	<b>0.86s</b>
<b>Me</b>	<b>0.79s</b>	<b>0.80s</b>	<b>0.82s</b>	<b>0.81s</b>	<b>0.79s</b>	<b>0.82s</b>	<b>0.86s</b>	<b>0.80s</b>	<b>0.81s</b>
<b>MeCOO</b>	<b>2.15s</b>	<b>2.18s</b>	<b>2.04s</b>	<b>2.16s</b>	<b>2.11s</b>	<b>2.00s</b>	<b>2.17s</b>	<b>2.11s</b>	<b>2.15s</b>
<b>MeCOO</b>	<b>2.00s</b>	<b>2.03s</b>	<b>1.93s</b>	<b>2.01s</b>	<b>2.10s</b>		<b>2.01s</b>	<b>2.09s</b>	<b>2.01s</b>
<b>MeCOO</b>				<b>1.96s</b>	<b>2.03s</b>			<b>1.98s</b>	
<b>MeCOO</b>								<b>1.96s</b>	



TABLA 12

Hidrog	71	72	73	74
H-9			2.12d J=7.1Hz	
H-11	5.40dd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =3.5Hz		5.48dd J <sub>1</sub> =9.7Hz J <sub>2</sub> =3.6Hz	
H-12	2.22Q <sub>AB</sub> J=2.9Hz		6.09ddd J <sub>1</sub> =9.7Hz J <sub>2</sub> =7.0Hz J <sub>3</sub> =1.7Hz	
H-12	2.16Q <sub>AB</sub> J=2.9Hz			
H-13		2.74sa	2.29dd J <sub>1</sub> =10.5Hz J <sub>2</sub> =2.4Hz	2.42m
H-14	4.91s	4.34s	4.47sa	4.62s
H-15	6.20 d J=6.1Hz	5.78dd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.5	4.99d J=3.6Hz	
H-16	5.36d J=6.1Hz		2.47dd J <sub>1</sub> =3.9Hz J <sub>2</sub> =1.7Hz	2.68dq J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =7.1
H-17		5.13sa		
H-17		5.11d J <sub>1</sub> =2.5Hz		
H-18	3.82Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.78Q <sub>AB</sub> J=10.9Hz	3.82Q <sub>AB</sub> J=10.9Hz	3.83Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz
H-18	3.49Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.64Q <sub>AB</sub> J=10.9Hz	3.64Q <sub>AB</sub> J=10.9Hz	3.63Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz
Me	1.11s	1.06s	1.35d J=7.4Hz	1.09d J=7.1Hz
Me	1.02s	0.82s	0.98s	1.04s
Me	0.83s		0.82s	0.80s
MeCOO	1.55s	1.94s	1.93	2.06s
PhCOO	8.06-7.42	8.11-7.46	8.05-7.42	

TABLA 13

Hidrog	75	76	77	78	79	80	81
11				5.33dd J <sub>1</sub> =9.7Hz J <sub>2</sub> =3.6Hz			
12		2.50m		6.02ddd J <sub>1</sub> =9.7Hz J <sub>2</sub> =7.1Hz J <sub>3</sub> =1.6Hz	4.25ddd J <sub>1</sub> =12.0Hz J <sub>2</sub> =6.2Hz J <sub>3</sub> =2.3Hz	4.10d J=1.7Hz	2.84m
14	4.22sa	4.21da	4.91d J=1.7Hz	4.35s	4.14s	5.42s	5.62s
15	5.62s	5.53dd J <sub>1</sub> =2.0Hz J <sub>2</sub> =4.0Hz	4.41m	5.21d J=8.0Hz	5.22d J=8.1Hz	4.35m	
16			4.14d J=3.9Hz	2.69dq J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =8.0	2.73dq J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =8.0		
17	5.37s	5.03d J=2.0Hz					5.19s
17	5.28s	4.96d J=2.0Hz					5.15s
18	3.78Q <sub>AB</sub> J=10.9Hz	3.81Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.74Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.78Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.77Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.78Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.80Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz
18	3.62Q <sub>AB</sub> J=10.9Hz	3.63Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.60Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.65Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.60Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.61Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz	3.60Q <sub>AB</sub> J=11.0Hz
Me	1.05s	0.96s	1.00s	1.07d J=8.0Hz	1.10d J=8.0Hz	1.12s	0.80s
Me	0.81s	0.82s	0.93s	0.96	0.97s	1.00s	0.77s
Me			0.79s	0.81	0.79s	0.80s	
MeCOO	2.02s	2.05s	2.03s	2.02s	2.01s	2.07s	2.04s
PhCOO	8.00-7.40	8.00-7.40	800-7.40	8.10-7.40	8.03-7.40	8.00-7.40	7.95-7.38

TABLA 14

Hidrog	82	83	84	85	86	87
H-7	3.72dd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.9	4.02dd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =3.0	4.80sa	4.82dd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.5	3.83dd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =2.7	
H-14	2.81d J=11.1Hz	3.30sa	2.60da J=10.8Hz	2.28da J=10.4Hz	3.45sa	
H-15	6.14Q <sub>AB</sub> J=5.7Hz	5.49Q <sub>AB</sub> J=6.6Hz	6.18Q <sub>AB</sub> J=5.7Hz	2.48dd J <sub>1</sub> =16.4Hz J <sub>2</sub> =4.6Hz	5.53Q <sub>AB</sub> J=6.3Hz	6.90Q <sub>AB</sub> J=7.5Hz
H-16	6.04Q <sub>AB</sub> J=5.7Hz	5.47Q <sub>AB</sub> J=6.6Hz	6.00Q <sub>AB</sub> J=5.7Hz	5.04sa	5.48Q <sub>AB</sub> J=6.3Hz	6.84Q <sub>AB</sub> J=7.5Hz
H-17	4.79s		4.80s	1.60sa		
H-17	4.75s		4.71s			
H-18	3.46d J=11.3Hz	3.50d J=11.4Hz	4.71Q <sub>AB</sub> J=11.1Hz	3.70Q <sub>AB</sub> J=11.1Hz	3.44d J=11.1Hz	3.93Q <sub>AB</sub> J=11.0
H-18	2.96d J=11.3Hz	2.92d J=11.4Hz	3.65Q <sub>AB</sub> J=11.1Hz	3.62Q <sub>AB</sub> J=11.1Hz	2.93d J=11.1Hz	3.74Q <sub>AB</sub> J=11.0
Me	0.90s	1.06s	0.91s	0.83s	0.98s	2.23s
Me	0.73s	0.76s	0.84s	0.80s	0.79s	1.00s
Me		0.70s			0.70s	0.88s
MeCOO			2.07s	2.05s		2.06s
MeCOO			2.04s	2.03s		



TABLA 15

C	2	3	4	5	6	7	8
1	82.0	82.1	82.5	81.9	82.3	83.2	83.2
2	24.9	24.9	24.8	25.0	24.9	24.8	25.0
3	39.2	39.2	38.9	39.4	39.9	39.2	39.4
4	33.0	33.0	33.0	33.1	33.0	33.1	33.0
5	55.1	55.1	55.2	55.1	55.2	55.5	55.6
6	19.9	21.3	19.6	19.8	19.4	20.0	19.8
7	36.8	37.1	31.6	37.0	33.0	41.0	41.1
8	50.0	48.2	44.4	49.5	44.6	45.7	45.2
9	49.3	49.2	52.0	49.1	52.0	51.2	51.8
10	41.7	41.7	42.0	41.7	41.9	42.2	42.2
11	32.6	32.6	32.9	29.3	28.5	32.3	28.1
12	66.3	71.1	72.1	73.7	74.4	75.8	78.1
13	53.5	50.0	45.1	46.9	43.1	43.5	42.4
14	49.6	52.9	39.1	53.8	39.3	50.2	51.1
15	138.1	137.4	55.5	138.1	55.5	31.3	32.6
16	132.9	137.0	59.7	136.5	59.1	37.1	36.8
17	48.7	21.3	17.7	21.1	17.5	21.6	23.1
18	33.0	33.0	32.9	33.0	33.0	33.0	33.2
19	21.5	21.5	21.4	21.6	21.5	21.6	21.8
20	11.0	10.9	12.7	10.7	12.3	11.9	11.3
CH <sub>3</sub>	22.1	22.1	22.0	21.9	21.2	23.5	21.4
CH <sub>3</sub>				21.5	21.7		21.7
CO	170.7	170.7	170.6	170.8	170.8	170.8	170.8
CO				171.3	170.6		171.1





TABLA 17

C	17	18	19	20	21	22	23	24
1	82.6	83.1	83.4	82.0	82.5	82.2	82.4	82.6
2	24.8	24.8	24.8	24.7	24.9	24.8	25.0	24.8
3	39.2	39.2	39.2	39.2	38.9	39.0	39.9	39.3
4	33.0	32.9	33.0	33.0	32.9	32.8	33.1	33.0
5	55.0	55.7	55.4	54.8	55.2	54.9	55.2	55.1
6	19.5	20.0	21.2	19.4	19.6	19.4	19.5	19.5
7	32.3	40.6	40.6	33.3	31.6	32.3	33.0	32.5
8	44.4	44.8	44.9	45.3	44.4	44.1	44.7	44.5
9	55.1	55.3	54.8	51.7	52.0	56.0	52.1	55.4
10	42.3	42.5	42.5	42.3	42.0	42.1	42.0	42.3
11	28.5	32.4	28.9	43.1	32.9	31.5	28.5	28.4
12	78.5	77.2	79.6	210.3				
13	42.7	44.0	43.1	53.9	45.2	43.6	43.1	42.7
14	43.9	55.5	55.4	40.1	39.2	44.1	39.3	43.4
15	55.6	31.3	32.8	55.5	55.5	55.5	55.6	55.4
16	57.9	33.5	33.0	59.2	59.9	57.9	59.6	57.9
17	17.4	22.8	22.8	13.9	17.7	17.1	17.5	17.3
18	33.0	33.1	33.2	32.9	32.9	32.8	33.1	33.0
19	21.5	21.6	21.7	21.3	21.4	21.2	21.6	21.5
20	12.7	12.1	11.9	13.2	12.8	12.5	12.4	12.7
CH <sub>3</sub>	21.7	22.2	21.3	22.0	22.1	21.9	21.8	21.7
CH <sub>3</sub>	21.1		21.7				21.3	21.1
CO	170.5	170.9	170.4	170.4	170.6	170.6	170.7	170.4
CO	170.5		170.8				170.7	170.4

TABLA 18

<b>C</b>	<b>31</b>	<b>33</b>	<b>37</b>	<b>39</b>	<b>41</b>	<b>42</b>
<b>1</b>	<b>39.3</b>	<b>39.0</b>	<b>38.3</b>	<b>39.0</b>	<b>38.5</b>	<b>38.5</b>
<b>2</b>	<b>18.3</b>	<b>17.8</b>	<b>17.6</b>	<b>17.5</b>	<b>17.7</b>	<b>17.6</b>
<b>3</b>	<b>35.8</b>	<b>35.6</b>	<b>35.2</b>	<b>35.1</b>	<b>35.7</b>	<b>35.5</b>
<b>4</b>	<b>36.5<sup>a</sup></b>	<b>36.4</b>	<b>36.1</b>	<b>36.1</b>	<b>36.8</b>	<b>37.2</b>
<b>5</b>	<b>48.3<sup>b</sup></b>	<b>49.3</b>	<b>41.4</b>	<b>41.3</b>	<b>42.0</b>	<b>41.9</b>
<b>6</b>	<b>19.3</b>	<b>18.8</b>	<b>23.7</b>	<b>23.4</b>	<b>25.1</b>	<b>25.3</b>
<b>7</b>	<b>30.1</b>	<b>27.8</b>	<b>70.9</b>	<b>74.8</b>	<b>78.4</b>	<b>74.9</b>
<b>8</b>	<b>45.5</b>	<b>49.1</b>	<b>57.3</b>	<b>52.4</b>	<b>51.9</b>	<b>51.9</b>
<b>9</b>	<b>50.0<sup>b</sup></b>	<b>56.6</b>	<b>47.6</b>	<b>51.2</b>	<b>41.0</b>	<b>41.2</b>
<b>10</b>	<b>37.2<sup>a</sup></b>	<b>37.6</b>	<b>37.6</b>	<b>38.0</b>	<b>36.2</b>	<b>36.1</b>
<b>11</b>	<b>17.8</b>	<b>17.8</b>	<b>18.8</b>	<b>18.8</b>	<b>18.6</b>	<b>18.5</b>
<b>12</b>	<b>29.2</b>	<b>34.8</b>	<b>31.9</b>	<b>29.1</b>	<b>25.6</b>	<b>26.5</b>
<b>13</b>	<b>40.8</b>	<b>44.6</b>	<b>49.0</b>	<b>43.9</b>	<b>45.7</b>	<b>45.7</b>
<b>14</b>	<b>78.0</b>	<b>85.2</b>	<b>98.4</b>	<b>97.7</b>	<b>84.1</b>	<b>90.1</b>
<b>15</b>	<b>55.1</b>	<b>55.3</b>	<b>129.7</b>	<b>34.4</b>	<b>131.0</b>	<b>131.7</b>
<b>16</b>	<b>59.0</b>	<b>59.6</b>	<b>134.7</b>	<b>37.8</b>	<b>136.6</b>	<b>134.8</b>
<b>17</b>	<b>19.4</b>	<b>17.7</b>	<b>22.0</b>	<b>23.6</b>	<b>21.8</b>	<b>22.6</b>
<b>18</b>	<b>73.0</b>	<b>72.6</b>	<b>72.3</b>	<b>72.5</b>	<b>72.6</b>	<b>72.9</b>
<b>19</b>	<b>17.6</b>	<b>16.9</b>	<b>17.8</b>	<b>17.8</b>	<b>17.7</b>	<b>17.8</b>
<b>20</b>	<b>16.2</b>	<b>16.1</b>	<b>15.5</b>	<b>15.8</b>	<b>15.8</b>	<b>16.1</b>
<b>Me</b>	<b>20.8</b>	<b>21.1</b>	<b>21.1</b>	<b>22.2</b>	<b>21.6</b>	<b>22.1</b>
<b>Me</b>			<b>21.0</b>	<b>21.2</b>	<b>21.1</b>	<b>21.1</b>
<b>MeSOO</b>			<b>38.7</b>	<b>38.7</b>		<b>40.1</b>
<b>CO</b>	<b>171.2</b>	<b>171.3</b>	<b>171.0</b>	<b>171.0</b>	<b>169.7</b>	<b>171.0</b>
<b>CO</b>			<b>170.9</b>	<b>171.0</b>	<b>170.9</b>	<b>171.2</b>
<b>PhCOO</b>	<b>166.2</b>	<b>167.2</b>				
<b>PhCOO</b>	<b>133.2</b>	<b>132.9</b>				
<b>PhCOO</b>	<b>130.5</b>	<b>130.3</b>				
<b>PhCOO</b>	<b>129.6</b>	<b>129.9</b>				
<b>PhCOO</b>	<b>128.6</b>	<b>128.4</b>				



**TABLA 19**

<b>C</b>	<b>43</b>	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>47</b>	<b>49</b>	<b>50</b>	<b>51</b>
<b>1</b>	<b>82.5</b>	<b>84.0</b>	<b>84.3</b>	<b>83.9</b>	<b>82.9</b>	<b>84.3</b>	<b>83.9</b>	<b>82.9</b>
<b>2</b>	<b>24.8</b>	<b>25.5</b>	<b>25.5</b>	<b>25.4</b>	<b>24.3</b>	<b>25.4</b>	<b>25.4</b>	<b>24.3</b>
<b>3</b>	<b>39.0</b>	<b>39.2</b>	<b>39.4</b>	<b>39.2</b>	<b>39.7</b>	<b>39.3</b>	<b>39.3</b>	<b>39.7</b>
<b>4</b>	<b>32.6</b>	<b>33.2</b>	<b>33.2</b>	<b>33.0</b>	<b>33.0</b>	<b>33.2</b>	<b>33.3</b>	<b>33.0</b>
<b>5</b>	<b>55.4</b>	<b>55.1</b>	<b>54.9</b>	<b>54.9</b>	<b>56.4</b>	<b>54.8</b>	<b>54.9</b>	<b>56.4</b>
<b>6</b>	<b>19.8</b>	<b>19.3</b>	<b>18.3</b>	<b>19.6</b>	<b>20.1</b>	<b>18.3</b>	<b>19.6</b>	<b>20.1</b>
<b>7</b>	<b>32.6</b>	<b>30.9</b>	<b>29.8</b>	<b>32.0</b>	<b>32.3</b>	<b>30.6</b>	<b>32.3</b>	<b>32.0</b>
<b>8</b>	<b>46.0</b>	<b>49.6</b>	<b>55.1</b>	<b>51.5</b>	<b>55.3</b>	<b>55.1</b>	<b>51.6</b>	<b>56.1</b>
<b>9</b>	<b>51.7</b>	<b>57.0</b>	<b>50.2</b>	<b>55.1</b>	<b>65.9</b>	<b>50.2</b>	<b>55.1</b>	<b>65.8</b>
<b>10</b>	<b>42.4</b>	<b>43.3</b>	<b>43.5</b>	<b>43.7</b>	<b>43.1</b>	<b>43.7</b>	<b>43.7</b>	<b>43.0</b>
<b>11</b>	<b>30.5</b>	<b>32.1</b>	<b>30.6</b>	<b>37.2</b>	<b>62.4</b>	<b>30.6</b>	<b>37.2</b>	<b>62.4</b>
<b>12</b>	<b>71.0</b>	<b>69.8</b>	<b>70.2</b>	<b>213.4</b>	<b>204.9</b>		<b>213.4</b>	
<b>13</b>	<b>46.4</b>	<b>59.1</b>	<b>60.2</b>	<b>67.0</b>	<b>53.5</b>	<b>60.1</b>	<b>67.0</b>	<b>55.3</b>
<b>14</b>	<b>45.8</b>	<b>74.5</b>	<b>77.8</b>	<b>75.4</b>	<b>63.1</b>	<b>77.8</b>	<b>75.5</b>	<b>63.2</b>
<b>15</b>	<b>80.6</b>	<b>44.5</b>	<b>132.5</b>	<b>47.6</b>	<b>137.3</b>	<b>132.5</b>	<b>47.6</b>	<b>137.2</b>
<b>16</b>	<b>77.6</b>	<b>148.5</b>	<b>139.6</b>	<b>35.8</b>	<b>139.2</b>	<b>139.6</b>		<b>139.2</b>
<b>17</b>	<b>21.1</b>	<b>109.2</b>	<b>17.9</b>	<b>23.7</b>	<b>17.6</b>	<b>18.3</b>	<b>23.8</b>	<b>17.6</b>
<b>18</b>	<b>33.1</b>	<b>33.2</b>	<b>33.2</b>	<b>33.1</b>	<b>33.7</b>	<b>33.2</b>	<b>33.1</b>	<b>33.7</b>
<b>19</b>	<b>21.6</b>	<b>21.5</b>	<b>21.5</b>	<b>21.5</b>	<b>21.7</b>	<b>21.5</b>	<b>21.5</b>	<b>21.7</b>
<b>20</b>	<b>11.7</b>	<b>15.2</b>	<b>15.0</b>	<b>13.7</b>	<b>13.7</b>	<b>14.9</b>	<b>13.7</b>	<b>13.7</b>
<b>CH<sub>3</sub></b>	<b>21.8</b>	<b>22.1</b>	<b>22.1</b>	<b>22.0</b>	<b>22.1</b>	<b>22.1</b>	<b>22.1</b>	<b>22.1</b>
<b>CO</b>	<b>170.7</b>	<b>170.8</b>	<b>170.5</b>	<b>170.7</b>	<b>171.4</b>	<b>170.5</b>	<b>170.7</b>	<b>171.4</b>

TABLA 20

C	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
1	82.6	82.2	77.4	79.6	82.6	82.2	82.6	82.2	77.5	79.9
2	24.9	24.9	24.4	24.1	25.1	24.9	24.9	24.9	24.4	24.3
3	39.3	39.2	39.4 <sup>a</sup>	39.6 <sup>a</sup>	39.4	39.2	39.3	39.2	39.3 <sup>a</sup>	39.7 <sup>a</sup>
4	33.0	33.0	32.9	33.6	32.8	33.0	33.0	33.1	32.9	33.9
5	55.4	55.5	44.1	46.2 <sup>b</sup>	55.7	55.6	55.4	55.5	44.1	46.3 <sup>b</sup>
6	19.6	19.1	22.9	18.0	19.3	19.1	19.6	19.1	23.3	18.2
7	32.7	35.7	117.5	29.0	33.2	35.8	32.7	35.8	117.5	29.2
8	45.2 <sup>a</sup>	46.6 <sup>a</sup>	137.9	156.7	45.3 <sup>a</sup>	48.1	45.1	46.5 <sup>a</sup>	137.9	156.9
9	51.9	51.7	40.6 <sup>b</sup>	37.9	52.1	51.6	51.9	51.7	40.6 <sup>b</sup>	38.1
10	42.4	42.3	38.5 <sup>b</sup>	41.9	42.1	42.3	42.4	42.3	38.4 <sup>b</sup>	42.1
11	27.2	27.5	38.2	39.2 <sup>a</sup>	27.2	27.5	27.1	27.4	38.2	39.4 <sup>a</sup>
12	74.3	75.1	76.2	72.3	74.2 <sup>b</sup>	74.6				
13	46.0 <sup>a</sup>	47.7 <sup>a</sup>	48.7	144.4	45.9 <sup>a</sup>	45.7	46.0	47.8 <sup>a</sup>	48.7	144.5
14	46.7	45.0	39.7 <sup>a</sup>	43.0	47.5	45.8	46.7	45.0	39.7 <sup>a</sup>	43.1
15	80.6	68.8	135.9 <sup>c</sup>	116.6	81.2	64.5	80.6	68.9	135.9 <sup>c</sup>	116.8
16	76.7	76.0	136.2 <sup>c</sup>	45.8 <sup>b</sup>	73.6 <sup>b</sup>	76.9	76.7	76.0	136.3 <sup>c</sup>	46.0 <sup>b</sup>
17	20.7	17.6	22.9	107.3	21.9 <sup>c</sup>	17.6	20.7	15.5	22.9	107.6
18	33.2	33.2	33.4	31.4	33.3	33.2	33.2	33.2	33.4	31.8
19	21.7	21.7	21.1	20.5	21.8 <sup>c</sup>	21.6	21.7	21.7	21.1	20.8
20	11.2	11.2	12.5	16.7	10.8	11.4	11.3	11.2	12.5	16.9
Me	21.8	21.3	21.9	21.5	21.4	21.8	21.7	21.3	21.7	21.8
Me	21.3	21.3	21.5	21.2	21.4	21.3	21.3	21.3	21.4	21.3
Me					20.7	20.8				
CO	170.9	170.8	171.2	170.9	170.7	170.7	170.9	170.8	171.1	171.1
CO	170.7	170.7	170.1	170.6	170.4	170.6	170.7	170.7	170.1	170.8
CO					169.6	170.1				



TABLA 21

C	62	63	64	65	66	67	68	69	70
1	82.9	82.7	82.9	83.1	82.7	82.9	81.5	82.8	83.0
2	24.7	24.7	24.5	24.6	24.8	24.7	24.9	24.6	24.7
3	39.1	39.1	39.1	39.2	39.1	39.0	39.3	39.1	39.1
4	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.2	33.0	33.0
5	55.4	55.7 <sup>a</sup>	55.2	55.1 <sup>a</sup>	55.5	55.3	54.7	55.4 <sup>a</sup>	55.4
6	19.6	19.8	19.8	19.7	19.4	19.7	18.9	19.4	19.6
7	32.5	32.4	32.5	32.5	33.1 <sup>a</sup>	32.0 <sup>a</sup>	33.7 <sup>a</sup>	32.8	32.5
8	42.3	44.7	44.3 <sup>a</sup>	44.5 <sup>b</sup>	45.6 <sup>b</sup>	45.5 <sup>b</sup>	50.4	44.9 <sup>b</sup>	45.8 <sup>a</sup>
9	50.7	55.3 <sup>a</sup>	55.2	55.3 <sup>a</sup>	51.0	51.0	51.6	55.3 <sup>a</sup>	50.8
10	45.7 <sup>a</sup>	42.7	42.7	42.8	42.1	42.3	42.3	42.7	42.3
11	31.9	33.0	28.6	28.2	31.9 <sup>a</sup>	32.7 <sup>a</sup>	33.2 <sup>a</sup>	28.0	31.8
12	65.1	77.4	79.7	77.2	65.2	66.3	64.5	78.0	
13	45.5 <sup>a</sup>	45.2	44.7 <sup>a</sup>	45.0 <sup>b</sup>	46.2 <sup>b</sup>	46.2 <sup>b</sup>	44.4	45.3 <sup>b</sup>	45.6 <sup>a</sup>
14	45.6	50.8	50.7	50.6	46.4	46.0	43.3	51.6	45.8
15	76.9	77.4	79.7	77.9	78.5	79.8	216.0	79.0	77.0
16	94.6	96.6	92.3	93.9	88.1	91.3	83.6	87.5	94.6
17	23.1	21.3	21.2 <sup>b</sup>	21.0	22.8	23.3	23.0	21.0 <sup>c</sup>	23.1
18	33.2	33.2	33.2	33.2	33.2	33.2	33.4	33.1	33.2
19	21.7	21.6	21.6 <sup>b</sup>	21.7	21.8	21.7	22.0	21.0 <sup>c</sup>	21.7
20	11.7	11.6	11.6	11.7	11.5	12.0	9.3	11.5	11.7
Me	22.0	22.1	21.7	21.8	21.1	22.0	22.0	21.0 <sup>c</sup>	22.0
Me	21.1	21.3	21.2	21.2	21.1		20.7	21.1 <sup>c</sup>	21.0
Me					22.0			21.6 <sup>c</sup>	
Me								21.7 <sup>c</sup>	
CO	173.2	172.7	170.5	173.5	170.3	170.5	169.9	173.8	173.2
CO	170.2	170.7	169.6	170.4	170.3		170.2	173.1	170.2
CO					170.3			170.3	
CO								170.6	



TABLA 22

C	71	72	73	75	76	77	78	79	80	81
1	37.8	40.3	39.8	39.8	39.0	39.0	39.3	39.8	38.9	38.4
2	18.3	18.1	17.8	17.9	17.7	17.5	17.8	17.9	17.5	17.4
3	35.7	35.7	35.6	35.6	35.7	35.5	35.5	35.4	35.3	35.7
4	36.8	36.6	36.5	36.5	36.4	36.3	36.5	36.4	36.4	36.3
5	44.9	50.8 <sup>a</sup>	49.0	49.8	49.8	49.5	49.7 <sup>a</sup>	49.4	49.4	48.9
6	19.3	19.5	19.8	18.8	17.4	18.5	19.1	18.9	18.7	18.6
7	33.1	29.9	28.0	27.1	29.9	27.7	27.0	27.1	27.5	28.0
8	49.2	51.7	52.1	53.2	41.8	49.4	52.0	53.1	52.4	51.8
9	152.1	50.4 <sup>a</sup>	49.4	56.7	50.6	55.7	62.3	58.4	49.6	48.9
10	38.7	39.2	38.4	39.6	37.7	37.9	38.8	39.2	37.4	38.0
11	116.0	17.8	134.0	18.4	27.0	19.0	134.4	30.1	28.8	28.6
12	31.6	33.7	125.2	33.1	35.6	33.1	124.2	60.8	68.2	37.2
13	43.1	49.6	54.3	51.4	40.4	47.0	49.0 <sup>a</sup>	56.0	48.5	44.2
14	83.1	75.2	75.7	76.7	66.7	91.2	74.6	76.8	88.0	213.2
15	142.1	79.9	90.8	82.7	81.8	80.5	86.0	84.4	72.1	79.1
16	132.4	151.8	48.3	152.7	149.9	77.0	46.8	35.0	49.4	147.8
17	22.3	110.0	20.9	114.8	110.9	19.4	16.7	17.2	20.2	114.0
18	72.2	73.4	73.1	72.8	72.6	72.8	72.9	72.6	72.5	72.6
19	17.9	18.5	17.7	17.9	17.6	17.8	17.7	18.4	17.8	17.8
20	25.3	17.5	17.5	17.5	15.1	15.2	17.6	17.5	16.1	14.2
Me	20.3	19.3	21.3	21.2	21.2	21.1	21.2	21.1	21.2	21.1
CO	171.2	171.4	171.3	171.4	171.4	171.3	171.5	171.3	171.4	171.3
PhCOO	166.8	166.8	166.7	166.4	166.6	166.0	166.3	166.0	165.8	166.3
PhCOO	133.0	133.2	132.9	133.2	133.4	133.3	133.0	133.2	133.3	133.3
	130.7	130.7	131.0	130.2	130.0	129.7	130.4	129.7	129.9	129.9
	129.7	129.9	129.6	129.8	129.6	129.7	129.7	128.6	129.6	129.8
	128.5	128.7	128.5	128.6	128.8	128.6	128.6		128.7	128.5



TABLA 23

C	82	83	84	85	86	87
1	39.6	38.7	39.4	39.1	38.6	39.3
2	17.9	18.0	17.6	17.6	18.0	17.8
3	35.5	35.0	36.0	36.1	35.2	36.6
4	37.1	37.0	35.9	35.9	36.8	36.5
5	46.5	47.7	43.3	43.6	39.7	45.4
6	27.1	26.2	24.9	24.1	27.6	25.0 <sup>a</sup>
7	71.6	68.8	73.8	73.6	75.2	130.2 <sup>b</sup>
8	65.7	59.0	63.7	57.3	52.1	142.0 <sup>c</sup>
9	53.8	47.7	54.8	55.1	38.9	57.0
10	37.2	37.2	36.9	37.1	37.2	35.1
11	23.2	19.2	22.9	23.4	18.6	26.8 <sup>a</sup>
12	34.5	32.5	34.5	30.3	25.8	30.2
13	159.2	49.0	158.4	143.0	43.3	130.5 <sup>b</sup>
14	40.5	90.8	46.7	53.1	84.9	141.6 <sup>c</sup>
15	142.2	131.6	140.1	39.6	132.0	127.3 <sup>d</sup>
16	135.5	135.1	136.4	122.1	136.2	124.9 <sup>d</sup>
17	103.4	19.3	104.0	15.8	21.9	17.5
18	71.2	70.1	72.3	72.5	70.1	72.5
19	17.4	18.0	17.0	17.2	18.2	18.3
20	16.7	15.4	16.7	15.4	15.8	14.1
CH <sub>3</sub>			20.9	21.5		20.9
CH <sub>3</sub>			21.1	21.1		
CH <sub>3</sub>						
CO			170.0	171.0		170.0
CO			170.8	170.4		

## **V.-CONCLUSIONES**





1. Partiendo de los productos naturales, 1-acetiljativatriol, tartesol y 7-acetilpusillatriol, se han preparado químicamente una serie de productos con la funcionalización adecuada para estudios de  $^{13}\text{C}$ -RMN y de reagrupamiento,

2. Se ha realizado un minucioso estudio de los efectos en  $^{13}\text{C}$ -RMN originados por diferentes sustituyentes en la parte biciclo[3.2.1.]octánica de los esqueletos *ent*-beyeránico y *ent*-beyerénico observándose una buena concordancia entre los valores teóricos y experimentales.

2.1. En el caso de *ent*-beyeranos, la presencia de un grupo hidroxilo o acetoxilo *ent*-12 $\alpha$  produce considerables efectos  $\beta$  sobre C-11 y efectos  $\gamma$  apantallantes sobre C-9 y C-14. Para un sustituyente *ent*-12 $\beta$ , se obtienen efectos  $\gamma$ -*anti* apantallantes, aunque de menor valor absoluto y un notable efecto  $\gamma$ -*gauche* sobre C-16.



2.2. En el caso de *ent*-beyer-15-enos el estudio del efecto de los mismos sustituyentes es distinto, debido a la deformación de los anillos producido por el carácter  $sp^2$  de los carbonos 15 y 16.

2.3. Un grupo epóxido sobre C-15 y C-16 del *ent*-beyerano produce un notable efecto  $\gamma$  apantallante sobre C-14 donde se suman los efectos de las sustituciones sobre estos carbonos. El efecto  $\gamma$ -*anti* sobre C-9 es similar en todos los casos, pequeño y apantallante. Sin embargo, este efecto sobre C-12 es muy distinto según cual sea la orientación existente de la funcionalización en este carbono: si la función es *ent*-12 $\alpha$ , el efecto es considerable y desapantallante por transmitirse a través de sendos protones, pero si la función es *ent*-12 $\beta$  el desapantallamiento es mucho menor por no existir disposición aproximadamente 1,3-diaxial de los hidrógenos.

3. El reagrupamiento del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-beyerano con acetilacetato de rutenio conduce a tres productos:

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ -cloro 12 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxibeyerano

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -dihidroxikaur-16-eno

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -dihidroxikaur-15-eno

cuyas estructuras se han establecido por métodos espectroscópicos.

4. Se ha propuesto un mecanismo para explicar la formación de estos productos basado en:

a) Ataque dorsal de un ion cloruro al carbocatión en C-16 originado por apertura del epóxido, formándose el *ent*-beyerano con cloro en disposición *ent*-16 $\beta$ .



b) A partir del carbocatión en C-16, migración del enlace 12/13 hacia 12/16, obteniéndose el esqueleto de *ent*-kaurano con carbocatión en C-16, que posteriormente origina los compuestos *ent*-kaur-16-eno y *ent*-kaur-15-eno.

5. El reagrupamiento del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano con acetilacetato de rutenio nos lleva al aislamiento de los siguientes productos:

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ , 14 $\alpha$ -dihidroxikaur-16-eno

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ , 14 $\alpha$ -dihidroxikaur-15-eno

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(R)-kauran-12-ona

*ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12-oxo-13(12 $\rightarrow$ 11)-abeobeyer-15-eno

determinando sus estructuras por métodos espectroscópicos.

6. Se han sintetizado los correspondientes epóxidos deuterados en C-12 con el fin de poder postular con mayor fiabilidad los mecanismos del reagrupamiento. Así, del reagrupamiento del *ent*-1 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi-12 $\beta$ -hidroxibeyerano se obtienen los mismos productos marcados con deuterio en las posiciones 12 ó 16.

7. Se postula un mecanismo para justificar la formación de los productos obtenidos del reagrupamiento del epóxido del *ent*-beyerano con un *ent*-12 $\beta$ -OH. La *ent*-kauranona que se aísla se interpreta como procedente de la apertura del epóxido, formación del esqueleto de *ent*-kaurano por paso del enlace C-12/C-13 a C-12/C16 y posterior migración de hidruro. Para poder interpretar la inversión que ocurre en C-12 del esqueleto, se propone la aparición de un aldehído intermedio que conlleva apertura del ciclo C del esqueleto y finalmente cierre hacia esqueleto *ent*-kaurénico.

La validez de este mecanismo propuesto, se reafirma por el aislamiento en la mezcla de reacción de un producto aldehídico obtenido por



apertura del ciclo C del beyerano. La existencia de hidroxilo ecuatorial en C-12 hace posible que el reagrupamiento de beyerano a kaureno no sea concertado, como usualmente ocurre.

8. A la vista de estos resultados se puede establecer que cuando el hidroxilo en C-12 es *ent*-12 $\beta$ , este grupo participa claramente en la reacción, con inversión en esta posición y obteniéndose un producto aldehídico de reagrupamiento. En el caso de función *ent*-12 $\alpha$ -OH, se obtienen los productos de reagrupamientos que podemos considerar usuales.

9. El reagrupamiento del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano con acetilacetato de rutenio nos lleva al aislamiento de los siguientes productos:

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-16 $\beta$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-15 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -hidroxibeyerano

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-8(15 $\rightarrow$ 9)-abeobeyer-7,15-dieno

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-8(14 $\rightarrow$ 9),13(12 $\rightarrow$ 16)-diabeobeyer-8(15),13(17)-dieno

determinando sus estructuras por métodos químicos y espectroscópicos.

10. Se ha sintetizado el correspondiente epóxido deuterado en C-12 con el fin de poder postular con mayor fiabilidad los mecanismos del reagrupamiento. Así del reagrupamiento del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-12 $\beta$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano se obtienen los productos discutidos anteriormente, aunque marcados con deuterio en C-12.

11. El mecanismo del reagrupamiento del epoxibeyerano con acetoxilo axial supone una primera apertura del epóxido, creando deficiencia electrónica en C-16 (vía usual), con entrada de cloro en este C-16. La justificación de los otros tres productos aislados de este reagrupamiento se puede realizar mediante la propuesta



de una apertura epoxídica hacia C-16 y creación de deficiencia electrónica en C-15, lo que tiene un solo precedente en este tipo de reagrupamientos.

12. La formación de los dos productos diénicos que se aislan en este reagrupamiento se justifica mediante un esquema mecanístico que supone varios movimientos de hidruro así como rotura y formación de diferentes enlaces. La estructura de estos productos diénicos está íntimamente relacionada con derivados de giberelinas y su formación puede suponerse por un mecanismo similar al propuesto para la biogénesis de los anteridiógenos.

13. El reagrupamiento del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano con acetilacetato de rutenio nos lleva al aislamiento de los siguientes productos:

*ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano.

*ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxibeyerano

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dihidroxibeyerano

*ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ ,16 $\beta$ -triacetoxi-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano

sus estructuras se determinan por métodos químicos y espectroscópicos.

14. Se han sintetizado los correspondientes epóxidos deuterados en C-12 con el fin de poder postular con mayor fiabilidad los mecanismos del reagrupamiento. Así del reagrupamiento del *ent*-1 $\beta$ ,12 $\beta$ -acetoxi-12 $\alpha$ -deutero-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxibeyerano se obtiene el *ent*-1 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxi-12 $\beta$ -deutero-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxibeyerano no llegándose a aislar los otros tres productos marcados con deuterio.

15. El mecanismo propuesto para el reagrupamiento del epoxibeyerano con acetoxilo ecuatorial supone en ocasiones el ataque de una molécula de agua al carbocatión de C-16 originado por la apertura del epóxido. Otro proceso observado



supone el anclaje del acetoxilo de C-12 sobre C-16, obteniéndose así una estructura cíclica que puede abrirse, con migración del acetoxilo de C-12 a C-16, dando lugar a productos con retención o inversión de configuración en C-12.

16. El reagrupamiento del *ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi beyerano con acetilacetato de rutenio nos lleva al aislamiento de los siguientes productos:

*ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -benzoiloxibeyer-9,15-dieno

*ent*-18-acetoxi-15 $\alpha$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxikaur-16-eno

*ent*-18-acetoxi-15 $\alpha$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(S)-kaur-11-eno

*ent*-18-acetoxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(R)-kauran-15-ona

Sus estructuras se han determinado por métodos espectroscópicos.

17. Se propone un mecanismo para el reagrupamiento del epoxibeyerano con grupo benzoiloxilo axial, en el que la aparición de los productos beyerénicos y kaurénicos puede justificarse mediante diferentes migraciones de hidruro o rotura y formación de enlaces en los que puede participar el grupo benzoiloxilo.

18. El reagrupamiento del *ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -epoxi beyerano con acetilacetato de rutenio nos lleva al aislamiento de los siguientes productos:

*ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxikaur-16-eno

*ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxiatis-16-eno

*ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-15 $\alpha$ -hidroxi-16 $\beta$ -clorobeyerano

*ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-14 $\alpha$ -hidroxi-16(S)-kaur-11-eno

*ent*-18-acetoxi-15 $\beta$ -benzoiloxi-12 $\alpha$ -cloro-14 $\alpha$ -hidroxikaurano

*ent*-18-acetoxi-14 $\beta$ -benzoiloxi-12 $\alpha$ -cloro-15 $\alpha$ -hidroxikaurano

Sus estructuras se han determinado por métodos químicos y espectroscópicos.

**19.** El reagrupamiento del compuesto epoxibeyeránico con grupo benzoiloxilo con disposición *ent*-14 $\beta$  proporciona una gama muy variada de productos con esqueleto kaurénico, beyerénico y atisénico. Desde el punto de vista mecanístico la incorporación a la molécula de un átomo de cloro, ha permitido aclarar el posible mecanismo de formación al bloquear los posibles intermedios del proceso.

**20.** El reagrupamiento de 14-mesiloxibeyeranos y beyerenos permite analizar el resultado de un reagrupamiento iniciado en C-14. Se obtienen así productos que son el resultado de la salida del grupo mesiloxi de C-14, asistencia anquimérica del enlace 12/13, que reagrupa a 12/14 con contracción del anillo C del esqueleto.

**21.** Se ha comprobado que se trata de un mecanismo concertado, por reagrupamiento del correspondiente mesiloxibeyerano y beyereno con disposición *ent*-14 $\alpha$ .

**22.** Se ha obtenido un producto con el ciclo D aromatzado por doble reagrupamiento del *ent*-14 $\beta$ -mesiloxibeyereno tras una primera reacción de solvolisis y posterior tratamiento en medio ácido.





## ***VI.-BIBLIOGRAFÍA***





Alcaraz, M.J., G-Ochoa, S., Jiménez, M.J., Valverde, S. y Villar, A.  
*Phytochemistry*, **28**, 1267 (1989).

Algarra, J.L., García-Granados, A., Sáenz de Buruaga, A. y Sáenz de Buruaga, J.M.  
*Phytochemistry*, **22**, (8), 1779 (1983).

Appelton, R.A., Gunn, P.A. y McCrindle, R.  
*Chem. Commun*, 1131 (1968).

Appelton, R.A., Gunn, P.A. y McCrindle, R.  
*J. Chem. Soc.* 1148 (1970).

Apsimpson, J.W. y Krehm, H.  
*Can. J. Chem.*, **47**, 2859 (1969).

Avent, A. G., Hanson, J.R., Hitchcock, P.B. y De Oliveira, B.H.  
*J.Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2661 (1990-1).

Avent, A. G., Hanson, J.R., Hitchcock, P.B. y De Oliveira, B.H.  
*Phytochemistry*, **29**, 2712 (1990-2).

Ayer, W.A., Ball, J.A., Rodríguez, B. y Valverde, S.  
*Can. J. Chem.*, **52**, 2792 (1974).

Bretón, J.L., Gonzalez, A., Roche, J.M., Panizo, F., Rodríguez, B. y Valverde, S.  
*Tetrahedron Letters*, 599 (1969).



Briggs, L.H., y White, G.H.

*Tetrahedron* **31**, 1311 (1975).

Cambie, R.C., Lal, A.R., Rutledge, P.S., Woodgate, P.D., Rickard, C.E.F. y Clark, G.R.

*Tetrahedron Letters*, **30**, (24), 3205, (1989).

Campbell, H.M., Gunn, P.A., McAlees, A.J. y McCrindle.

*Can. J. Chem.* **53**, 20 (1975).

Carrascal, M.I., Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Anal Quím.*, **73**, 442 (1977).

Carrascal, M.I., Rabanal, R.M., Márquez, C. y Valverde, S.

*Anal Quím.*, **74**, 1547 (1978).

Chalmers, A. A., Gorst-Allman, C.P. y Piacenza, L.P.L.

*Tetrahedron Letters*, **19**, 1665 (1977).

Cheng, Y-X., Zhou, W-S., Wu, H-M.

*Tetrahedron*, **49**, 97 (1993).

Coates, R.M. y Bertram, E.F.

*J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 797 (1969).

Coates, R.M. y Bertram, E.F.

*J. Org. Chem.*, **36**, 2625 (1971-1).

Coates, R.M. y Bertram, E.F.

*J. Org. Chem.*, **36**, 3722 (1971-2).

Connolly, J.D., Gunn, D.M., McCrindle, R., Murray, R.D.H. y Overton, K.H.

*Tetrahedron Letters*, 2109 (1966-1).

Conolly, J.D., McCrindle, R.D.H., Murray, D.H. y Overton, K.H.

*J. Chem. Soc.* 273 (1966-2).

Corey, E.J., Myers, A.G.

*J. Am. Chem. Soc.* **107**, 5574 (1985).

Corey, E.J., Myers, A.G., Takahashi, N., Yamane, H. y Schraudolf, H.

*Tetrahedron Letters*, **27**, 5083 (1986).

Devon T.K. y Scott, A.I.

*Handbook of Naturally Occurring Compounds*. II New York Academic Press, (1972).

Dolby L.J. y Iwamoto R.H.

*J. Org. Chem.* **30**, 2420 (1965).

Edwards, O.E. y Rosich, R.S.

*Can. J. Chem.* **46**, 1113 (1968).

Fairlie, J.C., McCrindle, R. y Murray, R.D.H.

*J. Chem. Soc.* 2115 (1969).



Fall, R.R. y West, C.A.

*J. Biol. Chem.* **246**, 6913 (1971).

Fernández, C., Fraga, B.M., Hernández, M.G., Diaz, C.E. y Arteaga, J.M.

*XI Reunión Bienal del grupo especializado de Química Orgánica de la R.S.E.Q.* pg 396, comunicación 141. Valladolid (1985).

Forrest, T.P. y Webb, J.G.K.

*Organic Magnetic Resonance*, **12**, (6), 371 (1979).

Fraga, B.M., Fernández, C. y Hernández, M.G.

*Phytochemistry*, **25**, 2573 (1986-1).

Fraga, B.M., Fernández, C. y Hernández, M.G.

*Phytochemistry*, **25**, 2827 (1986-2).

Fraga, B.M., Fernández, C., Hernández, M.G. y Arteaga, J.M.

*Phytochemistry*, **26**, 775 (1987).

Fraga, B.M., Hernández, M.G., Santana, J.M.H. y Arteaga, J.M.

*Phytochemistry*, **29**, 591 (1990).

Fraga, B.M., Hernández, M.G., Santana, J.M.H. y Arteaga, J.M.

*Phytochemistry*, **30**, 913 (1991-1).

Fraga, B.M., Guillermo, R., Hernández, M.G., Mestres, T y Arteaga, J.M.

*Phytochemistry*, **30**, 3361 (1991-2).

Fujita, E., Nagao, Y. y Node, N.

*Heterocycles*, 5793 (1976).

García Alvarez, M.C. y Rodríguez, B.

*Phytochemistry*, 15, 1994 (1976).

García Alvarez, M.C., Panizo, M. y Rodríguez, B.

*Anal Quím.*, 75, 752 (1979).

García Alvarez, M.C. y Rodríguez, B.

*Phytochemistry*, 19, 2405 (1980).

García-Granados, A., Parra, A. y Peña, A.

*Anal Quím.*, 76, 178 (1980-1).

García-Granados, A., Parra, A., Peña, A., Sáenz de Buruaga, A. y Sáenz de Buruaga, J.M.

*Tetrahedron Letters*, 21, 3611 (1980-2).

García-Granados, Parra, A. y Peña, A.

*Anal Quím.*, 77, 239 (1981-1).

García-Granados, A., Sáenz de Buruaga, A., Sáenz de Buruaga, J.M, Parra, A. y Peña, A.

*Anal Quím.*, 77, 19 (1981-2).

García-Granados, A., Sáenz de Buruaga, A., Sáenz de Buruaga, J.M, Parra, A., Peña, A. y Valverde, S.

*Anal Quím.*, 77, 48 (1981-3).



García-Granados, A. y Parra, A.

*Anal Quím.* **78**, C, 291 (1982-1).

García-Granados., A., Rodríguez, B., García Alvarez, M.C. y Sáenz de Buruaga, A.

*J. Org. Chem.*, **47**, 3572 (1982-2).

García-Granados, A., Cabrera, E., Sáenz de Buruaga, A. y Sáenz de Buruaga, J.M.

*Phytochemistry*, **22**, 2779 (1983).

García-Granados, A., Martínez, A., Onorato, M.E. y Socorro, O.

*Phytochemistry*, **23**, 607 (1984-1).

García-Granados, A., Parra, A., Peña, A. y Socorro, O.

*Anal. Quím*, **80**, 175 (1984-2).

García-Granados, A., Martínez, A. y Onorato, M.E.

*Phytochemistry*, **24**, 517 (1985-1).

García-Granados, Sáenz de Buruaga, A., Sáenz de Buruaga, J.M., Martínez, A., Onorato, M.E. y Rico, M.

*Phytochemistry*, **24**, (8), 1789 (1985-2).

García-Granados, A., Martínez, A. y Onorato, E.

*J. Nat. Prod.*, **48**, 371 (1985-3).

García-Granados, A., Martínez, A., Onorato, M.E. y Santoro, J.

*Magnetic Resonance in Chemistry*, **24**, 853 (1986).

García-Granados, A., Martínez, A. y Onorato, M.E.

*J. Org. Chem.*, **52**, 606 (1987).

García-Granados, A., Cabrera, E. y Hervás, M.

*J. Nat. Prod.*, **52**, 669 (1989).

García-Granados, A. y Parra, A.

*Tetrahedron*, **47**, 9103 (1991).

García-Quesada, T.G., Rodríguez, B., Valverde, S. y Huneck, S.

*Tetrahedron Letters*, 2187 (1972-1).

García-Quesada, T.G. y Rodríguez, B.

*Anal. Quím.*, **68**, 1467 (1972-2).

García-Quesada, T.G., Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Experientia*, **69**, 1201 (1973).

García-Quesada, T.G., Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Anal. Quím.*, **70**, 239 (1974).

García-Quesada, T.G., Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Phytochemistry*, **14**, 517 (1975).

González, A., Fraga, B.M., Bretón, J.L. y Luis, J.G.

*Anal. Quím.*, **67**, 1245 (1971-1).



González, A., Bretón, J.L., Fraga, B.M., y Luis, J.L.

*Tetrahedron Letters*, 3097 (1971-2).

González, A., Fraga, B.M., Hernández, M.G. y Luis, J.G.

*Tetrahedron*, **29**, 561 (1973-1).

González, A., Fraga, B.M., Hernández, M.G. y Luis, J.G.

*Phytochemistry*, **12**, 2721 (1973-2).

González, A., Fraga, B.M., Bretón, J.L. y Luis, J.G.

*Phytochemistry*, **12**, 1113 (1973-3).

González, A., Fraga, B.M., Hernández, M.G., Larruga, F. y Luis, J.G.

*Phytochemistry*, **14**, 2655 (1975).

Gustafson, K.R. y cols.

*Tetrahedron*, **47**, 4547 (1991).

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

*Tetrahedron*, **28**, 3155 (1972).

Hancock, W.S., Mander, L.N. y Massy R.A.

*J.Org. Chem.* **38**, 4090 (1973).

Hanson, J.R.

*Tetrahedron*, **23**, 793 (1967).

Hanson, J.R.

*Tetrahedron Letters*, **26**, 2711 (1970-1).

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

*J. Chem. Soc. (C)*, 2601 (1970-2).

Hanson J.R.

*The Biosynthesis of the Diterpenes. Progress in the Chemistry of Organic Natural Compounds*. Vol **29**, 395 (1971).

Herz, W. y Wahlborg H.J.

*J. Org. Chem.*, **30**, 1881 (1965).

Heumann, A. y Kolshorn, H.

*J. Org. Chem.* **44**, (9), 1575 (1979).

Iwasa, J., Kumazawa, Z. y kajajima, M.

*Chem. Ind.*, 511 (1961).

Kapadi, A.H. y Dev, S.

*Tetrahedron Letters*, **18**, 1255 (1965).

Kasturi, T. R., Reddy, S. M. y Murthy, P.S.

*Organic. Magnetic. Resonance*, **20**, 42, (1982).

Kubo, I., Miura, I., Nakanishi, K., Kamikawa, T., Isobe, T. y Kubota, T.

*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 555 (1977).



Laing, M., Sommerville, P., Hanouskova, D., Pegel, K.H. y Piacenza, L.P.L.

*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 196 (1972).

Lippmaa, E., Pehk, T. Belikova, N.A., Bobyleva, A.A., Kalinichenko, A.N., Ordubadi, M.D. y Platé, A.F.

*Organic. Magnetic. Resonance*, **8**, 74 (1976).

López, M.A., von Carstenn, C., Rodríguez, B., Fayos, J. y Ripoll, M.

*J. Org. Chem.*, **42**, 2517 (1977).

Márquez, C., Panizo, M., Rodríguez, B. y Valverde, S

*Phytochemistry*, 2713 (1975).

McAlees, A.J. y McCrindle.

*J.C.S. Perkin I*, 861, (1975-1).

McAlees, A.J. y McCrindle.

*J.Chem.Soc. Perkin I*, 1641, (1975-2).

McAlees, A.J., McCrindle. y Murphy, S.T.

*J.Chem.Soc. Perkin I*, 1042, (1976).

McCreadie, T. y Overton, K.H.

*J. Chem. Soc.* 312, (1971-1).

Mccreadie, T., Overton, K.H. y Allison, A.J.

*J. Chem. Soc.* 317 (1971-2).

Murray, R.D.H., Mills, R.W., McAlees, A.J. y McCrindle, R.  
*Tetrahedron*, **30**, 3399 (1974).

Nakanishi y cols.

*Natural products chemistry*. Kodansha Limtd. Tokyo, Academic Press/Inc., New York, (1974).

Nakano, T. y Maillo, M.A.

*Tetrahedron Letters*, **32**, 7667 (1991).

Nomoto, K., Ruedi, P. y Eugster, Ch.

*Helv. Chim. Acta.*, **59**, 772 (1976).

Olah, G.A., White, A.M., Demember, J.R., Comneyras, A. y Lui, C.Y.

*J. Amer. Soc.*, **92**, 4627 (1970).

Ourisson, G.

"*Chemistry in Botanical Classification*".

Nobel symposia, ed. Benz, C. y Santesson.

*Academic Press*, 129, Uppsala (1974).

Panizo, M., Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Anal Quím.*, **70**, 164 (1974).

Pegel, K.H. y Piacenza, L.P.L.

*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 552 (1973).



Piozzi, F., Venturella, P., Bellino, A. y Mondelli, R.  
*Tetrahedron*, **24**, 4703 (1968-1).

Piozzi, F., Venturella, P., Bellino, A. y Mondelli, R.  
*Ric. Sci*, **38**, 462 (1968-2).

Piozzi, F.  
*Gazz. Chim. Ital.*, **99**, 582 (1969).

Piozzi, F., Venturella, P., Bellino, A. y Mondelli, R.  
*Atti. Acad. Sci. Lett. Art.*, **77**, 140-331 (1972).

PROGRAM P.C. DISPLAY, SERENA SOFTWARE, P.O. BOX, 3076,  
BLOOMINGTON. 47402-3076, USA.

PROGRAM P.C. MODEL, SERENA SOFTWARE, P.O. BOX, 3076, BLOOMINGTON.  
47402-3076, USA.

Rabanal, R.M., Rodríguez, B. y Valverde, S.  
*Experientia.*, **30**, 977 (1974).

Rodríguez, B., Valverde, S. y Rocha, J.M.  
*Anal Quím.*, **66**, 503 (1970).

Rodríguez, B. y Valverde, S.  
*Tetrahedron*, **29**, 2837 (1973).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Anal Quím.*, **70**, 749 (1974-1).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Chim. Ind.* (London), 1010 (1974-2).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Anal Quím.*, **72**, 189 (1976).

Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Phytochemistry*, **16**, 1841 (1977).

Rodríguez, B., Alemany, A. y Pinar, M.

*Tetrahedron Letters*, **33**, 3069 (1978).

Rodríguez, B. y von Carstenn, C.

*Anal Quím.*, **72**, 110 (1979).

Rowe, J.W.

"*The Common and Systematics Nomenclature of Cyclic diterpenes*", 3 rd. revision (1968).

Ruzicka, L.

*History of the isoprene Rule. Proc.Chem.Soc* (London) (1959).

Schechter, Y. y West, C.A.

*Biosynthesis of Gibberellins IV.* (1969).



Sezik, E., Ezer, N., Hueso-Rodríguez, J.A. y Rodríguez, B.

*Phytochemistry*, **24**, 2739 (1985).

Sierra, C., Saura, I., Socorro, O. y García-Granados, A.

*European Review for Medical y Pharmacological Sciences*, **XII**, (1990).

Sthoters, J.B., Swenson, J.R. y Tan, C.T.

*Can. J. Chem.*, **53**, 581 (1975).

Sthoters, J.B., Ayer, W.A., Browne, L.M. y Fung, S.

*Can. J. Chem.*, **54**, 3272 (1976).

Sthoters, J.B. y Tan, C.T.

*Can. J. Chem.*, **55**, 841 (1977).

Tanaka, N., Nakatani, K., Murakami, T., Saiki, Y. y Chen, C.M.

*Chem. Pharm. Bull.* 26, 3260 (1978).

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

*Phytochemistry*, **14**, 1451 (1975).

Venturella, P. y Bellino, A.

*Experientia*, **33**, 107, 1270 (1977).

Venturella, P., Bellino, A. y Marino, M.L.

*Phytochemistry*, **17**, 812 (1978).

Venturella, P., Bellino, A. y Marino, M.L.

*Phytochemistry*, **28**, 1976 (1989).

von Carstenn-Lichterfelde, C., Valverde, S. y Rodríguez, B.

*Aust. J. Chem.*, **27**, 517 (1974).

von Carstenn-Lichterfelde, C., Pascual, C., Pons, J., Rabanal, R.M., Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Tetrahedron Letters*, 3569 (1975).

von Carstenn-Lichterfelde, C., Pascual, Rabanal, R.M., Rodríguez, B. y Valverde, S.

*Tetrahedron*, **33**, 1989 (1977).

Wenkert, E.

*Chem. Ind.*, (London), 282 (1955).

Wenkert, E., Kumazawa, Z.

*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 140 (1968).

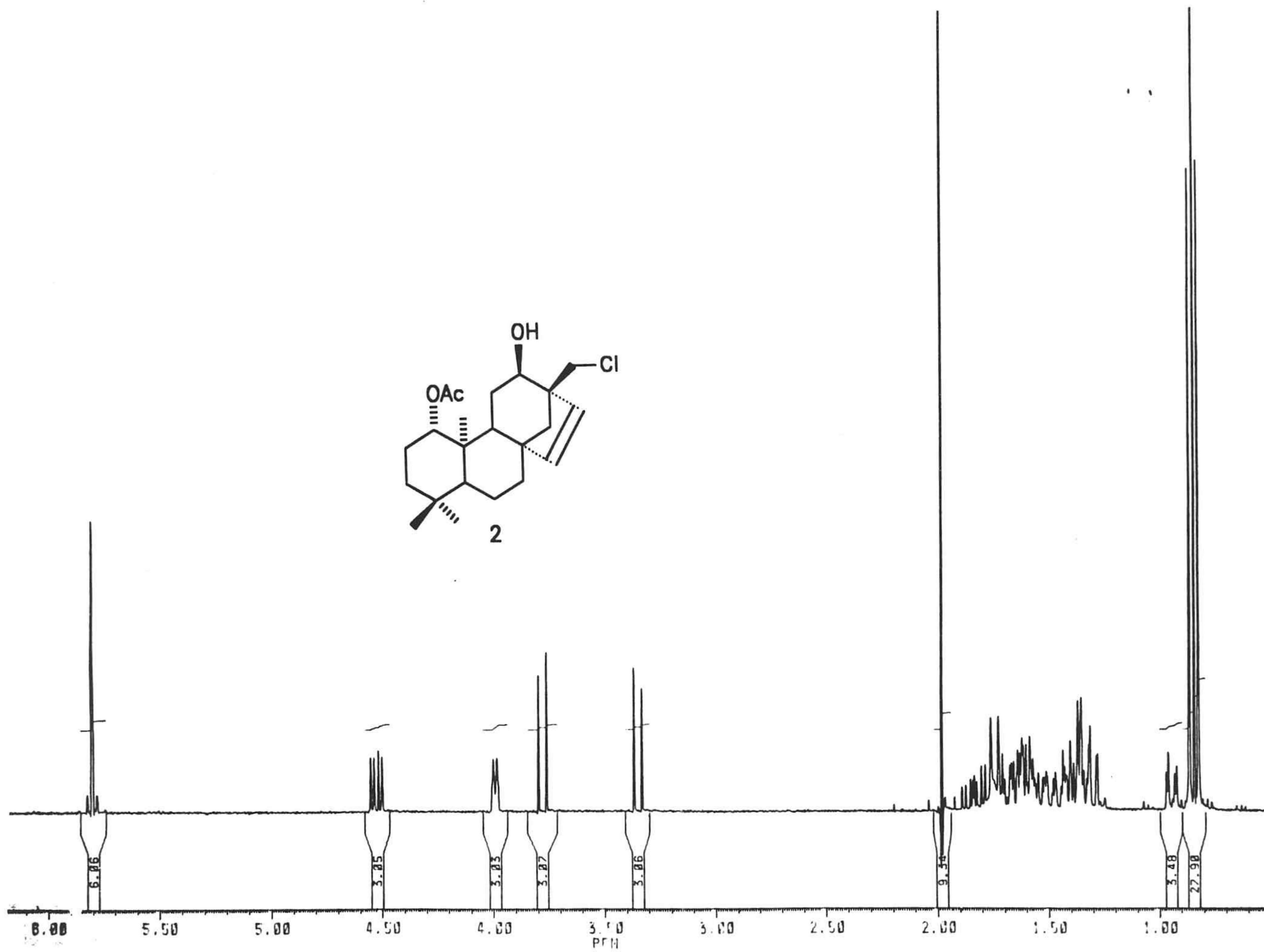
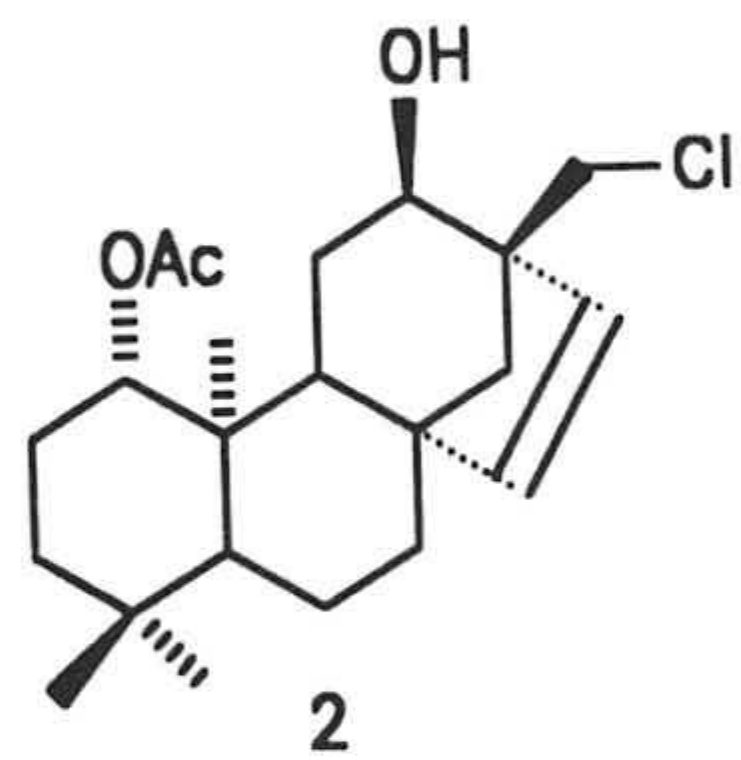




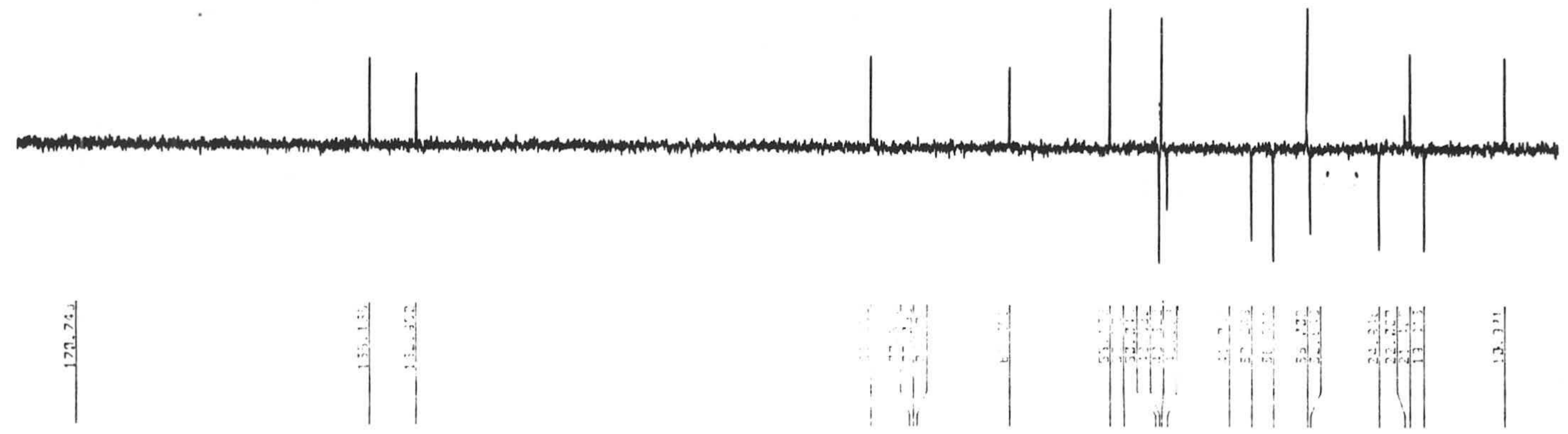
## **VII.-ESPECTROS**

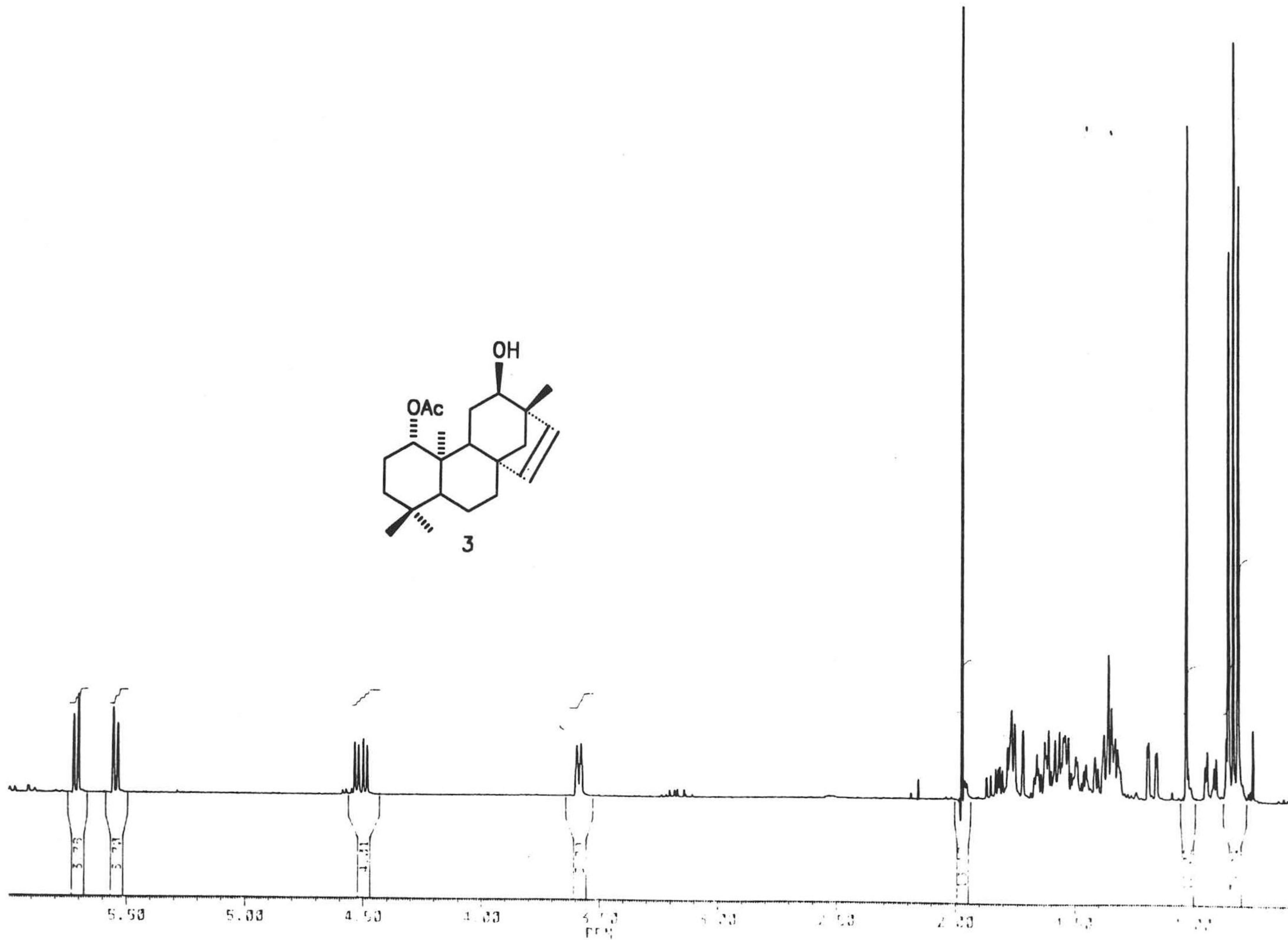
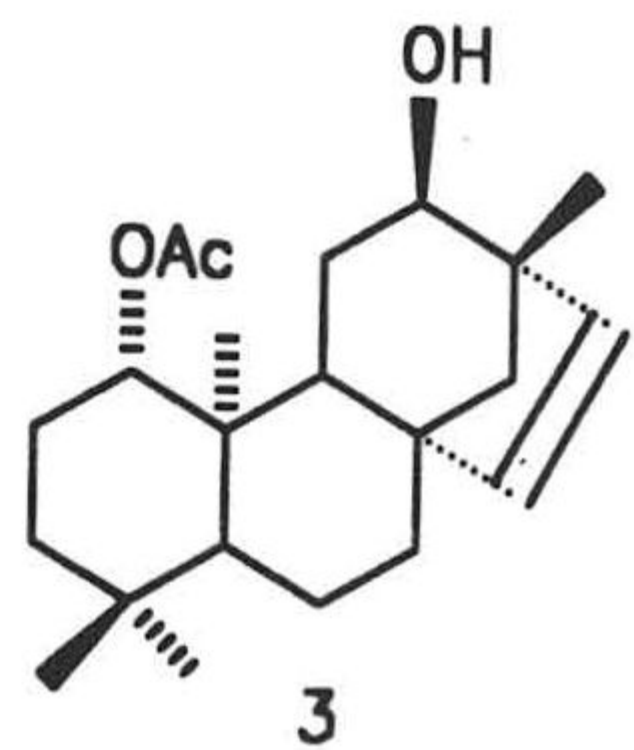




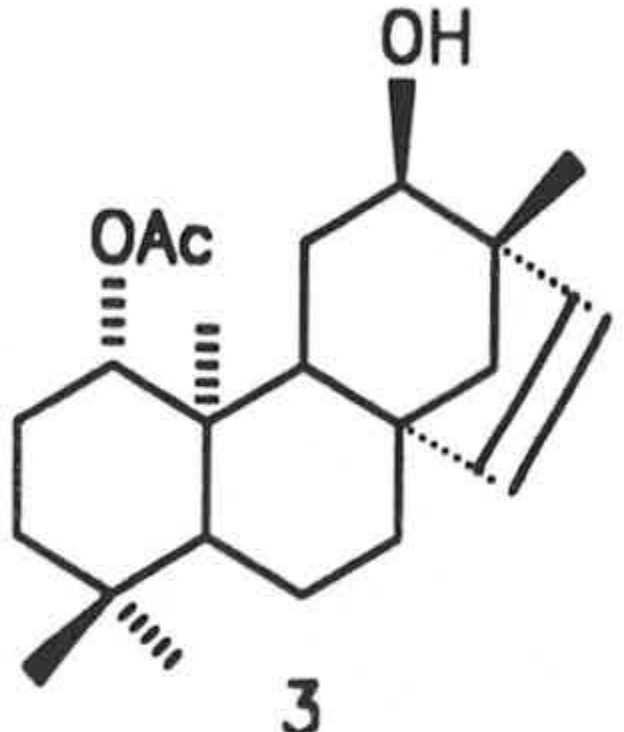
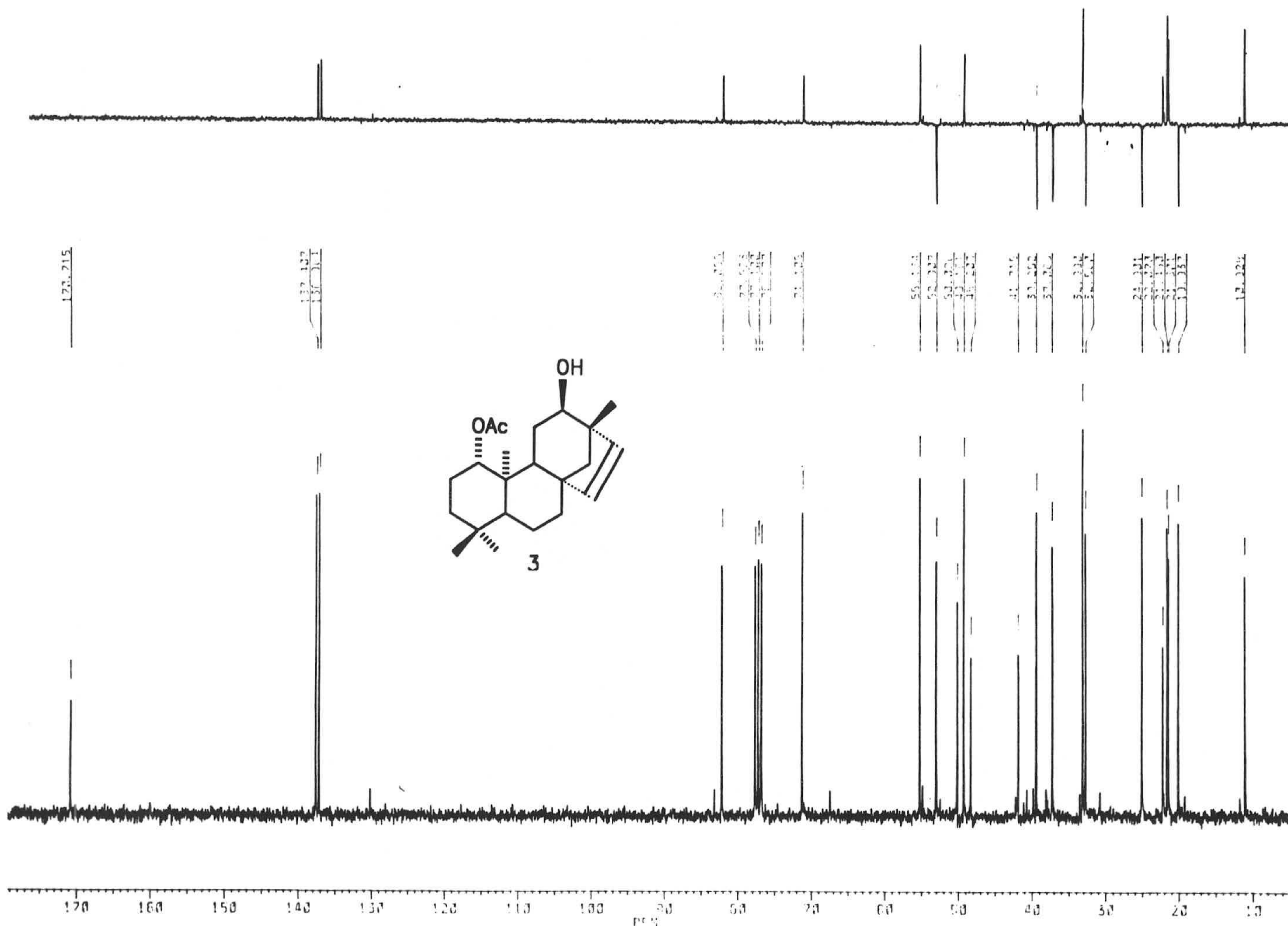


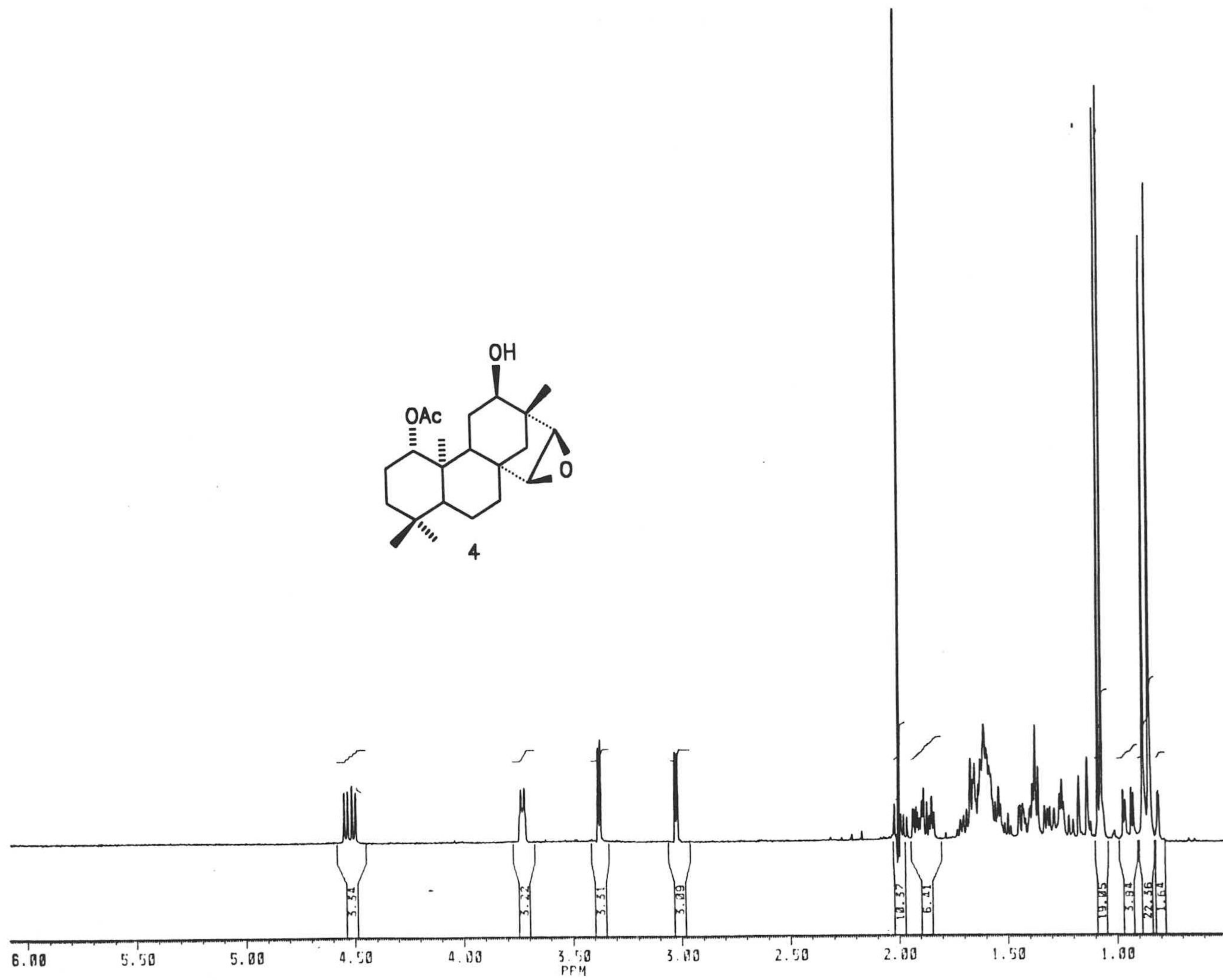
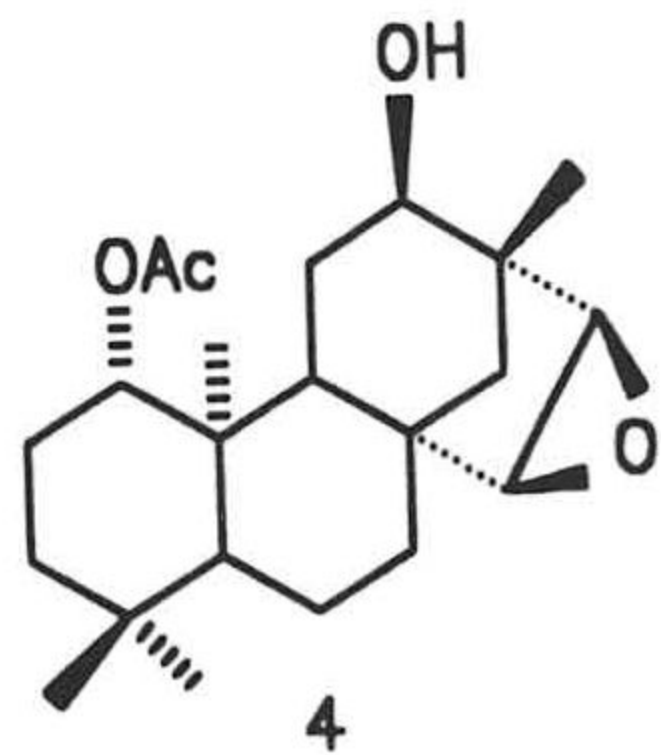




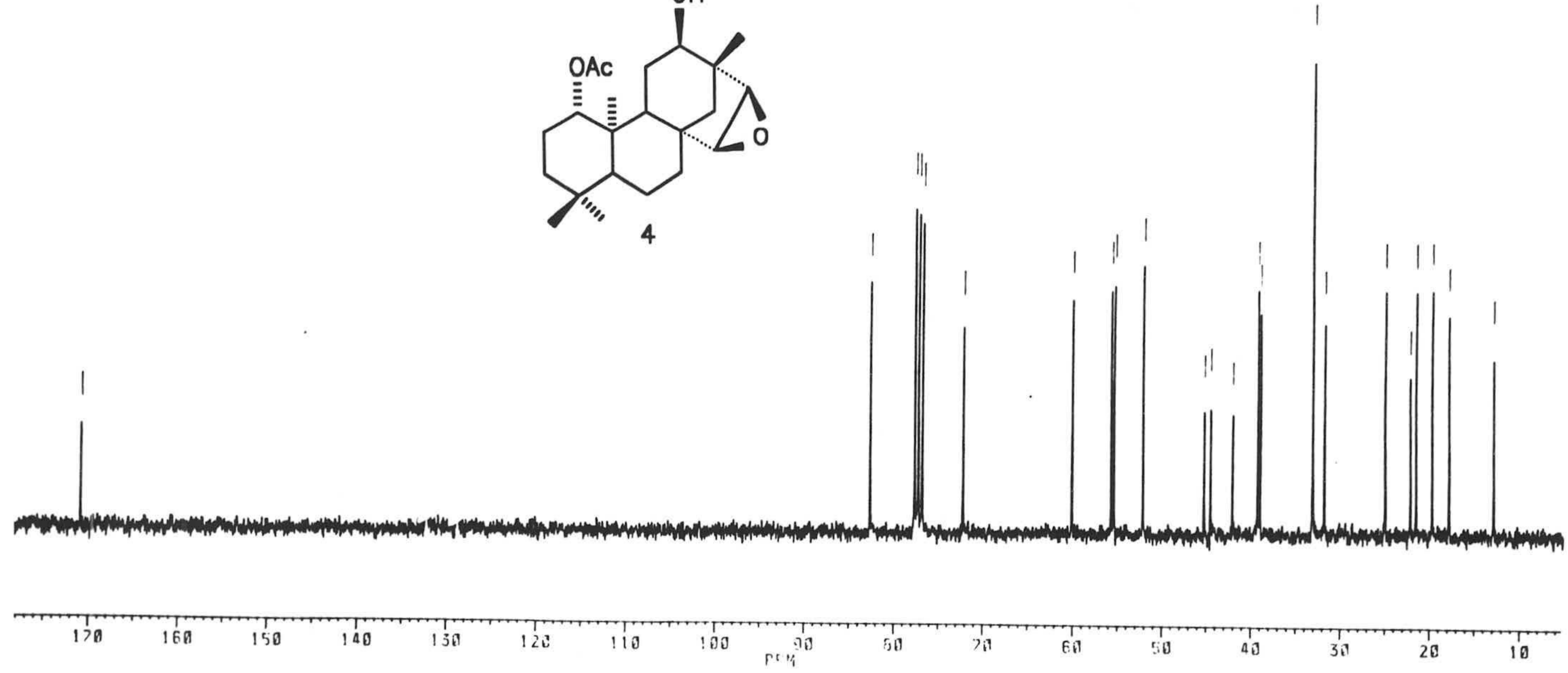
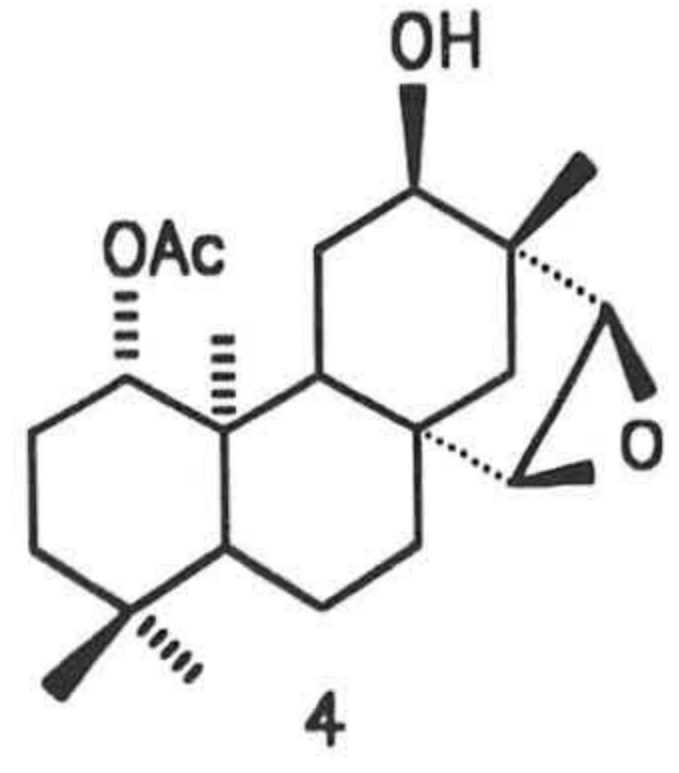
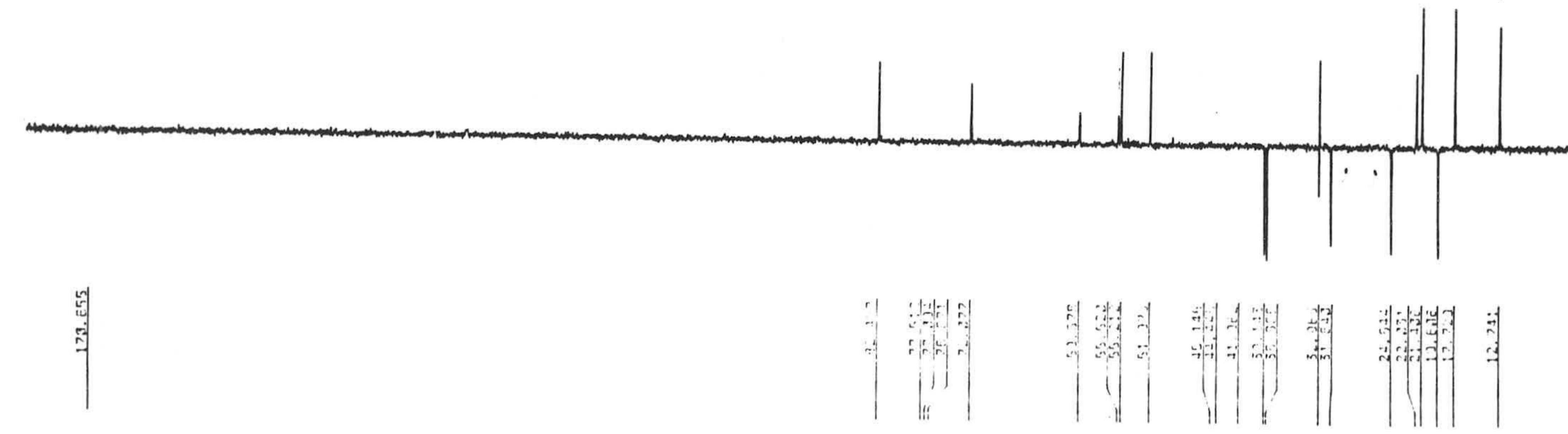


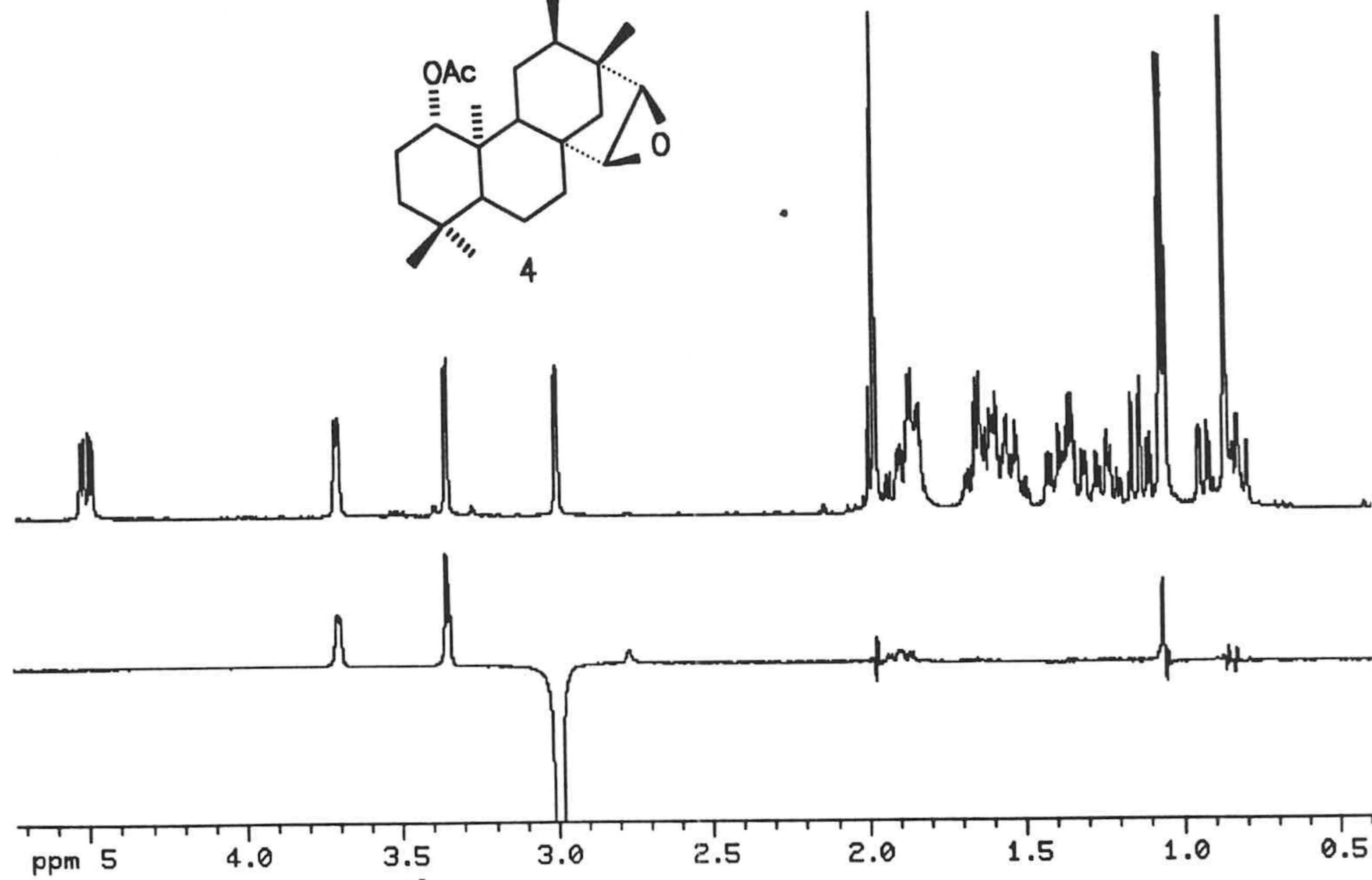
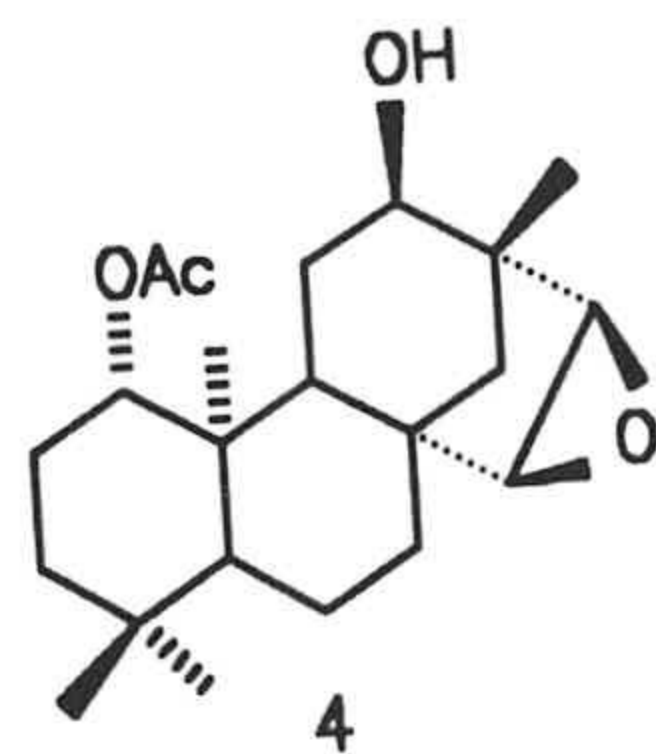




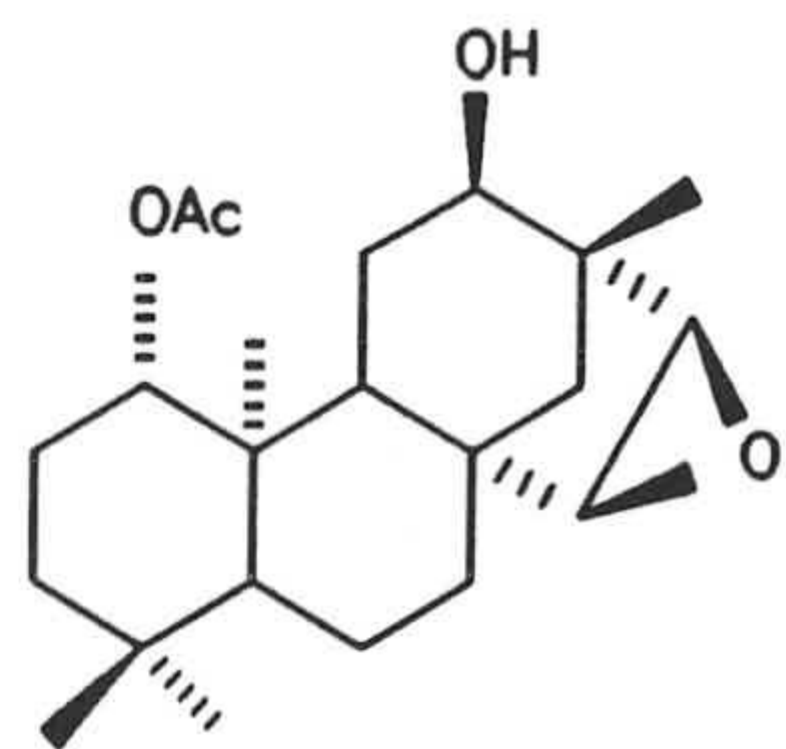




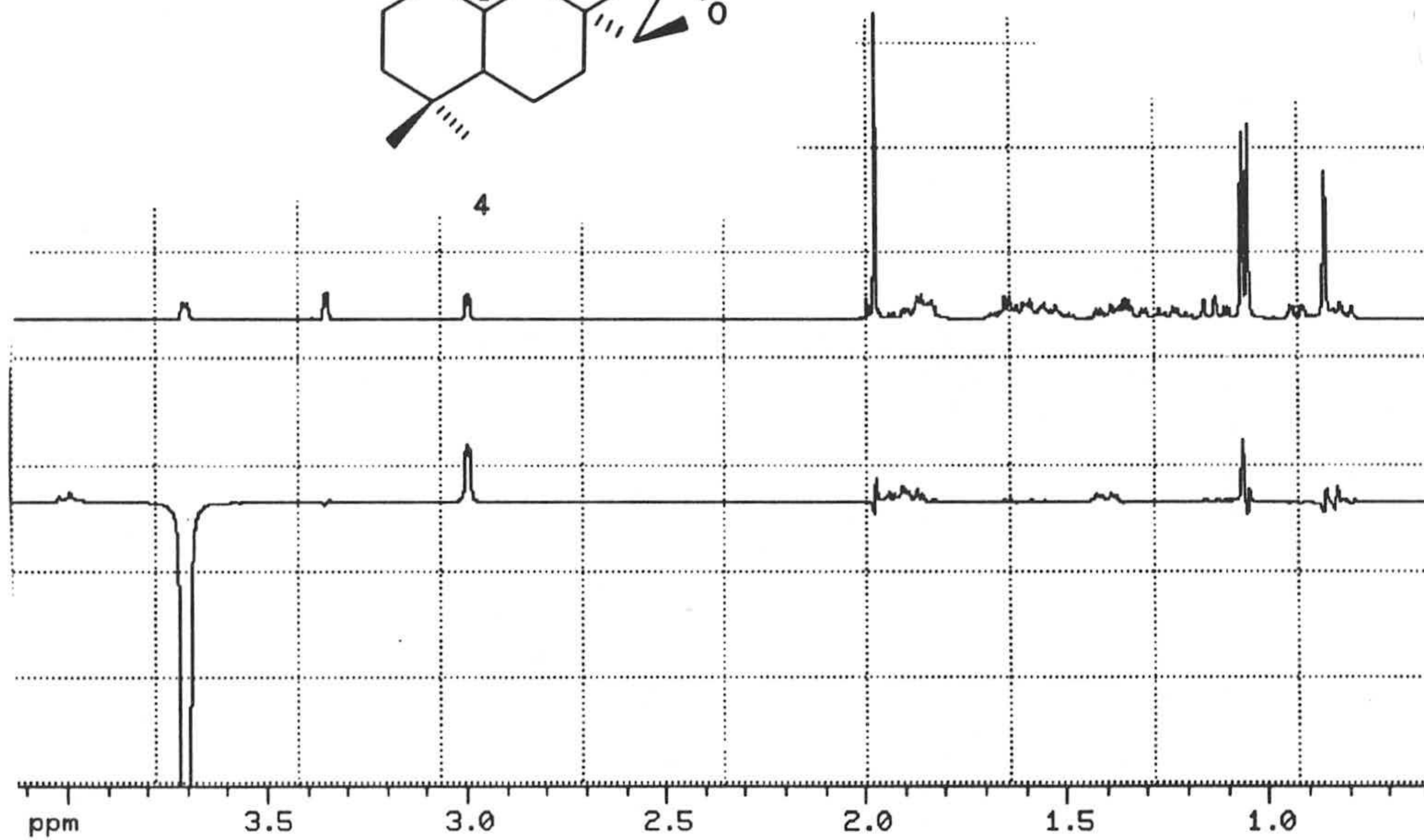


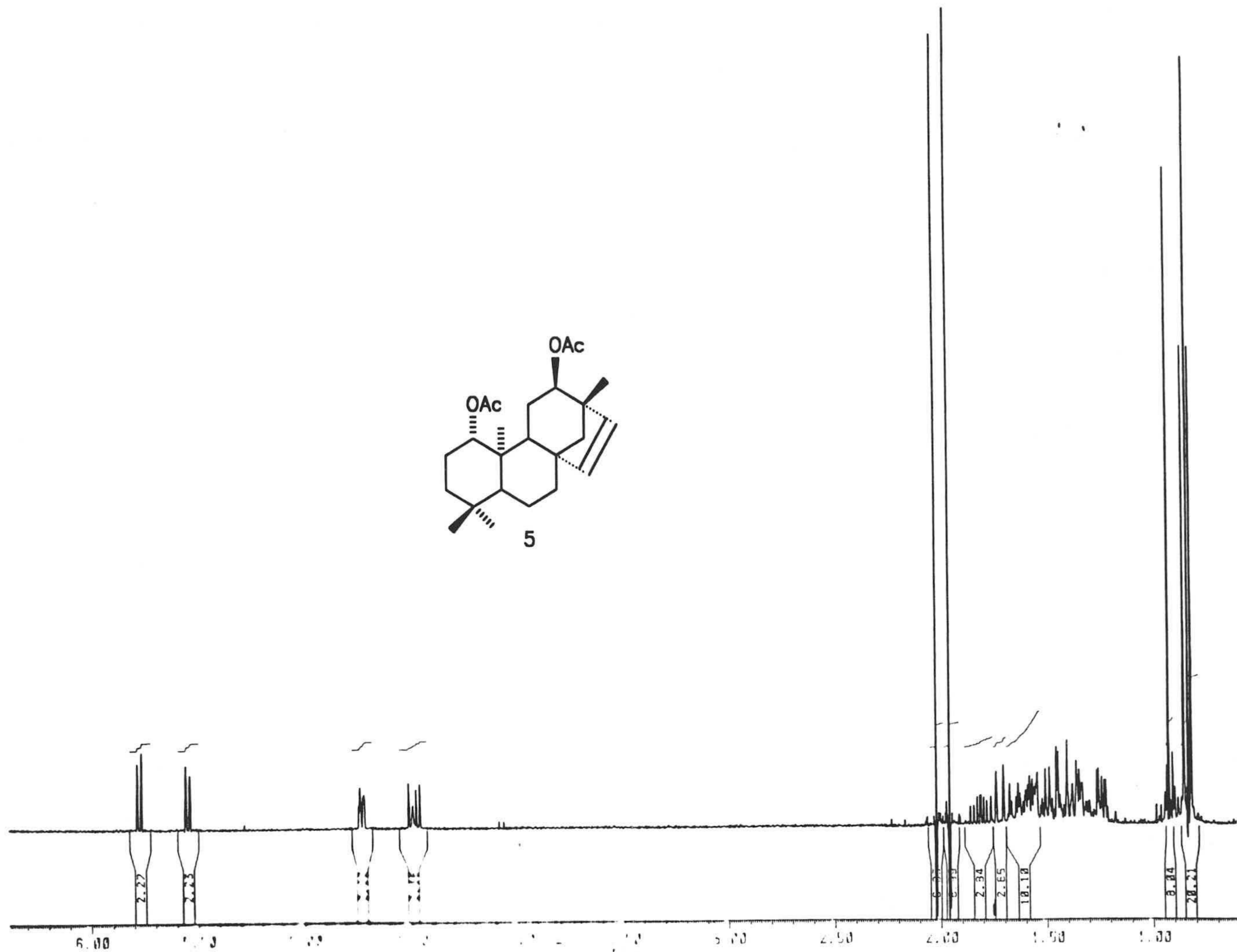
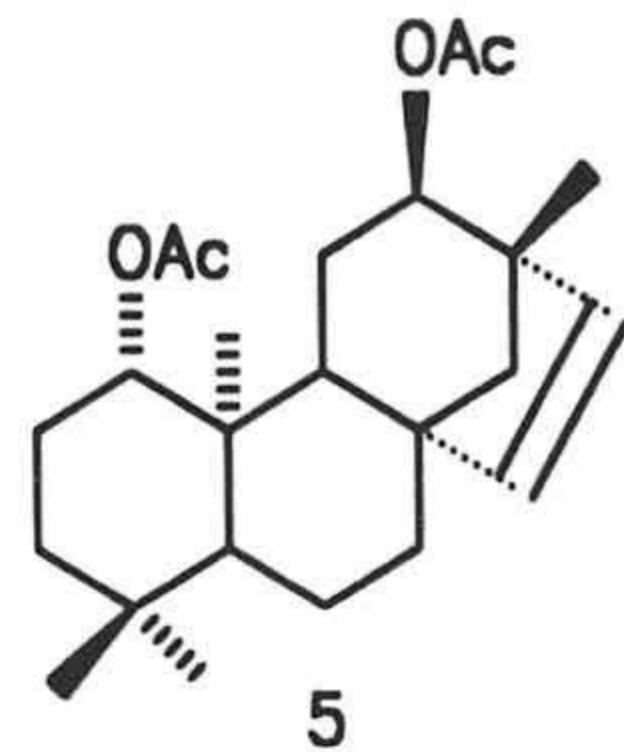




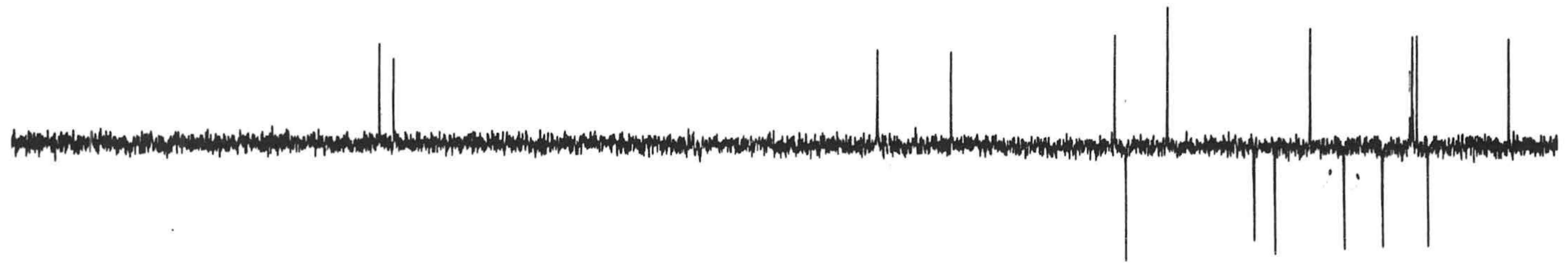


4









171.232  
170.367

136.297  
131.100

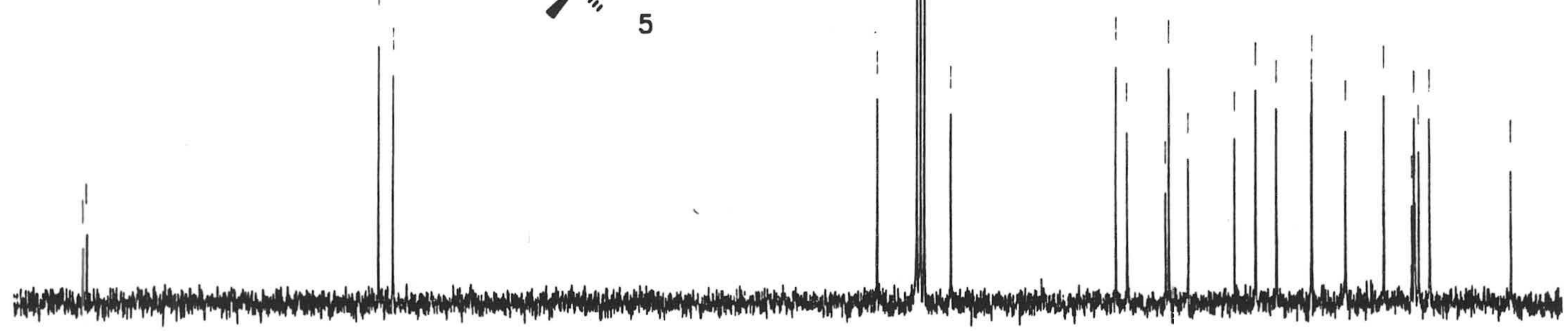
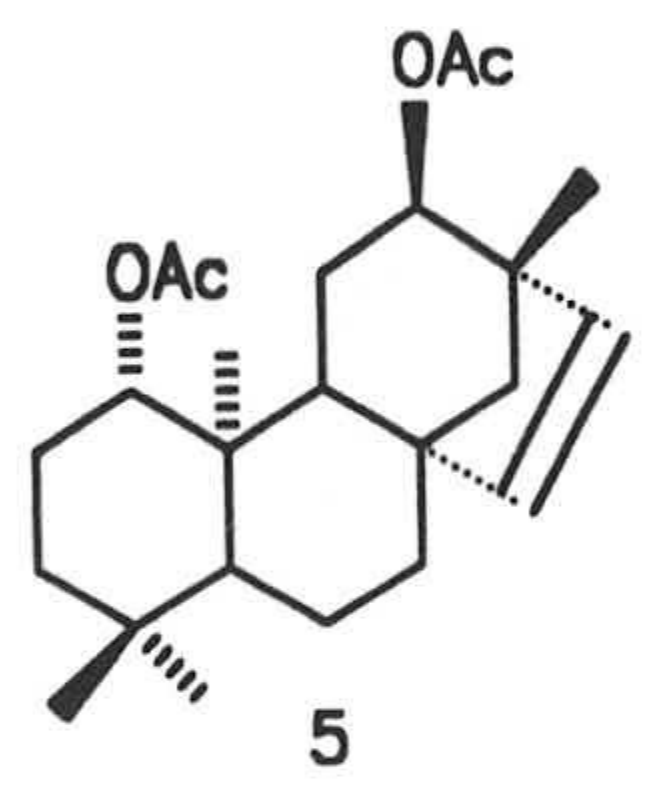
77.000  
77.000  
77.000  
77.000

55.172  
54.544  
53.551

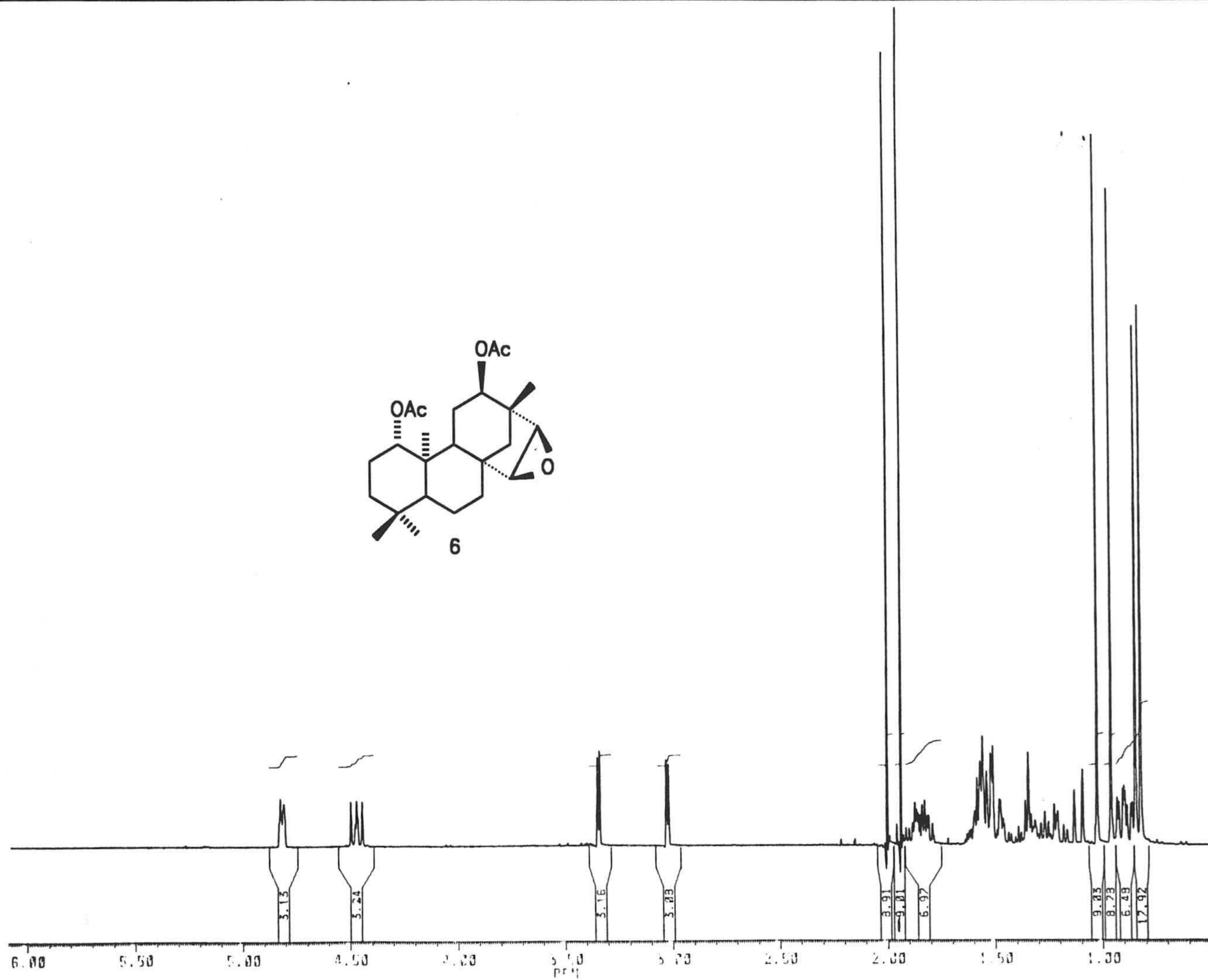
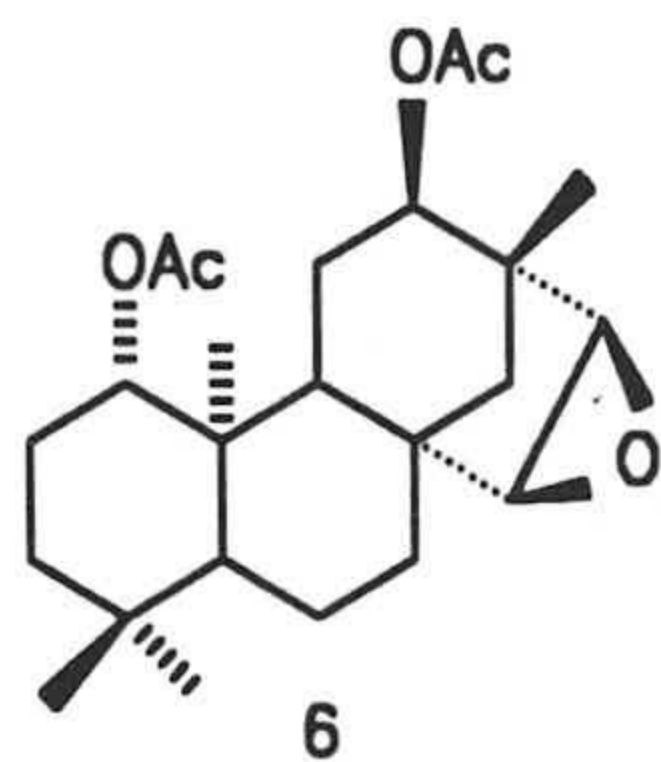
44.751  
33.574  
31.733  
25.107  
25.713

24.515  
24.342  
24.353  
24.177  
24.024  
23.553

10.722

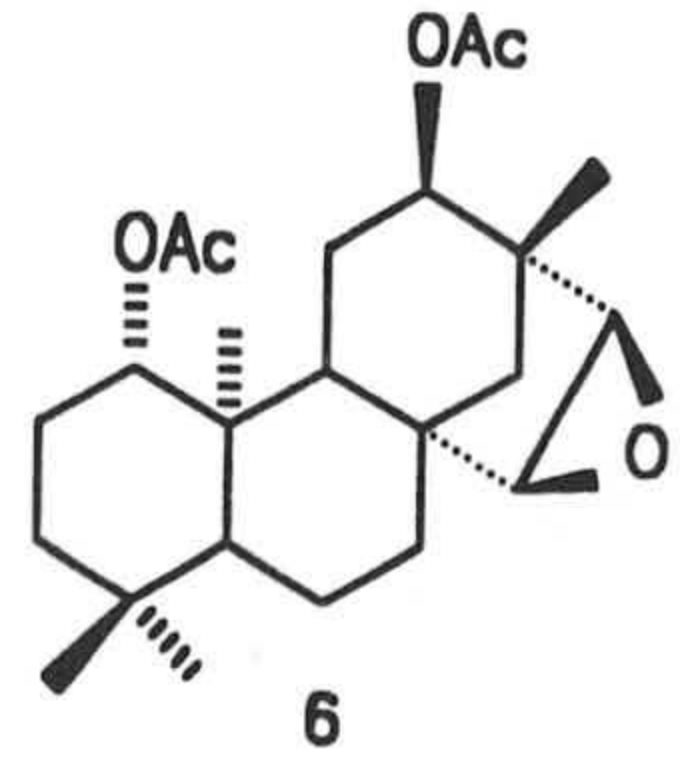


170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
ppm

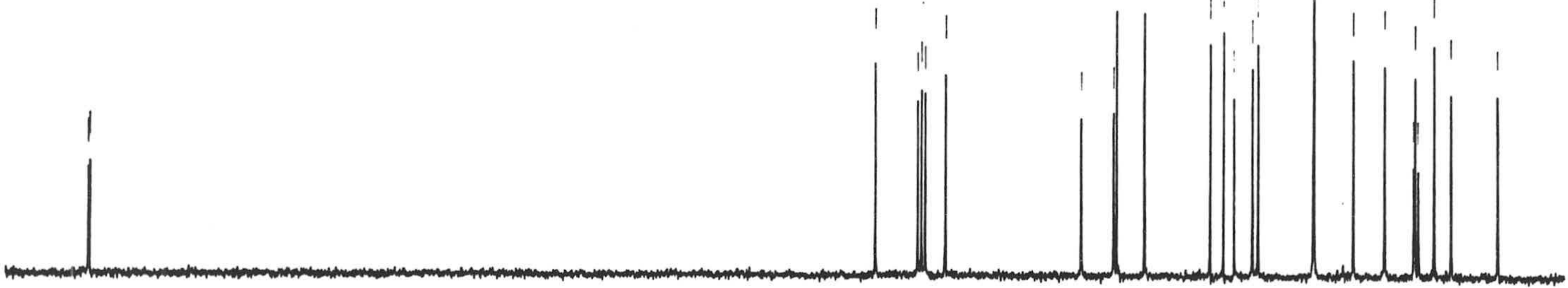




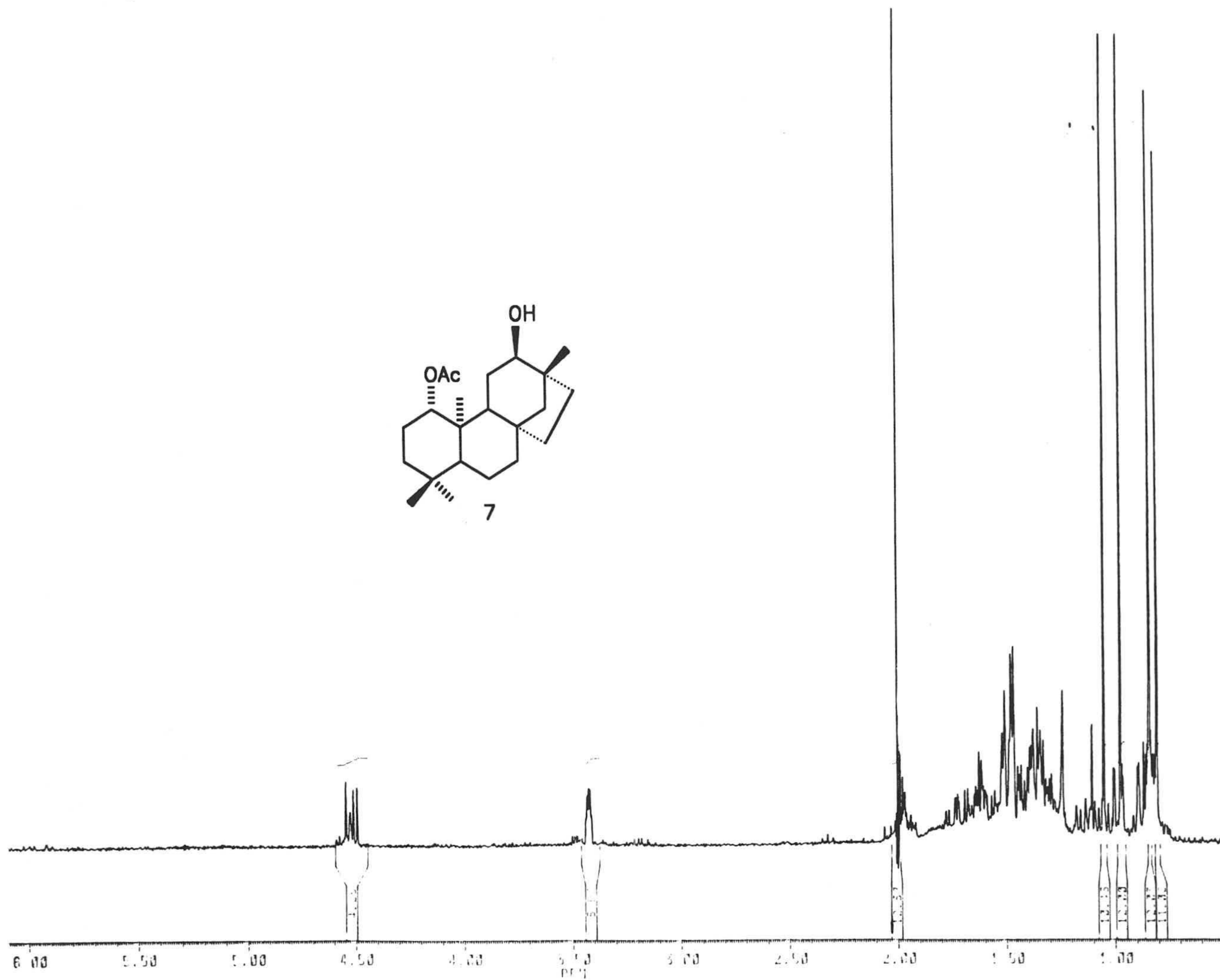
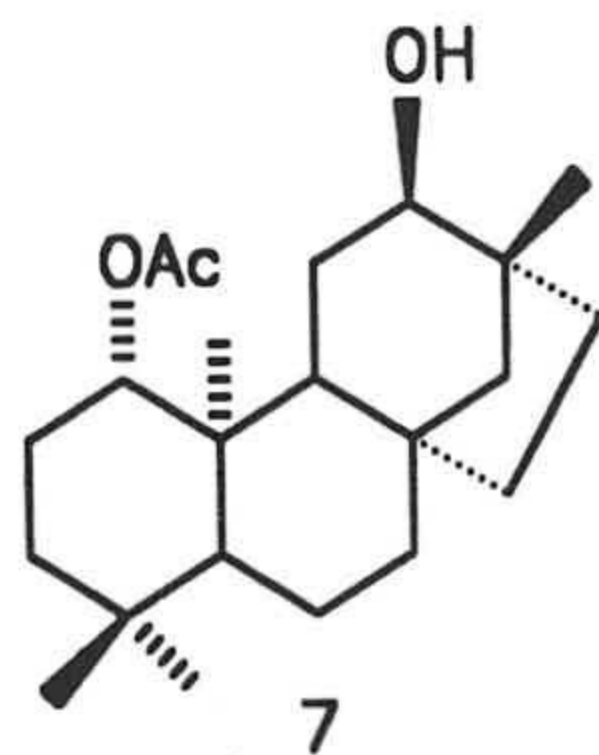
PPM: 170.351  
129.652



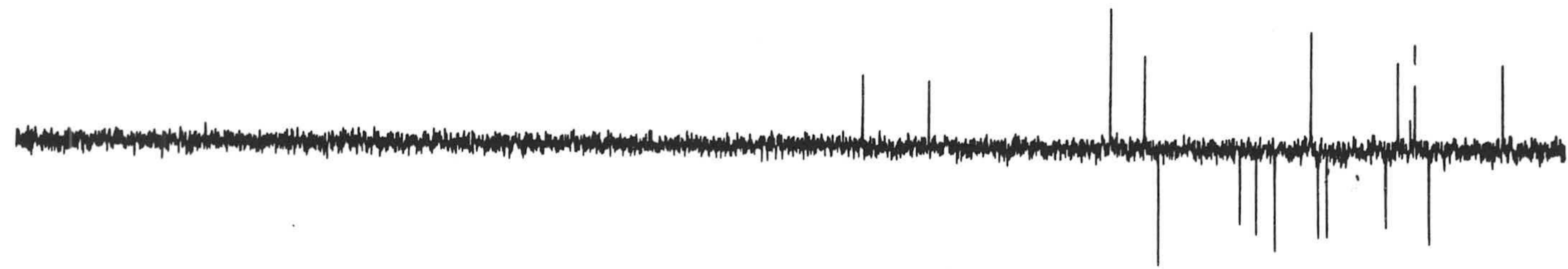
52.544  
47.526  
47.397  
51.127  
53.112  
55.592  
55.185  
50.212  
11.141  
19.191  
11.374  
53.324  
53.324  
55.423  
54.221  
23.532  
25.322  
21.711  
21.512  
21.512  
19.422  
17.532  
12.562



170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM







179.255

82.161

81.717

81.273

59.382

58.938

58.494

58.050

57.606

57.162

56.718

56.274

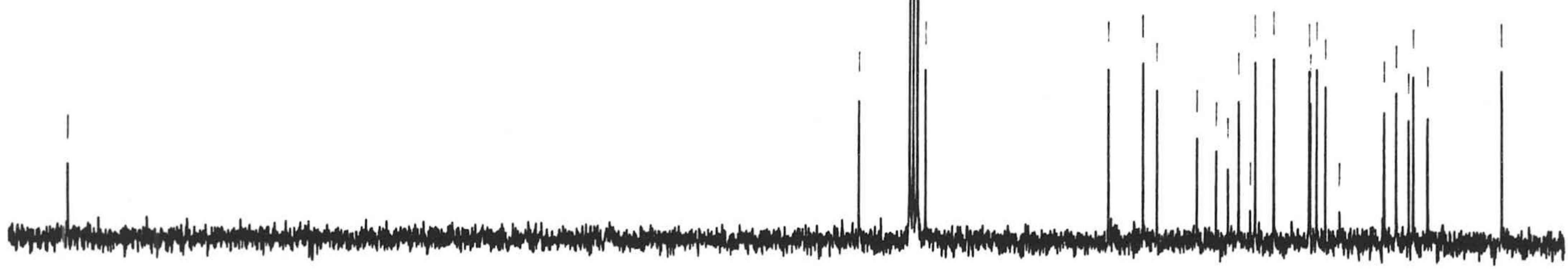
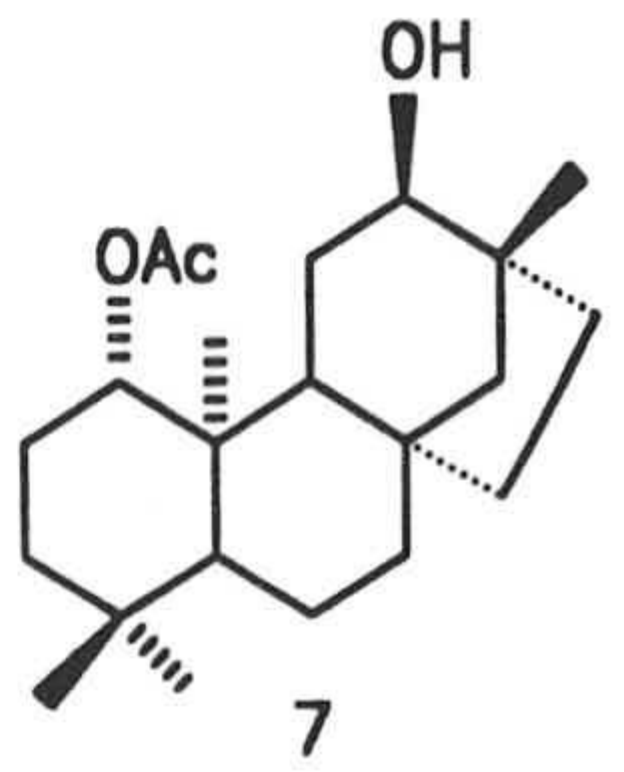
55.830

55.386

54.942

54.498

11.325



170

160

150

140

130

120

110

100

90

80

70

60

50

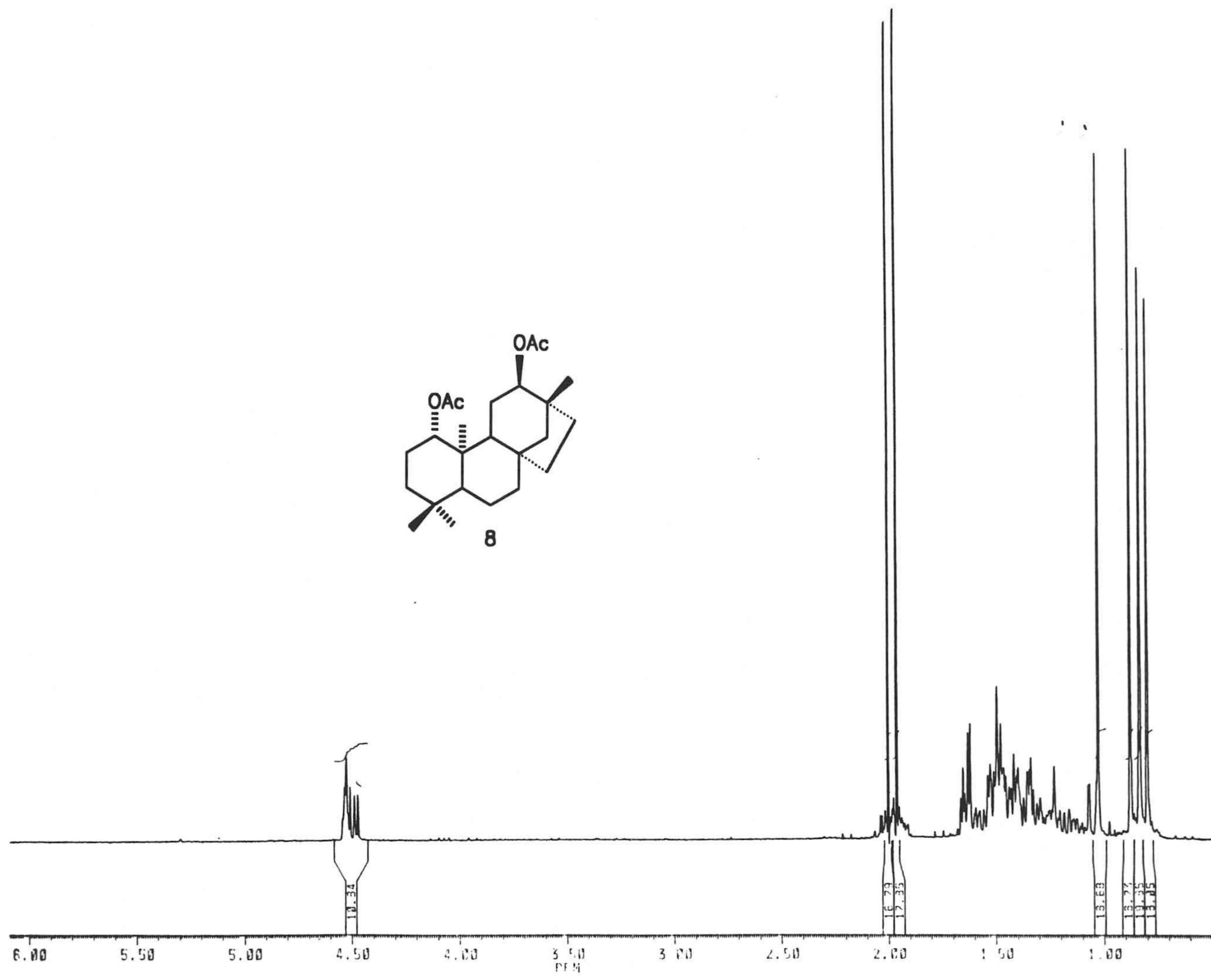
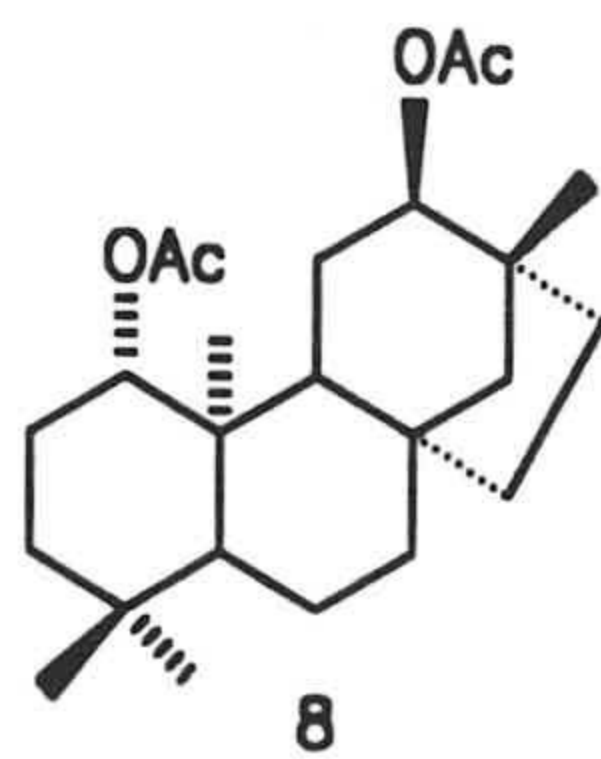
40

30

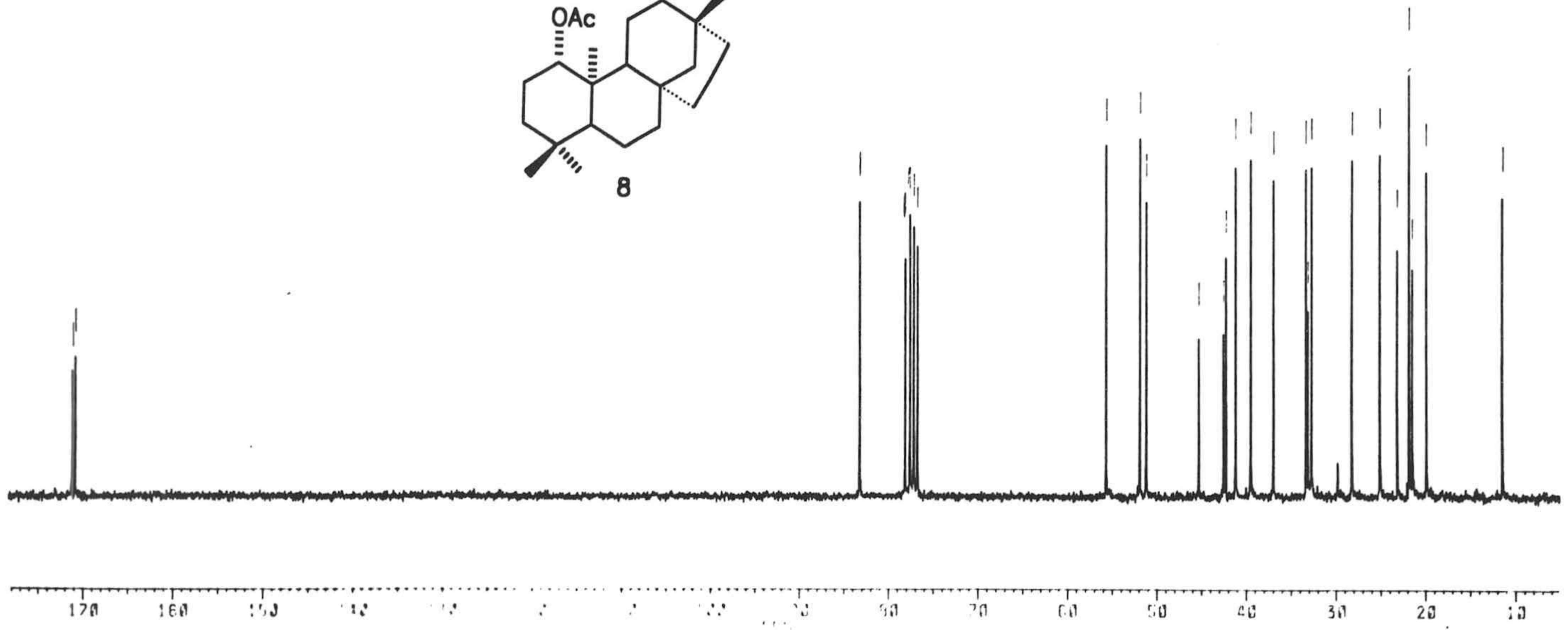
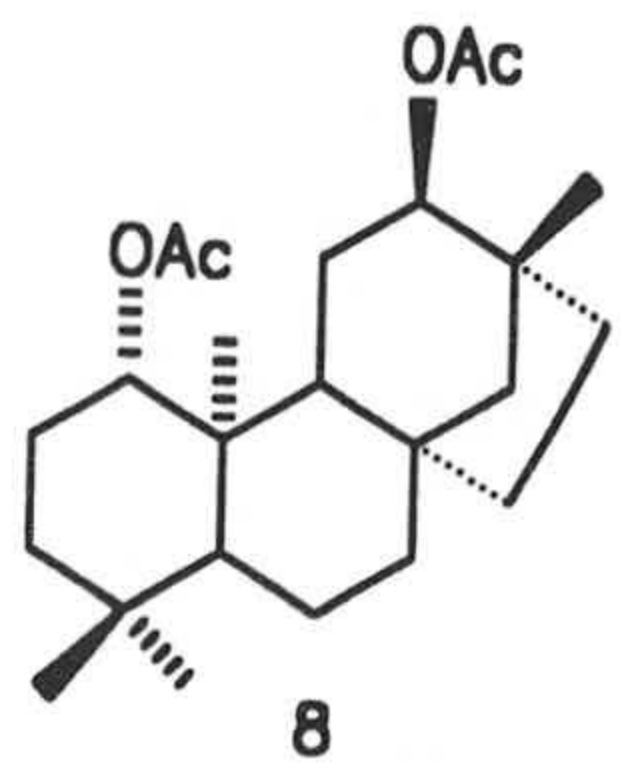
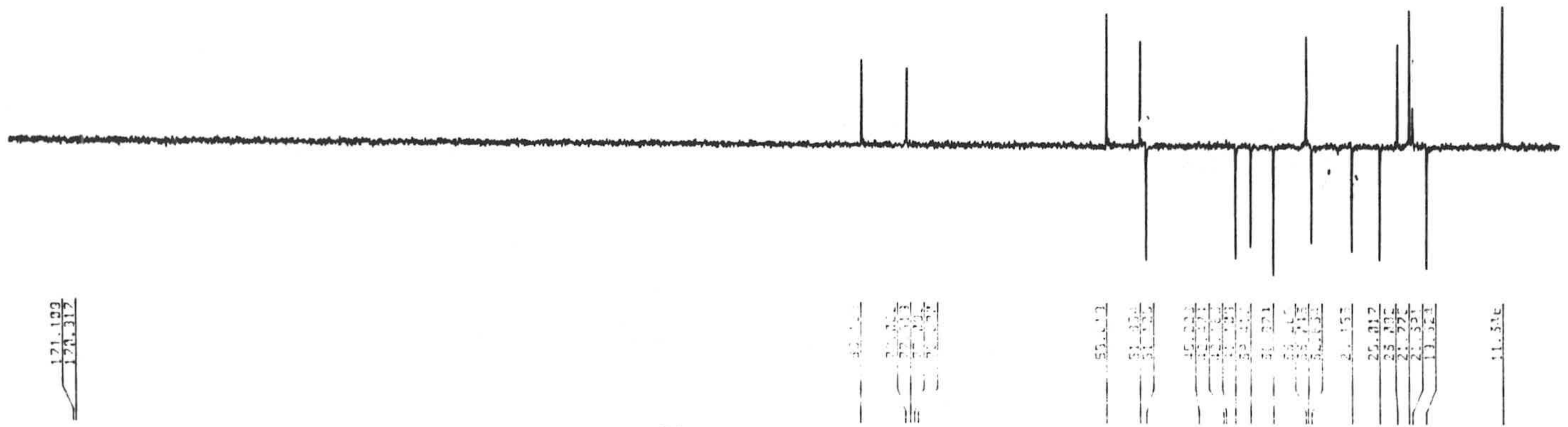
20

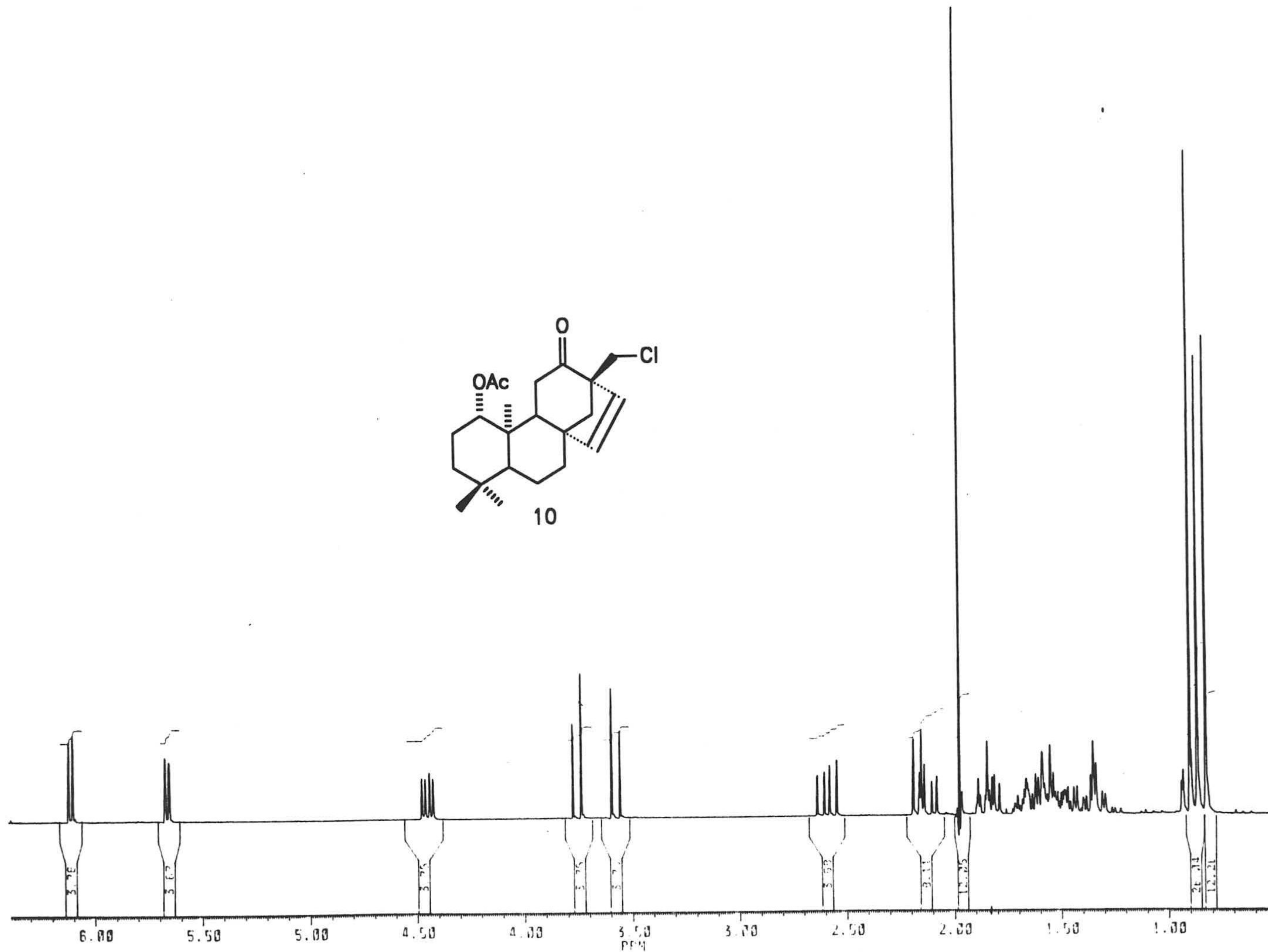
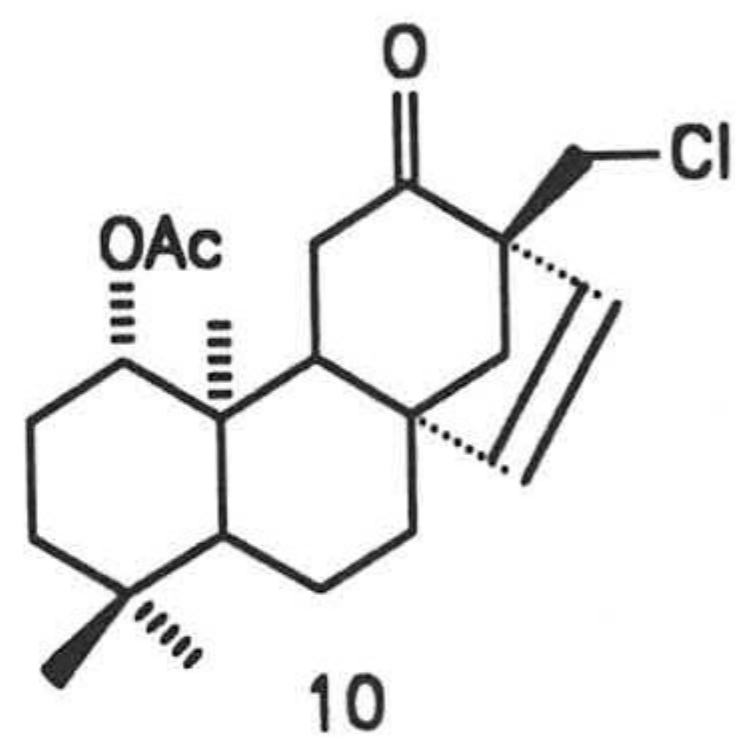
10

PPM

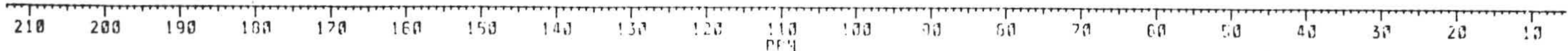
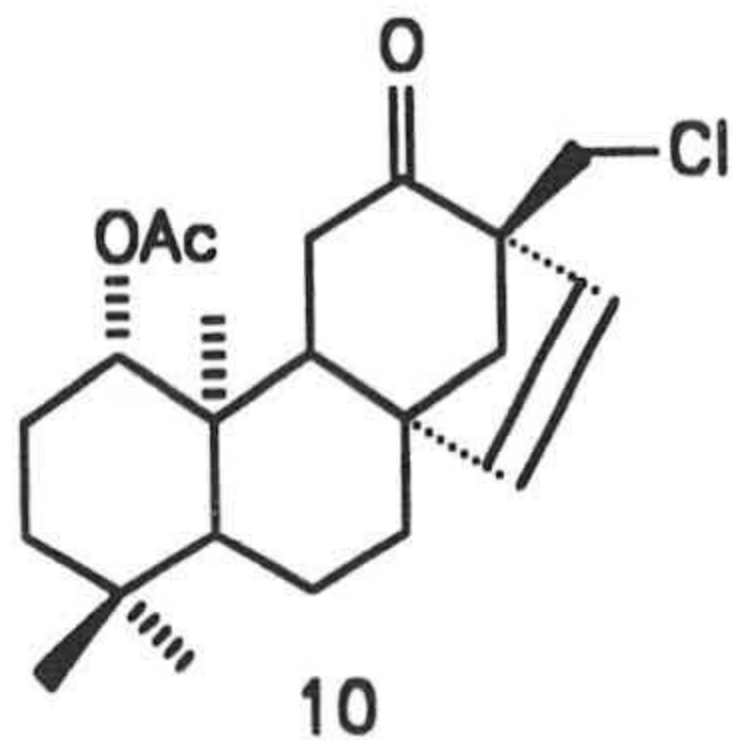
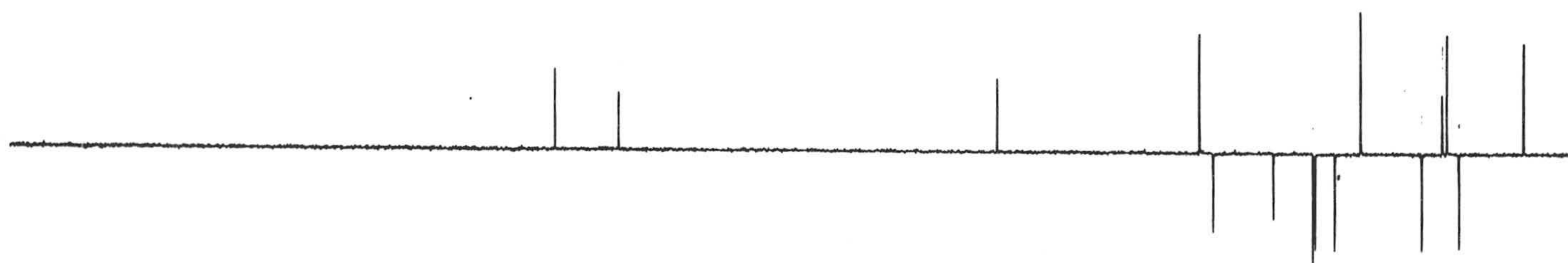




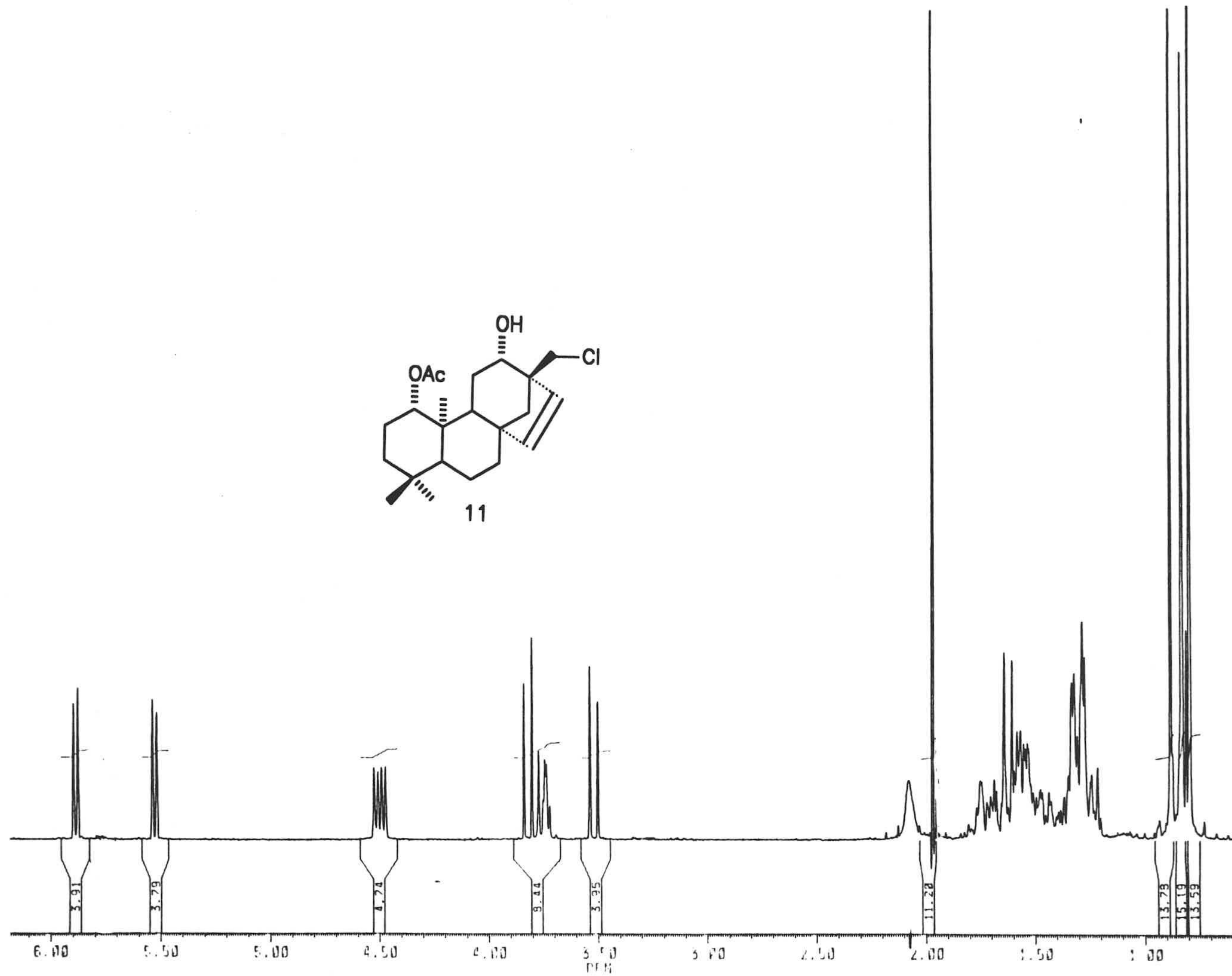
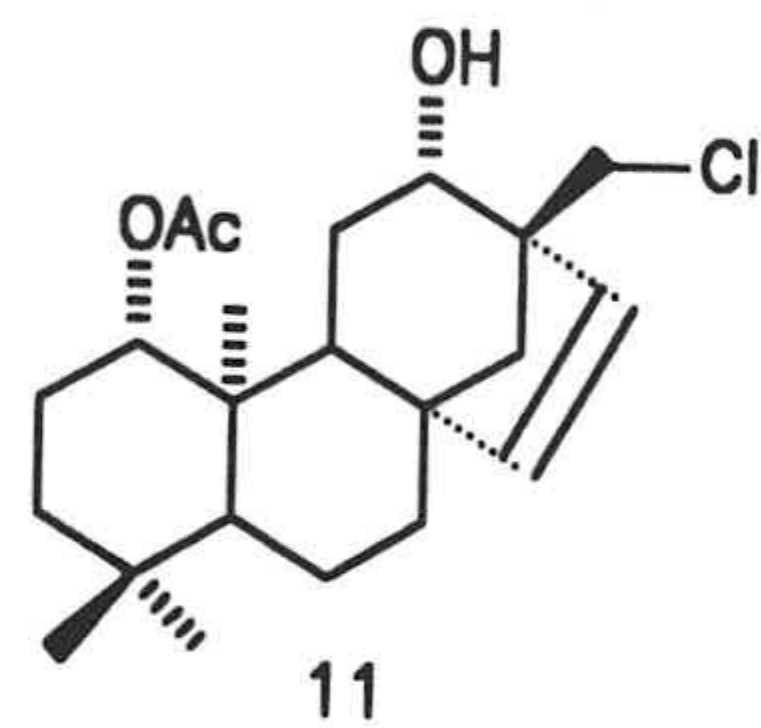




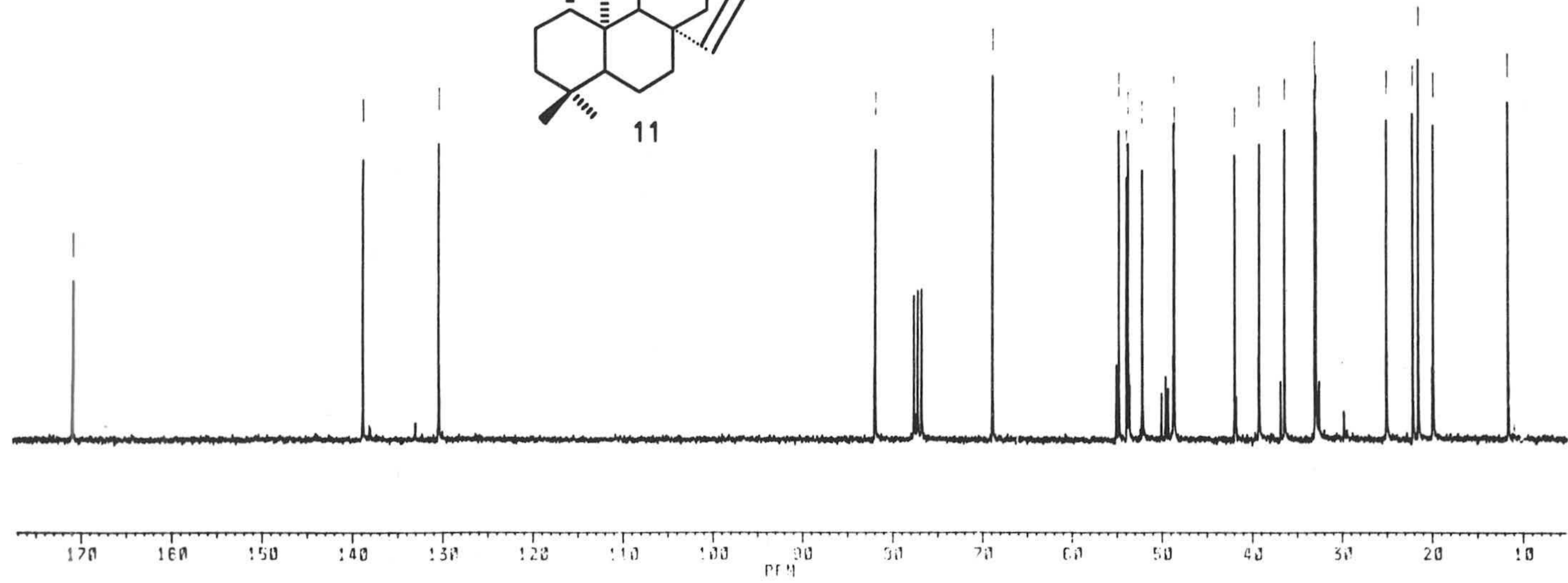
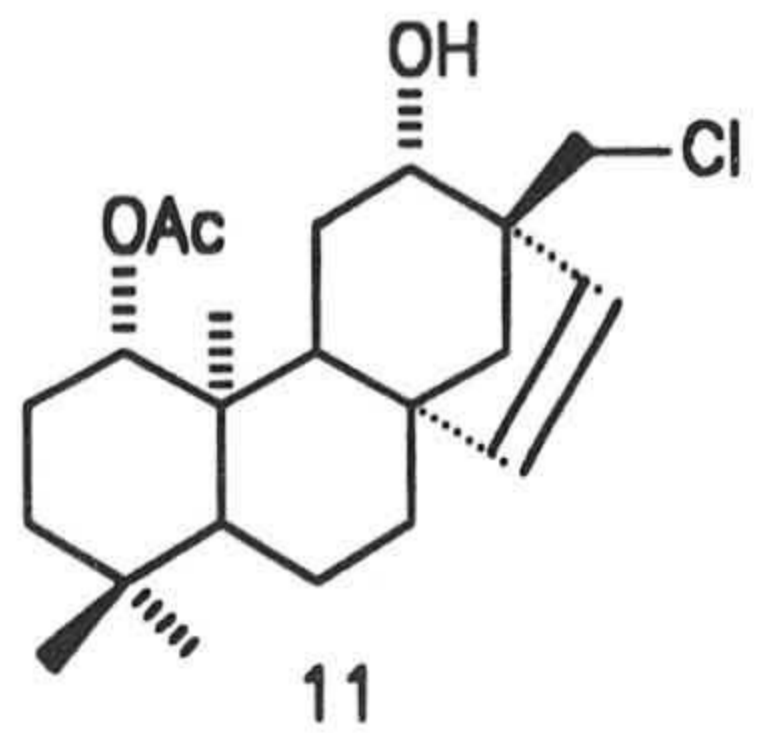
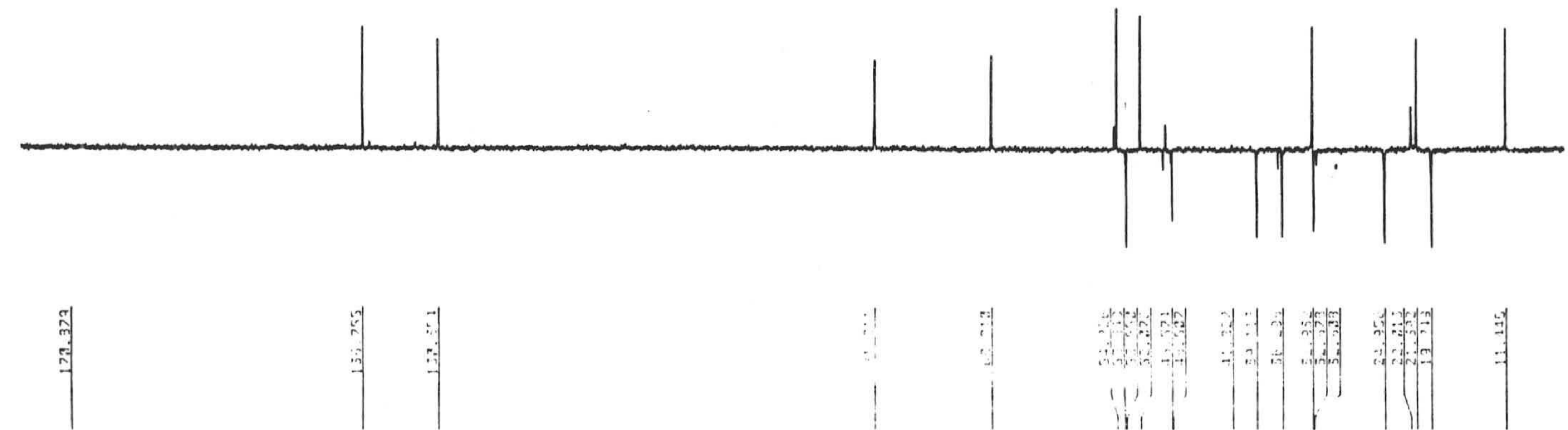




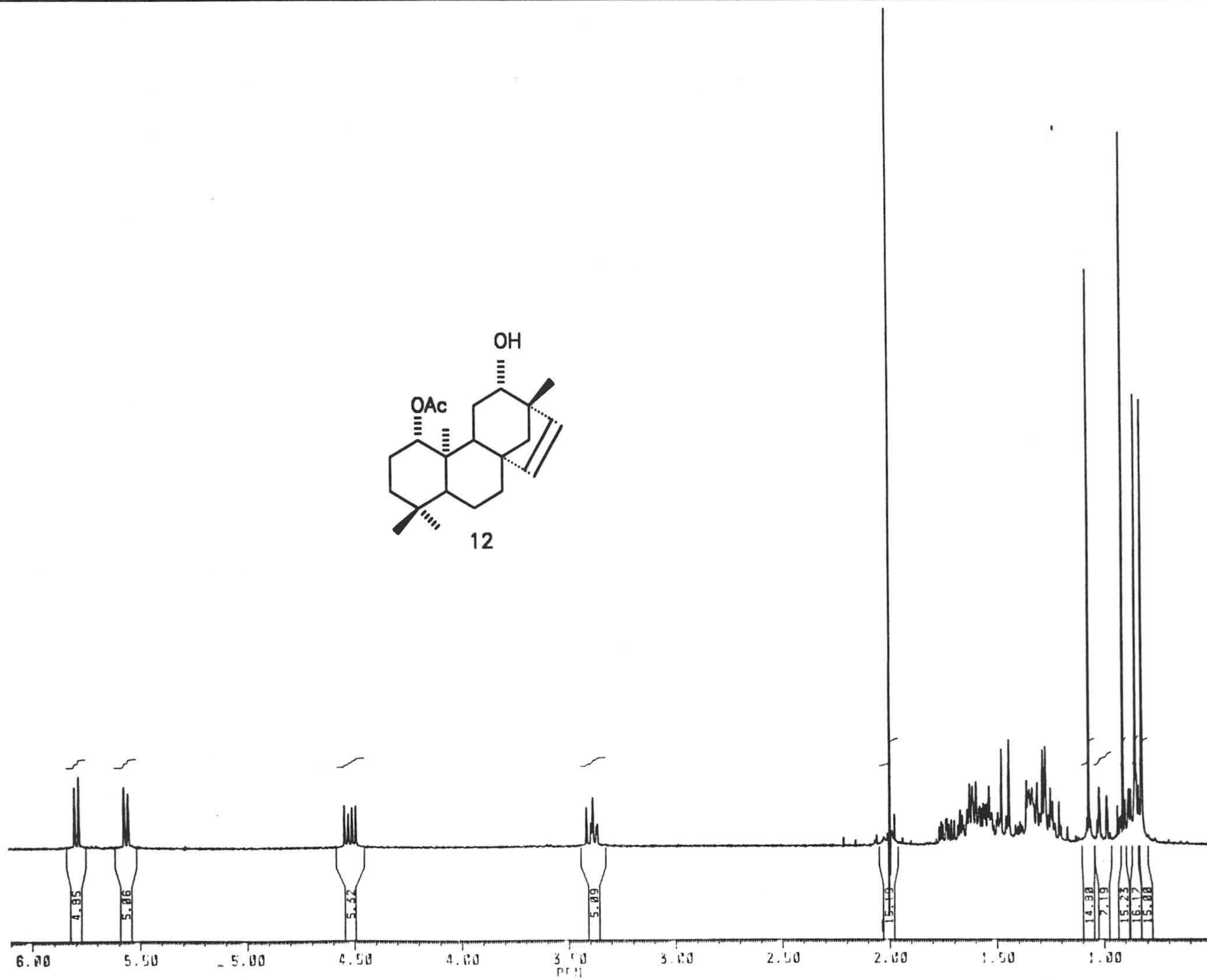
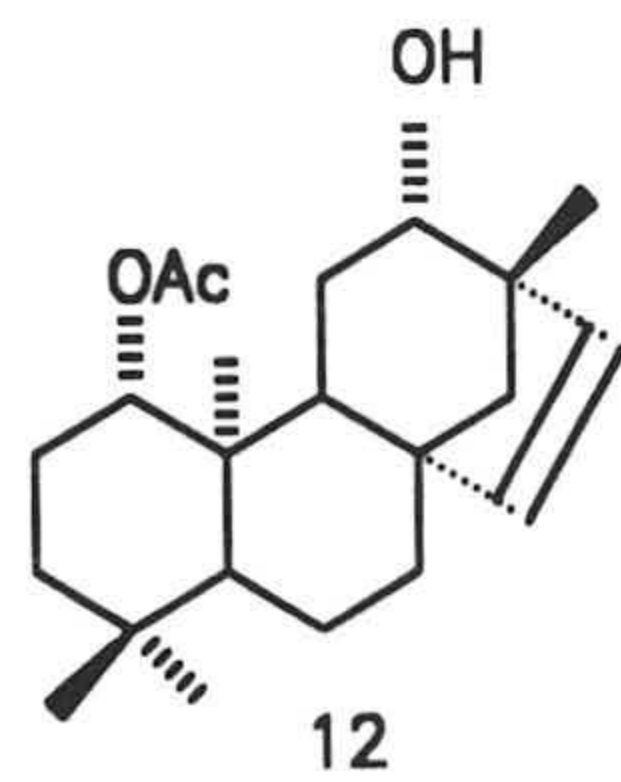
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10





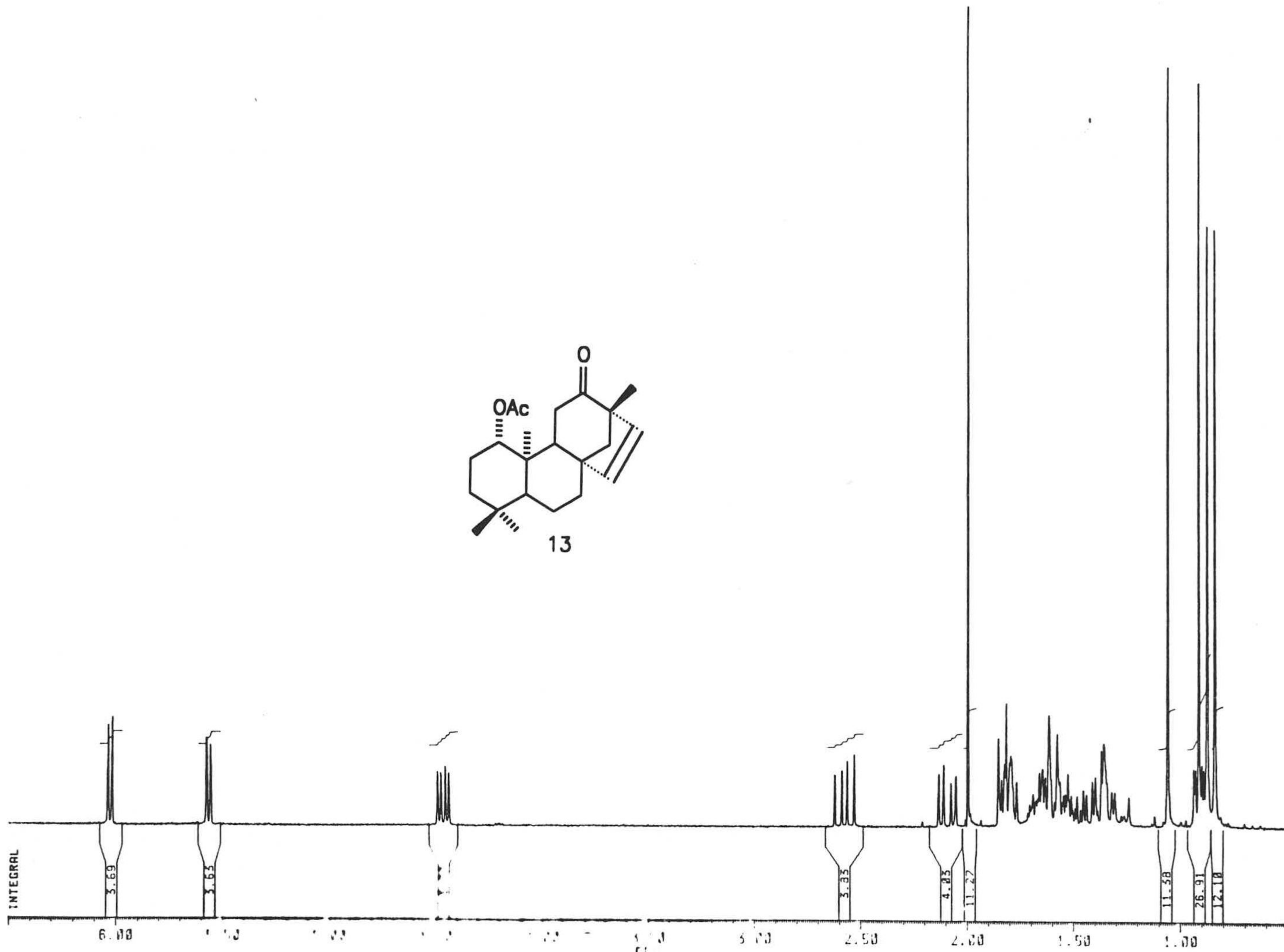
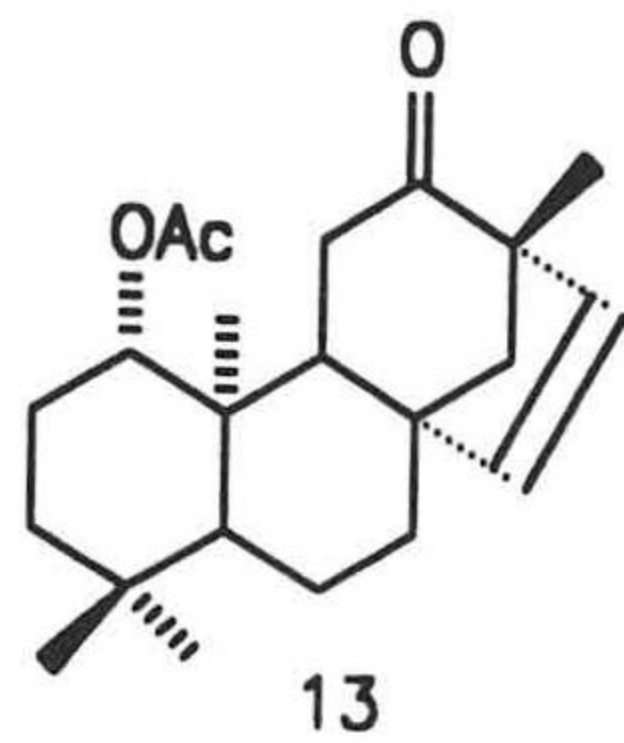


170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
ppm

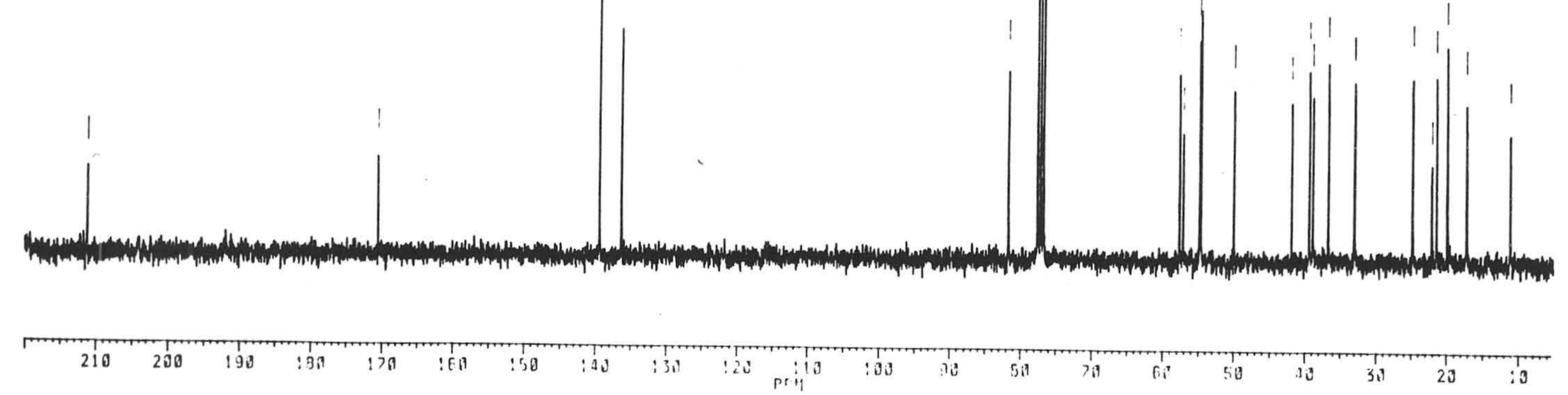
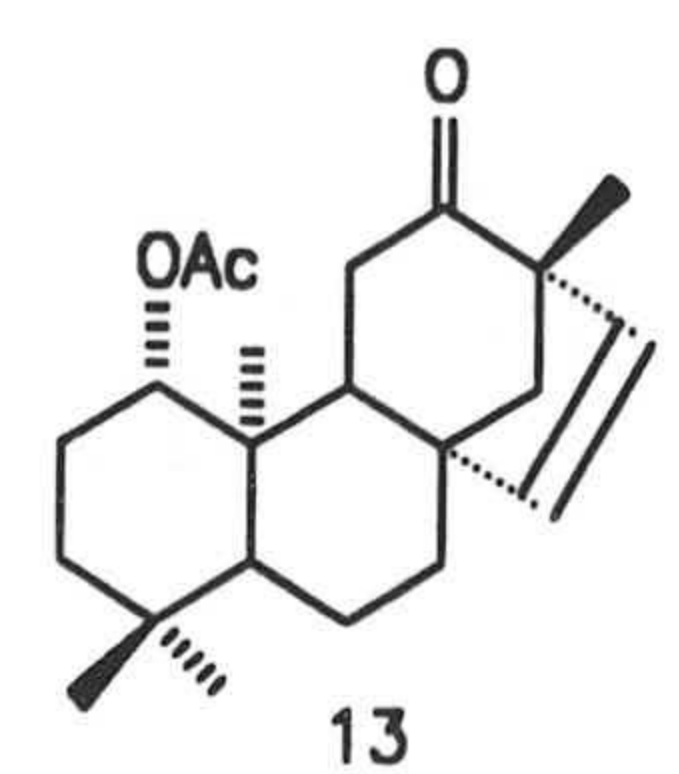




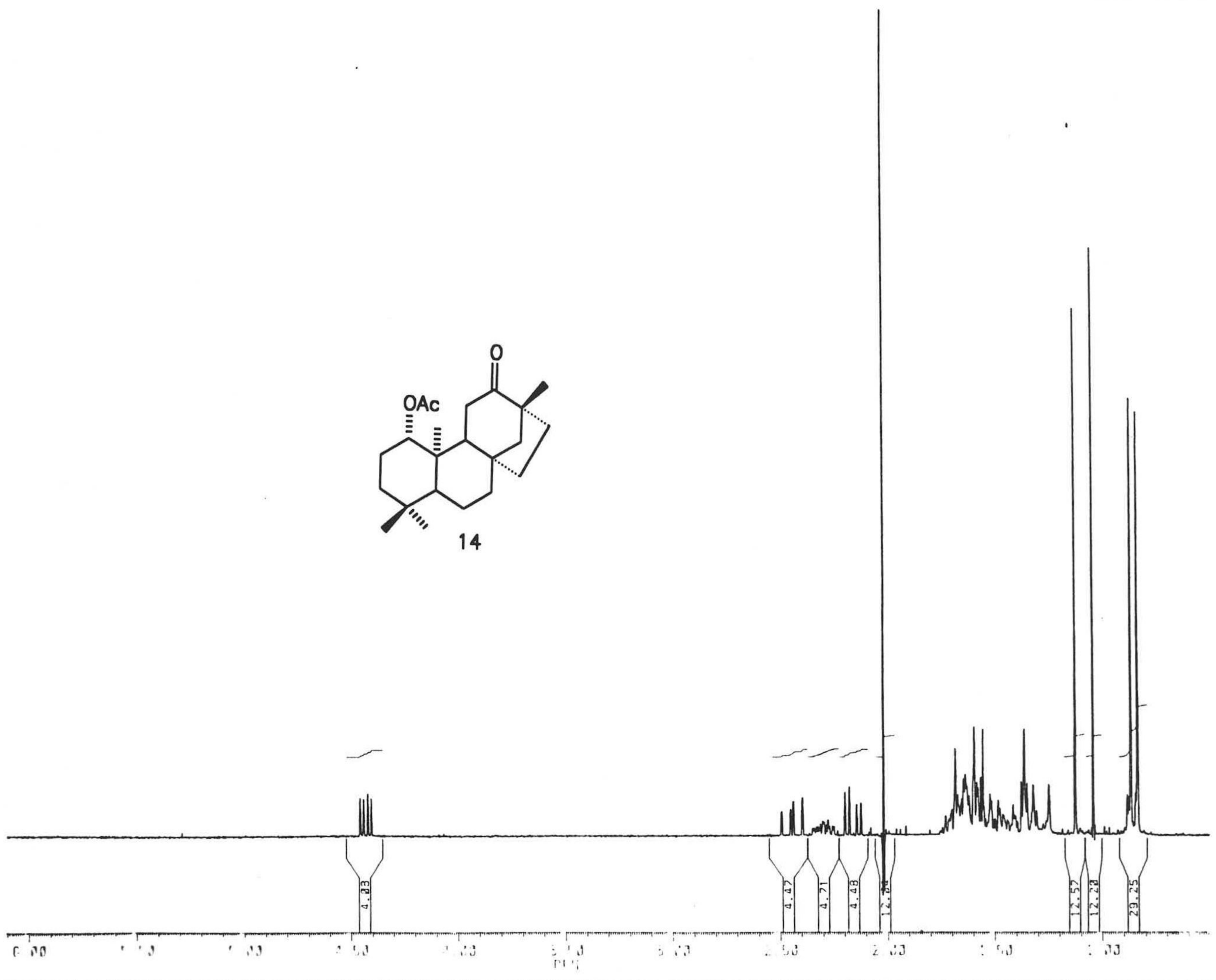
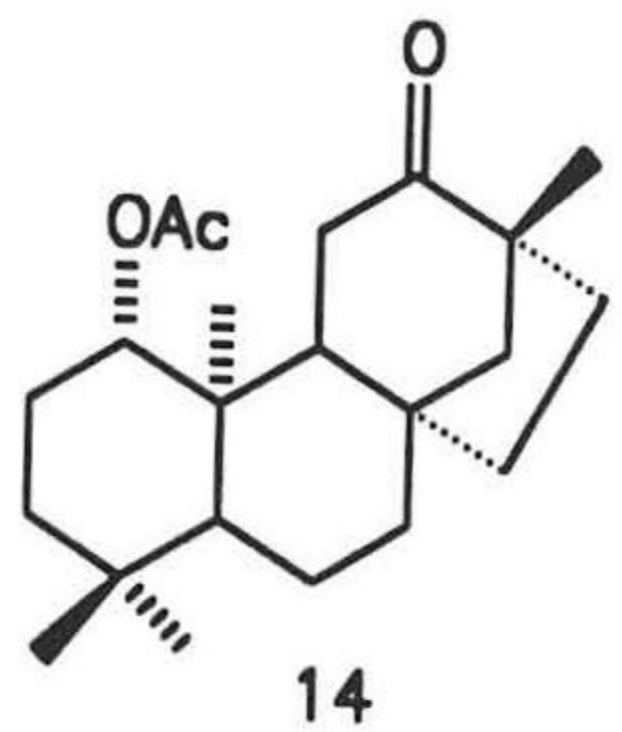




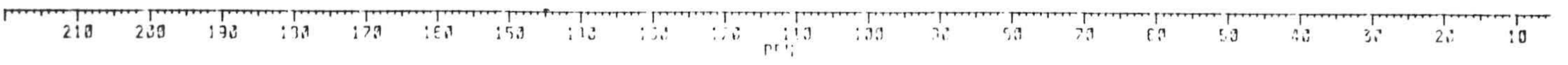
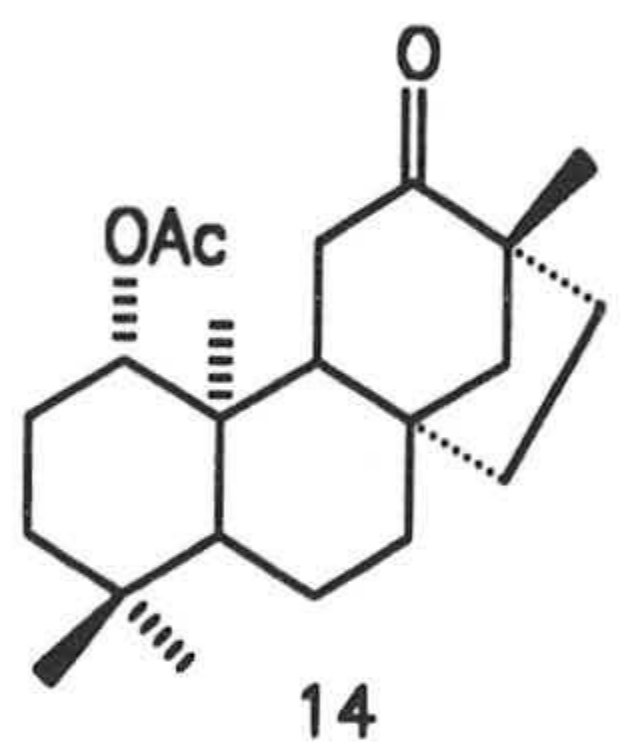


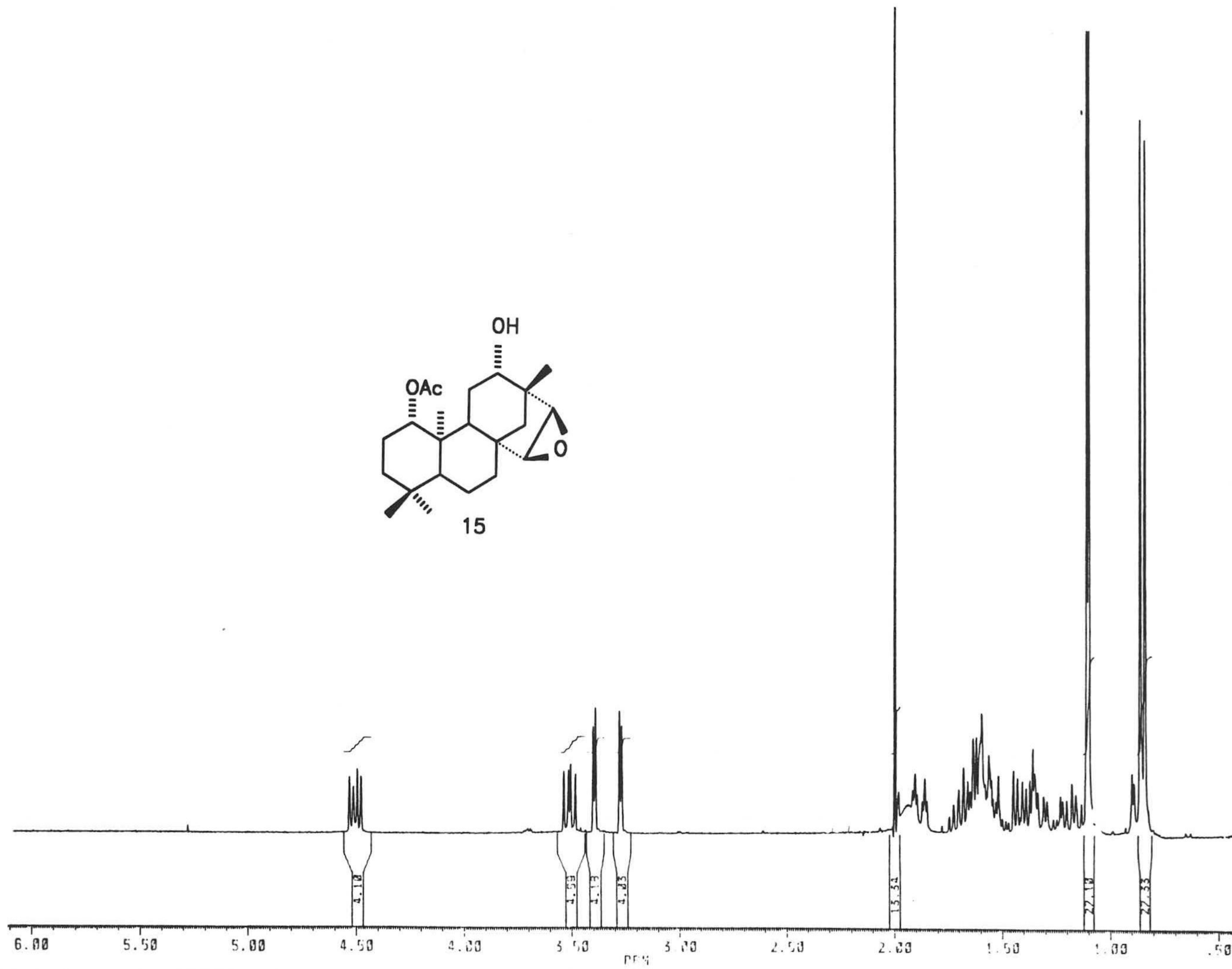
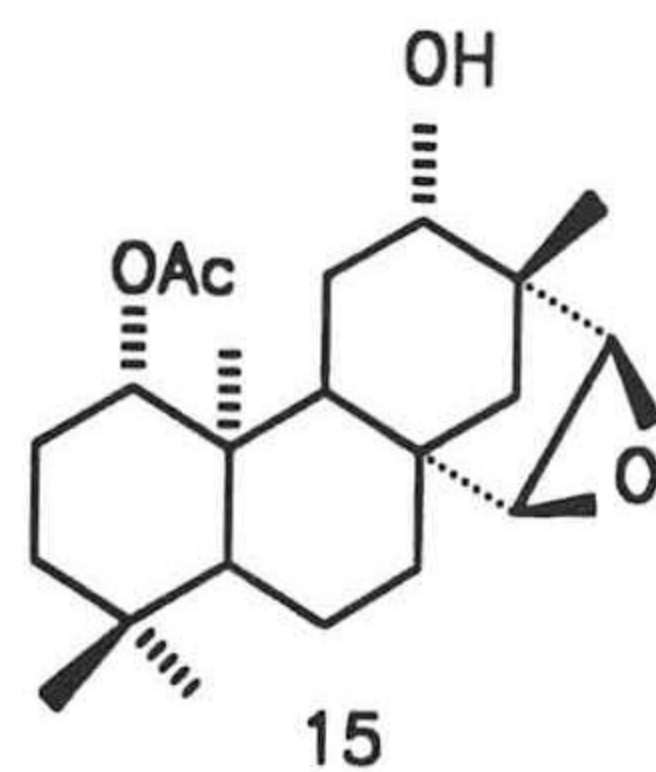


211.253  
170.504  
133.554  
132.442  
61.002  
59.501  
57.191  
56.000  
52.510  
52.010  
51.510  
48.005  
11.000  
10.500  
10.000  
9.500  
9.000  
8.500  
8.000  
7.500  
7.000  
6.500  
6.000  
5.500  
5.000  
4.500  
4.000  
3.500  
3.000  
2.500  
2.000  
1.500  
1.000  
0.500  
0.000

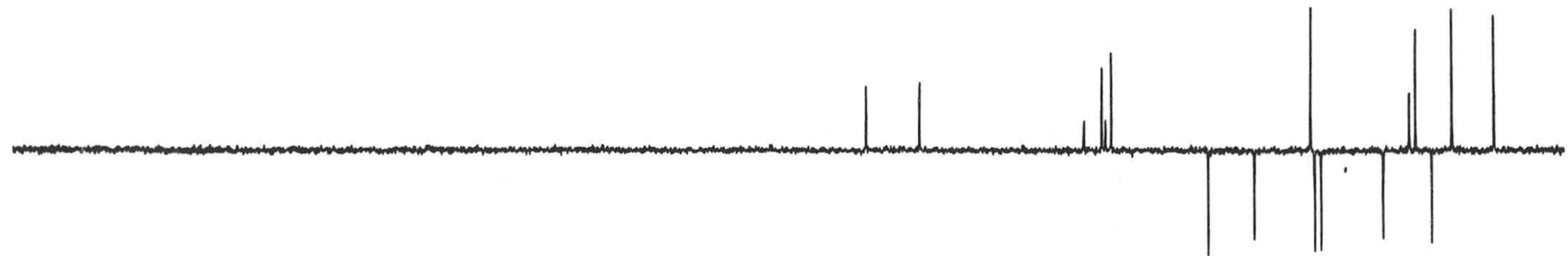






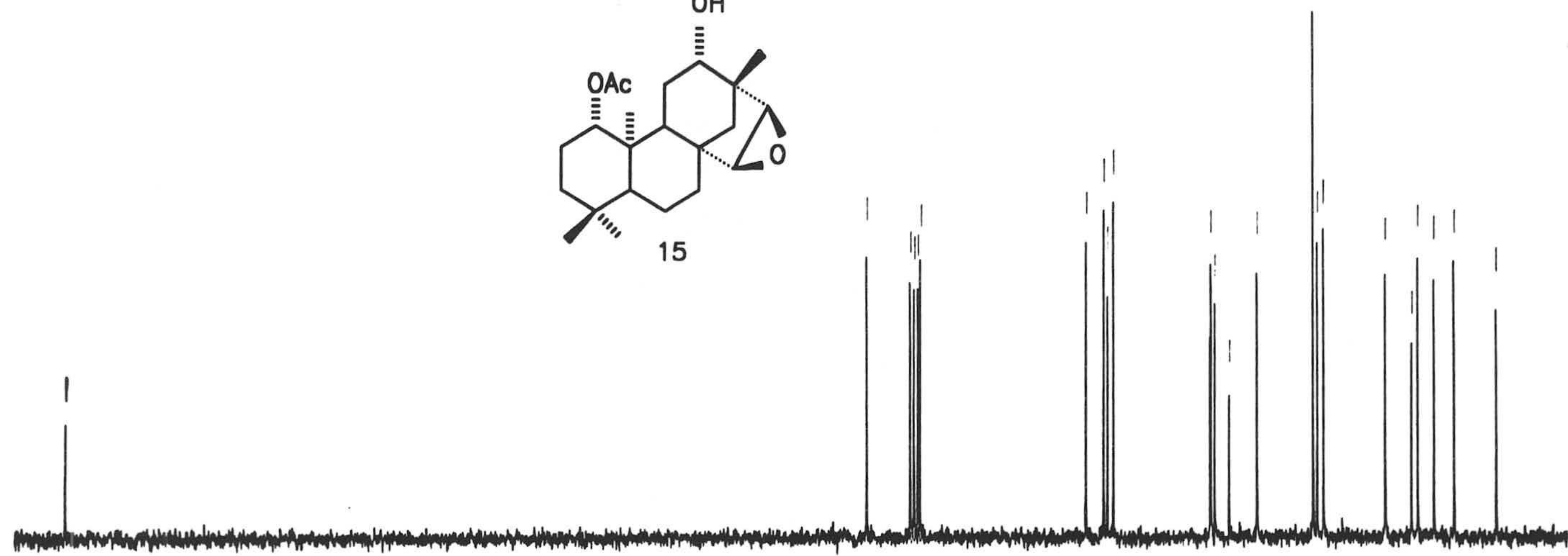
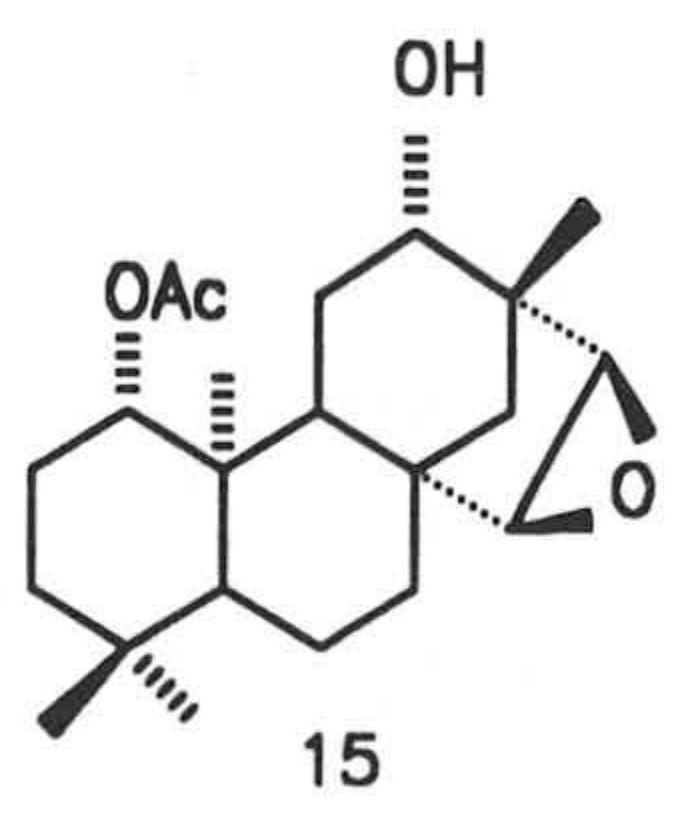




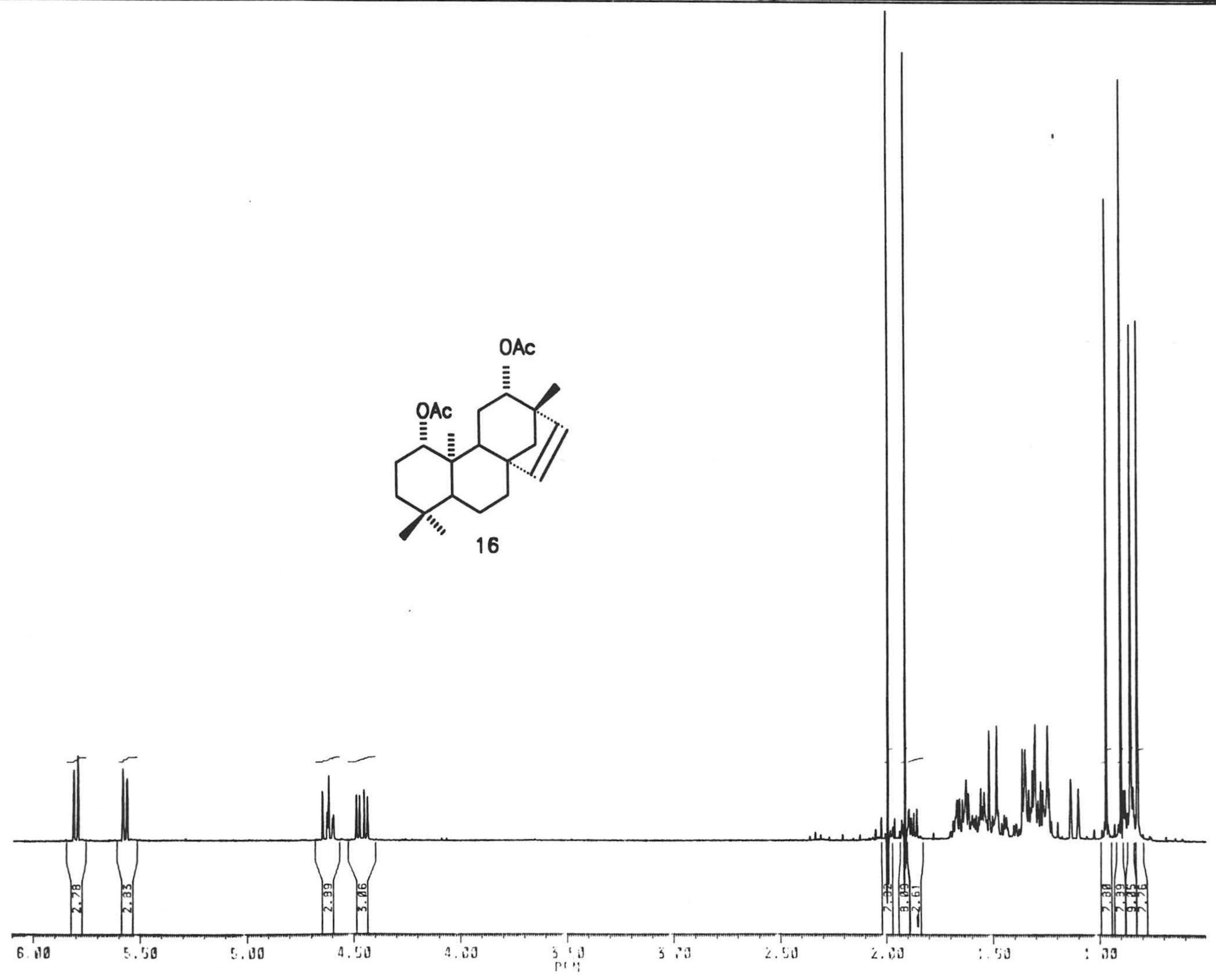
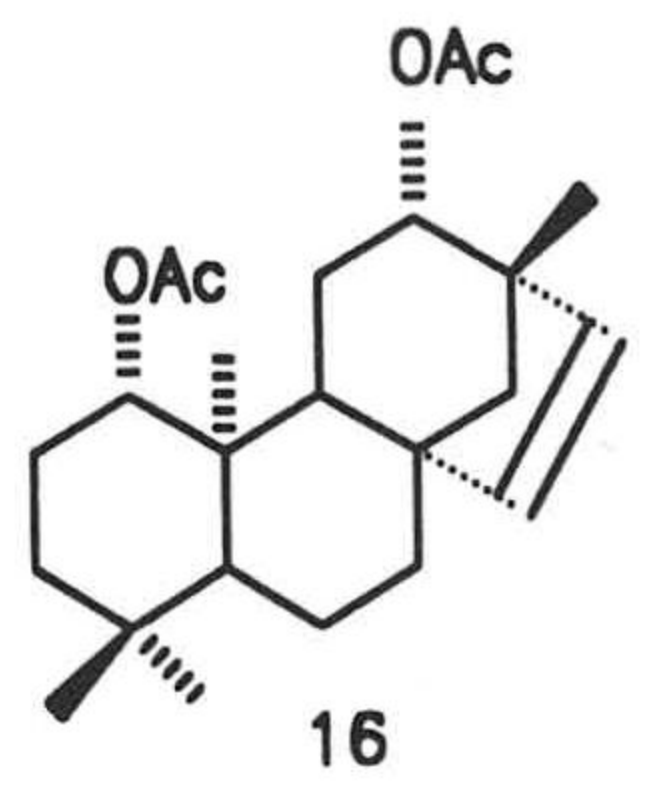


173.353

82.112  
77.122  
76.131  
75.140  
59.150  
58.159  
57.168  
56.177  
44.301  
43.310  
42.319  
41.328  
33.156  
32.165  
31.174  
30.183  
24.324  
23.333  
22.342  
21.351  
13.571  
12.580  
12.589

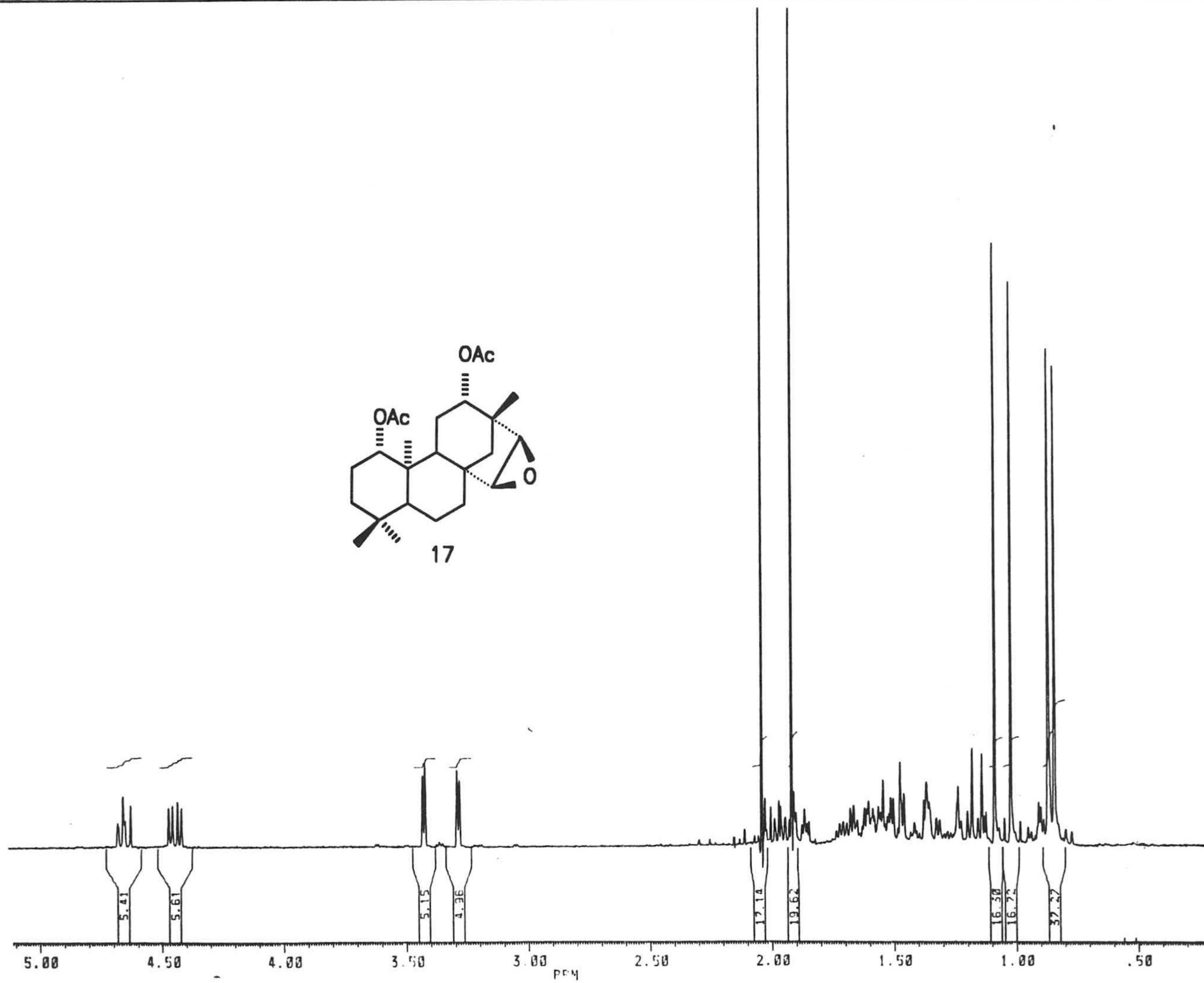
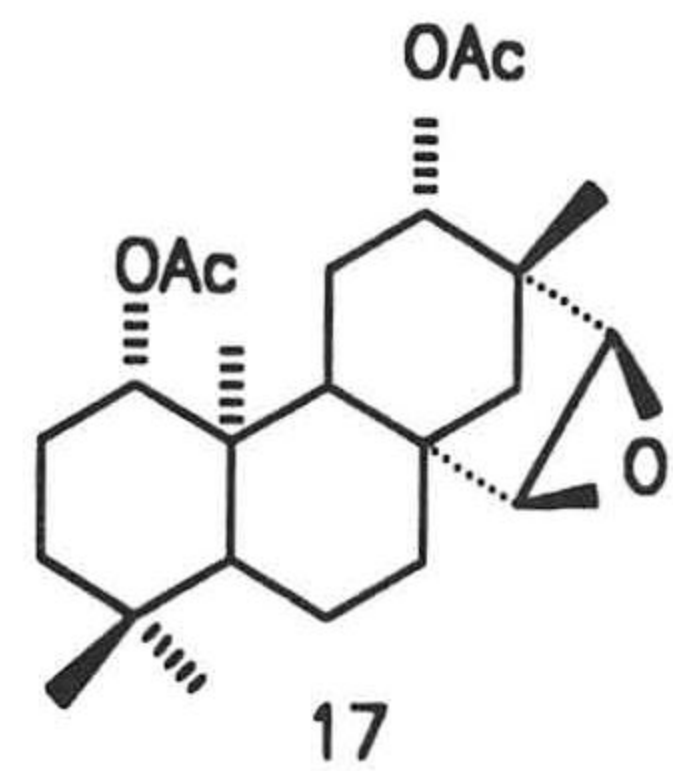


170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM

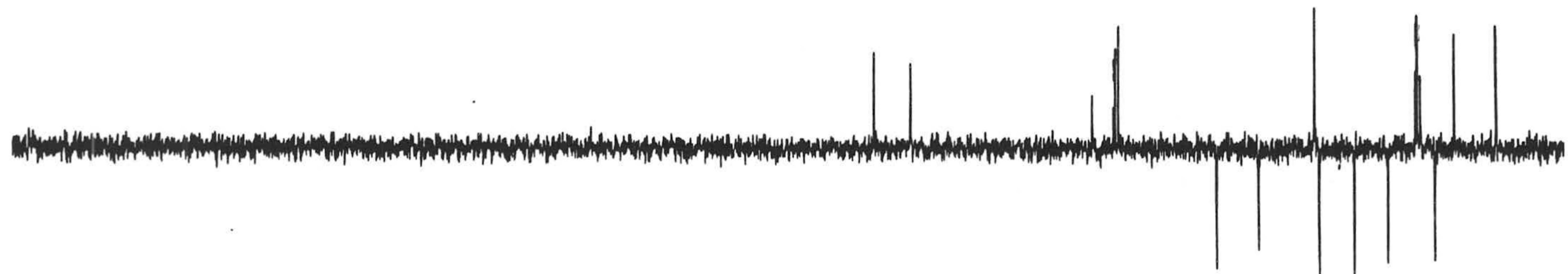












179.476

94.531  
78.418  
77.533  
77.133  
76.681

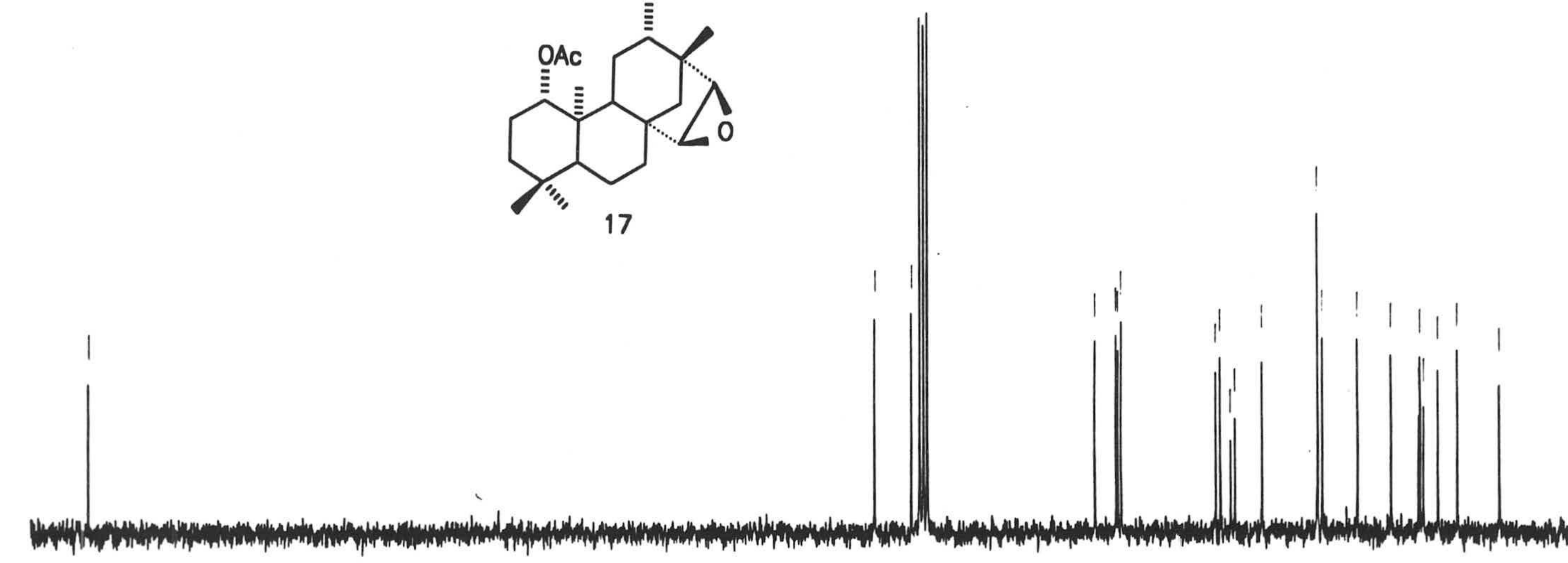
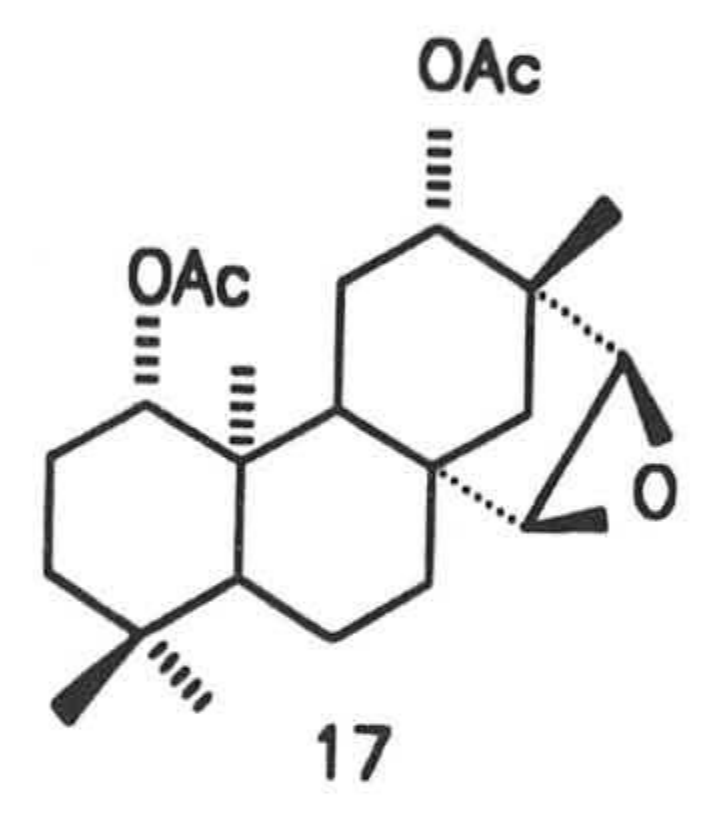
57.345  
55.617  
55.316  
55.146

44.448  
43.314  
42.383  
42.362  
37.247

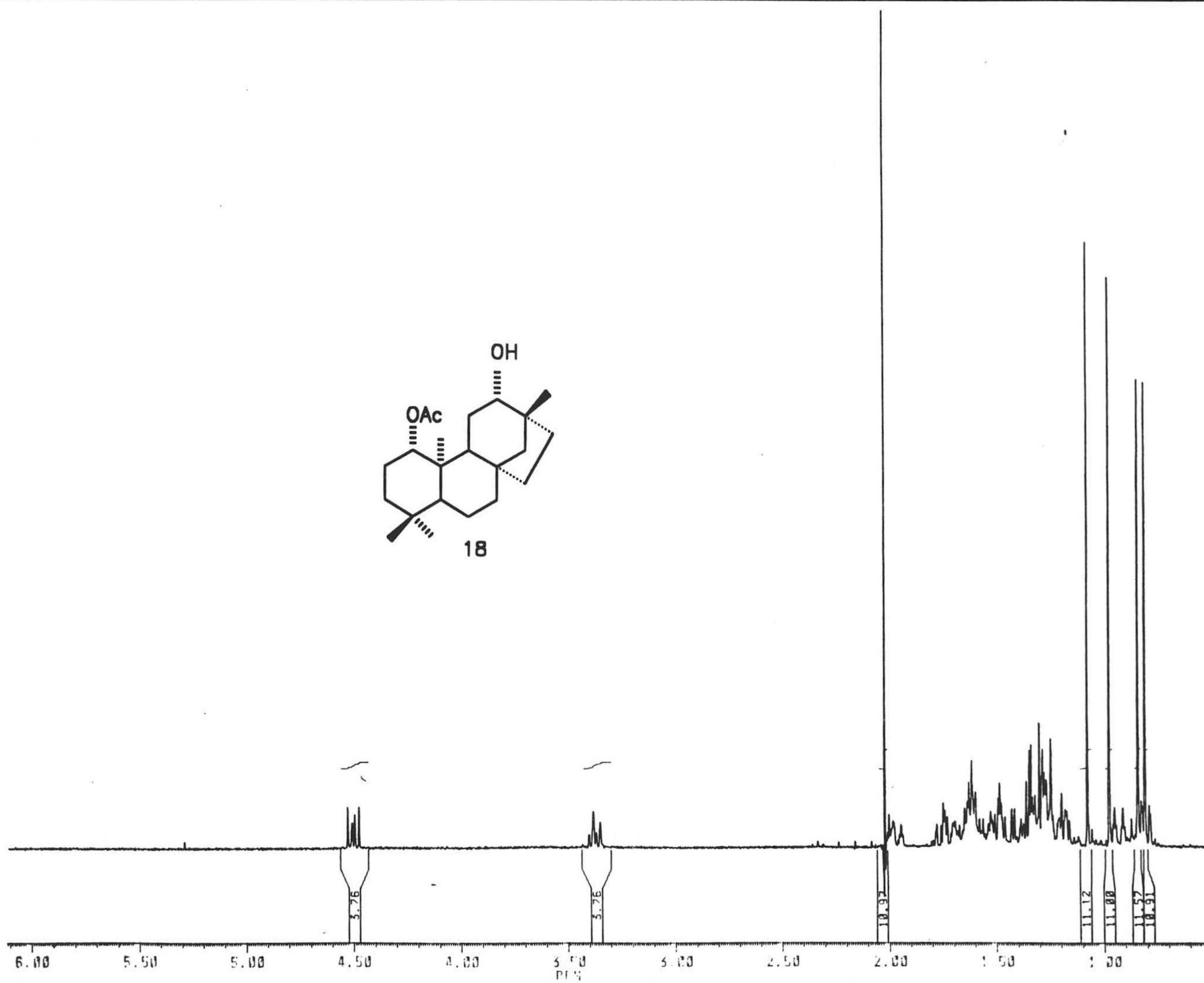
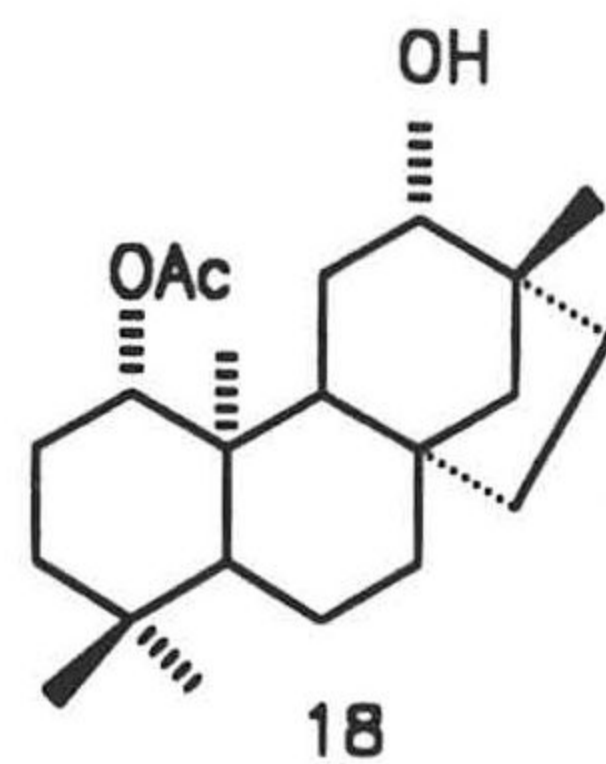
35.111  
34.587  
29.528

24.766  
21.239  
21.516  
21.149  
19.558  
19.551

12.793



170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM

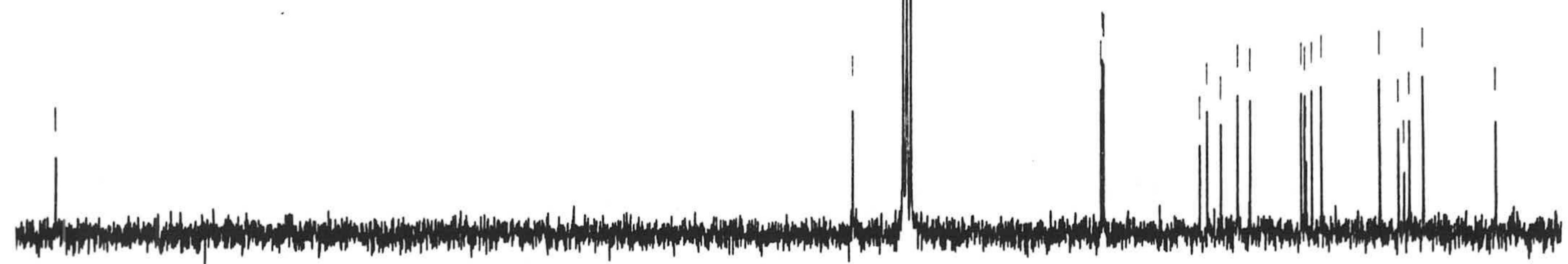
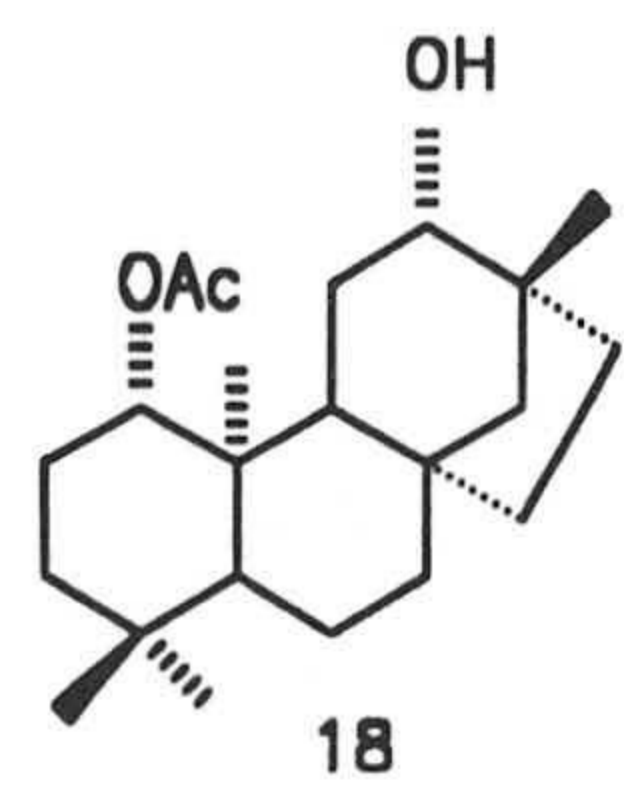




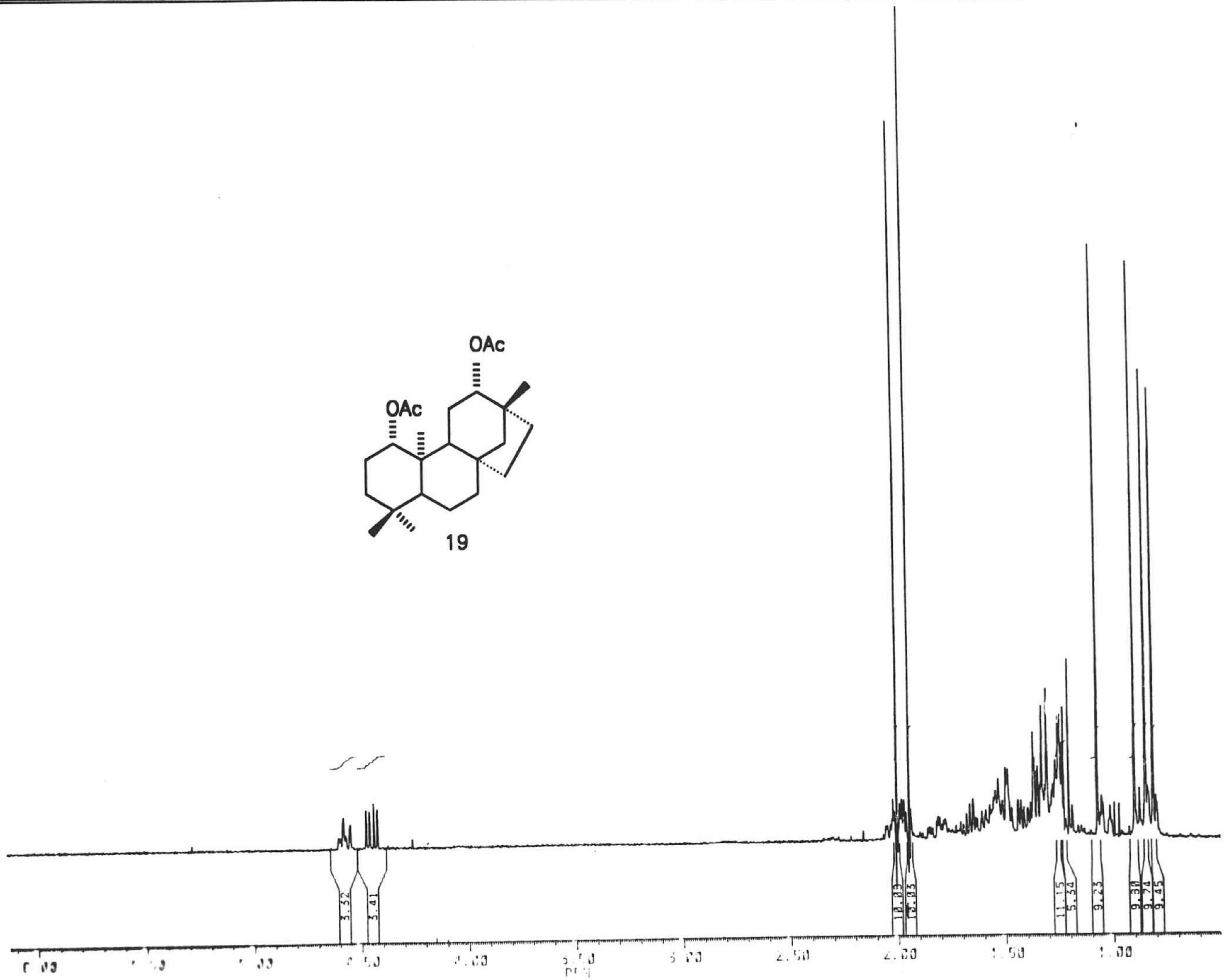
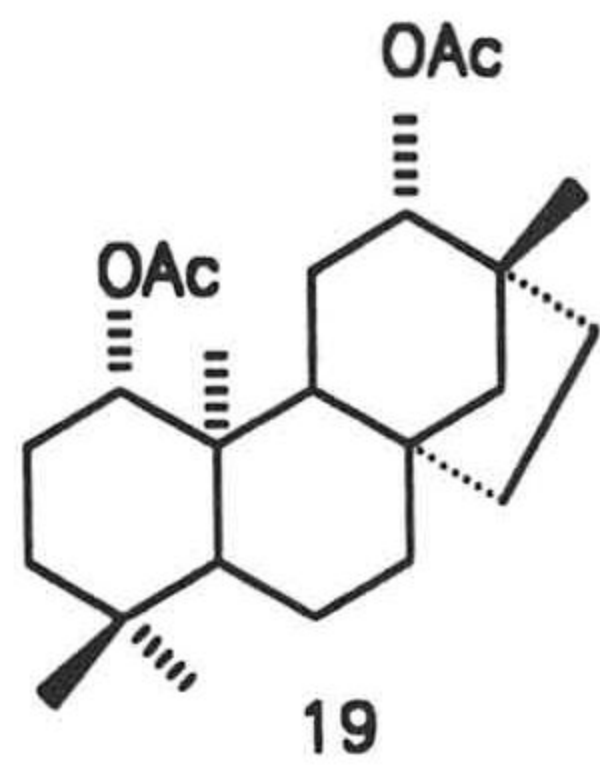


170.213

82.144  
81.144  
80.144  
55.517  
55.517  
55.517  
44.117  
44.117  
44.117  
44.117  
23.923  
23.923  
23.923  
23.923  
23.923  
23.923  
12.232



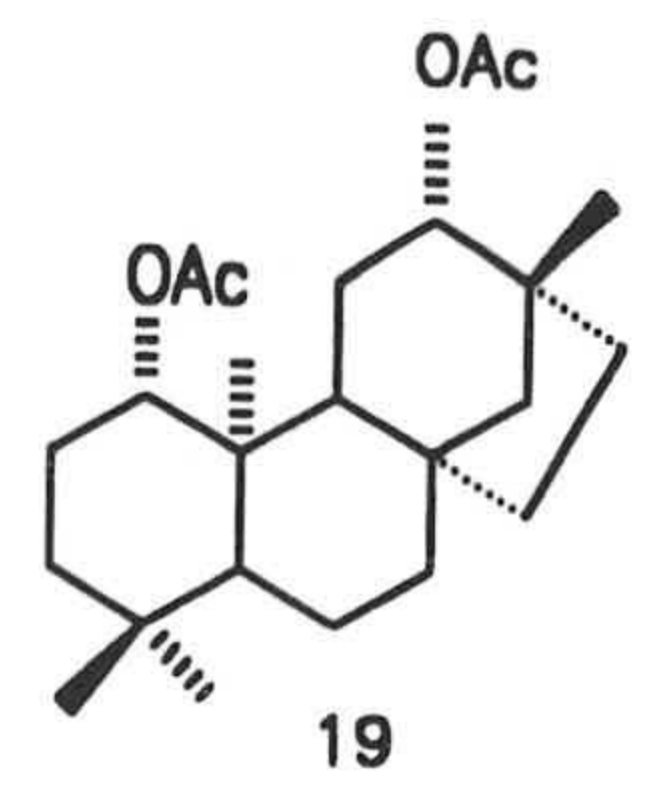
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM



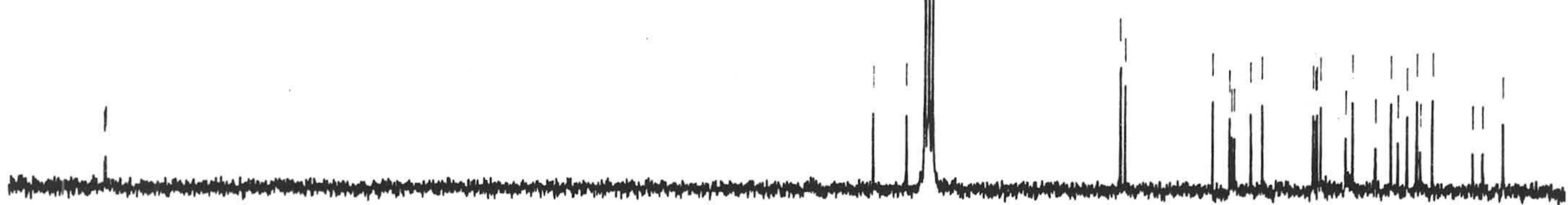




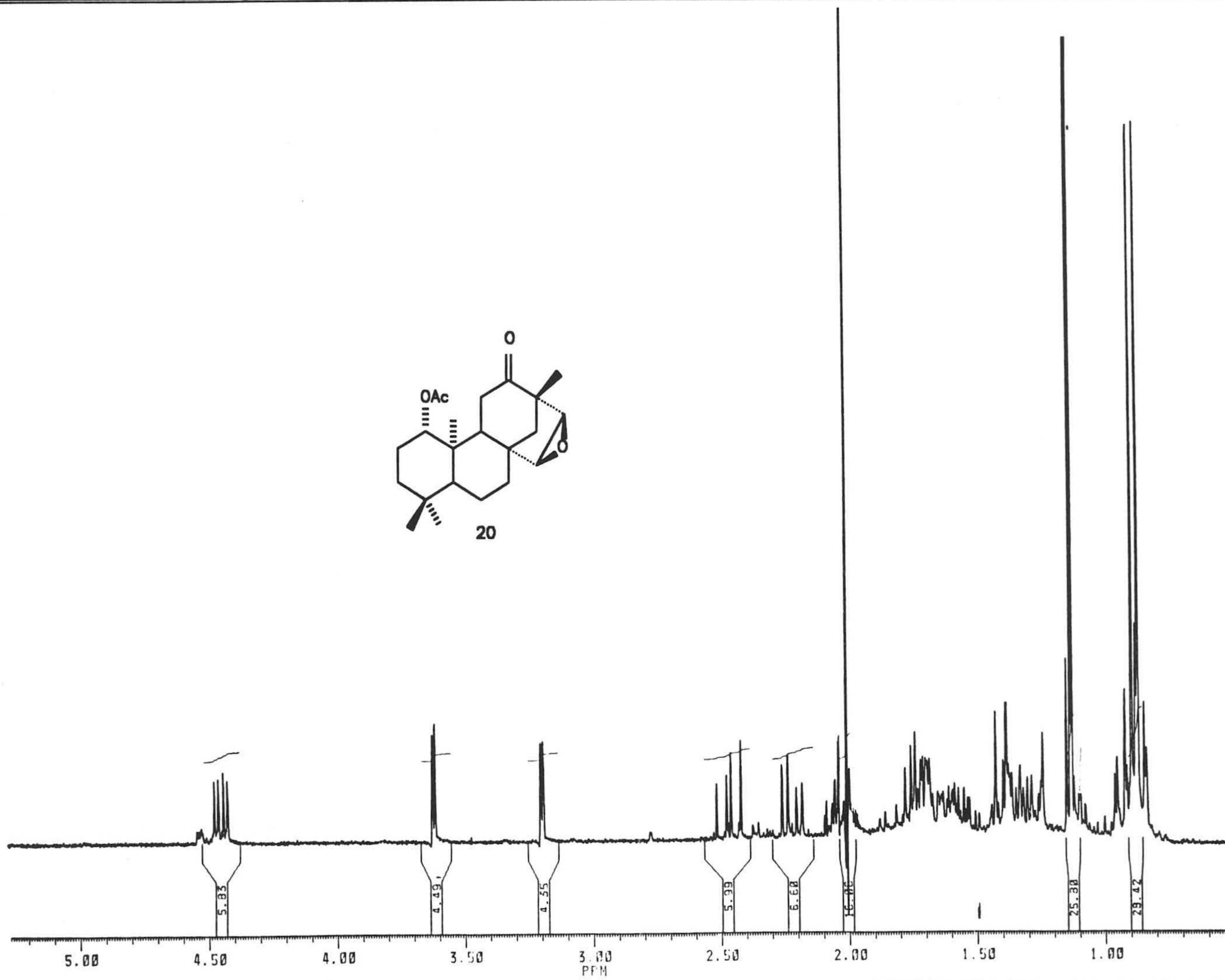
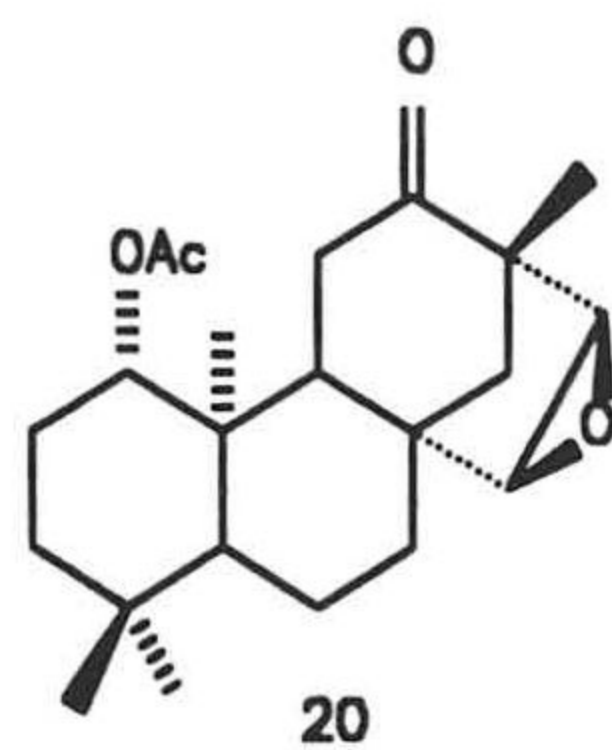
179.597  
179.531



63.371  
59.361  
55.351  
51.341  
47.331  
43.321  
39.311  
35.301  
31.291  
27.281  
23.271  
19.261  
15.253  
11.732



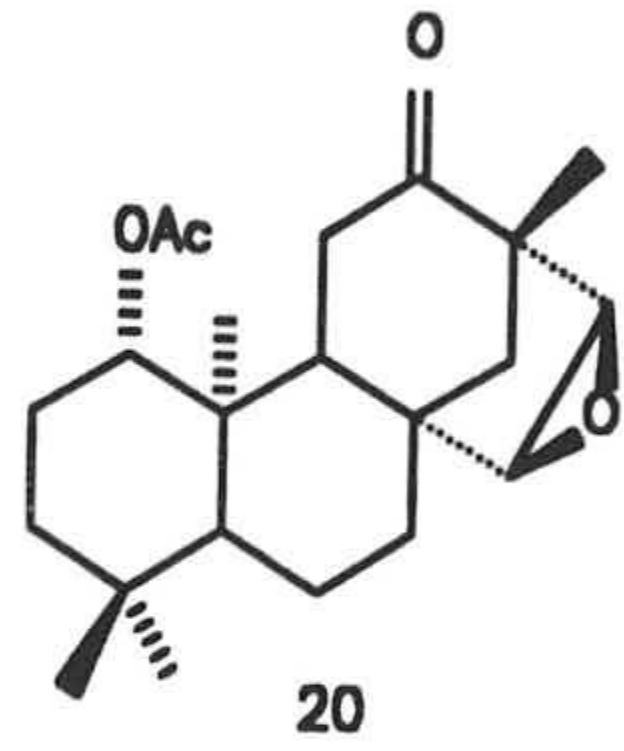
190 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
ppm



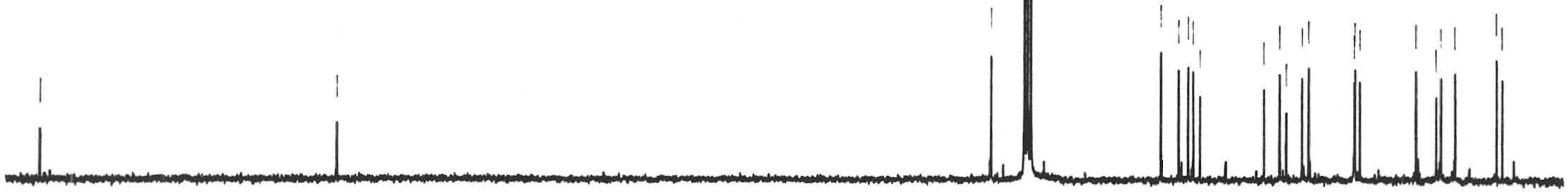


PPM  
210.520

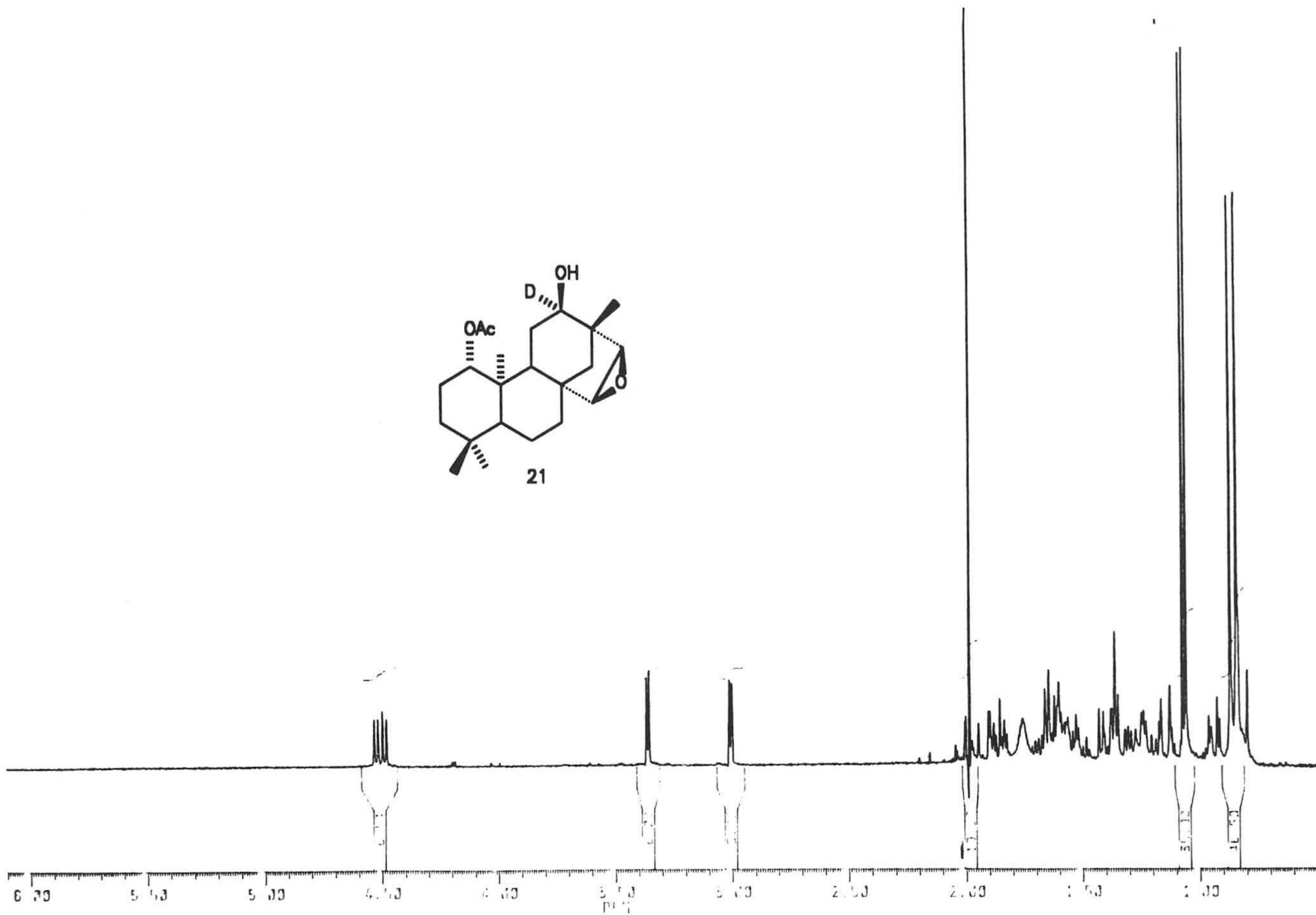
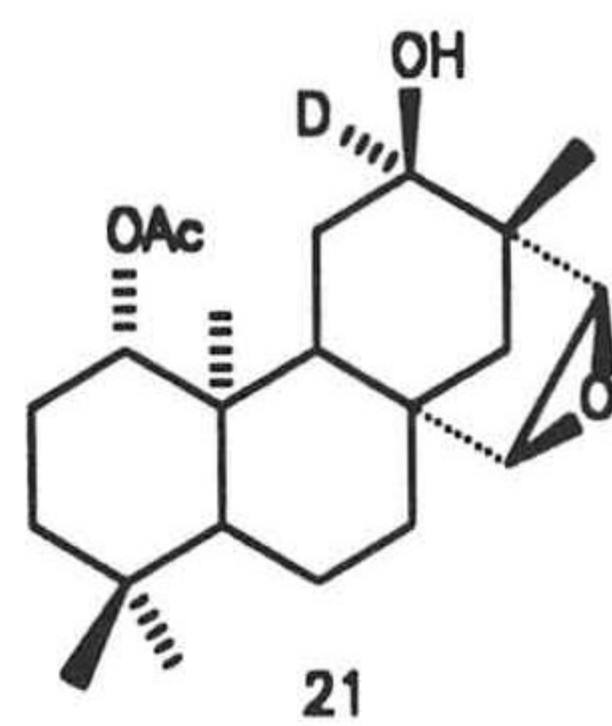
170.425



82.020  
81.520  
81.020  
80.520  
80.020  
59.140  
58.640  
58.140  
57.640  
57.140  
56.640  
56.140  
55.640  
55.140  
54.640  
54.140  
53.640  
53.140  
52.640  
52.140  
51.640  
51.140  
50.640  
50.140  
49.640  
49.140  
48.640  
48.140  
47.640  
47.140  
46.640  
46.140  
45.640  
45.140  
44.640  
44.140  
43.640  
43.140  
42.640  
42.140  
41.640  
41.140  
40.640  
40.140  
39.640  
39.140  
38.640  
38.140  
37.640  
37.140  
36.640  
36.140  
35.640  
35.140  
34.640  
34.140  
33.640  
33.140  
32.640  
32.140  
31.640  
31.140  
30.640  
30.140  
29.640  
29.140  
28.640  
28.140  
27.640  
27.140  
26.640  
26.140  
25.640  
25.140  
24.640  
24.140  
23.640  
23.140  
22.640  
22.140  
21.640  
21.140  
20.640  
20.140  
19.640  
19.140  
18.640  
18.140  
17.640  
17.140  
16.640  
16.140  
15.640  
15.140  
14.640  
14.140  
13.640  
13.140  
12.640  
12.140  
11.640  
11.140  
10.640  
10.140  
9.640  
9.140  
8.640  
8.140  
7.640  
7.140  
6.640  
6.140  
5.640  
5.140  
4.640  
4.140  
3.640  
3.140  
2.640  
2.140  
1.640  
1.140  
0.640  
0.140



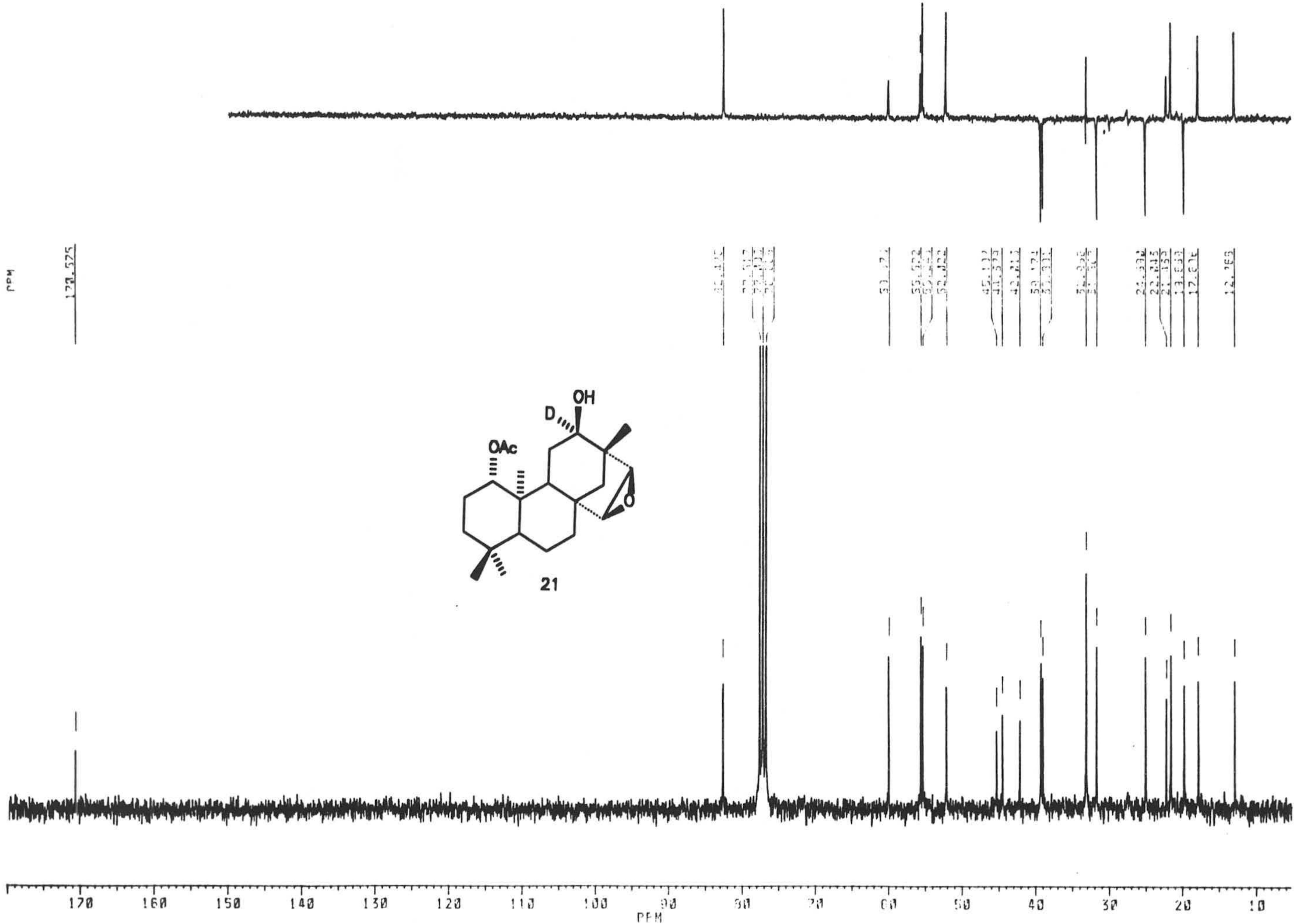
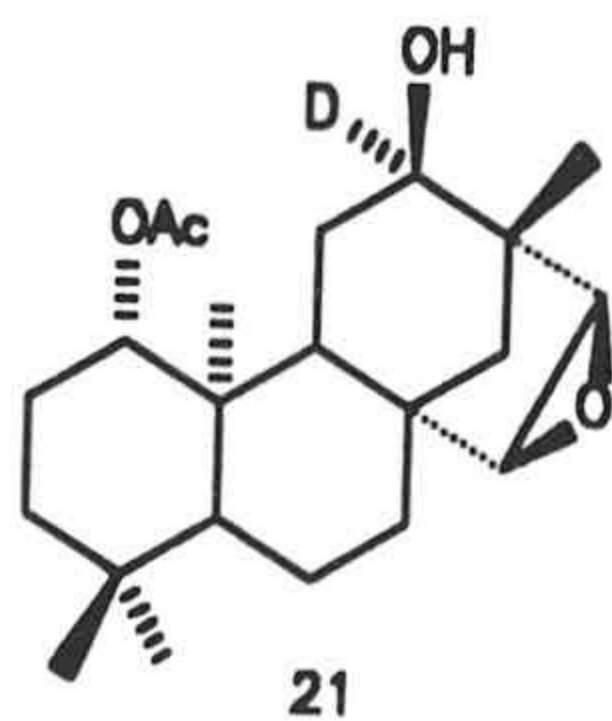
200 180 160 140 120 100 80 60 40 20  
PPM

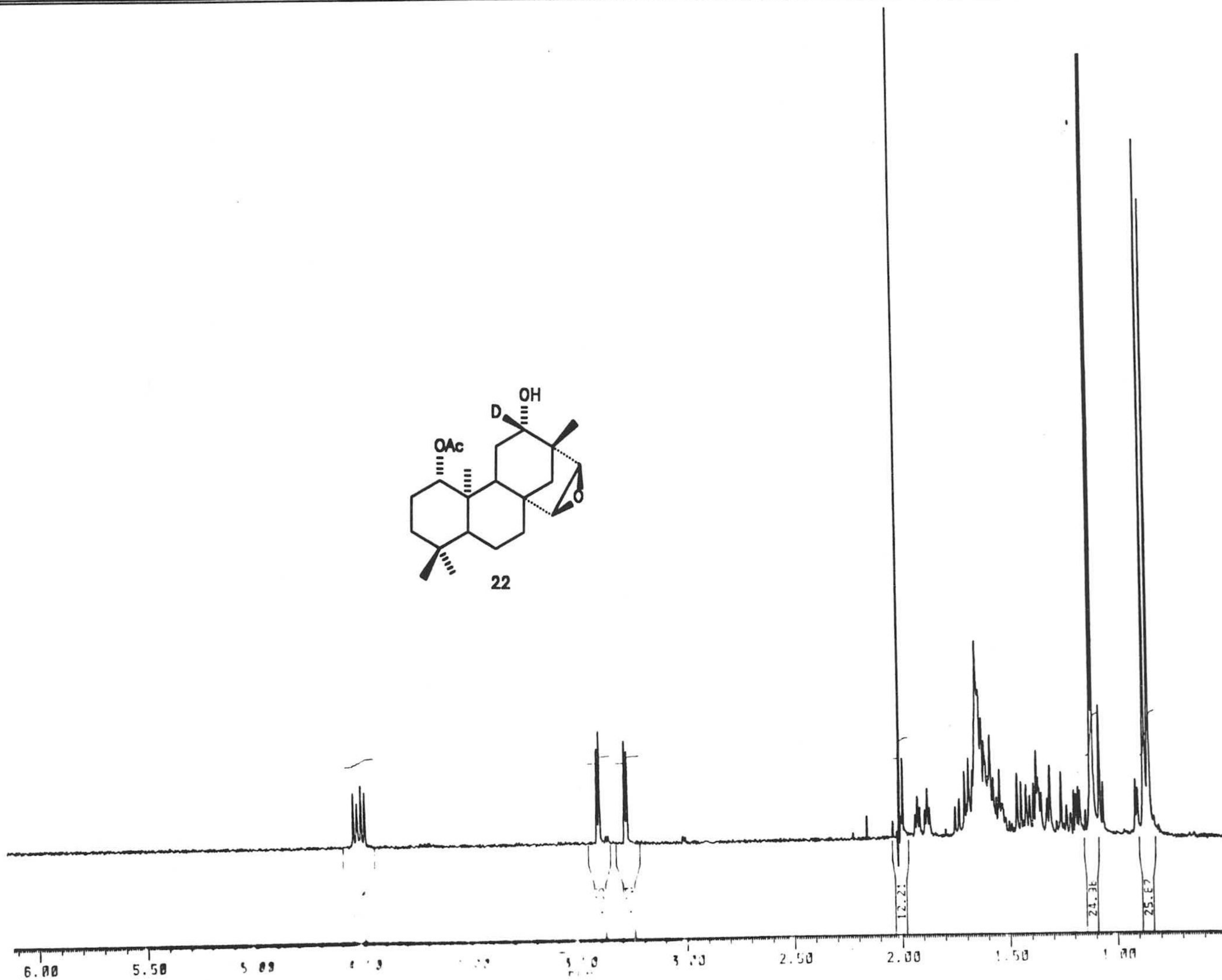
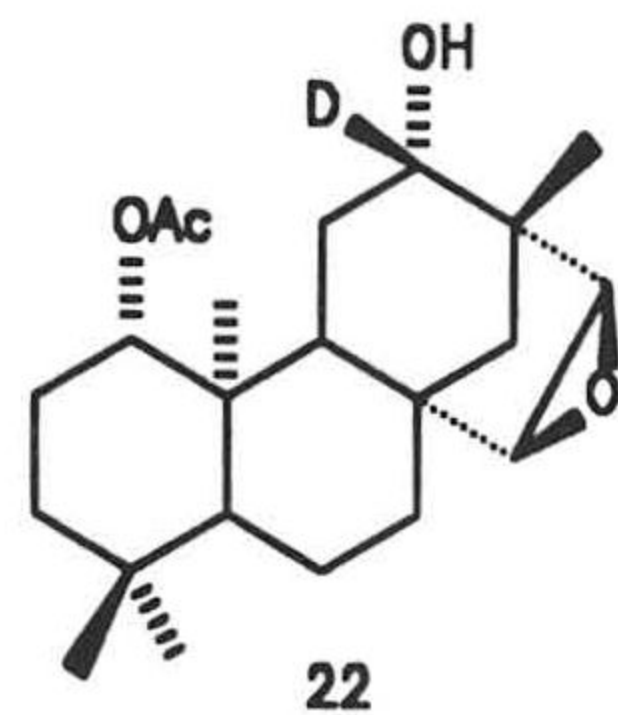




PPM

174.525









171.619

56.211  
56.194  
56.177

57.022  
57.005  
56.988  
56.971

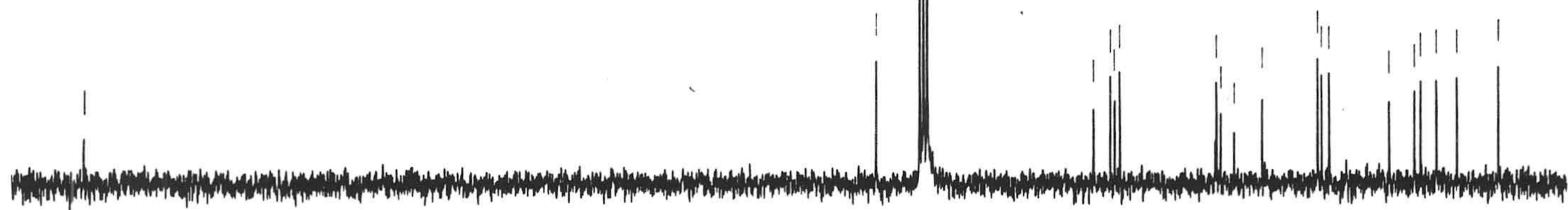
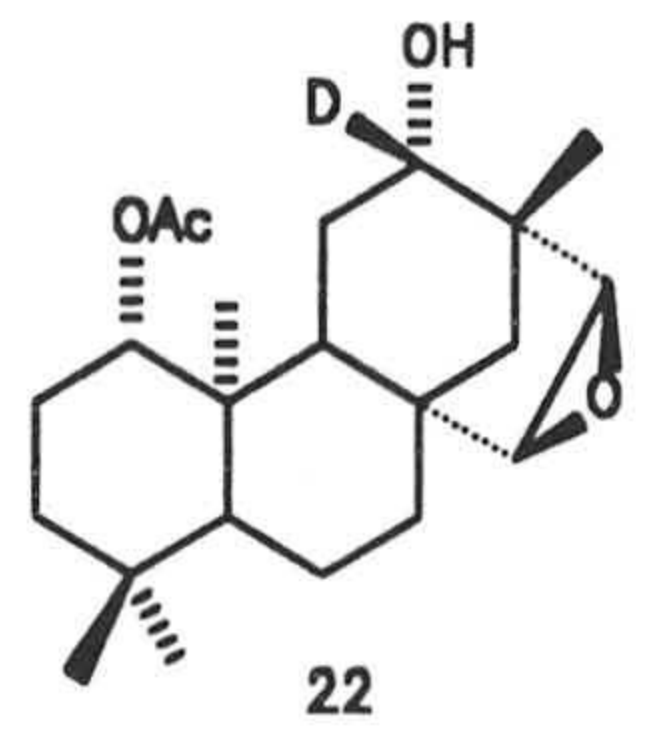
41.467  
41.450  
41.433  
41.416

38.329  
38.312  
38.295  
38.278

24.731  
24.714  
24.697  
24.680

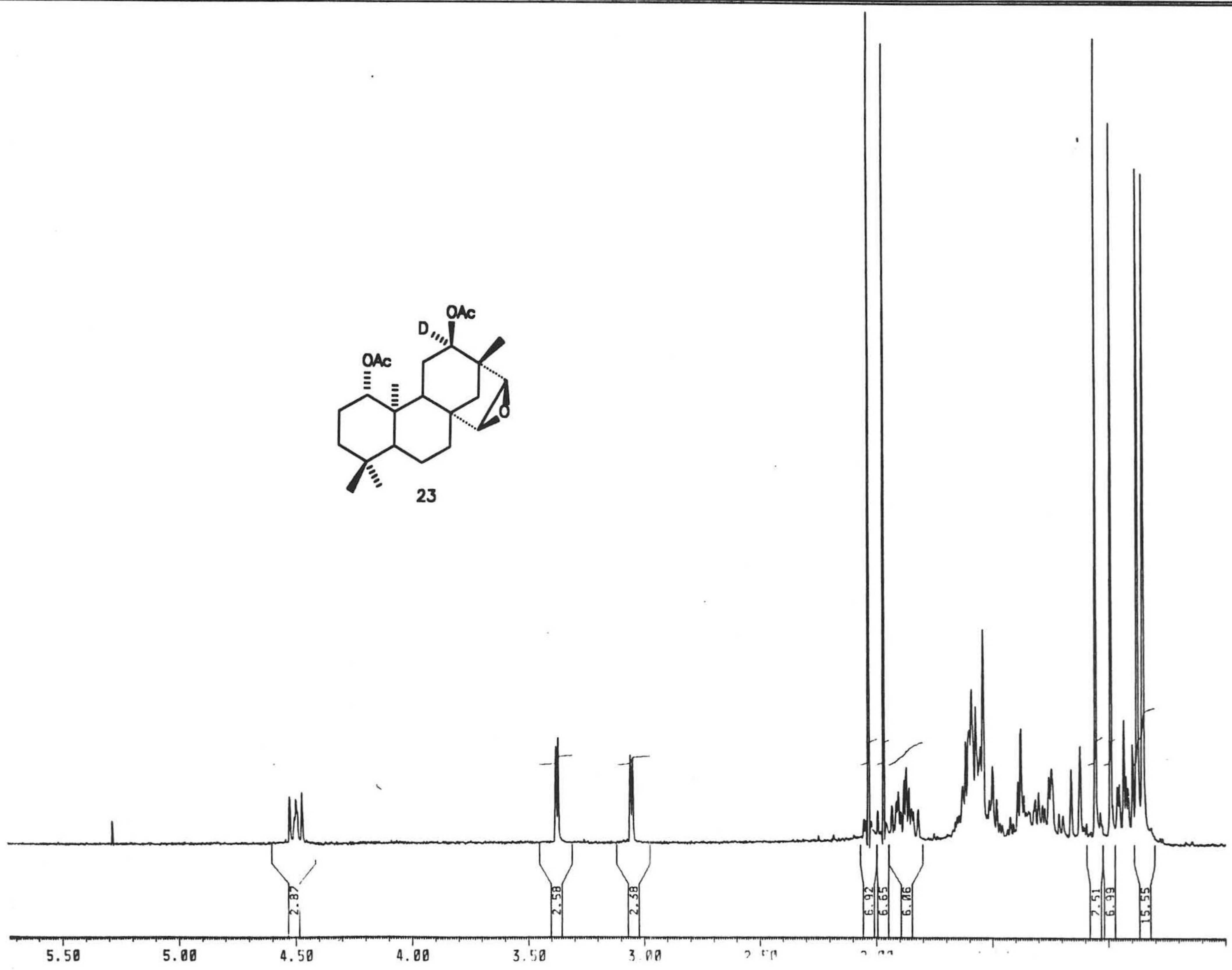
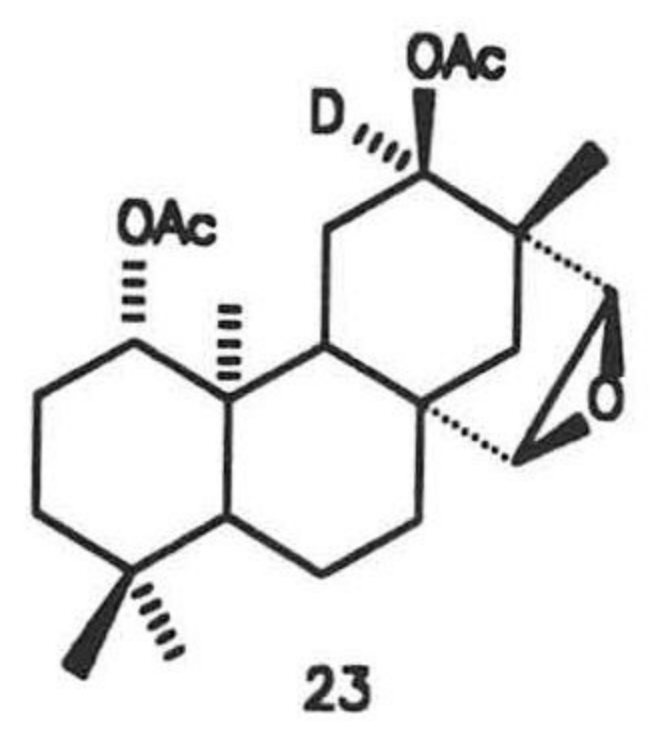
17.144  
17.127  
17.110  
17.093

12.615



170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

PPM





PPM

170.754

84.427

77.524

72.377

76.071

53.231

55.034

55.217

52.123

44.731

42.250

39.343

33.347

35.793

33.121

24.512

25.860

21.797

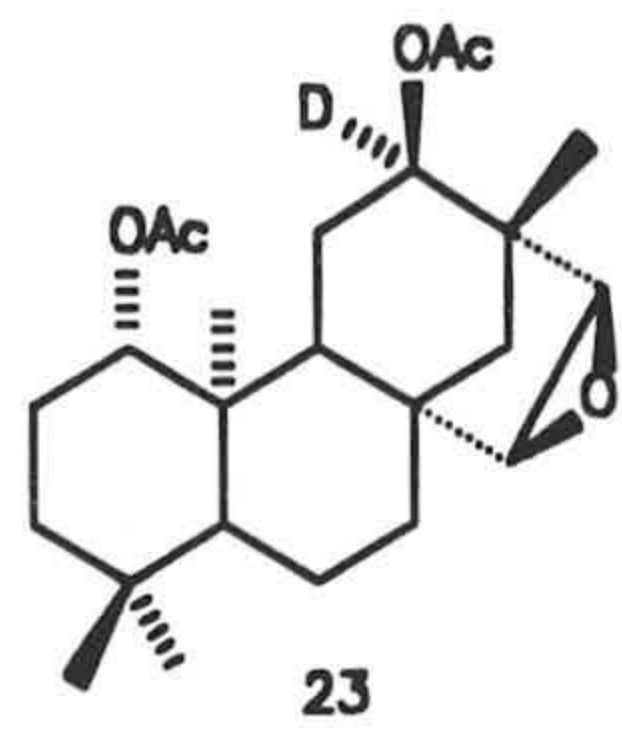
21.034

21.522

19.506

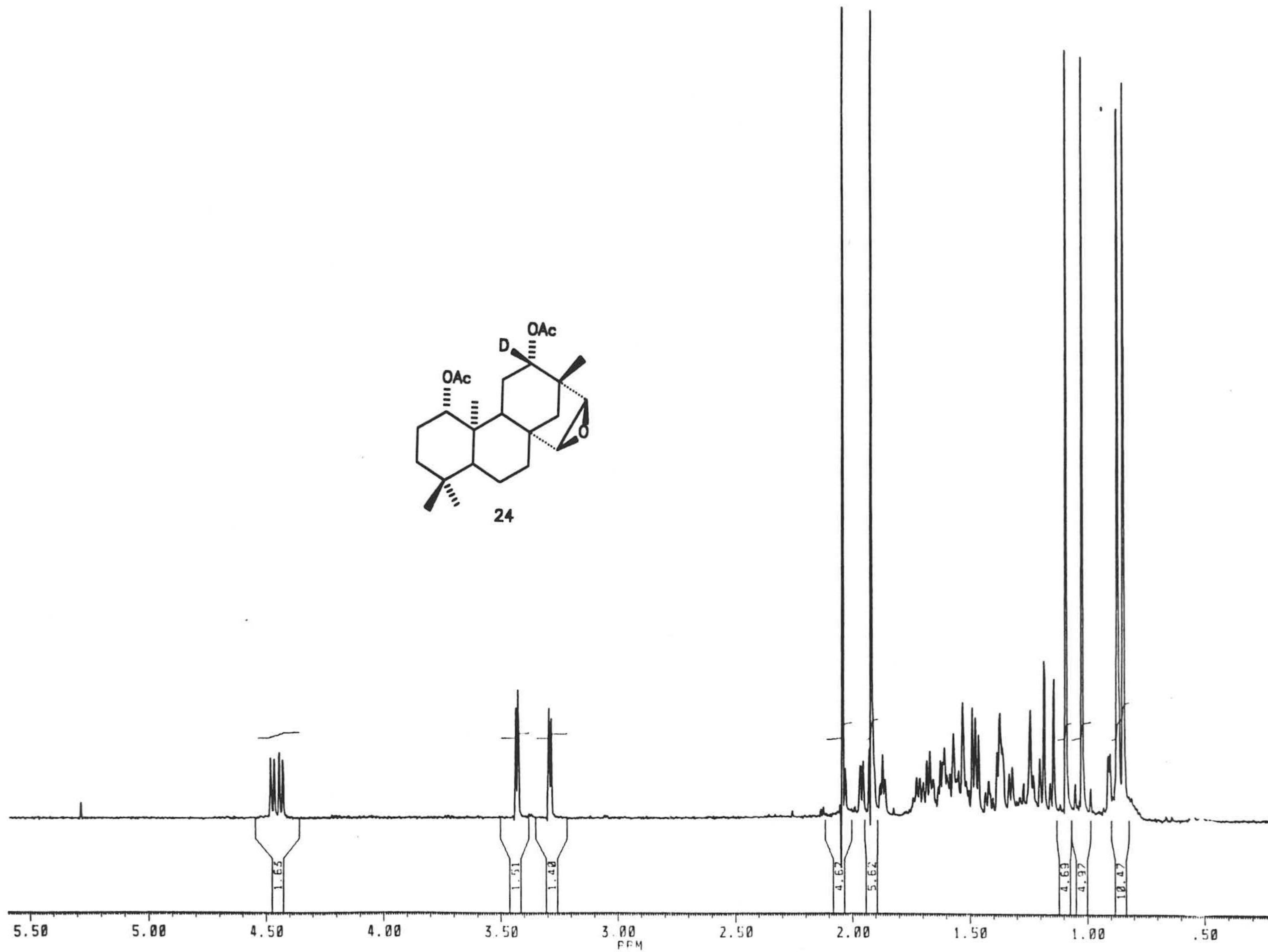
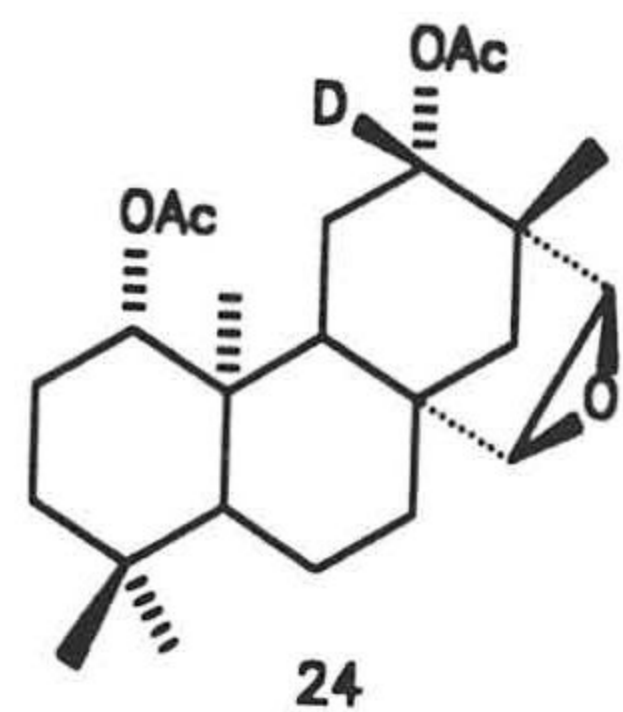
17.553

12.437

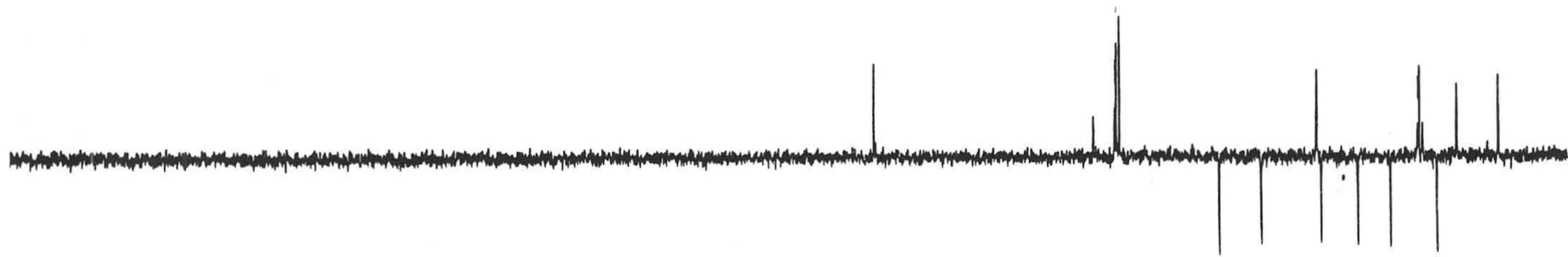


170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

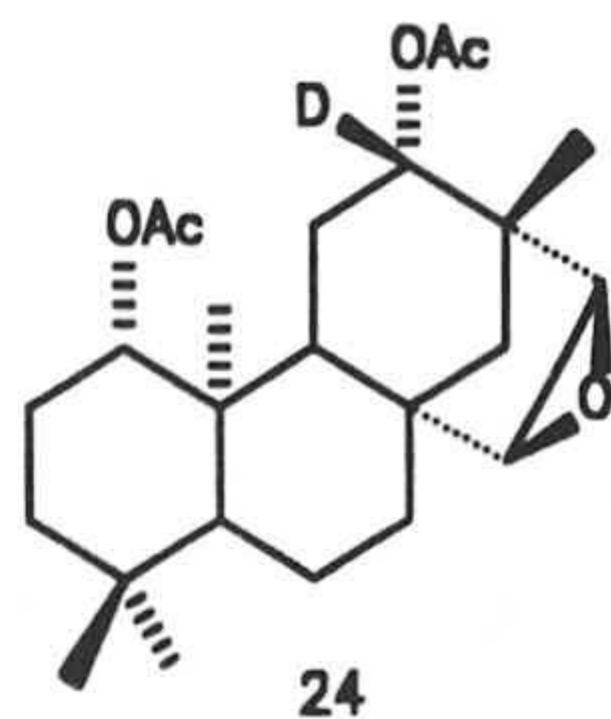
PPM



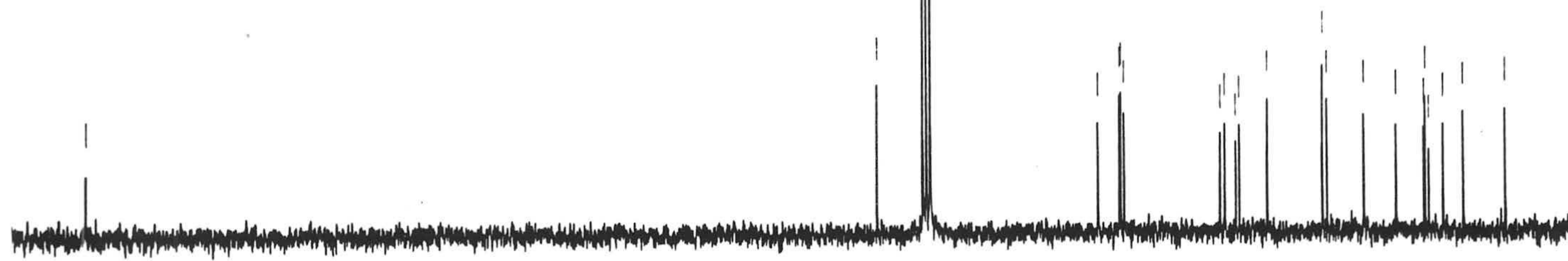




178.454

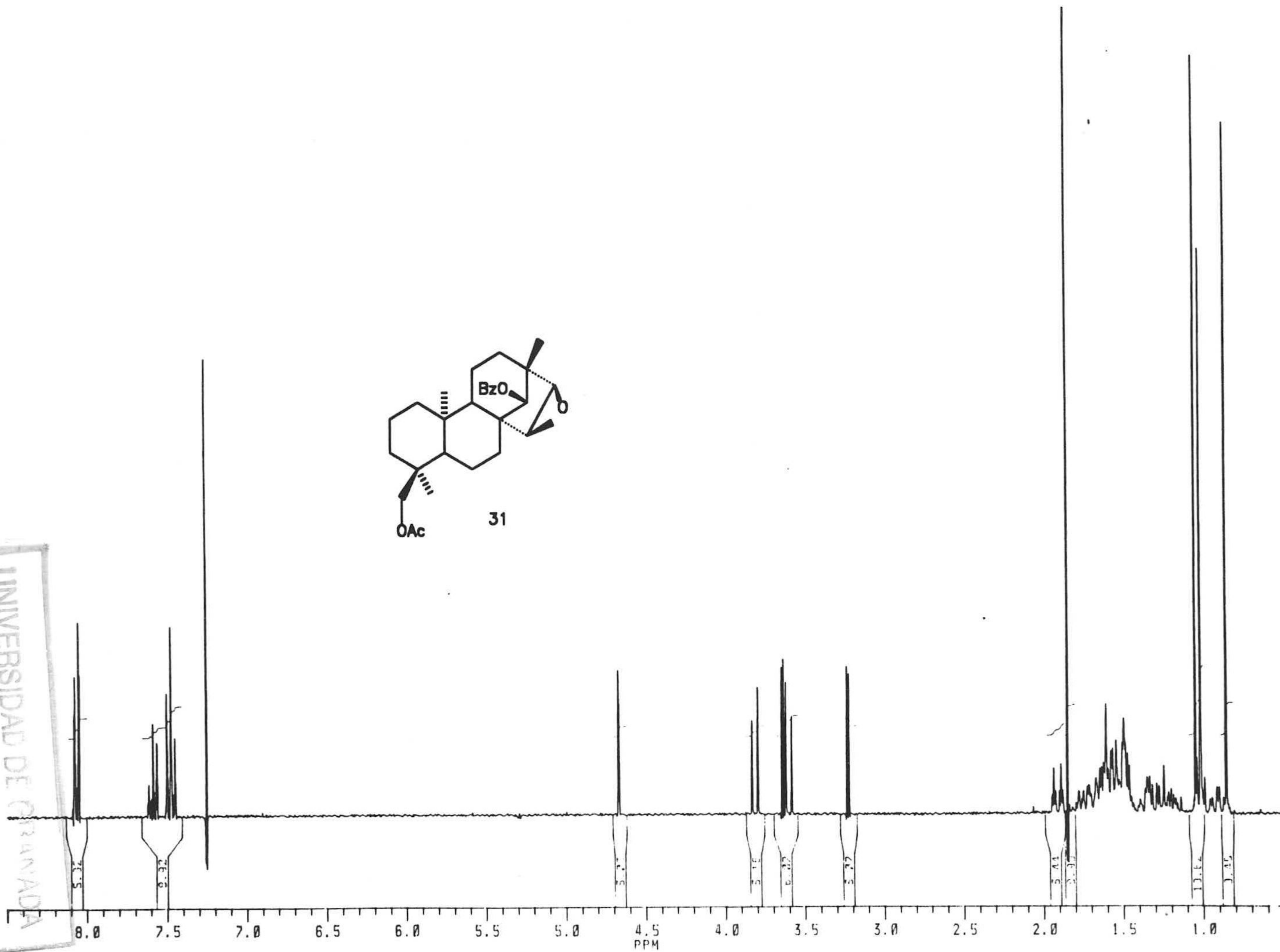
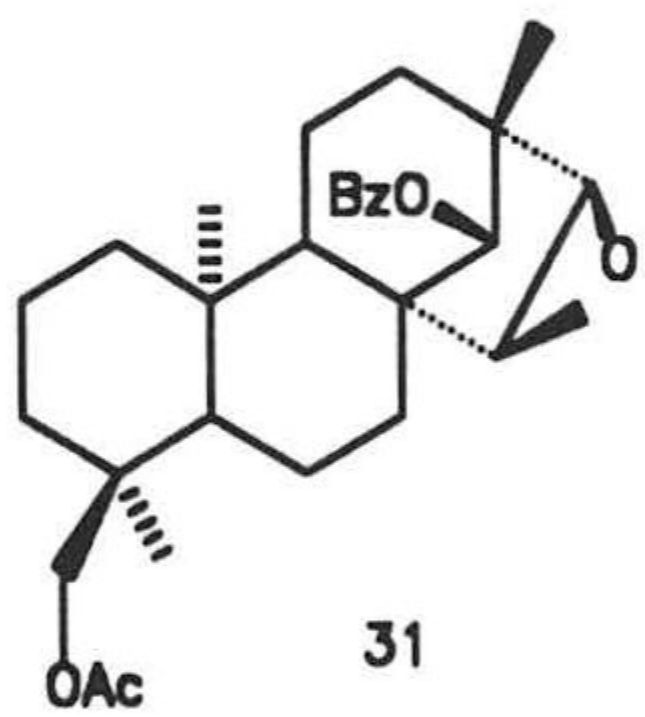


81.532  
77.521  
77.111  
76.701  
57.073  
55.616  
55.412  
55.274  
44.401  
43.316  
42.940  
42.562  
50.210  
33.745  
32.741  
29.424  
24.730  
21.604  
21.521  
21.120  
19.952  
17.352  
12.615



170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

PPM

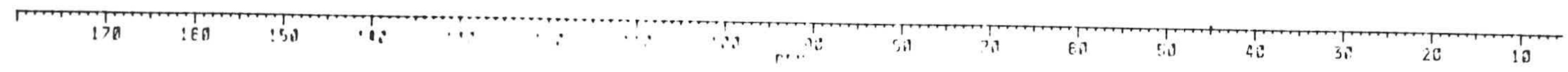
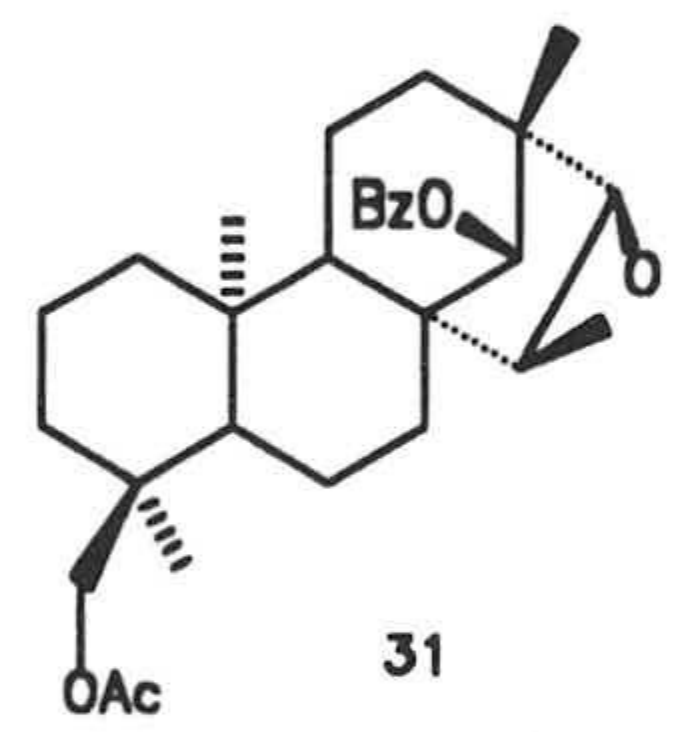
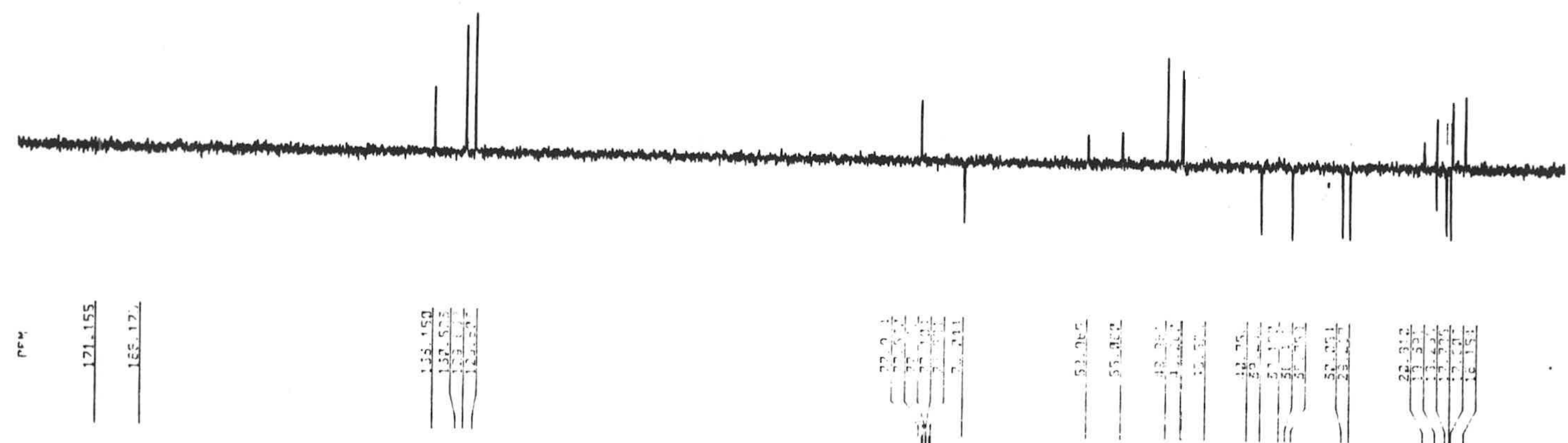


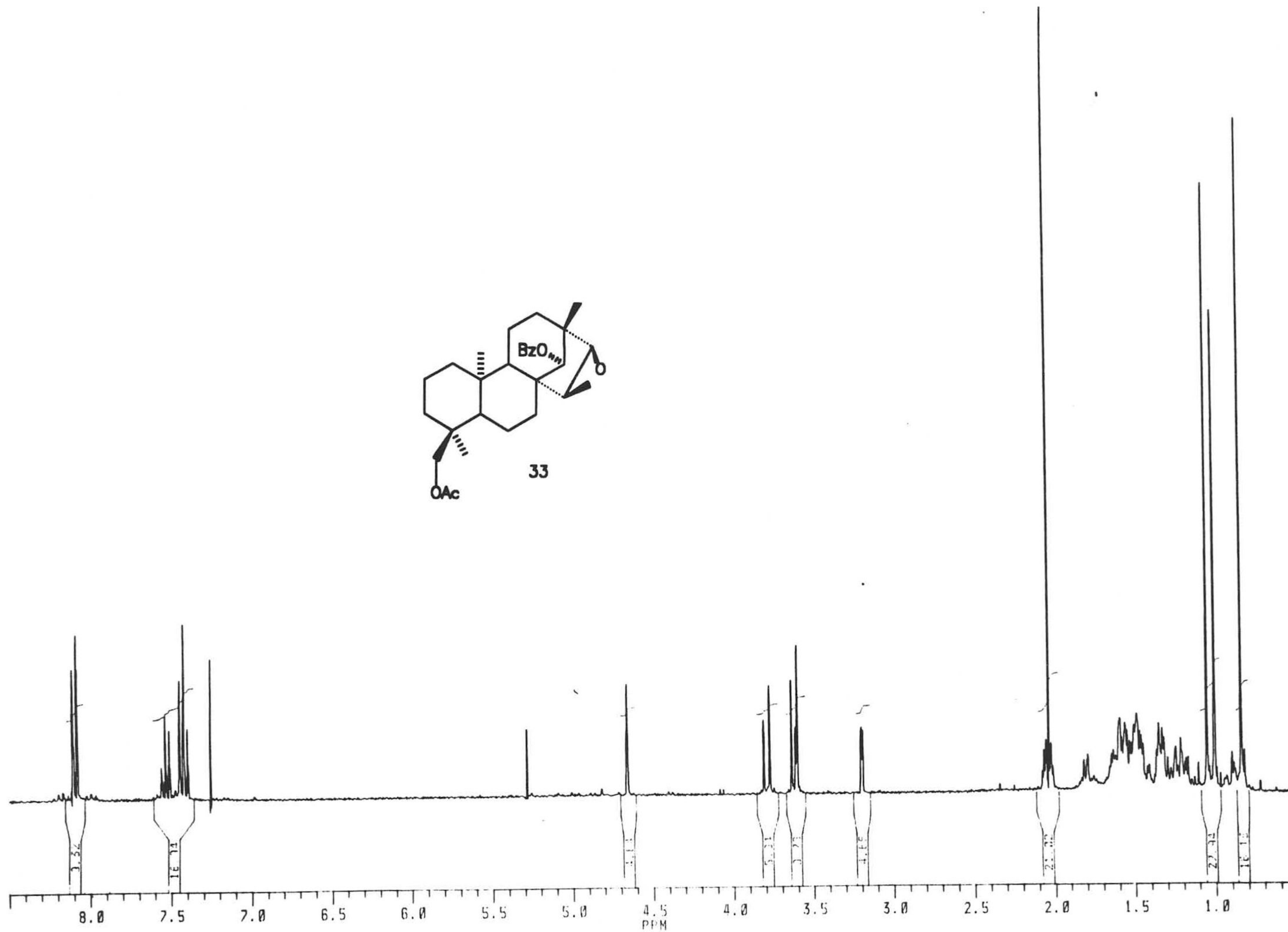
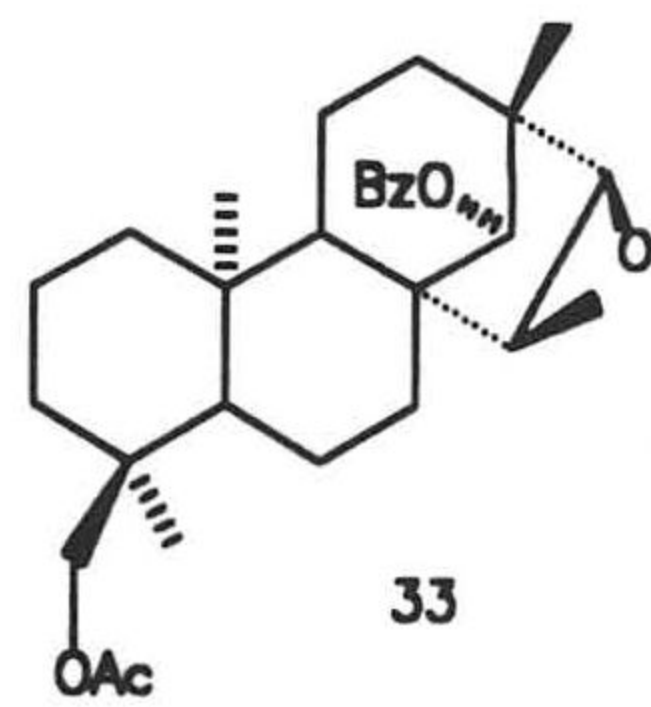
UNIVERSIDAD DE GRANADA

COMISION DE DOCTORADO

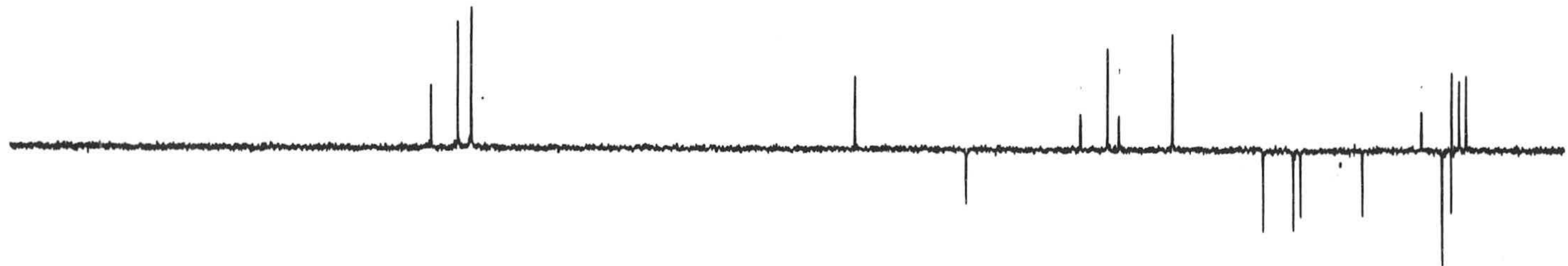
6 FEB. 1995











PPM  
171.313  
167.116

132.344  
131.325  
127.311  
122.123

27.112  
26.093  
25.074  
24.055

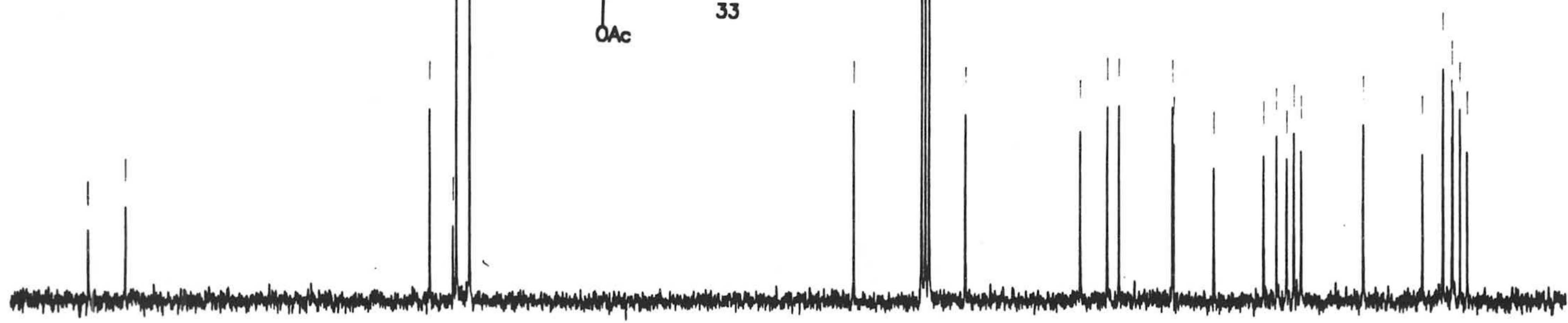
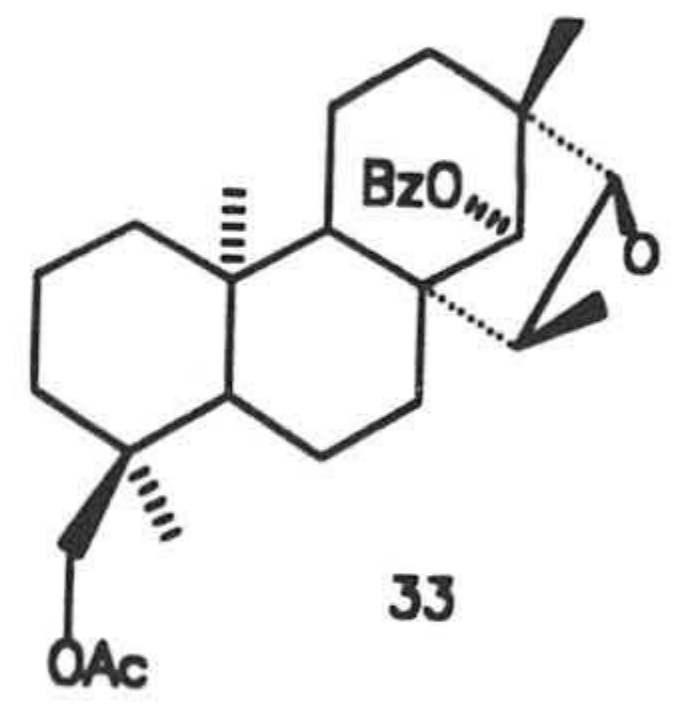
33.046  
32.027  
31.008

44.047  
43.028

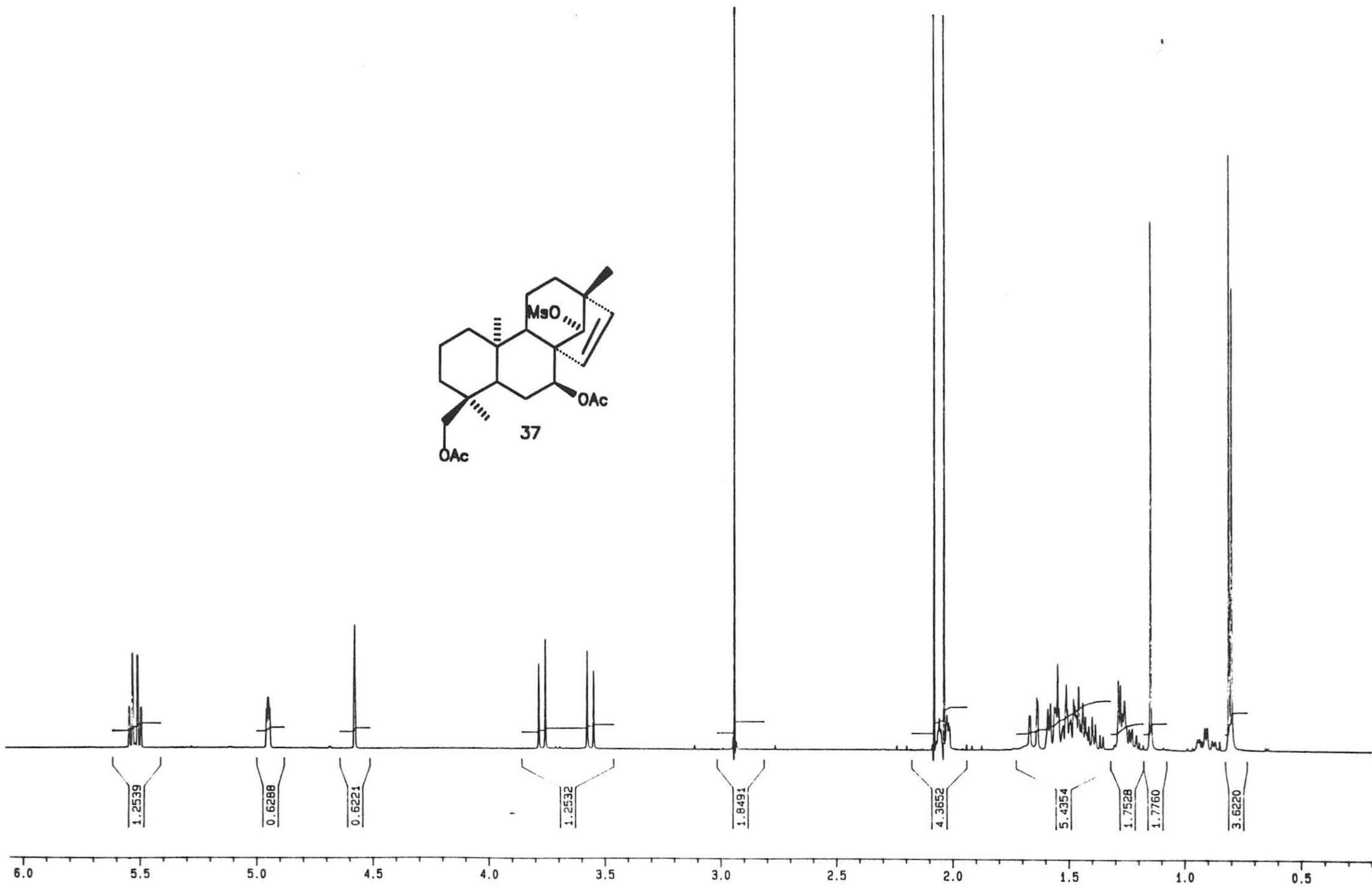
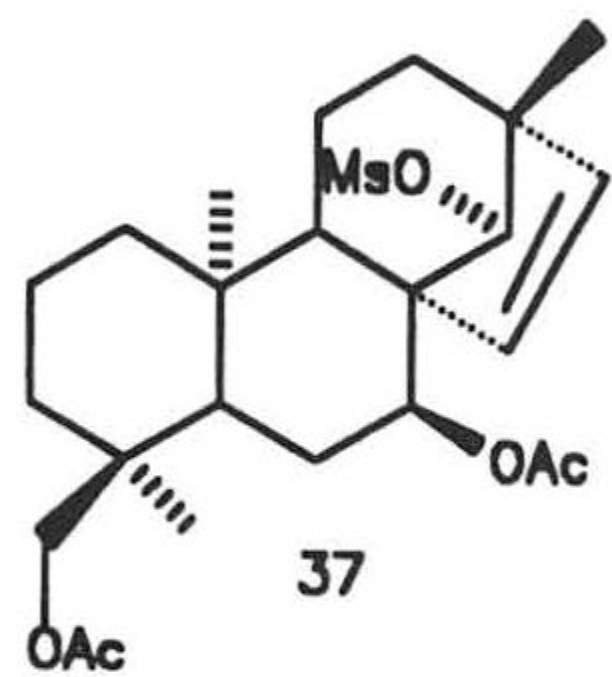
51.019  
50.000  
49.000  
48.000  
47.000  
46.000  
45.000

21.701

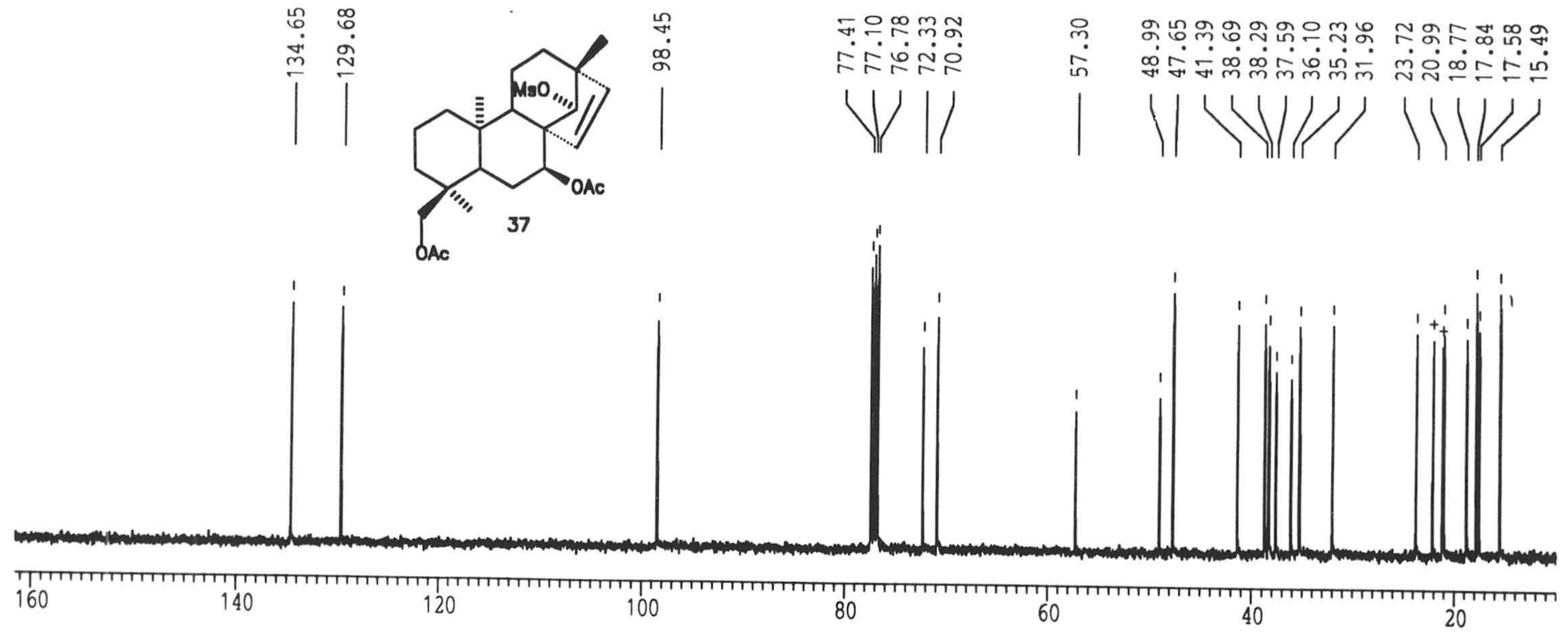
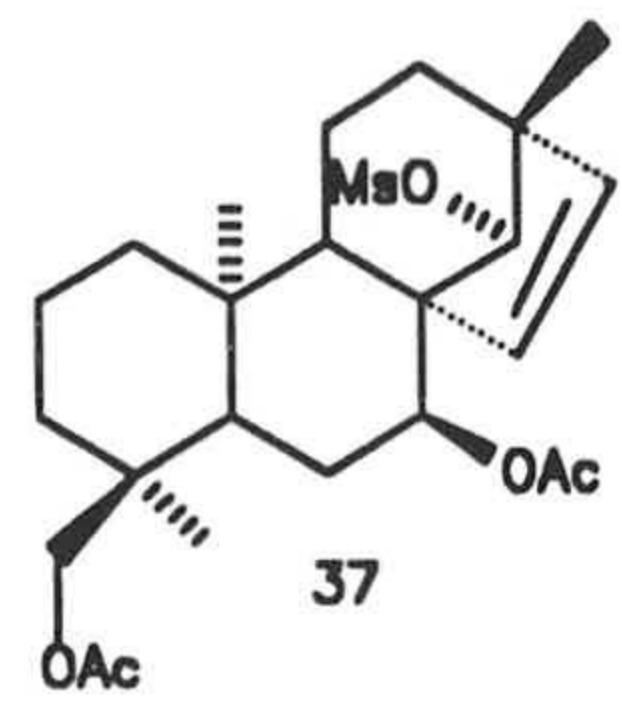
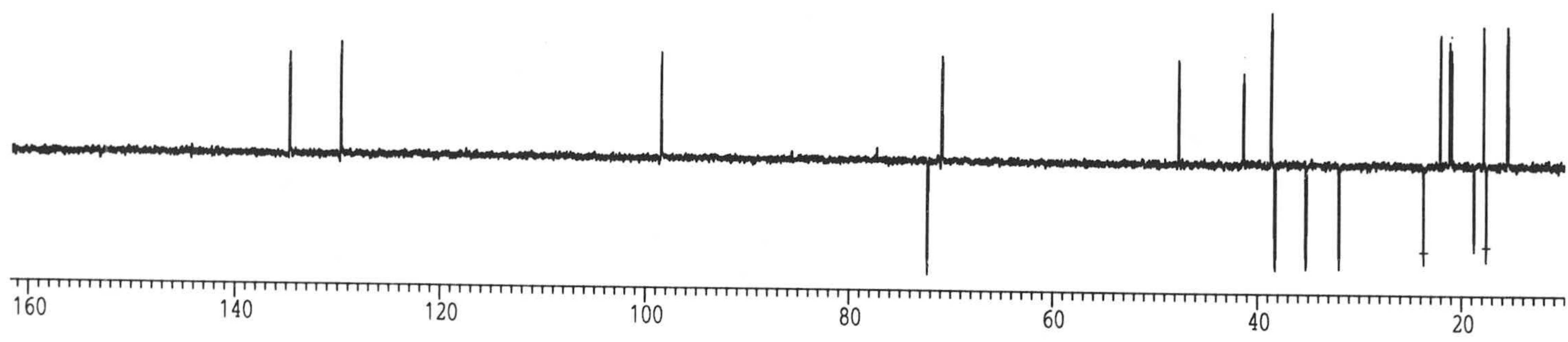
21.125  
19.706  
18.287  
16.868  
15.449

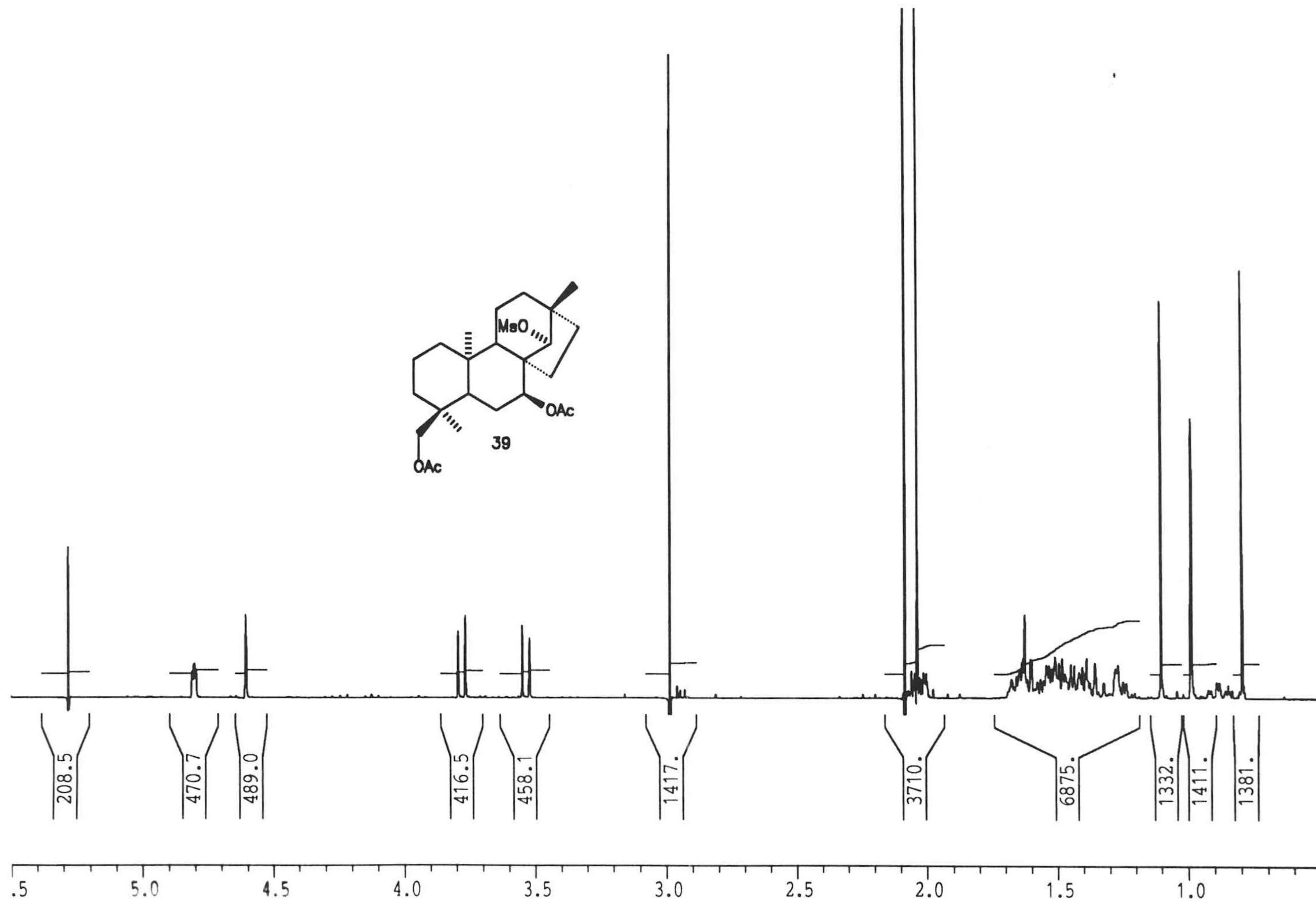
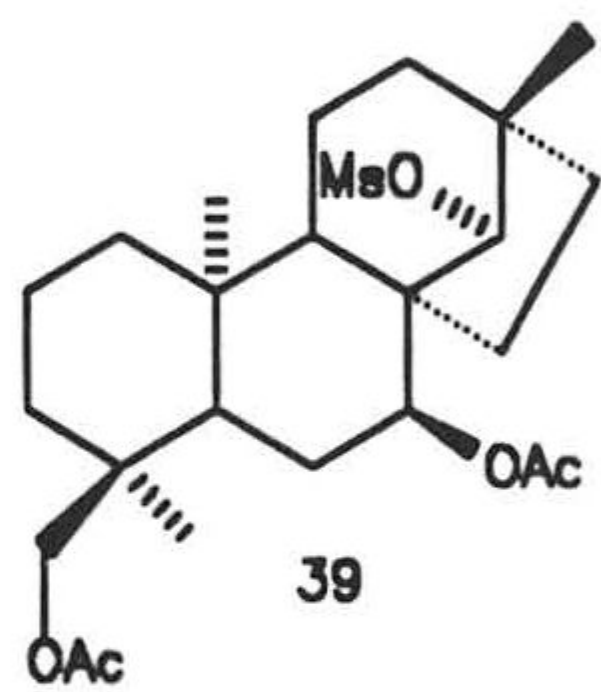


170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM

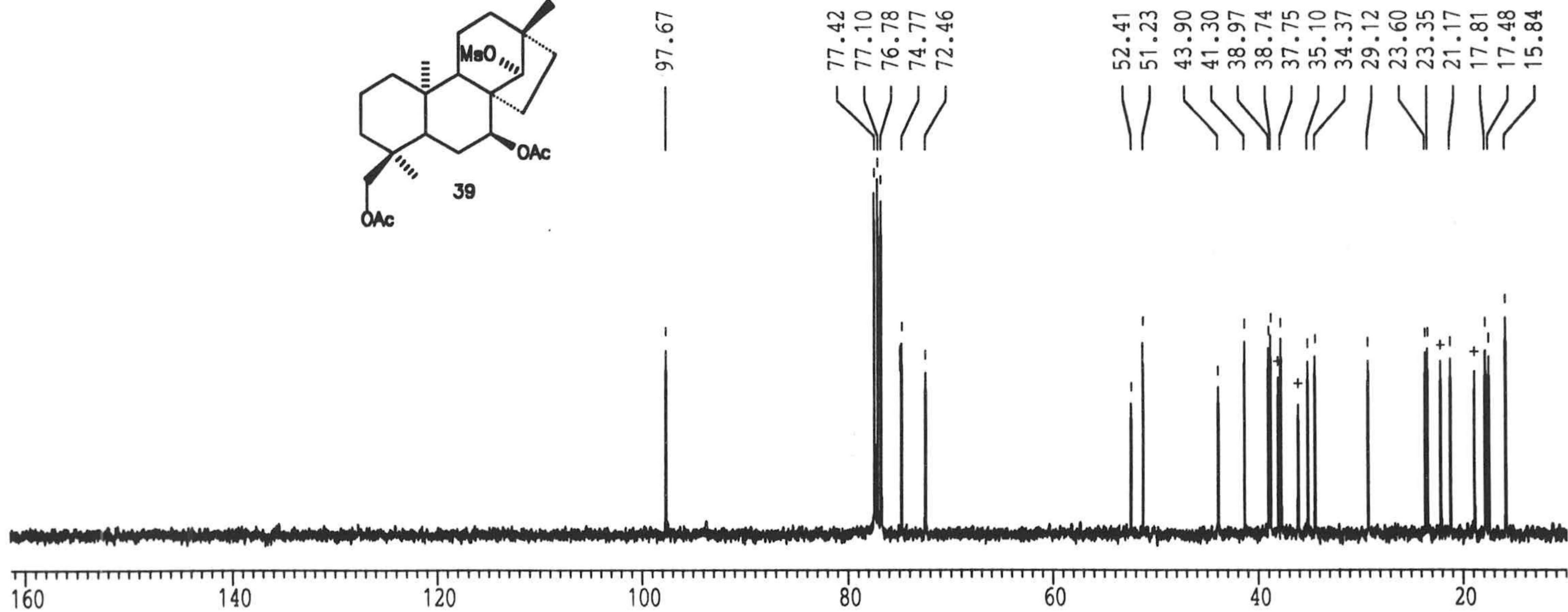
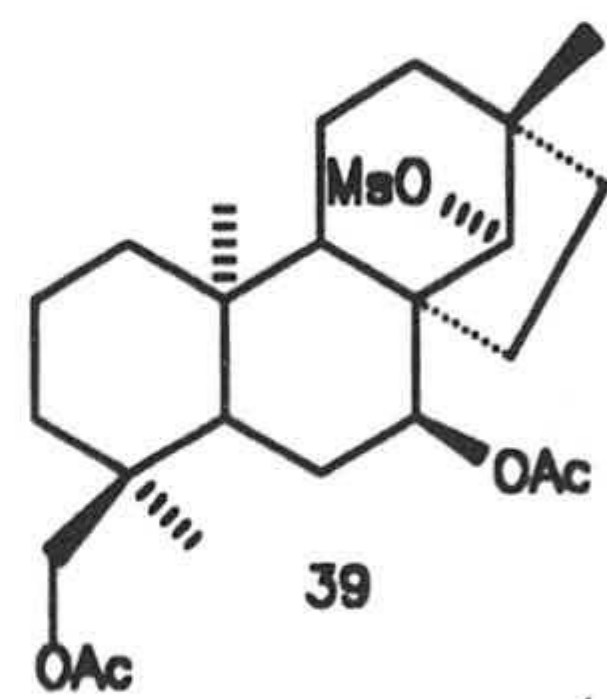
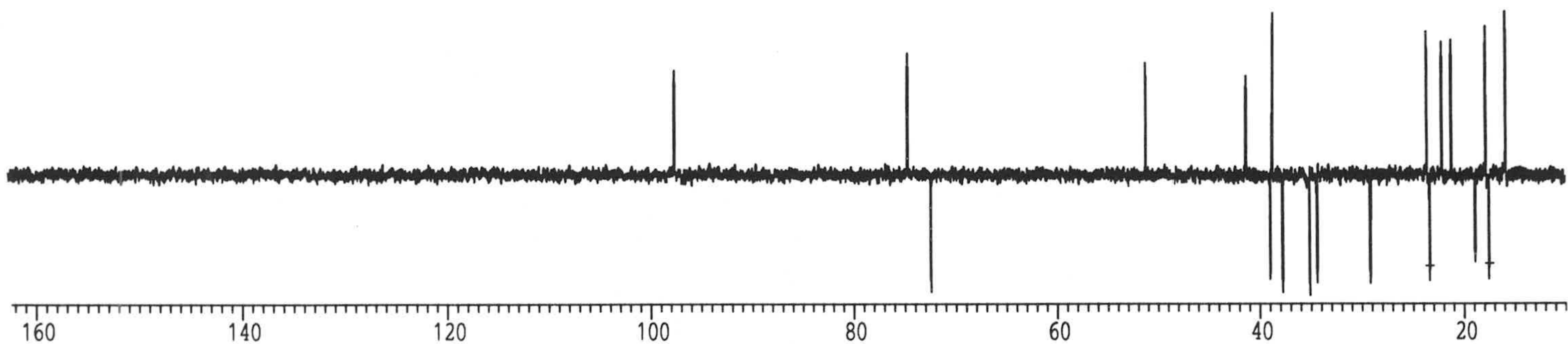


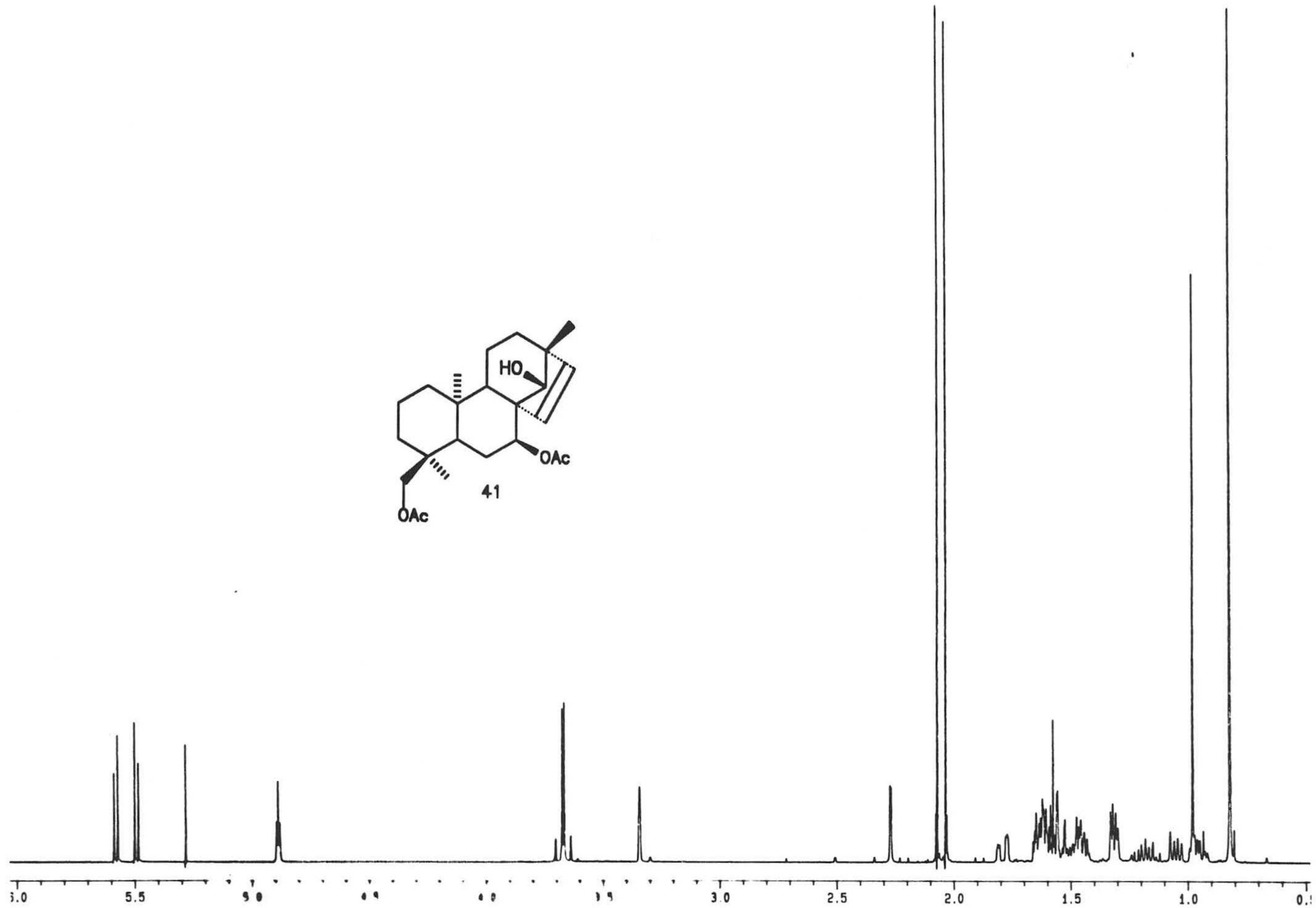
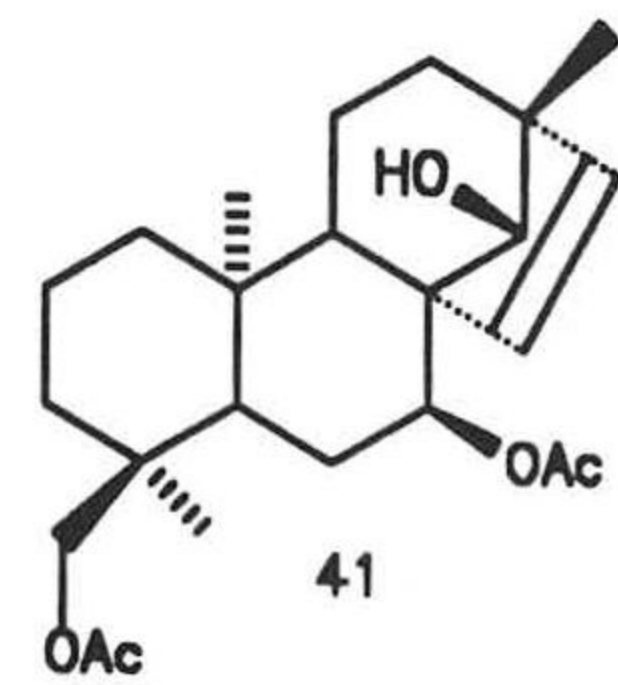




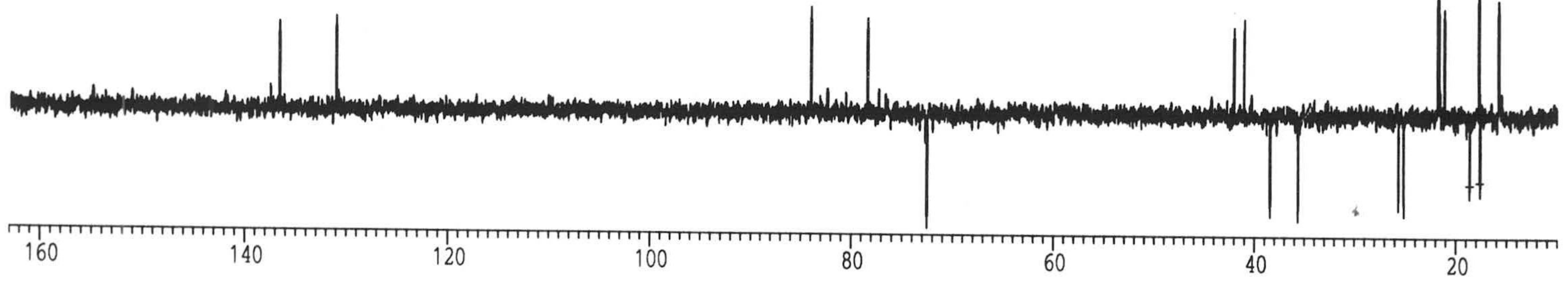








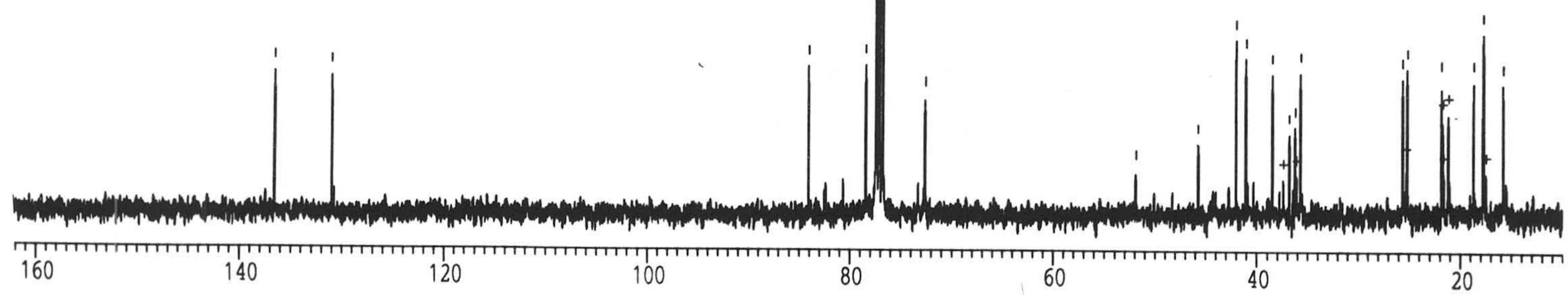
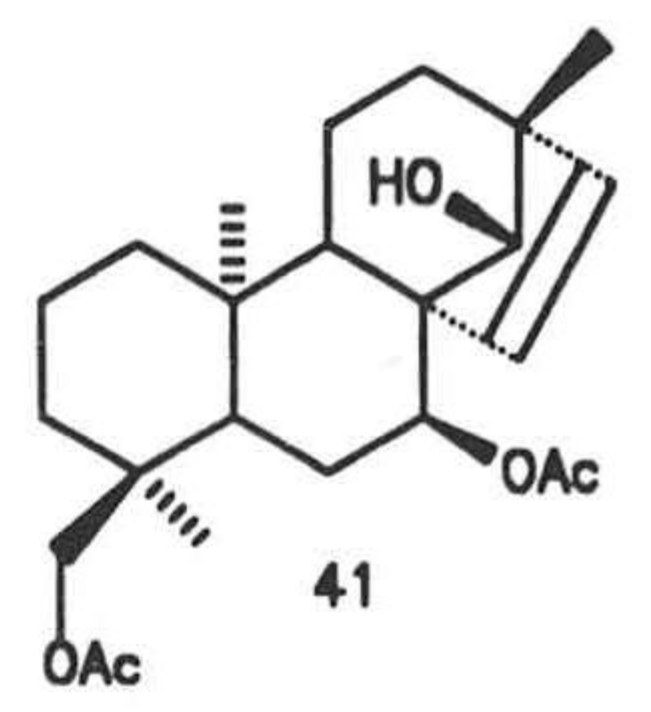


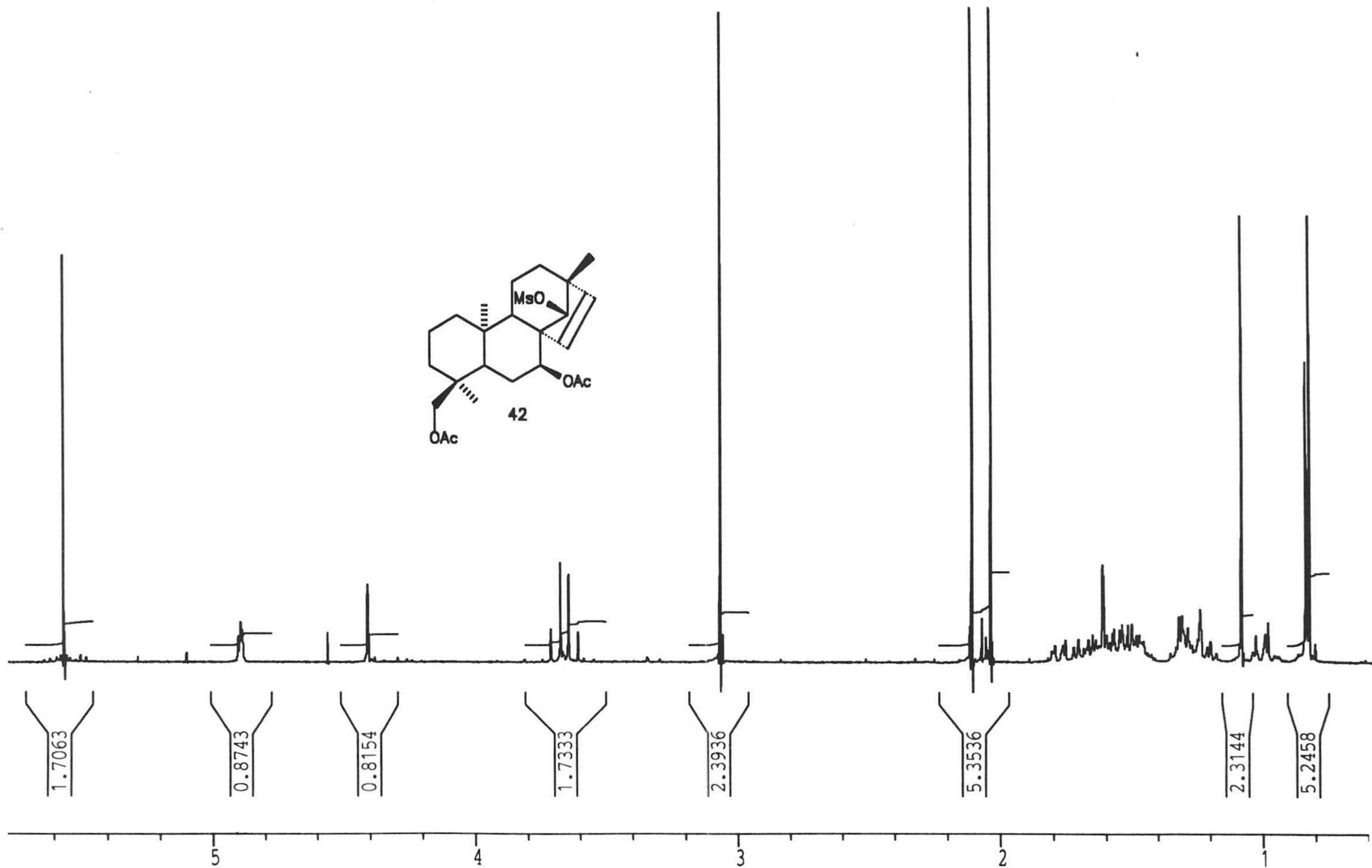
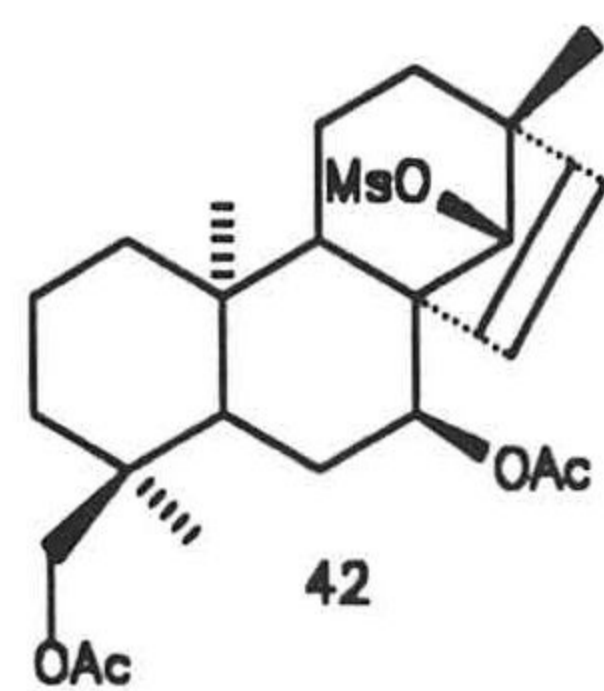


136.60  
131.02

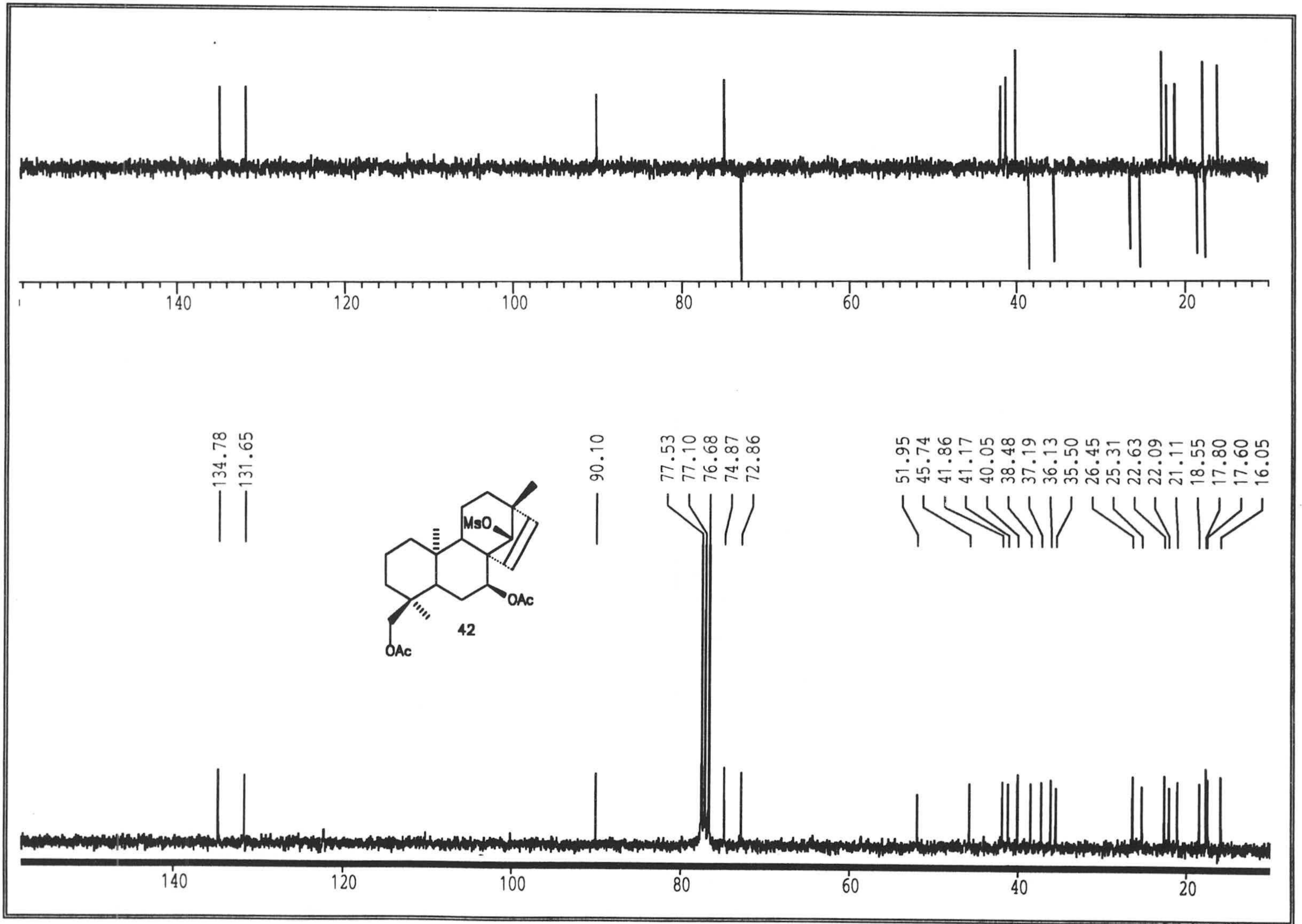
84.04  
78.43  
77.41  
77.10  
76.78  
72.60

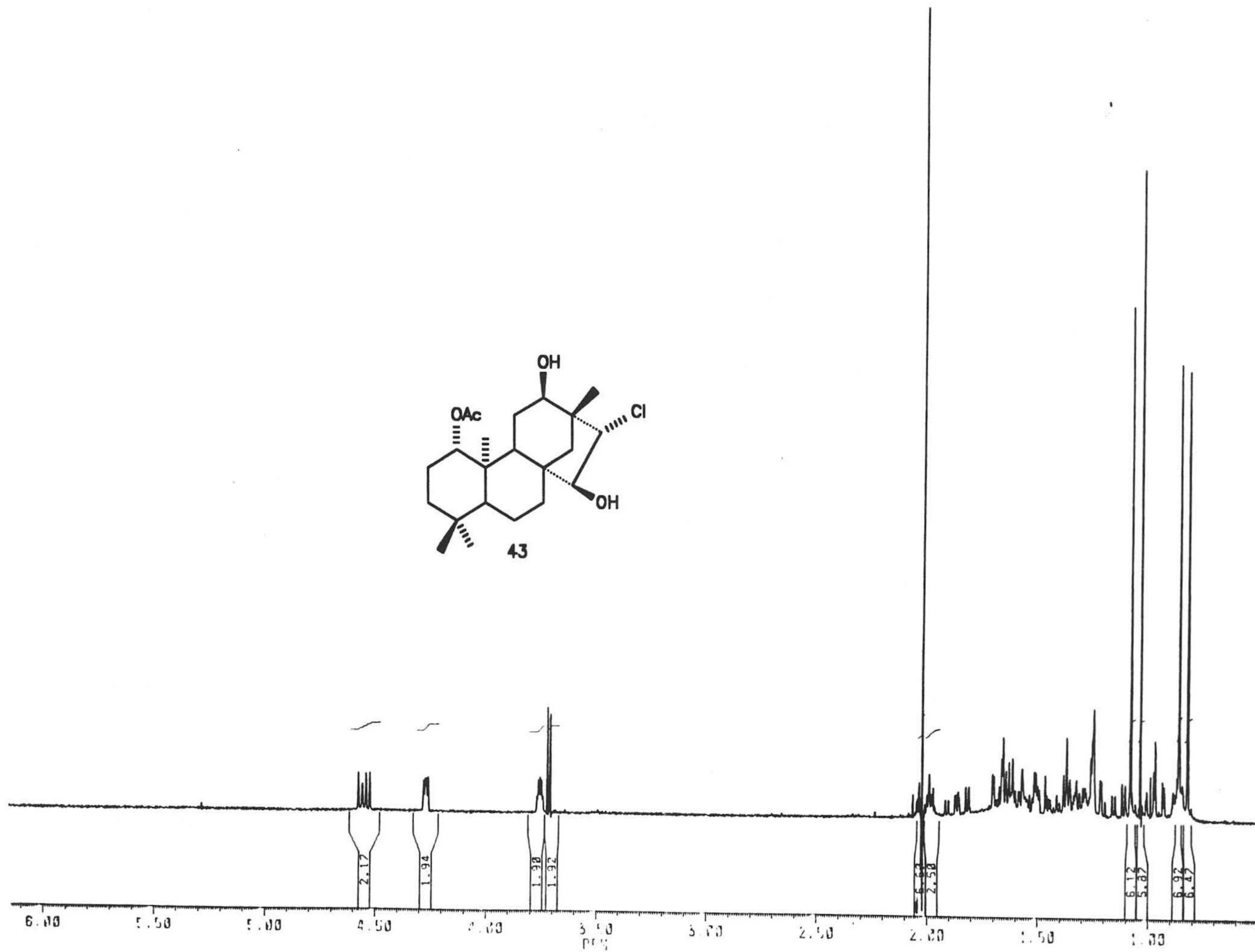
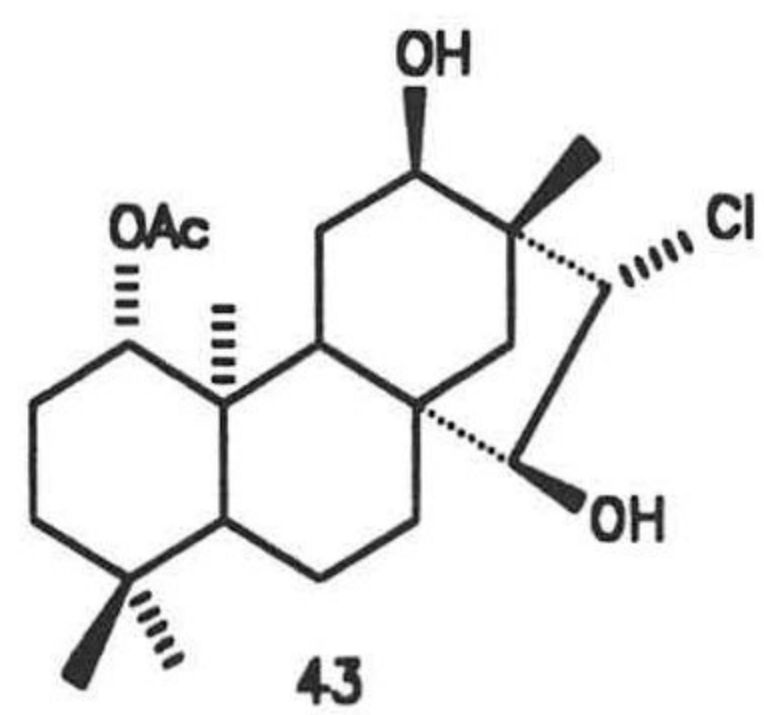
51.89  
45.72  
42.03  
41.03  
38.45  
36.79  
36.20  
35.67  
25.63  
25.16  
21.82  
18.65  
17.71  
17.67  
15.80





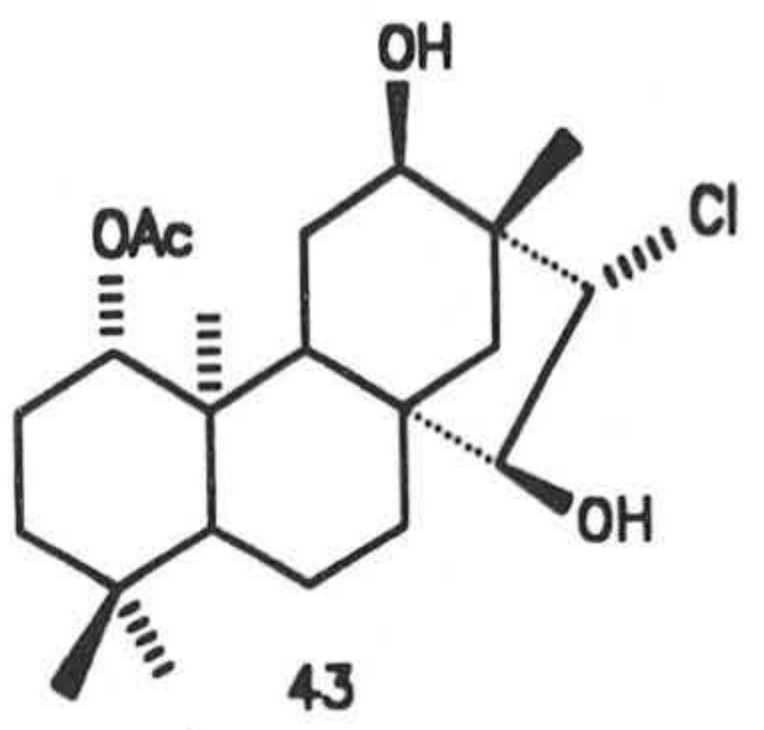




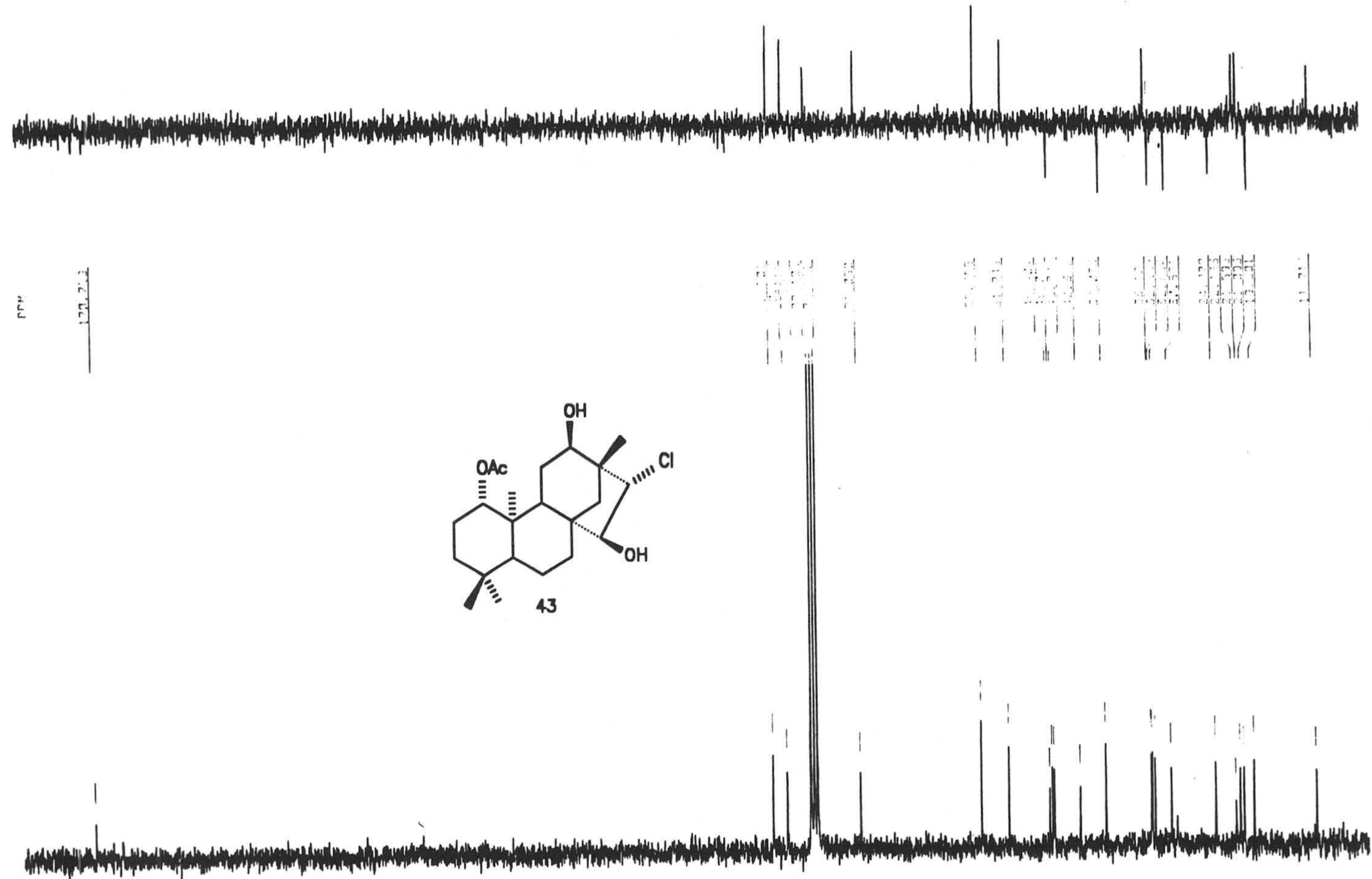


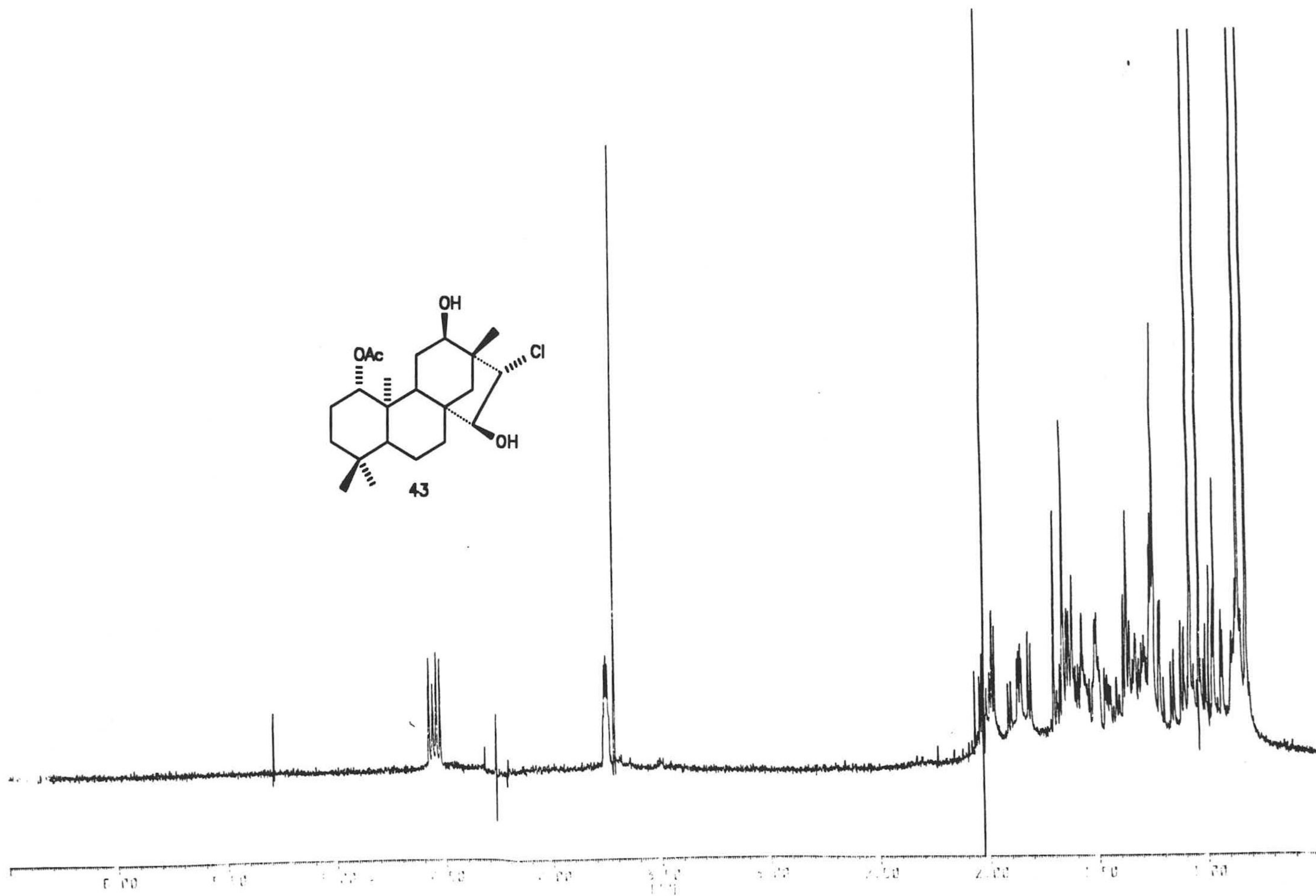
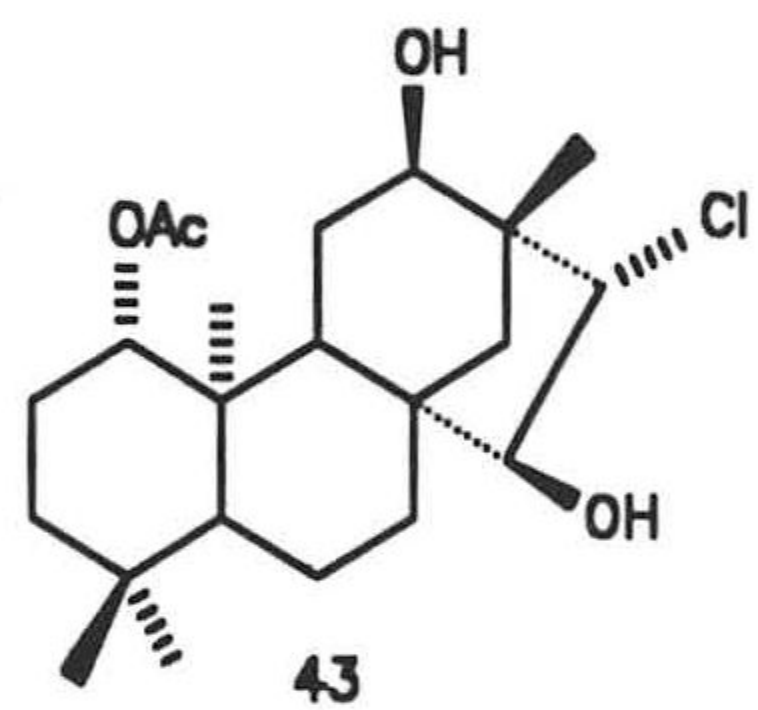


ppm  
170.712

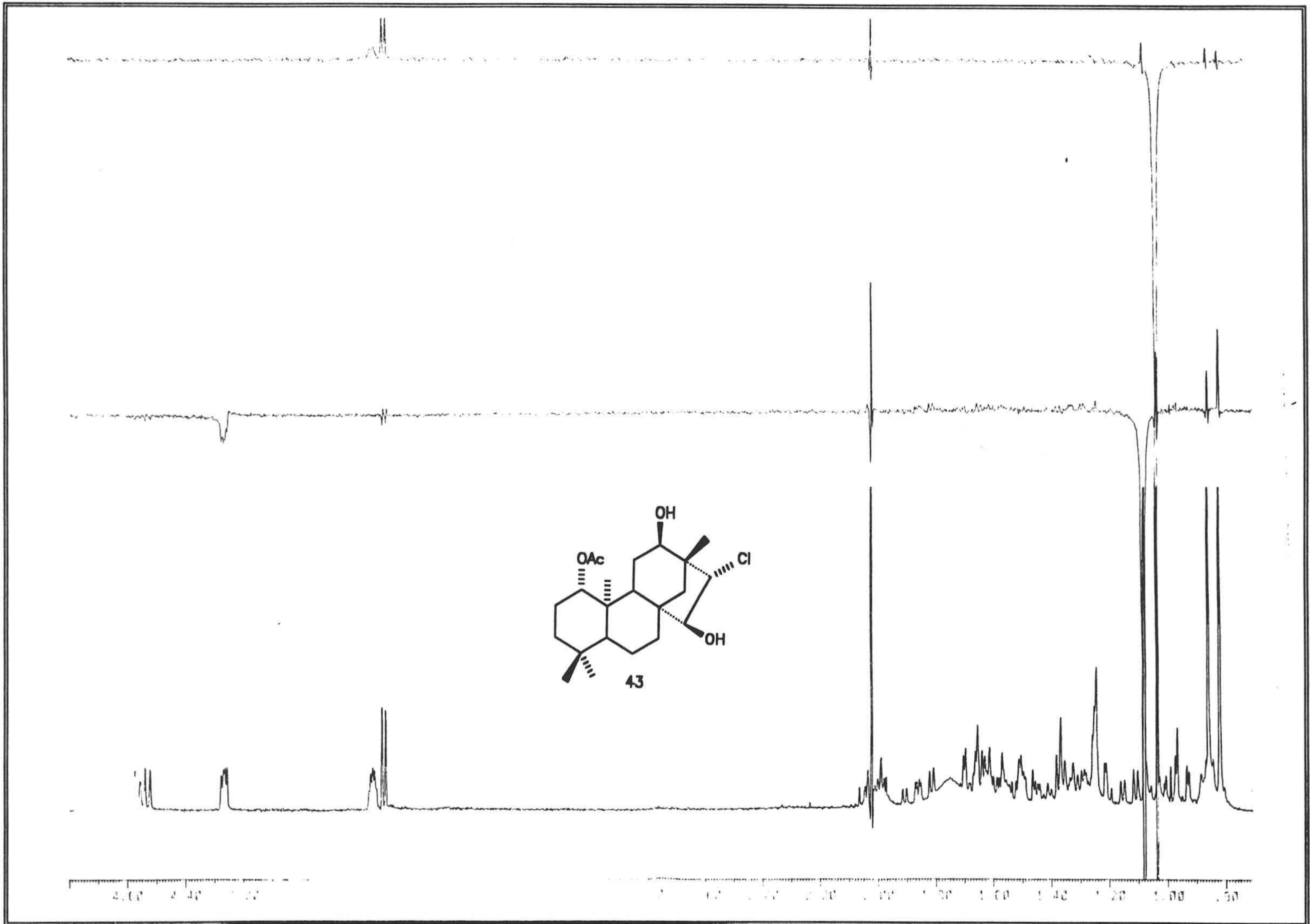


170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
ppm



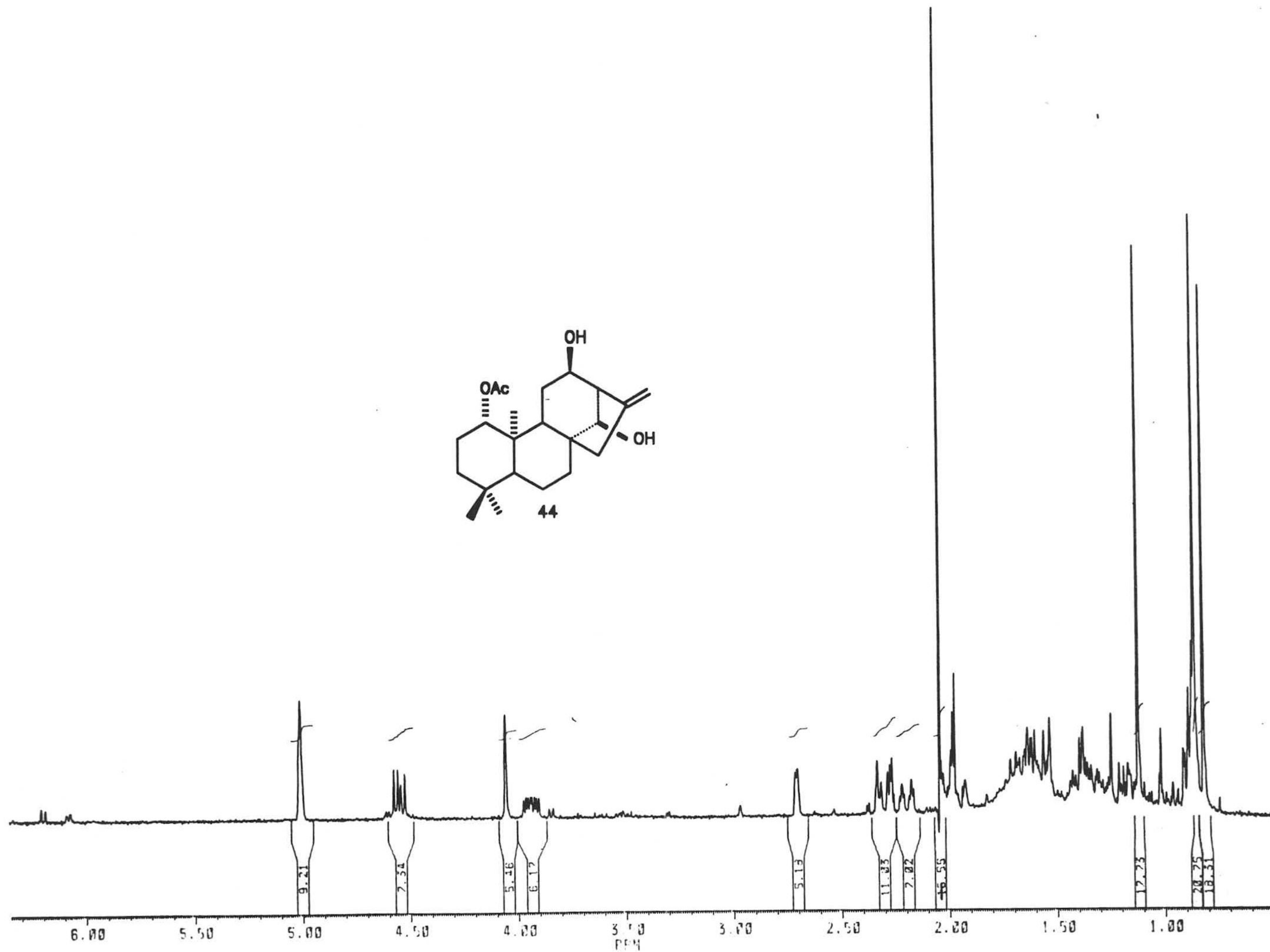
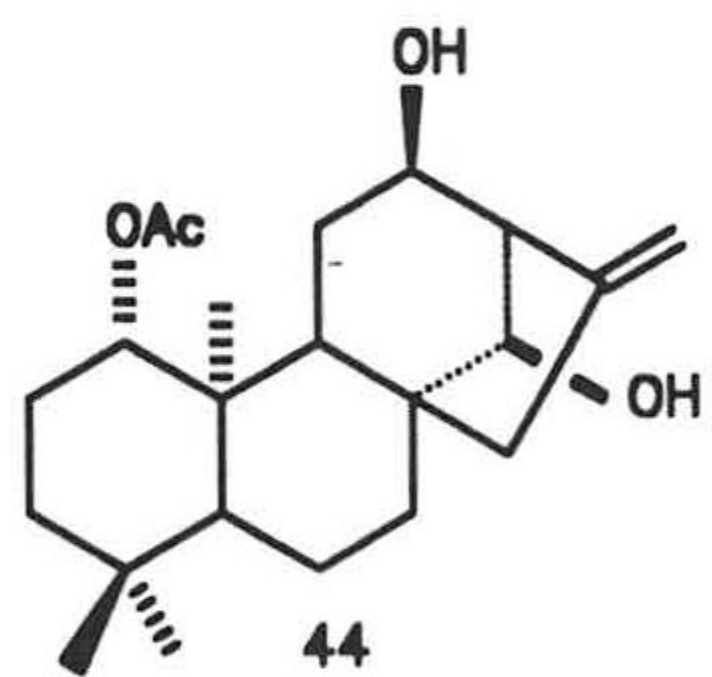




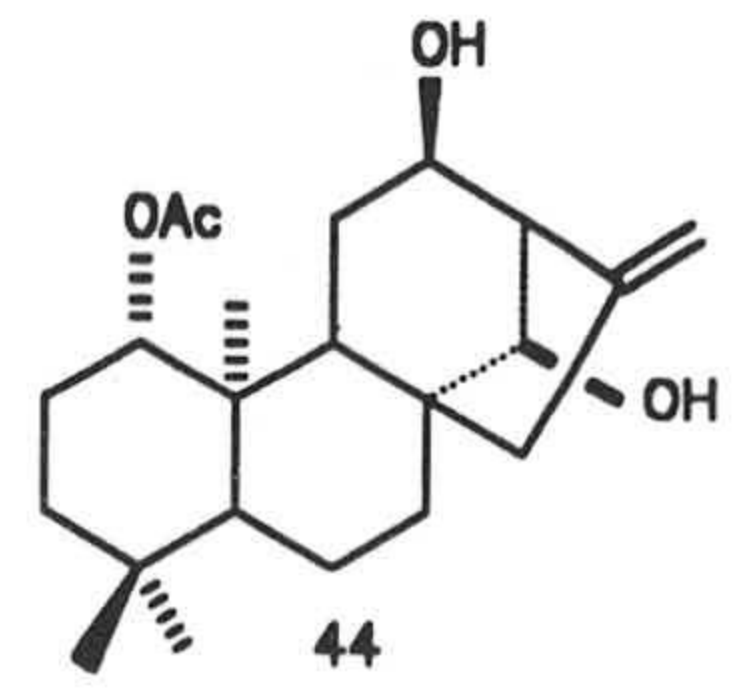
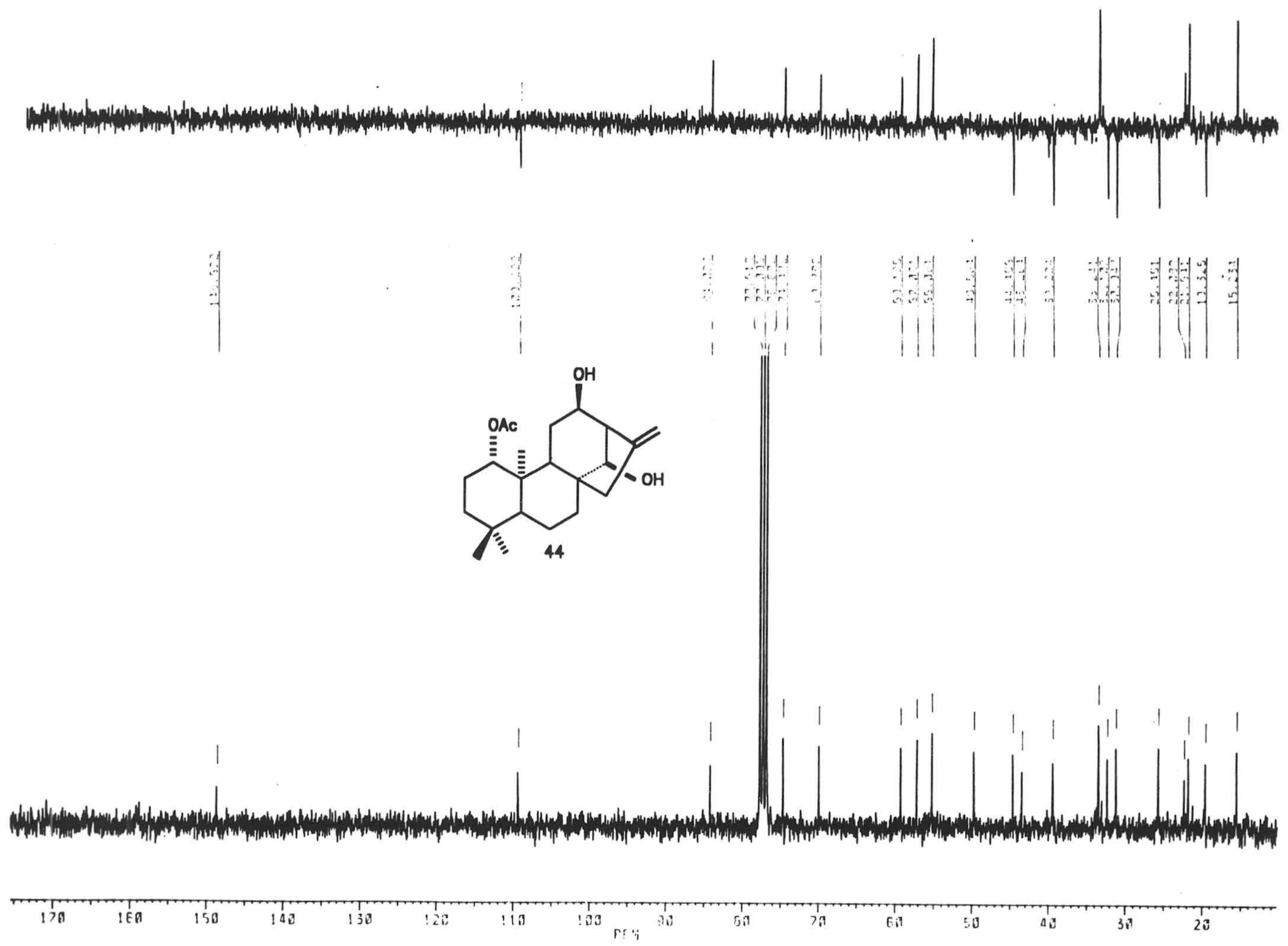


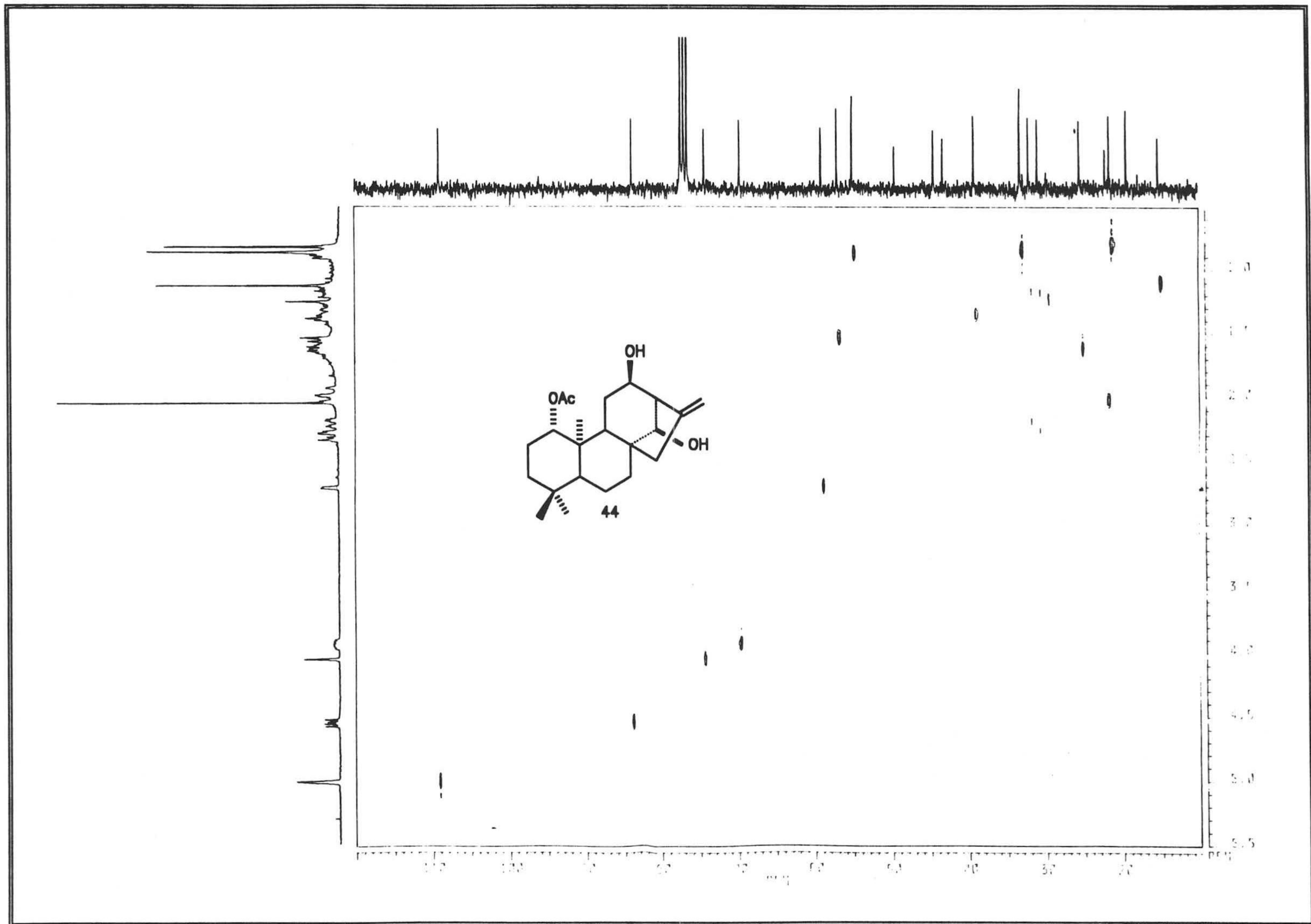
7.50 7.40 7.30 7.20 7.10 7.00 6.90 6.80 6.70 6.60 6.50

5.50 5.40 5.30 5.20 5.10 5.00 4.90 4.80 4.70 4.60 4.50 4.40 4.30 4.20 4.10 4.00 3.90 3.80 3.70 3.60 3.50 3.40 3.30 3.20 3.10 3.00 2.90 2.80 2.70 2.60 2.50 2.40 2.30 2.20 2.10 2.00 1.90 1.80 1.70 1.60 1.50 1.40 1.30 1.20 1.10 1.00 0.90 0.80 0.70 0.60 0.50 0.40 0.30 0.20 0.10 0.00

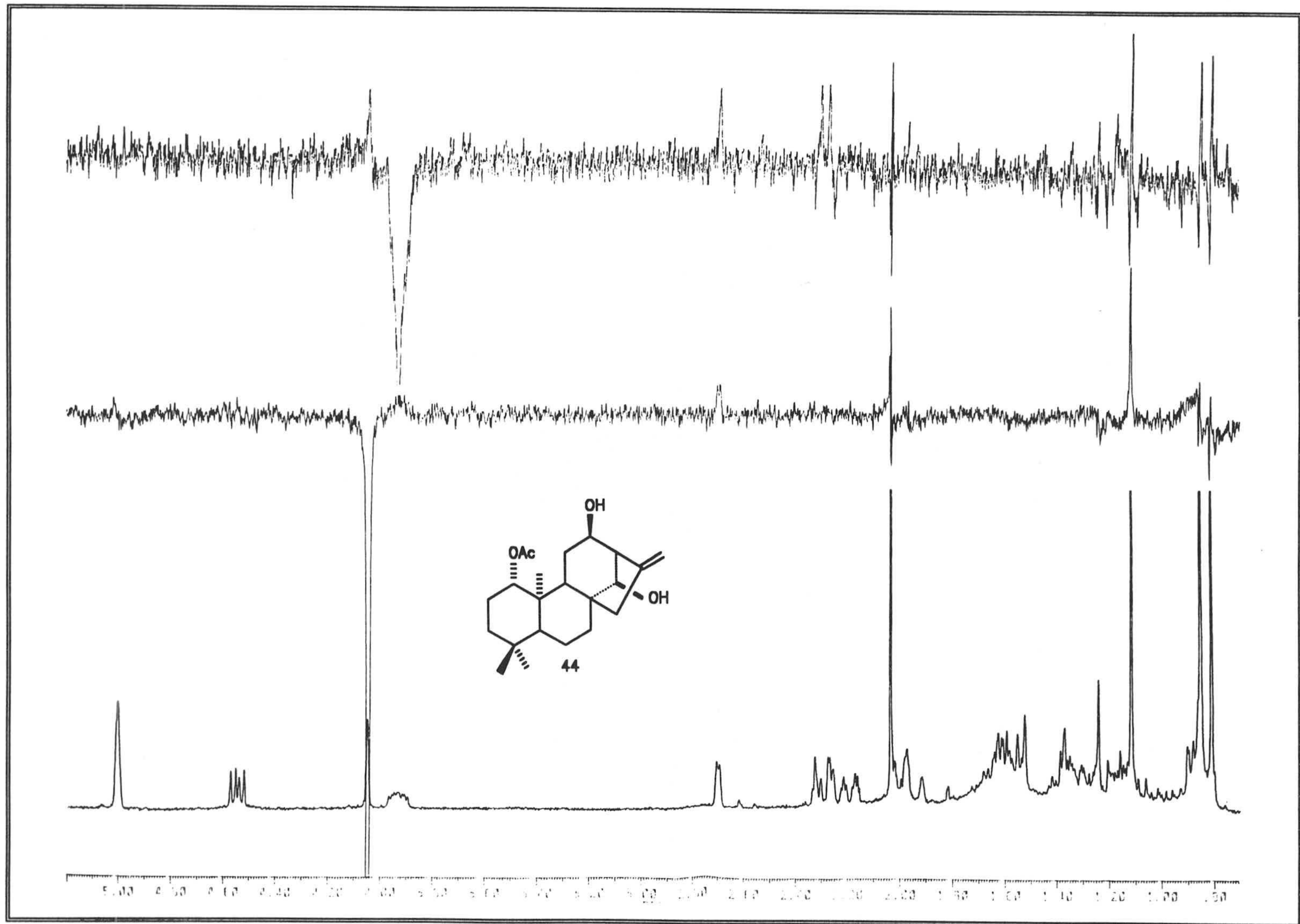


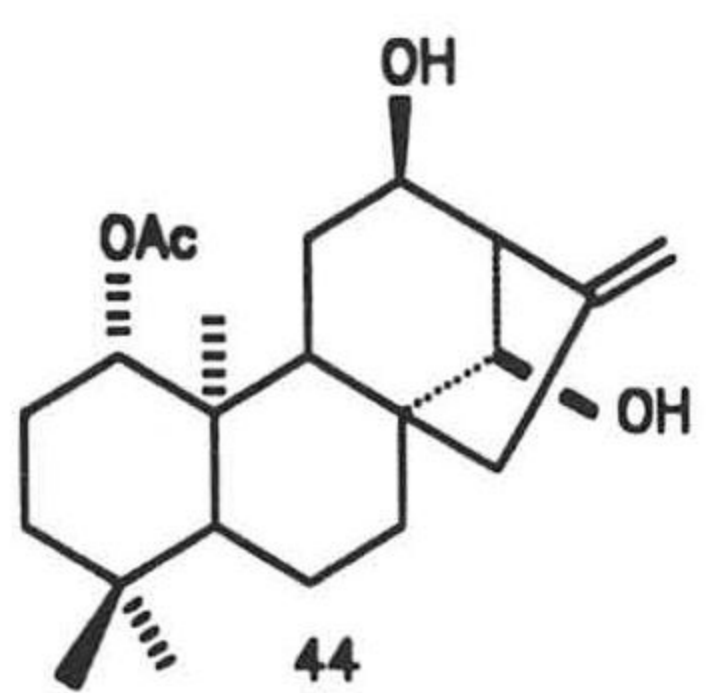
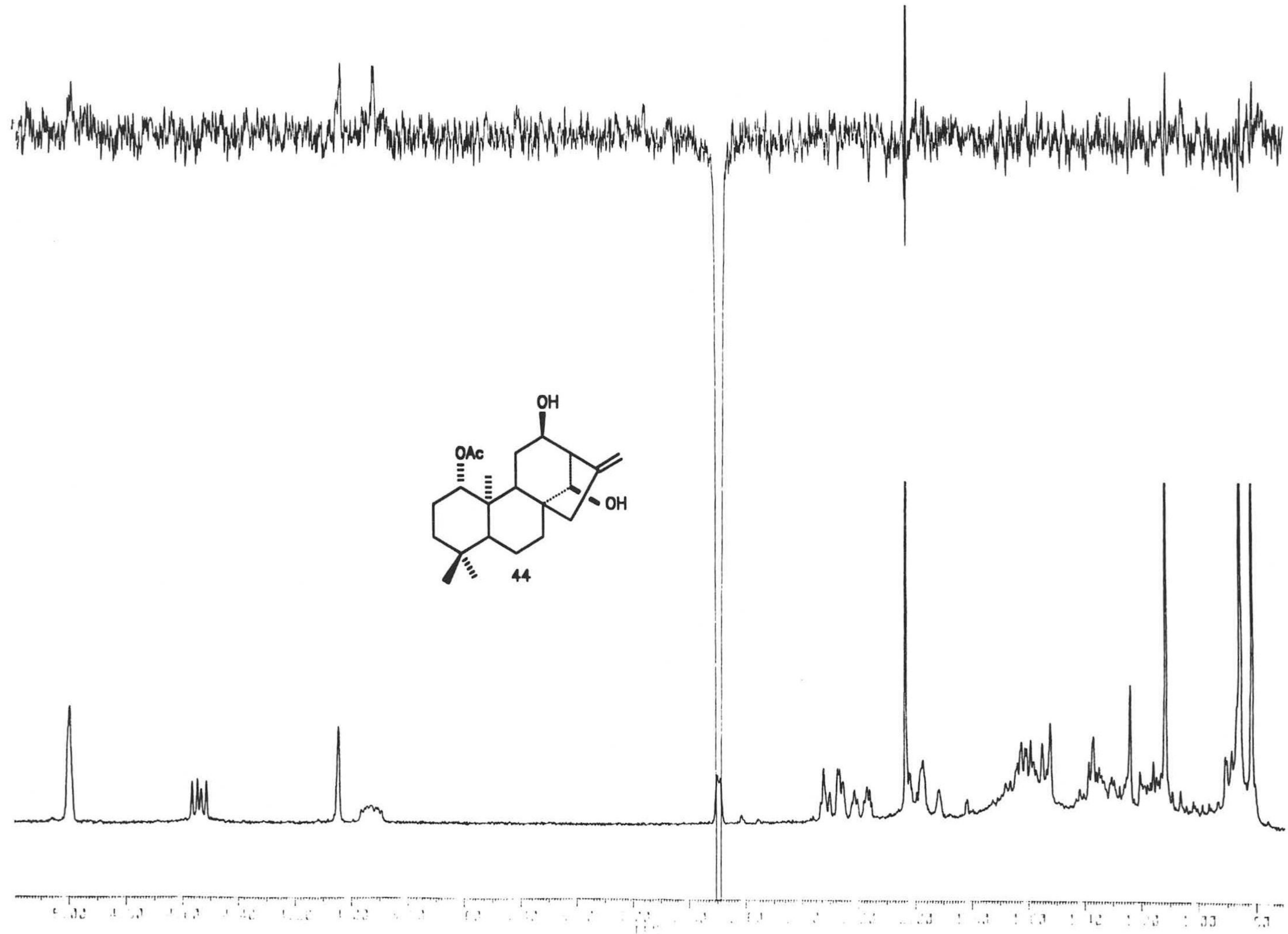




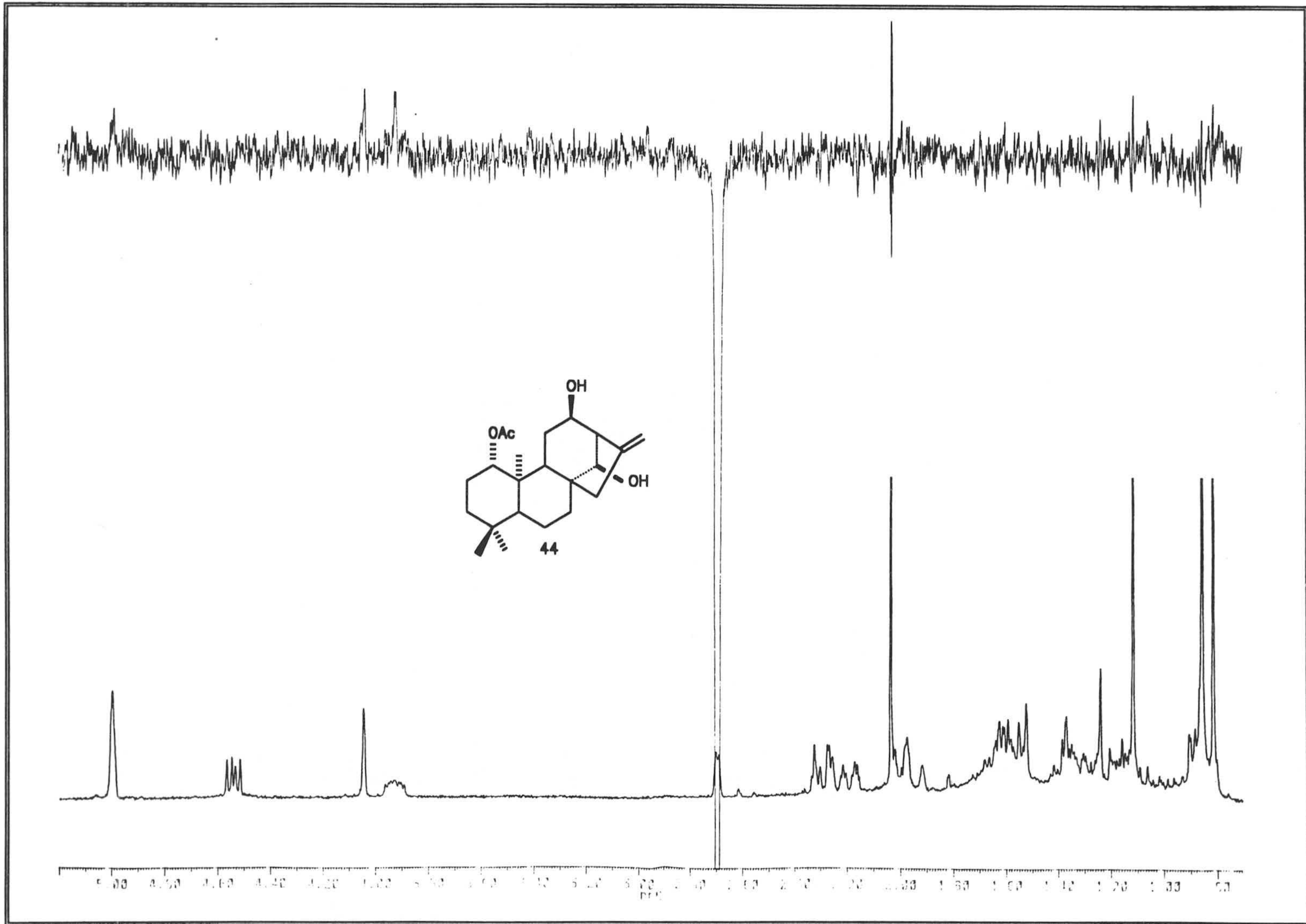


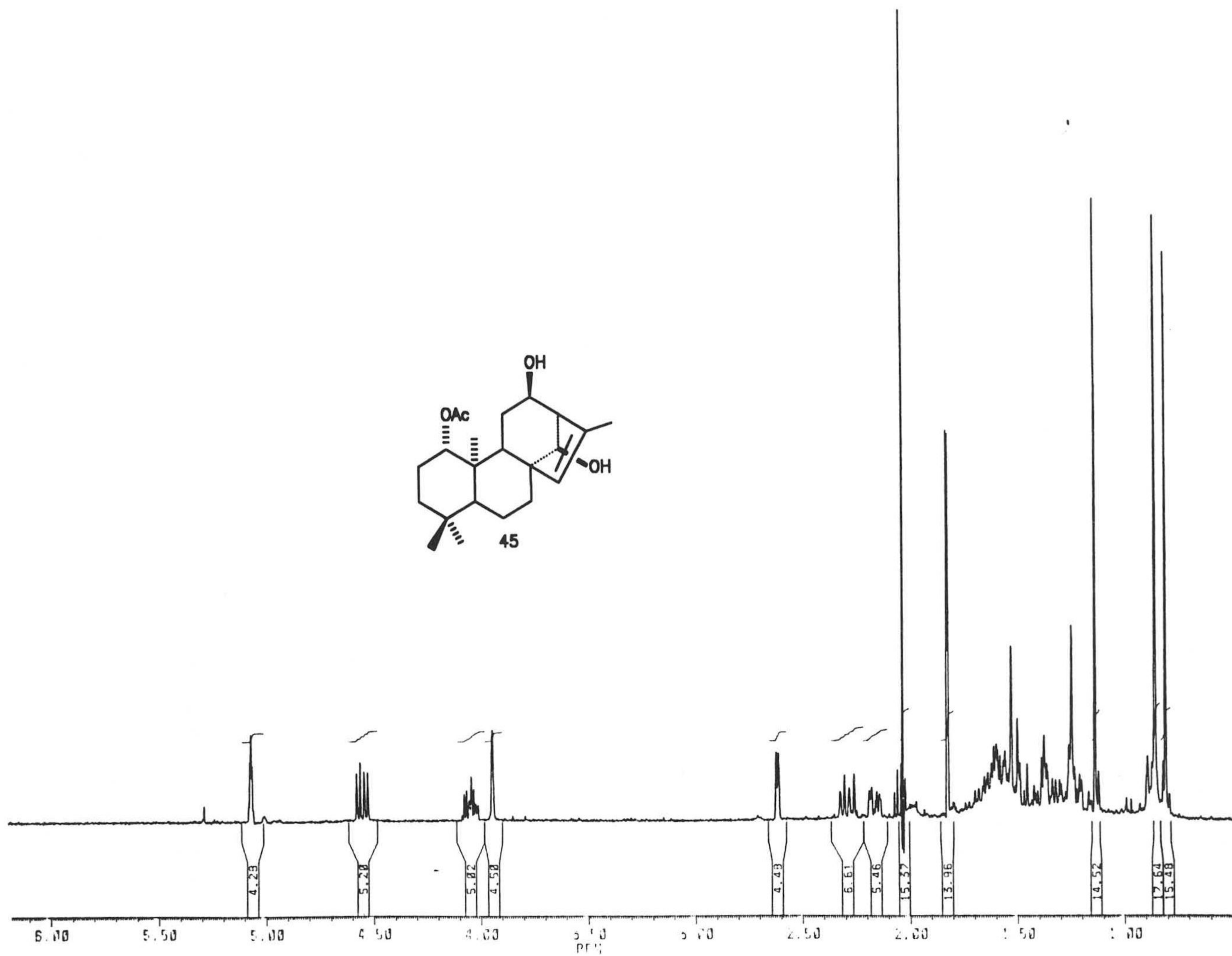
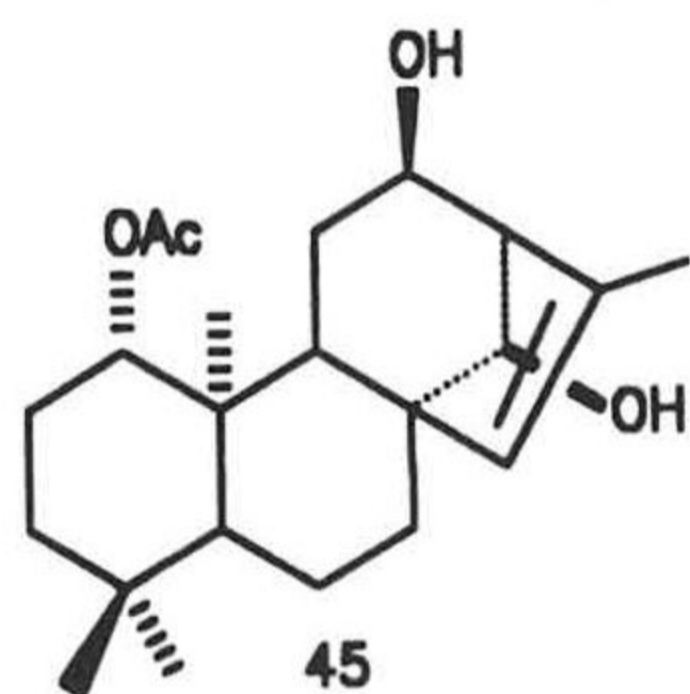




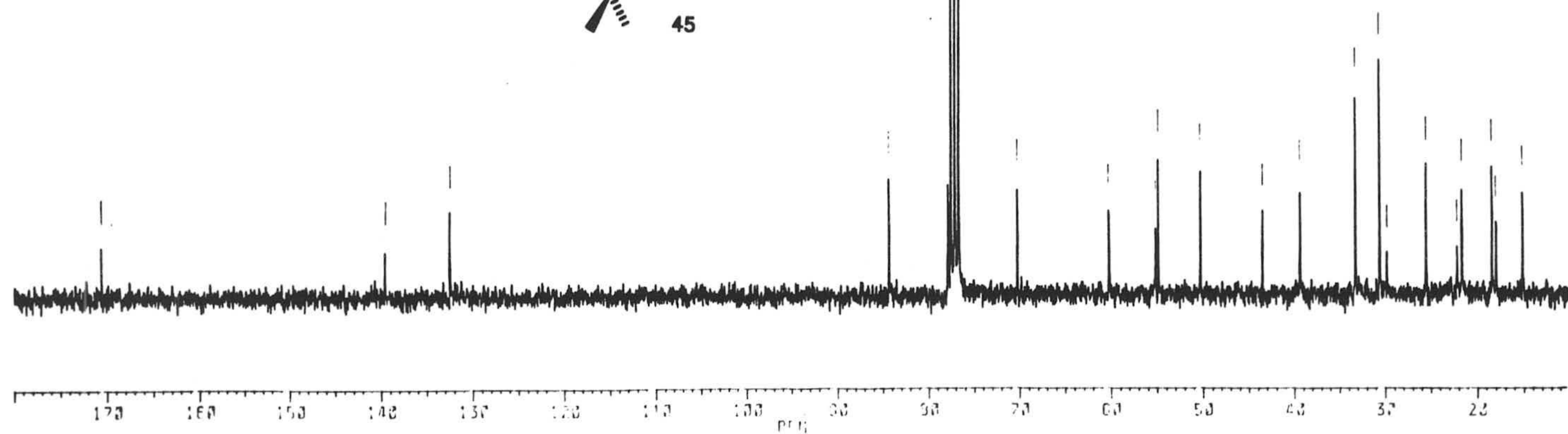
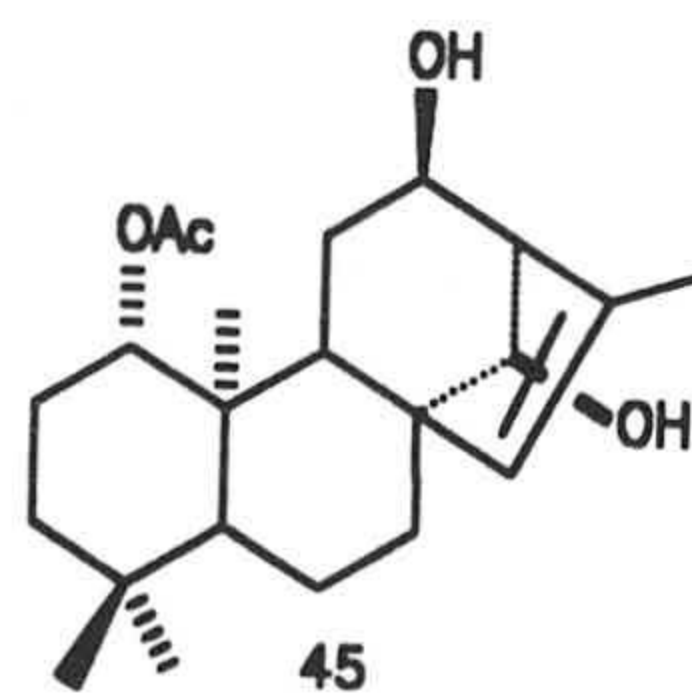
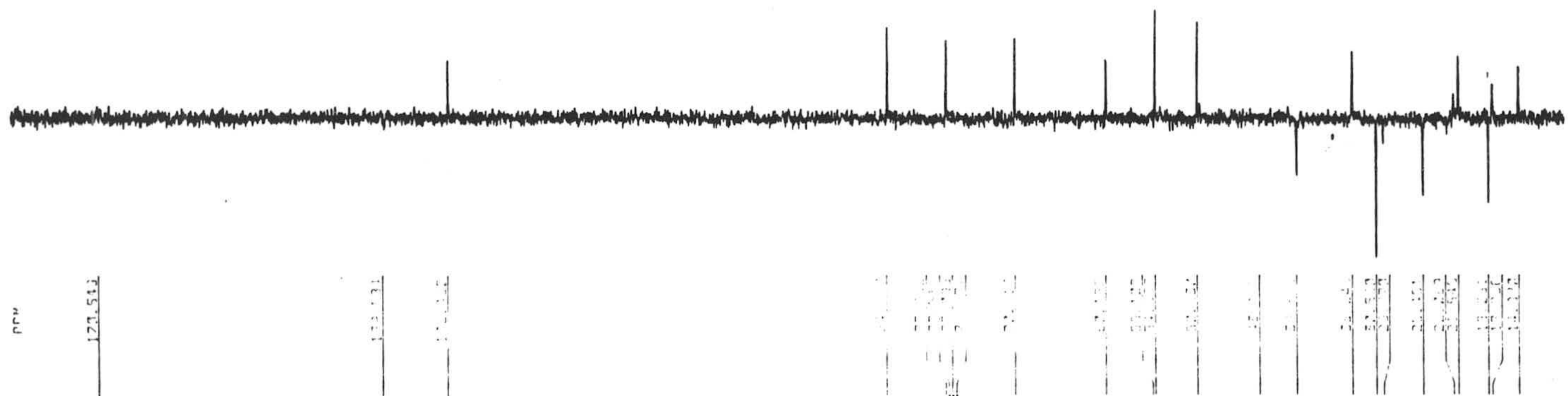


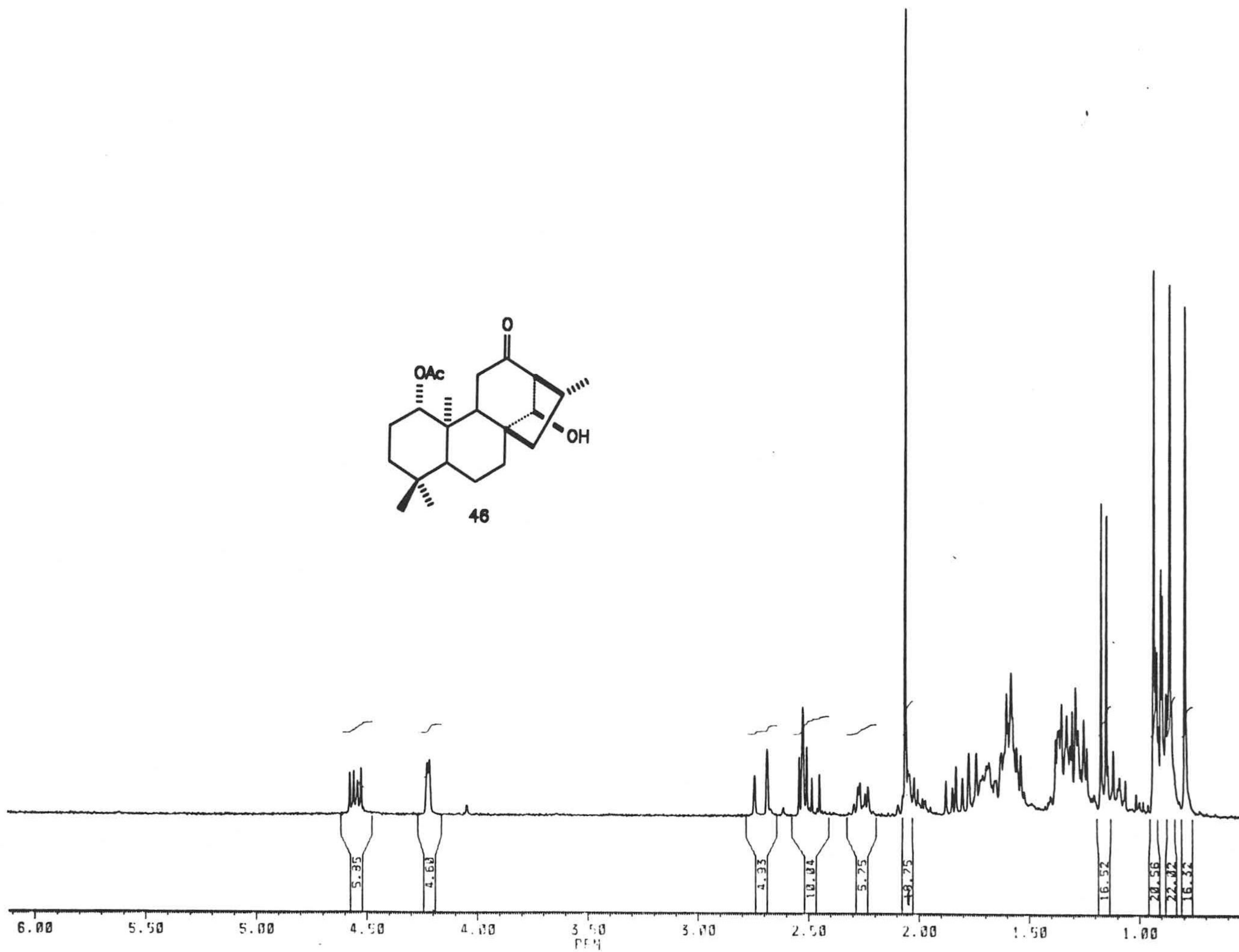
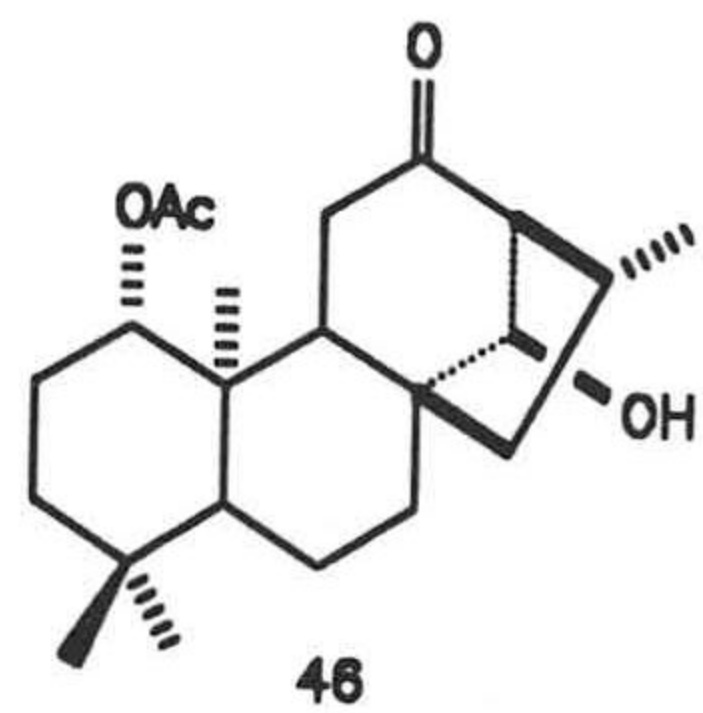








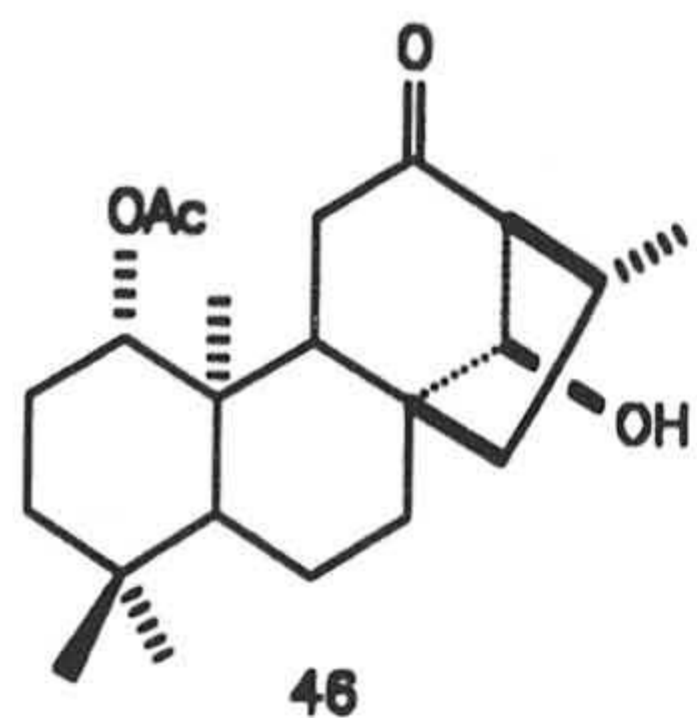






PPM  
213.574

170.213



81.317

77.517

77.012

76.073

75.500

67.042

55.121

54.353

51.558

47.842

45.781

33.271

32.336

30.732

33.493

33.031

32.523

25.455

23.371

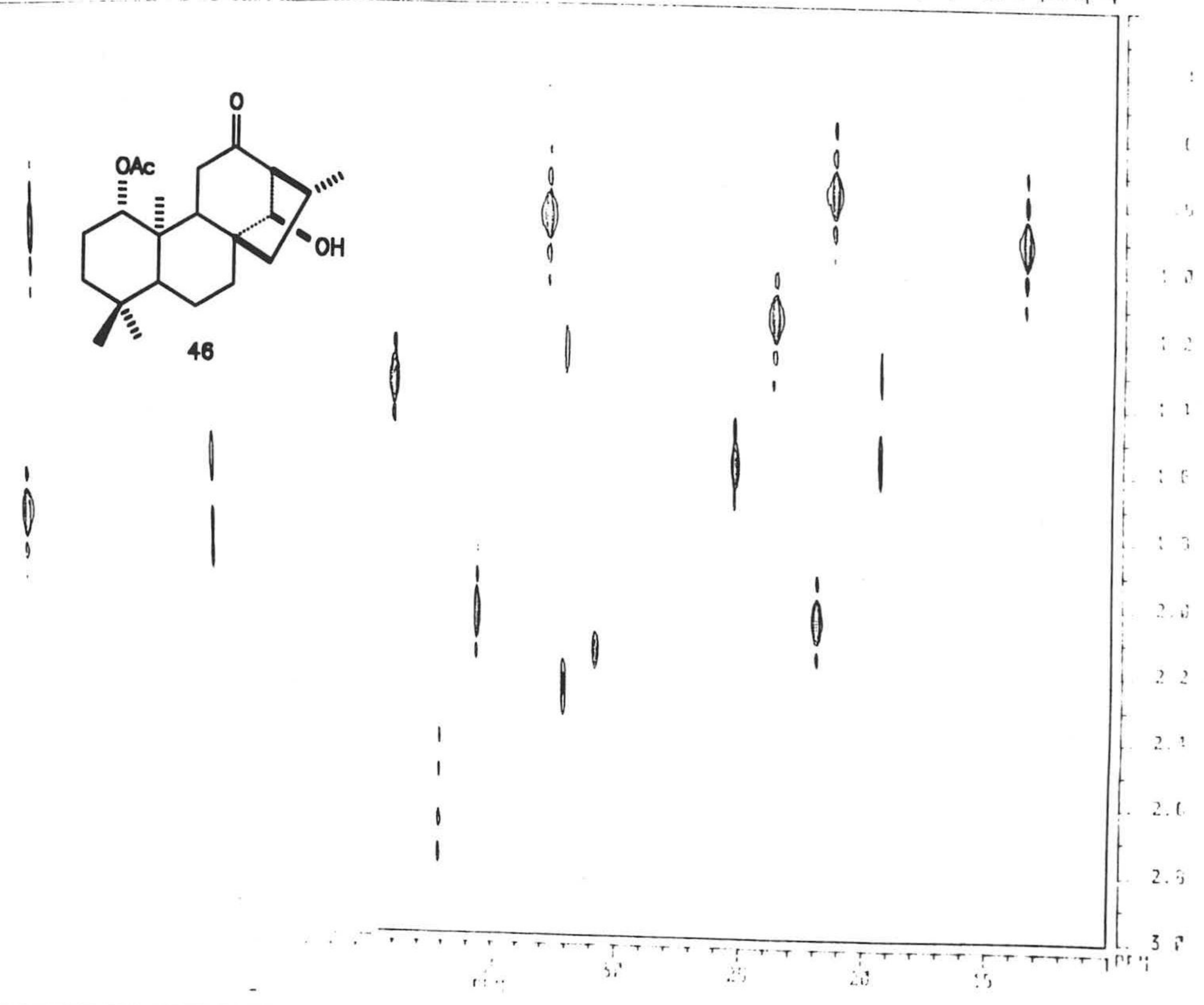
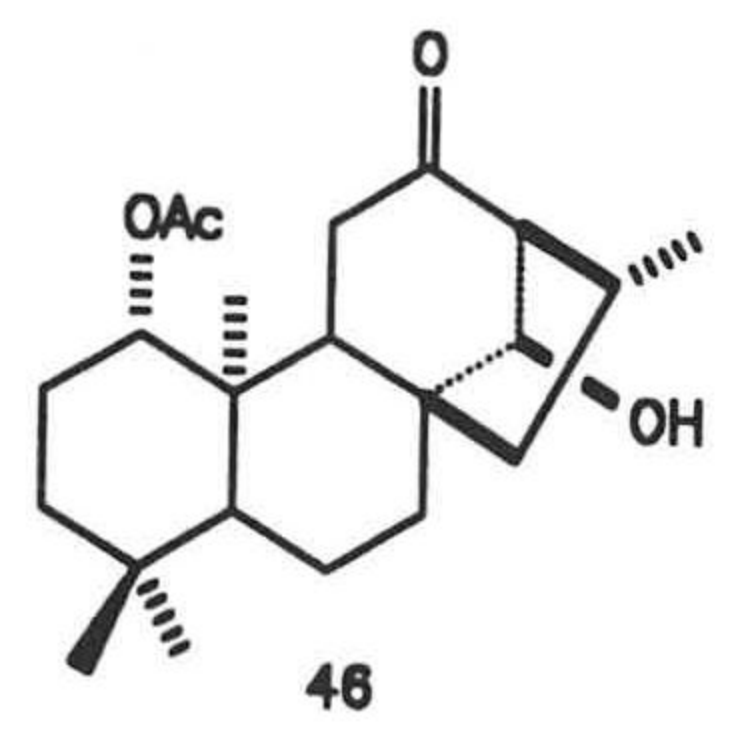
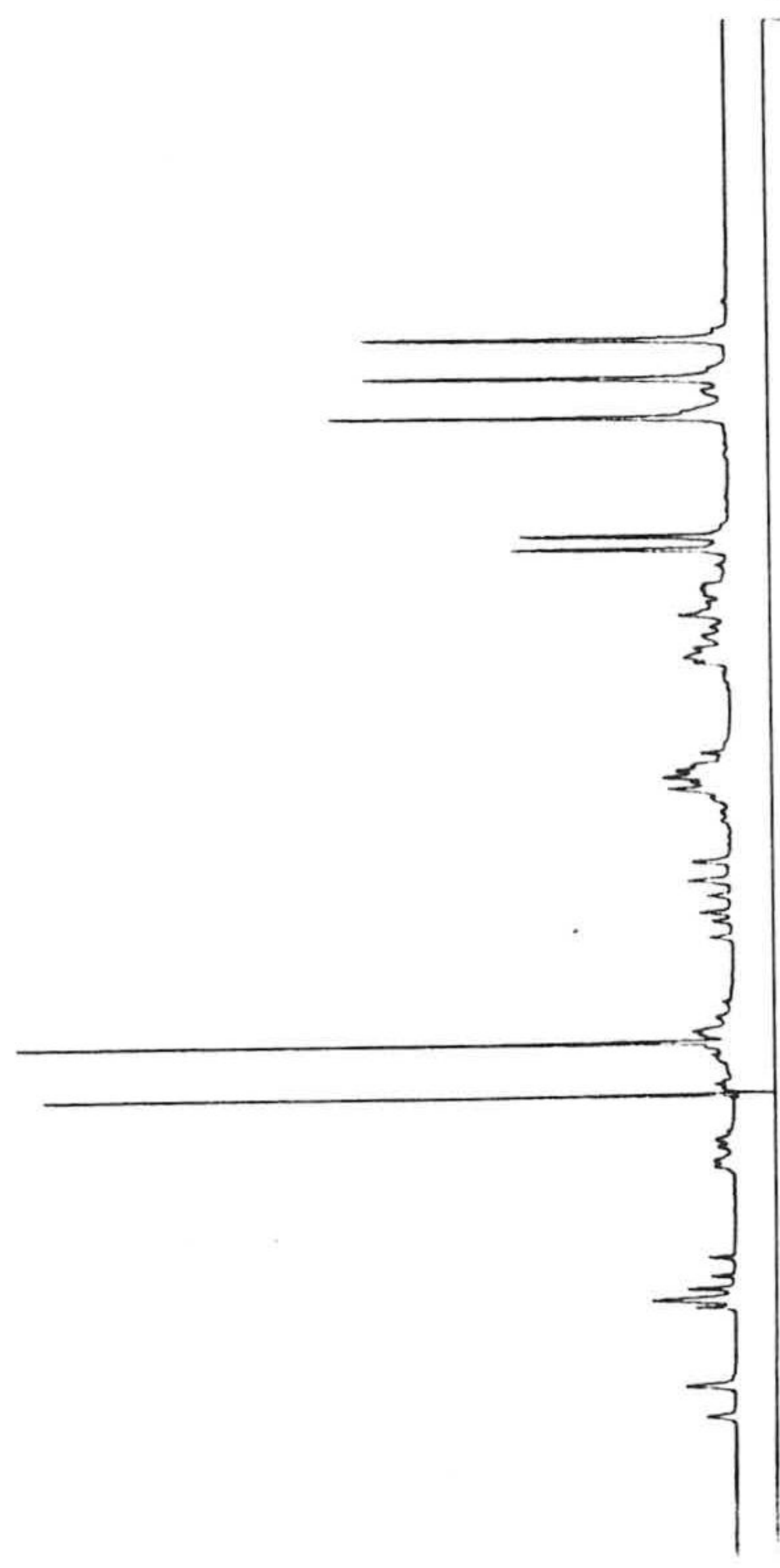
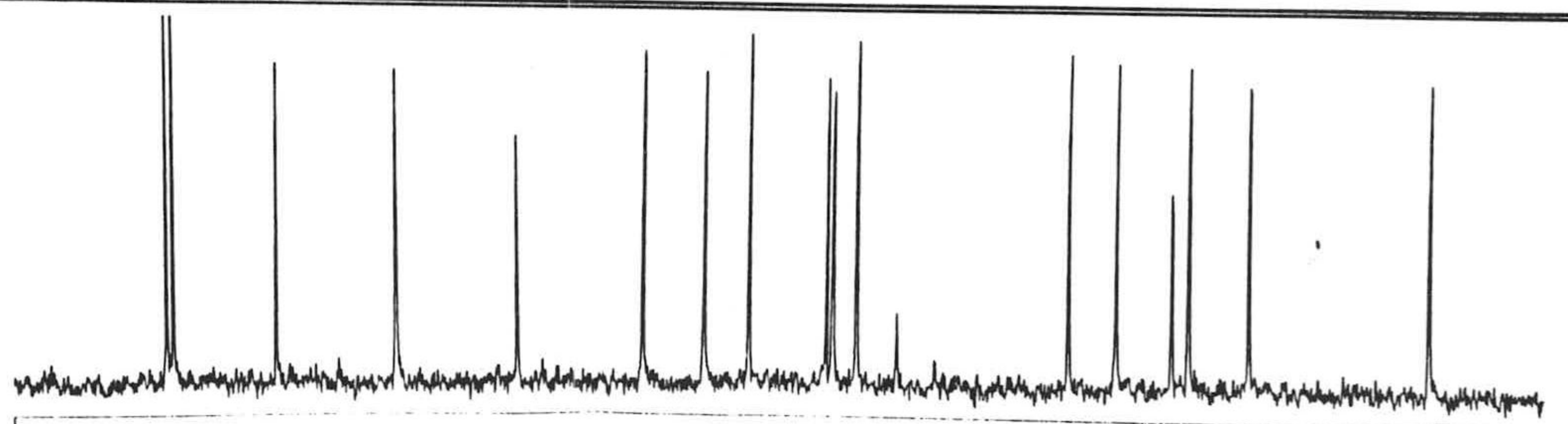
22.156

21.531

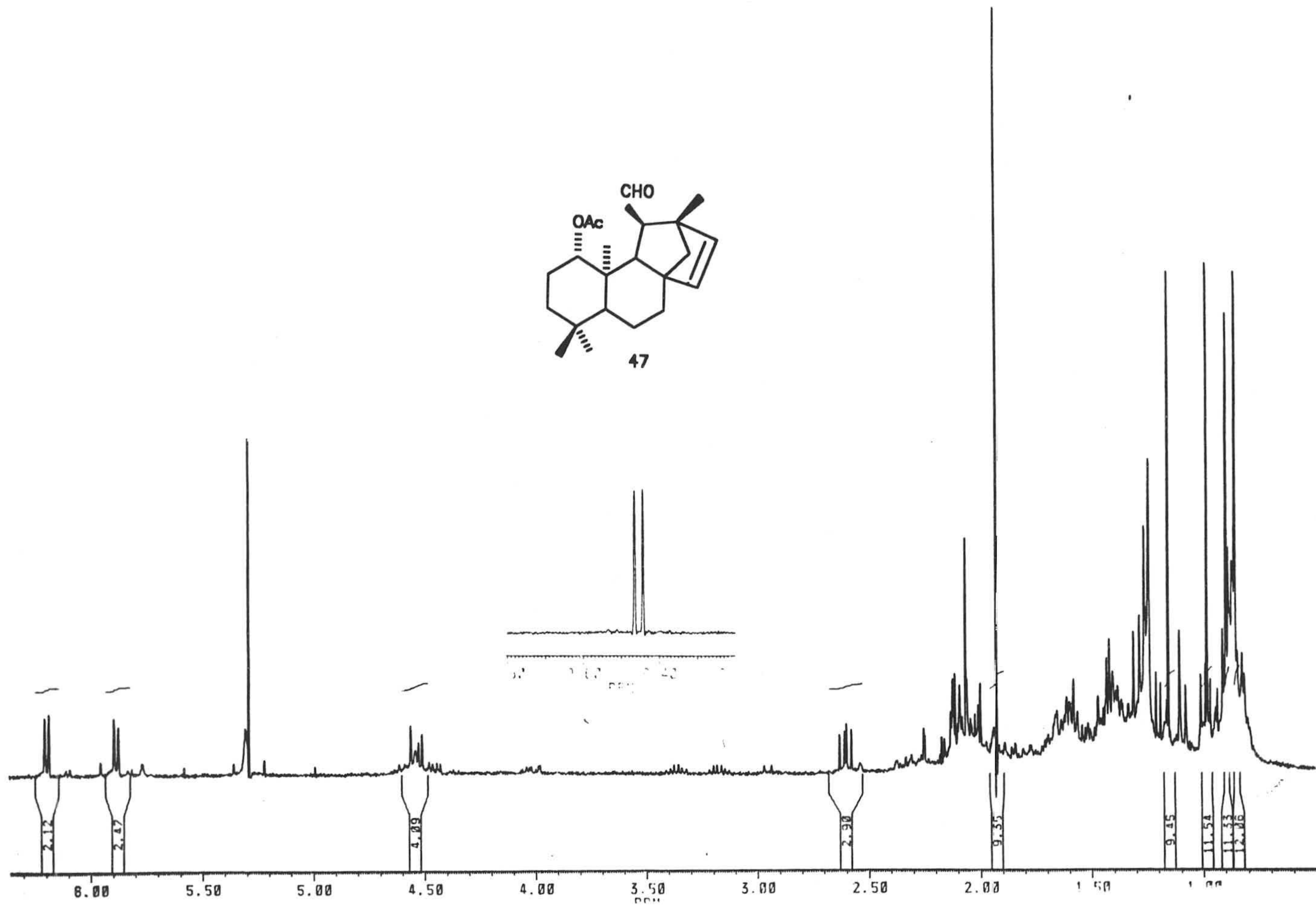
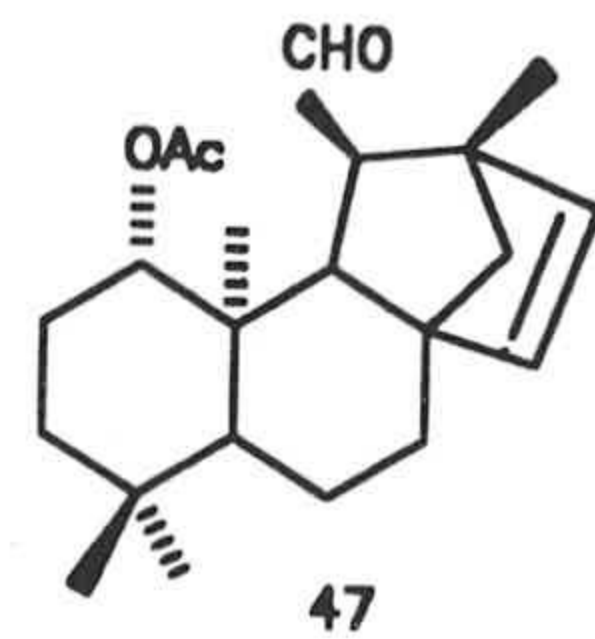
19.684

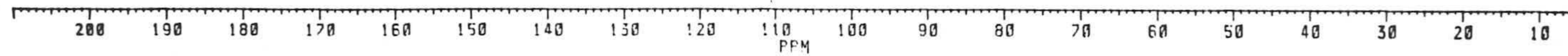
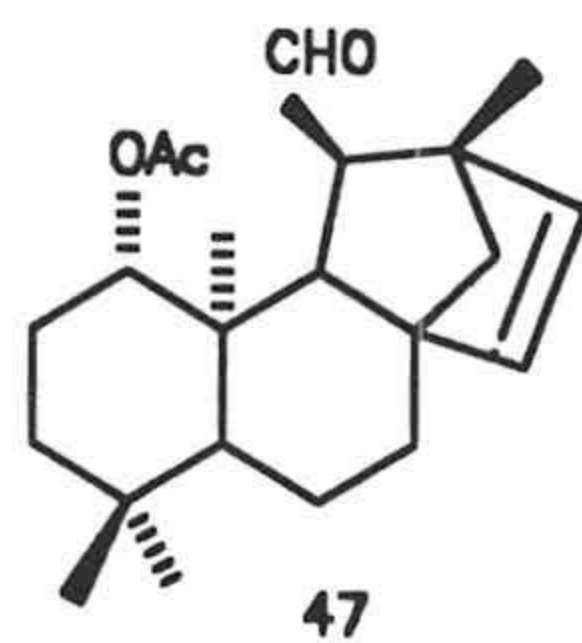
15.723

210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM

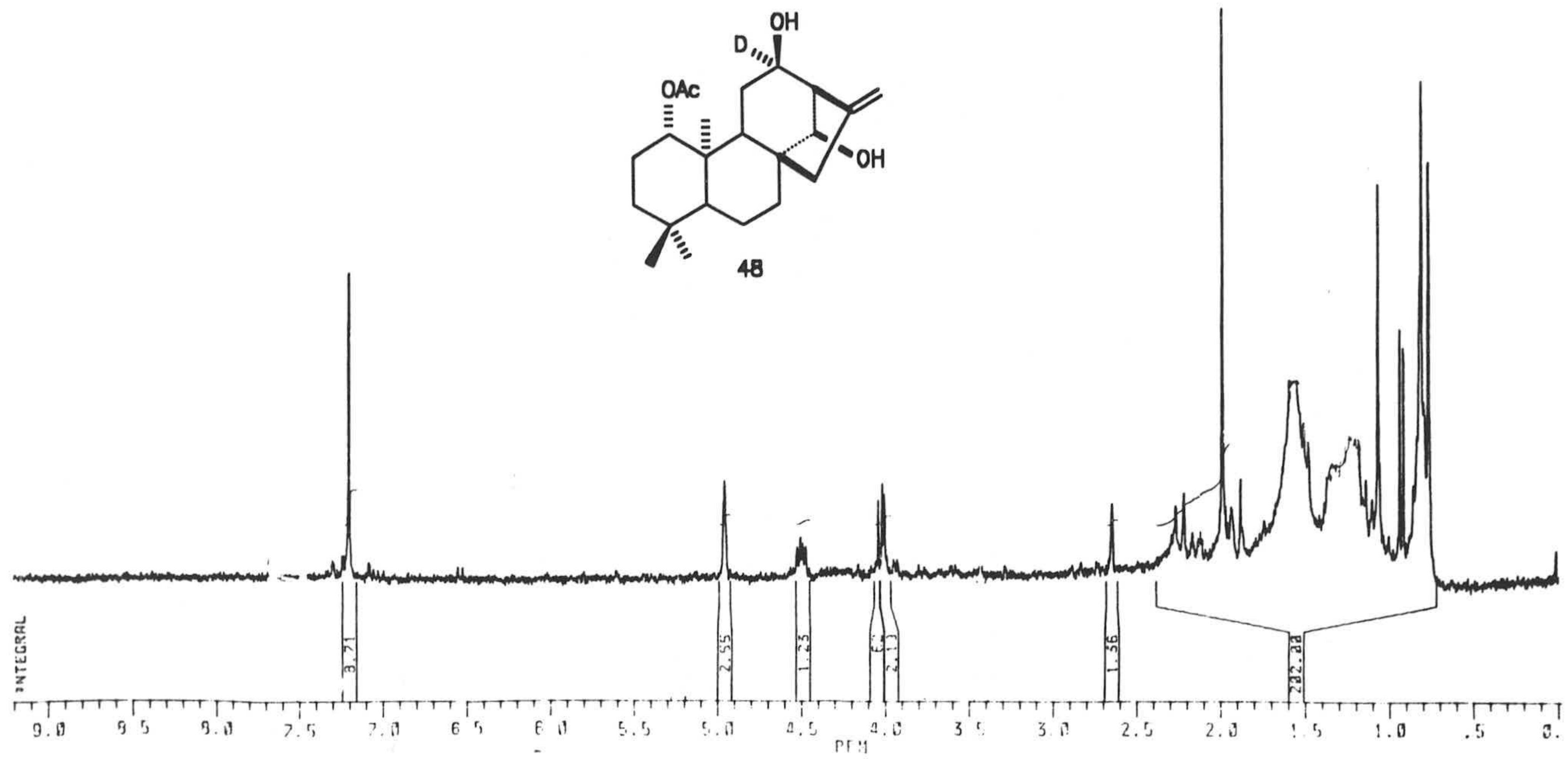
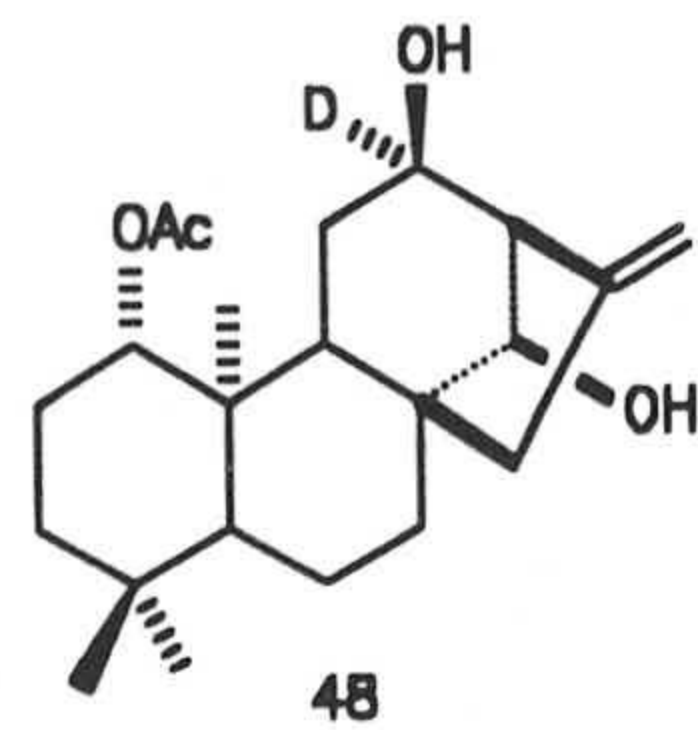


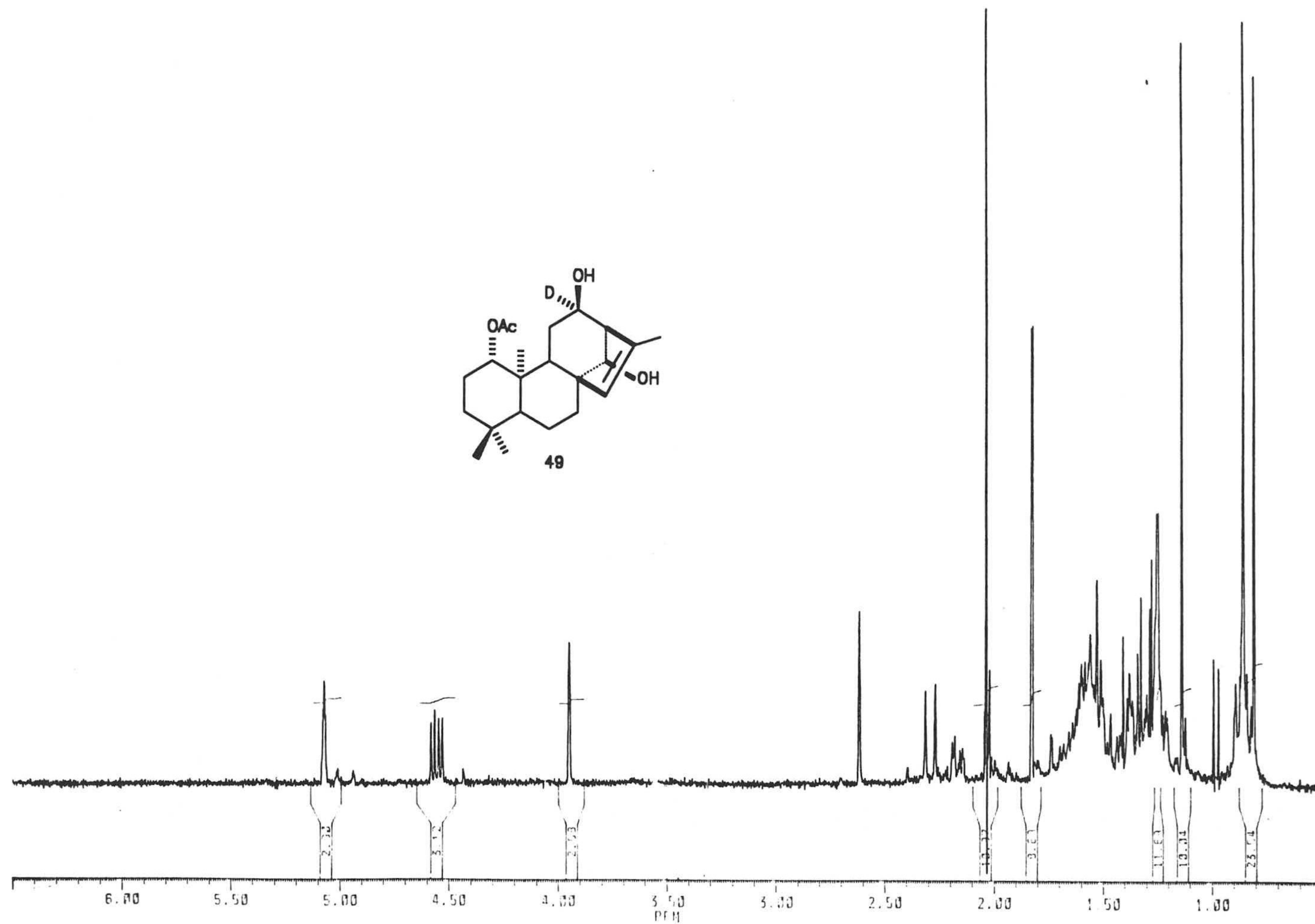
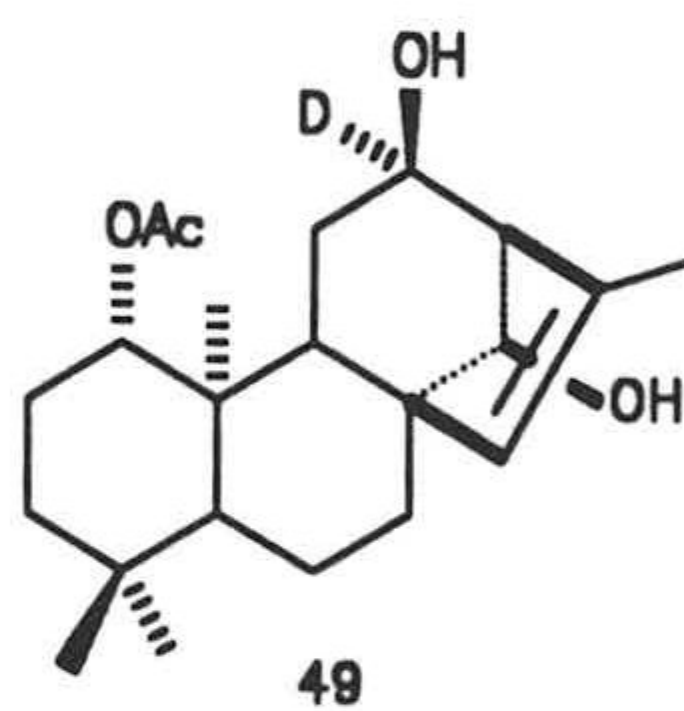
















134.832

81.314  
77.000  
76.562  
76.124

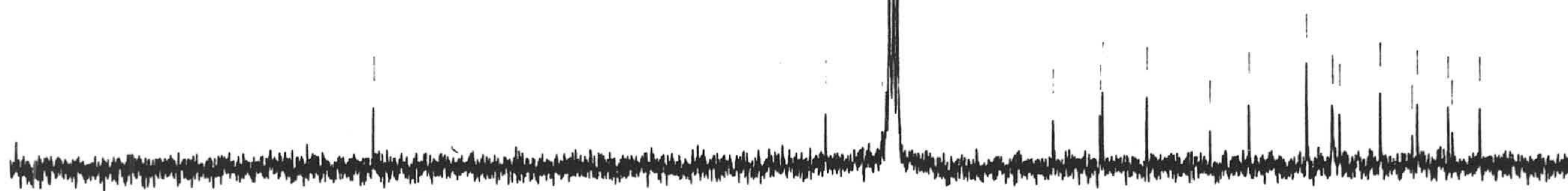
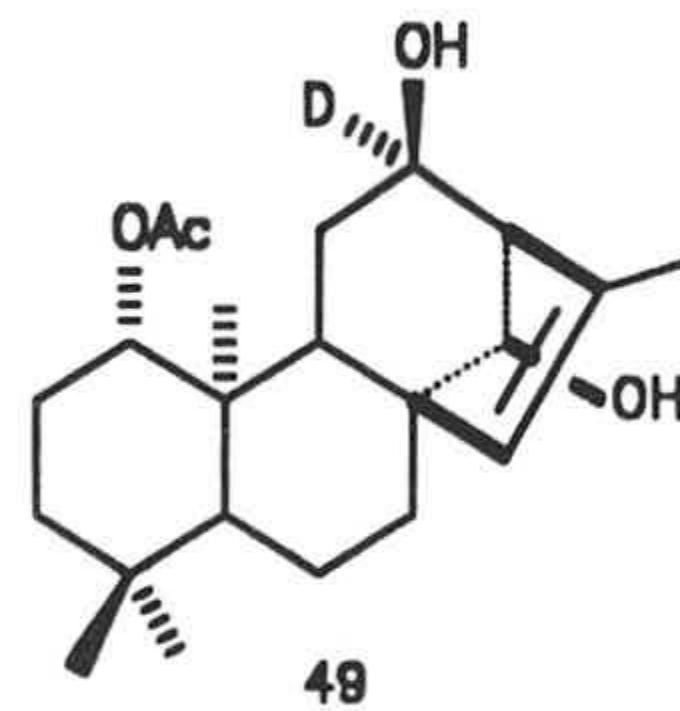
67.894  
55.112  
54.674

50.222  
35.412  
32.523

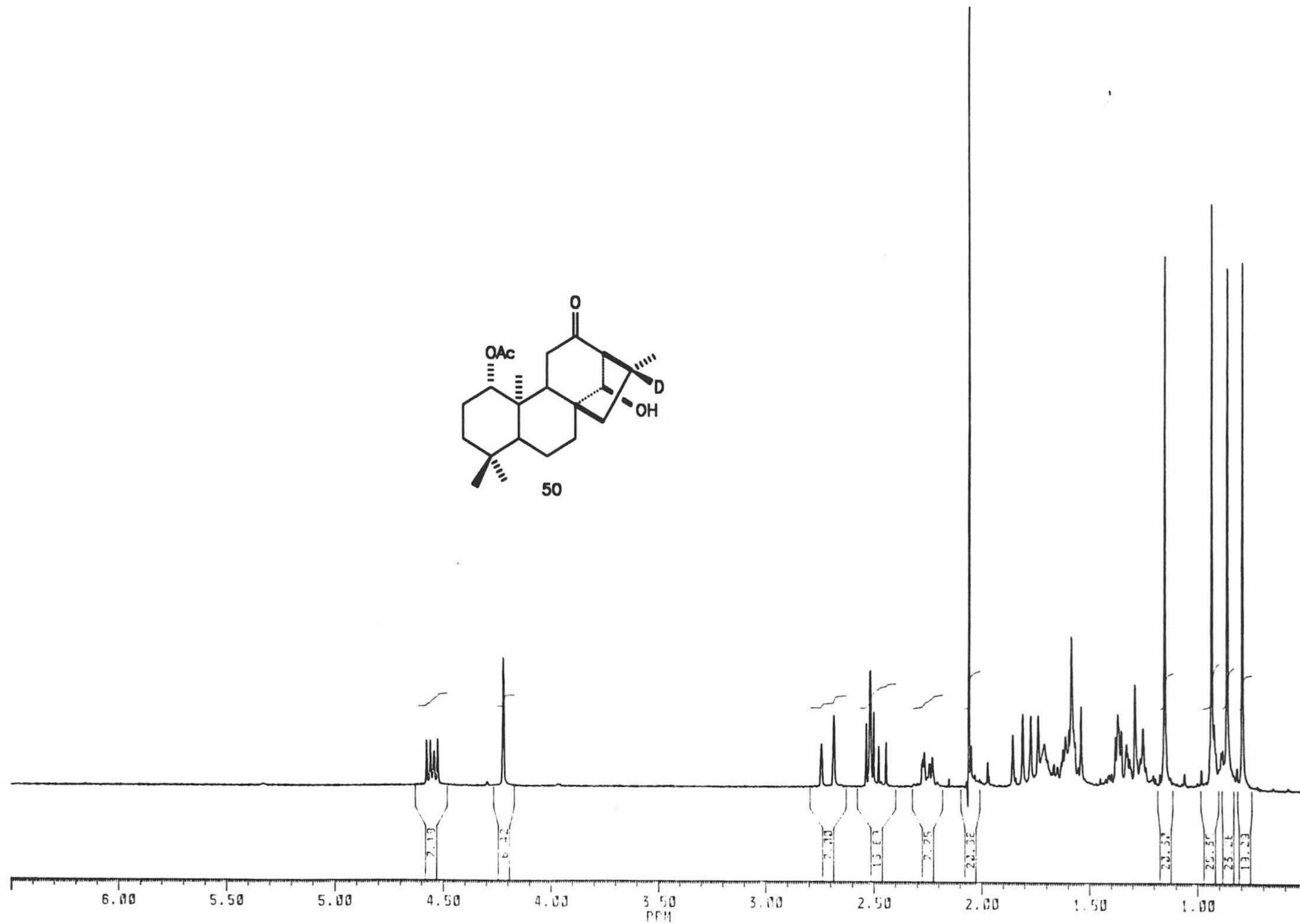
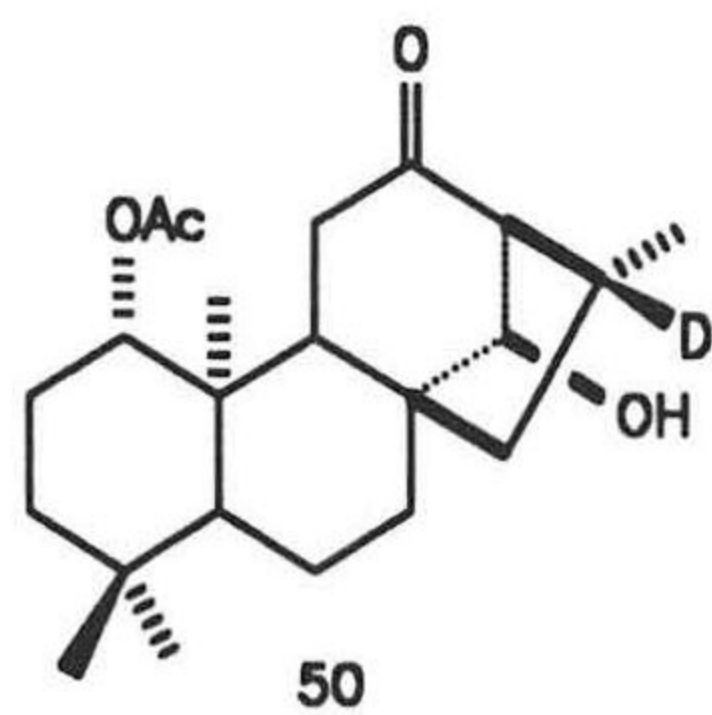
26.402  
27.502  
26.782  
25.112

22.822  
21.542

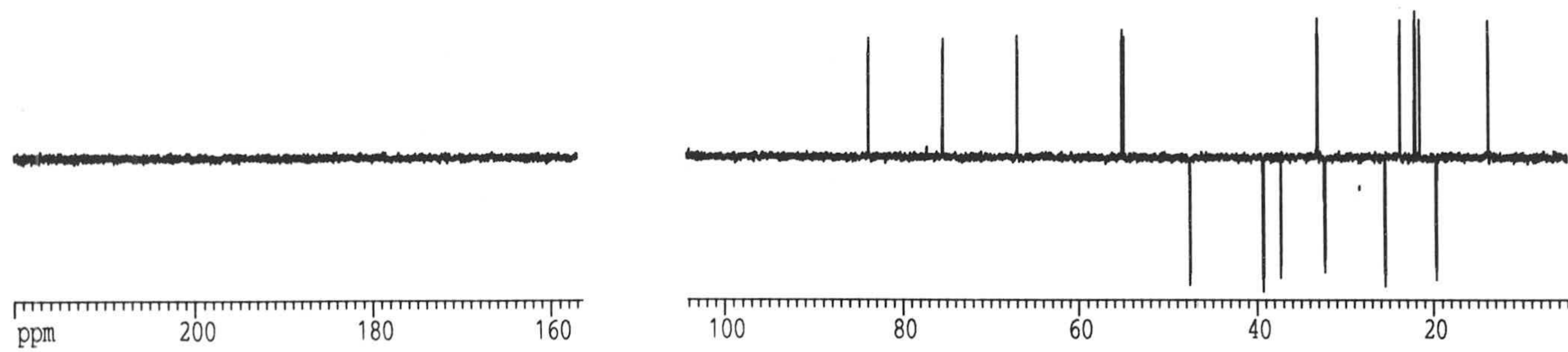
18.279  
17.927  
14.950



70 100 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

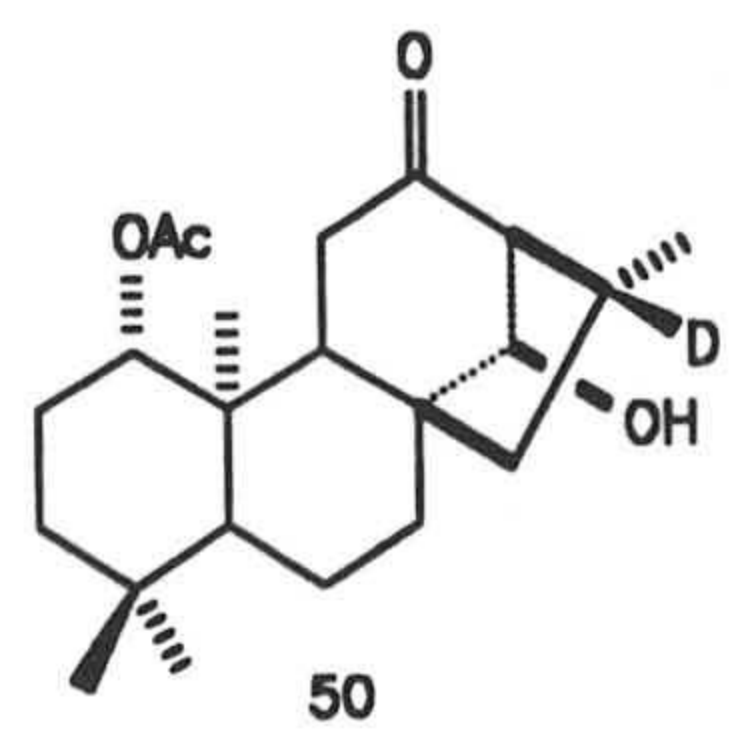






ppm  
— 213.42

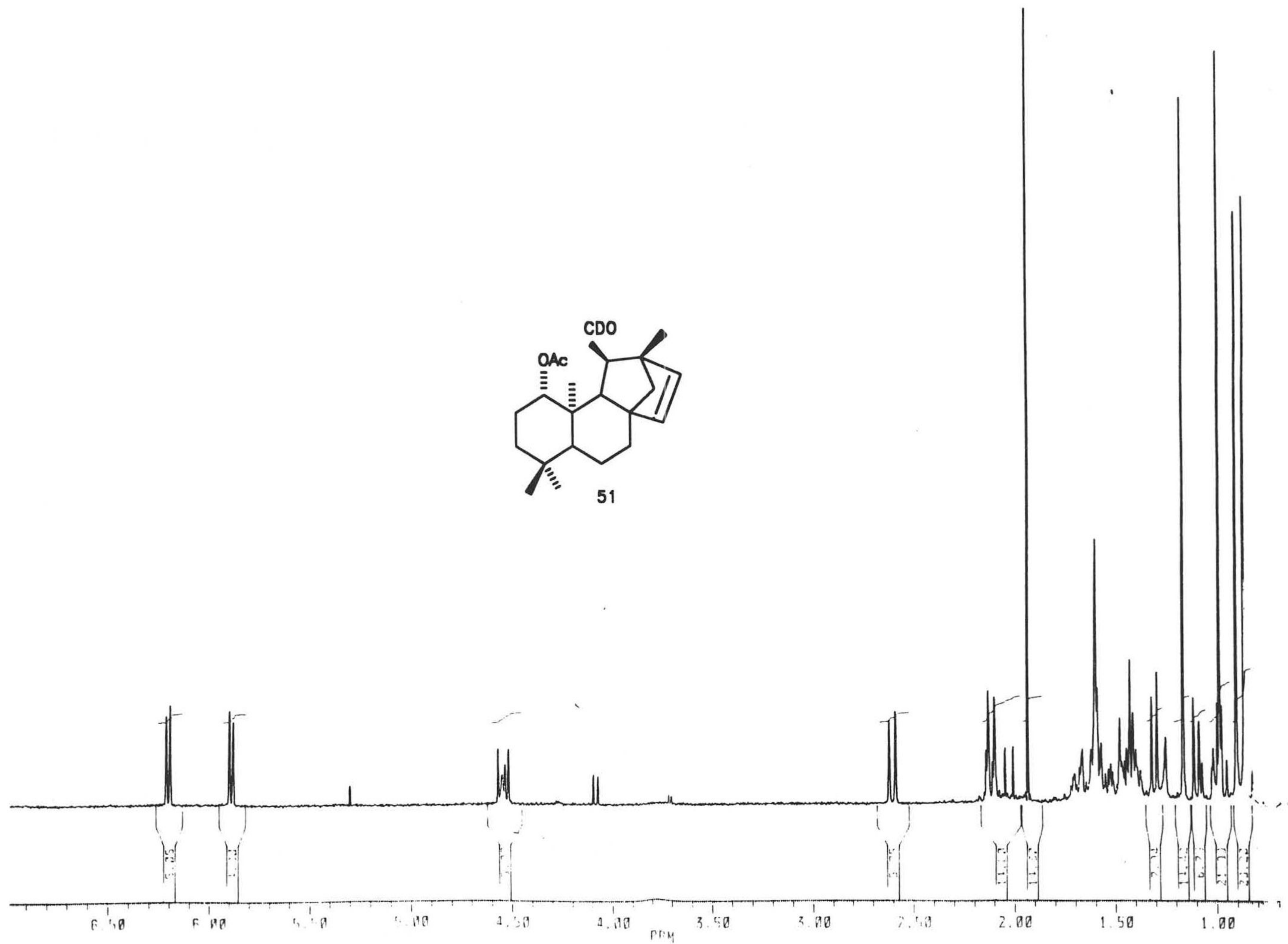
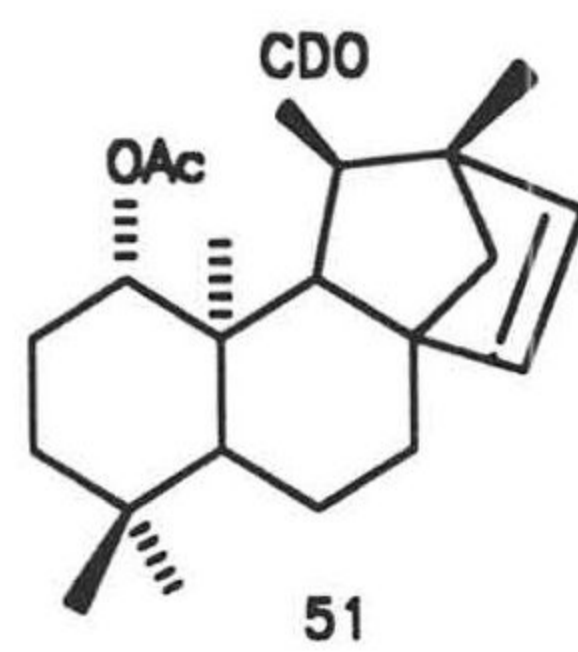
ppm  
— 170.71



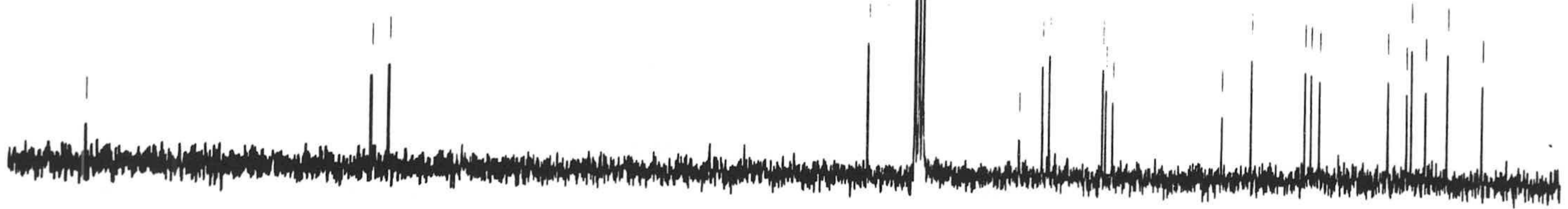
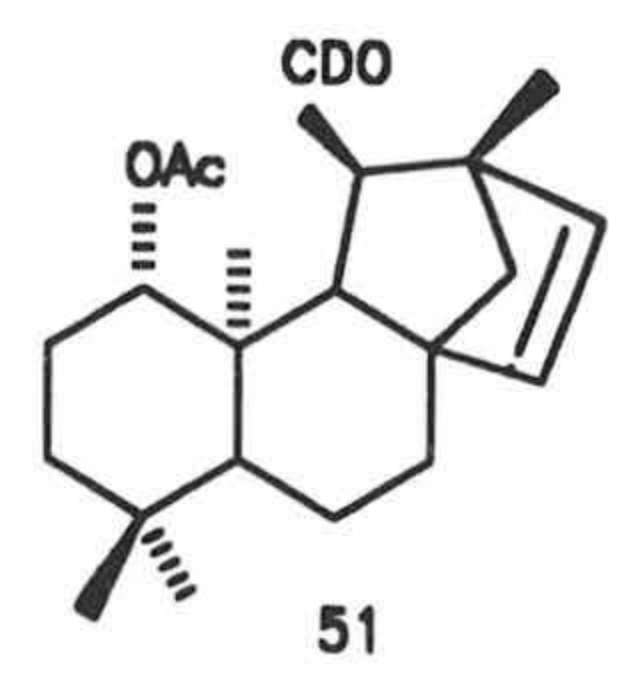
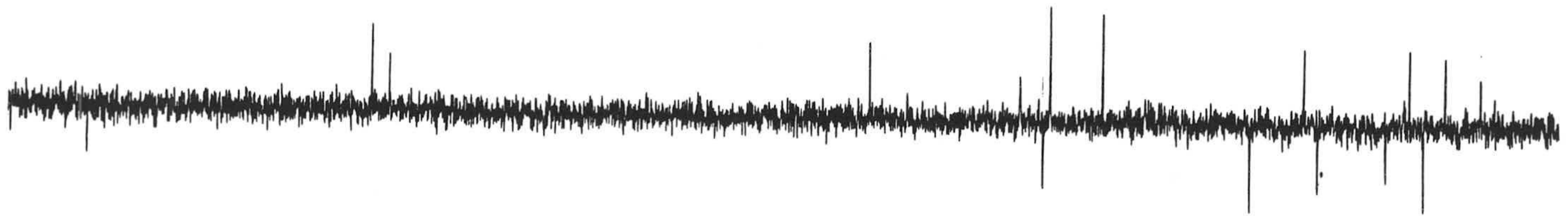
83.92  
77.41  
77.10  
76.78  
75.49  
66.97  
55.13  
54.93  
51.55  
47.53  
43.70  
39.27  
37.24  
33.09  
32.32  
25.46  
23.76  
22.06  
21.53  
19.60  
13.72

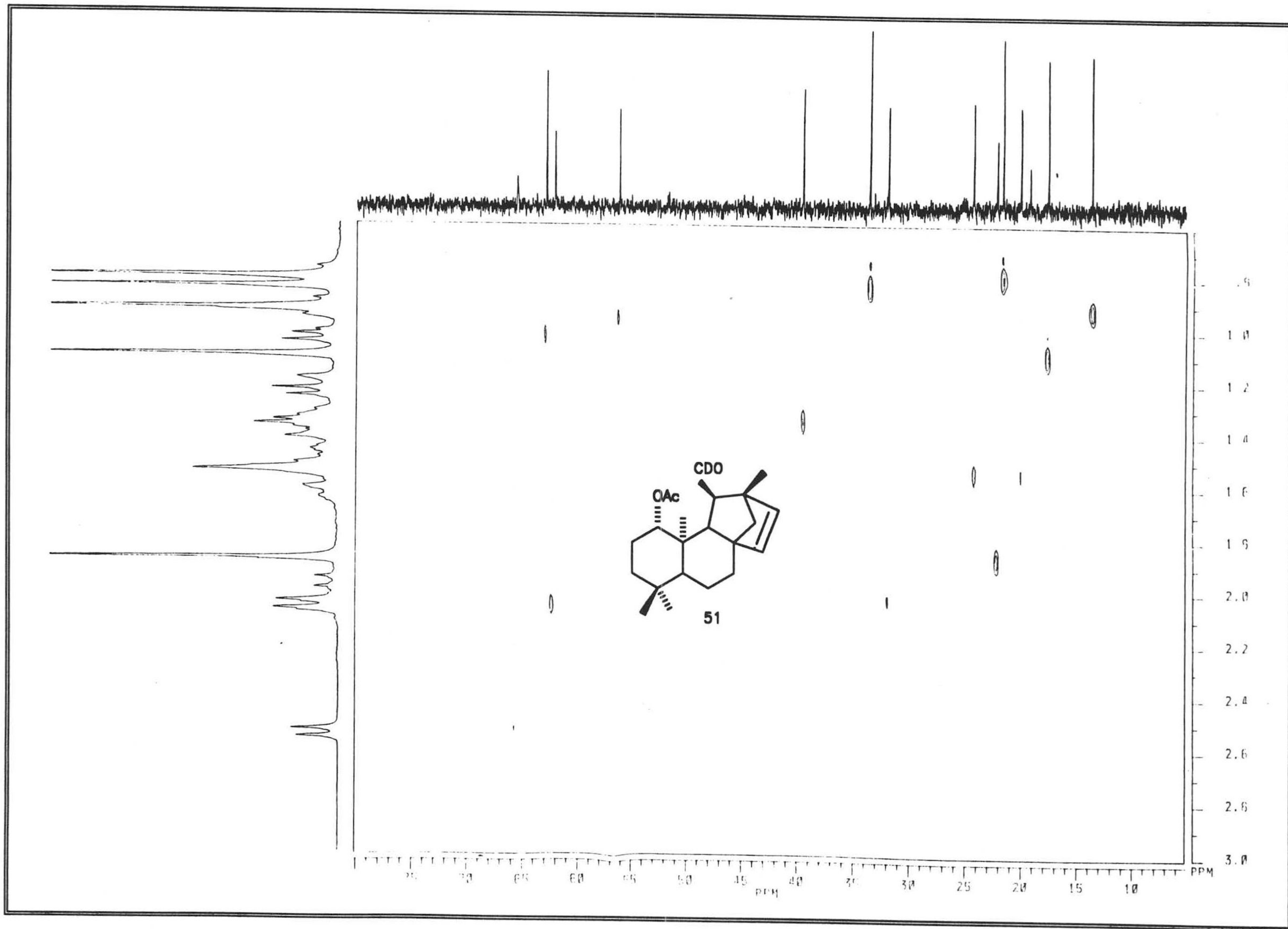
ppm  
200  
180  
160

100  
80  
60  
40  
20

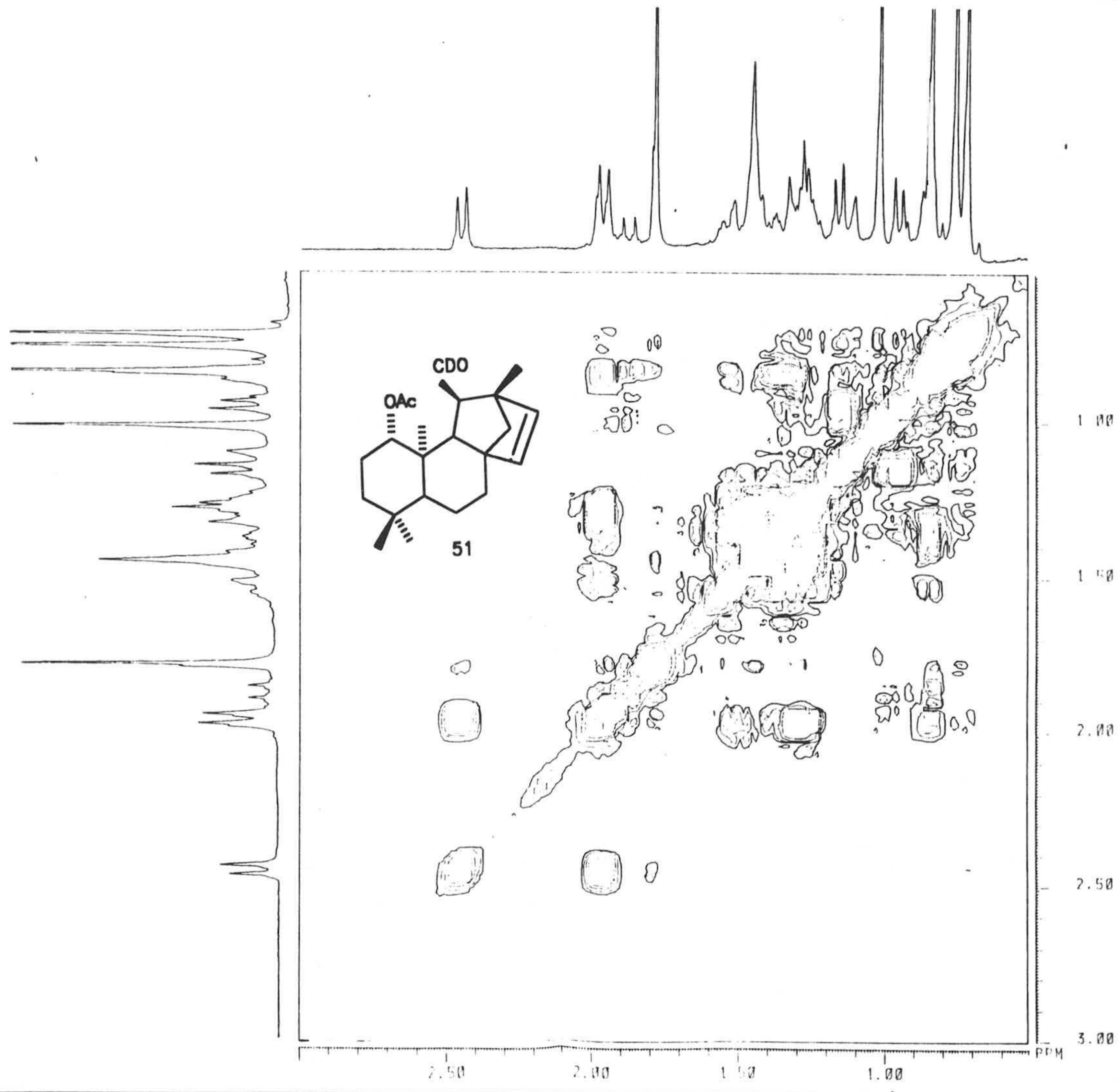


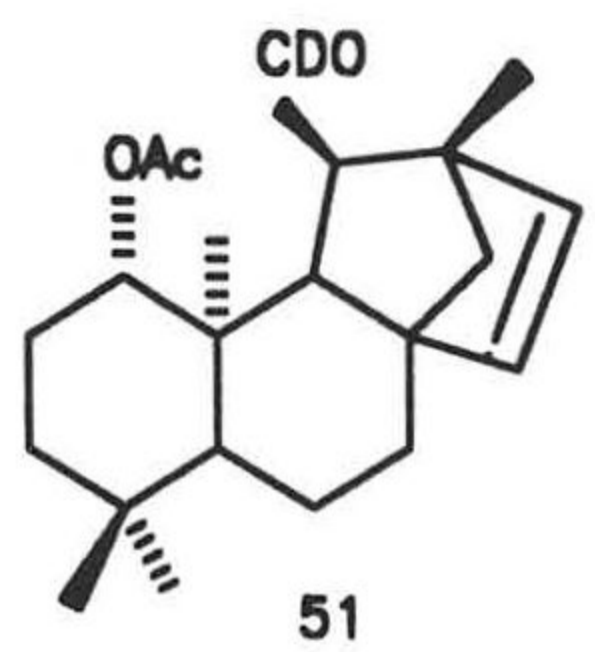
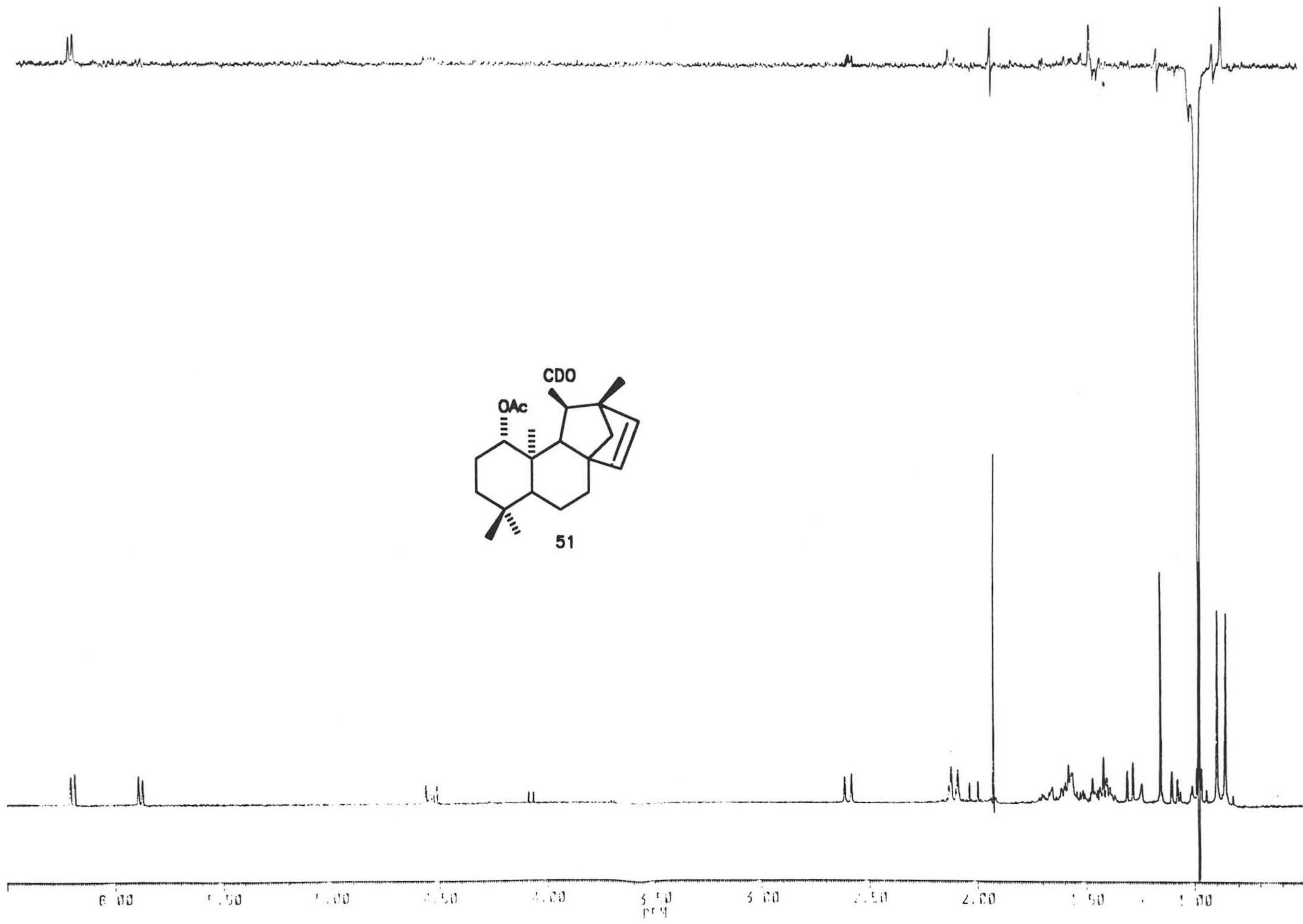




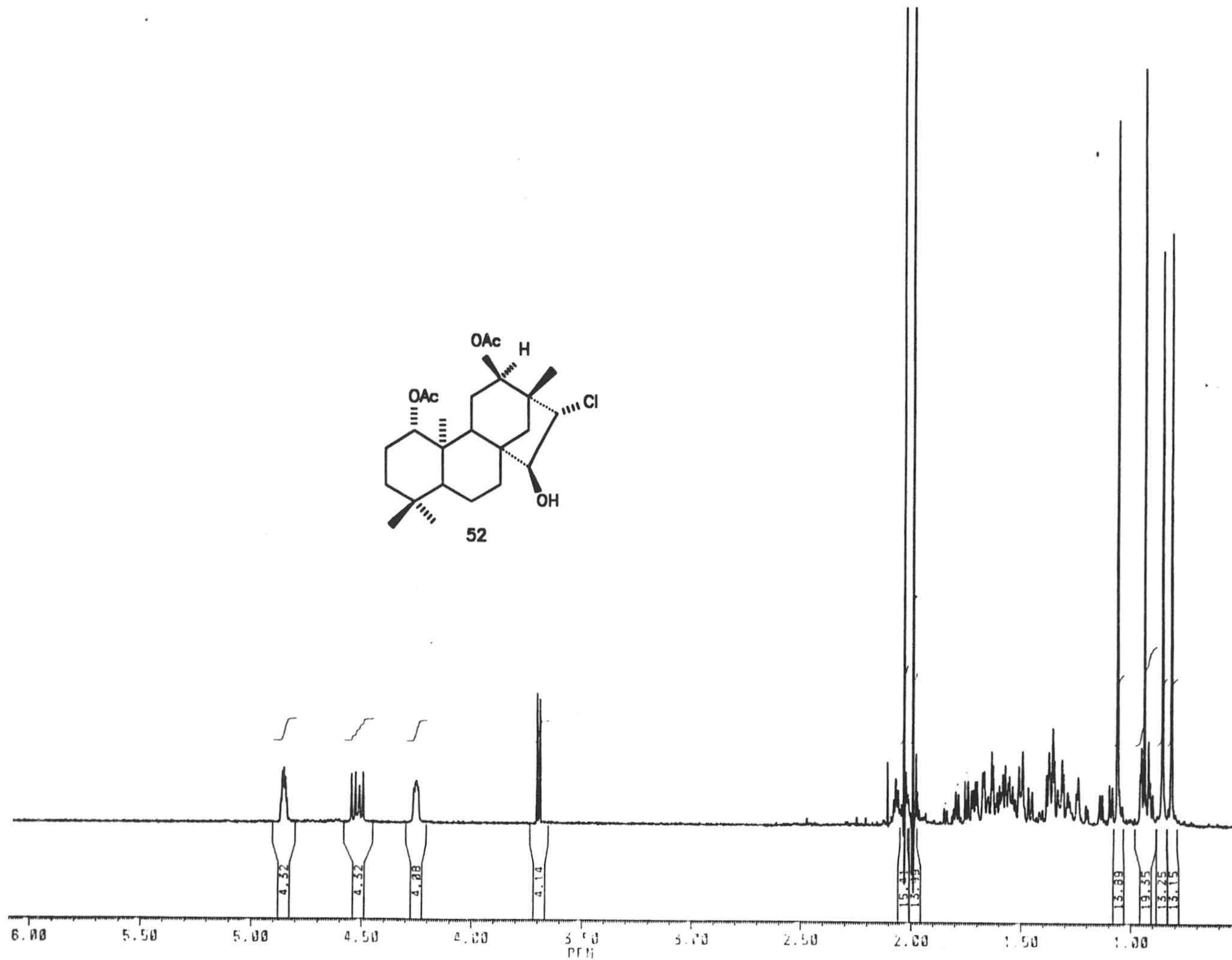
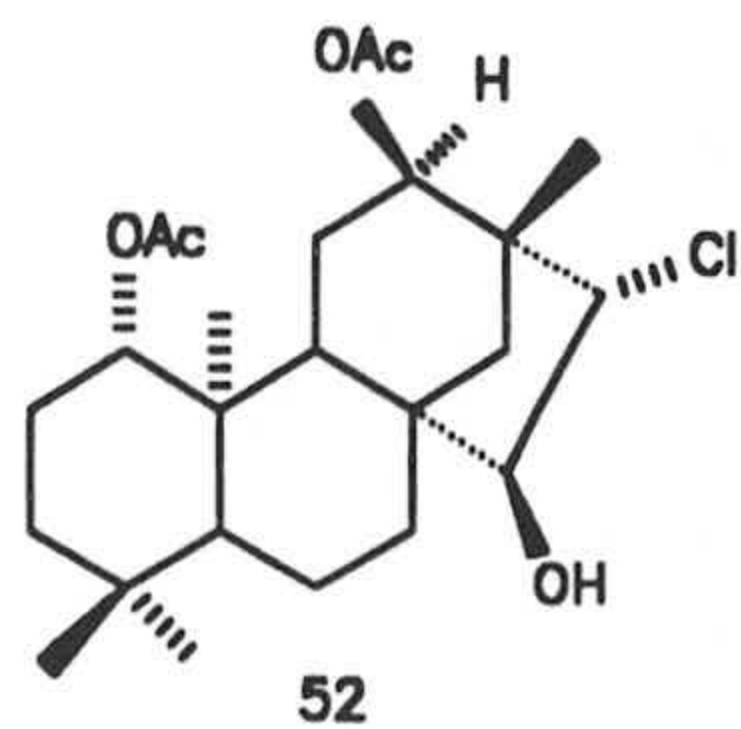




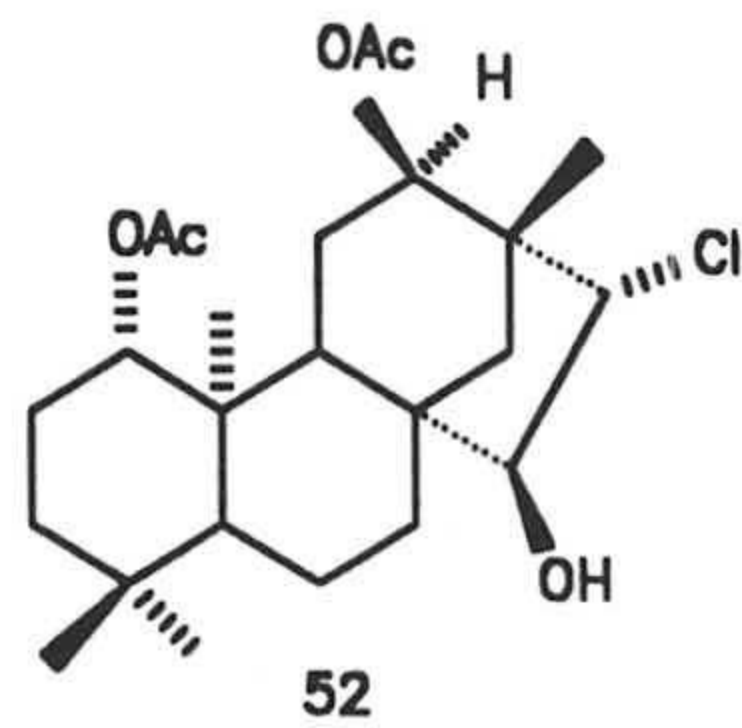








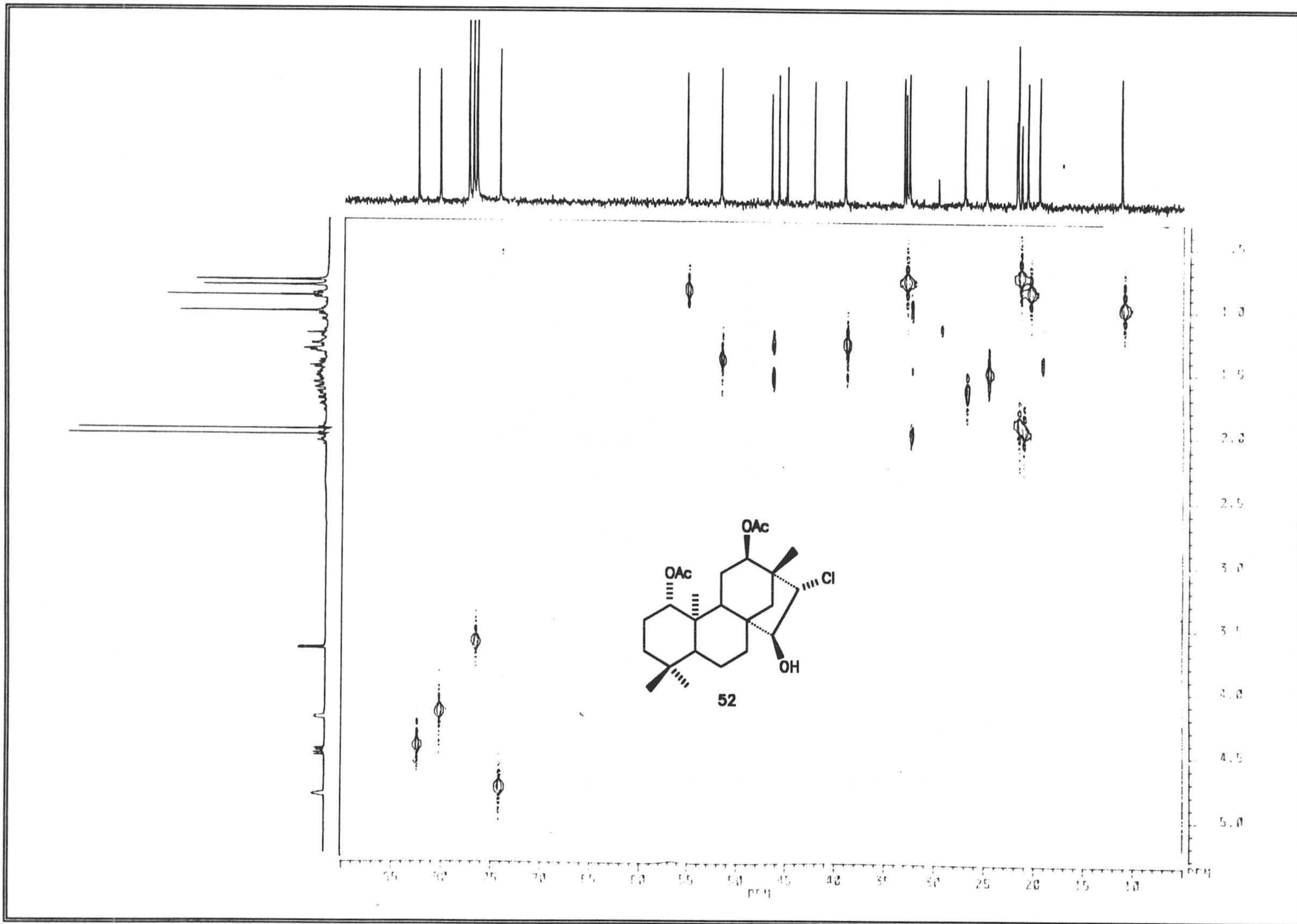
ppm  
170.392  
171.653

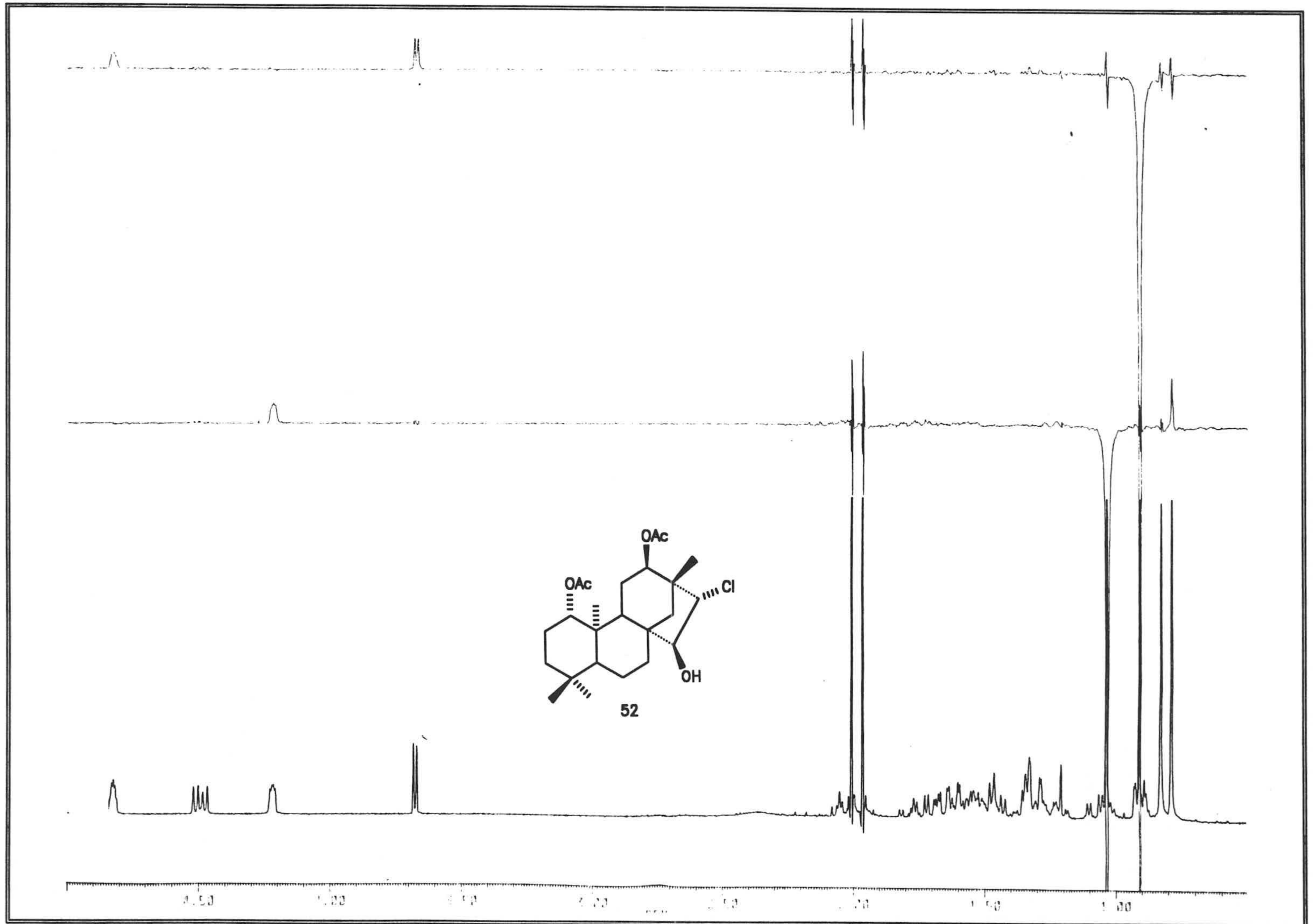


7.26  
7.25  
7.24  
7.23  
7.22  
5.212  
5.204  
4.791  
4.783  
4.775  
4.767  
4.759  
3.912  
3.904  
3.896  
3.888  
3.880  
2.111  
2.103  
2.095  
2.087  
2.079  
2.071  
2.063  
1.241

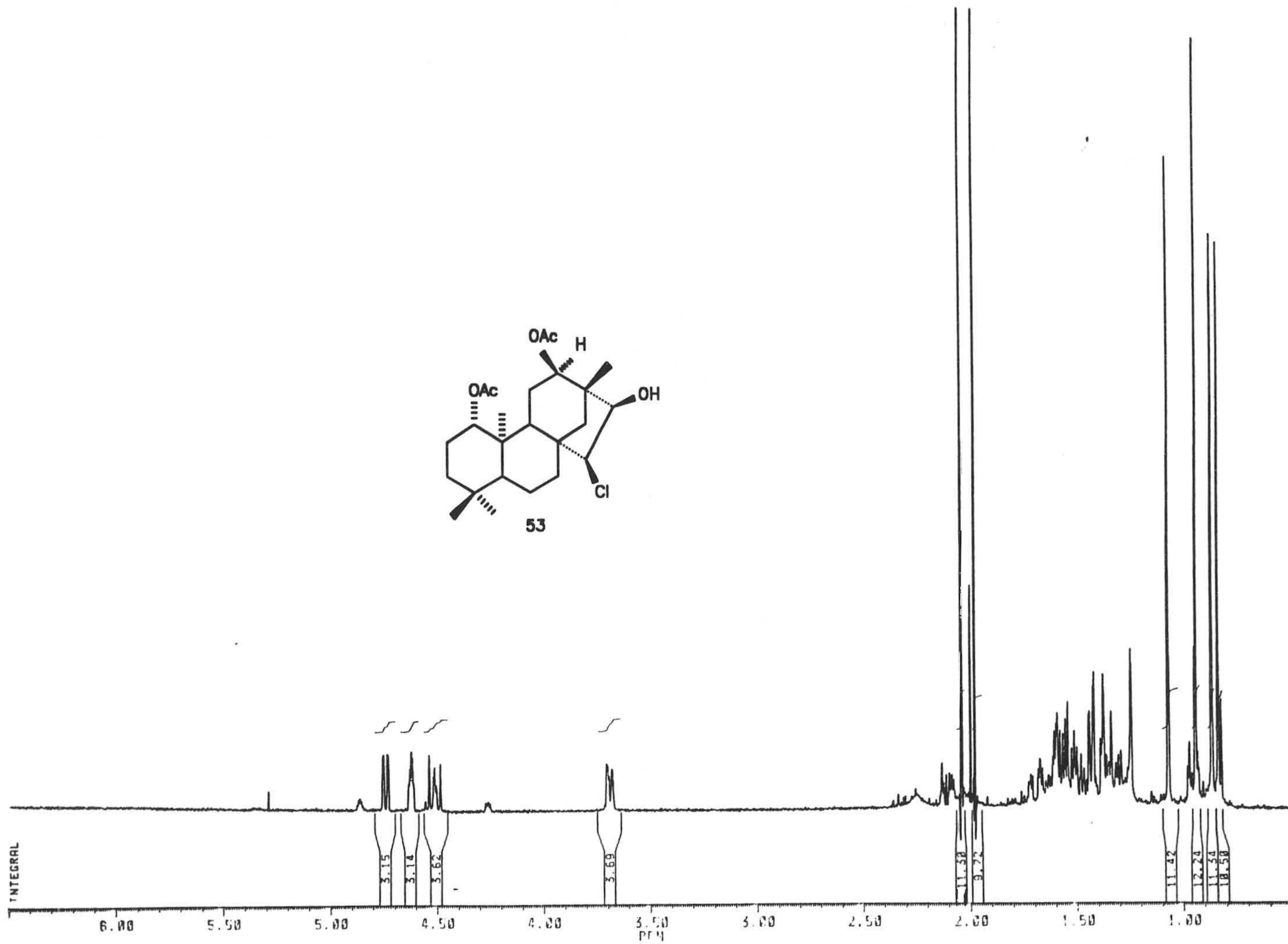
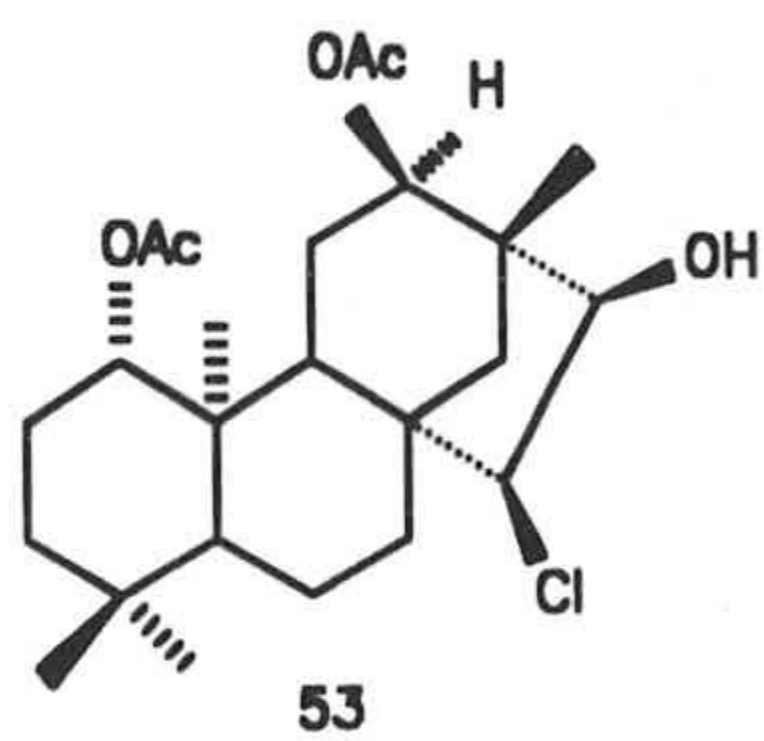
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10





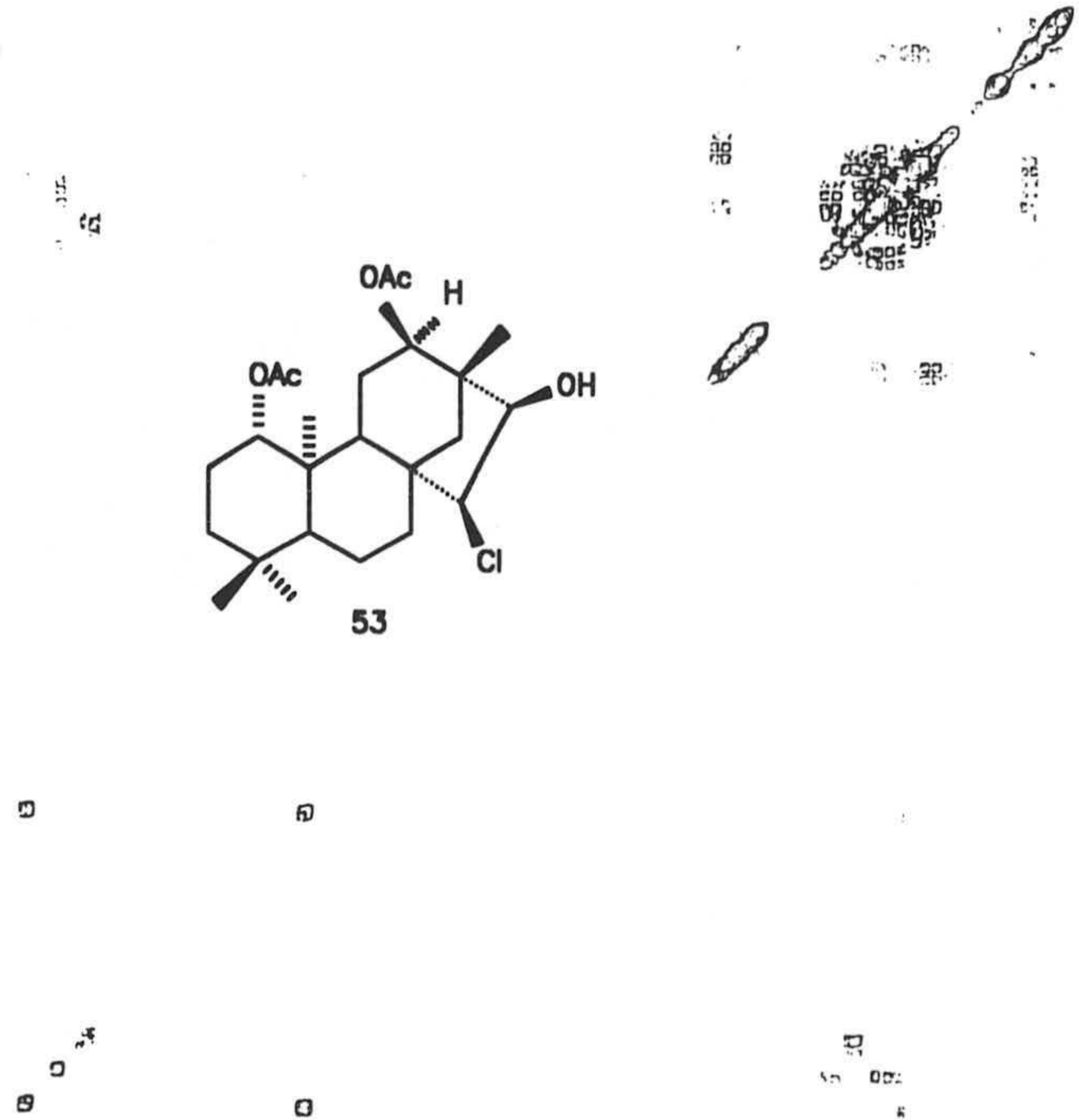
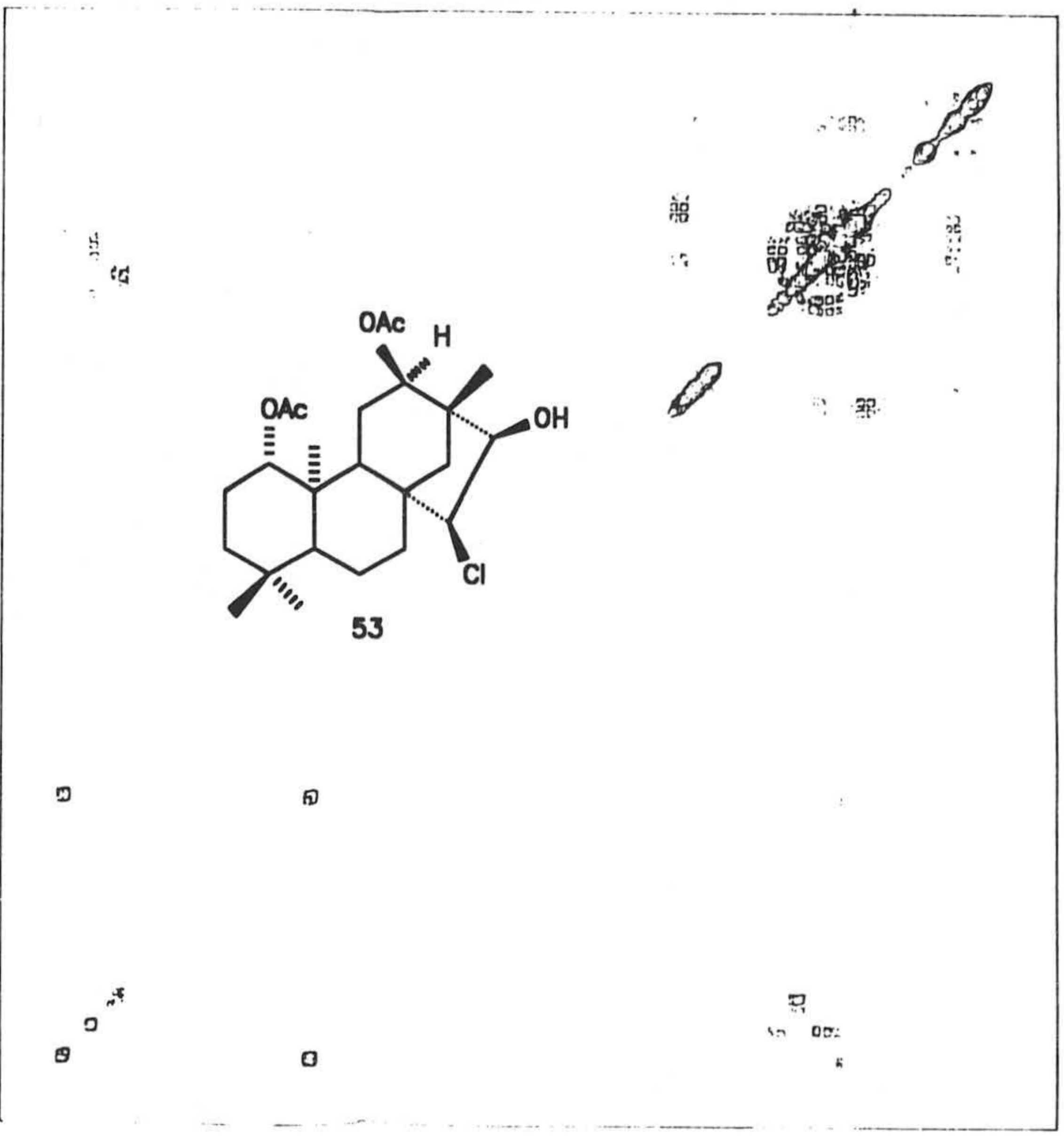
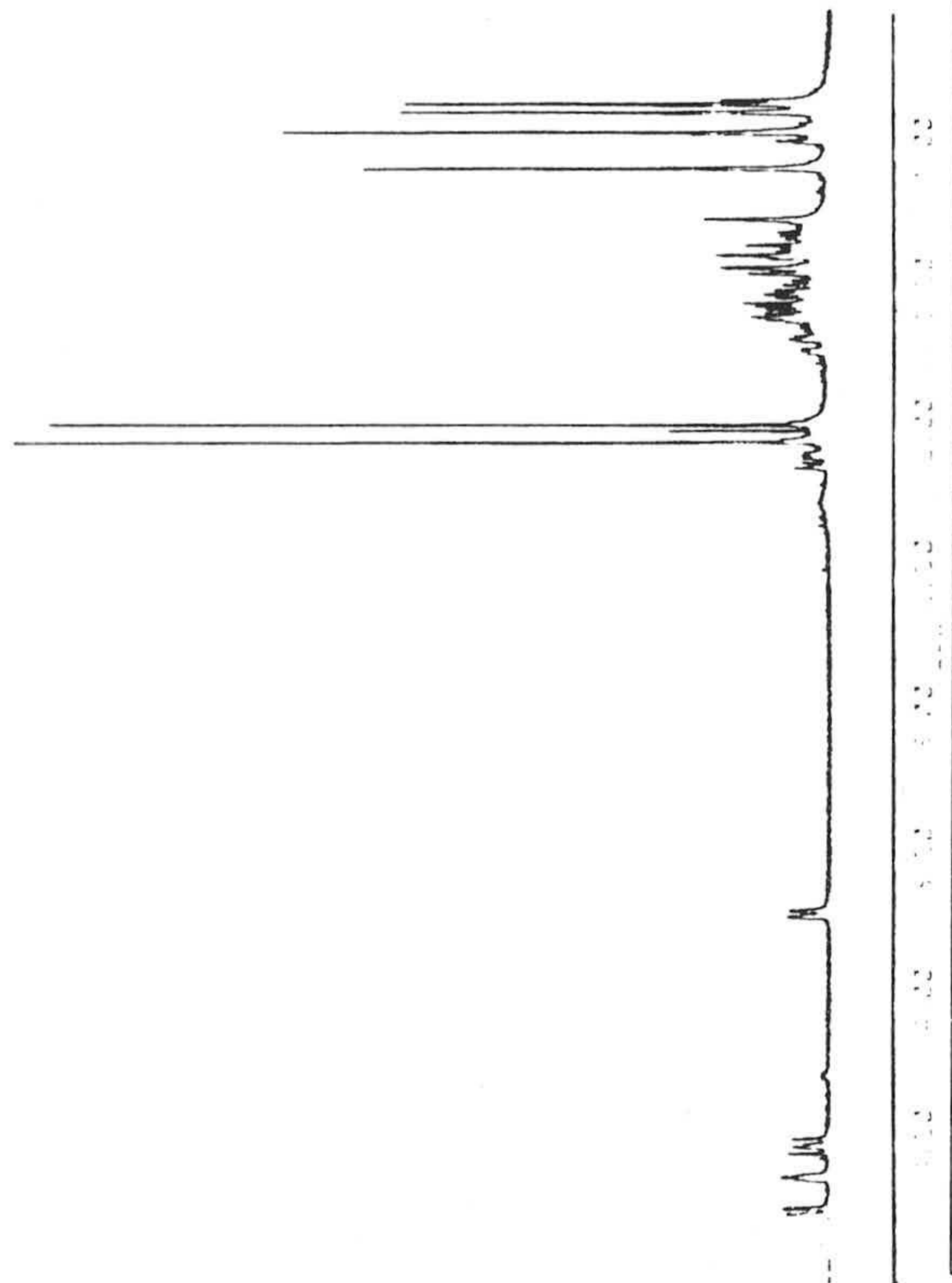


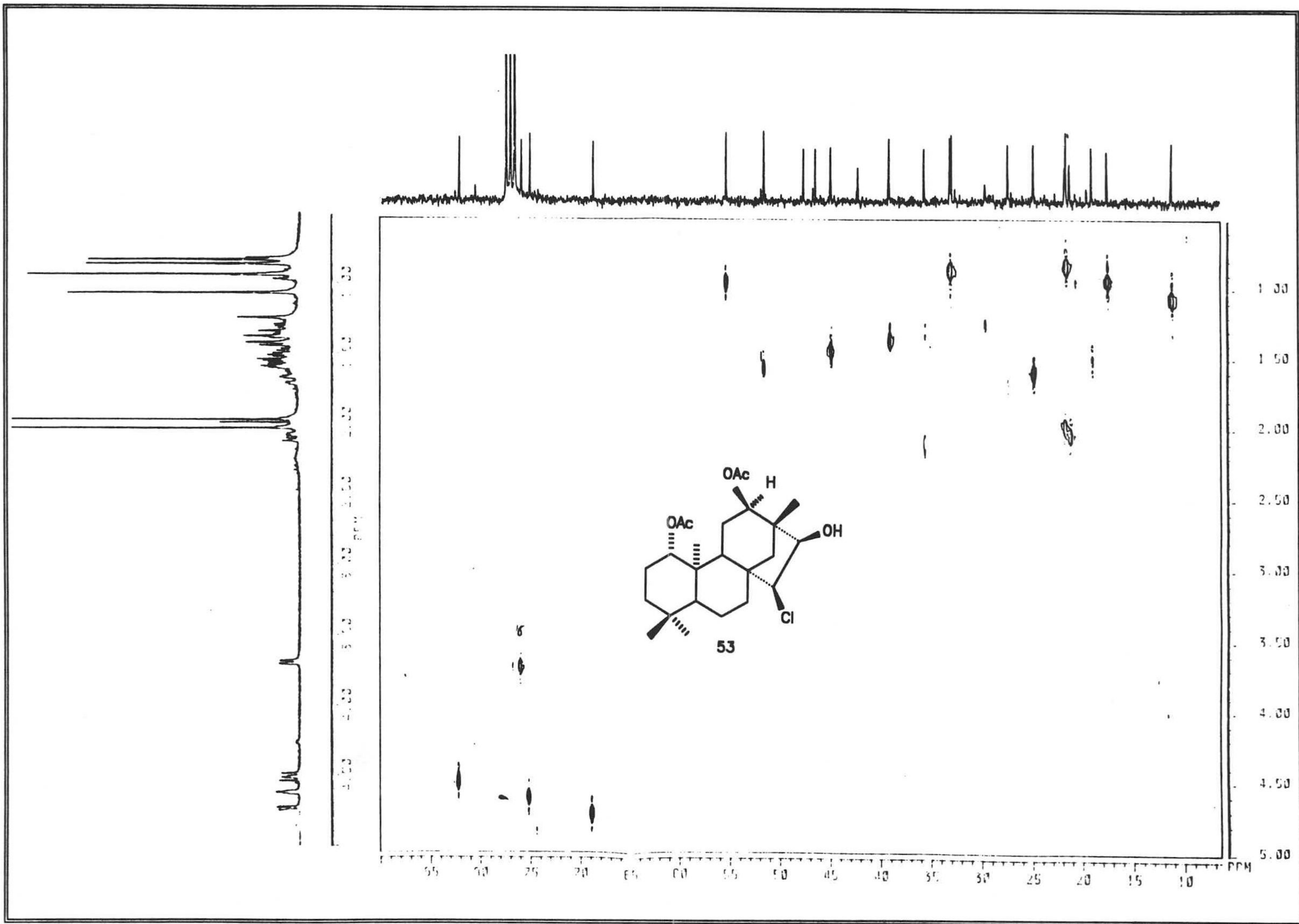




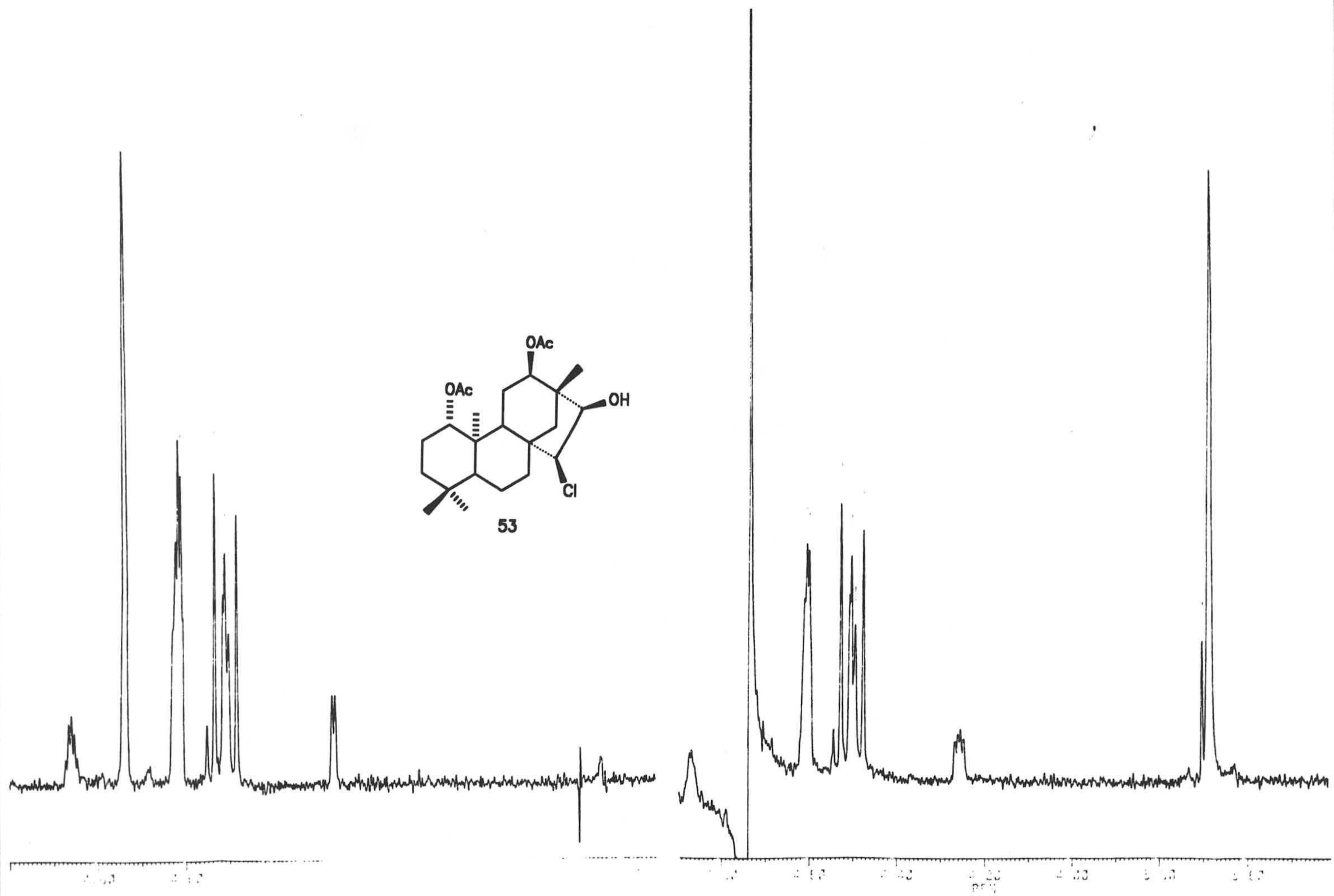
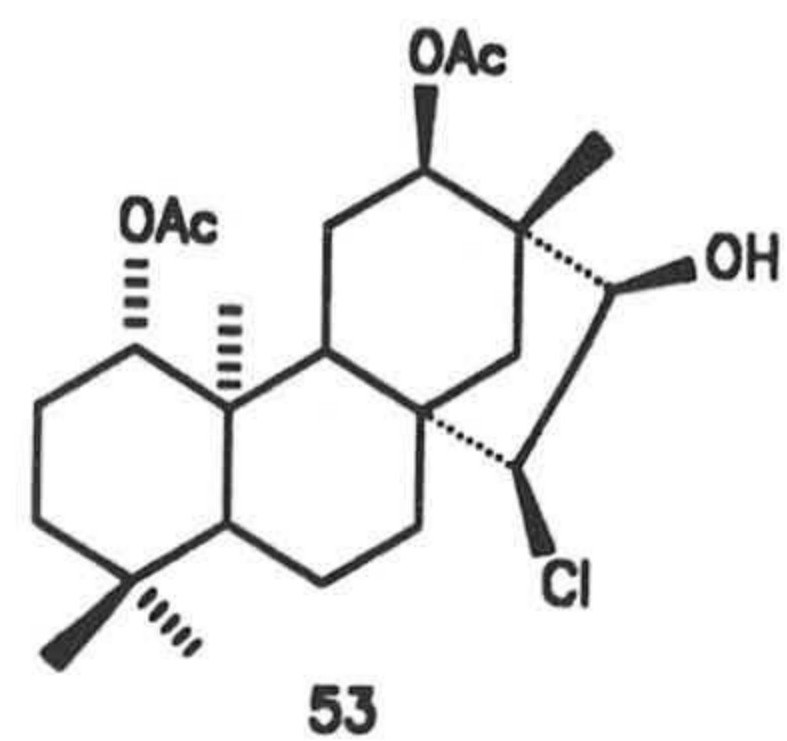


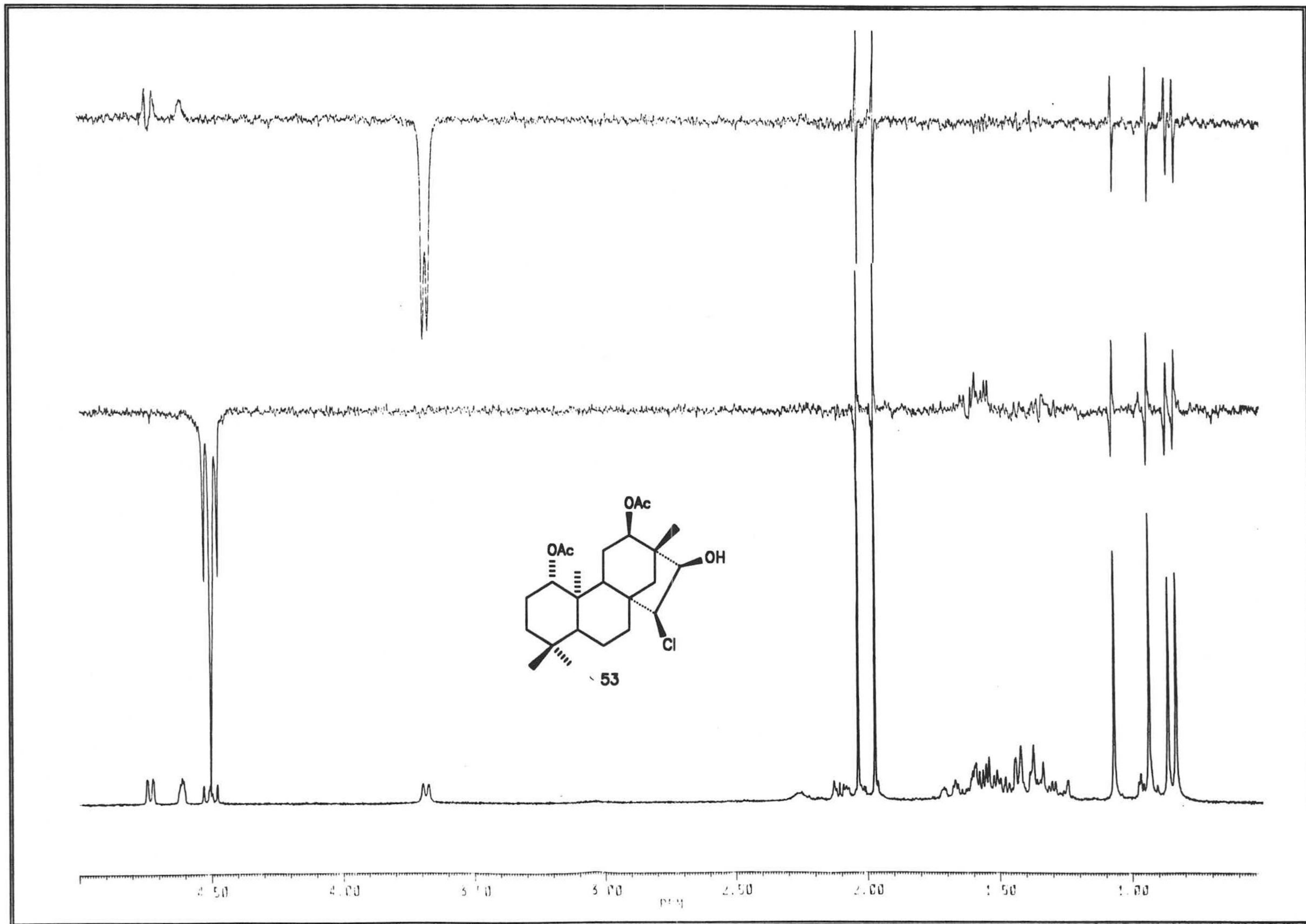




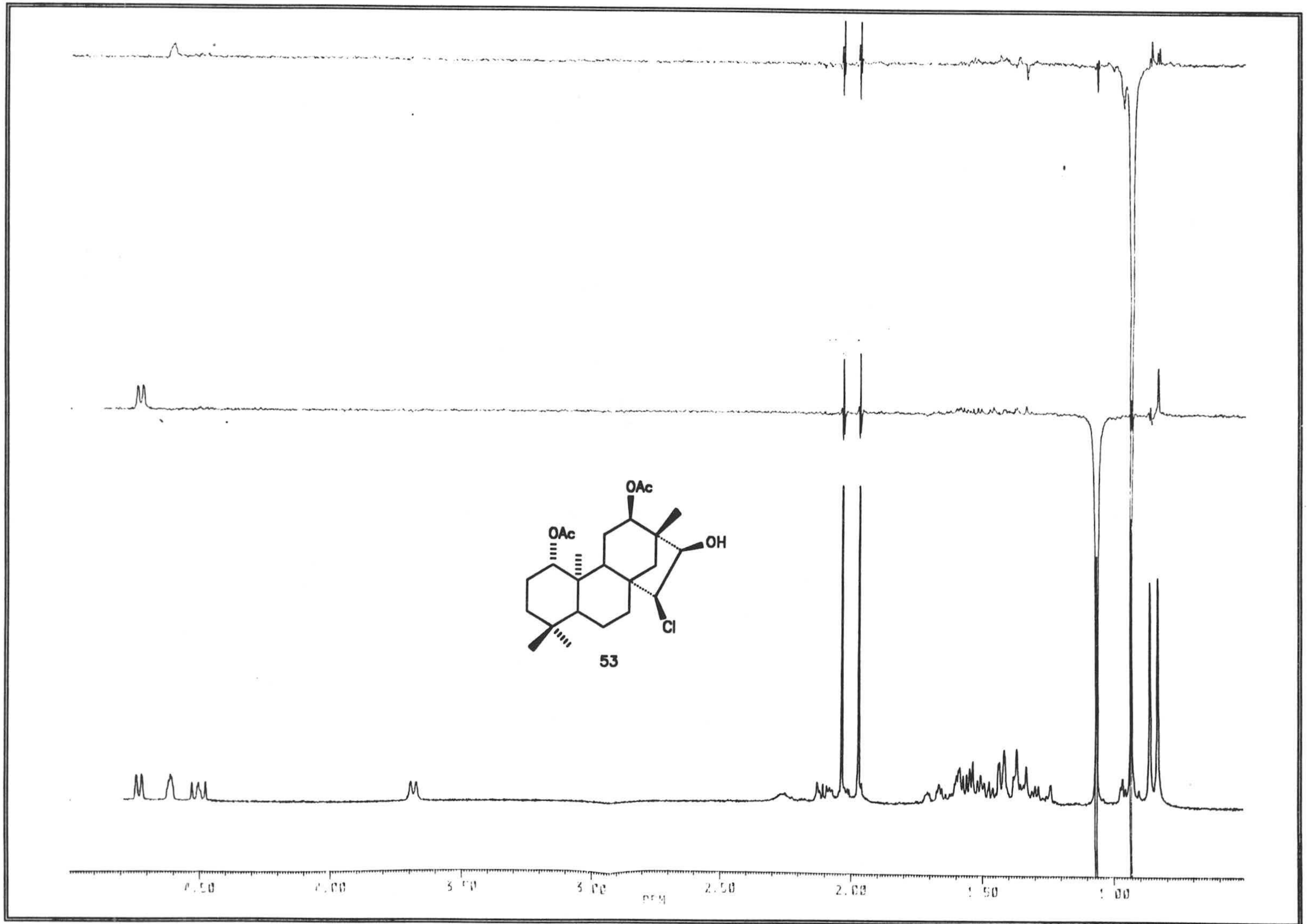


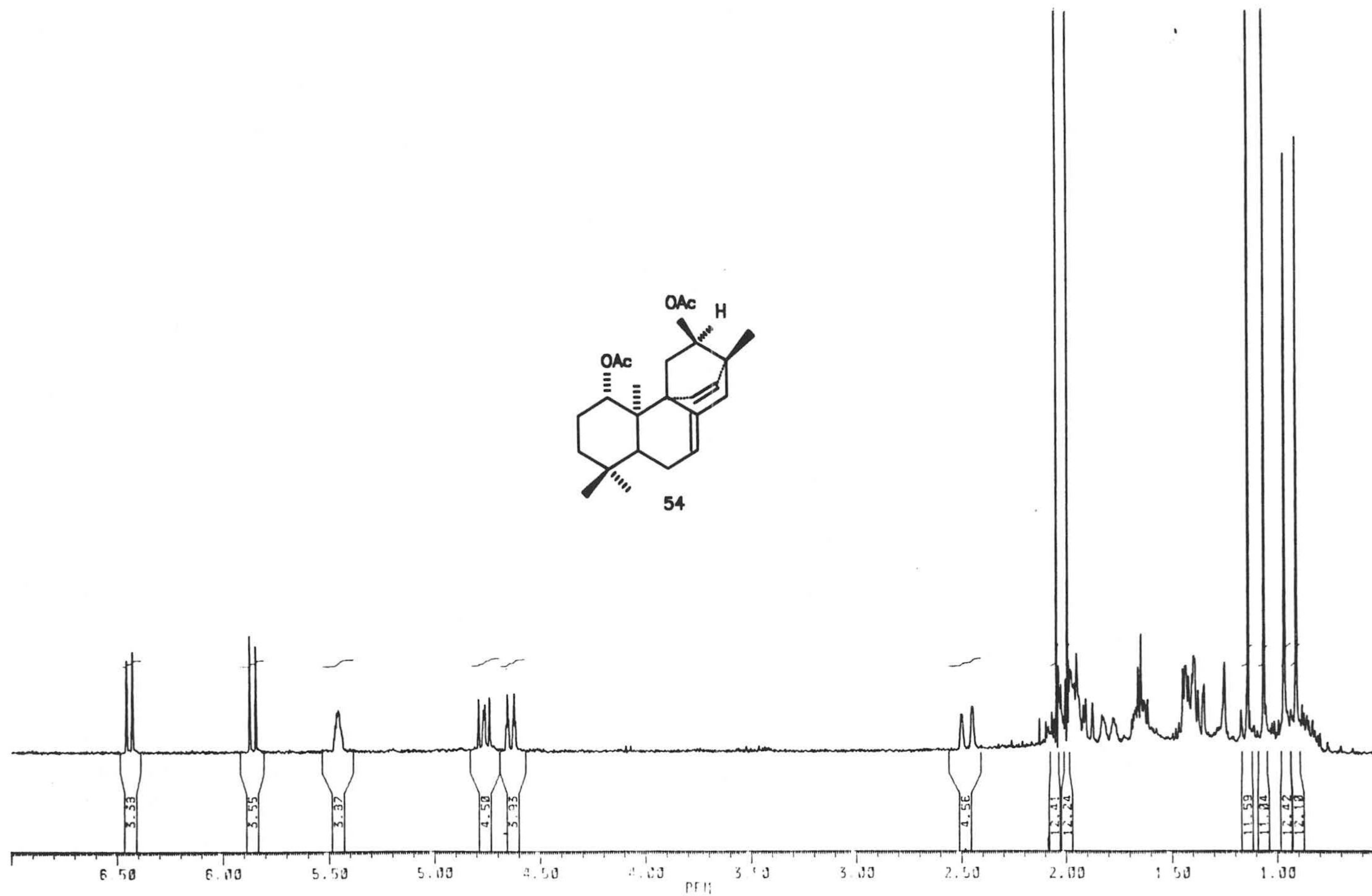
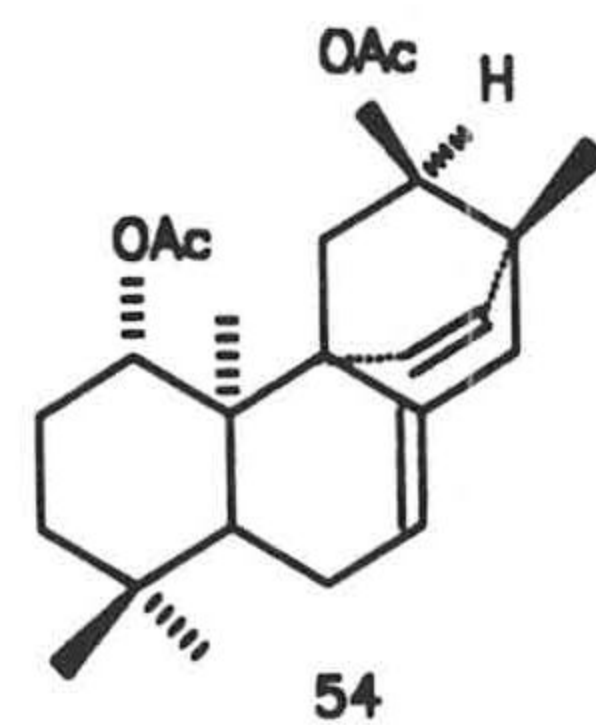




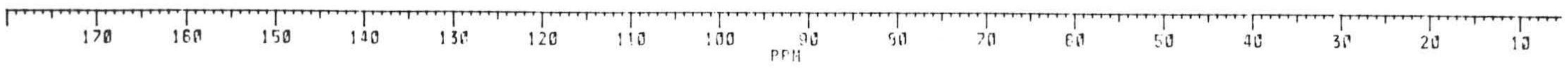
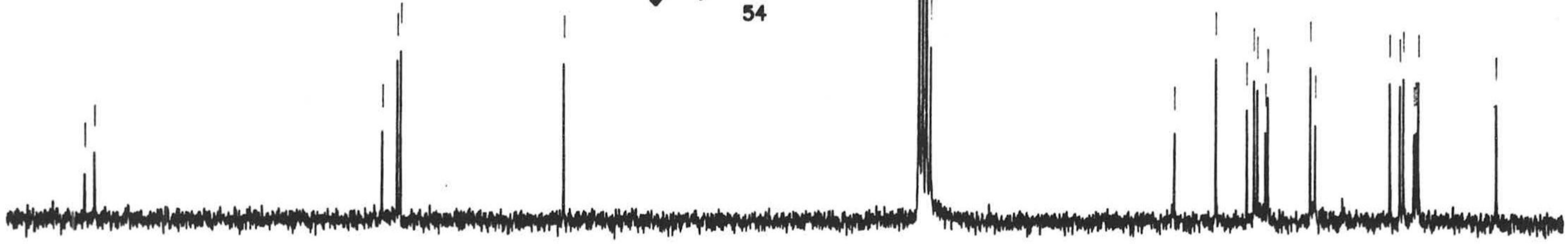
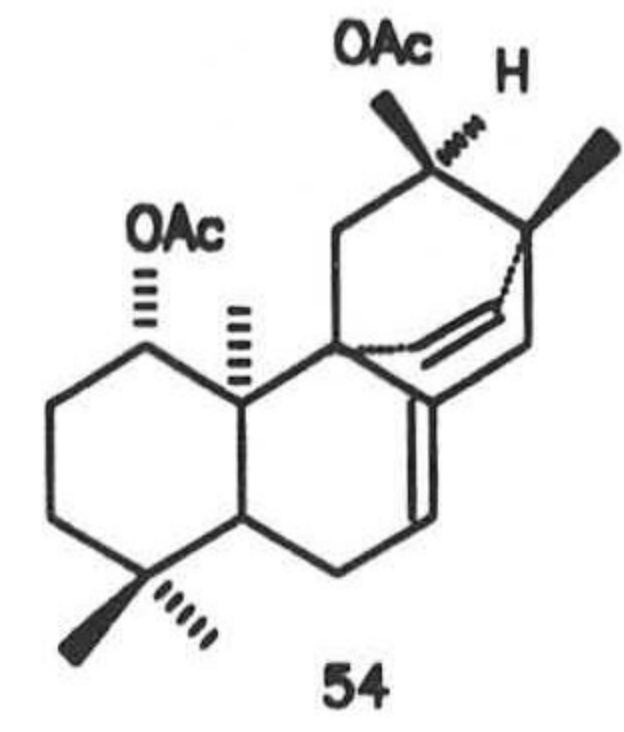












171.259  
170.121

137.322  
136.222  
135.342

117.522

77.522  
77.037  
76.552  
76.067

49.202

42.350  
42.512  
42.674  
42.836  
42.998  
43.160

33.301  
33.341

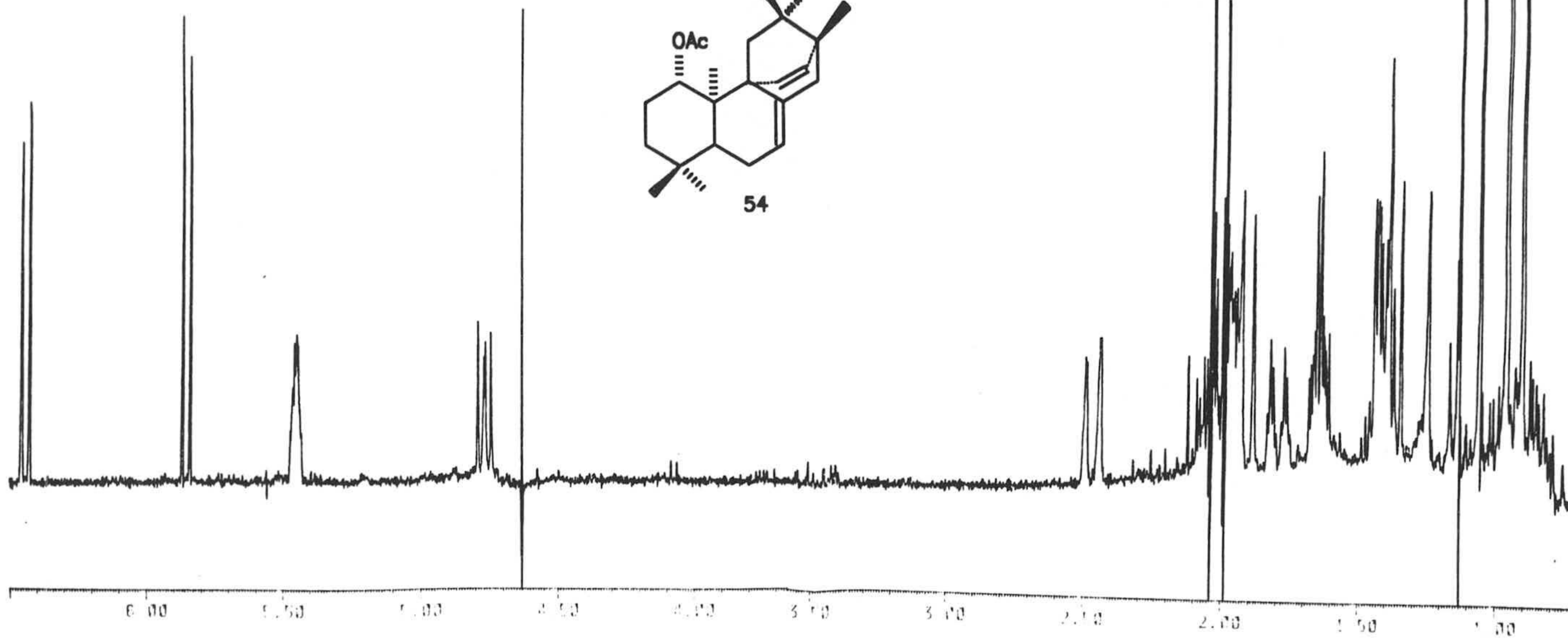
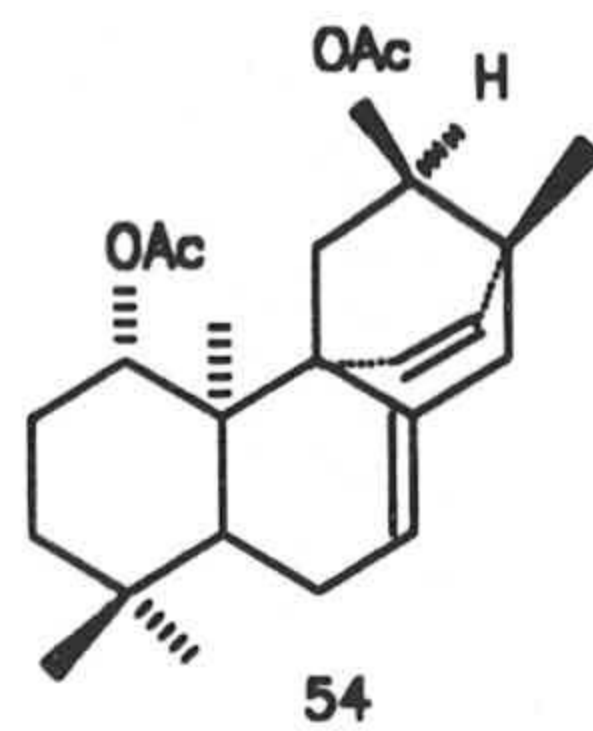
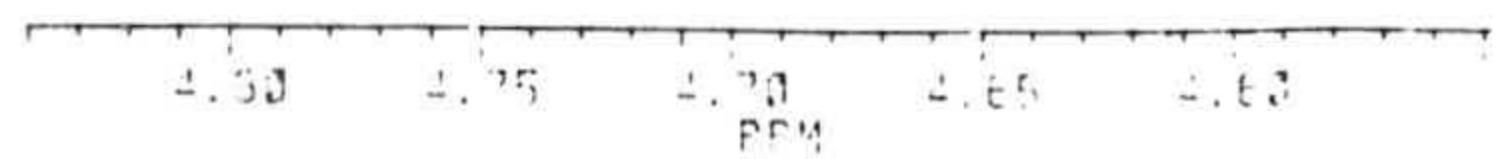
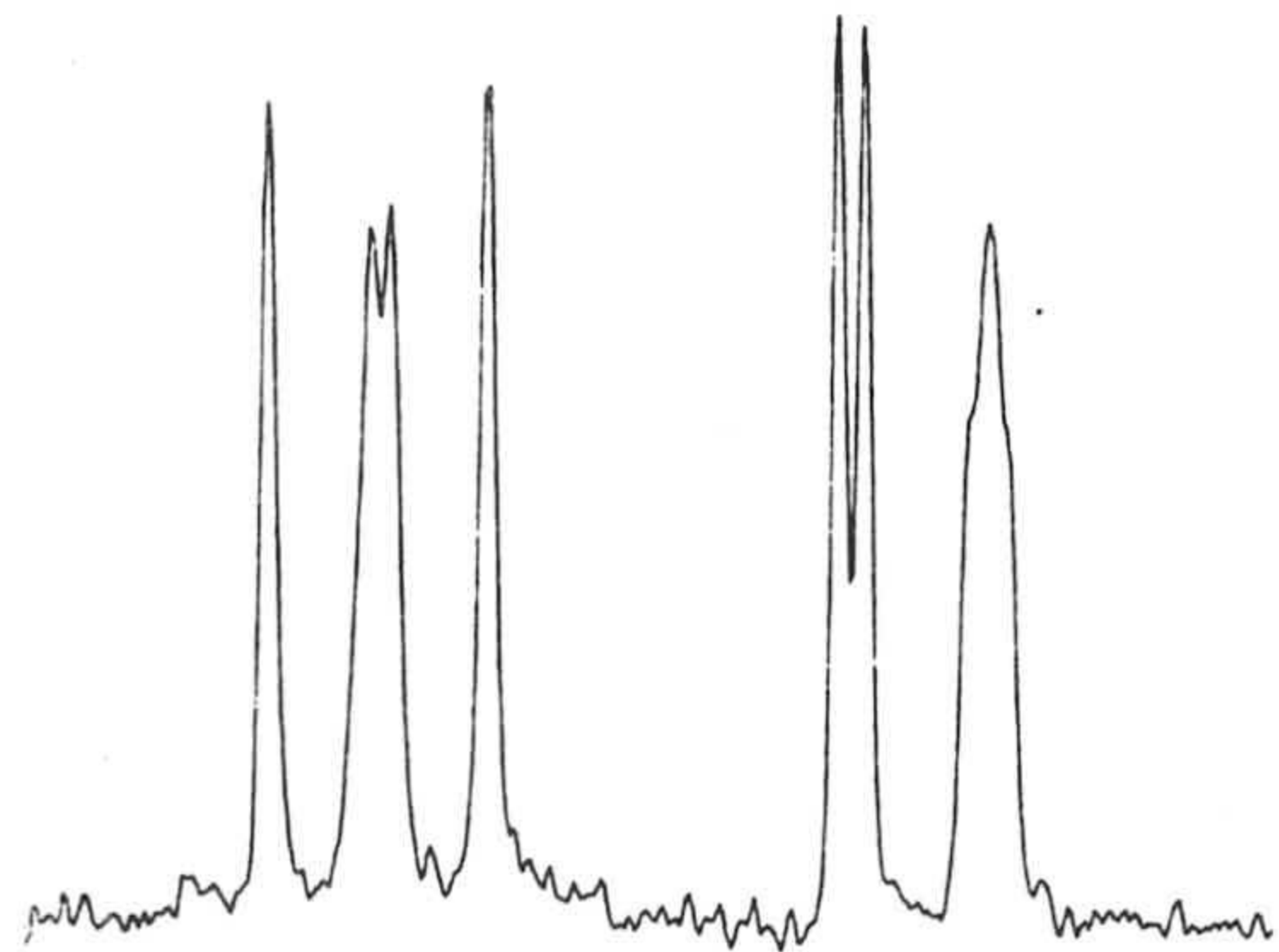
24.364  
24.427  
24.490  
24.553  
24.616

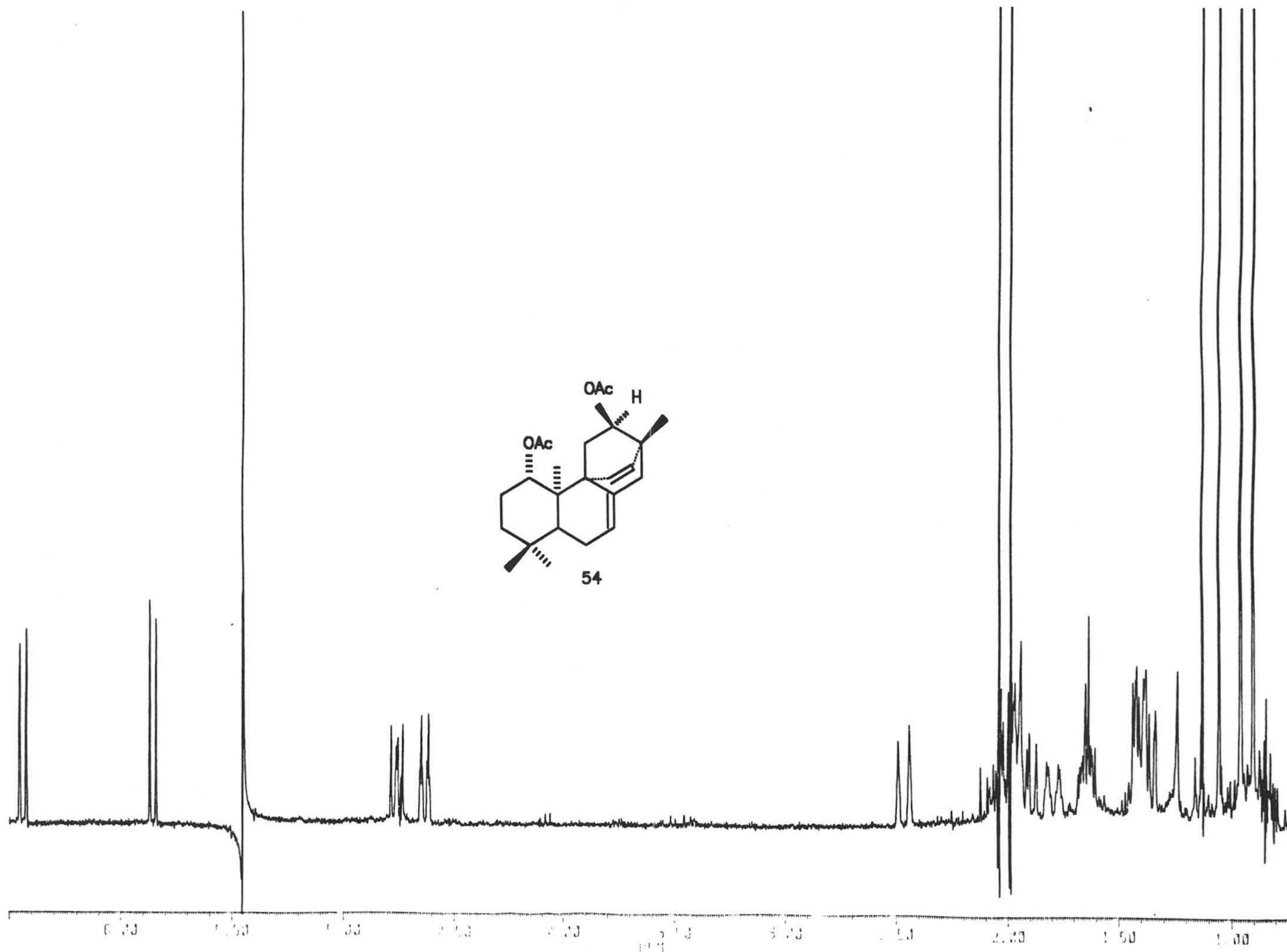
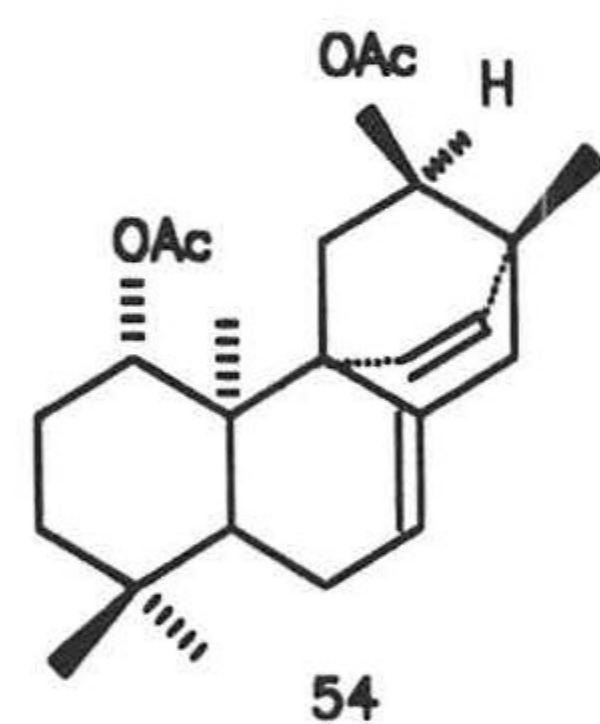
12.124

PPM

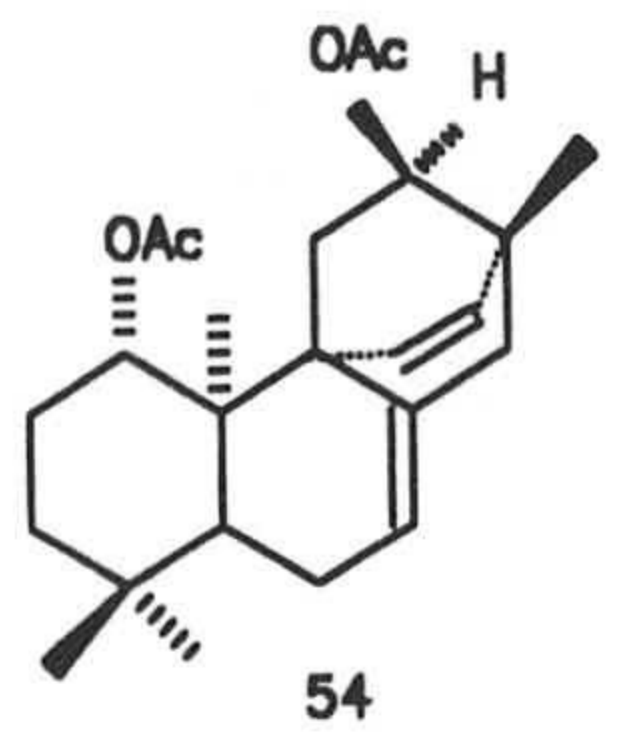
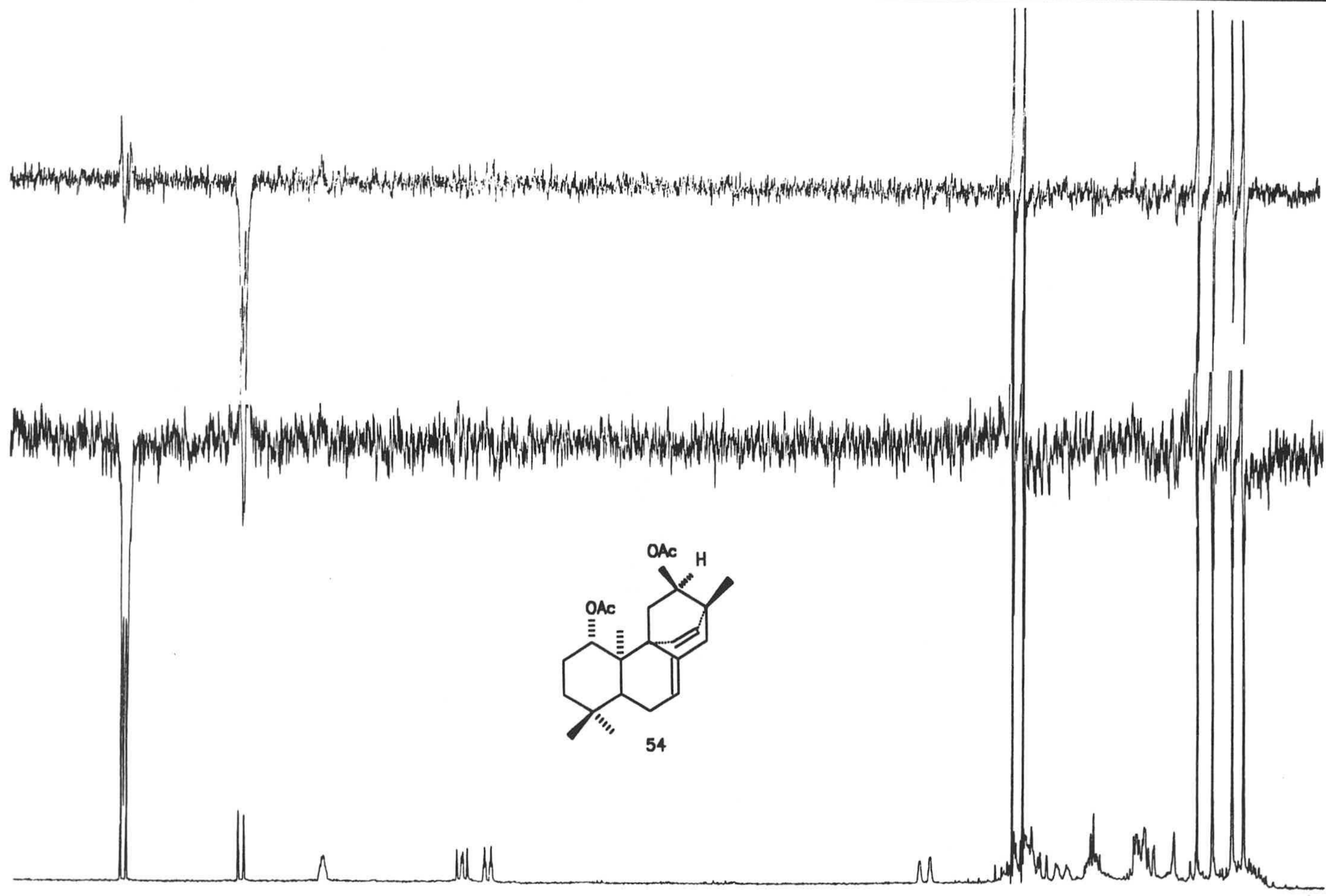




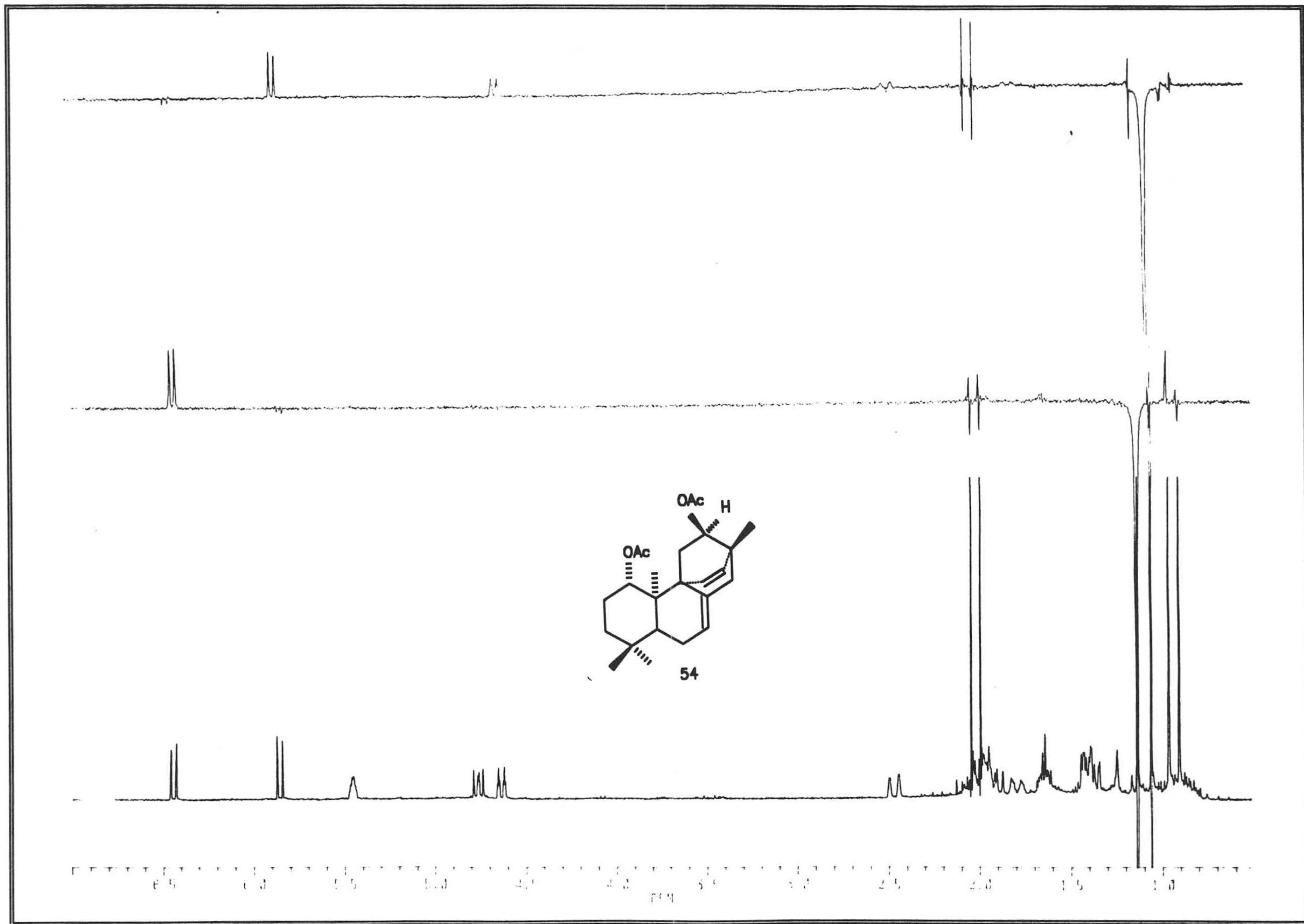




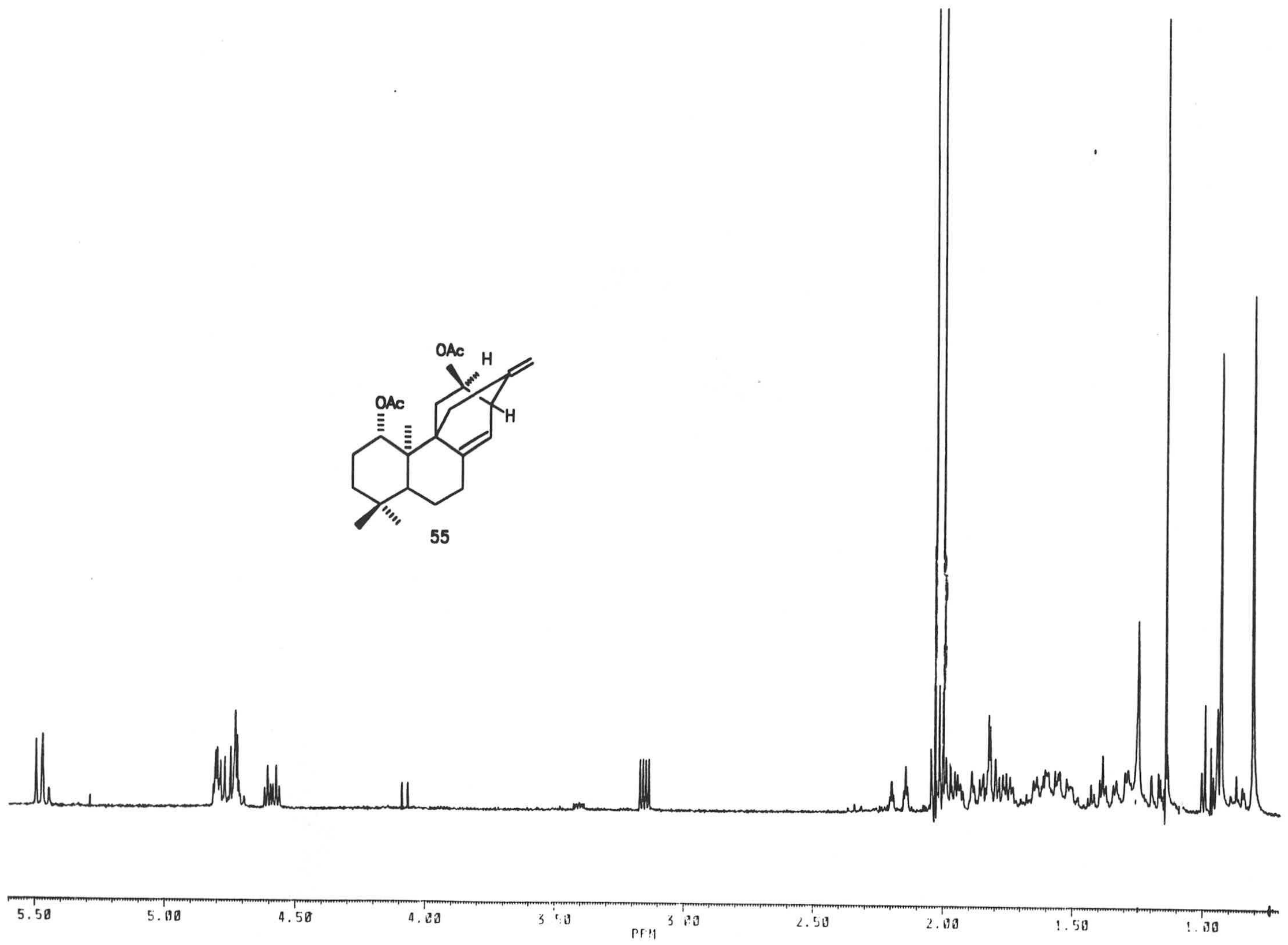
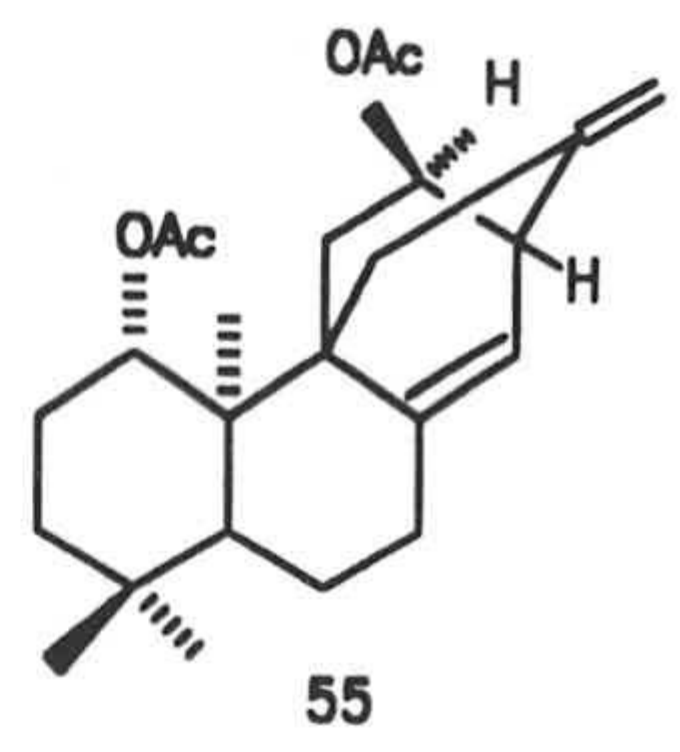




1.2 1.8 2.2 2.8 3.5 4.5 5.5 6.1 7.2

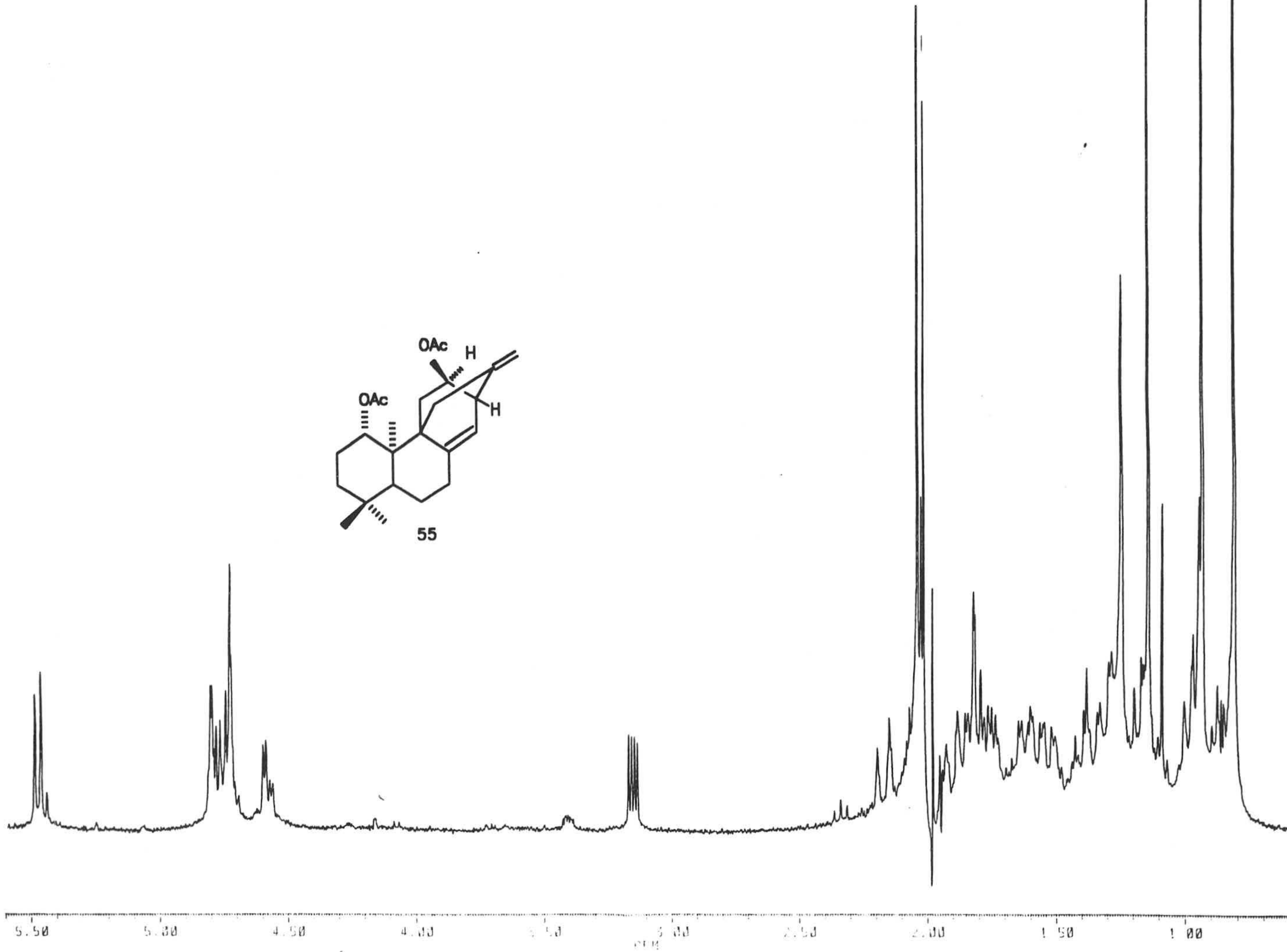
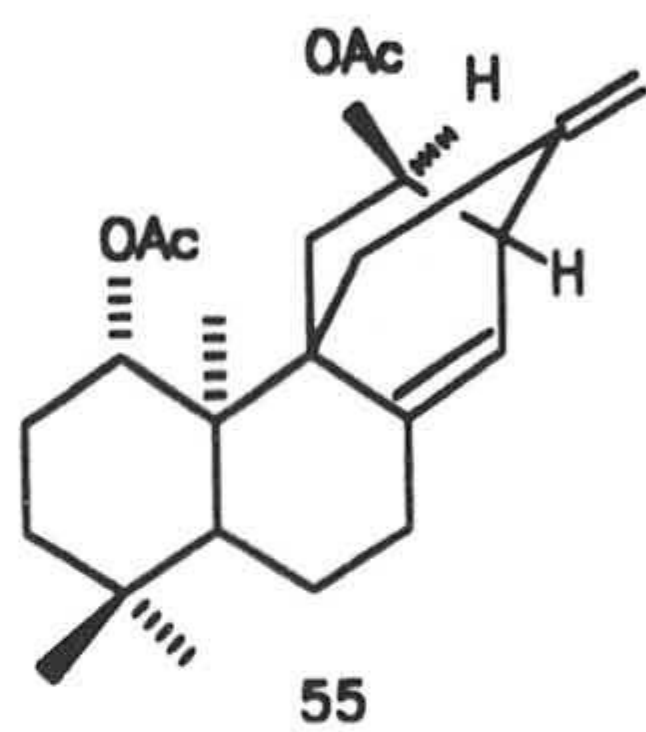


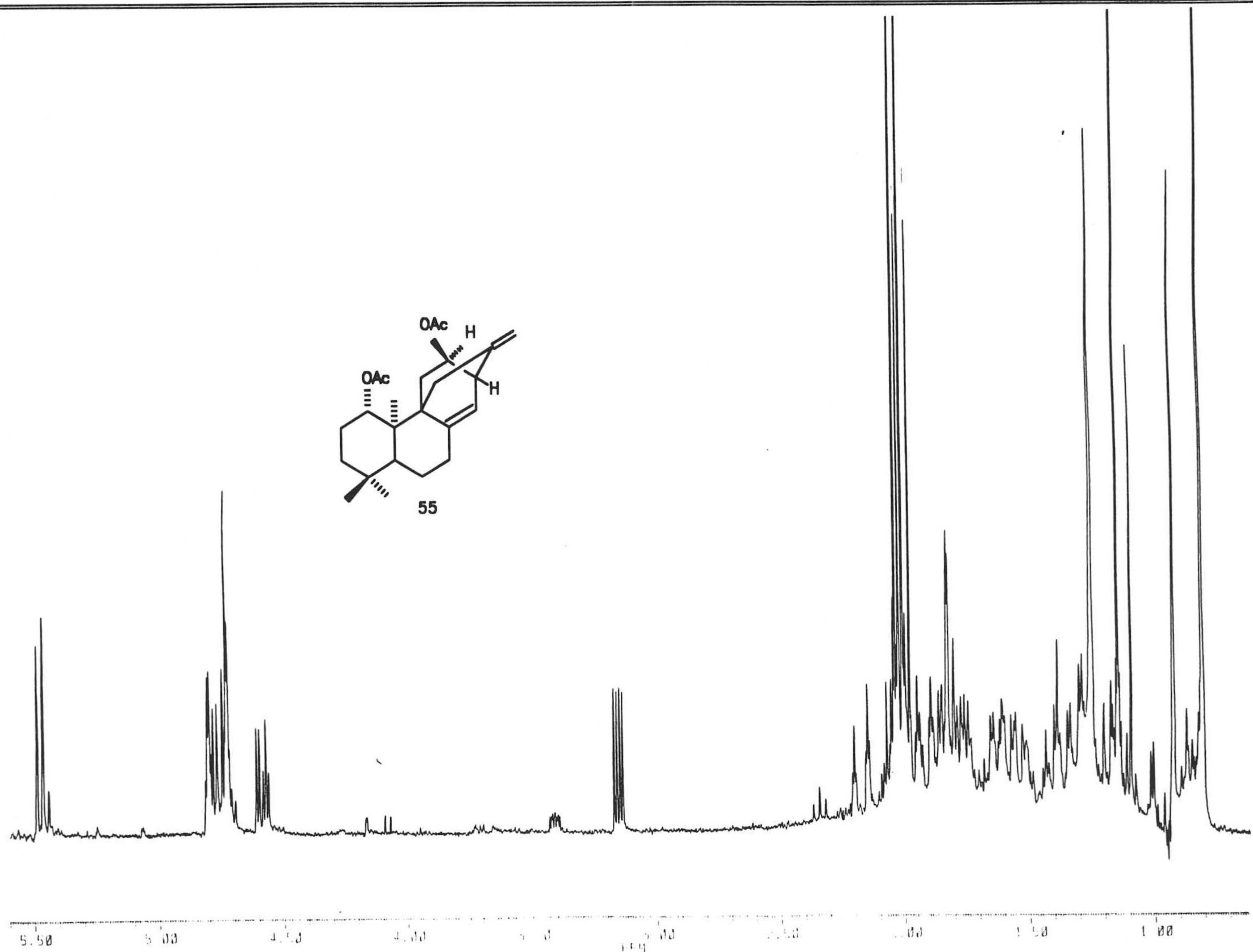
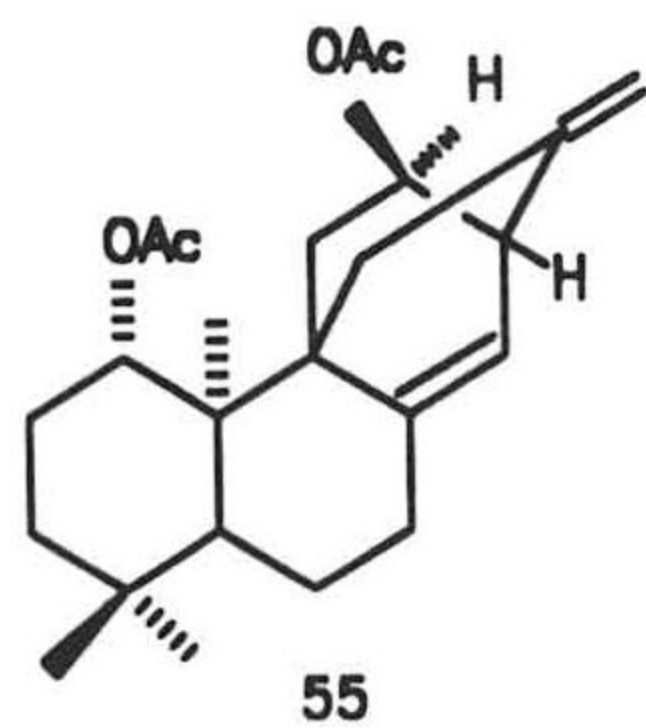




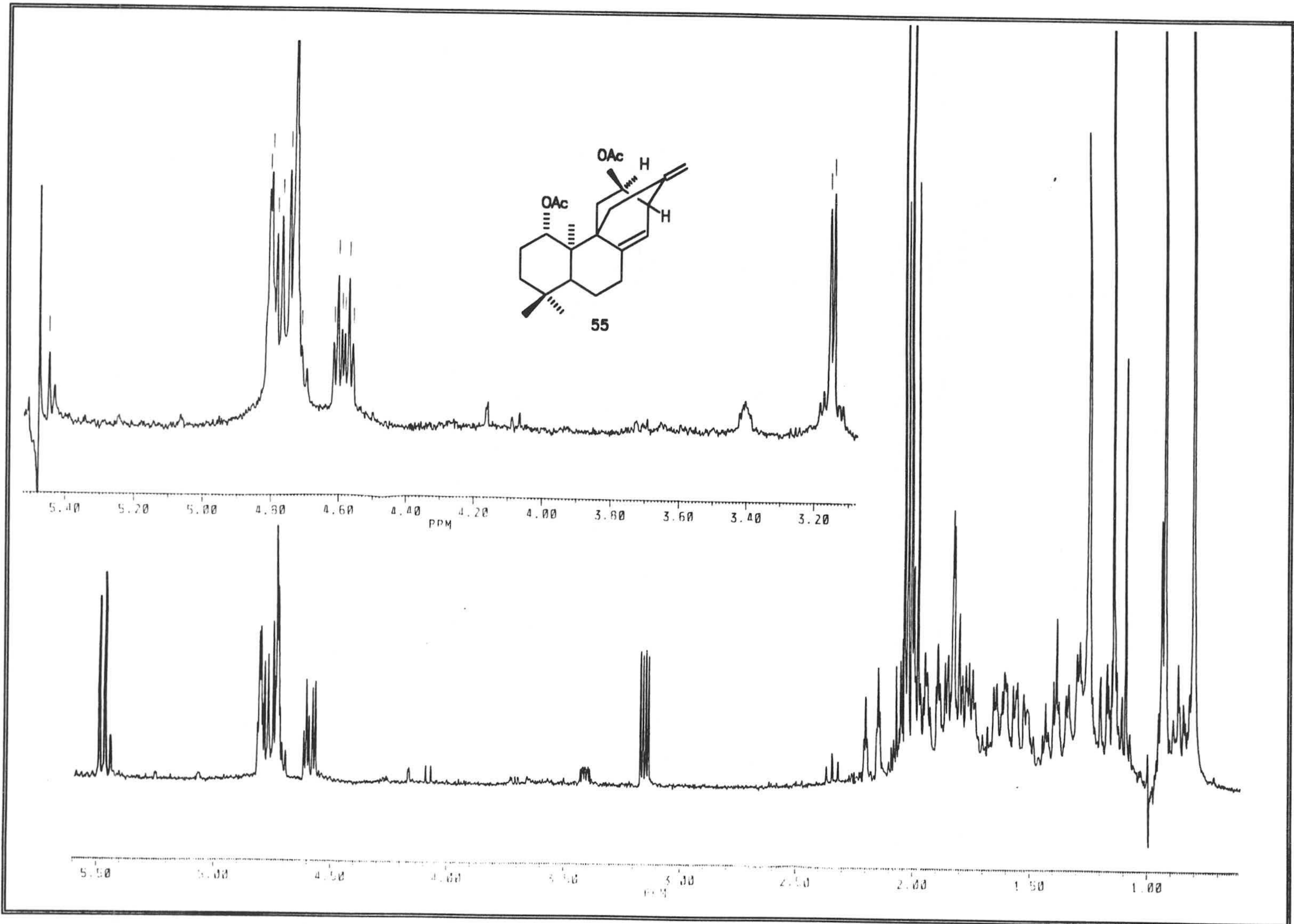


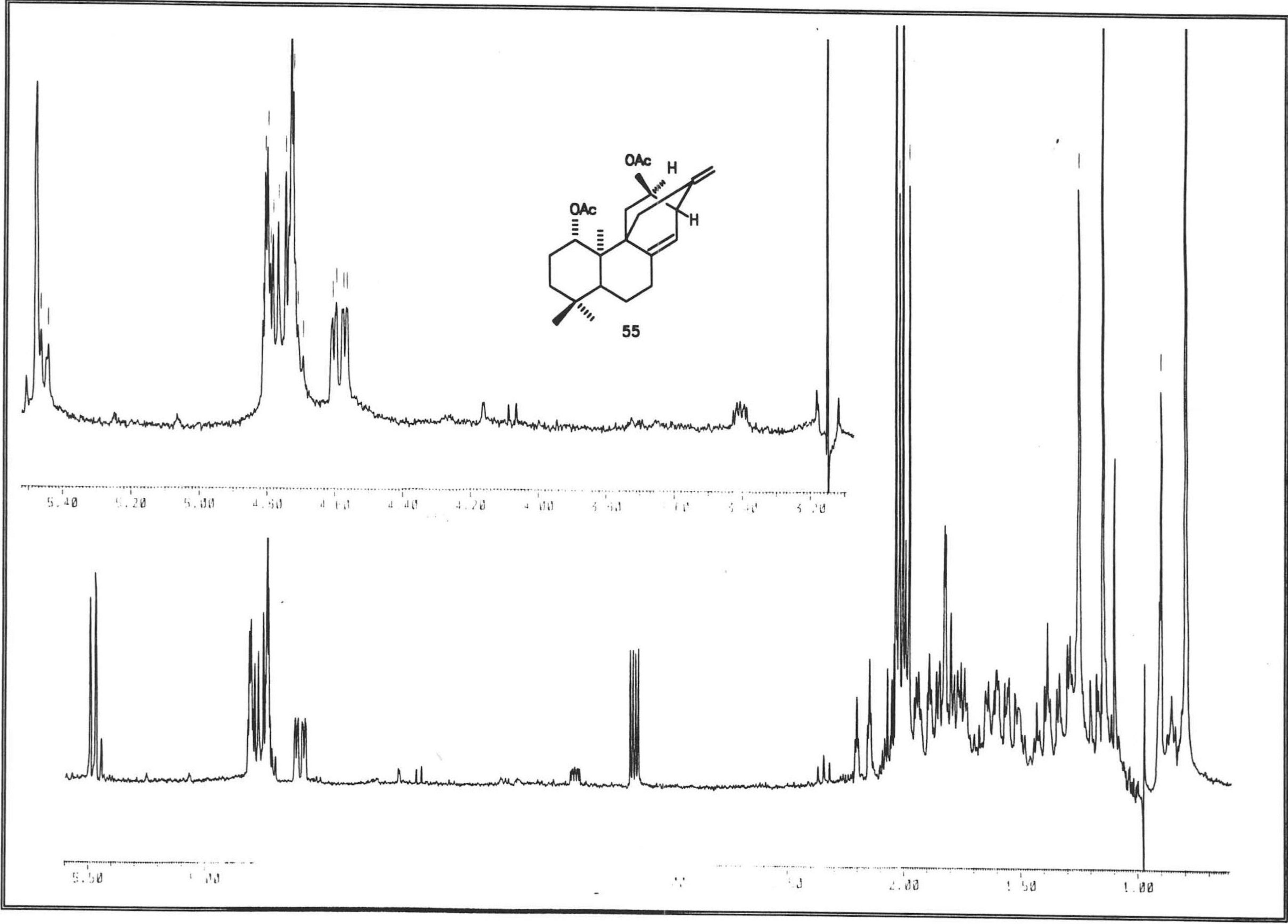




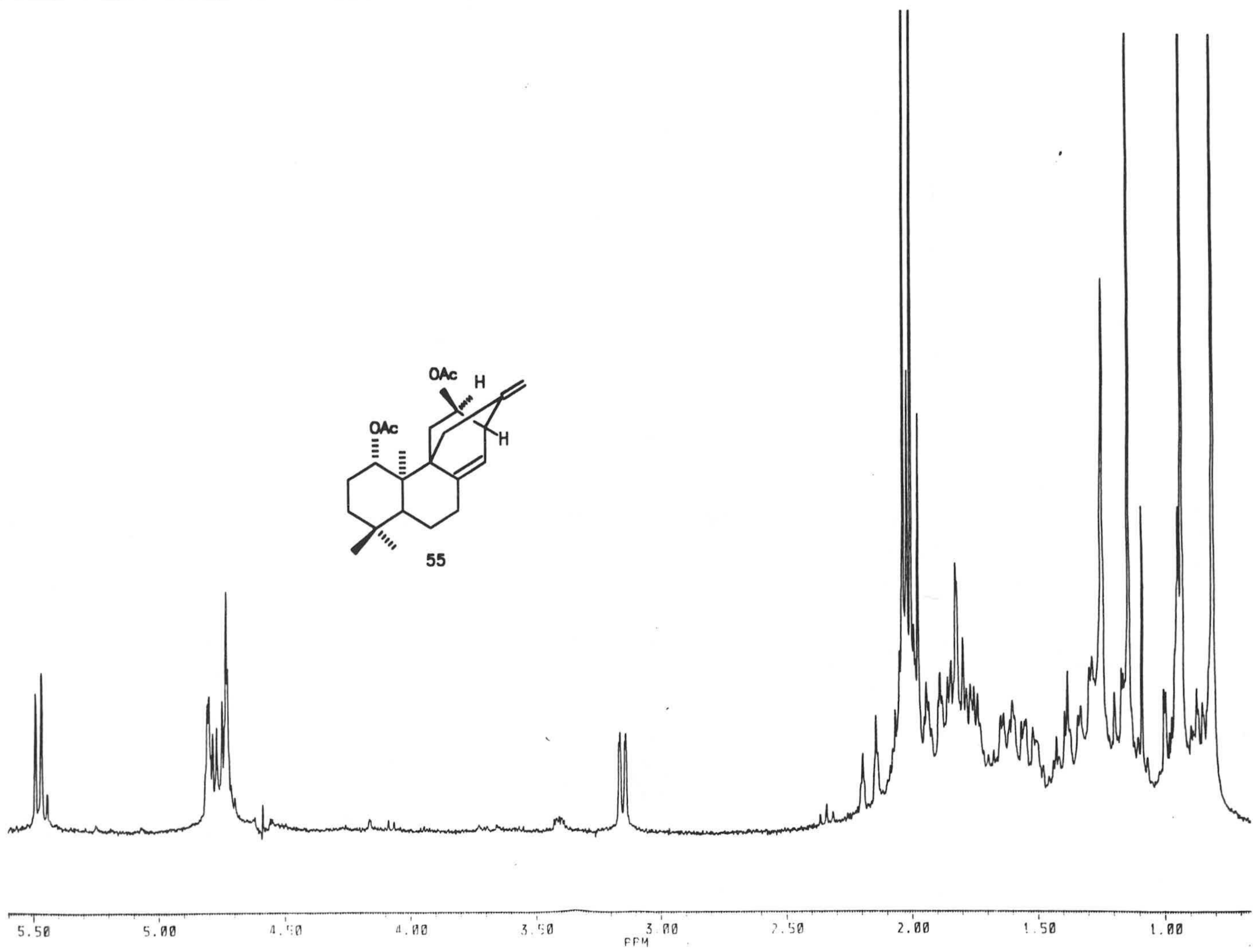
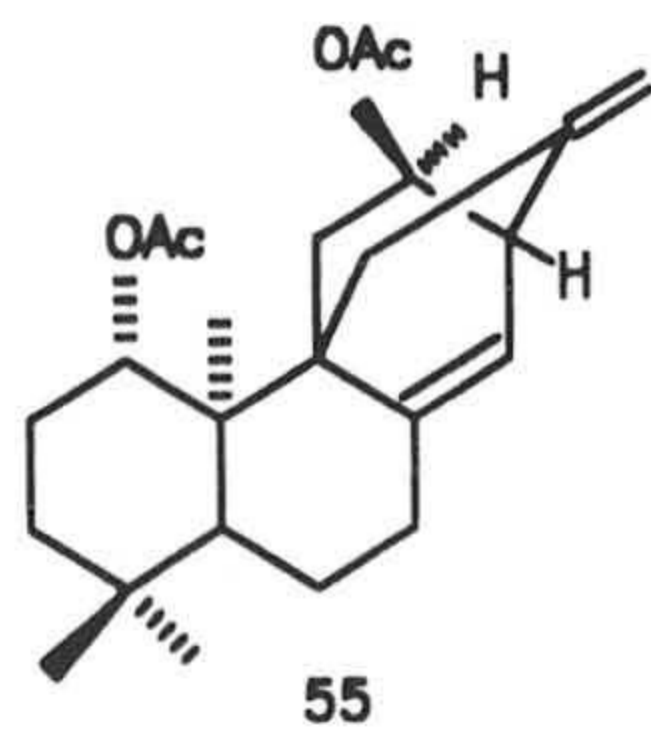


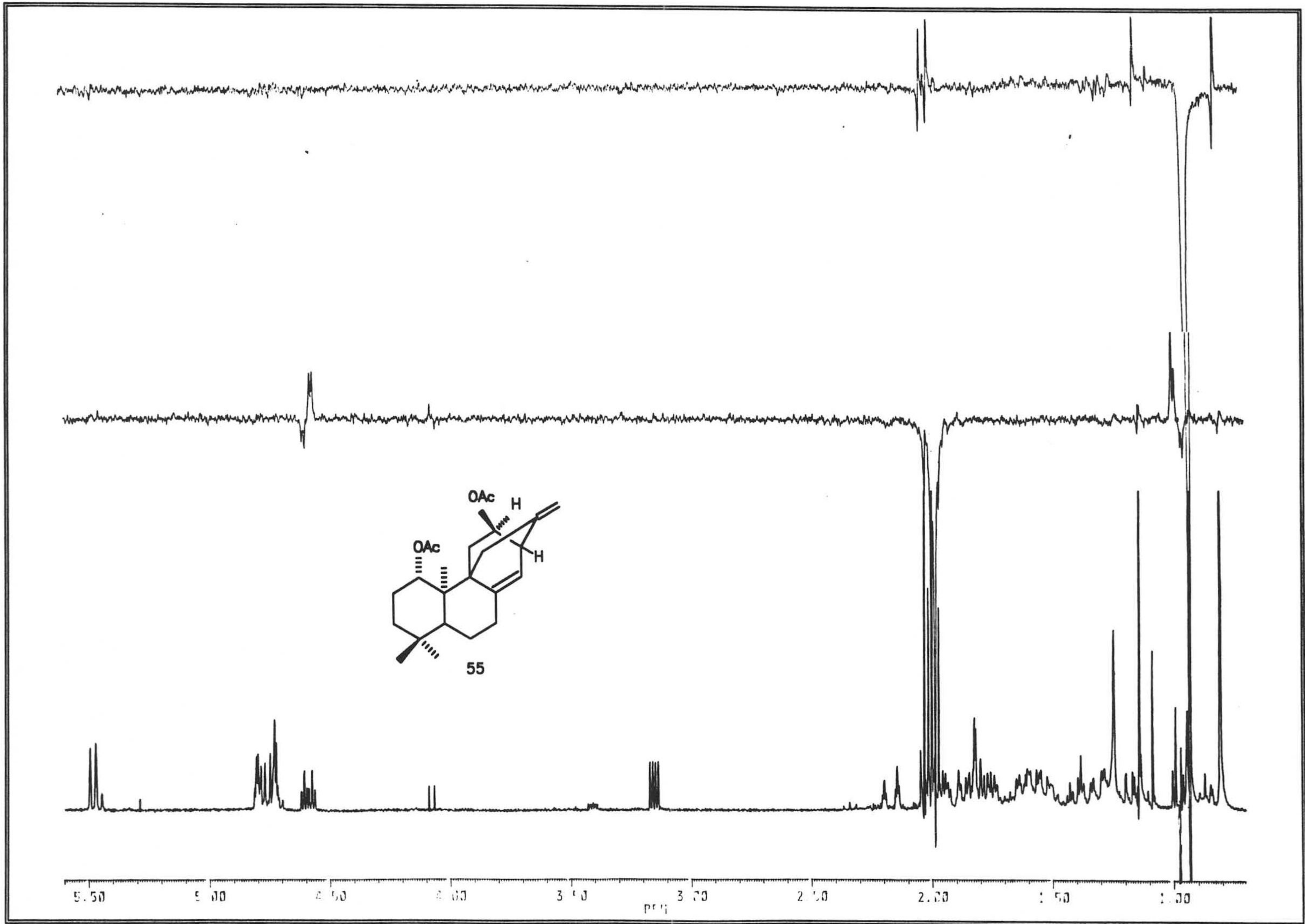




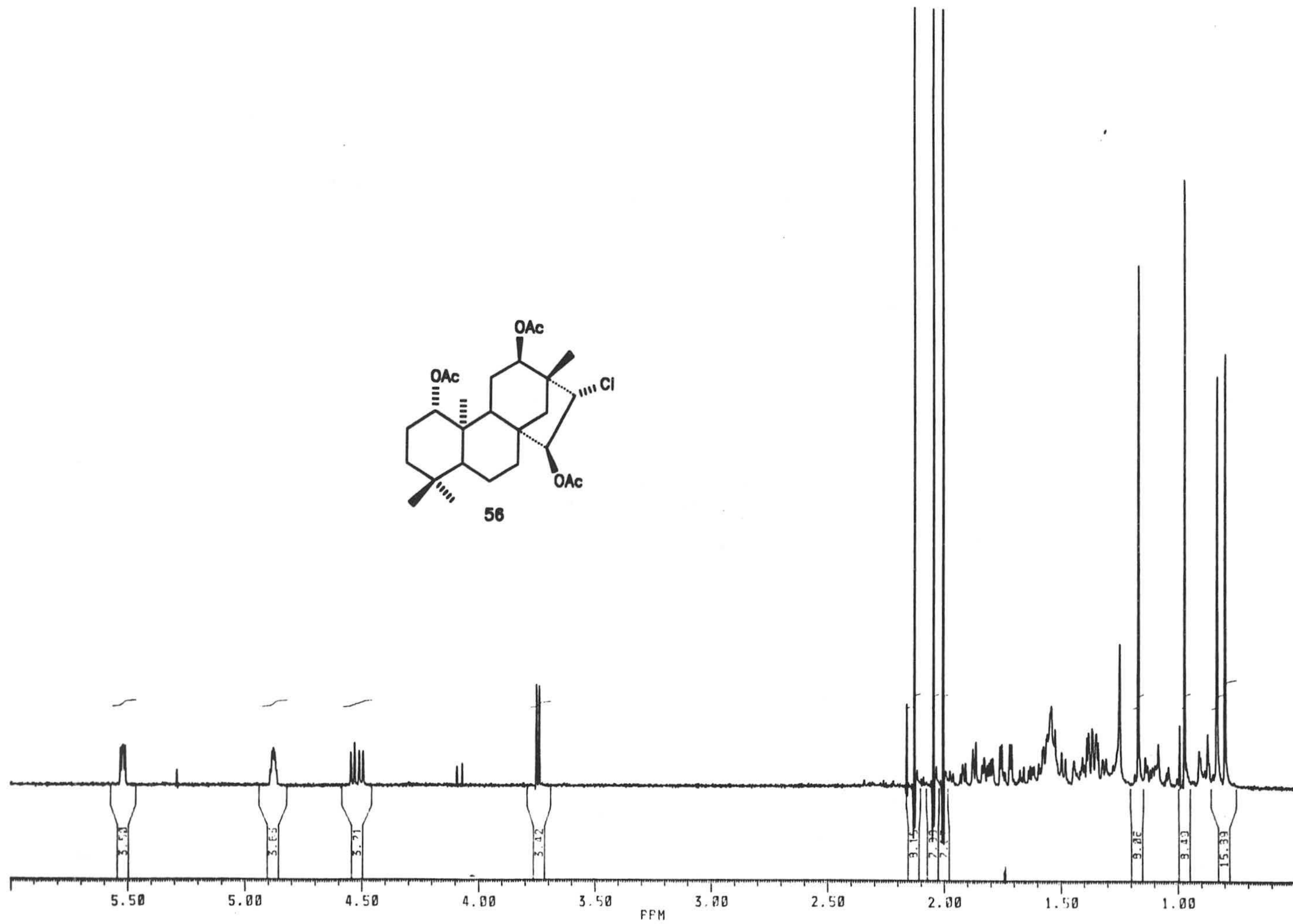
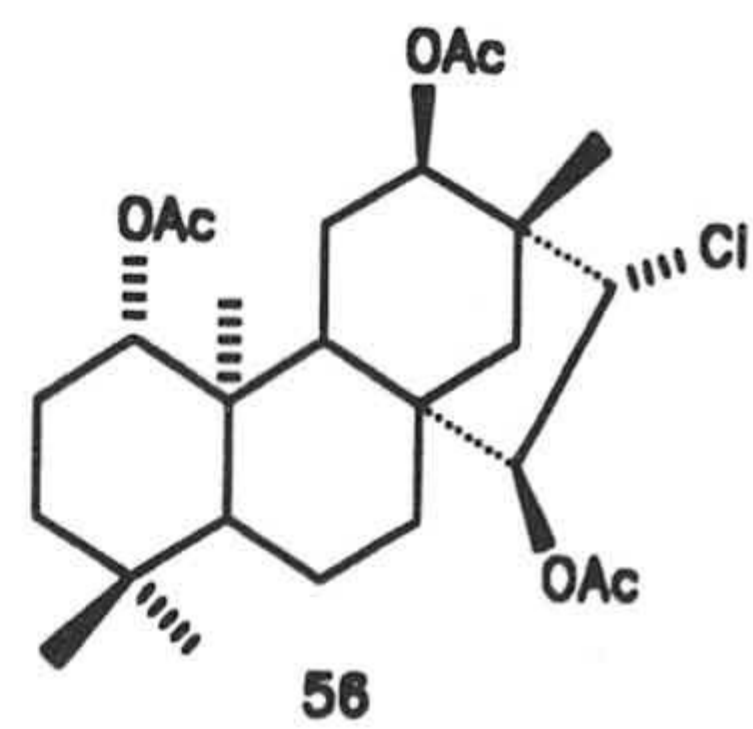






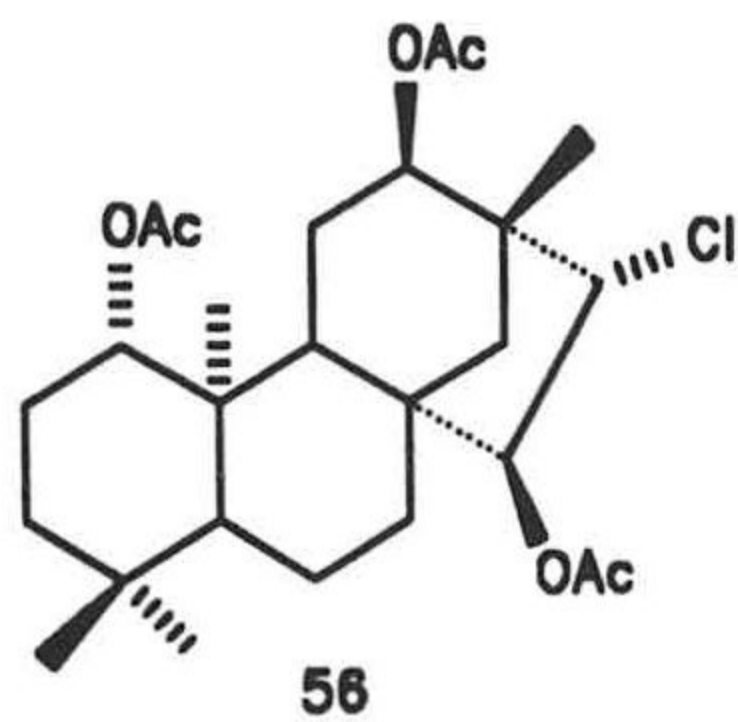






PPM

170.754  
170.564  
163.550



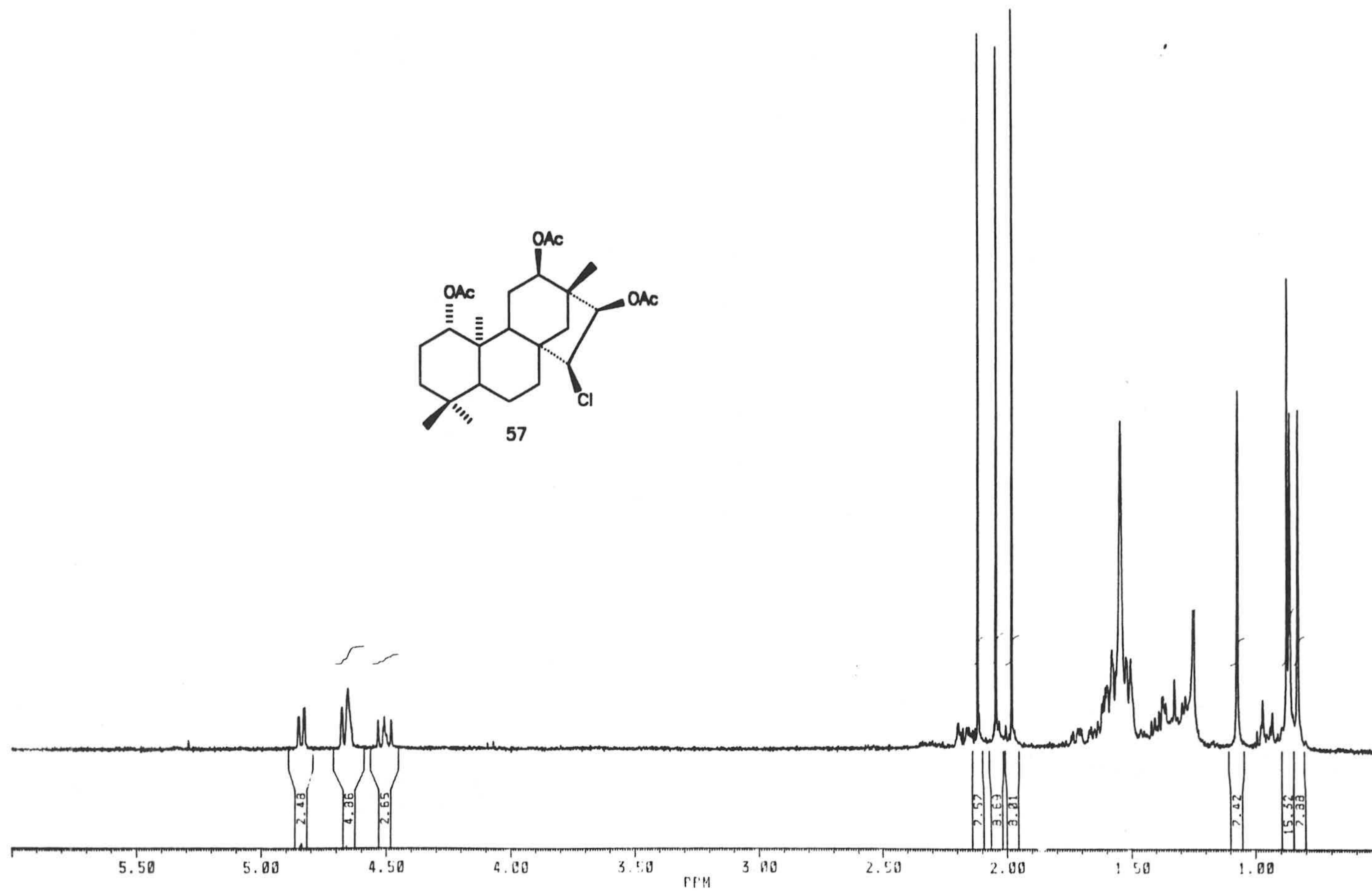
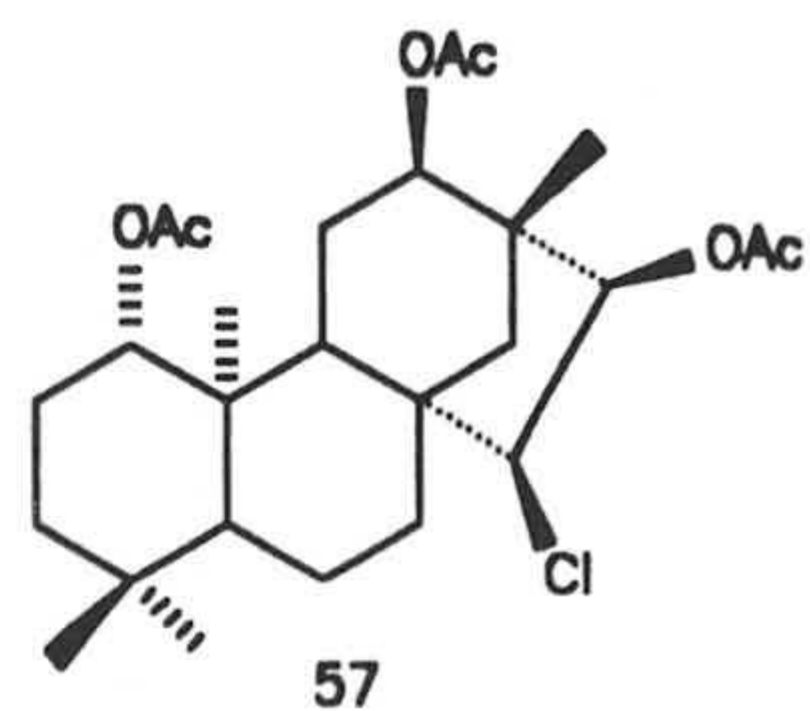
77.000  
76.999  
76.998  
76.997  
76.996  
76.995  
76.994  
76.993  
76.992  
76.991  
76.990  
76.989  
76.988  
76.987  
76.986  
76.985  
76.984  
76.983  
76.982  
76.981  
76.980  
76.979  
76.978  
76.977  
76.976  
76.975  
76.974  
76.973  
76.972  
76.971  
76.970  
76.969  
76.968  
76.967  
76.966  
76.965  
76.964  
76.963  
76.962  
76.961  
76.960  
76.959  
76.958  
76.957  
76.956  
76.955  
76.954  
76.953  
76.952  
76.951  
76.950  
76.949  
76.948  
76.947  
76.946  
76.945  
76.944  
76.943  
76.942  
76.941  
76.940  
76.939  
76.938  
76.937  
76.936  
76.935  
76.934  
76.933  
76.932  
76.931  
76.930  
76.929  
76.928  
76.927  
76.926  
76.925  
76.924  
76.923  
76.922  
76.921  
76.920  
76.919  
76.918  
76.917  
76.916  
76.915  
76.914  
76.913  
76.912  
76.911  
76.910  
76.909  
76.908  
76.907  
76.906  
76.905  
76.904  
76.903  
76.902  
76.901  
76.900  
76.899  
76.898  
76.897  
76.896  
76.895  
76.894  
76.893  
76.892  
76.891  
76.890  
76.889  
76.888  
76.887  
76.886  
76.885  
76.884  
76.883  
76.882  
76.881  
76.880  
76.879  
76.878  
76.877  
76.876  
76.875  
76.874  
76.873  
76.872  
76.871  
76.870  
76.869  
76.868  
76.867  
76.866  
76.865  
76.864  
76.863  
76.862  
76.861  
76.860  
76.859  
76.858  
76.857  
76.856  
76.855  
76.854  
76.853  
76.852  
76.851  
76.850  
76.849  
76.848  
76.847  
76.846  
76.845  
76.844  
76.843  
76.842  
76.841  
76.840  
76.839  
76.838  
76.837  
76.836  
76.835  
76.834  
76.833  
76.832  
76.831  
76.830  
76.829  
76.828  
76.827  
76.826  
76.825  
76.824  
76.823  
76.822  
76.821  
76.820  
76.819  
76.818  
76.817  
76.816  
76.815  
76.814  
76.813  
76.812  
76.811  
76.810  
76.809  
76.808  
76.807  
76.806  
76.805  
76.804  
76.803  
76.802  
76.801  
76.800  
76.799  
76.798  
76.797  
76.796  
76.795  
76.794  
76.793  
76.792  
76.791  
76.790  
76.789  
76.788  
76.787  
76.786  
76.785  
76.784  
76.783  
76.782  
76.781  
76.780  
76.779  
76.778  
76.777  
76.776  
76.775  
76.774  
76.773  
76.772  
76.771  
76.770  
76.769  
76.768  
76.767  
76.766  
76.765  
76.764  
76.763  
76.762  
76.761  
76.760  
76.759  
76.758  
76.757  
76.756  
76.755  
76.754  
76.753  
76.752  
76.751  
76.750  
76.749  
76.748  
76.747  
76.746  
76.745  
76.744  
76.743  
76.742  
76.741  
76.740  
76.739  
76.738  
76.737  
76.736  
76.735  
76.734  
76.733  
76.732  
76.731  
76.730  
76.729  
76.728  
76.727  
76.726  
76.725  
76.724  
76.723  
76.722  
76.721  
76.720  
76.719  
76.718  
76.717  
76.716  
76.715  
76.714  
76.713  
76.712  
76.711  
76.710  
76.709  
76.708  
76.707  
76.706  
76.705  
76.704  
76.703  
76.702  
76.701  
76.700  
76.699  
76.698  
76.697  
76.696  
76.695  
76.694  
76.693  
76.692  
76.691  
76.690  
76.689  
76.688  
76.687  
76.686  
76.685  
76.684  
76.683  
76.682  
76.681  
76.680  
76.679  
76.678  
76.677  
76.676  
76.675  
76.674  
76.673  
76.672  
76.671  
76.670  
76.669  
76.668  
76.667  
76.666  
76.665  
76.664  
76.663  
76.662  
76.661  
76.660  
76.659  
76.658  
76.657  
76.656  
76.655  
76.654  
76.653  
76.652  
76.651  
76.650  
76.649  
76.648  
76.647  
76.646  
76.645  
76.644  
76.643  
76.642  
76.641  
76.640  
76.639  
76.638  
76.637  
76.636  
76.635  
76.634  
76.633  
76.632  
76.631  
76.630  
76.629  
76.628  
76.627  
76.626  
76.625  
76.624  
76.623  
76.622  
76.621  
76.620  
76.619  
76.618  
76.617  
76.616  
76.615  
76.614  
76.613  
76.612  
76.611  
76.610  
76.609  
76.608  
76.607  
76.606  
76.605  
76.604  
76.603  
76.602  
76.601  
76.600  
76.599  
76.598  
76.597  
76.596  
76.595  
76.594  
76.593  
76.592  
76.591  
76.590  
76.589  
76.588  
76.587  
76.586  
76.585  
76.584  
76.583  
76.582  
76.581  
76.580  
76.579  
76.578  
76.577  
76.576  
76.575  
76.574  
76.573  
76.572  
76.571  
76.570  
76.569  
76.568  
76.567  
76.566  
76.565  
76.564  
76.563  
76.562  
76.561  
76.560  
76.559  
76.558  
76.557  
76.556  
76.555  
76.554  
76.553  
76.552  
76.551  
76.550  
76.549  
76.548  
76.547  
76.546  
76.545  
76.544  
76.543  
76.542  
76.541  
76.540  
76.539  
76.538  
76.537  
76.536  
76.535  
76.534  
76.533  
76.532  
76.531  
76.530  
76.529  
76.528  
76.527  
76.526  
76.525  
76.524  
76.523  
76.522  
76.521  
76.520  
76.519  
76.518  
76.517  
76.516  
76.515  
76.514  
76.513  
76.512  
76.511  
76.510  
76.509  
76.508  
76.507  
76.506  
76.505  
76.504  
76.503  
76.502  
76.501  
76.500  
76.499  
76.498  
76.497  
76.496  
76.495  
76.494  
76.493  
76.492  
76.491  
76.490  
76.489  
76.488  
76.487  
76.486  
76.485  
76.484  
76.483  
76.482  
76.481  
76.480  
76.479  
76.478  
76.477  
76.476  
76.475  
76.474  
76.473  
76.472  
76.471  
76.470  
76.469  
76.468  
76.467  
76.466  
76.465  
76.464  
76.463  
76.462  
76.461  
76.460  
76.459  
76.458  
76.457  
76.456  
76.455  
76.454  
76.453  
76.452  
76.451  
76.450  
76.449  
76.448  
76.447  
76.446  
76.445  
76.444  
76.443  
76.442  
76.441  
76.440  
76.439  
76.438  
76.437  
76.436  
76.435  
76.434  
76.433  
76.432  
76.431  
76.430  
76.429  
76.428  
76.427  
76.426  
76.425  
76.424  
76.423  
76.422  
76.421  
76.420  
76.419  
76.418  
76.417  
76.416  
76.415  
76.414  
76.413  
76.412  
76.411  
76.410  
76.409  
76.408  
76.407  
76.406  
76.405  
76.404  
76.403  
76.402  
76.401  
76.400  
76.399  
76.398  
76.397  
76.396  
76.395  
76.394  
76.393  
76.392  
76.391  
76.390  
76.389  
76.388  
76.387  
76.386  
76.385  
76.384  
76.383  
76.382  
76.381  
76.380  
76.379  
76.378  
76.377  
76.376  
76.375  
76.374  
76.373  
76.372  
76.371  
76.370  
76.369  
76.368  
76.367  
76.366  
76.365  
76.364  
76.363  
76.362  
76.361  
76.360  
76.359  
76.358  
76.357  
76.356  
76.355  
76.354  
76.353  
76.352  
76.351  
76.350  
76.349  
76.348  
76.347  
76.346  
76.345  
76.344  
76.343  
76.342  
76.341  
76.340  
76.339  
76.338  
76.337  
76.336  
76.335  
76.334  
76.333  
76.332  
76.331  
76.330  
76.329  
76.328  
76.327  
76.326  
76.325  
76.324  
76.323  
76.322  
76.321  
76.320  
76.319  
76.318  
76.317  
76.316  
76.315  
76.314  
76.313  
76.312  
76.311  
76.310  
76.309  
76.308  
76.307  
76.306  
76.305  
76.304  
76.303  
76.302  
76.301  
76.300  
76.299  
76.298  
76.297  
76.296  
76.295  
76.294  
76.293  
76.292  
76.291  
76.290  
76.289  
76.288  
76.287  
76.286  
76.285  
76.284  
76.283  
76.282  
76.281  
76.280  
76.279  
76.278  
76.277  
76.276  
76.275  
76.274  
76.273  
76.272  
76.271  
76.270  
76.269  
76.268  
76.267  
76.266  
76.265  
76.264  
76.263  
76.262  
76.261  
76.260  
76.259  
76.258  
76.257  
76.256  
76.255  
76.254  
76.253  
76.252  
76.251  
76.250  
76.249  
76.248  
76.247  
76.246  
76.245  
76.244  
76.243  
76.242  
76.241  
76.240  
76.239  
76.238  
76.237  
76.236  
76.235  
76.234  
76.233  
76.232  
76.231  
76.230  
76.229  
76.228  
76.227  
76.226  
76.225  
76.224  
76.223  
76.222  
76.221  
76.220  
76.219  
76.218  
76.217  
76.216  
76.215  
76.214  
76.213  
76.212  
76.211  
76.210  
76.209  
76.208  
76.207  
76.206  
76.205  
76.204  
76.203  
76.202  
76.201  
76.200  
76.199  
76.198  
76.197  
76.196  
76.195  
76.194  
76.193  
76.192  
76.191  
76.190  
76.189  
76.188  
76.187  
76.186  
76.185  
76.184  
76.183  
76.182  
76.181  
76.180  
76.179  
76.178  
76.177  
76.176  
76.175  
76.174  
76.173  
76.172  
76.171  
76.170  
76.169  
76.168  
76.167  
76.166  
76.165  
76.164  
76.163  
76.162  
76.161  
76.160  
76.159  
76.158  
76.157  
76.156  
76.155  
76.154  
76.153  
76.152  
76.151  
76.150  
76.149  
76.148  
76.147  
76.146  
76.145  
76.144  
76.143  
76.142  
76.141  
76.140  
76.139  
76.138  
76.137  
76.136  
76.135  
76.134  
76.133  
76.132  
76.131  
76.130  
76.129  
76.128  
76.127  
76.126  
76.125  
76.124  
76.123  
76.122  
76.121  
76.120  
76.119  
76.118  
76.117  
76.116  
76.115  
76.114  
76.113  
76.112  
76.111  
76.110  
76.109  
76.108  
76.107  
76.106  
76.105  
76.104  
76.103  
76.102  
76.101  
76.100  
76.099  
76.098  
76.097  
76.096  
76.095  
76.094  
76.093  
76.092  
76.091  
76.090  
76.089  
76.088  
76.087  
76.086  
76.085  
76.084  
76.083  
76.082  
76.081  
76.080  
76.079  
76.078  
76.077  
76.076  
76.075  
76.074  
76.073  
76.072  
76.071  
76.070  
76.069  
76.068  
76.067  
76.066  
76.065  
76.064  
76.063  
76.062  
76.061  
76.060  
76.059  
76.058  
76.057  
76.056  
76.055  
76.054  
76.053  
76.052  
76.051  
76.050  
76.049  
76.048  
76.047  
76.046  
76.045  
76.044  
76.043  
76.042  
76.041  
76.040  
76.039  
76.038  
76.037  
76.036  
76.035  
76.034  
76.033  
76.032  
76.031  
76.030  
76.029  
76.028  
76.027  
76.026  
76.025  
76.024  
76.023  
76.022  
76.021  
76.020  
76.019  
76.018  
76.017  
76.016  
76.015  
76.014  
76.013  
76.012  
76.011  
76.010  
76.009  
76.008  
76.007  
76.006  
76.005  
76.004  
76.003  
76.002  
76.001  
76.000

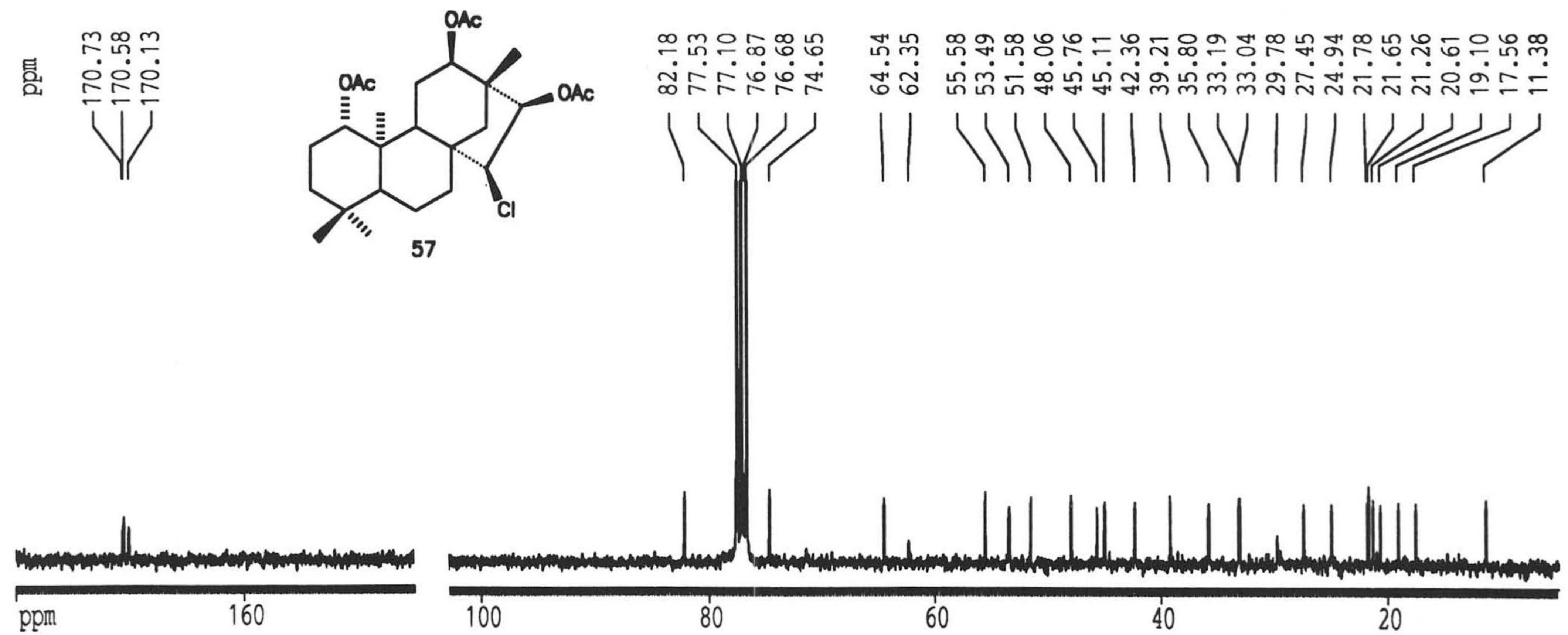
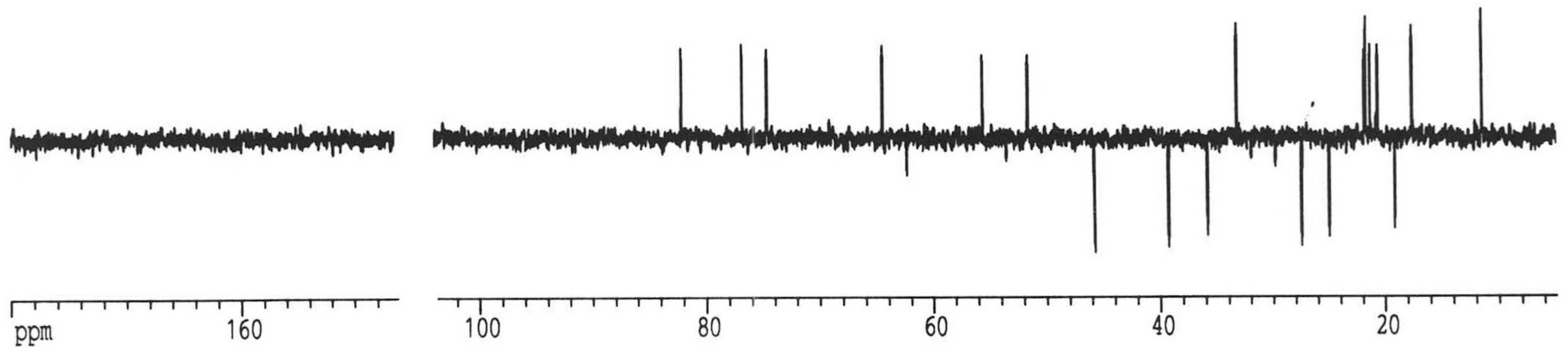
55.415  
51.575  
49.122  
48.966  
48.810  
48.654  
48.498  
48.342  
48.186  
48.030  
47.874  
47.718  
47.562  
47.406  
47.250  
47.094  
46.938  
46.782  
46.626  
46.470  
46.314  
46.158  
46.002  
45.846  
45.690  
45.534  
45.378  
45.222  
45.066  
44.910  
44.754  
44.598  
44.442  
44.286  
44.130  
43.974  
43.818  
43.662  
43.506  
43.350  
43.194  
43.038  
42.882  
42.726  
42.570  
42.414  
42.258  
42.102  
41.946  
41.790  
41.634  
41.478  
41.322  
41.166  
41.010  
40.854  
40.698  
40.542  
40.386  
40.230  
40.074  
39.918  
39.762  
39.606  
39.450  
39.294  
39.138  
38.982  
38.826  
38.670  
38.514  
38.358  
38.202  
38.046  
37.890  
37.734  
37.578  
37.422  
37.266  
37.110  
36.954  
36.798  
36.642  
36.486  
36.330  
36.174  
36.018  
35.862  
35.706  
35.550  
35.394  
35.238  
35.082  
34.926  
34.770  
34.614  
34.458  
34.302  
34.146  
33.990  
33.834  
33.678  
33.522  
33.366  
33.210  
33.054  
32.898  
32.742  
32.586  
32.430  
32.274  
32.118  
31.962  
31.806  
31.650  
31.494  
31.338  
31.182  
31.026  
30.870  
30.714  
30.558  
30.402  
30.246  
30.090  
29.934  
29.778  
29.622  
29.466  
29.310  
29.154  
29.000

10.512

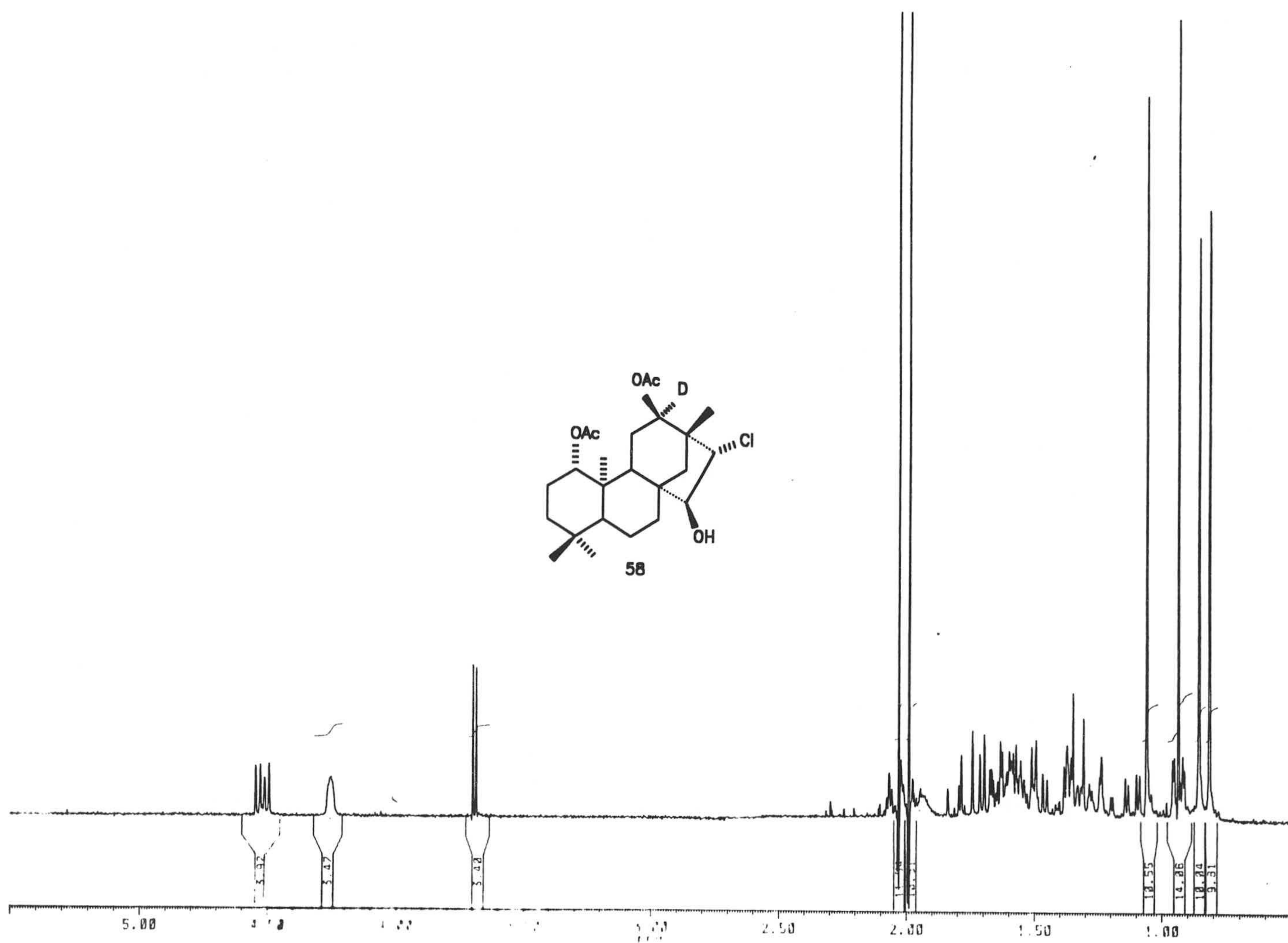
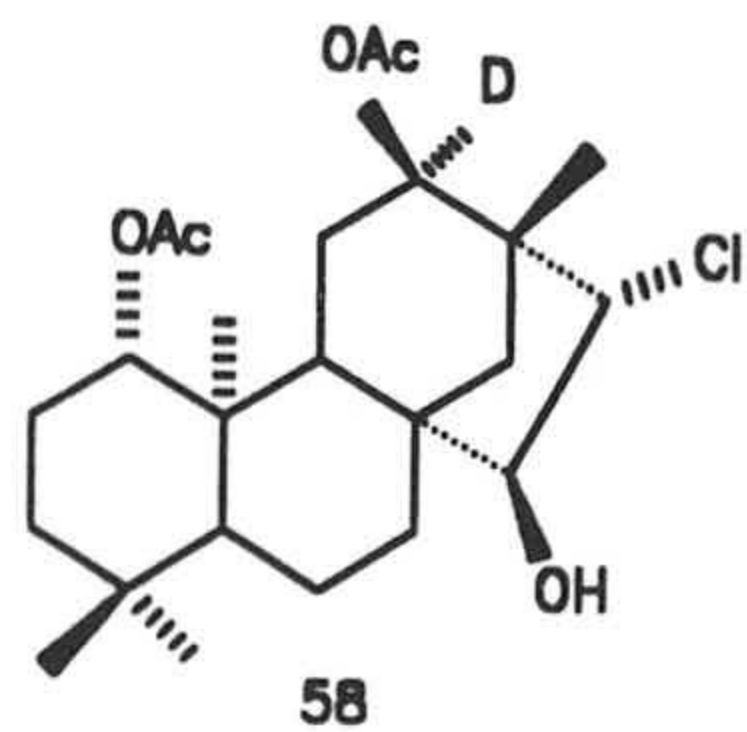




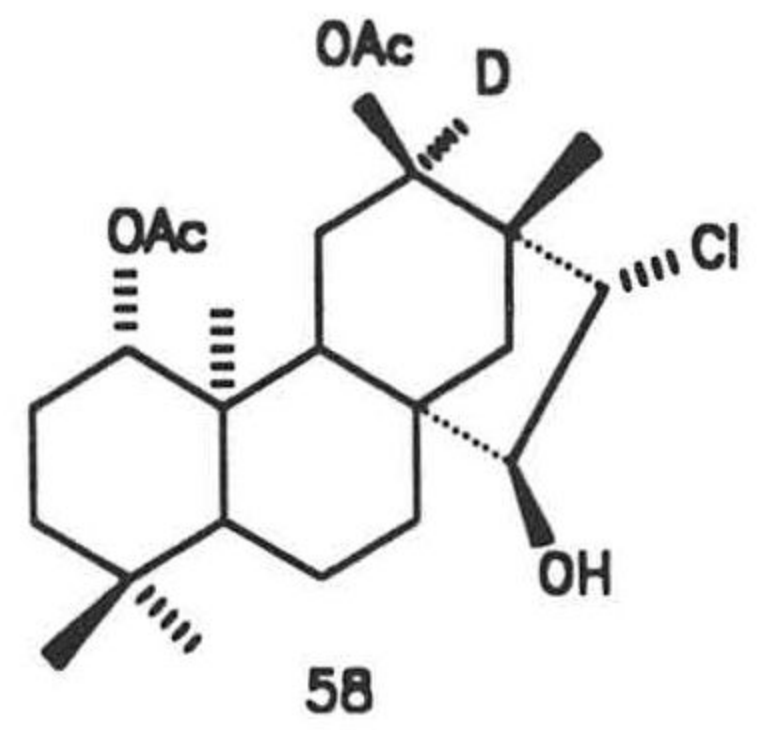








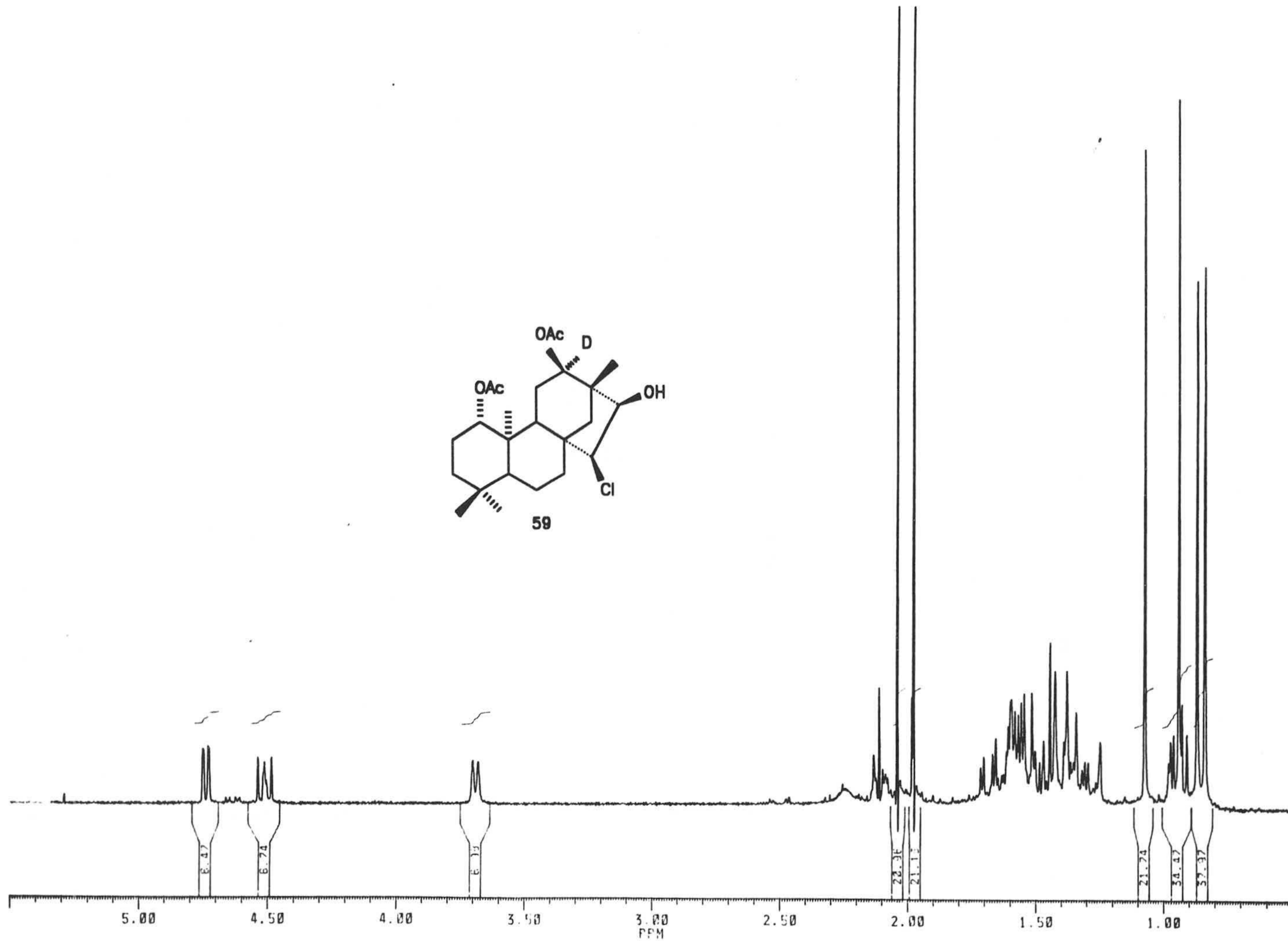
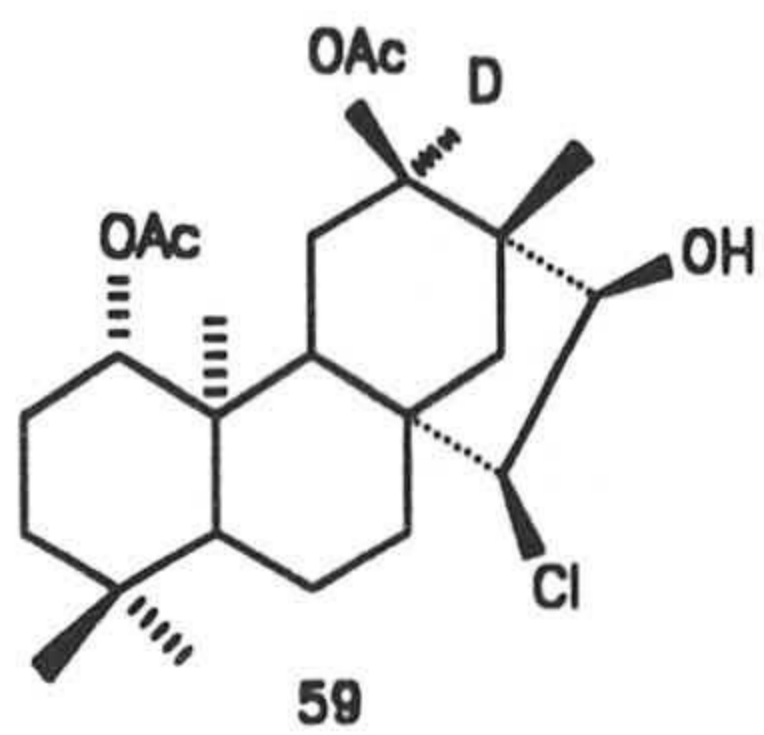
PPM  
173.372  
172.656



81.624  
81.572  
77.522  
77.332  
76.931  
55.152  
51.352  
48.777  
47.927  
47.137  
42.532  
39.247  
35.631  
35.419  
35.112  
34.912  
29.252  
24.356  
24.314  
21.713  
21.513  
20.778  
19.575  
11.242

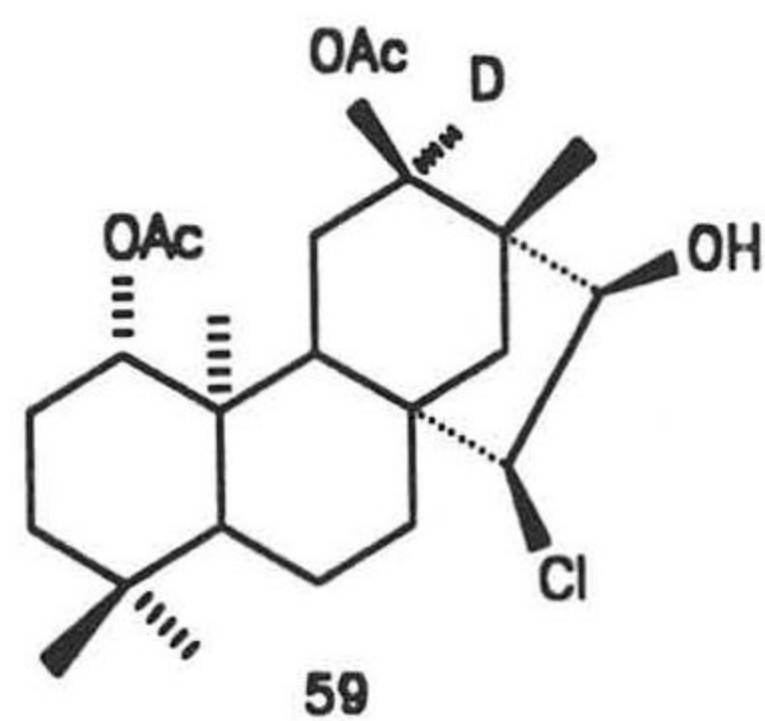
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM



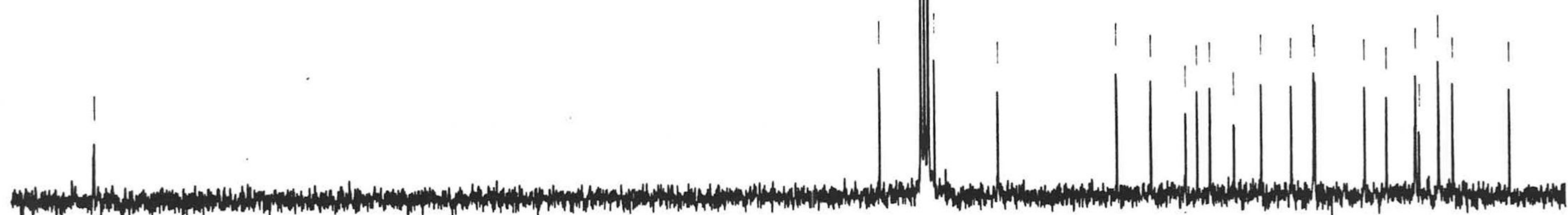


PPM

173.712

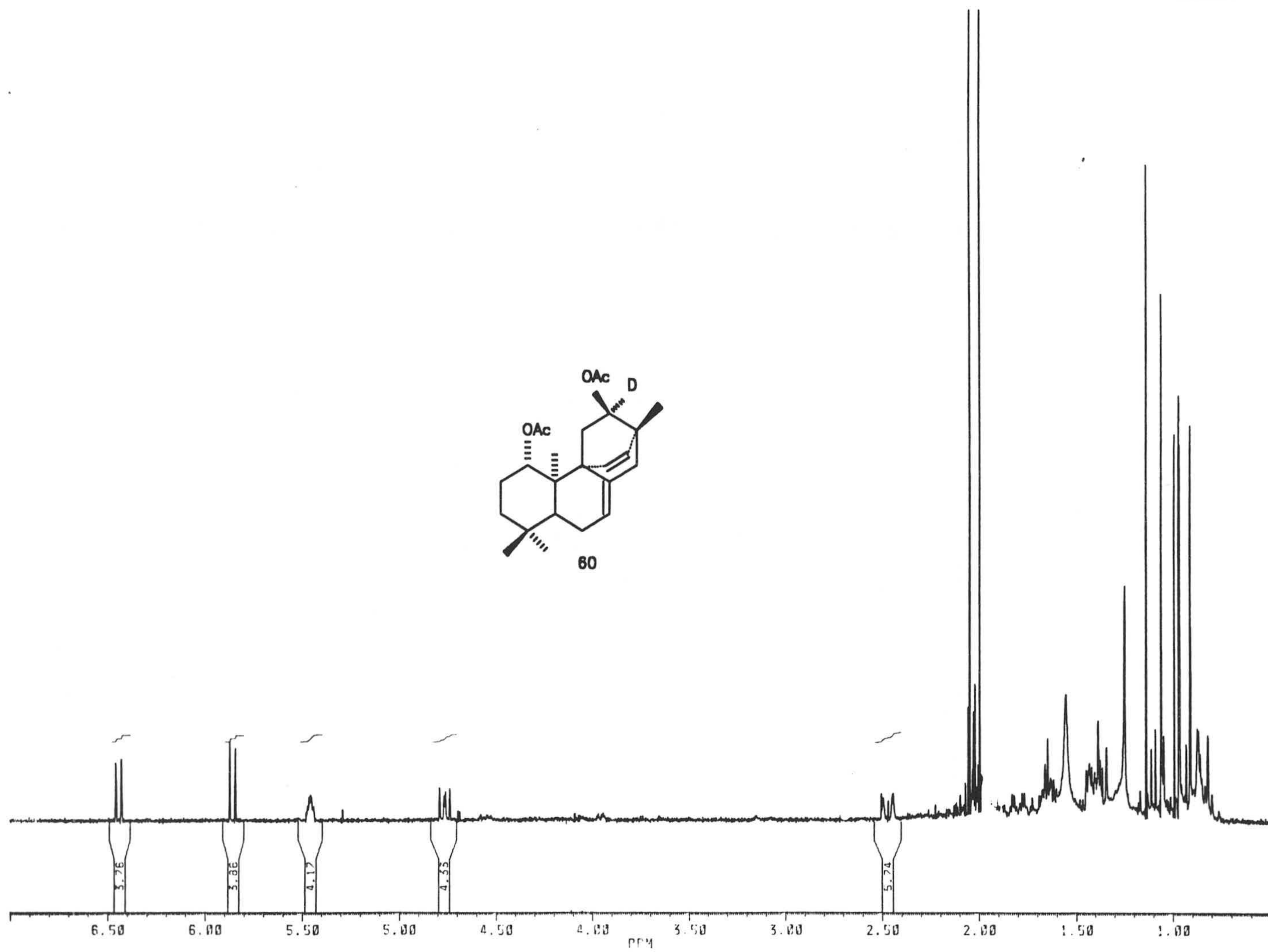
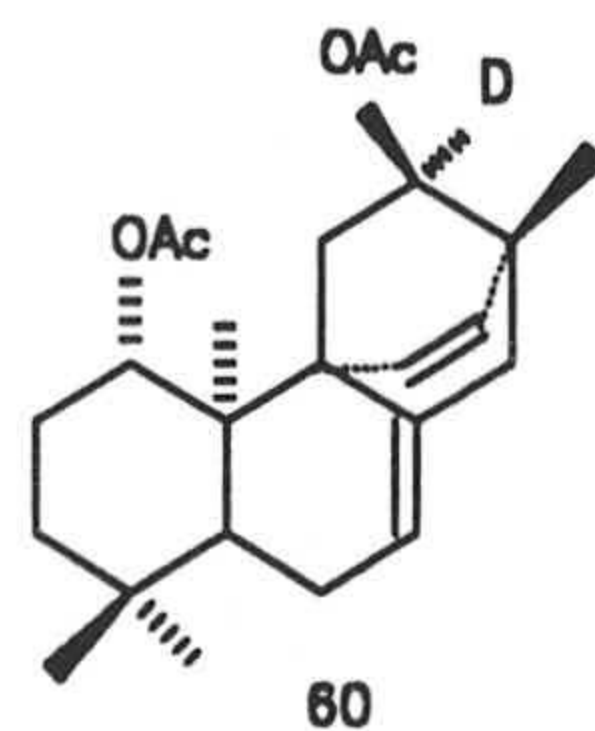


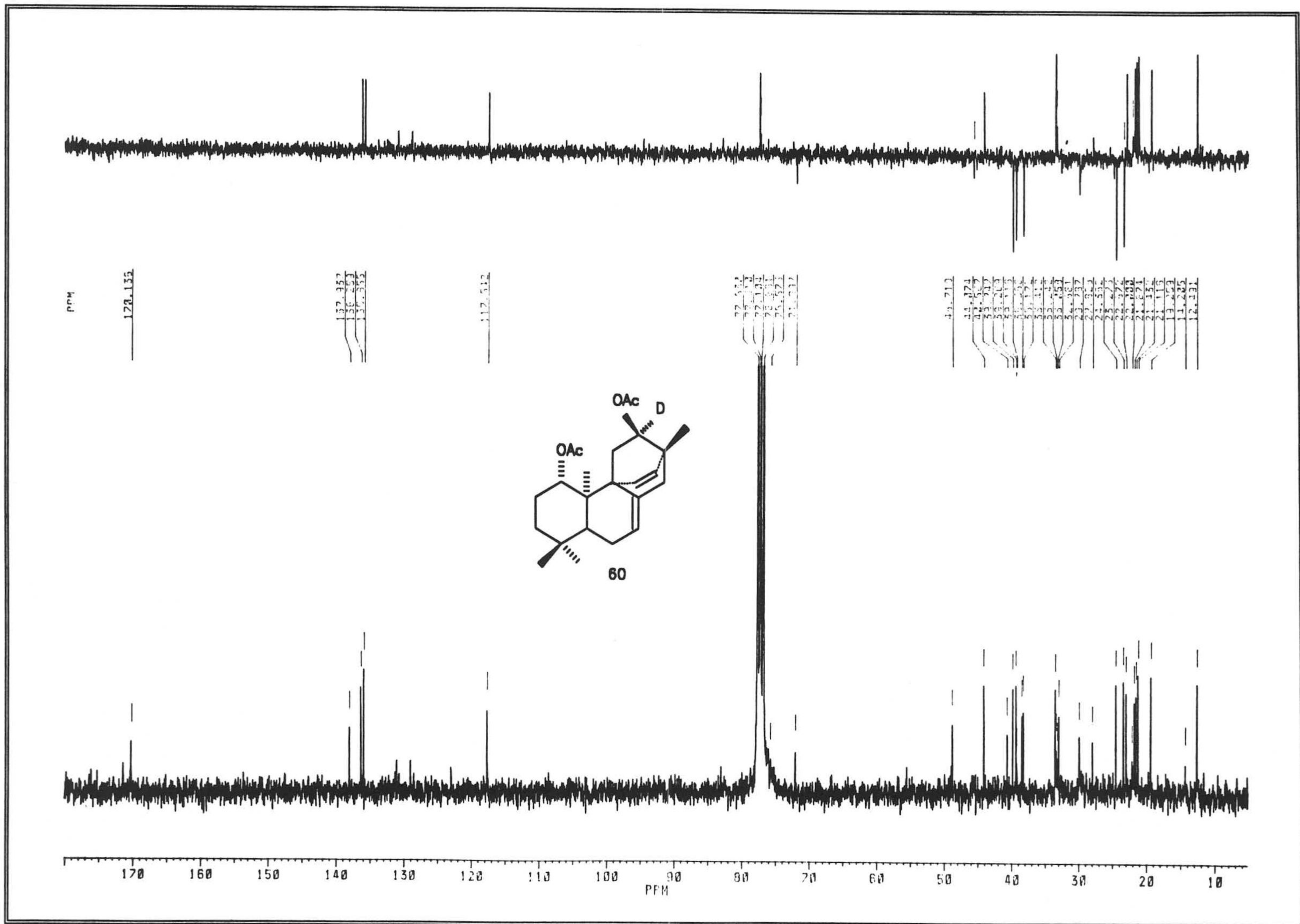
77.000  
77.000  
77.000  
77.000  
77.000  
68.851  
55.515  
51.574  
47.751  
46.177  
45.852  
42.312  
37.222  
35.755  
33.711  
33.711  
27.412  
25.342  
21.685  
20.303  
17.125  
17.541  
11.224



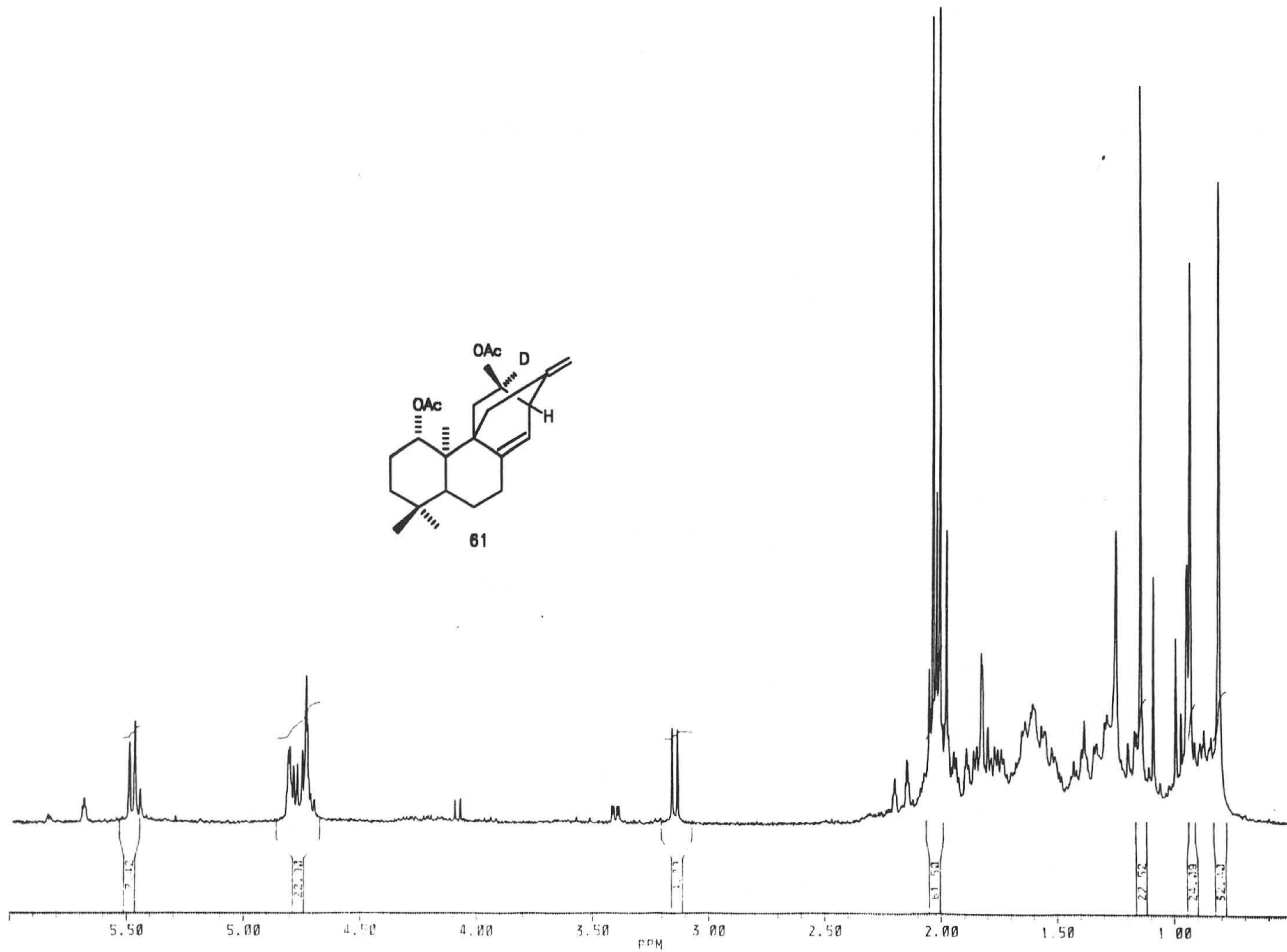
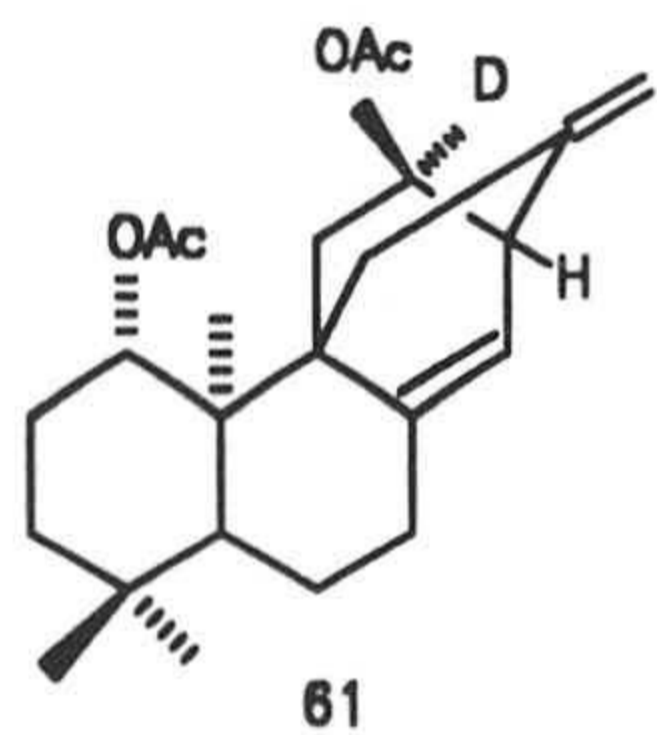
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM

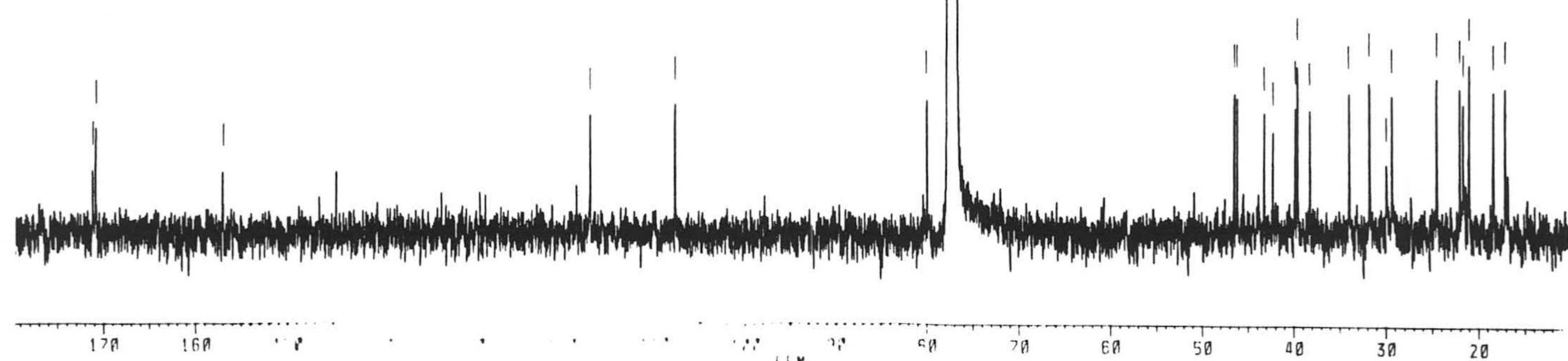
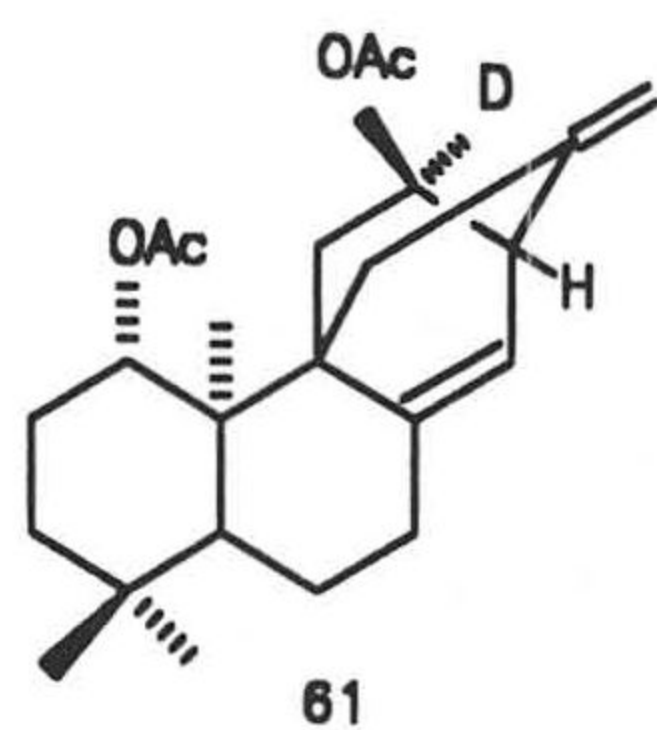
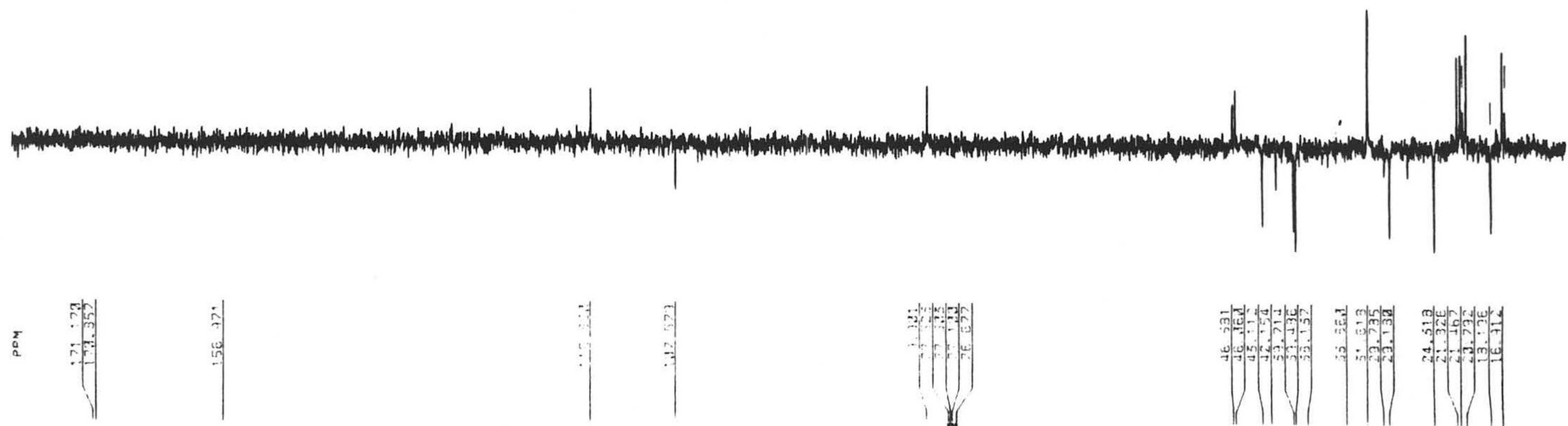




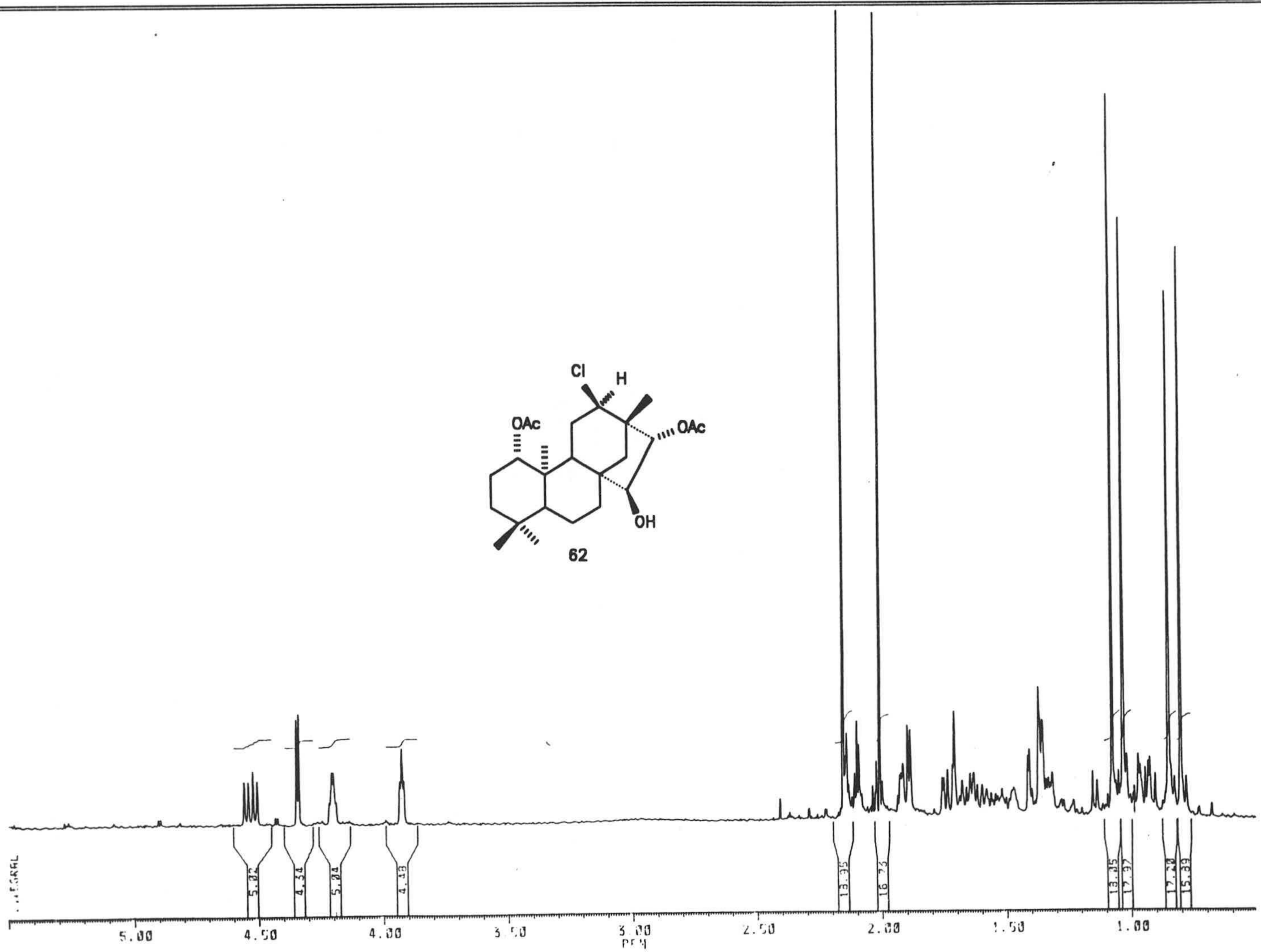
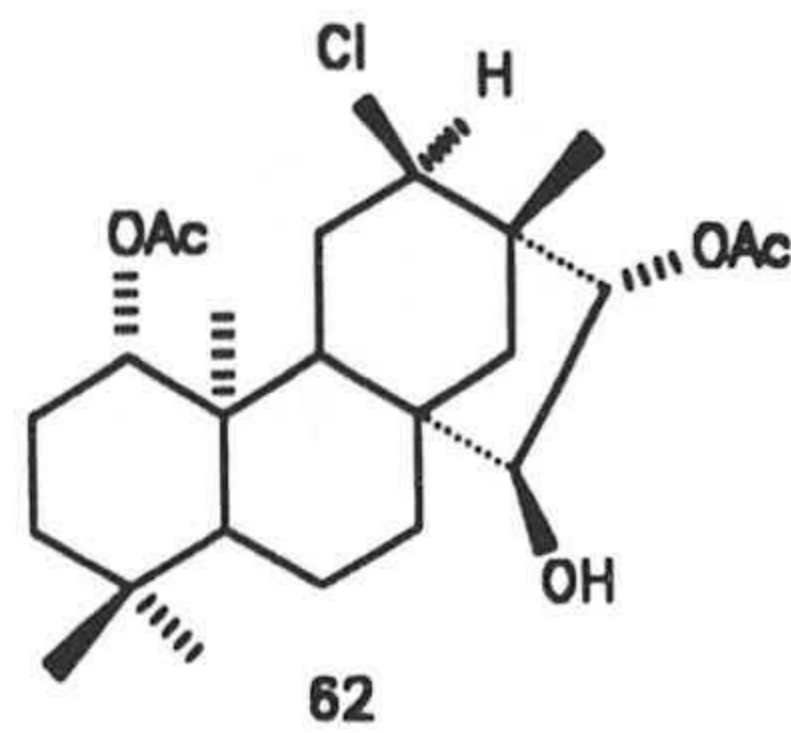




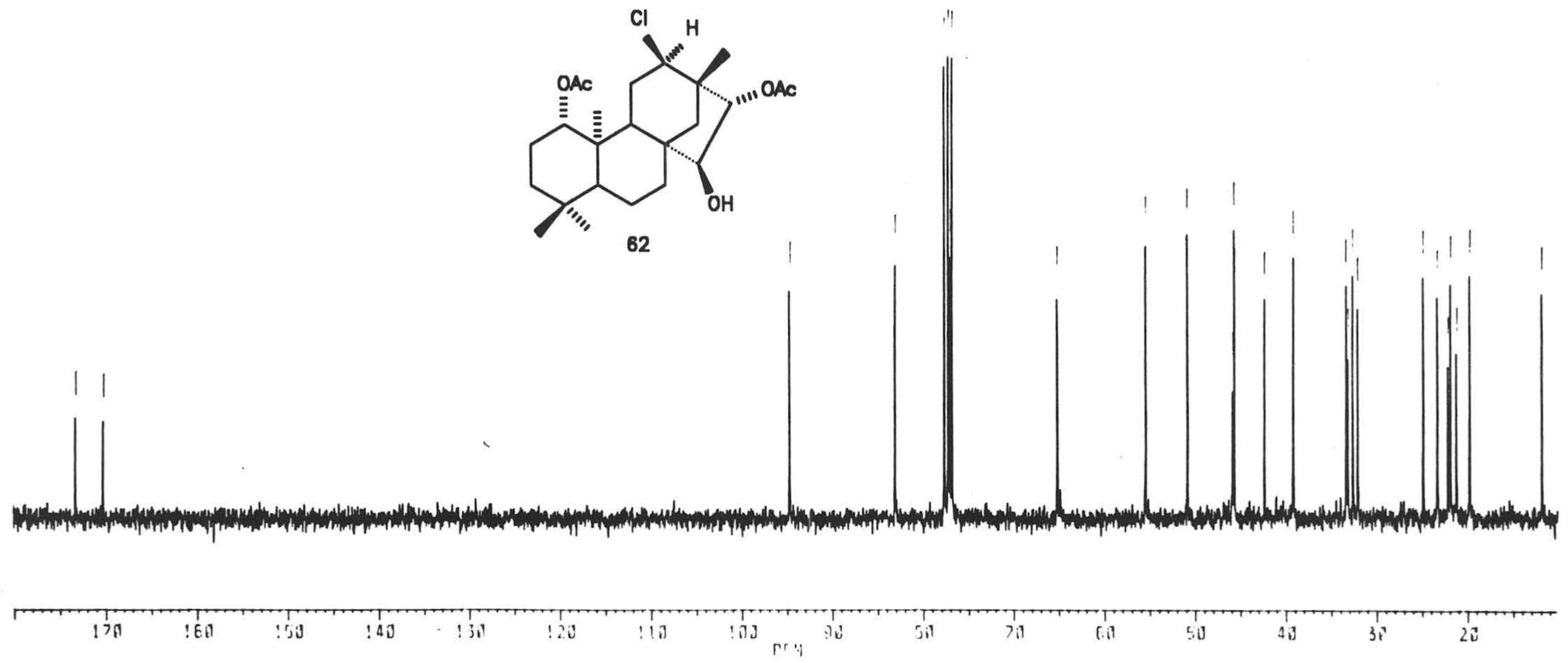
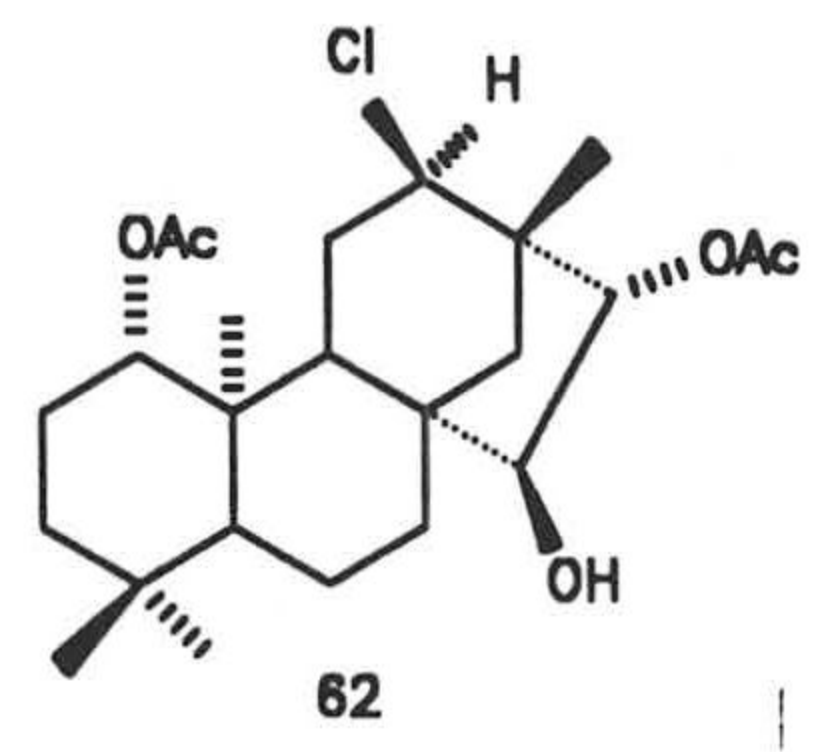
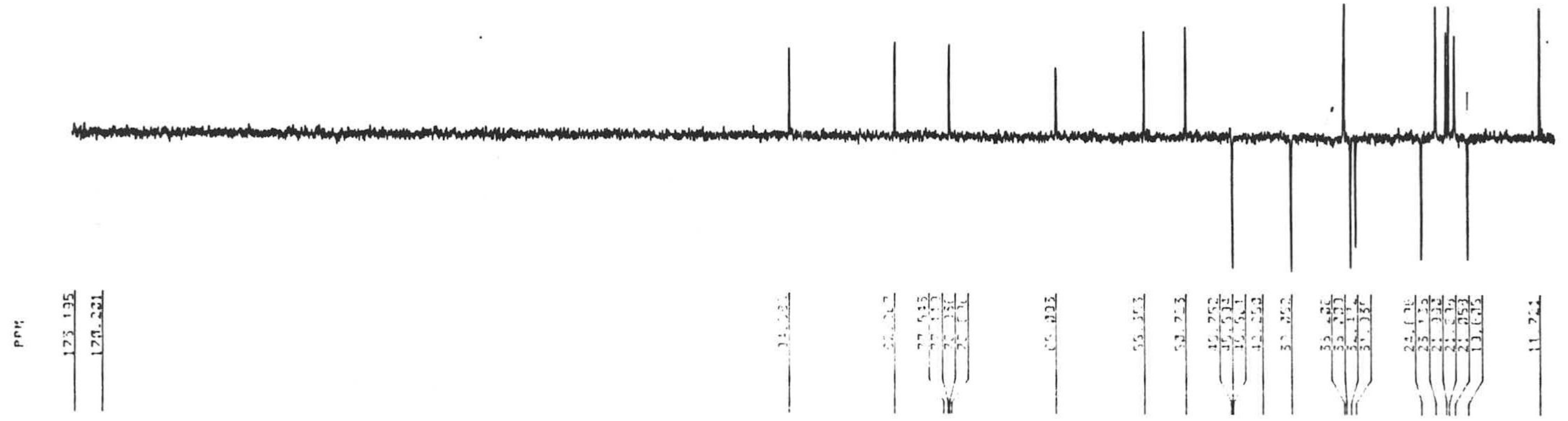






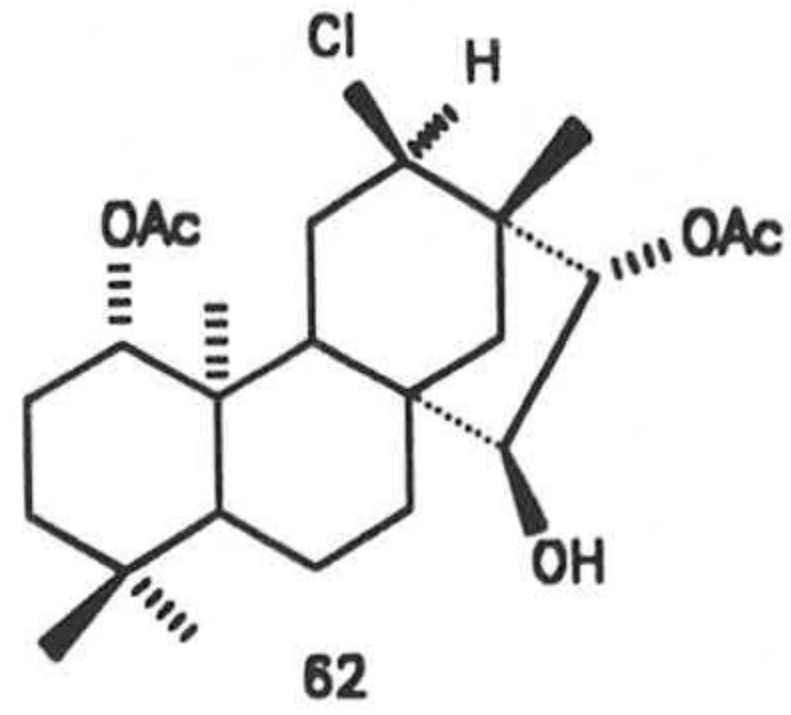
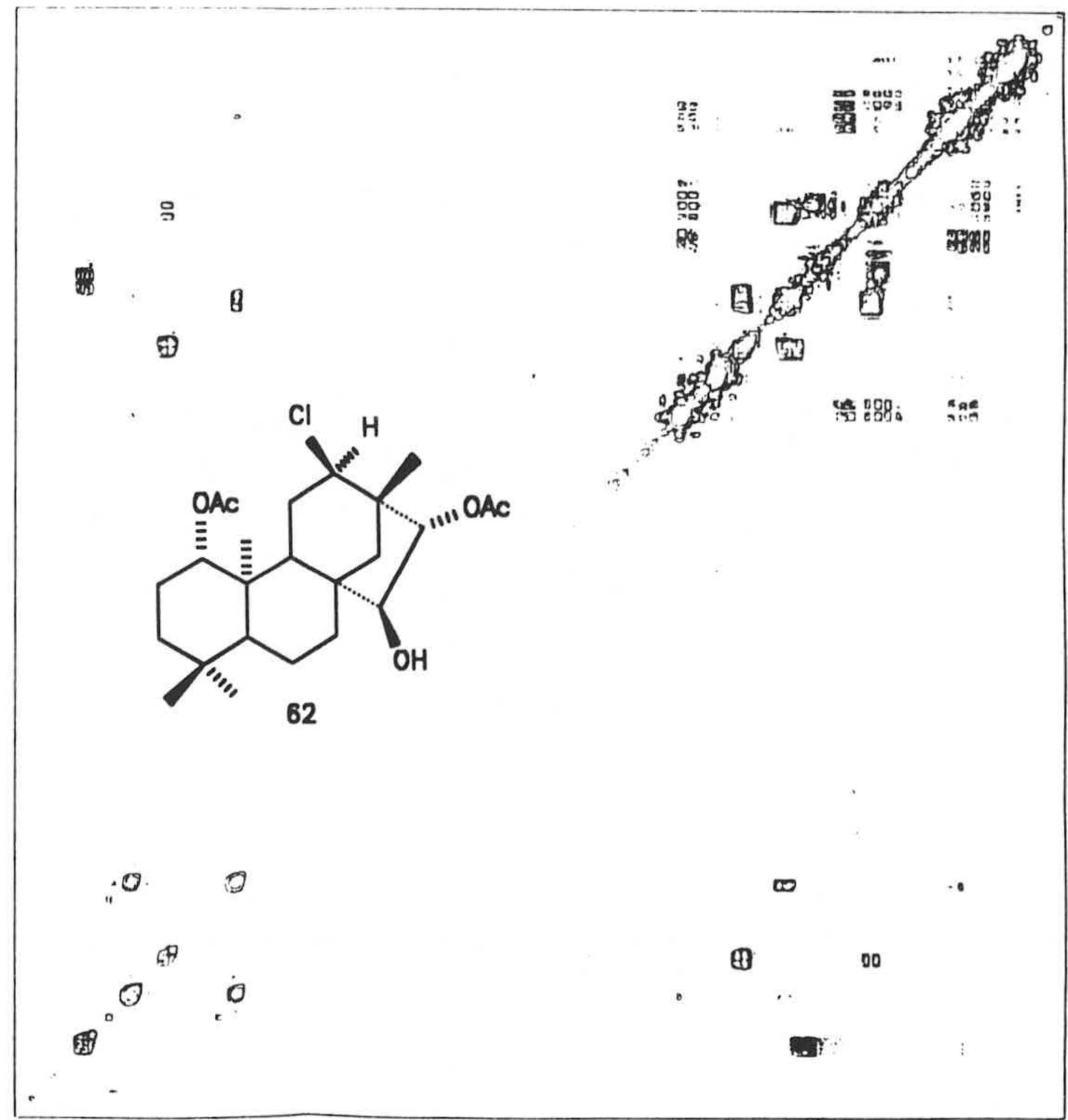
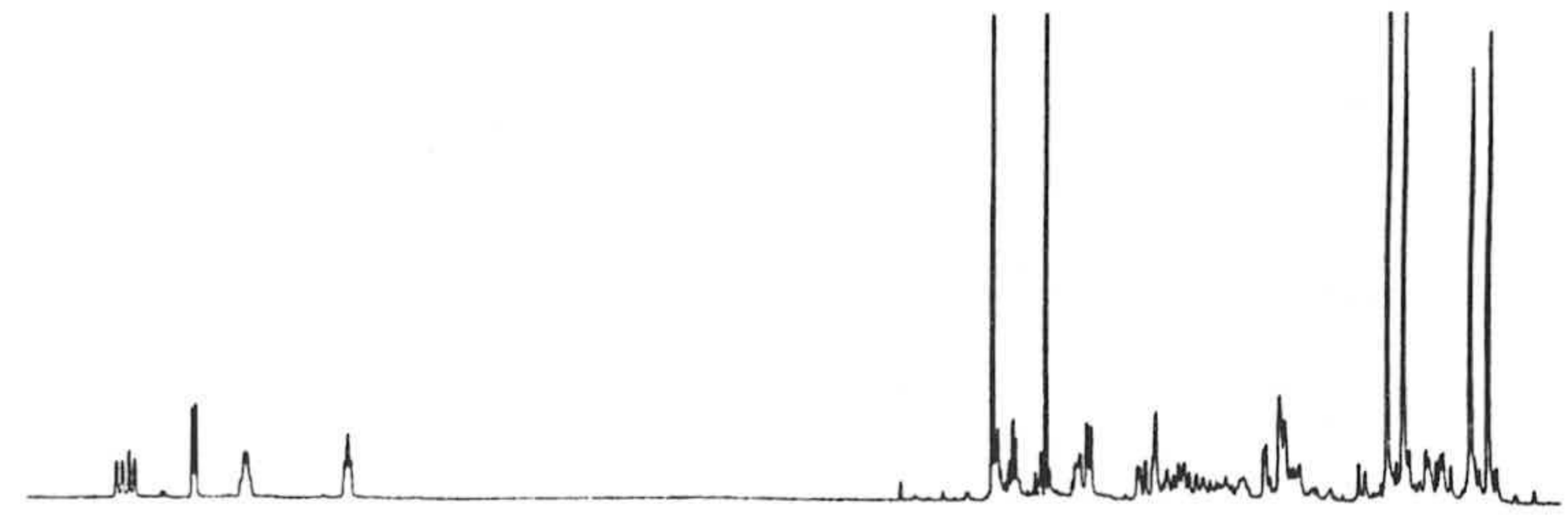
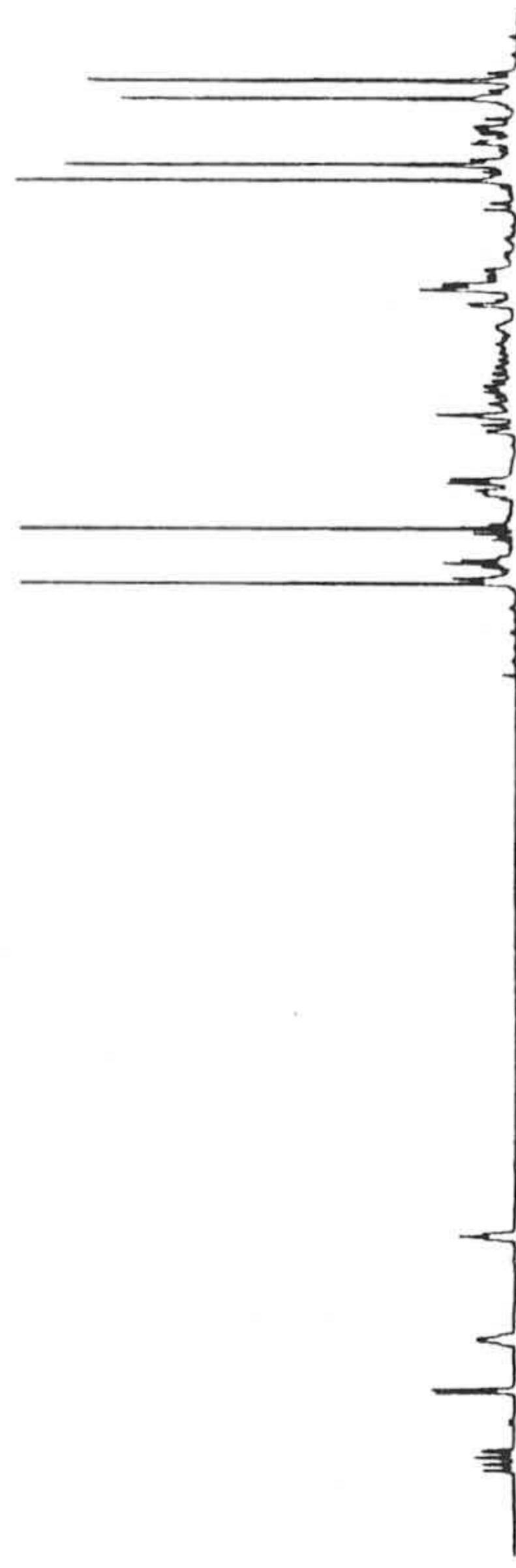


PPM  
173.135  
170.231



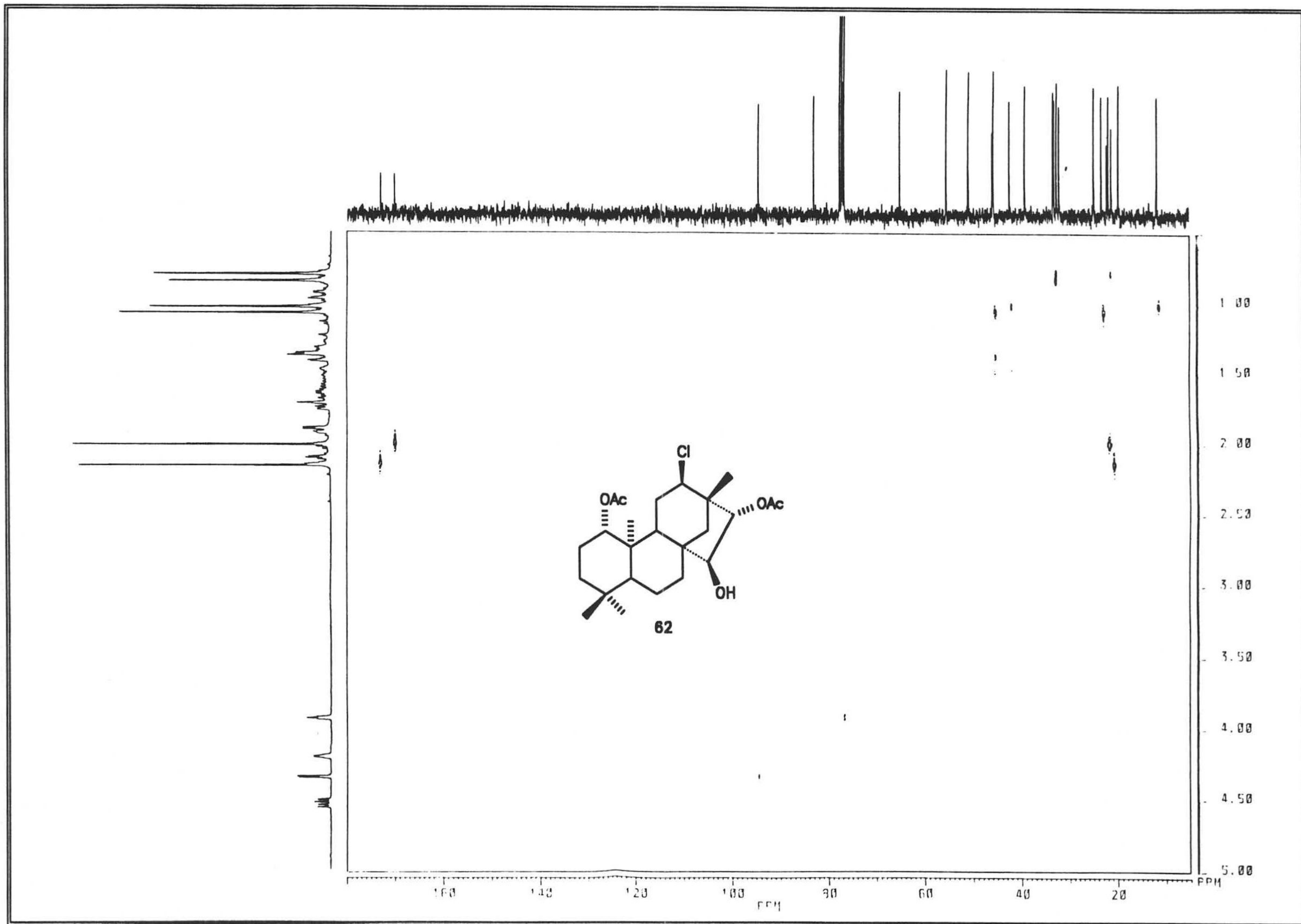
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 PPM



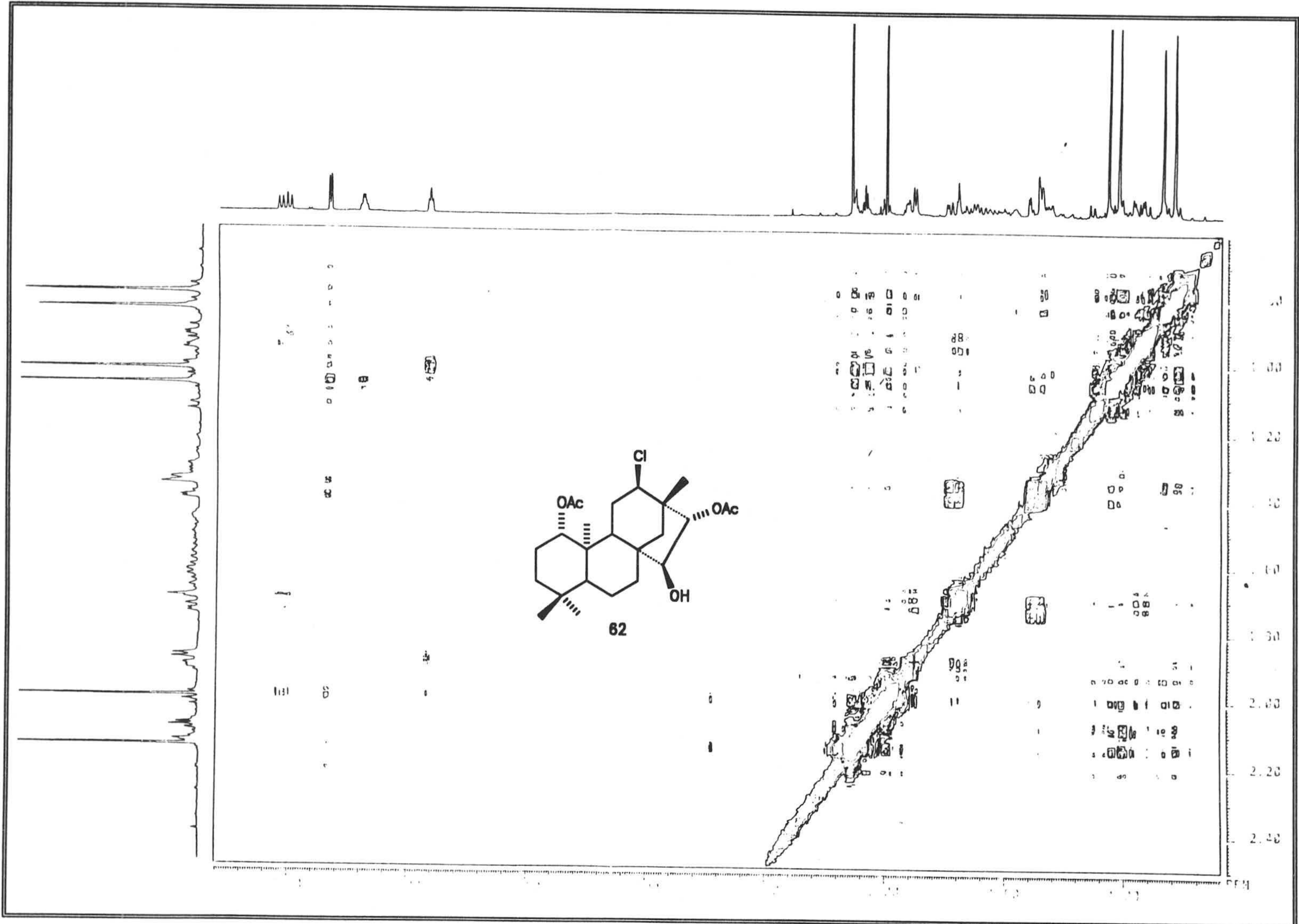


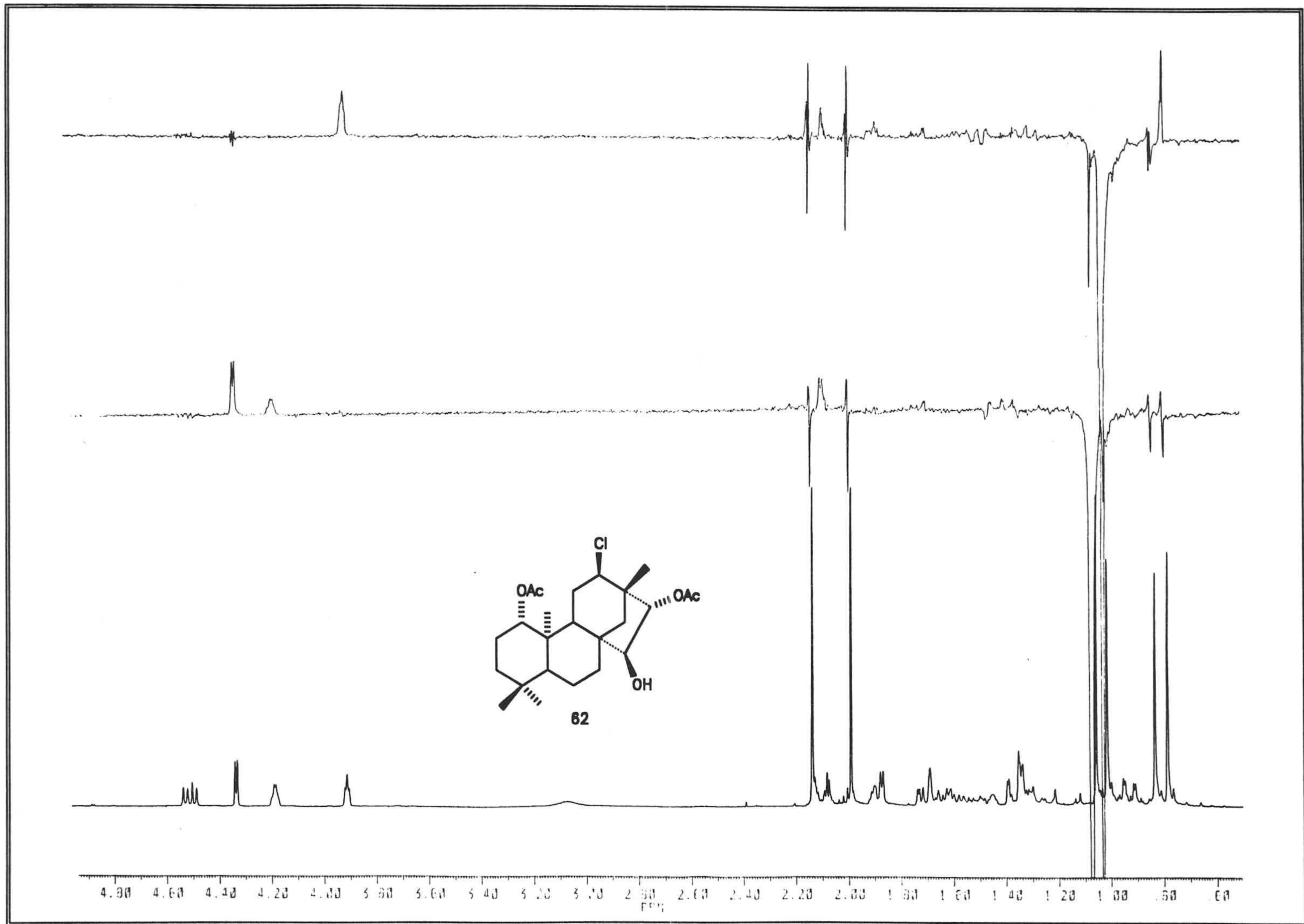
70.00  
60.00  
50.00  
40.00  
30.00  
20.00  
10.00  
0.00

7.00  
6.00  
5.00  
4.00  
3.00  
2.00  
1.00  
0.00

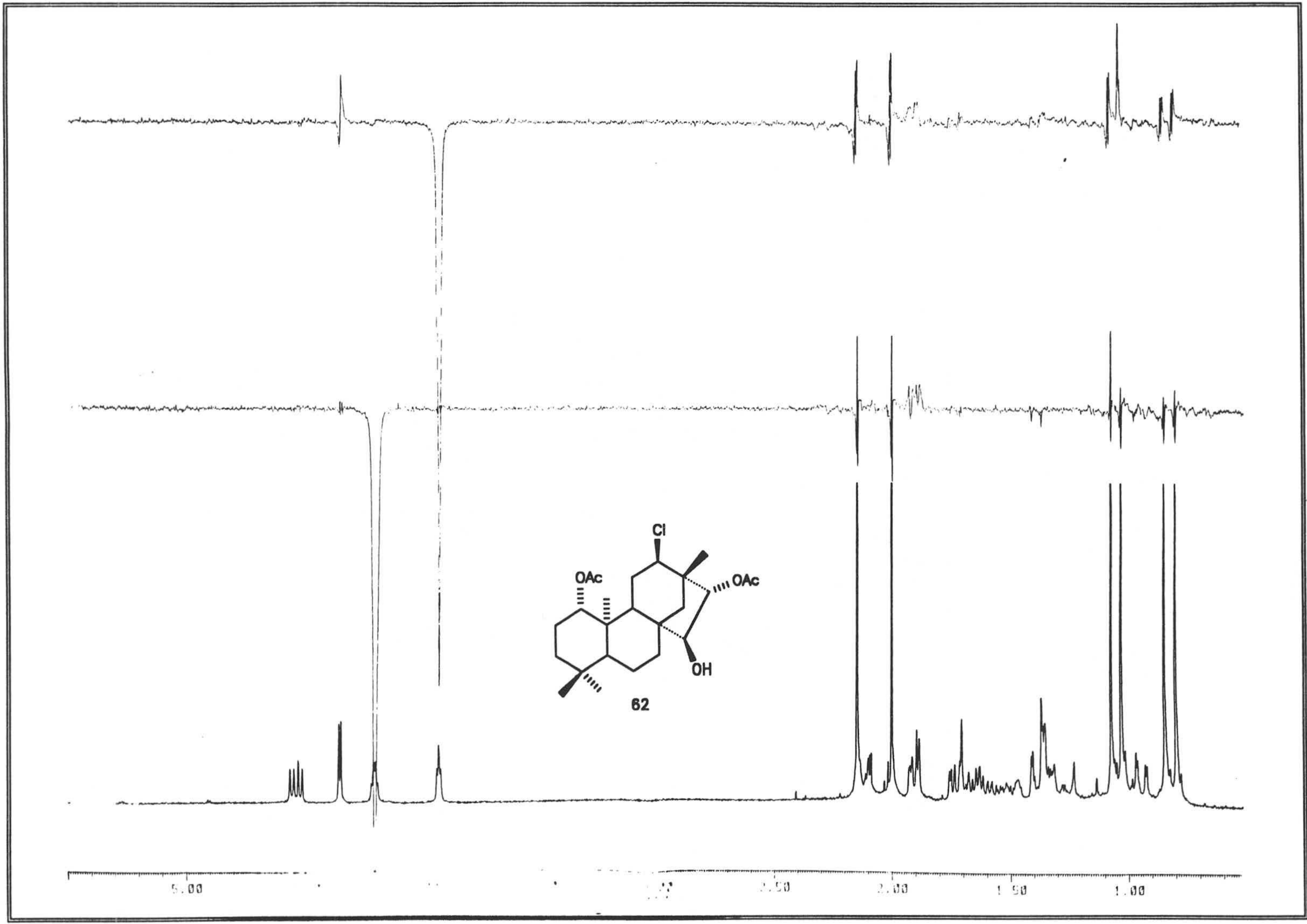


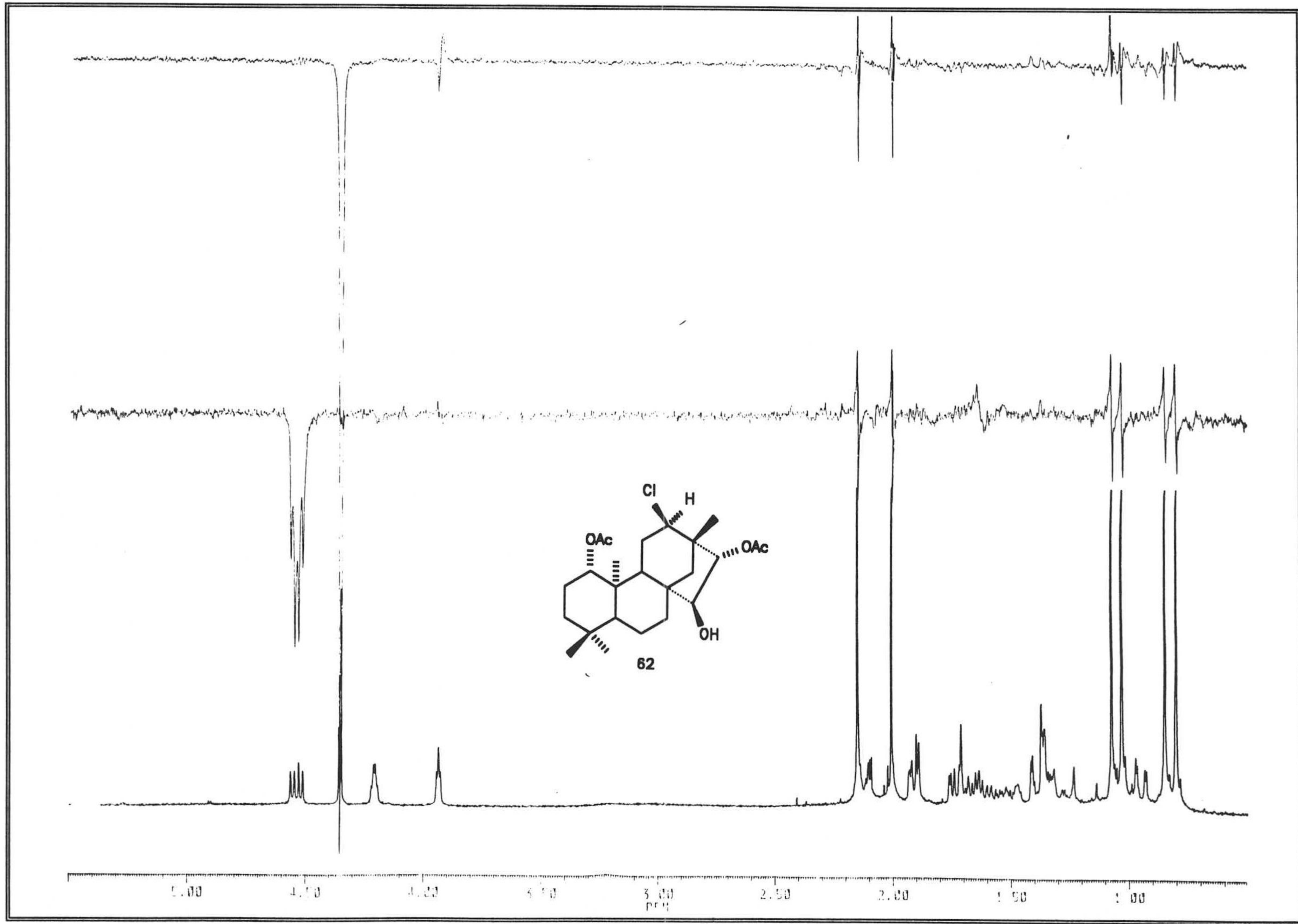




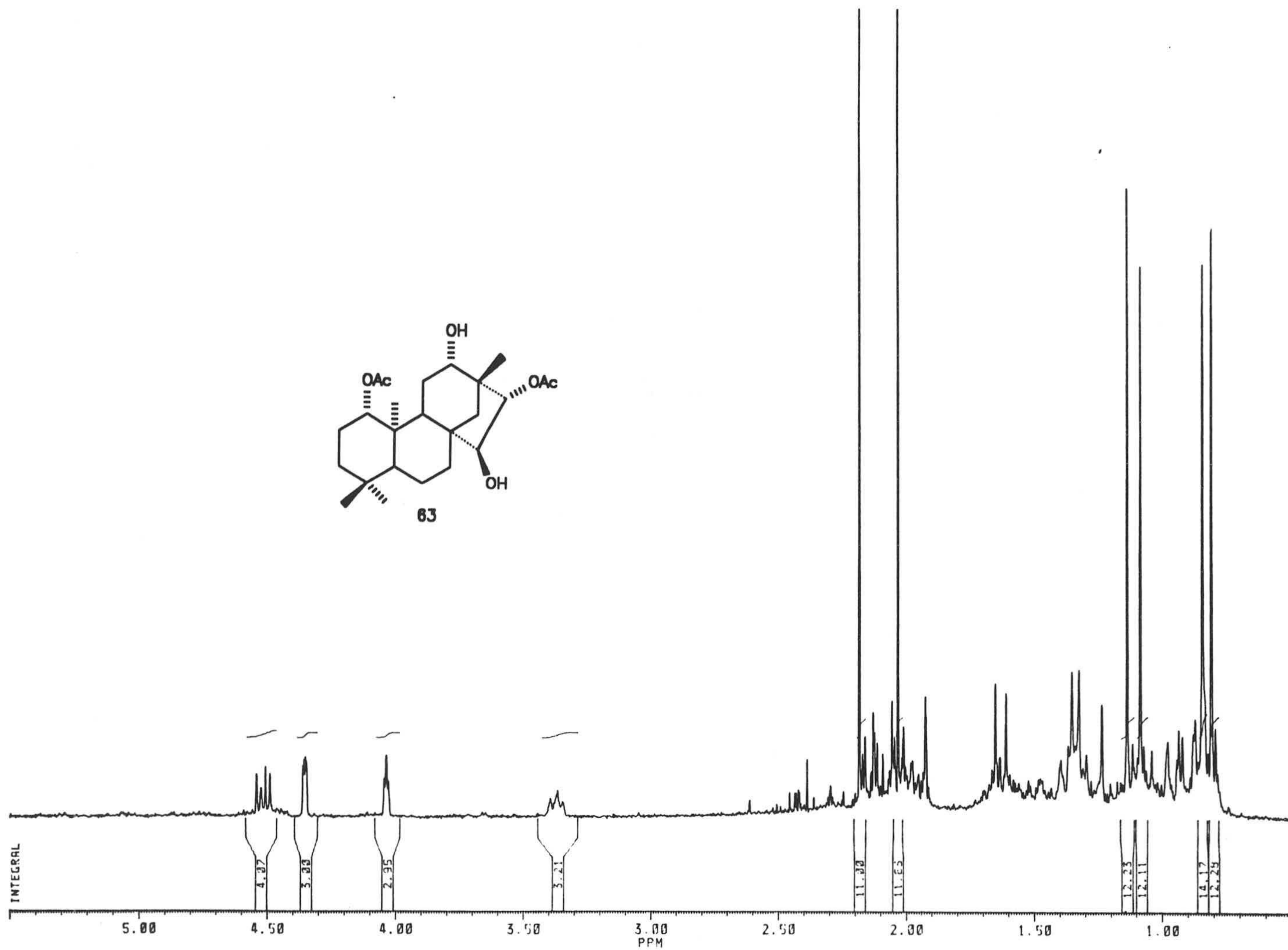
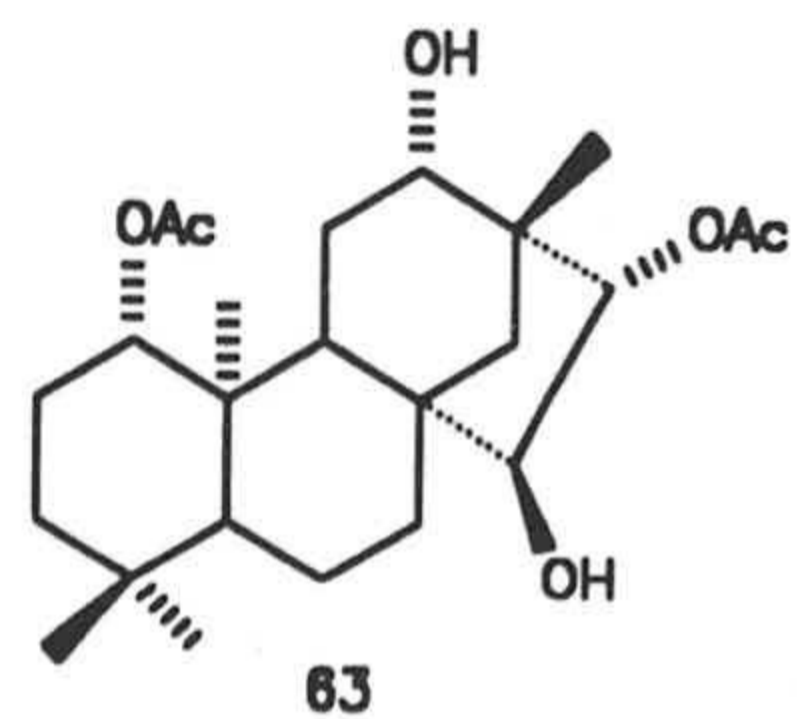


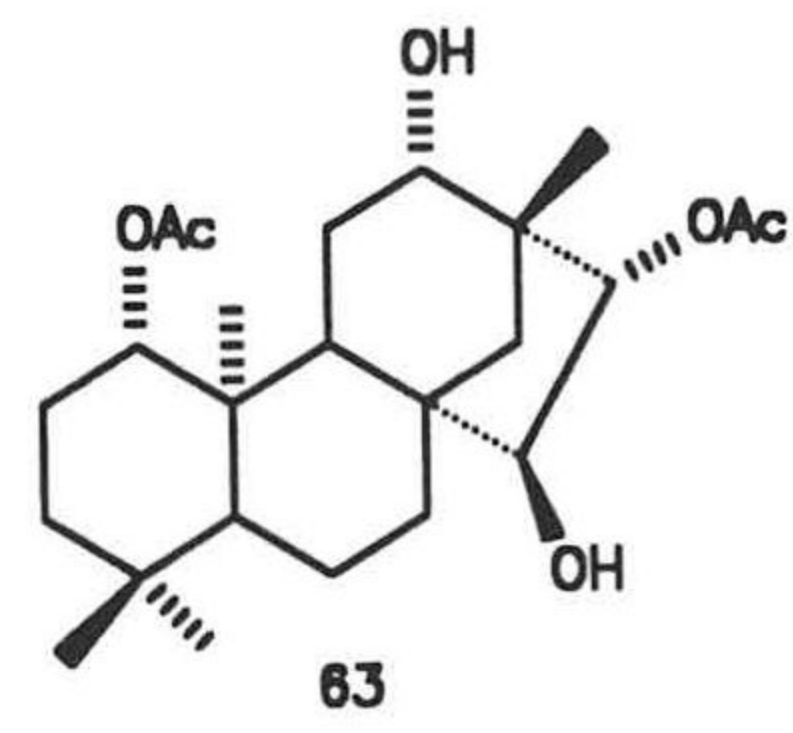
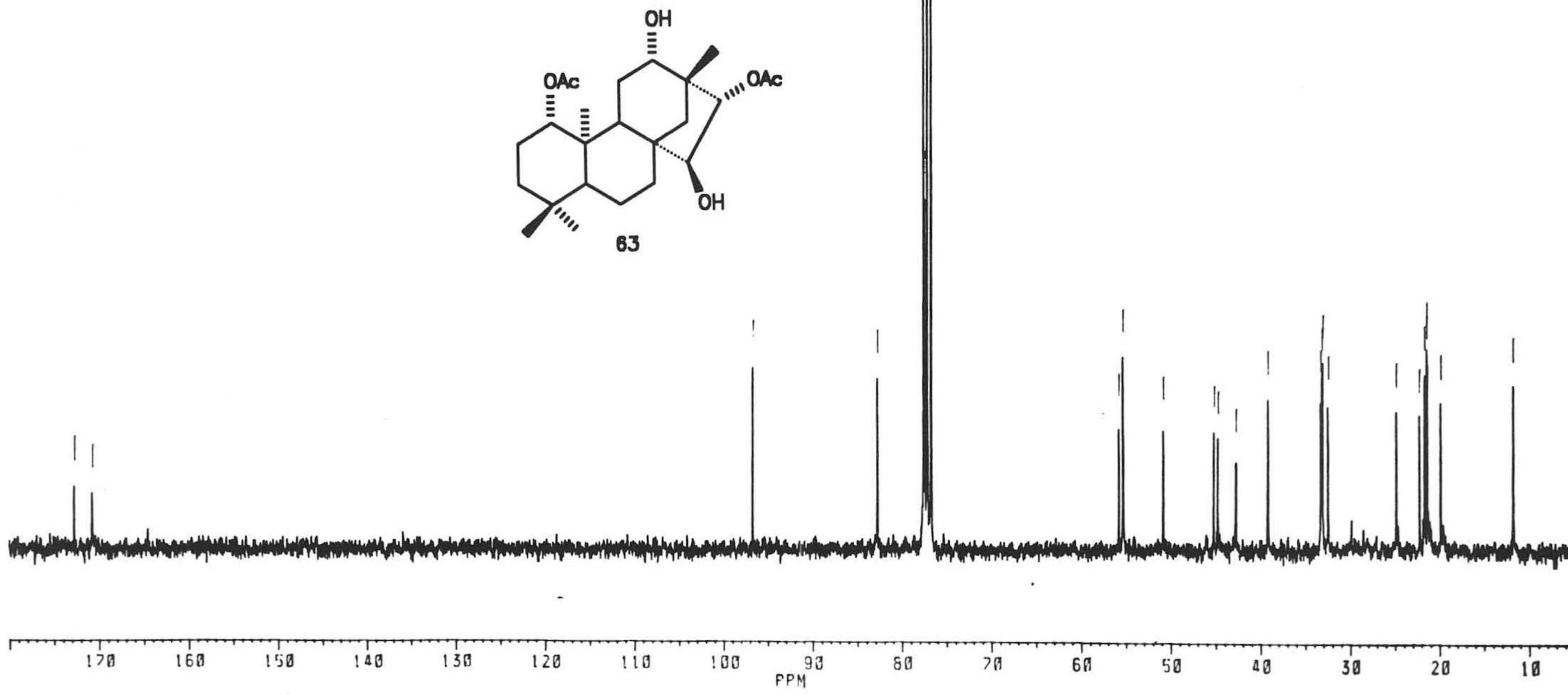
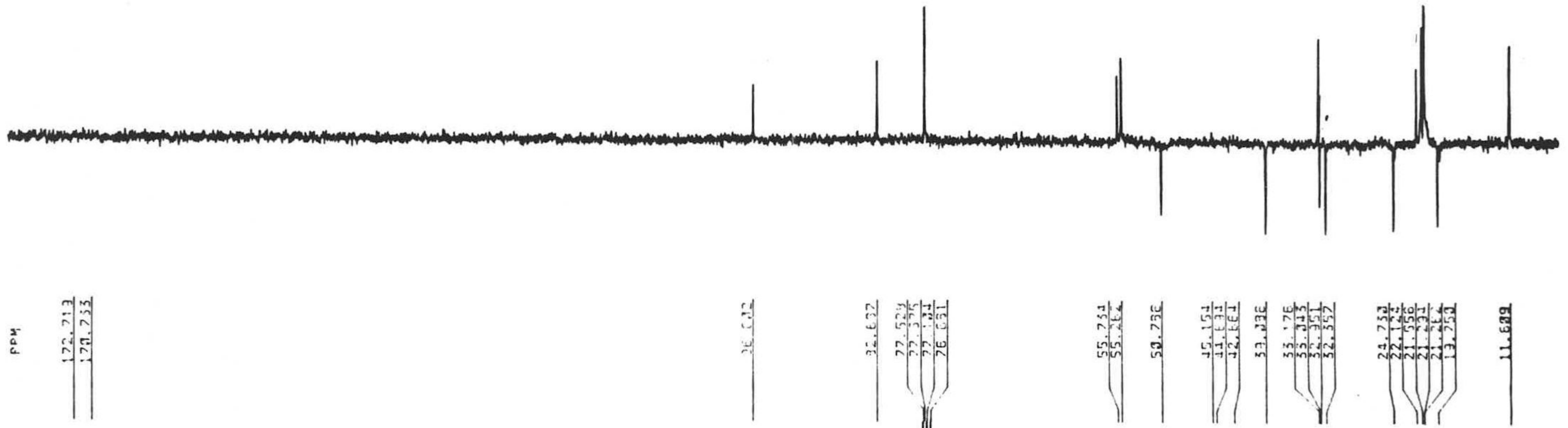












PPM  
 172.713  
 170.755

76.032

31.637  
 27.529  
 27.375  
 27.181  
 26.031

55.754  
 55.284  
 50.756

45.154  
 44.831  
 42.661  
 33.236

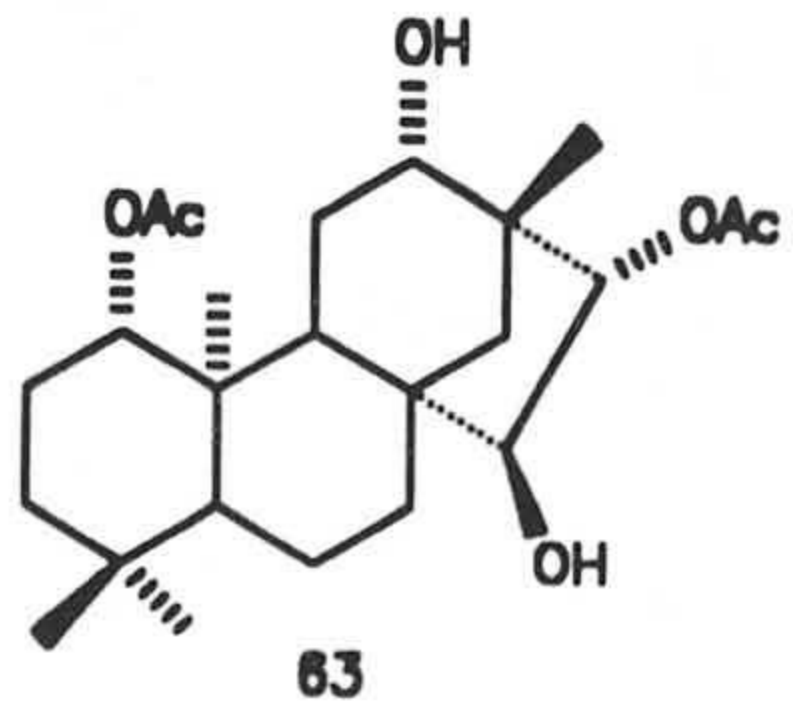
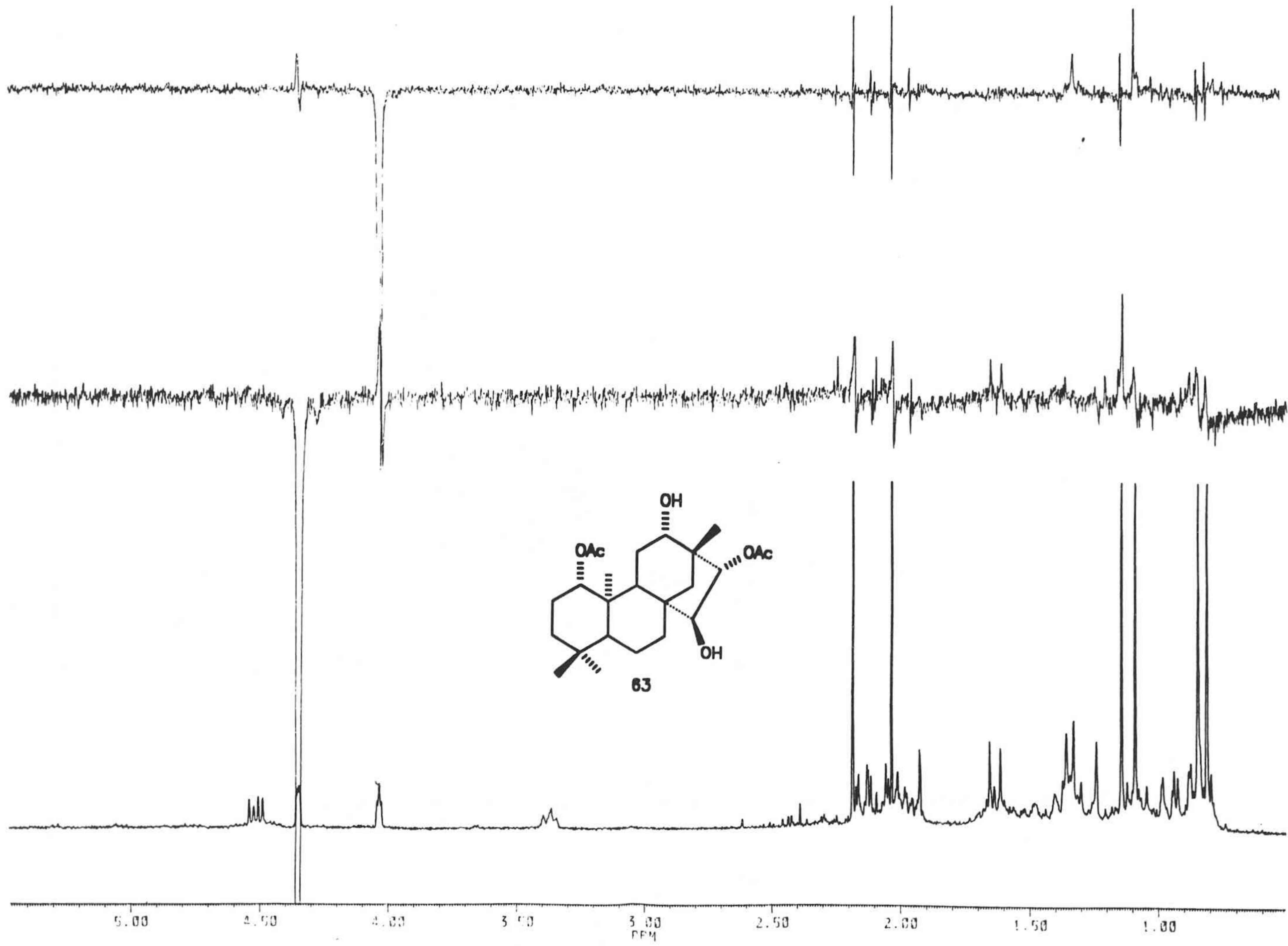
33.176  
 33.042  
 32.951  
 32.557

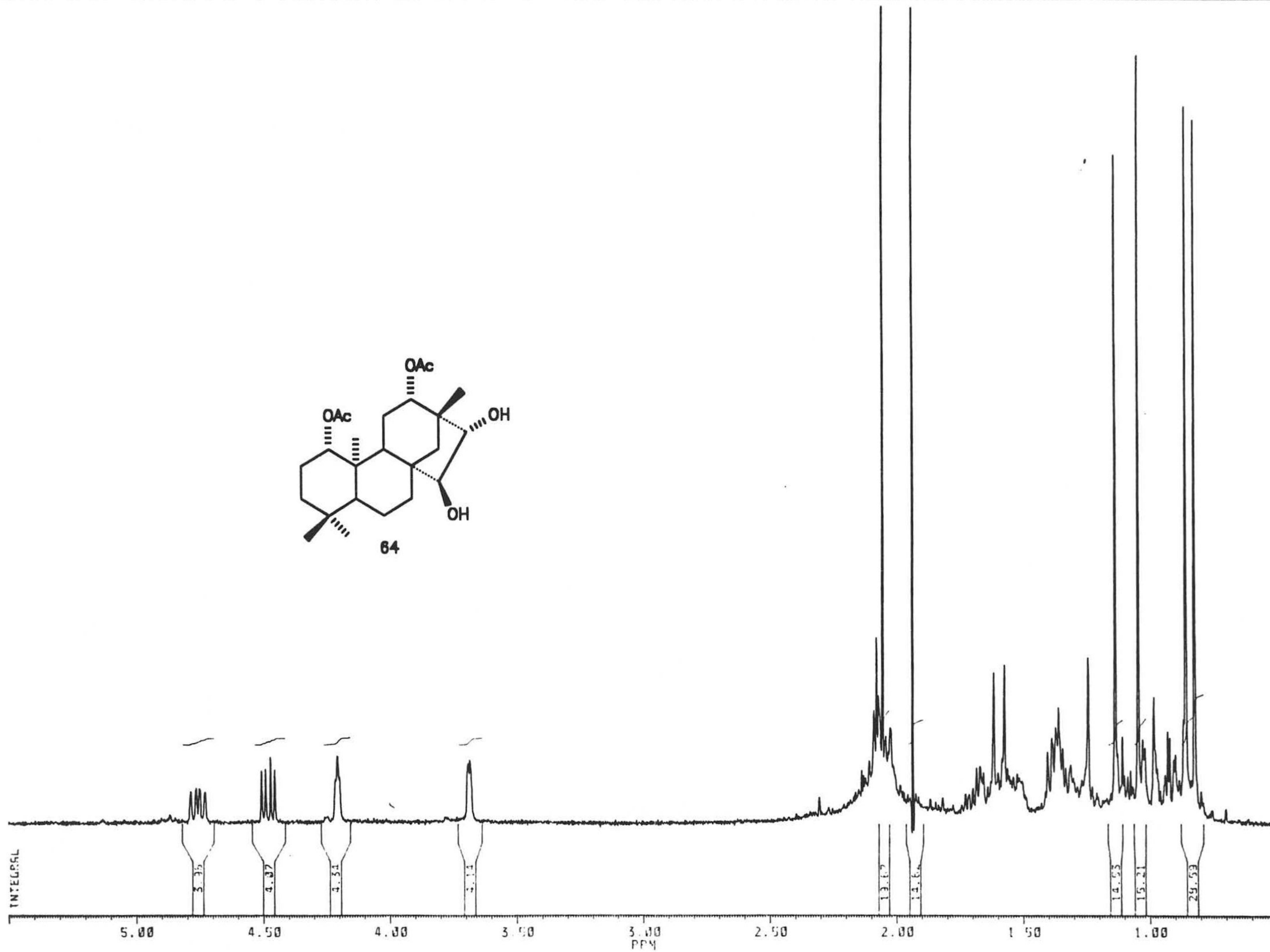
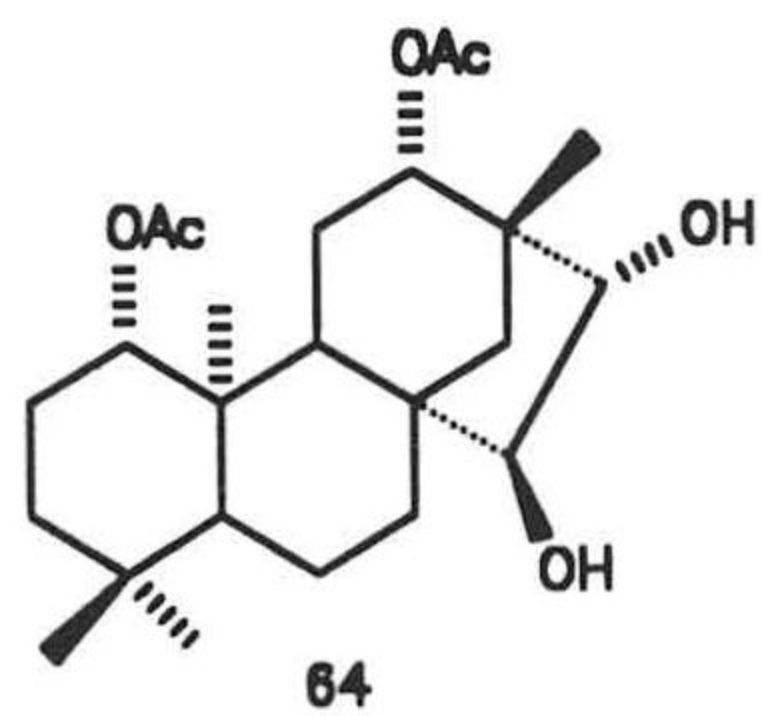
24.752  
 22.152  
 21.656  
 21.236  
 21.214  
 13.750

11.609

170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
 PPM

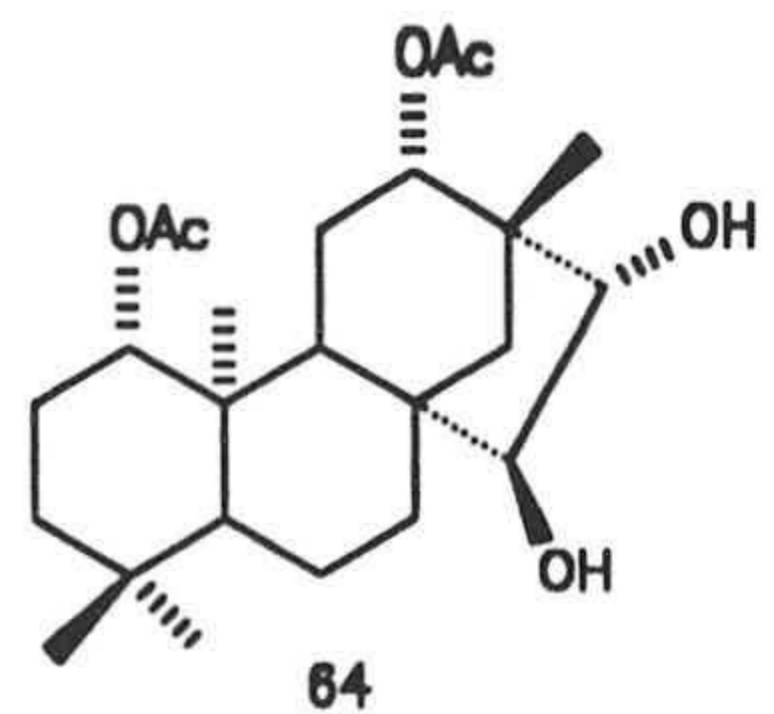
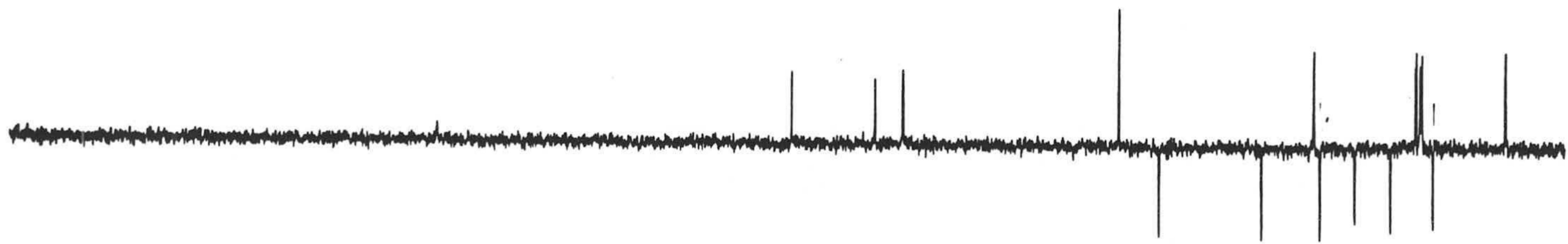




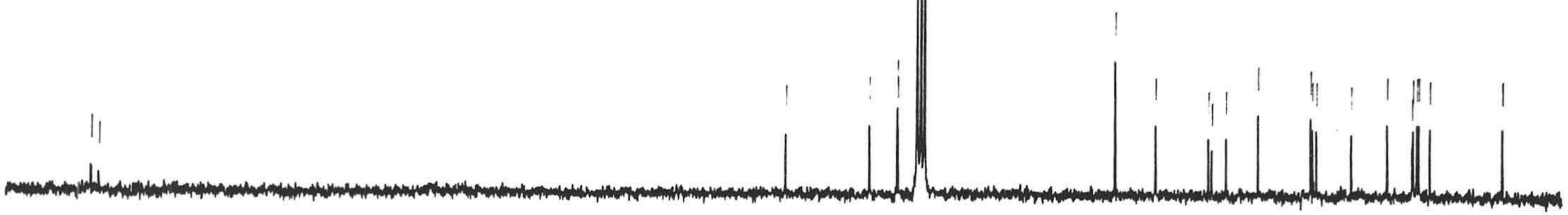




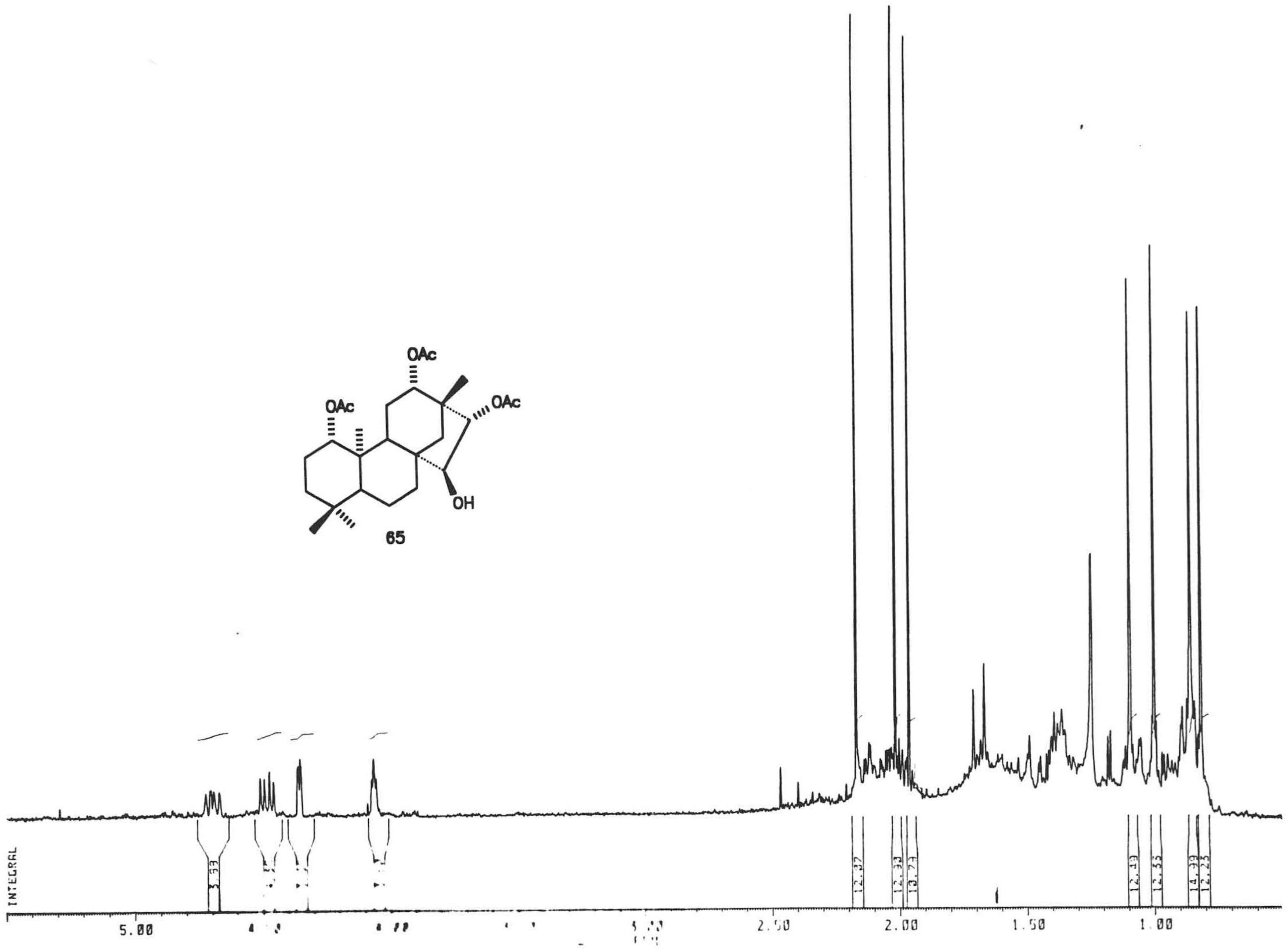
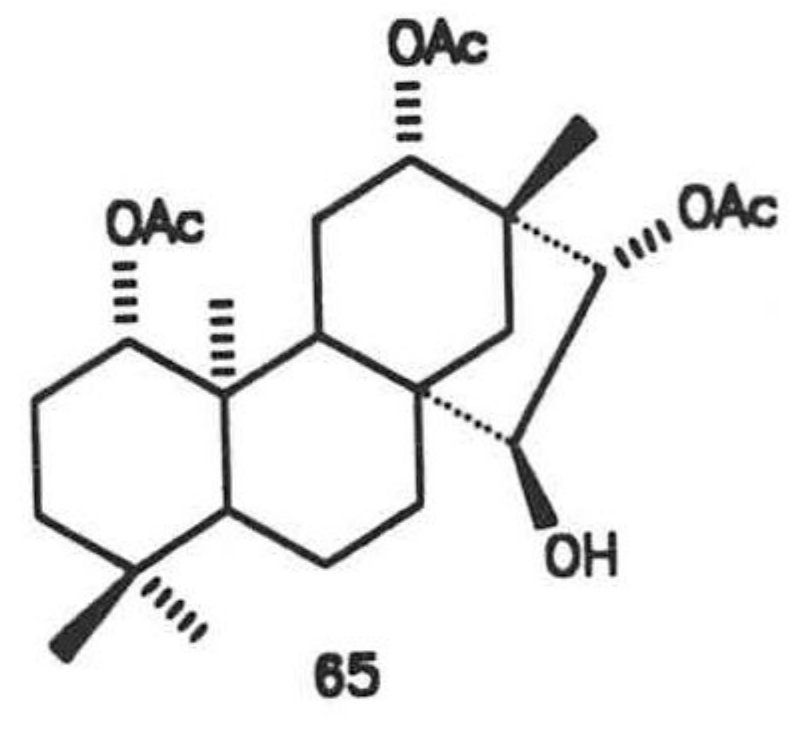
PPM  
170.469  
163.642



10.572  
11.621  
13.710  
20.515  
21.515  
22.515  
24.515  
29.515  
33.515  
34.515  
35.515  
37.515  
42.515  
50.515  
52.515  
55.515  
11.645



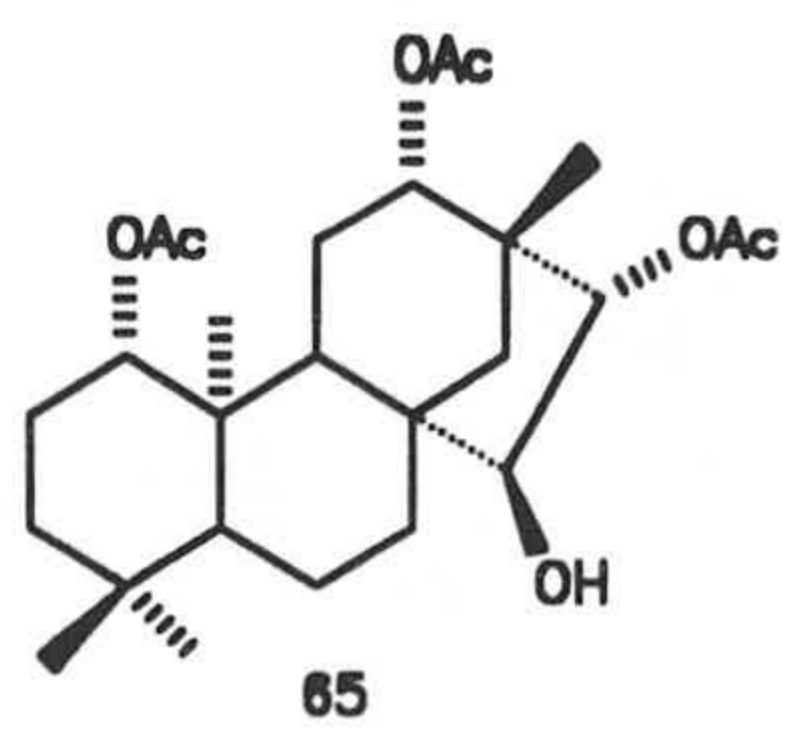
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM







PPM  
175.451  
170.436



93.317

93.317  
77.949  
77.503  
77.157  
76.711  
76.265

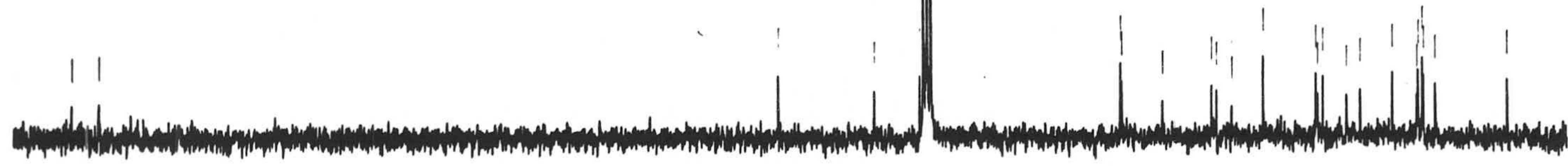
55.549  
55.103  
53.532

45.741  
41.277  
38.792

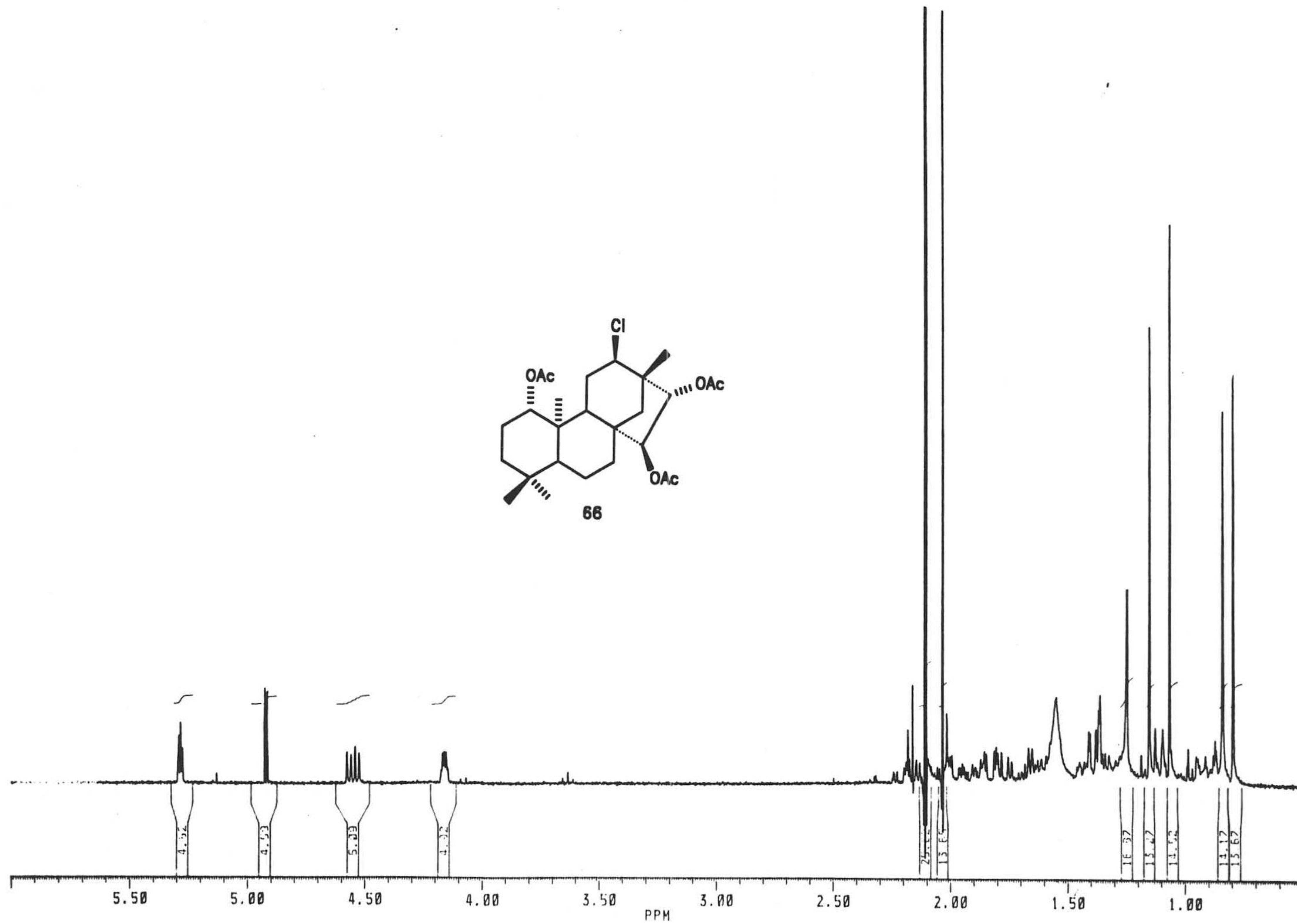
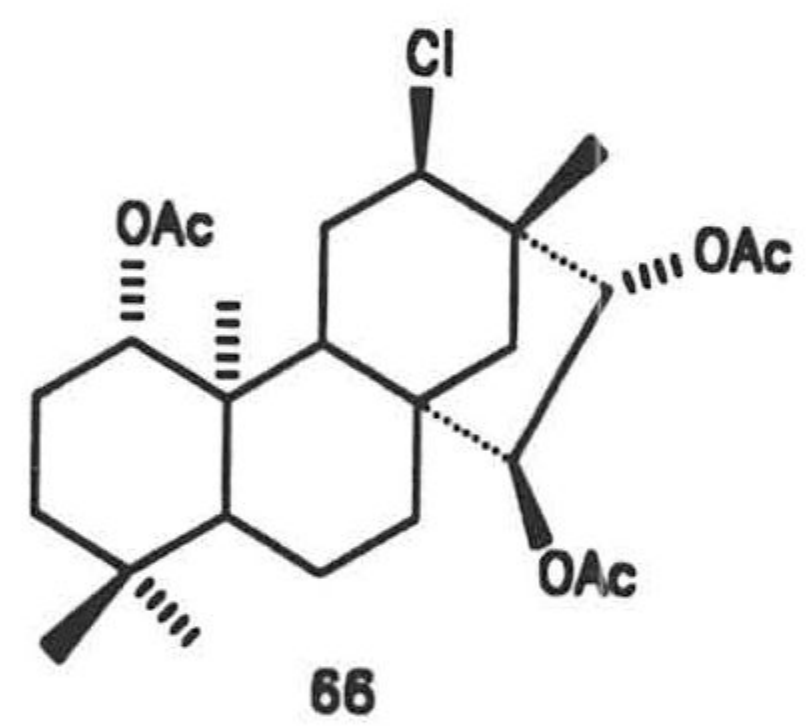
33.124  
33.421  
32.975  
32.529  
29.770  
29.324

21.633  
21.500  
21.367  
21.234  
21.101  
19.712

11.881



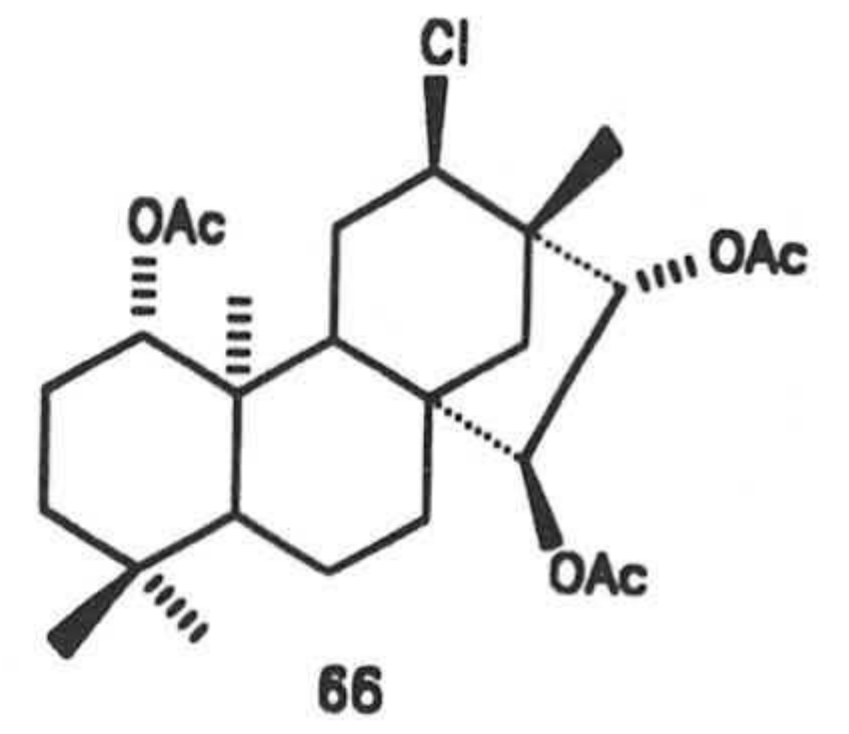
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10  
PPM





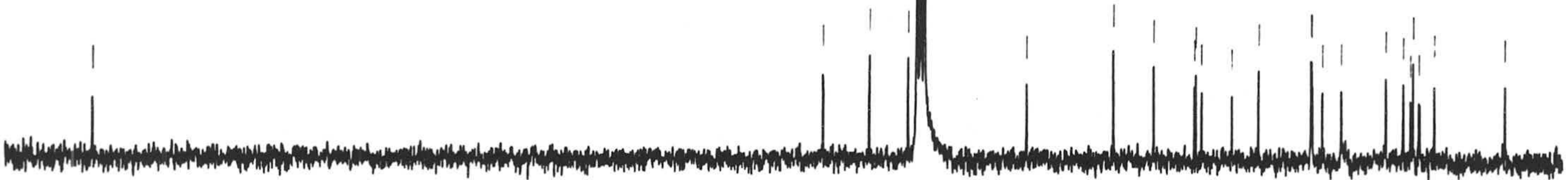
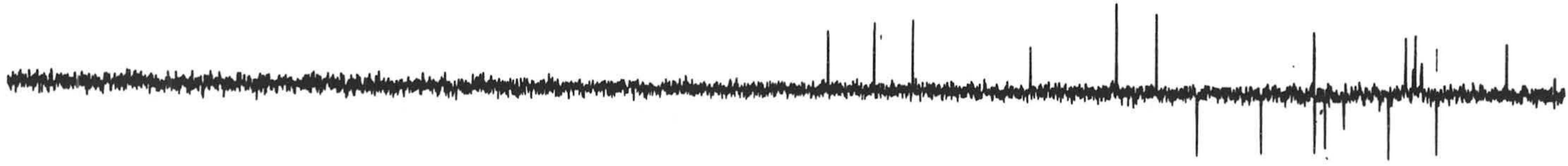
170.232

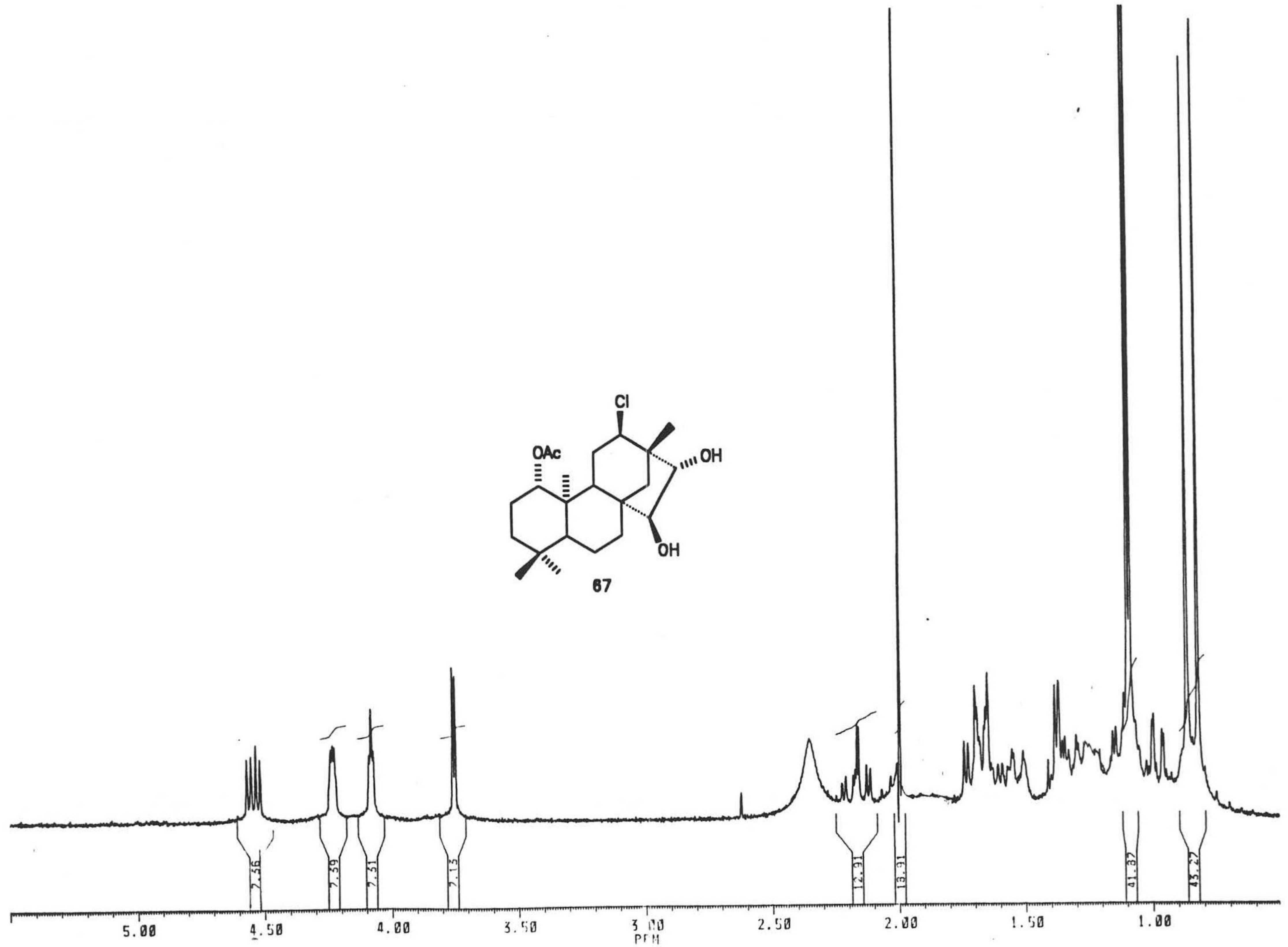
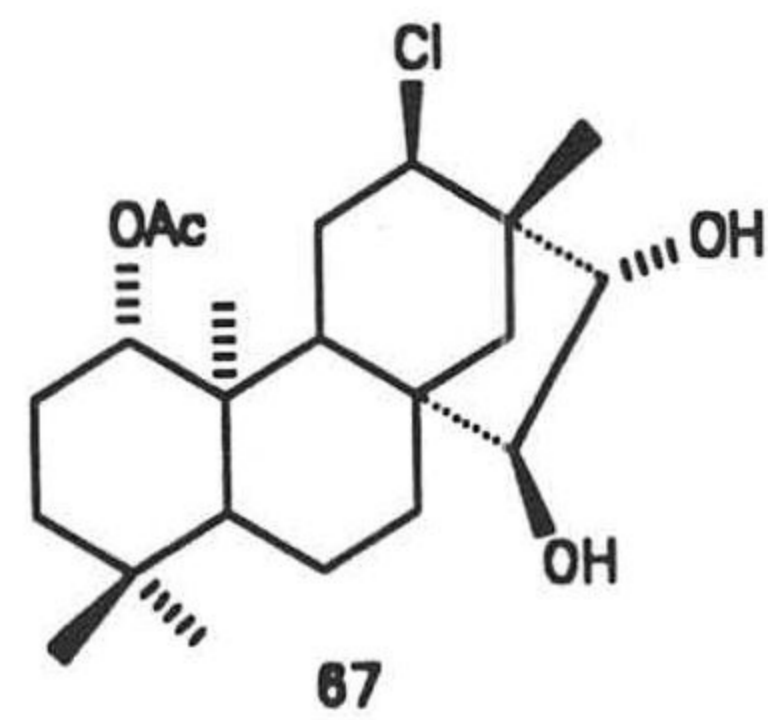
82.352  
81.301  
80.350  
79.399  
78.448  
65.175  
55.104  
50.062  
48.111  
47.160  
46.209  
45.258  
35.102  
33.151  
32.200  
31.249  
29.298  
24.275  
23.324  
22.373  
21.422  
20.471  
19.520  
11.502



170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

PPM

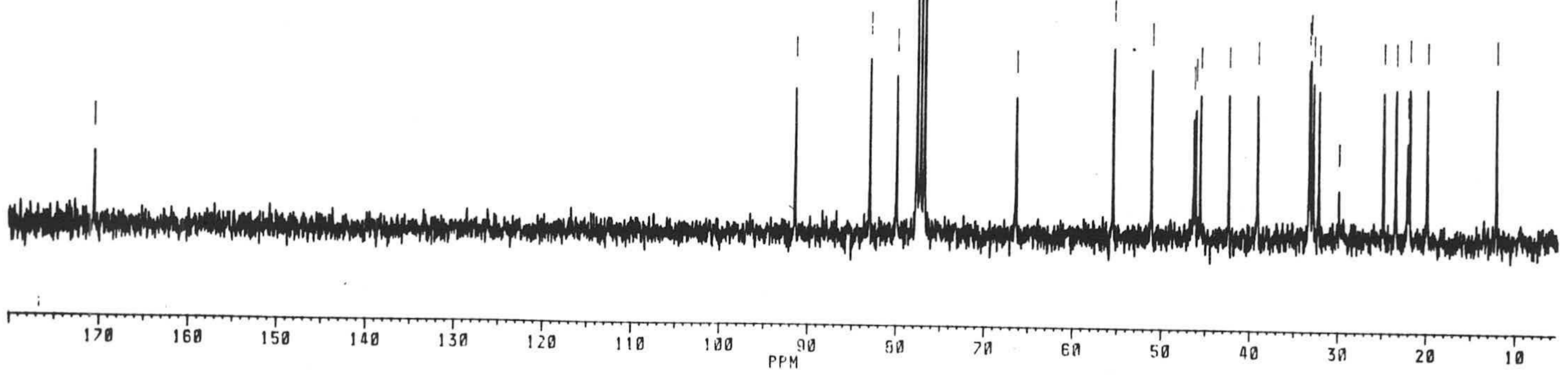
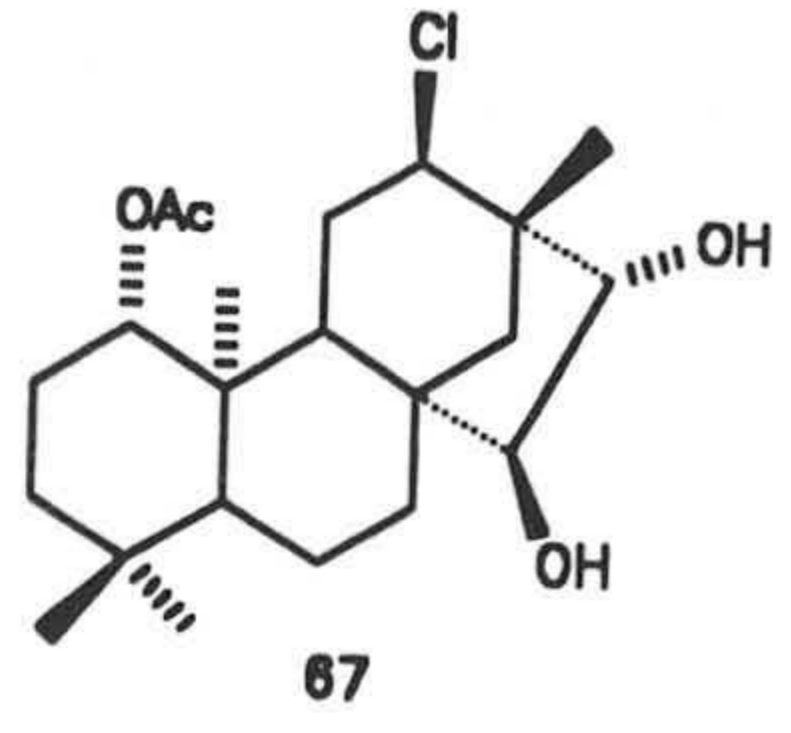


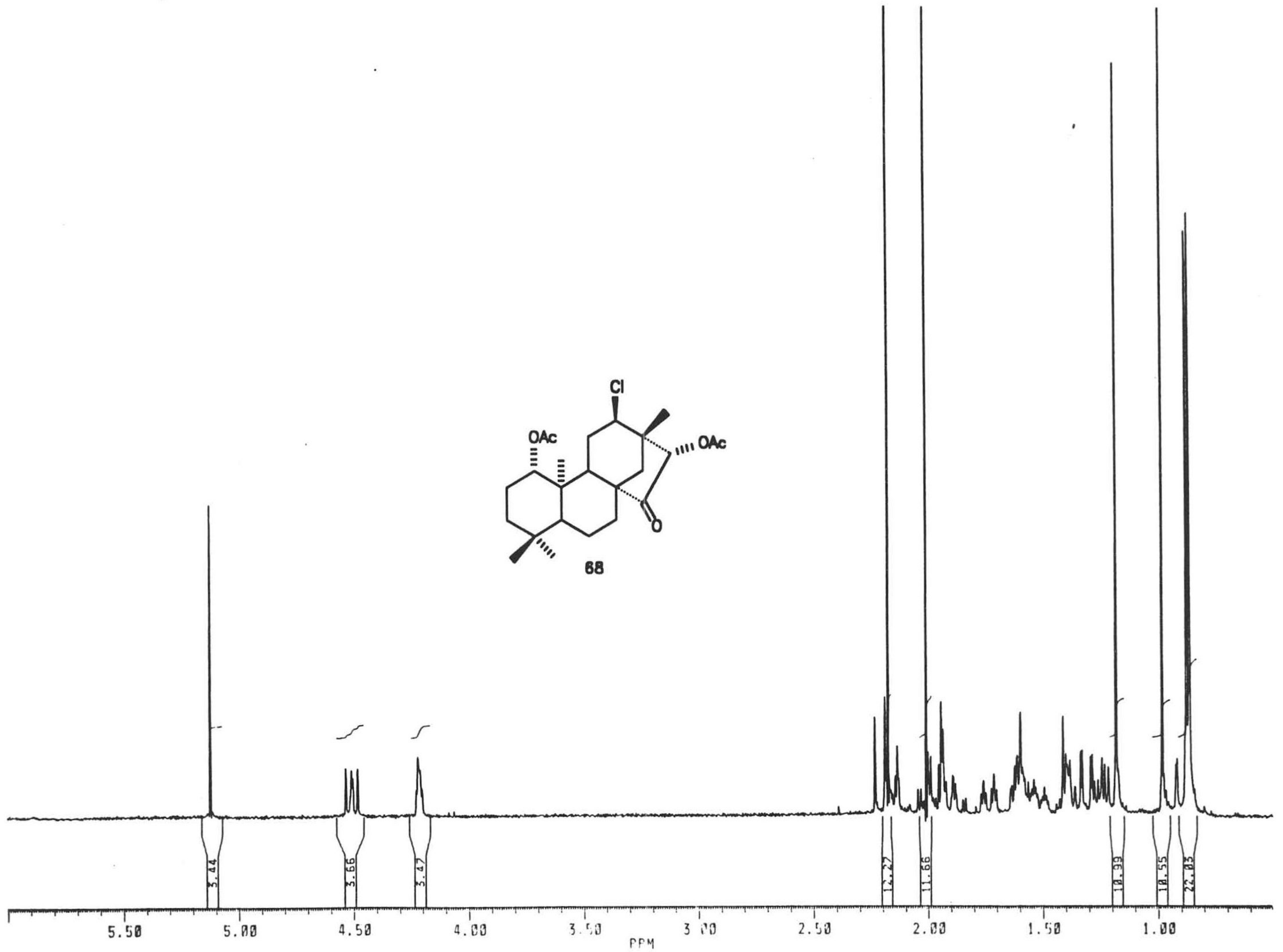
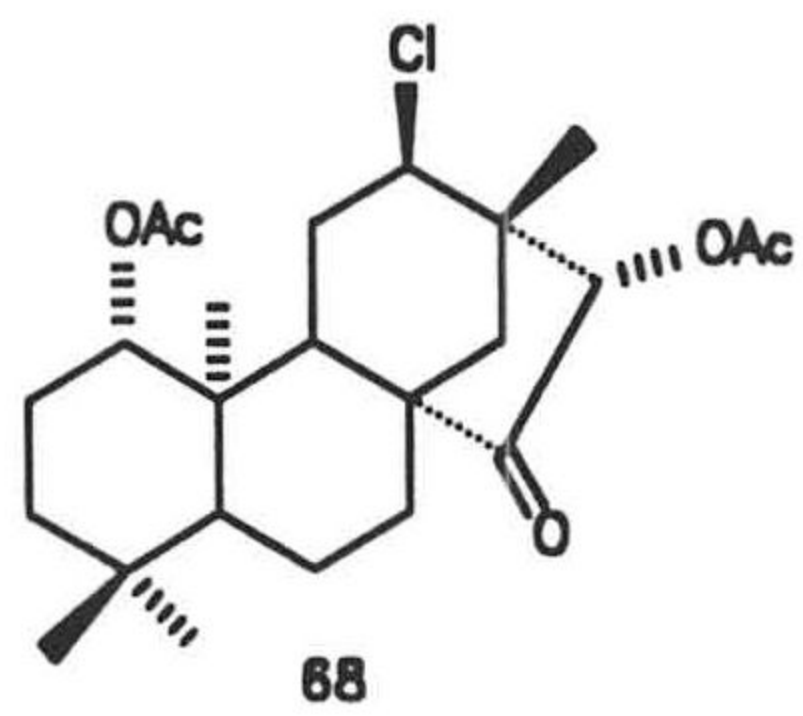




PPM  
170.582

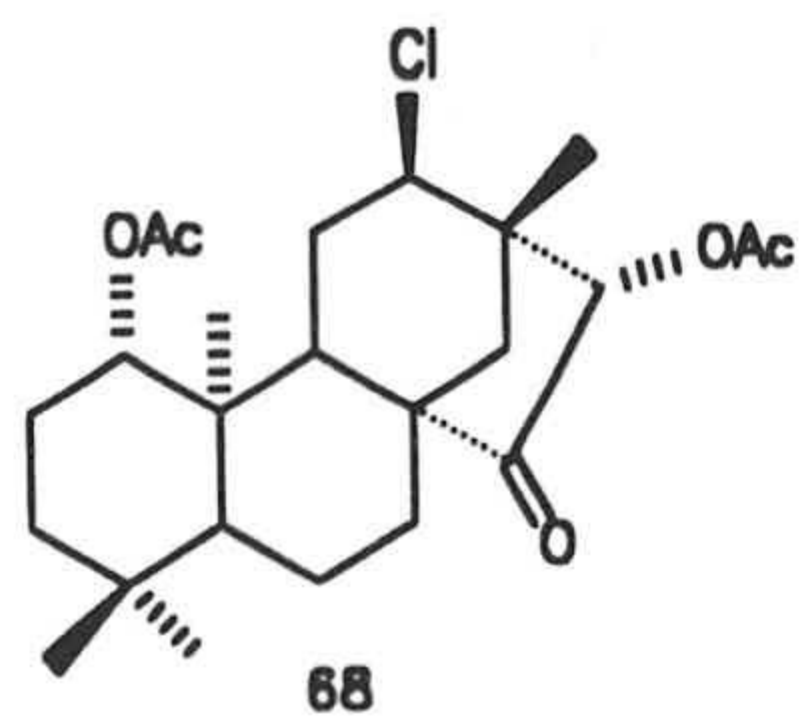
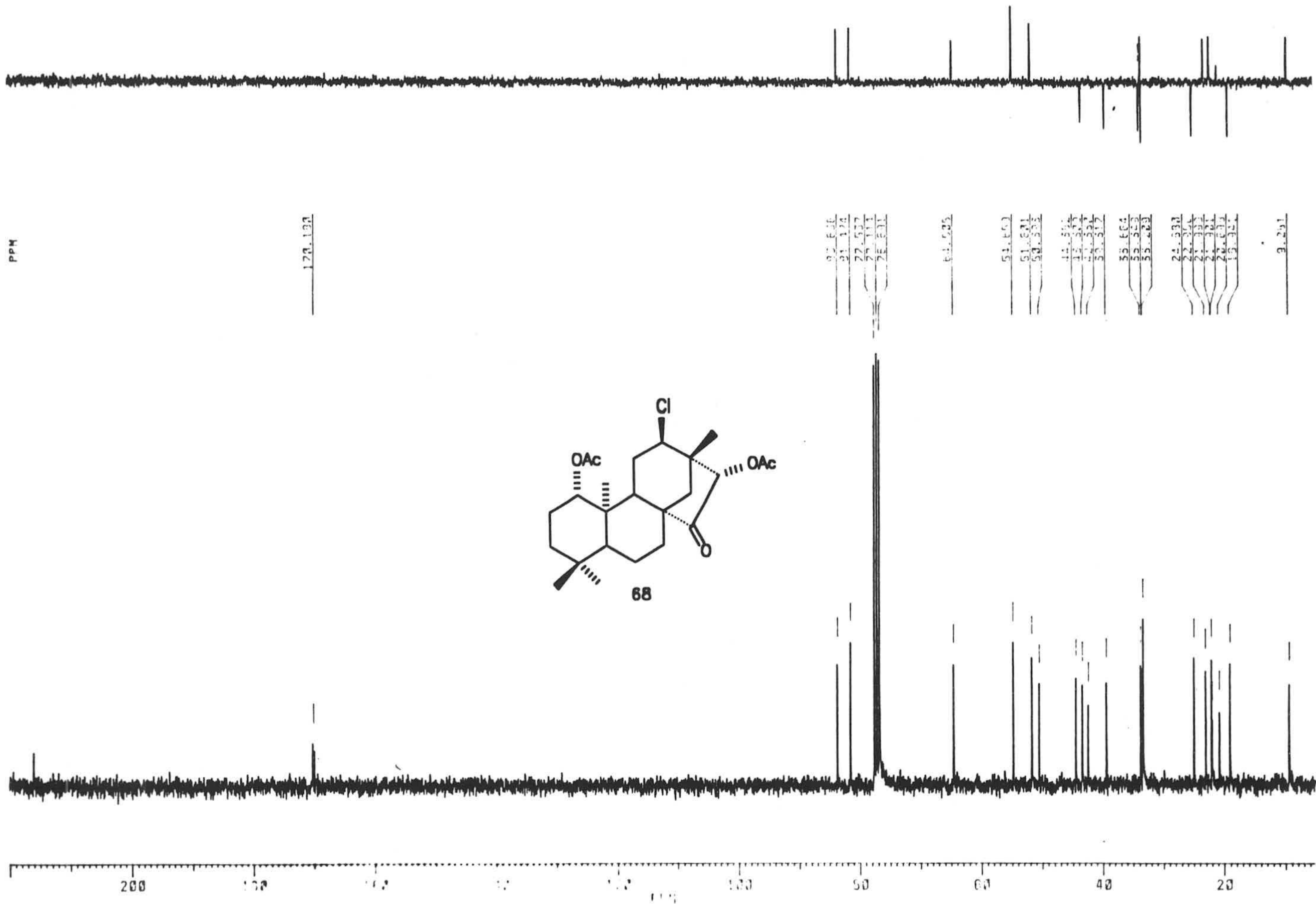
31.240  
25.951  
23.892  
22.138  
20.511  
66.435  
55.501  
50.394  
46.451  
45.002  
45.197  
42.291  
33.825  
33.107  
32.723  
32.636  
34.843  
29.750  
24.691  
25.525  
21.341  
21.213  
19.754  
11.945

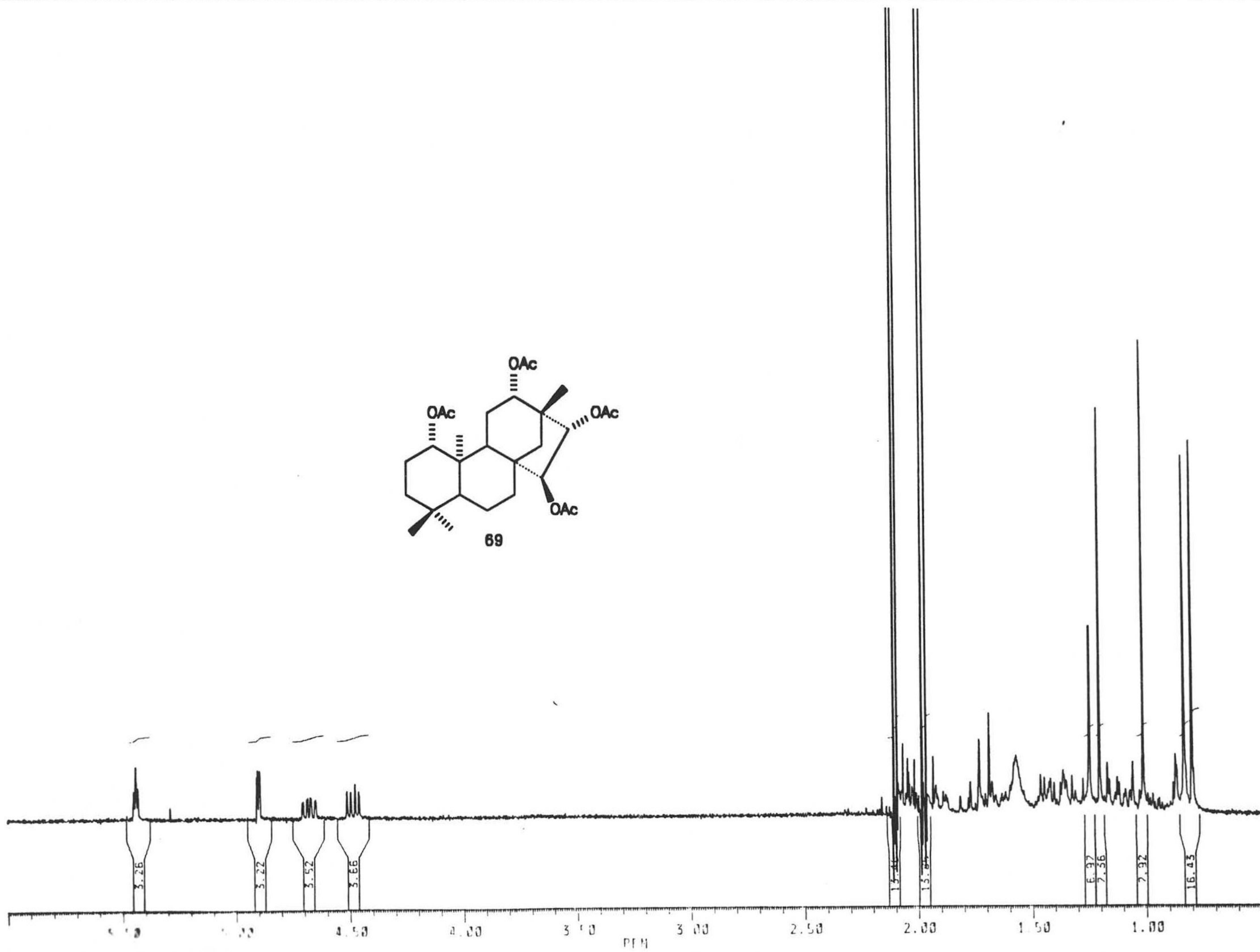
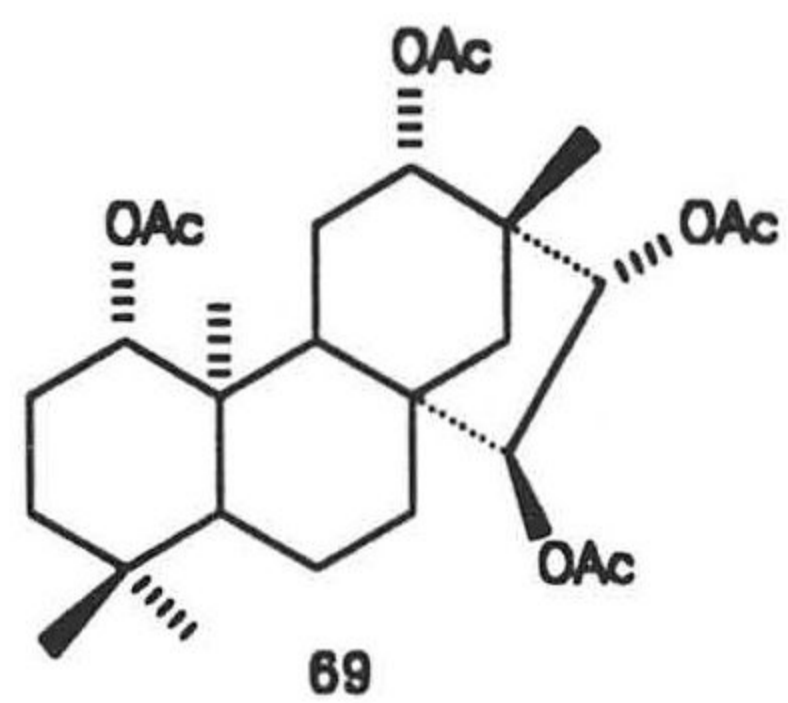






PPM



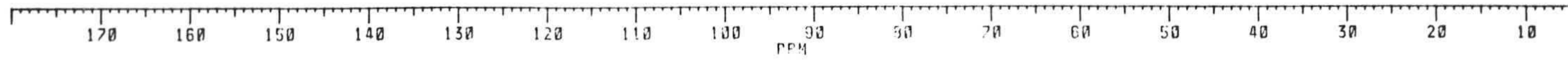
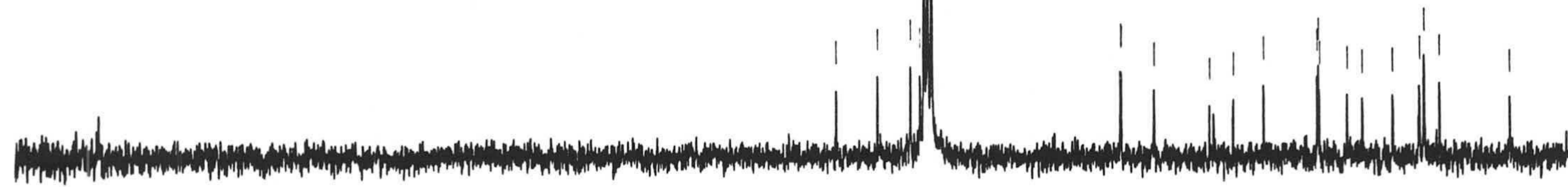
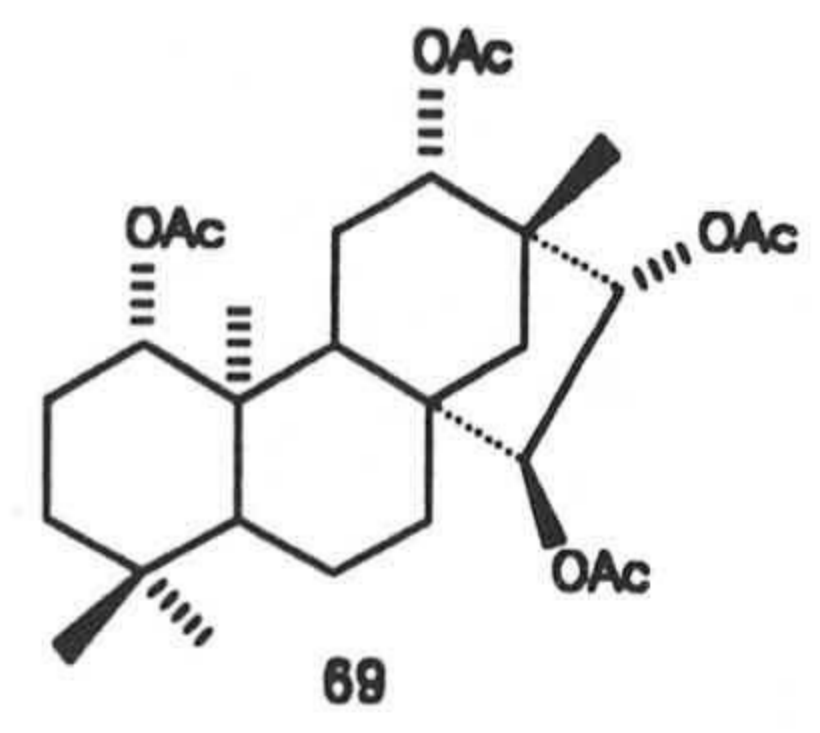




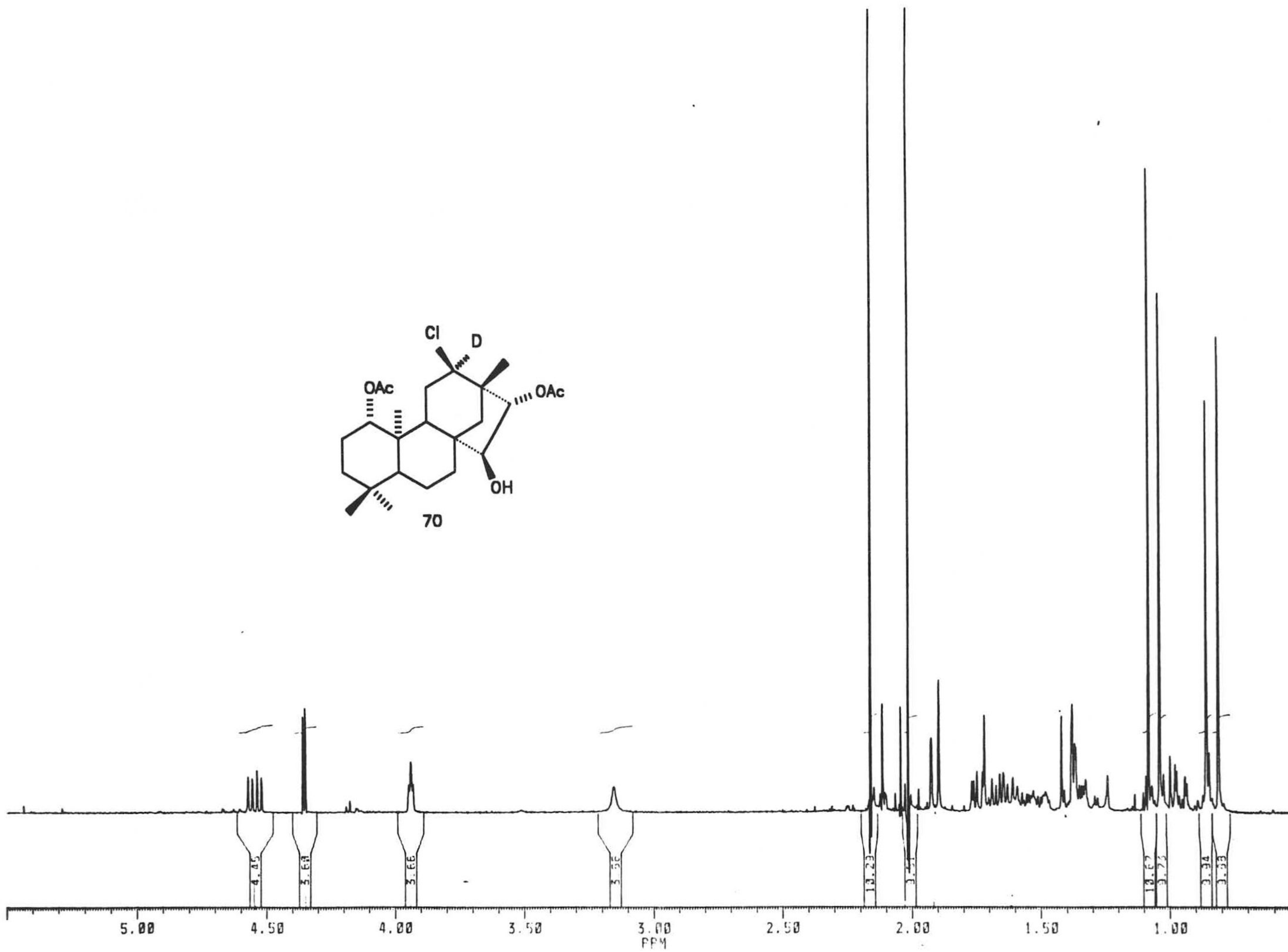
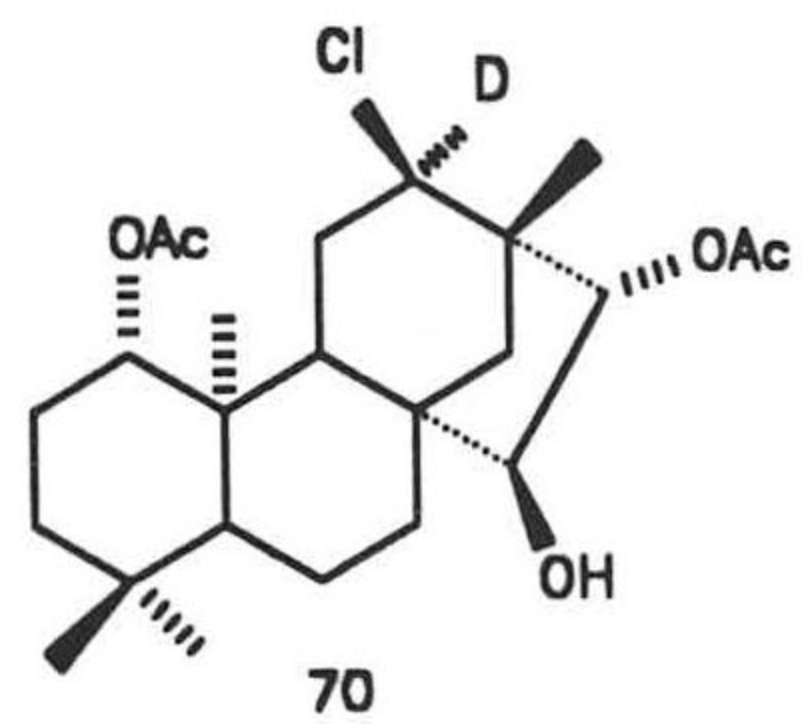


PPM

- 97.0217
- 81.0201
- 79.5216
- 78.5202
- 77.1205
- 76.0211
- 55.4513
- 53.3521
- 51.0212
- 45.5412
- 42.6575
- 33.2123
- 33.1691
- 33.2288
- 32.9271
- 29.7984
- 24.8755
- 24.6724
- 21.6592
- 21.1153
- 19.4193
- 11.5752



PPM





PPM  
173.211  
170.134

94.055

81.008

77.050  
76.050  
75.050  
74.050  
73.050

55.504

52.750

45.715  
45.571

42.232

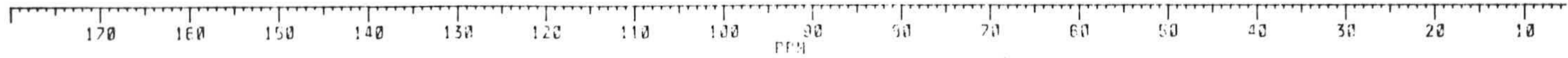
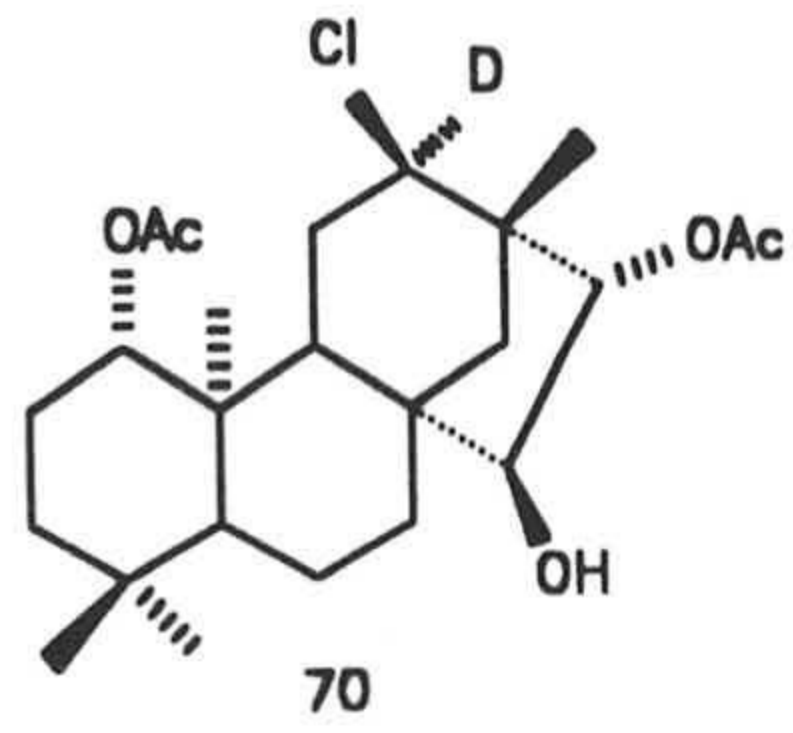
51.002

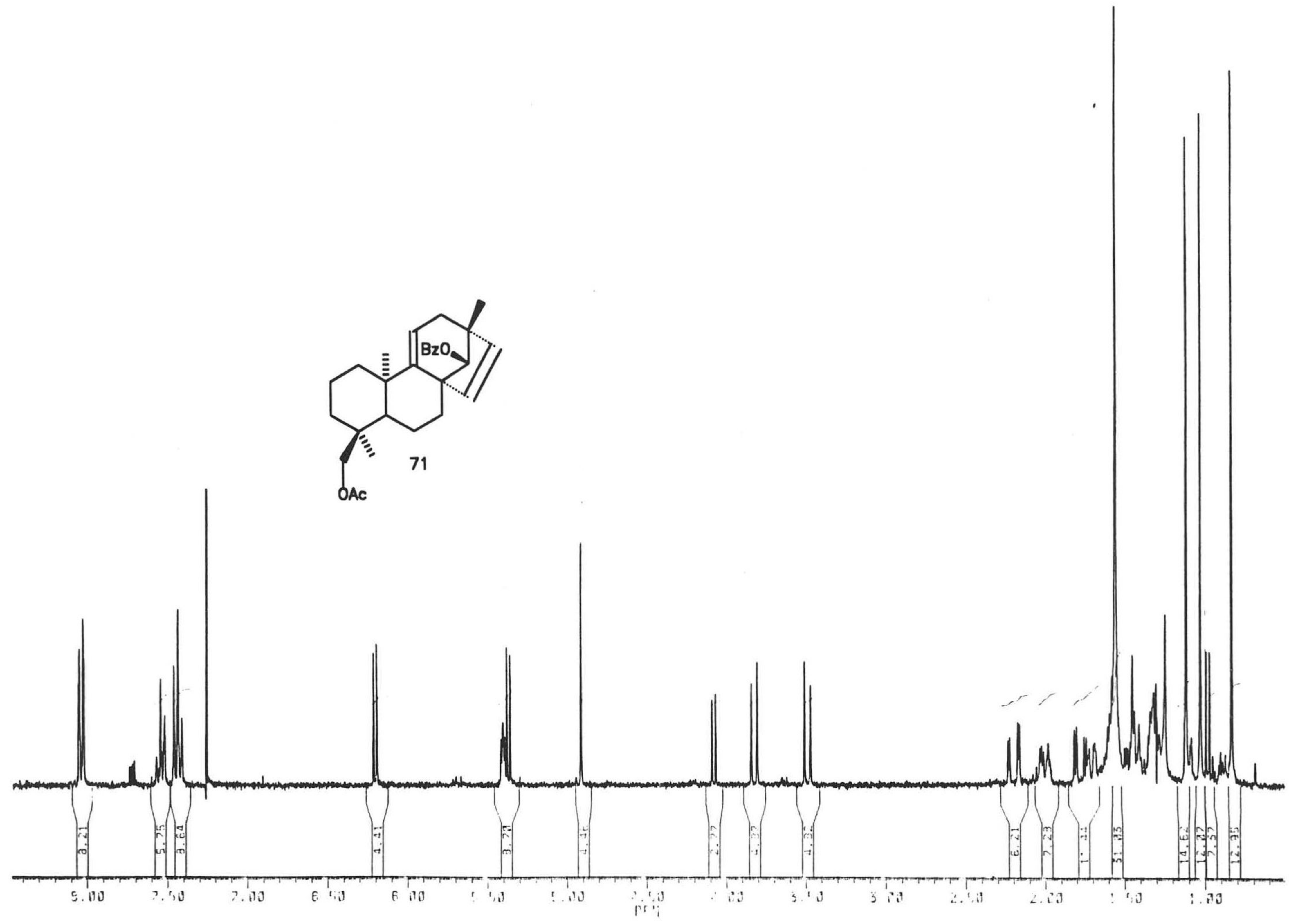
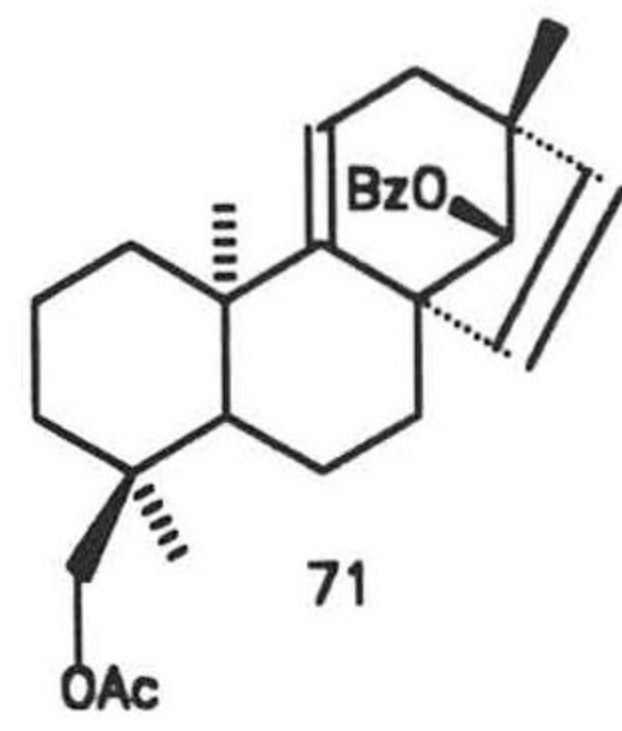
35.110  
33.110  
31.521  
31.044

24.729  
23.187  
21.375

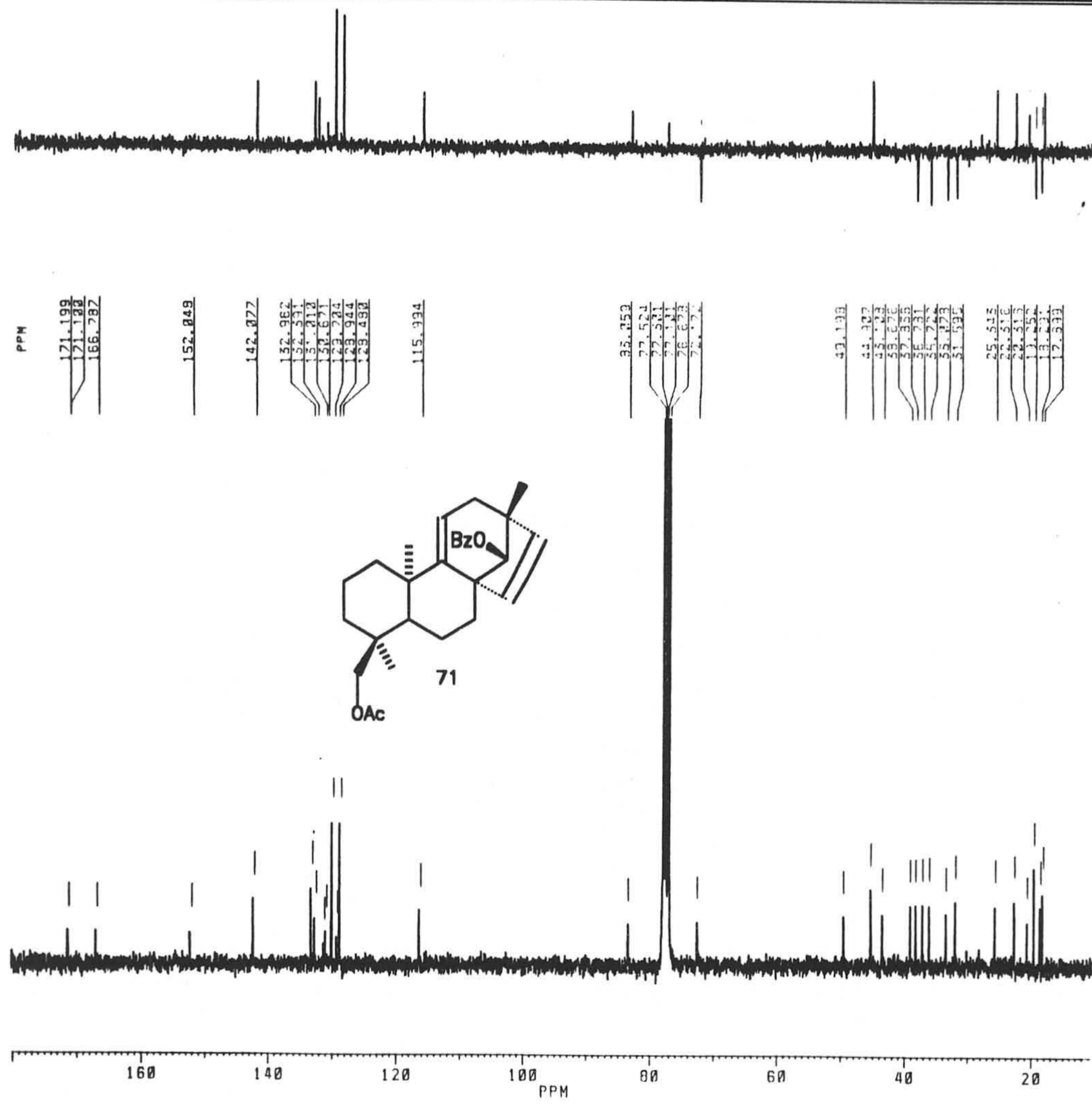
21.215  
21.045  
19.625

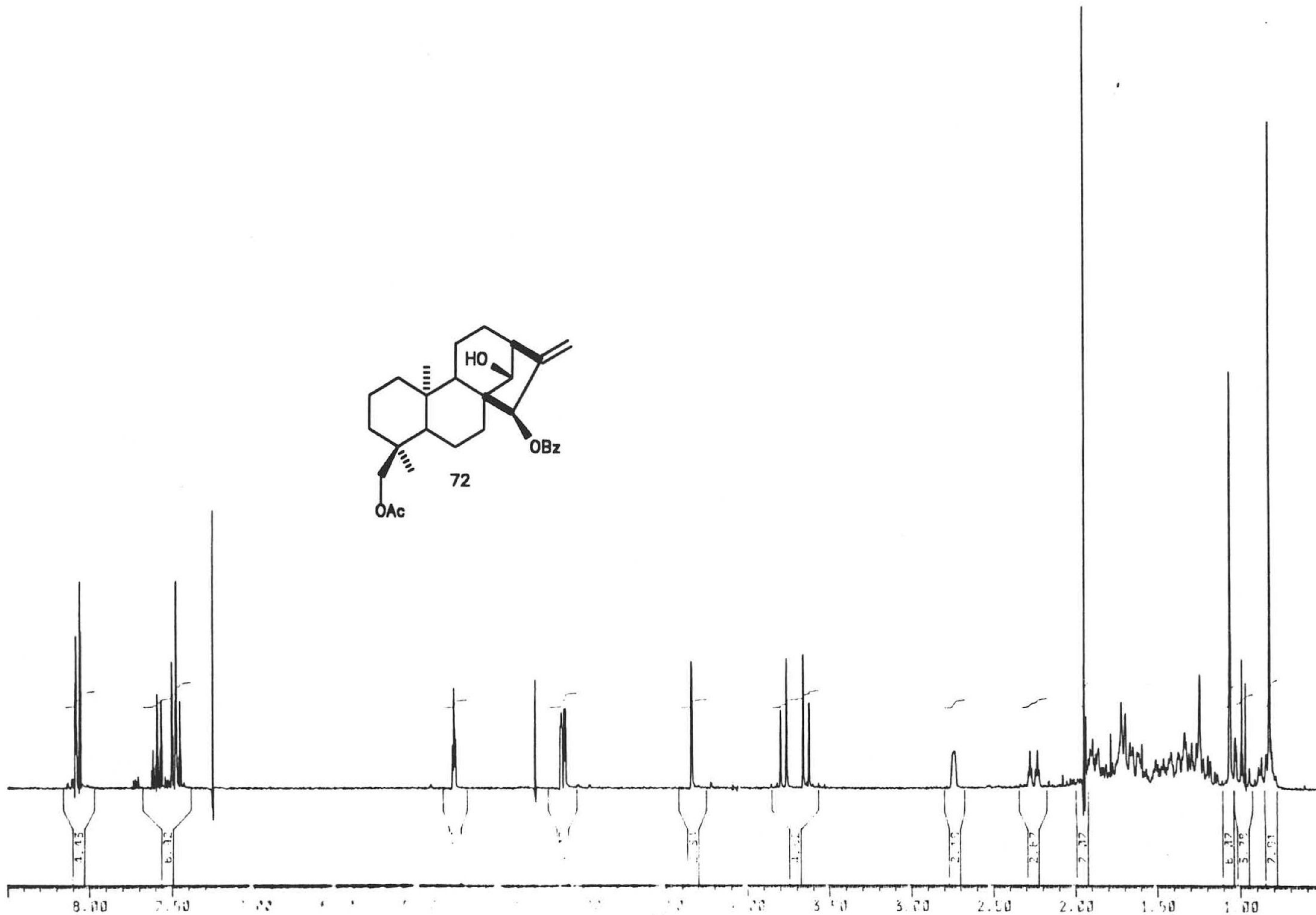
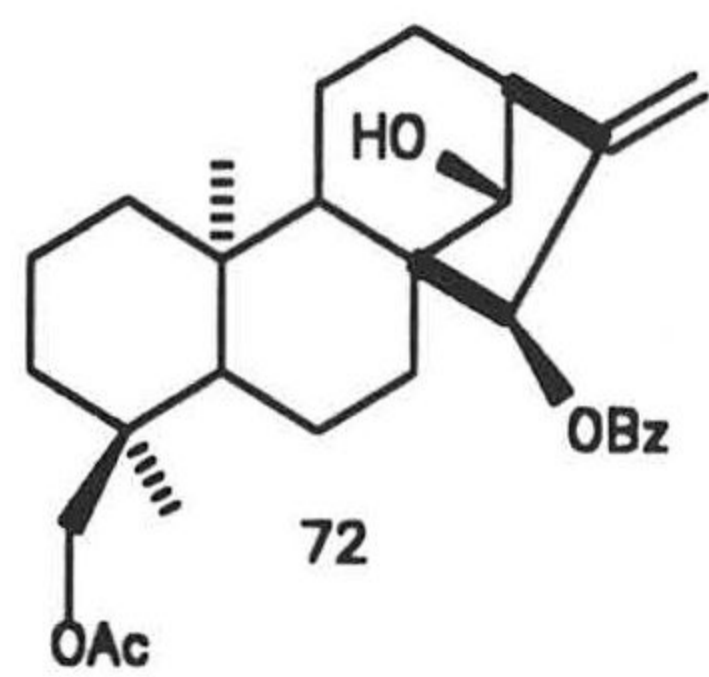
11.229



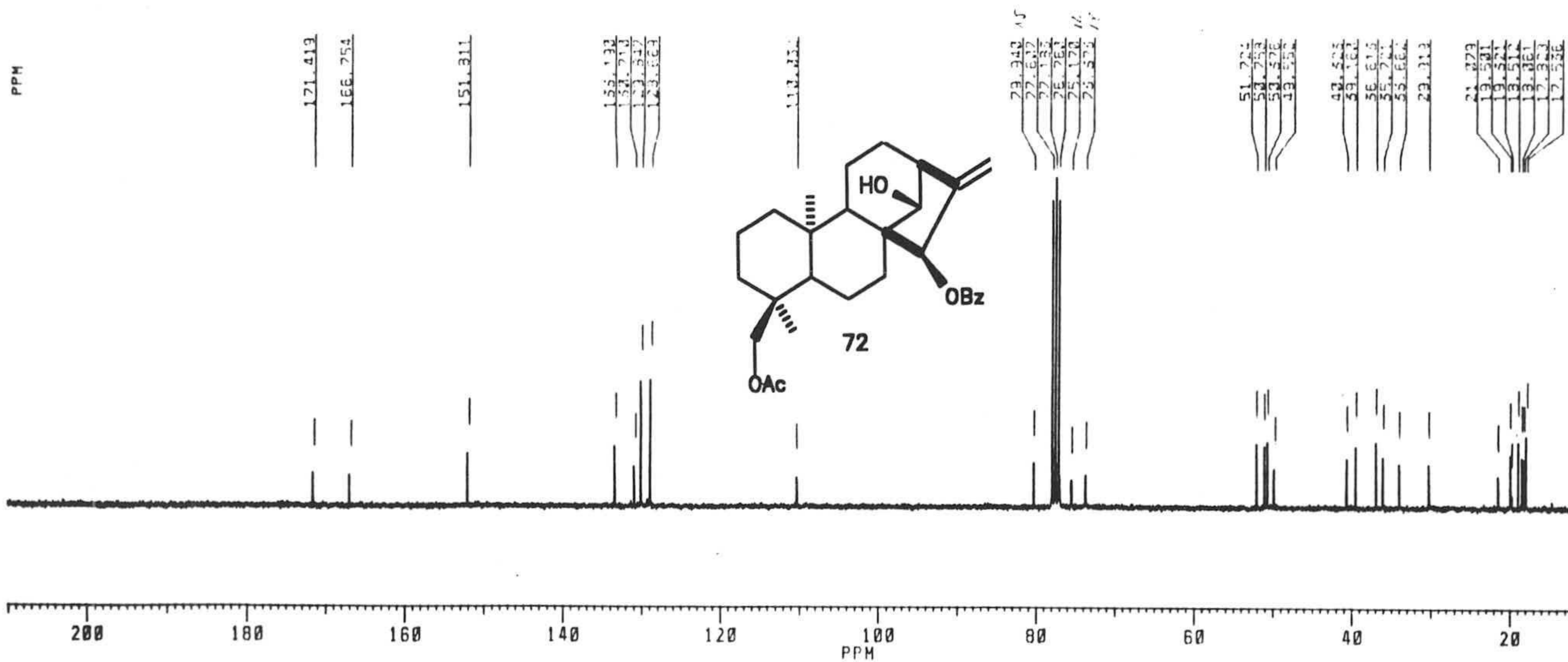
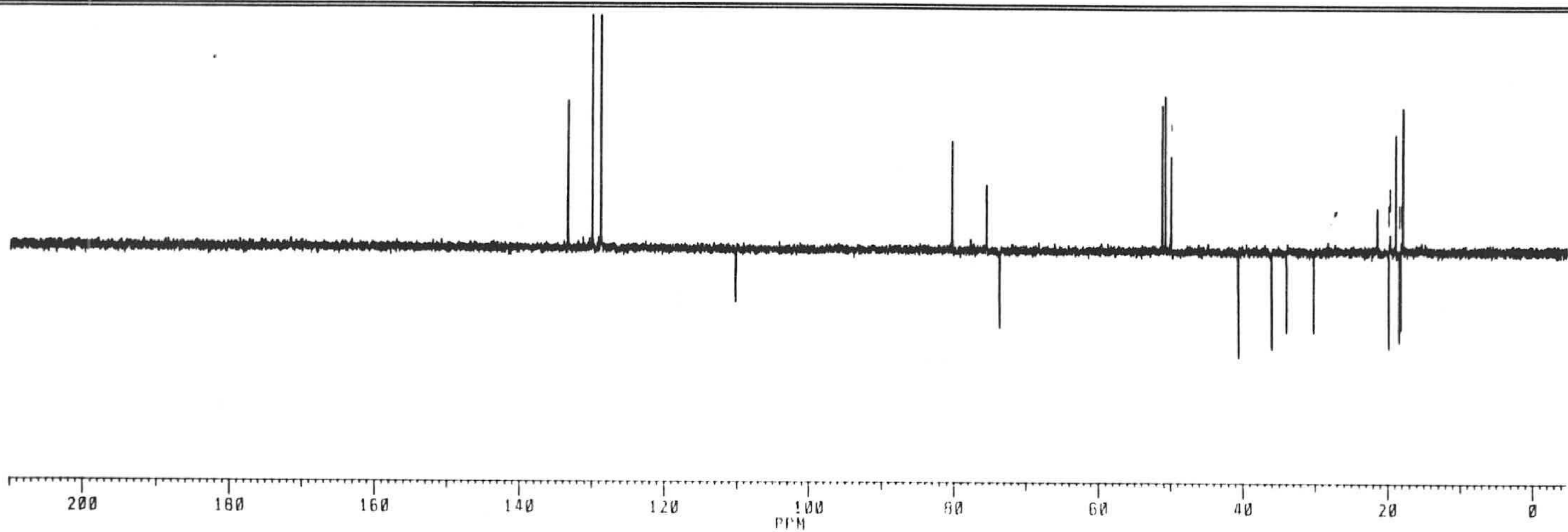


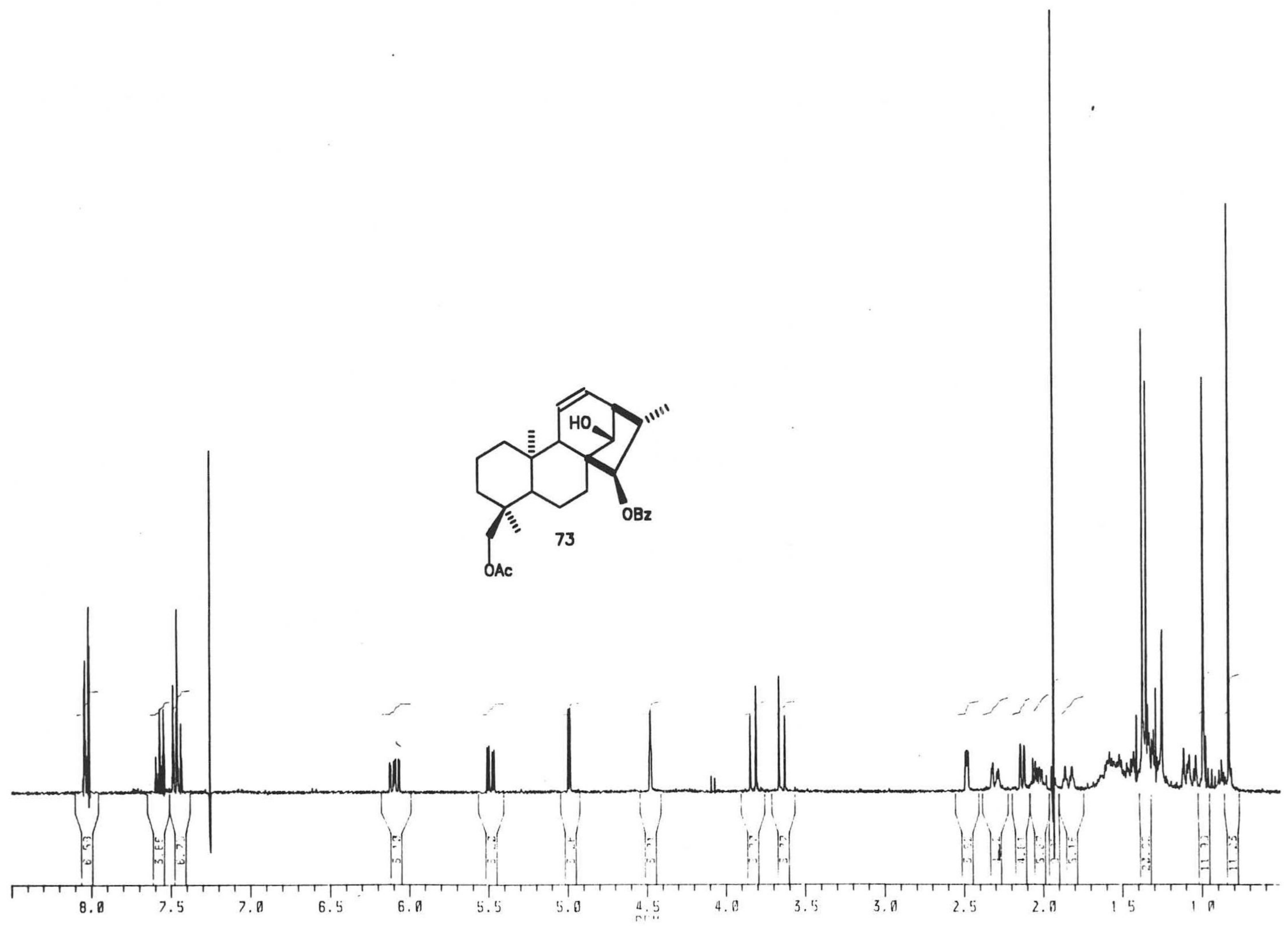
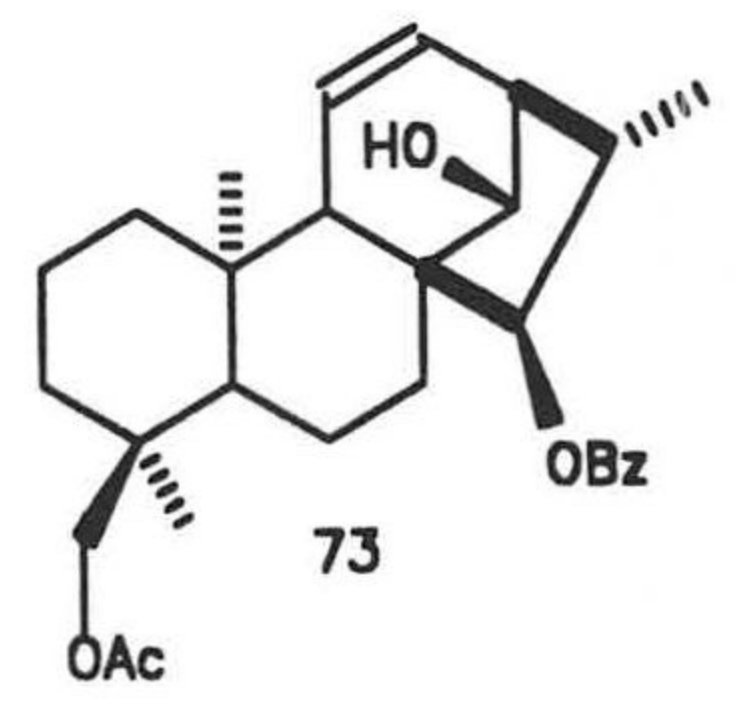




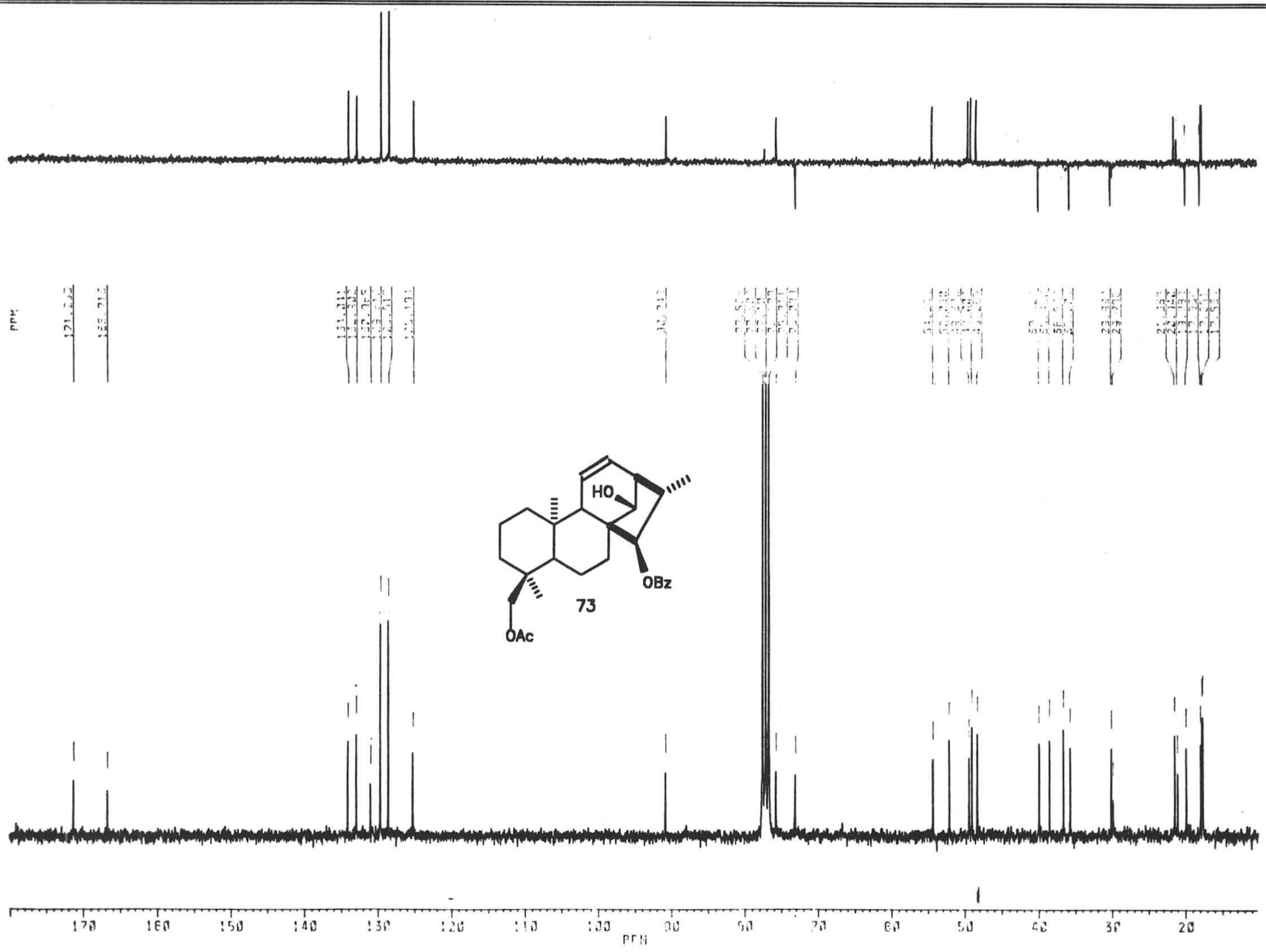












PPM

171.292

155.212

131.211

128.392

127.065

119.511

122.171

77.212

77.506

77.000

76.504

76.008

75.512

75.016

74.520

74.024

73.528

73.032

72.536

72.040

71.544

71.048

70.552

70.056

69.560

69.064

68.568

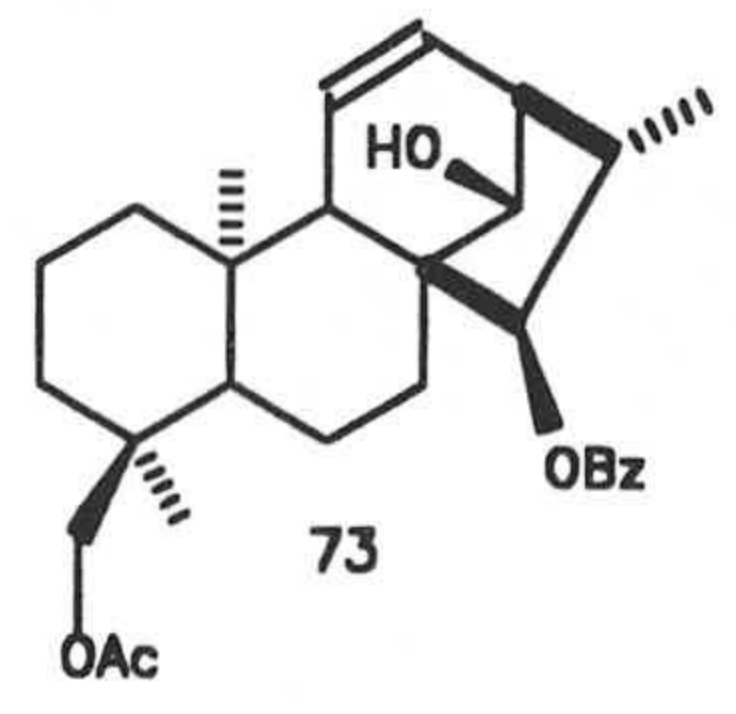
68.072

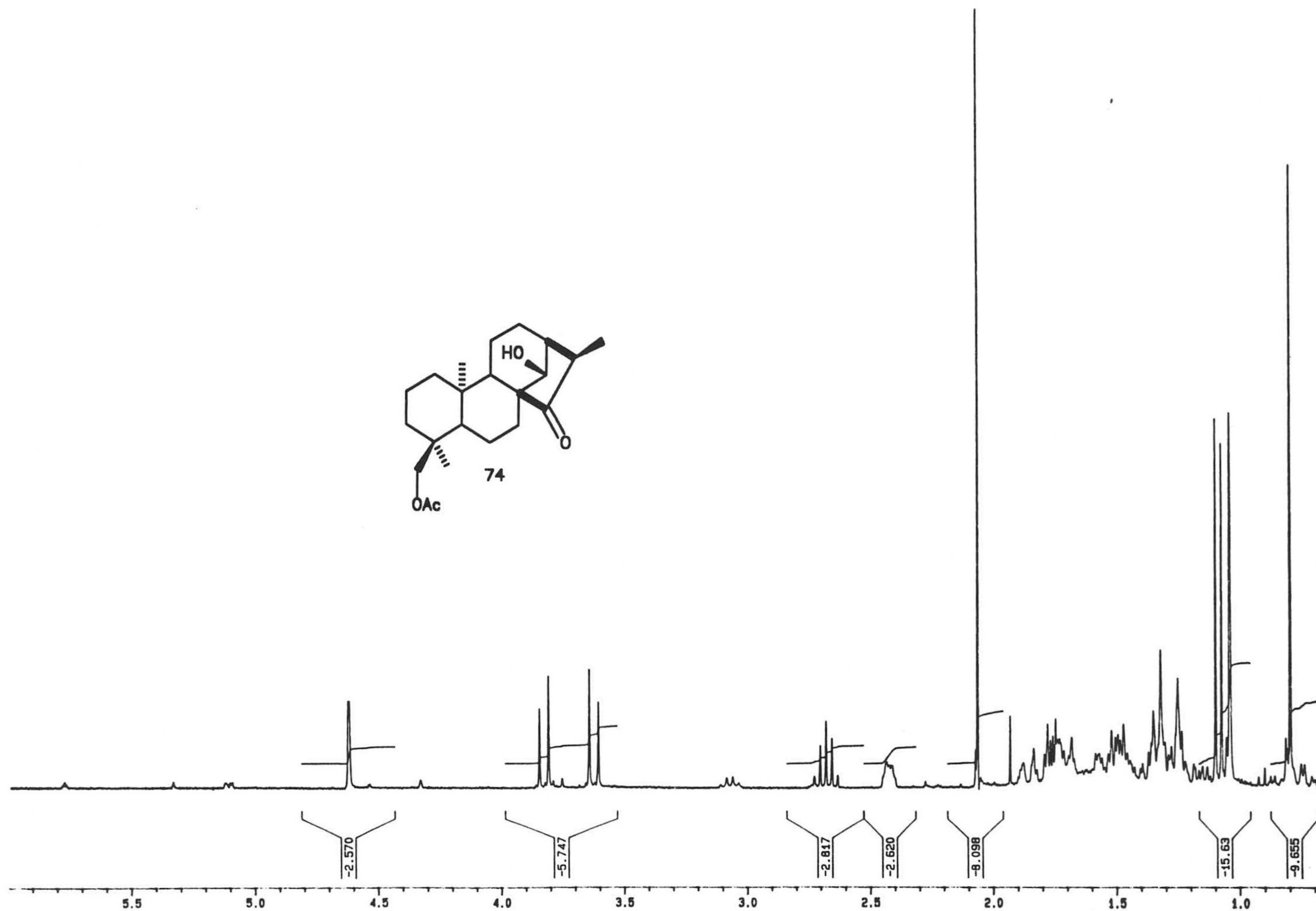
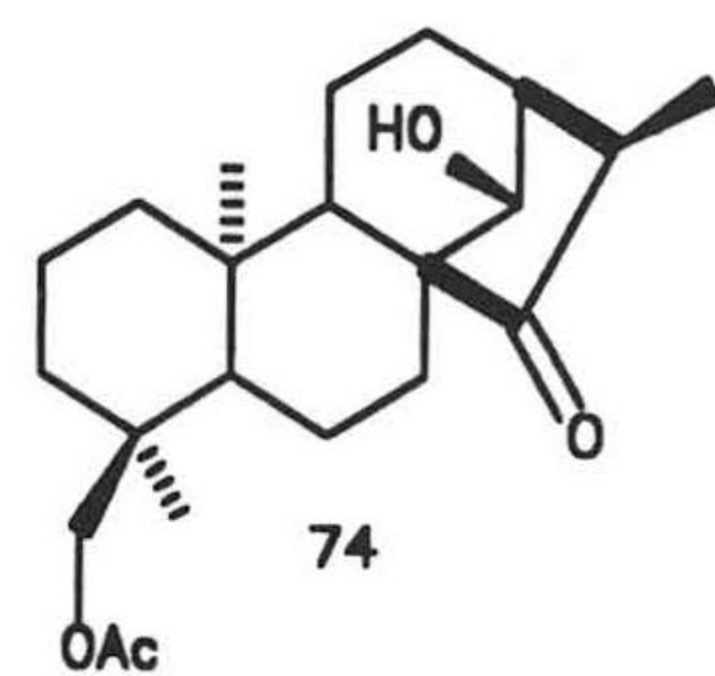
67.576

67.080

170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20

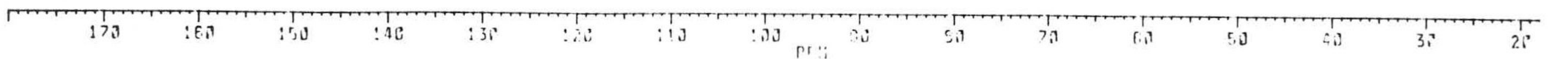
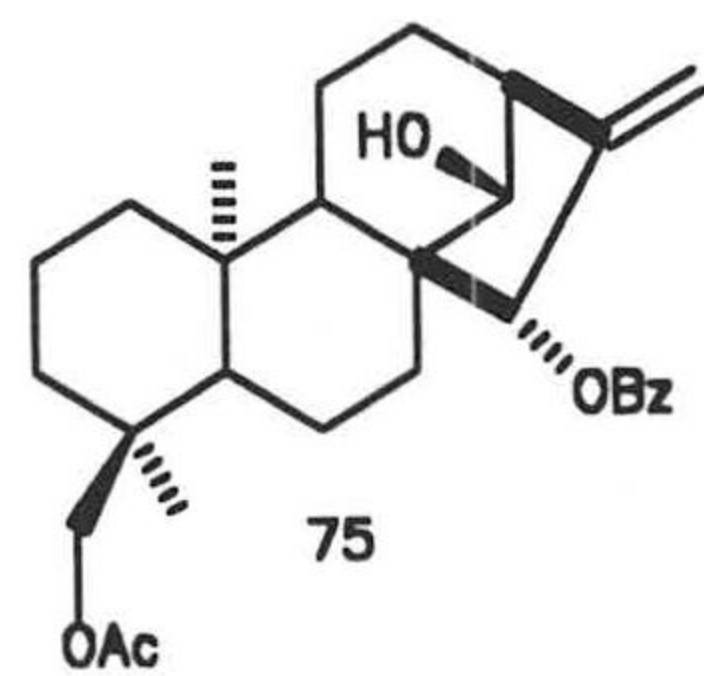
PPM



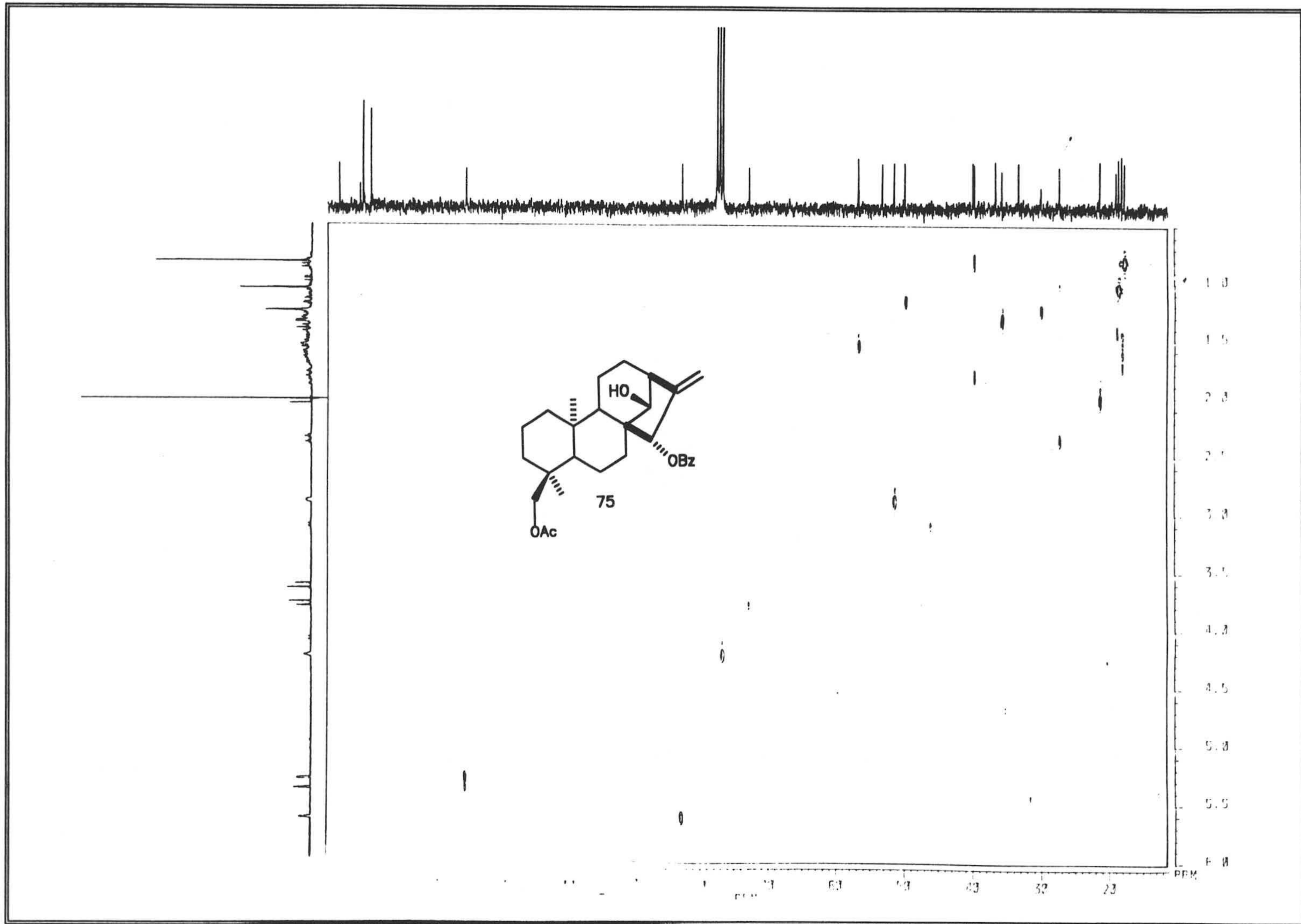


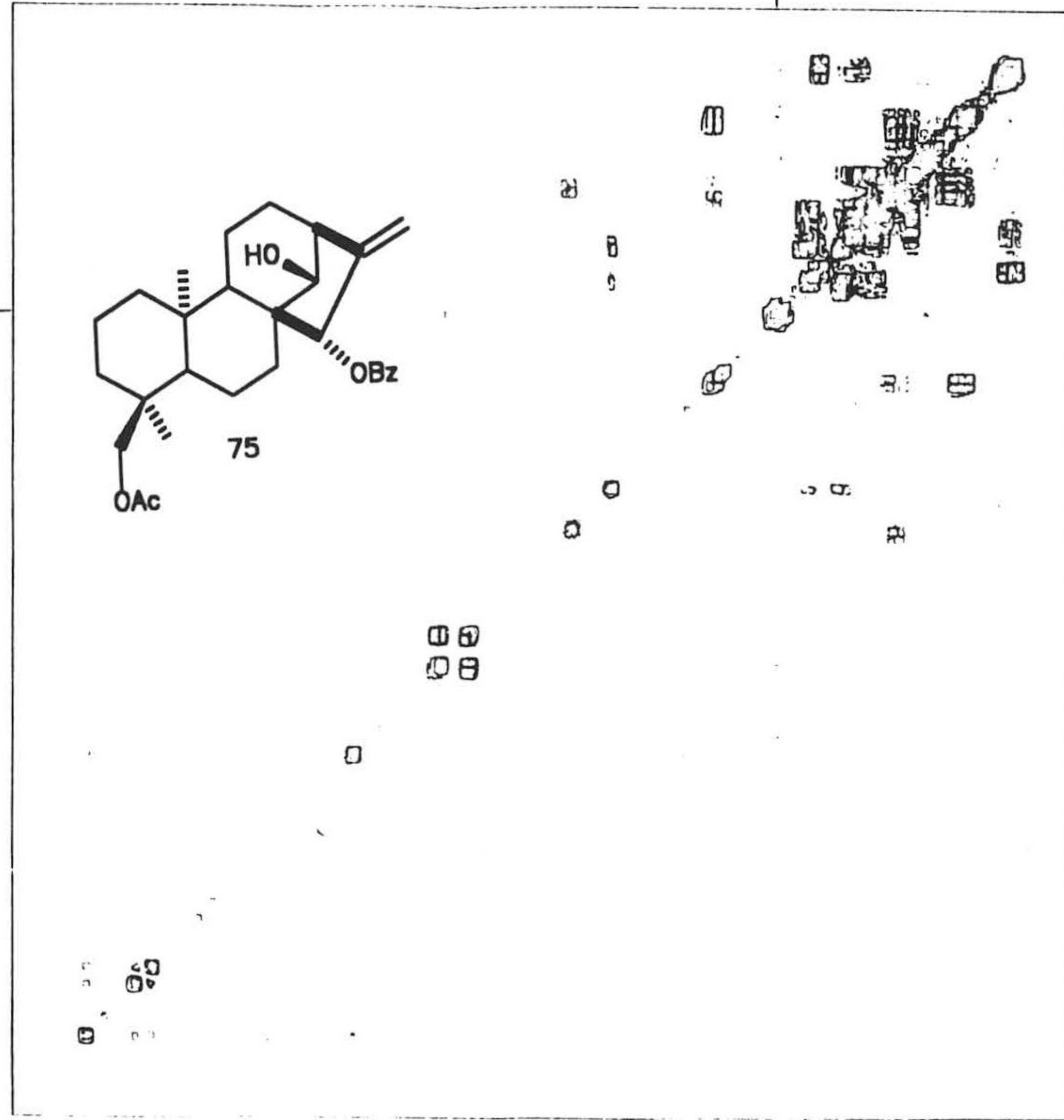
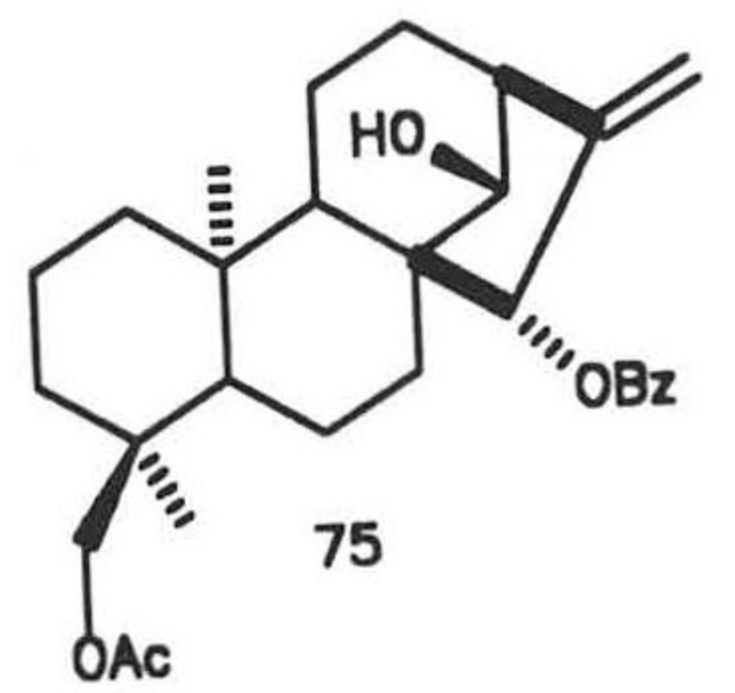
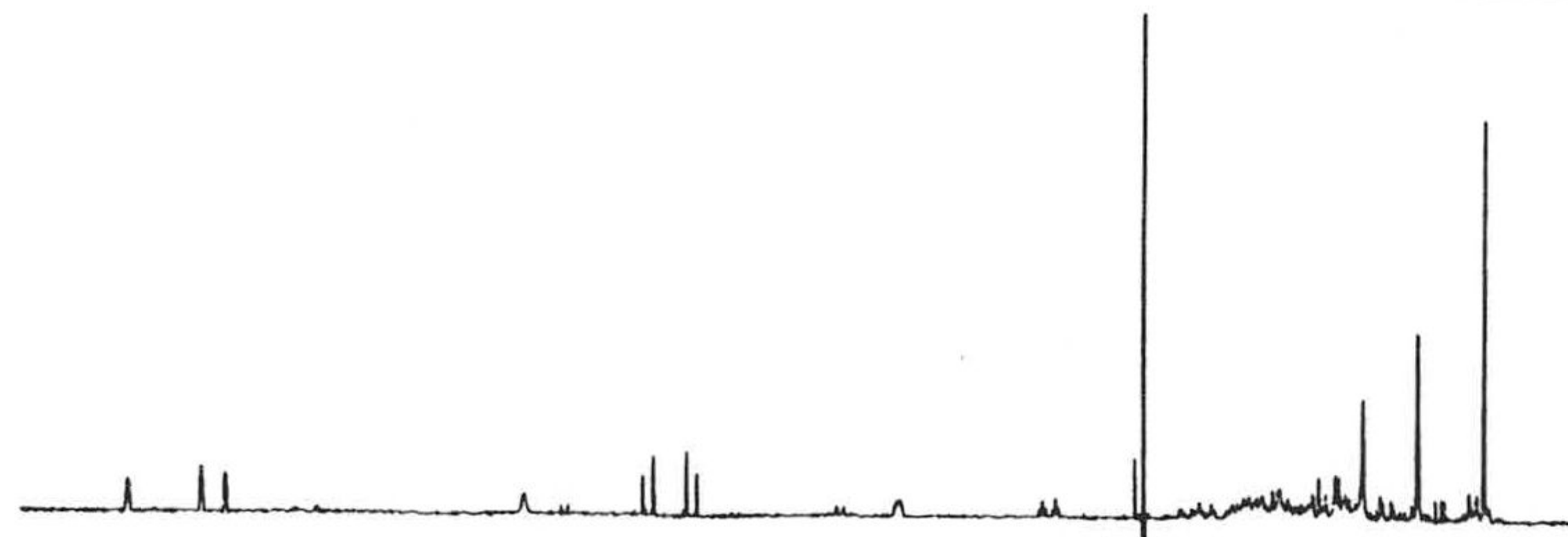










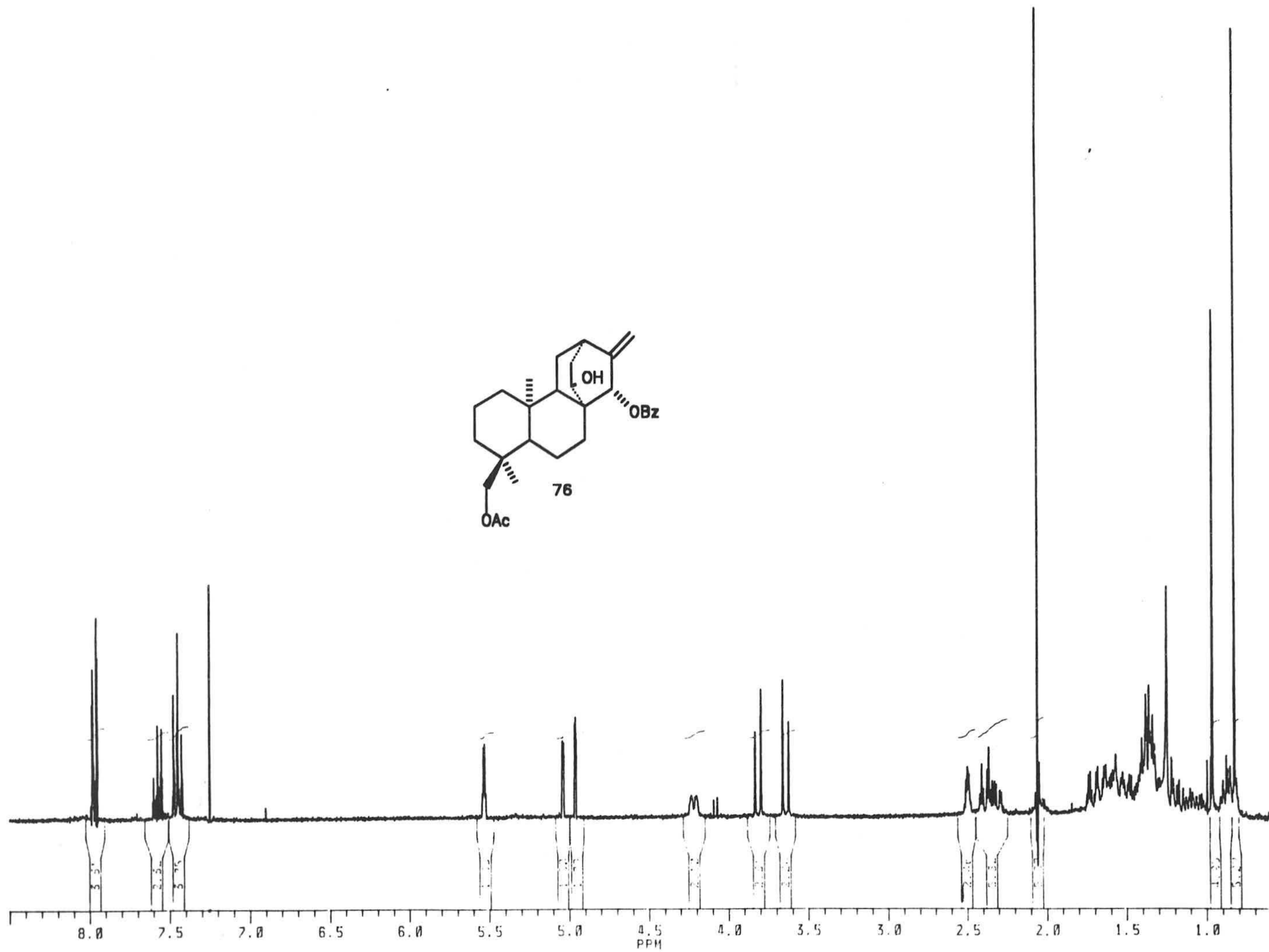
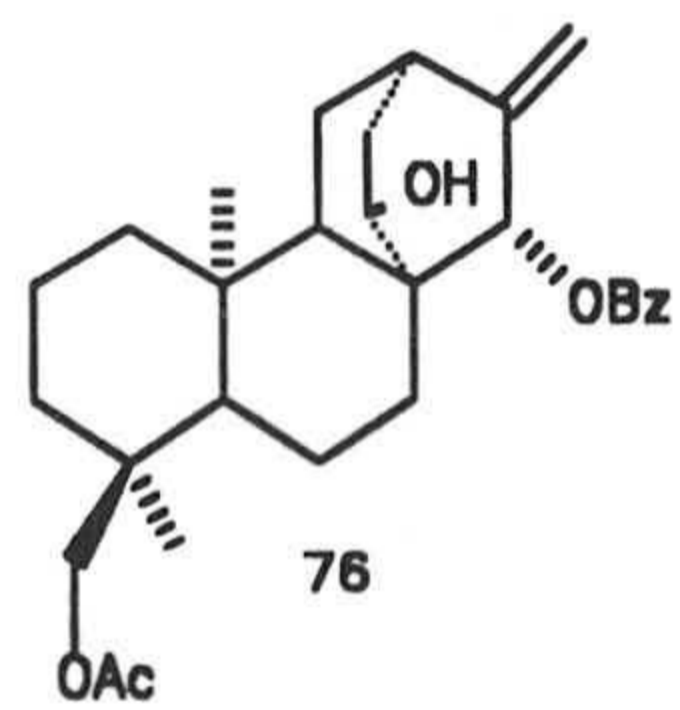


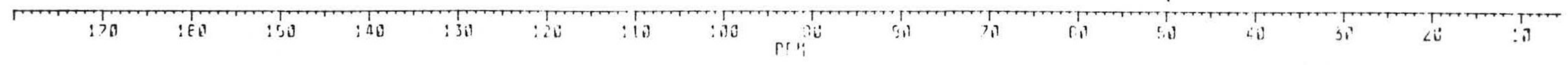
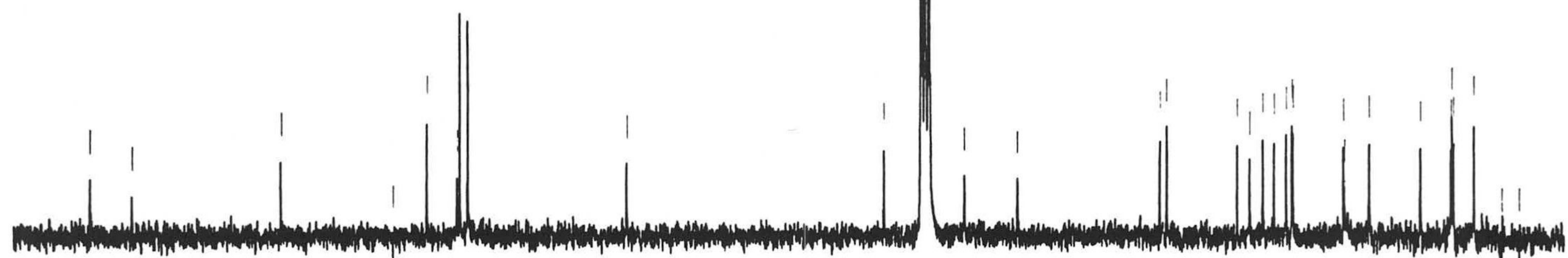
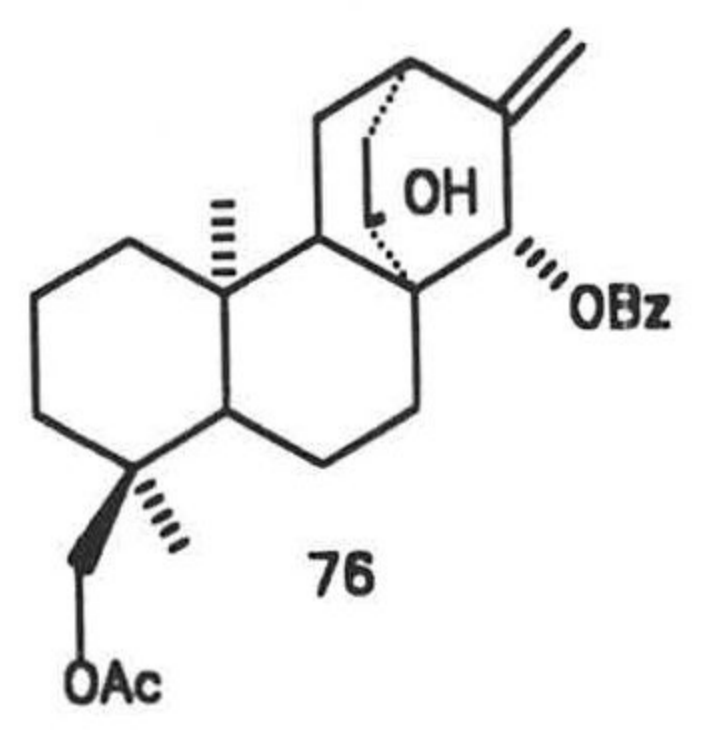
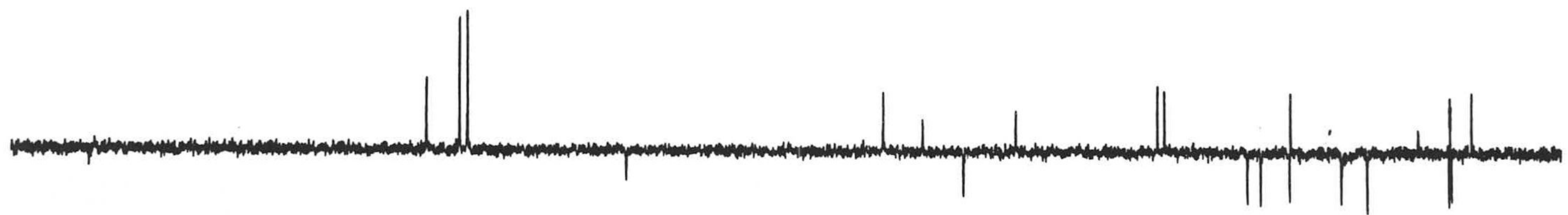
1.00  
2.00  
3.00  
4.00  
5.00  
6.00

0.00 1.00 2.00 3.00 4.00 5.00 6.00

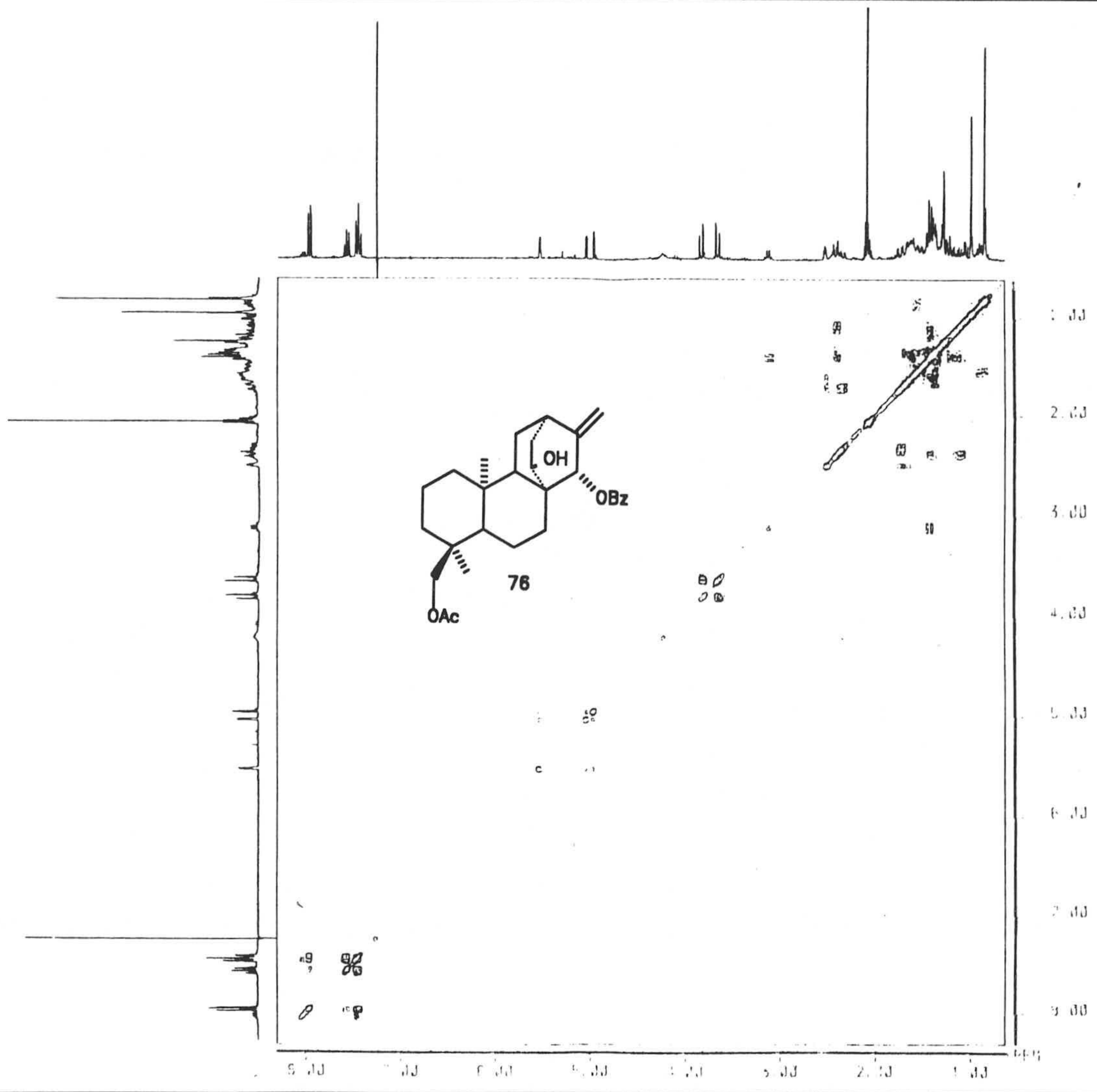
PPM

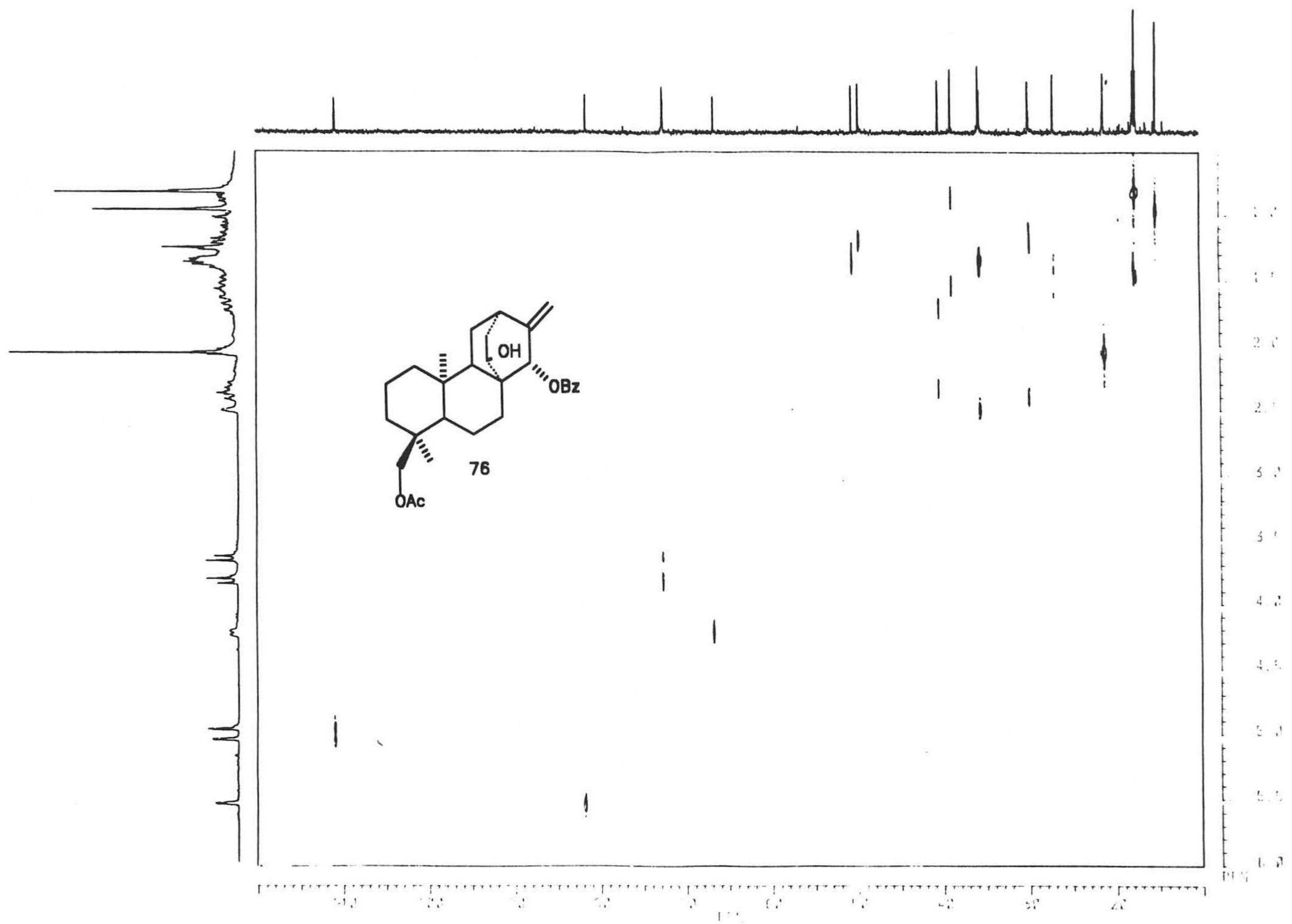




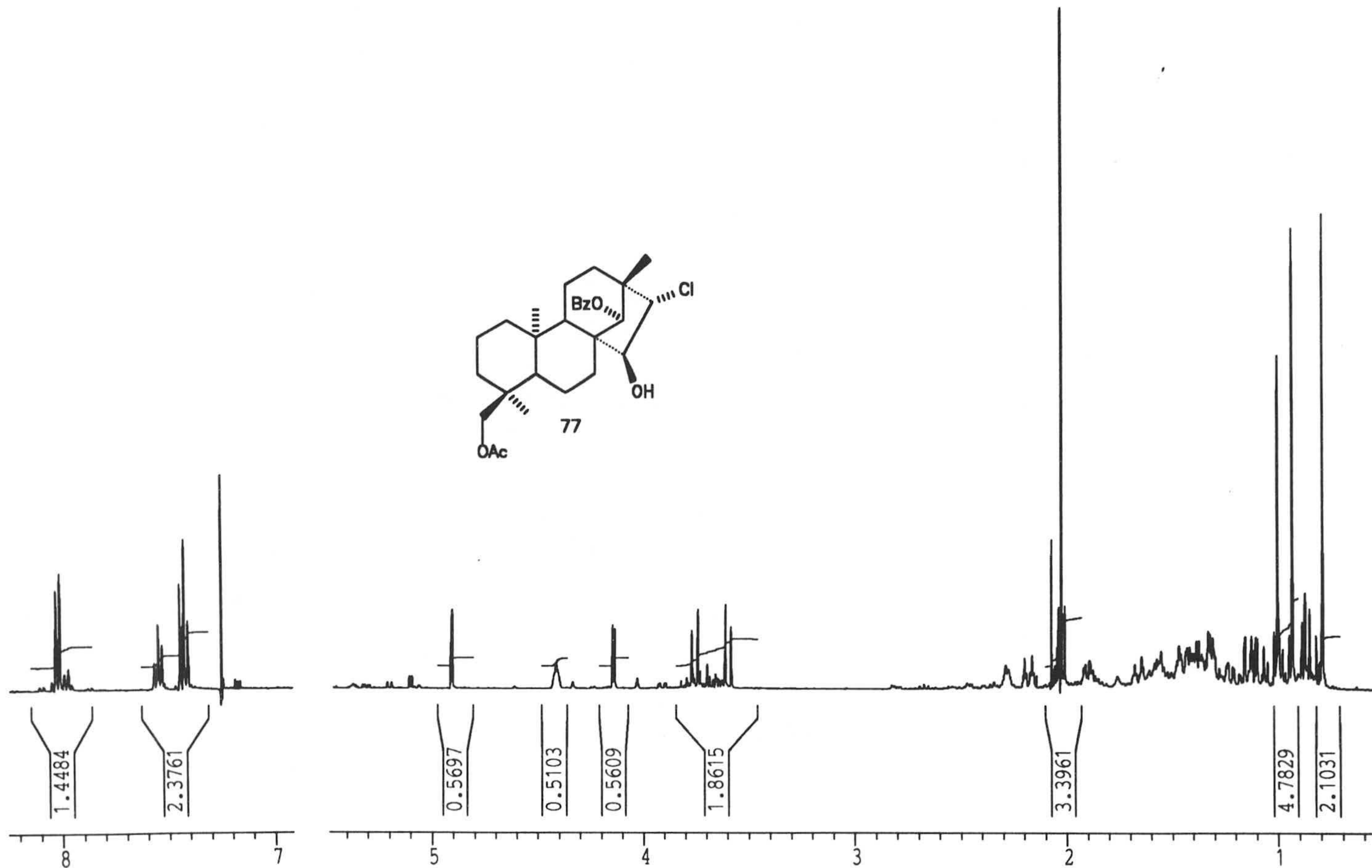
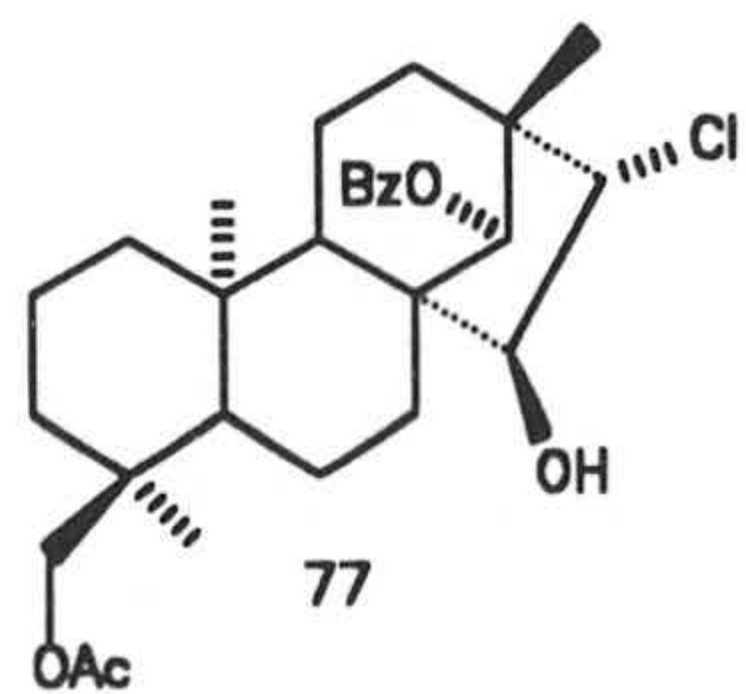


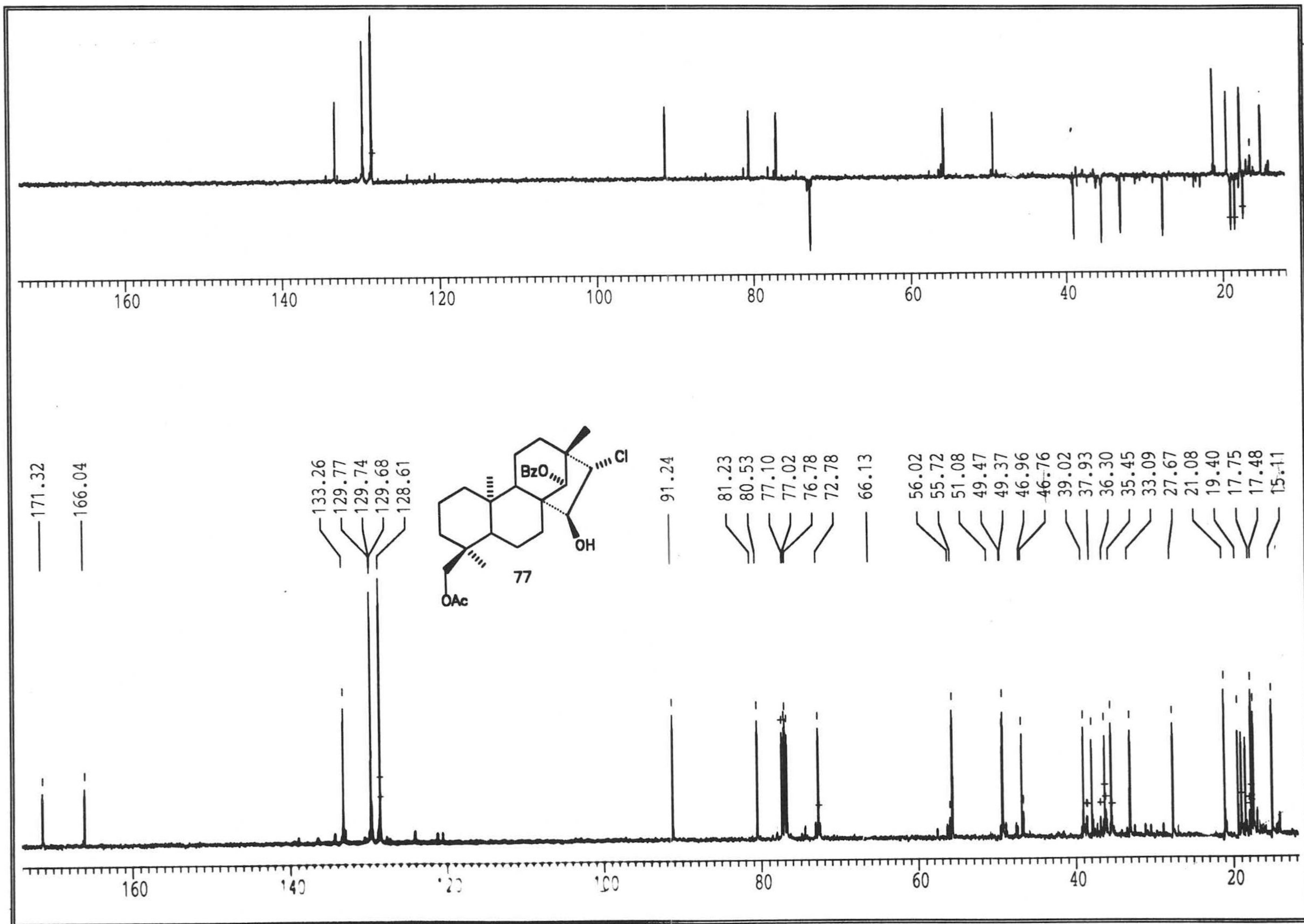




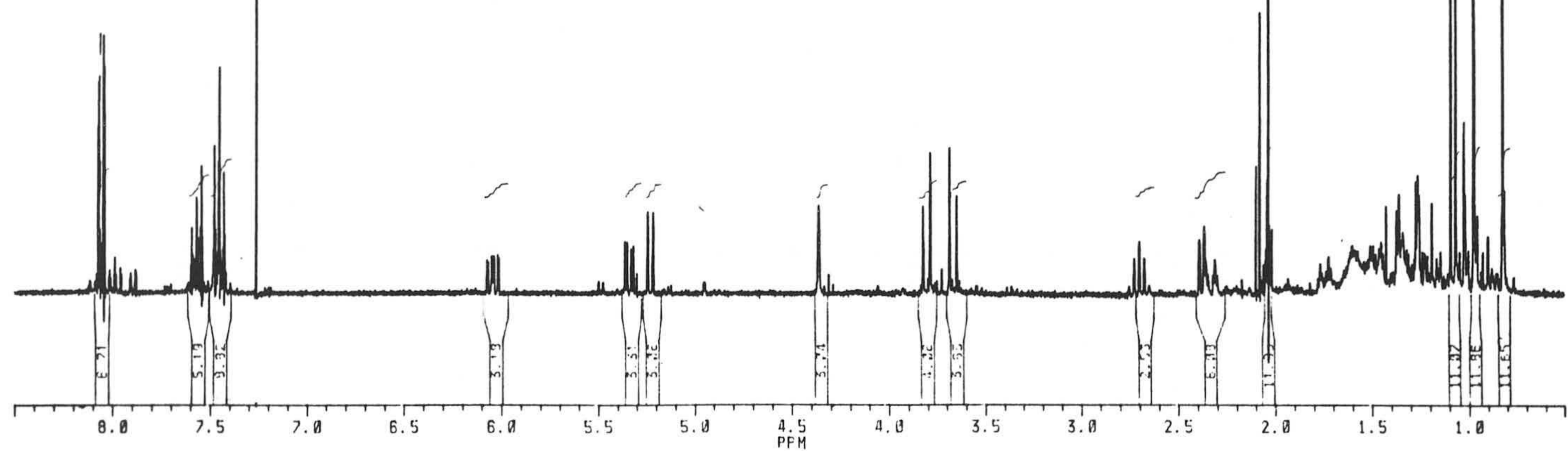
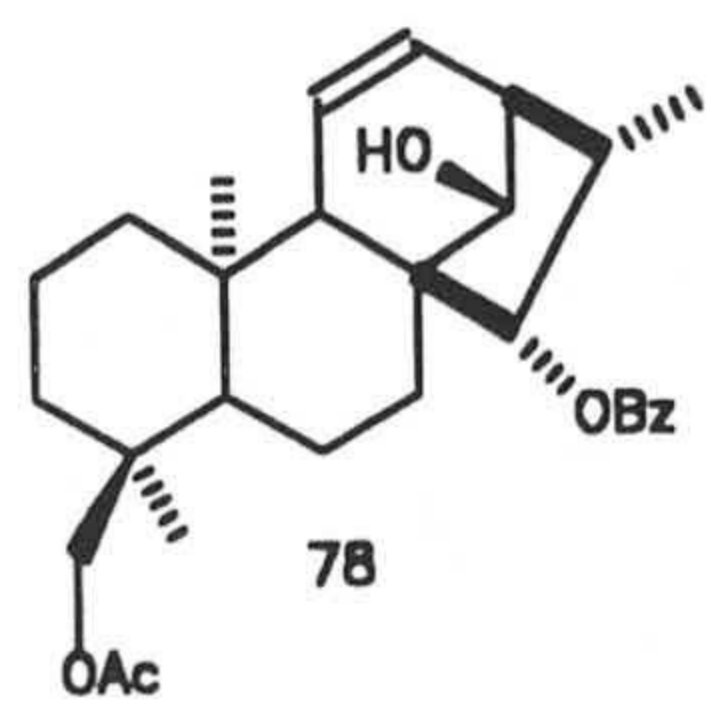


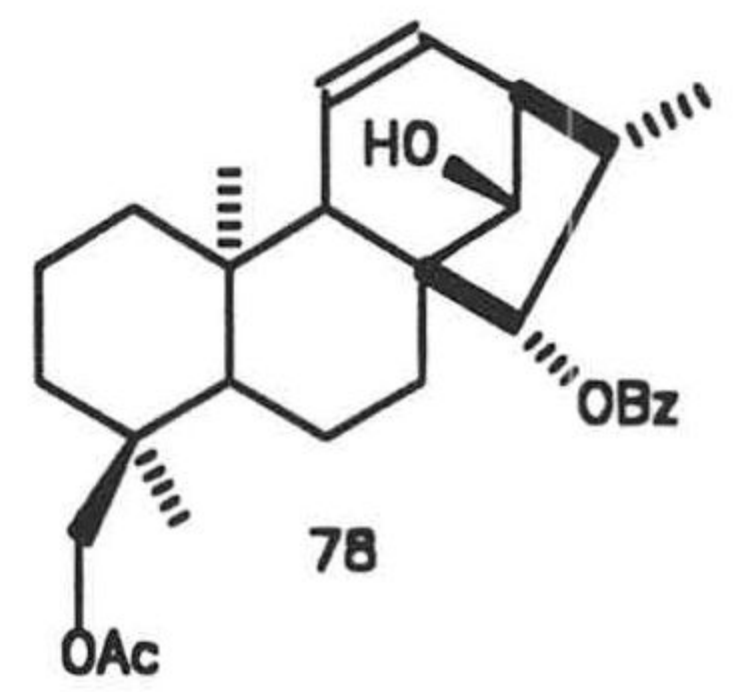
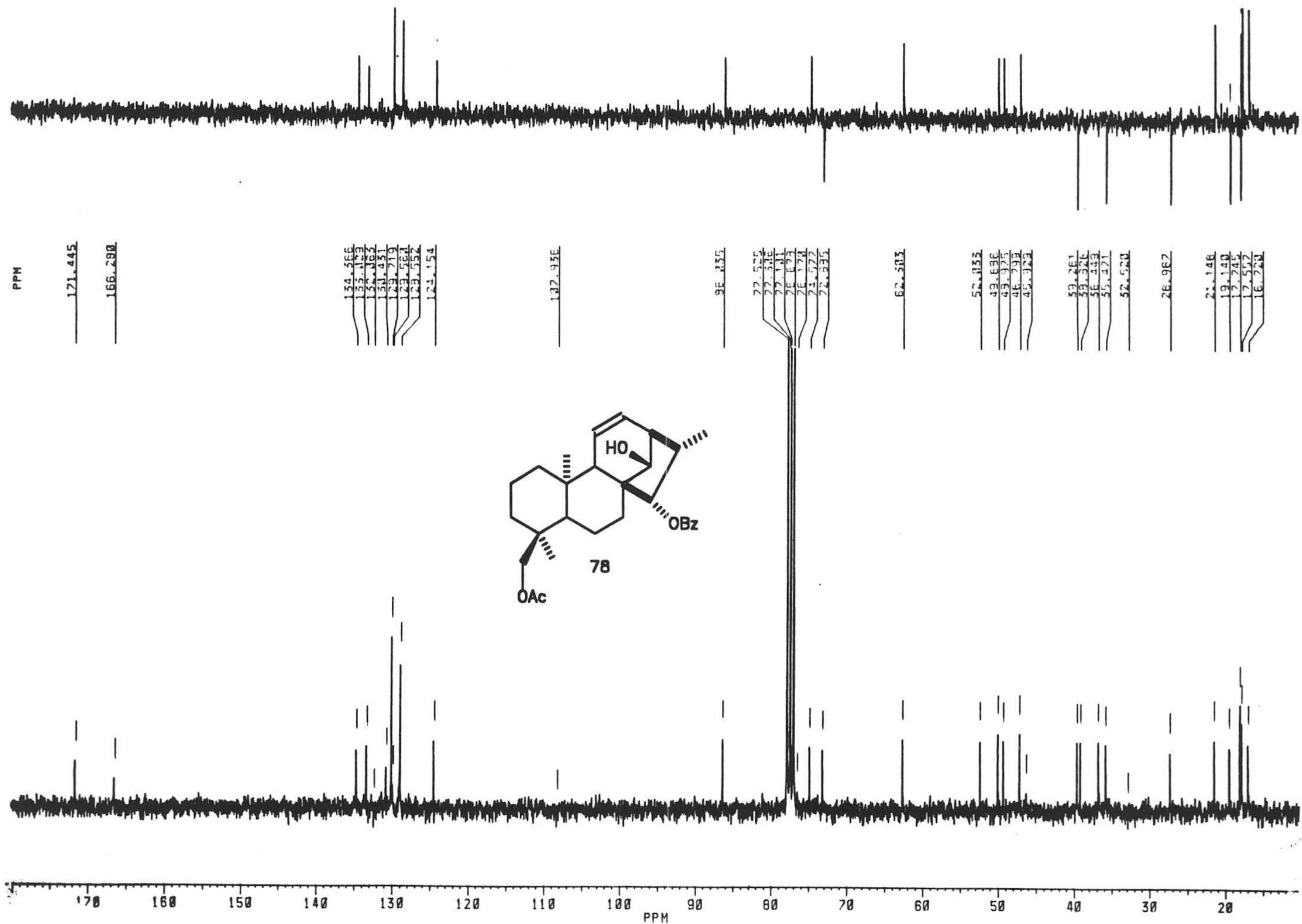




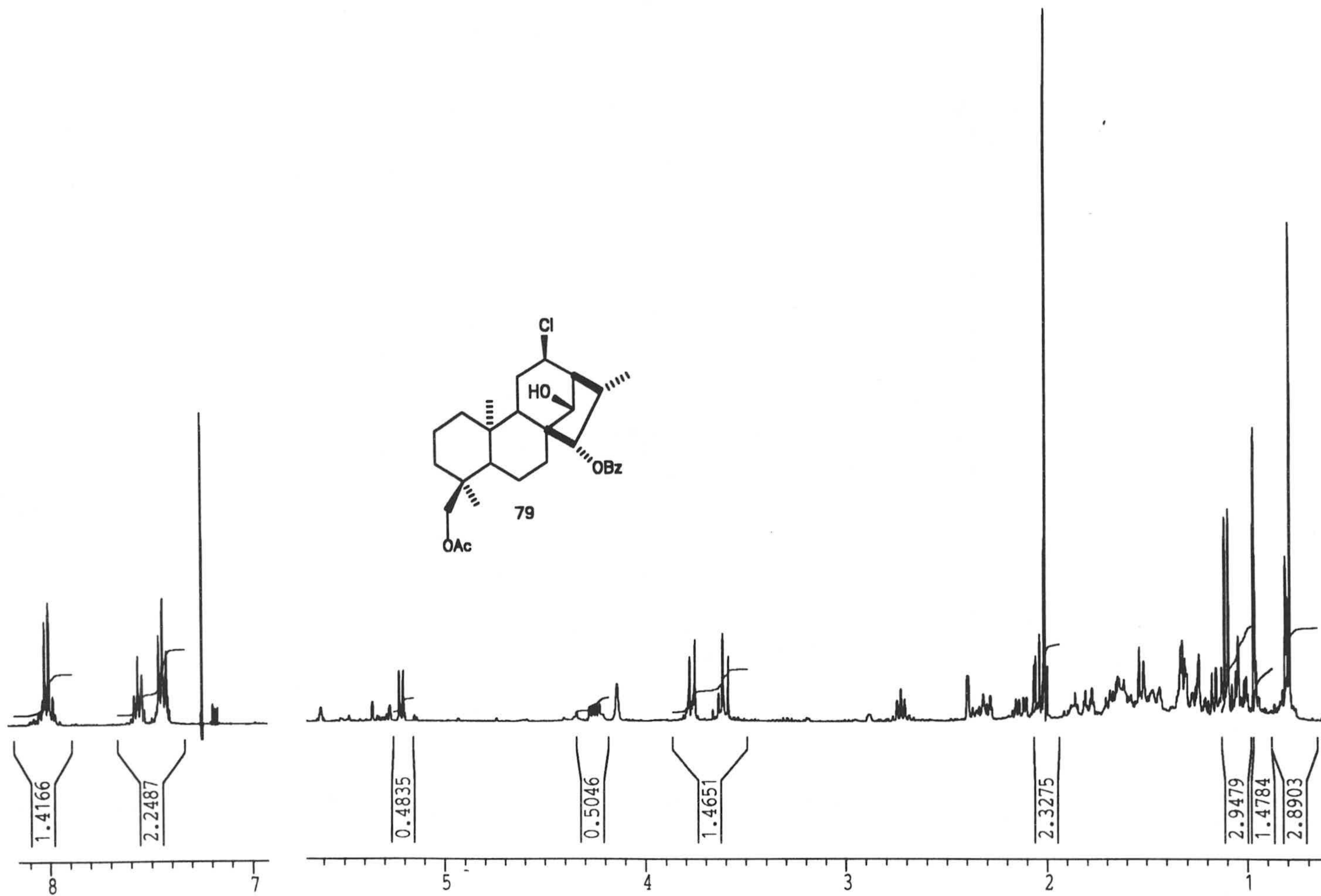
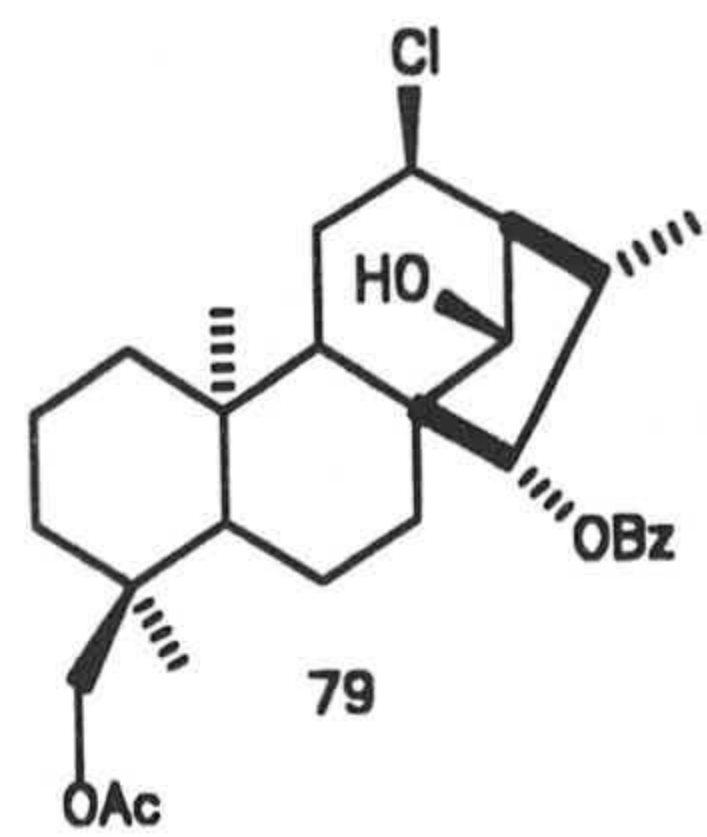


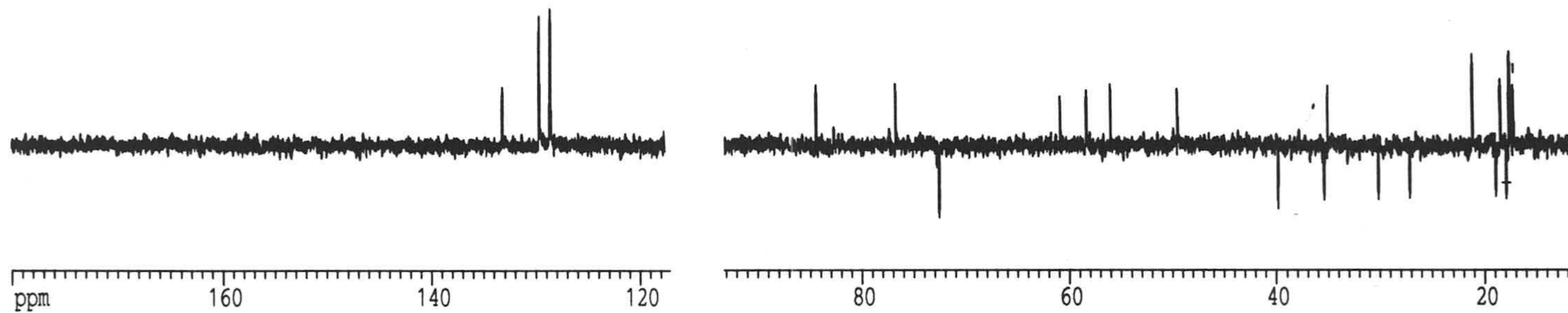




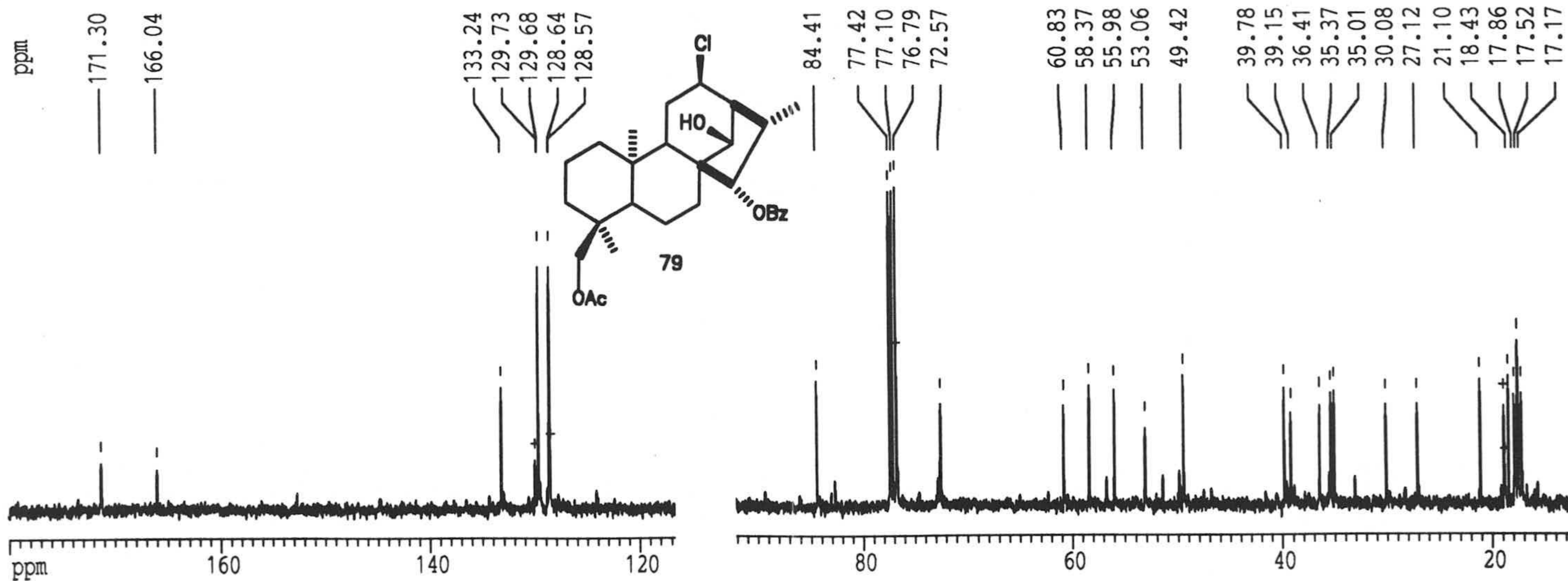






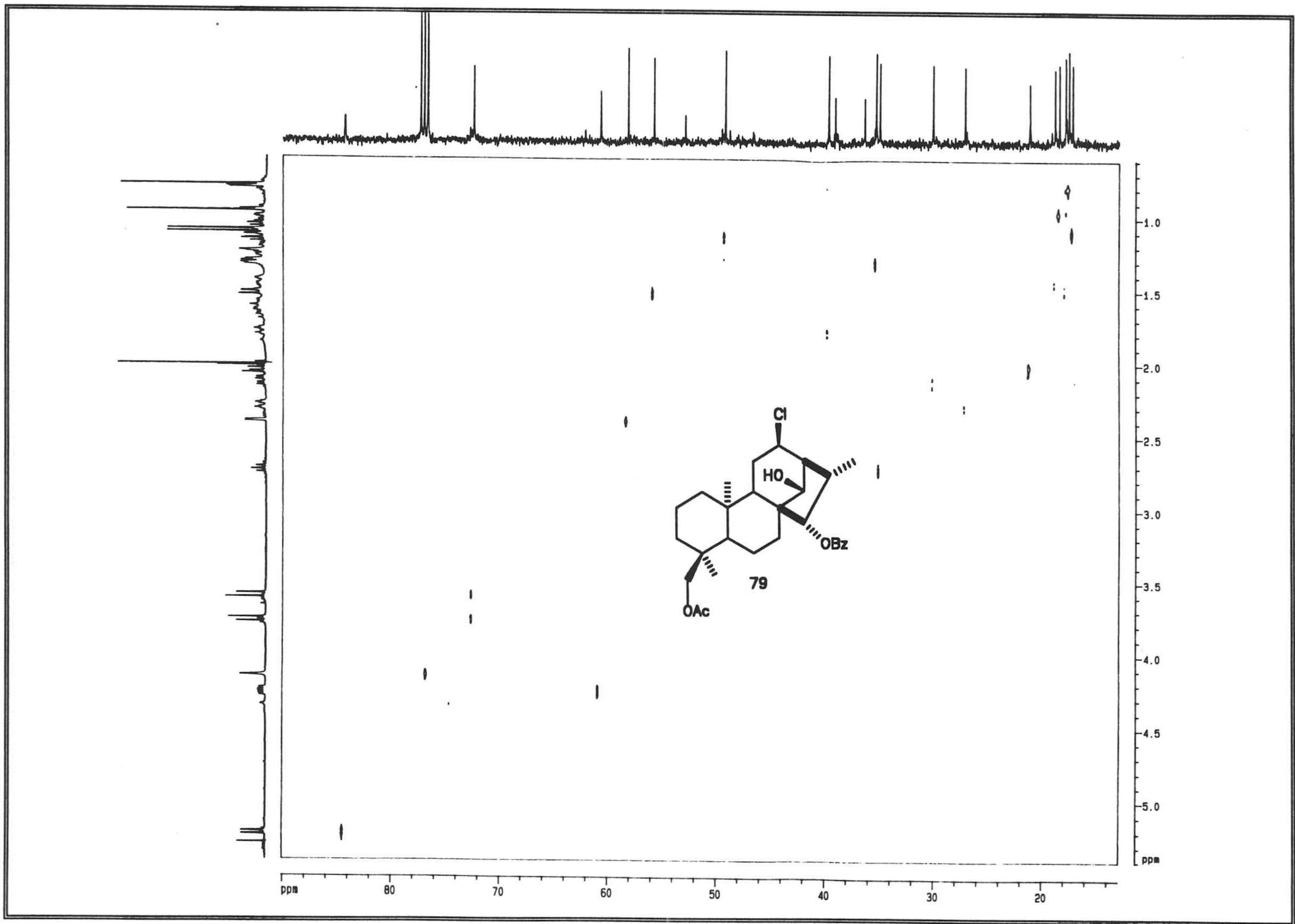


REN-4-JOSE

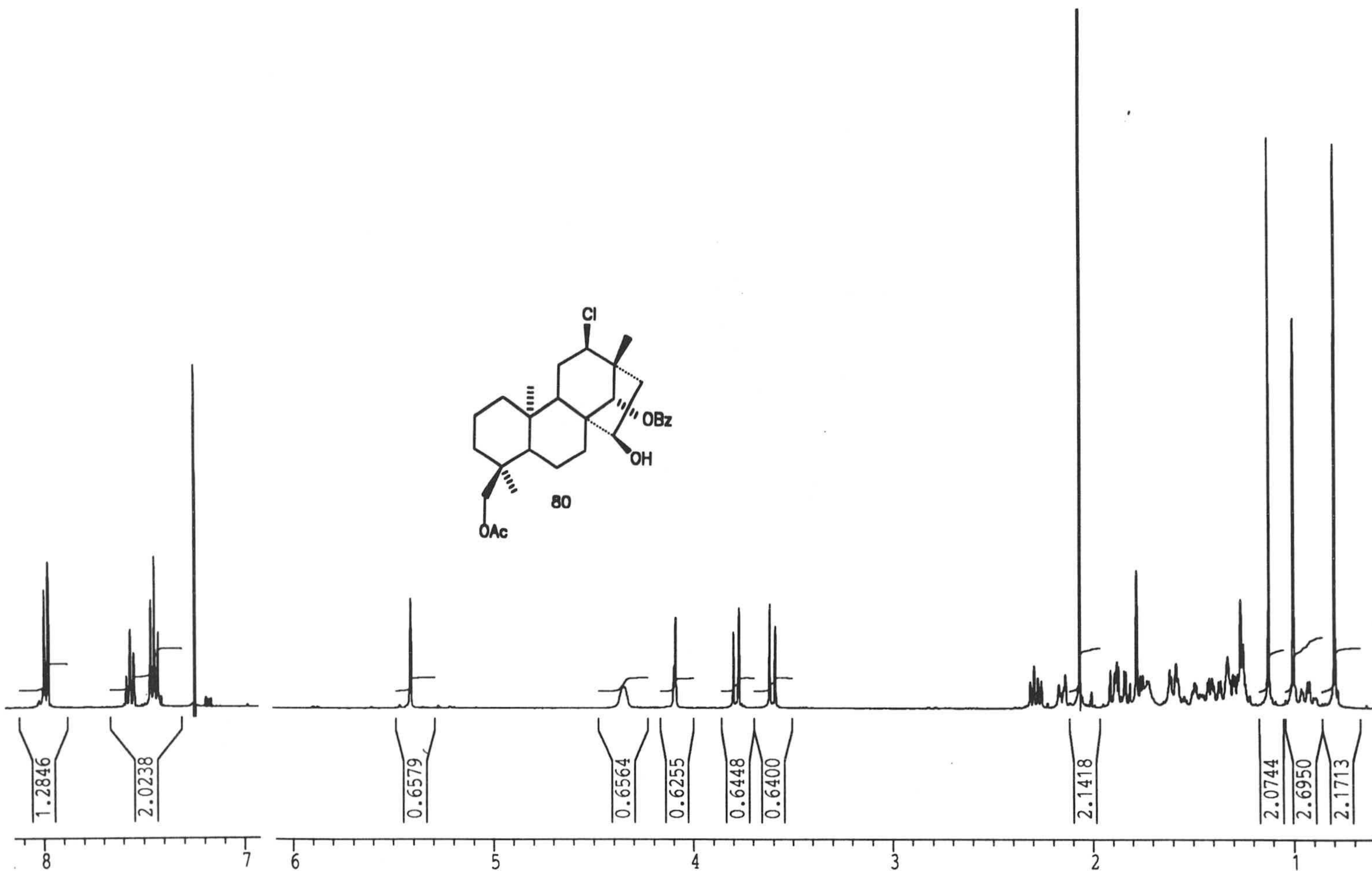
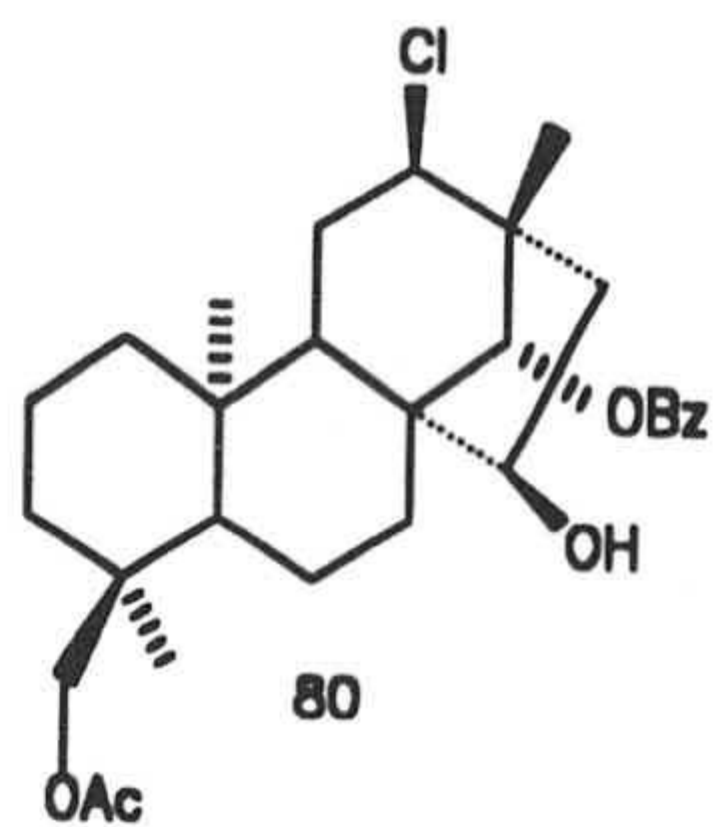


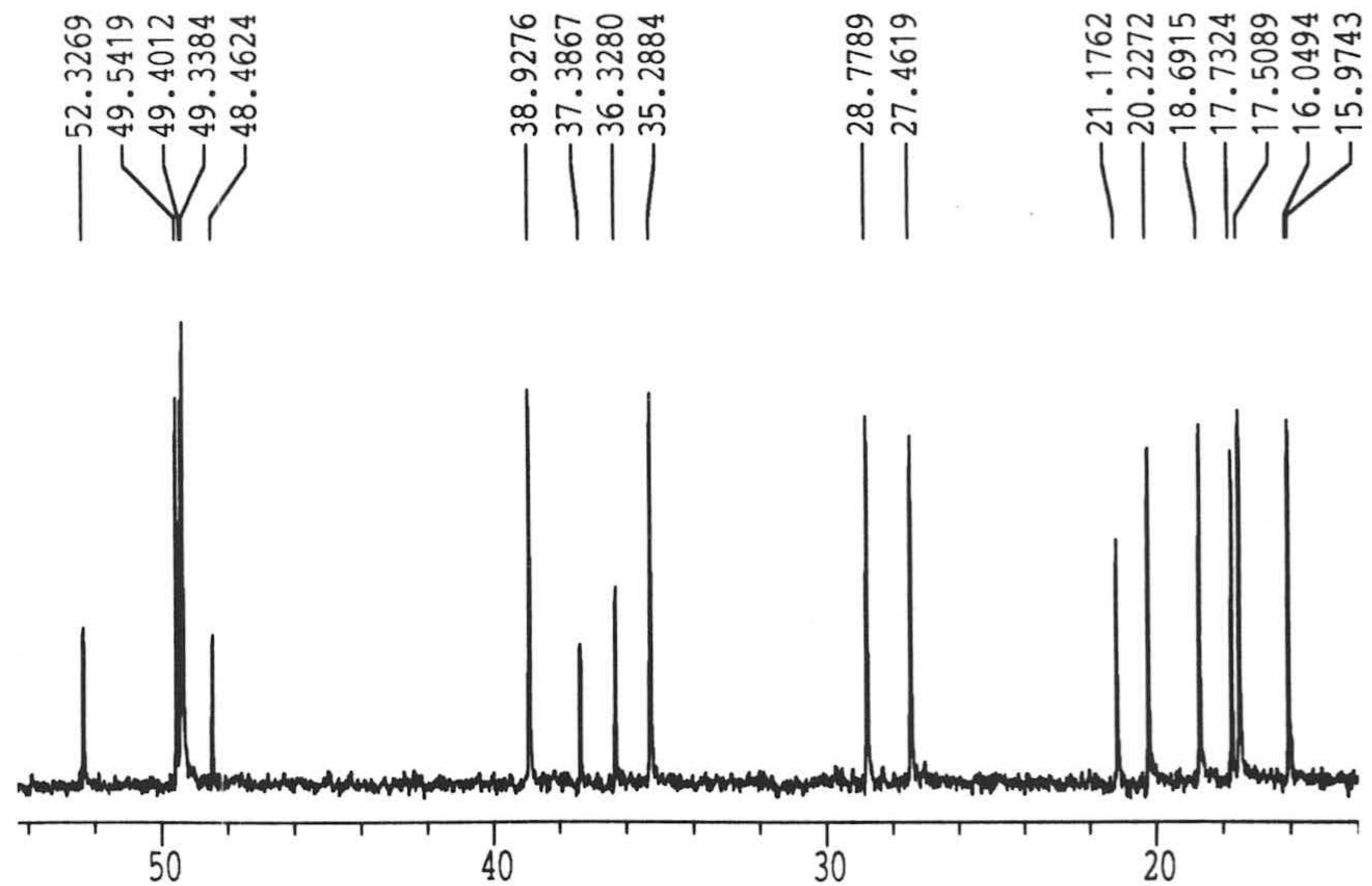
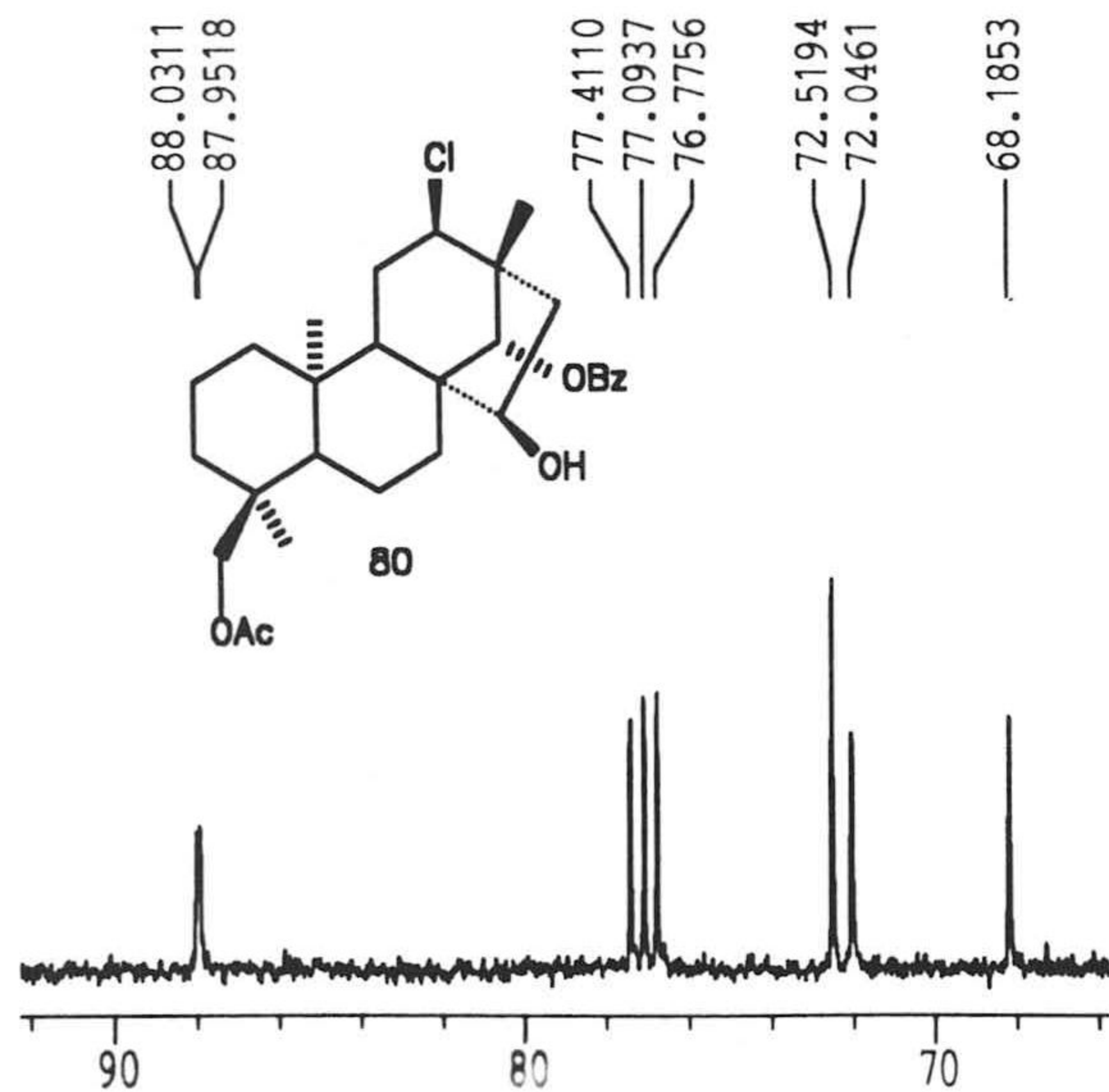
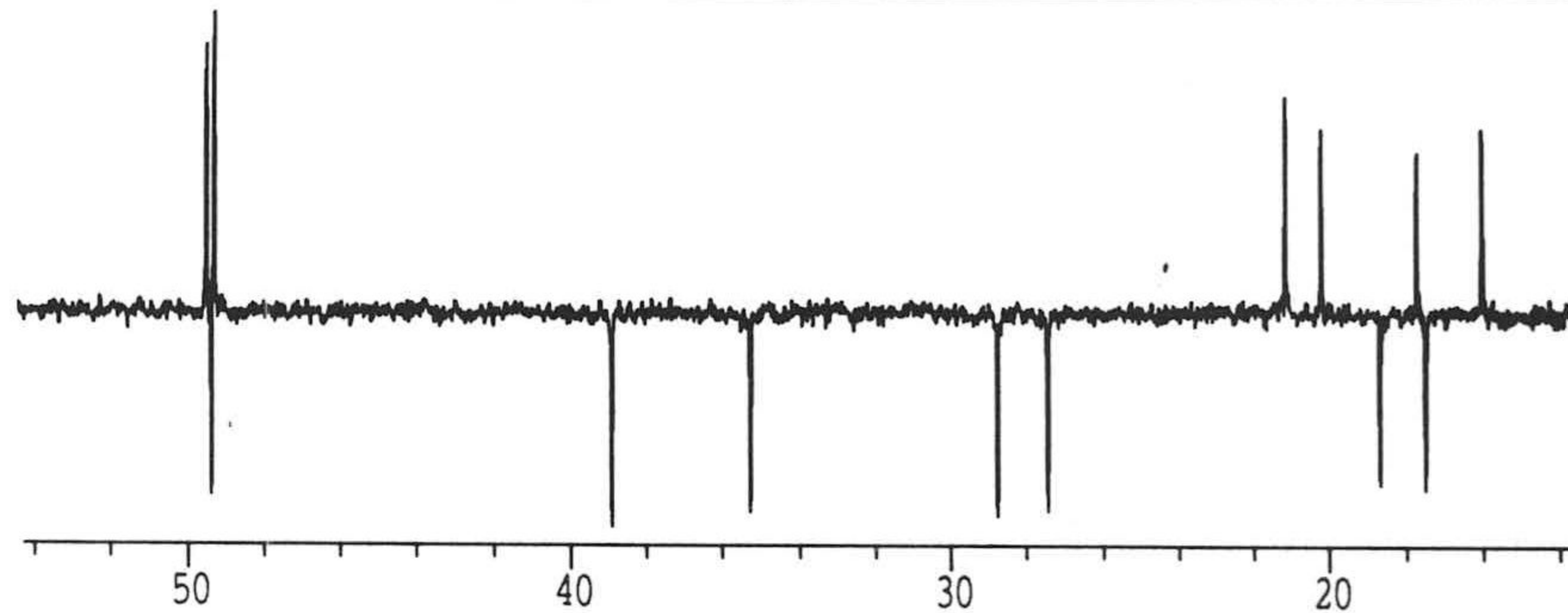
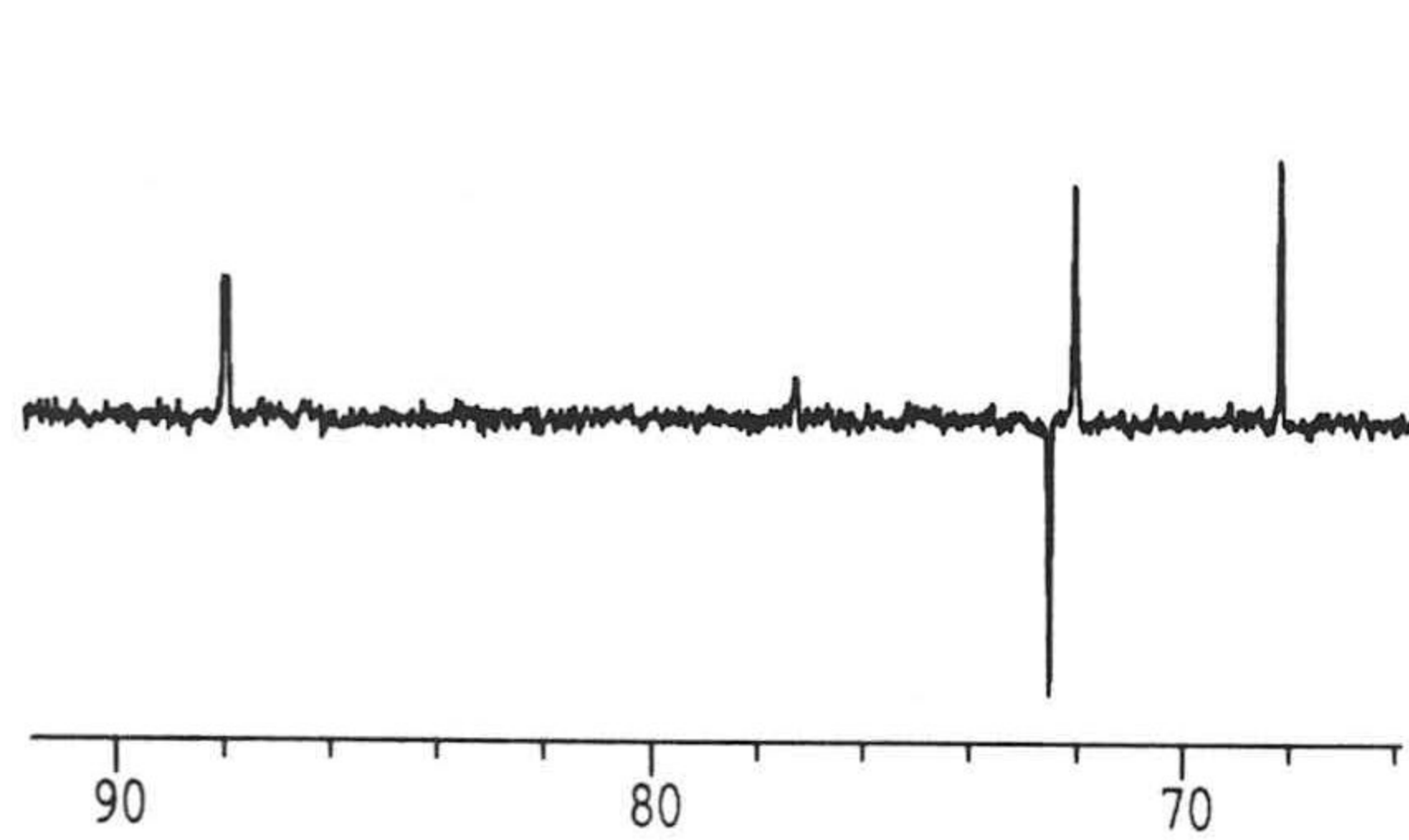




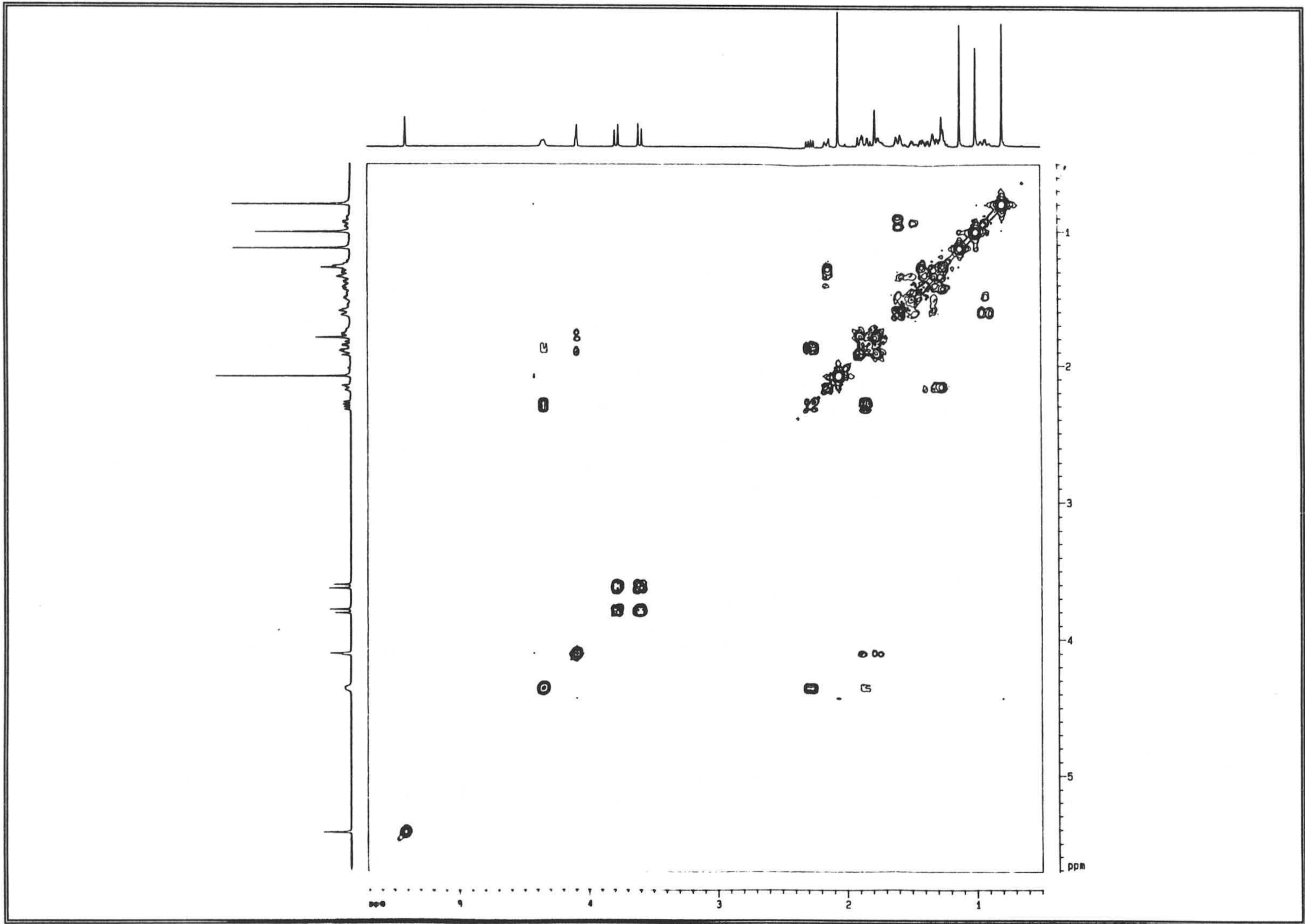


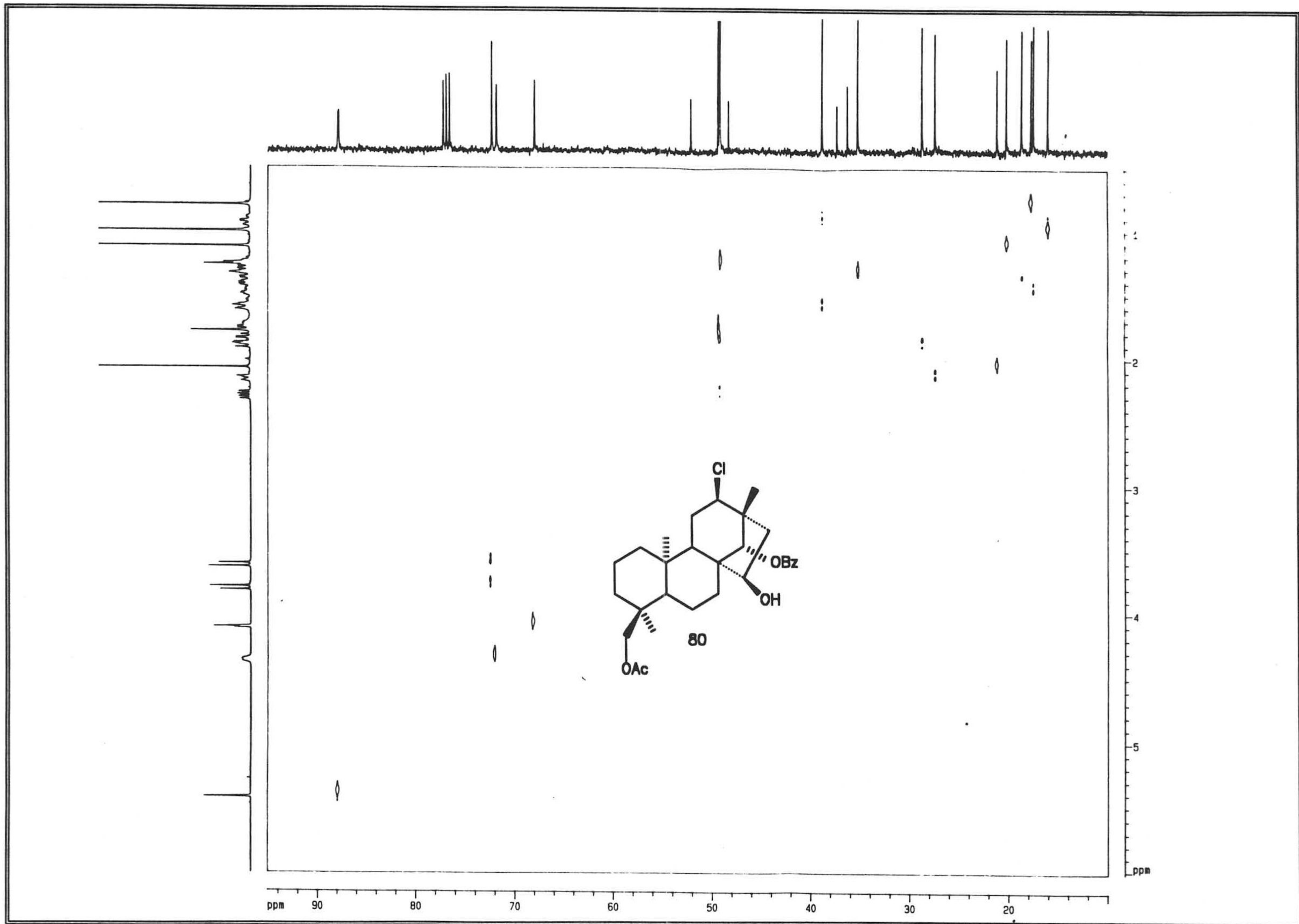




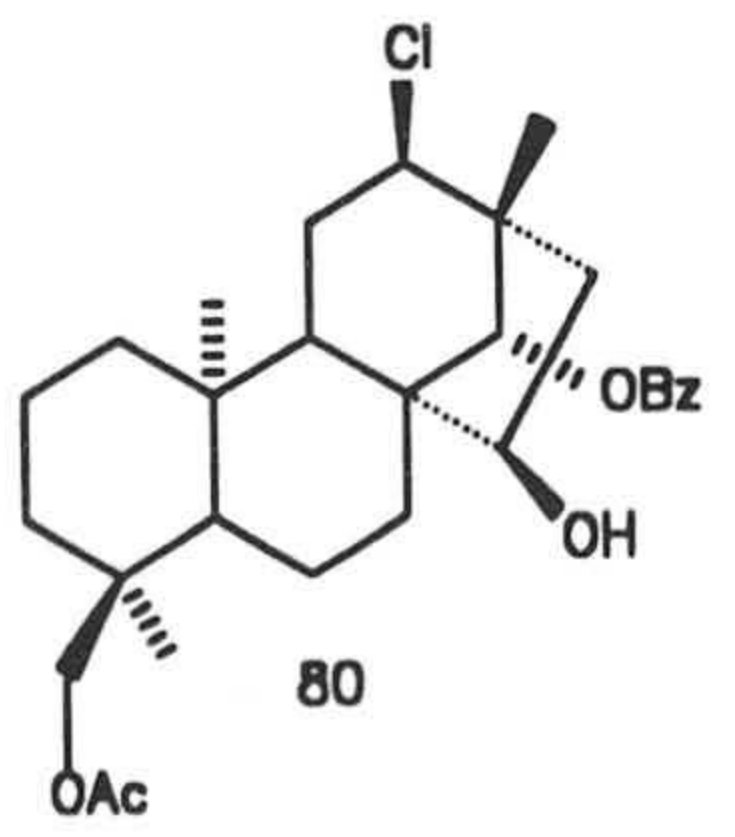
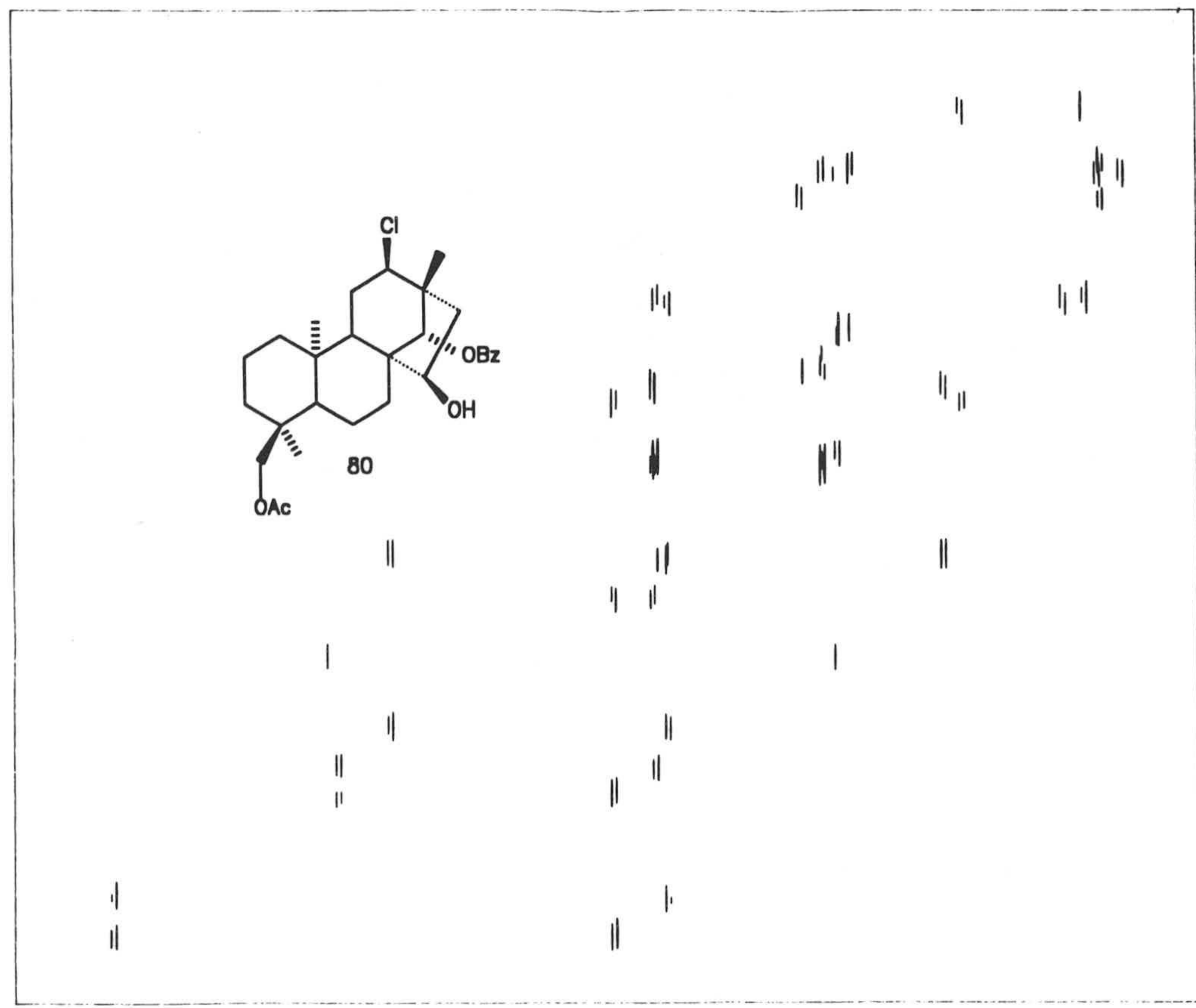
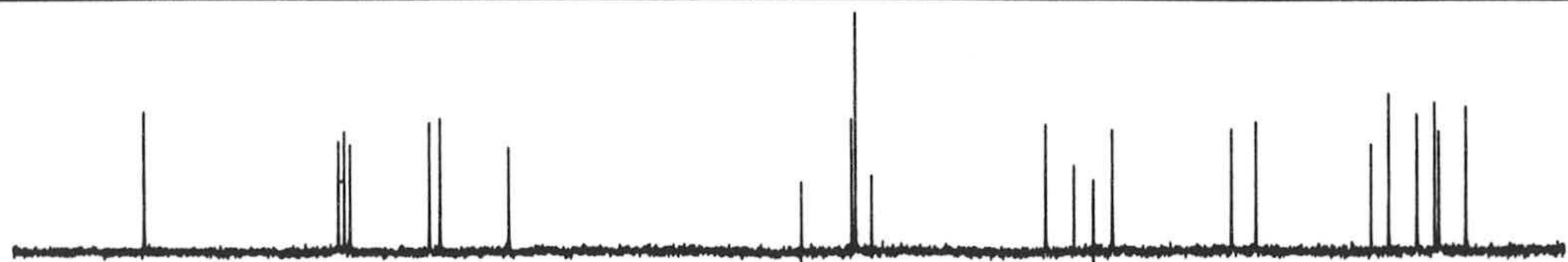




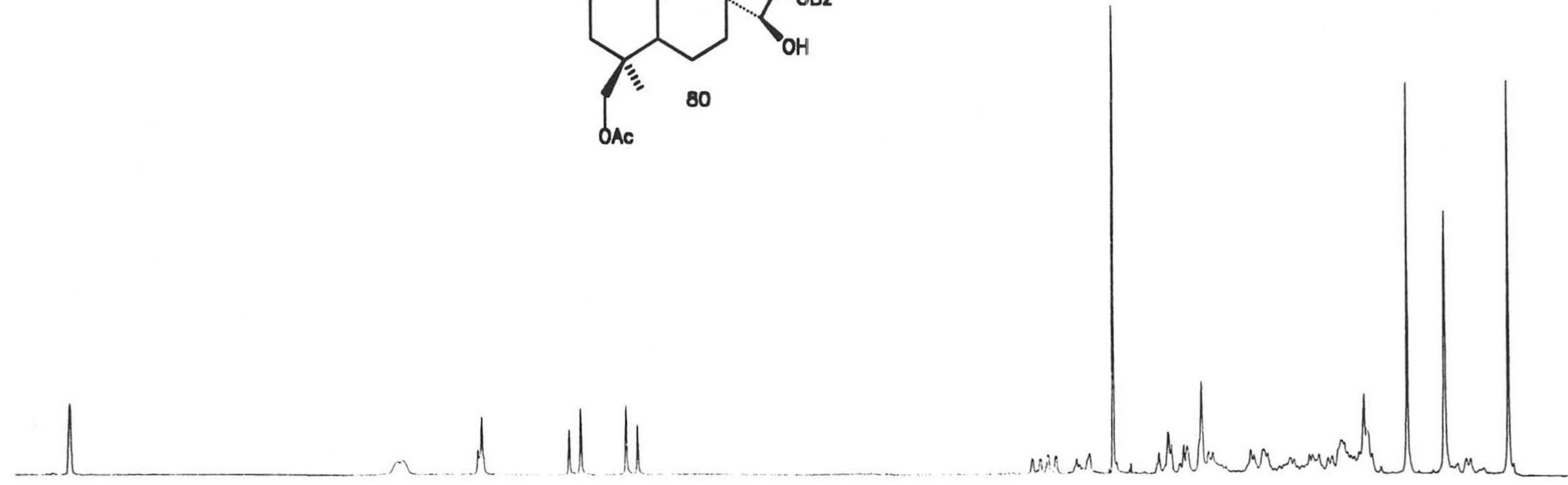
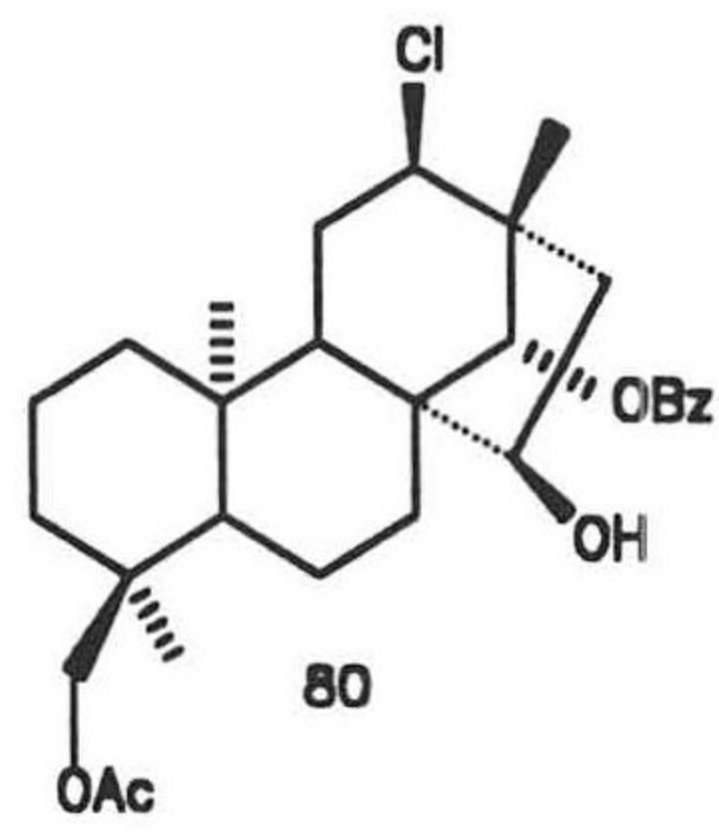
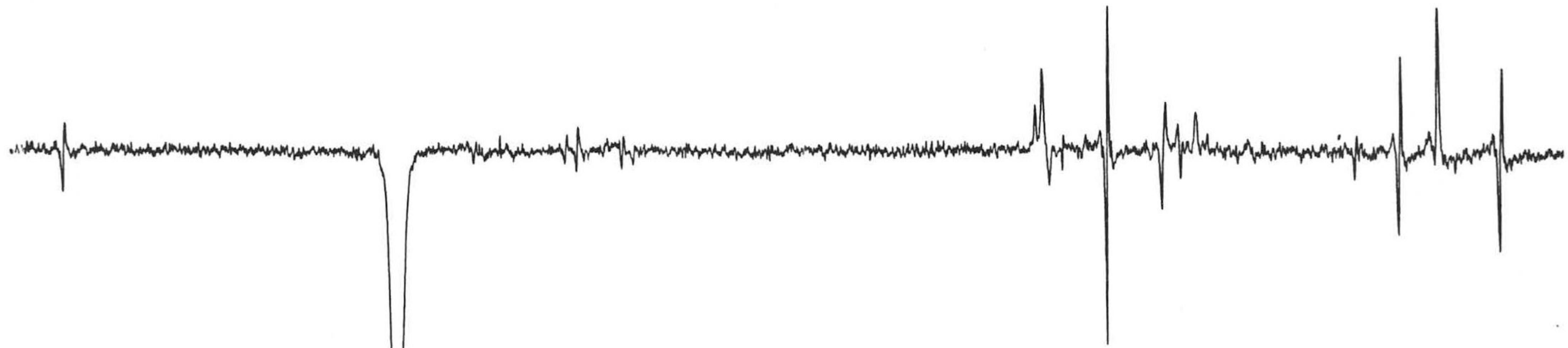








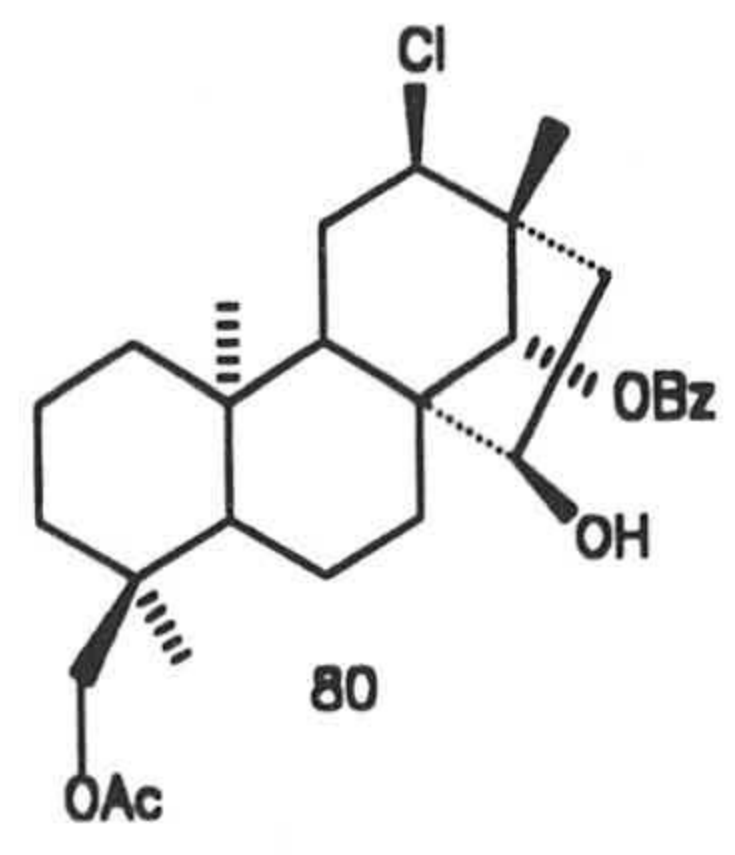
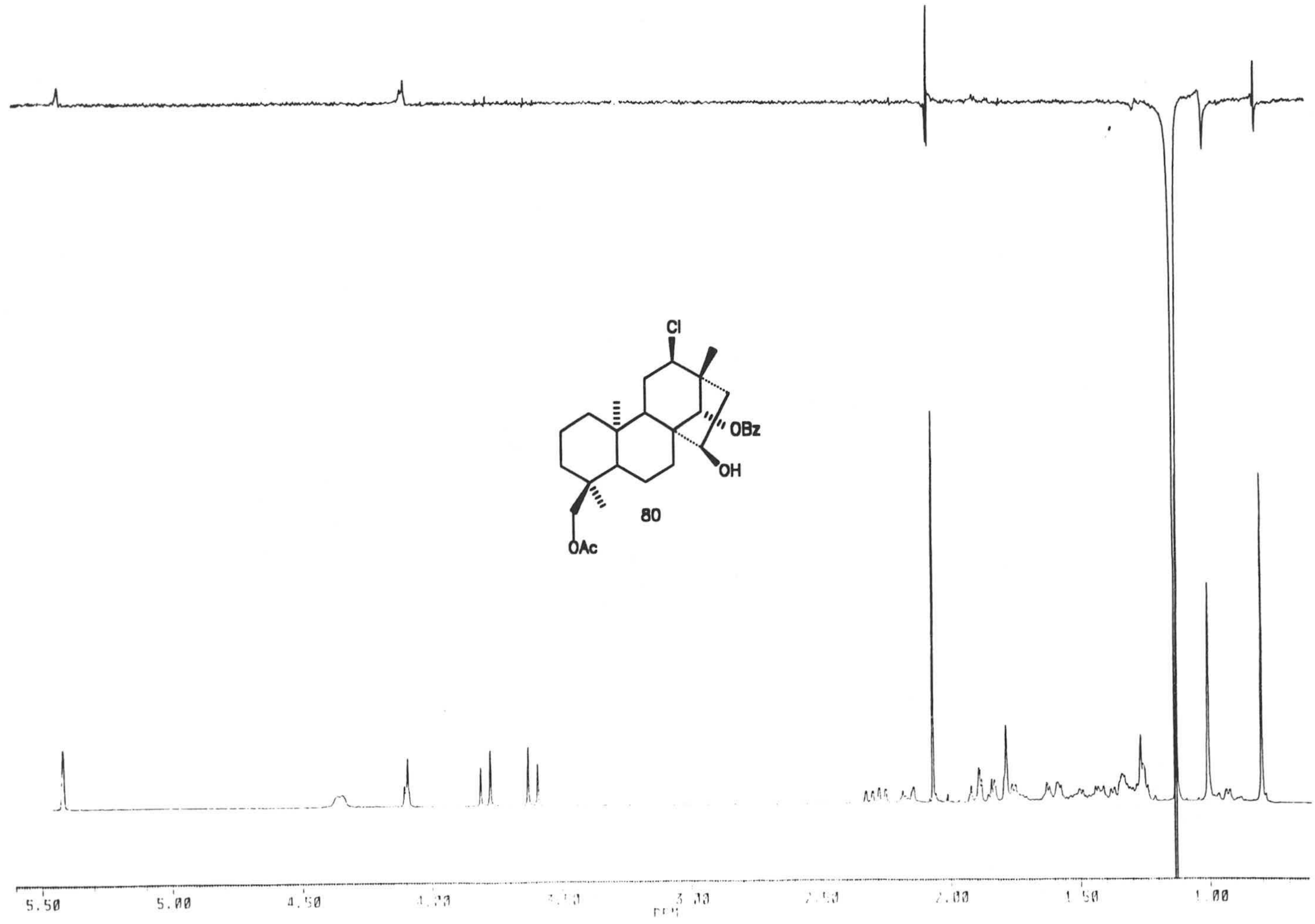
ppm 90 80 70 60 50 40 30 20

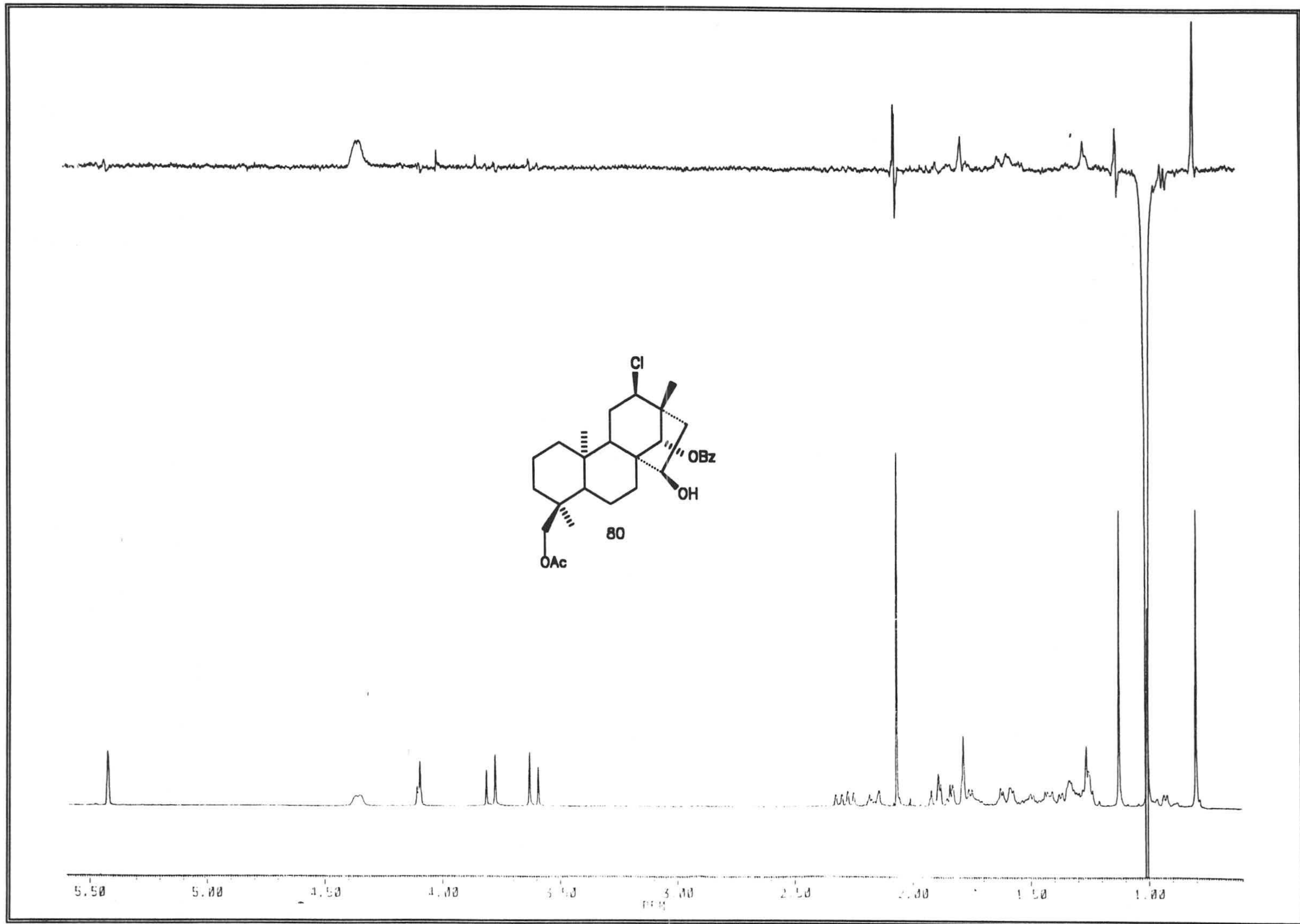


5.50 5.00 4.50 4.00 3.50 3.00 2.50 2.00 1.50 1.00

ppm

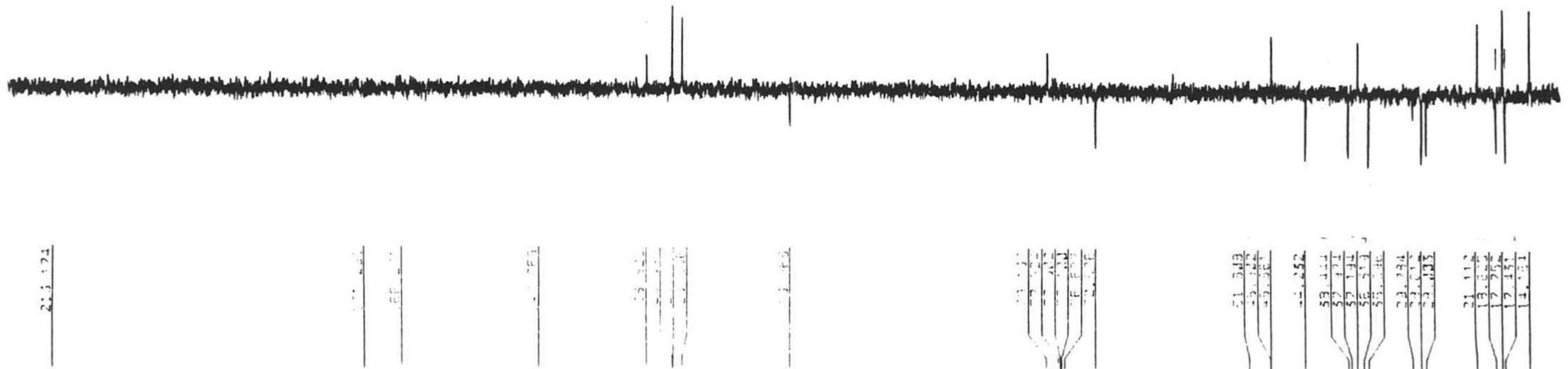












2.13 174

1.77 174

1.67 174

1.75 174

1.3 174

1.3 174

1.1 174

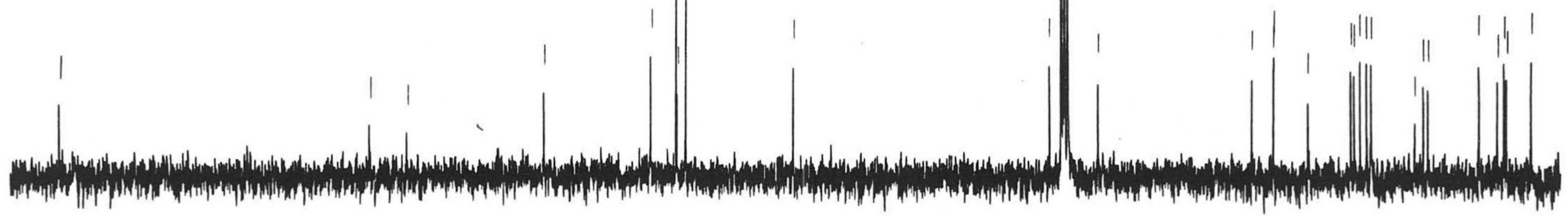
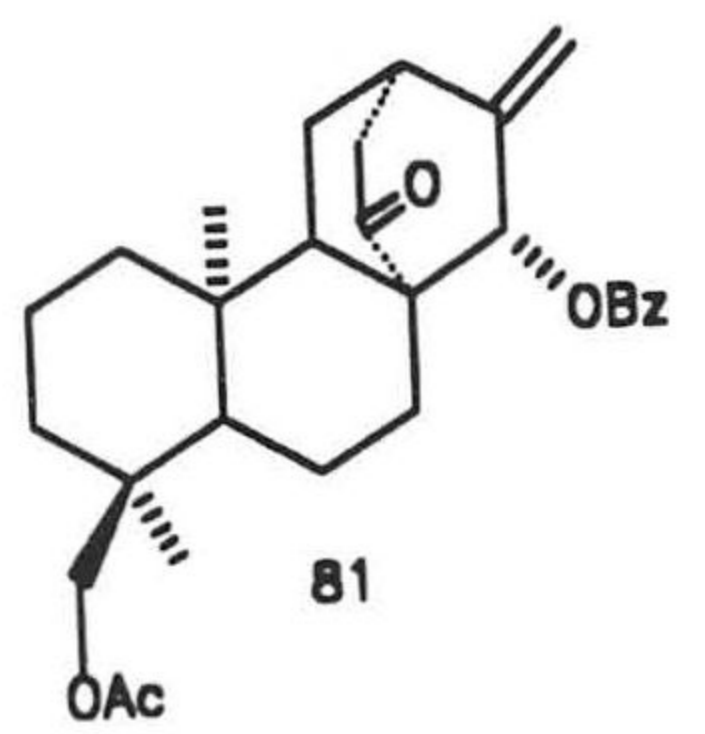
51.343  
51.342  
51.341  
51.340  
51.339  
51.338

51.343  
51.342  
51.341

51.342  
51.341  
51.340  
51.339

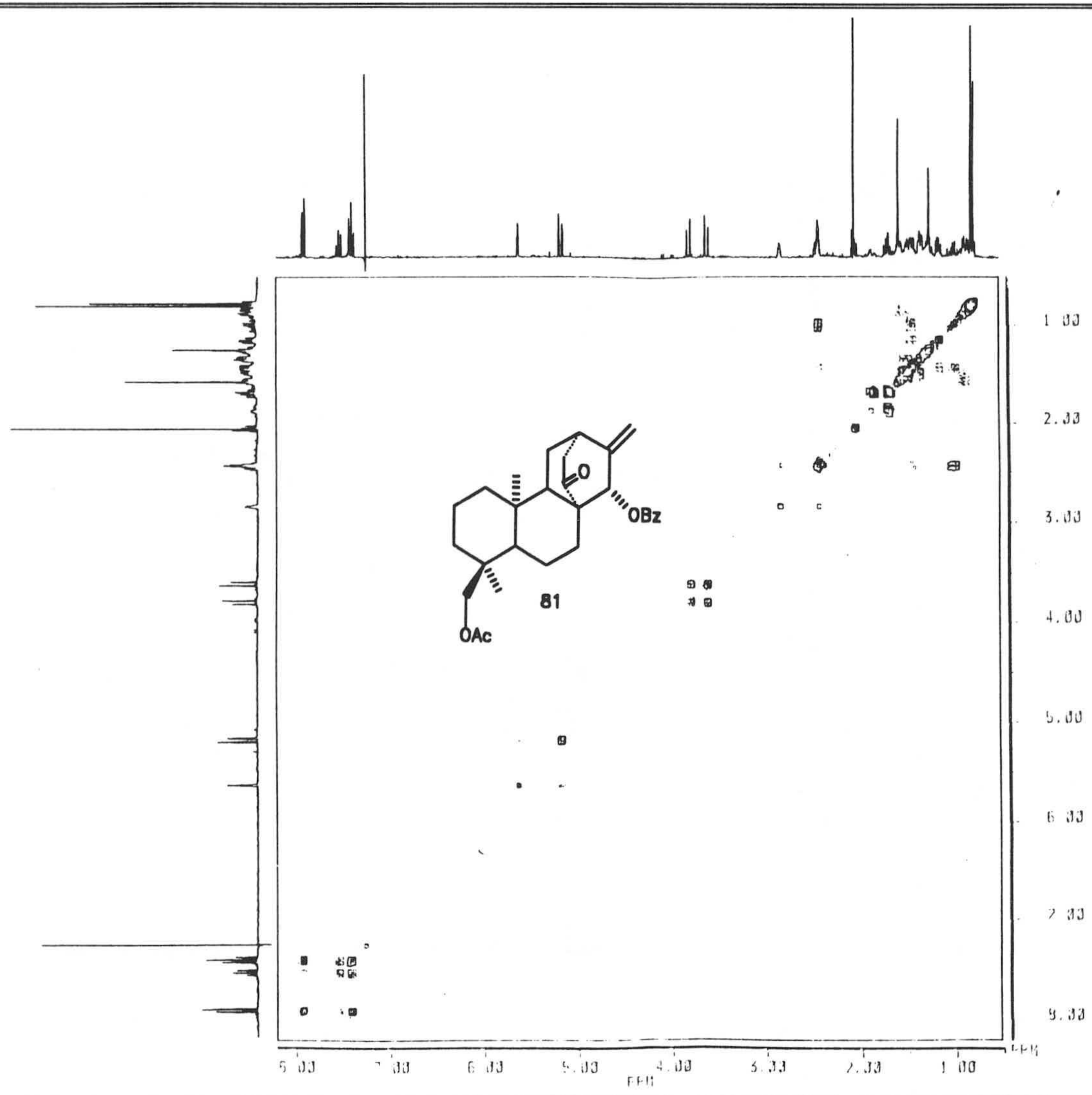
51.341  
51.340  
51.339

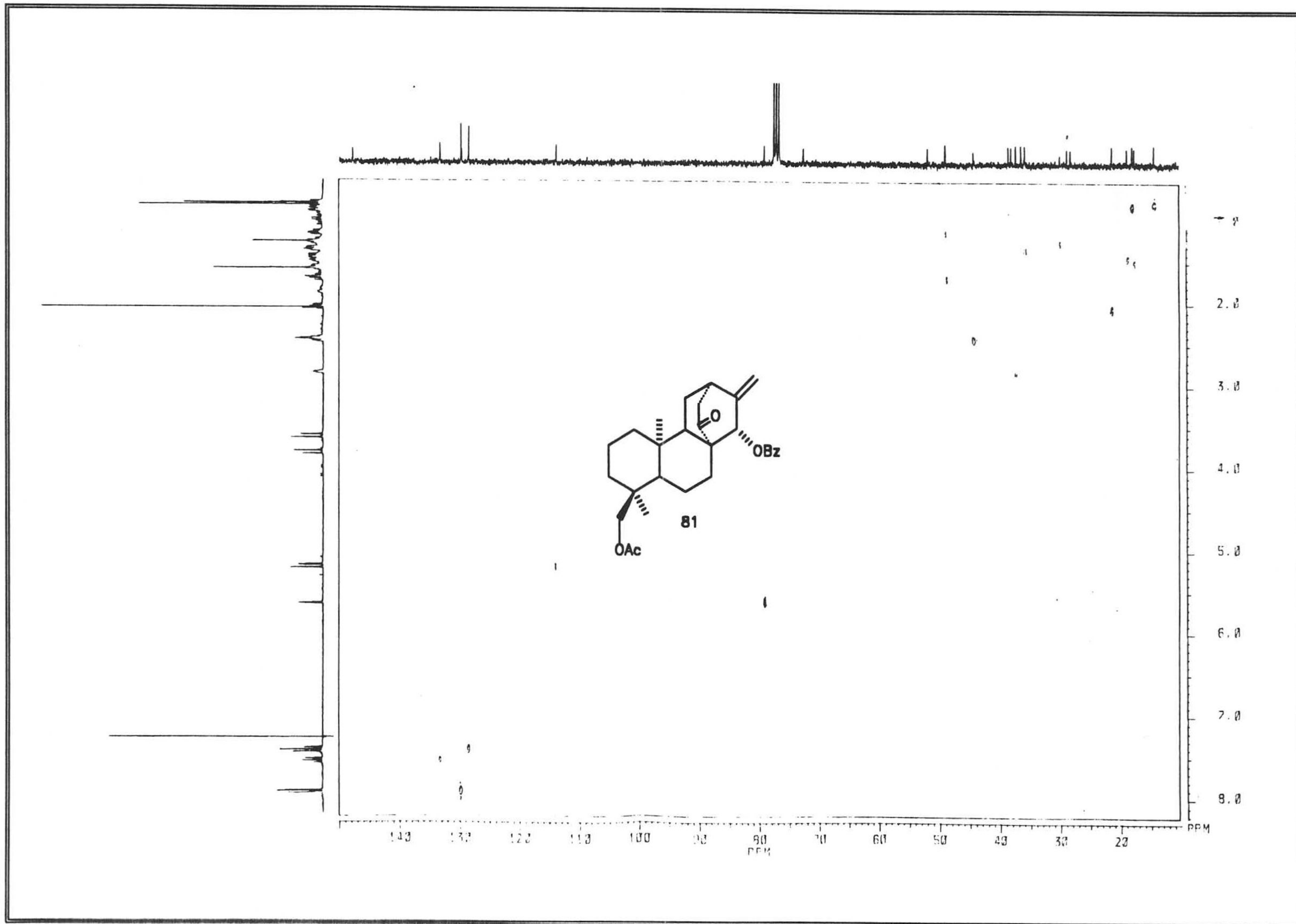
51.340  
51.339  
51.338  
51.337



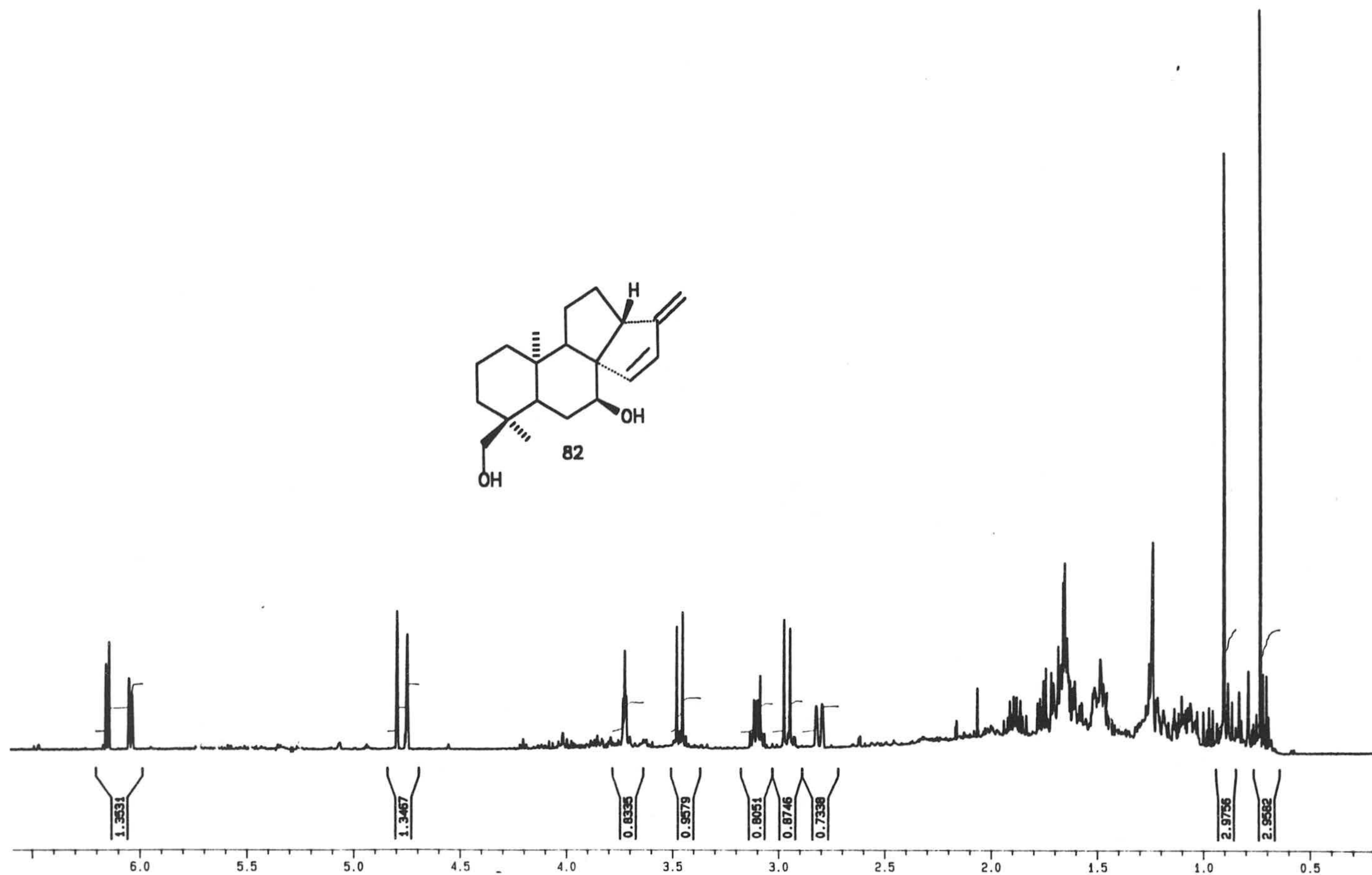
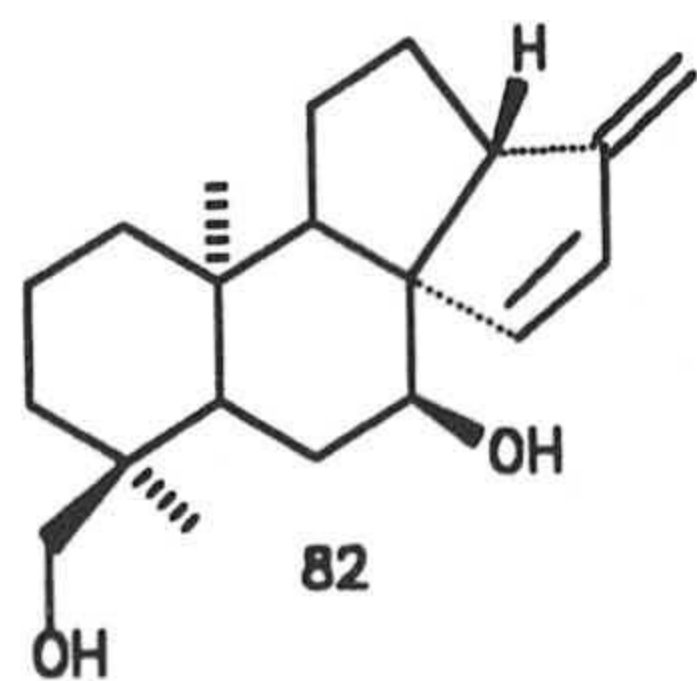
200 100 50 0 -50

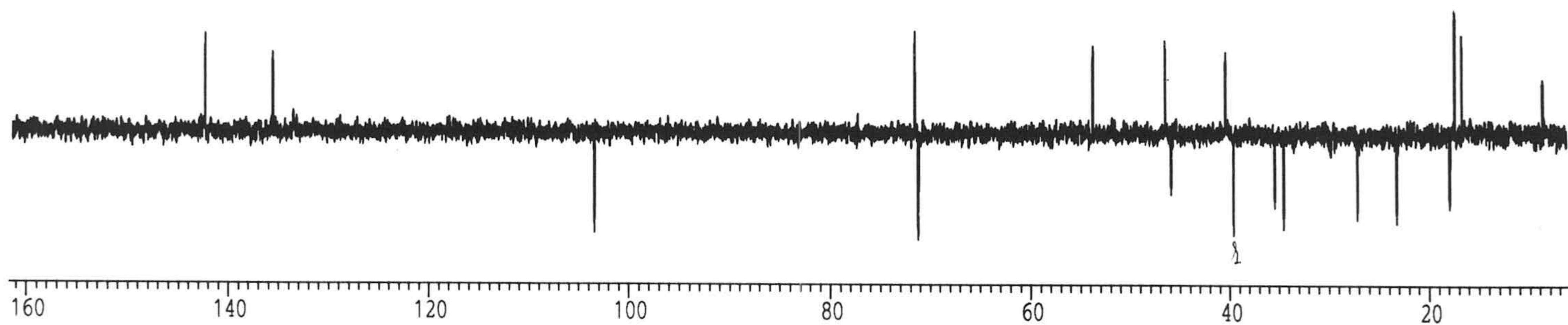




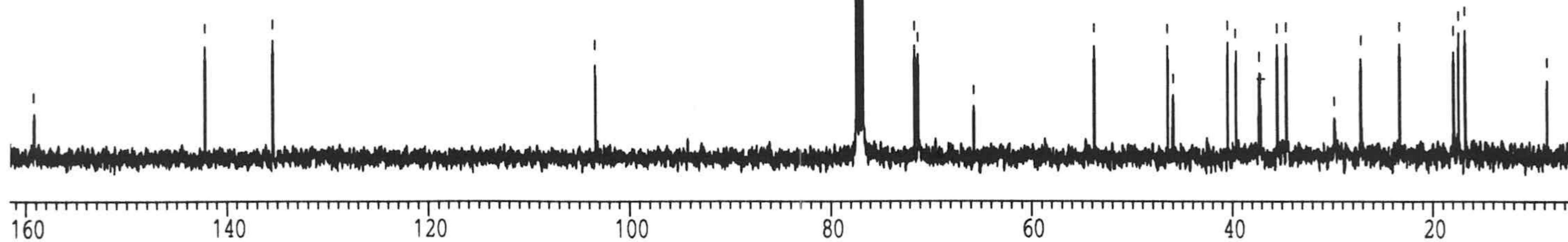
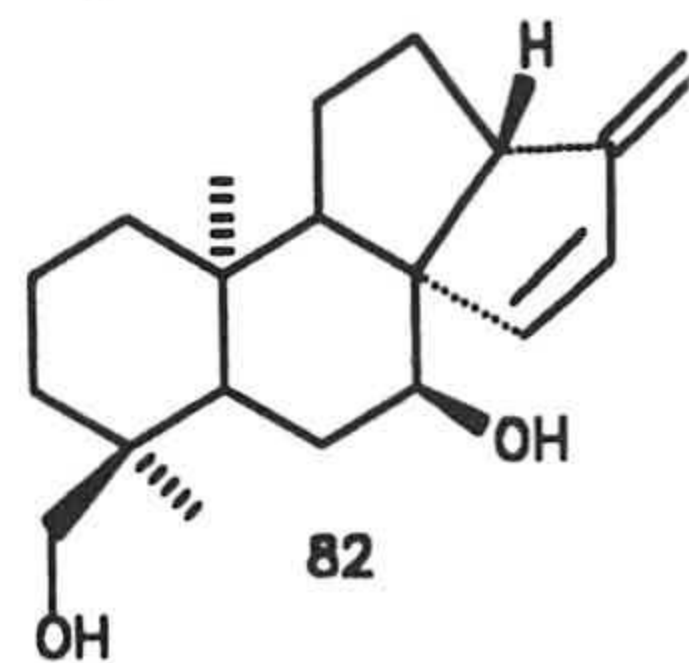




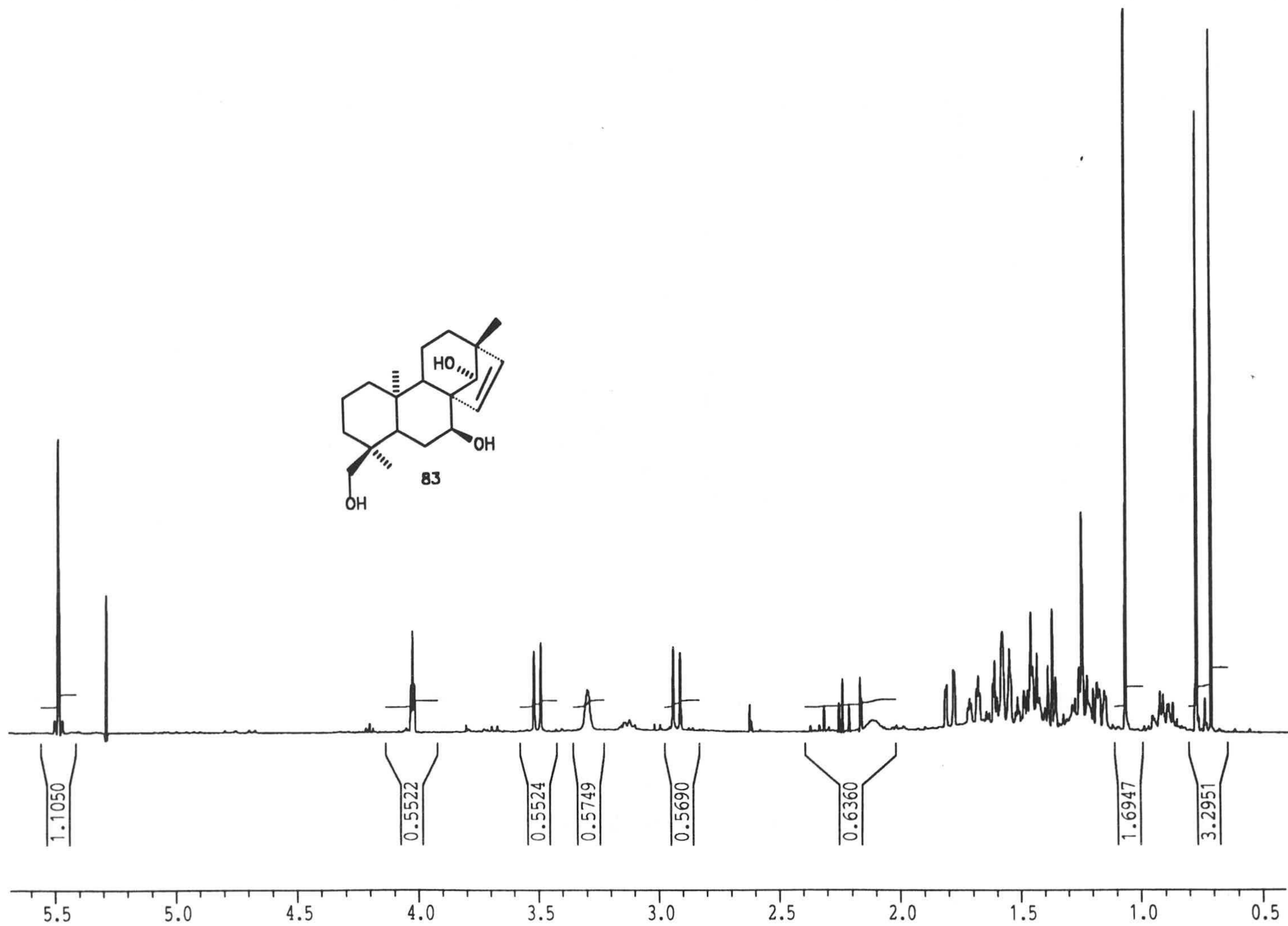
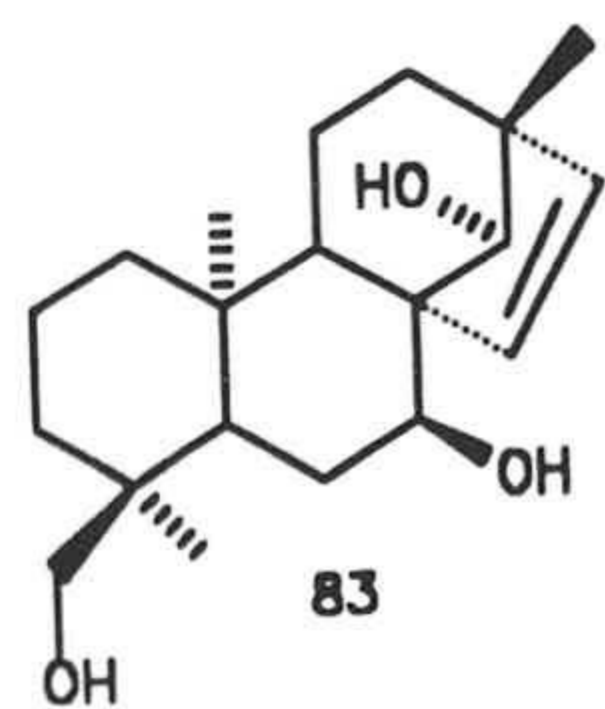


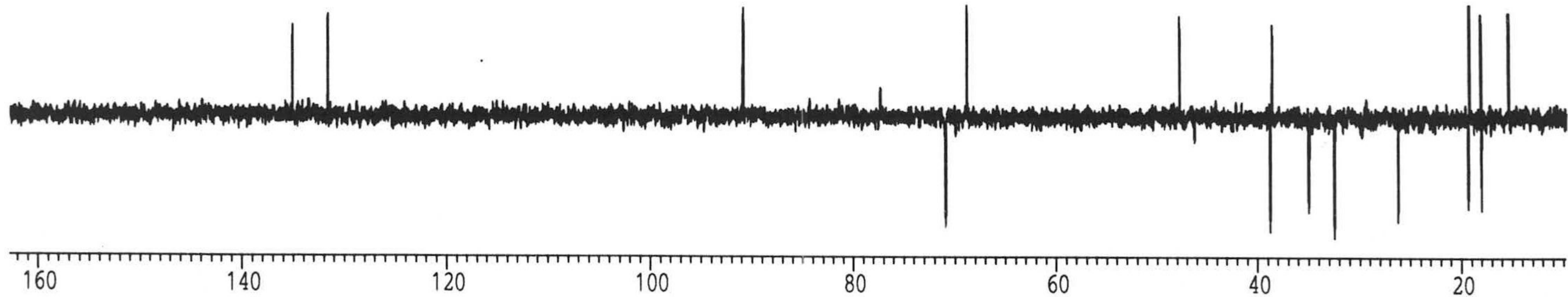


- 159.24
- 142.22
- 135.45
- 103.42
- 77.41
- 77.10
- 76.78
- 71.56
- 71.20
- 65.73
- 53.77
- 46.50
- 45.93
- 40.45
- 39.63
- 37.23
- 35.48
- 34.54
- 29.78
- 27.14
- 23.25
- 17.91
- 17.40
- 16.74
- 8.71









135.06  
131.57

90.83

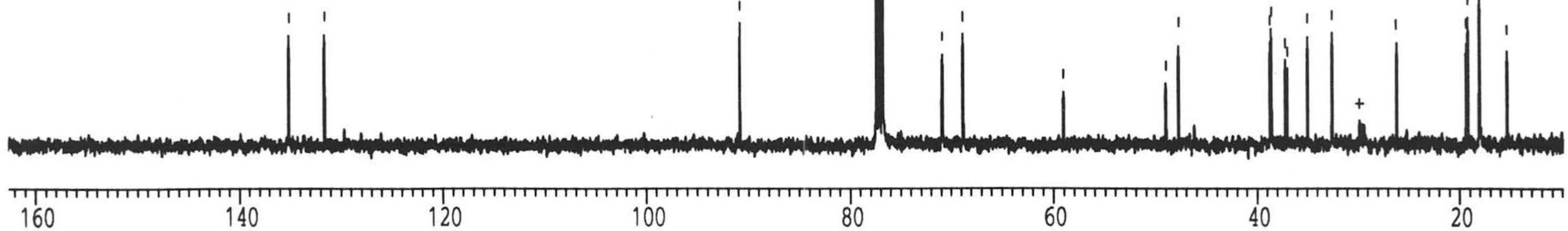
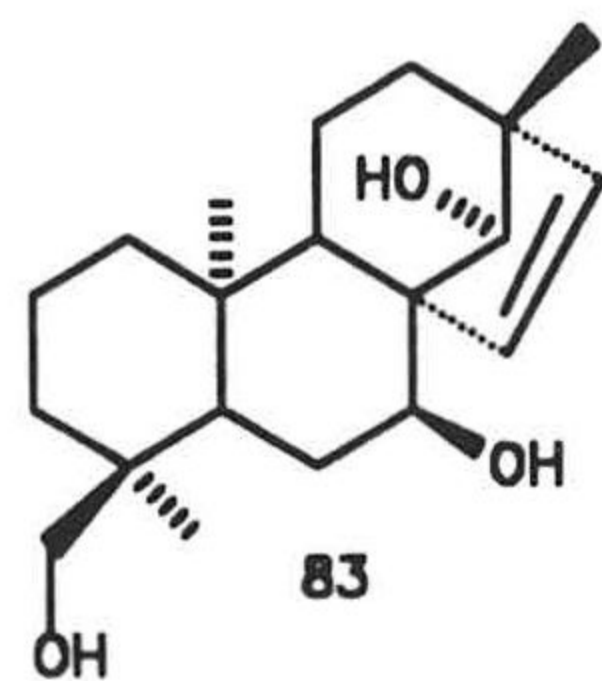
77.42  
77.10  
76.79  
70.90  
68.80

59.04

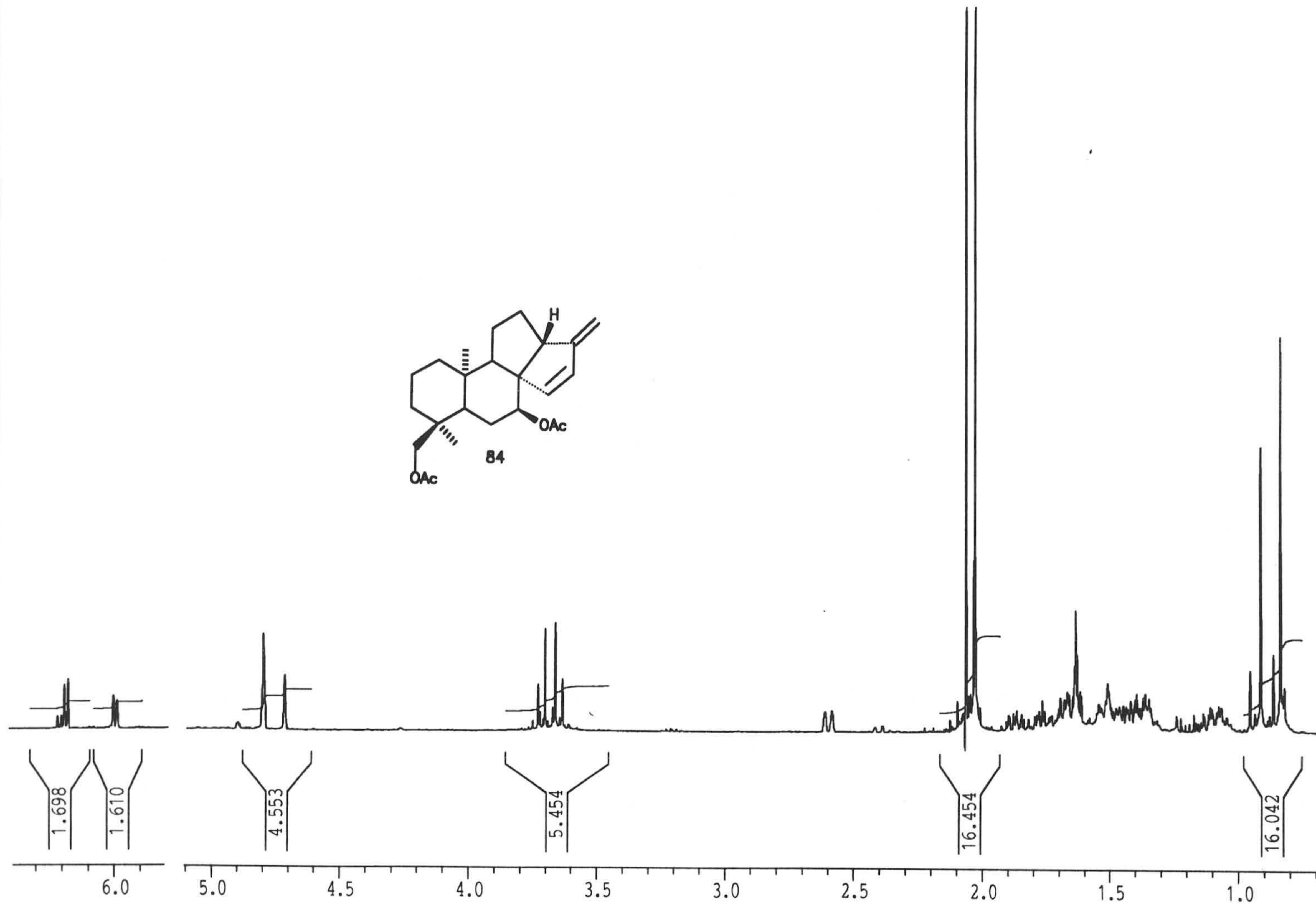
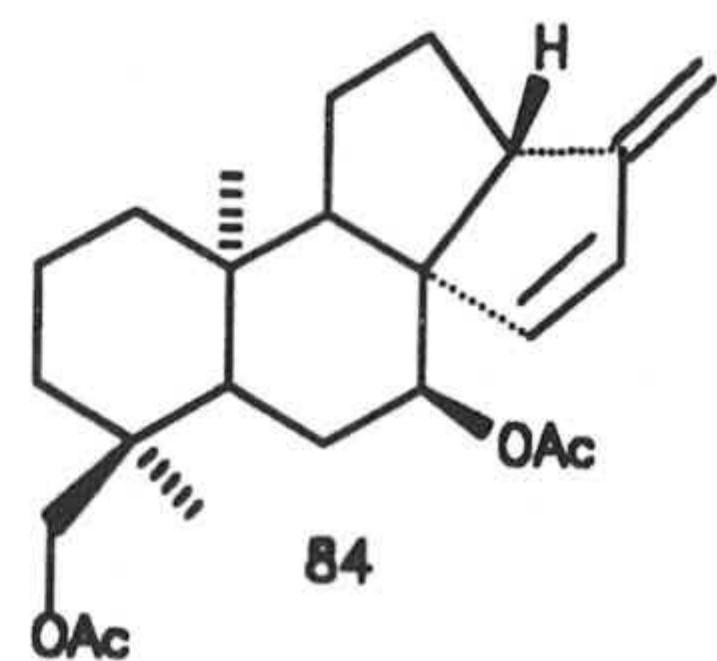
48.97  
47.72

38.72  
38.56  
37.19  
36.96  
34.97  
32.47

26.18  
19.32  
19.16  
18.01  
15.35







170.78  
170.01

158.40

140.06  
136.43

103.98

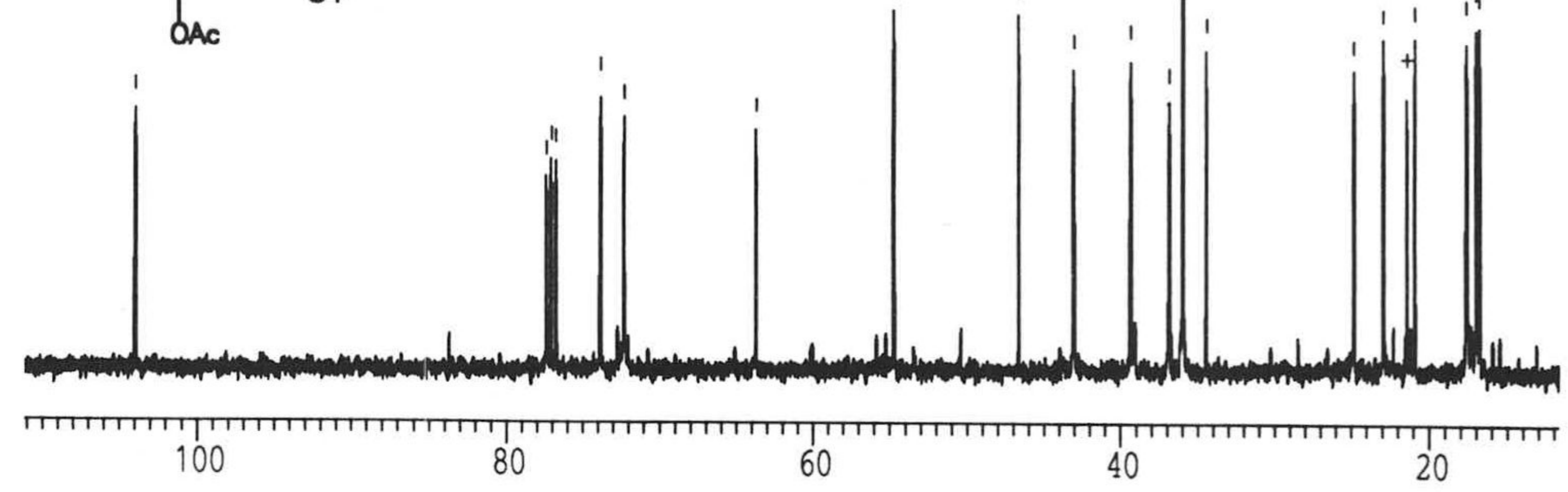
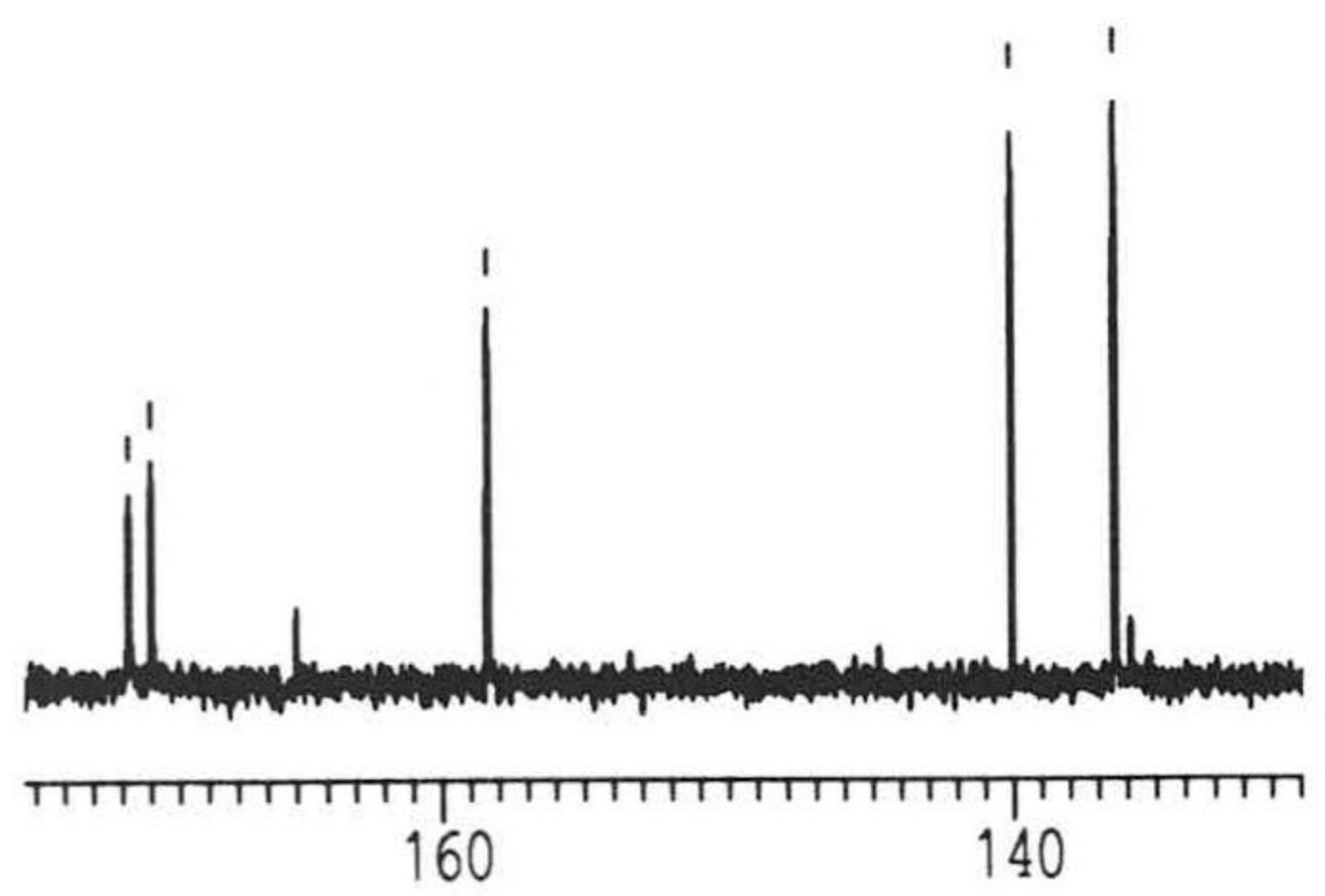
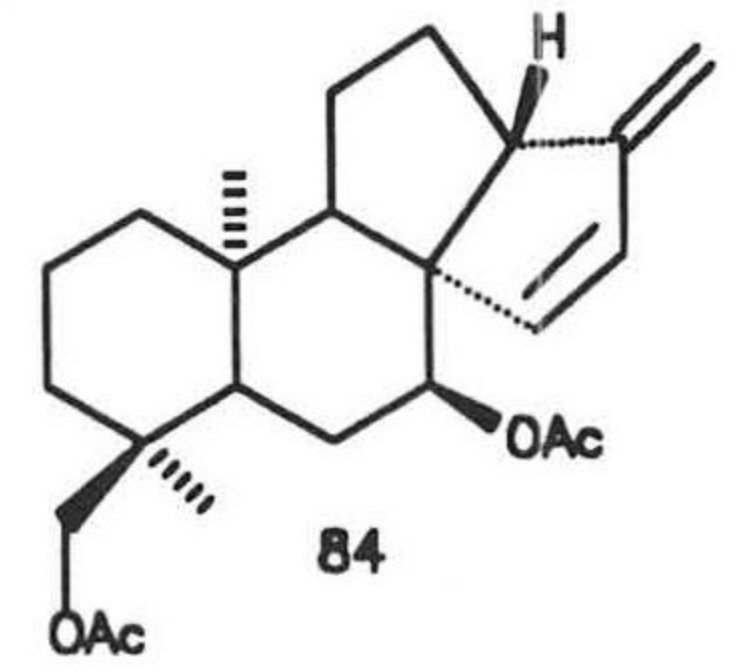
77.42  
77.10  
76.78  
73.86  
72.31

63.74

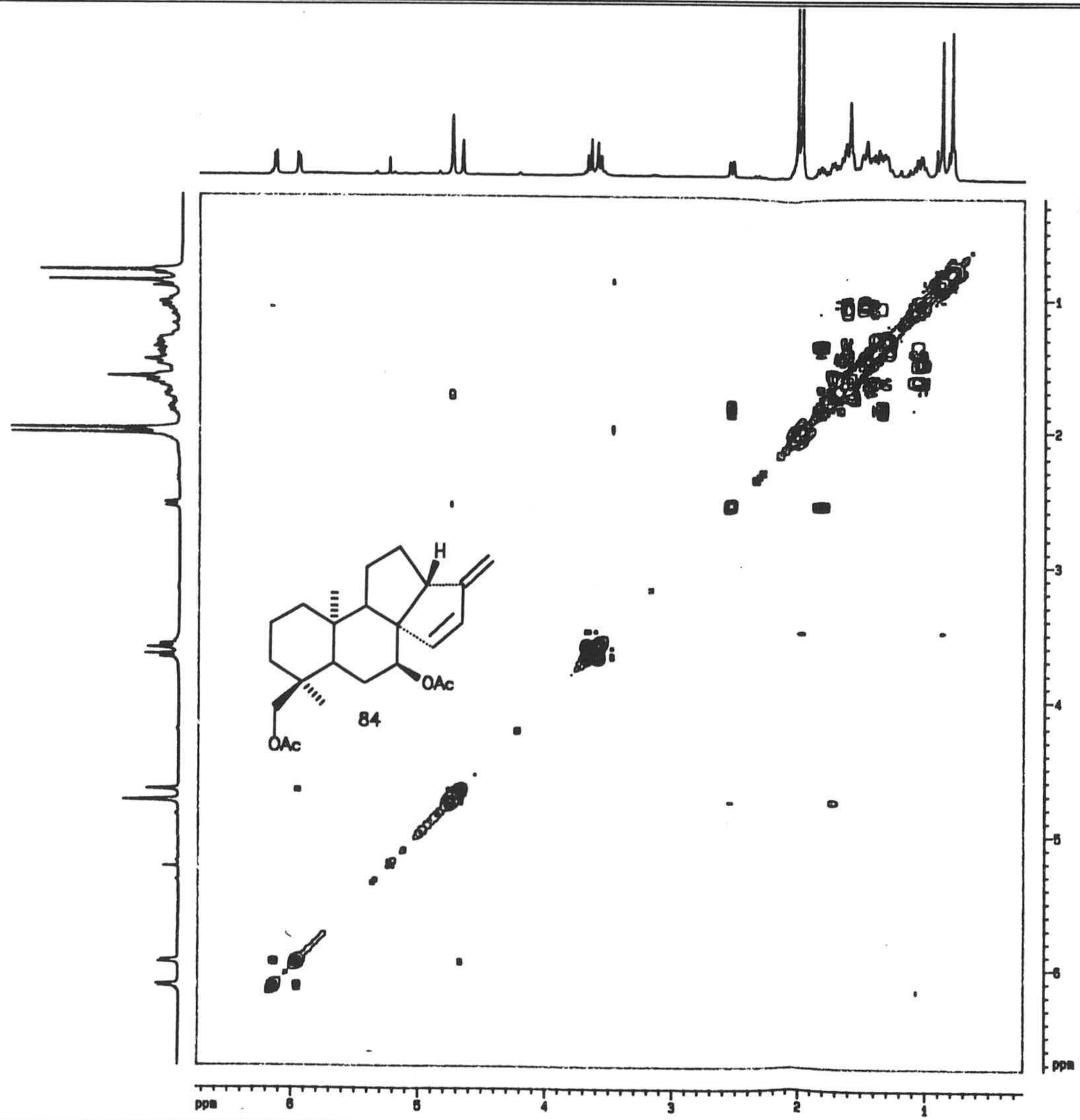
54.80

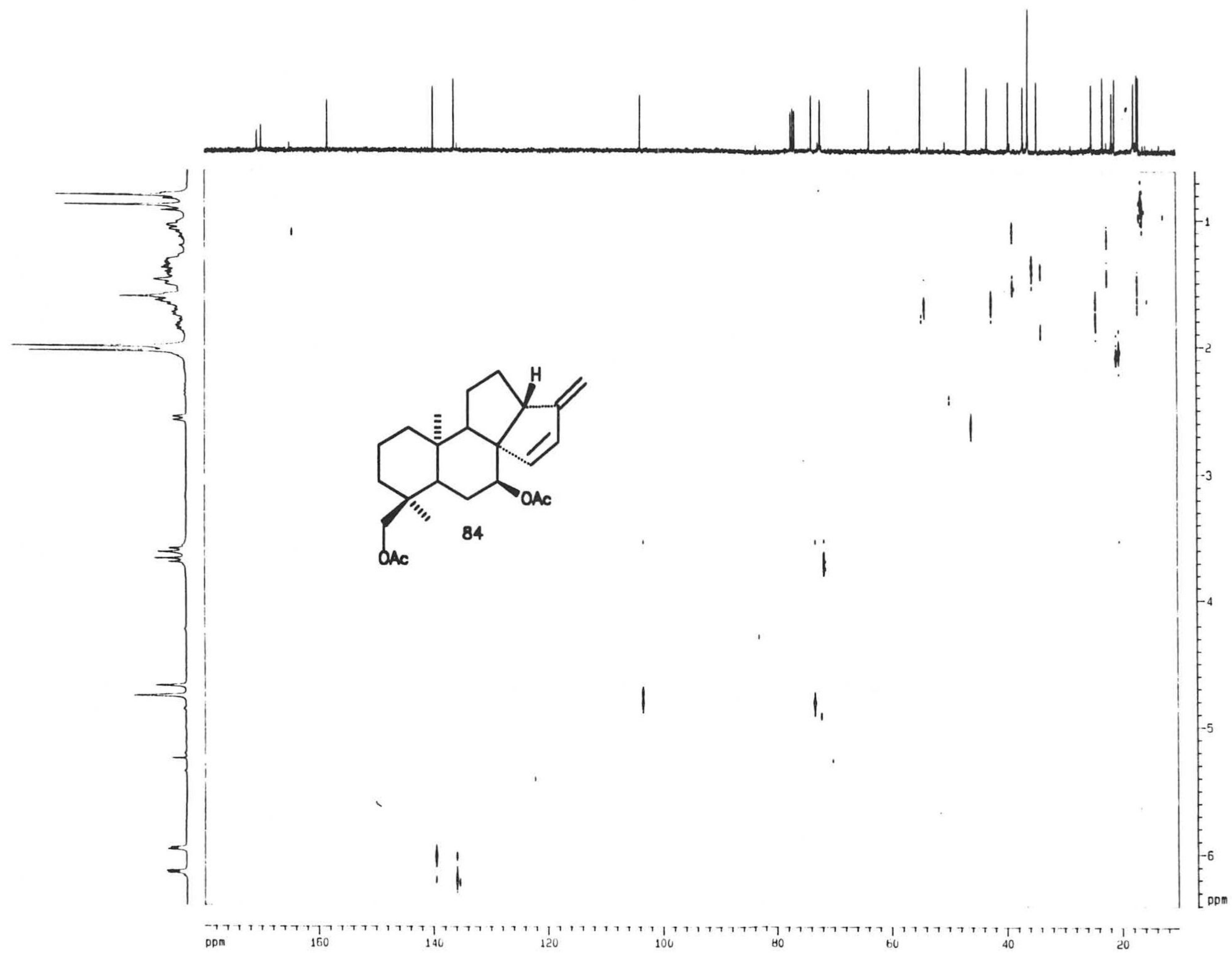
46.68  
43.11  
39.39  
36.89  
36.02  
35.93  
34.47

24.90  
22.92  
20.88  
17.61  
17.00  
16.77

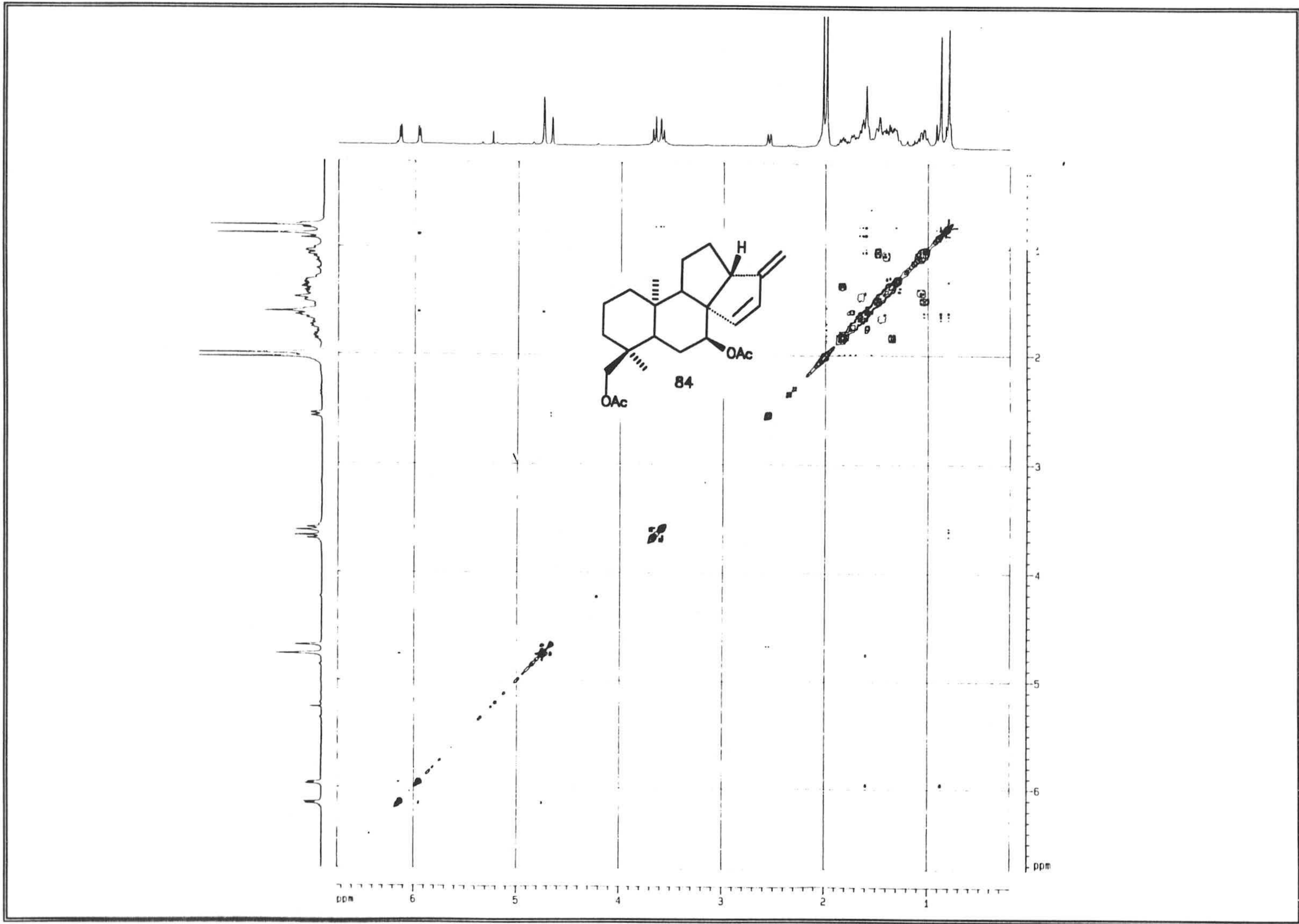


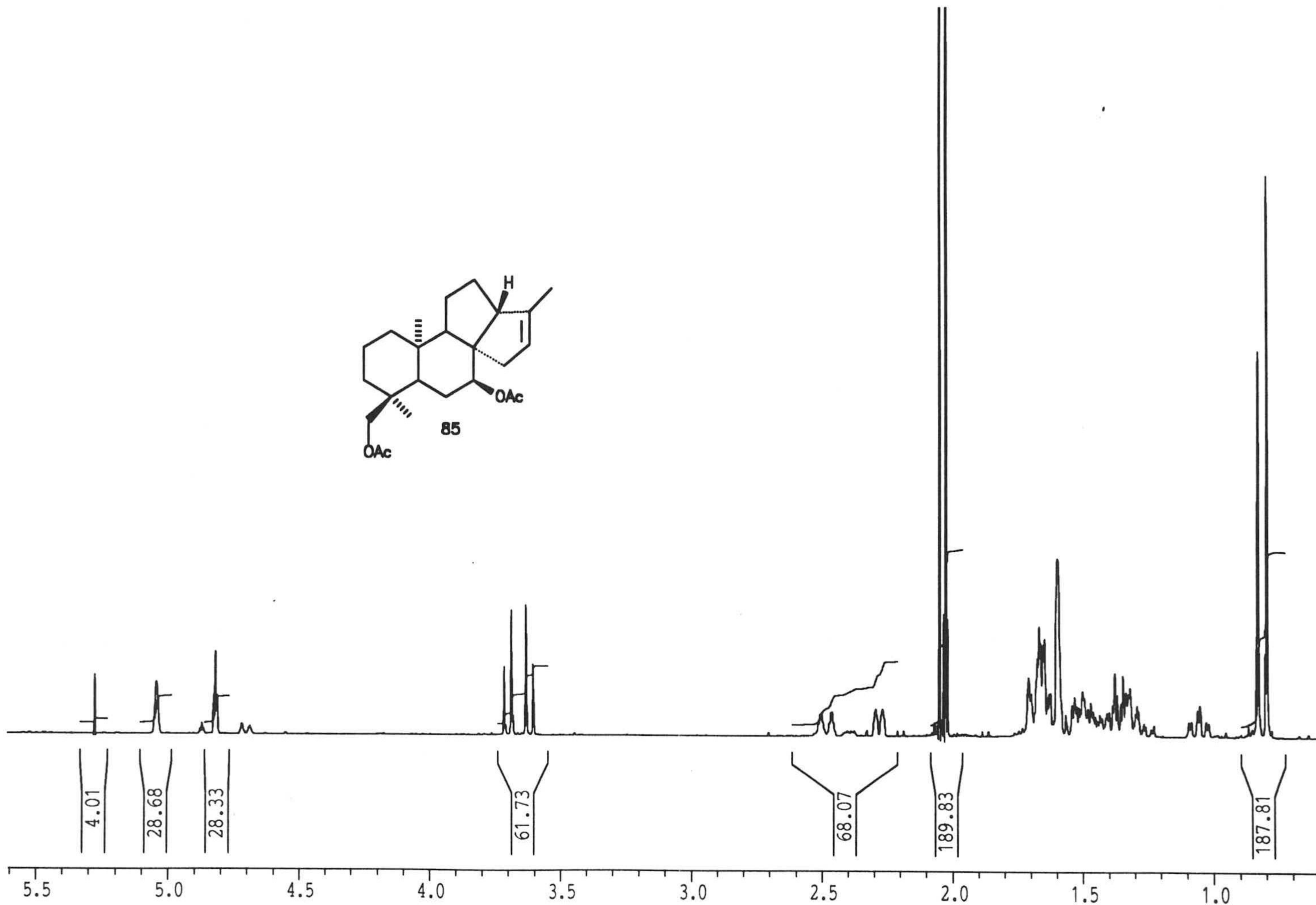
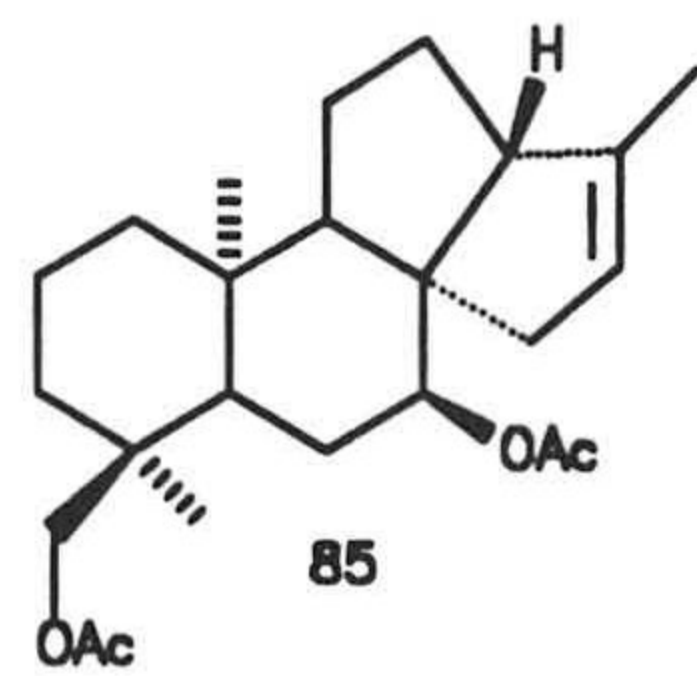




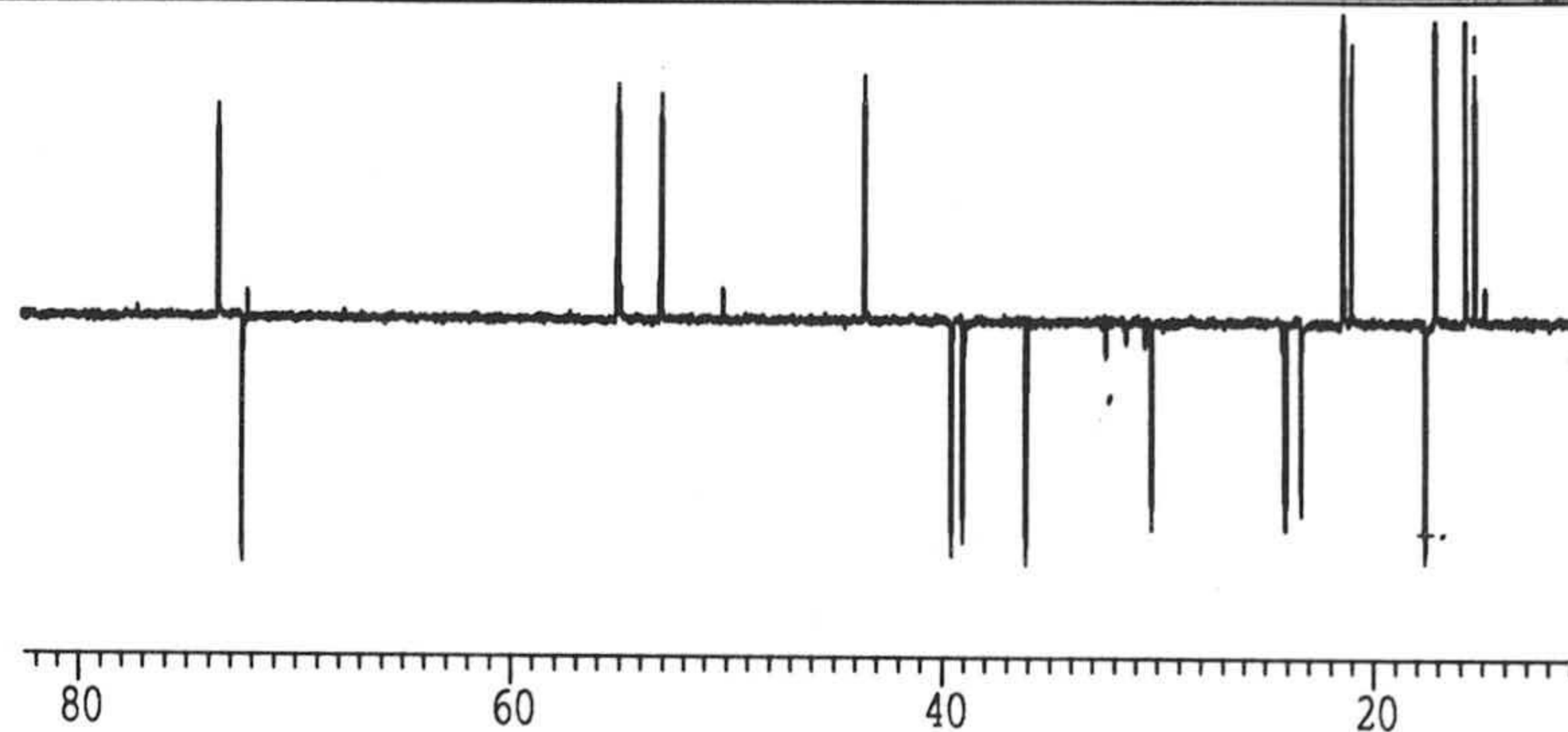
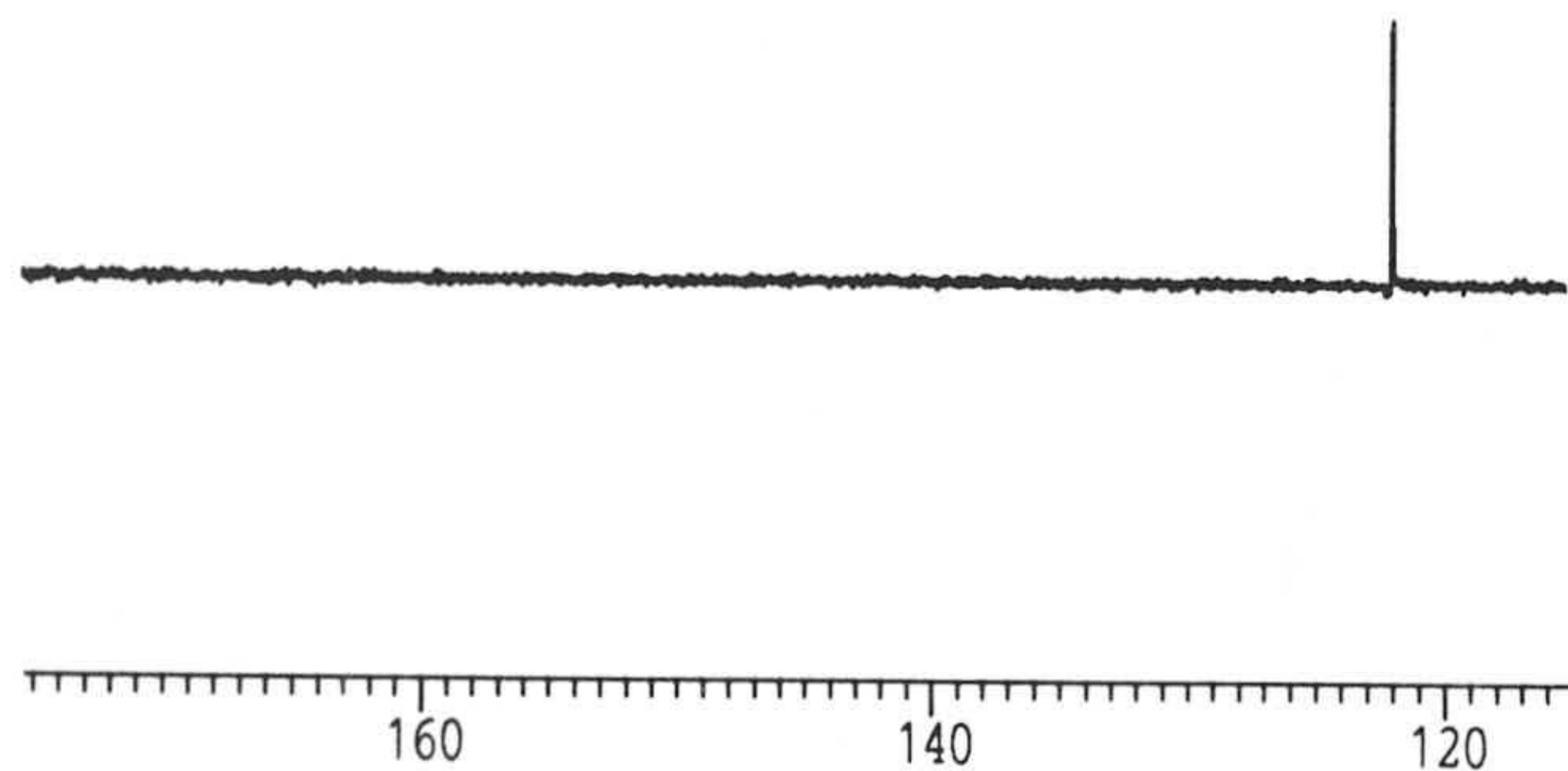




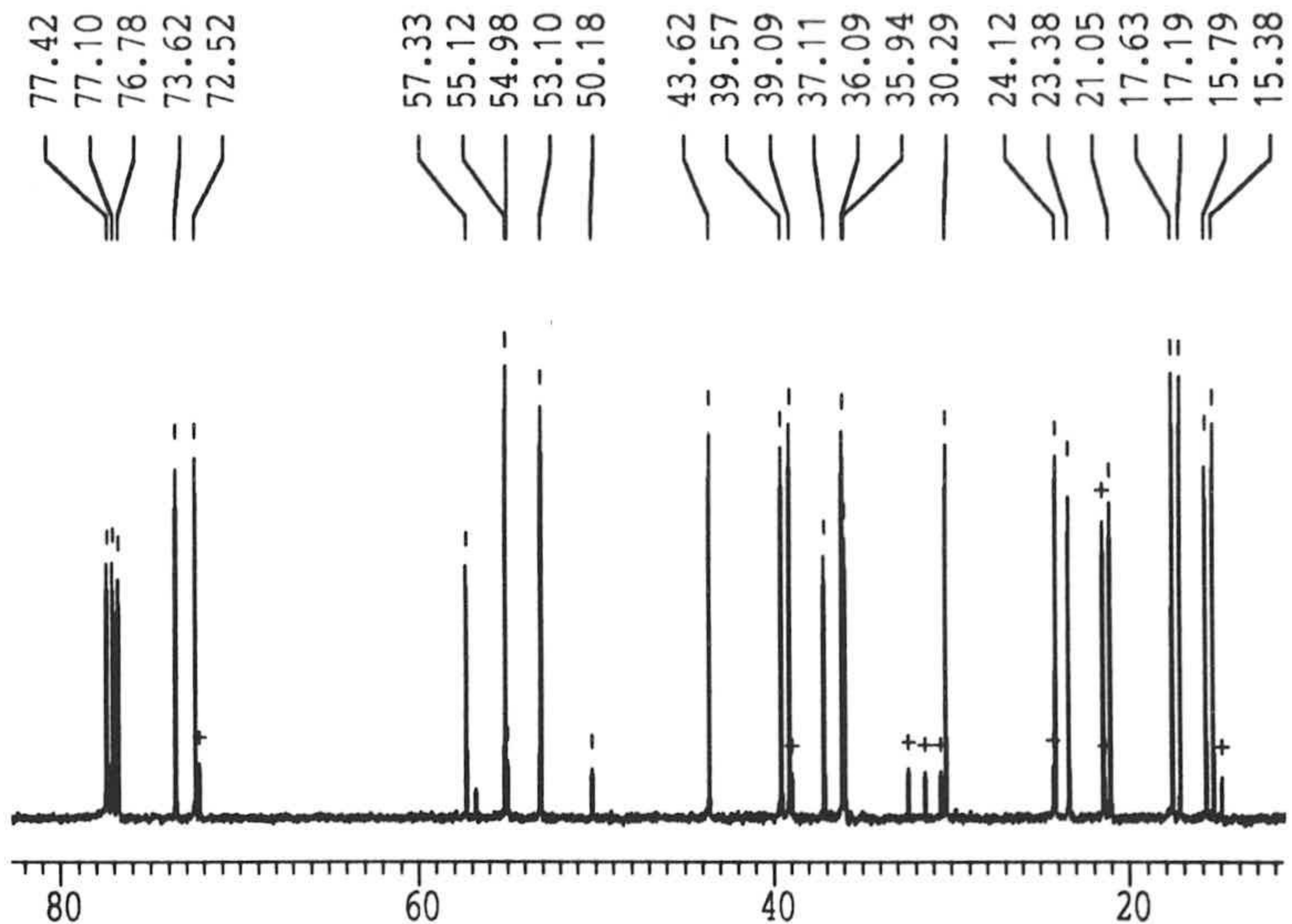
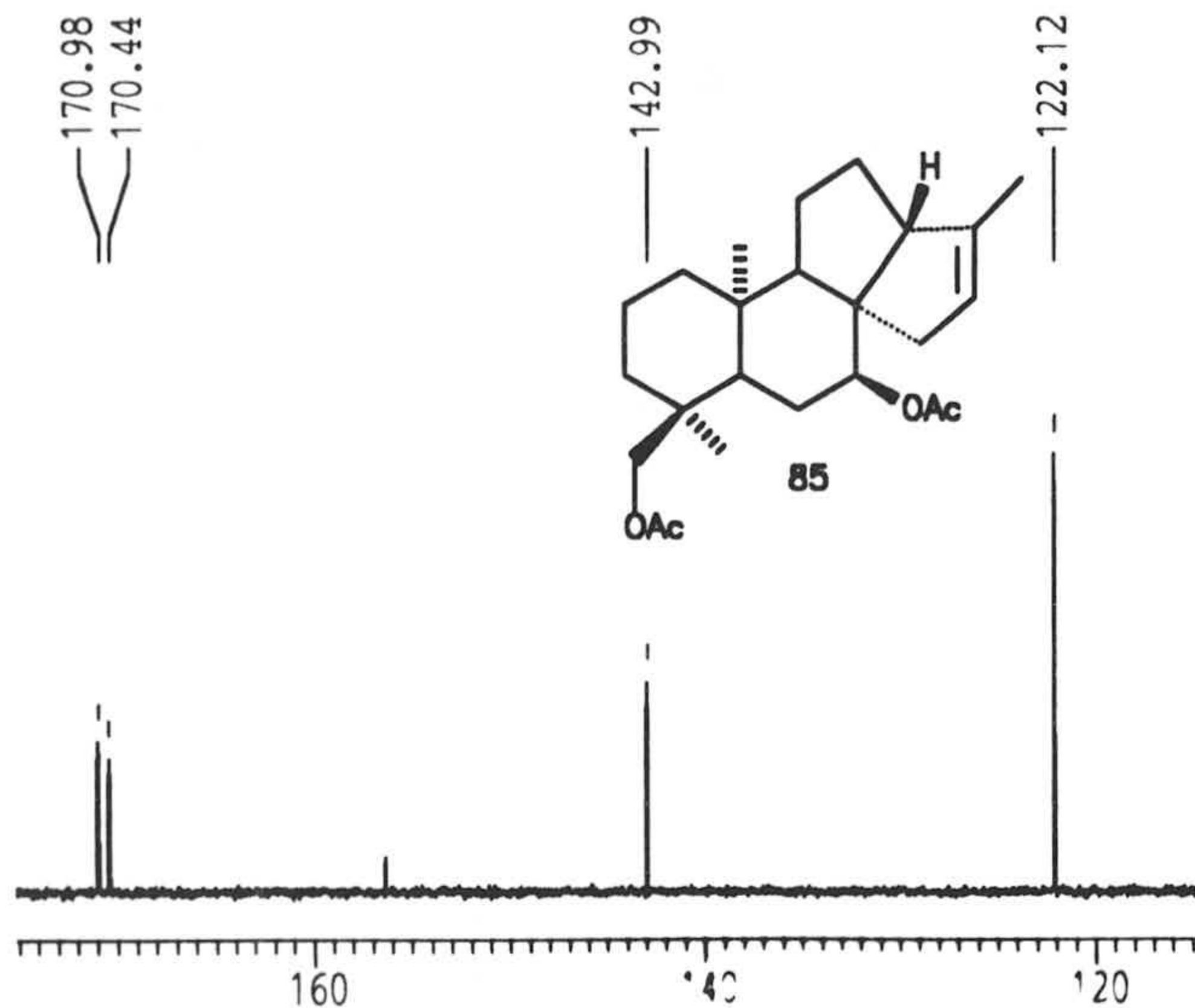
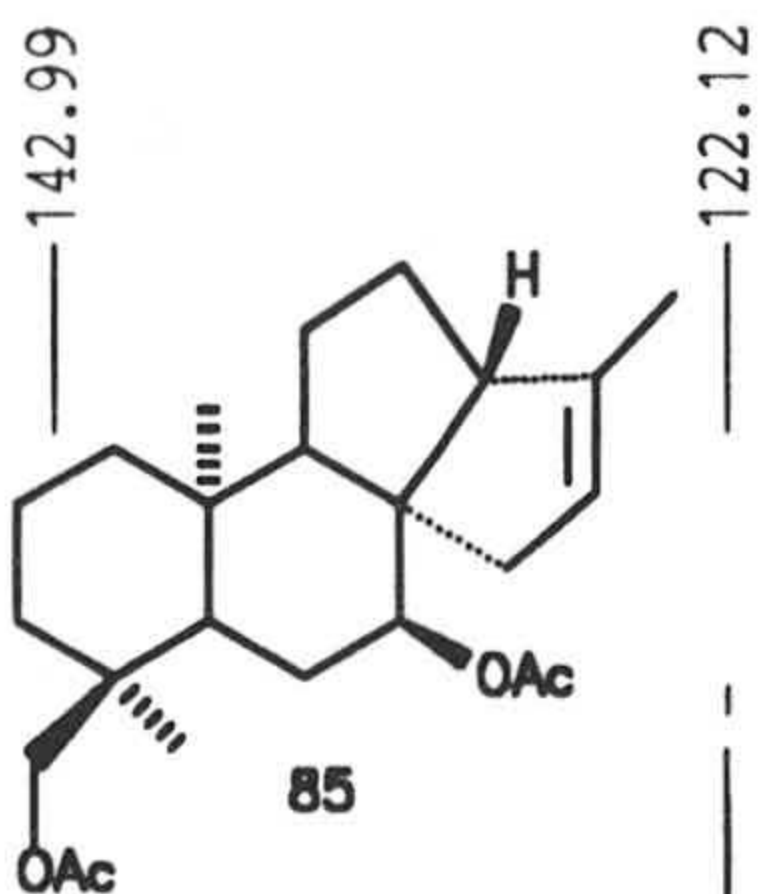


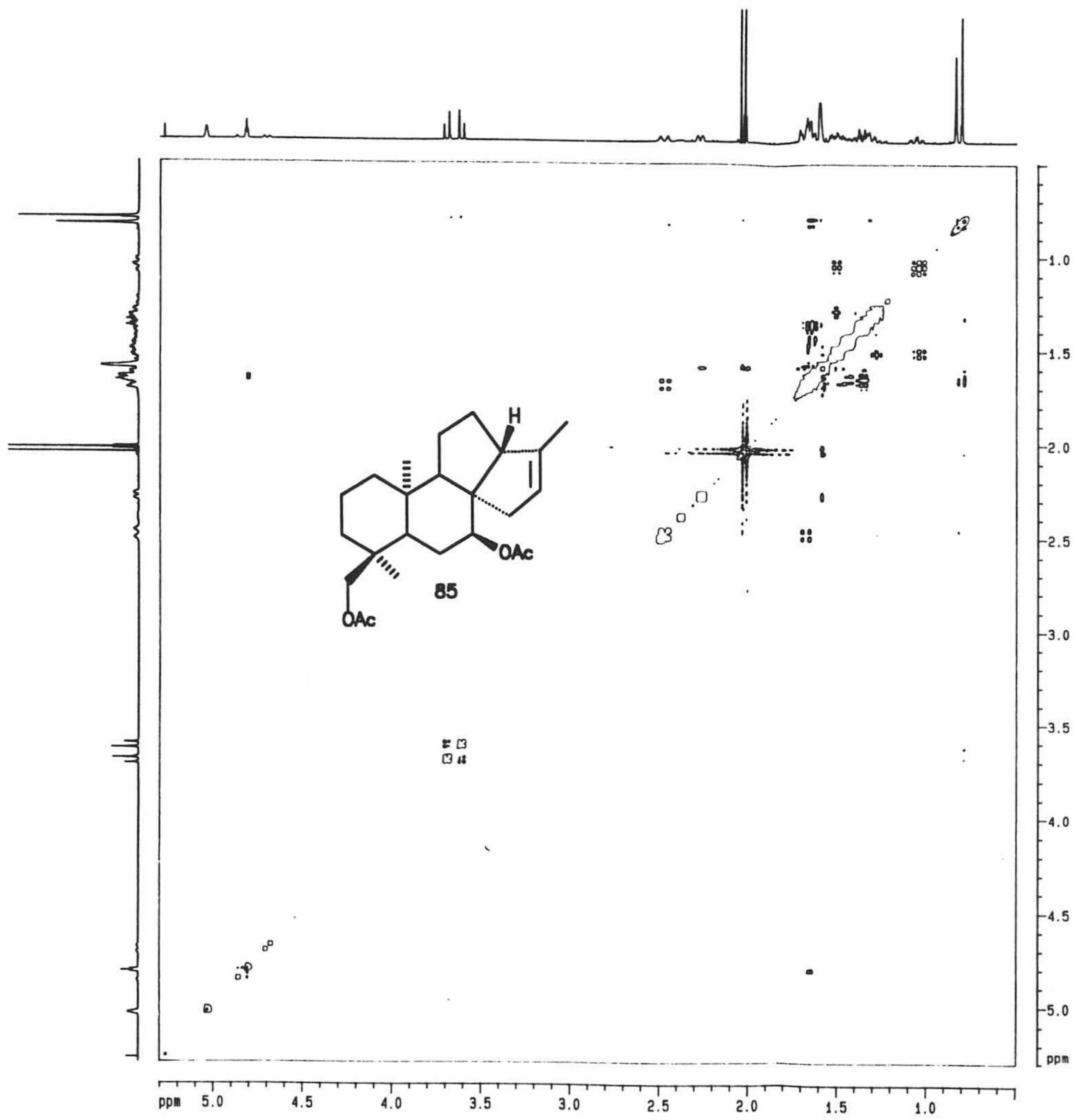




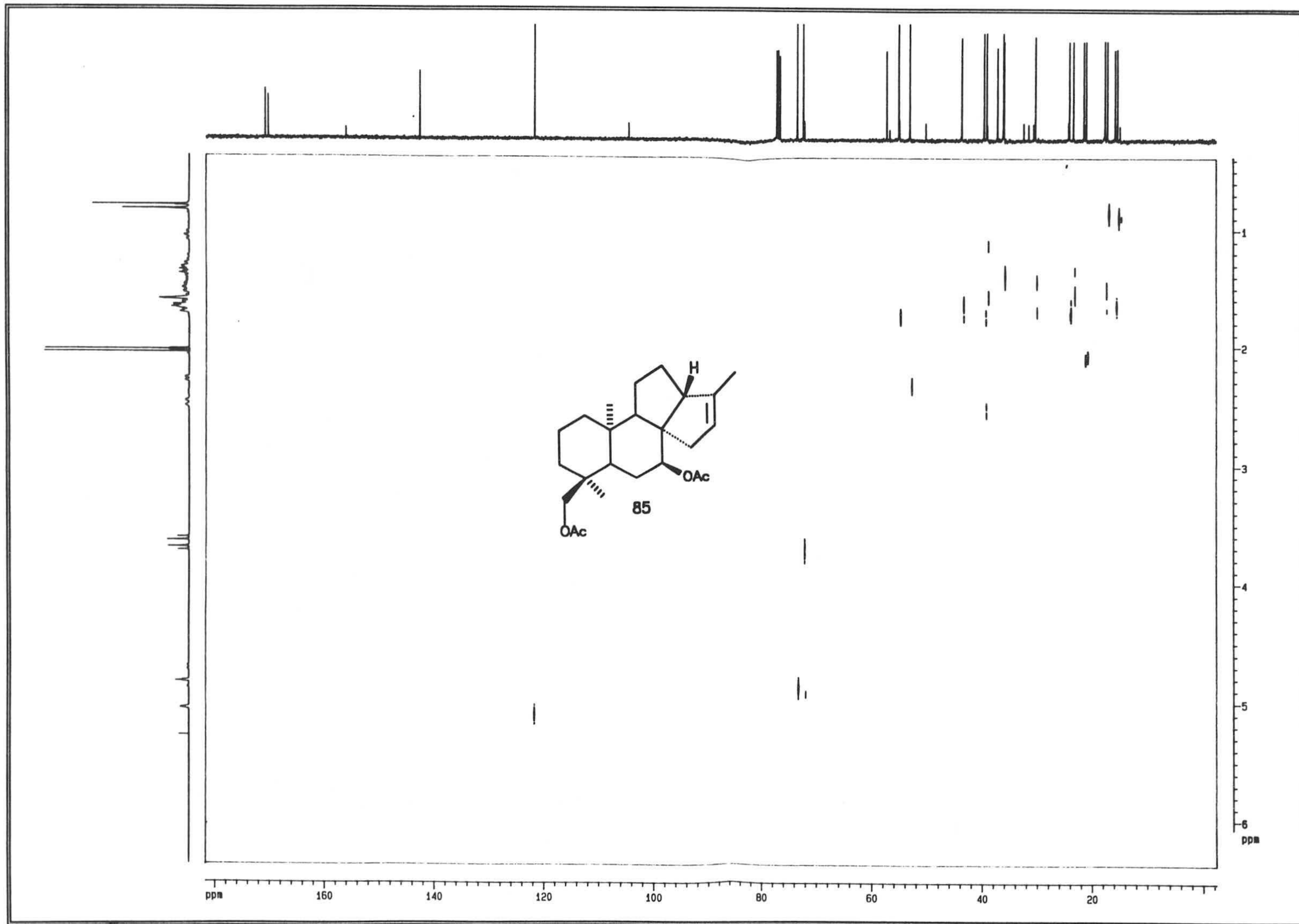


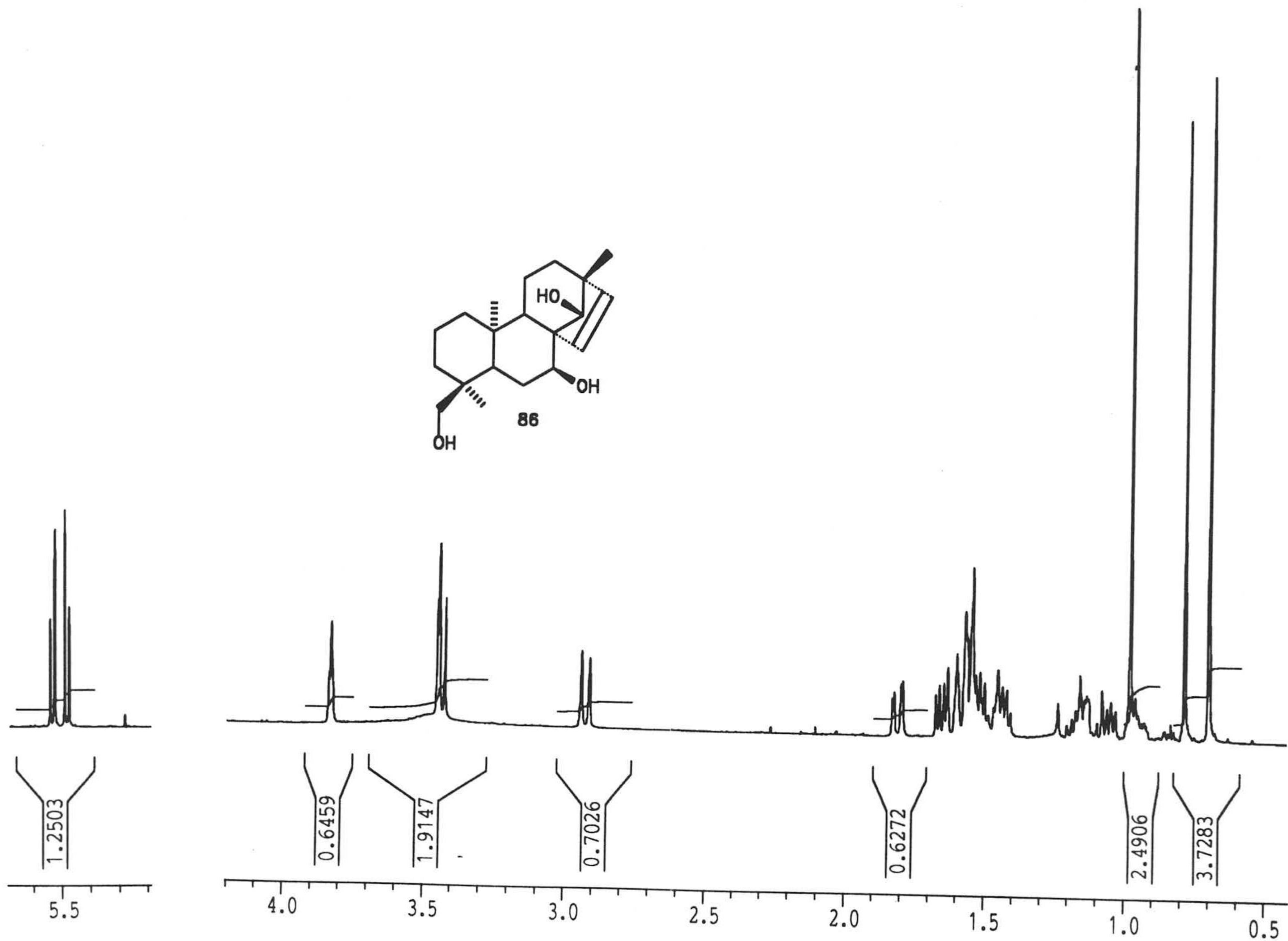
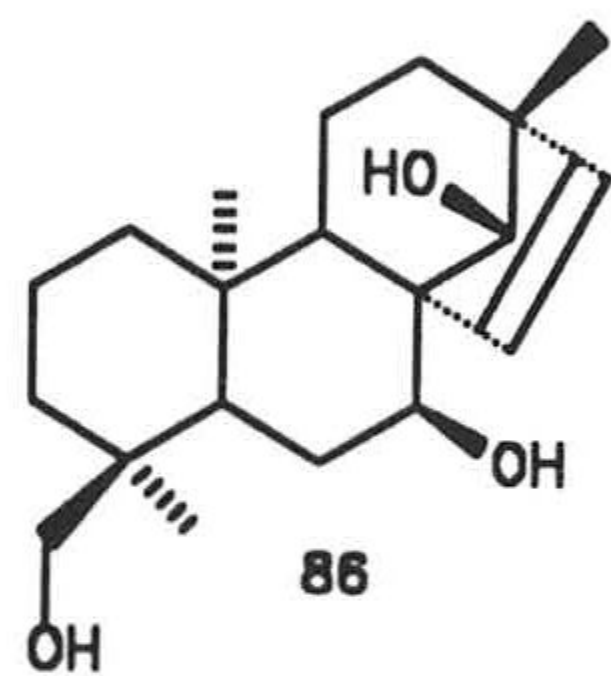
170.98  
170.44



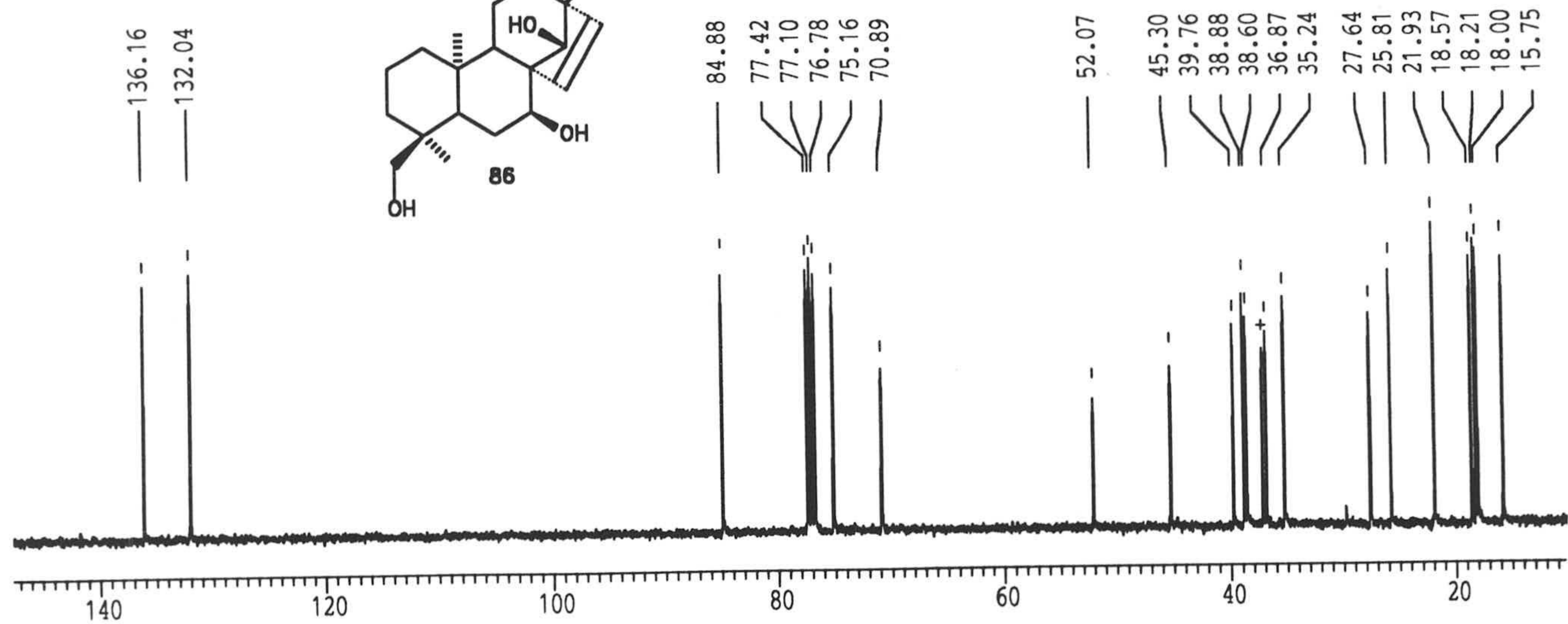
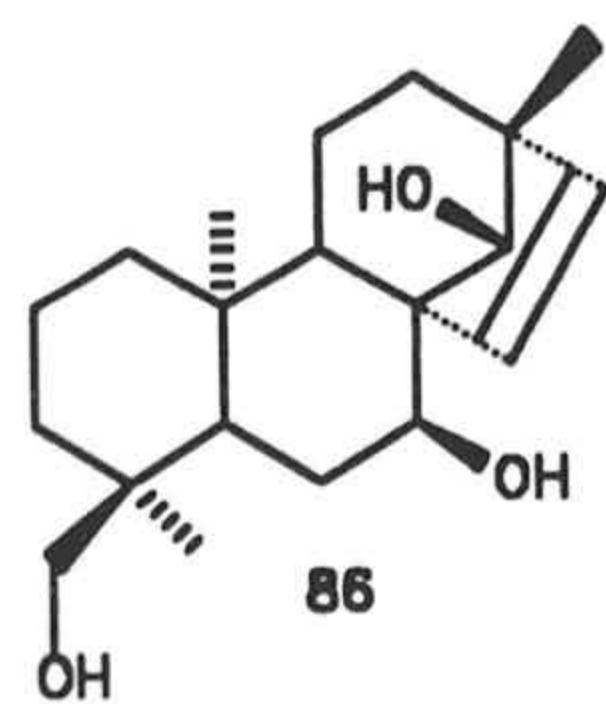
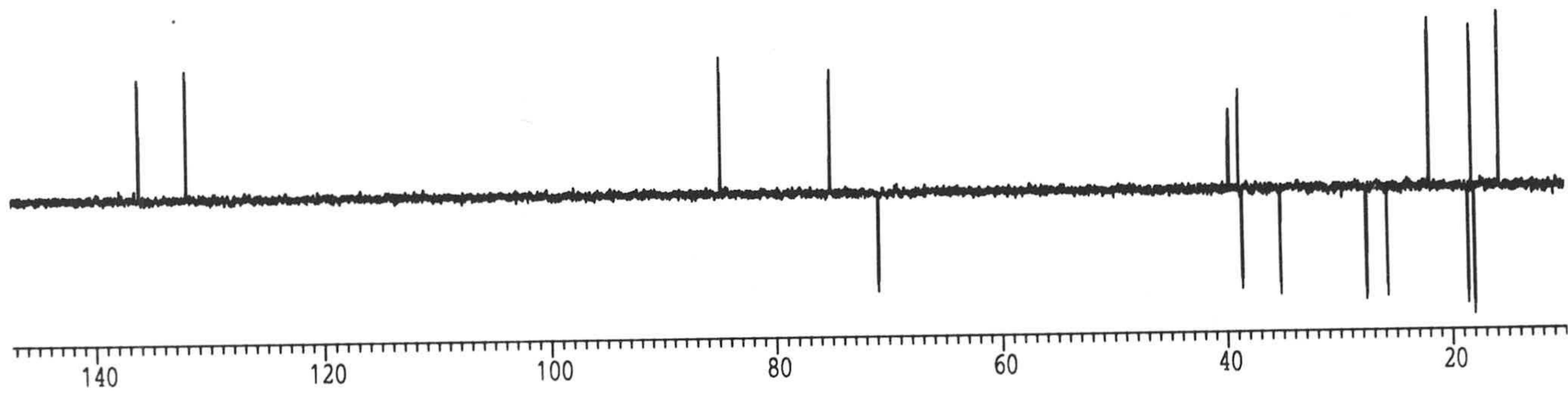


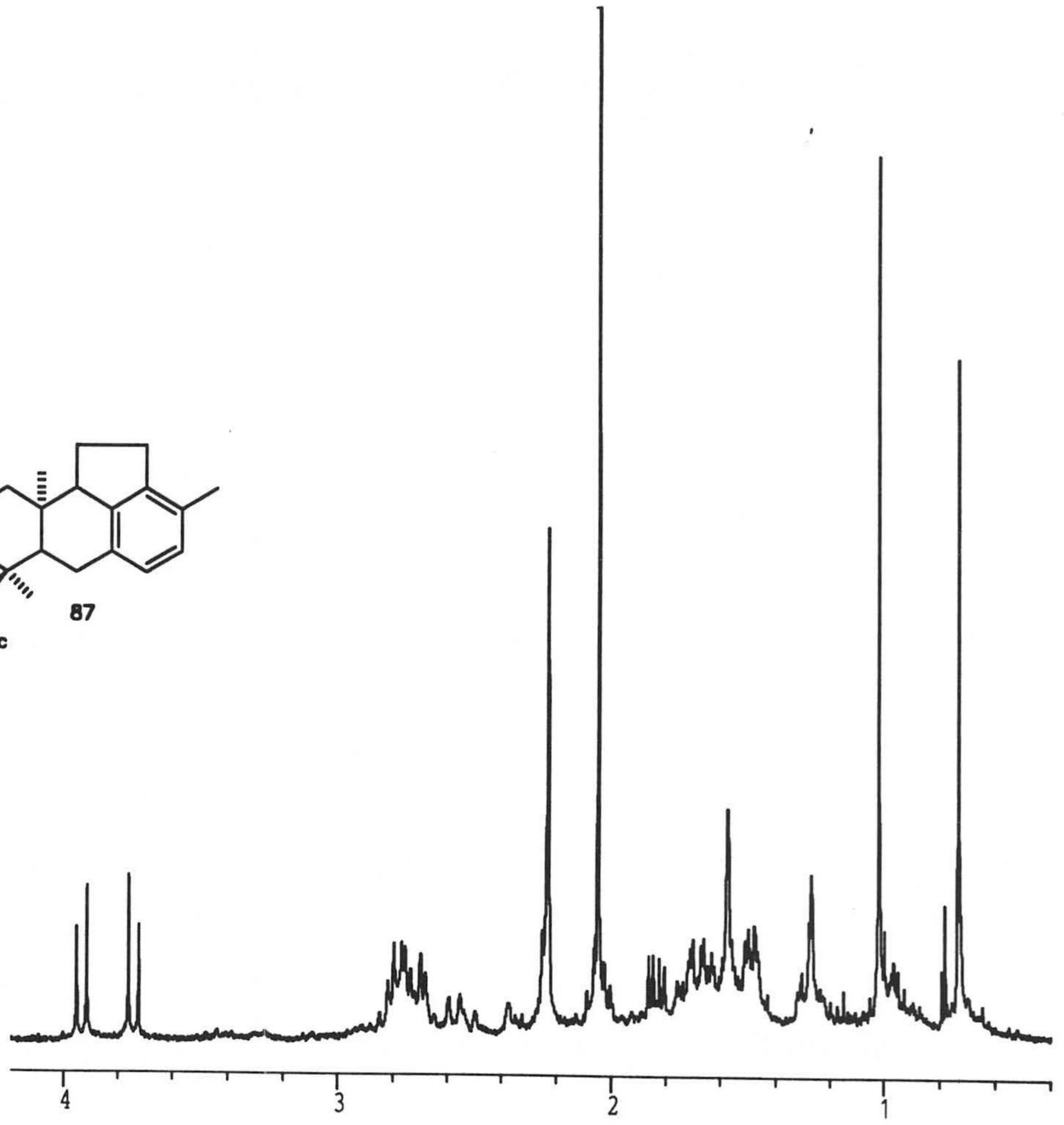
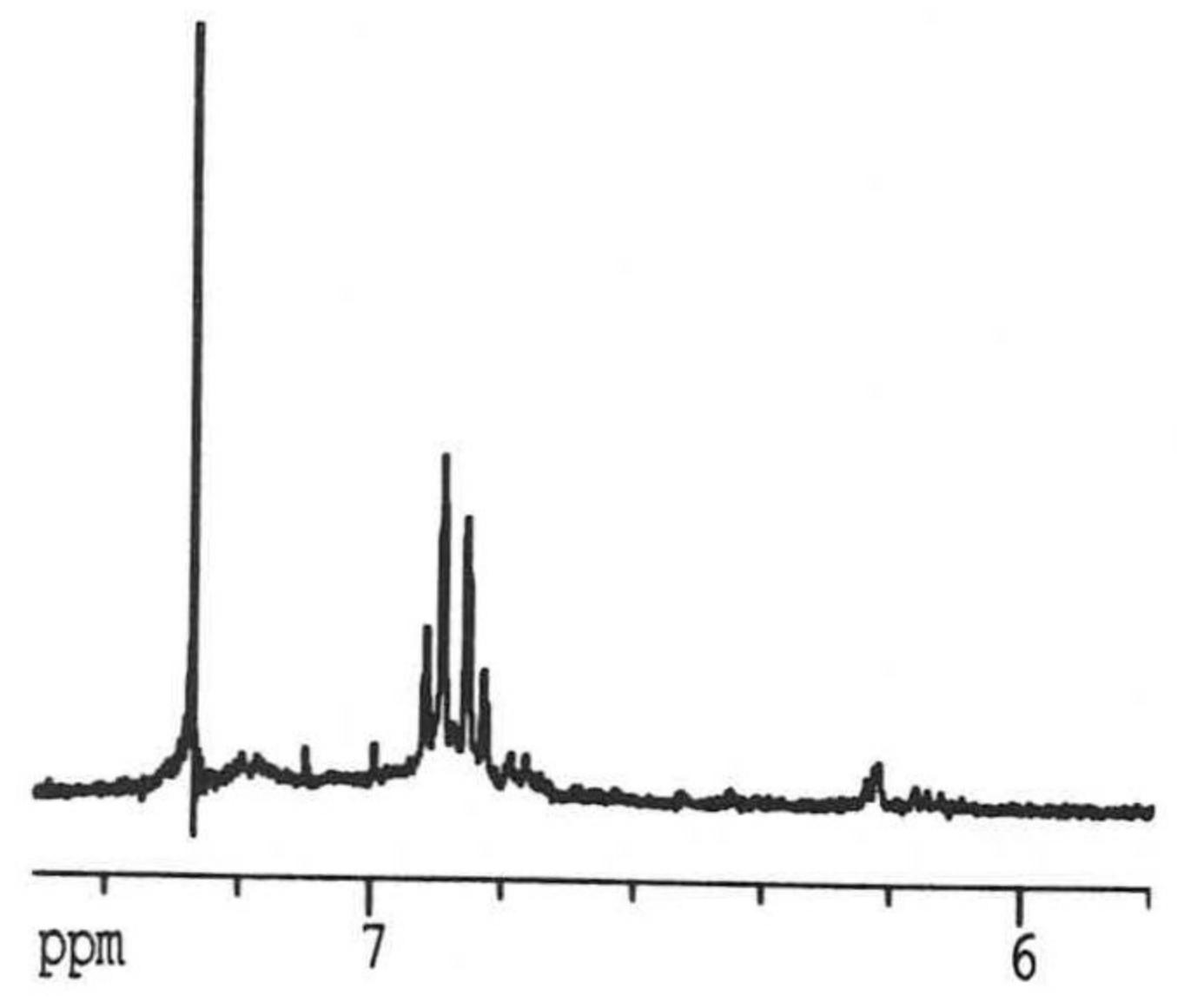
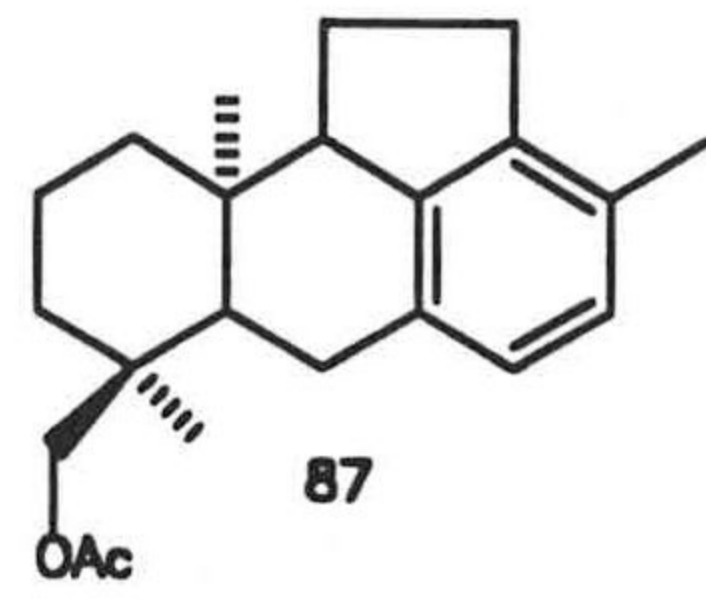




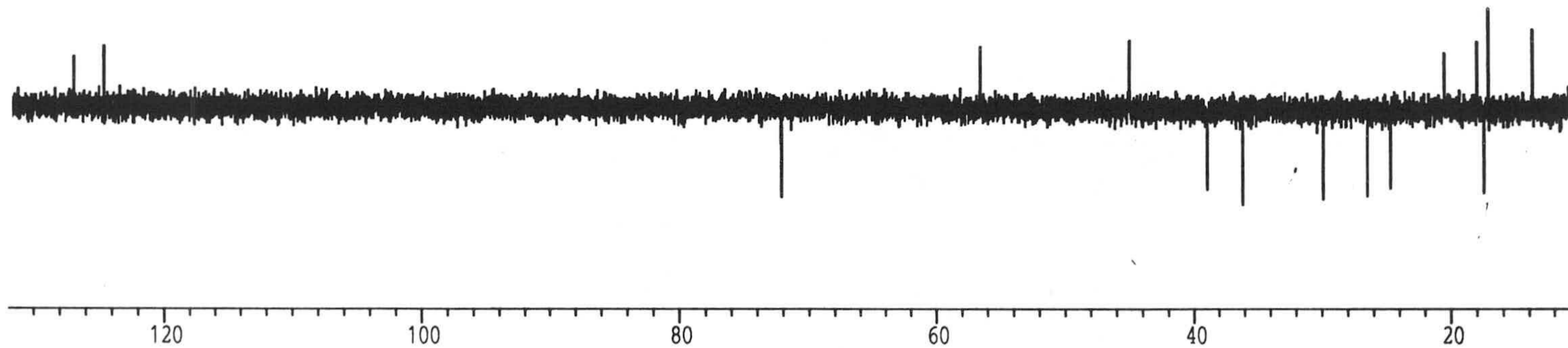






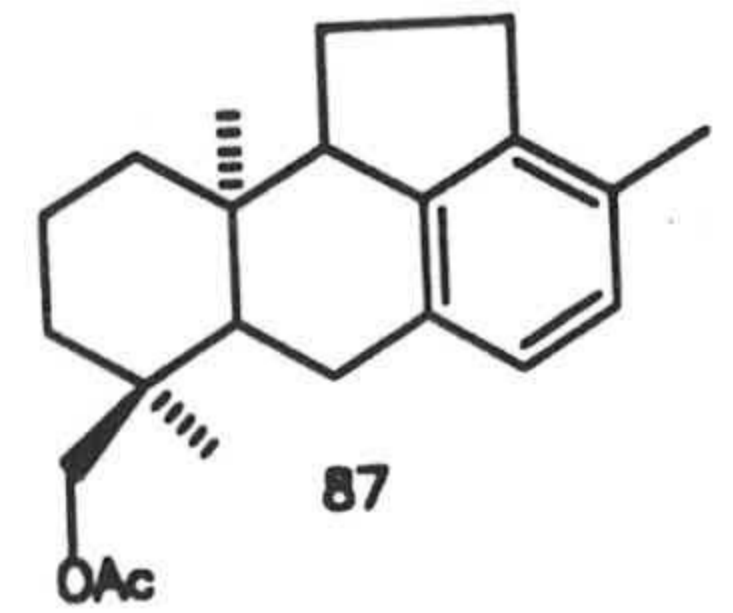






142.02  
141.56

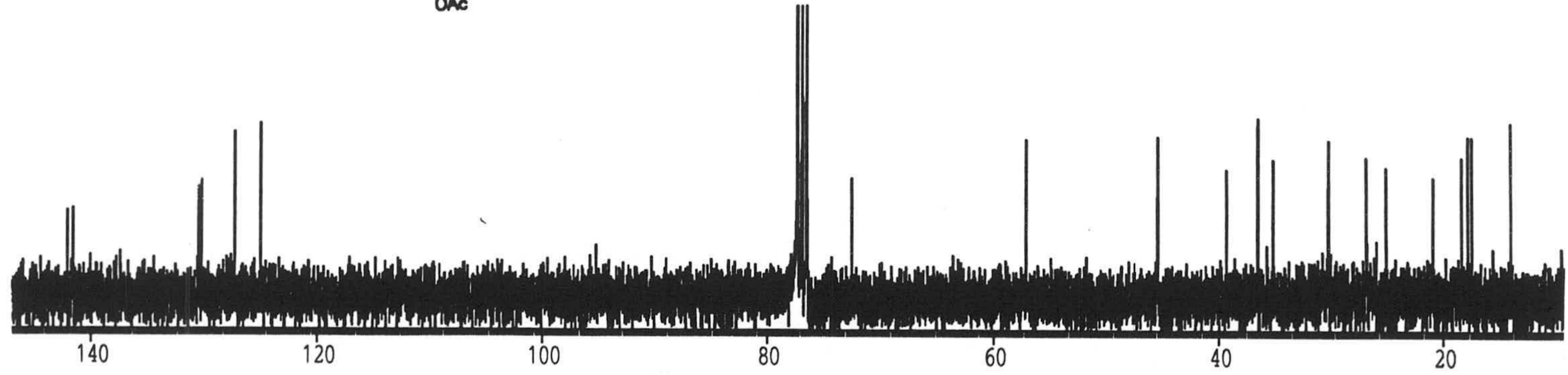
130.45  
130.19  
127.25  
124.94



77.31  
77.09  
76.89  
76.47  
72.53

57.03

45.40  
39.30  
36.55  
36.50  
35.13  
30.24  
26.85  
25.05  
20.87  
18.34  
17.80  
17.46  
14.08





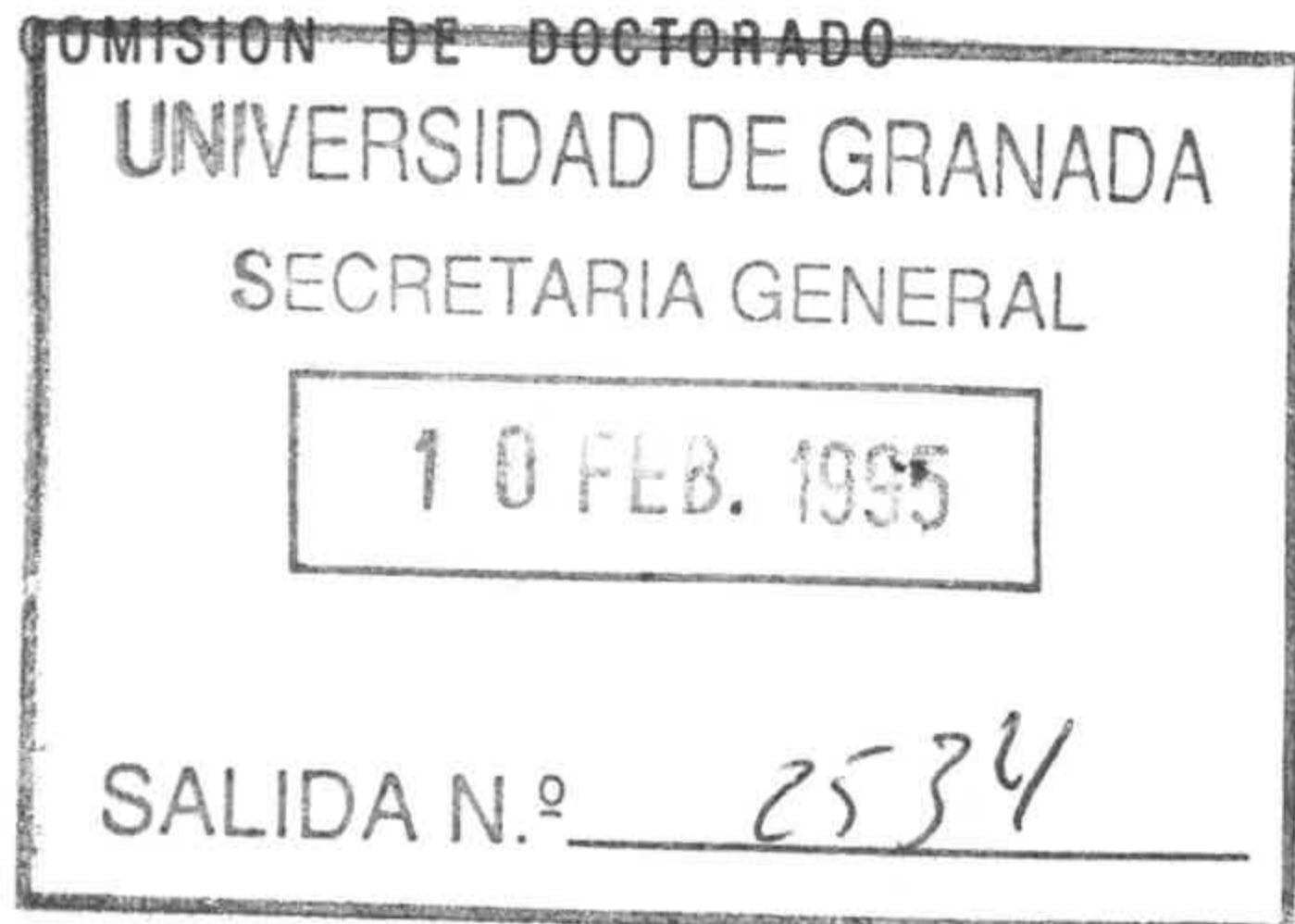






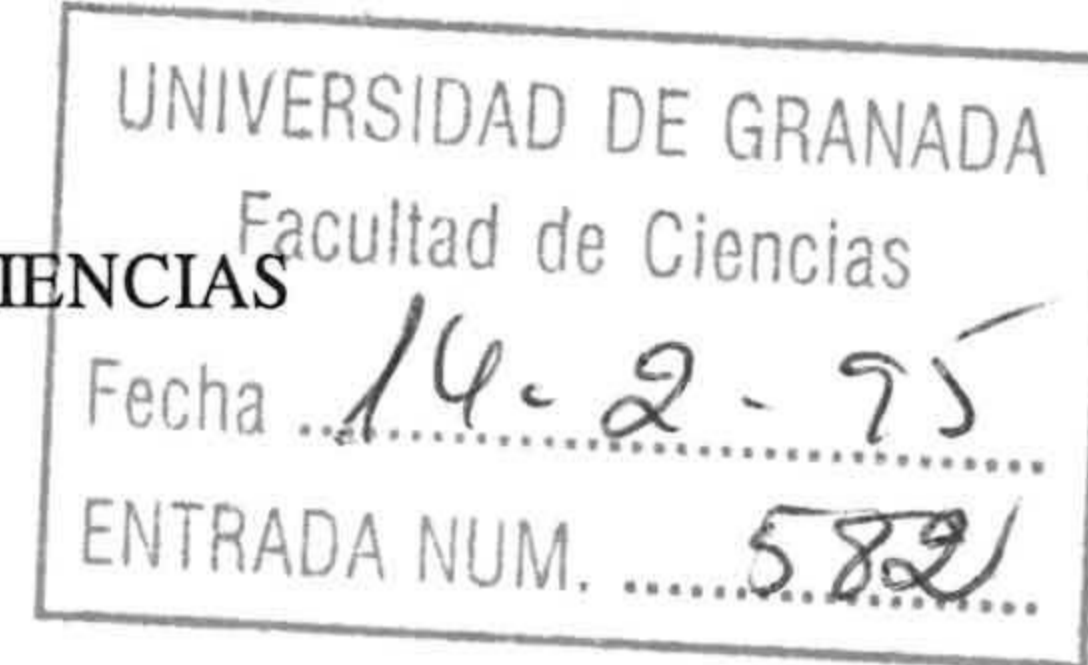
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Fecha: seis de Febrero de 1995  
Su Ref<sup>a</sup>.  
Nuestra Ref<sup>a</sup>.  
Fecha de Salida:  
Unidad de Origen: COMISIÓN DE DOCTORADO



Destinatario:

Ilmo. Sr. Decano  
FACULTAD DE CIENCIAS  
GRANADA



En cumplimiento del artículo 32 de las Normas Regulatoras de los estudios de Tercer Ciclo de esta Universidad, adjunto se remite un ejemplar de la Tesis Doctoral presentada por el Doctorando D. JOSE DUEÑAS JALDO titulada NUEVOS PROCESOS DE APERTURA Y REAGRUPAMIENTO DE LOS CICLOS C Y D DE BEYERANOS POLIFUNCIONALIZADOS y dirigida por el Profeso/es Dr/es ANDRES GARCIA GRANADOS, ANDRES PARRA SANCHEZ con objeto de mantenerla depositada desde el día seis de Febrero de 1995 hasta el día trece de Marzo de 1995 para que pueda ser examinada por cualquier Doctor que así lo desee.

Granada a seis de Febrero de 1995.

EL PRESIDENTE DE LA COMISION  
DE DOCTORADO,

JUAN CAMPOS FERNANDEZ  
Vicerrector de Enseñanzas Propias  
y Postgrado





