

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

CORRELACIONES BIOMIMETICAS DE SESQUITERPENOS HALOGE-  
NADOS DE ORIGEN MARINO Y APLICACION DE LA RMN-<sup>13</sup>C  
AL ESTUDIO DE ESTE TIPO DE PRODUCTOS.

M E M O R I A presentada  
para aspirar al grado de  
Doctor en Ciencias

por

VICTOR SOTERO MARTIN GARCIA

La Laguna, Septiembre de 1.978



Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Productos Naturales Orgánicos del C.S.I.C. (I.P. N.O.), Departamento de Química Orgánica y Bioquímica de la Universidad de La Laguna, bajo la dirección del Catedrático Dr. D. Antonio González y González y de los Dres. D. Julio Delgado Martín y D. Manuel Nor-te Martín, a quienes expreso mi más profundo agrade - cimiento, así como al resto de mis compañeros.

Asimismo, mi agradecimiento a todos los que de alguna manera han tenido que ver con la realización de esta Tesis, con un emocionado recuerdo a Manuel Santaella Alvarez, que realizó los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de la misma.

Al Ministerio de Educación y Ciencia agradezco la "Beca de Investigación" concedida para la realiza - ción de este trabajo.

Este trabajo ha sido revisado  
por el Catedrático - Director

## I N D I C E

	<u>Página</u>
<u>INTRODUCCION</u> . . . . .	9
A) <u>GENERALIDADES</u> . . . . .	11
B) <u>SESQUITERPENOS AISLADOS DE LAURENCIAS</u> . . .	12
i) Monociclofarnesano . . . . .	13
ii) Bisabolano . . . . .	13
iii) Chamigrano . . . . .	13
1) Derivados monohalogenados . . . . .	13
2) Derivados polihalogenados . . . . .	16
iv) Chamigrenos reagrupados . . . . .	16
C) <u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	25
 <u>PARTE TEORICA</u> . . . . .	 28
I) <u>CORRELACIONES QUIMICAS BIOMIMETICAS</u> . . . .	29
<u>INTRODUCCION</u> . . . . .	30
A) <u>SESQUITERPENOS CON UN ANILLO AROMATICO</u> . . .	33
i) Transformación de la perforenona A (49) en el componente A (6) . . . . .	33
ii) Transformación del análogo del nidifice- no (61) aislado de la L. Obtusa a $\alpha$ -iso bromocupareno e isolaureno . . . . .	35
iii) Transformación del obtusol (62) en un producto con esqueleto de perforeno (63)	37

	<u>Página</u>
B) <u>SESQUITERPENOS NO AROMATICOS</u> . . . . .	40
i) Tratamiento ácido de epóxidos . . . . .	41
ii) Reacciones con alúmina . . . . .	41
iii) Reacciones de eliminación de tosilatos .	43
C) <u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	47
II) <u>APLICACION DE LA RMN-<sup>13</sup>C AL ESTUDIO DE PRODUC-</u> <u>TOS NATURALES DE ORIGEN MARINO.</u> . . . . .	48
<u>INTRODUCCION</u> . . . . .	49
<u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	55
A) <u>CAESPITOL Y RELACIONADOS</u> . . . . .	56
a) Furocaespitano . . . . .	56
b) Caespitol . . . . .	60
c) Acetato de isocaespitol . . . . .	62
d) Isofurocaespitano . . . . .	62
B) <u>OBTUSOL Y RELACIONADOS</u> . . . . .	64
i) <u>Derivados del chamigreno con metileno exo-</u> <u>cíclico</u> . . . . .	64
a) Obtusol . . . . .	64
b) Nidificeno . . . . .	70
c) Epóxido de obtusol . . . . .	71
d) Isoobtusol . . . . .	71
e) Elatol . . . . .	72
ii) <u>Derivados del chamigreno con el metileno</u> <u>exocíclico isomerizado</u> . . . . .	73
a) Cetona del obtusol isomerizado . . . . .	73

	<u>Página</u>
b) Alcohol mayoritario de la reducción: cis (91) . . . . .	73
c) Alcohol minoritario de la reducción: trans (92) . . . . .	77
d) Cetona del obtusol isomerizado sin bromo en el carbono-10 (93) . . . . .	78
e) Cetona del isoobtusol isomerizado . . .	78
f) Cetona isomerizada del isoobtusol sin bromo en el carbono-10 (95) . . . . .	79
C) <u>PERFORENOL Y RELACIONADOS</u> . . . . .	79
a) Producto tricíclico B (48) . . . . .	79
b) Perforenol (96) . . . . .	83
c) Perforenona A (50) . . . . .	85
D) <u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	86
III) <u>REVISION ESTRUCTURAL DEL OBTUSOL Y DERIVADOS</u>	88
A) <u>ORIGEN DEL PROBLEMA</u> . . . . .	89
B) <u>ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA DEL OBTUSOL</u> . . .	94
C) <u>ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA DEL ISOOBTUSOL</u> . .	96
D) <u>DISTINCION ENTRE LOS DIFERENTES SISTEMAS</u> <u>Cl-Br TRANSDIAXIALES Y TRANSDIECUATORIALES</u> <u>POR RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR</u> . . . . .	100
E) <u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	103
IV) <u>NUEVO ESTUDIO CROMATOGRAFICO DEL ALGA ROJA</u> <u>LAURENCIA OBTUSA</u> . . . . .	105
<u>MATERIALES Y METODOS</u> . . . . .	110

	<u>Página</u>
A) <u>TECNICAS EXPERIMENTALES</u> . . . . .	111
B) <u>CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA</u> . . . . .	112
C) <u>CROMATOGRAFIA EN COLUMNA</u> . . . . .	112
D) <u>PROCEDIMIENTOS GENERALES</u> . . . . .	113
 <u>PARTE EXPERIMENTAL</u> . . . . .	 114
- Transformación de la perforenona A (49) en el compuesto denominado componente A (6) . . . . .	115
- Preparación del $\alpha$ -isobromocupareno e isolaureno a partir del producto análogo al nidificeno (61) . . . . .	117
- Transformación del obtusol (62) en el producto semejante al perforeno (63). . . . .	118
- Tratamiento de (63) con ácido sulfúrico deuterado, $SO_4D_2$ . . . . .	120
- Reacción del obtusol con $SO_4D_2$ . . . . .	120
- Epoxidación del obtusol . . . . .	121
- Reacciones de apertura del epóxido mayo- ritario del obtusol con trifluoruro de boro . . . . .	122
- Reacciones de apertura del epóxido mayo- ritario del obtusol con ácidos protónicos . . . . .	123
- Reacción del obtusol con alúmina . . . . .	124
- Tratamiento de la cetona (93) con anhí- drido acético y ácido sulfúrico . . . . .	124
- Reacción de (93) con acetato de isopre- nilo . . . . .	125
- Reacción del isoobtusol con alúmina . . . . .	126
- Tosilato de elatol . . . . .	127
- Formación del formiato de tetraetilamonio . . . . .	128
- Tratamiento del formiato de tetraetilamo- nio con tosilado de elatol . . . . .	129

- Reacción del acetato 10-debromo obtusol con ácido p-toluensulfónico . . . . .	129
- Oxidación del obtusol con reactivo de Jones	130
- Isomerización de la cetona del obtusol . .	131
- Reducción de la cetona isomerizada del obtusol con borohidruro sódico . . . . .	132
- Acetilación del alcohol-trans . . . . .	134
- Oxidación del isoobtusol . . . . .	134
- Isomerización de la cetona del isoobtusol .	135
- Nuevo estudio cromatográfico del alga roja Laurencia obtusa . . . . .	138
<u>CONCLUSIONES</u> . . . . .	142



## INTRODUCCION

INTRODUCCION

	<u>Página</u>
A) <u>GENERALIDADES</u> . . . . .	11
B) <u>SESQUITERPENOS AISLADOS DE LAURENCIAS</u> . .	12
C) <u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	25

## A) GENERALIDADES

La característica más usual de los productos marinos es la frecuencia con que en ellos aparecen átomos de halógeno. Existen más de 140 productos naturales marinos en los que aparecen halógenos unidos covalentemente al esqueleto carbonado. La mayoría de los metabolitos marinos contienen bromo, algunos cloro y bromo. Solo algunos pocos contienen únicamente cloro y muy pocos contienen yodo<sup>1)</sup>.

No es sorprendente que los metabolitos marinos contengan halógenos, teniendo en cuenta que los alrededores marinos son ricos en halogenuros. Sin embargo, es de notar que los compuestos bromados sean más numerosos, sobre todo teniendo en cuenta que la concentración de ión cloruro ( $19 \text{ Kgr/m}^3$ ), es muy superior a la de ión bromuro ( $65 \text{ gr/m}^3$ ). Es posible que esta generalización se invierta en un futuro ya que se hace en base a un número relativamente corto de compuestos, sobre todo si tenemos en cuenta que existen más de 400.000 especies animales y más de 10.000 especies vegetales de origen marino. Además, la atención de los investigadores se ha centrado en organismos marinos de los cuales previamente ya se habían aislado productos bromados. Con todo la manera selectiva de incorporación de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Br}^-$  en moléculas orgánicas que contengan ambos halógenos indica la capacidad de los organismos marinos para diferenciar entre iones haluro durante la biosíntesis.

El grupo de sesquiterpenos halogenados pueden considerarse característico de las algas rojas del género *Laurencia* y de los gasterópodos *Aplysia*, los cuales se alimentan

de aquellas.

Estos sesquiterpenos son derivados del farnesol, pero el hecho de que la carbociclación sea inducida por el ión  $\text{Br}^+$  hace que puedan considerarse típicamente marinos. La oxidación fotoquímica en la atmósfera de los iones bromuro dispersos en ella desde la superficie del mar a  $\text{Br}_2$ <sup>2)</sup> y la disolución del bromo molecular producido, crea en las aguas superficiales, zona de máxima actividad fotosintética donde se desarrollan las algas, concentraciones suficientes de  $\text{Br}^+$  que hacen posible tan particular tipo de biogénesis.

Para la biosíntesis de estos compuestos han sido dadas rutas biogénicas que se acoplan en cada caso<sup>3)</sup>. Todas coinciden, y tiene como paso clave, la ciclación inducida por el ión bromonio. Sin embargo, el número de esqueletos distintos de sesquiterpenos halogenados aislados a partir de estas algas aumentó considerablemente en los últimos años con la intensificación del estudio de productos naturales marinos. Parecía necesario un intento de interrelacionar biogenéticamente los distintos tipos de esqueletos encontrados, dado que no parece lógico el imaginar distintas rutas biogénicas para metabolitos aislados de algas del mismo género y que se desarrollan a menudo en ecosistemas similares.

El primer intento de unificación de ruta biogénica para estos productos aparece en una publicación de A.G. González y col.<sup>4a)</sup>, posteriormente ampliada y corregida<sup>4b)</sup>.

#### B) SESQUITERPENOS AISLADOS DE LAURENCIAS.

Son agrupados en 4 grandes grupos de acuerdo con su esqueleto base. Estos grupos son:

i) Monociclofarnesano.

Abarca a los derivados del monociclofarnesol. Se subdividen en dos grupos: snideroles y dactiloxenos y compuestos relacionados. Pertenecen a este grupo el  $\alpha$  y  $\beta$ -sniderol (1 y 2) aislados por Howard y Fenical de la Laurencia obtusa y de la Laurencia snydereae<sup>5)</sup> respectivamente. Los dactiloxenos B y A (3 y 4) aislados de la Aplysia dactylomela por Schmitz y McDonald<sup>6)</sup>. El dactilenol (5) aislado también del mismo molusco<sup>7)</sup>.

Esqueletos relacionados con estos serían el componente A (6) y el componente B (7) dados por Sun y col. de una Laurencia<sup>8)</sup>.

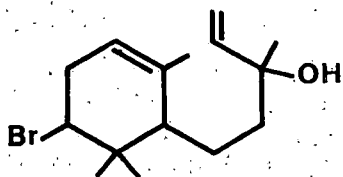
ii) Bisabolano.

Abarca al caespitol (8), isocaespitol (9), furocaespitano (10) e isofurocaespitano (11) aislados del alga Laurencia caespitosa por A.G. González y col.<sup>9)</sup>.

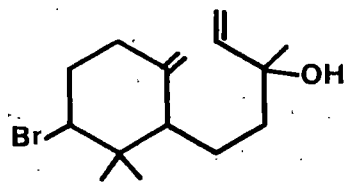
iii) Chamigrano.

Evidentemente este es uno de los grupos más amplios y lo subdividiremos en dos subgrupos: a) derivados monohalogenados y b) derivados polihalogenados.

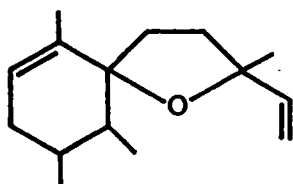
a) Derivados monohalogenados.- En este subgrupo se incluyen el 10 bromo- $\alpha$  chamigreno (12) y compuestos relacionados: espirolaurenona (13), 10 bromo- $\alpha$  chamigreno-2,3 epóxido (14), 10-bromo- $\alpha$  chamigreno 2 ona (15), 10 bromo  $\beta$  chamigreno 2 ona (16) aislados de la Laurencia glandulífera<sup>10)</sup>. De la misma alga y posteriormente fué aislado el glanduliferol (17)<sup>11)</sup>.



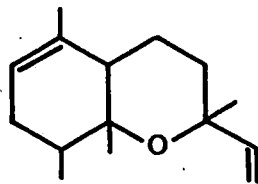
(1)



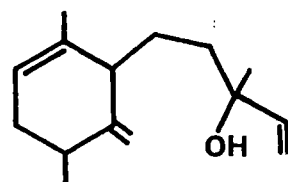
(2)



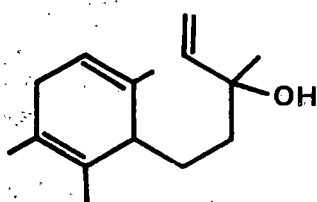
(3)



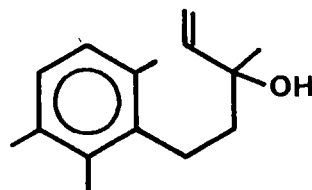
(4)



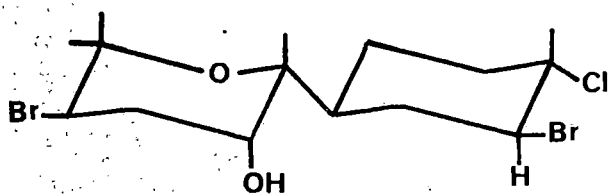
(5)



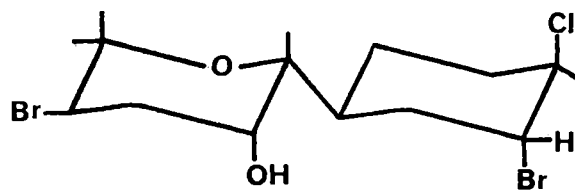
(6)



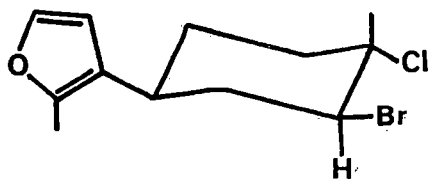
(7)



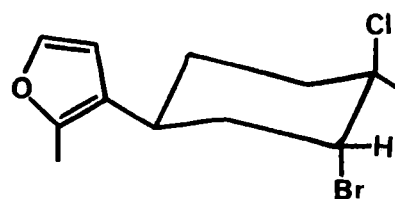
(8)



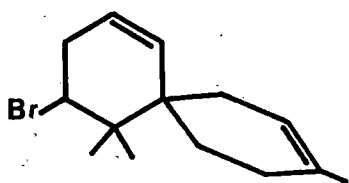
(9)



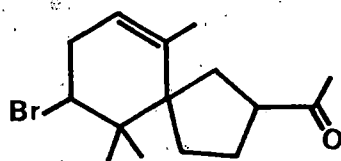
(10)



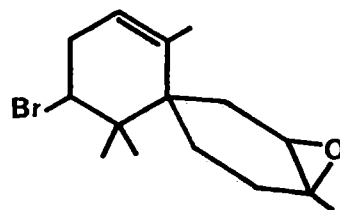
(11)



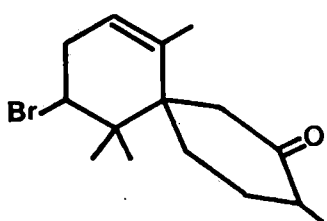
(12)



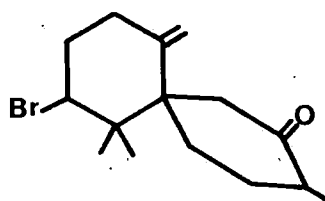
(13)



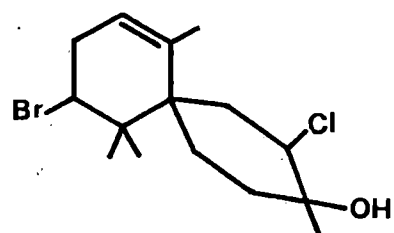
(14)



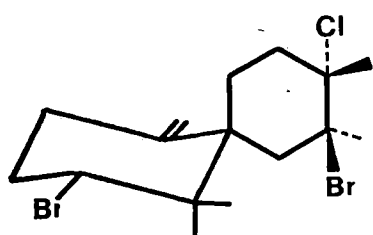
(15)



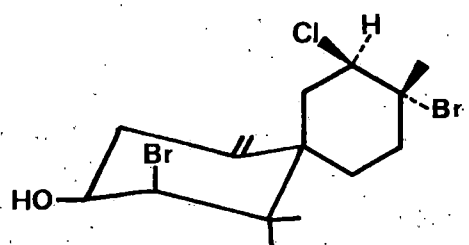
(16)



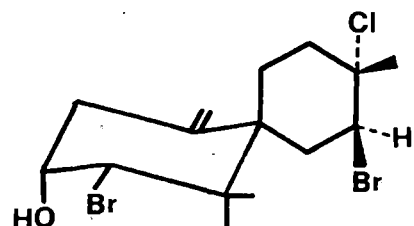
(17)



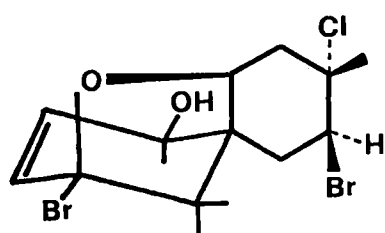
(18)



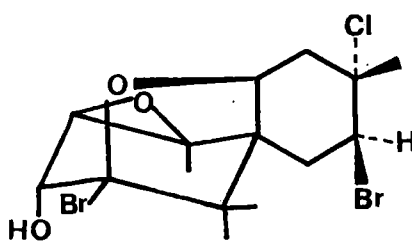
(19)



(20)



(21)



(22)

b) Derivados polihalogenados.

Este subgrupo está constituido por el nidificeno (18), aislado de la *Laurencia nidifica*<sup>12)</sup>, isoobtusol (19) (15) y obtusol (20) aislados ambos de la *Laurencia obtusa* por González y col.<sup>3b)</sup> junto con compuestos relacionados.

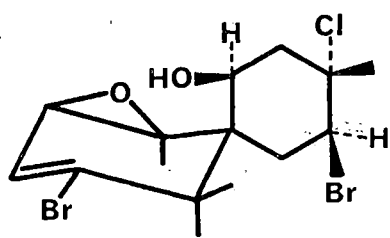
Pertenece a este subgrupo compuestos tales como el pacifenol (21)<sup>13)</sup> aislado de la *Laurencia pacífica*. El jhonstonol (22)<sup>14)</sup> de la *Laurencia jhonstonii*. El prepacifenol (23)<sup>15)</sup> aislado de la *Laurencia filiformis*. El epóxido del prepacifenol (24) de la *Aplysia californica*<sup>16)</sup>. El pacifidieno (25) del mismo molusco<sup>1b)</sup>. El acetoxi intricatol (26) de la *Laurencia intricata*<sup>17)</sup>. El nidifididieno (27) y nidifidienol (28)<sup>12)</sup>. Howard y Fenical aislaron de una *Aplysia* sp. recogida en el Golfo de California los compuestos (29 y 30) relacionados con los anteriores<sup>18)</sup>. Por otro lado de la *Laurencia elata* se aisló el elatol (31)<sup>19)</sup>. De la *Laurencia obtusa* fueron aislados el 10-debromo elatol (32), isoobtusol (33), 10-debromo isoobtusol (34), obtusol (35) y 10-debromo obtusol (36)<sup>3b)</sup>. De la *Laurencia nidifica*, finalmente ha sido aislado el nidifoceno (37)<sup>20)</sup>.

iv) Chamigrenos reagrupados.

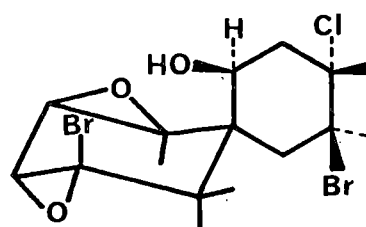
En este grupo se incluyen los esqueletos de cuparano, laurano, ciclolaurano, perforano, perforatano y perforeno.

Se incluyen los siguientes compuestos: aplisin (38), debromoaplisin (39) y aplisinol (40) aislados de la *Aplysia kurodai*<sup>21)</sup>. De la *Laurencia intermedia*, Laurinterol (41), debromo laurinterol (42)<sup>22)</sup> e isolaurinterol (43)<sup>23)</sup>. De las *Laurencias nipónica* y *nidifica* fue aislado el laureno (44)<sup>24)</sup>.

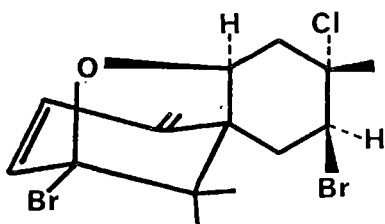




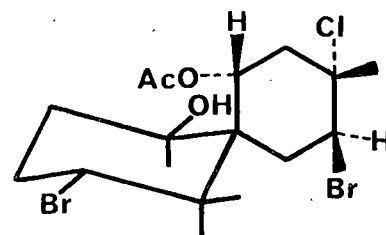
(23)



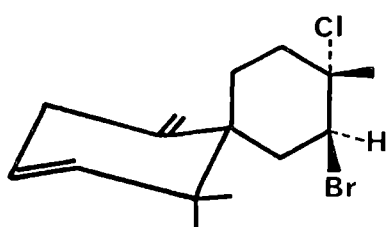
(24)



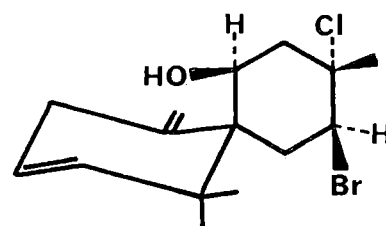
(25)



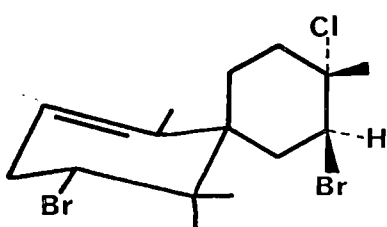
(26)



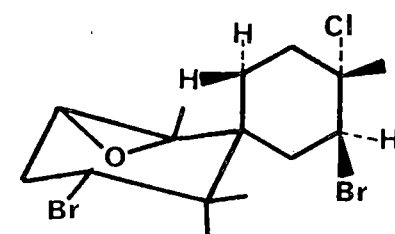
(27)



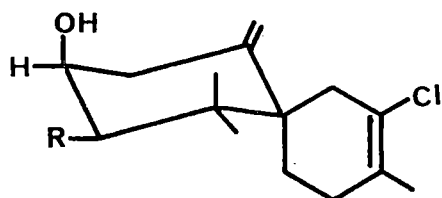
(28)



(29)

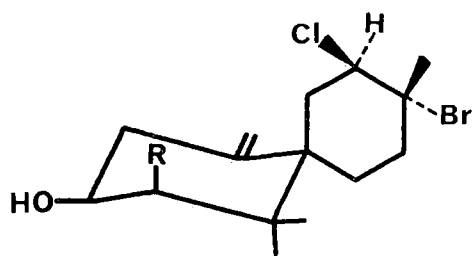


(30)



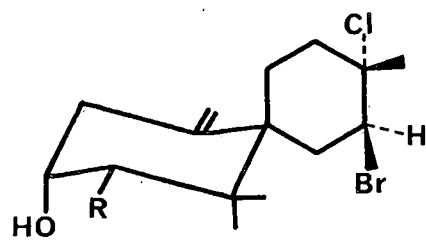
(31) R=Br

(32) R=H



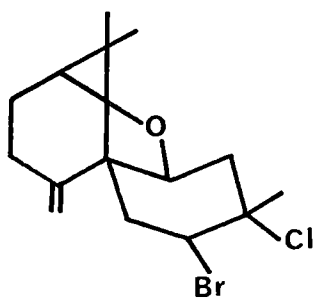
(33) R=Br

(34) R=H

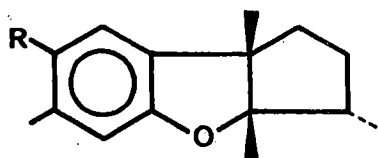


(35) R=Br

(36) R=H

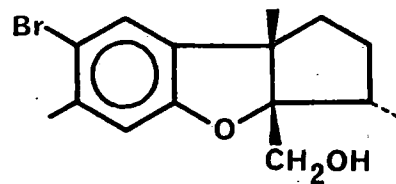


(37)

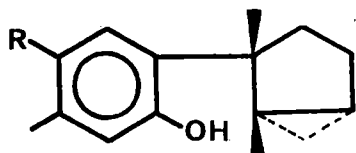


(38) R=Br

(39) R=H

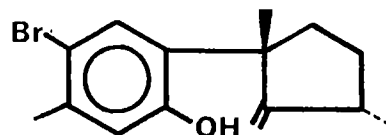


(40)

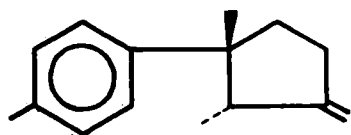


(41) R=Br

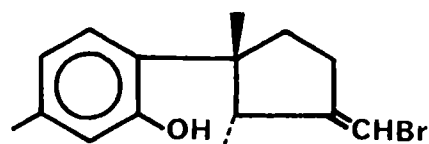
(42) R=H



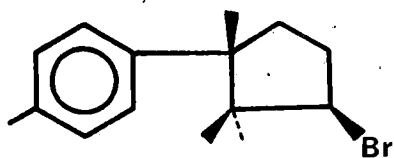
(43)



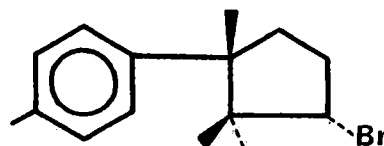
(44)



(45)



(46)

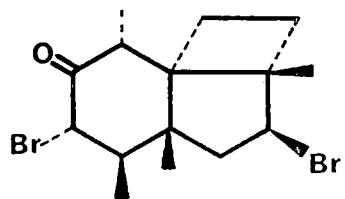


(47)

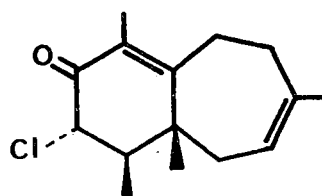
El laurenisol (45)<sup>25</sup>),  $\alpha$ -bromocupareno (46),  $\alpha$ -isobromocupareno (47)<sup>26</sup>). De la *Laurencia perforata*, A.G. González y col. aislaron la perforatona (48), perforenona A y B (49 y 50)<sup>4a</sup>). De la misma alga fue aislado el perforeno (51)<sup>27</sup>).

En el esquema I se da una posible ruta biogénica que abarca a los compuestos anteriormente citados. En ella se postula que el chamigreno, estructura fundamental a partir de la cual derivan un gran número de esqueletos, se forma, vía bisaboleno, a partir del trans-cis farnesol (52). Este punto presenta controversia ya que Faulkner propone una ruta de formación biogénica que partiendo del mismo sustrato invierte el orden de formación del anillo, es decir, ciclación del farnesol por ataque de un ión bromonio para dar el monociclofarnesol como intermediato<sup>28</sup>). (Esquema II). Apoyó su tesis en la obtención de 10 bromo chamigreno por ciclación inducida por ácido del alcohol vinílico (53)<sup>28</sup>), junto con la ausencia de resultados en la ciclación inducida por el ión bromonio del E- $\gamma$ -bisaboleno. No parece esta sin embargo razón suficiente puesto que son múltiples los casos en los que las rutas biosintéticas propuestas y aceptadas no son posibles de realizar in vitro debido a la ausencia de los sistemas enzimáticos presentes durante la realización de la biogénesis<sup>29</sup>). En favor de la vía bisaboleno se encuentra el hecho de que de la *Laurencia intricata* haya sido aislado el preintricatol (54)<sup>30</sup>).

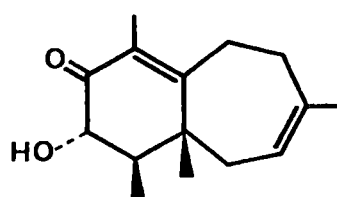
La demostración de que esta ruta biogénica es posible no podrá venir dada por el seguimiento de la formación biogénica del producto en la planta dada la dificultad de reproducir exactamente las condiciones en que la planta se de-



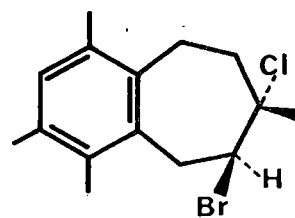
(48)



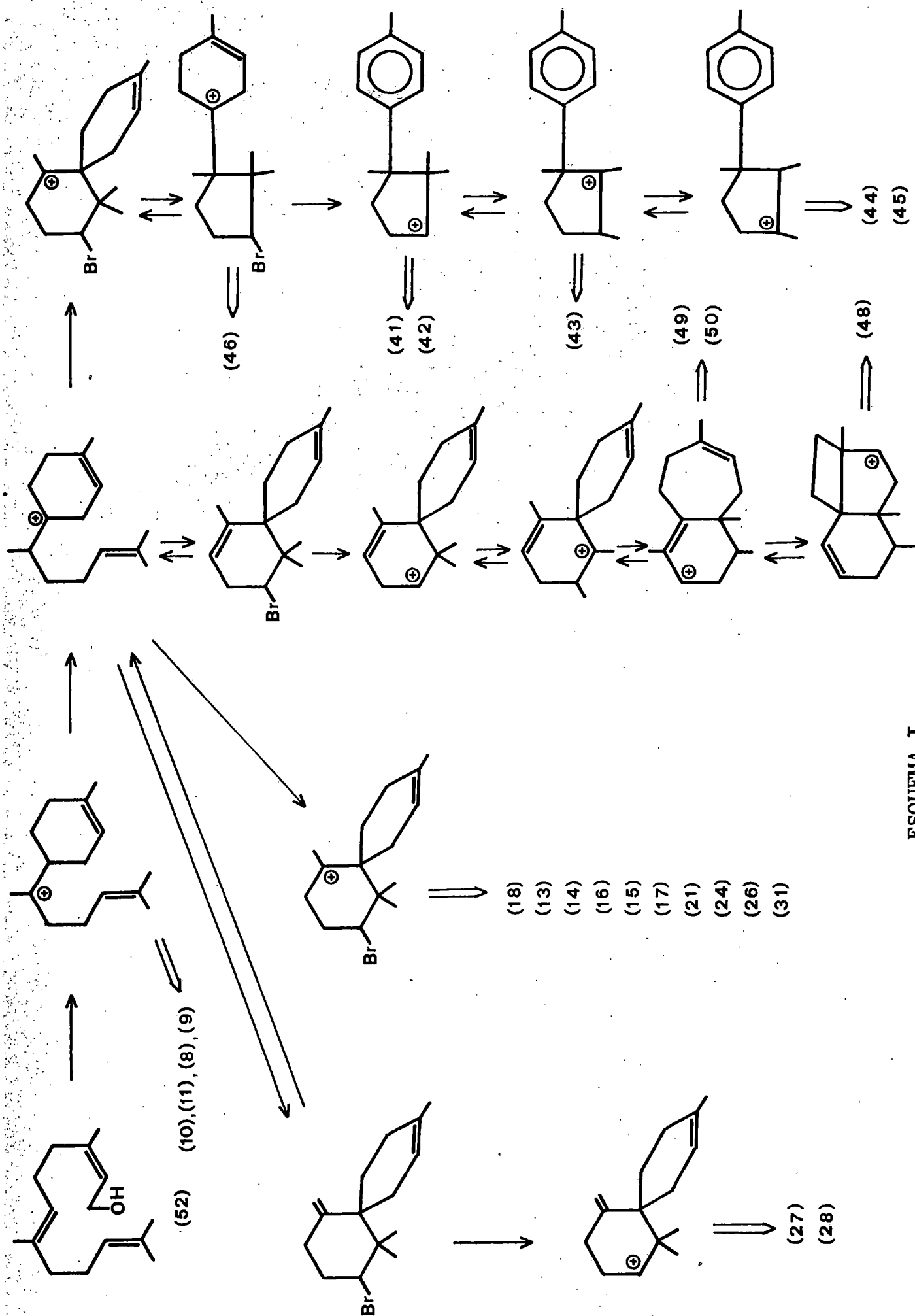
(49)



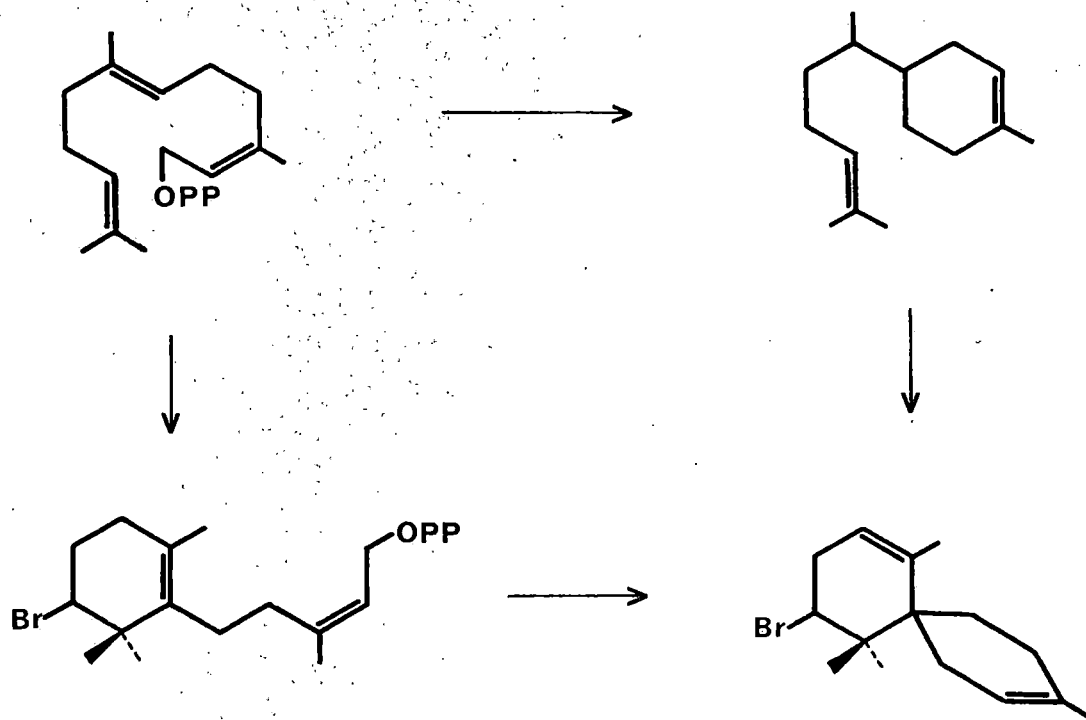
(59)



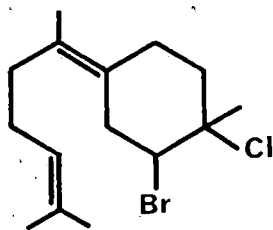
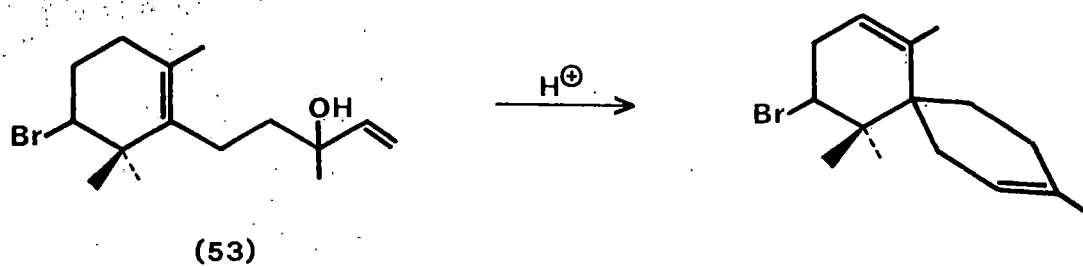
(51)



ESQUEMA I



ESQUEMA II



(54)

sarrolla en el mar, por un lado, y por otro la imposibilidad de grandes cultivos de macroalgas. Se impone, evidentemente, la tarea de correlacionar y sintetizar biomiméticamente las diferentes estructuras. Bien entendido, que la interrelación "in vitro" no tiene porque tener el mismo sentido que "in vivo" y que la obtención de resultados con sentido inverso al especulado en la ruta biogenética "in vitro", apoyan aquél "in vivo".



### C) BIBLIOGRAFIA

- 1.- a) W. Fenical; J. Phicology, 11, 245 (1975).  
b) D.J. Faulkner y R.J. Anderson, The sea, Vol. 5, 679, Jhon Wiley, New York (1974).  
c) P.J. Shener, Chemistry of Marine Natural Products, Academic Press, N. York (1973).
- 2.- R.A. Duce, J.W. Winchster y T.W. Van Nahl; J. Geophys. Res., 70, 1775 (1965).
- 3.- a) L.P. Hager y R. White; Dahlem Konferenzen, Berlin (March 1975).  
b) A.G. González, J. Darias, A. Díaz, J.D. Fourneron, J.D. Martín y C. Pérez; Tetrahedron Letters, 3051 (1976).
- 4.- a) A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M. Norte; Tetrahedron Letters, 2499 (1975).  
b) J.D. Martín y J. Darias, Marine Natural Products, Vol. I, Ed. Paul J. Sheuer, Academic Press, N. York, 127 (1978).
- 5.- B.M. Howard y W. Fenical; Tetrahedron Letters, 41 (1976).
- 6.- F.J. Schmitz y F.J. Mc Donald; Tetrahedron Letters, 2541 (1974).
- 7.- F.J. Schmitz; Comunicación personal.
- 8.- H.H. Sun, S.M. Waraszkiewicz, K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 585 (1976).
- 9.- a) A.G. González, J. Darias, J.D. Martín, C. Pérez, J.J. Sims, G.H.Y. Lin, R.M. Wing; Tetrahedron, 31, 2449 (1975).

- b) A.G. González, J. Darías, J.D. Martín; Tetrahedron Letters, 3625 (1973).
- 10.- a) M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Irie; Tetrahedron Letters, 4995 (1970).  
b) M. Suzuki, E. Kurosowa y T. Irie; Tetrahedron Letters, 821 (1974).
- 11.- M. Suzuki, E. Kurosowa y T. Irie; Tetrahedron Letters, 1807 (1974).
- 12.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Ericctson; Tetrahedron Letters, 2003 (1974).
- 13.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick; J. Amer. Chem. Soc., 93, 3774 (1971).
- 14.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick; Tetrahedron Letters, 195 (1972).
- 15.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick; J. Amer. Chem. Soc. 95, 972 (1973).
- 16.- D.J. Faulkner, M.O. Stallard y C. Ireland; Tetrahedron Letters, 3571 (1974).
- 17.- J.A. Mc. Millan, I.C. Paul, R.H. White y L.P. Hager; Tetrahedron Letters, 2039 (1974).
- 18.- B.M. Howard y W. Fenical; Tetrahedron Letters, 1687 (1975).
- 19.- J.J. Sims, G.H. Lin, R.M. Wing; Tetrahedron Letters, 3487 (1974).
- 20.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 1443 (1976).
- 21.- S. Yamamura y Y. Hirata; Tetrahedron, 19, 1485 (1963).

- 22.- T. Irie, M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Masamune; Tetra -  
hedron Letters, 1837 (1966).
- 23.- T. Irie, M. Suzuki, E. Kurosowa y T. Masamune; Tetrahe -  
dron, 26, 327 (1970).
- 24.- T. Irie, Y. Yasunari y T. Suzuki; Tetrahedron Letters,  
3619 (1965).
- 25.- T. Irie, A. Fukuzawa, M. Izawa y E. Kurosawa; Tetrahe -  
dron Letters, 1343 (1969).
- 26.- T. Suzuki, M. Suzuki y E. Kurosawa; Tetrahedron Letters,  
3057 (1975).
- 27.- A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M.L. Rodrí -  
guez; Tetrahedron Letters, 205 (1976).
- 28.- D.J. Faulkner; Pure and Appl. Chem., Pergamon Press, 25  
(1976).
- 29.- L.E. Wolinsky y D.J. Faulkner; J. Org. Chem., 41, 597  
(1976).
- 30.- R.H. White y L.P. Hager; Dahlem Workshop on the Nature  
of Sea Water, 633 (1975).

PARTE TEORICA

## CORRELACIONES QUIMICAS BIOMIMETICAS

	<u>Página</u>
<u>INTRODUCCION</u> . . . . .	30
A) <u>SESQUITERPENOS CON UN ANILLO AROMATICO</u> . .	33
B) <u>SESQUITERPENOS NO AROMATICOS</u> . . . . .	40
C) <u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	47

## CORRELACIONES QUÍMICAS BIOMIMÉTICAS

### INTRODUCCION

De acuerdo con las ideas expuestas en la introducción, se hace necesario realizar estudios de correlación química entre los diferentes tipos de metabolitos aislados de forma natural, con el objeto de obtener información sobre los mecanismos biogénéticos que operan en la formación de los distintos compuestos encontrados en las especies marinas. Por supuesto, y mientras un estudio biogénético no sea realizado, las conclusiones que puedan obtenerse siempre serán "aproximaciones" a la verdadera secuencia natural.

Las reglas de juego para tal estudio consisten en utilizar un determinado esqueleto natural como base, y transformarlo mediante controles químicos, considerados equivalentes a una supuesta acción enzimática, en otros productos de esqueletos diferentes. La parte final del trabajo consistirá en correlacionar los distintos compuestos obtenidos con los diferentes metabolitos aislados de manera natural. El compuesto natural que se toma como base viene sugerido por una teórica secuencia biogénética y el resultado de tal estudio no lleva exclusivamente a la correlación "biomimética" de los distintos metabolitos encontrados, sino también a desarrollar en cada uno de ellos su inherente reactividad química.

De una manera general hemos emprendido la tarea de intentar relacionar biomiméticamente los diferentes esqueletos encontrados en algas (particularizadas en nuestro trabajo en distintas especies del género *Laurencia*: *L. obtusa*

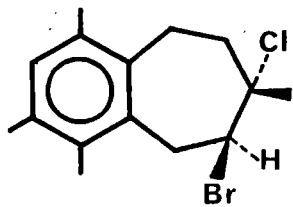
y *L. perforata*); así como de moluscos marinos del género *Applysia*, de los que es bien conocido que tienen el género de alga anteriormente citado como principal dieta alimenticia.

Es evidente, que la labor pretendida se encuentra con un problema importante y es que normalmente, los productos aislados de fuente natural son los más estables termodinámicamente, por lo que solo se alcanzarán resultados concluyentes en los que exista una marcada fuerza impulsora. Es decir, que ocurrirá una transformación dada solo en los casos donde el esqueleto obtenido presenta una marcada estabilidad termodinámica comparada con el esqueleto de origen.

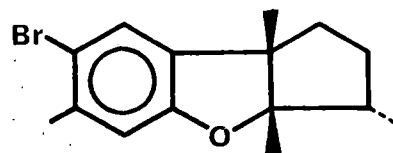
En el conjunto de reacciones realizadas en este trabajo, y que iremos exponiendo a continuación, se irá observando en cada caso esta idea fundamental, al mismo tiempo que indicaremos las dificultades específicas encontradas en cada proceso.

De los diferentes compuestos aislados de fuentes marinas, son conocidos un cierto número que presentan en su estructura al menos de un anillo aromático. Ejemplos característicos de ello son: perforeno (51)<sup>1)</sup>, aplysin (38)<sup>2)</sup>, lauriuterol (42)<sup>3)</sup>, laureno (44)<sup>4)</sup>, isolaureno (55)<sup>5)</sup>,  $\alpha$ -bromocupareno (46)<sup>6)</sup> y  $\alpha$ -isobromocupareno (47)<sup>6)</sup> y el denominado componente A (6)<sup>7)</sup>, aislado de una especie de *Laurencia* recogida en Hawaii.

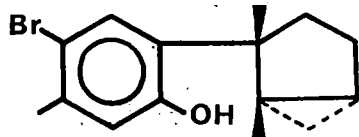
Es perfectamente razonable el suponer, que los procesos que dan lugar a cualquiera de los productos mencionados transcurren mediante reacciones favorecidas termodinámicamente.



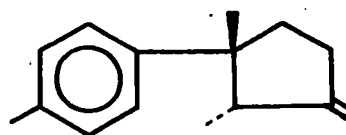
(51)



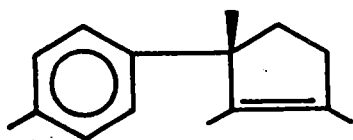
(38)



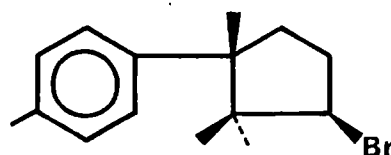
(42)



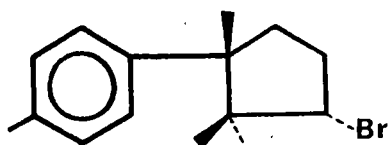
(44)



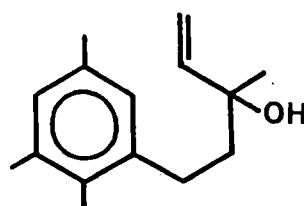
(55)



(46)



(55)



(6)



mente, si las sustancias bases para tales transformaciones son adecuadas especies no aromáticas. Resultará obvio, por tanto, que hayamos comenzado nuestros estudios tratando de preparar biomiméticamente compuestos que posean, al menos, un anillo aromático.

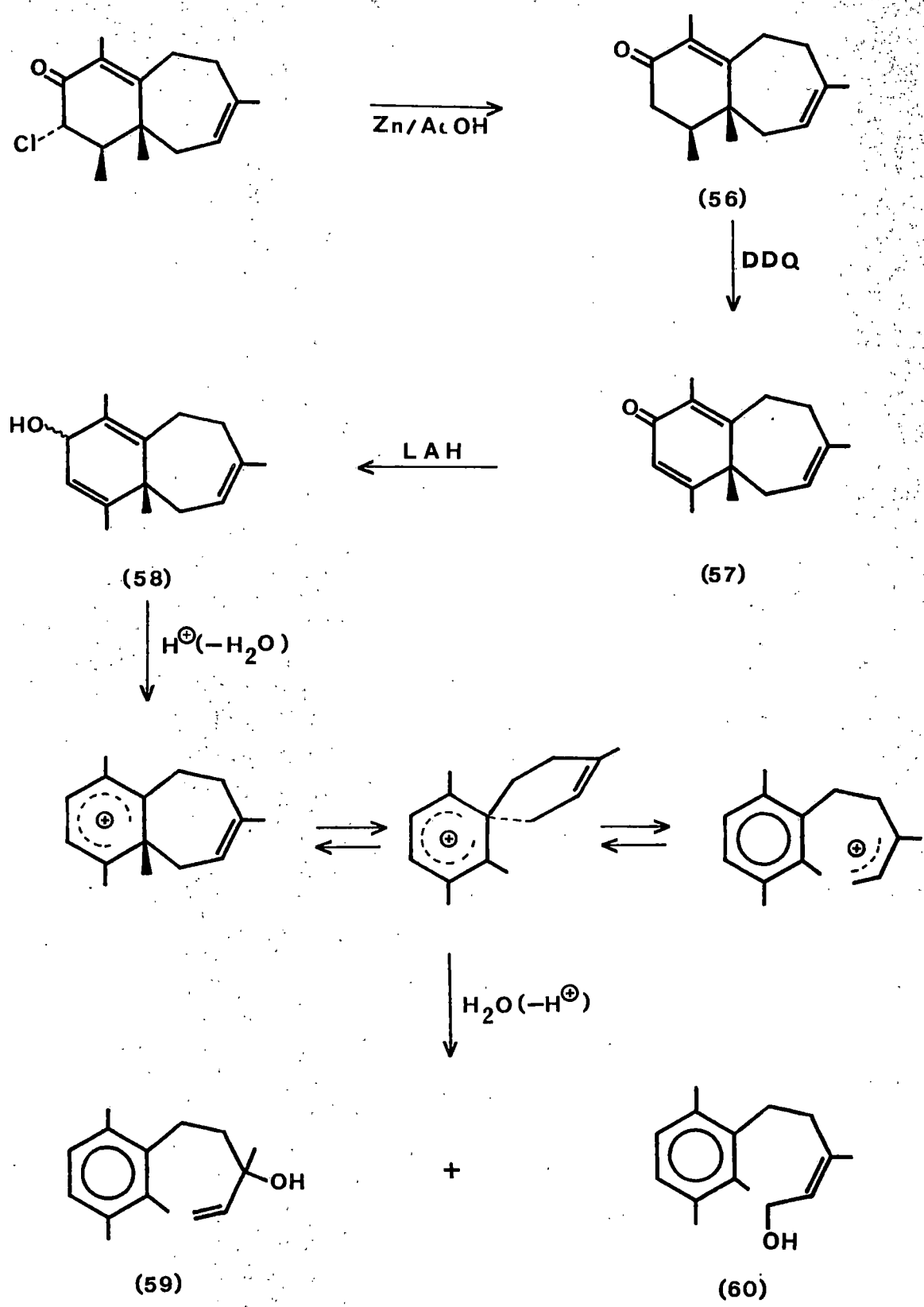
Para una mayor comprensión del trabajo que presentamos será conveniente clasificar las reacciones realizadas sobre dos conjuntos, según que el producto final aislado sea o no aromático.

#### A) SESQUITERPENOS CON UN ANILLO AROMÁTICO.

En este apartado expondremos las conclusiones obtenidas cuando el producto final alcanzado tiene en su estructura molecular al menos un anillo aromático.

##### i) Transformación de la perforenona-A (49)<sup>8)</sup> en el componente-A (6)<sup>7)</sup>.

Aún cuando el producto base aquí utilizado (56) se aisla del alga *L. perforata* de forma natural, su preparación es también posible por reacción de la perforenona-A (49) con zinc en ácido acético. El tratamiento de (56) con un equivalente de DBN (diazobiciclo-nonano) y dos equivalentes de ácido benzoico, en disolución de benceno y a reflujo, condujo a la dienona (57) en 85% de rendimiento. El compuesto (57) fué sometido a reducción con aluminohidruro de litio en éter seco, a temperatura ambiente, dando los dos alcoholes epiméricos correspondientes (58). Al intentar separar estos dos alcoholes por cromatografía convencional en gel de sílice, se obtiene contrariamente al resultado esperado



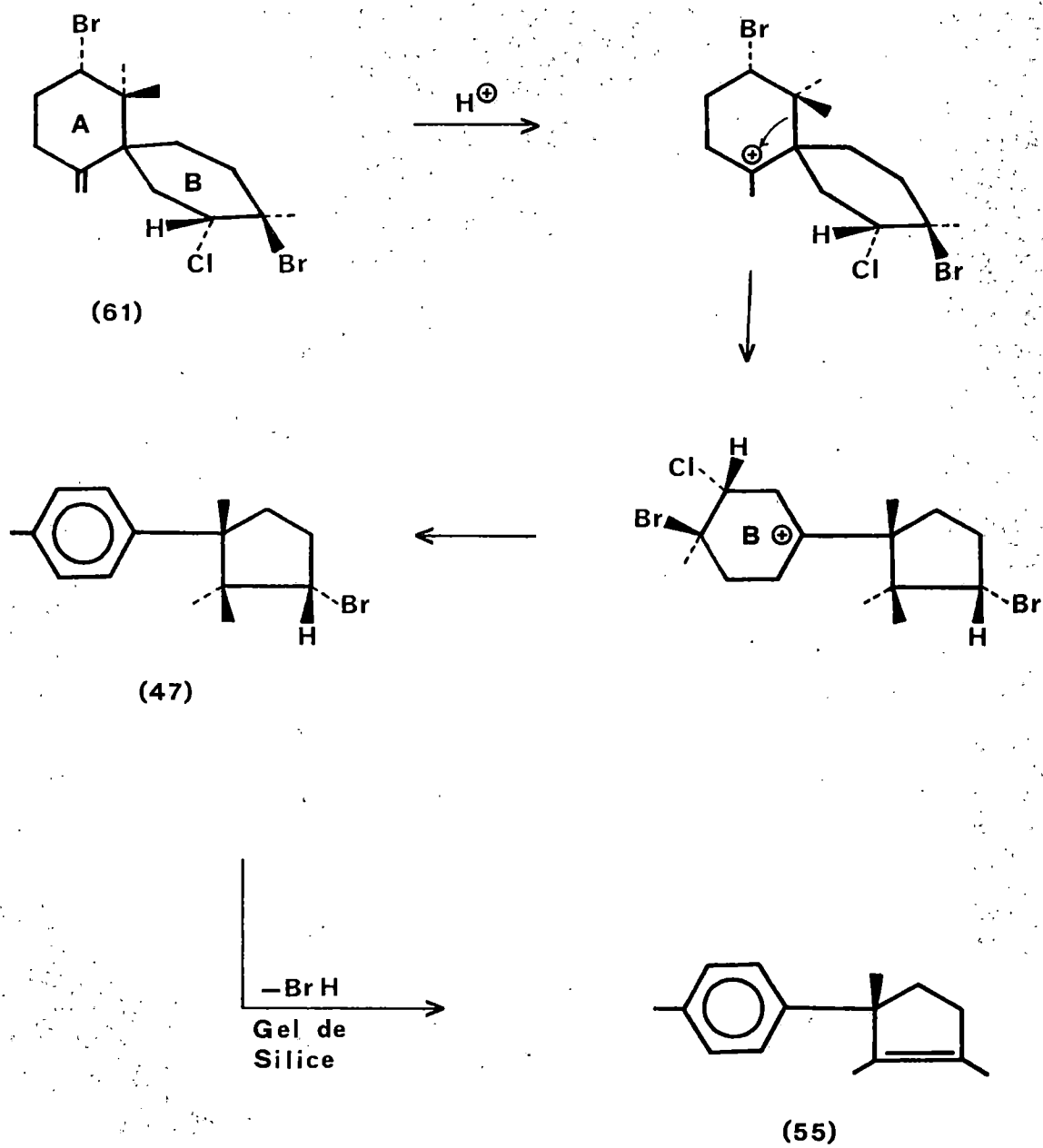
ESQUEMA III

(dehalo-perforeno), la mezcla de los dos alcoholes aromáticos (59) y (60) en una relación de 1:1. El compuesto (59) resultó ser idéntico al metabolito componente-A aislado por Erickson y col.<sup>7)</sup> de una especie de *Laurencia* recogida en Hawaii. El reagrupamiento aquí indicado confirma las asignaciones de metilos supuestas en el trabajo original del compuesto natural, las cuales habían sido dadas exclusivamente por espectroscopía. El mecanismo propuesto para el conjunto de transformaciones realizadas se indican en el Esquema III.

ii) Transformación del análogo del nidificeno (61)<sup>9)</sup>  
(aislado de la *L. obtusa*) a  $\alpha$ -isobromocupareno<sup>6)</sup>  
e isolaureno<sup>5)</sup>.

El producto utilizado como base posee el mismo esqueleto que el nidificeno descrito por Waraszkiewicz y col., presentando el sistema halogenado intercambiado (un detallado análisis estructural del compuesto (61) se realiza más adelante en esta Memoria).

El tratamiento de (61) con ácido p-toluensulfónico en disolución de benceno y a reflujo, condujo cuantitativamente a la formación del  $\alpha$ -iso-bromocupareno (47), el cual por posterior tratamiento con gel de sílice, se transformó cuantitativamente en isolaureno (55). El mecanismo propuesto para este conjunto de transformaciones queda resumido en el Esquema IV. Será necesario anotar que aunque en el Esquema se postulan que las transformaciones ocurren mediante intermedios carbocatiónicos, las reacciones han sido cuantitativas en los productos reseñados, por lo que cualquier posible mecanismo concertado de transformación no puede ser des



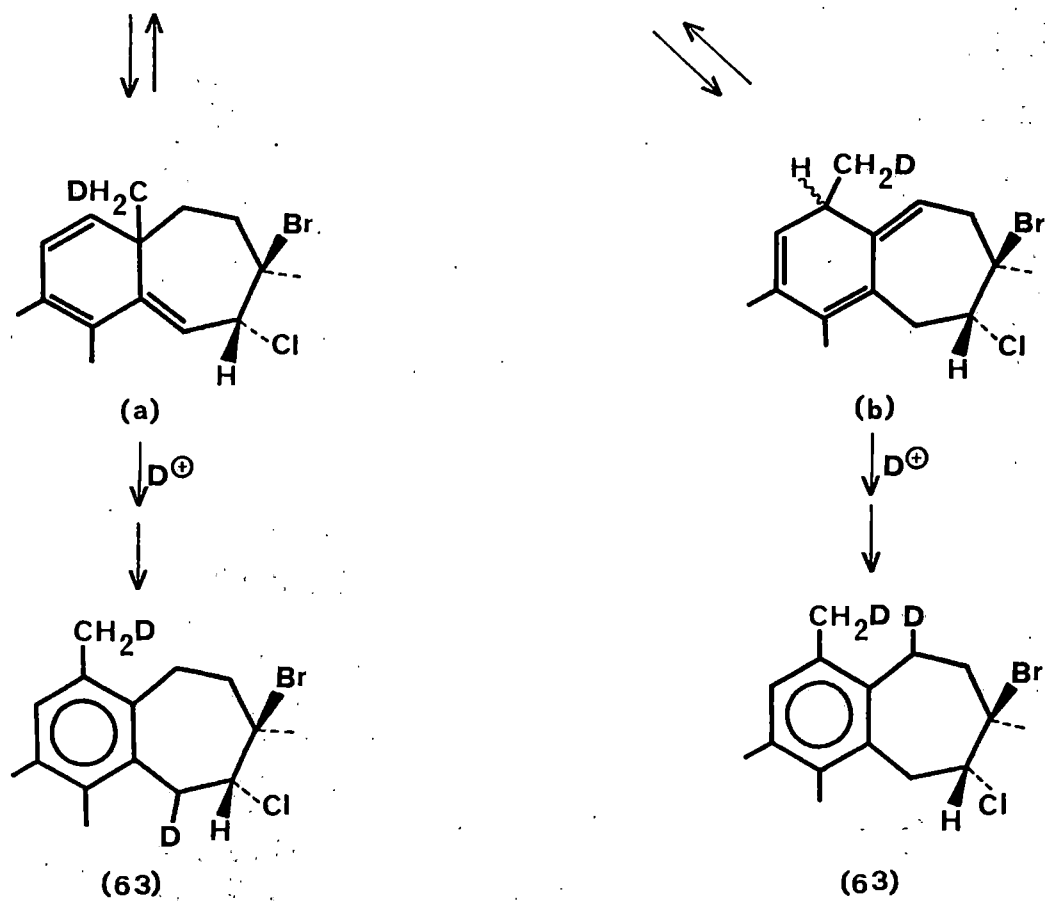
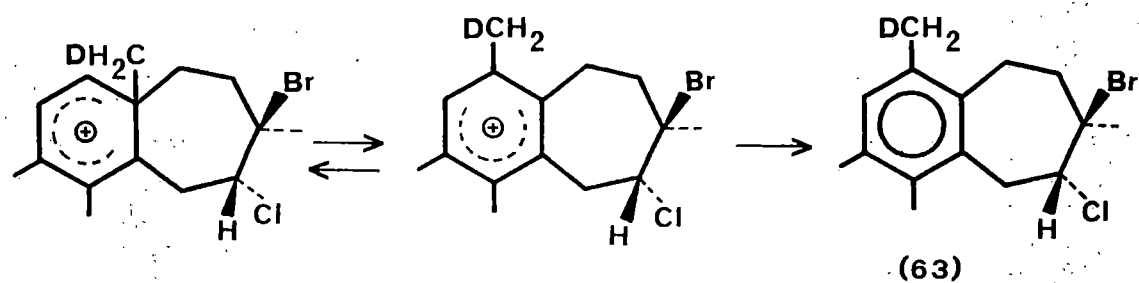
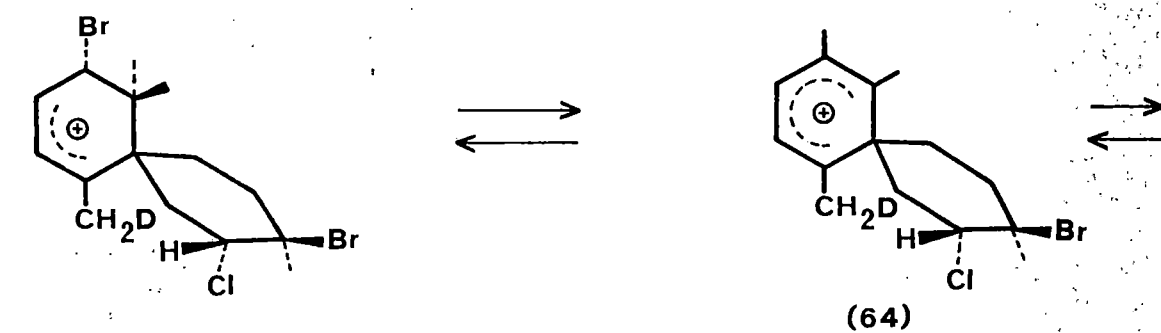
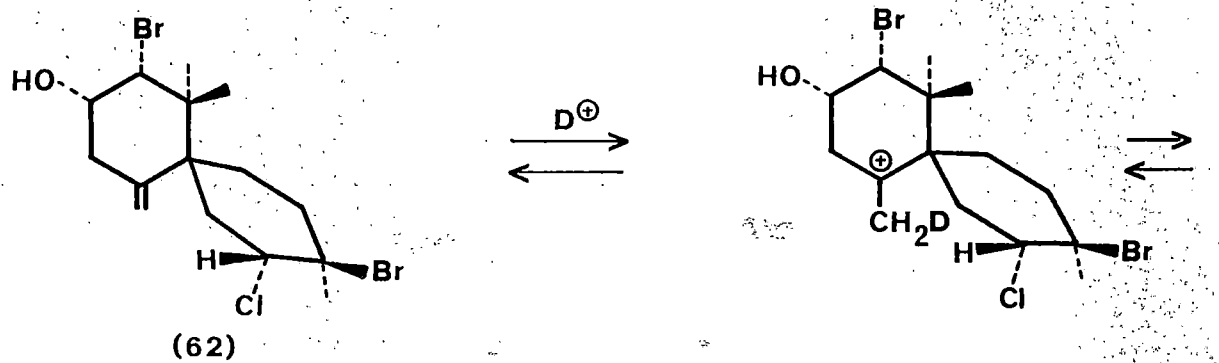
ESQUEMA IV

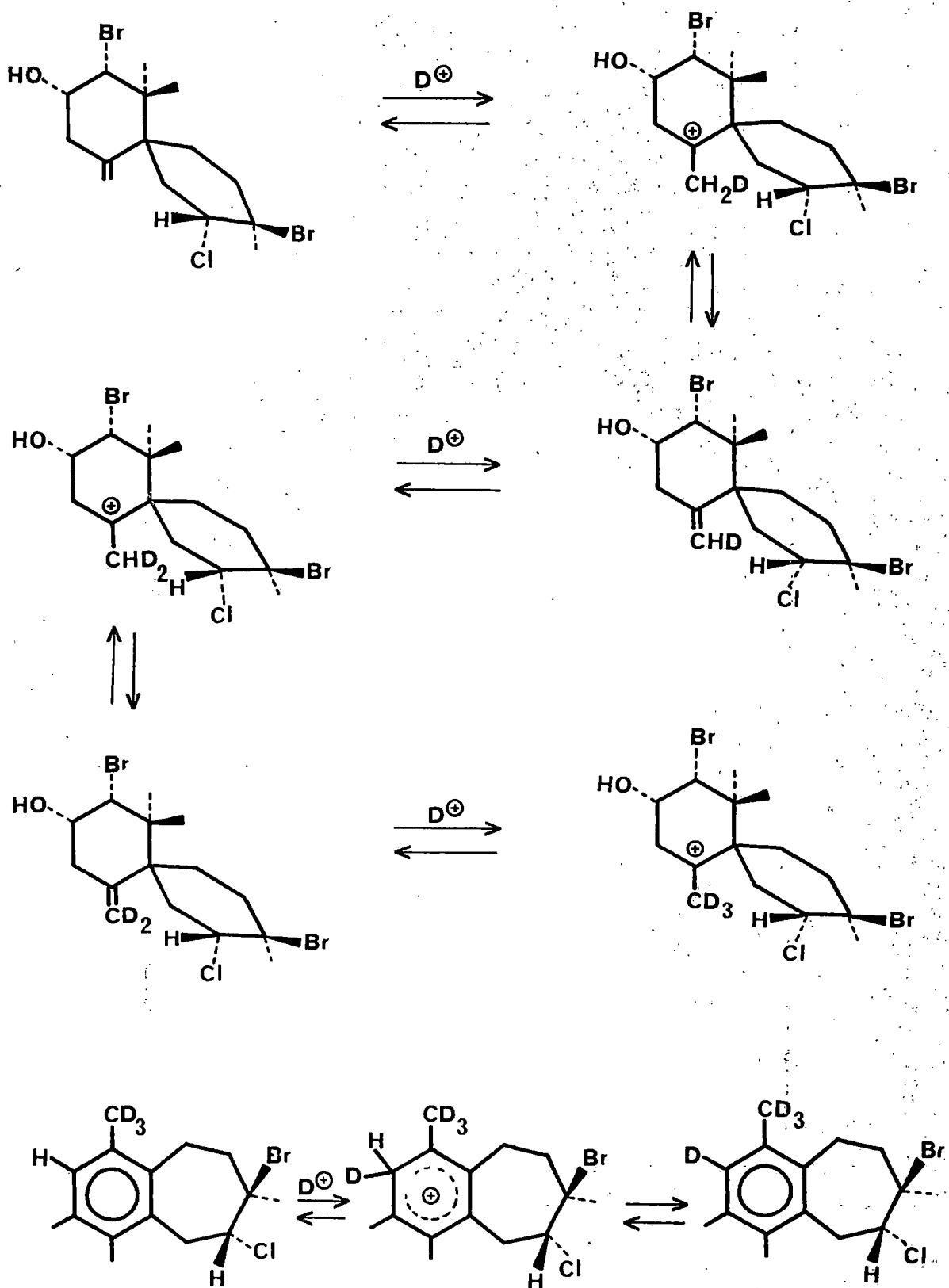
cartado. La localización de la deficiencia electrónica sobre el anillo B induce, previa deshalogenación, a la aromatización de dicho anillo, pudiendo este hecho ser considerado como el proceso que irreversiblemente conduce a los resultados indicados.

iii) Transformación del obtusol (62)<sup>10)</sup> en un producto con el esqueleto de perforeno (63)<sup>1)</sup>.

El tratamiento del obtusol con ácido sulfúrico concentrado en nitrometano condujo a un compuesto aromático que resultó poseer el esqueleto de perforeno (51)<sup>1)</sup> con la única diferencia de tener intercambiado el sistema halogenado presente en el mismo. La transformación aquí indicada se hizo cuantitativa al hacer la reacción mediante catálisis ácida con ácido p-toluen sulfónico. Los mecanismos coherentes con tales transformaciones se indican en el Esquema V. Se propone un mecanismo en el que la reacción se inicie por protonación del doble enlace exocíclico y creación de un carbocatión alílico producido previa deshidratación del grupo alcohólico. La posterior pérdida de bromo seguida de desplazamiento 1,2 de uno de los metilos angulares daría lugar al estabilizado carbocatión (64), sobre el cual sería factible la ruptura de espirano y creación de un sistema bicíclico con un anillo de siete miembros, siempre que el de seis sea irreversiblemente aromático.

La ausencia de intermedios no-catiónicos del tipo (a) y/o (b) (Esquema V) quedó confirmada al hacer la reacción con ácido sulfúrico deuterado como catalizador ácido. El análisis de los espectros de RMP y masas puso de manifiesto la total deuteración de uno de los metilos aromáticos y la





no-deuteración de los sistemas metilénicos bencílicos. La parcial deuteración del hidrógeno aromático ocurre por intercambio electrofílico en las condiciones en que se hace la experiencia. Las deuteraciones observadas quedan analizadas en el Esquema VI.

En conclusión podemos decir que la reacción se inicia mediante protonación del metileno exocíclico y que los demás pasos de reacción transcurren a través de especies carbocatiónicas mediante rápidos procesos carbocatiónicos sin posibilidad de intercambio protónico con el medio.

#### B) SESQUITERPENOS NO-AROMATICOS.

El intento de obtención de derivados del esqueleto de perforatona (48)<sup>10)</sup>, a partir de compuestos chamigrénicos ha sido realizado mediante reacciones ácidas. No se han estudiado reagrupamientos básicos debido a la marcada tendencia de los halógenos presentes en tales esqueletos a dar reacciones de eliminación y de sustitución nucleófila.

Las reacciones ensayadas pueden ser agrupadas en tres tipos fundamentales:

i) Epoxidación del doble enlace exocíclico del anillo A y posterior inducción a reagrupamiento en medio ácido.

ii) Utilización de alúmina (ácida y neutra) y posterior inducción del reagrupamiento por reactivos generadores de carga positiva.

iii) Formación de buenos grupos salientes (Tosilatos) y posterior calentamiento.



i) Tratamiento ácido de epóxidos.

La epoxidación del obtusol con ácido m-Cl-perbenzoico en benceno dió dos productos que se identificaron como los dos epóxidos isómeros del doble enlace exocíclico. Es interesante el hecho de que uno de los isómeros produce cambio conformacional en el anillo A del esqueleto de chami-greno presente, y que dicho cambio produce un aumento pronunciado en la polaridad del producto.

El tratamiento del producto más adelantado con  $F_3B-Et_e$  rato a  $-20^{\circ}C$  en nitrometano durante 6 horas condujo de una manera mayoritaria al aldehído (65) cuya probable formación se indica en el Esquema VII. Análoga reacción a más alta temperatura nos condujo a una serie de productos sin identificar (los datos espectroscópicos parecen indicar la formación de dímeros, vía epóxido).

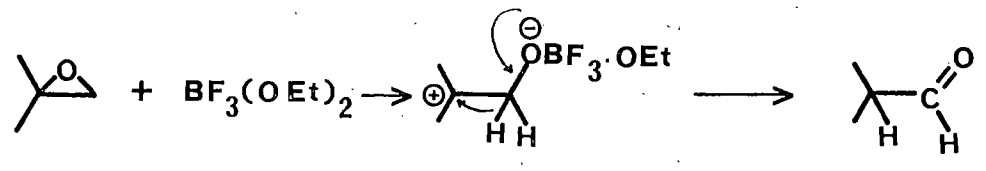
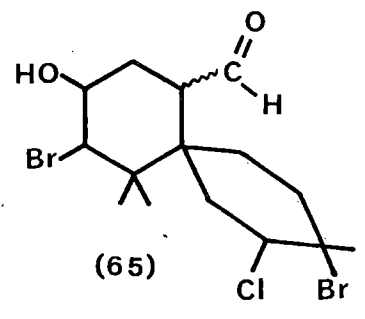
Ensayos con ácidos protónicos: ácido acético, sulfúrico, etc., nos condujeron a resultados análogos.

ii) Reacciones con alúmina.

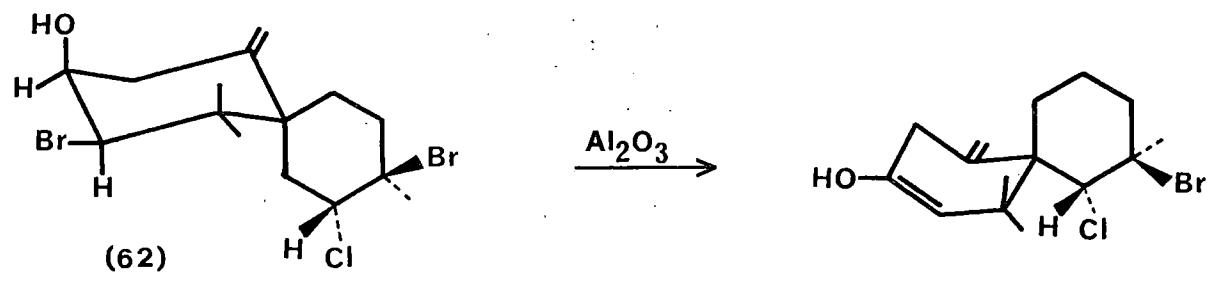
La agitación de obtusol e isoobtusol con alúmina en éter etílico, la primera a reflujo y la segunda a temperatura ambiente, nos condujo de una manera cuantitativa a la formación de dos cetonas  $\alpha - \beta$  -insaturadas, en las cuales se había eliminado el bromo del anillo A. Los esquemas de reacción propuestos corresponden a los (VIII) y (IX).

El producto correspondiente al obtusol fué obtenido, como producto natural, del alga Laurencia Obtusa.

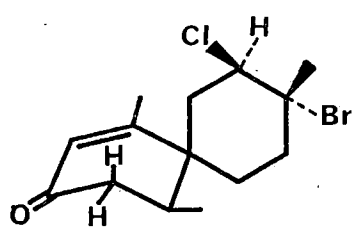
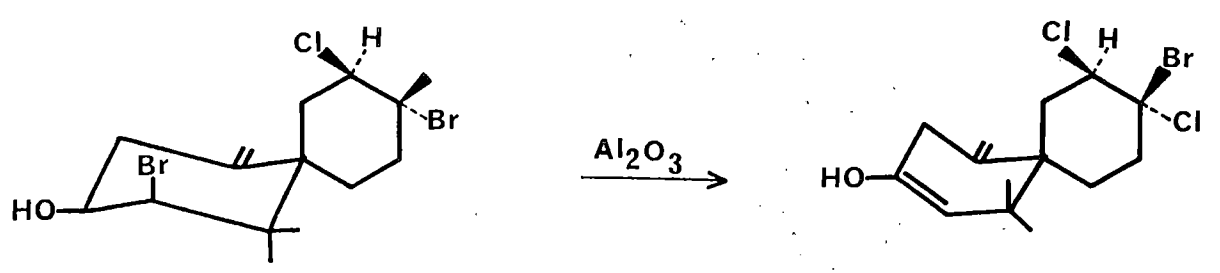
Se ensayaron sobre estos compuestos dos reactivos inductores de cargas positivas sobre un anillo:



ESQUEMA VII



ESQUEMA VIII



ESQUEMA IX

a) Anhídrido acético y sulfúrico como catalizador.

b) Acetato de isoprenilo y ácido p-toluensulfónico como catalizador.

La idea perseguida se expone en el (Esquema X). La extensión del chamigreno a un anillo de siete miembros nos induciría a la funcionalización del carbono C-5, y el tratamiento del compuesto (66) con  $\text{OH}^+$  ( $\text{R-C-O-OH}/\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}^+$ ) o  $\text{Br}^+$  ( $\text{NBS}, \text{H}^+$ ) nos conduciría a un chamigreno con dicho carbono funcionalizado. Se presenta esta situación en productos como el pacifenol<sup>11)</sup> (21), johnstonol<sup>11)</sup> (22), acetoxiintricatol<sup>12)</sup> (26), nidifidienol<sup>13)</sup> (28), etc.

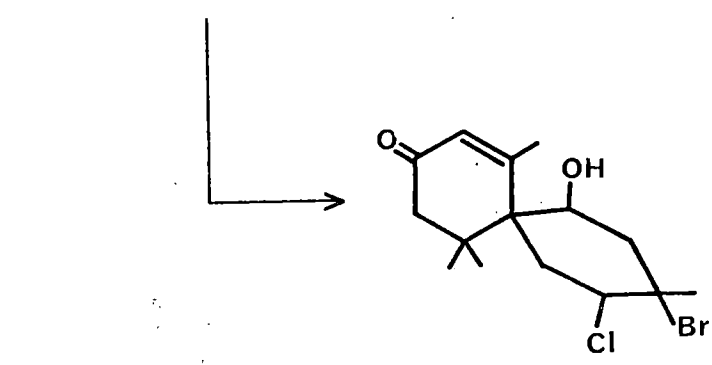
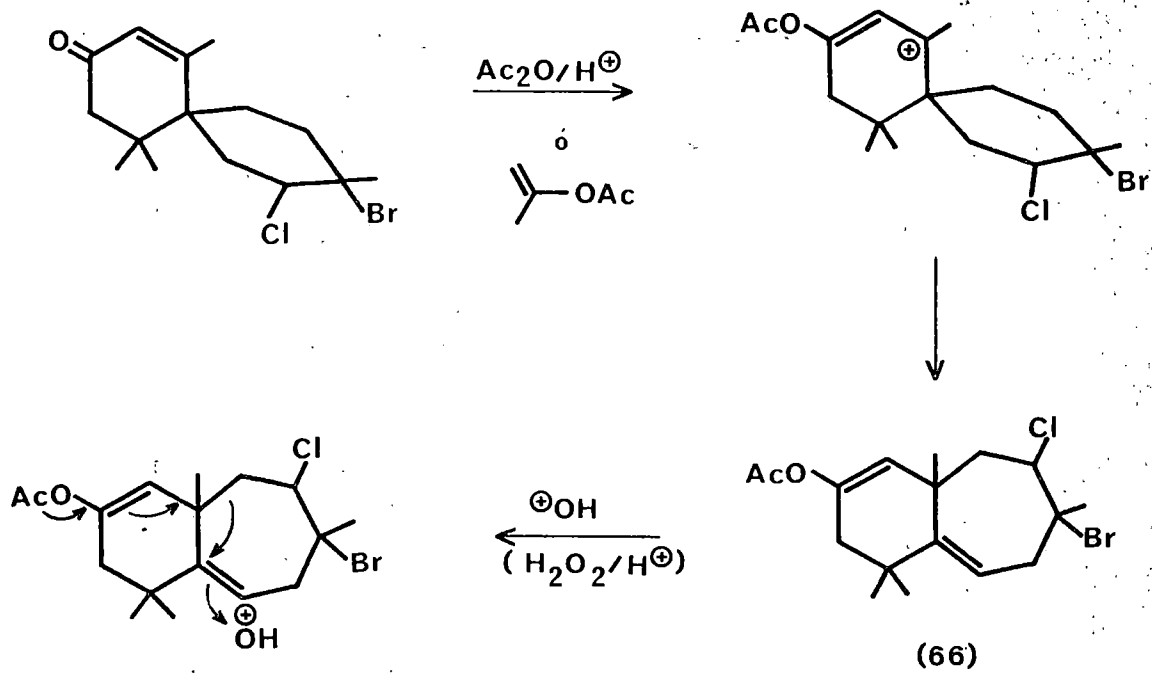
De acuerdo con la estabilidad ya puesta de manifiesto muchas veces de los chamigrenos, la reacción quedó en todos los casos bloqueada en la primera etapa donde la colocación de la carga positiva en el metilo nos inducía a la formación del metileno exocíclico (Esquema XI).

El isoobtusol nos condujo a una secuencia de reacciones semejantes.

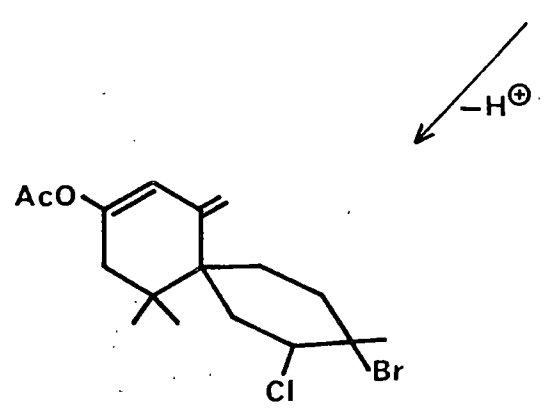
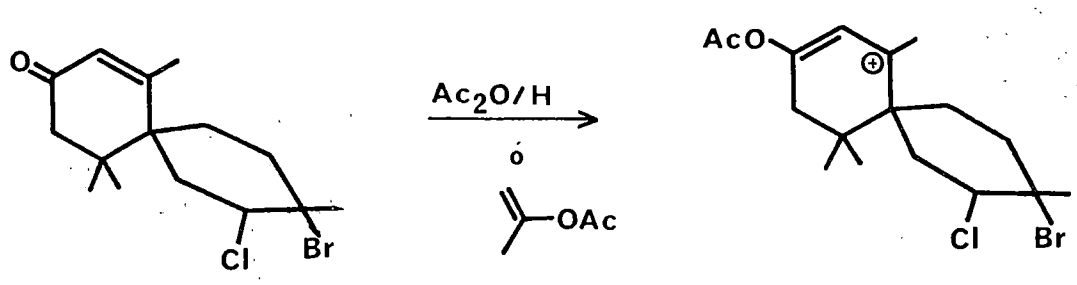
### iii) Reacciones de eliminación de tosilatos.

Una posibilidad de transformación del esqueleto chamigreno al esqueleto de las porforenonas<sup>1)</sup>, es la de un reagrupamiento inducido por un grupo saliente en el anillo A. En tal sentido, sería posible la tosilación de uno de estos productos, pongamos por caso el elatol, y la posterior inducción del reagrupamiento por simples calentamientos (Esquema XII).

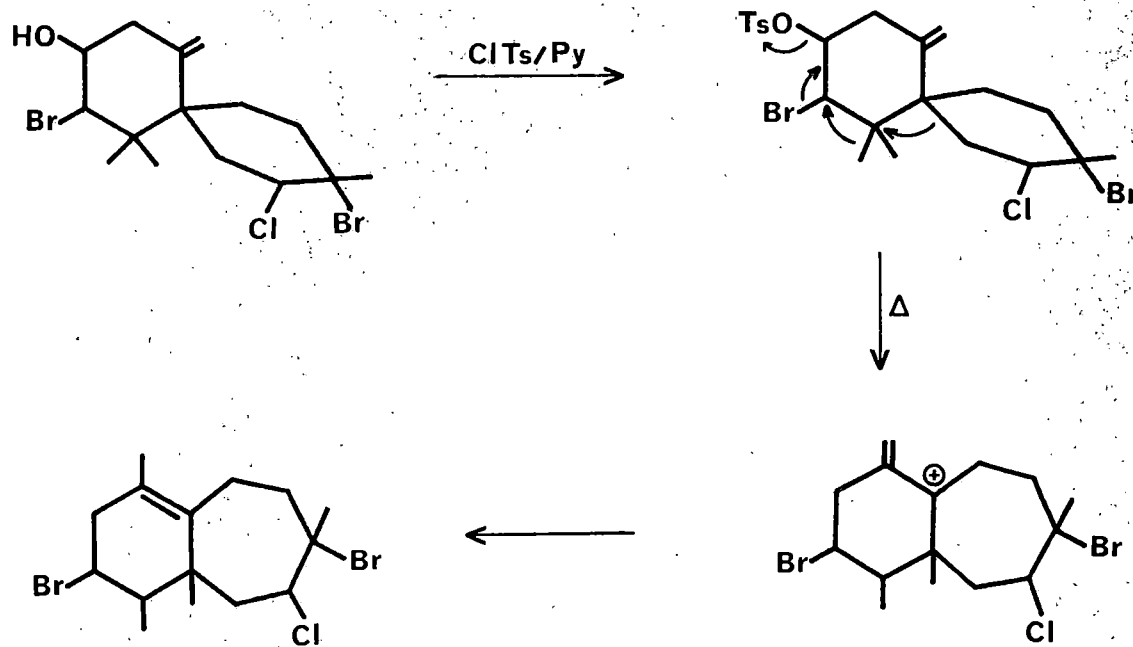
No obstante, la reacción producida es la señalada en el (Esquema XIII), originada por un ataque al protón geminal al



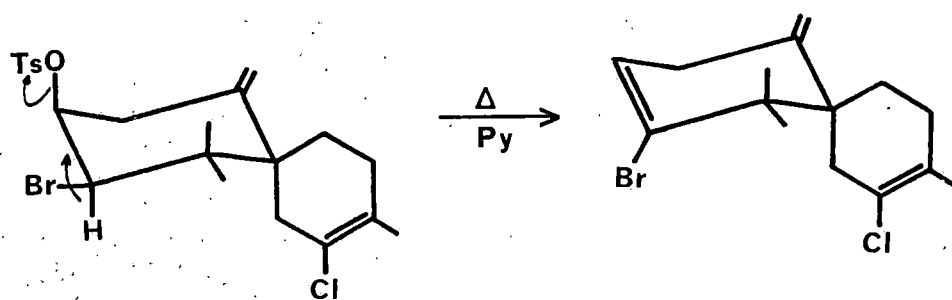
ESQUEMA X



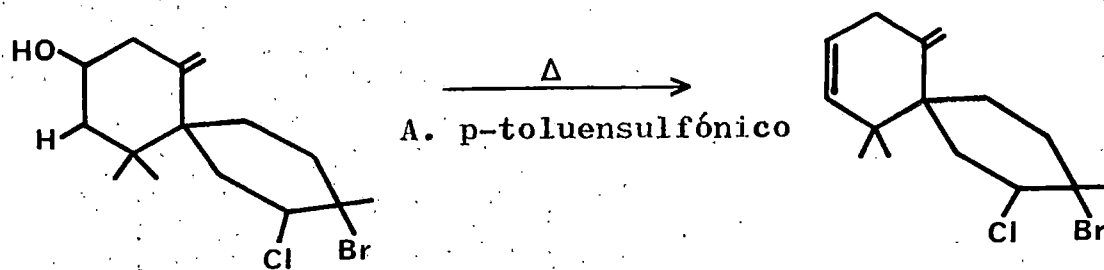
ESQUEMA XI



ESQUEMA XII



ESQUEMA XIII



(67)

ESQUEMA XIV

bromo por una base débil (por ejemplo, piridina), presenta una configuración trans-diaxial con respecto al grupo saliente.

La misma situación se nos ha presentado en todos los intentos realizados en este sentido:

a) El tratamiento del 10-debromo obtusol con ácido p-toluensulfónico conduce cuantitativamente al producto de eliminación (67) (Esquema XIV).

b) La consecuente posibilidad de transformar el alcohol en su epímero, y realizar posteriormente las reacciones anteriormente citadas, nos ha conducido a los mismos productos de eliminación. El método practicado constaba de una tosila-  
ción del alcohol y tratamiento posterior a reflujo con el complejo formiato de tetrametilamonio. La basicidad de este reactivo nos producía la eliminación.

Se aprecia pues la gran dificultad de realizar la transformación biomimética en el sentido fijado, es decir, del chamigreno al esqueleto de las perforatonas<sup>1)</sup>. Actualmente seguimos realizando el mismo intento, principalmente en el sentido de producir la epimerización de los alcoholes (oxidación y posterior reducción con mezcla de ambos) e intentar los reagrupamientos con los alcoholes epimerizados. Paralelamente intentamos el proceso inverso, es decir, conseguir un producto con esqueleto chamigrénico a partir de productos aislados de la Laurencia Perforata.

C) BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M.L. Rodríguez; Tetrahedron Letters, 205 (1976).
- 2.- S. Yamamura y Y. Hisata; Tetrahedron, 1485 (1962).
- 3.- T. Irie, M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Masamure; Tetrahedron Letters, 1837 (1966).
- 4.- T. Irie, Y. Yasunori y T. Suzuki; Tetrahedron Letters, 3619 (1965).
- 5.- T. Irie, T. Suzuki, T. Tanunari, E. Kusosawa y T. Masamure; Tetrahedron, 459 (1969).
- 6.- T. Suzuki, M. Suzuki y E. Kurosawa; Tetrahedron Letters, 3057 (1975).
- 7.- H.N. Sun, S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson; Tetrahedron Letters; 585 (1976).
- 8.- A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M. Norte; Tetrahedron Letters, 2499 (1975).
- 9.- S.M. Waraszkiewicz, K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 1443 (1976).
- 10.- A.G. González, J. Darias, A. Díaz, J.D. Martín, J.D. Dourneron y C. Pérez; Tetrahedron Letters; 3054 (1976).
- 11.- D.J. Faulkner, M.O. Stallard y C. Irelard; Tetrahedron Letters, 3571 (1974).
- 12.- J.A. Mc Millan, I.C. Paul, R.H. White y L.P. Hager; Tetrahedron Letters, 2039 (1974).
- 13.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 1443 (1975).

APLICACION DE LA RMN-<sup>13</sup>C AL ESTUDIO DE PRODUCTOS NATURALES

DE ORIGEN MARINO.

	<u>Página</u>
<u>INTRODUCCION</u> . . . . .	49
<u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	55
A) <u>CAESPITOL Y RELACIONADOS</u> . . . . .	56
B) <u>OBTUSOL Y RELACIONADOS</u> . . . . .	64
C) <u>PERFORENOL Y RELACIONADOS</u> . . . . .	79
D) <u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	86



## INTRODUCCION

En el estudio y aislamiento de productos naturales, es tarea normal del químico determinar la estructura de un compuesto completamente desconocido. Hasta hace muy pocos años esto significaba una extensiva degradación química y comparación con sustancias conocidas. En la era moderna, la investigación estructural en la mayor parte de las veces es llevada haciendo pruebas de variación de energía conocidas conjuntamente con el nombre de espectroscopía. Estos poderosos métodos pueden, en casos favorables, resolver la estructura de un compuesto dado con solo unos pocos miligramos del mismo.

La determinación de una estructura por espectroscopía descansa sobre correlaciones empíricas de la información espectral con las estructuras orgánicas. Cuanto mayor sea el banco de datos de que se dispone, la correlación será tanto más exacta. Sin embargo, la historia del estudio de productos naturales demuestra que cuando aparece una nueva característica molecular las correlaciones establecidas llegan a ser defectuosas. Así dos técnicas pueden, a veces, dar resultados conflictivos. Es por lo que el trabajo científico en esta área descubre a menudo lagunas en los datos existentes y debe buscar nuevos caminos que le permitan subsanar este defecto para el nuevo reagrupamiento de átomos.

En general hay dos caminos para atacar este problema, uno es usando las técnicas existentes, usualmente construyendo nuevas correlaciones con modelos de compuestos o mejorando la técnica encontrándose nuevas aplicaciones a la mis-

ma prueba energética. El segundo método es usar otras técnicas de una manera complementaria. Los métodos instrumentales más comunmente usados en la determinación de estructuras son la espectroscopía de masas, resonancia magnética nuclear protónica (RMP) y espectroscopía infrarroja y ultravioleta. Es importante hacer notar que raramente cualquiera de estos métodos es capaz de sugerir, por si solo, una estructura. En el segundo tipo de técnicas podíamos clasificar a la RMN- $^{13}\text{C}$ .

La nueva técnica, RMN- $^{13}\text{C}$ , solo en los últimos años se ha convertido en un importante instrumento de trabajo, ya que ha sido necesario solventar una serie de problemas, fundamentalmente de tipo técnico. En tal sentido una avalancha de publicaciones ha surgido de la necesidad de construir un banco de datos de correlaciones empíricas, encontrando nuevas aplicaciones y persiguiendo usos complementarios.

Una de las características existentes en los trabajos sobre productos naturales marinos es la alta incidencia de nuevas estructuras orgánicas. En estas hay muchas que no se ajustan fácilmente a los bien conocidos grupos de productos naturales. Por el contrario, hay una alta concurrencia de compuestos organohalogenados, los cuales debido a su rareza a menudo no se ajustan a las correlaciones espectrales hechas.

Por RMN- $^{13}\text{C}$  hay una gran diferencia entre las resonancias asignadas a una estructura conocida utilizada como modelo, y las realizadas a una estructura derivada de aquella. Esto último hace a la técnica extremadamente dificultosa, si no imposible. A menudo, sólo muy pocas asignaciones estructurales de una manera sólida, pueden ser realizadas de

un determinado espectro. Es, por supuesto, relativamente fácil contar el número de hidrógenos de cada átomo de carbono. La dificultad viene en cómo conectar los carbonos. Este es, por suerte, uno de los puntos fuertes de la RMP. La interpretación de los acoplamientos de spin-spin en un espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  no ha progresado hasta el punto de que pueda ser obtenida en ella gran cantidad de información.

Probablemente el argumento más drástico del uso de RMN- $^{13}\text{C}$  es la mención del chondriol (6), violaceno (69), nidifoceno (37) y condocol A (70), cuyas estructuras publicadas fueron demostradas ser erróneas por RMN- $^{13}\text{C}$  1).

Mynderse y Faulkner<sup>2)</sup> propusieron para el violaceno una estructura análoga (69) (con un cloro en C-7 y bromo en C-5) basada en una reacción de dehalogenación con sulfato cromoso, ozonolisis y análisis detallado del espectro de RMP de 200 MHz. Confirmación de la estructura propuesta era obtenida por el análisis de la fragmentación en el espectro de masas que exhibía un ión  $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{Cl}$  y no un  $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{Br}$ . Esto pareció confirmar la presencia de un átomo de cloro en C-7. Sin embargo, en los cuatro años desde que la estructura del violaceno fué propuesta una gran cantidad de conocimientos sobre desplazamientos químicos de carbonos, especialmente de carbonos con halógenos sustituidos, ha sido obtenida.

El espectro RMN- $^{13}\text{C}$  del violaceno exhibe tres metilenos, observables como tripletes en Off-Resonance, a 38'3 ppm, 38'8 ppm y 48'8 ppm. El carbono 6 que es adyacente a dos centros cuaternarios en el que resuena a más bajo campo, asignándose la señal a 48'8 ppm, estando de acuerdo con las asignaciones en moléculas semejantes. Así pues, una de las reso-

nancias cerca de 38 ppm. es la señal del halometileno C-7. Esta resonancia es demasiado alta para un clorometileno pero razonable para un bromometileno.

En el 1-metilciclohexanol (71), el grupo metilo absorbe a 29'8 ppm. usando esta resonancia de metilos como un modelo y los parámetros de sustituyentes adecuados al desplazamiento químico calculado para el carbón del clorometileno de (72) es 54'8 ppm. Para el carbón del bromometileno de estructura (73) se predice un valor de 43'8 ppm. El halógeno ecuatorial en C-4 del violaceno ejercerá un efecto de impedimento estérico con el metileno C-7 (desplazamiento a campos más altos) que hace preveer que los valores calculados serán mayores que los reales, y que hacen excluir al clorometileno como parte estructural del violaceno.

Basado en parte en datos de RMN- $^{13}\text{C}$ , la estructura del violaceno ha sido revisada<sup>5)</sup> observándose como correcta la dada en (69).

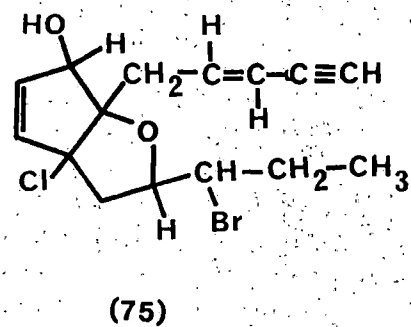
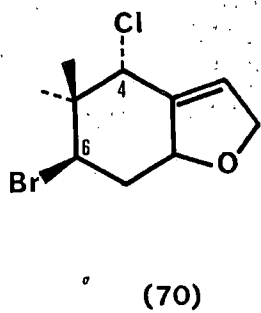
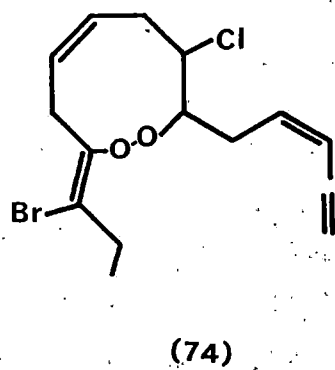
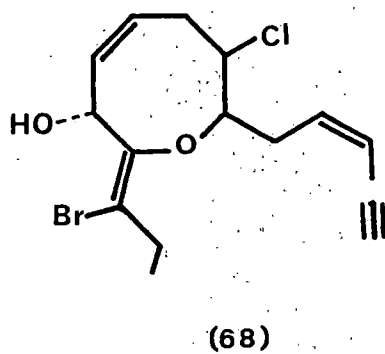
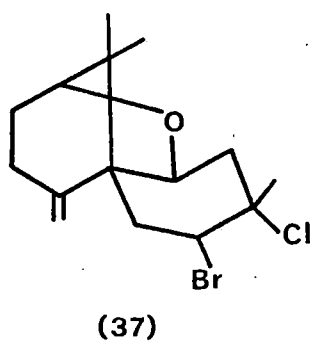
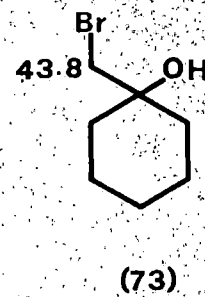
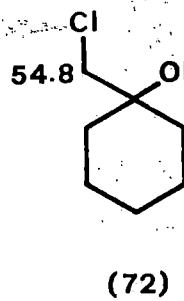
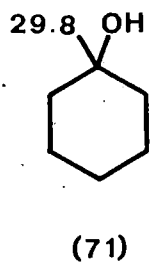
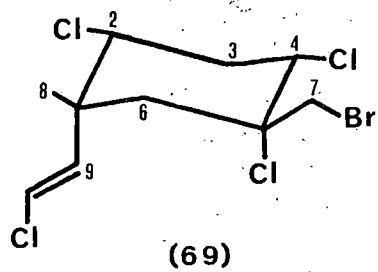
En el nidifoceno (37) y el chondriol (68) la situación es semejante. Fenical<sup>4)</sup> propuso la estructura del rhodophytim (74), basado en conversiones químicas y evidencias espectroscópicas. El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del rhodophytim demostró claramente estar relacionado con el chondriol. Las asignaciones de los desplazamientos de RMN- $^{13}\text{C}$  hechos en el chondriol y rhodophytim desvian de los datos por Fenical, quien primeramente dió como estructura del chondriol la (75)<sup>8)</sup>. La presencia de un doble enlace tetrasustituído (113'3 y 149'8 ppm.) que no aparece en (75), hace suponer como incorrecta tal estructura.

Un nuevo análisis por RMP (220 MHz), y la comparación del chondriol con el rhodophytim, ha conducido a la estructura dada (68)<sup>4)</sup>.

La estereoquímica de tales compuestos ha sido determinada perfectamente por difracción de Rayos X<sup>5)</sup>.

Otro compuesto donde se observa la utilidad de la RMN-<sup>13</sup>C es en caso de chondocol A. Producto mayoritario aislado del Chondroccus hornemanni<sup>6)</sup>; se le asignó la estructura (70) en base de los datos de RMP y de los fragmentos obtenidos en el espectro de masas, correspondientes a un M<sup>+</sup>-Br y un M<sup>+</sup>-Br-HCl. El átomo de bromo era colocado en el C-4 donde fácilmente en el espectro de masas generaría un radical alílico. La colocación del átomo de cloro en C-6, más que en 4, se acomodaría a la pérdida de HCl. Los datos publicados de RMN-<sup>13</sup>C, estuvieron de acuerdo con la estructura propuesta, prescindiendo de los dos dobletes a 63'8 ppm. y 54 ppm. asignables a los carbonos sustituidos con los halógenos.

La estructura del chondocol A resultó, no obstante, incorrecta<sup>7)</sup>. En el espectro de RMP el protón correspondiente al carbono C-4 era un singlete a  $\delta$  -4'64 mientras que el correspondiente al C-6 apareció como un doble doblete (J= 13'4 Hz) a  $\delta$  -4'45. El desacoplamiento con una frecuencia sencilla correspondiente al protón a  $\delta$  -4'64 colapsó la señal a 63'8 ppm en RMN-<sup>13</sup>C. El desplazamiento químico del protón está de acuerdo con un cloro como sustituyente. Asimismo, la irradiación con la señal del protón a  $\delta$  -4'45 colapsó en RMN-<sup>13</sup>C la correspondiente a 54'4 ppm., correspondiente a un carbono con un bromo sustituido. Estos datos conducen a la revisión de la estructura dada (70).



BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.F. Rose, R.P. Izac y J.J. Sims; Applications of  $^{13}\text{C}$ .NMR. to Marine Natural Products. (En prensa).
- 2.- J.S. Mynderse y D.J. Faulkner; J. Am. Chem. Soc., 96, 677 (1974).
- 3.- P. Crews y E. Kho; J. Org. Chem., 40, 2568 (1975).
- 4.- W. Fenical; J. Am. Chem. Soc., 96, 5580 (1974).
- 5.- W. Fenical, K.B. Griftins y J. Clardy; Tetrahedron Letters, 1507 (1974).
- 6.- B.J. Burreson, F.X. Wooland y R.E. Moore; Tetrahedron Letters, 2155 (1975).
- 7.- R.E. Moore, Comunicación personal.
- 8.- W. Fenical y J.J. Sims; Tetrahedron Letters, 313 (1973).

En la presente Memoria, hacemos las asignaciones de los desplazamientos químicos en RMN- $^{13}\text{C}$ , de diferentes sesqui-terpenos halogenados marinos, aislados en nuestro Laboratorio, en las que podemos apreciar la gran utilidad que la técnica tiene en este tipo de trabajo.

Dividiremos nuestro estudio, fundamentalmente atendiendo al tipo de esqueleto base, que coincide marcadamente con productos aislados de algas diferentes. A saber:

a) Serie del caespitol<sup>1)</sup>, incluyendo al isocaespitol<sup>2)</sup> y furocaespitano<sup>3)</sup>, y como aplicación directa de la técnica la determinación estructural del isofurocaespitano<sup>4)</sup>.

b) Serie del obtusol<sup>5)</sup>, en la cual consideraremos asimismo al isoobtusol<sup>5)</sup>, nidificeno<sup>6)</sup>, elatol<sup>7)</sup>, así como diferentes derivados de todas las estructuras y comparación con datos de productos semejantes como (76)<sup>8)</sup>, (77)<sup>9)</sup>, etc.

c) Serie del perforenol (95)<sup>10)</sup> incluyendo la perforatona (48)<sup>11)</sup> y la perforenona A (50).

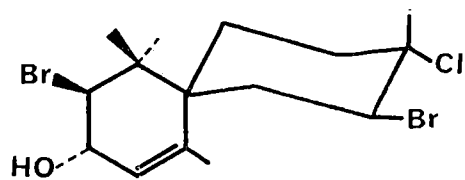
Aun cuando hemos hecho la citada clasificación, al final estableceremos una generalización correspondiente a las similitudes observadas en las tres series y las consiguientes aplicaciones.

#### A) SERIE DEL CAESPITOL.

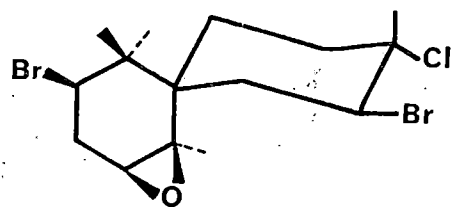
##### a) Furocaespitano (10).

Las asignaciones dadas para la serie de compuestos caespitol, isocaespitol y furocaespitano, se pueden observar en la tabla adjunta (Tabla 1).

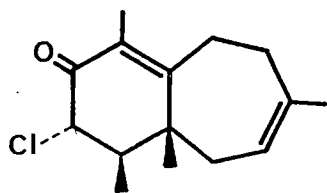




(76)



(77)



(50) X=Cl

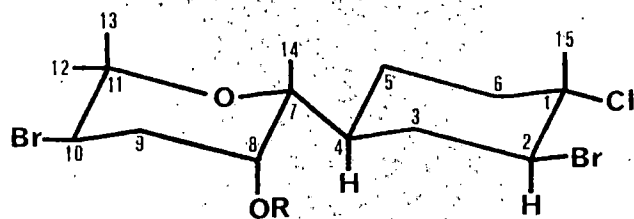
TABLA 1

Desplazamientos en ppm. referidos al tetrametil silano (TMS)

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Caespitol	71.82	63.59	36.30	45.96	22.75	43.01	77.19	70.97	36.42	53.01
Ac. de Caespitol	71.49	62.75	36.26	46.20	22.88	42.92	76.05	73.01	52.89	52.54
Ac. de Isocaespitol	70.61	66.58	36.26	31.25	22.01	37.47	77.03	72.61	33.12	53.10
Dehalocaespitol	140.07	119.91	26.10	41.45	22.60	30.96	77.98	71.44	35.93	53.95
Furocaespitano	71.16	62.33	42.30	55.39	50.33	42.92				

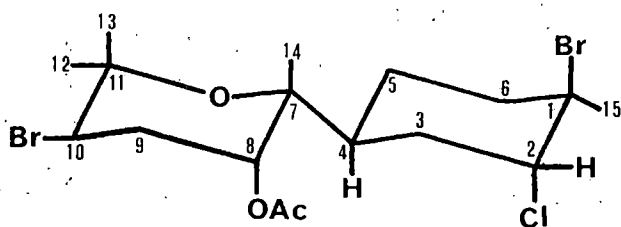
  

Compuesto	C11	C12	C13	C14	C15	C2'	C3'	C4'	C5'	CH <sub>3</sub>
Caespitol	75.49	31.05	24.20	19.96	24.10					
Ac. de Caespitol	75.62	30.94	23.98	20.14	24.10					
Ac. de Isocaespitol	75.44	31.05	23.98	19.89	33.36					
Dehalocaespitol	77.06	31.25	23.43	19.27	24.33					
Furocaespitano					24.04	146.60	121.03	108.76	140.14	11.60

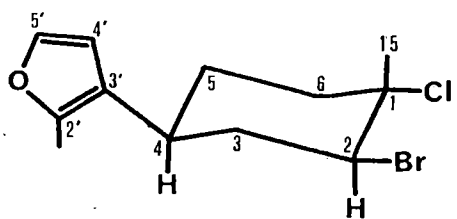


(8) R=H.

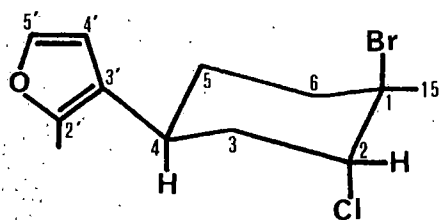
(78) R=Ac



(79)



(10)



(11)

El examen de la multiplicidad de los carbonos del furocaespitano permite diferenciar sin lugar a dudas la posición del singlete a 71'16 ppm. correspondiente al carbono sustituido por el cloro y el metilo, y el doblete correspondiente al carbono 2 sustituido con el bromo.

Análogamente es clara la diferenciación de las señales correspondientes al anillo furánico. La correlación de las señales en este anillo es fácilmente establecida por comparación con compuestos tales como el 2-metil-furano<sup>12)</sup> y el 3-metil-furano<sup>12)</sup>. La asignación del metilo del anillo furánico es evidente al comparar con estos mismos compuestos. Por exclusión, las asignaciones al doblete (C-4) y al metilo (C-15) son evidentes.

El resto de las asignaciones es realizado por comparación con el caespitol y derivados.

b) Caespitol (8).

Sobre este compuesto, al compararlo con el furocaespitano, es evidente que para establecer las asignaciones la diferenciación por separado de los dos anillos ciclohexano y piránico es un tratamiento adecuado.

La observación directa de las multiplicidades pone de manifiesto la presencia de dos nuevos dobletes a campo bajo (70'97 y 53'01 ppm.). Su asignación es fácil por comparación con las señales del acetato de caespitol (77'01 y 52'54 ppm.). El corrimiento observado está de acuerdo con una asignación de 70'97 para el carbono con el OH.

Se observa asimismo la presencia de dos singletes a cam

po bajo (77'19 y 75'49 ppm). De igual forma a lo hecho anteriormente, la asignación de dichas señales es hecha por comparación con los del acetato de caespitol pudiéndose observar (76'05 y 75'62 ppm) un corrimiento en la señal contigua al carbono del grupo hidroxilo y que evidentemente corresponderá al C-7 (77'19 ppm).

La señal del metilo C-15, se corresponde con la del furocaespitano (24'10 ppm) mientras que el resto de las señales cuadrupletes se identificarían con los tres metilos C-12, C-13 y C-14. Por impedimento estérico existente entre el metilo en C-13 y el C-15, la señal correspondiente al carbono del metilo C-14, sería la desplazada a campos más altos (19'96 ppm). Los tripletes son asignados por comparación entre el furocaespitano, caespitol y su acetato.

Comparando el caespitol y su acetato queda determinado que el C-9 del primero correspondería a la señal a 36'42 ppm. que sufriría un desplazamiento a 32'89 en el acetato. El resto de las señales es establecido por comparación con el furocaespitano. En efecto, al comparar los datos de uno y otro se observa la presencia de una señal a 43'01 ppm. (42'92 en el acetato) que en el furocaespitano aparece a 42'92 ppm. Por la lejanía del anillo furánico tales señales son atribuidas al C-6.

Los dos restantes tripletes son atribuibles a los carbonos 3 y 5, en vista de la variación observada al pasar del caespitol (36'30 y 22'75 ppm) al furocaespitano (42'30 y 30'33 ppm). El inclinarse por una asignación u otra en cada caso, es fácil, en vista del bien conocido efecto del desplazamiento a campos altos de carbonos próximos a posiciones

cuaternarias o terciarias<sup>13)</sup>.

Las señales correspondientes al carbono 4 están de acuerdo, al pasar el caespitol al furocaespitano, con el corrimiento observado a campos más altos, por la presencia del anillo furánico<sup>12)</sup>.

c) Acetato de isocaespitol (79).

Las asignaciones fueron hechas por comparación con el caespitol y su acetato.

De cualquier manera, se observa la correlación esperada del anillo piránico con el acetato de caespitol así como la diferencia del anillo ciclohexánico, correspondiente a una configuración diferente del sistema de halógenos. Son asignados así el singlete a 70'61 ppm. como correspondiente al C-1 cuaternario, y el doblete a 66'58 ppm. al C-2 sustituido por el cloro. Por lo demás, las asignaciones a los carbonos C-3 y C-5 no deben variar excesivamente en comparación con el acetato de caespitol, mientras que la señal del C-6 sí debe mostrar cierta variación por la proximidad de un sistema diferente. El desplazamiento a campos más altos del C-4 puede ser atribuido a la posición  $\gamma$ -gauche del halógeno<sup>14)</sup>, y al efecto estérico establecido por su posición axial.

d) Isofurocaespitano (11).

Una aplicación inmediata de la técnica de RMN-<sup>13</sup>C fue la determinación estructural del isofurocaespitano. En efecto, la comparación de su espectro con los del furocaespita -

Desplazamientos en ppm. referidos al Tetrametilsilano (TMS)

<u>Compuesto</u>	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Ac. caespitol	71'49	62'75	36'26	46'20	22'88	42'92	76'05	73'01	32'89	52'54
Ac. isocaespitol	70'61	66'58	36'26	31'25	22'01	37'47	77'03	72'61	33'12	53'10
Furocaespitano	71'16	62'33	42'30	35'39	30'33	42'92				
Isofurocaespitano	69'46	66'47	37'74	26'85	29'60	36'10				

<u>Compuesto</u>	C11	C12	C13	C14	C15	C2'	C3'	C4'	C5'	CH <sub>3</sub>
Ac. caespitol	75'62	30'94	23'98	20'14	24'10					
Ac. isocaespitol	75'44	31'05	23'98	19'89	33'36					
Furocaespitano					24'04	146'60	121'03	108'76	140'14	11'60
Isofurocaespitano					33'48	147'16	119'60	109'88	140'07	11'60

TABLA 2

no, isocaespitol y caespitol, pone inmediatamente de manifiesto la casi repetición del espectro del anillo furánico, con los pequeños corrimientos a campos más altos debido a la presencia del cloro axial que ejerce su efecto estérico.

Por otro lado, se puede observar casi con iguales valores las señales del sistema Cl-Br del isocaespitol, así como la misma tendencia observada al comparar el caespitol y furocaespitano de desplazar a campos más altos el C-4 y a campos más bajos las de los carbonos C-3 y C-5. Análogamente a como sucedía en aquellas, el C-6 permanece prácticamente inalterado al pasar del isofurocaespitano al acetato de isocaespitol. (Tabla 2).

## B) SERIE DEL OBTUSOL.

### i) Derivados del chamigreno con metileno exocíclico.

Las asignaciones dadas para los compuestos obtusol (80), acetato de obtusol (81), nidificeno (82), epóxido de obtusol (83), acetato-10-debromo-obtusol (84), isoobtusol (85), acetato de isoobtusol (86), elatol (19) y acetato de elatol (87), son expuestos en la Tabla 3.

#### a) Obtusol (80).

El análisis del espectro Off-Resonance, pone de manifiesto las señales a 141'44 ppm. (singlete) y a 117'65 ppm. (triplete) correspondiente al metileno exocíclico, así como el singlete C-1, correspondiente al carbono cuaternario halogenado.

La presencia de tres dobletes a campos bajos (67'59, 70'44 y 71'80 ppm) serán atribuibles a los dos halógenos res



Desplazamientos en ppm. referidos al Tetrametilsilano (TMS).

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Obtusol (80)	68'04	67'59	40'59	50'26	25'64	37'19	44'25	70'44	71'80	38'62
Ac. obtusol (81)	67'91	67'53	40'60	50'21	25'66	37'16	44'51	62'47	73'28	57'16
Nidificeno <sup>a</sup> (82)	68'22	67'85	40'45	50'40	25'54	37'23	45'90	65'44	35'85	35'50
Epox. obtusol (83)	67'19	67'73	39'96	46'18	27'18	37'27	45'02	69'38	71'93	56'19
Ac. 10-debromo - obtusol (84)	68'70	67'92	40'67 <sup>b</sup>	48'29	25'78	37'94	58'28	41'44 <sup>b</sup>	70'55	56'05
Isoobtusol (85)	71'07	65'15	33'98 <sup>c</sup>	44'01	33'05 <sup>c</sup>	33'38 <sup>c</sup>	43'67	76'20	69'72	39'37
Ac. isoobtusol (86)	70'92	65'18	34'03 <sup>d</sup>	44'33	33'06 <sup>d</sup>	33'37 <sup>d</sup>	43'79	66'35	71'57	35'29
Elatol (19)	128'06	124'30	38'72 <sup>e</sup>	49'30	29'44	25'70	43'21	70'89	72'26	38'13 <sup>e</sup>
Ac. elatol (87)	128'06	124'16	38'67	49'08	29'44	25'67	43'40	63'05	73'67	36'81

TABLA 3

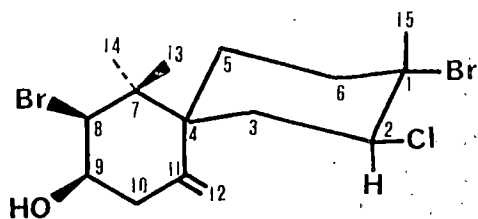
Desplazamientos en ppm. referidos al Tetrametilsilano (TMS)

<u>Compuesto</u>	C11	C12	C13	C14	C15	CH <sub>3</sub> (acetato)
Obtusol	141'44	117'65	20'83	24'20	25'91	--
Ac. obtusol	141'31	117'76	20'20	24'21	25'91	20'93
Nidificeno <sup>a</sup>	145'76	114'72	17'45	23'55	23'88	--
Epox. obtusol	58'39	50'00	20'51	25'18	24'12	--
Ac. 10-debromo obtusol	144'53	116'33	23'69	24'46	25'88	21'24
Isoobtusol	147'48	113'79	24'32 <sup>f</sup>	25'32 <sup>f</sup>	25'65 <sup>f</sup>	--
Ac. isoobtusol	146'87	114'64	24'61 <sup>g</sup>	25'14 <sup>g</sup>	25'61 <sup>g</sup>	21'08
Elatol	140'86	115'86	20'79	24'29	19'42	--
Ac. elatol	140'67	115'72	20'11	24'26	19'37	20'91

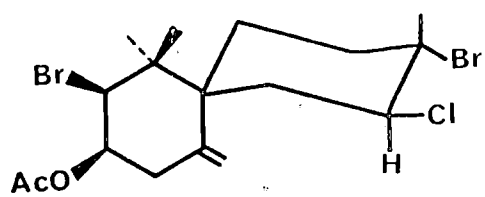
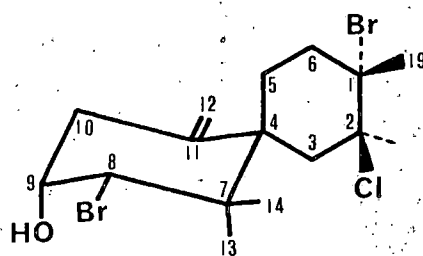
a — El producto dado no coincide en su RMN con el descrito por Waraszkiewicz y Erickson<sup>6</sup>.

b, c, d, e, f, g — Los valores con igual letra pueden ser intercambiados.

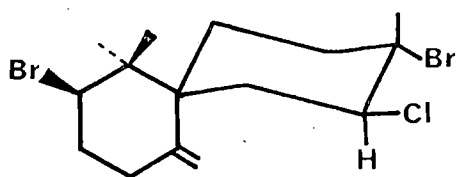
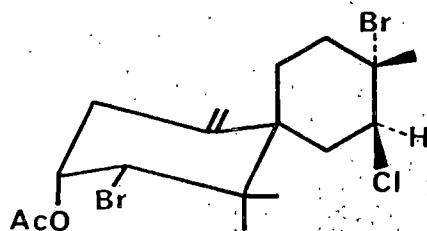
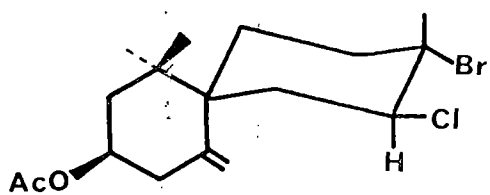
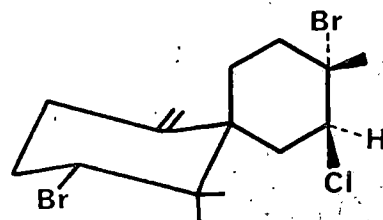
TABLA 3



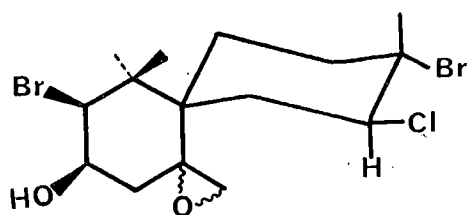
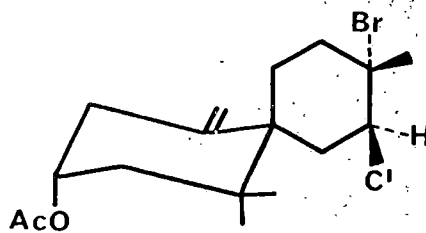
(80)



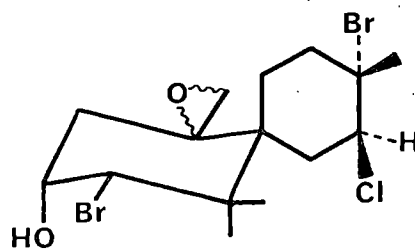
(81)

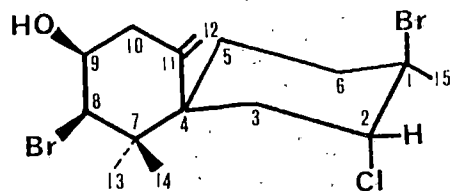
(82)<sup>a</sup>

(84)

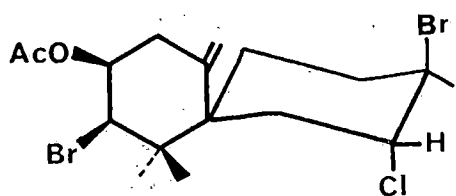


(83)

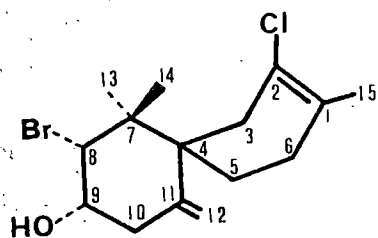




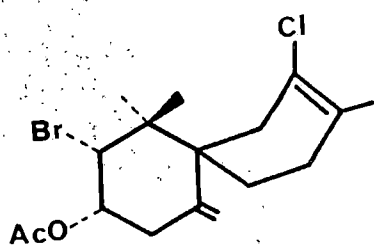
(85)



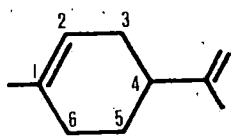
(86)



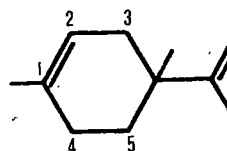
(19)



(87)



(88)



(89)

tantes y al grupo hidroxilo de la molécula. La consabida comparación con el acetato pone inmediatamente de manifiesto que la señal inalterada es a 67'59 ppm, o sea, la correspondiente al halógeno del anillo B. El desplazamiento en 7'97 ppm de la señal del bromo, y de 1'48 ppm en sentidos diferentes de campo delata a cual de los dos carbonos pertenece cada una de las señales.

Una comparación análoga sirve para distinguir los metileno de la molécula. El desplazamiento de 38'62 ppm a 37'16 ppm sirve para asignar tales señales al carbono C-10. Asimismo son distinguibles el resto de los tripletes como correspondientes al anillo B (C-3, C-5 y C-6).

El C-3 que es alfa a dos centros cuaternarios y un halógeno ecuatorial resonaría a más bajo campo que el C-6, por lo que le es asignada la señal a 40'59 ppm. El C-6 le es asignada la señal a 37'19 ppm. Por defecto la señal a 25'64 ppm. es asignada al C-5, estando además de acuerdo con la comparación del caespitol.

La asignación de los metilos es hecha como sigue: comparando el obtusol con su acetato se observa que una señal permanece prácticamente constante tanto en posición (23'91 ppm) como en intensidad de pico (relajación spin-retículo y efecto Overhauser<sup>15</sup>), y que mantiene, como veremos más adelante, en otros compuestos tales como el nidificeno, epóxido de obtusol, etc. Evidentemente dicho metilo corresponderá al C-15, es decir, al sustituido en el centro cuaternario C-1.

Los otros dos metilo C-13 y C-14, fueron asignados te-

niendo en cuenta que siempre un metilo axial resuena a campos más altos que un metilo ecuatorial, y además en vista del pequeño desplazamiento a campos altos al cambiar de alcohol a acetato (debido a efecto estereo) que sufriría el metilo (20'83 ppm). Al C-14 le es asignada la señal a 24'20 ppm.

b) Nidificeno (82).

La comparación de su espectro con el del obtusol, permite una rápida asignación de casi todas las señales, naturalmente con la apreciación en Off-Resonance de la desaparición de un doblete a campo bajo y la aparición de un triplete a campo mayor. La diferenciación de los dos metilenos C-9, C-10 en cuanto a sus asignaciones es hecha por consideraciones generales sobre desplazamientos de carbonos en beta a un carbono sustituido por un halógeno, y un carbono perteneciente a un doble enlace.

Así se puede observar de una manera general que un carbono próximo a un doble enlace tiende a resonar a campos más altos que en el alcano normal<sup>16)</sup>, mientras que un carbono en beta a un bromo tiende a desplazarse a campos más bajos ( $\sim 2$  ppm)<sup>17)</sup>. Es decir, el metileno desplazado a campo más bajo correspondería al próximo al halógeno, es decir, al C-9 (35'85 ppm). El valor 33'50 ppm para el C-10 estaría de acuerdo con un marcado desplazamiento a campos más bajos al sustituir en un carbono próximo un -OH o un -OAc.

La asignación de los carbonos C-4 y C-7, tanto en el nidificeno y obtusol como en el resto de derivados, es fundamentalmente hecha al compararlos con el acetato de 10-de-

bromo-obtusol (84) pudiéndose apreciar claramente que una señal permanece prácticamente inalterada (60'26 ppm en el obtusol - 48'26 ppm en el 10-debromo-obtusol), mientras que la otra sufre una profunda variación (44'25 ppm en el obtusol- 38'28 ppm en el 10-debromo-obtusol), al no estar el átomo de bromo.

c) Epóxido de obtusol (83).

Corresponde el espectro indicado al producto mayoritario de la epoxidación del obtusol con ácido m-cloroperbenzoico en benceno- que es por otro lado el epóxido que conserva la conformación general de la molécula de obtusol.

En su espectro son interesantes las variaciones del C-4, C-10 y sobre todo las señales de los C-11 y C-12, al introducir el epóxido. La observación directa del espectro Off-Resonance permite asignar las señales de ambos carbonos.

Un detalle interesante de este espectro es el observar que la variación del metileno exocíclico por un grupo terminal distinto afecta a las señales del sistema de halógenos del anillo B.

d) Isoobtusol (85).

Comparando el espectro con el del obtusol, se observa inmediatamente diversos factores importantes:

- Variación de los desplazamientos del sistema con halógenos del anillo B, lo que indica un cambio de configuración de aquellos.

- Análoga variación de los dobletes correspondientes a los carbonos con -OH y -Br del anillo A, al pasar del alco-

hol al acetato. Naturalmente se observa en estos carbonos una variación respecto al obtusol debida al cambio de conformación de los sustituyentes.

e) Elatol (19).

La similitud con el obtusol en el anillo A es evidente, por lo que la asignación de sus señales solo necesitaría discusión en el anillo B.

Al analizar el Off-Resonance se observan dos singletes a campos muy bajos que corresponderían a las señales de los carbonos del doble enlace sustituidos con el -Cl y el -CH<sub>3</sub>. Los carbonos de un doble enlace sustituido por -Cl resuena a campos más altos que los sustituidos por -CH<sub>3</sub><sup>18)</sup>.

La asignación de los metilenos de este anillo son hechas por comparación con las señales del limoneno<sup>18)</sup> (88).

En este compuesto las señales de los carbonos C-3, C-5 y C-6 son 30'9, 28'3 y 31'2 ppm., respectivamente.

Según los datos dados por Don K. Dalling y David M. Grant<sup>13)</sup> cuando comparan ciclohexanos sustituidos por metilos, al pasar de un ciclohexano monosustituido a uno con un carbono doblemente metilado, se produce en el carbono en  $\alpha$ , un desplazamiento a campos más bajos de aproximadamente 4'5 ppm., mientras que en un carbono en  $\beta$  se produce uno a campos más altos de aproximadamente 4'4 ppm. Según esto el compuesto modelo (89) nos daría en los carbonos C-5 y C-6 señales a aproximadamente 28'0 y 30'7 ppm, respectivamente. Asimismo el C-3 aparecería a unos 35'4 ppm, lo que junto a la proximidad del Cl del doble enlace nos induce a asignar a dicho carbono en el elatol la absorción a 38'72 ppm. Por aná



loga razón damos a los carbonos C-5 y C-6 las asignaciones de 29'44 y 25'70 ppm., respectivamente.

ii) Derivados del chamigreno con el metileno exocíclico isomerizado.

En este grupo podemos incluir la cetona del obtusol isomerizada (90), los alcoholes de reducción de dicha cetona (91) y (92), la cetona isomerizada del obtusol sin átomo de Br en el anillo A (93), y la cetona isomerizada del isoobtusol (94). Los valores de los desplazamientos son dados en la Tabla 4.

a) Cetona del obtusol isomerizada (90).

Al comparar con el obtusol se puede observar inmediatamente el cambio de señal del doble enlace exocíclico o endocíclico, con la correspondiente desaparición de un triplete y la aparición de un nuevo cuadruplete.

La comparación del producto con las señales de dobles enlaces sustituidos, pone de manifiesto las asignaciones a los carbonos indicados, como también las multiplicidades observadas de dichos carbonos.

Las asignaciones hechas de los dobletes, es realizada por comparación con la cetona sin bromo. Se observa la señal a 68'44 ppm. que apenas sufre variación (68'59 ppm.), por lo que se debe corresponder con la del C-2.

b) Alcohol mayoritario de la reducción: cis (91).

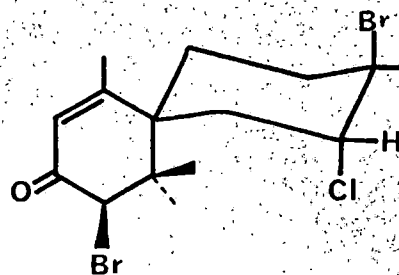
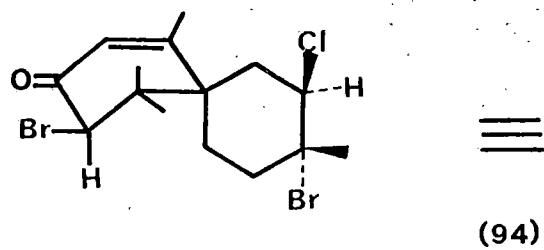
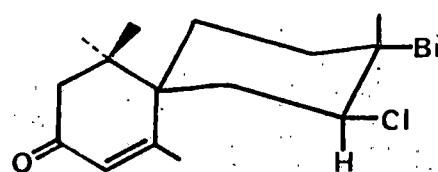
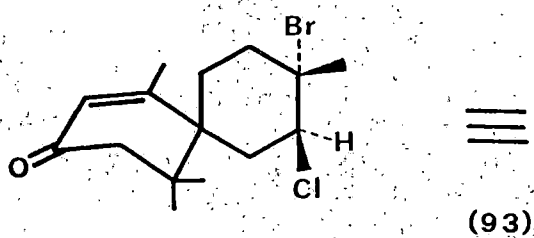
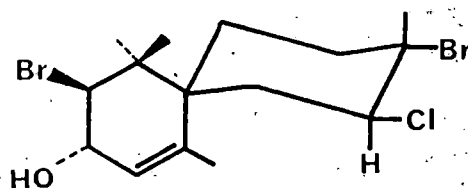
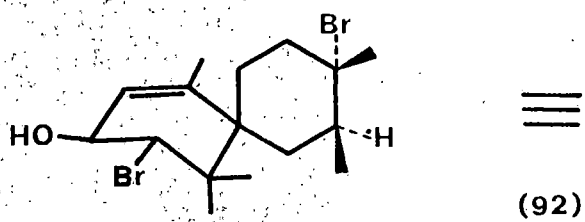
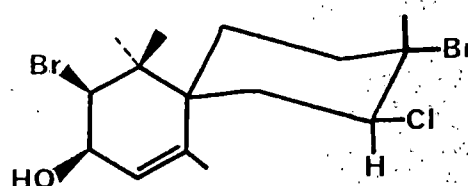
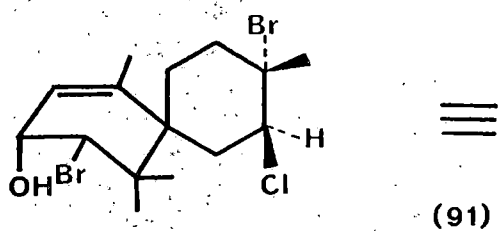
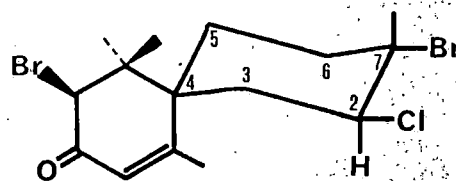
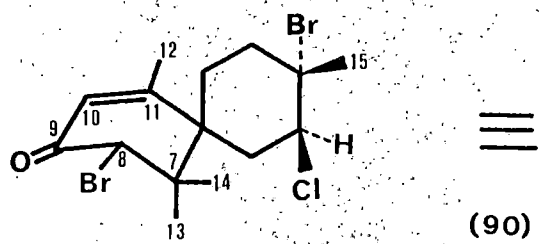
De la reducción a -20°C de la cetona isomerizada del obtusol se obtienen dos alcoholes correspondientes a ambos isómeros. El que está en mayor proporción resultó ser el

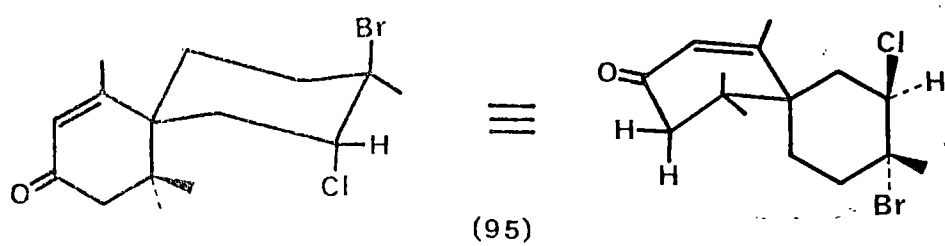
Desplazamientos en ppm. referidos al Tetrametilsilano (TMS).

<u>Compuesto</u>	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Cetona (90)	66'03	68'44	41'51	49'17	30'90	37'49	42'53	65'70	189'33	126'57
Alcohol (91)	67'24	69'19	42'03	47'86	31'01	38'32	42'82	66'24	68'35	123'97
Alcohol (92)	67'13	69'17	42'13	47'60	31'66	37'78	45'84	71'00	73'24	127'58
Cetona (93)	66'82	68'59	41'40	42'03	--	36'13	--	48'82	--	128'17
Cetona (94)	68'01	65'74	40'08	49'60	25'48	35'55	44'81	64'24	--	126'83
Cetona (95)	68'30	65'58	39'62	45'10	24'24	36'32	42'41	49'07	--	127'43

<u>Compuesto</u>	C11	C12	C13	C14	C15
Cetona (90)	166'54	26'50	18'98	24'60	23'73
Alcohol (91)	143'16	26'22	19'48	24'79	23'93
Alcohol (92)	143'05	25'79	17'94	25'16	23'97
Cetona (93)	166'99	26'46	--	--	23'68
Cetona (94)	156'14	25'48	19'13	32'26	24'21
Cetona (95)	170'30	25'08	--	31'49	24'05

TABLA 4





"cis" (91), y su espectro no presenta excesivas variaciones respecto al obtusol. La asignación de las señales fué realizada comparando su espectro con el del obtusol, con el alcohol "trans" y con la cetona isomerizada.

En efecto, la multiplicidad de las señales permite distinguir sin lugar a dudas la señal a 66'03 ppm como correspondiente al carbono cuaternario del anillo B, y la comparación con el alcohol "trans" nos conduce a asignar al carbono C-2 la señal a 68'44 ppm.

Los carbonos C-8 y C-9 fueron asignados en vista de la regla general observada en toda la serie de productos de que la señal del carbono con un grupo hidroxilo está desplazada un poco hacia campos más bajos. (La acetilación del alcohol permitiría confirmar la asignación hecha).

El resto de las señales siguen la misma tendencia observada en la cetona (90).

c) Alcohol minoritario de la reducción: trans. (92).

Como ya se ha dicho la comparación con el alcohol cis, permite diferenciar las señales correspondientes al sistema -Cl, -Br, del anillo B.

Los carbonos C-8 y C-9, se asignaron siguiendo la misma tendencia observada en el alcohol cis.

De cualquier forma, en productos descritos por Sims y colaboradores (este producto pero con el sistema cloro-terciario, bromo-secundario, trans diecuatorial)<sup>20)</sup>, las asignaciones realizadas al comparar con los acetatos, son prácticamente iguales a las dadas.

El resto de las señales es semejante a los anteriores productos.

d) Cetona del obtusol isomerizado sin bromo en el carbono-10 (93).

Presenta como fundamental característica aquella por la que debido a la ausencia de dicho bromo, la estructura pierde firmeza, y se produce un cambio rápido de conformación que da como resultado que los picos de ciertos átomos de carbono no se resuelvan (aparezcan como bandas anchas) que hacen difícil (si no imposible) la determinación del valor de la absorción de dichos picos.

e) Cetona del isoobtusol isomerizado (94).

La isomerización del isoobtusol con clorhídrico en benceno conduce a dos productos uno de los cuales es mayoritario, y su espectro es el tratado en este apartado.

En primer lugar, al comparar el espectro con el de la cetona isomerizada del obtusol se denota una gran semejanza en el anillo A. No obstante, ni el valor del carbono con el bromo, ni el carbono cuaternario son iguales, lo cual indica alguna diferencia. Por otro lado, si comparamos este espectro con el del isoobtusol se nota una gran variación en las absorciones de los metilenos del anillo B y, paradójicamente, una semejanza con los del obtusol y, por supuesto, de su cetona isomerizada.

Esto haría pensar en un principio, en un cambio de conformación del anillo B. Sin embargo, el espectro de RMP demuestra que esto no es posible ya que se mantiene la señal

del protón geminal al bromo como un triplete a 4'56 ppm.

Admitiendo que nuestro producto presenta una marcada semejanza estructural con la cetona isomerizada del obtusol, y observando el gran desplazamiento en RMP del protón geminal al bromo del anillo A, debido a un cambio de conformación de axial a ecuatorial (4'02 ppm en la cetona del isobtusol a 4'56 ppm en el producto isomerizado), el análisis de un modelo nos conduce a observar que en el anillo A se ha producido un cambio de conformación cuyo resultado es una distribución de los metilos C-13 y C-14, respecto al carbono C-3, semejante en ambos productos.

f) Cetona isomerizada del isobtusol, sin bromo en C-10 (95).

Este espectro nos permite asignar, sin ninguna ambigüedad, las señales correspondientes a los halógenos del anillo B. Como quiera que las señales correspondientes al C-Cl del anillo B, y las del C-Br del anillo A, no son distinguibles en el anterior compuesto, por dar ambas en Off-Resonance un doblete, nos hemos visto obligados a obtener el presente producto (alúmina, éter sulfúrico), donde podemos apreciar la desaparición del doblete a 64'24 ppm, y la aparición de un nuevo triplete a 49'07 ppm.

C) SERIE DEL PERFORENOL.

a) Producto tricíclico B (48).

Mediante el análisis del espectro Off-Resonance solamente se determina sin ninguna ambigüedad la señal del grupo carbonilo a 206'66 ppm.

Desplazamientos en ppm. referidos al Tetramesilsilano (TMS)

<u>Compuesto</u>	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Perforatona (48)	56'81	54'06	45'82	52'23	47'66	18'05	26'12	43'57	59'18	206'66
Perforenol (96)	74'65	59'38	46'64	42'28	139'77	24'38	44'42	35'54	60'12	74'51
Ac. perforenol (97)	74'17	59'71	46'83	42'24	142'44	24'55	44'49	36'17	55'10	75'69
Perforenona-A (50)	166'89	119'11	33'61 <sup>a</sup>	48'63	137'79	26'70	55'44 <sup>a</sup>	43'26	66'74	--

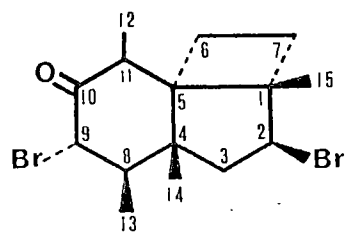
  

<u>Compuesto</u>	C11	C12	C13	C14	C15	CH <sub>3</sub> (Acetato)
Perforatona (48)	40'63	12'89 <sup>b</sup>	18'05	14'47	11'88 <sup>b</sup>	--
Perforenol (96)	127'88	25'82	17'69	15'28	22'08	--
Ac. perforenol (97)	124'36	25'72	17'24	15'23	22'03	20'80
Perforenona-A (50)	129'93	25'21	14'50	11'93	20'11	--

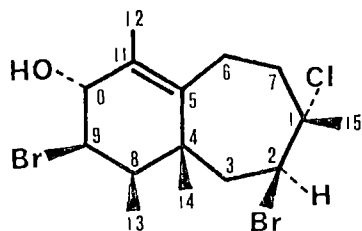
a, b — Los valores con igual letra pueden ser intercambiados.

TABLA 5

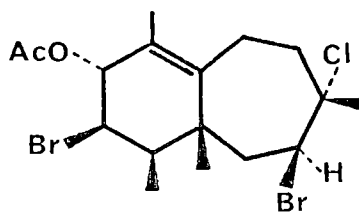




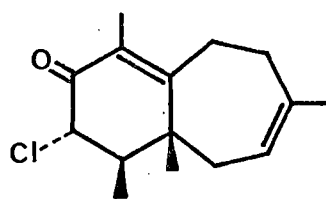
(48)



(96)



(97)



(50)

Los dobletes quedan diferenciados en dos grupos fundamentales: a) A bajo campo, que incluyen las señales correspondientes a los dos carbonos sustituidos con bromo; y b) a campo alto, que abarcan las señales con carbono sustituidos por metilos.

Las señales correspondientes a los dos carbonos con bromo, son asignados teniendo en cuenta la proximidad de los grupos sustituidos en carbonos vecinos. Así en Br del anillo A está contíguo a una cetona, lo cual le hace resonar a un valor de campo menor (59'18 ppm.) que en el Br del anillo B (54'06 ppm).

Las asignaciones de los carbonos sustituidos por metilos, ha sido hecha por comparación con el perforenol y su acetato. Se observa que el doblete a 43'37 ppm. presenta un acoplamiento residual semejante a la señal a 35'54 ppm. en el perforenol. Por tanto, le hemos asignado dicha señal al C-8. Por exclusión, la señal a 40'63 ppm. corresponde al carbono C-11.

Los tripletes son asignados de la siguiente manera: un carbono entre dos centros cuaternarios resuena a campos más bajos que otro carbono que no lo está. Así la señal a 45'82 ppm. debe corresponder al C-3, mientras que los otros dos tripletes deben corresponder a los metilenos del ciclobutano.

Un análisis de modelos permite observar una interacción estérica entre los carbonos C-6 y el metilo C-12, esperando para estos dos carbonos un desplazamiento a campos altos. Así a dicho C-6 le hemos asignado la señal a 18'05 ppm. y a

C-7 la correspondiente a 26'12 ppm.

Los singletes son asignados comparando el espectro con los datos obtenidos del perforenol, y por comparación con datos de carbonos cuaternarios de sistemas tricíclicos y bicíclicos con metilos sustituidos. La señal a 47'66 ppm corresponde al singlete más bajo, asignable al carbono puente de los tres ciclos, es decir, al C-5.

La diferenciación de los restantes singletes es hecha al comparar con otros datos donde el carbono vecinal está sustituido por un bromo o un metilo. De acuerdo con este criterio, el carbono próximo a un carbono con bromo resuena a campos más bajos que uno que tiene un metilo sustituido. Es decir, al C-1 le corresponderá la señal a 56'81 ppm, y al C-4 la correspondiente a 52'23 ppm.

La comparación con el perforenol permite asignar las señales a 18'05 ppm correspondientes al metilo C-13, y a 14'97 ppm. al C-14. El resto de los metilos quedan con cierta ambigüedad, sobre todo para interdiferenciarlos.

b) Perforenol (96).

Mediante el espectro de Off-Resonance es posible diferenciar perfectamente, sin ninguna ambigüedad, las siguientes señales:

- 1) El singlete a 74'65 correspondiente al carbono C-1.
- 2) El singlete a 42'28 ppm. correspondiente al carbono C-4, puente cuaternario entre los dos anillos.

Al comparar los datos con los obtenidos con el acetato, se puede de nuevo asignar sin ambigüedad las señales co-

rrespondientes a varios carbonos, siempre de acuerdo a las tendencias observadas al comparar tales datos. Así quedan determinadas las señales:

1) El doblete correspondiente al carbono con Br a 59'78 ppm. (C-2).

2) El doblete a 60'12 ppm. que se desplaza en el acetato a 55'10 ppm., correspondiendo por tanto al carbono próximo al acetato, es decir, al C-9.

3) El doblete a 74'51 ppm. que sufre un desplazamiento en el acetato a 75'69 ppm., siendo por tanto dicha señal la correspondiente al carbono con el alcohol, o sea, el C-10.

4) El singlete a 127'88 ppm. que se desplaza en el acetato a 124'36 ppm. de acuerdo al corrientemente esperado por la presencia próxima del grupo acetato, siendo esta señal la correspondiente al C-11.

Por exclusión, quedan determinadas las señales a 59'78 ppm. como correspondiente al C-2, a 35'54 ppm. para el C-8 y a 139'77 ppm. para el C-5.

Los metilenos han sido asignados siguiendo la misma tendencia observada en la serie del obtusol.

Los metilos C-13 y C-14, por comparación entre ellos y con el producto B, han sido asignados de la manera indicada.

Análogamente los metilos C-12 y C-15, han sido asignados por comparación con los compuestos de la serie del obtusol y de la serie del chamigreno con doble enlace endocíclico en el anillo A.

c) Perforenona A (50).

De acuerdo al esquema elegido, por la observación del espectro de Off-Resonance es posible distinguir sin ninguna ambigüedad los carbonos C-2 y C-4 que aparecen, respectivamente, como un doblete a 119'11 ppm. y un singlete a 48'63 ppm. Asimismo es fácil diferenciar los restantes dos dobletes a 43'26 y 66'74 ppm., ya que la señal desplazada a campos más bajos corresponderá al carbono sustituido por un halógeno, es decir, al C-9. Los singletes olefínicos son asignados por comparación con los datos del perforenol y su acetato, resultando muy diferente la absorción a 166'89 que corresponderá, normalmente, al C-1.

Los tripletes y cuádrupletes, mediante comparación con el citado perforenol y por correlaciones hechas teniendo en cuenta la proximidad de centros cuaternarios, efectos estéricos, etc., son asignados de la manera indicada, donde queda reflejada la ambigüedad existente entre las señales correspondientes a los carbonos C-3 y C-7.

D) BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martín y C. Pérez; Tetrahedron Letters, 1249 (1974).
- 2.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martín, C. Pérez, J.J. Sims, G.Y. Lin y R.M. Wing; Tetrahedron 31, 2449 (1975).
- 3.- A.G. González, J. Darias y J.D. Martín; Tetrahedron Letters, p. 3625 (1973).
- 4.- Pendiente de publicación.
- 5.- A.G. González, J. Darias, A. Díaz, J.D. Fourneron, J.D. Martín y C. Pérez; Tetrahedron Letters, 3051 (1976).
- 6.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 2003 (1974).
- 7.- J.J. Sims, G.H.Y. Lim y R.M. Wing; Tetrahedron Letters, 3487 (1974).
- 8.- W. Fenical; Phytochemistry, Vol. 15, 511 (1973).
- 9.- B.M. Howard y W. Fenical; Tetrahedron Letters, 1687 (1975).
- 10.- Pendiente de publicación.
- 11.- A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M. Norte; Tetrahedron Letters, 2499 (1975).
- 12.- J. Runsink, J. de Wit, W.D. Weringa; Tetrahedron Letters, pp. 55-58 (1974).
- 13.- D.K. Dalling y M. Grant; J. Am. Chem. Soc., 89, 6612 (1967).
- 14.- E.L. Bliel, W.F. Bailey, L.P. Kopp, R.L. Willer, P.M. Grant, R. Bertrood, K.A. Christensen; D.K. Dalling, M.W. Puch, E. Wenkent, F.M. Schell y D.M. Coshran; J. Am. Chem.

Soc., 97, 322 (1975).

- 15.- G.C. Levy y G.L. Nelson; Resonancia Magnética Nuclear de C-13; Ed. Bellaterra, 617 (1976)
- 16.- G.C. Levy y G.L. Nelson; Res. Magn. Nuclear de  $^{13}\text{C}$ ; Ediciones Bellaterra, p. 70 (1976).
- 17.- Idem., p. 60.
- 18.- Idem., p. 75.
- 19.- L.F. Johnson y W.C. Jankowski; Carbon-13 NMR Spectra; Wiley-Interscience Publication, 400 (1972).
- 20.- J. Sims. (Comunicación personal).

REVISION ESTRUCTURAL DEL OBTUSOL Y DERIVADOS

	<u>Página</u>
A) <u>ORIGEN DEL PROBLEMA</u> . . . . .	89
B) <u>ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA DEL OBTUSOL</u> . . . . .	94
C) <u>ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA DEL ISOBTUSOL</u> . . . . .	96
D) <u>DISTINCION ENTRE LOS DIFERENTES SISTEMAS</u> <u>Cl-Br TRANSDIAXIALES Y TRANSDIECUATORIALES,</u> <u>POR RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.</u> . . . . .	100
E) <u>BIBLIOGRAFIA</u> . . . . .	103



REVISION ESTRUCTURAL DEL OBTUSOL Y DERIVADOS.

A) ORIGEN DEL PROBLEMA.

Nuestra duda sobre si la estructura propuesta para el obtusol<sup>1)</sup> era correcta o no, surgió al comparar los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de este producto y derivados<sup>1)</sup>, con los dados por Rose, Izac y Sims<sup>2)</sup> sobre chamigrenos con doble enlace en el anillo A.

La mayor disparidad observada corresponde a los carbonos sustituidos por los halógenos en el anillo B, así como en los metilenos contiguos a dichas posiciones. Como ejemplo citaremos que el carbono C-1 en el producto (76)<sup>3)</sup> da una señal a 70'6 ppm., mientras que en el derivado análogo del obtusol (92), resuena a 67'20 ppm. Asimismo, el C-2 en el producto (76) presenta una señal a 62'4 ppm., mientras que en el derivado del obtusol (92), lo hace a 69'20 ppm.

De acuerdo a las estructuras propuestas <sup>1, 3)</sup>, ambos productos se esperaban iguales, en contra del hecho observado en RMN-<sup>13</sup>C. La conclusión era obvia, una de las estructuras era errónea.

A tal fin se hizo un estudio comparativo de los espectros de RMP de todos los productos publicados que contienen en su esqueleto chamigreno el sistema Cl-Br en el anillo B. En la Tabla 6 se dan los datos de resonancia de los productos antes señalados, así como algunos preparados en nuestro laboratorio para fines comparativos.

Se observa la clara discrepancia entre los valores dados en ciertas estructuras, siendo el caso límite el del ni-

Desplazamientos químicos de los protones del sistema Cl-Br en Chamigrenos.

<u>Producto</u>	<u>Disolvente</u>	<u>-C(XCH<sub>3</sub></u>	<u>-C(XH)-</u>
Nidificeno <sup>4)</sup> (18)	CDCl <sub>3</sub>	1'77 (3H, s)	4'67 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz)
Nidifidieno <sup>5)</sup> (27)	CDCl <sub>3</sub>	1'75 (3H, s)	4'67 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz)
Nidificienol <sup>6)</sup> (28)	CDCl <sub>3</sub>	2'00 (3H, s)	4'50
Nidifoceno <sup>7, 8)</sup> (37)	CDCl <sub>3</sub>	1'82 (3H, s)	4'40 ó 4'50 (1H, dd)
Acetoxiintricato <sup>9)</sup> (26)	CDCl <sub>3</sub>	1'78 (3H, s)	--
Epóxido de prepacifenol <sup>10)</sup> (24)	CDCl <sub>3</sub>	1'86 (3H, s)	4'64 (1H, dd, J= 13'5 y 4 Hz)
Desoxiprepacifenol <sup>11)</sup> (97)	CCl <sub>4</sub>	1'68 (3H, s)	4'68 (1H, dd, J= 13 y 5 Hz)
Prepacifenol <sup>12)</sup> (23)	CDCl <sub>3</sub>	1'88 (3H, s)	4'72 (1H, dd)
Pacifenol <sup>12)</sup> (21)	--	--	--
Jhonstanol <sup>13)</sup> (22)	CDCl <sub>3</sub>	1'76 (3H, s)	--
Productos A <sup>14)</sup> (98)	CDCl <sub>3</sub>	1'61 (3H, s)	4'75 (1H, dd, J= 12 y 6 Hz)
Producto B <sup>14)</sup> (99)	CDCl <sub>3</sub>	1'73 (3H, s)	4'77 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz)
Producto C <sup>3)</sup> (76)	CDCl <sub>3</sub>	1'69 (3H, s)	4'89 (1H, dd, J= 11 y 5 Hz)
Producto D <sup>3)</sup> (100)	CDCl <sub>3</sub>	1'73 (3H, s)	4'85 (1H, m)

TABLA 6

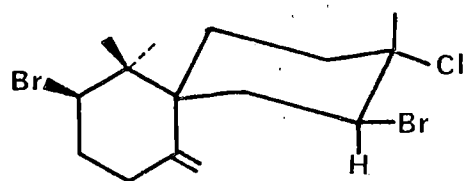
Desplazamientos químicos de los protones del sistema Cl-Br en Chamigrenos.

<u>Producto</u>	<u>Disolvente</u>	<u>-C(XCH<sub>3</sub>)-</u>	<u>-C(CH)-</u>
Intricateno <sup>15</sup> (101)	CDCl <sub>3</sub>	1'67 (3H, s)	--
Obtusol <sup>10)</sup> (35)	CDCl <sub>3</sub>	1'82 (3H, s)	4'70 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz)
Isoobtusol <sup>10)</sup> (33)	CDCl <sub>3</sub>	1'92 (3H, s)	4'42 (2H, m, W <sub>1/2</sub> = 5 Hz)
Nidificeno <sup>10)</sup> (82) <sup>b</sup>	CDCl <sub>3</sub>	1'82 (3H, s)	4'71 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz)
Cetona del obtusol (102) <sup>a</sup>	CDCl <sub>3</sub>	1'88 (3H, s)	4'71 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz)
Cetona del obtusol isomerizada (90) <sup>a</sup>	CDCl <sub>3</sub>	1'88 (3H, s)	4'86 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz)
Alcohol de reducción cis (91) <sup>a</sup>	CDCl <sub>3</sub>	1'83 (3H, s)	4'89 (1H, dd, J= 10'5 y 7 Hz)
Alcohol de reducción trans (92) <sup>a</sup>	CDCl <sub>3</sub>	1'84 (3H, s)	4'90 (1H, dd, J= 10'5 y 7'5 Hz)
Cetona del isoobtusol (103) <sup>a</sup>	CDCl <sub>3</sub>	1'94 (3H, s)	4'52 (1H, 6 s)
Cetona del isoobtusol (94) <sup>a</sup> isomerizada.	CDCl <sub>3</sub>	2'00 (3H, s)	4'57 (1H, t, J= 3 Hz)

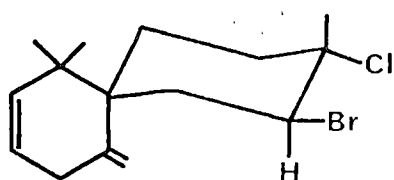
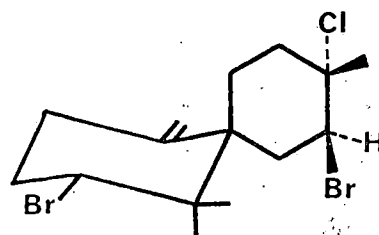
a .- Son productos preparados con fines comparativos.

b .- Aislado de la L. obtusa, diferente al aislado por Waraszkiewicz y col.<sup>4)</sup>, aunque la estructura publicada es la misma.

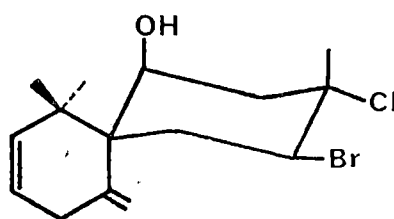
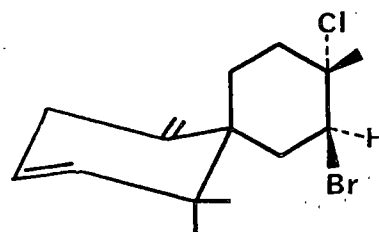
TABLA 6



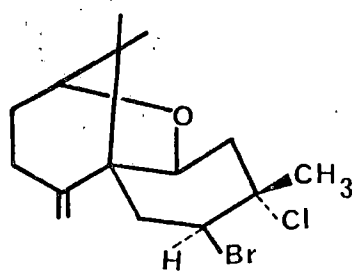
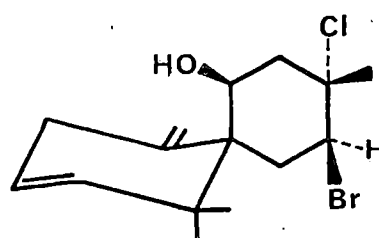
(18)



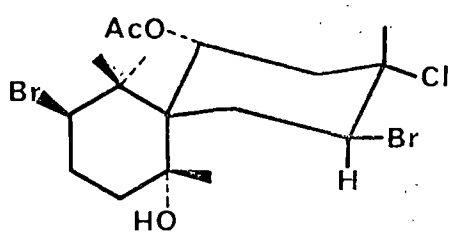
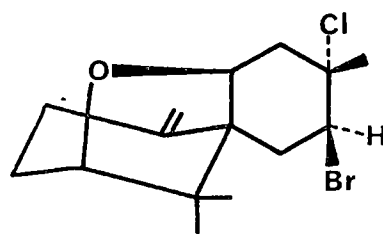
(27)



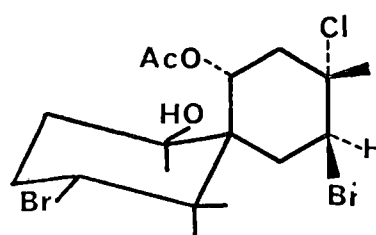
(28)

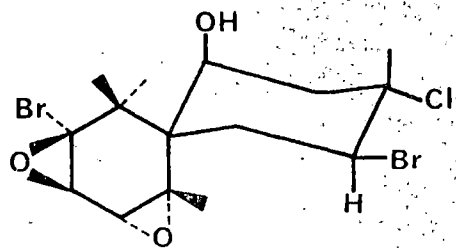


(37)

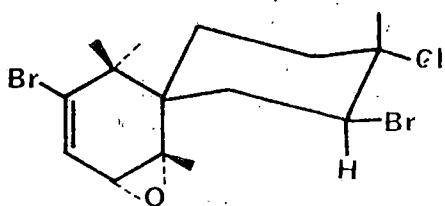
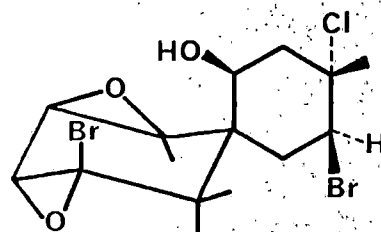


(26)

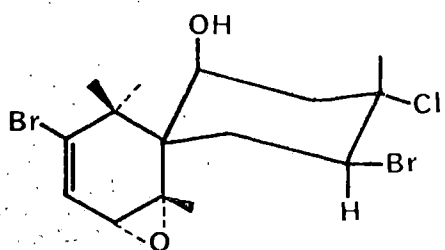
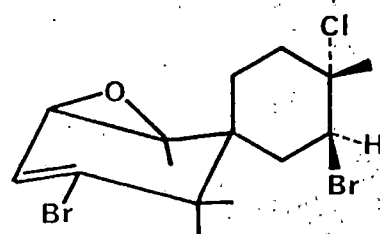




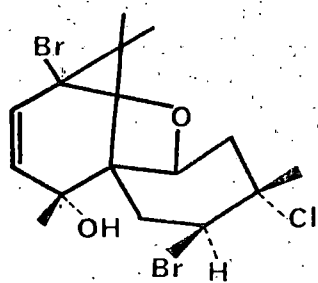
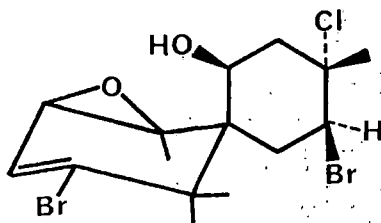
(24)



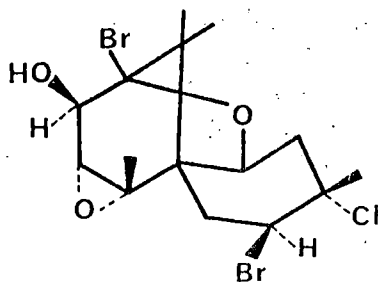
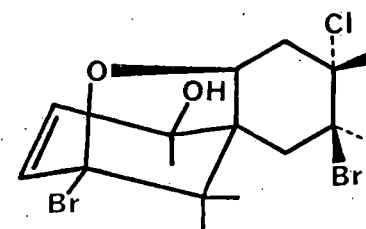
(97)



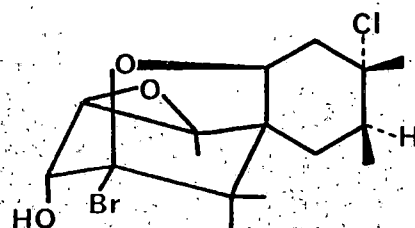
(23)



(21)



(22)



dificeno, donde para una misma estructura se dan tres espectros de RMP distintos (nidificeno<sup>4</sup>), intricateno<sup>15</sup>) y producto análogo aislado de la Laurencia obtusa).

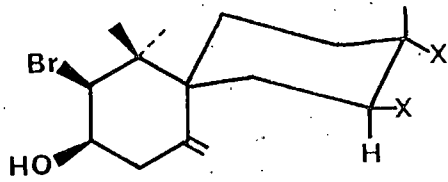
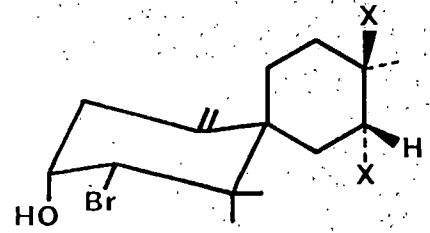
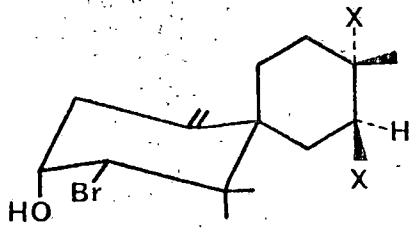
En vista de la imposibilidad de producir transformaciones químicas claras para determinar la configuración absoluta de los productos dados, hay que recurrir a interrelacionarlos con aquellos en los que dicha configuración es conocida por difracción de rayos X.

Los productos cuyas configuraciones absolutas han sido demostradas por rayos X son: el nidificeno<sup>7, 8</sup>), el desoxiprepacifenol<sup>11</sup>), el prepacifenol<sup>12</sup>), pacifenol<sup>12</sup>) y el jhons-tonol<sup>13</sup>). Para el acetoxiintricatol<sup>9</sup>) es dada la configuración relativa, pero no la absoluta. Asimismo es interesante la comparación con otros sesquiterpenos (no chamigrenos) pero que presentan el sistema de halógenos en un ciclohexano. De ellos los más importantes son el caespitol<sup>16</sup>), isocaespitol<sup>17</sup>), furocaespitano<sup>18</sup>) e isofurocaespitano, donde las dos primeras configuraciones fueron determinadas por rayos X.

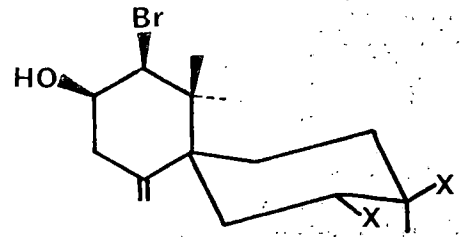
Con el conjunto de datos químicos y espectroscópicos que se poseen sobre el obtusol es posible el siguiente planteamiento:

#### B) ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA DEL OBTUSOL.

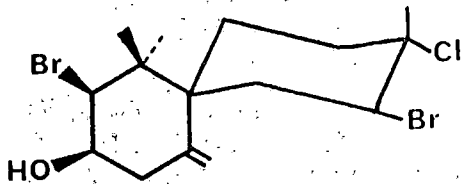
Según las reacciones realizadas, el obtusol tiene que estar basado en la estructura (a) ó en la estructura (b) (Esquema XV). De la estructura (a) son posibles dos derivados: (I) y (II); de la (b) otros dos: (III) y (IV). La estructura publicada fué la (I).



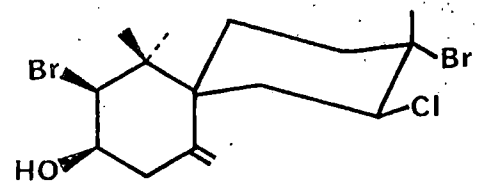
(a)



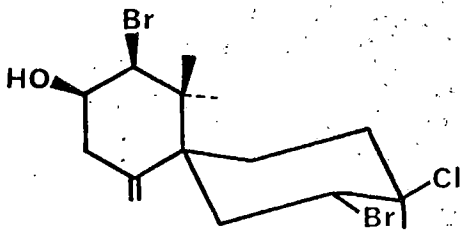
(b)



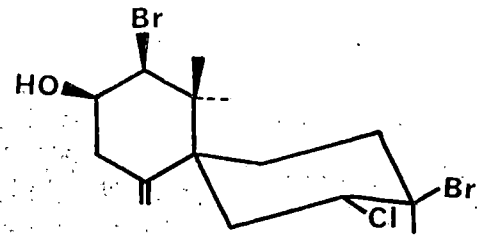
(I)



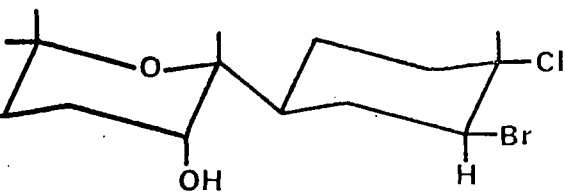
(II)



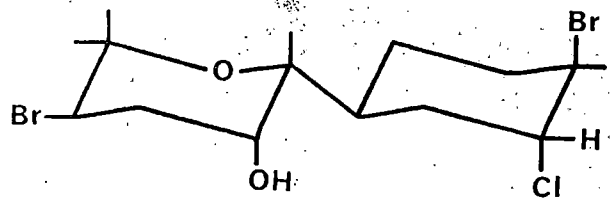
(III)



(IV)



(8)



(9)

Si comparamos los datos de RMP del obtusol con los del caespitol (8) y desoxiprepacifenol (97), observamos que para estos compuestos los protones del metilo geminal al cloro aparecen a 1'67 y 1'68 ppm., respectivamente, y el protón geminal al bromo lo hace a 4'31 (dd,  $J=12$  y  $5$  Hz) y a 4'68 (dd,  $J=13$  y  $5$  Hz) ppm. En el obtusol y derivados la señal del metilo oscila entre los valores 1'80-1'88 ppm. y la del protón entre 4'34-4'97 ppm., por lo que las estructuras (I) y (III) quedan excluidas, estando la estructura del obtusol correcta entre la (II) y la (IV). Biogenéticamente "parece" ser más probable la (II). La única forma de diferenciar entre ellos es por difracción de rayos X, o bien por correlación directa con una estructura muy semejante a la cual se le haya hecho.

Según datos suministrados por J. Sims<sup>19)</sup>, la determinación de la configuración absoluta del producto semejante al nidificeno (82) aislado de la Laurencia obtusa, muestra que la estructura correcta es la (II).

### C) ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA DEL ISOOBTUSOL.

De acuerdo a la química realizada el isoobtusol tiene que ser derivado de las dos estructuras base: (a) y (d). Son, por tanto, cuatro las estructuras compatibles para el isoobtusol. Dos de ellas derivadas de (c): (V) y (VI) y dos derivadas de (d): (VII) y (VIII). (Esquema XVI).

El hecho de que el isoobtusol se transforme en elatol elimina, "en principio", las estructuras (VI) y (VIII), ya que se supone que la reacción transcurre "por simple elimi-



nación" de Brill. No obstante, si la reacción de eliminación ocurre previo reagrupamiento, estas dos posibilidades, (VI) y (VIII), no pueden ser eliminadas.

La estructura publicada es la (VII)<sup>1)</sup>, pero en realidad no existen poderosas razones para excluir cualquiera de las otras posibilidades, (V), (VI) y (VIII).

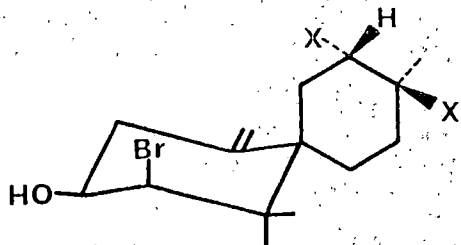
En los datos de isocaespitol<sup>17)</sup>, la señal correspondiente a los protones del metilo geminal al bromo aparece a 1'92 ppm. y el protón geminal al cloro a 4'46 ppm., como un single te ancho.

En el caso del isoobtusol y derivados, la señal del metilo sale entre los valores 1'90-1'98 ppm. y la del protón entre 4'42-4'60 ppm. Atendiendo a estos valores las estructuras (VI) y (VIII) quedan excluidas. La verdadera estructura del isoobtusol tendrá que ser cualquiera de las dos restantes, (V) y (VII).

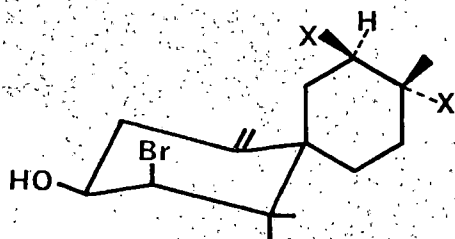
Un análisis de modelos, muestra que de las dos posibles estructuras, (V) y (VII), sólo la (V) explica el cambio conformacional que se experimenta en el anillo A cuando el sistema Cl-Br trans-diaxial es eliminado en la formación del elatol. (Esquema XVII). La estructura (VII), en cambio, no explica este fenómeno.

#### D) DISTINCION ENTRE LOS DIFERENTES SISTEMAS Cl-Br TRANSDIA- XIALES Y TRANSDIECUATORIALES POR RESONANCIA MAGNETICA NU- CLEAR.

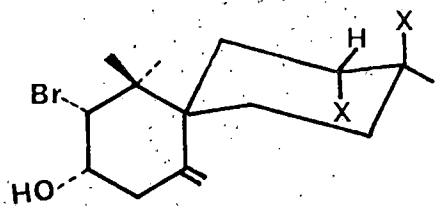
Por comparación de los desplazamientos químicos observados en RMP de los protones geminales y de los metilos sobre



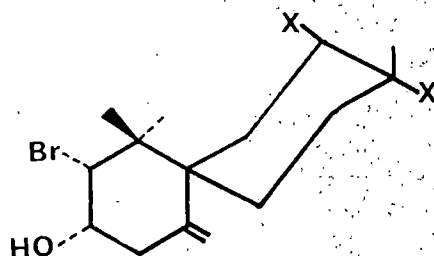
|||



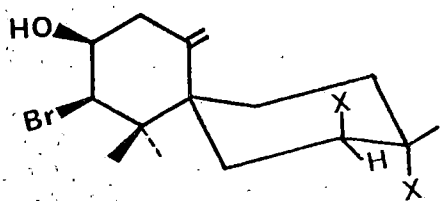
|||



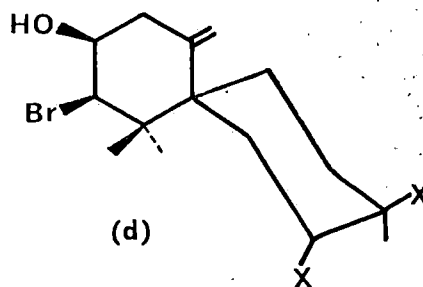
|||



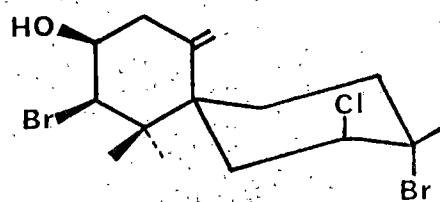
|||



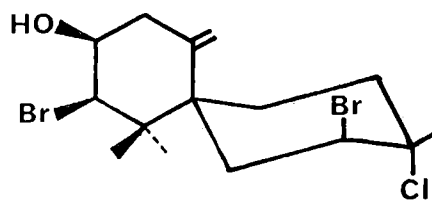
(c)



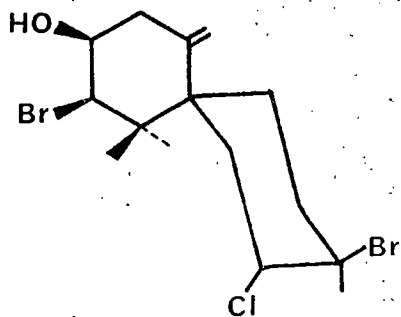
(d)



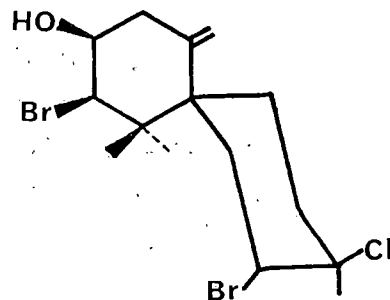
(v)



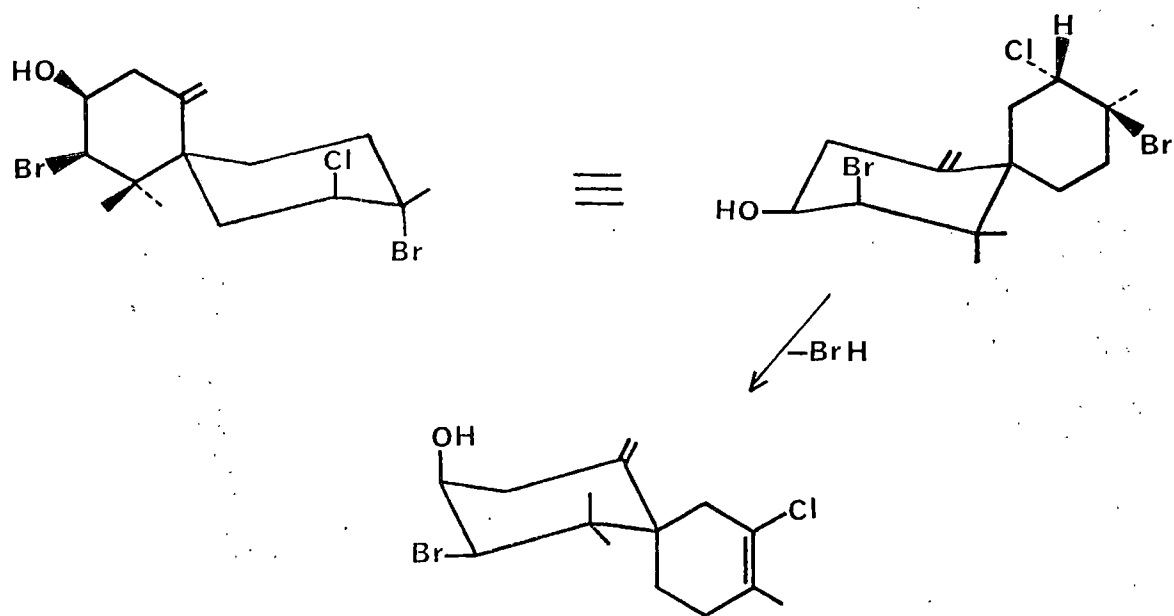
(VI)



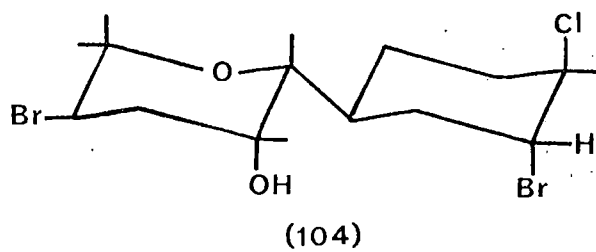
(VII)



(VIII)



ESQUEMA XVII

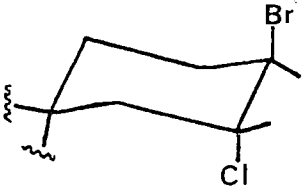
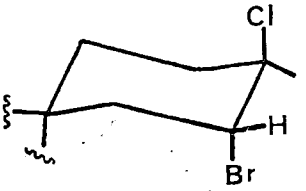
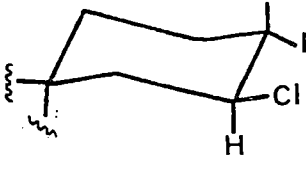
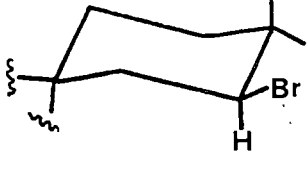


el halógeno (Esquema XVIII), fundamentalmente de estos últimos, pueden diferenciarse las distintas conformaciones y configuraciones existentes.

De los datos de que disponemos del Intricateno<sup>15)</sup>, es decir, del valor del desplazamiento del metilo geminal al halógeno, se debe pensar en una revisión de la estructura de dicho compuesto, asignándosele como correcta la mencionada (III), si el compuesto pertenece a la serie del obtusol, o bien la (VI) ú (VIII), si pertenece a la serie del isoobtusol. En cualquier caso, los datos publicados no son suficientes para adoptar una postura en tal sentido.

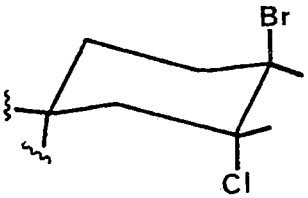
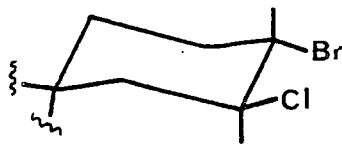
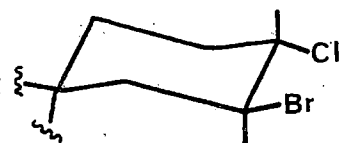
En base al estudio de la resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  puede ser también hecha la diferenciación de las distintas estructuras, atendiendo fundamentalmente a la asignación de los carbonos C-1 y C-2, es decir, a los carbonos singletes (en Off-Resonance) y dobletes correspondientes al carbono sustituido por un metilo-halógeno y al sustituido por un halógeno (Esquema XIX).

Determinación de la configuración del sistema Cl-Br en chamigrenos por RMP

<u>Configuración</u>	<u>Disolvente</u>	<u>-C(XCH<sub>3</sub>)-</u>	<u>-C(XH)-</u>	<u>Compuestos</u>
	CDCl <sub>3</sub>	1'90-198 (singlete)	4'42-4'60 (single ancho)	Isocaespitol <sup>17</sup> . e isoobtusol <sup>1</sup> .
	CDCl <sub>3</sub>	1'75 (singlete)	4'46 (singlete ancho)	Producto obtenido en la síntesis del isocaespitol <sup>20</sup> . (104).
	CDCl <sub>3</sub>	1'80-1'88 (singlete)	4'54-4'97 (dd, J= 12 y 6 Hz)	Obtusol <sup>1</sup> . , producto análogo al nidificeno <sup>1</sup> .
	CDCl <sub>3</sub>	1'68-1'77 (singlete)	4'37-4'89 (dd, J= 12 y 6 Hz)	Nidificeno <sup>4</sup> . , nidificeno <sup>5</sup> . , desoxi - prepacifenol <sup>11</sup> . , producto <sup>14</sup> . (98), B <sup>14</sup> . (99), C <sup>3</sup> . (76), D <sup>5</sup> . (100), caespitol <sup>16</sup> .

ESQUEMA (XVIII)

Determinación de la configuración del sistema Cl-Br en chamigrenos por RMN-<sup>13</sup>C

<u>Configuración</u>	<u>Disolvente</u>	<u>-C(XCH<sub>3</sub>)-</u>	<u>-C(XH)-</u>	<u>Compuestos</u>
	CDCl <sub>3</sub>	68'0-71'1	65'2-66'6	Isopaestol <sup>1</sup> ., isoobtusol <sup>1</sup> ., y cetonas (103) y (94).
	CDCl <sub>3</sub>	66'0-68'7	67'5-69'2	Obtusol <sup>1</sup> ., análogo al nidi- ficeno <sup>1</sup> ., cetonas (102), (90) y alcoholes (91), (92).
	CDCl <sub>3</sub>	70'5-71'9 <sup>19</sup> .	62'3-63'6	Caespitol <sup>16</sup> ., productos A <sup>14</sup> . (98), B <sup>14</sup> . (99), C <sup>3</sup> . (76), D <sup>3</sup> . (100).

ESQUEMA (XIX)

E) BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.G. González, J. Darias, A. Díaz, J.D. Fourneron, J.D. Martín y C. Pérez; Tetrahedron Letters, 3051 (1976).
- 2.- A.F. Rose, R.P. Izac y J. Sims; Applications of  $^{13}\text{C}$  NMR to Marine Natural Products, 1978 (En prensa).
- 3.- W. Fenical, Phytochemistry, Vol. 15, 511 (1973).
- 4.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 2003 (1974).
- 5.- Idem.
- 6.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 281 (1975).
- 7.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 1443 (1976).
- 8.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson; Tetrahedron Letters, 2311 (1977).
- 9.- J.A. Mc Millan, I.C. Paul; Tetrahedron Letters, 2039 (1974).
- 10.- D.J. Faulkner, M.O. Stallard y C. Ireland; Tetrahedron Letters, 3571 (1974).
- 11.- C. Ireland, M.O. Stallard y D.J. Faulkner; J. Organic Chemistry, 2461 (1976).
- 12.- J.J. Sims, W. Fenical, R.W. Wing y P. Radlick; J. Amer. Chem. Soc., 3774 (1973).
- 13.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick; Tetrahedron Letters, 195 (1972).

- 14.- B.M. Howard y W. Fenical; Tetrahedron Letters, 1687 (1975).
- 15.- R.H. White y L.P. Lager; Dahleinn worksshop on the Nature of Seawater, 633 (1975).
- 16.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martín y C. Pérez; Tetrahedron Letters, 1249 (1974).
- 17.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martín y C. Pérez; Tetrahedron Letters, 2449 (1975).
- 18.- A.G. González, J. Darias y J.D. Martín; Tetrahedron Letters, 3625 (1973).
- 19.- J. Sims (Comunicación personal).
- 20.- A.G. González, J.D. Martín y M.A. Melián; Tetrahedron Letters, 2279 (1976).



NUEVO ESTUDIO CROMATOGRAFICO DEL ALGA ROJA

LAURENCIA OBTUSA

## NUEVO ESTUDIO CROMATOGRÁFICO DEL ALGA ROJA LAURENCIA OBTUSA.

En un intento de encontrar productos intermedios en la formación de los principales metabolitos del alga roja *Laurencia obtusa*, hemos procedido a una nueva extracción de dicha alga, secada en aire, con éter sulfúrico.

Se procedió a someter el extracto a cromatografías rápidas en columna, procurando que aquel estuviera el menor tiempo posible en contacto con la gel.

Una vez separados los metabolitos fundamentales del alga<sup>1)</sup>: elatol, isoobtusol y obtusol, se aíslan del extracto bruto mezclas muy complejas de diferentes productos que hacen muy difícil la separación de ellos.

Mejores resultados se consiguieron procediendo a la extracción del alga seca en dos etapas:

a) Extracción inicial con n-hexano, hasta agotamiento. En este extracto se logran separar, de manera casi total, los metabolitos menos polares que el obtusol, que coinciden con los fundamentales ya aislados y descritos.

b) Extracción posterior con acetona. En este extracto hemos fijado nuestra atención y sobre el cual hemos procedido a las separaciones ya citadas.

Hemos aislado un producto fácilmente descomponible<sup>2)</sup> (105). El espectro de masas no muestra la presencia del ión molecular, sino solo los fragmentos ( $M^+ - Br$ ) a m/e 269, 267 correspondiente a una fórmula molecular  $C_{15}H_{20}O_2Cl$ . El espectro de infrarrojo (KBr) mostró como absorciones más nota-

bles las encontradas a 3520, 3470 (OH) y 1615  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

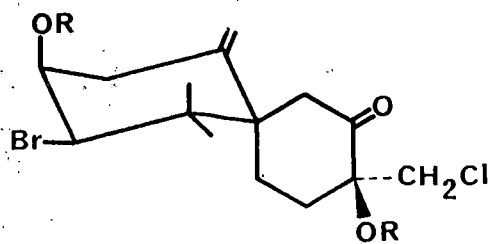
El espectro de RMP (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) presenta absorciones para dos metilos cuaternarios a 1'01 y 1'21 (s, 3H cada uno), para un grupo halometilo a 3'54 y 3'87 (cuarteto AB,  $J=12$  Hz), un protón  $\alpha$  a un hidroxilo a 4'18 (m, 1H), un protón  $\alpha$  a un halógeno a 4'65 (d, 1H,  $J=3$  Hz) y dos protones de un metileno exocíclico a 4'97 y 5'18 (s, 1H cada uno).

Cuando (105) fué tratado con anhídrido acético en piridina se formó el diacetato cristalino estable (106) con un punto de fusión de 217-219°C. El espectro de masas demostró como pico de masa más elevado el correspondiente a  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Cl}$  a m/e 309, 311. Sin embargo, la difracción de rayos X de distintos cristales sencillos, reveló la presencia de átomos de Br y Cl, y un estudio cristalográfico asignó a (106) la fórmula empírica  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{BrCl}$ . El espectro de infrarrojo presentó absorciones fundamentales a 1745 y 1715  $\text{cm}^{-1}$ .

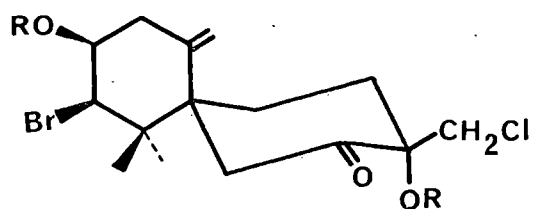
El espectro de RMP ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) mostró señales a 1'07, 1'19; 2'06, 2'16 (s, 3H cada uno), 2'71 (s, 2H), 3'64, 4'25 (d, 1H cada uno,  $J=13.5$  Hz), 4'48 (d, 1H,  $J=3$  Hz), 5'10, 5'15 (s, 1H cada uno) y 5'23 (m, 1H).

El compuesto (105) presenta como característica fundamental ser el primer chamigreno polihalogenado, aislado de algas del género Laurencia, con un átomo de halógeno en un grupo metilo. Esta particularidad es extraña desde el punto de vista biogénético.

Actualmente estamos intentando interrelacionar biomiméticamente el elatol con este compuesto. El proceso propuesto se indica en el Esquema XX.

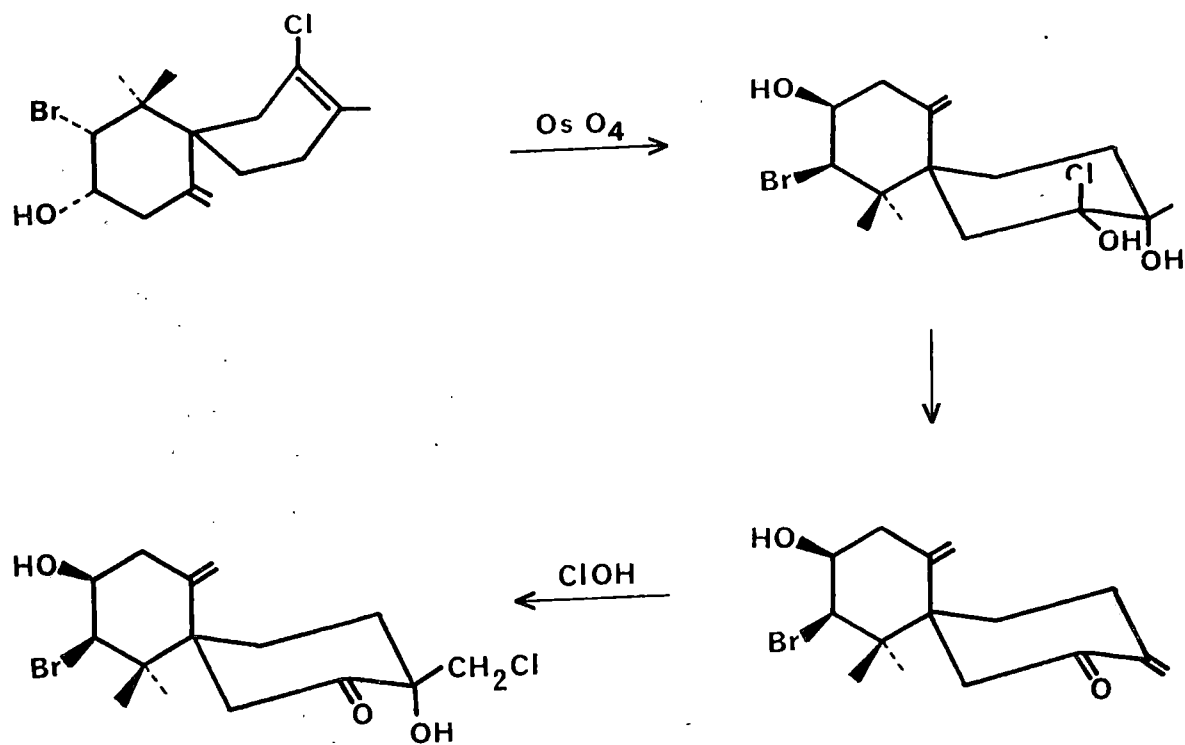


III



(105) R=H

(106) R=Ac



ESQUEMA XX

BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.G. González, J. Darias, A. Díaz, J.D. Faurneron, J.D. Martín y C. Pérez; Tetrahedron Letters, 3051 (1976).
- 2.- A. G. González, J.D. Martín, V.S. Martín y M. Norte; y J. Fayos y M. Martínez-Ripoll; Tetrahedron Letters, 2035 (1978).

## MATERIALES Y METODOS

	<u>Página</u>
A) <u>TECNICAS EXPERIMENTALES</u> . . . . .	111
B) <u>CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA</u> . . . . .	112
C) <u>CROMATOGRAFIA EN COLUMNA</u> . . . . .	112
D) <u>PROCEDIMIENTOS GENERALES</u> . . . . .	113

## A) TECNICAS EXPERIMENTALES.

Los espectros de infrarrojos fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 257, y en un PYE UNICAM-SP-1100 en un film y en disolución con cloroformo, con células de 0'1 mm.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica se realizaron en espectrógrafos Perkin-Elmer, R-12 60 MHz. y Perkin-Elmer R-32, 90 MHz, en soluciones de deuterocloroformo, utilizando el trimetilsilano como referencia interna.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  fueron realizados en un espectrofotómetro Varian CFT-20, utilizando para la acumulación de datos un computador Varian 620/F-100 de 16 K (16.384 palabras), unidades de memoria mediante pulsos por transformada de Fourier. Las muestras fueron disueltas en 2 ml. de deuterocloroformo, empleándose tubos de 10 mm, utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). La temperatura empleada fué de 21°C. Se toman como desplazamientos positivos aquellos desplazados a campos más bajos que el TMS. En los datos de RMN- $^{13}\text{C}$ , las simplificaciones a utilizar de los parámetros dados son:

(SW): anchura espectral utilizada en la realización de los espectros.

(AT): tiempo de adquisición.

(NT): número de acumulaciones realizadas.

(PW): pulse width o ángulo de disparo dependiente del pulso de radiofrecuencias del transmisor.

(PD): retraso de pulso.

(DP): puntos de datos.

En cualquier dato de los expuestos a continuación siempre se citan dos valores, el primero corresponde al espectro de desacoplamiento protónico total y el segundo al de Off-Resonance.

Los espectros de masas fueron realizados en un Hewlett-Packard 5930-A.

Las actividades ópticas fueron realizadas en un polarímetro Perkin-Elmer 141 con células de 1 cm. de paso de luz.

Los puntos de fusión fueron determinados en un Kofler y están sin corregir.

#### B) CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

Las cromatografías en capa fina fueron realizadas sobre gel de sílice G de la casa Merck. Los eluyentes corrientemente utilizados fueron mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo a diferentes concentraciones. Para su revelado las placas fueron pulverizadas con solución de ácido sulfúrico (4%) y agua (16%) en ácido acético glacial y calentamiento posterior a 120°C.

#### C) CROMATOGRAFIA EN COLUMNA.

Las columnas secas se montaron de la siguiente forma: mientras se hacía succión por el extremo inferior se introducía gel de sílice (Merck, 0'05-0'2 mm.) por el extremo superior, al tiempo que la columna era sometida a vibración.



Las columnas húmedas, tanto de gel de sílice normal (0'05-0'2 mm.) como las de capa fina (G), fueron montadas por compactación directa de la gel mezclada homogéneamente con disolvente (generalmente éter de petróleo).

D) PROCEDIMIENTOS GENERALES.

En el texto de la memoria la expresión "extracción de la manera usual" significa extracción con éter sulfúrico, lavados de la capa orgánica con ácido clorhídrico diluído, agua destilada, solución saturada de bicarbonato sódico y nuevo lavado con agua destilada. Todos los extractos se secaron sobre sulfato sódico o magnésico anhidro.

## PARTE EXPERIMENTAL

Transformación de la perforenona A (49) en el compuesto denominado componente A (6).

a) Tratamiento de la perforenona (56) con DDQ/Ac. benzoico/benceno.

Se disuelven 150 mgrs. de producto en benceno y se le añaden dos equivalentes de ácido benzoico y un equivalente de DDQ, manteniéndose en atmósfera inerte y a reflujo. Se siguió el curso de la reacción por capa fina. Cuando ésta fué completa, se obtuvo, después de separar por el método usual y cromatografiar en columna de gel de sílice, un producto aceitoso e incoloro, con un rendimiento del 65%.

Datos espectrales de la perforenona (56).

R.M.P. (60 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 0'92 (s, 3H), 0'92 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 1'58 (s, 3H), 1'70 (s, 3H), 5'25 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}=18$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e=218$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ ); 204, 189, 185, 175, 162, 136, 122, 107 (100%), 91, 79, 69, 53.

I.R. ( $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 2990, 1675, 1470, 1380, 1350, 1310, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

Datos espectrales de la dienona (57).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'28, 1'60, 1'85, 2'00 (s, 3H cada uno), 5'20 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}=18$  Hz), 6'02 (s, 1H).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e=216$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$ ); 201, 174, 169, 121, 101 (100%), 91, 79.

I.R. ( $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 2975, 1660, 1610, 1452, 1390, 1360, 1330, 1275, 1180, 1075, 1030, 970, 880  $\text{cm}^{-1}$ .

b) Tratamiento de la dienona con LAH.

Se disuelven 80 mgrs. de dienona en éter seco sobre Na, se le añade un exceso de aluminio hidruro de litio y se mantiene la reacción a temperatura ambiente, en agitación y bajo atmósfera inerte. Se siguió el curso de la reacción por capa fina. Cuando ésta fué completa, se obtuvo, después de separar por el método usual, la mezcla de alcoholes epímeros (58) con un rendimiento del 90%.

Al cromatografiar la mezcla de alcoholes, en columna de gel de sílice, se agrupan dichos alcoholes, separándose, mayoritariamente, los productos (59) y (60) en cantidades de 18 y 20 mg., respectivamente.

Datos espectrales del alcohol (59).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'31, 2'17, 2'20, 2'23 (s, 3H cada uno), 5'05 (dd, 1H,  $J=2$  y 11 Hz); 5'22 (dd, 1H,  $J=2$  y 18 Hz), 5'95 (dd, 1H,  $J=11$  y 18 Hz); 6'75 (s, 2H).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e=218$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ ); 200 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ); 147, 133, 118, 105, 92 (100%), 77.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3595, 2970, 1662, 1460, 1380, 1005, 930  $\text{cm}^{-1}$ .

Datos espectrales del alcohol (60).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'90, 2'28, 2'33 (s, 3H cada uno), 4'00 (d, 2H,  $J=7$  Hz); 5'47 (m, 1H,  $W_{1/2}=18$  Hz); 6'83 (s, 2H).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e=218$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ ); 200, 133 (100%), 118, 105, 92, 77.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3610, 2925, 1460, 1380, 999  $\text{cm}^{-1}$ .

Preparación del  $\alpha$ -isobromocupareno e isolaureno a partir del producto análogo al nidificeno (61) y (82).

Se disolvieron 60 mg. de producto en 7 ml. de benceno y se añadió un exceso de ácido paratoluensulfónico. La mezcla se tuvo a reflujo durante 6 horas y la reacción fué seguida por cromatografía en capa fina. Una vez agotado el producto de partida se procedió a la extracción de la manera usual, obteniéndose el  $\alpha$ -isobromocupareno con un 80% de rendimiento.

Agitando el producto con gel de sílice, durante 24 horas, se obtuvo isolaureno de manera cuantitativa.

Datos espectrales del producto análogo al nidificeno (82).

Sólido blanco cristalizable en n-hexano.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 0'95, 1'13, 1'85 (s, 3H cada uno); 4'45 (dd, 1H, J= 12 y 5 Hz); 4'70 (dd, 1H, J= 12 y 15 Hz); 4'87 y 5'26 (s, 1H cada uno).

E.M.:  $\text{M}^+$  a m/e 402, 400, 398, 396 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{Cl}$ ).

I.R. (KBr): 3100, 1645, 920, 874, 774, 640 y 620  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 37'5^\circ$

P.F. = 174-175°C

R.M.N- $^{13}\text{C}$  (SW): 4000 Hz; (NT): 18.500, 30.000; (AT): 1.023 seg; (P.W): 12-10  $\mu$ seg; (P.D): 0 seg; (DP): 8192: 17'45 (c), 23'55 (c), 23'88 (c), 25'54 (t), 33'50 (t), 35'85 (t), 37'23 (t), 40'45 (t), 43'90 (s), 50'40 (s), 63'44 (d), 67'85 (d), 68'22 (s), 114'72 (t), 145'76 (s).

Datos espectrales del  $\alpha$ -isobromocupareno (47).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 0'66, 1'10, 1'28, 2'33

(s, 3H cada uno); 4'45 (t, 1H, J= 9 Hz); 7'20 (m, 4H,  $W_{\frac{1}{2}} = 14$  Hz).

E.M.: ( $M^+ - Br$ ) a m/e: 202, 201, 200, 185, 178.

I.R. ( $CHCl_3$ ): 1510, 1460, 1380, 1285, 1120, 1095, 1070, 1020, 900, 860 y 820  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 98$  (c, 0'75,  $CHCl_3$ ) (Aceite incoloro).

Datos espectrales del isolaureno (55).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$  -Escala,  $CDCl_3$ ): 1'35 (s, 6H); 1'66, 2'26 (s, 3H cada uno); 7'05 (s, 4H).

E.M.:  $M^+$  a m/e 201 ( $C_{15}H_{21}$ ), 200, 185, 171, 158.

I.R. (film): 1510, 1015, 819, 720  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 108'7^{\circ}$  (Aceite incoloro).

Transformación del obtusol (62) en el producto semejante al perforeno (63).

100 mg. de obtusol fueron disueltos en 10 ml. de nitrometano y se añadieron 0'5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se sometió a reflujo durante 7 horas, siguiéndose la reacción por cromatografía en capa fina. Cuando se observó la total desaparición del obtusol se procedió a la extracción de la manera usual y posterior cromatografía en columna, separándose un aceite incoloro que se identificó como un producto semejante al perforeno.

Datos espectrales del obtusol.

Sólido cristalino en n-hexano.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$  -Escala,  $CDCl_3$ ): 1'08, 1'08, 1'82 (s, 3H

cada uno); 4'12 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 6$  Hz); 4'50 (d, 1H,  $J = 4$  Hz); 4'70 (dd, 1H,  $J = 12$  y 5 Hz); 5'07 y 5'41 (s, 1H cada uno).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e = 416, 414, 412$  ( $C_{15}H_{23}OBr_2Cl$ ), 399, 379, 361, 334, 332, 317, 315, 297, 295, 235, 217, 216, 197 y 95.

I.R. (KBr): 3600, 3100, 1640, 930, 860 y 645  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 10^{\circ}$  (c, 1'64,  $CHCl_3$ )

P.F. = 145-146 $^{\circ}C$

R.M.N- $^{13}C$ : (SW): 4000 Hz; (NT): 5250, 10.000; (A.T): 1.023 seg.; (PW): 12-7  $\mu$ seg; (PD): 0'1 seg; (DP): 8192:20'83 (c), 23'91 (c), 24'20 (c); 25'64 (t), 37'19 (t), 38'62 (t), 40'59 (t), 44'25 (s), 5P'26 (s), 67'59 (d), 68'04 (s), 70'44 (d), 71'80 (d), 117'65 (t), 141'44 (s).

Datos espectrales del perforeno natural (51).

Aceite incoloro, muy soluble en disolventes orgánicos.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$  -Escala,  $CDCl_3$ ): 1'79 (s, 3H); 2'27 (s, 9H); 4'58 (d, 1H,  $J = 7$  Hz), 6'92 (s, 1H).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e$ : 318, 316, 314 ( $C_{15}H_{20}BrCl$ ), 280, 278, 236, 234, 198, 183, 169.

I.R. (film): 2940, 1450, 1380, 1070, 930, 870, 570  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 5'70$  (c, 1'22,  $CHCl_3$ ).

Datos espectrales del producto semejante al perforeno (63).

Aceite incoloro, muy soluble en disolventes orgánicos.

R.M.P (90 MHz,  $\delta$  -Escala,  $CDCl_3$ ): 1'92 (s, 3H); 2'20 (s, 3H); 2'27 (s, 6H); 4'60 (d, 1H,  $J = 7$  Hz); 6'85 (s, 1H).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e$ : 318, 316, 314 ( $C_{15}H_{20}BrCl$ ); 238, 237, 236, 235, 199, 184.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2935, 1450, 1380, 1070, 935  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 9'30$  (c, 1'36,  $\text{CHCl}_3$ ).

Tratamiento del producto anterior con ácido sulfúrico deuterado,  $\text{SO}_4\text{D}_2$ .

A 50 mg. de producto disuelto en 7 ml. de nitrometano, se le añadieron 0'3 ml. de ácido sulfúrico deuterado y se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 6 horas. Al cabo de este tiempo se extrajo de la manera usual, separándose un producto aceitoso semejante al de partida, pero con ciertas posiciones deuteradas.

Datos espectrales del producto obtenido por reacción del análogo del perforeno con  $\text{SO}_4\text{D}_2$ .

Aceite incoloro.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'92 (s, 3H); 2'20 (s, 3H); 2'27 (s, 6H); 4'60 (d, 1H,  $J = 7$  Hz); 6'85 (s, señal pequeña).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 319, 318, 317, 316, 315 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{DBrCl}$ ), 239, 238, 237, 236, 200, 185.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): análogo al producto sin deuterio.

Reacción del obtusol con ácido sulfúrico deuterado.

Dicha reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que con sulfúrico normal, es decir, se disolvieron 100 mg. de producto en 10 ml. de nitrometano y 0'5 ml. de ácido sulfúrico deuterado, a reflujo durante 6 horas. La extracción y cromatografía en columna de la manera usual da un producto aceitoso



incoloro, que se identificó como semejante al perforeno con ciertas posiciones deuteradas.

Datos espectrales del producto aislado de la reacción anterior.

Aceite incoloro.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'92 (s, 3H); 2'00 (s, 3H); 2'27 (s, 3H); 4'60 (d, 1H,  $J=7$  Hz); 6'85 (s, señal pequeña).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 323, 322, 321, 320, 319, 318, 316, 315 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{D}_4\text{BrCl}$ ), 243, 242, 241, 240, 239, 238, 237, 236, 206, 205, 204, 203, 202, 200.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): Análogo al producto sin deuterio.

Epoxidación del obtusol.

Se disolvieron 500 mg. de producto en 10 ml. de éter seco y se añadieron 400 mg. de ácido m-cloroperbenzoico a la temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 48 horas, al término de las cuales la reacción no había sido completa. Por extracción y cromatografía en columna de la manera usual se aislaron los dos posibles epóxidos isómeros, uno de los cuales presentaba un marcado aumento de la polaridad.

Datos espectrales del epóxido mayoritario del obtusol.

Sólido blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'09, 1'20, 1'82 (s, 3H cada uno); 4'22 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}=9$  Hz); 4'40 (d, 1H,  $J=3$  Hz); 4'98 (dd, 1H,  $J=12$  y 6 Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 434, 432, 430 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Br}_2\text{Cl}$ ), 350, 333

312, 241, 233, 215, 198.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3550, 2970, 1450, 1370, 1090, 845  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 5'90$  (c, 1'69,  $\text{CDCl}_3$ ).

P.F. = 131-132°C.

R.M.N- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4000 Hz; (NT): 9000, 18.000; (AT): 1.023 seg; (PW): 12-10  $\mu\text{seg}$ ; (PD): 0 seg; (DP): 8192: 20'51 (c), 24'12 (c), 24'97 (t ó c), 25'18 (t ó c), 36'19 (t), 37'27 (t), 39'96 (t), 45'02 (s), 46'18 (s), 50'00 (t), 58'39 (s), 67'18 (s), 67'73 (d), 69'38 (d), 71'93 (d).

Datos espectrales del epóxido minoritario del obtusol.

Sólido blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'13, 1'29, 1'80 (s, 3H cada uno); 3'85 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 14$  Hz); 4'37 (dd, 1H,  $J = 5$  y 1 Hz); 4'92 (dd, 1H,  $J = 12$  y 5 Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 434, 432, 430 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Br}_2\text{Cl}$ ); 412, 396, 388, 360, 330, 296, 278, 240, 216.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3540, 2960, 1450, 1250, 1070  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 24'50$  (c, 0'49,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. : 117-118°C.

Reacciones de apertura del epóxido mayoritario del obtusol con trifluoruro de boro.

Todos los ensayos realizados en tal sentido se realizaron de la siguiente manera:

A 120 mg. de epóxido disueltos en 5 ml. de benceno seco (en los distintos ensayos se varió la temperatura: desde -20°C,

hasta temperatura ambiente), se le añadió 0'1 ml. de trifluoruro de boro eterato  $F_3B \cdot O(Et)_2$ . Los tiempos de reacción variaron desde 10 minutos hasta 7 horas, dependiendo de la temperatura. En cualquier caso, la reacción fue seguida por cromatografía en capa fina. Al desaparecer el producto de partida se procedió a la extracción de la manera usual y a la cromatografía en columna de los productos resultantes. Cuando la reacción se realizó a baja temperatura, se aisló un producto cristalino que resultó ser el aldehído derivado del obtusol (65).

Datos espectrales del aldehído (65).

Sólido cristalino blanco.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $CDCl_3$ ): 1'05, 1'26, 1'82 (s, 3H cada uno); 3'90 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 14$  Hz); 4'28 (d, 1H,  $J = 4$  Hz); 4'40 (dd, 1H,  $J = 11$  y 5 Hz); 10'00 (s, 1H).

I.R. ( $CHCl_3$ ): 3.540, 2960, 1710, 1450, 1360  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = 0^\circ$  (c, 0'51,  $CHCl_3$ ).

P.F. = 158-160°C.

Reacciones de apertura del epóxido mayoritario del obtusol con ácidos protónicos.

A 150 mg. de epóxido, disueltos en 5 ml. de benceno seco, se le añadió, en dos ensayos diferentes, 0'1 ml. de ácido sulfúrico y 2 ml. de ácido acético concentrado. Se siguieron las reacciones por cromatografía en capa fina y cuando hubo desaparecido todo el producto de partida, se procedió a la extracción y cromatografía en columna de los productos aislados, de la manera usual.

Reacción del obtusol con alúmina.

A 300 mg. de obtusol, disueltos en 10 ml. de éter etílico seco, se le añadieron 100 mg. de alúmina de columna, de la casa Merck (activada durante 2 horas a 160°C). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. La reacción fué seguida por cromatografía en capa fina. Cuando reaccionó todo el obtusol se separó la solución mediante filtración, obteniéndose un producto cristalino por simple evaporación del disolvente.

Datos espectroscópicos de la cetona (93) derivada del obtusol.

Producto blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'02 (m, 6H,  $W_{\frac{1}{2}} = 9$  Hz); 1'86 (s, 3H); 2'26 (d, 3H,  $J = 1$  Hz); 4'82 (m,  $W_{\frac{1}{2}} = 20$  Hz); 8'89 (d, 1H,  $J = 1$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 334, 332 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{OBrCl}$ ), 294, 292, 278, 276, 254, 252, 244, 242, 228, 200, 198.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2990, 1670, 1380, 1090  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 50^\circ$  (c, 1'44,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 103-105°C.

R.M.N- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT) 25.050, 65.000; (AT): 1023 seg; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8192: 23'98, 24'12, 24'44, 24'57, 24'87, 25'03, 25'22 (m), 23'68 (c), 26'46 (c), 36'13 (s), 41'90 (t), 48'82 (t), 66'82 (s), 68'59 (d), 128'17 (d), 166'99 (s).

Tratamiento de la cetona (93) con anhídrido acético y ácido sulfúrico.

Se disolvieron 30 mg. de la cetona en 2 ml. de anhídrido acético y se le añadieron 0.1 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Se siguió la reacción por cromatografía en capa fina y cuando hubo desaparecido todo el producto de partida se procedió a la extracción de la manera usual. Por cromatografía en columna se aisló, con un 90% de rendimiento, un producto identificado como enol-acetato con el metileno exocíclico. (Esquema XI).

Datos espectrales del producto anterior.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.02, 1.27, 1.85 (s, 3H cada uno); 2.05 (d, 3H,  $J = 1$  Hz); 2.10 (s, 3H); 4.43 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 4.90 (dd, 1H,  $J = 10$  y 8 Hz); 5.41 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 4$  Hz); 5.47 (dd, 1H,  $J = 3$  y 1 Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: no observado ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Br}_2\text{Cl}$ );  $M^+ - \text{Br}$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{B}_1\text{Cl}$ ) 376, 374, 325, 323, 278, 276, 252.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2970, 1720, 1460, 1380, 1240, 1080, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 30.6$  (c, 0.85,  $\text{CHCl}_3$ ).

Reacción de la cetona (93) con acetato de isoprenilo.

30 mg. de la cetona derivada del obtusol (93) fueron disueltos en 3 ml. de acetato de isoprenilo. En baño de hielo le fueron añadidas 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A las 3 horas, y seguida la reacción por cromatografía en capa fina, la reacción fué completa, procediéndose a la extracción de la forma usual. Por cromatografía en columna fué aislado un producto que resultó ser el mismo que el de la reacción de la cetona (93) con anhídrido acético y ácido sulfúrico.

### Reacción del isoobtusol con alúmina.

Se disolvieron 200 mg. de isoobtusol en 7 ml. de éter sulfúrico seco y se le añadieron 150 mg. de alúmina de columna (activado durante 2 horas a 160°C). A temperatura ambiente, la reacción fué completa a las 48 horas, siguiéndose la reacción en capa fina. Al finalizar la reacción, la alúmina se separó por filtración, obteniéndose un producto que se identificó como la cetona (95).

#### Datos espectrales del isoobtusol.

Producto blanco cristalino en agujas.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'06, 1'35, 1'92 (s, 3H cada uno); 3'65 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 14$  Hz); 4'42 (m, 2H,  $W_{\frac{1}{2}} = 5$  Hz); 4'92 y 5'19 (s, 1H cada uno).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 416, 414, 412 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{OBr}_2\text{Cl}$ ).

I.R. (KBr): 3300, 3100, 1640, 880  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 89^\circ$  (c, 1'23,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 118-120°C.

R.M.N- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4000 Hz; (NT): 5.300, 10.000; (AT): 1.023 seg; (PW): 12-8  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP) 8192: 24'88 (c), 25'32 (c), 25'65 (c), 33'05 (t), 33'38 (t), 33'98 (t), 39'37 (t), 43'67 (s), 44'01 (s), 65'15 (d), 69'72 (d), 71'07 (s), 76'20 (d), 113'79 (t), 147'48 (s).

#### Datos espectrales de la cetona (95).

Producto blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'04, 1'21, 2'00 (s, 3H cada uno); 2'25 (d, 3H,  $J = 1'5$  Hz); 3'05 (dd, 2H,  $J = 16$  y 4 Hz);

4'60 (t, 1H, J= 4 Hz); 5'86 (1H, d, J= 1'5 Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 334, 332 ( $C_{15}H_{22}OBrCl$ ), 278, 276, 252, 254, 200, 198.

I.R. ( $CHCl_3$ ): 2990, 1665, 1380, 975  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 91'7^{\circ}$  (c, 1'81,  $CHCl_3$ ).

P.F. = 66-68°C.

R.M.N- $^{13}C$ : (SW): 4.000 Hz); (NF): 30.000, 65.000; (AT): 1.023 seg.; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8192: 24'o5 (c), 24'34 (c), 25'68 (c), 29'73 (t), 31'49 (c), 36'32 (t), 39'62 (t), 42'41 (s), 43'10 (s), 49'07 (t), 65'38 (d), 68'30 (s), 127'93 (d), 167'0 (s).

#### Tosilato de elatol.

A 300 mg. de elatol le fué añadido 1 gramos de cloruro de tosilo en baño de hielo. La reacción se realizó a 0°C durante 48 horas, al cabo de las cuales se procedió a la extracción de la manera usual. La separación del producto se realizó por re-cristalizaciones sucesivas en éter de petróleo, obteniéndose un sólido blanco cristalino.

La cromatografía en columna no permitió la separación del tosilato, ya que el ácido de la hidrólisis era arrastrado junto con el producto. Se utilizaron columnas de alúmina con paso rápido del disolvente.

#### Datos espectrales del elatol.

Aceite incoloro.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$  -Escala,  $CDCl_3$ ): 1'10 (s, 6H); 1'71 (s, 3H); 4'17 (m, 1H,  $W_{1/2} = 9$  Hz); 4'62 (d, 1H, J= 5 Hz); 4'81 y 5'17

(s, 1H cada uno).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e = 336, 334, 332$  ( $C_{15}H_{22}OBrCl$ ), 319, 299, 297, 281, 279, 257, 235, 201, 200 y 199.

I.R. ( $CDCl_3$ ): 3100, 1650, 900, 835, 810  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 91^\circ$  (c, 0'97,  $CDCl_3$ ).

R.M.N- $^{13}C$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 50.000, 75.000; (AT): 1.023 seg.; (PW): 12-8  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8192: 19'42 (c), 20'79 (c), 24'29 (c), 25'70 (f), 29'44 (t), 38'13 (t), 38'72 (t), 43'21 (s), 49'20 (s), 70'89 (d), 72'26 (d), 115'88 (t), 124'30 (s), 128'06 (s), 140'86 (s).

#### Datos espectrales del tosilato de elatol.

Compuesto blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $CDCl_3$ ): 0'95, 1'04, 1'69, 2'45 (s, 3H cada uno); 4'43 (d, 1H,  $J = 5$  Hz); 4'8 (s, 1H); 4'96 (6s, 2H); 7'35 (d, 2H,  $J = 9$  Hz); 8'84 (d, 2H,  $J = 9$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e$ : no observado ( $C_{22}H_{28}SO_2BrCl$ );  $M^+$ -Ts: 333, 331 ( $C_{15}H_{21}OBrCl$ ), 288, 286, 280, 235.

I.R. ( $CHCl_3$ ): 2950, 1360, 1175, 910  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 83'7^\circ$ .

P.F. = 188-190°C.

#### Formación del formiato de tetraetilamonio.

Para la preparación de 1 gramos de reactivo, se empleó 8'4 grs. de una solución al 10%, en agua, de hidróxido de tetraetilamonio y 0'21 c.c. de ácido fórmico. Se tuvo especial cuidado de no añadir exceso de ácido. El agua se eliminó por



destilación azeotrópica en benceno, obteniéndose un producto blanco cristalino muy impregnado en agua.

Tratamiento del formiato de tetraetilamonio con tosilado de elatol.

A 100 mg. de tosilato de elatol, disueltos en 5 ml. de acetona, se le añadió un exceso de reactivo. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas, al término de las cuales la reacción fué completa. Por extracción y cromatografía de la manera usual se separó un aceite que resultó ser un producto de eliminación del tosilato de elatol.

Datos espectrales del producto de eliminación.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 0'99, 1'16, 1'81 (s, 3H cada uno), 4'72, 5'06 (s, 1H cada uno); 5'99 (6s, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 5$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 318, 316, 314 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrCl}$ ), 302, 300, 282, 280, 276, 274, 236, 200, 186.

Reacción del acet. 10-debromo obtusol con ácido p-toluensulfónico.

50 mg. de producto fueron disueltos en 5 ml. de benceno seco y se le añadieron 100 mg. de ácido p-toluensulfónico sometiendo la mezcla a reflujo durante 24 horas. Siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina, pudo observarse que en el tiempo indicado la reacción fué completa, dando, con excelente rendimiento, un producto aceitoso y amarillento que se identificó como un producto de eliminación (67).

Datos espectrales del producto anterior (67).

Aceite amarillo.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 0'88 (m, 6H,  $W_{\frac{1}{2}} = 9$  Hz); 1'82 (s, 3H); 5'06, 5'16 (s, 1H cada uno); 5'61 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 9$  Hz); 6'06 (dd, 1H,  $J = 12$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 320, 318, 316 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrCl}$ ), 275, 240, 239, 238, 202, 186.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 1450, 1430, 1370, 1100, 900  $\text{cm}^{-1}$ .

Datos espectrales del acet. 10-debromoobtusol.

Producto blanco cristalino.

R.M.P. (90, MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 0'90, 0'98, 1'84, 2'03 (s, 3H cada uno); 4'34 (dd, 1H,  $J = 12$  y 5 Hz); 4'85 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 6$  Hz); 4'90, 5'34 (s, 1H cada uno).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 378, 376 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{BrCl}$ ), 318, 316, 275, 273, 237, 236.

I.R. (film): 3110, 1740, 1650, 880, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 11^\circ$  (c, 0'53,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 81-82°C.

R.M.N- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 7.712, 18.550; (AT): 1.023 seg.; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8.192: 21'34 (c), 23'50 (c), 23'88 (c), 24'46 (c), 25'78 (t), 36'03 (t), 37'94 (t), 38'28 (s), 40'67 (t), 41'94 (t), 48'29 (s), 67'92 (d), 68'70 (s), 70'55 (d), 116'33 (t), 144'53 (s), 170'12 (s).

Oxidación del obtusol con reactivo de Jones.

El reactivo se preparó disolviendo 2'67 grs. de  $\text{CrO}_3$  en 2'3 ml. de ácido sulfúrico concentrado y diluyendo hasta 10 ml.

La reacción se realizó en baño de hielo, con el producto disuelto en acetona, añadiendo gota a gota el reactivo hasta per

sistencia del color amarillo (unos 10 minutos). Se procedió a continuación a la extracción de la manera usual, añadiendo metanol para eliminar el exceso de reactivo. El producto se purificó por cristalizaciones sucesivas en n-hexano. Resultó ser inestable en gel de sílice, siendo imposible su separación por cromatografía en columna.

Datos espectrales de la cetona del obtusol.

Producto blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 0'89 (s, 3H); 1'28 (s, 6H); 1'88 (s, 3H); 3'36 (s, 2H); 4'71 (dd, 1H, J= 12 y 6 Hz); 4'88 y 5'06 (s, 1H cada uno); 5'39 (s, 1H).

E.M.:  $\text{M}^+$  a m/e: 414, 412 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OBr}_2\text{Cl}$ ), 333, 331, 307, 278, 276, 253, 198.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 1725, 1635, 1445, 1380, 1090, 915, 865  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 16'7^\circ$  (c, 1'2,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 93-94°C.

Isomerización de la cetona del obtusol.

Se disolvieron 200 mg. de cetona en 7 ml. de benceno, añadiéndosele 2 ml. de ácido clorhídrico concentrado. A temperatura ambiente la reacción es completa a las 12 horas. Por cromatografía en capa fina se observa el final de la reacción al verse un punto perfectamente nítido, ya que la cetona de partida se descompone en la gel (no se observa). Por extracción de la forma usual y cromatografía en columna fué posible la separación de un producto aceitoso que se identificó como la cetona isomerizada del obtusol (90).

Datos espectrales de la cetona isomerizada del obtusol (90).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'01 (s, 3H); 1'32 (s, 3H); 1'86 (s, 3H); 2'28 (d, 3H,  $J=1$  Hz); 4'86 (dd, 1H,  $J=12$  y 6 Hz); 4'94 (s, 1H); 6'20 (d, 1H,  $J=1$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: no observado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OBr}_2\text{Cl}$ ), 333, 331 ( $M^+ - \text{Br}$ ), 278, 276, 213, 197.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 1670, 1460, 1380, 1075, 865  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = +12'1$  (c, 2'64,  $\text{CHCl}_3$ ).

R.M.N- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 15.000, 75.000; (AT): 1.023 seg.; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8192: 18'98 (c), 23'73 (c), 24'60 (c); 26'50 (c), 30'90 (t), 37'49 (t), 41'51 (t), 42'33 (s), 49'17 (s), 65'70 (d), 66'03 (s), 68'44 (d), 126'53 (d), 166'54 (s).

Reducción de la cetona isomerizada del obtusol con borohidruro sódico.

Se disolvieron 300 mg. de la cetona isomerizada en metanol, llevándose la mezcla a  $-20^\circ\text{C}$  y añadiéndosele exceso de borohidruro sódico sólido. Al cabo de una hora la reacción fué completa dando los dos alcoholes epímeros (91) y (92) en la proporción 2'5:1. La mezcla de ambos alcoholes fué separada por cromatografía en columna con gel de capa fina.

Datos espectrales del alcohol-cis (91).

Cristales blancos.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'01, 1'19, 1'83 (s, 3H cada uno); 2'09 (d, 3H,  $J=1$  Hz); 4'41 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}=9$  Hz); 4'69 (d, 1H,  $J=5'4$  Hz); 4'89 (dd, 1H,  $J=12'5$  y 7 Hz); 5'62

(dd, 1H,  $J = 3.3$  y  $1.5$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 414, 412 ( $C_{15}H_{22}OBr_2Cl$ ), 396, 394, 335, 333, 317, 315, 281, 279.

I.R. ( $CHCl_3$ ): 3540, 2960, 1650, 1460, 1380, 1070, 990  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 2.5^\circ$  (c, 12.76,  $CHCl_3$ ).

P.F. = 77-78°C.

R.M.N- $^{13}C$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 15.000, 40.000; (AT): 1.023 seg.; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8.192: 19.48 (c), 23.93 (c); 24.79 (c), 25.64 (c), 31.01 (t), 38.32 (t), 42.03 (t), 42.82 (s), 47.86 (s), 66.24 (d), 67.24 (s), 68.35 (d), 123.97 (d), 143.16 (s).

Datos espectrales del alcohol-trans (92).

Aceite incoloro.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $CDCl_3$ ): 0.98, 1.22, 1.84 (s, 3H cada uno), 2.04 (d, 3H,  $J = 1$  Hz); 4.41 (m, 1H,  $W_{1/2} = 4$  Hz); 4.44 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 4.90 (dd, 1H,  $J = 10.5$  y  $7.5$ ); 5.47 (dd, 1H,  $J = 3$  y  $1$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: no observado ( $C_{15}H_{22}OBr_2Cl$ ), 335, 333 ( $M^+-Br$ ) 278, 276, 253, 217.

I.R. ( $CHCl_3$ ): 3560, 2960, 1650, 1460, 1380, 1075, 850  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 16.3^\circ$  (c, 2.45,  $CHCl_3$ ).

R.M.N- $^{13}C$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 72.000, 150.000; (AT): 1.023 seg.; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8.192: 17.94 (c), 23.97 (c), 25.16 (c), 25.79 (c), 31.66 (t), 37.78 (t), 42.13 (t), 45.84 (s), 47.60 (s), 67.17 (s), 69.17 (d), 71.00 (d), 73.24 (d), 127.58 (d), 143.05 (s).

### Acetilación del alcohol-trans.

Se disolvieron 50 mg. de este producto en 2 ml. de piridina seca sobre sodio y se le añadieron 2 ml. de anhídrido acético. Al final de la reacción se procedió a la extracción y separación de la forma usual, obteniéndose un producto que se identificó como el acetato del alcohol-trans.

### Datos espectrales del acetato-trans.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'02, 1'27, 1'85 (s, 3H cada uno), 2'05 (d, 3H,  $J=1$  Hz); 2'10 (s, 3H); 4'43 (d,  $J=10$  Hz); 4'90 (dd, 1H,  $J=10$  y 8 Hz), 5'41 (m, 1H,  $W_{1/2}=4$  Hz); 5'47 (dd, 1H,  $J=3$  y 1 Hz).

E.M.:  $M^+$  a  $m/e=$  no observado ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Br}_2\text{Cl}$ ); 376, 374 ( $M^+-\text{Br}$ ), 325, 323, 278, 276, 252.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2970, 1720, 1465, 1375, 1240, 1240, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = +30.6$  (c, 0.85,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Oxidación del isoobtusol.

Se disolvieron 100 mg. de producto en 7 ml. de acetona y, en baño de hielo, le fué añadido gota a gota reactivo de Jones hasta persistencia del color amarillo de la solución. Se procedió, a continuación, a la destrucción del exceso de reactivo con metanol, y a la extracción de la manera usual. Se aisló un producto cristalino que se identificó como la cetona del isoobtusol.

### Datos espectrales de la cetona del isoobtusol.

Sólido blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'00, 1'32, 1'94 (s, 3H cada uno); 4'03 (b-s, 1H); 4'52 (b-s, 1H); 4'98 (s, 1H); 5'17 (s, 1H).

E.M.:  $M^+$  a m/e: no observado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OBr}_2\text{Cl}$ ), 333, 331 ( $M^+$ -Br) 278, 276, 198.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 1715, 1630, 1440, 1230, 970, 910  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = 0^\circ\text{C}$  (c, 3'19,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 97-98°C.

### Isomerización de la cetona del isoobtusol.

La disolvieron 90 mgrs. de la cetona del isoobtusol en 7 ml. de benceno, añadiéndose a continuación 3 ml. de ácido clorhídrico concentrado. A temperatura ambiente y durante 24 horas la reacción fué completa, obteniéndose mayoritariamente un producto identificado como la cetona isomerizada (94). En una proporción muy pequeña se obtuvo otra cetona (107).

### Datos espectrales de la cetona isomerizada (94).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'05, 1'41, 2'00 (s, 3H cada uno); 2'34 (d, 3H,  $J = 1'5$  Hz); 4'57 (t, 1H,  $J = 3$  Hz); 4'96 (s, 1H); 6'00 (d, 1H,  $J = 1'5$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: no observado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OBr}_2\text{Cl}$ ), 333, 331 ( $M^+$ -Br), 278, 276, 198.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2920, 1655, 1607, 1445, 1375, 1250, 965, 870  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 24'2^\circ$  (c, 0'33,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 135-136°C.

R.M.N- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 69.563, 218.611; (AT):

1.023 seg.; (PW): 12-10  $\mu$ seg; (PD): 0 seg; (DP): 8.192 : 1913 (c), 24'21 (c), 24'75 (c), 25'48 (t), 32'26 (c), 35'35 (t), 40'08 (t), 44'81 (s), 49'60 (s), 126'03 (d), 156'14 (s).

Datos espectrales de la cetona isomerizada (107).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'29 (s, 6H); 1'95, 2'17 (s, 3H cada uno); 4'63 (s, 1H); 4'74 (dd, 1H, J= 12 y 5 Hz); 5'98 (s, 1H).

E.M.:  $M^+$  a m/e= 414, 412 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OBr}_2\text{Cl}$ ), 333, 331 ( $M^+ - \text{BrH}$ ), 298, 296, 278, 276, 200, 198.

Datos espectrales del perforenol (96).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'14 (s, 3H); 1'18 (d, 3H, J= 7 Hz); 1'78 (s, 3H); 1'87 (s, 3H); 4'23 (m, 2H); 4'26 (d, 1H, J= 4 Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 416, 414, 412 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{OBr}_2\text{Cl}$ ); 334, 332 ( $M^+ - \text{Br}$ ); 223, 205, 168, 149, 105, 98,

I.R. (KBr): 3520, 3445, 2970, 1480, 1385, 1253, 1200, 1118, 1090, 1000, 970, 915, 840, 780, 712  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D$  : - 107°

P.F. : 105-107°C

R.M.N- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 15.000, 50.000; (AT): 1.023 seg; (PW): 12-10  $\mu$ seg; (PD): 0 seg; (DP): 8192: 15'28 (c), 17'69 (c); 22'28 (c), 24'38 (t), 25'82 (c), 35'54 (d), 42'28 (s), 44'49 (t), 46'64 (t), 59'78 (d), 60'12 (d), 74'56 (d), 74'65 (s), 127'88 (s), 139'77 (s).

Datos espectrales del acetato de perforenol (97).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'13 (d, 3H, J= 7 Hz);



1'14, 1'72, 1'80, 2'13 (s, 3H cada uno); 4'25 (m, 2H); 5'47 (d, 1H, J= 3 Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e= 458, 456, 454 ( $C_{17}H_{25}O_2Cl$ ), 376, 374, 334, 332, 252, 218, 149, 133, 105.

I.R. ( $Cl_4C$ ): 2990, 1750, 1460, 1380, 1240, 1020, 947  $cm^{-1}$ .

P.F. : 75-77°C.

R.M.N- $^{13}C$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 10.300, 18.953; (AT): 1.023 seg; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8.192: 15'13 (c), 1724 (c), 20'80 (c), 22'03 (c), 24'55 (t), 25'72 (c), 36'13 (d), 42'24 (s), 44'49 (t), 46'83 (t), 55'10 (d), 59'71 (d), 74'17 (s), 75'59 (d), 124'36 (s), 142'44 (s).

Datos espectrales del producto B. Perforatona (48).

Sólido blanco cristalino.

R.M.P. (100 MHz,  $\delta$ -Escala,  $CDCl_3$ ): 0'76 (s, 3H); 1'13 (d, 3H, J= 7 Hz); 1'23 (s, 3H); 1'23 (d, 3H, J= 7 Hz); 2'46 (dd, 1H, J= 13 y 6 Hz); 3'17 (c, 1H, J= 7 Hz); 3'89 (d, 1H, J= 12 Hz); 4'08 (dd, 1H, J= 12 y 6 Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 380, 378, 376 ( $C_{15}H_{22}OBr_2$ ), 299, 297 ( $M^+ - Br$ ), 279, 269, 255, 241, 217, 189, 175, 161.

I.R. (KBr): 2980, 1730, 1460, 1380, 1170, 1050, 890, 760, 720, 660, 645  $cm^{-1}$ .

R.M.N- $^{13}C$ : (SW): 5.000 Hz; (NT): 15.000, 50.000; (AT): 0'89, 1.023 seg; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8.192: 11'88 (c), 12'89 (c), 14'47 (c), 18'05 (t), 22'20 (c), 26'12 (t), 40'63 (d), 43'37 (d), 45'82 (t), 47'66 (s), 52'23 (s), 54'06 (d), 56'81 (s), 59'18 (d), 206,66 (s).

Datos espectrales de la perforenona A (50).

Producto blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'00 (s, 3H); 1'20 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 1'60 (s, 3H), 1'86 (s, 3H), 4'40 (d, 1H,  $J=12$  Hz), 5'30 (m, 1H,  $W_{1/2}=18$  Hz).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 254, 252 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OCl}$ ), 217 ( $M^+-\text{Cl}$ ), 209, 189, 173, 161, 149.

I.R. (KBr): 2920, 1678, 1470, 1380, 1310, 1025, 860, 805, 745, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = -117^\circ$  (c, 1'07,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 188-190°C.

R.M.N- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 8.701, 9.558; (AT): 1.023 seg; (PW): 10-12  $\mu$ seg; (PD): 0 seg; (DP): 8.192: 11'93 (c), 14'30 (c), 20'11 (c), 25'21 (c), 26'70 (t), 33'44 (t), 33'61 (t), 43'26 (d), 48'63 (s), 66'74 (d), 110'11 (d), 129'93 (s), 137'79 (s), 166'89 (s).

Nuevo estudio cromatográfico del alga roja Laurencia obtusa.

El alga fué recogida en la zona de Los Realejos, playa del Socorro, en la isla de Tenerife, durante los meses de Septiembre y Octubre. Se secó al aire, sin la acción directa del sol, procediéndose a su extracción en dos etapas. En la primera se extrajo en un Soxhlet con n-hexano hasta agotamiento, e inmediatamente con cetona. Se obtuvieron dos extractos que se cromatografiaron, separadamente, mediante eluciones rápidas en columnas de gel de sílice.

Del extracto cetónico se aisló un producto inestable iden-

tificado como (105), cuyos datos espectrales se dan a continuación.

Datos espectrales de (105).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'01, 1'21 (s, 3H cada uno); 3'54, 3'87 (d, 1H cada uno,  $J = 12$  Hz); 4'18 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} = 6$  Hz); 4'65 (d, 1H,  $J = 3$  Hz); 4'97, 5'18 (s, 1H cada uno).

E.M.:  $M^+$  a m/e: no observado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{BrCl}$ ), 269, 267, ( $M^+ - \text{Br} - \text{H}_2\text{O}$ ) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Cl}$ ), 251, 249, 223, 221, 213.

I.R. (KBr): 3520, 3470, 2960, 1710  $\text{cm}^{-1}$ .

Acetilación de (105).

El tratamiento del extracto bruto (2 gramos) disueltos en 5 ml. de piridina y 3 ml. de anhídrido acético, condujo a la obtención de varios acetatos. El producto mayoritario resultó ser semejante al obtenido al tratar el (105) en las mismas condiciones de reacción, e identificado como el acetato (106).

Datos espectrales del acetato (106).

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'07, 1'19, 2'06, 2'16 (s, 3H cada uno); 2'71 (s, 2H); 3'64, 4'25 (d, 1H cada uno,  $J = 13'5$  Hz); 4'48 (d, 1H,  $J = 3$  Hz); 5'10, 5'15 (s, 1H cada uno); 5'23 (m, 1H).

E.M.:  $M^+$  a m/e: no observado ( $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{BrCl}$ ), 311, 309, ( $M^+ - \text{Br} - \text{H} - \text{CH}_3\text{COO}$ ) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Cl}$ ), 242, 240, 233, 232, 223.

I.R. (film): 2960, 1730, 1430, 1375, 1250, 1200, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 87'5^\circ$

P.F. = 217-219°C.

Datos espectrales del acetato de obtusol.

R.M.P. (60 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'03, 1'09, 1'81, 2'03 (s, 3H cada uno); 4'43 (d, 1H,  $J=4$  Hz); 4'71 (dd, 1H,  $J=12$  y 5 Hz); 5'22 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}=6$  Hz); 5'07 y 5'31 (s, 1H cada uno).

I.R. (KBr): 3.100, 1750, 1645, 980, 870, 640  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = -18^\circ$  (c, 1'55,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 161-162°C.

R.M.N.- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 11.000, 23.000; (AT): 1023 seg; (PW): 12-8  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8.192: 20'20 (c), 20'93 (c), 23'91 (c), 24'21 (c), 25'66 (t), 37'16 (t), 40'60 (t), 44'51 (s), 50'21 (s), 62'47 (d), 67'53 (d), 67'91 (s), 73'28 (d), 117'76 (t), 141'31 (s), 169'90 (s).

Datos espectrales del acetato de isoobtusol.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 1'03, 1'09, 1'81, 2'03 (s, 3H cada uno); 4'43 (d, 1H,  $J=4$  Hz); 4'71 (dd, 1H,  $J=12$  y 5 Hz); 5'22 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}=6$  Hz); 5'07 y 5'31 (s, 1H cada uno).

I.R. (KBr): 3100, 1750, 1645, 980, 870, 640  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = -18^\circ$  (c, 1'55,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 123°C con descomposición.

R.M.N.- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 8.000, 19.000; (AT): 1.023 seg; (PW): 12-8  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8192: 21'08 (c), 24'61 (c), 25'61 (c), 33'06 (t), 33'37 (t), 34'03 (t), 35'29 (t), 43'79 (s), 44'33 (s), 65'18 (s), 66'35 (d), 70'99 (d), 114'64 (t), 146'87 (s), 170'06 (s).

Datos espectrales del acetato de 10-debromo-obtusol.

Producto blanco cristalino.

R.M.P. (90 MHz,  $\delta$ -Escala,  $\text{CDCl}_3$ ): 0'90, 0'98, 1'84, 2'03 (s, 3H cada uno); 4'34 (dd, 1H,  $J = 12$  y 5 Hz); 4'85 (m, 1H,  $W_{1/2} = 6$  Hz); 4'90, 5'34 (s, 1H cada uno).

E.M.:  $M^+$  a m/e: 378, 376 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{BrCl}$ ), 318, 316, 275, 273, 237, 236.

I.R. (film): 3110, 1740, 1650, 880, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = + 110^\circ$  (c, 0'53,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.F. = 81-82°C.

R.M.N.- $^{13}\text{C}$ : (SW): 4.000 Hz; (NT): 7712, 18550; (AT): 1023 seg; (PW): 12-10  $\mu$  seg; (PD): 0 seg; (DP): 8192: 21'24 (c), 23'50 (c), 23'88 (c), 24'46 (c), 25'78 (t), 36'03 (t), 37'94 (t), 38'28 (s), 40'67 (t), 41'94 (t), 48'29 (s), 67'92 (d), 68'70 (s), 70'55 (d), 116'33 (t), 144'53 (s), 170'12 (s).

## CONCLUSIONES

- 1.- Se procede a la correlación biomimética de sesquiterpenos halogenados de las algas rojas *Laurencia obtusa* y *perforata*, como medio de obtener información sobre los mecanismos biogénéticos que operan en la formación de los mismos.
- 2.- Se transforman biomiméticamente la perforenona A (de la *Laurencia perforata*) en el componente A (aislado de una *Laurencia s.p.*).
- 3.- Se transforman biomiméticamente un producto análogo al nidificeno (aislado de la *Laurencia obtusa*) en el  $\alpha$ -iso bromocupareno e isolaureno (aislados del alga *Laurencia glandulífera*).
- 4.- Se transforman biomiméticamente el obtusol (aislado de la *Laurencia obtusa*) en un producto con esqueleto de perforeno (aislado de la *Laurencia perforata*).
- 5.- Se transforman cuantitativamente por tratamiento sobre alúmina ácida y neutra, el obtusol e isoobtusol en dos productos aislados de la cromatografía del alga *Laurencia obtusa*, aún no publicados.
- 6.- Se ensayan como medios inductores de reagrupamientos, reacciones de apertura ácida de epóxidos y de eliminación de tosilatos.
- 7.- Se realiza un estudio detallado de las absorciones de RMN-<sup>13</sup>C de los productos comprendidos en las series: caespitol, obtusol y perforenol.

- 8.- Se determina la estructura del isofurocaespitano mediante el uso de RMN-<sup>13</sup>C.
- 9.- Se rectifica la disposición relativa del sistema Cl-Br en el obtusol en base a una recopilación bibliográfica sobre absorciones de RMP de sesquiterpenos con esqueleto de chamigreno, poseyendo dicho sistema, y por comparación de datos de RMN-<sup>13</sup>C del obtusol y derivados con los de los productos (98), (99), (76) y (100), suministrados por J.J. Sims en comunicación personal.
- 10.- Se establece, por primera vez, una forma para determinar la disposición relativa del sistema Cl-Br en los chamigrenos por combinación de datos de RMP y RMN-<sup>13</sup>C.
- 11.- Se aísla y determina por difracción de rayos X la estructura de un nuevo sesquiterpeno halogenado de la Lauren - cia obtusa el cual presenta por primera vez, en este tipo de compuestos, un cloro sobre un metilo.



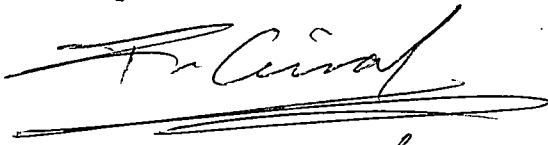
La presente Tesis fué leída en La Laguna ante el Tribunal formado

Prof. Dr. D. Francisco Giral Gonzales (Presidente),  
Prof. Dr. Antonio Gonzales Gonzales (Vocal), Prof. Dr. J. Antonio  
García ~~Gonzales~~ Martínez (Vocal), Prof. Dr. Julio Delgado  
Matín (Vocal) y Dr. D. Francisco Rodríguez Lirio (Secretario)  
mereciendo la calificación de Sobresaliente Cum Laude.

La Laguna, 9 de Octubre de 1978.

El Presidente

El Secretario



F. R. Lirio

El Vocal

El Vocal

El vocal

