

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA  
ORGANICA

INSTITUTO DE PRODUCTOS  
NATURALES ORGANICOS  
(C.S.I.C.)

ESTUDIOS DE SINTESIS DE SESQUITERPENOIDES  
DE ORIGEN MARINO.

M E M O R I A  
presentada para aspirar  
al grado de Doctor en  
Ciencias Químicas por  
FERNANDO J. RAVELO SOCAS

La Laguna, Diciembre de 1.982



Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Productos Naturales Orgánicos del C.S.I.C., y en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de la Laguna, bajo la dirección de los catedráticos Dr. D. Antonio González González y Dr. Julio Delgado Martín y del Doctor D. Cirilo Pérez Pérez, a quienes expreso mi más profundo agradecimiento, así como al resto de mis compañeros.

Quiero agradecer a todos los componentes de la Unidad de Servicios la ayuda que en todo momento me dispensaron.

Este ejemplar ha sido revisado  
por el Catedrático-Director.

## I N D I C E

<u>INTRODUCCION</u>	<u>Página</u>
1.- El mar como fuente de nuevos fármacos . . . . .	5
2.- Compuestos marinos C <sub>15</sub> de potencial interés farmacológico :	
- Aspectos estructurales . . . . .	13
- Antecedentes sintéticos . . . . .	34
 <u>PARTE TEORICA</u>	
1.- Compuestos marinos con esqueleto de FARNESANO:	
- Aspectos estructurales y antece- dentes sintéticos . . . . .	37
2.- Síntesis del obtusenol:	
- Planteamiento sintético . . . . .	41
- Resultados y discusión . . . . .	45
3.- Compuestos marinos con esqueletos monocarbo- cíclicos MONOCICLOFARNESANO Y BISABOLANO:	
- Aspectos estructurales y antece- dentes sintéticos . . . . .	55
4.- Síntesis del isocaespitano:	
- Planteamiento sintético . . . . .	64
- Resultados y discusión . . . . .	69
5.- Compuestos marinos con esqueletos bicarbocí- clicos CHAMIGRANO:	
- Aspectos estructurales y antece- dentes sintéticos . . . . .	78

12.- Obtención del ácido 4-metil-3-ciclohexe- nocarboxílico ( <u>122</u> ) . . . . .	134
13.- Obtención del ácido 1-(1', 5'-dimetil-1'- -hidroxi-4'-hexeno-4-metil-3-ciclohexe- nocarboxílico ( <u>123</u> ) . . . . .	134
14.- Formación de la $\beta$ -lactona <u>125</u> . . . . .	136
15.- Conversión de la $\beta$ -lactona <u>125</u> en (E)- $\gamma$ -bisaboleno ( <u>85</u> ) . . . . .	137
16.- Ensayo con $\text{Br}_2/\text{CCl}_4$ . . . . .	137
17.- Ensayo con $\text{I}_2/\text{IK}$ . . . . .	138
18.- Ensayo con TBCO . . . . .	138
19.- Ensayo con $\text{Br}_2/\text{CO}_3\text{H}^- \text{Na}^+$ . . . . .	139
20.- Ensayo con NBS/t-BuOH . . . . .	140
21.- Formación de la iodolactona <u>128</u> . . . . .	140
22.- Obtención del éter <u>133</u> . . . . .	142
23.- Hidrogenación de la $\beta$ -ionona ( <u>139</u> ) . . . . .	142
24.- Obtención del alcohol <u>142</u> . . . . .	144
25.- Acetilación del alcohol <u>142</u> . . . . .	145
26.- Tratamiento del acetato <u>116</u> con $\text{ClO}_4\text{Li} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . . . . .	146
27.- Saponificación del acetato tricíclico <u>117</u> . . . . .	147
28.- Oxidación del alcohol tricíclico <u>144</u> . . . . .	148
<u>CONCLUSIONES</u> . . . . .	149

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

## EL MAR COMO FUENTE DE NUEVOS FARMACOS.

Ha sido repetidamente sugerido en los últimos años las grandes posibilidades del mar como fuente de compuestos de interés farmacológico, ello ha estado principalmente basado en la gran variedad de compuestos que de los organismos marinos se aíslan. Se ha dicho que de las especies marinas pueden aislarse mayor cantidad de fármacos que de las plantas y microorganismos terrestres, los cuales son la fuente de inspiración de aproximadamente la mitad de los medicamentos existentes. La otra mitad se han elaborado mediante métodos exclusivamente sintéticos. No obstante, y a pesar de las entusiastas declaraciones formuladas, un número muy limitado de compuestos marinos se usan hoy día como fármacos. Algunas de las recopilaciones realizadas sobre la actividad biológica de los compuestos marinos se muestran en la bibliografía: referencias 1-14).

Antes de caer en una valoración pesimista de esta situación sería interesante realizar un estudio paso a paso del proceso total necesario que permitiría obtener un fármaco desde un organismo marino. La mayoría de la gente entiende por fármaco un compuesto, o una mezcla de ellos, que prescrito por un médico cura o alivia los males que acompañan una enfermedad. La gente que así piensa se refiere por tanto, a compuestos que sólo la industria farmacéutica puede suministrar. Sobre esta base, la elaboración de un fármaco de origen marino surge necesariamente de una estrecha colaboración entre la industria farmacéutica y sus intereses, con los grupos universitarios que de manera tan entusiasta

investigan el mar en estos últimos años. La primera inversión importante de la industria farmacéutica en la investigación química marina se realizó en 1974 con la creación del Roche Research Institute en Dee Why, Australia. Otras firmas farmacéuticas, principalmente japonesas y norteamericanas, han imitado a la firma suiza desarrollando programas de investigación marina en estos últimos años.

La industria se animará en su inversión si los denominados "ensayos farmacológicos preliminares" fueran prometedores, o con el mínimo de éxito necesario que les justificara una inversión inicial. La obtención de fármaco no sólo necesita la colaboración del químico que aisla el compuesto con la industria, sino también de la intermediaria intervención del farmacólogo, quien debe y a través de métodos sencillos y rápidos determinar las posibles actividades biológicas. La investigación marina realizada con el fin de descubrir moléculas puras de interés farmacológico necesita de la coordinación del químico y farmacólogo universitario y la colaboración de la industria farmacéutica.

La investigación universitaria marina podría pues concretarse en los cuatro puntos que a continuación se detallan:

- 1) Recolección del material biológico.
- 2) Bioensayos del extracto bruto (opcional).
- 3) Estudios químicos de aislamiento e identificación de compuestos puros.
- 4) Ensayos farmacológicos preliminares de los compuestos puros.

Una conclusión positiva de esta secuencia dará lugar al



aislamiento de compuestos de "propiedades farmacológicas interesantes", lo cual podría animar a la industria farmacéutica a proseguir con la investigación necesaria que lo convierte en un verdadero fármaco.

Dos son las cuestiones que el químico orgánico tiene que contestar a la industria farmacéutica cuando le presente el compuesto de interesantes propiedades farmacológicas: ¿Tiene el compuesto que se ofrece, y sus estructuralmente homólogos, fácil síntesis química?. ¿Es posible la síntesis a gran escala del producto?.

La investigación que en la Universidad se realiza ha de ser por tanto ampliada en los dos pasos siguientes:

- 5) Síntesis química del compuesto y sus relacionados.
- 6) Síntesis en gran escala del compuesto.

En un programa típico de desarrollo de un fármaco, la síntesis del compuesto natural, tanto la académica como la que permita su preparación a gran escala, así como la de los compuestos estructuralmente relacionados, es totalmente necesaria. El análisis farmacológico comparativo entre el compuesto natural y sus homólogos sintéticos es importante, no sólo por la posibilidad de que la deseada actividad se vea incrementada en sus similares sintéticos, sino que estos últimos son de más fácil patente. Incluso siendo la molécula natural la farmacológicamente elegida, la explotación del compuesto sintético será probablemente más barata y más asequible para la comercialización que la continuada extracción del compuesto natural de la especie marina que lo produce.

El ensayo farmacológico previo debe corroborarse mediante técnicas más sofisticadas, hasta que el modo de

acción de la droga quede determinado. El compuesto deberá sintetizarse en su forma radioactiva para estudios metabólicos. La toxicidad del compuesto, así como la de sus homólogos, ha de ser también determinada y estar dentro de los límites que la industria farmacéutica y los gobiernos de los distintos países imponen. Finalmente, y después de determinar el método de administración de la droga, se someterá a los ensayos clínicos. Son todos estos análisis de exclusiva competencia de la industria farmacéutica; y son los que, superados con éxito, conducen a la creación de un nuevo fármaco:

- 7) Determinación de las propiedades físicas y estabilidad in vivo.
- 8) Ensayos farmacológicos del compuesto y sus relacionados sintéticos.
- 9) Determinación del modo de acción. Estudios metabólicos.
- 10) Toxicología.
- 11) Estudios clínicos.
- 12) Estudios legales, investigación de mercado, etc.

Se ha estimado que la elaboración de una nueva droga, suponiendo que todos los puntos citados evolucionen de una forma favorable, acumula una investigación de diez años y tiene un costo total de más de 50 millones de dólares (5.000 millones de pesetas).

Centrándonos en la investigación universitaria, y limitándonos por tanto a la obtención de compuestos con actividades farmacológicas de interés, hemos resaltado la necesaria colaboración entre los químicos y los farmacólogos.

Desafortunadamente, la coordinación de actividades en el mundo académico es difícil, debido a la generalizada exigencia universitaria de que la investigación ha de ser creativa e independiente; no obstante, siempre será fácil encontrar departamentos de farmacología con el suficiente número de técnicas montadas y funcionando, que permitan determinar esta imprescindible actividad biológica, sin que cueste tiempo y dinero, y por tanto sin desviar al farmacólogo de su actividad investigadora principal. Cuando la colaboración universitaria es totalmente imposible, siempre queda la oportunidad de someter directamente el compuesto a los estudios farmacológicos que la industria farmacéutica interesada quiera hacer. En estos casos, dentro de la industria farmacéutica el compuesto ofrecido se infravalora y somete a una rutinaria y de bajo costo serie de ensayos que difícilmente el compuesto superará de forma positiva, a menos que su actividad en algunos de los ensayos resulte ser extraordinaria. En estos casos se puede animar a la industria adjuntando al envío de la muestra información de actividades biológicas observadas en moléculas de estructuras parecidas. De todas formas, los estudios estadísticos indican que sólo el uno por mil de los compuestos de actividades biológicas de interés son capaces de ser transformados por la industria farmacéutica en verdaderos fármacos.

El Grupo de Investigación de Productos de Origen Marino del Instituto de Productos Naturales Orgánicos (IPNO) y del Instituto de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna lleva una docena de años trabajando en la búsqueda de nuevas

moléculas orgánicas de especies marinas. La primera estructura que se determinó fue publicada en 1971, y desde entonces se han publicado más de cuarenta artículos en los que se dan a conocer las estructuras de más de cincuenta nuevos compuestos marinos aislados todos ellos de especies recogidas en la costas de las Islas Canarias.

Desde el principio los estudios de determinación estructural se completaron con trabajos sintéticos de las nuevas moléculas aisladas, cuando estas ofrecían una novedad estructural que justificara su síntesis. La posterior coordinación con el Departamento de Farmacología de la Universidad de La Laguna permite actualmente cubrir los seis pasos necesarios que determinan las moléculas de propiedades farmacológicas de interés. Con la colaboración de la firma farmacéutica alemana MADAUS & Co. se asegura la componente industrial que transformaría el compuesto con posibilidades farmacéuticas en una verdadera droga.

La financiación de la investigación química realizada se obtiene de los fondos propios del Instituto y mediante proyectos aprobados por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica. Los proyectos de Investigación: " Estudio químico de las sustancias biodinámicas del mar " (1979-81) y " Síntesis de interés industrial de compuestos marinos " (1982-84) han cubierto los gastos de investigación de los últimos cuatro años y aseguran la financiación de los próximos dos años.

Los resultados obtenidos de amplios programas de investigación suministran las bases estadísticas que evidencian no sólo que existen aún un gran número de moléculas de

interés biológico por estudiar, sino que orientan sobre la prioridad que ha de seguirse en la investigación marina. Así, por ejemplo, la investigación del Dr. A.J. Weinheimer de la Universidad de Houston y de sus colaboradores en la Universidad de Oklahoma, muestran que el diez por ciento de los organismos marinos contienen compuestos citotóxicos, lo cual es un valor elevado si se compara con el dos-tres por ciento de los organismos terrestres. Sus datos indican también que el porcentaje encontrado en invertebrados marinos es superior al de las algas; el de los invertebrados inmóviles y desprovistos de caparazón, superior a los que gozan de movilidad y de protección; los organismos que habitan en zonas tropicales y subtropicales elaboran metabolitos de actividad superior a los que se encuentran en zonas frías. Todos estos datos<sup>4)</sup>, aportan argumentos válidos de elección de las zonas y especies marinas a estudiar.

Pasan del centenar los compuestos marinos de conocida estructura y que analizados farmacológicamente muestran actividades de interés. Se calcula que este número se multiplicaría por cinco si todos los compuestos de estructuras conocidas fueran ensayados farmacológicamente. Son únicamente dos los compuestos que se comercializan en la actualidad como fármacos y que son de naturaleza marina.

El estudio químico estructural y sintético, ya sea este último académico o de interés industrial, se justifica desde la certeza de que los animales y plantas marinas elaboran compuestos de estructuras poco usuales y de actividades biológicas de interés. La industria farmacéutica es la única que puede aprovechar estos resultados y convertir a los

metabolitos marinos en nuevos fármacos.

COMPUESTOS  $C_{15}$  MARINOS DE POTENCIAL INTERES  
FARMACOLOGICO.

ASPECTOS ESTRUCTURALES.

Metabolitos de 15 átomos de carbono en su esqueleto carbonado fundamental han sido aislados de distintas especies marinas, tanto de algas (rojas y pardas) como de invertebrados (moluscos, celentéreos y esponjas). Las intensas relaciones simbióticas existentes entre los organismos marinos hacen que sea difícil conocer, a menos que se disponga de un previo y completo estudio biológico, cual es el organismo que de forma real sintetiza el compuesto. Este hecho se complica aún más en el caso de los moluscos, donde ha sido muchas veces comprobado que los compuestos que de ellos se aíslan son producidos por las especies vegetales componentes de su dieta alimentaria. Las referencias 15-24) de la relación bibliográfica de esta Memoria, recogen las últimas recopilaciones bibliográficas realizadas sobre aspectos estructurales y sintéticos de los metabolitos marinos.

El número total de  $C_{15}$  aislados hasta la fecha es de unos trescientos. De ellos, más de doscientos cincuenta son producto de la conjunción normal o reagrupada de tres unidades de isopreno; esto es, son de naturaleza terpénica y se denominan sesquiterpenoides. El resto de los  $C_{15}$  se corresponden con una disposición lineal, ramificada o no, de los quince átomos de carbono.

El número total de los diferentes esqueletos carbonados se describen en la Tabla 1. En dicha Tabla se agrupan los

sesquiterpenoides: esqueletos carbonados I-LVIII; y no terpenoides: esqueletos LIX-LXI. El número total de esqueletos diferentes sesquiterpénicos publicados es de sesenta y ocho, siendo la gran mayoría de ellos específicamente de origen marino; esto es, no se habían encontrado con anterioridad entre los terpenoides  $C_{15}$  aislados de especies terrestres.

Los compuestos no terpénicos  $C_{15}$  aislados se agrupan en cinco esqueletos distintos; no obstante, a pesar de la poca variedad estructural carbonada que se observa, el número de ciclación heterocíclica con heteroátomo de oxígeno que presentan es tan grande y variada, que la complejidad estructural de los mismos puede llegar a ser extraordinaria.

En la Tabla 1 se han agrupado en primer lugar los de naturaleza terpenoide y se ha establecido un orden basado en el número de carbociclos presentes. El esqueleto no carbocíclico es obviamente el FARNESANO (I), no habiéndose detectado compuestos  $C_{15}$  de farnesano reagrupado. Los esqueletos monocarbocíclicos se exponen a continuación e incluyen los esqueletos II-VIII. Los esqueletos bicarbocíclicos son los más numerosos: IX-XLIV. Los tricarbocíclicos: XLV-LVII, existiendo una única variedad tetracarbocíclica, el CICLO-SINULARANO (LVIII).

Bajo los mismos criterios se han agrupado los  $C_{15}$  de naturaleza no terpénica y que se agrupan a continuación en la misma Tabla 1: No carbocíclicos: esqueletos LIX-LX, monocarbocíclicos (LXI-LXII) y bicarbocíclicos (LXIII).

Cuando la primera recopilación de metabolitos marinos fue realizada por P. J. Scheuer en 1973, poco más de

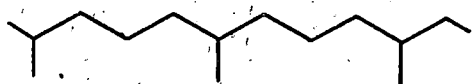


cuarenta sesquiterpenoides habían sido caracterizados y publicados<sup>19)</sup>. El hecho de que más de doscientos nuevos compuestos se hayan descrito en estos últimos diez años demuestra la gran actividad desarrollada en este campo de investigación química. En la Tabla 1, las cifras en paréntesis que acompañan al esqueleto carbonado se refieren al número de metabolitos aislados con el indicado esqueleto. Cuando el esqueleto se ha encontrado también en fuente terrestre se indica con un asterisco (\*). Las letras se refieren a las especies marinas desde donde los compuestos han sido aislados: AR= alga roja, AP= alga parda, M= molusco, E= esponja y C= celentéreos.

Muchos de los esqueletos terpénicos frecuentes en especies terrestres se encuentran también ampliamente representados en el ambiente marino; así, por ejemplo, MONOCICLOFARNESANO (II), BISABOLANO (III), GERMACRANO (V), DRIMANO (IX), EUDESMANO (XI), CADINANO (XII), AROMADENDRANO (LII). En cambio, esqueletos como el de GUAIANO (XIV), CICLOGERMACRANO (XXX), ARISTOLANO (L), COPAANO (LIV), que son frecuentes en especies terrestres, cuentan en el medio marino con una muy limitada representación. El esqueleto de CHAMIGRANO (X) que tiene una muy escasa existencia entre organismos terrestres goza de una amplia representación marina, aunque su aislamiento se concentre en un género determinado de algas rojas, el género Laurencia.

Las algas rojas y esponjas son los organismos marinos que de mayor manera contribuyen a la variedad de esqueletos carbonados aislados, contribución que se ve aumentada si se tiene en cuenta que la mayoría de los compuestos C<sub>15</sub> que se

## A) TERPENOIDES (SÉSQUITERPENOIDES)

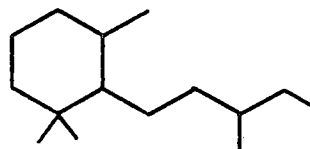


I

FARNESANO

AR(2); AV(4); E(4)

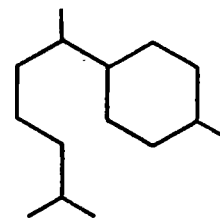
C(4); M(5)



II

MONOCICLO FARNESANO\*

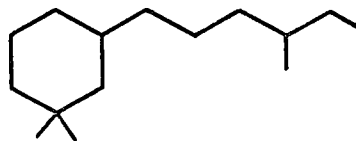
AR(10); E(5); M(1)



III

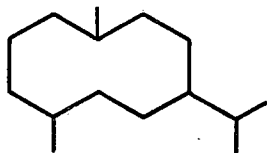
BISABOLANO\*

AR(8); C(8); M(3)



IV

E(1)

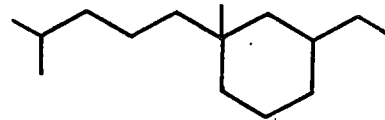


V

GERMACRANO\*

AP(1); AR(1); C(7)

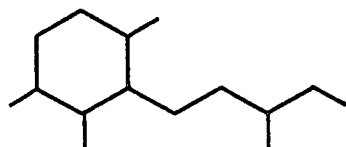
E(2)



VI

AXINYSSANO

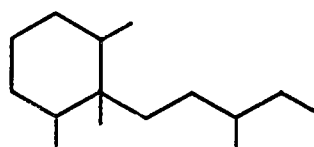
E(1)



VII

DACTYLANO

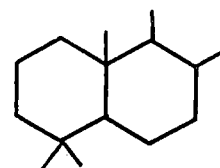
E(5); M(4); AR(2)



VIII

MICROCIONANO

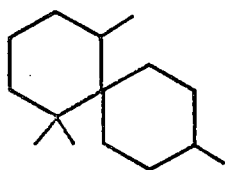
E(2)



IX

DRIMANO\*

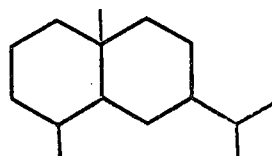
AP(6); E(10)



X

CHAMIGRANO\*

AR(33); M(2)

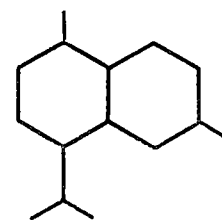


XI

EUDESMANO\*

AP(3); AR(7)

E(2); C(1)

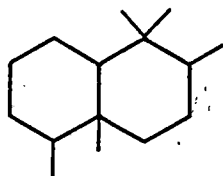


XII

CADINANO\*

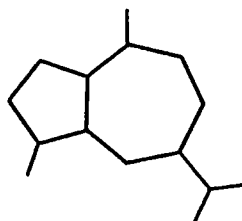
(MOUROLANO)

AR(1); C(3); E(3)



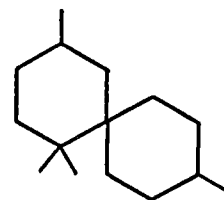
**XIII**  
DRIMANO REAG.

E(2)



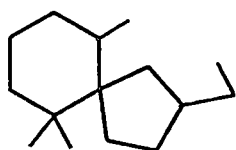
**XIV**  
GUAIANO\*

C(2)



**XV**  
KYLINANO

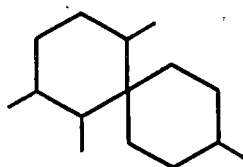
AR(1)



**XVI**

SPIROLAURANO

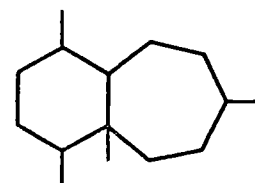
AR(1)



**XVII**

SPIRONIPPANO

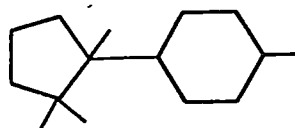
AR(1)



**XVIII**

PERFORANO

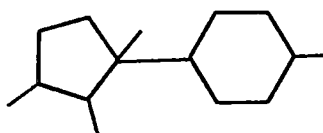
AR(6)



**XIX**

CUPARANO\*

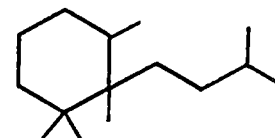
AR(3)



**XX**

LAURANO

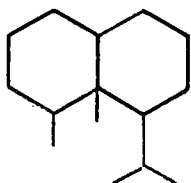
AR(20)



**XXI**

LAUREACETALANO

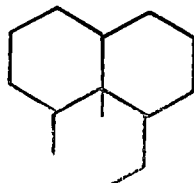
AR(2)



**XXII**

NARDOSINANO\*

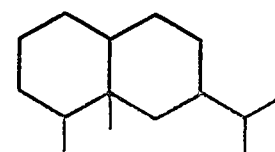
C(10)



**XXIII**

NOR-NARDOSINANO

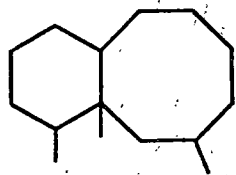
C(1)



**XXIV**

EREMOPHILANO\*

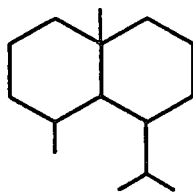
C(1)



XXV

NEOLEMNANE

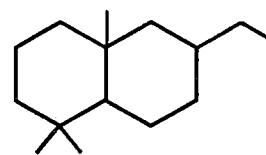
C(1)



XXVI

GORGONANO

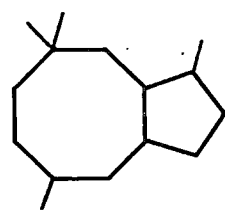
C(1)



XXVII

PITANO

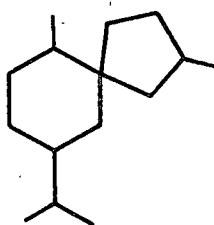
E(4)



XXVIII

PRECAPNELLANO

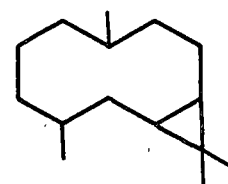
AR(2); M(1); C(1)



XXIX

SPIROXANO

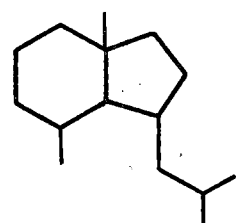
E(1)



XXX

CICLOGERMACRANO\*

C(1)

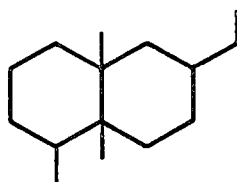


XXXI

OPPOSITANO

(AXANO)

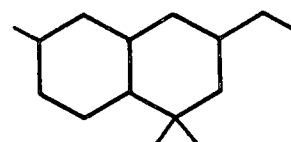
AR(1); E(3)



XXXII

CICLOMICROCIONANO

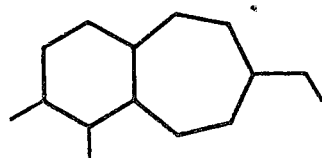
E(1)



XXXIII

DYSANO

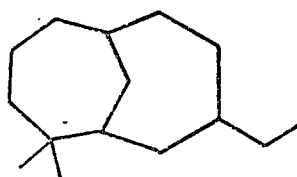
E(2)



PLERAPLYSILLANO

E(1)

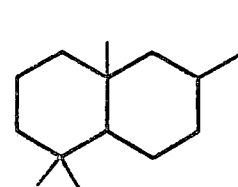
XXXIV



SPINIFERANO

E(1)

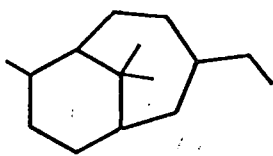
XXXV



PALLESCENSANO

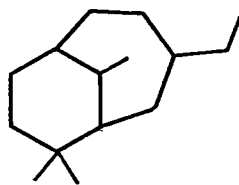
E(1)

XXXVI



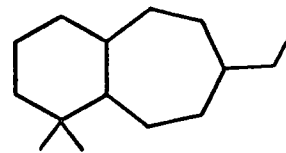
XXXVII

E(1)



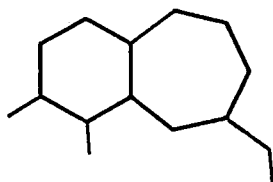
XXXVIII

E(1)



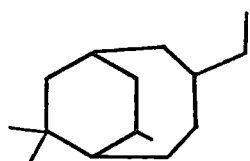
XXXIX

E(3)



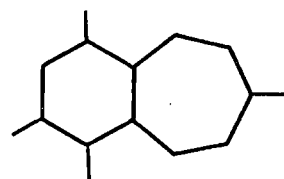
XL

E(1)



XLI

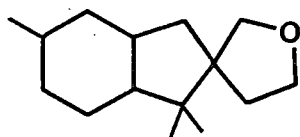
E(2)



XLII

PERFORENO

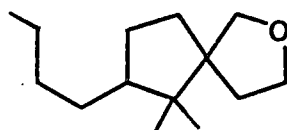
AR(1)



XLIII

SPYRODYSANO

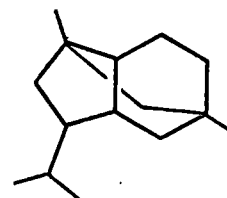
E(2)



XLIV

NOR-SPYRODISANO

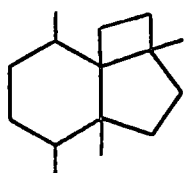
E(1)



XLV

PUPUKAENANO

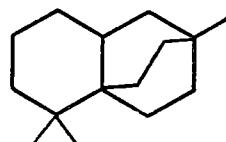
E(2)



XLVI

PERFORATANO

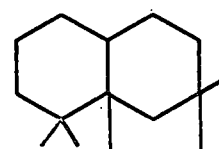
AR(1)



XLVII

RHODOLAUANO

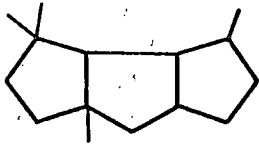
AR(2)



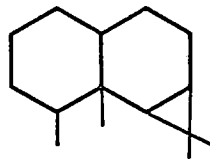
XLVIII

GUIMARANO

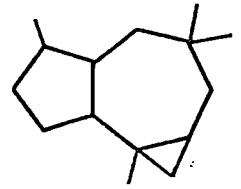
AR(1)



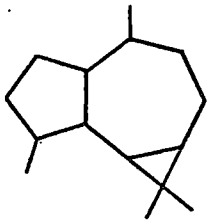
**XLIX**  
CAPNELLANO  
C(6)



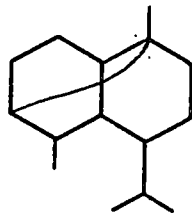
**L**  
ARISTOLANO\*  
C(4)



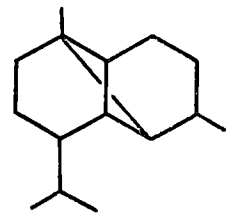
**LI**  
AFRICANO  
C(1)



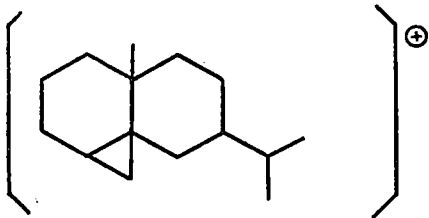
**LII**  
AROMADENDRANO\*  
C(8); E(3)



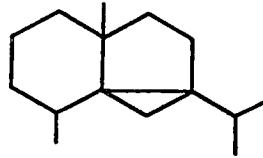
**LIII**  
SINULARANO  
E(2)



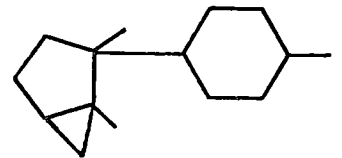
**LIV**  
COPAANO\*  
C(1)



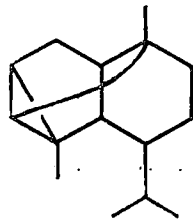
**LV**  
CICLOEUEDESMANO  
AR(1)



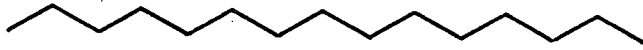
**LVI**  
ISOCICLOEUEDESMANO  
AR(1)



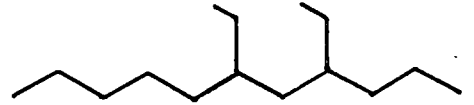
**LVII**  
CICLOLAURANO  
AR(3)



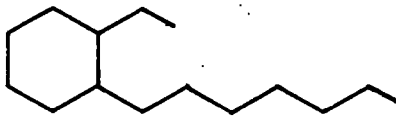
**LVIII**  
CICLOSINULARANO  
E(1)

B) NO-TERPENOIDES

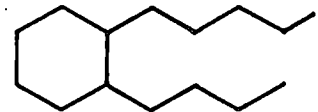
**LIX**  
AR(38); M(2)



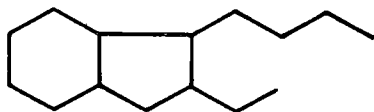
**LX**  
E(4)



**LXI**  
AR(1)



**LXII**  
AR(4)



**LXIII**  
AR(2)

AP= Alga Parda

AR= Alga Roja

C= Celentéreo

E= Esponja

M= Molusco

Tabla 1: Metabolitos de origen marino de esqueleto carbonado formado por 15 átomos de carbono.

aislan de moluscos son producidos por las algas y esponjas de su dieta alimentaria; y los compuestos aislados de celentéreos son en realidad elaborados por algas unicelulares simbióticamente asociadas.

De los trescientos compuestos  $C_{15}$  descritos, únicamente se ha publicado actividad biológica positiva en los treinta y seis que se recogen en la Tabla 2. Esta relación de cifras muestra que poco más del 1% de los compuestos  $C_{15}$  marinos aislados tienen algún tipo de actividad biológica y pueden, por tanto, ser considerados como de potencial interés farmacológico. Este bajo porcentaje se debe indudablemente a que sólo un pequeño número de los compuestos aislados han sido sometidos a ensayos farmacológicos; y a que, muchas veces, los intereses de la industria farmacéutica no permiten la divulgación de los estudios farmacológicos realizados, especialmente cuando los resultados son altamente prometedores. Un análisis detallado de la Tabla 2 muestra que, salvo en una o dos excepciones, los compuestos biológicamente activos se corresponden con esqueletos carbonados ampliamente distribuidos en el medio marino, por lo que es de esperar que la actividad biológica observada en ellos se repita en gran medida entre otros compuestos relacionados y estructuralmente semejantes.

La Tabla 2 nos muestra también, que aproximadamente la mitad de los compuestos aislados con actividad biológica publicada, son metabolitos que se aislan de algas; y salvo tres excepciones que indican aislamiento de algas pardas, la mayoría se refieren a aislamientos de algas rojas. Siguen en importancia los aislamientos obtenidos de esponjas, y



Tabla 2: Compuestos de esqueleto carbonado C<sub>15</sub> de potencial actividad farmacológica.

Compuesto nº

Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

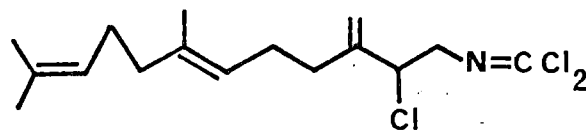
Ref.

1



I

FARNESANO

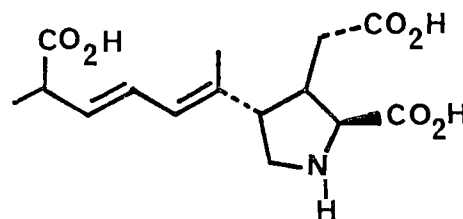


Antibiótico

25

Esponja Pseudaxinyssa pitys

2

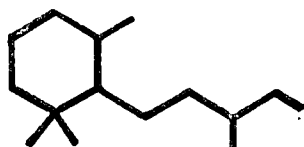


Antihelmíntico

26-28

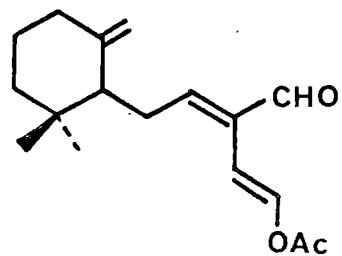
Alga roja Chondria armata

3



II

MONOCICLOFARNESANO



Antibiótico

29

Molusco opistobranquio Onchidella binneyi

Compuesto nº

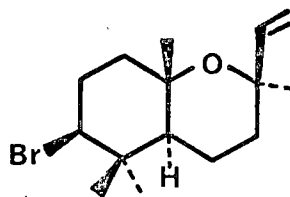
Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

Ref.

4

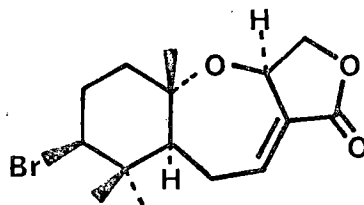


Antibiótico

30, 31

Alga roja Laurencia obtusa

5



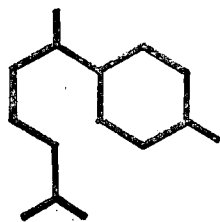
Antitumoral

32, 33, 34

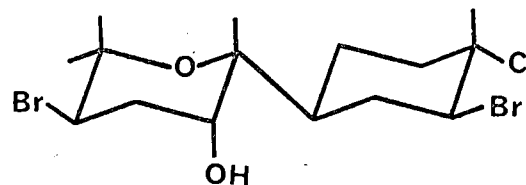
Alga roja Laurencia filiformis

Molusco Aplysia angasi

6



III  
BISABOLANO



Antitumoral

35, 36, 37

Alga roja Laurencia caespitosa

Compuesto n°

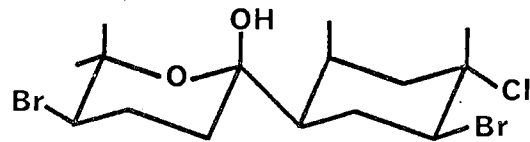
Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

Ref.

7

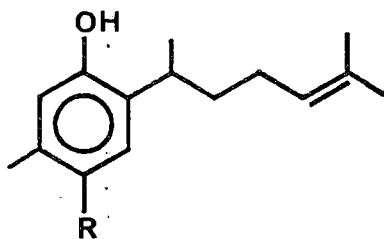


Antitumoral

38

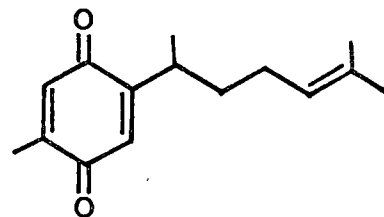
Molusco Aplysia dactylomela

8-10



8, R= H

9, R= OH



Antibiótico

39

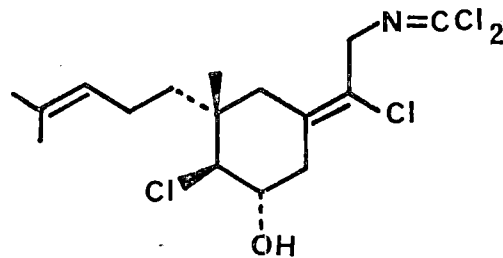
Celentéreo Pseudopteroqorgia rígida

11



VI

AXINYSSANO



Antibiótico

25

Esonja Pseudaxinyssa pitys

Compuesto nº

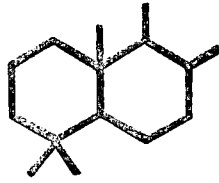
Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

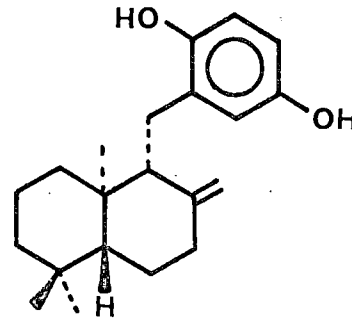
Ref.

12



IX.

DRIMANO

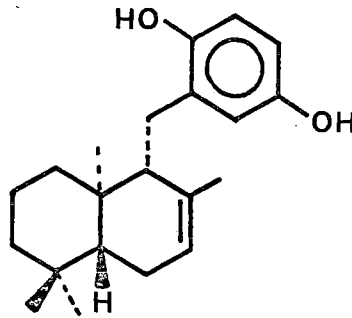


Fungicida

40, 41, 42

Alga parda Dictyopteris zonaroides

13

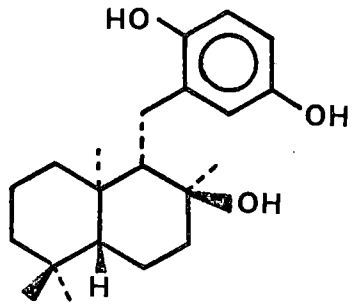


Fungicida

40, 41, 42

Alga parda Dictyopteris zonaroides

14



Fungicida

43

Alga parda Dictyopteris undulata

Compuesto nº

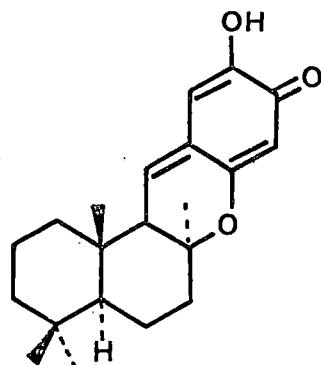
Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

Ref.

15

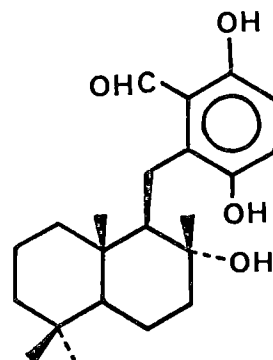


Antibiótico

44

Esponja Chondria sp

16

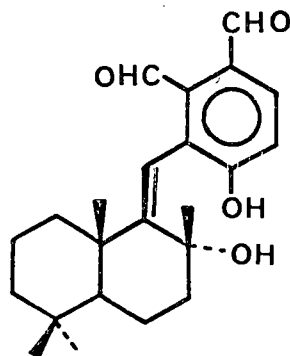


Antibiótico

45

E. Siphonodictyon Coralliphagum

17



Antibiótico

45

E. Siphonodictyon Coralliphagum

Compuesto nº

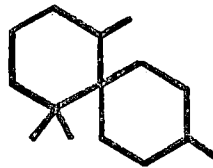
Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

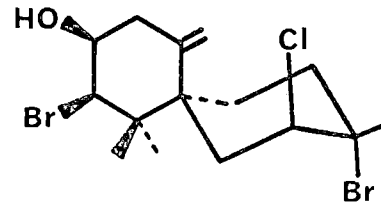
Ref.

18



X

CHAMIGRANO

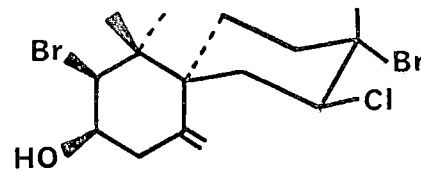


Antiviral

46, 47, 48

Alga roja Laurencia obtusa

19

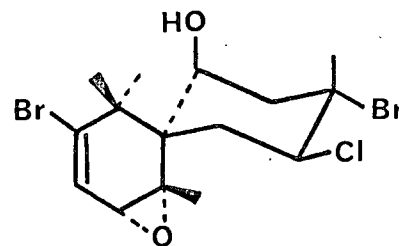


Anti-inflamatorio

46-49

Alga roja Laurencia obtusa

20



Antibiótico

50

Alga roja Laurencia filiformis

Compuesto nº

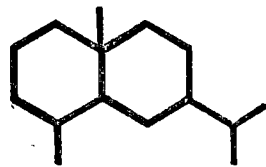
Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

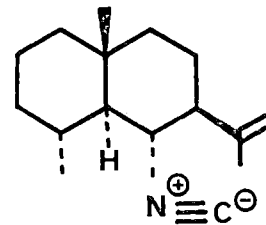
Ref.

21



XI

EUDESMANO

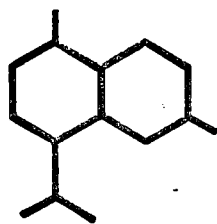


Esponja Acanthella acuta

Antibiótico

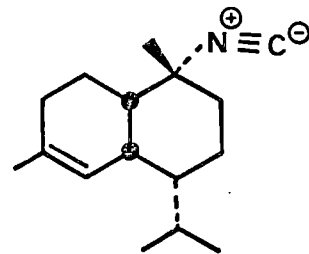
51

22



XII

CADINANO

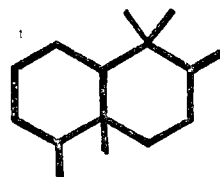


Esponja Halichondria sp.

Antibiótico

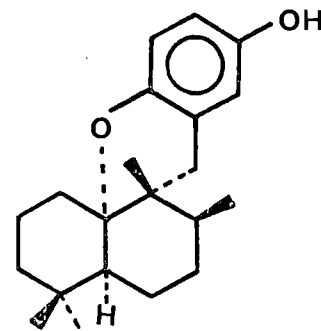
52

23



XIII

DRIMANO REAG.



Esponja Smenospongia aurea  
S. echina

Fungicida

53



Compuesto nº

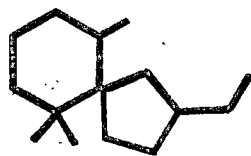
Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

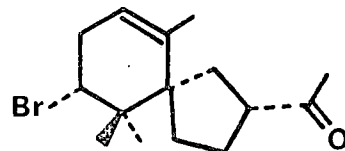
Ref.

24



XVI

SPIROLAURANO

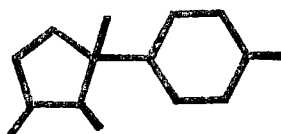


Alga roja Laurencia glandulífera

Fungicida

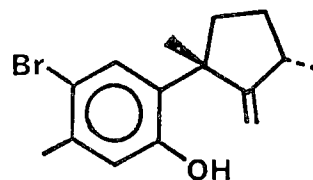
54, 55, 56

25



XX

LAURANO



Alga roja Laurencia intermedia

Anti-inflamatorio

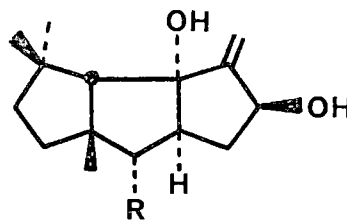
57, 58

26-27



XLIX

CAPNELLANO



26, R= OH

27, R= H

Antibiótico

59

Celentéreo Capnella imbricata

Compuesto nº

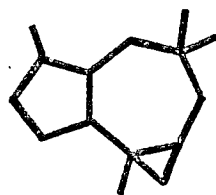
Esqueleto carbonado

Fórmula estructural

Act. observada

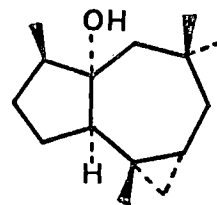
Ref.

28



LI

AFRICANO

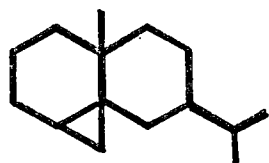


Celentéreo Lemnalia africana

Antibiótico

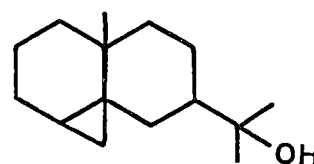
60, 61

29



LV

CICLOEUDESMAÑO

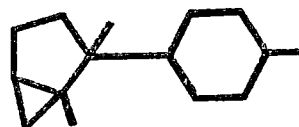


Alga roja Chondria oppositoclada

Fungicida

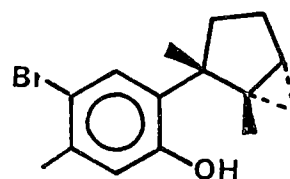
62-65

30



LVII

CICLOLAURANO



Alga roja Laurencia intermedia

L. nippónica

L. okamurai

Molusco Aplysia kurodai

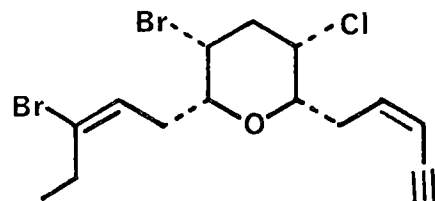
Anti-inflamatorio

66-76

Compuesto nº                      Esqueleto carbonado                      Fórmula estructural                      Act. observada                      Ref.

31

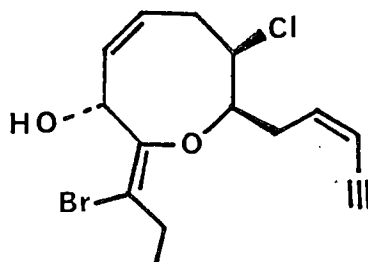
LIX  
PENTADECANO



Molusco Aplysia dactylomela

Antibiótico                      77, 78

32

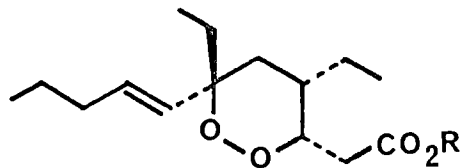


Alga roja Chondria oppositoclada. Laurencia yamada

Antiviral                      79-80

33-36

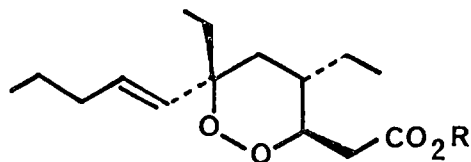
L X  
4,6-DIETILUNDECANO



Esonja Chondrosia collectrix

33, R= H  
34, R= Me

Fungicida                      81



35, R= H  
36, R= Me

únicamente existen dos o tres ejemplos de compuestos aislados de moluscos y celentéreos.

Los compuestos 1 y 2 son de naturaleza terpénica no carbocíclica y poseen el esqueleto carbonado de FARNESANO (I). Los esqueletos terpénicos monocarbocíclicos de MONOCICLOFARNESANO (II), BISABOLANO (III) y AXINYSSANO (VI), están respectivamente representados por los compuestos 3-5, 6-10 y 11. Los esqueletos bicarbocíclicos de DRIMANO (IX), CHAMIGRANO (X), EUDESMANO (XI), CADINANO (XII), DRIMANO REAGRUPADO (XIII), SPIROLAURANO (XVI) y LAURANO (XX), se representan por los compuestos 12-17, 18-20, 21, 22, 23, 24 y 25. Los esqueletos terpénicos tricarbocíclicos de CAPNELLANO (XLIX), AFRICANO (LI), CICLOEUDESMANO (LV) y CICLOLAURANO (LVII), se representan respectivamente por los compuestos 26-27, 28, 29, 30. Es interesante hacer notar también que únicamente en el caso de los compuestos tricarbocíclicos, en los que los metabolitos aislados corresponden exclusivamente a esqueletos marinos; el resto de los esqueletos terpénicos que agrupan los C<sub>15</sub> de demostrada actividad biológica, salvo las excepciones del AXINYSSANO (VI), SPIROLAURANO (XVI) y LAURANO (XX), están ampliamente distribuidos entre los organismos terrestres.

Los compuestos 31-32 y 33-36 se derivan de los hidrocarburos no terpénicos PENTADECANO (LIX) y 4,6-DIETIL-UNDECANO (LX) respectivamente.

#### ANTECEDENTES SINTETICOS.

Hasta la fecha, ninguno de los compuestos de potencial

interés farmacológico de naturaleza no carbocíclica y descritos en la Tabla 2, han sido sintetizados.

Entre los compuestos terpénicos monocarbocíclicos, ha sido publicada la síntesis del  $3\beta$ -bromo-8-epicaparrapano (4)<sup>31)</sup> y aplysisstatin (5)<sup>34)</sup>, compuestos de esqueleto MONOCICLOFARNESANO (II). El caespitol (6) es el único esqueleto BISABOLANO (III) cuya síntesis ha sido publicada<sup>37)</sup>.

Entre los bicarbocíclicos se han sintetizado dos de esqueleto de DRIMANO (IX) y de biogénesis mixta zonarol (12)<sup>41,42)</sup> e isozonarol (13)<sup>41,42)</sup>, y la spirolaurenona (24)<sup>56)</sup> con esqueleto de SPIROLAURANO (XVI). De los compuestos de naturaleza tricarbocíclica se han sintetizado el cicloeudesmol (29)<sup>63,64,65)</sup>, con esqueleto de CICLOEUEDESMANO (LV), y el laurinterol (30)<sup>75,76)</sup>, de esqueleto CICLOLAURANO (LVII).

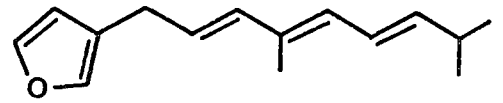
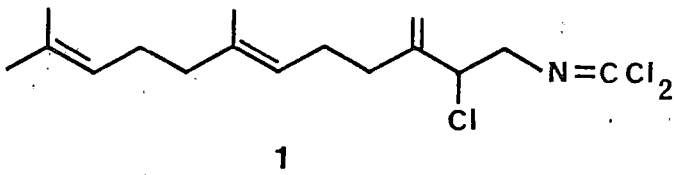
P A R T E T E O R I C A

COMPUESTOS MARINOS CON ESQUELETO DE FARNESANO (I).

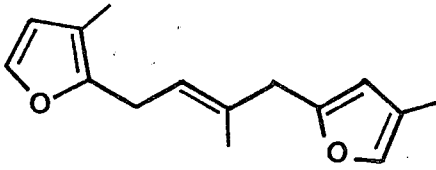
ASPECTOS ESTRUCTURALES Y ANTECEDENTES SINTETICOS.

Aparte de los compuestos de esqueleto de FARNESANO ya descritos, compuestos 1 y 2, y a los que se atribuyen actividades de potencial interés farmacológico, Tabla 2; se han aislado varios sesquiterpenoides no carbocíclicos de especies marinas los cuales se describen en las Tablas 3 y 4. Los compuestos indicados en la Tabla 3, han sido aislados de esponjas, moluscos y celentéreos; los mostrados en la Tabla 4 de algas (rojas y verdes). Todos ellos, con la única excepción del longifolin (38), el cual se aísla también de fuente terrestre<sup>84)</sup>, son compuestos de exclusivo origen marino.

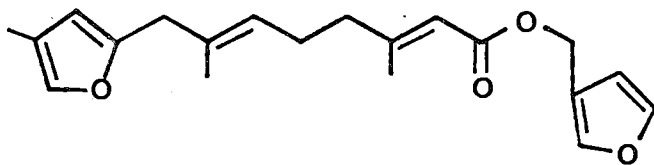
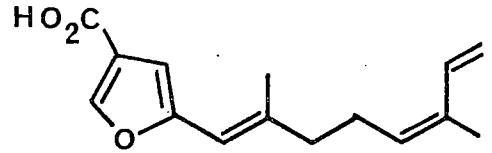
El previamente referido sesquiterpenoide triclorado 1, se aísla de la esponja Pseudaxinyssa pitys<sup>25)</sup>, y los sesquiterpenoides furánicos: dehidrodendrolasin(37)<sup>82)</sup>, longifolin (38)<sup>83)</sup> y pleraplysillin (40)<sup>86)</sup>, de la esponja Pleraplysilla spinifera. El ácido furánico 39 ha sido aislado del coral blando Sinularia gonatodes<sup>85)</sup>. Los compuestos marislin (41) y relacionados 42-45 se aislaron del nudibranquio Chromodoris marislae. La gran semejanza estructural entre el compuesto de esponja 40 y los aislados de moluscos 41-45 no debe de extrañar puesto que los nudibranquios se alimentan principalmente de esponjas. Los compuestos 40-45, a pesar de ser ésteres de un ácido relacionado con el farnésico y de un alcohol de cinco átomos de carbono, deben en realidad de



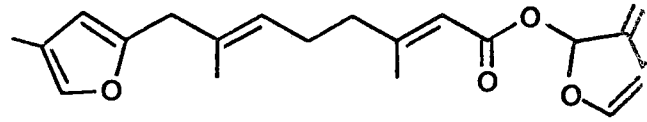
dehidrodendrolasin



longifolin



pleraplysillin-2



marislin

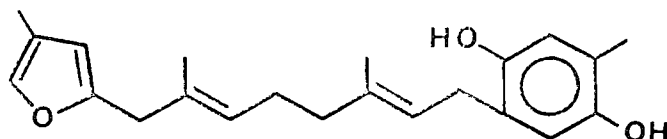
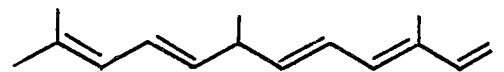
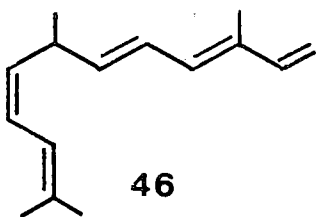
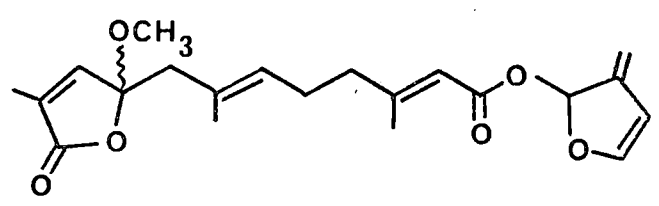
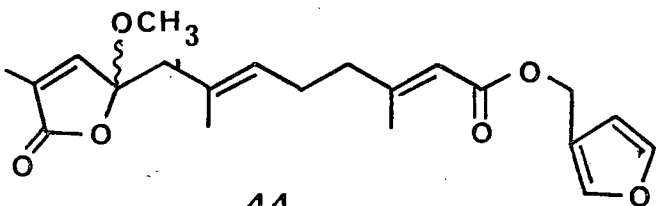
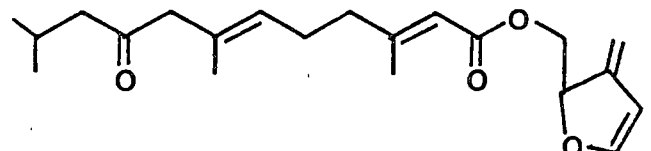
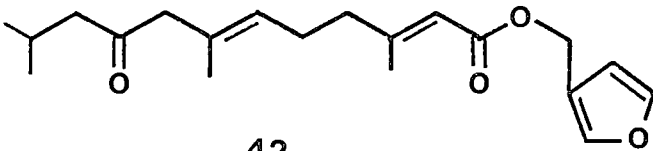
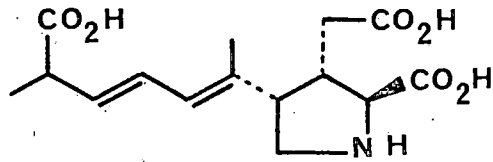
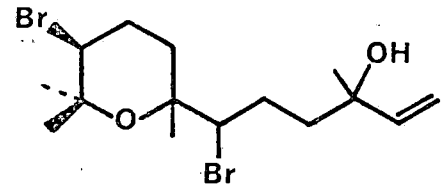


Tabla 3: compuestos con esqueleto de FARNESANO aislados de esponjas, moluscos (nudibranquios) y celentéreos.

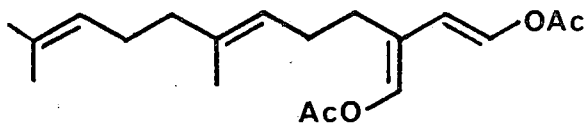




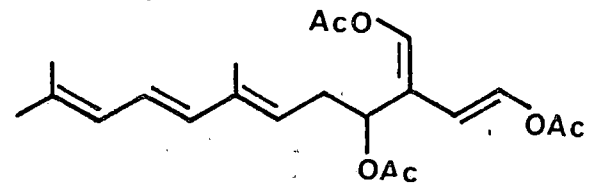
2  
ácido domico



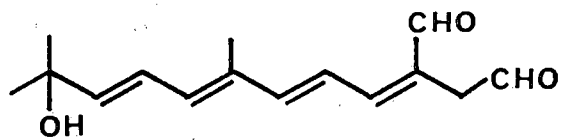
49  
obtusenol



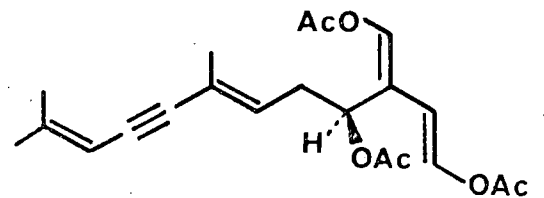
50  
flexilín



51  
ripocephalin



52  
ripocephenal



53  
caulerpenyne

Tabla 4: compuestos con esqueleto de FARNESANO aislados de algas.

considerarse como diterpenos ya que su más probable biogénesis es de un precursor  $C_{20}$  sobre el que ha ocurrido un proceso de oxidación análoga a la reacción de Baeyer-Villiger. Las estructuras de los compuestos pleraplysillin-2 (40) y marislin (41) se encuentran interrelacionados por un reagrupamiento sigmatrópico (3,3), y de hecho este reagrupamiento se produce lentamente durante el proceso de extracción del marislin (41). La transformación 41 a 40 ocurre cuantitativamente cuando se trata el primero con trifluoruro de boro en éter anhidro<sup>87)</sup>. Los compuestos 46-48 han sido aislados de celentéreos. Los hidrocarburos 46 y 47 del Pleuxaurella grisea<sup>88)</sup>, y el furanosesquiterpenoide de biogénesis mixta 48 del Sinularia lochmodes<sup>89)</sup>.

Los compuestos relacionados con el farnesano aislados de algas se agrupan en la Tabla 4. El ya referido ácido dómico (2) se aísla del alga roja Chondria armata<sup>26,27,28)</sup> y el dibromado obtusenol (49) del alga roja Laurencia obtusa<sup>90)</sup>. El resto de los compuestos del Tabla 4 se aíslan de algas verdes: flexilin (50) de la Caulerpa flexilis<sup>91)</sup>, rhipocephalin (51) y rhipocephenal (52) de la Rhipocephalus phoenix<sup>92)</sup>, y el caulerpenyne (53) de la Caulerpa prolifera<sup>93)</sup>.

No existe en la bibliografía consultada referencias que indiquen que alguno de los compuestos agrupados en las Tablas 3 y 4 hayan sido sintetizados. Siguiendo un programa general de síntesis de sesquiterpenoides marinos halogenados que lleva desde hace años nuestro grupo de investigación, a continuación se describe la síntesis del alcohol dibromado obtusenol (49).

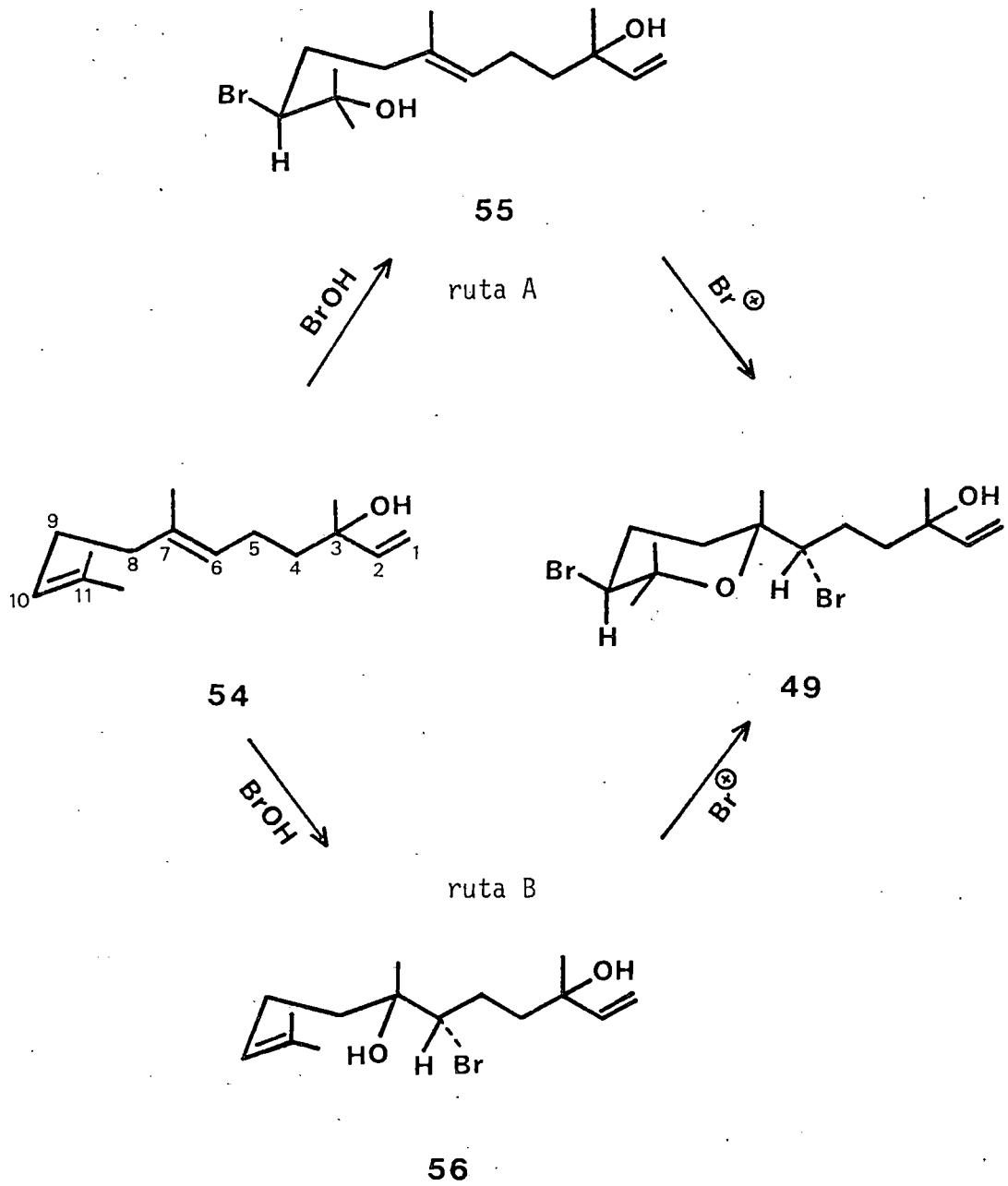
SINTESIS DEL OBTUSENOL (49).PLANTEAMIENTO SINTETICO.

El compuesto dibromado obtusenol (49), Tabla 4, junto con el compuesto triclorado 1, Tabla 3, son los dos únicos metabolitos de esqueleto de FARNESANO aislados de especies marinas que poseen enlaces carbono-halógeno.

Desde un punto de vista biogénico, el obtusenol (49) puede considerarse derivado del nerolidol (54) mediante las adiciones de BrOH que darían lugar a los hipotéticos intermedios de bromhidrina terminal 55 o bromhidrina interna 56, Esquema 1. Una segunda adición de ión bromonio ( $\text{Br}^+$ ) conduciría al obtusenol (49) por ataque intramolecular de  $\text{C}_{11}\text{-OH}$  (ruta A) o del  $\text{C}_7\text{-OH}$  (ruta B), sobre el ión bromocarbenio originado por la adición del  $\text{Br}^+$  sobre el  $\Delta^6$  de 55 (ruta A) o el  $\Delta^{10}$  de 56 (ruta B).

Una síntesis tipo biogénica, esto es, una síntesis que siguiera paso a paso el esquema biogénico supuesto, podría ser realizada si actuaran los controles químicos necesarios y que describimos a continuación:

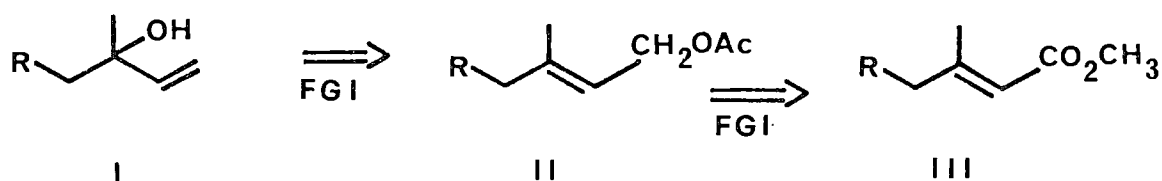
- a) Disminución de reactividad electrofílica (frente a  $\text{Br}^+$ ) del doble enlace  $\Delta^1$  frente a  $\Delta^6$  y  $\Delta^{11}$ .
- b) No intervención del  $\text{C}_3\text{-OH}$  en las reacciones de ciclación interna.



Esquema 1

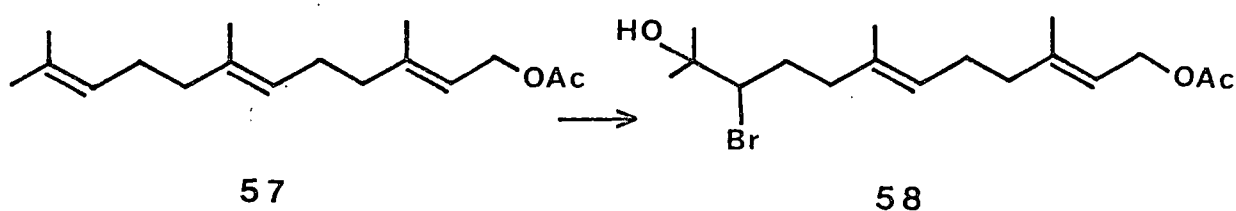
- c) Selectividad en las reacciones electrofílicas sobre los dobles enlaces  $\Delta^6$  y  $\Delta^{10}$  que permitan las transformaciones indicadas por la (ruta A) o por la (ruta B) del Esquema 1.
- d) Selectivo ataque de las funciones oxigenadas hacia las posiciones terciarias del sustrato poliénico, evitándose así la posible competencia de formación de sistemas heterocíclcos de tetrahidrofurano.

Los dos primeros controles se pueden conseguir mediante las interconversiones de grupo funcional  $I \Rightarrow II \Rightarrow III$ .



Interconversiones que operan en uno u otro sentido con alto grado de rendimiento. La conversión  $I \Rightarrow III$  ha sido aplicada con éxito en nuestro laboratorio en la síntesis del sesquiterpenoide marino monocarbocíclico  $\beta$ -snyderol<sup>94)</sup>. La conjugación carbonílica del doble enlace y la ausencia de hidroxilo libre evitan la intervención de estas funciones en el desarrollo de la síntesis. Como quiera que la reacción sintética  $III \rightarrow II \rightarrow I$  implica reducción con aluminio hidruro de litio, reactivo que puede producir sustituciones de Br-sec. por H, se decidió utilizar la interconversión  $I \Rightarrow II$ .

Existe una amplia bibliografía, debida principalmente a trabajos del profesor E.E. van Tamelen, sobre la regioselectiva introducción de funciones de bromhidrina en dobles enlaces terminales de polienos isoprénicos<sup>95)</sup>, por lo que se intentó en principio seguir la (ruta A) del Esquema 1, lo cual implica la formación de bromhidrina terminal sobre el acetato de farnesol (57).



La reacción sintética 57 → 58 se logró cuantitativamente por tratamiento de 57 con N-bromosuccinimida en medio de tetrahidrofurano acuoso<sup>96)</sup>.

Los intentos de preparación del sistema dibromo-tetrahidropiránico presente en el obtusenol (49) por reacción de 58 con  $\text{Br}^+$  en medio neutro resultaron infructuosos. La heterociclación no fue en ningún caso conseguida. En medios ácidos, la heterociclación fue acompañada siempre por reacciones de carbociclación no deseadas en ésta síntesis. La posible (ruta A) de formación del obtusenol fue así desechada.

La facilidad y alto rendimiento en que se produce la bromhidrina sobre el doble enlace terminal en los sistemas poliénicos terpénicos mediante tratamiento con NBS en THF acuoso, ha sido interpretado como debido a la tendencia que en disolución tienen dichos sustratos a orientarse de manera helicoidal, protegiéndose los dobles enlaces interiores de

ataques intermoleculares (Figura 1).

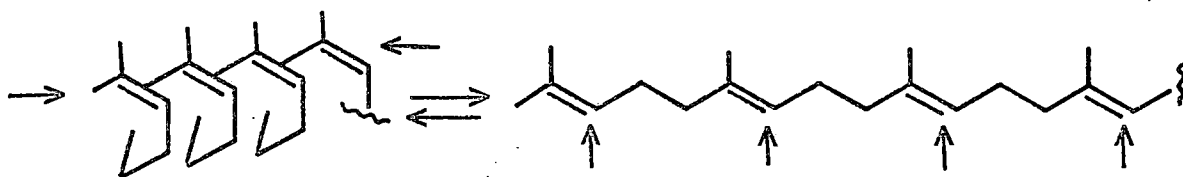


Figura 1

Protección que no tendría lugar mediante una más lineal orientación del sustrato, donde la reactividad de todos los dobles enlaces trans-trisustituídos se equipararía. La adecuada elección de disolvente que hiciera preponderar disposiciones lineales frente a helicoidales, permitiría bajo tratamiento con BrOH producir bromhidrinas en dobles enlaces internos y seguir la (ruta B) indicada en el Esquema 1. Muy posiblemente también, actuando con exceso de BrOH, el intermedio de bromhidrina interna pudiera transformarse y producir directamente, en un único paso de reacción, el sistema de dibromo-tetrahidropirano presente en el obtusenol.

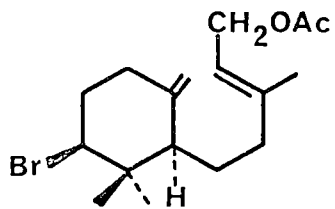
#### RESULTADOS Y DISCUSION.

En la Tabla 5 se da un resumen de los resultados obtenidos en la reacción de oxidación del acetato de trans-trans farnesol (57) con exceso de N-bromosuccinimida, bajo atmósfera de argón y en la ausencia de luz. Detalles más

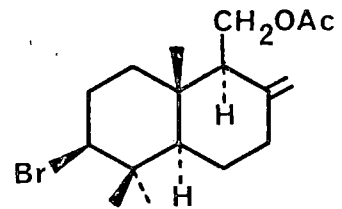
Exp.	Disolv.	Temp. °C	T horas	Comp. Rend. (%)			
				<u>59</u>	<u>60</u>	<u>61</u>	<u>62</u>
1	t-BuOH	0	24	5	-	-	-
2	t-BuOH, (AcO) <sub>2</sub> Cu	20	12	5.5	-	-	12
3	t-BuOH, (AcO) <sub>2</sub> Cu	50	12	6	-	-	16
4	t-BuOH, AcOH	0	24	12	1	-	-
5	t-BuOH, AcOH	20	24	7	1	-	-
6	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> , I <sub>2</sub> , IK	0	12	8	4	-	-
7	Dioxano	0	24	8	-	-	-
8	Dioxano	20	24	7	-	-	-
9	Acetona, H <sub>2</sub> O	0	12	10	2	14	-
10	Acetona, H <sub>2</sub> O	20	12	12	1	10	-

Tabla 5: Reacciones de oxidación del acetato de trans-trans-farnesol (57) con NBS.

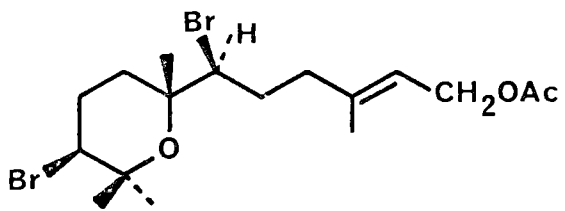




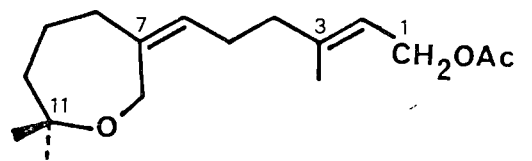
59



60



61



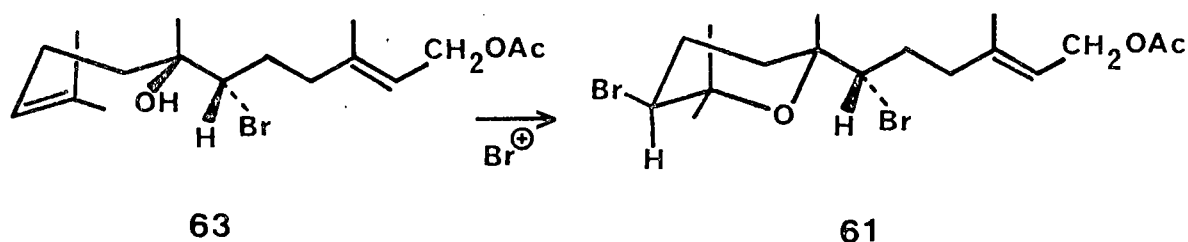
62

Tabla 5 (continuación)

completos de las reacciones que se indican en la Tabla 5 se dan en la parte experimental. Unicamente se da cuenta en dicha tabla de los componentes obtenidos en las fracciones menos polares (fracciones obtenidas por elución con n-hexano)

Las fracciones de disolventes más polares eluyen la bromhidrina 58 en rendimientos que van del 40% al 80% dependiendo del disolvente utilizado.

Las estructuras 59, 60 y 62 han sido ampliamente estudiadas en una Tesis Doctoral anterior<sup>97)</sup>. Unicamente vamos a discutir aquí el dibromo-compuesto 61 que se obtiene cuando se usa de disolvente acetona-H<sub>2</sub>O y la temperatura se mantiene entre 0-20°C. Los frustrados intentos de obtener 61 por reacción de 58 con Br<sup>+</sup>, Tabla 6, hacen pensar en la posibilidad de que el compuesto 61 se origine de la bromhidrina 63 mediante ataque de Br<sup>+</sup> al doble enlace terminal seguido de ciclación intramolecular a anillo de tetrahidropirano. El compuesto 63 no ha podido ser detectado entre los componentes polares de la reacción.



La estructura de 61 se determinó en base a los datos siguientes: la fórmula molecular C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub> se determinó

Exp.	React.	Disolv.	Temp. °C	T horas	Comp. Rend. (%) <u>61</u>
1	NBS	t-BuOH	0	24	-
2	NBS	t-BuOH, AcOH	0	24	-
3	NBS	Dioxano	0	24	-
4	NBS	Acetona, H <sub>2</sub> O	0	24	-
5	NBS	Acetona, H <sub>2</sub> O	20	24	-
6	TBCO	Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	24	-

Tabla 6: Reacciones de 58 con ión bromonio.

por espectrometría de masas;  $M^+$  a m/e 438, 440, 442. Otros fragmentos importantes a m/e (%): 378, 380, 382(4); 299, 301 (14); 285, 287 (87); 205, 207 (100) están de acuerdo con la fórmula estructural propuesta (Esquema 2).

El espectro de R.M.N. (100 MHz,  $Cl_4C$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 8.67, 8.62, 8.55, singletes de 3H cada uno, correspondientes a metilos terciarios sobre puente éter, 8.27 (3H, s), asignable a un metilo sobre doble enlace y 7.90 (3H, s), singlete de 3H, correspondiente a un metilo del grupo acetato, a campo más bajo se pueden apreciar las siguientes señales: 6.34 (1H, dd,  $J= 11$  y 11.5 Hz) y 6.10 (1H, dd,  $J= 11$  y 6 Hz) asignables a dos protones geminales a átomos de bromo; dos protones  $\alpha$ -acetoxi a 5.35 (d,  $J= 8$  Hz) y un protón olefínico a 4.55 (t,  $J=8$  Hz).

Todos estos datos espectroscópicos están de acuerdo con la estructura dada para el derivado dibromotetrahidropiránico 61. Además los datos espectroscópicos correspondientes al anillo bromo-tetrahidropiránico son completamente idénticos a los del obtusenol (49).

La transformación del compuesto 61 a obtusenol (49), se realizó a través de la siguiente secuencia de reacciones (Esquema 3):

- 1) Saponificación de dicho acetato 61 con carbonato potásico en acetona, para dar el alcohol 64 de manera cuantitativa.
- 2) Bromación del alcohol 64 con un ligero exceso de  $PBr_3$  en n-hexano a  $0^\circ C$  nos conduce al derivado tribromado 65 también de forma cuantitativa.
- 3) Tratamiento del derivado 65 con  $H_2O$  a  $60^\circ C$  nos

$M^+$  m/e (438, 440, 442)

$M^+ - AcO^-$  \_\_\_\_\_ m/e (379, 381, 383)

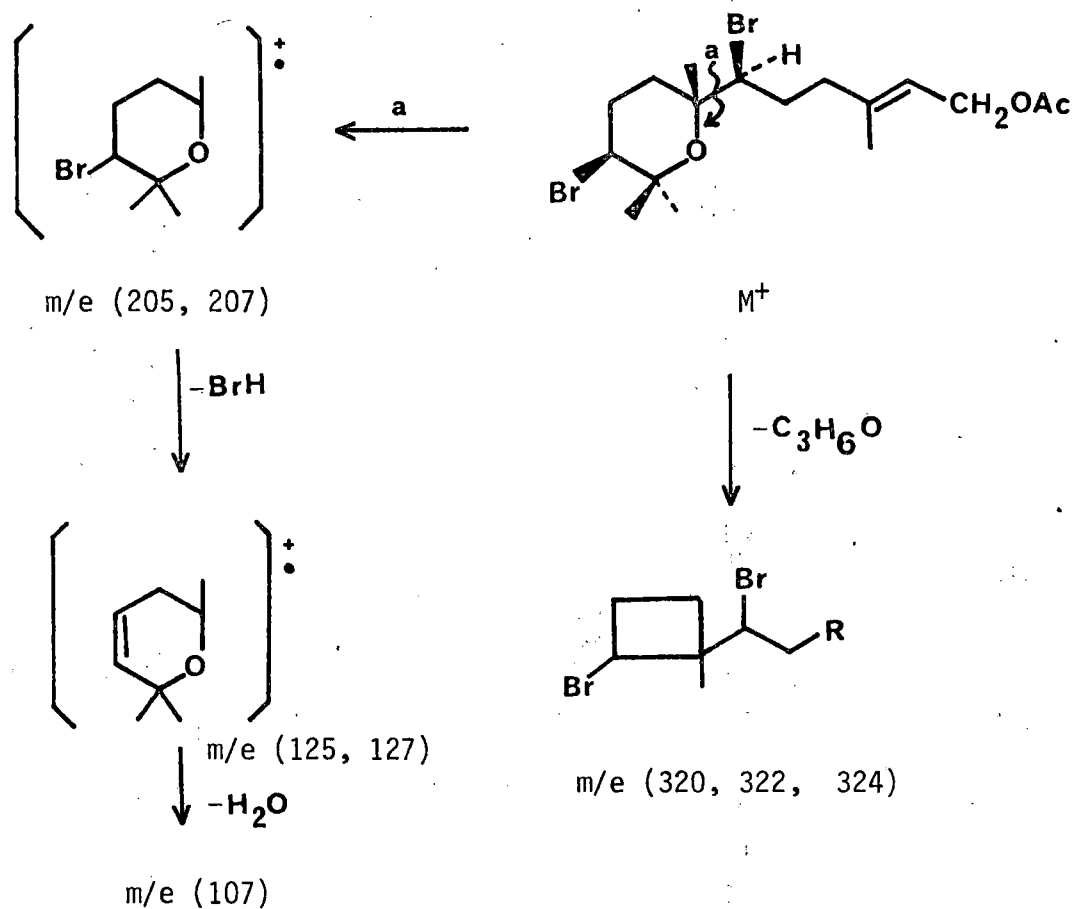
$M^+ - AcOH$  \_\_\_\_\_ m/e (378, 380, 382)

$M^+ - (AcO^- + BrH)$  \_\_\_\_\_ m/e (299, 301)

$M^+ - (AcOH + BrH)$  \_\_\_\_\_ m/e (298, 300)

$M^+ - (Me + AcOH + BrH)$  \_\_\_\_\_ m/e (285, 287)

$M^+ - (Me + AcOH + BrH + H_2O)$  \_\_\_\_\_ m/e (267, 269)



Esquema 2

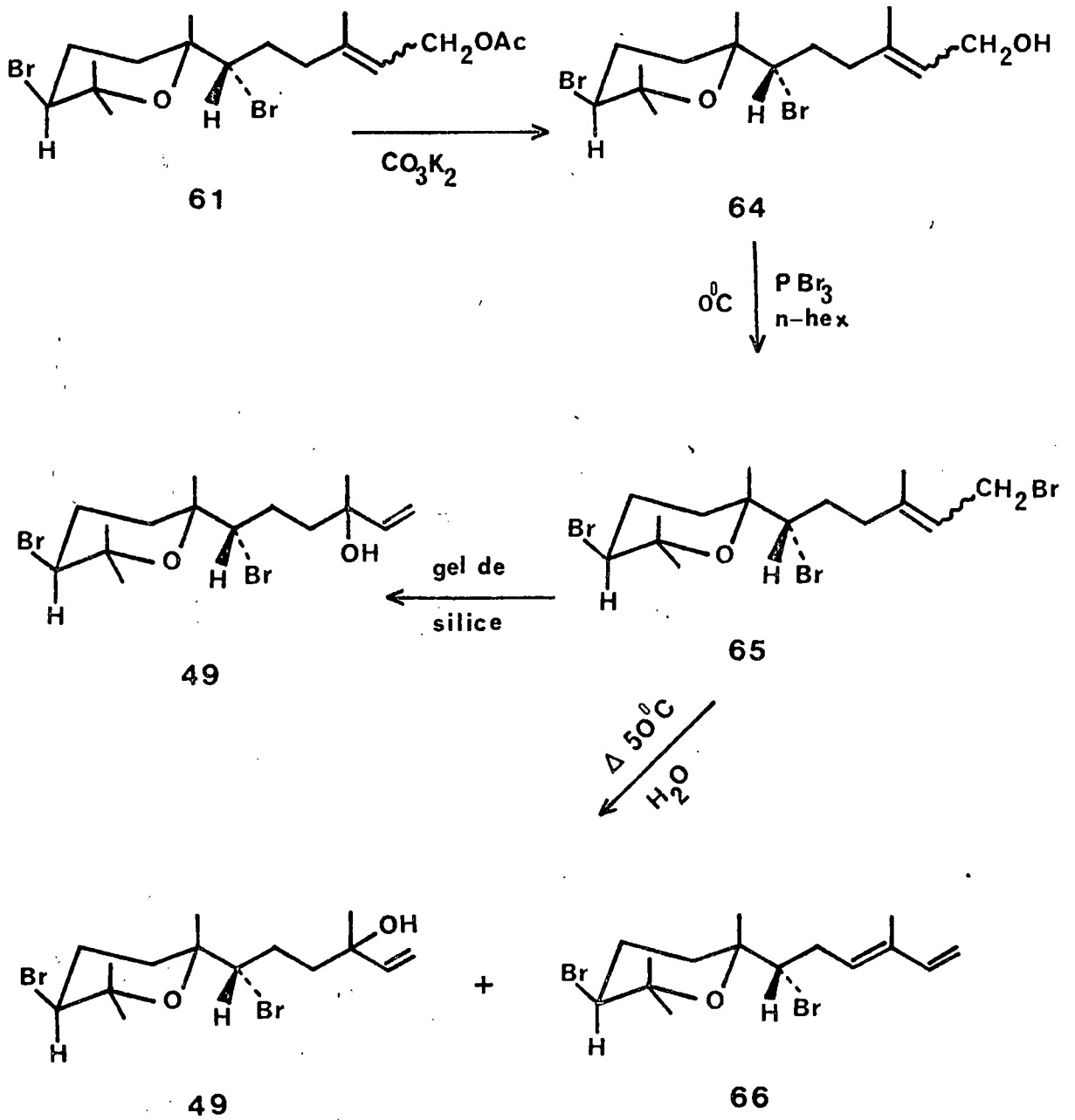
produce el obtusenol (49), junto con el producto de deshidratación en un rendimiento de 60 y 40 % respectivamente; pero cuando dicho compuesto tribromado 65, disuelto en n-hexano, se absorbe sobre gel de sílice impregnado al 2% en H<sub>2</sub>O durante 12 horas sólo se obtiene (±) obtusenol.

La estructura del compuesto 49 (±) obtusenol, se determinó en base a los siguientes datos: la fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se determinó por espectrometría de masas; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub> a m/e: 383. Otros fragmentos importantes a m/e: 301, 299, 241, 207, 205, 161, 135, 125, 107, 93.

El espectro de I.R. muestra significantes bandas para las funciones: alcohol (3610, 1410, 1103 cm<sup>-1</sup>); doble enlace (3090, 1640, 920 cm<sup>-1</sup>); gem-dimetilo (1377, 1368 cm<sup>-1</sup>) y de éter cíclico (1125 cm<sup>-1</sup>).

El espectro de R.M.N. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, valores τ), muestra señales a: 4.08 (1H, dd, J= 18 y 11 Hz); 4.75 (1H, dd, J= 18 y 2.5 Hz); 4.90 (1H, dd, J= 11 y 2,5 Hz) correspondientes a los protones del sistema vinílico aislado; 6.12 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz); y 6.24 (1H, dd, J= 10 Hz), atribuibles a dos protones geminales a los átomos de bromo; 8.59 (3H, s), 8.64 (3H, s); 8.69 (3H, s), 8.70 (3H, s), correspondientes a los metilos terciarios y también se observan tres multipletes centrados a 7.80, 8.07 y 8.43, asignados a ocho protones metilénicos.

Estos datos espectroscópicos resultaron ser idénticos a los del obtusenol natural, siendo sus espectros tanto el de



Esquema 3

infrarrojo como el de resonancia magnética protónica y espectro de masas superponibles con los de dicho producto natural, suministrado por el profesor R.H. Thomson.

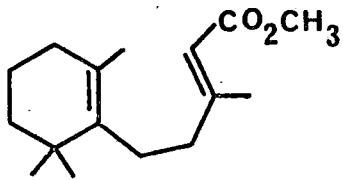


COMPUESTOS MARINOS CON ESQUELETO DE MONOCICLOFARNESANO(II)ASPECTOS ESTRUCTURALES Y ANTECEDENTES SINTETICOS.

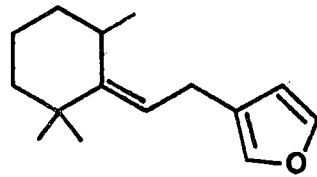
En la Tabla 2 ya nos hemos referido a los compuestos 3, 4 y 5, con esqueleto MONOCICLOFARNESANO de potencial actividad farmacológica.

Aparte de estos sesquiterpenoides monocarbocíclicos, se han aislado de fuentes marinas otra serie de compuestos con dicho esqueleto, los cuales se exponen en las Tablas 7 y 8. Los compuestos indicados en la Tabla 7 han sido aislados de esponjas, excepto el ya anteriormente referido onchidal (3)<sup>29)</sup> que se aísla del molusco opistobranquio Onchidella binneyi. En la Tabla 8 se muestran los compuestos aislados de algas rojas. Todos ellos son de exclusivo origen marino.

El metil éster del ácido monociclofarnésico (67)<sup>98)</sup> fue aislado de la esponja Halichondria panicea, siendo la primera vez que se encontraba en la naturaleza el ácido monociclofarnésico; el sesquiterpeno furánico microcionin-3 (68)<sup>99)</sup> se aisló de la esponja Microciana toxystila. De la esponja Disidea-pallescens<sup>100)</sup> se aislaron los sesquiterpenoides furánicos: pallescensin-1 (69), pallescensin-2 (70) y pallescensin-3 (71), las estructuras de estos compuestos están íntimamente relacionadas, y la transformación del compuesto 70 al 69 se puede realizar fácilmente mediante una hidrogenación y la conversión del compuesto 71 al 70 por dos pasos de reducción usando borohidruro sódico y diisobutil

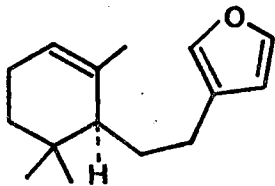


67



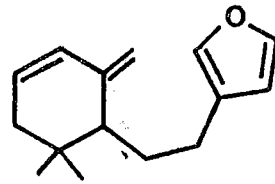
68

microcionin-3



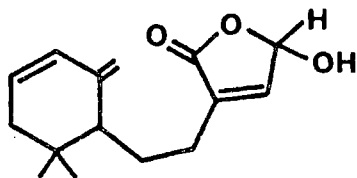
69

pallescensin-1



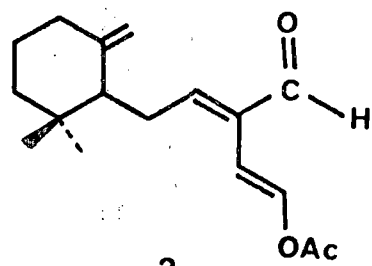
70

pallescensin-2



71

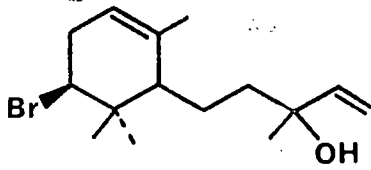
pallescensin-3



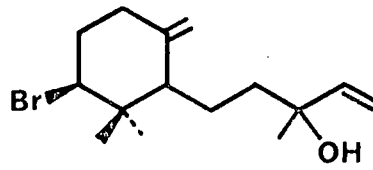
3

onchidal

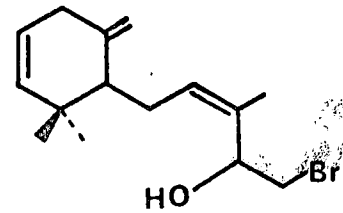
**Tabla 7:** compuestos con esqueleto de MONOCICLOFARNESANO aislados de esponjas y moluscos.



72

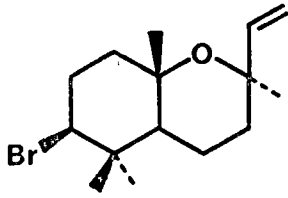
 $\alpha$ -snyderol

73

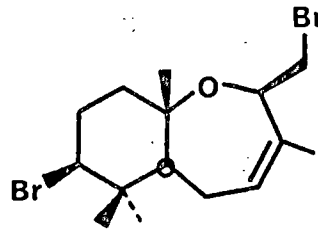
 $\beta$ -snyderol

74

palisol

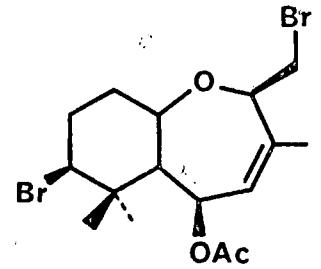


4



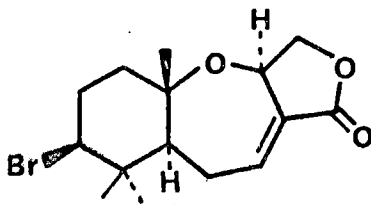
75

palisadin-B



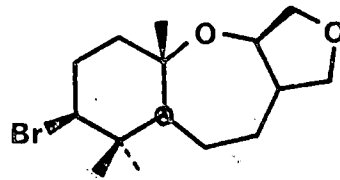
76

5-acetoxy-palisadin-B



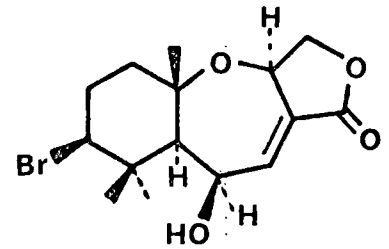
5

aplysistatin

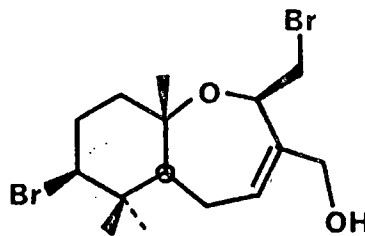


77

palisadin-A



78

6- $\beta$ -hidroxy-aplysistatin

79

12-hidroxy-palisadin-B

Tabla 8: compuestos con esqueleto de MONOCICLOFARNESANO aislados de algas

aluminio hidruro.

Los sesquiterpenos halogenados, relacionados con el monociclofarnesano que se agrupan en la Tabla 8 han sido aislados todos de algas rojas. Los ya referidos, 3 $\beta$ -bromo-8-epicarrapióxido (4)<sup>30,31</sup> del alga roja Laurencia obtusa; el aplysistatin (5)<sup>32,33,34</sup> fue aislado en principio del molusco Aplysia angasi, en una reciente publicación se comunica el aislamiento de este producto del alga Laurencia cf. palisada. Los compuestos isoméricos  $\alpha$ - y  $\beta$ -snyderol 72, 73<sup>94,101-103</sup> se aislaron de las algas rojas Laurencia obtusa (Huds.) Lamoroux y Laurencia snyderae respectivamente. Del alga Laurencia cf. palisada Yamada<sup>104</sup>, aparte del ya referido compuesto 5 se aislaron el palisadin-B (75), 5-acetoxi-palisadin-B (76), palisadin-A (77), 12-hidroxi-palisadin-B (79) y como componente minoritario el palisol (74). Los compuestos 5, 77, 79 están interrelacionados, ya que la transformación del palisadin-A (77) a aplysistatin (5) se realiza por oxidación con reactivo de Jones, o por exposición aérea; y el compuesto 79 se transforma cuantitativamente en el compuesto 77 al tratarlo con hidróxido potásico en metanol. El 6 $\beta$ -hidroxi-aplysistatin (78)<sup>105</sup> se aísla del alga Laurencia filiformis.

De los compuestos mostrados en la Tabla 7 solamente ha sido realizada la síntesis total del pallescensin-1 (69)<sup>101</sup>; de entre los compuestos de la Tabla 8 se han sintetizado: el 3 $\beta$ -bromo-8-epicaparrapióxido (4)<sup>31</sup>, el aplysistatin (5)<sup>34</sup> y los  $\alpha$ - y  $\beta$ -snyderol 72, 73<sup>94,102,103</sup>. En las síntesis de todos estos compuestos, excepto en la de pallescensin-1 (69), que se parte del (R)-(-) ciclocitral,

se utilizan como sustancias de partida compuestos poliénicos acíclicos a los que se induce la ciclación por ataque electrofílico del ión bromonio.

COMPUESTOS MARINOS CON ESQUELETO DE BISABOLANO (III)

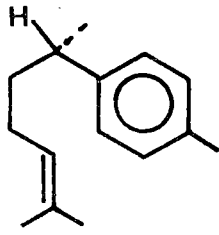
ASPECTOS ESTRUCTURALES Y ANTECEDENTES SINTETICOS.

En las Tablas 9 y 10 se agrupan los compuestos con esqueleto tipo BISABOLANO, aislados del celentéreos, moluscos y algas. No todos estos compuestos son de exclusivo origen marino y así compuestos como (+)- $\beta$ -curcumeno (83)<sup>120</sup>, (-)- $\beta$ -curcumeno (81)<sup>116</sup> y (+)- $\beta$ -bisaboleno (82)<sup>117</sup>; han sido también aislados de fuentes terrestres. Los sesquiterpenoides monocarbocíclicos 6, 7, 8, 9 y 10 ya han sido descritos en la Tabla 2 debido a su potencial actividad farmacológica.

Todos los compuestos que figuran en la Tabla 9 han sido aislados de celentéreos. De las gorgonias Plexaurella dichotoma, Pleaxaurella grisea, Plexaurella fusifera, Plexaurella nutans y Muricea elongata, se han aislado (-)- $\alpha$ -curcumeno (80)<sup>106-115</sup>, (-)- $\beta$ -curcumeno (81)<sup>108,116</sup>, (+)- $\beta$ -bisaboleno (82)<sup>106-108,117-119</sup>, (+)- $\beta$ -curcumeno (83)<sup>106,107,111,120</sup> y (+)- $\alpha$ -bisaboleno (84)<sup>106,107,121</sup>; los compuestos ya anteriormente referidos 8, 9 y 10 se aislaron del celentéreo Pseudopterogorgia rígida<sup>39</sup>.

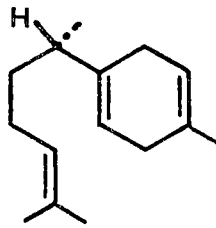
La Tabla 10 muestra los productos tipo bisabolano aislados de algas y moluscos; todos ellos contienen halógenos en su esqueleto excepto el E- $\gamma$ -bisaboleno (85)<sup>121-123,131,132</sup> aislado del alga roja Laurencia nippónica Yamada y Laurencia pacífica, y el E- $\gamma$ -bisabolen-8-9-epóxido (86)<sup>124</sup>.

El preintricatol (87)<sup>125</sup> fue aislado del alga roja Laurencia intricata y los sesquiterpenoides monocarbocíclic-



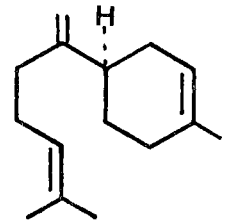
80

(-)-α-curcumeno



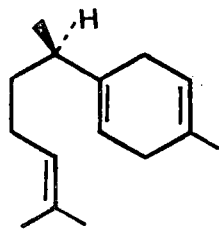
81

(-)-β-curcumeno



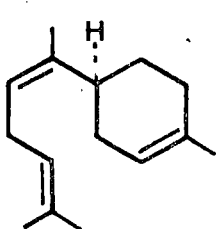
82

(+)β-bisaboleno



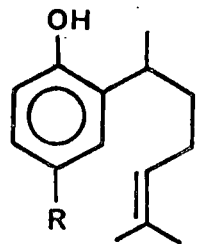
83

(+)β-curcumeno



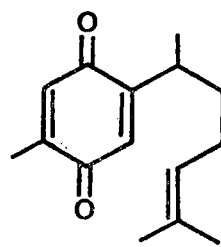
84

(+)α-bisaboleno



8 R = H

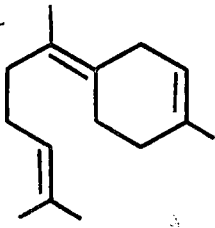
9 R = OH



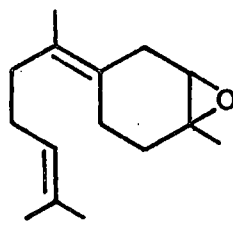
10

(-)-curcuquinona

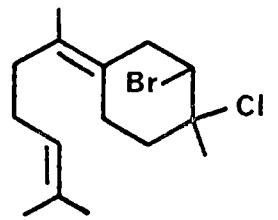
Tabla 9: compuestos con esqueleto de BISABOLANO aislados de celentéreos.



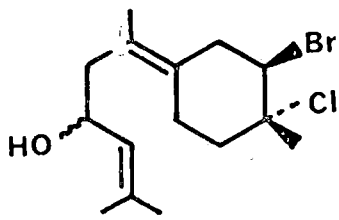
**85**  
(E)- $\gamma$ -bisaboleno



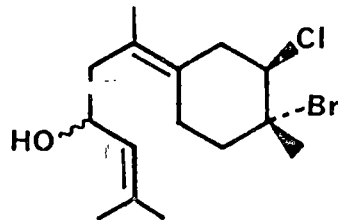
**86**



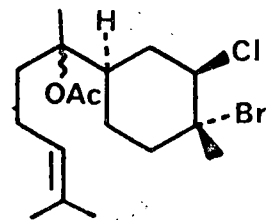
**87**  
preintrinsicol



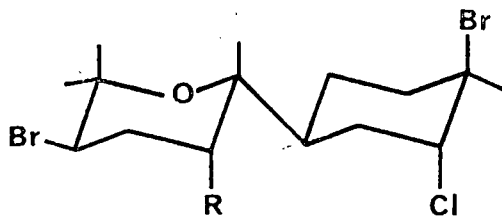
**88**



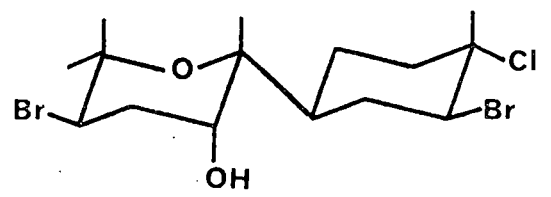
**89**



**90**

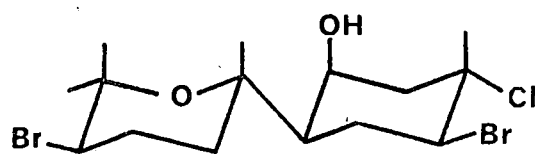


isocaespitano R=H **91**

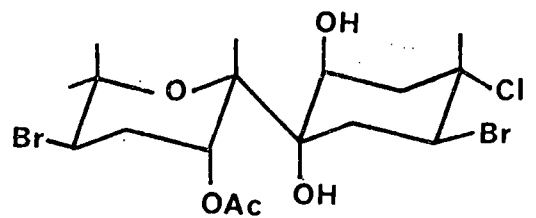


**6**  
caespitol

isocaespitol R=OH **92**



**7**  
deodactol



**93**  
monoacetato de dihidroxi-deodactol



cos 2-bromo-3-cloro-9-hidroxi- $\gamma$ -bisaboleno (88)<sup>126</sup>) y 2-cloro-3-bromo-9-hidroxi- $\gamma$ -bisaboleno (89)<sup>126</sup>) del alga Laurencia obtusa. De las glándulas digestivas del molusco Aplysia dactylomela se aislaron el 2-cloro-3-bromo-7-acetoxi-6,7-dihidro- $\gamma$ -bisaboleno (90)<sup>127</sup>), el deodactol (7)<sup>38</sup>) ya descrito anteriormente y el monoacetato de dihidroxi-deodactol (93)<sup>130</sup>). Del alga roja Laurencia caespitosa fueron aislados el isocaespitano (91)<sup>128</sup>) como componente minoritario y el caespitol (6)<sup>35-37</sup>) e isocaespitol (92)<sup>37,129</sup>).

A diferencia de los bisabolanos aislados de celentéreos (Tabla 9) ninguno de los compuestos de la Tabla 10 han sido encontrados en fuentes terrestres.

De los sesquiterpenoides con esqueleto tipo BISABOLANO se han realizado las síntesis de los siguientes compuestos: ( $\pm$ )  $\alpha$ -curcumeno (80)<sup>110-114,117,118</sup>), ( $\pm$ )- $\beta$ -bisaboleno (82)<sup>111,121-124</sup>),  $\alpha$ -bisaboleno (84)<sup>126-128</sup>) (Tabla 9). De entre los compuestos mostrados en la Tabla 10 sólo ha sido realizada la síntesis del isocaespitol (92)<sup>37</sup>) por nuestro grupo de investigación. Siguiendo con el anteriormente mencionado programa general de síntesis de sesquiterpenoides marinos halogenados que realiza nuestro grupo de investigación, a continuación se describe la síntesis del isocaespitano (91).

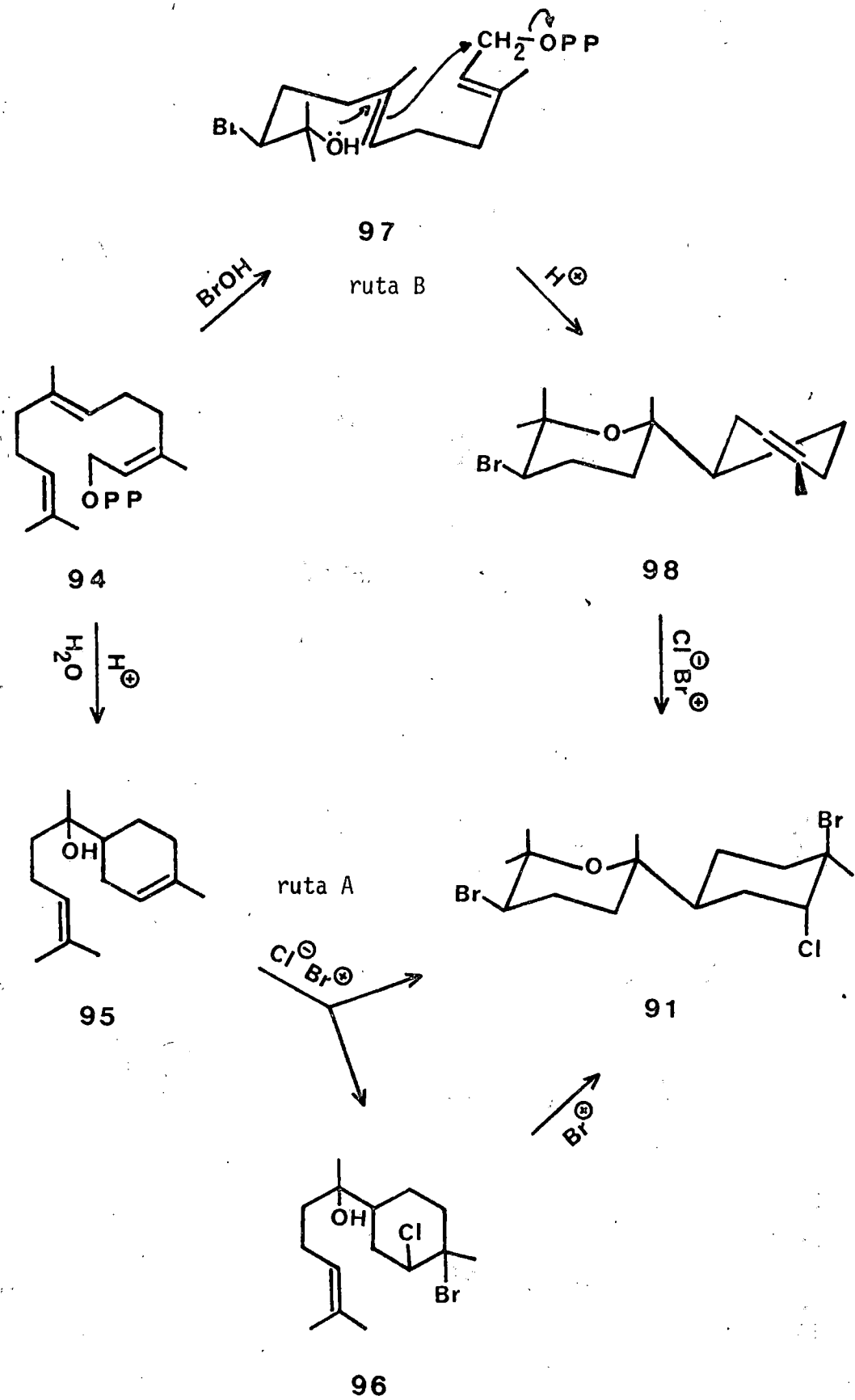
SINTESIS DEL ISOCAESPITANO (91).PLANTEAMIENTO SINTETICO.

El sesquiterpeno polihalogenado isocaespitano (91) (Tabla 10), fue aislado por nosotros (ver parte experimental), en un reestudio cromatográfico del alga roja Laurencia caespitosa Lamx.

Desde un punto de vista biogénético, el isocaespitano (91) puede considerarse derivado del farnesol (94) mediante la ruta A o la ruta B del Esquema biogénético 4. Según la ruta A, el primer paso consistiría en el ataque intramolecular del doble enlace interno  $\Delta^6$  de 94 sobre  $C_1$ -OPP, atrape del ión bisabolonium que se genera, por una molécula de agua, obteniéndose el intermedio bisabolol (95). Posterior adición de cloruro de bromo sobre este intermedio 95 podría dar lugar, bien directamente al isocaespitano (91) o al intermedio 96 que por ataque intramolecular del  $C_7$ -OH sobre el ión bromocarbenio originado por la adición de  $Br^+$  sobre  $\Delta^{10}$  de dicho intermedio 96 conduciría al referido compuesto 91.

El intermedio 96 ha sido recientemente aislado en nuestro laboratorio, lo que supone un importante apoyo a esta ruta del esquema biogénético propuesto.

La ruta B se originaría mediante la adición de BrOH al  $\Delta^{10}$  del compuesto 94 para dar lugar al intermedio bromhidrina terminal 97, seguido de carbociclación y formación del anillo tetrahidropiránico originando el intermedio didehalo-isocaespitano (98), que por clorobromación conduce al isocaespitano (91).



Esquema 4

Para realizar una síntesis tipo biogenética siguiendo la ruta A del Esquema 4, habrá que tener en cuenta los controles químicos siguientes:

- a) La reacción de ciclación debe ocurrir de tal forma que se favorezca exclusivamente un producto monocíclico.
- b) Adición de una molécula de agua para dar un grupo hidroxilo terciario.
- c) Disminución de reactividad electrofílica (frente a  $\text{Br}^+$  en la adición del  $\text{Cl}^-\text{Br}^+$ ) del doble enlace  $\Delta^{10}$  respecto a  $\Delta^2$ .
- d) No intervención del  $\text{C}_7\text{-OH}$  en la reacción de adición de  $\text{Cl}^-\text{Br}^+$  al doble enlace  $\Delta^2$ .
- e) Ataque selectivo del grupo hidroxilo hacia la posición terciaria del sustrato para evitar la formación del sistema tetrahydrofurano.

Aparte de lo descrito será necesario introducir controles estereoquímicos que permitan la creación de los cinco centros quirales presentes en el sustrato 91.

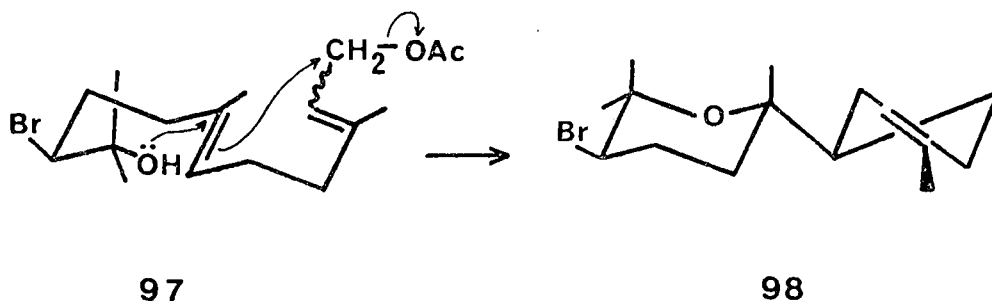
La no existencia de métodos adecuados para producir el intermedio bisabolol 95, por ciclación ácida o básica del farnesol, y la imposibilidad de conseguir los controles químicos c), d) y e) nos hizo desistir del intento de sintetizar el isocaespitano (91) a través de los intermedios bisabolanos 95, ó 96 de la ruta A.

Para efectuar una síntesis tipo biogenético siguiendo la ruta B, los controles químicos que habrá que tener en

cuenta serán los siguientes:

- Disminución de reactividad electrofílica (frente a  $\text{Br}^+$ ) de los dobles enlaces  $\Delta^2$  y  $\Delta^6$  frente a  $\Delta^{10}$ .
- Aumento de la electrofugacidad del grupo X sobre  $\text{C}_1$  (frente al grupo hidroxilo terciario  $\text{C}_{11}$ ).
- Las condiciones de reacción tienen que ser tales que no se altere el enlace C-Br.

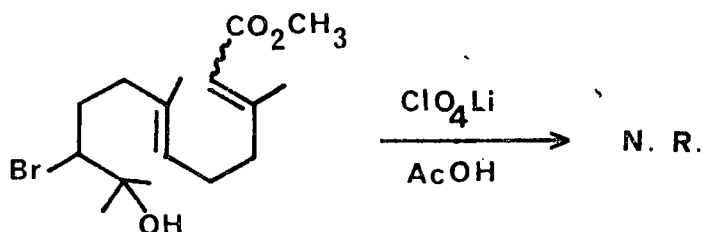
Por tanto el paso clave para lograr la síntesis tipo biogénico siguiendo esta ruta consistiría en llegar al sustrato poliolefínico convenientemente funcionalizado 97, para en un solo paso producir el intermedio didehalo-iso-caespitano (98).



Como se ha descrito anteriormente (síntesis del obtuse-nol), la obtención regioselectiva de la bromhidrina terminal del farnesol no presenta ningún problema puesto que se obtiene cuantitativamente a partir del farnesol comercial (mezcla trans-trans, trans-cis 3:1) según el método de Van Tamelen<sup>95,96</sup>.

Para lograr la formación del carbocatión alílico, (el cual originaría el proceso de ciclación) se eligió como grupo saliente el acetato puesto que recientemente<sup>141)</sup> se han realizado estudios de la ionización de acetatos alílicos en condiciones suaves ( $\text{ClO}_4\text{Li}/\text{AcOH}/n\text{-hexano}$  a temperatura ambiente).

Este método tiene la gran ventaja, frente a otros medios ácidos descritos<sup>142)</sup>, en no producir reacciones de eliminación, además sólo actúa sobre los acetatos alílicos y homoalílicos, no afectando al alcohol terciario.

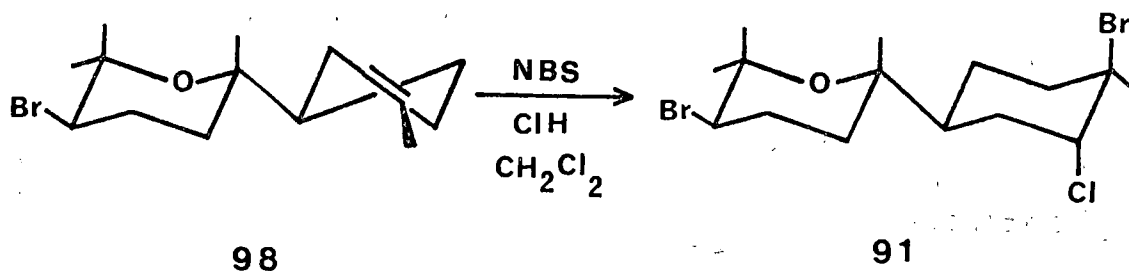


El partir del farnesol comercial mezcla de trans-trans, trans-cis no influye en el resultado de la reacción de ciclación puesto que se genera un carbocatión alílico; evitándose así la difícil separación de dichos isómeros.

En el siguiente paso habría que evitar todas aquellas condiciones de reacción que puedan afectar a la presencia del enlace carbono-bromo, como por ejemplo medios básicos. Por otra parte no se pueden utilizar condiciones ácidas fuertes con el fin de que no se origine deshidratación del alcohol terciario.

La reacción sintética de clorobromación del doble enlace  $\Delta^2$  del compuesto 98 podría realizarse mediante el método

descrito por Hageman y Havinga<sup>143)</sup> y que había sido aplicado con éxito en nuestro laboratorio en la síntesis del isocaespitol<sup>37)</sup>



#### RESULTADOS Y DISCUSION.

En la Tabla 11 se dan los resultados obtenidos en la reacción de ciclación de la bromhidrina del acetato de farnesol (97), con perclorato de litio en diferentes condicio-

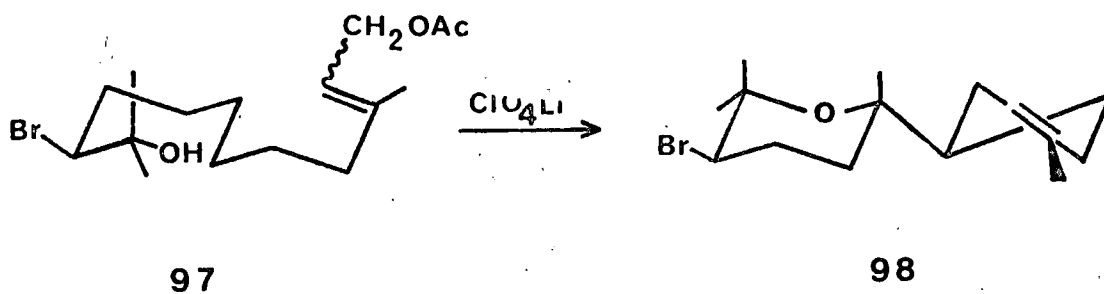


Tabla 11

Exp.	React.	Disolv.	Temp. °C	T horas	Comp. Rend. (%)				
					<u>98</u>	<u>99</u>	<u>100</u>	<u>101</u>	<u>102</u>
1	ClO <sub>4</sub> Li.3H <sub>2</sub> O AcOH/Ac <sub>2</sub> O	n-hexano	20	48	9	20	-	15	-
2	ClO <sub>4</sub> Li AcOH/Ac <sub>2</sub> O	n-hexano	20	48	-	-	95	-	-
3	ClO <sub>4</sub> Li	AcOH	30	48	3	30	-	-	-
4	ClO <sub>4</sub> Li.3H <sub>2</sub> O AcOH/Ac <sub>2</sub> O/ClO <sub>4</sub> H	n-hexano	20	48	3	30	-	-	-



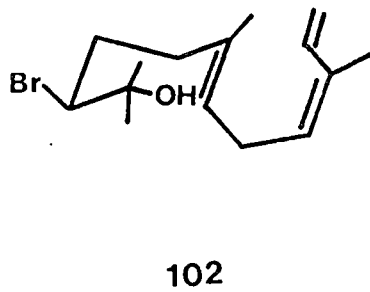
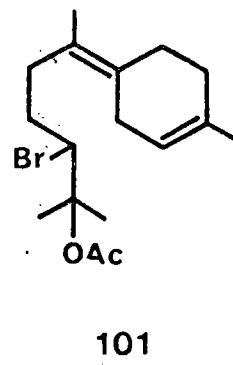
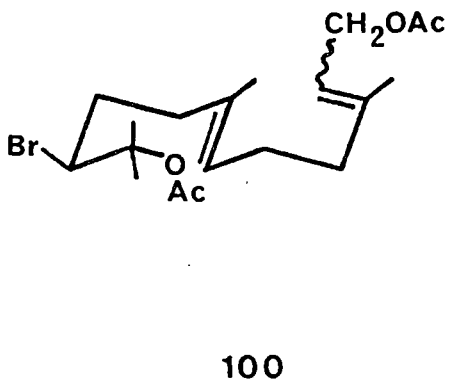
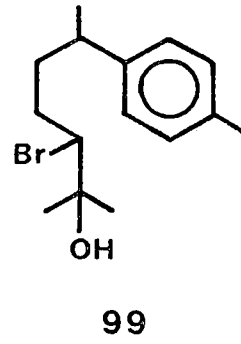
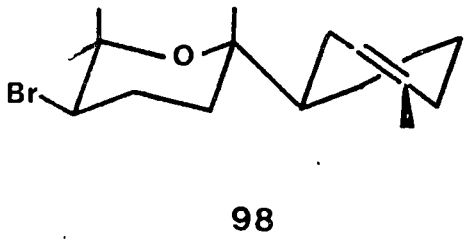


Tabla 11 (continuación)

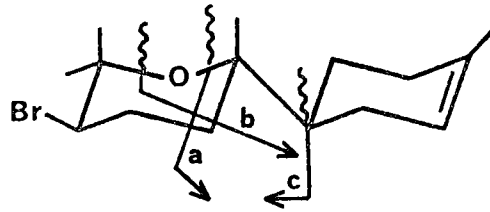
nes, el mejor resultado como se puede observar en la Tabla 11 se consigue empleando perclorato de litio trihidratado, ácido acético, anhídrido acético en n-hexano a temperatura ambiente (los detalles completos se dan en la parte experimental). En las fracciones menos polares se obtiene el compuesto 98, en las fracciones más polares se obtienen los productos 99, 100 y 101, no detectándose el producto de eliminación 102.

La estructura del compuesto 98 didehalo-isocaespitano se determinó en base a los datos siguientes: la fórmula molecular  $C_{15}H_{25}OBr$  se determinó por espectrometría de masas,  $M^+$  a m/e 300, 302. Otros fragmentos importantes a m/e: 221; 205, 207; 220; 136, 137. (Esquema 5).

El espectro de I.R. presenta como absorciones más notables a:  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  2930, 1450, 1375, 1250, 1130, 1100, 975, 730  $\text{cm}^{-1}$ . No observándose absorciones debida a grupo alcohólico ni a grupo carbonílico.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $CDCl_3$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 4.67 (1H,t), asignada a un protón vinílico; 6.20 (1H, dd,  $J=12$  y 6 Hz), atribuída a un protón axial, geminal a un átomo de bromo, en la zona más alta del campo presenta cuatro señales a: 8.38 (3H, s), correspondientes al metilo sobre doble enlace; 8.62 (3H,s), y 8.73 (3H, s), son atribuídos a un gem-dimetil sobre átomo de carbono con enlace éter y a 8.83 (3H,s), asignado al metilo  $C_7$ .

Todos estos datos espectroscópicos están de acuerdo para dicho producto 98. Por comparación con los datos espectroscópicos del producto didehalo-isocaespitano (98) obtenido por reducción con Zn/ACOH del producto natural isocaespi-



$M^+$  m/e (300, 302).

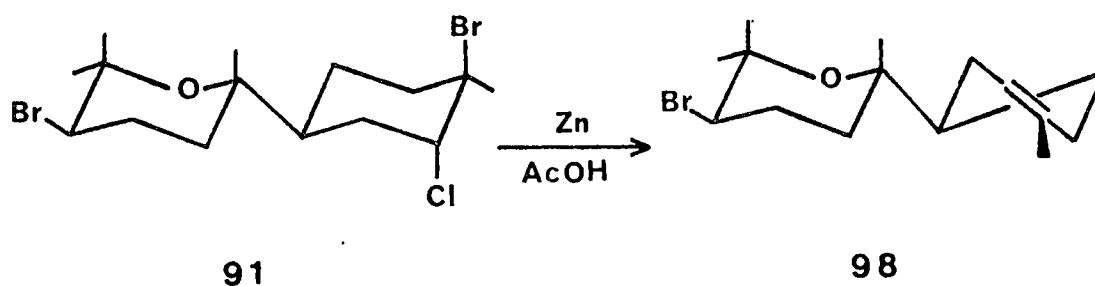
$M^+ - Br$  \_\_\_\_\_ m/e (221)

$M^+ - BrH$  \_\_\_\_\_ m/e (220)

a \_\_\_\_\_ m/e (136)

b \_\_\_\_\_ m/e (137)

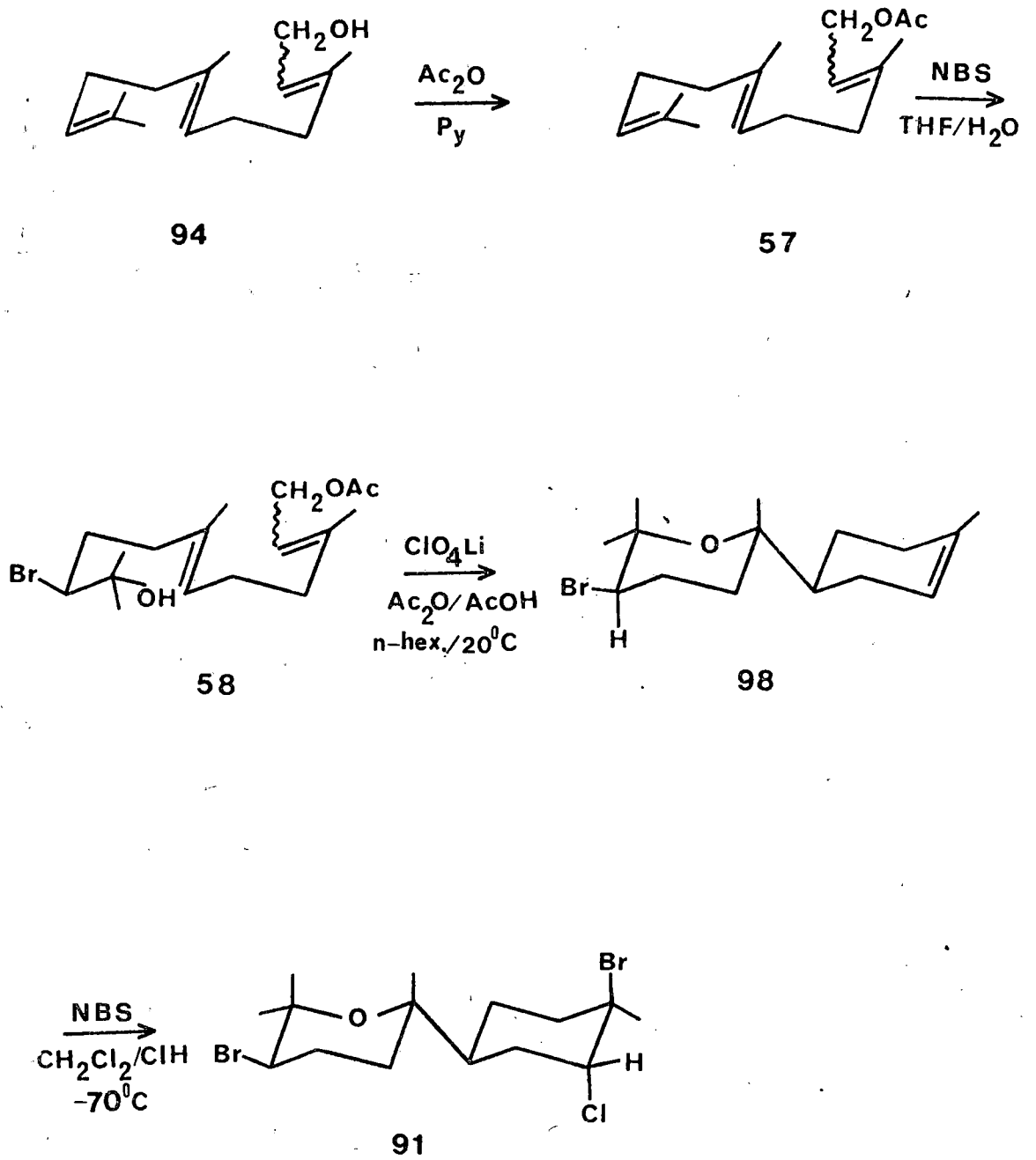
c \_\_\_\_\_ m/e (205, 207)



tano (91), se comprueba que sus estructuras son idénticas ya que sus espectros de R.M.N. e I.R. son superponibles así como sus Rf. por capa fina.

De este modo imitando la ruta B del posible esquema biogénico hemos logrado realizar en el laboratorio la síntesis del didehalo-isocaspitano (98) en un solo paso, a partir de un sustrato convenientemente funcionalizado como es la bromhidrina del acetato de farnesol 58. Poniéndose de manifiesto la ventaja de partir de un sustrato acíclico convenientemente funcionalizado frente a una síntesis mediante intermedios biogénicos tipo bisabolanos.

Posterior tratamiento del didehalo-isocaspitano (98) con cloruro de hidrógeno, N-bromosuccinimida y cloruro de metileno como disolvente, a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , nos conduce a un producto identificado como la mezcla de ( $\pm$ ) isocaspitano (91) y su isómero 91a (átomos de cloro y bromo intercambiados) (Esquema 6).



Esquema 6



El espectro de masas da el pico más alto a:  $M^+ - CH_3$  m/e: (401, 403, 405) y picos importantes a m/e: 322, 324, 326; 250, 252, 254; 205, 207; 170; 172; 136.

Por comparación con los datos espectroscópicos del producto natural isocaespitano (91), se comprueba que sus estructuras son idénticas ya que tanto sus espectros de R.M.N. como los de I.R. son superponibles, así como sus Rf. por capa fina.

En el caso de que el isocaespitano (91) y el obtusenol (49) presentaran bioactividades de interés, los métodos de síntesis aquí descritos podrían ser utilizados para sus preparaciones sintéticas. Ambos compuestos se obtienen a partir del farnesol comercial y mediante la utilización de reactivos de favorable economía. Siguiendo el método indicado en la preparación del obtusenol, nos encontramos que los dos compuestos mayoritarios que se obtienen en la bromoxidación del acetato de farnesol son intermedios necesarios para la preparación de ambos compuestos: el derivado de dibromotetrahidropirano 64 para el obtusenol (49), y la bromhidrina terminal 58 para el isocaespitano (91). La separación cromatográfica de ambos intermedios no ofrece tampoco, debido a su diferente polaridad, ninguna complicación técnica.

COMPUESTOS MARINOS CON ESQUELETO BICARBOCICLICO:CHAMIGRANO (X).ASPECTOS ESTRUCTURALES Y ANTECEDENTES SINTETICOS.

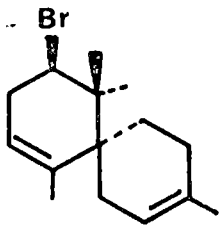
Los metabolitos sesquiterpénicos son los productos que con mayor frecuencia se aislan de las algas rojas del género Laurencia. De los 25 esqueletos diferentes de sesquiterpenos aislados de este género de alga el más representativo es el esqueleto bicarbocíclico tipo chamigrano.

El primer sesquiterpeno con esqueleto de chamigrano de origen marino fue el pacifenol (104)<sup>151</sup>, aislado del alga Laurencia pacífica, y es también el primer compuesto natural que contiene bromo y cloro a la vez. Todos estos metabolitos aislados de algas poseen al menos un átomo de halógeno, siendo el más sencillo el 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (99)<sup>144-147</sup>.

En las Tablas 12 y 13, se muestran sólo algunos de los compuestos más representativos de esqueleto de CHAMIGRANO aislados de diferentes especies de algas del género Laurencia; estos compuestos son los siguientes: 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (99)<sup>144-147</sup>, nidificeno (100)<sup>148</sup>, iso-obtusol (18)<sup>46-48</sup>, elatol (101)<sup>149</sup>, 10-debromo-elatol (102)<sup>46</sup>, obtusol (19)<sup>46-49</sup>, acetoxi-intricatol (103)<sup>150</sup>, pacifenol (104)<sup>151</sup>, prepacifenol (20)<sup>50</sup>, epóxido de prepacifenol (105)<sup>152</sup> y los compuestos 106<sup>153</sup> y 107<sup>154</sup> aislados de la Laurencia majuscula y Laurencia obtusa respectivamente.

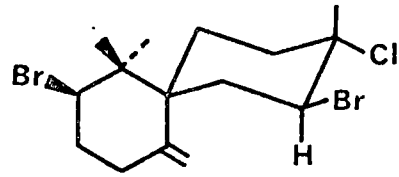
Los compuestos isoobtusol (18), obtusol (19)<sup>46-49</sup>, y prepacifenol (20)<sup>50</sup>, han sido descritos en la Tabla 2 por





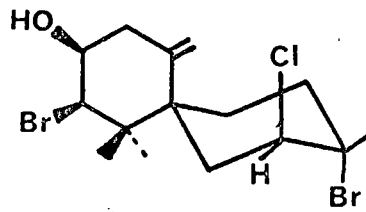
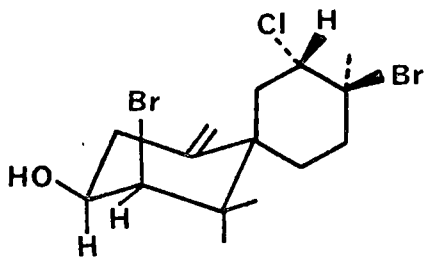
99

10-bromo-chamigreno



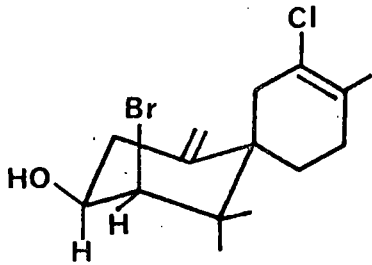
100

nidificeno



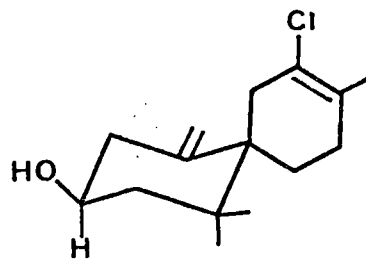
18

iso-obtusol



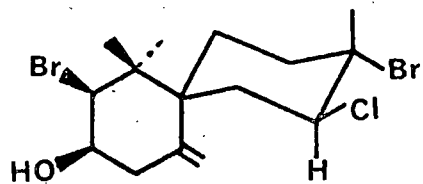
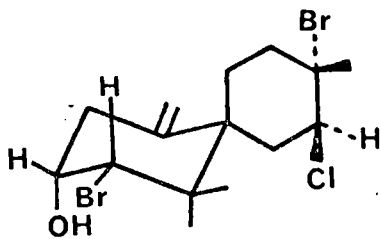
101

elatol



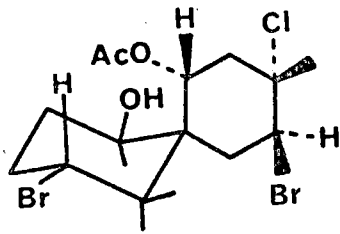
102

10-debromo-elatol



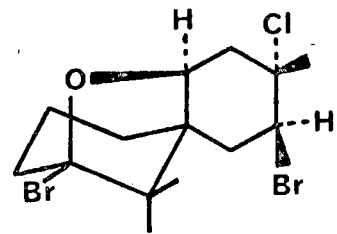
19

obtusol



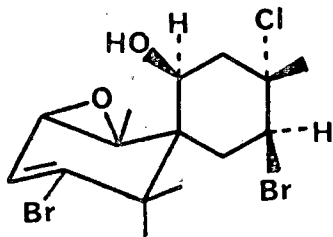
103

acetoxi-intricato1



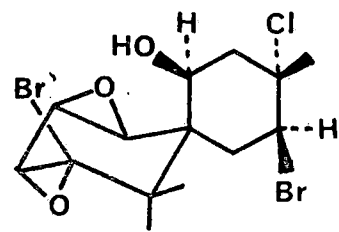
104

pacifeno1



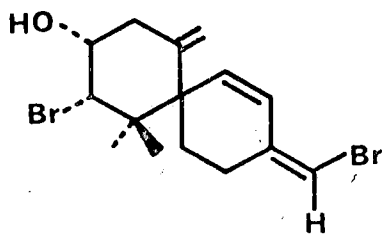
20

prepacifeno1

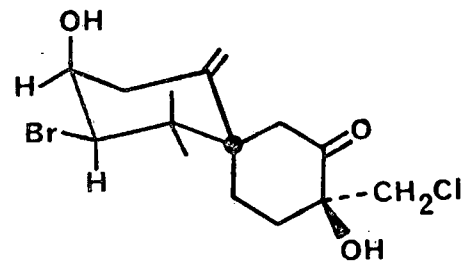


105

epóxido de prepacifeno1



106



107

su potencial actividad farmacológica.

De entre todos los compuestos de esqueleto tipo chamigrano sólo han sido realizadas síntesis del (+)-10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (99)<sup>146,147</sup> mediante ciclación inducida por un ión bromonio de las poliolefinas acíclicas geranil acetona y farnesol.

APROXIMACION A LA SINTESIS DE LOS CHAMIGRENOS

TRIHALOGENADOS.

Desde que S. Itô y col.<sup>155)</sup> aislaron de las hojas del Chamaecyparis taiwanensis un compuesto con el nuevo esqueleto de chamigrano (112, Esquema 7), los trabajos químicos conducentes a la síntesis del mismo han sido varios y continuos<sup>146,147,156-163)</sup>.

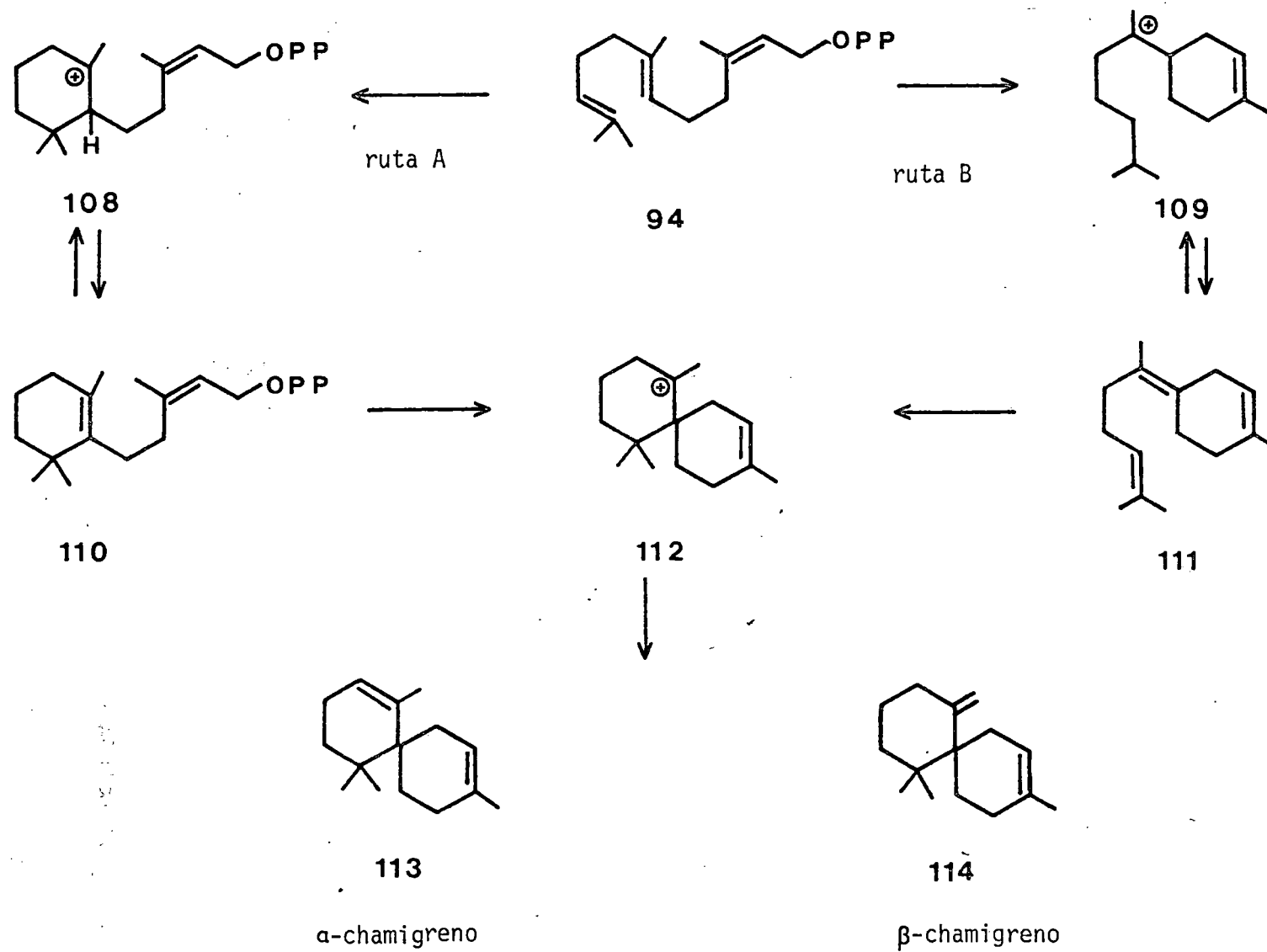
Para la biosíntesis de los compuestos chamigrénicos se han propuesto dos obvias rutas biogenéticas a partir del precursor acíclico de farnesilo, aunque ninguna de ellas ha sido comprobada mediante estudios biosintéticos (Esquema 7).

Suponiendo tanto una ruta como otra, el proceso total de formación de 112 no puede entenderse como sincrónico o concertado, reacciones de protonación-deprotonación tienen que operar y especies intermedias no iónicas estables de monociclofarnesilo (110) (ruta A) o de  $\gamma$ -bisaboleno (111) (ruta B) deben de existir como verdaderos intermedios en la biosíntesis.

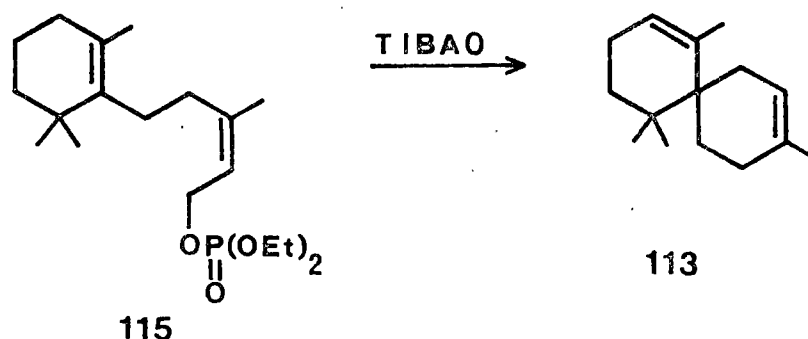
Las dos rutas biogenéticas han sido usadas como modelos de síntesis del esqueleto de chamigrano. Los intentos de ciclación de intermedios derivados del monociclofarnesilo han producido chamigrenos con relativo éxito.

La heterólisis tipo  $S_N1$  no enzimática de ésteres de fosfato conduce al esqueleto de chamigreno con buen rendimiento. Así, la heterólisis del dietil-fosfato de (Z)-monociclofarnesilo (115) inducida por un exceso de TIBAO (tetra-isobutildialuminoxano,  $(iBu)_2Al-O-Al(iBu)_2$ ) usando n-hexano como disolvente, produce  $\alpha$ -chamigreno (113) en 72% de

Esquema 7



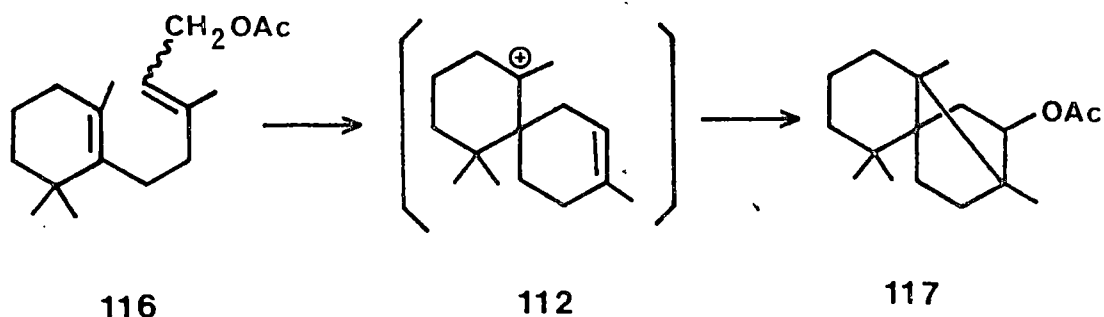
rendimiento<sup>161)</sup>. La reacción se acompaña de sólo un 3% del isómero  $\beta$ .



Los demás intentos de solvólisis ácida publicados producen el esqueleto de chamigrano con rendimientos bajos<sup>146, 147, 157, 159)</sup>. La inducción ácida, tanto sobre derivados de monociclofarnesilo como de  $\gamma$ -bisaboleno, conducen al ión chamigrano (112), el cual lejos de deprotonarse a 113 y/o 114 sufre posteriores ciclaciones a mezclas de compuestos tricíclicos. Los hidrocarburos  $\alpha$  y  $\beta$ -chamigrenos son normalmente inestables en los medios de reacción usados; y pueden, a través de 112, producir compuestos de mayor número de anillos<sup>164)</sup>.

Los rendimientos de la ciclación heterolítica  $S_N1$  están sometidos a un pronunciado efecto del disolvente, lo cual debe de estar en parte relacionado con la naturaleza del par iónico en el estado de transición. En disolventes no polares el par iónico creado permanece fuertemente unido, favoreciéndose las reacciones de deprotonación frente a las ciclaciones. En medios polares habría que esperar una mayor separación iónica favorecedora del proceso intramolecular de ciclación. Los disolventes polares permitirían también

posteriores procesos de ciclación no deseados. En un intento de comprobar esto último, realizamos la heterólisis del monoacetato de farnesilo (116) mediante una solvólisis no enzimática usando  $\text{LiClO}_4$  en ácido acético. El resultado fue de una limpia reacción, se formó un único compuesto de naturaleza tricíclica y de estructura probable 117. El monoacetato 117 posee el ión chamigrano 112 como plausible intermedio.



Las dos rutas biogénicas propuestas podrían también operar en los organismos marinos productores de compuestos halogenados de esqueleto carbonado de chamigrano. Se ha sugerido que el  $\text{C}_{10}\text{-Br}$  es producto de la adición de  $\text{Br}^+$  al doble enlace terminal  $\Delta^{10}$  del precursor acíclico<sup>165)</sup>, y el sistema trans de  $\text{Br-Cl}$  sobre  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_3$ , producto de la adición trans de  $\text{Br}^+\text{Cl}^-$  al doble enlace  $\Delta^2$  en cualquier etapa de la síntesis.

El hecho de que los compuestos polihalogenados de esqueleto chamigránico se hayan aislado recientemente, y que las estructuras de la mayoría de ellos se hayan determinado mediante estudios de difracción de rayos-X, permite un profundo conocimiento de sus estructuras, así como la

configuración absoluta de los centros quirales presentes.

La totalidad de los compuestos halogenados aislados con esqueleto de chamigrano pueden formalmente ser considerados como derivados de uno de los tres trihalochamigranos cuyas estructuras y configuraciones absolutas se muestran en el Esquema 8. Los compuestos di- y mono-halogenados pueden razonarse que son productos de deshalogenación de cualquiera de los tres precursores descritos en el Esquema 8.

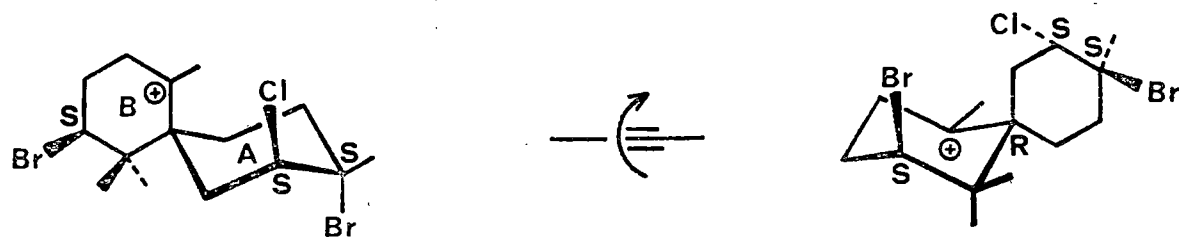
El hecho que la configuración absoluta en  $C_2$  y  $C_3'$  sea igual en los tres compuestos, con independencia del halógeno (Br o Cl) sustituyente, excluye cualquier sugerencia de interconversión entre ellas por reagrupamientos (1,2).

Otros aspectos importantes deducidos del análisis de las estructuras indicadas en el Esquema 8 son:

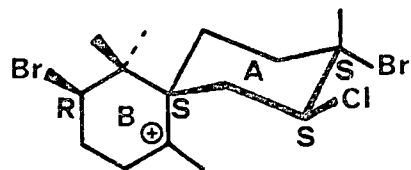
- a) Los tres halógenos en 118 están orientados de manera axial, mientras que en 119 y 120 son ecuatoriales.
- b) El sustituyente en  $C_{10}$  es invariablemente un bromo, mientras que en  $C_2$  y  $C_3$  los sustituyentes de bromo y cloro pueden intercambiar las posiciones, aunque siempre en una relativa sustitución trans.
- c) Los esqueletos obtusano y nidificano poseen configuración absoluta idéntica en todos sus centros quirales.
- d) Los carbonos  $C_2$  y  $C_3$  tienen la misma configuración absoluta en los tres esqueletos descritos.

La síntesis de los compuestos marinos halogenados de esqueleto de chamigrano tiene interés, no sólo debido al

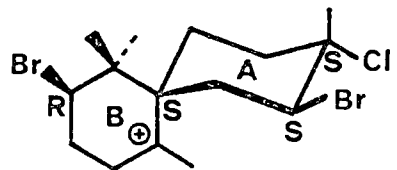




iso-obtusano



obtusano



nidificano

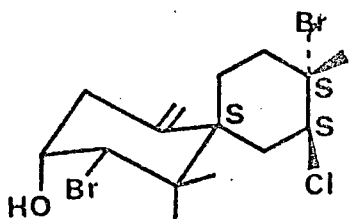
elevado número de compuestos bioactivos aislados, sino también a que una gran variedad de los nuevos esqueletos carbonados encontrados en especies marinas se originan mediante reagrupamientos de precursores halogenados de chamigrano, lo cual ha sido algunas veces químicamente comprobado<sup>166,167</sup>). La sustitución halogenada, así como el carácter axial o ecuatorial de los mismos ha demostrado tener una gran importancia en la actividad biológica ensayada y en la reactividad química observada en los intentos de interconversión biomimética a otros esqueletos carbonados<sup>167,168</sup>).

En los Esquemas 9 y 10 se recogen distintos ensayos farmacológicos realizados sobre el obtusol (19) e iso-obtusol (18).

El obtusol (Esquema 9) presenta una toxicidad aproximada de 200 mgr/Kg por boca (P.O.) y de alrededor de 150 mgr/Kg intraperonial (I.P.), de estos estudios parece desprenderse un cierto efecto de relajamiento muscular. En los ensayos realizado no parece poseer ningún signo destacado de actividad sobre el sistema nervioso central y no parece tampoco observarse ninguna actividad destacable a nivel cardiovascular. En el aspecto metabólico lo más destacable es un ligero efecto hipoglucemiante. Parece encontrarse también un efecto inmunoestimulante que si bien no es significativo parece interesante si lo comparamos con el efecto citostático que poseen estos compuestos halogenados.

El iso-obtusol (Esquema 10) parece ser menos tóxico que el obtusol dado que los valores de toxicidad ( $DL_{50}$ ) son superiores, 300 mgr/Kg (P.O.) y 200 mgr/Kg (I.P.).

Obtusol

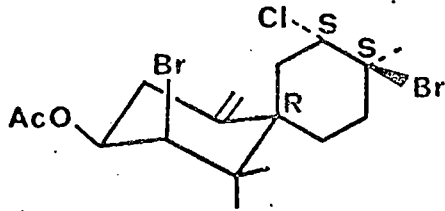


CODE: DM-5 (LL-01) AMT: PT: 38129

TEST	ROUTE	DOSE	CRIT	RESPONSE	REMARKS
<b>*PRIMARY SCREENING:</b>					
1 TOXICITY	PO	300		Died	
"	PO	100		Slight musc. rx.,	24 hr 4, 5/5 Died 24 hr 3/3 Died
"	PO	50		Slight musc. rx.,	
"	PO	25		Dec. limb tone	
"	IP	200		Died	
"	IP	100		Slight musc. rx.,	24 hr 2/2 Died
"	IP	50		Slight musc. rx.,	
"	IP	25		Dec. limb tone	
2 AUTONMISE	PO	100		-	
<b>CNS:</b>					
3 REFLEX DEP	PO	u	<16	24/24	
4 BEHAV DEP	PO	u	<40	60/60	
5 MUSC RELAX	PO	u	<20	28/28	Dec. limb
6 CATALEPTIC	PO	u	>4	0/0	
7 NEUROLEPTIC	IP	10	>50	0	
8 ANTIAGGRESS	PO	10	>50	0	
9 ANTIMET	PO	100	>3	0	
10 ANTIELECT	PO	10	<2	3	
11 ANTIDEP	PO	10	>3	0	
12 MOTOR STIM	PO	100	>12	1/1	
13 ANOREXIC	PO	10	>80	24	
14 DOPA AGONIST	IP	10	>2	0	
15 ANALGESIC	SC	10	>50	2	
16 GABA AGONIST	IP	10	<3	5, 5	
<b>CARDIOVASCULAR:</b>					
17 CEREBROVASODIL	PO	[ES/D]	<10	-	
18 ANTIHYPERTEN	PO	10	>10	1, 3	
19 PRESSOR	PO	u	>105		
20 BRADYCARDIA	PO	5	>10	0	
21 ANTIARRHYTH	IP	10	<2	3	
22 + INOTROPIC	in vit	25	>40	-36	
23 β ADREN STIM	in vit	u	+	-	
24 β-ADREN INH	in vit	u	+	-	
25 ANTICOAG.	PO	10	+	-	
26 PLAT AGG ADP	in vit	100	>50	0	
27 PLAT AGG COLL	in vit	10	>50	13	
28 ACE INHIB	in vit	200	>50	25	
<b>METABOLIC:</b>					
29 HYPOCHOLEST	PO	10	>15	0	HPL CHOL
30 HP-BETALIPO	PO	10	>20	0	
31 CHO EFF/HYPOGLY	PO	10	>20	12	
32 DIURETIC	PO	10	>2	0	
33					

TEST	ROUTE	DOSE	CRIT	RESPONSE	REMARKS
<b>INFLAMMATION-ALLERGY-IMMUNOPHARM:</b>					
34 ANTIEDEMA	PO	10	>30	0	
35 ANTIALLERGY	IV	10	>50	0	
36 BRONCHODIL	in vit	100	+	-	
37 SRSA-ANTAG	in vit	2	+	-	
38 IMMUNOSTIM	IP	10	>50	18	
39 INTERFER IND	IP	10	>50	0	
40					
41					
<b>MISCELLANEOUS:</b>					
42 S. AUREUS	in vit	25	+	-	MIC -/D 10
43 E. COLI	in vit	10	>60	0	
44					
45					
46 S. AUREUS	in vit	20	+	-	
47 E. COLI	in vit	20	+	-	
48 M. RANAE	in vit	20	+	-	
49 PS. AERUGIN	in vit	20	+	-	
50 CAND. ALBIC	in vit	20	+	-	
51 T. MENT	in vit	20	+	-	
52 K. PNEUMONIP	in vit	20	+	-	
53 PROT. VULG	in vit	20	+	-	
54 T. FOETUS	in vit	10	+	-	
<b>**SECONDARY TESTS:</b>					
56 APMORPH STERED	IP		>50		
57 CENT ANTICHOL			<4		
58 PERIPH ANTICHOL			<4		
59 HYPOTHERM INH	PO		>40		
60 DOPA POTENT	PO		>4		
61 5-HTP POTENT	PO		>3		
62 PUPIL DILATION	IP		>1		
63 α ADREN INH	PO		>50		
64 β <sub>1</sub> -ADREN INH	PO		>50		
65 β <sub>2</sub> -ADREN STIM	in vit		+		MIC
66 LOCAL ANES	TOP		<3		
67 ANTITHROMBIC	PO		>60		
68 ESTROGENIC	PO		+		
69 HYPOGLY, MICE	PO		>20		
70 ALLOX DIAB	PO		>20		
71 HYPOGLY, RAT	PO		>20		
72 GASTRIC IRRIT	PO		>50		
73 ANTIHIST	in vit		+		
74 ANTISERO	in vit		+		
75 SYST ANAPH INH			<1		
76 CHEMOTHERAP	SC		>50		
77 BRADYKIN POT	in vit		+		
78 ANG II INHIB	in vit		+		
79 ANTICHOLIN	in vit		+		
80 CARB. ANHY INH	in vit		>50		
81 ACONITINE INF	IP		>50		
82 L. ATRIA ELEC	in vit		>30		

Iso-Obtusol (Acetate)



CODE: DM-6 (LL-02) AMT: PTS: 38130

TEST	ROUTE	DOSE	CRIT	RESPONSE	REMARKS
INFLAMMATION-ALLERGY-IMMUNOPHARM:					
34 ANTIEDEMA	PO	200	>30	3	
35 ANTIALLERGY	PO	100	>50	0	
36 BRONCHODIL	in vit	100	+	-	
37 SRSA-ANTAG	in vit	2	+	-	
38 IMMUNOSTIM	IP	25	>50	0	
39 INTERFER IND	IP	25	>50	6	100mg/kg
40					
41					

TEST	ROUTE	DOSE	CRIT	RESPONSE	REMARKS
*PRIMARY SCREENING:					
1 TOXICITY	PO	300		ND	
"	IP	200		ND	
2 AUTONM/SE	PO	300		-	

MISCELLANEOUS:					
42 HIST H <sub>1</sub> INH	in vit	100	+	-	1/c -/-
43 ANTIULCER	PO	50	>60	0	
44					
45					

CNS:					
3 REFLEX DEP	PO	v	<16	24/24	
4 BEHAV DEP	PO	v	<40	60/60	
5 MUSC RELAX	PO	v	<20	50/50	
6 CATALEPTIC	PO	v	>4	0/0	
7 NEUROLEPTIC	IP	25	>50	0	
8 ANTIAGGRESS	PO	50	>50	0	
9 ANTIMET	PO	300	>3	0	
10 ANTIELECT	PO	100	<2	3	
11 ANTIDEP	PO	50	>3	1	
12 MOTOR STIM	PO	300	>12	0/0	
13 ANDREXIC	PO	50	>80	18	
14 DOPA AGONIST	IP	25	>2	0	
15 ANALGESIC	SC	50	>50	11	
16 GABA AGONIST	IP	100	<3	5, 5	

ANTIMICROBIAL:					
46 ANTIVIRAL	IP	10	>50	6	50mg/kg
47 S. AUREUS	in vit	20	+	-	
48 E. COLI	in vit	20	+	-	
49 M. RANAE	in vit	20	+	-	
50 PS. AERUGIN	in vit	20	+	-	
51 CAND. ALBIC	in vit	20	+	-	
52 T. MENT	in vit	20	+	-	
53 KLEB. PNEUM	in vit	20	+	-	
54 PROT. VULG	in vit	20	+	-	
55 T. FOETUS	in vit	10	+	-	

CARDIOVASCULAR:					
17 CEREBROVASODIL	PO	ES/D	<10	-	
18 ANTIHYPERTEN	PO	100	>10	3, 5, 3	
19 PRESSOR	PO	v	>10	-	
20 BRADYCARDIA	PO	5	>10	0	
21 ANTIARRHYTH	IP	100	<2	3	
22 + INOTROPIC	in vit	100	>40	-18	
23 β-ADREN STIM	in vit	v	+	-	
24 β-ADREN INH	in vit	v	+	-	
25 ANTICOAG	PO	100	+	-	
26 PLAT AGG ADP	in vit	100	>50	21	
27 PLAT AGG COLL	in vit	10	>50	7	
28 ACE INHIB	in vit	200	>50	7	

**SECONDARY TESTS:					
56 APOMORPH STEREO IP			>50		
57 CENT ANTICHOL			<4		
58 PERIPH ANTICHOL			<4		
59 HYPOTHERM INH	PO		>40		
60 DOPA POTENT	PO		>4		
61 5-HTP POTENT	PO		>3		
62 PUPIL DILATION	IP		>1		
63 α-ADREN INH	PO		>50		
64 β <sub>1</sub> -ADREN INH	PO		>50		
65 β <sub>2</sub> -ADREN STIM	in vit		+		MIC
66 LOCAL ANES	TOP		<3		
67 ANTITHROMBIC	PO		>60		
68 ESTROGENIC	PO		+		
69 HYPOGLY, MICE	PO		>20		
70 ALLOX DIAB	PO		>20		
71 HYPOGLY, RAT	PO		>20		
72 GASTRIC IRRIT	PO		>50		
73 ANTIHIST	in vit		+		
74 ANTISERO	in vit		+		
75 SYST ANAPH INH			<1		
76 CHEMOTHERAP	SC		>50		
77 BRADYKIN POT	in vit		+		
78 ANG II INHIB	in vit		+		
79 ANTICHOLIN	in vit		+		
80 CARB. ANHY INH	in vit		>50		
81 ACONITINE INF	IP		>50		
82 L. ATRIA ELEC	in vit		>30		

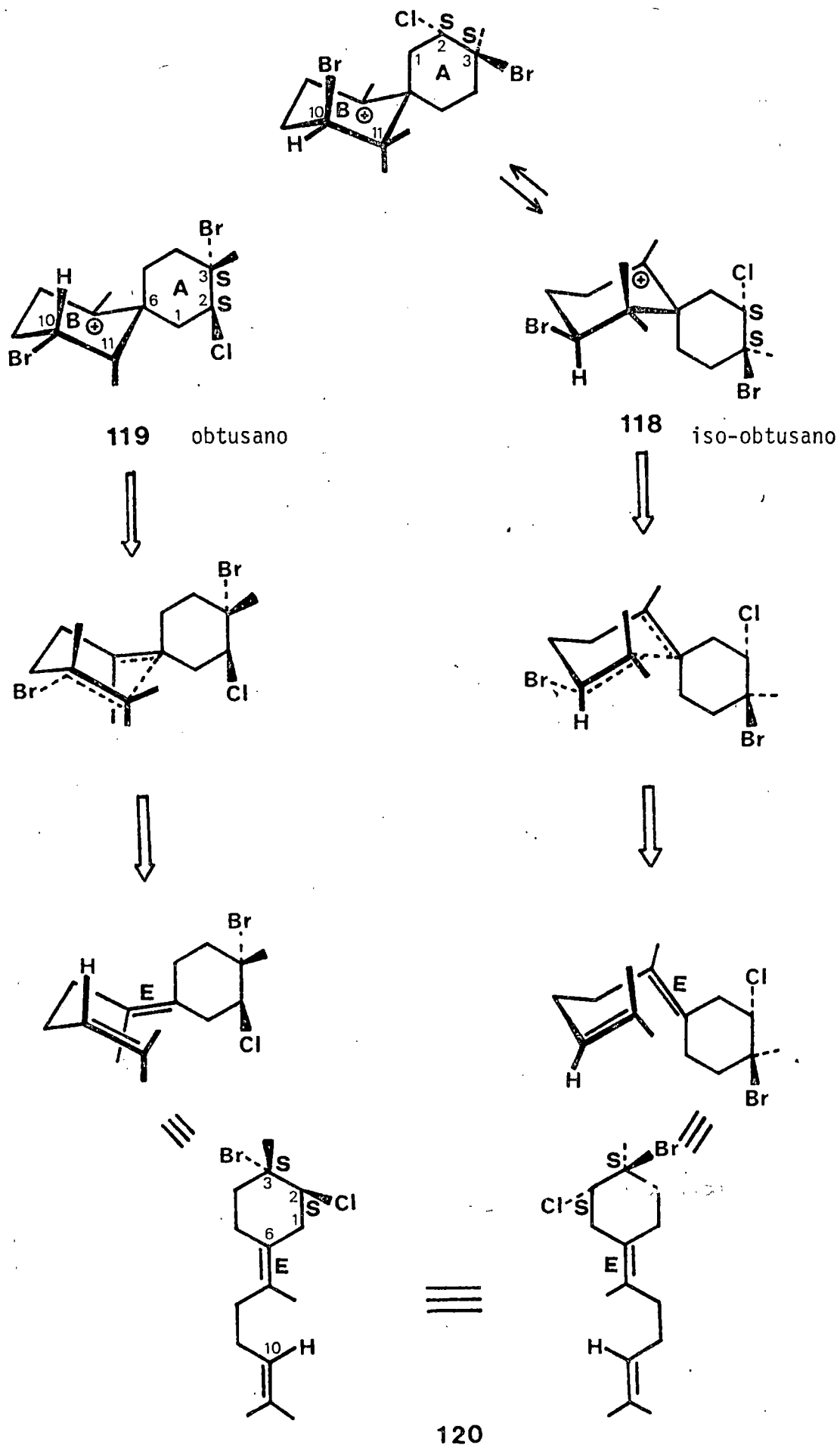
METABOLIC:					
29 HYPOCHOLEST	PO	400	>15	0	HPL
30 HP-BITALIPD	PO	400	>20	0	CHOL
31 CHO EFF/HYPOGLY	PO	100	>20	10	
32 DIURETIC	PO	20	>2	0	
33					

No parece encontrarse efectos centrales destacados y en el aspecto hemodinámico se aprecia un cierto efecto agregante antiplaquetario.

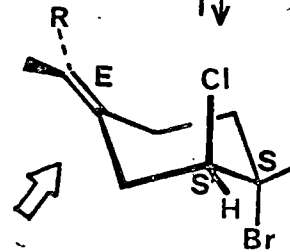
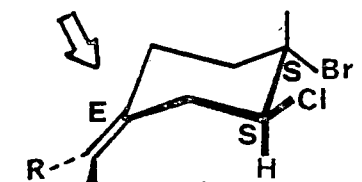
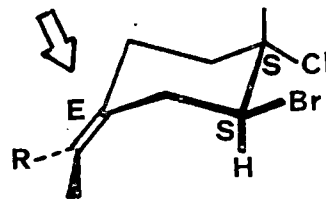
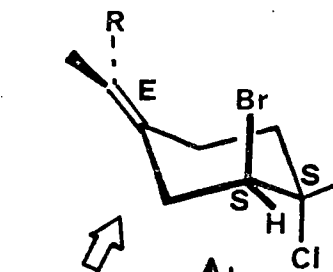
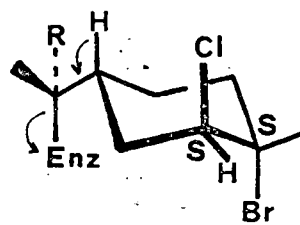
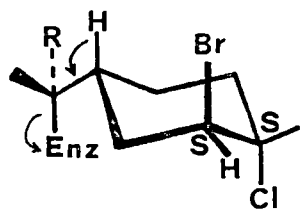
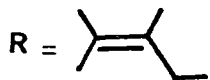
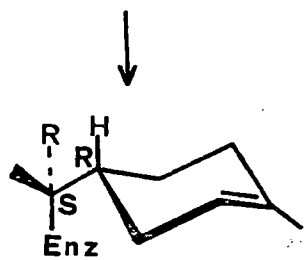
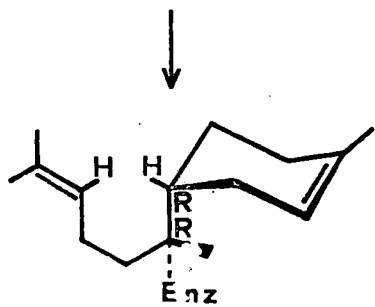
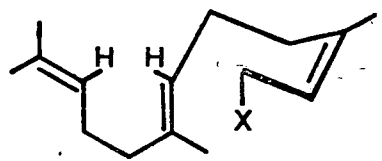
En el Esquema 11 se propone una primera simplificación retrosintética de los esqueletos de iso-obtusano (118) y obtusano (119). La desconexión mostrada tiene indudable valor sintético, puesto que implicaría la adición por ataque de  $\text{Br}^+$  a un sistema diénico que tomando la disposición más favorable de pre-silla conduce a la construcción de un anillo ciclohexánico. Los nuevos enlaces que se forman  $\text{C}_{10}\text{-Br}$  y  $\text{C}_6\text{-C}_{11}$  están en disposición anti-periplanar y el halógeno se introduce de acuerdo con la regio- y estereoselectividad más favorecida; esto es, en posición secundaria y orientado ecuatorialmente. La desconexión propuesta conduce al  $\gamma$ -bisaboleno (120) como común intermedio que permitiría la síntesis del obtusano (119) e iso-obtusano (118), la formación de uno u otro dependería de la conformación de pre-silla que adopte el sustrato 120 en la ciclación inducida por el ión bromonio ( $\text{Br}^+$ ) (Esquema 11).

La desconexión indicada en el Esquema 11, y sobre todo el hecho de que conduce a un común intermedio monocarbocíclico, precursor de ambos compuestos (obtusano e iso-obtusano), explicaría una posible ruta biogenética de formación de los esqueletos de trihalochamigrano hasta ahora encontrados de manera natural. En el Esquema 12 se señalan pasos biosintéticos necesarios para la formación de iso-obtusano, obtusano, nidificano y el aún no aislado, pero también posible, iso-nidificano.

Razones obvias de máxima simplificación sintética son



Esquema 11

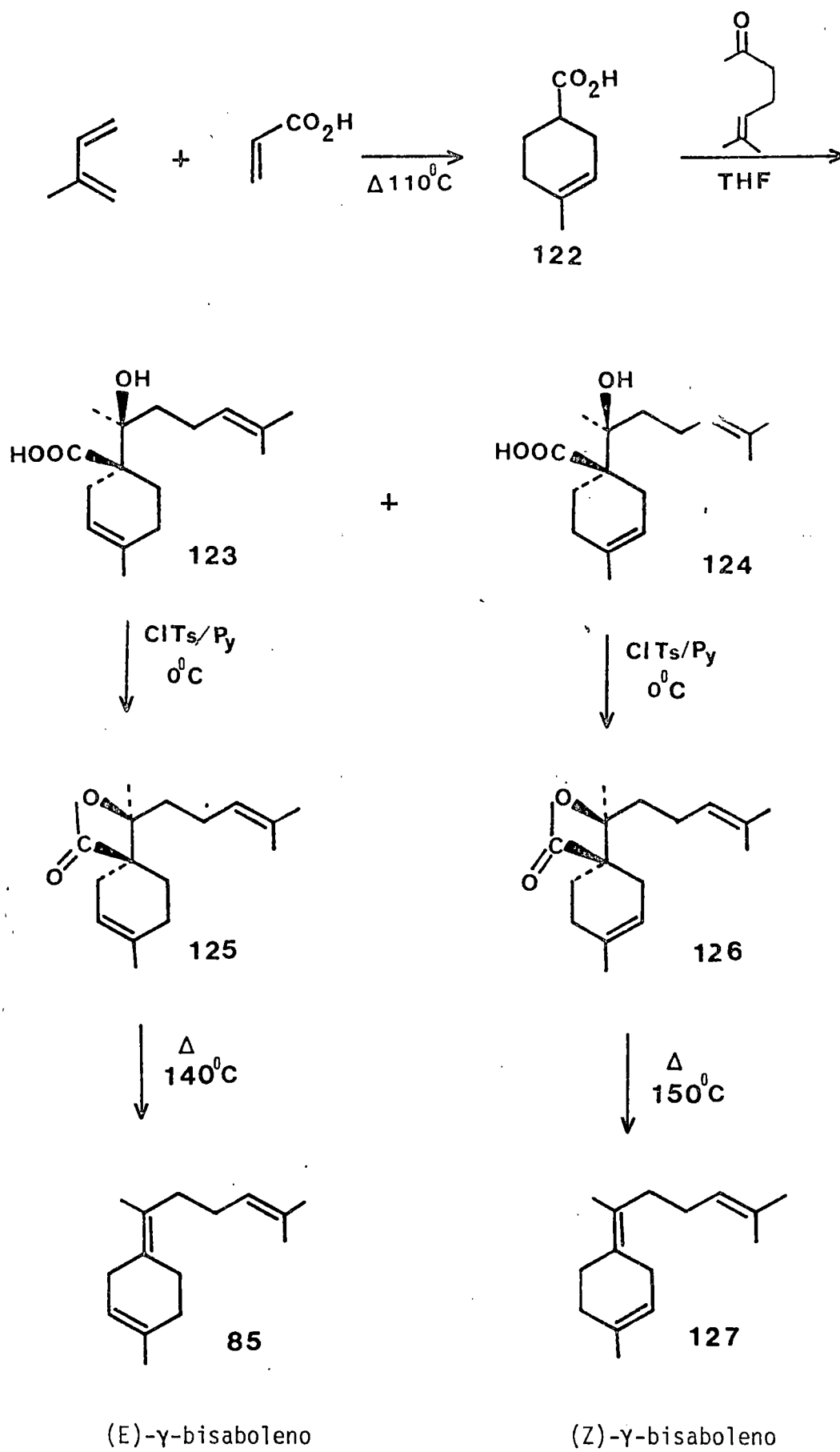


121  
iso-nidificano

nidificano

120  
obtusano

iso-obtusano





las que nos permiten sugerir la ruta biogénética mostrada en el Esquema 12 como la más plausible para la formación regio- y estereoselectiva de trihalochamigrenos. Cualquier otra simplificación estructural que no transcurra por intermedios de  $\gamma$ -bisaboleno necesitaría la colaboración de específicos controles estereoselectivos, que en la desconexión aquí propuesta no son necesarios. Efectivamente, la ciclación inducida por  $\text{Br}^+$  sobre 120 y 121 daría lugar de manera regio- y estereoselectiva los trihalochamigrenos naturales. El esquema de biogénesis que aquí se propone explicaría también la co-ocurrencia en la misma alga de compuestos trihalogenados con esqueletos carbonados enantioméricos de (+) y (-)  $\beta$ -chamigreno<sup>46</sup>).

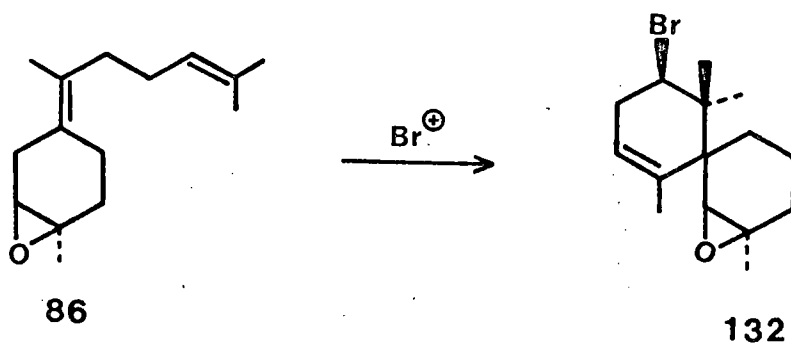
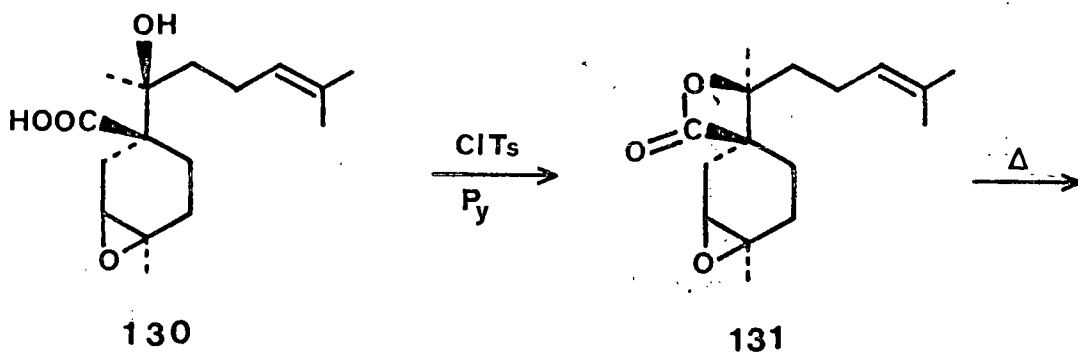
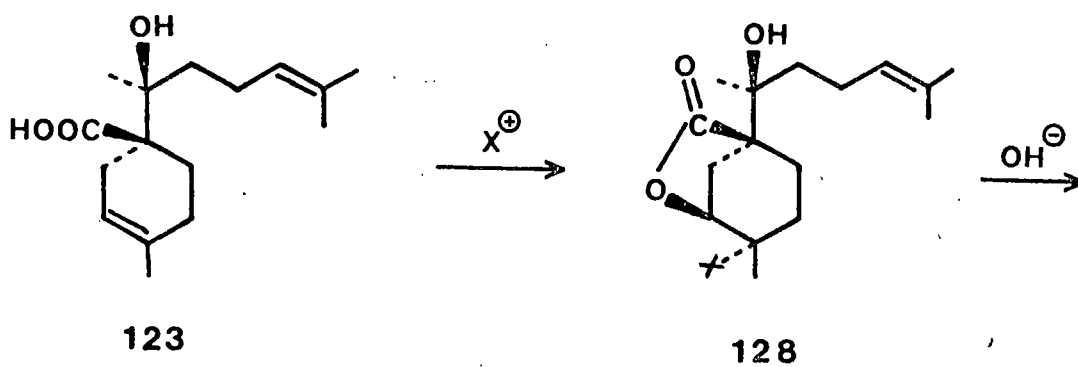
El aprovechamiento de la posibilidad biogénética aquí descrita, como método de síntesis de chamigrenos, implicaría la preparación estereoespecífica de (E) y (Z)- $\gamma$ -bisabolenos-2,3-disustituídos.

El esqueleto carbonado de  $\gamma$ -bisaboleno ha sido sometido a varios estudios sintéticos. De todos los trabajos publicados<sup>126,131-133,169</sup>), el único que permite la preparación estereoespecífica de uno u otro isómero es el realizado por Faulkner y Wolinsky<sup>131</sup>), síntesis que hemos repetido con el propósito de optimizar los pasos de reacción (Esquema 13). Se utiliza como sustancia de partida el ácido 4-metil-3-ciclohexil carboxílico (122), el cual se preparó en un 95% de rendimiento mediante la reacción de Diels-Alder entre el isopreno y el ácido acrílico; condensación de dicho ácido 122 con la 6-metil-5-hepten-2-ona, nos conduce a los  $\beta$ -hidroxiácidos diastereoisoméricos 123, 124. La mezcla de los

$\beta$ -hidroxiácidos se obtiene como una masa semisólida a partir de la cual el diastereoisómero 123 cristaliza preferentemente. Tratamiento del diastereoisómero cristalino 123, con cloruro de tosilo en piridina, da lugar a la  $\beta$ -lactona 125, la cual por descarboxilación a  $140^{\circ}\text{C}$ , se convierte en el (E)- $\gamma$ -bisaboleno (85). Alternativamente el isómero (Z)- $\gamma$ -bisaboleno (127), se obtiene aplicando la misma secuencia de reacciones descritas anteriormente al  $\beta$ -hidroxiácido 124.

Faulkner y col.<sup>146)</sup> intentaron, con diferentes agentes bromantes, producir la bromociclación del (E)- $\gamma$ -bisaboleno (85), para obtener el 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (99); produciéndose complejas mezclas de productos, sin que pudieran detectar el producto bicíclico (99), este resultado era previsible puesto que la reactividad electrofílica de los tres doble enlaces presentes en el (E)- $\gamma$ -bisaboleno (85), es similar.

La estrategia sintética que nos propusimos seguir para intentar obtener los chamigrenos trihalogenados a través del intermedio (E)- $\gamma$ -bisaboleno (85) fue la siguiente (Esquema 14). Elegimos como producto de partida el  $\beta$ -hidroxiácido 123, intermedio clave para la obtención estereoespecífica del isómero geométrico (E)- $\gamma$ -bisaboleno. La utilización de dicho producto nos reportaba una serie de ventajas, ya que en primer lugar, partíamos del producto con una estereoquímica adecuada para realizar la síntesis estereoespecífica de los chamigrenos trihalogenados, además el doble enlace  $\Delta^6$  está protegido y cabía esperar la participación del grupo ácido sobre  $\text{C}_6$  en el aumento de la reactividad electrofílica del doble enlace  $\Delta^2$  frente al  $\Delta^{10}$ , para lograr la



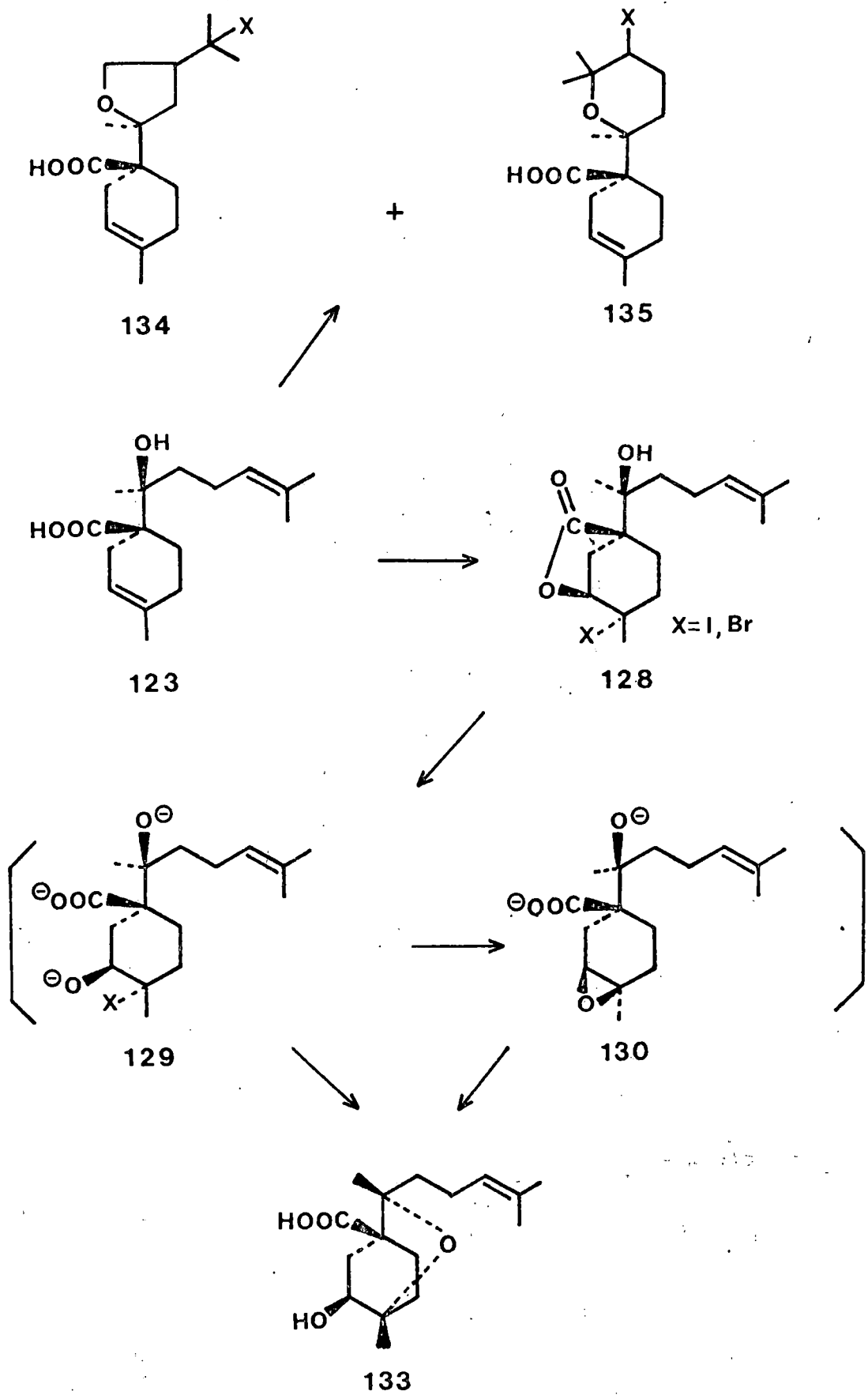
Esquema 14

funcionalización regioselectiva de este doble enlace; posterior desprotección del doble enlace  $\Delta^6$  mediante la formación de la  $\beta$ -lactona 131 y subsiguiente termólisis de ésta daría lugar al (E)- $\gamma$ -bisaboleno funcionalizado regioselectivamente en el anillo ciclohexénico 86; tratamiento de este intermedio sesquiterpénico 86 convenientemente funcionalizado, con ión bromonio nos conduciría a la obtención de los 10-bromo-chamigrenos-2,3-disustituídos.

Con el objeto de llevar a cabo este plan de síntesis, intentamos en primer lugar la funcionalización regioselectiva del doble enlace  $\Delta^2$  del  $\beta$ -hidroxiácido 123, para ello nos propusimos la formación de la halolactona 128 (la halolactonización ha sido utilizada para funcionalizar dobles enlaces regio- y estereoselectivamente en sistemas cíclicos<sup>170</sup>), (Esquema 15), empleando el método clásico de Bougault<sup>171</sup>, consistente en la adición de halógenos a las sales de los ácidos insaturados.

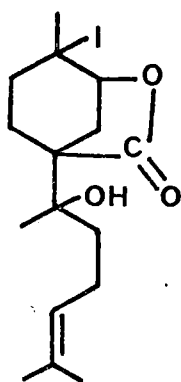
Nos encontramos con dificultades para obtener la halolactona 128 con buen rendimiento, ya que como era de esperar, la presencia del alcohol terciario  $\gamma$ -etilénico sobre  $C_7$ , daba lugar a reacciones competitivas de formación de haloéteres<sup>172</sup>) 134, 135, por ataque intramolecular del grupo alcohólico al halocarbenio generado sobre el doble enlace  $\Delta^{10}$ .

Después de diversos ensayos (Tabla 14), logramos la formación cuantitativa de dicha halolactona 128, tratando la sal del  $\beta$ -hidroxiácido 123 (preparada por tratamiento de 123 con diisopropilamina en acetona a temperatura ambiente), con

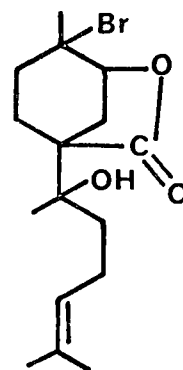


Esquema 15'

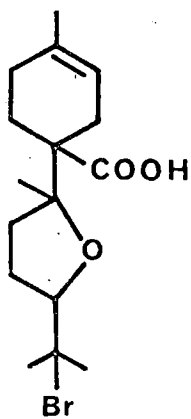
Exp.	React.	Disolv.	Temp. °C	T horas	Comp. Rend. (%)					
					<u>128</u>	<u>134</u>	<u>135</u>	<u>136</u>	<u>137</u>	<u>138</u>
1	Br <sub>2</sub>	CCl <sub>4</sub>	20	24	-	85	-	-	-	-
2	TBCO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CHCl <sub>3</sub> (4:1)	20	48	-	-	-	-	-	30
3	Br <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	0-5	10	-	40	10	-	-	-
4	NBS	t-BuOH	20	30	-	-	-	-	35	-
5	I <sub>2</sub> /IK	H <sub>2</sub> O/CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	0-5 <sup>o</sup>	10	25	-	-	40	-	-
6	I <sub>2</sub> /(i-Pr) <sub>2</sub> NH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	48	95	-	-	-	-	-



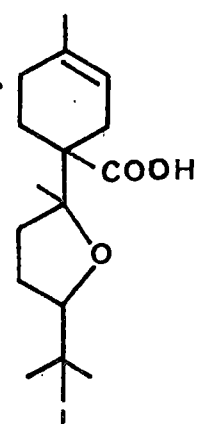
128



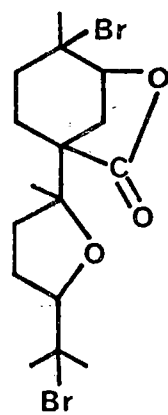
138



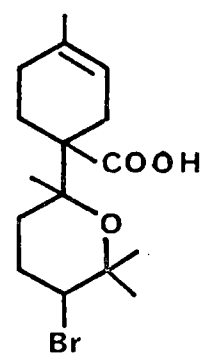
134



136



137



135

Tabla 14 (continuación)

iodo en diclorometano, con lo que conseguimos la funcionalización regioselectiva del doble enlace  $\Delta^2$  frente a  $\Delta^{10}$ .

La siguiente etapa consistía en la apertura básica de la iodolactona 128, para dar lugar a la iodohidrina 129, que por ataque antiperiplanar del grupo hidroxilo  $C_2$ -OH sobre  $C_3$ -I nos condujera al epóxido 130. Pero el tratamiento de la iodolactona 128 en diferentes medios básicos<sup>173)</sup> nos lleva al éter 133.

Continuamos estudiando la manera de evitar que la reacción de apertura básica de la iodolactona 128 evolucione irreversiblemente hacia la formación del éter 133 y así poder seguir con nuestro plan sintético, ya que una vez obtenido el epóxido 130, la posterior desprotección del doble enlace  $\Delta^6$  (Esquema 14) nos conduciría al producto natural (E)- $\gamma$ -bisabolen-2,3-epóxido (86)<sup>134)</sup> (aislado del alga roja Laurencia nippónica), subsiguiente ciclación inducida por ión bromonio, originaría el 10-bromo-2,3-epoxi- $\alpha$ -chamigreno (132)<sup>145)</sup> (aislado del alga Laurencia glandulífera), a partir del cual podríamos fácilmente obtener sus derivados halogenados.



M A T E R I A L E S Y M E T O D O S

### TECNICAS INSTRUMENTALES.

Los espectros de infrarrojos fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 257 y en un PYEUNICAM-SP-1100, en film, en disolución con cloroformo con células de 0.1 mm. ó en pastillas de KBr.

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 deuterio cloroformo y tetracloruro de carbono, utilizando tetrametilsilano como referencia interna, asignándole a la posición de su señal el valor 10 (unidades  $\tau$ ).

Los espectros de masas fueron realizados en un Hewlett-packard 5930-A y en un VG MICROMASS ZAB-2F.

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

### 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 n-hexano y acetato de etilo en 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, durante unos minutos. Otro método utilizado para el revelado de las placas fue introducir las calientes en una cubeta que contenía escamas

de iodo.

#### CROMATOGRAFIA EN COLUMNA.

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 homogeneamente con disolvente (generalmente n-hexano).

La elución de las columnas fue llevada a cabo con n-hexano, éter de petróleo o mezclas de éstos con acetato de etilo en las proporciones adecuadas.

#### PROCEDIMIENTOS GENERALES.

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

B I B L I O G R A F I A

- 1.- M.H. Baslow, "Marine Pharmacology". Huntington, N.Y.: Krieger, (1977).
- 2.- D.J. Faulkner y W. Fenical, "Marine Natural Products Chemistry", N.Y. Plenum Press (1977).
- 3.- H.D. Freudenthal, "Drugs from the Sea". Washington, D.C.: Marine Technology Society (1968).
- 4.- P.N. Kaul. "Food-drugs from the sea-myth or reality?". Norman, Oklahoma: University of Oklahoma Press (1979).
- 5.- G.D. Ruggieri. "Food-drugs from the sea". Washington, D.C.: Marine Technology Society (1976).
- 6.- L.R. Worthen. "Food-drugs from the sea". Washington, D.C.: Marine Technology Society (1973).
- 7.- H.W. Youngken, Jr. "Food-drugs from the sea". Washington, D.C.: Marine Technology Society (1970).
- 8.- D.J. Faulkner, "Oceanus", 22, 44 (1979).
- 9.- F.A. Fuhrman, "Recent advances in Marine Pharmacology" Trends Pharmacol. Science, pg 187-189 (1980).
- 10.- Y. Okami, "Antibiotics from Marine Microorganisms with reference to plasmid involvement", American Society of Pharmacognosy (20<sup>th</sup> Meeting, West Lafayette, Indiana) (1979).
- 11.- Y. Hashimoto, "Marine Toxins and other Bioactive Marine Metabolites", Japan Scientific Press, Tokyo (1979).
- 12.- P.N. Kaul, "The sea's biomedical potencial", Impact of Science on Society, pg 123-134, Vol. 29, N<sup>o</sup> 2 (1979).
- 13.- "Biosynthetic Products for Cancer Chemotherapy", Vol. 1, pg 165-187 (1977); Vol. 2, pg 117-127 (1978); Vol. 3 (1979); Ed. G.R. Pettit, Plenum Press.
- 14.- "Topics in Antibiotic Chemistry", Vol. 2, Ed P.G.

- Sammes, J. Wiley & Sons (1978). Incluye: "Antibiotic from Microorganisms", pg 16-20; "Antibiotics from Sponges", pg 20-30; "Antibiotics from Coelenterates", pg 30-33; "Antibiotics from Molluscs", pg 33-36; "Antibiotics from Marine Worms", pg 36-38; "Antibiotics from Tunicates", pg 38-39; "Antibiotics from Algae", pg 39-43.
- 15.- Biomimetic Synthesis of Marine Natural Products, de D.J. Faulkner, Pure and Appl. Chem., 48, 25 (1976).
- 16.- Recent Developments in the Chemistry of Marine Toxins, Lloydia, Vol. 38, pg 1 (1975).
- 17.- Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives, Ed. P.J. Scheuer, Academic Press, N.Y., Vol. I (1978); Vol. II (1979); Vol. III (1980) y Vol. IV (1981).
- 18.- Compounds from Marine Organisms, Eds. JT. Baker y V. Murphy, C.R.C. Press, Vol. I (1976); Vol. II (en prensa).
- 19.- Chemistry of Marine Natural Products, P.J. Scheuer, Academic Press, N.Y. (1973).
- 20.- The Sea, Ed. E.D. Goldberg, Vol. 5 (1974), Wiley & Sons (1974).
- 21.- Natural Product Chemistry of the Marine Sponges, de L. Minale, Pure & Appl. Chem., Vol. 48 (1976).
- 22.- Halogenation in the Rhodophyta, de W. Fenical, J. Phycol 11 (1975).
- 23.- Some recent developments in the Chemistry of Alcyonaceans, Pure & Appl. Chem., Vol. 48 (1976).
- 24.- Interesting aspects of Marine Natural Products

- Chemistry, de D.J. Faulkner, Tetrahedron, 33, 1421 (1977).
- 25.- S.J. Wratten y D.J. Faulkner, J. Amer. Chem. Soc., 99, 7367 (1977).
- 26.- T. Takemoto y K. Daigo, Arch. Pharm., 293, 627 (1960).
- 27.- T. Takemoto, T. Nakajima y K. Daigo, J. Pharm. Chem., 35, 21 (1963).
- 28.- T. Takemoto, K. Daigo, Y. Kondo y K. Kondo, J. Pharm. Soc. Jap., 86, 874 (1966).
- 29.- C. Ireland y D.J. Faulkner, Bio-org Chem., 7, 125 (1978).
- 30.- D.J. Faulkner, Phytochem., 15, 1992 (1976).
- 31.- T.R. Hoye y M.J. Kurth, J. Org. Chem., 44, 3461 (1979).
- 32.- G.R. Pettit, C.L. Herald, M.S. Allen, R.B. Von Dreele, L.D. Vanell, J.P.Y. Kao y W. Blake, J. Amer. Chem. Soc., 99, 262 (1977).
- 33.- R. Capon, E.L. Ghisalberti, P.R. Jefferies, B.W. Skelton y A.H. White, Tetrahedron, 37, 1613 (1981).
- 34.- a) T.R. Hoye y M.J. Kurth, J. Amer. Chem. Soc., 101, 5065 (1979).  
b) J.D. White, T. Nishiguchi and R.W. Skeeane, J. Amer. Chem. Soc., 104, 3923 (1982).
- 35.- A.G. González, J. Darias y J.D. Martin, Tetrahedron Letters, 2381 (1973)
- 36.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martin y C. Pérez, Tetrahedron Letters, 3951 (1974).
- 37.- A.G. González, J.D. Martin y M.A. Melián, Tetrahedron Letters, 2279 (1976).
- 38.- K.H. Hollenbeak, F.J. Schmitz, M.B. Hossain y D. van

- der Helm, Tetrahedron, 35, 541 (1979).
- 39.- R.J. Anderson, M.S. Wolfe and D.J. Faulkner, Mar. Biol., 27, 281 (1974).
- 40.- W.H. Fenical, J.J. Sims, D. Squatrito, R.M. Wing y P. Radlick, J. Org. Chem., 38, 2383 (1973).
- 41.- S.C. Welch y A.S.C.P. Rao, Tetrahedron Letters, 505 (1977).
- 42.- S.C. Welch y A.S.C. Rao, J. Org. Chem., 43, 1957 (1978)
- 43.- M. Ochi, H. Kotzuki, K. Muraoka y T. Tokoroyama, Bull. Chem. Soc. Japan, 52, 629 (1979).
- 44.- B.N. Rabi, T.R. Erdman and P.J. Scheuer, Pure and Appl. Chem., 51, 1893 (1979).
- 45.- B. Sullivan, P. Djura, D.E. McIntyre y D.J. Faulkner, Tetrahedron, 37, 979 (1981).
- 46.- A.G. González, J. Darias, A. Diaz, J.D. Fourneron, J.D. Martin y C. Pérez, Tetrahedron Letters, 3051 (1976).
- 47.- A.G. González, J.D. Martin, V.S. Martin, M. Martínez-Ripoll y J. Fayos, Tetrahedron Letters, 2717 (1979).
- 48.- A.G. González, J.D. Martin, V.S. Martin y M. Norte, Tetrahedron Letters, 2719 (1979).
- 49.- A. Perales, M. Martínez-Ripoll y J. Fayos, Acta Cryst., B35, 2771 (1979).
- 50.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick, J. Amer. Chem. Soc., 95, 972 (1973).
- 51.- L. Minale, R. Riccio y G. Sodano, Tetrahedron, 30, 1341 (1974).
- 52.- B.J. Burreson, C. Christophersen y P.J. Scheuer, Tetrahedron, 31, 2015 (1975).



- 53.- P. Djura, D.B. Stierle, B.Sullivan, D.J. Faulkner, E. Arnold y J. Clardy, J. Org. Chem., 45, 1435 (1980).
- 54.- M.Suzuki, N. Kowata y E. Kurosawa, Tetrahedron, 36, 1551 (1980).
- 55.- M. Suzuki, E.Kurosawa y T. Irie, Tetrahedron Lett., 4995 (1970).
- 56.- A. Murai, K. Kato y T. Masamune, Tetrahedron Lett., 2887 (1982).
- 57.- T. Irie, M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Masamune, Tetrahedron, 26, 3271 (1970).
- 58.- A.F. Cameron, G. Ferguson y J.M. Robertson, J. Chem. Soc., B, 692 (1969).
- 59.- Y.M. Sheikh, G. Singy, M. Kaisin, H. Eggert, C. Djerassi, B. Tursch, D. Daloze y J.C. Braekman, Tetrahedron, 32, 1171 (1976).
- 60.- B. Tursch, J.C. Braekman, D. Daloze, P. Fritz, A. Kelecom, R. Karlsson y D. Losman, Tetrahedron Letters, 747 (1974).
- 61.- R. Karlsson, Acta Cryst., B32, 2609 (1976).
- 62.- W. Fenical y J.J. Sims, Tetrahedron Letters, 1137 (1974).
- 63.- R.A. Moss, E.Y. Chen, John Banger y M. Matsuo, Tetrahedron Letters, 4365 (1978).
- 64.- R.A. Moss y E.Y. Chen, J. Org. Chem., 46, 1466 (1981).
- 65.- M. Ando, S. Sayama y K. Takase, Chemistry Letters, 377 (1981).
- 66.- T. Irie, M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Masamune, Tetrahedron Lett., 1837 (1966).
- 67.- T. Irie, M. Suzuki y Y. Hayakawa, Bull. Chem. Soc.

- Jap., 42, 843 (1969).
- 68.- A.F. Cameron, G. Ferguson y J.M. Robertson, Chem. Comm. 271 (1967).
- 69.- A.F. Cameron, G. Ferguson y J.M. Robertson, J. Chem. Soc., B, 692 (1969).
- 70.- T. Irie, M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Masamune, Tetrahedron, 26, 3271 (1970).
- 71.- M.O. Stallard y D.J. Faulkner, Comp. Biochem. Physiol., 49B, 25 (1974).
- 72.- M.O. Stallard y D.J. Faulkner, Comp. Biochem. Physiol., 49B, 37 (1974).
- 73.- M. Suzuki, Y Hayakawa y T. Irie, Bull. Chem. Soc. Jap., 42, 3342 (1969).
- 74.- K. Ohta y M. Takagi, Phytochemistry, 16, 1062 (1977).
- 75.- F.I. Fentril, R.N. Mirrington y R.J. Nichols, Aust. J. Chem., 26, 345 (1973).
- 76.- O.P. Vig, M.S. Bhatia, I.R. Trehan y K.L. Matta, J. Indian Chem. Soc., 47, 282 (1970).
- 77.- F.J. McDonald, D.C. Campbell, D.J. Vanderah, F.J. Schmitz, D.M. Washecheck, J.E. Burks y D. van der Helm, J. Org. Chem., 40, 665 (1975).
- 78.- P.N. Kaul y S.K. Kulkarni, J. Pharm. Sciencies, 67, 1293 (1978).
- 79.- W. Fenical y J.N. Norris, J. Phycol., 11, 104 (1975).
- 80.- W. Fenical, K.B. Gifkins y J. Clardy, Tetrahedron Letters, 1507 (1974).
- 81.- D.B. Stierle y D.J. Faulkner, J. Org. Chem., 44, 964 (1979).
- 82.- G. Cimino, S. De Stefano, L. Minale y E. Trivellone,

- Tetrahedron, 28, 4761 (1972).
- 83.- G. Cimino, S. De Stefano, L. Minale y E. Trivellone, Tetrahedron Letters, 3727 (1975).
- 84.- N. Hayashi, H. Komae, E. Eguchi, M. Nakayama, S. Hayashi y T. Sakao, Chem. & Ind., 572 (1972).
- 85.- J.C. Coll, S.J. Mitchell y G.J. Stockie, Tetrahedron Letters, 1539 (1977).
- 86.- G. Cimino, S. De Stefano y L. Minale, Experientia, 30, 846 (1974).
- 87.- J.E. Hochlowski y D.J. Faulkner, Tetrahedron Letters, 271 (1981).
- 88.- Y. Gopichand, F.J. Schmitz, P.G. Schmidt, J. Org. Chem., 45, 2523 (1980).
- 89.- J.C. Coll, S.J. Mitchell y G.J. Stockie, Aust. J. Chem., 30, 1859 (1977).
- 90.- a) S. Imre, S. Islimyeli, A. Oztung y R.H. Thomson, Phytochem., 20, 833 (1981).  
b) A.G. González, J.D. Martin, C. Pérez, M.A. Ramírez y F. Ravelo, Tetrahedron Letters, 22, 5071 (1981).
- 91.- A.J. Blackman y R.J. Wells, Tetrahedron Letters, 3063 (1978).
- 92.- H.H. Sun y W. Fenical, Tetrahedron Letters, 685 (1979).
- 93.- V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli, C. Truigali, E. Fattorusso, S. Magno y L. Mayol, Tetrahedron Letters, 3593 (1978).
- 94.- A.G. González, J.D. Martin, C. Pérez y M.A. Ramirez, Tetrahedron Letters, 137 (1976).
- 95.- E.E. van Tamelen y S.A. Marson, J. Amer. Chem. Soc., 97, 5614 (1975) y referencias allí citadas.

- 96.- E.E. van Tamelen y T.J. Curphey, Tetrahedron Letters, 121 (1962).
- 97.- M.A. Ramírez Muñoz, Tesis Doctoral, Departamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna (1977).
- 98.- G. Cimino, S. De Stefano y L. Minale, Experientia, 29, 1063 (1973).
- 99.- G. Cimino, S. De Stefano, A. Guerriero y L. Minale, Tetrahedron Letters, 3723 (1975).
- 100.- G. Cimino, S. De Stefano, A. Guerriero y L. Minale, Tetrahedron Letters, 1417 (1975).
- 101.- T. Matsumoto y S. Usui, Chem. Letters, 105 (1978).
- 102.- B.M. Howard y W. Fenical, Tetrahedron Letters, 41 (1976).
- 103.- T. Kato, I. Ichimose, A. Kamoshida y Y. Kitahara, J.C.S. Chem. Comun., 518 (1976).
- 104.- A. Murai, A. Abiko, K. Kato y T. Masamune, Chemistry Letters, 1125 (1981).
- 105.- V.J. Paul y W. Fenical, Tetrahedron Letters, 21, 2787 (1980).
- 106.- R. Capon, E.L. Ghisalberti, P.R. Jefferies, B.W. Skeleton y A.H. White, Tetrahedron, 37, 1613 (1981).
- 107.- L.S. Ciereszko y T.K.B. Karns in "Biology and Geology of Coral Reefs" (O.A. Jones y R. Endean, Eds.) pg 183. Academic Press, N.Y. (1973).
- 108.- W.W. Young Blood, Ph. D. Thesis, Univ. of Oklahoma, Norman (1969).
- 109.- P.W. Jeffs y L.T. Lytle, Lloydia, 37 (2), 315 (1974).
- 110.- A. Paul Krapcho y E.G.E. Jahngen, Jr., J. Org. Chem., 39, 1322 (1974).

- 111.- F.D. Carter, J.L. Simonsen y H.O. Williams, J. Chem. Soc., 451 (1940).
- 112.- A.J. Birch y S.M. Mukhirjii, ibid. 2531 (1949).
- 113.- A.S. Rao, Indian J. Chem., 3, 419 (1965).
- 114.- a) V. Honwad y A.S. Rao, Tetrahedron, 21, 2593 (1965).  
b) Current Sci. (india), 34, 534 (1965).
- 115.- O.P. Vig, J.P. Salota y B. Vig, Indian J. Chem., 4, 323 (1966).
- 116.- a) G.D. Joshi y S.N. Kulkarni, Indian J. Chem., 3, 91 (1965).  
b) G.D. Joshi y S.N. Kulkarni, Indian J. Chem., 6, 127 (1968).
- 117.- K. Tamao, T. Hayashi, H. Matsumoto, H. Yamamoto y M. Kumada, Tetrahedron Letters, 2155 (1979).
- 118.- S.S. Hall, F.J. McEnrose y H.J. Shue, J. Org. Chem., 40, 3306 (1975).
- 119.- J. Chem. Soc., 1504 (1939).
- 120.- J.S.R. Zilenowski y S.S. Hall, Synthesis 698 (1979).
- 121.- V.A. Pentegona, O. Mutl y V. Herout, Collect. Czech. Chem. Commun., 26, 1362 (1961).
- 122.- O.P. Vig, K.L. Matta, G. Singh y I. Raj, J. Indian Chem. Soc., 43, 27 (1966).
- 123.- O.P. Vig, J.P. Salota, B. Vig y B. Ram, Indian J. Chem., 5, 475 (1967).
- 124.- G. Mehta y A.V. Reddy, Tetrahedron Letters, 2625 (1979).
- 125.- Bull. Soc. Chim. Fr., 987 (1951).
- 126.- E. Giraudi, M. Plattier y P. Teisserire, Recherches, 19, 205 (1974).

- 127.- S. Kobayashi, M. Tsutsui y T. Mukaijama, Chem. Letters, 1169 (1977).
- 128.- F. Delay y G. Ohloff, Helv. Chim. Acta, 62, 369 (1979).
- 129.- F.J. McEnroe y W. Fenical, Tetrahedron, 34, 166 (1978).
- 130.- T. Suzuki, H. Kikuchi y E. Kurosawa, Chemistry Letters, 1267 (1980).
- 131.- L.E. Wolinsky y D J. Faulkner, J. Org. Chem., 41 (4), 697 (1976); ibid, 40 (3), 389 (1975).
- 132.- L. Ruzicka y E. Capato, Helv. Chim. Acta, 8, 259 (1925).
- 133.- L. Ruzicka y M. Liguori, Helv. Chim. Acta, 15, 3 (1932).
- 134.- T. Suzuki, H. Kikuchi y E. Kurosawa, Chemistry Letters, 1267 (1980).
- 135.- R.H. White y L.P. Hager, "The Nature of Seawater", Dahlem Konferensen (Ed. E.D. Goldberg), Berlin, 633 (1975).
- 136.- R. Pérez, Tesis Doctoral, Departamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna (1981).
- 137.- V. Weyler, Tesina, Departamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna (1981).
- 138.- A.G. González, J.D. Martin, C. Pérez, M.A. Ramírez y F. Ravelo, Tetrahedron Letters, 187 (1980).
- 139.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martin y C. Pérez, y J.J. Sims, G.H.Y. Lin y R.M. Wing, Tetrahedron, 31, 2449 (1975).
- 140.- F.J. Schmitz, D.P. Michaud y K.H. Hollenbeak, J. Org.

- Chem., 45, 1525 (1980).
- 141.- Marc Julia, C. Pérez y L. Saussine, J. Chem. Research (S), 268 (1978); J. Chem. Research (M), 3401 (1978);  
Marc Julia, C. Pérez y L. Saussine, J. Chem. Research (S), 311 (1978); J. Chem. Research (M), 3877 (1978).
- 142.- a) J.P. Larkin, D.C. Nonhebel y H.C.S. Wood, J.C.S. Perkin I, 2524 (1976).  
b) G. Brieger, T.J. Nestrick y L. McKenna, J. Org. Chem., 34, 3789 (1969).  
c) L. Ruzicka y E. Capato, Helv. Chim. Acta, 8, 259 (1925).  
d) Y.R. Naves, ibid., 49, 1029 (1966).  
e) C.D. Gutshe, J.R. Maycock y C.T. Chang, Tetrahedron, 24, 859 (1968).
- 143.- H.J. Hageman y E. Havinga, Red. Trav. Chim. Pays-Bas, 85, 1141 (1966).
- 144.- B.M. Howard y W. Fenical, Tetrahedron Letters, 2519 (1976).
- 145.- M. Suzuki, A. Furusaki y E. Kurosawa, Tetrahedron, 35, 823 (1979).
- 146.- L.E. Wolinsky y D.J. Faulkner, J. Org. Chem., 41, 597 (1976).
- 147.- I. Chimose y T. Kato, Chemistry Letters, 61 (1978).
- 148.- S.M. Waraszkiewics y K.L. Erickson, Tetrahedron Letters, 2003 (1974).
- 149.- J.J. Sims, G.H. Lin y R.M. Wing, Tetrahedron Letters, 3487 (1974).
- 150.- J.A. McMillan, I.C. Paul, R.H. White y L.P. Hager, Tetrahedron Letters, 2039 (1974).

- 151.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick, J. Amer. Chem. Soc., 93, 3774 (1971).
- 152.- D.J. Faulkner, M.O. Stallard y C. Ireland, Tetrahedron Letters, 3571 (1974).
- 153.- M. Suzuki y E. Kurosawa, Tetrahedron Letters, 4805 (1978).
- 154.- A.G. González, J.D. Martin, V.S. Martin y M. Norte, Tetrahedron Letters, 2035 (1978).
- 155.- S. Itô, K. Endo, T. Yoshida, M. Yatagai y M. Kodama, Chem. Comm., 186 (1967).
- 156.- A. Tanaka, H. Uda y A. Yoshikoshi, Chem. Comm., 188 (1967).
- 157.- S. Kanno, T. Kato y Y. Kitahara, Chem. Comm., 1257 (1967).
- 158.- A. Tanaka, H. Uda y A. Yoshikoshi, Chem. Comm., 56 (1968).
- 159.- T. Kato, S. Kanno y Y. Kitahara, Tetrahedron, 26, 4287 (1970).
- 160.- J.D. White, S. Torii y J. Nogami, Tetrahedron Letters, 2879 (1974).
- 161.- Y. Kitagawa, S. Hashimoto, S. Iemura, H. Yamamoto y H. Nozaki, J. Amer. Chem. Soc., 98, 5030 (1976).
- 162.- C. Iwata, M. Yamada y Y. Shinoo, Chem. Pharm. Bull., 27 (1), 274 (1979).
- 163.- J.D. White, J.F. Ruppert, M.A. Avery, S. Torii y J. Nokami, J. Amer. Chem. Soc., 103, 1813 (1981).
- 164.- La isomerización catalizada por ácido de (-) thujopseno bajo condiciones no acuosas se comprobó que ocurre vía  $\alpha$  y  $\beta$ -chamigreno a mezclas complejas de



- hidrocarburos tricíclicos: H.V. Daeniker, A.R. Hochstetler, K. Kaiser, C.C. Kitchens, J. Org. Chem., 37, 1 (1972); W.G. Dauben y L.E. Friedrich, J. Org. Chem., 37, 241 (1972); W.G. Dauben y E.I. Aoyagi, J. Org. Chem., 37, 251 (1972).
- 165.- M. Suzuki, N. Kowata y E. Kurosawa, Tetrahedron, 36, 1551 (1980); T. Suzuki, A. Furosaki, N. Hashiba y E. Kurosawa, Tetrahedron Letters, 37 (1977); A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M. Norte, Tetrahedron Letters, 2499 (1975).
- 166.- A.G. González, J. Darias y J.D. Martín, Tetrahedron Letters, 3375 (1977).
- 167.- A.G. González, J.D. Martín, V.S. Martín, M. Norte y C. Pérez, Tetrahedron Letters, 1151 (1980).
- 168.- A.G. González, J.D. Martín, V.S. Martín, M. Norte y R. Pérez, Tetrahedron Letters, 2395 (1982).
- 169.- O.P. Vig, S.D. Sharma, P. Kumar y M.L. Sharma, J. Indian Chem. Soc., 52, 614 (1975).
- 170.- a) P.A. Barlett, J. Myerson, J. Amer. Chem. Soc., 3950 (1978).
- b) J. Kein, J. Amer. Chem. Soc., 81, 3611 (1959).
- c) H.O. House, R.G. Carlson, H. Müller, A.W. Noltes y C.D. Slater, ibid., 84, 2614 (1962).
- d) E. Wenkert, L.H. Liu y D.B.R. Johnston, J. Org. Chem., 30, 722 (1965).
- e) E.J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Schaaf y W. Huber, J. Amer. Chem. Soc., 91, 5675 (1969).
- f) E.J. Corey y R. Noyari, Tetrahedron Letters, 311 (1970)

- g) H.O. House, D.G. Melillo y F.J. Sauter, J. Org. Chem., 38, 741 (1973).
- h) V.I. Staninets y E.A. Shilov, Russ. Chem. Rev., 272 (1971).
- 171.- a) M.J. Bougault, Ann. Chim. Phys., 14, 145 (1908).  
b) M.D. Dowle y D.I. Davies, Chemical Soc. Reviews, 8, 171 (1979).
- 172.- J. Levisalles y H. Rudler, Bull. Soc. Chim. Fr., 2059 (1967); O. Tanaka, N. Tanaka, T. Ohsawa, Y. Iitaká y S. Shibata, Tetrahedron Letters, 4235 (1968); M. Nagai, N. Tanaka, S. Ichikawa y O. Tanaka, Tetrahedron Letters, 4239 (1968); E. Demole y P. Enggest, Helv. Chim. Acta, 54, 456 (1971).
- 173.- J.B. Hendrickson, T.L. Bogard, M.E. Fisch, J. Amer. Chem. Soc., 5538 (1970); H. Christol, J. Coste, F. Plenat, Tetrahedron Letters, 12, 1143 (1972); L.E. Wolinsky y M.K. Vogel, J. Org. Chem., 42, 249 (1977); R.M. Moriarty y T.B. Adams, Tetrahedron, 35, 2225 (1978).

P A R T E   E X P E R I M E N T A L

ACETILACION DEL FARNESOL.

Se introdujo en un balón 10 gr de farnesol, 5 ml. de piridina seca y 4 ml. de anhídrido acético. La mezcla se mantuvo bajo agitación 4 hr, transcurridas las cuales una cromatografía de capa fina reveló que todo el producto había reaccionado. Seguidamente se vertió el contenido del balón sobre hielo machacado para hidrolizar el exceso de anhídrido acético y se extrajo de la manera usual, lavándose dicho extracto en primer lugar con clorhídrico diluído para eliminar la piridina y luego con agua, bicarbonato sódico y agua.

El acetato se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usándose como eluyente acetato de etilo-éter de petróleo (2:98). De este modo se obtuvieron 7.2 gr de acetato puro.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ , valores  $\tau$ ), presenta las siguientes señales: 4.45 a 5.20 (3H,m), protones vínicos; 5.42 (2H,d,  $J=7$  Hz), metileno alílico al acetato; 7.98 (3H,s), metilo del grupo acetato; 8.42 (6 H,s) y 8.33 (6H,s), metilos sobre dobles enlaces.

CICLACION DEL ACETATO 57 CON ACETONA - AGUA.

4 gr (0.015 moles) de acetato de farnesol, se disolvieron en una mezcla de acetona y agua (40 ml. acetona, 4 ml. de agua); a continuación se adicionaron poco a poco y con constante agitación 2.70 gr (0.015 moles) de NBS, en atmósfera inerte, manteniendo la temperatura a 0°C. y fuera

del contacto de la luz. Al cabo de 12 hr. se añadió una solución de bisulfito sódico y se calentó a 40°C., para destruir el exceso de NBS se adicionó agua y se extrajo con éter etílico. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, se obtuvo un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice desactivada al 10% en agua, empleando como eluyente n-hexano y mezcla de n-hexano-acetato de etilo al 2% en acetato de etilo.

De las fracciones menos polares se aisló un producto identificado como el acetato bromomonocíclico 59 en un 10% de rendimiento.

El espectro de R.M.N. (60 MHz, CCl<sub>4</sub>, valores  $\tau$ ), muestra señales a: 8.84 (3H,s) y 9.16 (3H,s), gem-dimetilo; 8.30 (3H,s-ancho), metilo sobre doble enlace; 7.3 a 8.0, protones metilénicos; 8.02 (3H,s), metilo de un grupo acetato; 5.90 (1H,dd), protón geminal al bromo; 5.48 (2H,d, J= 6.7 Hz), protones metilénicos contiguos al grupo acetato; 5.07 (1H,s), y 5.35 (1H,s), protones del metileno exocíclico; y 4.72 (1H,t), protón vinílico.

De las fracciones eluidas con n-hexano-acetato de etilo al 2% se aisló el acetato dibromotetrahidropiránico 61, con un rendimiento del 14%.

El espectro de R.M.N. (100 MHz, Cl<sub>4</sub>C, valores  $\tau$ ), muestra señales a: 8.67 (3H,s), 8.62 (3H,s) y 8.55 (3H,s), metilos terciarios; 8.27 (3H,s), metilo sobre doble enlace; 7.90 (3H,s), metilo del grupo acetato; 6.34 (1H,dd, J= 11 y 11.5 Hz), 6.10 (1H,dd, J= 11 y 6 Hz), protones geminales a los átomos de bromo; 5.35 (2H,d, J= 8 Hz), metileno contiguo al acetato; 4.55 (1H,t), protón olefínico. La constante de

acoplamiento del protón geminal al átomo de bromo del anillo tetrahidropiránico nos indica que dicho protón es axial y por tanto el bromo es ecuatorial.

El espectro de masas muestra las siguientes fragmentaciones a m/e: 438,440,442 ( $M^+$ ); 378,380,382 (4), 299,301 (14); 285,287 (87); 241,243 (20).

De las fracciones más polares se aisló la bromhidrina terminal 58.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $Cl_4C$ , valores  $\tau$ ), presenta señales a: 4.75 (1H,m), protón olefínico; 5.51 (2 H,d,  $J=6$  Hz), metileno contiguo al acetato; 6.15 (1H,m), protón geminal al átomo de bromo; 8.73 (6H,s), metilos sobre el grupo alcohólico; 8.40 (3H,s) y 8.33 (3H,s), metilos sobre el doble enlace; 8.03 (3H,s), metilo del grupo acetato.

#### SAPONIFICACION DEL ACETATO DIBROMADO 61

Se disolvió el acetato dibromotetrahidropiránico 61 en una solución de carbonato potásico en acetona (3.46 gr, 25 ml). La reacción fue muy rápida (30 min) según se comprobó por cromatografía en capa fina.

El producto se extrajo por el método usual y se purificó por percolado en columna de gel de sílice desactivada con agua al 10%, obteniéndose el alcohol 64.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $CDCl_3$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 8.72 (3H,s), 8.69 (3H,s) y 8.61 (3H,s), metilos terciarios; 8.38 (3H,s), metilo sobre doble enlace; 6.11 a 6.50 (2H,m), protones geminales a los bromos; 5.95 (2H, d,

$J = 7$  Hz), metileno contiguo a la función alcohólica; 4,56 (1H,t), protón vinílico.

#### BROMACION DEL ALCOHOL 64

Se disolvió 1 gr (4.20 mmoles) del alcohol 64 en 30 ml de n-hexano y a  $0^{\circ}\text{C}$ , se añadió lentamente 568.4 mgr (2.1 mmoles) de tribromuro de fósforo, mientras se mantenía la mezcla en continua agitación. Cuando una cromatografía en capa fina reveló que todo el producto se había transformado en el derivado tribromado 65, se añadió metanol, para destruir el exceso de reactivo, y agua y se extrajo en n-hexano. El extracto se lavó luego con agua, solución de bicarbonato sódico al 10% y nuevamente agua, y se dejó secando sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente condujo a un aceite que no muestra bandas de grupo alcohólico en I.R.

El espectro de R.M.N. (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 8.70 (3H,s), 8.69 (3H,s), 8.60 (3H,s), metilos terciarios; 8.39 (3H,s), metilos sobre doble enlace; 6.11-6.50 (2H,m); protones geminales a los átomos de bromo; 6.06 (2H,d,  $J = 7$  Hz), metileno contiguo a átomo de bromo; 4.40 (1H,t), protón vinílico.

#### OBTENCION DEL OBTUSENOL (49)

Este producto se obtuvo, en primer lugar, calentando

una suspensión acuosa del derivado tribromado 65 (250 mgr) a temperaturas moderadas (40 a 60°C) durante 21 horas. Al cabo de este tiempo se extrajo del modo usual y se lavó la capa orgánica con agua, bicarbonato sódico acuoso y agua. Se obtuvo, una vez secado el extracto y evaporado el disolvente, el obtusenol (49), en un 60% de rendimiento, junto con el producto de deshidratación 66 en 40%.

500 mgr del compuesto tribromado 65 adsorbidos sobre gel de sílice G, de la casa Merck, desactivada al 2% en agua, condujo a la formación cuantitativa del obtusenol (49), que se extrajo de la gel con acetato de etilo al cabo de 12 horas.

El obtusenol presenta las siguientes señales en R.M.N. (250 MHz,  $\text{Cl}_4\text{C}$ , valores  $\tau$ ): 4.08 (1H, dd, J= 18 y 11 Hz), 4.75 (1H, dd, J= 18 y 2.5 Hz) y 4.90 (1H, dd, J= 11 y 2.5 Hz), correspondientes a protones del sistema vinílico; 6.12 (1H, dd, J= 12 y 5 Hz) y 6.24 (1H, dd, J= 10 Hz), protones geminales a los átomos de bromo; 7.80, 8.07 y 8.43 (8H, m), correspondientes a protones metilénicos; 8.59 (3H, s), 8.64 (3H, s), 8.69 (3H, s), 8.70 (3H, s), metilos terciarios.

El espectro de masas muestra picos a m/e: 383 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 301, 299, 241, 207, 205, 161, 135, 125, 107, 93.

El espectro de I.R. presenta bandas importantes a  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Cl}_4\text{C}}$ : 3610, 3090, 1640, 1410, 1377, 1368, 1125, 920  $\text{cm}^{-1}$ .



AISLAMIENTO Y ELUCIDACION ESTRUCTURAL DEL  
 ISOCAESPITANO (91)

El alga roja Laurencia caespitosa fue recogida en Punta Hidalgo (La Laguna, Tenerife) en los meses de Octubre-Diciembre. Dada la dificultad que entraña la recogida de este material hubo que hacerlo de varias veces.

El isocaespitano (91) se aisló del extracto etéreo del alga, por cromatografía sobre gel de sílice, siendo de los productos menos polares.

Cristalizado varias veces de n-hexano estabiliza el punto de fusión en 94.5-96°C.

El espectro de masas da como pico más alto el ión molecular menos metilo a:  $M^+-CH_3$  a m/e 401, 403 y 405 (calculado para la fórmula molecular  $C_{14}H_{22}OBr_2Cl$ ); por espectrometría de alta resolución da el pico más alto a:  $M^+-CH_3$  a m/e 398.9727 (calculado para  $C_{14}H_{22}O^{79}Br_2^{35}Cl$ , 398.9727). Presenta otros fragmentos importantes a m/e: 322, 324, 326; 250, 252, 254; 205, 207; 170, 172; 136.

El espectro de I.R. presenta absorciones notables a:  
 $\nu_{\text{máx.}}^{CCl_4}$  2940, 1450, 1360, 1250, 1150, 1055, 950, 860  $cm^{-1}$ .

Teniendo en cuenta que el espectro de I.R. del isocaespitano (91) no presenta absorciones debidas a grupo carbonilo, ni a grupo alcohólico se deduce, según la fórmula molecular, que el átomo de oxígeno debe de estar en forma de éter.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $CDCl_3$ , valores  $\tau$ ), muestra las señales siguientes: 5.54 ( $W_{1/2} = 6Hz$ ), atribuída a un protón singlete ancho geminal a un átomo de cloro, el hecho de que resuene como un singlete ancho sugiere que la

configuración de dicho protón es ecuatorial; 6.20 (1H,dd, J= 12 y 6 Hz), doble doblete, característicos del protón X de un sistema ABX; de acuerdo para el agrupamiento  $-\underline{\text{CH}}\text{Br}-\text{CH}_2-$ , en la zona más alta del campo presenta cuatro metilos terciarios a: 8.10 (3H,s), metilo geminal a un átomo de bromo; 8.62 (3H,s) y 8.73 (3H,s), gem-dimetilo sobre un átomo de carbono con enlace éter y a 8.83 (3H,s), metilo sobre un átomo de carbono con enlace éter.

Teniendo en cuenta la existencia en la molécula de todos los agrupamientos mencionados y que la estructura del isocaespitol (92) ha sido determinada por rayos X, proponemos como esqueleto de su estructura molecular el dado por la fórmula 91.

#### OBTENCION DE LA BROMHIDRINA TERMINAL 58

5.9 gr (0.022 moles) de acetato de farnesol se disolvieron en 50 ml de THF, se añadió gota a gota unos mililitros de agua, hasta que apareció una ligera turbidez, que desapareció al añadirle 6 ml de THF. A continuación se adicionaron poco a poco y con constante agitación 4 gr (0.022 moles) de NBS, manteniendo la temperatura a 0°C. La reacción se siguió por capa fina, al cabo de 6 horas una vez finalizada la reacción, se añadió una solución de bisulfito sódico y se calentó a 40°C, para destruir el exceso de NBS, se adicionó agua y se extrajo con éter etílico. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, se obtuvo un aceite amarillo, que se purificó mediante

cromatografía en columna con gel de sílice 0.05-0.2 mm.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 4.75 (1H,m), protón olefínico; 5.51 (2H,d, J=6 Hz), metileno contiguo al acetato; 6.15 (1H,m), protón geminal al átomo de bromo; 8.73 (6H,s), gem-dimetilo sobre el grupo alcoholico; 8.40 (3H,s) y 8.33 (3H,s), metilos sobre el doble enlace; 8.03 (3H,s), metilo del grupo acetato.

REDUCCION DEL ISOCAESPITANO (91) CON Zn/AcOH.

15 mgr del isocaespitano (91) se disolvieron en 5.5 ml de éter sulfúrico, se le añadieron dos gotas de ácido acético y luego cinc en polvo, 6 mgr. La mezcla se mantuvo bajo agitación y a  $0^\circ\text{C}$  de temperatura durante quince minutos. Se extrajo de manera usual, comprobándose por capa fina la formación de un solo producto. Su separación mediante columna de gel de sílice 0.05-0.2 mm, nos permitió la obtención del didehalo-isocaespitano (98).

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), presenta señales a: 4.67 (1H,t), protón vinílico; 6.20 (1H, dd, J= 12 y 6 Hz), protón geminal al átomo de bromo; 8.38 (3H, s), metilo sobre doble enlace; 8.62 (3H,s), 8.73 (3H,s), gem-dimetilo; y 8,83 (3H, s), metilo sobre puente éter.

El espectro de masas da picos importantes a  $M^+$  m/e: 300, 302; 220, 221, 205,207, 137, 136.

El espectro de I.R. presenta bandas importantes a:  
 $\nu$  film máx. 2930, 1450, 1375, 1250, 1130, 1100, 975, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

TRANSFORMACION DE LA BROMHIDRINA TERMINAL 58 EN  
DIDEHALO-ISOCAESPITANO (98).

10 gr (0.03 moles) de la bromhidrina terminal 58, se disolvieron en 15 ml de n-hexano añadiéndosele 4.8 gr (0.03 moles) de perclorato de litio hidratado, 2 ml de ácido acético y 3 ml de anhídrido acético. Se mantuvo la solución a temperatura ambiente, durante 48 horas y con agitación constante. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Se vertió sobre hielo machacado y se extrajo de la manera usual. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, el residuo aceitoso se cromatografió en columna con gel de sílice 0.05-0.2 mm. De las fracciones menos polares se aisló un producto aceitoso identificado como el didehalo-isocaespitano (98) con un 9% de rendimiento.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 4.67 (1H,t), protón vinílico; 6.20 (1H,dd,  $J=12$  y 6 Hz), protón geminal al átomo de bromo; 8.38 (3H,s), metilo sobre doble enlace; 8.62 (3H,s), 8.73 (3H,s), gem-dimetilo y 8.83 (3H,s), metilo sobre puente éter.

El espectro de masas da picos importantes a:  $M^+$  a  $m/e=300, 302, 220, 221, 205, 207, 137, 136$ .

El espectro de I.R. presenta bandas importantes a:  
 $\nu_{\text{film máx.}}$  2930, 1450, 1375, 1250, 1139, 1100, 975, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

De las fracciones menos polares también se aisló un producto que creemos se trata de un isómero (átomo de bromo en posición axial) del didehalo-isocaespitano (98).

El espectro de R.M.N. (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ )

muestra señales a: 4.60 (1H,t), protón olefínico; 5.80 (1H,m), protón geminal al átomo de bromo; 8.34 (3H,s), metilo sobre doble enlace; 8.70 (6H,s), gem-dimetilo y 8.60 (3H,s), metilo terciario.

En las fracciones más polares aparecen mezcla de productos con esqueleto tipo bisabolano con un rendimiento del 35%, difíciles de separar, esta mezcla se cromatografió de nuevo lográndose aislar, la bromhidrina del curcumeno (99) y el compuesto 101, en un 20% y 15% de rendimiento respectivamente.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) del compuesto 99 presenta señales a: 2.50 (4H,s), protones aromáticos; 6.01 (1H,m), protón geminal al átomo de bromo; 7.72 (3H,s), metilo sobre anillo aromático; 8.65 a 8.85 (9H), correspondientes a un gem-dimetilo y a un metilo secundario.

El compuesto 101 presenta en su espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) las siguientes señales: 8.40 (12H,s), correspondientes a un gem-dimetil  $\alpha$ -acetoxi y a dos metilos sobre doble enlace; 8.00 (3H,s), metilo del grupo acetato; 5.40 (1H,m), protón geminal al átomo de bromo; 4,60 (1H, s-ancho), protón vinílico.

Cuando se trató la bromhidrina terminal 58 con perclorato de litio trihidratado (2.5 gr), ácido acético (1 ml), anhídrido acético (1.5 ml) y ácido perclórico (cantidad catalítica), en 8 ml de n-hexano como disolvente a temperatura ambiente, se observó un incremento en la velocidad de reacción, obteniéndose un 3% de didehalo isocaespitano (98) y un 30% de la bromhidrina del curcumeno (99), después de purificar el residuo aceitoso a través de una columna de gel de

sílice.

TRATAMIENTO DE LA BROMHIDRINA 58 CON  $\text{ClO}_4\text{Li}$  ANHIDRO.

5 gr (0.015 moles) de la bromhidrina terminal 58, se disolvieron en 8 ml de n-hexano, añadiéndosele 1.59 gr (0.015 moles) de perclorato de litio anhidro, 1 ml de ácido acético y 1.5 ml de anhídrido acético. Se mantuvo la solución a temperatura ambiente, durante 48 horas y con agitación constante. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Se vertió sobre hielo machacado y se extrajo de la manera usual. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose en un 95% el producto diacetilado 100.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 8.41 (12H,s), correspondientes a un gem-dimetil a a un grupo acetoxi y a dos metilos sobre doble enlace; 7.97 (3H,s) y 8.00 (3H,s), metilos del grupo acetato; 5.41 (2H,d,  $J=6.1$  Hz), protones geminales al grupo acetato; 5.40 (1H,m), protón geminal al átomo de bromo; 4,62 (1H,m), protón olefínico.

Tratamiento de la bromhidrina terminal 58, con perclorato de litio anhidro en ácido acético como disolvente, a  $30^\circ\text{C}$  durante 48 horas da lugar, después de purificar el residuo aceitoso que se obtiene, al didehalo-isocaespitano (98) en un 3% de rendimiento y a la bromhidrina del curcumenol (99) en un 30%.

CONVERSION DEL DIDEHALO-ISOCAESPITANO (98) EN  
ISOCAESPITANO (91).

Sobre una disolución de didehalo-isocaespitano (91), (142 mgr, 0.473 mmoles), en cloruro de metileno (17 ml) a  $-70^{\circ}\text{C}$  y en constante agitación, se pasó una corriente de cloruro de hidrógeno seco hasta que quedó saturada. A continuación se añadió gota a gota una solución de N-bromo succinimida recristalizada (100.2 mgr; 0.563 mM) en cloruro de metileno (10 ml). Después que la adición fue completada, siguiendo la reacción por capa fina, se continuó agitando la solución durante unos minutos. Seguidamente se vertió la solución sobre hielo machacado y se extrajo con cloruro de metileno (2x10 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua, con solución de bicarbonato sódico al 10% y de nuevo con agua. Se secó la solución orgánica sobre sulfato sódico anhidro y fue llevada a sequedad. La cromatografía del residuo en columna, con gel de sílice de capa fina dió lugar al aislamiento de un producto identificado con la mezcla del isocaespitano (91) y su isómero 91a. Esta mezcla se intentó estudiar por cromatografía gas-líquido, pero se descompone.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) de la mezcla muestra señales a: 5.54 (1H,s,  $W_{1/2}$ = 6 Hz), protón geminal a un átomo de cloro; 6.20 (1H,dd,  $J$ = 12 y 6 Hz), protón geminal a un átomo de bromo; 8.10 (3H,s), metilo geminal a un átomo de bromo; 8.24 (3H,s), metilo geminal a un átomo de cloro; 8.62 y 8.73 (3H cada uno,s), gem-dimetil; 8.83 (3H,s), metilo en  $\text{C}_7$ .

El espectro de masas da fragmentaciones importantes a:

m/e= 401, 403, 405; 322, 324, 326; 250, 252, 254; 205, 207; 170, 172; 136.

El espectro de I.R. presenta bandas importantes a:

$\nu_{\text{máx.}}^{\text{CCl}_4}$  2940, 1450, 1360, 1250, 1150, 1055, 950, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

OBTENCION DEL ACIDO 4-METIL-3-CICLOHEXENOCARBOXILICO  
(122).

Isopreno 9.40 gr (0.138 moles) y ácido acrílico 10 gr (0.138 moles) fueron calentados en un reactor a  $110^{\circ}\text{C}$  durante 24 h. Una vez frío, se obtuvo el 4-metil-3-ciclohexenocarboxílico como un sólido blanco. El rendimiento fue del 96%.

Cristalizado varias veces de cloroformo estabiliza el punto de fusión en  $100-110^{\circ}\text{C}$ .

El espectro de R.M.N. (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 8.35 (3H,s), metilo sobre doble enlace; 5.40 (1H, s-ancho), protón vinílico.

OBTENCION DEL ACIDO 1-(1', 5'-DIMETIL-1'- HIDROXI-4'  
-HEXENO-4-METIL-3-CICLOHEXENOCARBOXILICO (123)

Se preparó una disolución de diisopropilamido de litio, disolviendo 2.02 gr (20 mmoles) de diisopropilamina destilada, en 50 ml de THF seco, bajo atmósfera de argón, y añadiendo a  $-40^{\circ}\text{C}$ , 18.18 ml (20 mmoles, 1.1 M) de n-butil



litio. La solución resultante fue agitada 20 min. a  $0^{\circ}\text{C}$  y luego reenfrizada a  $-40^{\circ}\text{C}$  y fueron añadidos gota a gota 1.42 gr (10 mmoles) del ácido 122, disueltos en 10 ml de THF seco, con agitación constante. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$  durante la adición. La mezcla de reacción se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 2 hr. La solución amarillenta resultante fue otra vez enfriada a  $-40^{\circ}\text{C}$ , añadiéndosele gota a gota 1.26 gr (10 mmoles) de 6-metil-5-hepten-2-ona. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 hr a  $-40^{\circ}\text{C}$ , al final de dicho periodo fue vertida sobre hielo y extraída con éter (4x50 ml). La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl 3N. La solución se extrajo otra vez con éter (4x50 ml).

El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, se obtuvo un sólido blanco, mezcla de diastereoisómeros 123, 124.

El punto de fusión de este sólido blanco resultó ser  $129-133^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento de la reacción fue 80%.

Los diastereoisómeros fueron separados mediante cristalización fraccionada de cloroformo. Después de la octava recristalización se obtuvieron cristales blancos del isómeros 123 cuyo punto de fusión es  $149-150^{\circ}\text{C}$ .

El espectro de R.M.N. (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), presenta señales a: 8.78 (3H,s), metilo geminal al grupo alcohólico; 8.32 (9H,s), metilos sobre doble enlace; 4.82 (1H,t), protón vinílico; 4.60 (1H,s-ancho), protón vinílico; 3.31 (1H,s-ancho), protón grupo ácido.

El espectro de masas muestra fragmentaciones importantes a:  $\text{M}^+$  a  $m/e =$  no observado ( $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ ), 248, 183, 139,

127, 83, 69, 53.

El espectro de I.R. presenta bandas a:

$\nu_{\text{CHCl}_3}$ : 3500, 2950, 1690, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx.

FORMACION DE LA  $\beta$ -LACTONA 125.

0.534 gr (2 mmoles) del ácido 123 se disolvieron en 20 ml de piridina seca. La solución resultante se enfrió a  $-5^{\circ}\text{C}$ , a continuación se adicionaron poco a poco y con constante agitación 1.07 gr (6 mmoles) de cloruro de tosilo. La mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas. La solución roja fue vertida sobre hielo y extraída con éter etílico (3x50 ml). La capa orgánica se lavó varias veces con una solución de sulfato de cobre (5x50 ml) para eliminar la piridina. A continuación el extracto orgánico se lavó varias veces con una solución de bicarbonato sódico. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad. Se obtuvieron 0.43 gr de un aceite amarillento, 84% de rendimiento.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) muestra señales a: 8.57 (3H,s), metilo sobre grupo lactónico; 8.40 (3H,s), metilo sobre doble enlace; 8.32 (6H,s), gem-dimetilo sobre doble enlace; 4.90 (1H,t), protón vinílico; 4.68 (1H,s-ancho), protón olefínico.

El espectro de I.R. presenta bandas significativas a:

$\nu_{\text{CHCl}_3}$  2940, 1800, 1450, 1380, 1220, 800  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx.

CONVERSION DE LA  $\beta$ -LACTONA 125 EN (E)- $\gamma$ -BISABOLENO,  
(85).

537 mgr (2.6 mmoles) de la  $\beta$ -lactona 125, fueron calentadas a 140°C bajo atmósfera de argón durante 2 horas; observándose pérdida de CO<sub>2</sub>. A continuación se enfrió obteniéndose un aceite marrón que fue purificado mediante destilación a vacío 90-110°C (0.75 mm Hg). El rendimiento de la reacción fue del 94%.

El espectro de R.M.N. (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, valores  $\tau$ ) presenta señales a: 8.40 (3H,s), 8.33 (9H,s), metilos sobre doble enlace; 5.12 (1H,t), 4.62 (1H,s-ancho), protones vinílicos.

El espectro de masas presenta picos importantes a M<sup>+</sup> m/e: 204, 135, 107, 105, 93, 41.

El espectro de I.R. presenta bandas notables a:  
 $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$  2900, 1440, 1370, 1210 cm<sup>-1</sup>.

ENSAYOS PARA LA FORMACION DE LA HALOLACTONA DEL  
 $\beta$ -HIDROXIACIDO 123.

A) ENSAYO CON Br<sub>2</sub>/CCl<sub>4</sub>.

A una solución de 11.97 gr (0.045 moles) del  $\beta$ -hidroxiácido 123 en 94 ml de CCl<sub>4</sub>, le fue añadida lentamente y con agitación constante, a temperatura ambiente una solución de 7.2 gr de bromo (0.045 moles) en 35 ml de CCl<sub>4</sub>. Al cabo de 24 horas se adicionaron (4x30 ml) de tiosulfato sódico y se extrajo de la manera usual. El extracto etéreo se secó

sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose cuantitativamente el bromoéter 134, que fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

El espectro de R.M.N. ( 90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), muestra señales características a: 8.69 (3H,s), metilo geminal al éter; 8.38 (3H,s), metilo sobre doble enlace; 8.27 (6H,s), gem-dimetilo geminal al átomo de bromo; 6.00 (1H,t), protón geminal al éter; 4.70 (1H,t), protón olefínico.

B) ENSAYO CON  $\text{I}_2$ / IK.

Se preparó una disolución conteniendo 1 gr (3.7 mmoles) del  $\beta$ -hidroxiácido 123 en 90 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico, esta solución fue enfriada a  $0-5^\circ\text{C}$  y le fueron añadidas gota a gota, durante 1 hora, 150 ml de una disolución 940 mgr (3.7 mmoles) de  $\text{I}_2$  en 614.2 (3.7 mmoles) de IK/  $\text{H}_2\text{O}$ . Al cabo de 10 horas se paró la reacción por adición de (3x25 ml) de tiosulfato sódico para destruir el exceso de  $\text{I}_2$  y se extrajo con (3x50 ml) de éter etílico. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, cromatografiándose el residuo aceitoso. Se obtuvieron mezclas de los productos 128 y 136.

C) ENSAYO CON TBCO.

A una solución 0.1 M del  $\beta$ -hidroxiácido 123 600 mgr

(2.25 mmoles) en 22.47 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , le fueron añadidos 820.125 mgr (2.25 mmoles) de bromuro de cetil trimetil amonio . A continuación se adicionó cloroformo 5.6 ml, hasta que la solución se hizo clara ( $\text{CHCl}_3$ :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1:4).

A la mezcla de reacción se añadieron lentamente 913.5 mgr (2.25 mmoles) de TBCO.

Después de llevar la reacción a sequedad, se disolvió el residuo en éter etílico, extrayéndose de la manera usual. El extracto etéreo se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice obteniéndose en un 30% de rendimiento la bromolactona 138.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) muestra señales a : 8.80 (3H,s), metilo sobre el grupo alcoholico; 8.40 (3H,s), 8.33 (3H,s), gem-dimetilo sobre doble enlace; 8.18 (3H,s), metilo geminal al átomo de bromo; 5.48 (1H, d,  $J= 4.8$  Hz), protón geminal al grupo lactónico; 4.90 (1H, m), protón vinílico.

#### D) ENSAYO CON $\text{Br}_2$ / $\text{CO}_3\text{H}^- \text{Na}^+$

A una disolución de 1.6 gr (0.01 mol) de  $\text{Br}_2$  en 100 ml de éter se añadió gota a gota una solución de 2.66 gr (0.01 mol) del  $\beta$ -hidroxiácido 123 en 100 ml de bicarbonato sódico/ agua, manteniendo la temperatura entre 0-5°C. Después de 10 hr se añadieron (2x30 ml) de tiosulfato sódico para destruir el bromo y se extrajo con éter etílico. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose un aceite amarillo que se purificó

por cromatografía en gel de sílice para dar lugar a una mezcla de productos 134 y 135.

E) ENSAYO CON NBS/ t-BuOH.

Se preparó una disolución conteniendo 9.31 gr (0.035 moles) del  $\beta$ -hidroxiácido 123 en 45 ml de alcohol tert-butílico. A la solución se añadieron 6.68 gr de N-bromosuccinimida (0.035 moles). Se mantuvo la reacción bajo atmósfera de argón y preservada del contacto de la luz durante 30 hr, al cabo de las cuales se detuvo por adición de una solución de bisulfito sódico y se extrajo del modo usual, separándose la mezcla de productos obtenidos por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniéndose el producto 137, en un 40% y producto de partida.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) presenta señales características a: 8.78 (3H,s), metilo sobre éter; 8.37 (6H,s), gem-dimetilo sobre átomo de bromo; 8.18 (3H,s), metilo sobre átomo de bromo; 6.05 (1H,t), protón geminal al éter; 5.48 (1H,d,  $J= 4,8$  Hz), protón geminal a la lactona.

F) FORMACION DE LA IODOLACTONA 128.

8.170 gr (30.71 mmoles) del  $\beta$ -hidroxiácido 123, se disolvieron en 125 ml de acetona y se añadieron con agitación constante 4.35 ml (30.71 mmoles) de diisopropilamina

para dar lugar a la sal de dicho ácido. Al cabo de 1 hr la disolución se llevó a sequedad, obteniéndose un sólido blanco que fue disuelto en 150 ml de diclorometano anhidro. Se adicionó gota a gota una disolución de 7.8 gr (30.71 mmoles) de  $I_2$  en 150 ml de diclorometano. La mezcla de reacción fue agitada durante 48 hr a temperatura ambiente. Al final de dicho periodo se añadió una solución al 10% de tiosulfato sódico para destruir el exceso de iodo, y se extrajo con éter etílico (4x50 ml). El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, cromatografiándose el residuo aceitoso para dar lugar a un sólido amarillento que descompone a temperatura ambiente, en un 95% de rendimiento.

El espectro de R.M.N. (90 MHz,  $CDCl_3$ , valores  $\tau$ ) muestra señales características a: 8.72 (3H,s), metilo geminal al grupo alcohólico; 8.30 (3H,s), 8.25 (3H,s), gem-dimetilo sobre doble enlace; 7.82 (3H.s), metilo geminal al átomo de iodo; 5.32 (1H,d,  $J=5,4$  Hz), protón geminal al grupo lactónico; 4.81 (1H,t), protón olefínico.

El espectro de masas presenta fragmentos importantes a  $M^+$  m/e: 392, 374, 265, 247, 201, 196, 179, 139, 127, 109, 95, 69.

El espectro de I.R. muestra bandas importantes a:  
 $\nu_{CHCl_3}$  3500, 2960, 1760, 1450, 1375, 1100, 850  $cm^{-1}$ .  
 máx.

OBTENCION DEL ETER 133.

12.540 gr (31.99 mmoles) de la iodolactona 128 se disolvieron en 100 ml de THF y se le adicionaron 2.69 gr (47.99 mmoles) de hidróxido potásico disueltos en 125 ml de agua. La reacción se siguió por capa fina, al cabo de 24 hr se añadió una solución de ClH al 3% y se extrajo con éter etílico. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, se obtuvo un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Rendimiento 80%.

El espectro de R.M.N. (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) presenta señales características a: 8.71 (3H,s), 8.55 (3H,s), metilos terciarios; 8.37 (3H,s), 8.30 (3H,s), metilos sobre doble enlace; 6.28 (1H,d,  $J= 3.7$  Hz), protón geminal al grupo alcoholico; 4.87 (1H,t), protón vinílico; 3.63 (1H,s-ancho), protón del grupo ácido.

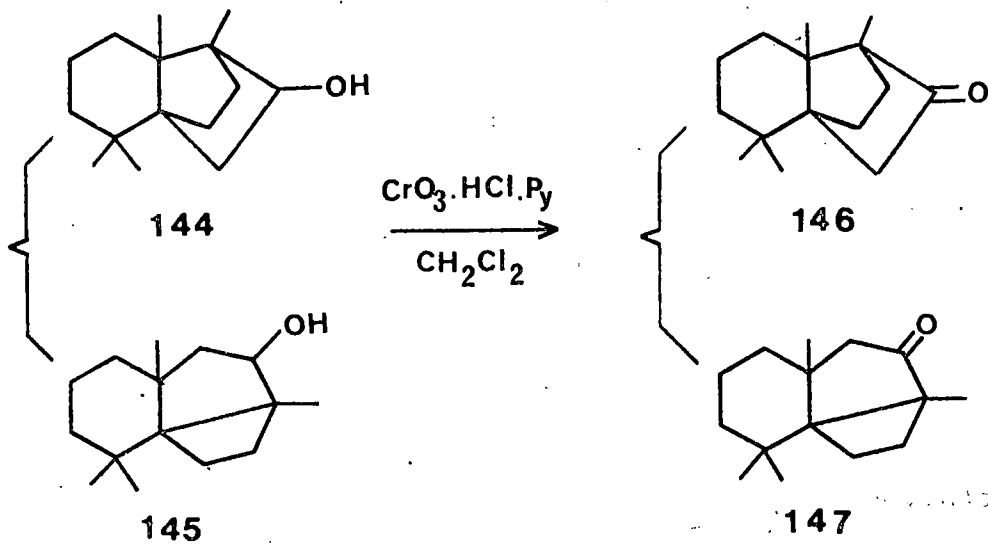
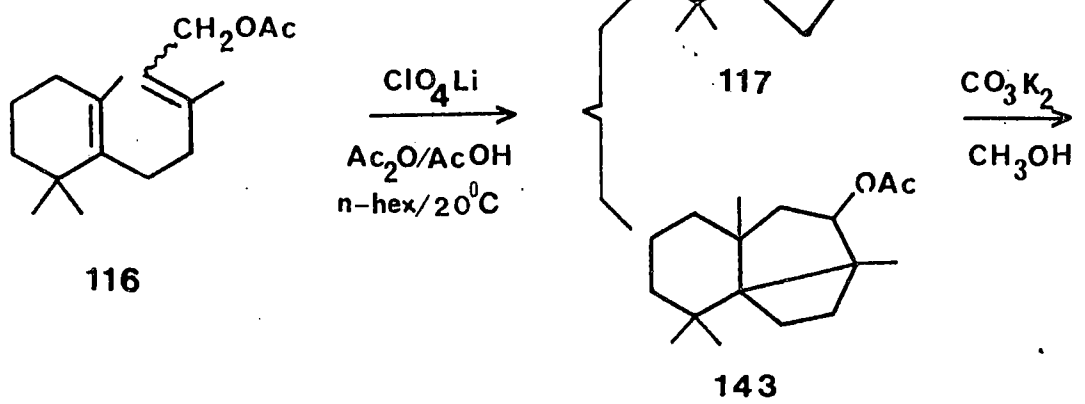
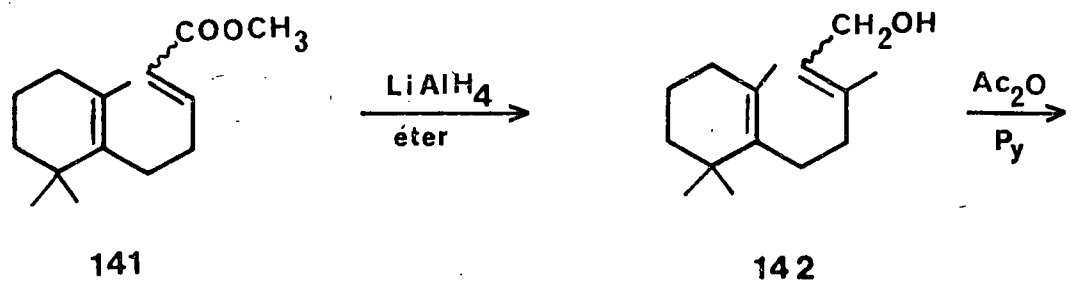
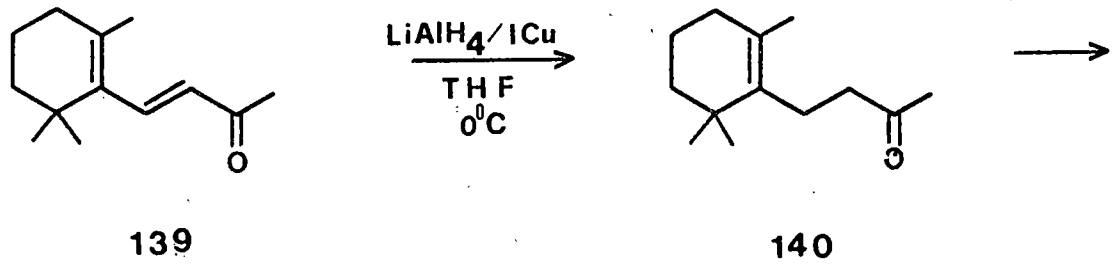
El espectro de masas presenta fragmentaciones importantes a  $M^+$  m/e: 282, 264, 246, 199, 181, 179, 139, 109, 69.

El espectro de I.R. presenta bandas notables a:  
 $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 2960, 1695, 1370, 1220, 1050  $\text{cm}^{-1}$ .

HIDROGENACION DE LA  $\beta$ -IONONA (139).

A 38.1 gr (200 mmoles) de ioduro cuproso, le fueron añadidos 400 ml de THF seco y una solución de 37 ml (1.37 M, 50 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  en THF, a  $0^\circ\text{C}$ . Al cabo de 15 min. se obtuvo una suspensión marrón oscura. A esta suspensión le fue añadido gota a gota 10.3 ml (9.62 gr, 50 mmoles) de  $\beta$ -ionona, a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción fue agitada durante 3





hr a 0°C. A continuación se adicionaron 10 ml de agua para destruir el hidruro residual. El extracto orgánico se extrajo con n-hexano y se lavó con bicarbonato sódico, tiosulfato sódico y agua. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad; se obtuvo un aceite que se purificó mediante destilación a alto vacío (0.2 mm Hg), P.eb. 60-64°C, 83% de rendimiento.

el espectro de R.M.N. (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), presenta señales a: 9.02 (6H,s), gem-dimetilo; 8.41 (3H, s), metilo sobre doble enlace; 7.86 (3H,s), metilo del grupo cetónico.

#### OBTENCION DEL ALCOHOL 142.

A una disolución de 4.2 gr (0.175 moles) de hidruro sódico en 250 ml de dimetil formamida seca y bajo corriente de argón, se añadió lentamente 31.8 gr (0.175 moles) de trimetil fosfonoacetato manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Se agitó la mezcla hasta que cesó la evolución gaseosa y a continuación se añadió en las mismas condiciones 16.8 gr (0.087 moles) de la cetona 140. Terminada la adición se mantuvo el sistema a 50-60°C durante 6 hr. Una vez enfriada la mezcla se añadió 1 l de agua y se extrajo con éter etílico (5x50 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3x50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro.

Llevada la solución a sequedad, dejó un residuo que se purificó por percolado en columna de gel de sílice,

obteniéndose el metil-éster 141 en un 80%, éste se redujo al alcohol 142 siguiendo el siguiente procedimiento.

Una disolución 14 gr (0.056 moles) del metil-éster derivado 141 en éter sulfúrico seco a 0°C y en corriente de argón, se añadió lentamente 4,25 gr (0.112 moles) de hidruro de aluminio y litio. La reacción se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. El exceso de hidruro y el complejo se descomponen por adición gota a gota de una solución saturada de sulfato sódico en agua a la mezcla fría. El óxido de aluminio se recogió por filtración y se lavó con éter y metanol. Las porciones orgánicas se mezclaron, se lavaron con agua (3x50 ml) y con solución saturada de cloruro sódico (2x50 ml) y se dejaron secando con sulfato sódico anhidro. Una vez llevada a sequedad la solución, dejó un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice, 80% de rendimiento.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) del alcohol 142, presenta señales a: 9.01 (6H,s), gem-dimetilo; 8.40 (3H,s) y 8.30 (3H,s), metilos sobre doble enlace; 7.90 (4H;s), metilenos alílicos a dobles enlaces; 5.85 (2H,d,  $J=7$  Hz), metileno contiguo a función alcohólica; 4,52 (1H,t), protón vinílico.

El espectro de I.R. presenta bandas importantes a:  
 $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  3360, 2945, 1460, 1390, 1370, 1010, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

#### ACETILACION DEL ALCOHOL 142.

Se introdujo en un balón 10 gr (0.045 moles) del

alcohol 142, 5 ml de piridina seca y 4 ml de anhídrido acético. La mezcla se mantuvo bajo agitación 4 hr, transcurridas las cuales una cromatografía de capa fina reveló que todo el producto había reaccionado. Seguidamente se vertió el contenido del balón sobre hielo machacado para hidrolizar el exceso de anhídrido acético y se extrajo de la manera usual, lavándose dicho extracto en primer lugar con clorhídrico diluído para eliminar la piridina, y luego con agua, bicarbonato sódico y agua.

El acetato 116 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usándose como eluyente acetato de etilo-éter de petróleo (2:98).

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ) muestra señales a: 9.01 (6H,s), gem-dimetilo; 8.40 (3H,s), y 8.30 (3H,s), metilos sobre doble enlace; 7.98 (3H,s), metilo del grupo acetato; 7.90 (4H,s), metilenos alílicos a dobles enlaces; 5.40 (2H,d,  $J=7$  Hz), metileno contiguo al grupo acetato; 4.60 (1H,t), protón vinílico.

#### TRATAMIENTO DEL ACETATO 116 CON $\text{ClO}_4\text{Li}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

10 gr (0.037 moles) del acetato 116, se disolvieron en 15 ml de n-hexano añadiéndosele 4.8 gr (0.03 moles) de perclorato de litio trihidratado, 2 ml de ácido acético y 3 ml de anhídrido acético. Se mantuvo la solución a temperatura ambiente durante 24 hr y con agitación constante. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Se vertió sobre hielo machacado y se extrajo de la manera usual. El

extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose un aceite que se purificó en columna de gel de sílice, para dar lugar a un producto tricíclico en un 70% de rendimiento, cuya estructura probable puede ser 117.

El espectro de R.M.N. (60 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), presenta senales a: 9.10 (6H,s), gem-dimetilo; 8.95 (6H,s), metilos terciarios; 7.98 (3H,s), metilo del grupo acetato; 5.40 (1H,m), protón contiguo al grupo acetato.

El espectro de masas presenta fragmentaciones importantes a  $M^+$  m/e: 264, 249, 223, 204, 189, 176, 161, 132, 121.

#### SAPONIFICACION DEL ACETATO TRICICLICO 117.

Se disolvió el acetato tricíclico 117 en una solución de carbonato potásico en metanol (1.73 gr, 12.5 ml). Al cabo de 1 hr, se paró la reacción, se extrajo por el método usual obteniéndose el producto cristalino de estructura probable 144, que se purificó mediante cristalización fraccionada en n-hexano.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), muestra señales a: 9.10 (6H,s), gem-dimetilo; 8.99 (6H,s), metilos terciarios; 6.50 (1H,m), protón geminal al grupo alcohólico.

El espectro de masas muestra fragmentaciones importantes a:  $M^+$  m/e: 222, 207, 204, 191, 177, 140, 123, 107, 95.

OXIDACION DEL ALCOHOL TRICICLICO 144.

En un balón de 100 ml se forma una suspensión de clorocromato de piridinio 1.5 equivalentes, preparado según el método descrito en: "E.J.Corey y J.W.Suggs, Tetrahedron Letters, 2647 (1975)", en 40 ml de diclorometano anhidro. A esta suspensión, en constante agitación a temperatura ambiente, se añadió 1 gr del alcohol 144 (4.50 mmoles), disueltos en 12 ml de diclorometano. La mezcla se mantuvo bajo agitación 3 hr, transcurridas las cuales, una cromatografía de capa fina reveló que todo el producto había reaccionado. A continuación se agregaron 50 ml de éter etílico, se decantó el sobrenadante y se extrajo por el método usual, obteniéndose un producto cristalino 146, que se purificó mediante cristalización fraccionada en n-hexano.

El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , valores  $\tau$ ), presenta señales a: 9.10 (3H,s) y 9.01 (3H,s), gem-dimetilo; 8.92 (3H,s) y 8.89 (3H,s), metilos terciarios; 7.80 (2H,s), metileno  $\beta$  al grupo cetónico.

El espectro de I.R. muestra bandas importantes a:  
 $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  2990, 1750, 1465, 1420, 1389, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .

CONCLUSIONES


- 1.- Se hace una recopilación de los compuestos marinos C<sub>15</sub> con potencial actividad farmacológica.
- 2.- Se realiza la síntesis total del (±) obtusenol (49), único sesquiterpeno halogenado con esqueleto de FARNESANO sintetizado hasta el momento.
- 3.- Se realiza la síntesis total del sesquiterpeno poliha-  
logenado de esqueleto BISABOLANO (±) isocaespitano (91).  
El paso clave consiste en la ciclación de la poliolefina acíclica 97 con Cl<sub>4</sub>Li para el derivado didehalo-isocaes-  
pitano (98).
- 4.- Ambos compuestos obtusenol (49) e isocaespitano (91) se obtienen a partir del farnesol comercial y mediante la utilización de reactivos de favorable economía.
- 5.- Se hace un estudio de la probable biogénesis de los ses-  
quiterpenos marinos chamigrenos trihalogenados , basado en las configuraciones absolutas de las estructuras ti-  
po: obtusano, iso-obtusano y nidificano.
- 6.- Se logra la funcionalización regioselectiva del doble enlace  $\Delta^2$  del  $\beta$ -hidroxiácido 123, producto clave para la síntesis de los sesquiterpenos marinos trihalogenados de esqueleto CHAMIGRANO.



La presente Tesis fué leída en La Laguna ante el Tribunal formado  
por Dr. D. Antonio González González, Dr. D. José Barbeza Mur  
Dr. D. Julio Delgado Martín, Dr. D. Marcial Moreno Mañas,  
Dr. D. Manuel Norte Martín

mereciendo la calificación de Sobresaliente "Cum Laude"

La Laguna, 6 de Diciembre de 1982

  
José Barbeza

