

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

CONSTITUYENTES SESQUITERPENICOS DEL  
ALGA ROJA LAURENCIA OBTUSA

MEMORIA presentada para  
aspirar al grado de Doc-  
tor en Ciencias Químicas

por

ALVARO DIAZ TORRES



Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Productos Naturales Orgánicos del C.S.I.C. (I.P.N.O.), Departamento de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna, bajo la dirección del Catedrático Dr. D. Antonio González González y del Dr. D. Julio Delgado Martín, a quienes expreso mi más profundo agradecimiento. Agradezco asimismo la colaboración recibida del Dr. D. José Darías Jerez, así como la del resto de mis compañeros.

Este ejemplar ha sido revisado  
por el Catedrático-Director.

## INTRODUCCION

## I. INTRODUCCION

La gran variedad de estructuras sesquiterpénicas realmente representan un verdadero reto para el químico orgánico sirviendo a su vez de vehículo en el desarrollo de nuevas reacciones químicas y de una metodología sintética.

El motivo del gran desarrollo experimentado por la química de los sesquiterpenos es sin duda debido a los avances habidos en las técnicas de separación y detección.

En 1964 habían sido identificados un total aproximado de 300 sesquiterpenos, incluidos en unas 40 variedades distintas, la mayor parte obtenidos de plantas terrestres; en 1971 el número de sesquiterpenos aislados e identificados sobrepasaba el millar, subdivididos en 100 categorías.

Recientes investigaciones en organismos marinos, particularmente en algas del género Laurencia, han proporcionado un apreciable incremento tanto en el número de tipos de esqueletos conocidos como en el conocimiento del aspecto biogenético y mecanístico de los mismos. En total se han contabilizado 60 sesquiterpenos incluidos en 18 tipos de esqueletos diferentes.

En las siguientes Secciones de que se ha hecho constar esta introducción se intenta dar una descripción de algunos de estos tipos de estructuras, concretamente de los monociclofarnesanos, bisabolenos y chamigrenos. Este último tipo viene am-

pliado en los datos y estudios realizados en esta Tesis.

Para la presente introducción se ha revisado la bibliografía hasta mediados de 1976, quedando también incluidos ciertos trabajos no publicados aún.

Todos los sesquiterpenos a los que se hace referencia aquí vienen tabulados en la Sección V.

## II. MONOCICLOFARNESANO

### A. Los esnideroles

Los sesquiterpenos halogenados son quizás los metabolitos más divulgados de las algas rojas. Curiosamente, la mayoría de los sesquiterpenos bromados descubiertos han aparecido en varias especies de algas rojas del género Laurencia. Las especies pertenecientes a este género poseen la habilidad de sintetizar productos halogenados estructuralmente elaborados.

Howard y Fenical (1976,<sup>1</sup>) en relación con sus estudios sobre los constituyentes químicos de algas del género Laurencia, aislaron mediante procedimientos cromatográficos standard, dos isómeros derivados del monociclofarnesol, el  $\alpha$ -esniderol (1), aceite,  $[\alpha]_D^{20} + 10'4^\circ$ , de la L. obtusa (Huds.) Lamoroux y el  $\beta$ -esniderol (2), aceite,  $[\alpha]_D^{20} + 14'6^\circ$ , de la L. snyderae. La L. obtusa fue recolectada en las costas españolas mientras que la L. snyderae lo fue en las californianas. El estudio mediante resonancia magnética protónica y de Carbono-13 proporcionó una clara evidencia de las características estructurales de estos dos compuestos. La deducción de un esqueleto monocíclico para estos metabolitos se facilitó por la presencia de tres grados de insaturación en sus respectivas fórmulas moleculares y de dos dobles enlaces observados en los espectros de resonancia del carbono-13. El hecho de que los perhidrocompuestos, ob-

tenidos por hidrogenación catalítica de ambos isómeros, se mostraran idénticos y con rotaciones ópticas comparables, sirvió para concluir de una manera terminante la relación entre estos dos metabolitos, quedando claramente indicado que las estereoquímicas absolutas de los carbonos asimétricos 3,6 y 10 son idénticas en ambos compuestos. No se les asignó estereoquímica alguna. Las estructuras de los  $\alpha$ - y  $\beta$ -esnideroles se han confirmado recientemente por síntesis. La primera síntesis comunicada del isómero  $\beta$  fue efectuada por González y col. (1976)<sup>2</sup>. La estrategia seguida en ella es como sigue: un ión bromonio ( $\text{Br}^+$ ) induce la ciclación del metil trans - trans - farnesato (3) formándose el compuesto 4 mediante la utilización de N-bromosuccinimida y acetato cúprico en tert-butanol y ácido acético. Además del derivado bromado 4, que se obtuvo con un rendimiento del 12%, se obtuvieron compuestos acíclicos. Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando N-bromosuccinimida en tetrahidrofurano acuoso (van Tamelen y Hessler, 1966)<sup>3</sup> se obtuvieron compuestos bicíclicos. La reducción del compuesto 4 con hidruro de litio y aluminio en éter condujo al derivado bromomonociclofarnesol 5, que por posterior tratamiento con tribromuro de fósforo se obtuvo el derivado dibromado 6. Cuando el compuesto 6 se agitó en n-hexano con gel de sílice desactivada con agua al 2% en peso, se formó cuantitativamente el  $\beta$ -esniderol (2).

Recientemente Kato y col. (1976)<sup>4</sup> han comunicado una síntesis tipo biogenética para los  $\alpha$ - y  $\beta$ -esnideroles mediante reacción del nerolidol (7) con 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-

dienona (8), reactivo éste causante de ciclaciones inducidas por ión bromonio de polienos siguiendo una secuencia similar a como tiene lugar biogeneticamente (Kato y col., 1975)<sup>5</sup> ; Kitahara y col., 1976)<sup>6</sup> ). Los dos isómeros fueron separados con un rendimiento de aproximadamente 2% mediante sucesivas cromatografías líquido-líquido de alta presión e identificados posteriormente por comparación con muestras naturales. En esta sin tesis se utilizó nerolidol obtenido de fuente natural,  $[\alpha]_{D}^{+} 13^{\circ}$  presentando el  $\beta$ -esniderol sintetizado una rotación óptica de  $[\alpha]_{D}^{-} 4'60^{\circ}$ . Es interesante hacer notar que la unidad asimétrica del nerolidol controla, en parte, la aparición de dos nue vos centros asimétricos (Kato y col., 1976)<sup>4</sup> .

En los experimentos conducentes a la síntesis del 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (Sección IV, A,1), se sintetizó el  $\gamma$ -esniderol (Walinsky y col., 1976)<sup>7</sup> que todavía no ha sido encontrado en estado natural.

B. Los dactiloxenos y compuestos relacionados.

Del molusco gasterópodo Aphysia dactylomela se aislaron tres éteres sesquiterpénicos isómeros denominados dactiloxeno -A, -B y -C, siendo comunicada la estructura del dactiloxeno -B (10), aceite,  $[\alpha]_{D}^{+} 106^{\circ}$ , por Schmitz y McDonald (1974)<sup>8</sup> . La estructura de este compuesto fue determinada en base a los espectros de resonancia magnética protónica y de Carbon-13 y por conversión del dactiloxeno -B, siguiendo la secuencia que se muestra en el esquema 3, al alcohol 14 y al ceto diol 17 . La fácil conversión del ceto acetato 15, en condiciones bási -

cas, en la cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada 17, nos demuestra que uno de los extremos del enlace etéreo está en posición  $\beta$  respecto al grupo carbonílico en el compuesto 15 y por tanto alílico al doble enlace del anillo como se propone en 10.

Las estructuras del dactiloxeno -A y -C no han sido todavía comunicadas, pero por comunicación personal (Schmitz, 1976)<sup>9</sup> el autor propone la estructura 11 para el dactiloxeno -A, mientras que el dactiloxeno -C parece ser un estereoisómero del dactiloxeno -B (10). El dactilenol (12), acetato de dactilenol (13) y otro compuesto denominado dactilol, de fórmula molecular  $C_{15}H_{26}O$  y del que aún no se conoce su estructura, fueron también aislados del mismo molusco (Schmitz, 1976)<sup>9</sup>.

El alga marina Laurencia nidifica, procedente de Haway, parece componerse, al menos, de dos variedades que forman sesquiterpenos halogenados bastante diferentes pertenecientes a los esqueletos del chamigreno y del laureno (Waraszkiewicz y Erickson, 1975)<sup>10</sup>. A partir de una tercera variedad de estas algas fue aislado un grupo de compuestos íntimamente relacionados. Como que el contenido metabólico secundario es totalmente diferente al de las otras dos variedades mencionadas antes, esta tercera variedad puede propiamente considerarse como una especie diferente de Laurencia (Sun y col., 1976)<sup>11</sup>.

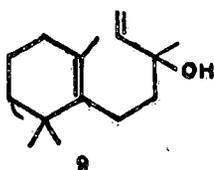
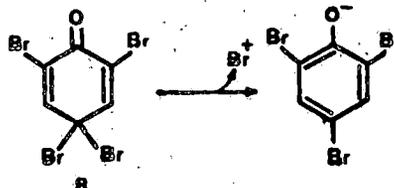
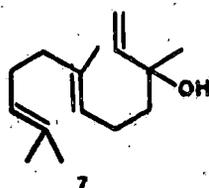
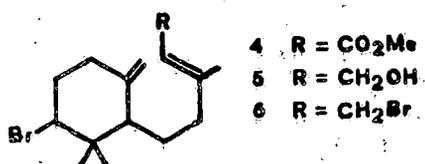
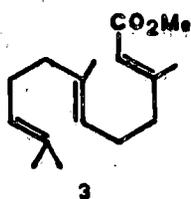
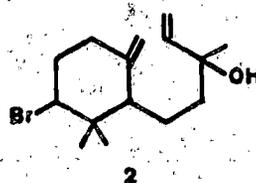
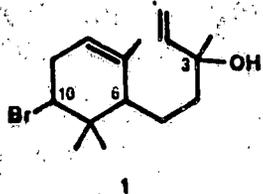
Por cromatografía, en columna sobre gel de sílice, del extracto etéreo del alga seca al aire se obtuvo un eluato etérico, que, mediante destilación molecular y posterior tratamiento por cromatografía en capa fina, se logró separar lo que se

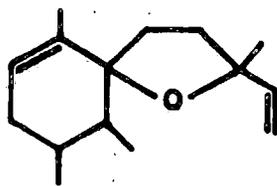
dió en denominar componente -A (18) y componente -B (19). Cuando el componente -A (18) se dejó durante varios días a temperatura ambiente, se convirtió en el componente -B (19). En base a sus datos espectrales, dos posibles estructuras pueden asignarse al componente -A: (18) y (20) y dos para el componente -B: (19) y (21). La elección de las estructuras 18 y 19 para dichos componentes se basó en el análisis del espectro infrarrojo (Sun y col., 1976)<sup>11</sup>. La conversión del dienol 22 en una mezcla de 19 y 23 demostró que el componente -B está correctamente representado por la estructura 19 (Sección V, B, 1) (González, no publicado).

### C. Consideraciones biogenéticas.

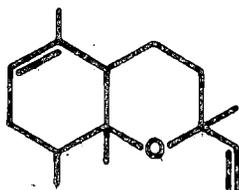
Las estructuras de los sesquiterpenos monocíclicos de seis miembros a los que se hace alusión en esta Sección permite suponer que la reacción de bromociclación tiene lugar, en las Laurencias, a partir de precursores acíclicos. El camino biogénico propuesto se esquematiza en el esquema 4. El ión carbono monocíclico 24, biosintetizado a través de una carbociclación, inducida por un ión bromonio ( $\text{Br}^+$ ), del precursor acíclico nerolidol (7), condujo a la formación de los  $\alpha$ - y  $\beta$ -esnidroles. Publicaciones recientes de Kato y col., 1976)<sup>4</sup>, describen ciertos intentos de obtención, en el laboratorio, de evidencias con el fin de postular el proceso de ciclación. Sobre los demás sesquiterpenos a los que se ha aludido, osea, el dactiloxeno -A (10), el dactilenol (12) y los componentes -A (18) y -B (19) de la L. nidifica, se les puede considerar como proce-

dentés del  $\alpha$ -esniderol a través del carbocación 25 reagrupado, por migración de un metilo seguida por un desplazamiento 1,2 de un ión hidruro y subsiguiente atrape del ión carbenio 26 por el oxígeno del grupo hidroxilo produciendo los dactiloxenos -A y -C (11).

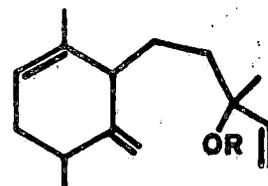




10

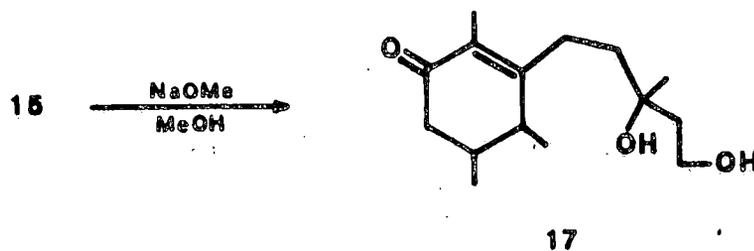
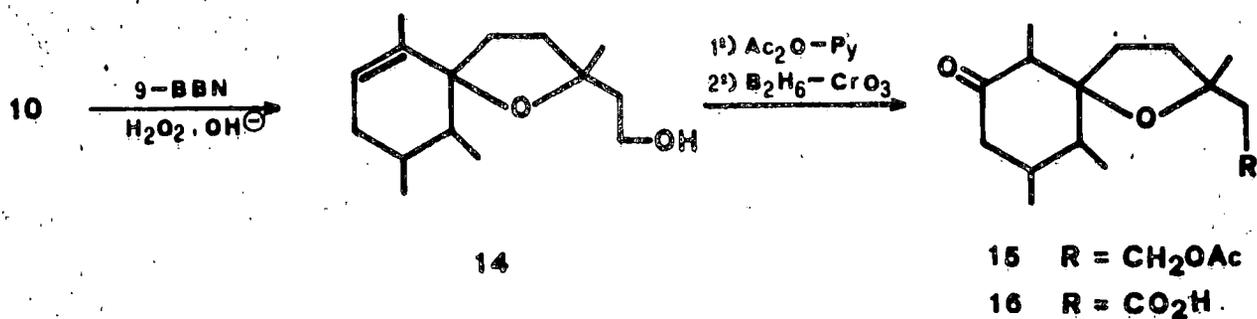


11

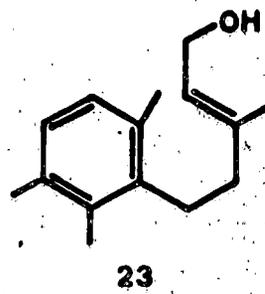
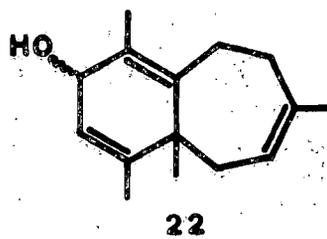
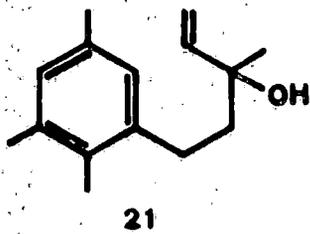
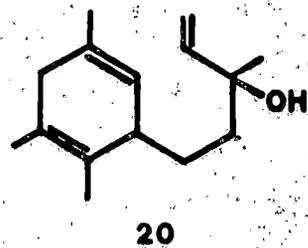
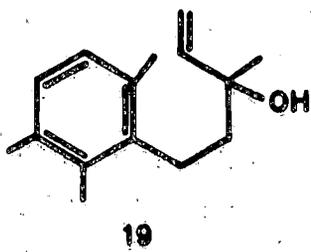
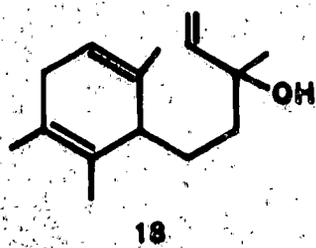


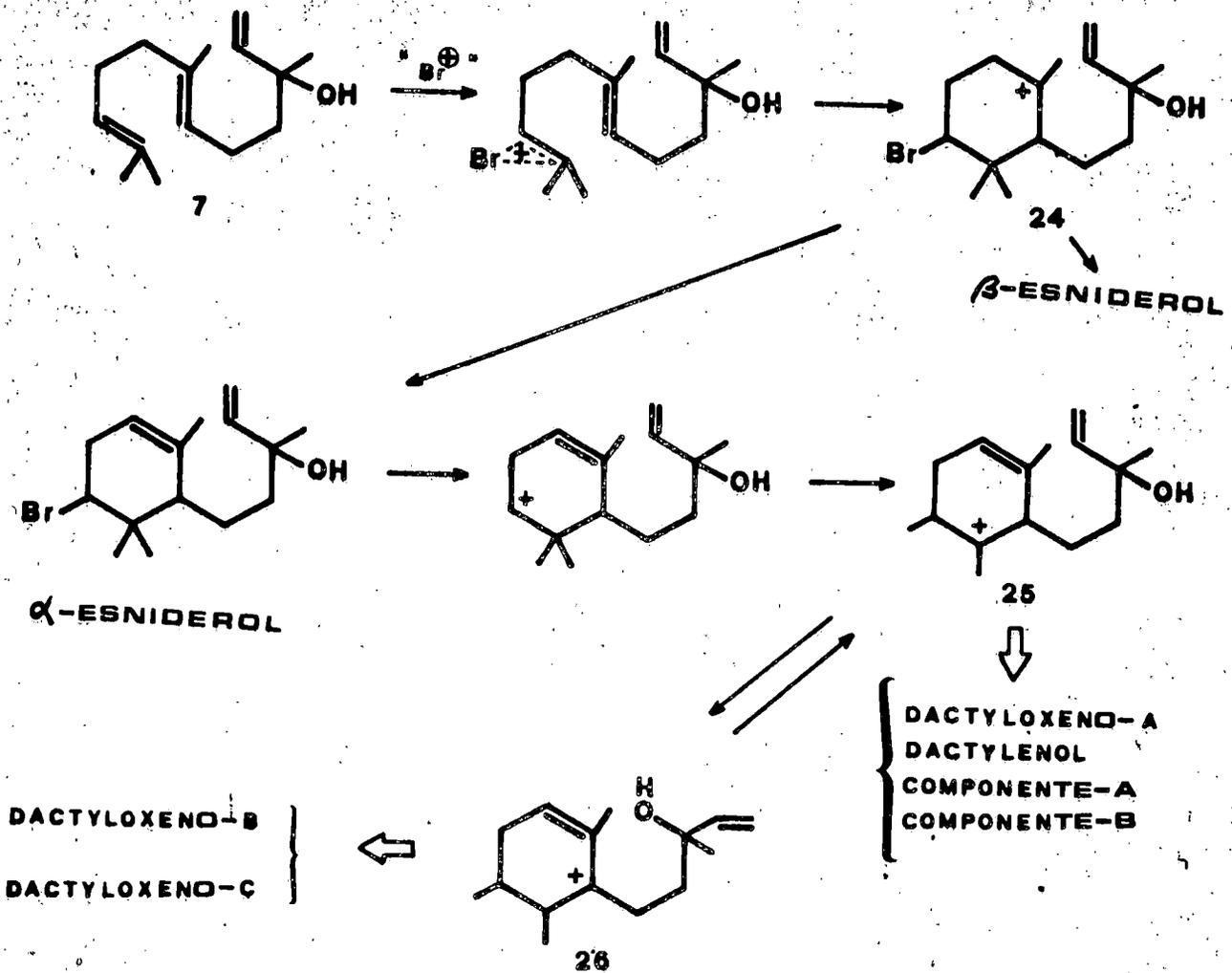
12 R = H

13 R = Ac



**Esquema 3.** Secuencias de reacción para la determinación estructural del dactyloxeno-B (10)





**Esquema 4.** Biosíntesis de los esnideroles y compuestos relacionados.

### III. BISABOLENO

#### A. El caespitol y compuestos relacionados.

Del extracto etéreo del alga marina Laurencia caespitosa (Lamx), y después de sucesivos lavados con soluciones básicas y ácidas, se obtuvo un aceite neutro, que cromatografiado con columna de gel de sílice proporcionó dos compuestos cristalin<sup>os</sup> isómeros, el caespitol (28), punto de fusión 109-110°C (González y col., 1973)<sup>12</sup> e isocaespitol (27), punto de fusión 92-93°C,  $[\alpha]_D -15^\circ$ . La estructura y estereoquímica del isocaespitol quedó establecida como 27 por estudios de difracción de rayos X (González y col., 1975)<sup>36</sup>. Aunque en principio se supuso que la estructura del caespitol era 29, luego y por correlación química con el isocaespitol se estableció en 28 (González y col., 1974)<sup>13</sup>. La correlación química entre estos dos isómeros se consiguió de la siguiente manera: por reducción de 28 con hidruro de litio y aluminio se obtuvo una compleja mezcla formada por los compuestos parcialmente dehalogenados 30, 31 y 32, el tridehalo derivado 33 y los glicoles insaturados 34 y 35. Bajo idénticas condiciones el compuesto 27 proporcionó tres compuestos mayoritarios que resultaron ser idénticos a 32, 33 y 35, obtenidos previamente a partir de 28. Estos resultados confirmaron la configuración de los carbonos C-7, C-8, C-10 y C-6 del caespitol (28). La configuración de los C-3 y C-4 quedó establecida en base a datos espectroscópicos y por el hecho de que el isocaespitol se reagrupa a caespitol por fu-

sión, hecho este último que tiene lugar mediante un conocido mecanismo intramolecular (Barton y King, 1958)<sup>16</sup>.

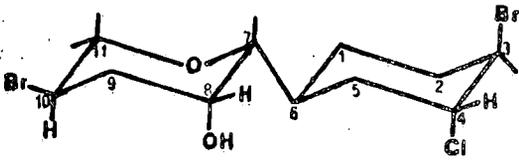
De la misma procedencia son dos furanos halogenados con doce átomos de carbono cada uno e interés biogenético, el furocaespitano (36), punto de fusión 83-85°C (González y col., 1973)<sup>14</sup> y el aceite isofurocaespitano (37) (González, no publicado). La posición de los sustituyentes sobre el anillo furánico fueron determinados en base a datos espectroscópicos y por oxidación de 36 con ácido m-cloroperbenzoico al lactol 38. La correlación química entre 36 y 37 se verificó mediante reducción de 36 (ó 37) con zinc y ácido acético para dar en ambos casos el dehalo compuesto 39.

Una primera síntesis total de ( $\pm$ )-isocaespitol ha sido recientemente publicada (González y col., 1976)<sup>15</sup>. El objeto previo de la síntesis, esquematizado en Esquema 5, fue la obtención de ( $\pm$ )-didehalo caespitol (32) que posteriormente se transformaría con facilidad en el ( $\pm$ )-isocaespitol por tratamiento con cloruro de bromo (Hageman y Havinga, 1966)<sup>17</sup>. El paso clave incluye la epoxidación asimétrica de la bromhidrina 47 para dar 48. La obtención estereoselectiva del esqueleto del isocaespitol y/o caespitol se obtuvo con un rendimiento del 63% mediante ciclación en medio ácido del epóxido 48. El ( $\pm$ )-didehalocaespitol se aisló casualmente mediante cristalización fraccionada, en n-hexano, como componente menos soluble.

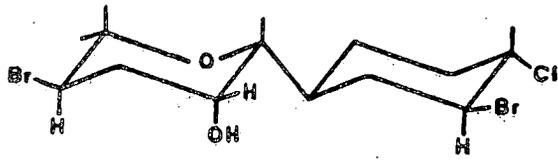
#### B. Consideraciones biogenéticas.

La secuencia biogenética de estos metabolitos está hip-

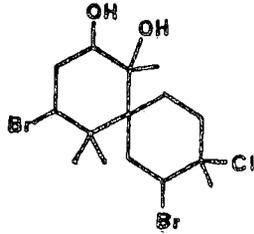
tetizada en el Esquema 6. En él, se sugiere como precursor común un ión bisabolonio (51) y se da por sentado que tanto el isocaespitol (27) como el caespitol (28) se forman por bromación enzimática del derivado oxidado del  $\alpha$ -bisaboleno 53. Una secuencia de reacción similar a la expuesta, pero a partir de 54, nos conduciría a los epímeros naturales del isocaespitol y del caespitol. Estos últimos aún no han sido encontrados en la naturaleza. Mediante una fragmentación heterolítica de 55 (ó 56) a 57 (ó 58), con un posterior reagrupamiento intramolecular y pérdida de acetona dando 59 (ó 60), seguida por un desplazamiento de un metilo obteniéndose 61 (ó 62) podría ser la secuencia de pasos por los que los esqueletos del isofurocaespitano (37) y del furocaespitano (36) se forman en la naturaleza.



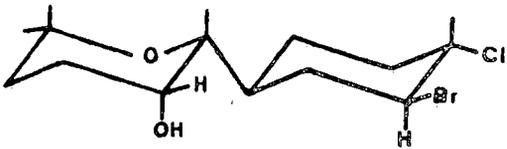
27



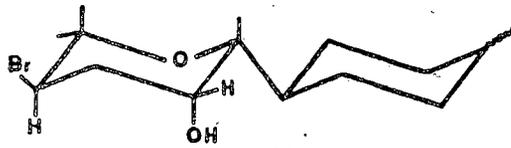
28



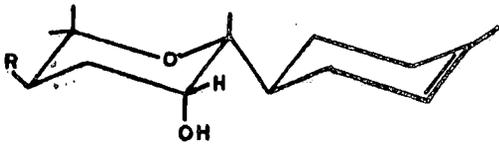
29



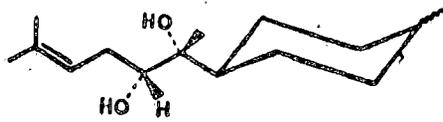
30



31



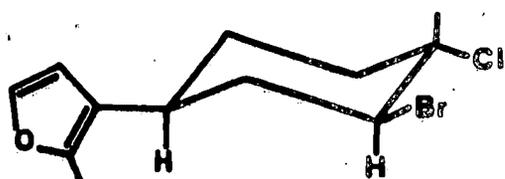
32 R = Br  
33 R = H



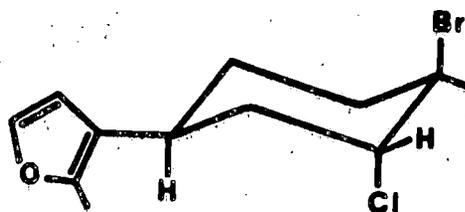
34



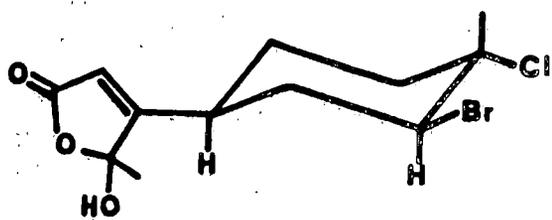
35



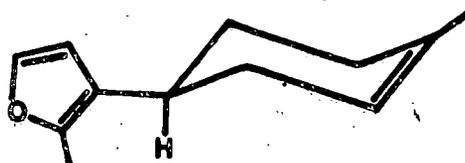
36



37

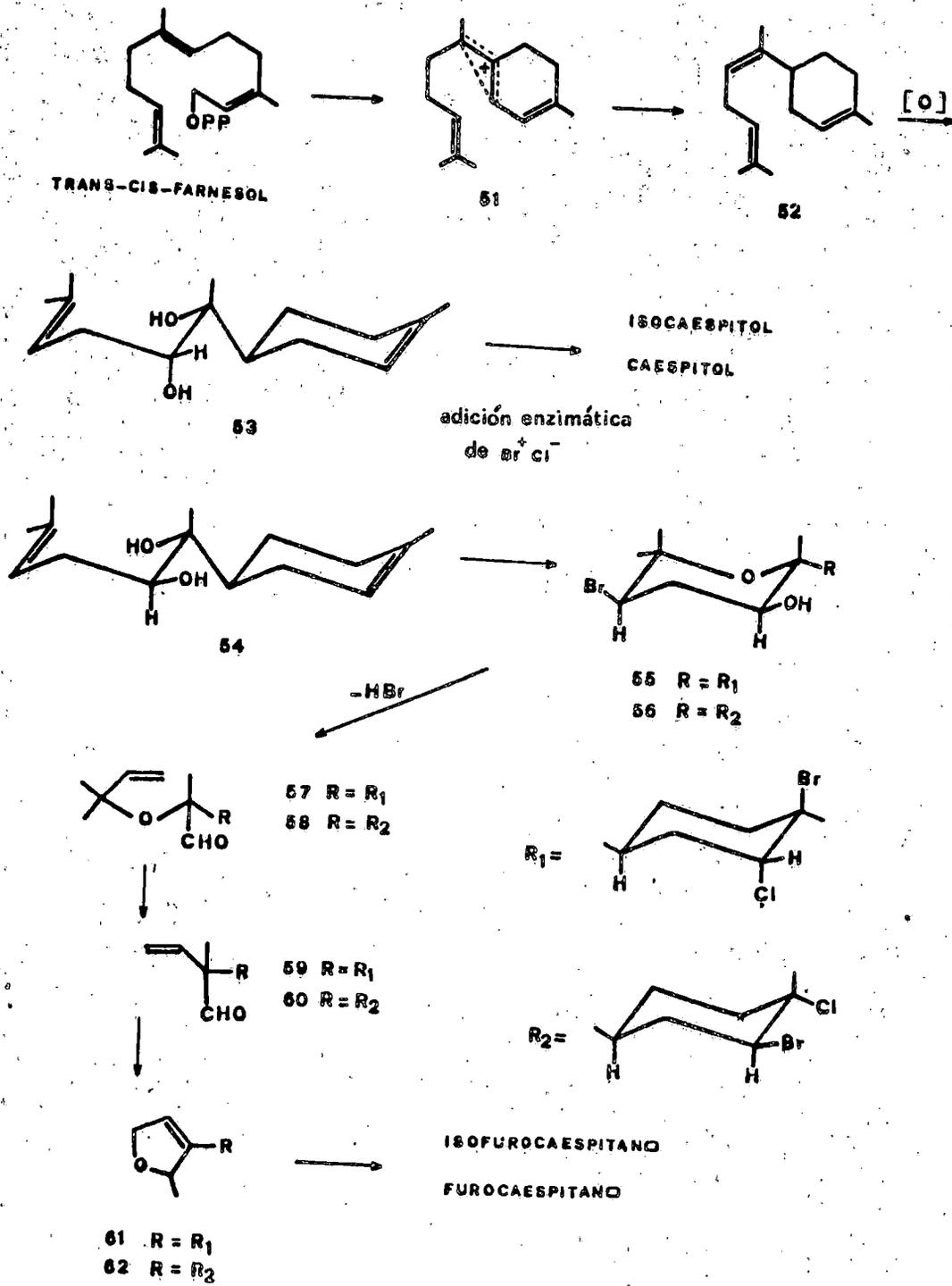


38



39





**Esquema 6.** Biosíntesis del isocaespitol y compuestos relacionados.

#### IV. CHAMIGRENO

##### A. Derivados monohalogenados.

##### 1. 10 - bromochamigreno y compuestos relacionados.

Quizás sea el esqueleto carbonado del chamigreno el más común de los anillos observados en las algas marinas del género de las Laurencias. El primero de los sesquiterpenos espirotánicos descritos de fuente marina es la espirolaurenona (63), aceite,  $[\alpha]_D - 70'6^\circ$ , aislado de la L. glandulífera Kützing y col., 1970)<sup>18</sup>. Su estructura fue determinada en base a métodos espectroscópicos y por degradación química. La oxidación de la espirolaurenona con tetróxido de osmio produjo el glicol 64, cuyo monoacetato 65, mediante hidrólisis básica, sufre reagrupamiento formando el compuesto 66. Un mecanismo de reacción para este reagrupamiento es propuesto por Suzuki y col. 1970)<sup>18</sup>.

Estudios posteriores en busca de otros compuestos bromados pertenecientes a esta alga condujeron al aislamiento de tres sesquiterpenos bromados isómeros de la espirolaurenona, el 10-bromo- $\alpha$ -chamigren-2,3-epóxido (67), punto de fusión 53-54°C,  $[\alpha]_D - 92^\circ$ ; el 10-bromo- $\alpha$ -chamigren-2-ona (68), punto de fusión 78-79°C,  $[\alpha]_D - 88^\circ$ ; y el 10-bromo- $\beta$ -chamigren-2-ona (69), punto de fusión 114-116°C,  $[\alpha]_D - 57^\circ$  (Suzuki y col., 1974)<sup>19</sup>. Sus estructuras fueron determinadas en base a sus características espectroscópicas. Una correlación química entre 67 y 68 se obtuvo por tratamiento del primero con trifluoruro de boro ete-

rato en benceno.

En una posterior extracción del alga L. glandulífera, los mismos autores comunicaron la separación de un dihalochamigreno biogenéticamente relacionado con los anteriores, el glanduliferol (70), aceite,  $[\alpha]_D^{20} -21.7^\circ$  (Suzuki y col., 1974)<sup>20</sup>. Su estructura se fijó mediante análisis espectral y en base a su degradación al ciclohexadieno conjugado 71, que coincide con el producto dehidrobromado del 10-bromo- $\alpha$ -chamigren-2,3-epóxido (67).

Recientemente y por Howard y Fenical (1976)<sup>21</sup> fue comunicada la separación, como producto natural, del más sencillo de los chamigrenos monohalogenados, el 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (72), aceite,  $[\alpha]_D^{20} -71.1^\circ$ . Dicho compuesto fue identificado en el extracto aceitoso no polar de la L. pafífica y aislado por cromatografía líquido-líquido de alta presión.

Una síntesis tipo biogenética del ( $\pm$ )-10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (72) fue descrita por Wolinsky y Faulkner (1976)<sup>7</sup>. La secuencia de dicha síntesis se expone en el esquema 7. La ciclación de la geranilacetona (73) viene inducida por un ión bromonio ( $\text{Br}^+$ ) dando el éter vinílico (74), que sufre reagrupamiento hacia la bromocetona (75) en medio ácido. Este último compuesto fue convertido en el alcohol vinílico 9, que posteriormente sufre ciclación ácida obteniéndose el 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno. La reacción de ciclación de los compuestos naturales  $\alpha$ -esniderol (1) y  $\beta$ -esniderol (2) (Sección II, A) con el fin de obtener derivados del chamigreno fue intentada por Ho-

ward y Fenical (1976 )<sup>1</sup> . En condiciones ácidas estos compuestos dan mezclas complejas de hidrocarburos conteniendo bromo, ninguno de los cuales fue el 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno. Sin embargo, el tratamiento del  $\beta$ -esniderol (2) con iodo en benceno produce ciclación en el carbono exocíclico dando una mezcla de un hidrocarburo bicíclico (76) y de su epímero en C-3, en lugar del chamigreno bromado esperado 72 (Kato y col., 1970)<sup>22</sup> . La ausencia de derivados del chamigreno sugiere que la isomerización del doble enlace a la posición  $\Delta^6$  más favorable, es lenta comparada con la reacción de ciclación que se inicia con la formación del ión carbenio en C-3 (Howard y Fenical., 1976 )<sup>1</sup> .

## 2. Consideraciones biogenéticas.

Parece ser que las estructuras de los bromochamigrenos se generan a partir de un precursor común, el pirofosfato de farnesol. Dos secuencias en etapa incluyendo la ciclación de un precursor adecuado mediante un ión bromonio, podrían ser las responsables de la formación del esqueleto del chamigreno (esquema 8). La protonación del farnesil pirofosfato con la subsiguiente pérdida de pirofosfato generaría el hidrocarburo intermedio  $\gamma$ -bisaboleno (77). El ión bromonio induce la ciclación del anillo de  $\gamma$ -bisaboleno con producción del ión carbenio bromado (78). Podría suceder también, que el farnesil pirofosfato se bromara enzimáticamente para dar el intermediario bromo-monociclo-farnesol (79) previa deprotonación y éste sufrir una conocida ciclación ácida formando el intermediario espirocarbenio (78). Una vez formado el sistema anular del bro

mochamigreno, una serie de transformaciones enzimáticas, dehidrogenación, oxidación, adición y reagrupamiento, nos llevarían a los sesquiterpenos descritos (esquema 8).

## B. Derivados polihalogenados.

### 1. Nidificeno, iso-obtusol, elatol y compuestos relacionados.

El primer compuesto trihalogenado poseyendo el esqueleto del chamigreno fue el pacifenol (80), punto de fusión 149-150°, y fue aislado por Sims y col., de una Laurencia procedente de las Costas de California, la L. pacífica (Sims y col., 1971)<sup>23</sup>. La estereoquímica y la configuración absoluta del pacifenol se determinaron mediante técnicas de difracción de rayos X, quedando establecida como 80. El laurinterol, que ya había sido aislado previamente por Irie y su grupo (Irie y col., 1970)<sup>24</sup>, también se encontró en la L. pacífica aunque en poca cantidad. Del extracto metanólico de la L. johnstonii, el mismo grupo de autores, aislaron el johnstonol (81), punto de fusión 178°C, previa purificación por cromatografía en gel de sílice (Sims y col., 1972)<sup>25</sup>. La conformación y configuración absoluta de 81, fueron determinadas mediante técnicas de rayos X. El "dibromuro" (de un compuesto de estructura desconocida) aislado de la L. okamurai por Irie y asociados (Irie y col., 1969)<sup>26</sup> resultó ser idéntico al johnstonol (81) (Sims y col., 1972)<sup>25</sup>.

Continuando sus investigaciones sobre los sesquiterpenos constituyentes de algas del género de las Laurencias, Sims y asociados aislaron el prepacifenol, de la L. filiformis, median

te extracción con hexano del alga fresca y posterior recristalización del residuo parcialmente cristalino (Sims y col., 1973)<sup>27</sup>. La estructura y configuración absoluta del prepacifenol (82) se confirmó por el buen rendimiento que se obtuvo de pacifenol (80) al tratarlo con ácido p-toluen-sulfónico en benceno. La conversión de 82 en 80 también tiene lugar en condiciones de cromatografía en alúmina neutra o en su punto de fusión. Como en la separación del pacifenol de la L. pacífica se utilizó cromatografía sobre gel de sílice, cabe pensar que el pacifenol fuera un artefacto. Realmente sucede que, por cromatografía sobre gel de sílice, el prepacifenol se transforma cuantitativamente en pacifenol. Una nueva extracción de la misma alga L. pacífica, pero esta vez utilizando un procedimiento apropiado, condujo a la separación exclusiva de prepacifenol. El pacifenol, sin embargo, es el principal de los sesquiterpenos constituyentes de la L. tasmanica, existiendo como producto natural (Sims y col., 1973)<sup>27</sup>.

Estudios sobre los constituyentes químicos de las glándulas digestivas de moluscos del género de la Aplysia hacen pensar que estos animales no son capaces de elaborar, por si mismos, los sesquiterpenos sino que los ingieren. En particular, ejemplares de la A. californica recolectadas en La Jolla (California) contenían pacifenol (80) y johnstonol (81) como principales constituyentes de su glándula digestiva, y el epóxido de prepacifenol (83), punto de fusión 98-99°C, como componente minoritario. (Faulkner y col., 1974)<sup>28</sup>. La estructura y configuración absoluta del epóxido de prepacifenol se estableció como

83 en base a su conversión en johnstonol (81) mediante tratamiento con ácido oxálico en cantidades catalíticas y metanol a reflujo. Bajo condiciones fuertes el compuesto 83 se convierte en 84, compuesto, este último, idéntico al obtenido por Sims y col. (1972)<sup>25</sup> al tratar johnstonol (81) con bromuro de hidrógeno en acético. Con el fin de confirmar que la mayoría de los metabolitos encontrados en Aplysias son, en efecto, metabolitos de algas, Faulkner y col. (1974)<sup>28</sup>, llevaron a cabo una reexaminación del alga roja L. johnstonii de la que se había aislado el johnstonol, encontrándose que, mientras que la extracción del alga secada al aire daba johnstonol (81), la extracción del alga fresca daba predominantemente el epóxido de prepacifenol (83). De la glándula digestiva de la A. californica, y como componentes minoritarios se aislaron el diol 84, el pacifidieno (85) y el chamigreno tetrahalogenado 86 (Faulkner y Anderson, 1974)<sup>29</sup>. La correlación química entre 85 y 86 se consiguió por tratamiento del primero con cloruro de hidrógeno. No existe evidencia alguna de que los compuestos 84 - 86 sean metabolitos de algas o artefactos formados en la glándula digestiva del molusco.

Un compuesto íntimamente relacionado ha sido aislado del alga roja L. intricata, recolectada en las Costas de Florida, el acetoxiintricatol (87) (Mc Millan y col., 1974)<sup>30</sup> siendo su estructura establecida en base a su estudio químico, espectroscópico y por difracción de rayos X. Si bien, su configuración absoluta no ha sido aún determinada, el enantiómero indicado en 87 se muestra como el más indicado por su relación con

el pacifenol (80) y johnstonol (81).

Sin lugar a dudas, el alga L. nidifica es una buena fuente de sesquiterpenos, tanto halogenados como no, así como de compuestos halogenados de 15 átomos de carbono no terpenoides (Waraszkiewicz y Erickson, 1974, 1975, 1976)<sup>31</sup>, 10, 32). Dos variedades de esta alga fueron objeto de estudio, una arracimada y otra no arracimada. La variedad arracimada produjo laurinterol, junto con el aplisin y pacifenol (80), estos dos últimos como componentes minoritarios. De la variedad no arracimada de la L. nidifica, Waraszkiewicz y Erickson (1974, 1975)<sup>31,10</sup> separaron los sesquiterpenos halogenados nidificeno (88), nidifidieno (89) y nidifidienol (90). Tanto la estructura como la estereoquímica relativa del nidificeno como del nidifidieno se determinaron por datos espectroscópicos (Waraszkiewicz y Erickson, 1974)<sup>31</sup>. Con el fin de establecer la posición relativa del grupo hidroxilo en el nidifidienol (90), este compuesto fue oxidado a la bromocloro cetona (91) y posterior dehidrocloración con trietilamina para formar la bromo cetona conjugada 92. La reducción de 90 con hidruro de aluminio y litio produjo un alcohol dehalogenado que fue oxidado a la cetona no conjugada 93. Howard y Fenical (1975)<sup>33</sup> aislaron de una Laurencia sp., recogida en el Golfo de California, dos tridehalochamigrenos, el compuesto 94, relacionado al nidificeno (88) por migración del doble enlace, y el epóxido correspondiente 95, punto de fusión 142-144°C,  $[\alpha]_D^{25} + 28.2^\circ$ . El tratamiento de 94 con ácido m-cloroperbenzoico, en un intento de obtener 95, produjo en cambio, y con rendimiento cuantitativo, el epóxido 96, isómero

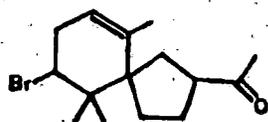
geométrico de 95. Reacciones de apertura de estos epóxidos conducen a alcoholes alílicos, cuyo estudio por resonancia magnética protónica confirmaron las posiciones del epóxido y del bromo así como sus relativas estereoquímicas. El tratamiento de 96 con ácido p-toluensulfónico en benceno produjo la mezcla del alcohol alílico 97 y de la cetona conjugada 98, mientras que por idéntico procedimiento pero utilizando el epóxido sintético 96 se obtuvo el alcohol epímero 99 y el aldehído 100 con buen rendimiento (Howard y Fenical, 1975)<sup>33</sup>.

La composición química de los metabolitos secundarios del alga roja L. pacífica Kylin varía geográficamente, así, las muestras recogidas en La Jolla (California) contienen el sesquiterpeno prepacifenol (82), mientras las recogidas al sur de Ensenada (Méjico) contienen el chamigreno polihalogenado 101, punto de fusión 120-121°C,  $[\alpha]_D^{20} + 11.2^\circ$  y el isolaurinterol (Fenical, 1976)<sup>34</sup>. La estructura y estereoquímica de este nuevo metabolito fueron confirmadas como 101 utilizando métodos espectroscópicos y por su transformación química en 102 por tratamiento con hidróxido potásico en metanol con posterior acetilación con anhídrido acético y piridina. En estas condiciones, el epóxido formado en primer lugar rápidamente incorpora metanol produciendo, después de acetilado, el acetato metoxilado 102. Teniendo en cuenta el mecanismo que siguen las reacciones de desplazamiento nucleofílicas en los epóxidos, la estereoquímica de los sustituyentes sobre C-9 y C-10 en 101 y 102 se invertirían (Fenical, 1976)<sup>34</sup>.

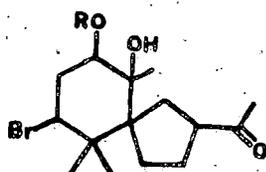
Todos los chamigrenos polihalogenados descritos hasta ahora poseen: a) un sistema bromo-cloro trans-diecuatorial en las posiciones C-2 y C-3 con el átomo de bromo invariablemente en la posición secundaria C-2; b) un átomo de bromo en la posición C-10, con excepción del nidifidieno (89) y del nidifidienol (90), que poseen en su lugar un doble enlace debido sin duda a la pérdida de bromuro de hidrógeno; y c) siempre que se ha determinado la configuración absoluta del esqueleto carbonado como en el caso del pacifenol (80), johnstonol (81), acetoxiintraatol (87) y los compuestos relacionados prepacifenol (82) y su epóxido (83), dicha configuración es compatible con la del (-) - $\beta$ -chamigreno (104). Con estas premisas se puede postular al ión carbenio 103 como lógico precursor biogénico de los chamigrenos polihalogenados aquí descritos.

Del alga marina L. elata recolectada en las costas de New South Wales (Australia), Sims y asociados (1974)<sup>35</sup> aislaron el Elatol, aceite,  $[\alpha]_{D}^{+} 83.5^{\circ}$ , como constituyente principal del extracto hexánico del alga seca. Su estructura y configuración absoluta quedó establecida como 105 mediante análisis por rayos X de su acetato cristalino (106), punto de fusión 157-158°C,  $[\alpha]_{D}^{+} 125^{\circ}$  (Sims y col., 1974)<sup>35</sup>. Las dos diferencias principales entre el elatol (105) y los chamigrenos polihalogenados descritos hasta aquí son: a) que el átomo de cloro del elatol está en C-2 y b) que la configuración absoluta del elatol está en concordancia con la del (+)- $\beta$ -chamigreno (107).

Esta Sección quedará completa, incluido su aspecto biogenético, con el estudio que se realiza en esta Tesis.

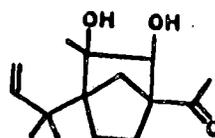


63

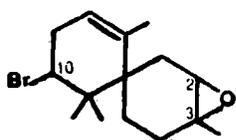


64 R = H -

65 R = Ac -



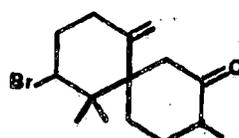
66



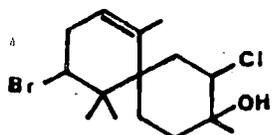
67



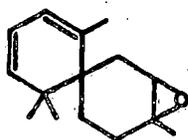
68



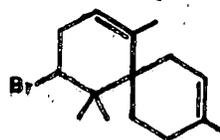
69



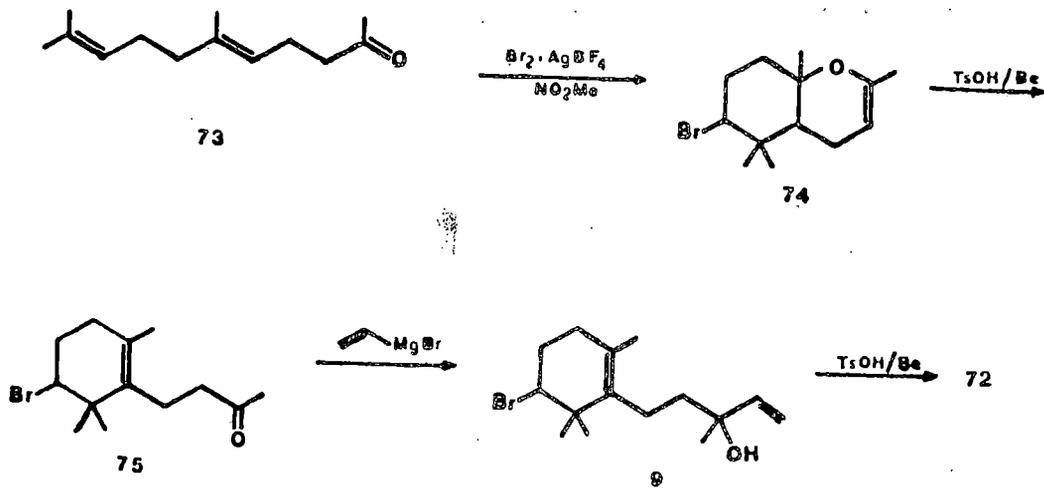
70



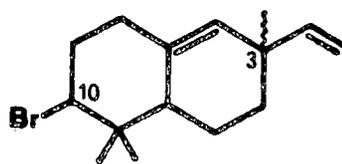
71



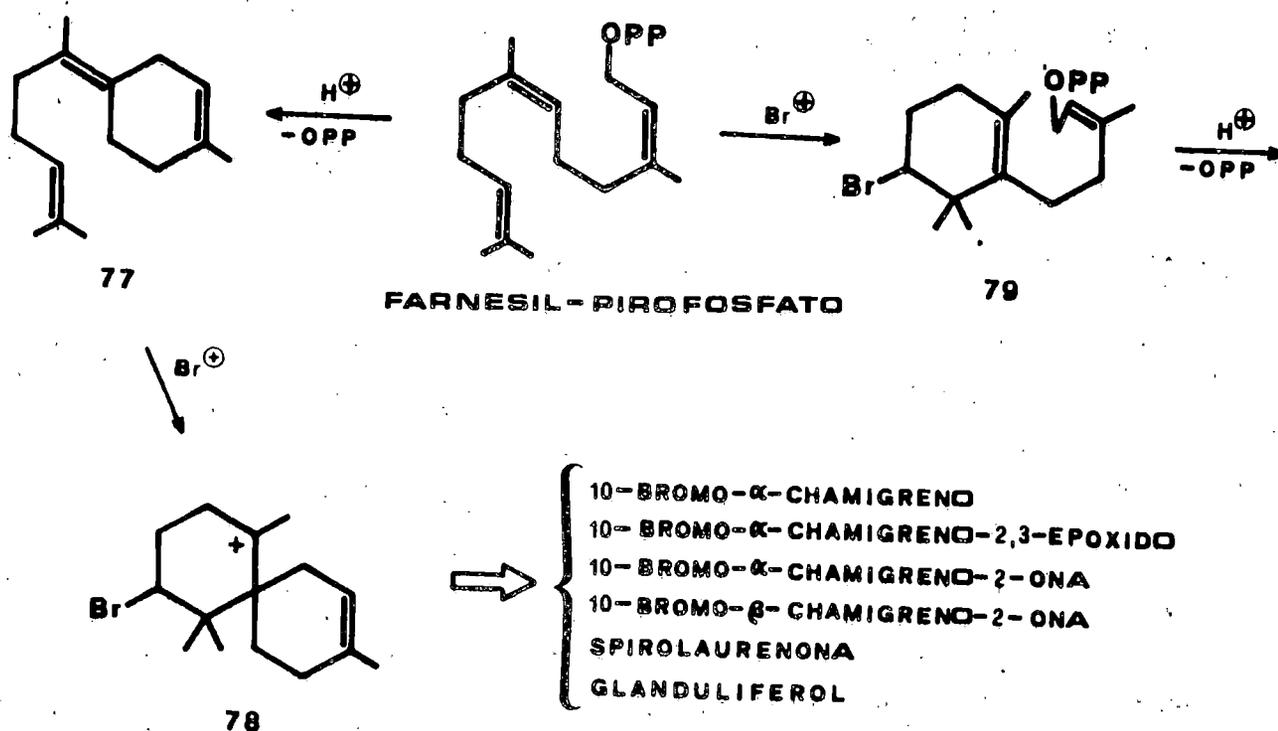
72



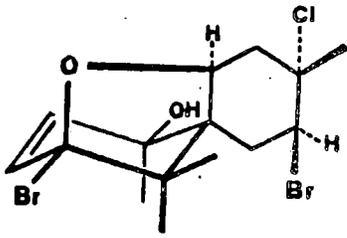
Esquema 7. Síntesis del 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (72).



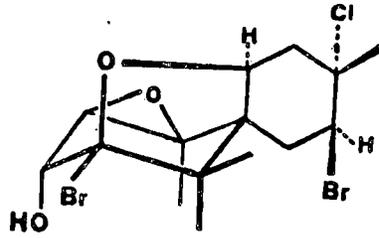
78



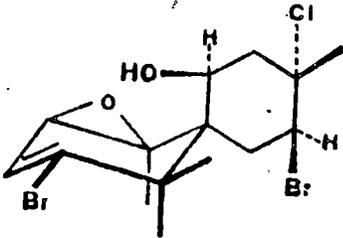
**Esquema 8.** Biosíntesis del 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno y compuestos relacionados.



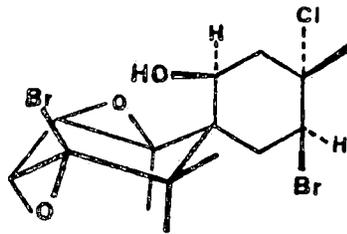
80



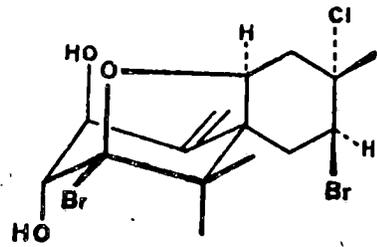
81



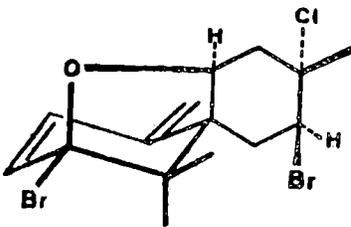
82



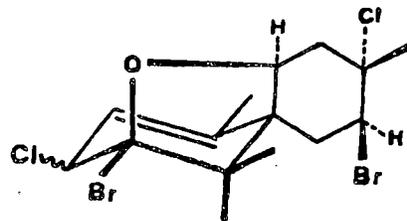
83



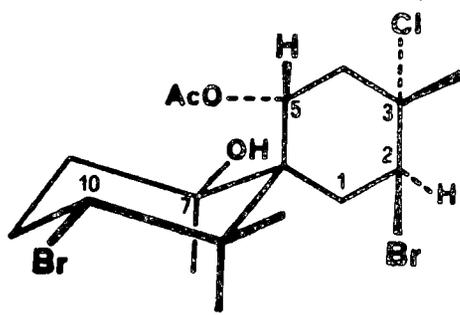
84



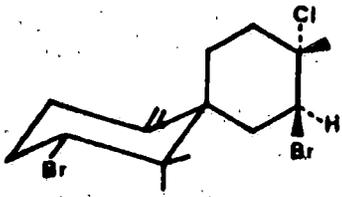
85



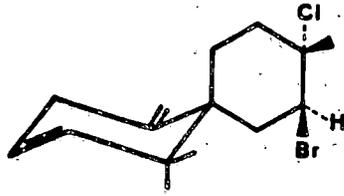
86



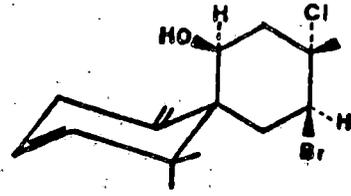
87



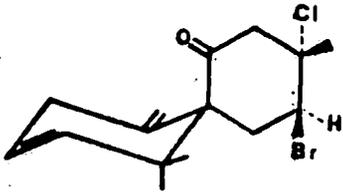
88



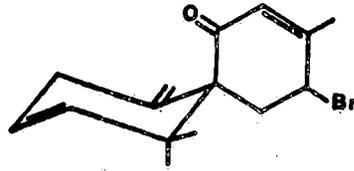
89



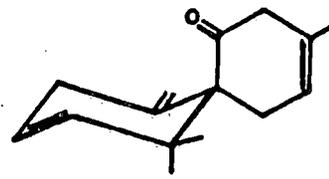
90



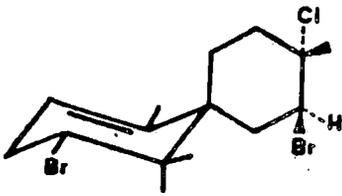
91



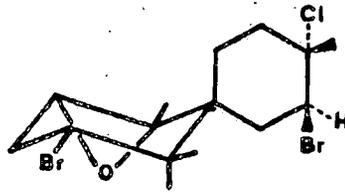
92



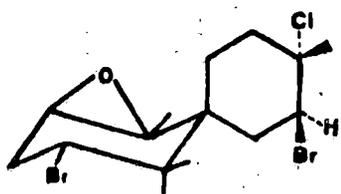
93



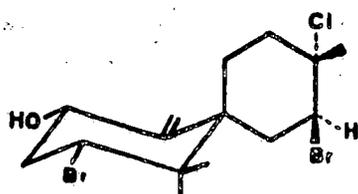
94



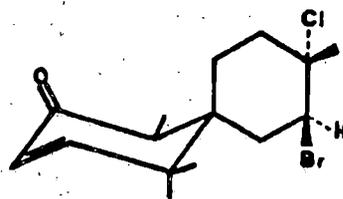
95



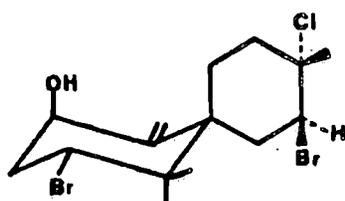
96



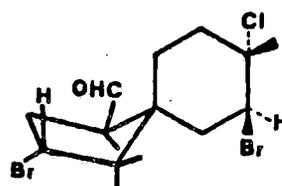
97



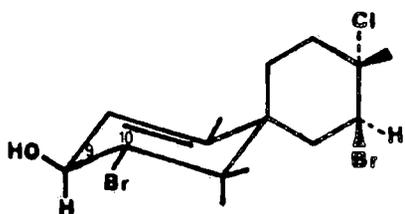
98



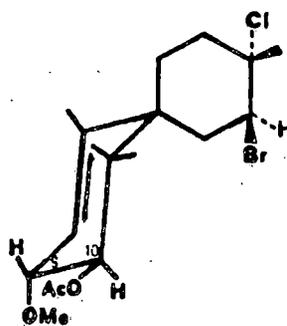
99



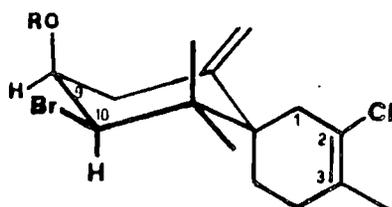
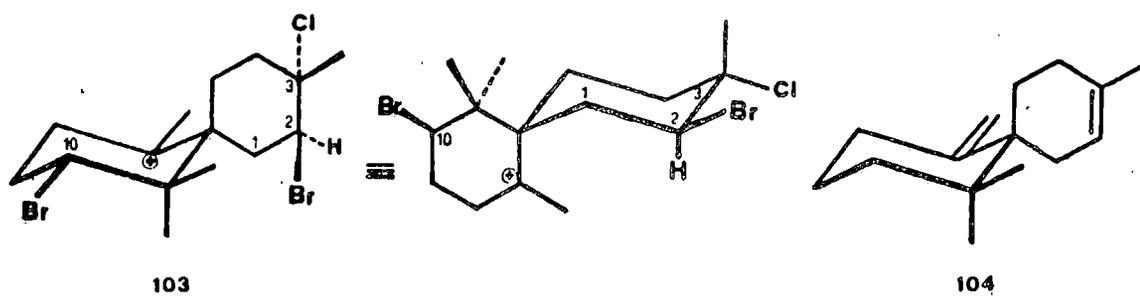
100



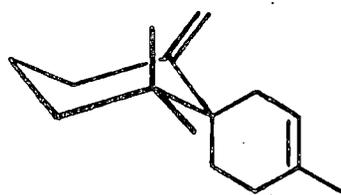
101



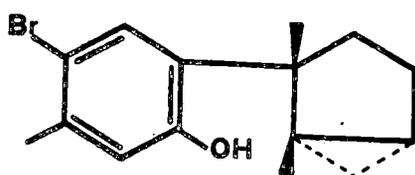
102



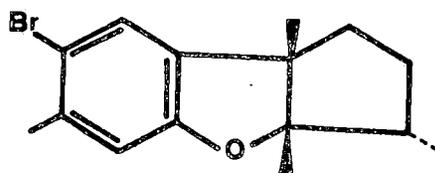
105 R = H  
106 R = Ac



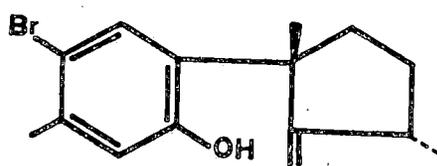
107



laurinterol



aplisin



isolaurinterol

V. T A B L A

Sesquiterpenos aislados de algas

Esqueleto	Nº en texto	Nombre	Punto fusión °C	$[\alpha]_D$	Referencia
MONOCICLO- FARNESANO	1	$\alpha$ -esniderol	aceite	+ 10.4	1
	2	$\beta$ -esniderol	aceite	+ 14.6	1
	10	Dactiloxeno-B	aceite	+ 106	8
	11	Dactiloxeno-A	-	-	9
	12	Dactilenol	-	-	9
	13	Ac-dactilenol	-	-	9
	18	Componente-A ( <u>L. nidifica</u> )	-	-	11
	19	Componente-B ( <u>L. nidifica</u> )	-	-	11
BISABOLENO	27	Isocaespitol	92-93	- 15	36

TABLA. continuación

Esqueleto	Nº en texto	Nombre	Punto fusión °C	$[\alpha]_D$	Referencia
BISABOLENO	28	Caespitol	109-110	-	13
	36	Furocaespitano	83-85	-	14
	37	Isofurocaespitano	aceite	-	González y col. (no publicado)
CHAMIGRENO	67	10-bromo- $\alpha$ -chami- gren-2,3-epóxido.	53-54	- 92	19
	68	10-bromo- $\alpha$ -chami- gren-2-ona.	78-79	- 88	19
	69	10-bromo- $\beta$ -chami- gren-2-ona.	114-116	- 57	19
	70	Glanduliferol	aceite	- 21.7	20
	72	10-bromo- $\alpha$ -chami- gren.	aceite	- 71.1	21
	80	Pacifenol	149-150'5	-	23

TABLA. Continuación

Esqueleto	Nº en texto	Nombre	Punto fusión °C	$[\alpha]_D$	Referencia
CHAMIGRENO	81	Johnstonol	178	-	25
	82	Prepacifenol	109-126	-	27
	83	Epóxido de pre- pacifenol.	98-99	-	28
	85	Pacifidieno	-	-	29
	87	Acetoxiintracatol	-	-	30
	88	Nidificeno	-	-	31
	89	Nidifidieno	-	-	31
	90	Nidifidienol	-	-	10
	94		aceite	-	33
	95		142-144	+ 28.2	33

TABLA. Continuación

Esqueleto	Nº en texto	Nombre	Punto fusión °C	$[\alpha]_D$	Referencia
CHAMIGRENO	101		120-121	+ 11.2	34
	105	Elatol	aceite	+ 83.5	35
CHAMIGRENO REAGRUPADO	63	Espirolaurenona	aceite	- 70.6	18

V. REFERENCIAS

- 1.- Howard, B.M. y Fenical, W. (1976). *Tetrahedron Lett.*, 41-42
- 2.- González, A.G., Martín, J.D., Pérez, C. y Ramírez, M.A. (1976). *Tetrahedron Lett.* 137-138.
- 3.- van Tamelen, E.E. y Hessler, E.J. (1966). *Chem. Comm.*, 411-413.
- 4.- Kato, T., Ichinose, I., Kamoshida, A. y Hirata, Y. (1976) *Chem. Comm.*, 518-519.
- 5.- Kato, T., Ichinose, I., Kumazawa, S. y Kitahara, Y. (1975) *Bio-org. Chem.* 4, 188-193.
- 6.- Kitahara, Y., Kato, T., y Ichinose, I. (1976). *Chem. Letters*, 283-286.
- 7.- Wolinsky, L.E. y Faulkner, D.J. (1976). *J. Org. Chem.* 41, 597-600.
- 8.- Schmitz, F.J. y McDonald, F.J. (1974). *Tetrahedron Lett.* 2541-2544.
- 9.- Schmitz, F.J. (1976). Comunicación personal.
- 10.- Waraszkiewicz, S.M. y Erickson, K.L. (1975). *Tetrahedron Lett.* 1443-1444.
- 11.- Sun, H.H., Waraszkiewicz, S.M. y Erickson, K.L. (1976). *Tetrahedron Lett.* 585-588.
- 12.- González, A.G., Darias, J., y Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* 2381-2384 (1973).

- 13.- González, A.G., Darias, J., Martín, J.D. y Pérez, C. (1974) Tetrahedron Lett. 1249-1250.
- 14.- González, A.G., Darias, J. y Martín, J.D. (1973). Tetrahedron Lett. 3625-3626.
- 15.- González, A.G., Martín, J.D. y Melián, M.A. (1976). Tetrahedron Lett. 2279-2282.
- 16.- Barton, D.H.R. y King, J.F. (1958). H. Chem. Soc. 4398-4402.
- 17.- Hageman, H.J. y Havinga, E. (1966), Rec. Trav. Chim. 85, 1141-1150.
- 18.- Suzuki, M., Kurosawa, E. y Irie, T. (1970). Tetrahedron Lett. 4995-4998.
- 19.- Suzuki, M., Kurosawa, E. y Irie, T. (1974). Tetrahedron Lett. 821-824.
- 20.- Suzuki, M., Kurosawa, E. y Irie, T. (1974). Tetrahedron Lett. 1807-1808.
- 21.- Howard, B.M., Fenical, W. (1976). Comunicación personal.
- 22.- Kato, T., Kanno, S. y Kitahara, Y. (1970). Tetrahedron, 26, 4287-4292.
- 23.- Sims, J.J., Fenical, W., Wing, R.M. y Radlick, P. (1971). J. Amer. Chem. Soc. 93, 3774-3775.
- 24.- Irie, T., Suzuki, M., Kurosawa, E. y Masamune, T. (1970). Tetrahedron, 26, 3271-3277.

- 25.- Sims, J.J., Fenical, W., Wing, R.M. y Radlick, P. (1972). *Tetrahedron Lett.*, 195-198.
- 26.- Irie, T., Suzuki, M. y Hayakawa, Y. (1969). *Bull. Chem. Soc. Japan*, 42, 843-844.
- 27.- Sims, J.J., Fenical, W., Wing, R.M. y Radlick, P. (1973). *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 972-973.
- 28.- Faulkner, D.J., Stallard, M.O. y Ireland, C. (1974). *Tetrahedron Lett.* 3571-3574.
- 29.- Faulkner, D.J., y Andersen, R.J. (1974). In "The Sea" (E.D. Goldberg, ed.), pp. 679-714. John Wiley and Sons, New York.
- 30.- McMillan, J.A., Paul, I.C., White, R.H. y Hager, L.P. (1974). *Tetrahedron Lett.* 2039-2042.
- 31.- Waraszkiewicz, S.M. y Erickson, K.L. (1974). *Tetrahedron Lett.* 2003-2006.
- 32.- Waraszkiewicz, S.M. y Erickson, K.L. (1976). *Tetrahedron Lett.* 1443-1444.
- 33.- Howard, B.M. y Fenical, W. (1975). *Tetrahedron Lett.* 1687-1690.
- 34.- Fenical, W. (1976). *Phytochem.* 15, 511-512.
- 35.- Sims, J.J., Lim, G.H.Y. y Wing, R.M. (1974). *Tetrahedron Lett.* 3487-3490.
- 36.- González, A.G., Darias, J., Martín, J.D., Pérez, C., Sims, J.J., Lim, G.H.Y. y Wing, R.M. (1975). *Tetrahedron*, 31, 2449-2452.

## PARTE TEORICA

Con este trabajo se continúa en la línea de estudio que se han propuesto nuestros laboratorios sobre productos marinos de la Zona Atlántica<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10</sup>). En el mismo, exponemos el estudio de cinco sesquiterpenos halogenados, poseyendo un esqueleto carbonado tipo chamigreno, aislados del alga Laurencia obtusa (Huds.) Lamoroux (Rhodomelaceae), y que por primera vez van a ser objeto de estudio. Sin duda, las familias del género Laurencia constituyen una rica fuente de productos naturales halogenados<sup>11</sup>).

Además de estos cinco sesquiterpenos halogenados (II -VI) se aislaron los ya conocidos elatol (I)<sup>12</sup>), caespitol (VII)<sup>14</sup> y nidificeno (XXII)<sup>16</sup>).

Las estructuras así como las configuraciones absolutas de dichos compuestos (II-VI) fueron determinadas por correlación química con el elatol (I) que ya ha sido estudiado por métodos de difracción de rayos X<sup>12,13</sup>).

#### IDENTIFICACION DEL ELATOL (I)

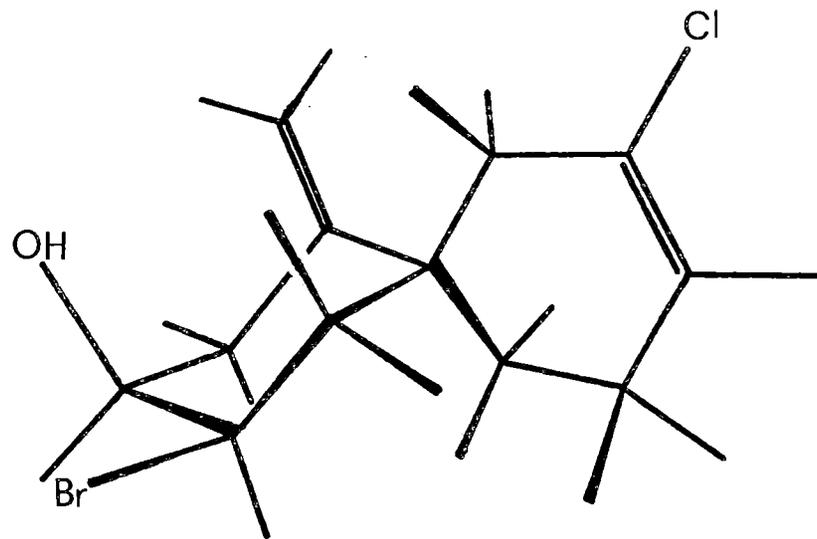
El elatol fue aislado como un aceite incoloro,  $[\alpha]_{D}^{25} + 91$  (c, 0.73, CHCl<sub>3</sub>). Su espectro de masas nos da el ión molecular M<sup>+</sup> a m/e 332, 334, 336, correspondiente a una fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>OBrCl. El espectro de IR (CHCl<sub>3</sub>) presenta como absorciones mas notables 3100, 1650, 900 y 810 cm<sup>-1</sup>. El espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala, CDCl<sub>3</sub>) muestra las señales siguientes: a 1.10 (s, 6H) atribuida a la absorción de dos grupos metilos

cuaternarios (gem-dimetilos); a 1.71 (s, 3H) un metilo vinílico; a 4.17 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  9 Hz) de un protón en  $\alpha$  a un grupo hidroxilo; a 4.62 (d, 1H,  $J= 3$  Hz) de un protón en  $\alpha$  a un bromo y a 4.81 y 5.13 (s, 1H cada uno) de dos protones de un metileno exocíclico.

El elatol (I) por acetilación da, a temperatura ambiente, con  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ , un acetato cristalino que estabiliza su punto de fusión, tras cristalización en n-hexano, en 157-158°C y un  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 160$  (c, 0.47,  $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro IR (KBr) presenta absorciones a 3100, 1750, 1645, 900 y 840  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) muestra a 1.07 y 1.10 (s, 3H cada uno) correspondientes a un gem-dimetilo; a 1.70 (s, 3H) de un metilo vinílico; a 2.08 (s, 3H) de un metilo de un grupo acetato; a 4.53 (d, 1H,  $J= 3$  Hz) un protón en  $\alpha$  a un bromo; a 4.78 y 5.01 (s, 1H cada uno) del metileno exocíclico y a 5.28 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  9 Hz) la señal correspondiente al protón geminal al grupo acetato. El EM nos da el ión molecular  $\text{M}^+$  a m/e 374, 376, 378.

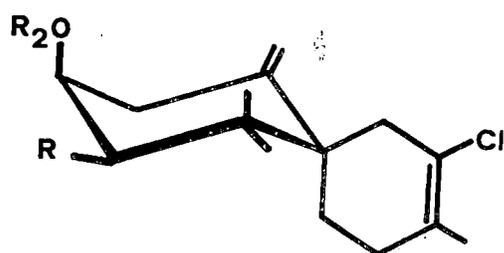
La similitud de las constantes así como la superponibilidad de los espectros de IR, RMP y EM con los del elatol (I)<sup>12,13</sup> nos indica que debe tratarse del mismo producto.

La determinación de la configuración absoluta del elatol (I), como ya se dijo, fue efectuada por J.J. Sims y col.<sup>12,13</sup> mediante métodos de difracción de rayos X.



*ELATOL*

JJ Sims, GHY Lin y RM Wing. Tetrahedron Letters  
3487-3490. 1974



I.  $R_1 = \text{Br}$ ,  $R_2 = \text{H}$

II.  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$

## 10 - DEBROMO ELATOL (II)

Se presenta como un aceite incoloro con  $[\alpha]_{D}^{+20} + 98$  (c, 0.84  $\text{CHCl}_3$ ). Fue analizado como  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{OCl}$  en orden a su espectro de masas,  $M^+$  a m/e 256, 254. Su espectro de IR (film) presenta las absorciones más notables a 3400, 3100, 1650, 900 y 820  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 1). Un estudio mediante RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 2) nos proporciona las siguientes señales características: a 0.92 y 1.05 (s, 3H cada uno) correspondiente a un gem-dimetilo; a 1.74 (s, 3H) un metilo vinílico; a 4.06 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} 7$  Hz) de un protón en  $\alpha$  a un grupo hidroxilo y a 4.81 y 5.11 (bs, 1H cada uno) correspondientes a los protones de un metileno exocíclico.

El debromo elatol (II) fue preparado por reducción del acetato de elatol con hidruro de tri-butil estaño en o-xilol y con una cantidad catalítica de AIBN. La reducción del debromo elatol (II) con Na/tert BuOH/THF nos proporcionó el alcohol X, purificado en forma de acetato XI utilizando  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ . El alcohol X presenta absorciones características en el IR ( $\text{CHCl}_3$ ) a 3450, 3100, 1650, 900 y 820  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 3) y su espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 4) a 0.82 y 0.96 (s, 3H cada uno) de un gem-dimetilo; a 1.55 (s, 3H) de un metilo vinílico; a 3.95 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} 7$  Hz) un protón en  $\alpha$  a un grupo hidroxilo; a 4.74 y 4.99 (bs, 1H cada uno) correspondiente a los protones de un metileno exocíclico y a 5.24 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} 5$  Hz) de un protón vinílico.

El acetato (XI) cristalizó en n-hexano estabilizando su

figura 1

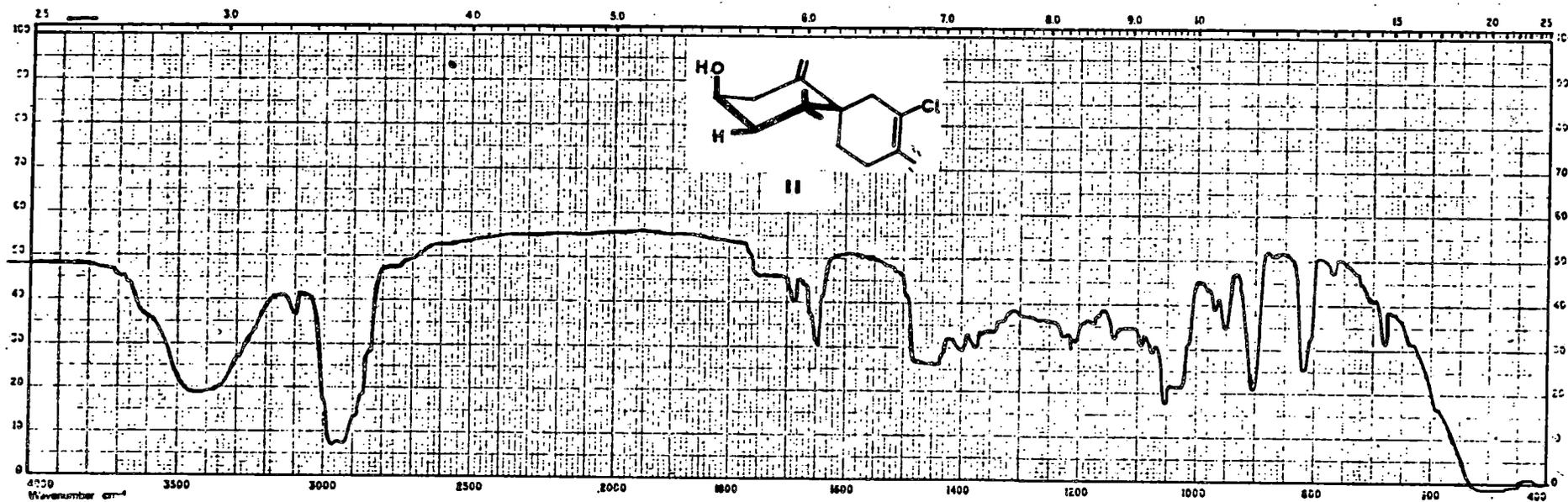


figura 1'

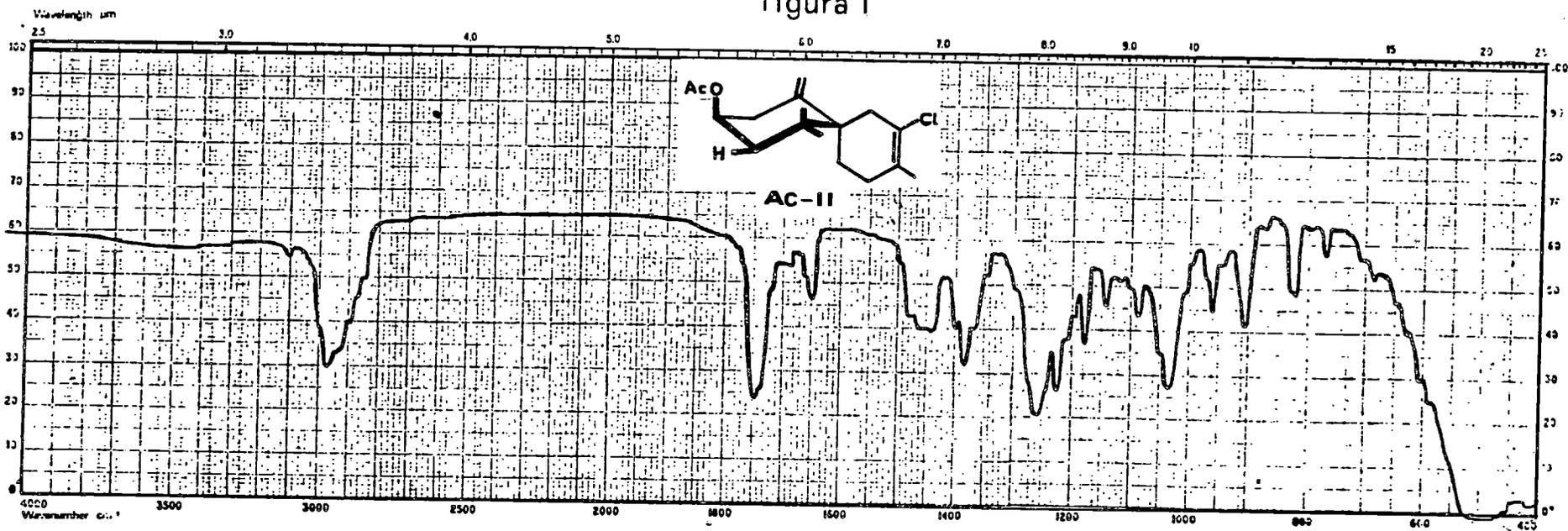


figura 2

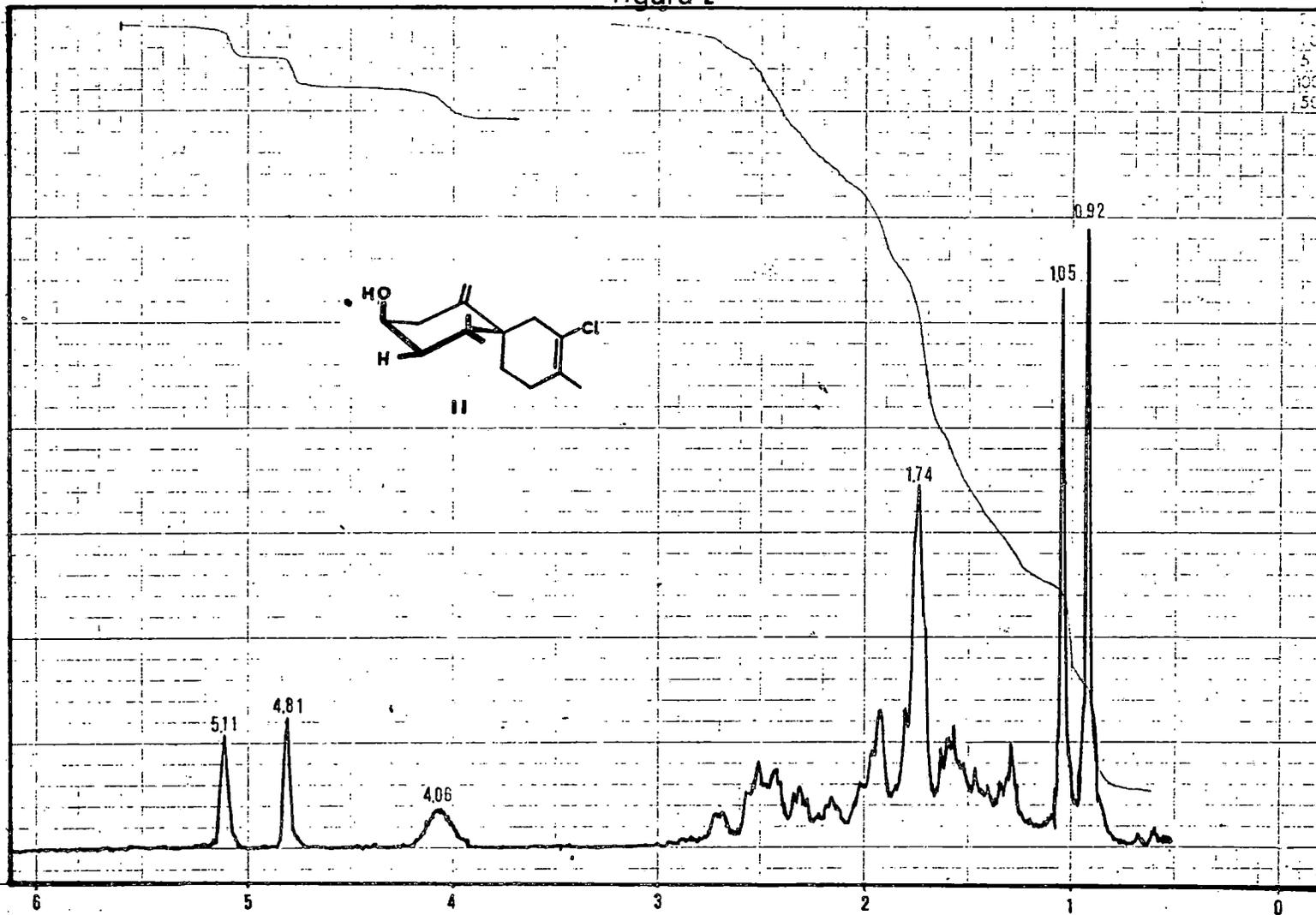
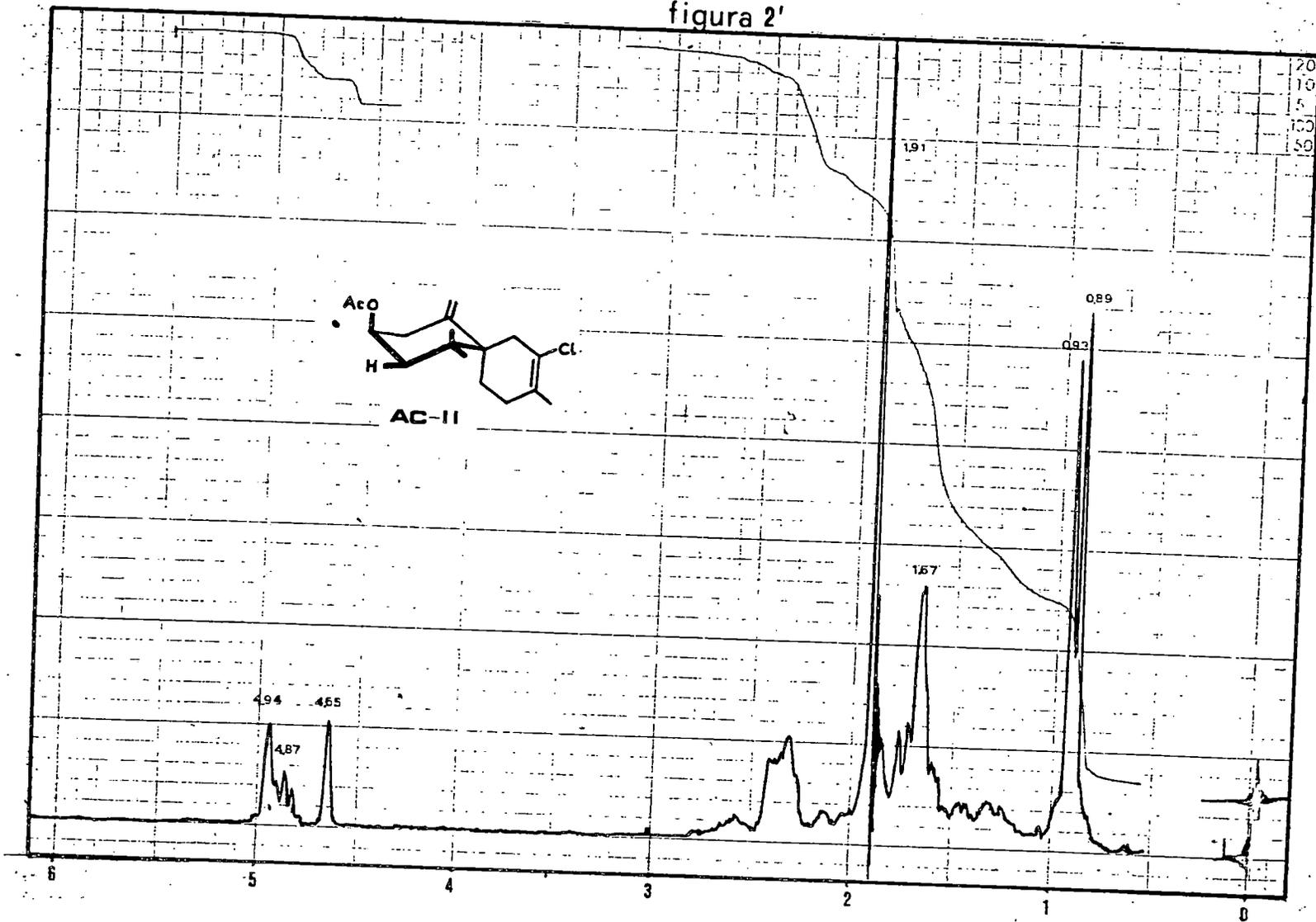
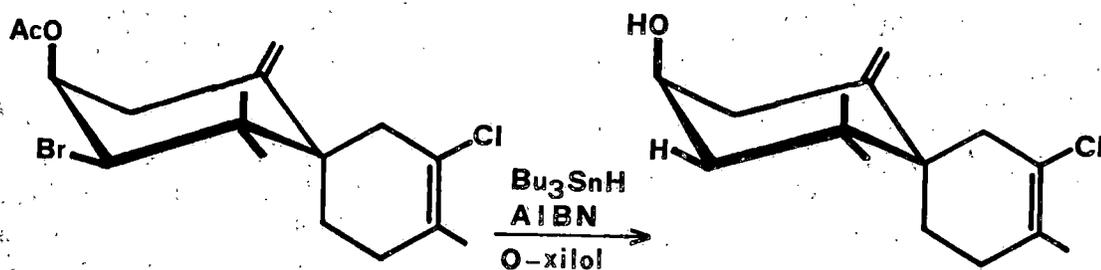


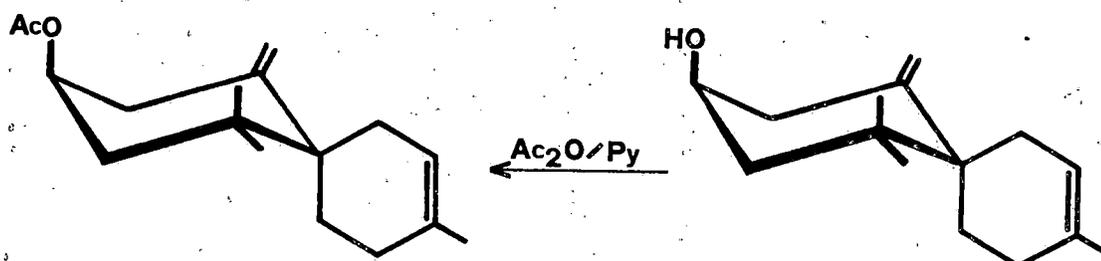
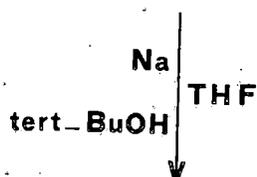
figura 2'





Ac-I

II



XI

X

figura 3

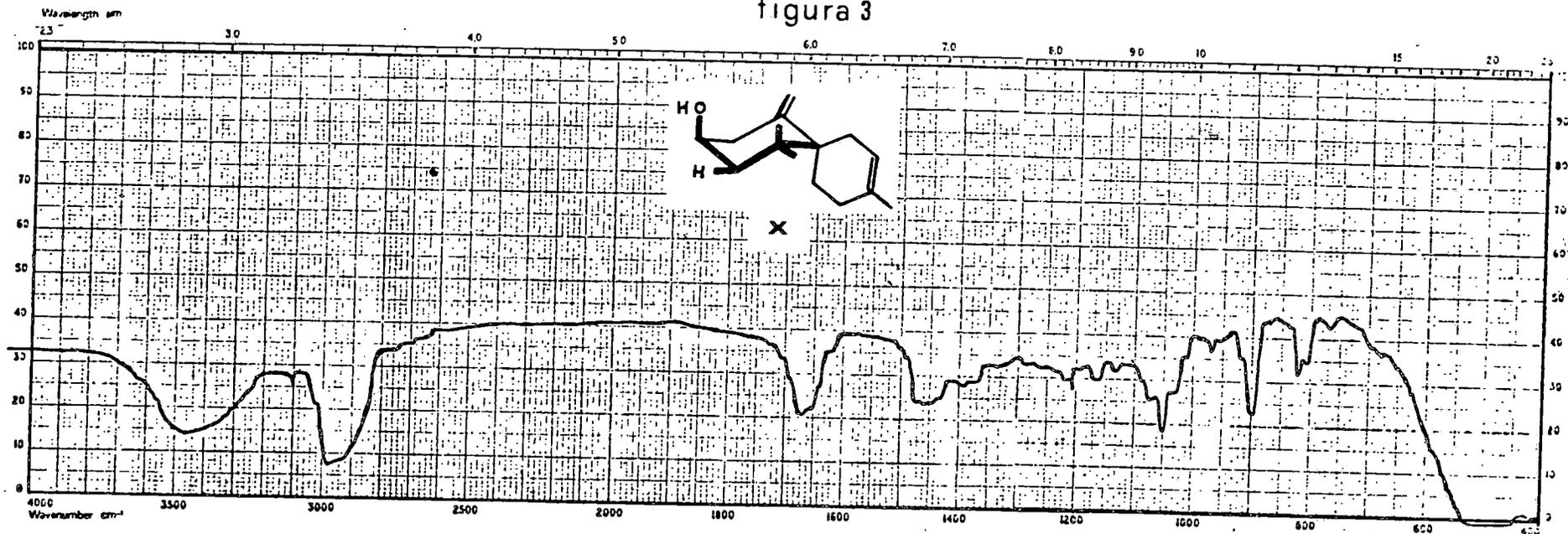


figura 4

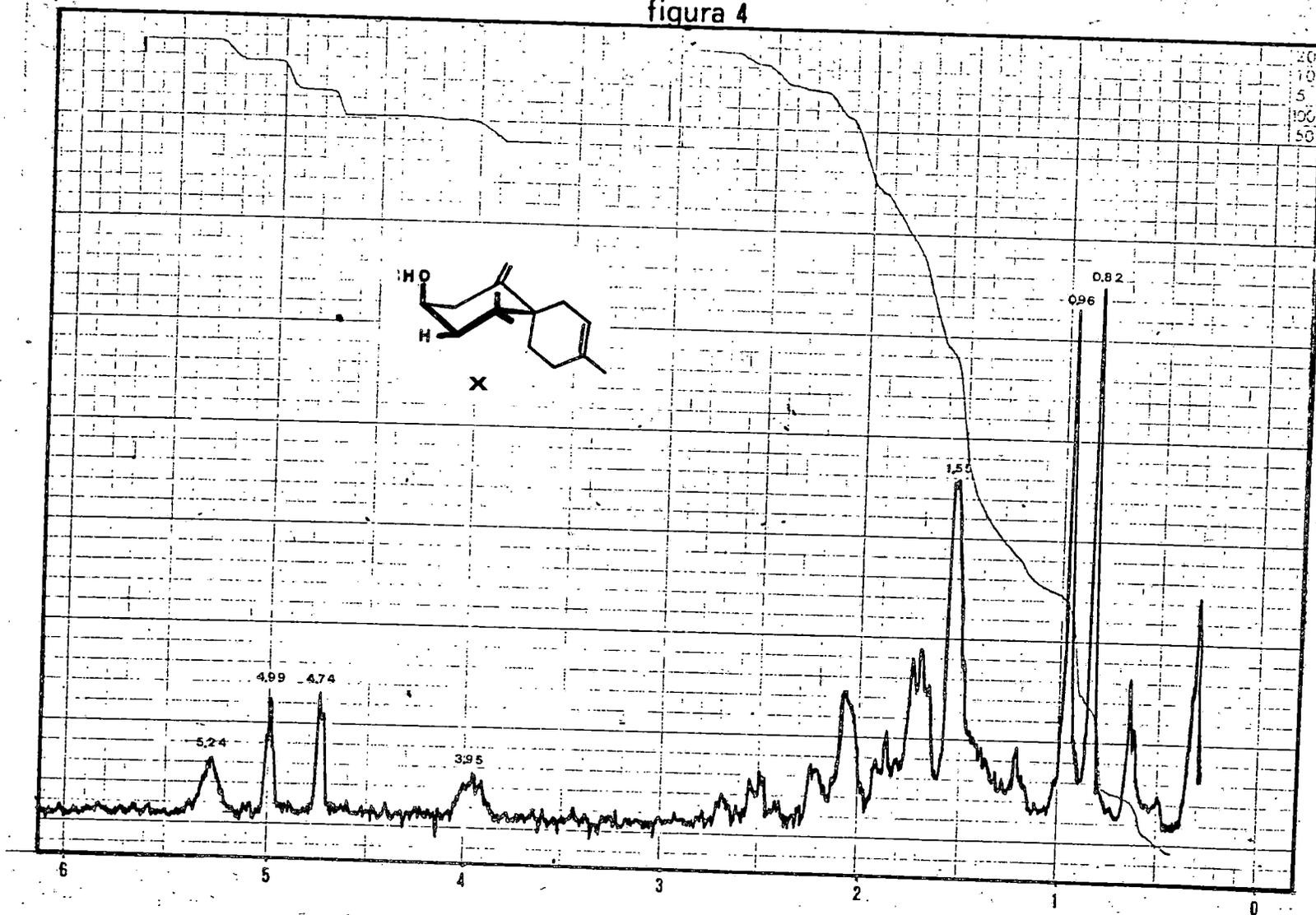


figura 5

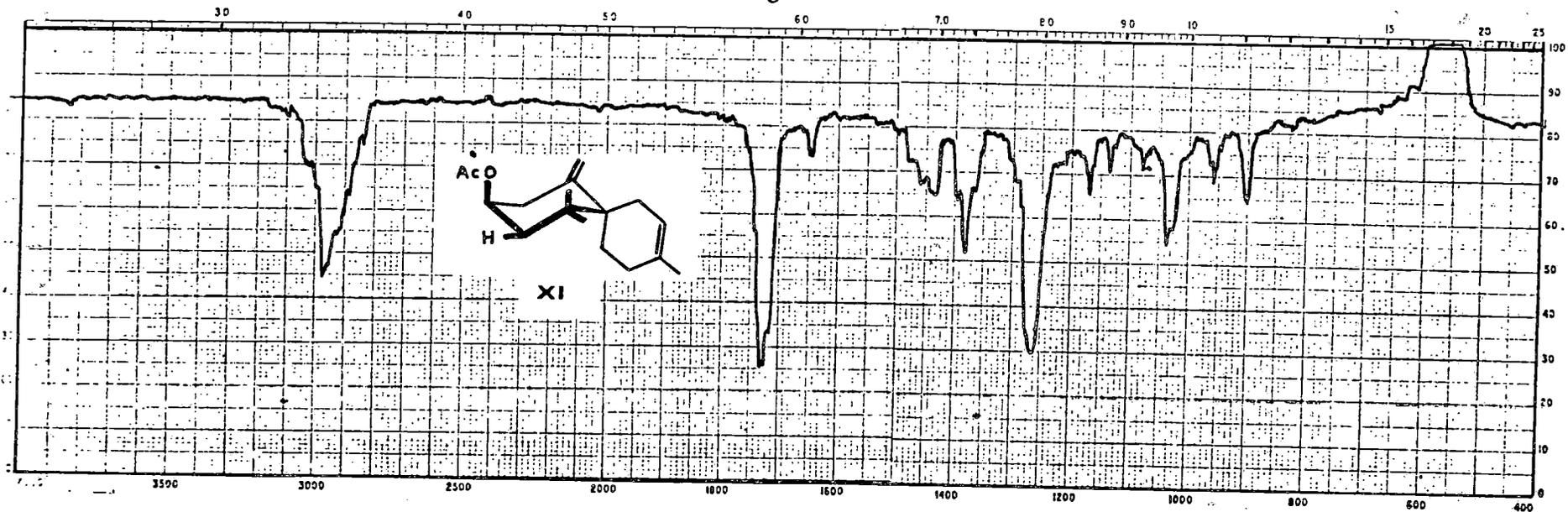
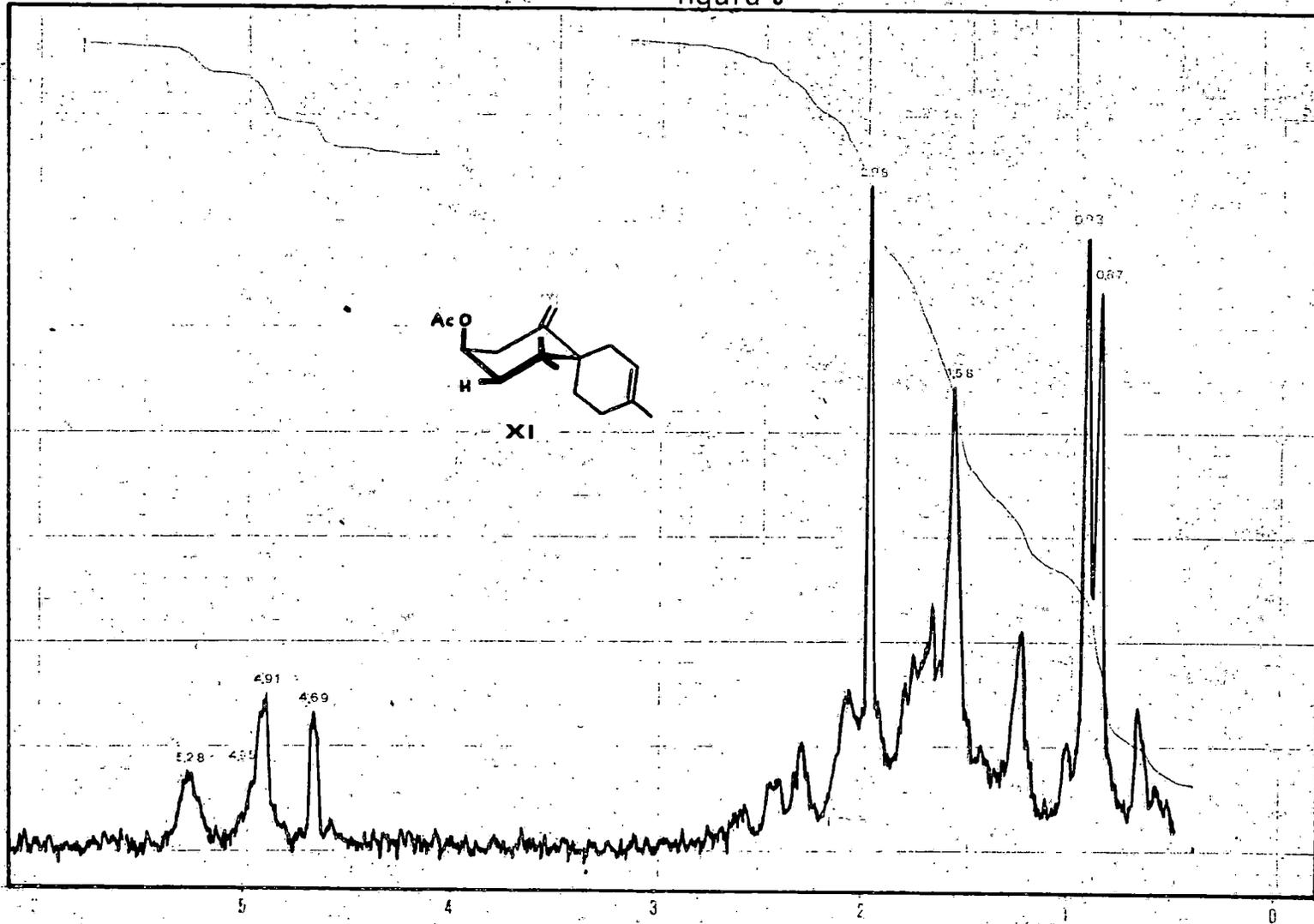


figura 6

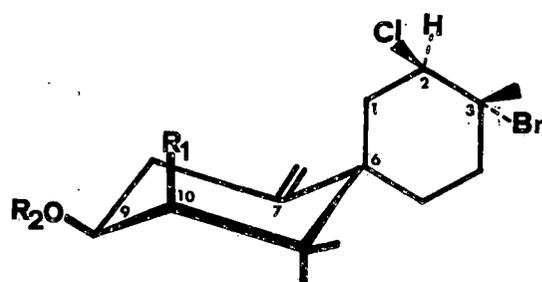


punto de fusión en  $55^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 85$  (c, 0'56,  $\text{CHCl}_3$ ); su espectro de IR ( $\text{CHCl}_3$ ) (Figura 5) presenta las siguientes señales 3100, 1730, 1650 y  $900\text{ cm}^{-1}$ ; el espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 6) nos proporciona la siguiente información: a 0.87 y 0.93 (s, 3H cada uno); 1.58 (s, 3H); 2.98 (s, 3H) correspondiente al metilo del grupo acetato; a 4.69 y 4.91 (bs, 1H cada uno); a 4.95 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} 7\text{ Hz}$ ) correspondiente al protón geminal al grupo acetato y a 5.28 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} 5\text{ Hz}$ ).

Por tratamiento del 10-debromo elatol (II) con  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ , a temperatura ambiente, se obtuvo el acetato de II, cuyo espectro de IR presenta absorciones más notables a 3100, 1750, 1650, 960, 900, 830 y  $820\text{ cm}^{-1}$  (Fig. 1'); el espectro de RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CCl}_4$ ) presenta a 0.89, 0.93 (s, 3H cada uno); 1.67 (s, 3H); 1.91 (s, 3H) correspondiente al metilo del grupo acetato; a 4.87 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} 6\text{ Hz}$ ) y a 4.65 y 4.94 (bs, 1H cada uno) (Fig. 2').

### ISO-OBTUSOL (III)

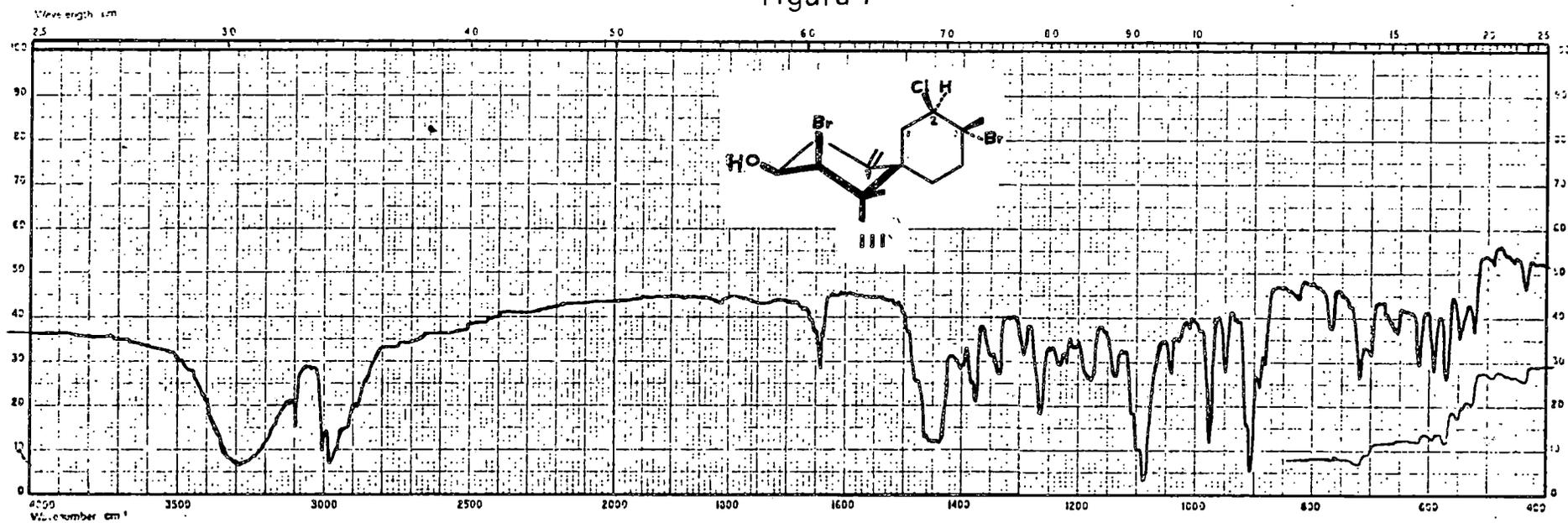
El iso-obtusol se presentó, tras varias cristalizaciones en n-hexano, como un sólido cristalino que estabilizó su punto de fusión en  $118-120^{\circ}\text{C}$  y  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 89^{\circ}$  (c, 0'90,  $\text{CHCl}_3$ ). Su fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{OBr}_2\text{Cl}$  se determinó en base a su análisis elemental y EM,  $\text{M}^+$  a m/e 416, 414, 412. Su espectro de IR (KBr) (Figura 7) presentó las siguientes señales características: 3300, 3100, 1640 y  $850\text{ cm}^{-1}$ . Como en la mayoría de estos compuestos es el espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Fi-



III. R<sub>1</sub> = Br, R<sub>2</sub> = H

IV. R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H

figura 7

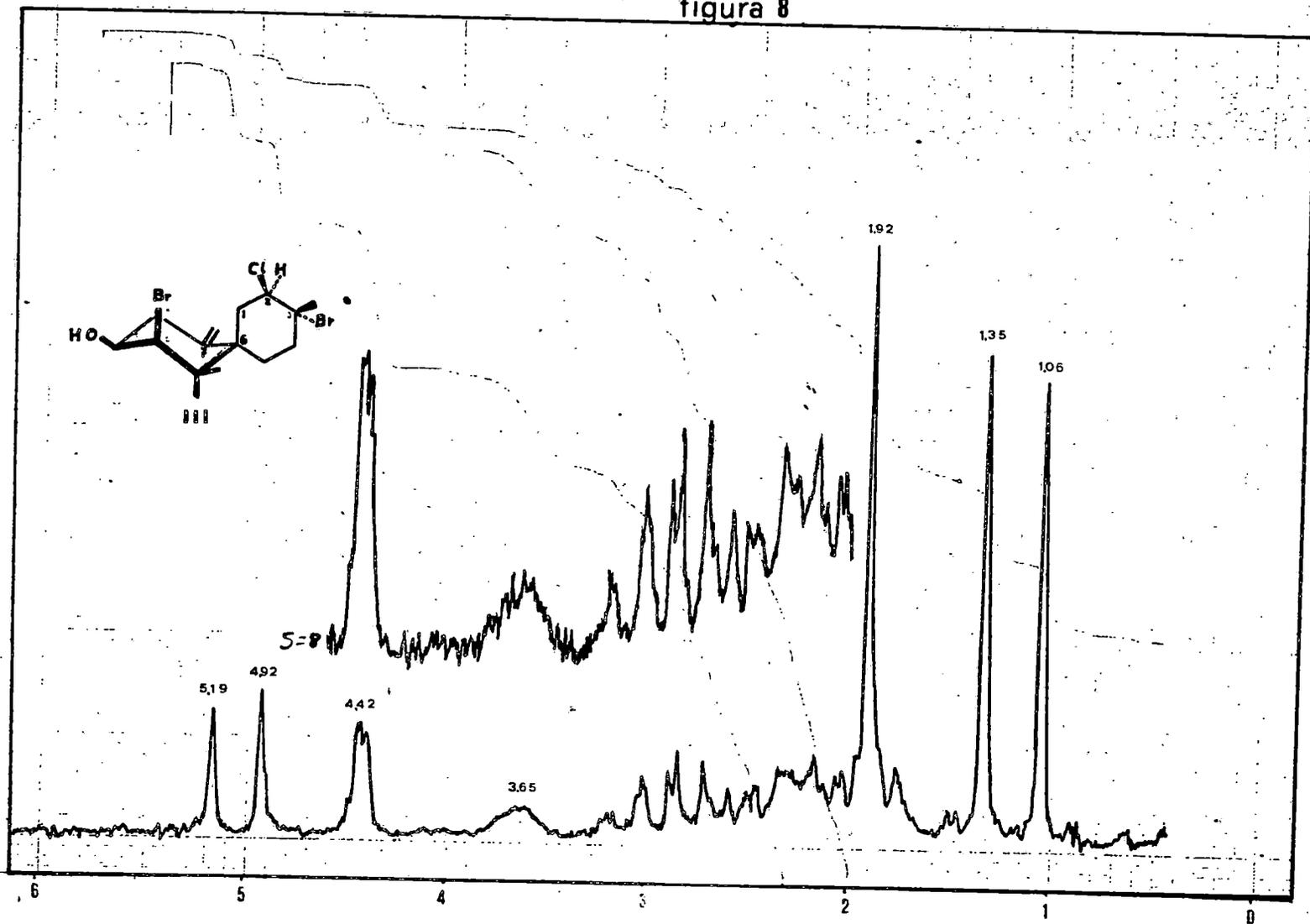


gura 8) el que proporciona mayor información: a 1.06 y 1.35 (s, 3H cada uno) correspondiente a un gem-dimetilo; a 1.92 (s, 3H) un metilo en posición  $\alpha$  a un bromo; a 3.65 (m, 1H,  $W\frac{1}{2}$  14 Hz) protón en  $\alpha$  a un grupo hidroxilo; a 4.42 (m, 2H,  $W\frac{1}{2}$  5 Hz) correspondiente a dos protones en posición  $\alpha$  a dos halógenos, uno a un bromo y el otro a un cloro y a 4.92 y 5.19 (s, 1H cada uno) del metileno exocíclico.

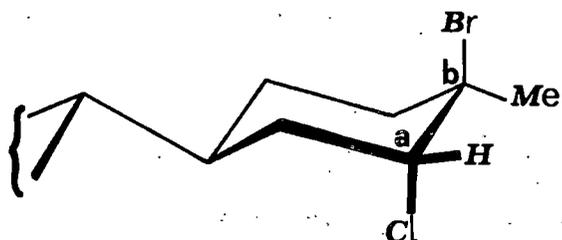
La coincidencia y estrechez de los multipletes de los protones en C-2 y C-10 ( $\delta$  4.42) son consistentes con una posición axial para los átomos de cloro y bromo, y en consecuencia posiciones ecuatoriales para los hidrógenos correspondientes. La comparación de los desplazamientos químicos correspondientes al grupo metilo en C-2 de III y el observado para el grupo metilo correspondiente en el isocaespitol (VIII)<sup>14</sup>, en el cual los halógenos presentan una conformación trans-diaxial, nos indica que el segundo átomo de bromo se localiza en una posición terciaria.

Al tratar el iso-obtusol con piridina y anhídrido acético, sufre acetilación fácilmente dando un monoacetato, que cristaliza en n-hexano, siendo su punto de fusión y una  $[\alpha]_D^{25} + 55.5$  (c, 0.83,  $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro de IR (KBr) (Figura 9) presenta señales a 3090, 1725, 1640, 970, 900 y 870  $\text{cm}^{-1}$ , y su espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 10) a 1.10, 1.20 y 1.90 (s, 3H cada uno); a 2.08 (s, 3H) correspondiente al metilo del grupo acetato; a 4.45 (m, 2H,  $W\frac{1}{2}$  5 Hz); a 4.80 (m, 1H,  $W\frac{1}{2}$  14 Hz) correspondiente al protón en  $\alpha$  al gru

figura 8

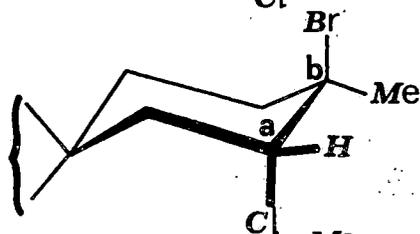


ISOCAESPITOL



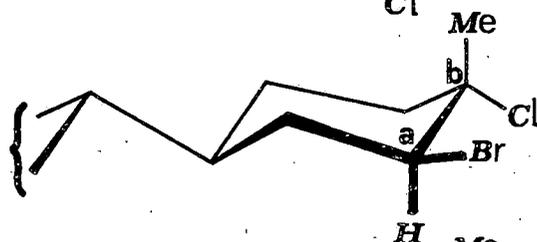
$H-C^a$	$Me-C^b$
4.46 (s-ancho)	1.92 (s)

ISOBTUSOL



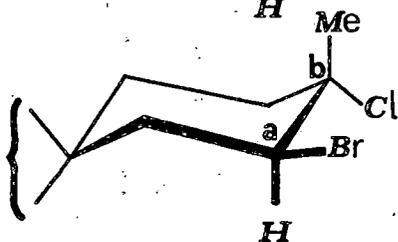
4.42 (s-ancho)	1.92 (s)
-------------------	-------------

CAESPITOL



4.39 (dd, $J=12, 5$ Hz)	1.67 (s)
----------------------------	-------------

OBTUSOL



4.70 (dd, $J=12, 5$ Hz)	1.82 (s)
----------------------------	-------------

figura 9

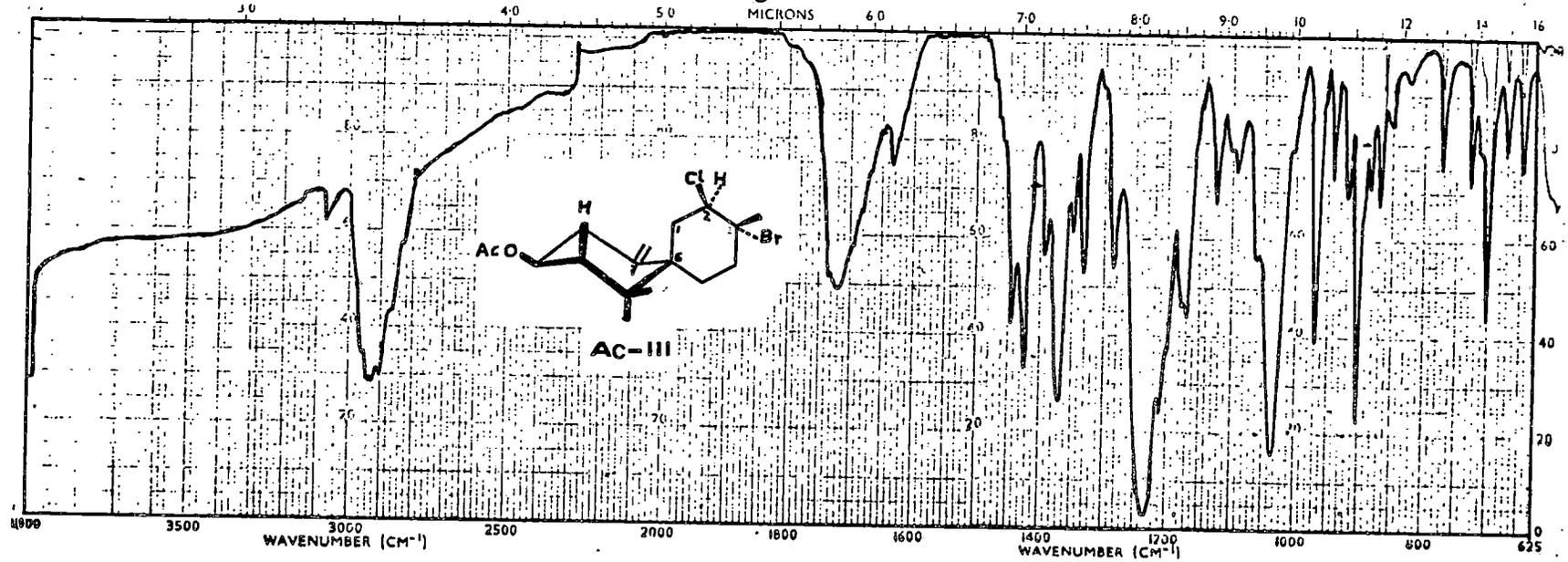
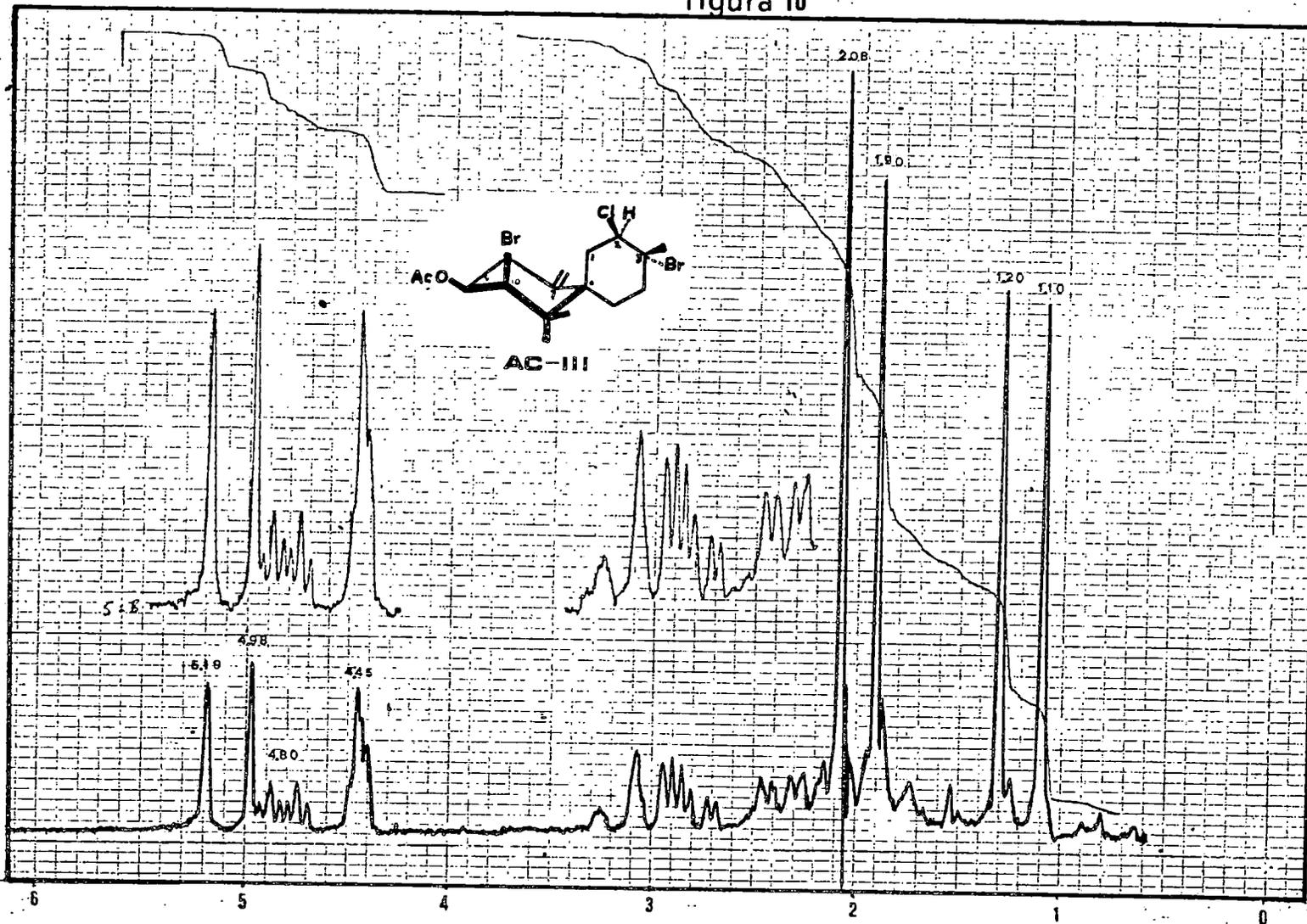


figura 10

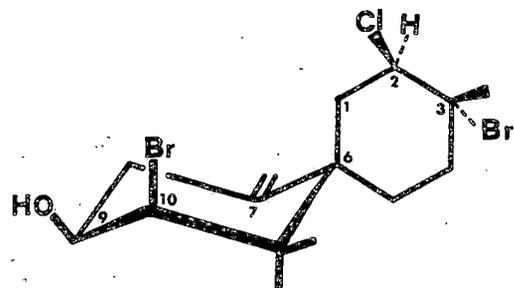


po acetato y a 4.98 y 5.19 (s, 1H cada uno).

Cuando el compuesto III fue agitado en n-hexano sobre gel de sílice, a temperatura ambiente y durante 78 horas, se produjo una sin-dehidrobromación produciéndose el elatol (I),  $[\alpha]_{D}^{+} 90^{\circ}$  cuantitativamente.

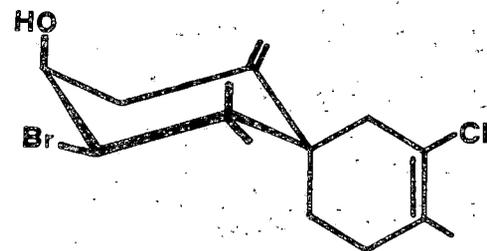
Al proceder a la reducción de III con Zn/AcOH tuvo lugar la formación de dos compuestos, uno de ellos parcialmente dehalogenado IX y un trieno XII. El estudio de los mismos nos llevó a las siguientes conclusiones. El compuesto IX resultó ser un producto cristalino, en n-hexano, de punto de fusión  $94-95^{\circ}\text{C}$  y  $[\alpha]_{D}^{+} 82^{\circ}$  (c, 0'84,  $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro de RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 11) presentó a 1.07 (s, 6H) correspondiente a un gem-dimetilo; a 1.60 (s, 3H) de un metilo vinílico; a 4.20 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) protón en  $\alpha$  a un grupo hidroxilo; a 4.73 (d, 1H,  $J=3$  Hz) protón en  $\alpha$  a un bromo; a 4.86 y 5.13 (s, 1H cada uno) correspondiente a un metileno exocíclico y a 5.34 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) de un protón vinílico. El trieno XII, se presentó como un aceite incoloro con una  $[\alpha]_{D}^{+} 33^{\circ}$  (c, 0'76,  $\text{CHCl}_3$ ) y cuyo espectro de RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 12) dió a 0.80, 0.90 (s, 3H cada uno); a 1.54 (s, 3H); a 4.60 y 4.96 (s, 1H cada uno) y a 5.36 (m, 3H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) correspondiente a tres protones vinílicos.

El compuesto XII fue hidrogenado selectivamente utilizando como catalizador Pd/C al 5%, obteniéndose como compuesto mayoritario el (+)- $\alpha$ -chamigreno (XXI)<sup>15</sup>, aceite incoloro con  $[\alpha]_{D}^{+} 12^{\circ}$  (c, 1'2,  $\text{CHCl}_3$ ). Su fórmula molecular se determinó

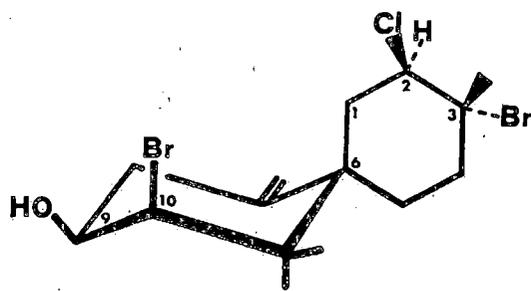


III

gel de silice  
→

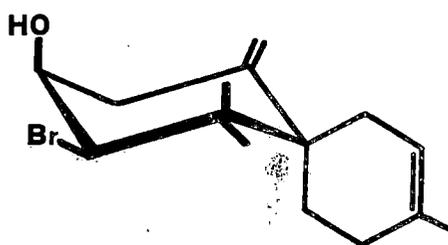


I

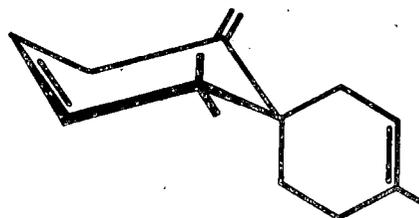


III

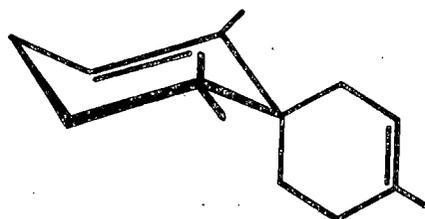
Zn/AcOH



IX



XII

H<sub>2</sub> / Pd/C 5%

XXI

figura 11

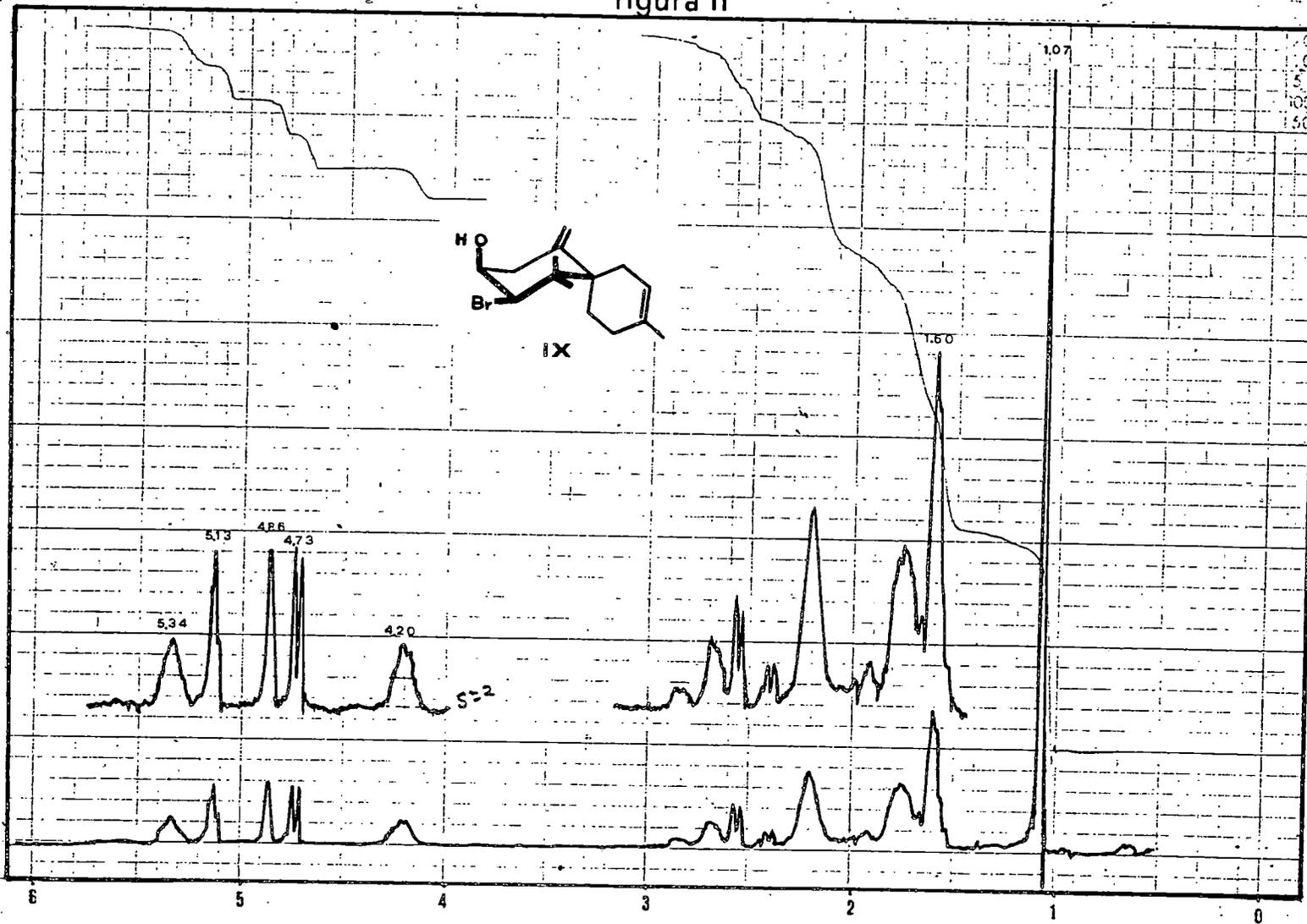


figura 12

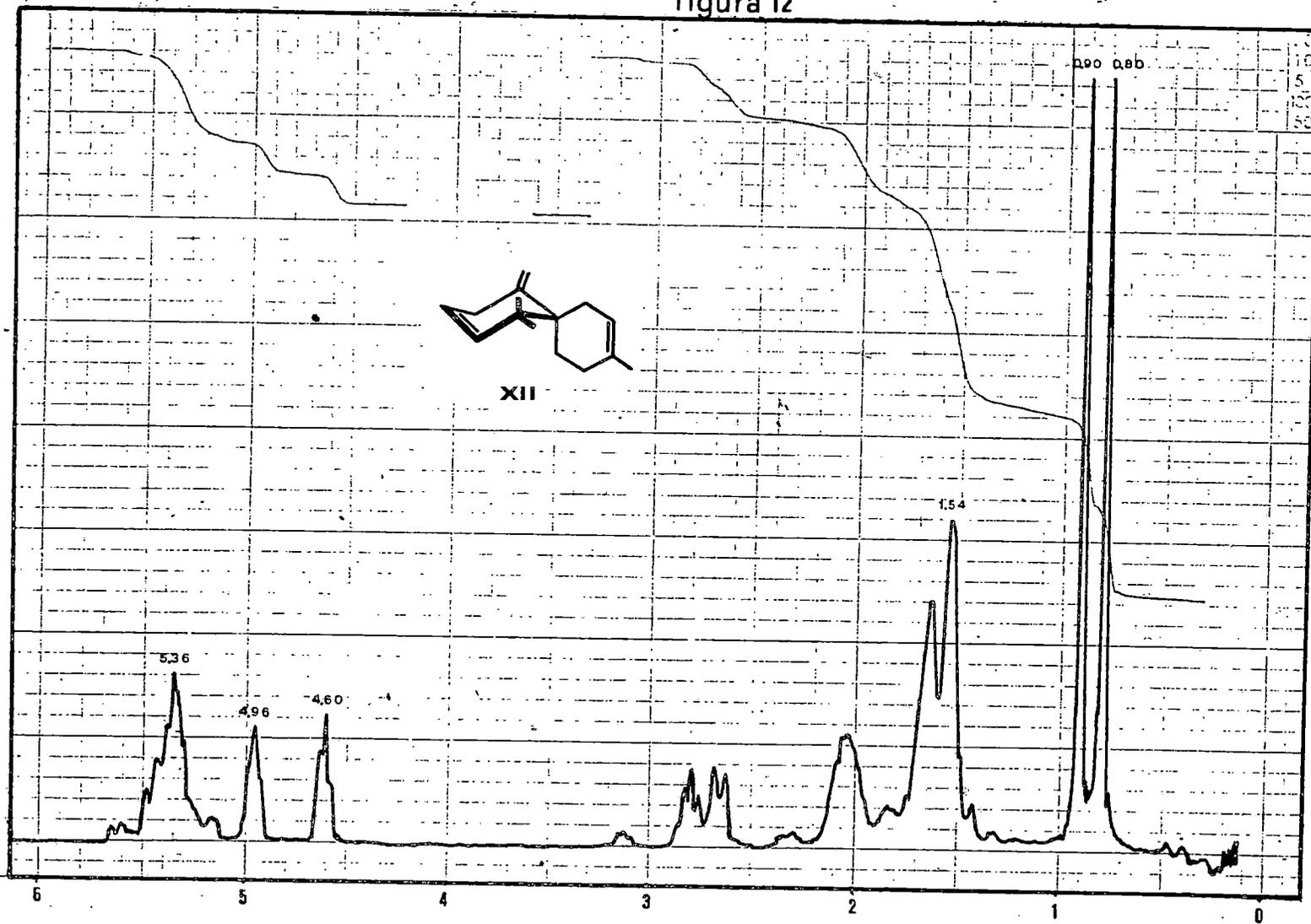


figura 13

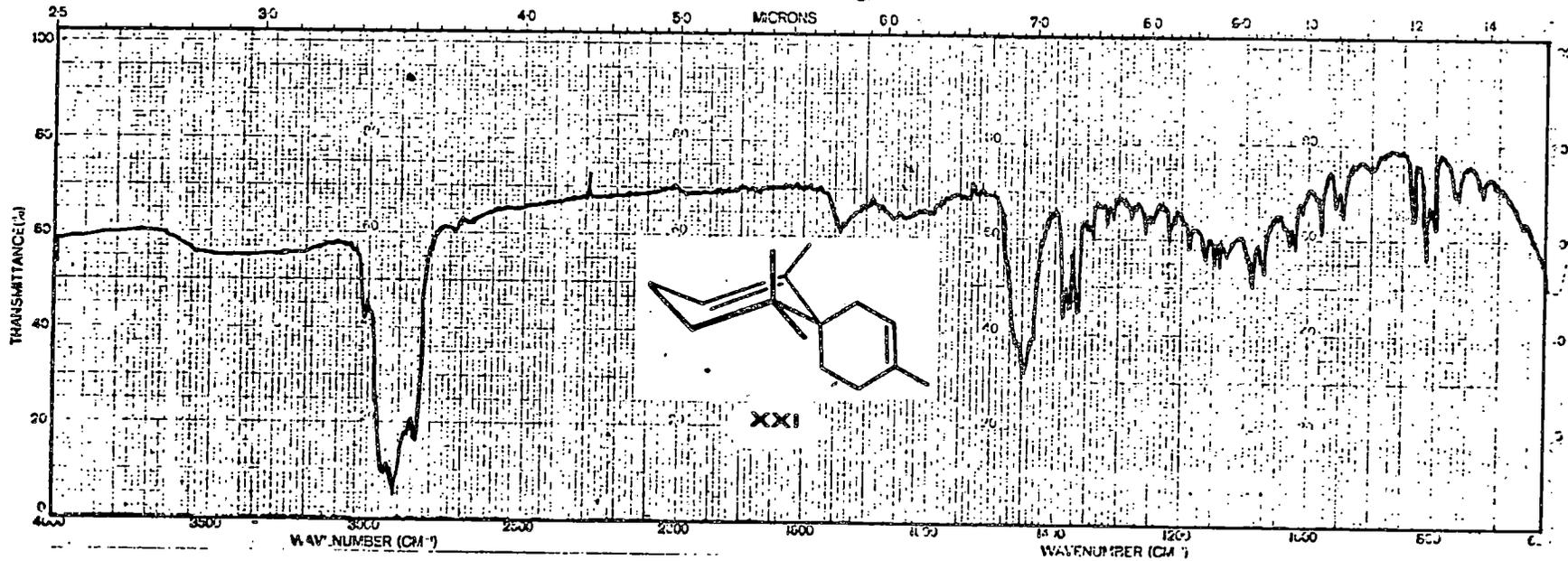
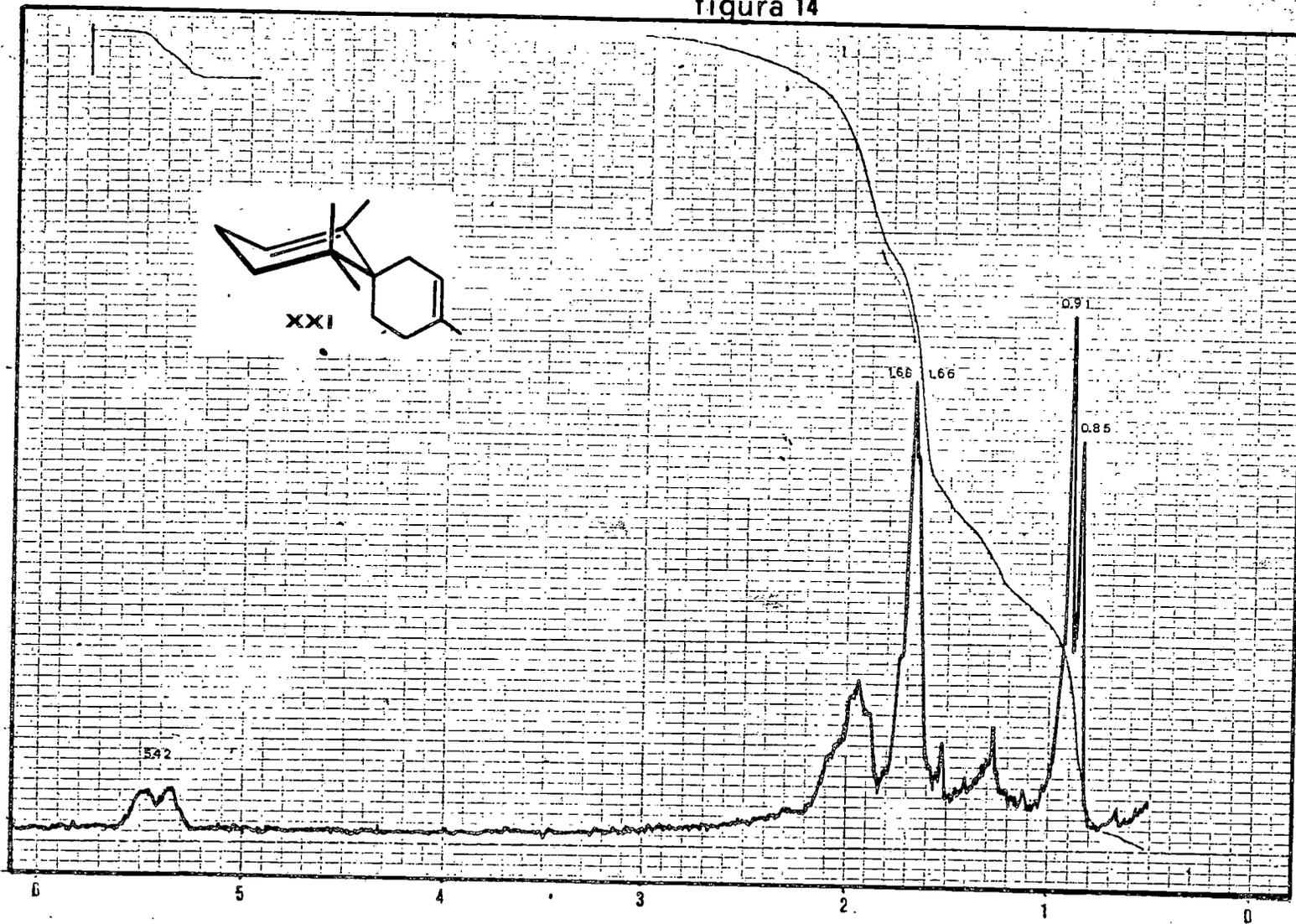
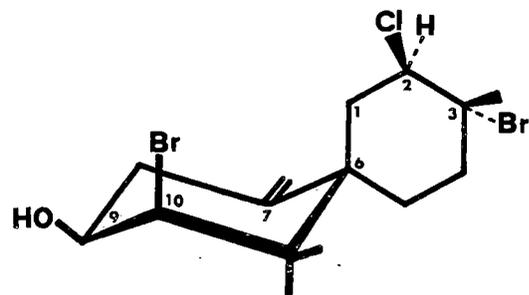
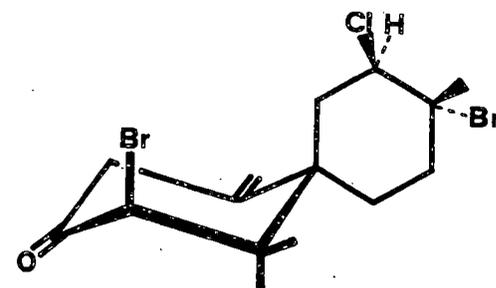
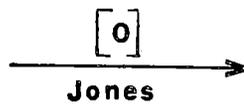


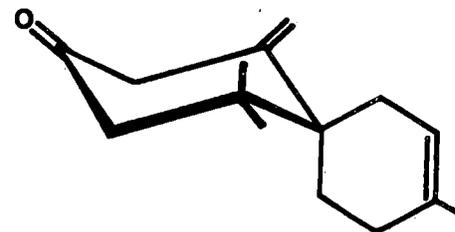
figura 14



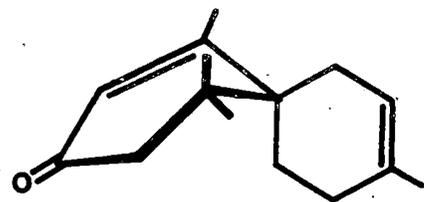
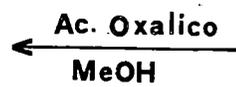


III



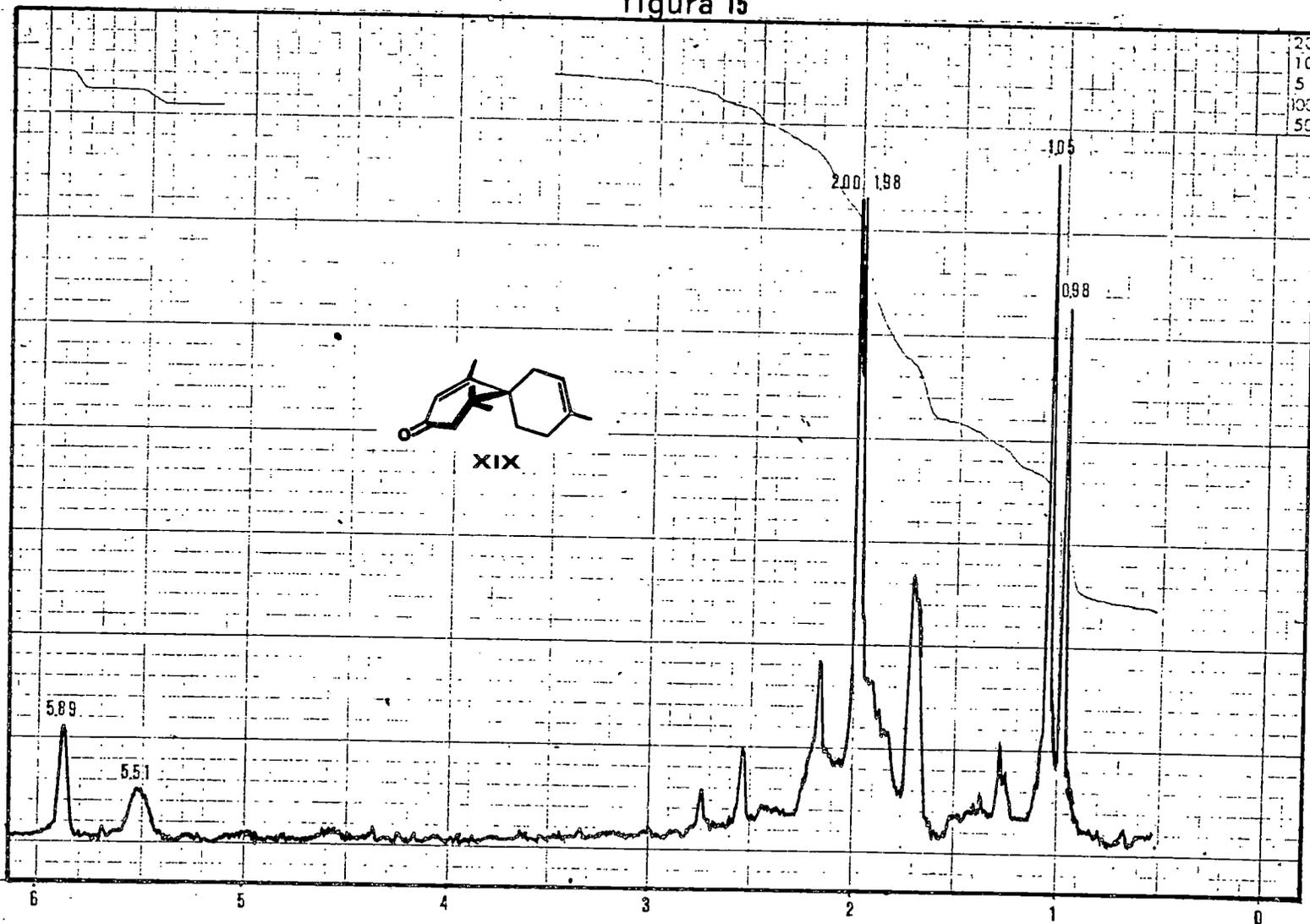
$$\text{Zn} \quad \text{AcOH}$$


XIII



XIX

figura 15



en base a su EM, cuyo ión molecular  $M^+$  m/e 204 corresponde a  $C_{15}H_{24}$ ; su espectro de IR (film) (Figura 13) presenta a 1655 (difícil), 835, 815, 805 y  $765\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $CDCl_3$ ) (Figura 14): 0.85, 0.91 (s, 3H cada uno); 1.66, 1.68 (s, 3H cada uno) de dos metilos vinílicos y a 5.42 (m, 2H,  $W_{\frac{1}{2}}$  19 Hz) de dos protones vinílicos.

Por tratamiento del iso-obtusol con reactivo de Jones se produce una cetona reducida posteriormente con Zn/AcOH en éter sulfúrico, obteniéndose la tridehalocetona XIII que isomerizada a reflujo con ácido oxálico en metanol nos dió la cetona  $-\alpha-\beta-$  insaturada XIX,  $[\alpha]_{D+80^\circ}$  (c, 0'31,  $CHCl_3$ ), cuyo espectro de IR ( $CHCl_3$ ) presenta absorción a  $1675\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $CDCl_3$ ) (Figura 15) presenta a 0.98, 1.05 (s, 3H cada uno); a 1.98, 2.00 (s, 3H cada uno) de dos metilos vinílicos; a 5.51 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  9 Hz) de un protón vinílico en C-2 y a 5.89 (bs, 1H) de un protón vinílico en C-8.

#### 10-DEBROMO ISO-OBTUSOL (Ac) (IV)

Debido a la dificultad de separarlo como alcohol por la presencia de impurezas que lo impedían, se aisló en forma de acetato, mediante acetilación de la mezcla con Py/ $Ac_2O$  a temperatura ambiente y posterior purificación mediante columna en gel de sílice 0.05-0.2 mm. El acetato de IV cristalizó en n-hexano, fijando su punto de fusión en  $102-104^\circ C$  y una  $[\alpha]_{D+73^\circ}$  (c, 0'70,  $CHCl_3$ ). Su fórmula molecular  $C_{17}H_{26}O_2BrCl$  se determinó en base a su análisis elemental y EM con  $M^+$  a m/e

figura 16

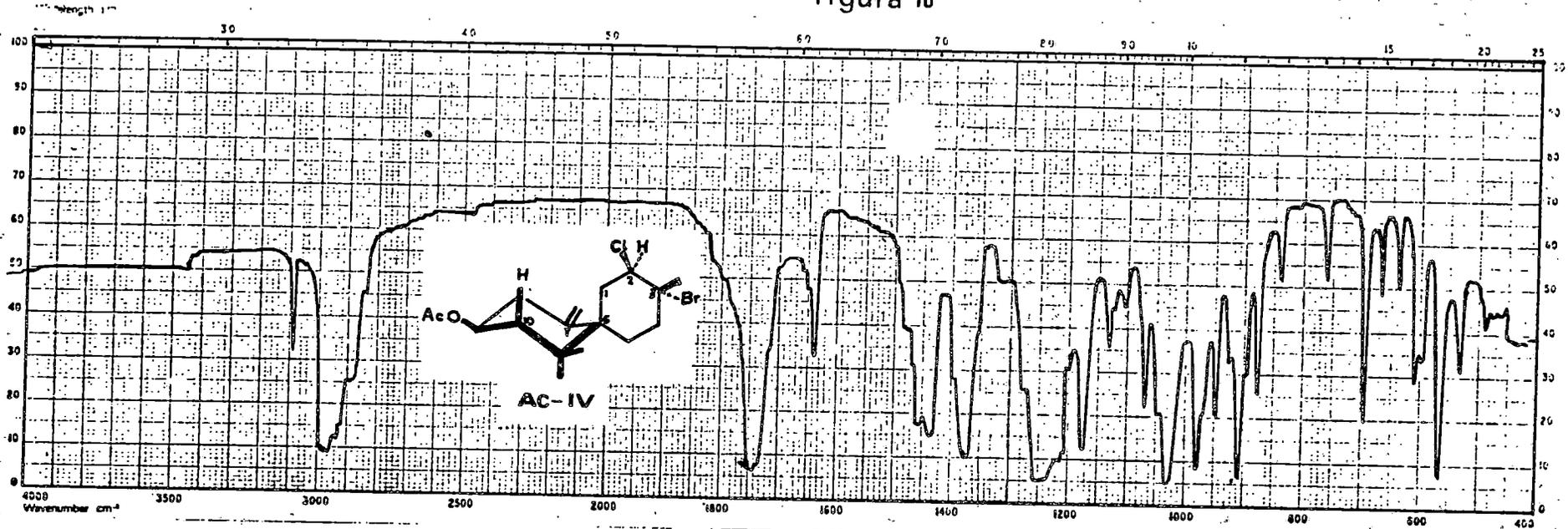
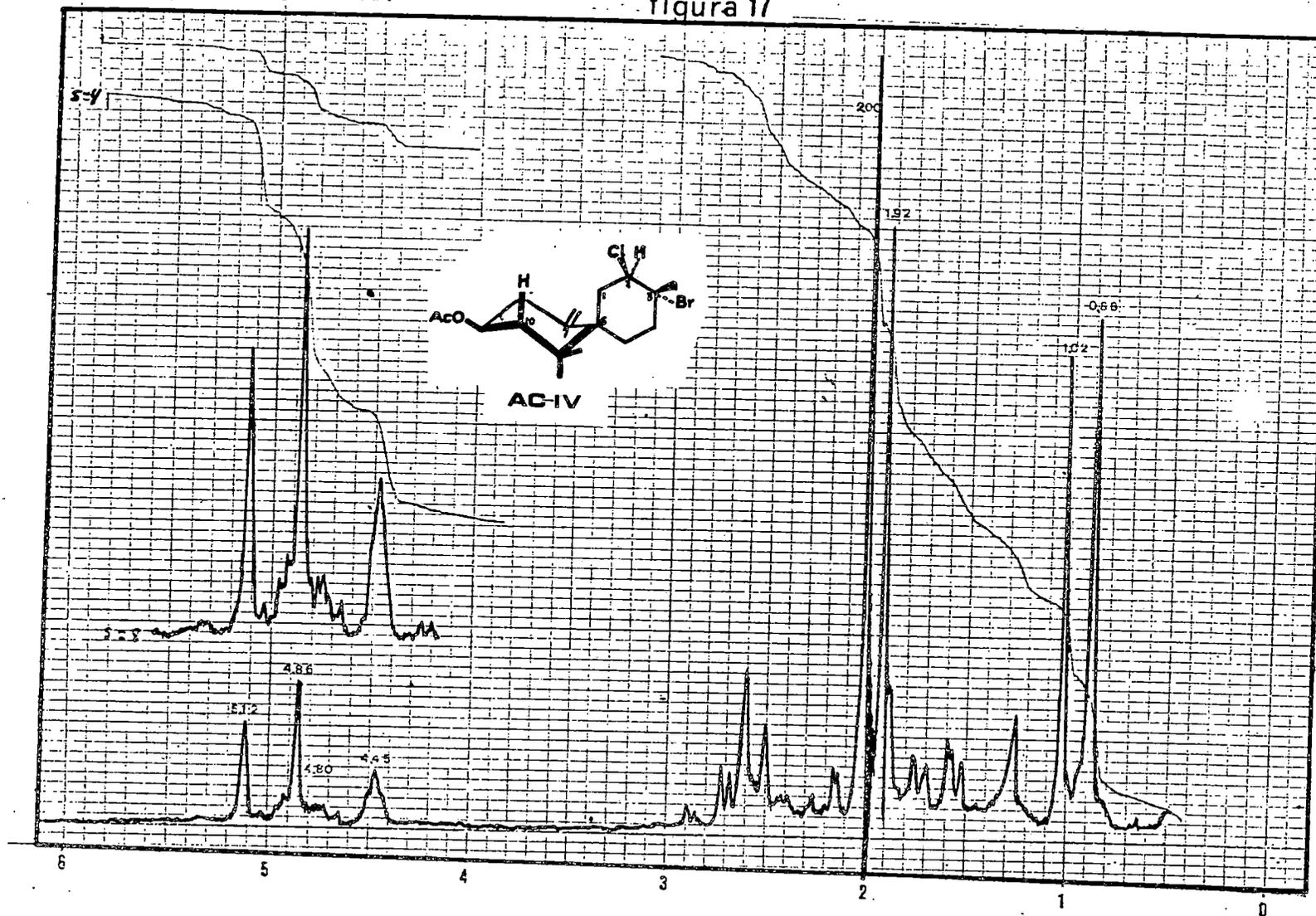
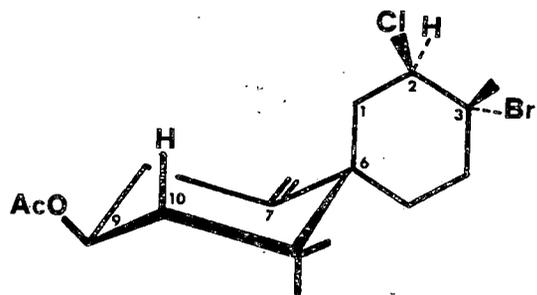


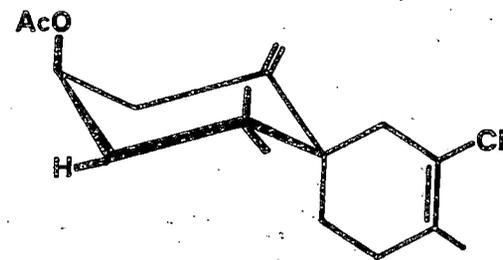
figura 17



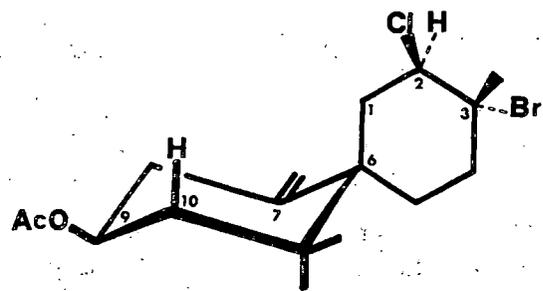


Ac-IV

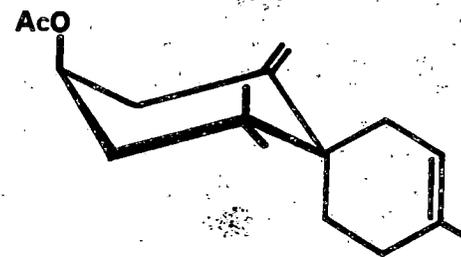
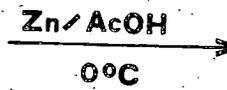
gel de silice



Ac-II



Ac-IV



XI

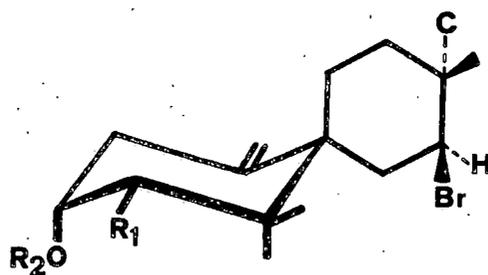
376, 378, 380, apreciándose las rupturas más importantes a 334, 336, 338 ( $M^+ - 42$ ) ( $M^+ - (CH_2=C=O)$ ), 316, 318, 320 ( $M^+ - 60$ ) ( $M^+ - 139$ ) ( $M^+ - (AcOH + Br)$ ). Su espectro de IR (KBr) (Figura 16) presenta las siguientes absorciones a 3080, 1740, 1640, 880 y 700  $cm^{-1}$ . El espectro de RMP nos proporciona la mayor información (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $CDCl_3$ ) (Figura 17): a 0.88, 1.02 (s, 3H cada uno); a 1.92 (s, 3H) metilo en  $\alpha$  a un bromo; a 2.00 (s, 3H) metilo del grupo acetato; a 4.45 (bs, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  5 Hz) de un protón en  $\alpha$  a un cloro; a 4.80 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  14 Hz) protón en  $\alpha$  a un grupo hidroxilo y a 4.86 y 5.12 (s, 1H cada uno) correspondiente a un metileno exocíclico.

El tratamiento de Ac-IV con gel de sílice a reflujo y temperatura ambiente nos condujo al acetato de 10-debromo elatol (Ac-II),  $[\alpha]_{D}^{25} + 96^\circ$  (c, 0.46,  $CHCl_3$ ).

La reducción de Ac-IV con Zn/AcOH en éter sulfúrico a  $0^\circ C$  nos proporcionó el compuesto XI,  $[\alpha]_{D}^{25} + 85^\circ$ , que coincide con el obtenido a partir del elatol (I).

#### OBTUSOL (V)

Cristaliza en n-hexano y fija su punto de fusión en 145-146 $^\circ C$  con una  $[\alpha]_{D}^{25} + 10^\circ$  (c, 1.64,  $CHCl_3$ ). Su fórmula molecular quedó fijada como  $C_{15}H_{23}OBr_2Cl$  en base a su análisis elemental y EM, con  $M^+$  a m/e 416, 414, 412. Su espectro de IR (KBr) (Figura 18) nos presenta absorciones principales a 3600, 3100, 1640, 930, 860 y 645  $cm^{-1}$ . El espectro de RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $CDCl_3$ ) (Figura 19) nos proporciona la mayor información:



V;  $R_1 = \text{Br}$ ,  $R_2 = \text{H}$

VI;  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$

figura 18

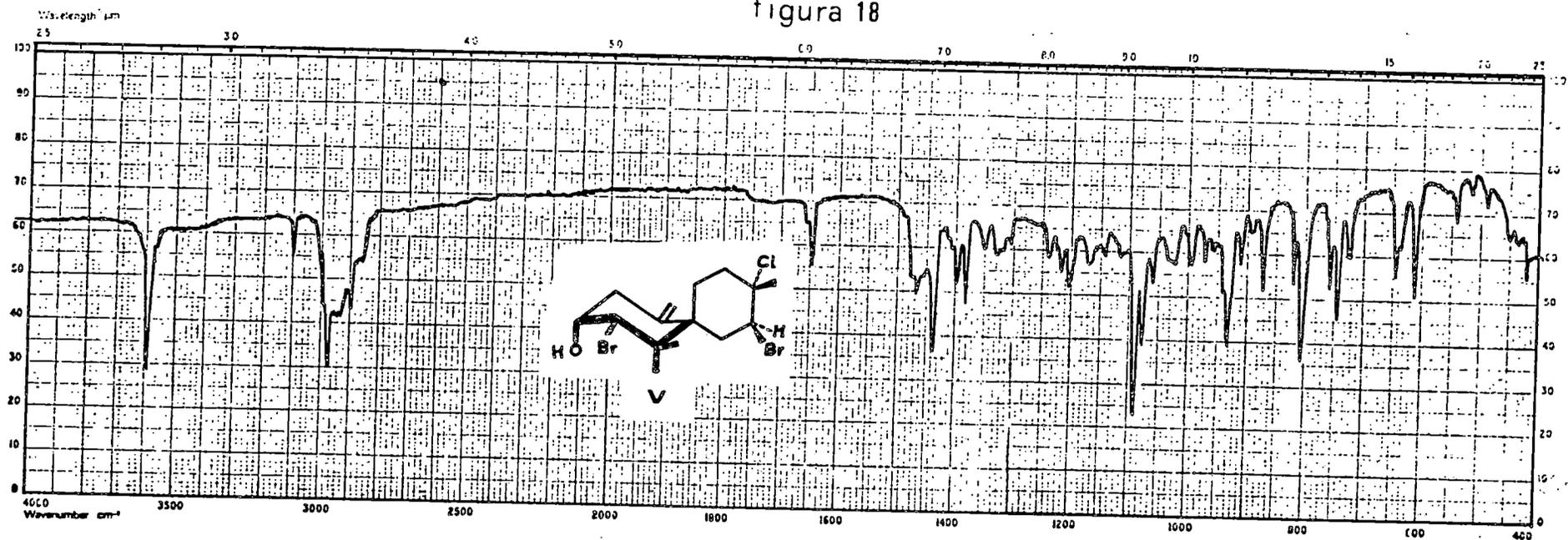


figura 19

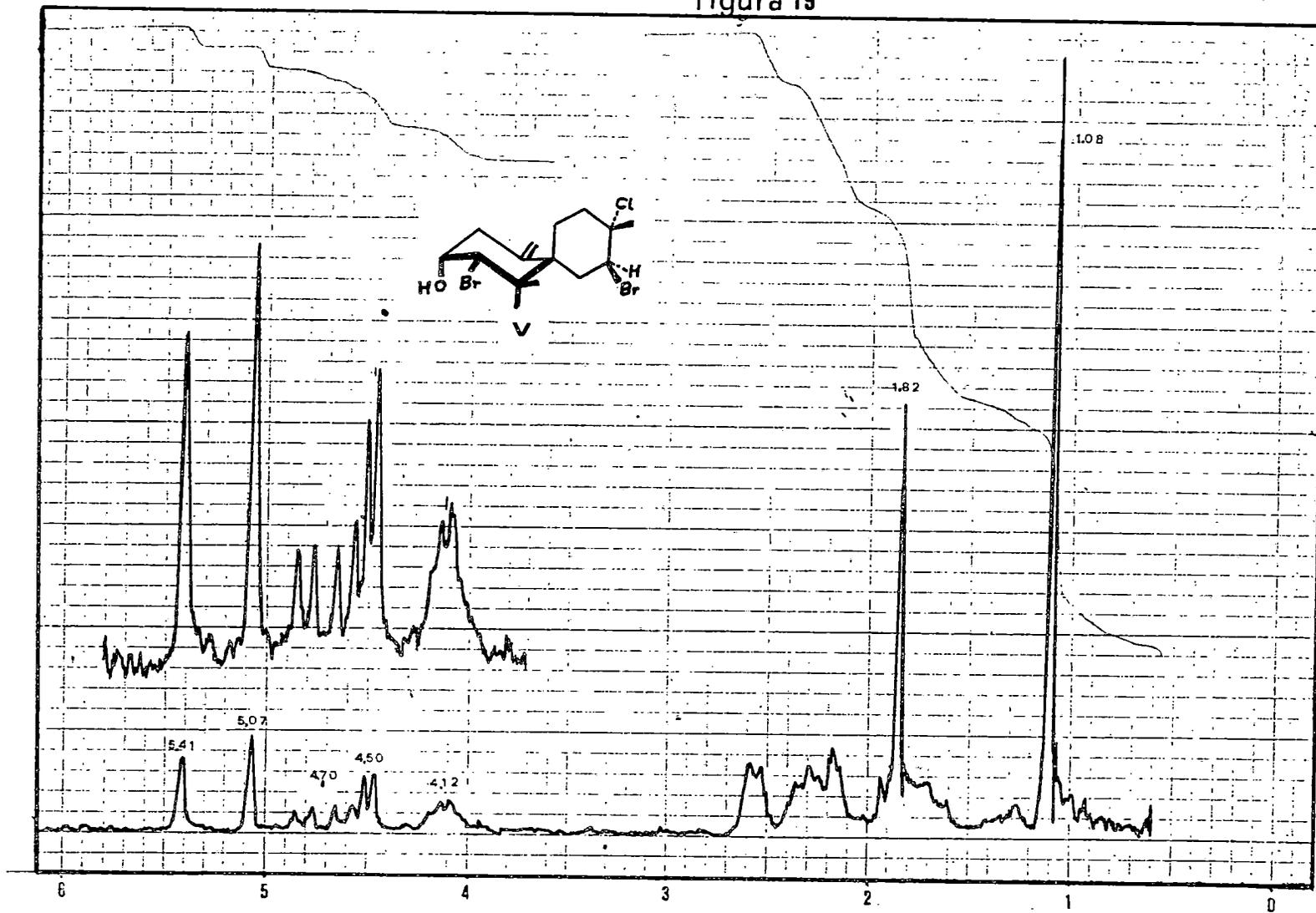


figura 20

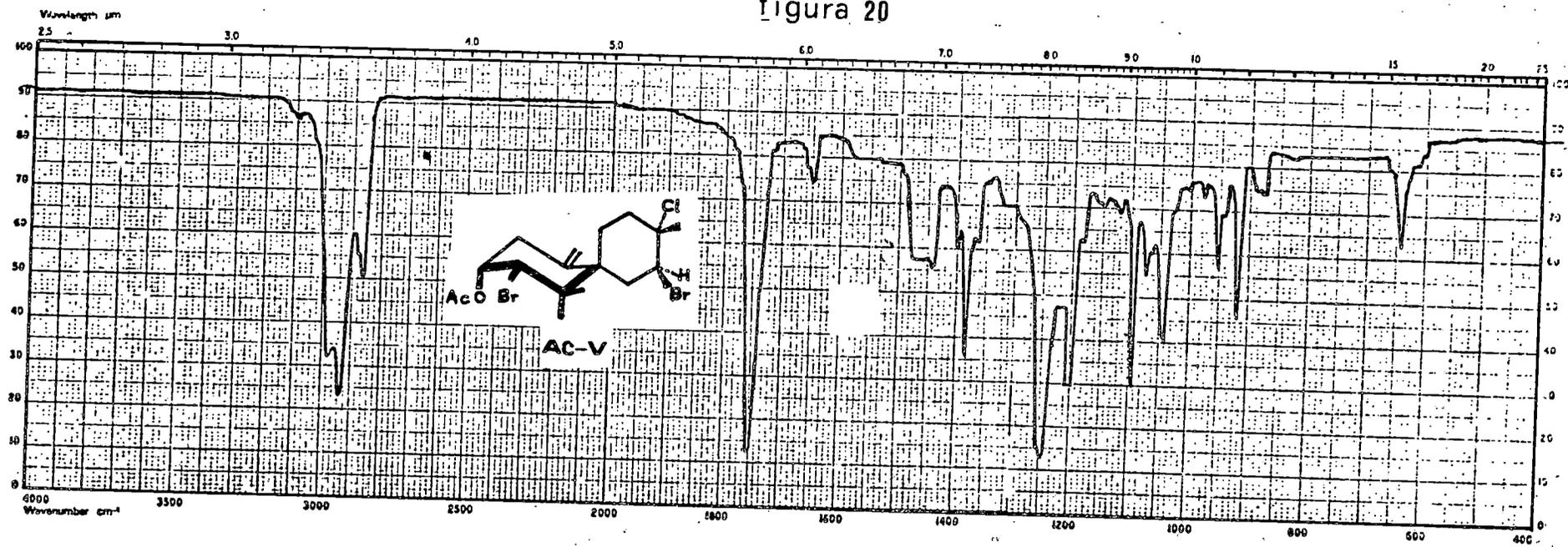
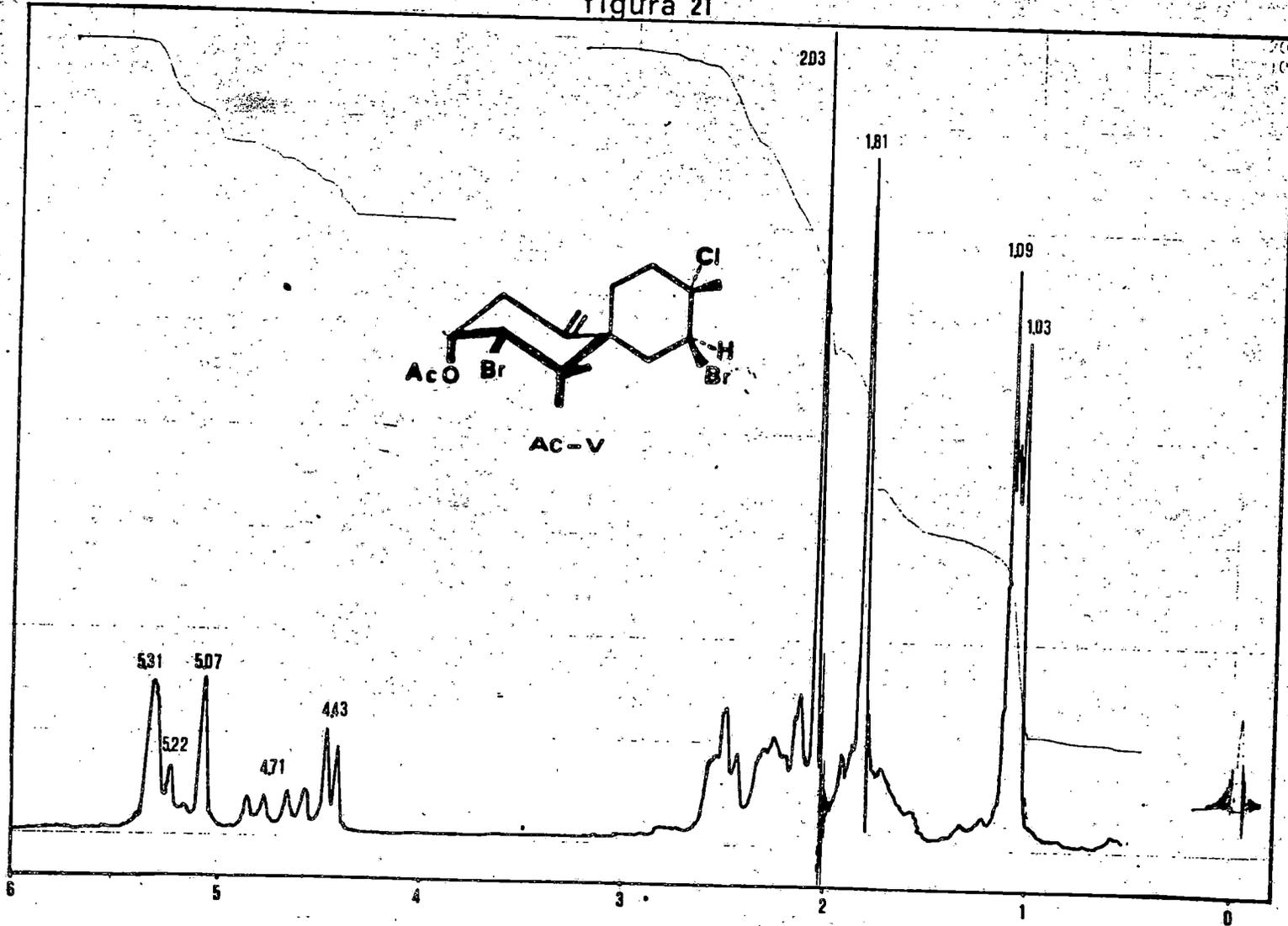


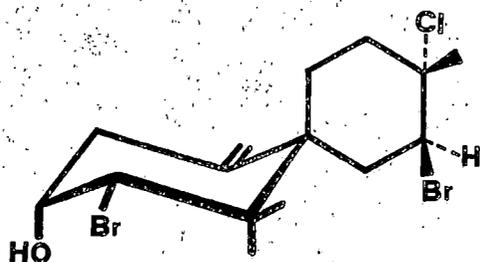
figura 21



a 1.08 (s, 6H) correspondiente a un gem-dimetilo; a 1.82 (s, 3H) de un metilo en  $\alpha$  a un cloro; a 4.12 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) de un protón en  $\alpha$  a un grupo hidroxilo; a 4.50 (d, 1H,  $J= 4$  Hz) de un protón en  $\alpha$  a un bromo; a 4.70 (dd, 1H,  $J= 12$  y 5 Hz) de un protón en  $\alpha$  a un bromo en C-4 y a 5.07 y 5.41 (s, 1H cada uno) de los protones de un metileno exocíclico.

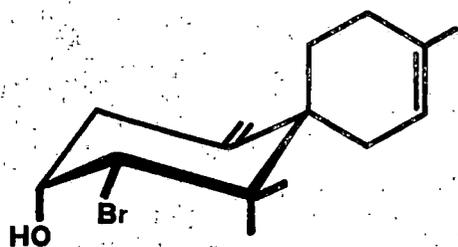
Por acetilación del obtusol (V) con PY/Ac<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvo facilmente el acetato de obtusol que cristalizó en n-hexano y fijó su punto de fusión a 161-162°C y  $[\alpha]_D^{25} - 18^\circ$  (c, 1'55, CHCl<sub>3</sub>). Su espectro de IR (KBr) (Figura 20) presenta absorciones a 3100, 1750, 1645, 980, 870 y 640 cm<sup>-1</sup>. El espectro de RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 21) presenta a 1.03, 1.09, 1.81 (s, 3H cada uno); a 2.03 (s, 3H) correspondiente al metilo del grupo acetato; a 4.43 (d, 1H,  $J= 4$  Hz); a 4.71 (dd, 1H,  $J= 12$  y 5 Hz); a 5.22 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) se observa la señal de un protón geminal a un grupo acetato y a 5.07 y 5.31 (s, 1H cada uno).

La reducción de obtusol (V) con hidruro de aluminio y litio en éter sulfúrico a temperatura ambiente produce un compuesto parcialmente dehalogenado (XIV) y un tridehalo alcohol (XV). El alcohol XV fue posteriormente acetilado con piridina y anhídrido acético obteniéndose el acetato cristalino XVI. El compuesto XIV se presenta en forma de aceite con una  $[\alpha]_D^{25} - 82^\circ$  (c, 0'64, CHCl<sub>3</sub>) y cuyo espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 22) nos proporciona la siguiente información: a 1.08 (s, 6H) correspondiente a un gem-dimetilo; a 1.61



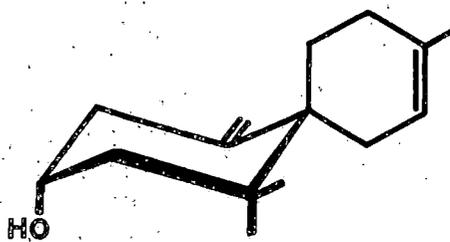
V

HAL

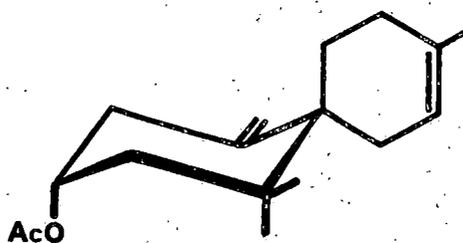


XIV

+

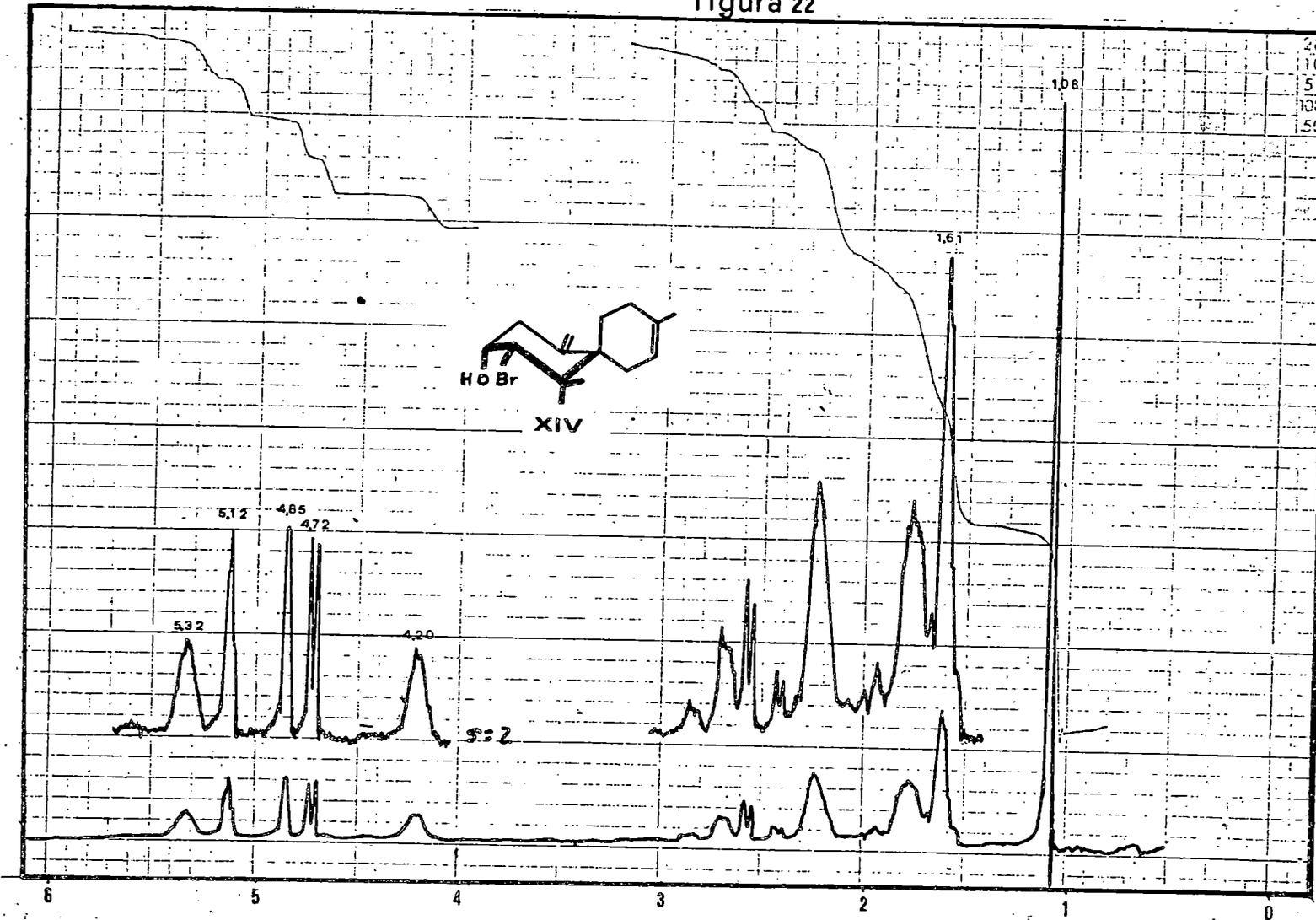


XV

Ac<sub>2</sub>O/Py

XVI

figura 22



(s, 3H) de un metilo vinílico; a 4.20 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) de un protón en  $\alpha$  a un grupo hidroxilo; a 4.72 (d, 1H,  $J = 3$  Hz) de un protón en  $\alpha$  a un bromo, a 4.85 y 5.12 (s, 1H cada uno) correspondientes a un metileno exocíclico y a 5.32 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) de un protón vinílico. El compuesto XVI, acetato cristalino con punto de fusión igual a 56-57°C y  $[\alpha]_D^{25} - 85^\circ$  (c, 0.71,  $\text{CHCl}_3$ ) presenta un IR ( $\text{CHCl}_3$ ) (Figura 23) con señales principales a 3100, 1745, 1650, 960 y 900  $\text{cm}^{-1}$ , con un espectro de RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) con las señales siguientes: a 0.90, 0.94 (s, 3H cada uno); a 1.59 (s, 3H); a 1.94 (s, 3H) correspondiente al metilo del grupo acetato; a 4.72 y 4.98 (bs, 1H cada uno); a 4.95 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) de un protón geminal al grupo acetato y a 5.30 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) de un protón vinílico (Figura 24).

El tratamiento del obtusol con Zn/AcOH durante 76 horas a temperatura ambiente nos condujo cuantitativamente a un único producto, el dieno XVII, aceite con una  $[\alpha]_D^{25} - 32^\circ$  (c, 0.46  $\text{CHCl}_3$ ) y cuyo espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 25), nos proporciona los siguientes datos: a 0.86, 0.97 (s, 3H cada uno) de un gem-dimetilo; a 1.60 (s, 3H) de un metilo vinílico; a 4.62 y 4.98 (s, 1H cada uno) del metileno exocíclico; a 5.40 (m, 3H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) correspondiente a tres protones vinílicos.

El compuesto XV fue tratado con reactivo de Jones, obteniéndose cuantitativamente la tridehalocetona XVIII que fue isomerizada a XX por reflujo con ácido oxálico y metanol. La

figura 23

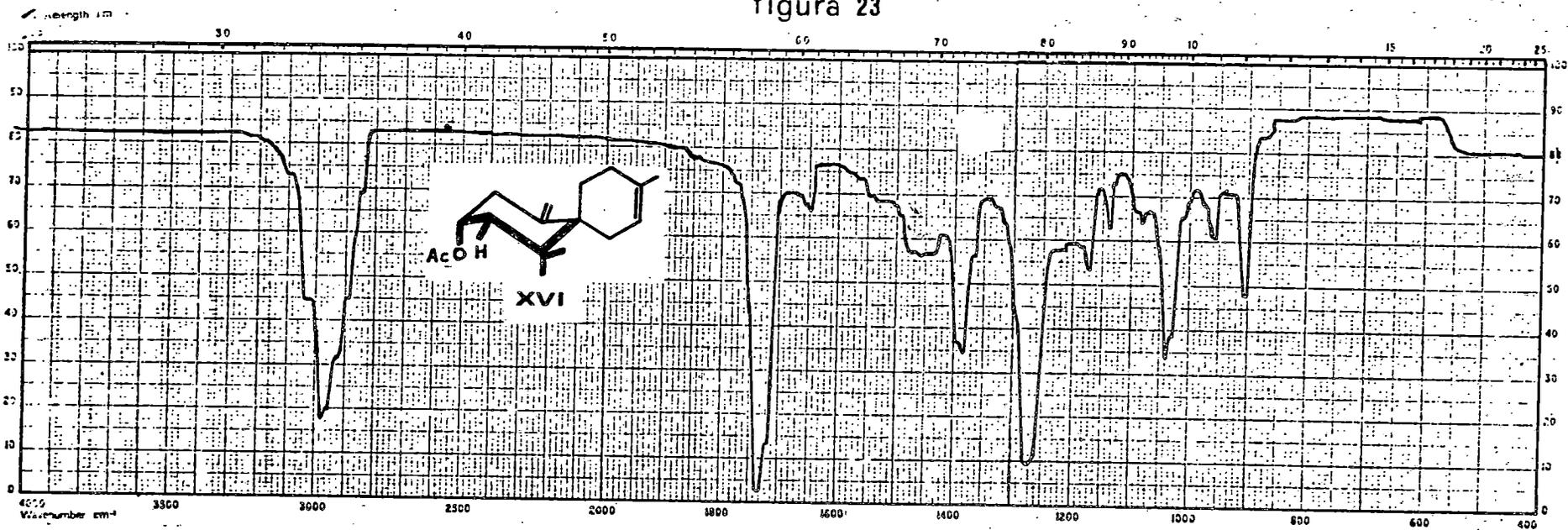
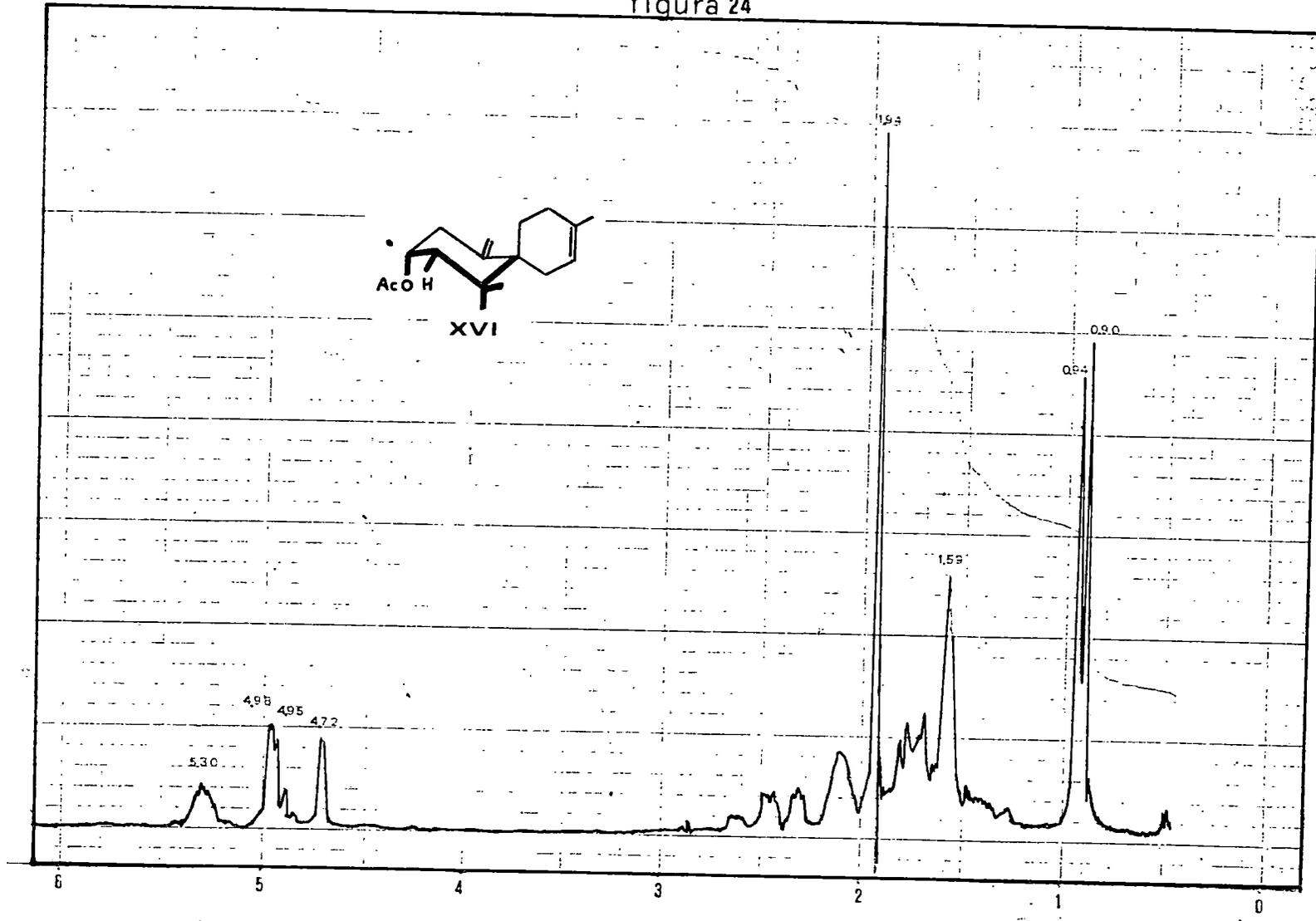
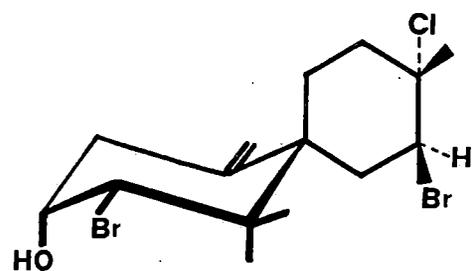
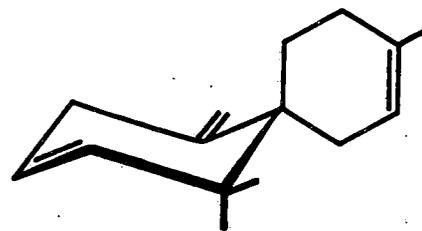
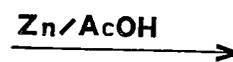


figura 24



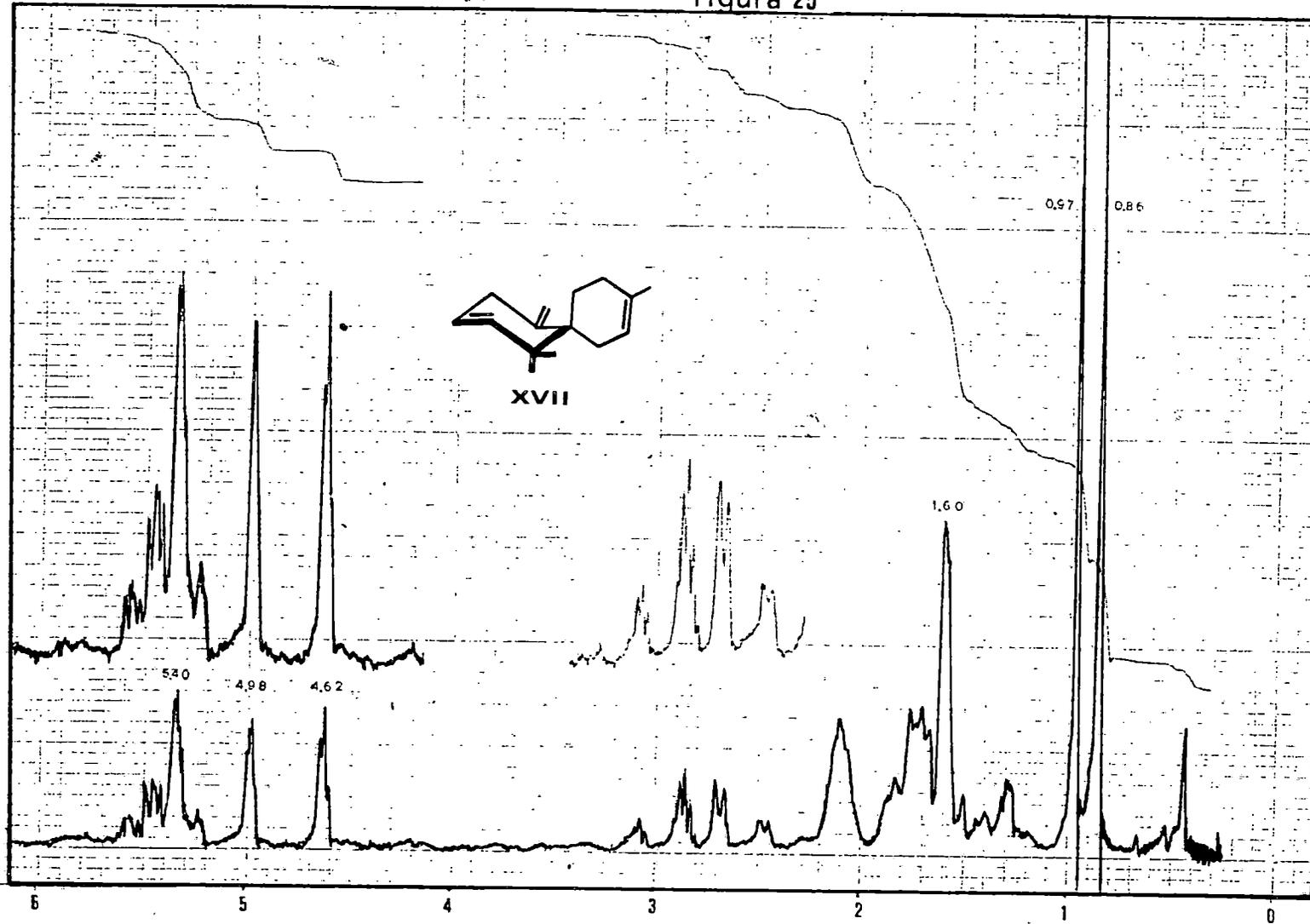


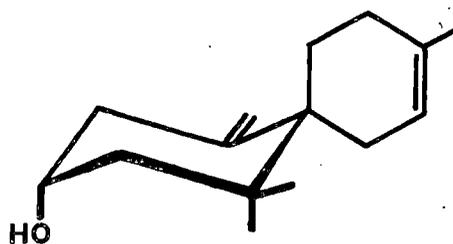
V



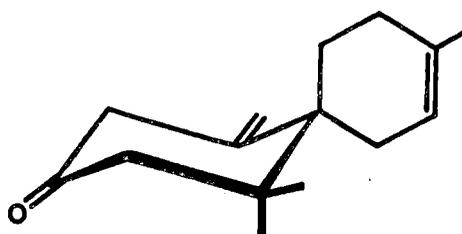
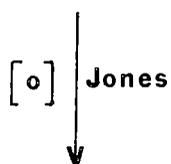
XVII

figura 25

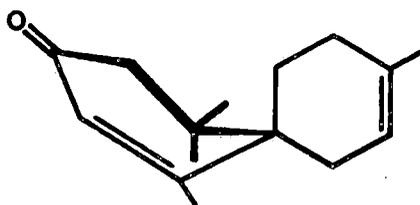
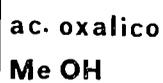




X V

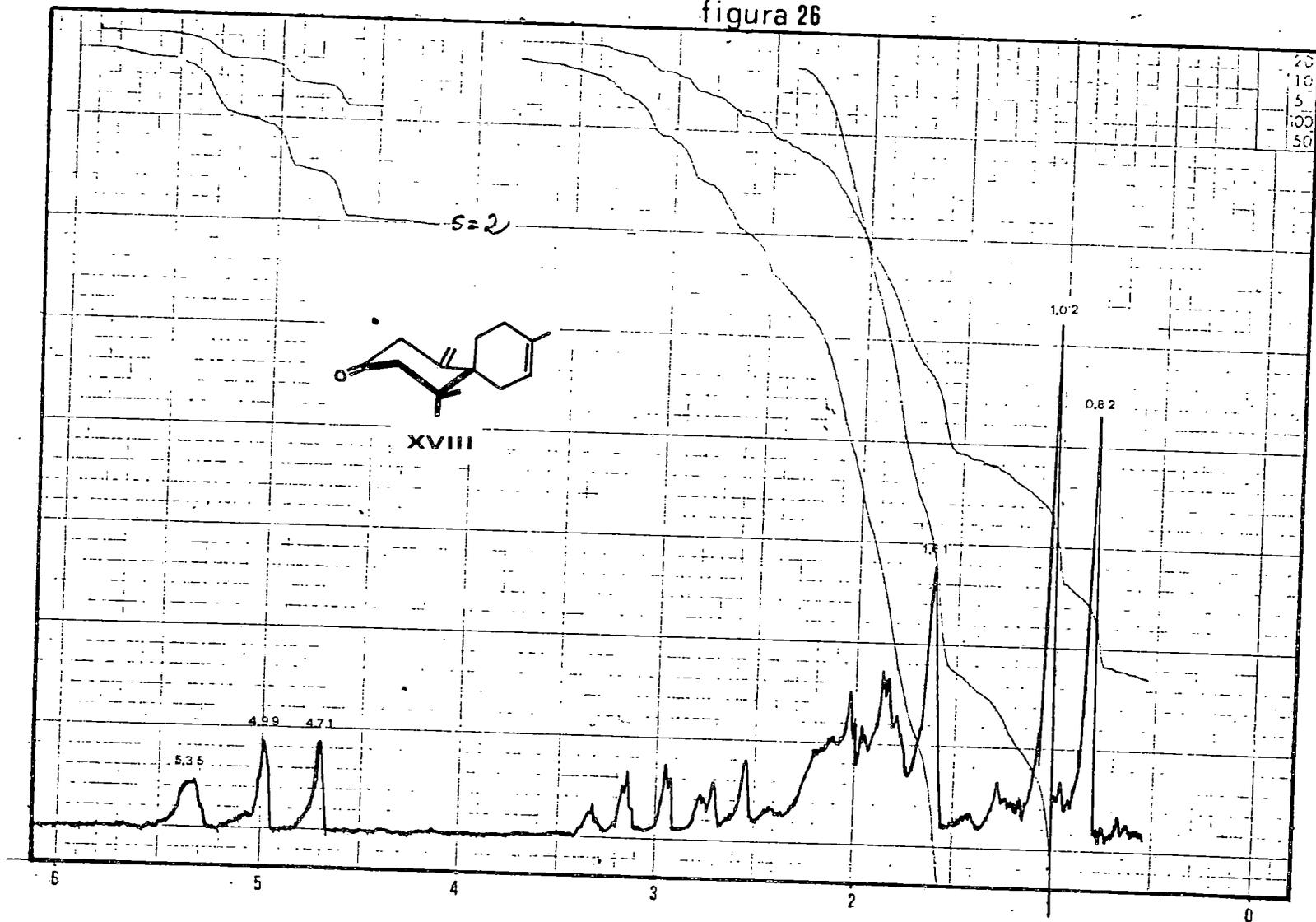


X V I I I



X X

figura 26



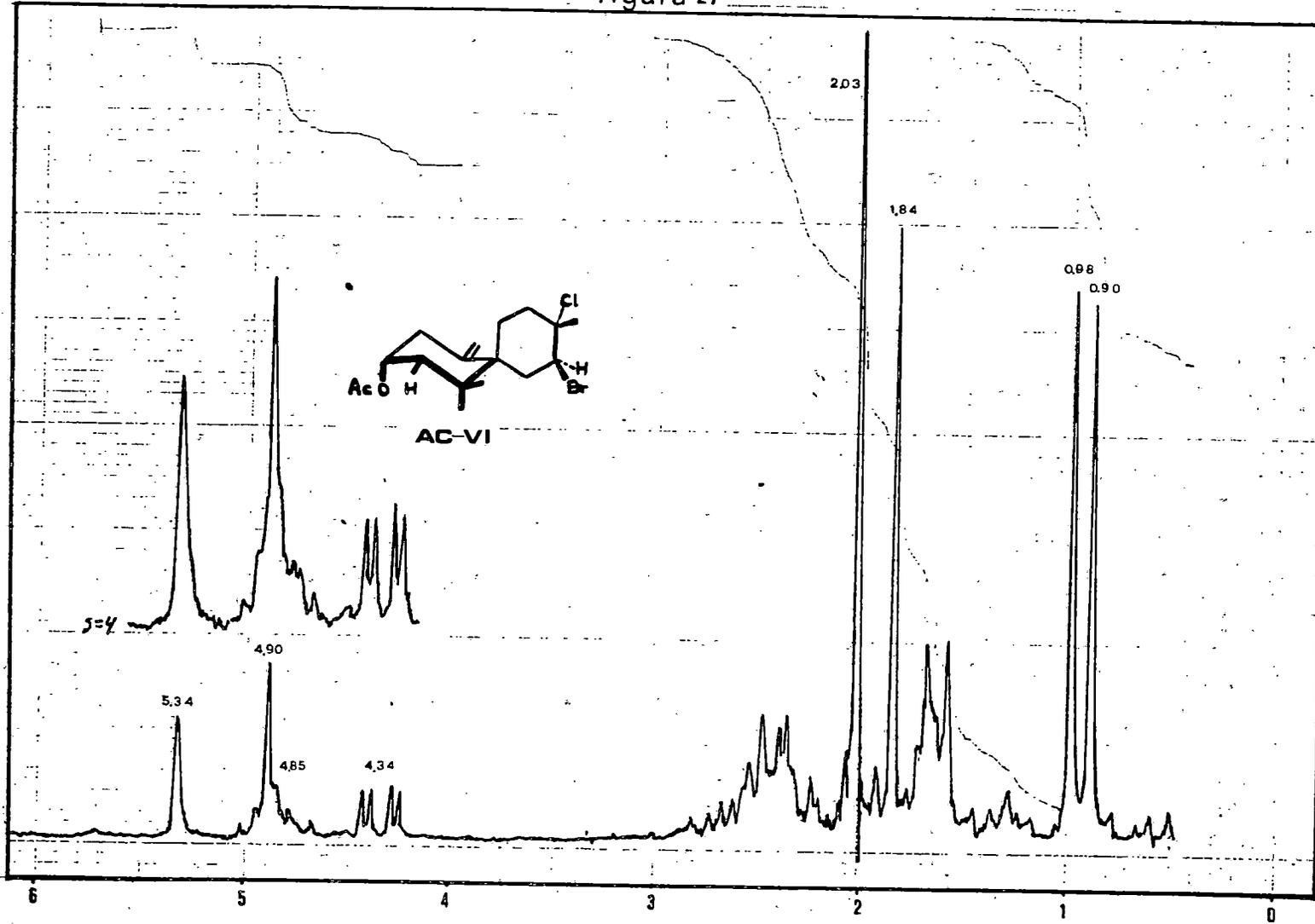
20  
10  
5  
100  
50

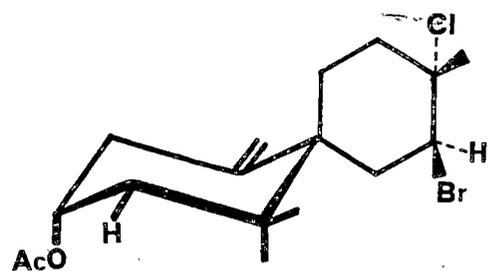
tridehalocetona XVIII se presenta como aceite con un espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CCl}_4$ ) (Figura 26) con las siguientes señales: a 0.82, 1.02 (s, 3H cada uno) del gem-dimetilo; 1.61 (s, 3H) de un metilo vinílico; a 4.71 y 4.99 (s, 1H cada uno) del metileno exocíclico y a 5.35 (m, 1H,  $W_{1/2}$  9 Hz) de un protón vinílico. El compuesto XX, se presenta en forma de aceite con una  $[\alpha]_D^{20}$  (c, 0.73,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 10-DEBROMO OBTUSOL (Ac) (VI)

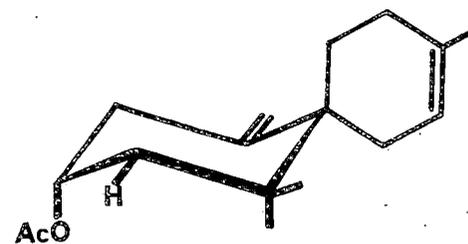
Debido a las dificultades encontradas en la separación del compuesto en forma de alcohol, por la presencia de impurezas difícilmente eliminables por cromatografía en columna, se procedió a la acetilación de la mezcla bruta con piridina y anhídrido acético obteniéndose, previa purificación, el acetato del compuesto VI. Cristalizó en n-hexano fijando su punto de fusión en 81-82°C y su  $[\alpha]_D^{20}$  (c, 0.73,  $\text{CHCl}_3$ ). En su espectro de EM no aparece claramente el ión molecular  $M^+$  a 376, 378, 380, debido a la facilidad en la pérdida del grupo acetato por lo que las señales correspondientes aparecen a 316, 318, 320, fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{BrCl}$ . Los picos correspondientes a las pérdidas de halógenos, metilos y grupo hidroxilo aparecen claramente a 273, 275, 277, 236, 235, 238, 239, 201, 202, 203 y 186. El espectro de RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 27) presenta las siguientes señales significativas: a 0.90, 0.98 (s, 3H cada uno) del gem-dimetilo; a 1.84 (s, 3H) de un metilo en  $\alpha$  a un cloro; a 2.03 (s, 3H) correspon-

figura 27





Ac-vi



XVI

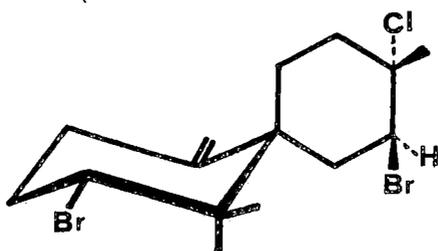
diente al metilo del grupo acetato; a 4.34 (dd, 1H,  $J = 12$  y 5 Hz) del protón en  $\alpha$  a un bromo; a 4.85 (m, 1H,  $W_{1/2} = 6$  Hz) de un protón geminal al grupo acetato y a 4.90 y 5.34 (bs, 1H cada uno) del metileno exocíclico.

El acetato del 10-dehalo obtusol (VI) reaccionó con hidruro de aluminio y litio en éter sulfúrico a temperatura ambiente dando el compuesto XVI,  $[\alpha]_D - 86^\circ$ , compuesto éste idéntico al obtenido a partir del obtusol por reducción con hidruro de aluminio y litio.

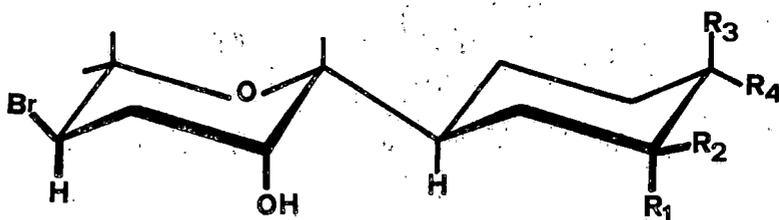
#### IDENTIFICACION DEL NIDIFICENO (XXII)

Cristaliza en n-hexano y fija su punto de fusión en 174-175°C, con una  $[\alpha]_D + 37^\circ$  (c, 0.40,  $\text{CHCl}_3$ ). El espectro de IR (KBr) presenta señales significativas a 3100, 1645, 920, 874, 774, 640 y 620  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) presenta a campos más altos tres singletes, 3H cada uno, 0.95, 1.13 y 1.83, correspondientes a un gem-dimetilo y a un metilo en  $\alpha$  a un cloro; a 4.45 (dd, 1H,  $J = 12$  y 5 Hz) de un protón en  $\alpha$  a un átomo de bromo en C-10; a 4.70 (dd, 1H,  $J = 12$  y 5 Hz) de otro protón en  $\alpha$  a un átomo de bromo en C-4 y a 4.87 y 5.26 (bs, 1H cada uno) dos singletes anchos correspondientes a los protones del metileno exocíclico. Su fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{Cl}$  se dedujo en base a su EM con un ión molecular  $\text{M}^+$  a m/e 402, 400, 398, 396.

La similitud de las constantes de este compuesto y la superponibilidad de sus espectros de IR, RMP y EM con los del ni-



XXII



VII.  $R_1=H$ ,  $R_2=Br$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=Cl$   
VIII.  $R_1=Cl$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=Br$ ,  $R_4=CH_3$

dificeno<sup>16)</sup> nos indica que debe tratarse del mismo compuesto.

#### IDENTIFICACION DEL CAESPITOL (VII)

Cristaliza en n-hexano estabilizando su punto de fusión en 109-110°C. El espectro de IR (KBr) presenta las absorciones más notables la debida a un grupo alcohólico a 3540  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de EM da el ión molecular  $M^+$  a m/e 430, 432, 434 calculado para la fórmula  $C_{15}H_{25}O_2Br_2Cl$ . El espectro de RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $CDCl_3$ ) muestra las señales siguientes: a 1.17, 1.31, 1.37 y 1.67 (s, 3H cada uno) correspondientes a cuatro metilos terciarios; a 3.37 (t, 1H,  $J= 2.5$  Hz) correspondiente a un protón geminal a un grupo alcohólico secundario; a 4.31 (c, 1H,  $J= 12$  y 5 Hz) asignada a un protón geminal a un átomo de bromo y a 4.39 (c, 1H,  $J= 12$  y 4 Hz) atribuida a un protón geminal a un átomo de bromo.

La similitud de las constantes de este compuesto así como la superponibilidad de los espectros de IR, RMP y EM con las del caespitol, nos indica que debe tratarse del mismo producto. Esto ha sido confirmado por capa fina y punto de fusión mixto con una muestra auténtica de caespitol aislado con anterioridad en nuestro laboratorio<sup>17)</sup>.

#### CONFIGURACIONES ABSOLUTAS DE ESTOS COMPUESTOS

Los productos de reducción del iso-obtusol (III) y del 10-debromo-iso-obtusol (IV) (IX, XII y XXI) poseen características espectroscópicas (EM, RMP e IR) idénticas a las de los

tabla 1

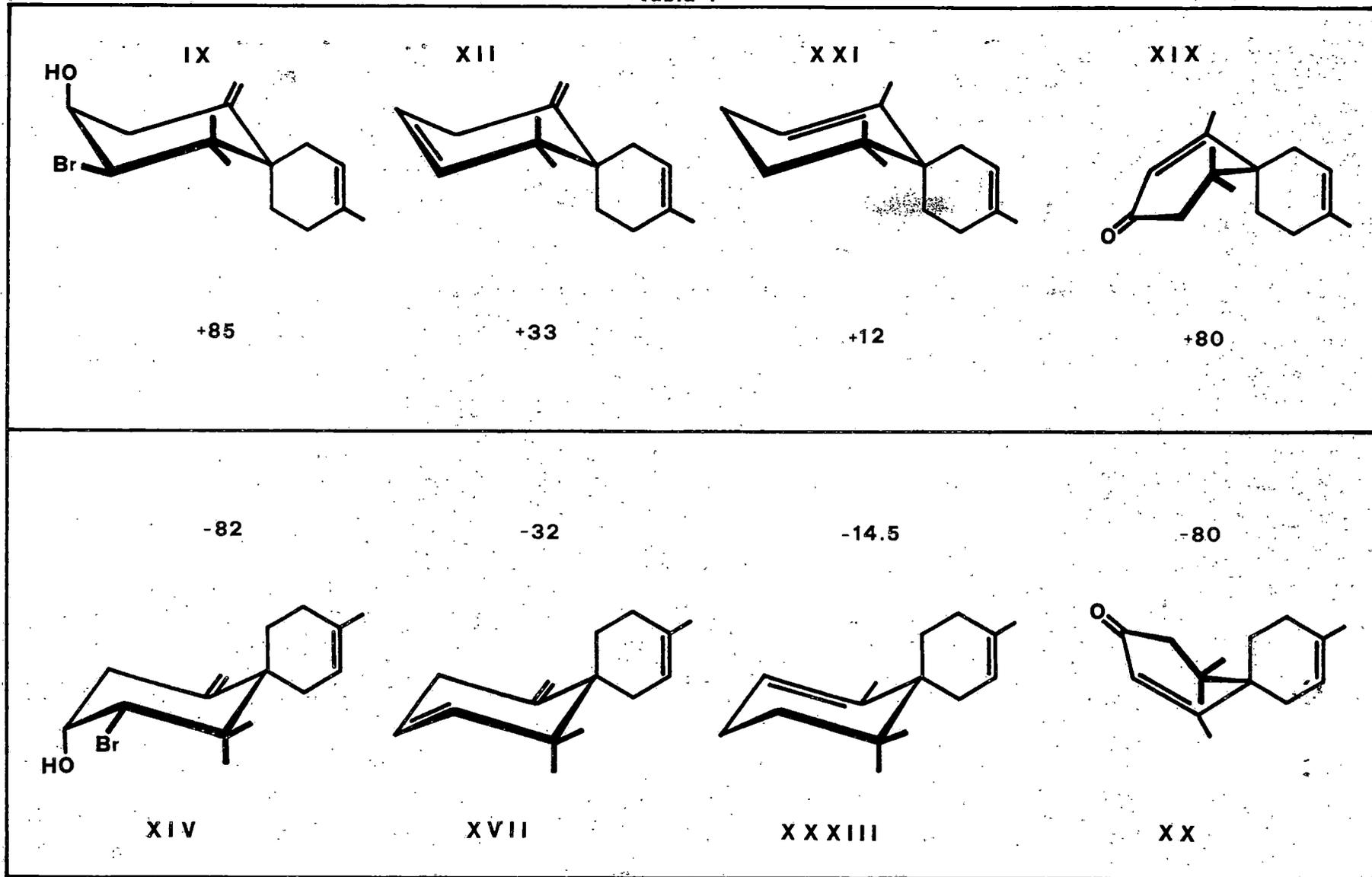
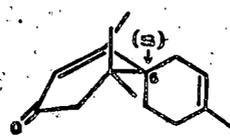


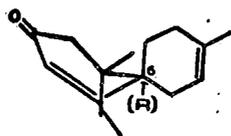
figura 28



XIX

 $\lambda$  348 ( $\Delta\epsilon = +1.26$ ) $\lambda$  239 ( $\Delta\epsilon = -3.36$ ) $\lambda$  201 ( $\Delta\epsilon = +0.18$ ) $\lambda$  348 ( $\Delta\epsilon = -1.26$ ) $\lambda$  239 ( $\Delta\epsilon = +3.11$ ) $\lambda$  201 ( $\Delta\epsilon = -0.17$ )

XX



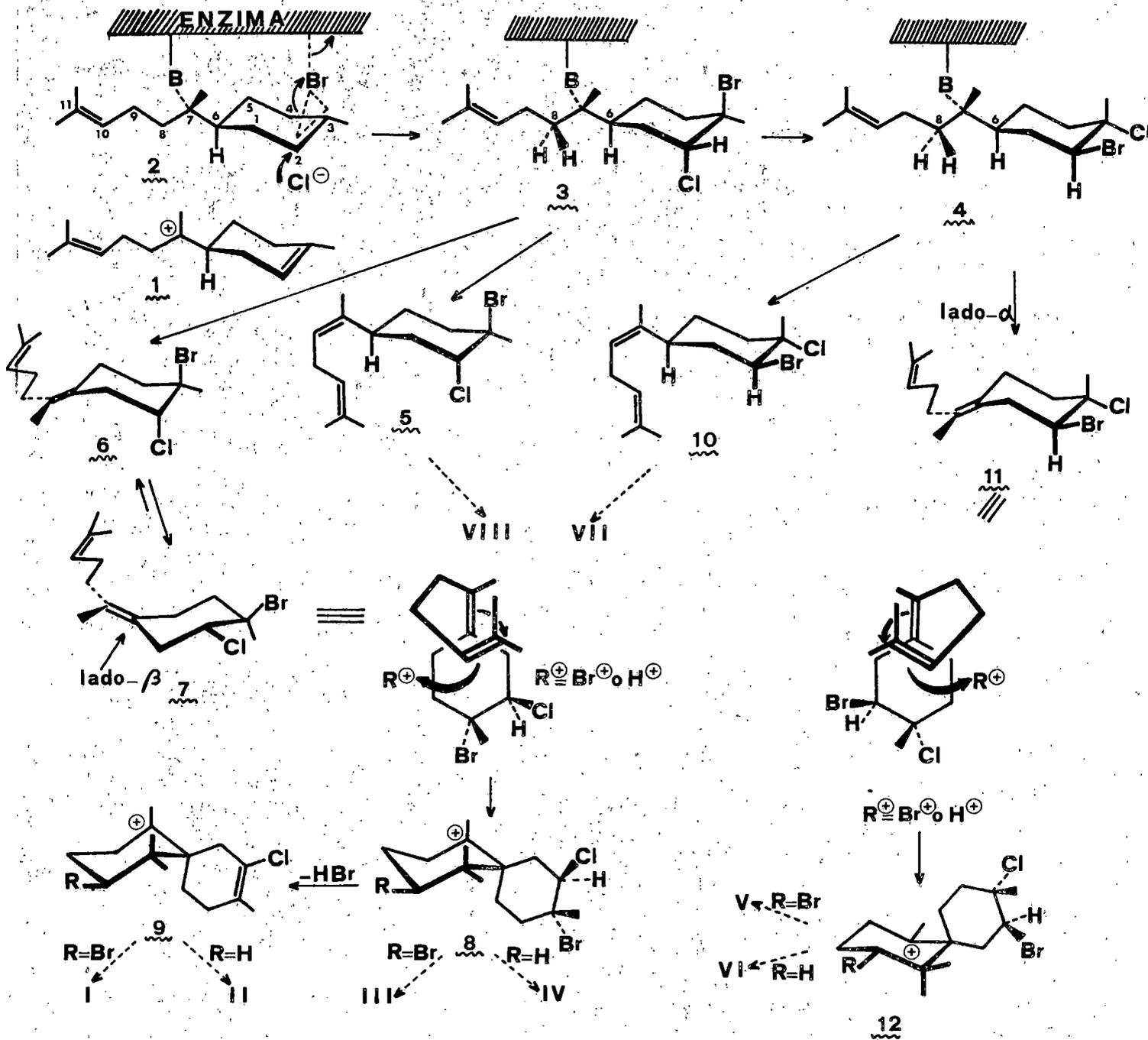
correspondientes derivados del obtusol (V) (XIV, XVII y XXXIII<sup>15</sup>) la única diferencia estriba en que las rotaciones ópticas de dichos compuestos son diametralmente opuestas (Tabla 1).

La opuesta estereoquímica que caracteriza a estas series se comprobó por comparación de las curvas de dicroísmo circular (DC) de las cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas XIX y XX, que son antipodas ópticos (Figura 28).

### CONSIDERACIONES BIOGENÉTICAS

La postulación de las relaciones biogenéticas entre sesquiterpenoides se justifica, generalmente, por su coexistencia en la naturaleza. El hecho de que el caespitol (VII), que es básicamente un producto de adición del bisaboleno, y compuestos con esqueleto del chamigreno aparecieran juntos en la L. obtusa, sugiere que ambos posean un precursor común que podría ser un ión bisabolonio. La concurrencia en la L. obtusa de metabolitos del (+)- $\beta$ -chamigreno y del (-)- $\beta$ -chamigreno es única. Esta coexistencia puede ser racionalizada suponiendo que la adición enzimática del cloruro de bromo tiene lugar a través de un ión bisabolonio, previa a la ciclación y formación del chamigreno. Se propone aquí una ruta para la síntesis de los metabolitos de la L. obtusa que se puede generalizar para todos los compuestos del tipo chamigreno y es como sigue:

(Esquema 1): el ión bisabolonio (1), atrapado estereoespecíficamente por un grupo básico de la ciclasa (como en 2), se bromina enzimáticamente en la posición C-2 con adición concertada



ESQUEMA 1

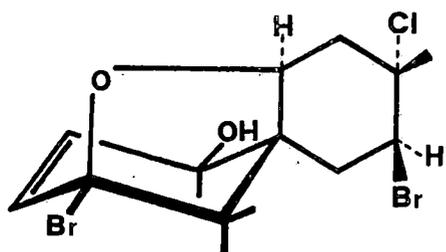
Posible secuencia en la biosíntesis de sesquiterpenos en el alga marina Laurencia obtusa

antiparalela de un ión cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) dando el sistema bromo-cloro-trans-diaxial como se muestra en 3. En esta etapa, parte de dicho sistema puede reagruparse diotrópicamente<sup>19)</sup> a un sistema trans-diecuatorial más estable como se indica en 4. La deprotonación en C-8 de 3 (ó 4) daría el intermediario  $\alpha$ -bisaboleno 5 (ó 10), que sería el precursor del isocaespitol (VIII) (ó del caespitol (VII)<sup>17)</sup>. En cambio la deprotonación en C-6 produciría los intermediarios  $\gamma$ -bisabolenos 6 y 11. En este estado efectos estéricos y conformacionales pasan a influir en el desarrollo del proceso, la conformación 11, supuestamente más estable, hace a la posición C-6 inaccesible desde una posición  $\beta$  forzando la nueva etapa, la carbociclación inducida por  $\text{Br}^+$  (ó  $\text{H}^+$ ) que tiene así lugar por la cara  $\alpha$  produciendo el ión intermediario (-)-chamigreno 12 que ya se había postulado como precursor común para los sesquiterpenos halogenados que tengan el sistema bromo-cloro trans-diecuatorial en las posiciones C-2 y C-3. Asimismo, en el isómero 6, la carbociclación está estéricamente forzada a verificarse por la cara  $\beta$  produciendo el ión intermediario 8, a partir del cual tiene lugar la formación del ión 9 por una sin-dehidrobromación.

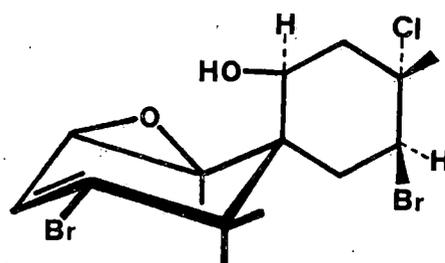
Esta teoría biogenética postula una configuración absoluta equivalente al (-)-chamigreno siempre que el sistema bromo-cloro sea trans-diecuatorial, tal sucede en todos los derivados halogenados del chamigreno aislados y de los que se conoce su configuración absoluta, como el pacifenol (XXIII)<sup>20)</sup>,

prepacifenol (XXIV)<sup>21</sup>), epóxido de prepacifenol (XXV)<sup>22</sup>), acetoxi intracatol (XXVI)<sup>23</sup>), ya descritos en la introducción de este trabajo y productos aislados de la L. obtusa. De una manera similar, cuando esté presente un sistema bromo-cloro trans-diaxial (o de cloruro de vinilo) la configuración absoluta del esqueleto del chamigreno sería (+), hecho éste sostenido por el elatol (I)<sup>12,13</sup>) y los productos II, III y IV aislados de la L. obtusa y estudiados en este trabajo.

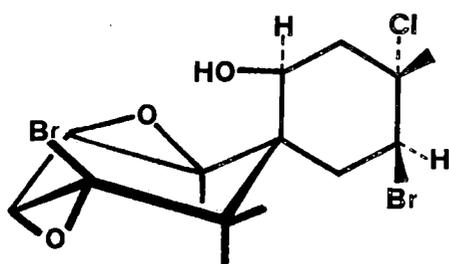
El sesquiterpeno polihalogenado nidifoceno (XXVII), último derivado del chamigreno comunicado por Waraszkiewicz y Erickson (1976)<sup>24</sup>), aislado a partir de la variedad no racimada de la L. nidifica, es un compuesto muy interesante. Su estructura y configuración absoluta fue propuesta en base a la comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de los otros compuestos aislados de la L. nidifica, o sea el nidifidienol (XXXI)<sup>25</sup>), nidifidieno (XXXII)<sup>26</sup>) y nidificeno (XXII)<sup>16</sup>). La posición secundaria del átomo de cloro se determinó en base a su anormal reacción de "reducción" con hidruro de aluminio y litio, dando el producto XXVIII y del sistema bromo-cloro de su derivado dehalogenado XXIX. La estructura XXVII para el nidifoceno es una excepción a la teoría biogenética expuesta anteriormente. Sin embargo, la evidencia química y espectroscópica dada por los autores no excluye la posibilidad de que la estructura del nidifoceno sea XXX que si que estaría de acuerdo con la teoría biogenética propuesta.



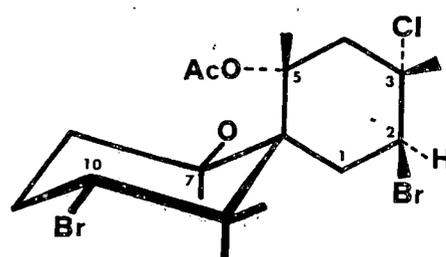
XXIII



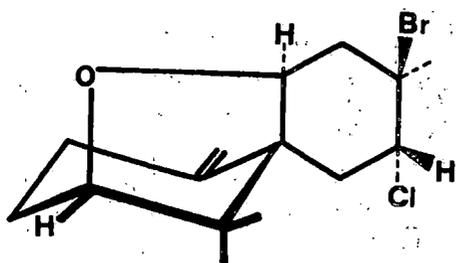
XXIV



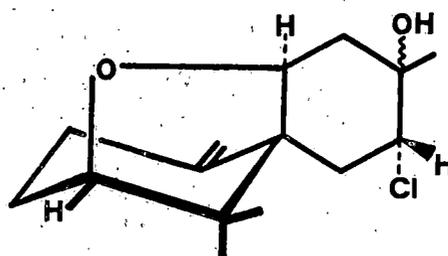
XXV



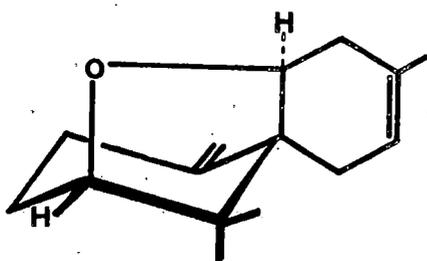
XXVI



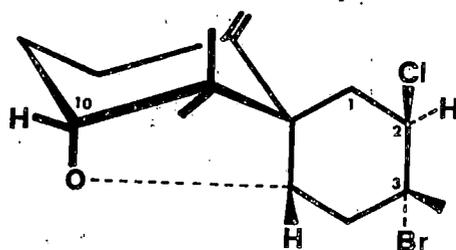
XXVII



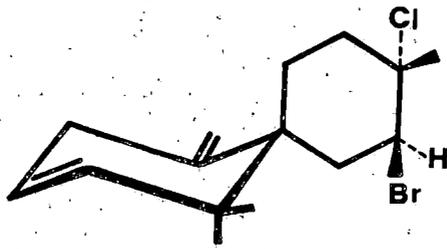
XXVIII



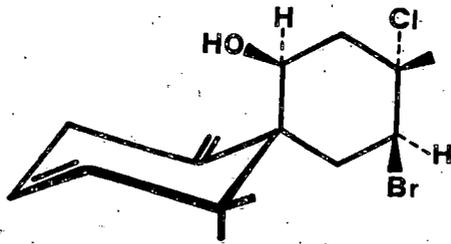
XXIX



XXX



XXXI



XXXII

ESTUDIO MEDIANTE RMN-<sup>13</sup>C DEL ELATOL, OBTUSOL, ISOBTUSOL Y ACETATOS.

Las asignaciones fueron generalmente llevadas a cabo por conocidas reglas de desplazamiento químico (Levy-Nelson)<sup>18)</sup> tales como, desplazamiento con un sustituyente hidroxilo, acetilación, efectos estéricos, desacoplamiento protónico total (PND), off-resonance (SFOCD o SFORD) y mediante correlación entre dichos espectros de los compuestos estudiados (Tabla 2).

tabla 2  
Desplazamientos Químicos en Carbono-13

Carbono	ELATOL	Ac-ELATOL	ORTUSOL	Ac ORTUSOL	ISOORTUSOL	Ac-ISOORTUSOL
C-1	29.44 <sup>a</sup>	29.44	25.64	25.66	33.05	33.06
	38.13	36.81	38.62	37.16	33.38	33.67
					33.98	34.03
					39.37	35.29
C-2	124.30	124.16	37.19	37.16	65.15	65.18
	128.06	128.06	40.59	40.60		
C-3	124.30	124.16	68.04	67.91	71.07	70.99
	128.06	128.06				
C-4	29.44	29.44	67.59	67.53	33.05	33.06
	38.13	36.81			33.38	33.67
					33.98	34.03
					39.37	35.29
C-5	25.70	25.67	37.19	37.16	33.05	33.05
	38.72	38.67	40.59	40.60	33.38	33.38
					33.98	33.98
					39.37	39.37
C-6	43.21	43.40	44.25	44.51	43.67	43.79
	49.20	49.08	50.26	50.21	44.01	44.33
C-7	140.86	140.67	141.44	141.31	147.48	146.87
C-8	25.70	25.67	37.19	37.16	33.05	33.05
	38.72	38.67	40.59	40.60	33.38	33.38
					33.98	33.98
					39.37	39.37
C-9	70.89	73.67	70.44	73.28	69.72	71.57
	72.26		71.80			
C-10	70.89	63.03	70.44	62.47	76.20	66.35
	72.26		71.80			
C-11	43.21	43.40	44.25	44.51	43.67	43.79
	49.20	49.08	50.26	50.21	44.01	44.33
C-12	20.79	20.94	20.83	20.93	24.88	24.61
	24.29	24.26	24.20	24.21	25.32	25.14
					25.65	25.61
C-13	20.79	20.94	20.83	20.93	24.88	24.61
	24.29	24.26	24.20	24.21	25.32	25.14
					25.65	25.61
C-14	115.83	115.72	117.65	117.76	113.79	114.64
C-15	19.42	19.39	23.91	23.91	24.88	24.61
					25.32	25.14
					25.65	25.61
C-16		169.90		169.90		170.06
C-17		20.11		20.20		21.08

<sup>a</sup> Varios valores para un mismo átomo de carbono indica la imposibilidad de una asignación exacta a dicho átomo

ASIGNACIONES EN RMN-<sup>13</sup>C PARA EL ELATOL.

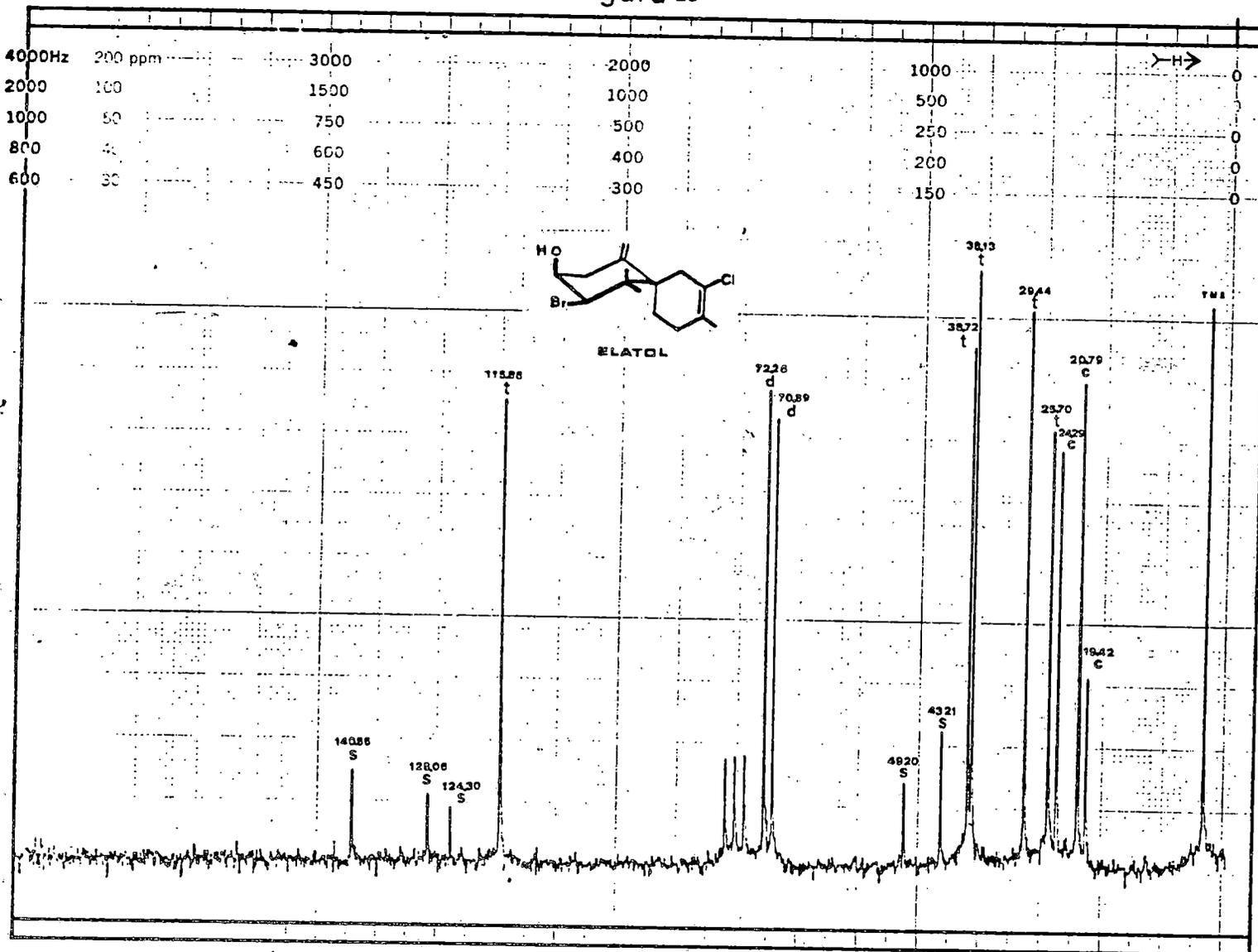
Desplazamiento químico <sup>a</sup> (espectro PND <sup>b</sup> )	Nº de líneas (espectro SFORD <sup>c</sup> )	Inferencia deducida (PND + SFORD)	Asignación en RMN- <sup>13</sup> C
140.86	singlete	$\text{>C=}$	C-7
128.06	singlete	$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$	C-2 o C-3
124.30	singlete		
115.88	triplete	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}=\end{array}$	C-14
72.26	doblete	$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{Br} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}-\text{C} \quad \text{C}-\text{H} \end{array}$	C-9 o C-10
70.89	doblete		
49.20	singlete	$\begin{array}{c} \text{Me} \\   \\ \text{Me}-\text{C} \quad \text{C} \end{array}$	C-6 o C-11
43.21	singlete		
38.72	triplete	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C} \end{array}$	C-1 o C-4 o C-5 o C-8
38.13	triplete		
29.44	triplete		
25.70	triplete	$\text{gem-dimE}^* \quad \begin{array}{c} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Me} \end{array}$	C-12 o C-13
24.29	cuartete		
20.79	cuartete	$\text{Me}^* \quad =\text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \end{array}$	C-15
19.42	cuartete		

<sup>a</sup> El desplazamiento químico viene dado en partes por millón relativas al TMS.

<sup>b</sup> PND, proton noise-decoupled spectrum

<sup>c</sup> SFORD, single frequency off-resonance decoupling

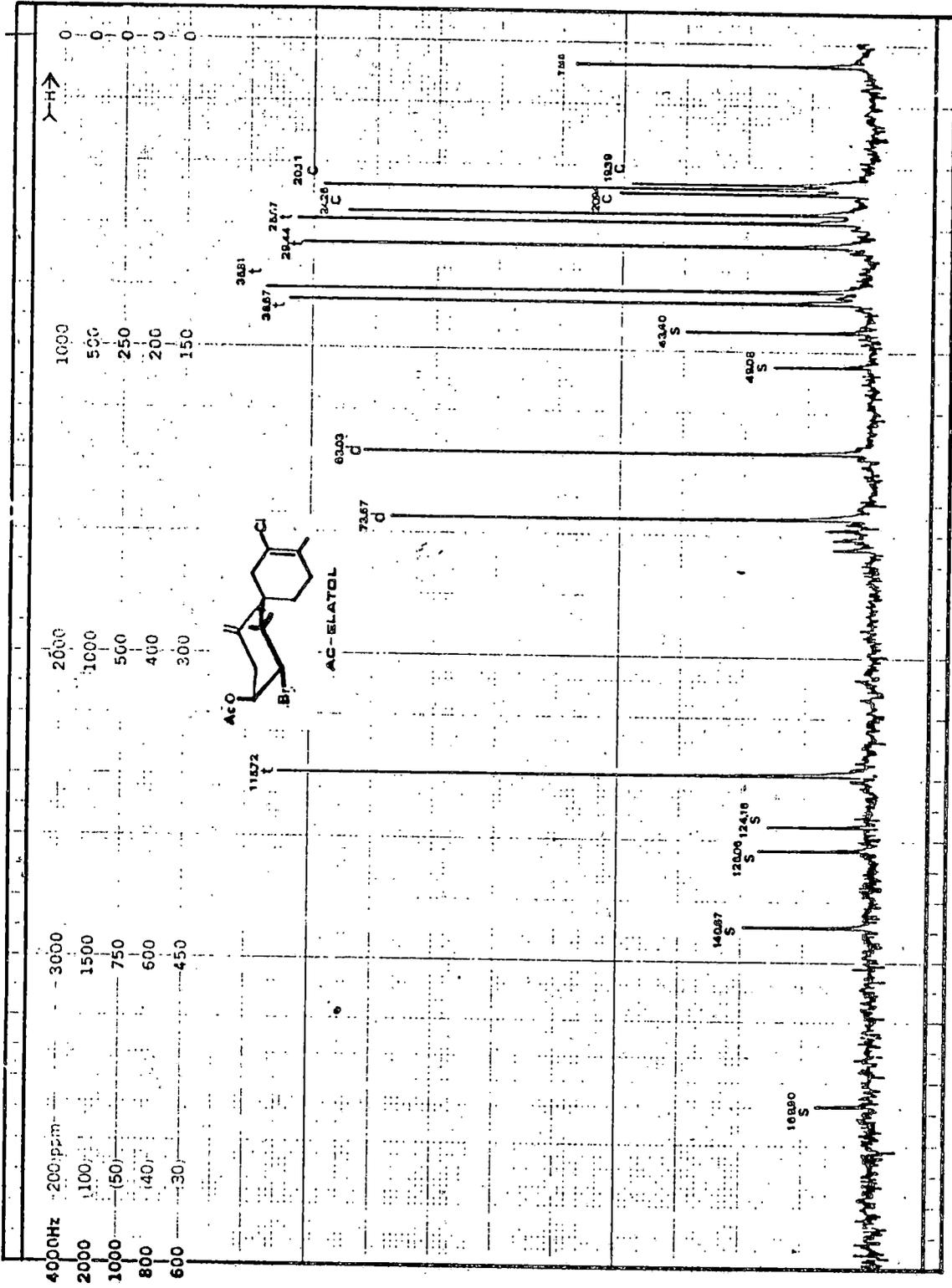
figura 29



ASIGNACIONES EN RMN-<sup>13</sup>C PARA EL AC-ELATOL.

Desplazamiento químico (espectro PND)	Nº de líneas (espectro SFORD)	Inferencia deducida (PND + SFORD)	Asignación en RMN- <sup>13</sup> C
169.90	singlete	$-O-\overset{\overset{ }{\text{O}}}{\text{C}}=O$	C-16
140.67	singlete	$>\text{C}=\text{C}=\text{C}$	C-7
128.06	singlete	$\text{Cl}-\text{C}=\text{C}(\text{Me})-\text{C}=\text{C}$	C-2 o C-3
124.16	singlete		
115.72	triplete	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}=\text{C} \end{array}$	C-14
73.67	doblete	$\begin{array}{c} \text{Ac} \\   \\ \text{C}-\text{H} \\   \\ \text{Br} \\   \\ \text{C}-\text{H} \end{array}$	C-9
63.03	doblete	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}-\text{H} \end{array}$	C-10
49.08	singlete	$\text{Me}-\text{C}(\text{Me})-\text{C}=\text{C}$	C-6 o C-11
43.40	singlete		
38.67	triplete	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}=\text{C} \end{array}$	C-1 o C-4 o C-5 o C-8
36.81	triplete		
29.44	triplete		
25.67	triplete		
24.26	cuartete	$\text{gem-dime} \cdot \begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$	C-12 o C-13
20.94	cuartete		
20.11	cuartete	$\text{Me} \cdot \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{Me} \end{array}$	C-17
19.39	cuartete	$\text{Me} \cdot \begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ =\text{C} \\ \diagdown \end{array}$	C-15

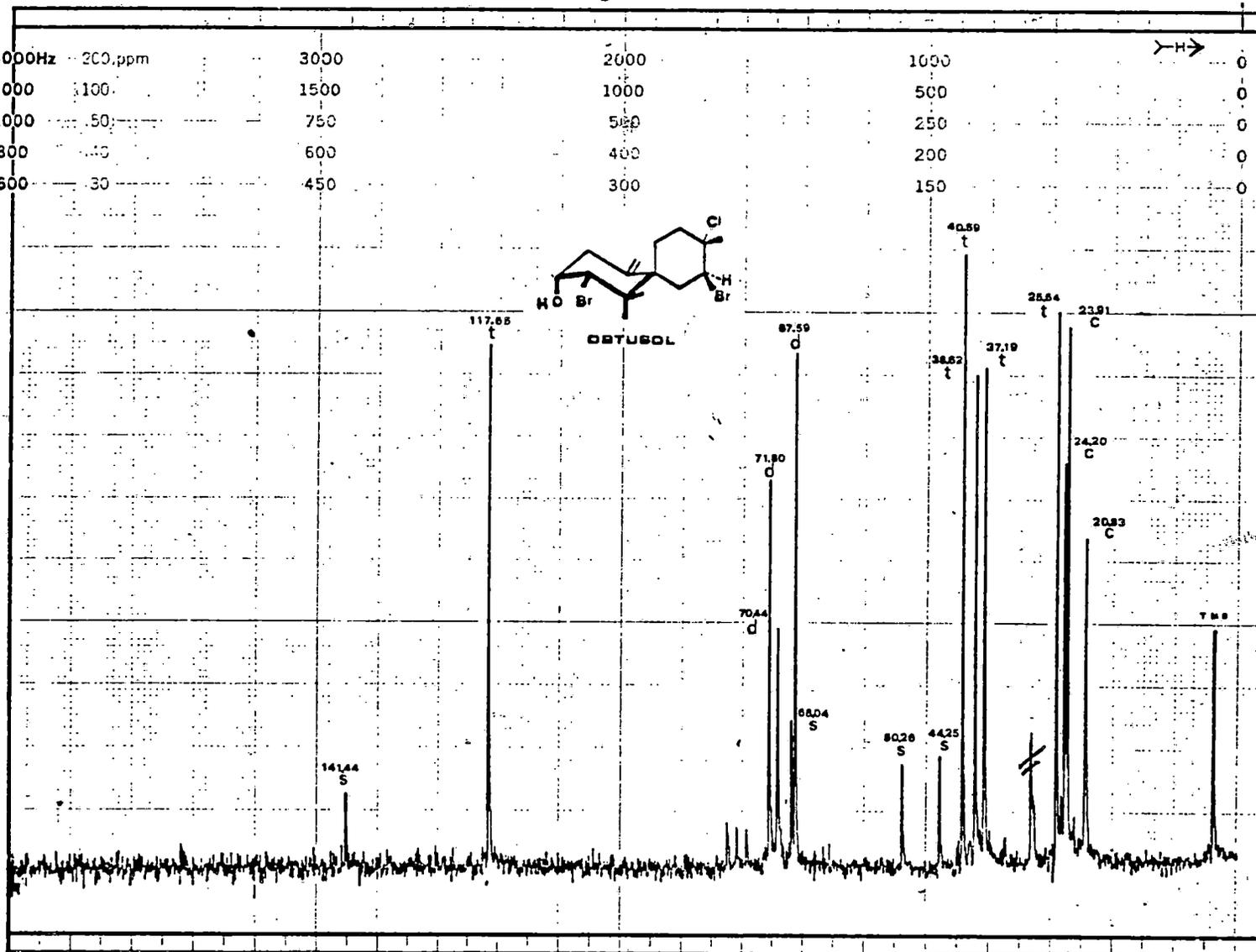
figura 30



ASIGNACIONES EN RMN-<sup>13</sup>C PARA EL OBTUSOL.

Desplazamiento químico (espectro PND)	Nº de líneas (espectro SFORD)	Inferencia deducida (PND + SFORD)	Asignación en RMN- <sup>13</sup> C
141.44	singlete	$\text{>C=}$	C-7
117.65	triplete	$=\text{C}\begin{matrix} \text{H} \\ \text{H} \end{matrix}$	C-14
71.80	doblete	$\text{Br}-\text{C}=\text{O}=\text{C}-\text{OH}$	C-9 o C-10
70.44	doblete		
68.04	singlete	$\text{Me}-\text{C}$	C-3
67.59	doblete	$\text{C}\begin{matrix} \text{Br} \\ \text{H} \end{matrix}$	C-4
50.26	singlete	$\text{Me}-\text{C} \quad \text{o} \quad \text{C}$	C-6 o C-11
44.25	singlete		
40.59	triplete	$\text{C}\begin{matrix} \text{H} \\ \text{H} \end{matrix}$	C-1 o C-2 o C-5 o C-8
38.62	triplete		
37.19	triplete		
25.64	triplete		
23.91	cuartete	$\text{Me}^* \quad \text{C}\begin{matrix} \text{Br} \\ \text{Me} \end{matrix}$	C-15
24.20	cuartete	gem-diMe* $\text{C}\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{matrix}$	C-12 o C-13
20.83	cuartete		

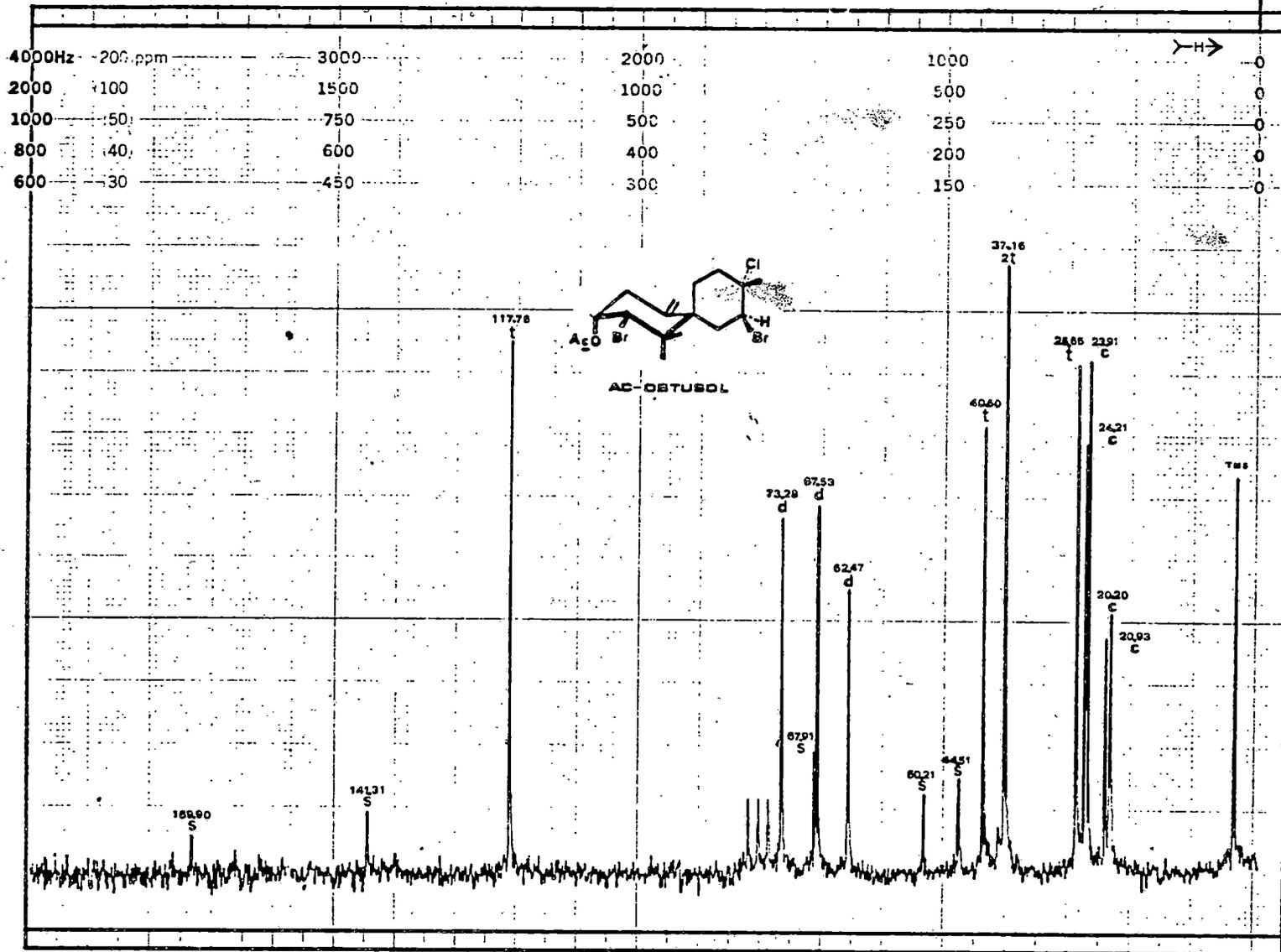
figura 31



ASIGNACIONES EN RMN-<sup>13</sup>C PARA EL AC-OBTUSOL.

Desplazamiento químico (espectro PND)	Nº de líneas (espectro SFORD)	Inferencia deducida (PND + SFORD)	Asignación en RMN- <sup>13</sup> C
169.90	singlete	$-O-\overset{ }{C}=O$	C-16
141.31	singlete	$>C=$	C-7
117.76	triplete	$=C \begin{array}{l} \nearrow H \\ \searrow H \end{array}$	C-14
73.28	doblete	$\begin{array}{l} Ac \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ H \end{array}$	C-9
67.91	singlete	$\begin{array}{l} Cl \\   \\ C \\   \\ Me \end{array}$	C-3
67.53	doblete	$\begin{array}{l} Br \\   \\ C \\   \\ H \end{array}$	C-4
62.47	doblete		C-10
50.21	singlete	$\begin{array}{l} Me \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ Me \end{array} \circ \begin{array}{l} \diagdown \\ C \\ \diagup \end{array}$	C-6 o C-11
44.51	singlete		
40.60	triplete	$\begin{array}{l} H \\ \nearrow \\ C \\ \searrow \\ H \end{array}$	C-1 o C-2 o C-5 o C-8
37.16	triplete		
37.16	triplete		
25.66	triplete		
23.91	cuartete	$Me^* \begin{array}{l} \diagdown Br \\ \diagup Me \end{array}$	C-15
24.21	cuartete	$gem-diMe^* \begin{array}{l} \diagdown Me \\ \diagup Me \end{array}$	C-12 o C-13
20.93	cuartete		
20.20	cuartete	$Me^* \begin{array}{c} O \\    \\ -C-Me \end{array}$	C-17

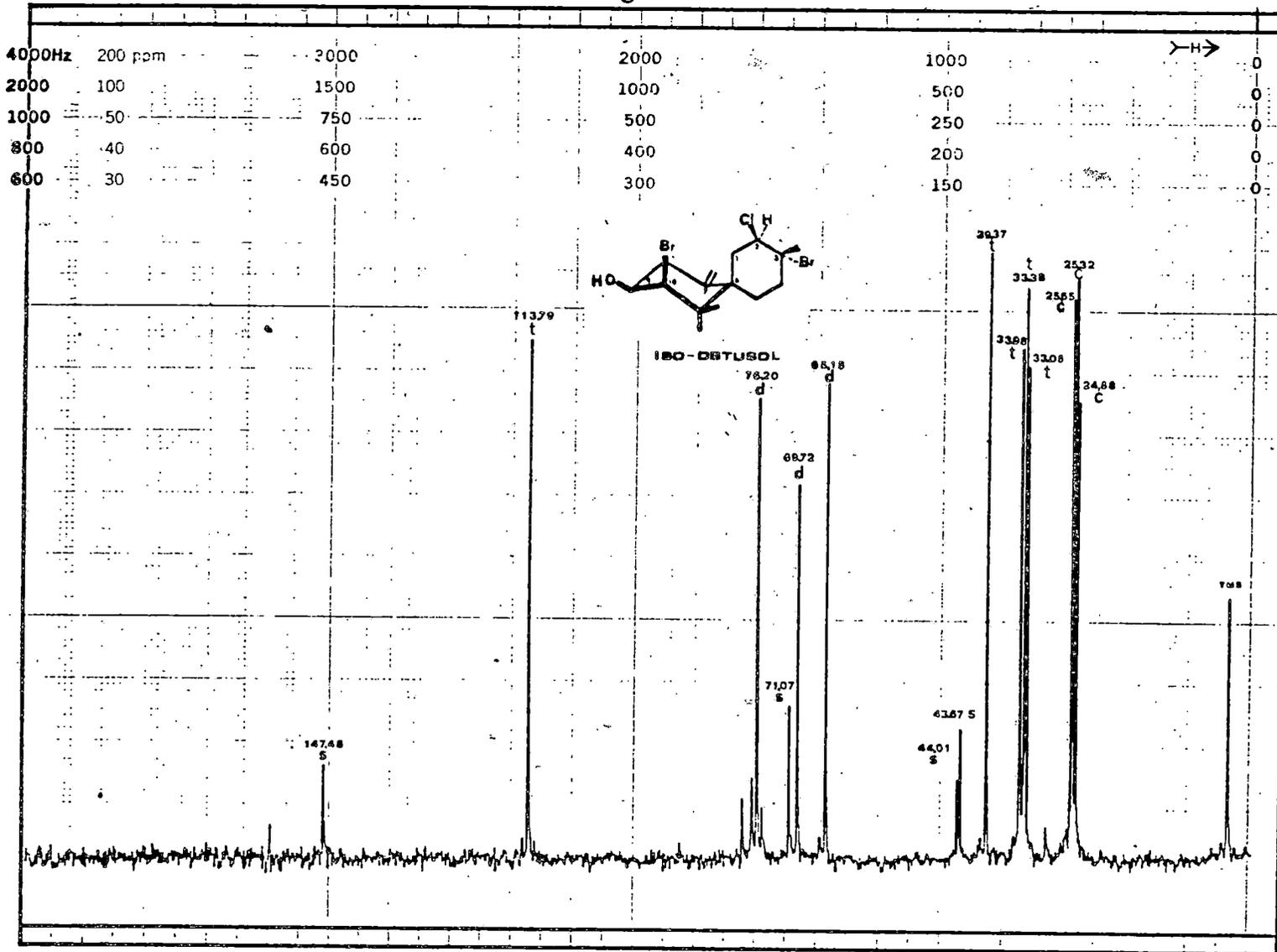
figura 32



ASIGNACIONES EN RMN-<sup>13</sup>C PARA EL ISOBTUSOL.

Desplazamiento químico (espectro PND)	Nº de líneas (espectro SFORD)	Inferencia deducida (PND + SFORD)	Asignación en RMN- <sup>13</sup> C
147.48	singlete	$>C=$	C-7
113.79	triplete	$=C \begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \diagup \\ H \end{matrix}$	C-14
76.20	doblete	$\begin{matrix} Br \\   \\ H-C \end{matrix}$	C-10
71.07	singlete	$>C \begin{matrix} Me \\ \diagdown \\ \diagup \\ Br \end{matrix}$	C-3
69.72	doblete	$\begin{matrix} HO \\   \\ H-C \end{matrix}$	C-9
65.15	doblete	$>C \begin{matrix} Cl \\ \diagdown \\ \diagup \\ H \end{matrix}$	C-2
44.01	singlete	$\begin{matrix} Me \\   \\ Me-C \end{matrix} \circ \begin{matrix} \\ \\ \\ \end{matrix} C$	C-6 o C-11
43.67	singlete		
39.37	triplete	$\begin{matrix} H \\   \\ H-C \\   \\ H \end{matrix}$	C-1 o C-4 o C-5 o C-8
33.98	triplete		
33.38	triplete		
33.05	triplete	gem-diMe* $\begin{matrix} \diagup Me \\ \diagdown Me \end{matrix}$	C-12 o
25.65	cuartete		
25.32	cuartete		
24.88	cuartete	Me* $\begin{matrix} \diagup Br \\ \diagdown Me \end{matrix}$	C-13 o C-15

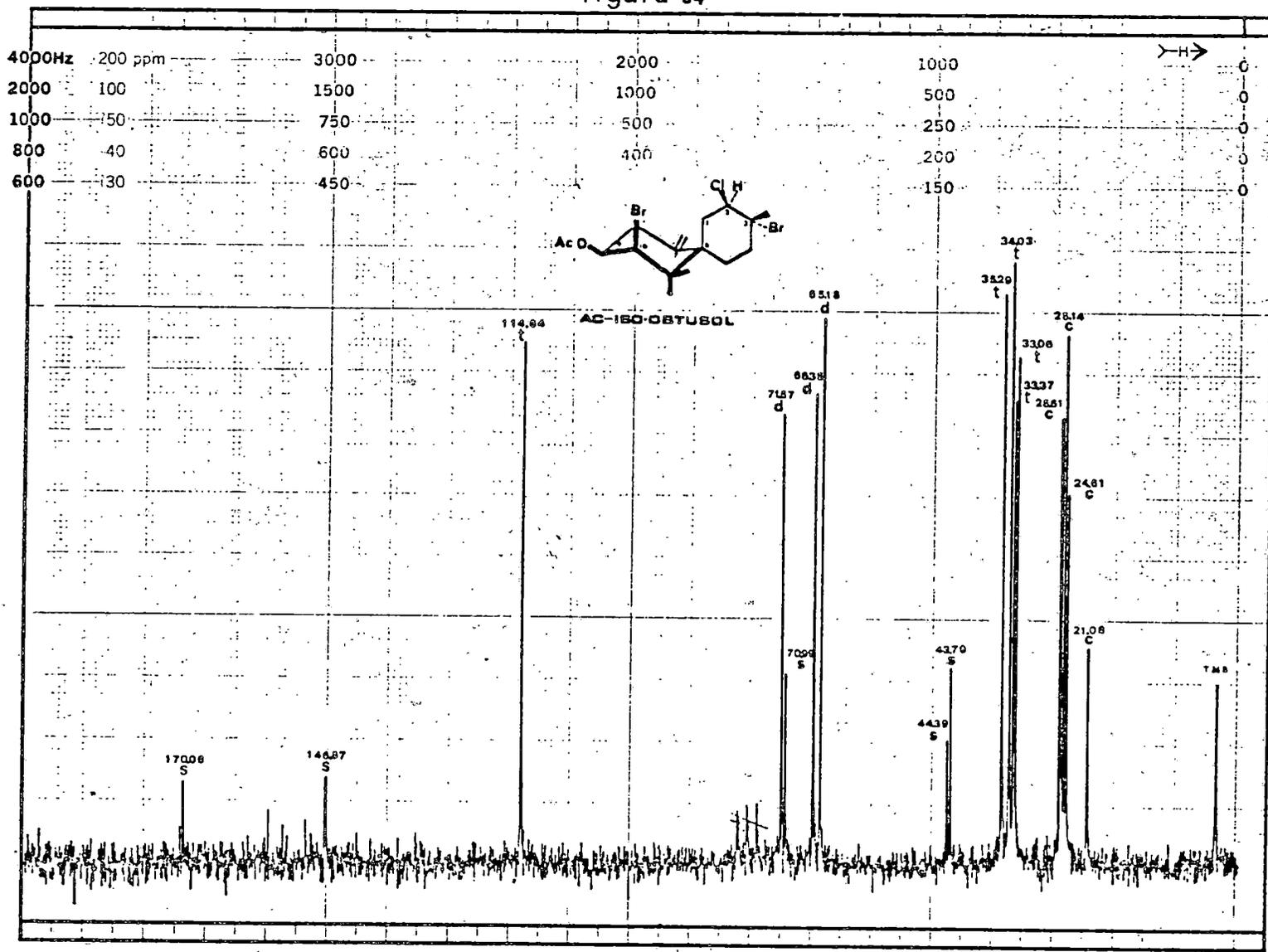
figura 33



ASIGNACIONES EN RMN-<sup>13</sup>C PARA EL AC-ISOBTUSOL.

Desplazamiento químico (espectro PND)	Nº de líneas (espectro SFORD)	Inferencia deducida (PND + SFORD)	Asignación en RMN- <sup>13</sup> C
170.06	singlete	$-O-\overset{1}{C}=O$	C-16
146.87	singlete	$>C=$	C-7
114.64	triplete	$=C-\overset{H}{\underset{H}{ }}$	C-14
71.57	doblete	$\begin{matrix} AC \\ H \end{matrix} - C <$	C-9
70.99	singlete	$=C-\overset{Br}{\underset{Me}{ }}$	C-3
66.35	doblete	$\begin{matrix} Br \\ H \end{matrix} - C <$	C-10
65.18	doblete	$=C-\overset{Cl}{\underset{H}{ }}$	C-2
44.33	singlete	$\begin{matrix} Me \\ Me \end{matrix} - C - O - C <$	C-6 o C-11
43.79	singlete		
35.29	triplete	$=C-\overset{H}{\underset{H}{ }}$	C-1 o C-4 o C-5 o C-8
34.03	triplete		
33.37	triplete		
33.06	triplete	$\begin{matrix} Me \\ O \\ Me \end{matrix} - C - \overset{Br}{\underset{Me}{ }}$	C-12 o C-13 o C-15
25.61	cuartete		
25.14	cuartete		
24.61	cuartete	$\begin{matrix} O \\ -C-Me \end{matrix}$	C-17
21.08	cuartete		

figura 34



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martín. Tetrahedron Letters 29, 2729-2732 (1971).
- 2.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martín. Anales de la R.S.E. F.Q. Química, Vol. 68, 1187, Nº 9-10 (1972).
- 3.- A.G. González, J. Darias y J.D. Martín. Tetrahedron Letters 22, 2259-2260 (1972).
- 4.- A.G. González, J.D. Martín y M.L. Rodríguez. Tetrahedron Letters, 37, 3657-3660 (1972).
- 5.- A.G. González, J.D. Martín y C. Pascual. Tetrahedron Letters, 22, 1605-1609 (1973).
- 6.- A.G. González, J. Darias y J.D. Martín. Tetrahedron Letters 37, 3625-3626 (1973).
- 7.- A.G. González, J. Darias y J.D. Martín. Tetrahedron Letters 26, 3381-3384 (1973).
- 8.- A.G. González, M.A. Alvarez, J. Darias y J.D. Martín. J. Chem. Soc. Perkin trans. I, 2636-2642 (1973).
- 9.- Part. XIX. A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M.L. Rodríguez. Tetrahedron Letters, 205 (1976).
- 10.- A.G. González, J.D. Martín y M.A. Melián. Tetrahedron Letters (en prensa).
- 11.- J.F. Siuday J.F. de Bernadis Lloydia, 107-143 (1972).
- 12.- J.J. Sims, Ghy Lin y R.M. Wing. Tetrahedron Letters 3487 (1974).

- 13.- Las muestras del etatol usadas por el Prof. Sims cuando efectuó la configuración absoluta fueron: etatol  $D^+$  83.5 (c, 0'365, MeOH) y Ac-elatol  $D^+$  125 (c, 0'014, MeOH). Datos aportados por el Prof. Sims mediante una comunicación personal.
- 14.- A.G. González, J. Darias, J.D. Martín y C. Pérez. Tetrahedron Letters, 1249 (1974).
- 15.- Y. Ohta y Y. Hirose. Tetrahedron Letters, 2483 (1968).
- 16.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson. Tetrahedron Letters 2003 (1974).
- 17.- Tesis Doctoral. Cirilo Pérez y Pérez. Mayo - 1974. Universidad de La Laguna. Química Orgánica.
- 18.- G.C. Levy y G.L. Nelson. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13. Ediciones Bellaterra S.A.
- 19.- M.T. Reetz: Angew Chem Internat Edn. 11, 129 (1972).
- 20.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick. J. Amer. Chem. Soc. (1971), 93, 3774-3775.
- 21.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick. J. Amer. Chem. Soc. (1973), 95, 972-973.
- 22.- D.J. Faulkner, M.O. Stallard, y C. Ireland. Tetrahedron Lett. (1974), 357-3574.
- 23.- J.A. McMillan, I.C. Paul, R.H. White y L.P. Hager. Tetrahedron Lett. (1974), 2039-2042.

- 24.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson. Tetrahedron Letters (1976), 1443-1444.
- 25.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson. Tetrahedron Letters (1975), 281-284.
- 26.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson. Tetrahedron Letters (1974), 2003-2006.

## MATERIALES Y METODOS

## TECNICAS INSTRUMENTALES Y METODOS

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

Los espectros de IR fueron hechos en un espectrofotómetro PYE Unicam SP 1100, en solución de cloroformo con células de 0,1 dm., en pastillas de BrK y en film.

Las curvas de dicroísmo circular (CD) fueron realizadas por el Dr. Grande, Departamento de Química Orgánica, Universidad de Salamanca.

Los espectros de RMP fueron registrados con un espectrógrafo Perkin-Elmer modelos R-32 (a 90 MHz) y R-12 (a 60 MHz), en cloroformo deuterado con TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en valores de  $\delta$ .

Los espectros de EM han sido determinados en un Perkin-Elmer RMU-7. Los análisis cuantitativos se realizaron en el Laboratorio de Microanálisis del C.S.I.C.

Las actividades ópticas fueron hechas en un polarímetro Perkin-Elmer mod. 141, utilizando células de 0,1 dm. y  $\text{CHCl}_3$ .

Los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  (RMC), fueron realizados en un espectrómetro Varian CFT-20, utilizando para la acumulación de datos un computador Varian 620/f-100 de 16 K (16.384 palabras) unidades de memoria, mediante Pulsos por Transformada de Fourier. Las muestras fueron disueltas en 2 ml de  $\text{CDCl}_3$ , empleándose tubos de 1 cm. y utilizando como referencia inter-

na TMS. La temperatura empleada fue de 21°C. Se toman como desplazamientos positivos aquellos desplazamientos a campos más bajos que el TMS.

#### CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Las cromatografías en capa fina fueron realizadas sobre gel de sílice de la casa Merck. Los eluyentes empleados fueron: éter de petróleo, acetato de etilo y mezclas entre ellos dos.

Para su revelado, las placas fueron pulverizadas con soluciones de ácido sulfúrico (4%) y H<sub>2</sub>O (16%) en acético glacial y luego calentadas a 150°C durante algunos minutos.

#### PROCEDIMIENTOS GENERALES

Las columnas secas fueron montadas de la siguiente manera: una vez hecho succión por el extremo inferior, se introducía lentamente gel de sílice 0.05-0.2 mm por el extremo superior, al mismo tiempo que la columna era sometida a constante agitación.

En el texto: "extracción de la manera usual" significa, extracción con éter sulfúrico y lavados sucesivos de la capa etérea con solución de ácido clorhídrico (10%) y después con solución saturada de bicarbonato. Todos los extractos etéreos fueron secados sobre sulfato sódico o magnésico anhidros.

## PARTE EXPERIMENTAL

## I. RECOLECCION Y EXTRACCION DEL ALGA LAURENCIA OBTUSA

El alga marina Laurencia Obtusa (Huds) Lamoroux fue reco- gida en la zona de Los Sauces (Isla de La Palma) en los meses de Abril-Junio. Despojada de otras especies de algas con las que estaba mezclada y de todo material extraño se dejó secar a la sombra hasta pérdida total de humedad. Luego fue trocea- da y picada, arrojando un peso de 3 Kgr. de planta seca.

## II. a) CROMATOGRAFIA DEL EXTRACTO BRUTO

El material de partida fue de 3 Kgr y su extracción se realizó con éter sulfúrico a reflujo hasta agotamiento, en con- diciones muy suaves de temperatura (50°C). Los extractos etére- reos fueron decantados y concentrados a vacío hasta consisten- cia siruposa, dando un peso de 100 gr. que dió positivo el en- sayo de Beiltein. La totalidad del extracto se cromatografió en columna seca de gel de sílice 0.05-0.2 mm (1 Kgr), utilizan- do como eluyente: éter de petróleo (40-70), acetato de etilo y mezclas entre ambos; se recogieron fracciones de 500 ml.

### Descripción de la cromatografía

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>		<u>Extracto</u>	<u>Peso</u>
1-10	EP			Ceras
11-23	EP:AcEt	3%	A	1.4 gr.
24-31	"	5%	B	2 gr.
32-42	"	10%	C	2.5 gr.
43-49	"	10%	D	3.5 gr.

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Extracto</u>	<u>Peso</u>
50-63	EP:AcEt 15%	E	900 mgr.
64-70	" 15%	F	650 mgr.
71-80	" 20%	G	300 mgr.
81-99	" 30%	Mezclas	Acidos
100-120	Me	"	"

Las fracciones se analizaron por cromatografía en capa fina y se reunieron según los resultados, consiguiéndose la separación de los siguientes grupos (A, B, ....., G).

b) ESTUDIO DEL EXTRACTO A

Realizada una capa fina del extracto A (1.4 gr), eluída en Be, se resolvió en una mezcla de varios productos cuya separación se realizó en columna de gel de sílice 0.05-0.2 mm (50 mgr), empleando como eluyentes E.P. y mezclas de E.P./Be. Uno de los puntos se revelaba en capa fina con calor (150°C).

Descripción de la cromatografía:

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Peso</u>
1-15	E.P.	-	-
16-21	E.P./Be 3%	Nidificeno	40 mgr.
22-26	"	-	-
27-35	"	Compuesto A	35 mgr.

c) ESTUDIO DEL EXTRACTO B

Realizada una capa fina del mismo eluída en Be/AcEt al 5%,

se resuelve en tres manchas que se revelan con calor.

Con objeto de comprobar si estas sustancias cristalizaban una vez separadas, ya que en el extracto no lo hacían, todo él se cromatografió en columna de gel de sílice 0.05-0.2 mm (60 gr.) que fue eluída en E.P./Be al 5%, la separación fue eficaz y se logró la separación de dos de los tres productos, un aceite y uno cristalino, el tercero se descompuso al contacto con la gel.

Descripción de la cromatografía:

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Peso</u>
1-5	E.P.	-	-
6 -10	E.P./Be 5%	Elatol	210 mgr.
11-23	" 5%	Caespitol	40 mgr.
24-29	" 5%	Compuesto B	-

d) ESTUDIO DEL EXTRACTO C

Su estudio en capa fina nos presenta dos puntos fundamentales que se revelan violetas oscuros con calor. Su separación se efectuó por columna seca utilizando gel de sílice 0.05-0.2 (70 mgr) utilizando como eluyentes mezclas de E.P/Be.

Descripción de la cromatografía:

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Peso</u>
1-5	E.P.	-	-
6-12	E.P./Be 7%	Isobtusol	500 mgr.
13-18	" 7%	Obtusol	750 mgr.

e) ESTUDIO DEL EXTRACTO D

Por cada fina se observa la aparición de varios puntos poco diferenciados, el primero de ellos no se revela con calor sino con oleum (rojo que se oscurece con el tiempo), los demás si lo hacen con calor. El primero se logró separar por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.05-0.2 mm (100 gr), pero no así el resto, que fue acetilado con Py/Ac<sub>2</sub>O y una posterior recromatografía en columna nos permitió una separación aceptable de los mismos.

Descripción de la cromatografía:

<u>Fracciones</u>	<u>Ensayo L-B</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Peso</u>
1-5	-	E.P.	-	-
6-15	+	E.P/Be 8%	Colesterol	1 gr.
16-23	-	" 8%	Mezcla	69 mgr.
24-26	-	" 8%	10-debromo- elatol (Ac)	

f) ESTUDIO DEL EXTRACTO E

Se diferencia del extracto D en la aparición de un nuevo punto que se revela con calor. Fue necesaria una acetilación de la mezcla y una cromatografía en columna para lograr una buena separación del nuevo compuesto. La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 0.05-0.2 mm. y utilizando como eluyente E.P./AcEt al 10%.

Descripción de la cromatografía:

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Peso</u>
1-5	E.P.	-	-
6-12	E.P/Be 10%	10-debromo- isobtusol	100 mgr.
13-16	"	-	-
17-23	"	Compuesto E	46 mgr.

g) ESTUDIO DEL EXTRACTO F

El extracto F se caracterizó por la aparición de un nuevo punto en capa fina que se reveló sin oleum (con calor) y cuya separación nos permitió comprobar que era el 10-debromo obtusol.

h) ESTUDIO DEL EXTRACTO G

Se caracterizó por la presencia de dos nuevos puntos que, en capa fina, se revelan sin oleum (calor). Para su separación se procedió por columna utilizando gel de sílice 0.05-0.2 mm y como eluyentes mezclas de E.P./Be.

Descripción de la cromatografía:

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Peso</u>
1-5	E.P.	-	-
6-15	E.P/Be 15%	Compuesto G-1	41 mgr.
16-23	" 15%	Compuesto G-2	47 mgr.

Los compuestos denominados A, B, E, G-1 y G-2 debido tanto a la poca cantidad en que aparecieron como por la compleji-

dad de sus espectros, se dejan para un posterior estudio.

III. ESTUDIO QUIMICO Y DATOS ESPECTRALES DEL: ELATOL, 10-DEBROMO ELATOL, ISOBTUSOL, 10-DEBROMO ISOBTUSOL, OBTUSOL, 10-DEBROMO OBTUSOL, NIDIFICENO Y CAESPITOL.

ELATOL (I)

Compuesto con aspecto aceitoso incoloro.

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3100, 1650, 900, 835 y 810 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub> + 91° (c, 0'73, CHCl<sub>3</sub>)

RMP (90 MHz, δ-escala, CDCl<sub>3</sub>) 1.10 (s, 6H); 1.71 (s, 3H); 4.17 (m, 1H, W<sub>1/2</sub> 9 Hz); 4.62 (d, 1H, J= 5 Hz); 4.81 y 5.13 (s, 1H cada uno).

EM fue analizado como C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>OBrCl (M<sup>+</sup> a m/e 336, 334, 332) y picos a 319, 299, 297, 281, 279, 257, 237, 235, 201, 200 y 199.

ACETATO DE ELATOL.

60 mgrs. de elatol se trataron con 3 ml de piridina y 2 ml de anhídrido acético, dejándolo toda una mañana a temperatura ambiente. Se extrajo de la manera usual. Cristaliza en n-hexano.

Punto de fusión 157-158°C

IR (KBr) 3100, 1750, 1645, 900 y 840 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub> + 160° (c, 0'47, CHCl<sub>3</sub>)

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.05, 1.10, 1.70 (s, 3H cada uno); 4.53 (d, 1H,  $J=5$  Hz); 4.78 y 5.01 (s, 1H cada uno); y a 5.28 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}} 9$  Hz).

EM.  $M^+$  a m/e 378, 376, 374.

Análisis: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{BrCl}$ ; C, 54.34; H, 6.44

Observado: C, 54.09; H, 6.44

#### REACCION DEL ACETATO DE ELATOL CON $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

A 87.8 mgr de ac-elatol (0.23 mlmoles) en 0-xilol, se añadió gota a gota, 150.3 mgr (0.52 mmoles) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  utilizando una cantidad catalítica de AIBN. La reacción tuvo lugar a 100°C de temperatura, y se siguió en capa fina. A la media hora de iniciada la reacción se apreció la aparición de un punto bien definido hacia el que evolucionó la reacción para quedar transformado en él todo el producto de partida. Resultó ser el acetato del compuesto II. Dicho compuesto, una vez extraído por el método usual, fue tratado siguiendo idéntico procedimiento, pero ahora utilizando como medio de reacción el propio reactivo y no el 0-xilol. A las veinticuatro horas de reacción se había formado el compuesto II. Se extrajo de la forma usual.

#### 10-DEBROMO ELATOL (II)

Aceite incoloro

$[\alpha]_{D^{20}}$  98° (c, 0.84,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (film) 3400, 3100, 1650, 900 y 820  $\text{cm}^{-1}$

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.92, 1.05, 1.74 (s, 3H

cada uno); 4.06 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  7 Hz); 4.81 y 5.11 (bs, 1H cada uno).

EM.  $M^+$  a m/e 256, 254 correspondiente a  $C_{15}H_{23}OCl$ .

REACCION DEL 10-DEBROMO ELATOL CON Na/tert BuOH/THF.

El debromo elatol (II) (29.9 mgr) se disolvió en THF (2 ml), añadiéndole posteriormente tert-butanol (1 ml). La mezcla se enfrió y se le trató con un exceso de sodio sometiéndola, a continuación, a agitación durante seis horas a temperatura ambiente. Se produjo el alcohol X cuantitativamente. Se extrajo de la manera usual.

COMPUESTO X.

Aceite incoloro.

IR ( $CHCl_3$ ) 3450, 3100, 1650, 900 y  $820\text{ cm}^{-1}$

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $CDCl_3$ ) 0.82, 0.93, 1.55 (s, 3H cada uno); 3.95 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  7 Hz); 4.74 y 4.99 (bs, 1H cada uno) y a 5.24 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  5 Hz).

ACETILACION DEL ALCOHOL X.

20 mgrs del alcohol X se disolvieron en 1 ml de piridina y 1 ml de anhídrido acético dejándolos durante seis horas a temperatura ambiente. Se formó el acetato XI. Se extrajo por el procedimiento usual. Cristalizó en n-hexano fijando su punto de fusión  $55-56^{\circ}C$ .

$[\alpha]_D^{+25}$  (c, 0.56,  $CHCl_3$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3100, 1730, 1650 y 900  $\text{cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.87, 0.93, 1.58 (s, 3H cada uno); 2.98 (s, 3H); 4.69 y 4.91 (bs, 1H cada uno); 4.95 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  7 Hz) y a 5.28 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  5 Hz).

### ISOBTUSOL (III).

Después de sucesivas cristalizaciones en n-hexano fija su punto de fusión en 118-120°C.

$[\alpha]_{\text{D}^{20}}$  89 (c, 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr) 3300, 3100, 1640 y 850  $\text{cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.06, 1.35, 1.92 (s, 3H cada uno); 3.65 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  14 Hz); 4.42 (m, 2H,  $W_{\frac{1}{2}}$  5 Hz); 4.92 y 5.19 (s, 1H cada uno).

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

### ACETATO DE ISOBTUSOL.

Se obtuvo por igual procedimiento al seguido en la obtención del acetato de elatol.

Punto de fusión

$[\alpha]_{\text{D}^{20}}$  55.5° (c, 0.83,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr) 3090, 1725, 1640, 970, 900 y 870  $\text{cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.10, 1.20, 1.90, 2.08 (s, 3H cada uno); 4.45 (m, 2H,  $W_{\frac{1}{2}}$  5 Hz); 4.80 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  14 Hz); a 4.98 y 5.19 (s, 1H cada uno).

TRATAMIENTO DEL ISOBTUSOL CON Zn/AcOH.

143.7 mgrs de isoobtusol se disolvieron en 25 ml de éter sulfúrico, se le añadió a continuación 6 gotas de ácido acético y luego un exceso de cinc en polvo (20 mgrs). La reacción se mantuvo bajo agitación durante 10 horas a temperatura ambiente. Se extrajo de la forma usual. Se formaron dos productos, el compuesto IX y el XII.

COMPUESTO IX.

Punto de fusión 94-95°C (cristalizó en n-hexano).

$[\alpha]_{D}^{+20}$  82° (c, 0.84, CHCl<sub>3</sub>).

RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala, CDCl<sub>3</sub>) 1.07 (s, 6H); 1.60 (s, 3H); 4.20 (m, 1H, W<sub>1/2</sub> 6 Hz); 4.73 (d, 1H, J= 3 Hz); 4.86 y 5.13 (s, 1H cada uno) y a 5.34 (m, 1H, W<sub>1/2</sub> 6 Hz).

COMPUESTO XII.

Aceite incoloro.

$[\alpha]_{D}^{+20}$  33 (c, 0.76, CHCl<sub>3</sub>).

RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala, CDCl<sub>3</sub>) 0.80, 0.90 (s, 3H cada uno); 1.54 (s, 3H); 4.60 y 4.96 (s, 1H cada uno) y a 5.36 (m, 3H, W<sub>1/2</sub> 6 Hz).

HIDROGENACION DE XII.

59.8 mgrs de XII (0.298 milimoles) se disolvieron en 5 ml de ciclohexano. Se gastó 6.7 ml de hidrógeno (0.298 milimoles) en la hidrogenación. Se utilizó como catalizador paladio-carbon

al 5% (50 mgrs), efectuándose la reacción a temperatura ambiente. Se obtuvo, entre otros subproductos de reacción, el compuesto (+)-( $\alpha$ )-chamigreno (XXI) (13.6 mgrs).

COMPUESTO XXI.

Resultó ser el (+)-( $\alpha$ )-chamigreno.

Aceite incoloro

$[\alpha]_D^{25} + 12^\circ$  (c, 0.12,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (film) 1655, 835, 815 y 765  $\text{cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.85, 0.91 (s, 3H cada uno); 1.66, 1.68 (s, 3H cada uno) y a 5.42 (m, 2H,  $W_{1/2}$  19 Hz).

EM.  $M^+$  a m/e 204 y otros picos a 189, 136, 124 y 121.

REACCION DEL ISOBTUSOL CON GEL DE SILICE.

40 mgrs de isoobtusol, disueltos en n-hexano, se agitaron sobre gel de sílice, a temperatura ambiente, durante 78 horas. Se produjo elatol (I),  $[\alpha]_D^{25} + 90^\circ$ , cuantitativamente.

REACCION DEL ISOBTUSOL CON  $\text{CrO}_3/\text{H}^+$ .

100 mgrs de isoobtusol se trataron con reactivo de Jones a  $0^\circ\text{C}$ . Se obtuvo una cetona inestable que fue posteriormente reducida con Zn/AcOH en éter sulfúrico obteniéndose la tridehalocetona XIII que isomerizada a reflujo con ácido oxálico en metanol nos dió la cetona  $\alpha$ - $\beta$ -insaturada XIX (5 mgrs).

CETONA  $\alpha$ - $\beta$ -INSATURADA (XIX).

Aceite incoloro.

$[\alpha]_{D^{+} 80^{\circ}}$  (c, 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1675 \text{ cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.98, 1.05, 1.98, 2.00 (s, 3H cada uno); 5.51 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  9 Hz) y 5.89 (bs, 1H).

DC.  $\lambda$  348 ( $\Delta\epsilon = + 1.25$ )

$\lambda$  239 ( $\Delta\epsilon = - 3.35$ )

$\lambda$  201 ( $\Delta\epsilon = + 9.18$ )

#### 10-DEBROMO ISOBTUSOL (IV).

Debido a la dificultad de separarlo como alcohol por la presencia de impurezas, se aisló en forma de acetato, por acetilación de la mezcla con piridina/anhídrido acético a temperatura ambiente y posterior extracción a la manera usual. El acetato de IV cristalizó en n-hexano fijando su punto de fusión en  $102-104^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{D^{+} 73^{\circ}}$  (c, 0.70,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr) 3080, 1740, 1640, 880 y  $700 \text{ cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.88, 1.02, 1.92, 2.00 (s, 3H cada uno); 4.45 (bs, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  5 Hz); 4.80 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  14 Hz) a 4.86 y 5.12 (s, 1H cada uno).

EM.  $M^+$  a m/e 376, 378, 380, correspondiente a la fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{BrCl}$  y rupturas principales a 338, 336, 334, 320, 318, 316, 305, 303, 301, 277, 275, 273, 239, 201.

Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{BrCl}$ : C, 54.36; H, 6.98.

Observado: C, 53.87; H, 7.00.

REACCION DEL ACETATO DE IV CON GEL DE SILICE.

27 mgrs del acetato de 10-debromo isoobtusol se disolvieron en éter sulfúrico. A dicha solución se le añadió gel de sílice, siendo agitada la mezcla. Se formó cuantitativamente acetato de elatol  $[\alpha]_{D}^{+} 96^{\circ}$ .

REDUCCION DEL ACETATO DE IV CON Zn/AcOH.

58 mgrs de acetato de IV se disolvieron en 15 ml de éter sulfúrico, se le añadieron cuatro gotas de ácido acético y luego cinc en polvo (10 mgrs). La mezcla se mantuvo bajo agitación y a 0°C de temperatura durante cinco minutos. Se extrajo de la manera usual comprobándose por capa fina la formación de un solo producto. Su separación mediante columna con gel de sílice 0.05-0.2 mm (10 gr.) nos permitió la obtención del compuesto XI, que coincide con el obtenido de la reducción del elatol (I).

OBTUSOL (V).

Después de varias recristalizaciones en n-hexano, se nos presenta en agujas blancas con punto de fusión 145-146°C.

$$[\alpha]_{D}^{+} 10^{\circ} (c, 1.64, CHCl_3).$$

IR (Kbr) 3600, 3100, 1640, 930, 860 y 645  $cm^{-1}$ .

RMP (60 MHz,  $\delta$ -estaña,  $CDCl_3$ ) 1.08 (s, 6H); 1.82 (s, 3H); 4.12 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz); 4.50 (d, 1H,  $J=4$  Hz); 4.70 (dd, 1H,  $J=12$  y 5 Hz); 5.07 y 5.41 (s, 1H cada uno).

EM.  $M^{+}$  a m/e 416, 414, 412 y rupturas principales a 399, 379, 361, 334, 332, 317, 315, 297, 295, 235, 217, 216, 197 y 195.

Análisis.- Calculado para  $C_{15}H_{23}OBr_2Cl$ : C, 43.45; H, 5.60.  
Observado: C, 43.70; H, 5.77.

ACETATO DE OBTUSOL.

La acetilación fue llevada a cabo con piridina y anhídrido acético, extrayéndose a la manera usual.

Punto de fusión 161-162°C.

$[\alpha]_D - 18^\circ$  (c, 1.55,  $CHCl_3$ ).

IR (Kbr) 3100, 1750, 1645, 980, 870 y 640  $cm^{-1}$ .

RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $CDCl_3$ ) 1.03, 1.09, 1.81, 2.03 (s, 3H cada uno); 4.43 (d, 1H,  $J=4$  Hz); 4.71 (dd, 1H,  $J=12$  y 5 Hz); 5.22 (m, 1H,  $W_{1/2} 6$  Hz); y a 5.07 y 5.31 (s, 1H cada uno).

Análisis.- Calculado para  $C_{17}H_{25}O_2Br_2Cl$ : C, 44.86; H, 5.29.  
Observado: C, 44.39; H, 5.58.

REDUCCION DEL OBTUSOL (V) CON HIDRURO DE ALUMINIO Y LITIO.

A 60 mgrs. de obtusol, disueltos en 6 ml de éter sulfúrico, se le añadieron 60 mgrs. de HAL manteniéndose a reflujo, con agitación, durante 12 horas a temperatura ambiente.

Se extrajo a la manera usual, comprobándose por capa fina la formación de dos productos. Resultaron ser el compuesto parcialmente dehalogenado XIV y el tridehalo-alcohol XV.

COMPUESTO XIV.

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D - 82^\circ$  (c, 0.64,  $CHCl_3$ ).

RMP (90 MHz,  $\int$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.08 (s, 6H); 1.61 (s, 3H); 4.20 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz); 4.72 (1H, d,  $J = 3$  Hz); 4.85 y 5.12 (s, 1H cada uno) y a 5.32 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz).

#### COMPUESTO XV

Cristalizó en n-hexano fijando su punto de fusión a 56-57°C.

$[\alpha]_D^{25} - 85^\circ$  (c, 0.84,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3100, 1740, 1650 y 700  $\text{cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\int$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.90, 0.94, 1.58 (s, 3H cada uno); 1.94 (s, 3H); 4.72, 4.98 (s, 1H cada uno); 4.94 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz) y a 5.30 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz).

#### TRATAMIENTO DEL OBTUSOL CON Zn/AcOH.

El tratamiento fue similar al que se le hizo al isoobtusol, con la única diferencia que la reacción duró 76 horas.

Se obtuvo el compuesto XVII cuantitativamente. Su estudio nos proporcionó los siguientes datos.

Aceite incoloro

$[\alpha]_D^{25} - 32^\circ$  (c, 0.46,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMP (90 MHz,  $\int$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.86, 0.97, 1.60 (s, 3H cada uno); 4.62 y 4.98 (s, 1H cada uno); 5.40 (m, 3H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6 Hz).

#### OXIDACION DEL COMPUESTO XVI CON $\text{CrO}_3/\text{H}^+$ .

Se siguió igual procedimiento que con el isoobtusol, obteniéndose la tridehalocetona XVIII la cual fue posteriormente isomerizada a XX mediante reflujo con ácido oxálico, en metanol.

COMPUESTO XVIII.

Aceite incoloro.

RMP (90 MHz,  $\int$ -escala,  $\text{CCl}_4$ ) 0.82, 1.02 (s, 3H cada uno); 1.61 (s, 3H); 4.71 y 4.99 (s, 1H cada uno) y a 5.35 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  9 Hz).

COMPUESTO XX.

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D^- 80^\circ$  (c, 0.31,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1675 \text{ cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\int$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.98, 1.05, 1.98, 2.00 (s, 3H cada uno); 5.51 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  9 Hz) y 5.89 (bs, 1H).

DC.  $\lambda$  348 ( $\Delta\epsilon = -1.25$ )

$\lambda$  239 ( $\Delta\epsilon = +3.11$ )

$\lambda$  201 ( $\Delta\epsilon = -9.17$ )

10-DEBROMO OBTUSOL (VI).

Debido a las dificultades encontradas para su separación en forma de alcohol, se separó en forma de acetato, por tratamiento con piridina y anhídrido acético. Cristalizó en n-hexano fijando su punto de fusión en  $81-82^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^+ 11^\circ$  (c, 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (film) 3110, 1740, 1650, 880 y  $750 \text{ cm}^{-1}$ .

RMP (90 MHz,  $\int$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.90, 0.98, 1.84, 2.03 (s, 3H cada uno); 4.34 (dd, 1H,  $J = 12$  y  $5 \text{ Hz}$ ), 4.85 (m, 1H,  $W_{\frac{1}{2}}$  6

Hz), 4.90 y 5.34 (s, 1H cada uno).

REDUCCION DEL ACETATO DE IV CON HIDRURO DE ALUMINIO Y LITIO.

Se siguió idéntico procedimiento que el utilizado en la reducción del obtusol (V) con HAL.

Se obtuvo el compuesto XVI (ya estudiado),  $[\alpha]_{D}^{-} 86^{\circ}$ .

NIDIFICENO (XXII).

Cristalizó en n-hexano fijando su punto de fusión en 174-175°C.

$[\alpha]_{D}^{+} 37.5^{\circ}$  (c, 0.40,  $\text{CHCl}_3$ ).

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

RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.95, 1.13, 1.83 (s, 3H cada uno); 4.45 (dd, 1H, J= 12 y 5 Hz); 4.70 (dd, 1H, J= 12 y 5 Hz) y a 4.87 y 5.26 (bs, 1H cada uno).

EM.  $M^+$  a m/e 402, 400, 398, 396 correspondiente a una fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{Cl}$ .

CAESPITOL (VII).

Cristalizó en n-hexano.

Punto de fusión 109-110°C.

IR (KBr) 3540  $\text{cm}^{-1}$ .

RMP (60 MHz,  $\delta$ -escala,  $\text{CHCl}_3$ ) 1.17, 1.31, 1.37 y 1.67 (s, 3H cada uno); 3.37 (t, 1H, J= 2.5 Hz); 4.31 (c, 1H, J= 12 y 5 Hz) y a 4.39 (c, 1H, J= 12 y 4 Hz).

EM.  $M^+$  a m/e 430, 432, 434 calculado para  $C_{15}H_{25}O_2Br_2Cl$ .

IV. ESTUDIO MEDIANTE RMN- $^{13}C$  DEL ELATOL, OBTUSOL, ISOBTUSOL Y ACETATOS.

a) SIMPLIFICACIONES A UTILIZAR.

SW. Anchura espectral utilizada en la realización de los espectros.

NT. Números de acumulaciones realizadas.

AT. Tiempo de adquisición.

PW. Pulse Width o ángulo de disparo dependiente del pulso de radiofrecuencia del transmisor.

PD. Retraso del pulso.

DP. Puntos de datos. En espectros de "Off Resonance".

s. Singlete.

d. Doblete.

t. Triplete.

q. Cuartete.

En cualquier dato de los expuesto a continuación, siempre que se citen dos valores, corresponde el primero al "espectro de desacoplamiento protónico completo" y el segundo al de "off resonance".

b) ELATOL

(SW): 4000; 2000 Hz

(NT): 50000; 75000

(AT): 1023 sec.

(PW): 12; 8 sec.

(PD): 0 sec.

(DP): 8192

19.42 (q); 20.79 (q); 24.29 (q); 25.70 (t); 29.44 (t);  
38.13 (t); 38.72 (t); 43.21 (s); 49.20 (s); 70.89 (d); 72.26  
(d); 115.88 (t); 124.30 (s); 128.06 (s); 140.86 (s).

c) AC-ELATOL

(SW): 4000; 2000 Hz.

(NT): 5000; 14000.

(AT): 1023 sec.

(PW): 12; 8 sec.

(PD): 0 sec.

(DP): 8192

19.39 (q); 20.11 (q); 20.94 (q); 24.26 (q); 25.67 (t);  
29.44 (t); 36.81 (t); 38.67 (t); 43.40 (t); 49.08 (s); 63.03  
(d); 73.67 (d); 115.72 (t); 124.16 (s); 128.06 (s); 140.67 (s);  
169.90 (s).

d) OBTUSOL

(SW): 4000; 2000 Hz.

(NT): 5257; 10000.

(AT): 1023 sec.

(PW): 12,7 sec.

(PD): 0,1 sec.

(DP): 8192

20.83 (q); 23.91 (q); 24.20 (q); 25.64 (t); 37.19 (t);  
38.72 (t); 40.59 (t); 44.25 (s); 50.26 (s); 67.59 (d); 68.04  
(s); 70.44 (d); 71.80 (d); 117.65 (t); 141.44 (s).

e) AC-OBTUSOL.

(SW): 4000; 2000 Hz.

(NT): 11000; 23000.

(AT): 1023 sec.

(PW): 12,8 sec.

(PD): 0 sec.

(DP): 8192.

20.20 (q); 20.93 (q); 23.91 (q); 24.21 (q); 25.66 (t);  
37.16 (t); 37.16 (t); 40.60 (t); 44.61 (s); 50.21 (s); 62.47  
(d); 67.53 (d); 67.91 (s); 73.28 (d); 117.76 (t); 141.31 (s);  
169.90 (s).

f) ISOBTUSOL

(SW): 4000; 2000 Hz.

(NT): 5300; 10000.

(AT): 1023 sec.

(PW): 12,8 sec.

(PD): 0 sec.

(DP): 8192

24.88 (q); 25.52 (q); 25.65 (q); 33.05 (t); 33.38 (t); 33.98 (t); 39.37 (t); 43.67 (s); 44.01 (s); 65.15 (d); 69.72 (d); 71.07 (s); 76.20 (d); 113.79 (t); 147.48 (s).

g) AC-ISOBTUSOL.

(SW): 4000; 2000 Hz.

(NT): ; 19000.

(AT): 1023 sec.

(PW): 12,8 sec.

(PD): 0 sec.

(DP): 8192.

21.08 (q); 24.61 (q); 25.61 (q); 33.06 (t); 33.37 (t); 34.03 (t); 35.29 (t); 43.79 (s); 44.33 (s); 65.18 (d); 66.35 (d); 70.99 (d); 114.64 (t); 146.87 (s); 170.06 (s).

## CONCLUSIONES

- 1.- Se expone una recopilación bibliográfica de todos los sesquiterpenos, poseyendo estructuras del tipo monociclofarnesano, bisaboleno y chamigreno, hasta mediados del 1976, quedando incluidos ciertos trabajos no publicados aún.
- 2.- Se continúa el estudio de los productos naturales marinos de la Zona Atlántica con el alga roja Laurencia obtusa (Huds) Lamoroux. Se aislan de ésta una serie de productos halogenados: elatol, 10-debromo elatol, isoobtusol, 10-debromo isoobtusol, obtusol, 10-debromo obtusol, nidificeno, caespitol y cuatro productos que no han sido determinadas sus estructuras.
- 3.- Por datos espectroscópicos y transformaciones químicas se determinan las estructuras del 10-debromo elatol, isoobtusol, 10-debromo-isoobtusol, obtusol y 10-debromo obtusol.
- 4.- Se determinan las configuraciones absolutas de estos compuestos en base a su correlación química con el elatol, ya estudiado por métodos de difracción de rayos X.
- 5.- Se propone una posible ruta biogenética común para el caespitol, isocaespitol y compuestos del tipo chamigreno, basándonos en su coexistencia en la naturaleza. En esta ruta biogenética se postula una configuración absoluta equivalente al (-)-chamigreno siempre que el sistema bromo-cloro sea trans-diecuatorial y de (+)-chamigreno cuando esté presente un sistema bromo-cloro trans-diaxial (o de cloruro de vinilo).

6.- Se completa este trabajo con un estudio mediante resonancia magnética nuclear de carbono-13 de los productos aislados con el fin de distinguir de una forma absoluta las configuraciones trans-diaxial y trans-diecuatorial.

La presente Tesis fué leída en La Laguna ante el Tribunal formado por D. Antonio González González, D. Juan Martínez Moreno, D. José Luis Bretón Funes, D. Fernando Lozano Cabo y D. Enrique Meléndez Hevia

mereciendo la calificación de Sobresaliente "cum laude"

La Laguna, 16 de febrero de 1977

A. Jorge Juan Martínez

José Meléndez

Francisco José