

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

CONFIGURACION ABSOLUTA, CONFORMACION

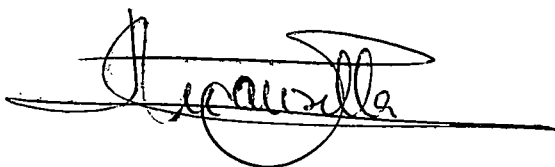
Y

REACTIVIDAD DE GALLICINA

MEMORIA presentada para
la obtención del Grado
de Doctor en Ciencias
(Sección de Químicas)

por

HORACIO MANSILLA VAZQUEZ



La Laguna, Junio 1.979



Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica (I.P.N.O.) bajo la dirección del Catedrático Prof. Dr. D. Antonio González y González y del Adjunto Prof. Dr. D. Antonio Galindo Brito, a quienes expreso mi más profundo agradecimiento.

Este ejemplar ha sido revisado
por el Catedrático-Director.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Asensio (Universidad de Oviedo) su amabilidad al realizar espectros de RMN a temperatura variable.

Al Dr. Alemany (Instituto Nacional de Química Orgánica, Madrid) el haber realizado los estudios LIS y NOE.

A los compañeros del laboratorio y particularmente al personal auxiliar del mismo, la ayuda prestada en las distintas fases del desarrollo de este trabajo.

I N D I C E

	<u>Página</u>
0.- Introducción.....	1
1.- Aislamiento y estructura de 1β -hidroxi- 6β - 7α , 11β -H-selin-4-en-6,12-olida.	7
2.- Aislamiento y estructura de Gallicina	11
3.- Estereoquímica de Gallicina	24
4.- Ciclación biomimética de Gallicina a Eudesmano - lidas	27
5.- Mecanismo de la ciclación	45
6.- Ciclación biomimética de 1,5-germacradienos a Guayanolidas	52
7.- Ciclación de Gallicina a Guayanolidas	60
8.- Mecanismo de la ciclación	79
9.- Conformación de los sesquiterpenos 1,5-dienos y sus derivados	80
10.- Conformación de Gallicina	90
11.- Conformación de Artemorina y Ridentina	100
12.- Conformación y reactividad de 1,5-dienos cícli - cos de tamaño medio	103
13.- Conformación y reactividad de Gallicina	112

14.- Biogenesis de sesquiterpenos Eudesmano y Gua- yano	117
15.- Bibliografía	122
16.- Conclusiones	129
17.- Parte experimental	131

0.- INTRODUCCION

Las Artemisias forman un género de la tribu Anthemideae (Compositae) que ha sido extensamente estudiado, hasta el punto de haberse aislado de ellas, 107 lactonas sesquiterpénicas del total de 128 descritas para toda la tribu, que consta de unos 95 géneros. Estas 107 lactonas se reparten entre los distintos esqueletos carbonados tal como se muestra en la Tabla I (Esquema I).

TABLA I

<u>Total de especies estudiadas.</u>	<u>GE</u>	<u>EU</u>	<u>GU</u>	<u>CA</u>	<u>MD</u>	<u>EL</u>	<u>PG</u>	<u>ER</u>
86	23	41	39	1	3	-	-	-

GE Germacranolidas

CA Cadinanolidas

EU Eudesmanolidas

MD Lactonas modificadas

GU Guayanolidas

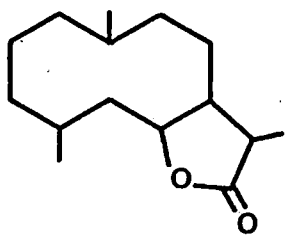
EL Elemanolidas

PG Pseudoguayanolidas.

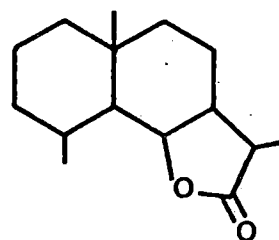
Desde el punto de vista estructural, debe destacarse la ausencia de pseudoguayanolidas, eremofilanolidas y elemanolidas entre las lactonas aisladas, y el que, de las 107 lactonas conocidas 100 se hallan cerradas en C₆ en tanto que las 7 restantes lo están sobre C₈.

En las guayanolidas encontradas, la unión entre los ani -

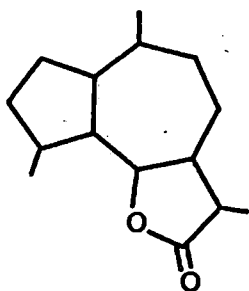
ESQUEMA I



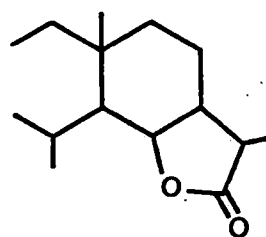
1



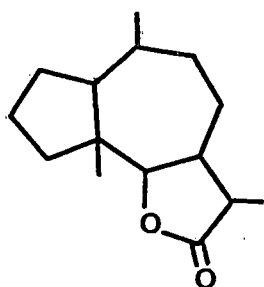
2



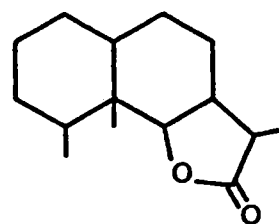
3



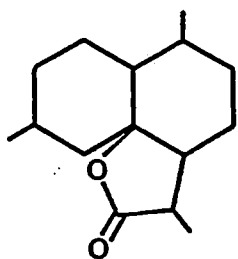
4



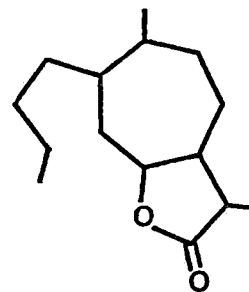
5



6



7



8

llos A/B es predominantemente *cis*, con el C₅-H siempre α -orientado, mientras que el anillo lactónico -que siempre se halla cerrado en C₆- es *trans*, y posee una disposición 6 β -H, 7 α -H.

En lo referente a las eudesmanolidas, la unión A/B es *trans*, 10 β -Me, 5 α -H, y salvo algunas excepciones, el anillo lactónico se halla *trans*, C₆ ó C₈ β -H, 7 α -H.

Finalmente las germacranolidas, menos frecuentes que las eudesmanolidas y guayanolidas, son elaboradas únicamente por *Artemisias* de la sección *Seriphidium* [1].

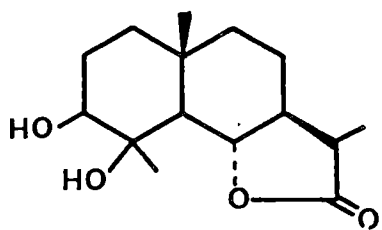
El elevado número de lactonas sesquiterpénicas aisladas como productos naturales de diversas plantas despertó interés en cuanto a la posibilidad de emplearlas en la resolución de problemas taxonómicos y bajo este punto de vista han recibido gran atención [2]. Así, los diferentes tipos biogénéticos de lactonas sesquiterpénicas han sido relacionados con la división de las *Compuestas* en Tribus y también con problemas a nivel de género, tales como la división del género *Artemisia* [3].

Un estudio acerca del contenido en lactonas sesquiterpénicas de especies pertenecientes a la Tribu *Anthemideae* ha sido publicado recientemente [4].

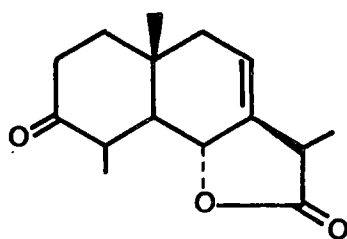
En los Esquemas II y III se muestran algunas de las lactonas que han sido aisladas a partir de diversas especies de *Artemisias*.

Dentro del programa de estudio de plantas pertenecientes al género *Artemisia* que se viene desarrollando en el Instituto

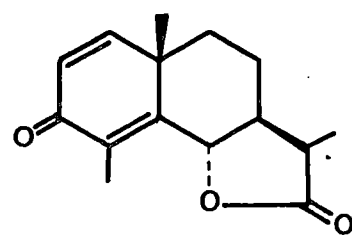
ESQUEMA II



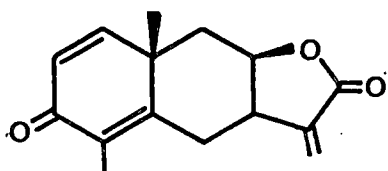
9



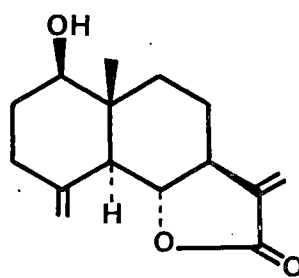
10



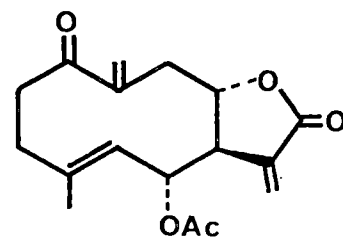
11



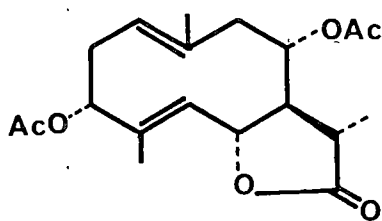
12



13

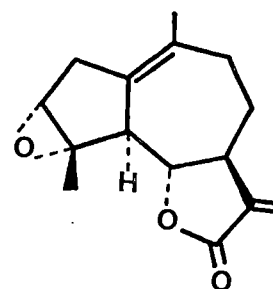
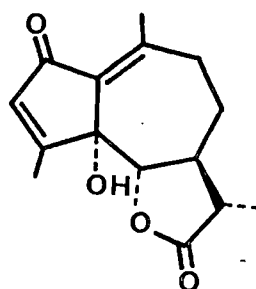
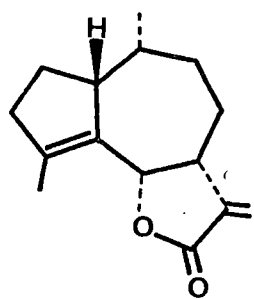
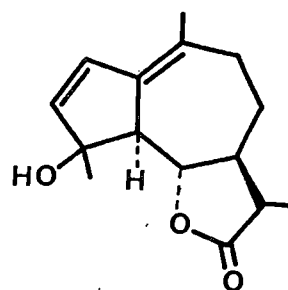
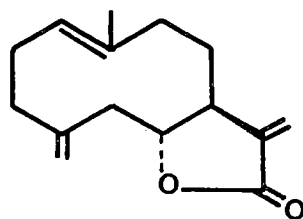
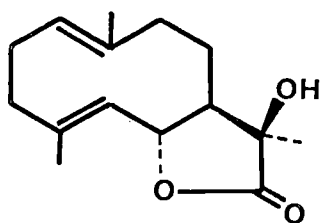


14



15

ESQUEMA III



de Productos Naturales Orgánicos, hemos estudiado la *Artemisia Marítima* L. ssp. *Gallica* Wild. De esta especie se aisló en primer lugar, *Artemisia* (163) una lactona sesquiterpénica descrita con anterioridad en la literatura [5], cuya estructura y estereoquímica no estaban firmemente establecidas. El estudio de estos apartados constituyó mi trabajo de Licenciatura [6].

Igualmente se aislaron dos lactonas más, una de las cuales (22) ya había sido obtenida con anterioridad en nuestro laboratorio, en tanto que la otra, que denominamos *Gallicina* (63) en atención a su origen, fué estudiada por nosotros y constituye el tema central de esta Tesis [7].

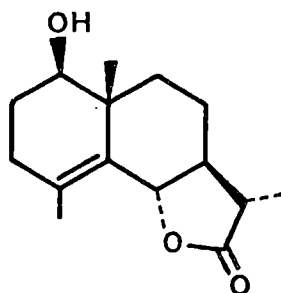
4.- AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA DE 1 β -HIDROXI-6 β ,7 α ,11 β -H-SELIN-4-EN-6,12-OLIDA (22).

De las fracciones 41-49 de la cromatografía general, se aisló un producto amargo y cristalino, de peso molecular 250 (M^+) que cristalizado varias veces en benceno-hexano funde a 172-174°C; $[\alpha]_D = + 60.7^\circ$.

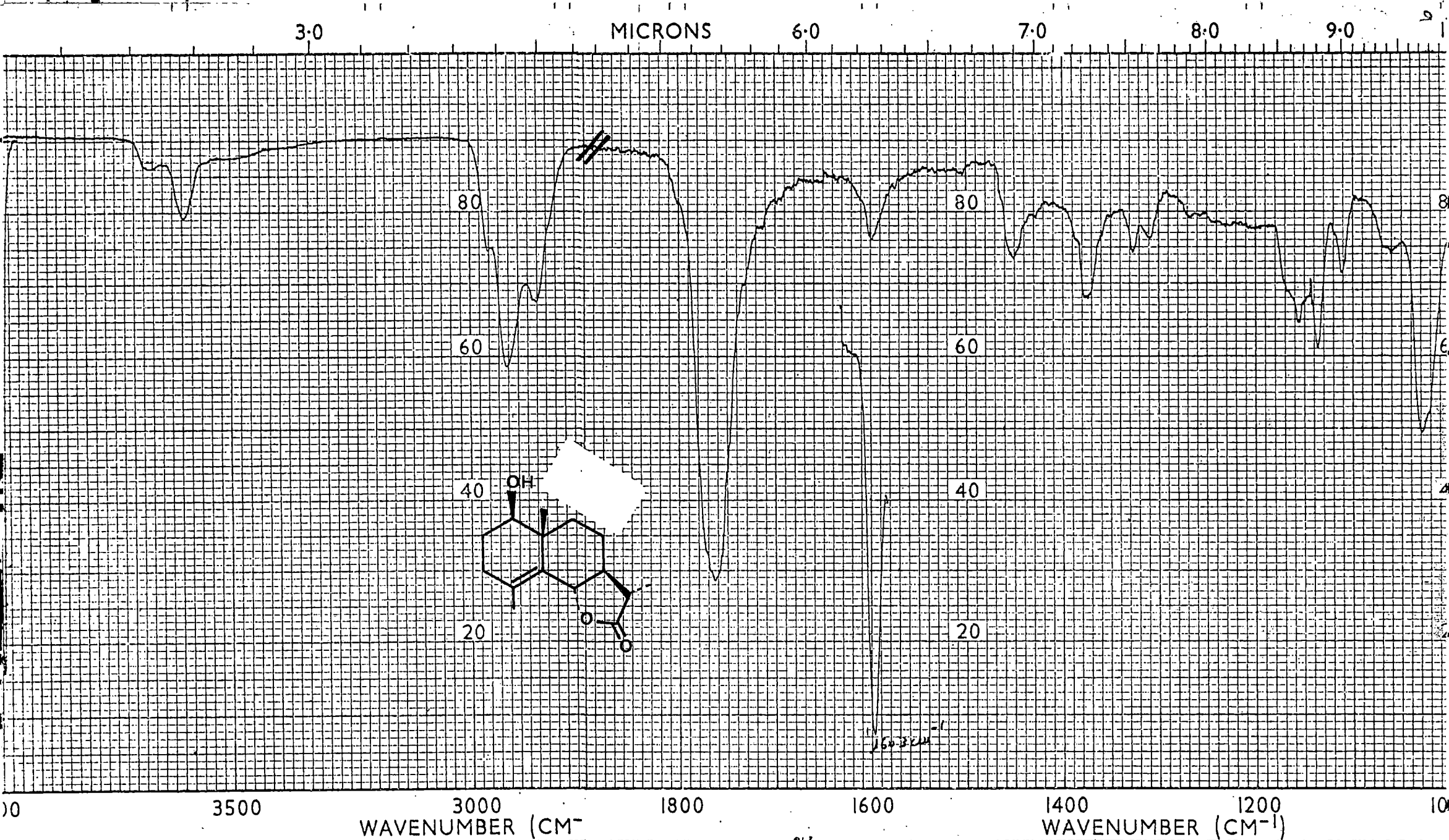
En el espectro IR se ven bandas a 3600 cm^{-1} correspondiente a grupos hidroxilo, 1770 cm^{-1} de una γ -lactona y 1605 cm^{-1} de dobles enlaces. Su espectro RMN muestra un singlete a δ 1.05 ppm, de intensidad tres protones, asignable a un metilo angular; un doblete a 1.17 ppm ($J = 7$ Hz), de intensidad tres protones, a un metilo secundario; un singlete a 1.78 ppm, de intensidad tres protones, a un metilo vinílico; un multiplete a 3.46 ppm ($J = 8$ Hz), de intensidad un protón, al geminal a un grupo hidroxilo y un doblete a 4.53 ppm, de intensidad un protón ($J = 9$ Hz) correspondiente al hidrógeno lactónico.

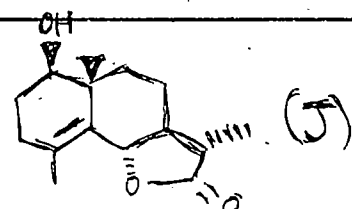
Los datos espectroscópicos muestran que se trata de una lactona sesquiterpénica del tipo eudesmano, y consultada la bibliografía, se encontró, que, con anterioridad en nuestro laboratorio, había sido aislada una lactona sesquiterpénica de la *Artemisia Granatensis* Boiss. [8], cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden con los del producto aislado por nosotros, lo cual nos permitió establecer su estructura y estereoquímica como la de la 1 β -hidroxi-6 β ,7 α ,11 β -H-selin-4-en-6,12-oli-

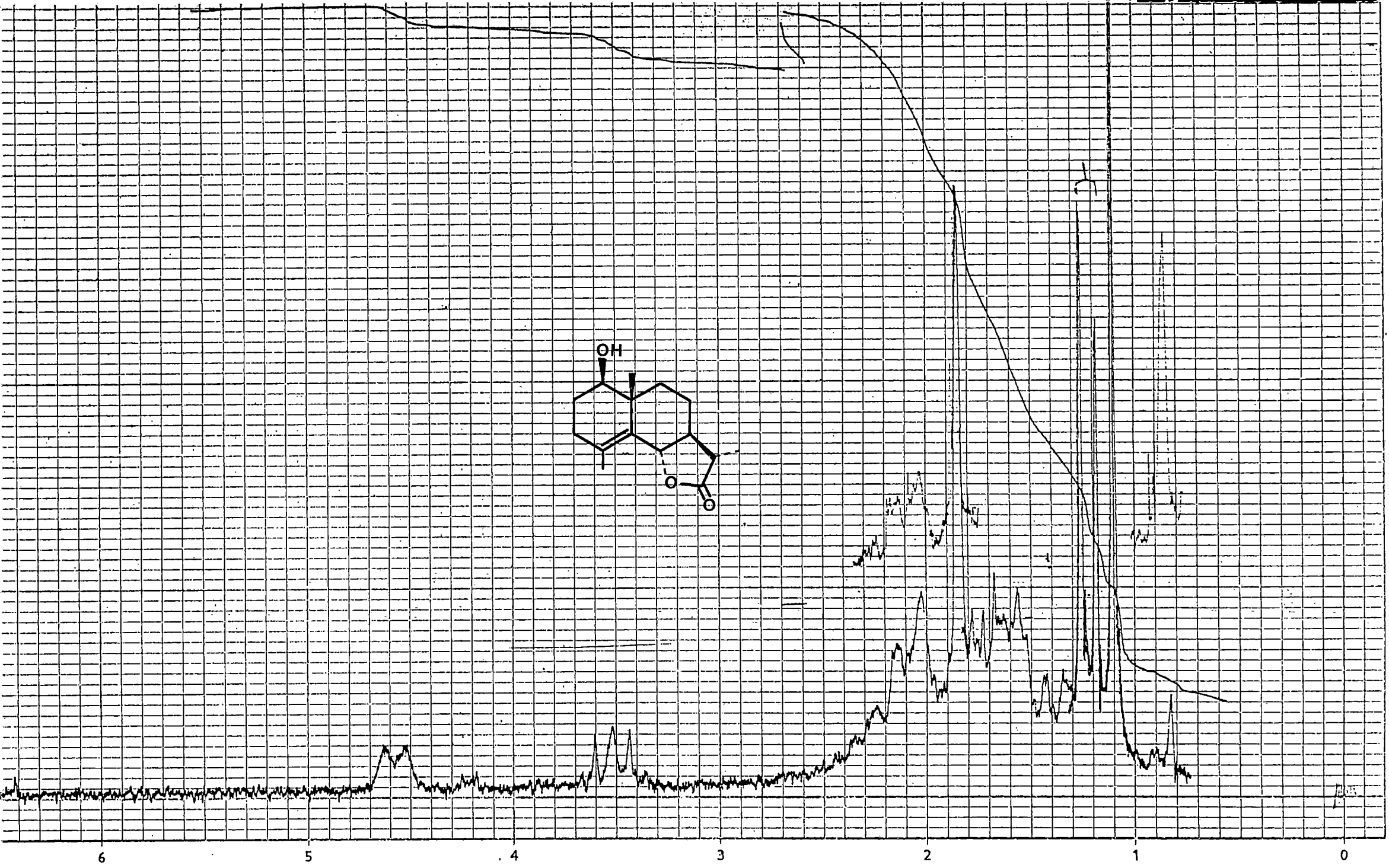
da (22).



22



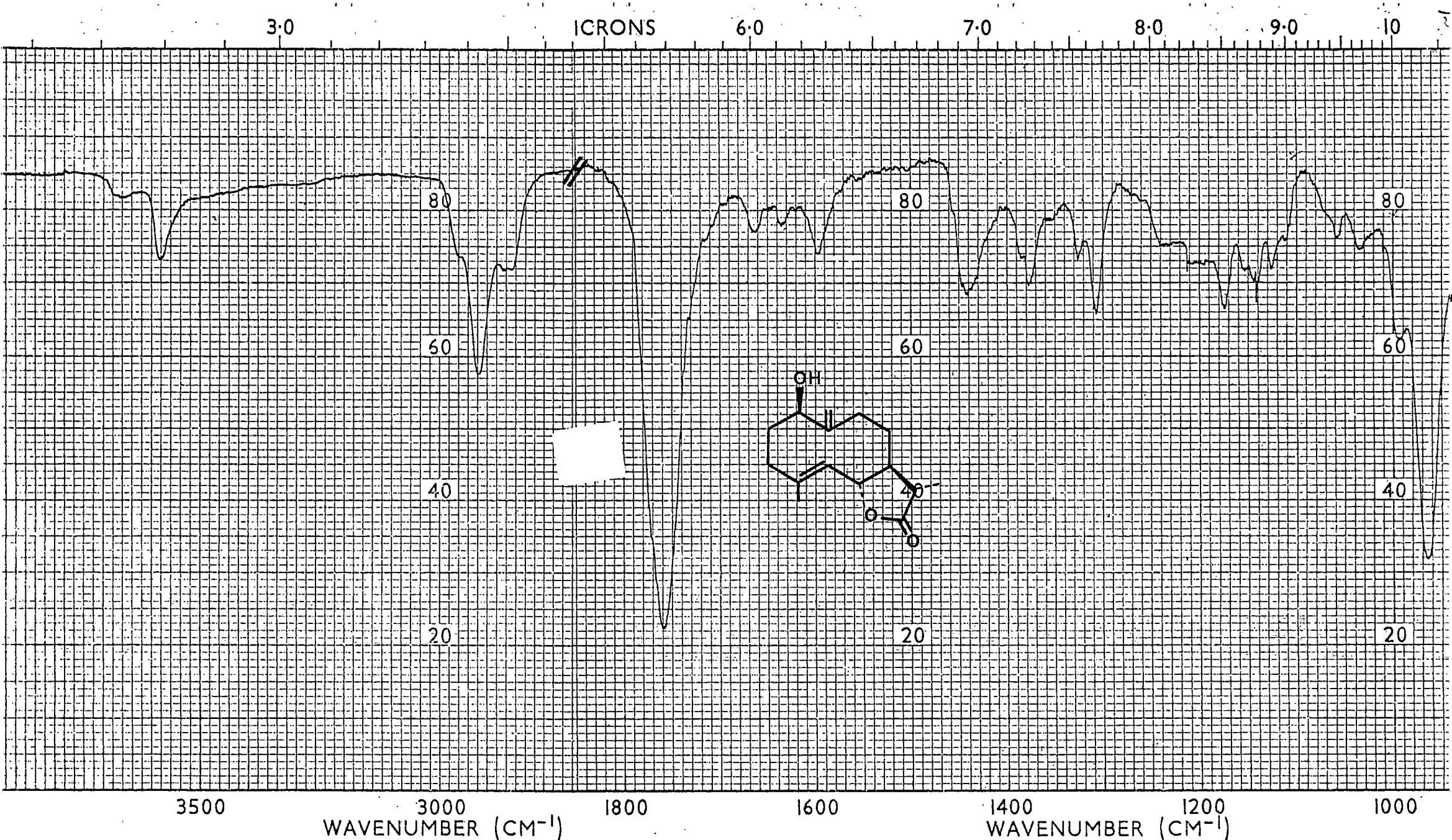
SAMPLE _____ ORIGIN <u>A. Gallica</u>	S: _____ C: _____ C: _____ R: _____	REMARKS  (MEDIUM) 18-4-77	SCAN SPEED _____ SLIT _____ PERKIN-ELMER PART NO. 472-5089
--	--	---	---



2.- AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA DE GALLICINA (63).

En el estudio de las fracciones 58-93 de la cromatografía general, se aisló un producto amargo de fórmula empírica $C_{15}H_{22}O_3$, que por sucesivas cristalizaciones en benceno-acetato de etilo, fijó su punto de fusión a 114-116°C; $[\alpha]_D = + 121^\circ$; m/e 232 ($M^+ -32$). Su espectro IR presenta bandas a 3600 cm^{-1} que se pueden atribuir a grupos hidroxilo, 1765 cm^{-1} a una γ -lactona y $1670, 1640, 1600\text{ cm}^{-1}$ a dobles enlaces C=C. En el espectro RMN se ven las siguientes señales: Un doblete a δ 1.20 ppm ($J= 7\text{ Hz}$), de intensidad tres protones, asignable a un metilo secundario en α a un grupo carbonilo; un doblete a 1.70 ppm ($J= 2\text{ Hz}$), de intensidad tres protones, característico de un metilo vinílico; una señal compleja a 3.90 ppm, de intensidad un protón, atribuible a un átomo de hidrógeno geminal a un grupo hidroxilo; un triplete a 4.40 ppm ($J= 10\text{ y }9\text{ Hz}$), de intensidad un protón, asignable al átomo de hidrógeno lactónico; dos singletes anchos a 4.75 y 5.17 ppm, de intensidad dos protones típicos de un grupo metilénico exocíclico y un doblete a 5.15 ppm ($J= 9\text{ Hz}$), de intensidad un protón, característico de un protón vinílico.

Los espectros descritos son típicos de una lactona sesquiterpénica, y atendiendo a su composición química y al número y variedad de los grupos funcionales presentes, se deduce que, la lactona en estudio debe poseer un esqueleto bicíclico del tipo germacrano. En base a ello establecimos la estructura de



PLE Figura 1 A. Gallica	SOLI _____ CON _____ CELL _____ REFE _____	REMARKS X ₁	SCAN SPEED _____ SLIT _____ PERKIN-ELMER PART NO. 472-5089
-------------------------------	---	---------------------------	---

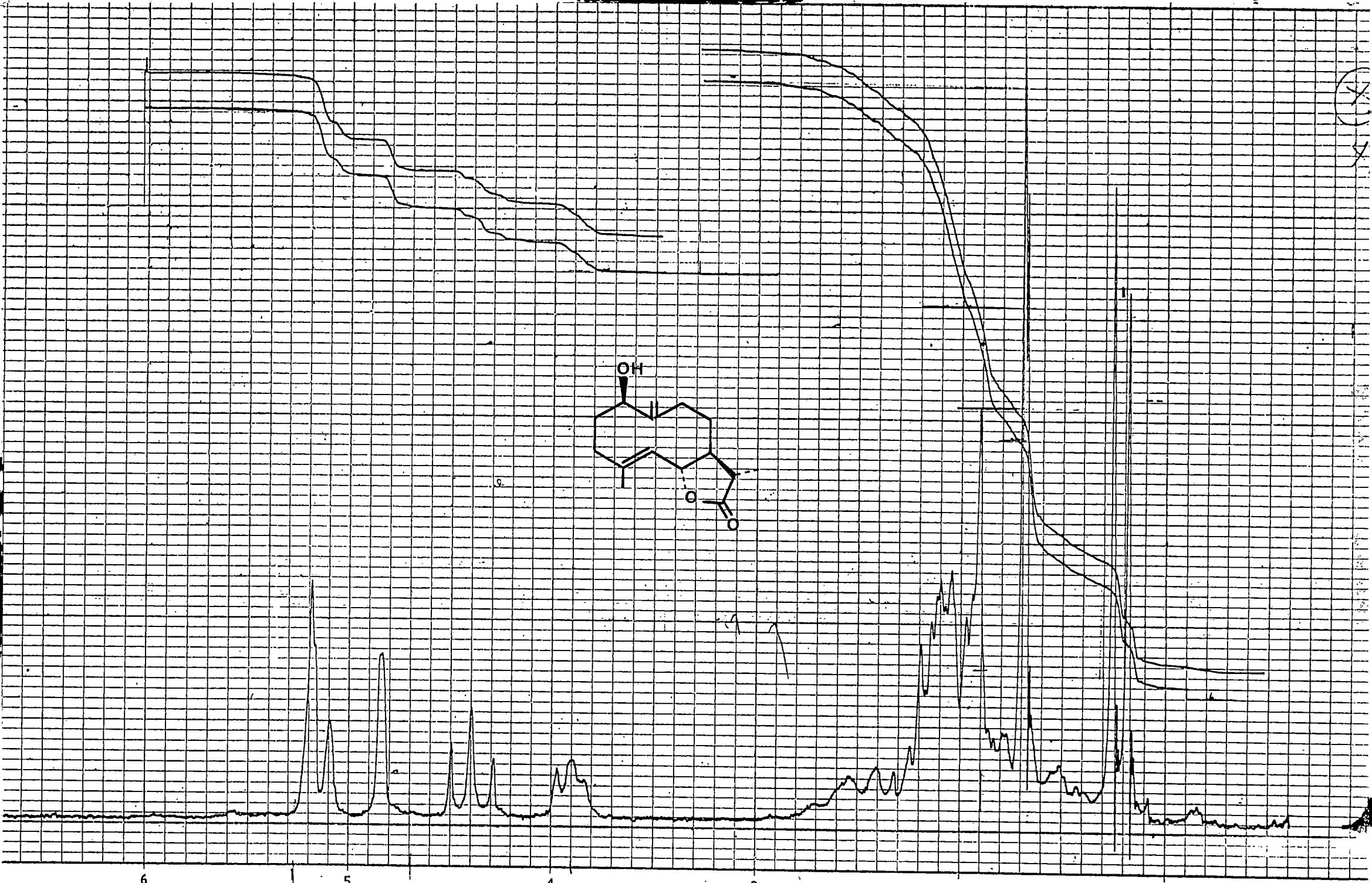
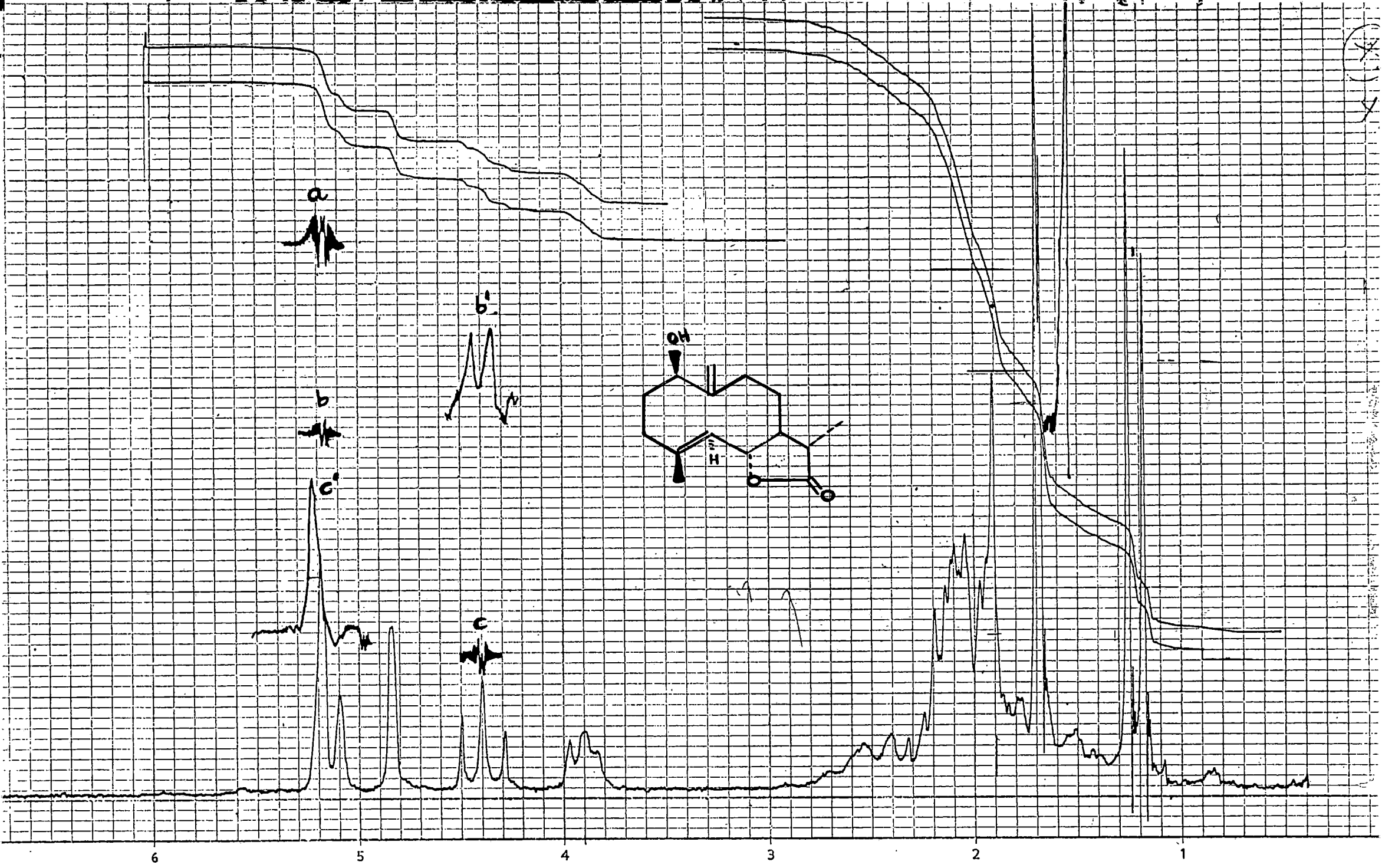


Figura 2

(X) 14



trabajo (23 a).

La estructura propuesta está en buen acuerdo con las siguientes experiencias de doble resonancia: Así la irradiación del doblete a 5.15 ppm convierte, el triplete en 4.40 ppm, en un doblete ($J = 10$ Hz), y la señal del metilo vinílico (doblete $J = 2$ Hz) en un singlete, lo que confirma la existencia de un acoplamiento homoalílico entre el C_4 -Me (d, 1.70 ppm) y el H_5 (d, 5.15 ppm).

La existencia de un grupo hidroxilo secundario se puso de manifiesto, porque la acetilación, a temperatura ambiente, condujo a un monoacetato cristalino (23 b) de fórmula empírica $C_{17}H_{24}O_4$, y punto de fusión 113-115°C; $[\alpha]_D = + 222.7^\circ$; m/e 292 (M^+), 250 ($M^+ - 42$), en cuyo espectro IR faltan las absorciones características de los grupos hidroxilo en tanto que aparece una banda a 1720 cm^{-1} propia del grupo acetato. En RMN se observan las señales de los metilos secundario y vinílico; la del grupo acetilo, como un singlete a 2.10 ppm; la del protón lactónico, como un triplete a 4.40 ppm ($J = 9$ y 10 Hz) y dos multipletes a 4.97 y 5.25 ppm, de intensidad cuatro protones, en los que, aparte de los protones metilénicos y vinílicos, está incluido el hidrógeno geminal al grupo acetilo, que ha sufrido un desplazamiento paramagnético de 1.07 ppm en relación con el alcohol.

La oxidación de (23 a) originó un cetoderivado cristalino de fórmula empírica $C_{15}H_{20}O_3$ que funde a 128-130°C; $[\alpha]_D = + 169.6^\circ$ m/e 248 (M^+), cuyo espectro IR presenta absorciones a 1765 cm^{-1}

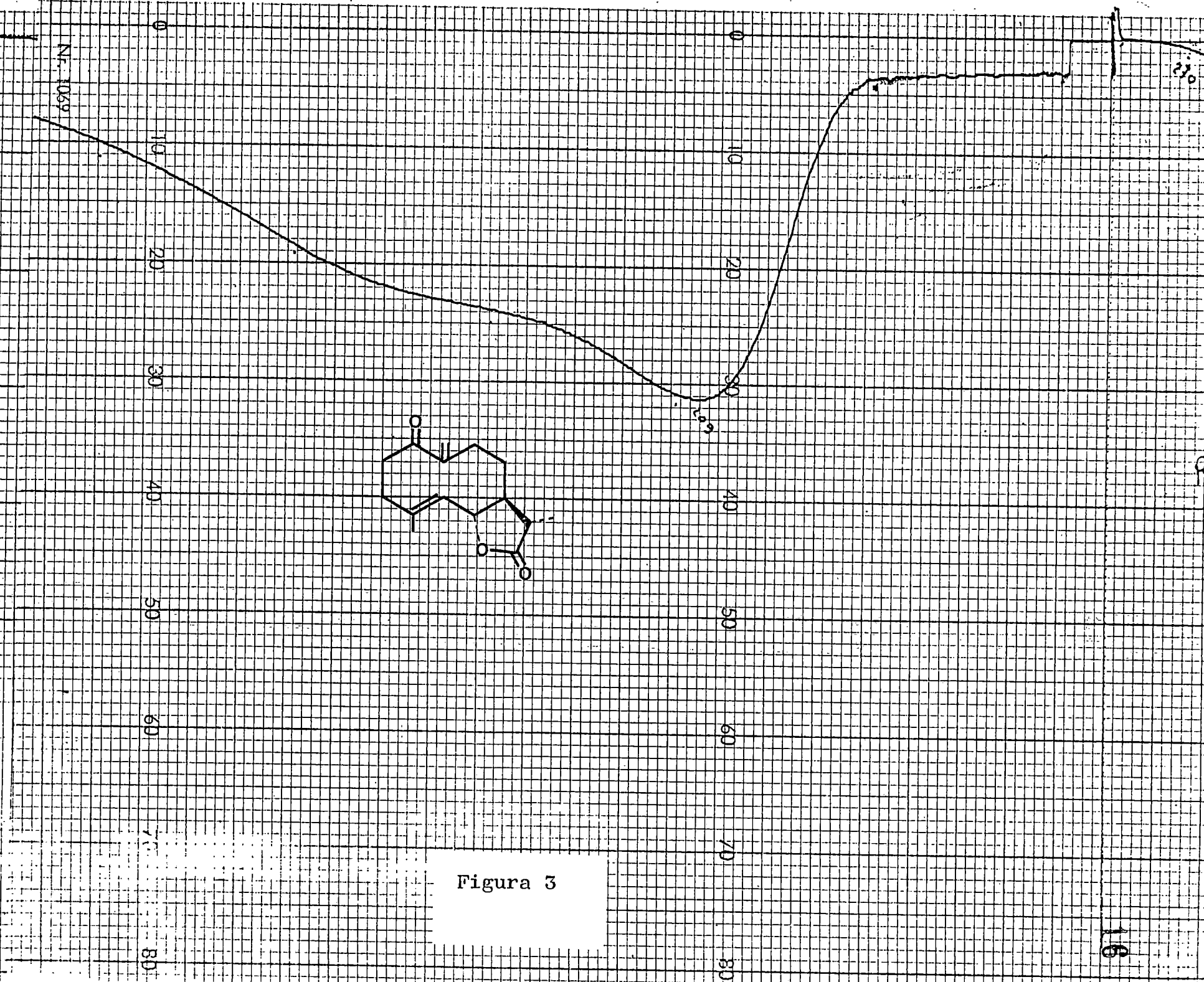
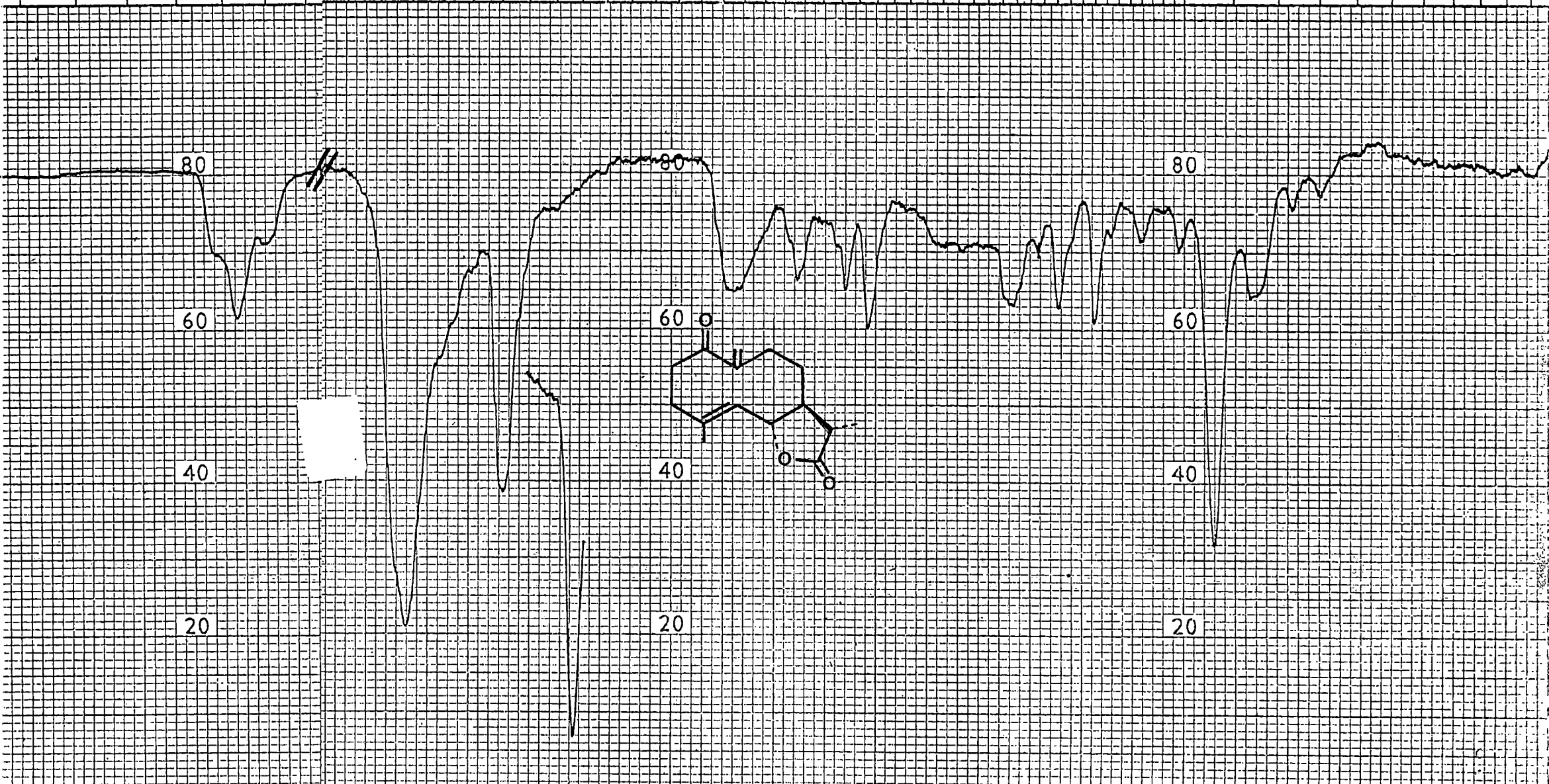


Figura 3

3.0 CRONS 6.0 7.0 8.0 9.0 10 12 14



3000 1800 1600 1400 1200 1000 800
WAVENUMBER (CM⁻¹) WAVENUMBER (CM⁻¹)

(on MnO₂)

SC	REMA
CL	
CL	

Figura 4

SCAN SPEED _____
SLIT _____
PERKIN-ELMER

OPERATOR _____
DATE <u>22-3-77</u>
REF NO _____

4

C₁₅H₂₀O₃

6

7

8

9

10



6

5

4

Figura 5

3

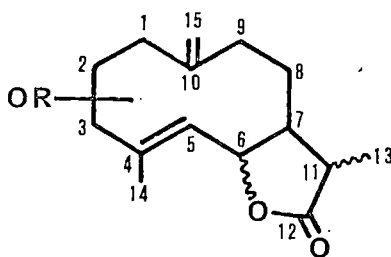
2

1

∞

0 ppm

de una β -lactona y 1670 cm^{-1} característica de una cetona $\alpha\beta$ -



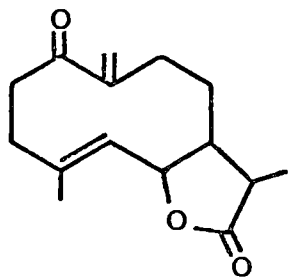
23 a R=H

23 b R=Ac

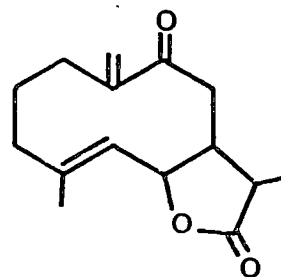
insaturada. La presencia de este grupo funcional se confirmó con la aparición de una absorción en el espectro UV a 209 nm ($\log \epsilon = 3.9$). El espectro RMN presenta las señales de los metilos secundario y vinílico; la del protón lactónico H_6 , como un triplete a 4.35 ppm ($J = 9$ y 10 Hz); un doblete, de intensidad un protón, a 5.02 ppm ($J = 10$ Hz), propio de un átomo de hidrógeno vinílico H_5 , y dos singletes a 5.66 y 5.82 ppm, de intensidad dos protones, atribuibles al grupo metilénico. Estas señales han sufrido un marcado desplazamiento paramagnético al pasar del alcohol (4.75 y 5.17 ppm) al cetoderivado (5.66 y 5.82 ppm), lo que es indicativo de que el grupo cetónico se halla conjugado con el doble enlace metilénico, lo que está en buen acuerdo con la posición del máximo de absorción en el espectro UV. Esto nos sugiere dos posibles posiciones para el grupo hidroxilo, C_1 (24) ó C_9 (25).

La posición del grupo hidroxilo quedó definitivamente establecida en C_1 , porque el tratamiento de (23 a) con ClH concentrado, en etanol, da lugar a un solución de intensa coloración

roja ($\lambda_{\text{máx.}} = 550 \text{ nm}$; $\log \epsilon = 2.4$). Según Geissman y col. [9]



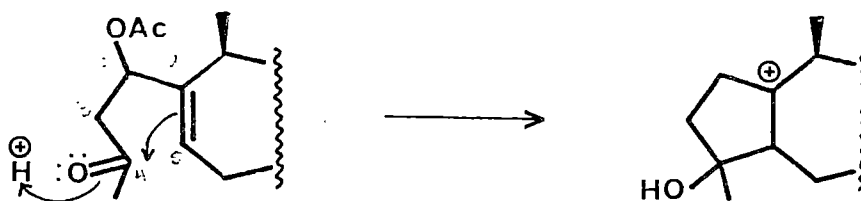
24



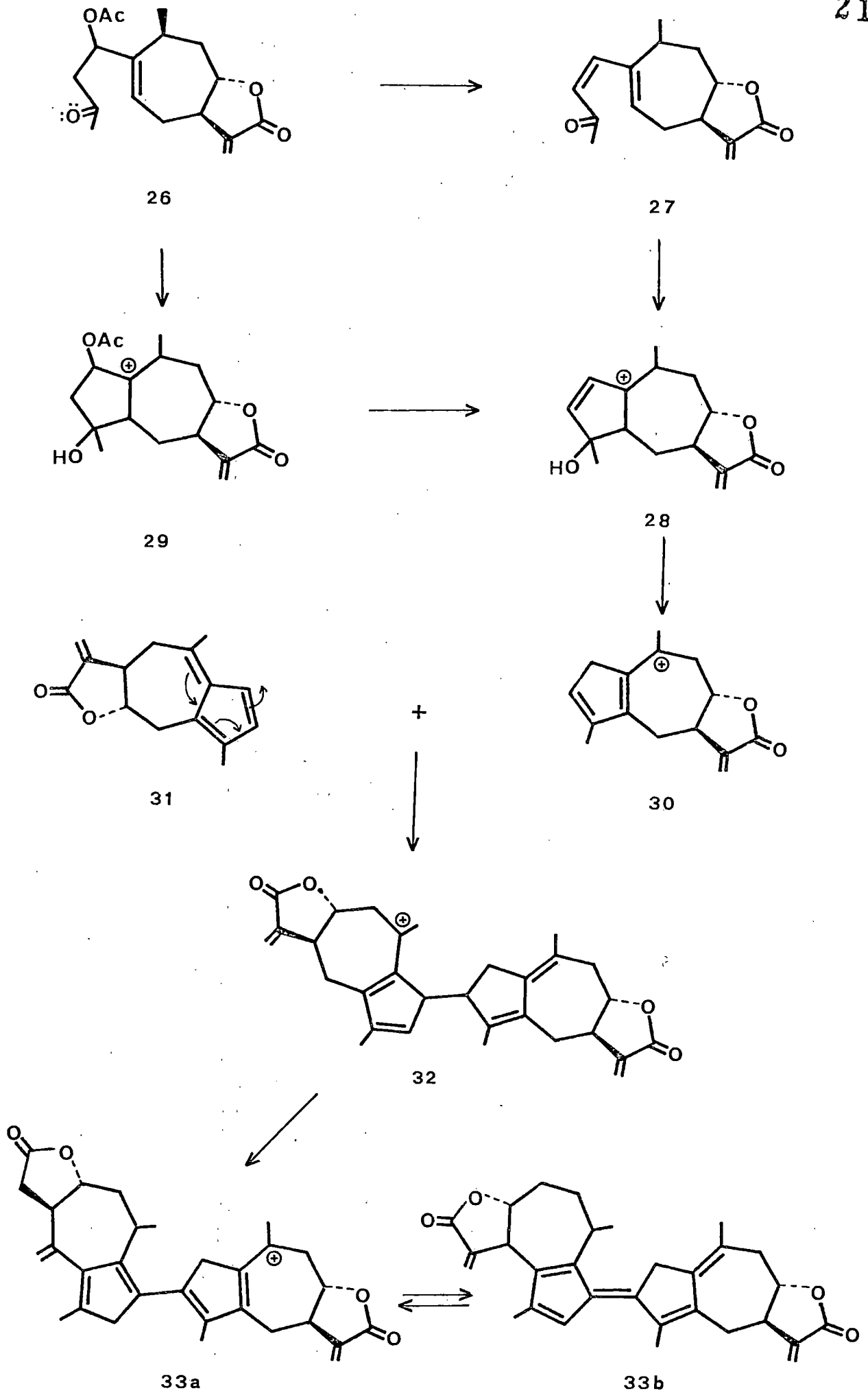
25

esta reacción es característica de aquellas lactonas sesquiterpénicas que son susceptibles de ciclarse a guayanolidas, y evidentemente, de las propias guayanolidas. Así, las xanthanolidas que poseen un grupo cetónico en C_4 y un doble enlace entre los carbonos 1-5, son capaces de ciclarse en medio ácido (Esquema IV).

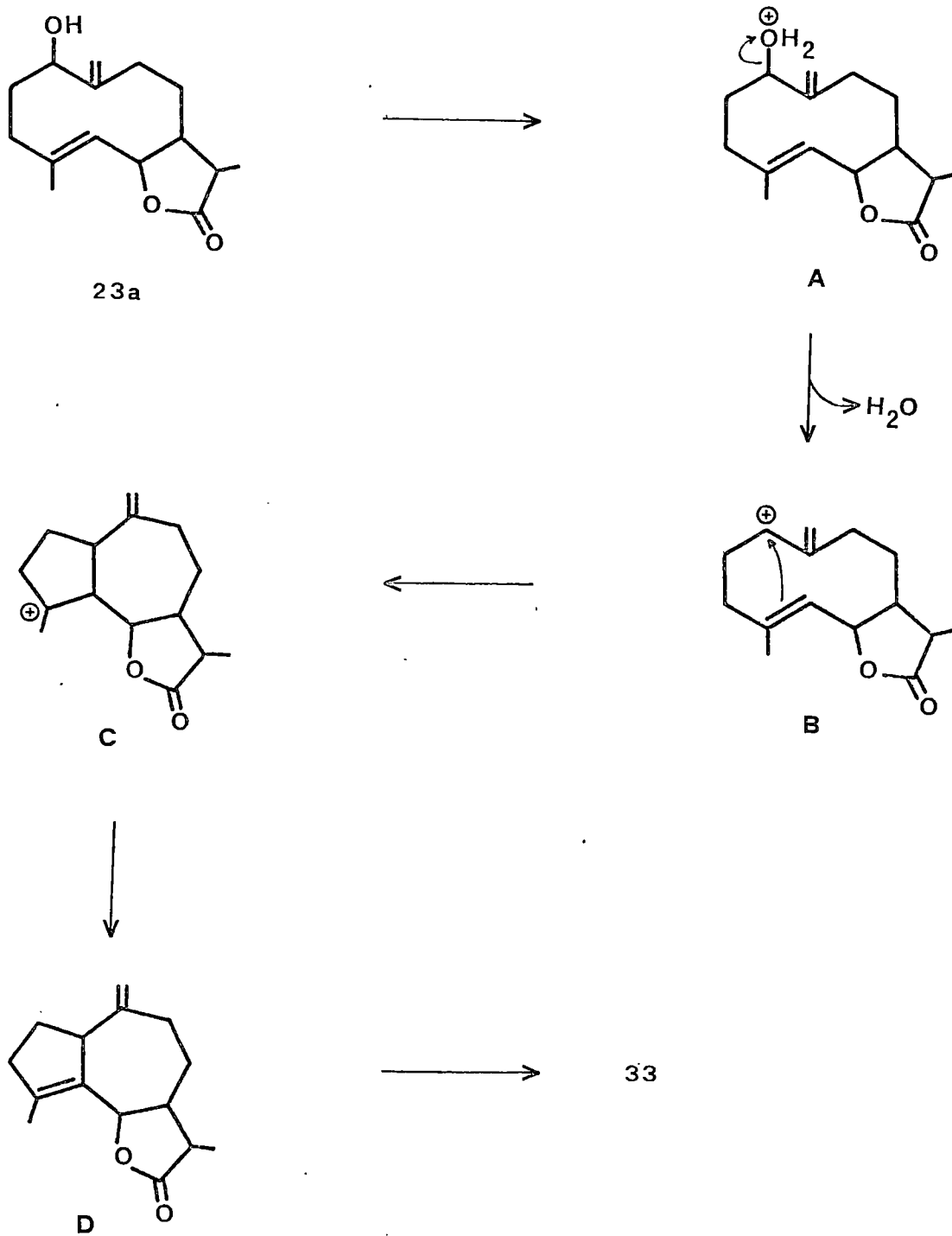
ESQUEMA IV



En el Esquema V se muestra la secuencia de reacciones propuesta para explicar la formación de la coloración roja en la Xanthinina (26), una xanthanolida típica [9]. En todos los casos, se precisa la existencia de un mínimo de tres dobles enlaces, o grupos funcionales equivalentes, con una disposición ade



ESQUEMA VI



cuada, para generar los cationes dímeros de color rojo (33).

Para un esqueleto germacrano como el nuestro, es evidente que el grupo hidroxilo debe de estar dispuesto en C_1 para que la ciclación a guayanolida tenga lugar, como se muestra en el Esquema VI.

Queda con esta experiencia firmemente establecida la estructura del producto en estudio como 1-hidroxi-germacran-4(5), 10(15)-dien-6,12-olida (53 a), restando por determinar la configuración de los diversos centros asimétricos.

Consultada la bibliografía, se observó que este producto no estaba descrito, por lo que le hemos dado el nombre de Gallicina, en atención a su origen.

3.- ESTEREOQUIMICA DE LA GALLICINA

El valor de las constantes de acoplamiento ($J = 9$ y 10 Hz) del protón lactónico, H_6 , indica claramente que la Gallicina puede ser considerada como una trans-lactona, y que este protón debe de estar acoplado trans-diaxialmente con los dos protones vecinos, H_5 y H_7 . Este hecho unido a consideraciones de tipo biogénético, permiten avanzar la hipótesis de que la estereoquímica en C_5 , C_6 y C_7 debe ser 5α -axial, 6β -axial, 7α -axial, respectivamente.

La configuración del doble enlace $\Delta^{4(5)}$ se estableció en base a los siguientes estudios espectroscópicos: a) La constante de acoplamiento $J_{6,7}$ vale aproximadamente 10 Hz, lo que según Gnecco y col. [10] sólo es compatible con una configuración trans del doble enlace $\Delta^{4(5)}$. La disposición cis, según los autores citados, trae consigo una disminución del ángulo entre H_6 y H_7 (aprox. 105°), comparativamente con el valor presentado por dicho ángulo (aprox. 160°) en compuestos con el doble enlace $\Delta^{4(5)}$ trans. Como consecuencia de ello en los productos con una configuración $\Delta^{4(5)}$ cis, $J_{6,7}$ es más pequeña (aprox. 2 Hz) que en los $\Delta^{4(5)}$ trans (aprox. 10 Hz). b) La irradiación del doblete en 1.70 ppm, atribuido al C_4 -Me, provoca un NOE positivo (12%) en la señal de H_6 , lo que es indicativo de una misma orientación en el espacio de ambos. Puesto que H_5 y H_6 se hallaban dispuestos en anti, el doble enlace $\Delta^{4(5)}$ debe ser trans (E).

El análisis del espectro de RMN- ^{13}C , de la Gallicina muestra las absorciones debidas a quince átomos de carbono (un carbonilo lactónico, cuatro carbonos olefínicos, dos carbonos unidos a átomos de oxígeno, dos carbonos metínicos, cuatro carbonos metilénicos y dos grupos metilo) lo que está en muy buen acuerdo con la estructura establecida para la Gallicina.

El desplazamiento químico presentado por el $\text{C}_{11}\text{-Me}$ (δ 12.78 ppm) permite asignar la configuración del C_{11} como $(\beta\text{-H}, \alpha\text{-Me})$, pues según Randall y col. [11], si la configuración fuera la inversa ($\alpha\text{-H}, \beta\text{-Me}$) el desplazamiento químico estaría comprendido entre 9.5-10 ppm.

Del estudio realizado se puede establecer una hipótesis razonable acerca de la estereoquímica trans (E) del doble enlace $\Delta^{4(5)}$ así como también la de C_6 , C_7 y C_{11} ($\beta\text{-H}, \alpha\text{-H}, \beta\text{-H}$, respectivamente). Por el contrario carecemos de una base sólida para tratar de establecer la configuración de C_1 .

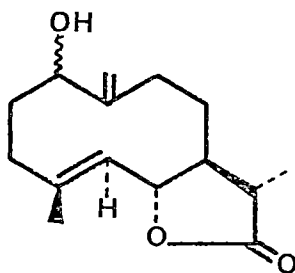
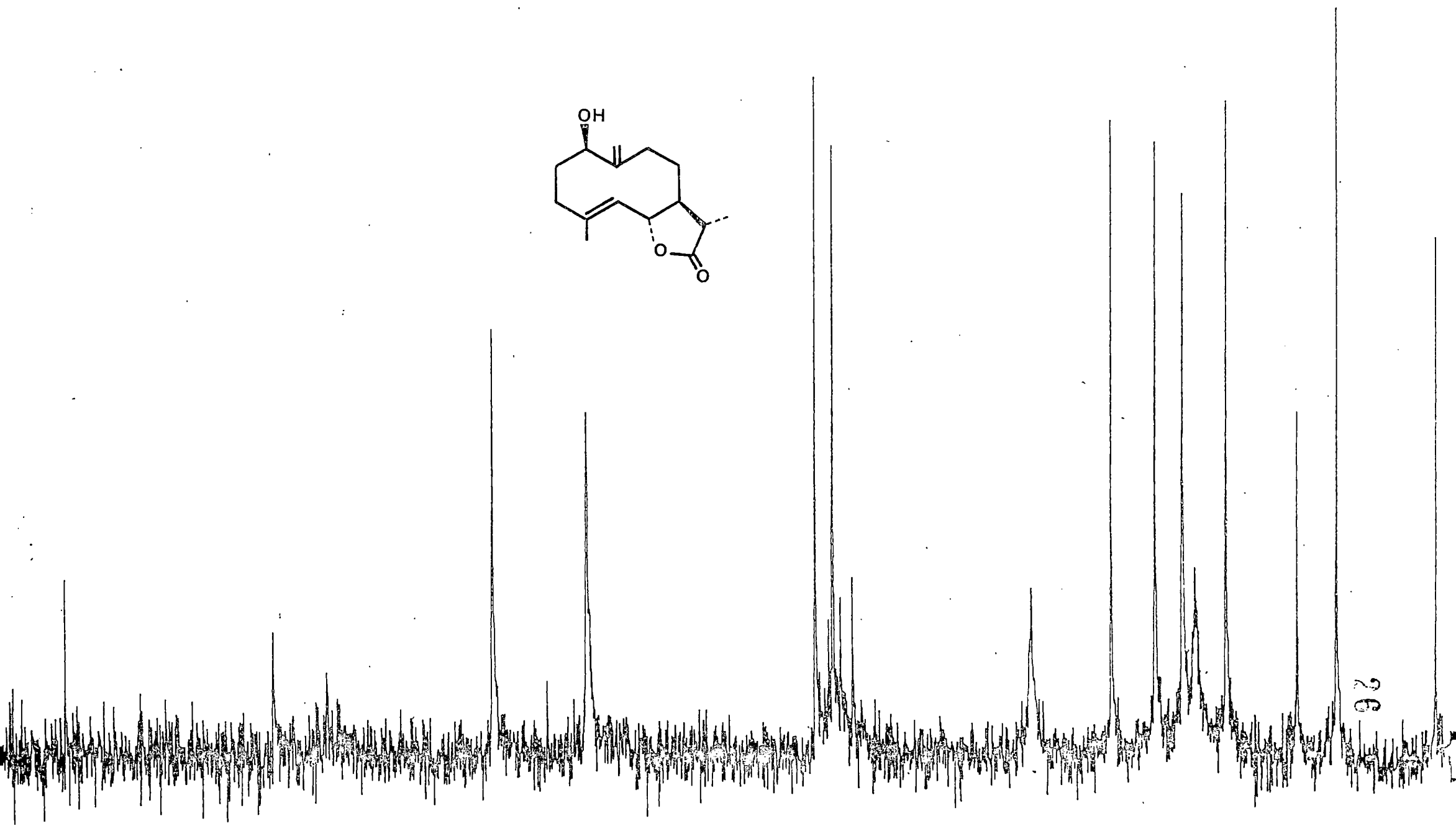
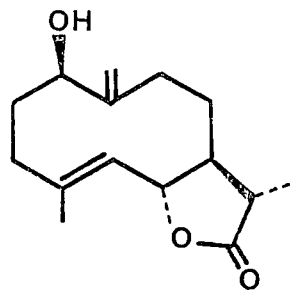


Figura 6

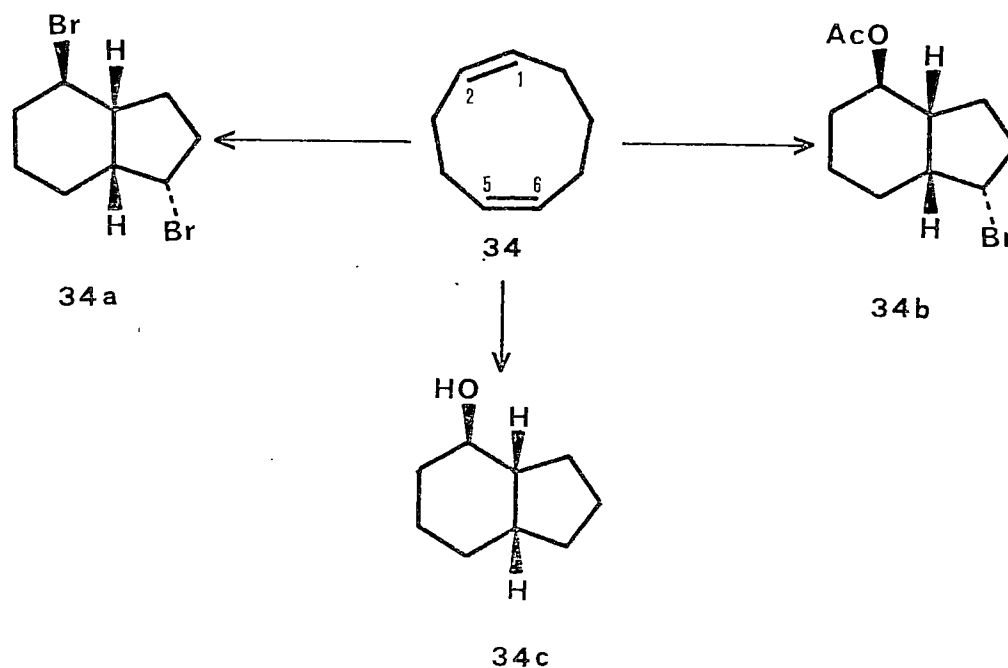


4.- CICLACION BIOMIMETICA DE GALLICINA A EUDESMANOLIDAS.

Para intentar aportar pruebas químicas inequívocas de la estereoquímica de Gallicina, tratamos de correlacionarla con otra lactona de estructura y estereoquímica completamente establecidas. Ello nos movió a fijar nuestra atención en la unidad 1,6-dieno, existente en nuestro producto, ya que es bien conocido que los compuestos poseedores de una agrupación 1,5-dieno, en un esqueleto cíclico de tamaño medio, se ciclan con facilidad a derivados bicíclicos.

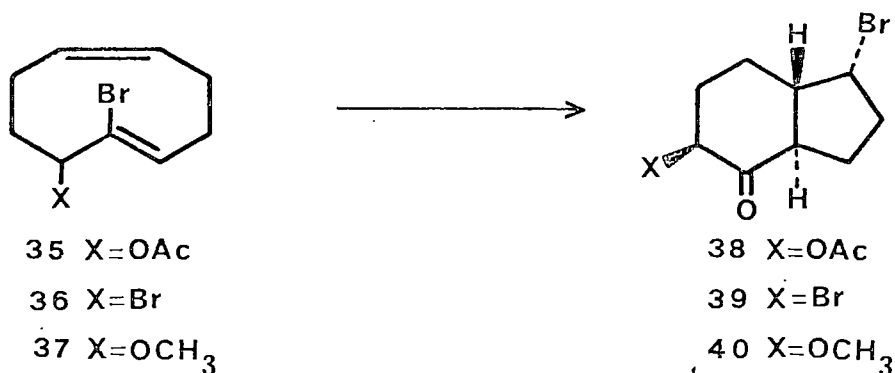
Así ha sido mostrado por Nagendrappa y Devaprabhakar [12] que el *Z,Z*-ciclonona-1,5-dieno (34) se cicla a derivados del *cis*-hidrindano, por la acción de agentes electrofílicos tales como el bromo y el acetato de mercurio (Esquema VII).

ESQUEMA VII



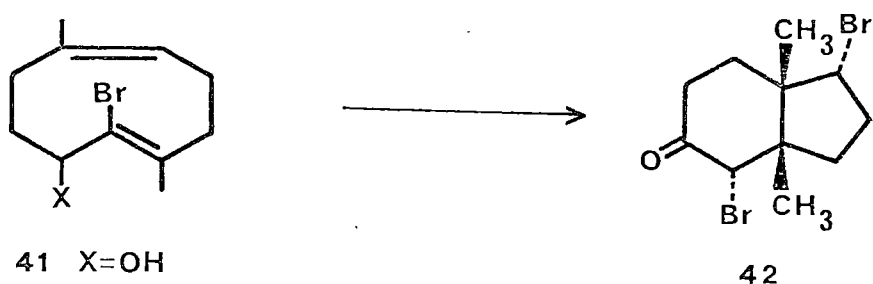
Igualmente se han podido ciclar Z,E-ciclonona-1.5-dienos a hidrindanos, mediante tratamiento con N-bromosuccinimida (NBS) acuosa. Así, en estas condiciones, el producto (35) fue ciclado a (38), en tanto que el tratamiento de (41) en idénticas condiciones conduce al cis-derivado (42) (Duffin y Sutherland [13]) (Esquemas VIII y IX).

ESQUEMA VIII



Parece que la estereoquímica de los hidrindanos obtenidos depende esencialmente de la conformación a través de la cual se efectúa la ciclación, pero este punto es estudiado con más detalle en otro capítulo.

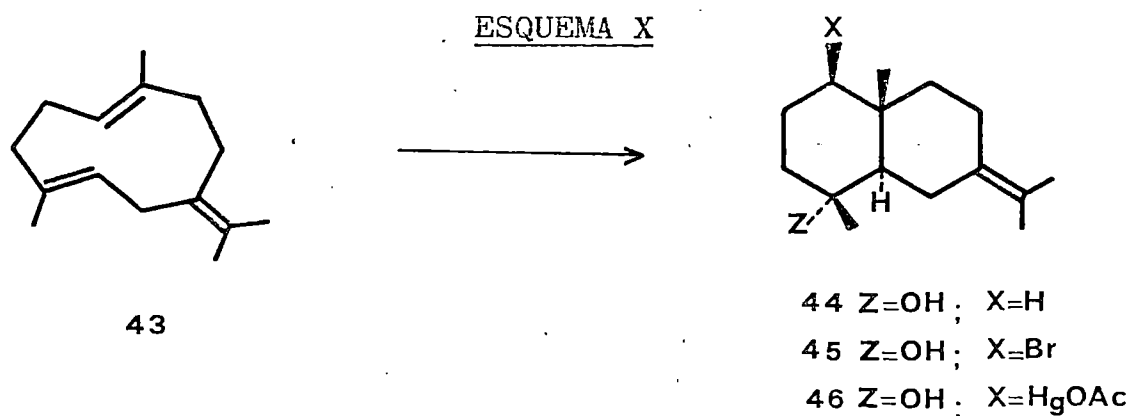
ESQUEMA IX



Es de destacar la elevada estereoselectividad con que se lleva a cabo la ciclación, pues en ningún caso se detectan mezclas de cis y trans-hidrindanos.

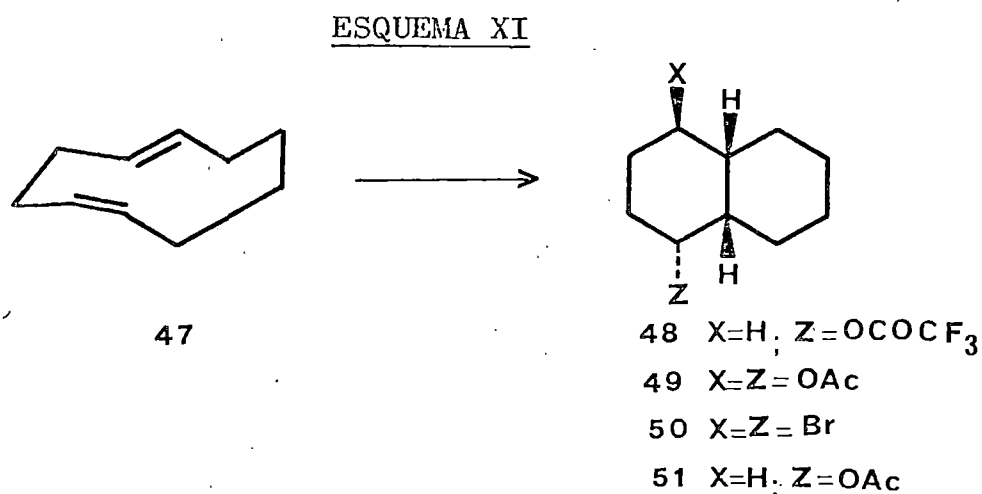
En lo relativo a la ciclación de 1,5-ciclododecadienos, se ha publicado un volumen mayor de trabajo, probablemente a causa de la asequibilidad de numerosos sesquiterpenos conteniendo la agrupación 1,5-dieno.

El protón y los ácidos de Lewis, entre otros agentes electrofílicos, inducen la ciclación del germacreno (43), un E,E-1,5-ciclododecadieno típico, así como también la de sus derivados. Así Brown y col. [14] han mostrado que la ciclación del germacreno (43) con diversos agentes electrofílicos (H^+ , BrOH, $Hg(AcO)_2$) conduce a trans-decalinas como únicos productos, no detectándose en ningún caso cis-decalinas. (Esquema X).



La ciclación de algunos 1E,5Z-ciclododeca-1,5-dienos también ha sido estudiada por Traynham y col. [15] empleando diversos agentes electrofílicos (CF_3COOH , $Pb(OAc)_4$, Br_2 , $Hg(OAc)_2$, etc.) obteniendo únicamente cis-decalinas. Así, la ciclación del cis,

trans-ciclododeca-1,5-dieno (47) originó, según el reactivo empleado, los productos (48) á (51). (Esquema XI).



Vemos pues, que el tratamiento de 1,5-ciclododeca-dienos con agentes electrofílicos, conduce a derivados bicíclicos decalinicos con una notoria estereoselectividad, dependiendo la estereoquímica de los productos decalínicos formados, de la conformación a través de la cual se lleva a cabo la ciclación.

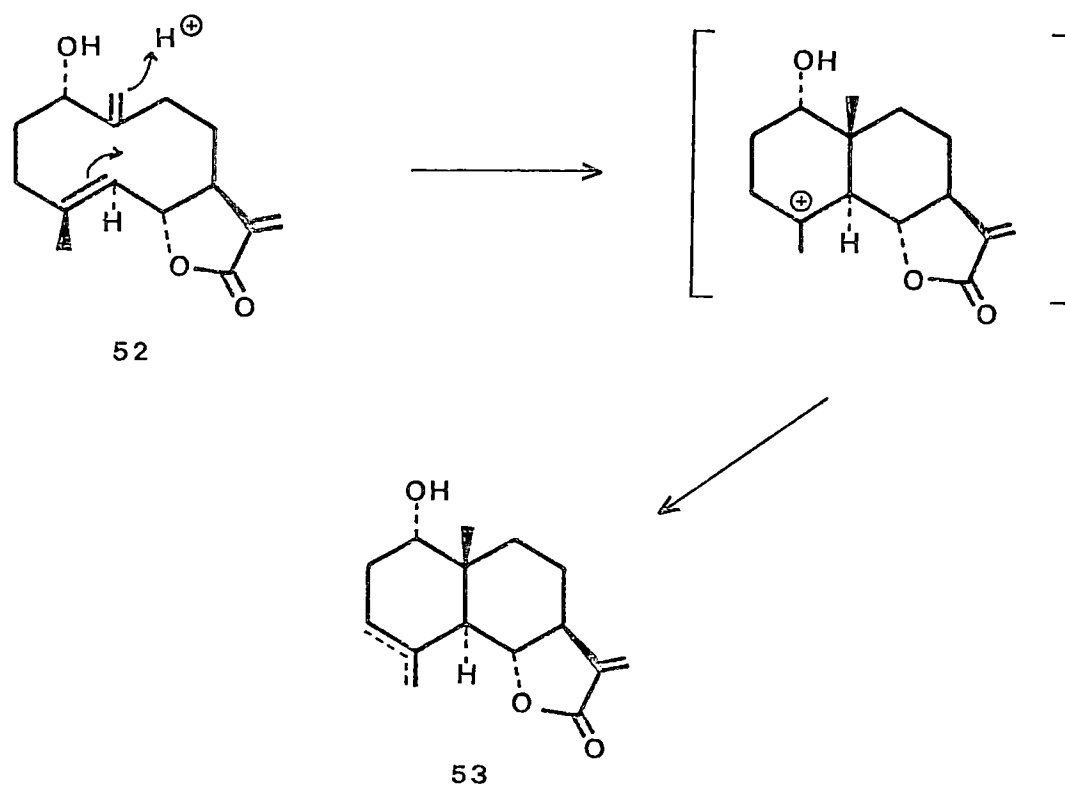
La Gallicina contiene una agrupación 1,6-ciclododeca-dieno pero no hallamos referencias acerca de la posible ciclación de un dieno cíclico similar. Solo encontramos una hipótesis emitida por Geissman y col. [16] según la cual era posible que la Artemorina (52)* por un ataque electrofílico, desencadenado por el protón sobre el doble enlace metilénico, originase "in vivo", en diversas especies de Artemisia, trans-eudesmanolidas (53).

* NOTA.- La estructura de la Artemorina ha sido rectificada recientemente [17], quedando establecida como 1 β -hidroxi, en lugar de 1 α -hidroxi.

Mediante esta hipótesis Geissman intentaba relacionar la Douglanina (53), $\Delta^{3,4}$, con la Artemorina, considerando que esta podría ser, el precursor biogénico de la primera (Esquema XII).

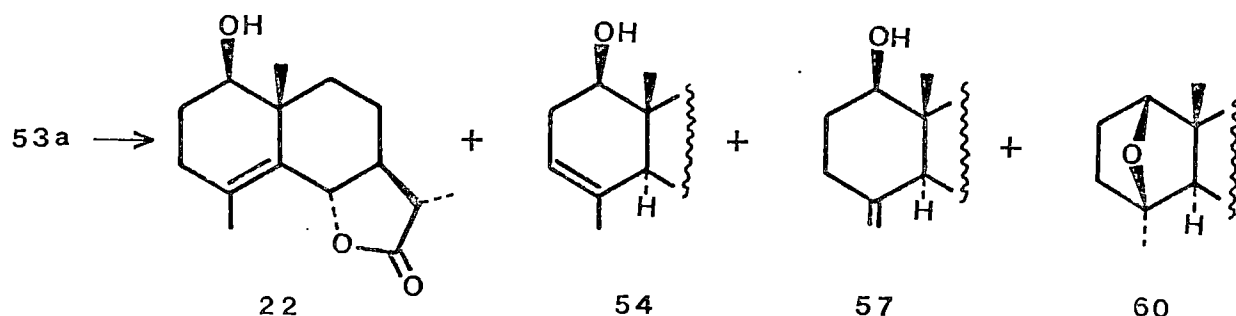
Tomando como base esta hipótesis biogénica decidimos estudiar la factibilidad de llevar a cabo la ciclación biomimética de la Gallicina, a los correspondientes derivados tipo eudesmanolidas.

ESQUEMA XII



Para ello tratamos Gallicina con una disolución saturada de ClH en Cl_3CH , obteniéndose cuatro eudesmanolidas, de las cuales sólo tres pudieron ser aisladas (Esquema XIII).

ESQUEMA XIII



El alqueno (22) se produce en muy pequeña cantidad y no pudimos aislarlo, por lo que fué identificado por comparación en CG-EM, con una muestra auténtica aislada en el estudio de la planta.

Un segundo producto de fórmula empírica $C_{15}H_{22}O_3$ fué cristalizado en Et_2O -n-hexano y fijó su punto de fusión a $130-131^{\circ}C$; $[\alpha]_D = +62^{\circ}$; m/e 250 (M^+). Su espectro IR presenta absorciones a 3600 cm^{-1} de grupos hidroxilo, 1770 cm^{-1} de δ -lactona y 1630 , 1600 cm^{-1} de dobles enlaces $C=C$. En el espectro de RMN aparece un singlete a δ 0.88 ppm, de intensidad tres protones, asignable a un metilo angular; un doblete a 1.21 ppm, de intensidad tres protones, típico de un metilo secundario en α a un grupo carbonilo; un singlete ancho a 1.81 ppm, de intensidad tres protones, característico de un metilo vinílico; un doblete de dobletes a 3.65 ppm ($J=10\text{ Hz}$), de intensidad un protón, atribuible a un protón geminal a un grupo hidroxilo secundario; un triplete a 3.95 ppm, de intensidad un protón, que se puede

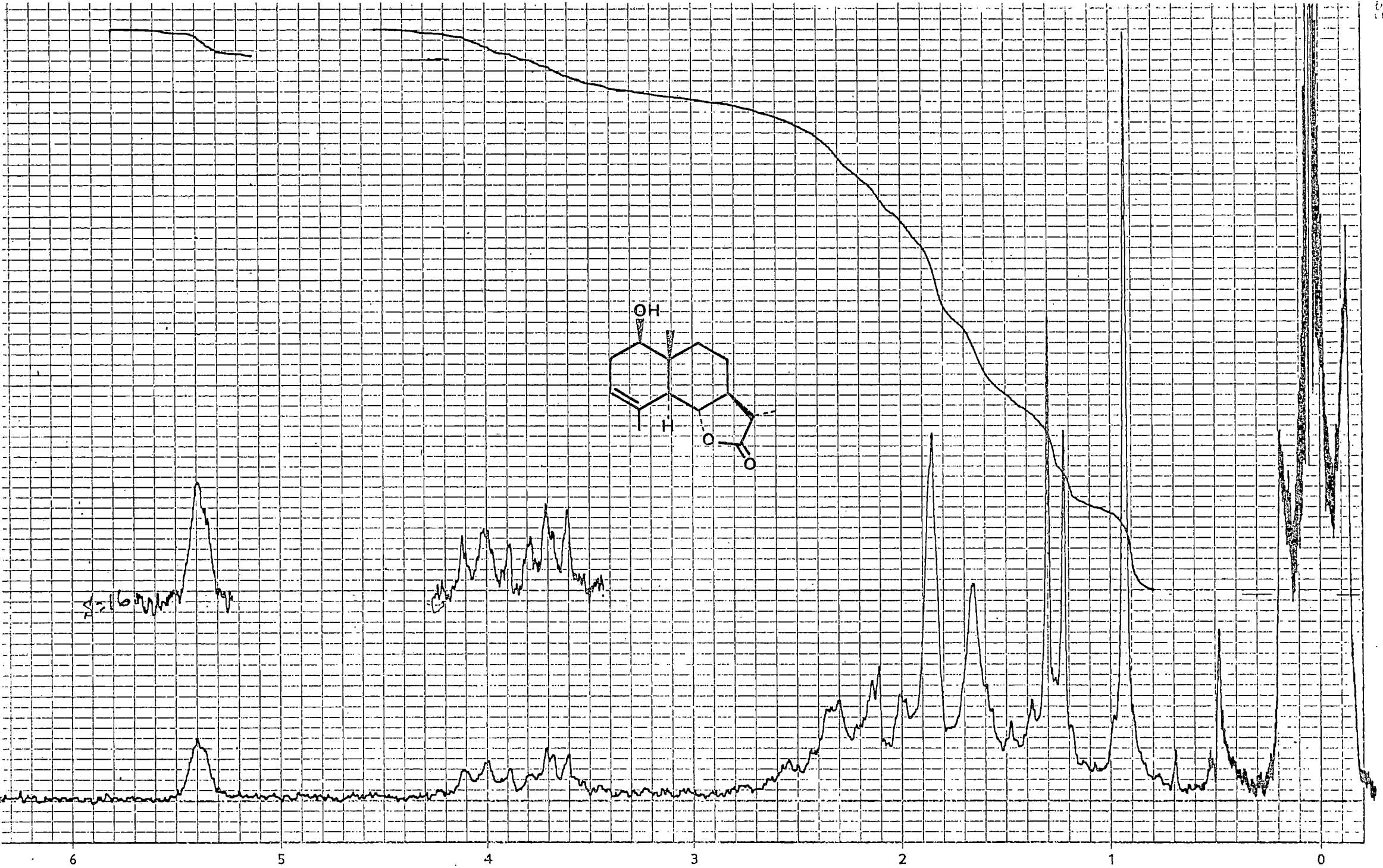


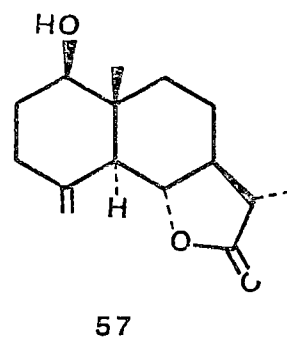
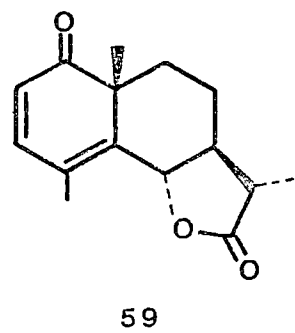
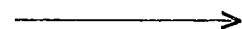
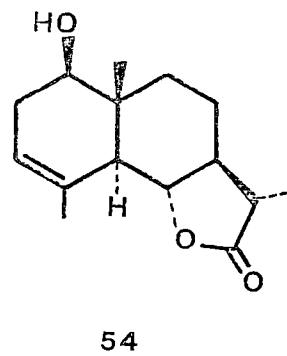
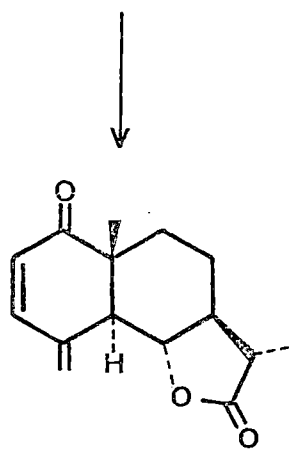
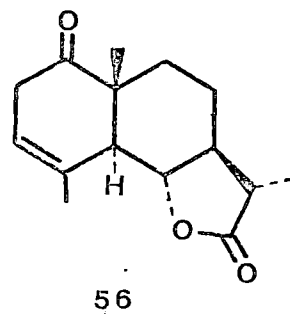
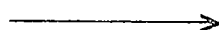
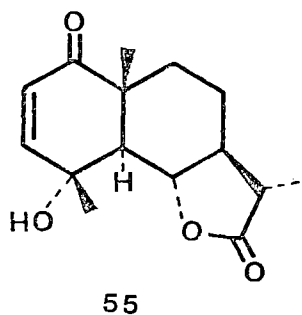
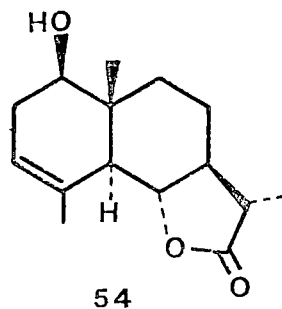
Figura 8

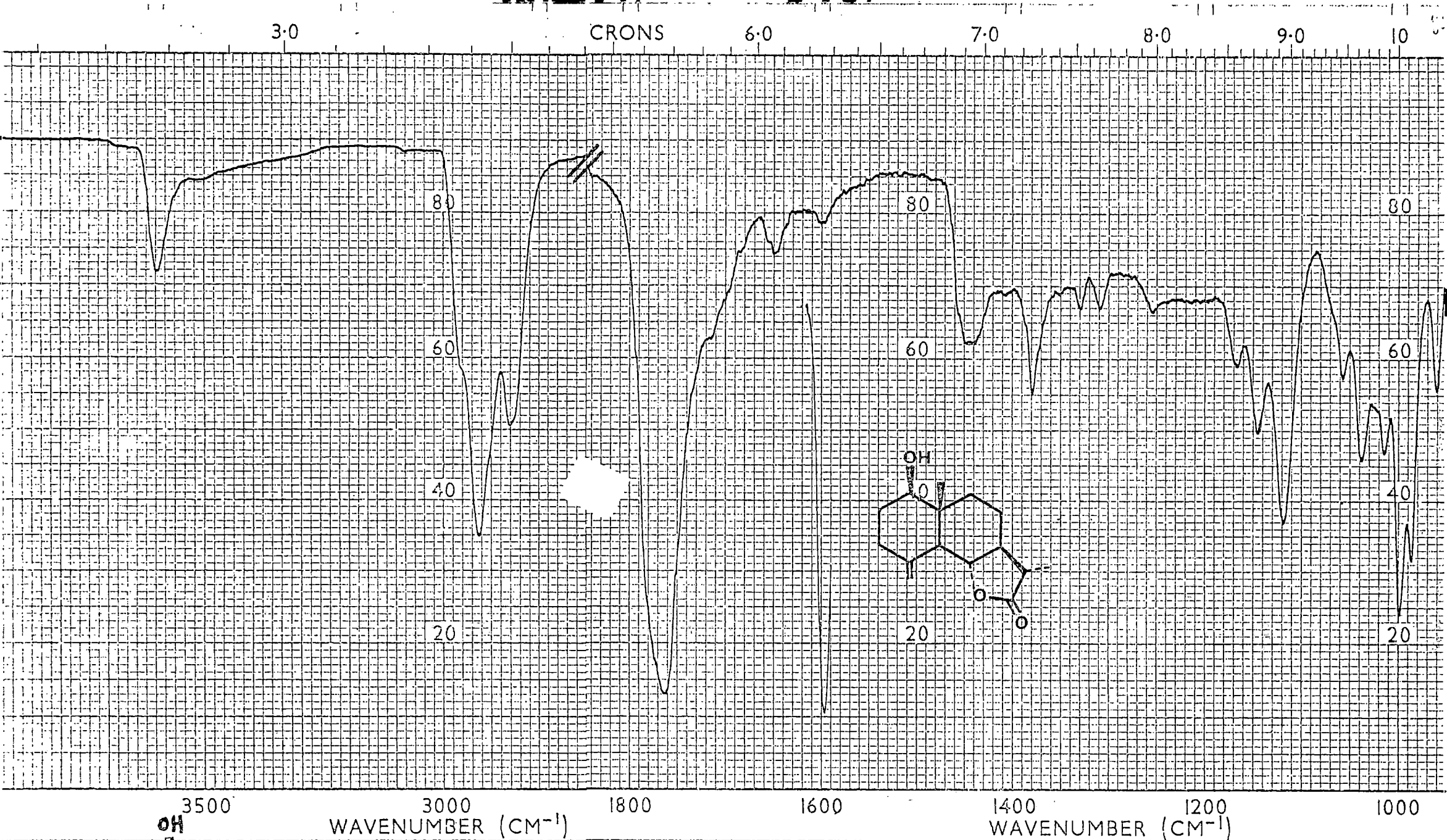
asignar al protón de cierre de la lactona y un singlete ancho a 5.35 ppm, de intensidad un protón, típico de un átomo de hidrógeno vinílico.

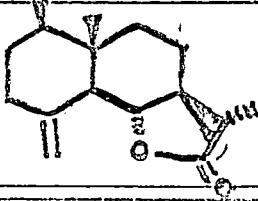
En base a estos datos se identificó este producto como la dihidrosantamarina (54), una lactona sesquiterpénica cuya estructura y estereoquímica ha sido firmemente establecida por rayos X [18]. Esto se confirmó por comparación del producto de ciclación con una muestra auténtica de dihidrosantamarina preparada a partir de Vulgarina, tal como se describe a continuación.

Vulgarina (55) aislada de *Artemisia canariensis* Leess [19] fué reducida con Zn-AcOH [20] para transformarla en desoxivulgarina (56) que por reducción con BH_4Na , condujo a dihidrosantamarina (54) de punto de fusión 130-131°C; $[\alpha]_D = +66^\circ$; m/e 250 (M^+) y cuyos espectros IR y RMN son idénticos a los del producto de ciclación. El punto de fusión mixto y la comparación cromatográfica, también son satisfactorios. (Esquema XIV).

El tercer producto, aceitoso, m/e 250 (M^+), presenta, en su espectro IR bandas de absorción a 3600 cm^{-1} característica de grupos hidroxilo; 1770 cm^{-1} típica de una γ -lactona y 1630, 1600 cm^{-1} de dobles enlaces C=C. En su espectro RMN aparece un singlete a δ 0.82 ppm, de intensidad tres protones, asignable a un metilo angular; un doblete a 1.20 ppm ($J = 7$ Hz), de intensidad tres protones, típicos de un metilo secundario en α a un grupo cetónico; un doblete de dobletes a 3.48 ppm ($J = 10$ Hz), de intensidad un protón, atribuible a un átomo de hidrógeno ge-





SAMPLE _____ REAGENT _____		SOLV _____ CON _____ CELL _____ REFE _____	REMARKS <p style="text-align: center;">Figura 9</p>	SCAN SPEED _____ SLIT _____ PERKIN-ELMER PART NO. 472-5089
-------------------------------	---	---	--	---

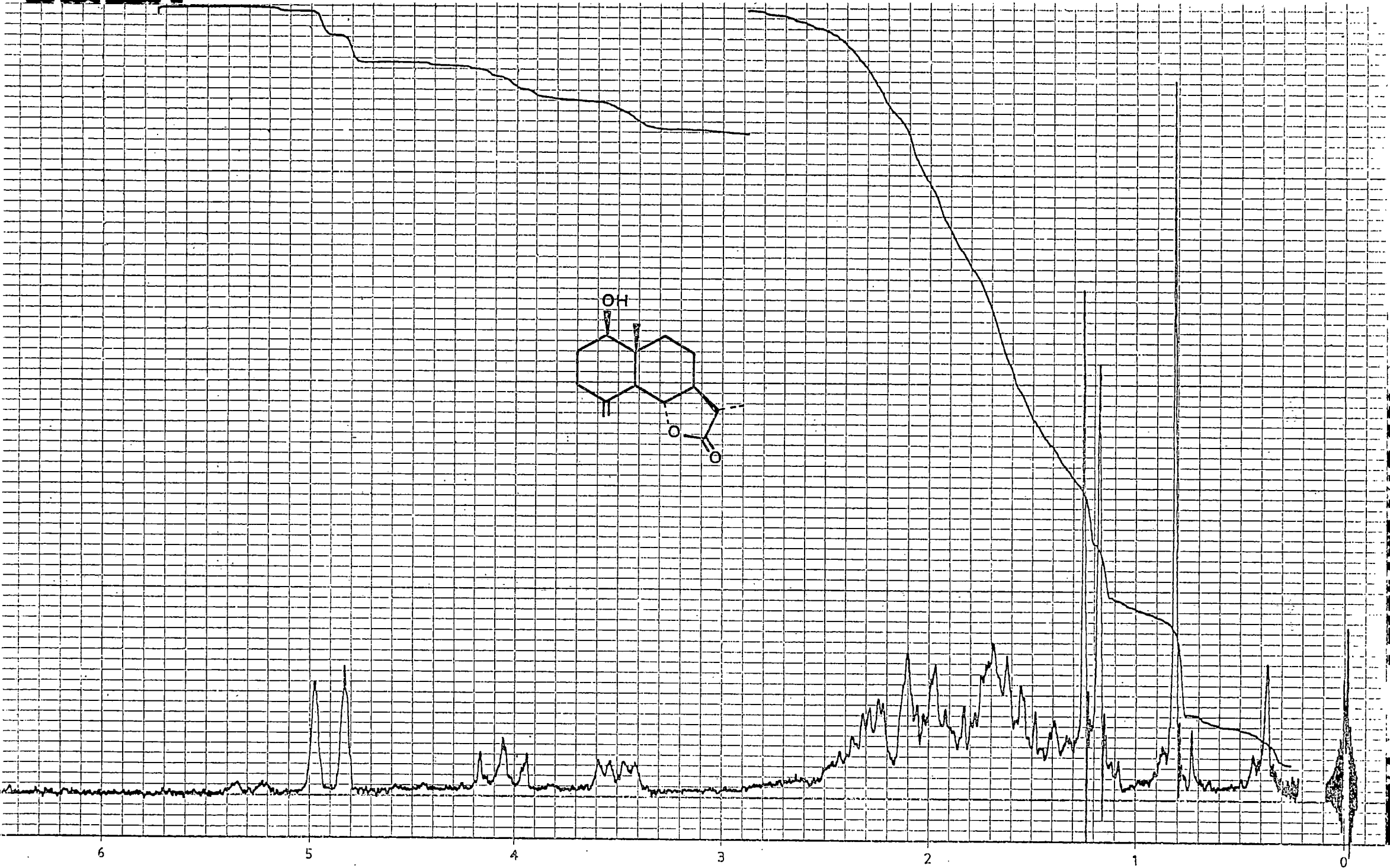


Figura 10

minal a un hidroxilo secundario; un triplete a 4.05 ppm ($J=11$ Hz), de intensidad un protón, característico del átomo de hidrógeno de cierre de la lactona y dos singletes a 4.85 y 4.97 ppm, de intensidad dos protones, asignables a un grupo metilénico exocíclico. Este producto fué identificado como dihidrorreinosina (57) por comparación directa con una muestra auténtica, obtenida a partir de Vulgarina según se describe a continuación.

La deshidratación de Vulgarina con SO_4H_2 concentrado [20], condujo a la mezcla de anhidrovulgarinas (58) y (59) que no pudieron ser separadas. La reducción de esta mezcla, en primer lugar con Zn-AcOH y posteriormente con BH_4Na , originó la mezcla de dihidrosantamarina y dihidrorreinosina (54) y (57) que fueron separadas por cromatografía sobre gel de sílice impregnada de nitrato de plata. (Esquema XIV). El producto (57), de aspecto aceitoso, fué cristalizado en éter etílico-n-hexano y funde a 130°C ; $[\alpha]_D = +130^\circ$; m/e 250 (M^+); datos perfectamente concordantes con los descritos en la bibliografía [21]. Los espectros IR y RMN, así como los espectros de masas y los tiempos de retención obtenidos en un estudio por CG, son idénticos a los del producto obtenido de la ciclación.

El cuarto producto, de fórmula empírica $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$, cristalizado en Pr_2O fijó su punto de fusión en $159-161^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -14.4^\circ$ m/e 250 (M^+).

En su espectro IR aparece una banda de absorción a 1765 cm^{-1} típica de una β -lactona, faltando la absorción correspon-

diente a los grupos hidroxilo.

La composición del producto y la presencia en el IR de una agrupación γ -lactona permite identificar dos de los tres átomos de oxígeno presentes en el compuesto. La ausencia en el IR de absorciones propias de grupos carbonilo (distintas de γ -lactona), así como también de grupos hidroxilo, permite suponer que el tercer átomo de oxígeno forma parte de una unión tipo éter.

El espectro de RMN, muestra un singlete a δ 1.12 ppm, de intensidad tres protones, asignable a un metilo angular; un doblete a 1.20 ppm ($J=7$ Hz), de intensidad tres protones, típico de un metilo secundario en α a un grupo carbonilo; un singlete a 1.52 ppm, de intensidad tres protones, que se puede atribuir a un grupo metilo geminal a un átomo de carbono portador de una función oxigenada y una señal compleja a 4.02 ppm, de intensidad dos protones, asignable al átomo de hidrógeno geminal al cierre de la lactona y a un protón unido a un átomo de carbono portador de una función oxigenada.

Los datos disponibles de este producto permiten atribuirle una estructura de eudesmanolida tal como la mostrada en (60). La configuración de C_5 , C_6 , C_7 y C_{11} son α -axial, β -axial, α -axial y β -H-pseudoaxial respectivamente, es decir, idénticas a las de dihidrosantamarina y dihidrorreinosina toda vez que dichos centros no han intervenido en la ciclación. Queda por establecer la configuración en C_1 y C_4 , o sea, si el puente éter se halla situado en la cara α o en la cara β .

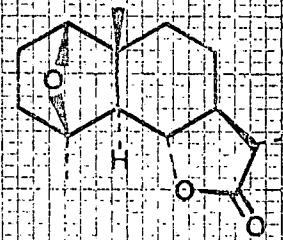
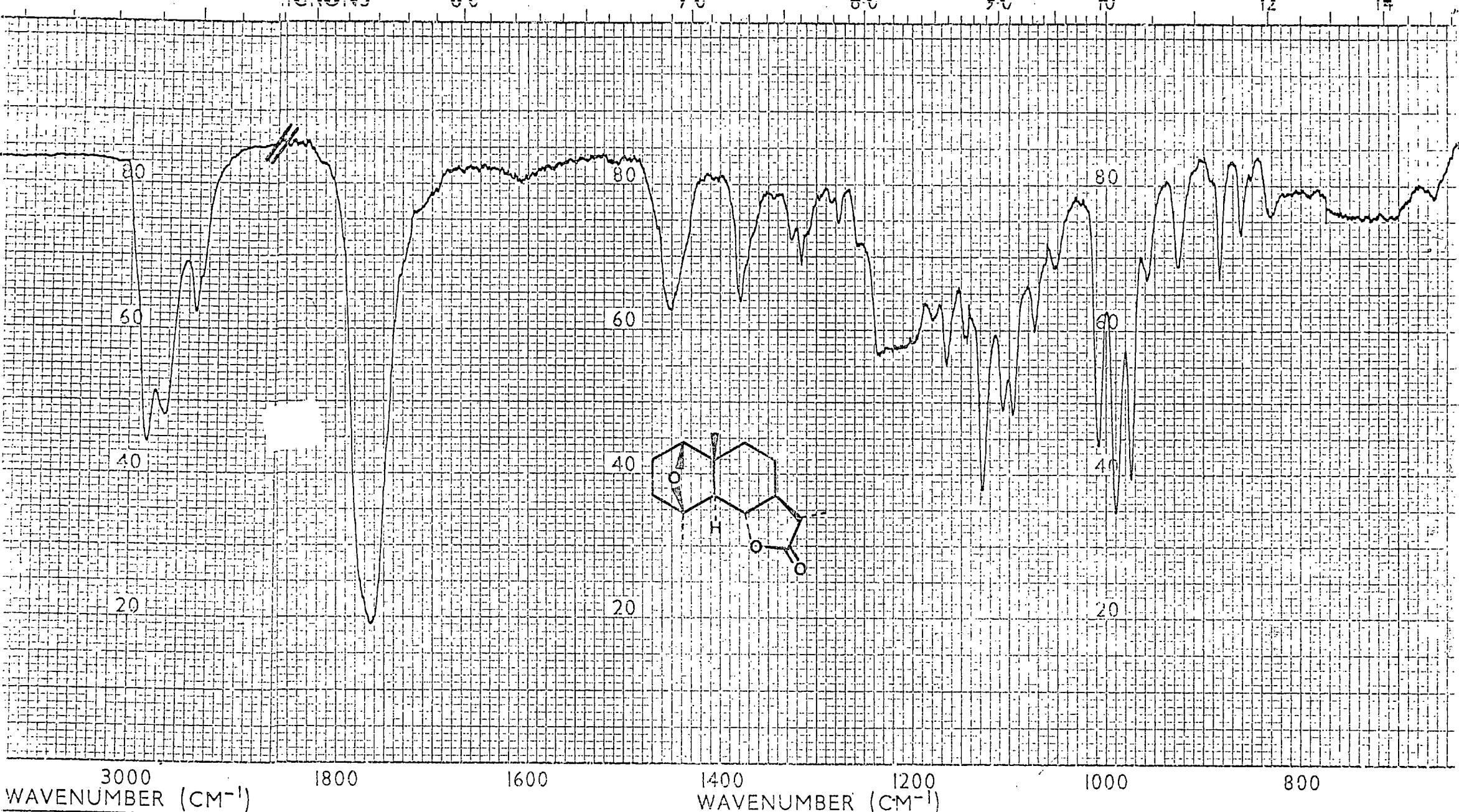


Figura 11

SOLVE _____ CONC _____ CELL _____ REFER _____	REMARKS 	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
		SLIT _____	DATE _____
		PERKIN-ELMER PART NO. 472-5089	REF. NO. _____

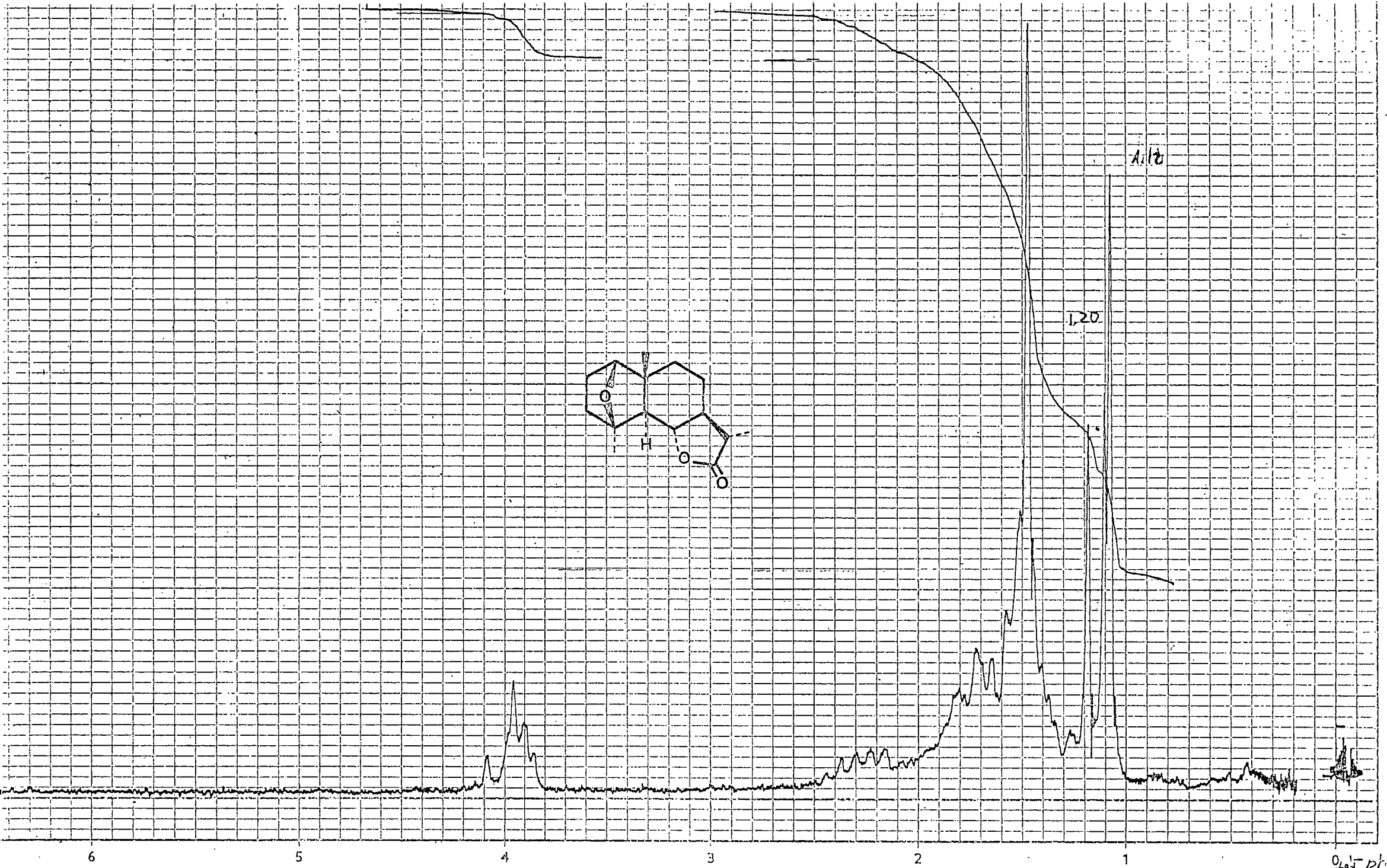
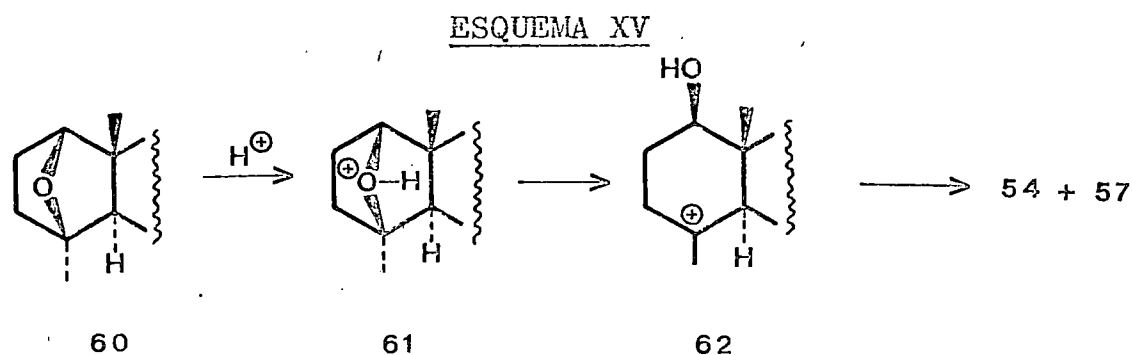


Figura 12

0.5 ppm

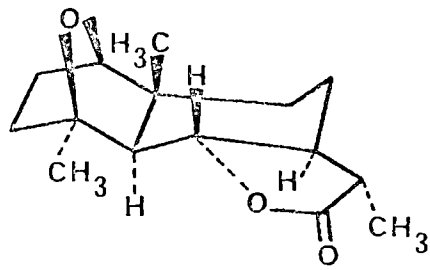
La estructura y estereoquímica quedó definitivamente establecida al observar que el tratamiento de (60) con una disolución saturada de ClH en Cl_3CH , conduce a la mezcla de dihidrosantamarina y dihidrorreinosina (54) y (57). La formación de estos productos puede explicarse fácilmente admitiendo la protonación del átomo de oxígeno del puente éter y su posterior apertura en sentido Markovnikov para originar el ión carbenio (62), que por β -eliminación conduciría a las olefinas citadas.

Dado que el enlace $\text{C}_1\text{-O}$ no se ha visto afectado en el proceso, se deduce claramente que debe de hallarse igual que en los alquenos, o sea, β -orientado (Esquema XV).



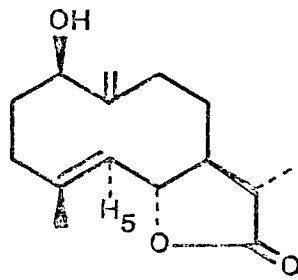
Resulta interesante destacar que la presencia del puente éter entre C_1 y C_4 obliga a adoptar una conformación bote al anillo A del producto, tal como se muestra en la siguiente figura, (60).

La transformación de la Gallicina (53 a) en dihidrosantamarina (54) establece inequívocamente su estructura y configuración absoluta como 1R-hidroxi,6S,7S,11S- β -germacran-10(15),



60

E 4(5) dien-6,12-olida (63).



63

5.- MECANISMO DE LA CICLACION.

Evidentemente la ciclación comienza con el ataque protónico al doble enlace metilénico, y si bien esto puede parecer sorprendente, dado el mayor carácter electrófilo y el mayor grado de tensión del doble enlace $\Delta^{4,5}$, que lo hacen más reactivo, es un hecho habitual en las reacciones de ciclación de E,E-1(10),4(5)-germacradienos, que el proceso se inicie con el ataque del electrófilo al doble enlace teóricamente menos reactivo.

Cuando el agente electrófilo empleado no conduce a productos de ciclación, el ataque se efectúa sobre ambos dobles enlaces, obteniéndose mezclas de los posibles productos. Así, el tratamiento con perácidos (1 mol) conduce a una mezcla de 1,10- y 4,5-epoxiderivados en la proporción 3:7 [22]. La mayor reactividad del $\Delta^{4,5}$ sobre el $\Delta^{1,10}$ ha sido explicada [23] en base a su mayor grado de torsión ($\Delta^{1,(10)}$, 13° ; $\Delta^{4,(5)}$, 20°), pues resulta claro que podría esperarse una disminución de la tensión estérica en el estado de transición para la epoxidación del doble enlace más tenso torsionalmente, lo que conduce a su ataque preferencial.

Hasta el momento, a nuestro conocimiento, no hay una explicación clara acerca de la preferencia de los agentes electrófilos de ciclación por atacar al doble enlace menos reactivo.

Una hipótesis plausible podría ser, admitir de acuerdo con

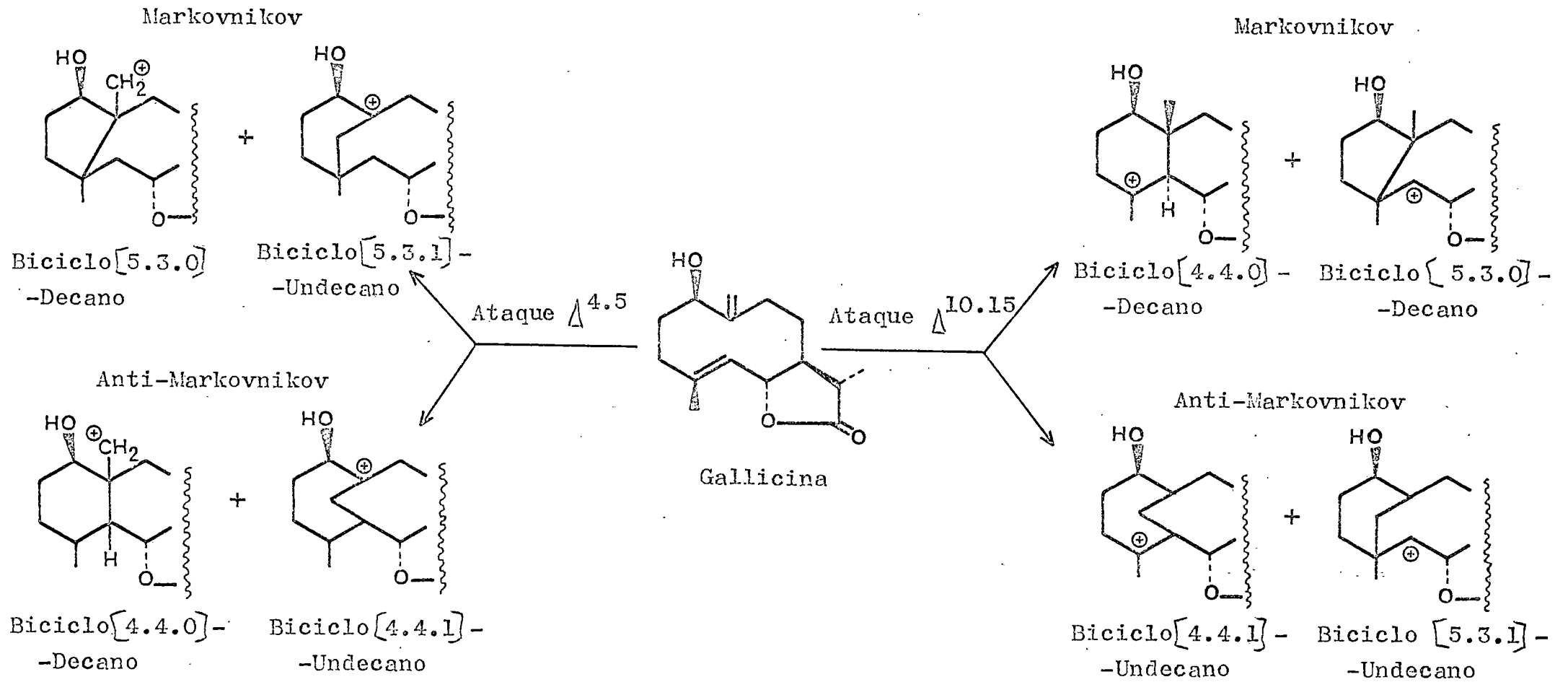
el postulado de Hammond, que el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad (ataque del electrófilo a un doble enlace; formación enlace C-H; ruptura del doble enlace y formación del nuevo enlace C-C) se parece al intermedio catiónico resultante. Según esta hipótesis el examen de los posibles intermedios permitiría predecir el estado de transición de más bajo contenido energético, que correspondería al que generase el ión carbenio más estable.

Para la ciclación de la Gallicina todos los posibles cationes generados en los ataques Markovnikov y anti-Markovnikov a los dobles enlaces $\Delta^{10,15}$, $\Delta^{4,5}$ se muestran en el Esquema XVI, admitiendo un mecanismo idéntico para todos estos procesos. Se aprecia en él que el catión biciclo $-\{4,4,0\}$ -decano es el más estable, lo que está en buen acuerdo con el resultado experimental obtenido, a saber, ataque protónico al $\Delta^{10,15}$ en sentido Markovnikov, para generar trans-eudesmanolidas.

Un razonamiento similar ha sido empleado por Sutherland y col. [24] para tratar de explicar la mayor preferencia de los electrófilos hacia los $\Delta^{1,10}$ en las ciclaciones de $\mathbb{E}, E-1, (10), 4, (5)$ germacradienos.

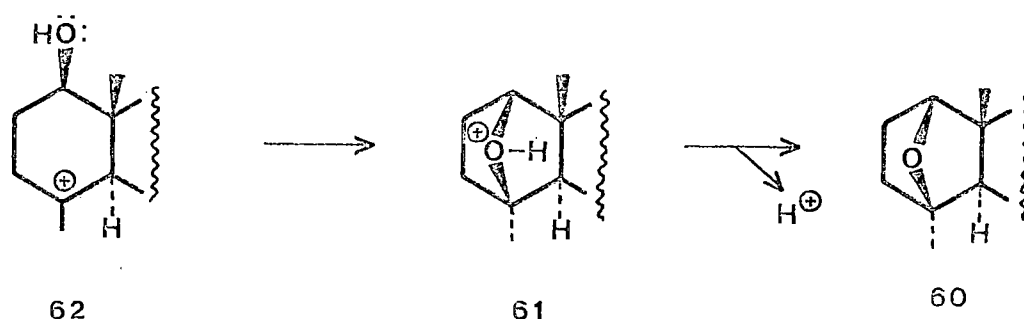
La protonación del doble enlace metilénico podría conducir a la formación de un ión carbenio discreto (64), el cual mediante un posterior ataque nucleofílico por el doble enlace $\Delta^{4,5}$ generaría el nuevo ión carbenio (62), que evolucionaría fácilmente hacia los productos finales. Esta hipótesis da buena cu

ESQUEMA XVI



tir de esta especie la formación de las olefinas (22) ($\Delta^{4,5}$), (54) ($\Delta^{3,4}$) y (57) ($\Delta^{4,14}$) se efectuaría con facilidad por β -eliminación de un protón, en tanto que (60) podría originarse en un proceso S_N por ataque del nucleófilo interno C_1 - β -OH al centro catiónico C_4 , seguido de la eliminación de un protón (Esquema XIX), es decir, exactamente el camino inverso por el que (60) se convierte en las olefinas citadas (Esquema XV).

ESQUEMA XIX

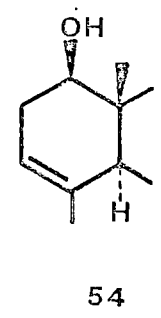
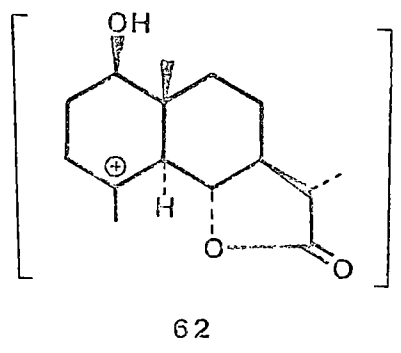
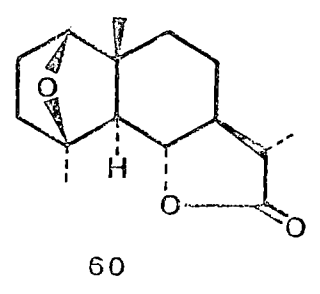
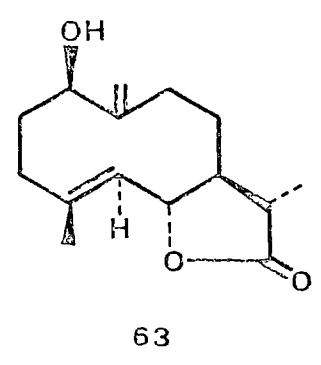


Este ataque podría efectuarse fácilmente si el anillo A adopta una conformación de bote torcido (twist) tal como se indica en (65), pues ello haría que el C_1 - β -OH se situara pseudoaxial al plano medio del anillo, lo que acercaría el hidroxilo a C_4 .

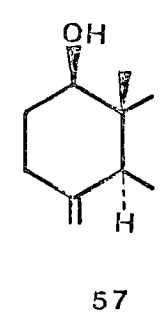
Una vez formado (60) el anillo A queda en una clara conformación bote, lo que sustancia la hipótesis anterior.

Una visión general de un posible mecanismo de la ciclación protónica de la Gallicina se da en el Esquema XX. Lo que no se ha podido esclarecer todavía es el como se lleva a cabo la con-

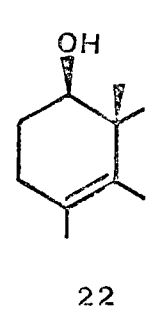
ESQUEMA XX



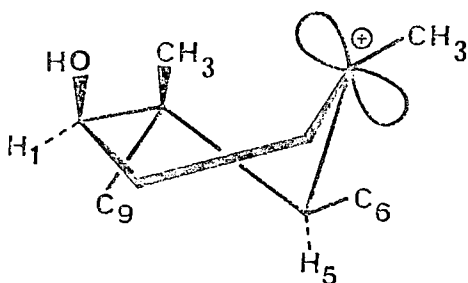
+



+



versión de la Gallicina en (62) ya que los datos más recientes

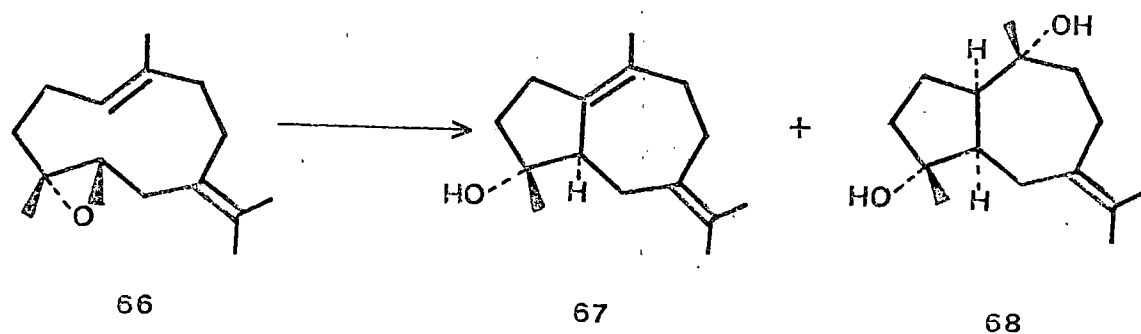


65

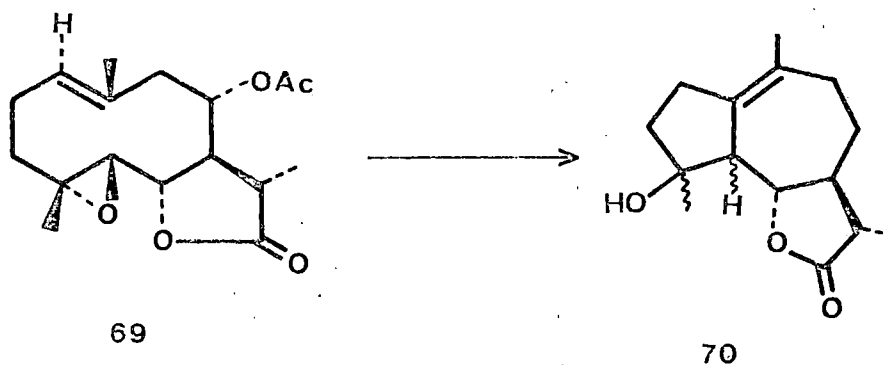
de que disponemos parecen indicar que el grupo hidroxilo juega un importante papel en la reacción, pues si bien la Gallicina se cicla fácilmente, su derivado acetilado no lo hace en las mismas condiciones. Actualmente seguimos estudiando esta reacción para tratar de esclarecer completamente el mecanismo de la ciclación.

6.- CICLACION BIOMIMETICA DE 1,5-GERMACRADIENOS A GUAYANOLIDAS.

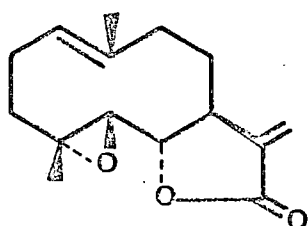
La ciclación de los derivados 4,5-epoxi-1,10-germacren a derivados bicíclicos tipo guayano es un proceso bien conocido que transcurre con elevada estereoselectividad. Así, la ciclación de (66) con ácido sulfúrico 0.5 N, en acetona acuosa originó una mezcla 2:1 de (67) y (68), con un rendimiento global del 64% [25] .



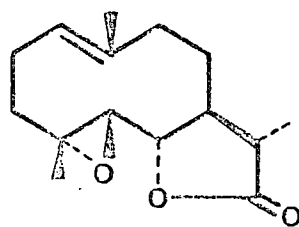
En un proceso similar Talapatra y col. [26] han llevado a cabo la ciclación del Lanuginolido (69) al tratarlo con $\text{BF}_3 \cdot \text{HCl}$ en acetona seca.



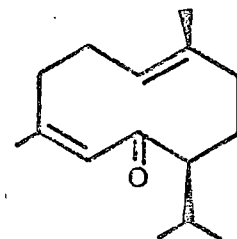
Ciclaciones idénticas han sido realizadas con el Parthenolido (71), dihidroparthenolido (72) [27] y germacrona (73) [28].



71



72

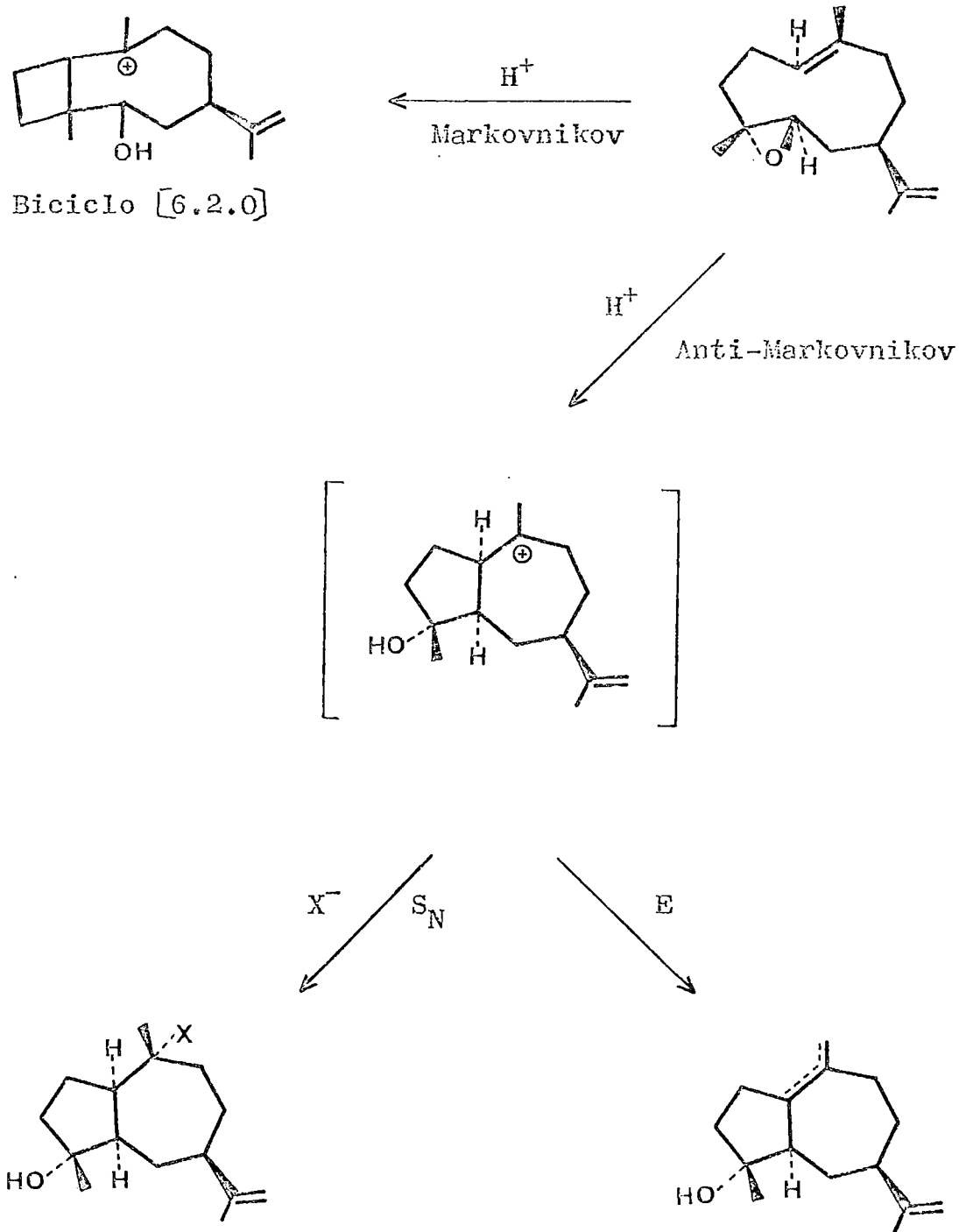


73

La reacción ocurre a través de un ataque anti-Markovnikov del doble enlace $\Delta^{1,10}$ al anillo oxiránico, y se ha sugerido por Sutherland [29] que el exceso de energía en que se incurre al abrirse el epóxido en sentido anti-Markovnikov, está más que compensado por la tensión estérica presente en el estado de transición del biciclo-[6,2,0] (74) correspondiente a la apertura Markovnikov (Esquema XXI).

No es posible llevar a cabo con buen rendimiento la ciclación de germacren-1,5-dienos, a derivados del guayano, mediante la acción de agentes electrofílicos, pues ocurre con más facilidad la ciclación a derivados del selinano. Sutherland y col. [14] han estudiado la ciclación de (43) con NBS acuoso (Esquema X) y han detectado menos de un 10% de productos con esqueleto guayano. Ello se debe a que el ataque electrofílico que desencadena la ciclación se efectúa casi exclusivamente

ESQUEMA XXI



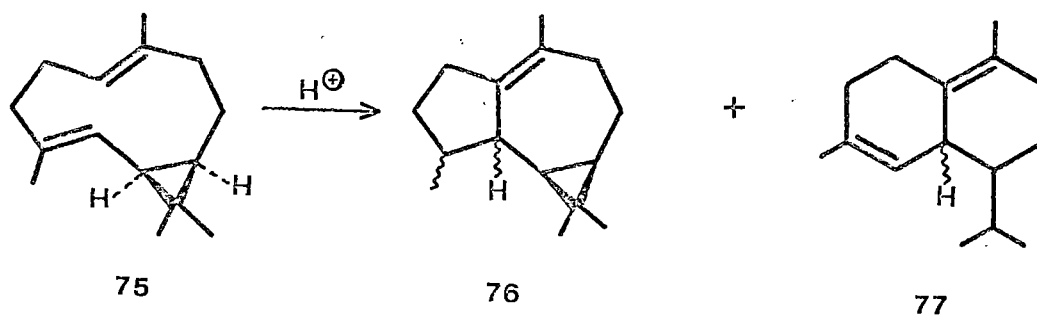
sobre el doble enlace $\Delta^{1,10}$ en sentido Markovnikov.

La ciclación a guayano requiere un ataque anti-Markovnikov sobre uno de los dobles enlaces, que habitualmente, no se lleva a cabo. En el Esquema XXII se muestra estos hipotéticos procesos como si transcurrieran en varias etapas.

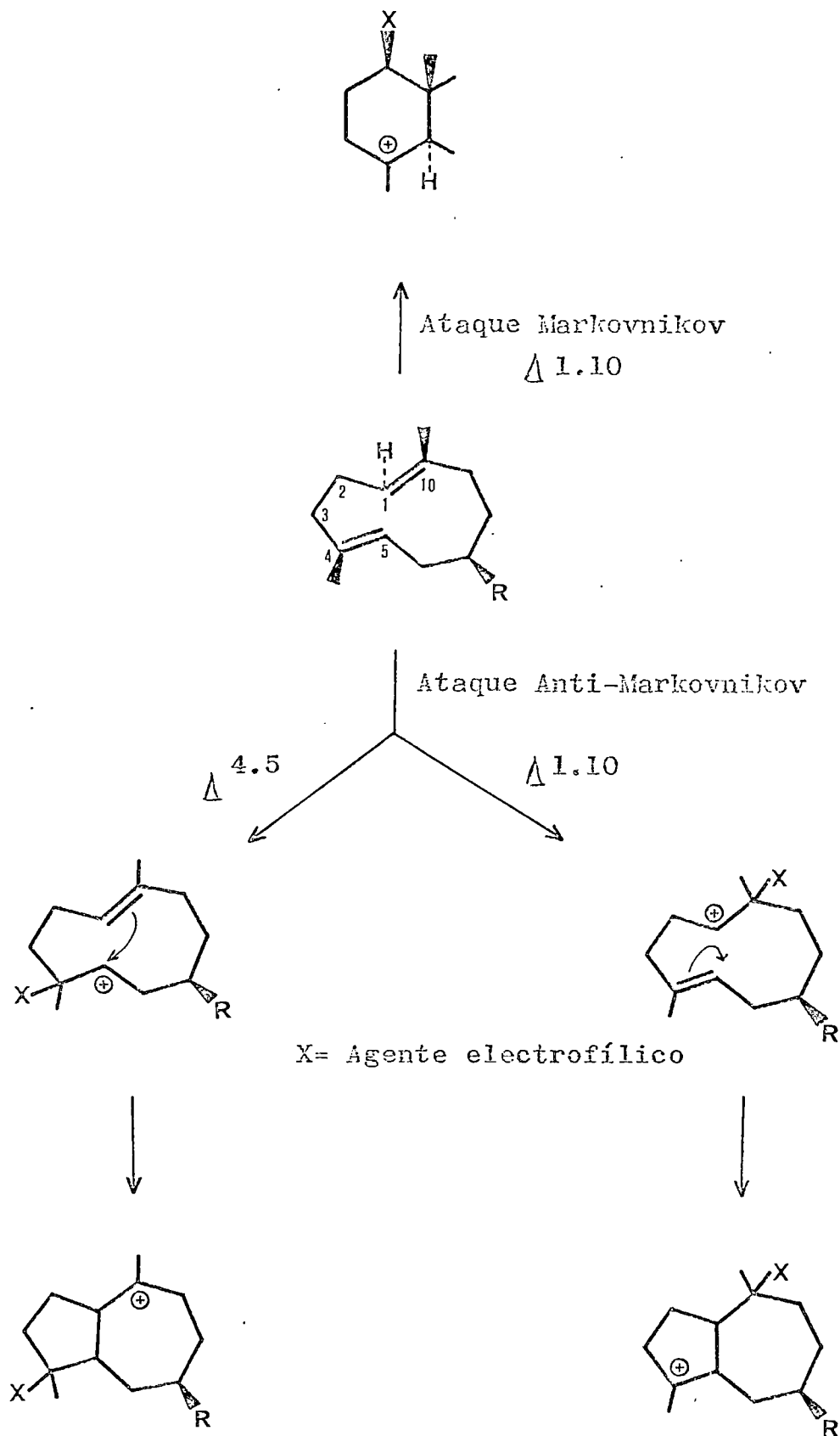
Se ha podido efectuar la conversión de los 1,5-ciclododecadienos a guayano, empleando un sustrato adecuado, en el que, la presencia de un determinado grupo funcional hace factible que el ataque protónico se lleve a cabo preferentemente sobre el $\Delta^{4,5}$ en sentido anti-Markovnikov.

Así Nishimura, Shinoda e Hirose [30] han ciclado, mediante tratamiento con ácidos, el biciclogermacreno (75), a los derivados bicíclicos (76) y (77). (Esquema XXIII).

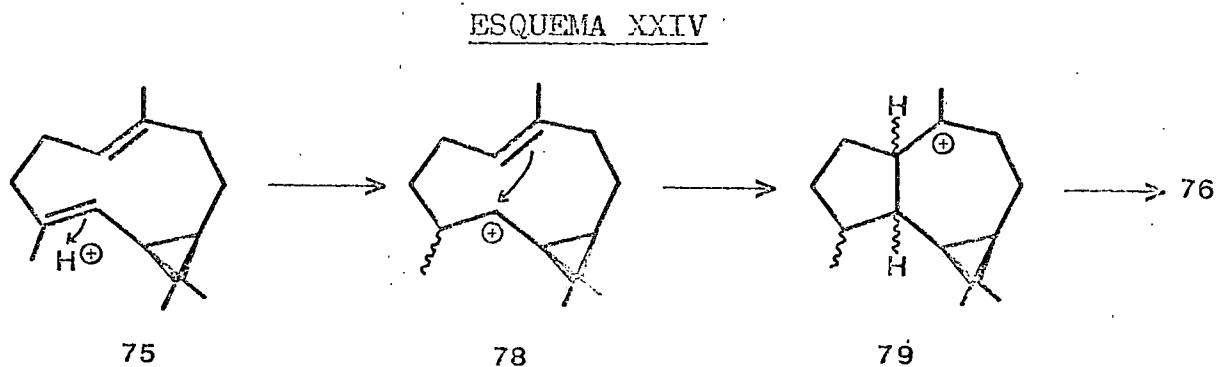
ESQUEMA XXIII



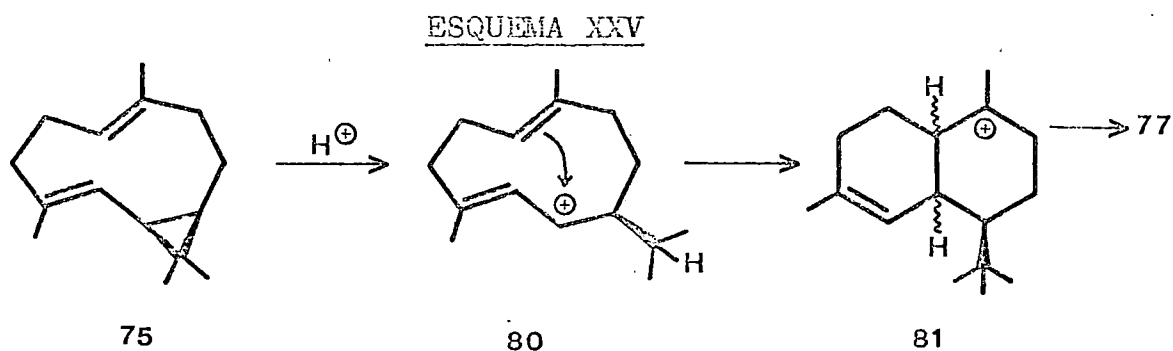
Evidentemente el anillo ciclopropánico con su capacidad para estabilizar la carga positiva adyacente, juega un papel importante, haciendo que la protonación ocurra preferencialmente sobre $\Delta^{4,5}$ en sentido anti-Markovnikov, generando el



intermedio (78) que finalmente se ciclaría con facilidad para originar el catión guayánico (79). (Esquema XXIV).

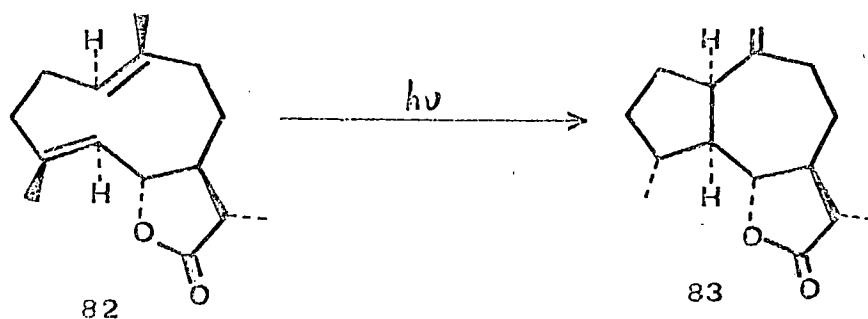


La formación de (77) puede explicarse fácilmente sin más que admitir que el ataque protónico inicial ocurre sobre el anillo ciclopropánico, que se abre para generar el ión carbenio (80) que se cicla posteriormente formando el derivado tipo cadinano (81). (Esquema XXV).



Winter y Lindauer han llevado a cabo la conversión del dihidrocostunolido (82) al derivado guayánico (83), que ellos llaman fotunolido, mediante una vía fotoquímica [31]. (Esquema XXVI).

ESQUEMA XXVI



La transformación del dihidrocostunolido a fotunolido implica la transferencia de un átomo de hidrógeno de C-14 a C-4. Como un intento de conocer si el proceso era inter- ó intramolecular, los autores efectuaron la irradiación del dihidrocostunolido en disolventes deuterados, y el análisis del espectro de masas del fotunolido, no reveló la incorporación de átomos de deuterio, de donde se concluye que la fotoisomerización de (82) parece implicar un desplazamiento intramolecular de hidrógeno.

Winter y Lindauer proponen dos posibles mecanismos para explicar la reacción. En el primero de ellos se admite que se trata de un proceso concertado, es decir, una reacción foto-eno que requeriría una conformación "cruzada" de la olefina para poder explicar satisfactoriamente la estereoespecificidad observada. (84) (Fig. 13).

Por otra parte el examen de modelos moleculares sugiere que la reacción podría transcurrir a través de un intermedio 1,4-birradicalario, que podría también conducir a una transferencia intramolecular de hidrógeno. (85) (Fig. 14).

Dado que junto al fotunolido, los autores detectan la presencia de siete componentes minoritarios, ellos consideran más probable el mecanismo birradicalario que el concertado.

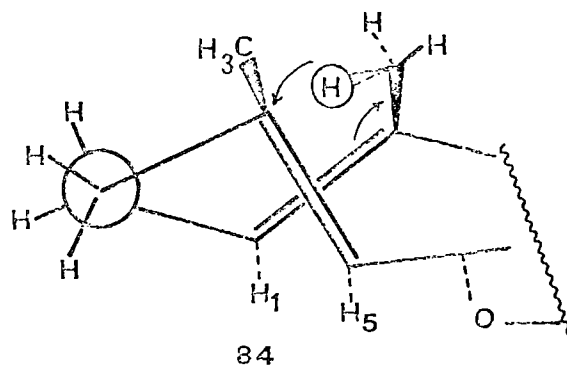


Figura 13

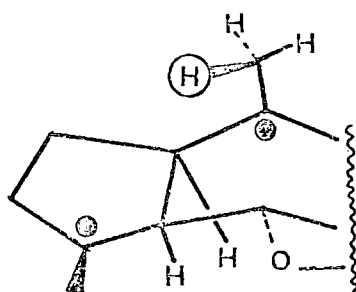
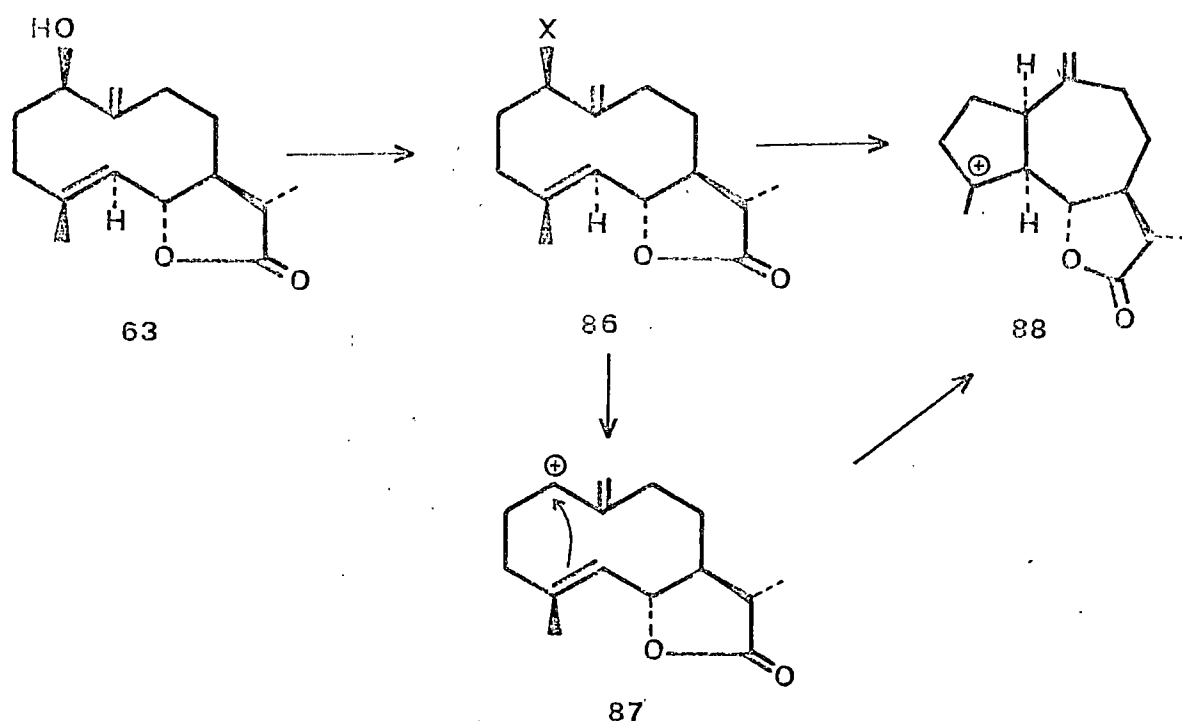


Figura 14

7.- CICLACION DE GALLICINA A GUAYANOLIDAS

Gallicina (63) posee un esqueleto de germacrano con una funcionalización idónea ($1\beta\text{-OH}$, $\Delta^{4,5}$) que hace factible su conversión en productos de tipo guayano. Bastaría para ello introducir un adecuado grupo partiente en C_1 para que mediante la salida nucleofuga de éste, con o sin participación del doble enlace $\Delta^{4,5}$ se llevase a cabo el proceso (Esquema XXVII).

ESQUEMA XXVII



Estas consideraciones nos impulsaron a intentar llevar a cabo la ciclación de gallicina a derivados guayano. Los grupos partientes elegidos fueron el mesilato y el tosilato y nosotros pensábamos que una vez obtenido el éster sulfónico corres-

pendiente el reagrupamiento podría efectuarse solvolíticamente.

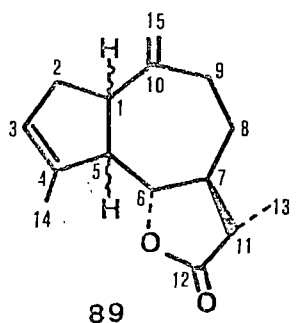
No obstante en todas las experiencias que realizamos nos resultó imposible aislar el éster sulfónico intermedio, pues la reacción ocurría muy fácilmente originando derivados guayánicos, incluso en condiciones muy suaves (-10°C) y en periodos de tiempo muy cortos (5-10 minutos).

Los resultados obtenidos en el tratamiento de gallicina con cloruro de mesilo fueron peores en rendimiento que los hallados empleando cloruro de tosilo, ya que en el primer caso junto a derivados tipo guayano, obteníamos siempre cantidades variables de productos con esqueleto de eudesmano, lo que es fácilmente explicable por la presencia en el cloruro de mesilo de cantidades apreciables de ácido metansulfónico, lo que provocaba una competencia entre ambos procesos de ciclación.

En una experiencia típica gallicina se trató a 0°C durante 6 horas con cloruro de tosilo (recientemente recristalizado) en piridina seca; operando como se describe en la parte experimental se aisló por cromatografía un sólido que en capa fina se comportaba como una única mancha mientras que en gel de sílice impregnada en nitrato de plata se desdoblaba en dos manchas de R_f respectivos 0,57 y 0,48. Por cromatografía sobre gel de sílice impregnada en nitrato de plata (20%) se pudo separar el sólido bruto de la reacción en dos fracciones que denominaremos A y B.

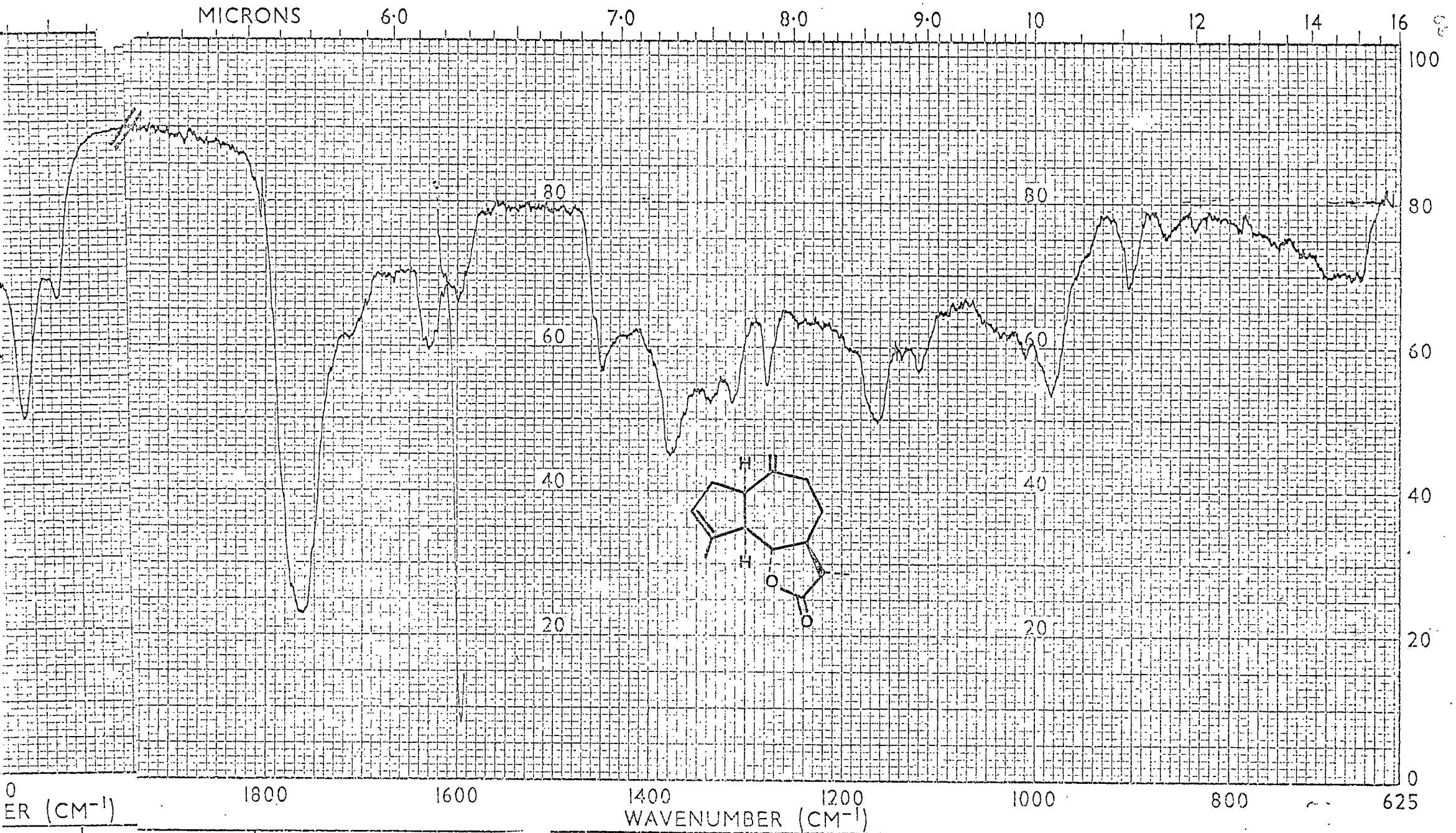
La fracción A mostró en su comportamiento cromatográfico

que se trataba de un sólo producto, en cuyo espectro RMN se aprecian las señales siguientes: un doblete (1,21 ppm, 3H, $J=6$ Hz) originado por el C_{11} -Me, un singulete ancho (1,84 ppm 3H) propio de un metilo vinílico, un triplete (3,99 ppm, 1H, $J=9$ y 10 Hz) atribuible al protón lactónico H_6 , un singulete ancho (4,86 ppm, 2H) típico de los protones vinílicos del doble enlace metilénico y una señal ancha (5,54 ppm, 1H) asignable a un protón vinílico. El espectro comentado es propio de una lactona sesquiterpénica de la serie de las guayanolidas,

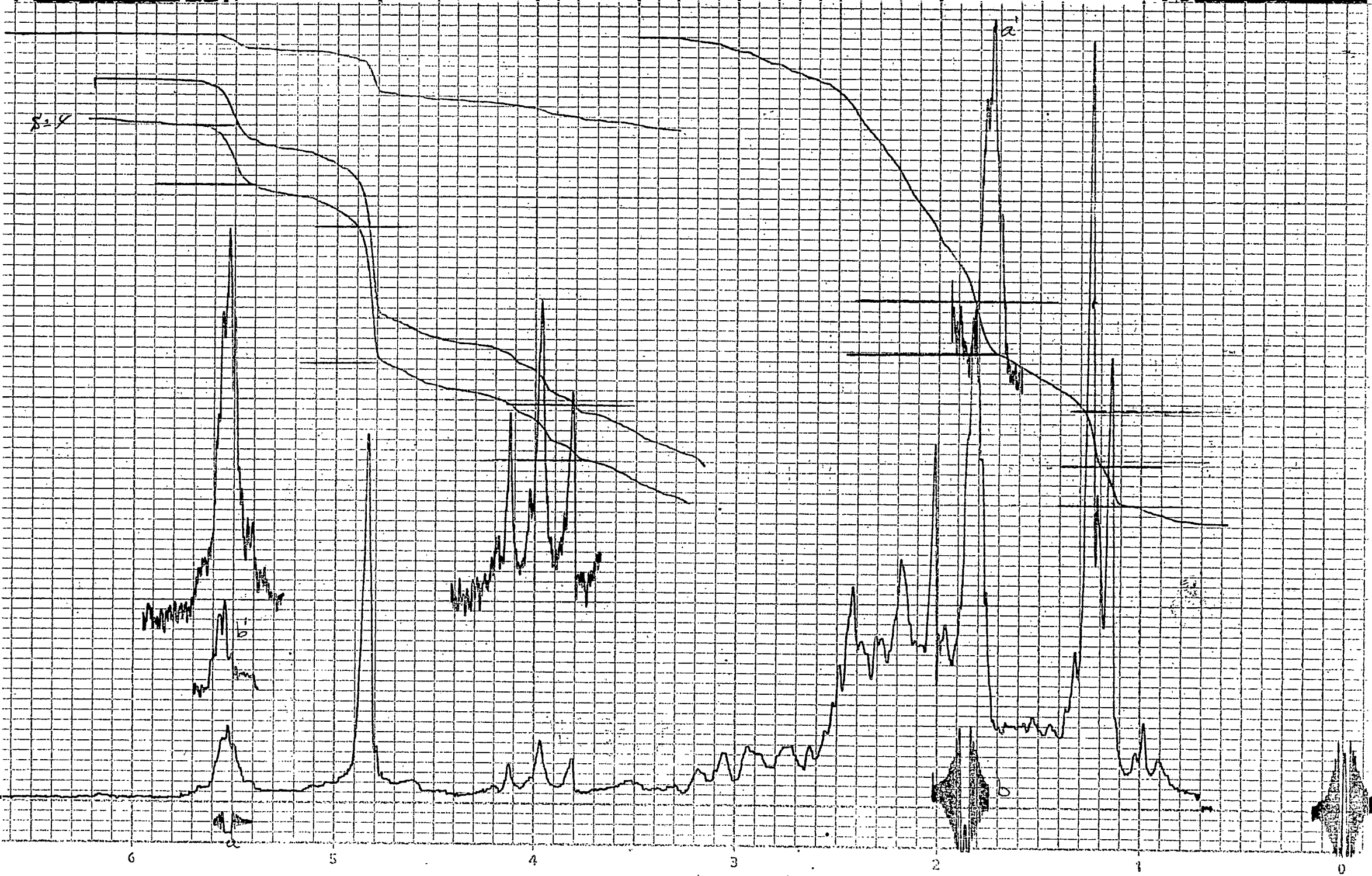


tal como se muestra en (89), apreciándose en la fórmula, que resta por determinar la configuración absoluta de C_1 y C_5 , toda vez que la de C_6 , C_7 y C_{11} es idéntica a la de gallicina, pues estos centros quirales no se han visto afectados durante la ciclación.

La fracción B se comportaba como una mezcla de dos productos, de los que el componente minoritario era el producto (89) antes descrito. Una vez descartadas las señales engendradas por éste, el espectro RMN de esta fracción mostró las siguientes características: un doblete (1,20 ppm, 3H, $J=6$ Hz) debido



SOLVENT _____	REMARKS Figura 15	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
CONC. _____		SLIT _____	DATE _____
CELL _____		PERKIN-ELMER	REF. NO. _____
REFL. _____		PART NO. 472-5089	



S-18

a

10

0

6

5

4

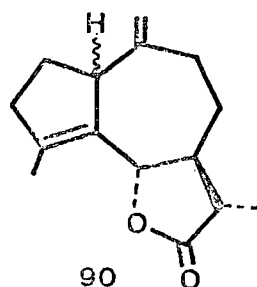
3

2

1

0

al C_{11} -Me, un doblete (1,85 ppm, 3H, $J = 1,5$ Hz) típico de un metilo vinílico, un doblete (4,66 ppm, 1H, $J = 9$ Hz) asignable al protón lactónico H_6 , así como un singulete ancho (4,88 ppm, 2H) propios de los protones vinílicos de un grupo metileno. La irradiación de la señal en 4,66 ppm transforma el doblete en 1,85 ppm en un claro singulete, lo que es indicativo de la existencia de un acoplamiento homoalílico entre el H_6 y el C_4 -Me. Este espectro encaja perfectamente con una estructura de guayanolida tal como la mostrada en (90), pero al igual que ocurría



con (89) nada puede afirmarse acerca de la estereoquímica de C_1 .

A fin de aportar pruebas químicas inequívocas de la configuración absoluta de C_1 y C_5 , nos planteamos la preparación de una muestra auténtica de (89). Entre los diversos procedimientos descritos para la obtención de derivados con esqueleto guayano, fijamos nuestra atención en el método desarrollado por Heathcock - Ratcliffe [32], que ha sido utilizado posteriormente por diversos autores con notable éxito [33].

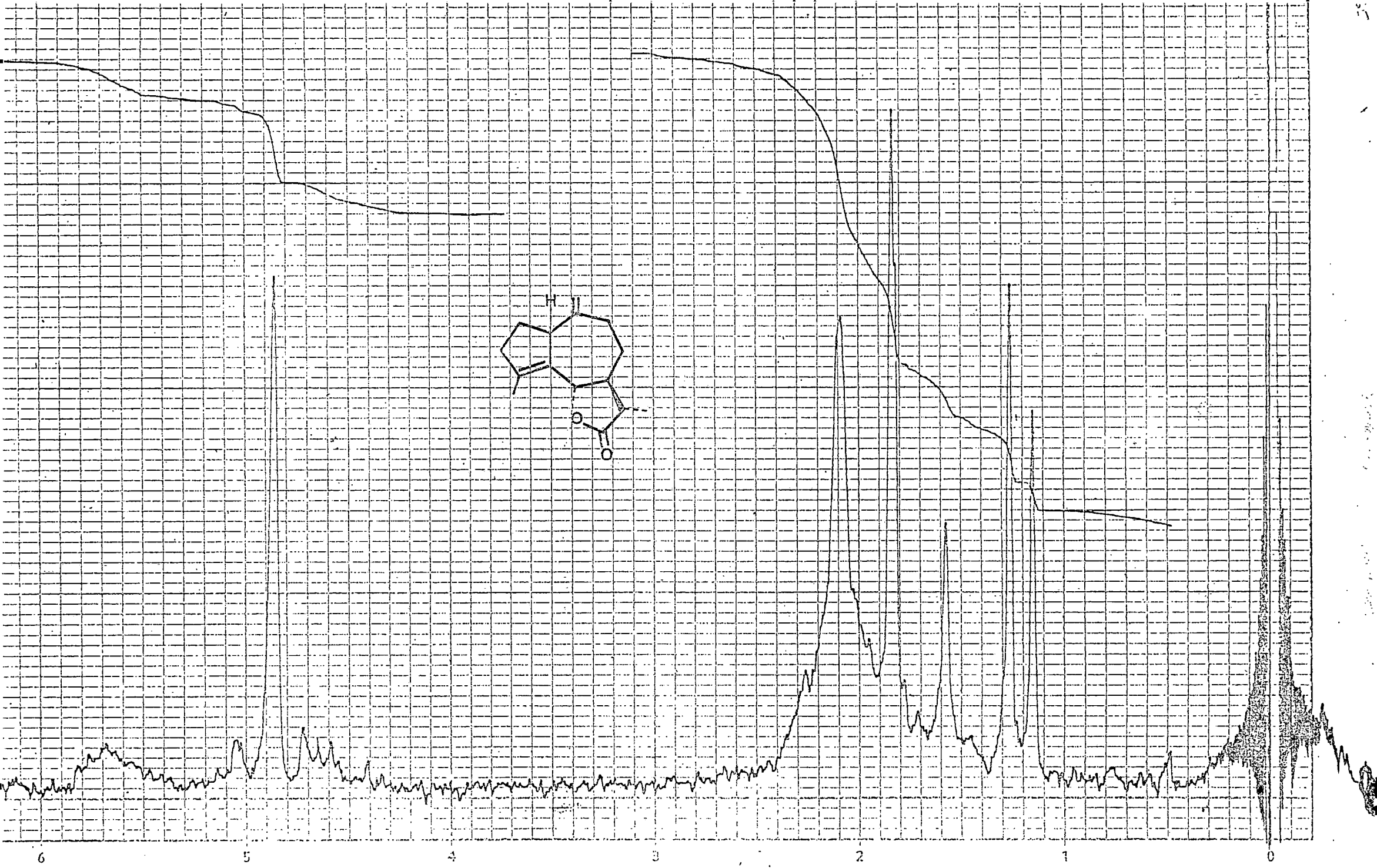
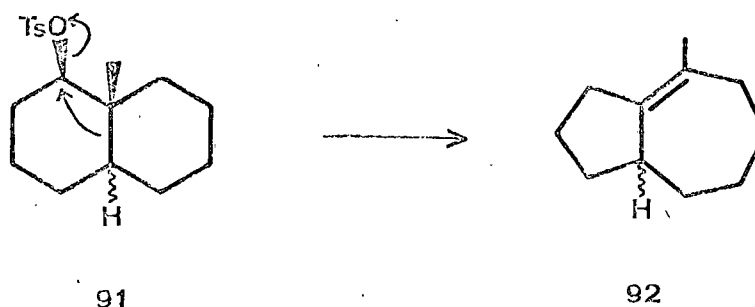


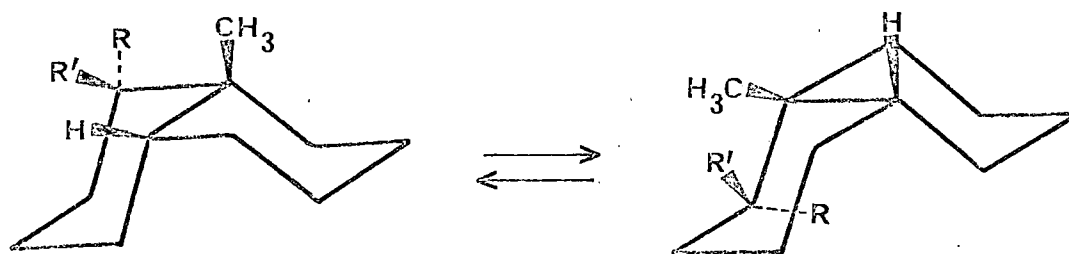
Figura 16

Heathcock y Ratcliffe descubrieron que tanto el *cis* como el *trans*-10-metil-1-decalil-p-toluensulfonato (91) se solvolyzaban para dar derivados hidroazulénicos (92).



Es muy importante para el buen éxito del procedimiento tener en cuenta los factores estéricos, pues para que la reacción progrese satisfactoriamente se requiere una relación anti entre los grupos implicados en la reacción, a saber el tosilato y el enlace $C_5 - C_{10}$.

En un esqueleto de *cis*-decalina con el grupo tosilato 1 β ó 1 α es posible que se adopten dos conformaciones, por lo ^{que} salvo que una de ellas esté especialmente desfavorecida siempre es



93a $R=H$; $R'=OTs$

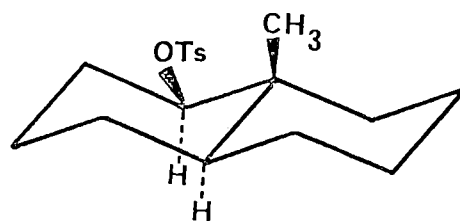
93b $R=OTs$; $R'=H$

94a

94b

posible que se adopte una conformación en la que se cumple el requisito exigido.

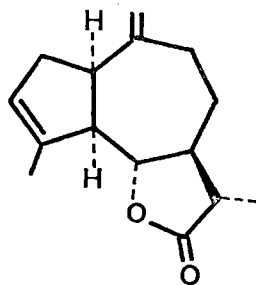
Un esqueleto de 1-tosilato-trans-decalina como (95) no po-



95

see movilidad conformacional y ello exige la disposición β -ecua- torial del tosilato para que la reacción pueda verificarse.

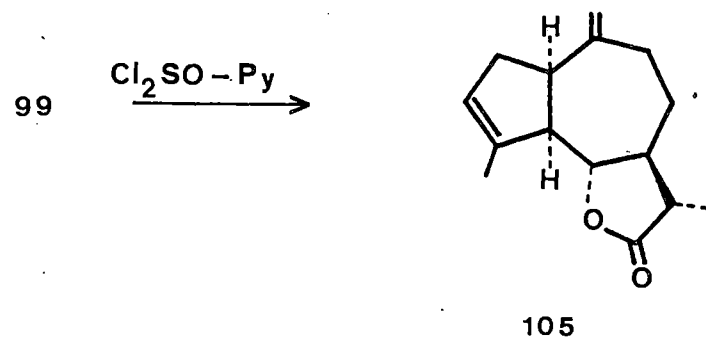
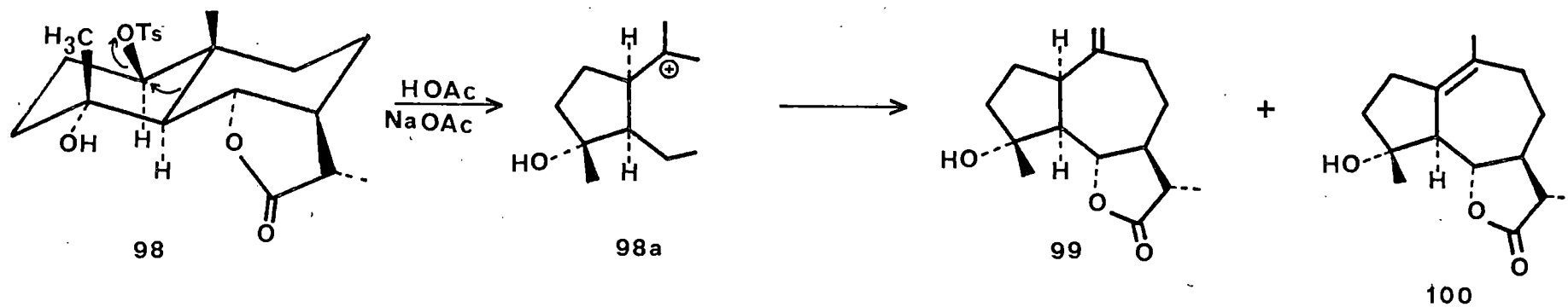
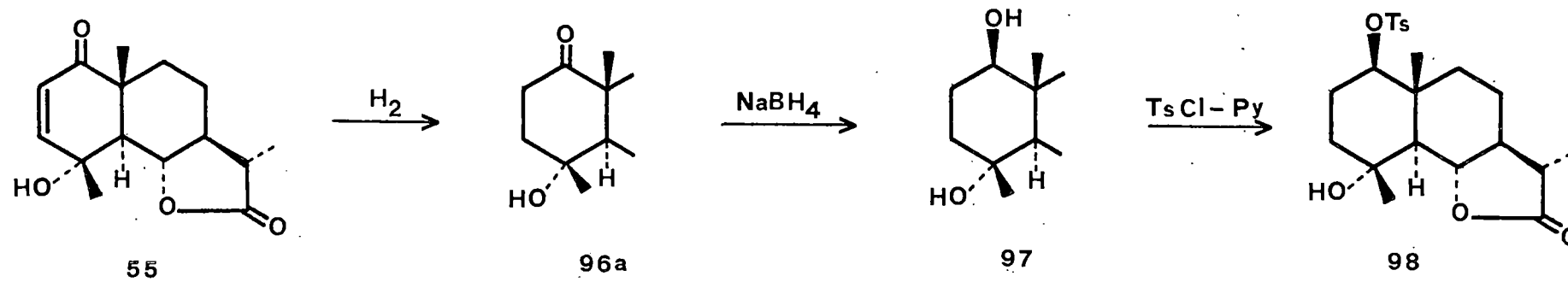
Consideraciones de tipo mecanístico nos hacían prever que tanto C_1 como C_5 poseían una disposición α -H en (89), por lo que procedimos a la preparación de la guayanolida (96).



96

El producto elegido como material de partida fue la vulgari- rina (55), que fué adecuadamente transformada mediante hidroge- nación catalítica sobre C-Pd (10%) y reducción con NaBH_4 -MeOH en el compuesto (97) (Esquema XXVIII). La reducción del grupo

ESQUEMA XXVIII

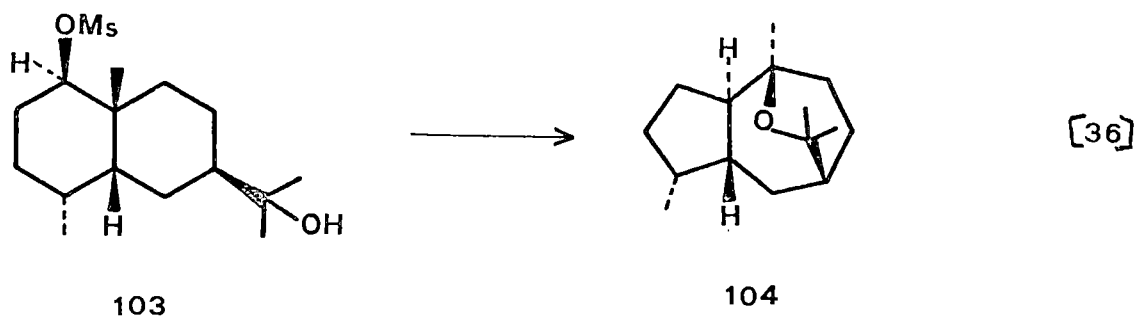
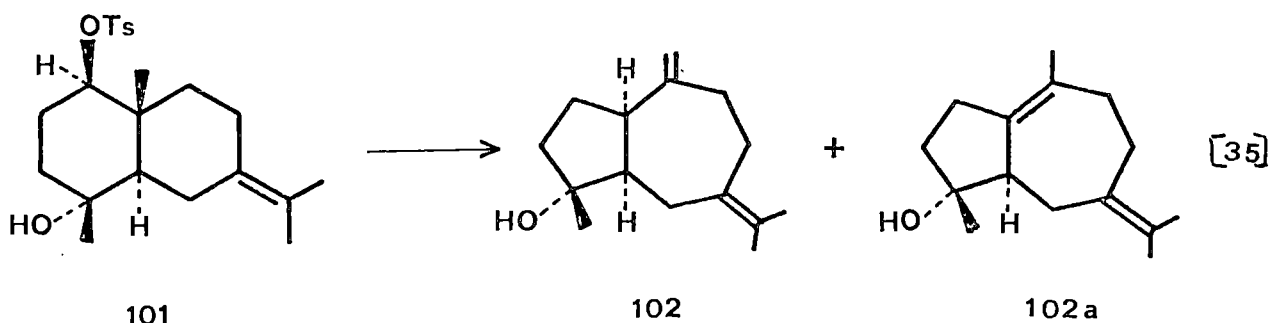


carbonilo transcurrió con elevada estereoselectividad para formar el alcohol 1β -ecuatorial deseado.

El diol (97) es el sustrato ideal para llevar a cabo la solvolisis pues cumple todos los requisitos estereoquímicos comentados. Así, la tosilación en las condiciones habituales condujo al tosilato (98), que calentado a reflujo (50 horas) en HAcO-NaAcO originó la mezcla de derivados guayanos (99) y (100). Este último producto se hallaba perfectamente descrito en la literatura bajo el nombre de Michelenolido [34] y tanto los datos espectroscópicos como las constantes físicas halladas por nosotros coinciden plenamente con las descritas en la bibliografía.

El producto (99) es un compuesto áceitoso que no pudo ser cristalizado, y también se halla descrito en la literatura [34] con el nombre de Compresanolido como un derivado no cristalino, por lo que no fué posible la comparación de los datos físicos. No obstante el espectro RMN descrito en la bibliografía coincide plenamente con el obtenido por nosotros: doblete (1,23 ppm, 3H, $J=6$ Hz) del $\text{C}_{11}\text{-Me}$, singulete (1,29 ppm, 3H) asignado al $\text{C}_4\text{-Me}$, doblete de dobletes (4,04 ppm, 1H, $J=9$ y 10 Hz) propio del H_6 y singulete ancho (4,95 ppm, 2H) característico de los protones vinílicos de un grupo metileno.

La configuración α -H asignada al C_1 viene avalada por el hecho de que la solvolisis se lleva a cabo de tal manera que se retiene la configuración del H_1 . Ejemplos de solvolisis en los que se da esta circunstancia son:

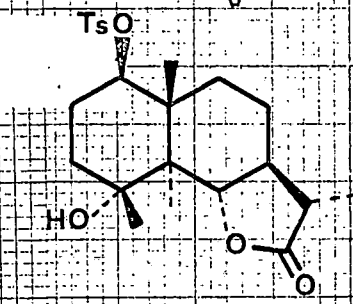
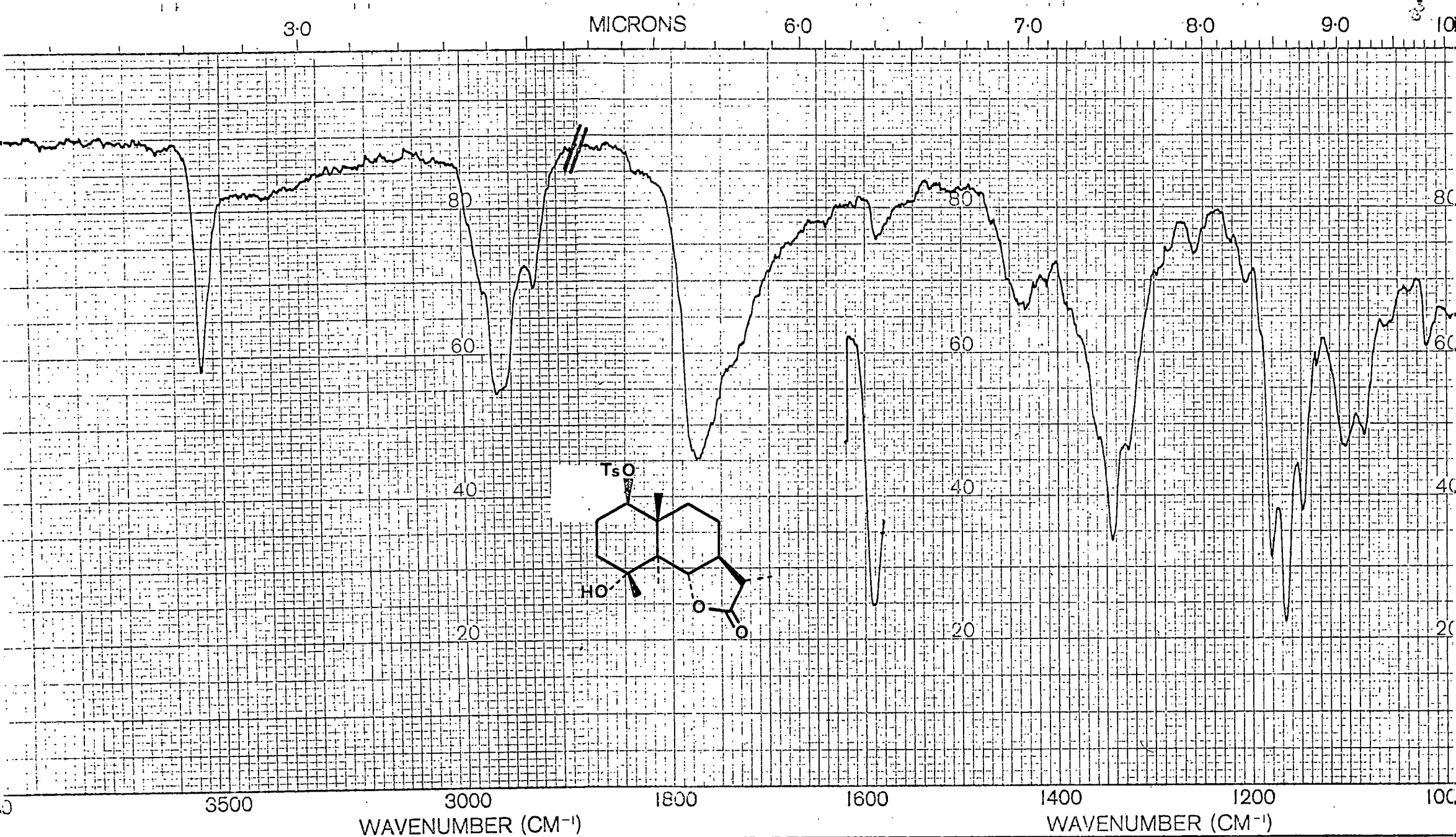


Finalmente el tratamiento de (99) con cloruro de tionilo en piridina seca a 0°C durante unos pocos minutos originó el alqueno deseado (105). La comparación de este producto con el obtenido por nosotros en la ciclación de gallicina reveló la identidad de ambos, pues poseen espectros IR, RMN y MS superponibles, así como idénticos tiempos de retención en cromatografía gaseosa.

Quedó así completamente establecida la estructura y configuración absoluta de las dos guayanolidas aisladas en la ciclación de gallicina, tal como se muestra en (105) y (106).

Otros componentes minoritarios fueron identificados como el tosilato de (99), así como pequeñas cantidades de derivados eudesmano entre los que pudo identificarse el tosilato de (57).

Es de destacar la notable estereoselectividad con que



SAMPLE <p style="text-align: center;">Figura 17</p>	SI _____ C1 _____ C _____ RI _____	REMARKS	SCAN SPEED _____ SLIT <u>FAST</u> PART NO. <u>472-5089</u>
ORIGIN _____			

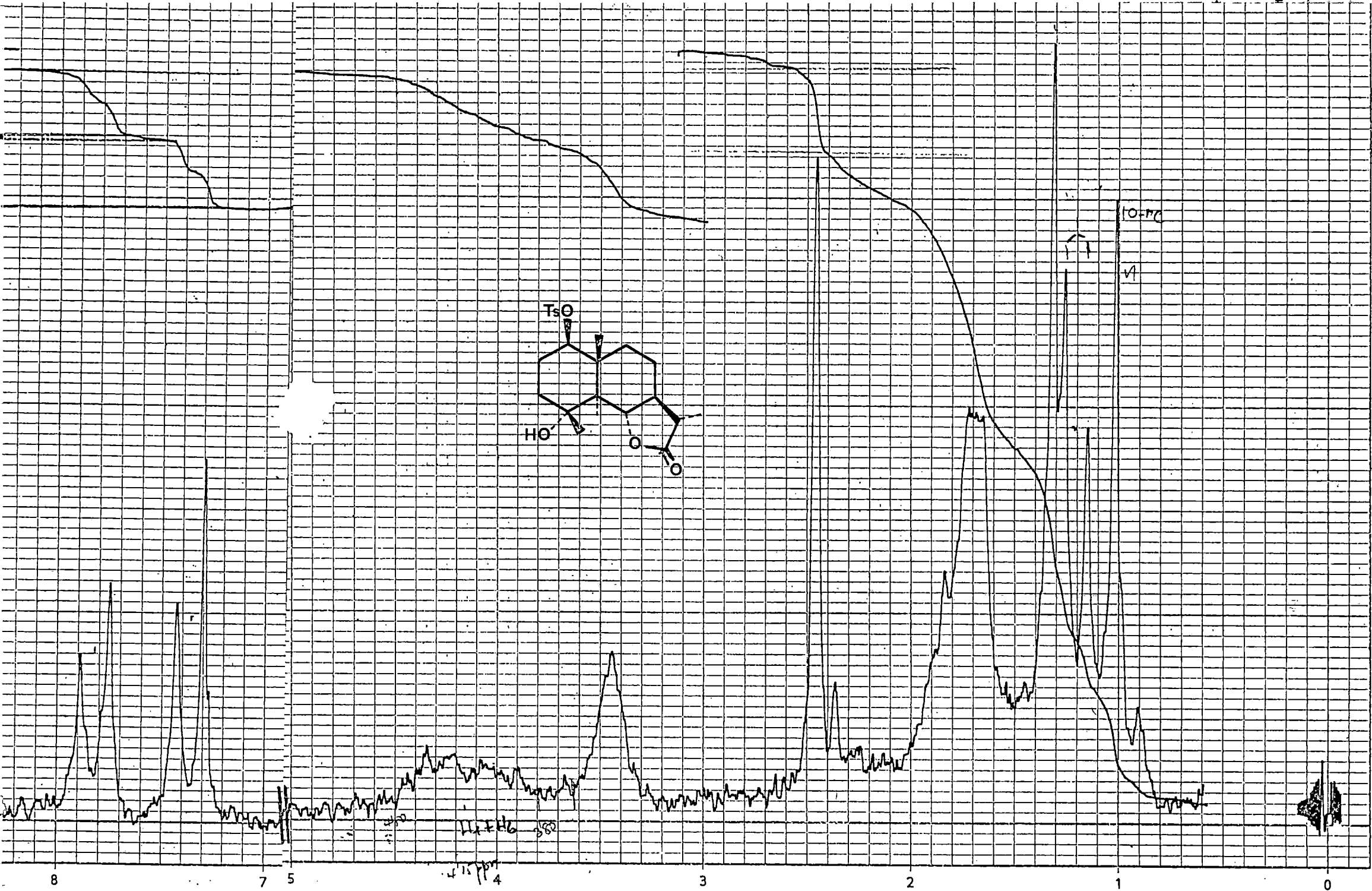
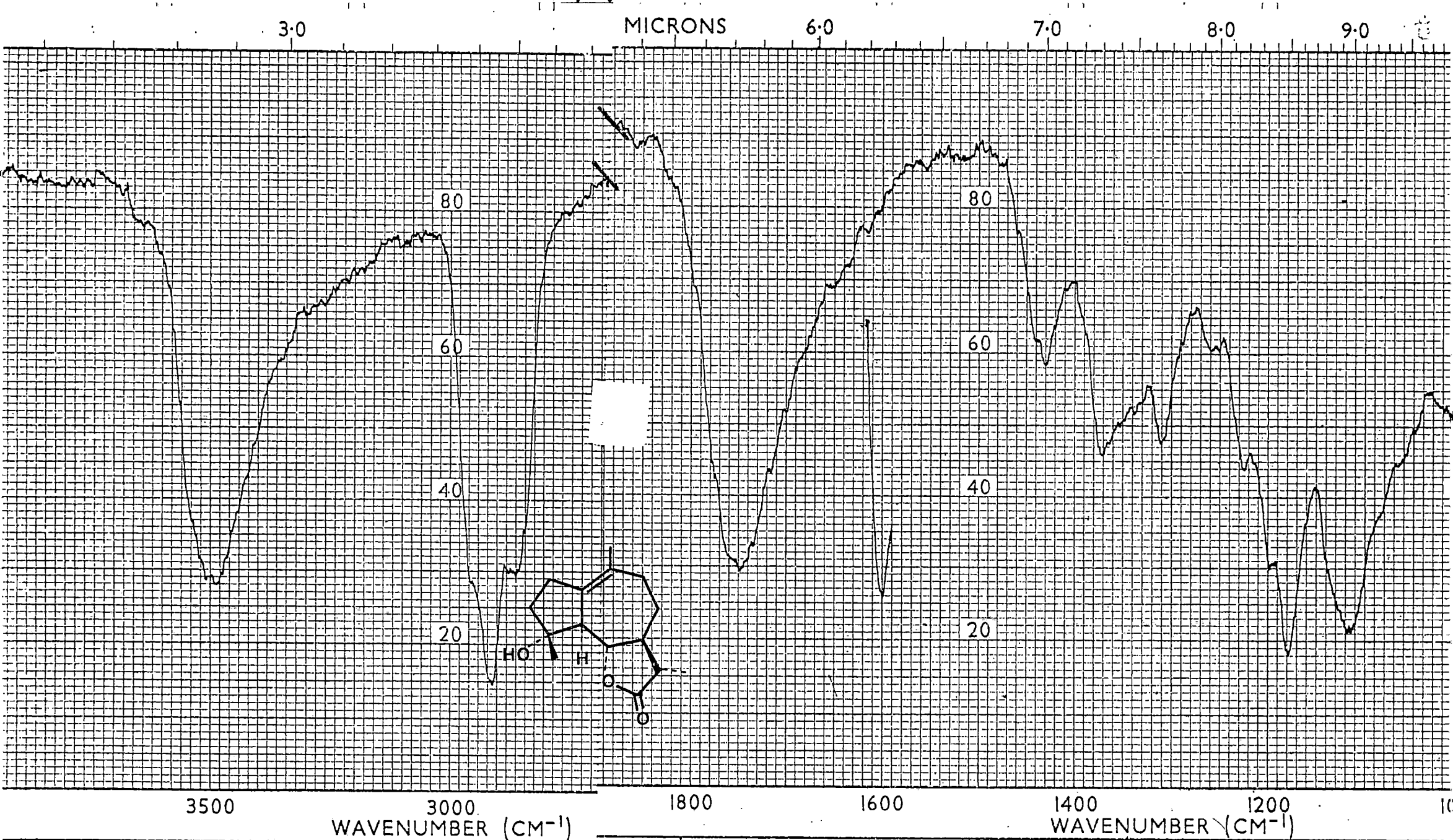


Figura 18



SAMPLE <p style="text-align: center;">Figura 19</p>	SOLVE _____ CONC _____ CELL _____ REFER _____	REMARKS 	SCAN SPEED _____ SLIT _____ PERKIN-ELMER PART NO. 472-5089
--	--	-----------------	---

V=72
δ=γ

V=86
δ=γ

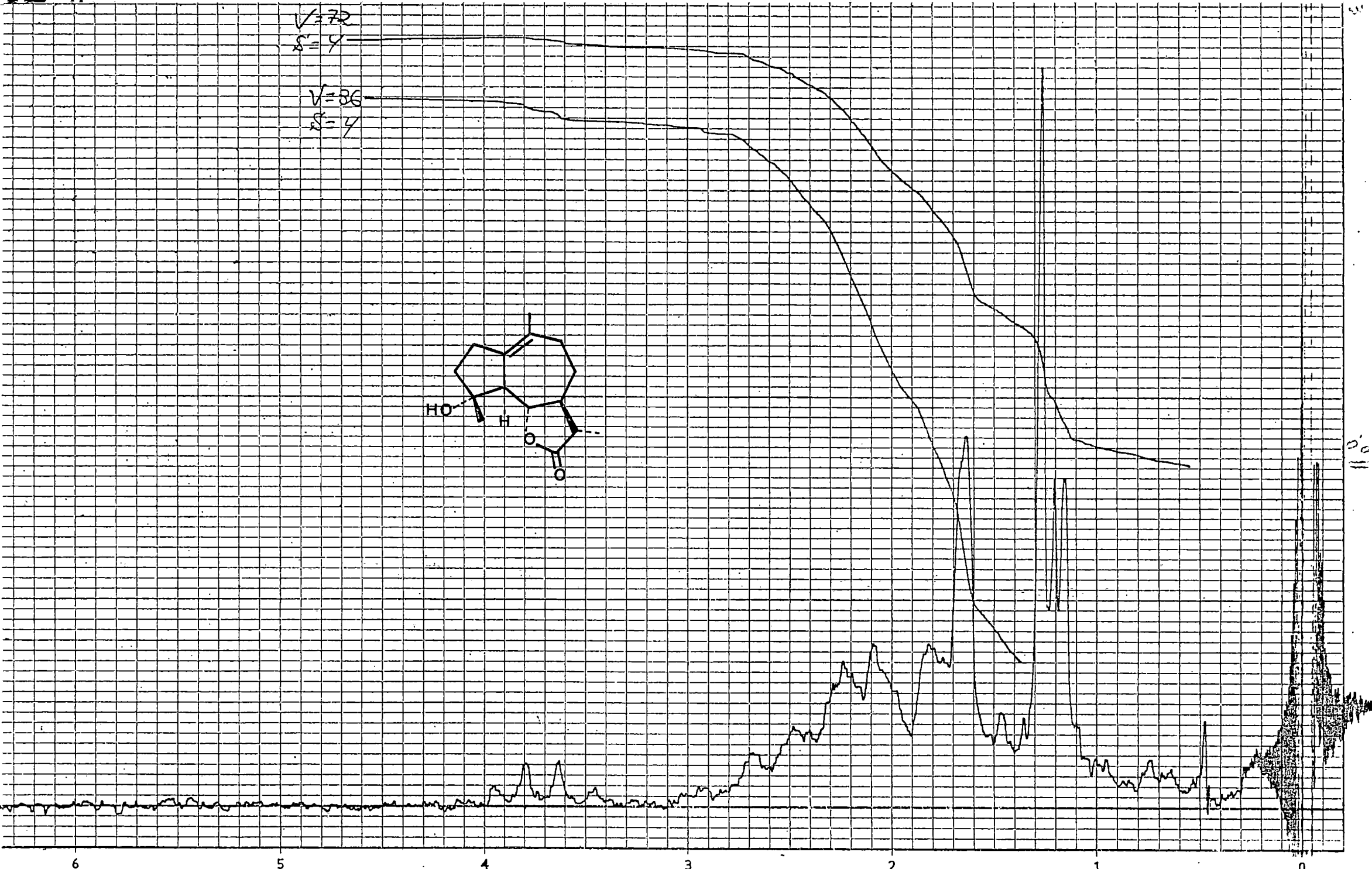
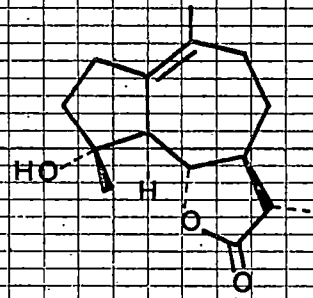
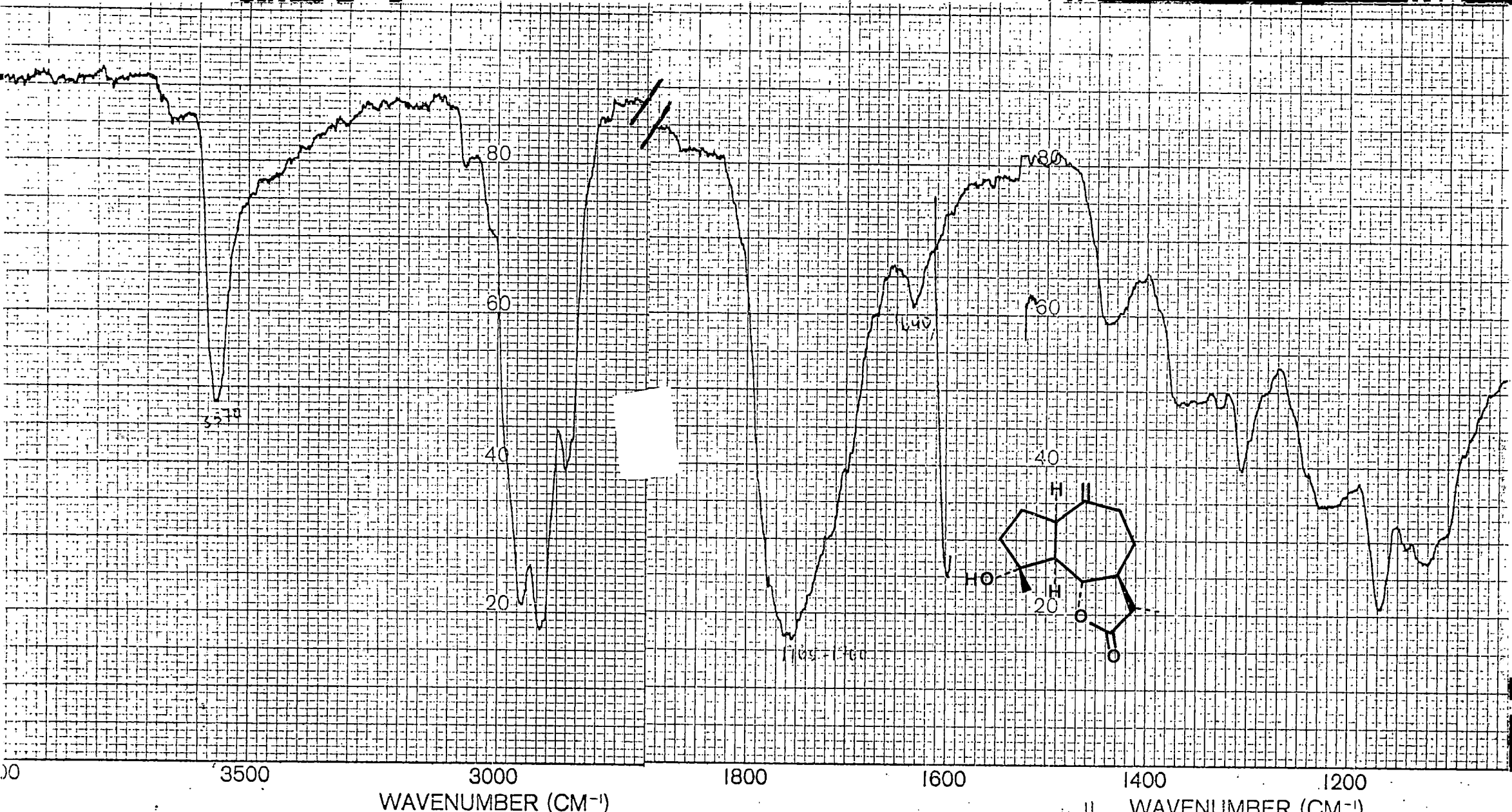


Figura 20

75



SAMPLE	SOLV _____	REMARKS	SCAN SPEED _____
Figura 21	CONC _____		SLIT _____
ORIGIN _____	CELL _____		PART NO. 472-50
REFE _____			

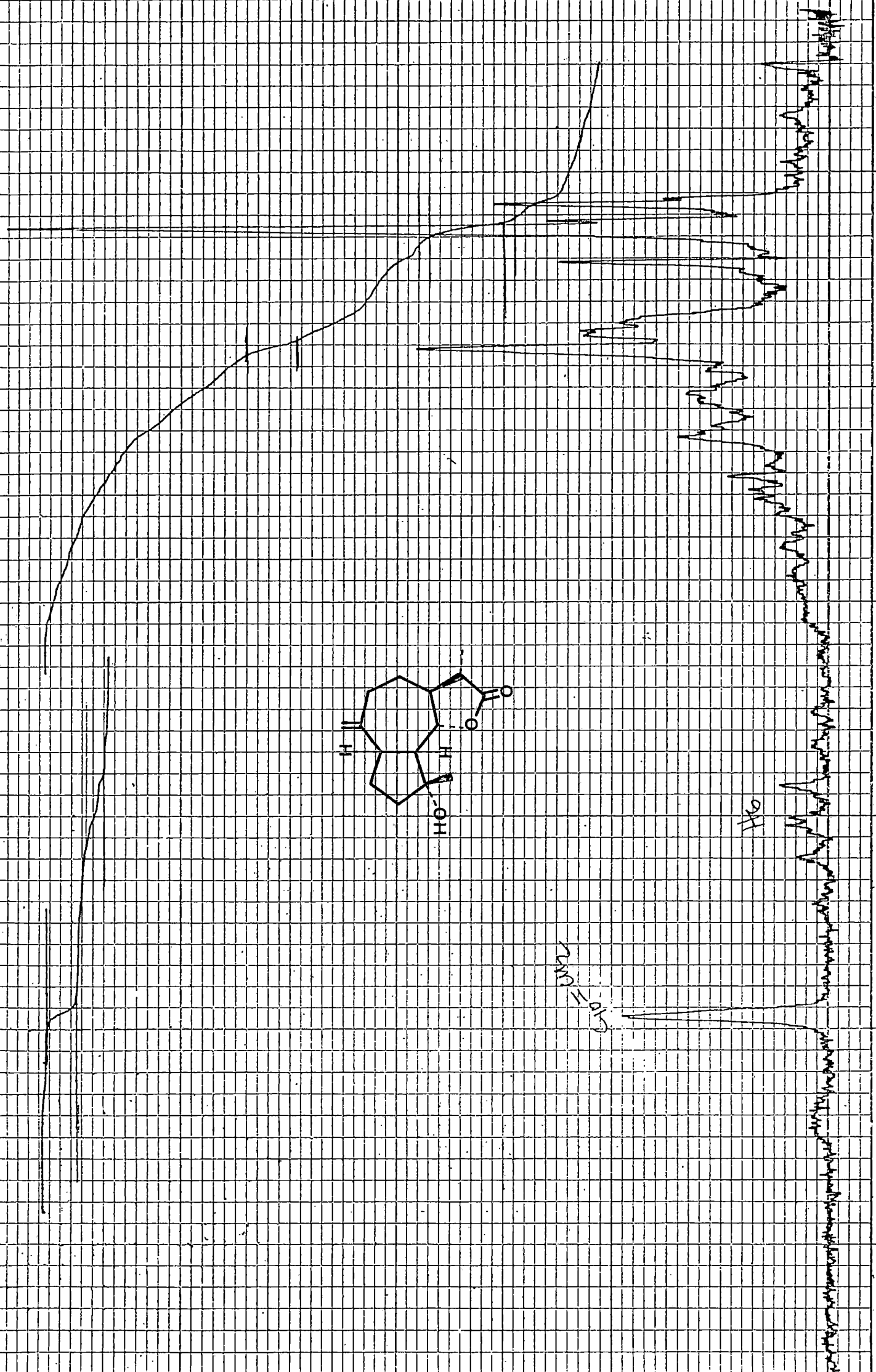
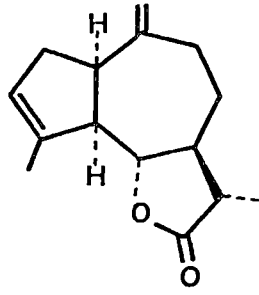


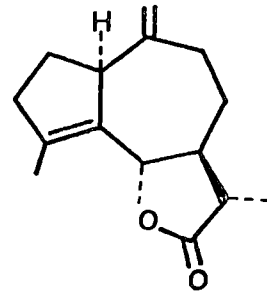
Figura 22

0 1 2 3 4 5 6

transcurre la reacción de ciclación, pues solo se forman en ella derivados cis-guayano, no detectándose los productos con unión trans.



105



106

8.- MECANISMO DE LA CICLACION

De las dos hipótesis mecanísticas mostradas en el Esquema XXVII la más factible parece ser la que implica un mecanismo concertado, en el que la salida nucleofuga del tosilato se ve facilitada por la participación del doble enlace $\Delta^{4,5}$ para generar directamente el ión carbenio (88), que por β -eliminación de un protón conduciría a la mezcla de olefinas observada.

Esta hipótesis se ve avalada por la total estereoselectividad con que se lleva a cabo la reacción, pues si ésta se efectuara por el mecanismo alternativo por etapas, el cual implica la formación del ión carbenio discreto (87), podría esperarse una relativa cantidad de derivados trans-guayano, hecho que no se ha observado experimentalmente.

9.- CONFORMACION DE LOS SESQUITERPENOS 1,5-DIENOS Y DERIVADOS

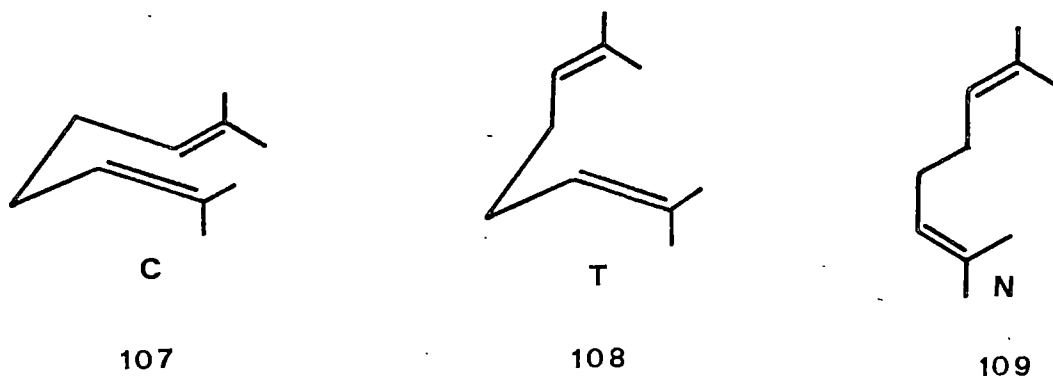
En los últimos quince años se ha investigado con bastante detalle la química de los polienos cíclicos de tamaño medio (9, 10 y 11 eslabones), y muy especialmente la de los 1,5-dienos. Ello ha sido debido primordialmente a dos razones: (a) el aislamiento de numerosos terpenoides naturales conteniendo esta última agrupación (b) la asequibilidad de diversos compuestos sintéticos poseedores de la característica comentada.

La química de los 1,5-dienos cíclicos de tamaño medio ha sido muy estudiada, sobre todo la de aquellos derivados en los que los dos dobles enlaces son endocíclicos, comprobándose que numerosas de sus reacciones presentaban una notable estereoselectividad que (entre otras razones) ha sido atribuída a que la reacción transcurre a través de una conformación única. Esta conclusión ha estimulado el que en los últimos diez años se hayan investigado las conformaciones en solución de numerosos sesquiterpenoides 1,5-dienos y de sus derivados.

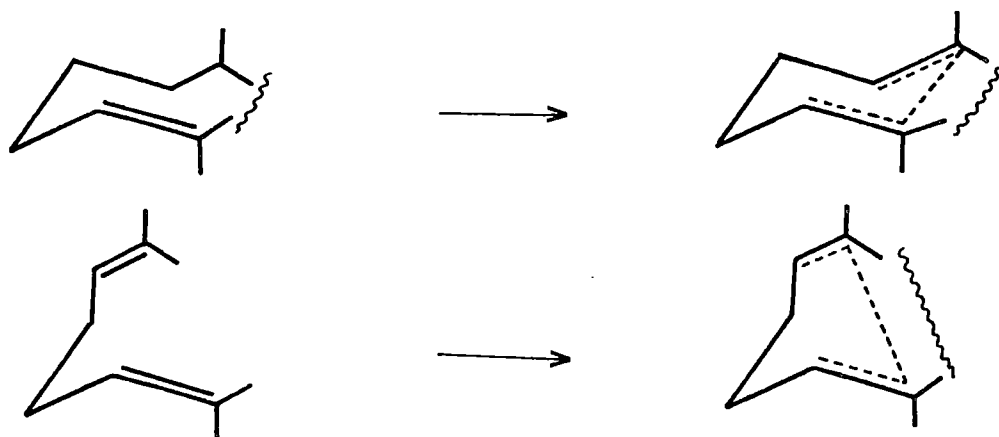
Los posibles arreglos conformacionales para un sistema 1,5-dieno contenido en un anillo de tamaño medio son tres (107), (108) y (109) y aunque en un sentido topológico son muchos más, pueden reducirse a los tres anteriores y sus imágenes especulares.

Los símbolos C y T con los que se designan esta conformaciones han sido usados para referirse a las llamadas conformaciones "cruzada" (crossed) y "paralela" (parallel); no obstan-

te como esta última sólo es una buena descripción de (108) cuando



do el ángulo de torsión 2,3,4,5 es cero, se prefiere emplear C y T en el sentido de indicar que la ciclación de los 1,5-dienos cíclicos mediante la formación de un enlace C_1-C_6 origina un ciclohexano silla (Chair) o bote retorcido (Twist), respectivamente. Los símbolos C' y T' , representan las conformaciones enantioméricas de C y T, respectivamente.

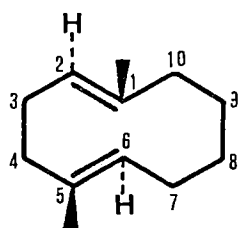


El examen de modelos moleculares permite apreciar que la conformación C puede ser adoptada por olefinas EE y ZE, en tanto que la T es posible para olefinas EE, ZE y ZZ. La conforma-

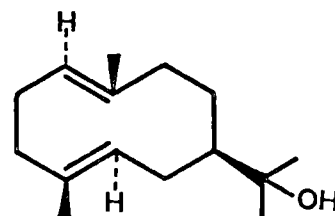
ción N ("extendida") sólo es posible para olefinas ZZ.

En todo lo que sigue limitaremos nuestra discusión al sistema del ciclodecano, que se encuentra en numerosos sesquiterpenos naturales (Serie del Germacrano).

El análisis conformacional del anillo ciclodecánico es bastante complejo [37], pero la introducción de dobles enlaces en este anillo impone severas restricciones geométricas que hacen más simple el análisis del E-ciclodeceno [38] y del sistema sobre el que fijaremos nuestra atención, el EE-1,5-ciclodecadieno. Este último ha sido estudiado con detalle por Wharton y col. [39], en los sesquiterpenos naturales Hedicariol (110) y Dihidropregiijereno (111).



110

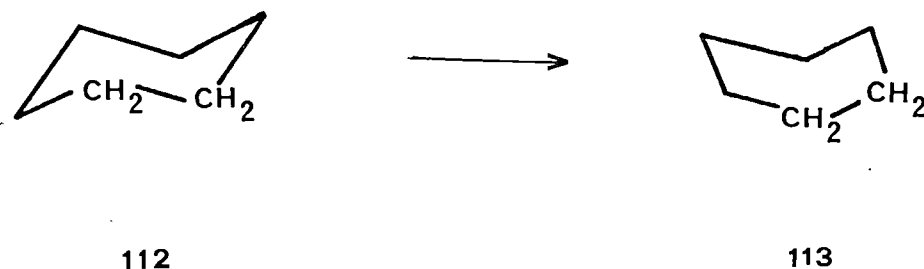


111

Los autores citados hicieron un completo análisis de las diversas conformaciones posibles empleando para ello modelos moleculares y establecieron un itinerario conformacional, colocando cada arreglo posible en los vértices de un cubo. Cada conformación se simboliza por dos letras (C, T, C', T'), alusivas a las conformaciones de los ciclohexanos resultantes de la ci-

clación C_1-C_6 .

El paso de una a otra conformación se hace mediante uno de estos tres movimientos: (a) rotación de 180° del doble enlace $\Delta^{1,2}$ a través del anillo, de tal modo que sea el hidrógeno vinílico quien atraviese el anillo y no el más voluminoso grupo metilo (b) rotación del doble enlace $\Delta^{5,6}$ que se llevará a cabo de modo análogo al antes descrito. Estos dos movimientos en la Fig.23 se simbolizan por los números 1, 2 y 5, 6 respectivamente (c) inversión del fragmento carbonado $C_{7,8,9,10}$ en un movimiento análogo al que convierte un ciclohexano silla



(112) en la forma bote (113); este movimiento se representa por los números 8,9.

Cuando una conformación cualquiera se somete sucesivamente a los tres movimientos anteriores se transforma en su enantiomérica.

En el ya citado trabajo de Wharton se estudia experimentalmente por RMN a temperatura variable e intercambio de deuterio, las posibles conformaciones del hedicariol, encontrándose que existe como una mezcla de CC, TT y TT', así como las enantioméricas, siendo la CC la predominante a bajas temperaturas, en

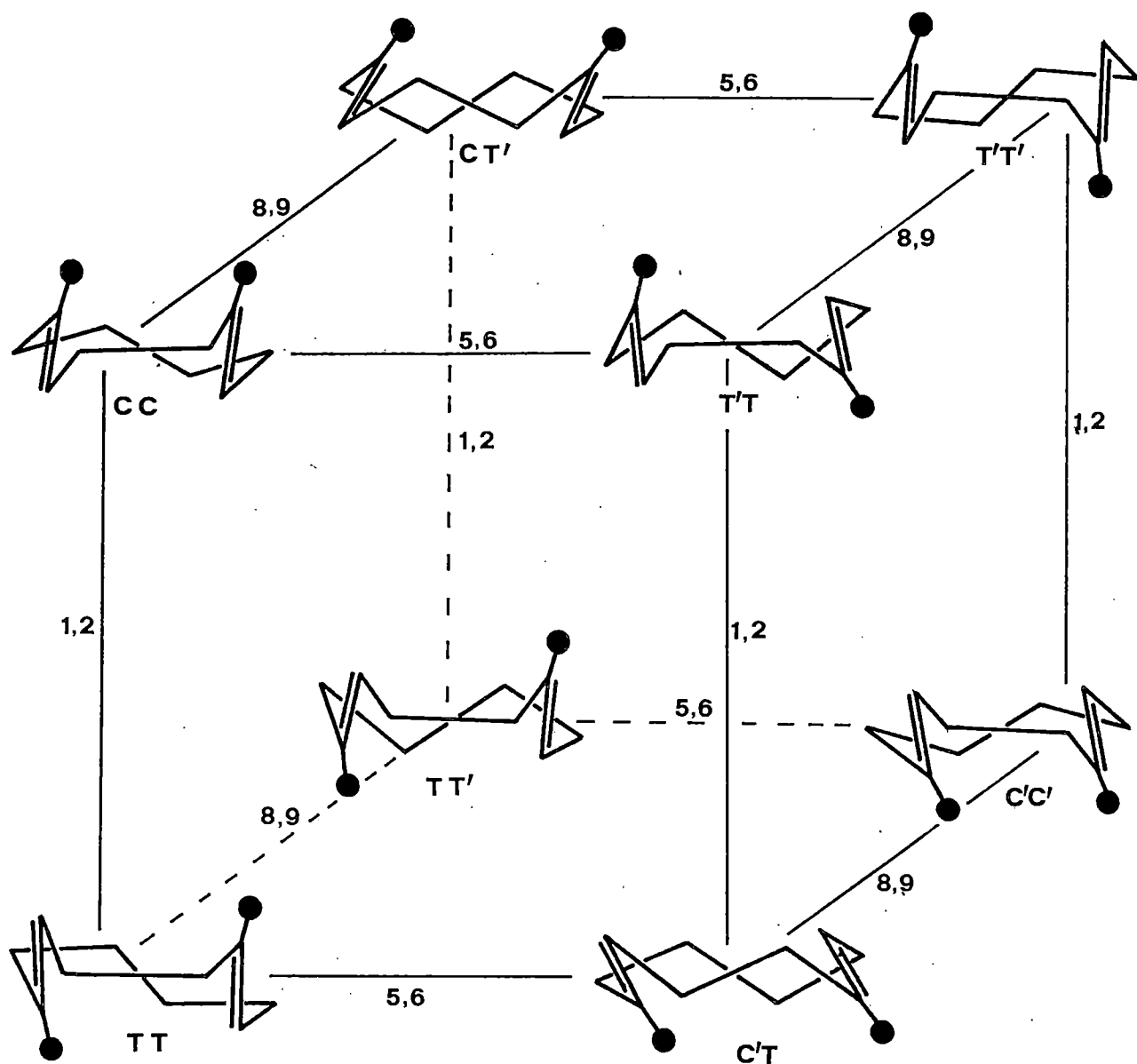


Figura 23

Itinerario conformacional para un E,E-ciclododeca-1,5-dieno.

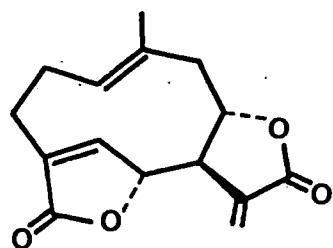
- El símbolo \bullet representa un grupo metilo.
- Los números 1,2 y 5,6 indican rotación de los dobles enlaces $\Delta^{1,2}$, $\Delta^{5,6}$ a través del anillo.
- Los números 8,9 indican inversión del segmento C-7,8,9,10 metileno.
- C indica ciclohexano silla (Chair); T ciclohexano bote (Boat) o bote retorcido (Twist-boat).

tanto que las TT y TT' se ven favorecidas al elevarse ésta.

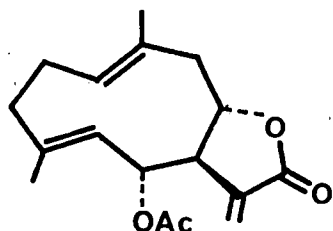
Para el dihidropregelajero las conformaciones predominantes incluso a bajas temperaturas son las TT y TT'.

Debe indicarse que sólo en muy contadas ocasiones es posible llevar a cabo el análisis conformacional de un sistema 1,5-ciclododecadieno mediante el uso de la espectroscopía convencional. No obstante el empleo de técnicas como el efecto NOE, el estudio de los desplazamientos inducidos por sales de los lantánidos (LIS), así como estudios RMN a temperatura variable y de intercambio de deuterio, han permitido alcanzar mejores resultados. Mediante las técnicas citadas se ha podido efectuar el análisis conformacional de numerosos sesquiterpenos [40]. Podemos resumir a grandes rasgos los resultados obtenidos, afirmando que la conformación C parece ser la más favorecida para aquellos compuestos que contienen la unidad 1,5-dieno y sus epóxiderivados correspondientes, aún cuando en ciertas circunstancias pueden estar presentes cantidades apreciables de conformeros T.

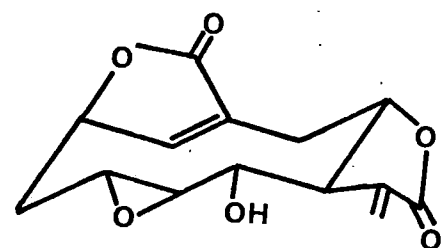
La primera observación de dos conformaciones interconvertibles en solución fué hecha por Mabry en el estudio de la Isabelina, (114), mostrando que el conformero más abundante era el C'T [41]. Igualmente se ha podido constatar que el Laurenobiolido (115) también existe como una mezcla de conformeros CC y TT. [42].



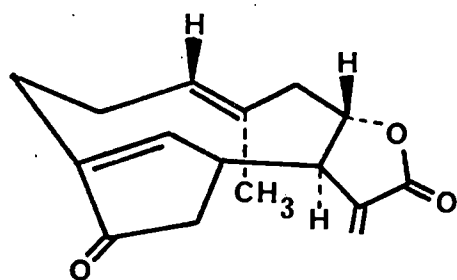
114



115

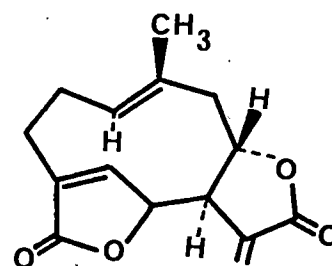


116

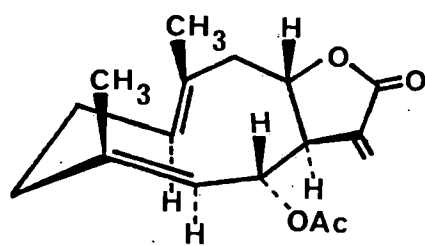


114a

C'T

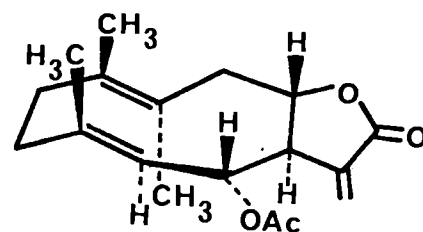


114b



115a

CC

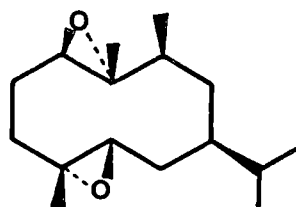


115b

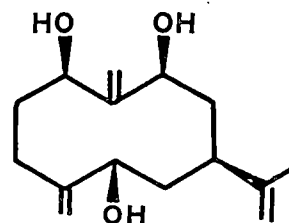
Muchos de los compuestos terpénicos contienen un anillo de γ -lactona unido en trans, lo que introduce nuevas y muy severas restricciones a la movilidad conformacional. Así, por ejemplo, la presencia de una 8,9-trans- γ -lactona impide la conversión $T \rightarrow T'$:

Una 5,7- γ -lactona como la existente en la Isabelina o una 1,3- γ -lactona como la presentada por el elefantol (116) impiden la rotación de los dobles enlaces $\Delta^{5,6}$ y $\Delta^{1,2}$ respectivamente, lo que restringe notablemente las posibilidades conformacionales del esqueleto ciclodecadiénico.

Recientemente Pagnoni, Andreetti y col. [43] han comunicado las conformaciones en estado sólido de los sesquiterpenos Agerol diepóxido (117) y Agerotriol (118), que fueron determinados por estudios de difracción de rayos X.



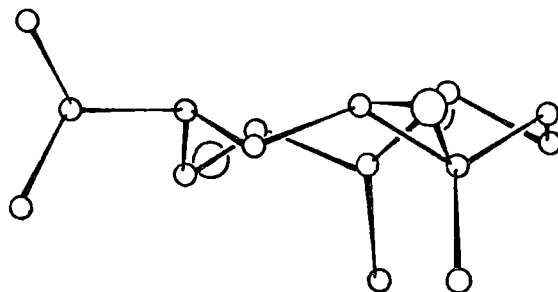
117



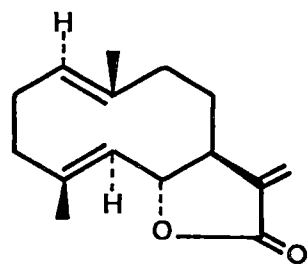
118

Las conclusiones obtenidas muestran que la conformación de (117) se caracteriza por el arreglo syn de los grupos metilos y la disposición cruzada de los enlaces C_1-C_{10} y C_4-C_5 , es decir posee una conformación C análoga a la mostrada por el costunoli

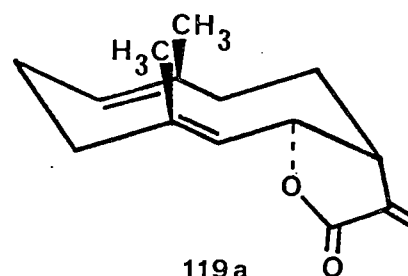
do (119) [44] y el acetato de dihidrotamaulipina A (120) [45]. La conformación en solución fué deducida por estudios LIS encontrándose que era esencialmente idéntica a la hallada en estado sólido.



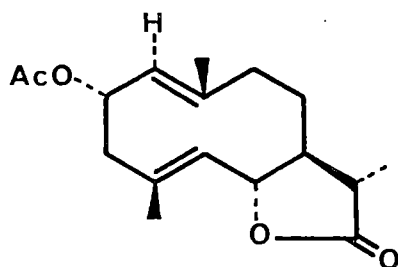
El agerotriol es un sesquiterpeno interesante toda vez que los dos dobles enlaces que habitualmente se hallan presentes sobre el esqueleto ciclodecánico aquí se hallan exocíclicos en lugar de endocíclicos como es habitual.



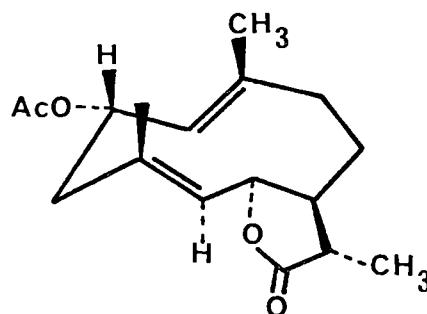
119



119a

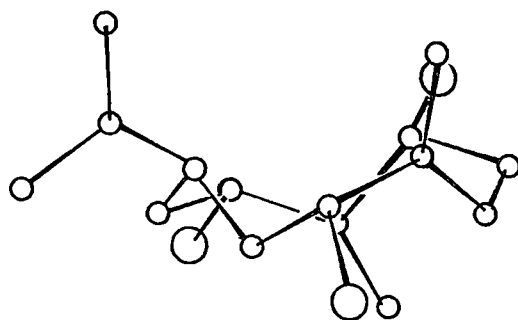


120



120a

La conformación obtenida para el agerotriol sólido es similar a la del agerol diepóxido, pues los dos grupos metilenos se hallan syn-quasi-axiales, en tanto que los grupos hidroxilos y el propenilo se disponen semi-ecuatoriales. La conformación en solución de este compuesto no ha podido ser estudiada por la imposibilidad de lograr una buena separación de las señales importantes incluso haciendo uso de reactivos desplazantes.



10.- CONFORMACION DE GALLICINA

De la discusión precedente se desprende que las germacranos poseedores de un esqueleto 1,5-ciclododecadieno y sus derivados, pueden existir en cuatro conformaciones principales, así como sus formas enantioméricas. Estas conformaciones (121), (122), (123) y (124), se muestran en la figura 24

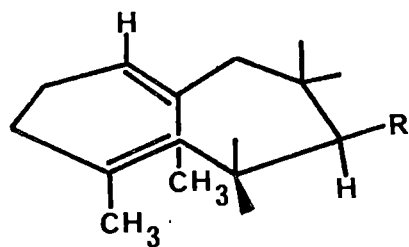
Nosotros hemos llevado a cabo el análisis conformacional de Gallicina en solución haciendo uso de RMN- H a temperatura variable, interpretación del RMN-H a temperatura ambiente, estudios de los desplazamientos químicos inducidos por la adición de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (Estudios LIS) y efecto NOE.

Dado que no se aprecian cambios sensibles en el espectro RMN de gallicina en CDCl_3 desde -60 a $+60^\circ\text{C}$ (Figura 25), todo el estudio ha sido efectuado a la temperatura habitual de trabajo ($+ 35^\circ\text{C}$).

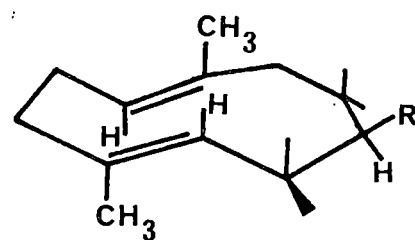
La irradiación de la señal del 4-Me provoca un aumento del 12% en el área de la señal engendrada por el H_6 , lo que indica claramente una disposición syn de ambos grupos. Toda vez que ha sido establecido inequívocamente la orientación β -axial del H_6 , se concluye que el 4-Me también debe hallarse β -axial. Por otra parte la constancia del valor de $J_{5,6} = 10$ Hz obliga a admitir que se mantiene la orientación α -axial del H_5 y ello permite deducir que el doble enlace $\Delta^{4,5}$ es trans (E).

De lo anterior se desprende la disposición de 1 fragmento

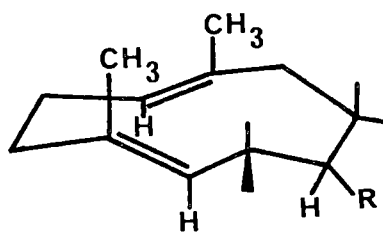
Figura 24



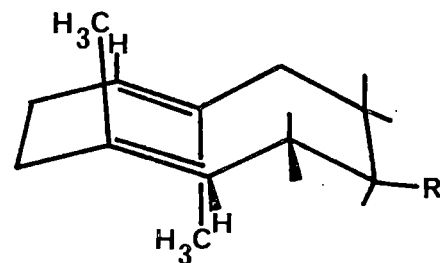
121



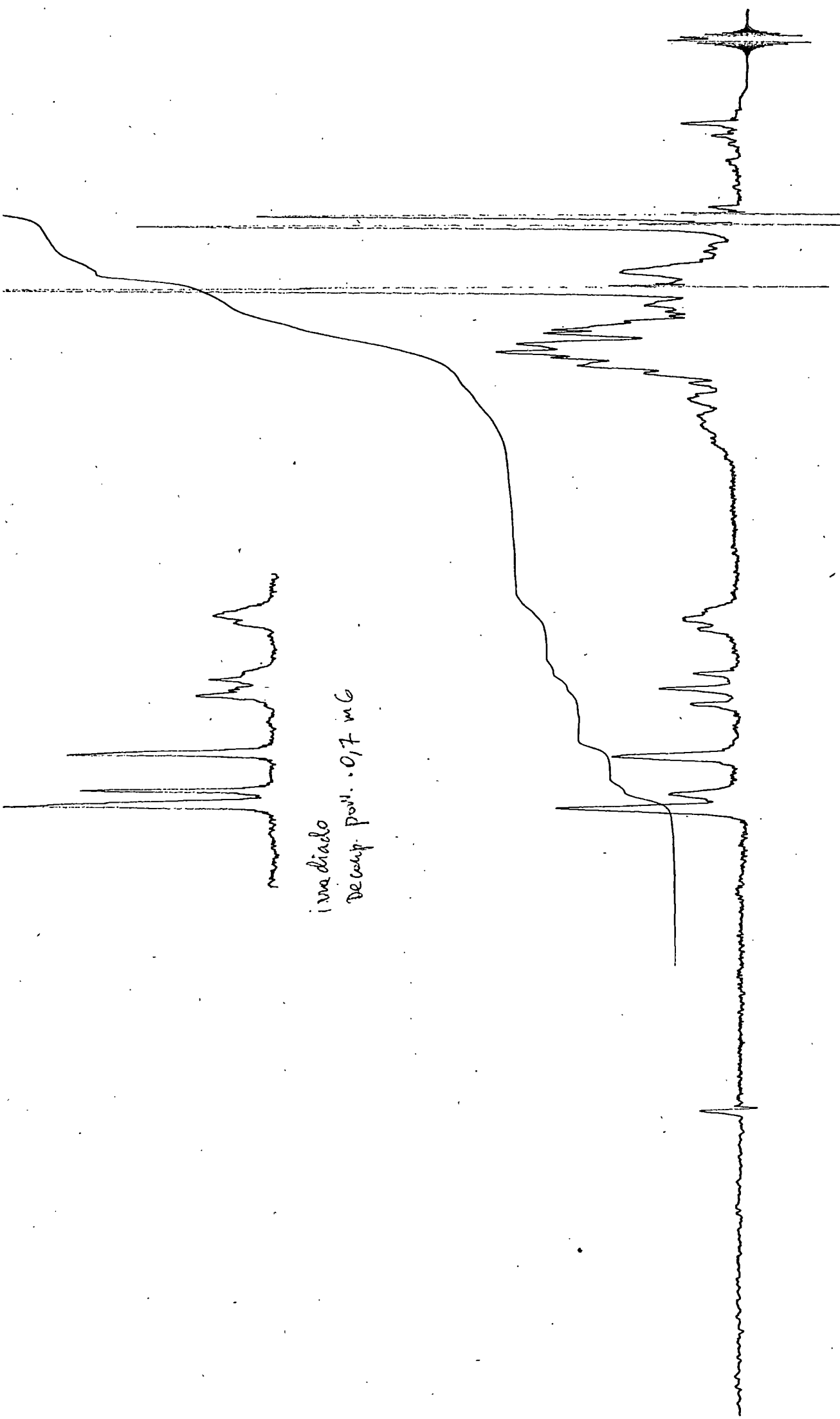
122



123



124



irradiado
Decay: pow. 0.7 mG

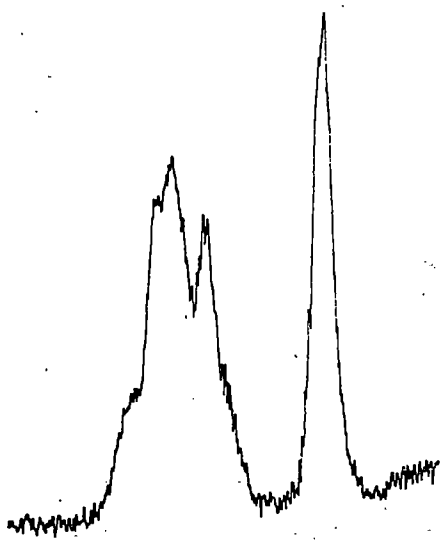
Temperature +60°C
CDCl₃

Sweep width 10 ppm
" time 5m

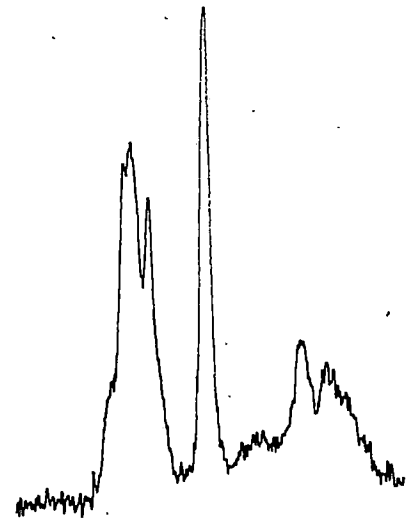
R.F. power 0.1 mG
Amplitude 3.000

22-79

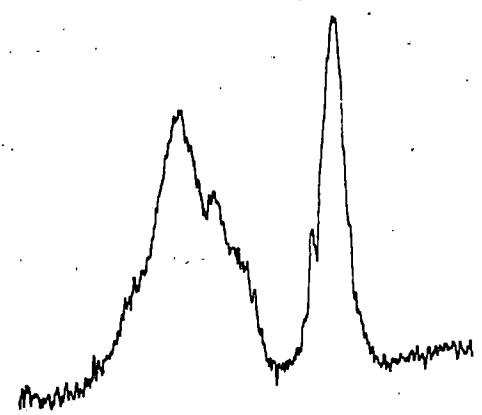
5



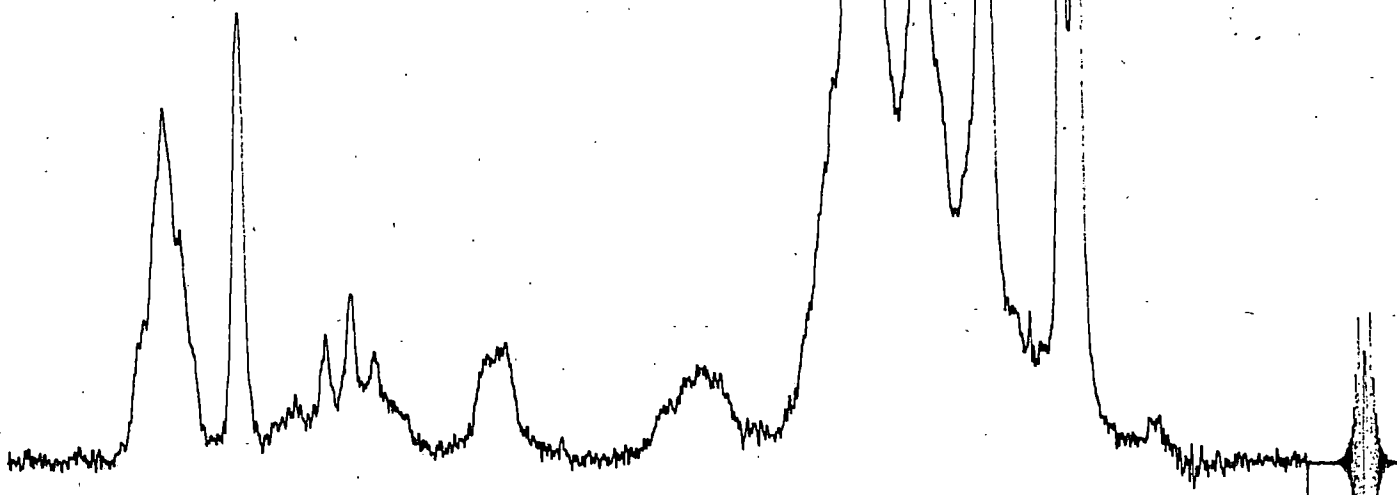
s.w. 10
irrad.



s.w. 5



s.w. 10



power 0.1 mG
 amplitude 3.500

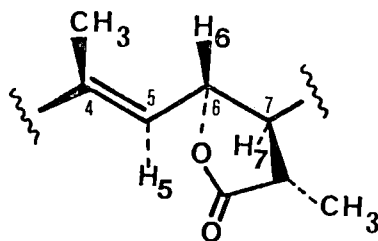
sweep width 10 ppm.
 time 5 min

Temperature -60°

! t 100 mg (TMS)

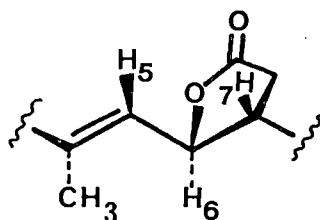
88

carbonado formado por C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_{11} y C_{12} , tal como se muestra en (125).



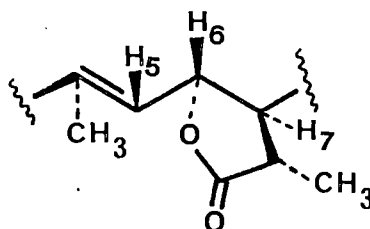
125

La disposición, enantiomérica de la anterior, que cumpliría todos los requisitos espectroscópicos enumerados, no puede adoptarse, toda vez que el anillo de trans- γ -lactona existente entre C_6 - C_7 impide la rotación de este último enlace.



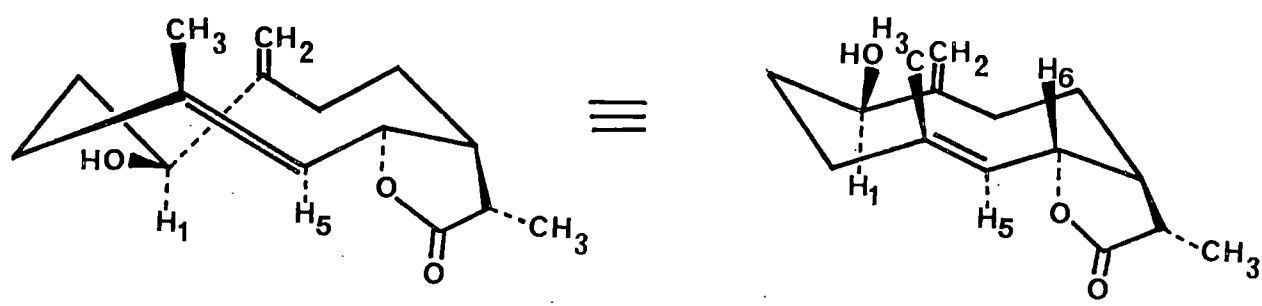
126

La disposición alternativa (127), originada por la rota -



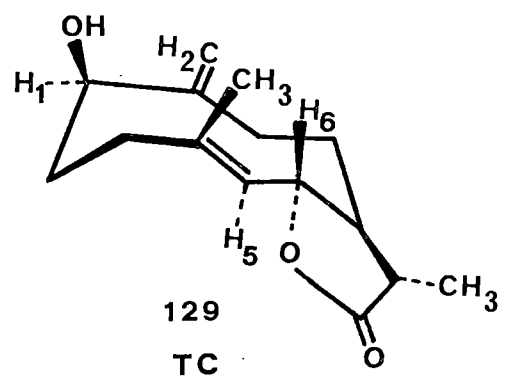
127

Figura 26

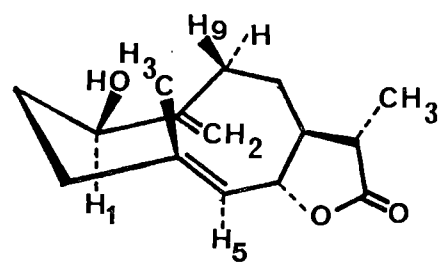


128

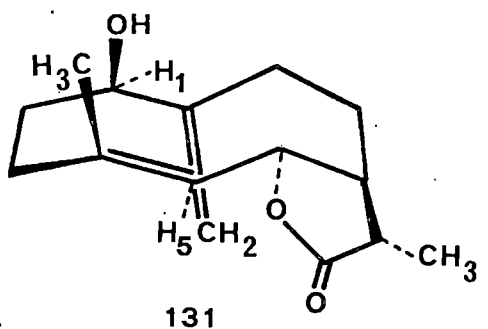
CC



129
TC



130
CT

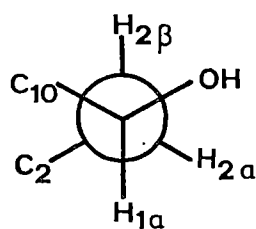


131
TT

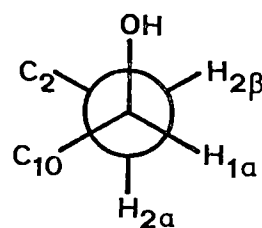
ción de 180° del doble enlace $\Delta^{4,5}$ a través del anillo también puede ser excluida porque no explicaría ni el NOE positivo observado entre el 4-Me y H_6 , ni el valor de $J_{5,6}$ (Ver pág. 24).

El examen mediante modelos Dreiding de las posibles conformaciones de gallicina muestra la existencia de cuatro posibles arreglos conformacionales (128), (129), (130) y (131). (Figura 26). De estas cuatro posibilidades la (130) parece la menos probable pues en ella quedan muy próximos uno de los hidrógenos de C_9 y el 4-Me, lo que introduciría una elevada tensión de Van der Waals no existente en las otras conformaciones.

El análisis del espectro RMN-H (90 MHz, $CDCl_3$), muestra que la señal de H_1 posee una anchura media de 15-16 Hz, lo que es indicativo de la existencia de un acoplamiento axial-axial entre el H_1 y uno de los hidrógenos de C_2 . Esto sólo es posible si el 1β -OH se dispone ecuatorialmente, pues en la disposición



$H_{1\alpha}$ - $H_{2\beta}$ (trans-diaxial)
 $H_{1\alpha}$ - $H_{2\alpha}$ (cis-ecuatorial)



$H_{1\alpha}$ - $H_{2\alpha}$ (cis-diecuatorial)
 $H_{1\alpha}$ - $H_{2\beta}$ (trans-ecuatorial)

Figura 27

β -axial, las interacciones serían ambas cis-diecuatoriales (Figura 27).

Esta conclusión aporta una prueba favorable para aquellas conformaciones en las que el grupo hidroxilo queda dispuesto ecuatorialmente lo que solo ocurre en la conformación CC (128). Por otra parte si el hidroxilo fuera axial, quedaría enfrentado al 4-Me y en el espectro RMN-H del acetato de gallicina debería observarse el desplazamiento hacia campos más altos de la señal del 4-Me (Efecto de Van der Waals), lo que no ocurre.

Finalmente la adición progresiva de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ origina desplazamientos sensibles de las señales más significativas del espectro RMN que se recogen en la Figura 28 y en la Tabla I. Se aprecia que los desplazamientos químicos más importantes son los experimentados por los protones del doble enlace metilénico (H_{15}^* y H_{15}), siguiéndole en importancia los de H_6 ; este hecho conjuntamente con el desplazamiento sufrido por el 11-Me sugiere que existen dos puntos de complejación entre Gallicina y la sal de Europio. Uno de ellos es evidentemente el grupo 1β -OH, en tanto que el segundo debe ser el anillo lactónico, lo que explicaría perfectamente el desplazamiento experimentado por H_5 , H_6 y H_{11} . Una complejación a través del anillo lactónico no es infrecuente y así diversos autores [46] han descrito una situación idéntica.

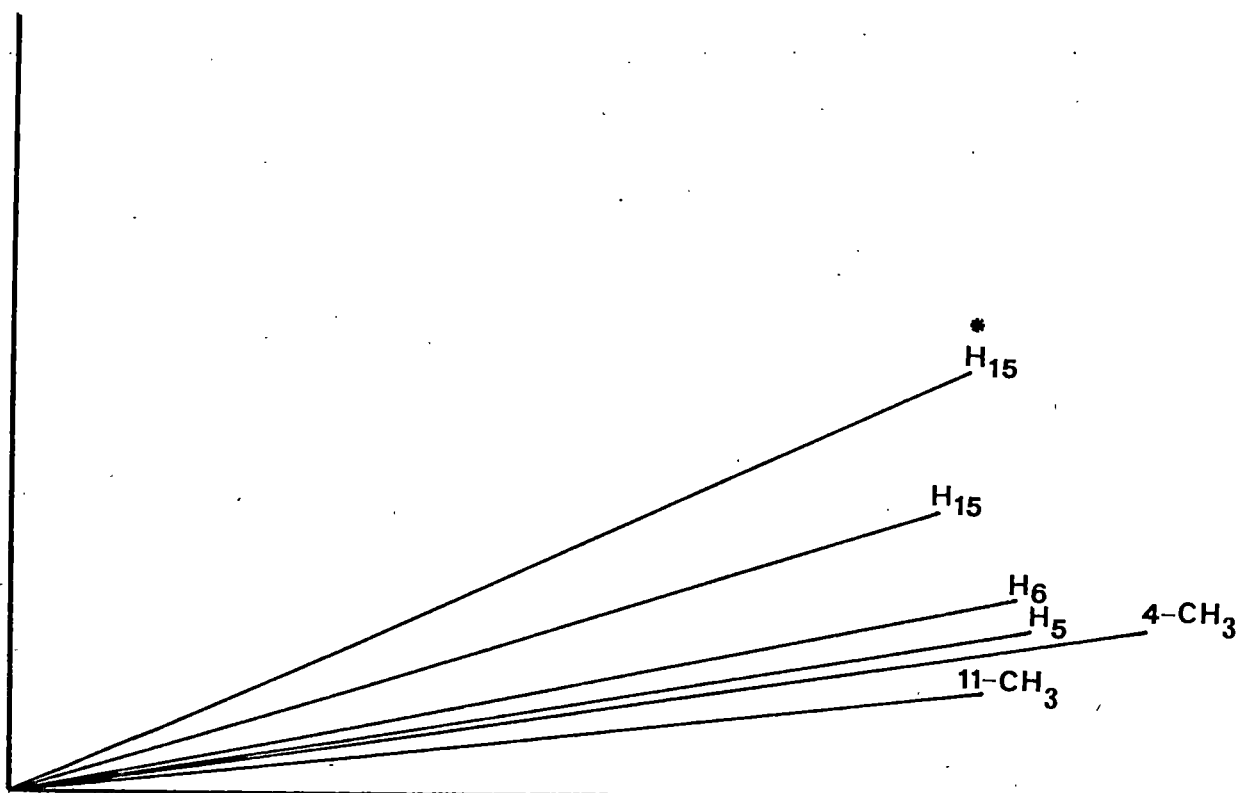


Figura 28

TABLA I

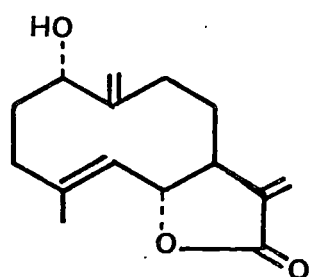
<u>Protón observado</u>	<u>Pendiente recta</u>
11-Me	0'12
4-Me	0'16
H ₅	0'17
H ₆	0'21
H ₁₅	0'33
H ₁₅ [*]	0'48
H ₁	1'00

Mención especial merece el pequeño desplazamiento exhibido por el 4-Me, pues ello no es compatible con una disposición axial del grupo hidroxilo, tal como se presenta en las conformaciones TC y TT, pues en estos arreglos conformaciones ambos grupos quedan relativamente próximos por lo que la influencia del ión Europeo debería ser mucho más intensa. De añadirse además que una disposición β -axial del grupo OH alejaría el Europeo del doble enlace metilénico, lo que haría disminuir el desplazamiento experimentado por los protones de este grupo.

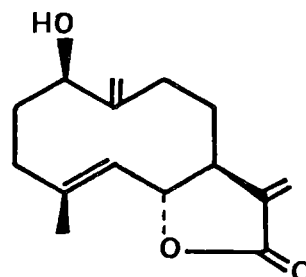
Parece probable de todo lo comentado que el grupo hidroxilo debe hallarse dispuesto ecuatorialmente, lo que solo es posible en las conformaciones CC (128) y CT (130). Puesto que esta última por razones estéricas es menos favorable que la (128) se concluye que la más probable conformación en solución de gallicina sea la CC, lo que es bastante concordante con los datos comentados en el capítulo dedicado a la conformación de los sesquiterpenos.

II.- CONFORMACIONES DE ARTEMORINA Y RIDENTINA

Artemorina (130) es una germacranolida aislada por Geissman y col. a partir de la *Artemisia Verlotorum* Lamotte [47]. Mediante un estudio espectroscópico Geissman y col. propusieron la estructura (129) que fué posteriormente revisada [48] para quedar



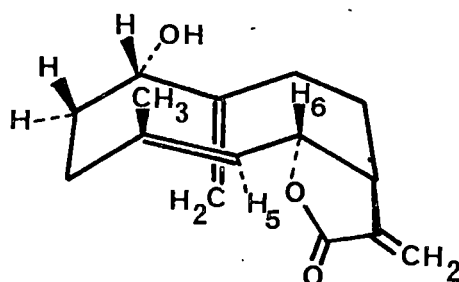
129



130

definitivamente establecida como (130).

Geissman basándose en el análisis del espectro RMN y con el supuesto de una configuración S para C_1 (luego se comprobó que era R) propuso para artemorina la conformación (131), pues era la única que podía explicar la forma de la señal de H_1 .

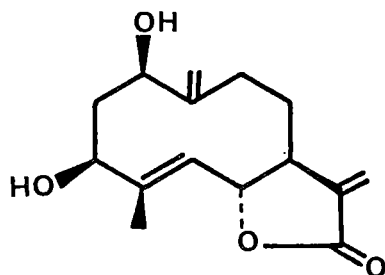


131

Con un razonamiento similar y teniendo presente que el grupo hidroxilo en C_1 es β y no α , se llega fácilmente a la con-

clusión de que artemorina debe existir en solución en una conformación CC, idéntica a la obtenida por nosotros en el estudio de Gallicina. Se llega pues a la misma conformación para ambos productos que sólo difieren en el anillo lactónico (11-Me en gallicina y 11-metileno en artemorina).

La germacranolida Ridentina (132) fue aislada por Geissman y col. [49] a partir de diversas especies de Artemisias pertenecientes a la sección Tridentatae Rydb. [A. tripartita Rydb. ssp rupicola Beetle, A. tridentata Nutt. ssp tridentata,

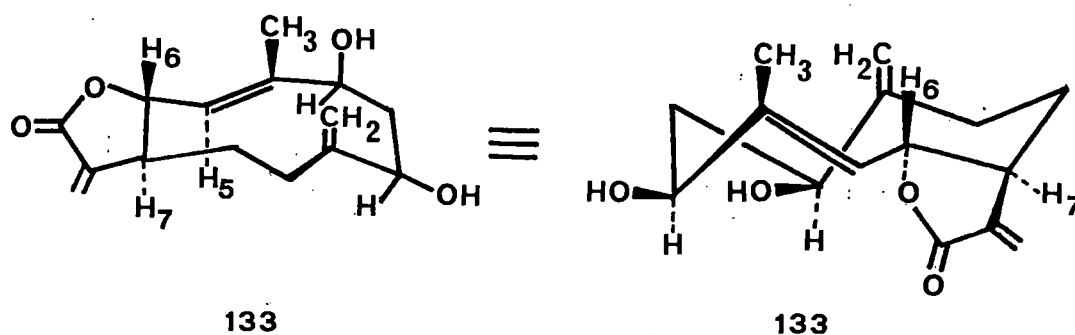


132

A. tridentata Nutt. ssp tridentata f. parishii (Gray) Beetle, A. tridentata Nutt. ssp vaseyana (Rydb) Beetle y A. cana Pursh ssp cana] [50]. La estructura fué propuesta originalmente sin estereoquímica y posteriormente los mismos autores, sin aportar pruebas químicas definitivas, sugieren que la estereoquímica es la indicada en (132).

Resulta interesante destacar que ridentina sólo difiere de gallicina en la presencia de un nuevo hidroxilo (3 β -OH) y en que en lugar del 11-Me posee un 11-metileno.

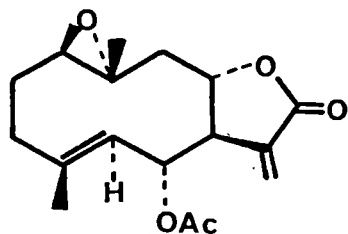
Geissman y col. a través de un estudio del espectro de RMN han propuesto para ridentina la conformación que se muestra en (133), que coincide completamente con la establecida por nosotros para gallicina.



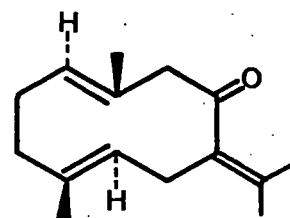
Un hecho significativo que se deduce de la comparación de las conformaciones de gallicina, artemorina y ridentina, es que en todas ellas los sustituyentes hidroxilo se disponen ecuatorialmente. No obstante no puede descartarse para las dos últimas lactonas la presencia de otros posibles conformémeros en solución a bajas temperaturas, pues el estudio realizado fué hecho únicamente a la temperatura de trabajo habitual (+ 35°C).

12.- CONFORMACION Y REACTIVIDAD DE 1,5-DIENOS CICLICOS DE TAMAÑO MEDIO.

A partir de 1957 año en que Barton y de Mayo [51] proponen una estructura ciclodecánica para la piretrosina (134) y Sôrm y col. [52] para la germacrona (135), se han aislado un gran número de compuestos sesquiterpénicos pertenecientes a la serie del germacrano.



134



135

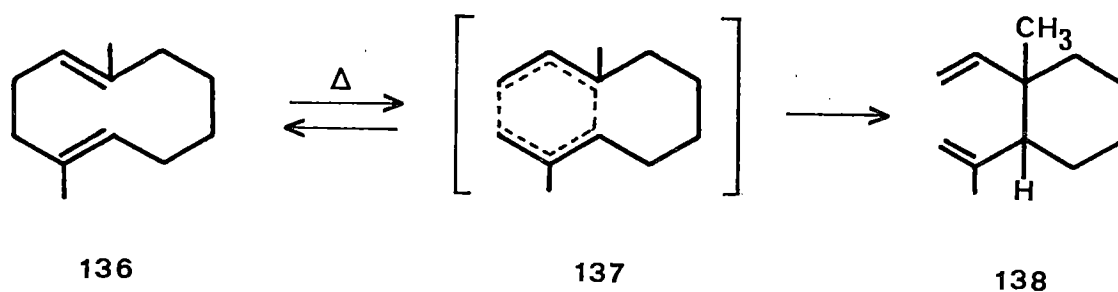
Conjuntamente con el establecimiento de su constitución y configuración, se acumularon un gran número de datos relativos a la conformación así como también a la reactividad de los sesquiterpenos ciclodecánicos.

Hendrickson en 1959 [53] destacó la gran importancia que poseía la conformación de los sesquiterpenos en relación a la reactividad y muy especialmente en lo concerniente a su biogénesis.

Takeda en 1974 ha publicado un trabajo [54] en el que se discute la estereoquímica de los productos resultantes del rea-

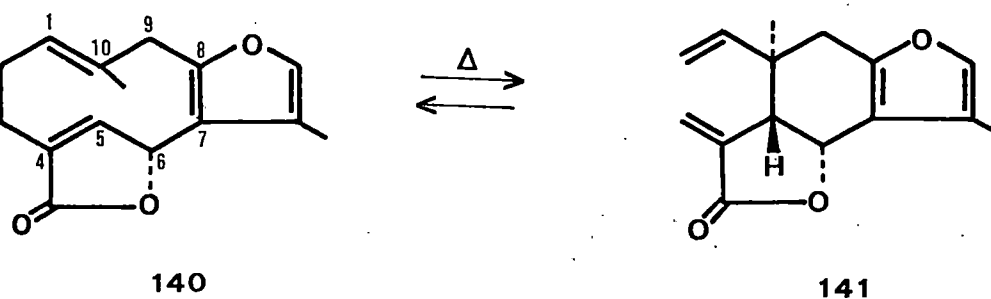
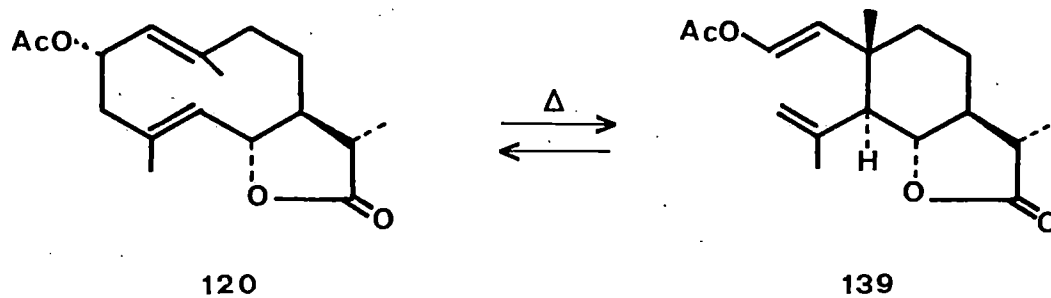
grupamiento de Cope de los derivados 1,5-ciclododecadienos en conexión con su conformación. El reagrupamiento de Cope es una reacción conocida que se define hoy como un proceso sigmatrópico de orden (3,3), que se lleva a cabo a través de un estado de transición de seis centros adoptándose una forma ciclohexánica próxima a la silla.

Takeda fijó su atención en las relaciones existentes entre la conformación del derivado 1,5-ciclododecadieno y la configuración del grupo metilo angular (C_{10} -Me) en el producto reagrupado que pertenece a la serie del elemano.

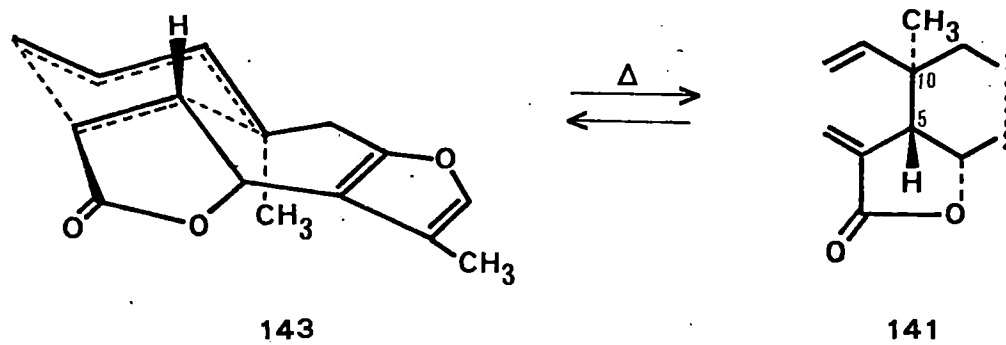
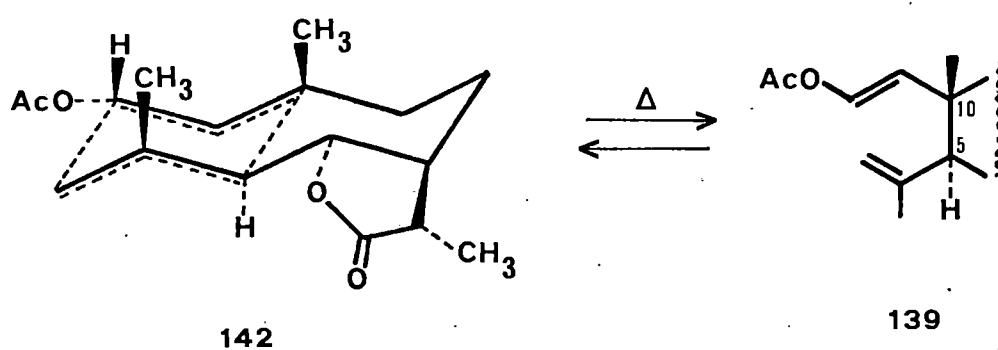


Así mientras que el acetato de dihidrotamaülipina A (120) se reagrupa para dar (139), la linderalactona (140) se transforma en (141). Se aprecia que la unión de los anillos A/B es enantiomérica en ambos productos, siendo la existente en (139) (10β -Me, 5α -H) la que se presenta en los elemanos de origen natural.

La explicación de este hecho es muy fácil si se observan las conformaciones a través de las que ocurre la reacción en ca-



da caso. Para el acetato de dihidrotamaulipina A está bien establecido [45] que existe en una conformación CC (142) en la



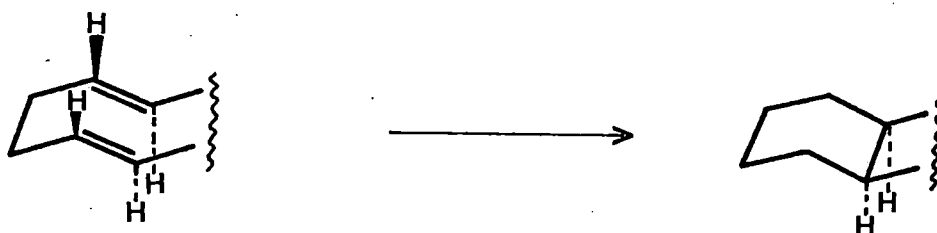
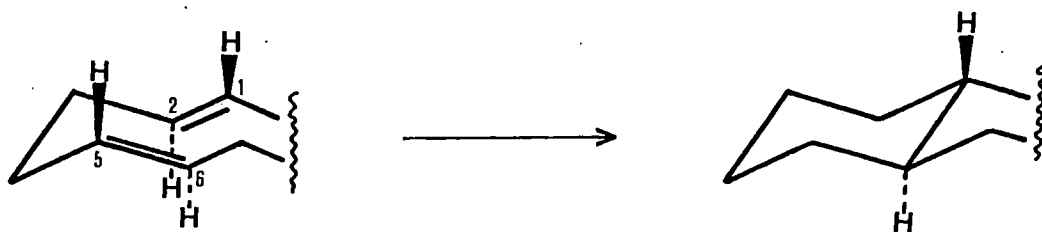
que los dos dobles enlaces poseen una orientación cruzada estando los dos grupos metilos dispuestos $\text{syn-}\beta$ -axiales. Ello trae consigo que la reacción alcance fácilmente el estado de transición ciclohexano-silla requerido, manteniendo la disposición relativa del $\text{C}_{10}\text{-Me}$ (β -axial) y del H_5 (α -axial), lo que conduce a un trans-elemento de la serie natural ($10\beta\text{-Me}, 5\alpha\text{-H}$) tal como (139).

La linderactona existe en una conformación tal como (143) [55] en la que ambos dobles enlaces se hallan cruzados, pero con el grupo metilo α -axial, en tanto que el 5-H se dispone β -axial. También se alcanza fácilmente el estado de transición silla, pero la estereoquímica del trans-elemento resultante es la enantiomérica ($10\alpha\text{-Me}, 5\beta\text{-H}$) de la que se presenta en la serie natural.

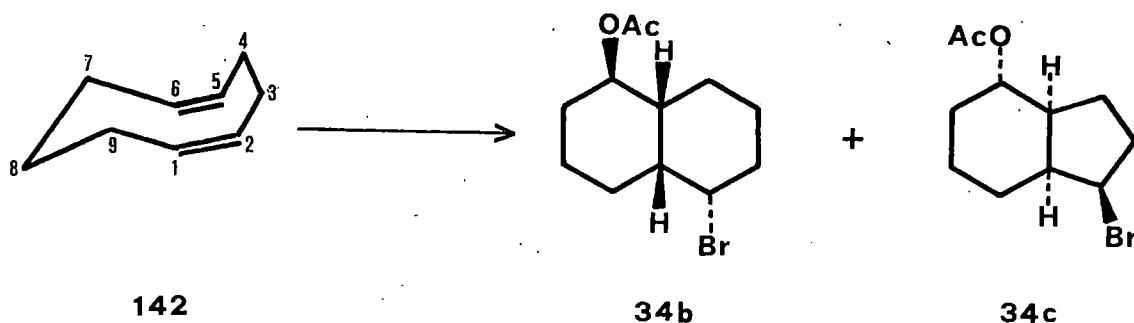
La conclusión que se deduce claramente de estas consideraciones es que la estereoquímica de los productos resultantes del reagrupamiento de Cope depende fundamentalmente de la conformación a través de la que se efectúe la reacción.

Un fenómeno similar se presenta cuando se examina la conversión de derivados 1,5-dienos cíclicos de tamaño medio a derivados bicíclicos. Así resulta claro que la formación de un anillo ciclohexánico a partir de una olefina EE podría originar una unión trans si la conformación reaccionante es C o una unión cis cuando la reacción transcurre a través de una conformación T.

Ejemplos claros de este aserto los hallamos en las ciclaciones de Z,Z-1,5-ciclododecadienos a derivados hidrindánicos me-

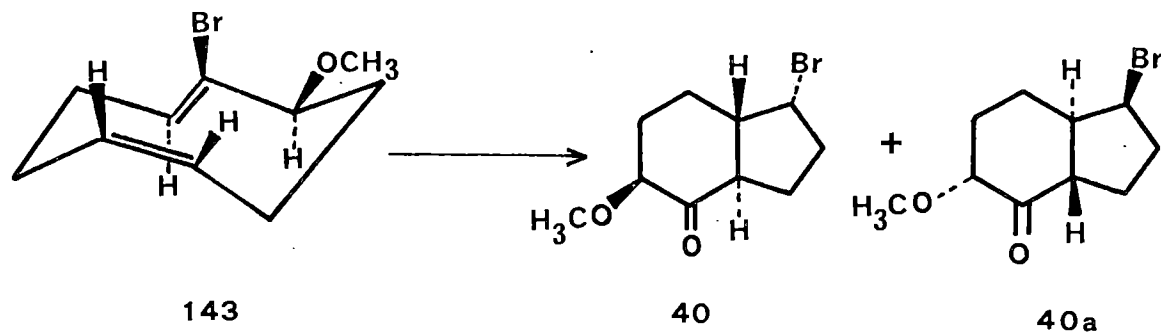


dian­te reactivos electrofílicos. Así la ciclación de (34) por la acción de Br_2 en CCl_4 ó AcOH origina cis-hidrindanos (Esquema VII), y se ha interpretado este resultado admitiendo que la reacción ocurre a través de la conformación T (142).

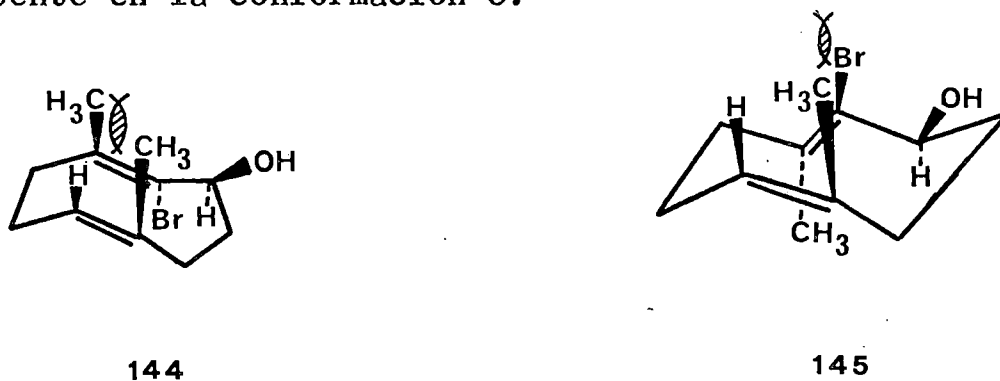


En la ciclación de un Z,E-ciclononona-1,5-dieno como (37) con NBS acuosa se obtienen trans-hidrindanos (Esquema VIII) lo

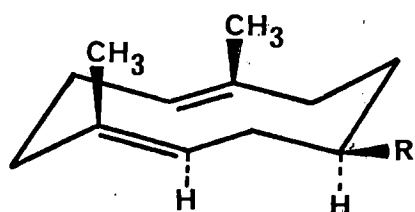
que se explica según Reese [56] porque la conformación más estable del producto es (143), una típica conformación C.



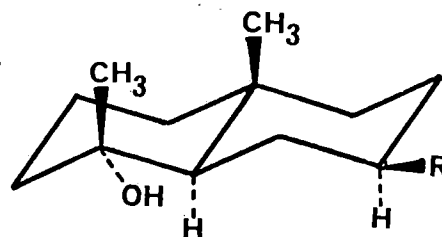
Por el contrario cuando los dobles enlaces se hallan sustituidos por grupos metilos, como ocurre en (41), se obtiene la mezcla racémica de derivados cis-hidrindánicos (42) y (42a) (Esquema IX). Esto ha sido explicado admitiendo que la ciclación ocurre a través de una conformación T tal como (144) que se adopta con preferencia a la C (145), debido a que en la primera la interacción Me-Me es menos desfavorable que la Br-Me existente en la conformación C.



La ciclación de los E,E-1,5-ciclododecadienos (Germacradienos) por la acción de un agente electrófilo E^+ ocurre preferentemente a través de la conformación CC, pues como ya ha sido discutido ésta es la conformación preferente en solución, originándose así trans-decalinas con una unión $10\beta\text{-Me}, 5\alpha\text{-H}$ idéntica a la hallada en los productos naturales.

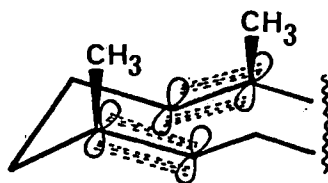


146



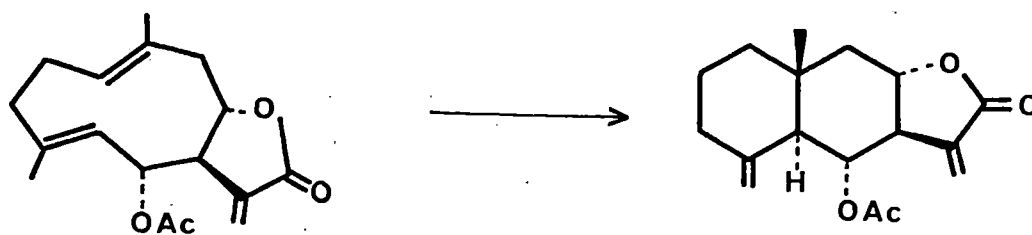
147

En la conformación CC el sistema de electrones π se sitúa de tal manera que uno de los lóbulos π queda expuesto al ataque del reactivo electrófilo, mientras que el otro lóbulo se dispone intraanular con lo que se halla protegido del ataque, pero idealmente situado para interaccionar con un lóbulo similar al otro lado del anillo.



148

La ciclación de un compuesto como el laurenobiolido (115) que existe en solución como una mezcla de conformémeros CC (115a) y TT (115b), sólo conduce a trans-decalinas con un rendimiento del 25% [57] .



115

Evidentemente la reacción transcurre a través de la conformación CC pues si lo hiciera por la TT se originarían cis-decalinas. Puede explicarse fácilmente que la CC sea la conformación reaccionante preferida, sin más que observar que a través de ella el proceso ocurre por un estado de transición silla de más baja energía que el bote retorcido por el que debe efectuarse el proceso si la conformación reaccionante fuera la TT. Ello ha sido demostrado por los trabajos de Johnson sobre la ciclación de polienos [58] .

Las ciclaciones electrófilas del 1E,5Z-ciclododecadieno han sido investigadas por Traynham y col. [15] y ellos han probado que se forman predominantemente cis-decalinas, (Esquema XI), lo que es concordante con que la reacción transcurre a través de la conformación CT. El complejo de nitrato de plata con el dieno posee la conformación CT como ha sido demostrado por análi-

sis de rayos X [59] .

Podemos concluir la discusión anterior afirmando que es del mayor interés el conocer la conformación reaccionante del dieno, pues a través de élla podremos explicar su reactividad, así como la estereoselectividad de la reacción en estudio.

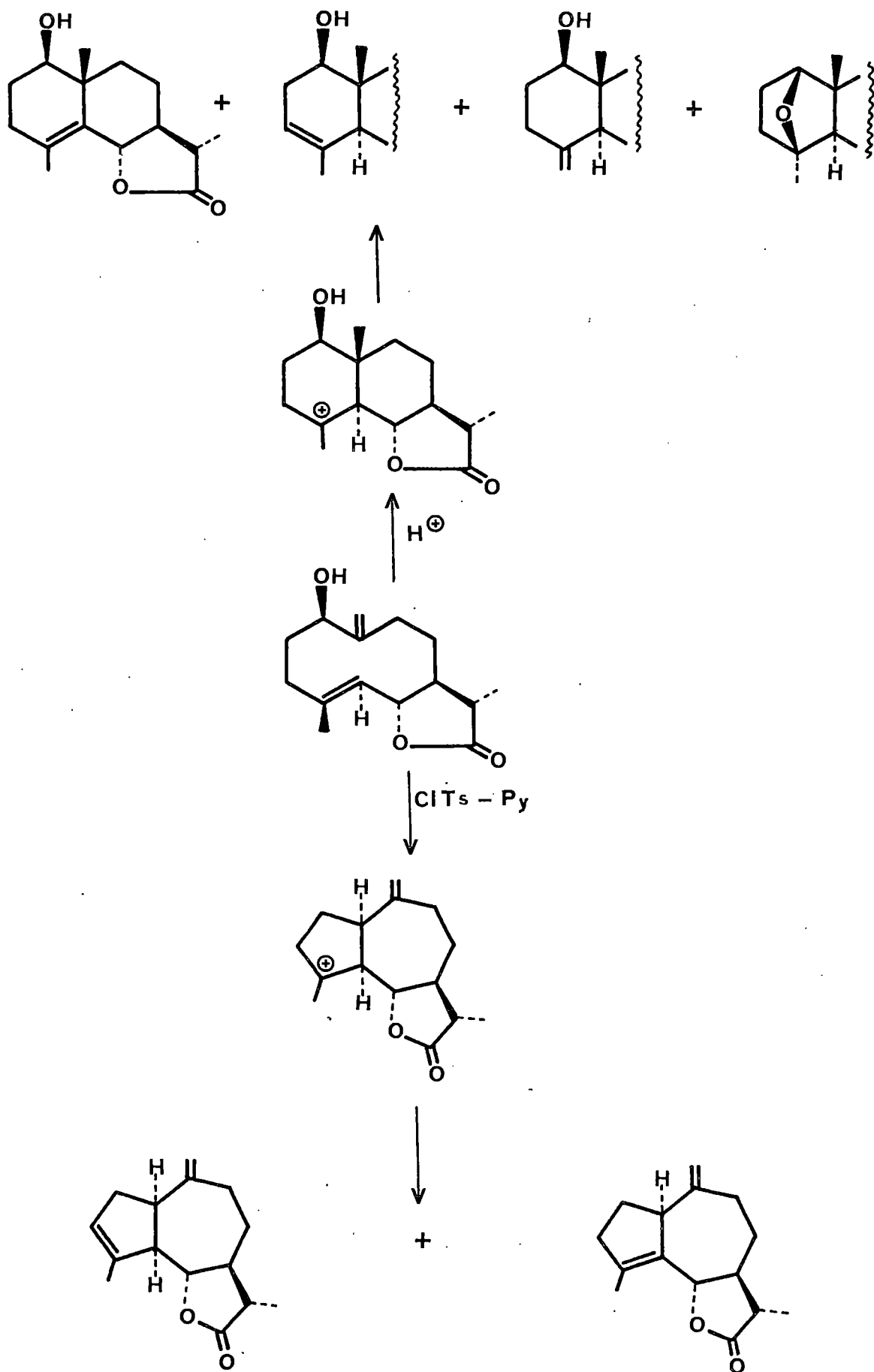
13.- CONFORMACION Y REACTIVIDAD DE GALLICINA

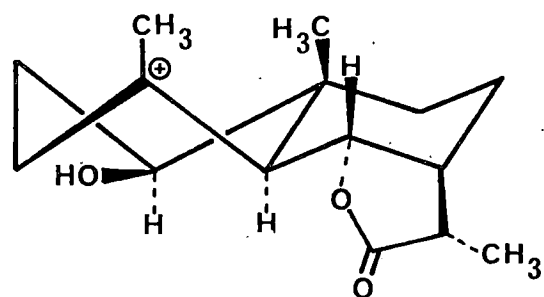
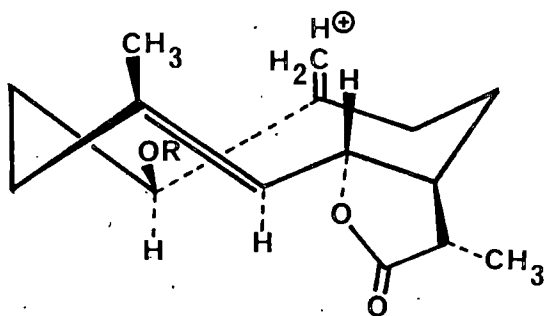
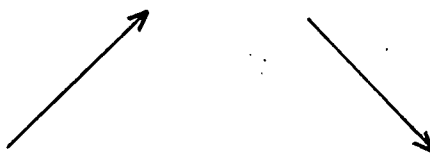
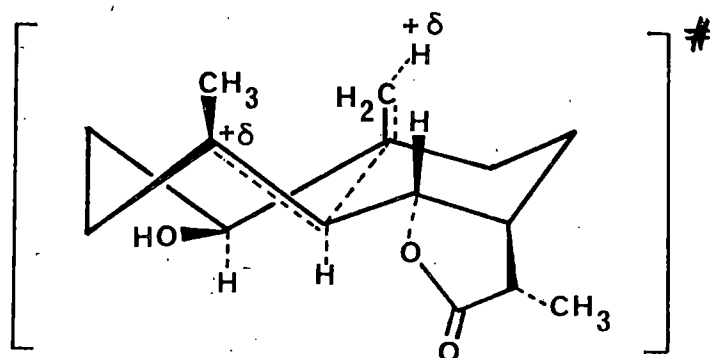
Las propiedades químicas más destacadas de gallicina son sin duda alguna sus ciclaciones a derivados tipo Eudesmano y Guayano que han sido discutidas con detalle en capítulos anteriores, y que se muestran esquemáticamente en el Esquema XXIX. Asimismo hemos discutido el análisis conformacional en solución de Gallicina llegando a la conclusión de que existía en la conformación CC (128).

En este capítulo estudiaremos como es posible explicar la reactividad de Gallicina a través de la conformación preferente CC.

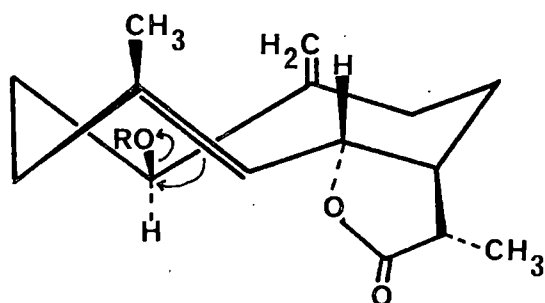
La ciclación a eudesmanolidas por la acción de ácidos se efectúa a través de un estado de transición ciclohexano silla-silla, que se muestra en el Esquema XXX, representándolo como si ocurriera por un mecanismo concertado. Se ve que en la conformación reaccionante el grupo metileno en C₁₀ (potencial C₁₀-Me) se halla β-axial en tanto que el H₅ se dispone α-axial por lo que la decalina resultante posee una estereoquímica trans en la unión A/B, con la configuración 10 β-Me, 5 α-H, habitual en las eudesmanolidas de origen natural.

La ciclación de Gallicina a derivados guayano se explican también muy sencillamente observando que en la conformación CC el grupo hidroxilo se dispone β-ecuatorial, en tanto que el doble enlace Δ^{4,5} se halla dispuesto de tal modo que puede

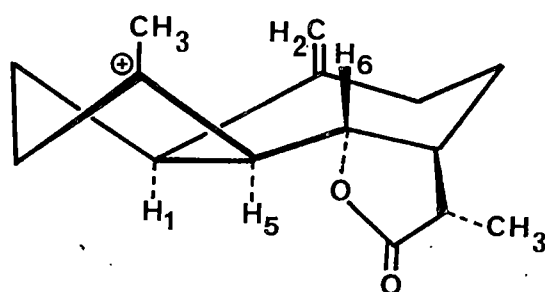




ESQUEMA XXX I



R=Ts

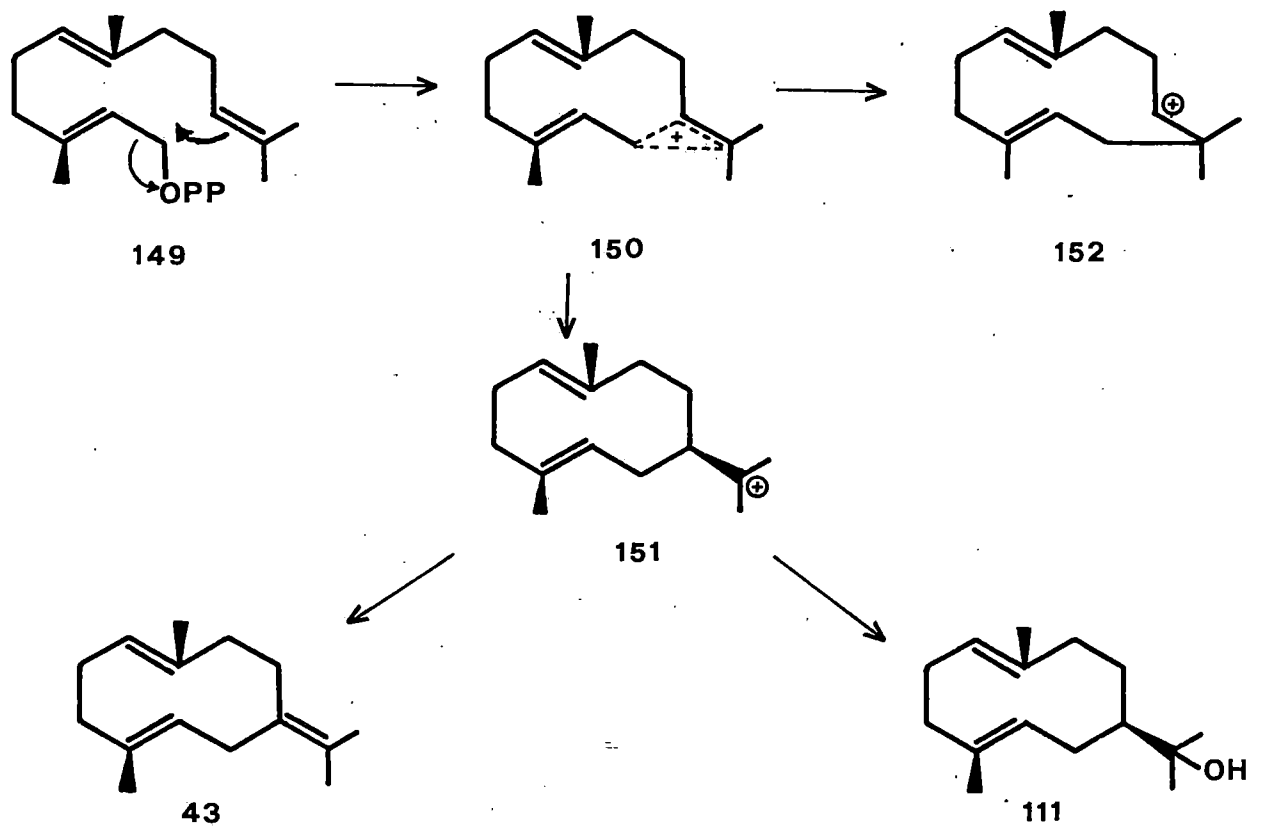


prestar ayuda anquimérica a la salida nucleofuga del grupo tosilato una vez éste se halle formado (Esquema XXXI).

El proceso ocurre muy probablemente a través de un mecanismo concertado, facilitado por que en la conformación reaccionante se dan los requisitos estereoquímicos exigidos.

14.- BIÓGENESIS DE SESQUITERPENOS EUDESMANO Y GUAYANO.

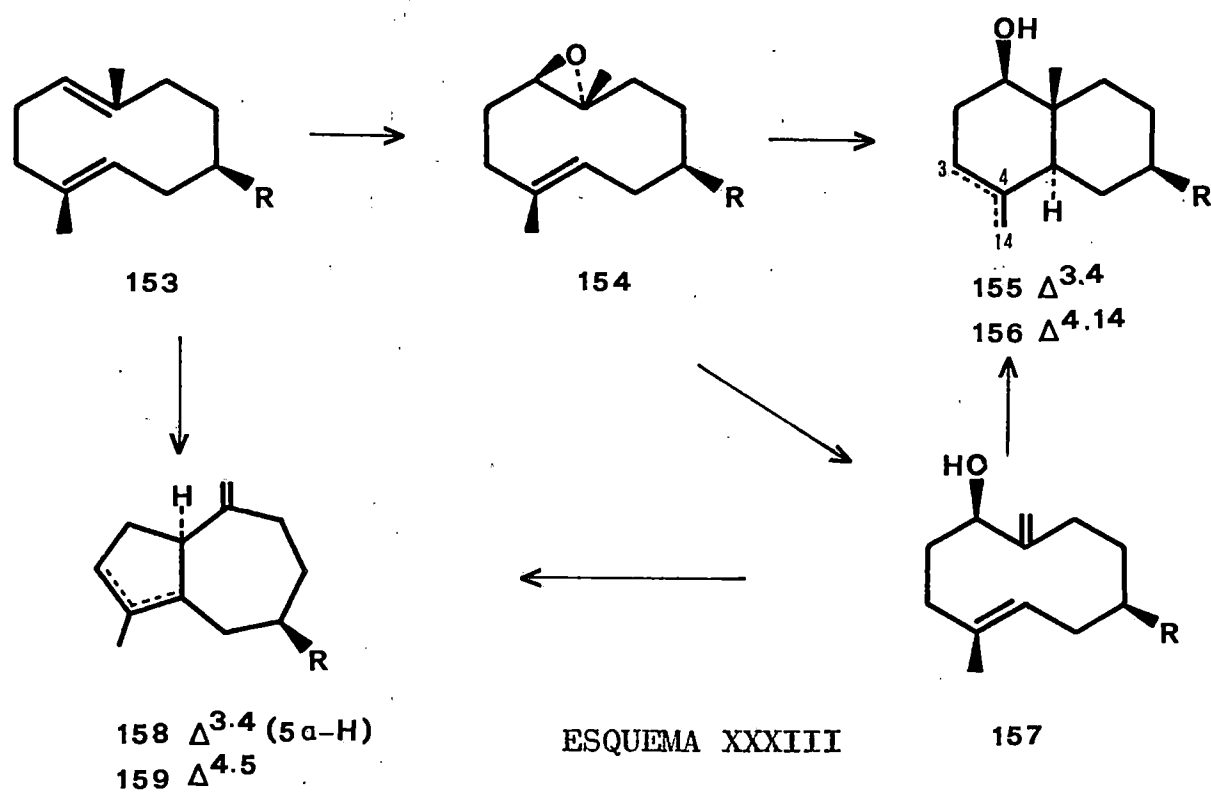
Los sesquiterpenos son compuestos en C_{15} que biogenéticamente derivan del pirofosfato de farnesilo. La ciclación del todo trans a pirofosfato de farnesilo (149) conduce al catión ciclodecánico (151) que por procesos de β -eliminación o hidratación puede originar los productos (43) y (111), respectivamente. (Esquema XXXII).



La ciclación transanular de 1,5-germacradienos ha sido postulada en la biogénesis de sesquiterpenoides con esqueleto eudesmano y guayano [60]. De hecho tal como hemos comentado ampliamente en los capítulos 4 y 6, los derivados 1,5-germacradienos y sus correspondientes epóxidos se convierten fácil

mente en compuestos bicíclicos eudesmano o guayano, bajo catálisis ácida o por la acción de agentes electrófilos.

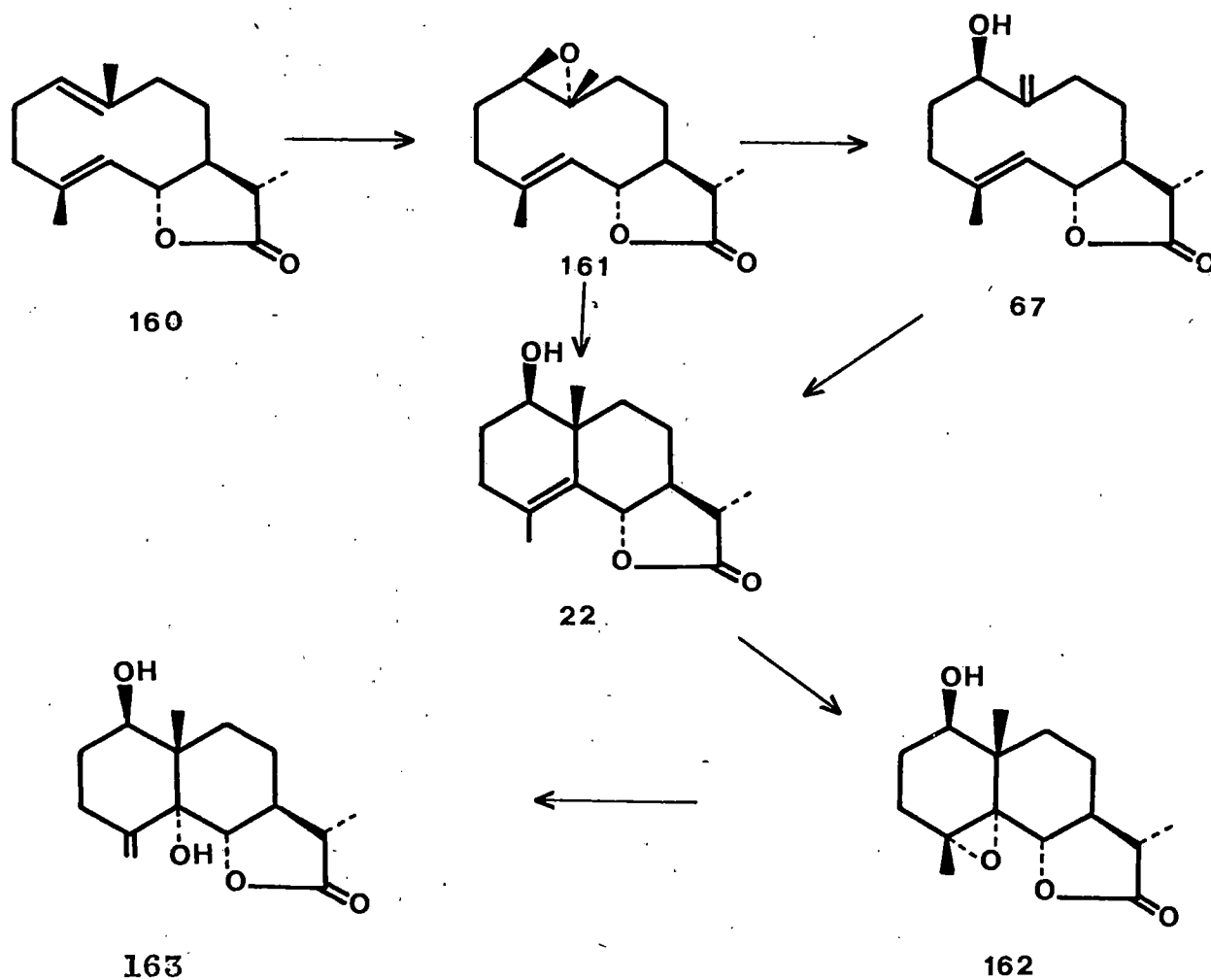
Como una consecuencia del estudio de la reactividad de Gallicina aparece una nueva alternativa hacia la posible biogénesis de derivados eudesmano y guayano. Hasta el momento se admitía que era el sistema 1,5-germacradieno (153) quien a través del 1,10-epoxiderivado (154) podría originar derivados eudesmano 1 β -hidroxilados tales como (155) y (156). (Esquema XXXIII).



Nosotros postulamos que el epoxiderivado (154) podría transformarse en (157) un producto que posee el esqueleto de gallicina, y que posteriormente en un proceso idéntico al de ciclación de gallicina (157) podría originar la mezcla de (155) y (156).

Por otra parte, la transformación de (153) en (158) y (159) requiere un ataque anti-Markovnikov al doble enlace $\Delta^{1,10}$ (Esquema XXII), mientras que la conversión de (157) en la mezcla de guayanos podría hacerse fácilmente tal como nosotros hemos demostrado que ocurre con Gallicina.

Las consideraciones anteriores nos conducen a postular la secuencia que se muestran en el Esquema XXXIV para la biogénesis de las lactonas sesquiterpénicas elaboradas por la *Artemisia Marítima Gallica* ssp Willd.



Consideramos que el precursor de Gallicina es dihidrocotunolido (160) que se convierte en élla a través de su $1\beta,10\alpha$ -epoxiderivado (161). Tanto (161) como (63) podrían originar (22), producto aislado por nosotros en el estudio de la planta; este último vía su 4,5- α -epoxi-derivado (162) se transformaría en Artemina (163).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.M. Amaro Luis, Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, 1978.
- 2.- R. Hegnauer, Chemotoxonomie der Pflanzen, Birkauser, Basel, vol. II, pág. 469.
- 3.- T.A. Geissman y M.A. Irwin, Chemical contributions to taxonomy and Phylogeny in the genus Artemisia Pure and Applied Chemistry, 21, 167 (1970).
- 4.- The Biology and Chemistry of the Compositeae, Ed. V.H. Heywood, J.B. Harborne y B.L. Turner, London, Vol. II, Cap. 32 (1977).
- 5.- L.P. Topstykh, V.I. Scheichenko, A.I. Ban'Koskii y K.S. Rybalko, Khim, Prir. Soedin, 4, 384 (1968).
- 6.- A.G. González, J. Bermejo, H. Mansilla, G.M. Massanet, I. Cabrera, J.M. Amaro y A. Galindo, Phytochemistry, 16, 1836 (1977).
- 7.- A.G. González, J. Bermejo, H. Mansilla, J.M. Amaro y G.M. Massanet, J.C.S. Perkin I, 1243 (1978).
- 8.- (a) A.G. González, J.L. Bretón y J. Stockel, Anal. Quím., 70, 231 (1974).
(b) A.G. González, J. Bermejó, G.M. Massanet, J.M. Amaro y B. Domínguez, Phytochemistry, 15, 991 (1976).
- 9.- T.A. Geissman y T.A. Griffin, Phytochemistry, 10, 2475 (1971).
- 10.- S. Gnecco, J.P. Poyser, M. Silva, P.G. Sames y T.W. Tyler, Phytochemistry, 12, 2469 (1973).
- 11.- P.S. Pregosin, E.W. Randall y T.B.H. McMurry, J.C.S. Perkin I, 299 (1972).

- 12.- G. Nagendrappa y D. Devaprabhakara, Tetrahedron Letters, 3905 (1969).
- 13.- D. Duffin y J.K. Sutherland, J.C.S. Chem. Comm., 627 (1970).
- 14.- E.D. Brown, M.D. Solomon, J.K. Sutherland y A. Torre, J.C. S Chem. Comm., 111 (1967).
- 15.- (a) J.G. Traynham, G.R. Franzen, G.A. Knesel y D.J. Northington (Jr), J. Org. Chem., 32, 3285 (1967).
(b) J.G. Traynham y H.H. Hsien, J. Org. Chem., 38, 868 (1973)
- 16.- K.H. Lee, S. Matsueda y T.A. Geissman, Phytochemistry, 10, 405 (1971).
- 17.- F.S. El-Feraly y Y-M. Chan, Tetrahedron Letters, 1973 (1977).
- 18.- (a) S. Matsueda y T.A. Geissman, Tetrahedron Letters
(b) J. Romo, A. Romo de Vivar, R. Treviño, P. Joseph-Nathan y E. Díaz, Phytochemistry, 9, 1615 (1970).
(c) M. Ando y K. Takese, Tetrahedron, 33, 2785 (1977).
- 19.- M. Fajardo, Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, 1971.
- 20.- T.A. Geissman y G.A. Ellestad, J. Org. Chem., 27, 1855 (1962).
- 21.- T. Shafizadeh, N.R. Bhadane, M.S. Morris, R.G. Kelsey y N.S. Khanna, Phytochemistry, 10, 2745 (1971).
- 22.- a) R. Segal, S. Sokoloff, B. Haran, D.V. Zaitshev y D. Lichtenberg, Phytochemistry, 16, 1237 (1977).
b) J.K. Sutherland, Tetrahedron, 30, 1651 (1974).

- 23.- F.H. Allen, E.D. Brown, D. Rogers y Sutherland, J.C.S. Chem. Comm., 1116 (1967).
- 24.- E.D. Brown, T.W. Sam, J.K. Sutherland y A. Torre , J.C.S. Perkin I, 2326 (1975).
- 25.- T.W. Sam y J.K. Sutherland, J.C.S. Chem. Comm., 970 (1971).
- 26.- S.K. Talapatra, A. Patra y B. Talapatra, J.C.S. Chem. Comm., 1534 (1970).
- 27.- (a) T.R. Govindachari, B.S. Joshi y V.N. Kamat, Tetrahe -
dron, 21, 1509 (1965).
(b) S. Matsueda, Sci. Rep. Hirosiki Univ., 18, 8 (1971).
- 28.- H. Hikino, C. Konno, T. Nagahina, T. Kohana y T. Takemoto, Tetrahedron Letters, 337 (1971).
- 29.- E.D. Brown, J.K. Sutherland y T.W. Sam, J.C.S., Perkin I, 2332 (1975).
- 30.- K. Nishimura, N. Shinoda y Y. Hirose, Tetrahedron Letters, 3097 (1967).
- 31.- R.E.K. Winter y R.F. Lindauer, Tetrahedron, 32, 955 (1976).
- 32.- C.H. Heathcock y R. Ratcliffe, J. Am. Chem. Soc., 93 1746 (1971).
- 33.- (a) G. Buchi, H. Hofheinz y J.V. Paukstelis, J. Am. Chem. Soc., 91, 6473 (1969).
(b) C.H. Heathcock y R. Ratchiffe, J.C.S. Chem. Comm., 994 (1968).
(c) J.B. Hendrickson, C. Ganter, D. Dorman y H. Link, Tetrahedron Letters, 2235 (1968).

- 34.- M. Ogura, G.A. Cordell y N.R. Farnsworth, *Phytochemistry*, 17, 957 (1978).
- 35.- E.D. Brown, J.K. Sutherland y T.W. Sam, *J.C.S., Perkin I*, 2326 (1975).
- 36.- M. Kato, H. Kosugi y A. Yoshikoshi, *J.C.S. Chem. Comm.*, 185 (1970).
- 37.- J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4854 (1964).
- 38.- G. Binsch y J.D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5157 (1965).
- 39.- P.S. Wharton, Y-CH. Poon y H.C. Kluender, *J. Org. Chem.*, 38, 735 (1973).
- 40.- (a) K. Tori, I. Horibe, H. Minato y K. Takeda, *Tetrahedron Letters*, 4355 (1971).
(b) K. Tori, M. Otsuru, I. Horibe y K. Takeda, *J.C.S. Chem. Comm.*, 943 (1968).
(c) H. Hikino, C. Konno, T. Takemoto, K. Tori, M. Otsuru y I. Horibe, *J.C.S. Chem. Comm.*, 662 (1969).
- 41.- (a) H. Yoshioka, T.J. Mabry y H.E. Miller, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1697 (1968).
(b) K. Tori, I. Horibe, H. Yoshioka y T.J. Mabry, *J. Chem. Soc. (B)*, 1084 (1971).
- 42.- K. Tori, I. Horibe, K. Kuriyama, H. Tada y K. Takeda, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1393 (1971).
- 43.- W. Messerotti, U.M. Pagnoni, R. Trave, R. Zanasi, G.D. Andreetti, G. Bocelli y P. Sgarabotto, *J.C.S. Parkin II*, 217 (1978).

- 44.- K. Tori, I. Horibe, Y. Tamura y H. Tada. J. Chem. Soc. (C), 620 (1973).
- 45.- N.S. Bhacca y N. Fischer, J.C.S. Chem. Comm., 68 (1969).
- 46.- P.E. Manni, G.A. Howie, B. Katz y J.M. Cassady, J. Org. Chem., 37, 2769 (1972).
- 47.- (a) T.A. Geissman, Phytochemistry, 9, 2377 (1970).
(b) T.A. Geissman, Phytochemistry, 10, 419 (1971).
- 48.- F.S. El-Feraly y Y-M Chan, Tetrahedron Letters, 1973 (1977).
- 49.- (a) M.A. Irwin, K.H. Lee, R.F. Simpson y T.A. Geissman, 8, 2009 (1969).
(b) D.H.R. Barton, O.C. Bockmann y P. de Mayo, J. Chem. Soc., 2263 (1960).
- 50.- M.A. Irwin y T.A. Geissman, Phytochemistry, 12, 871 (1973).
- 51.- D.H.R. Barton y P. de Mayo, J. Chem. Soc., 150 (1957).
- 52.- I. Ognjanov, D. Ivanov, V. Herout, M. Horak, J. Pliva y F. Sôrm, Coll. Czech. Chem. Comm., 23, 2033 (1958).
- 53.- J.B. Hendrickson, Tetrahedron, 7, 82 (1959).
- 54.- Ken'ichi Takeda, Tetrahedron, 30, 1525 (1974).
- 55.- (a) K. Takeda, K. Tori, I. Horibe, M. Otsuru y H. Minato, J. Chem. Soc. (C), 2697 (1970).
(b) K. Takeda, I. Horibe y H. Minato, J. Chem. Soc. (C), 1142 (1970).
- 56.- (a) C.B. Reese y A. Shaw, J. Am. Chem. Soc., 92, 2568 (1970).

- (b) *Idem.*, J.C.S. Chem. Comm., 1365 (1970).
- 57.- H. Tada y K. Takeda, J.C.S. Chem. Comm., 1391 (1971).
- 58.- Jhonson, Accounts Chem. Res., 1, 1 (1968).
- 59.- D. Rogers y M.L. Smart, Acta Cryst. Conress Abs., 5149-XIII-62 (1969).
- 60.- J.H. Richards y J.B. Hendrickson, The Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins, W.A. Benjamin Inc., New York (1964).

CONCLUSIONES

- 1) Se determina la estructura y estereoquímica de Gallicina.
- 2) Se estudia la ciclación tipo biogénico de Gallicina a eudesmanolidas, discutiéndose el posible mecanismo.
- 3) Se estudia la ciclación biomimética de Gallicina a guayanolidas, proponiéndose un mecanismo para el proceso.
- 4) Se hace el análisis conformacional de Gallicina, estableciéndose que existe fundamentalmente en una única conformación CC.
- 5) Se explica la reactividad de Gallicina en sus ciclaciones a eudesmano y guayano, a través de la conformación CC.
- 6) Se propone una ruta alternativa en las biogénesis de sesquiterpenos eudesmano y guayano.
- 7) Se propone una posible secuencia para la biogénesis de las lactonas sesquiterpénicas elaboradas por la *A. Marítima* ssp. *Gallica* Wild.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL Y METODOS

Espectros infrarrojo.

Se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 257, con células de 0.1 y 0.5 mm. de espesor usando cloroformo Merck como disolvente. También se realizaron espectros en KBr.

Espectros ultravioleta.

Fueron obtenidos con un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 402, con células de 1 cm. de espesor usando siempre como disolvente etanol.

Espectros RMN-¹H.

Los de 60 MHz se registraron en un espectrógrafo Perkin-Elmer, modelo R-12B; los de 90 MHz en un Perkin-Elmer modelo R-32. Se usó siempre tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y el disolvente empleado, salvo indicación expresa, fue CDCl_3 .

Espectros RMN-¹³C.

Se realizaron en un espectrógrafo Varian, modelo CFT-20, de 20 MHz usando como referencia interna TMS y CDCl_3 como disolvente.

Espectros de masa.

Fueron obtenidos en un espectrómetro Hewlett-Packard modelo 5930 A.

Cromatografía de gases.

Fueron hechas en un aparato Hewlett-Packard, modelo 5710 A con integrador de la misma marca modelo 3380 A, usando una columna de 3 m x 1/8 rellena con 5% OV-17 sobre Gas-Chrom. Q (100-120 mesh). Las condiciones de operación se describen en cada caso.

Puntos de fusión.

Fueron determinados en un bloque Kofler y están sin corregir.

Rotaciones específicas.

Fueron hechas en un polarímetro Perkin-Elmer, modelo 141, empleando cloroformo (CHCl_3) Merck como disolvente. Se utilizó en todos los casos una célula de 1 dm. de espesor y todas las rotaciones específicas se refieren a la línea D del sodio.

Análisis

Fueron realizados en el Departamento de Microanálisis del Centro Nacional de Química Orgánica.

Cromatografía en capa fina.

Las cromatografías en capa fina se han realizado sobre gel

sílice Merck o gel de sílice Merck impregnada (20%) con AgNO_3 . Los eluyentes empleados fueron mezclas de benceno-acetato de etilo y éter de petróleo-acetato de etilo (en el texto BE, significa benceno, PE éter de petróleo y AcOEt acetato de etilo). Para su revelado, las placas fueron pulverizadas con soluciones de ácido sulfúrico (4%, agua (16%) y ácido acético glacial (80%) y luego calentadas a 120°C durante unos minutos.

Procedimientos generales.

Las columnas secas fueron montadas empleando gel de sílice Merck de grano 0.05-0.2 mm., de la siguiente manera: se hacía succión por el extremo inferior de la columna mientras se introducía lentamente la gel de sílice por su parte superior, al mismo tiempo que la columna era sometida a constante vibración.

AISLAMIENTO DE PRODUCTOSRecogida y extracción de la planta.

Veinte kilogramos de planta (tallos y hojas), recogida en Cabo de Corbera (Valencia) durante los meses de Mayo a Julio, fueron triturados y extraídos con etanol caliente, en un soxhlet, hasta agotamiento. El extracto resultante se concentró a vacío y disolvió en un litro de etanol caliente y doble volumen de una disolución acuosa de acetato de plomo (6 grs/litro), dejándose en reposo 24 horas a temperatura ambiente.

Al cabo de este tiempo se filtró y eliminó la mayor parte del etanol en un rotavapor. La fase acuosa resultante se sometió a extracción con cloroformo; se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y eliminó posteriormente el disolvente a presión reducida, con lo que se obtuvieron 650 gr. de un extracto aceitoso.

Cromatografía.

A los 650 gr. del extracto anteriormente obtenido, se añadió aproximadamente doble volumen de acetona y 200 gr. de gel de sílice (0.2-0.5 mm.) mezclando íntimamente en un mortero. Se eliminó el disolvente a vacío y la masa resultante se utilizó como cabeza para una columna cromatográfica que fue montada sobre Be. Para ello se llenó previamente la columna con este disolvente y se dejó caer lentamente la gel de sílice (6 Kg.) manteniendo un goteo constante. Una vez vertida toda la gel se man

tuvo el goteo cuatro horas más. Al cabo de ese tiempo se introdujo la cabeza y se empezó a eluir la columna, recogándose fracciones de un litro.

Las fracciones se compararon entre sí por cromatografía en capa fina reuniéndose las de idéntica o similar composición del modo que se indica en el siguiente esquema:

<u>FRACCIONES</u>	<u>ELUYENTE</u>	<u>CARACTERÍSTICAS</u>
1-10	Be y Be/AcOEt 5%	Aspecto céreo.
11-19	Be/AcOEt 5 y 13%	" "
20-21	Be/AcOEt 13%	" aceitoso.
22-30	Be/AcOEt 13 y 21%	" "
31-40	Be/AcOEt 21 y 28%	" "
41-43	Be/AcOEt 28%	" cristalino.
44-49	Be/AcOEt 28%	" aceitoso.
50-57	Be/AcOEt 28%	" cristalino.
58-93	Be/AcOEt 28 y 35%	" aceitoso.
94-107	Be/AcOEt 35%	" "
108-112	Be/AcOEt 35 y 41%	" "
113-126	Be/AcOEt 41 y 50%	" "
127-143	Be/AcOEt 50 y 70%	" "
144-163	Be/AcOEt 70% y AcOEt	" "

Aislamiento de Artemina (163)

Las fracciones 50-57 (9 gr.) fueron recromatografiadas sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla Be/AcOEt

1:1 recogiéndose 34 fracciones de 50 cc. Las fracciones 11-26 de esta cromatografía se comportan en capa fina como una mezcla de dos productos, uno de los cuales es de naturaleza flavonoide.

Para su separación se volvieron a cromatografiar sobre alúmina neutra Merck de actividad III (67 gr.) montada sobre benceno y empleando como eluyente Be/AcOEt al 50%. Se aisló artemina como un producto cristalino que en capa fina se comporta como una especie química pura. Recristalizada en Pe/AcOEt se presenta en forma de agujas blancas.

PF = 238-240°C; $[\alpha]_D = + 47.6^\circ$ (cloroformo, c = 0.3%).

IR (Cl_3CH) $\nu_{\text{máx.}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3570 (hidroxilo), 1770 (γ -lactona), 1650 y 920 (doble enlace metilénico).

RMN-H δ : 5.00 (2H, s, C-4=CH₂), 4.20 (2H, m, C-6 y C-1), 0.86 (3H, s, C-10 Me), 1.20 (3H, d, J = 6 Hz, C-1 Me).

RMN-¹³C δ_c : 183.26 (c, C-12), 145.12 (s, C-4), 112.31 (t, C-14), 81.79 (d, C-6), 77.05 (s, C-5), 71.74 (d, C-1), 45.47 (d, C-7), 41.27 (d, C-11), 30.38-29.70 (complejo, C-2, C-3, C-8 y C-9), 13.24 (c, C-10 Me), 12.43 (c, C-11 Me).

MS: $M^+ = 266$

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 67.65%; H, 8.33%.

Encontrado: C, 67.55%; H, 8.08%.

Aislamiento de 1 β -hidroxi-6 β ,7 α ,11 β H-selin-4-en-6,12-olida (22)

Las fracciones 41-43 (2 gr) se recromatografiaron sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de Be/AcOEt 4:6 separándose dos productos uno de los cuales era una flavona.

Para separarlos se cromatografió la mezcla sobre alúmina neutra Merck de actividad III en una columna montada sobre acetona empleando como eluyente el mismo disolvente. Se aisló así la 1 β -hidroxi-6 β ,7 α ,11 β H-selin-4-en-6,12-olida (22) como un producto cristalino que en capa fina se comporta como una especie química pura. Recristalizada en Be/n-hexano se presenta en forma de agujas blancas.

PF= 172-174°C; $[\alpha]_D = +60.7^\circ$ (cloroformo, c= 0.42%).

IR (Cl₃CH) $\nu_{\text{máx.}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3600 (hidroxilo), 1770 (γ -lactona), 1605 (doble enlace).

RMN δ : 4.53 (1H, d, J= 9 Hz, C-6), 3.46 (1H, dd, J= 8 Hz, C-1), 1.78 (3H, s, C-4 Me), 1.17 (3H, d, J= 7 Hz, C-11 Me), 1.05 (3H, s, C-10 Me).

MS: M⁺= 250, M⁺- 32=232.

Análisis

Calculado para C₁₅H₂₂O₃: C, 71.97%; H, 8.86%.

Encontrado: C, 72.29%; H, 8.80%.

Aislamiento de Gallicina (63).

Las fracciones 58-93 (13 gr.) se recromatografiaron sobre

alúmina neutra Merck de actividad III montada sobre Pe, empleando como eluyente mezclas de Pe/AcOEt 6:4, 1:1, 4:6 y 3:7, obteniéndose un aceite que en capa fina se comporta como una mezcla de dos productos, uno de los cuales es artemina.

Dado que ambos productos tenían un R_f muy similar, para su separación, se cromatografió la mezcla sobre gel de sílice impregnada con AgNO_3 (20%), empleando como eluyente una mezcla de Be/AcOEt 7:3 separándose 980 mgr. de gallicina como un aceite, que cristalizado en AcOEt/n-hexano se presenta en forma de cristales blancos.

$\text{PF} = 114-116^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = + 121^\circ$ (cloroformo, $c = 0.28\%$).

$\text{IR (Cl}_3\text{CH)}$ $\nu_{\text{máx.}}$ cm^{-1} : 3600 (hidroxilo), 1765 (γ -lactona), 1670, 1640, 1600 (dobles enlaces).

$\text{RMN } \delta$: 5.17 (1H, s, C-15), 5.15 (1H, d, $J = 9$ Hz, C-5), 4.75 (1H, s, C-15), 4.40 (1H, dd, $J = 9$ y 10 Hz, C-6), 3.90 (1H, m, C-1), 1.70 (3H, d, $J = 2$ Hz, C-4 Me), 1.22 (3H, d, $J = 7$ Hz, C-11 Me).

$\text{RMN } ^{13}\text{C } \delta_c$: 12.78 (C-13), 17.86 (C-14), 27.20 (C-8), 31.16 y 32.84 (C-2 y C-9), 36.30 (C-3), 42.01 (C-11), 52.30 (C-7), 78.15 (C-6), 80.46 (C-1), 110.37 (C-15), 122.88 (C-5), 144.68 (C-4), 151.59 (C-10), 178.69 (C-12).

$\text{MS: } M^+ - 18 = 232$.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 71.97%; H, 8.86%.

Hallado: C, 71,7%; H, 9.1%.

CARACTERIZACION DE PRODUCTOS

TECNICAS GENERALES

Cuando en el texto se menciona: "trabajando de la manera usual" quiere decirse con ello lo siguiente: "verter sobre agua destilada fría, extraer con disolventes orgánicos (4 x 25 ml), cloroformo, acetato de etilo o éter dietílico), lavar la capa orgánica con disolución saturada de cloruro sódico, secar sobre sulfato sódico anhidro (activado por calentamiento a 150°C en estufa) y eliminar el disolvente a presión reducida.

El extracto bruto así obtenido se somete bien a cristalización directa en el sistema de disolventes adecuado, o en su lugar cromatografiado, indicándose en cada caso el sistema empleado, así como los disolventes usados como eluyentes.

Los reactivos utilizados fueron siempre de pureza analítica.

Caracterización de Gallicina.

Preparación de (23b).

A 114 mgr. de gallicina disueltos en la mínima cantidad de piridina, se añadieron 3 ml. de anhídrido acético. La mezcla se dejó doce horas a temperatura ambiente. Trabajando de la manera usual se obtuvo el acetato de gallicina, que cristalizó en AcOEt/n-hexano en forma de cristales blancos.

PF= 113-115°C; $[\alpha]_D^{25} = + 222.7$ (cloroformo, c= 0.24%).

IR (Cl_3CH) $\nu_{\text{máx.}}$ cm^{-1} : 1765 (γ -lactona), 1720 (acetato), 1670, 1600 (dobles enlaces).

RMN δ : 5.25 (2H, m, C-5 y C-15), 4.97 (2H, m, C-1 y C-15), 4.40 (1H, dd, $J=9$ y 10 Hz, C-6), 2.10 (3H, s, OAc), 1.70 (3H, d, $J=2$ Hz, C-4 Me), 1.24 (3H, d, $J=7$ Hz, C-11 Me).

MS: $M^+ = 292$, $M^+ - 42 = 250$.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 69.85%; H, 8.25%.

Encontrado: C, 69,9%; H, 8.0%.

Preparación de (24).

107 mgr. de gallicina se disolvieron en 6 ml. de cloruro de metileno y se añadieron a continuación 1.5 gr. de bióxido de manganeso activo recientemente preparado, agitando la mezcla a temperatura ambiente durante cinco horas. Se filtró sobre celita y concentró a vacío, obteniéndose el cetoderivado de gallicina (24) que cristalizó en AcOEt/n-hexano en forma de cristales blancos.

PF = 128-130°C; $[\alpha]_{\text{D}} = +169.6^\circ$ (cloroformo, $c = 0.39\%$).

IR (Cl_3CH) $\nu_{\text{máx.}}$ cm^{-1} : 1765 (γ -lactona), 1670 (cetona α - β insaturada).

RMN δ : 5.82 (1H, s, C-10= CH_2), 5.66 (1H, s, C-10= CH_2), 5.02 (1H, d, $J=10$ Hz, C-5), 4.35 (1H, dd, $J=10$ y 9 Hz, C-6), 1.75 (3H, d, $J=2$ Hz, C-4 Me), 1.24 (3H, d, $J=7$ Hz, C-11 Me).

MS: M^+ = 248.

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{20}O_3$: C, 72.55%; H, 8.1%

Encontrado: C, 72.3%; H, 7.85%.

Reacción de color.

1 mgr. de gallicina se disolvió en 10 ml. de una mezcla de ácido clorhídrico concentrado-etanol (1:1), (U.V). A los pocos minutos se desarrolló un intenso color rojo, registrándose el espectro UV-visible al cabo de una hora.

Visible: $\lambda_{\text{máx.}}$ = 550 nm.; $\log. \epsilon$ = 2.4

Ciclación de gallicina a eudesmanolidas (22), (54), (57) y (60).

200 mgr. de gallicina se disolvieron en 10 ml. de cloroformo y se añadieron a continuación 2 ml. de cloroformo saturado de gas clorhídrico. Se agitó la mezcla durante seis horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se diluyó con cloroformo, lavó con bicarbonato sódico al 1%, agua y secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla de reacción se cromatografió en columna seca de gel de sílice impregnada con nitrato de plata (20%) empleando como eluyentes mezclas de Be/AcOEt desde 8:2 a 2:8. Se obtuvieron los siguientes cuatro productos:

1 β -hidroxi-6 β ,7 α ,11 β H-selin-4-en-6,12-olida (22).

No pudo ser aislada, identificándose por comparación con

una muestra auténtica, obtenida de la planta, en cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Los tiempos de retención, son idénticos y los MS superponibles.

Dihidrosantamarina (54).

Cristalizada en Et₂O/n-hexano se presenta en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 24.5%.

PF= 130-132°C; $[\alpha]_D = + 62^\circ$ (cloroformo, c= 0.28%).

IR (Cl₃CH) ν cm^{-1} máx.: 3600 (hidroxilo), 1770 (γ -lactona), 1630, 1600 (dobles enlaces).

RMN δ : 5.35 (1H, s, C-3), 3.95 (1H, t, J= 10 Hz, C-6), 3.65 (1H, dd, J= 10 Hz, C-1), 1.81 (3H, s, C-4 Me), 1.21 (3H, d, J= 7 Hz, C-11 Me), 0.88 (3H, s, C-10 Me).

MS: M⁺ = 250

Análisis /

Calculado para C₁₅H₂₂O₃: C, 71.95%; H, 8.85%.

Encontrado: C, 72.15%; H, 9.1%.

Dihidrorreinosina (57).

No pudo ser cristalizada, se presenta en forma de aceite incoloro.

Rendimiento: 6.5%

IR (Cl₃CH) ν cm^{-1} máx.: 3600 (hidroxilo), 1770 (γ -lactona),

1650, 1600 (doble enlace metilénico).

RMN δ : 4.97 (1H, s, C-4=CH₂), 4.85 (1H, s, C-4=CH₂), 4.05 (1H, t, J= 11 Hz, C-6), 3.48 (1H, dd, J= 10 Hz, C-1), 1.20 (3H, d, J= 7 Hz, C-11 Me), 0.82 (3H, s, C-10 Me).

MS: M⁺ = 250

1 β , 4 β , 6 β , 7 α , 11 β H-selinan-6,12-olida (60).

Cristalizada en Pr₂ⁱ⁰ se presenta en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 45.5%

PF = 159-161°C; $[\alpha]_D = + 14.4$ (cloroformo, c = 0.22%).

IR (Cl₃CH) $\nu_{\text{máx.}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1765 (γ -lactona).

RMN δ : 4.02 (2H, m, C-1 y C-6), 1.52 (3H, s, C-4 Me), 1.20 (3H, d, J= 7 Hz, C-11 Me), 1.12 (3H, s, C-10 Me).

MS: M⁺ = 250

Análisis

Calculado para C₁₅H₂₂O₃: C, 71.95%; H, 8.85%.

Encontrado: C, 72.1%; H, 8.95%.

Preparación de (56).

1 gr. de vulgarina se disolvió en ácido acético glacial y se llevó a ebullición añadiendo a continuación 2.5 gr. de cinc en polvo, en pequeñas cantidades durante cuarente y cinco minutos. Después de trabajar de la manera usual, se cromatografió

sobre gel de sílice, empleando como eluyente Be/AcOEt 1:1 obteniéndose desoxivulgarina (56) que cristalizó en Pe/AcOEt como agujas blancas.

Rendimiento: 49.6%.

PF= 136-138°C; $[\alpha]_D = + 72.6$ (cloroformo, c= 1.2%).

IR (Cl₃CH) $\nu_{\text{máx.}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775 (γ -lactona), 1715 (cetona), 1600 (doble enlace).

RMN δ : 5.60 (1H, s, C-3), 4.02 (1H, t, J= 9 Hz, C-6), 1.94 (3H, s, C-4 Me), 1.23 (3H, d, J= 7 Hz, C-11 Me), 1.12 (3H, s, C-10 Me).

MS: $M^+ = 248$.

Preparación de (54).

A 400 mgr. de desoxivulgarina (56) disueltos en etanol (10 ml) se añadieron 330 mgr. de borohidruro sódico disueltos en 10 ml. de etanol; después de una hora a temperatura ambiente se aciduló con ácido sulfúrico diluido. Trabajando de la manera usual y por cromatografía sobre gel de sílice, empleando como eluyente Be/AcOEt 7:3 se obtuvo dihidrosantamarina (54) como un aceite incoloro, que cristalizado en Et₂O/n-hexano se presenta en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 78%

PF= 130-131°C; $[\alpha]_D = + 66$ (cloroformo, c= 0.32%).

Preparación de (57) y (60).

3.30 gr. de vulgarina disueltos en 10 ml. de ácido acético, conteniendo 9 gotas de ácido sulfúrico concentrado se calentaron en un baño de vapor durante 10 minutos. La solución se enfrió y trabajando de la manera usual se obtuvo un aceite de intenso color amarillo que cromatografiado sobre gel de sílice, empleando como eluyente Be/AcOEt 4:6 dió la mezcla de anhidrovulgarinas (58) y (59) que no pudieron ser separadas.

IR (Cl_3CH) $\nu_{\text{máx.}}$ cm^{-1} : 1775 (γ -lactona), 1667 (cetona conjugada), 1625, 1600 (dobles enlaces).

UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ = 273 y 324 nm.

RMN (58) δ : 7.08 (1H, dd, $J= 0.5$ y 10 Hz, C-3), 5.89 (1H, d, $J= 10$ Hz, C-2), 5.83 (1H, s, C-4=CH₂), 5.56 (1H, s, C-4=CH₂) 4.20 (1H, t, $J= 10$ y 9 Hz, C-6), 1.25 (3H, d, $J= 7$ Hz, C-11 Me) 1.08 (3H, s, C-10 Me).

RMN (59) δ : 6.86 (1H, d, $J= 9$ Hz, C-3), 6.54 (1H, d, $J= 10$ Hz, C-2), 4.74 (1H, d, $J= 10$ Hz, C-6), 2.08 (3H, d, $J= 2$ Hz, C-4 Me), 1.34 (3H, s, C-10 Me), 1.25 (3H, d, $J= 7$ Hz, C-11 Me).

Preparación de (57).

La mezcla de anhidrovulgarinas, disuelta en ácido acético glacial, fue tratada con cinc en polvo, manteniendo la mezcla a ebullición por espacio de media hora. Trabajando de la manera usual se obtuvo un aceite amarillo que resultó ser la mezcla de dos productos de similar R_f . Sin separarlos se disolvió

la mezcla en etanol y se añadió una disolución de borohidruro sódico en etanol. Al cabo de media hora a temperatura ambiente se eliminó el exceso de alcohol y procediendo de la manera usual se obtuvo un aceite que por cromatografía en gel de sílice impregnada con nitrato de plata (20%), usando como eluyentes mezclas de Be/AcOEt 6:4 y 1:1, dió dihidrorreinosina (57) como un aceite incoloro que cristalizó en Et₂O/n-hexano en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 6.9%

PF= 130-132°C; $[\alpha]_D = + 130.2^\circ$ (cloroformo, c= 0.22%).

Se obtuvo asimismo dihidrosantamarina (54) con un rendimiento del 2.1%.

Tratamiento ácido de (60).

A 50 mgr. de (60) disueltos en cloroformo (5 ml.) se añadieron 2 ml. de cloroformo saturado de gas clorhídrico, dejando la mezcla a cuarenta grados durante doce horas. Procediendo de idéntico modo que en la reacción de ciclación de gallicina, descrita anteriormente, se obtuvo una mezcla de (22), (54) y (57).

Ciclación de gallicina a guayanolidas (105) y (106).

A 362 mgr. de gallicina disueltos en la mínima cantidad de piridina seca a 0°C se añadieron 300 mgr. de cloruro del ácido p-toluensulfónico (recién cristalizado), manteniendo la

mezcla a 0°C durante veinticuatro horas, al cabo de las cuales se añadió hielo. Procediendo de la manera usual se obtuvo un aceite amarillo que por cromatografía en gel de sílice impregnada con nitrato de plata (20%), empleando como eluyentes mezclas de Be/AcOEt 8:2 y 7:3 originó los siguientes productos que no pudieron ser cristalizados.

Producto (105).

Rendimiento: 13.3%.

IR (Cl_3CH) $\nu_{\text{máx.}}$ cm^{-1} : 1770 (γ -lactona), 1630 (dobles enlaces).

RMN δ : 5.54 (1H, s, C-3), 4.86 (2H, s, C-10=CH₂), 3.99 (1H, t, J= 9 y 10 Hz, C-6), 1.84 (3H, s, C-4 Me), 1.21 (3H, d, J= 6 Hz, C-11 Me).

MS: M^+ = 232

Producto (106).

Rendimiento: 8.8%

RMN δ : 4.88 (2H, s, C-10=CH₂), 4.66 (1H, d, J= 9 Hz, C-6), 1.85 (3H, d, J= 1.5 Hz, C-4 Me), 1.20 (3H, d, J= 6 Hz, C-11 Me).

MS: M^+ = 232

Preparación de (96).

5 gr. de vulgarina disueltos en 50 ml. de acetato de etilo fueron hidrogenados en presencia de 0.8 gr. de carbono paladia-

do al 10% obteniéndose dihidrovulgarina (96) que cristalizó en Pe/AcOEt en forma de agujas blancas.

Rendimiento: 97%

PF= 173-175°C; $[\alpha]_D = -39.3$ (cloroformo, $c = 0.27\%$).

IR (Cl_3CH) $\nu_{\text{máx.}}$ cm^{-1} : 3525 (hidroxilo), 1770 (γ -lactona), 1700 (cetona).

RMN δ : 4.12 (1H, t, $J = 10$ Hz, C-6), 1.51 (3H, s, C-4 Me), 1.22 (3H, d, $J = 7$ Hz, C-11 Me), 1.18 (3H, s, C-10 Me).

MS: $M^+ = 266$

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 67.64%; H, 8.33%.

Encontrado: C, 67.31%; H, 8.84%.

Preparación de (97).

A 4.85 gr. de dihidrovulgarina disueltos en etanol (25 ml) se añadieron 200 mgr. de borohidruro sódico disueltos en etanol (10 ml) manteniéndolo media hora a temperatura ambiente. Se eliminó el exceso de alcohol y trabajando de la manera usual se obtuvo un aceite que cromatografiado en gel de sílice, usando como eluyente Be/AcOEt 1:1 dió lugar a (97), que cristalizó en AcOEt/n-hexano en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 57.8%

PF= 200-201°C.

IR (Cl_3CH) $\nu_{\text{máx.}}$ cm^{-1} : 3505 (hidroxilo), 1780 (γ -lactona).

RMN δ : 4.12 (2H, m, C-6 y -OH), 3.40 (1H, m, C-1), 1.34 (3H, s, C-4 Me), 1.22 (3H, d, J= 7 Hz, C-11 Me), 0.99 (3H, s, C-10 Me).

MS: M^+ - 18=250

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{24}O_4$: C, 67.13%; H, 9.01%.

Encontrado: C, 67.31%; H, 8.84%.

Preparación de (98).

A 2.87 gr. de (97), disueltos en la mínima cantidad de piridina seca, se añadieron 2.50 gr. de cloruro de tosilo, a 0°C, manteniendo la mezcla a dicha temperatura durante dos días. Se añadió hielo y disolución saturada de cloruro sódico para destruir el exceso de cloruro del ácido y se trató de la manera usual. Por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente Be/AcOEt 1:1 se obtuvo el tosilato (98), que cristalizó en acetona/n-hexano en forma de agujas blancas.

Rendimiento: 84.7%

PF= 165-167°C.

IR (BrK) $\nu_{\text{máx.}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3540 (hidroxilo), 1780 (γ -lactona).

RMN δ : 7.81 (2H, d, J= 8 Hz, $-C_6H_4-$), 7.34 (2H, d, J= 7 Hz, $-C_6H_4-$), 4.13 (2H, señal compleja, C-1 y C-6), 2.44 (3H, s, Me aromático), 1.29 (3H, s, C-4 Me), 1.20 (3H, d, J= 7 Hz, C-11 Me), 0.99 (3H, s, C-10 Me).

MS: $M^+ - 15 = 407$, $M^+ - 172 = 250$.

Análisis

Calculado para $C_{22}H_{30}O_6S$: C, 62.56%; H, 7.11%; S, 7.58%.

Encontrado: C, 62.25%; H, 7.07%; S, 7.55%.

Preparación de (99) y (100).

3.48 gr. del tosilato (98) se disolvieron en 60 ml. de una disolución 0.5 N de acetato potásico en ácido acético glacial. La mezcla se reflujo durante cincuenta horas, bajo atmósfera de argón. Al cabo de ese tiempo se enfrió, neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se trató de la manera usual, con lo que se obtuvo una mezcla de productos de aspecto aceitoso. Por cromatografía sobre gel de sílice, empleando como eluyente Pe/AcOEt 7:3 se aislaron los siguientes productos:

Producto (100).

Cristalizó en Et_2O/n -hexano se presenta en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 25%

PF = $223^\circ C$; $[\alpha]_D = -8^\circ$ (cloroformo, $c = 0.25\%$).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}^{cm^{-1}}$: 3490 (hidroxilo), 1750 (γ -lactona).

RMN δ : 3.70 (1H, t; $J = 9$ Hz, C-6), 1.70 (3H, s, C-10 Me), 1.31 (3H, s, C-4 Me), 1.25 (3H, d, $J = 6$ Hz, C-11 Me).

MS: $M^+ = 250$, $M^+ - 18 = 232$.

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{22}O_3$: C, 71.97%; H, 8.86%.

Encontrado: C, 71.66%; H, 8.65%.

Producto (99).

No pudo ser cristalizado tiene aspecto aceitoso.

Rendimiento: 11%

IR (Cl_3CH) $\nu_{\text{máx.}}$ cm^{-1} : 3560 (hidroxilo), 1760 (γ -lactona), 1640, 910 (doble enlace metilénico).

RMN δ : 4.95 (2H, s, C-10= CH_2), 4.04 (1H, dd, J= 9 y 10 Hz, C-6), 1.29 (3H, s, C-4 Me), 1.23 (3H, d, J= 6 Hz, C-11 Me).

MS: M^+ = 250, $M^+ - 18$ = 232.

Preparación de (105).

A 160 mgr. de (99) disueltos en 3 ml. de piridina seca, a $0^\circ C$, se añadieron, lentamente, con agitación constante 1.5 ml. de cloruro de tionilo. Al cabo de quince minutos se añadió hielo y solución fría de bicarbonato sódico saturado. Trabajando de la manera usual y por cromatografía sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla Be/AcOEt se obtuvo (105). El producto presentaba aspecto aceitoso y no pudo ser cristalizado.

Rendimiento: 48.5%

La presente Tesis fué leída en La Laguna ante el Tribunal formado
por Dr. D. Antonio González González, Dr. D. Rafael Pérez
A. Osorio, Dr. D. José Pedro Torres, Dr. D. Julio Delgado
Martín, Dr. D. Matías López Rodríguez

mereciendo la calificación de *Aprobado "cum laude"*

La Laguna, 16 de Julio de 1979

La Laguna
Antonio González González
José Pedro Torres
Julio Delgado Martín
Matías López Rodríguez