

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS  
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES

---

---

TRANSFORMACIONES BIOGENÉTICAS  
Y SÍNTESIS DE TERPENOIDES

DISCURSO

leído en el Acto de su recepción

el día 29 de Abril de 1981

por el

Excmo. Sr. D. ANTONIO GONZALEZ GONZALEZ

y

CONTESTACION

del

Excmo. Sr. D. MANUEL LORA TAMAYO



MADRID

Domicilio de la Academia:

Valverde, 22. Teléfono: 221 25 29

1981

Fotocomposición  
e impresión: LITOGRAFIA A. ROMERO, S. A.  
Avda. Angel Romero, s/n.  
Santa Cruz de Tenerife  
D. L. TF.: 281 - 1981

DISCURSO  
DEL  
EXCMO. SR. D. ANTONIO GONZALEZ GONZALEZ  
TRANSFORMACIONES BIOGENETICAS  
Y SINTESIS DE TERPENOIDES

Excmo. Sr. Presidente  
Excmos. Sres. Académicos  
Señoras y Señores:

No quisiera que estas primeras palabras sonaran a vuestros oídos como una protocolaria expresión de gratitud, por haber juzgado con tanta benevolencia mi labor científica y la de mis colaboradores, sin cuyo trabajo y dedicación difícilmente podía haber alcanzado las cotas científicas que, al ser supervaloradas por vosotros, me han traído a esta Real Academia, en la cual me hallo en estos momentos abrumado al pensar en mis limitaciones que difícilmente permitirán el situarme a vuestro nivel.

En este momento, el más solemne de mi vida académica, Sres. Académicos, Sras. y Sres., me vais a permitir unas breves palabras de emocionado homenaje público de admiración y gratitud a mi querido maestro y Presidente de esta Academia, el Prof. Lora Tamayo. La formación adquirida bajo su dirección, su constante ayuda y, sobre todo, su singular ejemplo, me han permitido superar muchas dificultades para desarrollar una labor, en un lugar tan alejado y tan yermo de toda actividad científica como eran las Islas Canarias, cuando me incorporé a la Cátedra de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna en 1946. Actualmente, por fortuna, las Islas no presentan un panorama científico tan desolador.

Hoy vengo a sustituir en esta Academia a mi admirado y querido amigo, el Prof. José Pascual Vila; le traté mucho durante mi período de Doctorado, pues al Prof. Pascual Vila gustaba convivir, durante sus frecuentes estancias en Madrid, con los incipientes investigadores en Química Orgánica, que, en aquellos lejanos años nos formábamos bajo la dirección del Prof. Lora Tamayo. Desde mis primeros contactos con

el Prof. Pascual Vila sentí hacia él respeto, admiración y cariño, sentimientos que se fueron acrecentando con el tiempo. Me admiraba la sólida formación científica del Prof. Pascual Vila, adquirida en sus contactos con los grandes químicos orgánicos de la época, primero con el Prof. García Banús en Barcelona y después con el Premio Nobel Prof. Wieland y con el Prof. Pregl, en el extranjero. Los temas dominantes en las conversaciones del Prof. Pascual Vila eran tres: familia, Universidad e Investigación. En estas tres facetas de su vida triunfó. Hoy, hay dos hijos del Prof. Pascual Vila Catedráticos de Universidad, sus alumnos recuerdan con añoranza sus clases magistrales y su Escuela de Química Orgánica en Barcelona se ha desarrollado extraordinariamente, fraccionándose y dando lugar a diversos grupos de investigación, muy prestigiosos, todos dirigidos por discípulos suyos.

Pero la recia personalidad del Prof. Pascual Vila hace que sus actividades desborden el quehacer normal de un Catedrático de Universidad. Todos los que durante las décadas 40 y 50 tuvimos contacto con él, no podemos olvidar su estrecha colaboración con los Profesores Lora Tamayo, Alvareda, etc., en sus esfuerzos por poner los cimientos de un futuro desarrollo científico en España, pues los que existían fueron destruidos durante nuestra guerra civil. Dentro de esta actividad, resultaron muy fructíferos los viajes de los Profs. Lora Tamayo y Pascual Vila por diferentes países europeos en un esfuerzo por abrir puertas de Centros y Laboratorios de Investigación que en aquellos años estaban cerradas para la formación de científicos españoles. A raíz de aquellos viajes se empezó a restablecer la credibilidad en nuestros científicos. Yo fui uno de los muchos favorecidos por aquellos contactos, así, en 1950, pude ir a trabajar a Cambridge con el Premio Nobel Prof. Todd, iniciándome en las técnicas de trabajo sobre Productos Naturales.

El Prof. Pascual Vila, por su profunda formación y su gran equilibrio personal, siempre se hacía notar en todas las Reuniones científicas en las que participaba. La fructífera labor científica del Prof. Pascual Vila se desarrolló principalmente en una época de gran penuria económica en España, por lo que adquiere un singular valor. En sus investigaciones, el Prof. Pascual Vila estudia problemas estructurales y de estereoquímica, dentro de la química de los compuestos alicíclicos (estereoisomería cis/trans ciclánica), investiga sobre los reductodímeros de la pulegona, destacando también, entre otros temas de investigación, sus aportaciones al conocimiento de los  $\beta$ -cetoésteres, reacciones del diazometano y síntesis de butanolidas. Los resultados

de las investigaciones realizadas por el Prof. Pascual Vila, con su grupo de valiosos colaboradores, han quedado plasmados en numerosas monografías científicas publicadas en revistas de la especialidad en España y en el extranjero y en diversas Tesis Doctorales.

La importancia de la labor docente e investigadora del Prof. Pascual Vila fue reconocida tanto por sus coetáneos como por los organismos públicos. Prueba de ello son los premios recibidos tales como el «Premio de Investigación en Ciencias de la Ciudad de Barcelona» o el «Premio Francisco Franco de Ciencias» o los numerosos nombramientos honoríficos de que fue objeto y entre los cuales se encuentran la Medalla de Oro de la Ciudad de Mataró, ciudad en la cual nació, Medalla de Oro al Mérito Científico de Barcelona, Medalla de Oro de la Diputación Provincial de Barcelona, Socio de Honor de la Real Sociedad Española de Física y Química, siendo Académico de número, aparte de esta Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, de la Real Academia de Medicina de Sevilla y de la Academia de Ciencias y Artes de Barcelona, de la cual llegó a ser Presidente.

A grandes rasgos, esta es mi visión del Prof. Pascual Vila, gran universitario, gran investigador, exquisito caballero. Por esto comprenderéis que esté impresionado y abrumado ante la ingente tarea que representa para mí el tratar de cubrir, aunque sólo sea en parte, el hueco que él ha dejado en esta Academia.

Mi disertación, después de un planteamiento muy general sobre el estado actual de la investigación en el campo de los Productos Naturales Orgánicos, abordará algunos aspectos de una de las líneas de trabajo que desarrollamos actualmente en nuestros Laboratorios sobre terpenoides, limitándose a **di-** y **sesqui-terpenos**.

## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA INVESTIGACION DE PRODUCTOS NATURALES

La Química de los Productos Naturales se inicia con el estudio de las estructuras de los metabolitos secundarios, aislados de aquellas plantas que habían despertado el interés del Químico por su aplicación en la medicina popular, por ser tóxicas, por contener productos esenciales, insecticidas, etc.

La elucidación de las estructuras de los productos orgánicos aislados de las plantas junto con el estudio de sus reactividades, transformaciones químicas y la síntesis de algunas moléculas sencillas, constituyeron los temas prioritarios de la investigación en el campo de los Productos Naturales, durante la última Centuria y primera parte de ésta. Todavía en 1960, con motivo del **1.º Symposium Internacional sobre Productos Naturales** organizado por la **IUPAC** en Sydney, se puso de manifiesto que el protagonismo en este campo de la Química Orgánica lo seguía ostentando la elucidación de las estructuras de los nuevos metabolitos secundarios aislados. Estas investigaciones llevaron al conocimiento de un gran grupo de Productos Naturales que han constituido la base del vertiginoso desarrollo experimentado por esta parte de la Química Orgánica, durante las últimas décadas. Llegar al conocimiento de tantas moléculas, a veces con estructuras muy complejas, con los métodos de trabajo a disposición de los investigadores de la época, han constituido una extraordinaria manifestación de ingenio, tesón y laboriosidad de aquellos magníficos investigadores. El examen de estos trabajos, pioneros de las sofisticadas investigaciones actuales sobre los Productos Naturales, nos llenan de admiración y respeto hacia aquellos extraordinarios químicos.

Durante el ya mencionado **Symposium** del año **1960**, se puso de manifiesto el gran incremento que había experimentado la aplicación

de las técnicas físicas para el esclarecimiento de las estructuras de los Productos Naturales, hecho que fue cuestionado en aquellos momentos por eminentes especialistas en la investigación de estas sustancias. Pensaban estos químicos que la incorporación masiva de dichos métodos físicos a la determinación de las estructuras de los metabolitos podría influir de forma negativa tanto en la formación del químico de Productos Naturales como en el conocimiento del entorno químico de las nuevas sustancias descubiertas; argüían dichos investigadores que el desarrollo de estas técnicas implicaría la pérdida de entrenamiento del químico, al ser innecesarias las degradaciones y transformaciones que se venían realizando para el esclarecimiento de las nuevas estructuras. Por otra parte, con ejemplos que están en el ánimo de todos, exponían que al seguirse rutas muy directas en el estudio de las nuevas estructuras con la ayuda de las técnicas físicas, se suprimía la posibilidad de descubrir productos sintéticos de interés comercial. Pero, el desarrollo de las técnicas físicas aplicadas al estudio de los Productos Naturales ha sido extraordinario en las últimas décadas, tanto en el grado de sofisticación de las ya existentes como en la aparición de técnicas nuevas y valiosas. Esto ha originado que el número de nuevos metabolitos secundarios que se incorporan a la larga lista ya existente sea cada año más elevado.

El uso masivo de las nuevas técnicas físicas en el esclarecimiento de las estructuras de los Productos Naturales ha hecho que esta investigación, que todavía por los años 60 se consideraba de vanguardia, haya pasado a segunda línea, llegando en muchas ocasiones a transformarse en una práctica de rutina. Esto no significa que el Químico de Productos Naturales haya abandonado la elucidación estructural de nuevos metabolitos, que cada día, con la ayuda de las sofisticadas técnicas cromatográficas, se aíslan en mayor número, sino que estas nuevas técnicas físicas permiten desarrollar un ritmo cada día creciente de la investigación de las estructuras y configuraciones absolutas de los nuevos compuestos, con lo que rápidamente se va completando el cuadro de los metabolitos secundarios, lo que nos permite establecer interrelaciones cada día más precisas entre los mismos, de gran utilidad teórica y práctica, así como llegar a conclusiones quimiotaxonomías, ecológicas, etc. El descubrimiento de moléculas bioactivas, a veces con nuevos esqueletos, junto a la necesidad de conocer los metabolitos intermedios de las rutas biogénicas, comprobadas experimentalmente o hipotetizadas, ha mantenido el interés de la investigación de las estructuras y configuraciones absolutas de los



nuevos Productos Naturales. Un ejemplo del vertiginoso desarrollo del estudio de nuevos metabolitos secundarios lo tenemos en la investigación de los sesquiterpenos, en 1950 Simonsen se refiere a **treinta y cinco estructuras de sesquiterpenos**; referibles a **doce tipos diferentes de esqueletos** carbonados, habiéndose corregido posteriormente **diez** de estas estructuras. Actualmente se conocen más de **1.500 sesquiterpenos** con estructuras correctamente establecidas, que corresponden a más de **cientos** esqueletos carbonados diferentes.

Hoy la aplicación de las técnicas físicas en la investigación de los Productos Naturales es ineludible; la variedad de las mismas, que van de la espectroscopía a la computerización pasando por la difracción de rayos X, junto a las mejoras técnicas que se introducen constantemente en los aparatos correspondientes, condicionan extraordinariamente la investigación en este campo de la Ciencia, pues, para mantener el ritmo de trabajo, un Centro de Investigación de esta especialidad necesita de una incesante renovación de su equipamiento técnico, lo que implica una inversión elevada y constante, difícil de sostener en países pobres o en los que las inversiones para investigación sean bajas. Sin una incesante renovación de los equipos técnicos hoy le resulta imposible mantener una investigación competitiva a un equipo, por valioso que sea el personal científico que lo integre.

Después de lo expuesto cabe preguntarse ¿Tenían razón los investigadores que mostraban sus celos hacia la incorporación de las técnicas físicas a la investigación de los Productos Naturales? Al contemplar el panorama general de la investigación de estas sustancias podemos decir rotundamente que no. La elucidación de estructuras ha dejado de ser una investigación de vanguardia, y aún cuando cada día se incrementa el estudio de nuevos Productos Naturales, la investigación puntera en esta rama de la Química se inclina fuertemente hacia el comportamiento reactivo de los metabolitos y hacia las relaciones entre la estructura y configuración molecular y la función, introduciendo decisivamente al Químico de Productos Naturales en la Biología molecular, en tanto se entienda la Biología molecular como el «intento de explicar la vida en términos estructura molecular-función, incorporándose a este campo no sólo la Química Orgánica, sino también la mayor parte de las Ciencias Naturales»<sup>2</sup>.

Otro de los objetivos de vanguardia del Químico de Productos Naturales, es perfeccionar las técnicas de síntesis de estas sustancias, con el fin de llegar a obtenerlas, a través de reacciones absolutamente regio- y estéreo-selectivas, con un rendimiento del 100%, como se

piensa que debe ocurrir en las plantas, con ayuda de las enzimas. Resulta asombroso contrastar el gran avance logrado en este campo durante los últimos años, con el auxilio de catalizadores muy específicos que actúan como «enzimas artificiales» en sustitución de los complejos enzimáticos naturales. Como se ve, cada día se estrechan más las relaciones entre el Químico de Productos Naturales y el Bioquímico, naciendo de esta simbiosis la **Química Bioorgánica** con una pujanza extraordinaria.

Dentro del área de la **Química Bioorgánica** adquiere un extraordinario desarrollo el **estudio biogenético de los Productos Naturales**, probándose algunas rutas biogenéticas a través de precursores isotópicos, pero otras propuestas, al no poder ser experimentalmente corroboradas por estudios biosintéticos, sólo pueden tener un valor especulativo. No obstante, dichas hipótesis biogenéticas quedan revalorizadas cuando los resultados de la reactividad química de los compuestos intermedios y las transformaciones biogenéticas propuestas son coincidentes. Si la efectividad de la transformación química se aproxima a la esperada enzimáticamente (100% de rendimiento y 100% de estereoespecificidad) es indudable la validez de la ruta biogenética propuesta.

El **concepto biogenético** dentro de la **Bioorgánica** juega un papel importante tanto porque ayuda a establecer estructuras moleculares posibles, lo que a veces nos conduce a la búsqueda de nuevos metabolitos, como a planificar **síntesis de tipo biogenético o biomimético**.

Si a las líneas de trabajo reseñadas unimos el extraordinario desarrollo que ha experimentado en los últimos años la Química Orgánica Física y su aplicación al comportamiento reactivo de los Productos Naturales podemos afirmar que la investigación en este campo de la Química cuando parecía que iba a tocar fondo, como consecuencia de la pérdida de interés por la elucidación de las estructuras moleculares de los nuevos metabolitos, ha resurgido con más pujanza que nunca al desarrollar nuevas líneas de investigación de vanguardia e incrementar las anteriores.

**BIOGENESIS Y SINTESIS  
 DE TERPENOIDES DE ORIGEN MARINO**

## INTRODUCCION

Aunque, indudablemente, en la Literatura se encuentran ejemplos de transformaciones y síntesis tipo biogénico de mayor interés, en esta disertación me voy a limitar a reseñar escuetamente nuestras aportaciones en los tres aspectos siguientes, del amplio campo de los terpenoides:

- I – Biogénesis y síntesis de los diterpenoides de biosíntesis mixta de las algas pardas.
- II – Biogénesis y síntesis de sesquiterpenos halogenados de las algas del género **Laurencia**.
- III – Biogénesis de lactonas sesquiterpénicas.

A través de precursores marcados, se ha comprobado la validez de muchas rutas biogénicas teóricas propuestas para diversas sustancias de tipo terpenoide, presentando todas como precursores comunes el acetato, malonato y pirofosfato de farnesilo, que, a través de una ciclación es seguida de toda clase de transformaciones y reagrupamientos, catalizados por los complejos enzimáticos, propios de cada especie vegetal, originan el gran número de sesquiterpenos conocidos, con los más diversos esqueletos moleculares.

Cualquier ruta biogénica propuesta sólo tiene valor cuando está contrastada a través de la comprobación experimental mediante el uso de precursores isotópicos, sin lo cual dichas rutas resultan sólo especulaciones teóricas. Pero, actualmente, es prácticamente imposible realizar verdaderos estudios biosintéticos a través de precursores e intermedios marcados en las algas marinas.

No obstante, podemos aplicar a los sesquiterpenos marinos la amplia experiencia adquirida en el estudio de los sesquiterpenos de

plantas terrestres, lo que nos permite elaborar  **rutas biogénicas**  para estos casos particulares, con pasos comprobados o químicamente posibles, que explicarían de forma satisfactoria la evolución de los polienos isoprénicos en el medio marino. Cuando no son posibles auténticos estudios biosintéticos, el químico de productos naturales recurre a la transformación «in vitro» de cualquier intermedio propuesto que se haya encontrado en el extracto de la planta en estudio y si el comportamiento del supuesto intermedio y la transformación biogénica propuesta son coincidentes, adquiere credibilidad la ruta hipotética propuesta. Con este procedimiento se aclaran los pasos biogénicos que ocurren por el desarrollo de la propia reactividad del intermedio más que por la acción especial de una enzima en particular. Si la efectividad de la transformación química se aproxima a la esperada durante el proceso enzimático (100% de rendimiento y 100% de estereoselectividad), es indudable la validez de la biogénesis propuesta.

El estudio de la reactividad química de intermedios supuestos en una ruta biogénica hipotética, aparte de contribuir a su credibilidad, nos permite el conocimiento de supuestos intermedios, necesarios para el proceso biogénico, pero que no se han aislado todavía. Esto nos lleva a veces a reinvestigar los extractos ya estudiados, con el fin de encontrar tales intermedios.

Otro camino que utiliza el Químico Orgánico para reafirmar la veracidad de una ruta biogénica propuesta, no comprobada experimentalmente, es el de las  **síntesis de tipo biogénico o biomimético** . Nos referimos a aquellas síntesis de metabolitos secundarios en las que las sustancias de partida y los intermedios coinciden con las que se han supuesto para la marcha biosintética del producto natural en estudio, o las síntesis de tipo biomimético, es decir, aquellas síntesis de productos naturales cuyos intermedios no coinciden exactamente con los supuestos en las biosíntesis propuestas para los mismos, pero cuyas transformaciones químicas son equivalentes. Resultan menos convincentes, pero indudablemente constituyen, de forma indirecta, un aporte a la credibilidad de dichas rutas teóricas.

I

**BIOGENESIS Y SINTESIS DE DITERPENOIDES  
DE BIOSINTESIS MIXTA DE ALGAS PARDAS**

Desde hace varios años estudiamos los metabolitos de diferentes Géneros de algas marinas. Así, por ejemplo, del alga parda **Taonia atomaria** (Woodw.) J. Ag., hemos aislado los nuevos diterpenos de biogénesis mixta reseñados en el Anexo I. Durante su estudio se nos han planteado diversos problemas tanto en el desarrollo de sus biogénesis «in situ» como en sus síntesis. A continuación expondremos las aportaciones hechas por nosotros al conocimiento de este interesante grupo de sustancias naturales.

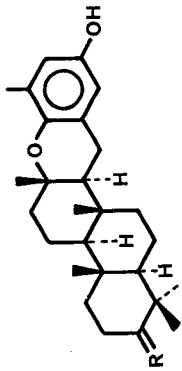
#### **TAONIA ATOMARIA (Woodw.) J. Ag.**

Del alga marina **Taonia atomaria**, recolectada en las Islas Canarias, hemos obtenido la serie de compuestos representados en el **esquema 1**<sup>3, 4, 5, 6</sup>. Se trata de una serie de metabolitos de biosíntesis mixta, con una parte **diterpénica** y otra de **metil hidroquinona**.

Otros autores han aislado los metabolitos 11 - 14,<sup>7, 8</sup> **esquema 2** del mismo tipo de biogénesis.

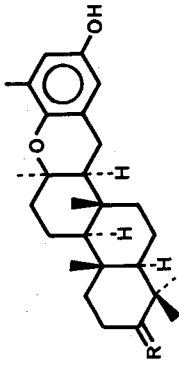
Desde el punto de vista biogenético los compuestos reseñados pueden considerarse derivados de la geranil - geranil - toluhidroquinona **15** mediante oxidación y/o ciclación parcial o total del resto isoprénico con intervención del núcleo aromático, **esquema 3**.

Evidentemente, es posible suponer una oxidación enzimática en el doble enlace terminal de **1**, **esquema 3**, para dar el epóxido **2**, cuya apertura enzimática conduciría al ión carbenio **3** que puede considerarse como el precursor inmediato de los compuestos: **taoindiol** e **isotaondiol**. Deprotonación de **3** sobre C - 14 conduciría a la olefina **4**, cuya protonación y atrape del carbenio C - 14 conduce al compuesto **5**, el cual puede considerarse precursor del **stypotriol**, compuesto al que se llegaría por una posterior hidroxilación. El posible intermedio **5**



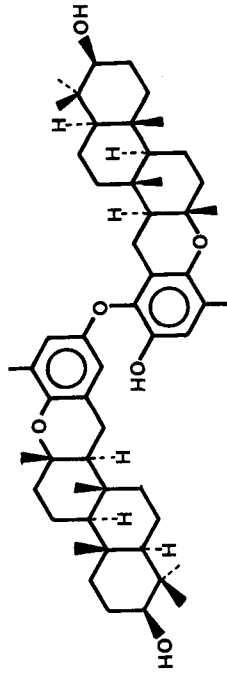
1.- TAONDIOL  $R = \begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$  <sup>4</sup>

2.  $R = O^5$

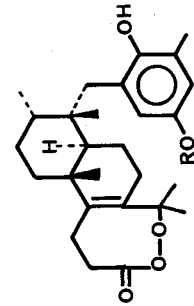


3.- ISOTAONDIOL  $R = \begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$  <sup>5</sup>

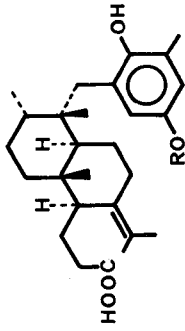
4.-  $R = O^5$



7.- TAONDIOL DIMERO <sup>7</sup>

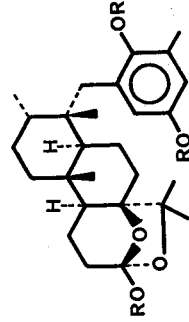


8.-  $R = Ac^5$   
9.-  $R = CH_3^5$



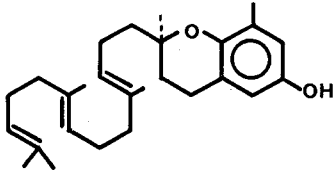
5.- ACIDO ATOMARICO  $\rightarrow R = CH_3^6$

6.-  $R = Ac^5$

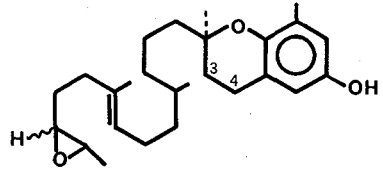


10.- HEMILACTAL  $R = H$

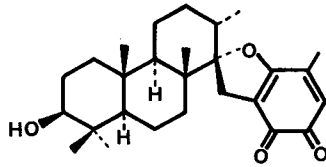




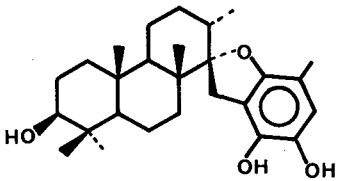
11.- δ-TOCOTRIENOL <sup>8</sup>



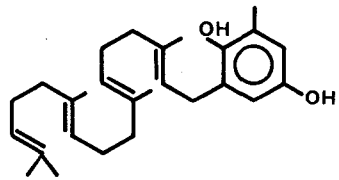
12.- +3,4-DEHIDRO-DERIVADO <sup>8</sup>



13.- STYPOLDIONA <sup>9</sup>

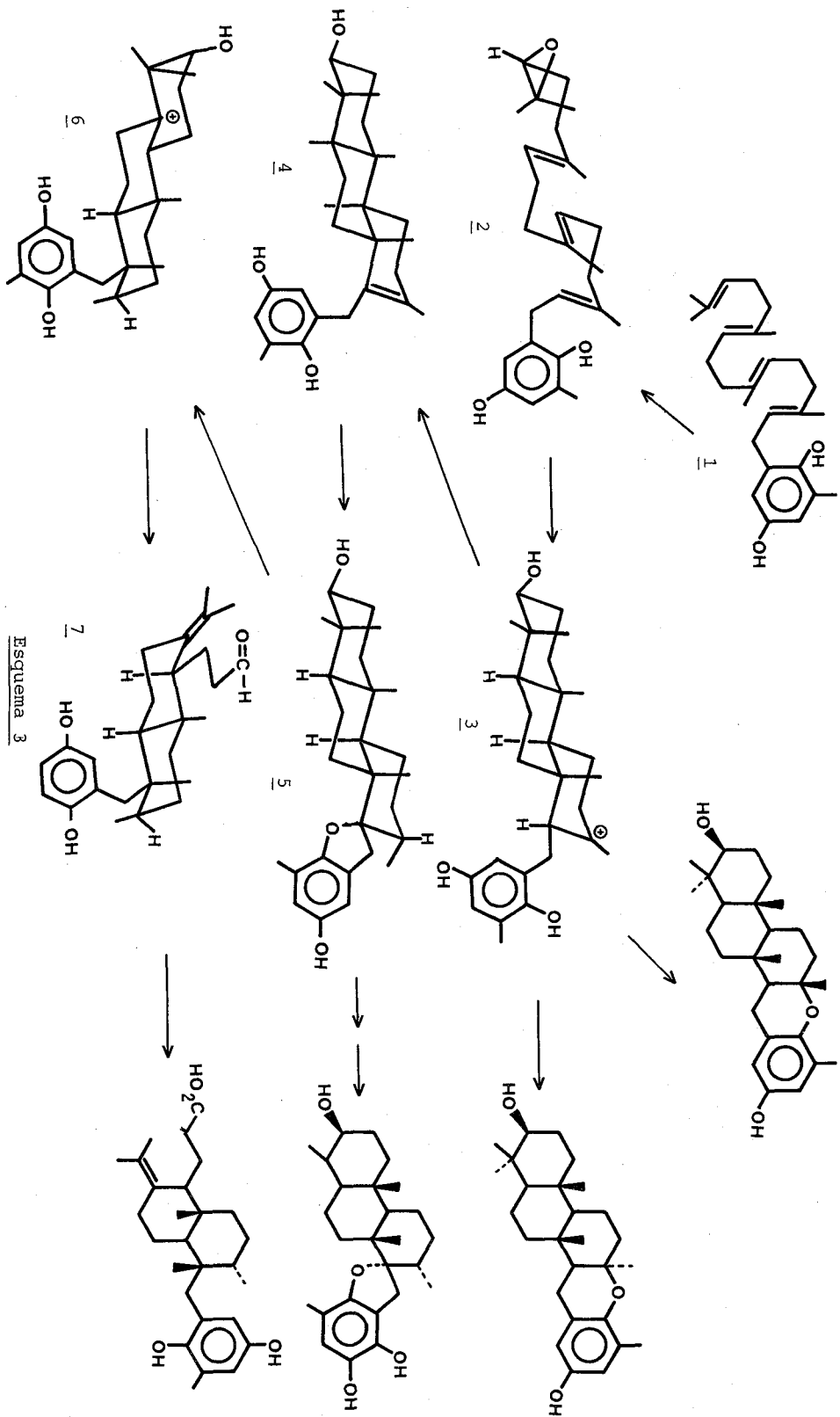


14.- STYPTRIOL <sup>9</sup>



15.- GERANIL-GERANIL-  
TOLUHIDROQUINONA

Esquema 2



Esquema 3

dispone de las orientaciones antiperiplanares necesarias para extender su evolución a **6**, por apertura del anillo de dihidrofurano seguida de una emigración 1, 2 de hidrógenos y metilos hasta llevar la carga positiva al C - 6. Una apertura heterolítica en **6** conduciría al aldehído **7** cuya oxidación explicaría la formación del **ácido atomárico**.

En nuestros laboratorios se viene trabajando desde hace algunos años sobre este esquema biogenético y muchos de los pasos propuestos han sido comprobados biomimeticamente; tales son la transformación **1** → **2** → **3** → **taondiol** y la transformación **4** → **6**.

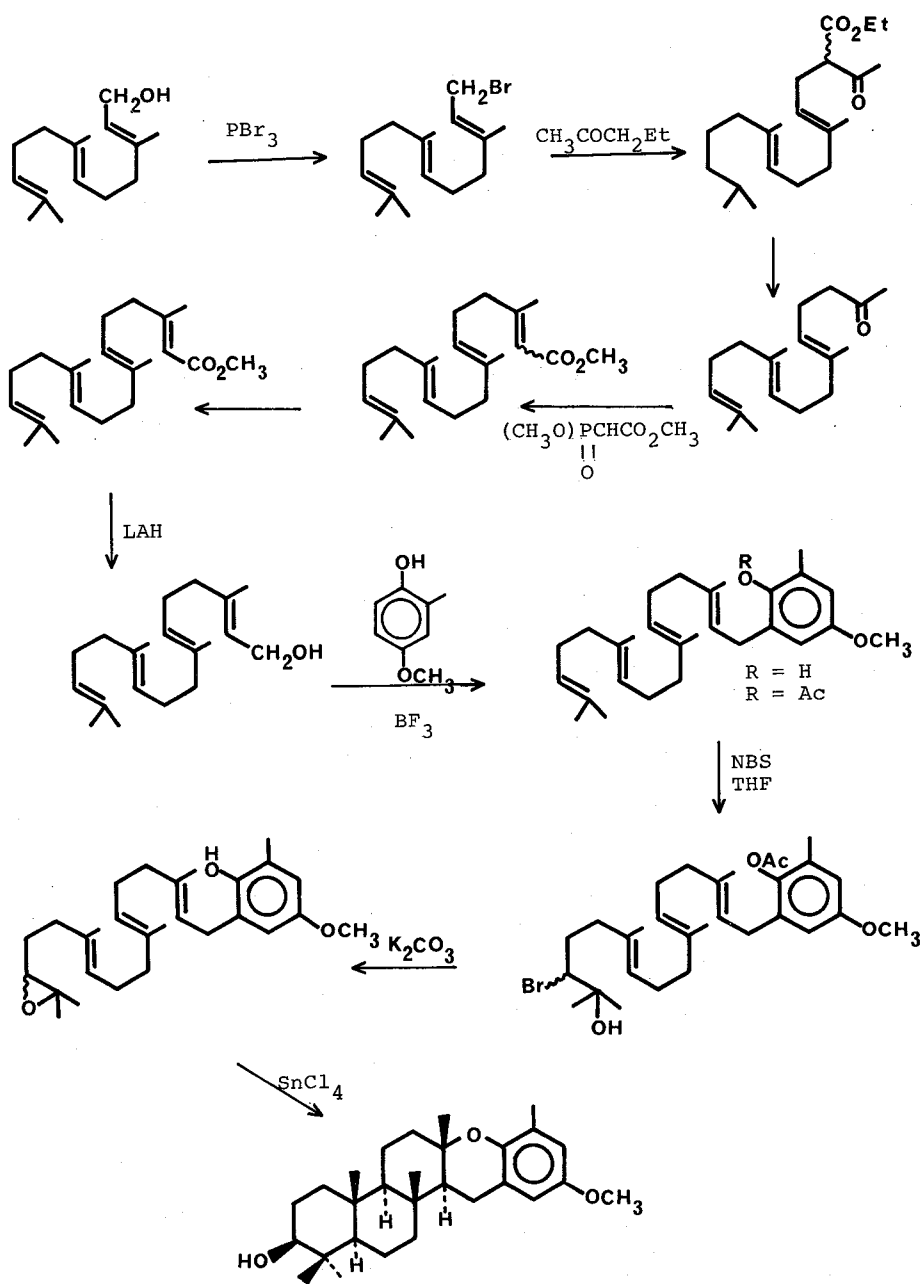
La transformación **1** → **2** → **3** → **taondiol** puede explicarse a través del **esquema 4**. En dicho esquema se expone la síntesis total estereoespecífica de **dl - taondiol metil éter**, de tipo biogenético<sup>10</sup>.

En esta síntesis se pone de manifiesto la total estereoespecificidad de las ciclaciones de los sustratos epoxidados, notable en la ciclación del prenil fenol a **taondiol metil éter**, proceso en el que se generan específicamente seis centros asimétricos, con la geometría **trans-anti-trans**.

La comprobación de la secuencia **4** → **6** se logró de forma indirecta mediante transformación química de **6** → **4**<sup>11</sup>.

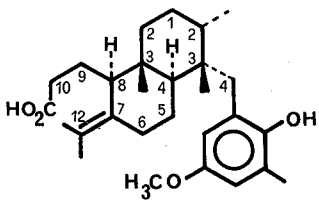
De la observación de las estructuras del **ácido atomárico** y del **taondiol** se deduce que para interconvertirlas es necesario un reagrupamiento espinal. Si esta interconversión se intenta realizar en el laboratorio, es evidente que el reagrupamiento estará sujeto a las reglas generales para los reagrupamientos espinales en medio ácido «in vitro», que, como se sabe, es condición fundamental para que se produzcan que la molécula posea una tensión que actúe de efecto director. El paso del **taondiol** al **ácido atomárico** obligaría a que dicha tensión se localice a nivel del **anillo A**. Por el contrario, si se trata de pasar del **ácido atomárico 5** al **taondiol 1** la zona de tensión debe situarse a nivel del **anillo C**.

Con el fin de probar esta hipótesis, provocamos un reagrupamiento espinal sobre un compuesto con **esqueleto tipo ácido atomárico (Esquema 5)** a un derivado con **esqueleto tipo taondiol**; Por reducción del **ácido atomárico** obtuvimos el **alcohol 8** que oxidado formó la **cetona 9** (72%), por epoxidación se obtiene la mezcla de **a** y **b**. El **epóxido b**, por tratamiento ácido, se transforma en el **carbocatión c**, en el cual el grupo **-hidroxilo** no es suficiente para evitar la reacción del nucleófilo aromático con el carbocatión sobre **C - 5**, se formó un compuesto que estabilizó la estructura de partida, evitando cualquier tipo de reagrupamiento. Para obviar esta dificultad, tratamos el **α epóxido b**

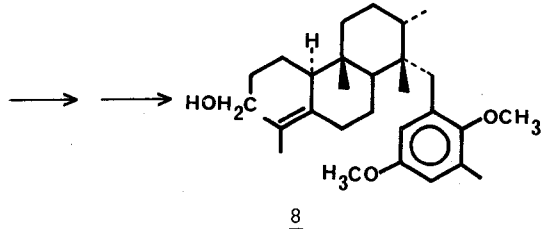


(±) TAONDIOL METIL ETER

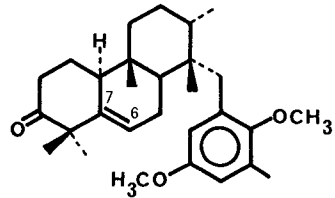
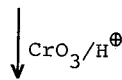
Esquema 4



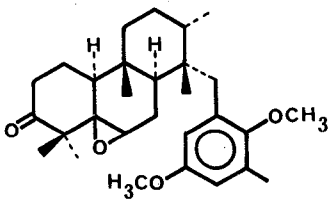
ACIDO ATOMARICO



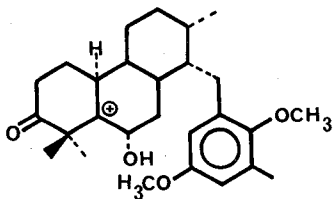
8



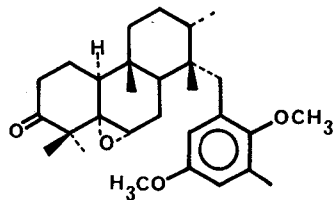
9 72%



a



c



b

Esquema 5

con el complejo  $F_3 - B$  eterato (**Esquema 6**) se formó un voluminoso sustituyente sobre **C - 6**, que alejó el nucleófilo aromático impidiendo su interacción con el carbocatión sobre **C - 5** y reforzando el efecto director del reagrupamiento **A → C**, como consecuencia del aumento de tensión en el anillo **C**. Los productos formados durante este reagrupamiento espinal «in vitro», de un derivado con **esqueleto tipo ácido atomárico**, indican que debe tratarse de un proceso **no concertado**.

Estos resultados demuestran la posibilidad de que mediante un reagrupamiento espinal en medio ácido se puede transformar un esqueleto del **tipo del ácido atomárico** en otro del **tipo del taondiol**.

Otros dos aspectos a confirmar en el esquema biogénico propuesto para los diterpenos de biogénesis mixta que estudiamos son:

a) Relaciones biogénicas entre los esqueletos del **taondiol**, **isotaondiol** y **stypotriol**.

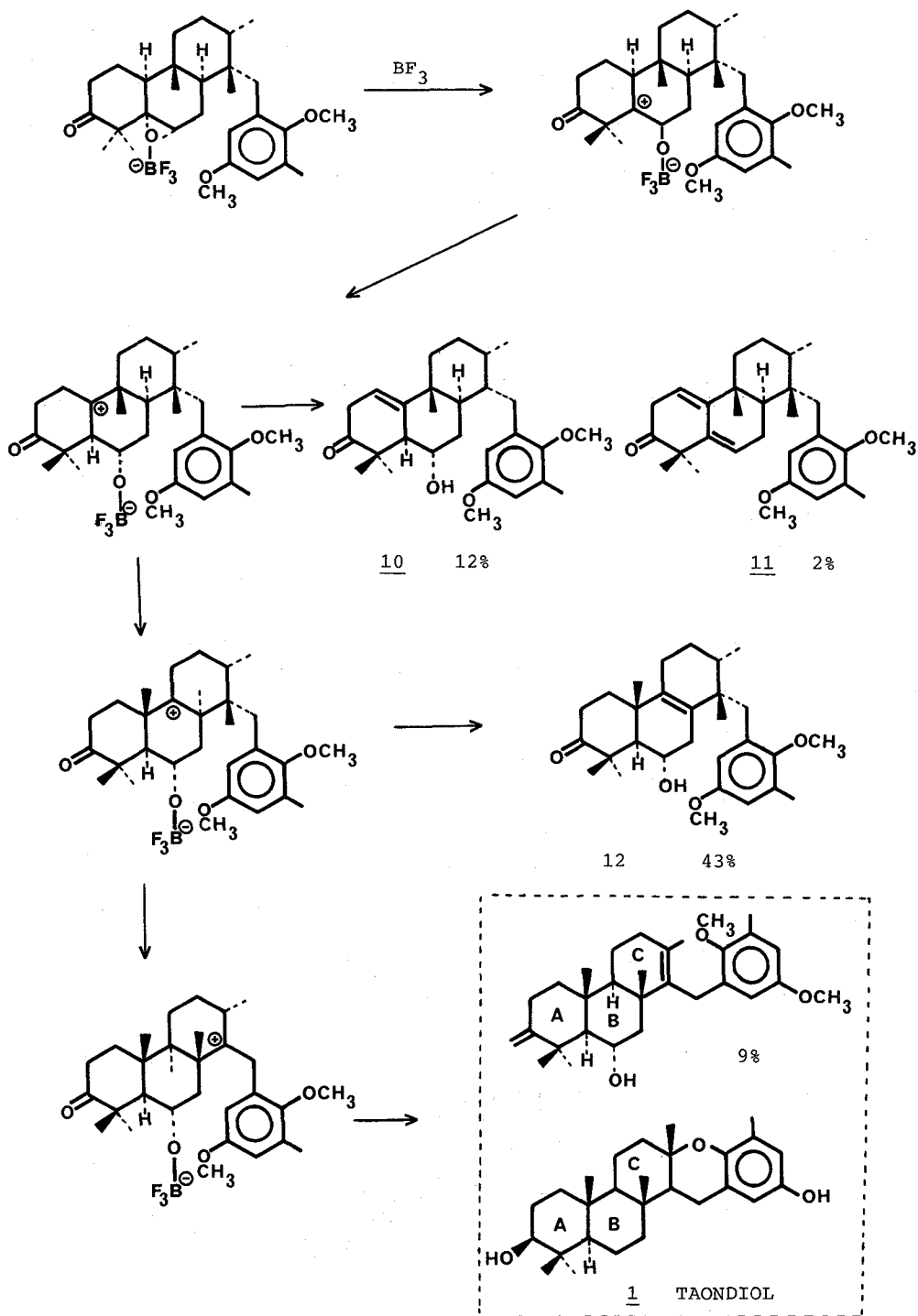
b) Formación del **ácido atomárico** por apertura heterolítica del anillo A del carbocatión **6** (**esquema 3**) seguida de oxidación del adhedido **7**.

c) Transformación **taondiol**  $\rightleftharpoons$  **isotaondiol** así como la formación del dímero del **taondiol**. Se ha explicado mediante un proceso radicalario (**esquema 7**)<sup>12</sup>.

En efecto, en la transformación **taondiol isotaondiol**, hay una inversión del grupo metilo en **C - 13**. El mecanismo de isomerización implica un reagrupamiento catalizado por el oxígeno o peróxido en el cual la etapa inicial es la oxidación homolítica del anión **14**, con la formación del radical mesomérico fenoxi **15**, por oxidación monovalente con oxígeno. Muchos datos bibliográficos apoyan este mecanismo, si bien las oxidaciones monovalentes de tocoferoles conducen generalmente a estructurar dímeros.

La apertura del anillo heterocíclico para formar la quinona **16**, el reagrupamiento para dar **17** y la ciclación del radical 6 - cromanoxi **18**, serán los pasos siguientes. La absorción de un hidrógeno conducirá a la etapa final. Se ha probado esta hipótesis efectuando la reacción en potasa metanólica al 5% en presencia de pirogalol y eliminando el aire del sistema de reacción. Aunque se obtuvo **isotaondiol**, el rendimiento de la reacción disminuyó desde el 50 al 23%, para tiempos iguales de reacción.

Respecto a la formación del **taondiol - dímero**, abundantes datos en la bibliografía indican que la etapa inicial en la oxidación de fenoles



Esquema 6





es la eliminación del hidrógeno fenólico con formación del radical mesomérico fenoxi que puede evolucionar a un radical adecuado, verificándose un acoplamiento entre ambos (**esquema 7**).

La apertura del epóxido **2** (**esquema 3**) seguida de la ciclación del sistema poliénico conduce al intermedio **A** (**esquema 8**)<sup>13</sup>. Es posible suponer un equilibrio  $A \rightleftharpoons B \rightleftharpoons C$  donde **A** conduce al **taondiol** y **C** al esqueleto del **stypotriol**, llegándose a este metabolito por hidroxilación. El ataque de los carbenios **A** y **C** por el OH fenólico debe ocurrir mediante procesos irreversibles (en medio ácido no es posible la apertura del anillo dihidropirano del **taondiol**).

Otra posibilidad es que la hidroxilación ocurra a nivel del **taondiol** y que la relación **hidroxi - taondiol** y **stypotriol** explique la transformación biogenética en estudio (**esquema 9**). Un equilibrio entre el **hidroxi - taondiol** (o su producto de oxidación) en medio ácido con la **stypoldiona** (o su producto de reducción **stypotriol**) puede explicar la relación biogenética entre ellos.

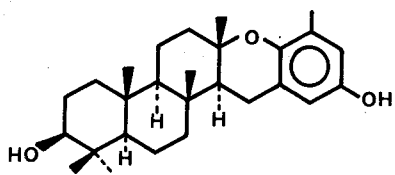
Con el fin de estudiar esta última posibilidad se preparó el **5 - hidroxitaondiol** de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el **esquema 10**.

Luego se procedió a realizar un tratamiento ácido sobre la quinona obtenida. Con tal fin fue tratada con  $BF_3$  eterato usando éter etílico como solvente, no se forma **stypoldiona**. Se hicieron otras experiencias en condiciones diferentes, llegándose a la conclusión de que no existe equilibrio entre el **hidroxitaondiol** y **stypoldiona** en medio ácido.

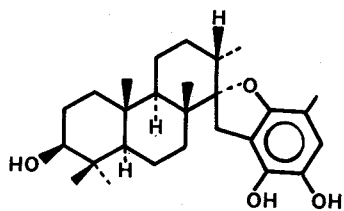
Para comprobar la hipótesis expuesta en el (**esquema 10**), se estudiaron los productos secundarios formados en la preparación del **desoxitaondiol**, siguiendo un esquema sintético realizado hace ya algunos años en nuestro laboratorio<sup>14</sup>) a partir del manool, de acuerdo con el **esquema 11**. Si la ciclación transcurre según se indica en el **esquema 12** sería posible seguir tal esquema sintético para llegar al esqueleto del **stypotriol**. Para ello, respetando el esquema sintético, hemos realizado la ciclación final usando diversidad de ácidos. Hemos aislado el ya descrito **producto A** y el **compuesto B**, con el esqueleto del **stypotriol** (**esquema 12**)<sup>5</sup>.

Para la reacción de ciclación final se usaron diversos ácidos en diferentes condiciones obteniéndose el **compuesto B** hasta con un rendimiento del 6,6%, alcanzando el **compuesto A** un rendimiento del 69,6%<sup>15</sup>.

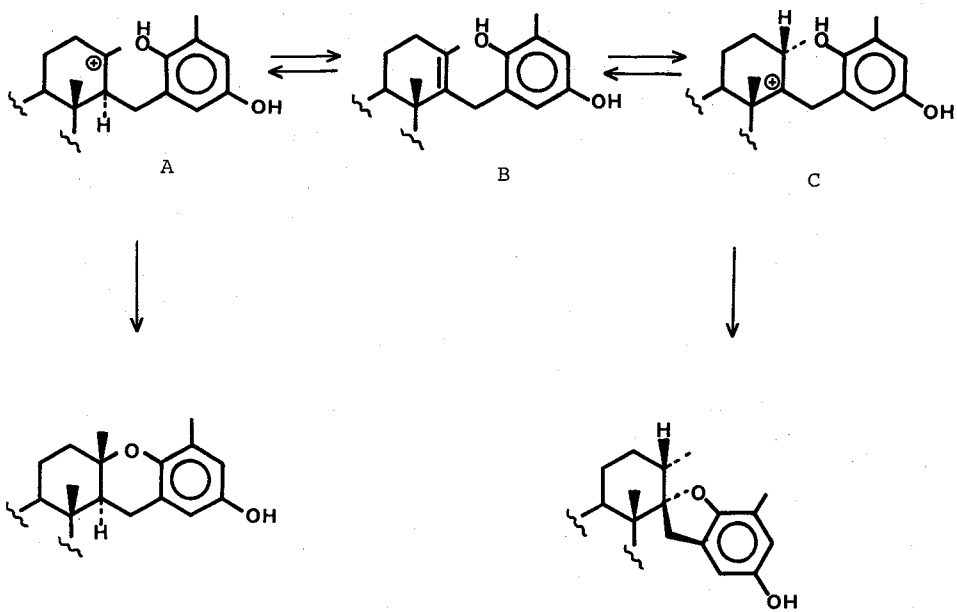
Otro aspecto de la **ruta biogenética** que hemos estudiado es la supuesta apertura **heterolítica del anillo A**, para conducir al **ácido**



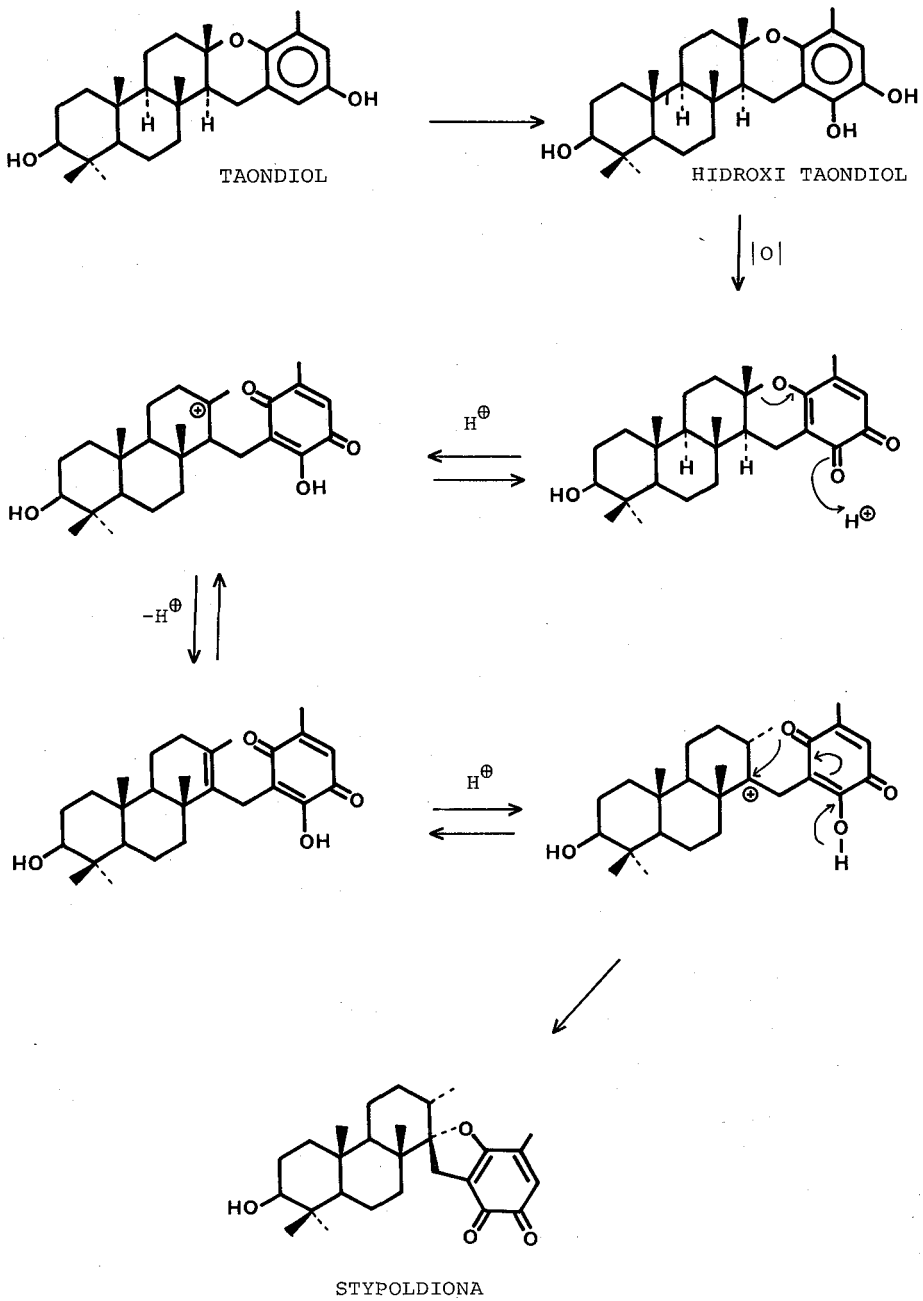
TAONDIOL



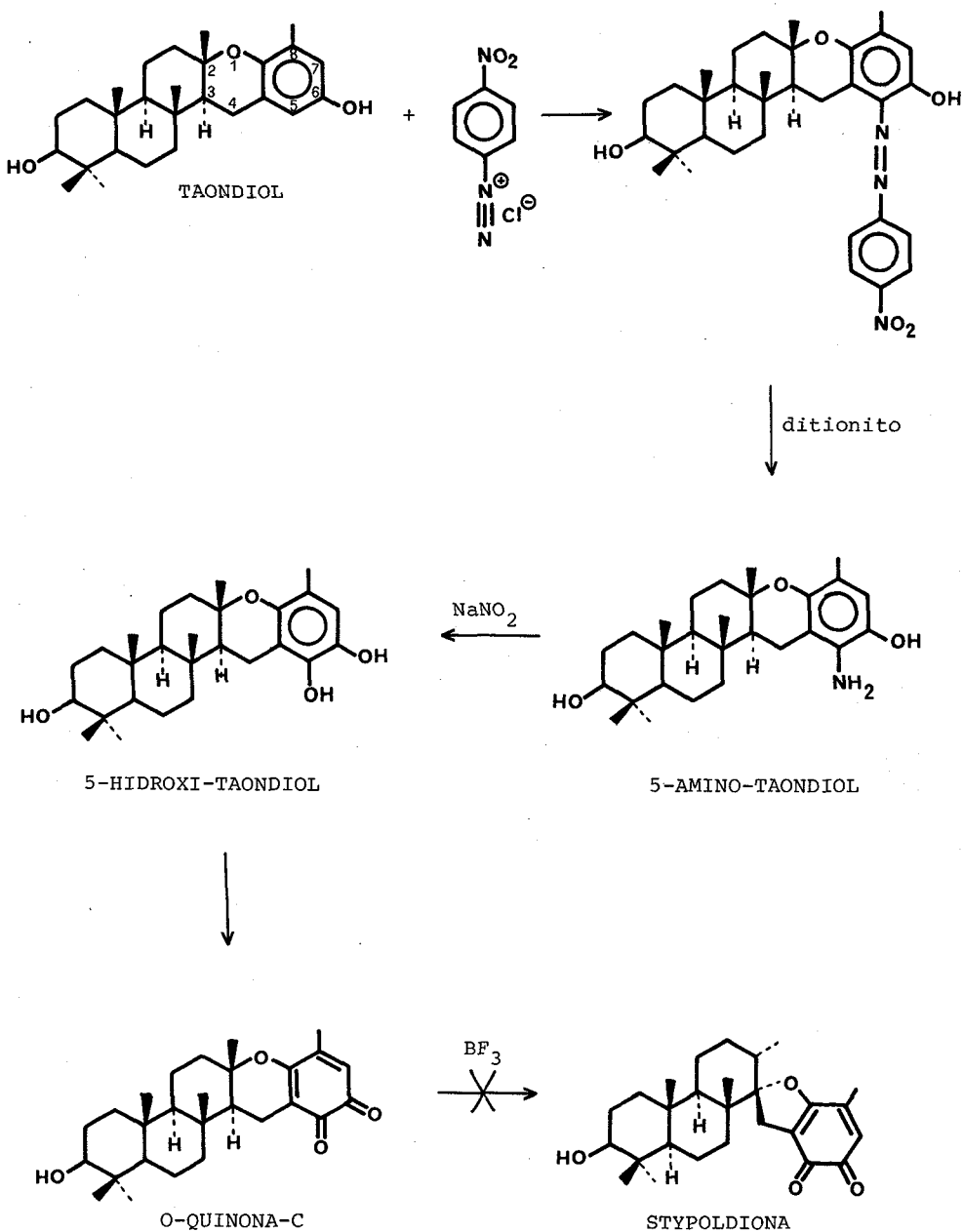
STYPOTRIOL



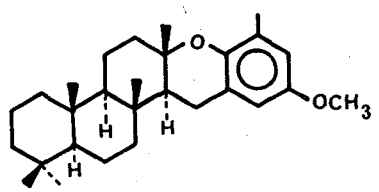
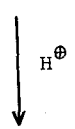
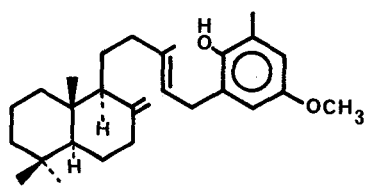
Esquema 8



Esquema 9

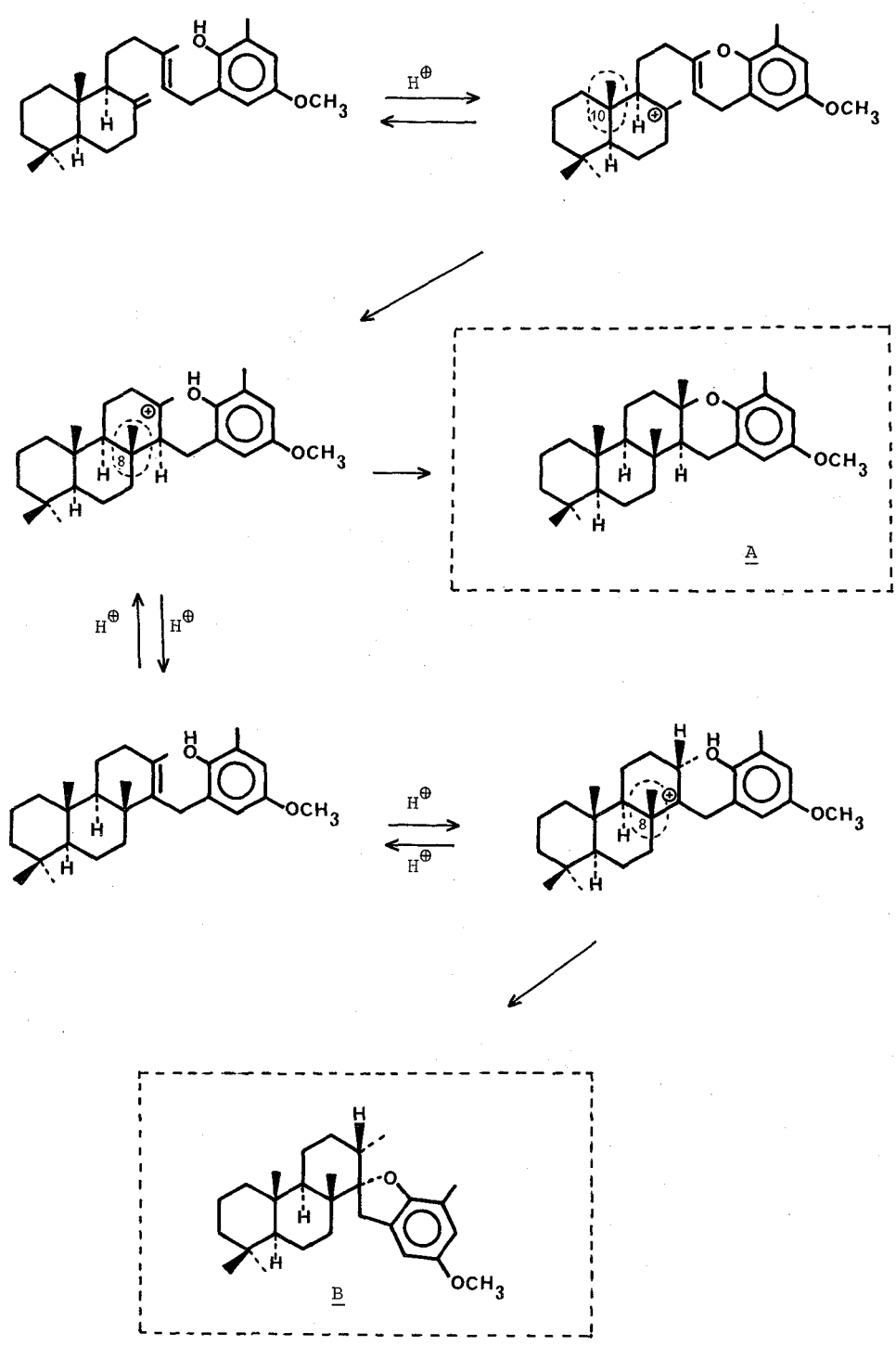


Esquema 10



3-DEOXITAONDIOL METIL ETER

Esquema 11

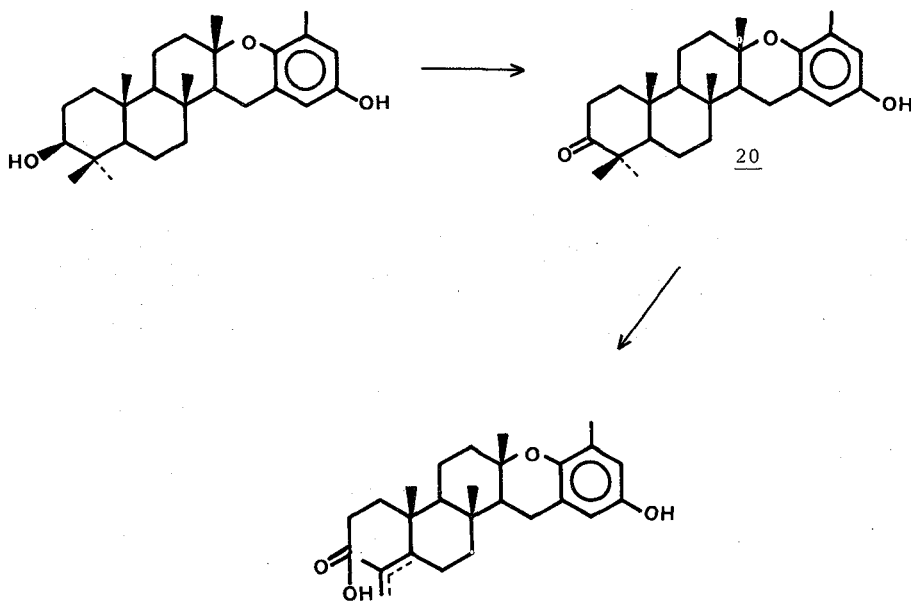


Esquema 12

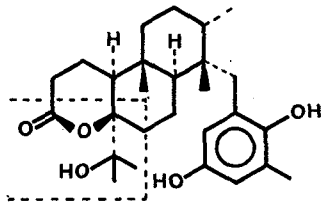
**atomárico** previa oxidación del aldehído intermedio. Esto está en contradicción con la ruta biogénica propuesta para la formación de los **3,4 - seco - ácidos terpénicos** de las plantas terrestres, según la cual debería ocurrir una ruptura homolítica a través del **compuesto 20 esquema 13**, con descomposición fotoquímica de los **3 - ceto - compuestos**, existiendo también la posibilidad de que no sea una reacción fotoquímica sino fotomimética, producida por microorganismos a través de reacciones bioquímicas que conducen a los **3 - ceto - compuestos** en su estado excitado.

Pensamos que una forma de distinguir entre el **mecanismo heterolítico**, propuesto por nosotros para el **ácido atomárico**, y la **ruptura homolítica** sería hallar el aldehído intermedio en los extractos del alga **Taonia atomaria** estudiada, ya que el aldehído se forma únicamente cuando la ruptura es heterolítica.

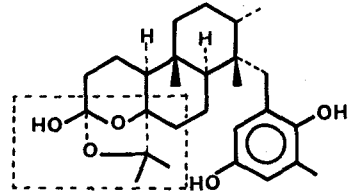
Con tal fin se hizo una reinvestigación exhaustiva de los metabolitos minoritarios de los extractos del alga **Taonia atomaria**, se aislaron los componentes dados en el **esquema 1**. Se identificó el **taondiol 1**, **ácido atomárico 5** y el **taondiol dímero 7**, aislado anteriormente por



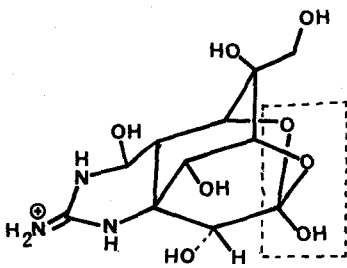
Esquema 13



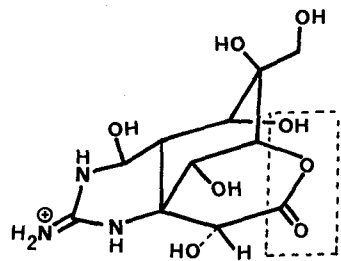
21 HIDROXILACTONA



10 HEMILACTAL



HEMILACTAL



HIDROXILACTONA

22

TETRODOTOXINA

Esquema 14



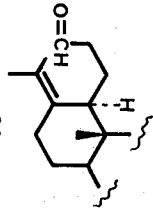
nosotros de esta misma alga. Los metabolitos minoritarios **2, 3, 4, 6, 8, 9, y 10** se aislaron por primera vez<sup>3</sup>.

El agrupamiento **peroxilactona**, presente en los productos **8 y 9**, se obtuvo por primera vez en un producto natural. La estructura **hemiacetal** del **compuesto 10** es la segunda vez que se obtiene en un compuesto natural, había sido descrita por Woodward<sup>16)</sup> en el producto de origen marino **tetrodotoxina 22**. El **producto 10** debe encontrarse en la planta en equilibrio con su forma **hidroxilactona 21** de igual forma que la **tetrodotoxina 22**, (**esquema 14**).

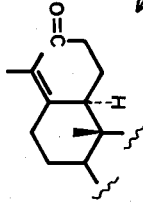
De los extractos del alga **Taonia atomaria** no hemos aislado el aldehído intermedio que debe formarse en una ruptura heterolítica del **derivado cetónico del taondiol** en una ruta biogénica hacia el **ácido atomárico**, pero se han obtenido los compuestos **8 y 10 (Esquema 1)** que indudablemente proceden de una función aldehídica, por tanto, nuestra propuesta de que el **anillo A** del **taondiol** sufre una **ruptura heterolítica** en las biogénesis del **ácido atomárico** viene confirmada por la coexistencia en la **Taonia atomaria** del **taondiol 1, ácido atomárico 5, peroxilactona 8 y el hemilactol 10**, (**esquema 15**).

1.- TAONDIOL

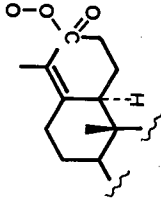
rupt. heterolítica



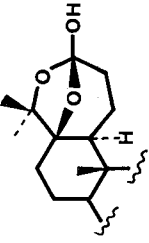
22



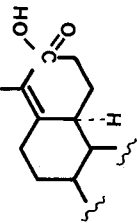
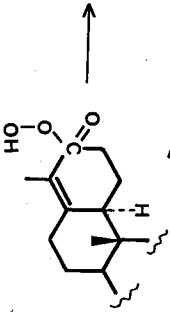
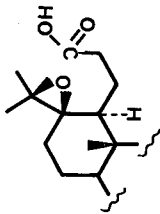
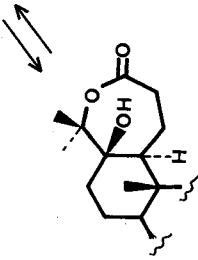
O<sub>2</sub>



8



10.- HEMI LACTAL

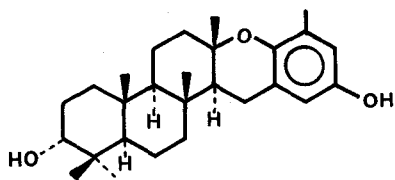


5.- Acido atomárico

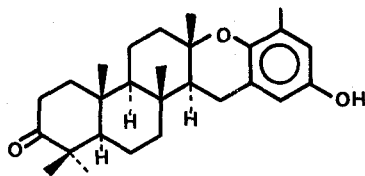
Esquema 15

**ANEXO I**

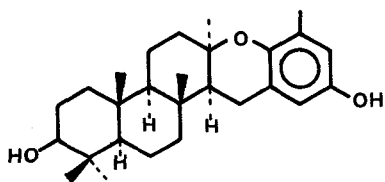
**RELACION DE LOS NUEVOS DITERPENOS DE  
BIOSINTESIS MIXTA DE ORIGEN MARINO  
ESTUDIADOS EN NUESTROS LABORATORIOS**



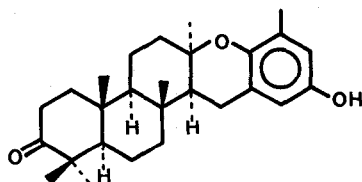
1.- Taondiol, p.f.283-284°  
 $[\alpha]_D -76^\circ$



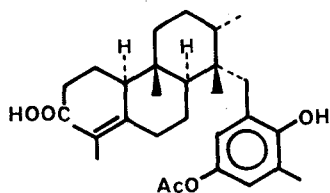
2.- Taonona, p.f.202°  
 $[\alpha]_D -34.2^\circ$



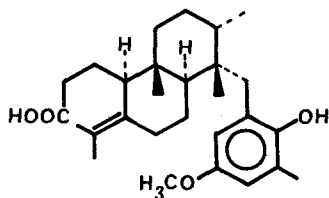
3.- Isotaondiol, p.f.216°  
 $[\alpha]_D +158^\circ$



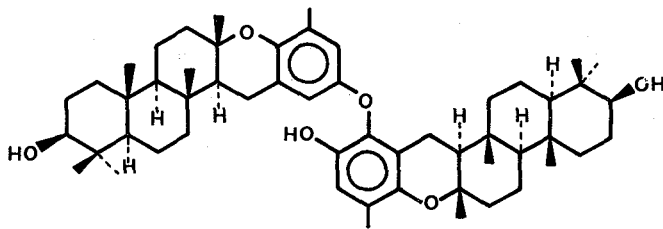
4.- Isotaonona, p.f.206-208°  
 $[\alpha]_D +159^\circ$



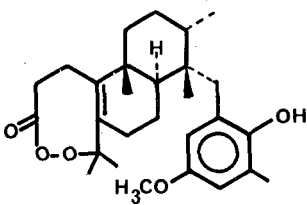
5.- Acido atomarico  
 Aceite,  $[\alpha]_D +49^\circ$



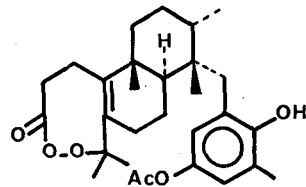
6.- Metil eter del acido  
 atomarico  
 p.f.112-115°



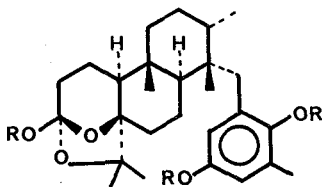
7.- TAONDIOL DIMERO <sup>7</sup>  
 p.f.246-248°,  $\{\alpha\}_D -118^\circ$



9.- PEROXIESTER <sup>5</sup>  
 p.f.151-152°,  $\{\alpha\}_D -99.2^\circ$



8.- p.f.133°,  $\{\alpha\}_D -81.4^\circ$  <sup>5</sup>



10.- ACETATO DE HEMILACTAL <sup>5</sup>  
 p.f.180°,  $\{\alpha\}_D -10.4$

R = Ac

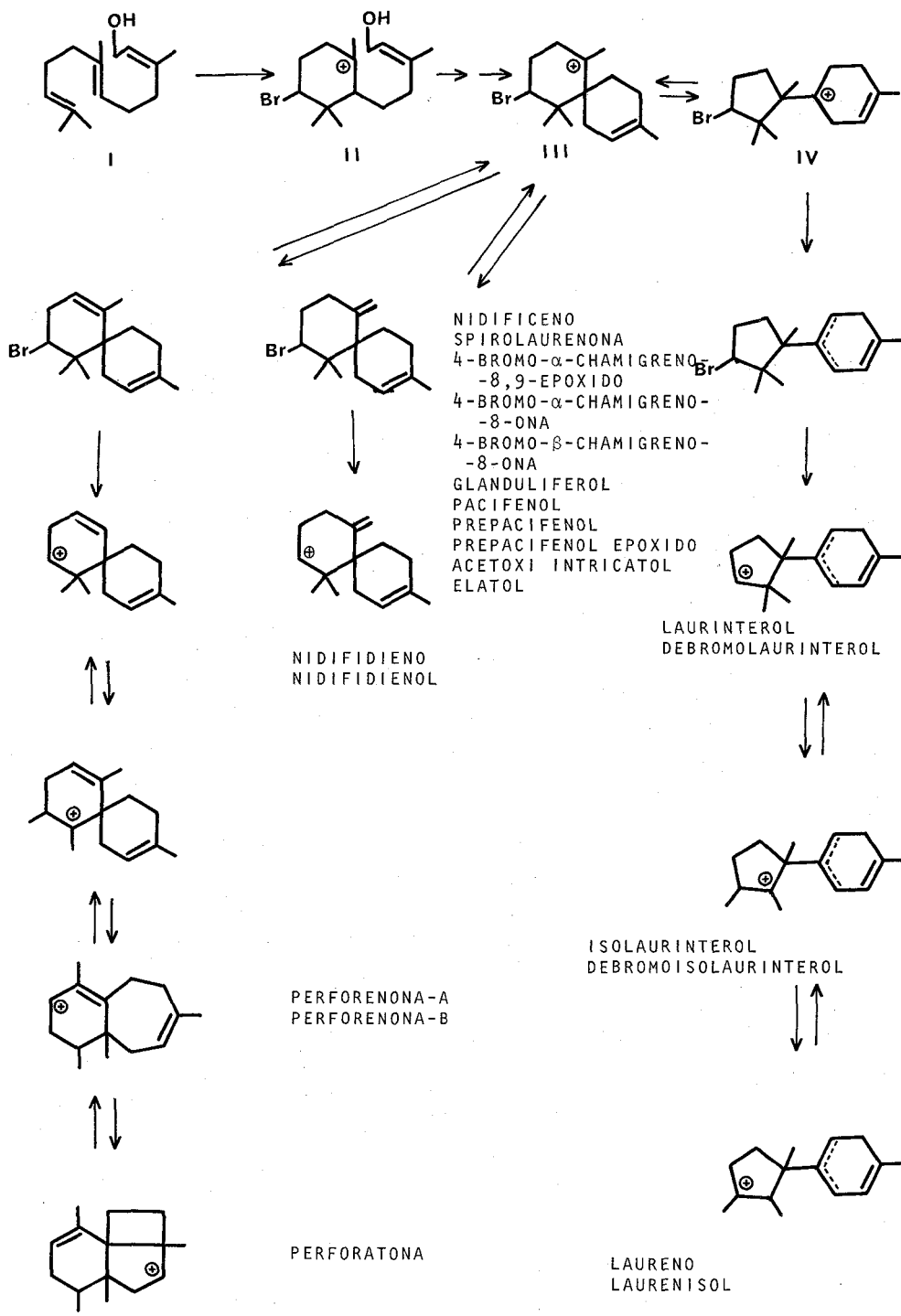
II

**BIOGENESIS Y SINTESIS  
DE SESQUITERPENOS HALOGENADOS  
DE LAS ALGAS DEL GENERO **LAURENCIA****

Quizás la característica más acentuada de los sesquiterpenos de origen marino aislados de las algas del género **Laurencia** y de los moluscos gasterópodos del género **Aplysia** sea la reiteración con que en ellos aparecen átomos de halógenos, hallándose con más frecuencia el bromo, lo contrario que ocurre con los metabolitos de procedencia terrestre entre los cuales son muy poco frecuentes los productos orgánicos halogenados, habiéndose obtenido algunos clorados (lactonas sesquiterpénicas, páginas 131-144, cumarinas<sup>15</sup>, esteroides naturales<sup>16</sup>, etc.) y muy pocos iodados o bromados.

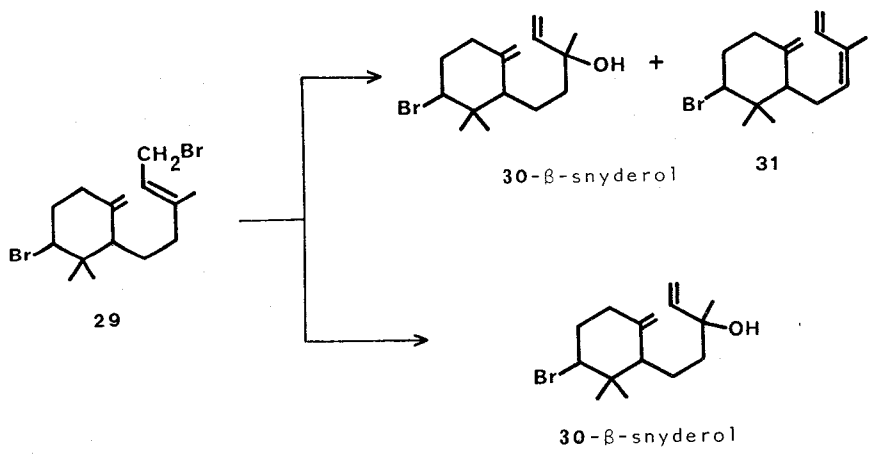
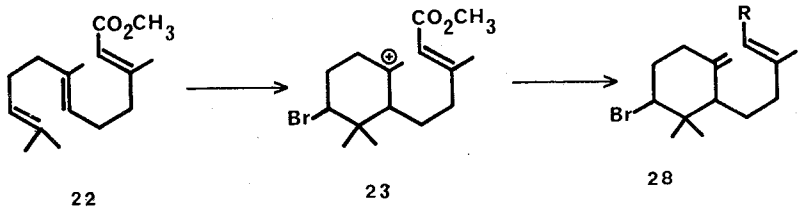
La investigación de los sesquiterpenos procedentes de las algas marinas ha experimentado un extraordinario incremento en los últimos años por lo que se hace imprescindible esquematizar su estudio. De las algas rojas del género **Laurencia** y de los moluscos gasterópodos del género **Aplysia** se han obtenido más de un centenar de sesquiterpenos halogenados para los cuales se han propuesto esquemas biosintéticos, de acuerdo con el tipo de esqueleto molecular aislado, pero la primera ruta biosintética común a todos los sesquiterpenos halogenados de origen marino conocidos fue formulada por nosotros en 1975<sup>5</sup>, de acuerdo con el **esquema 16**. Algo más tarde, los investigadores Dres. Martín y Darias<sup>6</sup>, de nuestro Instituto, elaboran un esquema biosintético general en el cual utilizan dos precursores farnesol para generar la amplia variedad de esqueletos de sesquiterpenos encontrados hasta ahora en todas las algas estudiadas. Ya sabemos que se debe evitar cualquier generalización que no pueda comprobarse, porque, por ejemplo, muchos metabolitos secundarios con el mismo esqueleto o con esqueletos semejantes pueden generarse a través de rutas metabólicas diferentes.

En este apartado nos vamos a ocupar de los sesquiterpenos halogenados obtenidos de las algas rojas del género **Laurencia**, pondremos

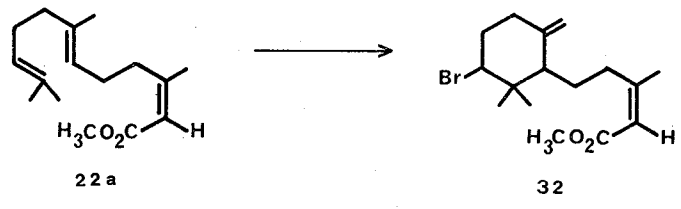


Esquema 16





Esquema 17



especial énfasis en las **transformaciones biogénicas «in vitro»** y en las **síntesis tipo biogénico o biomimético**, realizadas en nuestros Laboratorios. Agruparemos los sesquiterpenos estudiados de acuerdo con el tipo de esqueleto carbonado que presenten.

En el Anexo II reseñamos, en particular, los nuevos sesquiterpenos halogenados, obtenidos por nosotros, de algas marinas del género **Laurencia** recolectadas en las Islas Canarias.

Los intentos de aportar pruebas experimentales que dieran credibilidad a nuestro **esquema biogénico 16** nos llevó a desarrollar un programa de síntesis de tipo biogénico de sesquiterpenos y otros productos marinos. Dentro de este programa nos interesó estudiar la carbociclación de polienos inducida por el ión bromonium. Con este propósito hicimos reaccionar una mezcla equimolecular de **trans, trans - farnesato de metilo 22 (Esquema 17)**<sup>19</sup> con N - bromosuccinimida y acetato cúprico en t - BuOH/AcOH. Se formó exclusivamente el **compuesto 27**, con un rendimiento del 12%. Por reducción de **27** se formó el **bromo - monociclofarnesol 28** que con PBr<sub>3</sub> da **29**, hidrolizado produce  $\beta$  - **snyderol 30**<sup>20</sup> y el dieno conjugado **31**, en la relación 1/2.

El **cis, trans farnesato de metilo 22 a**, a través de un tratamiento idéntico nos conduce a **32** con un rendimiento del 10 - 15%.

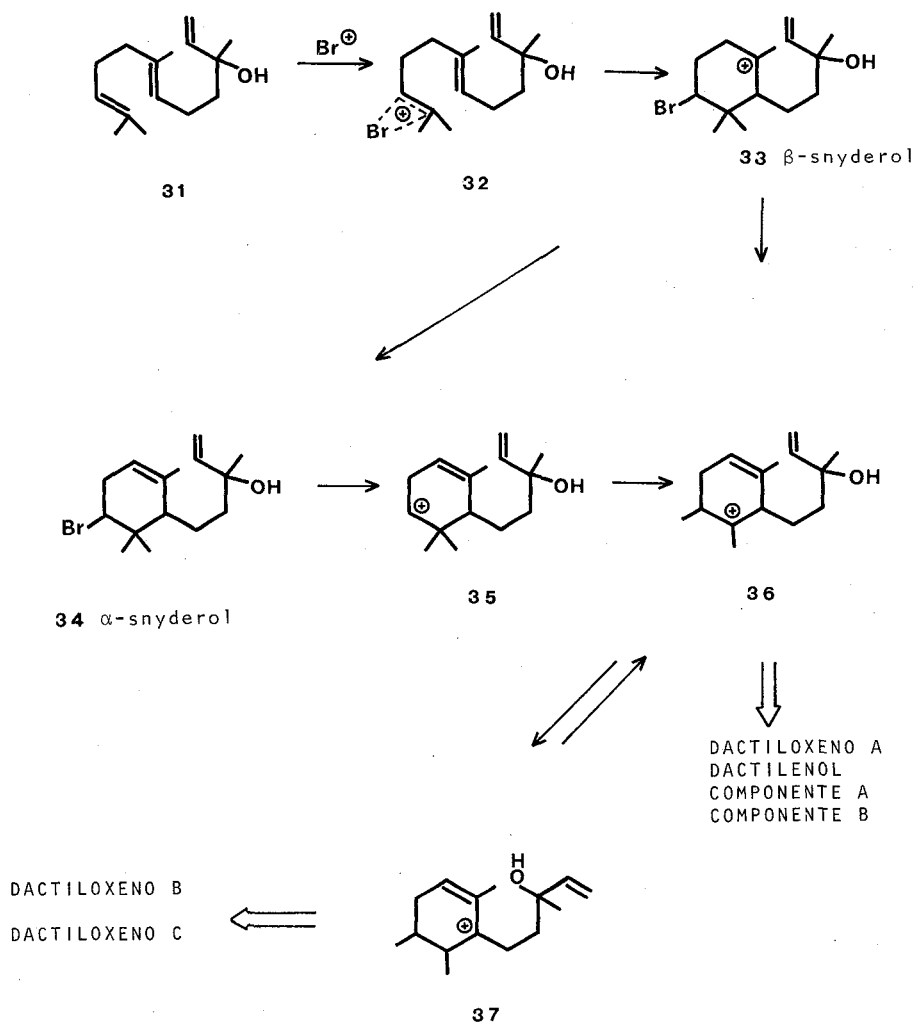
**Consideraciones biogénicas sobre los monociclofarnesanos y compuestos relacionados.** Este grupo de sesquiterpenos relacionados con los **snyderoles** lo podemos suponer derivado del **nerolidol 31** que a través de una bromociclación inducida por el ión bromonium origina el carbocatión **32 (Esquema 18)** el cual puede evolucionar hacia la formación de los **snyderoles**. A partir del **-snyderol 34** se formaría el **carbocatión 35**, que puede evolucionar a **36 y 37**, originándose los diferentes metabolitos relacionados con el esqueleto **monociclofarnesano**.

#### **LAURENCIA CAESPITOSA** Lamour: et Harv.

Del alga roja **Laurencia caespitosa**, recolectada en las costas del Archipiélago Canario, hemos aislado un grupo de sesquiterpenos halogenados que presentan nuevos esqueletos del tipo del bisaboleno o relacionados, se trata de: **caespitol 38**<sup>23</sup>, **isocaespitol 39**<sup>24</sup>, **deoxi-caespitol 40**<sup>25</sup>, **furocaespitano 41**<sup>26</sup> e **iso-furocaespitano 42**<sup>27</sup>.

Recientemente Smith y col.<sup>28</sup> aislaron, de la *Aplysia dactylomela*, el **deodactol 43**<sup>29</sup>, isómero de nuestro **caespitol 38**.

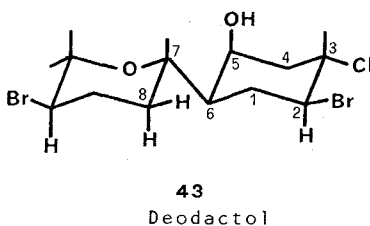
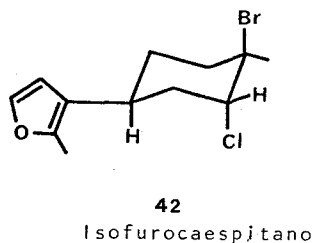
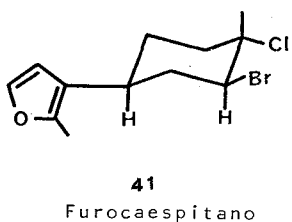
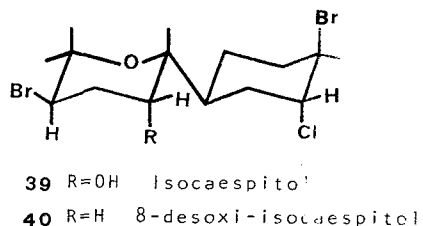
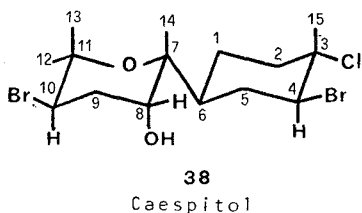
La estructura y configuración absoluta del **isocaespitol 39** la fijamos por difracción de rayos X y la dada para el **caespitol** fue rectificada a través del estudio comparativo de los productos de reducción obtenidos al tratar **38** y **39** con LAH. Por reducción del

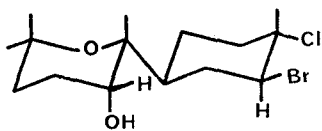


Esquema 18. Biosíntesis de monociclofarnesanos y compuestos relacionados.

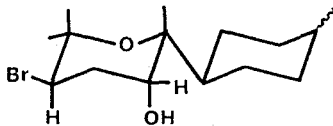
**isocaespitol 39** obtuvimos una mezcla compleja de productos de la que se aislaron los compuestos **44 - 46**, el tridehaloderivado **47** y los glicoles insaturados **48** y **49**<sup>29</sup>.

Por reducción en condiciones idénticas del **caespitol** se forman tres productos mayoritarios que se identifican con **42**, **47** y **49**, obtenidos del **isocaespitol 39**, resultados que fijan la estereoquímica de los carbonos C - 7, C - 8, C - 10 y C - 6 del **caespitol**. La configuración de C - 3 y C - 4 fue establecida a través de datos espectrocópicos y por el hecho de que el **iso - caespitol 39** se reagrupa a **38** por calentamiento, a través de un conocido mecanismo químico<sup>30</sup>. Estas estructuras han

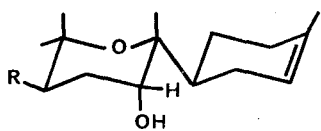




44

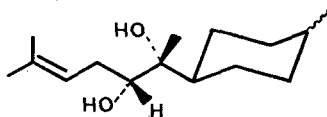


45

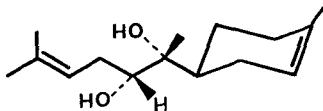


46 R = Br

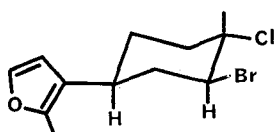
47 R = H



48

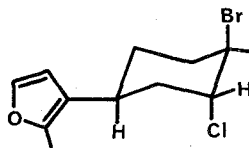


49



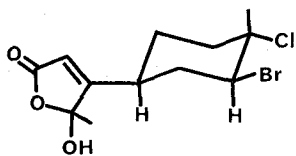
50

Furocaespitano



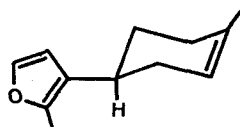
51

Isofurocaespitano



52

Lactol



53

sido confirmadas plenamente por la síntesis total del ( $\pm$ ) **isocaespitol**<sup>31</sup>.

La estructura y estereoquímica del **desoxi - isocaespitol** fue confirmada por su síntesis total.

Junto con los sesquiterpenos polihalogenados **38**, **39** y **40** encontramos en los extractos del alga roja **L. caespitosa**, colectada en las costas de las Islas Canarias, el **furocaespitano 50** y el **isofurocaespitano 51**, metabolitos de doce átomos de carbono que presentan un gran interés biológico. Les suponemos formados en el alga por degradación de los **caespitoles** y se le asignaron sus estructuras y configuraciones sobre la base de estudios espectroscópicos. Oxidando el **furo - caespitano 41**, con ácido m - cloroperbenzoico, da el **lactol 52**, confirmandose la posición anómala propuesta para el metilo del anillo furánico.

La correlación química entre **50** y **51** se estableció fácilmente porque, al reducir con cinc y ácido acético ambos productos, dan el mismo didehaloderivado **53**.

#### **Consideraciones biogenéticas sobre los caespitoles y productos relacionados.**

Por reducción del **caespitol 38** ó **isocaespitol 39** se aislaron, según hemos visto, entre otros productos el **glicol 49**, que, tratado con  $\text{Br}^+ \text{Cl}^-$ , forma de nuevo **38**. Estos resultados experimentales sugieren la posibilidad de que un **diol** derivado del **bisaboleno** sea intermedio biogenético de los **caespitoles** y los productos estructuralmente relacionados con ellos. Se propone el **Esquema 19** como posible ruta biogenética de los **caespitoles** y **productos relacionados**. A partir del pirofosfato de **trans, cis - farnesol 54**, precursor común de muchos sesquiterpenos, a través del catión **55** se forma el  $\alpha$  - **bisaboleno 56**, por oxidación daría **57** que puede evolucionar hacia **58**, **59** ó **60**, posibles precursores del **desoxi - caespitol 40**, **isocaespitol 39** ó **caespitol 38**. El estereoisómero **60** del glicol puede formar **61** ó **62** que evolucionarían, a través de una fragmentación heterolítica, hacia la formación de **63** ó **64** que por reagrupamiento, con pérdida de una molécula de acetona, acompañado de un deslizamiento 1.2 del metilo, daría **65** ó **66**, productos que son idénticos al **furocaespitano 41** ó **isofurocaespitano 42**. Este hipotético reagrupamiento lo tenemos actualmente en estudio.



### **Síntesis total, tipo biogénico, del desoxi - isocaespitol 40.**

Para sintetizar el **desoxi - isocaespitol 40** partimos de la mezcla de acetato de **cis** y **trans - farnesol** que fue tratada con N - bromosuccinimida en THF/H<sub>2</sub>O, se formó la bromohidrina terminal **67** con rendimiento prácticamente cuantitativo. Por tratamiento de **67** con perclorato de litio en AcOH, Ac<sub>2</sub>O y n - hexano se obtiene **disoxi - didehalo - isocaespitol 68** que por la acción de cloruro de hidrógeno y N - bromosuccinimida, en cloruro de metileno a -70°, produce una mezcla de **desoxi - isocaespitol 40** y su isómero **69 (Esquema 20)**<sup>25,32</sup>.

El uso de la mezcla **cis** y **trans** del farnesol no dificultó la síntesis ya que se pasa por un carbocation alílico intermedio.

Entre los otros productos formados en la síntesis logramos identificar la bromohidrina del curcumeno **73**.

### **Análisis de la síntesis del desoxi - isocaespitol.**

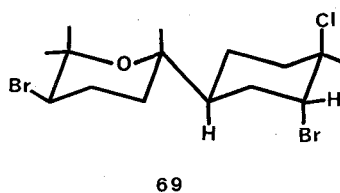
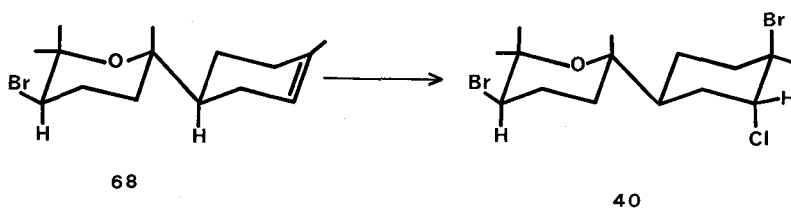
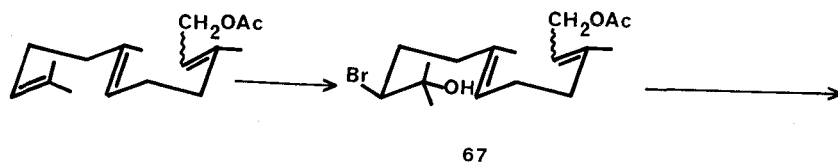
El mecanismo que se propuso<sup>25,32</sup> para esta síntesis implica la formación del carbocatión alílico **70**, estabilizado por el ión perclorato, que puede estar en equilibrio con el perclorato covalente **71**. Por formación del ión **bisabolonio 72** se podría explicar la formación del **desoxi - didehalo - isocaespitol 68**, así como los productos **73** y **74**, con esqueletos de bisaboleno, formados en el transcurso de la síntesis (**Esquema 21**).

En el transcurso de la síntesis el ión **bisabolonio 72** puede evolucionar según las rutas siguientes:

- a) Formación del **anillo A** por ataque intramolecular en **72** del oxígeno del grupo alcohólico formándose **40**.
- b) Eliminación de un protón seguido de aromatización con formación de la bromohidrina del curcumeno **73**.
- c) El ión **bisabolonio 72** es atrapado por un nucleófilo X, presente en el medio, con formación del producto **74**.

El paso determinante de esta síntesis es la ciclación de la **bromohidrina 72**. Se ha intentado mejorar el rendimiento del paso de **72** a **desoxi - didehalo - isocaespitol 68**, variándose las condiciones experimentales, sin que se haya conseguido este objetivo. Se continúa el estudio de este paso de la síntesis.

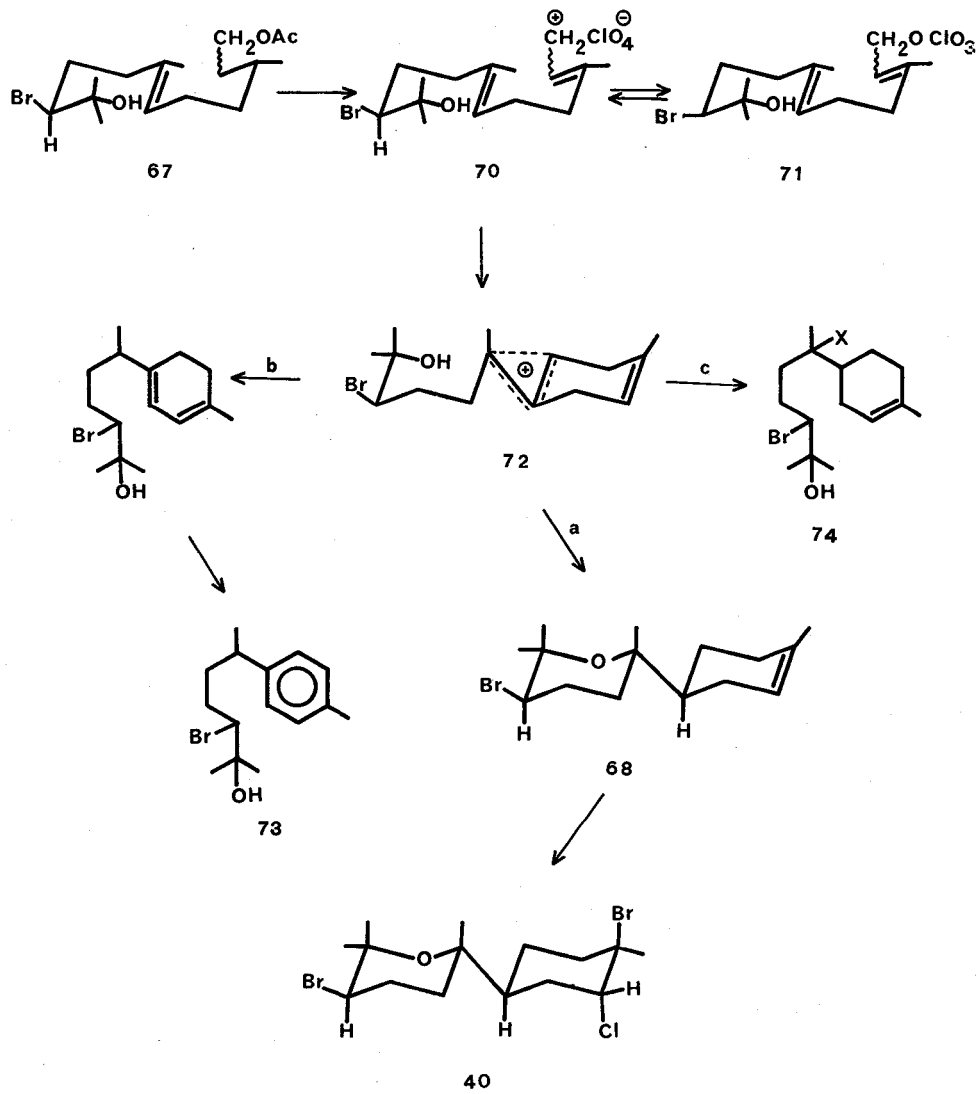




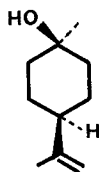
Esquema 20

### Síntesis total, tipo biomimético, de ( $\pm$ ) isocaespitol<sup>31</sup>.

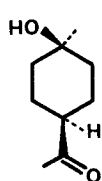
Sabíamos que el tratamiento con cloruro de bromo a  $-78^\circ$  del producto de reducción **49** del **caespitol 38** o **isocaespitol 39** producía una mezcla de ( $\pm$ ) **isocaespitol** y de un isómero. Este resultado nos sugirió una síntesis total, tipo biomimético, del **isocaespitol 39**.



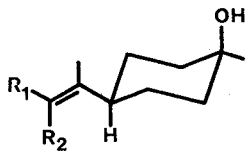
Esquema 21



75



76

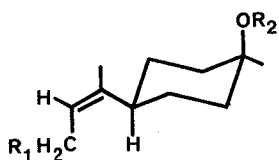


77a  $R_1=H$   $R_2=CO_2CH_3$

77b  $R_1=CO_2CH_3$   $R_2=H$

78  $R_1=H$   $R_2=CH_2OH$

79  $R_1=CH_2OH$   $R_2=H$

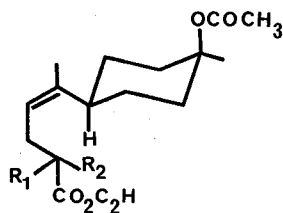


80  $R_1=OCOCH_3$   $R_2=H$

81  $R_1=OCOCH_3$   $R_2=COCH_3$

82  $R_1=OH$   $R_2=COCH_3$

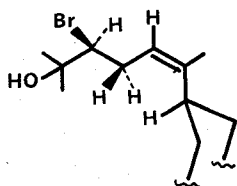
83  $R_1=Br$   $R_2=COCH_3$



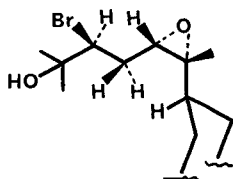
84  $R_1=H$   $R_2=COCH_3$

85  $R_1=Br$   $R_2=COCH_3$

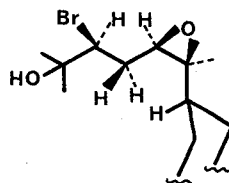
86  $R_1=Br$   $R_2=H$



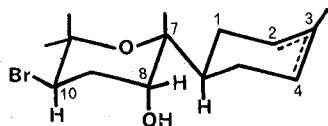
87



88



89



90  $\Delta^3$

91  $\Delta^2$

Esquema 22

Partimos del  $\alpha$ - **terpineol 75** que fue transformado en el **cetoalcohol 76** por ozonólisis (rendimiento 65%). Tratando **76** con trimetilfosfoacetato en hidruro de dimetilformamida obtuvimos una mezcla 1 : 1 de los isómeros **cis-** y **trans** de los metil ésteres **77a** y **77b** que, por reproducción con LAH, se transforman en los dioles **78** y **79**. El **cis-diol 78** fue purificado por cromatografía y acetilado con  $\text{Ac}_2\text{O}$ /piridina al **monoacetato 80** que, por reacción con  $\text{Ac}_2\text{O}$ -trimetilamina catalizada por N.N.-dimetil-4-piridinamina, forma el **diacetato 81**, con un rendimiento del 94%. Una saponificación parcial de **81** con carbonato potásico nos conduce al **monoacetato 82** que, por acción de un ligero exceso del equivalente de tribromuro de fósforo en hexano a  $0^\circ$ , forma el **derivado bromado 83**. Este **derivado bromado 83** se transforma en el **cetoéster 84** cuando se trata con acetoacetato de etilo, después de generar su anión con metóxido de sodio en metanol. El rendimiento de **84** desde el **81** es del 81%. Obtuvimos el **bromoéster 85** con un rendimiento del 92%, por el método de Kosower<sup>11</sup> modificado. Tratando **84** a  $0^\circ$  con hidróxido de bario da el **bromoéster 86** (rendimiento 87%). (Esquema 22).

Por reacción de **86** con 1.2 equivalentes de bromuro de metil magnesio en éter a  $-20^\circ$  se forma la **bromohidrina 87**, con un rendimiento del 63%. Por epoxidación de **87**, con 1 equivalente de ácido cloroperbenzoico, se obtienen los **epóxidos 88** y **89**.

Por apertura ácida del grupo apóxico en **88** (mayoritario), se forma estereoselectivamente ( $\pm$ ) didehalocaespitol **90** y su diastereomero **91**, siendo **90** idéntico al producto **46**, obtenido por reducción del **caespitol 38** o **isocaespitol 39**. Tratando **90** con cloruro de bromo se obtiene **38** y/o **39**.

Tanto la síntesis biogenética del **desoxi-isocaespitol** como la síntesis tipo biomimético del ( $\pm$ ) **isocaespitol** nos dan evidencias experimentales en que apoyar la ruta biosintética propuesto para los sesquiterpenos halogenados con esqueletos del tipo caespitano o relacionados.

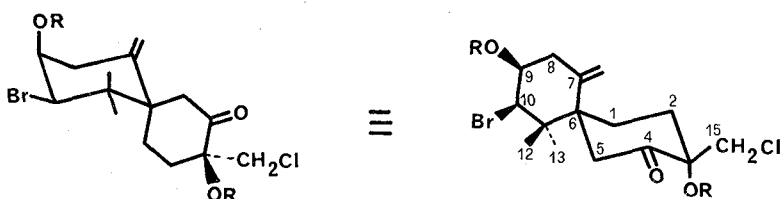
## LAURENCIA OBTUSA (Hudson) Lamourous.

En el alga roja **Laurencia obtusa**, recolectada en el Archipiélago Canario, encontramos una rica fuente de sesquiterpenos polihalogenados con **esqueleto chamigreno**<sup>33</sup>. De los extractos de dicha alga aislamos, entre otros<sup>22</sup>, un sesquiterpeno halogenado muy inestable.

Por extracción del alga fresca con éter frío en atmósfera inerte y sucesivas y rápidas cromatografías sobre gel de sílice a bajas temperaturas, atmósfera inerte y condiciones completamente secas, aislamos el nuevo **compuesto 92** que formó un **diacetato 93** estable, idéntico al que se obtiene del extracto en bruto del alga previamente acetilado. Su estructura y configuración absoluta determinados por espectroscopía se confirmó por difracción de rayos X.

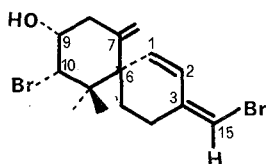
El nuevo compuesto **92** es el primer chamigreno polihalogenado aislado de algas del género **Laurencia** con un átomo de halógeno sobre un grupo metilo, lo que resulta extraño bajo el punto de vista biogenético.

Algo más tarde Suzucki y col.<sup>31</sup> aislan de la **L. majuscula** los compuestos **94** y **95**.

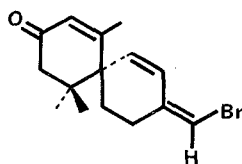


**92** R = H

**93** R = Ac



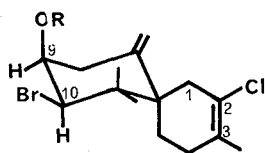
**94**



**95**

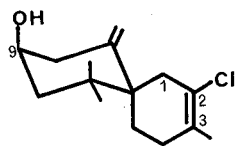
De la **L. elata**, recolectada en New South Wales (Australia), aislaron Sims y col.<sup>35</sup> el nuevo sesquiterpene **elatalol 96** cuya estructura y configuración absoluta fueron determinadas por difracción de rayos X. La configuración de este metabolito está de acuerdo con la del (+)- $\beta$ -chamigreno.

De extractos del alga **L. obtusa** (Huds) fresca, recolectada en las Islas Canarias, obtuvimos los cinco nuevos sesquiterpenos halogena-



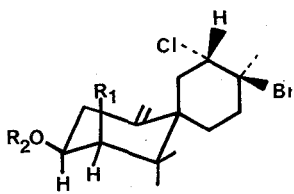
96

Elatol R = H

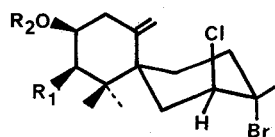


97

10-debromo-elatol

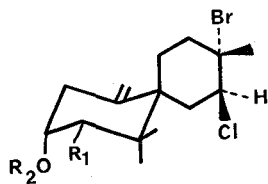


≡

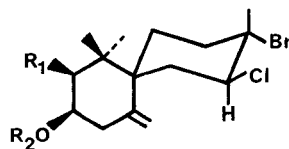


98 Isoobtusol  $R_1 = \text{Br}$   $R_2 = \text{H}$

99 Debromoisobtusol  $R_1 = \text{H}$   $R_2 = \text{H}$

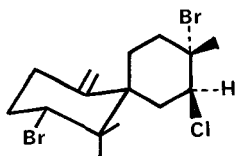


≡

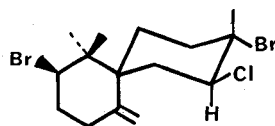


100 Obtusol  $R_1 = \text{Br}$   $R_2 = \text{H}$

101 Acetato de  
10-debromo-obtusol  $R_1 = \text{H}$   $R_2 = \text{Ac}$



≡



102 Obtusano

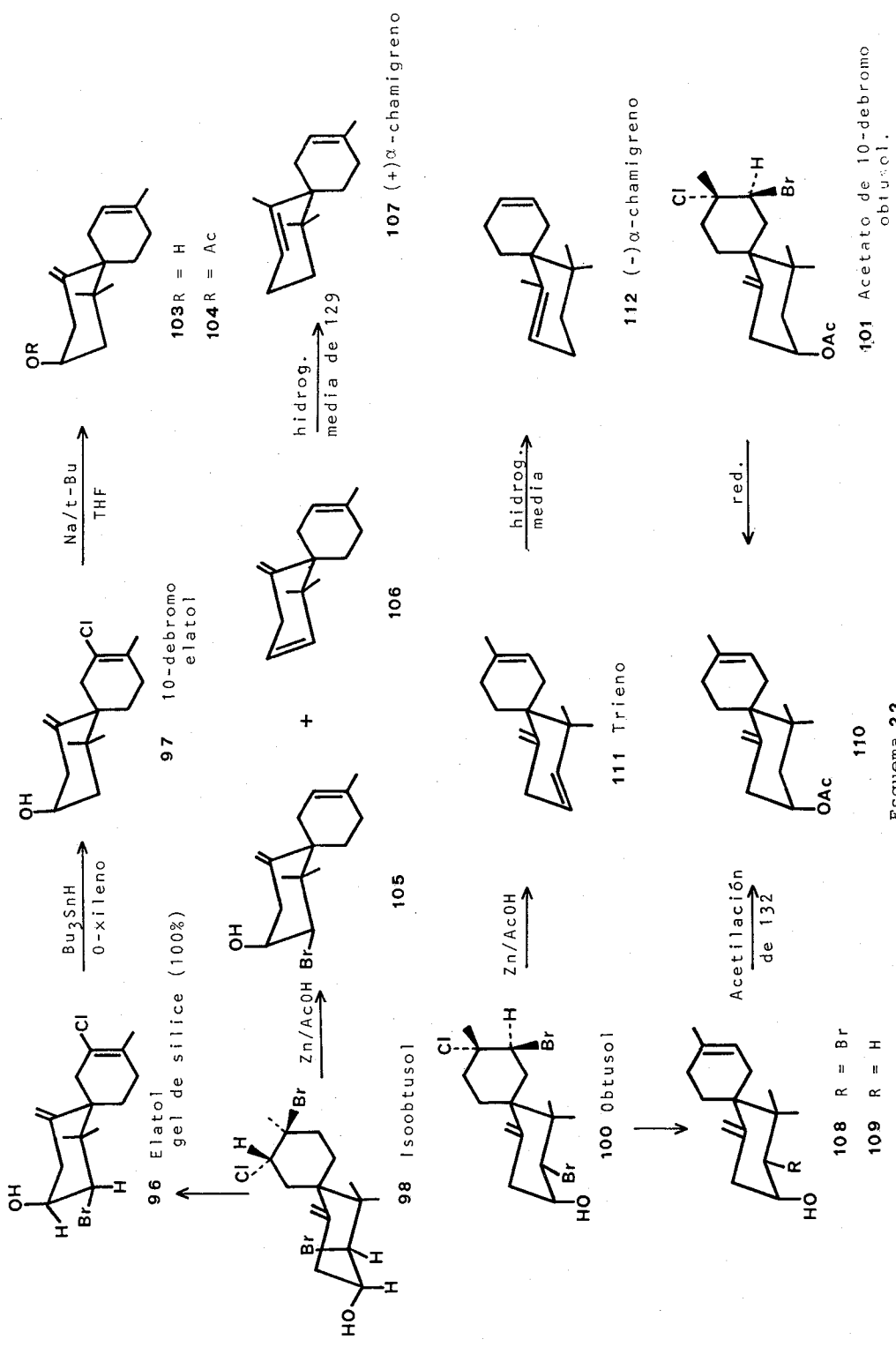
dos del tipo del **chamigreno** siguiente: **10-debromoelatal 97**, **iso-obtusol 98**, **10-debromoisobtusol 99**, **obtusol 100** y **acetato de 10-debromoobtusol 101** <sup>36</sup>. Repetidas cromatografías sobre gel de sílice del extracto etéreo de **L. obtusa** nos llevó al aislamiento del nuevo sesquiterpeno **obtusano 102** <sup>37</sup>. La estructura y configuración absoluta de estos nuevos metabolitos las establecimos a través de sus estudios espectroscópicos y correlacionándolos con el **elatal 96**. Más tarde, por difracción de rayos X fijamos definitivamente la posición de los átomos de Br y Cl en el anillo B de los sesquiterpenos de la **L. obtusa** <sup>38</sup>.

Por reducción del **elatal 96**, con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en O-xileno, obtuvimos **97** que reducido, con  $\text{Na-BuOH-THF}$ , nos da el alcohol **103**, siendo acetilado a **104**. El sistema bromo-cloro-transdialaxial del anillo B del **isobtusol** <sup>26</sup> se estableció correlacionando los datos de RMN de este producto con los obtenidos para el **isocaespitol 39** (Esquema 23). Cuando el **isobtusol 98** se agita con gel de sílice pierde  $\text{HBr}$  formándose **elatal 96**, esto prueba que el Br está en la posición terciaria del sistema. La reducción de **98**, con  $\text{Zn/AcOH}$  en éter a  $0^\circ$ , produce una mezcla del compuesto **105** y del trieno **106**. Este producto **106** por hidrogenación catalítica media se transforma en (+)-  $\alpha$ -**chamigreno 107**. El **10-debromoisobtusol 99** se transformó cuantitativamente en **debromoelatal 97**, por tratamiento con gel de sílice a la temperatura del Laboratorio. La estereoquímica de **97** se confirmó porque al reducirlo con  $\text{Zn-AcOH}$  da los productos **103** y **104**, siendo **104** idéntico al obtenido por reducción del **elatal 96**.

El **obtusol 100**, tratado con LAH en éter, da el producto parcialmente dehalogenado **108** y el **tridehaloalcohol 109**. Por acetilación de **109** se obtiene **110**, idéntico al obtenido de **101**. El **obtusol 100**, con  $\text{Zn-AcOH}$ , forma el compuesto **111** que, hidrogenado parcialmente, se transforma en el (-)-  $\alpha$ -**chamigreno 112** <sup>36</sup>.

Cuando se reduce el acetato de **debromo obtusol 101** y se vuelve a acetilar se obtiene el producto **110**, idéntico al que habíamos obtenido a partir del **obtusol 100**, a través de reacciones similares. Estas transformaciones de **100** y **101** en **110** nos interrelacionan ambos productos, fijándose la estructura y configuración de **101**.

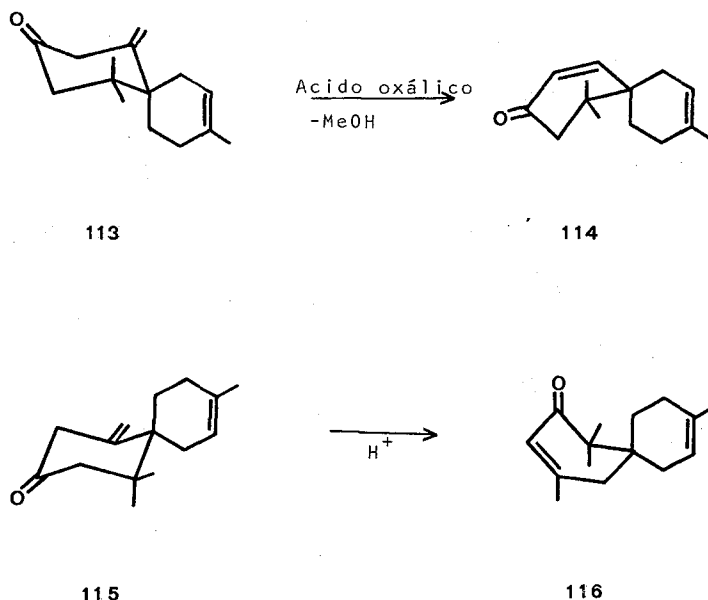
Los productos de reducción del **obtusol 100** (**108-112**) tienen idénticas características espectroscópicas que los correspondientes derivados del **iso-obtusol 98** y **10-debromo-iso-obtusol 99** (**103-107**), pero difieren en que sus rotaciones ópticas son antípodas. Hemos puesto de manifiesto que estas dos series de compuestos poseen una estereoquímica opuesta al comparar las curvas de dicroísmo



Esquema 23



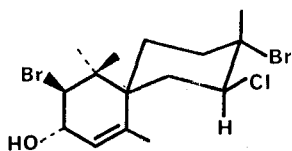
circular de las cetonas **114** y **116** que son antípodos ópticas. La cetona **114** la obtuvimos por oxidación crómica del **iso-obtusol 98**, formándose una cetona que, reducida con Zn-AcOH, da la **tridehalocetona 113** la cual se isomeriza, al reflujarla con ácido oxálico en metanol, a la cetona **114**. La cetona **116** la obtuvimos por oxidación crómica de **109** a **115**, seguida de su isomerización con ácido oxálico a **116**<sup>36</sup>. (Esquema 24).



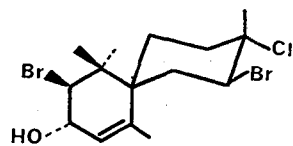
Esquema 24.

### Estudio del par Br-Cl del anillo B de chamigrenos y bisabolanos.

Al comparar los espectros de RMN-<sup>13</sup>C del **obtusol 100** y derivados con los dados por Rose y col.<sup>39</sup> para chamigrenos con dobles enlaces en el **anillo A**, nos surgió la duda sobre si la estructura **100**, que habíamos propuesto para el **obtusol**, era correcta. Así, por ejemplo, en el producto **117**<sup>40</sup> el C-1 da una señal a 70.6 ppm., mientras que en el derivado análogo del **obtusol 118**, preparado por nosotros con fines comparativos, resuena a 67'20 ppm. Así mismo, el C-2, en el producto **117**, presenta señal a 62.4 ppm., mientras que en el derivado del **obtusol 118** lo hace a 69'20 ppm.

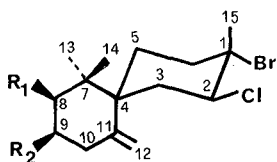


118



117

Conforme con las estructuras propuestas ambos productos deberán ser iguales, lo que no está de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos en RMN-<sup>13</sup>C, por tanto, una de las estructuras debe ser errónea.

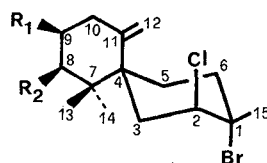


119  $R_1 = -Br$ ,  $R_2 = -OH$

120  $R_1 = -Br$ ,  $R_2 = -OAc$

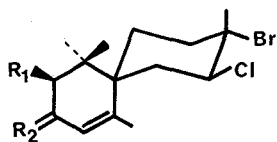
121  $R_1 = -Br$ ,  $R_2 = -H$

122  $R_1 = -H$ ,  $R_2 = -OAc$



123  $R_1 = -Br$ ,  $R_2 = -OH$

124  $R_1 = -Br$ ,  $R_2 = -OAc$

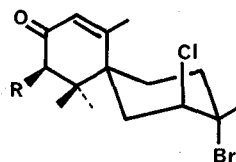


125  $R_1 = -Br$ ,  $R_2 = 0$

126  $R_1 = -Br$ ,  $R_2 = \begin{matrix} OH \\ | \\ H \end{matrix}$

127  $R_1 = -Br$ ,  $R_2 = \begin{matrix} OH \\ | \\ H \end{matrix}$

128  $R_1 = -H$ ,  $R_2 = 0$

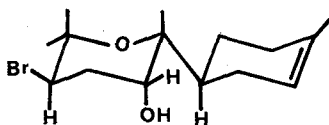


129  $R = -Br$

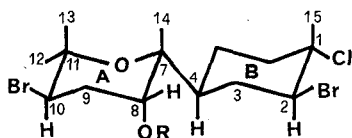
130  $R = H$

Esquema 25

Con el fin de esclarecer las dudas sobre las posiciones relativas y la estereoquímica de los átomos de halógeno en el sistema **Cl-Br** del anillo **B** de los sesquiterpenos halogenados de tipo chamigrénico, estudiamos un método físico que nos permita determinar con precisión y rapidez, tanto la estereoquímica como la posición relativada de dicho par **Cl-Br**. Procedimos a estudiar los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de los metabolitos que habíamos aislado de las *L. obtusa* y *L. caespitosa* con

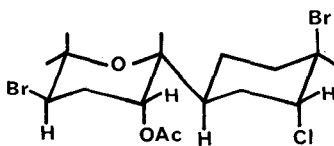


46

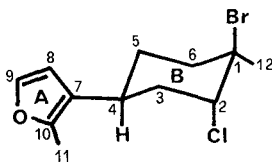


38 R = H

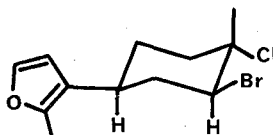
131 R = Ac



39



42



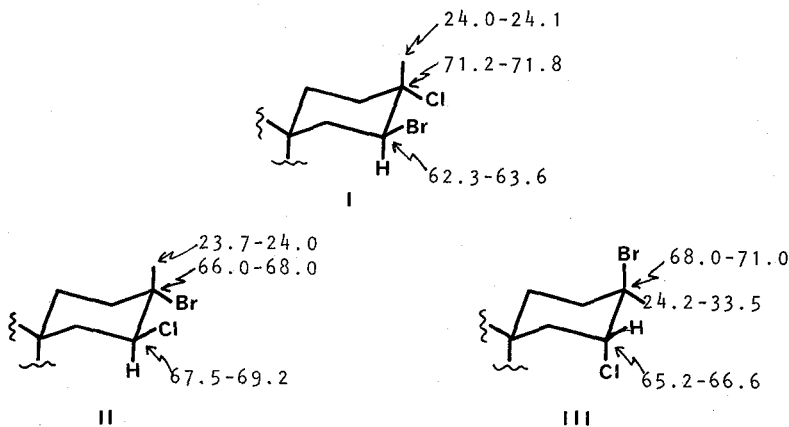
41

el sistema **Cl-Br** en el anillo **B**, también estudiamos los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de derivados que preparamos en el Laboratorio con este fin. Por una parte fueron investigados los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de los compuestos **119-130** (Esquema 25) y por otra los correspondientes

al caespitol **38** y su acetato **131**, isocaespitol **39**, furocaespitol **41**, iso-furo-caespitano **42** y el componente **46**, procedente de la reducción de **38** ó **39**.

A través de este estudio se estableció definitivamente la posición de los átomos **Br** y **Cl** en el anillo ciclohexánico de los nuevos metabolitos **obtusano 102**, aislado por nosotros de la *L. obtusa*, y del **iso-furo-caespitano 42**, obtenido de la *L. caespitosa*, así como en los otros sesquiterpenos marinos conocidos con el sistema **Br-Cl**, tanto de la serie del **chamigreno** como del **bisaboleno**.

Por otra parte, se da, por primera vez, un método experimental que permite fijar las posiciones relativas y la estereoquímica del sistema **Cl-Br** en estos sesquiterpenos. En los metabolitos de las *Laurencias* encontramos los tres sistemas vecinales **trans-bromo-cloro I, II y III**, los cuales presentan deslizamientos químicos en sus espectros de RMN-<sup>13</sup>C bien diferenciados (**Esquema 26**).



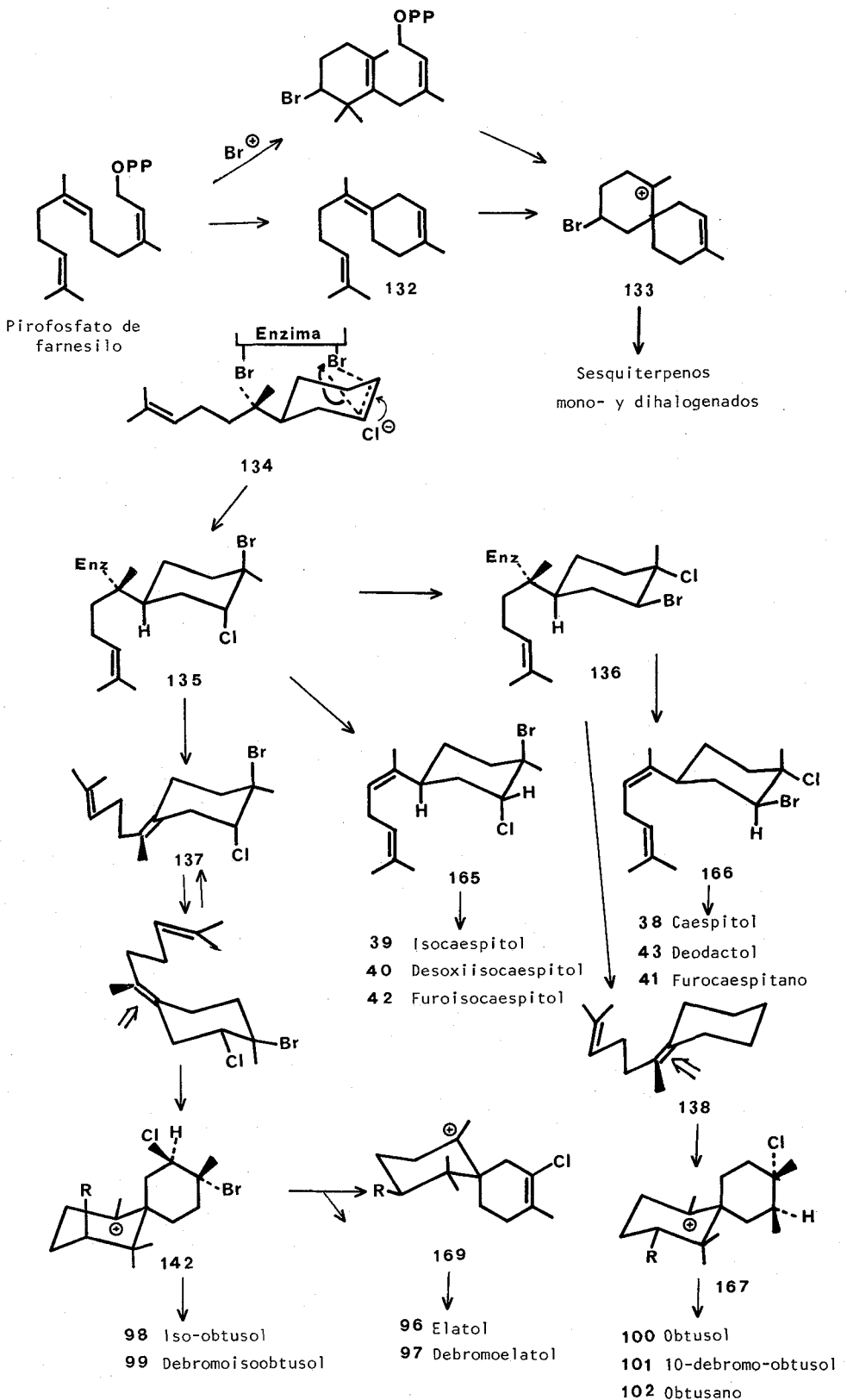
Esquema 26

### Consideraciones biogénicas sobre sesquiterpenos de tipo chamigrénico <sup>36</sup>.

La estructura bromo-chamigreno deben ser generadas a partir del pirofosfato de farnesilo, precursor común de la mayor parte de los sesquiterpenos. Por protonación pierde pirofosfato formando el  $\gamma$ -**bisaboleno 132** que puede originar el **bromo carbonium 133**. Alternativamente, sobre el pirofosfato de farnesilo puede actuar el ión bromonium, formado por acción enzimática, para dar el bromo carbonium **133**. El ión bromocarbonium **133** puede evolucionar, a través de transformaciones químicas, hacia la formación de los sesquiterpenos mono- y dihalogenados.

Nosotros encontramos en el alga **L. obtusa**, junto al **caespitol 38**, con el esqueleto de **bisaboleno**, otros sesquiterpenos con esqueleto de **chamigreno**, este hecho experimental nos sugirió el **ión bisabolonio** como posible precursor común de ambos tipos de sesquiterpenos. Solamente en la **L. obtusa** se ha encontrado la concurrencia de metabolitos con configuraciones (+)- $\alpha$ -chamigreno y (-)- $\alpha$ -chamigreno, su coexistencia puede ser relacionalizada suponiendo que la adición enzimática de cloruro de bromo ocurre a nivel del **ión bisabolonium**, posiblemente previo a la ciclación a derivado chamigrénico. La ruta biogénica que propusimos para los metabolitos de la **L. obtusa** puede enlazarse con la postulada para los sesquiterpenos chamigrénicos mono- y dihalogenados y generalizarse a todos los compuestos halogenados chamigrénicos conocidos, de acuerdo con el **Esquema 27**. El derivado de bisabolonio intermedio **134**, atrapado estereoespecíficamente por el sitio básico de la ciclasa, es bromado enzimáticamente en C-2 con la adición concertada antiparalela de un cloroanión para dar el sistema bromo-cloro **trans-diaxial** que se indica en **135**. A este nivel, parte del sistema bromo-cloro **trans-diaxial** puede sufrir un reagrupamiento diotrópico al sistema **trans-diecuaatorial**<sup>136</sup> más estable. La deprotonación en C-8 de **135** ó **136** originaría los intermedios  $\alpha$ -**bisabolenos 137** ó **138**. Por el contrario, si la deprotonación ocurre en C-6 se formaría los intermedios  $\alpha$ -**bisabolenos 139** ó **140**, precursores de los caespitoles. En la conformación **138**, supuestamente más estable, el Br<sup>+</sup> o el H<sup>+</sup> inducirían carbociclación con ataque por el lado  $\alpha$ , formándose el ión intermedio (-)-**chamigreno** que hemos postulado como el precursor común de los sesquiterpenos polihalogenados del tipo del obtusol **100**, con el sistema **Br-Cl trans** diecuaatorial sobre C-2 y C-3, como por ejemplo **100-102**. Similarmente en el isómero **137** el ataque Br<sup>+</sup> o H<sup>+</sup> ocurre estereoselectivo por el lado  $\beta$  formándose el ión intermedio (+)-**chamigreno**, posible precursor de los metabolitos **98** y **99**. Por dehidrobrominación del ión **142** se formaría **143**, probable precursor del **elatal 96** y **debromo elatal 97** (**Esquema 27**).

Con esta hipótesis biosintética postulamos una configuración absoluta (-)-**chamigreno**, en los sesquiterpenos polihalogenados del tipo chamigrénico, cuando el sistema bromo-cloro que llevan es **trans** diecuaatorial, tal como ocurre, por ejemplo, en los metabolitos **100-102**. Por el contrario, cuando soportan el sistema bromo-cloro **trans-diaxial** o el sistema cloruro de vinilo, que procede de una dehidrobrominación de éste, la configuración absoluta del esqueleto chamigreno sería (+)-**chamigreno**, como ocurre con el **elatal 96**, **10-debromoelatal 97**,



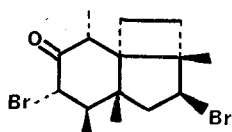
Esquema 27

isoobtusol **98** y 10-debromo-iso-obtusol **99**, aislado por nosotros de la *L. obtusa* <sup>36</sup>.

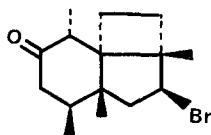
### LAURENCIA PERFORATA (Bory) Mont.

A partir de la *Laurencia perforata*, alga roja recolectada en las costas de las Islas Canarias, hemos obtenido una serie de sesquiterpenos <sup>41</sup> con nuevos esqueletos carbonados entre los cuales la **perforatona 144** es el que posiblemente presenta el esqueleto más singular entre todos los sesquiterpenos de origen marino conocidos hasta ahora. La **perforatona** es el único producto con **esqueleto de perforano** conocido, su sistema tricíclico **144** fue deducido por el estudio espectroscópico de dichos metabolitos y el de sus derivados **145**, **146**, **147**, **148** y **149**, obtenidos por diferentes tratamientos químicos de **144** <sup>41</sup>.

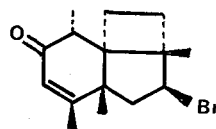
De los extractos de esta misma alga, *L. perforata*, hemos aislado también cinco nuevos sesquiterpenos, con el nuevo esqueleto **perforeno**, que denominamos **perforenona A 150**, **perforenona B 151**, **perforenona C 152**, **perforenona 153** y **perforenol 154** <sup>41, 42, 43</sup>. Sus estructuras y configuraciones absolutas fueron establecidas por estudios



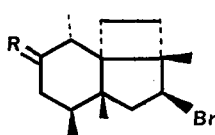
**144**  
Perforatona



**145**

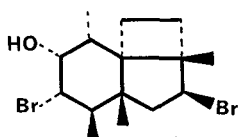
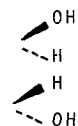


**146**



**147**

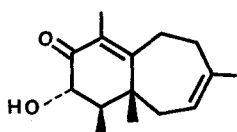
**148**



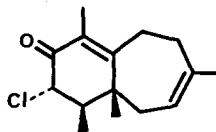
**149**

espectroscópicos y por correlación con la **perforatona 154**. La configuración absoluta del **perforenol 154** se fijó por difracción de rayos X.

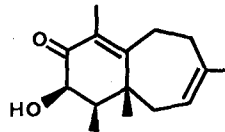
Recientemente Howard y Fenical<sup>44</sup> aislaron de la *Laurencia snydereana* var. *guadalupensis*, recolectada en la Isla Guadalupe (Méjico), **guadalupol 155** y **epiguadalupol 156**, epímeros con esqueleto del **perforano** que, con anterioridad, habíamos obtenido nosotros como intermedios en la síntesis de la **perforenona 153**<sup>45</sup>.



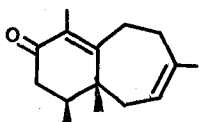
150  
Perforenona A



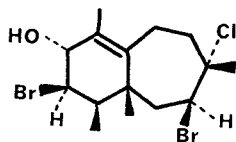
151  
Perforenona B



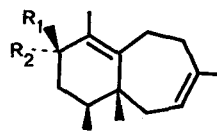
152  
Perforenona C



153  
Perforenona



154  
Perforenol



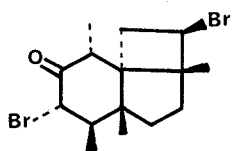
155 R<sub>1</sub>=OH R<sub>2</sub>=H  
156 R<sub>1</sub>=H R<sub>2</sub>=OH

Las consideraciones espectroscópicas y biogénicas que nos llevaron a asignar a los nuevos sesquiterpenos **perforatona** y **perforenona** las estructuras **144** y **153**, no nos permiten excluir por completo las estructuras **157** y **158** como posible. Este problema quedó resuelto de forma inequívoca cuando realizamos la síntesis total de la **perforenona** y de la **3-debromo perforatona**<sup>45</sup>.

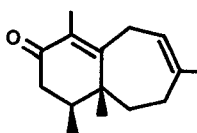
Nuestro primer objetivo fue la síntesis de la **perforenona 153** a través de una anelación de Robinson de la **trans-2-hexen-4-ona 159** con la cicloheptanona **160**. Se obtuvo, con rendimiento del 29%, una mezcla de la **perforatona 180** y su epímero en la relación 68:32. El compuesto **153** fue idéntico a la **perforatona natural (Esquema 28)**.

A partir de la **perforenona 153** se obtiene la **3-debromoperforatona 161**. Por reducción de **153** con  $\text{HaBH}_4\text{-MeOH}$

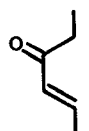




157

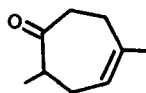


158



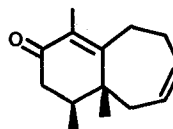
159

+



160

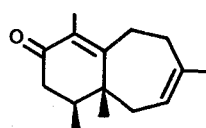
→



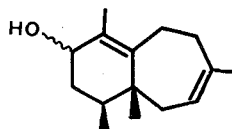
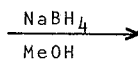
153

Esquema 28 .

forma **155** y **156**, el alcohol **156** tratado con  $\text{Br}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-40^\circ$  da la **3-debromoperforatona 161**, con muy buen rendimiento (**Esquema 29**).

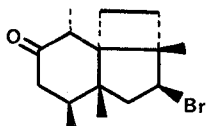
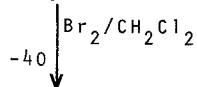


15

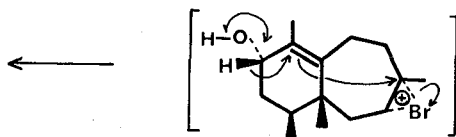


185 OH

156 OH



161

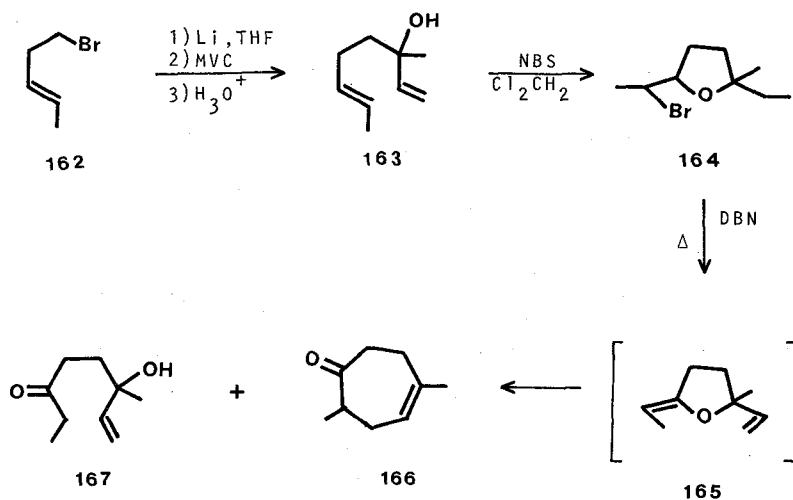


Esquema 29 .

El problema básico de esta síntesis fue la preparación de la **cicloheptanona 160**. La ruta sinética mostrada en el **Esquema 30** nos permitió obtener esta cetona con buen rendimiento; el **trans-bromuro de alilo 162**, tratado con litio metal en THF seco a  $-40^\circ$ , reacciona con metil-vinil cetona (1.2 equiv.) dando, con un rendimiento del 86%, el alcohol diénico **163**. Por la acción de la N-bromosuccinimida en cloruro de metileno formó el derivado tetrahidropirano **164**, refluado con DBN sufre una dehidrobrominación transformándose en el intermedio alil-éter **165** que por reagrupamiento forma **166** y **167**, con rendimientos del 74% y 15% respectivamente.

Otro interesante sesquiterpeno halogenado, con nuevo esqueleto carbonado, es el **perforeno 168** que obtuvimos también del alga **L. perforata**, con un rendimiento del 0,005%, referido a peso de alga seca<sup>47</sup>. Es el único representante conocido hasta ahora con esqueleto de **perforeno**.

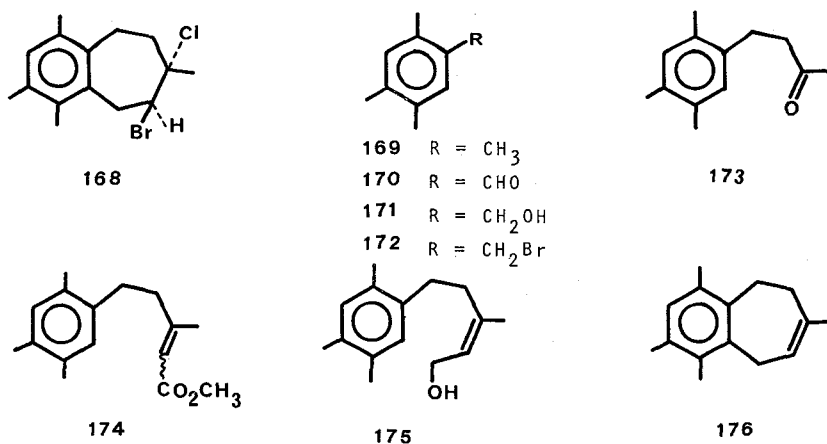
La estructura y configuración de este nuevo sesquiterpeno se establecieron por datos espectroscópicos y confirmaron de forma definitiva por la síntesis total de su **didehaloderivado**.



Esquema 30.

Procedimos a su síntesis <sup>47</sup> (**Esquema 31**) partiendo del 1.2.4.5-tetrametilbenceno **169** que tratado con nitrato cérico amónico, en ácido acético acuoso (50%), se transformó, con un rendimiento del 75%, en el aldehído **170** <sup>48</sup>, reducido por hidruro de aluminio y litio formó cuantitativamente el alcohol bencílico **171**, que, con PBr<sub>3</sub> en hexano a 0°, se transforma cuantitativamente en **172**. Este derivado bromado con acetato de etilo en medio alcalino forma cetoéster que por hidrólisis y decarboxilación forma la cetona **173** la cual, a través de la reacción de Wittig con la variante introducida por Wadsworth y Emmons <sup>49</sup>, se transforma en una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* del éter **174**, en la relación 60:40 respectivamente. Por reducción de **174** con LAH se obtiene la mezcla *cis*, *trans* del alcohol **175**, purificándose el isómero *cis* por métodos cromatográficos.

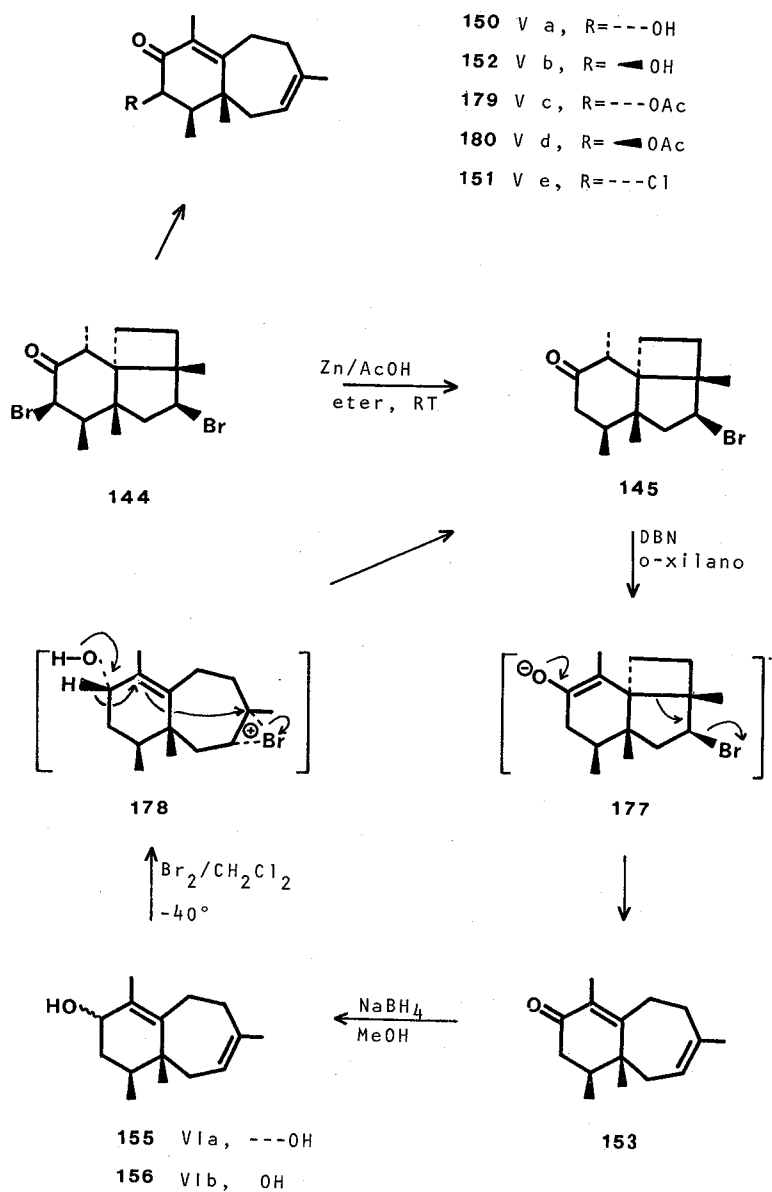
Tratado el isómero *cis* **175** con BF<sub>3</sub> en dioxano seco se formó el componente **176**, con un rendimiento del 70%. Este producto resultó idéntico al obtenido, con un rendimiento del 95%, al ser tratado el producto natural **perforeno 168** con Zn/AcOH.



Esquema 31

### Transformaciones tipo biogénico

Nuestro gran interés en la biogénesis y síntesis total de los metabolitos con esqueleto del **perforatano 144** y **perforano** (150-156), nos llevó a estudiar la posible interconversión, por medios químicos, del



Esquema 32.

metabolito tricíclico **144**, tipo **perforatano**, con los metabolitos bicíclicos del tipo del **perforano** (150-156). Nosotros observamos un elevado rendimiento en las transformaciones siguientes:

a) 1,4-dehidrobrominación acompañada de escisión de **144** a **153** y (**150-152**, **179** y **180**); b) ciclación del catión olefínico **178** → **145** (**Esquema 32**).

La reacción de **144** con Zn-AcOH con éter a 90° produce, con alto rendimiento, **145** que tratado con un ligero exceso de 1.5-diazo-biciclo-4.3.0-non-5-eno (DBN) da la **cetona 153**, con un rendimiento del 97%, idéntica a la **perforenona**, aislado de la **L. perforata** <sup>42</sup>.

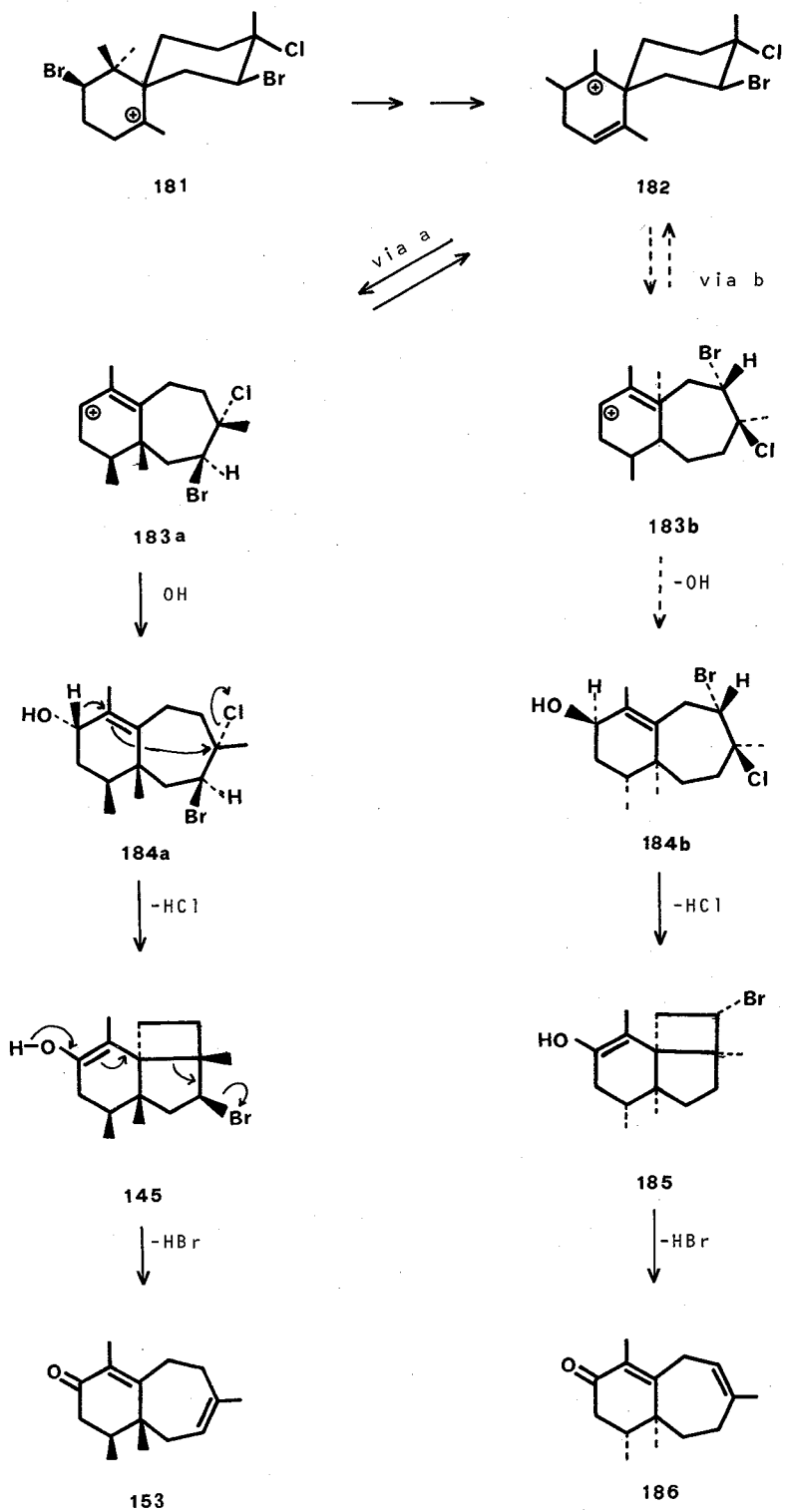
Por reducción de **153** con NaBH<sub>4</sub> se transforma completamente en una mezcla de los alcoholes epímeros **155** y **156**. El bromo en cloruro de metileno (-40 a -60°) induce ciclación del alcohol diénico **156** a la **bromocetona 145**.

La **perforatona 144**, tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en THF-H<sub>2</sub>O, produce los alcoholes isómeros **150** y **152** que habíamos aislado del extracto de la **L. perforatona** <sup>41, 42</sup>. Los acetatos de estos alcoholes los obtuvimos también tratando **144** con acetato sódico-ácido acético a 60° durante 10 horas <sup>42</sup>.

### Interpretación biogenética de la formación de sesquiterpenos tipo **perforatano** y **perforenano** a partir de **chamigrenos** <sup>58</sup>

Las **perforenonas** (150-153) son compuestos de gran interés desde el punto de vista biogenético. Son los últimos pasos de una serie de transformaciones biogenéticas en las cuales se hallan implicados intermedios estables aislados tales como la **perforatona 144**. En la interpretación biogenética de la formación de las **perforenonas** hay que tener en cuenta la influencia de los enlaces carbono-halógeno que puede proceder de un precursor chamigrénico halogenado según mostramos en el **Esquema 33**.

A la **perforatona 144**, procedente de la **L. perforata**, le asignamos un átomo de Br sobre C-7 y a la **perforenona 153**, de la misma procedencia, un doble enlace entre C-7 y C-8, lo que nos llevó a formular una ruta biogenética para estos productos de acuerdo con la secuencia mostrada en el **Esquema 33 vía a**. No podemos excluir la ruta alternativa mostrada por la **vía b**. El intermedio **181**, procedente de la protonación del **obtusano 102**, puede evolucionar al carbocatión **182**



Esquema 33

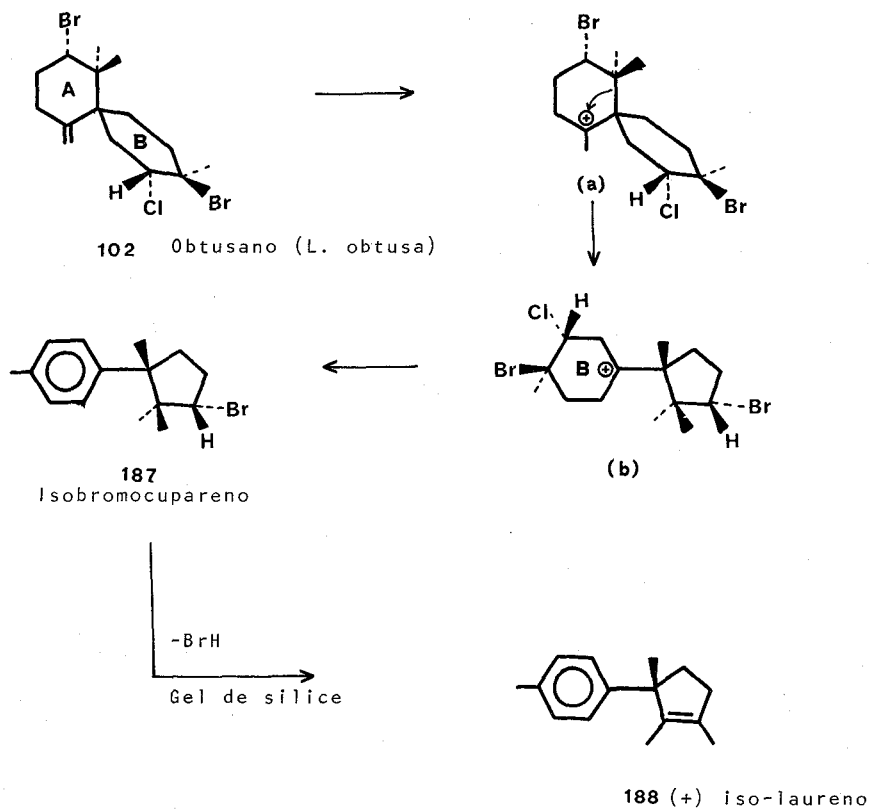
que origina los intermedios **183a** (vía a) o **183b** (vía b), los cuales formarían los enoles **184a** o **184b**, precursores de la 3-debromo perforatona **145**, con un Br sobre C-7, o de la 3-debromo-perforatona **185**, con un Br sobre el C-9 del anillo ciclobutano (vía b) **Esquema 33**<sup>41</sup>.

Según hemos comprobado, la 3-debromo-perforatona **145** se transforma a perforenona **153** (**Esquema 32**), por tanto no podemos desechar que este mismo mecanismo de reacción, con la emigración de un enlace carbono, ocurra también cuando el bromo está situado sobre el anillo ciclobutano, formándose el compuesto **186** diferente al **153**. Sin embargo, la posición sobre C-7 del átomo de bromo de la perforatona y el doble enlace entre C-7 y C-8 en la perforenona, quedaron definitivamente establecidos por la síntesis total de la 3-debromo perforatona **145** racémica y por las transformaciones **145** → **153** **Esquema 32**, logradas experimentalmente<sup>42</sup>.

La secuencia de reacciones dada en el **Esquema 32** nos muestra la interconvertibilidad biomimética de los metabolitos con esqueletos de perforatona **145** y perforenona **153**, que habíamos aislado de la *L. perforata*, esqueletos que relacionamos biogenéticamente con el ión bromochamigreno **181** **Esquema 33**. De esta secuencia, el intermedio **184a**, u otro relacionado, no se había aislado de las algas estudiadas, por lo que reinvestigamos minuciosamente los extractos etéreos de *L. perforata*, recién recolectada. Obtuvimos el perforenol **154** con la estructura prevista, rendimiento 0.00025% referido a peso de alga seca.

**Transformación del obtusano 102 (aislado de la *L. obtusa*) en (+)-isobromocupareno 187 y (+)-isolaureno 188.**

Tratando el obtusano **102**<sup>37</sup> con ácido p-toluensulfónico en benceno y calentando la solución a reflujo se transformó cuantitativamente en (+)-isobromocupareno **187**, metabolito aislado de la *L. glandulifera*<sup>50</sup> y de la *L. nippónica*<sup>51</sup>. Cuando se trata **187** con gel de sílice se transforma cuantitativamente en (+)-isolaureno **188**, que se había obtenido por isomerización del (+)-laureno<sup>52</sup>. Para estas transformaciones tipo biogenético proponemos el mecanismo expuesto en el **Esquema 34**, en el cual se postula que ocurre a través de los intermedios carbocatiónicos a y b. Sin embargo, dado que las transformaciones transcurren cuantitativamente, no podemos desechar la posibilidad de un mecanismo concertado. La localización de la deficien-



Esquema 34.

cia electrónica sobre el **anillo B** induce, previa deshalogenación, a la aromatización de dicho anillo, pudiendo considerarse este hecho la razón de que el proceso conduzca a los resultados expuestos<sup>53</sup>.

**Transformación del obtusol 100 (de la L. obtusa) en el isómero del perfereo.**

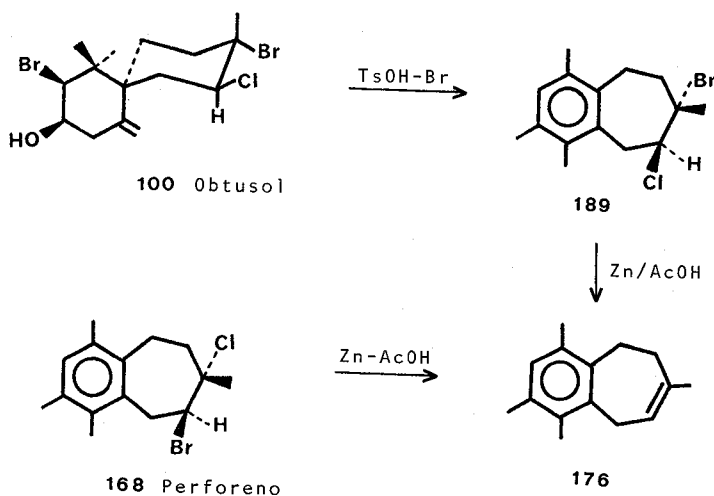
Reflujando **obtusol 100** con ácido para-toluensulfónico-benceno se transforma cuantitativamente en el **compuesto 189**, isómero del producto natural perfereo **168**. El compuesto **189** con Zn/AcOH for-



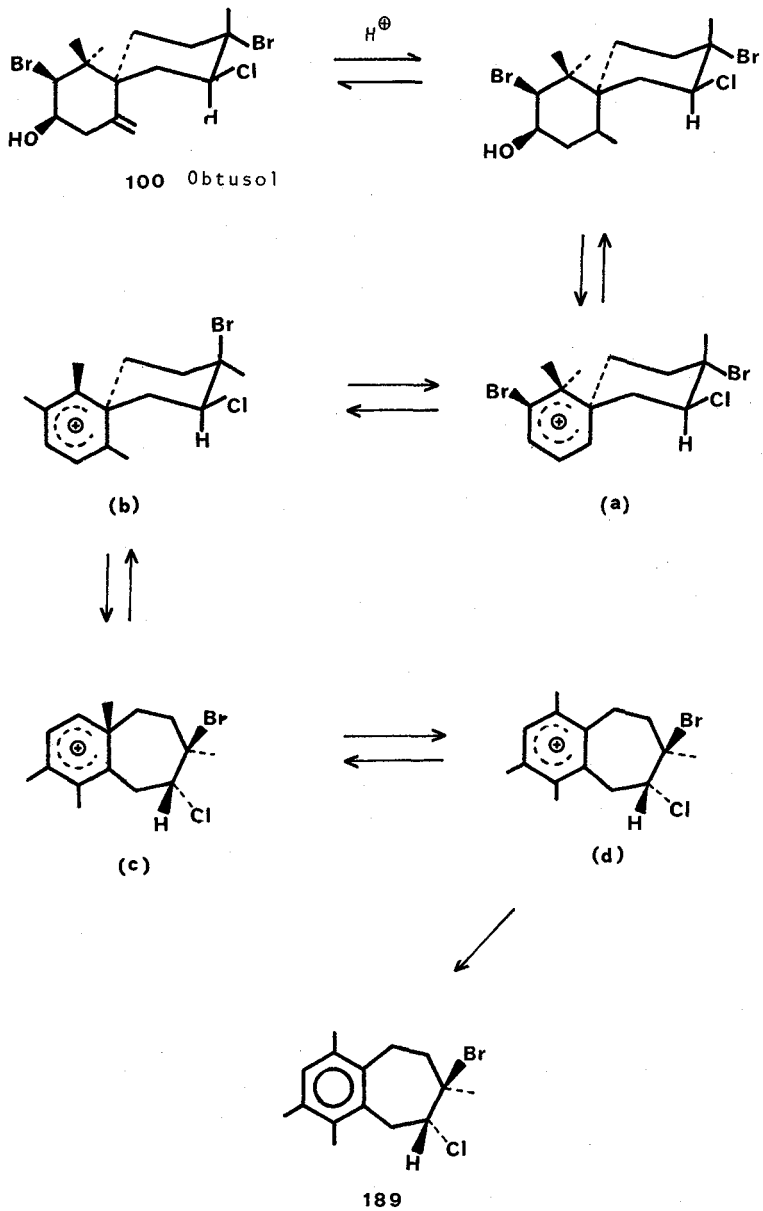
ma el **didehaloperforeno 176**, idéntico al derivado del **perforeno 168** obtenido en condiciones similares <sup>16</sup> (**Esquema 35**).

Un mecanismo coherente con esta transformación se expone en el **Esquema 36**. La reacción se inicia por protonación del doble enlace exocíclico y creación de un carbocatión-álílico **a**, previa pérdida del grupo alcoholico. La posterior eliminación del átomo de bromo, seguida de desplazamiento 1.2 de uno de los metilos angulares, daría lugar al carbocatión estabilizado **b**, en el que es posible la ruptura del espirano y la creación del sistema bicíclico **189**, con un anillo de siete miembros y otro de seis aromatzado, esta transformación puede verificarse a través de los carbocationes **c** y **d**. (100% de rendimiento y de estereoespecificidad), bajo las condiciones experimentales en que se desarrolló no pudo separarse ningún intermedio.

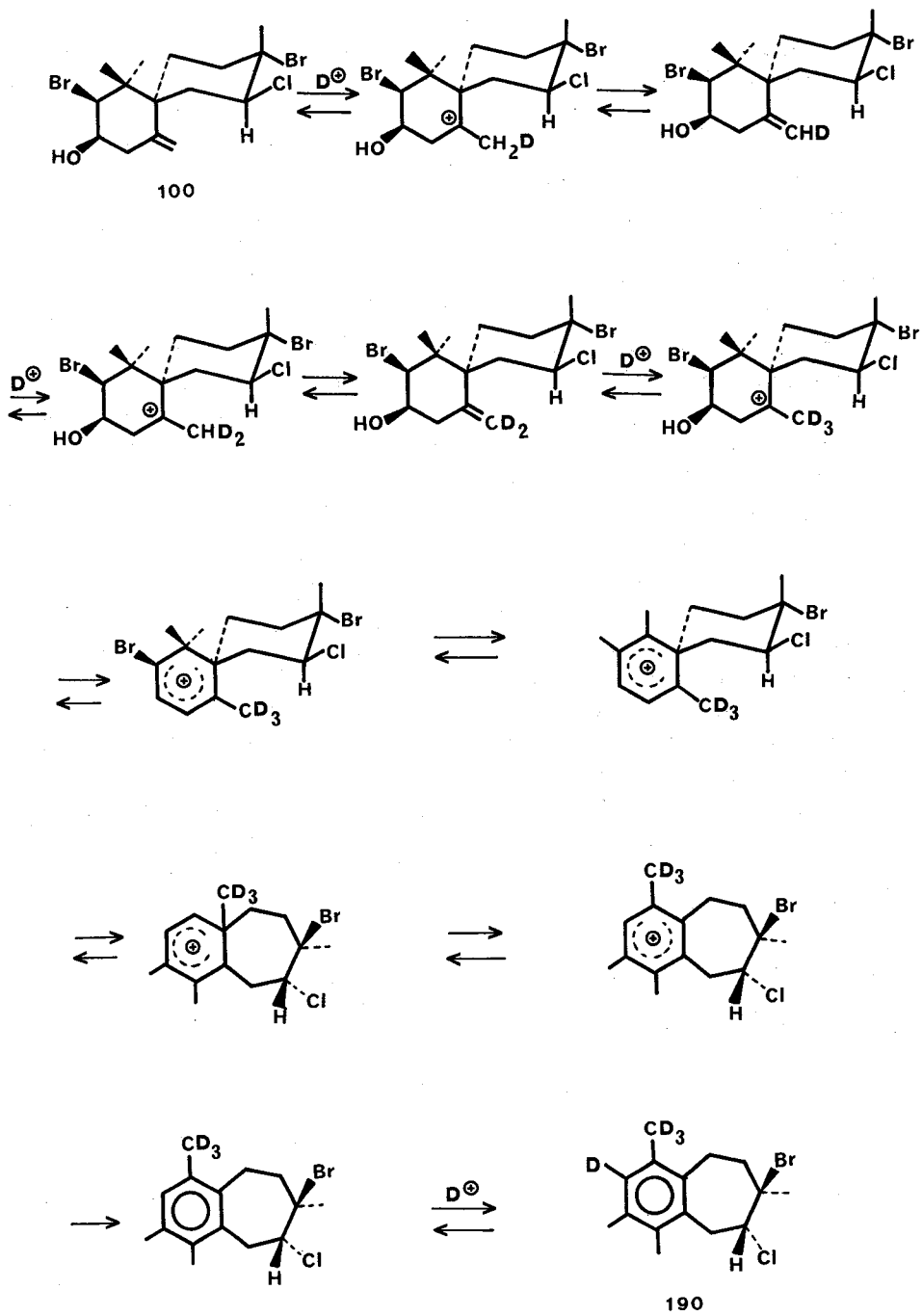
Realizando el reagrupamiento del **obtusol 100** con  $D_2SO_4$  en el n-trometano se obtiene **190**. Su formación puede verificarse a través del mecanismo propuesto en el **Esquema 37**, la deuteraación parcial del núcleo aromático ocurriría por intercambio electrofílico, en las condiciones en que se realizan las experiencias <sup>54</sup>.



Esquema 35.



Esquema 36.

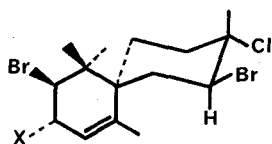


Esquema 37.

## Análisis de los reagrupamientos de sesquiterpenos con esqueleto de chamigreno <sup>53</sup>.

La función situada en C-3, en los compuestos chamigrénicos, es fundamental para determinar si el producto que se forma estará aromatizado en el **anillo A** o en el **anillo B**, del chamigreno de partida. Las reacciones de transformación de **obtusano 102** a (+) **isobromo cupareno 187** y (+) **iso-laureno 188** son muy sencillas y creemos que no necesitan mayor aclaración, pero, la formación del producto **189** con esqueleto de **perforeno** no ha sido tan sencilla y la hemos sometido a un estudio más concienzudo. Con el fin de analizar paso a paso las transformaciones que nos llevan a la obtención de esqueletos de **perforeno**, se realizaron reagrupamientos de los intermedios **191**, y **perforenol 154** <sup>53</sup>, obtenidos de la **L. perforata**.

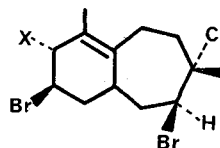
El tratamiento del compuesto **191** (ó **154**) con AcOH/LiClO<sub>4</sub> a -40° produce su transformación en **perforeno 168**, con un rendimiento elevado. Cuando esta misma reacción se aplica a **191** a 0° se forma una mezcla de **192**, **193**, **194**, **195** y **168**, estos productos, una vez aislados, se transformaron extensamente en **168** cuando se verifica la reacción a 40°. Si se trata **154** con AcOH/LiClO<sub>4</sub> a 0° da una mezcla de **194**, **195** y **168**, que se homogeneiza a **168** cuando se eleva la temperatura a 30°. Por tratamiento de **193** (ó **195**), con AcOH en éter se forman los compuestos **192** (ó **194**), las mismas sustancias tratadas con gel de sílice forman el alcohol **191** (ó **154**), con un 100% de rendimiento. Los acetatos **192** y **194** resultaron idénticos a los obtenidos a partir de **191** y **154**, por tratamiento con Ac<sub>2</sub>O/Pe. Los productos **193** y **195** son idénticos a los formados a partir de **191** y **154**, por tratamiento con PBr<sub>3</sub> en éter. Con el fin de establecer independientemente la estereoselectividad de estas reacciones, fijamos por difracción de rayos X la configuración absoluta del tribromoderivado **195**.



**191** X = -OH

**192** X = -OAc

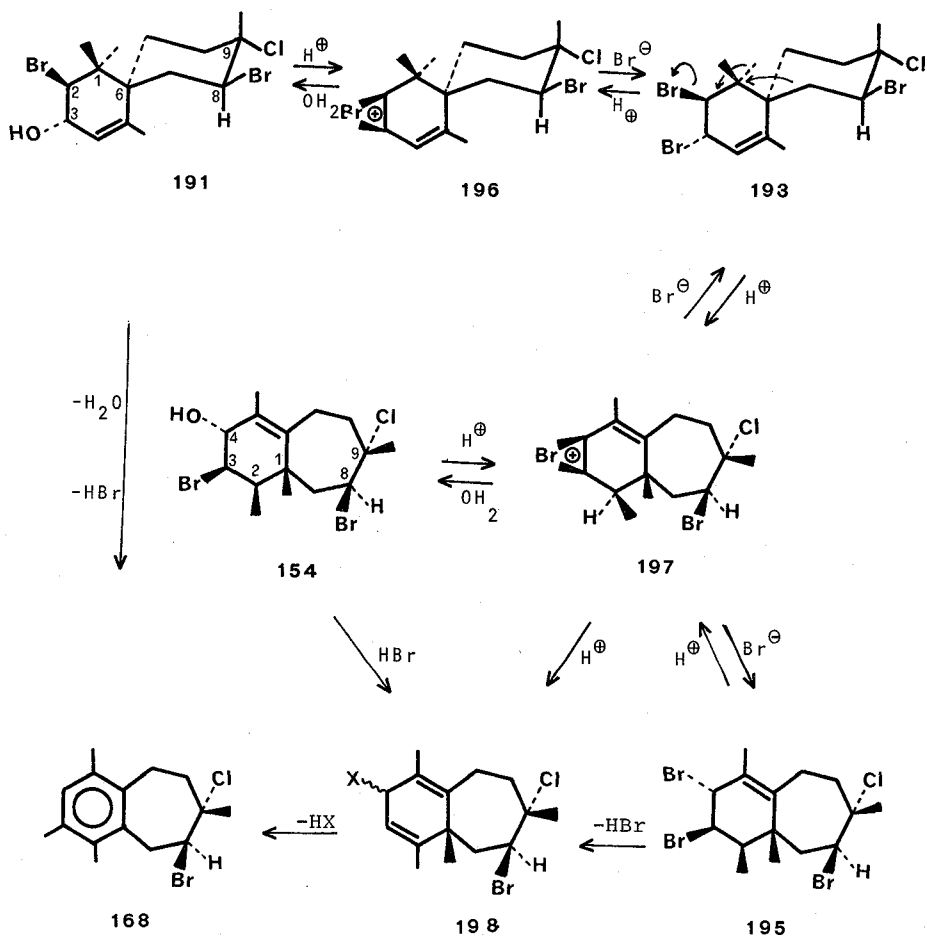
**193** X = -Br



**154** X = -OH

**194** X = -OAc

**195** X = -Br



Esquema 38.

Los resultados experimentales obtenidos se reflejan en el **Esquema 38**, en él se perfila un posible esquema biogénico que permite relacionar la formación de **perforenol 154** y **perforeno 168**, a partir del precursor común con esqueleto **chamigreno 191**. En vista de la reactividad observada en **191** y **154** es posible que la presencia del átomo de bromo en C-3 y el grupo OH en C-4 del compuesto **154** pueda ser debido a sustituciones intermoleculares. La regio- y estereoselectividad que se observa en estas sustituciones muestra que los iones **196** y **197** deben ser verdaderos intermedios de reacción.

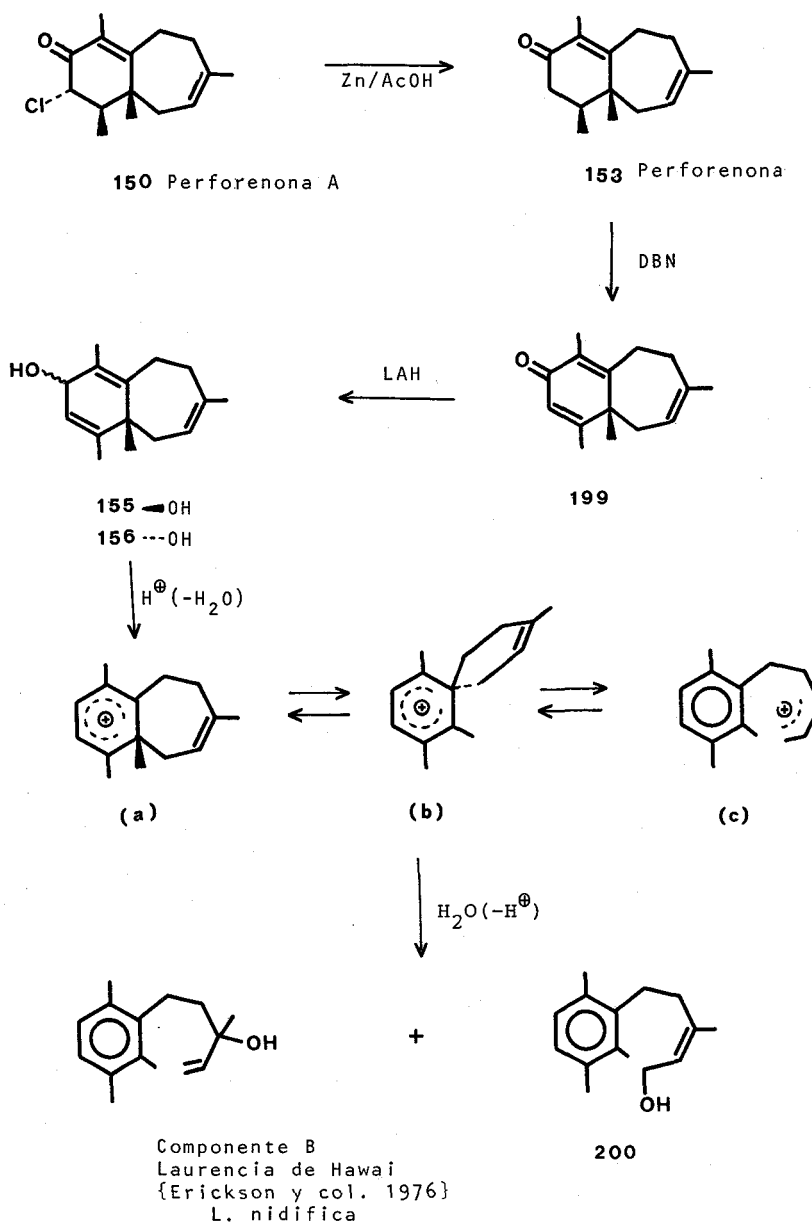
En las etapas finales de las transformaciones reseñadas en el **Esquema 38 (198 a 168)** está claro que es necesario la previa clorobromación del precursor chamigrénico para que la aromatización tenga lugar por emigración 1.2 del metilo seguida de deprotonación <sup>55</sup>.

#### **Transformación de la perforenona A 150 <sup>41</sup> y perforenona 153 <sup>45</sup> en el componente B <sup>22</sup>.**

El producto base que utilizamos para este reagrupamiento fue la **perforenona 153** que habíamos aislado de la **L. perforata** <sup>45</sup>, también preparamos **153** por reducción con Zn/AcOH del metabolito **perforenona A 150**, obtenida de la misma alga <sup>41</sup>.

Por tatamiento de **153** con un equivalente de DBN (diazobicyclononano) y dos equivalentes de ácido benzoico en benceno se formó la **dienona 199** con un rendimiento del 85%. Al reducir la **dienona 199** con LAH en éter seco, a temperatura ambiente, se obtienen los dos alcoholes epímeros **155** y **156** que, por cromatografía convencional en gel de sílice, se transforman en una mezcla 1:1 de los dos alcoholes aromáticos **componente B** y **200**. El **componente B** resultó idéntico al producto descrito con esta denominación por Sun y col. <sup>22</sup>.

La obtención del **componente B** a través del reagrupamiento expuesto en el **Esquema 39** viene a confirmar la estructura propuesta originalmente para dicho compuesto, basada exclusivamente sobre datos espectroscópicos.

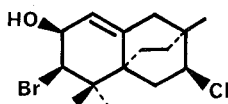


Esquema 39.

**LAURENCIA OBTUSA (Hudson) Lamouroux. Otros esqueletos de tipo chamigreno.**

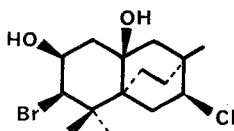
De la *Laurencia obtusa*, recolectada en las Islas Canarias, hemos aislado, aparte de los sesquiterpenos halogenados **97 - 102**, tres nuevos sesquiterpenos halogenados que los suponemos biogénicamente relacionados con los chamigrenos <sup>55</sup>.

Con el nuevo esqueleto **rhodomelaurano** hemos aislado de los componentes minoritarios de los extractos de la *L. obtusa*, de las Islas Canarias, el **rhodolaureol 201**. Su estructura y configuración establecidas por datos espectroscópicos y por correlación con el **isc-obtusol**, fueron confirmados por rayos X.

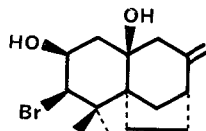


201

Un segundo componente minoritario, con esqueleto de **rhodomelaurano**, aislado por nosotros <sup>55</sup> de los extractos de la *L. obtusa* fue el **rhodolauradiol 202**. Su estructura y configuración han sido establecidas por estudios espectroscópicos y por correlación con el **iso-obtusol**, la estructura propuesta fue confirmada por difracción de rayos X.



202



203

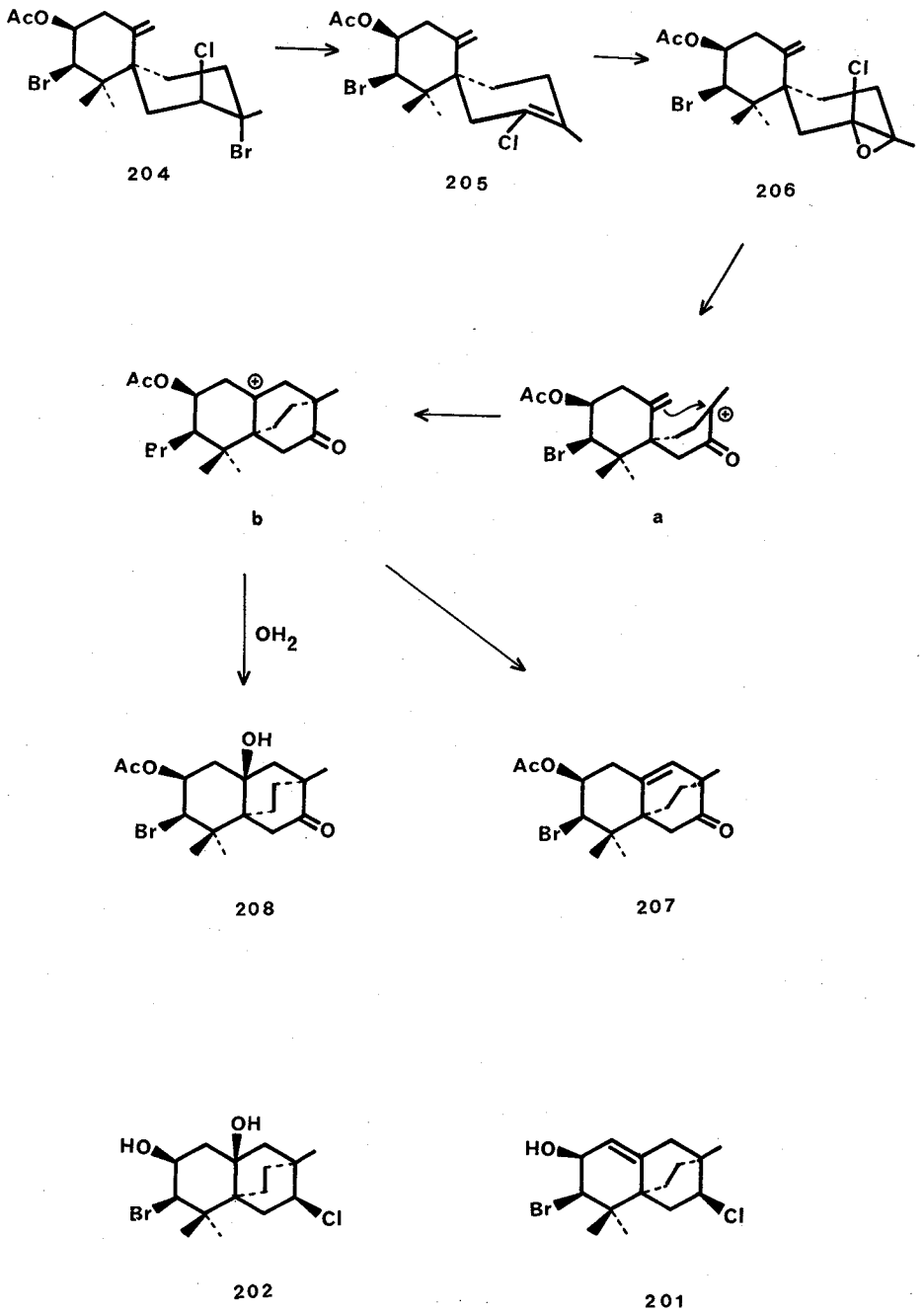


Por último, aislamos también, entre los componentes minoritarios de los extractos de la *L. obtusa*, el **güimarediol 203**, nombre propuesto por recolectarse el alga en las costas de Güímar (Tenerife), su estructura, fue determinada por estudios espectroscópicos, y confirmada por difracción de rayos X<sup>55</sup>.

### **Transformación biogenética del esqueleto chamigreno en el esqueletos rhodolaurano.**

Tratado el acetato de 3-hidroxi- $\beta$ -iso obtusano **204** con LiClO<sub>4</sub> y AcOH en n-heptano se transformó cuantitativamente en el acetato de (+) **elatol 205 (Esquema 40)**, en estas condiciones pierde HBr ocurriendo la deprotonación en el grupo -CHCl-. El acetato de (+) **elatol 205** por epoxidación selectiva forma el **epoxicloruro 206**, muy sensible a los ácidos. Con el fin de estudiar la evolución del agrupamiento **epoxicloruro de 206** se trató con gel de sílice, se obtuvo una mezcla de los productos **207** y **208** con esqueletos de **rhodolaureol 201** y **rhodolauradiol 202** respectivamente.

El tratamiento del (+) **elatol 96**, bajo la misma serie de reacciones que utilizamos con su **acetato 205**, (eliminación de BrH seguido de epoxidación y apertura del sistema epoxicloruro con gel de sílice) (**Esquema 41**), da la mezcla de los compuestos **209** y **210**, con esqueleto de **rhodolaureol 201**.

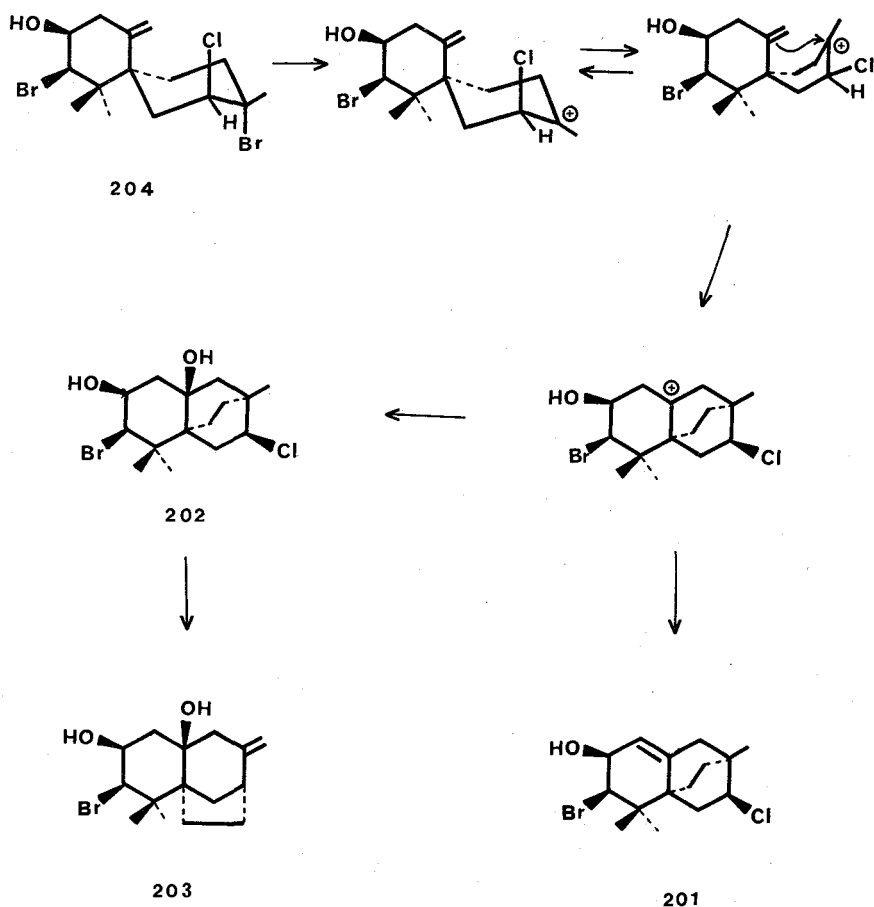


Esquema 40



Consideraciones biogénicas sobre los nuevos sesquiterpenos rhodolaureol **201**, rhodolauradiol **202** y güimarediol **203** <sup>86</sup>.

Para estos tres interesantes sesquiterpenos, componentes minoritarios de los extractos de la *L. obtusa*, basándonos en los resultados experimentales obtenidos podemos formular una ruta biosintética a partir de **204** como un precursor biogénico de **201**, **202** y **203** (Esquema 42). El 3-hidroxi-isoobtusano **204** vía el carbenium **a**, a través de una alquilación intramolecular de la olefina, origina el ión biciclo 2,2,2-octil **b**. Por deprotonación en la posición exocíclica octil formaría



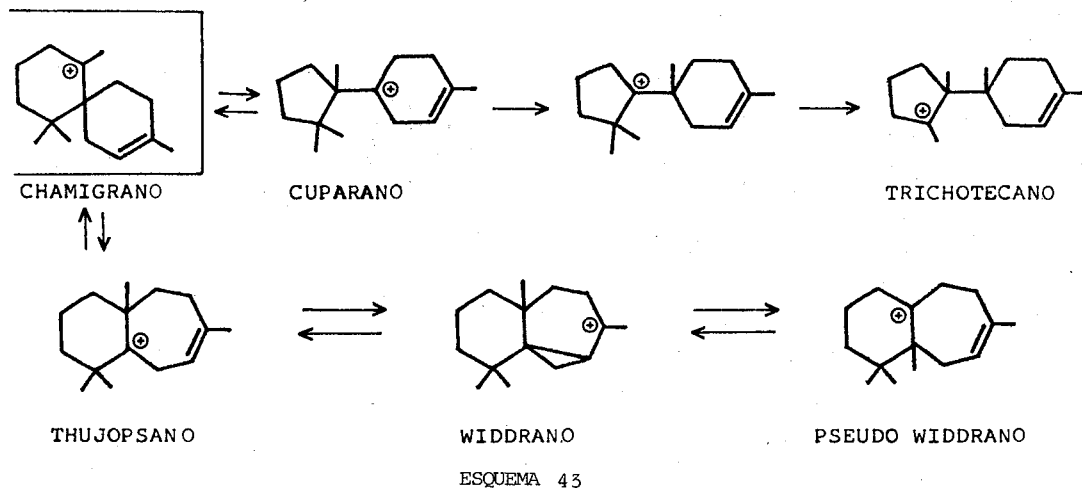
Esquema 42

el **rhodolaureol 201** y **rhodolauradiol 202**. Por eliminación del átomo de cloro, seguido de un reagrupamiento Wagner-Meerwein y deprotonación del grupo metilo, daría el **güimarediol 203**.

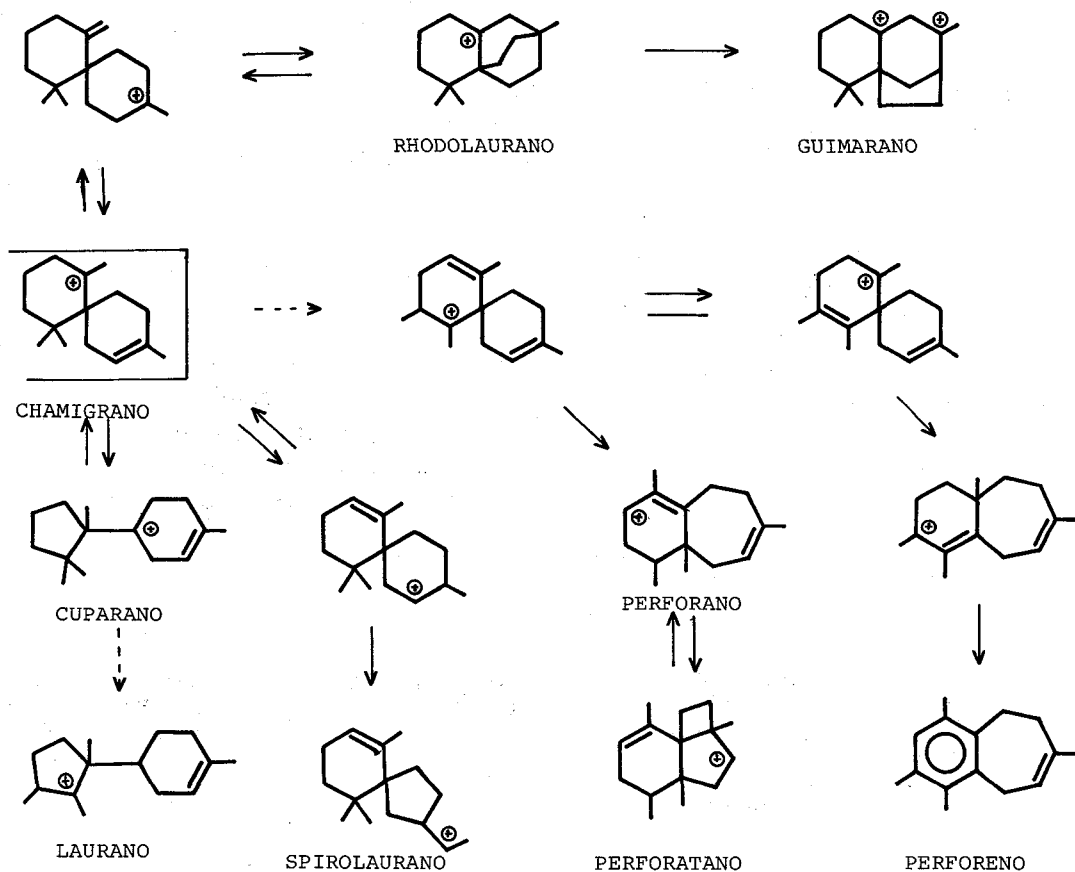
Una vez más, queremos hacer notar la importancia del papel que juegan los átomos de halógeno en este tipo de reagrupamientos.

## RELACION BIOGENETICA ENTRE CHAMIGRENOS Y ESQUELETO RELACIONADOS.

En el **Esquema 43** se expone una ruta biogénica<sup>56</sup> dada para relacionar los sesquiterpenos procedentes de las plantas terrestres del tipo chamigrano con los que se han supuesto formados por reagrupamiento de este esqueleto. Algunos de los reagrupamientos expuestos han sido comprobados experimentalmente, otros todavía son hipotéticos.



En los seres marinos los metabolitos con esqueleto chamigránico evolucionan de diferente forma que en las plantas terrestres. A la vista de las interrelaciones que hemos establecido, entre diferentes grupos de sesquiterpenos procedentes de las algas marinas del género **Laurencia** y de moluscos del género **Aplysia**, a través de las transformaciones tipo biogénico y síntesis de diferentes tipos, tenemos razonables fundamentos para proponer la ruta biogénica expuesta en



el **Esquema 44**, que relaciona el esqueleto chamigreno con todos los de origen marino que se suponen formados en diferentes reagrupamientos de aquél.

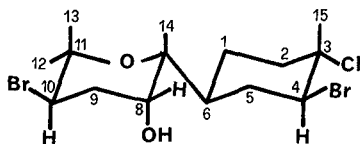
De los ocho esqueletos relacionados con el chamigreno, aislados de las **Laurencias** y de las **Aplysias**, cinco (**perforano**, **perforatano**, **perforeno**, **rhodolaurano** y **güimarano**) han sido descubiertos y estudiados en nuestros Laboratorios.

**ANEXO II**

**RELACION DE NUEVOS SESQUITERPENOS  
HALOGENADOS DE ALGAS DEL GENERO LAURENCIA  
ESTUDIADOS EN NUESTROS LABORATORIOS**

ESQUELETO BISABOLANO

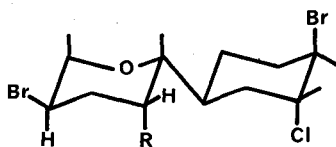
Laurencia caespitosa



23

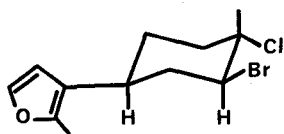
1.- CAESPITOL

p.f. 109-110°  $\{\alpha\}_D \sim 0$



2.- R = OH ISOCAESPITOL, p.f. 92-93°,  $\{\alpha\}_D -15^\circ$  <sup>24</sup>

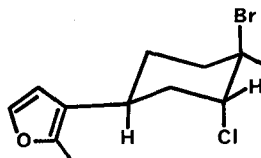
3.- R = H 8-DESOXI-ISOCAESPITOL, p.f. 95-97°,  $\{\alpha\}_D -27^\circ$  <sup>25</sup>



26

4.- FUROCAESPITANO

p.f. 83-85°



27

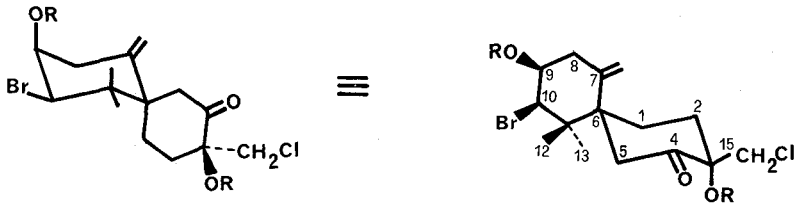
5.- ISOFUROCAESPITANO

Aceite

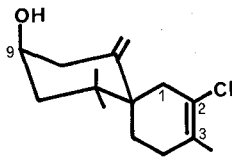


ESQUELETO CHAMIGRANO

Laurencia obtusa

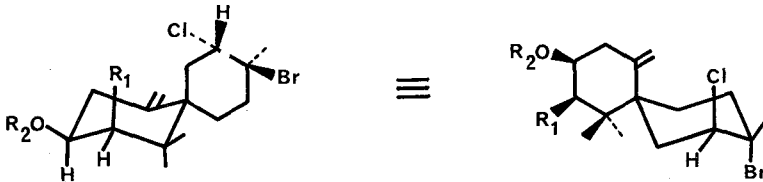


Producto 6 R = H Descompone fácilmente 22  
 Producto 7 R = Ac p.f.217-219°,  $\{\alpha\}_D +87.5^\circ$

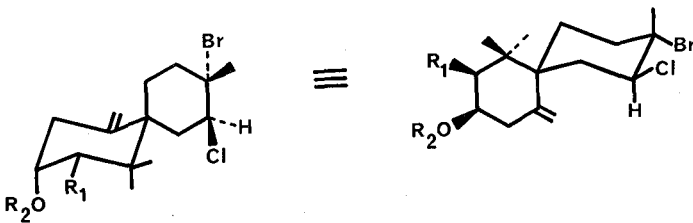


35

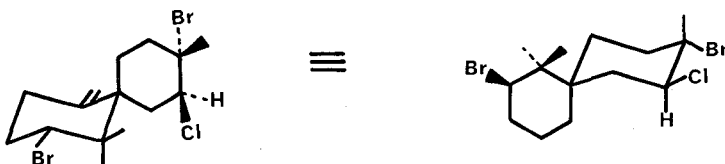
8.- 10-DEBROMOELATOL  
 Aceite,  $\{\alpha\}_D +98^\circ$



9.- ISOBTUSOL R<sub>1</sub> = Br R<sub>2</sub> = H p.f.118-120, { $\alpha$ }  
 10.- ACETATO DE 11-DEBROMOISOBTUSOL, p.f.102-104°  
 { $\alpha$ }+



11.- OBTUSOL R<sub>1</sub> = Br R<sub>2</sub> = H p.f.145-146°,  $\{\alpha\}_D +10^\circ$   
 12.- ACETATO DEL R<sub>1</sub>=H R<sub>2</sub> = Ac p.f.81-82,  $\{\alpha\}_D +11^\circ$   
 10-DEBROMOOBTUSOL

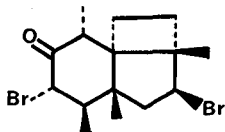


13.- OBTUSANO p.f.174-175°,  $\{\alpha\}_D +38^\circ$

37

ESQUELETO PERFORATONA

Laurencia perforata



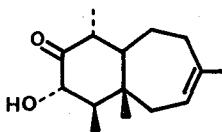
41

14.- PERFORATONA

p.f.106-108°,  $\{\alpha\}_D +186^\circ$

ESQUELETO PERFORANONA

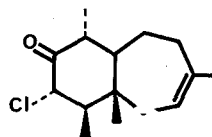
L. perforata



41

16.- PERFORENONA A

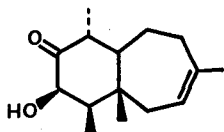
p.f.120-121°,  $\{\alpha\}_D -116^\circ$



41

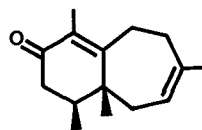
17.- PERFORENONA B

p.f.190°;  $\{\alpha\}_D -117^\circ$



41

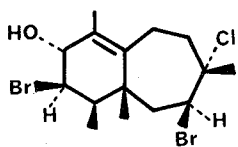
18.- PERFORENONA C



42

19.- PERFORENONA

Aceite,  $\{\alpha\}_D -120^\circ$



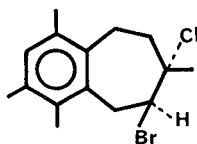
43

20.- PERFORENOL

p.f.105-107°,  $\{\alpha\}_D -107^\circ$

ESQUELETO PERFORENO

L. perforata



45

21.- PERFORENO

Aceite,  $\{\alpha\}_D -3^\circ$

En las investigaciones originales correspondientes a las Partes I y II intervino el Dr. J. Delgado Martín, como colaborador principal y participaron los Drs. M. A. Alvarez, R. P. Afonso, M. L. Aguiar, J. Darias, A. Díaz, J. Fayos, J. D. Fourneron, G. H. Lin, V. S. Martín, M. Martínez-Ripoll, M. A. Melián, M. Norte, C. Pérez, F. Ravelo, M. A. Ramírez, M. L. Rodríguez y J. M. Rovirosa. A todos mi gratitud, sin su colaboración no se hubise realizado este trabajo.

III

**BIOGENESIS DE LACTONAS SESQUITERPENICAS**

## INTRODUCCION

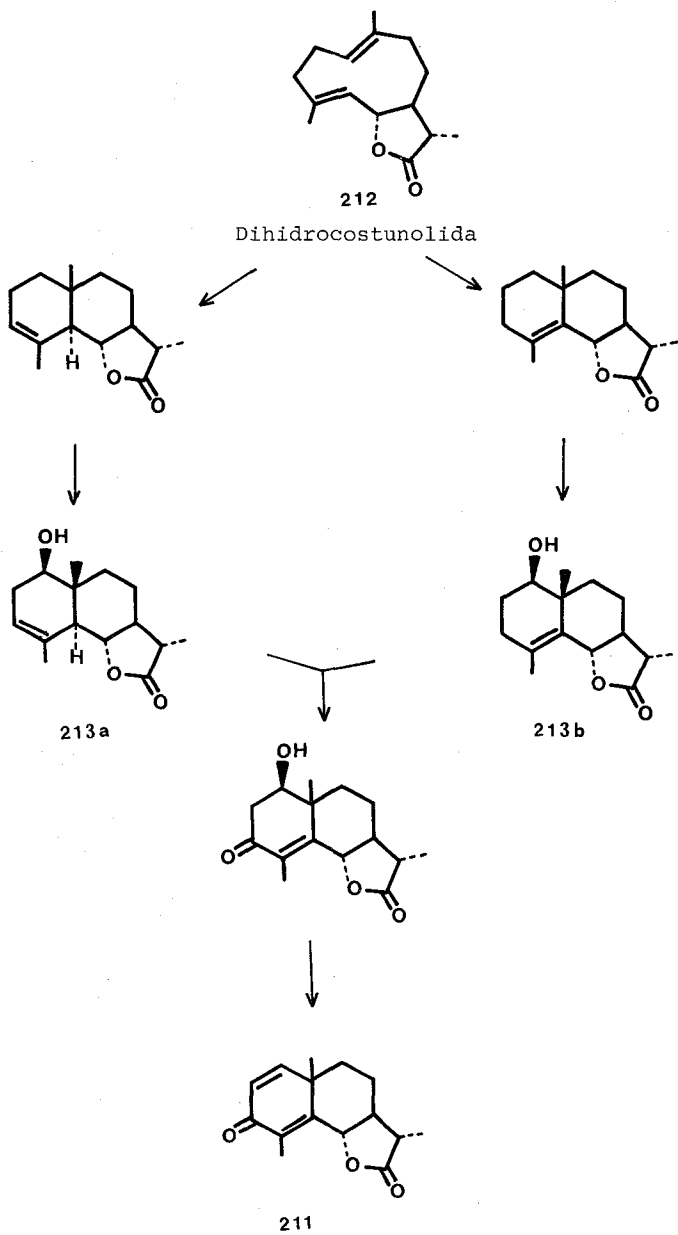
La investigación en torno a estas sustancias se ha incrementado extraordinariamente durante las últimas décadas, impulsada por su interesante comportamiento químico, así como por las acciones fisiológicas mostradas por algunas de ellas, tales como actividad citotóxica e inhibidora de tumores<sup>58, 59, 60, 61, 62, 63, 64</sup>, inhibidoras de crecimientos microbianos<sup>65, 66</sup>, o de plantas superiores<sup>66</sup>, venenos de vertebrados<sup>67, 68</sup>, etc.

A este grupo de Productos Naturales nosotros hemos aportado el aislamiento y estudio del comportamiento químico de las nuevas lactonas sesquiterénicas reseñadas en el Anexo III, así como la síntesis parcial y los ensayos farmacológicos de un grupo de ellas.

En esta parte de la exposición me voy a referir exclusivamente a las contribuciones que hacemos al conocimiento de la biogénesis de las lactonas sesquiterpénicas del tipo de las **eudesmanolidas** y de las **guayanolidas**.

La información experimental sobre la **biogénesis de las eudesmanolidas** es muy escasa, prácticamente se limita a los trabajos que sobre la  $\alpha$  - **santonina 211**, una de las lactonas sesquiterpénicas clásicas, han realizado Barton y col.<sup>69</sup>, quienes encontraron que, entre los precursores utilizados, el  $\{2 - ^{14}\text{C}\}$  **mevalonato**, **pirofosfato de farnesilo** o **germacreno B**, no se incorporan. Estos autores proponen una ruta biogénica para la  $\alpha$  - **santonina 211** en la que actúan como precursores la **11,12 dihidrocustonolida 212** y la **7 - desoxisantamarina 213b** (Esquema 45).

En general, los germacra - 1,5 - dienos suministran eudesmanolidas cuando se tratan con resina cambiadora de cationes<sup>71</sup> o  $\text{HClOH}/\text{AcOH}$ <sup>72</sup>.



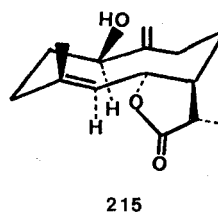
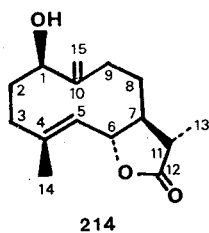
ESQUEMA 45

La epoxidación de un doble enlace en los germacran - 1,5 - dieno en las posiciones 1 - 10 ó 4 - 5, incrementa tanto la reactividad como la regio - y estereoespecificidad de las reacciones de ciclación<sup>73</sup>.

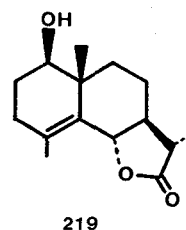
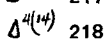
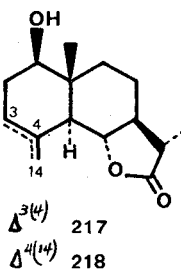
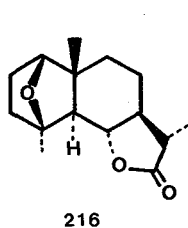
No ha sido posible llevar a cabo con buen rendimiento la ciclación de germacren - 1,5 - dienos a derivados del guayano, mediante la acción de agentes electrofílicos, pues ocurre con más facilidad la ciclación a derivados del **selinano**.

## TRANSFORMACIONES BIOGENÉTICAS DE LA GALLICINA Y DERIVADOS A GERMACRANOLIDAS Y GUAYANOLIDAS.

La **gallicina 214** es una germacranolida que aislamos por primera vez de la *Artemisia marítima gallica ssp Willd*, y cuya estructura, configuración absoluta y conformación **215** fue establecida por nosotros<sup>74, 75</sup>.

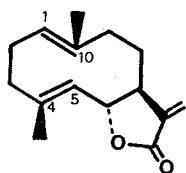


Una propiedad relevante de la **gallicina 214** es su transformación tipo - biogénico en las **trans - eudesmanolidas 216, 217, 218 y 219**, por la acción de ácidos próticos, siendo de destacar que la ciclación se lleva a cabo con total regioselectividad y estereoselectividad.





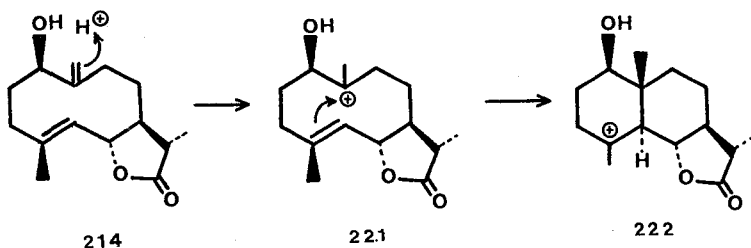
En lo referente a la regioselectividad es evidente que la ciclación comienza con el ataque protónico al doble enlace metilénico  $\Delta^{10(15)}$  lo que resulta sorprendente dado el mayor carácter electrofílico y el mayor grado de tensión del doble enlace **trans**  $\Delta^4(5)$ . Un fenómeno similar ocurre con las ciclaciones de **trans, trans - germacran - 1 (10), 4 (5) - dien - 6,12 - olidas 220** en las que la regioselectividad del proceso es total y el ataque protónico inicial se lleva a cabo sobre el doble enlace teóricamente menos reactivo<sup>76</sup>.



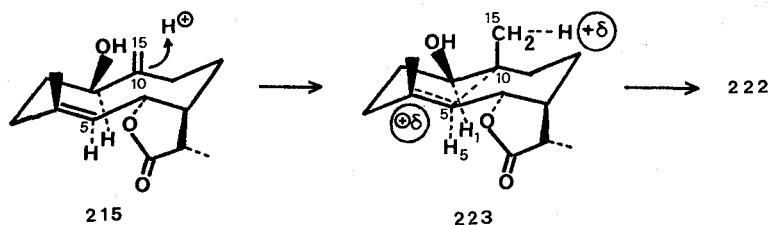
220

Hasta el momento no hay una explicación clara del por qué de esta total regioselectividad, si bien podemos admitir, de acuerdo con el postulado de Hammond, que el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad corresponde 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 genere el ión carbenio más estable.

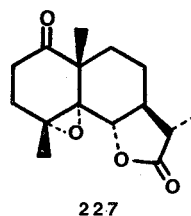
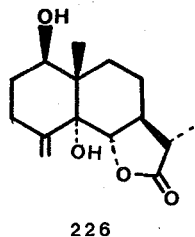
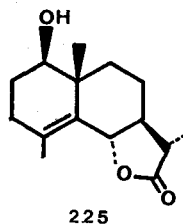
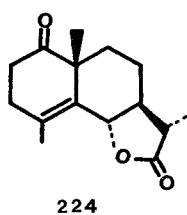
La protonación del doble enlace metilénico de **214** podría conducir a la formación de un ión carbenio discreto **221**, el cual mediante un posterior ataque nucleofílico por el doble enlace  $\Delta^4(5)$  generaría el catión **222**, que evolucionaría fácilmente hacia los productos finales. Esta hipótesis da cuenta de la estructura de los productos formados, pero no explica fácilmente la estereoselectividad de la ciclación.



Otra alternativa posible consiste en un mecanismo concertado en el que la formación del enlace  $C_{15}-H$  fuera sincrónico a la del enlace  $C_5-C_{10}$  efectuándose la reacción a través de una conformación corona **215** y el estado de transición **223**.



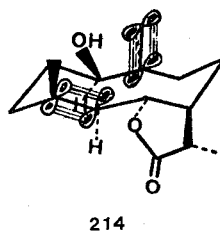
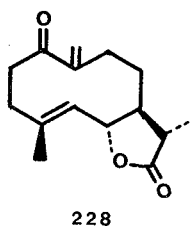
Para tratar de elucidar completamente el mecanismo de la ciclación hemos iniciado un proyecto de investigación que incluye el estudio de la regioselectividad y estereoselectividad de las ciclaciones de algunos derivados de **gallicina**. Para ello procedimos al aislamiento de **gallicina** por cromatografía de la **Artemisia marítima gallica**, obteniéndose de este estudio, junto a la ya mencionada **gallicina 214**, las **eudesmanolidas 224** y **225** descritas con anterioridad por nosotros que las habíamos obtenido, por primera vez, de la **Artemisia ganaten-**



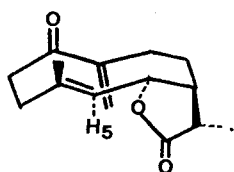
sis Boiss<sup>77</sup> y la **artemina 226**, nueva lactona sesquiterpénica aislada por nosotros de la **A. marítima gallica**<sup>78</sup>, junto a dos nuevos productos minoritarios, uno con esqueleto de **eudesmanolidas** que hemos denominado en atención a su origen **maritimina 227**<sup>79</sup> y otro que designamos como producto F, cuyo estudio se está llevando a cabo.

La **gallicina** así aislada fue empleada como material de partida para el estudio proyectado. Para ello preparamos el **derivado cetónico 228** y lo sometimos a la acción de cloroformo saturado de gas clorhídrico, recuperamos inalterado el producto, en tanto que **gallicina**, según hemos visto, por un tratamiento similar se cicla a la **eudesmanolida** correspondiente.

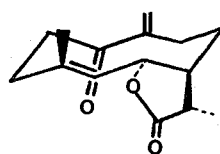
La no ciclación de **228** podría deberse a los factores: a) el efecto fuertemente atractor del grupo carbonilo que desestabiliza la formación de una incipiente carga positiva en C<sub>10</sub> lo que impide progresar la reacción; b) un cambio conformacional para adoptar un nuevo arreglo en el que los sistemas de electrones  $\pi$  no se hallen idealmente dispuestos para la ciclación. En la **gallicina**<sup>214</sup> el sistema de electrones  $\pi$  se sitúa de tal manera que uno de los lóbulos de cada doble enlace queda dispuesto al ataque del electrófilo, mientras que el otro lóbulo se dispone intraanular, con lo que queda protegido del ataque, pero idealmente situado para interaccionar con un lóbulo similar del otro lado del anillo.



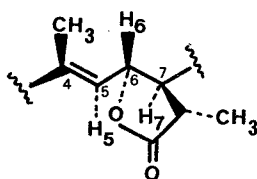
A fin de descartar esta última posibilidad decidimos efectuar el análisis conformacional de **228** en solución, haciendo uso de los desplazamientos inducidos por las sales de los lantánidos (estudios LIS). El examen de modelos Dreiding muestra que existen cuatro arreglos conformacionales favorecidos **229**, **230**, **231** y **232** para la cetona **228**; partiendo de que la disposición del fragmento carbonado C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub> es idéntica a la de **gallicina 214**<sup>74, 75</sup>, queda por aclarar si estamos en presencia de una *s-cis* ó una *s-trans* - cetona  $\alpha,\beta$  - insaturada y si el grupo carbonilo se halla *syn* ó *anti* respecto al C<sub>4</sub> - Me, que se dispone  $\beta$  (**Esquema 46**). El examen de los desplazamientos inducidos



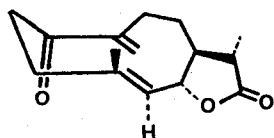
s-trans (TT) 229



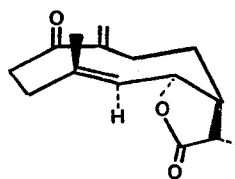
s-trans (CC) 230



Esquema 46



s-cis (CT) 231



s-cis (TC) 232

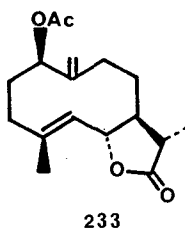
por sales de europio mostrados por los protones situados en las inmediaciones del grupo carbonilo muestra que el mayor efecto es el experimentado por  $H_5$ , lo que sugiere una proximidad espacial entre el grupo carbonilo y este protón, siendo indicativo de la disposición *syn* de estos grupos.

Por otra parte, el pequeño desplazamiento sufrido por los protones del grupo metilénico ( $H_{15}$  y  $H'_{15}$ ), no es compatible con la disposición *syn* del carbonilo y el doble enlace.

Este estudio parece descartar tres de las cuatro alternativas, pues estos datos solo son compatibles con una estructura *s-trans* cetona -  $\alpha, \beta$  - insaturada como la mostrada en 229.

La conclusión así obtenida indica que 228 existe en una **conformación corona** idéntica a la de **gallicina**, por lo que se debe descartar que la no ciclación sea debida a un cambio conformacional.

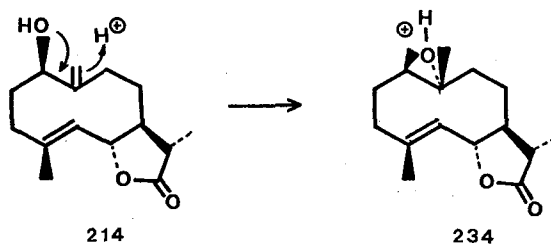
A continuación decidimos estudiar la factibilidad de la ciclación del **acetato de gallicina 233**. Un tratamiento similar al efectuado en el derivado cetónico probó que el producto no se ciclaba, pues se recuperaba inalterado.



Asimismo cuando se intentó efectuar la ciclación de **gallicina**, empleando anhídrido acético y ácido p-toluen-sulfónico, sólo se obtenía el derivado acetilado, en tanto que el uso del mismo ácido p-toluen-sulfónico en acetona originaba los derivados **trans-eudesmanos**.

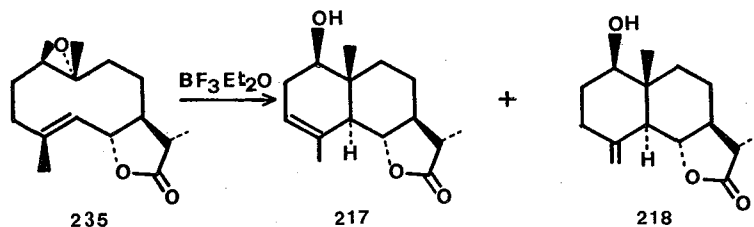
El análisis conformacional de **233** en solución, realizado a través del estudio de los desplazamientos químicos inducidos por las sales de europio, condujo a la conclusión de que el **acetato de gallicina** existe en la misma **conformación corona (CC)** que la **gallicina**, por lo que debe descartarse también que la no ciclación de este producto sea debido a un cambio conformacional.

De las experiencias anteriores parece concluirse que la presencia del 1-OH es indispensable para que la ciclación de **gallicina 214** se lleve a cabo. Esto puede explicarse admitiendo una participación 1-OH en la ciclación, que conduciría a un intermedio oxiránico protonado **234**.

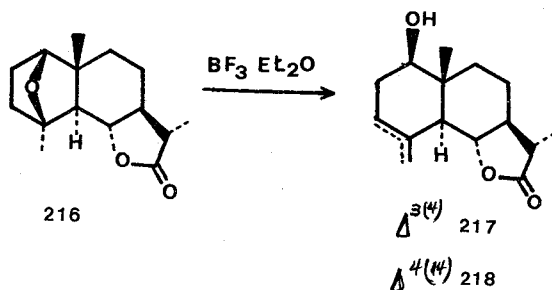


El intermedio protonado **234** postulado es derivado del **1β, 10 α 10-epoxi-11,13-dihidrocostunolido**, producto bien conocido que ha sido preparado por Rabi y cols.<sup>80</sup> por epoxidación selectiva del **11,13-dihidrocostunolido**. Estos mismos autores han mostrado la elevada inestabilidad de este compuesto pues se transforma en deriva-

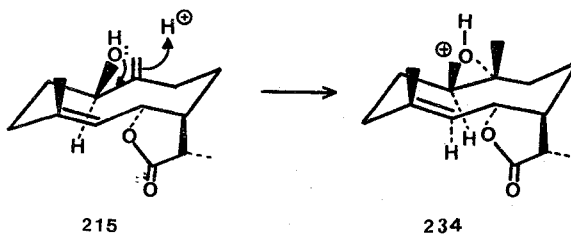
dos **eudesmanos**, tanto en solución clorofórmica como por cromatografía sobre gel de sílice. El tratamiento del epoxi-compuesto **235** con trifluoruro de boro eterato origina estereoselectivamente **dihidrosantamarina 217**<sup>80</sup> y **dihidrorreinosina 218**<sup>80</sup>, no detectándose en ningún momento el producto **216**.

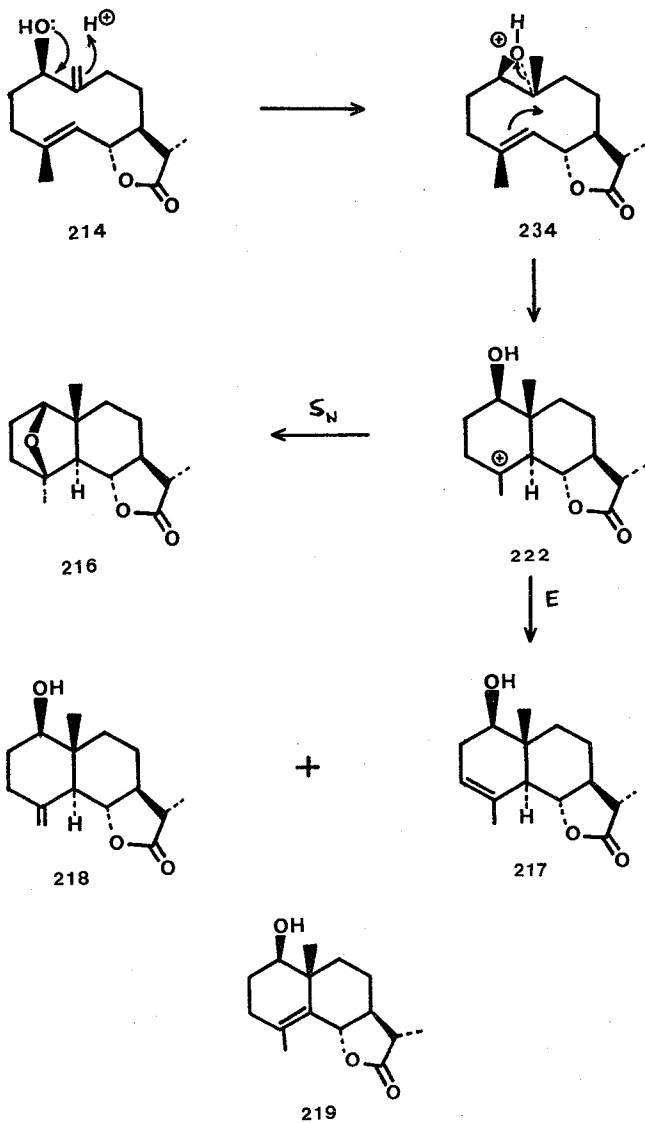


La no obtención de **216** lo atribuimos a que, en el tratamiento con trifluoruro de boro eterato, este producto podría transformarse en los alquenos **217** y **218**. Para probar esta hipótesis sometimos **216** a la acción del citado ácido de Lewis observando que se originaban **dihidrosantamarina 217** y **dihidrorreinosina 218**.



La conformación en solución del acetato de gallicina **233** ha sido bien estudiada<sup>82</sup> mostrándose idéntica a la de **gallicina (CC)**. El **trans-epóxido** queda dispuesto ecuatorialmente y del examen de la conformación dada por nosotros para la **gallicina** resulta claro que la formación del **trans-epóxido** se halla especialmente favorecida.



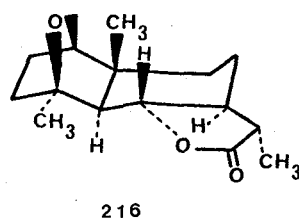
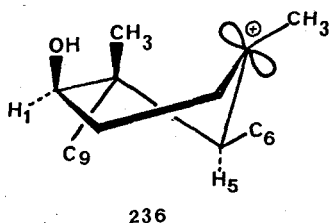


ESQUEMA 47

De todos los datos expuestos parece deducirse el siguiente mecanismo para la ciclación de **gallicina** por la acción de los ácidos próticos. El ataque protónico al  $\Delta^{10(15)}$  se ve facilitado por la participación del  $1\beta$ -OH conduciendo al intermedio oxiránico postulado **234**, que sufre un ataque nucleofílico por el doble enlace  $\Delta^{4(5)}$  para originar así el **cación 222**, que ya posee el **esqueleto del selinano (Esquema 47)**.

A partir de esta especie la formación de olefinas **217**, **218** y **219** se efectuaría con facilidad por  $\beta$ -eliminación de un protón en tanto que **216** se originaría en un ataque  $S_N$  del nucleófilo interno  $1\beta$ -OH al centro catiónico  $C_4$ , seguido de la eliminación de un protón.

Este ataque  $C_4$  podría efectuarse fácilmente si el **anillo A** adopta una conformación de **bote torcido** (twist) tal como se indica en **236**, pues ello haría que el  $1\beta$ -OH se situara pseudoaxial al plano medio del anillo, lo que acercaría el hidróxilo a  $C_4$ .



Una vez formado **216** el **anillo A** queda en una clara conformación **bote**, lo que apoya la hipótesis anterior.

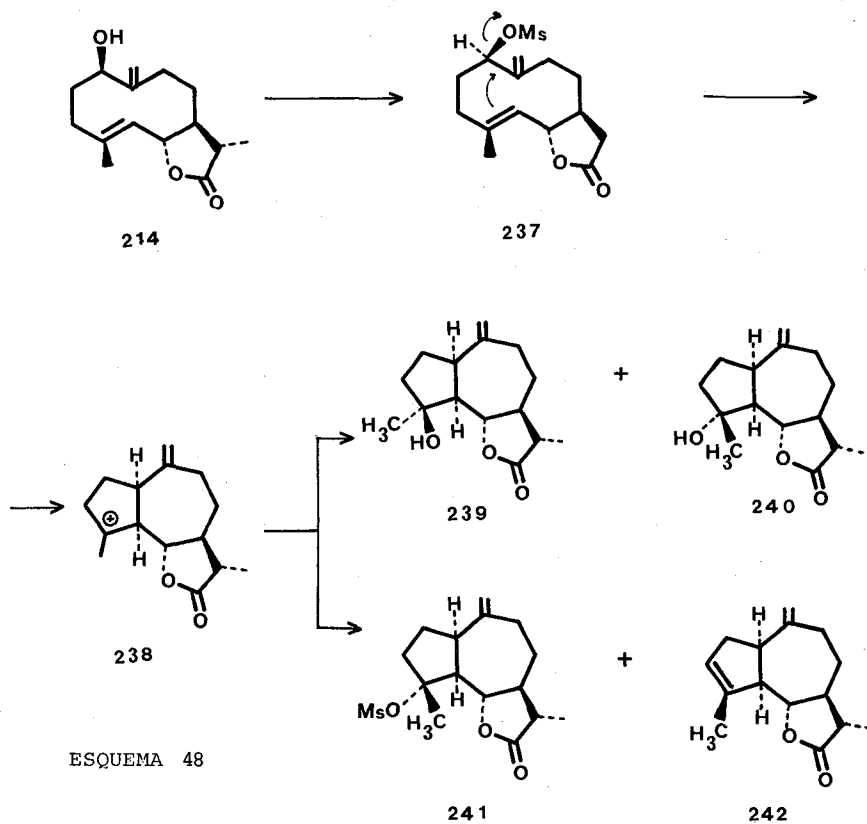
La no ciclación del derivado acetilado podría deberse a que el grupo acetilo con su efecto atractor de electrones disminuye la nucleofilia del oxígeno situado en  $C_1$ , desfavoreciendo así la formación del intermedio oxiránico.

Se deduce de todo lo anterior que la **biogénesis de los  $1\beta$ -hidroxi-trans ( $10\beta$ -Me;  $5\alpha$ -H) -eudesmanolidas** procede muy probablemente de las **germacrolidas**, vía un intermedio **trans-( $1\beta, 10\alpha$ )-epoxi-4(5)-E-germacren-olida**, y que los productos con un esqueleto como el de **gallicina** resultan posibles precursores biogénicos de  **$1\beta$ -hidroxi-trans-eudesmanolidas**.

La **gallicina 214** posee la funcionalización adecuada ( $1\beta$ -OH,  $\Delta^{4(5)}$  doble enlace) para ser convertida a **guayanolidas**. Por la introducción en  $C-1$  de un buen grupo saliente (mesilato ó tosilato), se producen derivados guayánicos por medio del ataque del doble enlace sobre  $C-1$ <sup>82</sup>.

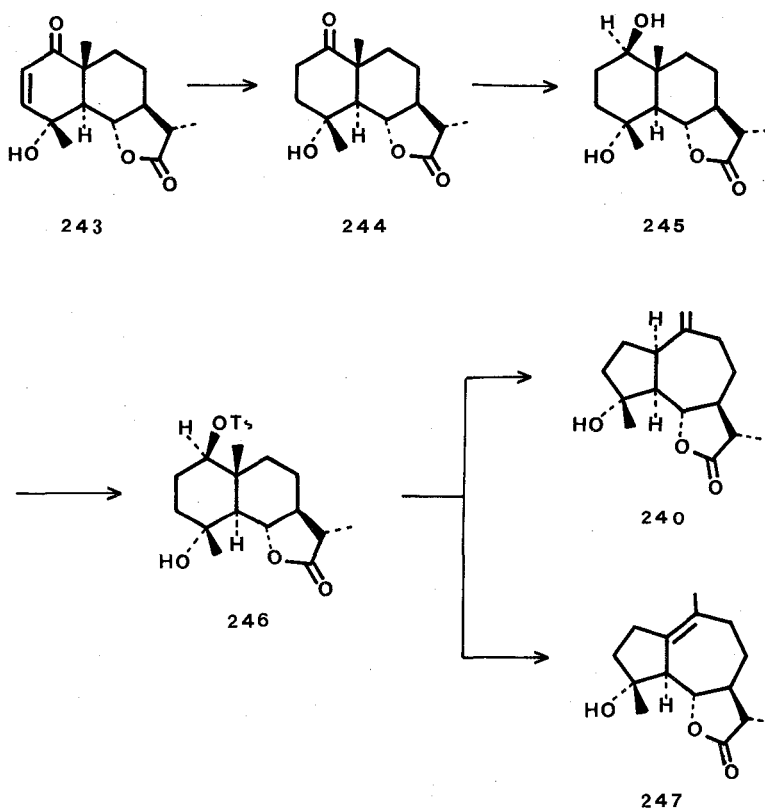


Al tratar **214** con cloruro de mesilo en piridina a 0° se forman las cuatro sustancias **239**, **240**, y **242** (Esquema 48). Los compuestos **239** y **241** se formaron en cantidades mínimas y sus estructuras fueron propuestas en base a sus datos espectrales. Los compuestos **240** y **242** fueron aislados como aceites y no se pudieron cristalizar. Ellos habían sido ya comunicados<sup>83, 84</sup> pero no pudieron hacerse comparaciones directas debido a la dificultad de hacer asignamientos directos para las configuraciones en C-1 y C-5.



ESQUEMA 48

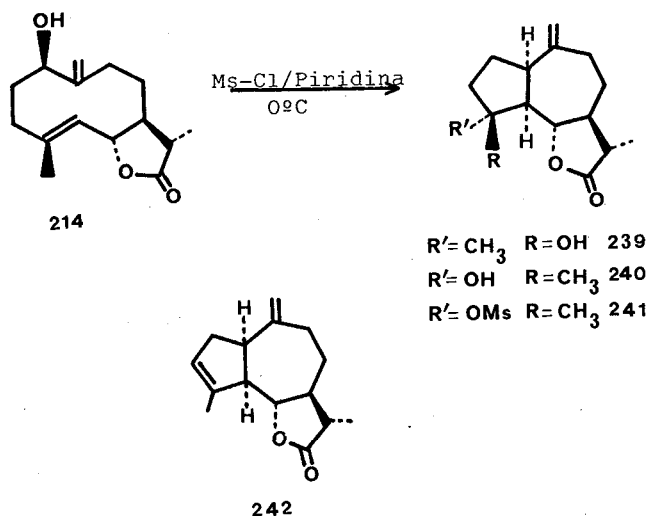
Con el fin de obtener pruebas irrefutables sobre la estereoquímica de **240** y **242** se sintetizó un producto de estereoquímica conocida a través del proceso descrito por Heathcock-Ratcliffe<sup>85</sup>, partiendo de la eudesmanolida bien conocido **vulgarina 243**. La hidrogenación catalítica de **243** con C-Pd (10%) da **244** que por reducción con NaBH<sub>4</sub> en etanol forma **245**, tosilado en la forma usual da **246** que por solvólisis con NaOAc-HOAc conduce a la mezcla de **240** y **247**<sup>83</sup> (Esquema 49).



(Esquema 49).

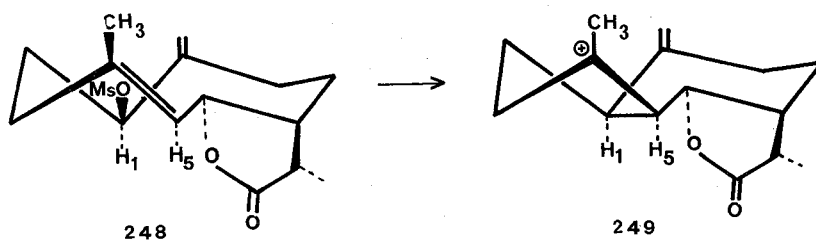
El compuesto **240**, sintetizado de esta forma, se comprobó que es idéntico al producto de ciclación. Por deshidratación de **240** se obtuvo el producto **242**, idéntico al obtenido en la ciclación de la **gallicina 214**.

Según hemos visto, la **gallicina 214** en una transformación completamente estereoselectiva da exclusivamente derivados del **guayano** con unión A/B **cis**. Este hecho va acompañado de la imposibilidad de aislar el ester sulfónico intermedio **237**, sugiere fuertemente que la ciclación se origina a través de un proceso concertado con la participación del doble enlace  $\Delta^{4,5}$  produciendo el catión intermedio **238** que puede evolucionar sin dificultad hacia los productos de ciclación **239**, **240**, **241** y **242** (Esquema 50).



ESQUEMA 50

Esta interpretación de los datos obtenidos es reforzada por el análisis conformacional de la **gallicina**<sup>75</sup> que, conforme hemos visto ya, existe como un único **conformero CC 248**. Suponiéndose que su derivado **249** tiene la misma conformación, el grupo mesilato debe permanecer ecuatorial y así el ataque del doble enlace  $\Delta^{4,5}$  sobre el C-1 puede efectuarse sobre la cara dorsal.

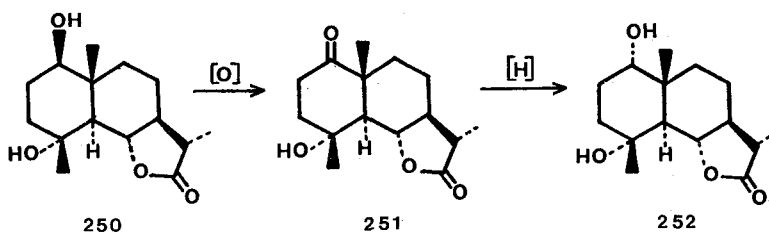


La estereoselectividad de la reacción puede ser debida a que el proceso tiene lugar vía un mecanismo concertado a través de una conformación reaccionante preferida, tal como ha sido sugerido para explicar la ciclación de **trans, trans-1,5-germacradieno** con formación de derivados de **eudesmano**<sup>86</sup> y **guayano**.

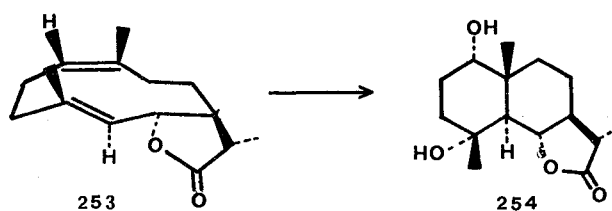
Conforme con nuestros conocimientos sobre este problema, esta es la primera vez que un **1  $\beta$ -hidroxi-E-4 (5), 10 (15)-germacradien-6,12-olida 84** ha sido ciclada para formar una **guayanolida**, resultando muy interesante el hecho de que la **estereoquímica de los productos de ciclación** sea la misma que la que se ha encontrado en la mayor parte de los **guayanos naturales** <sup>87</sup>.

### BIÓGENESIS DE 1 $\alpha$ -HIDROXI-TRANS-(10 $\beta$ -Me; 5 $\alpha$ -H)-EUEDESMANOLIDAS

Tratando de explicar la biogénesis de los **1  $\alpha$ -hidroxi-transeudesmanolidas** hallamos en la Literatura tres hipótesis: a) que derivan de precursores **1  $\beta$ -hidroxi-trans-eudesmano** vía oxidación-reducción enzimático <sup>88</sup> (**250**  $\rightarrow$  **251**  $\rightarrow$  **252**).

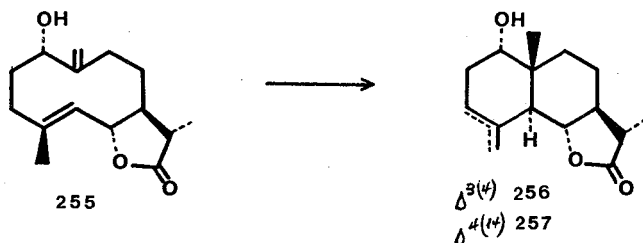


b) que derivan de las **melampolidas 253** vía un intermedio, en un proceso similar al que origina los derivados **1  $\beta$ -hidroxi** <sup>89</sup>.



c) que se originan a partir de la ciclación de derivados **germacradiénicos 255** con un esqueleto tipo **gallicina** pero poseyendo en C-1 una función **1  $\alpha$ -hidroxi** en lugar de **1  $\beta$ -hidroxi** <sup>90</sup>.

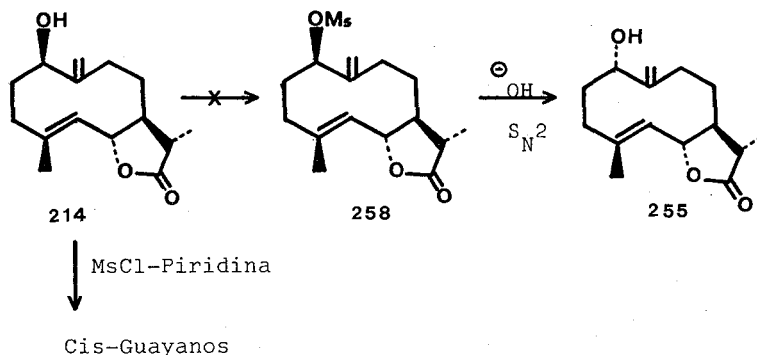
Para estudiar la validez de la tercera hipótesis decidimos efectuar la preparación del producto **255**, que hemos denominado **1-epi-gallicina**.



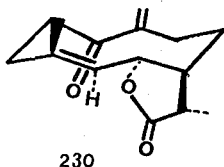
Pensamos que una posible vía para la obtención de este producto podría ser utilizar **gallicina** como material de partida a través de una reacción  $S_N2$ , previa introducción de un grupo partiente en C-1.

Esta vía no resulta aplicable pues como ya ha sido mencionado anteriormente el tratamiento de **gallicina** con cloruro de mesilo en piridina conduce a derivados **cis-guayanos**, sin que sea posible el aislamiento del éster sulfónico intermedio **258**.

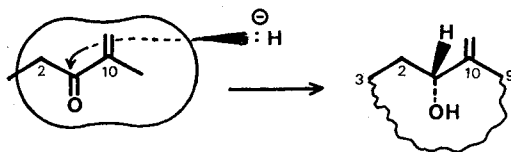
en C-1.



Por esta razón decidimos explorar una vía alternativa consistente en la reducción de la **cetona 228** derivada de **gallicina**. Tal como ya se comentó, el análisis conformacional que hicimos de este compuesto nos mostró que se presentaba con una **conformación CC** como la indicada en **230**.

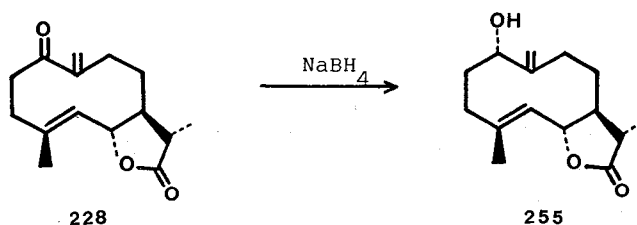


La cara «**si**» del carbonilo cetónico está fuertemente impedida, pues se halla orientada hacia el interior del anillo, por lo que el ataque del ión hidruro podría hacerse prioritariamente por la cara «**re**» generando así el alcohol de configuración absoluta **1 S**:

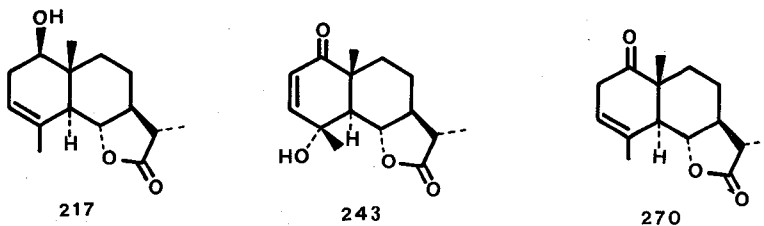
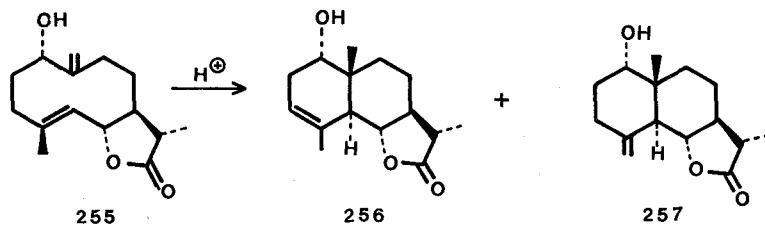


1S

En buen acuerdo con las predicciones teóricas la reducción con borohidruro sódico de **228** originó estereoselectivamente **1-epigallicina 255**.



El tratamiento de **255** con cloroformo saturado de gas clorhídrico generó una mezcla de las dos **eudesmanolidas 256 y 257** <sup>82</sup>.



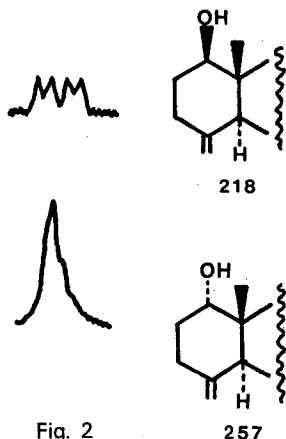
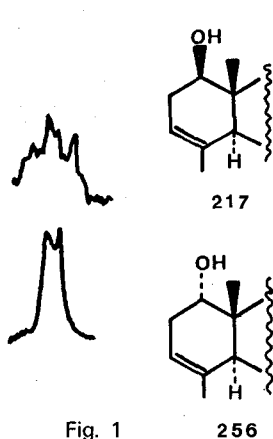
La estructura del producto **256** fue establecida por un detallado estudio espectroscópico comparado con el de su epímero **217** y confirmada a través de las transformaciones químicas siguientes: la oxidación de **256** condujo a la **vulgarina 243**, probablemente a través

de la **desoxivulgarina 270**, lo que fue contrastado preparando una muestra auténtica de **desoxivulgarina**. Sometido **243** a un tratamiento de oxidación idéntico al sufrido por **256** se obtiene nuevamente **vulgarina 243**.

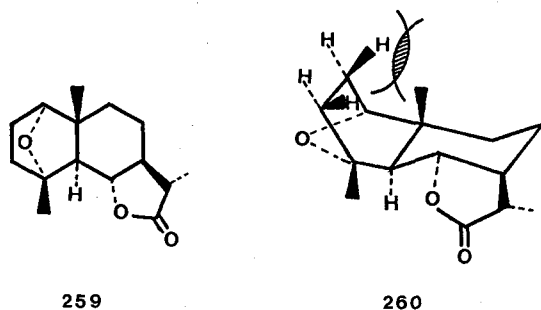
Esta experiencia probó de forma inequívoca que el compuesto **256** tiene un unión **trans A/B** con (**10  $\beta$ -Me; 5  $\alpha$ -H**). La estereoquímica de **257** se confirmó por un detallado estudio espectroscópico comparado con el de su epímero **218** y su isómero **256**<sup>48</sup>.

La forma de la señal engendrada por  $H_1$  será muy diferente en ambos casos. Para una disposición ecuatorial, la anchura media de la señal de  $H_1$  sería mayor que la que cabe esperar para la disposición axial.

El examen de las **figuras 1 y 2** muestra claramente que las señales engendradas por  $H_1$  en **217** y **218** son más anchas que la misma señal en **256** y **257**, de donde se deduce que  $H_1$  en estos últimos productos debe hallarse dispuesto axialmente. Este razonamiento permite situar al **10-Me** como  $\beta$ -axial. (Fig. 1 y 2).

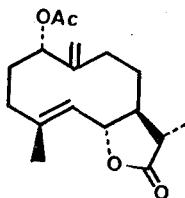


La no formación del producto **259**, equivalente al **216**, originado en la ciclación de **gallicina**, puede explicarse fácilmente por el notable



impedimento estérico existente entre el  $H_1$  y el  $C_{10}$ -Me en **260**, que desestabiliza marcadamente a este producto.

Cuando se somete a igual tratamiento ácido el derivado acetilado **261** se recupera inalterado, lo que revela una similitud de comportamiento con la **gallicina**.

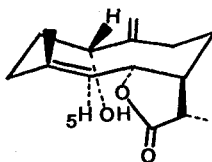


261

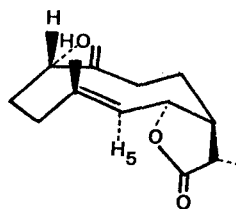
A fin de observar si la reacción de ciclación de **epigallicina** implicaba un epóxido intermedio, efectuamos el análisis conformacional de **261**.

Las conclusiones obtenidas del estudio LIS fueron: a) los mayores desplazamientos químicos son mostrados por los protones metilénicos  $H_{15}$  y  $H_{15'}$ , lo que sugiere una disposición relativamente próxima de la función oxigenada en  $C_1$  y el  $C_{10}$  metileno; esta situación es análoga a la encontrada en **gallicina**, b) el desplazamiento sufrido por el  $H_5$  no es compatible con una disposición **syn** de este protón y la función oxigenada, c) el pequeño desplazamiento mostrado por el 4-Me sugiere que se halla relativamente alejado de la función oxigenada.

Todo lo anterior es indicativo de que el  $1\alpha$ -OH de **1-epigallicina** debe hallarse dispuesto ecuatorialmente, lo cual no es posible en una conformación CC como **262**, pero sí en una conformación TC como **263**:



262



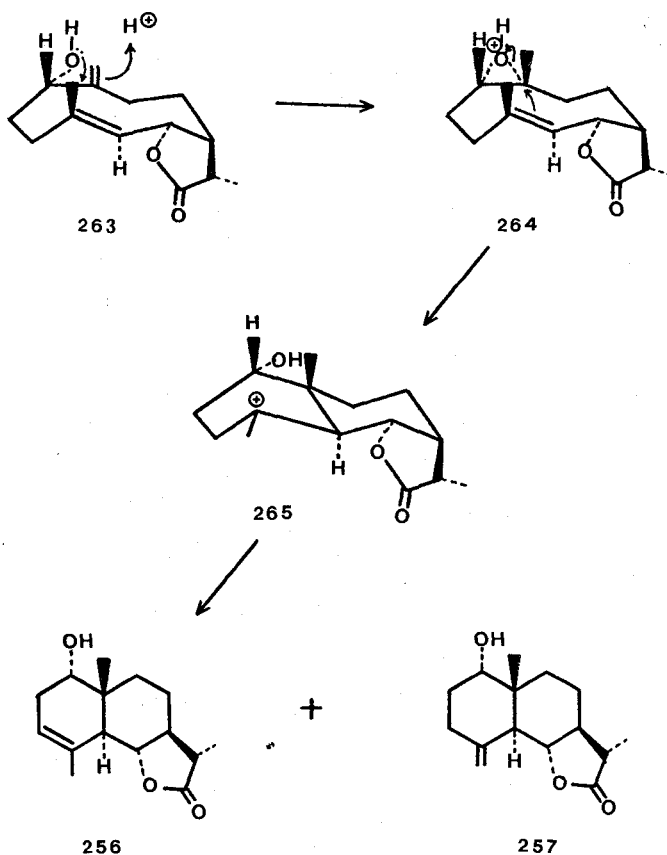
263

En apoyo de esta conclusión puede citarse: a) las señales engendradas por  $H_1$  en las parejas **gallicina-1-epigallicina**; **acetato de gallicina-acetato de 1-epigallicina**, son idénticas en forma y anchura; b) la señal de  $H_5$  no experimente ningún desplazamiento al pasar de **1-epigallicina** a su acetato, lo que debería ocurrir (efecto de Van der Waals) caso de que el  $H_5$  y el  $1\alpha$ -OH se hallasen axiales.



El cambio de una **conformación TC** al pasar de **gallicina** a **1-epigallicina** podría reflejar la preferencia de los sustituyentes (1-OH) a disponerse ecuatorialmente, para rehuir las posibles interacciones 1,3-diaxiales con los hidrógenos vecinos.

Tomando como base estos datos podemos interpretar razonablemente la ciclación de **1-epigallicina 263** (**Esquema 51**). La ciclación de **263** se inicia con el ataque regioselectivo del protón al  $\Delta^{10(15)}$ , proceso en el que se origina un intermedio oxiránico protonado **264** por el ataque del 1  $\alpha$ -OH ecuatorial al  $C_{10}$ . Este epóxido intermedio se trans-

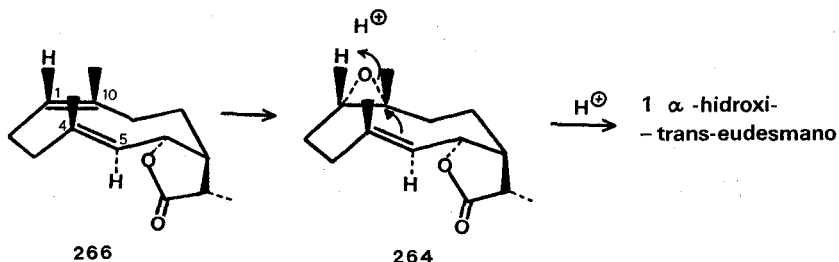


ESQUEMA 51

forma en el **catión eudesmano 265** por un ataque nucleofílico concertado del **doble enlace  $\Delta^{4(5)}$** .

La evolución de este catión hacia los alquenos **265** y **267** se hace fácilmente por  $\beta$ -eliminación de un protón.

El examen con modelos Dreiding de una **melampolida** { **cis 1 (10)-trans 4 (5)** } dispuesta en la **conformación TC 266** permite apreciar que de las dos caras del doble enlace  $\Delta^{1(10)}$  una se halla dispuesta intraanularmente, en tanto que la otra se halla expuesta al ataque del electrófilo (perácido), originándose así el **cis-epóxido (1  $\alpha$ , 10  $\alpha$ ) 264**.

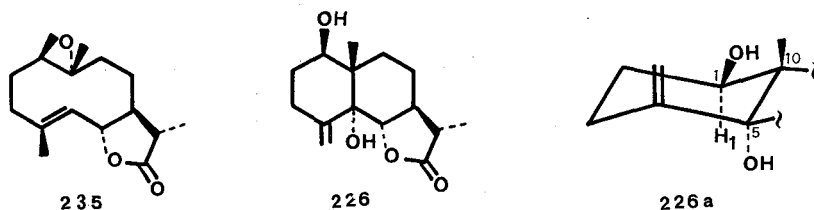


Rabi y col.<sup>80</sup> han mostrado que el ataque del doble enlace  $\Delta^{1(10)}$  de una germacrolida genera estereoselectivamente el **trans-(1  $\beta$ , 10  $\alpha$ )-epóxido**.

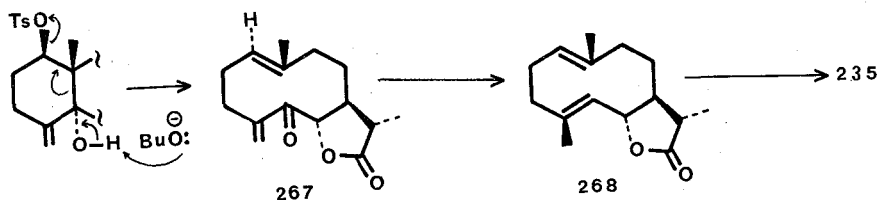
Parece, pues, muy probable que las **1  $\alpha$ -hidroxi-trans (10  $\beta$ Me; 5  $\alpha$ -H)-eudesmanolidas** procedan de las **melampolidas** vía un intermedio **cis-epóxido**, siendo los productos tipo **1-epigallicina** posibles precursores biogénicos de los **1  $\alpha$ -hidroxi-trans-eudesmanolidas**.

Con el fin de aportar pruebas inequívocas de la implicación de **235** en la ciclación hemos decidido sintetizarlo para someterlo a las mismas condiciones de reacción de la ciclación.

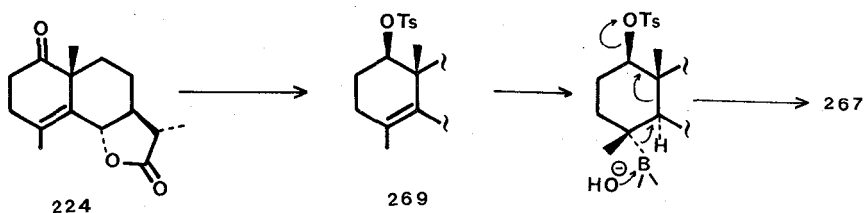
La síntesis de **235** la hemos abordado desde dos ángulos. En el primero de ellos utilizamos como material de partida **artemina 226**, nueva **eudesmanolida** aislada por nosotros de **Artemisia marítima gallica**<sup>43</sup>. La estereoquímica de esta lactona es tal, conforme hemos comprobado experimentalmente, que el grupo **1  $\beta$ -hidroxi** y el enlace sigma **C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>** se hallan antiperiplanares **226 a**.



Por tosilación de **226**, seguida de tratamiento con  $t\text{BuOK}$ - $t\text{BuOH}$ , se originó el **cetoderivado 267** que por reducción con  $\text{NaBH}_4$ -piridina, mesilación y tratamiento con oxalato de tetrabutilamonio pensamos nos puede conducir a la **dihidrocostunolida 268**, la cual sabemos ya que por epoxidación origina selectivamente **235**.



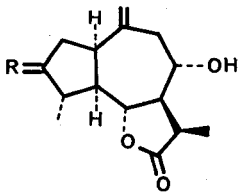
También en otra aproximación estamos ensayando la vía de la **ce-toeudesmanolida** conocida **224** tratada con  $\text{H}\alpha\text{BH}_4$ ,  $\text{ClTs}$ /piridina y diborano/ $\text{NaOH}$  a fin de ver si se genera **267** a través del mecanismo:



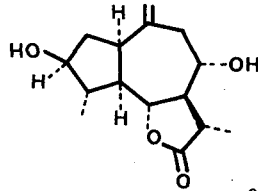
**ANEXO III**

**RELACION DE LAS NUEVAS LACTONAS  
SESQUITERPENICAS  
ESTUDIADAS EN NUESTROS LABORATORIOS**

Amberboa lippii D.C. (Centaures lippii L.)



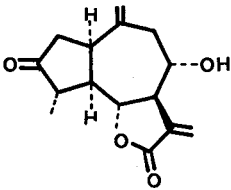
1. Amberboina, R = H<sup>91</sup>  
P.F. 145;  $[\alpha]_D^{25} +169.5$ ;  $LD_{50} = 50$ <sup>62</sup>



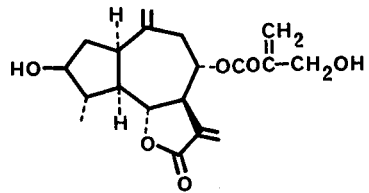
3. Isolipidiol<sup>92</sup>  
P.F. 167-169;  $[\alpha]_D^{25} +39$

2. Lipidiol, R = OH<sup>92</sup>  
P.F. 188.5-191;  $[\alpha] +100.6$ ;  $LD_{50}$ <sup>62</sup>

Amberboa muricata D.C.

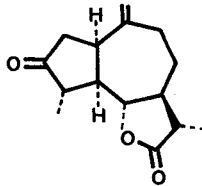


4. Grosshemina<sup>91, 92, 93, 94</sup>  
P.F. 199-200;  $[\alpha]_D^{25} +119$ ;  $LD_{50} = 2.5$ <sup>62</sup>



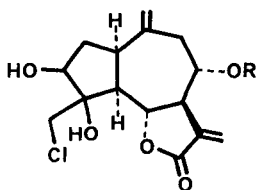
5. Muricatina<sup>95</sup>  
P.F. 73-75°;  $[\alpha]_D^{25} +47$

Centaurea webbiana Sch. Bip.

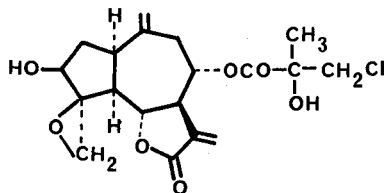


6. Dihidro-estafietona<sup>96</sup>  
P.F. 82-83;  $[\alpha]_D^{25} +140$ ;  $LD_{50} = 75$ <sup>62</sup>

Centaurea hyssopifolia Vahl.

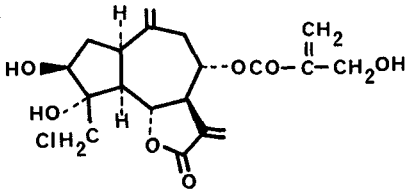


7. Clorohyssopifolina A, R =  $-\text{CO}-\overset{\text{Me}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{Cl}$  97,98  
 P.F. 217-219;  $[\alpha]_{\text{D}}^{+97}$ ;  $\text{ID}_{50}=0.35^{64}$
8. Clorohyssopifolina B, R = H 97,98  
 P.F. 192-194;  $[\alpha]_{\text{D}}^{+67}$ ;  $\text{ID}_{50}=0.5^{64}$
9. Clorohyssopifolina D, R =  $-\overset{\text{Me}}{\underset{\text{OEt}}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{Cl}$  98,99  
 P.F. 186-188;  $[\alpha]_{\text{D}}^{+89}$ ;  $\text{ID}_{50}=0.5^{74}$
10. Clorohyssopifolina E, R =  $-\text{CO}-\overset{\text{Me}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}$  98, 99  
 P.F. 118-119;  $[\alpha]_{\text{D}}^{+91}$ ;  $\text{ID}_{50}=2^{64}$

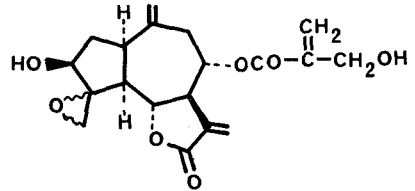


11. Clorohyssopifolina C 98,99  
 P.F. 197-199;  $[\alpha]_{\text{D}}^{+100}$ ;  $\text{ID}_{50}=0.25^{64}$

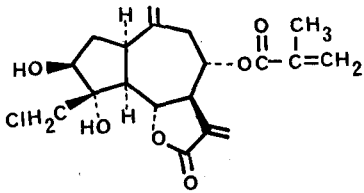
Centaurea janeri Graells



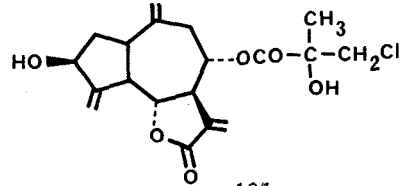
12. Clorojanerina <sup>100</sup>  
P.F. 184-89;  $\{\alpha\}_D+81$



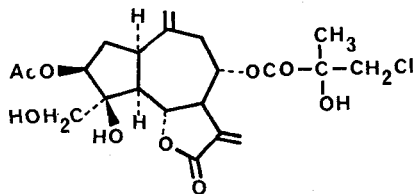
13. Janerina <sup>100</sup>  
aceite



14. Liniclorina A <sup>101</sup>  
P.F. 153-155;  $\{\alpha\}_D+89$

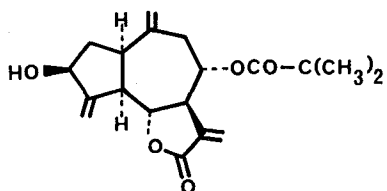


15. Liniclorina B <sup>101</sup>  
P.F. 144-146;  $\{\alpha\}_D+95$



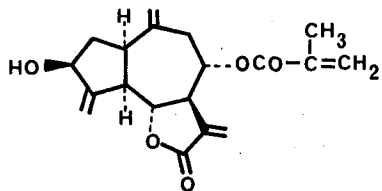
16. Liniclorina C <sup>101</sup>  
P.F. 160-162;  $\{\alpha\}_D+83$

Centaurea canariensis (var. subspinnata)



17. Aguerina A <sup>102</sup>

Aceite; [α]<sub>D</sub>+89

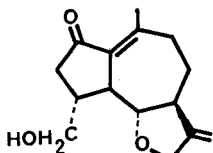


18. Aguerina B <sup>102</sup>

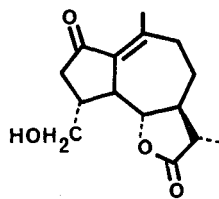
Aceite; [α]<sub>D</sub>+96



Picridium cristallinum Soh. Bip.

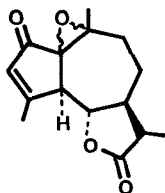


19. Picridina 103,104  
Aceite;  $[\alpha]_{50} = 5$  62

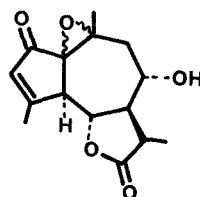


20. Dihidropicridina 103,104  
P.F. 175-177;  $[\alpha]_D = -26$ ;  $[\alpha]_D = 75$  62

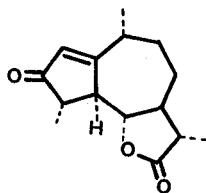
Artemisia lanata



21. 1.10-Epoxiachillina 105  
P.F. 236-238;  $[\alpha]_D = +102$

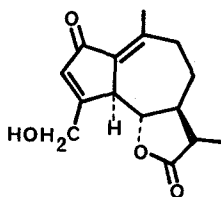


22. 1.10-Epoxi-8α-hidroxi-achillina 105  
Acetato de 1.10-epoxi-8α-hidroxi-achillina 70  
P.F. 273 (desc.)



23. Hipochaerina 106,107  
P.F. 110-112;  $[\alpha]_D = -64$

Sonchus jacquini D.C., S. pinnatus Ait., S. radicans Ait.

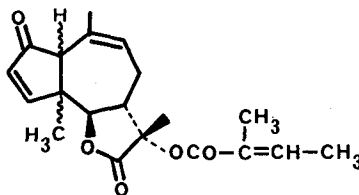


24. Jacquelinina 108

P.F. 165-167;  $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$ .

PSEUDO-GUAYANOLIDAS NATURALES

Melanoselinum decipiens

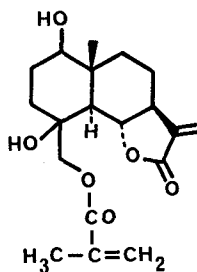


25. Decipienina C 109

P.F. 224-226;  $[\alpha]_D -74^\circ$

EUDESMANOLIDAS NATURALES

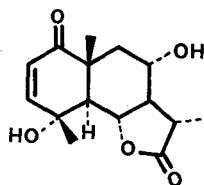
Centaurea hyssopifolia



26. Vahlenina 99

a 200°reblandece, no funde a temperatura más alta;  $[\alpha] +17$ .

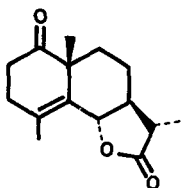
Artemisia canariensis Lees.



27. Tabarina 110

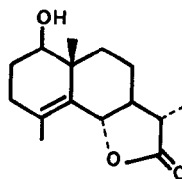
P.F. 213-215;  $[\alpha] +10$ ;  $1D_5 > 100^5$

Artemisia granatensis Boiss



1-Ceto-6 $\beta$ ,7 $\alpha$ 11 $\beta$ -H-eudesm-4-en-6,12-olida 111

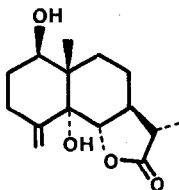
P.F. 109-110;  $[\alpha] -87$



29. 1-hidroxi-6 $\beta$ ,7 $\alpha$ -11 $\beta$ -H-eudesm-4-en-6,12-olida 111

P.F. 177-178;  $[\alpha]_D +60.9$

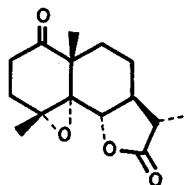
Artemisia maritima



30. Artemina 78

P.F. 238-240;  $[\alpha]_D +167$

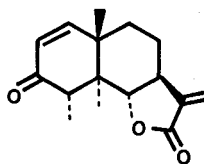
Artemisia maritima gallica Willd.



31. Maritimina <sup>78</sup>

P.F. 176-178;  $\{\alpha\}$ -42

Sonchus tuberifer Svent.

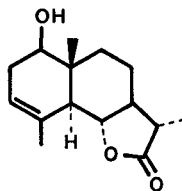


32. Tuberiferina <sup>112</sup>

P.F. 160-162;  $\{\alpha\}_D +9.2$ ;  $ID_{50} = 1$  <sup>62</sup>

Sonchus hierrensis (Pit) Svent.

stat. nov. var. *benehoavensis* Svent

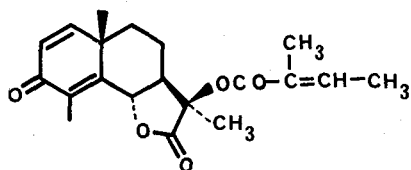


33. Dihidosantamarina <sup>113</sup>

P.F. 134-136;

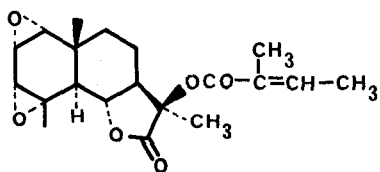
34. Acetato de 33; P.F. 131-135;  $ID_{50} > 100$  <sup>62</sup>  
 $\{\alpha\} + 72.5$

Melanoselinum decipiens



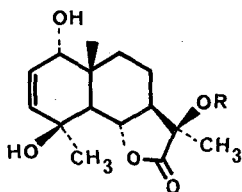
35. Decipienina A 114

P.F. 185-186;  $\{\alpha\} +54.9$



36. Decipienina B 114

P.F. 160-162;  $\{\alpha\}_D +44$



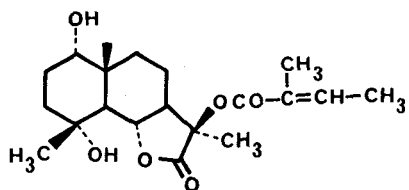
37a Decipienina D 109

Aceite;  $\{\alpha\}_D -5$  R = Angeloilo

37b Decipienina E R = H

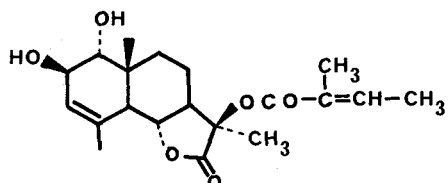
P.F. 156-157;  $\{\alpha\}_D -22^\circ$

Melanoselinum decipiens



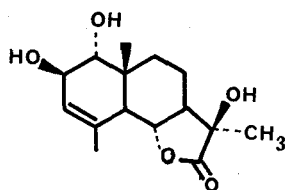
38. Decipienina F 109

Aceite;  $[\alpha]_D -57$



39. Decipienina G 115

Aceitoso;  $[\alpha]_D -22$

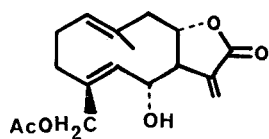


40. Decipienina H 115

Aceite.

GERMACRANOLIDAS NATURALES

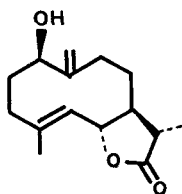
Centaurea seridis L.



41. C<sub>15</sub>-Acetilartemisiifolina 116

P.F. 102-104;  $\{\alpha\}_D +48$

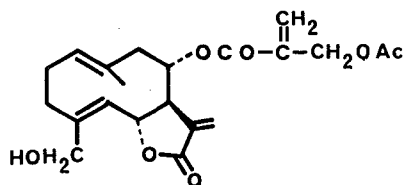
Artemisia maritima gallica Willd



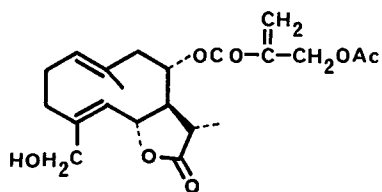
42. Gallicina 74

P.F. 114-115;  $\{\alpha\}_D +121$

Centaurea amara L.

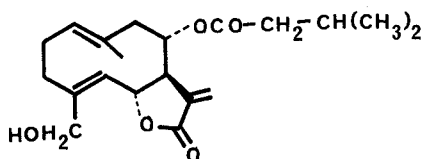


43. Amarina 117  
aceite, inestable



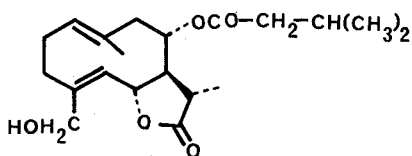
44. 11, (13)-Dihidroamarina 117  
no cristalino

Centaurea arbutifolia Svent



45. Arbutifolina 118  
aceite

45a Acetato de 45,  
aceite,  $[\alpha]_D +84.8^\circ$



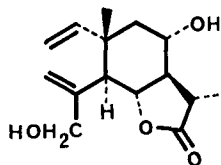
46. 11, (13)-Dihidroarbutifolina 118  
aceite

46a Acetato de 46,  
aceite,  $[\alpha]_D +95^\circ$ .



ELEMANOLIDAS NATURALES

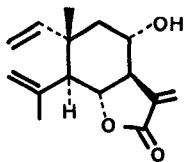
Centaurea melitensis L.



47. Melitensina 119 120

P.F. 167-168;  $[\alpha]_D +84.9^\circ$ ;  $ID_{50}=100$  38

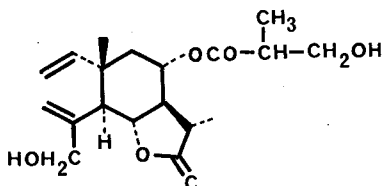
Centaurea pullata L.



48. 11, (13)-Dehidro-melitensina 121

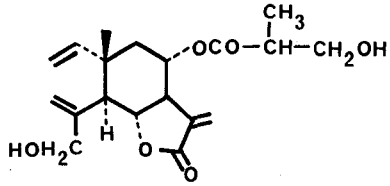
Aceite.

Centaurea melitensis L.



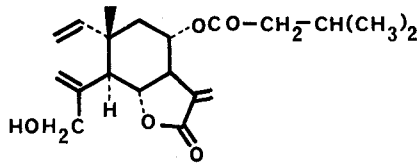
49.  $\beta$ -hidroxibutirato de melitensina 122

P.F. 107-108;  $[\alpha]_D +50$

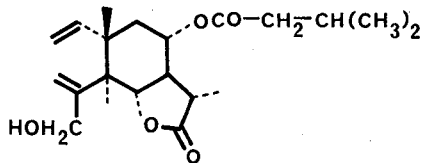


50.  $\beta$ -hidroxibutirato de  
11, (13)-dehidromelitensina 122  
 P.F. 115-117;  $\{\alpha\}_D +87$

Centaurea arbutifolia Svent.



51. Isoarbutifolina 118  
 Aceite.  
 51a Acetato de 51,  
 aceite,  $\{\alpha\}_D +42.2^\circ$



52. 11, (13)-dihidro-isoarbutifolina 118  
 Amorfo.

Las investigaciones originales de esta tercera parte de la disertación se ha realizado con la colaboración de los Dres. J. Bermejo, J. L. Bretón, A. Galindo y G. M. Massanet, como Jefes de Grupo, y con la participación de los Dres. A. Alemany, G. Alonso, J. M. Amaro, J. M. Arteaga, C. Betancor, J. N. Boada, I. Cabrera, V. Darías del Castillo, L. R. Daza, B. Domínguez, I. Jaraiz, A. D. de la Rosa, M. Fajardo, M. Fera, B. García Marrero, A. Gutiérrez, H. Mansilla, J. Pérez, F. Rodríguez Luis, M. Rodríguez Rincón, J. Stockel, J. Triana, F. Toledo y T. Zaragoza. A todos mi agradecimiento, pues sin su colaboración no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

Y nada más. De nuevo gracias por el honor que me habéis otorgado, incrementado al contestarme nuestro Presidente quien, una vez más, ha sido protagonista destacado en uno de los más importantes acontecimientos de mi carrera científica. Gracias, muchas gracias.

## BIBLIOGRAFIA

1. J. Simonsen y D. H. R. Barton. **The Terpene**. University Press, 1961.
2. A. Todd. 10<sup>th</sup> Int. Symp. of Natural Products. New Zealand, 1976.
3. Juana M. Roviroso Rodo. I. Diterpenos de Biogénesis mixta en Phaeophyta... Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna, 1981.
4. A. G. González, J. Darias, J. D. Martín; **Tetrahedron Letters** 2729 (1971).
5. A. G. González, J. D. Martín, M. Norte, C. Pérez y J. Roviroso. 12<sup>th</sup> Intern. Symp. on the Chem of Natural Products (JUPAC), pág. 1324 (1980). Tenerife.
6. A. G. González, J. Darias, J. D. Martín, M. Norte; **Tetrahedron Letters** 3951 (1974).
7. A. G. González, J. Darias, J. D. Martín; **Anal. Quím.**, **68**, 1183 (1972).
8. T. Kato, A. S. Kumanireng, I. Ichinose, Y. Kitahara, Y. Kakinuma, Y. Kato; **Chem. Lett.**, 335 (1975).
9. W. H. Gerwick, W. Fenical, N. Fritsch, J. Clardy; **Tetrahedron Letters** 145 (1979).
10. A. G. González, J. D. Martín, M. L. Rodríguez; **Tetrahedron Letters** 3657 (1973).
11. M. Norte. Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna 1977.
12. A. G. González, M. A. Alvarez, J. Darias, J. D. Martín; **J.C.S. Perkin I**, 2637 (1973).
13. J. A. Darias. Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna 1972.
14. A. G. González, J. D. Martín; **Tetrahedron Letters** 2259 (1972).

15. A. G. González, J. T. Barroso, H. López Dorta y J. R. Luis, **Anal. Quím.**, **74**, 832 (1978).
16. A. G. González y G. M. Trujillo; **Anal. Quím.**, **70**, 169 (1974).
17. A. G. González, J. M. Aguiar, J. D. Martín y M. Norte; **Tetrahedron Letters**, **29**, 2499 (1975).
18. J. Darias y J. D. Martín, «Algal Sesquiterpenoids» in «Marine Natural Products» Vol. I (Editado por P. J. Scheuer), **Academic Press**, New York, 1978.
19. A. G. González, J. D. Martín, C. Pérez y M. A. Ramírez; **Tetrahedron Letters**, 137 (1976).
20. B. M. Howard y W. Fenical; **Tetrahedron Letters**, 41 (1976).
21. F. J. Schmitz y F. J. McDonald; **Tetrahedron Letters**, 2451 (1974) y F. J. Schmitz, F. J. McDonald y D. J. Vanderah; **J. Org. Chem.**, **43**, 4220 (1978).
22. H. H. Sun, S. M. Waraszkiewicz y K. L. Erickson; **Tetrahedron Letters**, 585 (1976).
23. A. G. González, J. Darias y J. D. Martín; **Tetrahedron Letters**, 2381 (1973).
24. A. G. González, J. Darias, J. D. Martín, C. Pérez, J. J. Sims, G. H. Lin y R. M. Wing; **Tetrahedron**, **31**, 2449 (1975).
25. A. G. González, J. D. Martín, C. Pérez, M. A. Ramírez y F. Ravelo; **Tetrahedron Letters**, 187 (1980).
26. A. G. González, J. Darias y J. D. Martín; **Tetrahedron Letters**, 3625 (1973).
27. A. G. González, J. D. Martín, V. S. Martín y M. Norte; **Tetrahedron Letters**, 2719 (1979).
28. K. H. Hollenbeak, F. J. Schmitz, M. B. Hossain y D. van der Helm; **Tetrahedron**, **35**, 541 (1979).
29. A. G. González, J. Darias, J. D. Martín y C. Pérez; **Tetrahedron Letters**, 1249 (1974).
30. D. H. R. Barton y J. F. King; **J. Chem. Soc.**, 4398 (1958).
31. A. G. González, J. D. Martín y M. A. Melián; **Tetrahedron Letters**, 2279 (1976).
32. C. Pérez: «Constituyentes Químicos del alga marina *L. caespitosa* Lamx.», Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna, 1974.
33. A. G. González, J. D. Martín, V. S. Martín y M. Norte; **Tetrahedron Letters**, 2035 (1978).

34. M. Suzuki y E. Kurosawa; **Tetrahedron Letters**, 4805 (1978) y M. Suzuki, A. Furusaki, N. Hashiba y E. Kurosawa; **Tetrahedron Letters**, 879 (1979).
35. J. J. Sims, G. H. Lin y R. M. Wing; **Tetrahedron Letters**, 3487 (1974).
36. A. G. González, J. Darias, A. Díaz, J. D. Fourneron, J. D. Martín y C. Pérez; **Tetrahedron Letters**, 3051 (1976).
37. A. G. González, J. D. Martín, V. S. Martín y M. Norte; **Tetrahedron Letters**, 2719 (1979).
38. A. G. González, J. D. Martín, V. S. Martín, M. Martínez-Ripoll y J. Fayos; **Tetrahedron Letters**, 2717 (1979).
39. A. F. Rose, R. P. Izac y J. J. Sims. «Applications of  $^{13}\text{C}$  NMR to Marine Natural Products». (En prensa).
40. W. Fenical; **Phytochemistry**, **15**, 511 (1976).
41. A. G. González, J. M. Aguiar, J. D. Martín y M. Norte, **Tetrahedron Letters**, 2499 (1975).
42. A. G. González, J. Darias y J. D. Martín; **Tetrahedron Letters**, 3375 (1977).
43. A. G. González, J. M. Aguiar, J. Darias, E. González, J. D. Martín, V. S. Martín, C. Pérez, J. Fayos y M. Martínez-Ripoll; **Tetrahedron Letters**, 3931 (1978).
44. B. M. Howard y W. Fenical; **Phytochemistry**, **18**, 1224 (1979).
45. A. G. González, J. Darias, J. D. Martín y M. A. Melián; **Tetrahedron Letters**, 481 (1978).
46. M. Julia, S. Julia y R. Guegan; **Bill. Soc. Fr.**, 1072 (1960).
47. A. G. González, J. M. Aguiar, J. D. Martín y M. L. Rodríguez; **Tetrahedron Letters**, 205 (1976).
48. L. Syper; **Tetrahedron Letters**, 205 (1976).
49. N. S. Wadsworth y N. D. Emmons; **J. Am. Chem. Soc.**, **83**, 1733 (1961).
50. T. Irie, T. Suzuki, S. Itô y E. Kurosawa; **Tetrahedron Letters**, 3187 (1967).
51. T. Suzuki, M. Suzuki y E. Kurosawa; **Tetrahedron Letters**, 3057 (1975).
52. T. Irie, Y. Yasunari, T. Suzuki, N. Imai, E. Kurosawa y T. Masamune; **Tetrahedron Letters**, 3619 (1965).
53. A. G. González, J. Darias, J. D. Martín, V. S. Martín, M. Norte, C. Pérez, A. Perales y J. Fayos; **Tetrahedron Letters**, 1151 (1980).
54. V. S. Martín García: «Correlación biogenética de sesquiterpenos halogenados de origen marino y aplicación de RMN  $^{13}\text{C}$  al estudio de este tipo de productos». Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, 1978.

55. A. G. González, J. D. Martín, V. S. Martín, M. Norte y R. Pérez. Pendiente de publicación.
56. T. K. Devon y A. I. Scott, «Handbook of Naturally Occurring Compounds», Academic Press (1972) y S. Itô, K. Endo y H. Narita; **Tetrahedron Letters**, 1041 (1974).
57. R. P. Afonso: «Estudio Químico de algas del género **Laurencia** de las Islas Canarias». Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna 1981. Pendiente de lectura.
58. S. M. Kupchan, **Fed. Proc.**, **33**, 288 (1974).
59. S. M. Kupchan and R. M. Schubert, **Science**, **185**, 791 (1974).
60. K. H. Lee, C. anuforo, E. Huang and C. Piantadosi, **J. Pha. Sci.**, **61**, 626 (1972).
61. G. R. Petit and G. M. Cragg, **Experientia**, **29**, 781 (1973).
62. A. G. González, V. Darias del Castillo, J. N. Boada and M. Feria, **Archivos de Parmac. y Toxicología**, **3**, 241 (1977).
63. A. G. González, V. Darias del Castillo, G. Alonso, J. N. Boada and M. Feria, **Planta Médica**, **33**, 356 (1978).
64. A. G. González, V. Darias del Castillo, G. Alonso and J. N. Boada, (En prensa).
65. S. B. Mathur, P. García Tello, C. M. Fermín y V. Mora Arellano, **Revista Latinoamericana Quím.**, **6**, 201 (1975).
66. L. Sequeira, R. S. Hemingway and S. M. Kupchan, **Science**, **161**, 786 (1968).
67. F. P. Jaggi, Texas, A. & M. Univ., **School of Veterinary Medicine**, pp. 56-62 (1972).
68. G. W. Ivie, D. Wetzell, W. Herz, R. Kannon, H. Norman, D. Rushing, S. Johnson, L. D. Rowe and J. A. Veech, **J. Agri. and Food Chem.**, **23**, 843 (1975).
69. D. H. R. Barton, G. P. Moss and J. A. Whittle, **J. Chem. Soc. C.**, 1813 (1968). (Biosynthesis of Santonin).
70. J. K. Sutherland: Regio- and Stereo-Specificity in the Cyclization of Medium Ring 1.5-Dienes, **Tetrahedron**, **30**, 1651 (1974).
71. T. C. Sain y J. E. McCloskey, (A Facile and Stereospecific Cyclization of Costunolide), **Tetrahedron Letters**, **1969**, 2917 y **Tetrahedron**, **31**, 2211 (1975).
72. G. H. Kulkarni, G. R. Kelkar and S. C. Bhattacharyya, Cyclocostunolides, **Tetrahedron**, **20**, 2639 (1964).

73. N. H. Fisher, On the Biogenesis of Pseudo-guaianolides, **Rev. Latinoamer. Quím.**, **9**, 41 (1978).
74. A. G. González, J. Bermejo, H. Mansilla, A. Galindo and J. M. Amaro, **J. Chem. Soc. Perkin I**, 1243 (1978).
75. A. G. González, A. Galindo, H. Mansilla and A. Alemany, **Tetrahedron Letters**, **39**, 3769 (1979).
76. J. K. Sutherland, **Tetrahedron**, **30**, 1651 (1974).
77. A. G. González, J. L. Bretón y J. Stockel, **Anal. Quím.**, **70**, 231 (1974).
78. A. G. González, J. Bermejo, H. Mansilla, G. M. Massanet, I. Cabrera, J. M. Amaro and A. Galindo, **Phytochem.**, **16**, 1836 (1977).
79. A. G. González, A. Galindo, H. Mansilla and A. Gutiérrez, **Phytochem.**, (pendiente de publicación).
80. **A. A. S. Rodríguez, M. García, J. A. Rabi, Phytochem.**, **17**, 953 (1978).
81. H. Yoshioka, N. Renold, N. H. Fisher, A. Higo and J. S. Mabry, **Phytochem.**, **9**, 823 (1970).
82. A. Gutiérrez Martín: Memoria de Licenciatura «Ciclación biomiméticas de Germacranolidas», Universidad de La Laguna, 1980.
83. M. Ogura, S. A. Cordell and N. R. Farnsworth, **Phytochem.**, **17**, 957 (1978).
84. J. N. Marx and S. M. MacGaughey, **Tetrahedron**, **28**, 3583 (1972).
85. C. H. Heathcock and R. Ratcliffe, **Phytochem.**, **17**, 957 (1978).
86. E. D. Brown, T. W. Sam, J. K. Sutherland and A. Torres, **J. Chem. Soc. Perkin I**, 2326 (1975).
87. W. Herz, **Israel J. Chem.**, **16**, 32 (1977).
88. T. A. Geissman: Biosynthesis of Sesquiterpene Lactone of the Compositae In: Recent Advances in Phytochemistry (Eds. V. C. Runeckles and T. J. Mabry) Vol **6**, p. 65, **New York and London, Academic Press** 1973.
89. W. Parker, J. S. Roberts, R. Ramage, **Quart. Rev.**, **21**, 331 (1967).
90. T. A. Geissman and D. H. G. Crout: **Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism**, San Francisco: Freeman, Cooper and Co. 1969.
91. J. Bermejo, C. Betancor, J. L. Bretón y A. G. González, **Anal. Quím.** (B) **65**, 285 (1969).
92. A. G. González, B. García Marrero y J. L. Bretón, **Anal. Quím.** (B), **66**, 799 (1970).
93. K. S. Rybalko y V. I. Scheinchenko, V. I., **Zh. Obsch. Khim.**, **34**, 1358 (1964); *ibid* **35**, 579 (1965).



94. A. G. González, J. Bermejo, J. L. Bretón y M. Rodríguez Rincón, **Anal. Quím.**, **69**, 563 (1973).
95. A. G. González, J. Bermejo, G. M. Massanet y J. Pérez, **Anal. Quím.**, **69**, 1333 (1973).
96. A. G. González, J. Bermejo, J. L. Bretón y M. Rodríguez Rincón. **Anal. Quím.**, **68**, 333, (1972).
97. A. G. González, J. Bermejo, J. L. Bretón and J. Triana, **Tetrahedron Letters**, **20**, 2017 (1972).
98. A. G. González, J. Bermejo, J. L. Bretón, G. M. Massanet, B. Domínguez and J. A. Amaro, **J. Chem. Soc. Perkin Trans. I**, 1963 (1976).
99. A. G. González, J. Bermejo, J. L. Bretón, G. M. Massanet and J. Triana, **Phytochemistry**, **13**, 1193 (1974).
100. A. G. González, J. Bermejo, I. Cabrera, A. Galindo y G. M. Massanet, **Anal. Quím.**, **73**, 86 (1977).
101. A. G. González, J. Bermejo, J. M. Amaro, G. M. Massanet, A. Galindo and I. Cabrera, **Canad. J. Chem.**, **56**, 491 (1978).
102. A. G. González, J. Bermejo, I. Cabrera, G. M. Massanet, H. Mansilla and A. Galindo, **Phytochemistry**, **17**, 955 (1978).
103. A. G. González, J. Bermejo, J. L. Bretón e I. Jaraiz, **Anal. Quím.**, **66**, 419 (1970).
104. A. G. González, J. Bermejo, G. M. Massanet and J. Triana, **Phytochemistry**, **13**, 611 (1974).
105. A. G. González, J. Bermejo, A. D. de la Rosa y G. M. Massanet, **Anal. Quím.**, **72**, 695 (1976).
106. A. G. González, J. Bermejo, G. M. Massanet, J. M. Amaro and B. Domínguez, **Phytochemistry**, **15**, 991 (1976).
107. A. G. González, J. Bermejo, G. M. Massanet, J. M. Amaro and B. Domínguez, **Cryst. Struct. Comm.**, **6**, 373 (1977).
108. J. Bermejo, J. L. Bretón and A. G. González, **J. Chem. Soc.**, (C), 1298 (1966).
109. A. G. González, J. L. Bretón, A. Galindo y F. Rodríguez Luis, **Anal. Quím.**, **70**, 1028 (1974).
110. A. G. González, J. Bermejo, J. L. Bretón y M. Fajardo, **Anal. Quím.**, **69**, 667 (1973).
111. A. G. González, J. L. Bretón y J. Stockel, **Anal. Quím.**, **70**, 231 (1974).
112. J. Bermejo, J. L. Bretón, M. Fajardo y A. G. González, **Anal. Quím.**, **64** (B), 183 (1968).

113. J. Bermejo, J. L. Bretón, A. G. González y A. Villar del Fresno, **Anal. Quím.**, **64**, 893 (1968).
114. A. G. González, J. L. Bretón, A. Galindo y F. Rodríguez Luis, **Anal. Quím.**, **69**, 1339 (1973).
115. A. G. González, J. L. Bretón, A. Galindo e I. Cabrera, **Rev. Latinoamer. Quím.**, **7**, 37 (1976).
116. A. G. González, J. M. Arteaga and J. L. Bretón, **Phytochemistry**, **12**, 2997 (1973).
117. A. G. González, J. Bermejo y T. Zaragoza, **Anal. Quím.**, (en prensa).
118. A. G. González, J. Bermejo, F. Toledo and L. R. Daza, **Phytochemistry**, (en prensa).
119. A. G. González, J. M. Arteaga, J. Bermejo y J. L. Bretón, **Anal. Quím.**, **67**, 1243 (1971).
120. A. G. González, J. M. Arteaga y J. L. Bretón, **Anal. Quím.**, **70**, 158 (1974).
121. A. G. González, J. Bermejo, I. Cabrera y G. M. Massanet, **Anal. Quím.**, **70**, 74 (1974).
122. A. G. González, J. M. Arteaga and J. L. Bretón, **Phytochemistry**, **14**, 2039 (1975).

DISCURSO DE CONTESTACION  
POR EL ACADEMICO NUMERARIO  
EXCMO. SR. D. MANUEL LORA TAMAYO

Señores Académicos:

Habéis de perdonarme que inicie esta intervención recordando unas palabras de mi discurso de ingreso en nuestra Real Academia hace más de treinta años. Decía yo entonces que cualquiera que fuese la valoración dada a mi vida por los compañeros de Corporación que me recibían, todas las manifestaciones de ésta tenían como motivo único la gran vocación universitaria que me animaba. Y en frase de galanteador quitaba merecimiento a este amor por la Universidad pues que «a Señora tan principal no es mérito amarla y ser constante». He permanecido fiel a este maridaje, no quebrado por separación ni divorcio, con lo que puedo decir sin énfasis que dos familias han llenado mi existencia: la que creció sana, por la gracia de Dios, en un hogar dilatado y la que anudó sus vínculos en el mutuo e intenso conocimiento a través de una ilusión científica diariamente renovada. Son amores distintos, pero suficientes para colmar la capacidad de mis sentimientos.

A esta segunda familia, con destacada personalidad en ella, pertenece el profesor Antonio González y González que hoy llega a nosotros. Por ser así no he querido delegar en esta ocasión el honor de recibirle, y no ciertamente para tranquilizar sus inquietudes sino, un poco egoísticamente, por el gozo de compartir con él de modo más directo este momento crítico en su ascensional carrera científica.

El profesor González, oriundo de la villa tinerfeña de Realejo Alto, brilló como estudiante a lo largo de los distintos grados de la enseñanza que, pasando por el de Licenciatura en la Universidad de La Laguna, habían de culminar en la Tesis Doctoral, llevada a cabo a nuestro lado en el Instituto de Química del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y galardonada en 1946 con el Premio Extraordinario en la Universidad de Madrid. Durante cuatro años hasta esta fecha trabajamos juntos en la línea de investigación que yo iba desarrollando, pero

la vocación a la Química Orgánica no se originó por mis enseñanzas. González había sido alumno en La Laguna del profesor García González, figura de primer rango en el mundo orgánico español que en la Universidad de Sevilla, a la que se trasladó después, ha creado una escuela especializada en derivados de azúcares que goza hoy de prestigio internacional. Pronto llegó González a la cátedra precisamente en la Universidad donde se había iniciado, y sin tregua ni desmayo montó en un pobre remedo de laboratorio, estimulado con la ayuda del C.S.I.C., el reducido equipo de material de que disponía para iniciar las investigaciones sobre la flora canaria que marcarían ya en sus orígenes el objetivo de un ambicioso propósito.

En la planificación de la investigación española que se llevaba a efecto en los años cuarenta nos proponíamos que los doctores más brillantes, profesores en potencia o recién promovidos, hicieran estancias en laboratorios extranjeros, diversificados en direcciones preconcebidas en cada rama, en busca de una superior valoración para la Química española. El ya profesor González, convencido del interés de esta ambientación exterior, se traslada en 1950 al Laboratorio de Química Orgánica de la Universidad de Cambridge, dirigido por el profesor Sir Alexander R. Todd. Trabajaba éste en la síntesis de nucleótidos, por la que había de ser laureado años después con el Premio Nobel, y había estado en nuestro Instituto dictando algunas conferencias. Fue fácil así la aceptación inmediata de González en su laboratorio donde pudo gozar de un superior clima de trabajo, de indudable valor para su futuro. También él dejó en aquel medio extraño el recuerdo grato de un joven investigador superiormente dotado para el trabajo científico. He tenido oportunidad de encontrarme con Todd repetidas veces, no sólo en ocasión de Congresos internacionales, incluso sesiones de nuestro Instituto, sino en una más íntima convivencia, directivos ambos de la I.U.P.A.C., y siempre saltaba en nuestras conversaciones el nombre del profesor español que había pasado por su laboratorio.

Al regreso a España, habían de adquirir plena consistencia dos propósitos que le animaban: absoluta resolución de no abandonar su Universidad lagunera y resuelta decisión a crear en ella un Centro de investigación que cultivara la Química de productos naturales. Años de creciente producción científica con su grupo universitario, pero de lucha al propio tiempo en constante gestión para hacer realidad de sus aspiraciones. El Cabildo Insular de Tenerife, que caló pronto la significación del proyecto, el C.S.I.C., el Ministerio de Educación, convergían en la aportación de los medios, que siempre resultaban escasos, y an-

tes y después Ayudas de la Comisión Asesora de Investigación, como de la Fundación March o la Editorial Aguilar, subvencionando sus estudios, contribuían con ello a la dotación de equipos instrumentales. Así pudo ser inaugurado en 1963 el que se llamó «Instituto de Investigaciones Químicas de Tenerife» que nacía coordinado con el Departamento de Química Orgánica y Bioquímica de la Universidad, en ejemplar asociación. Años más tarde, muy recientemente, con óptica siempre ambiciosa a la que contribuía la expansión de medios y colaboraciones, ensancha su espacio vital identificado ahora en el nomenclator como «Instituto de Productos Naturales Orgánicos del C.S.I.C.»

La producción científica del Instituto de La Laguna que continúa ahora en intensa dedicación al estudio de la flora canaria, aunque extendido a más nuevos aspectos, es valorada internacionalmente a través de las numerosas publicaciones que exceden mucho de las trescientas, la mayoría de ellas en revistas extranjeras. Esta presencia continuada de sus investigaciones justifica la solicitud de que es objeto el profesor González en los conciertos científicos. Ya en 1972 supone un explícito reconocimiento al ser el Instituto sede del Simposio Hispano-Francés de Productos Naturales; más tarde, la presidencia en sesiones del 9.º Simposio Internacional de la IUPAC, celebrado en Ottawa en 1974, la conferencia plenaria del 10.º en Nueva Zelanda, el requerimiento de la UNESCO en 1979 como «chairman» de su reunión sobre la creación de un Centro Internacional de Química, son hechos bien demostrativos. Ha sido comisionado, más tarde, para elaborar las directrices de una colaboración regional en la Química de productos naturales por la que los países del Tercer Mundo muestran un especial interés, debido a la existencia en ellos de una inmensa masa vegetal sin estudiar químicamente, que ofrece perspectivas de aplicación. El Instituto canario es propuesto así como Centro Internacional para la investigación y formación de personal, especialmente dedicado al primero de los aspectos en relación con los laboratorios regionales creados o por crear.

Este requerimiento para una misión de gran significado internacional, que afecta también a la red regional del sureste de Asia, llega cuando ya el Instituto se había proyectado ampliamente en Hispanoamérica. A partir del primer convenio de colaboración con la República Argentina, que tuvo la satisfacción de firmar como presidente del C.S.I.C. con el profesor Houssay, que lo era de la institución argentina, el espíritu de cooperación que lo animaba fue estimulado años más tar-

de desde la misma presidencia por nuestro compañero de Academia el profesor Sánchez del Río en sendos acuerdos con Universidades o Consejos de Chile, Venezuela y Brasil, y en una mayor dilatación por el Instituto de Cooperación Iberoamericana. Pero estos conciertos son letra muerta si no se llenan después de contenido humano y en un orden químico se nutrió éste esencialmente del trabajo y prestigio personal del profesor González y González que ya desde sus primeros contactos con Iberoamérica, invitado en Brasil en 1959 para dictar conferencias sobre sus investigaciones, aceptó sucesivamente a lo largo de los años y en más de una ocasión, los requerimientos para dictar cursos y seminarios, entre otras, en las Universidades de Buenos Aires, Chile, Venezuela, las de Lima, Bogotá y la Habana, o el Tecnológico de Monterrey en Méjico. De estas intervenciones personales se ha derivado la incorporación al Instituto canario en calidad de doctorandos de gran número de becarios hispanoamericanos que los convenios establecidos permiten en buena medida aceptar. No pocos de ellos son hoy profesores universitarios en sus países respectivos, con lo que se ha creado, a través de la personalidad de nuestro nuevo académico, una apretada red que prestigia el nombre español por encima de toda discriminación partidista, no de recibo felizmente en los ambientes científicos. González ha prestado con su esfuerzo, a veces agotador en desplazamientos no regateados, un gran servicio a España influenciando con dignidad nuestra política hispanoamericana.

Se hace patria con el trabajo propio y el científico ayuda a construirla cuando pone a contribución con exclusividad los elementos que, por ser genuinos, no se sustituyen por ninguna adulteración, cualquiera que sea su naturaleza. Ni la publicidad, ni el énfasis autovalorativo, ni la mixtificación de funciones ayudan a hacer Ciencia; sólo impresiona lo que comporta el sello de una creación auténtica. Y así se conforma la personalidad de González que, en la generosidad de su entrega, se ve arrastrado a veces a otras actuaciones que, aún conexas, distraen de la labor vocacional. Por ese espíritu de servicio, sin reservas egoístas, aceptó cargos académicos, como Decano de la Facultad de Ciencias y Rector de la Universidad lagunera, elevando el nivel no sólo de ésta en el despertar a una noble emulación, sino el de los demás grados docentes que también atendió con desusado interés. Profesor e investigador de limpia vocación, ocasionalmente acreditado como hombre de gobierno, el prestigio de que goza fuera de España lo alcanzaba también entre nosotros y, «rara avis» también en su tierra isleña; no es extraño por ello que cuando en momentos de transición en España se deseaba

una personalidad intelectual del archipiélago para integrarse en un reducido número de escogidos, González fuera designado Senador por nombramiento regio. Terminó este período, como habían terminado los anteriores, sin que ningún contagio le dejaran en su siempre mantenida independencia.

En todo tiempo fue atrayente para el químico orgánico el estudio de los productos de origen biológico, ya fueren de procedencia vegetal o animal, en el doble aspecto de caracterizar la estructura y de confirmarla por su síntesis. Así se fue enriqueciendo el conocimiento de alcaloides o de terpenos, como el de esteroides o vitaminas. La finura del trabajo requerido para el aislamiento de los productos de degradación química en busca de fragmentos identificables que permitieran una reconstrucción, al menos provisional, se complicaba no poco por las grandes cantidades de primera materia sobre las que opera para lograr mínimas porciones de productos. Es admirable la obra de nuestros predecesores llevada a cabo en sus orígenes por una vía casi exclusivamente química, sólo apoyada en el ultravioleta y el infrarrojo, cuando la espectrografía no había hecho aún su plena presencia.

Como es frecuente que ocurra en la investigación, si se vive vocacionalmente, la dificultad estimula el interés y si éste existía ya en orden a plantas u órganos de actividad fisiológica conocida, se acentuaba por alcanzar un conocimiento más preciso sobre la influencia que esqueletos y sustituyentes de las moléculas determinaban en aquélla, con vistas a la síntesis de nuevos productos asimismo activos o diferenciables en sus efectos. Es natural que, ante las posibilidades ofrecidas por los productos naturales, ampliamente extendidos en toda la geografía, se incrementara el interés en este dominio de la investigación orgánica, hasta llegar a la explosión de los cuarenta años últimos. Pero es que, además, para un mejor estímulo que hacía científicamente rentable el esfuerzo, la extensión de los métodos físicos a la determinación de estructuras venía a prestar el mejor servicio a esta expansión. El infrarrojo, como la resonancia magnética nuclear, el espectro de masas y, en su caso, la difracción por rayos X, auxiliares más significativos y de rutina, visualizan el panorama de esqueletos atómicos rodeados de una constelación de sustituyentes que casi se encajan ya en primera aproximación.

Cuenta Kekulé que, preocupado por la forma en que los átomos se unían para originar las moléculas, los vio saltar solos y encadenados dos, tres o más entre sí, y aun con ramas, cuando adormilado regresaba



a su casa en la imperial de un ómnibus. La brusca parada del conductor le despertó y pasó la noche uniendo átomos sobre la mesa de trabajo. Así nació su teoría de los enlaces carbonados; pero también, entre sueños, fatigado en casa después de un intenso día, se le aparecían los átomos con figuras extrañas en las que se agrupaban o se encadenaban y en algún momento el situado en el extremo de la cadena se unía al del otro extremo formando un anillo. «Desperté bruscamente –escribe– y pasé el resto de la noche con la pluma en la mano haciendo esquemas. De esta manera dio a luz la fórmula exagonal del benceno». Kekulé, que iba inicialmente para arquitecto, no había cancelado, sin duda, esta soterrada vocación, proyectándola en la arquitectura de las moléculas orgánicas. Pero hoy esas cabriolas entre diferentes clases de átomos que tan decisivas fueron para el futuro de la Química Orgánica se articulan por sí mismas en la conjunción de unas técnicas físicas que, a mentes despiertas, dan la representación arquitectónica de las más complejas moléculas, incluso gráficamente, si unos programas adecuados llegan a poner en juego los recursos de la automática.

Y he aquí por qué la Química de los productos naturales se ha desarrollado espectacularmente. No dependiendo ya con exclusividad de los métodos químicos, lo que no quiere decir que se hayan eliminado, pues ha de armonizarse la información que suministran, con la proporcionada por las nuevas técnicas, el trabajo se simplifica notablemente, las cantidades iniciales de material se reducen y, como agradecido contrapunto a esta riqueza de medios que se ponen a su alcance, el químico orgánico supo aprovecharla lanzándose por el ancho campo que se ofrecía y logrando no sólo la acumulación de nuevas especies químicas, sino, lo que es más importante, el desvelar de nuevas estructuras moleculares mucho más complejas que las tradicionalmente conocidas.

En este orden de ideas, una muestra elocuente de la labor de González en el aislamiento y dilucidación de estructuras, lo refleja el balance hasta 1975 de las investigaciones sobre la flora canaria, referidas a 129 plantas, en las que ha aislado 116 nuevos productos, entre los que cuentan, no sólo terpenoides, alguno de cuyos grupos es tema de su discurso, sino glucosidos derivados de estrofantidina procedentes de especies de crucíferas, de escrofulariáceas, el nuevo cardenolido canarigenina, junto a una diversidad de glicosidos cardíacos, sapogeninas espirostánicas y lactonas esteroídicas. Asimismo, el capítulo de las cumarinas se enriquece notablemente y es interesante destacar que en el estudio sistemático de los espectros de resonancia magnética nu-

clear realizados sobre 89 de ellas con diversos sustituyentes ha llegado al establecimiento de reglas generales aplicables a la identificación de otras nuevas. También en el vasto capítulo de los alcaloides entró el grupo químico de González en los años cincuenta abordando la identificación en especies de «Adenocarpus» de la D-adenocarpina aislada simultáneamente por Ribas, en Santiago, designada por éste con el nombre de «santiaguina» y con el de «teidina» por González. Noble competencia en la inmortalización del territorio patrio.

Como se ve por los ejemplos que he querido espigar en su producción científica, son diversos los capítulos de la Química Orgánica enriquecidos con sus aportaciones, prolíficamente recogidas en los «Fortschritte der Organischen Naturstoffe», como en otras diversas puestas al día de igual rango. Pero, sin duda, lo más destacado hasta aquí en sus investigaciones y lo más acabado en el planteamiento de hipótesis de trabajo y compulsas de interpretaciones, es la contribución a la química de los sesquiterpenos, abordada en toda la amplitud de dilucidación de estructuras y síntesis biogenética o biomimética, de la que es un magnífico exponente el discurso que acabáis de escuchar. A él he de referirme brevemente más como homenaje a su autor que como competencia en el tema.

El justificado afán de profundizar en las relaciones genéticas de los entes químicos que va aflorando la vida de los seres es fruto de una tendencia insobornable, aún a trueque de resistencias íntimas en algunos científicos, hacia el principio unitario que nos preside. Es por ello seductora idea la de profundizar en la biogénesis de los productos naturales, para lo que se hacen precisas una gran imaginación y suficientes recursos en síntesis orgánica. Quienes hayan seguido un poco de cerca la obra de Robinson, conocen bien de qué modo esta concepción inspira en buena parte su dirección en la síntesis de alcaloides. La hipótesis biogenética de éstos, atribuye a los aminoácidos de las proteínas, el origen del producto vegetal, a través de una oxidación seguida de reacción con amoníaco, que daría lugar a una carbinolamina, capaz de conducir a diversos sistemas heterocíclicos por la gran capacidad de condensación, exhaustivamente estudiada por él. Así lo demostró con las síntesis de la narcotina, la isopeleterina o la atropina y la cocaína. Sobre esta hipótesis, considera referible al aminoácido ornitina el grupo general de los alcaloides de pirrolidina y a la lisina el de los piperidínicos; en sus ideas inspiró Woodward la síntesis de la estricina como años más tarde la del antibiótico cefalosporina a partir del

aminoácido L(+)-cisteína. La biogénesis constituye la más importante derivación de la química actual de productos naturales, y así lo habréis apreciado en el discurso que acabáis de oír, claro exponente de cómo el nuevo Académico ha incorporado a sus líneas de trabajo, las direcciones que hoy inspiran este orden de investigaciones.

En este aspecto de unicidad, referible ahora a la génesis de los terpenos, es obligado recordar los hallazgos de Ruzicka en su investigaciones sobre politerpenos, laureadas con el Premio Nobel. Ante la civetona y la muscona, aisladas del civeto y del almizcle, muy apreciadas en perfumería, que fueron caracterizadas por él como cetonas cíclicas simétricas de 17 átomos de carbono, la deliberación sobre el origen bioquímico que diera una plausible explicación a su peculiar estructura condujo a suponer derivada la civetona de una  $\omega$ -oxidación del ácido oleico seguida de ciclación del ácido dicarboxílico resultante en el organismo animal de procedencia. Se estableció así la relación genética entre un ácido graso sencillo y un complicado terpeno superior representativo de la serie de cetonas macrocíclicas descubiertas por él. En la misma línea discursiva, relaciona el fitol, alcohol terpénico de la clorofila, con la vitamina A, cuyas analogías de constitución fueron confirmadas por síntesis, inspirada en su regla del isopreno y ayudada por el método de deshidrogenación, singularmente valiosos una y otro, en la bioquímica de los terpenos superiores.

La «regla del isopreno» de Ruzicka como principio constructivo difundido en la naturaleza es, en efecto, de singular aplicación en la química de terpenos, partiendo de una unidad biológica de isopentano que, por reacciones de condensación originaría los terpenos acíclicos y por ciclaciones y transformaciones sucesivas otras moléculas superiores, que marcan con ello posibles rutas biogénicas. Se observa así en las investigaciones de González, a partir de terpenos sencillos de clara referencia isoprénica. Los sesquiterpenos de las algas del género «Laurencia», procedentes de las costas canarias, a los que dedica la mayor parte de su discurso, ofrecen singular interés por su carácter halogenado, poco frecuente. Son los llamados «caespitol» e «isocaespitol» en los que, como se ha visto, caracteriza por su síntesis un nuevo esqueleto carbonado del tipo de bisaboleno. Pero las vías seguidas, que detalla el discurso, revalorizan la dependencia isoprénica al iniciarse con terpenos muy relacionados entre sí, de sencilla y conocida conexión. Los resultados experimentales le hacen prever que un diol derivado del bisaboleno sea un intermedio biogénico de los caespitales. El «bisaboleno» es un sesquiterpeno monocíclico, componente de la

esencia de mirra, inicialmente referible al terpeno acíclico «nerolidol» del aceite esencial de neroli y a sus productos de deshidratación, los «farnesenos» que, a través de su trihidrocloruro, lo originan. Inspirado en estas relaciones, González plantea la síntesis total biogenética del «deoxicaespitol», a partir del «acetato del cis- y trans-farnesol», y llega al esqueleto de bisaboleno con una excelente interpretación teórica que pasa por un ión bisabolonio intermedio, en el que se produce la ciclación. También desde un monoterpene sencillo, el « $\alpha$ -terpineol», realiza a través de una sucesión de reacciones, algunas de ellas de excelente rendimiento, la síntesis total de tipo biomimético de «( $\pm$ )-isocaespitol», que evidencia el acierto de la ruta biosintética propuesta para los sesquiterpenos halogenados.

Reiterando estas relaciones genéticas se ofrecen nuevas oportunidades con los sesquiterpenos halogenados del tipo de «chamigreno», aislados de otras especies de «Laurencia», respecto de los cuales, por la coexistencia de terpenos con uno y otro esqueleto, se hacía verosímil que en su formación interviniera también el ión bisabolonio para ambos. Y se vuelve aquí al sesquiterpeno acíclico de directa conexión isoprénica, el «farnesol», de la esencia de semillas de abelmosco que, como «trifosfato de farnesilo», es precursor común de la mayor parte de los sesquiterpenos. La secuencia de reacciones que pasa también por el  $\alpha$ -bisaboleno, perdiendo pirofosfato, se supone desarrollada a través de un mecanismo en el que la intervención de un ión bromonio formado por acción enzimática añadiría cloruro de bromo a nivel del ión bisabolonio, por vía enzimática también, previa a la acción de una ciclasa que origina el derivado chamigrénico. Es sugerente el juego de estos iones salinos en el proceso y no menos las referencias a posibles acciones enzimáticas que abren interesantes perspectivas sobre el conocimiento de estas enzimas en el vegetal y, en su caso, la posible intervención en síntesis estereoquímicas.

El discurso del profesor González, como toda publicación sería sobre química de productos naturales, encierra, junto a hipótesis de trabajo presentes y futuras, la aplicación de diversos procesos que dan la medida de una imaginación atenta, y un vasto conocimiento de los más actuales y versátiles recursos que ofrece la síntesis orgánica. Baste este ligero comentario, que omite en aras de la brevedad otras referencias, incluso las de su brillante aportación a la biogénesis y síntesis de los diterpenos de biosíntesis mixta y a las lactonas

sesquiterpénicas, para llamar la atención sobre el interés que ofrece un atento estudio del trabajo desarrollado.

Es un deber mío, hondamente sentido, no terminar esta intervención sin sumarme el recuerdo cariñoso que el profesor González ha tenido para su antecesor en el sillón académico, el profesor Pascual Vila, muy querido y valorado por los orgánicos españoles. Es doloroso que el brillo de una ceremonia de recepción haya de empañarse con el dolor por el compañero que se ausentó para siempre. Sirvan sus palabras, como las nuestras, de obligado homenaje a su memoria.

Compensando estas faltas, en los últimos años se han incorporado a nuestra Real Academia jóvenes científicos que traen a ella nuevos aires, siempre tonificantes. Estoy cierto de que la brisa atlántica que nos llega ahora con la presencia entre nosotros del profesor González y González, ha de ser beneficiosa y reconfortante. Sea bienvenido.

# INDICE

|   | PAG. |
|---|------|
| CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA INVESTIGACION DE PRODUCTOS NATURALES .....   | 11   |
| BIOGENESIS Y SINTESIS DE TERPENOIDES DE ORIGEN MARINO .....   | 15   |
| INTRODUCCION .....  | 17   |
| I. BIOGENESIS Y SINTESIS DE DITERPENOIDES DE BIOSINTESIS MIXTA .....  | 19   |
| <b>Taonia atomaria</b> .....  | 21   |
| Biogénesis de los diterpenos de algas pardas .....  | 12   |
| Síntesis total, tipo biogénético, del <b>taondiol metil eter</b> ..   | 25   |
| Transformaciones biogénéticas en diterpenos de biosíntesis mixta .....  | 25   |
| Transformación <b>taondiol</b> → <b>iso-taondiol</b> .....  | 28   |
| Síntesis del desoxitaondiol y de un compuesto con estructura de stypotano .....   | 31   |
| Ruptura heterolítica del <b>anillo A</b> del <b>taondiol</b> .....  | 31   |
| ANEXO I. RELACION DE LOS NUEVOS DITERPENOS DE BIOGENESIS MIXTA DE ORIGEN MARINO ESTUDIADOS EN NUESTROS LABORATORIOS ..... | 41   |
| II. BIOGENESIS Y SINTESIS DE SESQUITERPENOS HALOGENADOS DE LAS ALGAS DEL GENERO <b>LAURENCIA</b> .....                    | 45   |
| Consideraciones generales .....   | 47   |
| Síntesis, tipo biogénético, del <b>β-Snyderol</b> .....   | 50   |

|  |     |
|--|-----|
| Consideraciones biogenéticas sobre los monociclofarnesanos y compuestos relacionados .....   | 50  |
| <b>Laurencia caespitosa</b> .....  | 50  |
| Consideraciones biogenéticas sobre los <b>caespitoles</b> y productos relacionados .....   | 54  |
| Síntesis total, tipo biogenético, del <b>desoxi-isocaespitol</b> .   | 56  |
| Análisis de la síntesis .....  | 56  |
| Síntesis total, tipo biomimético, de ( $\pm$ ) <b>isocaespitol</b> ....  | 57  |
| <b>Laurencia obtusa</b> .....  | 60  |
| Transformaciones de sesquiterpenos de tipo chamigreno  | 63  |
| Estudio del par Br-Cl del anillo B de chamigreno y bisabolanos .....   | 65  |
| Consideraciones biogenéticas sobre sesquiterpenos de tipo chamigrénico .....   | 68  |
| <b>Laurencia perforata</b> .....   | 71  |
| Síntesis total de la <b>perforenona</b> y <b>3-debromoperforatona</b> .....  | 72  |
| Síntesis total del <b>perforeno</b> .....  | 73  |
| Transformaciones tipo biogenético .....  | 75  |
| Interpretación biogenética de la formación de sesquiterpenos tipo <b>perforatano</b> a partir de chamigrenos .....                       | 77  |
| Transformaciones del <b>obtusano</b> en (+) <b>-isobromocupareno</b> y (+) <b>-isolaureno</b> .....                                      | 79  |
| Transformación del <b>obtusol</b> en el isómero de <b>perforeno</b> .  | 80  |
| Análisis de los reagrupamientos de sesquiterpenos con esqueletos de chamigreno .....   | 84  |
| Transformaciones de la <b>perforenona A</b> y <b>perforenona</b> en el <b>componente B</b> .....   | 88  |
| <b>Laurencia obtusa</b> .....  | 88  |
| Transformaciones biogenéticas del esqueleto chamigreno en el esqueleto <b>rhodolaurano</b> .....   | 89  |
| Consideraciones biogenéticas sobre los nuevos sesquiterpenos <b>rhodolaureol</b> , <b>rhodolauradiol</b> y <b>güimareol</b> .....        | 92  |
| RELACION BIOGENETICA ENTRE CHAMIGRENOS Y ESQUELETOS RELACIONADOS .....   | 93  |
| ANEXO II. RELACION DE NUEVOS SESQUITERPENOS HALOGENADOS DE ALGAS DEL GENERO <b>LAURENCIA</b> , ESTUDIADOS EN NUESTROS LABORATORIOS ..... | 95  |
| Consideraciones biogenéticas sobre sesquiterpenos de tipo chamigrénico .....   | 108 |
| III. BIOGENESIS DE LACTONAS SESQUITERPENICAS ...   | 103 |

|   |     |
|---|-----|
| INTRODUCCION .....  | 104 |
| TRANSFORMACIONES BIOGENETICAS DE LA GALLI-<br>CINA Y DERIVADOS A GERMACRANOLIDAS Y<br>GUAYANOLIDAS .....  | 106 |
| BIOGENESIS DE 1- -HIDROXI-TRANS- (10 $\beta$ -Me;<br>5 -H)-EUDESMANOLIDAS .....                           | 118 |
| ANEXO III. RELACION DE LAS NUEVAS LACTONAS SESQUITER-<br>PENICAS ESTUDIADAS EN NUESTROS LABORATO-<br>RIOS | 127 |
| Bibliografía .....  | 145 |
| DISCURSO DE CONTESTACION POR EL ACADEMICO<br>NUMERARIO EXCMO. SR. D. MANUEL LORA-TAMAYO                   | 153 |