



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

NUEVOS SESQUITERPENOS DE LA TRANSPOSICIÓN DE WAGNER-MEERWEIN DE UN DERIVADO DE LONGIPINENO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA

LUIS FELIPE RANGEL RAMOS

ASESORES:

DRA. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN
DR. CARLOS MARTÍN CERDA-GARCÍA-ROJAS
DR. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Morelia, Mich.

Junio 2007

LA PRESENTE TESIS SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE PRODUCTOS NATURALES DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO BAJO LA ASESORÍA DE LOS DOCTORES LUISA URANIA ROMÁN MARÍN, CARLOS MARTÍN CERDA-GARCÍA-ROJAS Y JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ.

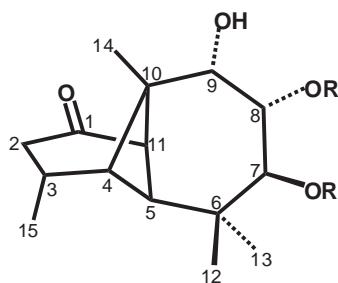
ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
PARTE TEÓRICA	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
FIGURAS	40
CONCLUSIONES	64
PARTE EXPERIMENTAL	66
BIBLIOGRAFÍA	83

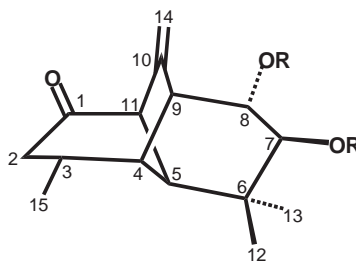
INTRODUCCIÓN

La rasteviona (**1a**)¹ y sus análogos experimentan con facilidad transposiciones de Wagner-Meerwein en medio ácido, dando lugar a esqueletos hidrocarbonados menos tensionados.^{2,3}

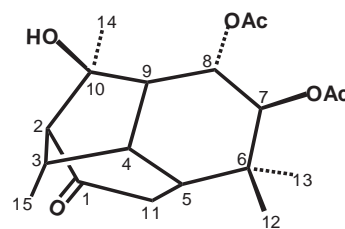
Durante el estudio de esta clase de reacciones, se ha observado que las modificaciones en el ciclo de siete o en el ciclo de seis miembros de la molécula afectan el transcurso de los reordenamientos.^{2, 4-6} Por ejemplo, la rasteviona (**1a**), en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, se transpone al morelieno **2a** como único producto², en tanto que su análogo, el diacetato **1b** en las mismas condiciones, genera el morelieno **2b** más un hidrato cuya estructura se representa como **3**.⁷



1a: R = Ang
1b: R = Ac



2a: R = Tigl
2b: R = Ac

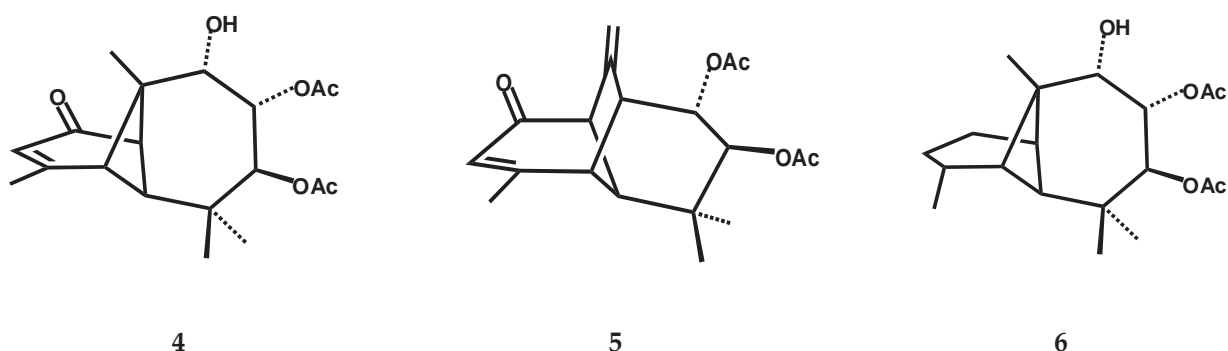


3

Como ejemplo de cambios en el ciclo de seis miembros que afectan la reactividad en este tipo de transposición, tenemos que el diacetato de triolona (**1b**), por tratamiento

con eterato de trifluoruro de boro, genera el morelieno **2b** en alto rendimiento, mientras que su análogo insaturado **4** forma el morelieno **5** en bajo rendimiento.²

Con el objetivo de estudiar la influencia del grupo carbonilo sobre la transposición de Wagner-Meerwein en este tipo de compuestos, en el presente trabajo* se preparó el diacetato de longipinatriol (**6**) a partir del producto natural (**1a**) y se promovió su transposición en presencia de eterato de trifluoruro de boro.



* Los resultados de esta tesis se han presentado en los siguientes eventos:

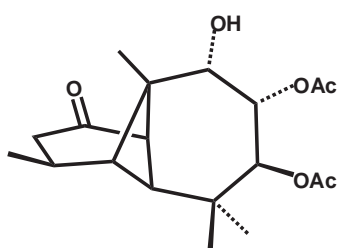
- Carlos M. Cerda-García-Rojas, Luis F. Rangel. "Nuevo Sesquiterpeno Generado por Transposición Tipo Wagner-Meerwein en un Derivado de Rasteviona". Congreso del X Verano de la Investigación Científica del Pacífico del Programa Delfín; Nvo. Vallarta, Nay., 24-26 de Agosto de 2005. *Memorias 2005*.
- Luisa. U. Román, Luis F. Rangel, Concepción Armenta, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. "Nuevo Sesquiterpeno de la Transposición de Wagner-Meerwein del Diacetato de Longipinatriol". XL Congreso Mexicano de Química; Morelia, Mich., 25-29 de Septiembre de 2005. *Memorias Rev. Soc. Quím. Méx.* **2005**, 49, No. Especial, 66, p. 111.
- Carlos M. Cerda-García-Rojas, Luis F. Rangel, Luisa U. Román. "Transposiciones de Wagner-Meerwein en un Derivado de Longipineno". Congreso del XI Verano de la Investigación Científica del Pacífico del Programa Delfín; Nvo. Vallarta, Nay., 23-25 de Agosto de 2006. *Memorias 2006*.

PARTE TEÓRICA

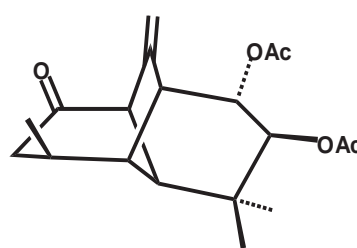
REORDENAMIENTOS EN DERIVADOS DEL LONGIPINENO DONDE INTERVIENE EL CICLO DE SEIS MIEMBROS.

Como se mencionó en la introducción, una insaturación en el ciclo de seis miembros ejerce gran influencia en la transformación de los derivados del longipineno cuando se someten a condiciones de reordenamiento.

En el caso de la transposición de Wagner-Meerwein del diacetato **1b** y su epímero **7** en presencia de $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$ generan los derivados del morelieno **2b** y **8**, respectivamente.



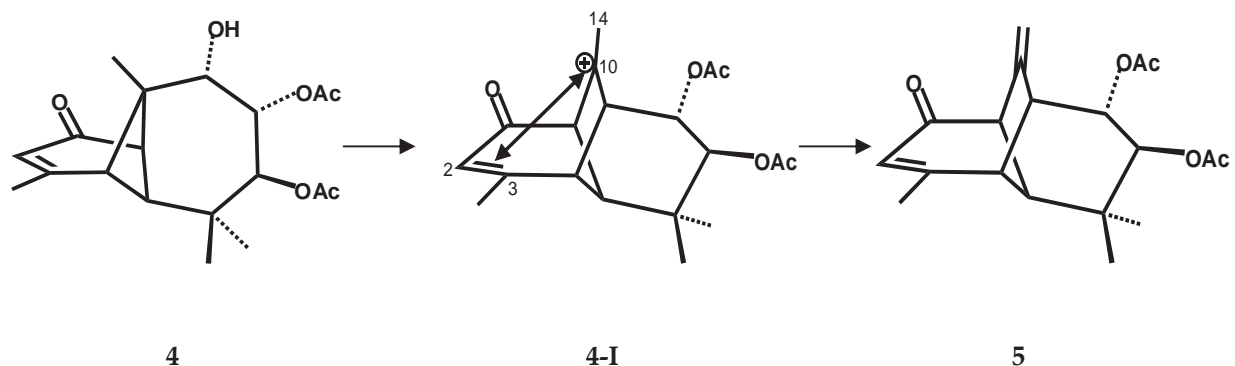
7



8

Cuando el diacetato insaturado **4** se trata bajo las mismas condiciones, sólo es posible aislar la olefina **5** en bajos rendimientos.²

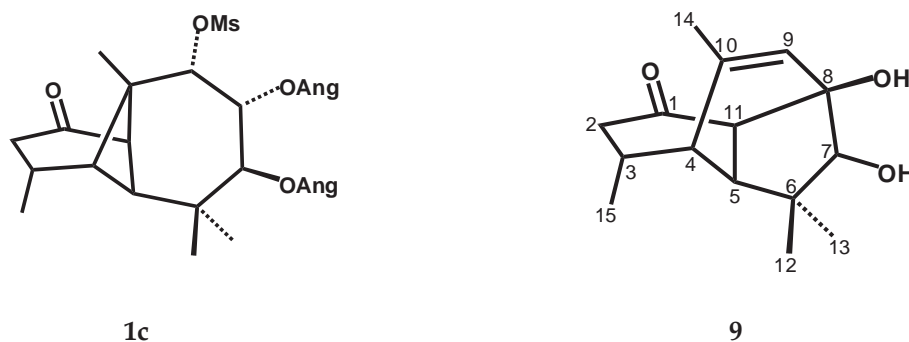
La diferencia en la reactividad se explica en base al mecanismo de reacción que se muestra enseguida (Esquema 1), en donde el doble enlace, al estar cerca del carbocatión en C-10, puede interactuar con éste y posiblemente generar más carbocationes.

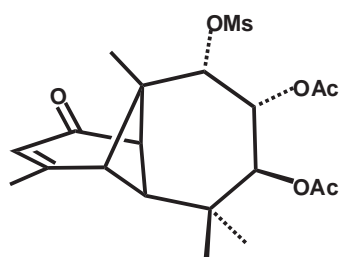


Esquema 1.- Transformación del diacetato **4** al morelieno **5**.

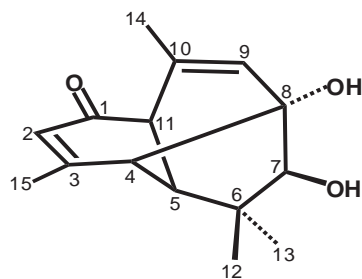
En la parte de los resultados y discusión se describirá con más detalle el mecanismo de la transformación longipinano-morelieno.⁸

En otro tipo de reordenamientos, como lo es la transformación del mesilato de rasteviona (**1c**) al arteagano **9**⁹ en medio alcalino, la influencia de una insaturación en el ciclo de seis es aún más notable, ya que el dehidro-mesilato **10**, al ser tratado en medio alcalino, genera un nuevo tipo de sesquiterpeno nombrado como quirogano **11**.¹⁰





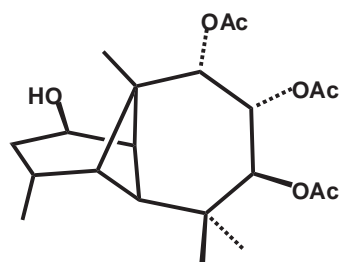
10



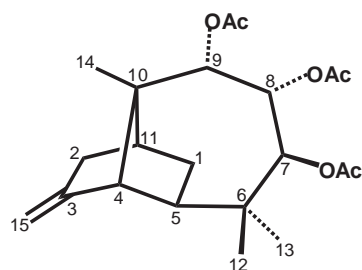
11

Ahora bien, no sólo el factor electrónico en el ciclo de seis puede influir en los reordenamientos, ya que según se ha demostrado en trabajos anteriores, un cambio en la estereoquímica del metilo en C-3 también afecta su transcurso. Específicamente, el alcohol del triacetato de triolona (**12**), en presencia de $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$, experimenta una doble transposición de Wagner-Meerwein para dar lugar al jiquilpano **13**.¹¹

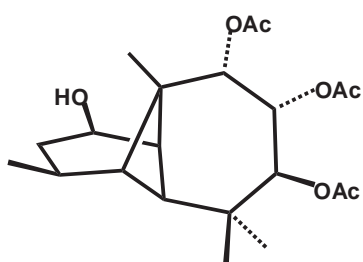
En las mismas condiciones, su epímero en C-3 **14**, se transforma en el uruapano **15**.¹²



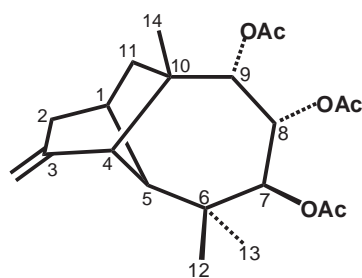
12



13



14



15

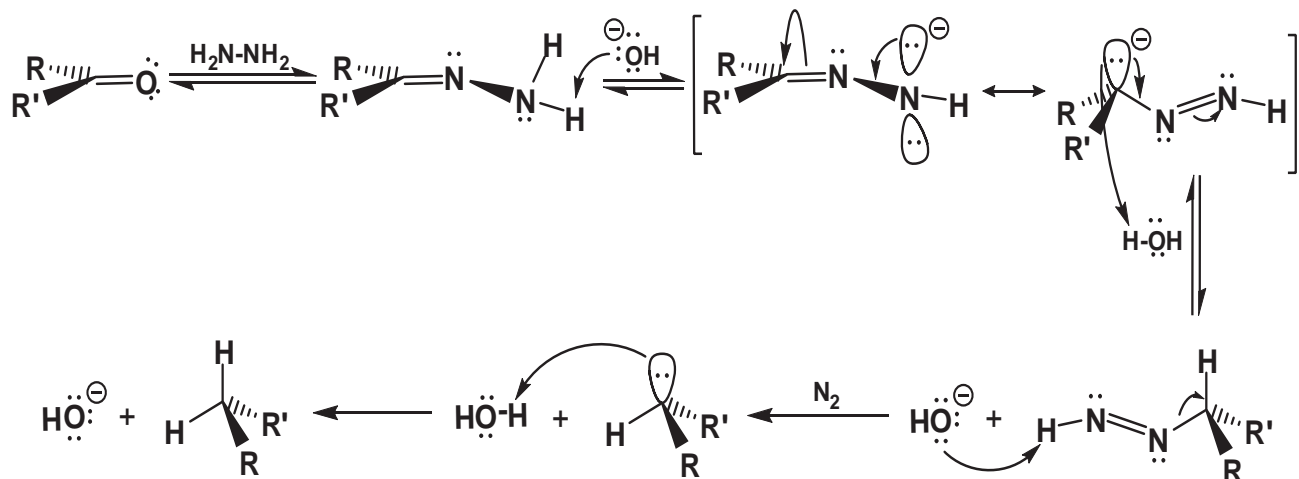
La diferencia en el comportamiento de los triacetatos **12** y **14** se ha explicado en base a la estabilidad de los carbocationes formados durante la reacción y a la facilidad de las transferencias de hidruro que ocurren en los intermediarios.¹¹

REACCIONES DE REDUCCIÓN DE CARBONILOS A METILENOS.^{13, 14}

En lo referente a la conversión del grupo carbonilo de una cetona o aldehído al metileno correspondiente, los métodos más conocidos y utilizados son la reducción de Wolff-Kishner (en medio alcalino) y la reducción de Clemmensen (en medio ácido), ambos con sus modificaciones. Dentro de los métodos indirectos, se encuentran la reducción de Caglioti, la tiocetalización-desulfuración y la sustitución de sulfonato con algún hidruro.

La reducción de Wolff-Kishner consiste en tratar el aldehído o cetona con hidracina y un álcali, por lo común, NaOH o KOH, aunque no es conveniente para cetonas α,β -insaturadas, las cuales dan lugar a pirazolinas en las condiciones alcalinas propias del medio.

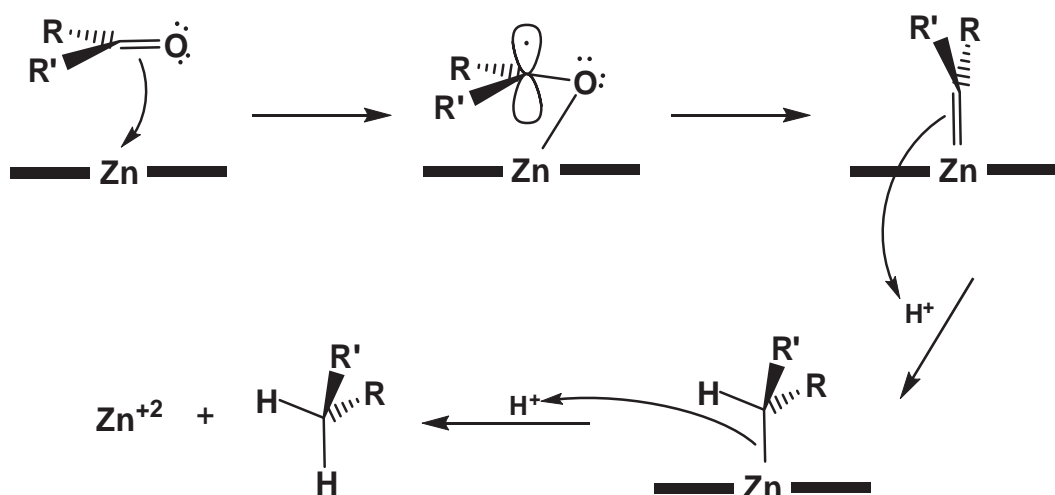
La reacción de Huang-Minlon,¹⁵ en donde el compuesto carbonílico se somete a reflujo en dietilenglicol o trietilenglicol, es una de las modificaciones a la reducción de Wolff-Kishner más empleadas debido a sus ventajas experimentales, pudiendo llevar a cabo la reducción de varias cetonas activadas y no impedidas con altos rendimientos. El procedimiento se basa en el uso de hidracina al 85% para formar la hidrazona del compuesto carbonílico, la que es reducida con álcali de acuerdo al siguiente mecanismo:



Se han reportado resultados satisfactorios si se elimina el exceso de agua e hidracina por destilación manteniendo una temperatura alrededor de 190 °C, lo que disminuye la cantidad de reactivos y el tiempo; sin embargo, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente utilizando *t*-butóxido de potasio como base en DMSO.

Las cetonas impedidas, tales como los 11-oxoesteroides, son inertes al método de Huang-Minlon; sin embargo, Barton reportó que dichos compuestos pueden ser reducidos con hidracina anhidra a una temperatura moderadamente alta. A su vez, Moffett y Hunter lograron su reducción con MeONa recién preparado en metanol anhidro a 200 °C, y Nagata e Itazaki redujeron compuestos análogos empleando exceso de hidrato de hidracina, diclorhidrato de hidracina y trietilenglicol a 130 °C, con adición posterior de KOH y aumento de la temperatura hasta 210 °C, alcanzando un rendimiento del 90%. A temperaturas cercanas a 190 °C, la hidracina al 64% y KOH en dietilenglicol o trietilenglicol se han usado para la desulfuración de etilenditiocetales alifáticos y alicíclicos.

El método de Clemmensen es preferentemente utilizado cuando se desean reducir aril-alquil-cetonas. El experimento consiste en refluir vigorosamente la cetona con amalgama de zinc en HCl concentrado, produciendo el alcano correspondiente de acuerdo al mecanismo que se propone a continuación:

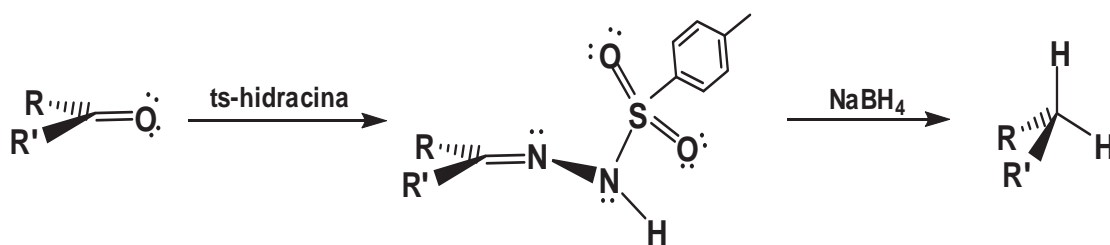


El uso de tolueno fue introducido por Martin, evitando que exista alta concentración de materia orgánica en la fase acuosa, de tal manera que la reducción se hace en una dilución tan alta que algunas reacciones polimoleculares son casi totalmente inhibidas.

A pesar de esto, la reducción de Clemmensen no es recomendable para aquellas sustancias ácido-lábiles. Por ejemplo, las α -hidroxi-cetonas generan olefinas u otras cetonas (por hidrogenólisis del OH), mientras que las 1,3-dionas dan lugar a productos de reordenamiento. Los carbonilos impedidos estéricamente son inertes a la reducción de Clemmensen; las cetonas alifáticas y alicíclicas y los compuestos de alto peso molecular, como el ácido- γ -naftil-butírico, no se reducen satisfactoriamente, pero pueden tratarse con zinc activado y HCl gaseoso en algún disolvente orgánico (THF, éter etílico, benceno o anhídrido acético) dando buenos resultados. Cuando se trata de

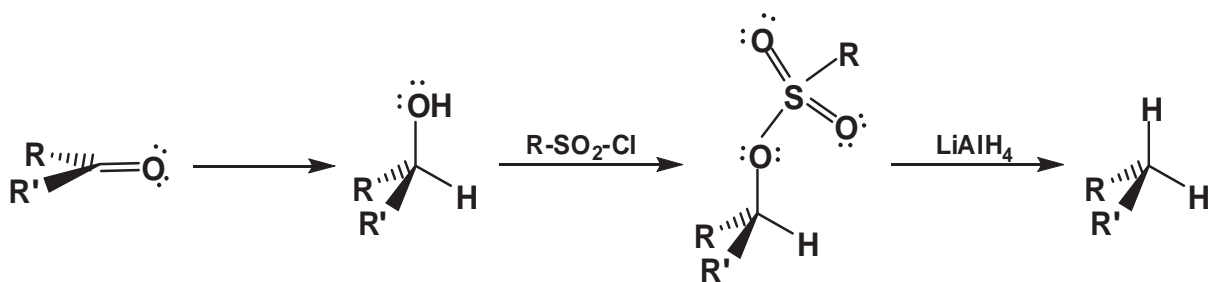
cetonas cíclicas insaturadas, las condiciones ácidas de reacción promueven reordenamientos; por su parte, las cetonas α,β -insaturadas son reducidas en ambos grupos o preferentemente en el doble enlace.

En los métodos indirectos, la reducción de Caglioti¹⁶ consiste en el uso de *p*-tosilhidracina para formar la hidrazona correspondiente, la cual es posible reducir fácilmente con NaBH_4 o algún otro compuesto de boro relacionado.



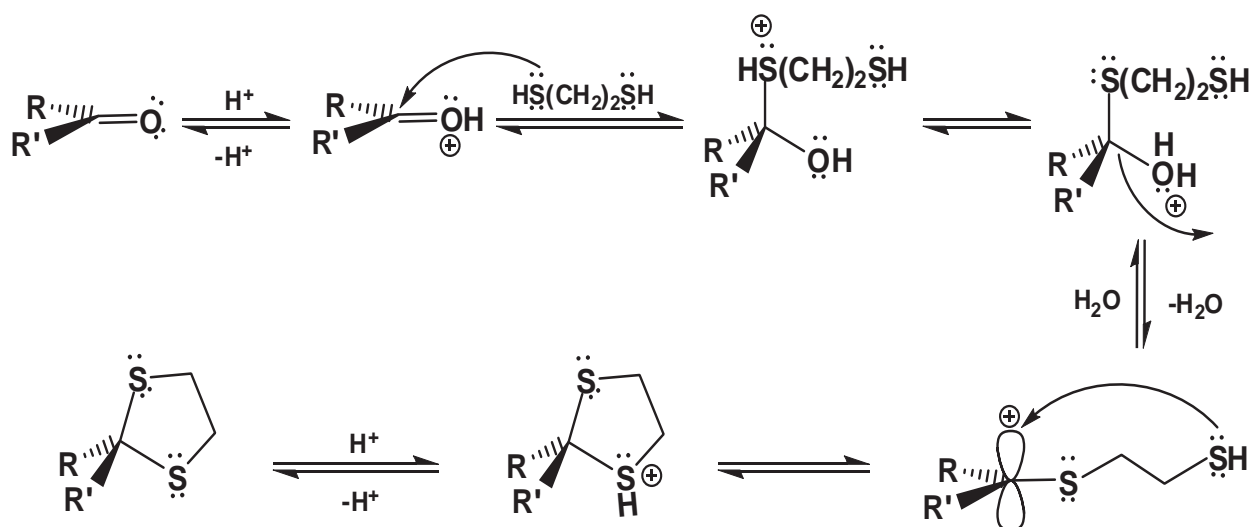
Dado que no son empleados ácidos o bases fuertes, pueden tratarse compuestos en donde exista un centro quiral adyacente sin afectarlo o con grupos lábiles a tales condiciones. Sin embargo, las *p*-tosil-hidrazonas de carbonilos impedidos no son convertidas a metileno.

Otra alternativa es la conversión del grupo carbonilo de un aldehído o cetona a su alcohol, el que puede esterificarse con MsCl o TsCl , y de esta forma, ser desplazado fácilmente con hidruro de litio y aluminio.



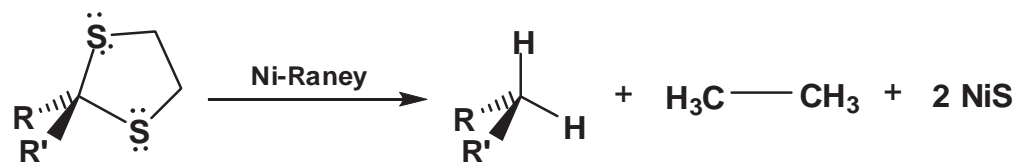
Como ejemplos podemos mencionar la reducción del TsO de *l*-mentilo a *l*-mentano como producto principal, o la del 6-TsO de diacetona-D-galactopiranosido a diacetona-D-fucopiranosido.

Por último, tenemos el método de tiocetalización seguida de desulfuración. Primeramente se hace reaccionar al compuesto carbonílico con algún mercaptano para formar un cetal o acetal sulfurado que generalmente cristaliza. Asimismo, pueden utilizarse disulfuros tales como 1,2-etanditiol o 1,3-propanoditiol, con lo que se obtiene un tiocetal o tioacetal cíclico.¹⁷ En lo que se refiere al etilenditiocetal, éste se formaría de acuerdo al siguiente mecanismo:



El método más común de preparación es tratar el compuesto carbonílico con 1,2-etanditíol y $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ como agente condensante en ácido acético o metanol, dando buenos rendimientos; igualmente puede realizarse en ausencia de disolvente, dando, incluso, mejores resultados. Dado que estas condiciones son relativamente suaves, es útil para compuestos insaturados, sin embargo, otros grupos ácido-lábiles podrían reaccionar colateralmente. Los aldehídos son más reactivos frente a las cetonas, aunque la reactividad se ve afectada por factores estéricos¹⁷ incluso entre carbonilos de cetonas, lo que lo hace un método de reducción selectivo.

Los etilenditiocetales pueden eliminarse por hidrogenólisis con Ni-Raney (hidrogenación heterogénea) vía radicales libres, produciendo un alcano de acuerdo a la siguiente reacción:



La preparación de Ni-Raney difiere en el método de adición de la aleación, la concentración de NaOH, la temperatura y duración de la digestión, y en el lavado del catalizador libre de aluminato de sodio y base, siendo éste el proceso simplificado de preparación.¹⁸ El procedimiento normal consiste en refluir el etilenditiocetal con Ni-Raney en etanol, obteniendo el compuesto con un metileno donde anteriormente se encontraba el grupo carbonilo con alto grado de pureza y en buenos rendimientos. En general, es preferido porque pueden reducirse compuestos con grupos lábiles a condiciones ácidas o alcalinas, pues los ácidos alifáticos, anillos bencénicos y ésteres son estables a esta hidrogenación catalítica. Sin embargo, cuando se trata de enlaces múltiples, éstos pueden reducirse paralelamente con la desulfuración. Para evitarlo, el Ni-Raney preparado de la forma normal se desactiva por reflujo en acetona, siendo posible el

aislamiento de compuestos olefínicos, carbonílicos o nitrilos desulfurados sin reducción de estos grupos.

REDUCCIÓN DEL CARBONILO EN C-1 DE LA RASTEVIONA (1a) Y ANÁLOGOS.

El carbonilo en C-1 de la rasteviona y sus análogos no puede reducirse vía el procedimiento de Clemmensen o por sustitución de algún sulfonato con LiAlH_4 , ya que estos medios provocarían hidrólisis y reordenamientos.

Por otro lado, teniendo como antecedente que la reducción de rasteviona vía Huang-Minlon había procedido con bajos rendimientos, el triacetato de triolona (**1e**) se sometió a las condiciones de reacción de Caglioti como otra alternativa para la deoxigenación; sin embargo, de la primera parte del experimento, se recuperó la *p*-tosilhidrazona y materia prima sin reaccionar en proporciones casi iguales. Esto pudo deberse a que el carbonilo en la posición 1 de los derivados del longipineno está medianamente impedido.

Por tanto, se concluyó que la mejor forma de reducir el carbonilo era la tiocetalización seguida de desulfuración.

Para evitar que los angeloílos pudieran reaccionar en las condiciones de tiocetalización, primeramente el producto natural rasteviona (**1a**) se sometió a hidrólisis y posteriormente a acetilación, con lo que se obtuvo el triacetato de triolona (**1e**), el cual fue el compuesto que se sometió a tiocetalización como se describe en la parte de resultados y discusión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PREPARACIÓN DEL DIACETATO DEL TRIOL (6).

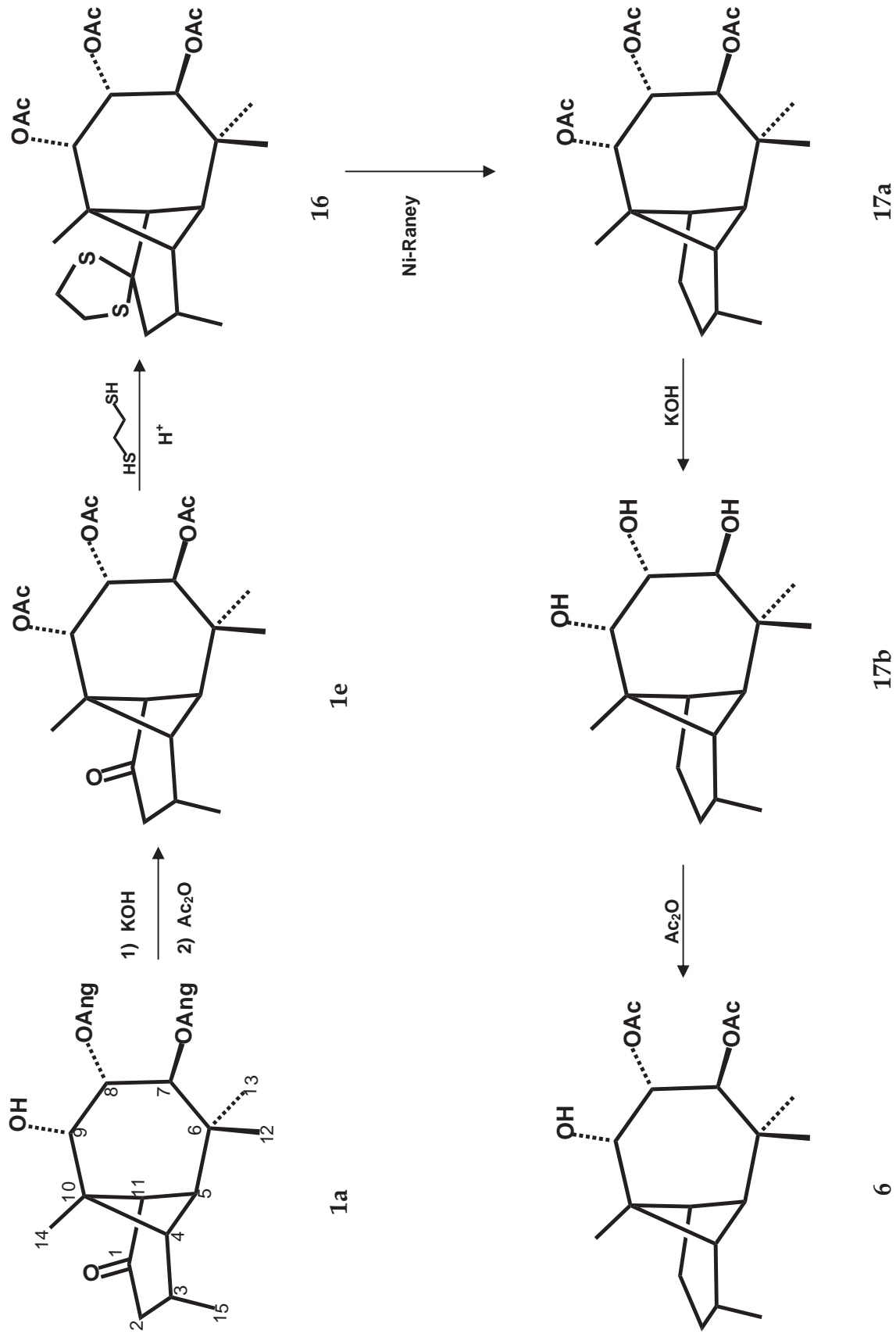
El diacetato del triol (**6**) se preparó a partir del producto natural rasteviona (**1a**) mediante la secuencia de reacciones que se presenta en el Esquema 2.

Primeramente, la rasteviona (**1a**) se hidrolizó, y enseguida se acetiló en condiciones estándar para obtener el triacetato de triolona (**1e**).

Posteriormente se redujo el carbonilo a metileno vía su etilenditiocetal **15** dando el triacetato **16a**, el cual, mediante hidrólisis alcalina seguida de acetilación selectiva dio el diacetato de longipinatriol (**6**). Enseguida se describen algunos datos espectroscópicos que permitieron caracterizar a cada uno de los compuestos que se representan en el Esquema 2.

El triacetato de triolona (**1e**) se obtuvo en forma de agujas blancas, delgadas y brillantes, de p. f. 152-154 °C, con un rendimiento del 66% a partir de la triolona **1d**.

El triacetato **1e**, obtenido a partir de **1a** como se describió previamente,^{1, 19} se disolvió en ácido acético y se trató con 1,2-etanditiol y trifluoruro de boro-eterato a temperatura ambiente, dando el etilenditiocetal **16** en forma de agujas cortas, gruesas, blancas, brillantes y con olor a azufre, de p. f. 201-203 °C.



Esquema 2.- Secuencia de reacciones para la preparación del diacetato de longipinatriol (**6**).

El tiocetal **16** mostró el ion molecular $[M]^+$ en $m/z = 470$; en su espectro de IR exhibió bandas de absorción de 1746 a 1730 cm^{-1} debidas a $\text{C}=\text{O}$'s de acetatos, en 1034 cm^{-1} debidas al estiramiento del enlace $\text{O}-\text{CH}$, y de 800 a 700 cm^{-1} por estiramiento del enlace $\text{C}-\text{S}$.

Su espectro de RMN- ^1H (Fig. 1), mostró una señal compleja que integró para cuatro protones en δ 3.27 correspondiente al sistema A_2B_2 del heterociclo etilenditiólico. Los hidrógenos geminales $\text{H}-2\beta$ y $\text{H}-2\alpha$ se observaron cada uno como señales dobles de dobles en δ 2.76 ($J = 16.6$ y 9.5 Hz) y δ 2.13 ($J = 16.6$ y 6.0 Hz), respectivamente. El protón $\text{H}-11$ se observó como una señal doble en δ 2.71, y $\text{H}-4$, como una doble de dobles en δ 1.99 ($J = 5.3$ y 1.6 Hz); $\text{H}-5$ apareció en δ 1.69 como una señal simple. La asignación de los metilos terciarios se realizó en base a su espectro NOESY, en donde la correlación de $\text{H}-7$ asignó al $\text{Me}-13$; la de $\text{H}-8$, a $\text{Me}-12$; y la de $\text{H}-9$, a $\text{Me}-14$.

En su espectro de RMN- ^{13}C (Fig. 1) el etilenditiocetal **16** no mostró señal de carbonilo de cetona, en cambio, apareció una señal en δ 72.7 correspondiente al $\text{C}-1$, y dos señales en δ 41.4 y δ 37.4 debidas a los carbonos metilénicos del heterociclo. La señal de $\text{C}-2$ se observó en δ 46.4, y la de $\text{C}-11$, en δ 51.2. El espectro DEPT mostró 3 carbonos metilénicos sp^3 , dos de ellos correspondientes al etilenditiocetal.

Una vez caracterizado **16**, se desulfuró con Ni-Raney en etanol, obteniéndose el deoxo-triacetato **17a** como un sólido en forma de agujas blancas, delgadas y brillantes, de p. f. 85-87 $^\circ\text{C}$.

Su espectro de IR también mostró bandas de absorción correspondientes a $\text{C}=\text{O}$ de acetatos en 1736 cm^{-1} y a estiramiento del enlace $\text{O}-\text{CH}$ en 1034 cm^{-1} , pero no las debidas al enlace $\text{C}-\text{S}$. La ausencia de heterociclo concordó con el ion molecular $[M]^+$ en $m/z = 380$ exhibido por este compuesto.

En su espectro de RMN-¹H (Fig. 2), el protón H-11 se desplazó hacia campo alto, observándose ahora como una señal ancha en δ 2.36 por acoplamiento con el nuevo metileno, mientras que H-4 se observó en δ 1.89 como una señal doble ($J = 6.0$ Hz). El protón H-3 se encontró en δ 2.21 como una señal múltiple. Los hidrógenos geminales H-1 y H-1' aparecieron como una sola señal compleja que integró para dos protones en δ 1.80. Por otro lado, H-2 y H-2' se observaron como señales múltiples en δ 1.70 y δ 1.23, respectivamente, integrando para un protón cada una. Por último, H-5 apareció como señal simple en δ 1.60.

En el espectro de RMN-¹³C (Fig. 2) del deoxo-triacetato **17a** se observaron veintiún señales, de las cuales, la correspondiente al metileno en C-1 apareció ahora en δ 26.5, y la de C-2, en δ 23.3. La señal de C-11 experimentó un desplazamiento a campo alto con respecto a la del tiocetal **15**, observándose en δ 35.2.

Una vez obtenido el deoxo-triacetato **17a**, se hidrolizó en medio alcalino, obteniéndose el triol **17b** como cristales en forma de pequeñas hojuelas blancas y brillantes de p. f. 133-135 °C.

Este compuesto presentó un ion molecular $[M-18]^+$ en $m/z = 236$ por pérdida de una molécula de H₂O. En el IR mostró una banda ancha en 3532 cm⁻¹ del estiramiento del enlace O–H y una banda en 1460 cm⁻¹ debida a la flexión del enlace O–H.

Su espectro de RMN-¹H (Fig. 3) no mostró señales de acetilos, en cambio, aparecieron señales de tres protones base de oxhidrilos en δ 3.83 (H-9), y en δ 3.70 y δ 3.65 debidas a H-8 y H-7, respectivamente. H-3 se observó en δ 2.19 como una señal múltiple solapada con la doble de dobles correspondiente al protón H-11 ($J = 6.0$ Hz). El protón H-4 también se observó en δ 1.66 como una señal doble de dobles. En δ 1.61 apareció una señal ancha debida a oxhidrilo.

Su espectro de RMN-¹³C (Fig. 3) no mostró las señales de los acetilos, observándose quince señales solamente.

Finalmente, el triol **17b** se hizo reaccionar con anhídrido acético en piridina bajo condiciones de acetilación selectiva, dando el diacetato del triol **6** en forma de finísimas agujas blancas y brillantes, de p. f. 175-178 °C.

Su espectro de IR mostró una banda de absorción en 3596 cm⁻¹ debida al estiramiento del enlace O–H; en 1740 cm⁻¹, la correspondiente al estiramiento del enlace C=O de los acetilos. En su espectro de masas se observó un ion molecular [M]⁺ en $m/z = 338$ de acuerdo con su fórmula molecular.

En su espectro de RMN-¹H (Fig. 4), las señales debidas a H-7 y a H-8 mostraron un desplazamiento a campo bajo con respecto a las del triol **17b**, observándose en δ 5.39 y δ 5.26, respectivamente. El protón base de oxhidrilo H-9 se observó como una señal doble ($J = 3.0$ Hz) en δ 3.77. El protón H-11 se observó como señal múltiple en δ 2.37. Las señales simples correspondientes a los metilos de acetilos aparecieron en δ 2.07 y δ 2.06. H-4 se observó en δ 1.81 como una señal doble solapada con la de los hidrógenos metilénicos H-1 y H-1'.

En su espectro de RMN-¹³C que se muestra en la Fig. 4, se observaron diecinueve señales, dos de las cuales aparecieron alrededor de δ 170 correspondientes a los carbonilos de los acetilos, y observándose las de los metilos de acetilos en δ 21.2 y δ 21.1.

REORDENAMIENTO DEL DIACETATO DE LONGIPINANTRIOL (6).

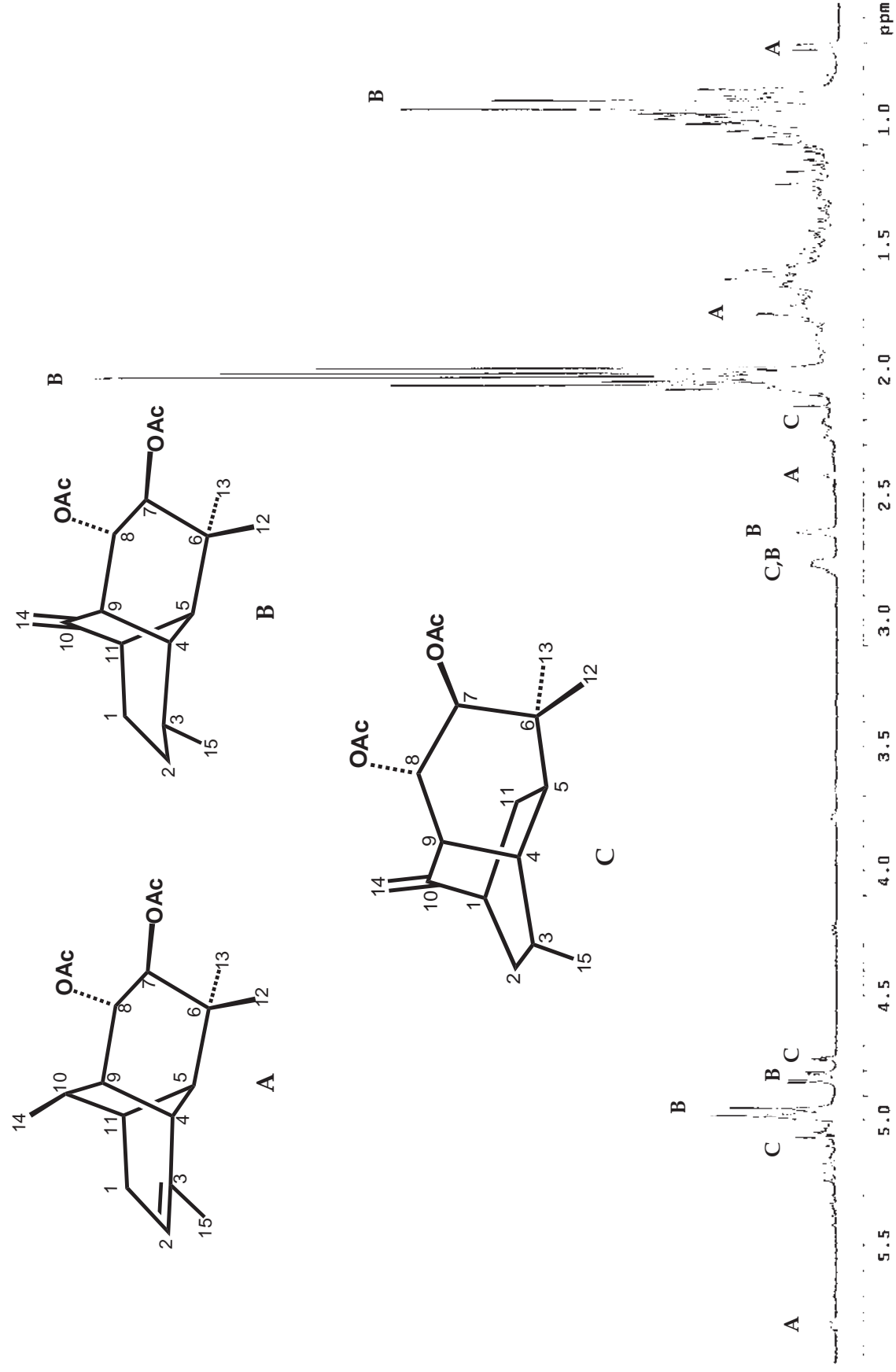
Una vez caracterizado el diacetato **6**, se completaba la primera parte de nuestro trabajo; lo siguiente era someterlo a las condiciones de reordenamiento con el ácido de Lewis eterato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno. Al analizar el espectro de RMN-¹H (Esquema 3) del producto del rearrreglo se dedujo que se había formado más de un compuesto.

La separación y purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna “flash”, utilizando como soporte gel de sílice de malla 230-400 impregnada con nitrato de plata, y mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente. De la separación de la mezcla de los productos de la transposición se obtuvieron cuatro compuestos, los cuales se caracterizaron como las olefinas **18**, **19a** y **20a** y **20b** en base a sus datos espectroscópicos, así como los de sus derivados que se describen enseguida.

7 β ,8 α -DIACETILOXIMORELI-2-ENO (**18**).

El diacetato de moreliendiol **18** se obtuvo como un sólido de bajo punto de fusión (≈ 50 °C).

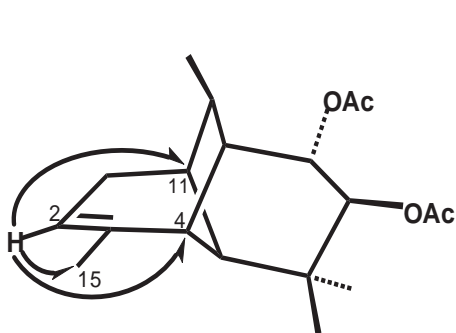
Su espectro de RMN-¹H (Fig. 5a) mostró señales para dos acetatos, observándose sus hidrógenos base en δ 5.02 (H-7) y en δ 5.01 (H-8) como una doble ($J = 10.2$ Hz) y una doble de dobles ($J = 10.2$ y 5.0 Hz), respectivamente. Además se observaron señales para un hidrógeno y metilo vinílicos en δ 5.81 (d, $J = 6.2$ Hz) y δ 1.78 (d, $J = 1.6$ Hz), respectivamente. En la región de metilos, además de las dos señales simples de los metilos *gem* (δ 1.05 y δ 0.90), se observó una doble en δ 0.71 ($J = 6.9$ Hz) debida a un metilo secundario, cuyo hidrógeno base (H-10) se observó como una señal múltiple en δ 1.87.



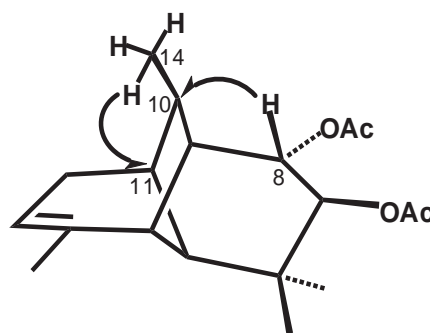
Esquema 3.- Espectro de ¹H-RMN a 400 MHz del producto crudo de la transposición del diacetato de longipinatriol (**6**) en presencia de eterato de trifluoruro de boro.

Su espectro COSY (Fig. 5b) confirma la asignación de estas señales, ya que la señal de H-2 en δ 5.81 muestra correlación con la del metilo vinílico en δ 1.78, y la del metilo secundario en δ 0.71 correlaciona con la señal múltiple en δ 1.87, por lo que ésta se asignó a H-10. Otras correlaciones importantes en este espectro son la de H-8 con un protón en δ 1.57 que permite asignarlo a H-9, y la de este protón, con la del hidrógeno alílico en δ 2.42 asignado a H-4. Esta última correlación, en combinación con su espectro gHMBC, permitió asignar la estructura de **18** como un compuesto tipo morelieno.

Las conectividades observadas en el espectro gHMBC (Tabla 1) permitieron además confirmar la posición del doble enlace y del metilo secundario. El hidrógeno vinílico H-2 en δ_H 5.81 mostró correlación con las señales de δ_C 20.0 (Me-15), 36.4 (C-11) y 38.3 (C-4). Una correlación clave para la ubicación del metilo secundario (C-14) fue la observada entre H-8 (δ 5.01) y el carbono base del metilo secundario C-10 en δ 34.8. La correlación confirmatoria es la de la señal del Me-14 en δ_H 0.71 con la de δ_C 36.4 debida a C-11.



Correlaciones significativas para la ubicación del doble enlace



Correlaciones importantes para la ubicación del metilo secundario

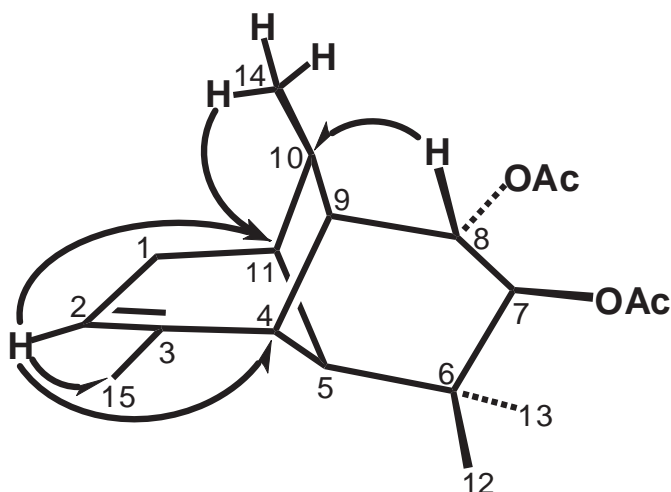


Tabla 1.- Correlaciones HMBC* del diacetato de moreliendiol (18).

# C/H	δ_C	δ_H	gHMBC (H \longrightarrow C)
1	29.7	1.47 m, 1.28 m	
2	126.4	5.81 d (6.2)	C-15, C-11, C-4
3	140.7		
4	38.3	2.42 td (2.8, 1.6)	
5	42.3	1.40 m	
6	37.5		
7	74.3	5.19 d (10.2)	C-12, C-13, C-6, C-8, Ac-1'
8	74.4	5.02 dd (10.2, 5.0)	C-10, C-7
9	44.2	1.57 m	
10	34.8	1.87 m	
11	36.4	2.25 m	
12	22.1	1.05 s	C-13, C-6, C-5, C-8
13	25.7	0.90 s	C-12, C-6, C-5, C-8
14	23.3	0.71 d (6.9)	C-10, C-11, C-9
15	20.1	1.78 d (1.6)	C-4, C-2, C-3
Ac-1'	170.7		
Ac-2'	20.9	2.06 s	Ac-1'
Ac-1''	171		
Ac-2''	21.1	1.99 s	

*

- Desplazamientos químicos en ppm, determinados a 300 (^1H) y 75.4 (^{13}C) MHz en CDCl_3 .
- δ_H y δ_C referidos a CHCl_3 en 7.27 ppm y CDCl_3 en 77.0 ppm, respectivamente. Las constantes de acoplamiento en Hz se dan entre paréntesis.

La estereoquímica (*R*) β del metilo secundario se asignó en base a su espectro NOESY (Fig. 5c), en donde se observa una clara correlación entre H-7 y la señal múltiple en δ 1.87 debida a H-10, lo cual indica que estos dos protones están cercanos en el espacio, implicando que H-10 también se encuentra en la cara *alfa* de la molécula. Como correlación confirmatoria, H-9 muestra una correlación con Me-14, indicando la ubicación β del metilo secundario. Otras correlaciones importantes son las de H-7 y H-8 con los metilos *gem*: la señal doble en δ 5.19 de H-7 correlaciona con la señal en δ 0.90, por lo que ésta se asignó a Me-13. De forma análoga, H-8 (δ 5.01), de configuración β , correlacionó con la del metilo en δ 1.05, por lo que ésta se asignó a Me-12 por quedar cerca en el espacio.

7 β ,8 α -DIACETILOXIMORELI-10(14)-ENO (19a).

El morelieno **19a** se aisló como un aceite incoloro y transparente.

En su espectro de infrarrojo se observó la absorción de los carbonilos de los acetatos en 1732 cm⁻¹ y la banda de un metileno exocíclico en 892 cm⁻¹.

En su espectro de RMP (Fig. 6a), se observaron las señales típicas de un compuesto tipo morelieno, correspondientes a los dos hidrógenos alílicos H-11 y H-9, así como las de los hidrógenos H-4 y H-5; todas como señales simples ensanchadas. Las señales de los hidrógenos del metileno exocíclico resonaron en δ 4.99 y δ 4.97, esta última solapada parcialmente con la señal doble en δ 4.96 ($J = 9.6$ Hz) debida a H-7. El otro hidrógeno base de los acetatos, H-8, se observó en δ 4.83 como una doble de dobles, con constantes de acoplamiento de 9.6 y 2.8 Hz. En la región de metilos, la señal doble del metilo secundario se observó en δ 0.99, y las de los metilos *gem*, en δ 0.95 y δ 0.92.

La asignación específica de las señales de Me-12 y Me-13 se llevó a cabo en base a su espectro NOESY (Fig. 6b), en donde la señal de H-7 (δ 4.96) correlacionó con la señal de metilo en δ 0.92, por lo que ésta se asignó a Me-13. De forma similar, H-8 mostró una mancha de correlación con el metilo *gem* en δ 0.95, por lo que ésta se asignó a Me-12. Otras correlaciones importantes en este espectro fueron las de H-8 con H-4; y las de H-11 con H-5 y con Me-13, la última confirmando la asignación de este metilo.

En el espectro de RMN-¹³C (Fig. 6a), en la región de los carbonos *sp*², se observaron las señales de los carbonilos de los acetatos en δ 171.0 y δ 170.6, y las del metileno exocíclico en δ 151.0 (C-10) y δ 107.1 (C-14). En la región de los carbonos *sp*³ se observaron los carbonos bases de los ésteres en δ 76.5 (C-7) y δ 76.3 (C-8), así como las de los cinco metinos, dos metilenos y tres metilos, además de los dos metilos de los acetilos.

La asignación específica del espectro de carbono se realizó en base a su espectro HETCOR (Fig. 6c) en combinación con el DEPT (Fig. 6d). Este espectro permitió confirmar la asignación de los metilenos, debido a que uno de estos (asignado a C-2) se encuentra en la región de metilos (δ 24.1).

Cabe mencionar que la asignación de los hidrógenos metilénicos en el espectro de protón se realizó en base a su espectro HETCOR, en donde la señal de metileno en δ 31.2 (C-1) mostró correlación con dos señales múltiples centradas en δ 1.62 y δ 1.52, asignándose a H-1 y a H-1', respectivamente. La señal del carbono del otro metileno en δ 24.1 mostró claramente correlación con dos señales múltiples en δ 1.78 y δ 1.05, asignándose éstas a H-2 y H-2', respectivamente.

La hidrólisis del diacetato de morelieno **19a** permitió obtener el diol **19b** como un derivado sólido, cristalizando como agujas muy finas y largas de p. f. 63-66 °C.

Su espectro de RMN-¹H (Fig. 7a) fue similar al del diacetato **19a**, excepto por el desplazamiento de uno de los hidrógenos del metileno exocíclico, lo que permite que estos protones se observen más separados (δ 4.97 y δ 4.88) y por el desplazamiento hacia campo alto de los hidrógenos H-8 y H-7, ahora bases de oxhidrilos, los cuales se observaron en δ 3.53 (dd, $J = 9.0$ Hz y $J = 2.9$ Hz) y δ 3.13 (d, $J = 9.0$ Hz), respectivamente. En la región de metilos fue notorio el desplazamiento de Me-13 hacia campo bajo, ya que de δ 0.92 en el diacetato **19a**, se desplazó a δ 1.02 en el diol **19b**.

La asignación específica de los metilos *gem*, al igual que en el caso del diacetato **19a**, se realizó en base a su espectro NOESY (Fig. 7b).

El espectro de RMN-¹³C de **19b** (Fig. 7a) también fue similar al de su análogo **19a**, excepto por los desplazamientos químicos de C-9 y C-5.

La asignación inequívoca de estos carbonos se realizó en base al espectro HETCOR que se muestra en la Fig. 7c, donde se pueden observar también las correlaciones de los carbonos de los metilenos C-1 y C-2, que permitieron la asignación de los hidrógenos metilénicos respectivos en el espectro de protón.

Por otra parte, para confirmar la identidad del morelieno **19a**, el cual es el análogo deoxigenado del diacetato de la morelien-1-ona (**2b**) previamente descrito,² se procedió a su preparación mediante reducción de Huang-Minlon del ditigolato de endiolona (**2a**). El producto de esta reducción fue el endiol **19b**, lo cual confirmó la identidad del diacetato de moreliendiol **19a** procedente de la transposición del deoxo-diacetato **6**.

7 β ,8 α -DIACETILOXIIHUATZI-10(14)-ENO (20a).

El diacetato **20a** se aisló como un aceite con una rotación específica $[\alpha]_{589} = -24^\circ$; en su espectro de masas dio un pequeño ion molecular a $[M^+]$ 320 (0.2%). Su espectro de infrarrojo mostró la absorción de los carbonilos de los ésteres en 1732 cm^{-1} , observándose en 898 cm^{-1} la absorción de flexión del metileno exocíclico.

Su espectro de RMN- ^1H (Fig. 8a) mostró señales para dos grupos acetilos en δ 2.05 y δ 2.03, observándose sus protones base en δ 5.08 y δ 5.03 como una doble ($J = 10.6\text{ Hz}$, H-7) y una doble de dobles ($J = 10.6$ y 4.7 Hz , H-8), respectivamente. En δ 4.95 y δ 4.75 se observaron señales triples para un metileno exocíclico, ambas con una constante de acoplamiento de 1.8 Hz , siendo más definida como triple la señal en δ 4.75. En δ 2.80 y δ 2.21 se observaron dos señales múltiples que integraron para un protón cada una.

El desplazamiento químico de estos dos protones indicó que se trataba de protones alílicos. Su asignación específica como H-9 (δ 2.80) y H-1 (δ 2.21) se realizó en base a su espectro COSY (Fig. 8b), en donde se observa una clara correlación entre H-8 (δ 5.03) y la señal múltiple en δ 2.80, por lo que ésta se asignó a H-9.

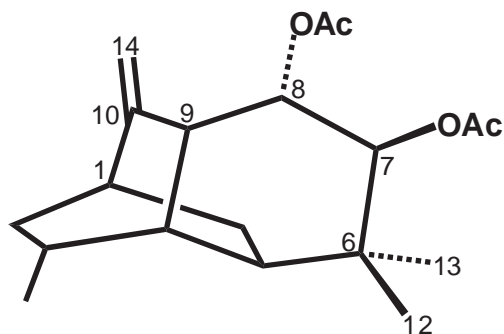
Siguiendo con el espectro de protón, en la región de metilos se observaron los dos metilos geminales en δ 1.02 y δ 0.88, y un metilo secundario (Me-15) en δ 0.99 como una señal doble con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz . En el espectro COSY (Fig. 8b), esta señal correlaciona con una señal múltiple en δ 1.79, por lo que ésta se asignó a H-3.

La asignación específica de las señales de los metilos *gem* se realizó en base a su espectro NOESY (Fig. 8c), en donde la señal de H-7 en δ 5.08 correlacionó con la del metilo en δ 0.88, por lo que ésta se asignó a Me-13. A su vez, H-8 en δ 5.03 correlacionó con el metilo en δ 1.02, asignándose al Me-12 que es el que se encuentra cercano en el espacio a este protón.

En el espectro de RMN-¹³C de **20a** (Fig. 8a) las señales que se asignaron directamente fueron las de los carbonos del doble enlace entre C-10 (δ 148.1) y C-14 (δ 110.6), las de los carbonilos de los ésteres en δ 170.3 y δ 170.2, y sus bases C-7 (δ 74.0) y C-8 (δ 73.8). Las demás señales se asignaron del espectro HSQC que se muestra en la Fig. 8d.

En este espectro, la mayor parte de las señales de carbono se asignaron de sus correlaciones con los correspondientes en el dominio del hidrógeno, a excepción de las de los protones “no alílicos” H-4 (δ 35.6) y H-5 (δ 37.4) y las de los metilenos, que en la estructura corresponden a C-2 y C-11. En estos casos, las señales en el espectro de hidrógeno se asignaron partiendo de sus correlaciones en el dominio de carbono, en donde la asignación de las señales fue clara. Por ejemplo, la señal en δ 37.4 asignada a C-5 correlaciona con una múltiple centrada en δ 1.70, por lo que este protón se ubicó en dicho desplazamiento. De la misma forma, la señal del otro carbono “no alílico” C-4 en δ 35.6 correlacionó con una múltiple que estaría centrada en δ 1.76, por lo que H-4 se ubicó en esta posición. De manera similar, se asignaron las de los metilenos H-2 y H-2' y H-11 y H-11' de su correlación con los carbonos asignados a C-2 en δ 37.1 y a C-11 en δ 29.0, respectivamente.

Con los datos hasta aquí descritos era claro que la molécula del “nuevo sesquiterpeno **20a**” contenía los dos grupos acetatos provenientes del longipinano **6**, los dos metilos *gem*, un metilo secundario y su hidrógeno base, un grupo metileno exocíclico con dos protones metínicos adyacentes (hidrógenos alílicos), dos grupos metilenos (como en el longipinano **6**) y dos hidrógenos metínicos “no alílicos”. Como dato adicional, del espectro COSY se tenía que H-8 y H-9 eran vecinos. De esta manera, era claro el fragmento de la molécula correspondiente a los carbonos C-6 a C-10, y de éste a C-1 y a C-14 como se muestra enseguida:

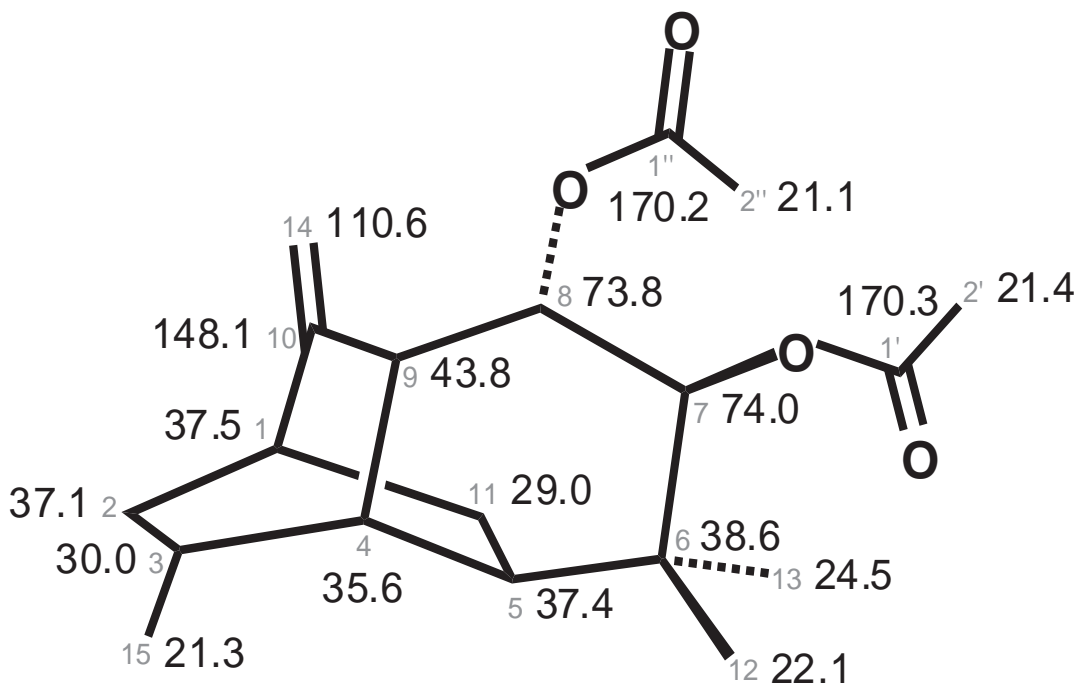
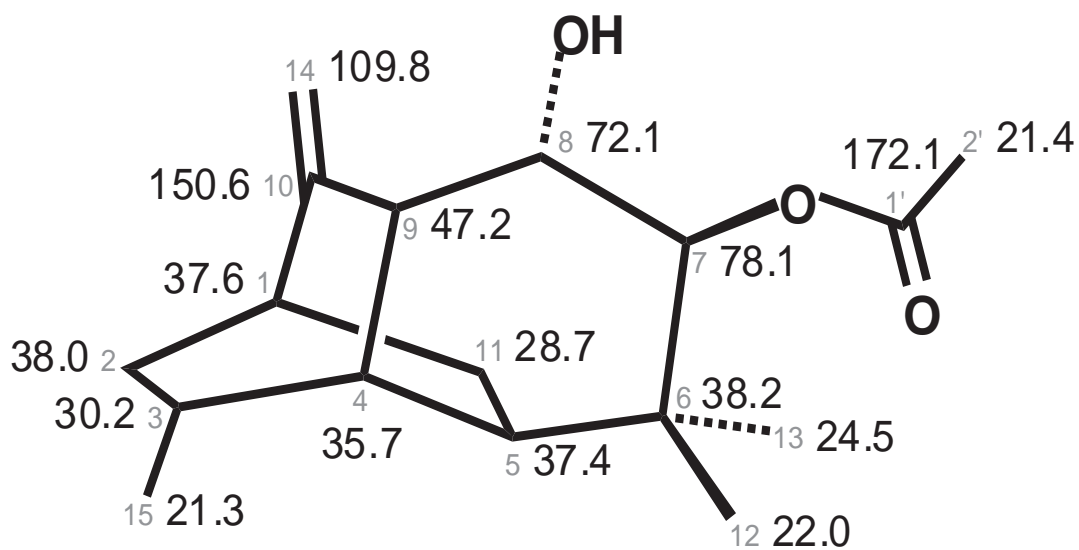


La conectividad entre este fragmento y el $>\text{CH}-\text{CH}_3$, los dos metinos “no alílicos” H-4 y H-5 y los dos grupos metilenos se dedujo de su espectro de correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a dos y tres enlaces denominado HMBC, cuyos datos se dan en la Tabla 2.

En esta tabla, se muestran todas las conectividades observadas en el espectro de HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlations). En este experimento fueron claves las conectividades observadas a dos y tres enlaces entre los hidrógenos, cuya asignación es inequívoca, y los carbonos. En la segunda columna se dan los desplazamientos químicos de los carbonos, y en la tercera, los de los hidrógenos correspondientes.

Para realizar las interpretaciones, primeramente se asignaron los carbonos en base a los datos de los espectros de protón y de carbono-13 ya descritos. De todas las señales se tenía la asignación inequívoca, excepto las de los protones “no alílicos” en δ_{C} 37.4, δ_{H} 1.70 y δ_{C} 35.6, δ_{H} 1.76, y las de los metilenos en δ_{C} 37.1, δ_{H} 1.80-1.00 y δ_{C} 29.0, δ_{H} 1.63-1.58.

En la asignación de estas señales fueron clave las correlaciones del metilo secundario y las de Me-13. Los hidrógenos del metilo secundario correlacionaron a tres enlaces con uno de los carbonos metínicos no alílicos en δ_{C} 35.6 y con el carbono de uno de los metilenos observado en δ_{C} 37.1, por lo que estos carbonos se ubicaron en posiciones adyacentes, quedando como C-4 y C-2, respectivamente (Esquema 4).



Esquema 4.- Desplazamientos químicos de ^{13}C de los sesquiterpenos **20a** y **20b**.

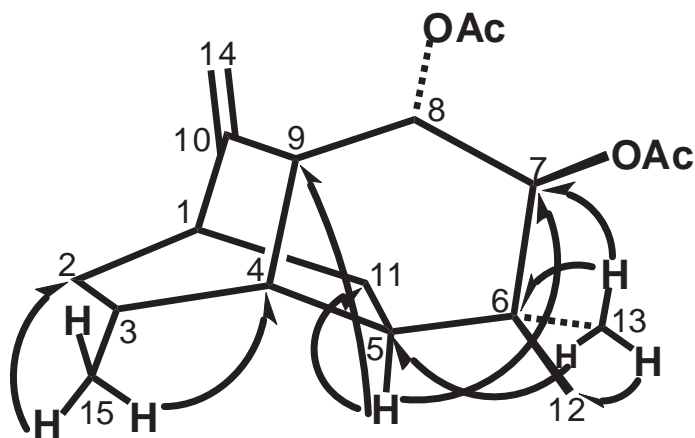


Tabla 2.- Correlaciones HMBC* del diacetato de endiol (20a).

# C/H	δ_C	δ_H	gHMBC (H \longrightarrow C)
1	37.5	2.21 m	
2	37.1	1.80 m, 1.00 m	
3	30	1.79 m	
4	35.6	1.76 m	
5	37.4	1.70 m	C-11, C-9, C-7, C-10
6	38.6		
7	74	5.08 d (10.6)	Ac-2', C-13, C-8, Ac-1''
8	73.8	5.03 dd (10.6, 4.7)	Ac-2'', C-7, Ac-1''
9	43.8	2.80 m	C-7
10	148.1		
11	29	1.63 m, 1.58 m	C-5, C-10
12	22.1	1.02 s	C-13, C-6, C-7
13	24.5	0.88 s	C-12, C-5, C-6, C-7
14	110.6	4.95 t, 4.75 t (1.8)	C-1, C-9, C-10
15	21.3	0.99 d (6.5)	C-3, C-4, C-2
Ac-1'	170.3		
Ac-2'	21.4	2.05 s	Ac-1'
Ac-1''	170.2		
Ac-2''	21.1	2.03 s	Ac-1''

*

- Desplazamientos químicos en ppm, determinados a 300 (^1H) y 75.4 (^{13}C) MHz en CDCl_3 .
- δ_H y δ_C referidos a CHCl_3 en 7.27 ppm y CDCl_3 en 77.0 ppm, respectivamente. Las constantes de acoplamiento en Hz se dan entre paréntesis.

Por otro lado, el Me-13 correlacionó a tres enlaces con el otro carbono no alílico en δ_C 37.4, por lo que éste se asignó a C-5. Desde luego, las otras correlaciones de Me-13 fueron con Me-12 (δ 22.1), C-6 (δ 38.6) y C-7 (δ 74.0).

Una vez asignado C-5 en δ 37.4, y por ende, H-5 (δ 1.70), se checaron sus correlaciones; siendo clave la que mostró con el carbono del metileno en δ 29.0, lo que ubica a este grupo en posición adyacente a C-5, esto es, en C-11. Las otras correlaciones de H-5 concordaron con la estructura y fueron con C-9 (δ 43.8) y C-7 (δ 74.0). Las correlaciones restantes que se dan en la tabla también concordaron con la estructura propuesta.

Cabe hacer notar la facilidad con la que se asignaron específicamente las señales de cada uno de los acetilos: C-7 (δ_H 5.08) mostró correlación con el carbonilo de acetilo en δ_C 170.3, por lo que éste se asignó al carbonilo del acetato en C-7 (C-1'). A su vez, H-8 (δ_H 5.03) correlacionó con el carbonilo en δ 170.2, asignándose éste a C-1''. En cuanto a los metilos de los acetilos, el de δ_H 2.05 (δ_C 21.4) correlacionó con δ_C 170.3 (C-1'), por lo que se asignó a C-2', y de forma similar, el de δ_H 2.03 (δ_C 21.1) correlacionó con C-1'' (δ 170.2), por lo tanto, éste se asignó a C-2''.

7 β -ACETILOXI-8 α -HIDROXIIHUATZI-10(14)-ENO (20b).

El monoacetato **20b** se aisló como un sólido de bajo punto de fusión (\approx 50 °C).

Su espectro de RMN-¹H (Fig. 9a) fue similar al de **20a**, excepto por la señal de un solo acetato en δ 2.11 y por el desplazamiento hacia campo alto de la señal del hidrógeno base de acetato H-8, observándose ahora en δ 3.75 como una señal ancha. Los protones H-14' y H-9 también se desplazaron ligeramente por estar cercanos al sitio

de cambio. El único acetato se ubicó en C-7 en base a que la señal doble ($J = 10.1$ Hz) debida a H-7 permaneció en la región de los protones base de ésteres (δ 4.71), en tanto que la de H-8 se desplazó hacia la región de hidrógenos base de oxhidrilos, observándose en δ 3.75.

Su espectro de RMN- ^{13}C también fue similar al de **20a** (Fig. 9a), excepto por el desplazamiento hacia campo alto de la señal de C-8, de δ 73.8 en el diacetato **20a** a δ 72.1 en el monoacetato **20b**. Como en el caso de los compuestos anteriores, su espectro NOESY (Fig. 9b) permitió asignar específicamente a los metilos *gem*. En este espectro, otras correlaciones importantes son las de los hidrógenos H-14' y H-14 con los hidrógenos alílicos H-9 y H-1, así como la de H-8 con la del hidrógeno en δ 1.69, que se asigna como H-4.

El espectro gHMBC de **20b** (Tabla 3) mostró algunas correlaciones adicionales a las exhibidas por el de **20a** que permitieron confirmar el esqueleto hidrocarbonado para estos compuestos.

Nuevamente, el metilo secundario Me-15 en δ_{H} 1.00, δ_{C} 21.3 mostró correlación con uno de los carbonos “no alílicos” en δ_{C} 35.7, lo que confirma la asignación de este carbono a C-4, quedando el otro carbono no alílico δ_{C} 37.4 en C-5 (Esquema 4).

Por otro lado, la señal del metileno δ_{C} 28.7 mostró una correlación con el carbono en δ 38.2 (C-6), lo que ubica a este metileno en C-11, y consecuentemente, el otro metileno δ 38.0 se ubica en C-2, mismo que también correlacionó con C-10 (δ 150.6). Cabe hacer notar que las correlaciones de ambos metilenos con C-10 (δ 150.6) del doble enlace son importantes, ya que permitieron ubicar al doble enlace exocíclico y a ambos grupos metileno del mismo lado de la molécula.

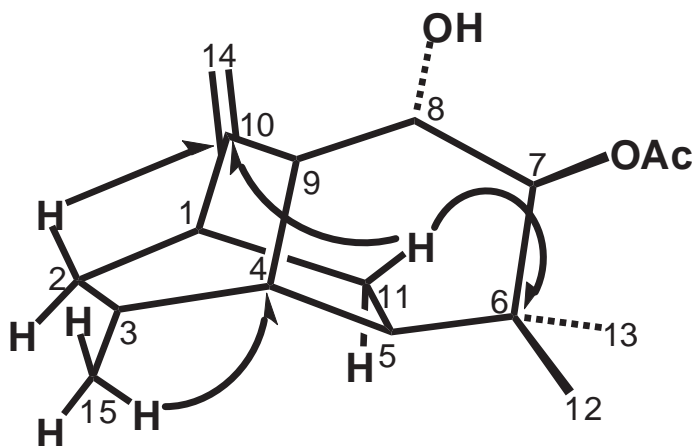


Tabla 3.- Correlaciones HMBC* del monoacetato de endiol (**20b**).

# C/H	δ_C	δ_H	gHMBC (H \longrightarrow C)
1	37.6	2.23 m	
2	38	1.84 m, 1.01 m	C-10
3	30.2	1.80 m	C-6
4	35.7	1.70 m	C-9, C-7
5	37.4	1.68 m	C-1
6	38.2		
7	78.1	4.71 d (10.1)	C-12, C-13, C-6, C-8, Ac-1'
8	72.1	3.75 a	
9	47.2	2.69 m	
10	150.6		
11	28.7	1.58 m, 1.55 m	C-6, C-10
12	22	0.99 s	C-13, C-6, C-7
13	24.5	0.86 s	C-12, C-6, C-7
14	109.8	4.94 t, 4.90 t (1.9)	C-1, C-9
15	21.3	1.00 d	C-3, C-4
Ac-1'	172.1		
Ac-2'	21.4	2.11 s	Ac-1'

*

- Desplazamientos químicos en ppm, determinados a 300 (^1H) y 75.4 (^{13}C) MHz en CDCl_3 .
- δ_H y δ_C referidos a CHCl_3 en 7.27 ppm y CDCl_3 en 77.0 ppm, respectivamente. Las constantes de acoplamiento en Hz se dan entre paréntesis.

Ahora bien, considerando lo novedoso del esqueleto hidrocarbonado de **20a** y **20b** se procedió a tratar de obtener un derivado sólido que formase cristales para su análisis mediante difracción de rayos X.

La hidrólisis alcalina de **20a** generó el endiol **20c**, desafortunadamente, aunque **20c** cristalizó, los cristales fueron agujas largas muy finas de p. f. 56-59 °C, no adecuados para su análisis mediante esta técnica. Actualmente se está tratando de obtener un derivado de este compuesto que forme cristales de mayor punto de fusión.

El espectro de RMN-¹H del endiol **20c** (Fig. 10a) fue similar al del diacetato **20a**, siendo notorio que coincidieron las señales de H-14 y H-14', observándose en δ 4.90 como una señal simple ancha que integró para dos protones. Los hidrógenos base de oxhidrilo, H-8 y H-7, se observaron en la región de esta clase de metinos como una doble de dobles ($J = 10.0$ y 5.6 Hz) en δ 3.67 y una doble ($J = 10.0$ Hz) en δ 3.26, respectivamente.

Las otras señales asignables directamente de este espectro son las de los hidrógenos alílicos H-9 (δ 2.65) y H-1 (δ 2.19) como señales múltiples ensanchadas por acoplamiento pequeños. En la región de metilos, el metilo secundario se observó como una señal doble ($J = 6.6$ Hz) en δ 1.00 parcialmente solapada con la de Me-13 en δ 0.99. El Me-12 resonó en δ 0.94 observándose como una señal simple.

Como en el caso de los compuestos anteriores, la asignación específica de los metilos se realizó en base a su espectro NOESY, el cual se muestra en la Fig. 10b, en donde H-8 asigna a Me-12, y H-7, a Me-13.

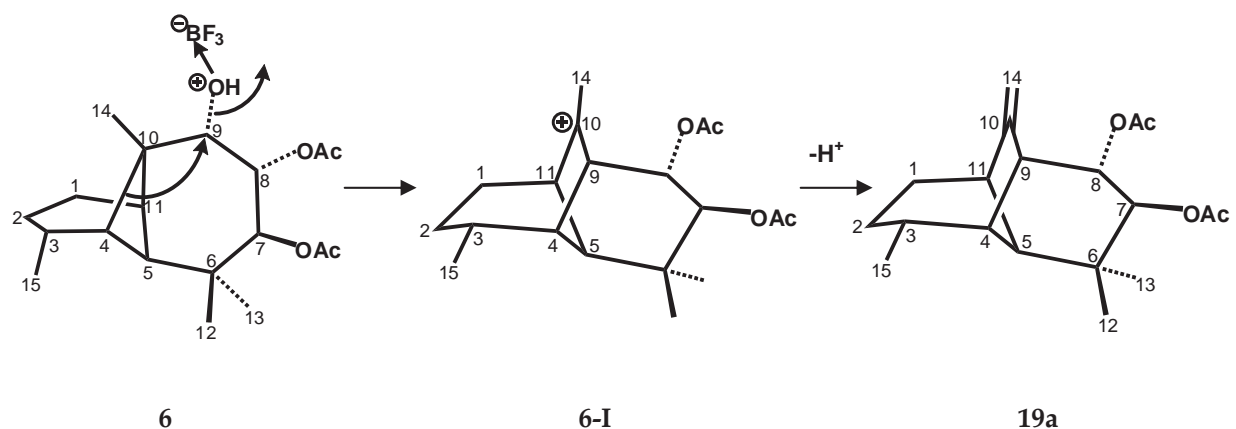
Su espectro de RMN-¹³C (Fig. 10a) también fue similar al del diacetato **20a**, observándose las señales de los metilenos C-2 y C-11 en δ 37.8 y δ 28.7, respectivamente.

La asignación total del espectro se realizó en base a su espectro HETCOR (Fig. 10c) en combinación con el DEPT que se muestra en la Fig. 10d.

La asignación específica de los carbonos de los metilenos C-2 y C-11, así como la de los carbonos “no alílicos” H-4 y H-5, se realizó por comparación con las de **20a** y **20b**.

CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS.

El morelieno **19a** (producto mayoritario) se forma mediante una transposición de Wagner-Meerwein análoga a la que se describe para la transformación de rasteviona (**1a**) al ditiglatto **2a** que se mencionó en la introducción.

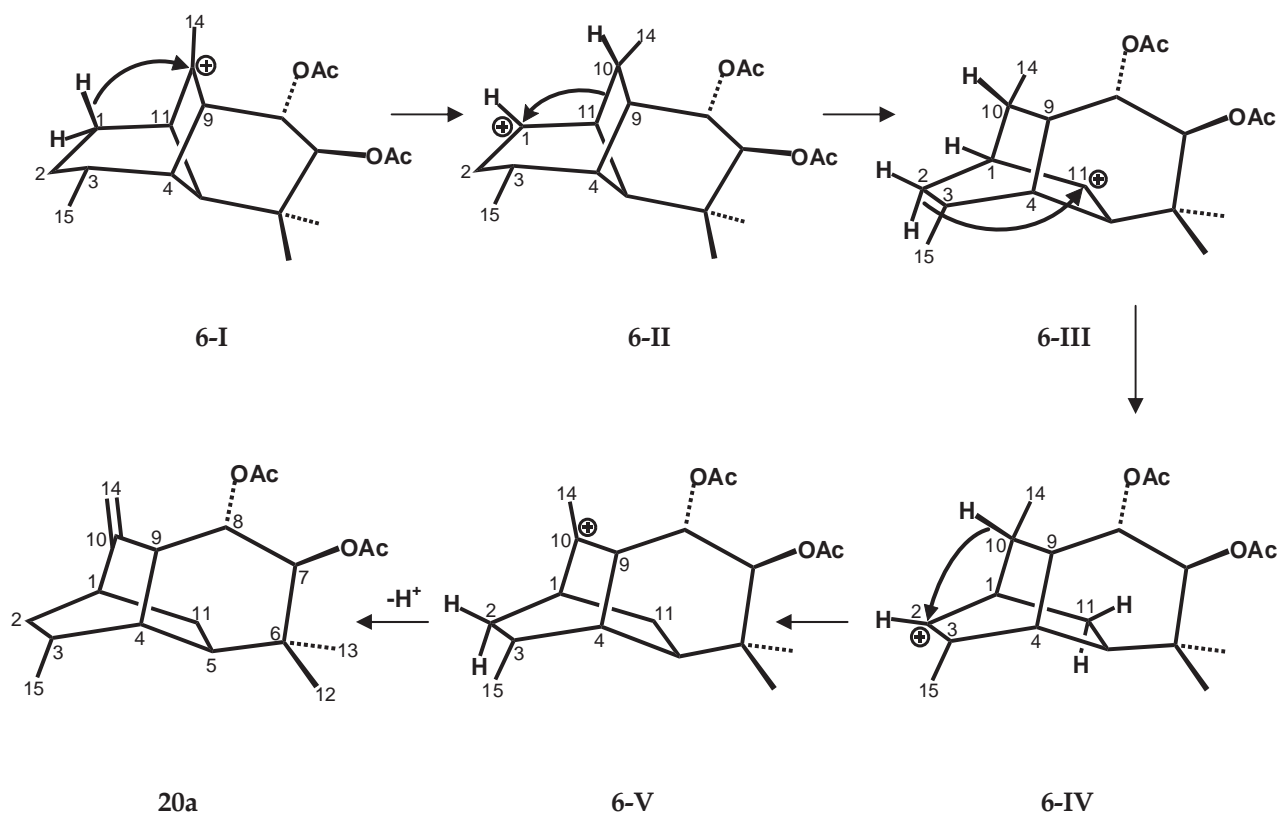


Esquema 5.- Mecanismo para la transformación de **6** a **19a**.

De acuerdo con este mecanismo, el oxhidrilo en C-9, coordinado con el BF₃, es desplazado por el enlace C(4)–C(10) *anti* a este grupo. De esta manera se forma el enlace C(4)–C(9), dejando un carbocatión sobre C-10 como se muestra en **6-I**, el cual, por pérdida de un protón de Me-14, formaría el doble enlace dando la olefina **19a**.

Por otro lado, el nuevo sesquiterpeno **20a** nombrado como ihuatzieno provendría del intermediario **6-I**, sólo que en este caso ocurriría una migración favorecida de hidruro 1,3-*endo*, es decir, el hidrógeno H-1 de configuración β , más cercano al carbocatión en C-10, migra hacia este carbono generando un metilo secundario *alfa* y dejando una carga positiva en C-1, como se muestra en **6-II**. Una migración 1,2 del

enlace C(10)–C(11) hacia C-1 daría lugar al carbocatión en C-11 (**6-III**). Dado que este carbocatión es secundario, el hidrógeno H-2 de configuración α podría experimentar una migración 1,3-*endo* de hidruro hacia C-11 generando el carbocatión **6-IV**, en el que el hidrógeno de C-10 migraría hacia C-2 dando lugar al carbocatión en C-10 (**6-V**), el cual es terciario. Por último, la eliminación de un protón del Me-14 formaría la olefina **20a**.

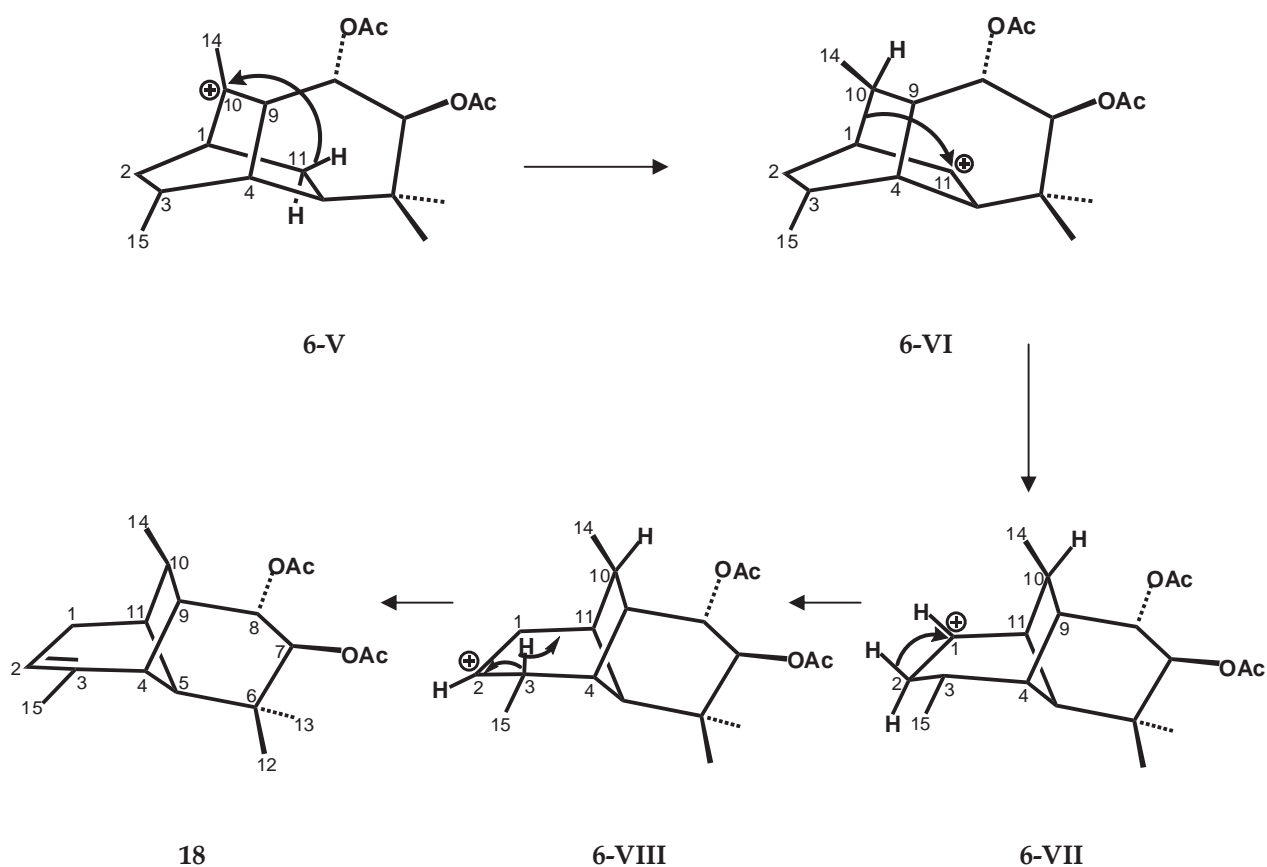


Esquema 6.- Mecanismo para la conversión de **6-I** en la olefina **20a**.

La olefina monoacetilada **20b**, desde luego, se considera como un artificio y provendría de la hidrólisis parcial del diacetato **20a** por su paso a través de la gel de sílice. Sin embargo, se describieron sus datos espectroscópicos debido a que las

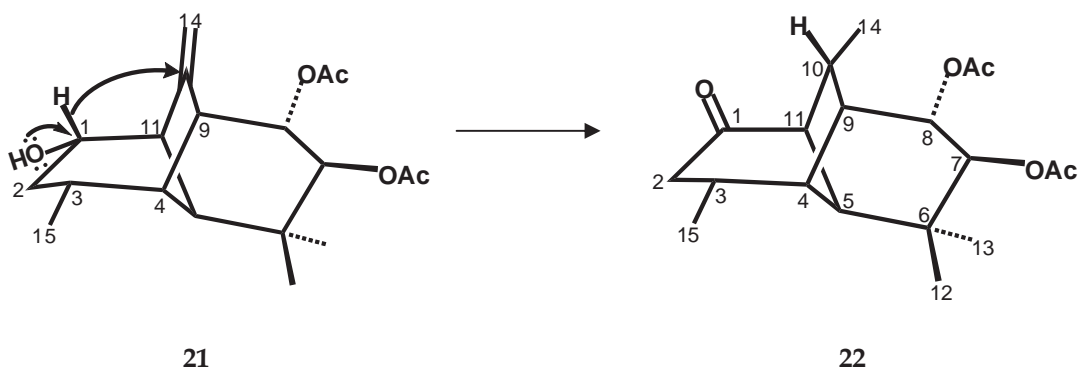
conectividades observadas en su espectro de HMBC fueron muy útiles en la elucidación de la estructura de este nuevo tipo de sesquiterpeno.

En cuanto al morelieno **18**, aislado como producto minoritario, se formaría a partir del carbocatión **6-V** mediante una migración de hidruro de C-11 hacia C-10, con la consecuente formación de un metilo secundario en este carbono de configuración *beta*, y dejando un carbocatión en C-11, como se muestra en el intermediario **6-VI**. Un desplazamiento 1,2 del enlace C(10)–C(1) hacia C-11 daría lugar al carbocatión **6-VII** con esqueleto tipo morelieno. Finalmente, un desplazamiento de hidruro de C-2 hacia C-1, seguido de eliminación del protón de C-3, formaría la olefina **18**.



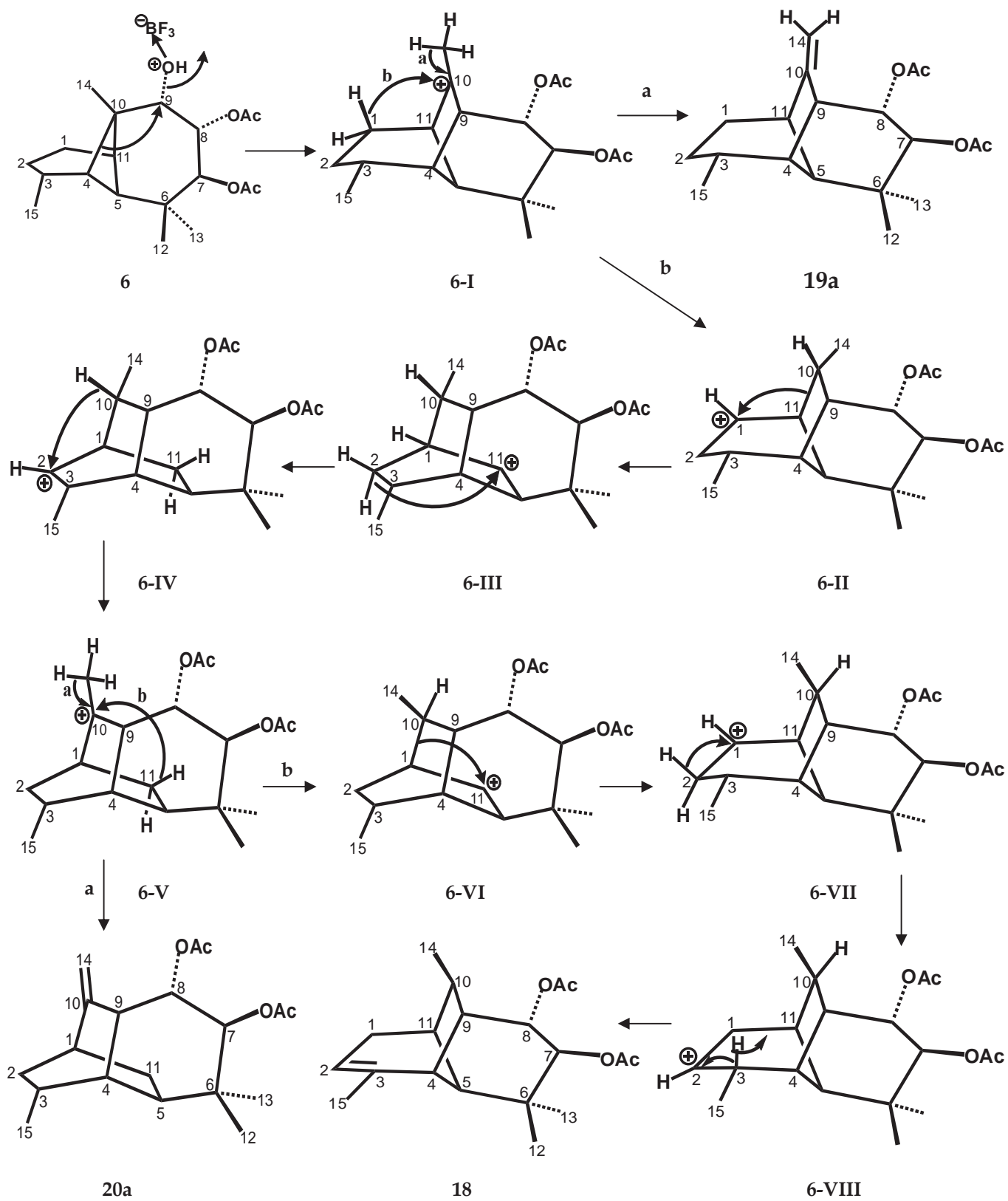
Esquema 7.- Mecanismo para la formación de la olefina **18**.

Cabe hacer notar que el morelieno **18**, cuyo metilo en C-10 es *beta*, no se podría formar directamente del carbocatión tipo morelieno **6-I** mediante migración de hidruro de C-1 hacia C-10, debido a que se generaría un metilo de configuración *alfa*. Una migración de hidruro de este tipo se ha descrito previamente²⁰ para la conversión del morelieno **21** a la morelianona **22**.



Esquema 8.- Mecanismo para la conversión de **21** en **22**.

El mecanismo integrado para la formación de todos los productos de la transposición del diacetato del longipinatriol se da en el Esquema 9.



Esquema 9.- Mecanismo para la transposición del diacetato de longipinatriol (6) a los moreliens 18 y 19a así como al ihuatziene 20a.

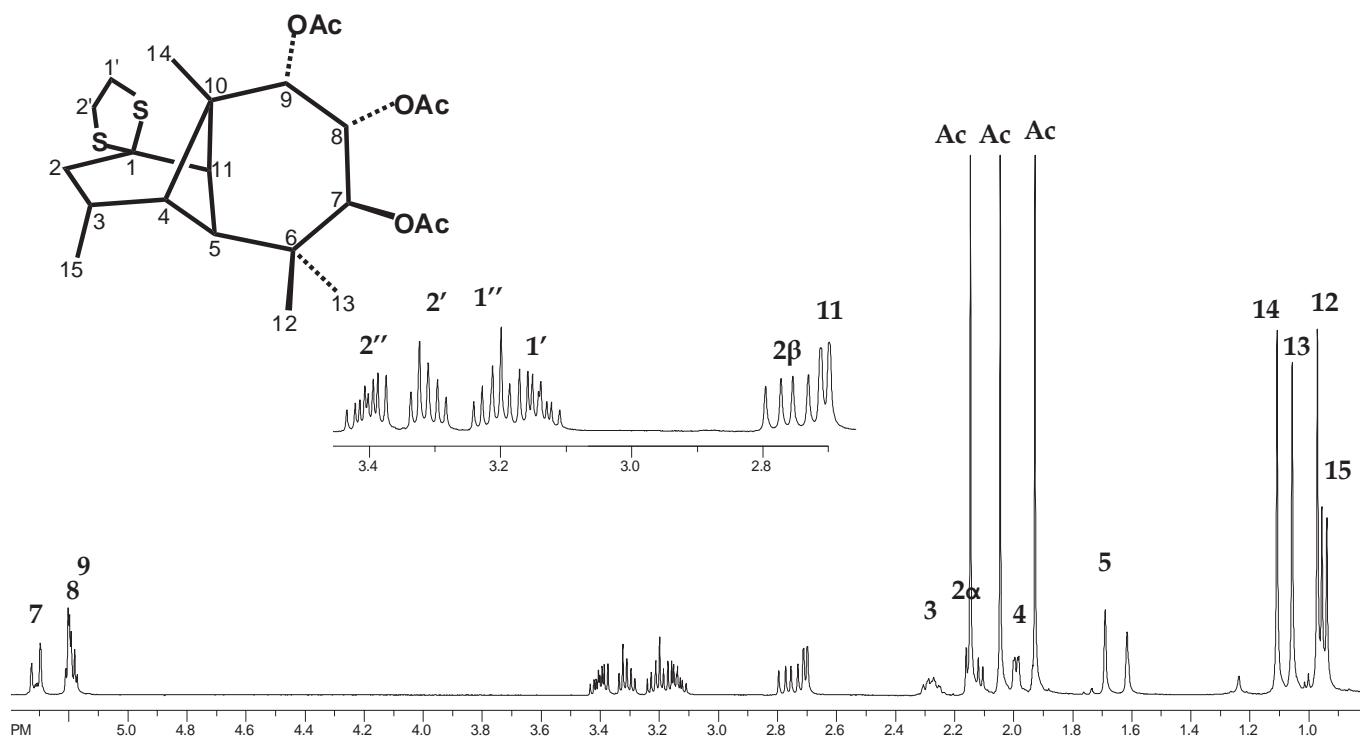
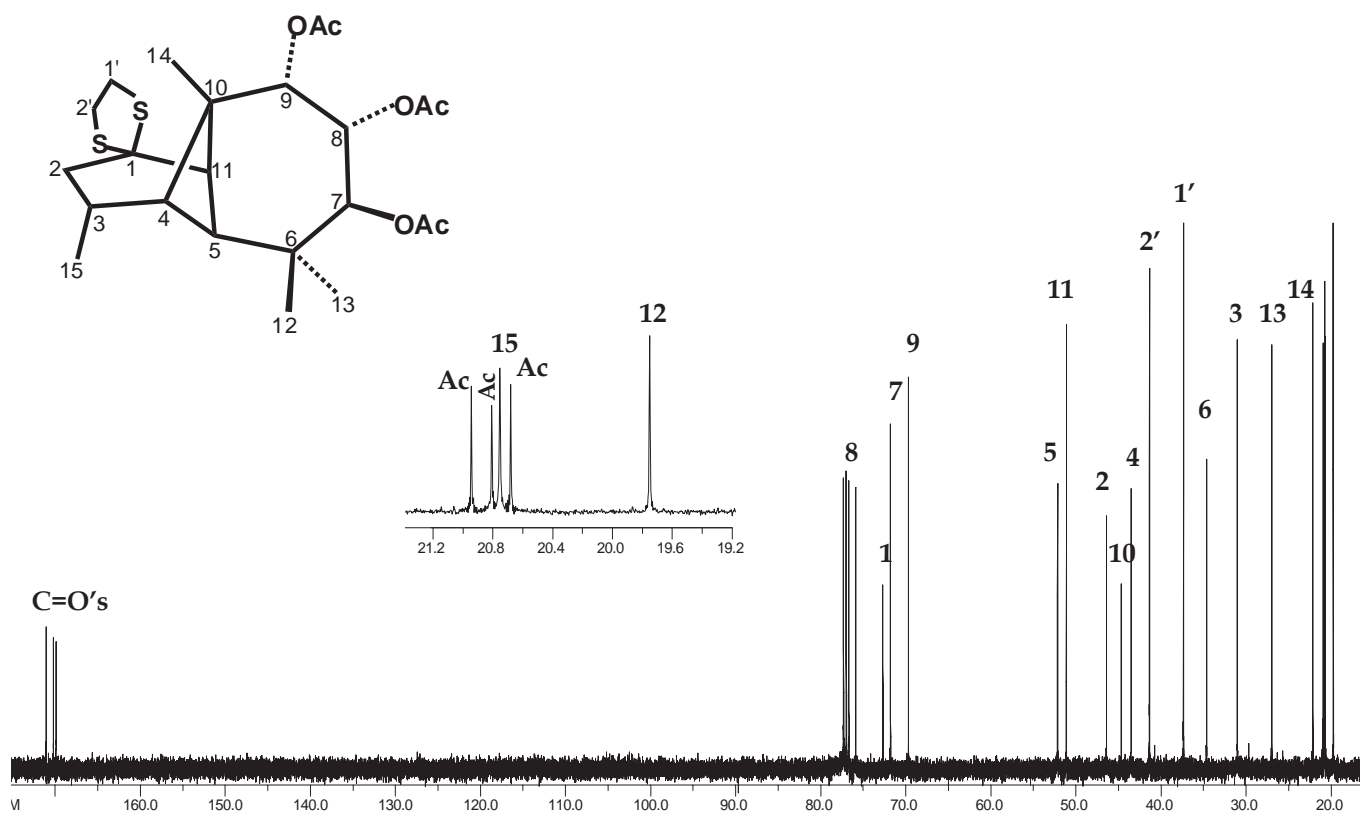


Fig. 1.- Abajo: Espectro de ¹H-RMN a 400 MHz del etilenditiocetal 16.
 Arriba: Espectro de ¹³C-RMN a 100 MHz del etilenditiocetal 16.

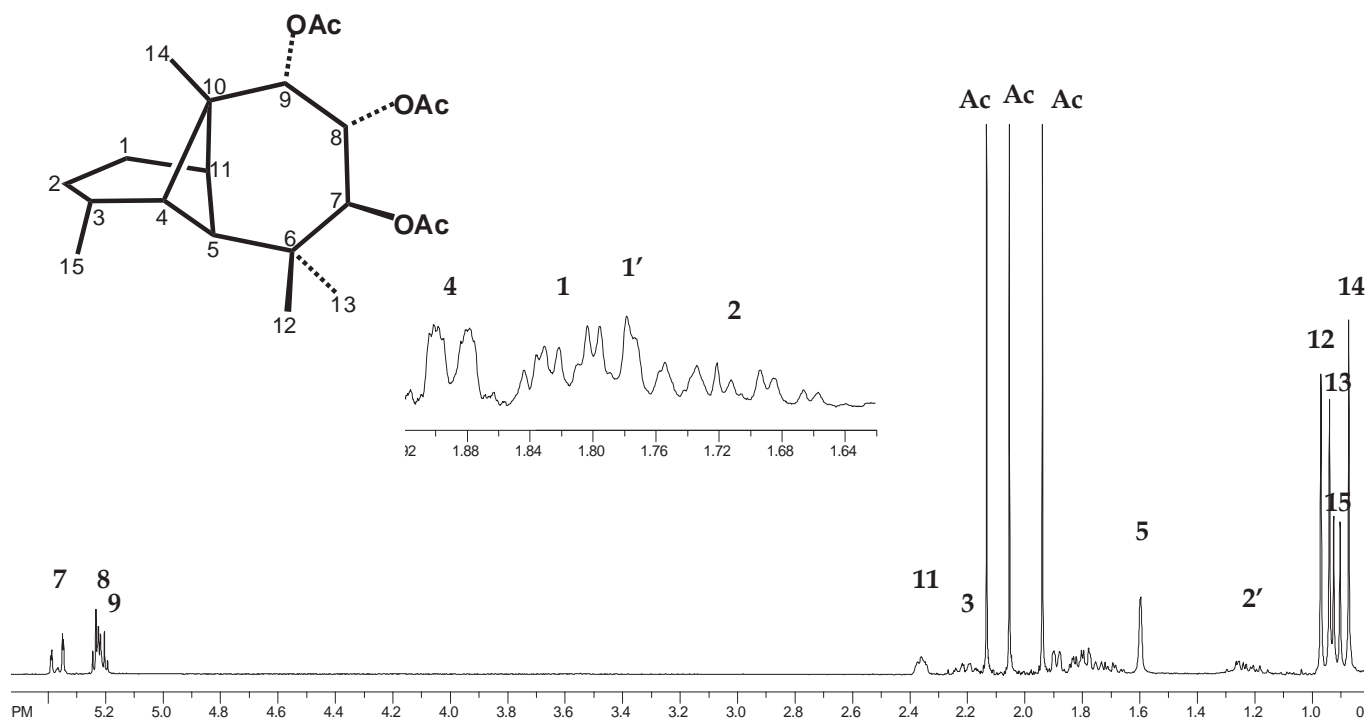
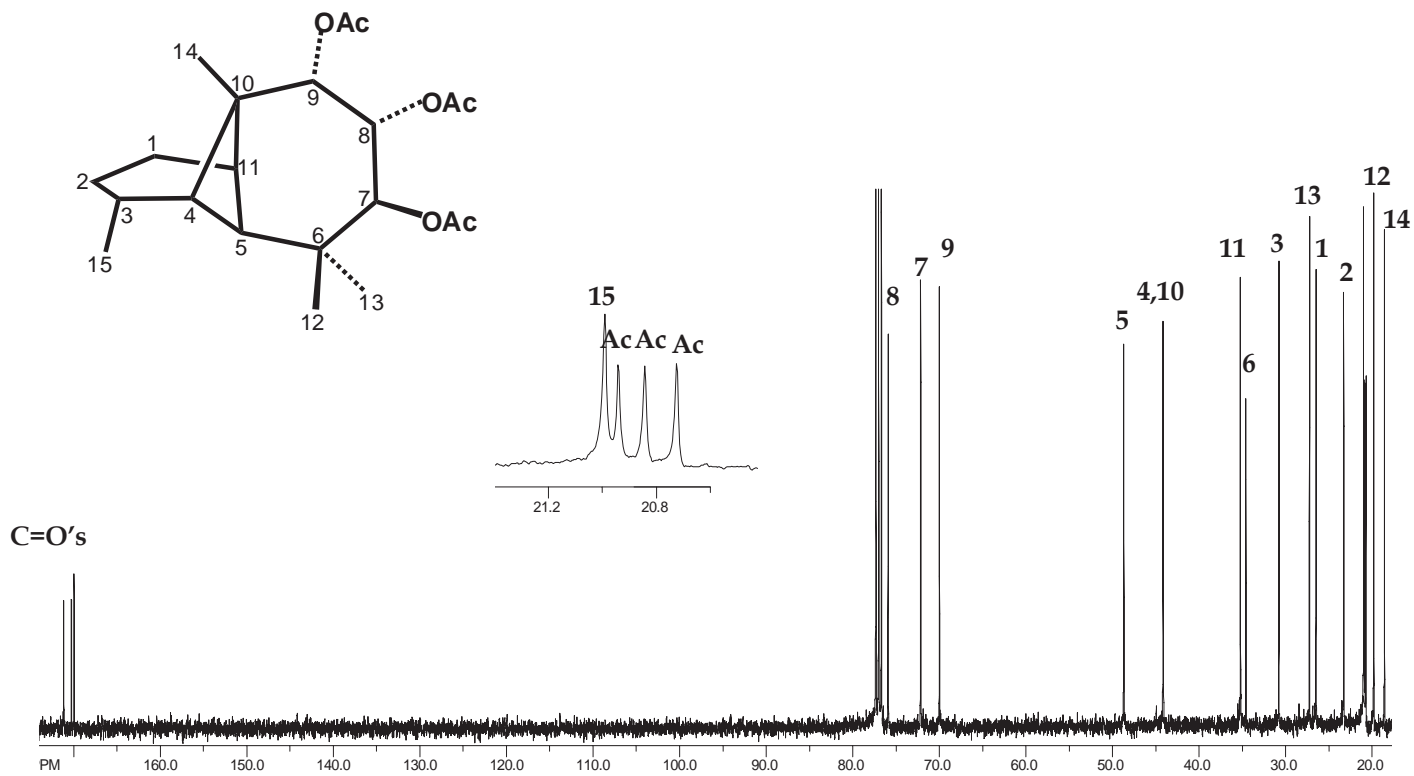


Fig. 2.- Abajo: Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del deoxo-triacetato **17a**.
 Arriba: Espectro de ^{13}C -RMN a 100 MHz del deoxo-triacetato **17a**.

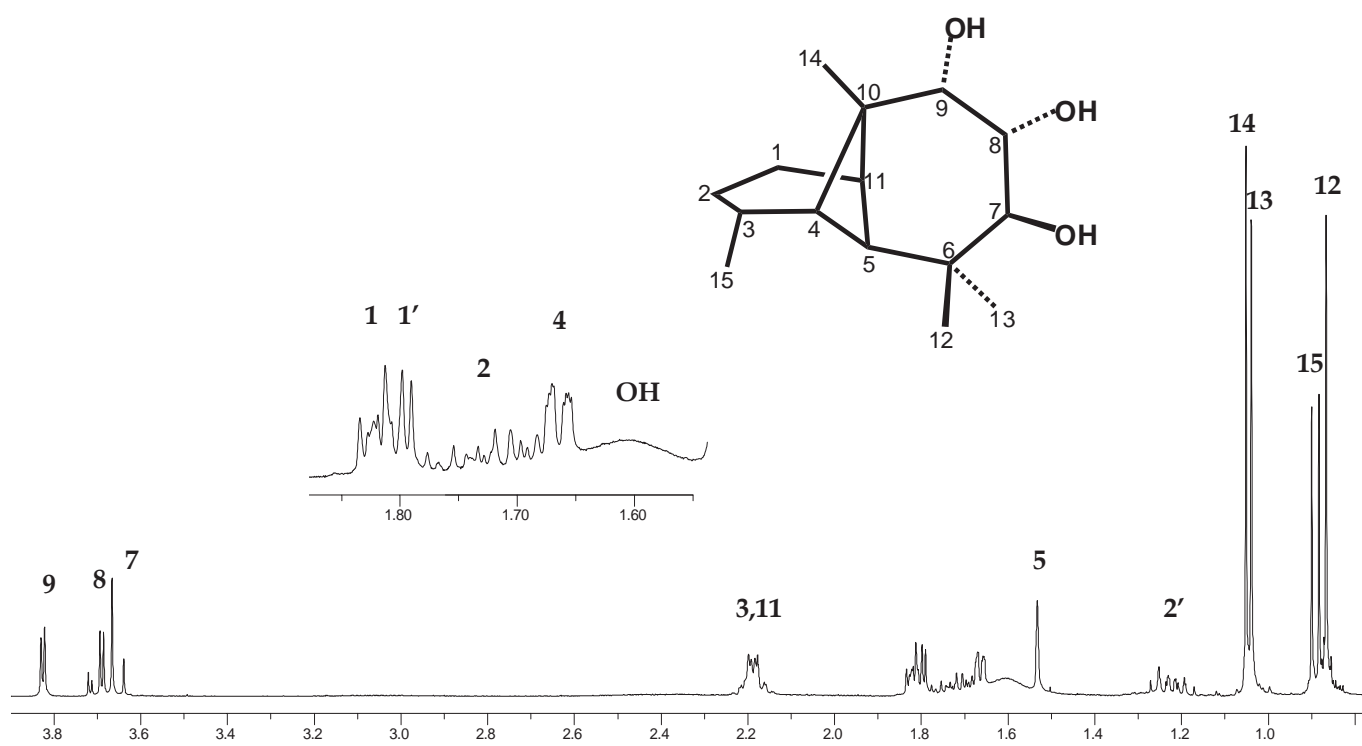
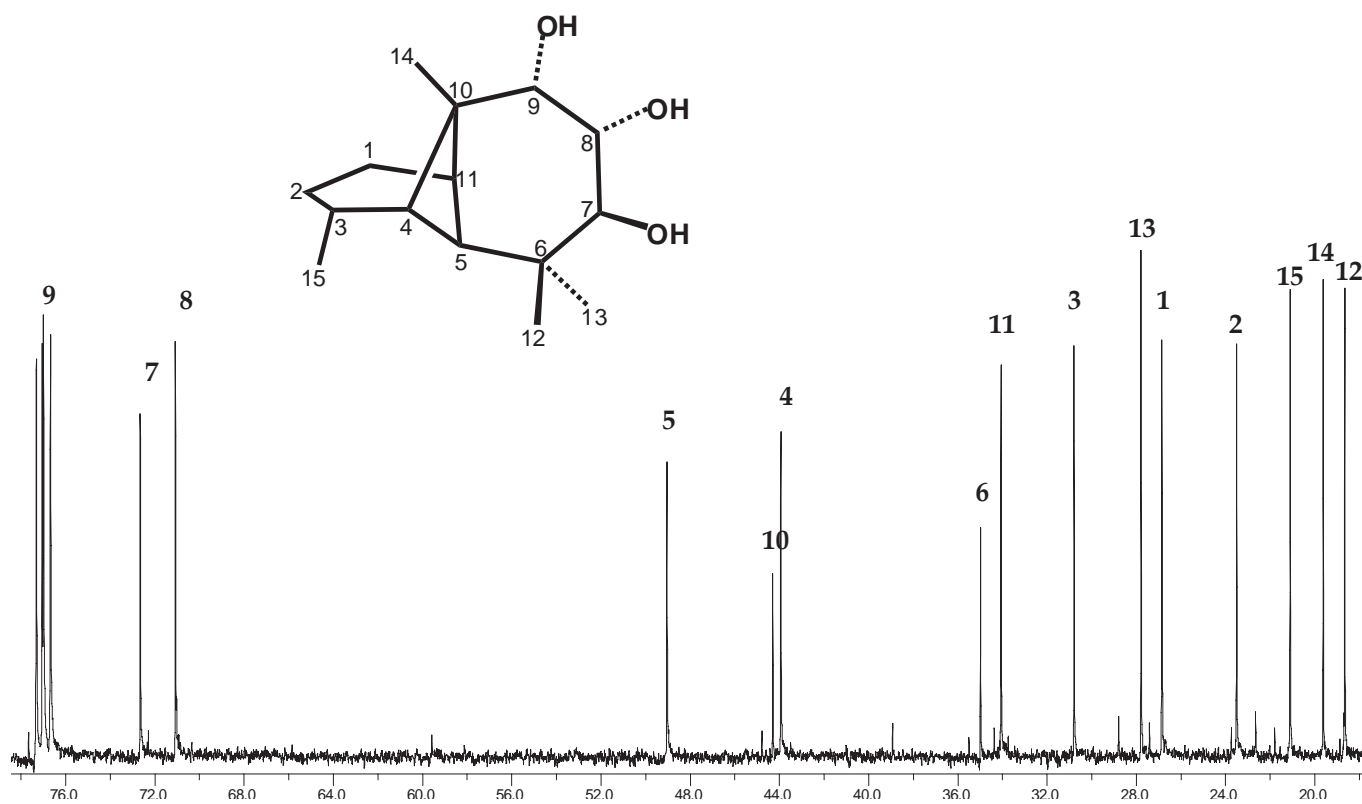


Fig. 3.- Abajo: Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del triol **17b**.
 Arriba: Espectro de ^{13}C -RMN a 100 MHz del triol **17b**.

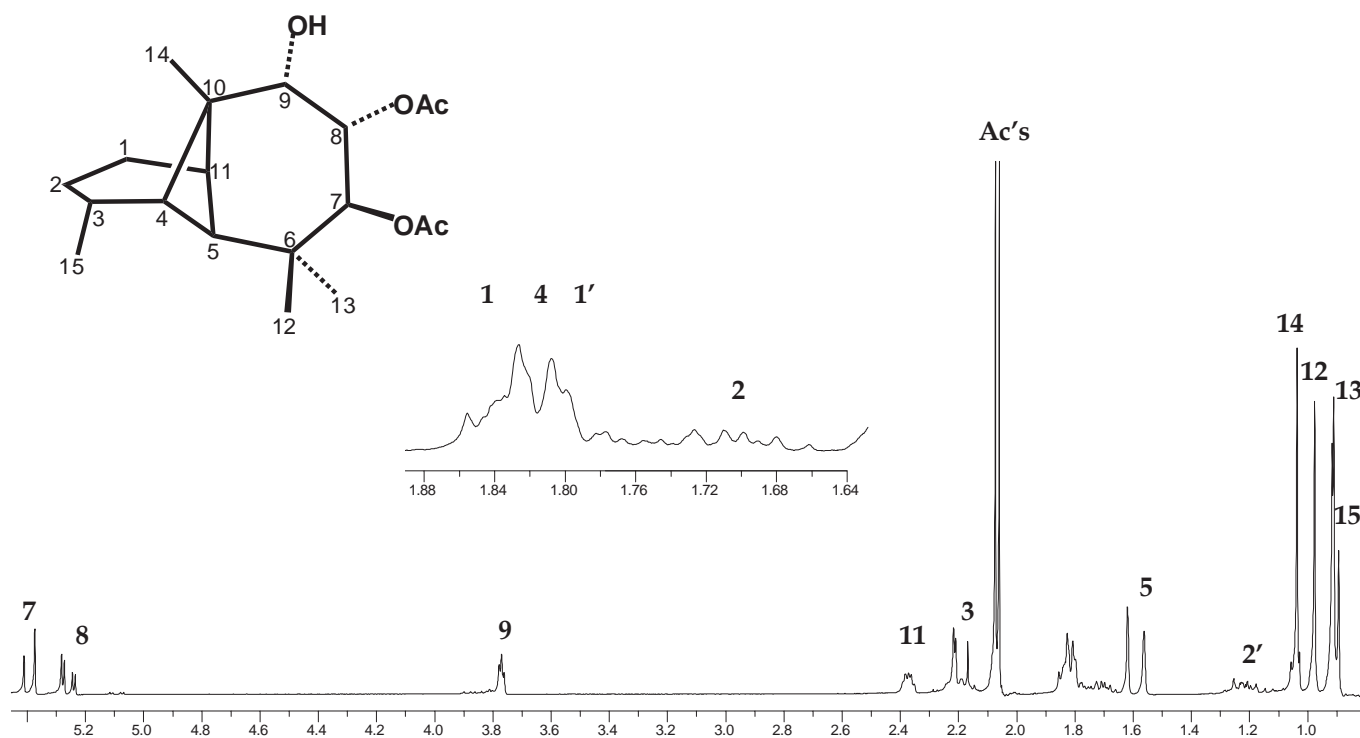
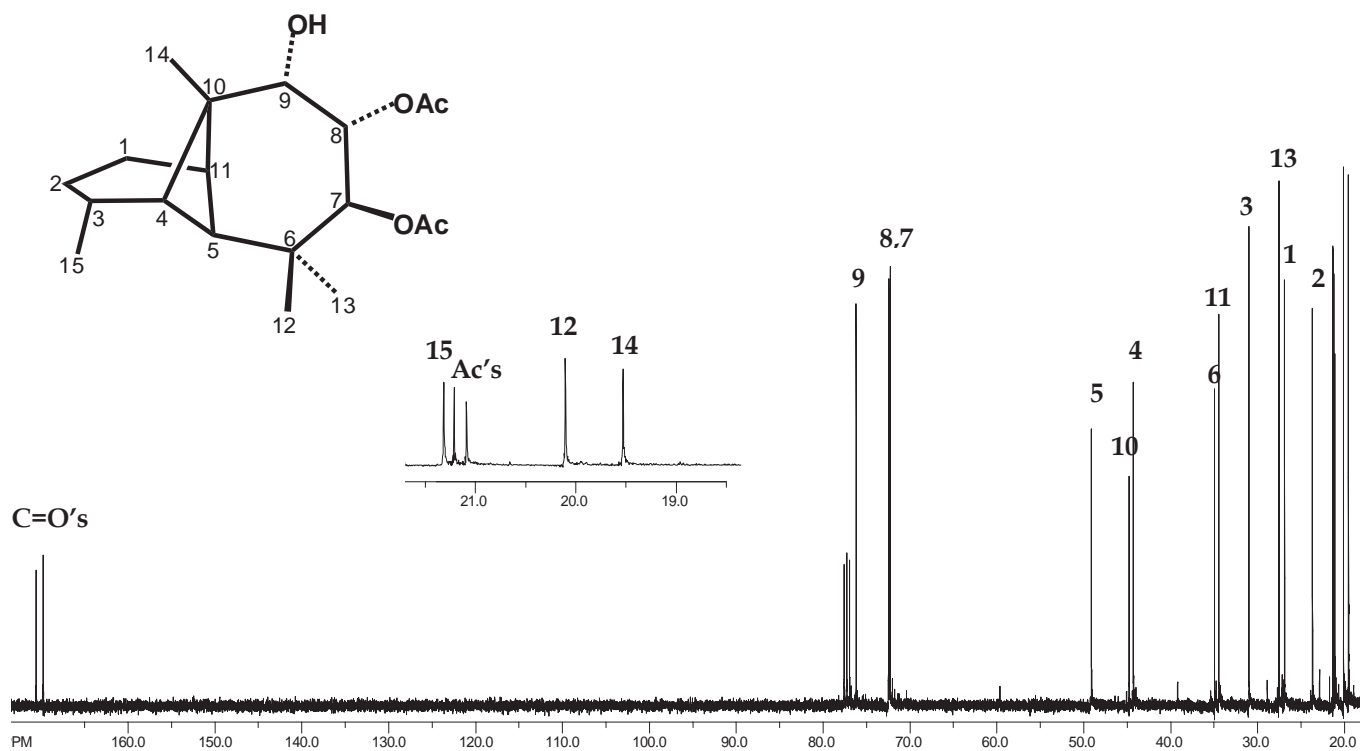


Fig. 4.- Abajo: Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del diacetato del triol 6.
 Arriba: Espectro de ^{13}C -RMN a 100 MHz del diacetato del triol 6.

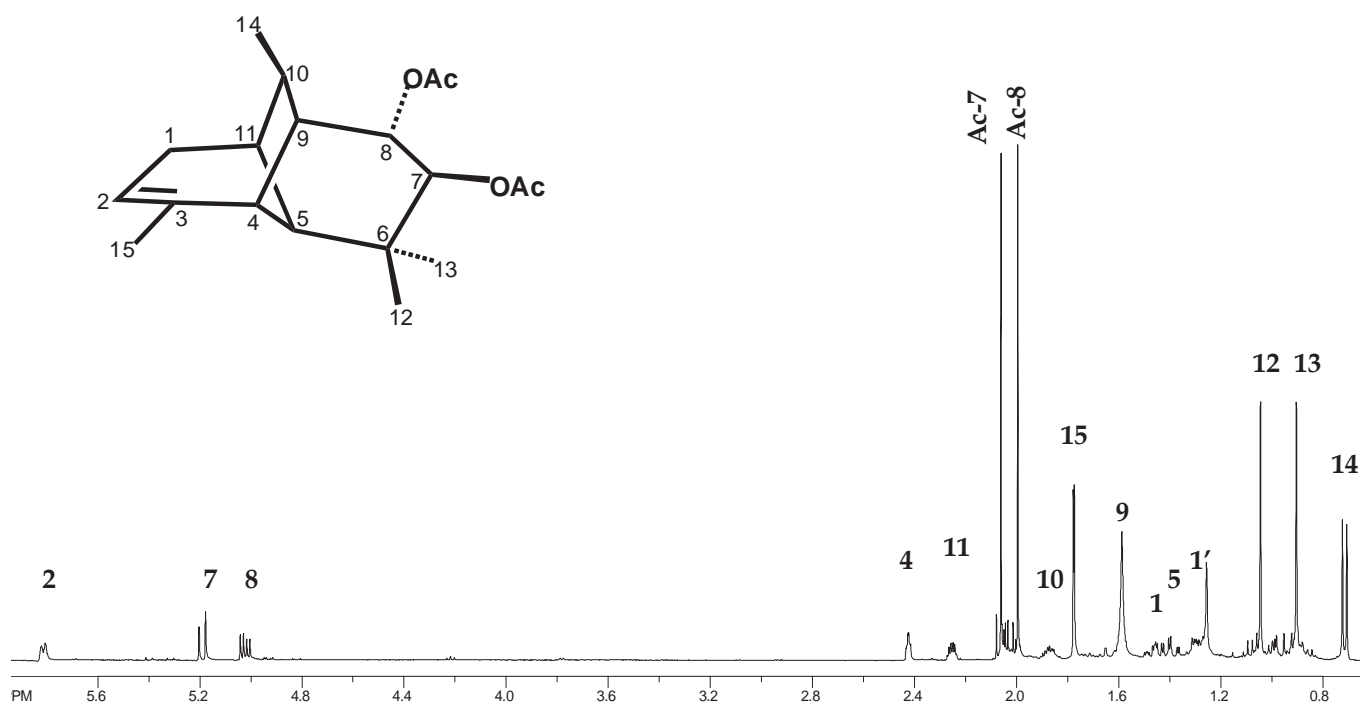
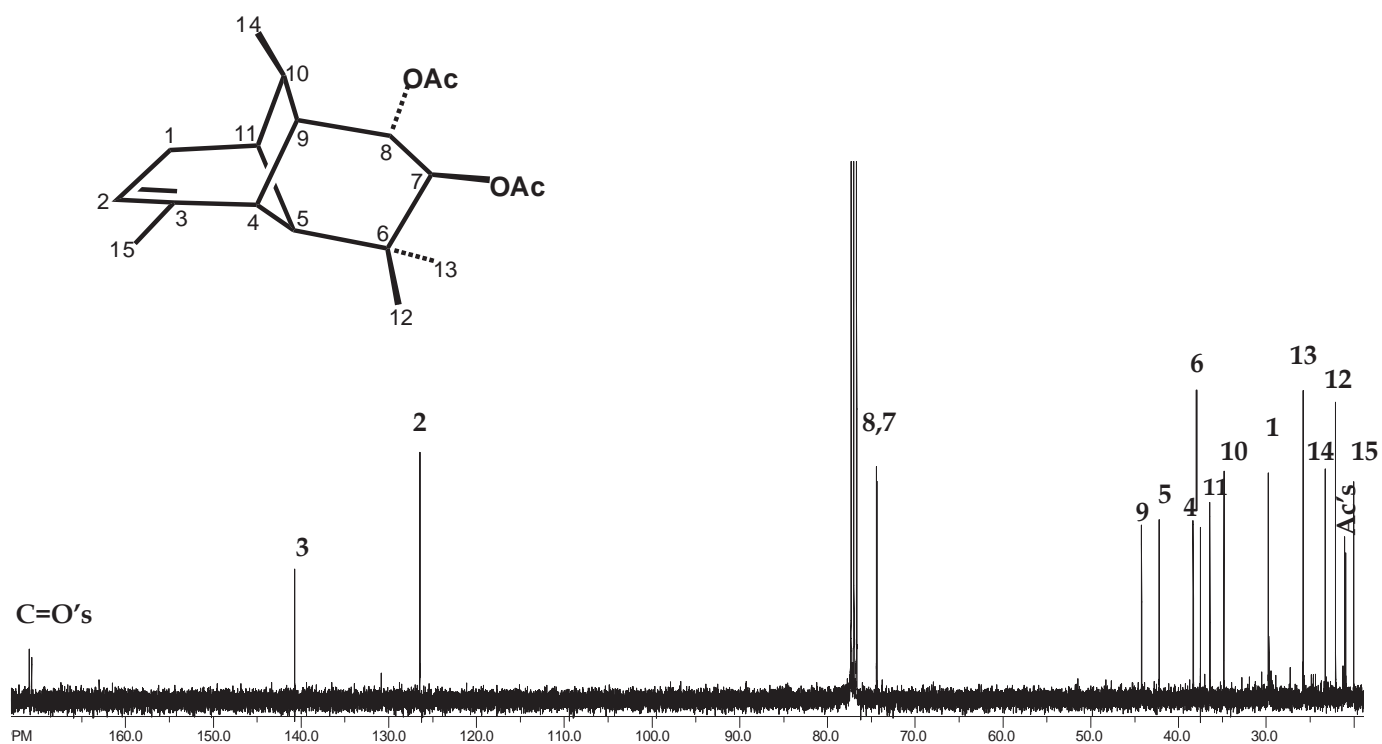


Fig. 5a.- Abajo: Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del diacetato de moreliendiol **18**.
 Arriba: Espectro de ^{13}C -RMN a 100 MHz del diacetato de moreliendiol **18**.

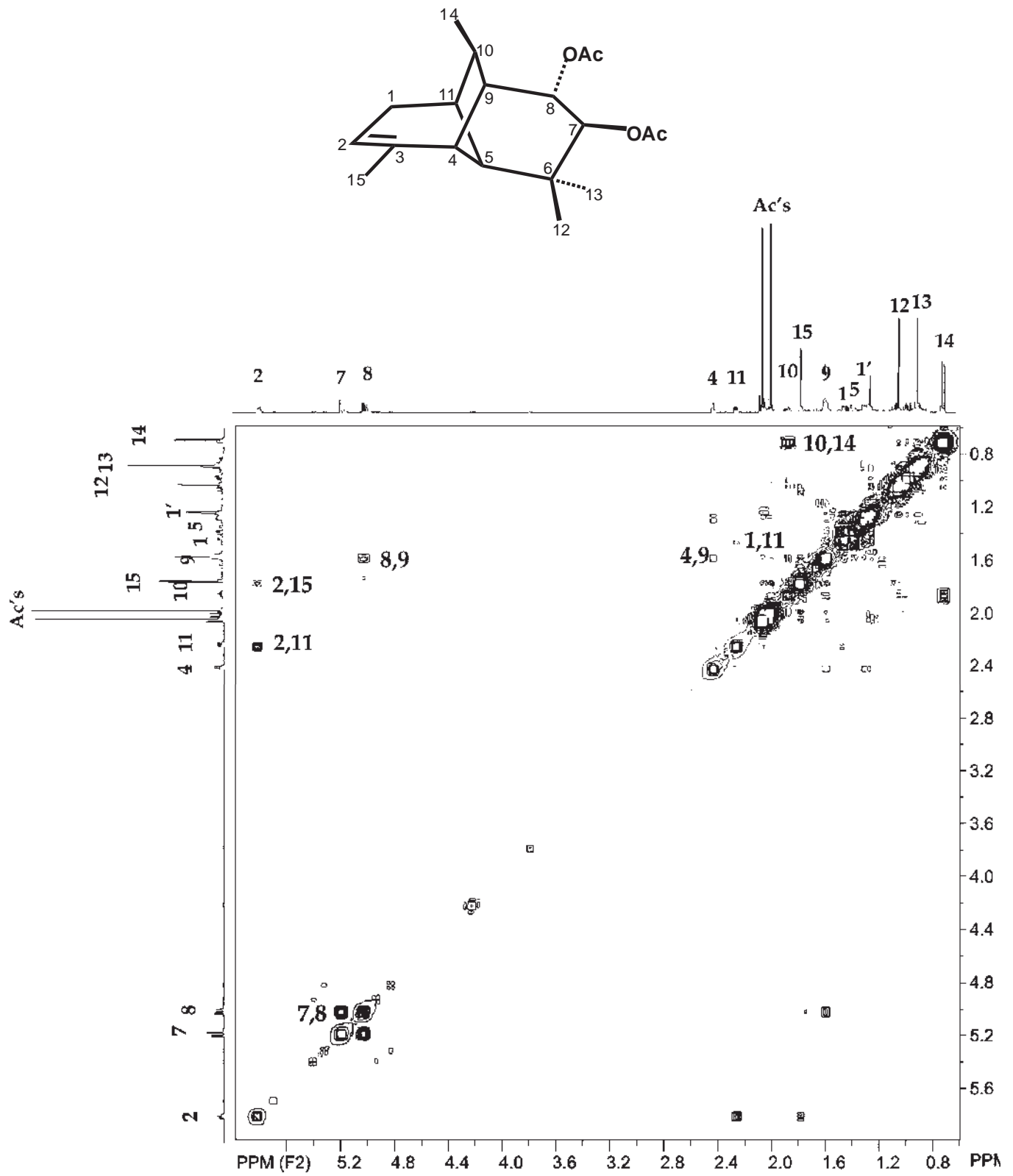


Fig. 5b.- Espectro COSY del diacetato de moreliendiol 18.

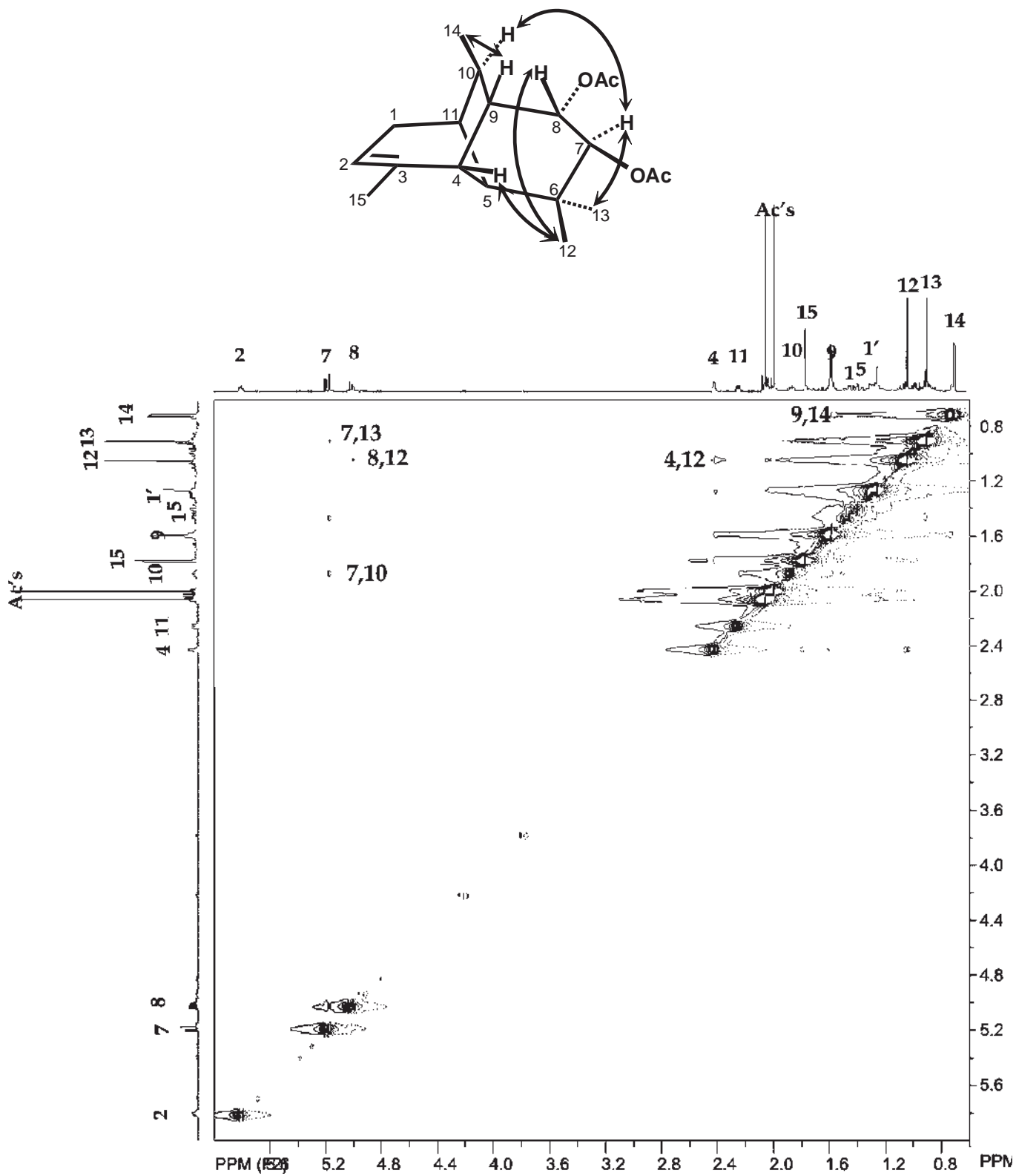


Fig. 5c.- Espectro NOESY del diacetato de moreliendiol **18**.

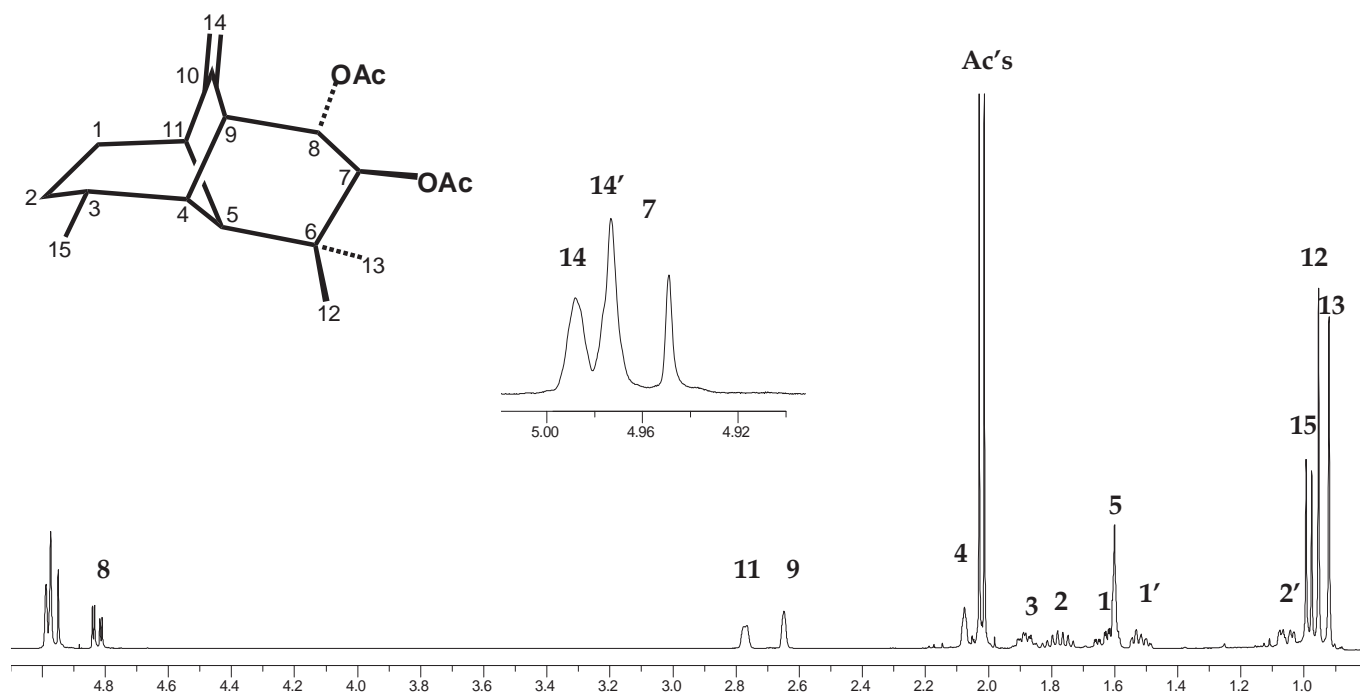
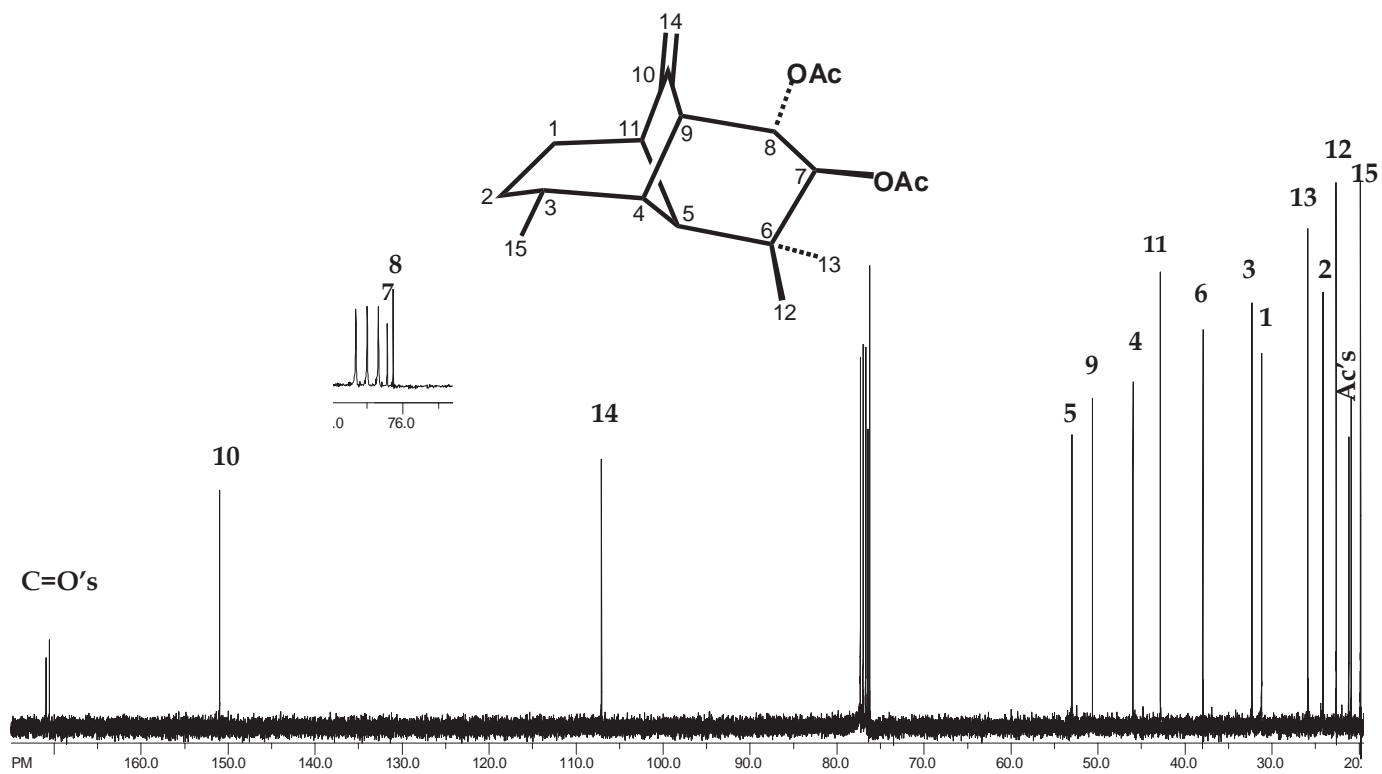


Fig. 6a.- Abajo: Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del diacetato de moreliendiol **19a**.
 Arriba: Espectro de ^{13}C -RMN a 100 MHz del diacetato de moreliendiol **19a**.

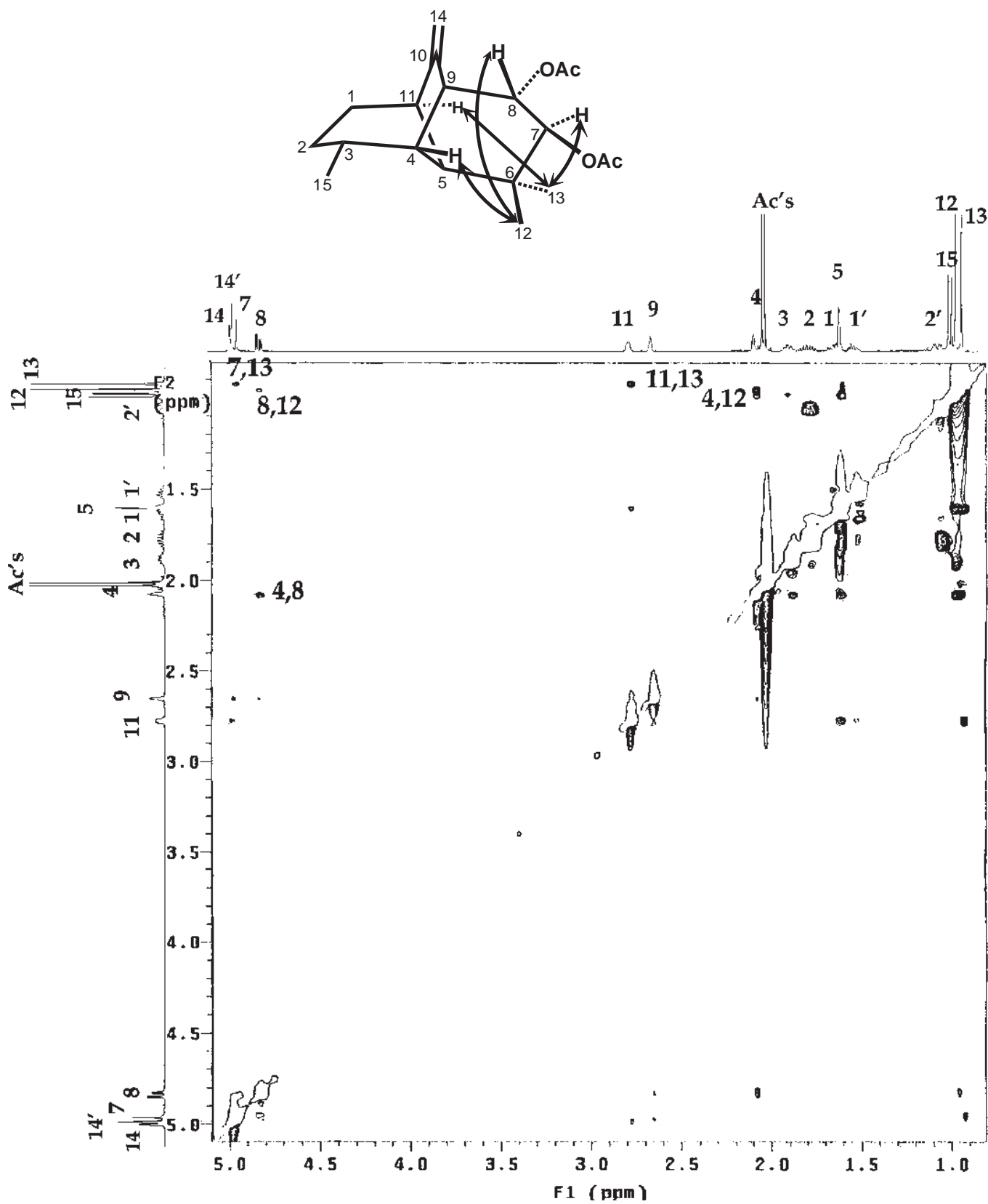


Fig. 6b.- Espectro NOESY del diacetato de moreliendiol 19a.

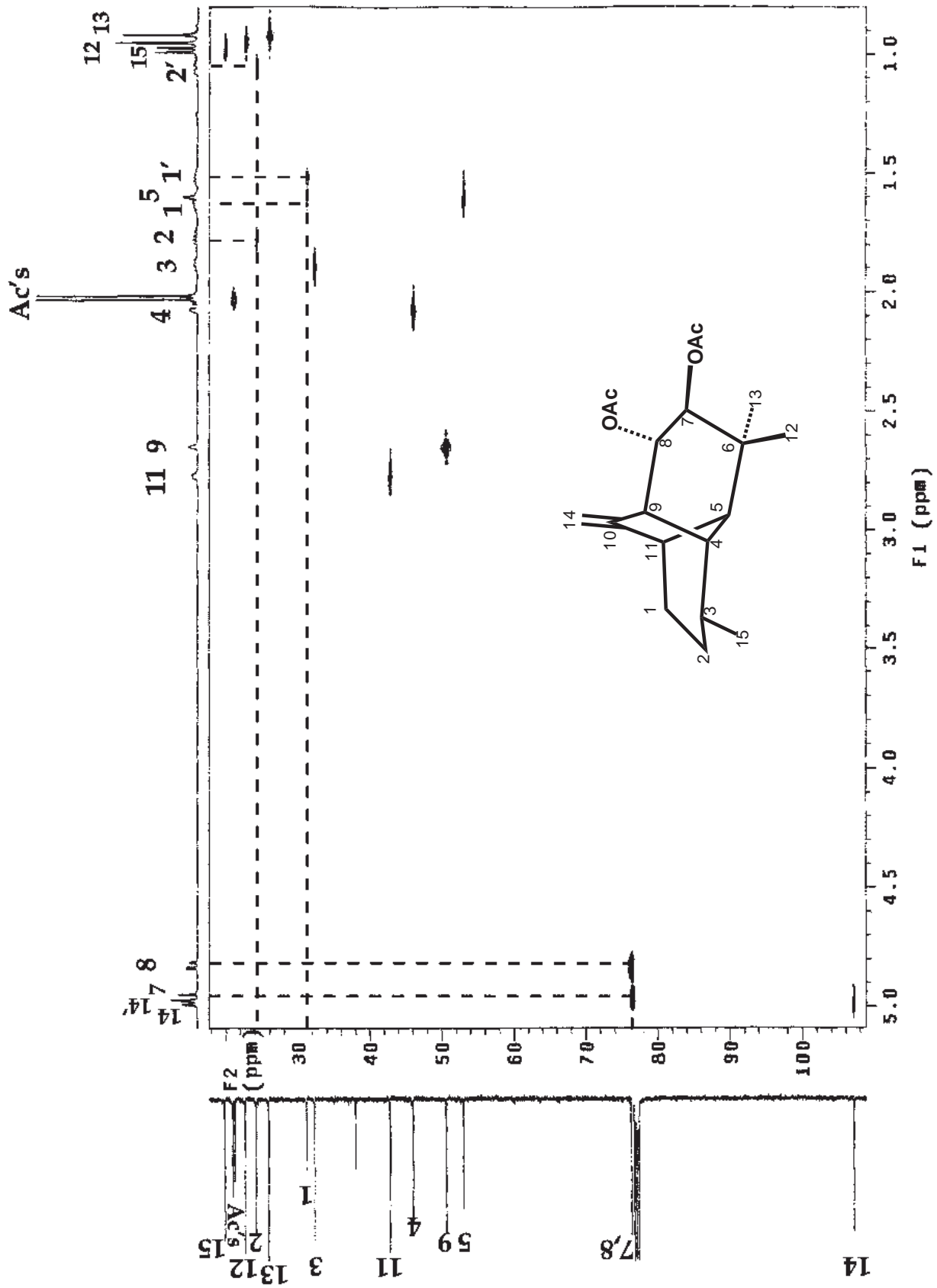


Fig. 6c.- Espectro HETCOR del diacetato de moreliendiol 19a.

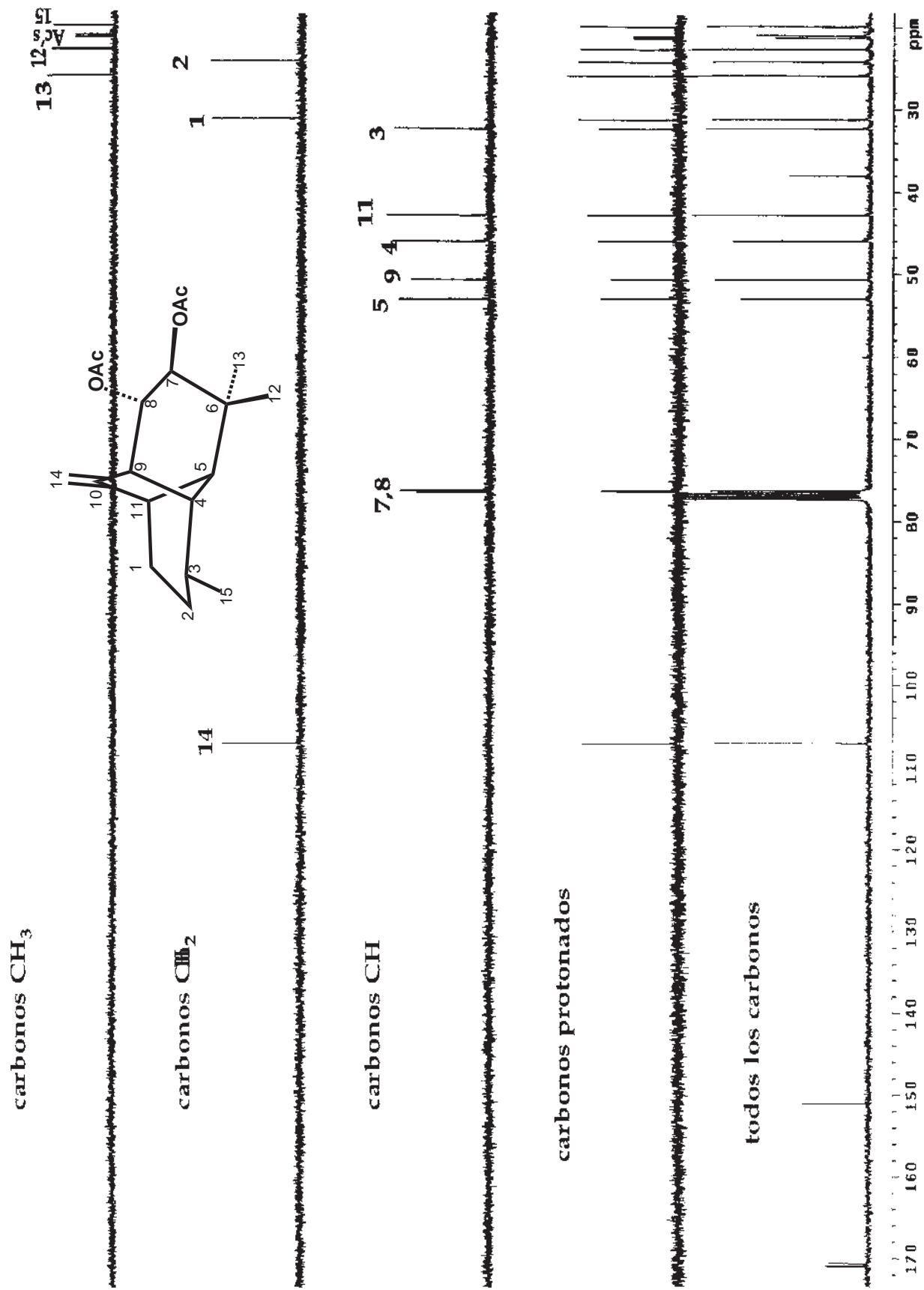


Fig. 6d.- Espectro DEPT del diacetato de moreliendiol 19a.

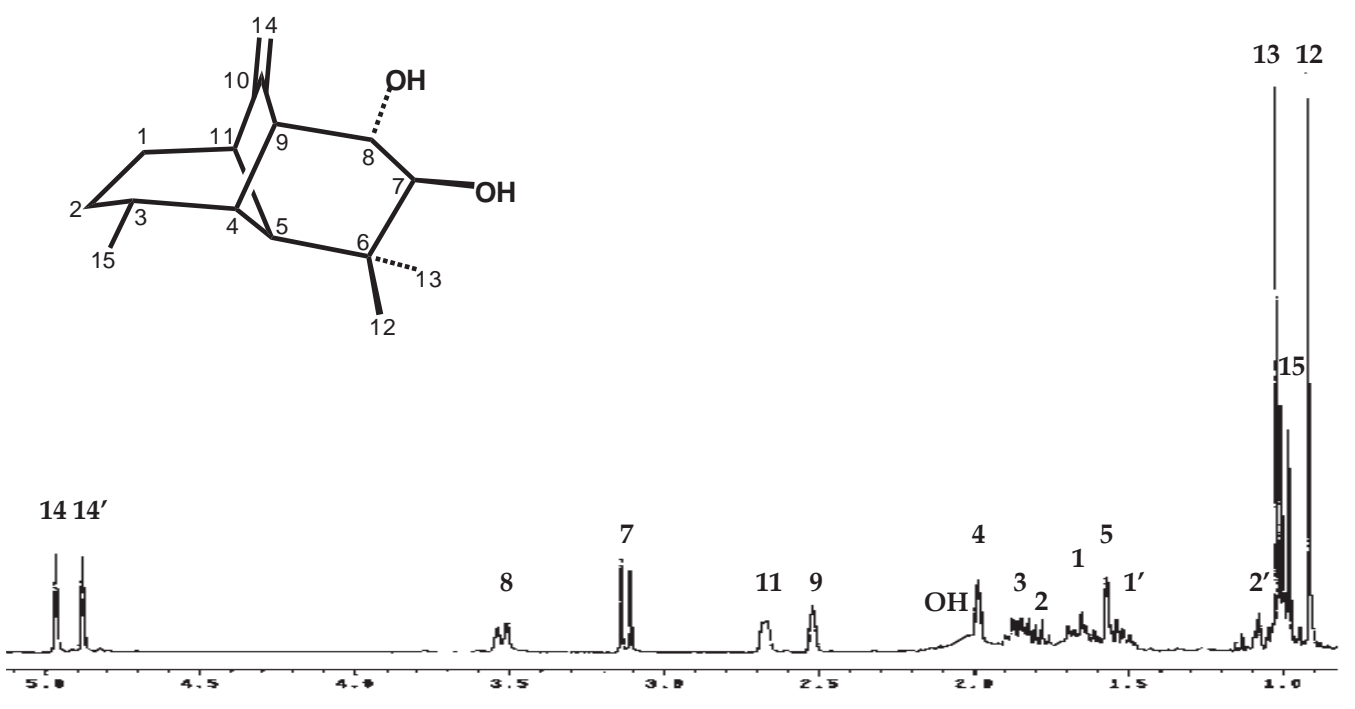
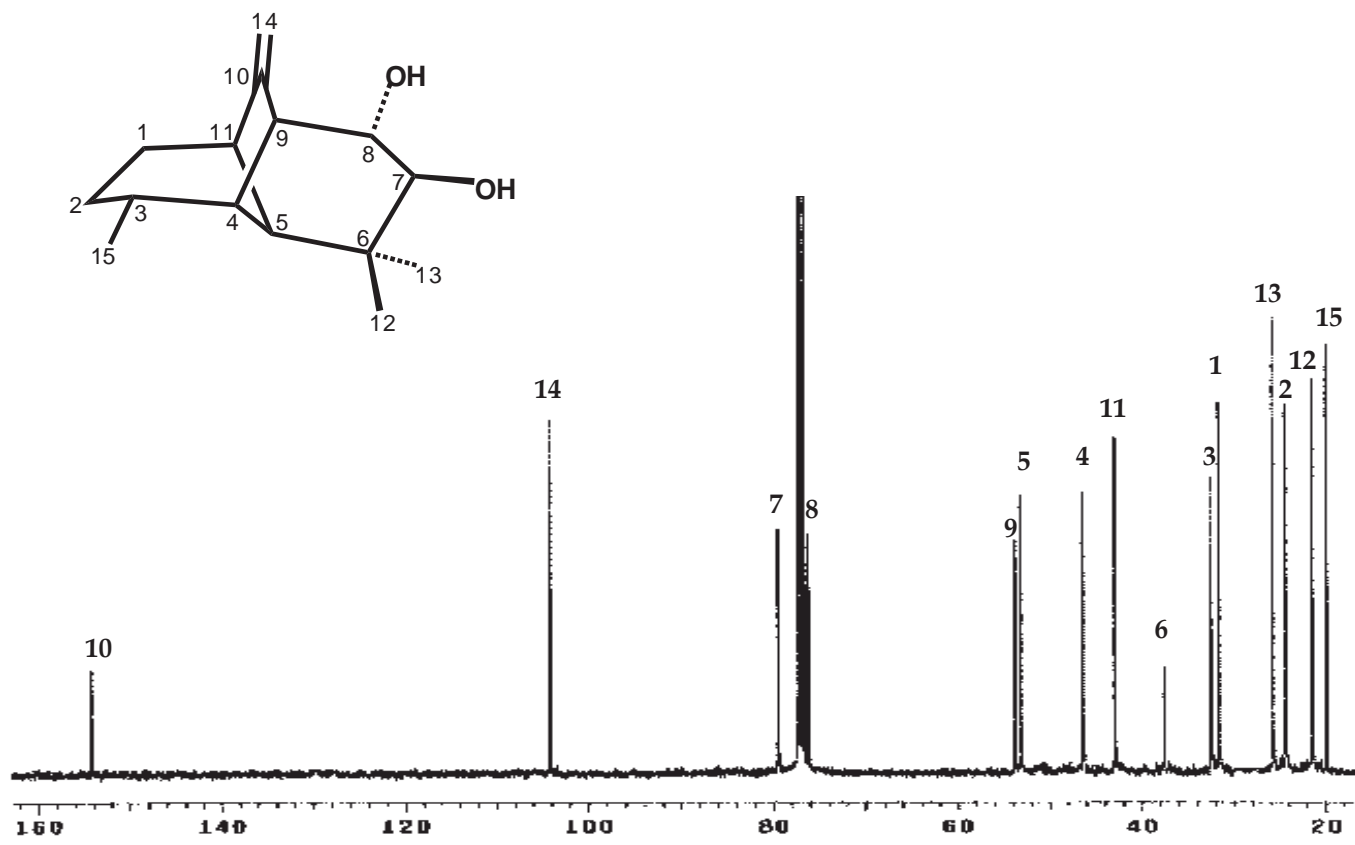


Fig. 7a.- Abajo: Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del moreliendiol **19b**.
 Arriba: Espectro de ^{13}C -RMN a 100 MHz del moreliendiol **19b**.

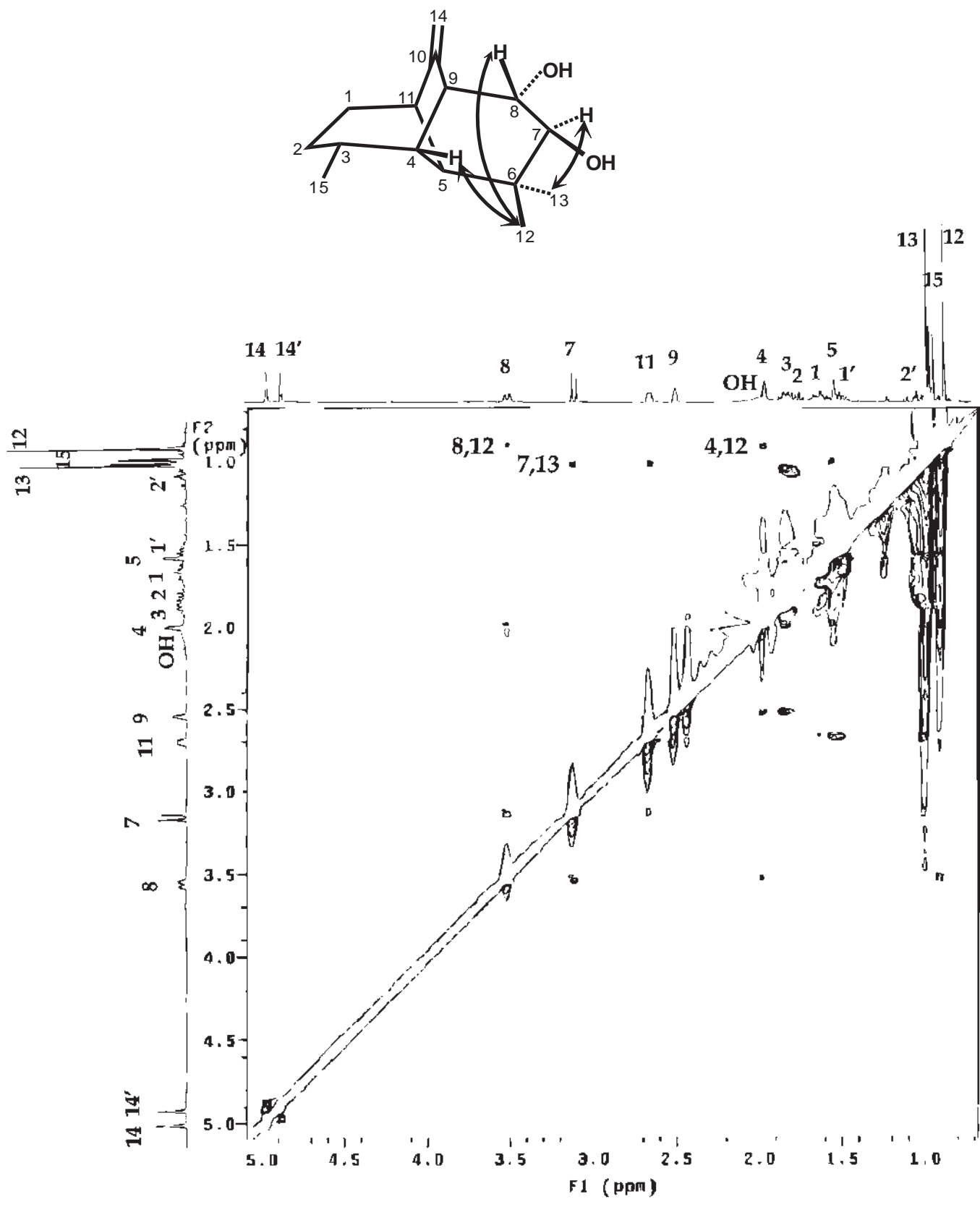


Fig. 7b.- Espectro NOESY del moreliendiol 19b.

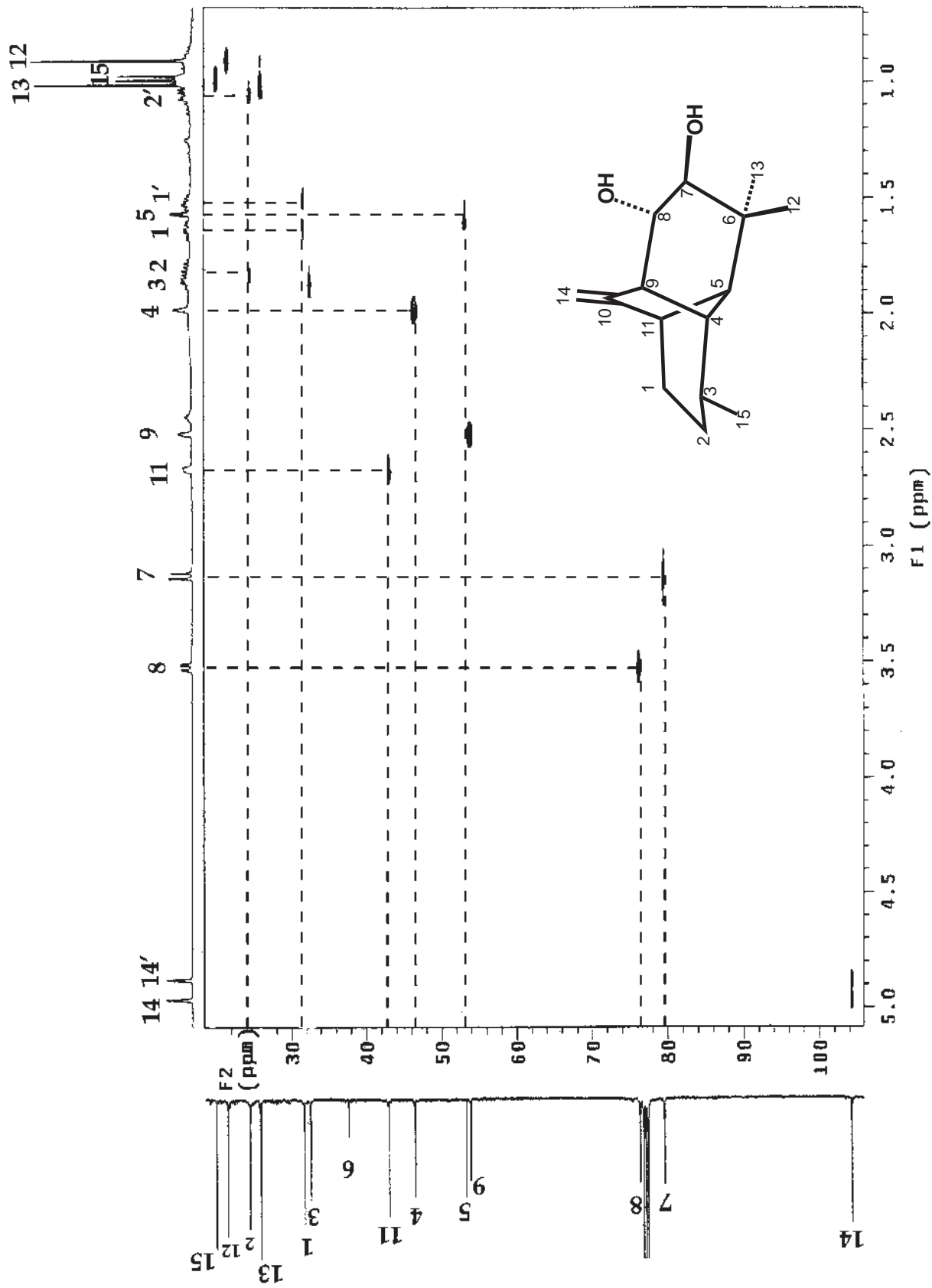


Fig. 7c.- Espectro HETCOR del moreliendiol 19b.

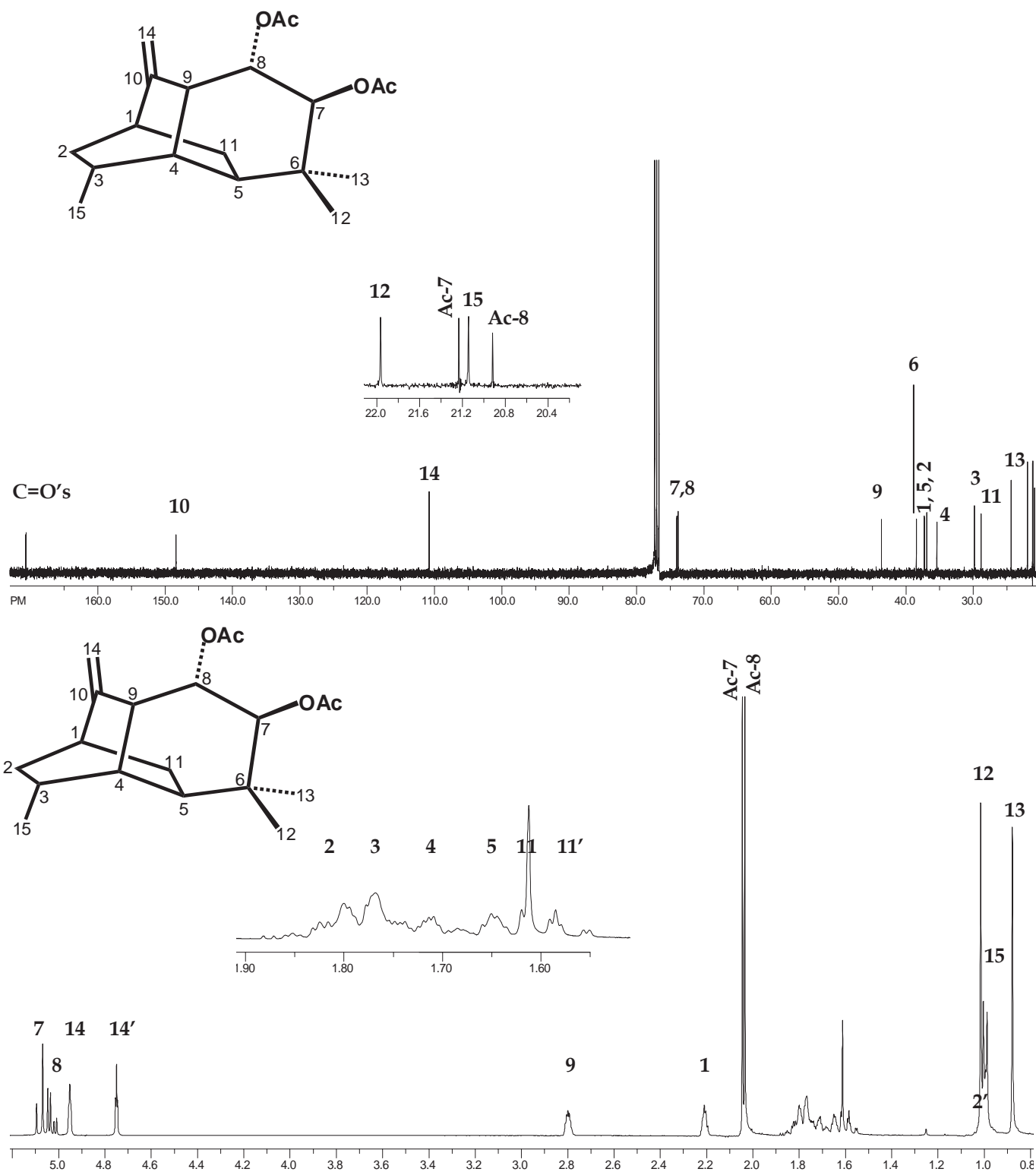


Fig. 8a.- Abajo: Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del diacetato de endiol **20a**.
 Arriba: Espectro de ^{13}C -RMN a 100 MHz del diacetato de endiol **20a**.

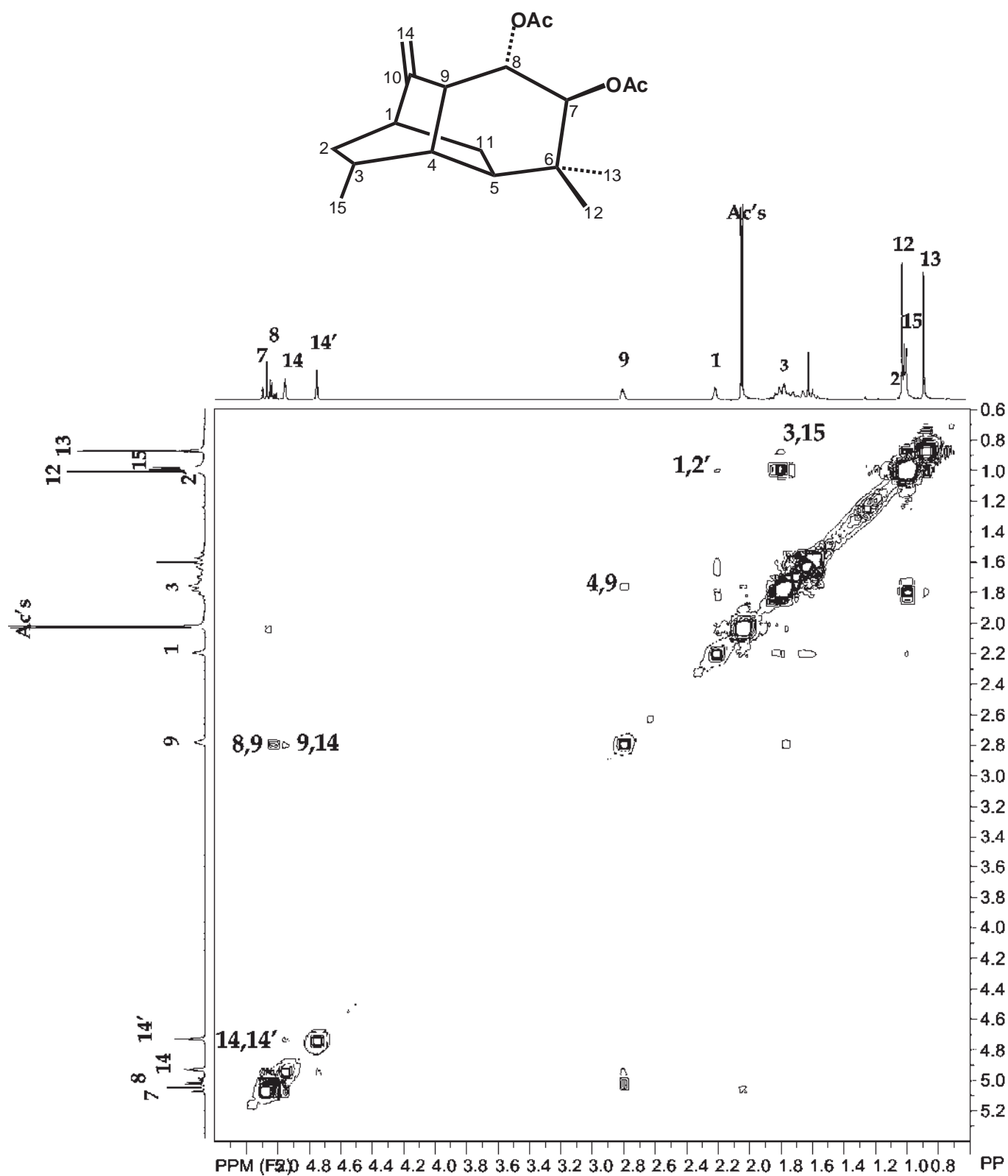


Fig. 8b.- Espectro COSY del diacetato de endiol 20a.

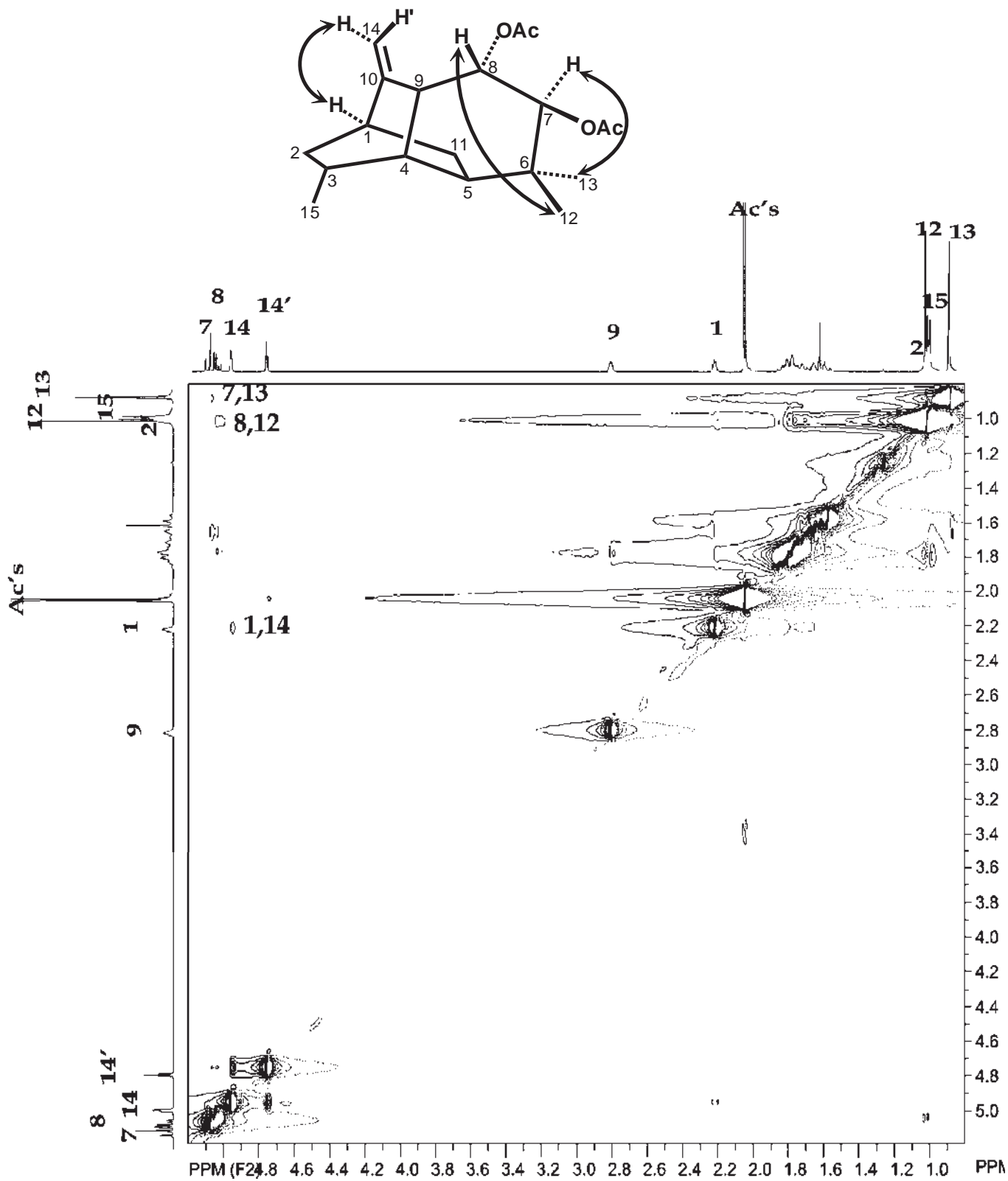


Fig. 8c.- Espectro NOESY del diacetato de endiol 20a.

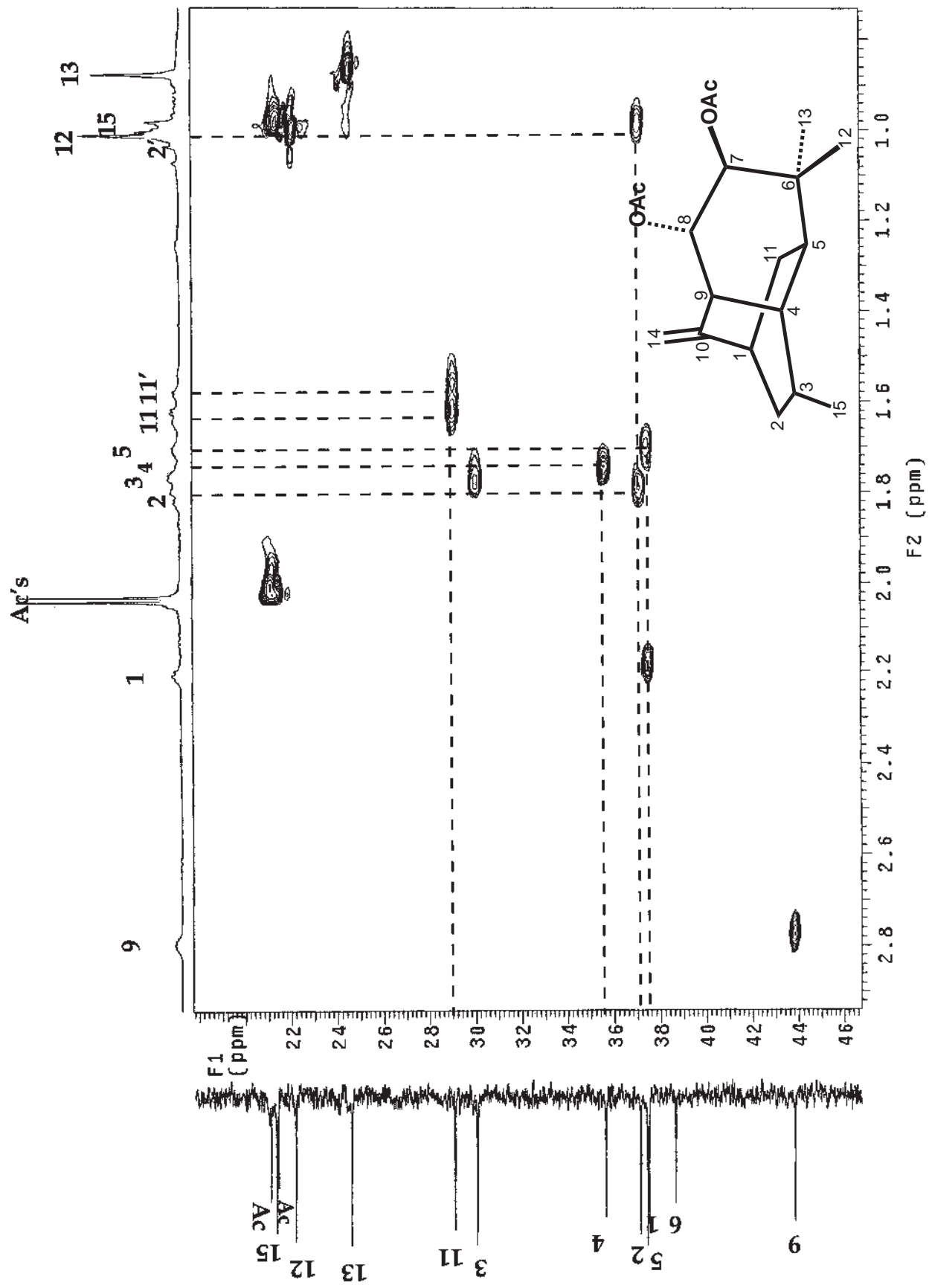


Fig. 8d.- Espectro HSQC del diacetato de endiol 20a.

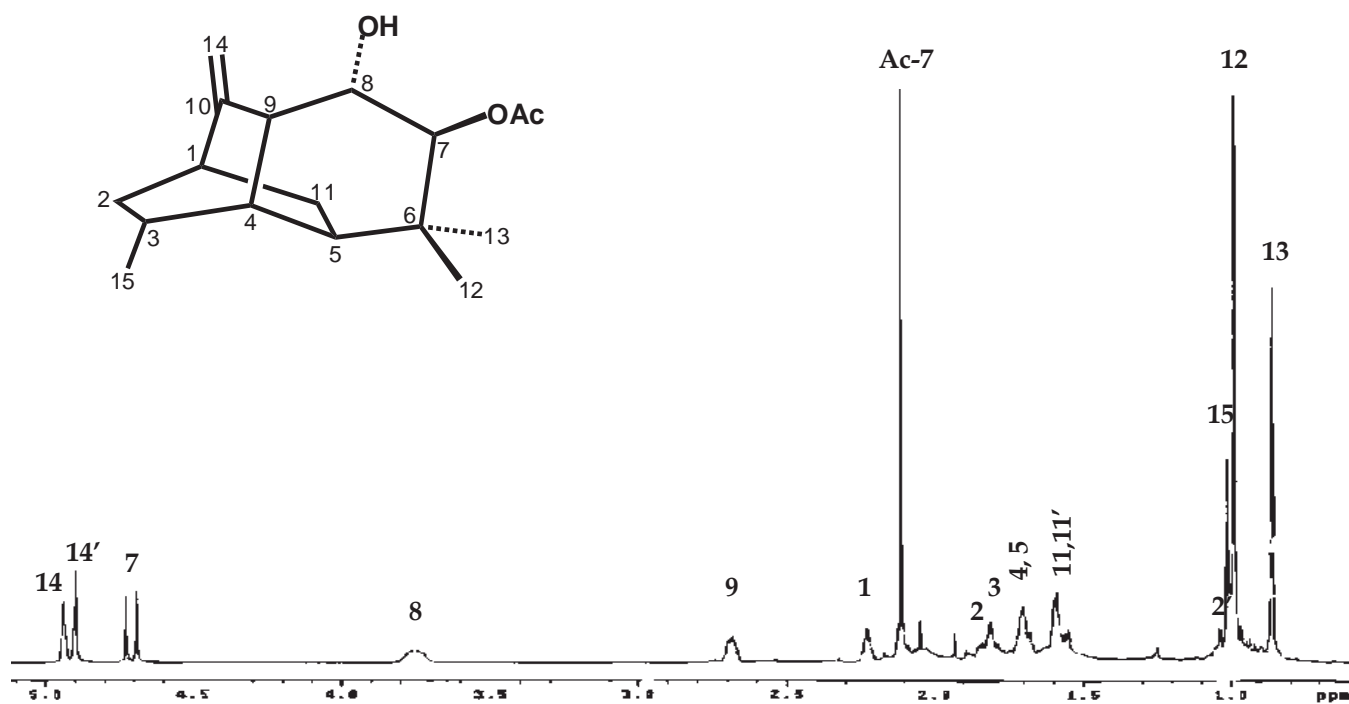
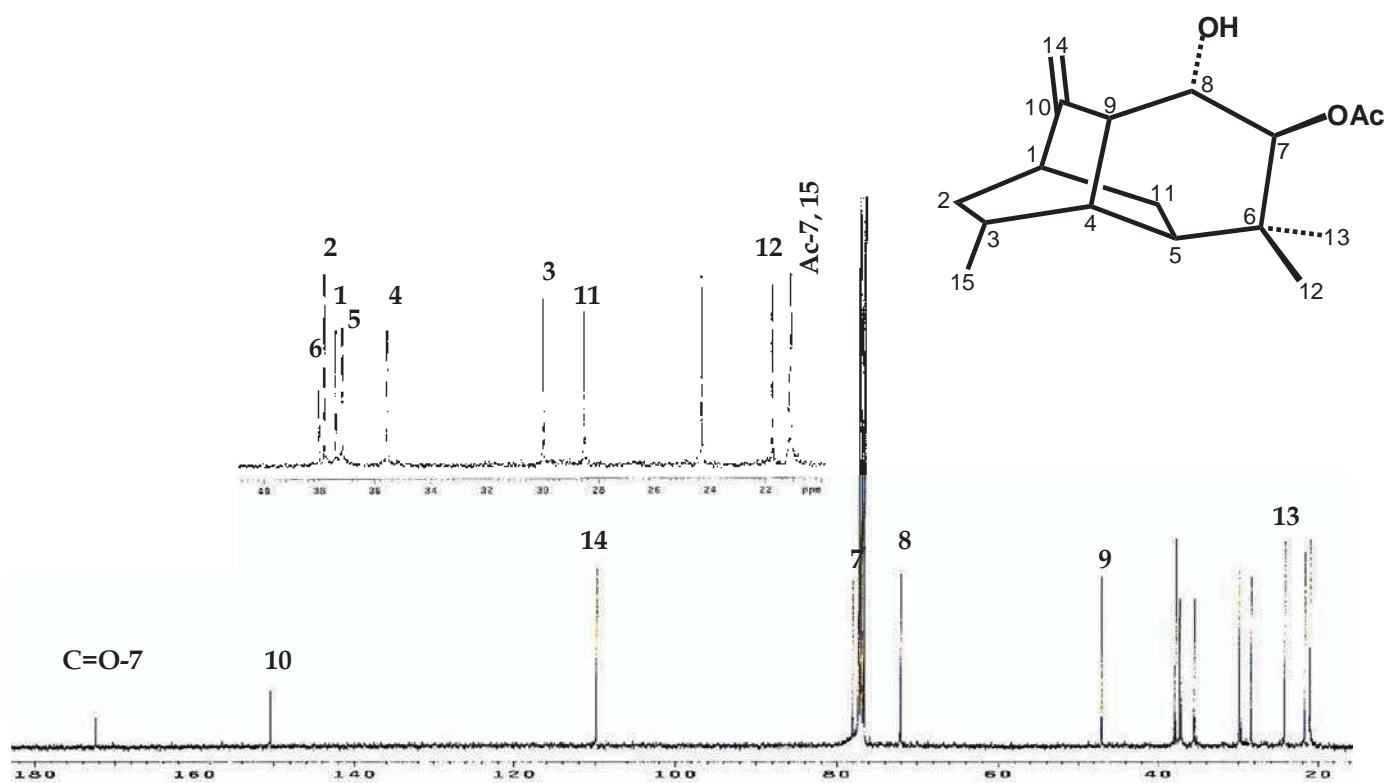


Fig. 9a.- Abajo: Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del monoacetato de endiol **20b**.
 Arriba: Espectro de ^{13}C -RMN a 100 MHz del monoacetato de endiol **20b**.

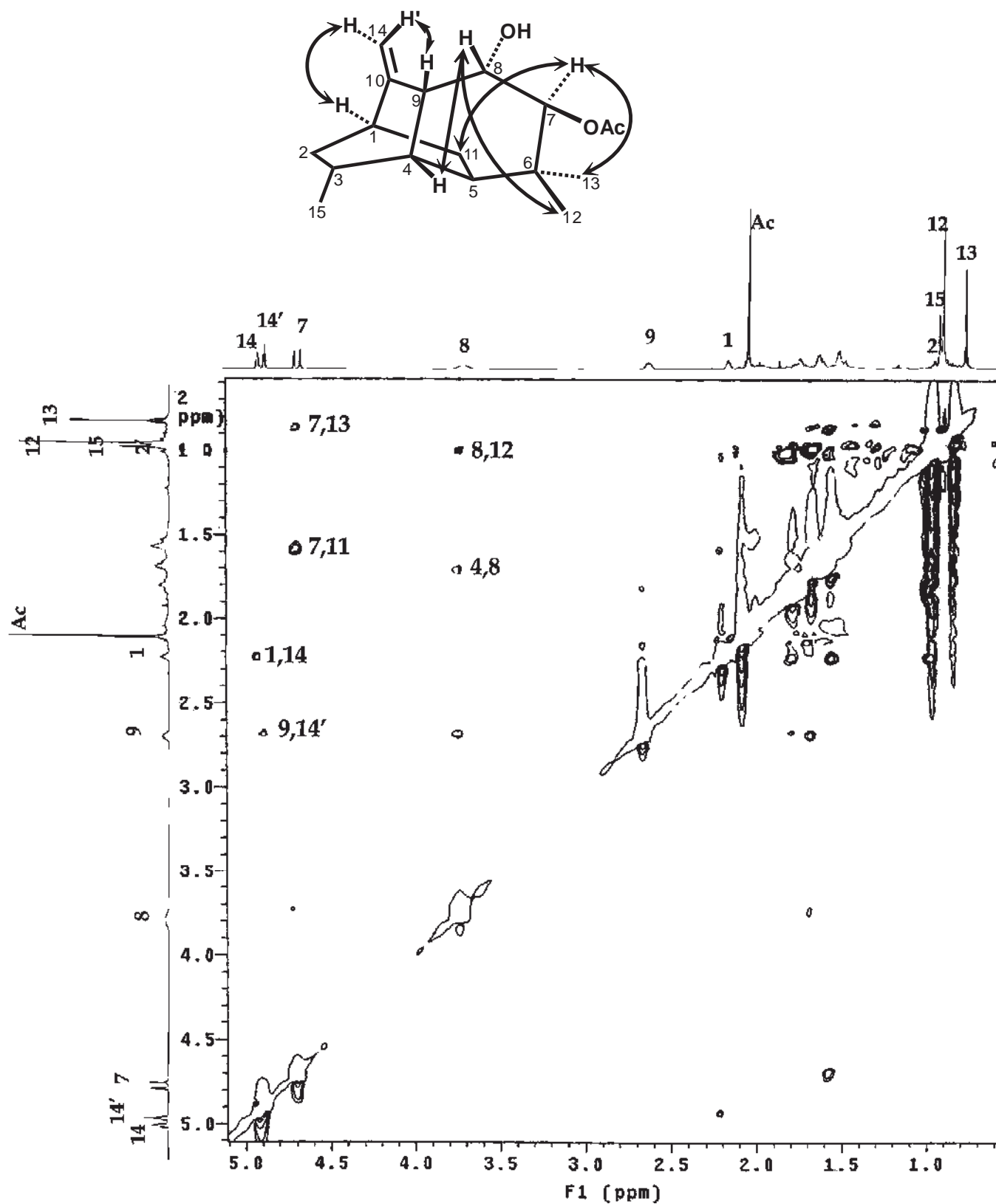


Fig. 9b.- Espectro NOESY del monoacetato de endiol 20b.

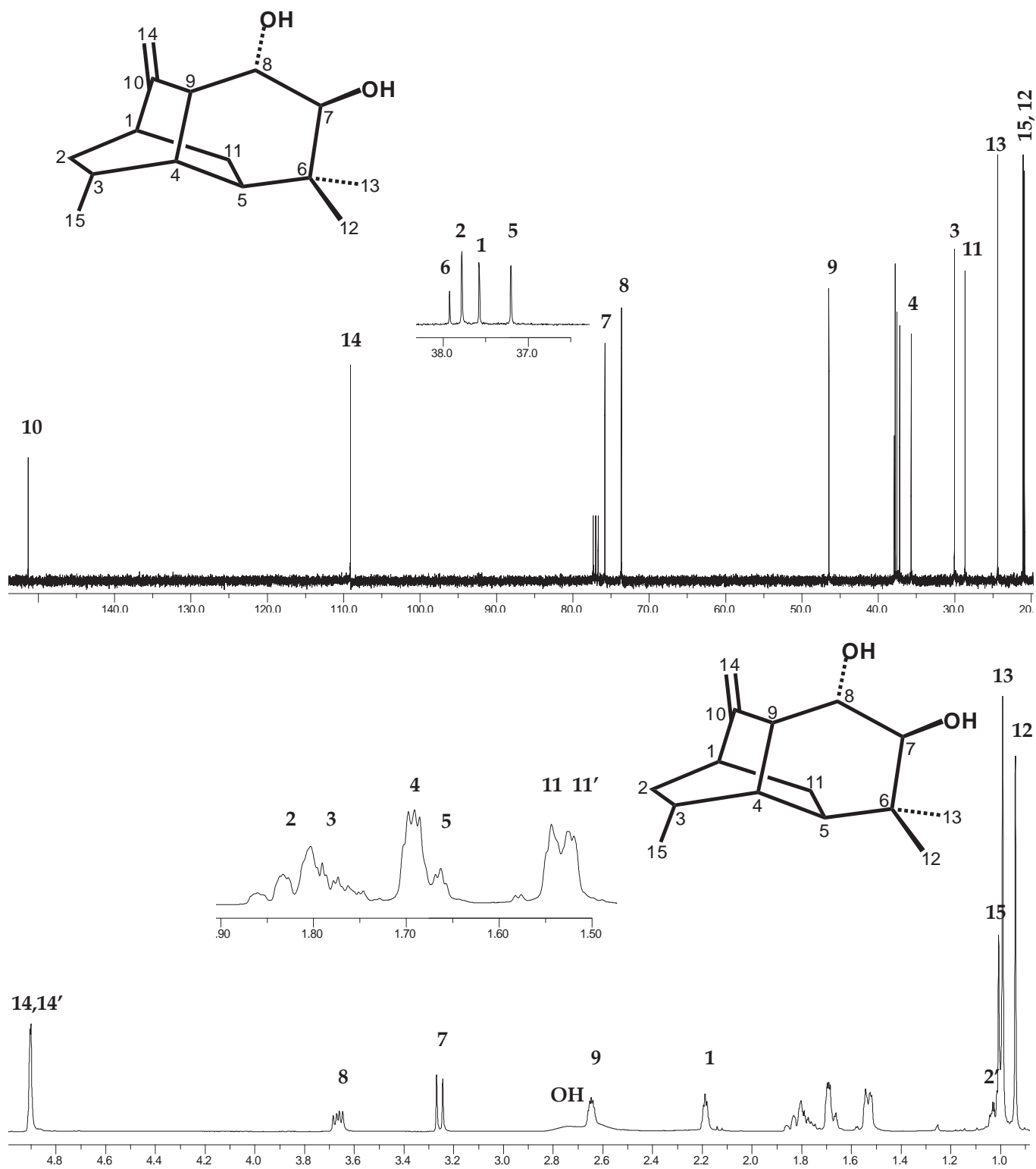


Fig. 10a.- Abajo: Espectro de ¹H-RMN a 400 MHz del endiol **20c**.
 Arriba: Espectro de ¹³C-RMN a 100 MHz del endiol **20c**.

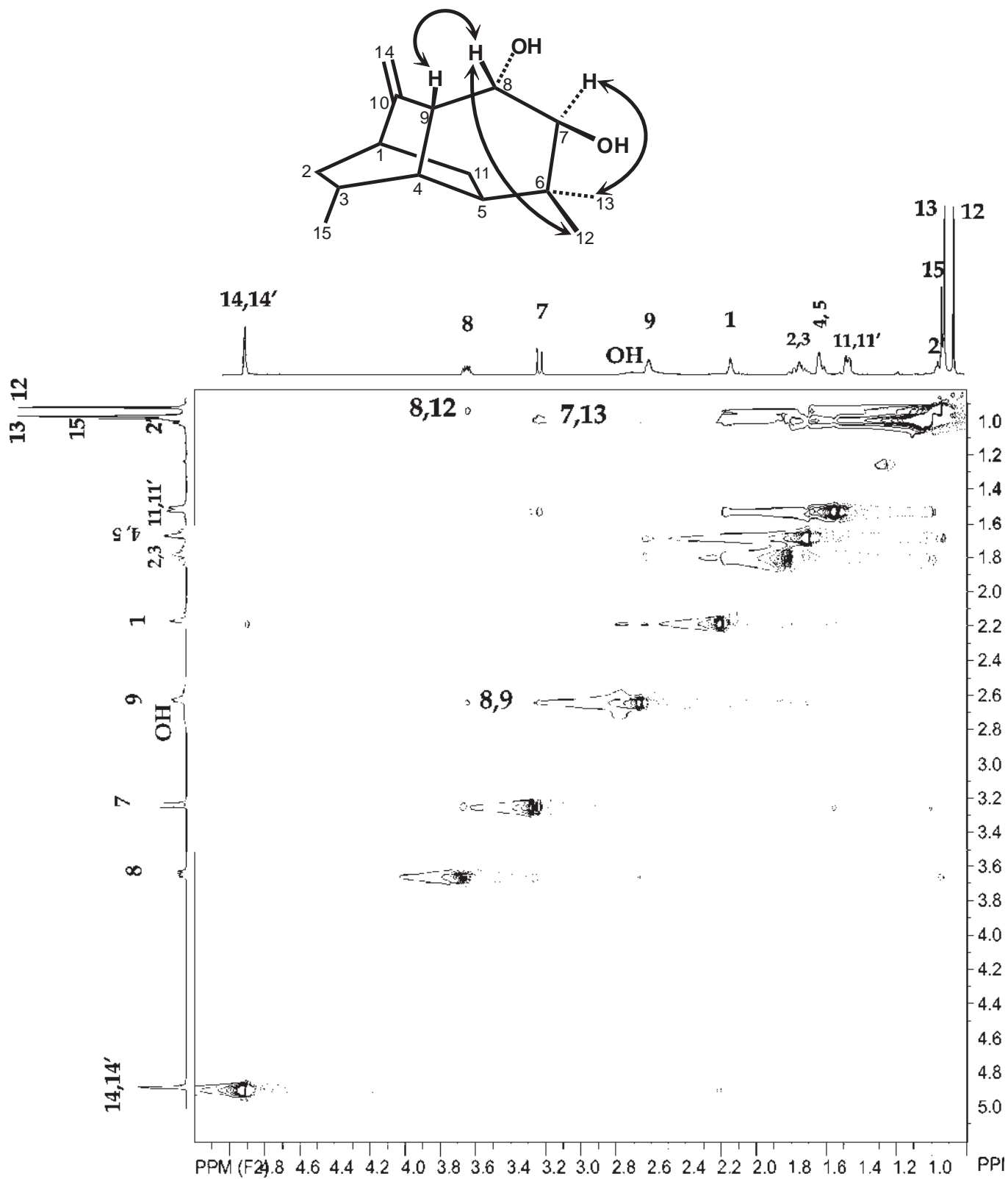


Fig. 10b.- Espectro NOESY del endiol 20c.

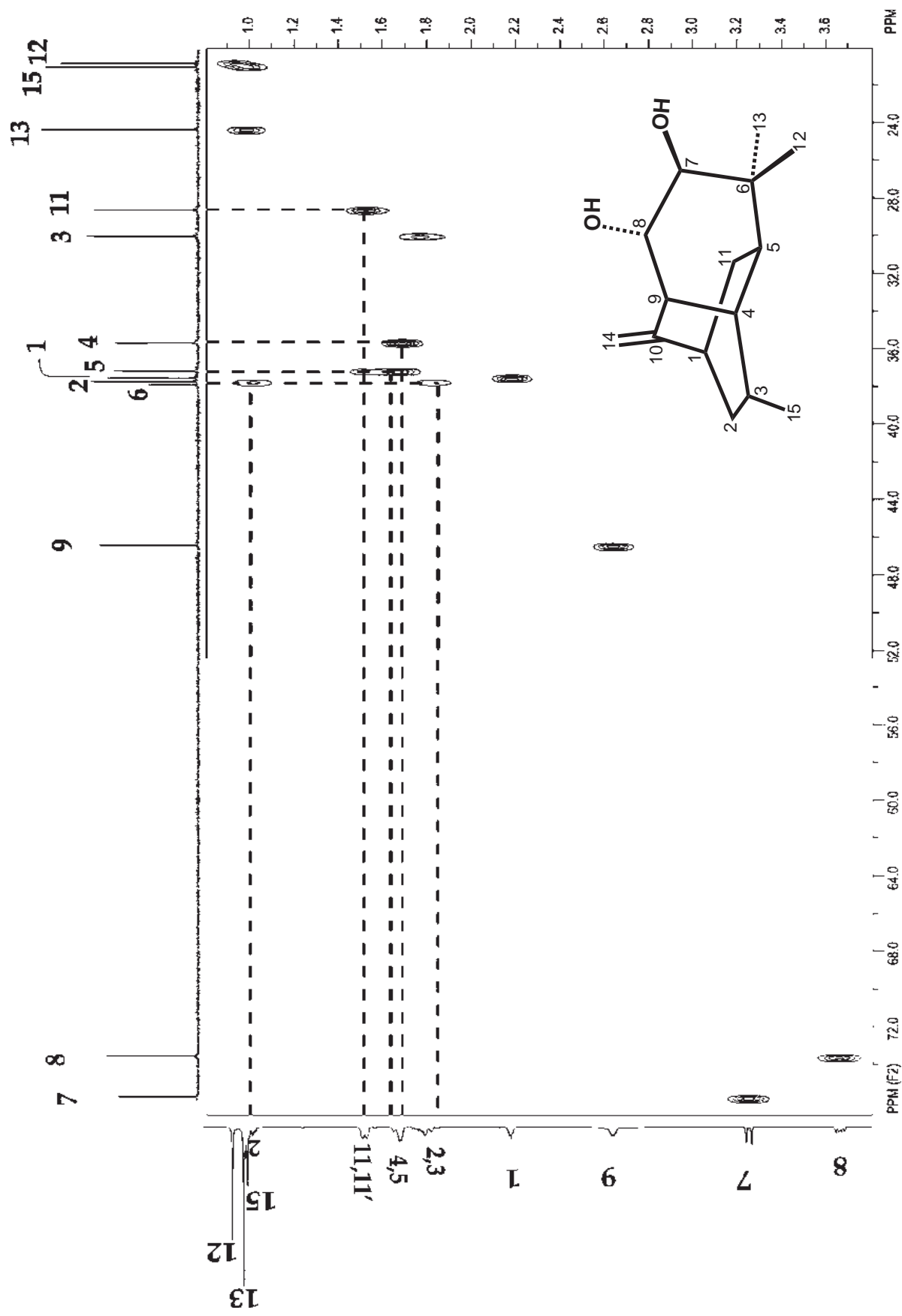


Fig. 10c.- Espectro HETCOR del endiol 20c.

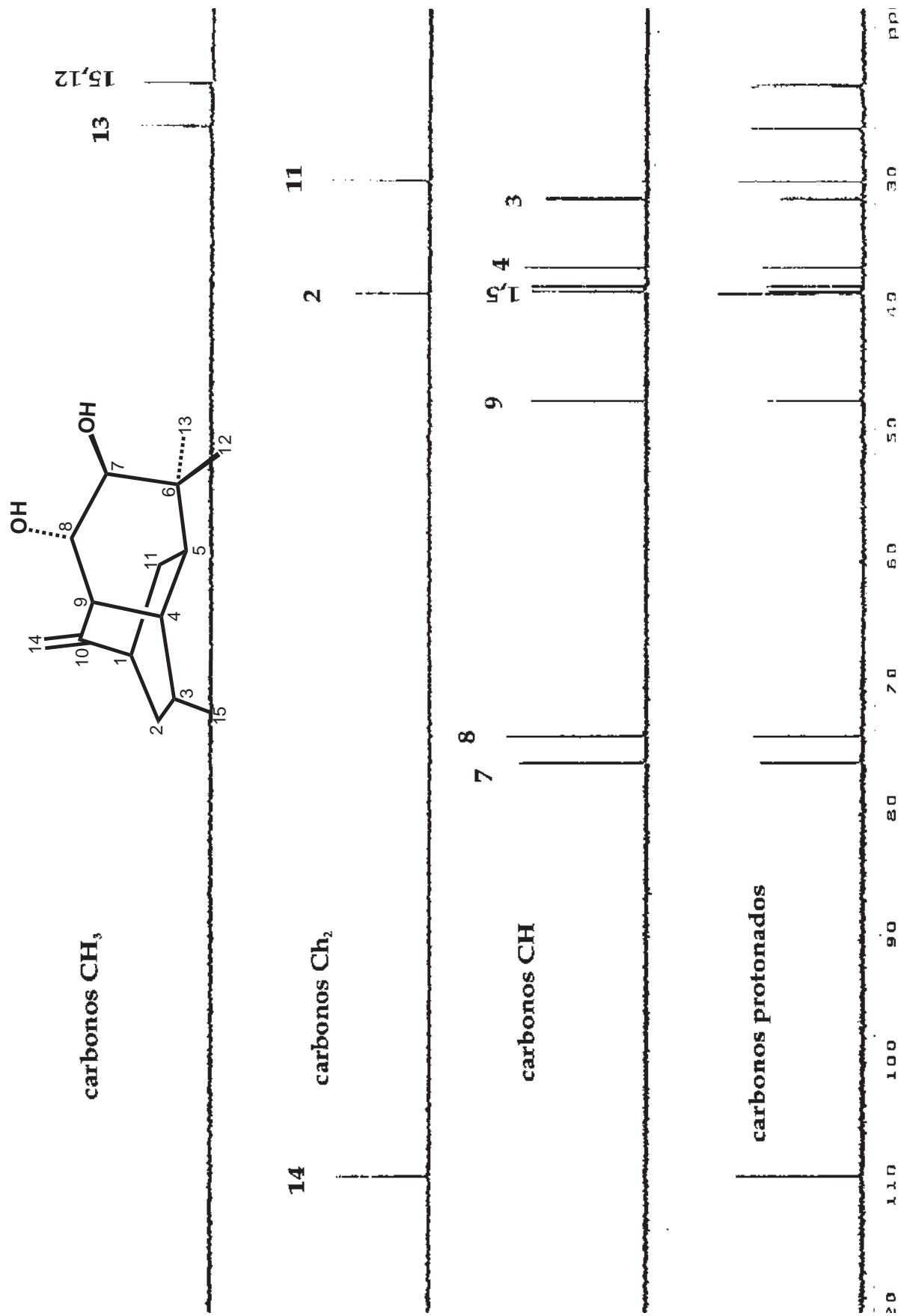
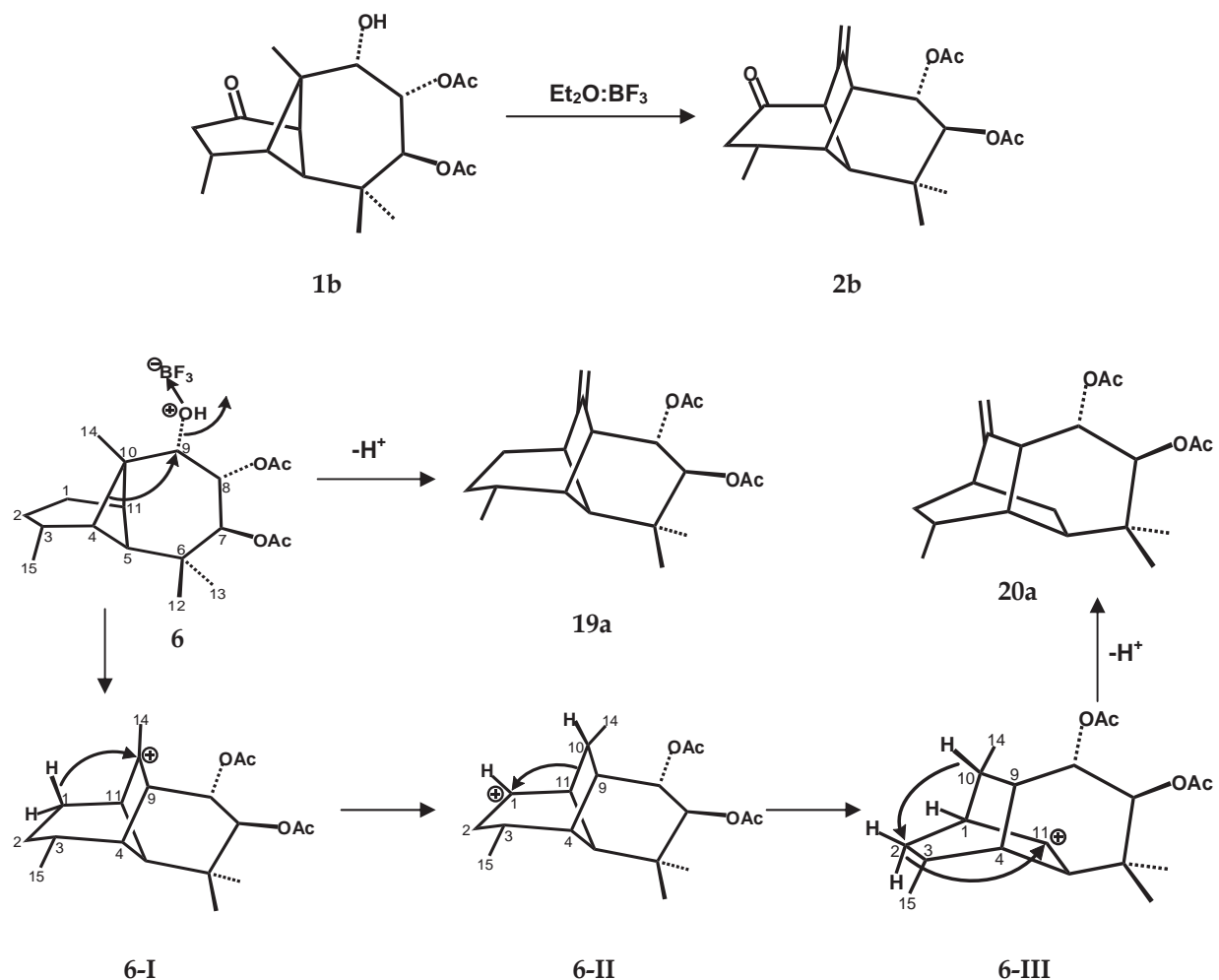


Fig. 10d.- Espectro DEPT del endiol 20c.

CONCLUSIONES

El grupo carbonilo en C-1 afecta considerablemente el transcurso de la transposición de Wagner-Meerwein en los derivados del longipineno **1b** y **6**.

Cuando el carbonilo está presente como en **1b**, se forma el morelieno **2b** como único producto², en tanto que el deoxo-diacetato **6**, preparado en el presente trabajo, en las mismas condiciones, generó el morelieno **19a**, análogo de **2b**, más un nuevo tipo de sesquiterpeno al que se denominó ihuatziario (**20a**).



La formación del ihuatzieneo **20a** ocurre vía el intermediario tipo morelieno **6-I** mediante la migración de H-1 β en forma de hidruro hacia C-10 y posterior desplazamiento del enlace C(10)–C(11) hacia C-1; mientras que el morelieno **19a** se obtiene de **6-I** mediante eliminación de un protón del Me-14.

Lo anterior explica el por qué cuando existe un metileno en C-1 se forman compuestos tipo morelieno e ihuatzieneo, en tanto que cuando en C-1 está el grupo carbonilo sólo se forma el morelieno **2b**.

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 empleando cloroformo como disolvente.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin-Elmer 16FPC empleando soluciones clorofórmicas.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C se determinaron en un aparato Varian Mercury-400 a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente; asimismo, los diagramas bidimensionales de correlación heteronuclear $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ (HETCOR), diagramas bidimensionales de correlación homonuclear $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY), espectros NOESY y DEPT fueron realizados en el mismo aparato. Los espectros gHSQC* y gHMBC* se determinaron en un aparato Varian Mercury-300 a 300 MHz (^1H) y 75 MHz (^{13}C). En todos los casos se utilizó deuterio-cloroformo como disolvente y tetrametil-silano como referencia interna.

* Estos espectros se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN, México, D. F., dentro de los trabajos en colaboración que se han venido realizando con el grupo del Dr. Pedro Joseph-Nathan.

Los espectros de masas EIMS se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989A.

Las cromatografías en columna se realizaron usando gel de sílice 60 Merck de 0.063-0.2 mm (70-230 mesh ASTM) y de 0.04-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), y alúmina de 0.063-0.2 mm (70-230 mesh ASTM).

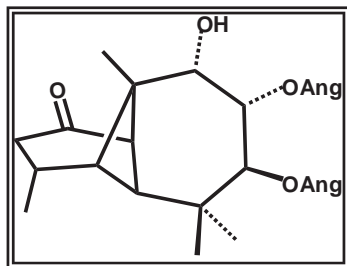
Las desulfuraciones se hicieron utilizando una aleación de níquel-aluminio del tipo W-2.

Los compuestos **1a**, **1d**, **1e**, **2a** y **2b** se encuentran descritos en la literatura, por lo que no se dan sus datos espectroscópicos.

El etilenditiocetal **16**, así como los deoxo-derivados **17a**, **17b** y **6**, se prepararon previamente en una tesis de licenciatura²¹, pero en el presente trabajo se determinaron sus espectros de resonancia magnética nuclear de alta resolución y sus espectros de masas, es por esto que se describen todos sus datos físicos y espectroscópicos.

OBTENCIÓN DE MATERIA PRIMA.

RASTEVIONA (1a).¹

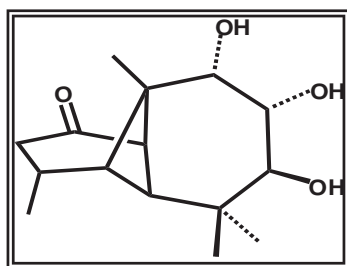


Un lote de raíces secas y molidas de *Stevia serrata* Cav. (3 kg) recolectada en la comunidad de Iratzio, Mich. el 26 de octubre de 2004 se sometieron a reflujo en 6 l de hexano por espacio de 4 h.

Transcurrido este tiempo, el extracto se concentró hasta un volumen aproximado de 180 ml que se dejó en reposo por 24 h, obteniéndose 12.5 g de rasteviona (**1a**)¹ como cristales de forma irregular, que por recristalización de cloroformo-hexano, dieron 11.8 g de cristales blancos y brillantes de p. f. 131-132 °C (lit.¹ 130-131 °C).

El proceso se repitió hasta agotar el compuesto de la fuente natural, produciendo en total 24.8 g de rasteviona (**1a**) con las mismas características.

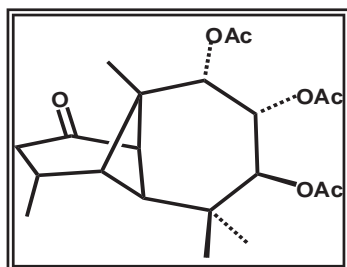
7 β ,8 α ,9 α -TRIHIDROXILONGIPINAN-1-ONA (**1d**).¹



A una solución de 2.38 g de cristales de rasteviona (**1a**) en 40 ml de metanol se adicionaron 2.38 g de hidróxido de potasio disueltos en la mínima cantidad de agua, dejando esta mezcla en reflujo por 2 h. Transcurrido este tiempo se evaporaron $\frac{2}{3}$ partes del disolvente en el rotavapor; el concentrado se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

Se obtuvieron 972 mg de un sólido blanco que según sus datos de RMN-¹H, correspondió a la triolona (**1d**) previamente descrita.¹

7 β ,8 α ,9 α -TRIACETILOXILONGIPINAN-1-ONA (**1e**).¹

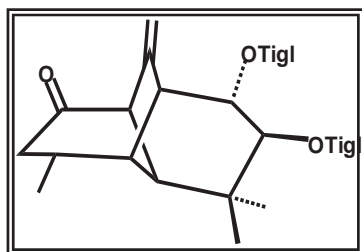


Una solución de 1.5 g de triolona (**1d**) en 7.5 ml de piridina y 7.5 ml de anhídrido acético se dejó reaccionar por 4 h en baño de vapor. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con solución de ácido

clorhídrico al 10%, tres veces con solución saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

El producto de reacción se cromatografió a través de 13 cm de alúmina usando una columna de 2 cm de diámetro y eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo 9:1. Las fracciones resultantes se cristalizaron de cloroformo-hexano, dando 1.3 g de cristales en forma de agujas de p. f. 152-154 °C (lit.¹ 150-152 °C), correspondientes al triacetato de triolona (**1e**) ya reportado en trabajos anteriores.

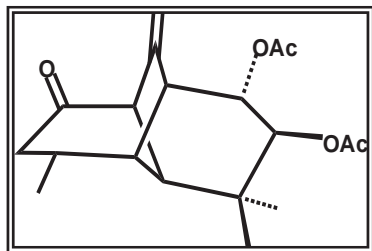
7 β ,8 α -DITIGLOILOXIMORELI-10(14)-EN-1-ONA (**2a**).²



A 4 g de cristales de rasteviona (**1a**) disueltos en 130 ml de benceno se agregaron 2 g de ácido *p*-toluensulfónico. Esta solución se sometió a reflujo durante 2 h empleando una trampa de Stark-Dean. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se evaporaron $\frac{3}{4}$ partes del disolvente en rotavapor. El concentrado se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

El producto resultante se purificó por cromatografía a través de 16 cm de alúmina en una columna de 2 cm de diámetro y eluyendo fracciones de 15 ml con una mezcla de hexano-acetato de etilo en proporción 9:1. De las fracciones 2 a 6 se obtuvieron en total 2.3 g de un aceite incoloro e incristalizable correspondiente al ditigolato de endiolona (**2a**), cuyo espectro de RMN-¹H fue idéntico al descrito en trabajos anteriores para este compuesto.²

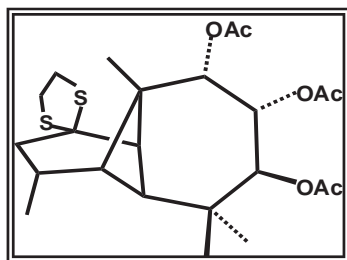
7 β ,8 α -DIACETILOXIMORELI-10(14)-EN-1-ONA (2b).²



Una solución de 500 mg de diacetato de triolona² (**1b**) en 6 ml de cloruro de metileno se enfrió sobre baño de hielo, adicionando enseguida 1.5 ml de trifluoruro de boro-eterato. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por espacio de 24 h, se vertió sobre hielo y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

Se obtuvo un aceite denso que se cromatógrafió a través de 20 cm de gel de sílice de malla 70-230 en una columna de 1 cm de diámetro, eluyendo fracciones de 15 ml con hexano-acetato de etilo 9:1. De las fracciones 11 a 16 se obtuvieron 200 mg de un aceite incoloro y transparente que correspondió al diacetato de endiolona (**2b**) según su espectro de RMN-¹H, el cual coincidió con el descrito previamente.²

ETILENDITIOCETAL DE 7 β ,8 α ,9 α -TRIACETILOXILONGIPINAN-1-ONA (16).²¹



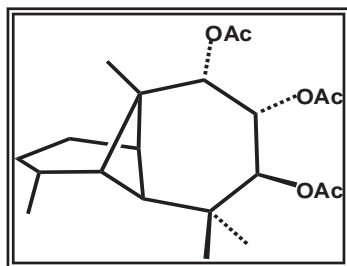
A 1.2 g de triacetato de triolona (**1e**) disueltos en 4.5 ml de ácido acético se agregaron 2 ml de trifluoruro de boro-eterato y 2.5 ml de 1,2-etanditiol, permitiendo que la mezcla reaccionara a temperatura ambiente por espacio de 70 min. Posteriormente, la solución se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con agua, siete veces con solución de hidróxido de sodio al 10% y nuevamente con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

El producto obtenido se cromatógrafió empleando 15 cm de alúmina en una columna de 2 cm de diámetro y eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo 9:1;

las fracciones obtenidas se cristalizaron dando 1.4 g de cristales correspondientes al etilenditiocetal **16**, cuyos datos se mencionan a continuación:

- Agujas blancas (cloroformo-etanol), p. f. 201-203 °C, rendimiento = 98%.
- $[\alpha]_{589} = +55^\circ$, $[\alpha]_{578} = +58^\circ$, $[\alpha]_{546} = +65^\circ$, $[\alpha]_{436} = +110^\circ$, $[\alpha]_{365} = +176^\circ$, (*c* 0.2, CHCl₃).
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 1746-1730 (banda aguda, extensión C=O), 1372 (banda aguda, flexión CH₃ (Ac)), 1250-1232 (banda aguda, extensión O–C(O)–CH₃), 1034 (banda aguda, extensión O–CH) 800-700 (banda ancha, extensión C–S–C), cm⁻¹.
- RMN de ¹H (400 MHz), δ 5.31 (d, $J_{7,8} = 12.2$ Hz, H-7), 5.20 (d, $J_{8,9} = 3.3$ Hz, H-9), 5.19 (dd, $J_{7,8} = 12.2$ Hz y $J_{8,9} = 3.3$ Hz, H-8), 3.40 (m, H-2''-etilenditioílo), 3.31 (m, H-2'-etilenditioílo), 3.21 (m, H-1''-etilenditioílo), 3.14 (m, H-1'-etilenditioílo), 2.76 (dd, $J_{\text{gem}} = 16.6$ Hz y $J_{2\beta,3} = 9.5$ Hz, H-2 β), 2.71 (dd, $J_{4,11} = 5.3$ Hz, H-11), 2.28 (m, H-3), 2.15 (s, Ac), 2.13 (dd, $J_{\text{gem}} = 16.6$ Hz y $J_{2\alpha,3} = 6.0$ Hz, H-2 α), 2.05 (s, Ac), 1.99 (dd, $J_{3,4} = 1.6$ Hz y $J_{4,11} = 5.3$ Hz, H-4), 1.93 (s, Ac), 1.69 (s, H-5), 1.11 (s, Me-14), 1.06 (s, Me-13), 0.97 (s, Me-12) 0.95 (d, $J_{3,15} = 6.8$ Hz, Me-15). RMN de ¹³C (100 MHz), δ 171.0 (C=O), 170.2 (C=O), 169.9 (C=O), 75.9 (C-8), 72.7 (C-1), 71.8 (C-7), 69.7 (C-9), 52.2 (C-5), 51.2 (C-11), 46.43 (C-2), 44.7 (C-10), 43.5 (C-4), 41.4 (C-2'-etilenditioílo), 37.4 (C-1'-etilenditioílo), 34.7 (C-6), 31.0 (C-3), 27.0 (C-13), 22.1 (C-14), 20.9 (Ac), 20.8 (Ac), 20.8 (C-15), 20.7 (Ac), 19.8 (C-12).
- EIMS *m/z* (rel. int.): 470 [M]⁺ (40), 410 (47), 290 (30), 211 (30), 171 (29), 145 (100), 105 (50), 91 (34), 69 (34), 55 (46).

7 β ,8 α ,9 α -TRIACETILOXILONGIPINANO (**17a**).²¹



3.2 g de cristales de etilenditiocetal **16**, disueltos en 100 ml de etanol caliente, se hicieron reaccionar con 36 g de Ni-Raney suspendidos en 200 ml de etanol absoluto. La mezcla anterior se sometió a reflujo con agitación magnética por un periodo de 4 h, que al término del cual, se filtró en caliente

sobre papel filtro y celite, aplicando vacío y lavando varias veces el residuo con etanol absoluto caliente. El filtrado se concentró, se evaporó hasta sequedad y se cristalizó, dando 2.5 g de cristales. El producto resultante se identificó como el deoxo-triacetato **17a** de acuerdo a los datos siguientes:

- Agujas blancas (cloroformo-éter de petróleo), p. f. 85-87 °C, rendimiento = 100%.
- $[\alpha]_{589} = -4^\circ$, $[\alpha]_{578} = 0^\circ$, $[\alpha]_{546} = -1^\circ$, $[\alpha]_{436} = -2^\circ$, $[\alpha]_{365} = -4^\circ$, (*c* 0.19, CHCl₃).
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 1736 (banda aguda, extensión C=O), 1372 (banda aguda, flexión CH₃ (Ac)), 1260-1232 (banda aguda, extensión O–C(O)–CH₃), 1034 (banda aguda, extensión O–CH), cm⁻¹.
- RMN de ¹H (400 MHz), δ 5.37 (d, $J_{7,8} = 12.2$ Hz, H-7), 5.22 (d, $J_{8,9} = 3.3$ Hz, H-9), 5.21 (dd, $J_{7,8} = 12.2$ Hz y $J_{8,9} = 3.3$ Hz, H-8), 2.36 (a, H-11), 2.21 (m, $J_{3,4} = 1.7$ Hz, H-3), 2.13 (s, Ac), 2.05 (s, Ac), 1.94 (s, Ac), 1.89 (ddd, $J_{3,4} = 1.7$ Hz, $J_{4,5} = 0.9$ Hz y $J_{4,11} = 6.0$ Hz, H-4), 1.80 (m, H-1 y H-1'), 1.70 (m, H-2), 1.60 (s, H-5), 1.23 (m, H-2'), 0.97 (s, Me-12), 0.94 (s, Me-13), 0.91 (d, $J_{3,15} = 6.7$ Hz, Me-15), 0.87 (s, Me-14). RMN de ¹³C (100 MHz), δ 171.2 (C=O), 170.3 (C=O), 170.0 (C=O), 75.9 (C-8), 72.2 (C-7), 70.0 (C-9), 48.7 (C-5), 44.2 (C-4), 44.1 (C-10), 35.2 (C-11), 34.6 (C-6), 30.8 (C-3), 27.3 (C-13), 26.5 (C-1), 23.3 (C-2), 21.0 (C-15), 20.9 (Ac), 20.8 (Ac), 20.7 (Ac), 19.8 (C-12), 18.6 (C-14).
- EIMS *m/z* (rel. int.): 380 [M]⁺ (1), 338 (19), 278 (34), 218 (100), 175 (53), 147 (47), 109 (67), 95 (88), 69 (65), 55 (96).

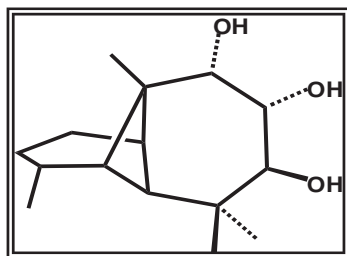
Nota: Debe aplicarse poco vacío para evitar que la “torta” se seque y se prenda.

Preparación de Ni-Raney.¹⁸

36 g de aleación de níquel-aluminio se adicionaron lentamente y en pequeñas porciones a 300 ml de una solución de hidróxido de sodio al 30% sobre baño de hielo, agitando suavemente después de cada adición. Al terminar de agregar la aleación se dejó en reposo por 15 minutos, posteriormente se puso sobre baño de vapor hasta que la

efervescencia cesara y el polvo gris sedimentara casi por completo, se dejó nuevamente a temperatura ambiente alrededor de 20 minutos. Por último, se decantó y el sólido se lavó con agua hasta neutralidad y con etanol absoluto para eliminar el agua. Después se le hizo la “prueba pirotécnica” secando un poco de Ni-Raney al aire para observar si se prendía. Una vez activa, la aleación se quedó en suspensión de etanol absoluto para la desulfuración.

7 β ,8 α ,9 α -TRIHIDROXILONGIPINANO (17b).²¹



A una solución de 700 mg del deoxo-triacetato **17a** en 20 ml de metanol se adicionaron 700 mg de hidróxido de potasio disueltos en la mínima cantidad de agua, refluendo la mezcla por espacio de 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se procedió a concentrar la mezcla hasta $\frac{1}{4}$ de su volumen original en el rotavapor, después se vertió sobre hielo y se extrajo de la misma manera que en el caso de **1d**. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

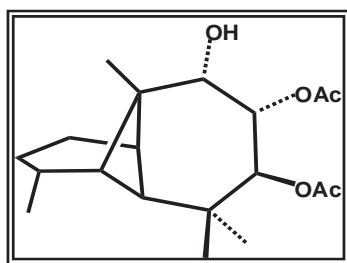
El residuo se cristalizó dando 450 mg de cristales; los cuales mostraron los siguientes datos que permitieron identificarlo como el triol **17b**:

- Hojuelas blancas (acetona-éter de petróleo), p. f. 133-135 °C, rendimiento = 97%.
- $[\alpha]_{589} = +54^\circ$, $[\alpha]_{578} = +56^\circ$, $[\alpha]_{546} = +64^\circ$, $[\alpha]_{436} = +104^\circ$, $[\alpha]_{365} = +153^\circ$, (*c* 0.2, CHCl₃).
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 3532 (banda ancha, extensión O–H), 1460 (banda aguda, flexión O–H), 1066 (banda aguda, extensión O–CH), cm⁻¹.
- RMN de ¹H (400 MHz), δ 3.83 (d, $J_{8,9} = 3.3$ Hz, H-9), 3.70 (dd, $J_{7,8} = 10.8$ Hz y $J_{8,9} = 3.3$ Hz, H-8), 3.65 (d, $J_{7,8} = 10.8$ Hz, H-7), 2.19 (dd, $J_{4,11} = 6.0$ Hz, H-11), 2.19 (m, $J_{3,4} = 1.8$ Hz, H-3), 1.79 (m, H-1 y H-1'), 1.71 (m, H-2), 1.66 (ddd, $J_{3,4} = 1.8$ Hz, $J_{4,5} = 0.9$ Hz y $J_{4,11} = 6.0$ Hz, H-4), 1.61 (a, OH), 1.53 (s, H-5), 1.22 (m, H-2'), 1.05 (s, Me-14), 1.04 (s,

Me-13), 0.89 (d, $J_{3,15} = 6.8$ Hz, Me-15), 0.87 (s, Me-12). RMN de ^{13}C (100 MHz), δ 77.1 (C-9), 72.7 (C-7), 71.1 (C-8), 49.1 (C-5), 44.3 (C-10), 43.9 (C-4), 35.0 (C-6), 34.1 (C-11), 30.8 (C-3), 27.8 (C-13), 26.9 (C-1), 23.5 (C-2), 21.1 (C-15), 19.6 (C-14), 18.7 (C-12).

- EIMS m/z (rel. int.): 236 $[\text{M}-18]^+$ (3), 207 (18), 177 (31), 151 (30), 109 (52), 95 (93), 69 (66), 55 (100).

7 β ,8 α -DIACETILOXI-9 α -HIDROXILONGIPINANO (6).²¹



Una solución de 340 mg del triol **17b** en 1.4 ml de piridina y 1.4 ml de anhídrido acético se dejó reaccionar por 4 h a 4°C. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó tres veces con ácido clorhídrico al 10%, tres veces con solución saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

El residuo se cristalizó dos veces, obteniéndose 282 mg de cristales correspondientes al diacetato del triol **6** en base a los siguientes datos.

- Agujas blancas (cloroformo-hexano), p. f. 175-178 °C, rendimiento = 62%.
- $[\alpha]_{589} = +18^\circ$, $[\alpha]_{578} = +21^\circ$, $[\alpha]_{546} = +21^\circ$, $[\alpha]_{436} = +31^\circ$, $[\alpha]_{365} = +45^\circ$, (c 0.1, CHCl_3).
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 3596 (banda aguda, extensión O–H), 1740 (banda aguda, extensión C=O), 1460 (banda aguda, flexión O–H), 1372 (banda aguda, flexión CH_3 (Ac)), 1244 (banda aguda, extensión O–C(O)– CH_3), 1036 (banda aguda, extensión O–CH), cm^{-1} .
- RMN de ^1H (400MHz), δ 5.39 (d, $J_{7,8} = 11.2$ Hz, H-7), 5.26 (dd, $J_{7,8} = 11.2$ Hz y $J_{8,9} = 3.0$ Hz, H-8), 3.77 (d, $J_{8,9} = 3.0$ Hz, H-9), 2.37 (m, H-11), 2.20 (m, H-3), 2.07 (s, Ac), 2.06 (s, Ac), 1.82 (m, H-1 y H-1'), 1.81 (dd, $J_{4,11} = 5.6$ Hz, H-4), 1.71 (m, H-2), 1.56 (s, H-5), 1.22 (m, H-2'), 1.04 (s, Me-14), 0.98 (s, Me-12), 0.91 (s, Me-13), 0.90 (d, $J_{3,15} = 6.6$ Hz, Me-

- 15). RMN de ^{13}C (100 MHz), δ 170.6 (C=O), 169.8 (C=O), 76.2 (C-9), 72.5 (C-8), 72.3 (C-7), 49.1 (C-5), 44.8 (C-10), 44.3 (C-4), 35.0 (C-6), 34.5 (C-11), 31.0 (C-3), 27.6 (C-13), 26.9 (C-1), 23.7 (C-2), 21.3 (C-15), 21.2 (Ac), 21.1 (Ac), 20.1 (C-12), 19.5 (C-14).
- EIMS m/z (rel. int.): 338 [M]⁺ (1), 236 (36), 218 (87), 175 (62), 151 (91), 109 (69), 95 (89), 67 (64), 55 (100).

TRANSPOSICIÓN DEL 7 β ,8 α -DIACETILOXI-9 α -HIDROXILONGIPINANO (6).

Una solución de 100 mg del diacetato del triol (6) en 2.5 ml de cloruro de metileno se enfrió sobre baño de hielo, enseguida se adicionaron 1.1 ml de eterato de trifluoruro de boro dejándose reaccionar por espacio de 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó cinco veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad, dejando como residuo 95 mg de un aceite denso de color café, cuyo espectro de RMN- ^1H (Esquema 3), mostró la presencia de una mezcla de compuestos.

Separación y caracterización de los productos de reordenamiento.

El producto obtenido de dos lotes de la reacción anterior (185 mg) se sometió a cromatografía “flash” a través de una columna de 2 cm de diámetro empacada con 17 g de gel de sílice (malla 230-400) impregnada con nitrato de plata (3 g), y eluyendo fracciones de 10 ml con hexano y acetato de etilo en orden creciente de polaridad.

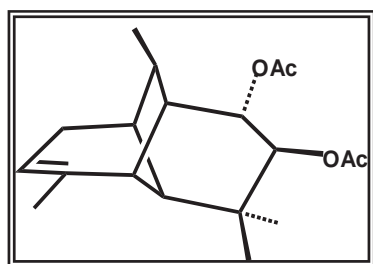
De la fracción 4, eluida con hexano-acetato de etilo en proporción 98:2, se obtuvieron 10 mg del diacetato de moreliendiol **18** impuro.

De las fracciones 12 y 13, eluidas con hexano-acetato de etilo en proporción 95:5, se obtuvieron 18 mg del diacetato de moreliendiol **19a**; y de las fracciones 16 a 18, eluidas con la misma polaridad, se obtuvieron 36.4 mg del nuevo sesquiterpeno **20a**.

Finalmente, de la fracción 21 eluida con cloruro de metileno, se obtuvieron 4 mg del monoacetato del nuevo sesquiterpeno **20b**.

Los 10 mg del diacetato de moreliendiol **18** impuros, se juntaron con los correspondientes de otros dos lotes (en total 30 mg) y se sometieron a recromatografía sobre gel de sílice impregnada con nitrato de plata en una columna de 1 cm de diámetro y eluyendo fracciones de 10 ml con hexano-acetato de etilo 98:2. De las fracciones 3 a 6 se obtuvieron 6 mg del diacetato de moreliendiol **18**.

7 β ,8 α -DIACETILOXIMORELI-2-ENO (**18**).

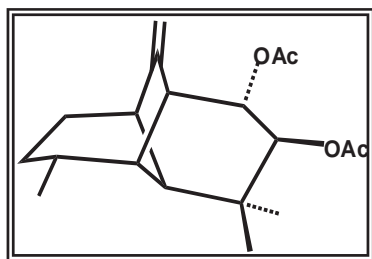


- Sólido amorfo, rendimiento = 1.1%.
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 3018 (banda aguda, extensión C–H (vinílico)), 1736 (banda aguda, extensión C=O), 1370 (banda aguda, flexión CH₃ (Ac)), 1244 (banda aguda, extensión O–C(O)–CH₃), 1036 (banda aguda, extensión O–CH), cm⁻¹.
- RMN de ¹H (400 MHz), δ 5.81 (d, $J_{2,15}$ = 6.2 Hz, H-2), 5.19 (d, $J_{7,8}$ = 10.2 Hz, H-7), 5.02 (dd, $J_{7,8}$ = 10.2 Hz y $J_{8,9}$ = 5.0 Hz, H-8), 2.42 (td, J = 2.8 Hz y J = 1.6 Hz, H-4), 2.25 (m, H-11), 2.06 (s, Ac-7), 1.99 (s, Ac-8), 1.87 (m, H-10), 1.78 (d, $J_{2,15}$ = 1.6 Hz, Me-15), 1.59 (m, H-9), 1.47 (m, H-1), 1.40 (m, H-5), 1.28 (m, H-1'), 1.05 (s, Me-12), 0.90 (s, Me-13), 0.71 (d, $J_{10,14}$ = 6.9 Hz, Me-14). RMN de ¹³C (100 MHz), δ 171.0 (C=O-8), 170.7 (C=O-7), 140.7 (C-3), 126.4 (C-2), 74.4 (C-8), 74.3 (C-7), 44.2 (C-9), 42.3 (C-5), 38.3 (C-4), 37.5

(C-6), 36.4 (C-11), 34.8 (C-10), 29.7 (C-1), 25.7 (C-13), 23.3 (C-14), 22.1 (C-12), 21.1 (Ac-8), 20.9 (Ac-7), 20.1 (C-15).

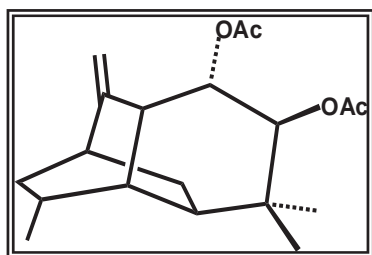
- EIMS m/z (rel. int.): 320 $[M]^+$ (27), 260 (10), 218 (23), 200 (100), 185 (36), 157 (37), 125 (52), 93 (63), 43 (37).

7 β ,8 α -DIACETILOXIMORELI-10(14)-ENO (19a).



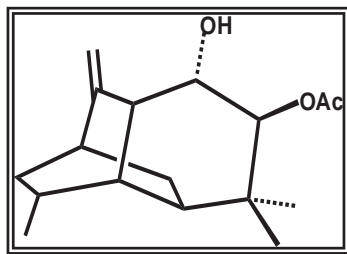
- Aceite denso, rendimiento = 9.5%.
- $[\alpha]_{589} = +9^\circ$, $[\alpha]_{578} = +8^\circ$, $[\alpha]_{546} = +10^\circ$, $[\alpha]_{436} = +15^\circ$, $[\alpha]_{365} = +15^\circ$, (c 0.12, CHCl_3).
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 3074 (banda aguda, extensión CH_2 (exocíclico)), 3016 (banda aguda, extensión CH_2 (exocíclico)), 1732 (banda aguda, extensión C=O), 1668 (banda aguda, extensión C=C), 1370 (banda aguda, flexión CH_3 (Ac)), 1256-1244 (banda aguda, extensión O-C(O)-CH_3), 1044-1032 (banda aguda, extensión O-CH), 892 (banda aguda, flexión CH_2 (exocíclico)), cm^{-1} .
- RMN de ^1H (400 MHz), δ 4.99 (s, H-14), 4.97 (s, H-14'), 4.96 (d, $J_{7,8} = 9.6$ Hz, H-7), 4.83 (dd, $J_{7,8} = 9.6$ Hz y $J_{8,9} = 2.8$ Hz, H-8), 2.77 (s, H-11), 2.65 (s, H-9), 2.08 (s, H-4), 2.03 (s, Ac), 2.01 (s, Ac), 1.89 (m, $J_{2,3} = 13.9$ Hz, $J_{2',3} = 2.8$ Hz y $J_{3,15} = 7.0$ Hz, H-3), 1.78 (m, H-2), 1.62 (m, $J_{\text{gem}} = 12.5$ Hz, $J_{1,2} = 5.0$ Hz y $J_{1,2'} = 1.9$ Hz, H-1), 1.60 (s, H-5), 1.52 (m, H-1'), 1.05 (m, H-2'), 0.99 (d, $J_{3,15} = 7.0$ Hz, Me-15), 0.95 (s, Me-12), 0.92 (s, Me-13).
RMN de ^{13}C (100 MHz), δ 171.0 (C=O), 170.6 (C=O), 151.0 (C-10), 107.1 (C-14), 76.5 (C-7), 76.3 (C-8), 53.0 (C-5), 50.6 (C-9), 46.0 (C-4), 42.9 (C-11), 38.0 (C-6), 32.3 (C-3), 31.2 (C-1), 25.9 (C-13), 24.1 (C-2), 22.6 (C-12), 21.2 (Ac), 20.9 (Ac), 19.8 (C-15).
- EIMS m/z (rel. int.): 320 $[M]^+$ (6), 260 (24), 218 (100), 203 (45), 175 (21), 147 (50), 105 (35), 91 (30), 55 (23).

7 β ,8 α -DIACETILOXIIHUATZI-10(14)-ENO (20a).



- Aceite denso, rendimiento = 19.3%.
- $[\alpha]_{589} = -24^\circ$, $[\alpha]_{578} = -44^\circ$, $[\alpha]_{546} = -51^\circ$, $[\alpha]_{436} = -94^\circ$, $[\alpha]_{365} = -164^\circ$, (*c* 0.095, CHCl₃).
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 3016 (banda aguda, extensión CH₂ (exocíclico)), 1732 (banda aguda, extensión C=O), 1646 (banda aguda, extensión C=C); 1370 (banda aguda, flexión CH₃ (Ac)), 1252 (banda aguda, extensión O–C(O)–CH₃), 1038 (banda aguda, extensión O–CH), 898 (banda aguda, flexión CH₂ (exocíclico)), cm⁻¹.
- RMN de ¹H (400 MHz), δ 5.08 (d, $J_{7,8} = 10.6$ Hz, H-7), 5.03 (dd, $J_{7,8} = 10.6$ Hz y $J_{8,9} = 4.7$ Hz, H-8), 4.95 (t, $J_{14,14'} = 1.8$ Hz, H-14), 4.75 (t, $J_{14,14'} = 1.8$ Hz, H-14'), 2.80 (m, H-9), 2.21 (m, H-1), 2.05 (s, Ac-7), 2.03 (s, Ac-8), 1.80 (m, H-2), 1.79 (m, H-3), 1.76 (m, H-4), 1.70 (m, H-5), 1.63 (m, H-11), 1.58 (m, H-11'), 1.02 (s, Me-12), 1.00 (m, H-2'), 0.99 (d, $J_{3,15} = 6.5$ Hz, Me-15), 0.88 (s, Me-13). RMN de ¹³C (100 MHz), δ 170.3 (C=O-7), 170.2 (C=O-8), 148.1 (C-10), 110.6 (C-14), 74.0 (C-7), 73.8 (C-8), 43.8 (C-9), 38.6 (C-6), 37.5 (C-1), 37.4 (C-5), 37.1 (C-2), 35.6 (C-4), 30.0 (C-3), 29.0 (C-11), 24.5 (C-13), 22.1 (C-12), 21.4 (Ac-7), 21.3 (C-15), 21.1 (Ac-8).
- EIMS *m/z* (rel. int.): 320 [M]⁺ (0.2), 260 (27), 218 (100), 200 (34), 175 (28), 157 (23), 131 (20), 107 (7), 69 (4), 43 (12).

7 β -ACETILOXI-8 α -HIDROXIIHUATZI-10(14)-ENO (20b).



- Sólido amorfo, rendimiento = 2.1%.
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 3592 (banda aguda, extensión O–H), 3014 (banda aguda, extensión CH₂ (exocíclico)), 1730 (banda aguda, extensión C=O), 1652 (banda aguda, extensión C=C), 1464 (banda aguda, flexión O–H), 1372 (banda aguda, flexión

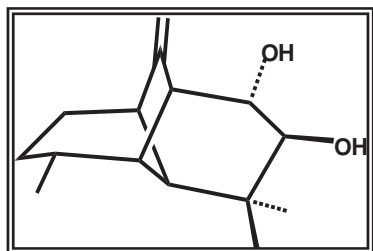
CH₃ (Ac)), 1252 (banda aguda, extensión O–C(O)–CH₃), 1036 (banda aguda, extensión O–CH), 906 (banda aguda, flexión CH₂ (exocíclico)), cm⁻¹.

- RMN de ¹H (400 MHz), δ 4.94 (t, *J*_{14,14'} = 1.9 Hz, H-14), 4.90 (t, *J*_{14,14'} = 1.9 Hz, H-14'), 4.71 (d, *J*_{7,8} = 10.1 Hz, H-7), 3.75 (a, H-8), 2.69 (m, H-9), 2.23 (m, H-1), 2.11 (s, Ac-7), 1.84 (m, H-2), 1.80 (m, H-3), 1.70 (m, H-4), 1.68 (m, H-5), 1.58 (m, H-11), 1.55 (m, H-11'), 1.01 (m, H-2'), 1.00 (d, Me-15), 0.99 (s, Me-12), 0.86 (s, Me-13). RMN de ¹³C (100 MHz), δ 172.1 (C=O-7), 150.6 (C-10); 109.8 (C-14), 78.1 (C-7), 72.1 (C-8), 47.2 (C-9), 38.2 (C-6), 38.0 (C-2), 37.6 (C-1), 37.4 (C-5), 35.7 (C-4), 30.2 (C-3), 28.7 (C-11), 24.5 (C-13), 22.0 (C-12), 21.4 (Ac-7), 21.3 (C-15).
- EIMS *m/z* (rel. int.):

HIDRÓLISIS ALCALINA DE LOS PRODUCTOS DE REORDENAMIENTO.

7β,8α-DIHIIDROXIMORELI-10(14)-ENO (19b).

Método A: Por hidrólisis del sesquiterpeno 19a.



A una solución de 38 mg del diacetato de endiol **19a** en 10 ml de metanol se adicionaron 40 mg de hidróxido de potasio disueltos en la mínima cantidad de agua, refluendo esta mezcla por espacio de 1 h. Pasado este tiempo, la solución se concentró hasta la mitad de volumen y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

Se obtuvieron 26 mg de un compuesto que se identificó como el endiol **19b** en base a los datos siguientes:

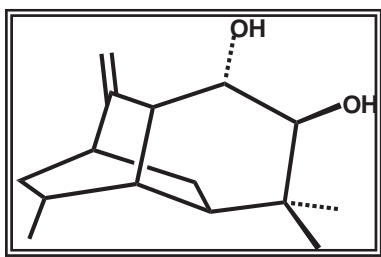
- Agujas blancas (cloroformo-hexano), p. f. 63-66 °C, rendimiento = 93%.
- $[\alpha]_{589} = -4^\circ$, $[\alpha]_{578} = -4^\circ$, $[\alpha]_{546} = -5^\circ$, $[\alpha]_{436} = -13^\circ$, $[\alpha]_{365} = -30^\circ$, (c 1.03, CHCl₃).
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 3594 (banda ancha, extensión O–H), 3066 (banda aguda, extensión CH₂ (exocíclico)) 3008 (banda aguda, extensión CH₂ (exocíclico)) 1652 (banda aguda, extensión C=C) 1456 (banda aguda, flexión O–H) 1040 (banda aguda, extensión O–CH), 918 (banda aguda, flexión CH₂ (exocíclico)), cm⁻¹.
- RMN de ¹H (400 MHz), δ 4.97 (s, H-14), 4.88 (s, H-14'), 3.53 (dd, $J_{7,8} = 9.0$ Hz y $J_{8,9} = 2.9$ Hz, H-8), 3.13 (d, $J_{7,8} = 9.0$ Hz, H-7), 2.68 (s, H-11), 2.52 (s, H-9), 1.99 (s, H-4), 1.86 (m, H-3), 1.82 (m, H-2), 1.64 (m, H-1), 1.57 (s, H-5), 1.53 (m, H-1'), 1.03 (m, H-2'), 1.02 (s, Me-13), 0.99 (d, $J_{3,15} = 7.5$ Hz, Me-15), 0.91 (s, Me-12). RMN de ¹³C (100 MHz), δ 154.3 (C-10), 104.2 (C-14), 79.5 (C-7), 76.2 (C-8), 53.8 (C-9), 53.2 (C-5), 46.4 (C-4), 43.0 (C-11), 37.6 (C-6), 32.5 (C-3), 31.7 (C-1), 25.8 (C-13), 24.4 (C-2), 21.4 (C-12), 19.9 (C-15).
- EIMS m/z (rel. int.): 236 [M]⁺ (8), 218 (7), 175 (8), 147 (100), 135 (15), 105 (40), 93 (25), 81 (11), 55 (7).

Método B: Mediante reducción de Huang-Minlon del morelieno 2a.

Una solución de 390 mg del ditigolato de morelienona (**2a**) en 9.8 ml de etilenglicol se sometieron a reflujo con 0.3 ml de hidracina al 98% y 360 g de hidróxido de sodio pulverizado por espacio de 1 h. Posteriormente, se desmontó el equipo en caliente por 30 min, continuando con el reflujo 2½ h más. Concluido este tiempo, la solución se enfrió, se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

El producto de reacción se cromatografió a través de 10 cm de gel de sílice de malla 70-230 en una columna de 1 cm de diámetro, empleando hexano-acetato de etilo en proporción 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 10 mg (rendimiento = 5%) de un sólido cristalino que correspondió al moreliendiol **19b** al mostrar las mismas características que el compuesto obtenido de la hidrólisis alcalina del diacetato de morelieno **19a**.

7 β ,8 α -DIHIDROXIIHUATZI-10(14)-ENO (20c).



A una solución de 80 mg del diacetato de endiol **20a** en 10 ml de metanol se le adicionaron 90 mg de hidróxido de potasio disueltos en la mínima cantidad de agua, refluendo esta mezcla por 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó la mitad del disolvente en rotavapor y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

Se obtuvieron 59 mg de un sólido que se caracterizó como el endiol (**19c**), de acuerdo a los datos siguientes:

- Agujas blancas (cloroformo-hexano), p. f. 56-59 °C, rendimiento = 100%.
- $[\alpha]_{589} = -25^\circ$, $[\alpha]_{578} = -25^\circ$, $[\alpha]_{546} = -28^\circ$, $[\alpha]_{436} = -53^\circ$, $[\alpha]_{365} = -86^\circ$, (c 1.5, CHCl₃).
- IR, $\nu_{\text{máx}}$ 3566 (banda ancha, extensión O–H), 3014 (banda aguda, extensión CH₂ (exocíclico)), 1636 (banda aguda, extensión C=C), 1464 (banda aguda, flexión O–H), 1036 (banda aguda, extensión O–CH), 902 (banda aguda, flexión CH₂ (exocíclico)), cm⁻¹.
- RMN de ¹H (400 MHz), δ 4.90 (s, H-14 y H-14'), 3.67 (dd, $J_{7,8} = 10.0$ Hz y $J_{8,9} = 5.6$ Hz, H-8), 3.26 (d, $J_{7,8} = 10.0$ Hz, H-7), 2.74 (a, OH), 2.65 (m, H-9), 2.19 (m, H-1), 1.83 (m, H-2), 1.78 (m, H-3), 1.69 (m, H-4), 1.67 (m, H-5), 1.53 (m, H-11 y H-11'), 1.02 (m, H-2'), 1.00 (d, $J_{3,15} = 6.6$ Hz, Me-15), 0.99 (s, Me-13), 0.94 (s, Me-12). RMN de ¹³C (100

MHz), δ 151.4 (C-10), 109.1 (C-14), 75.9 (C-7), 73.7 (C-8), 46.5 (C-9), 37.9 (C-6), 37.8 (C-2), 37.6 (C-1), 37.2 (C-5), 35.7 (C-4), 30.1 (C-3), 28.7 (C-11), 24.4 (C-13), 21.0 (C-15), 20.9 (C-12).

- EIMS m/z (rel. int.): 236 [M]⁺ (27), 221 (19), 175 (12), 147 (16), 135 (49), 101 (100), 93 (73), 69 (9), 43 (10).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Román, L. U.; Del Río, R. E.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P.; Zabel, V.; Watson, W. H. "Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid From the Genus *Stevia*". *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2769-2778.
- 2) Román, L. U.; Hernández, J. D.; Del Río, R. E.; Bucio, M. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinene Derivatives". *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1938-1940.
- 3) Román, L. U.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Domínguez-López, R. M.; Joseph-Nathan, P. "Molecular Rearrangements in the Longipinene Series". *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 577-588.
- 4) "Nuevos Sesquiterpenos Mediante Transposición de Alcoholes Derivados de Rasteviona". Tesis de Licenciatura presentada por Ramón Guzmán Mejía a la Escuela de Químico Farmacobiología de la U. M. S. N. H. (**1999**).
- 5) "Separación y Dilucidación Estructural de los Productos Minoritarios de la Transposición del Alcohol de Rasteviona en Presencia de Eterato de Trifluoruro de Boro". Tesis de Licenciatura presentada por Concepción Armenta Salinas a la Escuela de Químico Farmacobiología de la U. M. S. N. H. (**2001**).
- 6) Luisa U. Román, Concepción Armenta, Juana Hernández, Isaías Tapia, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. "Nuevos

Productos Minoritarios de la Transposición de Wagner-Meerwein del Alcohol de Rasteviona (1)". XXV Congreso Latinoamericano de Química; Cancún, Quintana Roo, 22-26 de Septiembre de 2002. *Memorias Rev. Soc. Quím. Méx.* **2002**, 46, No. Especial, C/7, p. 103.

- 7) "Reordenamientos Moleculares en el Sistema del Longipineno". Tesis Doctoral presentada por M. C. Carlos M. Cerda-García-Rojas al Departamento de Química del CINVESTAV, México, D. F. (1992).
- 8) Cerda-García-Rojas, C. M.; Bucio, M. A.; Román, L. U.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. "Preparation of Moreliane-Derived Volatile Sesquiterpenes". *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 189-193.
- 9) Román, L. U.; Zepeda, L. G.; Morales, N. R.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Molecular Rearrangement of Rastevione Mesylate into Arteagane Derivatives". *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1808-1816.
- 10) Román, L. U.; Morales, N. R.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Zepeda, L. G.; Flores-Sandoval, C. A.; Joseph-Nathan, P. "Generation of the New Quirogane Skeleton by a Vinylogous Retro-Michael Type Rearrangement of Longipinene Derivatives". *Tetrahedron* **2001**, 57, 7269-7275.
- 11) Román, L. U.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Guzmán, R.; Armenta, C.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. "Jiquilpane Hydrocarbon Skeleton Generated by Two Successive Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinane Derivatives". *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1540-1546.
- 12) Cerda-García-Rojas, C. M.; Flores-Sandoval, C. A.; Román, L. U.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. "A Regioselective Wagner-Meerwein Rearrangement Directed

- Towards the Six-Membered Ring of the Longipinane Skeleton". *Tetrahedron* **2002**, 58, 1061-1068.
- 13) Morrison & Boyd. "Química Orgánica". 5ª edición. Ed. Addison Wesley Longman de México, S. A. de C. V. **1998**.
- 14) J. March. "Advanced Organic Chemistry". 4th edition. Ed. John Wiley & Sons, Inc. **1992**.
- 15) Fieser & Fieser. "Reagents for Organic Synthesis". Ed. John Wiley & Sons, Inc. **1967**.
- 16) A.- Caglioti; Magi. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1127-
B.- L. Caglioti. *Tetrahedron* **1966**, 22, 487-.
- 17) Greene & Wuts. "Protective Groups in Organic Synthesis". 3rd edition. Ed. John Wiley & Sons, Inc. **1999**.
- 18) Mozingo, R. *Org. Syn.* **1955**, Coll. Vol. 3, 181-182.
- 19) Román, L. U.; Del Río, R. E.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Cervantes, D.; Castañeda, R.; Joseph-Nathan, P. "Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives". *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3965-3972.
- 20) Luisa U. Román, Concepción Armenta, Isaías Tapia, Gerardo Morán, Juan D. Hernández. "Óxido-Reducción Intramolecular en un Alcohol Derivado de Morelieno". XXXVI Congreso Mexicano de Química; Ixtapa, Gro., 9-13 de Septiembre de 2001. *Memorias Rev. Soc. Quím. Méx.* **2001**, 45, No. Especial, C/13, p. 101.
- 21) "Preparación y Transposiciones Moleculares de Ésteres de Longipinatriol". Tesis de Licenciatura presentada por Rosa María Domínguez López a la Escuela de Químico Farmacobiología de la U. M. S. N. H. (**1989**).