



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**OBTENCIÓN Y REACTIVIDAD DE ISÓMEROS
POSICIONALES DEL DIACETATO DE
LONGIPINANTRIOLONA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

P R E S E N T A:

GRACIELA GARCÍA MORALES

ASESOR:

DRA. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN

MORELIA, MICHOACÁN

AGOSTO 2012

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y DE PRODUCTOS NATURA LES DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO, BAJO LA ASESORÍA DE LA DRA. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN.

Parte de esta tesis se presentó en el siguiente evento académico:

“Reacción de Rasteviona y del Diacetato de Triolona con Ácido Perclórico”. Congreso Nacional, XVI Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico . Universidad Tecnológica de Bahía de Banderas, del *24 al 27 de agosto de 2011*, Nuevo Vallarta, Nayarit.

A **Dios** por permitirme estar aquí hoy para alcanzar un logro más en mi vida profesional.

A mis padres **Roberto García** y **Graciela Morales** porque gracias a ellos me he formado como persona y profesionalmente, gracias por su apoyo y su esfuerzo día con día, por las noches de desvelo cuidándome, por creer en mí y porque siempre me alentaron a seguir adelante y nunca me dejaron desistir, este triunfo es también de ustedes y se los dedico con todo mi amor, pues ustedes fueron mi motivo principal para seguir adelante, mil gracias por estar ahí.

A la **Dra. Luisa Urania Román Marín** por las múltiples oportunidades que me dio para cumplir mi meta, por su paciencia, dedicación y el conocimiento que ha compartido conmigo durante este tiempo, por enseñarme el significado de ciencia, sinceramente muchas gracias.

A mis hermanos **Roberto, Mario, Marco** y **Sandra**, ya que siempre han sido mi ejemplo a seguir, que a lo largo de mi vida me han apoyado en cada una de mis decisiones, gracias pues nunca me dejaron sola. Gracias también por sus palabras de aliento y sus consejos pero sobre todo por cuidarme y estar conmigo, los quiero.

A mis hermanos por su apoyo y amigos de toda la vida, **Ale** y **Julio**, por compartir conmigo tanto derrotas, triunfos y fracasos porque a pesar de la distancia y el tiempo que duremos sin vernos sé que están ahí para apoyarme cuando las cosas vayan mal, gracias por esas miles de veces que me han extendido su mano para levantarme, por ofrecerme sus hombros para llorar, por abrirme los ojos cuando lo necesito y por sus consejos. Gracias por seguir aquí y enseñarme que los verdaderos amigos existen, los quiero.

A las personas que fueron mis grandes pilares desde el inicio y final de mi carrera, a ti **Norma**, que sin ti no hubiese podido llegar a donde estoy, porque nunca me dejaste caer siempre estuviste para levantarme en cada tropiezo, en mis días de desesperación donde quería tirar la toalla siempre te tuve empujándome hacia adelante, haciéndome ver que el esfuerzo de cada día al final valdría la pena, gracias.

A ti **Vero** que siempre creíste en mí y a pesar de mis momentos de pánico estabas ahí para hacerme ver el lado bueno de las cosas, por soportarme, ayudarme y apoyarme, por quedarte conmigo aunque fuera por celular siendo mi única compañía en esas noches largas de desvelo donde tenía que estudiar o hacer tareas. Por ser mi razón cuando yo solo era locura por ser tan incondicional gracias.

A ti **Diana** porque te toco vivir conmigo mi experiencia de hacer una tesis, por tu paciencia, palabras de aliento y comprensión, porque siempre has estado para mí cuando más lo necesito, por tu compañía en esos días de laboratorio, por todo lo que me has brindado, por ser mi refugio en los momentos de caos, por escuchar queja tras queja diariamente, por no abandonarme nunca, mil gracias.

A **Julio C. Ontiveros** por que a ti te debo mucho de este triunfo, gracias mugres primero por ser mi gran amigo del alma, mi confidente durante este tiempo, porque durante la carrera la verdad es que sí me soportaste más que nadie, por explicarme mil veces el mismo ejercicio, por tu paciencia y amistad, porque sin ti no sé dónde estaría hoy, porque mis días en el laboratorio eran más divertidos cuando tenía quien escuchara mis amarguras, por cada una de esas experiencias buenas que tuvimos juntos y por mil cosas más gracias sabes que te adoro.

A mis amigas de la Facultad **Lilibeth, Viry y Elvia**, por aguantarme, por escucharme y por estar para mí en todo momento, por esas tardes de chisme, por que junto a ustedes viví este hermoso camino, gracias niñas las quiero, siempre las llevare conmigo.

Al **Químico Morán**, gracias por su amistad, por enseñarme a trabajar, por ayudarme siempre que lo necesité en el laboratorio y fuera de, por sus consejos y tolerancia, por los buenos momentos aunque me culpase de clavarme un vidrio con su material ya en serio soy inocente.

A mis sinodales **DC. Juan Diego Hernández Hernández, DC. Rosa Elva Norma Del Río Torres, DC. Hugo Alejandro García Gutiérrez, DC. Judit Araceli Aviña Verduzco y DC. Yliana López Castro**, por el tiempo que se tomaron para la revisión de la tesis gracias.

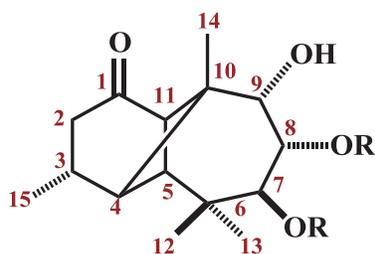
ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PARTE TEÓRICA.....	3
RESUMEN DE ESTRUCTURAS.....	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
PARTE EXPERIMENTAL.....	58
CONCLUSIONES.....	71
REFERENCIAS.....	72

INTRODUCCIÓN

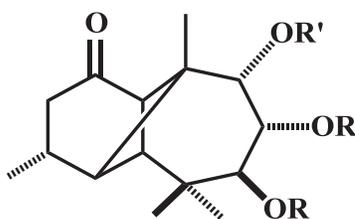
La hidrólisis del producto natural rasteviona **1a**¹ genera un compuesto denominado longipinantriolona **1b**¹ el cual posee un esqueleto hidrocarbonado de longipinano, un grupo carbonilo y tres oxhidrilos vecinos, los cuales si bien es cierto que presentan reacciones características bien definidas, en muchas ocasiones difieren en su facilidad de reacción. El ejemplo más sencillo es que la triolona **1b** en condiciones de acetilación y calentamiento con vapor, genera el triacetato de triolona **1c**¹ en tanto que cuando la reacción se lleva a cabo a 4 °C solamente se acetilan los oxhidrilos en C-7 y C-8 para dar lugar al diacetato de triolona **1d**.²

El oxhidrilo libre en este diacetato, a diferencia de su análogo rasteviona **1a**, se acetila en condiciones estándar, también reacciona en condiciones de mesilación para dar el mesilato diacetato **1e**³ y de oxidación formando la cetona diacetato **2**.



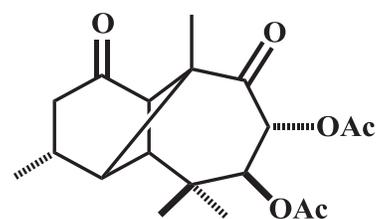
1a: R= Ang

1b: R= H



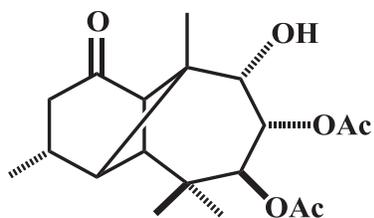
1c: R= R'= Ac

1e: R= Ac; R'= Ms

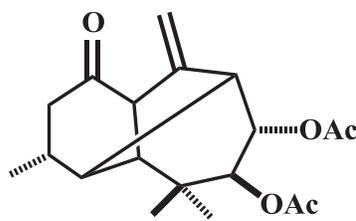


2

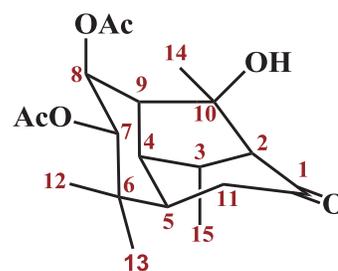
Otra reacción importante del diacetato **1d** es que en presencia de éterato de trifluoruro de boro se transpone cuantitativamente al morelieno **3**,^{2,4} en tanto que por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico da lugar al morelieno **3** más otro sesquiterpeno cuya estructura corresponde al hidrato **4**.⁵



1d



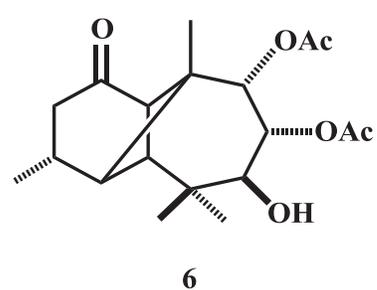
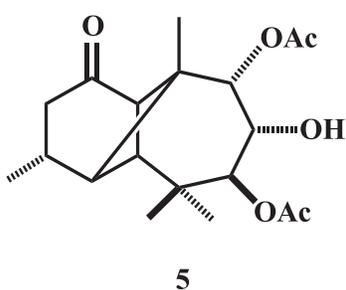
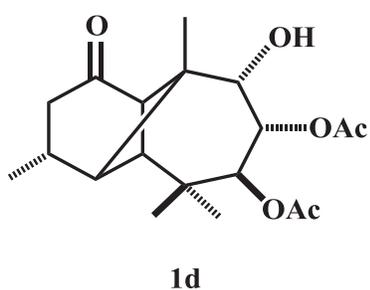
3



4

En el presente trabajo, el diacetato de triolona **1d** en presencia de ácido perclórico no se transpuso, como en el caso del ácido *p*-toluensulfónico, sino que experimentó una transesterificación interna para dar como productos una mezcla del 7,9-diacetato **5** y del 8,9-diacetato **6** como producto principal, el cual se separó mediante cromatografía.

El 8,9-diacetato de longipinatriolona **6** es isómero del diacetato de longipinatriolona **1d** y es interesante porque permitió estudiar la reactividad del oxhidrilo en C-7 en condiciones de acetilación, mesilación, tosilación, oxidación y tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico.

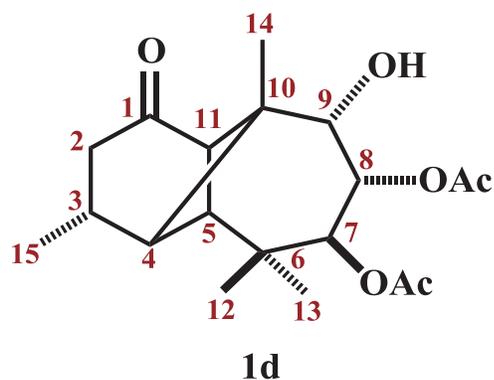


PARTE TEÓRICA

Estructura del diacetato de longipinatriolona **1d**.

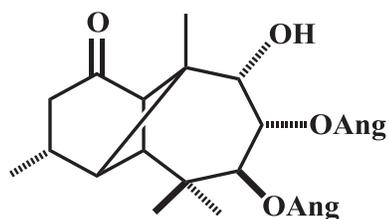
El diacetato **1d**, al igual que la ra steviona **1a**¹, es un derivado del long ipineno el cual consta de un ciclo de seis carbonos, uno de si ete y un ciclobutano central. El esqueleto d e longipineno en si mismo ya es interesante, pero lo que es aún más por los sustituyentes presentes y por poseer 8 centros quirales por lo que el nombre del diac etato **1d**, considerando la estereoquímica queda como: (3*R*,4*S*,5*S*,7*S*,8*R*,9*S*,10*R*,11*R*)-7,8-diacetiloxi-9-hidroxi-longipinan-1-ona.

En cuanto a la conformación de la molécula el ciclo de seis está en una conformación intermedia entre bote torcido y media silla donde el metilo en C -3 está en posición *alfa* y es *pseudo* ecuatorial. El ciclo de siete está en una conformación, en donde los oxhidrilos en C-7 y C-8 son *pseudo* ecuatoriales mientras el de C-9 es *pseudo* axial.

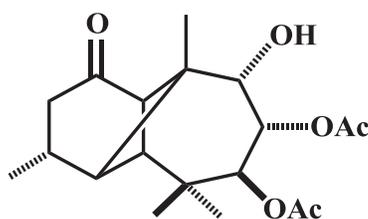


Esquema 1. Estructura y modelo molecular de mínima energía MMX del diacetato **1d**.

El diacetato **1d** es un análogo del producto natural rasteviona **1a**. Se dice que es un análogo porque la estructura es similar, diferenciándose solamente en que los grupos angoilos han sido sustituidos por acetilos.



Rasteviona **1a**

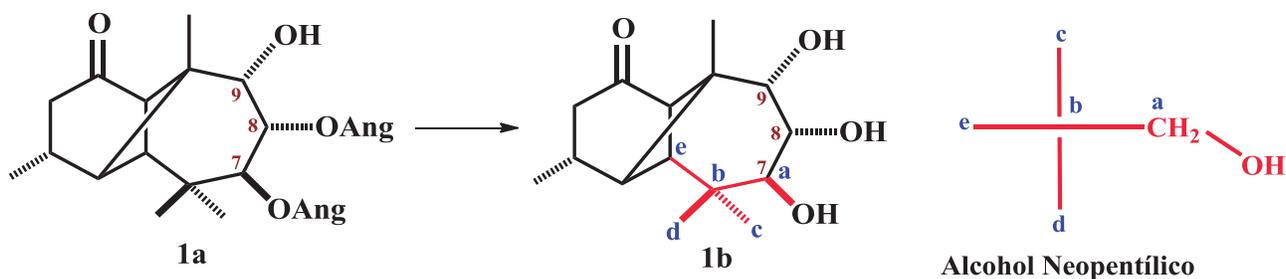


Diacetato de longipinatriolona **1d**

Obtención y reactividad del diacetato de longipinatriolona **1d**.

El primer paso consiste en la hidrólisis de la rasteviona **1a** en medio alcalino con lo que se obtiene la triolona **1b**.¹

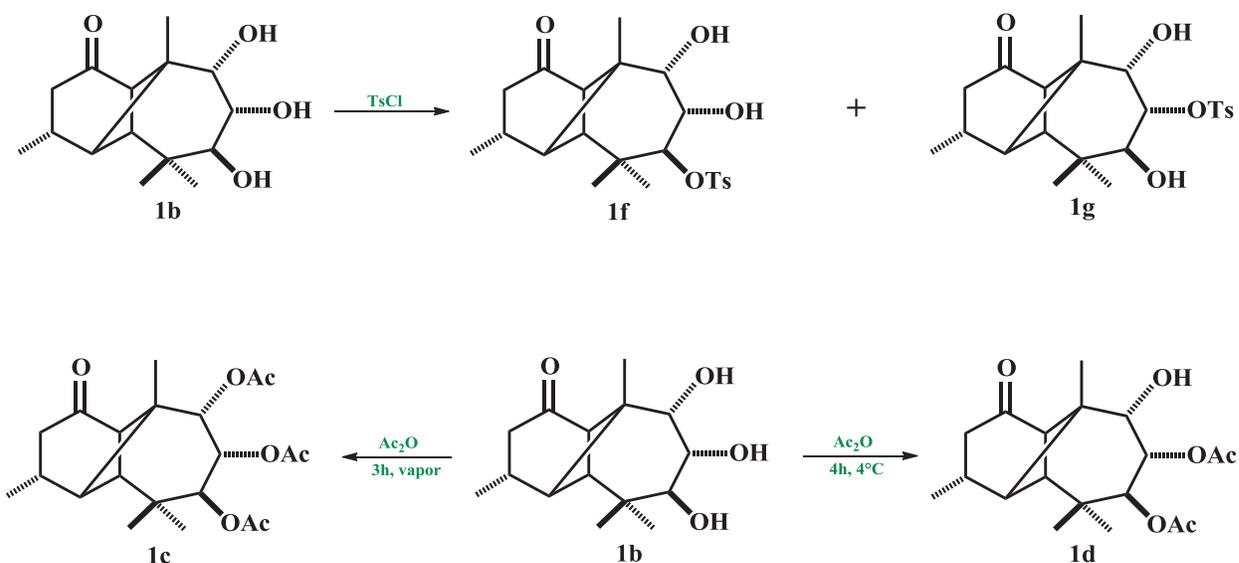
La triolona **1b** es un compuesto interesante debido a la diferente reactividad que presenta los 3 oxhidrilos. Esta diferencia no es fortuita sino que se debe a la ubicación de cada uno de estos grupos en la molécula.



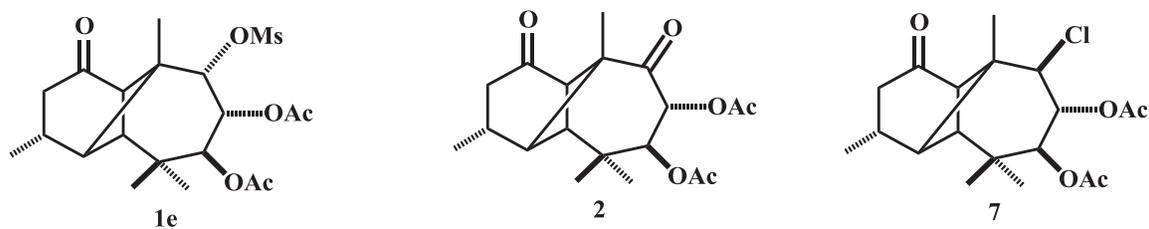
Si analizamos la estructura de la triolona **1b** podemos observar que tanto el oxhidrilo en C-7 como el de C-9 poseen una ubicación neopentílica. Se dice neopentílica porque se asemeja a la que tiene el oxhidrilo en el alcohol neopentílico, en el que el oxhidrilo está en posición adyacente a un carbono cuaternario. Debido a esta condición, ambos oxhidrilos serían difíciles de reaccionar, sin embargo el oxhidrilo en C-9 lo es aún más, debido a que como ya se mencionó es *pseudo* axial en tanto que el oxhidrilo en C-7 es *pseudo* ecuatorial.

De este análisis es fácil explicar el hecho de que la ra steviona **1a** requiere 9 horas al vapor para acetilarse.¹ Por otro lado, esta diferencia de reactividad ha servido para poder realizar reacciones selectivas en la triolona **1b**, como la tosilación selectiva⁷ de la cual se obtienen los tosilatos **1f** y **1g** y la acetilación selectiva por tratamiento con anhídrido acético durante 4 h a 4°C en la que se acetilan los oxhidrilos en C-7 y en C-8 para dar lugar al diacetato de triolona **1d**.²

Cabe hacer notar, que no obstante la diferencia de reactividad de los 3 oxhidrilos, estos se acetilan con facilidad en condiciones estándar de acetilación, esto es 3 h a baño María, para dar lugar al triacetato de triolona **1c**.¹

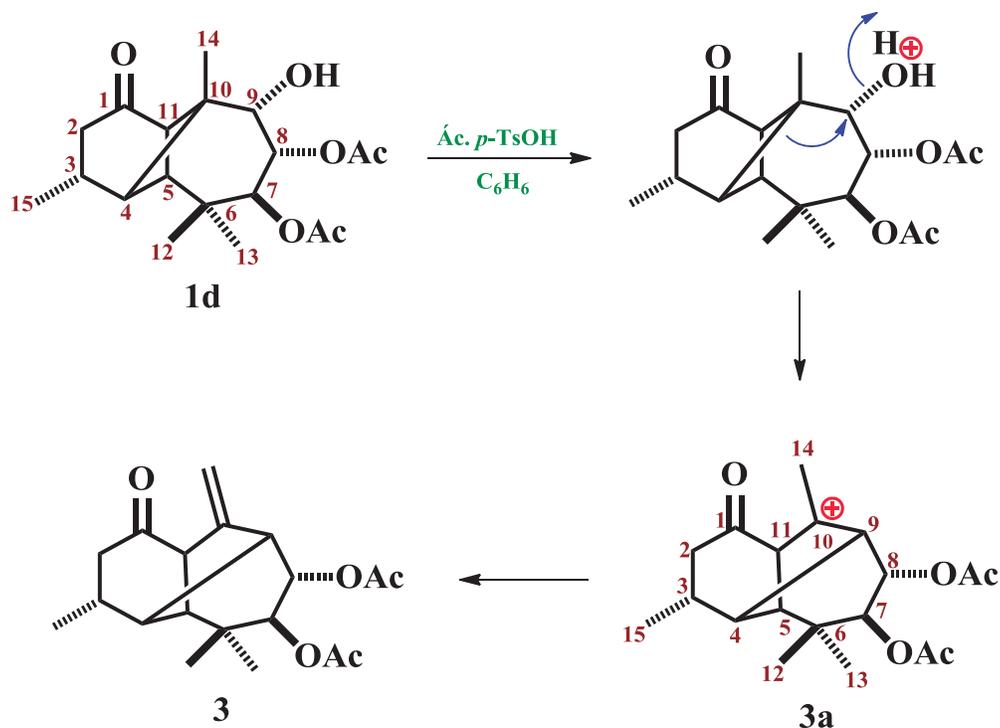


El hecho de que el diacetato de triolona **1d** presente un oxhidriolo libre ha permitido promover su transposición de Wagner-Meerwein así como preparar varios derivados dentro los que destacan el mesilato diacetato **1e**,³ la dicetona **2** y el cloro diacetato **7**.⁸



Transposición de Wagner-Meerwein del diacetato de triolona (**1d**).

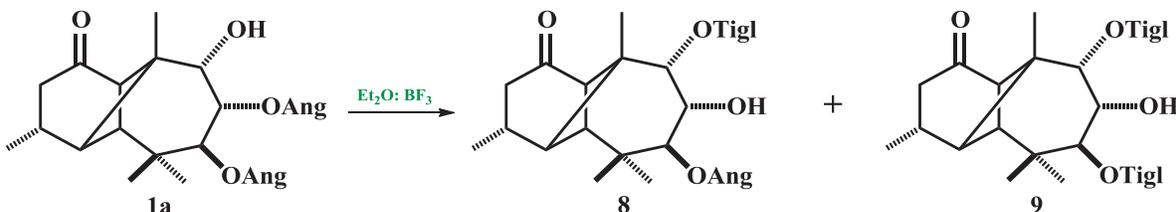
Como se mencionó en la introducción, el diacetato **1d** en presencia del ácido *p*-toluensulfónico se transpone al morelieno **3**² como producto principal, más una pequeña cantidad del sesquiterpeno **4**. La misma transposición ocurre cuando el diacetato **1d** se trata con eterato de trifluoruro de boro, dando el diacetato morelieno **3** como único producto. El mecanismo de la transposición corresponde a un reordenamiento de Wagner-Meerwein en el que primeramente el oxhidrilo en C-9 es protonado por el ácido transformándose en un buen grupo saliente, el cual es desplazado por el enlace adyacente C4-C10. La migración del enlace C4-C10 hacia C-9 da lugar a la formación del carbocatión **3a** y es favorecida por el hecho de que este enlace y el oxhidrilo protonado son coplanares. Finalmente, el carbocatión terciario **3a** experimenta la eliminación de un protón del metilo-14 para formar el doble enlace del morelieno **3**.



Esquema 2. Mecanismo del reordenamiento del Wagner-Meerwein del diacetato del longipinatriolona **1d** al morelieno **3**.

Reacción de rasteviona en presencia de eterato de trifluoruro de boro.

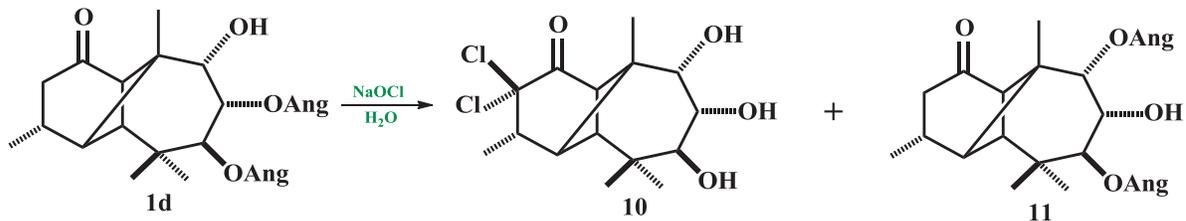
Cuando la rasteviona **1a** se trata con el trifluoruro de boro se obtiene una mezcla de productos de transesterificación de la cual se aislaron como compuestos puros los 7,9-diésteres **8** y **9**, en cuya formación paralelamente a la migración del angelóilo en C-8 hacia C-9, ocurrió isomerización de uno o de los dos angelóilos a tigloílos respectivamente.



Reacción de rasteviona con hipoclorito de sodio.

De la reacción de aguas madres de la cristalización de rasteviona **1a** con hipoclorito de sodio se aisló la dicloro-triolona **10**¹⁰ más un compuesto identificado como la isorasteviona **11**. Aunque en este caso, debido a las condiciones alcalinas de la reacción es de suponer que este compuesto provenga de isomerización de rasteviona no hidrolizada.

El compuesto de tipo isorasteviona también se ha aislado en muy pequeña cantidad de *Stevia connata*¹¹ aunque en estos trabajos se plantea la posibilidad de que este tipo de isómeros no sean productos naturales sino productos que se forman durante el paso de la rasteviona **1a** a través de la alúmina empleada en la cromatografía.

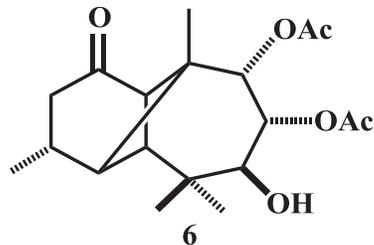
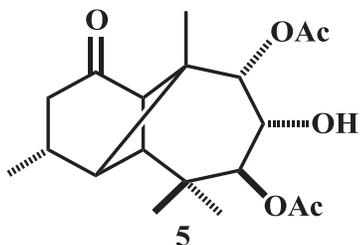


Independientemente de si la isorasteviona **11** se encuentra en pequeña cantidad en la planta o se forma durante la cromatografía, resulta interesante la migración de los angelóilos, aunque tiene el inconveniente de que estos ésteres se isomerizan a tigloílos lo que conduce a más mezclas.

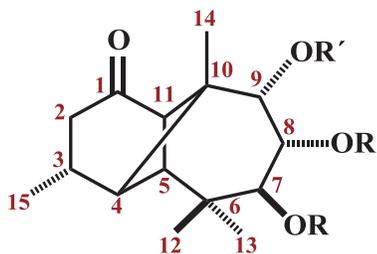
Sobre esta base resultó interesante promover la migración de los ésteres pero ahora empleando el diacetato de triolona en lugar de la rasteviona.

Como ya se mencionó, el tratamiento del diacetato de triolona con eterato de trifluoruro de boro no ocasiona migración de los ésteres sino la transposición del diacetato **1d** al morelieno diacetato **3**.

Buscando condiciones en las que se promoviera la migración de los ésteres se encontró que esta ocurre por tratamiento con ácido perclórico dando una mezcla del 7,9-diacetato **5**, más el 8,9-diacetato **6**, siendo este el producto fundamental. La importancia de este compuesto es que es isómero posicional del diacetato de longipinatriolona **1d** en el que ahora el oxhidrilo libre está en C-7.



RESUMEN DE ESTRUCTURAS

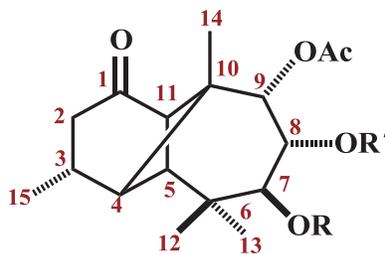


1a: R= Ang, R' = H.

1b: R= R' = H

1d: R= Ac, R' = H.

1e: R= Ac, R' = Ms.

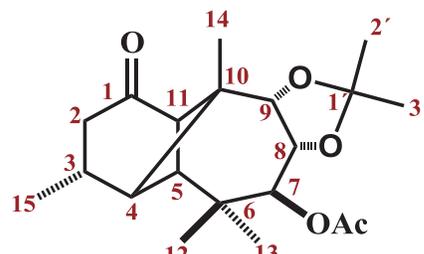


5: R= Ac, R' = H

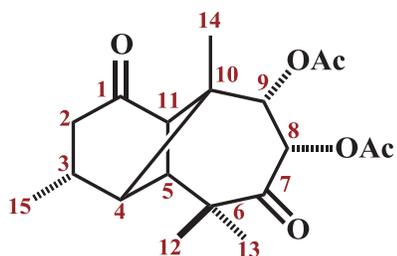
6: R= H, R' = Ac

1c: R= R' = Ac.

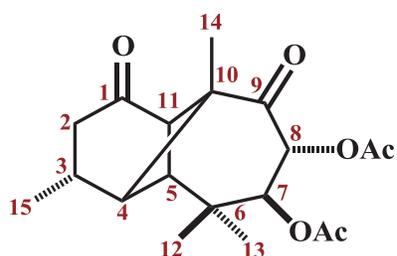
1h: R= Ms, R' = Ac.



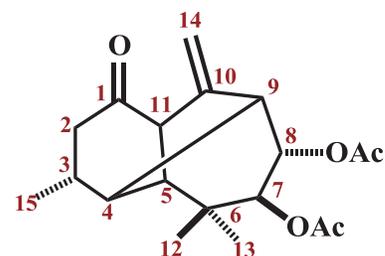
12



2b



2



3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El diacetato de longipinatriolona **1d** empleado como materia prima, se obtuvo a partir del producto natural ra steviona **1a**. En un primer paso, la ra steviona se hidrolizó en medio alcalino para generar la longipinatriolona **1b**¹ la cual se identificó en base a su espectro de RMN-¹H y punto de fusión.

En su espectro de RMN-¹H a 400 MHz (Figura 1) mostró en δ 3.83 y en δ 3.80 dos señales múltiples correspondientes a H-8 y H-9. El H-7 se observó en δ 3.66 como una doble de dobles ($J= 10.4$ y 4.3 Hz). Los protones de los oxhidrilos mostraron señales dobles en δ 3.09, δ 2.64 y δ 2.31. Los dos protones metínicos H-11 y H-4, característicos del sistema de longipineno se observaron en δ 2.89 y δ 2.05 como dos señales dobles mutuamente acopladas con una constante de acoplamiento de 5.6 Hz. Los hidrógenos metilénicos H-2 α y H-2 β se observaron claramente como dos señales dobles de dobles en δ 2.56 ($J = 19.1, 8.5$ Hz) y δ 2.14 ($J = 19.1, 6.2$ Hz) respectivamente.

El hidrógeno base del metilo secundario H-3 mostró una señal múltiple en δ 2.34. El protón metínico H-5, que también es característico del sistema del longipineno, apareció en δ 1.77 como una señal simple.

En la región de metilos, el metilo secundario Me-15 se observó como una señal doble en δ 1.08 con una constante de acoplamiento de 6.8 Hz. Los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13 mostraron señales simples en δ 1.05, δ 1.04 y δ 0.95 respectivamente.

Una vez obtenida la triolona **1b**, se sometió a acetilación selectiva, obteniéndose el diacetato **1d** como un compuesto que fácilmente cristalizó, dando agujas de punto de fusión de 183-186 °C, en concordancia con el descrito en la literatura.²

En su espectro de RMN de protón que se muestra en la Figura 2 se puede observar que los oxhidrilos en C-7 y C-8 son los que se encuentran acetilados, a juzgar por las dos señales base de ester en δ 5.38 y δ 5.34 como una señal doble ($J= 11.2$ Hz) debida a H-7 y una doble de dobles ($J= 11.2$ y 2.4 Hz) correspondiente a H-8, en la región de hidrógenos base de oxhidrilos, en δ 3.77 se observa el H-9 como una señal simple indicando que el oxidrilo libre es H-9.

Otras señales que se observan claramente es la señal doble en δ 3.06 debida a H-11, la señal doble de dobles en δ 2.57 de H-2 α y la del hidrógeno base del metilo secundario H-3 que se observa en δ 2.35 como una cuádruple de anchas.

Se observan también las señales de los metilos, de los acetilos en δ 2.09 y δ 2.07 así como la señal doble del metilo secundario en δ 1.10 y las de los 3 metilos terciarios en δ 1.05, δ 1.05 y δ 0.91.

Al tratar este diacetato **1d** (200 mg) con 4 g otas de ácido perclórico en cloruro de metileno por 2 hora s, se obtuvo una mezcla c cuyo espectro de RMN (Figura 3) muestra la presencia de tres diacetatos, a juzgar por las señales en la región de los base de oxhidrilos libres, en donde se puede observar: una señal doble en δ 3.78 ($J= 2.4$ Hz) debida al H-9 del diacetato **1d** sin reaccionar (36%), una señal doble en δ 3.84 (11.2 Hz) correspondiente al protón H-7 base de oxhidrilo del diacetato **6** y 4.07 ppm una pequeña señal ancha debida al H-8 del 7,9-diacetato **5**.

Las señales que permitieron evaluar la composición de la mez cla fueron las correspondientes a H-11 de los tres diacetatos, las cuales se calcularon en base a las integrales de cada una de las señales dobles ($J= 5.6$ Hz) que se observaron en: δ 3.06 (diacetato **1d**, 31%), δ 2.97 (7,9-diacetato **5**, 26%) y δ 2.92 (8,9-diacetato **6**, 43%), obteniendo dichos porcentajes de la división del valor de cada integral entre el total de la suma de las mismas, multiplicado por cien.

La separación de la mezcla mediante cromatografía en columna fue difícil, ya que el diacetato que se separa en mayor proporción es la materia prima, obteniéndose el 8,9-diacetato **6** solamente de 3 fracciones y en bajo rendimiento.

En la tabla 1 se dan las polaridades y fracciones eluidas, donde se describe que primero se eluyen mezclas de dos acetónidos, luego el 8,9 -diacetato de triolona **6**, en se guida el 7,9-diacetato de triolona **1d** (materia prima) y por último mezclas de diacetatos.

Por esta dificultad en la separación de los diacetatos, se tuvieron que procesar varios lotes para poder obtener el 8,9-diacetato **6**, en cantidad suficiente para realizar las re acciones de acetilación, mesilación, tosilación, oxidación y tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico.

Tabla 1. Cromatografía de la reacción del 7,8-diacetato de triolona **1d** con ácido perclórico.

<i>POLARIDAD HEX-AcOEt</i>	<i>N° FRACCIÓN</i>	<i>COMPUESTOS</i>
Hexano	----	----
9:1	----	----
8:2	1-5	Mezcla de dos Acetónidos
7:3	2,4	Mezcla de dos Acetónidos
7:3	5,6	Triacetato
7:3	3,4,9-12	8,9-diacetato de triolona
7:3	17-24,27	7,8-diacetato de triolona
7:3	8,13-16,23	Mezclas diacetatos
7:3	26,34-37	8,9-diacetato de triolona + contaminantes

CARACTERIZACIÓN DEL 8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (**6**)

El diacetato **6** se obtuvo como un aceite, su espectro de masas dio un ión molecular $m/z = 292$ [$M^+ - \text{AcOH}$] y $[\alpha]_{589} = +24$ ($c=1.00$, CHCl_3). En su espectro de infrarrojo mostró absorciones en 3604 (OH libre), 1741 (C=O de Ac), 1713 (C=O's) y 1184 cm^{-1} (C-O). Su espectro de RMN- ^1H (Figura 4) fue similar al del diacetato de triolona **1d** excepto por las señales de los protones base de oxígeno: los hidrógenos base de acetatos que ahora corresponden a H-9 y H-8 se observan como una doble ($J= 3.5$ Hz) en δ 5.29 y una doble de dobles ($J= 11.2$ y 3.5 Hz) en 5.16 ppm respectivamente. La señal del protón base de oxhidrilo H-7, se observó como una señal doble de dobles en δ 3.84 con constantes de acoplamiento de 11.2 y 2.9 Hz, esta última debida a su acoplamiento con el protón del oxhidrilo, la cual desaparece en presencia de agua deuterada.

La señal doble del H-11 que en diacetato **1d** se observaba en δ 3.06 (d, $J= 5.7$ Hz), en el diacetato **6** se observa en 2.92 ppm (d, $J= 5.7$ Hz). Los hidrógenos metilénicos. H-2 α y 2 β así como H-3 permanecen casi sin cambio respecto a los del diacetato **1d**, observándose los hidrógenos metilénicos 2 α y 2 β en 2.57 (dd, $J= 18.0$ y 8.4 Hz) y 2.16 (dd, $J= 18.0$ y 5.3 Hz) respectivamente. El H-3 se muestra como un multiplete en 2.34 ppm.

Las señales de los metilos de los acetilos en el 8,9-diacetato **6**, ahora se observan un poco más separadas, respecto a las del diacetato **1d**, observándose como señales simples en (2.12 y 2.04 ppm).

El metilo secundario se observó en 1.11 ppm como una doble ($J= 6.5$ Hz) y los metilos terciarios Me-13, Me-12 y Me-14 como señales simples en δ 1.10 y δ 0.99 y δ 0.85 respectivamente. La asignación específica de las señales de los metilos se realizó en base a su espectro NOESY (Figura 5).

En este espectro, una correlación entre el H-7 (δ 3.84) y la señal de metilo en δ 1.10 permitió asignarla como Me-13, otra correlación que se observa claramente es la de H-9 (δ 5.29) con la señal de metilo en δ 0.85 por lo que esta se asignó a Me-14. El Me-12 se asignó por exclusión.

El espectro de RMN- ^{13}C del 8,9-diacetato **6** (Figura 6), mostró la señal del carbonilo C-1 en δ 211.8 así como de los carbonilos de los acetilos en δ 170.6 y δ 170.3. Las señales de los carbonos base de oxígeno C-9, C-8 y C-7 se observaron en δ 74.6, δ 71.8 y δ 70.6 y los carbonos cuaternarios C-10 y C-6 resonaron en δ 45.1 y δ 35.3, respectivamente.

Los carbonos metínicos C-11, C-4, C-5 se asignaron en base a su espectro HSQC (Figura 7), observándose en δ 52.3, δ 44.2 y δ 46.2, respectivamente.

El único metileno de la molécula resonó en δ 41.7 y los metilos de los acetilos coincidieron en δ 20.8. La señal del carbono del metilo secundario se observó en δ 19.5 y las de los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 en δ 18.5, δ 27.2 y δ 19.8, respectivamente.

La asignación específica de los carbonos de los metilos terciarios se realizó en base a su ampliación de su espectro HSQC, que se muestra en la Figura 8.

El espectro HMBC (Tabla 2) mostró las correlaciones a dos y tres enlaces de la molécula, lo más importante de los datos de este experimento es que permitió corroborar la asignación específica de los metilos terciarios así como de los carbonos de cada uno de los acetilos.

La asignación de los metilos se realizó en base a lo siguiente: los dos metilos que muestran correlación con la señal de carbono cuaternario C-6 en 35.3 ppm, son la del metilo en

δ_c 27.2 y la del metilo en δ_c 18.5 por lo que estos deben de corresponder a los metilos *gem*, el metilo en δ_c 19.8 muestra una correlación con el carbono cuaternario C-10 (δ_c 45.1) lo cual asigna a este metilo a Me-14.

Por otro lado, el metilo secundario en δ_c 19.5 muestra correlación con el C-3 en δ_c 26.7, con el metileno en δ_c 41.7 y con la señal en δ_c 44.2 correspondiente a C-4.

Para la asignación específica de los acetilos se razonó de la manera siguiente: El CH-8 mostró un desplazamiento en el espectro de ^{13}C de 71.8 ppm y en el de protón 5.16 ppm lo cual se representa como: δ_c 71.8, δ_H 5.16.

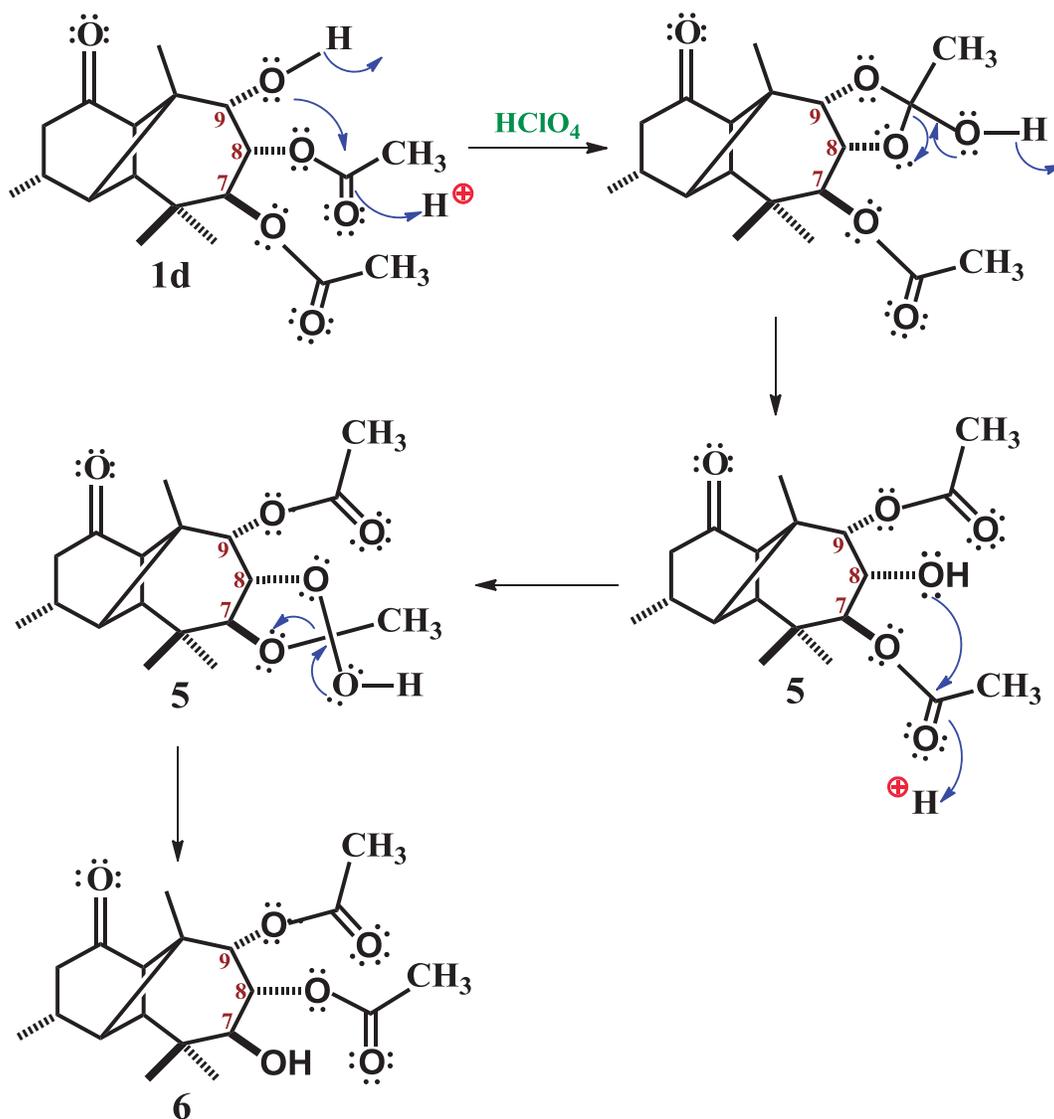
Este CH-8 mostró correlación con la señal de carbonilo de acetato en δ_c 170.3 por lo que ésta se asignó al carbonilo del acetilo en C-8. A su vez, CH-9 δ_c 74.6, δ_H 5.29 mostró correlación con el carbonilo de acetilo en δ_c 170.6 por lo que se asignó al carbonilo del acetilo en C-9. En la región de metilos, el metilo del acetilo en δ_c 20.8, δ_H 2.04 mostró correlación con el carbonilo en δ_c 170.3 por lo que está se asignó al metilo de acetilo en C-8. A su vez, la otra señal de metilo de acetilo δ_c 20.8, δ_H 2.12 mostró correlación con la señal de carbonilo del acetato en C-9 (δ_c 170.6), por lo que se asignó al acetilo en C-9.

Tabla 2. Datos de RMN-¹³C, gHSQC y gHMBC del 8,9-diacetato de triolona **6**.

N° C		$\delta^{13}\text{C}$	gHSQC	gHMBC
1	C=O	211.8	/	/
2	CH ₂	41.7	2.16 y 2.57	211.8 (C-1), 26.7 (C-3), 44.2 (C-4), 19.5 (Me-15).
3	CH	26.7	2.34	19.5 (Me-15), 44.2 (C-4), 45.1 (C-10), 46.2 (C-5).
4	CH	44.2	2.25	41.7 (C-2), 52.3 (C-11), 74.6 (C-9).
5	CH	46.2	1.83	211.8 (C-1), 18.5 (Me-12), 19.8 (Me-14), 27.2 (Me-13), 35.3 (C-6), 44.2 (C-4), 52.3 (C-11), 70.6 (C-7), 74.6 (C-9).
6	C	35.3	/	/
7	CH	70.6	3.84	/
8	CH	71.8	5.16	170.3 (AcO-8).
9	CH	74.6	5.29	170.6 (AcO-9), 19.8 (Me-14), 45.1 (C-10), 52.3 (C-11), 70.6 (C-7), 71.8 (C-8).
10	C	45.1	/	/
11	CH	52.3	2.92	211.8 (C-1), 35.3 (C-6), 44.2 (C-4), 74.6 (C-9).
12	Me	18.5	0.99	27.2 (Me-13), 35.3 (C-6), 46.2 (C-5), 70.6 (C-7).
13	Me	27.2	1.10	18.5 (Me-12), 35.3 (C-6), 46.2 (C-5), 70.6 (C-7).
14	Me	19.8	0.85	44.2 (C-4), 45.1 (C-10), 52.3 (C-11), 74.6 (C-9).
15	Me	19.5	1.11	26.7 (C-3), 41.7 (C-2), 44.2 (C-4).
AcO-8	C=O	170.3	/	/
AcO-9	C=O	170.6	/	/
AcO-8	Ac	20.8	2.04	170.3 (AcO-8).
AcO-9	Ac	20.8	2.12	170.6 (AcO-9).

Mecanismo de la transformación del 7,8-diacetato de longipinatriolona (1d) al 8,9-diacetato de longipinatriolona (6)

El mecanismo de la isomerización del diacetato **1d** al diacetato **6** implica dos migraciones de los acetilos: una del acetilo en C-8 hacia C-9, para dar el diacetato **5** y otra del éster en C-7 hacia C-9, generando el diacetato **6**. La migración de los acetilos ocurre mediante una transesterificación interna, catalizada por el ácido perclórico. Este mecanismo que implica dos transesterificaciones consecutivas explica el hecho de que se formen como productos de la reacción, tanto el 7-hidroxi-8,9-diacetato **6**, como el 8-hidroxi-7,9-diacetato **5**, aunque este último no se logró separar de la mezcla de reacción.



Esquema 3. Mecanismo de la transesterificación en presencia del ácido perclórico, del diacetato **1d** para convertirse en el diacetato **6**.

Cabe mencionar que de la cromatografía de los diacetatos se aisló de las primeras fracciones, una mezcla de acetónidos la cual mediante recromatografía permitió obtener uno solo de estos, el cual se caracterizó como el 7-acetato-8,9-acetónido **12**. El acetónido **12** es isómero de un 9-acetato-7,8-acetónido, previamente descrito.⁷

La evidencia que indica que se trata del acetato en C-7, 8,9-acetónido es que en su espectro de RMN-¹H, (Figura 9) se observa en δ 5.05 una señal doble ($J= 10.9$ Hz) debida a la presencia de un hidrógeno base de un acetato en esta posición. Los hidrógenos base del acetónido H-8 y H-9 aparecen como una doble de dobles ($J= 10.8$ y 5.3 Hz) en δ 4.15 y una doble ($J= 5.4$ Hz) en δ 4.02 respectivamente. Los metilos del acetónido presentan las dos señales típicas de este tipo de metilos en δ 1.45 y 1.33 ppm.

El espectro de RMN-¹³C del acetónido **12**, mostró las señales debidas al esqueleto de longipineno más las señales del acetónido en δ 108.2 carbono cuaternario, δ 26.6 y δ 26.05 de los metilos del acetónido.

La formación del acetónido **12** implica que durante la reacción con el ácido perclórico, o bien durante la cromatografía, se formó una pequeña cantidad del monoacetato en C-7, dejando libres los oxhidrilos en C-8 y C-9 que en presencia de algún residuo de acetona, del lavado del material, reaccionó para formar el acetónido.

La facilidad de este tipo de oxhidrilos para formar acetónidos, ya había sido observada previamente en la triolona **1b**, la cual en presencia de acetona y ácido *p*-toluensulfónico, da lugar al 9-hidroxi-7,8-acetónido.⁷

Acetilación del 8,9-diacetato de triolona (6).

De la reacción de acetilación de **6** en condiciones estándar (3 h al vapor) se obtuvo como único producto el triacetato **1c** el cual en su espectro de RMN-¹H (Figura 10) mostró, en la región de los hidrógenos base de éster, la presencia de las tres señales correspondientes a los hidrógenos H-7, H-8 y H-9 en δ 5.35, δ 5.29 y δ 5.23, respectivamente.

Las demás señales corresponden con las esperadas de acuerdo a la estructura de **1c** y concuerdan con las descritas en la literatura para este compuesto.⁷

El hecho de que el oxhidrilo en C-7 se ha ya acetilado con facilidad indica que su reactividad es similar a la de este oxhidrilo en la longipinatriolona **1d**, en la que el *gem*-dimetilo no ejerce un impedimento estérico suficiente para obstaculizar la acetilación.

Mesilación del 8,9-diacetato de triolona (**6**)

De la reacción del diacetato **6** con cloruro de mesilo, se obtuvo el 7-mesilato-8,9-diacetato **1h**, el cual es isómero del 9-mesilato 7,8-diacetato **1e** previamente descrito en la literatura.³

El espectro de RMN-¹H de **1h** (Figura 11) mostró la señal debida al H-7 base del mesilato en 4.95 ppm como una señal doble ($J= 11.1$ Hz) y las de los hidrógenos base de los acetatos H-8 y H-9 como una señal doble de dobles ($J= 11.1$ y 3.5 Hz) en 5.39 ppm y una doble ($J= 2.9$ Hz) en 5.26 ppm respectivamente. La señal del metilo del mesilo apareció en δ 3.05 y las de los acetilos en δ 2.16 y δ 2.05. Las de los protones metínicos H-11 y H-4 característicos del sistema de longipineno se observaron como dos señales mutuamente acopladas ($J= 5.9$ Hz) en δ 2.95 y δ 2.27, respectivamente. En δ 2.58 se observó el hidrógeno metilénico H-2 α como una doble de dobles ($J= 19.3, 8.8$ Hz) en tanto que la de H-2 β se encuentra sobrepuesta con las de los metilos de los acetilos. En δ 2.36 se observó una señal cuádruple de anchas debida al hidrógeno base del metilo secundario H-3.

Las dos señales simples de los metilos de los acetilos se observaron en δ 2.16 y δ 2.05, y la señal simple del H-5 apareció en δ 1.88. El metilo secundario se observó en 1.11 ppm como una doble ($J= 6.8$ Hz) y los metilos terciarios Me-13, Me-12 y Me-14 en δ 0.88, δ 1.12 y δ 1.07 y como señales simples.

La asignación específica de los metilos en el espectro de hidrógeno se realizó en base al espectro NOESY que se muestra en la Figura 12. En este espectro es clara la correlación entre el H-8 con el metilo en δ 1.12, por lo que ésta señal se asignó a Me-12. De manera similar, la correlación entre el H-9 y el metilo en δ 1.07 permitió asignarlo a Me-14 y de la correlación del H-7 con la señal en δ 0.88 se asignó Me-13.

En su espectro de RMN-¹³C (Figura 13) en la región de carbonilos se observa el de C-1 en δ 210.7 y los de los carbonilos en δ 170.7 y δ 169.9. Los carbonos base de oxígeno C-7, C-9 y

C-8 resonaron en δ 81.2, δ 74.2 y δ 68.4, respectivamente. Entre δ 52.2 y δ 19.6 se observaron las señales correspondientes a los demás carbonos del sistema de longipineno, así como las debidas a los metilos de los dos acetilos y al metilo del grupo mesilato en δ 39.1.

La asignación del espectro de ^{13}C se realizó en base a su espectro HSQC de la Figura 14. En este espectro se muestra como en este espectro, a manera de ejemplo, como las señales de los hidrógenos H-8, H-9 y H-7 permitieron asignar las de los carbonos correspondientes C-8 (δ 68.4), C-9 (δ 74.2) y C-7 (δ 81.1). Así mismo, se muestra como el metilo del mesilato en δ 3.05 dio una correlación, en el espectro de carbono, con la señal de metilo en δ 39.1 por lo que esta se asignó al carbono del metilo del mesilato. Otras correlaciones que destacan son las debidas a los hidrógenos metilénicos que permitieron la asignación, del único carbono metilénico de la molécula (C-2) en δ 41.6. Otras correlaciones importantes fueron las de los metilos, en el espectro de hidrógeno, con las correspondientes en el dominio del carbono.

Mesilación del 7,8-diacetato de triolona (1d)

Con el objetivo de tener también el compuesto de comparación, se preparó el 9-mesilato-7,8-diacetato **1e**, análogo de **1h**.

El 9-mesilato **1e** ya había sido descrito previamente y se preparó mediante mesilación del diacetato **1d**.

En la Figura 15 se muestra el espectro de RMN- ^1H del 9-mesilato **1e**, el cual es concordante con lo descrito previamente en la literatura.³ En la Figura 16 se muestra el espectro de RMN- ^{13}C de **1e**.

Tosilación del 8,9-diacetato de triolona (6)

El tratamiento de **6** con cloruro de tosilo en piridina no dio producto de reacción sino que se recuperó el 8,9-diacetato **6**. Como es conocido, el impedimento estérico para que ocurra una reacción no solamente tiene que ver con la molécula en reacción sino también en el volumen del reactivo. Este último factor explica el hecho de que el oxhidrilo libre en el 8,9-diacetato **6** sí reaccionó con el cloruro de mesilo y no con el cloruro de tosilo, debido a que éste reactivo por ser más grande alcanza a interaccionar con el *gem*-dimetilo adyacente al oxhidrilo en C-7.

Oxidación del 8,9-diacetato (6) con trióxido de cromo

La reacción de oxidación del 8,9-diacetato **6** formó la cetona diacetato **2b** la cual se aisló como un aceite denso, su espectro de masas dio un ión molecular $m/z = 350 [M]^+$ y $[\alpha]_{589} + 21.4$ ($c=1.13$, CHCl_3). En su espectro de infrarrojo mostró absorciones en 1746.4 (C=O, Ac), 1731.2 cm^{-1} (C=O's). En su espectro de RMN- ^1H , (Figura 17) destacan las señales debidas a los hidrógenos H-8 y H-9 base de acetatos como dos señales dobles mutuamente acopladas en 5.83 y 5.42 ppm mostrando una constante de acoplamiento de 4.1 Hz la cual es característica de dos hidrógenos *cis*- como lo son H-8 y H-9. De las señales características del sistema de longipinano, la de H-11 se observa en 2.75 ppm como una señal doble ($J= 5.3$ Hz) por su acoplamiento con H-4 el cual se observa en 2.60 ppm (d, $J= 5.9$ Hz) como una señal parcialmente sobrepuesta con la de H-2 α .

Las señales debidas a los hidrógenos metilénicos H-2 α y H-2 β se observaron como señales dobles de dobles en 2.62 ppm ($J= 18.7$ y 8.2 Hz) y 2.18 ppm ($J= 18.7$ y 5.8 Hz) respectivamente. En 2.47 ppm se observa H-3 como una señal cuádruple de múltiples y el H-5 apareció en δ 1.95 como una señal simple. Las señales simples de los metilos de acetilos se observaron en δ 2.12 y δ 2.11 y la señal del metilo secundario Me-15 en δ 1.19 como una señal doble ($J= 6.4$ Hz). Finalmente, los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 resonaron en δ 1.29, δ 1.13 y δ 0.96 respectivamente, mostrando las señales simples que les son características.

La asignación específica de las señales de los metilos terciarios se realizó en base a su espectro NOESY que se muestra en la Figura 18, en donde H-8, mostró una clara correlación con la señal de metilo en δ 1.29 por lo que esta se asignó al metilo que se encuentra cercano en el espacio, Me-12. De manera similar, el H-9 correlacionó con la señal de metilo en δ 0.96 por lo que se asignó a Me-14, el Me-13 se asignó por exclusión y además por su correlación a través del espacio con H-4.

En el espectro de RMN- ^{13}C (Figura 19), en 210.4 ppm se observó la señal del carbonilo de la ciclohexanona C-1 en tanto que el nuevo carbonilo formado en C-7 mostró su señal en 203.6 ppm. Otras señales importantes fueron las de los carbonos cuaternarios C-10 y C-6 las cuales se observaron como señales muy cercanas en 45.9 y 45.4 ppm, confirmando el desplazamiento de esta última, su vecindad con el nuevo carbonilo en C-7.

Las demás señales del espectro se asignaron en base a su experimento HSQC que se muestra en la Figura 20. Algunas de las correlaciones que se señalan como ejemplo, son las de los hidrógenos metilénicos con la señal de carbono en 41.4 ppm por lo que ésta se asignó a C-2. Y las de los hidrógenos H-5, H-8 y H-9 permitieron asignar a los carbonos correspondientes C-5, C-8 y C-9 en δ 44.4, δ 74.3 y δ 74.4, respectivamente.

En el espectro HMBC de la dicetona **2b** (Tabla 3) se muestran todas las correlaciones a dos y tres enlaces entre los hidrógenos y los carbonos de la molécula.

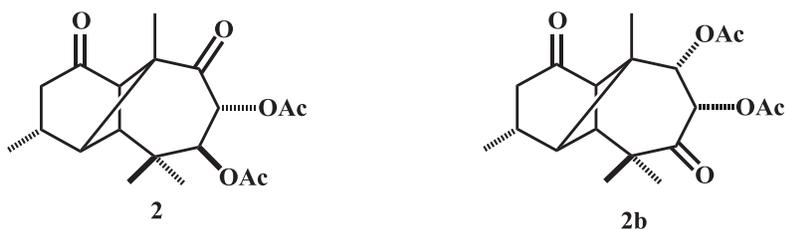
Las conectividades de los metilos en δ_c 24.6 y δ_c 22.8 con el C-6 en δ_c 45.4 permitió asignarlos como los metilos *gem* Me-12 y Me-13. Así mismo, la conectividad entre la señal de metilo en δ_c 19.9 con el C-10 (δ_c 45.9) la asignó como Me-14.

Otra utilidad del experimento HMBC, es que permitió la asignación específica de los acetilos en C-8 y C-9 en base a la correlación observada entre estos carbonos con los carbonilos de los acetilos y estos a su vez con los metilos correspondientes, por ejemplo:

El CH-8 en δ_c 74.3 mostró correlación con el carbonilo en 170.0 ppm y este a su vez con la señal de metilo en δ_c 20.4, por lo que estas señales correspondieron al acetato en C-8.

De manera similar, el CH-9 en δ_c 74.4, δ_H en 5.42, mostró conectividad con el carbonilo en δ 170.4 por lo que este se asignó al carbonilo del acetato en C-9, el cual a su vez conecta con el metilo de acetilo en δ_c 20.7 correspondiendo al mismo acetato en C-9.

Por otro lado, la cetona **2b** es un ejemplo didáctico que permite ver claramente el acoplamiento *cis*- entre los hidrógenos H-8 y H-9. En contraposición, en la cetona **2** proveniente de la oxidación del 7,8-diacetato **1d**, el hidrógeno adyacente al grupo carbonilo H-8 y su vecino el H-7 son *trans*-. En el presente trabajo, con fines comparativos también se preparó la cetona **2** y se midieron sus espectros de RMN.



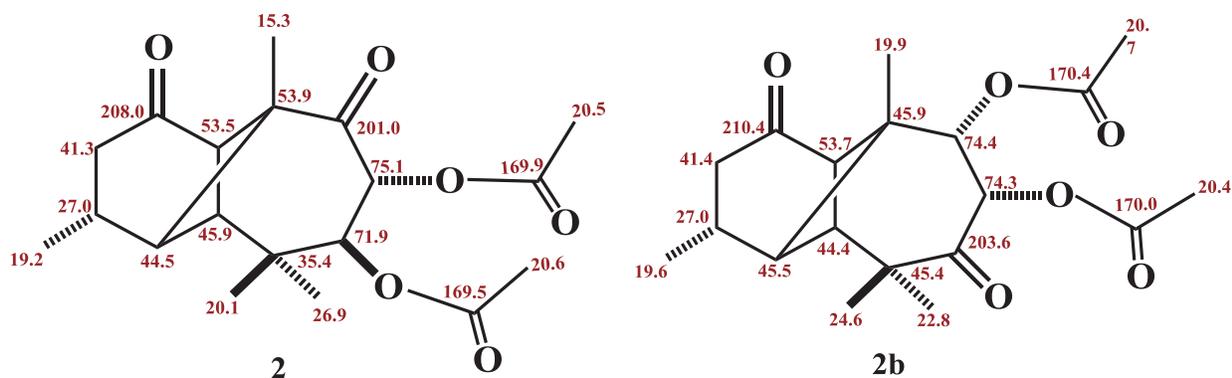
Obtención de la dicetona (2) mediante oxidación con trióxido de cromo del diacetato (1d)

En su espectro de masas dio un ión molecular $m/z = 351 [M+1]^+$ y $[\alpha]_{589} + 55.7$ ($c=2.03$, CHCl_3). Su espectro de infrarrojo mostró absorciones en 1745.6 (C=O, Ac), 1718.44 (C=O's), 1234 cm^{-1} (C-O). En el espectro de RMN- ^1H , (Figura 21) se observaron los hidrógenos base de los acetatos H-8 y H-7 como dos señales dobles en δ 5.69 y δ 5.13 las cuales mostraron una constante de acoplamiento ($J= 11.7$ Hz) la cual es típica de dos hidrógenos *trans*. La asignación específica de estas dos señales se hizo en base a que la más desplazada hacia campo bajo (δ 5.69) debe de corresponder a H-8 por ser este hidrógeno *alfa* al carbonilo en C-9. Las demás señales del sistema de longipineno, fueron similares a las de la cetona **2b** observándose H-11 y H-4 en δ 2.83 y δ 2.72 cuyo acoplamiento en "M" ($J= 5.9$ Hz) es característico del esqueleto de longipinano.

En 2.66 y 2.20 ppm se observaron los hidrógenos del metileno 2α y 2β como señales dobles de dobles con una constante de acoplamiento *geminal* $J_{2\alpha, 2\beta}= 19.3$ Hz y constantes de acoplamiento con H-3 $J_{2\alpha, 3}= 8.2$ Hz y $J_{2\beta, 3}= 5.8$ Hz. El protón base del metilo secundario H-3 se observó en δ 2.41 como señal cuádruple de anchas y el H-5 como una simple en 2.06 ppm. Los metilos de los acetilos se observaron en 2.13 y 2.14 ppm como señales simples y el metilo secundario Me-15 como una señal doble ($J= 7.0$ Hz) en 1.17 ppm. Finalmente los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13 resonaron en δ 1.19, δ 1.08 y δ 1.01, respectivamente. La asignación específica de los metilos se realizó en base a su experimento NOESY.

En el espectro de RMN- ^{13}C (Figura 22), el carbonilo en C-1 resonó en δ 208.0 y el nuevo carbonilo en C-9 en 201.0 ppm. El carbono cuaternario C-6 aparece en su desplazamiento "normal" en 35.4 ppm, en tanto que el cuaternario C-10, en concordancia a la presencia del carbonilo en C-9, se desplazó hacia campo bajo, observándose en 53.9 ppm.

En el Esquema 4, se muestran los desplazamientos químicos del espectro de ^{13}C de ambas dicetonas, observándose que los desplazamientos son similares excepto en los carbonos adyacentes al grupo carbonilo ya sea C-7 o C-9.



Esquema 4. Desplazamientos químicos de RMN- ^{13}C de las dicetonas **2** y **2b**.

La asignación de las señales en el espectro de ^{13}C se realizó en base a su espectro HSQC y la de los metilos cuaternarios mediante su espectro NOESY.

El experimento HMBC de la dicetona **2** (Tabla 4) mostró las correlaciones a dos y tres enlaces y permitió la asignación específica de las señales de cada uno de los acetilos.

Cabe hacer notar, que esta asignación solo fue posible con ayuda del HMBC ya que muestra la conectividad entre el CH-8 y el carbonilo del acetilo ubicado en esta posición, a su vez la conectividad de este grupo con la del metilo correspondiente, completó su asignación.

Como ejemplo, en la dicetona **2**, la correlación del CH-8 en δ 75.1 con el carbonilo de acetilo en δ 169.9 permitió ubicarlo en esta posición. A su vez, la correlación de este carbonilo con la señal de metilo de acetilo en δ 20.5 permitió asignarlo como parte de este acetato en C-8.

De manera análoga, la correlación observada entre el CH-7 (δ c 71.9) con el carbonilo en δ 169.5 y de este grupo con la del metilo en δ c 20.6, permitió asignarlas como las señales del acetato en C-7.

La facilidad de la oxidación del 8,9-diacetato **6**, no es de sorprender, ya que el oxhidrilo en C-9 se oxida fácilmente, tanto en el diacetato **1d** que acabamos de describir como en la rasteviona misma.¹ Este comportamiento indica que la reacción de oxidación no es muy susceptible al impedimento estérico que pudieran ocasionar los metilos *geminales* en el 8,9 - diacetato **6** o el Me-14 en el 7,8-diacetato **1d**.

Tabla 3. Datos de RMN- ^{13}C , gHSQC y gHMBC del 7-cetona 8,9-diacetato **2b**.

N° C		$\delta^{13}\text{C}$	gHSQC	gHMBC
1	C=O	210.4	/	/
2	CH ₂	41.4	2.62 y 2.18	210.4 (C-1), 19.6 (Me-15), 27.0 (C-3), 45.5 (C-4).
3	CH	27.0	2.47	19.6 (Me-15), 41.4 (C-2), 44.4 (C-5), 45.9 (C-10).
4	CH	45.5	2.60	19.6 (Me-15), 41.4 (C-2), 53.7 (C-11), 74.4 (C-9).
5	CH	44.4	1.95	203.6 (C-7), 210.4 (C-1), 22.8 (C-13), 24.6 (C-12), 27.0 (C-3), 45.5 (C-4), 45.9 (C-10), 53.7 (C-11).
6	C	45.4	/	/
7	C=O	203.6	/	/
8	CH	74.3	5.83	170.0 (AcO-8), 203.6 (C-7).
9	CH	74.4	5.42	170.4 (AcO-9), 203.6 (C-7), 19.9 (Me-14), 45.9 (C-10), 53.7 (C-11), 74.3 (C-8).
10	C	45.9	/	/
11	CH	53.7	2.75	210.4 (C-1), 41.4 (C-2), 45.5 (C-4), 74.4 (C-9).
12	Me	24.6	1.29	203.6 (C-7), 22.8 (Me-13), 44.4 (C-5), 45.4 (C-6).
13	Me	22.8	1.13	203.6 (C-7), 24.6 (Me-12), 44.4 (C-5), 45.4 (C-6).
14	Me	19.9	0.96	45.9 (C-10), 53.7 (C-11), 74.4 (C-9).
15	Me	19.6	1.19	27.0 (C-3), 41.4 (C-2), 45.5 (C-4).
AcO-8	C=O	170.0	/	/
AcO-9	C=O	170.4	/	/
AcO-8	Ac	20.4	2.12	170.0 (AcO-8).
AcO-9	Ac	20.7	2.11	170.4 (AcO-9).

Tabla 4. Datos de RMN ^{13}C , gHSQC y gHMBC del 9-cetona 7,8-diacetato **2**.

N° C		$\delta^{13}\text{C}$	gHSQC	gHMBC
1	C=O	208.0	/	/
2	CH ₂	41.3	2.66 y 2.20	19.2 (Me-15), 27.0 (CH-3), 44.5 (C-4), 208.0 (C-1).
3	CH	27.0	2.41	19.2 (Me-15), 41.3 (C-2), 44.5 (C-4), 45.9 (C-5), 53.9 (C-10).
4	CH	44.5	2.72	35.4 (C-6), 41.3 (C-2), 53.5 (C-11), 201.0 (C-9).
5	CH	45.9	2.06	15.3 (Me-14), 26.9 (Me-13), 35.4 (C-6), 44.5 (C-4), 53.5 (C-11), 53.9 (C-10), 71.9 (C-7), 208.0 (C-1).
6	C	35.4	/	/
7	CH	71.9	5.13	20.1 (Me-12), 26.9 (Me-13), 35.4 (C-6), 75.1 (C-8), 169.5 (AcO-7), 201.0 (C-9).
8	CH	75.1	5.69	35.4 (C-6), 71.9 (C-7), 169.9 (AcO-8), 201.0 (C-9).
9	C=O	201.0	/	/
10	C	53.9	/	/
11	CH	53.5	2.83	35.4 (C-6), 41.3 (C-2), 44.5 (C-4), 53.9 (C-10), 201.0 (C-9), 208.0 (C-1).
12	Me	20.1	1.19	26.9 (Me-13), 35.4 (C-6), 45.9 (C-5), 71.9 (C-7).
13	Me	26.9	1.01	20.1 (Me-12), 35.4 (C-6), 45.9 (C-5), 71.9 (C-7).
14	Me	15.3	1.08	44.5 (C-4), 53.5 (C-11), 53.9 (C-10), 201.0 (C-9).
15	Me	19.2	1.17	44.5 (C-4), 41.3 (C-2).
AcO-7	C=O	169.5	/	/
AcO-8	C=O	169.9	/	/
AcO-7	Ac	20.6	2.13	169.5 (AcO-7).
AcO-8	Ac	20.5	2.14	169.9 (AcO-8).

Reacción del 8,9-diacetato de triolona (6) con el Ácido *p*-toluensulfónico.

El tratamiento del 8,9-diacetato **6** con el ácido *p*-toluensulfónico dio como único producto el morelieno diacetato **3**² el cual como mencionamos en la introducción, se forma como uno de los productos de la reacción del 7,8 -diacetato **1d** con ácido *p*-toluensulfónico y como único producto de la reacción de este diacetato **1d** con éterato de trifluoruro de boro.

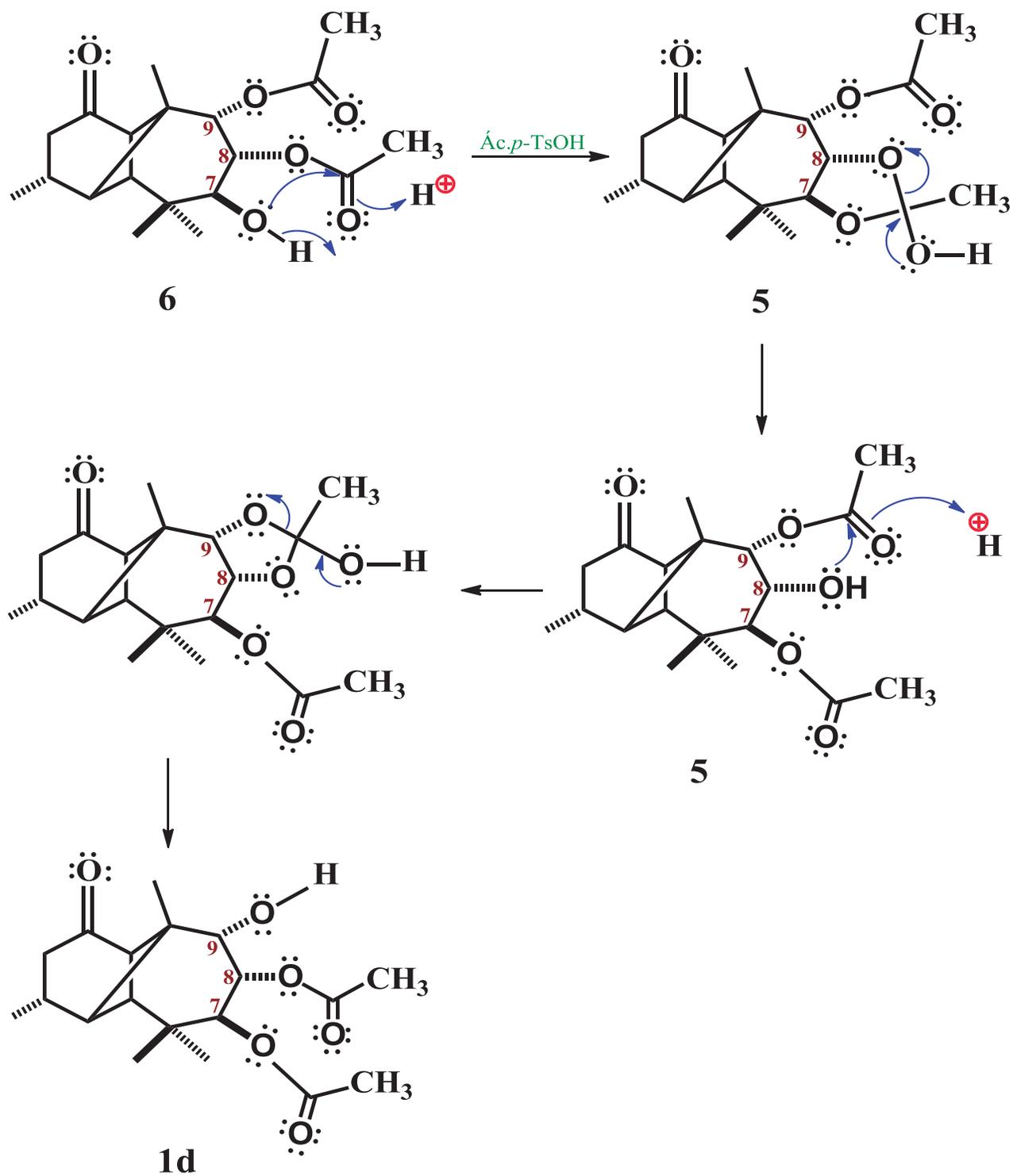
En la Figura 23 se muestra el espectro de RMN-¹H del morelieno **3**, en el que son características las señales del metileno exocíclico H-14 y H-14' como señales simples en 5.22 y 5.11 ppm. Las otras señales de morelieno son las señales simples ligeramente anchas en δ 3.39, δ 2.80, δ 2.26 y δ 1.93 correspondientes a los hidrógenos alílicos H-11 y H-9 así como a los metinos H-4 y H-5. Los hidrógenos base de los acetatos H-8 y H-7 exhiben sus acoplamientos característicos, observándose en δ 4.95 y δ 4.91 como una señal doble de dobles ($J= 9.7, 2.6$ Hz) y doble ($J= 4.91$ Hz) respectivamente. Las de los hidrógenos metilénicos 2 α y 2 β aparecen en δ 2.71 ($J= 16.9$ y 8.6 Hz) y δ 1.84 ($J= 16.9$ y 3.7 Hz) respectivamente. Las señales de los metilos de los acetilos se observaron como una sola señal en 2.04 ppm.

En la región de metilos, el Me-15 mostró una señal doble en δ 1.06 ($J= 7.1$ Hz) y los metilos *geminales* mostraron sus señales simples en 1.05 y 0.95 ppm.

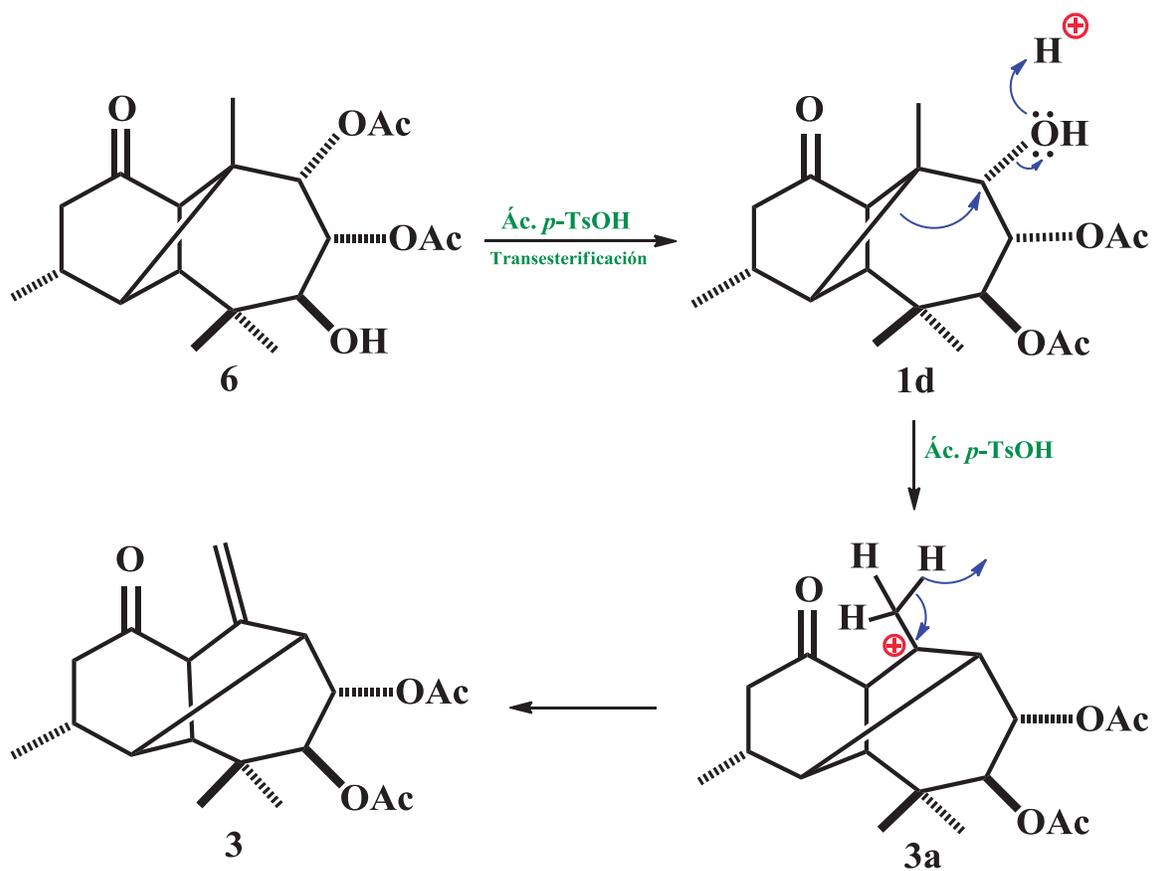
Mecanismo de la transformación del 8,9-diacetato de triolona (6) al morelieno diacetato (3).

Como mencionamos en parte teórica, para que ocurra la transposición longipinano-moreliano, se requiere de la presencia de un oxhidrilo libre en C-9. Sobre esta base, el hecho de que el 8,9 -diacetato **6**, cuyo oxhidrilo libre está en C-7 se haya transpuesto al morelieno **3**, implica que en presencia del ácido *p*-toluensulfónico los ésteres en C-8 y C-9, ahora migraron hacia C-7.

La migración de los acetilos ocurriría mediante una transesterificación interna, inversa a la de su formación (Esquema 5) para formar *in situ* el 7,8-diacetato **1d**, el cual en presencia del ácido *p*-toluensulfónico, por el mecanismo que ya se describió en la parte teórica, rápidamente se transpone al morelieno **3** como se muestra en el Esquema 6.



Esquema 5. Transesterificación interna de los acetatos para transformarse en el diacetato **1d**.



Esquema 6. Mecanismo de la transposición del 8,9-diacetato **6** al morelleno **3**.

Tabla 5. Datos de RMN-¹H de los compuestos **1d**, **6** y **1c**.

<i>PROTÓN</i>	7,8-diacetato^a 1d	8,9-diacetato^b 6	Triacetato^a 1c
H-2α	δ 2.57 (dd) $J=$ 19.0, 8.5 Hz	δ 2.57 (dd) $J=$ 18.0, 8.4 Hz	δ 2.58 (dd) $J=$ 19.1, 8.6 Hz
H-2β	δ 2.57 (dd) $J=$ 19.0, 8.4 Hz	δ 2.16 (dd) $J=$ 18.0, 5.3 Hz	---
H-3	δ 2.35 (m)	δ 2.34 (m)	δ 2.36 (m)
H-4	δ 2.20 (d) $J=$ 4.6 Hz	δ 2.25 (d) $J=$ 5.3 Hz	δ 2.28 (d) $J=$ 5.7 Hz
H-5	δ 1.80 (s)	δ 1.83 (s)	δ 1.84 (s)
H-7	δ 5.38 (d) $J=$ 11.2 Hz	δ 3.84 (dd) $J=$ 11.2, 2.9 Hz	δ 5.35 (d) $J=$ 11.3 Hz
H-8	δ 5.34 (dd) $J=$ 11.2, 2.4 Hz	δ 5.16 (dd) $J=$ 11.2, 3.5 Hz	δ 5.29 (dd) $J=$ 11.3, 3.0 Hz
H-9	δ 3.77 (d) $J=$ 2.0 Hz	δ 5.29 (d) $J=$ 3.5 Hz	δ 5.23 (d) $J=$ 3.0 Hz
H-11	δ 3.06 (d) $J=$ 5.7 Hz	δ 2.92 (d) $J=$ 5.3 Hz	δ 3.03 (d) $J=$ 5.6 Hz
Me-12	δ 1.05 (s)	δ 0.99 (s)	δ 1.05 (s)
Me-13	δ 0.91 (s)	δ 1.10 (s)	δ 0.88 (s)
Me-14	δ 1.05 (s)	δ 0.85 (s)	δ 0.95 (s)
Me-15	δ 1.10 (d) $J=$ 6.8 Hz	δ 1.11 (d) $J=$ 6.5 Hz	δ 1.11 (d) $J=$ 6.8 Hz
AcO-7	δ 2.07* (s)	---	δ 1.96*
AcO-8	δ 2.09* (s)	δ 2.04 (s)	δ 2.07*
AcO-9	---	2.12 (s)	δ 2.16*

^a Espectros medidos a 400 MHz, ^b espectros medidos a 300 MHz en CDCl₃. Los desplazamientos químicos están dados en ppm respecto al TMS. Las multiplicidades de las señales se dan entre paréntesis. * Los desplazamientos pueden estar intercambiados.

Tabla 6. Datos de RMN-¹H de los compuestos **1h**, **1e**, **2b** y **2**.

<i>PROTÓN</i>	7-mesilato^b 8,9-diacetato 1h	9-mesilato^a 7,8-diacetato 1e	7-cetona^b 8,9-diacetato 2b	9-cetona^b 7,8-diacetato 2
H-2α	δ 2.58 (dd) <i>J</i> = 19.3, 8.7 Hz	δ 2.61 (dd) <i>J</i> = 19.2, 8.8 Hz	δ 2.62 (dd) <i>J</i> = 18.7, 8.2 Hz	δ 2.66 (dd) <i>J</i> = 19.3, 8.2 Hz
H-2β	---	δ 2.17 (dd) <i>J</i> = 19.2, 2.17 Hz	δ 2.18 (dd) <i>J</i> = 18.7, 5.8 Hz	δ 2.20 (dd) <i>J</i> = 19.3, 5.8 Hz
H-3	δ 2.36 (m)	δ 2.38 (m)	δ 2.47 (m)	δ 2.41 (m)
H-4	δ 2.27 (d) <i>J</i> = 4.7 Hz	δ 2.27 (d) <i>J</i> = 4.8 Hz	δ 2.60 (d) <i>J</i> = 5.9 Hz	δ 2.72 (d) <i>J</i> = 5.8 Hz
H-5	δ 1.88 (s)	δ 1.84 (s)	δ 1.95 (s)	δ 2.06 (s)
H-7	δ 4.95 (d) <i>J</i> = 11.1 Hz	δ 5.28 (d) <i>J</i> = 11.6 Hz	---	δ 5.13 (d) <i>J</i> = 11.7 Hz
H-8	δ 5.39 (dd) <i>J</i> = 11.1, 3.5 Hz	δ 5.35 (dd) <i>J</i> = 11.6, 2.8 Hz	δ 5.83 (d) <i>J</i> = 4.1 Hz	δ 5.69 (d) <i>J</i> = 11.7 Hz
H-9	δ 5.26 (d) <i>J</i> = 2.9 Hz	δ 4.89 (d) <i>J</i> = 2.4 Hz	δ 5.42 (d) <i>J</i> = 4.1 Hz	---
H-11	δ 2.95 (d) <i>J</i> = 5.9 Hz	δ 2.97 (d) <i>J</i> = 5.6 Hz	δ 2.75 (d) <i>J</i> = 5.3 Hz	δ 2.83 (d) <i>J</i> = 5.9 Hz
Me-12	δ 1.12 (s)	δ 0.95 (s)	δ 1.29 (s)	δ 1.19 (s)
Me-13	δ 0.88 (s)	δ 1.06 (s)	δ 1.13 (s)	δ 1.01 (s)
Me-14	δ 1.07 (s)	δ 1.07 (s)	δ 0.96 (s)	δ 1.08 (s)
Me-15	δ 1.12 (d) <i>J</i> = 6.8	δ 1.11 (d) <i>J</i> = 6.8	δ 1.19 (d) <i>J</i> = 6.4 Hz	δ 1.17 (d) <i>J</i> = 7.0 Hz
AcO-7	---	δ 2.08* (s)	---	δ 2.13 (s)
AcO-8	δ 2.05 (s)	2.09*(s)	δ 2.12 (s)	δ 2.14 (s)
AcO-9	δ 2.16 (s)	---	δ 2.11 (s)	---
Ms	δ 3.05 (s)	δ 3.21 (s)	---	---

^a Espectros medidos a 400 MHz, ^b espectros medidos a 300 MHz en CDCl₃. Los desplazamientos químicos están dados en ppm r respecto al TMS, las multiplicidades de las señales se dan entre paréntesis. * Los desplazamientos pueden estar intercambiados.

Tabla 7. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C para los compuestos **1d**, **6** y **1c**.

Carbono	7,8-diacetato de triolona 1d ^a	8,9-diacetato de triolona 6 ^b	Triacetato de triolona 1c ^a
1	211.5	211.8	211.6
2	41.9	41.7	42.0
3	26.7	26.7	27.2
4	44.3	44.2	44.6
5	46.3	46.2	46.2
6	35.0	35.3	35.1
7	71.0	70.6	71.4
8	71.6	71.8	70.0
9	75.0	74.6	74.6
10	45.8	45.1	45.4
11	44.3	52.3	52.6
Me-12	27.0	18.5	27.0
Me-13	19.7	27.2	19.9
Me-14	20.4	19.8	20.1
Me-15	19.6	19.5	19.9
AcO-7 (C=O)	170.0	---	170.2
AcO-8 (C=O)	169.5	170.3	170.2
AcO-9 (C=O)	---	170.6	171.2
AcO-7 (Me)	20.9	---	21.1
AcO-8 (Me)	20.8	20.8	21.0
AcO-9 (Me)	---	20.8	21.0

^a Espectros medidos a 100 MHz en CDCl₃, ^b espectro medido a 75.4 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm respecto al TMS.

Tabla 8. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C para los compuestos **1h**, **1e**, **2b** y **2**.

Carbono	7-mesilato 8,9-diacetato 1h	9-mesilato 7,8-diacetato 1e	7-cetona 8,9diacetato 2b	9-cetona 7,8-diacetato 2
1	210.7	209.9	210.4	208.0
2	41.6	41.4	41.4	41.3
3	26.7	26.7	27.0	27.0
4	44.3	45.5	45.5	44.5
5	45.9	44.6	44.4	45.9
6	35.6	34.7	45.4	35.4
7	81.1	70.7	203.6	71.9
8	68.4	68.1	74.3	75.1
9	74.2	84.2	74.4	201.0
10	45.1	45.9	45.9	53.9
11	52.2	51.9	53.7	53.5
Me-12	19.5	19.4	24.6	20.1
Me-13	27.5	26.6	22.8	26.9
Me-14	19.6	19.8	19.9	15.3
Me-15	19.5	19.5	19.6	19.2
AcO-7 (C=O)	---	169.4	---	169.5
AcO-8 (C=O)	169.9	170.0	170.0	169.9
AcO-9 (C=O)	170.7	---	170.4	---
AcO-7 (Me)	---	20.6	---	20.6
AcO-8 (Me)	20.8	20.7	20.4	20.5
AcO-9 (Me)	20.6	---	20.7	---

Espectros medidos a 75.4 MHz en CDCl₃. Los desplazamientos químicos se dan en ppm respecto al TMS.

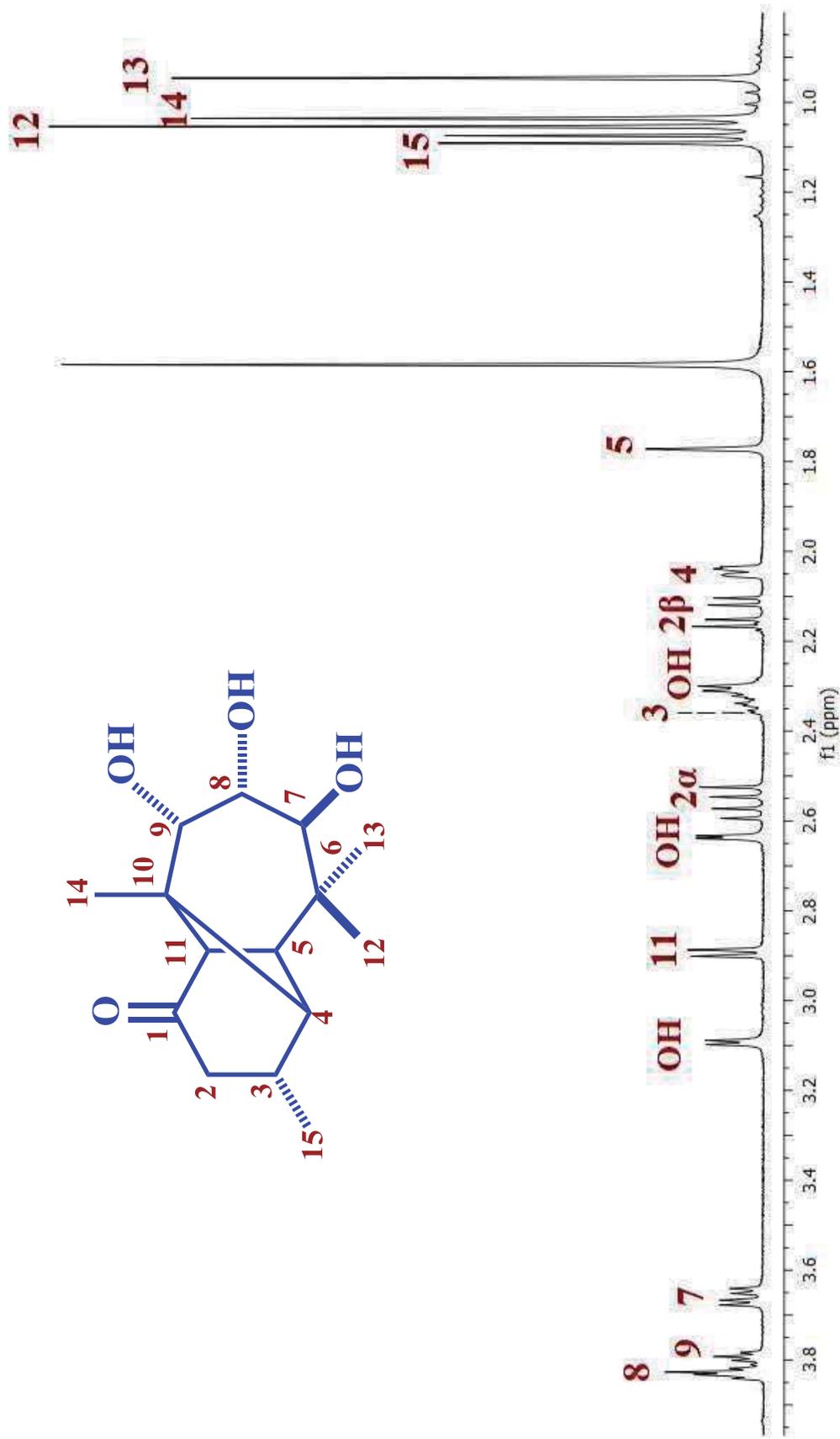


Figura 1. Espectro de RMN- ¹H a 400 MHz de la longipinatriolona **1b** en CDCl₃.

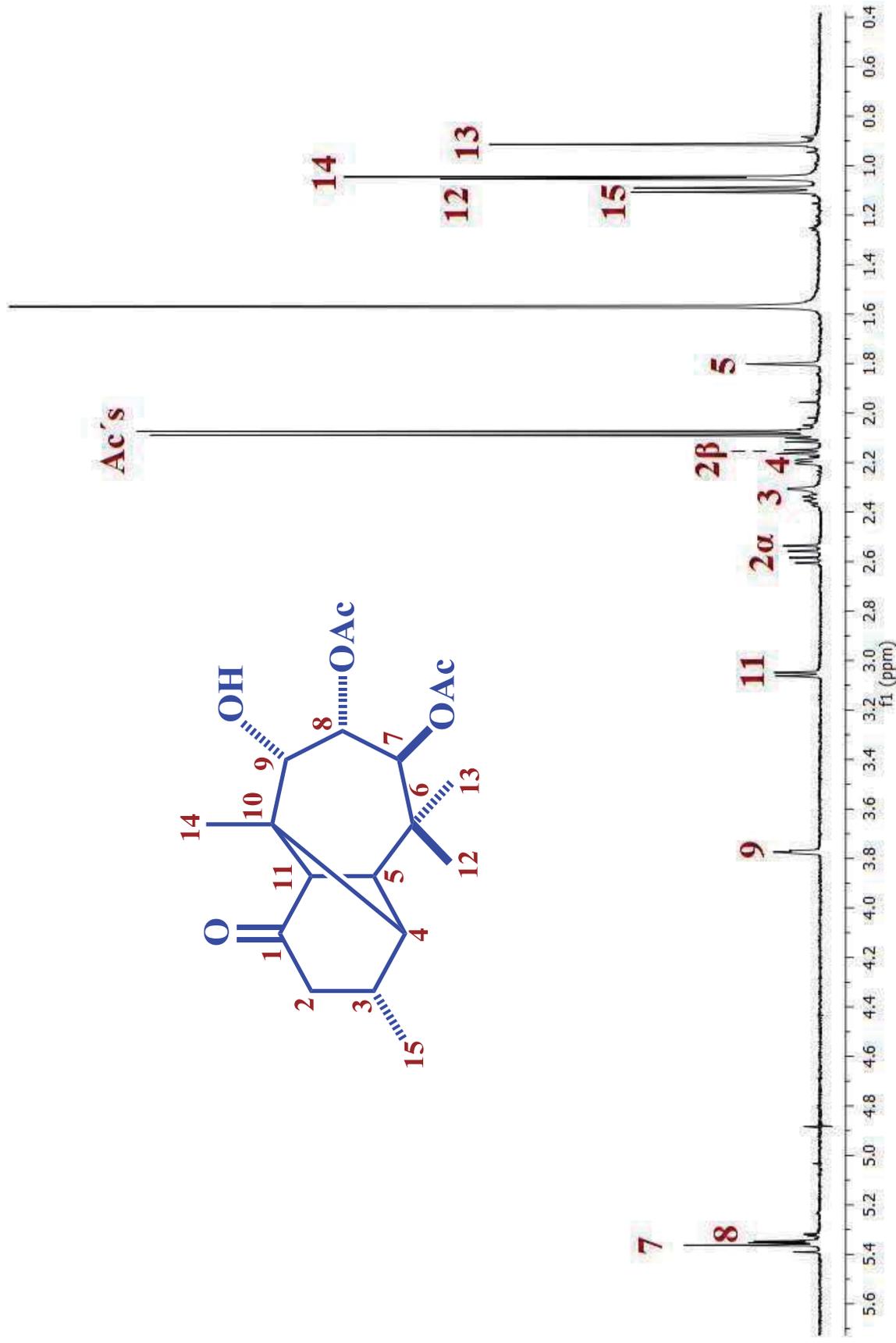


Figura 2. Espectro de RMN- ¹H a 400 MHz del 7,8-diacetato de triolona **1d** en CDCl₃.

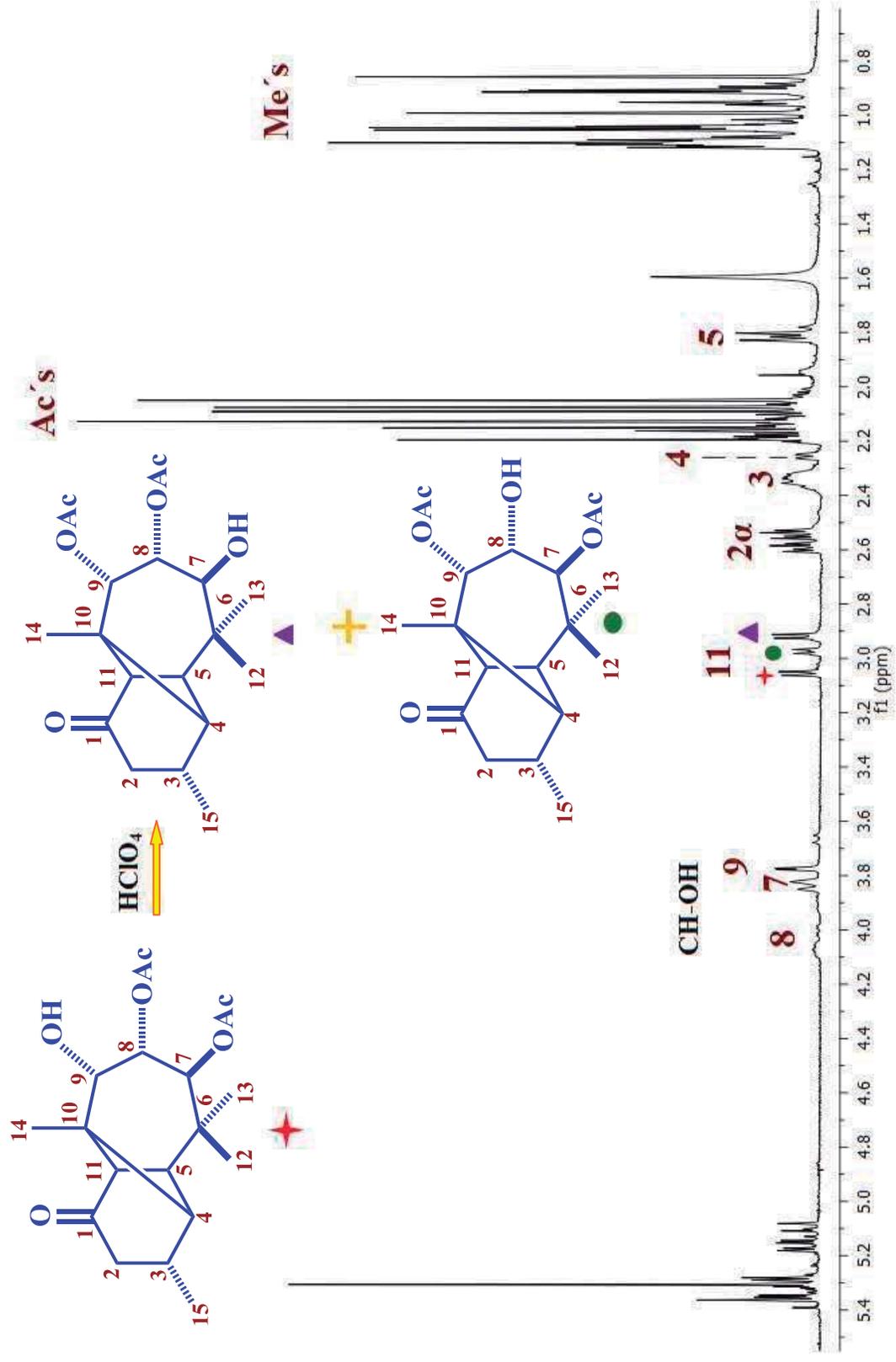


Figura 3. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del 7,8-diacetato**1d** con HClO_4 en CDCl_3 .
(Crudo de reacción)

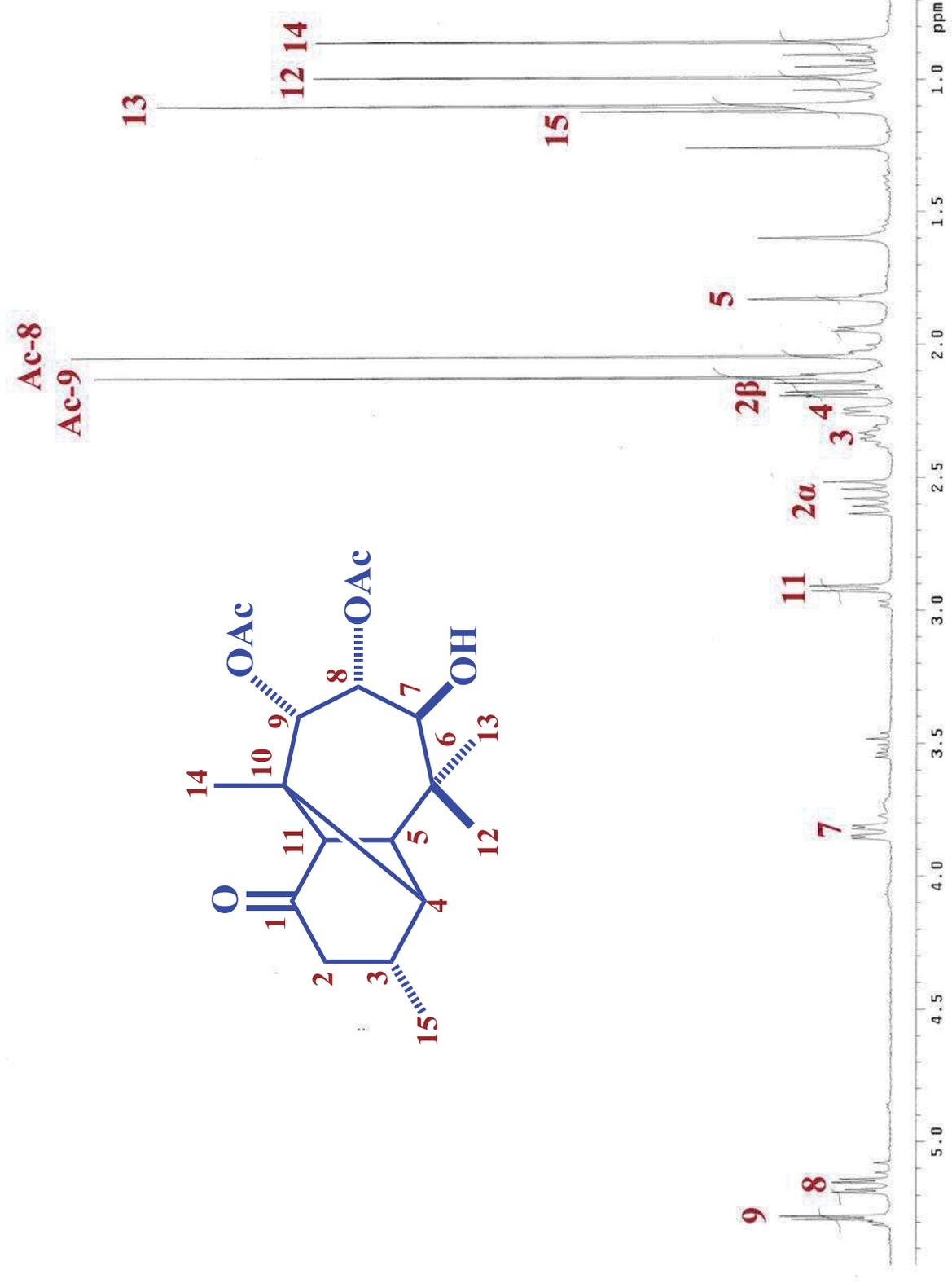


Figura 4. Espectro de RMN- ¹H a 300 MHz del 8,9-diacetato de triolona 6 en CDCl₃.

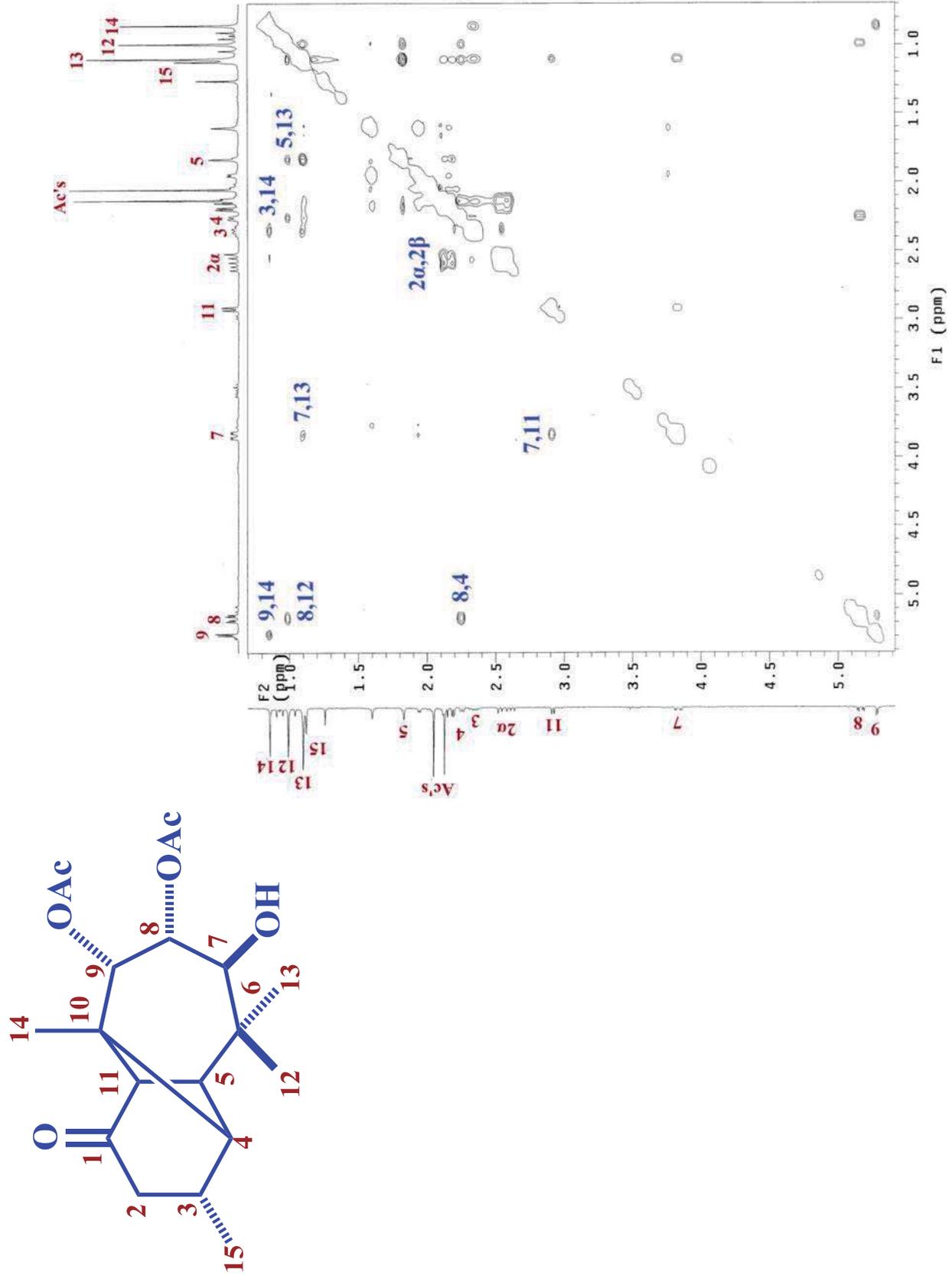


Figura 5. Espectro NOESY del 8,9-diacetato de triolona **6**.

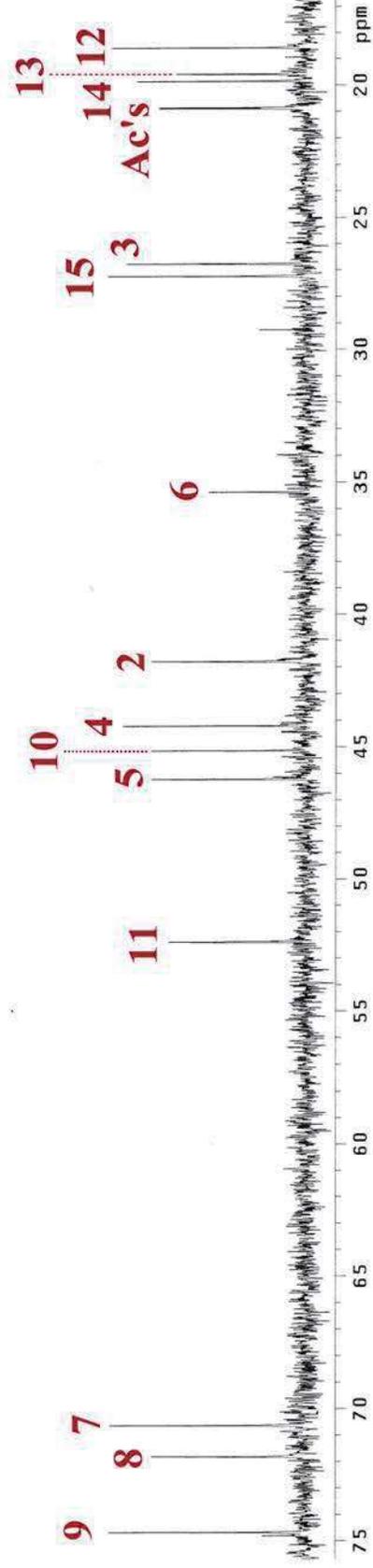
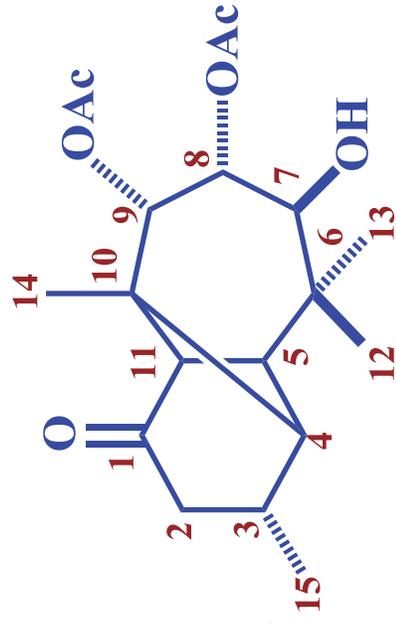


Figura 6. Espectro de RMN-¹³C a 75.4 MHz (expansión) del 8,9-diacetato de triolona **6** en CDCl₃.

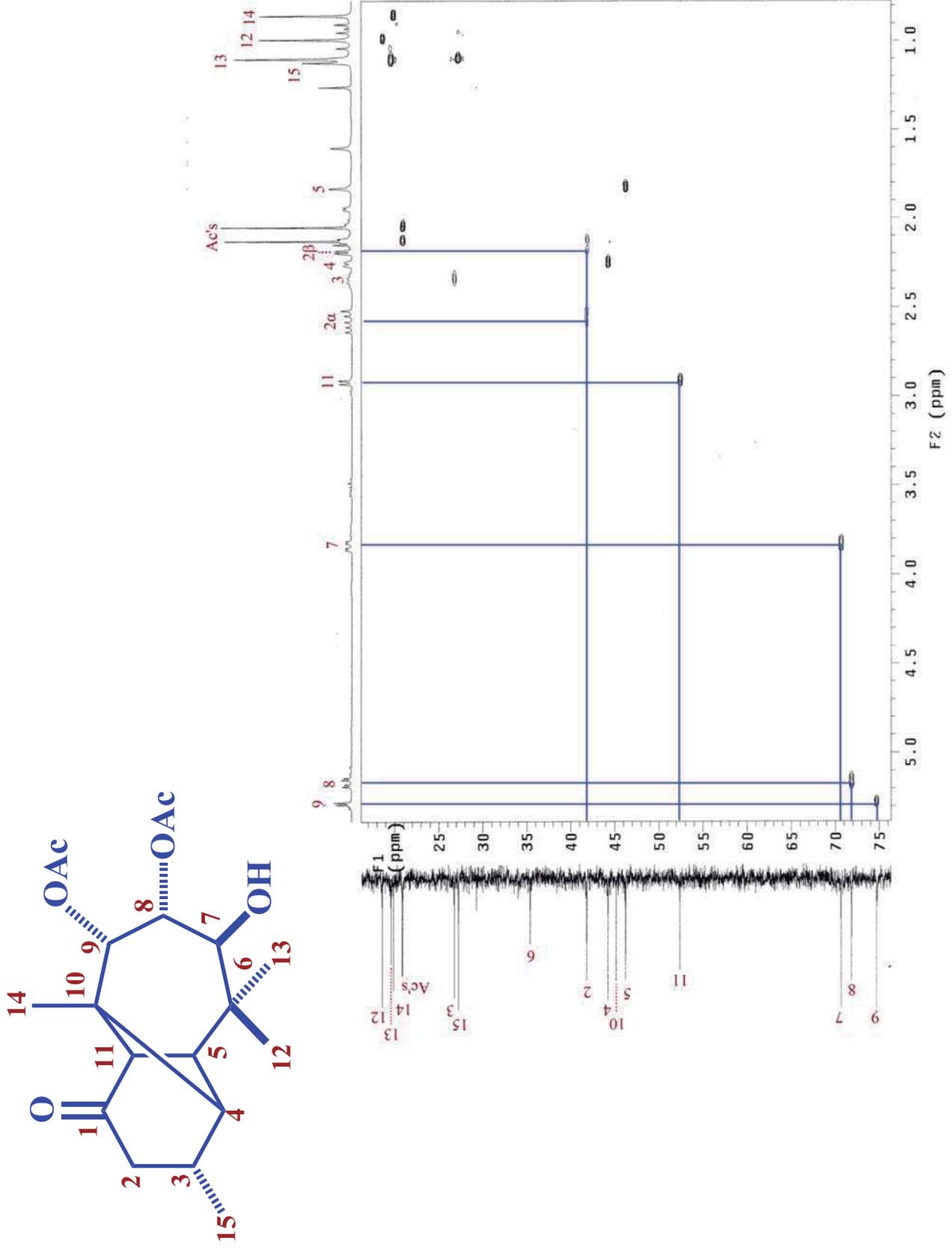


Figura 7. Espectro HSQC del 8,9-diacetato de triolona 6.

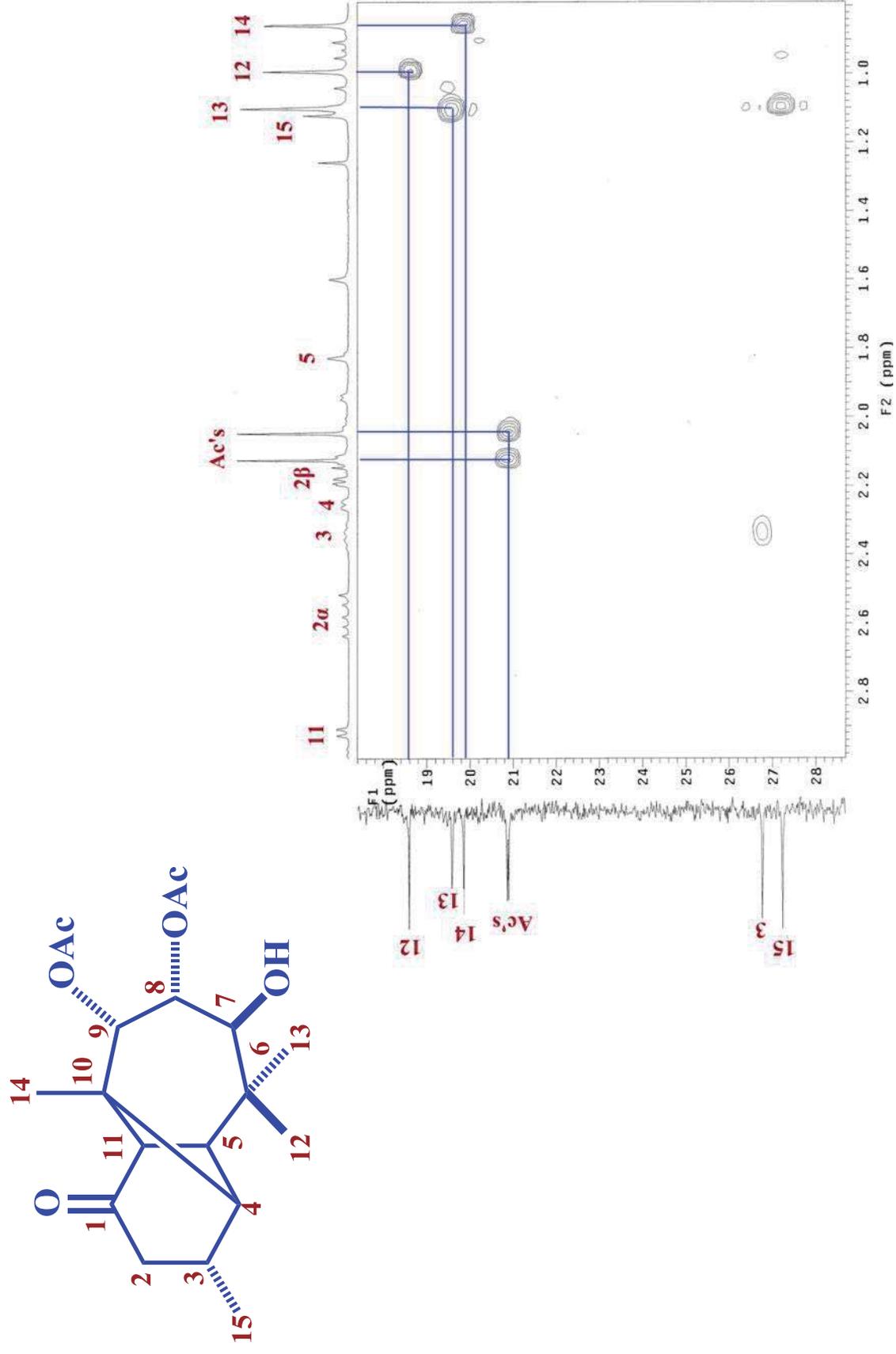


Figura 8. Espectro HSQC (ampliación) del 8,9-diacetato de triolona **6**.

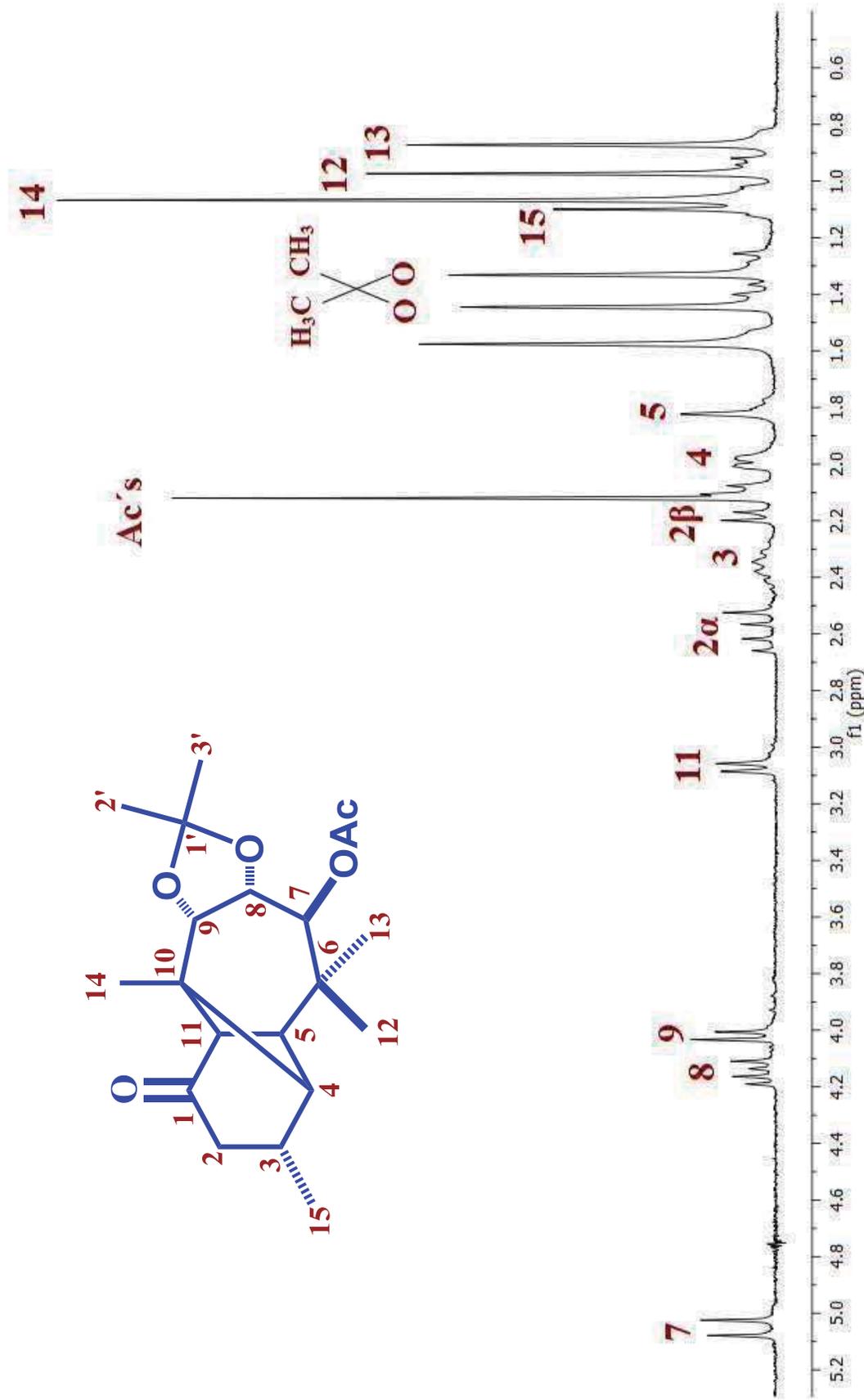


Figura 9. Espectro de RMN- ¹H a 400 MHz del 7-acetato 8,9-acetonido de triolona **12** en CDCl₃.

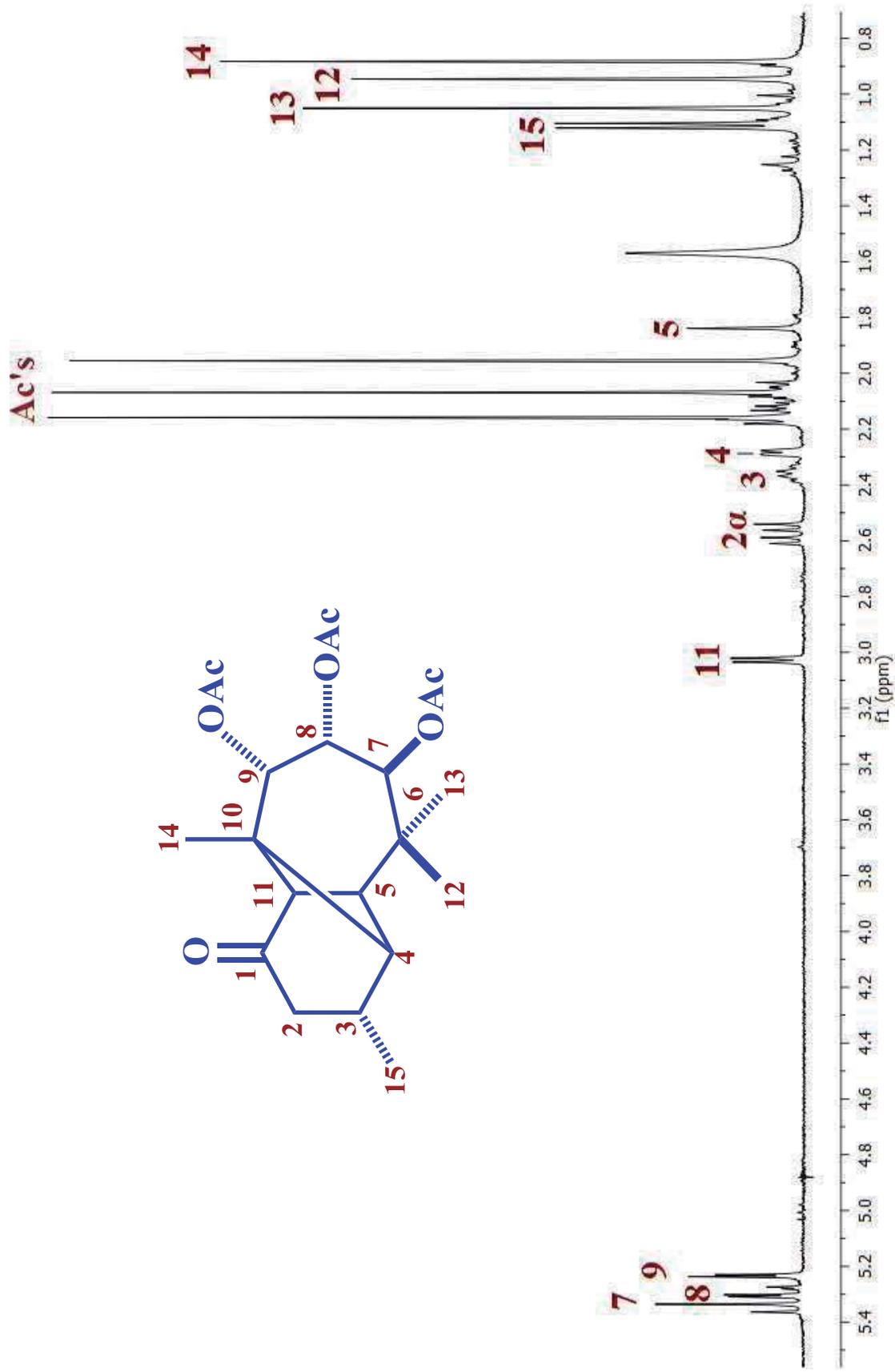


Figura 10. Espectro de RMN- ¹H a 400 MHz triacetato de triolona **1c** en CDCl₃.

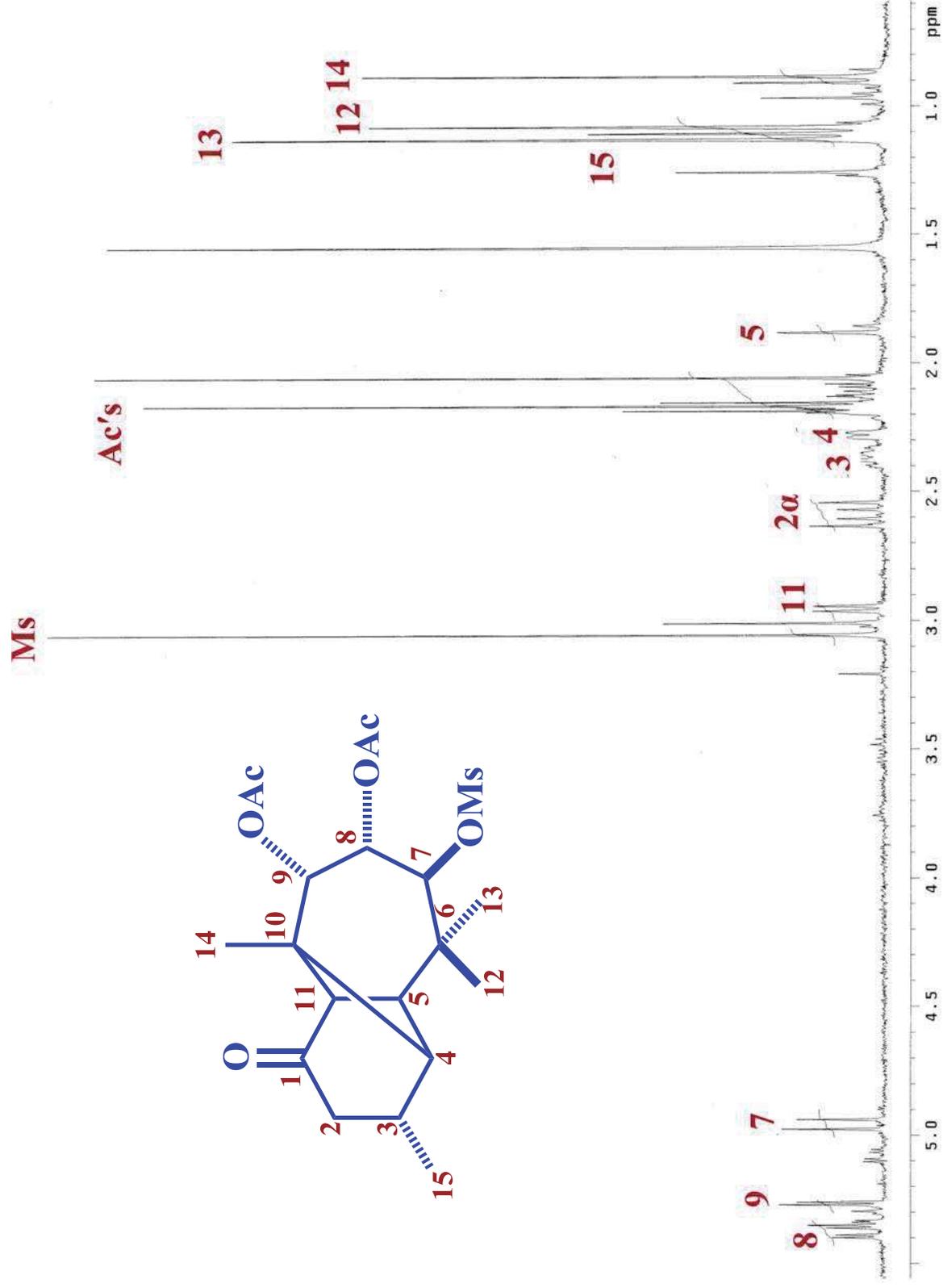


Figura 11. Espectro de RMN- ¹H a 300 MHz del 7-metilato 8,9-diacetato de triolona **1h** en CDCl₃.

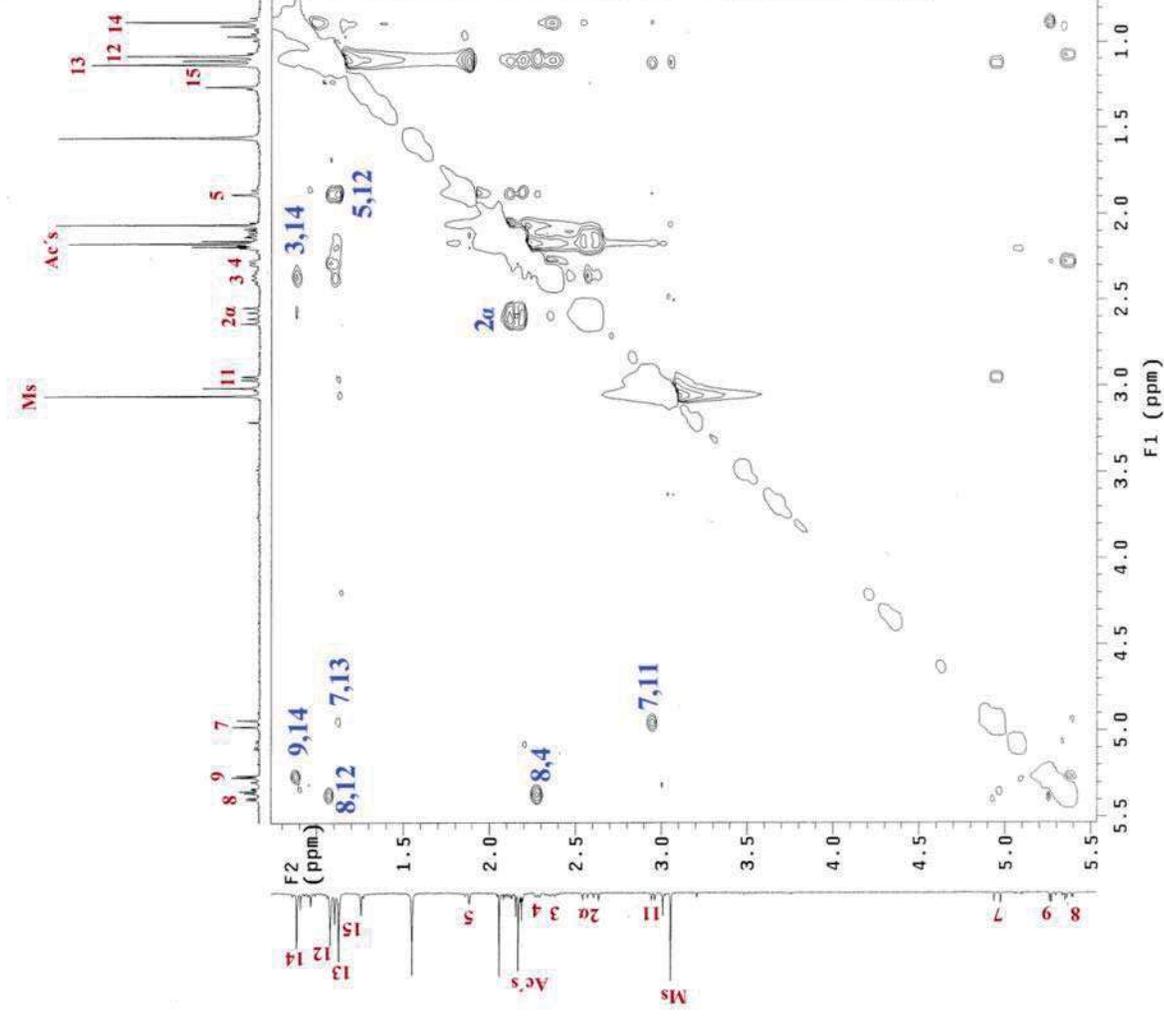
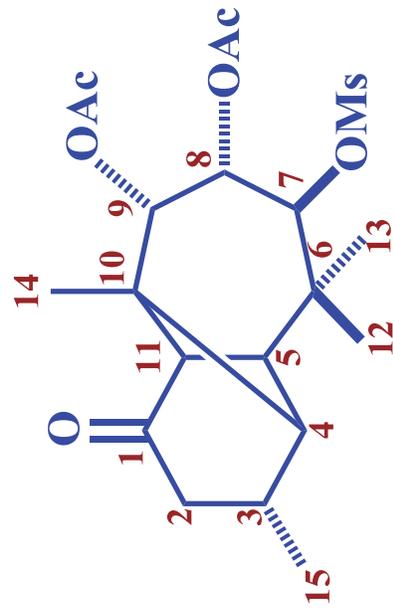


Figura 12. Espectro NOESY del 7-mesilato 8,9-diacetato de triolona **1h**.

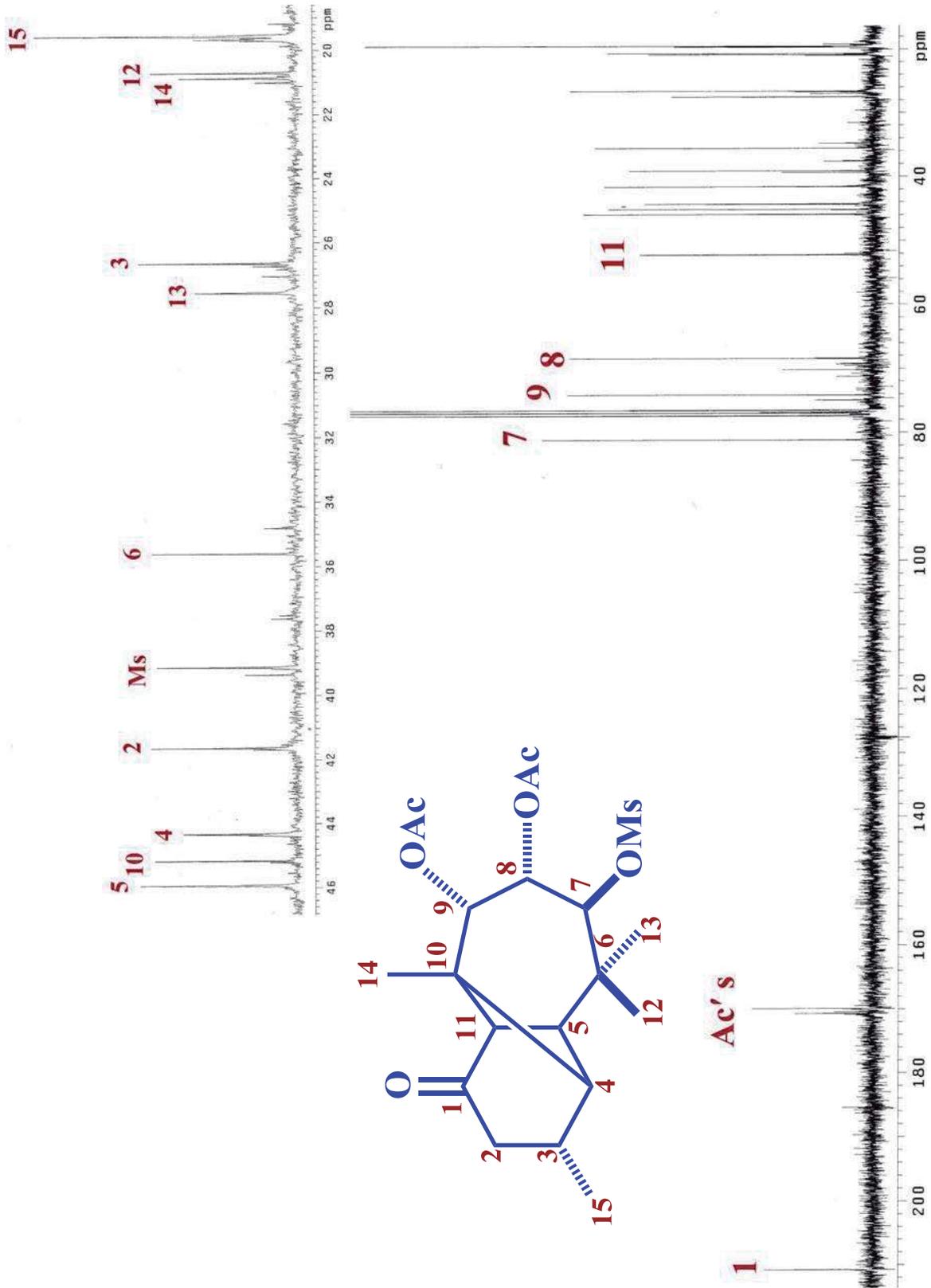


Figura 13. Espectro de RMN- ^{13}C a 75.4 MHz del 7-mesilato 8,9-diacetato de triolona **1h** en CDCl_3 .

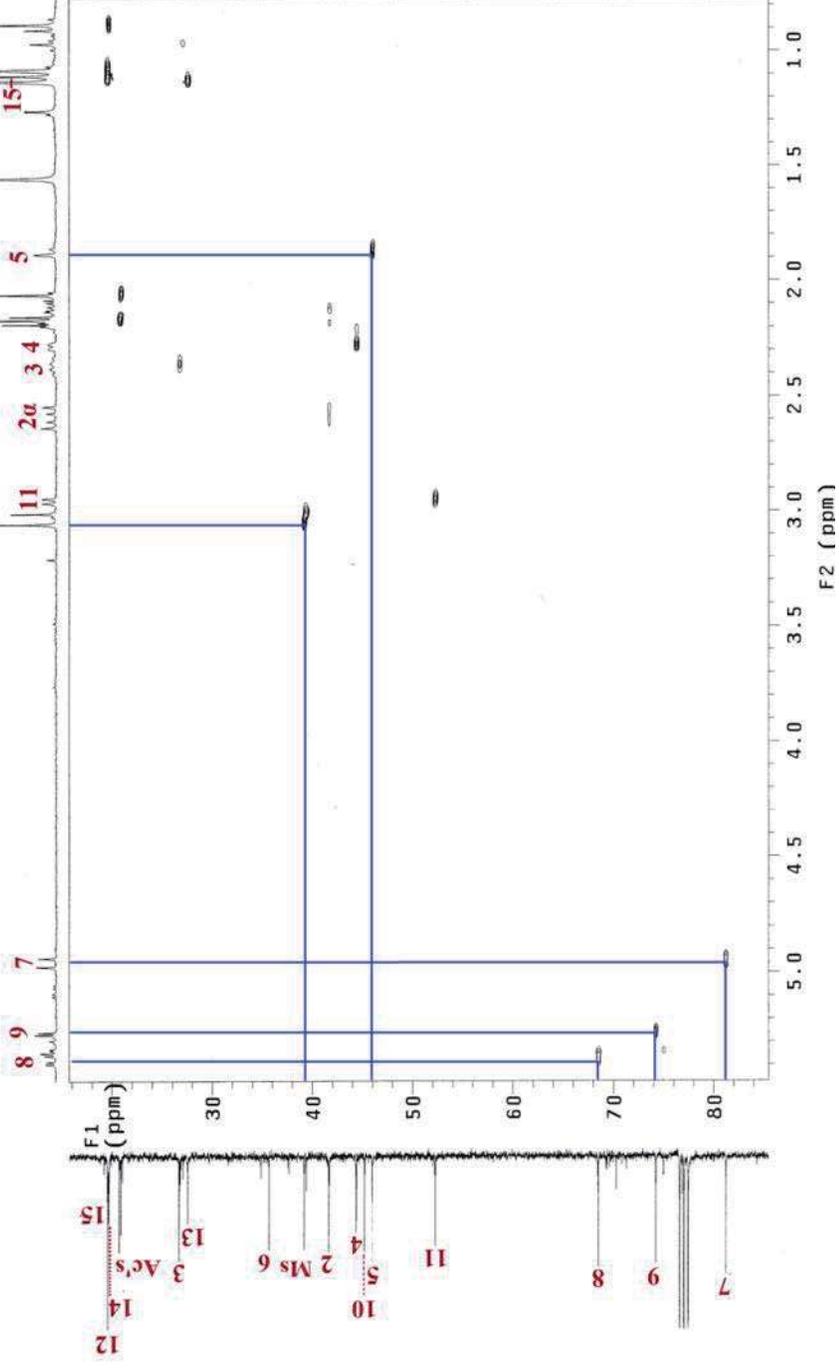
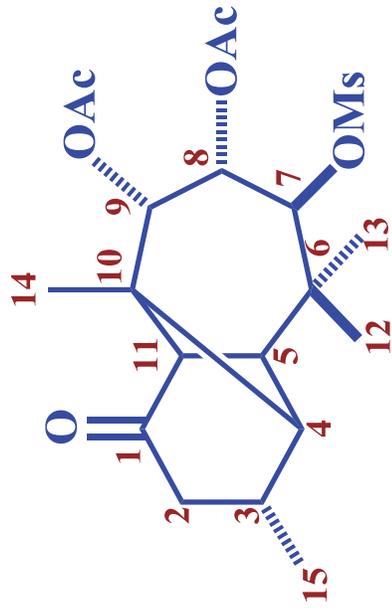


Figura 14. Espectro HSQC del 7-mesilato 8,9-diacetato de triolona **1h**.

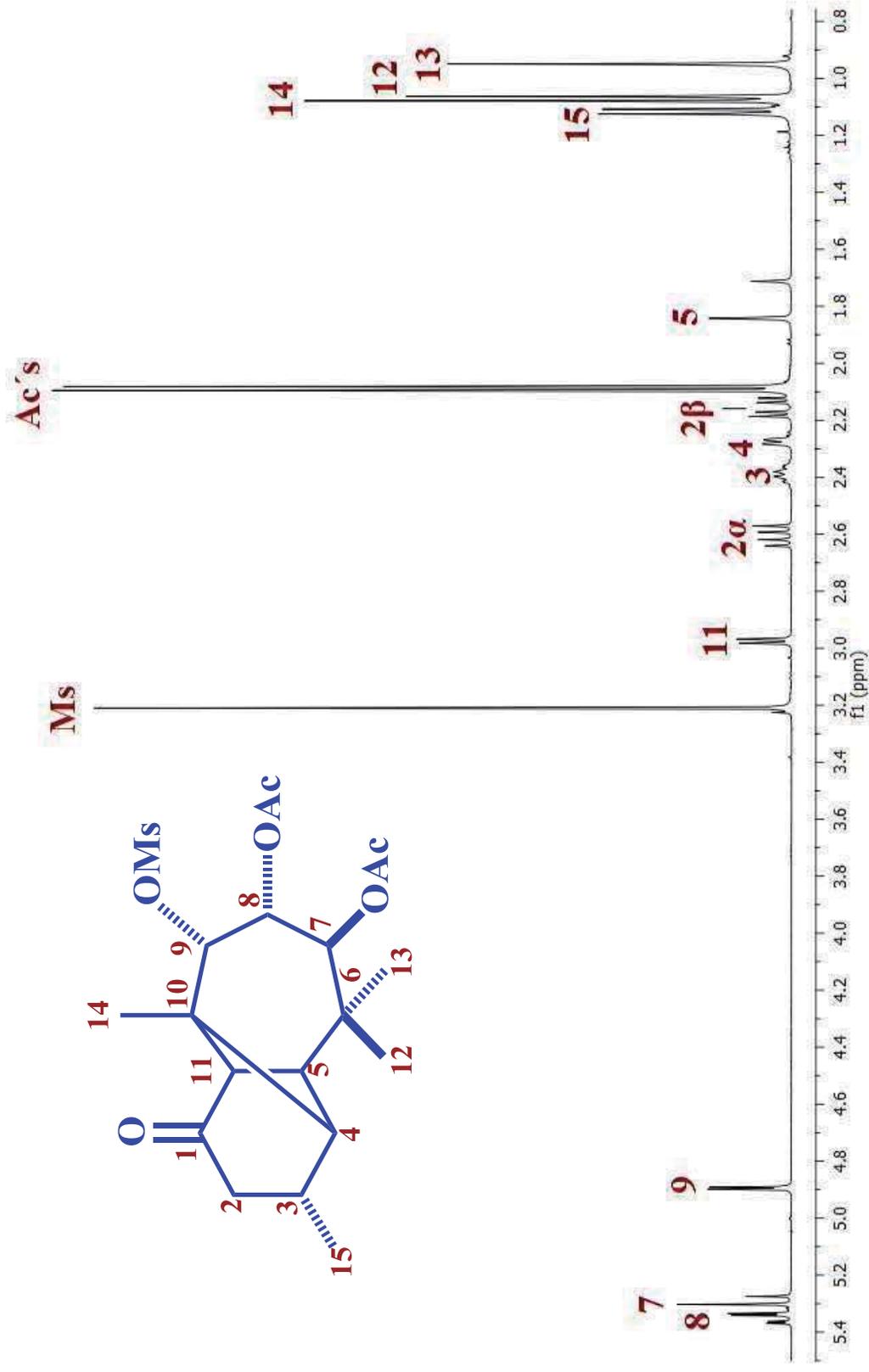


Figura 15. Espectro de RMN- ¹H a 300 MHz del 9-mesilato 7,8-diacetato **1e** en CDCl₃.

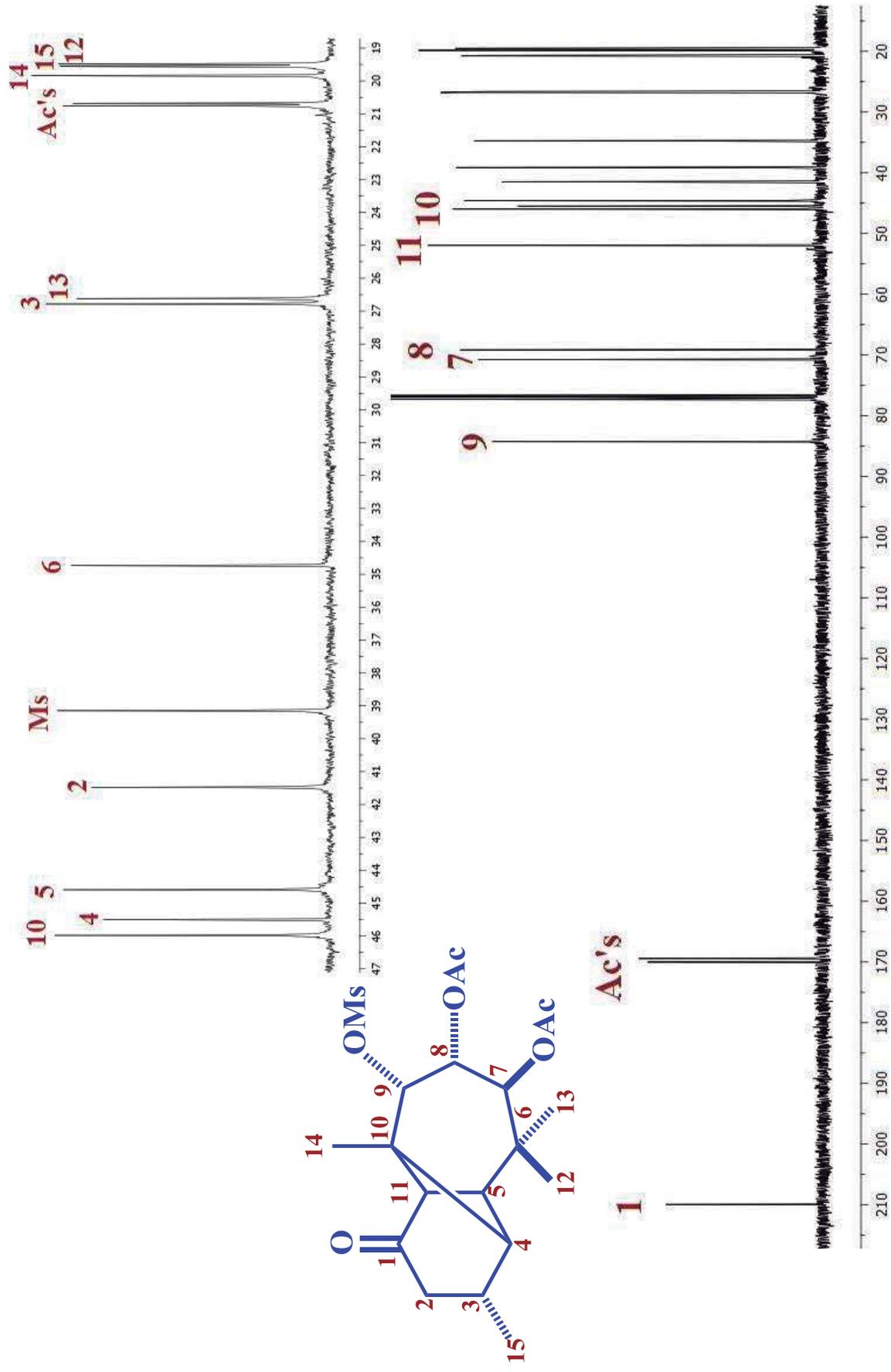


Figura 16. Espectro de RMN- ^{13}C a 75.4 MHz del 9-mesilato 7,8-diacetato de triolona **1e** en CDCl_3 .

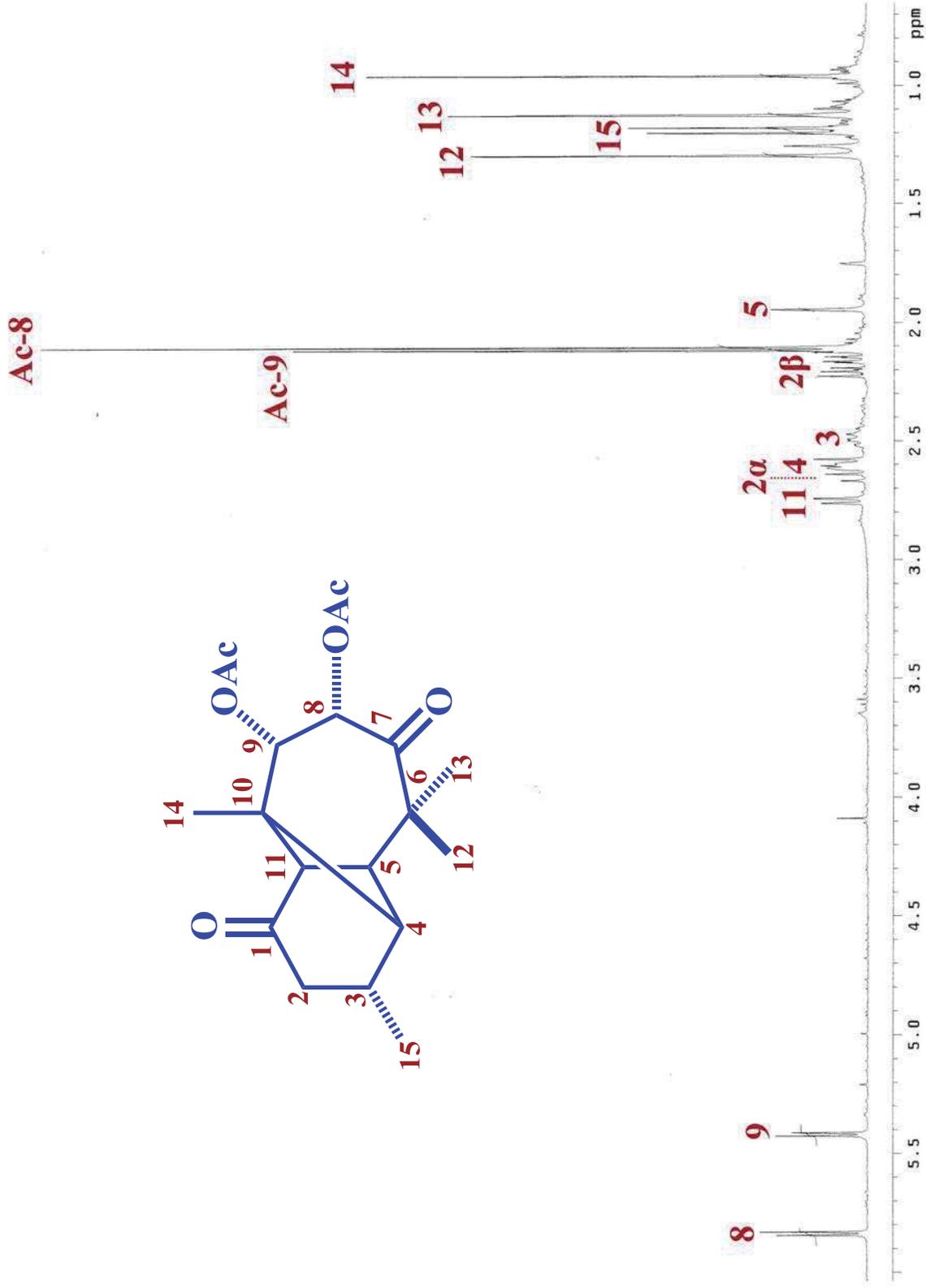


Figura 17. Espectro de RMN- ^1H a 300 MHz de la 7-cetona 8,9-diacetato de triolona **2b** en CDCl_3 .

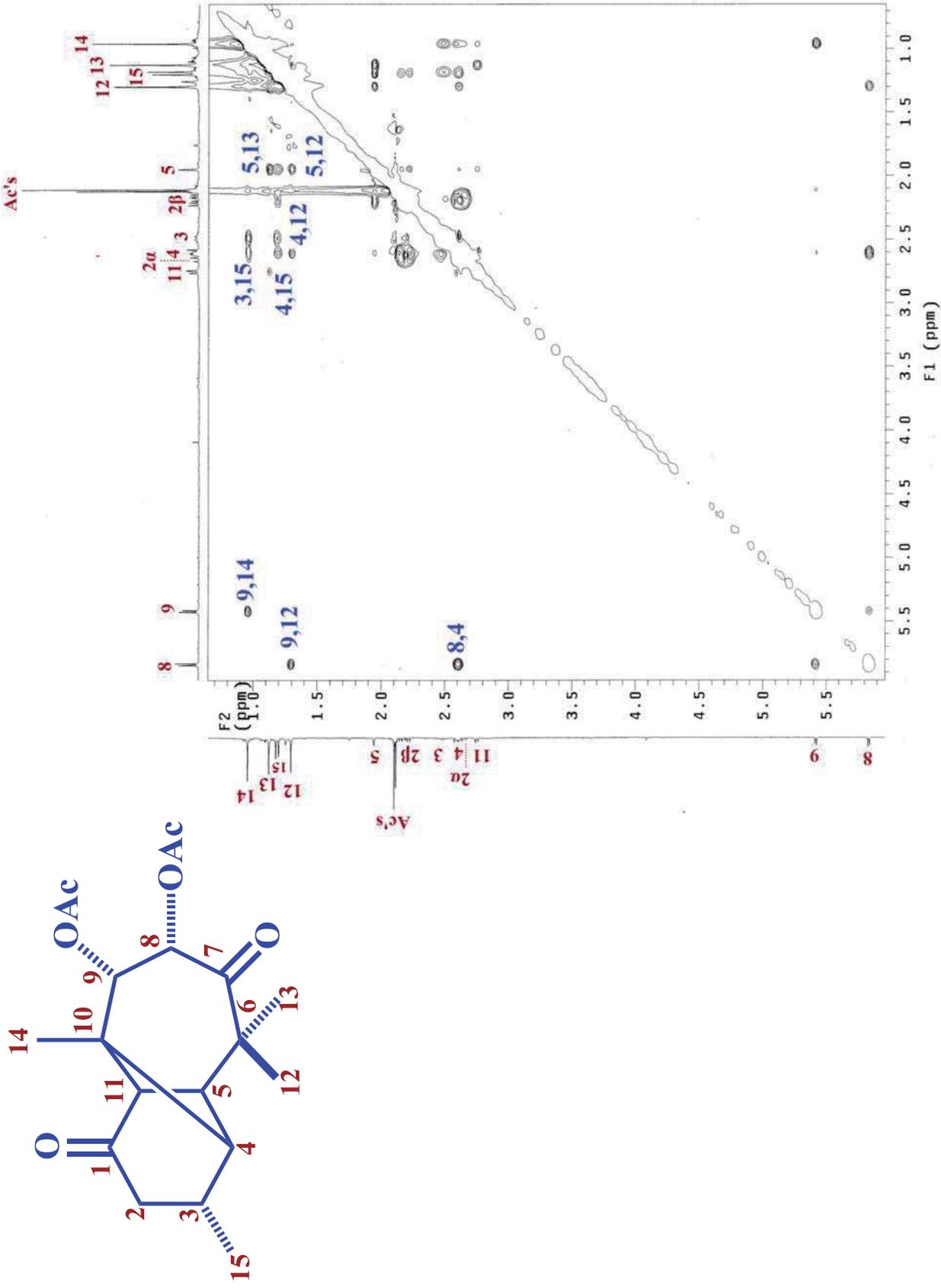


Figura 18. Espectro NOESY de la 7-cetona 8,9-diacetato de triolona **2b**.

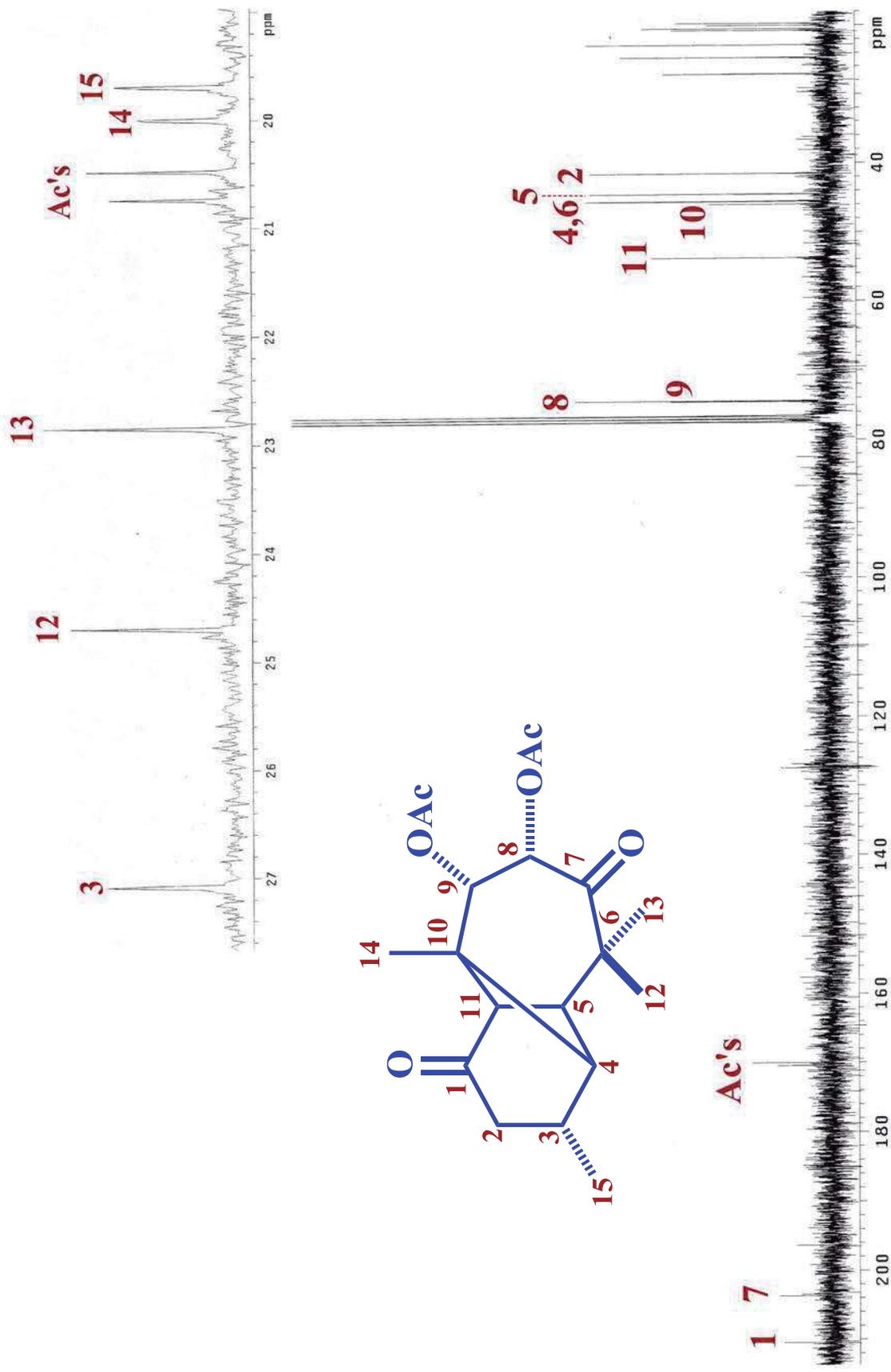


Figura 19. Espectro de RMN- ^{13}C a 75.4 MHz de la 7-cetona 8,9-diacetato de triolona **2b** en CDCl_3 .

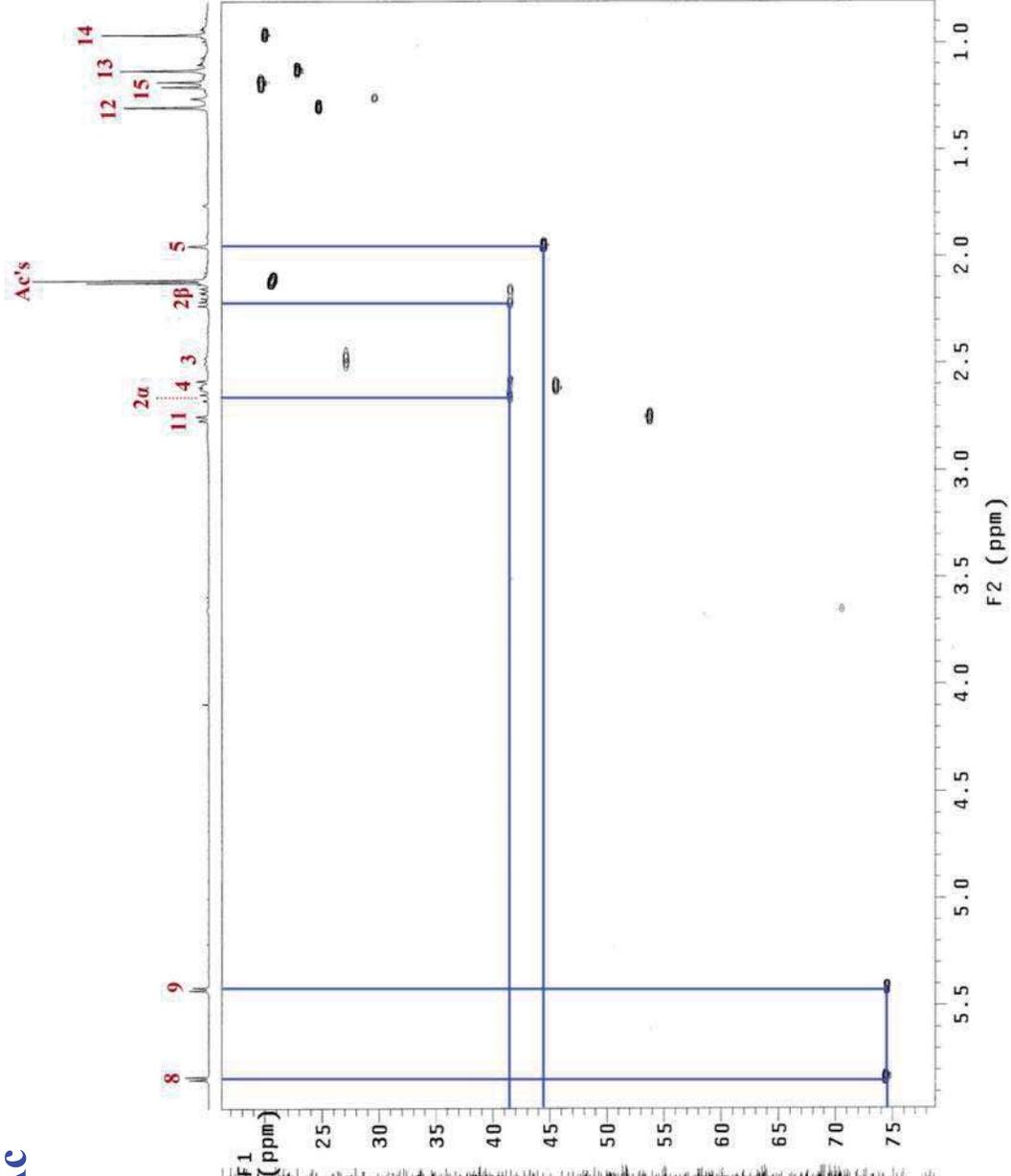
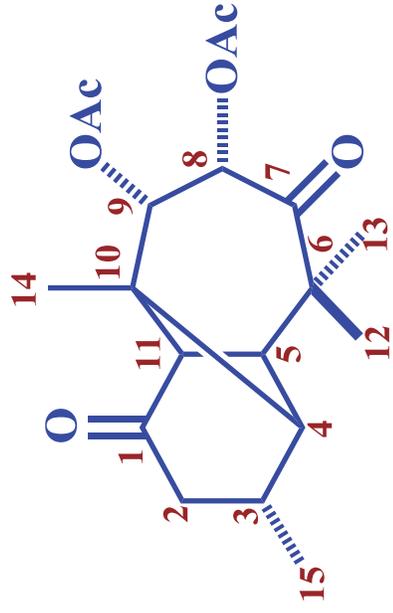


Figura 20. HSQC de la 7-cetona 8,9-diacetato de triolona **2b**.

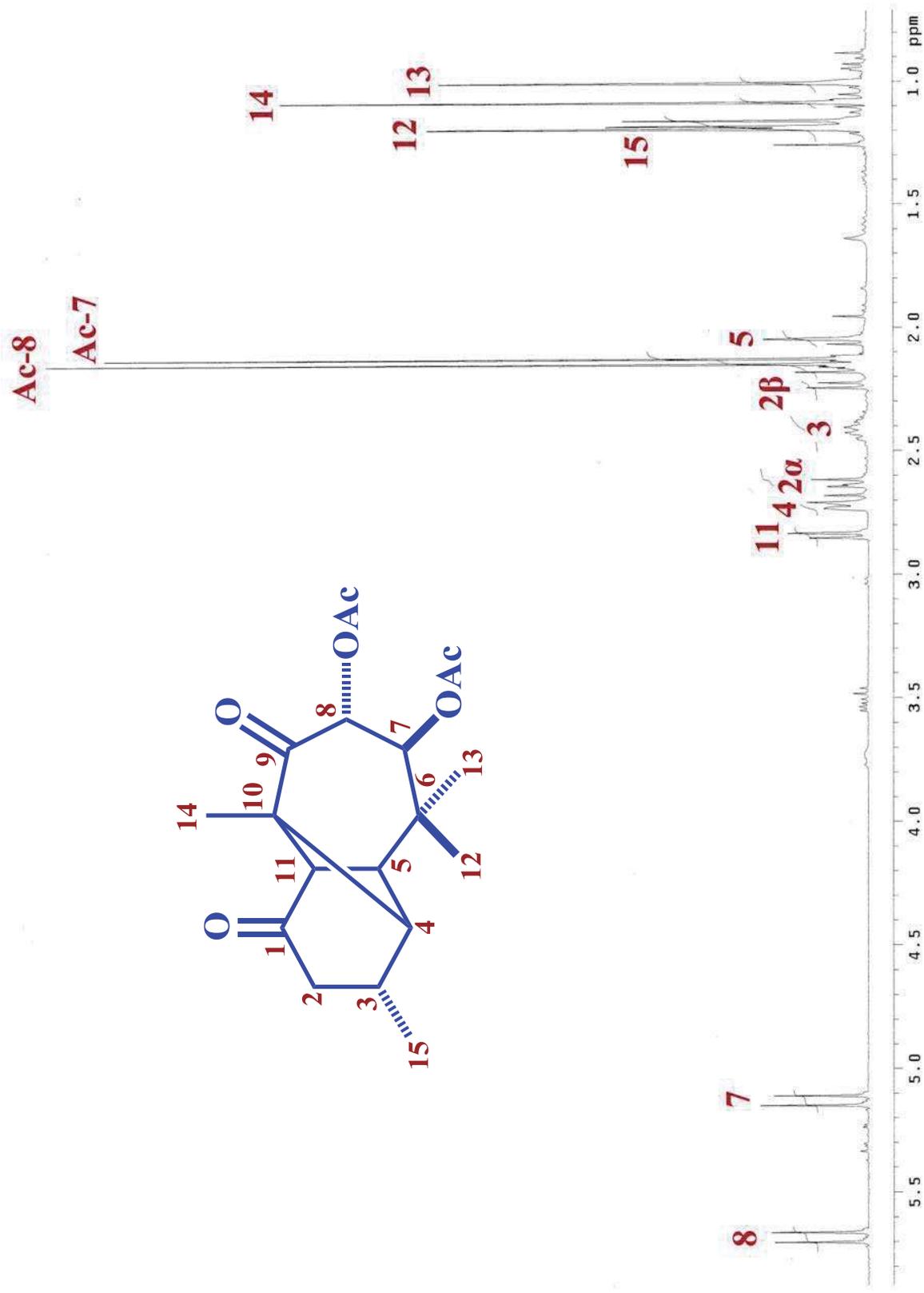


Figura 21. Espectro de RMN- ^1H a 300 MHz de la 9-cetona 7,8-diacetato de triolona 2 en CDCl_3 .

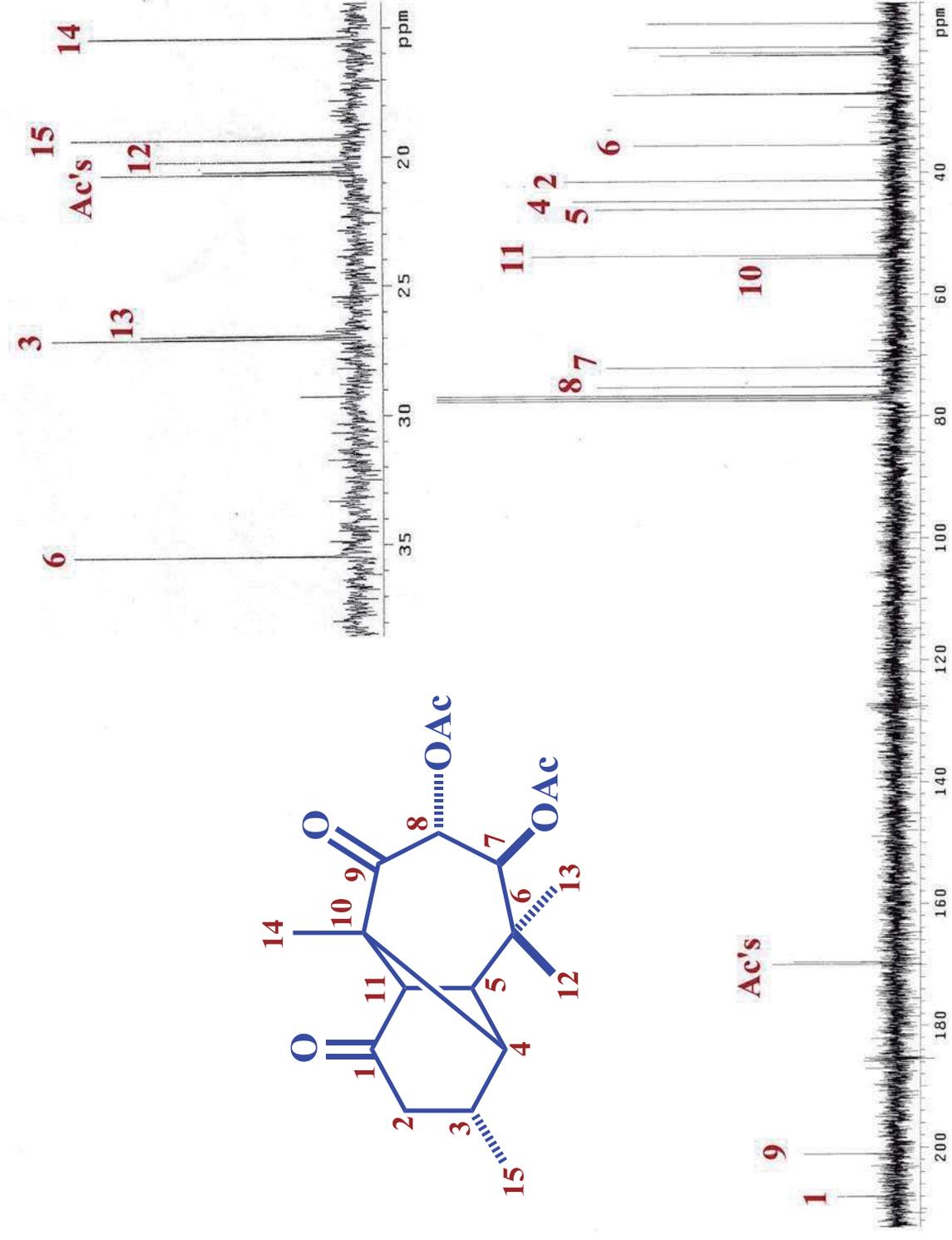


Figura 22. Espectro de RMN- ^{13}C a 75.4 MHz de la 9-cetona 7,8-diacetato de triolona 2 en CDCl_3 .

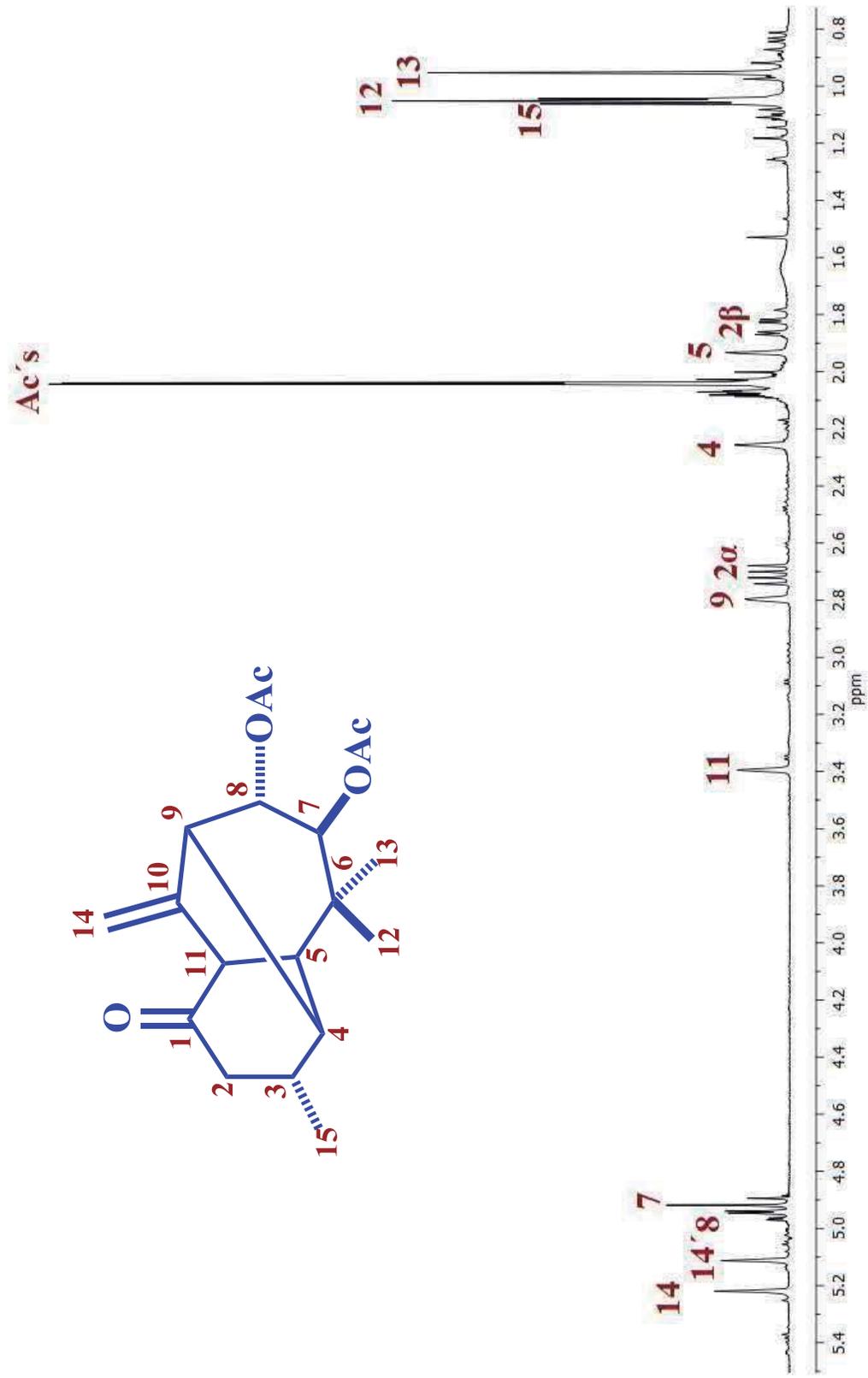


Figura 23. Espectro de RMN- ¹H a 200 MHz del morelieno 3 en CDCl₃.

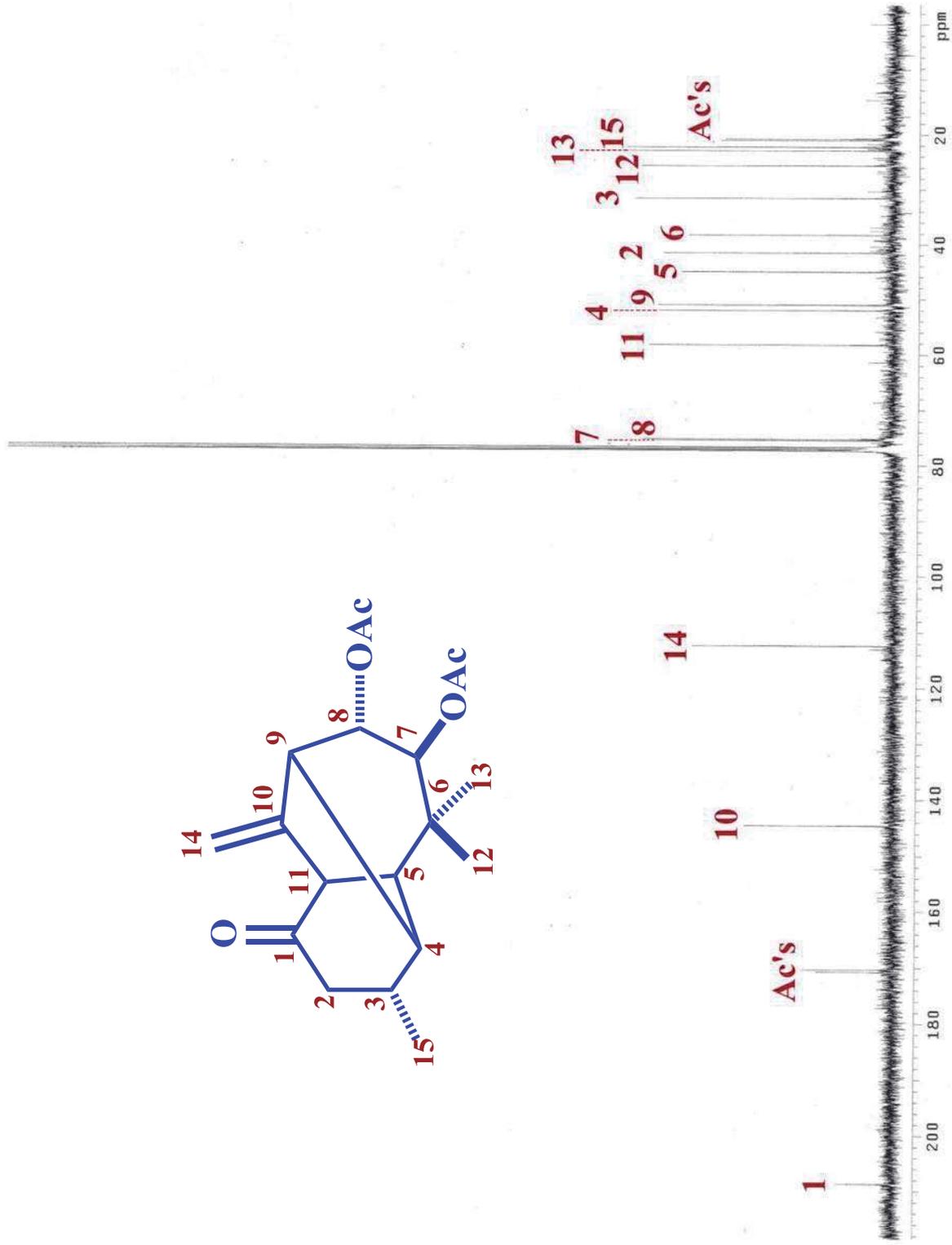


Figura 24. Espectro de RMN- ^{13}C a 50 MHz del morelieno 3 en CDCl_3 .

PARTE EXPERIMENTAL

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

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 26F PC, empleando soluciones clorofórmicas. Las rotaciones específicas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 141 ó 241.

Los espectros de resonancia magnética nuclear a 200 y 400 MHz para protón y a 50 y 100 MHz para ^{13}C , se determinaron en equipos Varian Gemini 200 o Varian Mercury 400 respectivamente. Los espectros a 300 MHz (^1H) y 75.4 MHz (^{13}C) así como los espectros HSQC y HMBC, se determinaron en un equipo Varian Mercury 300. En todos los casos se empleó deuterocloroformo como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

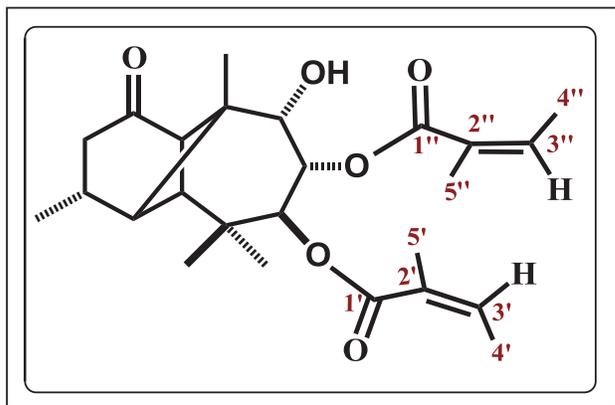
Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm con respecto al TMS. Las multiplicidades se abrevian como: *s*, señal simple; *d*, señal doble; *dd*, señal doble de dobles; *t*, señal triple; *m*, señal múltiple.

Los espectros de masas (EIMS) se determinaron en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 5989 A acoplado a un cromatógrafo de gases.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (70-230 mesh ASTM, a menos que se especifique que fue en alúmina).

Las rotaciones ópticas como los espectros de infrarrojo, de masas y de RMN a 300 MHz se determinaron en el Departamento de Química del C INVESTAV-IPN, México, D.F., dentro de los trabajos en colaboración que se realizan con el Dr. Carlos M. Cerda-García-Rojas y el Dr. Pedro Joseph-Nathan.

AISLAMIENTO DE LA RASTEVIONA (1a) DE LA RAIZ DE *Stevia serrata* CAV.

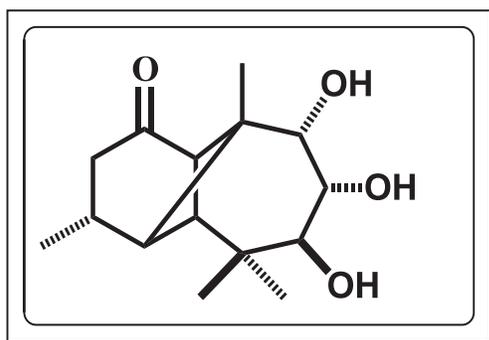


El compuesto denominado ra steviona **1a** aisló de la *Stevia serrata* Cav. Colectada el 7 de octubre de 2011, cerca del pueblo de Iratzio, Michoacán. Para la extracción se puso a reflujo un lote de 4 kg de raíz durante 4 horas con 3 L de hexano. El extracto se filtró y se concentró en el

rotavapor, dejando reposar con 200 mL de hexano hasta la formación de cristales los cuales se filtraron, dando 32 g de placas blancas de punto de fusión 128-130 °C. Lit.¹ 130-131°C.

Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.11 (1H, qq, *J*= 6.0, 1.5 Hz, H-3'), δ 6.10 (1H, qq, *J*= 6.0, 1.5 Hz, H-3''), 5.52 (1H, s, *J*= 2.7 Hz, H-8), 5.52 (1H, s, H-7), 3.82 (1H, d, *J*= 2.0 Hz, H-9), 3.10 (1 H, d, *J*= 5.6 Hz, H-11), 2.58 (1H, dd, *J*= 19.1, 8.6 Hz, 2α), 2.36 (1H, m, H-3), 2.26 (1H, d, *J*= 5.6 Hz, H-4), 2.15 (1H, dd, *J*= 19.1, 6.2 Hz, 2β), 2.05 (1H, s, *J*= 7.8 Hz, H-5), 1.99 (2H, dq, *J*= 6.0, 1.5 Hz, Me-4'), 1.99 (3H, dq, *J*= 6.0, 1.5 Hz, Me -4''), 1.83 (3H, dq, *J*= 1.5, 1.5 Hz, Me-5'), 1.81 (2H, dq, *J*= 1.5, 1.5 Hz, Me-5''), 1.11 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, Me-15), 1.12 (3H, s, Me-12), 1.07 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-13).

LONGIPINANTRIOLONA (1b)

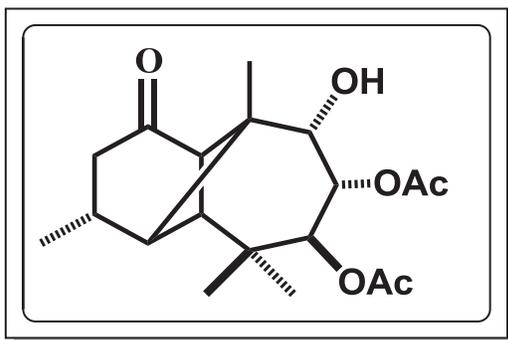


A 4 g de cristales de r asteviona **1a** en 50 m L de metanol se agregaron 4 g de hidróxido de potasio disuelto en la mínima cantidad de a gua y se sometieron a reflujo durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se evaporó el disol vente en el rotavapor y el concentrado se vertió sobre hielo extrayendo con acetato de etilo. La fase orgánica

se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad obteniéndose 1.74 g (70% de rendimiento) de un aceite denso color amarillo correspondiente a la longipinatriolona **1b**. Posteriormente se cristalizó en cloroformo-hexano obteniéndose 324.5 mg de cristales incoloros con punto de fusión 83-85°C. Lit.⁷ 76-78 °C.

Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3.83 (1H, m, H-8), 3.80 (1H, m, H-9), 3.66 (1H, dd, *J*= 10.4, 4.3 Hz, H-7), 3.09 (1H, d, *J*= 3.5 Hz, OH), 2.89 (1H, d, *J*= 5.6 Hz, H-11), 2.64 (1H, d, *J*= 2.3 Hz, OH), 2.56 (1H, dd, *J*= 19.1, 8.5 Hz, 2α), 2.34 (1H, m, H-3), 2.31 (1H, d, *J*= 4.3 Hz, OH), 2.14 (1H, dd, *J*= 19.1, 6.2 Hz, 2β), 2.05 (1H, d, *J*= 5.6 Hz, H-4), 1.77 (1H, s, H-5), 1.08 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, Me-15), 1.05 (3H, s, Me-12), 1.04 (3H, s, Me-14), 0.95 (3H, s, Me-13). **Figura 1.**

DIACETATO DE LA LONGIPINANTRIOLONA (**1d**)



1.74 g de longipinatriolona **1b** se disolvieron en 2 mL de piridina y 2 mL de anhídrido acético, dejando reaccionar 4 horas a 4 °C. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo lavando la fase orgánica con agua, solución de ácido clorhídrico al 10%, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo fue un aceite denso incoloro el cual se cristalizó en cloroformo-hexano obteniendo agujas blancas (0.78 g) con punto de fusión 183-186 °C. Lit.² 183-185 °C.

Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): Figura 2 y Tabla 5.

Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): Ver Tabla 7.

REACCIÓN DEL DIACETATO DE TRIOLONA (1d) CON ÁCIDO PERCLÓRICO

Un lote de 200 mg de diacetato de la longipinatriolona **1d** se disolvió en 4 mL de cloruro de metileno y se agregaron 4 gotas de ácido perclórico dejando reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se extrajo con cloruro de metileno lavando la fase orgánica con solución de bicarbonato de sodio y agua. Finalmente se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se dejó evaporar hasta sequedad a temperatura ambiente. El residuo dio 219.6 mg de un aceite denso ligeramente amarillo.

SEPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE LA REACCIÓN DEL DIACETATO DE TRIOLONA (1d) CON EL ÁCIDO PERCLÓRICO

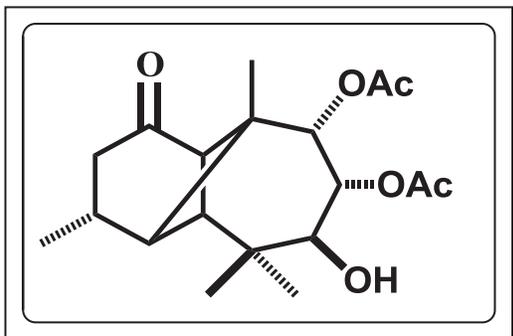
a) En columna de gel de sílice

El producto crudo de la reacción anterior se sometió a cromatografía en columna utilizando una columna de 1.5 cm de diámetro empacada con gel de sílice y empleando como fase móvil hexano y mezclas de hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2 y 7:3. De las fracciones 10 y 11 eluidas con hexano-acetato de etilo 7:3 se aisló 8,9-diacetato de longipinatriolona **6** como un aceite denso incoloro (8 mg, 4% de rendimiento).

b) En columna de alúmina

Otro lote del producto crudo de la reacción del diacetato de triolona **1d** con el ácido perclórico se sometió a una columna cromatográfica utilizando una columna de 1.5 cm empacada con alúmina y empleando como fase móvil hexano y mezclas de hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2 y 7:3. De la primera fracción eluida con hexano-acetato de etilo 8:2 se obtuvo el 7-acetato-8,9-acetónido de longipinatriolona **12** como un aceite denso incoloro y de la fracción 10 eluida con hexano-acetato de etilo 7:3 se aislaron 7 mg (3.5% de rendimiento) del 8,9-diacetato de longipinatriolona **6**.

PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DEL 8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (6)



Estado físico: aceite denso incoloro.

Rotación óptica: $[\alpha]_{589} + 24.0$, $[\alpha]_{578} + 24.8$, $[\alpha]_{546} + 27.3$, $[\alpha]_{436} + 36.6$, $[\alpha]_{365} + 17.4$.
($c=1.00$, CHCl_3).

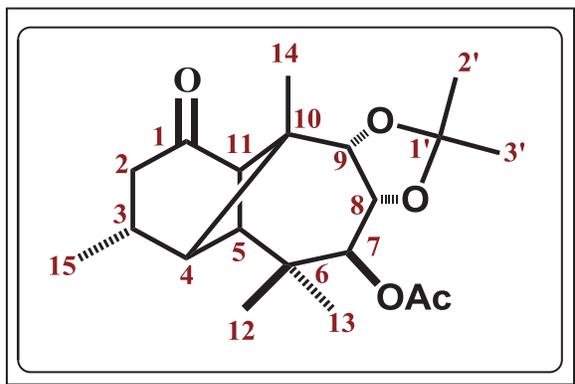
IR_{máx.}: 3604.8 (OH libre), 1741 (C=O de AcO), 1713 (C=O de ciclohexanona), 1184 cm^{-1} (C-O).

Espectro de masas: EIMS m/z (int. rel.): 292 [$\text{M}^+ - \text{AcOH}$] (15.1), 232 [$\text{M}^+ - 2\text{AcOH}$] (18), 189 (25.4), 161 (33.9), 137 (20), 109 (32.9), 96 (34.2), 43 (100).

Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): Figura 4 y Tabla 5.

Espectro de RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl_3): Figura 6 y Tabla 7.

**PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DEL 7-ACETATO-
8,9-ACETÓNIDO DE LONGIPINANTRIOLONA (12)**



Estado físico: aceite denso incoloro.

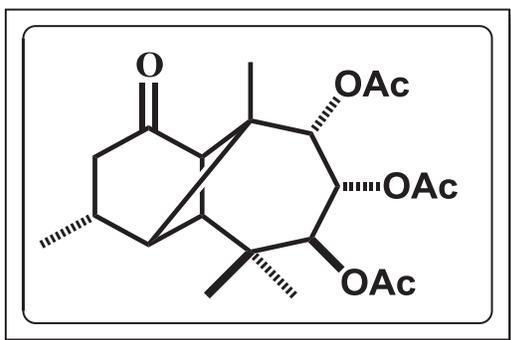
Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 5.05 (1H, d, J = 10.9 Hz, H-7), 4.15 (1H, dd, J = 10.9, 5.4 Hz, H-8), 4.02 (1H, d, J = 5.4 Hz, H-9), 3.07 (1H, d, J = 5.5 Hz, H-11), 2.59 (1H, dd, J = 18.6, 8.3 Hz, 2 α), 2.36 (1H, m, H-3), 2.18 (1H, dd, J = 18.6, 5.9 Hz, 2 β), 2.12 (3H, s, AcO), 2.00 (1H, d, J = 5.4 Hz, H-4), 1.82 (1H, s, H-5), 1.45 (3H, s, acetónido H-2'), 1.33 (3H, s, acetónido H-3'), 1.09 (3H, d, J = 4.8 Hz, Me-15), 1.07 (3H, s, Me-14), 0.97 (3H, s, Me-12), 0.87 (3H, s, Me-13) **Figura 9.**

Espectro de RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 211.3 (C-1), 170.2 (C=O, Ac), 108.1 (acetónido, C-1'), 81.7 (C-9), 76.0 (C-8), 74.7 (C-7), 51.8 (C-11), 46.0 (C-5), 44.7 (C-4), 43.0 (C-10), 41.9 (C-2), 35.3 (C-6), 28.1 (C-13), 27.7 (C-3), 26.5 (acetónido, C-2'), 26.0 (acetónido, C-3'), 21.0 (AcO), 20.4 (C-14), 19.4 (C-15), 19.0 (C-12).

REACCIÓN ACETILACIÓN DEL 8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (6)

A una solución del 8,9 -diacetato de long ipinanolona **6** (8 mg) en 0.25 mL de piridina y 0.25 mL de anhídrido acético se dejó reaccionar 3 horas a vapor. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo lavando la fase orgánica con agua, solución de ácido clorhídrico al 10%, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua. Finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo fue un aceite denso incoloro del cual cristalizó el triacetato de triolona **1c** en forma de agujas 8 mg (89% de rendimiento) de punto de fusión 150-152 °C en concordancia con lo descrito en la literatura^{1,7} para este compuesto.

TRIACETATO DE LA LONGIPINANTRIOLONA (1c)



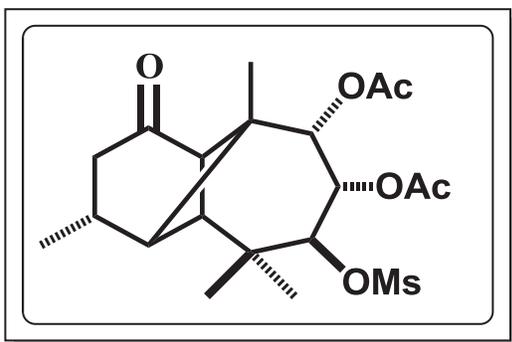
Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): Figura 10 y Tabla 5.

Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): Ver Tabla 7.

REACCIÓN MESILACIÓN DEL 8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (6)

A una solución del 8,9 -diacetato de long ipinatriolona **6** (20 m g) en 2.5 mL de piridina se agregaron 6 gotas de cloruro de mesilo dejándose reaccionar durante 24 horas a 4 °C. Transcurrido el tiempo de r eacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo, lavando la fa se orgánica con a gua, solución de ácido clorhídrico al 10%, ag ua, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. Finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El re siduo fue un aceite denso a amarillo (10 mg, 41% de rendimiento) correspondiente al 7-mesilato 8,9-diacetato **1h**.

PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DEL 7-MESILATO-8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (1h)



Estado físico: aceite denso.

Rotación óptica: $[\alpha]_{589} + 5.5$, $[\alpha]_{578} + 5.0$, $[\alpha]_{546} + 5.0$, $[\alpha]_{436} + 0.5$, $[\alpha]_{365} -35.0$. ($c=0.2$, CHCl_3).

IR_{máx.}: 1743 (C=O, Ac), 1716 (C=O), 1713 (C=O de ciclohexanona), 1230 (C-O), 1177 cm^{-1} (S=O).

Espectro de masas: EIMS m/z (int. rel.): 370 $[\text{M}^+ - \text{AcOH}]$ (1.8), 328 (3.7), 291 (2.8), 274 (6.3), 250 (16), 232 (39.2), 215 (41.4), 189 (31.8), 178 (52.6), 161 (32.7), 135 (26.2), 109 (33.7).

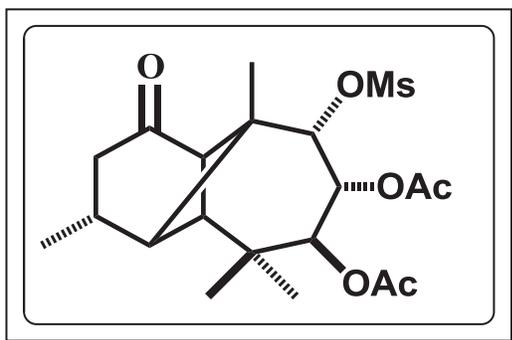
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): Figura 11 y Tabla 6.

Espectro de RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl_3): Figura 13 y Tabla 8.

REACCIÓN MESILACIÓN DEL 7,8-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (5)

A un lote de 150 mg del 8,9-diacetato de longipinatriolona **5** en 3 mL de piridina y 0.3 mL de cloruro de mesilo se dejó reaccionar 24 horas a 4°C. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo lavando la fase orgánica con agua, solución de ácido clorhídrico al 10 %, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua. Finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo fue un aceite denso incoloro, el cual se cristalizó en etanol obteniéndose 33.8 mg (18% de rendimiento) del 9-mesilato 8,9-diacetato **1e** como cristales incoloros con punto de fusión 186-188°C. Lit.³ 185-187°C.

9-MESILATO- 7,8-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (1e)



Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): Figura 15 y Tabla 6.

Espectro de RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): Figura 16 y Tabla 8.

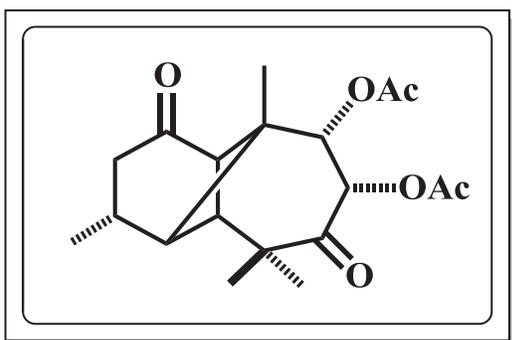
REACCIÓN DE TOSILACIÓN DEL 8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (6)

A una solución del 8,9 -diacetato de longipinatriolona (20 mg) **6** en 0.3 mL de piridina y 30 mg de cloruro de tosilo se dejó reaccionar 24 horas a 4 °C. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo lavando la fase orgánica con agua, solución de ácido clorhídrico al 10%, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua. Finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se identificó como 8,9-diacetato **6** (materia prima).

REACCIÓN DE OXIDACIÓN DEL 8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (6)

A una solución del 8,9-diacetato de longipinantriolona **6** (30 mg) en 0.3 mL de ácido acético se trató con 20 mg de trióxido de cromo disuelta en la mínima cantidad de agua y 0.3 mL de ácido acético. Después de 1 hora a 25 °C se vertió sobre hielo y se extrajo con 60 mL de éter. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, solución saturada de bisulfito de sodio, agua. Finalmente la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo fue un aceite denso amarillo (10 mg, 34% de rendimiento) correspondiente a la dicetona **2b**.

7-CETO-8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (2b)



Estado físico: aceite denso.

Rotación óptica: $[\alpha]_{589} + 21.4$, $[\alpha]_{578} + 22.6$, $[\alpha]_{546} + 27.6$, $[\alpha]_{436} + 71.9$. ($c=1.13$, CHCl_3).

IR_{máx.}: 1746.4 (C=O, Ac's), 1731.2 (C=O's).

Espectro de masas: EIMS m/z (int. rel.): 350 $[\text{M}]^+$ (3.6), 291 (9.6), 248 (30.8), 220 (45.1), 205 (19.5), 191 (33.1), 177 (30.2), 149 (30.1), 135 (25.0), 121 (26.1), 111 (40.5), 96 (34.9).

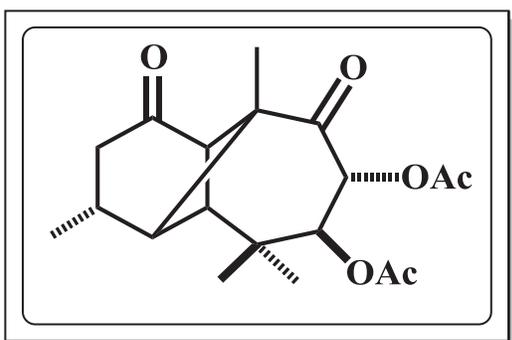
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): Figura 17 y Tabla 6.

Espectro de RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl_3): Figura 19 y Tabla 8.

REACCIÓN DE OXIDACIÓN DEL 7,8-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (5)

A un lote de 250 mg del 7,8-diacetato de longipinatriolona **5** en 4 mL de ácido acético se trató con 250 mg de trióxido de cromo en la misma cantidad de agua y 2.5 mL de ácido acético. Después de 1 hora a 25 °C se vertió sobre hielo y se extrajo con 80 mL de éter. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, solución saturada de bisulfito de sodio, agua. Finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo fue un aceite denso amarillo (175.6 mg), el cual posteriormente se sometió a cromatografía en una columna para su purificación utilizando una columna de 1.5 cm de diámetro y eluyendo con hexano-acetato de etilo 8:2. De las fracciones 5 a 8 se obtuvieron 30 mg (12% de rendimiento) de la dicetona **2** como un aceite denso.

9-CETO-7,8-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (2)



Estado físico: aceite denso.

Rotación óptica: $[\alpha]_{589} + 55.7$, $[\alpha]_{578} + 58.9$, $[\alpha]_{546} + 69.8$, $[\alpha]_{436} + 156.7$, $[\alpha]_{365} + 418.8$.
($c=2.03$, CHCl_3).

IR_{máx.}: 1745.6 (C=O, Ac), 1718.44 (C=O's), 1234 cm^{-1} (C-O).

Espectro de masas: EIMS m/z (int. rel.): 351 $[\text{M}+1]^+$ (0.3), 308 $[\text{M}^+-\text{Ac}]$ (4.4), 248 (28.2), 233 (18), 220 (35.3), 205 (35.8), 177 (11.2), 137 (36.1), 109 (32.4).

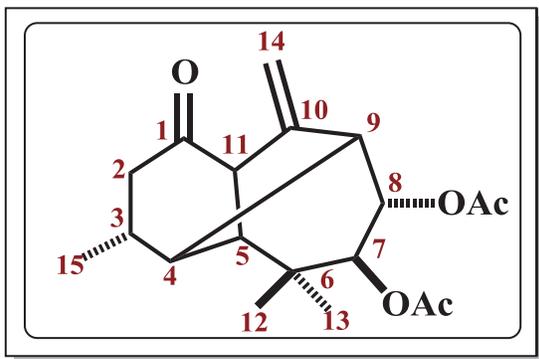
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): Figura 21 y Tabla 6.

Espectro de RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl_3): Figura 22 y Tabla 8.

TRATAMIENTO DEL 8,9-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (6) CON ÁCIDO *p*-TOLUENSULFÓNICO.

A una solución de 42.3 mg del 8,9-diacetato de longipinatriolona **6** en 3 mL de benceno se agregaron con 14.8 mg de ácido *p*-toluensulfónico y se sometió a reflujo empleando una trampa Dean-Stark durante 2 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo lavando la fase orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo fue un aceite denso color amarillo (20 mg, 50% de rendimiento) correspondiente al morelieno **3** el cual fue idéntico con el obtenido mediante el tratamiento del 7,8-diacetato de longipinatriolona **1d** con ácido *p*-toluensulfónico.²

DIACETATO DEL MORELIENO 3



Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.22 (1H, s, H-14), 5.11 (1H, s, H-14'), 4.95 (1H, dd, $J=9.7, 2.6$ Hz, H-8), 4.91 (1H, d, $J=9.7$ Hz, H-7), 3.39 (1H, s, H-11), 2.80 (1H, s, H-9), 2.71 (1H, dd, $J=16.9, 8.6$ Hz, 2 α), 2.26 (1H, s, H-4), 2.04 (3H, s, AcO), 2.04 (s, 3H, AcO) 1.93 (1H, s, H-5), 1.84 (1H, dd, $J=16.9, 3.7$ Hz, 2 β), 1.05 (3H, d, $J=7.1$ Hz, Me-15), 1.05 (3H, s, Me-12), 0.95 (3H, s, Me-13). **Figura 23.**

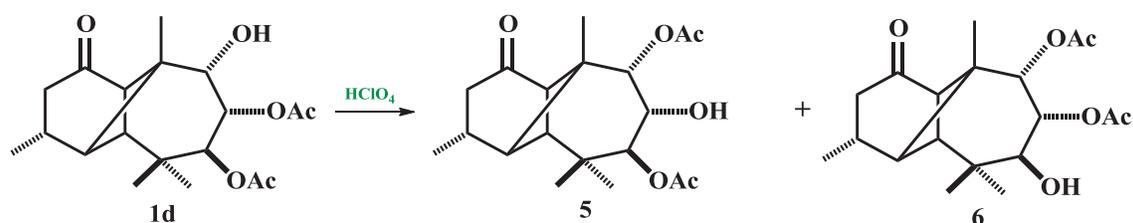
Espectro de RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 208.6 (C-1), 170.7 (C=O, Ac), 170.3 (C=O, Ac), 144.5 (C-10), 112.4 (C-14), 75.4 (C-7), 75.2 (C-8), 58.2 (C-11), 52.0 (C-4), 51.0 (C-9), 45.0 (C-5), 41.5 (C-2), 38.2 (C-6), 31.5 (C-3), 25.6 (C-12), 22.9 (C-13), 22.2 (C-15), 21.0 (AcO), 20.8 (AcO).

TRATAMIENTO DEL 7,8-DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (5) CON ÁCIDO P-TOLUENSULFÓNICO.

A un lote de 100 mg del 7,8-diacetato de longipinanolona **5** en 6 mL de benceno fue tratado con 167 mg de ácido *p*-toluensulfónico y se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 2 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo lavando la fase orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo (189.7 mg) fue un aceite denso color verde correspondiente al diacetato morelieno **3**.

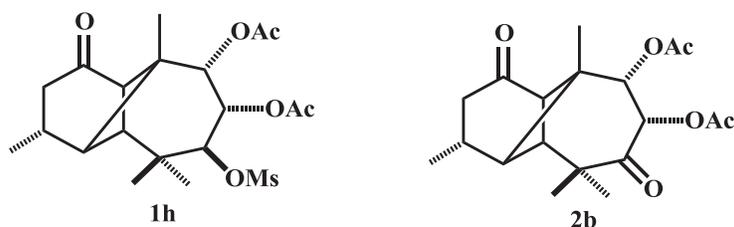
CONCLUSIONES

El diacetato de longipinatriolona **1d** en presencia de ácido perclórico experimentó transesterificación interna para dar una mezcla del 7,9-diacetato **5** más el 8,9-diacetato **6**.

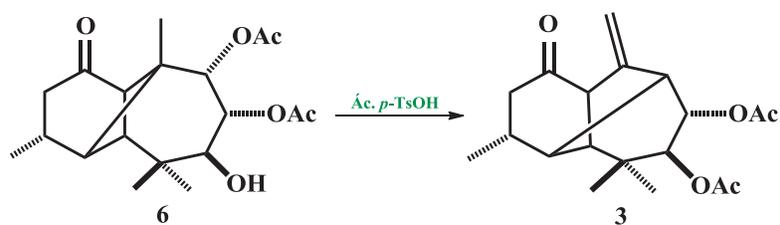


La cromatografía de la mezcla permitió obtener el 8,9 -diacetato **6** el cual se caracterizó en base a sus datos físicos y espectroscópicos.

Del ensayo de su re actividad en c ondiciones de mesilación y oxidación se obtuvieron su derivado mesilado **1h** y la dicetona **2b** respectivamente.



Por otro lado, el 8,9-diacetato **6** por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico generó el morelieno **3**, lo cual implica que ocurrió migración de los ésteres, ahora hacia C-7, seguido de transposición de Wagner-Meerwein.



REFERENCIAS

1. L.U. Román, R.E. Del Río, J.D. Hernández, P. Joseph-Nathan, V. Zabel y W.H. Watson. "Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus *Stevia*". *Tetrahedron* **1981**, 37, 2769.
2. L.U. Román, J.D. Hernández, R. E. Del Río, M.A. Bucio, C.M. Cerda García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinene Derivatives". *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1938.
3. L.U. Román, M. Loeza. Coria, J.D. Hernández, C.M. Cerda-García-Rojas, E. Sánchez Arreola y P. Joseph-Nathan. "Preparation of a New Longipinene Derivative from *Stevia serrata*" *Journal of Natural Products*, **1993**, 56, 1148-1152.
4. C.M. Cerda-García-Rojas, R.E. Del Río, P. Joseph-Nathan, L.U. Román y J.D. Hernández. "Conformational Analysis of Moreliene Derivatives" *Journal of Natural Products* **1994**, 57, 369-375.
5. C. M. Cerda-García-Rojas. "Reordenamientos Moleculares en Derivados de Longipineno". Tesis Doctoral. CINVESTAV-IPN. **1992**.
6. P. Joseph-Nathan, C.M. Cerda, R.E. Del Río, L.U. Román y J.D. Hernández. "Conformation and Absolute Configuration of Naturally Occurring Longipinene Derivatives" *Journal of Natural Products* **1986**, 49, 1053.
7. L.U. Román, R.E. Del Río, J.D. Hernández, C.M. Cerda, D. Cervantes, R. Castañeda y P. Joseph-Nathan. "Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives". *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3965.
8. L.U. Román, S. Flores, I. Tapia, G. Morán, R. E. Del Río, N. García y J.D. Hernández. "9-Cloro Derivados de Longipineno", *Revista de la Sociedad Química de México*, **1994**, 38, R-211, 286, XXX Congreso Mexicano de Química.
9. Ricardo Francisco Mercado Curiel, "Transesterificación intramolecular en derivados de Longipineno", Escuela de Químico-Farmacobiología de la U.M.S.N.H. 6 de noviembre de **1988**.
10. Juan D. Hernández-Hernández. Cecilia Ruiz Ferrer, Isaías Tapia Quintero, Mitzi Selene Medrano González, Muriel Magali Pérez Vallejo y Luisa Urania Román-Marín, "Reactividad de rasteviona con hipoclorito de sodio", *Bol. Soc. Quím.*

Méx., 2010, Vol. 4 Número Especial, pág. 115, Cartel No.33 , 45° Congreso Mexicano de Química, 18-22 de Septiembre de **2010**, Riviera Maya, Quintna Roo.

11. Eugenio Sánchez-Arreola, Carlos M. Cerdá-García-Rojas, Luisa U. Román, Juan D. Hernández y Pedro Joseph-Nathan. "Longipinene Derivatives from *Stevia connata*." *Journal of Natural Products* **2000**, 63, 12-15.