



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

**TRANSPOSICIONES MOLECULARES DE
ÉSTERES MESÍLICOS DE LONGIPINANDIOLONAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

QFB GERARDO MORÁN LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS:

D.C. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN

MORELIA, MICH. DICIEMBRE DE 2012

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE QUÍMICA
ORGÁNICA Y DE PRODUCTOS NATURALES DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO-BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO BAJO LA DIRECCIÓN DE LA D.C. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN.**

Parte de este trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

1. "Obtención y apertura de un sesquiterpeno tetracíclico" Luisa U. Román Marín, Julio C. Ontiveros Rodríguez, Gerardo Morán López, Juan D. Hernández Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. Presentado en la 7a. Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales "Dr. Pedro Joseph-Nathan" celebrada del 18 al 20 de mayo de 2011, Morelia, Michoacán.

Rev. Latinoamer. Quím. **2011**, 38 (suplemento especial), 123, resumen No. C-69.

2. "Cinética del reordenamiento de Wagner-Meerwein de longipinenos a morelienos" Luisa U. Román Marín, Gerardo Morán López, Juan D. Hernández Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. Presentado en la 8va. Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales "Dr. Alfredo Ortega Hernández" celebrada del 23 al 25 de mayo de 2012, Huatulco, Oaxaca.

Rev. Latinoamer. Quím. **2012**, 39 (suplemento especial), 100, resumen No. C-40.

GLOSARIO

Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
Celita	Tierras diatomeas
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CHCl ₃	Cloroformo
EtOH	Etanol
FM	Fórmula molecular
g	Gramos
H ₂	Hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
kg	Kilogramo
KHCO ₃	Bicarbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
L	Litro
LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
MeOH	Metanol
μL	Microlitro
mg	Miligramo
mL	Mililitro
MsCl	Cloruro de metansulfonilo, cloruro de mesilo
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaSO ₄	Sulfato de sodio
p.f.	Punto de fusión
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Pd/C	Paladio sobre carbono
PM	Peso molecular
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo, Cloruro de tosilo

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
<i>Transposición de Wagner-Meerwein del diol 1</i> ^{9,10}	3
<i>Transposición de Wagner-Meerwein de los dioles saturados 2 y 3</i> ^{9,10}	4
ESTUDIOS CINÉTICOS ^{9,10}	5
<i>Transposición del dimesilato de diol 4</i> ¹⁰⁻¹²	6
OBJETIVOS	10
Objetivo general	10
Objetivos particulares	10
RESUMEN DE ESTRUCTURAS	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
1. Preparación del dimesilato insaturado 4	12
a) Tratamiento del dimesilato insaturado 4 con MeOH a reflujo	15
b) Tratamiento del dimesilato insaturado 4 con KHCO ₃	15
c) Tratamiento del dimesilato insaturado 4 con KOH	16
2. Preparación del dimesilato saturado alfa 5	21
a) Tratamiento del dimesilato saturado alfa 5 con MeOH a reflujo	29
b) Tratamiento del dimesilato saturado alfa 5 con KHCO ₃	29
c) Tratamiento del dimesilato saturado alfa 5 con KOH	30
3. Preparación del dimesilato saturado beta 6	31
a) Tratamiento del dimesilato saturado beta 6 con MeOH a reflujo	37
b) Tratamiento del dimesilato saturado beta 6 con KHCO ₃	37
c) Tratamiento del dimesilato saturado beta 6 con KOH	37
4. ESTUDIOS CINÉTICOS	38
a) Cinética del dimesilato insaturado 4	41
b) Cinética del dimesilato saturado alfa 5	43
c) Cinética del dimesilato saturado beta 6	45
d) Comparación de las cinéticas	47
CONCLUSIONES	51

PARTE EXPERIMENTAL	53
1) Aislamiento de la mezcla de diésteres de longipinendiolona ⁷	54
2) Longipinendiolona 1	54
3) Dimesilato de diol insaturado 4 ¹⁰⁻¹²	55
4) Tratamiento del dimesilato 4 con KHCO_3	55
5) Tratamiento del dimesilato insaturado 4 con KOH ¹⁰	56
6) Aislamiento de la rasteviona 11a	57
7) Triolona 11e	57
8) 8-Monotosilato de triolona 11b	58
9) 8-Tosilatodiacetato 11c	59
10) Etilencetal del 8-tosilatodiacetato 11d	59
11) Diol alfa 2	60
12) Dimesilato de diol alfa 5	61
13) Tratamiento del morelieno alfa 5a con KHCO_3	61
14) Tratamiento del dimesilato alfa 5a con KOH	62
15) Diacetato de diol insaturado 1b	62
16) Diacetato de diol beta 3a	63
17) Dihidrodiol beta 3	64
18) Reducción catalítica directa del diol insaturado 1	64
19) Dimesilato beta 6	65
20) Tratamiento del dimesilato beta 6 con KHCO_3	66
21) Tratamiento del dimesilato beta 6 con KOH	67
22) Metodología para la realización de las cinéticas	67
a) Preparación de las muestras	67
b) Muestreo	67
c) Parámetros de adquisición de los espectros	67
TABLAS DE DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS	68
BIBLIOGRAFÍA	78
ANEXOS	80
ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	80
1. Longipinendiol 1	81
2. Dimesilato de diol 4	82
3. Diacetato de diol 1b	83

4. Diacetato de dihidrodiol 1c	84
5. Diol <i>beta</i> 3	85
6. Dimesilato <i>beta</i> 6	86
7. Rasteviona 11a	87
8. Triolona 11b	88
9. 8-Tosilato de triolona 11c	89
10. 8-Tosilatodiacetato de triolona 11d	90
11. Etilencetal-8-tosilatodiacetato de triolona 11e	91
12. Diol <i>alfa</i> 2	92
13. Dimesiato <i>alfa</i> 5	93
14. Morelieno <i>alfa</i> 5a	94
15. Morelieno insaturado 9	95
16. Morelieno <i>beta</i> 6a	96
17. Sesquiterpeno tetracíclico 10	97
18. Espectrometría de masas	98

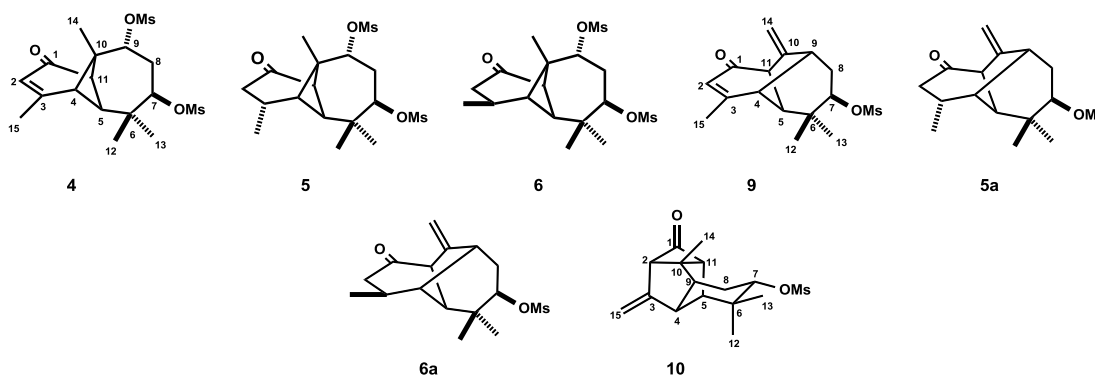
RESUMEN

Se prepararon los dimesilatos **4**, **5** y **6** y se promovió su transposición en MeOH, MeOH-KHCO₃ y MeOH-KOH.

En las dos primeras condiciones se obtuvieron los morelienos correspondientes **9**, **5a** y **6a** como productos de rearreglo.

En presencia de KOH, según se describió en un trabajo anterior, el dimesilato insaturado **4** se transpuso tanto al morelieno **9** como a un nuevo sesquiterpeno caracterizado como el tetraciclo **10** cuyos datos de rayos X se actualizaron en el presente trabajo.

Los dimesilato **5** y **6** en medio alcalino únicamente dieron los morelienos **5a** y **6a** respectivamente.



De todos los compuestos preparados se actualizaron sus espectros de RMN y en el caso de los nuevos compuestos también se determinaron sus espectros de infrarrojo, masas y rotación específica.

El hecho de que solamente el dimesilato insaturado **9** generó el tetraciclo **10** está de acuerdo con el mecanismo de la reacción, donde para que se forme este tipo de compuesto es necesaria la generación de un carbanión estabilizado por el doble enlace.

La transposición de los dimesilatos **1-3** a los morelienos **4-6**, por calentamiento en metanol, es una reacción de primer orden, lo cual permitió medir la cinética de la reacción, obteniéndose velocidades relativas de 1.0, 8.8 y 9.8 respectivamente,

La mayor facilidad de transposición de los mesilatos saturados se explica en base a la interacción estérica entre el hidrógeno o el metilo en C-3 y el metilo angular Me-15 que ayuda a que ocurra la transposición.

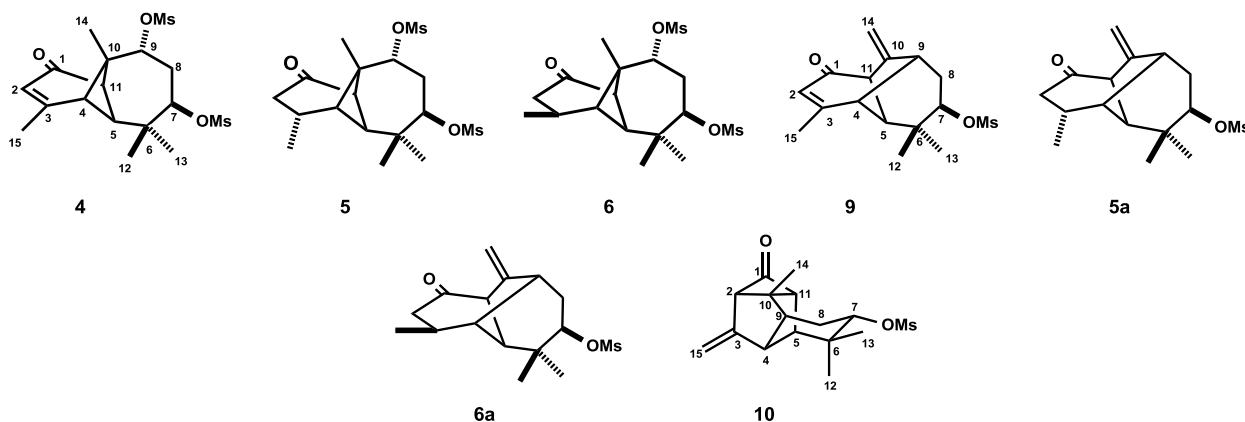
ABSTRACT

Dimesylates **4**, **5** and **6** were prepared and promoted its transposition in MeOH, MeOH-KHCO₃ and MeOH-KOH.

In the first two conditions the corresponding morelienes **9**, **5a** and **6a** were obtained as rearrangement products.

In the presence of KOH, as described in a previous paper, the unsaturated dimesylate **4** is transposed both to moreliene **9** as to a new sesquiterpene characterized as tetracyclo **10** whose X-ray data were updated in the present work.

Dimesylates **5** and **6** only yield morelienes **5a** and **6a** respectively on alkaline medium.



Of all obtained compounds, their NMR spectra were updated and in the case of the new compounds their infrared spectra, mass spectra and specific rotation were also determined.

The fact that only the unsaturated dimesylate **9** yield tetracyclo dimesylate **10** is according to the reaction mechanism, wherein for forming this type of compound is required to generate a double bond stabilized carbanion.

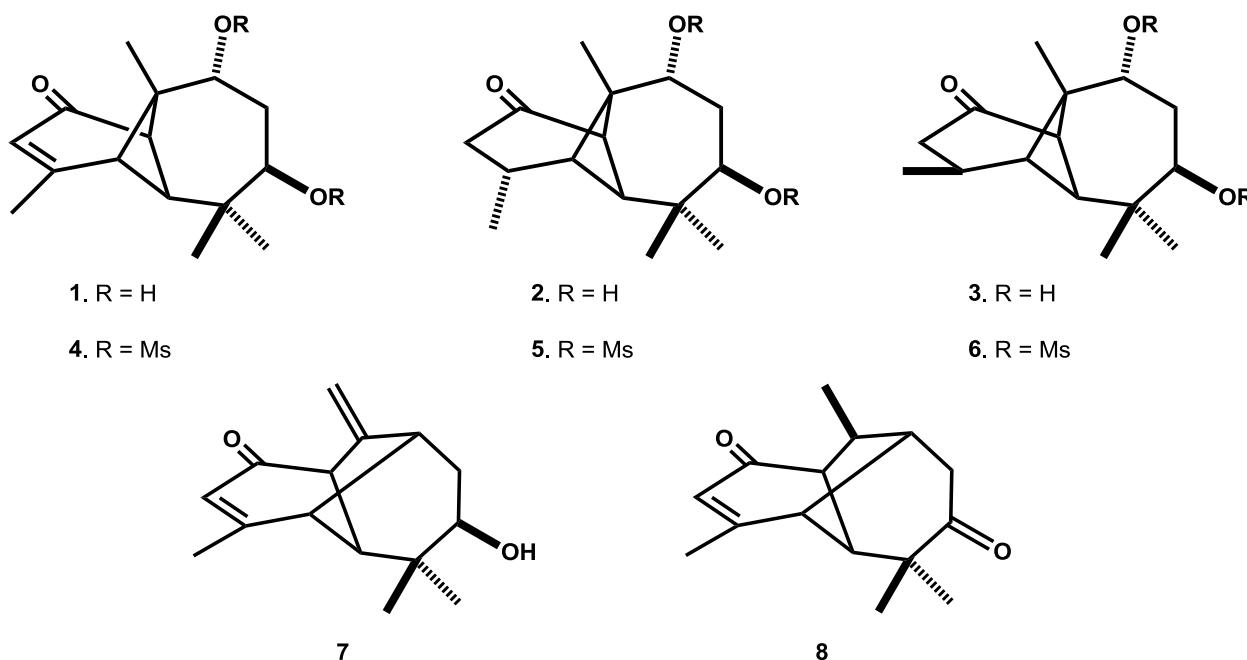
Transposition of the dimesylates **1-3** to morelienes **4-6**, by heating in methanol, is a first-order reaction, allowed to measuring the reaction kinetics, resulting in relative reaction rates of 1.0, 8.8 and 9.8 respectively.

The easiest way of transposition of saturated mesylates is explained due to the steric interaction between the hydrogen or the methyl at C-3 and angular methyl Me-15 which helps the transposition takes place.

INTRODUCCIÓN

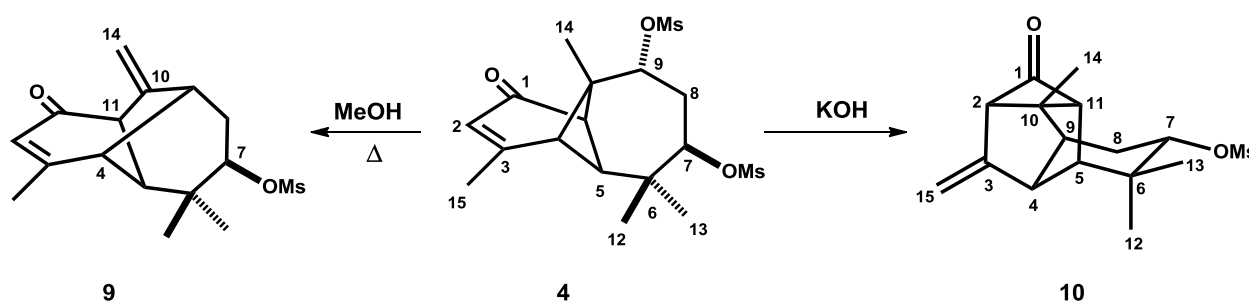
Las transposiciones moleculares en derivados del longipineno aislados del género *Stevia* han dado lugar a la formación de sesquiterpenos con nuevos esqueletos hidrocarbonados¹⁻⁵.

Algunos de los compuestos más representativos aislados del género son la rasteviona⁶ y las mezclas de diésteres de longipinendirolona^{7,8} las cuales mediante hidrólisis dan lugar a la longipinendirolona **1** genéricamente nombrado como “diol”. La reactividad química de este compuesto ha sido estudiada previamente, siendo uno de los primeros estudios, la transposición de Wagner-Meerwein tanto del diol **1** como de sus análogos saturados **2** y **3** en presencia de ácido *p*-toluensulfónico^{9,10}. En estas condiciones el diol **1** genera los derivados del morelieno **7** y **8**, mientras los dioles saturados **2** y **3** en las mismas condiciones forman los morelienos análogos a la dienolona **7** y la endiona **8** pero la proporción y velocidad de reacción fueron diferentes respecto a la del diol insaturado **1**.



Estructuras de los derivados de longipineno 1-6 y de los morelienos 7 y 8.

Otro de los estudios realizados previamente fue el relativo al comportamiento químico del dimesilato del diol insaturado **4**¹¹, observándose que se transpone con facilidad al morelieno **9**, tanto por simple calentamiento con metanol como por tratamiento con bicarbonato de potasio. El mismo dimesilato **4** por tratamiento con hidróxido de sodio formó un nuevo tipo de sesquiterpeno cuya estructura se dilucidó como el sesquiterpeno tetracíclico **10**¹². Recientemente retomamos el estudio de la transposición de este dimesilato **4** optimizando las condiciones en las que se transpone al morelieno **9** y al sesquiterpeno tetracíclico **10**¹³.



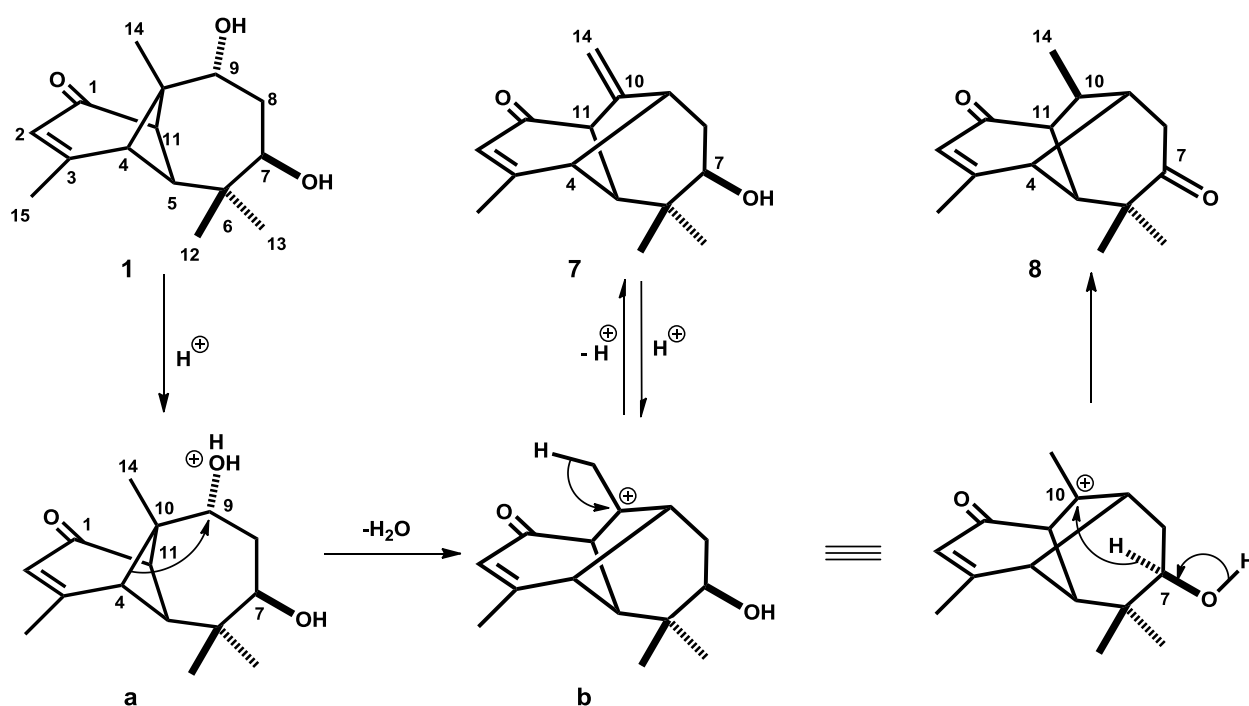
En el presente trabajo, continuando con el estudio de la química de “los dioles” se prepararon los dimesilatos de los dioles saturados **5** y **6** de estereoquímica en C-3 *alfa* y *beta* respectivamente y se sometieron a condiciones en las que ocurre la transposición de Wagner-Meerwein, como son: calentamiento en MeOH, tratamiento con bicarbonato de potasio y en presencia de hidróxido de potasio. Además, en el caso de la transposición de los dimesilatos en MeOH se realizó su estudio cinético para comparar las velocidades relativas de reacción.

ANTECEDENTES

En esta parte, como marco de referencia se presenta un resumen de los estudios previos realizados sobre la transposición de Wagner Meerwein del diol **1** y de sus análogos saturados **2** y **3**, así como de los estudios realizados sobre la química del dimesilato del diol **4**.

Transposición de Wagner-Meerwein del diol 1^{9,10}

Como se mencionó en la introducción, el tratamiento de **1** con ácido *p*-toluensulfónico en benceno genera los productos de reordenamiento **7** y **8**. El mecanismo para el reordenamiento del diol **1** se muestra en el siguiente Esquema 1:

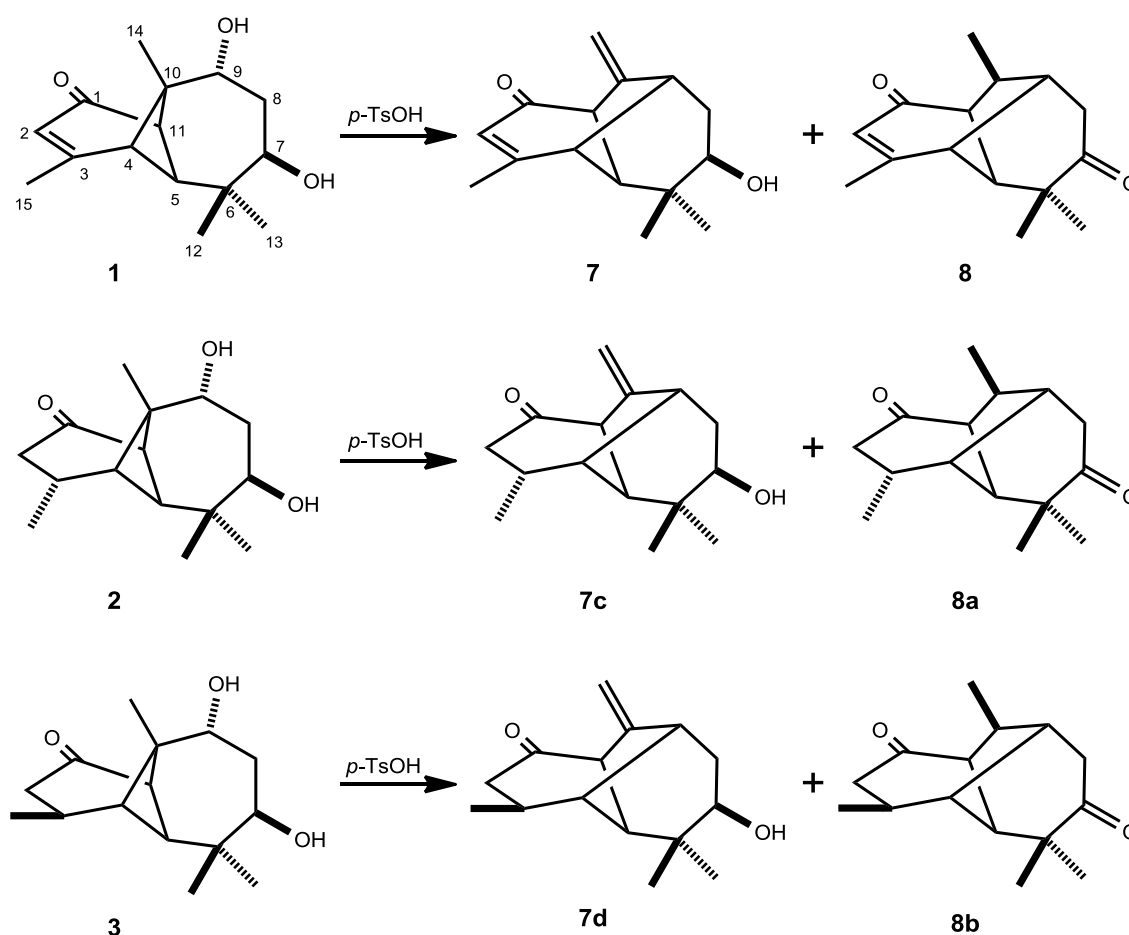


Esquema 1. Mecanismo de reordenamiento molecular de 1 a 7 y 8

Como se puede observar, primeramente ocurre la protonación del oxhidrilo en C-9 de **1** (**a**) lo cual favorece que el enlace C-4–C-10 migre hacia C-9 formándose el carbocatión **b**. La eliminación de un protón del metilo-14 da lugar a la dienolona **7**. Alternativamente en este carbocatión puede ocurrir una migración de hidruro de C-7 hacia C-10 asistida por el oxhidrilo en C-7, formándose de esta manera la endiona **8**. La migración de hidruro se demostró por marcaje con deuterio en C-7¹⁰.

Transposición de Wagner-Meerwein de los dioles saturados 2 y 3^{9,10}

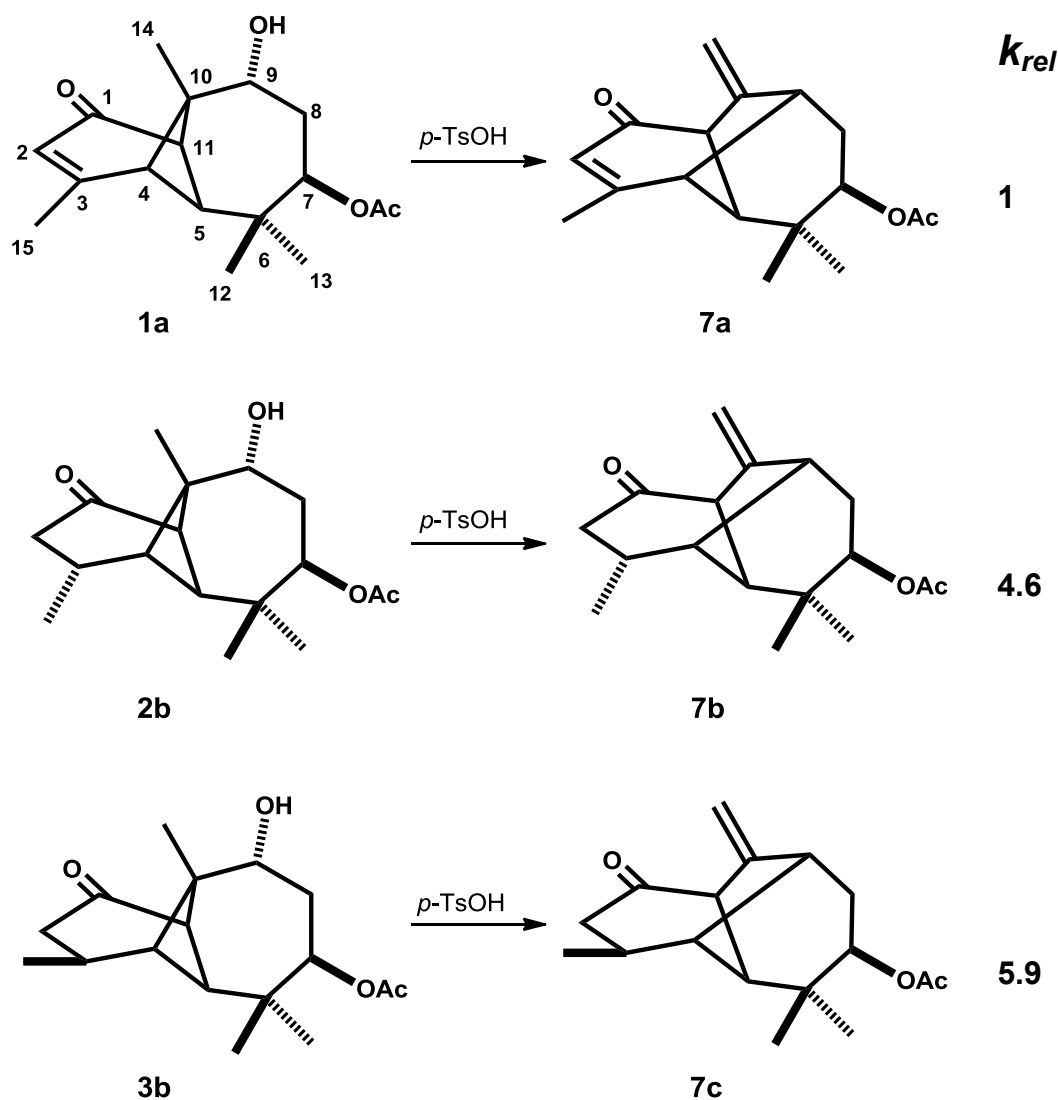
Los dioles saturados **2** y **3** se sometieron a las mismas condiciones de reacción que para la transposición del diol **1** (Esq. II). El diol saturado *alfa* **2** se trató en las condiciones de reaarreglo observándose que reacciona más rápidamente que el diol insaturado **1**, dando **7c** y **8a**. Por otro lado, el diol *beta* **3**, epímero de **2**, dio como único producto la dicetona **8b** pero al reducir el tiempo de reacción de 2 h a 30 min se obtuvo la mezcla de **7d** y **8b**. Los resultados observados revelan que **2** y **3** se reaarreglan similarmente al diol **1** pero en uno o más pasos de la reacción son más rápidos.



Esquema II. Reacciones de transposición de los dioles 1, 2 y 3 con *p*-TsOH en benceno

ESTUDIOS CINÉTICOS^{9,10}

Si observamos el Esquema III vemos que en un primer paso se forma la dienolona **7**, el cual está en equilibrio con su carbocatión **b** y que éste finalmente se transforma en la endiona **8**. Es por esto, que para hacer el estudio cinético primeramente se realizó la cinética de este primer paso, midiendo las velocidades de reacción de los monoacetatos **1a**, **2b** y **3b** a los correspondientes acetatos de los morelienos **7a**, **7b** y **7c**. Las velocidades relativas de las tres reacciones fueron 1.0 para el acetato insaturado, 4.6 para el 3-*alfa* y 5.9 para el 3-*beta*.



Esquema III. Velocidades relativas de formación de 7a, 7b y 7c

Lo anterior permitió hacer una evaluación cuantitativa de lo observado experimentalmente, en donde como ya mencionamos los dioles saturados reaccionan más rápidamente que el diol **1**.

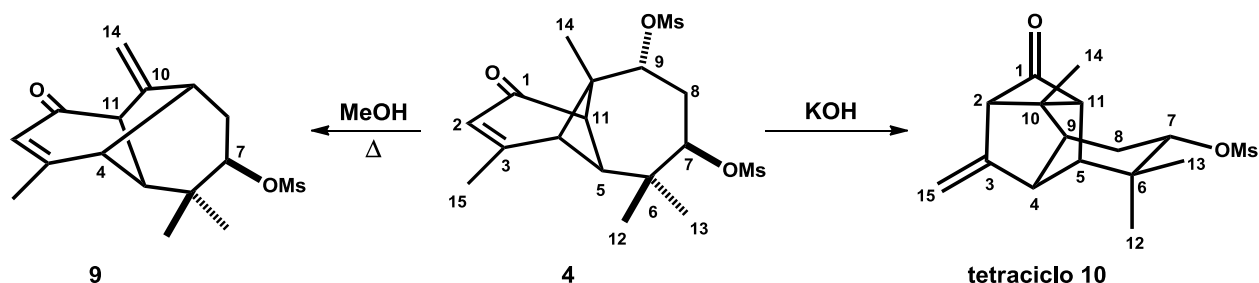
Transposición del dimesilato de diol 4¹⁰⁻¹²

La primera observación de la reactividad del dimesilato **4**, fue que durante la cristalización de este compuesto en metanol, si se calienta demasiado, en lugar de purificarse se va transponiendo en el morelieno **9**.

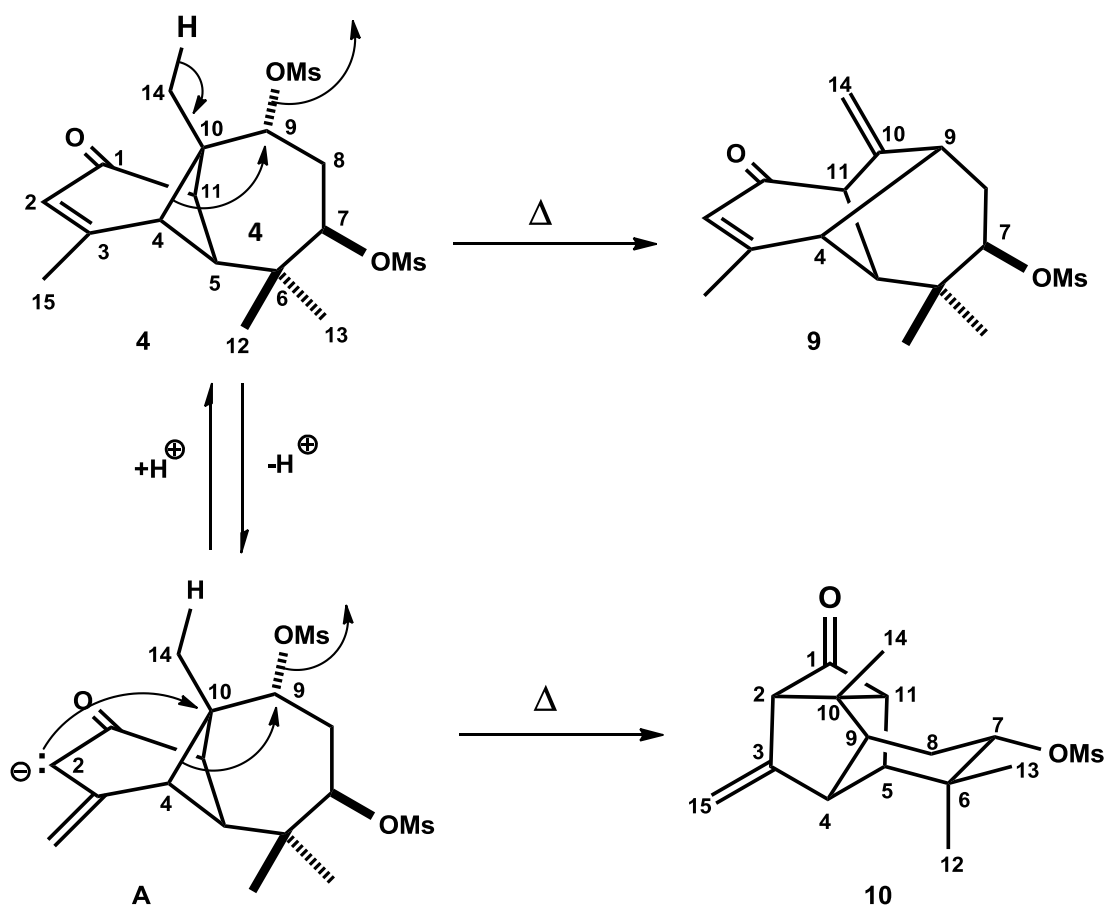
Este comportamiento indicó la facilidad con que este compuesto experimenta la trasposición de Wagner-Meerwein para dar el morelieno **9**.

Explorando otras condiciones se observó que la misma trasposición ocurría al calentar **4** con bicarbonato de potasio.

En esta misma línea, el dimesilato **4** se trató con hidróxido de sodio, obteniéndose un compuesto muy diferente al morelieno **9** cuya estructura **10** se propuso en base a sus datos de resonancia magnética nuclear y posteriormente se confirmó mediante difracción de rayos X¹⁰.



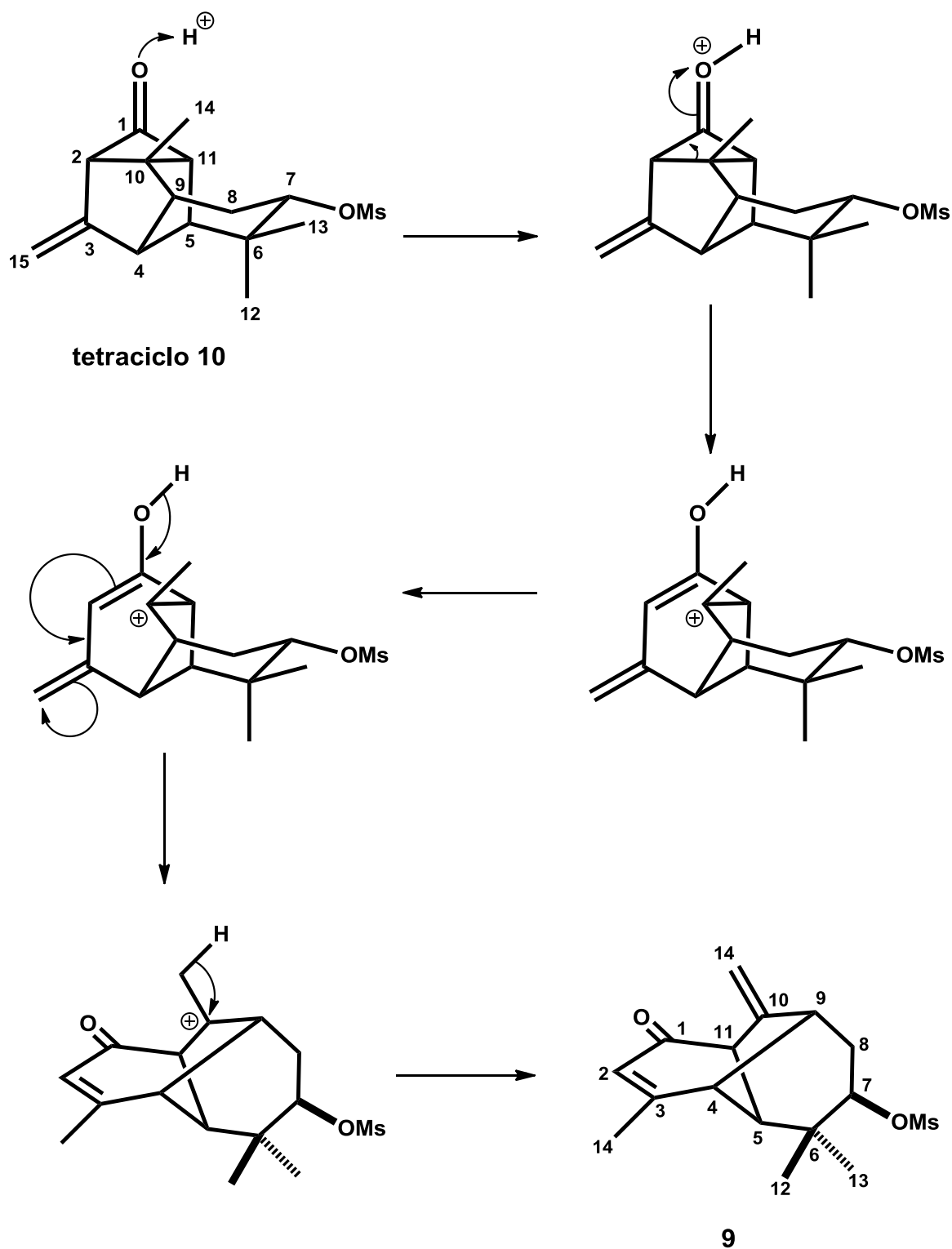
El mecanismo de formación de este sesquiterpeno **10**, que se muestra en el Esquema IV se propuso básicamente considerando que en el medio alcalino se puede formar fácilmente el carbanión **A**, el cual se puede estabilizar por resonancia. En la estructura resonante que se muestra en **A**, el par electrónico localizado en C-2 puede atacar a C-10, quedando enlazado con este carbono y haciendo necesaria prácticamente, la migración del enlace C-4–C-10 hacia C-9, con la consecuente salida del mesilato en este carbono. Cabe mencionar que esta migración es común con la de formación del morelieno **9**.



Esquema IV. Mecanismo para formación de **9 y **10****

Aparentemente el morelieno **9** y el sesquiterpeno tetracíclico **10** difieren mucho en su estructura sin embargo no son muy diferentes ya que básicamente el tetraciclo **10** solo tiene de más el enlace C-2–C-10.

La estrecha relación entre estos dos compuestos se hizo evidente en un experimento reciente¹³ en el que el tetraciclo **10** por tratamiento con ácido *p*-TsOH cuantitativamente se transformó en el morelieno **9**. El mecanismo de la apertura del ciclo de cuatro es la inversa del de su formación en la que el enlace C-2–C-10 se rompe regresando los electrones a formar el doble enlace entre C-2 y C-3 como se muestra en el Esquema V.



Esquema V. Mecanismo de la formación del morelieno 9 a partir del tetraciclo 10

OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar el estudio comparativo de la reactividad de los dimesilatos **4**, **5** y **6** en las tres condiciones de rearreglo mencionadas:

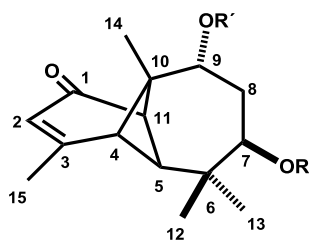
- a) Por calentamiento en metanol, cinéticas
- b) Tratamiento con bicarbonato de potasio y
- c) Tratamiento con hidróxido de potasio.

Objetivos particulares

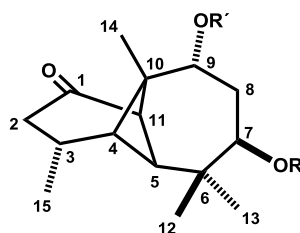
Mediante procedimientos descritos preparar los dioles **1** y **3** a partir de una mezcla de diésteres aislados de raíces de *Stevia salicifolia* y del diol **2** partiendo de los cristales de rasteviona aislados de *Stevia serrata* Cav.

1. Obtener los dimesilatos **4**, **5** y **6** mediante mesilación de los dioles **1**, **2** y **3** respectivamente.
2. Promover la transposición de los dimesilatos **4**, **5** y **6** en MeOH, MeOH-KHCO₃ y MeOH-KOH.
3. Separar y caracterizar en cada caso los productos de rearreglo.
4. Realizar la cinética de transposición de cada uno de los dimesilatos por calentamiento en metanol.
5. En base a la comparación del comportamiento de los dimesilatos **4-6** en cuanto a la identidad de los productos formados y su velocidad de reacción, se realizará una estimación cuantitativa de los factores electrónicos y estereoquímicos involucrados en el reordenamiento. En relación al factor electrónico proporcionado por el doble enlace es, considerando que el factor electrónico es proporcionado por el doble enlace C=C y el estereoquímico por la estereoquímica *alfa* o *beta* del metilo en C-3.

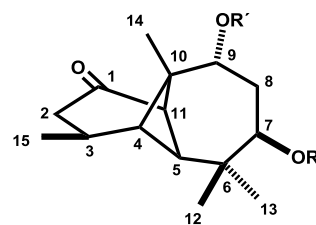
RESUMEN DE ESTRUCTURAS



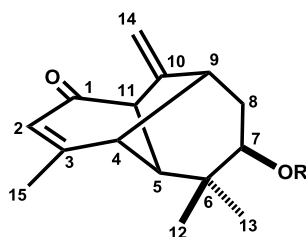
1. R = R' = H
1a. R = Ac, R' = H
1b. R = R' = Ac
4. R = R' = Ms



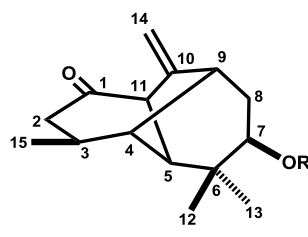
2. R = R' = H
2b. R = Ac, R' = H
5. R = R' = Ms



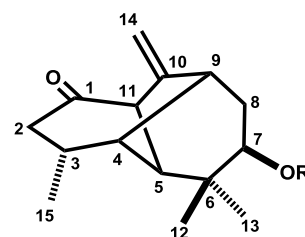
- 1c. R = R' = Ac
3. R = R' = H
3b. R = Ac, R' = H
6. R = R' = Ms



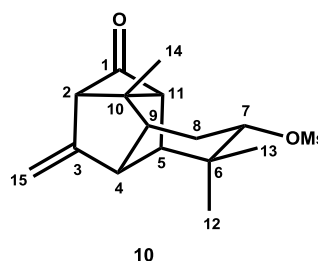
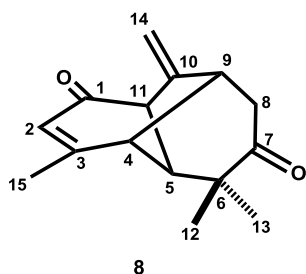
7. R = H
7a. R = Ac
9. R = Ms



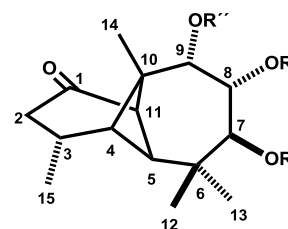
- 6a. R = Ms
7c. R = Ac



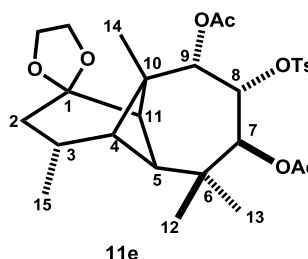
- 5a. R = Ms
7b. R = Ac



10



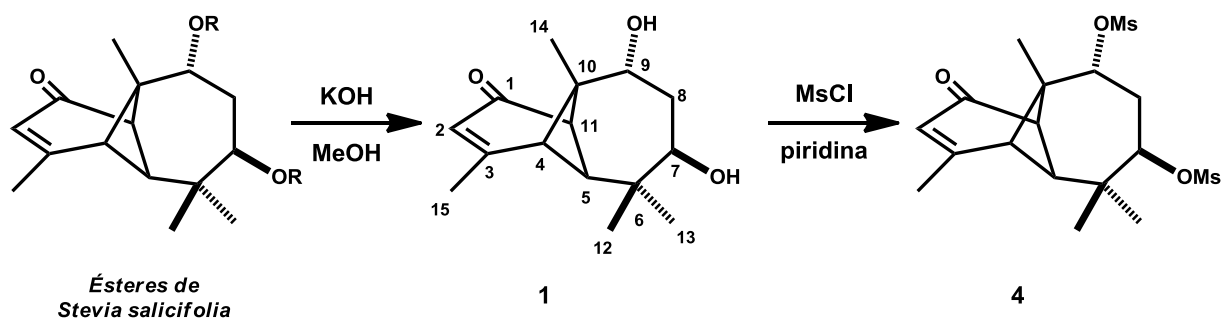
- 11a. R = R' = Ang, R'' = H
11b. R = R' = R'' = H
11c. R = R'' = H, R' = Ts
11d. R = R'' = Ac, R' = Ts



11e

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Preparación del dimesilato insaturado 4



Esquema VI. Secuencia de reacciones para obtener el dimesilato insaturado 4

De las raíces de *Stevia salicifolia* se obtuvo un extracto correspondiente a la mezcla de ésteres de longipinendiolonas, las cuales mediante hidrólisis alcalina dio el diol insaturado **1**. Su espectro de RMN- ^1H (Fig. 1) mostró la señal múltiple en $\delta 5.78$ para el H-2 vinílico que presenta acoplamiento con el metilo Me-15 el cual se observó como una señal doble ($J = 1.6$ Hz) en $\delta 2.04$. Las bases de los oxhidrilos en C-7 y C-9 se observaron como una señal doble de dobles ($J = 12.0, 1.7$ Hz) en $\delta 3.93$ y una triple ($J = 3.9$ Hz) en $\delta 3.83$ respectivamente. También se observaron las señales características del sistema de longipineno: H-11 en $\delta 3.03$ (d, $J = 6.8$ Hz), H-4 en $\delta 2.56$ (d, $J = 6.8$ Hz) y H-5 (s) en $\delta 2.27$. En la región de los metilos se observaron tres señales simples que integraron para tres protones cada una correspondiente a los metilos terciarios Me-14 en $\delta 1.10$, Me-13 en $\delta 0.99$ y Me-12 en $\delta 0.86$.

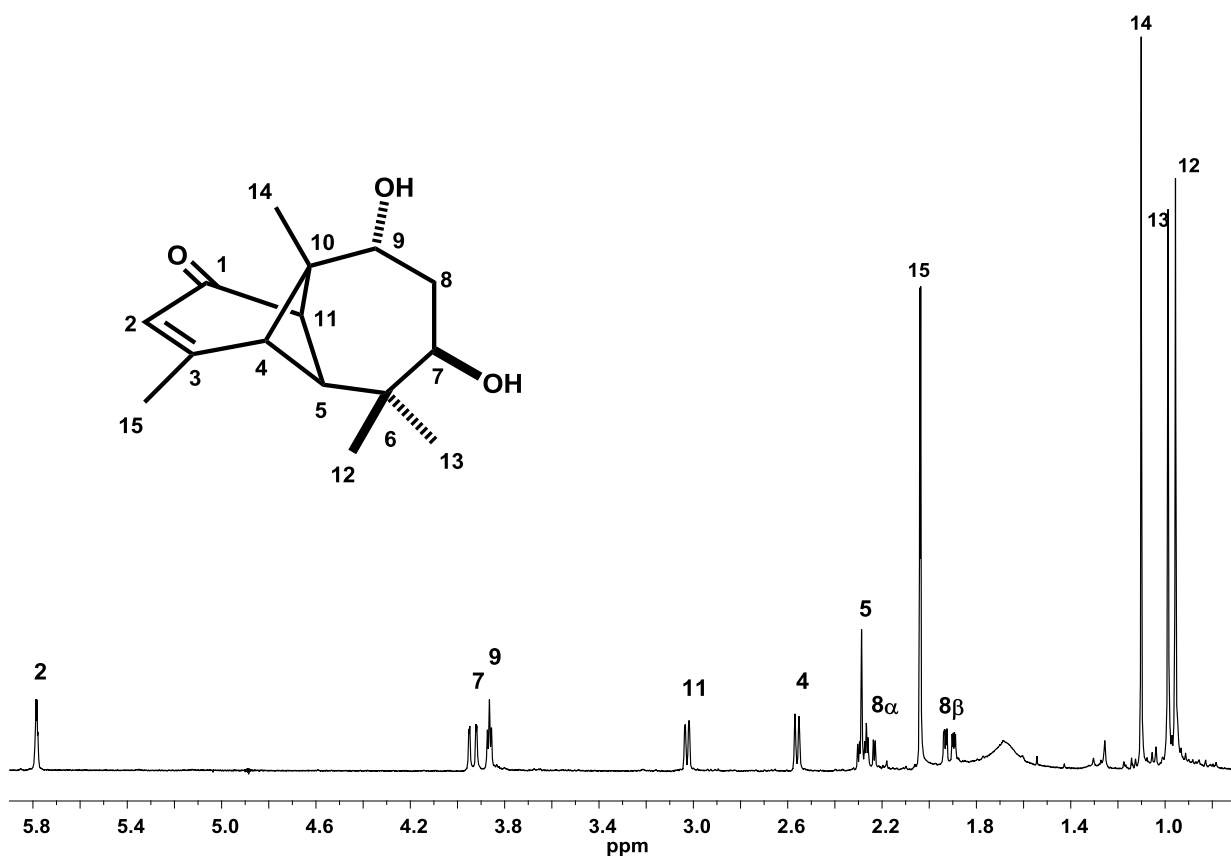


Figura 1. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del longipinendiol **1**

La obtención del dimesilato insaturado **4** se realizó mediante mesilación de **1** con cloruro de mesilo (MsCl) en piridina. Este compuesto presentó un p.f. de 182-184 °C en cuyo espectro de RMN-¹H (Fig. 2) se observó el desplazamiento de las señales hacia campo bajo para H-9 en δ 4.93 (dd, $J = 4.2, 2.6$ Hz) y H-7 en δ 4.85 (dd, $J = 12.1, 1.7$ Hz) ahora bases de mesilo, y la aparición de dos señales simples que integraron para tres protones cada una en δ 3.17 y δ 3.08 de los metilos de mesilo presentes en la molécula.

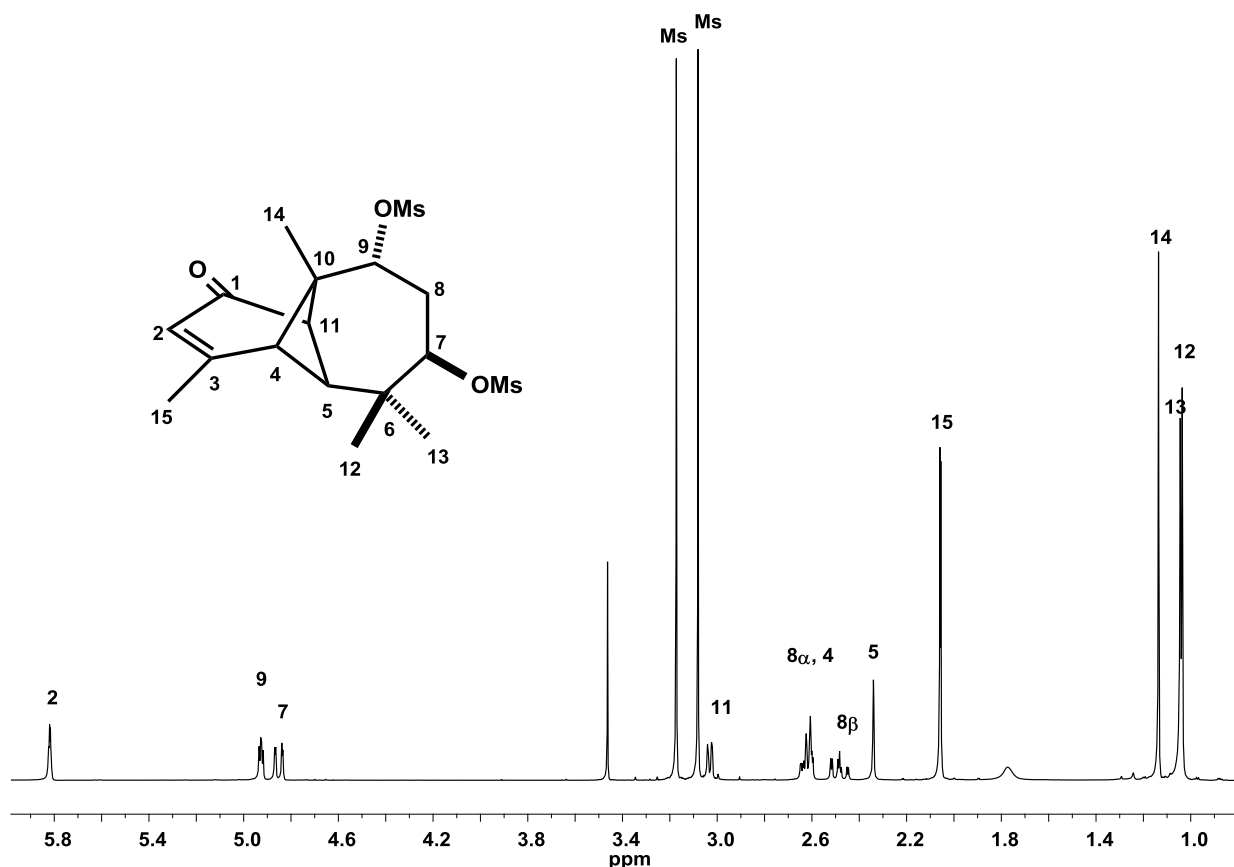
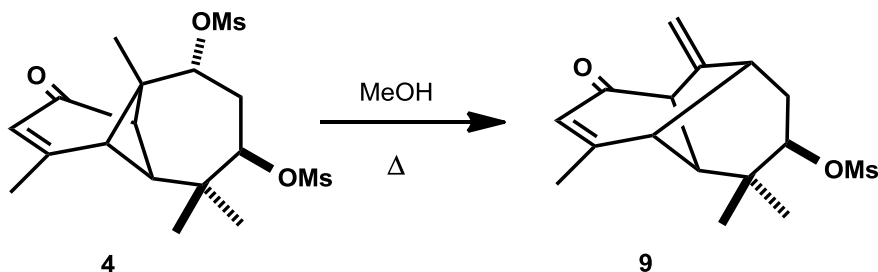
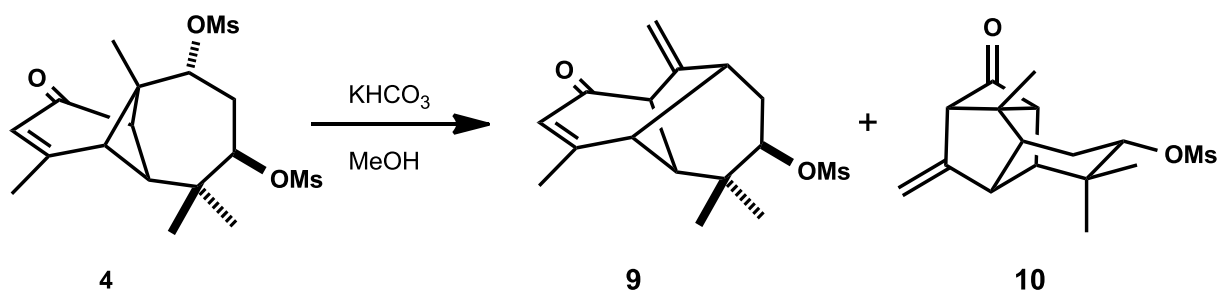


Figura 2. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del dimesilato de diol **4**

En este momento contábamos con la primera materia prima referente al dimesilato insaturado **4**, y conociendo la facilidad con que se transforma calentándolo en MeOH, procedimos a someterlo primeramente a reflujo en este disolvente y posteriormente en condiciones alcalinas tanto suaves como fuertes, con la finalidad observar si ocurre la formación de diferentes productos de rearreglo y en qué proporción.

a) Tratamiento del dimesilato insaturado 4 con MeOH a reflujo

El derivado **4** se sometió a reflujo en MeOH por 10 h y durante el curso de la reacción se tomaron alícuotas de 0.125 μL cada hora y se analizaron mediante RMN- ^1H . Al cabo de 10 h la proporción de materia prima **4** y el producto de reacción, el morelieno insaturado **9**, fue de 2:1 respectivamente. De acuerdo a todos los espectros de las alícuotas obtenidas no se observó la formación de algún otro compuesto.

b) Tratamiento del dimesilato insaturado 4 con KHCO_3 

Por otro lado, **4** se sometió en condiciones alcalinas suaves con KHCO_3 en MeOH a reflujo. De igual manera que el procedimiento anterior, se monitoreó el avance de la reacción mediante sus espectros de RMN. Transcurridas 9 h de reacción ocurrió la transformación total del dimesilato **4** formándose el morelieno **9** en un 70%, el tetraciclo **10** en un 15% más otro compuesto no identificado en un 15%.

El espectro de RMN- ^1H del morelieno **9** mostrado en la Figura 3 fue muy

diferente al de la materia prima el cual mostró dos señales simples en $\delta 5.26$ y $\delta 5.13$ debidas a un metileno exocíclico asignado a H-14 y H-14'. En la región de los protones vinílicos se observó una señal simple ancha en $\delta 5.64$ que integró para un protón asignada al H-2 y presenta acoplamiento alílico con el metilo Me-15 ubicado en $\delta 2.00$ (d, $J = 1.4$ Hz) lo cual nos indicó que la parte de la molécula correspondiente a la ciclohexenona permaneció sin cambio. La presencia de una sola señal para metilo de mesilo en $\delta 3.00$ aunada a una señal doble de dobles en $\delta 4.59$ ($J = 11.1, 5.9$ Hz) permitió asignar a ésta como la base de mesilo H-7. La señal de H-11 se desplazó un poco hacia campo bajo con respecto a la materia prima, en $\delta 3.45$; mientras que H-9 y H-5 se desplazaron hacia campo alto en $\delta 2.72$ (d, $J = 2.6$ Hz) y en $\delta 2.14$ respectivamente. En la región de metilos terciarios se observaron dos señales debidas a los metilos *gem* Me-12 y Me-13 en $\delta 1.07$ y $\delta 1.06$ respectivamente.

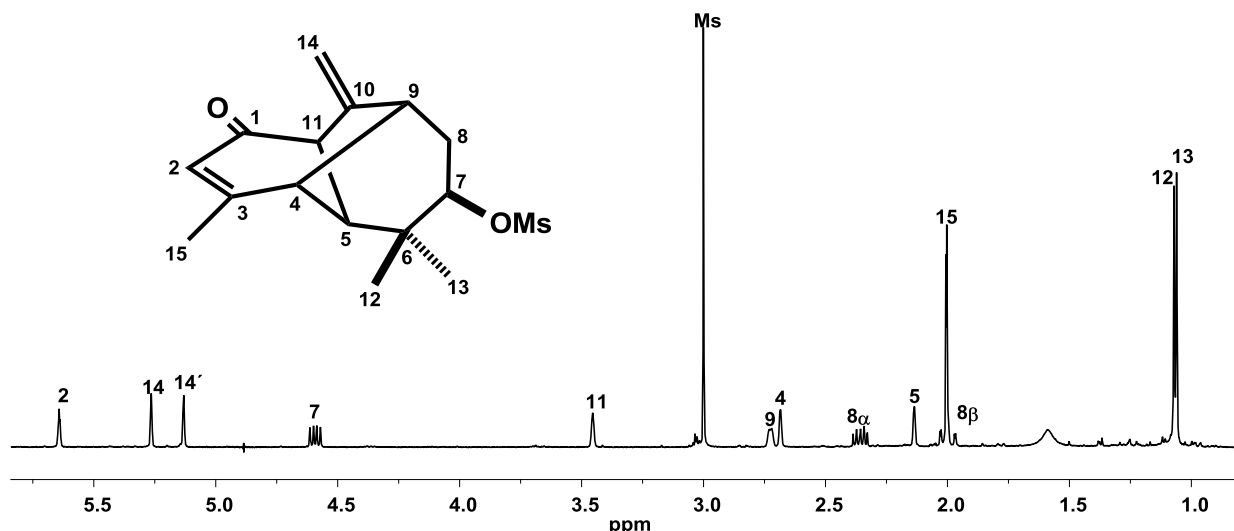
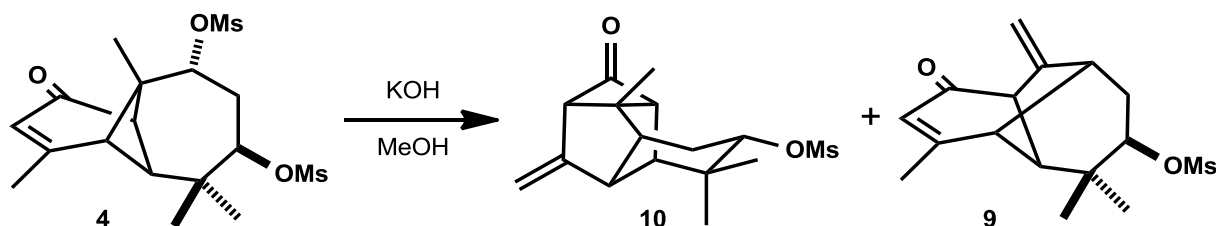


Figura 3. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del morelieno insaturado 9

c) Tratamiento del dimesilato insaturado 4 con KOH



A continuación el dimesilato **4** se sometió en condiciones alcalinas fuertes con KOH en MeOH. Al igual que en las reacciones anteriores, se monitorearon por RMN- ^1H . Se observó que a los 15 minutos de reacción se favoreció la formación del tetraciclo **10** con respecto a la del morelieno **9** en proporción relativa 4:1. Lo anterior se puede explicar en base a que en condiciones básicas fuertes se genera un carbanión que en determinado momento se encuentra en C-2 y es el que forma el nuevo enlace C-2–C-10 (Esquema II)

El espectro de RMN- ^1H del sesquiterpeno tetracíclico **10** (Fig. 4) reveló la desaparición del doble enlace entre C-2 y C-3 al no observarse la señal del H-2 ni del metilo Me-15, ambos vinílicos. A su vez, se observaron las dos señales dobles ($J = 1.1$ Hz) en $\delta 4.99$ y $\delta 4.77$ de un metileno exocíclico que se asignó al C-15. El H-7 base de mesilo se observó en $\delta 4.33$ como una doble de dobles ($J = 11.1, 6.2$ Hz) por su interacción con H-8 α y H-8 β . El H-2 *alfa* a carbonilo, ahora alílico, se observó como una señal doble ($J = 7.4$ Hz) en $\delta 3.32$ por el acoplamiento en M con H-11 en $\delta 2.80$ (d, $J = 7.4$ Hz); la señal para H-4 en $\delta 2.97$ presentó un ligero acoplamiento con H-5 en $\delta 2.10$. Se ubicaron los metilos terciarios Me-14, Me-12 y Me-13 en $\delta 1.42$, $\delta 1.08$ y $\delta 1.01$ respectivamente.

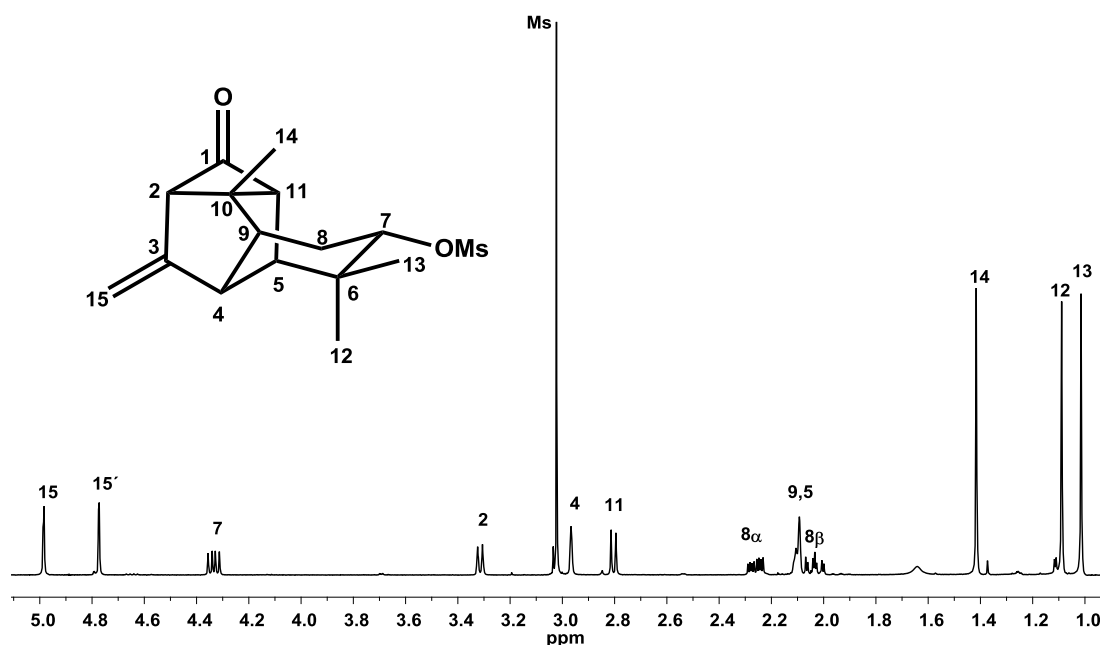


Figura 4. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del tetraciclo **10**

La estructura del sesquiterpeno tetraciclo **10** se confirmó mediante su análisis de difracción de rayos X.

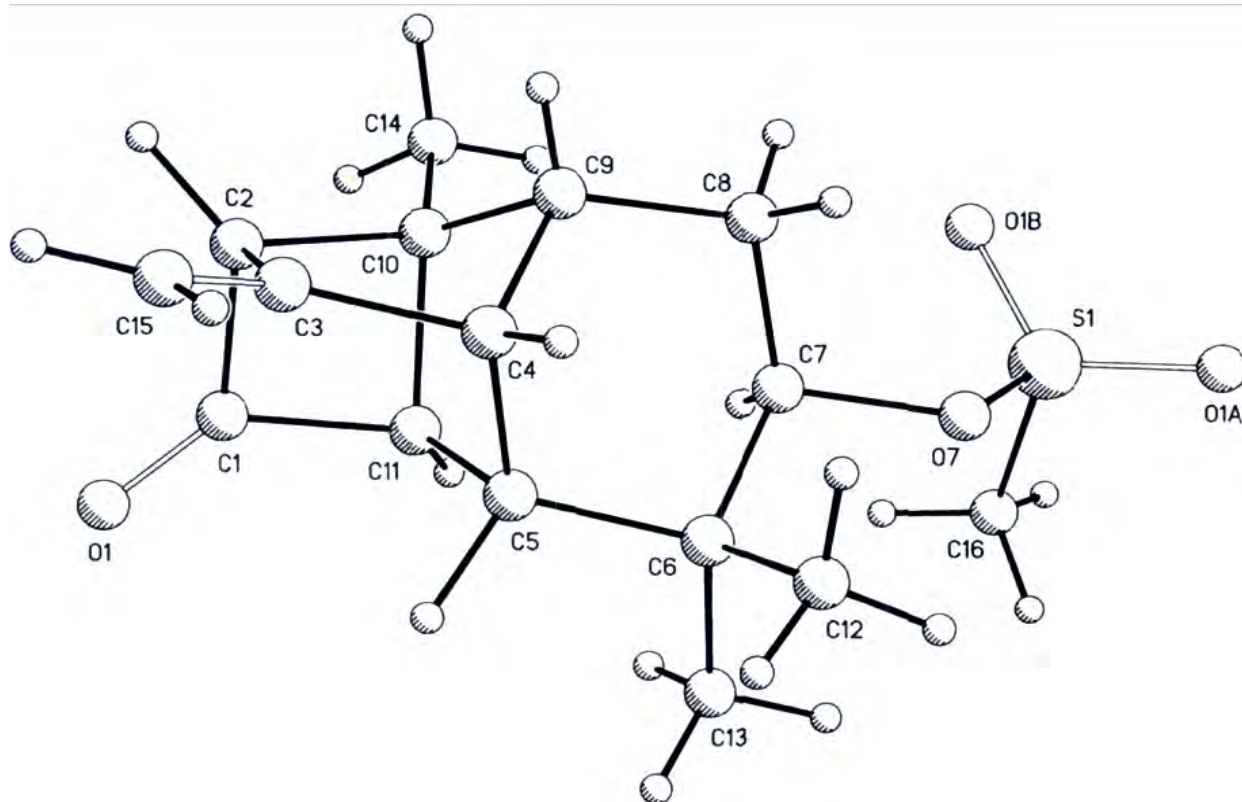


Figura 5. Estructura obtenida del análisis por difracción de rayos X del tetraciclo **10**

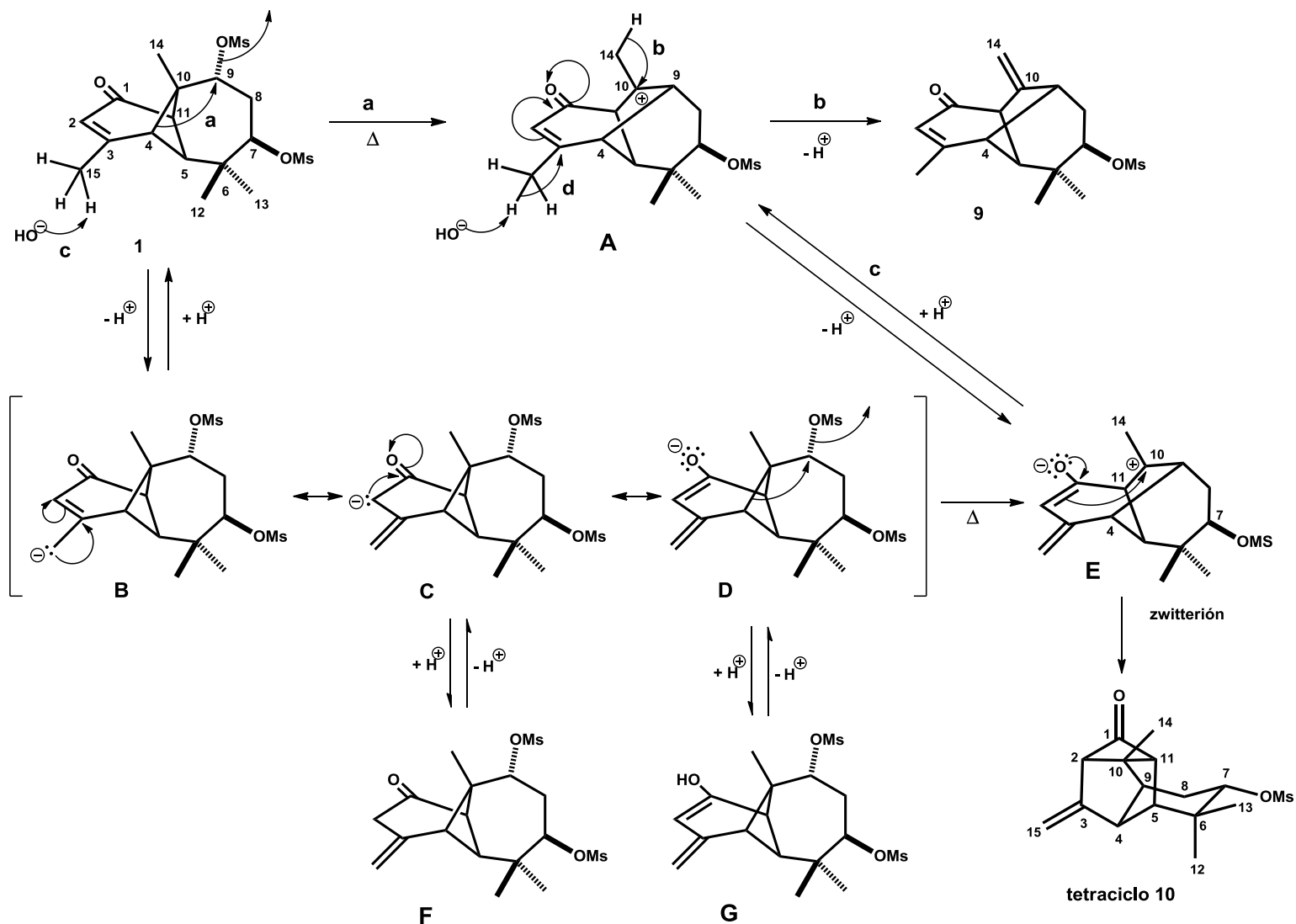
En el mecanismo del Esquema VIIa se propone que el dimesilato **4** en presencia de base y calentamiento, primero puede ocurrir una la migración del enlace C-4–C-10 hacia C-9 (paso a) con la consecuente salida del grupo mesilato y formación del carbocatión **A**, el cual mediante eliminación de un protón del metilo Me-14 da lugar al morelieno **9** (paso b), proceso que sucede por calentamiento en MeOH.

Por otro lado, el dimesilato **4** en presencia de hidróxido de potasio a temperatura ambiente, el ión hidróxido abstrae un hidrógeno alílico (paso c) para generar el anión **B**, el cual se estabiliza por resonancia generando las estructuras **C** y **D** mismas que pueden estar en equilibrio, por adición o liberación de un protón, con la enona **F** o con el dienol **G** respectivamente. Al calentar la reacción, ocurre la transposición de Wagner Meerwein formando el zwitterión **E** en el que al pasar el par electrónico del oxígeno, hacia C-2, éste ataca a C-10 formando el enlace C-2–C-10 del ciclo de cuatro del sesquiterpeno tetracíclico **10**.

Por otro lado, puede ser que la enolización ocurra hasta después que se ha formado el carbocation **A**, en el que la abstracción de un protón por parte del ión hidróxido (paso d) forme directamente el zwitterión **E**, a partir del cual como ya mencionamos, se forma el enlace C-2–C-10 del tetraciclo **10**.

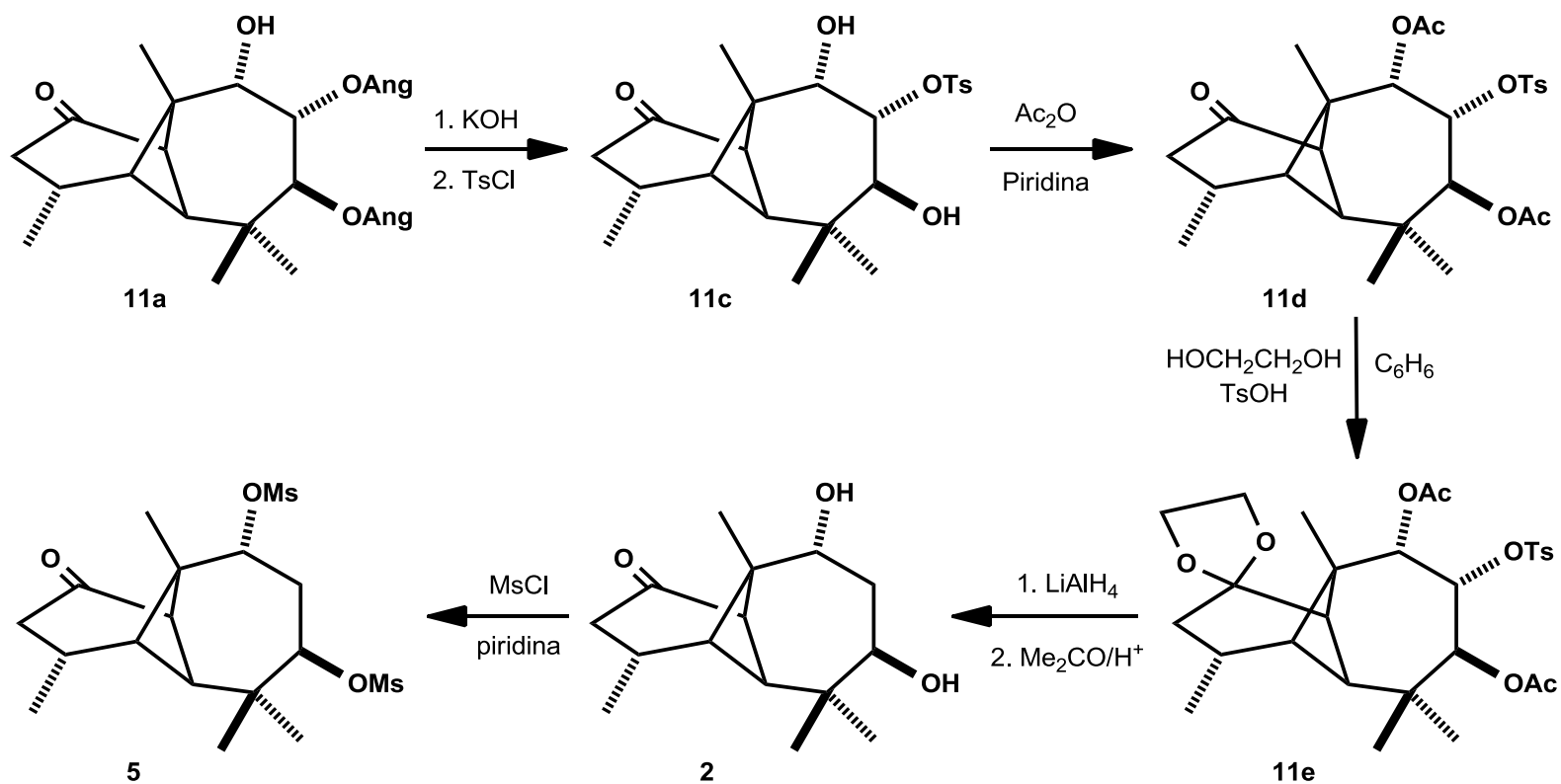
Desde luego la formación de carbaniones estables incluyendo el **zwitterion E**. solo ocurrirá en el medio alcalino y en presencia del doble enlace en el ciclo de seis, ya que del calentamiento en ausencia de base solamente se obtiene el morelieno **9**.

Cabe mencionar que no obstante que los pasos donde hay formación de enoles son procesos reversibles, la transformación del morelieno **9** al tetraciclo **10** no son reversibles en medio alcalino, ya que morelieno **9** en estas condiciones no genera el tetraciclo **10** ni este se transforma a morelieno en el medio alcalino.



Esquema VIa. Mecanismo propuesto para la formación del morelieno 9 y el Sesquiterpeno tetracíclico 10

2. Preparación del dimesilato saturado alfa 5



Esquema VII. Secuencia de reacciones para obtener el dimesilato saturado alfa 5

La preparación del alcohol saturado **2** que posee de origen la estereoquímica *alfa* del grupo metilo secundario Me-15 en C-3, involucra una serie de transformaciones químicas para convertir únicamente el C-8 a metileno y mantener intactos los estereocentros C-7, C-9 de configuración *beta* y *alfa* respectivamente similar a sus análogos **1** y **3**.

Del extracto hexánico de las raíces de *Stevia serrata* Cav. se obtuvo directamente y en forma cristalina la rasteviona **11a**. En su espectro de RMN-¹H (Fig. 5) se identificaron señales para dos grupos angeloilos presentes en este producto natural: en δ 6.12 para los hidrógenos vinílicos H-3' y H-3'', en δ 1.99 para los metilos 4' y 4'', mientras que en δ 1.82 para los metilos 5' y 5''. Sus hidrógenos bases de angeloilos H-7 y H-8 se observaron como una sola señal que integró para dos protones en δ 5.52 y la señal del protón H-9 base de hidroxilo se ubicó en δ 3.82 (d, $J = 2.0$ Hz). Los metinos del sistema de longipineno se observaron como dos señales dobles ($J = 5.5$ Hz) acoplados entre sí para los protones H-11 en δ 3.10 y H-4 en δ 2.26, mientras que la señal para H-5 se ubicó en δ 1.82. Los hidrógenos metilénicos H-2_{alfa} y H-2_{beta} se observaron en δ 2.58 (dd, $J = 19.1, 8.6$ Hz) y δ 2.15 (dd, $J = 19.1, 6.2$ Hz) respectivamente. El metilo secundario Me-15 se observó como una señal doble ($J = 6.8$ Hz) en δ 1.11 y su base H-3 como una señal múltiple en δ 2.58. Hacia campo alto se observaron las tres señales de los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 como señales simples en δ 1.12, δ 0.94 y δ 1.07 respectivamente.

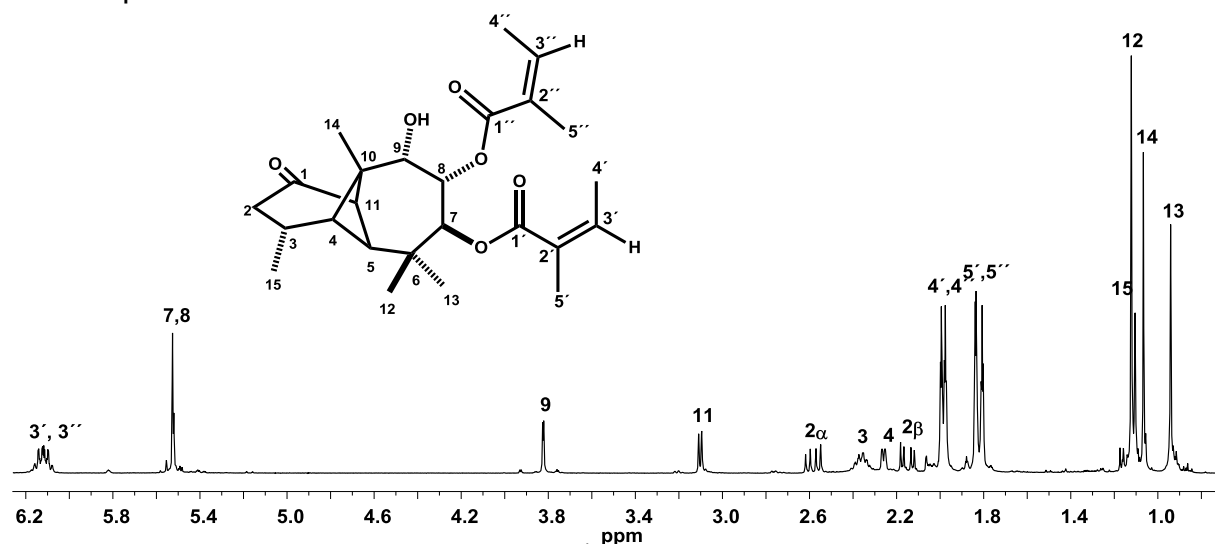


Figura 5. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de la rasteviona **11a**

El metabolito secundario **11a** obtenido se sometió a tratamiento alcalino para hidrolizar los ésteres angélicos y obtener la triolona **11b**. El espectro de RMN-¹H (Fig. 6) de este compuesto mostró la desaparición de los hidrógenos y metilos vinílicos de los angeloilos. Las señales bases de hidroxilo H-8 y H-9 se observaron parcialmente sobrepuestas y corridas hacia campo alto en δ 3.81 mientras que H-7 se observó como una señal doble ($J = 9.9$ Hz) en δ 3.65. Los protones metínicos del ciclobutano H-11 y H-4 se observaron como dos señales dobles ($J = 5.2$ Hz) mutuamente acopladas en δ 2.90 y δ 2.05 en tanto que H-5 mostró una señal simple en δ 1.76. Los hidrógenos metilénicos H-2_{alfa} y H-2_{beta} se observaron en δ 2.55 (dd, $J = 19.1, 8.4$ Hz) y δ 2.13 (dd, $J = 19.1, 6.1$ Hz) respectivamente. El metilo secundario Me-15 se observó como una doble en δ 1.08 ($J = 6.7$ Hz) y su protón base H-3 en δ 2.32 como una señal múltiple. Los metilos terciarios Me-13, Me-14 y Me-12 mostraron señales simples en δ 1.12, δ 1.07 y δ 0.94 respectivamente.

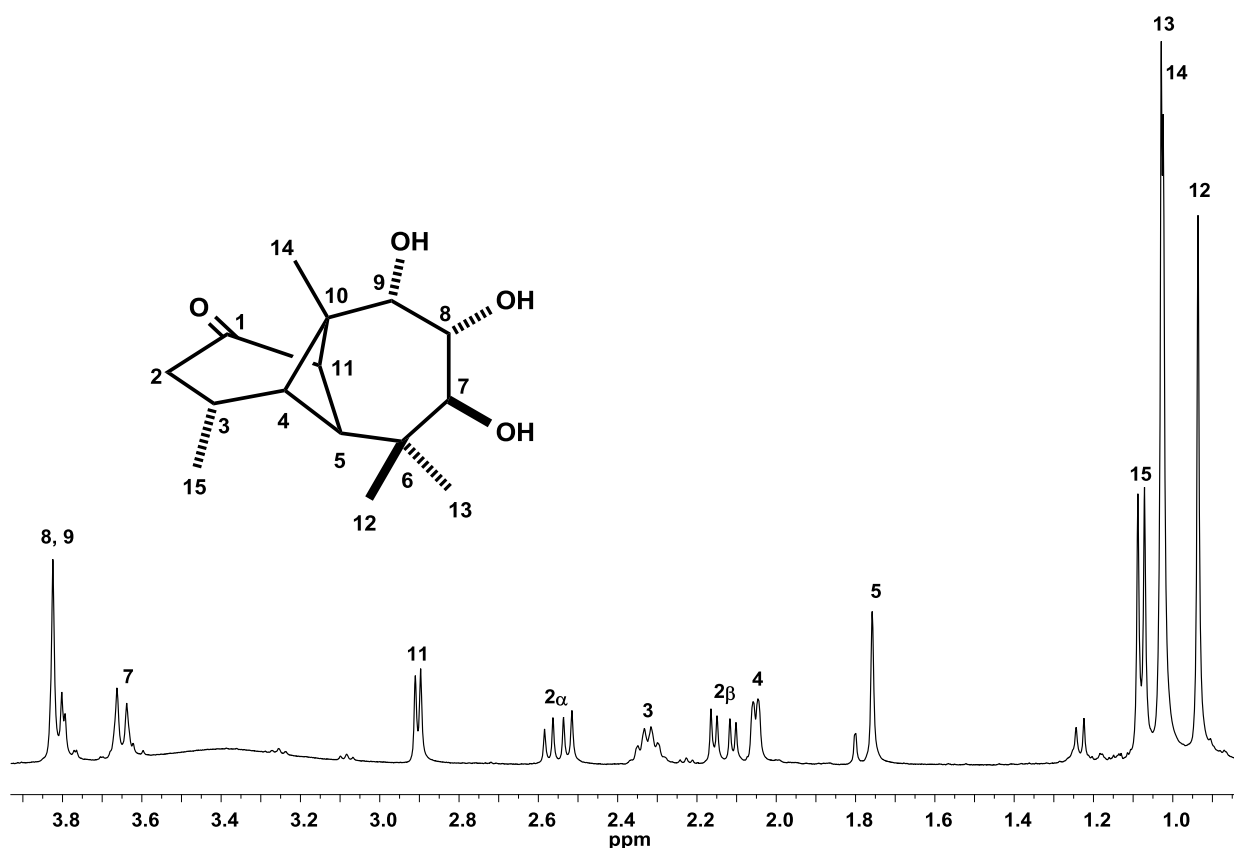


Figura 6. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de la triolona **11b**

La monotosilación selectiva en C-8 de **11b** se llevó a cabo con TsCl en piridina, dando como producto una mezcla en proporción 4:1 de monotosilato en C-8 y del monotosilato en C-7. La mezcla se separó por cromatografía en columna lográndose aislar e identificar el 8-monotosilato **11c** requerido. En su espectro de RMN- ^1H (Fig. 7) se observaron las señales para el grupo tosilo: los hidrógenos aromáticos H-2' y H-6' en $\delta 7.84$ (d, $J = 9.0$ Hz), H-3' y H-5' en $\delta 7.37$ (d, $J = 9.0$ Hz) y el metilo del anillo aromático en $\delta 2.46$. El H-8 base de tosilo se observó a campo bajo como una doble de dobles ($J = 10.9, 3.1$ Hz) en $\delta 4.78$ con respecto a H-9 que dio una señal simple ancha en $\delta 3.99$ y H-7 que se observó como una señal doble de dobles ($J = 10.9, 3.9$ Hz) en $\delta 3.84$.

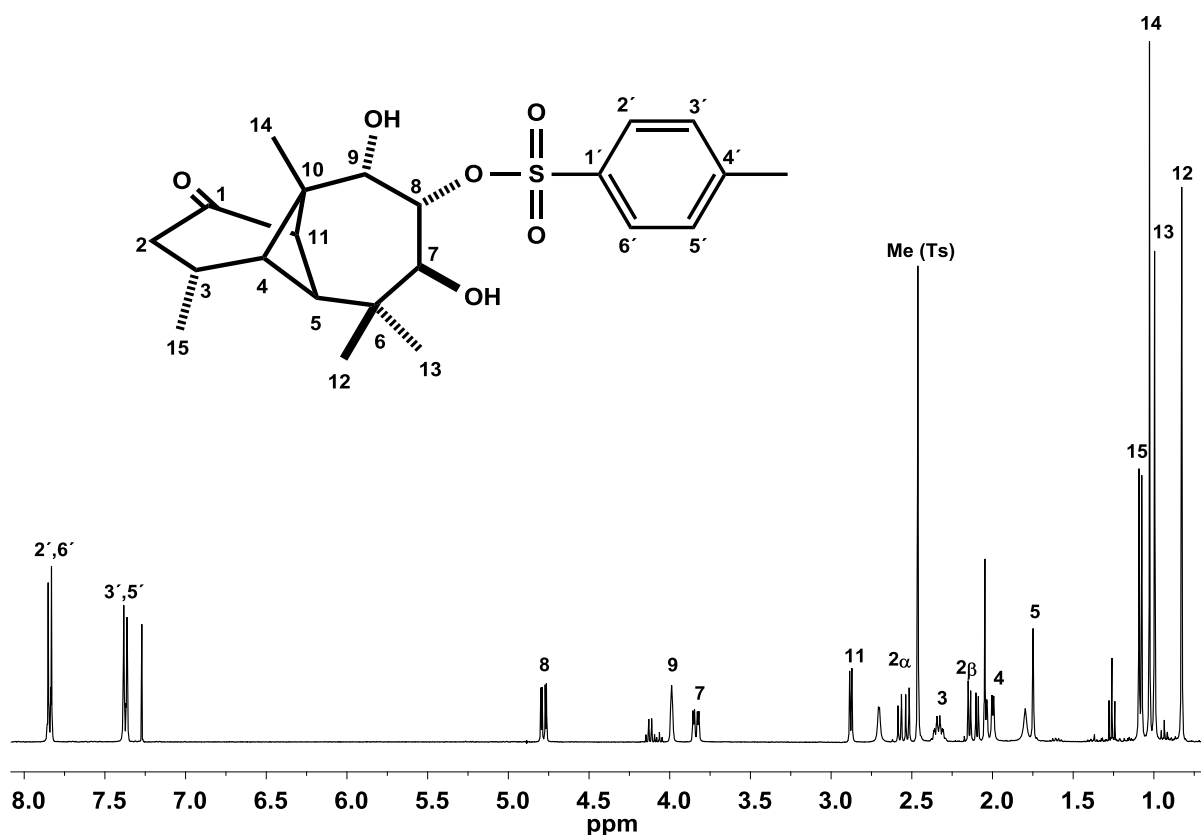


Figura 7. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de 8-tosilato de triolona **11c**

Una vez obtenido el tosilato **11c**, se procedió a acetilar los hidroxilos en C-7 y C-9 mediante el empleo de Ac_2O en piridina. El producto obtenido **11d** se pudo cristalizar fácilmente de CH_2Cl_2 -hexano en forma de un sólido blanco. Sus datos de RMN de protón (Fig. 8) mostraron las señales de los protones aromáticos del grupo tosilato en $\delta 7.75$, $\delta 7.34$ y $\delta 2.45$. El metino H-8 base de tosilato se observó como una doble de dobles ($J = 11$ y 3.2 Hz) en $\delta 5.03$. Mientras que las señales de las bases de los acetilos H-9 y H-7 se desplazaron hacia campo bajo observándose como señales dobles en y $\delta 5.32$ ($J = 11.0$ Hz) y $\delta 5.27$ ($J = 3.2$ Hz) respectivamente. A su vez los metilos de los dos acetilos se observaron como señales simples $\delta 2.04$ y $\delta 2.02$ e integraron para tres protones cada una.

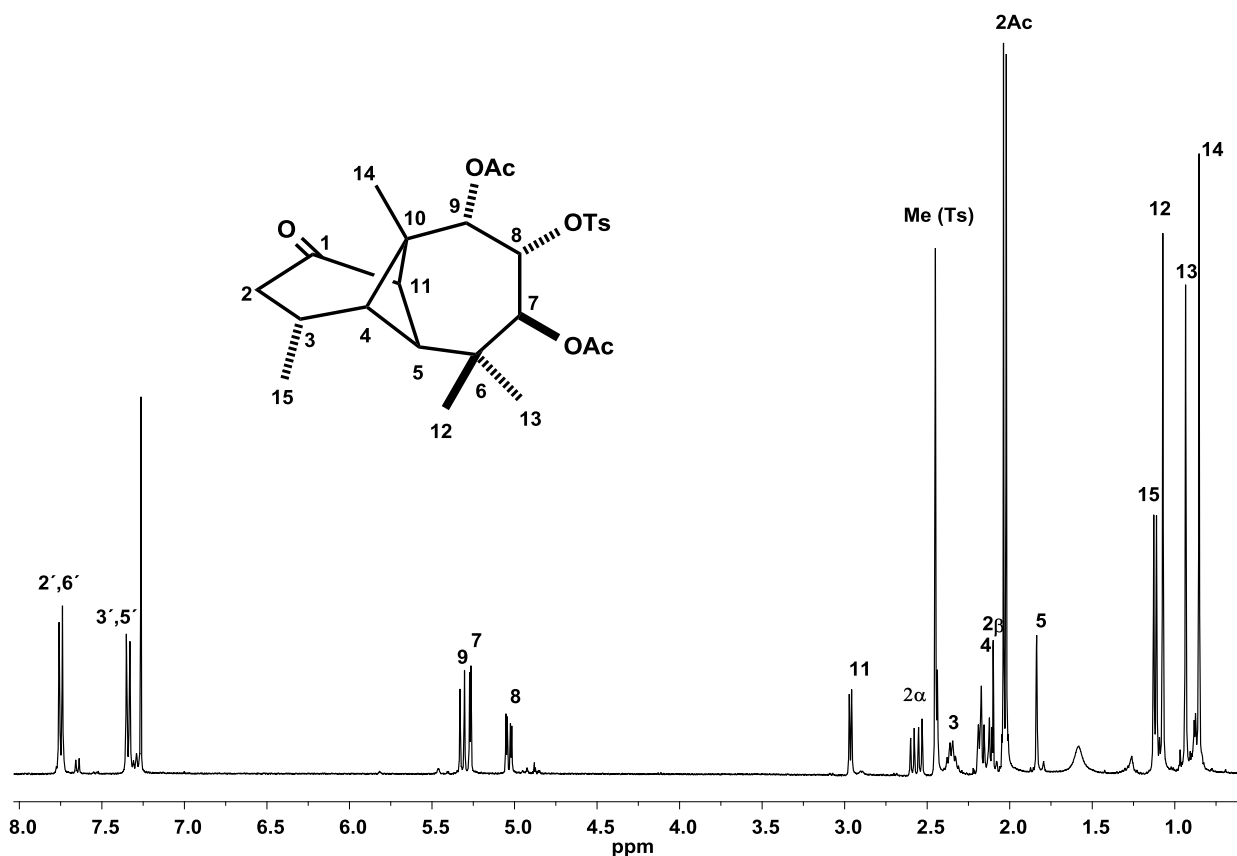


Figura 8. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de 8-tosilatodiacetato de triolona **11d**

Teniendo en cuenta que el LiAlH_4 es un agente reductor no selectivo, se procedió a proteger el carbonilo de cetona en C-1 con etilenglicol y *p*-TsOH para obtener el etilencetal **11e**. El producto obtenido fue un residuo ligeramente amarillo que cristalizó de CH_2Cl_2 -Hexano. Los cambios más significativos en su espectro de hidrógeno (Fig. 9) fue la aparición de la señal característica del etilencetal como una señal múltiple en $\delta 3.86$ que integró para cuatro protones y el desplazamiento hacia campo alto de las señales para H-11, H-2_{alfa} y H-2_{beta} observándose en $\delta 2.33$ (d, $J = 5.8$ Hz), $\delta 2.18$ y $\delta 1.70$ respectivamente debido al cambio de grupo funcional en C-1.

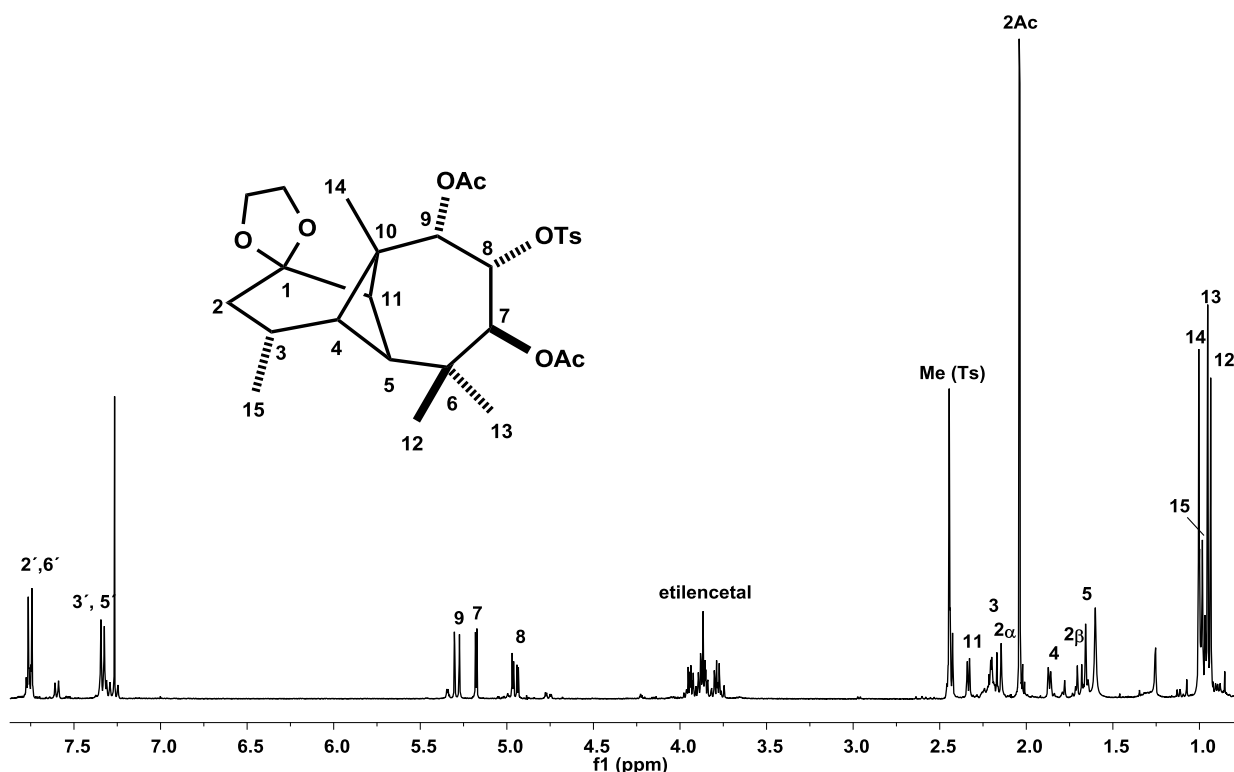


Figura 9. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de etilencetal del 8-tosilatodiacetato de triolona **11e**

Enseguida **11e** se trató con LiAlH_4 en THF anhidro para llevar a cabo la reacción de sustitución del tosilo por hidruro y generar el metileno en C-8, así como la hidrólisis de los acetatos. Finalmente, el producto de esta reacción se trató en condiciones ácidas para regenerar el carbonilo en C-1 obteniéndose una mezcla que por cromatografía en columna se logró aislar el diol *alfa* **2**, aunque en bajo rendimiento.

El espectro de ^1H -RMN de **2** (Fig. 10) solo presentó dos señales para las bases de los alcoholes H-7 en $\delta 3.91$ (dd, $J = 12.1, 1.6$ Hz) y H-9 en $\delta 3.76$ (t, $J = 3.4$ Hz). Además, se observaron las señales del nuevo metileno asignado a la posición 8 corroborado por sus espectros de ^{13}C , DEPT, HETCOR y COSY, por lo tanto se asignaron los protones H-8 $_{\alpha}$ en $\delta 2.29$ y H-8 $_{\beta}$ en $\delta 1.85$ (ddd, $J = 14.5, 3.7, 1.9$ Hz). También se observaron las señales del sistema de longipineno: H-11 como una señal doble ($J = 5.6$ Hz) en $\delta 2.89$ acoplada a H-4 en $\delta 2.04$ (d, $J = 5.6$ Hz) y H-5 en $\delta 1.75$ como una señal simple ancha. En la región de metilos se observó el metilo secundario Me-15 como una señal doble ($J = 6.7$ Hz) en $\delta 1.09$ observándose su hidrógeno base H-3 en $\delta 2.29$ como una señal múltiple y las señales debidas a los metilos Me-13, Me-14 y Me-12 en $\delta 1.02, \delta 0.98, \delta 0.92$ respectivamente.

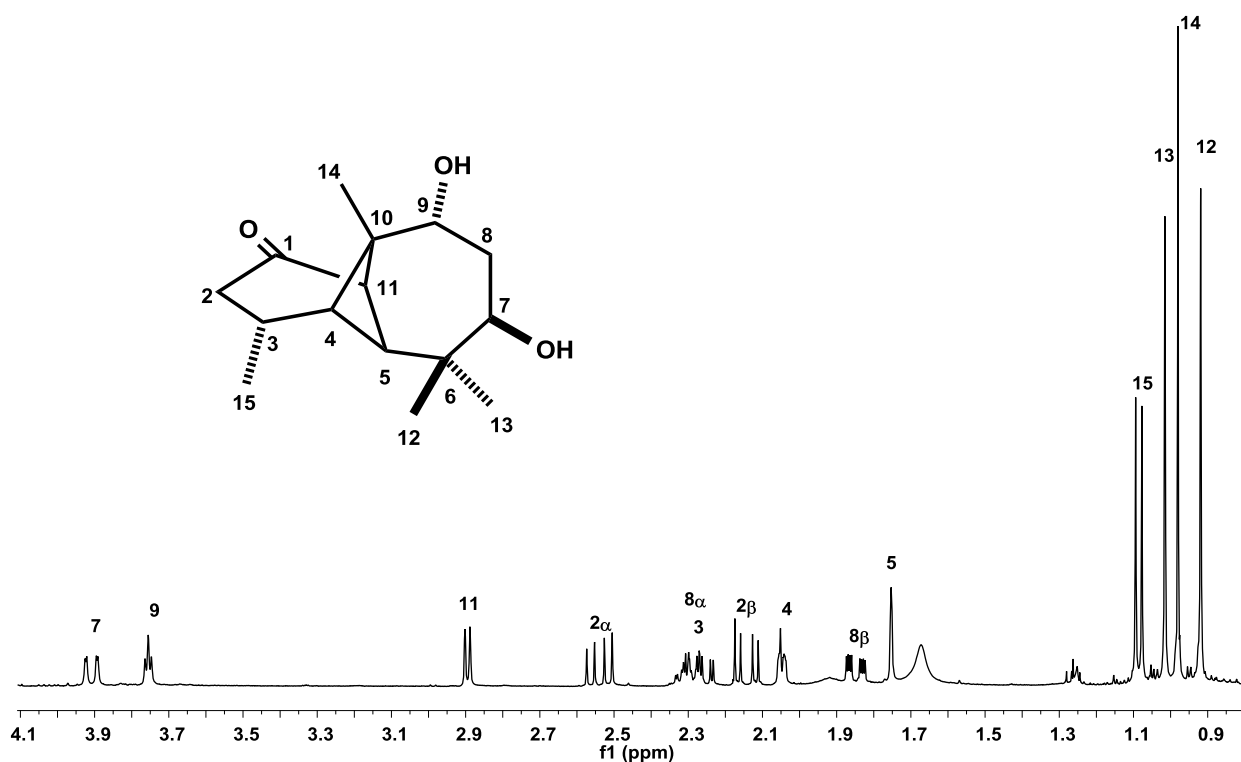


Figura 10. Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del diol α **2**

El tratamiento de **2** con MsCl dio el dimesilato saturado *alfa* **5** esperado, el cual en su espectro de RMN-¹H (Fig. 11) mostró un corrimiento hacia campo bajo de los metinos H-7 y H-9 ahora bases de mesilo, observándose como señal múltiple en δ 4.85. Los metilos de los mesilo en δ 3.17 y δ 3.08 lo que nos indicó que la esterificación se llevó con éxito. Las señales de los metinos del ciclobutano H-11, H-4 y H-5 se observaron en δ 2.91 (d, $J = 5.7$ Hz), δ 2.11 (d, $J = 5.7$ Hz) y en δ 1.83 respectivamente. Hacia campo alto se ubicó la señal doble ($J = 6.7$ Hz) para el metilo secundario Me-15 en δ 1.11 y las señales simples de los metilos terciarios Me-13, Me-14 y Me-12 en δ 1.09, δ 1.04 y en δ 1.01 respectivamente.

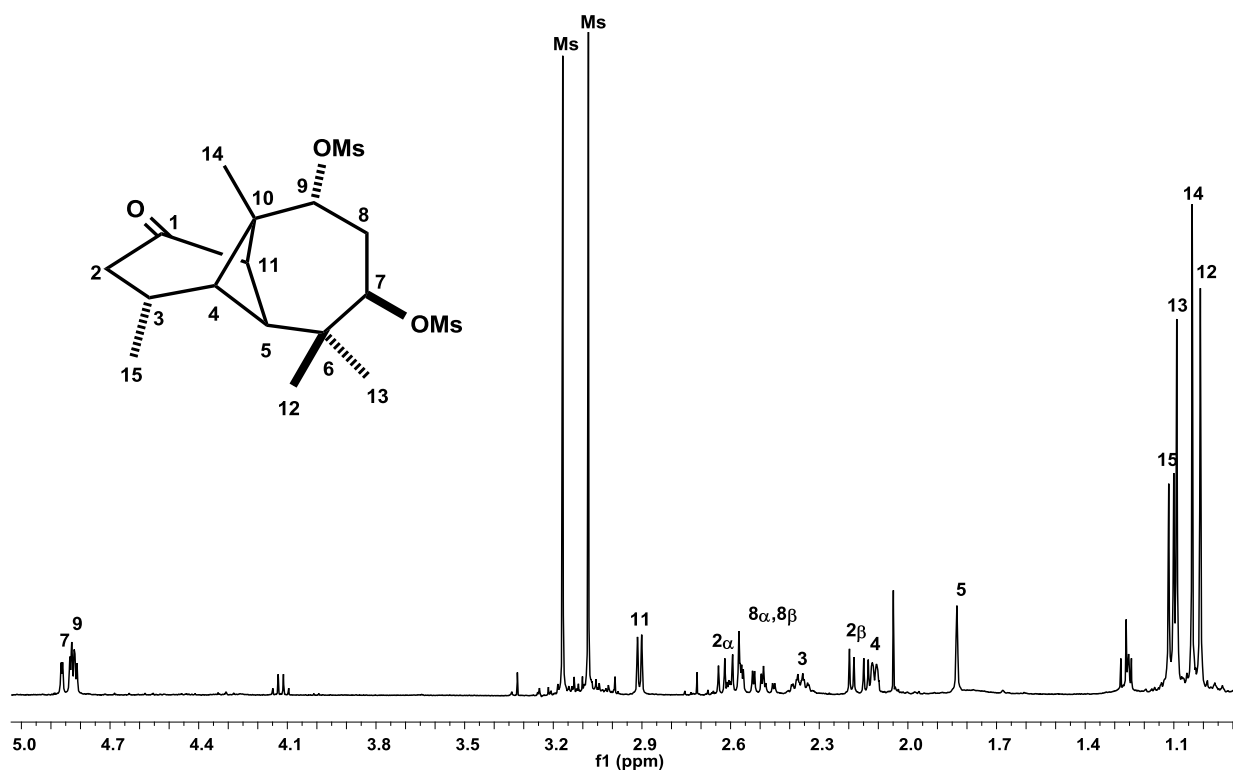


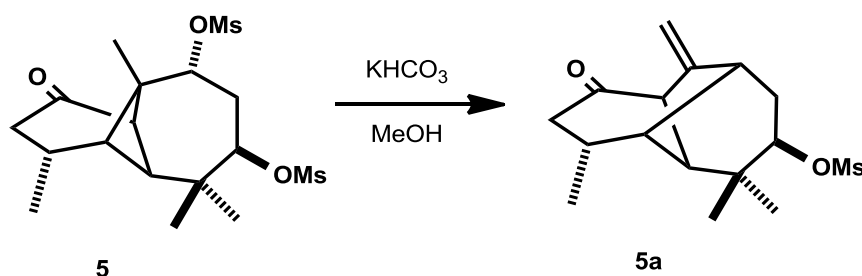
Figura 11. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del dimesilato de diol *alfa* **5** (crudo de reacción)

Al contar con el dimesilato **5**, se procedió a estudiar el comportamiento químico en las condiciones que se mencionaron en los objetivos.

a) Tratamiento del dimesilato saturado alfa 5 con MeOH a reflujo

El dimesilato **5** se disolvió en MeOH y se llevó a reflujo, observándose que a las 5 h de proceso prácticamente se transformó toda la materia prima en el morelieno *alfa* **5a** sin que se detectara algún otro producto. Este experimento se realizó a la par con la cinética de reordenamiento que será discutida más adelante.

b) Tratamiento del dimesilato saturado alfa 5 con KHCO_3



Una muestra del dimesilato **5** se trató con KHCO_3 en metanol a reflujo por 5 horas, tiempo en el cual se consumió toda la materia prima obteniéndose el morelieno saturado *alfa* **5a** como único producto. Su espectro de RMN^{-1}H (Fig. 12) mostró las señales características del sistema del morelieno: H-11, H-9, H-4 y H-5 como señales simples anchas en $\delta 3.34$, $\delta 2.72$, $\delta 2.11$ y en $\delta 1.97$ respectivamente. Las dos señales simples para el metileno exocíclico H-14 y H-14' en $\delta 5.14$ y $\delta 5.13$ respectivamente. La señal del metilo de mesilo apareció en $\delta 2.98$ y la de su correspondiente base H-7 en $\delta 4.54$ como una señal doble de dobles ($J = 11.2, 6.0$ Hz). En la región de los metilos, se observaron dos señales simples que integraron para tres protones cada una debidas a los metilos Me-12, Me-13 en $\delta 1.29$ y $\delta 1.03$ respectivamente, así como una señal doble

($J = 7.1$ Hz) para el metilo secundario Me-15 en $\delta 1.03$ y su correspondiente base H-3 como una señal múltiple en $\delta 2.04$.

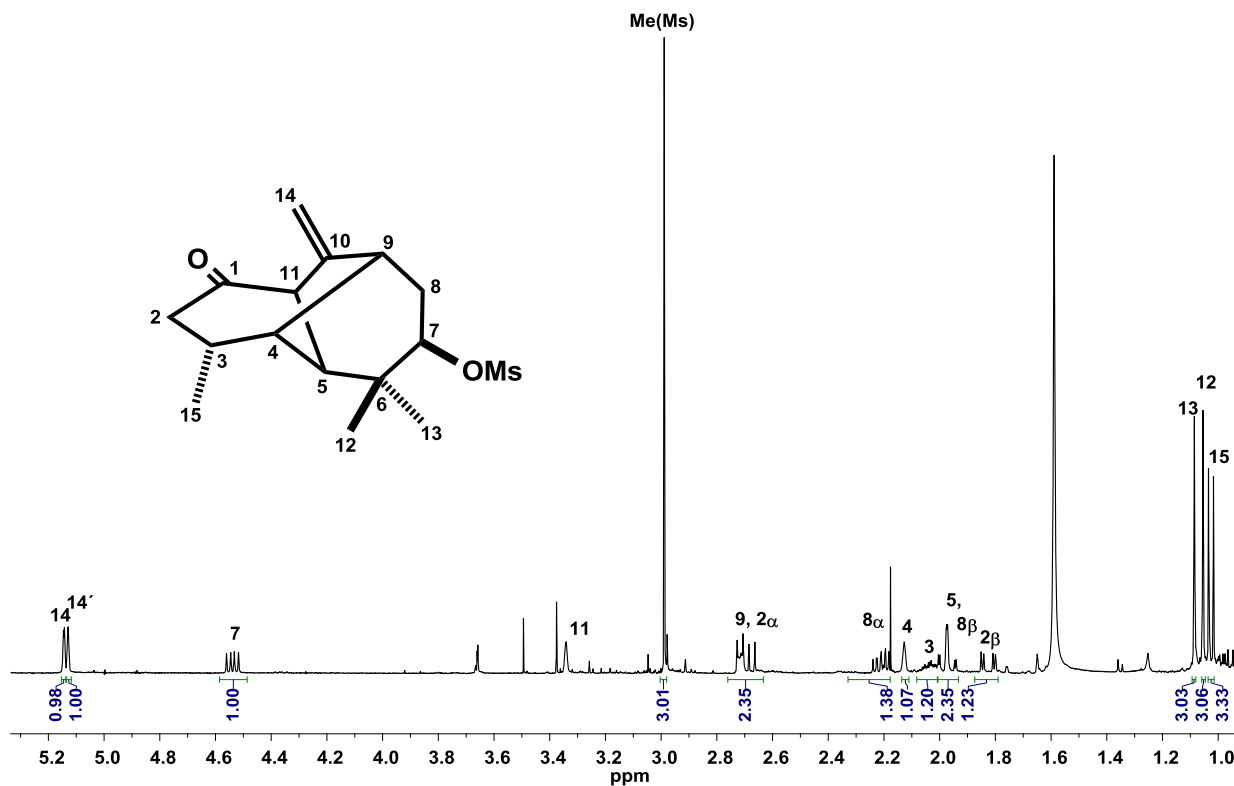
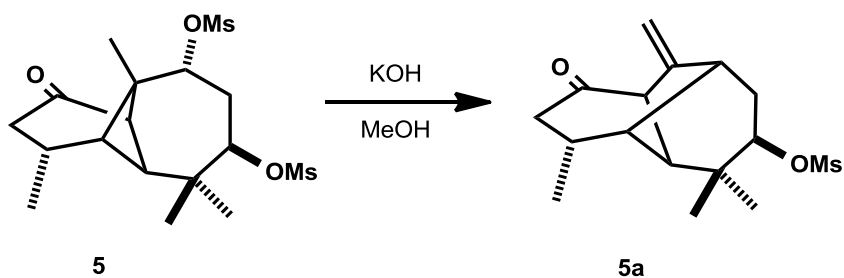


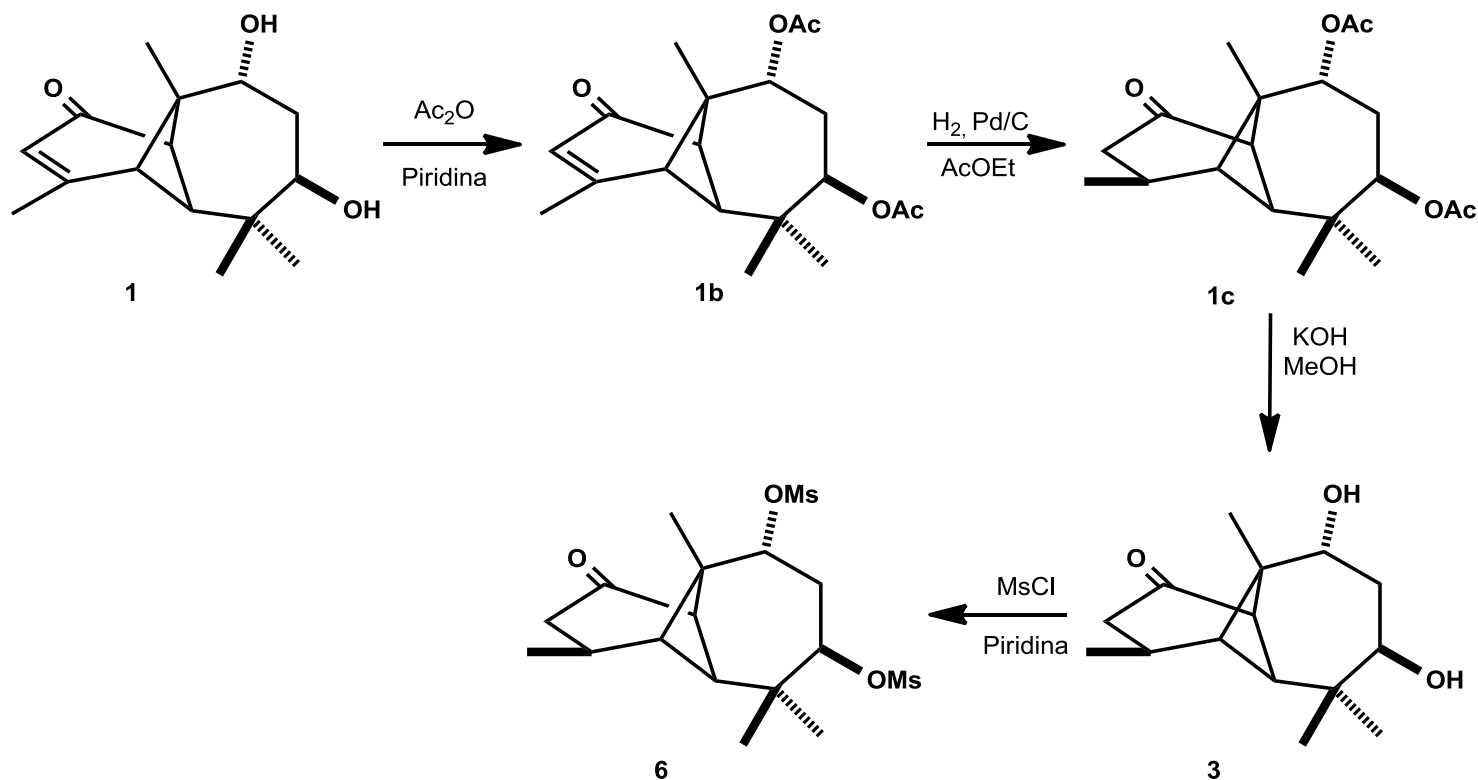
Figura 12. Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz del morelieno alfa 5a (crudo de reacción)

c) Tratamiento del dimesilato saturado alfa 5 con KOH



El tratamiento de **5** con KOH en MeOH a reflujo durante 3 horas generó el morelieno **5a** como único producto.

3. Preparación del dimesilato saturado beta 6



Esquema VII. Secuencia de reacciones para obtener el dimesilato beta 6

El diol **3** con estereoquímica *beta* en C-3 se preparó mediante la secuencia de reacciones mostrado en el Esquema VII previamente descrita en la literatura.⁷ De acuerdo con este método se partió del diol insaturado **1** que primeramente se realizó la acetilación obteniéndose el diacetato dicetilado **1b**. En su espectro de RMN-¹H (Fig. 13) de este compuesto mostró las señales para el hidrógeno H-2 y el metilo Me-15 ambos vinílicos en δ 5.81 y δ 2.05 (d, $J = 1.4$ Hz) respectivamente. Las señales bases de acetilo H-7 y H-9 se observaron como señales sobrepuestas en δ 4.96. Las señales para H-11 y H-4 se observaron como dos señales dobles (d, $J = 6.8$ Hz) mutuamente acopladas en δ 3.15 y δ 2.62 respectivamente, mientras que H-5 se observó como una señal simple en δ 2.30. Los metilos de los acetilos aparecieron como señales simples en δ 2.15 y δ 2.04. A campo alto se observaron las señales de los metilos terciarios Me-13, Me-14 y Me-12 en δ 1.03, δ 0.99 y δ 0.90 respectivamente.

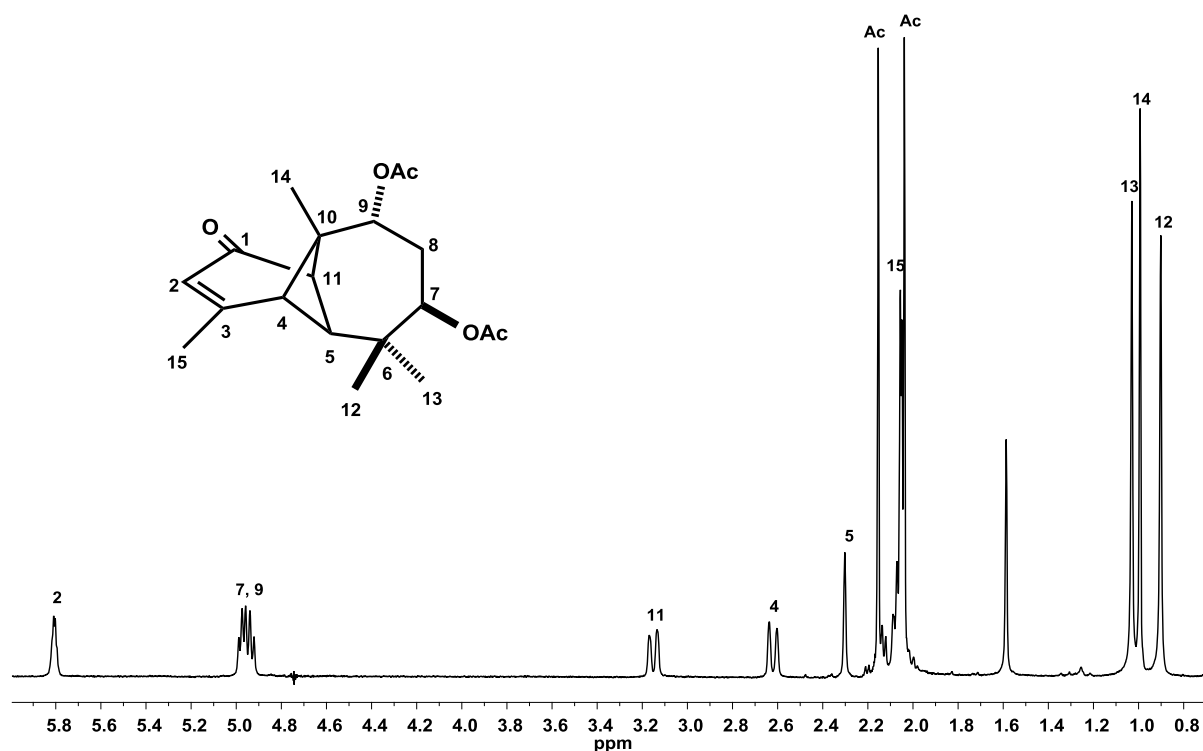


Figura 13. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del diacetato de diol **1b**.

Para reducir el doble enlace en C-2, C-3 se realizó la hidrogenación catalítica con H_2 sobre Pd/C en AcOEt obteniéndose el diacetato de dihidrodiol *beta* **1c** el cual en su espectro de RMN- 1H (Fig. 14) no mostró señales de protón ni de metilo vinílicos. Destacó la aparición de dos señales; una doble de dobles ($J = 19.6, 10.2$ Hz) para H- 2_{α} en $\delta 2.93$ y otra sobrepuesta en $\delta 2.08$ para H- 2_{β} , así como la presencia de una señal doble ($J = 7.2$ Hz) en $\delta 1.21$ que integró para tres hidrógenos correspondiente al metilo secundario Me-15 y su correspondiente base H-3 como una señal múltiple en $\delta 2.40$. La stereoquímica del C-3 se confirmó como *beta* en base a su experimento NOESY aunado al hecho de que la cara *re* del carbonilo en **1b** está menos impedida estéricamente para llevar a cabo la adición *syn* de H_2 en C-2, C-3. Cabe señalar que por RMN solo se observó este único estereoisómero.

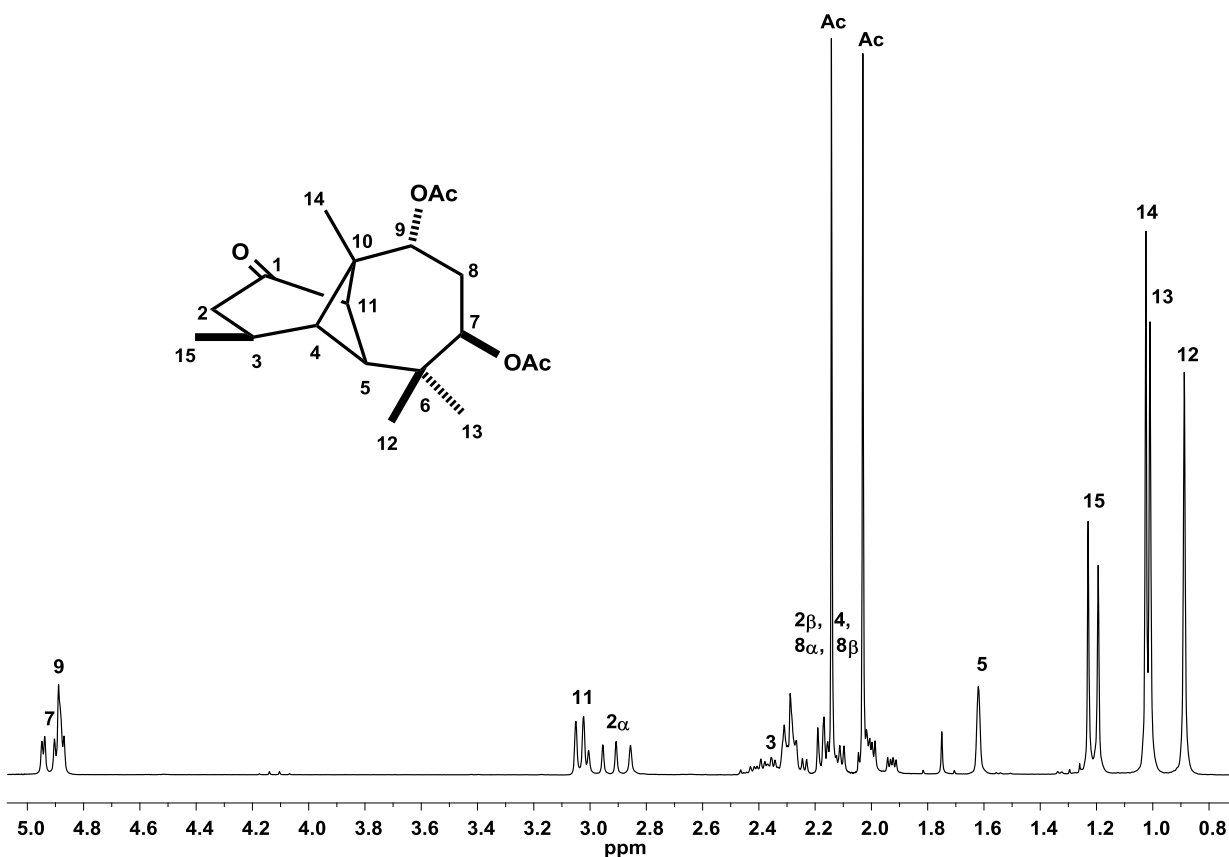


Figura 14. Espectro de RMN- 1H a 400 MHz del diacetato de diol 3-*beta* **1c**.

Una vez identificado el diacetato *beta* **1c** se procedió a hidrolizar éste en condiciones alcalinas clásicas, obteniéndose un polvo blanco de p.f. 182-184 °C correspondiente al diol saturado *beta* **3** en cuyo espectro de ^1H -RMN (Fig. 15) se observó el corrimiento hacia campo alto de la señal doble ($J = 12.4$ Hz) para H-7 en $\delta 3.87$ y la señal simple ancha para H-9 en $\delta 3.78$ ahora bases de alcohol. En la región de los metilos se ubicó la señal doble ($J = 7.4$ Hz) de metilo secundario Me-15 y su correspondiente base H-3 en $\delta 2.27$ sobrepuesta con H-2_{beta}, H-4 y H-8_{alfa}, así como de los metilos terciarios Me-14, Me-12 y Me-13 en $\delta 1.13$, $\delta 0.97$ y $\delta 0.93$ respectivamente.

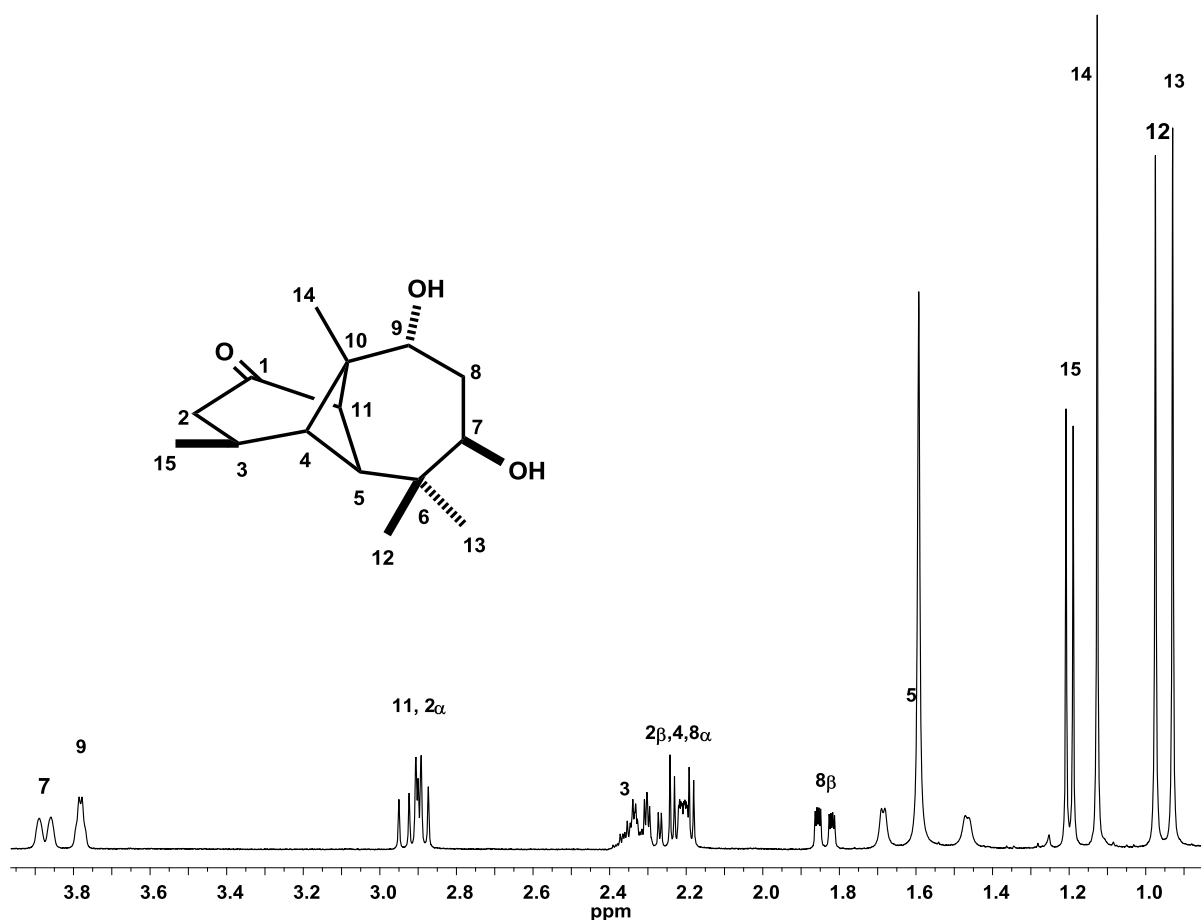


Figura 15. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del diol *beta* **3**

Obtenido y caracterizado **3** se procedió a tratarlo con MsCl para obtener el derivado dimesilado **6** en cuyo espectro de RMN- ^1H (Fig. 16) mostró un corrimiento hacia campo bajo de la señal doble de dobles ($J = 11.2, 2.8 \text{ Hz}$) para H-7 en $\delta 4.81$ y la señal triple ($J = 3.3 \text{ Hz}$) para H-9 en $\delta 4.86$. Además, se observaron dos nuevas señales simples que integraron para tres protones correspondientes a los metilos de mesilo en $\delta 3.17$ y $\delta 3.08$. El metilo secundario Me-15 se observó como una señal doble ($J = 7.4 \text{ Hz}$) en $\delta 1.24$ por su acoplamiento con H-3 la cual se observó como una señal múltiple en $\delta 2.38$.

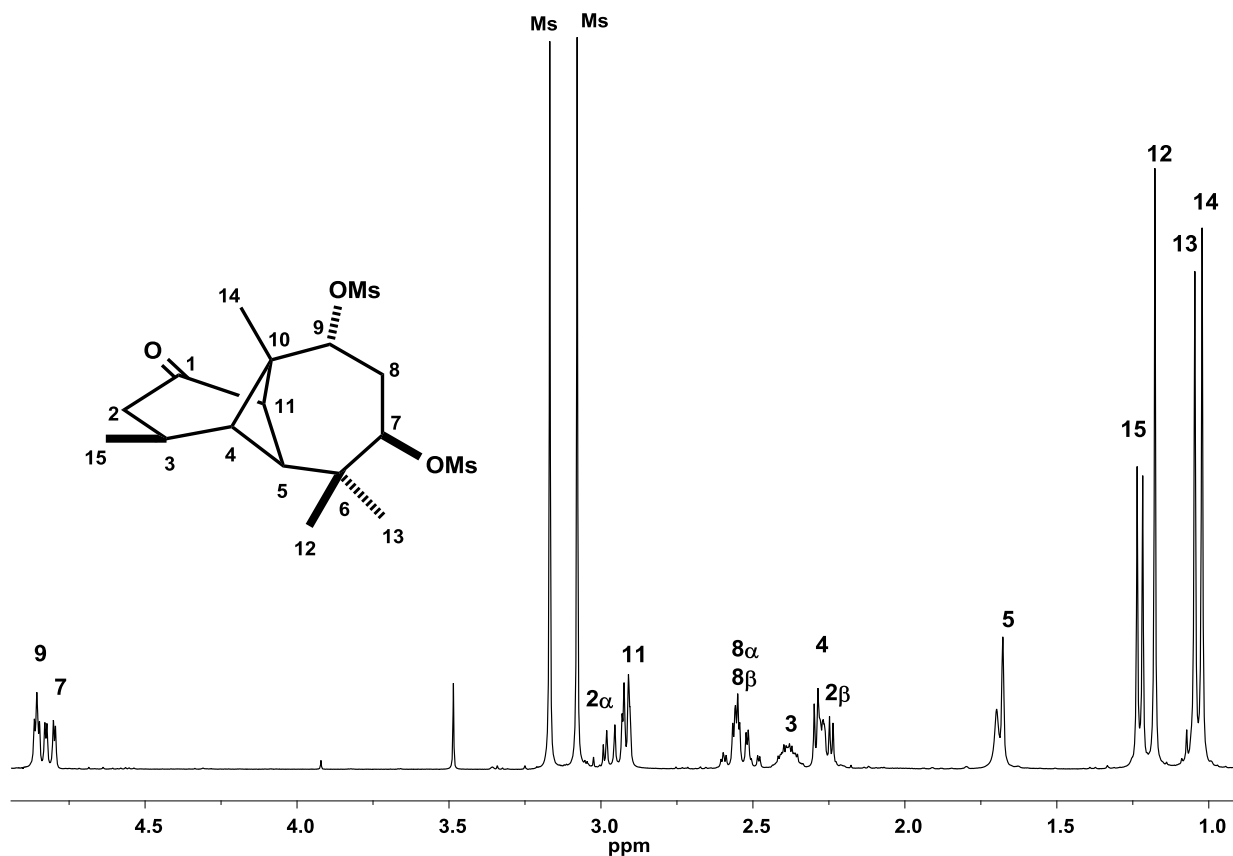
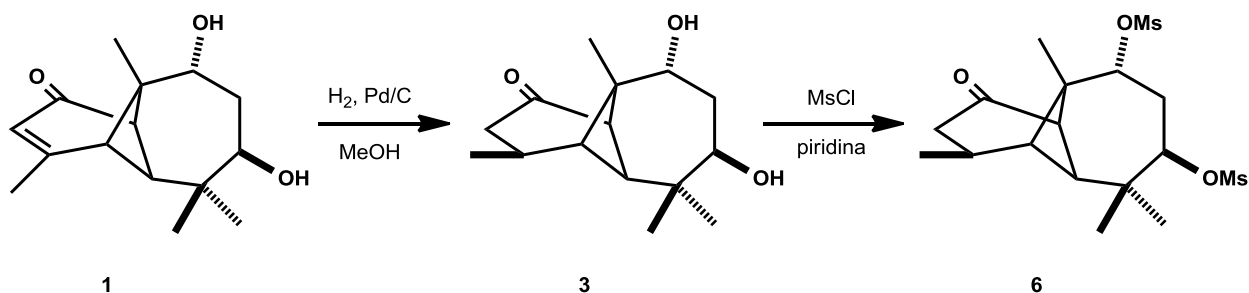


Figura 16. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del diol beta **6**

Cabe hacer notar que por esta vía se obtuvo el dimesilato saturado **6** con el metilo-15 de configuración *beta* en C-3 después de cuatro transformaciones químicas partiendo del diol insaturado **1**, con un rendimiento global desde **4** a **6** del 25%.

Alternativamente, se logró la preparación del dimesilato **6** en solo dos pasos (Esq. IX), partiendo del diol **1** como materia prima y con lo que se obtuvo rendimiento global del 92%.



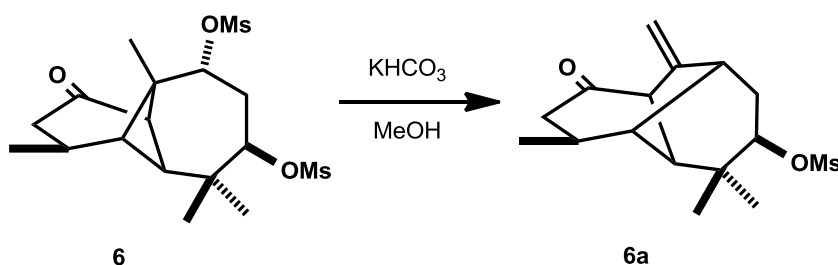
Esquema IX. Secuencia alternativa de reacciones para obtener el dimesilato beta 6

Una vez conseguido el diol **3** por esta vía, se trató con MsCl con lo que se obtuvo el dimesilato **6** como un compuesto cristalino de p.f. 102-104 °C que se descompone a través del tiempo. De este producto se preparó la muestra para espectroscopía de masas observándose un ión molecular $m/z = 312 [\text{M} - \text{MsOH}]^+$ debido a la eliminación completa de una molécula de ácido metansulfónico; así mismo presentó una rotación específica de $[\alpha]_{589} = -4.6$.

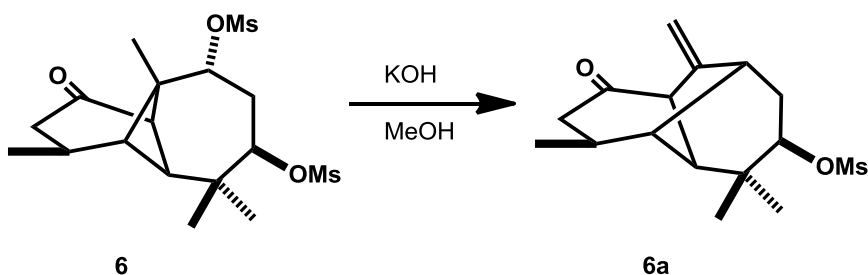
Teniendo nuestra tercera materia prima **6**, precedimos a tratarlo en las condiciones propuestas en los objetivos.

a) Tratamiento del dimesilato saturado beta 6 con MeOH a reflujo

Se disolvió el derivado **6** en MeOH y se reflujo por seis horas, después de las cuales únicamente se observó el morelieno *alfa* **6a**. Este dato se obtuvo de la cinética realizada para este compuesto y que será discutida más adelante.

b) Tratamiento del dimesilato saturado beta 6 con KHCO_3 

El derivado **6** se sometió a tratamiento alcalino con finalidad de observar si en el transcurso de la reacción se forman diferentes compuestos y si estos, a su vez, se rearreglan a uno solo. Por lo que **6** se disolvió en metanol, se le agregó KHCO_3 disuelto en la mínima cantidad de agua y se llevó a reflujo. Así mismo, el avance de la reacción se monitoreó por RMN- ^1H donde se observó que durante el curso de la reacción y hasta las 6 horas de reflujo únicamente se genera el morelieno saturado *beta* **6a**.

c) Tratamiento del dimesilato saturado beta 6 con KOH

El dimesilato **6** se trató con KOH en MeOH a reflujo requiriéndose 4 h de calentamiento para obtener el mismo morelieno saturado *beta* **6a**, sin observarse la

formación de algún otro producto durante el transcurso de la reacción. En su espectro de RMN- ^1H (Fig. 17, tabla 2) presentó un patrón de señales muy parecido al de su análogo insaturado **9**, ubicando las señales simples del metileno exocíclico 14 y 14' en δ 5.10 y δ 5.06. La base del mesilo H-7 en δ 4.56 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz) y el metilo del mesilo en δ 3.00. Los protones metínicos del sistema de morelieno H-11, H-9, H-4 y H-5 se observaron como señales simples ligeramente ensanchadas en δ 3.36, δ 2.95, δ 2.24 y δ 1.80 respectivamente. En la región de los metilos se observó una señal simple que integró para seis protones en δ 1.07 correspondiente a los metilos terciarios Me-12 y Me-13, y otra señal doble ($J = 6.7$ Hz) en δ 1.05 correspondiente al metilo secundario Me-15.

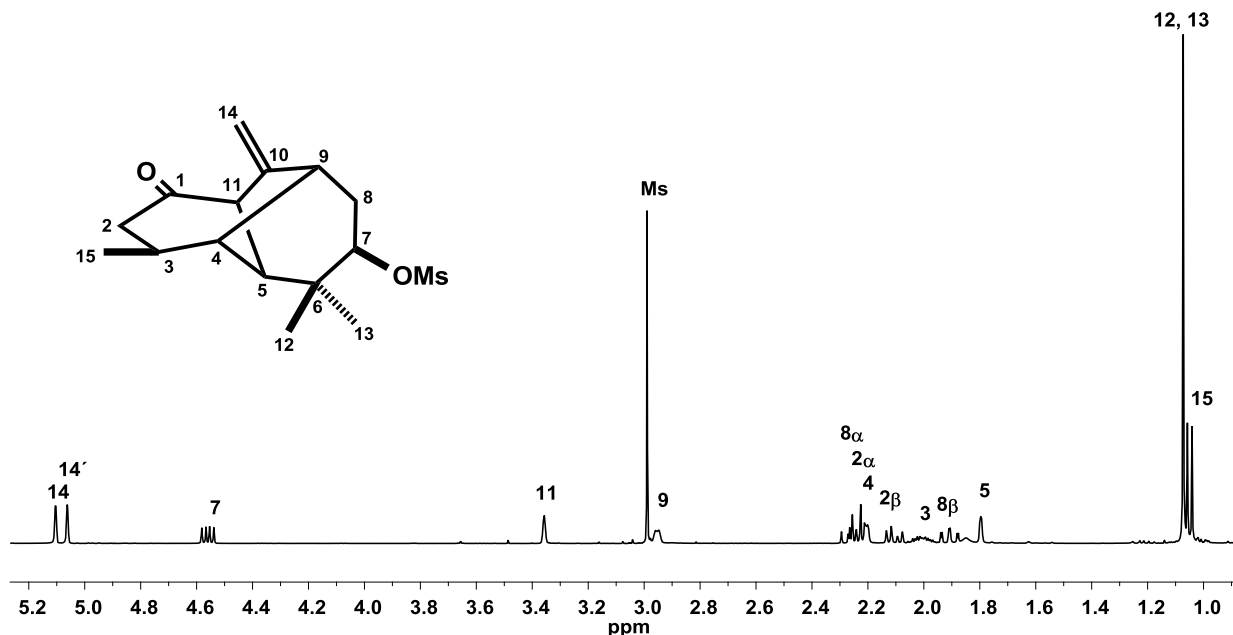


Figura 17. Espectro de ^1H -RMN del morelieno beta **6a**

4. ESTUDIOS CINÉTICOS

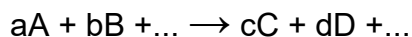
Conceptos básicos de cinética química¹⁵⁻¹⁶.

La cinética química define la velocidad con que se lleva a cabo una reacción y puede ser determinada por la desaparición de reactivo y la aparición de un producto y depende de la composición de las sustancias reaccionantes y otros factores como la

forma física, tamaño, concentración de los reactivos, catalizadores, etc. La cinética se puede determinar a partir de medidas de concentración en función del tiempo. En la actualidad se han empleado con éxito varias técnicas espectroscópicas al monitorear el avance de la reacción por los cambios de su concentración en forma rápida y continua. De acuerdo a la naturaleza de los reactivos, existen varios métodos que se pueden utilizar preferentemente en determinados casos; por ejemplo, en la medición continua del pH o titulación ácido-base; la medida de la conductancia provee un método para determinar la velocidad de reacción en donde se generan especies iónicas; la polarimetría se puede usar para seguir el avance de la reacción donde están involucradas sustancias ópticamente activas; la resonancia magnética, por medio de las integrales de los reactivos y productos observando cuantitativamente la variación que existe entre ellos en función del tiempo. En general, se puede utilizar cualquier propiedad que pueda ser medida cuantitativamente y que esté relacionada a la concentración de un reactivo o un producto para determinar la velocidad de reacción.

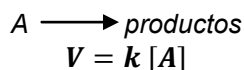
El objetivo de un estudio cinético es establecer la relación cuantitativa entre la concentración de los reactivos, catálisis y la velocidad observada de la reacción. Tal estudio considera mediciones de velocidad a diferentes concentraciones de cada reactivo para determinar el orden de reacción de cada uno de ellos. La reacción puede ser descrita por una expresión de velocidad o ley de velocidad, la cual es una expresión algebraica que contiene una o más constantes de velocidad, así como la concentración de las especies reactivas involucradas en los pasos determinantes de la reacción. El orden cinético global de la reacción es la suma de todos los exponentes en la expresión de velocidad. La forma matemática de la expresión de la velocidad de una reacción depende del orden de reacción.

Considerando la siguiente reacción química irreversible:



Donde A y B son las concentraciones iniciales de los reactivos al inicio de la reacción t_0 ($t = 0$) y C y D son las concentraciones de los productos de la reacción a un tiempo t , ($t \neq t_0$) y 'a', 'b', 'c' y 'd' son los coeficientes estequiométricos de la reacción.

Asumiendo que la reacción se lleva cabo en un paso o de **primer orden** (donde no se requieren colisiones moleculares; sólo una molécula es necesaria para alcanzar el estado de transición):



derivando:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k [A]$$

separando variables:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k dt$$

los límites de integración:

$$t=0 \quad [A] = [A_0]$$

$$t=t \quad [A] = [A]$$

por lo tanto se puede escribir:

$$-\int_{A_0}^A \frac{d[A]}{dt} = k \int_0^t dt$$

resolviendo la integral se tiene:

$$-[-\ln [A]]_{A_0}^A = k [t]_0^t$$

haciendo operaciones se obtiene:

$$-\ln[A] + \ln[A_0] = k[t - 0] \quad = \quad \ln[A] = \ln[A_0] - kt \quad \text{o exp.} \quad [A] = [A_0]e^{-kt}$$

La primera expresión permite vincular la concentración y el tiempo para una reacción química dada, se puede observar que tiene la forma de la ecuación de una recta: $y = -mx + b$; es decir que si se grafica $\ln [A]$ en función del tiempo (t) para los datos obtenidos experimentalmente y si la reacción química se comporta como una cinética de primer orden se debe obtener una recta de pendiente negativa proporcionada por el exponente decreciente para la evolución de la concentración con el tiempo del reactivo $[A]$; en otras palabras: la concentración de reactivo, A_0 , disminuye exponencialmente y, de manera simultánea, la concentración de producto A aumenta

también exponencialmente. De la gráfica lograda se obtiene el valor de la pendiente Y que equivale a la constante cinética del proceso k cuyas unidades son seg^{-1} .

Medición de la cinética de la transposición de los dimesilatos 4, 5 y 6 a los correspondientes morelienos 9, 5a y 6a.

a) Cinética del dimesilato insaturado 4

En la Figura 18 se muestra el espectro completo del dimesilato 4 a las cero horas de reacción, mientras que en los trazos internos se muestra una expansión entre $\delta 6.0$ y $\delta 4.6$ de los espectros tomados a las 3, 6 y 10 h de reacción, en donde se observa cómo aparecen y van creciendo las señales del morelieno 9 (H-7*, H-14*, H-14' y el H-2*), mientras que las señales del dimesilato 4 (H-2, H-7 y H-9) van disminuyendo en intensidad.

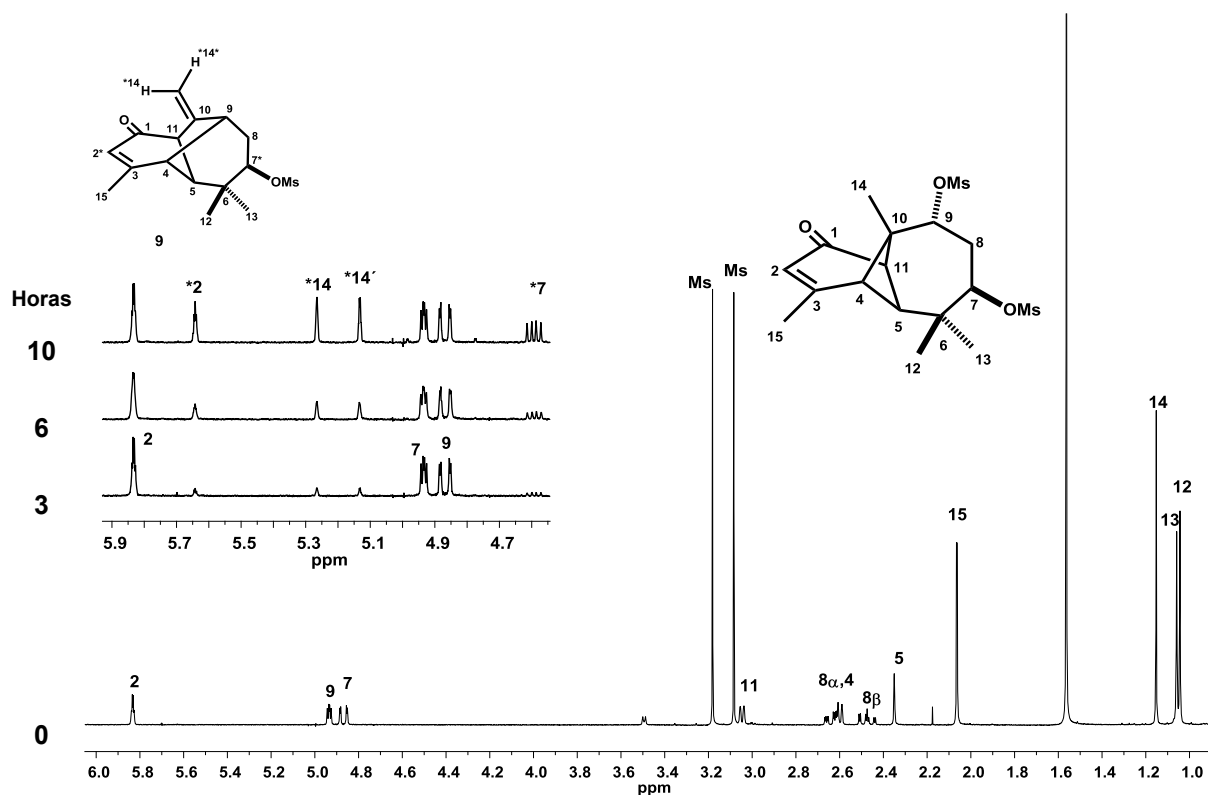


Figura 18. Espectro de RMN^{-1}H del dimesilato insaturado 4 y trazos de las alícuotas a las 3, 6 y 10 h

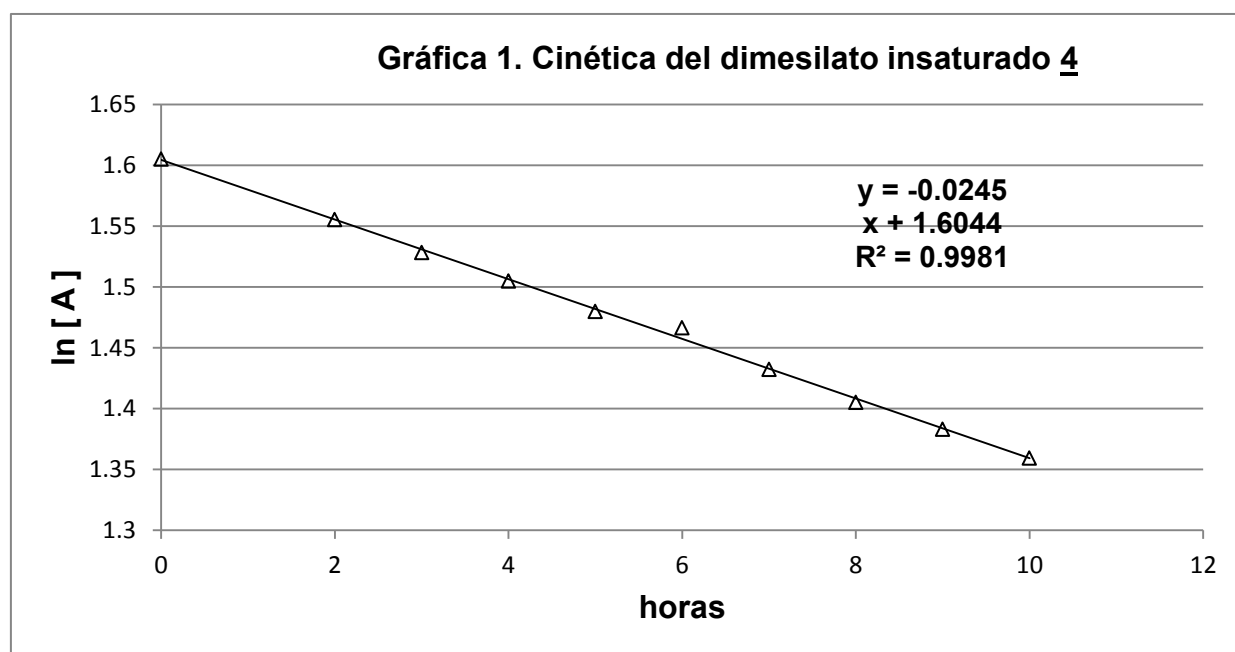
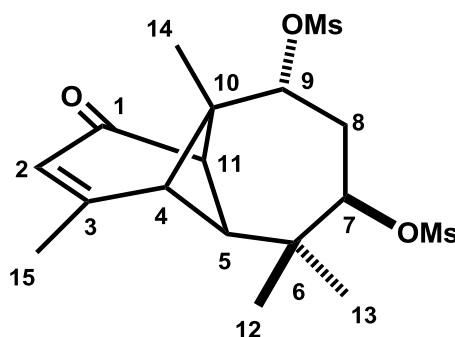
Contando con los espectros impresos, se procedió a la medición de las concentraciones por la variación de las integrales para H-7 y H-9 del dimesilato insaturado **4**, se obtuvieron sus respectivos logaritmos naturales y estos se graficaron contra el tiempo (Graf. 1). La recta obtenida mostró una pendiente (y) de -0.0245 la cual corresponde a la velocidad de reacción para este dimesilato insaturado, en tanto que la correlación R^2 fue de 0.998 lo que indicó que existe una excelente relación o dependencia entre las variables concentración y tiempo.

Dado que la cinética es de primer orden por lo tanto está regida por la ecuación:

$$\ln A = kt + \ln A_0$$

$$y = mx + b$$

horas	$\ln [A]$
0	4.60517019
2	4.55524438
3	4.52828914
4	4.50490776
5	4.47983369
6	4.46636778
7	4.43236322
8	4.40525476
9	4.38302614
10	4.35939752



b) Cinética del dimesilato saturado *alfa* 5

De forma similar que en el caso de **4**, se realizó el análisis de las integrales para H-7 y H-9 del dimesilato saturado *alfa* **5** (Fig. 19).

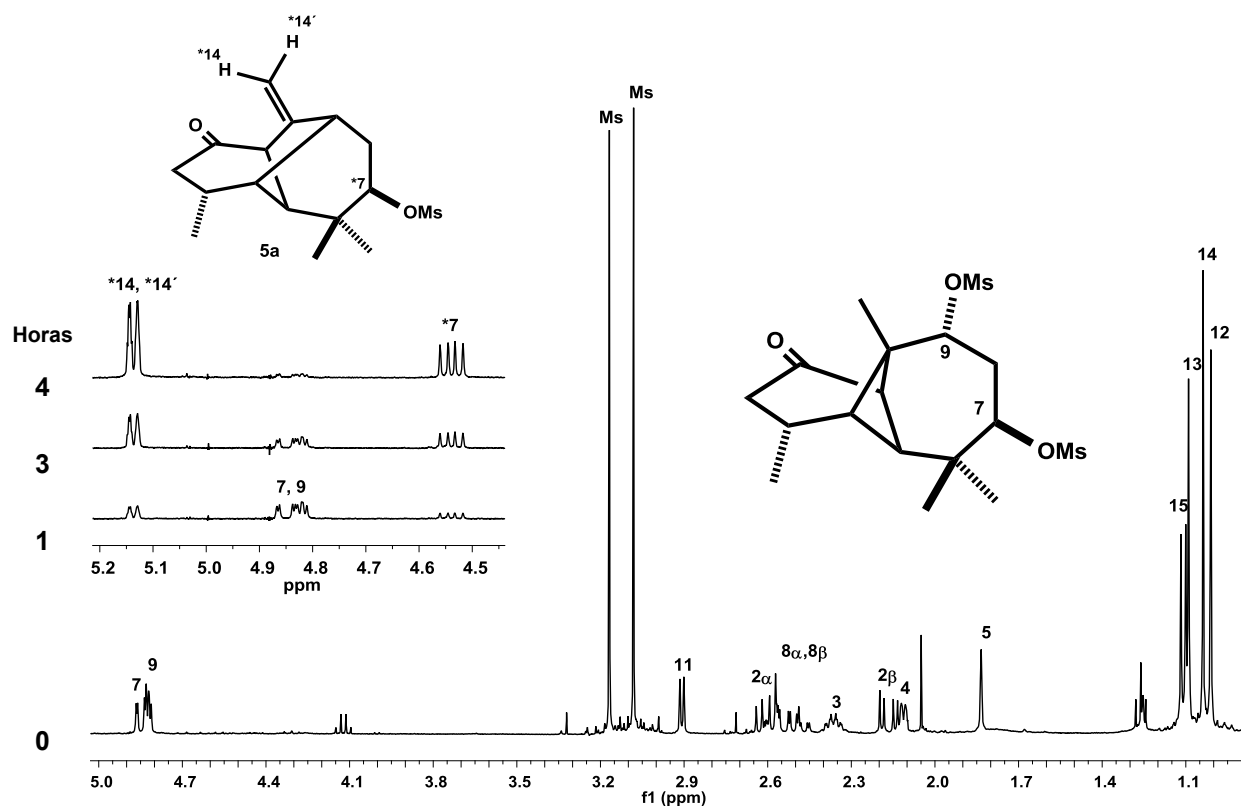
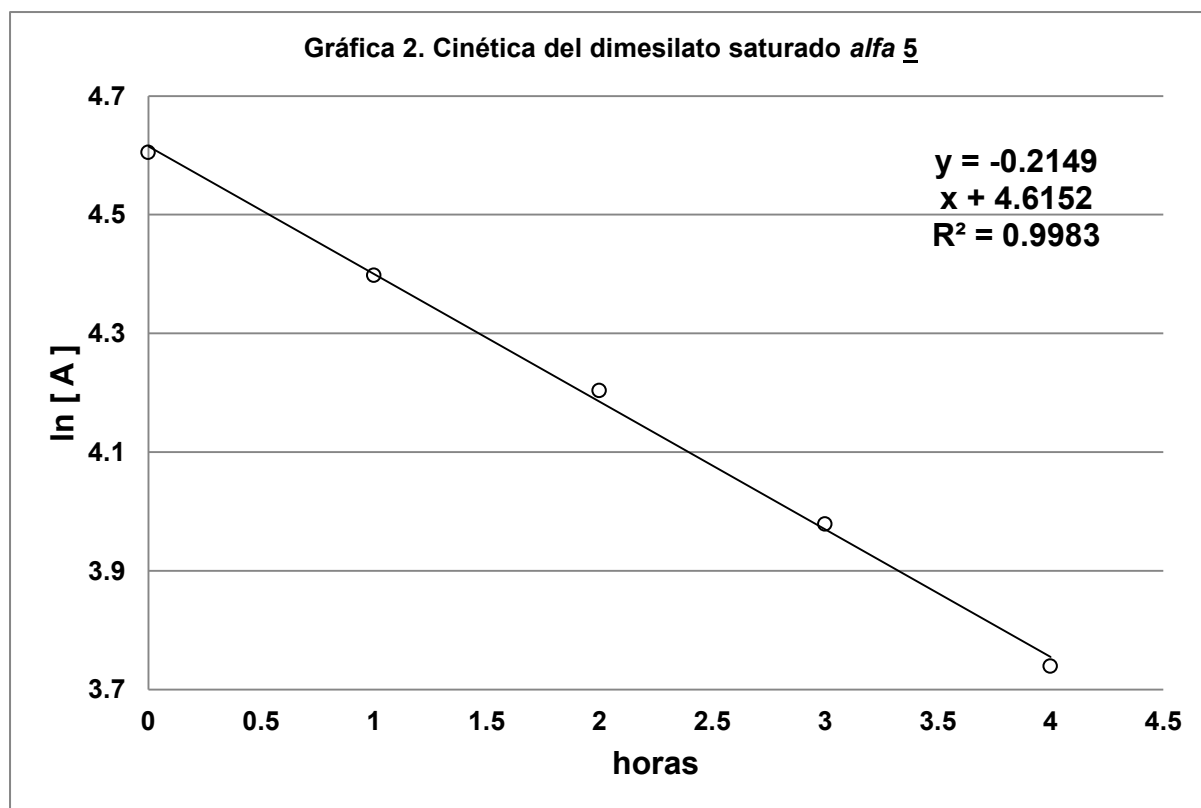
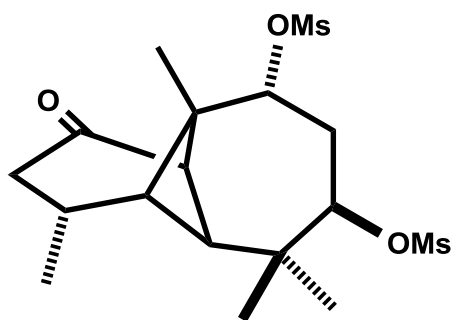


Figura 19. Espectro de RMN- ^1H del dimesilato saturado *alfa* **5 y trazos de las alícuotas a las 1, 3 y 5h**

En el proceso de análisis de los espectros de protón de todas las alícuotas de esta cinética, observamos que a la primera hora de reacción se pudieron detectar las señales del morelieno saturado *alfa* **5a**. En el espectro de la alícuota tomada a las 5 horas únicamente se observaron las señales para el morelieno **5a** y prácticamente no se observó la presencia del dimesilato **5**.

Una vez analizados todos los espectros se midieron las concentraciones por la variación de las integrales para H-7 y H-9 y se obtuvieron sus correspondientes logaritmos naturales los cuales se graficaron contra el tiempo. De esta manera se obtuvo la recta de la Gráfica 2 en donde el valor de la pendiente fue de -0.2149 la cual corresponde a la velocidad de reacción para este dimesilato saturado **5**. La correlación R^2 fue de 0.9983 mostrando una excelente dependencia entre las variables concentración y tiempo.

horas	ln [A]
0	4.605170186
1	4.398023008
2	4.204244758
3	3.978933711
4	3.740047741



c) Cinética del dimesilato saturado beta **6**

El estudio cinético para el dimesilato saturado **6** se realizó en las mismas condiciones de concentración y temperatura a las empleadas para el dimesilato insaturado **4**. En este caso se pudo apreciar la presencia del morelieno **6a** desde las 0.5 horas de reacción.

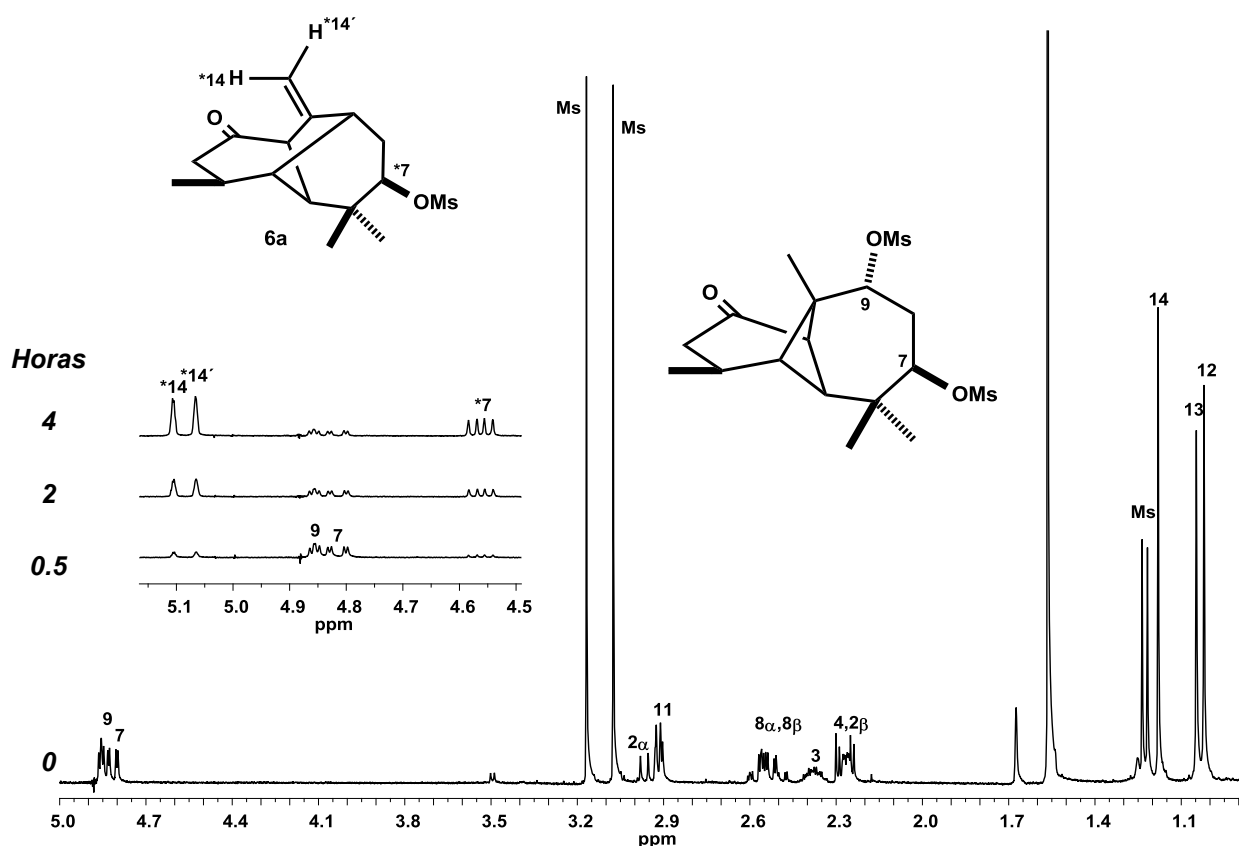
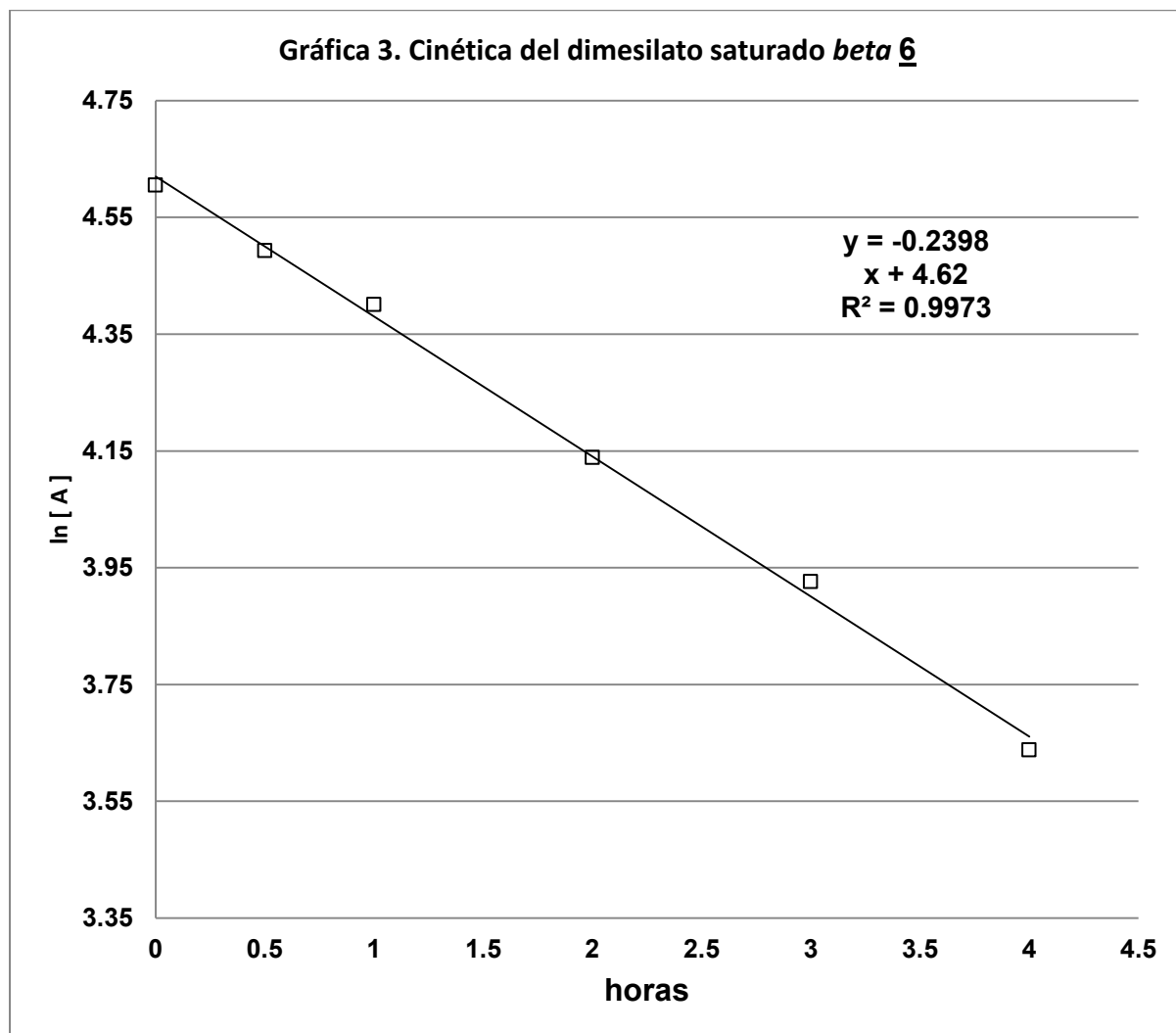
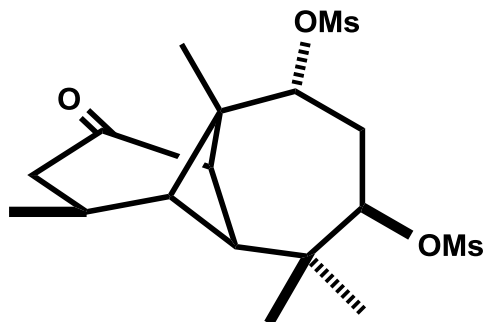


Figura 20. Espectro de RMN- ^1H del dimesilato saturado beta **6 y trazos de las alícuotas a las 0.5, 3 y 5 h**

La obtención y tratamiento de los datos se realizaron de igual manera que para los dimesilatos análogos **4** y **5**. La recta obtenida (Gráf. 3) presentó una pendiente

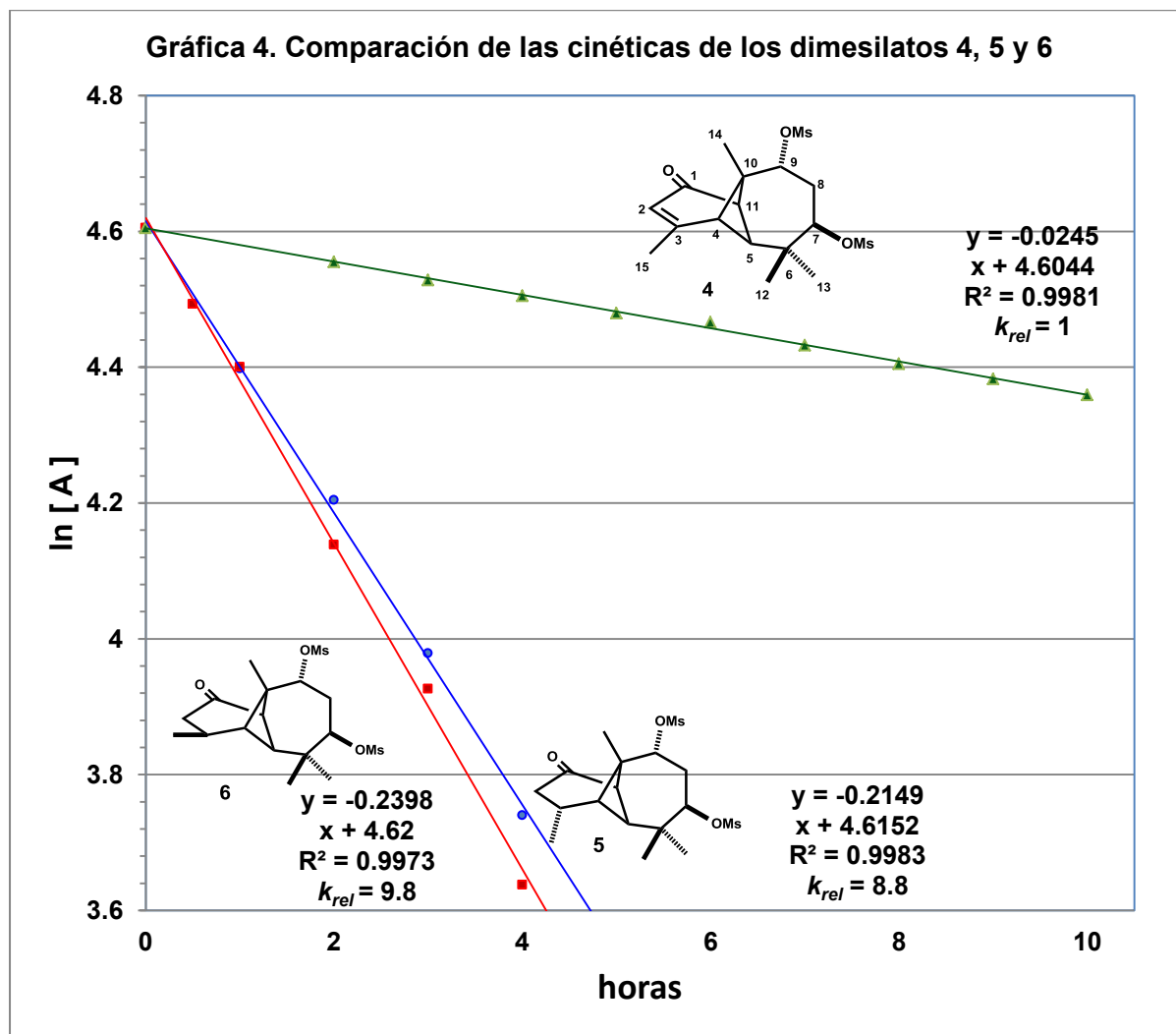
negativa de 0.2149 y también una excelente correlación de 0.99 similar al de su epímero **5** y el dimesilato **4**.

Horas	$\ln [A]$
0	4.605170186
0.5	4.493232533
1	4.400480313
2	4.138680376
3	3.926320310
4	3.637849283

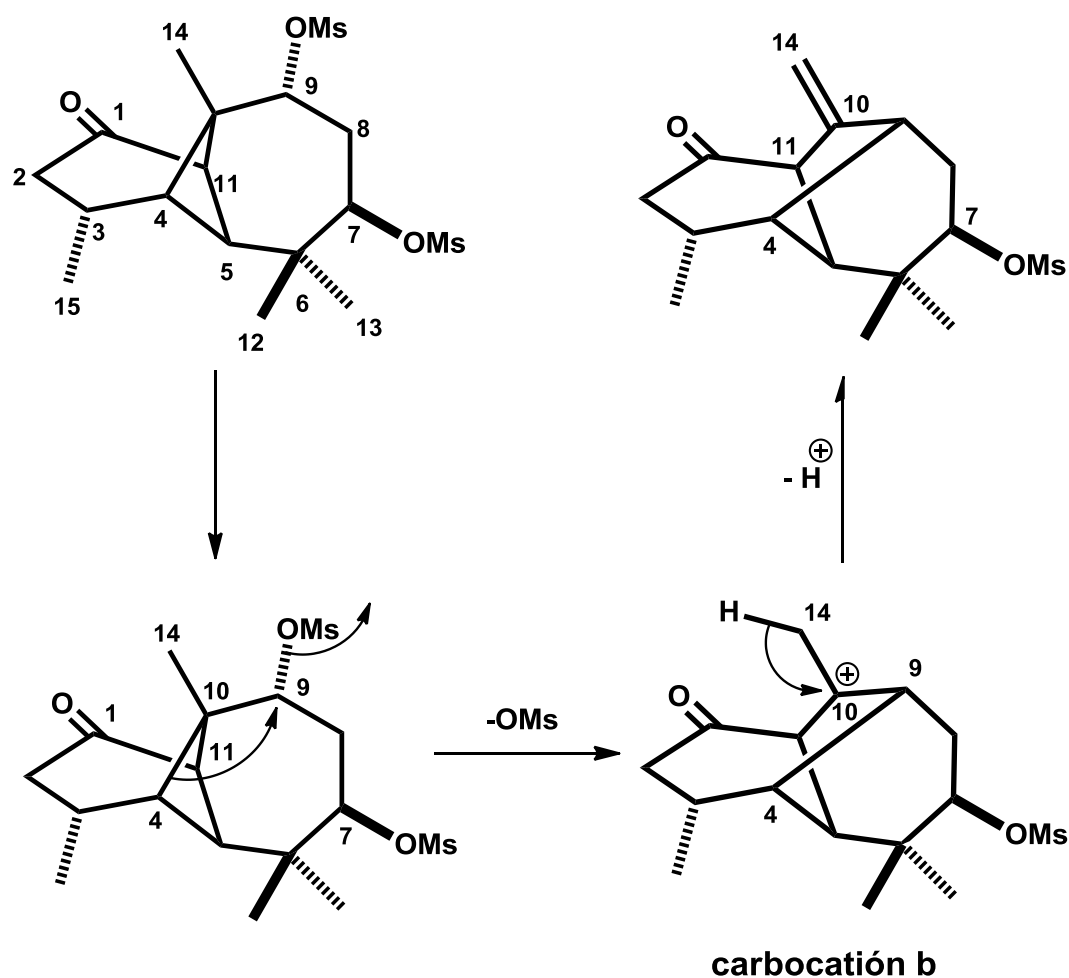


d) Comparación de las cinéticas

Al procesar los grupos de datos de los tres dimesilatos se obtuvo la siguiente gráfica (Gráf. 4) que nos permitió observar objetivamente la diferencia entre las velocidades relativas de reacción y se dedujo que los derivados saturados **5** y **6** reaccionan mucho más rápido que el insaturado **4**. La relación de los valores de las pendientes nos permitió asignar las velocidades relativas en las que si al dimesilato insaturado **4** se le considera una velocidad relativa $k_{rel} = 1.0$; al dimesilato saturado *alfa* **5** le corresponde una $k_{rel} = 8.8$ y al dimesilato saturado *beta* **6** una $k_{rel} = 9.8$, lo cual implica que **5** y **6** se rearreglan casi nueve y diez veces respectivamente más rápido que **4**.



El mecanismo de reacción propuesto, conforme a la transposición de Wagner-Meerwein debe ocurrir en forma similar para los tres dimesilatos. En el Esquema X se muestra el mecanismo solo para el dimesilato *alfa* 5.

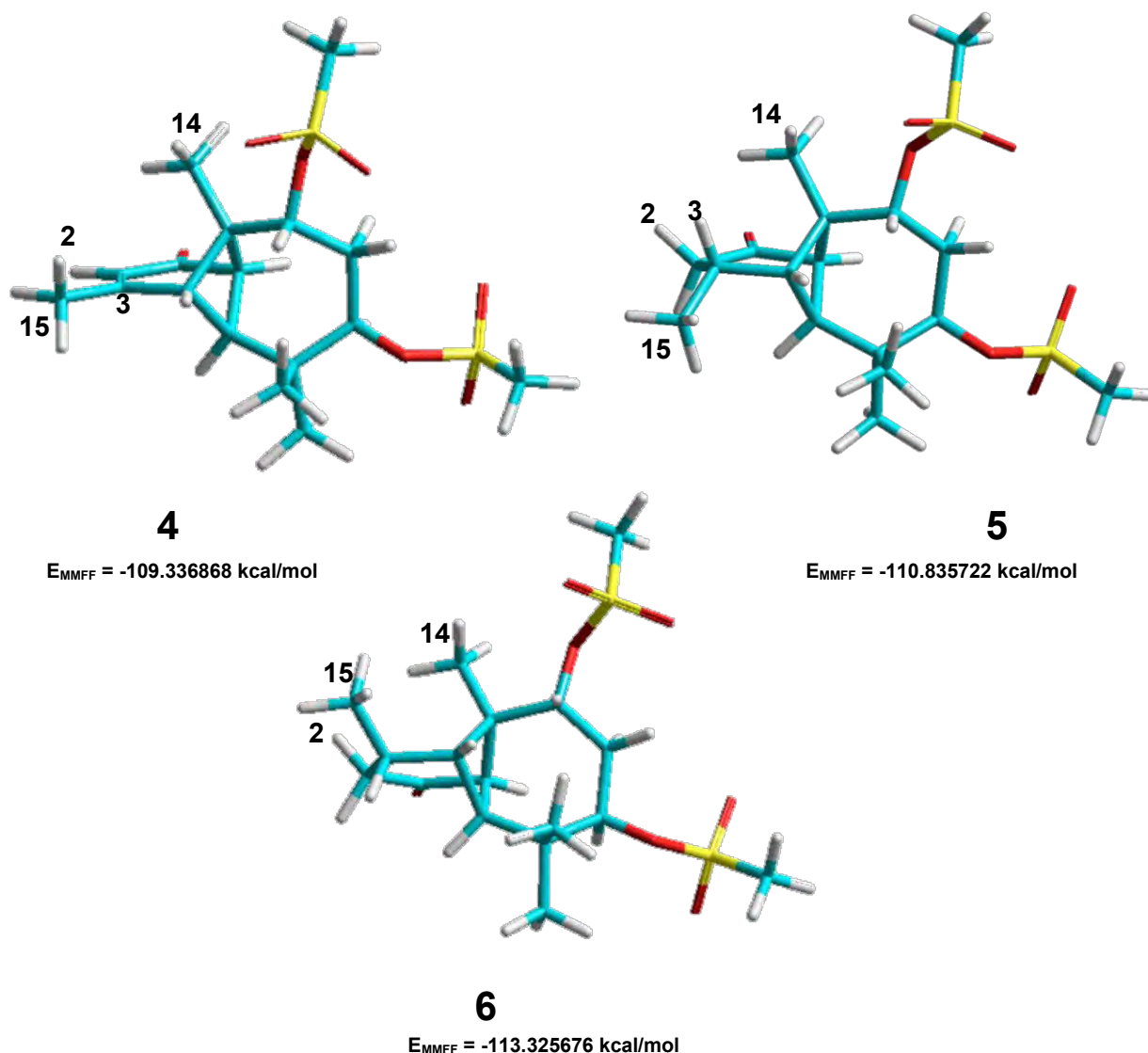


Esquema X. Mecanismo de reacción para la formación de los morelienos 9, 5a y 6a

En donde primeramente ocurre una migración del enlace C-4–C-10 hacia C-9 provocando la salida del grupo mesílico, con la consecuente formación del carbocatión **b** en C-10. En el siguiente paso debe ocurrir la eliminación de un protón de C-14 para formar el morelieno respectivo.

Asumiendo que en los tres dimesilatos se lleva a cabo el mismo mecanismo de reacción, procedimos a analizar las causas de las diferencias de reactividad observadas en las cinéticas, por lo que se decidió construir los modelos moleculares de **4**, **5** y **6** en

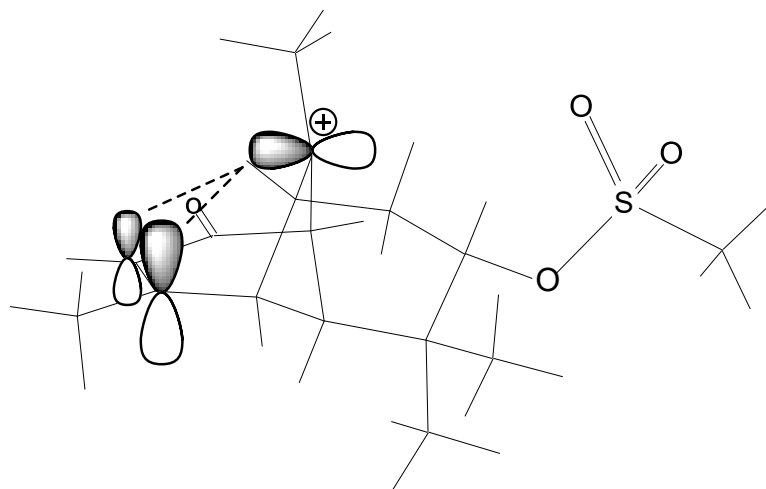
el programa Hyperchem 8.0.3 donde se obtuvieron los conformeros de mínima energía mediante mecánica molecular mostrados en el Esquema XI. En los tres casos se presenta una tensión angular en el ciclo de cuatro miembros y en el átomo adyacente C-9 está presente un grupo mesilo, el cual es un buen grupo saliente.



Esquema XI. Conformeros de mínima energía de los dimesilatos 4, 5 y 6

Para el conformero del dimesilato insaturado **4** se puede apreciar que en el ciclo de seis miembros los C-1, C-2 y C-3 presentan hibridación sp^2 por lo tanto este fragmento de la molécula es plana y el Me-14 no presenta interacciones espaciales con ningún otro átomo o parte de la molécula. De acuerdo al mecanismo de reacción (Esq.

X), al ocurrir la migración del enlace C-4–C-10 a C-9 se elimina o disminuye la tensión angular del ciclo de cuatro miembros formando el carbocatión terciario **b** que, para este caso, es estabilizado por los electrones π del doble enlace C-2–C-3 hacia el orbital p vacío del carbocatión intermediario (Esq. XII), dando como resultado que la reacción sea más lenta.



Esquema XII. Interacciones electrónicas en el intermediario **b** del dimesilato **4**

A su vez, los dimesilatos **5** y **6** únicamente el C-1 presenta hibridación sp^2 el resto de los átomos del ciclo de seis presentan hibridación sp^3 pero solo tienen cierta movilidad los átomos C-2 y C-3 por lo que tienden a modificar su conformación en este fragmento.

En el caso del dimesilato **5** con estereoquímica *alfa* en C-3 además presenta un efecto estérico entre el metilo angular 14 con los protones H-2_{beta} (2.4744 Å) y H-3_{beta} (2.2654 Å) lo cual contribuye a acelerar la velocidad de reacción debido a que en el momento de reordenarse estas interacciones se eliminan.

Para el caso del dimesilato **6** de estereoquímica *beta* en C-3, las interacciones estéricas del metilo angular 14 con el H-2_{beta} (2.2137 Å) y con el Me-15_{beta} en C-3 (2.2772 Å) son más importantes por lo que la velocidad de reacción es aún mayor que en el caso del isómero **3** *alfa*.

CONCLUSIONES

Se prepararon los tres dimesilatos derivados del longipineno **4-6**.

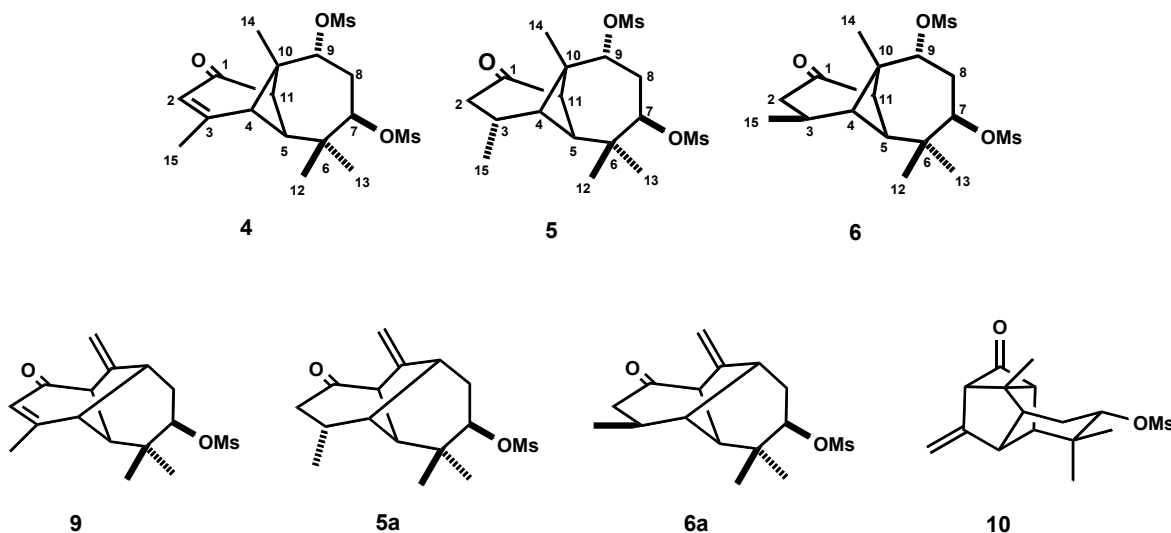
El dimesilato insaturado **4** previamente descrito así como el nuevo dimesilato **6** de estereoquímica 3β , se obtuvieron a partir de una mezcla de diésteres procedentes de *Stevia salicifolia*, en tanto que el dimesilato **5** de estereoquímica 3α se obtuvo a partir del producto natural rasteviona **11** mediante una secuencia de 6 reacciones.

Una vez obtenidos los dimesilatos **4-6** se promovió su transposición de Wagner-Meerwein en tres condiciones: MeOH, MeOH-KHCO₃ y MeOH-KOH.

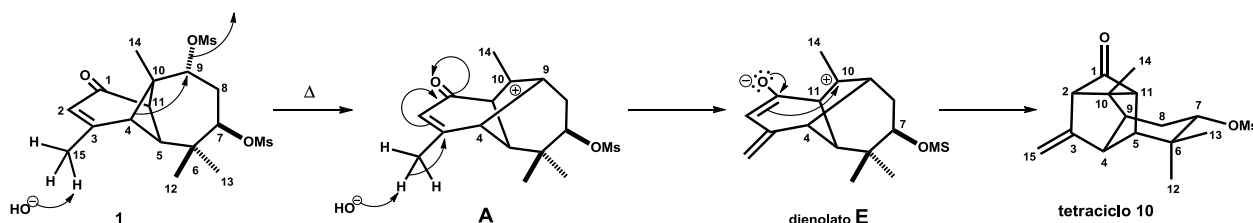
Por calentamiento en MeOH los tres dimesilatos **4**, **5** y **6** se transpusieron a los morelienos correspondientes **9**, **5a** y **6a**, siguiendo una cinética de primer orden con velocidades relativas de reacción 1.0, 8.8 y 9.8 respectivamente.

Con MeOH-KHCO₃ los tres dimesilatos generaron los morelienos correspondientes pero su velocidad de reacción fue mayor con respecto a las del MeOH solo. Para el caso de **4** en estas condiciones, además generó una pequeña cantidad (15%) del sesquiterpeno tetracíclico **10**,

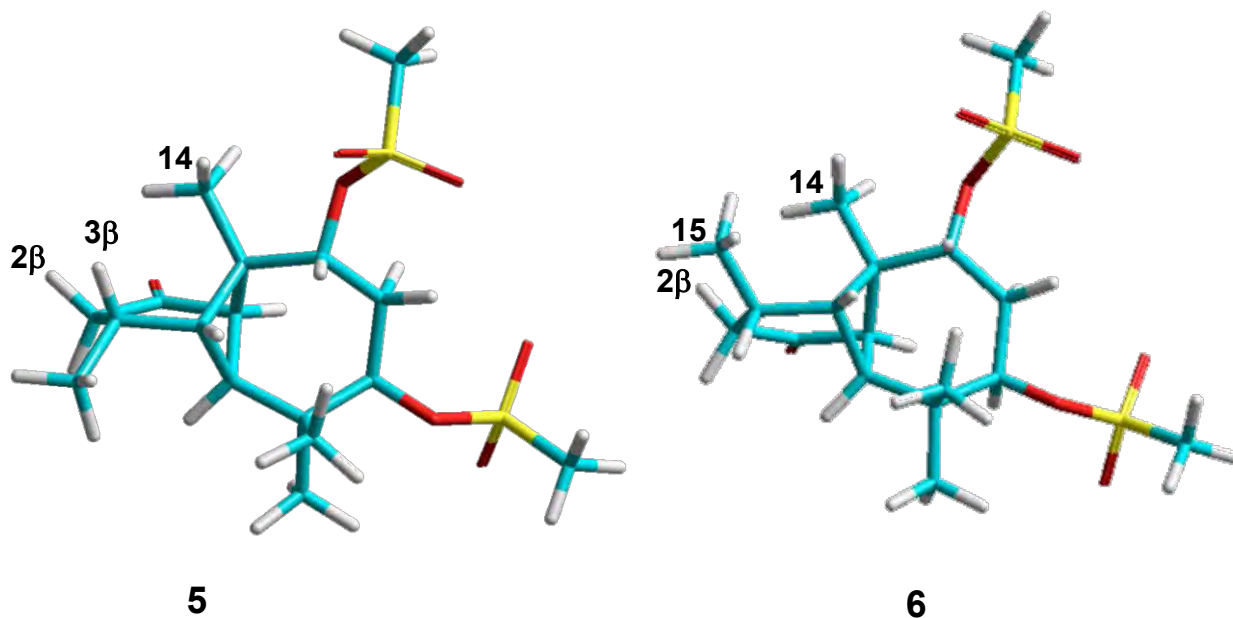
Por tratamiento con MeOH-KOH el dimesilato insaturado **4** también se transpuso al morelieno **9** y al tetracíclico **10**¹⁰, del cual en el presente trabajo se actualizaron sus datos de rayos X. Los dimesilatos saturados **5** y **6** en estas condiciones solo formaron los morelienos **5a** y **6a** respectivamente.



La diferencia de comportamiento de los dimesilatos en condiciones alcalinas, indica la importancia del factor electrónico proporcionado por el doble enlace sobre la naturaleza de los productos. La forma de participar es proporcionando los electrones π que dan lugar a la formación del dienolato “E”, formado en el medio alcalino, el cual finalmente da lugar a la formación del tetraciclo **10**.



En cuanto al mecanismo de la transposición de Wagner-Meerwein de los tres dimesilatos a morelienos, no parece influir el factor electrónico proporcionado por el doble enlace sino mas bien la diferencia de velocidades entre los dimesilatos se explica en base a la interacción estérica de los hidrógenos H-2_{beta} y H-3_{beta} con el metilo Me-14 para el caso de **5** y el hidrógeno H-2_{beta} y el metilo del Me_{beta}-15 con Me-14 para el caso de **6**, siendo este factor estérico lo que acelera la reacción.



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 16F PC IR-FT, empleando soluciones clorofórmicas. Las rotaciones específicas se determinaron en CHCl_3 en un polarímetro Perkin-Elmer 341 y las concentraciones están dadas en g/100mL.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón a 300 MHz y de ^{13}C a 75.4 MHz incluyendo los experimentos HSQC, NOESY y HMBC se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN. Los espectros de resonancia magnética nuclear a 400 MHz para protón y a 100 MHz para ^{13}C así como los de dos dimensiones HETCOR y NOESY, se determinaron en el equipo Varian Mercury Plus 400 del IIQB-UMSNH. En todos los casos se empleó deuterocloroformo como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna.

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

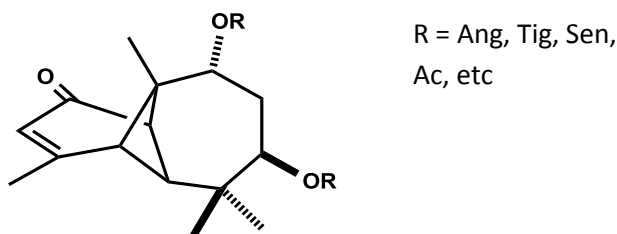
Los espectros de masas (EIMS) se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989 A acoplado a un cromatógrafo de gases.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (70-230 Mesh ASTM).

Los modelos moleculares se construyeron el programa de cómputo HyperChem Ver. 8.0.3.

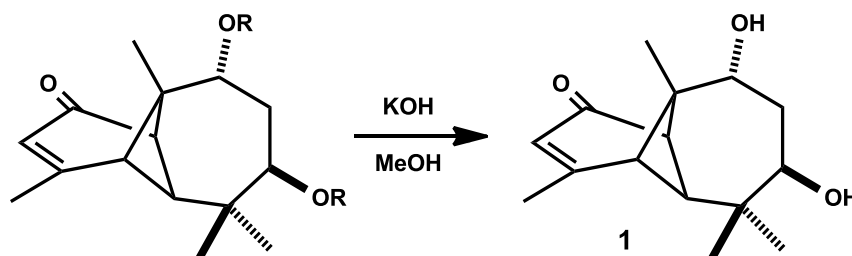
Los espectros de infrarrojo y los de RMN medidos en el equipo Varian Mercury 300, se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN, México, D.F., dentro de los trabajos en colaboración que se realizan con el Dr. Carlos M. Cerda-García-Rojas y el Dr. Pedro Joseph-Nathan.

1) Aislamiento de la mezcla de diésteres de longipinendirolona⁷



La planta de *Stevia salicifolia* se colectó en el 7 de octubre de 2011 en las inmediaciones de la comunidad de Iratzio, Michoacán. Para su estudio, se separaron las diferentes partes de la planta, siendo las raíces las que se secaron por espacio de 15 días en un ambiente aireado naturalmente y evitando los rayos solares directos. Posteriormente, se molieron y se tomaron 2.5 kg los que se sometieron a extracción por reflujo empleando hexano como disolvente hexano por 4 horas, esto se realizó 3 veces consecutivas, obteniéndose en promedio 40 g de la mezcla de diésteres como mieles rojizas.

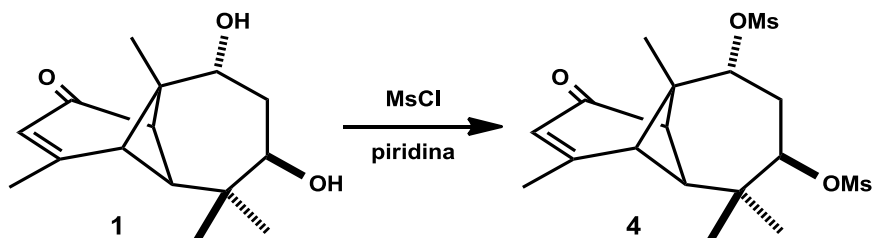
2) Longipinendirolona 1



4 g de las mieles del extracto hexánico de raíces de *Stevia salicifolia*, se disolvieron en 22 mL de MeOH, a esta solución se le adicionaron 14 g de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua y se reflujo por 30 minutos. Enseguida, se concentraron dos terceras partes del MeOH y se vertió sobre hielo en un embudo de separación; una vez extraída con AcOEt, la fase orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. El concentrado se disolvió en CHCl₃ y se redujo el volumen de CHCl₃ en baño de vapor, finalmente se

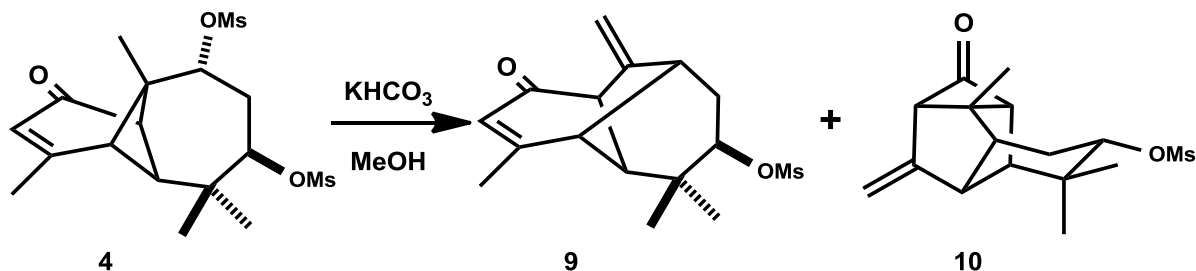
llevó a 4 °C hasta su cristalización. Se obtuvo 1.6 g de **1** como un sólido amarillo con punto de fusión de 182-184 °C (Lit.⁷ 180-183 °C). El rendimiento fue de 68%, FM: C₁₅H₂₄O₄. PM: 268. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 3.

3) Dimesilato de diol insaturado **4**¹⁰⁻¹²



1 g del diol **1** se disolvió en 6 mL de piridina y se le adicionó 1 mL de cloruro de metansulfonilo (0.935 g) sobre baño de hielo. La solución se dejó reaccionar por 24 h a 4 °C. Posteriormente se vertió sobre hielo en un embudo de separación y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con solución de HCl al 10%, dos veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO₃, nuevamente en dos ocasiones con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. El producto de la reacción se trasvasó a un matraz Erlen-Meyer y se recuperó con un poco de AcOEt al que se le sembró con una pequeña muestra de cristales del mismo compuesto dimesilado previamente obtenido para propiciar su cristalización. Se obtuvieron 650 mg de **4** como placas ligeramente amarillas con punto de fusión 130-132 °C. El rendimiento fue de 43%. FM: C₁₇H₂₆O₇S₂. PM: 406. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 3.

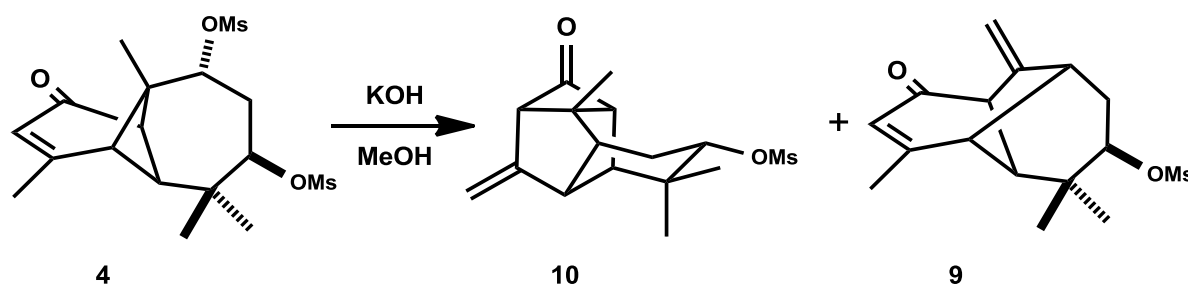
4) Tratamiento del dimesilato **4** con KHCO₃



50 mg de **4** se disolvieron en 3 mL de MeOH y se le agregaron 50 mg de KHCO₃

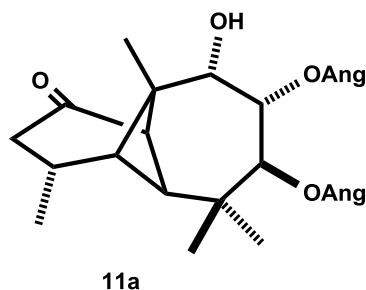
disuelto en la mínima cantidad de agua. La solución se llevó a reflujo por 9 horas. tomando alícuotas de 0.125 μ l, las cuales por separado, se extrajeron con AcOEt, la fases orgánicas y se lavaron 2 veces con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se llevaron a sequedad sin calentar, posteriormente se obtuvieron sus espectros de RMN-¹H donde se observaron tanto el morelieno **9** como el tetraciclo **10**.

5) Tratamiento del dimesilato insaturado **4** con KOH¹⁰



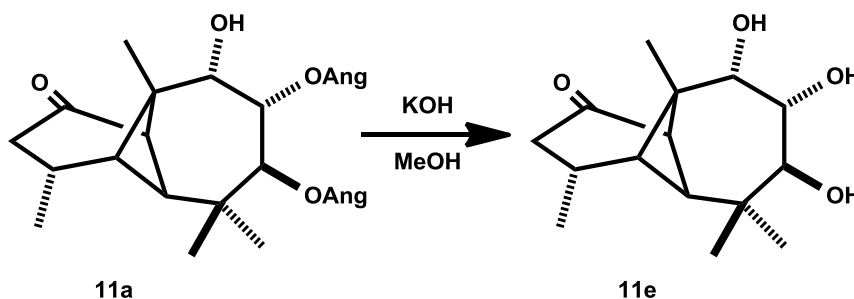
200 mg del dimesilato **4** se disolvieron en 10 mL de MeOH y se le adicionaron 100 mg de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua dejando reposar la mezcla por dos horas a temperatura ambiente y posteriormente una hora a reflujo. Posteriormente, se le evaporaron dos terceras partes del MeOH y se vertió sobre hielo extrayéndose con AcOEt, la fase orgánica se lavó 3 veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se llevó a sequedad en rotavapor obteniéndose 169 mg de un residuo amarillento; éste se cromatografió en una columna de 1 cm de diámetro empacada con 30 g (15 cm) de gel de sílice empleando como eluente una mezcla de hexano-AcOEt 78:22. Se colectaron 20 fracciones de 10 mL cada una. De las 5 y 6 se obtuvieron 67 mg del tetraciclo **10** (rendimiento del 44%. p.f. 153-154 °C, FM: C₁₆H₂₂O₄S, PM: 310. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 4.), y de la 14 a la 18 se obtuvieron 15 mg del morelieno **9** (rendimiento del 10%). p.f. 180-182 °C PM: 310, FM: C₁₆H₂₂O₄S. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 3.

6) Aislamiento de la rasteviona **11a**



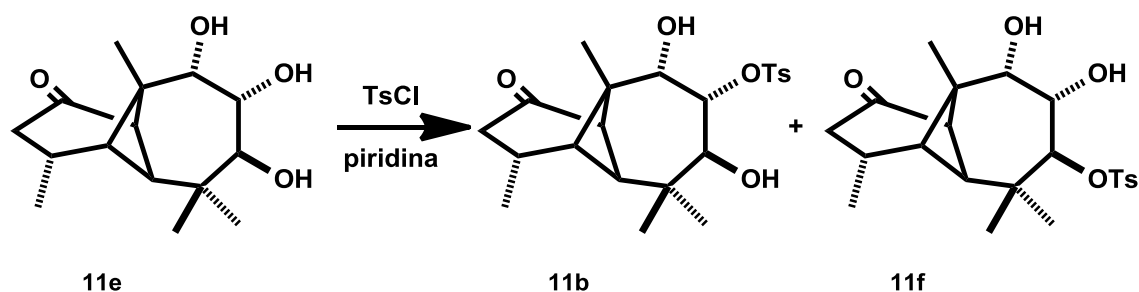
La planta de *Stevia serrata* Cav⁶. se colectó en la comunidad de Iratzio, Mich., el 7 de octubre del 2011. Después de 15 días de secado se separaron las diferentes partes de la planta y se procedió a moler únicamente las raíces. Posteriormente, se tomaron 2.5 kg de éstas y se sometieron a reflujo por 4 h en hexano. Se filtró por gravedad empleando papel filtro poro medio y se concentró en rotavapor hasta sequedad total. Al extracto obtenido se diluyó con 200 mL del mismo hexano recuperado de la concentración vertiéndose a un matraz Erlen-Meyer de 1 L y se dejó a temperatura ambiente y sin tapar. Al cabo del tiempo se obtuvieron 10 g de rasteviona **11a** en forma de placas blancas con un punto de fusión de 130-132 °C. De los 2 posteriores extractos hexánicos se obtuvieron en promedio 7 g más de **11a**. El rendimiento obtenido de rasteviona con respecto a los 2.5 kg de raíces fue de 0.85% como compuesto puro de p.f. de 130-132 °C (Lit.⁵ 130-132 °C). FM: C₂₅H₃₆O₆. PM: 432. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 5.

7) Triolona **11e**



4 g de cristales de rasteviona **11a** se disolvieron en 80 mL de MeOH y se le adicionaron 4 g de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua. La solución se llevó a reflujo por 2 h. Enseguida se evaporaron dos terceras partes del MeOH. Posteriormente, el remanente se vertió sobre hielo en un embudo de separación y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. El residuo obtenido se colocó en un matraz Erlen-Meyer y se mantuvo en reposo y a temperatura ambiente hasta su cristalización en AcOEt. Se obtuvieron 1.67 g de **11e** en forma de placas de punto de fusión 76-78 °C (Lit.⁶ 76-78 °C). El rendimiento obtenido fue del 67%. FM: C₁₅H₂₄O₄. PM: 268. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 5.

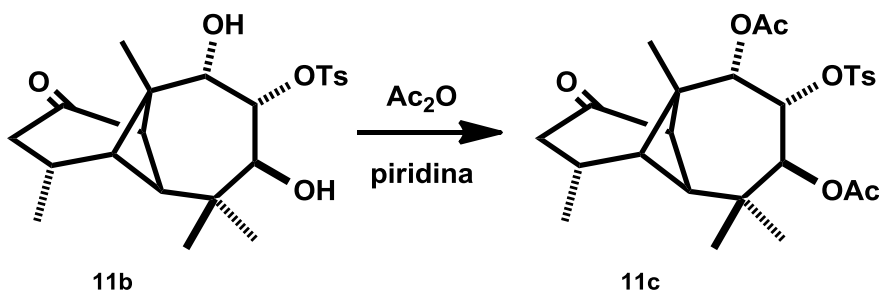
8) 8-Monotosilato de triolona **11b**



1.8 g de triolona **11e** se disolvieron en 10 mL de piridina, se colocó el matraz de reacción sobre hielo y se le adicionaron 1.8 g de TsCl. Una vez disuelto el TsCl se dejó reaccionar por 24 horas a 4 °C. Una vez llevada a cabo la reacción, se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó tres veces con solución de HCl al 10%, dos veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO₃, dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y finalmente se concentró en rotavapor. Se tomó una alícuota de 125 µL y se envió a resonancia de protón. En su espectro de protón, se observaron señales para dos compuestos en proporción 5:1: a) el 8-monotosilato de triolona **11b** y b) el 7-monotosilato de triolona **11f**. Por lo que se procedió a realizar la separación cromatográfica de esta mezcla, empleando una columna de 2 cm de diámetro, 20 cm de gel de sílice (30 g) y colectando fracciones de 20 mL. Se emplearon

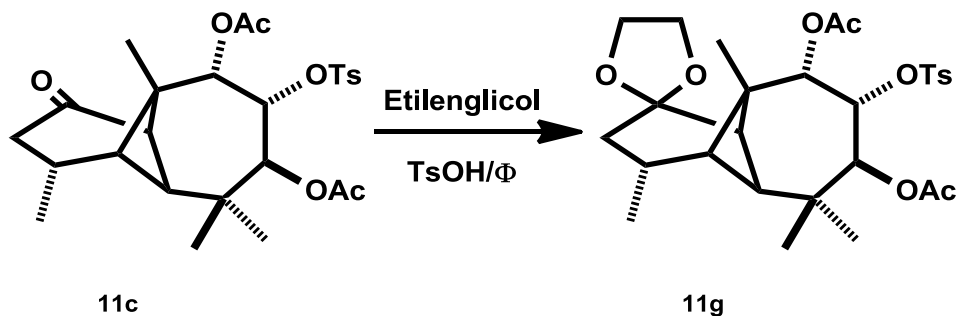
eluciones de hexano, AcOEt y sus mezclas. De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt 8:2 se aisló 1.5 g del 8-monotosilato **11b** como un aceite ligeramente amarillo con un rendimiento del 53%. FM: $C_{22}H_{30}O_6S$, PM: 422. RMN- 1H y RMN- ^{13}C ver tabla 5.

9) 8-Tosilatodiacetato **11c**



1.5 g del 8-tosilato **11b** se disolvieron en 9 mL de piridina y 9 mL de Ac_2O . La mezcla de reacción se sometió a baño de vapor por 6 h. Después de vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con HCl al 10%, dos veces con agua, tres veces con solución saturada de $NaHCO_3$, nuevamente tres veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotavapor. El producto obtenido se logró cristalizar de CH_2Cl_2 -hexano obteniéndose 750 mg de **11c** como un polvo blanco de p.f. 228-230 °C (Lit.⁹ 225-226 °C), cuyo rendimiento fue del 42%. FM: $C_{26}H_{34}O_8S$. PM: 506. RMN- 1H y RMN- ^{13}C ver tabla 6.

10) Etilencetal del 8-tosilatodiacetato **11d**



A una solución de 800 mg de **11c** en 20 mL de benceno y se le adicionaron 10 mL de etilenglicol y 1 g de ácido *p*-toluensulfónico, al sistema de reacción se le adaptó una trampa de Dean-Stark y se reflujo por 6 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El concentrado se cristalizó de CHCl₃-hexano rindiendo 800 mg de polvo blanco de p.f. de 113-114 °C. (Lit.⁹ 114.115 °C) correspondiente al etilencetal del 8-tosilatodiacetato **11g** con un rendimiento del 92%. FM: 550, FM: C₂₈H₃₈O₉S. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 6.

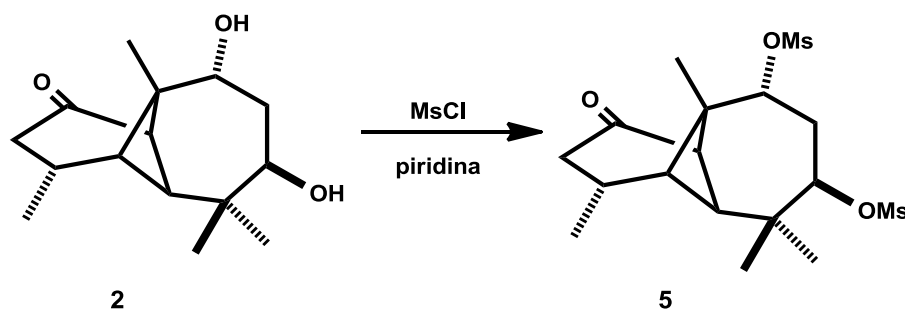
11) Diol alfa 2



800 mg de **11g** se disolvieron en 40 mL de THF anhidro y se les adicionó 1.2 g de LiAlH₄, refluendo la mezcla de reacción por 4 horas. Posteriormente, se redujo la cantidad de THF y se le agregó AcOEt hasta que disminuyó considerablemente la efervescencia, enseguida se le adicionó MeOH, después agua fría y por último se sentó en baño de vapor hasta la formación de un gel blanco, el cual se eliminó al filtrar a través de celita y a presión reducida. El filtrado se concentró en rotavapor y se extrajo con AcOEt y se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor obteniéndose una cantidad de 320 mg. Este producto se trató con 10 mL de acetona y 0,5 mL de HCl al 10% a reflujo por 10 min, enseguida se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y con agua, se secó con Na₂SO₄ obteniéndose una miel café la cual y se cromatografió en gel de sílice 60 (70-230 mesh ASTM) Merck empleando CHCl₃, AcOEt y sus mezclas. De

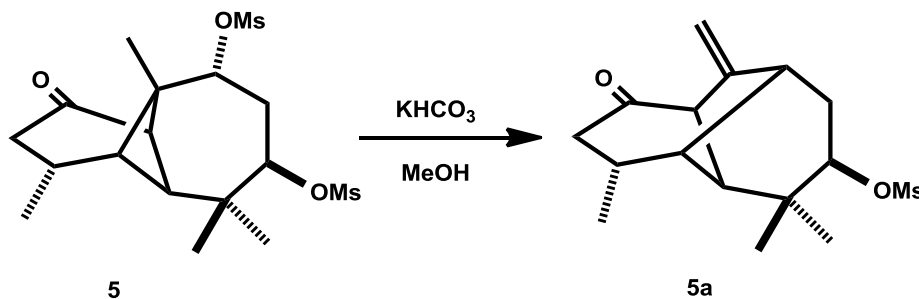
las fracciones eluidas con CHCl_3 -AcOEt 1:1 se aislaron 31 mg de un sólido ligeramente amarillo correspondiente al diol *alfa* **5** cuyo rendimiento fue del 8%. FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$. PM: 312. RMN- ^1H y RMN- ^{13}C ver tabla 6.

12) Dimesilato de diol *alfa* **5**



31 mg de **2** se disolvieron en 1 mL de piridina y se sentó sobre baño de hielo, enseguida se le adicionaron 0.140 g de MsCl , se cubrió el vial con papel aluminio y se llevó a 4°C por 24 h. Después se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con HCl al 10%, dos veces con agua, dos veces con una solución saturada de NaHCO_3 y por último dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto obtenido **5** se logró cristalizar de CH_2Cl_2 -hexano dando 10,4 mg de cristales en forma de placas de p.f. de $115\text{--}117^\circ\text{C}$ y rendimiento del 21%. FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{S}_2$. P.M. 408. RMN- ^1H y RMN- ^{13}C ver tabla 7.

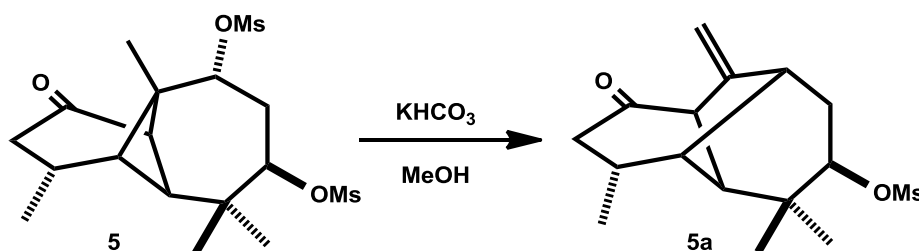
13) Tratamiento del morelieno *alfa* **5a** con KHCO_3



Las alícuotas tomadas para la cinética de **5** se recuperaron con CH_2Cl_2 dando 8

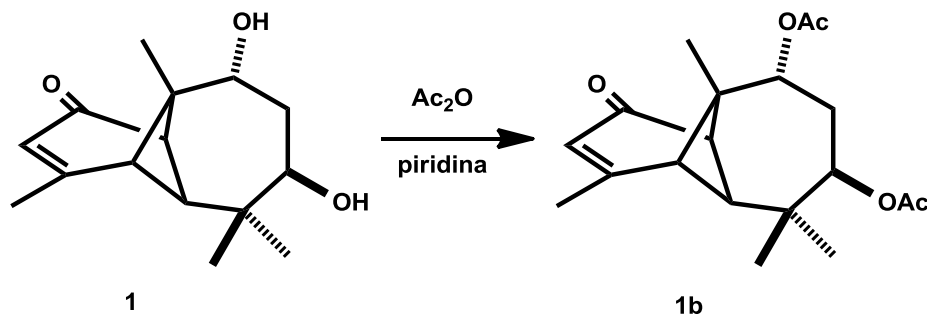
mg los que se disolvieron en 2 mL de MeOH y se les adicionaron 8 mg de KHCO_3 disueltos en la mínima cantidad de agua, la mezcla de reacción se reflujo por 5 h. Posteriormente se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y por último se concentró a presión reducida. El producto obtenido se percoló a través de gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 que al llevarlo a sequedad cristalizó en forma de placas con un p.f. de 146-148 °C. FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$, PM: 312. RMN- ^1H y RMN- ^{13}C ver tabla 8.

14) Tratamiento del dimesilato alfa 5a con KOH



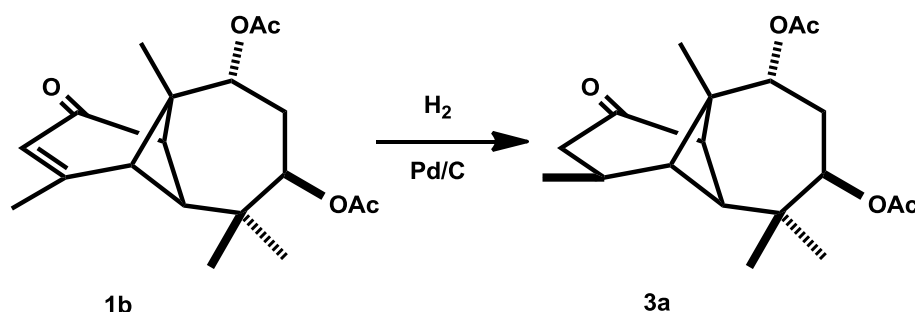
A una solución de 10 mg del dimesilato **5a** en 5 mL de metanol se adicionaron 10 mg de KHCO_3 y se sometió a reflujo durante una hora. Posteriormente, se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó 2 veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y finalmente se evaporó a temperatura ambiente. El residuo se cristalizó con cloroformo-hexano obteniéndose 2 mg de cristales de punto de fusión 146-148 °C. FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$, PM: 312. RMN- ^1H y RMN- ^{13}C ver tabla 5.

15) Diacetato de diol insaturado 1b



1 g del diol **1** se disolvió en 5 mL de piridina y se le adicionaron 5 mL de Ac_2O . La solución se dejó reaccionar en baño de vapor por 3 horas. Al término de la reacción, la solución se vertió sobre hielo en un embudo de separación y se extrajo con AcOEt , la fase orgánica se lavó dos veces con HCl al 10%, dos veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO_3 , nuevamente se lavó en dos ocasiones con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y finalmente se concentró en rotavapor. El concentrado se trasvasó a un matraz Erlen-Meyer y se le agregó una pequeña cantidad de EtOH hasta su disolución total, el matraz permaneció a temperatura ambiente hasta su cristalización. Se obtuvieron 650 g del diacetato derivado **1b** en forma de placas con punto de fusión $136\text{--}138\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit.⁷ $137\text{--}139\text{ }^\circ\text{C}$). Su rendimiento fue del 46%. FM: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$. PM: 334. RMN- ^1H y RMN- ^{13}C ver tabla 9.

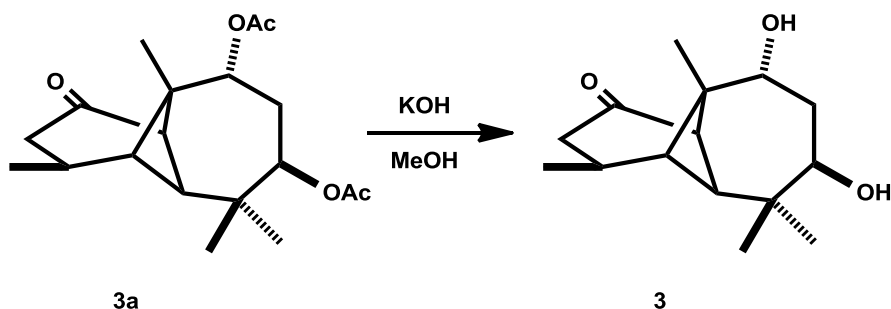
16) Diacetato de diol beta **3a**



En un matraz balón de 100 mL se agregaron 1 g del diacetato de diol **1b** y 50 mL de AcOEt , 100 mg de Pd/C al 15% y se cerró con un tapón campana. Ahora bien, a través del tapón se le colocaron 2 agujas, una de ellas con el cuerpo de una jeringa hipodérmica. Al sistema se le hizo pasar una corriente de hidrógeno gas por 2 min y se le agitó manualmente por otros 5 min más. Posteriormente se le acopló un globo cargado con hidrógeno gas. La mezcla se dejó en agitación magnética por 2 h a presión atmosférica y temperatura ambiente, haciéndose necesario llenar el globo con hidrógeno gas una segunda ocasión hasta alcanzar las 2 h. Posteriormente se abrió el sistema y se filtró a través de celita para eliminar el catalizador de Pd/C . El filtrado se concentró y trasvasó a un matraz Erlen-Meyer y se dejó cristalizando en AcOEt a temperatura ambiente. Se obtuvieron 985 mg de cristales de **3a** en forma de placas con

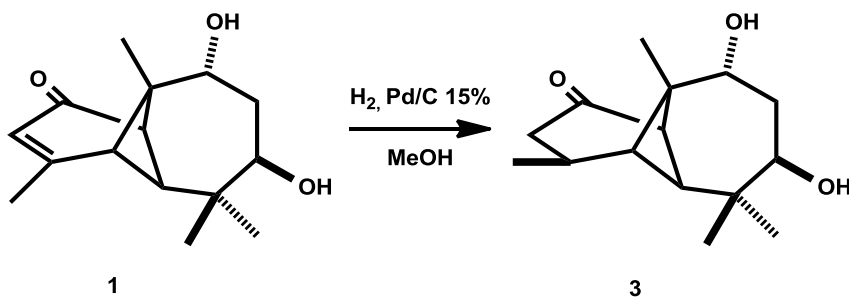
un punto de fusión 164-166 °C (Lit.⁷ 166-168 °C). El rendimiento obtenido fue del 98%. FM: C₁₉H₂₈O₅. PM: 336. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 9.

17) Dihidrodiol *beta* 3



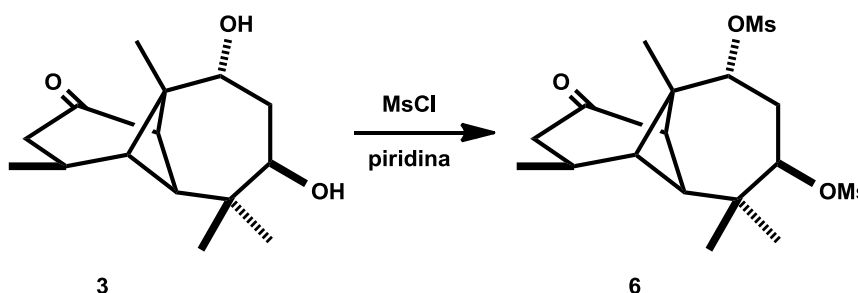
1 g del diacetato de diol *beta* **3a** se disolvió en 20 mL de MeOH, a esta solución se le agregó 1 g de KOH disuelto en la mínima cantidad de agua y se reflujo por tres horas. Enseguida, se redujo el disolvente a una tercera parte y se vertió sobre hielo en un embudo de separación, se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en un rotavapor, observándose la solidificación del compuesto dentro del matraz balón. El sólido se pasó a un matraz Erlen-Meyer y se cristalizó en la mínima cantidad de CHCl₃ dando 318 mg de **3** como un polvo blanco de punto de fusión 182-184 °C (Lit.⁷ 180-183 °C). El rendimiento fue del 78%, FM: C₁₅H₂₄O₃, PM: 252. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 9.

18) Reducción catalítica directa del diol insaturado 1



A 20 mL de MeOH se le adicionaron 100 mg de Pd/C al 15%, a esta mezcla se le hizo pasar una corriente de H₂ por espacio de 2 minutos, posteriormente se le agregó 1 g del compuesto **1**, se le colocó un tapón campana y se le insertaron dos jeringas a las que se le acoplaron globos cargados con H₂ gas. Esta mezcla se dejó en agitación constante y a temperatura ambiente por 5 h. La extracción se realizó quitando el tapón y filtrando la mezcla a través de celita, obteniéndose un líquido transparente e incoloro el cual se llevó a sequedad en rotavapor. El residuo se disolvió en CHCl₃ y se dejó a temperatura ambiente hasta su cristalización. Se obtuvieron 998 mg de un sólido de color blanco que presento un p.f. de 182-184 °C (Lit.⁷ 180-183 °C), correspondiendo al diol saturado *beta* **3**. FM: C₁₅H₂₄O₃, PM: 252. El rendimiento fue del 99%. RMN-¹H y RMN-¹³C ver tabla 7.

19) Dimesilato *beta* **6**



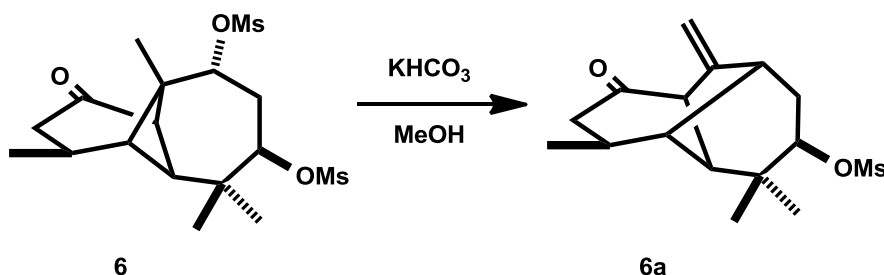
1 g de dihidrodiol **3** se disolvió en 5 mL de piridina y, sobre baño de hielo, se le adicionó 1 mL de MsCl. La mezcla se dejó reaccionar por 24 horas a 4 °C. Posteriormente se vertió sobre hielo a un embudo de separación extrayendo una sola vez con AcOEt, la fase orgánica se lavó tres veces con HCl al 10%, dos veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente se lavó tres veces con agua. A continuación, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. El concentrado se cristalizó en la mínima cantidad de MeOH en frío obteniéndose 1.23 g del dimesilato *beta* **6** con un rendimiento del 93%. FM: C₁₇H₂₈O₇S₂. PM: 408. ¹H-RMN y ¹³C-RMN ver tabla 1.

Estado físico: cristales amarillos de punto de fusión 102-104 °C.

Rotación $[\alpha]_{589} = -4.4$, $[\alpha]_{578} = -5.4$, $[\alpha]_{546} = -7.2$, $[\alpha]_{436} = -27.5$, $[\alpha]_{365} = -97.5$ ($c = 1.98$, CHCl_3).

Espectro de masas EIMS m/z : = 312 (28) $[\text{M} - \text{MsOH}]^+$, 205 (11), 177 (11), 173 (32), 159 (20), 149 (80), 131 (34), 119 (40), 105 (60), 91 (76), 79 (55), 69 (100), 55 (24). 41 (92).

20) Tratamiento del dimesilato beta **6** con KHCO_3



25 mg del dimesilato **6** se disolvieron en 2.5 mL de MeOH y se le agregaron 25 mg de KHCO_3 disueltos en la mínima cantidad de agua y se llevó a reflujo. Se tomaron alícuotas cada hora con la finalidad de observar si se formaba algún derivado diferente al morelieno **6a** y también para determinar el tiempo requerido para su transformación total. Hasta las 3.5 h se observó únicamente la presencia del morelieno **9** no habiendo formación de algún otro compuesto durante la reacción. El producto de la reacción se cristalizó de AcOEt dando 8 mg de cristales en forma de placas de p.f. de 196-198 °C y presentó un rendimiento del 48%. FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$, PM: 312. RMN- ^1H y RMN- ^{13}C ver tabla 2.

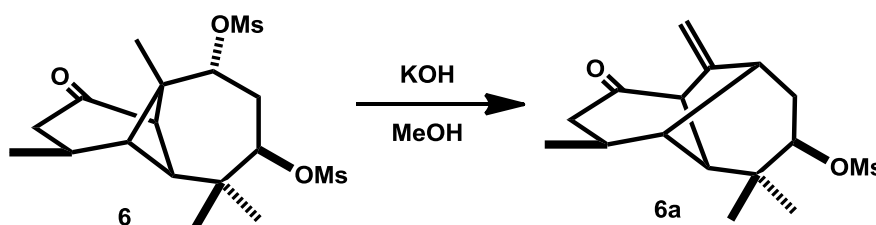
Estado físico: cristales blancos de punto de fusión 196-198 °C.

Rotación $[\alpha]_{589} = \text{PENDEINTE}$

IR ν_{max} : PENDEINTE

Espectro de masas EIMS m/z : = 216 (62) $[M - \text{MsOH}]^+$, 159 (42), 131 (78.57), 119 (50), 115 (66), 107 (43), 105 (97), 105 (83), 91 (83), 77 (61), 69 (43), 44 (76), 42 (44), 41 (100).

21) Tratamiento del dimesilato beta **6** con KOH



25 mg del dimesilato **6** se disolvieron en 2.5 mL de MeOH y de le adicionaron 25 mg de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua, se refluyó por 4 horas seguidas. Al igual que con el tratamiento con KHCO_3 , únicamente se obtuvo el morelieno saturado beta **6a** sin observarse ningún otro compuesto durante el transcurso de la reacción.

22) Metodología para la realización de las cinéticas

a) Preparación de las muestras

Para el caso del dimesilato insaturado **4**, se pesaron 20.8 mg y se disolvieron en 5 mL de MeOH, mientras que para los dimesilatos saturados **5** y **6** se pesaron 10.4 mg y se disolvieron en 2.5 mL de MeOH y se llevaron a reflujo.

b) Muestreo

En los tres casos, el matraz de reacción se enfrió y se tomaron las alícuotas de 200 μL cada hora empleando una micropipeta, reanudando el proceso de calentamiento. Enseguida, las alícuotas se llevaron a sequedad haciéndoles pasar una corriente de nitrógeno y se llevaron las muestras para su análisis de ^1H -RMN.

c) Parámetros de adquisición de los espectros

El equipo de RMN se ajustó a un delay de 256 repeticiones y un tiempo de relajación de 10 seg. Empleando una micropipeta, las muestras se reconstituyeron con 0.55 mL de CDCl_3 y sin filtrarlas se trasvasaron a los tubos de resonancia. Cada muestra tomó alrededor de 1 hora para su adquisición.

TABLAS DE DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS

Tabla 1. Datos de ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC y NOE de **6**

Tabla 2. Datos de ^1H , ^{13}C , COSY de **6a**

Tabla 3. Datos de ^1H y ^{13}C de **1**, **4** y **9**

Tabla 4. Datos de ^1H , ^{13}C , COSY y NOE de **10**

Tabla 5. Datos de ^1H y ^{13}C de **11a**, **11b** y **11c**

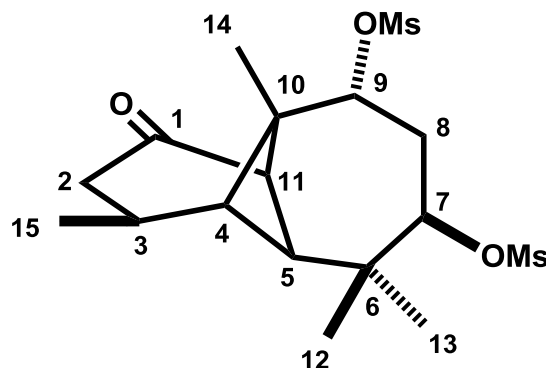
Tabla 6. Datos de ^1H y ^{13}C de **11d**, **11e** y **2**

Tabla 7. Datos de ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC y NOE de **5**

Tabla 8. Datos de ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC y NOE de **5a**

Tabla 9 Datos de ^1H y ^{13}C de **1b**, **1e** y **3**

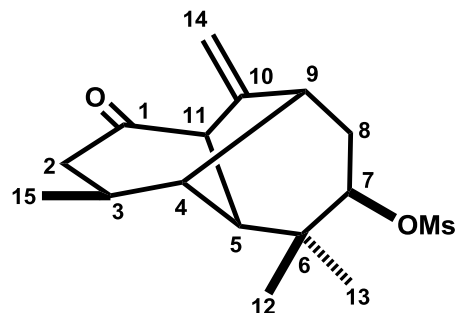
.

**6**Posición
#

C/H	δ_H^a	Mult (<i>J</i> en Hz)	δ_C^b	DEPT	COSY	HMBC	NOE
1			209.9	C=O			
2 α	2.95	m ^c	41.3	CH ₂	2 β	3, 4, 1	
2 β	2.27	m ^c			2 α		
3	2.38	m	32.7	C	15	4	
4	2.27	m ^c	44.9	CH		15, 3, 6, 2, 11	
5	1.83	s	52.2	CH		13, 14, 12, 3, 6, 4, 11, 7, 1	
6			37.0	C			
7	4.81	dd (11.2, 2.8)	80.4	CH	8	13, 12, 8, 6, 9	13
8 α	2.54	m ^c	34.4	CH ₂	7,9	6, 7	
8 β	2.54	m ^c					
9	4.87	t (3.3)	82.6	CH	8	14, 11, 7	14
10			45.3	C			
11	2.90	d (5.7)	52.0	CH		6, 2, 4, 9, 1	
12	1.02	s	26.6	CH ₃		13, 6, 5, 7	
13	1.05	s	18.1	CH ₃		12, 6, 5, 7	7
14	1.18	s	22.1	CH ₃		10, 11, 9	9
15	1.24	d (7.4)	20.7	CH ₃	3	3, 2, 4	
Ms	3.17	s	39.2	CH ₃			
Ms	3.08	s	38.8	CH ₃			

^a300 MHz, ^b75 MHz, ^cseñales sobrepuestas.

TABLA 1



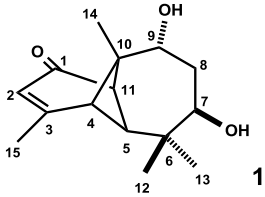
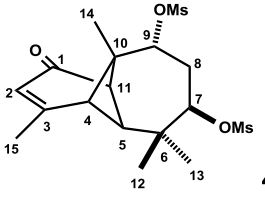
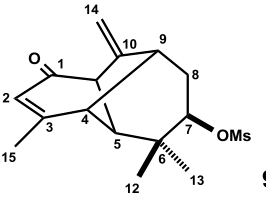
6a

Posición
#

C/H	δ_H^a	Mult (J en Hz)	δ_C^b	DEPT	COSY
1			208.6	C=O	
2 α	2.24	m ^c	46.3	CH ₂	2 β
2 β	2.11	dd (15.8,7.0)			2 α
3	2.00	m	34.1	CH	15
4	2.24	m ^c	42.1	CH	9
5	1.80	s	58.2	CH	
6			38.6	C	
7	4.56	dd (11.2,6.0)	84.0	CH	8 α ,8 β
8 α	2.24	m ^c	38.6	CH ₂	8 β ,7
8 β	1.91	m ^c			8 α ,7
9	2.95	sa	40.7	CH	4
10			150.2	C	
11	3.36	s	58.4	CH	
12	1.07	s	21.8	CH ₃	
13	1.07	s	25.8	CH ₃	
14	5.10	s	108.3	CH ₂	
14'	5.06	s			
15	1.05	d (6.7)	19.3	CH ₃	3
Ms	3.00	s	38.6	CH ₃	

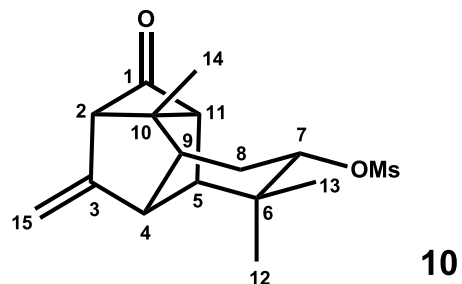
^a400 MHz, ^b100 MHz, ^cseñales sobrepuestas.

TABLA 2

Posición #						
C/H	δ_H^a	δ_C^b	δ_H^a	δ_C^b	δ_H^a	δ_C^b
1		204.1		202.0		197.5
2	5.78 (m, 1H)	122.7	5.82 (m, 1H)	123.1	5.64 (sa, 1H)	124.1
3		171.3		170.2		164.9
4	2.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	48.8	2.63 (m, 1H)	48.3	2.69 (s, 1H)	48.4
5	2.27 (m, 1H)	66.4	2.34 (s, 1H)	65.0	2.14 (s, 1H)	59.3
6		38.2		34.7		38.3
7	3.93 (dd, $J = 12.0, 1.7$ Hz, 1H)	69.5	4.85 (dd, $J = 12.1, 1.7$ Hz, 1H)	80.5	4.59 (dd, $J = 11.1, 5.9$, 1 H)	83.1
8 ú 8α	2.27 (m, 1H)	38.8	2.63 (m, 1H)	38.2	2.36 (m, 1H)	37.0
8β	1.91 (ddd, $J = 14.5, 3.9, 1.7$ Hz, 1H)		2.48 (ddd, $J = 15.1, 12.1, 2.7$ Hz, 1H)		2.00 (m, 2H)	
9	3.86 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H)	73.7	4.93 (dd, $J = 4.2, 2.6$ Hz, 1H)	82.1	2.72 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)	43.6
10		57.2		56.0		147.3
11	3.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	52.6	3.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H)	53.1	3.45 (s, 1H)	57.2
12	0.96 (s, 3H)	17.6	1.04 (s, 3H)	18.6	1.07 (s, 3H)	21.0
13	0.99 (s, 3H)	26.4	1.14 (s, 3H)	26.5	1.06 (s, 3H)	25.4
14	1.10 (s, 3H)	21.9	1.04 (s, 3H)	21.5	5.26 (s, 1H)	111.6
$14'$					5.13 (s, 1H)	
15	2.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H)	23.4	2.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H)	23.7	2.00 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H)	23.2
Ms			3.17 (s, 3H)	39.5	3.00 (s, 3H)	38.6
Ms			3.08 (s, 3H)	39.1		

 δ en ppm, ^a400 MHz, ^b100 MHz

TABLA 3



Posición #						
C/H	δ_H^a	Mult (<i>J</i> en Hz)	δ_C^b	DEPT	COSY	NOE
1			199.9	C=O		
2	3.32	d (7.4)	71.3	CH	11	
3			149.4	C		
4	2.97	s	48.0	CH	5	12
5	2.10	s ^c	49.3	CH	4	
6			43.2	C		
7	4.33	dd (11.1, 6.2)	81.9	CH	8 α , 8 β	13
8 α	2.26	ddd (14.0, 6.2, 3.1)	28.1	CH ₂	7	14
8 β	2.03	ddd (14.0, 11.1, 3.1)			7	
9	2.10	s ^c	57.8	CH		
10			37.4	C		
11	2.80	d (7.4)	63.7	CH	2	
12	1.08	s	20.8	CH ₃		4
13	1.01	s	25.1	CH ₃		7
14	1.42	s	12.8	CH ₃		8 α
15	4.99	d (1.1)	107.6	CH ₂	15'	
15'	4.77	d (1.1)			15	
Ms	4.90	s	38.7	CH ₃		

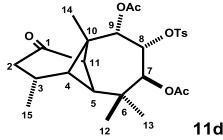
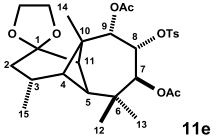
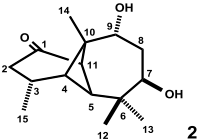
δ en ppm, ^a400 MHz, ^b100 MHz, ^cseñales sobrepuestas.

TABLA 4

Posición #		11a		11b		11c
C/H	δ_H^a	δ_C^b	δ_H^a	δ_C^b	δ_H^a	δ_C^b
1		212.0		213.9		211.9
2 ó 2 α	2.58 (dd, $J = 19.1, 8.6$ Hz, 1H)	42.0	2.55 (dd, $J = 19.1, 8.4$ Hz, 1H)	42.2	2.55 (dd, $J = 19.1, 8.6$ Hz, 1H)	41.8
2 β	2.15 (dd, $J = 19.1, 6.2$ Hz, 1H)		2.13 (dd, $J = 19.1, 6.1$ Hz, 1H)		2.12 (dd, $J = 19.1, 6.2$ Hz, 1H)	
3	2.36 (dd, $J = 7.6, 5.7$ Hz, 1H)	27.2	2.32 (m, 1H)	27.0	2.33 (m, 1H)	26.7
4	2.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)	44.4	2.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)	44.1	2.05 (m, 1H)	43.9
5	1.82 (m, 3H)	46.4	1.76 (s, 1H)	46.3		46.0
6		35.3		35.5	1.75 (s, 1H)	35.2
7	5.52 (s, 1H)	71.1	3.65 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H)	71.8	3.84 (dd, $J = 10.9, 3.9$ Hz, 1H)	69.1
8	5.52 (s, 1H)	70.6	3.81 (m, 1H)	70.7	4.78 (dd, $J = 10.9, 3.1$ Hz, 1H)	83.1
9	3.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)	75.3	3.81 (m, 1H)	76.3	3.99 (s, 1H)	75.5
10		46.0		45.9		45.7
11	3.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)	51.7	2.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)	51.7	2.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)	51.2
12	1.12 (s, 3H)	20.4	0.94 (s, 1H)	18.7	0.83 (s, 3H)	18.2
13	0.94 (s, 3H)	26.9	1.02 (s, 1H)	27.7	1.00 (s, 3H)	27.1
14	1.07 (s, 3H)	20.2	1.03 (s, 2H)	20.9	1.03 (s, 3H)	20.3
15	1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)	19.8	1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H)	19.8	1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)	19.5
3', 3''	6.12 (m, 2H)	1' 166.6				1' 145.3
4', 4''	1.99 (m, 6H)	1'' 166.1			2', 6' 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)	2' 129.8
5', 5''	1.82 (m, 6H)	2' 127.5			3', 5' 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)	3' 127.8
		2'' 127.0				4' 133.2
		3' 139.8				
		3'' 140.7				
		4' 15.9				
		4'' 16.0				
		5' 20.7				
		5'' 20.6				
					Me (Ts) 2.46 (s, 3H)	Me (Ts) 21.6

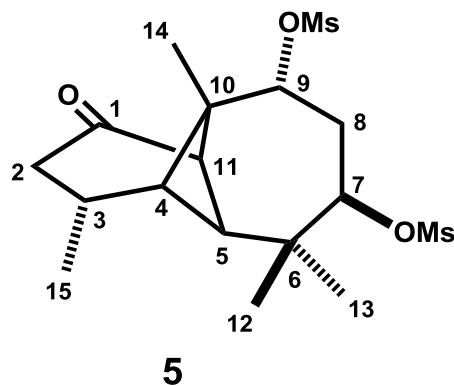
 δ en ppm, ^a400 MHz, ^b100 MHz

TABLA 5

Posición #						
C/H	δ_H^a	δ_C^b	δ_H^a	δ_C^b	δ_H^a	δ_C^b
1		211.0		113.5		210.2
2 ó 2 α	2.57 (dd, $J = 19.3, 8.5$ Hz, 1H)	41.8	2.18 (m, 1H)	39.6	2.54 (dd, $J = 19.0, 8.4$ Hz, 1H)	41.6
2 β	2.14 (d, $J = 19.3, 6.4$, 1H)		1.70 (m, 1H)		2.14 (dd, $J = 19.0, 6.1$ Hz, 1H)	
3	2.35 (m, 1H)	26.9	2.18 (m, 1H)	28.3	2.29 (m, 1H)	26.8
4	2.18 (d, $J = 5.7$, 1H)	44.6	1.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H)	44.3	2.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)	44.5
5	1.84 (s, 1H)	46.1	1.66 (s, 1H)	47.6	1.75 (s, 1H)	45.9
6		35.0		34.4		36.7
7	5.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)	70.4	5.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)	76.6	3.91 (dd, $J = 12.1, 1.9$ Hz, 1H)	80.7
8 ú 8 α	5.03 (dd, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H)	76.6	4.95 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H)	77.3	2.29 (m, 1H)	34.4
8 β					1.85 (ddd, $J = 14.5, 3.7, 1.9$ Hz, 2H)	
9	5.32 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H)	75.2	5.29 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H)	70.9	3.76 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H)	82.2
10		45.6		43.8		46.6
11	2.96 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H)	52.4	2.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H)	42.7	2.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)	52.1
12	1.07 (s, 3H)	19.7	0.94 (s, 3H)	26.6	0.92 (s, 3H)	18.3
13	0.93 (s, 1H)	27.1	0.95 (s, 3H)	20.7	1.02 (s, 3H)	26.8
14	0.85 (s, 2H)	19.9	1.00 (s, 3H)	20.7	0.98 (s, 3H)	19.9
15	1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H)	19.8	0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	19.6	1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H)	19.6
1'		145.3		144.8		
2',6'	7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)	127.9	7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)	127.8		
3',5'	7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)	129.8	7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)	129.5		
4'		133.9		134.0		
Me (Ts)	2.45 (s, 3H)	21.8	2.45 (s, 3H)	21.7		
AcO		170.3		170.1		
AcO		170.2		170.6		
Ac	2.04 (s, 3H)	20.8	2.04 (s, 3H)	20.8		
Ac	2.02 (s, 3H)	20.9	2.04 (s, 3H)	20.9		
EC			3.86 (m, 4H)	64.7		
				62.9		

 δ en ppm, ^a400 MHz, ^b100 MHz

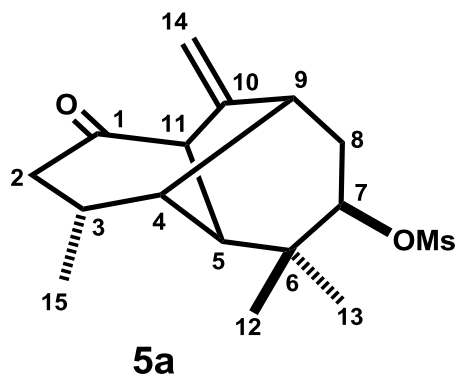
TABLA 6

Posición
#

C/H	δ_H^a	Mult (J en Hz)	δ_C^b	DEPT	COSY	HMBC	NOE
1			210.2	C=O			
2 α	2.19	m ^c	41.5	CH ₂		15, 3, 1	
2 β	2.14	dd (19.9, 6.2)					
3	2.36	m	26.8	CH	15	15, 2, 4, 5	
4	2.11	d (5.7)	44.5	CH	11	2, 4	
5	1.83	s	45.9	CH		13, 6, 10, 11, 7, 1	
6			36.7	C			
7	4.82	m ^c	80.7	CH	8 α ,8 β	12, 13, 6, 9	13
8 α	2.56	m ^c	34.4	CH ₂	8 β ,7		7,9
8 β		m ^c			8 α ,7		
9	4.85	m ^c	82.2	CH			14,11,8
10			46.6	C			
11	2.91	d (5.7)	52.1	CH	4	6, 4, 10, 9, 1	
12	1.01	s	18.3	CH ₃		6, 5, 7	
13	1.09	s	26.8	CH ₃		12, 6, 5, 7	7
14	1.04	s	19.9	CH ₃		4, 14, 11, 9	9
15	1.11	d (6.7)	19.6	CH ₃	3	2, 3, 4	
Ms	3.17		39.2	CH ₃			
Ms	3.08		38.9	CH ₃			

^a300 MHz, ^b75 MHz, ^cseñales sobrepuestas.

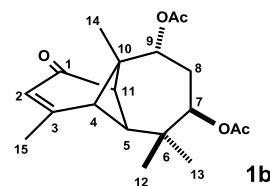
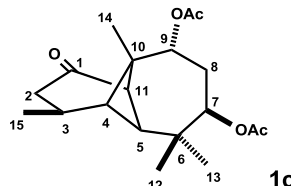
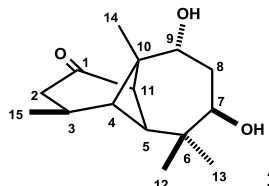
TABLA 7

Posición
#

C/H	δ_H^a	Mult (J en Hz)	δ_C^b	DEPT	COSY	HMBC	NOE
1			208.6	C=O			
2 α	2.72	m	41.2	CH ₂			
2 β	2.83	dd (16.8, 3.7)					
3	2.02	m	31.6	CH			
4	2.13	s	46.5	CH		15, 11, 6, 2	
5	1.97	s	52.5	CH			
6			38.0	C			
7	4.54	(11.2, 6.0)	83.9	CH	13	12, 13, 8, 6, Ms	13,11
8 α	2.00	(11.9, 5.9, 4.9)	38.0	CH ₂	12	4, 9, 7, 10	
8 β	2.21	m ^c			14		
9	2.72	m	47.1	CH		3	
10			148.6	C			
11	3.34	m ^c	58.4	CH		9, 4, 1	7
12	1.09	s	21.8	CH ₃		13, 6, 5, 7	
13	1.03	(s, 3H)	25.9	CH ₃	7	12, 6, 5, 7	7
14	5.14	(s, 1H)	109.8	CH ₂	12	11, 9	
14'	5.13	(s, 1H)					
15	1.03	d (7.1, 3H)	22.1	CH ₃	9	3, 2, 4	
Ms	2.98	(s, 3H)	38.6	CH ₃			

^a300 MHz, ^b75 MHz, ^cseñales sobrepuestas.

Tabla 8

Posición #						
C/H	δ_H^a	δ_C^b	δ_H^a	δ_C^b	δ_H^a	δ_C^b
1		203.2		211.5		212.3
2 ó 2 α	5.81 (m, 1H)	122.8	2.93 (dd, J = 19.6, 10.2 Hz, 1H)	41.6	2.91 (m, 1H)	41.7
2 β			2.08 (m, 1H)		2.27 (m, 1H)	
3		170.5	2.40 (m, 1H)	32.8	2.27 (m, 1H)	33.0
4	2.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H)	48.4	2.08 (m, 1H)	45.1	2.27 (m, 1H)	45.3
5	2.30 (s, 1H)	65.7	1.62 (s, 1H)	52.8	1.59 (s, 1H)	53.2
6		37.1		36.2		37.2
7	4.96 (m, H)	72.7	4.91 (m, 1H)	72.9	3.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H)	69.9
8 ú 8 α	2.09 (m, 1H)	32.0	2.08 (m, 1H)	32.0	2.27 (m, 1H)	39.0
8 β	2.09 (m, 1H)		2.08 (m, 1H)		1.84 (ddd, J = 14.5, 3.7, 1.9 Hz, 1H)	
9	4.96 (m, H)	75.1	4.91 (m, 1H)	75.7	3.78 (m, 1H)	74.2
10		55.6		44.5		45.7
11	3.15 (d, J = 6.8 Hz 1H)	53.7	3.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H)	52.8	2.91 (m, 1H)	51.7
12	0.90 (s, 3H)	18.7	0.89 (s, 3H)	18.4	0.93 (s, 3H)	17.4
13	1.03 (s, 3H)	26.1	1.01 (s, 3H)	26.4	0.97 (s, 3H)	26.8
14	0.99 (s, 3H)	21.4	1.02 (s, 3H)	20.9	1.13 (s, 3H)	20.9
15	2.05 (d, J = 1.3 Hz, 4H)	23.5	1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H)	22.3	1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	22.8
Ac	2.15 (s, 3H)	21.3	2.14 (s, 3H)	21.2		
Ac	2.04 (s, 3H)	21.1	2.03 (s, 3H)	21.1		
AcO		170.9		171.0		
AcO		170.5		170.4		

 δ en ppm, ^a400 MHz, ^b100 MHz

TABLA 9

BIBLIOGRAFÍA

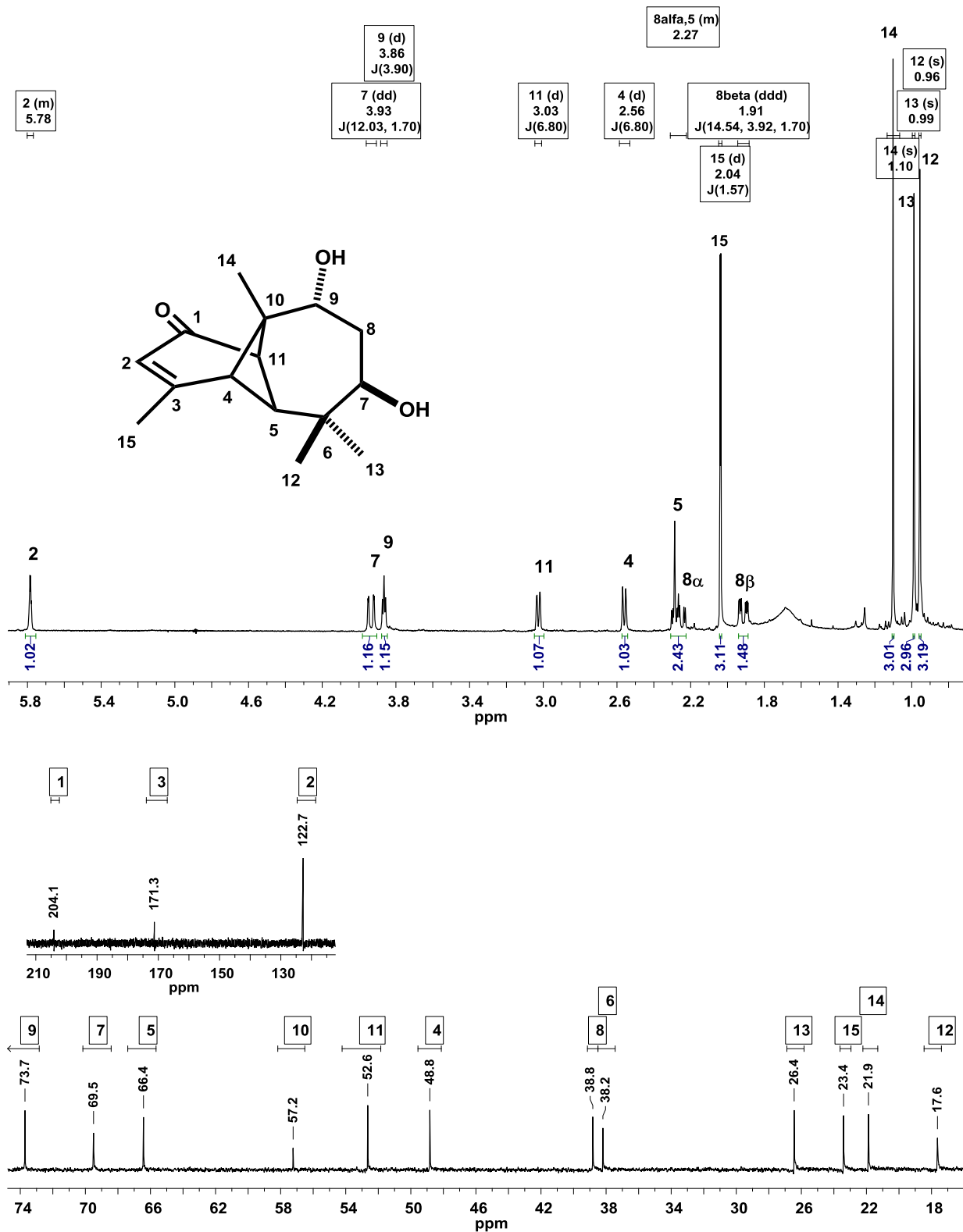
1. "Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinene Derivatives". L.U.Román, J.D.Hernández, Rosa E. Del Río, M.A. Bucio, Carlos M. Cerda García-Rojas y P. Joseph-Nathan. *Journal of Organic Chemistry*. **1991**, 56, 1938.
2. "Molecular Rearrangement of Rastevione Mesylate into Arteagane Derivatives." Luisa U. Román, Gerardo Zepeda, N. Rebeca Morales, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products*. **1995**, 58, 1808-1816.
3. "Jiquilpane Hydrocarbon Skeleton Generated by Two Successive Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinane Derivatives." Luisa U. Román, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Ramón Guzmán, Concepción Armenta, Juan D. Hernández y Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products* **2002**, 65, 1540-1546.
4. "Generation of the New Quirogane Skeleton by a Vinylogous retro-Michael type Rearrangement of Longipinene Derivatives" Luisa U. Román, N. Rebeca Morales, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, L. Gerardo Zepeda, Cesar A. Flores-Sandoval y Pedro Joseph-Nathan. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7269-7275.
5. "A Regioselective Wagner-Meerwein Rearrangement Directed Towards the Six-membered Ring of the Longipinane Skeleton" Carlos M. Cerda-García-Rojas, Cesar A. Flores-Sandoval, Luisa U. Román, Juan D. Hernández y Pedro Joseph-Nathan. *Tetrahedron* **2002** 58, 1061-1068.
6. "Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus *Stevia*" L.U. Román, R.E. Del Río, J.D. Hernández, P. Joseph-Nathan, V. Zabel y W.H. Watson. *Tetrahedron*. **1981**, 37, 2769.
7. "Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives" L.U. Román, R.E. Del Río, J.D. Hernández, Carlos M. Cerda, D. Cervantes, R. Castañeda y P. Joseph-Nathan. *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, 50, 3965.
8. "High Performance Liquid Chromatography and Nuclear Magnetic Resonance Analysis of Longipinene Derivatives from *Stevia subpubescens* var. *intermedia*". P.

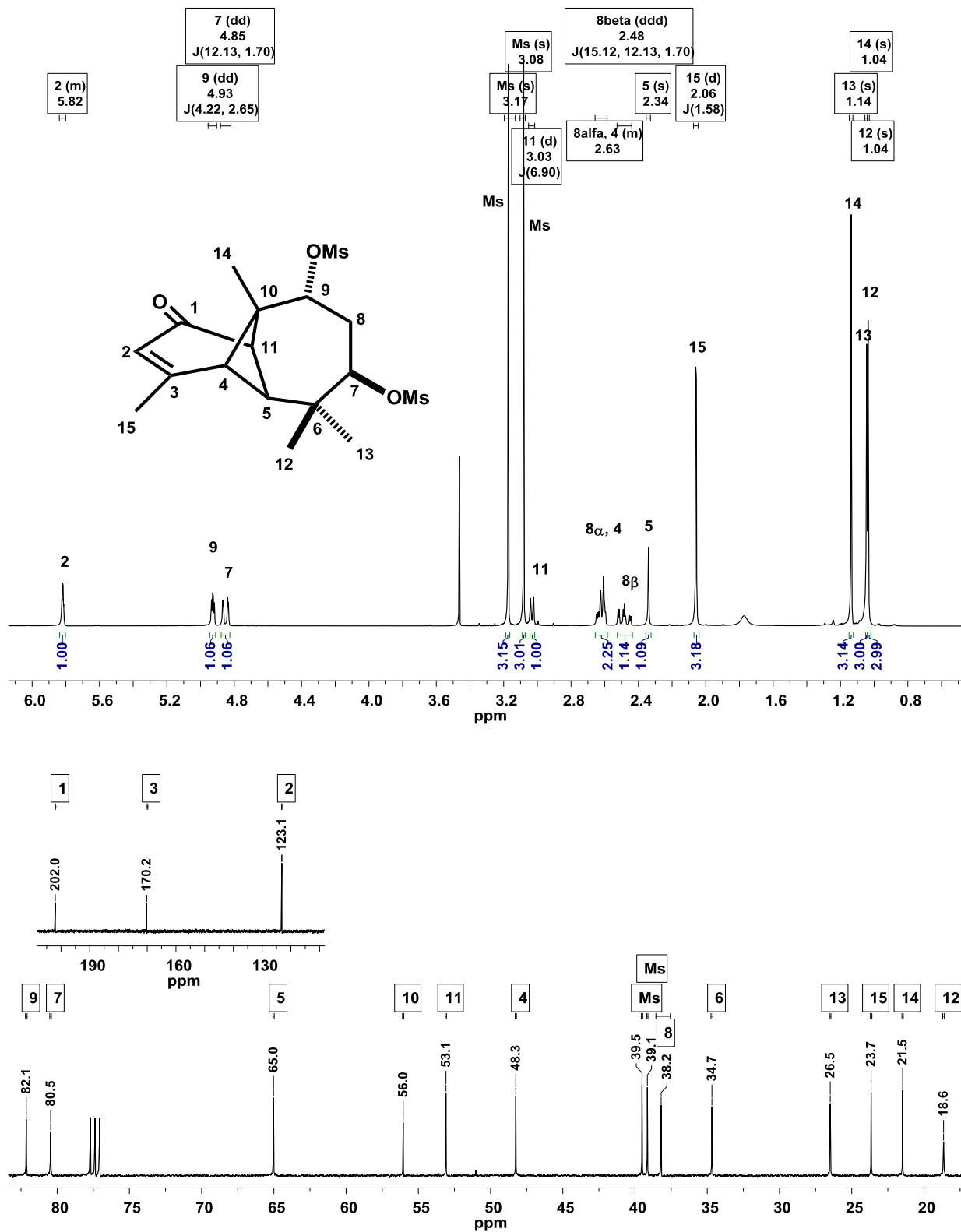
- Joseph-Nathan, Carlos M. Cerda-García-Rojas, S. Castrejón, L.U. Román y J.D. Hernández. *Phytochemical Analysis*. **1991**, 2, 77.
9. "Molecular Rearrangements in the Longipinene Series" L.U. Román, J.D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, R.M. Domínguez-López y P. Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products*. **1992**, 55, 577.
10. Reordenamientos Moleculares en Derivados de Longipineno, Carlos M. Cerda-García-Rojas. Tesis doctoral. CINVESTAV-IPN. **1992**.
11. "Transposición en el diéster mesílico del longipin-2-en-7 β ,9 α -diol-1-ona". Daniel Cervantes Laurean. Escuela de Químico-Farmacobiología de la U.M.S.N.H. 6 de diciembre de **1985**.
12. "Nuevo sesquiterpeno tetracíclico generado mediante transposición de un derivado de longipineno" Gloria Guillermina Guerrero Manríquez. Escuela de Químico-Farmacobiología de la U.M.S.N.H. 9 de junio de **1987**.
13. "Nuevos derivados del sesquiterpeno tetracíclico y su apertura con ácido *p*-toluensulfónico". Julio Cesar Ontiveros Rodríguez, Facultad de Químico-Farmacobiología de la UMSNH. Julio de **2012**.
14. "Preparación y reactividad del dimesilato de dihidrodiol" Esmeralda Jazmín Chávez Estrada. Facultad de Químico-Farmacobiología de la UMSNH. Diciembre de **2011**.
15. Advanced Organic Chemistry. Francis A. Carey and Richard J. Sundberg. 5th. Edition, Part A. Editorial Springer. **2007**.
16. Química Física. Gordon M. Barrow, 4a. Edición Tomo II, Editorial Reverté. p. 786-790. **1985**.

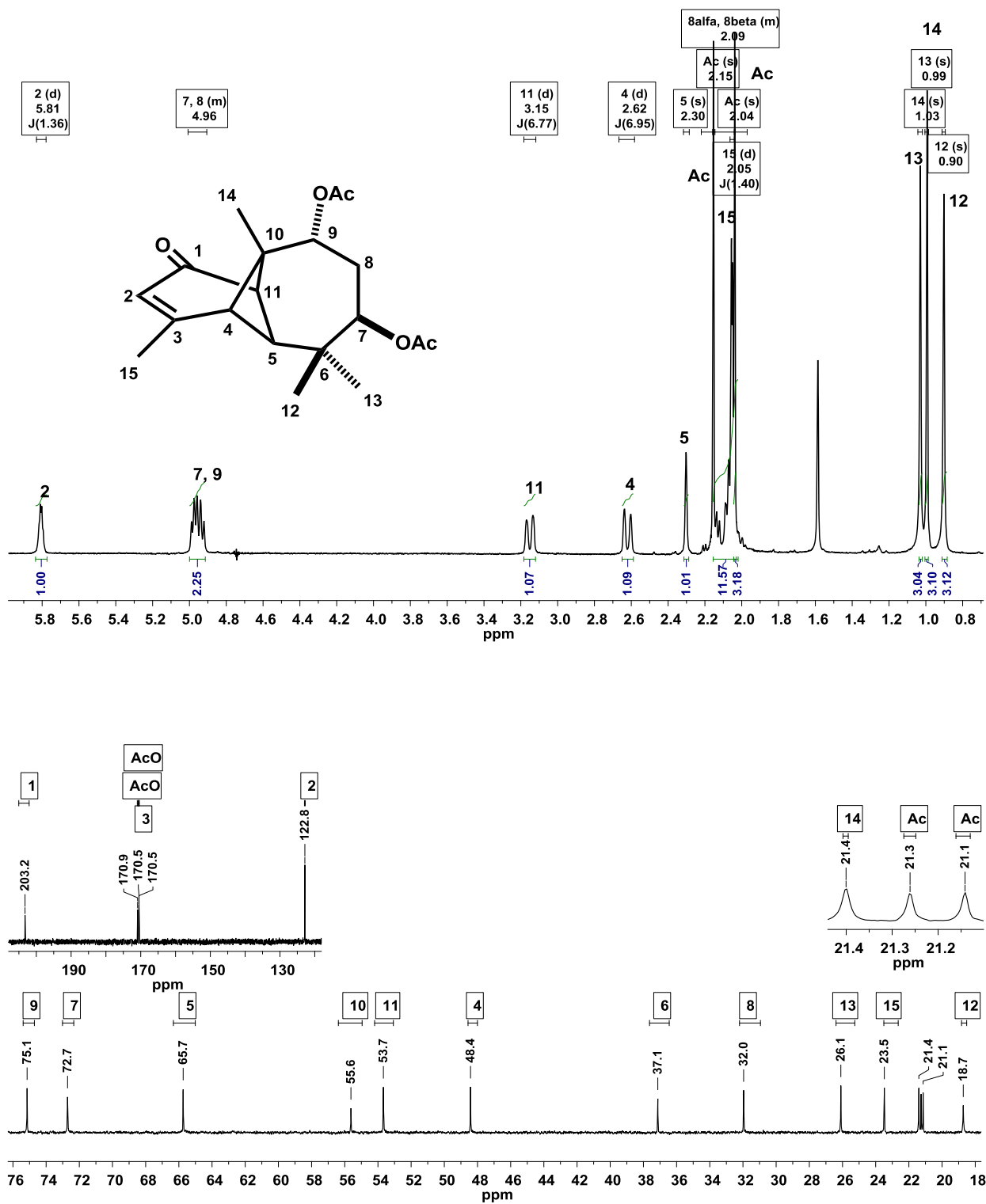
ANEXOS

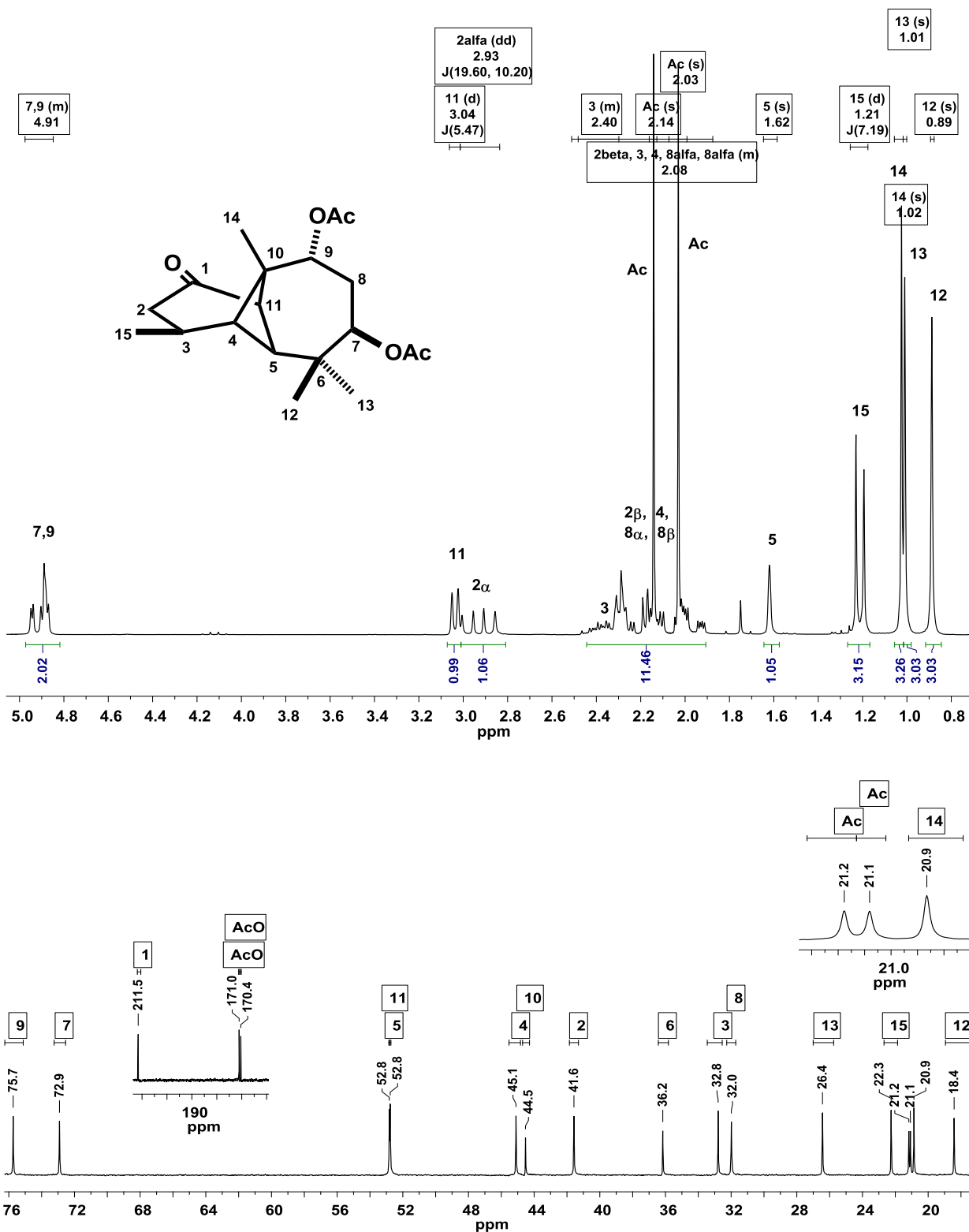
ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
en CDCl_3 de ^1H a 400 MHz (trazo superior) y
 ^{13}C a 100 MHz (trazo inferior)
TMS como referencia interna

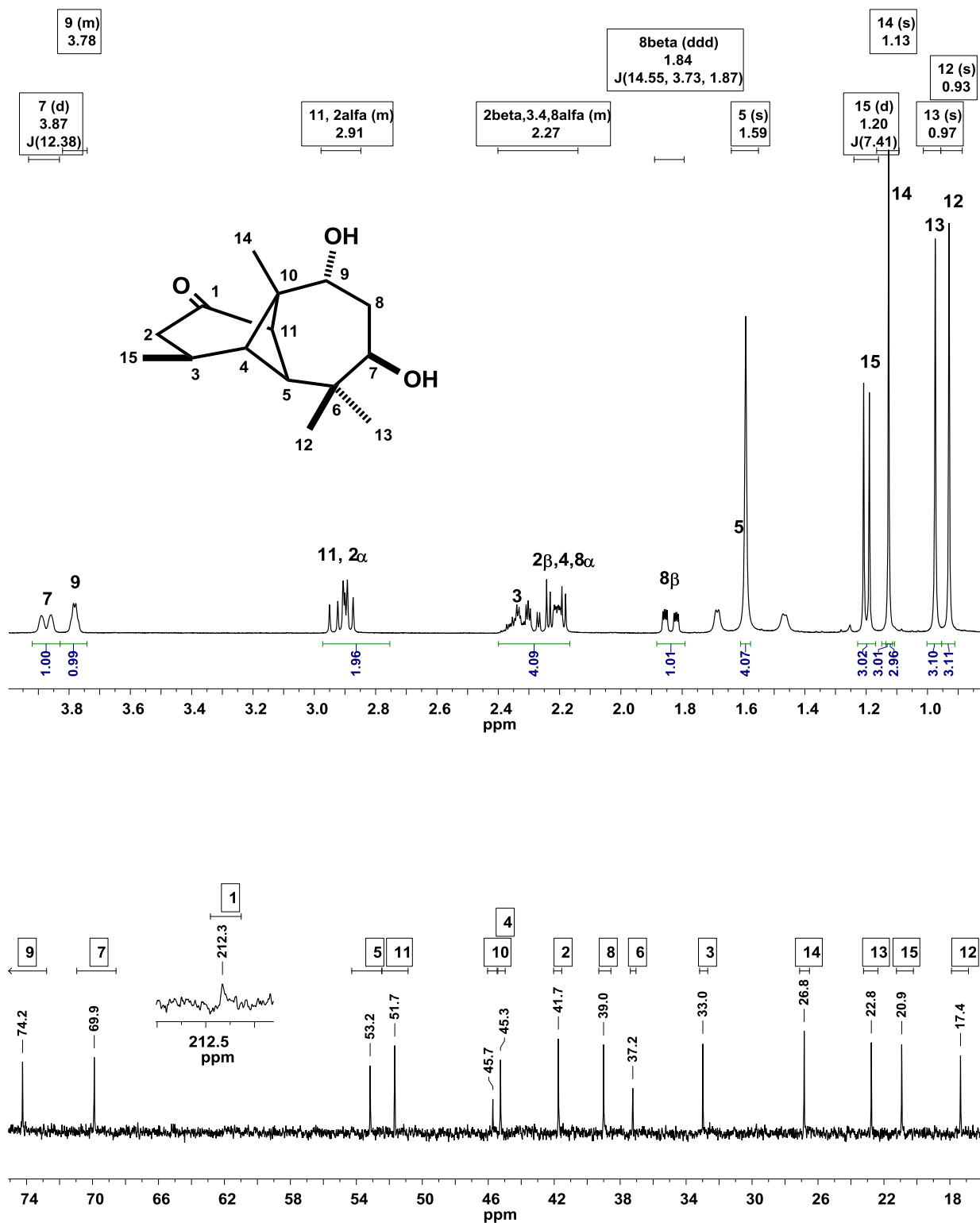
1. Longipinendiol 1

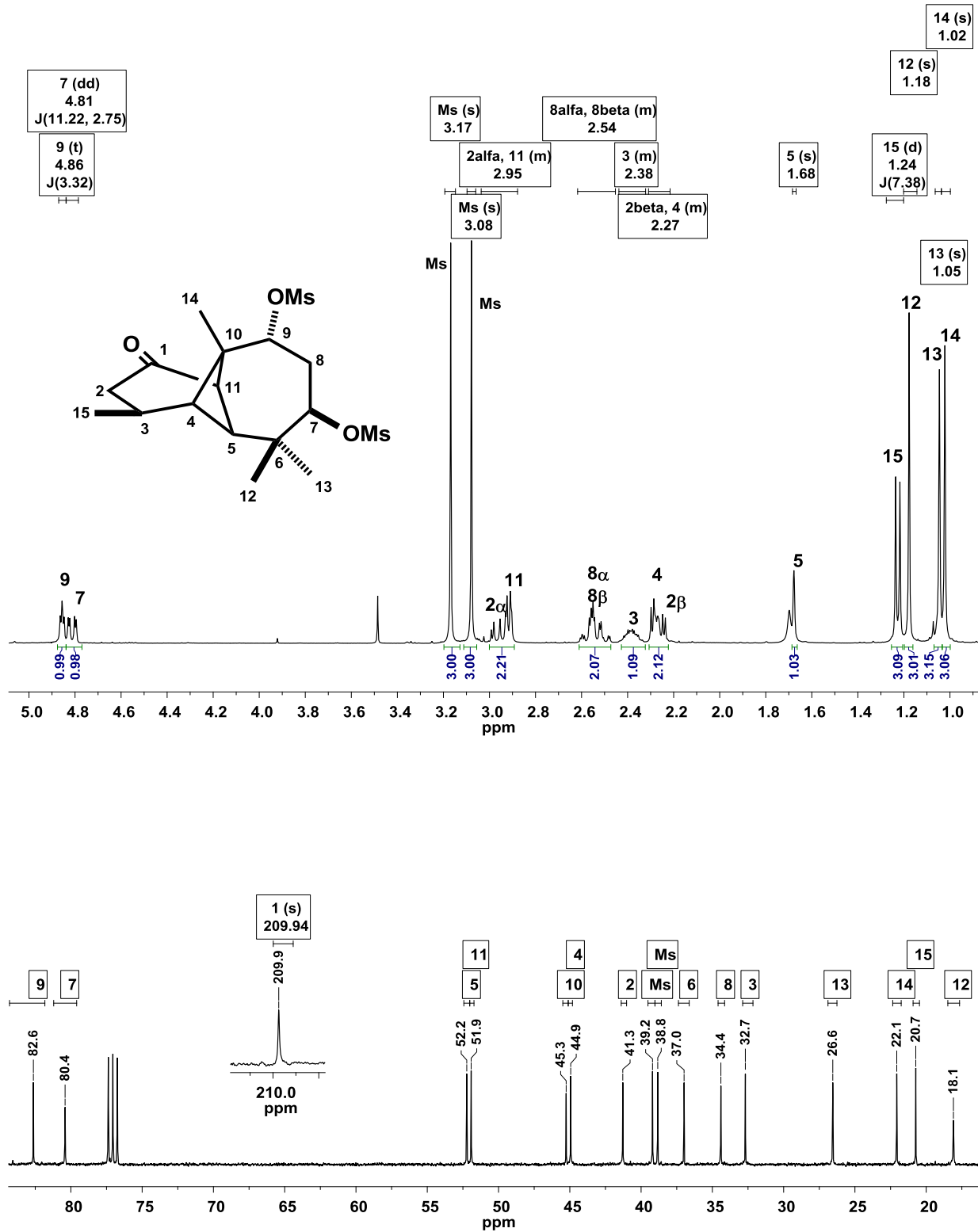


2. Dimesilato de diol 4

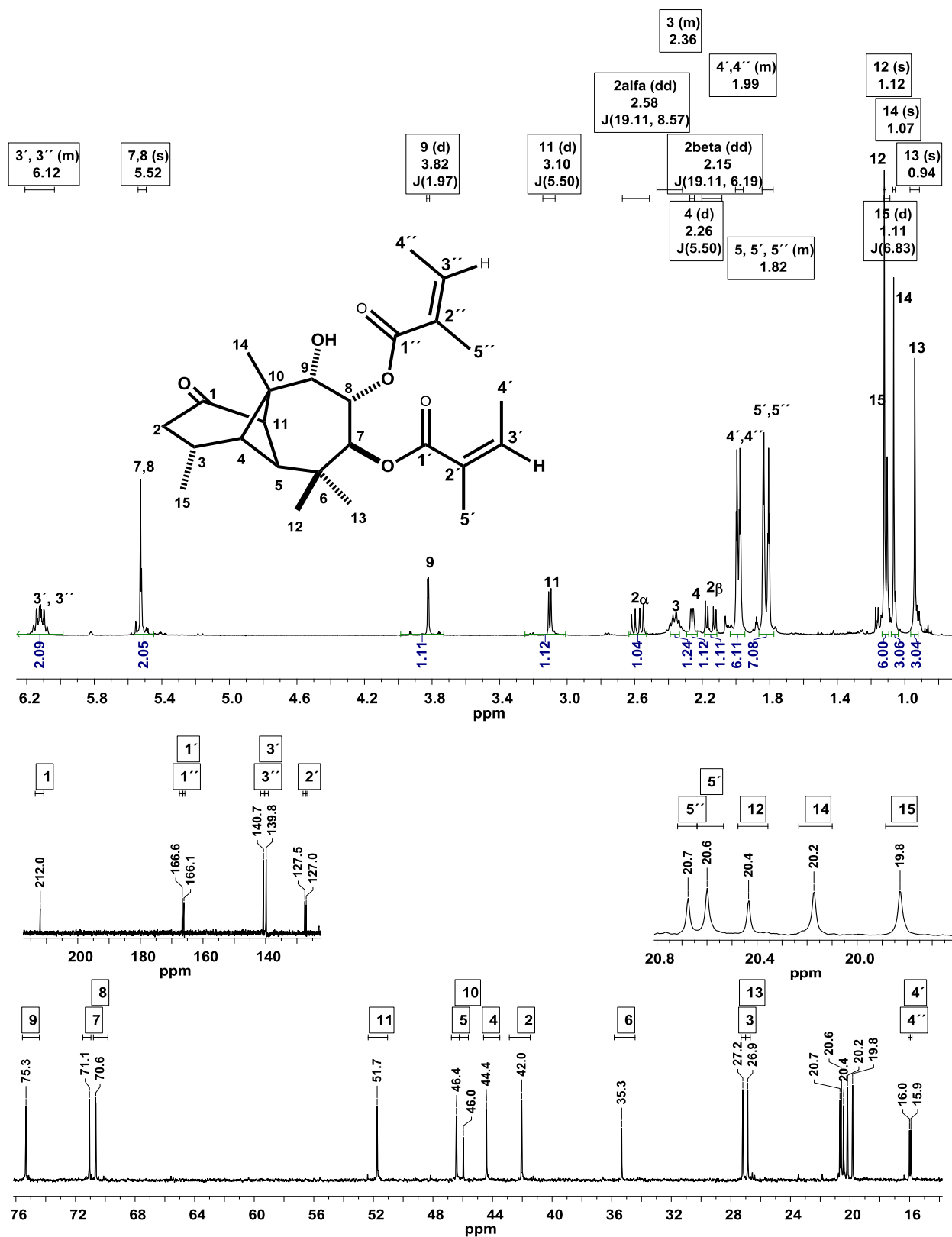
3. Diacetato de diol **1b**

4. Diacetato de dihidrodol **1c**

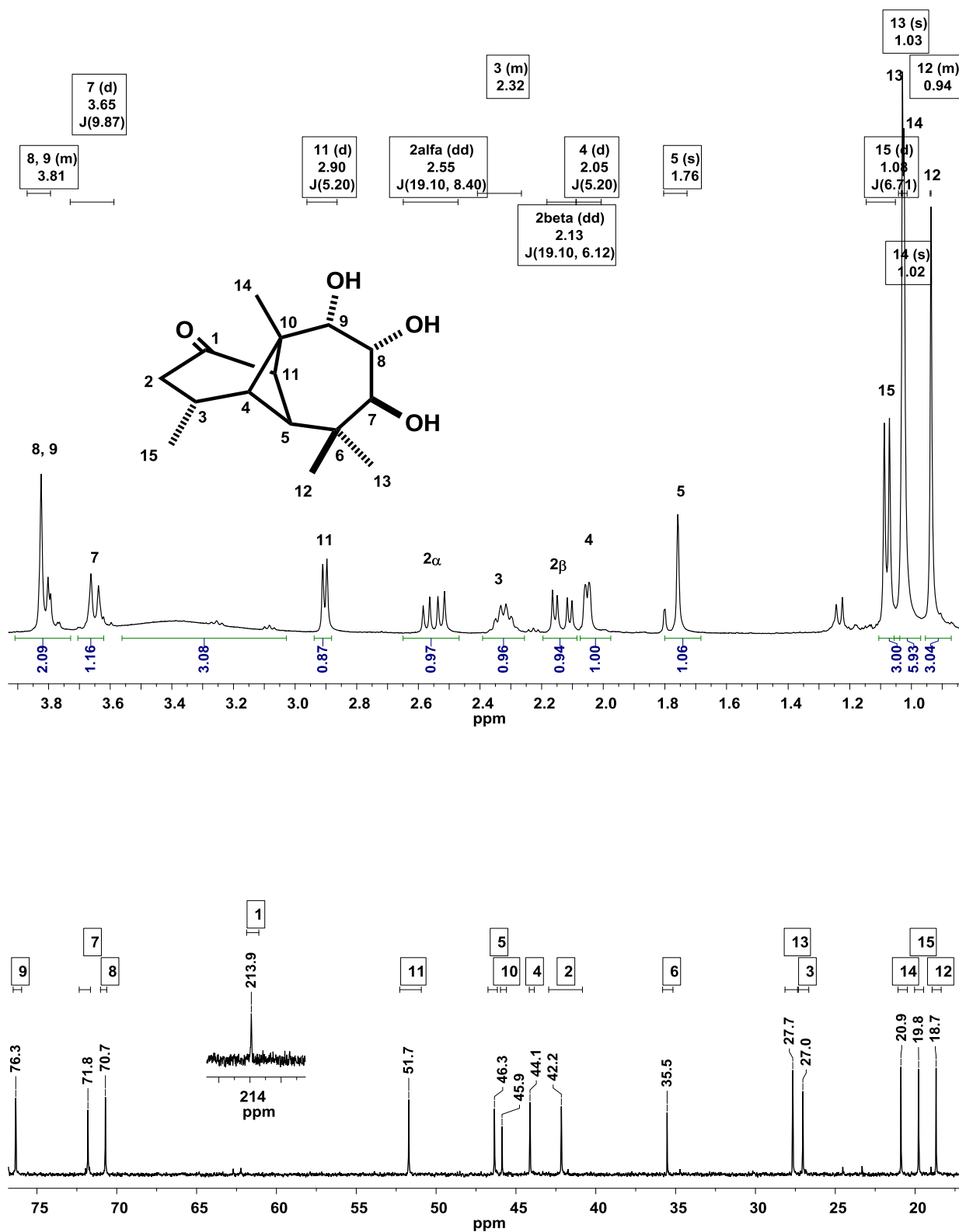
5. Diol *beta* 3

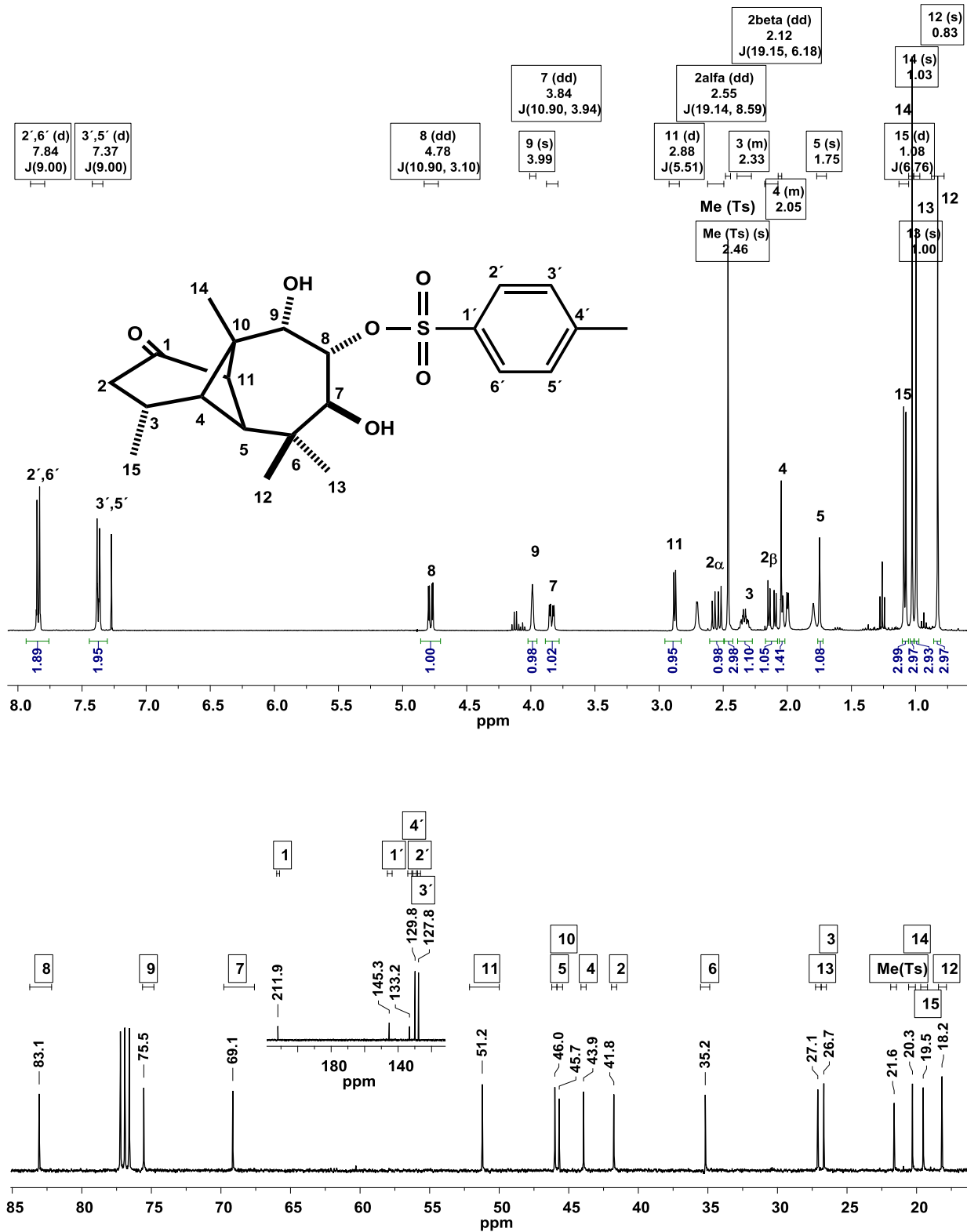
6. Dimesilato *beta* 6

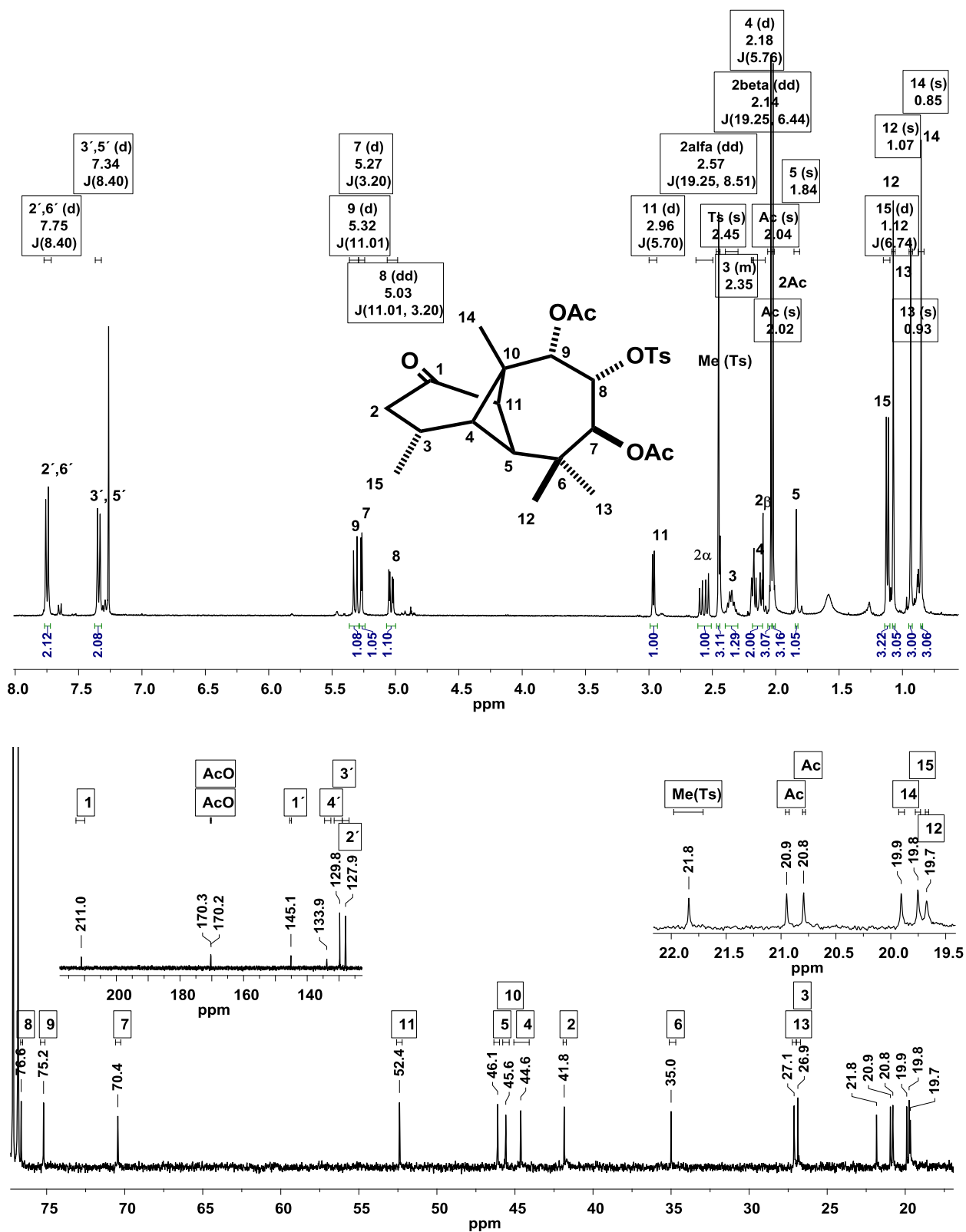
7. Rasteviona 11a

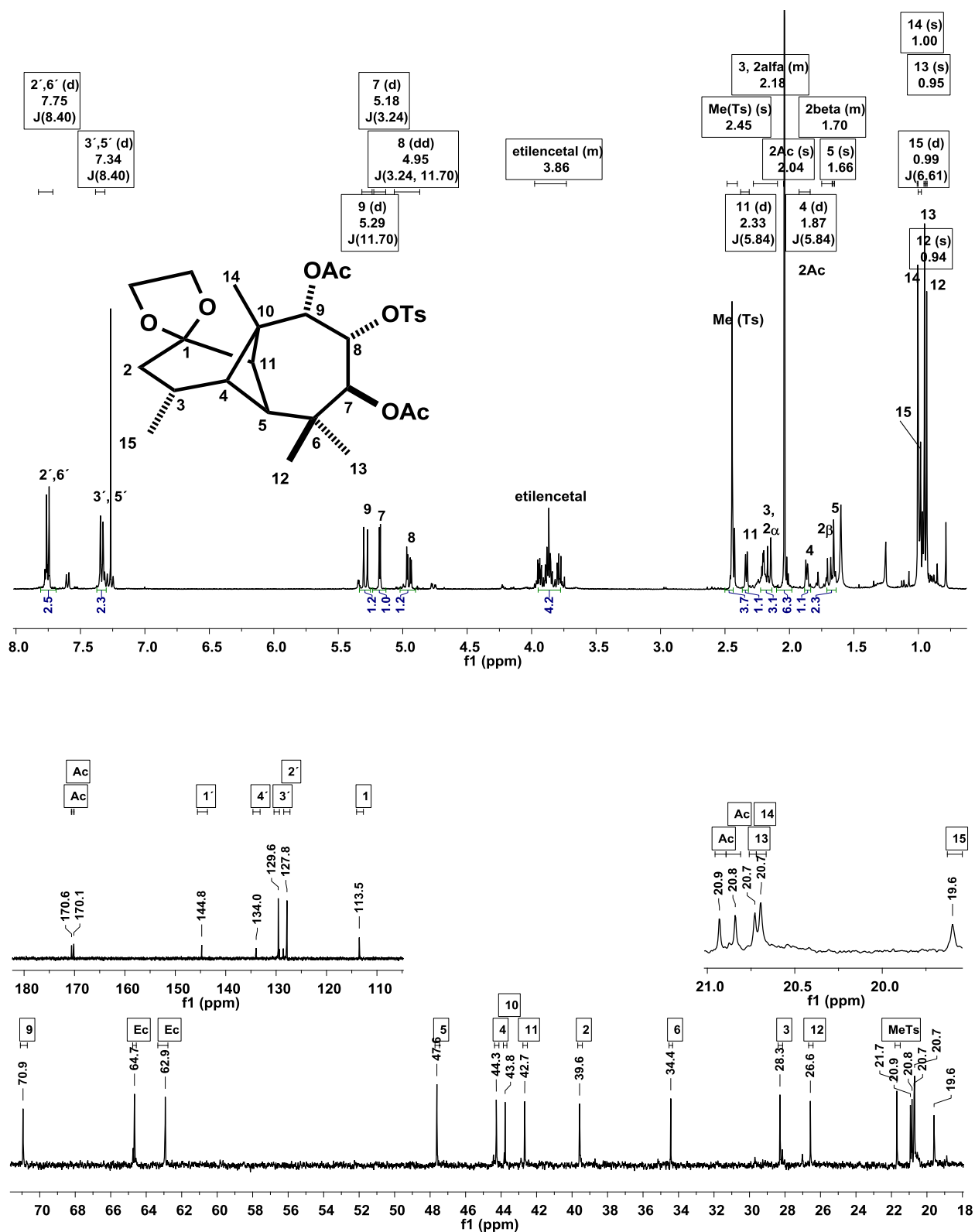


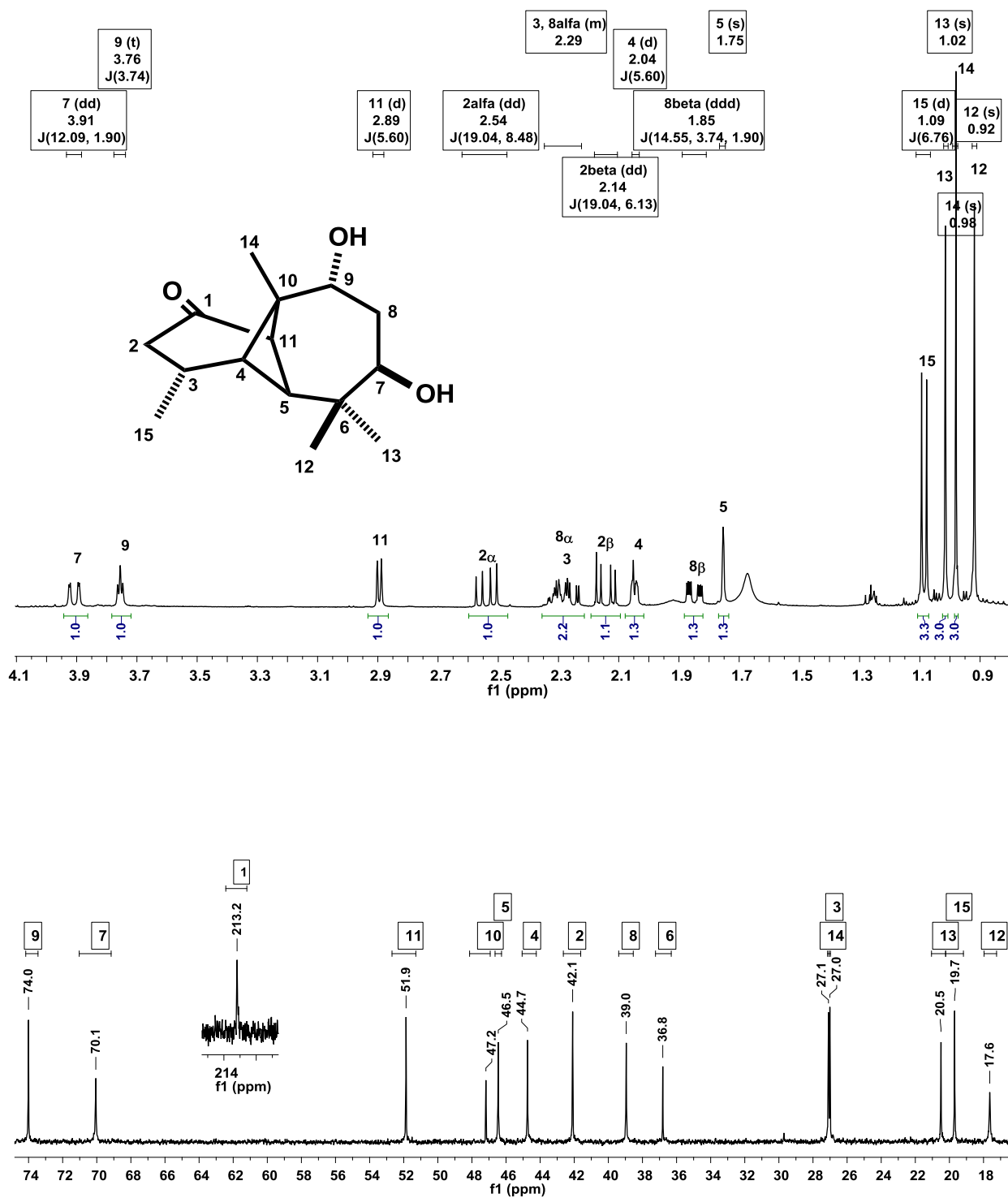
8. Triolona 11b

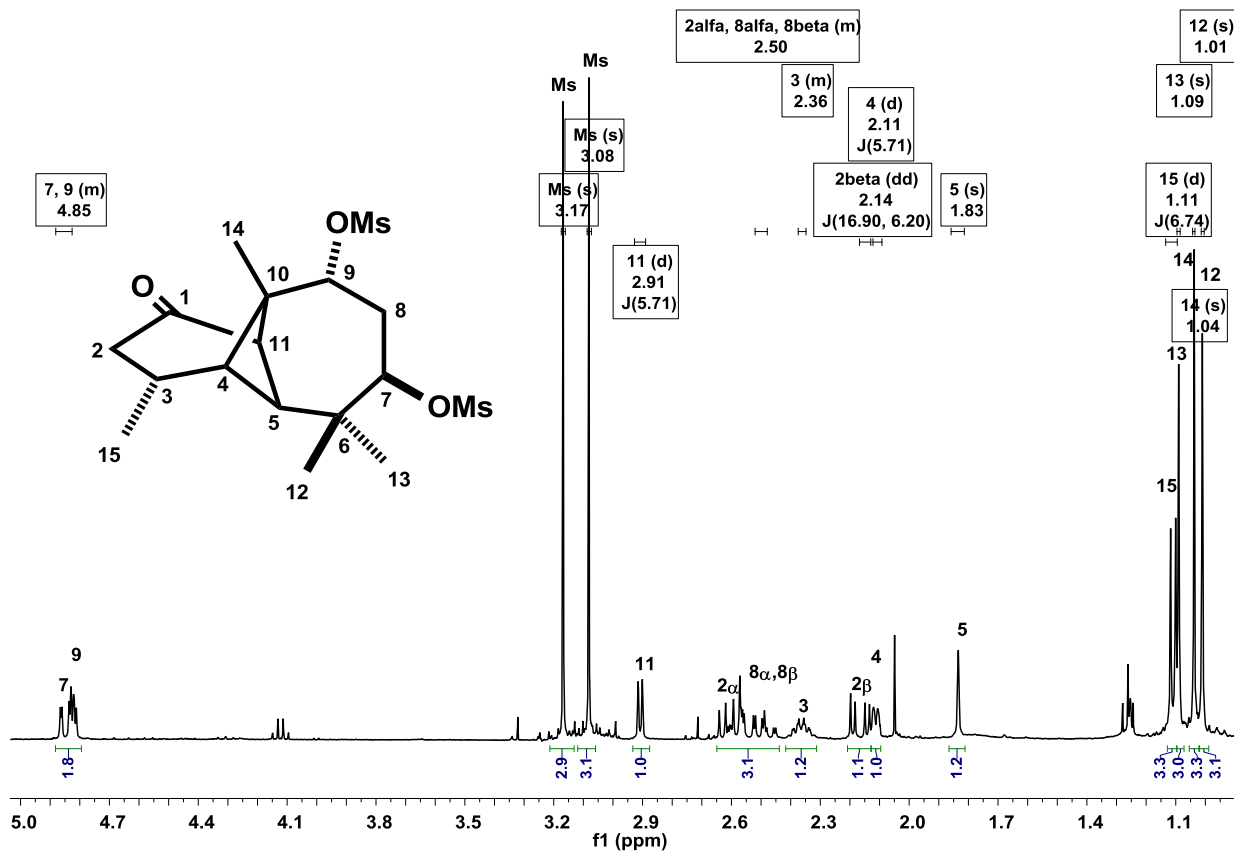


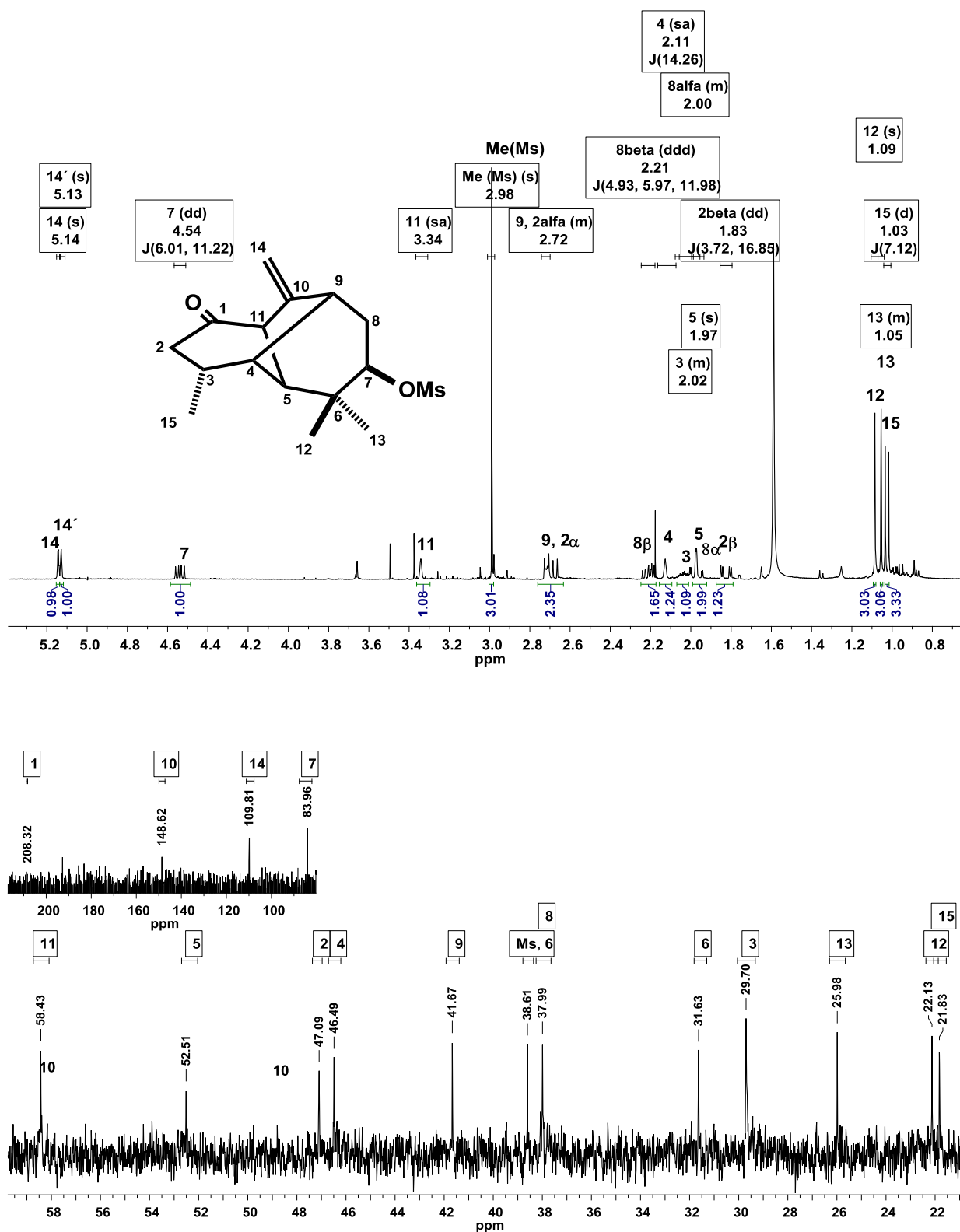
9. 8-Tosilato de triolona **11c**

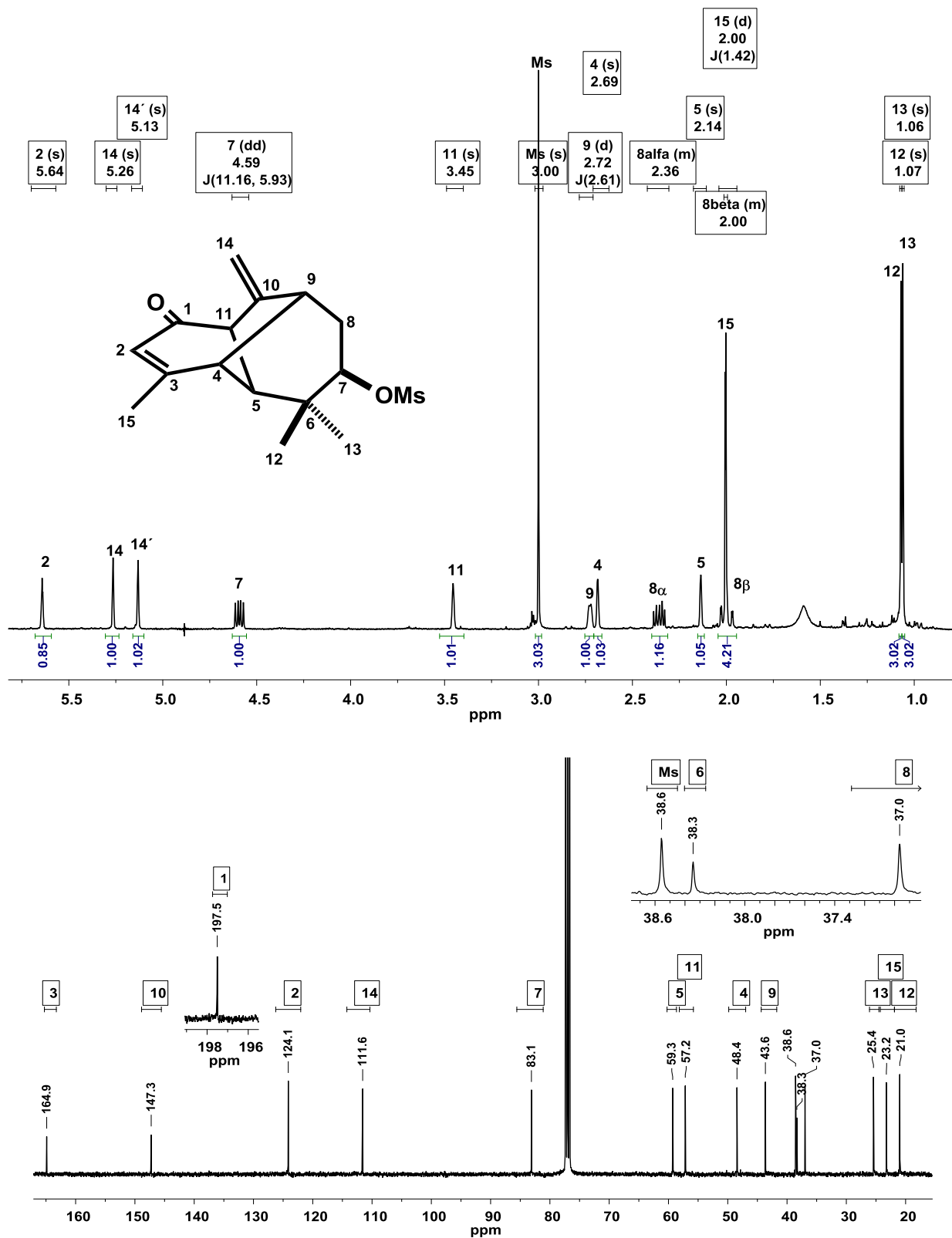
10. 8-Tosilatodiacetato de triolona **11d**

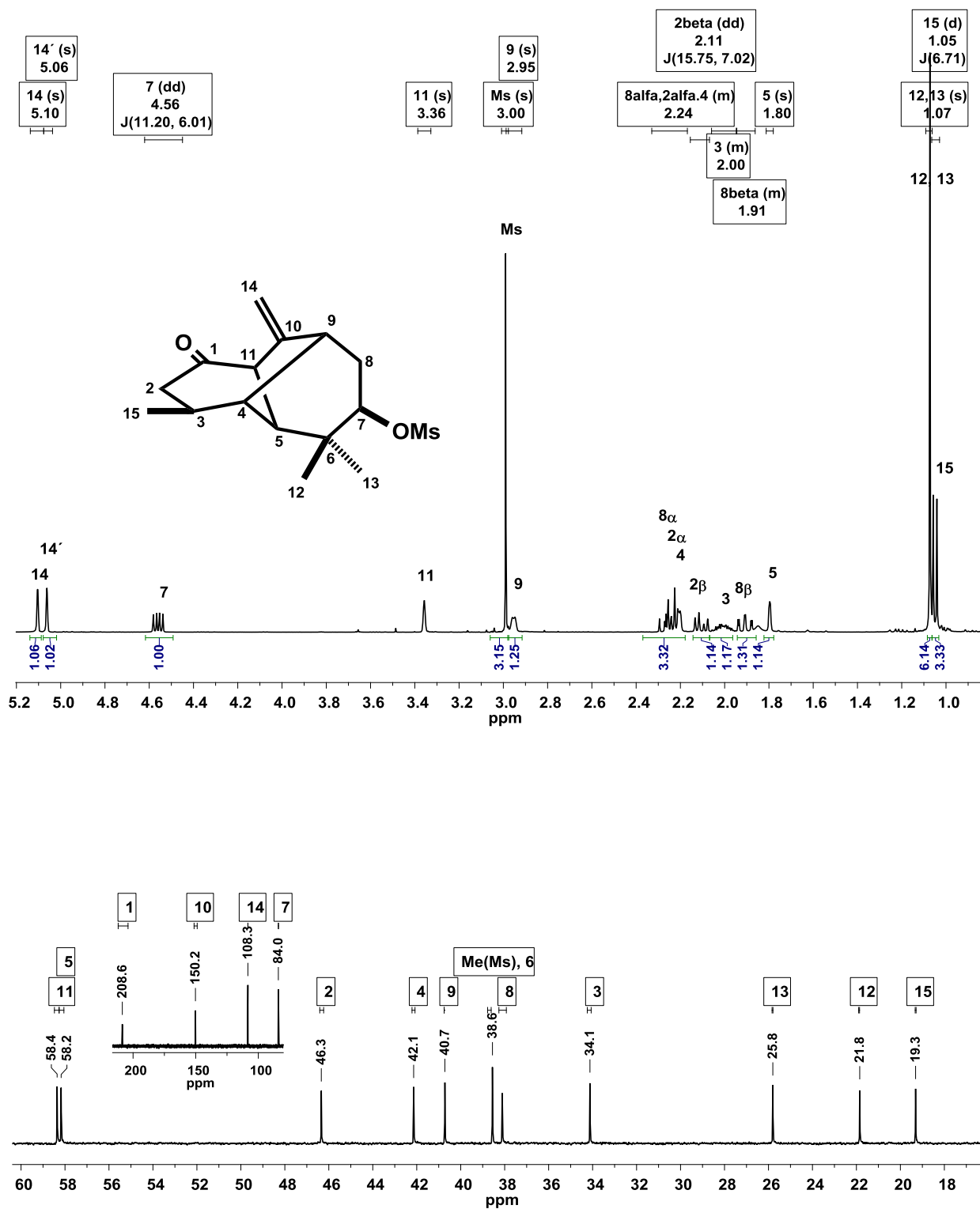
11. Etilencetal-8-tosilatodiacetato de triolona **11e**

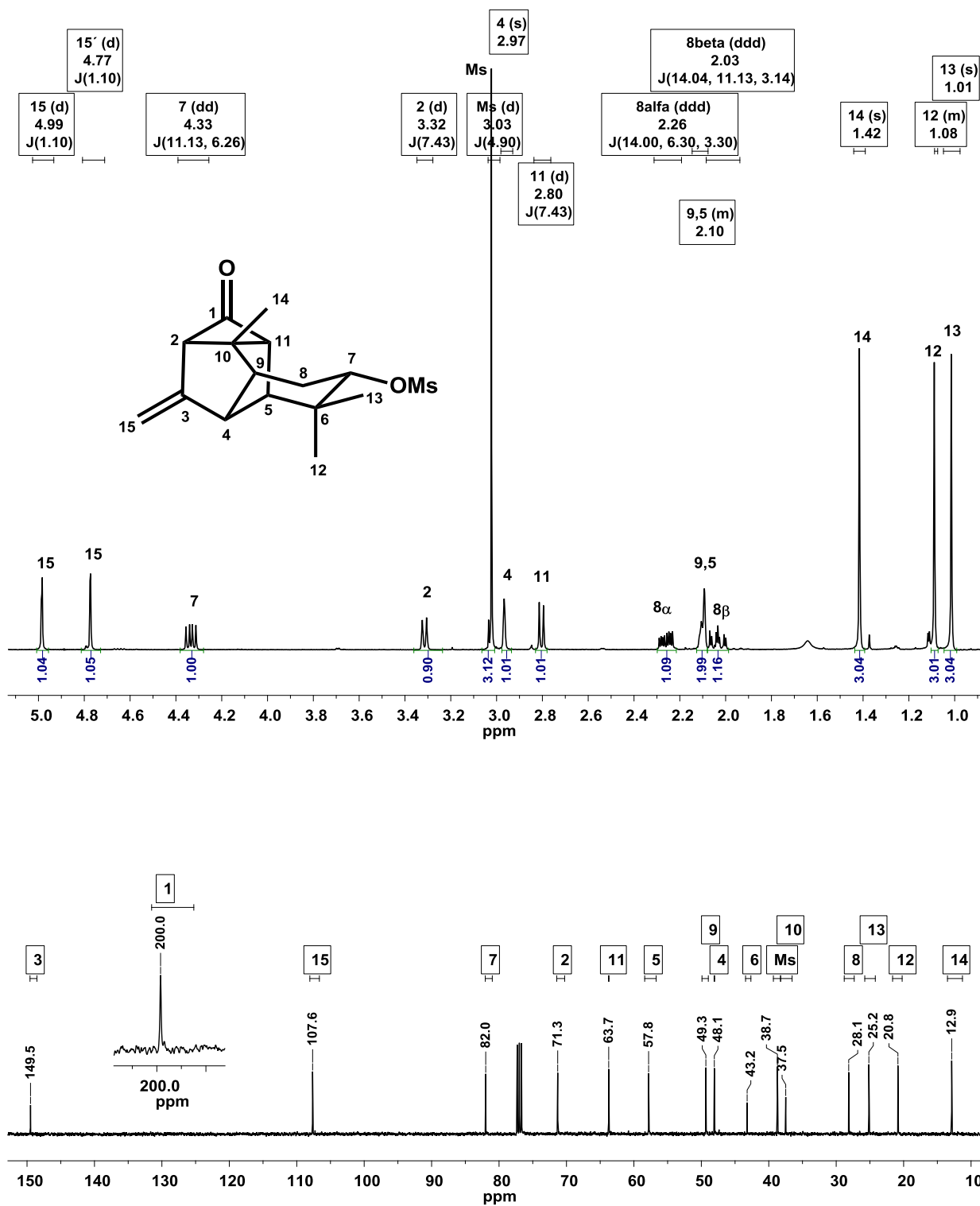
12. Diol *alfa* 2

13. Dimesiato *alfa* 5

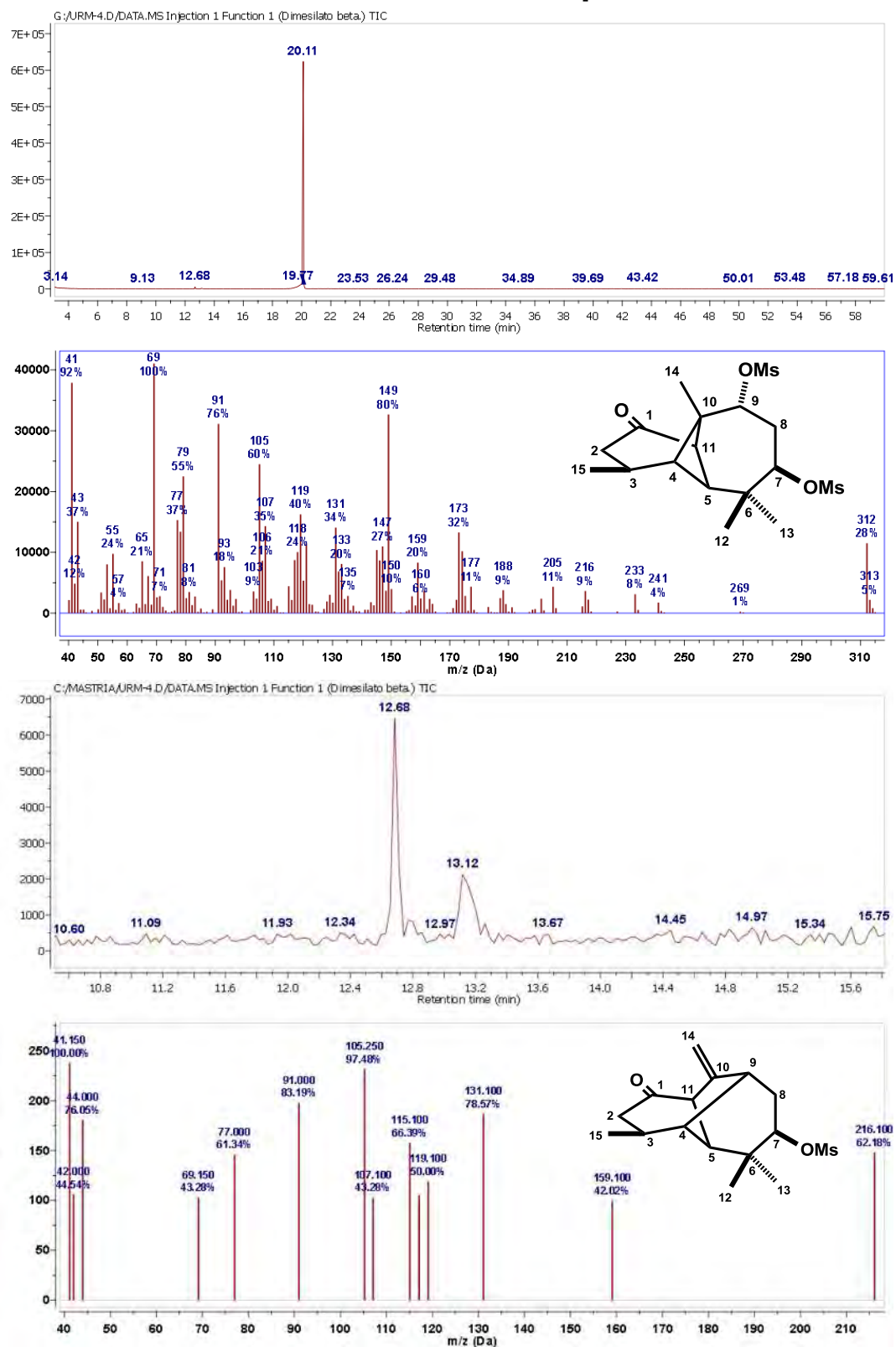
14. Morelieno *alfa* **5a**

15. Morelieno insaturado 9

16. Morelieno *beta* **6a**

17. Sesquiterpeno tetracíclico 10

18. Espectrometría de masas

Espectrometría de masas del dimesilato *beta* 6 (arriba) y el morelieno *beta* 6a (bajo)