



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE VERBENONA  
A PARTIR DEL PINENALDEHÍDO**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

**QFB LUIS MENDOZA LEYVA**

DIRECTORES:

**D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ  
M.C. GERARDO MORÁN LÓPEZ**

MORELIA, MICHOACÁN MAYO DE 2018

Agradezco a la **Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**, al **Programa de Fortalecimiento para Cuerpos Académicos en Formación SEP-PROMEP** (UMSNH-CA-230, IDCA11176), por el apoyo económico otorgado para el desarrollo de este proyecto y al CONACYT por la beca 599302 otorgada.

**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, D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ  
HERNÁNDEZ Y EL M.C. GERARDO MORÁN LÓPEZ.**

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

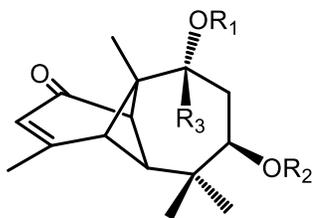
1. **“Obtención de derivados de verbenona a partir del pinaldehído”**. Del 27 al 29 de junio del 2016, en la “3<sup>a</sup> Semana del Posgrado en Ciencias Químicas” en el IIQB-UMSNH, Morelia, Michoacán, México.
2. **“Transposición Molecular del dimetilalilpinenol en medio ácido”**. Del 17 al 20 de mayo de 2017, en la 13<sup>a</sup> Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Morelia, Michoacán, México.
3. **“Comportamiento químico del dimetilalilpinenol”**. Del 31 de julio al 4 de agosto del 2017, en el 1er Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de investigaciones Químico Biológicas, Morelia, Michoacán, México.
4. **“Producto natural aislado de Stevia salicifolia y su transformación química”** Del 14 al 17 de noviembre del 2017, en el Congreso Internacional la Universidad Pública, 100 años después. Celebrado en Morelia, Michoacán. Mexico.
5. **“Dimetilalilpinenol como precursor de un sistema de oxepano”**. El 22 y 23 de marzo de 2018, en el marco de la XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Mérida, Yucatán. México.

## ÍNDICE GENERAL

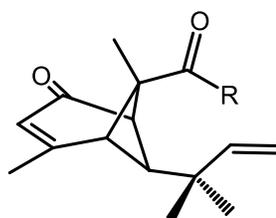
RESUMEN DE ESTRUCTURAS .....	I
INDICE DE FIGURAS .....	II
INDICE DE ESQUEMAS.....	III
ÍNDICE DE TABLAS .....	IV
SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	V
RESUMEN .....	VII
ABSTRACT .....	IX
INTRODUCCIÓN .....	1
ANTECEDENTES .....	5
OBJETIVOS .....	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	14
CONCLUSIONES .....	66
PARTE EXPERIMENTAL .....	72
Generalidades .....	72
Aislamiento de la mezcla de diésteres de longipinendiolona. ....	73
Obtención de la longipinendiolona <b>1</b> .....	73
Preparación del monotosilato de diol <b>2</b> .....	74
Reacción de retroPrins en el monotosilato de diol <b>2</b> para obtener el aldehído <b>3</b> . ....	75
Reducción selectiva del <b>3</b> con NaBH <sub>4</sub> para obtener el pinenol <b>4</b> . ....	75
Preparación del tosilato de pinenol <b>5</b> .....	76
Preparación del cinamato de pinenol <b>6</b> .....	77
Preparación del <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -BzO-pinenol <b>7</b> .....	78
Tratamiento del pinenol <b>4</b> con AMCPB para obtener <b>11</b> . ....	79
Preparación del acetato de pinenol <b>9</b> . ....	80
Obtención de la mezcla de epoxiacetatos <b>10</b> y <b>10a</b> . ....	81
Tratamiento del pinenol <b>4</b> con ácido <i>p</i> -toluensulfónico con MO. ....	82
Obtención de los pinenoles monodeuterados <b>12</b> y <b>12a</b> .....	83
Tratamiento de la mezcla de <b>12</b> y <b>12a</b> con ácido <i>p</i> -toluensulfónico con MO. ....	83
Obtención de la tosilatodiona <b>14</b> .....	84
Obtención del tosilato de diol monodeuterado <b>15</b> . ....	85
Obtención del aldehído monodeuterado <b>16</b> .....	86
Obtención del pinenol bideuterado <b>17</b> . ....	86
Tratamiento del pinenol bideuterado con ácido <i>p</i> -toluensulfónico con MO.....	87
Preparación del mesilato de pinenol <b>19</b> .....	88

Obtención del <i>cis</i> -dimetilalilverbenol <b>20</b> .....	89
Obtención de la dimetilalilverbenona <b>21</b> .....	90
Obtención de los epóxidos <b>22</b> y <b>22a</b> .....	91
Tratamiento de la mezcla de epóxidos <b>22</b> y <b>22a</b> con Et <sub>2</sub> O·BF <sub>3</sub> . ....	92
BIBLIOGRAFÍA .....	99
ANEXOS. Espectros de RMN e IR. ....	103

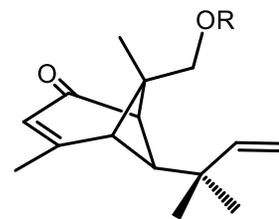
## RESUMEN DE ESTRUCTURAS



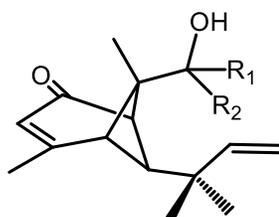
Ésteres de **1**:  $R_1 = R_2 = \text{Ang}$ ,  
Tigl, Sen o Ac,  $R_3 = \text{H}$   
**1**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{H}$   
**2**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Ts}$ ,  $R_3 = \text{H}$   
**15**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Ts}$ ,  $R_3 = \text{D}$



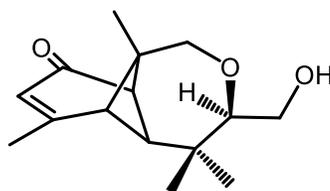
**3**:  $R = \text{H}$   
**16**:  $R = \text{D}$



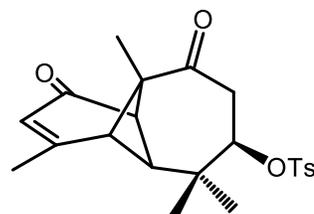
**5**:  $R = \text{Ts}$   
**6**:  $R = \text{Cinn}$   
**7**:  $R = p\text{NO}_2\text{Bz}$   
**9**:  $R = \text{Ac}$   
**19**:  $R = \text{Ms}$



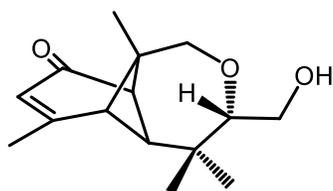
**4**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$   
**12**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{D}$   
**12a**:  $R_1 = \text{D}$ ,  $R_2 = \text{H}$   
**17**:  $R_1 = \text{D}$ ,  $R_2 = \text{D}$



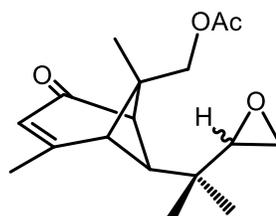
**8**



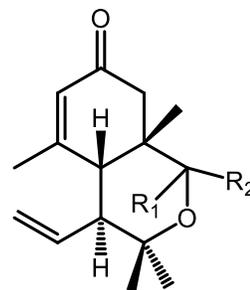
**14**



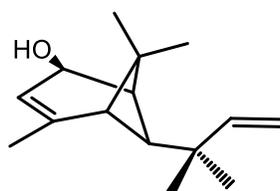
**8a**



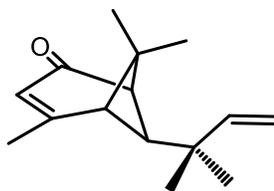
**10, 10a**



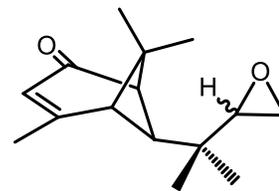
**11**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$   
**13**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{D}$   
**18**:  $R_1 = \text{D}$ ,  $R_2 = \text{D}$



**20**



**21**



**22, 22a**

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de la longipinendiolona <b>1</b> .....	15
<b>Figura 2.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del monotosilato de diol <b>2</b> .....	16
<b>Figura 3.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del pinaldehído <b>3</b> .....	17
<b>Figura 4.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del pinenol <b>4</b> .....	19
<b>Figura 5.</b> Análisis por difracción de rayos X del pinenol <b>4</b> .....	20
<b>Figura 6.</b> Moléculas de <b>4</b> puenteadas en estado sólido.....	20
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del tosilato de pinenol <b>5</b> .....	23
<b>Figura 8.</b> Espectro NOESY del tosilato de pinenol <b>5</b> .....	23
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del cinamato de pinenol <b>6</b> .....	25
<b>Figura 10.</b> Espectro NOESY del cinamato de pinenol <b>6</b> .....	25
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <b>7</b> .....	28
<b>Figura 12.</b> Espectro NOESY de <b>7</b> .....	28
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del compuesto <b>8</b> .....	32
<b>Figura 14.</b> Espectro COSY de <b>8</b> .....	32
<b>Figura 15.</b> Espectro NOESY de <b>8</b> .....	33
<b>Figura 16.</b> Difracción de rayos X de (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>R</i> )- <b>8</b> .....	34
<b>Figura 17.</b> Configuración absoluta de los centros estereogénicos en <b>1</b> y <b>8</b> .....	34
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del acetato de pinenol <b>9</b> .....	37
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de la mezcla de <b>10</b> y <b>10a</b> .....	38
<b>Figura 20.</b> Heterotopicidad del enlace doble entre C(7)=C(8) de <b>4</b> .....	39
<b>Figura 21.</b> Distancias entre el oxígeno en C-9 y los carbonos C-7 y C-8 de <b>4</b> .....	42
<b>Figura 22.</b> Distancias del hidroxilo con los carbonos C-7 y C-8 en <b>B</b> y <b>B'</b> .....	43
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del producto <b>11</b> .....	45
<b>Figura 24.</b> Espectro HMBC de <b>11</b> .....	45
<b>Figura 25.</b> Espectro NOESY del compuesto <b>11</b> .....	46
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de la mezcla de <b>12</b> y <b>12a</b> .....	49
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <b>13</b> .....	50
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de la tosilatodiona <b>14</b> .....	51
<b>Figura 29.</b> Difracción de rayos X de la (+)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>R</i> )- <b>14</b> .....	52
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del tosilato deuterado <b>15</b> .....	53
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del aldehído deuterado <b>16</b> .....	54
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del pinenol bideuterado <b>17</b> .....	55
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del compuesto <b>18</b> .....	56
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del mesilato <b>19</b> .....	59
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del <i>cis</i> -dimetilalilverbenol <b>20</b> .....	60
<b>Figura 36.</b> Espectro NOESY del <i>cis</i> -dimetilalilverbenol <b>20</b> .....	60
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del dimetilalilverbenona <b>21</b> .....	62
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de la mezcla de <b>22</b> y <b>22a</b> .....	63
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del crudo de reacción.....	65

## INDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Terpenos presentes en aceites esenciales. ....	2
<b>Esquema 2.</b> Reactividad del (+)- $\alpha$ -Pinoeno .....	5
<b>Esquema 3.</b> Transformación de nopinona a verbenona. ....	6
<b>Esquema 4.</b> Métodos de obtención de verbenona a partir del $\alpha$ -pinoeno. ....	6
<b>Esquema 5.</b> (+)-verbenona frente a aldehídos aromáticos.....	6
<b>Esquema 6.</b> Obtención del taxol a partir de la (+)-verbenona. ....	7
<b>Esquema 7.</b> Polímeros de la (+)-verbenona. ....	7
<b>Esquema 8.</b> Tratamiento fotoquímico de la verbenona. ....	8
<b>Esquema 9.</b> Obtención de aminoácidos a partir de la (+)-verbenona. ....	8
<b>Esquema 10.</b> Apertura del ciclo de seis miembros de la (+)-verbenona. ....	8
<b>Esquema 11.</b> Secuencia de reacciones para obtener el pinoeno <b>4</b> . ....	9
<b>Esquema 12.</b> Secuencia de reacciones reportadas partiendo del pinoeno <b>4</b> . ....	10
<b>Esquema 13.</b> Ensayos previos del pinoeno <b>4</b> con <i>p</i> -TsOH.....	10
<b>Esquema 14.</b> Mecanismo propuesto para la formación del aldehído <b>3</b> . ....	18
<b>Esquema 15.</b> Condiciones de reacción empleadas para la obtención de <b>5</b> . ....	22
<b>Esquema 16.</b> Condiciones de reacción empleadas para la obtención de <b>6</b> . ....	24
<b>Esquema 17.</b> Reacciones ensayadas de <b>4</b> para la obtención de <b>7</b> . ....	27
<b>Esquema 18.</b> Condiciones ensayadas para la epoxidación del pinoeno <b>4</b> . ....	31
<b>Esquema 19.</b> Pinoeno <b>4</b> sometido con AMCPB. ....	35
<b>Esquema 20.</b> Mecanismo propuesto para la formación de <b>8</b> y <b>8a</b> . ....	36
<b>Esquema 21.</b> Reglas de Baldwin. ....	41
<b>Esquema 22.</b> Condiciones de reacción empleadas para la obtención de <b>11</b> . ....	47
<b>Esquema 23.</b> Mecanismo propuesto para la obtención de <b>11</b> . ....	48
<b>Esquema 24.</b> Obtención de derivados de verbenona a partir de <b>1</b> . ....	68
<b>Esquema 25.</b> Reordenamiento molecular de <b>4</b> en medio ácido. ....	68
<b>Esquema 26.</b> Obtención de <b>13</b> a partir de <b>3</b> . ....	69
<b>Esquema 27.</b> Obtención de <b>18</b> a partir de <b>2</b> . ....	69
<b>Esquema 28.</b> Ésteres del pinoeno <b>4</b> . ....	70
<b>Esquema 29.</b> Tratamiento del Pinoeno <b>4</b> y el acetato <b>9</b> con AMCPB. ....	71

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de los terpenos. ....	1
<b>Tabla 2.</b> Desplazamientos de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <b>22, 22a</b> y <b>21</b> . ....	64
<b>Tabla 3.</b> Desplazamientos de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <b>1, 2, 3</b> y <b>4</b> . ....	94
<b>Tabla 4.</b> Desplazamientos de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <b>5, 6</b> y <b>7</b> . ....	95
<b>Tabla 5.</b> Desplazamientos de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <b>8, 9, 19</b> y <b>20</b> . ....	96
<b>Tabla 6.</b> Desplazamientos de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <b>11, 14, 15</b> y <b>16</b> . ....	97
<b>Tabla 7.</b> Desplazamientos de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <b>17, 12, 18</b> y <b>21</b> . ....	98

**SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

Å	Ångström ( $1 \times 10^{-10}$ m)
AcOEt	Acetato de etilo
AMCPB	Ácido meta-cloroperbenzoico
Ac	Acetilo
Ang	Angeloilo
ATR	Reflexión total atenuada
°C	Grados Celsius
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	Benceno
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Cloruro de metileno
Cinn	Cinamoilo
CinnCl	Cloruro de cinamoilo
COSY	Espectroscopia de correlación homonuclear H-H
CrO <sub>3</sub>	Trióxido de cromo
δ	Desplazamiento químico
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DEPT	Mejora sin distorsión por transferencia de polarización
EIMS	Espectrometría de masa por impacto electrónico
Ej.	Ejemplo
eq	Equivalente químico
Esq.	Esquema
Fig.	Figura
FT-IR	Infrarrojo por transformadas de Fourier
g	Gramos
h	Horas
HCl	Ácido clorhídrico
HETCOR	Correlación heteronuclear H-C
Hex	Hexano
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HREIMS	Espectrometría de masa por impacto electrónico de alta resolución
IR	Espectroscopia Infrarroja
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

kg	Kilogramos
KOH	Hidróxido de potasio
L	Litro
LDA	Diisopropilamido de litio
LiAlH <sub>4</sub>	Hidruro de litio y aluminio
Lit	Literatura
m	Múltiple
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minuto
mL	Mililitro
MO	Microondas
MsCl	Cloruro de mesilo, cloruro de metansulfonilo
NaBD <sub>4</sub>	Borodeuteruro de sodio
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
NOESY	Espectroscopia del efecto nuclear Overhauser
p.e.	Punto de ebullición
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Bz	<i>para</i> -nitrobenzoilo
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> BzCl	Cloruro de <i>para</i> -nitrobenzoilo
<i>p</i> -TsCl	Cloruro de tosilo, Cloruro de <i>para</i> -toluensulfonilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
s	Simple
Sen	Senecioilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Tigl	Tigloilo
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Tosilo
uma	Unidad de masa atómica
USD	Dólares estadounidenses
W	Watt

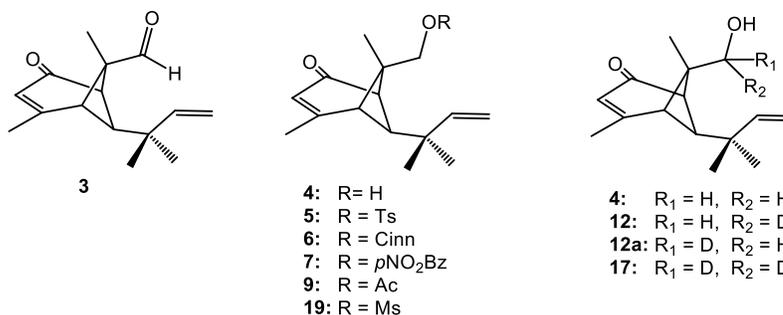
## RESUMEN

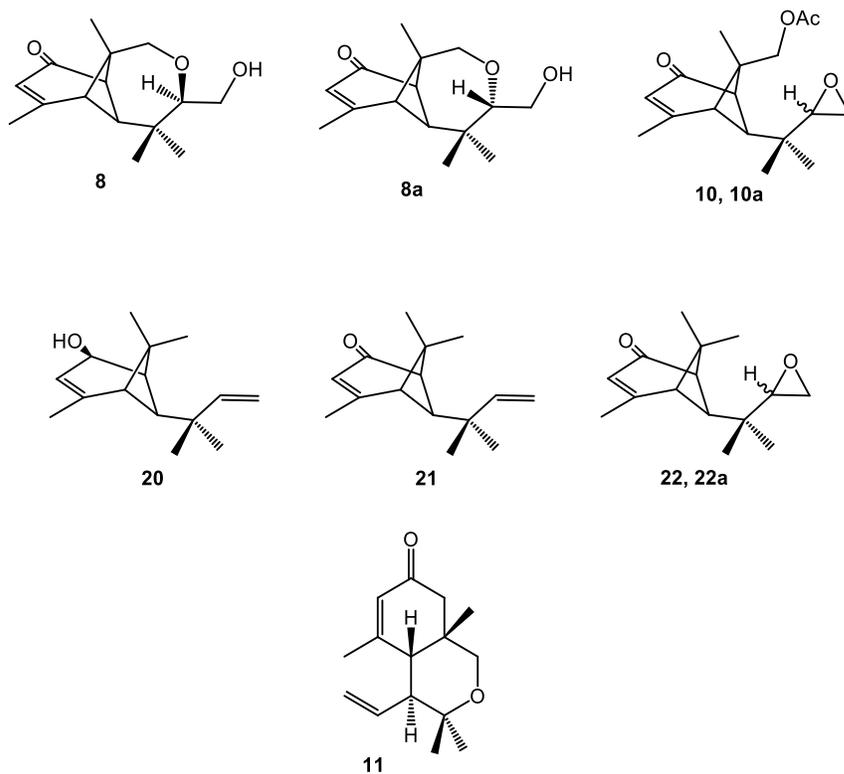
A partir del pinaldehído **3** se preparó el pinenol **4** reduciendo selectivamente el carbonilo de aldehído. Se estudió la reactividad del hidroxilo en C-9 de **4**, frente a cloruros de ácido de diferente naturaleza química y volumen, los cuales, dieron lugar a los ésteres **5**, **6**, **7** y **19**.

Por otro lado, el enlace doble monosustituido de **4** se sometió bajo condiciones de epoxidación con AMCPB, obteniéndose únicamente los oxepanos epiméricos **8** y **8a** mediante ciclación intramolecular en un solo paso de reacción. El oxepano **8** cristalizó de AcOEt, obteniendo cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X, asignando la configuración absoluta de su centro estereogénico C-7, aplicando el criterio de referencia quiral interna. La epoxidación del enlace doble en cuestión, se logró al bloquear previamente el hidroxilo de **4**, generando los epoxiacetatos **10** y **10a**. Estableciendo que estos compuestos son intermediarios de reacción para obtener **8** y **8a**.

Por otra parte, se retomó el estudio de **4** bajo condiciones ácidas, encontrando y optimizando las condiciones adecuadas para promover su reordenamiento molecular, obteniendo el derivado de tetrahidropirano **11**. Se propuso un mecanismo de reacción apoyado por marcaje isotópico del hidroximetileno en C-10.

Por último, con el objetivo de obtener derivados de verbenona, se preparó el mesilato **19**, del cual se obtuvieron el *cis*-dimetilalilverbenol **20**, la dimetilalilverbenona **21** y la mezcla de epóxidos de la dimetilalilverbenona **22** y **22a**.





Palabras clave: Esterificaciones, oxaciclos, reordenamiento, derivados, dimetilalilverbena.

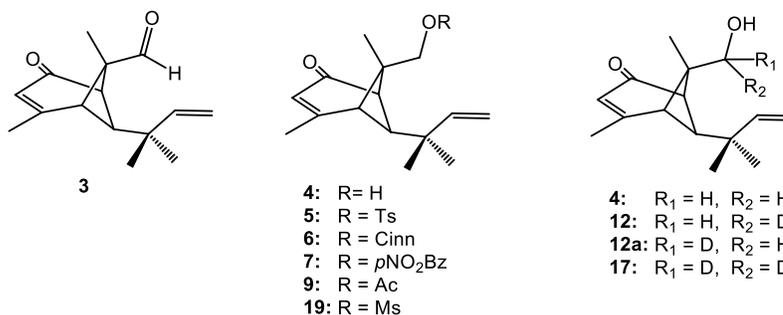
## ABSTRACT

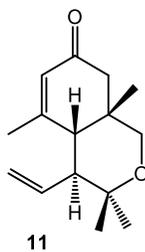
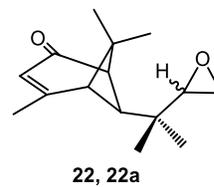
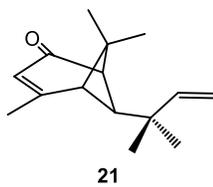
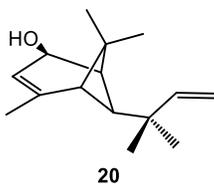
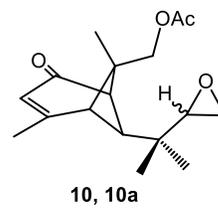
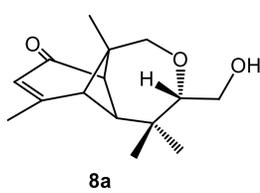
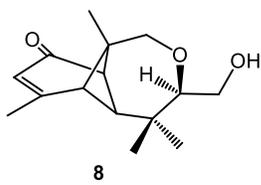
From pinenaldehyde **3**, pinenol **4** was prepared by selective reduction of aldehyde carbonyl group. Reactivity of hydroxyl group in C-9 was analyzed. Esterification reactions of the hydroxyl group in C-9 was explored using chlorides acids of different chemical nature and different volumes, yielding **5**, **6** and **7** derivatives.

On the other hand, the monosubstituted double bond present in **4**, was subjected under epoxidation conditions with *m*CPBA, obtaining only the epimeric oxepanes **8** and **8a**, by intramolecular cyclization in a single-step reaction. Oxepane **8** crystalized from EtOAc, these crystals were suitable for analysis by X-ray diffraction, which, the absolute configuration of its stereogenic center C-7 was assigned applying internal chiral reference criterion. To achieve the epoxidation of this double bond, it was necessary to block the hydroxyl group previously, obtaining the epoxyacetates **10** and **10a**. Establishing that these compounds are reaction intermediates for getting **8** and **8a**.

Testing of **4** under acidic conditions was resumed; finding and optimizing the right conditions to promote its molecular rearrangement, obtaining tetrahydropiran derivative **11**. A reaction mechanism based on the hydroxymethylene in C-10 isotopic labeling, was proposed.

Finally, in order to obtain verbenone derivatives, mesylate **19** was prepared, from which *cis*-dimethylallylverbenol **20**, dimethylallylverbenone **21** and the mixture of epoxides of dimethylallylverbenone **22** and **22a** were obtained.





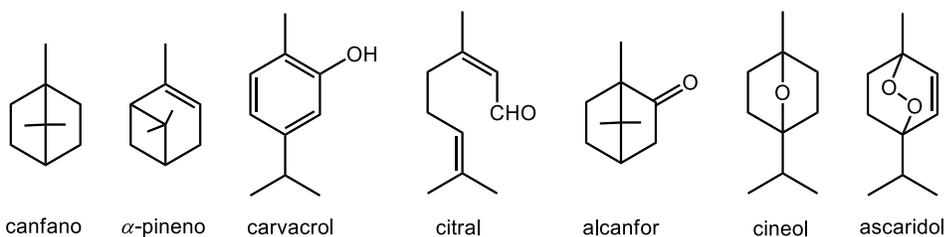
## INTRODUCCIÓN

Los metabolitos secundarios obtenidos de plantas se clasifican en tres grandes grupos: los terpenos o isoprenoides, los fenilpropanoides o derivados fenólicos y los alcaloides. Específicamente, los terpenos están constituidos por unidades isoprenicas o metilbutadienos y que de acuerdo al número de éstos se clasifican conforme a la siguiente tabla.

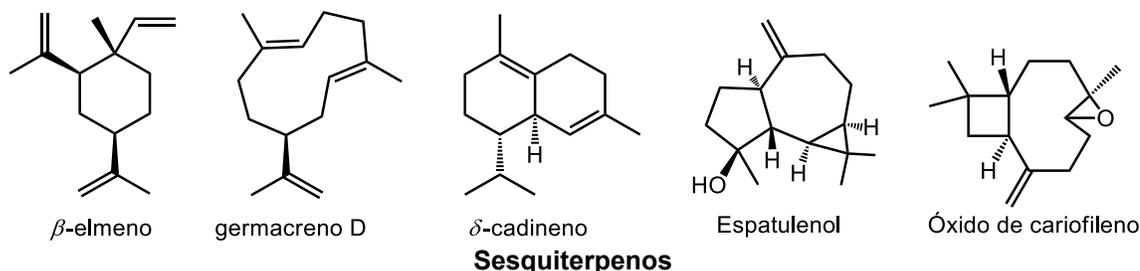
**Tabla 1.** Clasificación de los terpenos.

Nombre	Unidades de isopreno	Número de C
Hemiterpenos	1	5
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Sesterpenos	5	25
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	>8	>40

Particularmente, los monoterpenos y sesquiterpenos se encuentran en las fracciones líquidas volátiles, generalmente destilables por arrastre con vapor de agua, que contienen las sustancias responsables del aroma de las plantas y se obtienen directamente de ellas sin sufrir modificaciones químicas. Ahora bien, estos pueden estar constituidos exclusivamente por compuestos alifáticos de bajo peso molecular y encontrarse tanto saturados como insaturados, acíclicos, mono- bi- y tricíclicos y aromáticos. Así mismo, se pueden encontrar oxigenados en forma de alcoholes, éteres, aldehídos, cetonas o peróxidos.<sup>1, 2</sup>



### Monoterpenos.



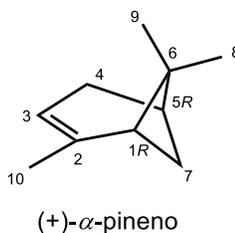
**Esquema 1.** Terpenos presentes en aceites esenciales.

Desde el punto de vista químico y a pesar de su composición compleja con diferentes sustancias, los aceites esenciales se pueden clasificar de acuerdo con el tipo de compuestos mayoritarios. De acuerdo a esto, los aceites esenciales ricos en monoterpenos se denominan aceites esenciales monoterpenoides (ej. hierbabuena, albahaca, salvia, etc.). Los ricos en sesquiterpenos son los aceites esenciales sesquiterpenoides (Ej. copaiba, pino, junípero, etc.). Los aceites esenciales se pueden extraer de las muestras vegetales mediante varios métodos como son: expresión, destilación con vapor de agua, extracción con disolventes volátiles, entre otros.<sup>3</sup>

En particular, el (+)- $\alpha$ -pineno es un monoterpeno bicíclico y es el principal constituyente de la trementina (58-65%) el cual es extraído por destilación de la resina (exudado) de las coníferas de América del Norte mientras que en el (-)- $\alpha$ -pineno se extrae de coníferas europeas; por ende, su nombre hace alusión a la familia Pinaceae. Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, encontrándose en *Rosmarinus officinalis*, *Cuminum cyminum*,<sup>4</sup> *Encephalartos zamiaceae*,<sup>5</sup> *Boswellia sacra* y *Boswellia carterii*,<sup>6</sup> etc. Su fórmula química es  $C_{10}H_{16}$  con un peso molecular de 136 uma. Presenta un punto de fusión de  $-162\text{ }^{\circ}\text{C}$ , punto de ebullición de  $155.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y una densidad:  $0.8461\text{ g/cm}^3$  ( $T^{\circ} = 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Este metabolito presenta la configuración  $1R,5R$  de los dos estereocentros presentes en su estructura asignados por correlación química con la (-)-mentona.<sup>7</sup> Puede encontrarse con los siguientes nombres: (1R,5R)-2,6,6-Trimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-eno, (+)-(1R)- $\alpha$ -Pineno, (+)-(1R,5R)- $\alpha$ -Pineno, (+)-2-

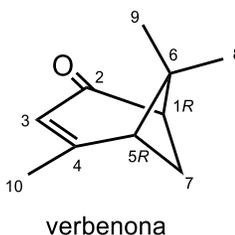
Pineno, (+)- $\alpha$ -Pineno, (1*R*)-(+)- $\alpha$ -Pineno, (1*R*)- $\alpha$ -Pineno, (1*R*,5*R*)-(+)- $\alpha$ -Pineno, (*R*)-(+)- $\alpha$ -Pineno, *d*- $\alpha$ -Pineno.

Se encuentra disponible comercialmente en diferentes presentaciones desde grado técnico cuyo costo promedio es de USD 70.00 por kg hasta grado analítico que alcanza un valor de USD 31.00 por mililitro.



En el mercado es utilizado en la manufactura de alcanfor, insecticidas, disolventes, plastificantes, bases para perfume, etc. Mientras que como medicamento es usado como anti-inflamatorio y parece ser un antibiótico de amplio espectro. Se le atribuyen propiedades como broncodilatador en niveles bajos de exposición debido a su alta biodisponibilidad con un 60% de absorción pulmonar en humanos y es de rápido metabolismo.<sup>8</sup>

La (+)-verbenona también es un monoterpene bicíclico de cuatro y seis miembros funcionalizado con un carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado. Este compuesto se aisló por primera vez de la verbena española, *Verbena triphylla* L., de la cual recibe su nombre.<sup>9,10</sup> A esta planta se le conoce comúnmente como hierbaluisa o cedrón. Su distribución en la naturaleza es amplia pero como metabolito minoritario. Se ha encontrado en *Artemesia aucheri*, *Origanum majorana*, *Dyssodia acerosa* D.C., *Pistacia lentiscus* Var. Chia, *Rosmarinus officinalis*, entre otros géneros de plantas.<sup>4, 9-14.</sup>

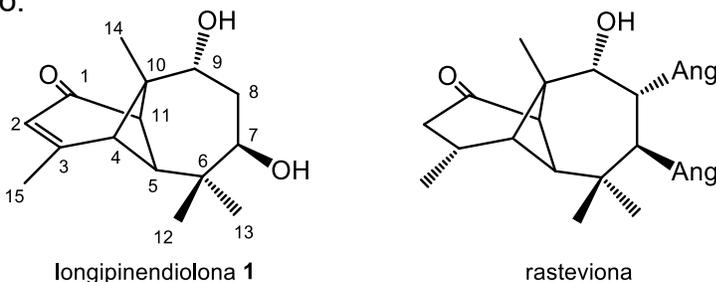


El estudio de la (+)-verbenona por cromatografía de gases acoplado a masas demostró que se encuentra presente mayoritariamente la forma *R* y minoritariamente la *S*.<sup>12,14-16</sup> La configuración absoluta de los centros estereogénicos se asignaron como 1*R*,5*R* por comparación con el (+)-(1*R*,5*R*)- $\alpha$ -pineno.<sup>7</sup> Presenta un olor característico que recuerda al alcanfor, mentol y apio. Su fórmula química es C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O con un peso molecular de 150 uma, Presenta un p.f. de 9.8 °C, un punto de ebullición de 227.5 °C y una densidad de 0.9864 g/cm<sup>3</sup> (20 °C) y puede encontrarse con los siguientes nombres: (1*R*,5*R*)-4,6,6-Trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-en-2-ona, (+)-Verbenona, (+)- $\alpha$ -Verbenona.

Este compuesto es empleado comercialmente en la preparación de saborizantes, fragancias, insecticidas, etc; en la producción de fármacos como material de partida para la síntesis de taxol, agente importante empleado en el tratamiento del cáncer de ovario y de mama. Debido a estas características la demanda industrial no es abastecida mediante fuentes naturales, por lo que se sintetiza a partir del  $\alpha$ -pineno.<sup>9</sup>

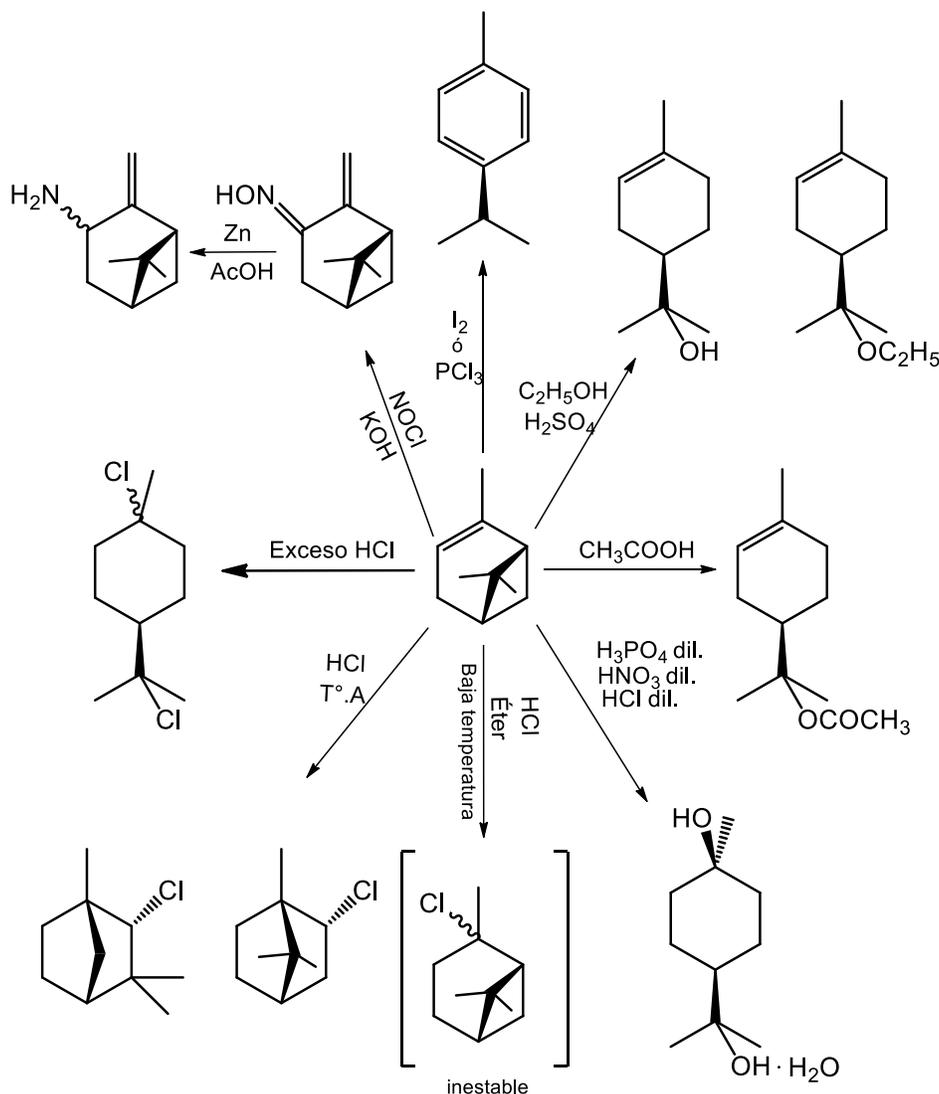
La (1*R*)-(+)-verbenona como tal se encuentra disponible con una pureza de 95-98% en presentaciones de 5 g y 25 g en USD 980.00 y USD 2,450.00, respectivamente. Cabe mencionar que se encuentran disponibles en el mercado en presentaciones botánicas que indican contener verbenona pero no se especifica de que isómero óptico se trata.

Por otra parte, la longipinendiolona **1** y la rasteviona, son sesquiterpenos tricíclicos derivados de longipineno, aisladas de la *Stevia salicifolia* y la *Stevia serrata* Cav., respectivamente. En el primero, dentro de su estructura se puede ubicar el esqueleto del  $\alpha$ -pineno; mientras que en el segundo, se ubica el esqueleto del  $\alpha$ -pinano.<sup>17</sup>



## ANTECEDENTES

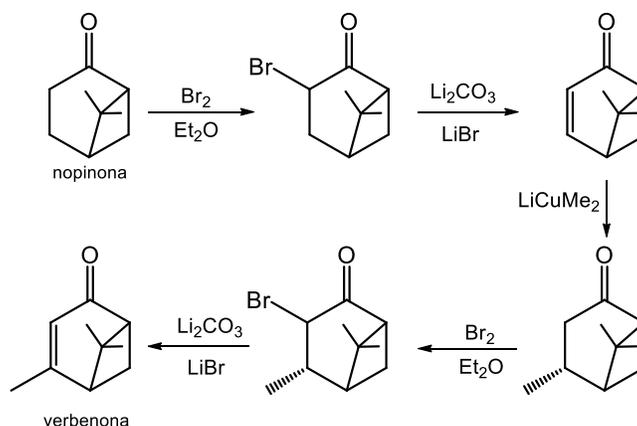
Debido a la abundancia natural del (+)- $\alpha$ -pineno, no está descrita su síntesis. A su vez, se encuentra reportado el comportamiento químico del  $\alpha$ -pineno mostrado en el esquema 2,<sup>18</sup> donde se resumen diferentes condiciones de reacción a las que se ha sometido este compuesto, obteniéndose productos de reordenamiento molecular, apertura del anillo de cuatro carbonos, aromatización del ciclohexeno, entre otras reacciones.



**Esquema 2.** Reactividad del (+)- $\alpha$ -Pineno

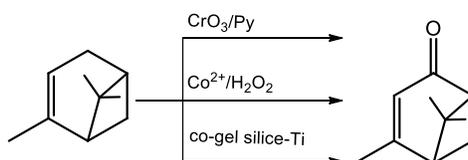
Por otra parte, dada la importancia comercial, agrícola y farmacéutica, se encuentran reportes sobre la síntesis de la (+)-verbenona debido a la baja

abundancia en la naturaleza. Esto se logró partiendo de un metabolito más abundante; tal es el caso de la (+)-nopinona,<sup>19,20</sup> mediante cinco pasos de reacción con un rendimiento global de 70% (Esq. 3).



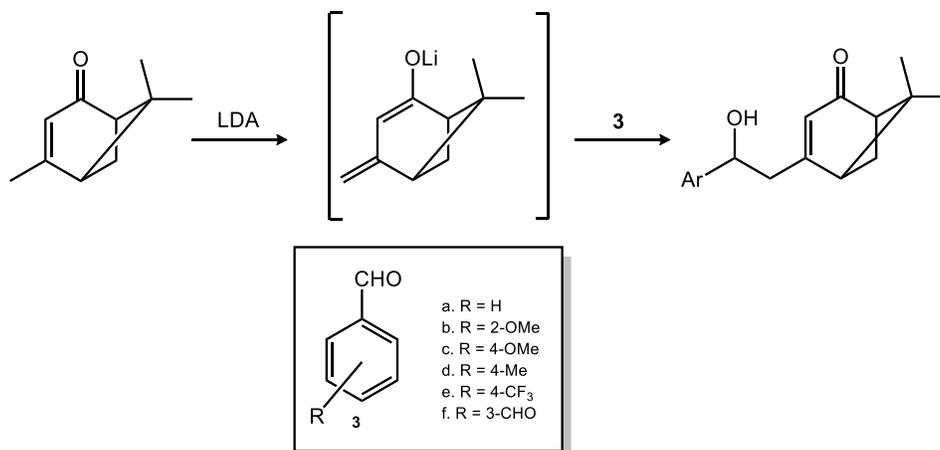
**Esquema 3.** Transformación de nopinona a verbenona.

También se obtuvo mediante la oxidación alílica del (+)- $\alpha$ -pineno por tres métodos: con el reactivo de Sarett ( $\text{CrO}_3\text{-Py}$ ),<sup>21</sup> catalizada con cobalto homogéneo<sup>22</sup> y con co-gel de sílice-titanio.<sup>23</sup>



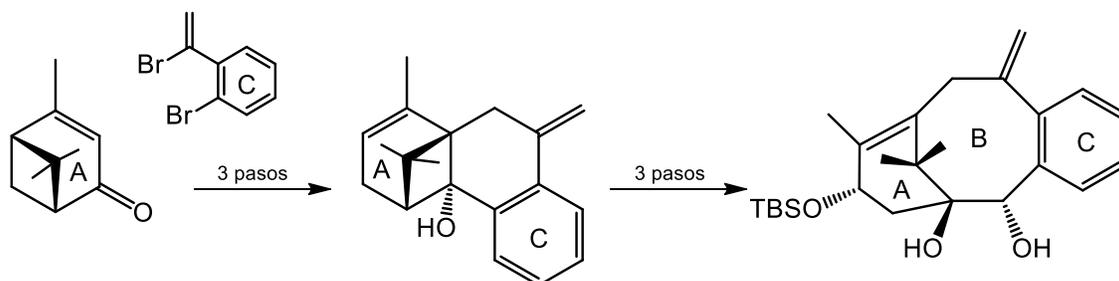
**Esquema 4.** Métodos de obtención de verbenona a partir del  $\alpha$ -pineno.

En cuanto a su reactividad química, ésta es transformada a su dienolato mediante LDA para ser tratado frente a aldehídos aromáticos (Esq. 5).<sup>24</sup>



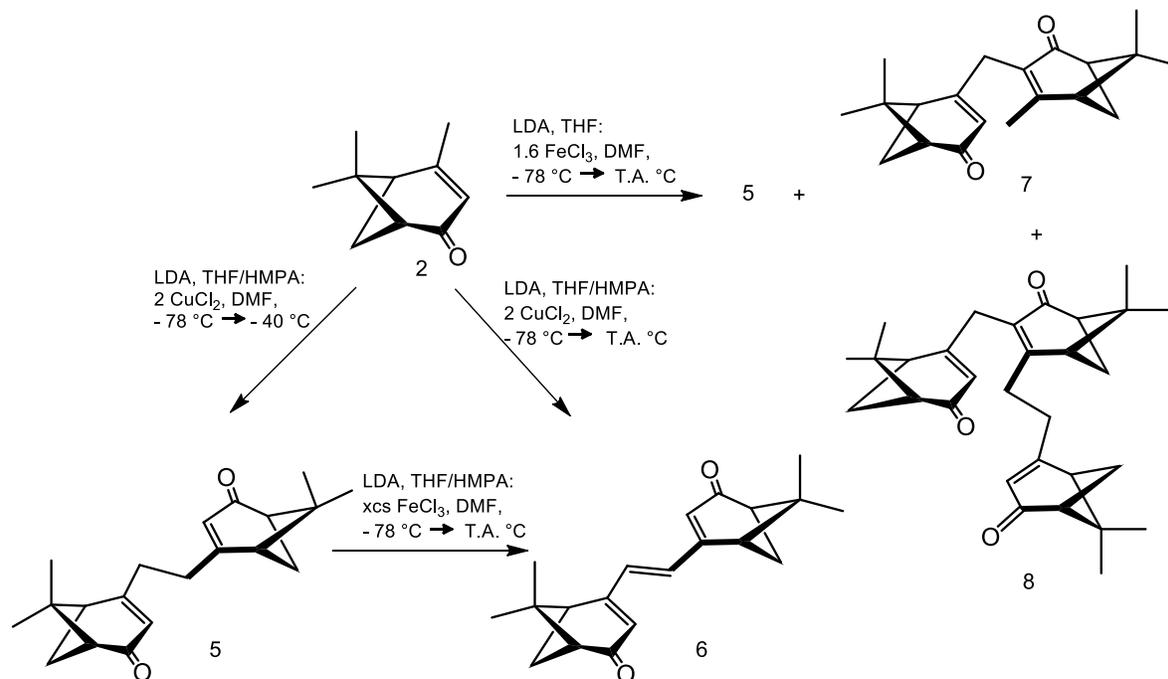
**Esquema 5.** (+)-verbenona frente a aldehídos aromáticos.

Así mismo, se ha tomado como materia prima para la síntesis del anillo A del taxol, como se mencionó anteriormente (Esq. 6).<sup>25</sup>



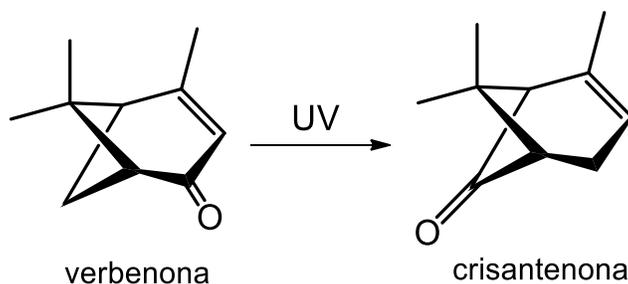
**Esquema 6.** Obtención del taxol a partir de la (+)-verbenona.

Por otro lado, se encuentra descrita su dimerización y trimerización en medio alcalino (Esq. 7).<sup>26</sup>



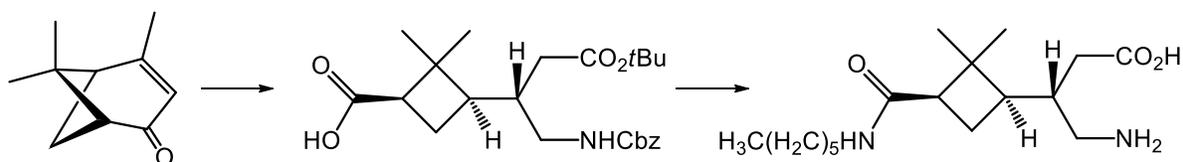
**Esquema 7.** Polímeros de la (+)-verbenona.

Así como la isomerización de ésta a la crisantenona mediante tratamiento fotoquímico (Esq. 8).<sup>27</sup>



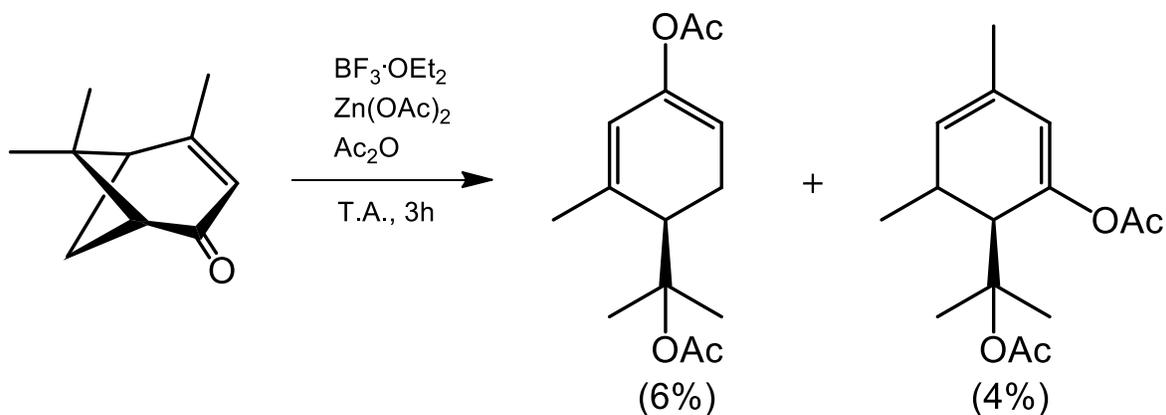
**Esquema 8.** Tratamiento fotoquímico de la verbenona.

Además de la incorporación del ciclo de cuatro miembros en la síntesis de aminoácidos, con propiedades surfactantes y analgésicas (Esq. 9).<sup>28</sup>



**Esquema 9.** Obtención de aminoácidos a partir de la (+)-verbenona.

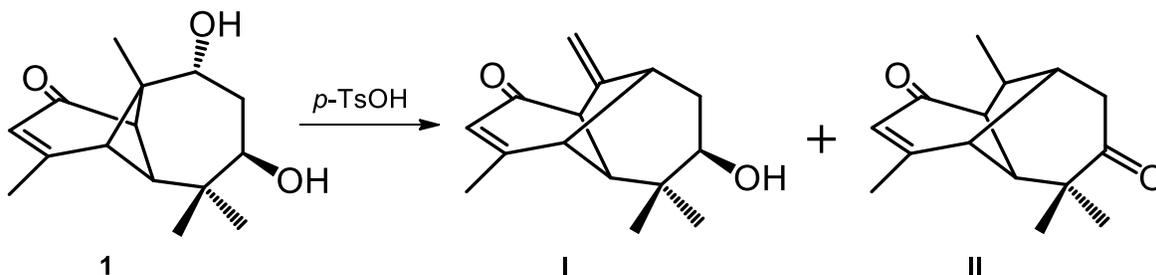
Las reacciones antes mencionadas hacen alusión a la reactividad de la ciclohexenona; sin embargo, también se encuentra reportada una serie de reacciones que se centran en la apertura del ciclobutano con  $\text{BF}_3$  (esq. 10).<sup>20</sup>



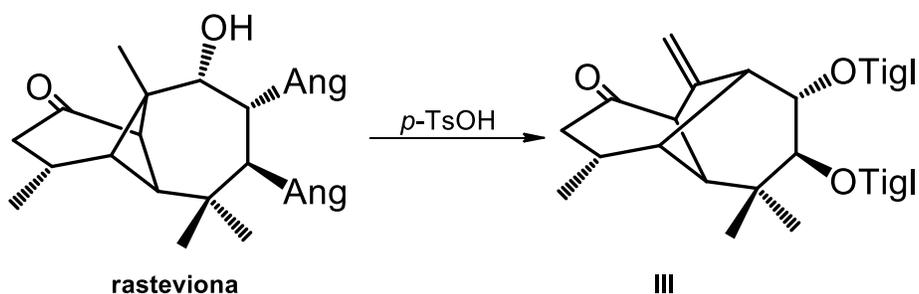
**Esquema 10.** Apertura del ciclo de seis miembros de la (+)-verbenona.

En lo que respecta a la reactividad de los sesquiterpenos tricíclicos derivados de longipineno, nuestro grupo de investigación ha reportado que la

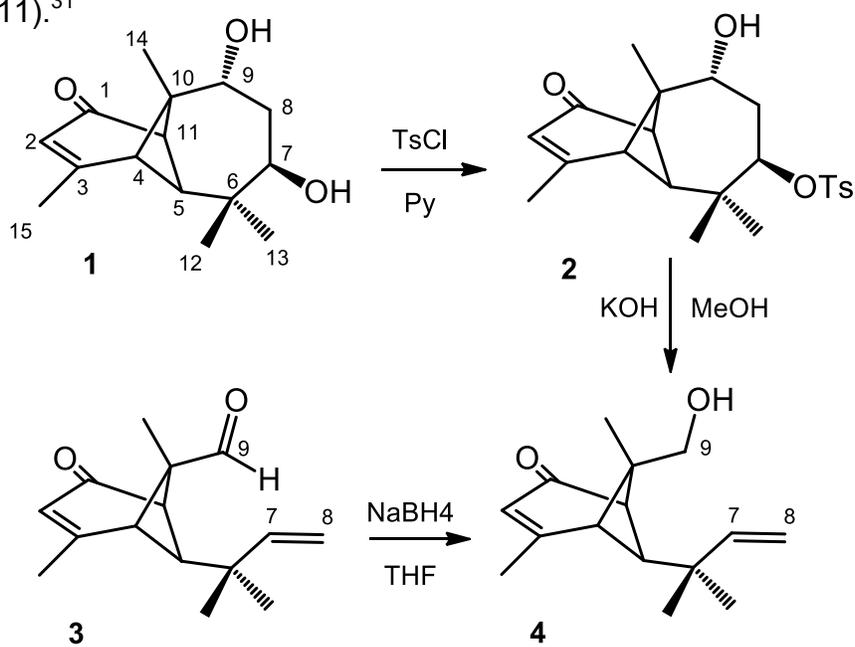
longipinendiolona **1** al ser tratada con ácido *p*-toluensulfónico da como producto de transposición la enolona **I** y la diona **II**.<sup>29</sup>



Mientras que la rasteviona en las mismas condiciones de reacción genera como producto al morelieno **III**.<sup>30</sup>

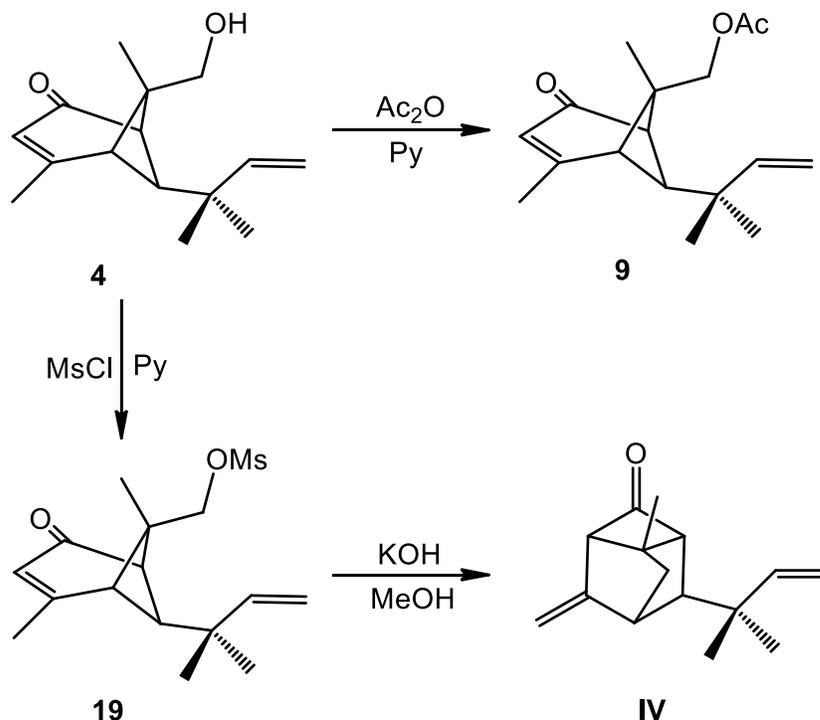


Así mismo, el pinenol **4** es un sesquiterpeno bicíclico cuya estructura corresponde al  $\alpha$ -pineno o a la verbenona, que proviene de la longipinendiolona **1** (Esquema 11).<sup>31</sup>



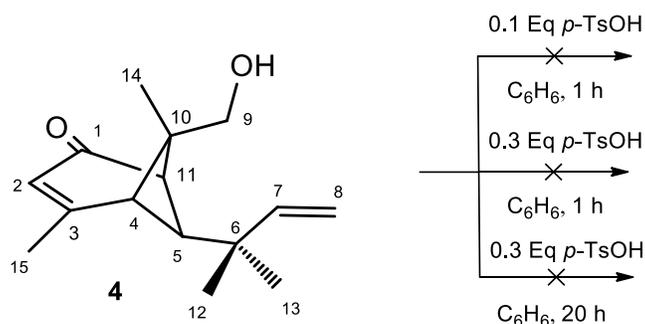
Esquema 11. Secuencia de reacciones para obtener el pinenol **4**.

A partir del pinenol **4** se obtuvo su derivado acetilado y el mesilado. Este último fue tratado en medio alcalino promoviendo su reordenamiento molecular generando el compuesto tricíclico **IV** mostrado en el esquema 12.<sup>31</sup>



**Esquema 12.** Secuencia de reacciones reportadas partiendo del pinenol **4**.

Teniendo en cuenta que en la parte central de la molécula existe un ciclo de cuatro carbonos que le confiere tensión anular y además con el grupo oxhidrilo en el carbono adyacente a éste, muy probablemente se generarían productos de reordenamiento molecular. Por lo que el pinenol **4** fue tratado con  $p\text{-TsOH}$  (Esq. 13) pero bajo las condiciones de reacción empleadas únicamente se recuperó la materia prima.<sup>31</sup>



**Esquema 13.** Ensayos previos del pinenol **4** con  $p\text{-TsOH}$ .

Por lo anterior, en el presente trabajo, se pretende estudiar la reactividad química de **4** retomando y modificando las condiciones ácidas; así como el comportamiento químico del oxhidrilo primario en C-9 y de la olefina en C(7)=C(8), además de obtener derivados de (+)-verbenona.

## OBJETIVOS

### Generales.

Esterificar el compuesto **4** con cloruros de ácido de diferentes características químicas y volúmenes, para conocer la reactividad del oxhidrilo en C-9; epoxidar el enlace doble monosustituído presente en su estructura; promover el reordenamiento del pinenol **4** en medio ácido y obtener la dimetilalilverbenona para generar derivados de ella.

### Particulares.

1. Obtener la mezcla de diésteres de la longipinendiolona de las raíces de la *Stevia salicifolia*.
2. Obtención de la longipinendiolona **1**.
3. Preparar el monotosilato de diol **2**.
4. Propiciar la apertura del ciclo de siete carbonos de **2** para generar el pinenaldehído **3**.
5. Reducir selectivamente el carbonilo de aldehído de **3** con  $\text{NaBH}_4$  para obtener el pinenol **4**.
6. Epoxidar el enlace doble en  $\text{C}(7)=\text{C}(8)$  del pinenol **4** con ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB).
7. Someter el alcohol **4** a reacciones de esterificación con cloruro de cinamoilo (CinnCl), cloruro de *p*-nitrobenzoilo ( $p\text{-NO}_2\text{-BzCl}$ ) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl).
8. Buscar las condiciones de reacción adecuadas para promover el reordenamiento molecular del pinenol **4** con *p*-TsOH.
9. Obtenido el tosilato de pinenol **5**, se someterá bajo reacción de sustitución con  $\text{LiAlH}_4$  y obtener el dimetilalilverbenol **20**.

10. Oxidar **20** para obtener la dimetilalilverbenona **21**.

11. Preparar el epóxido en el enlace doble en C(7)=C(8) de la dimetilalilverbenona **21** para posteriormente tratarlo con  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$

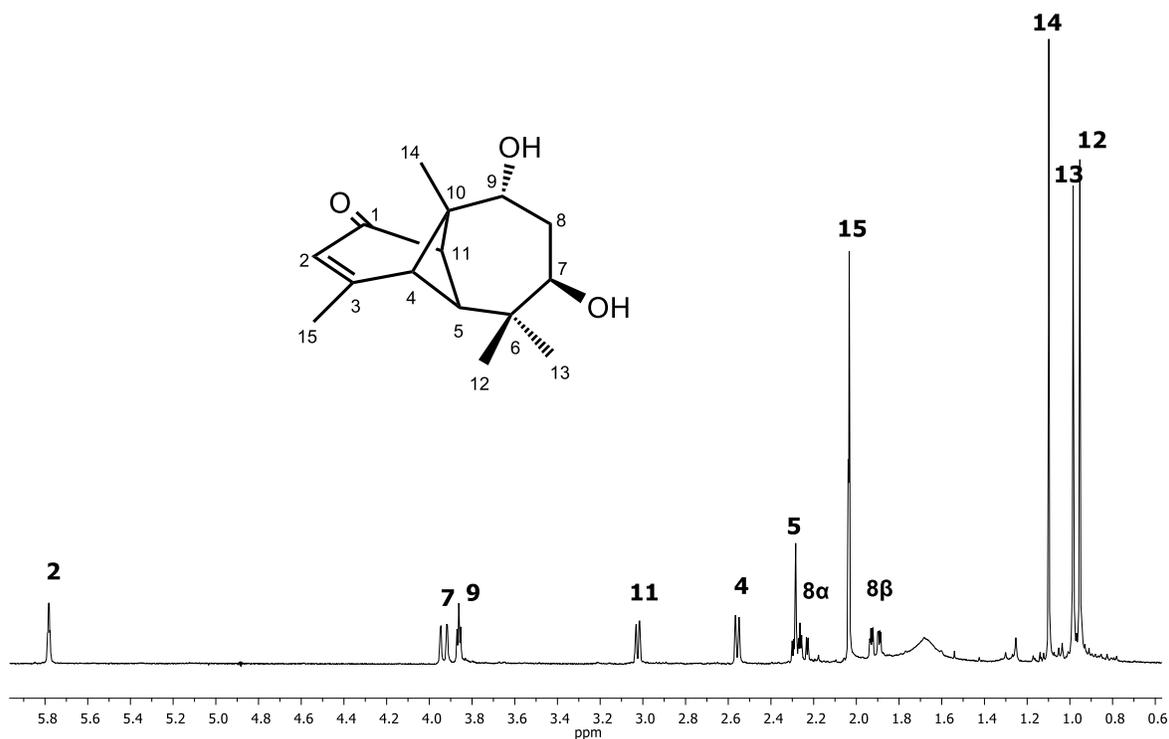
A los compuestos obtenidos se les determinarán los puntos de fusión (los que apliquen), así como su espectroscopía de RMN, IR, UV, rotación específica, espectrometría de masas (baja y alta resolución) y rayos X (cuando se obtengan cristales adecuados), principalmente.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la molienda de la raíz seca de *Stevia salicifolia* colectada en la comunidad de Iratzio en el mes de noviembre del 2016. Se efectuó su extracción hexánica, obteniéndose la mezcla de diésteres de longipinendiolona, que por hidrólisis alcalina dio lugar a la longipinendiolona **1** de p.f. 182-184 °C. En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 1, Anexos, Tabla 3) se observa una señal cuádruple ( $J = 1.5$  Hz) para el hidrógeno vinílico H-2 en  $\delta$  5.78 el cual presenta acoplamiento alílico con el metilo vinílico Me-15 en  $\delta$  2.04 (d,  $J = 1.5$  Hz), en  $\delta$  3.93 y  $\delta$  3.86 se observan las señales para una doble de dobles ( $J = 12.5, 1.7$  Hz) y una triple ( $J = 3.5$  Hz) pertenecientes a los hidrógenos base de hidroxilo H-7 y H-9, respectivamente; las señales características del sistema de longipineno H-11, H-4 y H-5 se observan en  $\delta$  3.02 (d,  $J = 6.7$  Hz),  $\delta$  2.56 (d,  $J = 6.7$  Hz) y  $\delta$  2.28 (s), respectivamente. El hidrógeno H-8 $\alpha$  se observa en  $\delta$  2.26 (ddd,  $J = 14.8, 12.5, 3.5$  Hz) y el H-8 $\beta$  en  $\delta$  1.91 (ddd,  $J = 14.8, 3.5, 1.7$  Hz). Hacia campo alto en  $\delta$  1.10,  $\delta$  0.98 y  $\delta$  0.95 se aprecian señales simples que integran para tres protones cada una, correspondientes a los metilos Me-14, Me-13 y Me-12.

En su espectro de IR (Anexos, pág. 104) se observó una banda ancha e intensa en  $3308\text{ cm}^{-1}$  para el estiramiento de los hidroxilos en C-7 y C-9; en  $1666$  y  $1613\text{ cm}^{-1}$  se observó el estiramiento del carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado presente en el ciclohexeno.

Estos datos espectroscópicos correlacionaron con los descritos en la literatura.<sup>17</sup>



**Figura 1.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz de la longipinendiolona **1**.

Posteriormente, la longipinendiolona **1**, mediante una reacción de esterificación, se monosiló selectivamente en el hidroxilo de C-7 con cloruro de tosilo, favorecida por la diferencia de reactividad existente entre ambos hidroxilos, pues no obstante, que ambos ocupan una posición neopentílica, la orientación *cuasi*-ecuatorial presente en C-7 es más reactiva que la orientación *cuasi*-axial del C-9, por lo que controlando las condiciones de reacción se obtuvo únicamente el monosilato de diol **2** en forma de cristales ligeramente amarillos de p.f. 158-160 °C.<sup>17</sup> En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Fig. 2, Anexos, Tabla 3) muestra en  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz) y  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz) señales que integran para dos hidrógenos, correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático H-2', H-6' y H-3', H-5', respectivamente. En  $\delta$  5.75 se observa una señal cuádruple ( $J = 1.5$  Hz) correspondiente al hidrógeno vinílico H-2 acoplado con el metilo Me-15 en  $\delta$  2.01 (d,  $J = 1.5$  Hz), en  $\delta$  4.69 ( $J = 12.0, 1.6$  Hz) se observa la señal doble de dobles del hidrógeno H-7 base de tosilo. Los hidrógenos metilénicos H-8 $\alpha$  y H-8 $\beta$  se

observan en  $\delta$  2.36 (ddd,  $J = 14.6, 12.0, 2.7$  Hz) y  $\delta$  2.23 (ddd,  $J = 14.6, 4.3, 1.6$  Hz) respectivamente; en  $\delta$  3.87 se observa una señal simple ancha correspondiente al hidrógeno base de hidroxilo H-9, en  $\delta$  2.95 como una señal doble ( $J = 6.4$  Hz) atribuida a H-11 acoplada con el hidrógeno H-4 en  $\delta$  2.53 (d,  $J = 6.4$  Hz), en  $\delta$  2.45 se observa una señal simple que integra para tres protones perteneciente al metilo de tosilo Me(Ts), en  $\delta$  2.18 se observa una señal simple debida al hidrógeno H-5 y hacia campo alto se observan tres señales simples en  $\delta$  1.08,  $\delta$  0.96 y  $\delta$  0.57 que integran para tres protones cada una, correspondientes a los metilos Me-14, Me-12 y Me-13, respectivamente. En su espectro de IR (Anexos, pág. 105) se observaron bandas de estiramiento para el hidroxilo en C-9 en  $3436\text{ cm}^{-1}$ , en  $1666$  y  $1628\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, en  $1354$  y  $1176\text{ cm}^{-1}$  para el enlace doble O=S del éster sulfónico y en  $864\text{ cm}^{-1}$  se observó el estiramiento para el fenilo  $p$ -sustituido. Los datos espectroscópicos, al igual que para el compuesto **1**, correlacionaron con los descritos en la literatura.<sup>17</sup>

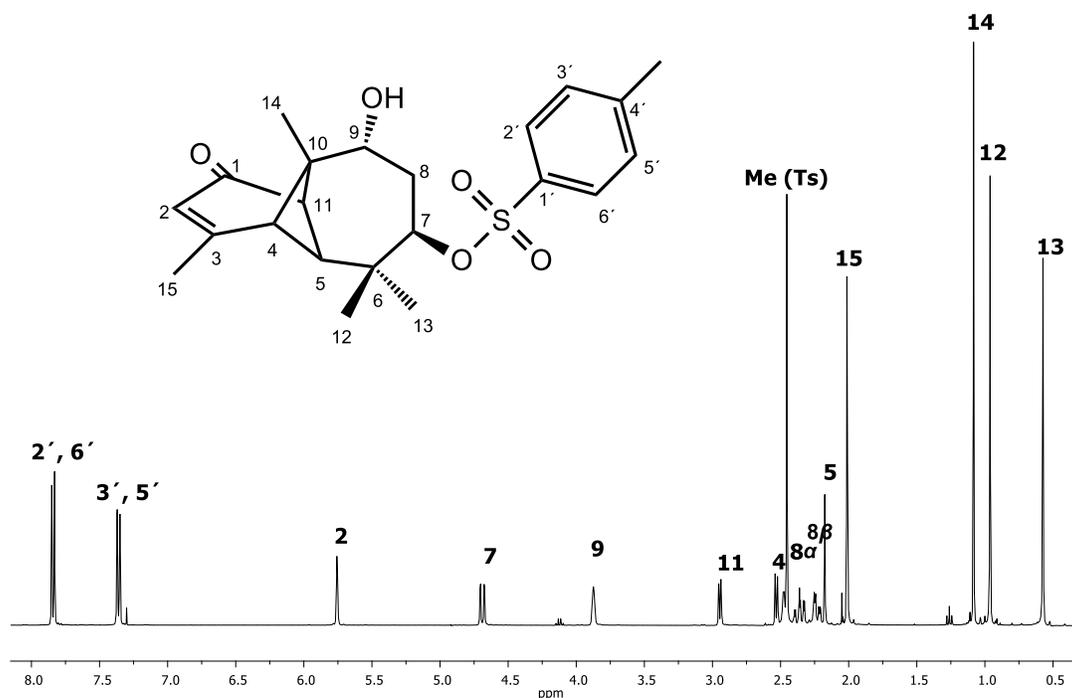


Figura 2. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz del monotosilato de diol **2**.

Una vez purificado y caracterizado el tosilato **2**, se sometió bajo condiciones alcalinas, propiciando la apertura del anillo de siete miembros que da lugar a un enlace doble monosustituido entre C-(7)=C-(8) y un carbonilo de aldehído en C-9 (retroPrins).<sup>13</sup> En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 3, Anexos, Tabla 3) se observa en  $\delta$  9.64 una señal simple correspondiente al hidrógeno aldehídico H-9, en  $\delta$  5.86 ( $J = 1.5$  Hz) se identifica una señal cuádruple del hidrógeno vinílico H-2 acoplado con el metilo vinílico Me-15 en  $\delta$  2.11 (d,  $J = 1.5$  Hz), en  $\delta$  5.65,  $\delta$  5.12 y  $\delta$  5.00 se observan señales dobles de dobles para los hidrógenos vinílicos H-7 ( $J = 17.6, 10.7$  Hz), H-8 ( $J = 10.7, 1.1$  Hz) y H-8' ( $J = 17.6, 1.1$  Hz), respectivamente. En  $\delta$  3.30,  $\delta$  3.15 y  $\delta$  2.36 se observan las señales para los hidrógenos del ciclobutano H-11 (d,  $J = 7.0$  Hz), H-4 (d,  $J = 7.0$  Hz,) y H-5 (s) respectivamente, y hacia campo alto se observan las señales simples correspondientes a los metilos Me-12 en  $\delta$  1.04, Me-13 en  $\delta$  0.98 y Me-14 en  $\delta$  0.96. En su espectro de IR (Anexos, pág. 106) se observó la banda de estiramiento del carbono-hidrogeno aldehídico en  $2707\text{ cm}^{-1}$  y el carbonilo del mismo grupo en  $1703\text{ cm}^{-1}$ , en  $1666$  y  $1611\text{ cm}^{-1}$  las bandas de estiramiento del carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado y los estiramientos del enlace doble entre C(7)=C(8) se observaron en  $1640, 1012$  y  $918\text{ cm}^{-1}$ .

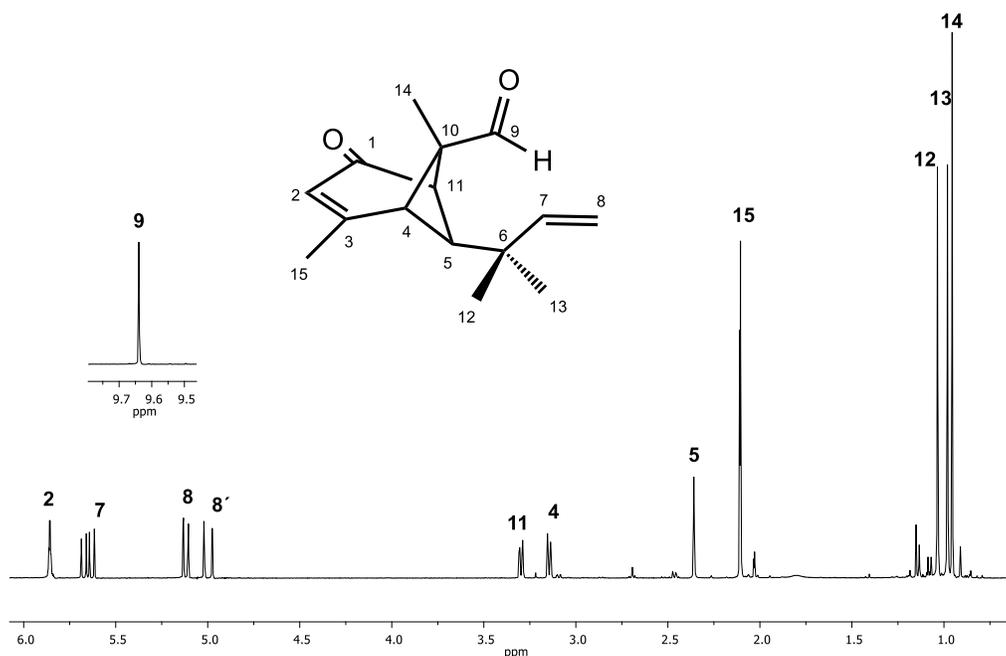
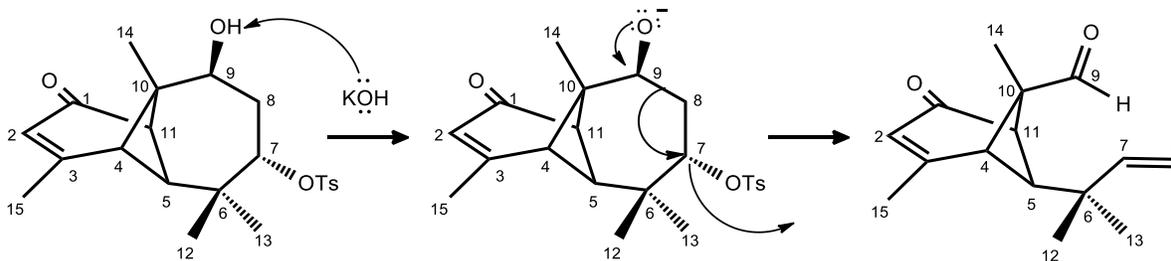


Figura 3. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz del pinenaldehído **3**.

El mecanismo propuesto para esta apertura se muestra en el esquema 14, en donde primeramente el hidróxido abstrae el protón del oxhidrilo en C-9 promoviendo que el oxígeno introduzca un par electrónico a su carbono base C-9 propiciando la ruptura y migración del enlace C-8–C-9 hacia C-7 con la consecuente formación del enlace doble C-(7)=C-(8) por la salida del grupo OTs, obteniéndose así el pinenaldehído **3**.<sup>31</sup>



**Esquema 14.** Mecanismo propuesto para la formación del aldehído **3**.

Una vez caracterizada la materia prima se decidió reducir selectivamente el carbonilo de aldehído bajo condiciones previamente descritas.<sup>31</sup> Sin embargo, resultó más favorable llevar a cabo ésta reacción en meses de invierno y reduciendo la cantidad de  $\text{NaBH}_4$  al 7% en peso con respecto a la materia prima. Bajo estas condiciones facilitó la cristalización del pinenol **4** directamente del crudo de reacción, en forma de placas amarillas y mediante recristalización de AcOEt, se obtuvieron placas incoloras con p.f. 123 °C.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 4, Anexos, Tabla 3) se observan tres señales dobles de dobles acopladas entre sí para los hidrógenos vinílicos H-7 ( $J = 17.6, 10.8$  Hz) mientras que en  $\delta$  6.10, H-8 ( $J = 10.8, 0.9$  Hz) en  $\delta$  5.11, y H-8' ( $J = 17.6, 0.9$  Hz) en  $\delta$  5.04. En  $\delta$  5.79 se observa la señal cuádruple característica del hidrógeno vinílico H-2 ( $J = 1.5$  Hz) acoplada alílicamente con el metilo vinílico Me-15 en  $\delta$  2.05 (d,  $J = 1.5$  Hz), los hidrógenos base de hidroxilo se observan en  $\delta$  3.88 para H-9 (d,  $J = 11.5$  Hz) y en  $\delta$  3.82 para H-9' (d,  $J = 11.5$  Hz), en  $\delta$  2.93,  $\delta$  2.66 y  $\delta$  2.53 se observan las señales características de los hidrógenos del ciclobutano H-11 (d,  $J = 6.7$  Hz), H-4 (d,  $J = 6.7$  Hz), y H-5 (s), respectivamente. Hacia campo alto en  $\delta$  1.15,  $\delta$  1.08 y  $\delta$  1.02 se observan señales simples que

integran para tres protones cada una, correspondientes a los metilos Me-12, Me-13 y Me-14, respectivamente. En su espectro de IR (Anexos, pág. 107) se observó la presencia de una banda de estiramiento intensa y ancha en  $3356\text{ cm}^{-1}$  para el hidroxilo en C-9, en  $1650$  y  $1606\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado de la ciclohexenona, en  $998$  y  $902\text{ cm}^{-1}$  las bandas para el enlace doble C(7)=C(8).

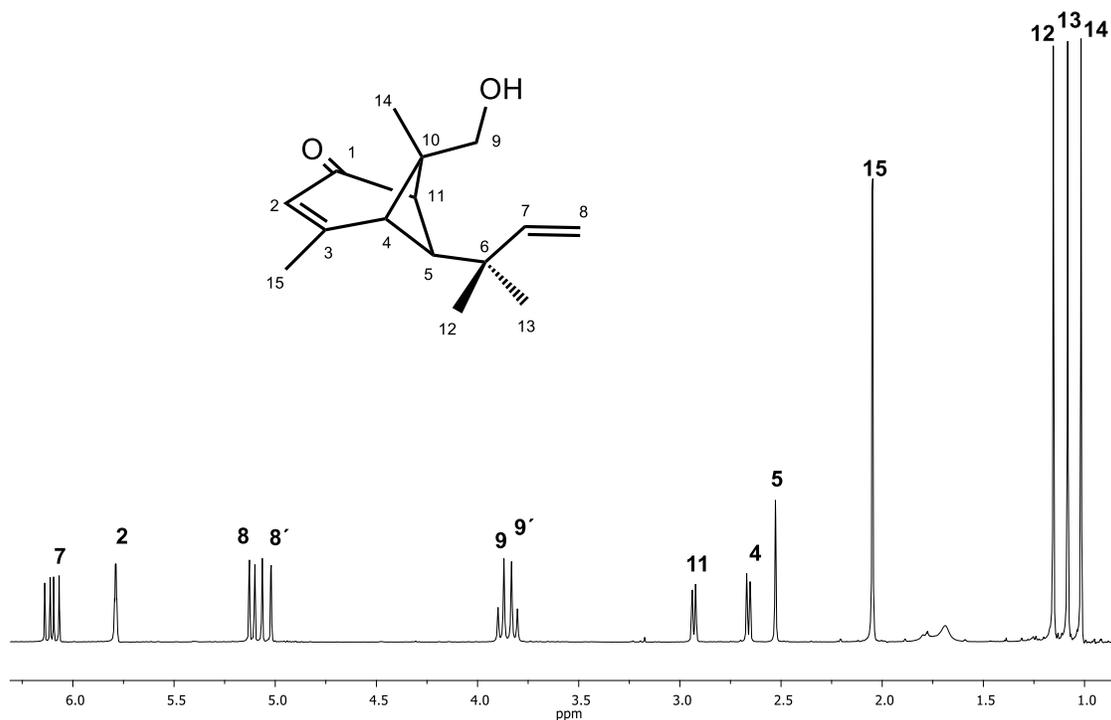


Figura 4. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del pinenol 4.

Favorablemente, los cristales obtenidos fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos-X (Fig. 5). La celda unitaria (Fig. 6), muestra la relevancia del carbonilo y el hidroxilo para formar puentes de hidrógeno intermoleculares y favorecer las redes cristalinas que dan lugar al grupo espacial ortorrómbico ( $P2_12_12_1$ ). Cabe mencionar que esta difracción se encuentra reportada previamente.<sup>31</sup>

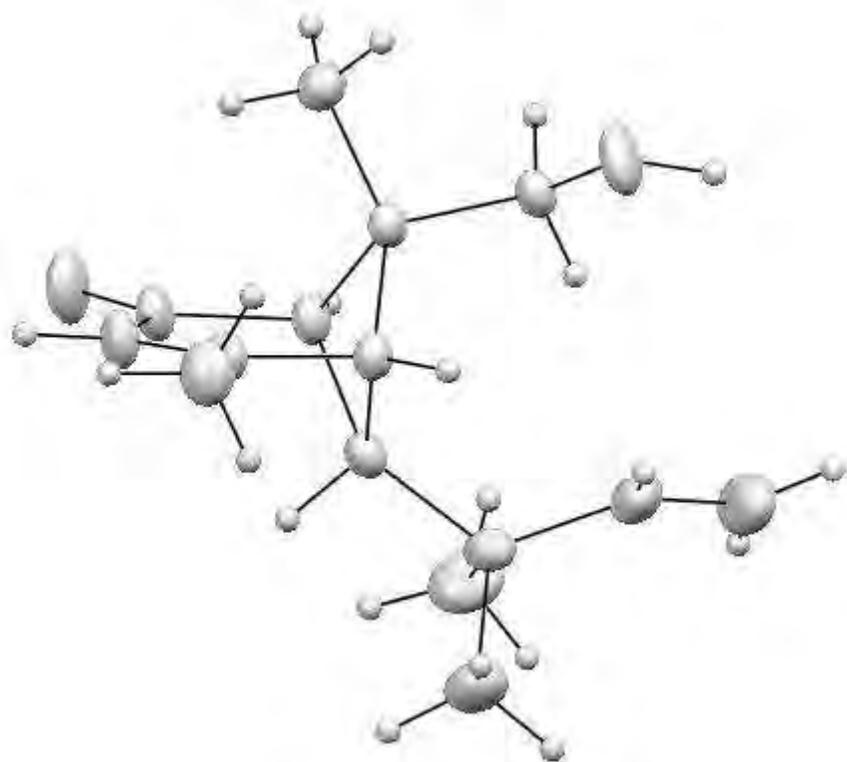


Figura 5. Difracción de rayos X del pinenol 4.

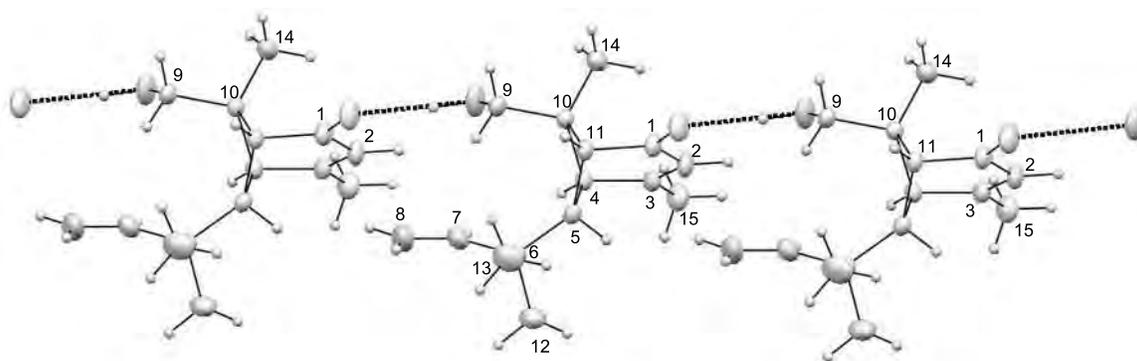
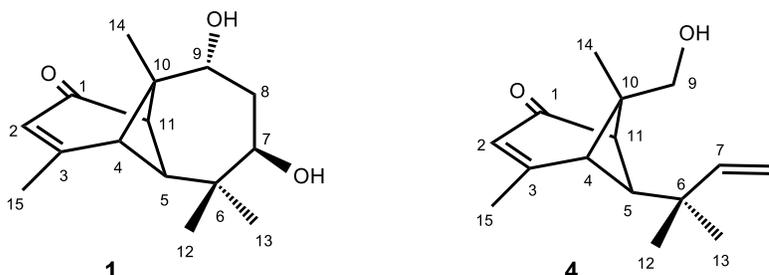


Figura 6. Moléculas de 4 puenteadas en estado sólido.

Así mismo, el pinenol 4 es un compuesto que posee amplio potencial químico debido al carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, el hidroxilo en C-9 y el enlace doble monosustituido. Por lo que se decidió iniciar la exploración de la reactividad del hidroxilo en C-9 considerando tres características fundamentales:

1. El hidroxilo es primario. Comúnmente se sabe que éstos son más reactivos que los secundarios y terciarios, por lo que se esperaría que reaccionara fácilmente frente a cloruros de ácido para dar lugar a derivados esterificados.

2. Ocupa una posición neopentílica. No obstante, se esperaría que este factor no fuera un impedimento importante, debido a que posee mayor movilidad y como consecuencia mayor número orientaciones que el hidroxilo en C-9 de **1**.

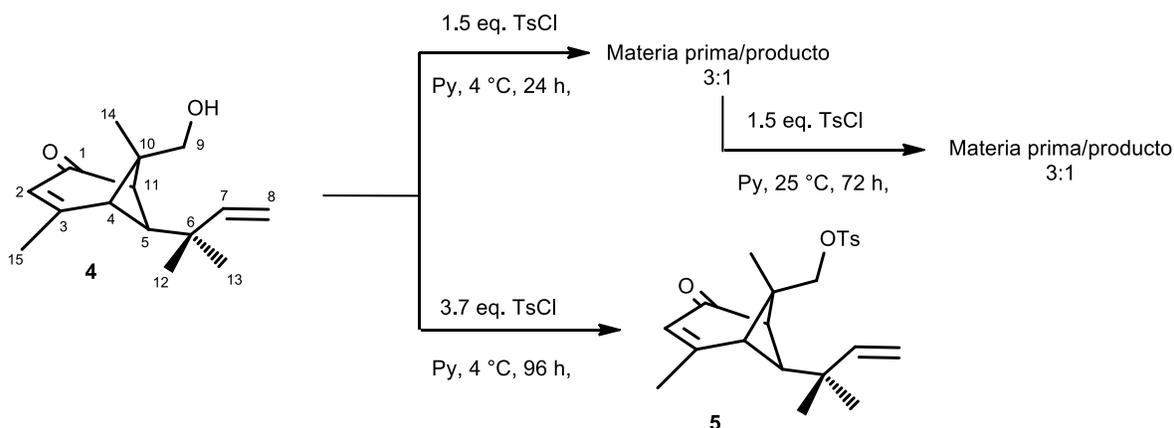


3. Se encuentra adyacente al ciclobutano. Se sabe que los ciclobutanos son grupos tensionados altamente reactivos y que al poseer un hidroximetileno adyacente, da lugar a reordenamientos moleculares en medio ácido.<sup>29,30</sup> Por otra parte los centros que conforman el anillo de cuatro miembros en el pinenol **4** son centros de quiralidad, que dan lugar a heterotopidad. Este factor es relevante a la hora de explorar la reactividad, ya que le confiere orientaciones específicas a los grupos funcionales, favoreciendo o dificultando la formación de derivados.

Por lo anterior, se decidió evaluar su reactividad, preparando ésteres voluminosos de características químicas diferentes tales como el TsO-, CinnO- y *p*-NO<sub>2</sub>BzO-.

Los ensayos para obtener el derivado tosulado se realizaron teniendo como referencia las condiciones empleadas para tosilar la longipinendiolona **1**, bajo éstas, se esterificó únicamente un 30% observándose el restante como materia prima de acuerdo al espectro de RMN-<sup>1</sup>H de una alícuota. Posteriormente y considerando el factor catalítico de la temperatura, se decidió continuar la reacción a temperatura ambiente durante 72 h más. Sin embargo no hubo cambio

significativo, manteniendo la misma proporción materia prima:producto. Observado este comportamiento, se decidió someter un nuevo lote de pinenol **4** con exceso de reactivo, tiempo prolongado y a baja temperatura con lo que se logró obtener únicamente el producto de esterificación (Esq. 15).



**Esquema 15.** Condiciones de reacción empleadas para la obtención de **5**.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 7, Anexos, Tabla 4) se observan dos señales dobles acopladas entre sí, para los hidrógenos aromáticos H-2' y H-6' (d,  $J = 8.1$  Hz, ) en  $\delta$  7.78 y para H-3' y H-5' (d,  $J = 8.1$  Hz) en  $\delta$  7.36 del éster sulfónico, así como su metilo en 2.46 ppm como una señal simple que integra para tres hidrógenos. La señal del hidrógeno vinílico H-2 (q,  $J = 1.5$  Hz) aparece en 5.77 ppm acoplada con el metilo vinílico Me-15 (d,  $J = 1.5$  Hz) en 2.04 ppm. La señal para el hidrógeno vinílico H-7 se observa en  $\delta$  5.90 (dd,  $J = 17.2, 11.0$  Hz) mientras que H-8 y H-8' se muestran como una señal múltiple entre 4.80-4.93 ppm que integró para dos hidrógenos. Las señales de los hidrógenos bases de éster H-9 y H-9' se observan en  $\delta$  4.50 (d,  $J = 9.8$  Hz) y en  $\delta$  4.20 (d,  $J = 9.8$  Hz), respectivamente. Las señales para los hidrógenos que conforman el ciclobutano se observan en  $\delta$  2.90 para H-11 (d,  $J = 6.8$  Hz), en  $\delta$  2.73 para H-4 (d,  $J = 6.8$  Hz) y en  $\delta$  2.51 para H-5 (s). Hacia campo alto, se encuentran tres señales simples para los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 en  $\delta$  1.07,  $\delta$  0.99 y 0.91 ppm, respectivamente, asignados mediante su espectro NOESY (Fig. 8). Por otro lado, su IR (Anexos, pág. 108) mostró una banda de estiramiento en  $1671\text{ cm}^{-1}$  para el

carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado de la ciclohexenona y una banda en  $1361\text{ cm}^{-1}$  para estiramiento azufre-oxígeno del tosilo, confirmando la obtención de **5**.

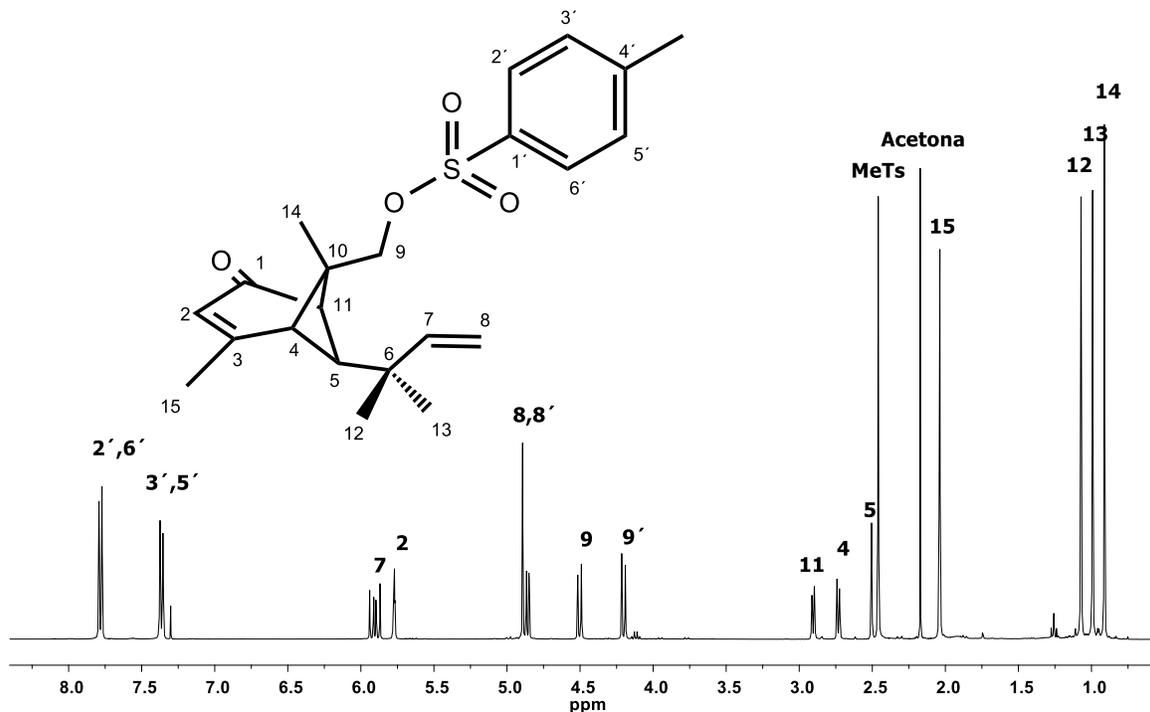


Figura 7. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del tosionato de pinenol **5**.

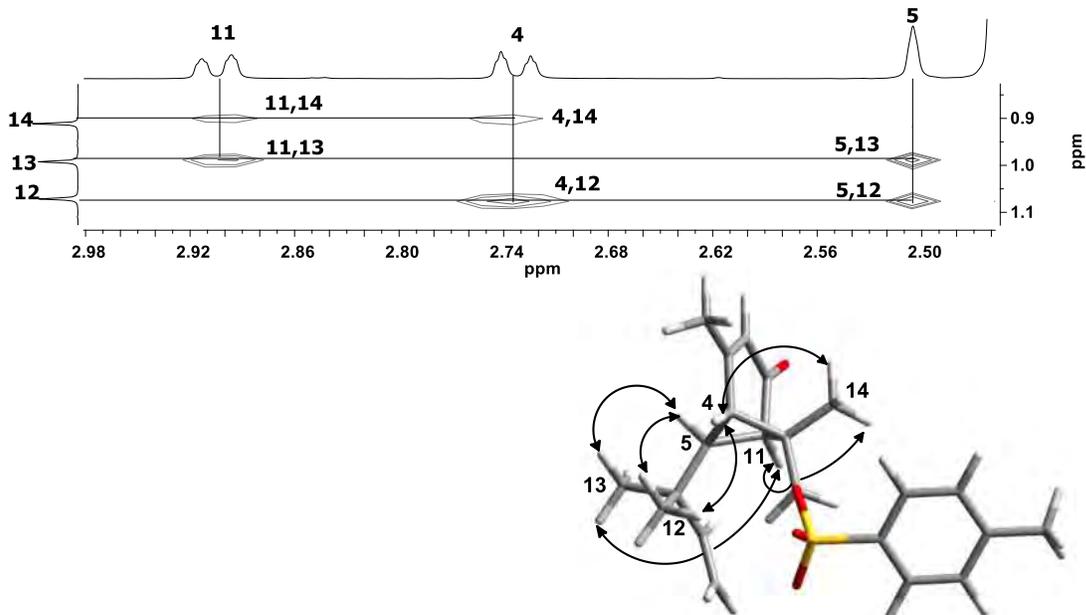
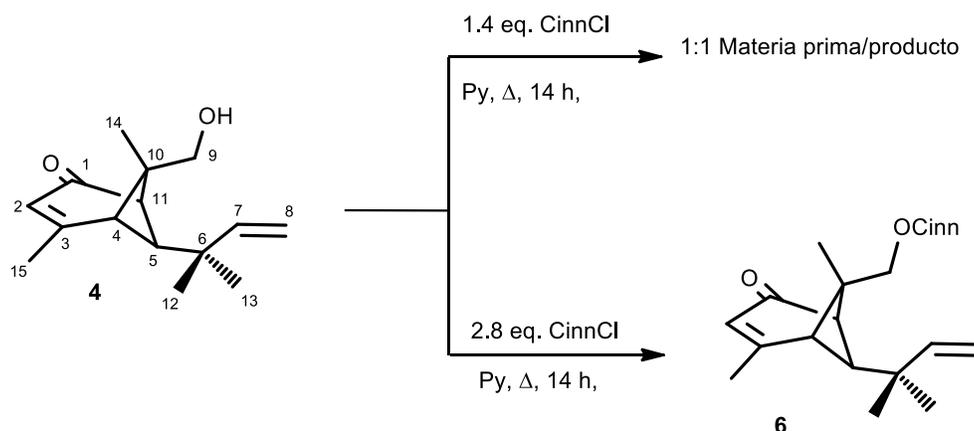


Figura 8. Espectro NOESY del tosionato de pinenol **5**.

Continuando con la exploración de la reactividad de **4** bajo condiciones de esterificación, se prosiguió con la preparación del cinamato de pinenol **6**. Inicialmente se emplearon condiciones descritas por el grupo de trabajo, para ello se utilizó CinnCl en piridina sobre baño de vapor, dando como resultado una proporción 1:1 materia prima:producto. Observado este comportamiento se decidió aumentar al doble la cantidad de reactivo, con lo cual se logró obtener como único producto el cinamato **6** (Esq. 16). Haciendo hincapié que también requiere condiciones drásticas.



**Esquema 16.** Condiciones de reacción empleadas para la obtención de **6**.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 9, Anexos, Tabla 4) muestra a campo bajo, dos señales dobles en  $\delta$  7.70 ( $J = 16.0$  Hz) y  $\delta$  6.48 ( $J = 16.0$  Hz) acopladas entre sí, pertenecientes a los hidrógenos vinílicos H-3' y H-2' del grupo cinamoilo, respectivamente. A su vez, se observan los hidrógenos del anillo aromático como dos señales múltiples que integraron para dos y tres hidrógenos, asignadas a H-5' y H-9' entre 7.56 – 7.57 ppm y H-6', H-7', H-8' entre 7.43 – 7.39 ppm. En  $\delta$  6.01 se observa H-7 (dd,  $J = 17.6, 10.8$  Hz) acoplada con una señal múltiple en  $\delta$  5.04 que integró para dos hidrógenos asignada a H-8 y H-8' del enlace doble terminal. En  $\delta$  5.83 se observa la señal para el hidrógeno vinílico H-2 (q,  $J = 1.5$  Hz) acoplada con el metilo vinílico Me-15 en 2.08 (d,  $J = 1.5$  Hz). Así mismo, se observan dos señales dobles para hidrógenos base de oxígeno en  $\delta$  4.56 ( $J = 11.6$  Hz) y  $\delta$  4.40 ( $J = 11.6$  Hz) asignadas al metileno base del éster y se vio que las multiplicidades para los hidrógenos que conforman el ciclobutano no se

modificaron, permaneciendo en  $\delta$  3.13 (d,  $J = 6.7$  Hz) para H-11,  $\delta$  2.72 (d,  $J = 6.7$  Hz) para H-4 y  $\delta$  2.57 (s) para H-5. Hacia campo alto se observan los metilos Me-12 en  $\delta$  1.16 (s), 13 en  $\delta$  1.07 (s) y 14 en  $\delta$  1.05 (s), asignados mediante el espectro NOESY (Fig. 10).

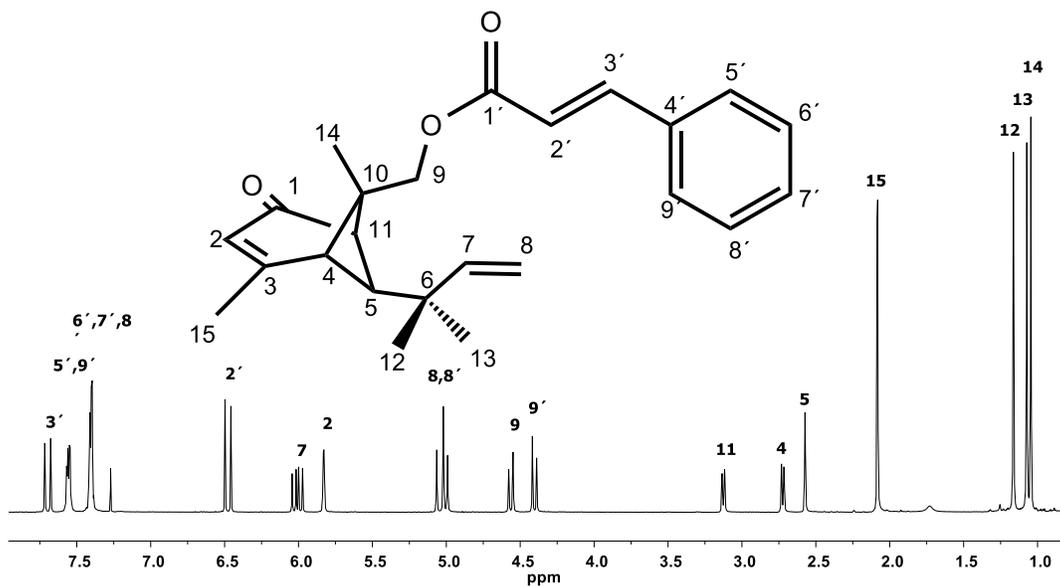


Figura 9. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del cinamato de pinenol **6**.

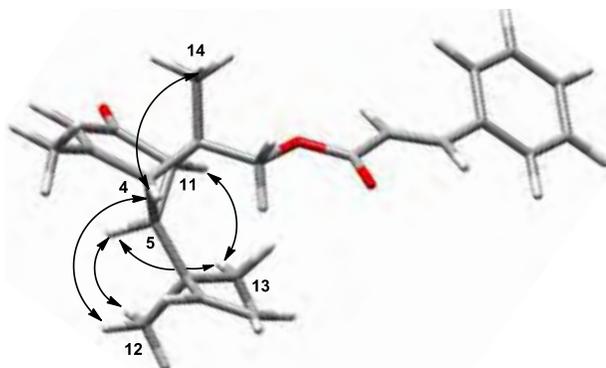
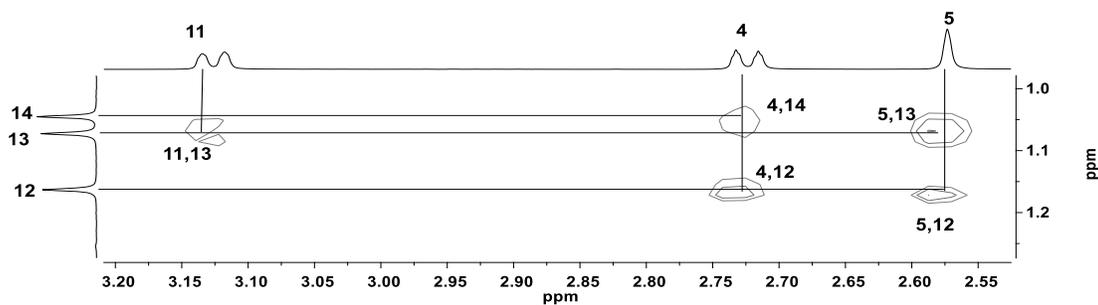


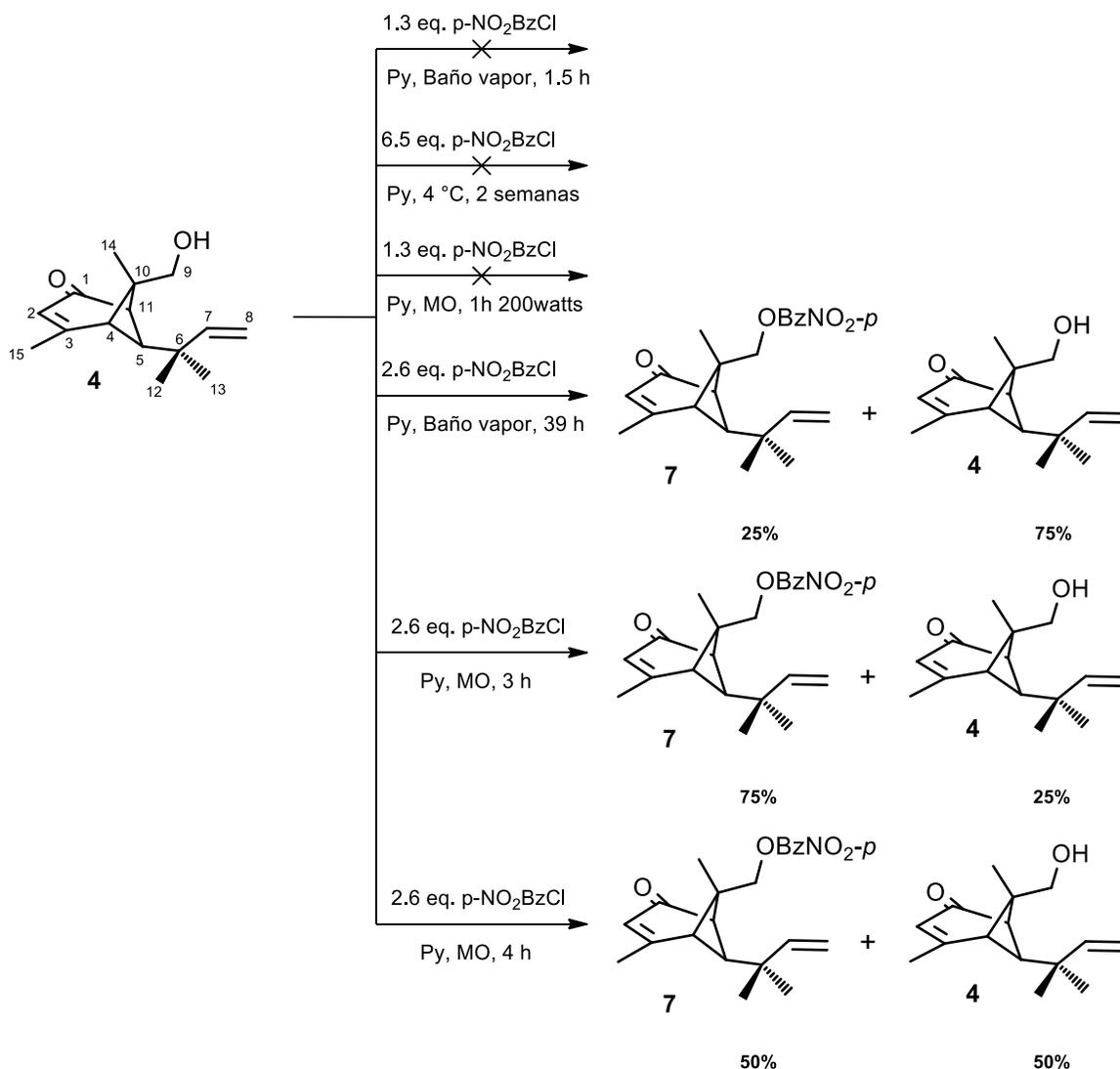
Figura 10. Espectro NOESY del cinamato de pinenol **6**.

Su espectro de IR (Anexos, pág. 109) se observó una banda de estiramiento en 1710 y 1636  $\text{cm}^{-1}$  para el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado del cinamoilo, así como el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado de la ciclohexenona en 1668 y 1614  $\text{cm}^{-1}$ .

Por último, se preparó el *p*-NO<sub>2</sub>-benzoato de **4** bajo el mismo criterio que las anteriores. Primeramente en condiciones estándar, sin embargo éstas no fueron adecuadas para generar el producto deseado, recuperándose únicamente la materia prima. Ahora bien, teniendo el antecedente de la baja reactividad de **4** frente a cloruros de ácido voluminosos tales como el tosilato y cinamato, se decidió someterlo bajo condiciones de reacción más energéticas asistida por microondas. Aplicando dicha metodología y después de una hora de reacción se recuperó nuevamente la materia prima. Con la finalidad de obtener indicios de si la reacción podía llevarse a cabo o no, el pinenol **4** se sometió con mayor concentración de reactivo (2.6 eq del cloruro de ácido), tiempo prolongado de reacción (39 h) y bajo baño de vapor, dando como resultado una proporción 3:1 materia prima:producto de acuerdo a su espectro de RMN-<sup>1</sup>H. Una vez que se tuvo evidencia de que sí se forma el éster respectivo, se prosiguió a optimizar la técnica haciendo uso de microondas. Transcurridas 3 h de reacción se obtuvo una proporción 1:3 materia prima:producto. Con la finalidad, de variar la proporción hacia el producto, se sometió a una hora más de reacción. Sin embargo, se obtuvo a una proporción 1:1 materia prima:producto por lo que se estableció en 3 h el tiempo favorable para la obtención del derivado benzoilado (Esq. 17). La mezcla se purificó por columna cromatográfica obteniendo el *p*-NO<sub>2</sub>-benzoato de pinenol **7** como un sólido de punto de fusión de 138-140 °C.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 11, Anexos, Tabla 4) se observan las señales de los hidrógenos aromáticos H-3' y H-5' (d,  $J = 8.8$  Hz), H-2' y H-6' (d,  $J = 8.8$  Hz) en  $\delta$  8.33 y  $\delta$  8.20, respectivamente. La señal del hidrógeno vinílico H-2 (q,  $J = 1.5$  Hz) aparece en 5.86 ppm acoplado con el metilo vinílico Me-15 (d,  $J = 1.5$  Hz) en 2.10 ppm. Las señales para los hidrógenos vinílicos del enlace doble monosustituido se observan en  $\delta$  6.00 para H-7 (dd,  $J = 17.6, 10.8$  Hz), mientras que H-8 (da,  $J = 17.6$  Hz) y H-8' (da,  $J = 10.8$  Hz) se observan como dos

señales en  $\delta$  5.05 y  $\delta$  4.94, respectivamente. También se identifican las señales de los hidrógenos base de éster H-9 en  $\delta$  4.8 (d,  $J = 11.6$  Hz) y H-9' en  $\delta$  4.5 (d,  $J = 11.6$  Hz), las señales del ciclobutano H-11 en  $\delta$  3.18 (d,  $J = 6.7$  Hz), H-4 en  $\delta$  2.75 (d,  $J = 6.7$  Hz) y H-5 en  $\delta$  2.61 (s). A campo alto, se ven tres señales simples para los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 en  $\delta$  1.18,  $\delta$  1.09 y 1.08 ppm, respectivamente, asignados con ayuda del espectro NOESY (Fig. 12).



**Esquema 17.** Reacciones ensayadas de **4** para la obtención de **7**.

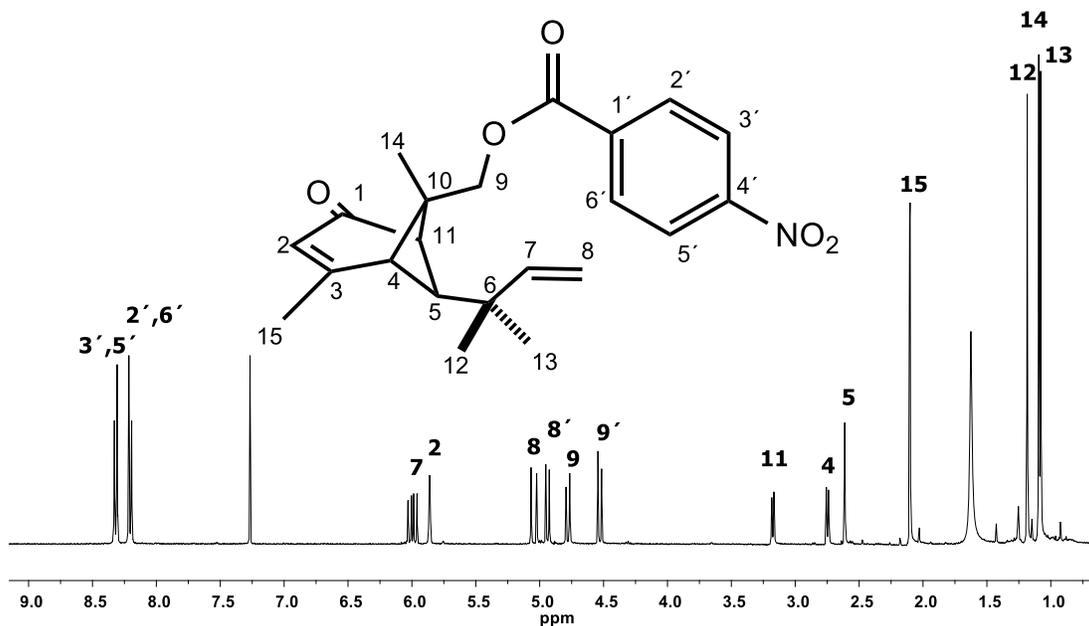


Figura 11. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz de 7.

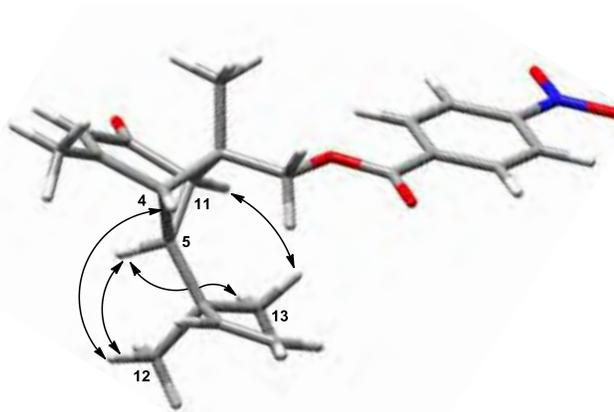
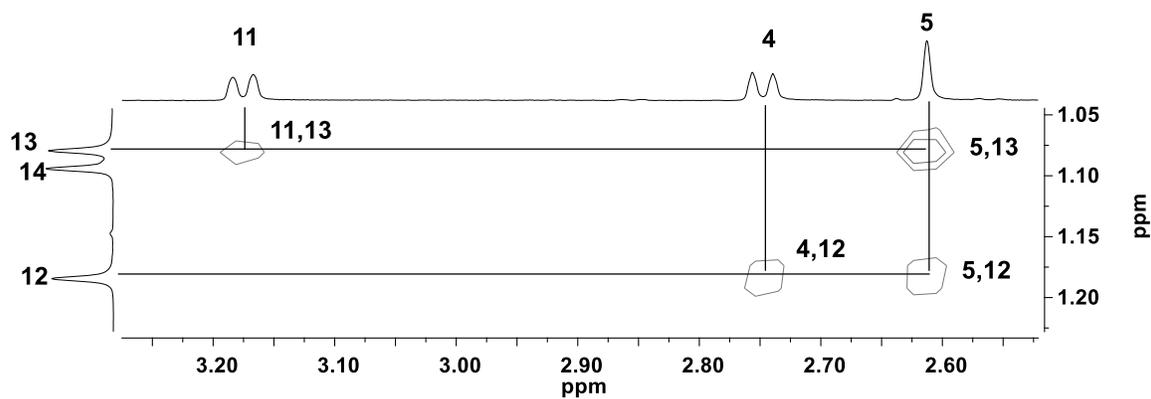


Figura 12. Espectro NOESY de 7.

La importancia de las características estructurales del pinenol **4** anteriormente mencionados, se hicieron evidentes a la hora de evaluar la reactividad del hidroxilo en C-9, observándose una baja reactividad frente a cloruros de ácido voluminosos. Para tener un análisis más detallado se decidió comparar los ésteres obtenidos en el presente trabajo con los menos voluminosos descritos en un trabajo previo.<sup>31</sup>

En los ésteres de tipo acilo, se observó que el derivado más fácil de preparar fue el acetilado, en solo dos 2 h de reacción a baño de vapor, obteniéndose con 68% de rendimiento.<sup>27</sup> En segundo lugar se encuentra el derivado cinamoilado, obteniéndose con exceso de reactivo en 14 h de reacción bajo baño de vapor, consiguiéndose en un 36% de rendimiento. Por último y el más complicado de preparar fue el derivado *p*-NO<sub>2</sub>benzoilado, obtenido con exceso de reactivo en 3 h con irradiación de microondas, generándose en un 33% de rendimiento. Por otro lado, al comparar el comportamiento del pinenol **4** frente a cloruros de ácido de tipo sulfónico como el mesilato y tosilato, resultó más factible obtener el derivado mesilado que el tosilado. Cabe mencionar que ambas reacciones se llevaron a cabo con exceso de reactivo, sin embargo, el tiempo de reacción marcó la diferencia. El derivado mesilado se obtiene en 24 h a 4 °C, mientras que, el tosilado en 96 h a 4 °C., concluyendo que, el hidroxilo en C-9 de **4** es muy poco reactivo frente a cloruros de ácido voluminosos.

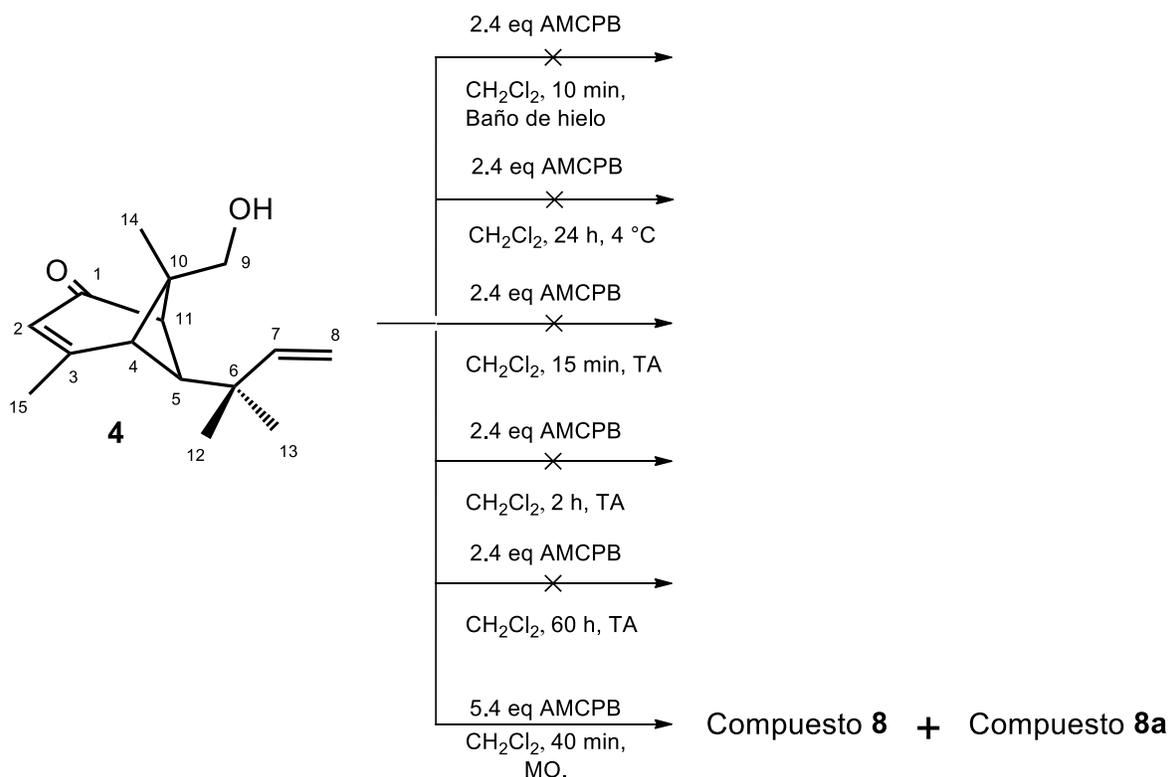
En general, su baja reactividad se puede justificar analizando sus factores geométricos y estructurales, ya que debido a la tensión de Bayer presente en el ciclobutano, el hidroxilo en C-9 y el enlace doble entre C(7)=C(8) son forzados a adoptar las posiciones 1,3-sindiaxial, lo que propicia interacciones estereoelectrónicas por parte de los electrones no compartidos del oxígeno con los electrones  $\pi$  del enlace doble monosustituido, que a su vez, dan lugar a tensiones de Pitzer en la molécula, obstaculizando el giro libre del dimetilalilo en C-5 así como la rotación del enlace  $\sigma$  entre C(9)-C(10), este conjunto de tensiones dificulta que el hidroxilo en C-9 adopte orientaciones adecuadas para que se lleven a cabo las esterificaciones. Así mismo, se observan impedimentos estéricos ejercidos por los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 que limitan el acercamiento de

moléculas voluminosas al sitio reactivo, como en el caso de la preparación de los ésteres de mayor tamaño.

Dado el comportamiento peculiar de **4** frente a reacciones de esterificación, se continuó con la exploración la reactividad del enlace doble terminal en C(7)=C(8) para obtener el epóxido respectivo, empleando AMCPB (Esq. 18). El primer ensayo se realizó con la metodología estándar, tratando el pinenol **4** con 2.4 eq. de AMCPB en agitación a 4 °C por 10 min, con lo cual solo se recuperó materia prima. Posteriormente, se consideró modificar sólo el tiempo de reacción prolongándolo a 24 h, recuperándose nuevamente la materia prima. Un nuevo ensayo se realizó a temperatura ambiente por un periodo de 15 min pero tampoco se obtuvieron resultados favorables. Se decidió aumentar el tiempo a 2 h a temperatura ambiente, obteniendo el mismo resultado. Conservando las condiciones del perácido y temperatura pero incrementando el tiempo a 60 h, tampoco se logró obtener el producto de epoxidación. Con esta información se decidió emplear condiciones drásticas de reacción, con el objetivo de establecer si este enlace doble se podía o no epoxidar. Para ello se incrementó la cantidad del AMCPB a 5.4 eq. y se irradió con microondas. El curso de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina tomando alícuotas cada 10 min, observando que a los 20 y 30 min se producía un compuesto con diferente factor de retardo con respecto a la materia prima. Transcurridos 40 min se apreció que la materia prima se transformó por completo a producto.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción se observó la mezcla de dos compuestos estrechamente relacionados en proporción 5:4 a juzgar por su integral, no observándose las señales de los hidrógenos vinílicos H-7, H-8 y H-8' del enlace doble monosustituido. El crudo de reacción dio una mezcla de cristales y un aceite denso amarillo, logrando separar los cristales del aceite mediante filtración a vacío y lavando con AcOEt.

Los cristales se presentaron en forma de placas de p.f. 154-155 °C.



**Esquema 18.** Condiciones ensayadas para la epoxidación del pinenol 4.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 13, Anexos, Tabla 5) se observa en la región de los protones vinílicos sólo la señal del hidrógeno vinílico H-2 acoplado con el metilo Me-15 en  $\delta$  5.81 (q,  $J$  = 1.4 Hz) y  $\delta$  2.06 (d,  $J$  = 1.4 Hz), respectivamente. Se observan las señales de los hidrógenos base de hidroxilo H-9 en  $\delta$  3.88 (d,  $J$  = 12.9 Hz) y H-9' en  $\delta$  3.63 (d,  $J$  = 12.9 Hz). Así como, las señales para un metileno base de oxígeno, que de tratarse de un epóxido correspondería al metileno C-8 como una señal múltiple centrada en 3.59 ppm que se acopla en el COSY (Fig. 14) con un metino base de oxígeno asignado a H-7 que a su vez se observa como una señal doble de dobles en  $\delta$  3.37 ( $J$  = 8.9, 2.6 Hz). Las señales para los hidrógenos del ciclobutano H-11, H-4 y H-5 se observan en  $\delta$  2.94 (d,  $J$  = 6.6 Hz),  $\delta$  2.85 (d,  $J$  = 6.6 Hz) y  $\delta$  2.13 (s), respectivamente y hacia campo alto se encuentran los metilos terciarios Me-12 en  $\delta$  0.94, Me-13 en  $\delta$  0.86 y Me-14 en  $\delta$  0.84.

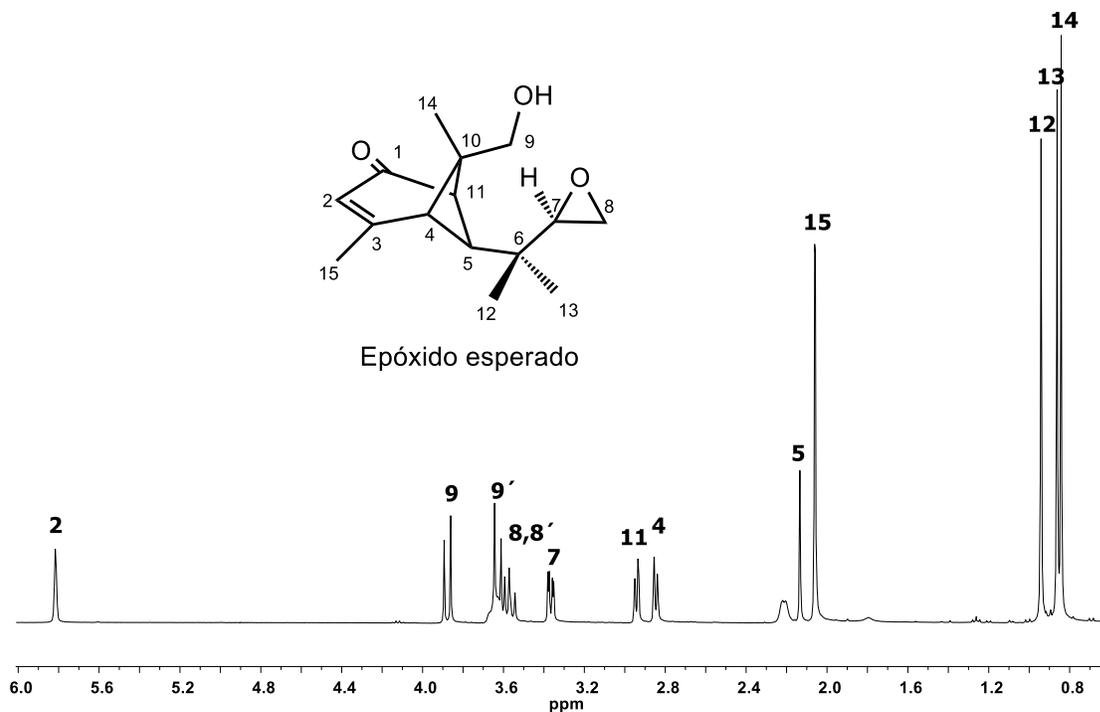


Figura 13. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz del compuesto 8.

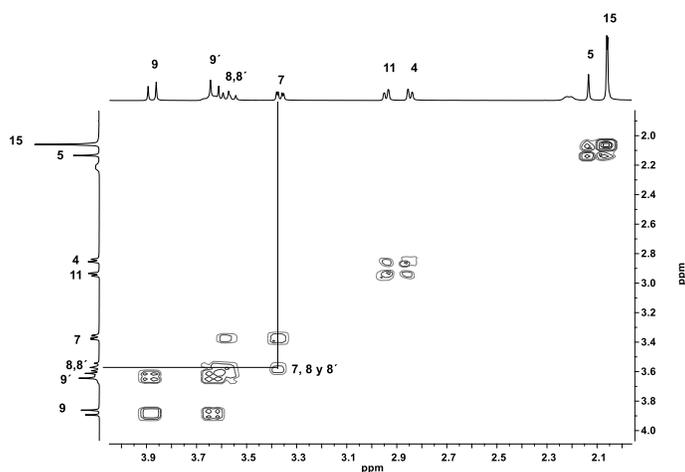


Figura 14. Espectro COSY de 8.

Mediante su espectro NOESY (Fig. 15) y tomando en consideración la estructura propuesta del epóxido esperado, se asignaron las señales de los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14, además, por la correlación que se observa entre los protones H-11 y H-7, a este último se le asignó la configuración *alfa*.

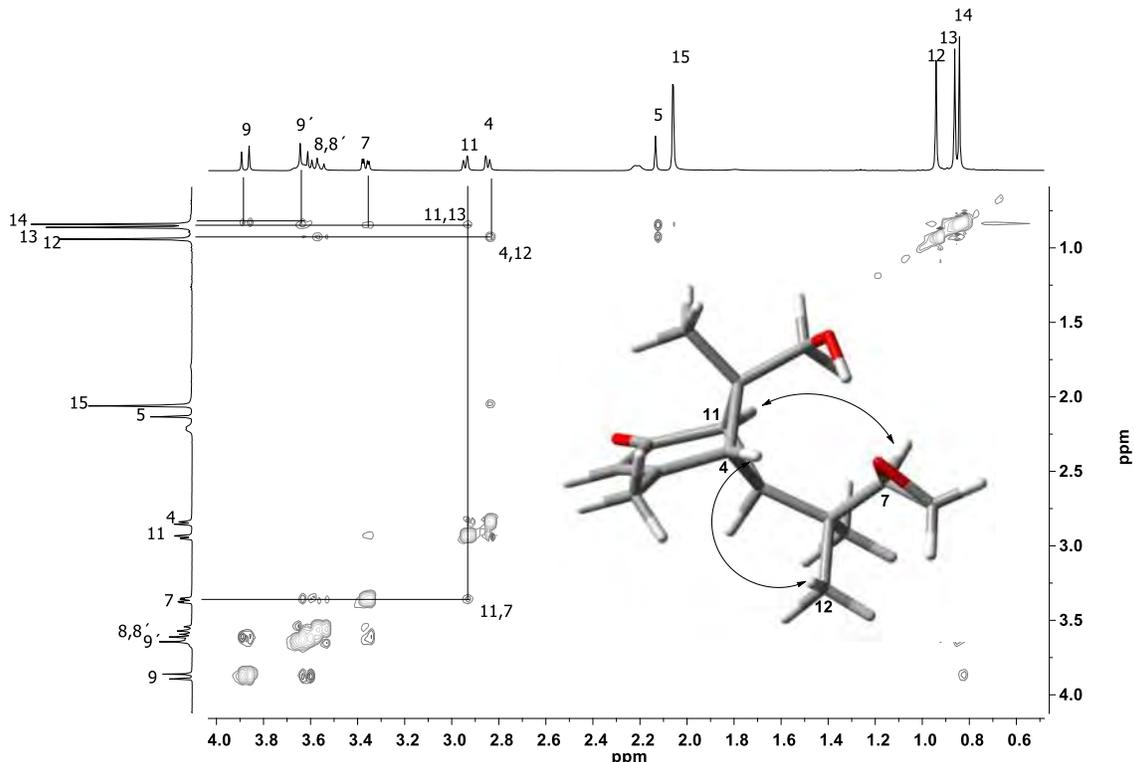


Figura 15. Espectro NOESY de **8**.

El derivado **8** presentó ambigüedad respecto al desplazamiento de las señales de los hidrógenos base de epóxido, las cuales se esperaban entre 2 y 3 ppm y también mostró un desplazamiento anormal hacia campo bajo entre 3.4 y 3.6 ppm, además de que las constantes de acoplamiento entre H-7, H-8 y H-8' no correspondían para un epóxido. Cabe mencionar que los cristales obtenidos de **8** fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos-X, observándose que la estructura del compuesto **8** no se trataba de un epóxido sino de un anillo de oxepano generado por ciclación intramolecular (Fig. 16). Con esta espectroscopía se logró establecer la configuración absoluta de C-7 como *R* aplicando el criterio de referencia quiral interna,<sup>32</sup> puesto que, se conoce la configuración absoluta de los centros estereogénicos que conforman el ciclo de cuatro miembros en la longipinendiolona **1** (Fig. 17).

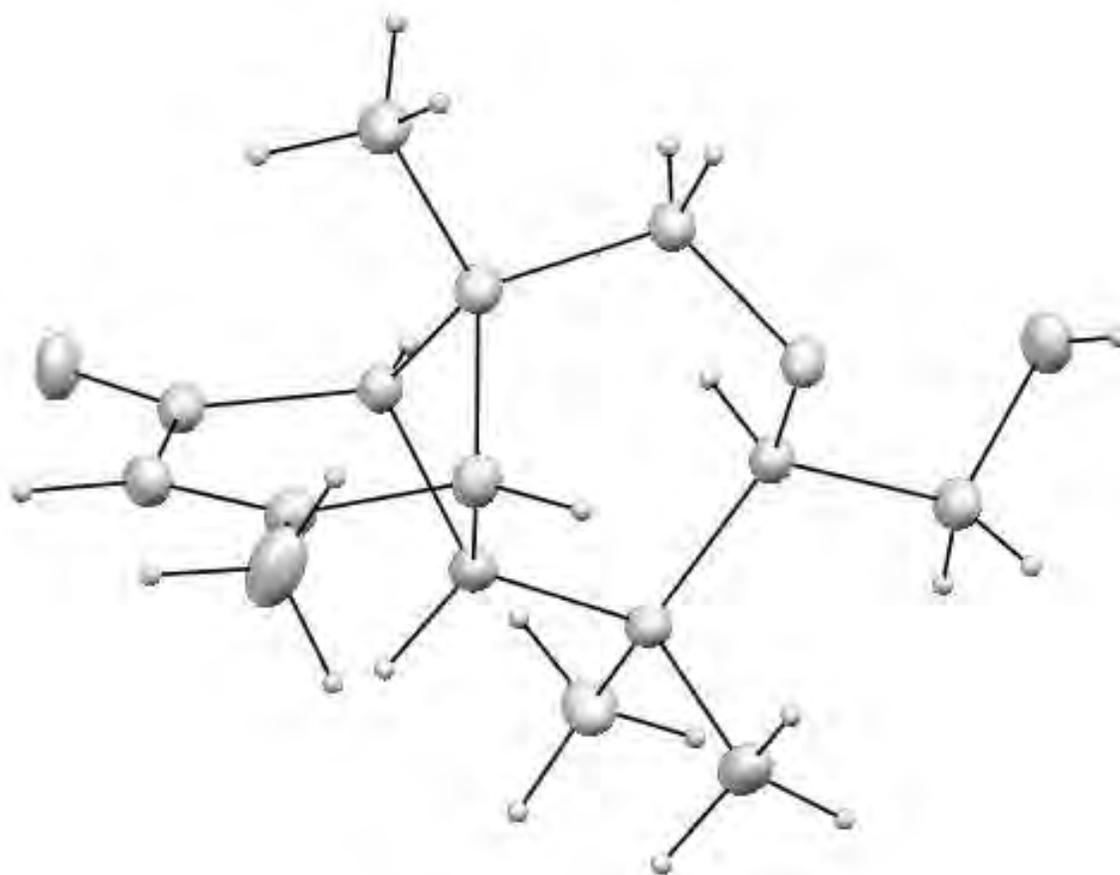


Figura 16. Difracción de rayos X de (4*R*,5*S*,7*R*,10*R*,11*R*)-8.

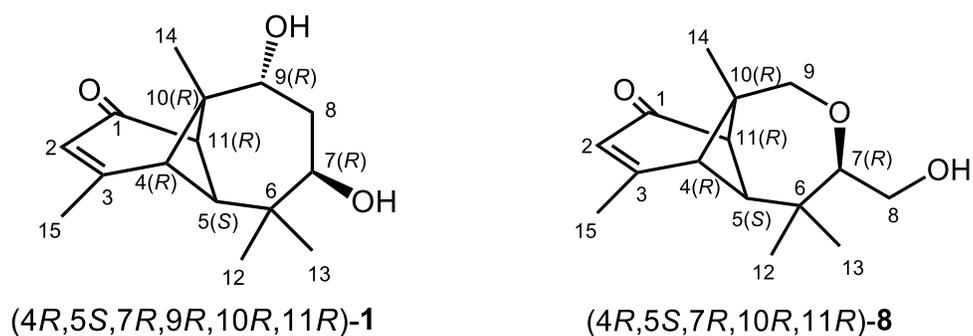
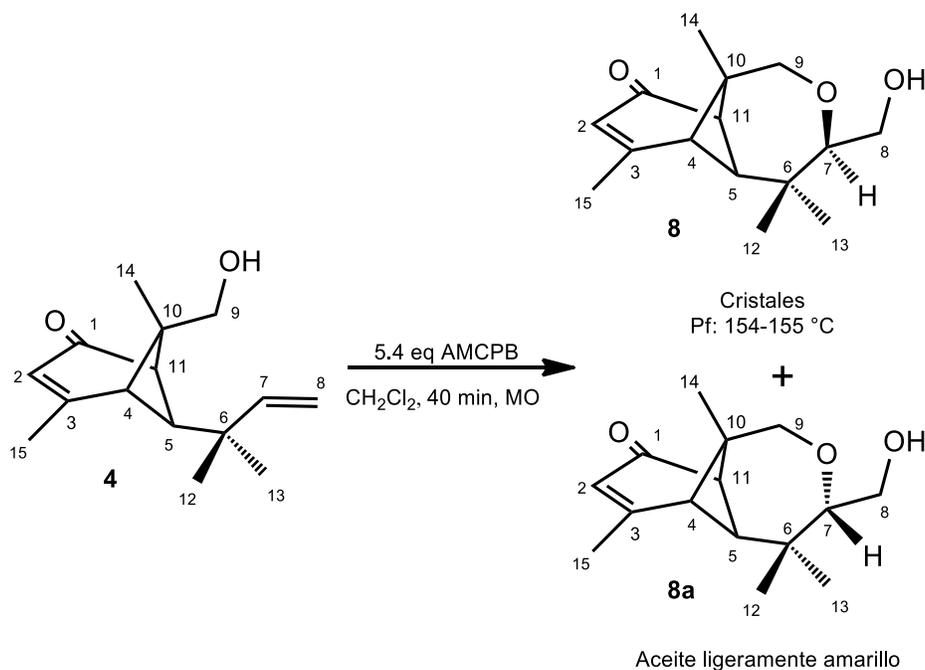
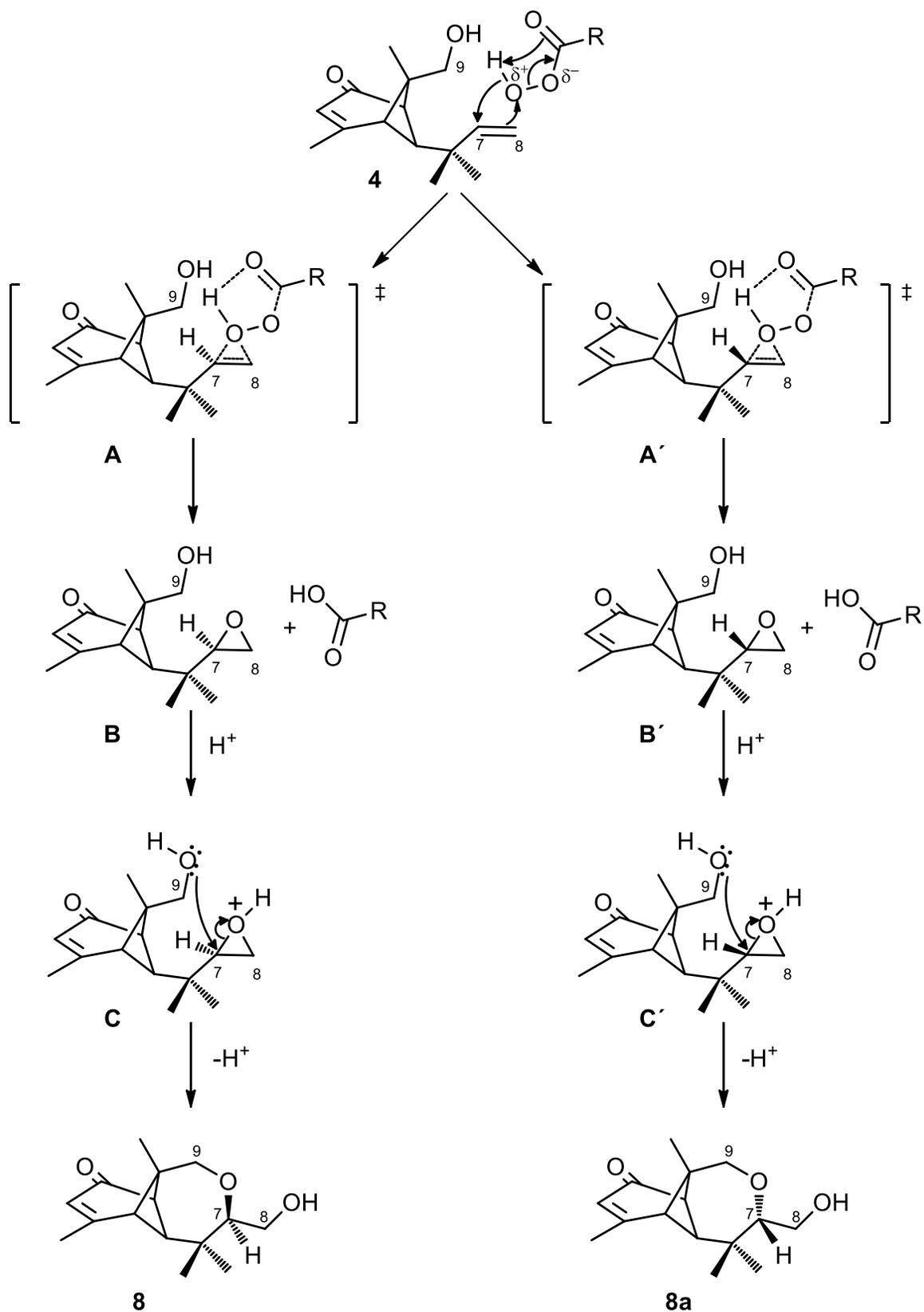


Figura 17. Configuración absoluta de los centros estereogénicos en 1 y 8.



**Esquema 19.** Pinenol **4** sometido con AMCPB.

En la literatura existen antecedentes para la preparación de oxepanos y tetrahidropiranos vía ciclación intramolecular de epoxialcoholes.<sup>33</sup> Por lo que, teniendo en consideración esta información, se propuso el mecanismo para la formación de los oxepanos epímeros **8** y **8a** mostrado en el esquema 20, en donde, primeramente los electrones  $\pi$  del enlace doble C(7)=C(8) atacan nucleofílicamente al oxígeno con densidad parcial positiva del perácido y mediante una serie de movimientos electrónicos se generan los estados de transición cíclicos (**A** y **A'**), dando lugar a los epóxidos (**B** y **B'**) y al ácido carboxílico correspondiente. En el medio ácido que se lleva a cabo la reacción, el oxígeno del epóxido se protona propiciando un segundo ataque nucleofílico por parte de los electrones no compartidos del hidroxilo en C-9 hacia C-7 (**C** y **C'**) con la consecuente ruptura del enlace C(7)—O del epóxido, dando lugar al anillo de oxepano con un hidroximetileno en C-7 obteniéndose los compuestos derivados de oxepano **8** y **8a**.



**Esquema 20.** Mecanismo propuesto para la formación de **8** y **8a**.

Como ya se mencionó, bajo estas condiciones de reacción, se obtuvieron dos derivados de oxepano epiméricos **8** y **8a** en un solo paso de reacción, lo cual es muy importante, debido a que varios derivados de oxepano de naturaleza sesquiterpénica se encuentran reportados y presentan inhibición de la progresión de la leucemia linfocítica en ratas (aplisistatina) o por presentar efecto antiinflamatorio (hidroxipalisadina B).<sup>34</sup> Pero no se obtuvo el epóxido esperado, por lo que se decidió variar las condiciones de reacción para obtenerlo. Teniendo en cuenta la baja reactividad del enlace doble en C(7)=C(8) de **4**, se irradió con microondas bajando la concentración de reactivo (1.4 eq.), no obstante, a partir de los 10 minutos de reacción se observaron trazas de los oxepanos, materia prima y ningún indicio de epóxidos. Para tener certeza de que bajo las condiciones de reacción empleadas se epoxida el enlace doble se decidió “bloquear” el hidroxilo en C-9 de **4** y evitar que éste ataque al epóxido.

Para lograr lo anterior, el pinenol **4** se trató con anhídrido acético, obteniendo un aceite denso incoloro en 68% de rendimiento, correspondiente al acetato de pinenol **9**. Cuyo espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 18, Anexos, Tabla 5) coincidió plenamente con el reportado.<sup>31</sup>

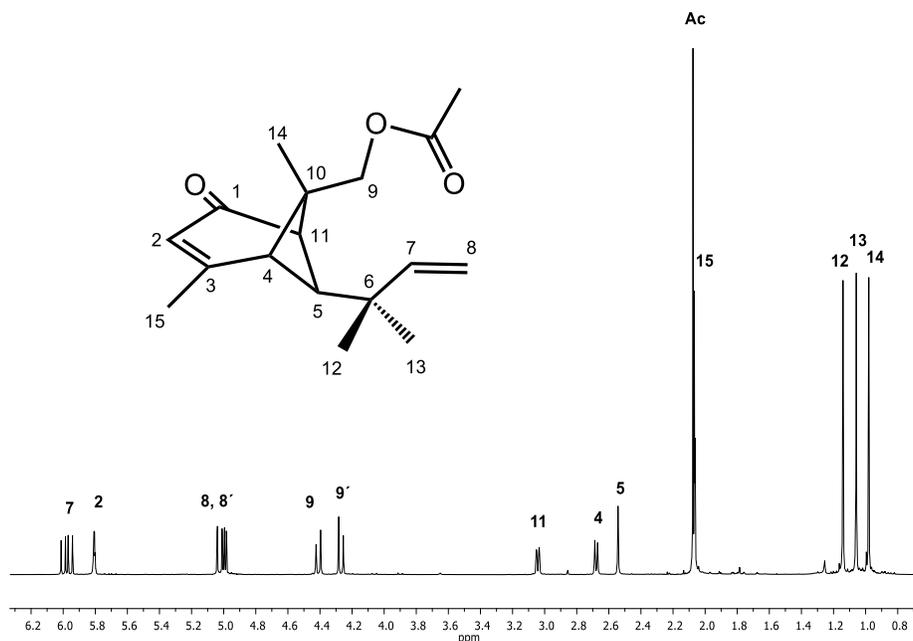


Figura 18. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz del acetato de pinenol **9**.

Posteriormente, **9** se sometió a condiciones de epoxidación con microondas obteniéndose una proporción 1:1 materia prima:producto en un tiempo de 2.5 h. Esta mezcla se sometió a separación mediante cromatografía en columna, lográndose la separación de los productos como mezcla epimérica en proporción 5:4. Dicha mezcla se intentó separar empleando como soporte gel de sílice y como fase móvil diferentes polaridades empezando con Hex/AcOEt, Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH, sin embargo, los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de las fracciones obtenidas mostraron que se mantenía la misma proporción epimérica.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de una de las fracciones de la cromatografía (Fig. 19), ya no se observa la presencia de los hidrógenos vinílicos H-7, H-8 y H-8', a su vez, se observan señales entre 2.50 ppm a 3.20 ppm que corresponden ahora si a hidrógenos base de epóxido, así como las señales de los metilos de acetilo entre  $\delta$  2.05 y  $\delta$  2.10. Estas señales evidencian la presencia de los epoxiacetatos epiméricos **10** y **10a**. Por lo tanto, fue posible obtener los compuestos epoxidados una vez que el hidroxilo en C-9 fue "bloqueado", este dato, pone de manifiesto que **B** y **B'** fungen como intermediarios de reacción para la obtención de los oxepanos **8** y **8a**, lo que sustenta el mecanismo de reacción propuesto.

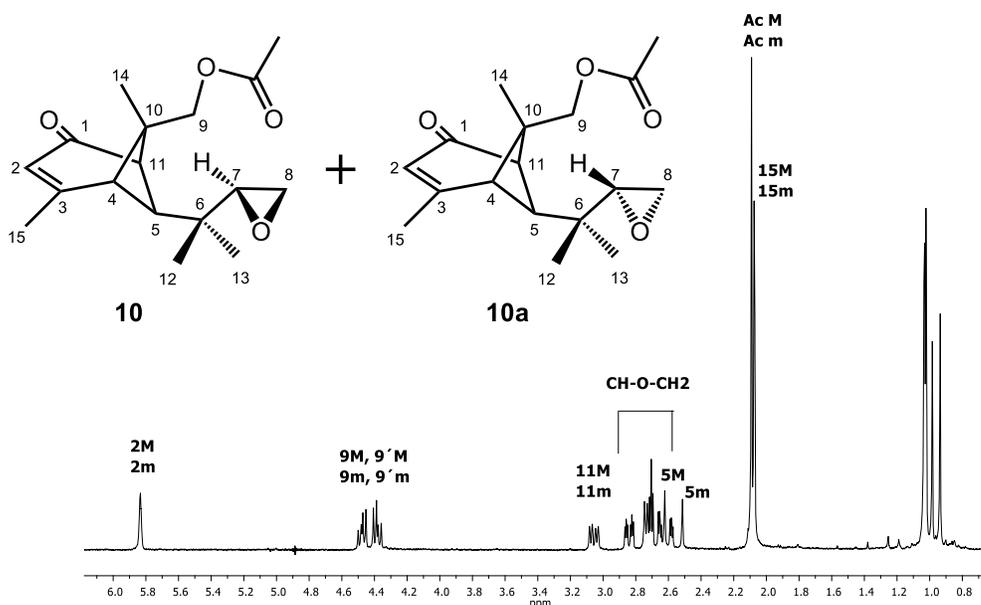
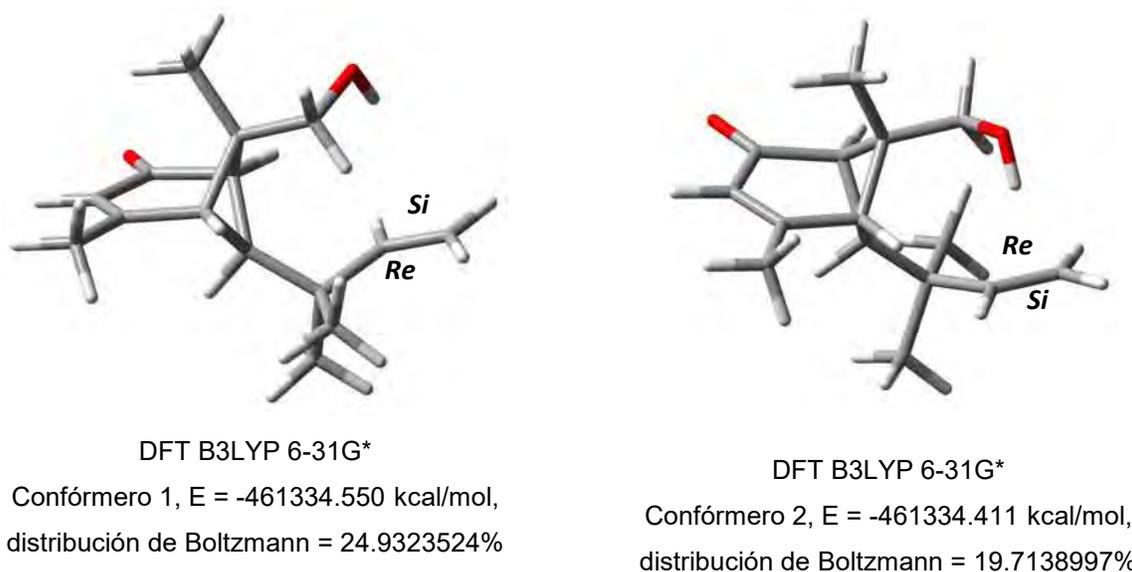


Figura 19. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz de la mezcla de **10** y **10a**.

Es importante mencionar que en el tratamiento con AMCPB del alcohol **4** y del acetato **9**, los hidrógenos vinílicos H-7 de ambos compuestos desempeñan un papel preponderante como inductor de quiralidad, ya que al generarse un centro estereogénico en C-7 da lugar a la mezcla epimérica. Así mismo, la proporción 5:4 con la que se obtienen los productos epiméricos en ambas reacciones, pone de manifiesto la heterotopidad que presenta el enlace doble monosustituido, inducida por los centros estereogénicos que conforman el ciclo de cuatro miembros.

Con la finalidad de reforzar los datos experimentales, se decidió construir el pinenol **4** en el programa Spartan '14, donde se realizó una búsqueda conformacional mediante el protocolo de Montecarlo (MMFF) obteniendo 32 conformeros, los que se sometieron a cálculo de energía mediante single point con DFT B3LYP 6-31G\*. Se tomaron los dos conformeros de mayor contribución poblacional para analizar las orientaciones que toma el enlace doble monosustituido, así como, su disposición espacial que favorece el ataque nucleofílico al perácido. El primer conformero presenta una energía de -461334.550 kcal/mol y una contribución poblacional de 24.9323524% mientras que el segundo presenta una energía de -461334.411 kcal/mol y una contribución poblacional de 19.7138997% (Fig. 20).



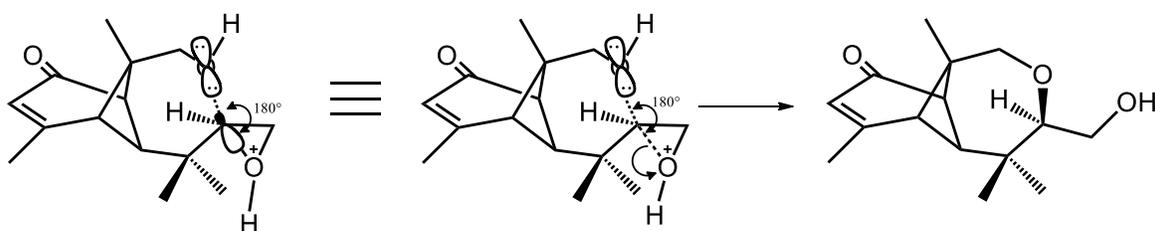
**Figura 20.** Heterotopidad del enlace doble entre C(7)=C(8) de **4**.

Como puede observarse, el enlace doble del conformero 1 presenta impedimento estereoelectrónico en la cara “*S*” por parte de los pares electrónicos no compartidos del hidroxilo en C-9, mientras que la cara “*Re*” se encuentra libre para atacar nucleofílicamente al perácido, en tanto que en el conformero 2 la cara “*S*” es la menos impedida por las razones anteriores. Evaluando éstos datos con respecto al producto de ciclación intramolecular, así como su configuración absoluta, se establece que el conformero 1 de mayor contribución poblacional da origen al producto mayoritario **8**; además, al comparar la proporción de los valores de la distribución de Boltzmann: conformero 1 = 24.9% y conformero 2 = 19.7% se observa que la relación que guardan, es aproximada a la proporción 5:4, encontrada en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H.

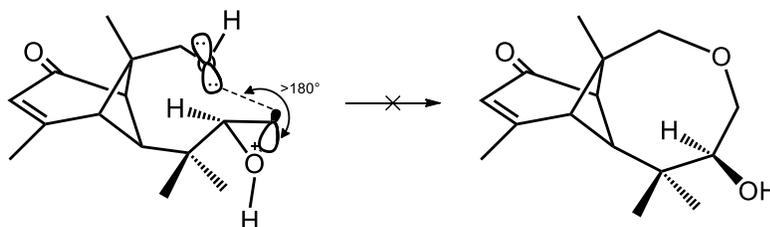
De acuerdo a lo anterior, el epóxido que se forma mayoritariamente es el que presenta el centro estereogénico C-7 de configuración “*S*”, que al ser atacado nucleofílicamente por el hidroxilo, debe ocurrir la inversión de configuración o inversión de Walden,<sup>35</sup> dando lugar al oxepano **8**. Por lo que, la reacción de epoxidación procedió de manera estereoselectiva.

Por otra parte, Baldwin desarrolló una clasificación para los procesos de ciclación basado en tres factores.<sup>35</sup> Una ciclación es denotada por tres prefijos. El primero hace referencia del número de átomos del anillo formado y puede adoptar valores  $\geq 3$ . El segundo prefijo endo- o exo-, describe la posición del enlace que fue roto en la ciclación, con respecto al anillo formado o al anillo más pequeño, cuando varios anillos se formaron en la ciclación. Específicamente “Exo-“ indica que el enlace rupturado se encuentra fuera del anillo formado (exocíclico), mientras que “endo-“ describe que el enlace es parte del ciclo formado o se encuentra dentro de él. Los prefijos, -tet, -trig y -dig, hacen referencia a la hibridación del átomo que actúa como punto de cierre del anillo, -tet (tetraédrico) para  $sp^3$ , -trig (trigonal) para  $sp^2$  y -dig (digonal) para un átomo de hibridación  $sp$ . Por lo que la ciclación intramolecular que da lugar a los epímeros **8** y **8a** se describe como una 7-exo-tet, geoméricamente favorable. Baldwin postula que el cierre de un anillo es favorable cuando la longitud y la naturaleza de la cadena

enlazada al átomo terminal le permiten llevar a cabo una trayectoria adecuada para la formación del enlace y es desfavorable cuando ocurre una severa distorsión del ángulo y longitud de enlace para que los sustratos tomen la trayectoria óptima; por lo tanto, ésta no puede competir contra la vía favorable que es la más rápida. A su vez, los ángulos que presentan las trayectorias están relacionadas con el estado de hibridación del carbono que funge como punto de cierre, ya que tiene que ocurrir un traslape adecuado de los orbitales frontera HOMO y LUMO. En el caso del oxepano **8**, la trayectoria óptima para una ciclación cuyo punto de cierre presenta una hibridación  $sp^3$  (tetraédrica), es la misma que para una sustitución nucleofílica bimolecular ( $SN_2$ ) en donde la trayectoria de ataque debe ser de  $180^\circ$  con respecto al grupo nucleófilo promoviendo la inversión de Walden (Esq. 21).



**Trayectoria favorable**



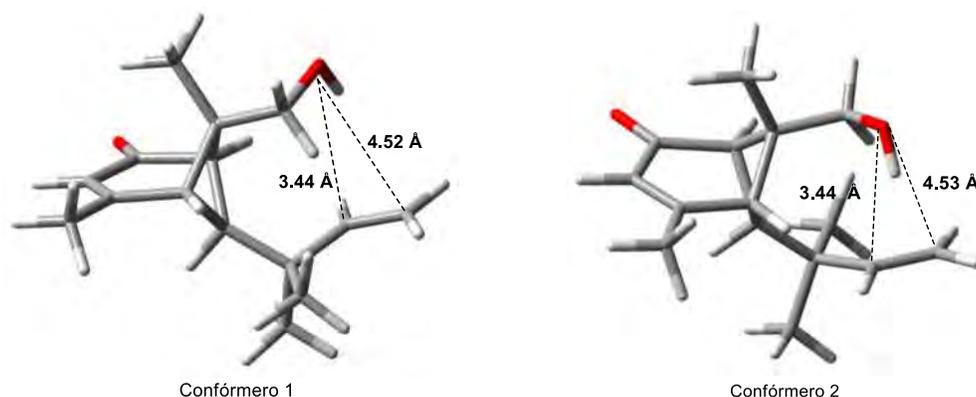
**Trayectoria no favorable**

**Esquema 21.** Reglas de Baldwin.

La reacción de ciclación procedió de manera regioespecífica, al obtenerse sólo el oxaciclo de siete miembros. Con la finalidad de justificar la regioespecificidad, se recurrió al modelado molecular para evaluar los dos postulados de Baldwin: a) naturaleza de la cadena hidrocarbonada y b) ángulo para la trayectoria de ataque, para una reacción favorable y no favorable, para

éste fin se utilizaron los dos confórmeros de mayor contribución poblacional del pinenol **4**.

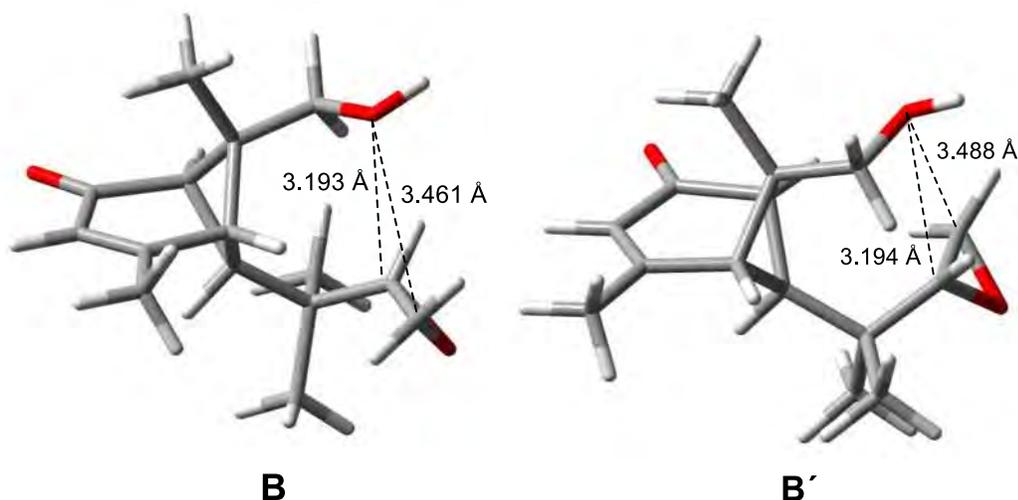
Primeramente, se midieron las distancias entre el átomo de oxígeno del hidroxilo en C-9 con los carbonos vinílicos C-7 y C-8 para poder establecer una noción de la interacción entre ellos. Como se mencionó anteriormente, el ciclo de cuatro carbonos ancla a los dos grupos funcionales ejerciendo una interacción 1,3-sindiaxial, que da lugar, a distancias relativas entre el oxígeno del hidroxilo con los carbonos C-7 y C-8, en ambos confórmeros se presenta una menor distancia entre hidroxilo con el carbono vinílico C-7 (Fig. 21).



**Figura 21.** Distancias entre el oxígeno en C-9 y los carbonos C-7 y C-8 de **4**.

De acuerdo a lo anterior, se decidió aplicar el mismo procedimiento de cálculo con los intermediario epiméricos de reacción **B** y **B'**, con la finalidad de medir las distancias entre el átomo de oxígeno con los respectivos carbonos C-7 y C-8 bases de epóxido, involucrados en la ciclación intramolecular (Fig. 22). Observando que en la estructura **B**, la distancia que presenta el oxígeno del hidroxilo con C-7 es de 3.193 Å y en su epímero es de 3.194 Å, mientras que la distancia oxígeno con C-8 es de 4.030 Å y en su epímero de 3.488 Å. Estas distancias muestran que el oxígeno presenta mayor cercanía con el carbono C-7 favoreciendo la trayectoria de ataque hacia éste, siendo una reacción favorable. El hecho de que no se forme un heterociclo de 8 miembros, puede deberse, por un lado, a que el oxhidrilo se encuentra a una mayor distancia de interacción con C-8, y por otro, no se cumple con el ángulo de trayectoria de 180° necesario para

un traslape adecuado de los orbitales HOMO y LUMO. Debido a lo anterior, estos datos justifican la formación únicamente del heterociclo de siete miembros.



**Figura 22.** Distancias del hidroxilo con los carbonos C-7 y C-8 en **B** y **B'**.

Dado el comportamiento que tuvo el pinenol **4** bajo condiciones de esterificación con cloruros de ácido voluminosos, así como en el tratamiento con AMCPB se puede deducir que el pinenol **4** es un compuesto muy estable y que para que reaccione se requiere emplear condiciones drásticas para que se lleve a cabo este tipo de reacciones.

En base a lo anterior y retomando la reacción del reordenamiento del pinenol **4** en medio ácido, esta vez, se emplearon condiciones drásticas de reacción. Para ello se trató **4** con 2.7 eq. de TsOH a 24 h bajo reflujo obteniéndose en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción, una mezcla de compuestos y materia de descomposición. Esta mezcla se sometió a purificación mediante columna cromatográfica y en las fracciones de polaridad Hex/AcOEt 9:1 se logró separar un compuesto en forma de un aceite denso incoloro.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 23, Anexos, Tabla 6) se observa a campo bajo una señal cuádruple en  $\delta$  5.86 (q,  $J = 1.3$  Hz) correspondiente al hidrogeno vinílico H-2 acoplado con el metilo vinílico Me-15 en  $\delta$  1.95 (d,  $J = 1.3$  Hz) evidenciando que la ciclohexenona permaneció sin cambio. Por otro lado, se

observan las señales para los hidrógenos vinílicos H-7, H-8 y H-8' con una multiplicidad diferente a la del pinenol **4** en  $\delta$  5.55 (ddd,  $J = 16.9, 10.0, 9.7$  Hz),  $\delta$  5.09 (dd,  $J = 10.07, 1.8$  Hz) y  $\delta$  5.03 (ddd,  $J = 16.9, 1.8, 0.4$  Hz), respectivamente, aunado a las señales simples que integraron para tres hidrógenos cada una de los metilos terciarios Me-12 en 1.19 ppm y Me-13 en 1.22 ppm, indicando que existe un cambio en la conectividad del enlace doble monosustituido, pero se conserva el *gem*-dimetilo. A su vez, ahora se observan dos señales dobles de hidrógenos base de oxígeno H-9 en  $\delta$  3.50 (d,  $J = 12.3$  Hz) y H-9' en  $\delta$  3.20 (d,  $J = 12.3$  Hz) las cuales muestran un mayor desplazamiento entre ellas hacia campo alto en 0.3 y 0.6 ppm con respecto a las señales del hidroxilo en C-9 del pinenol **4**, así como, dos señales dobles acopladas entre sí en 3.07 ppm ( $J = 18.1$  Hz) y 1.91 ppm ( $J = 18.1$  Hz) que por su desplazamiento corresponden para el metileno *alfa* a carbonilo asignado a C-11; así mismo, se observa una multiplicidad diferente para las señales de los hidrógenos H-4 en  $\delta$  2.06 como una simple ancha y H-5 en  $\delta$  2.12 como una múltiple que en el pinenol **4** formaban parte del ciclobutano mostrándose como una señal doble y una simple, respectivamente. En el espectro de IR (Anexos, pág. 113) se observó una banda de estiramiento en  $1658\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado perteneciente a la ciclohexenona. El espectro HMBC (Fig. 24) fue de suma importancia para conocer la conectividad de los átomos de su estructura, tomando como señales ancla, el hidrógeno vinílico H-2 y el metilo vinílico 15, los cuales no muestran un cambio significativo con respecto al pinenol **4**, y mediante de su espectro NOESY (Fig. 25) se lograron asignar las señales para los metilos Me-12 y Me-13, así como la configuración relativa del Me-14 como *alfa*. Con los datos obtenidos se propuso la estructura del tetrahidropirano **11**, como producto de reordenamiento molecular.

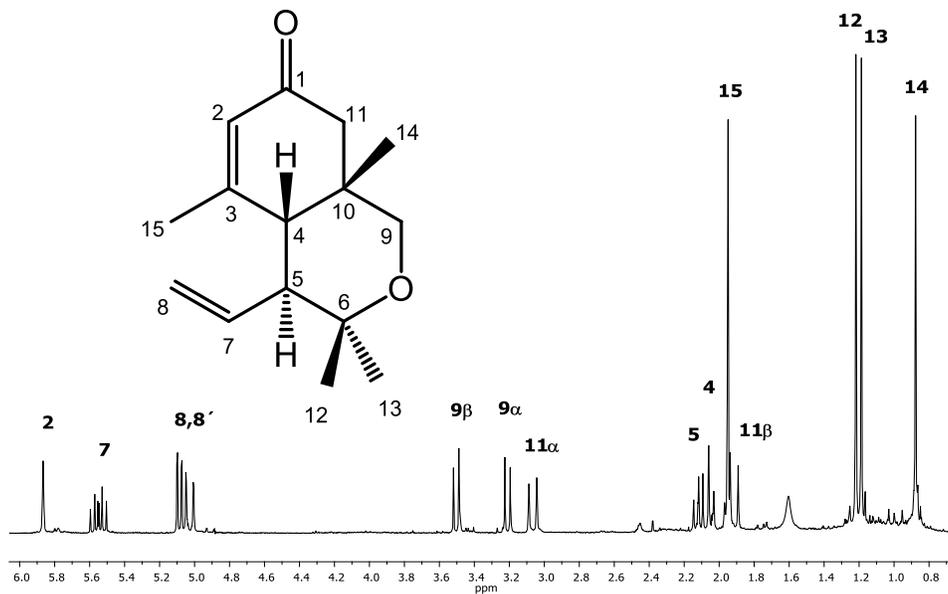


Figura 23. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del producto 11.

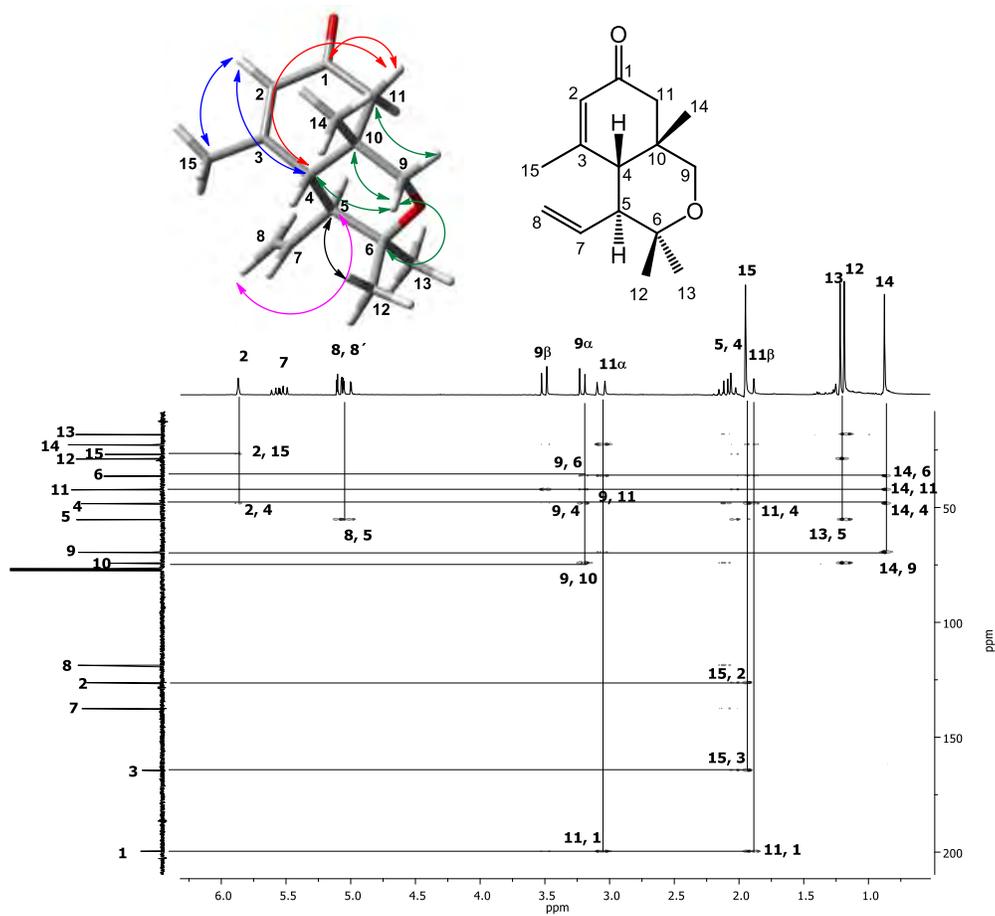


Figura 24. Espectro HMBC de 11.

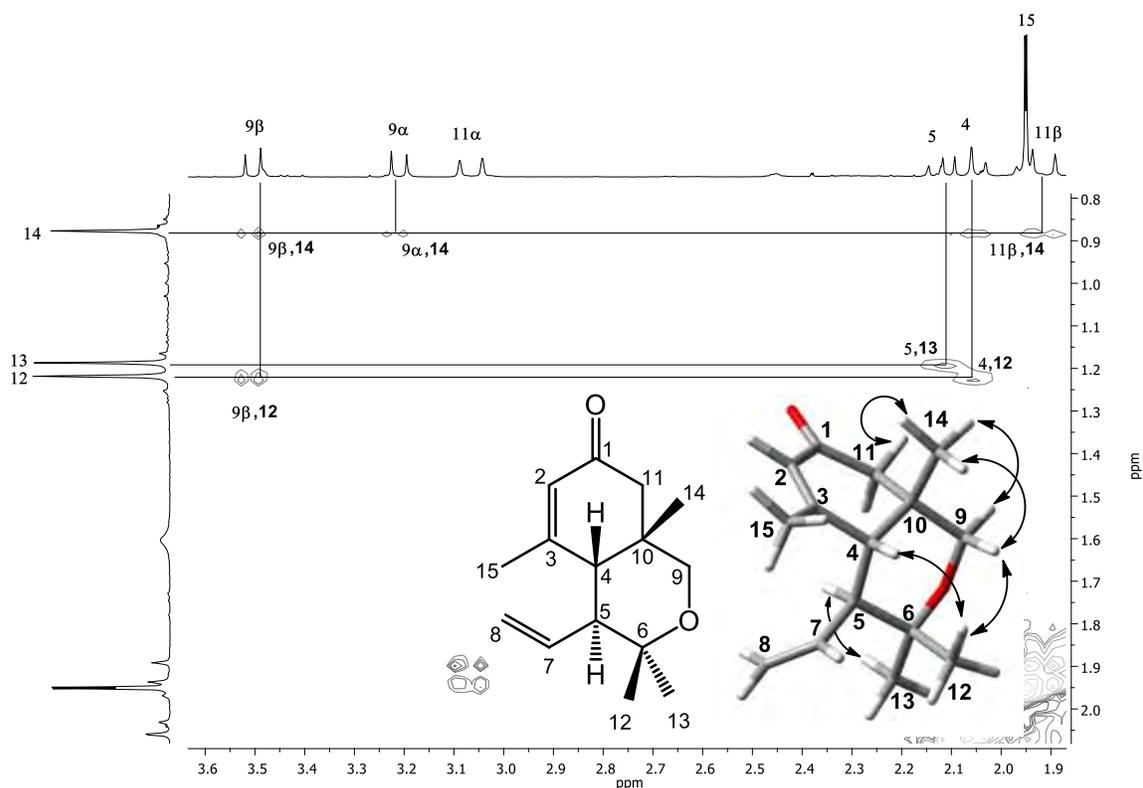
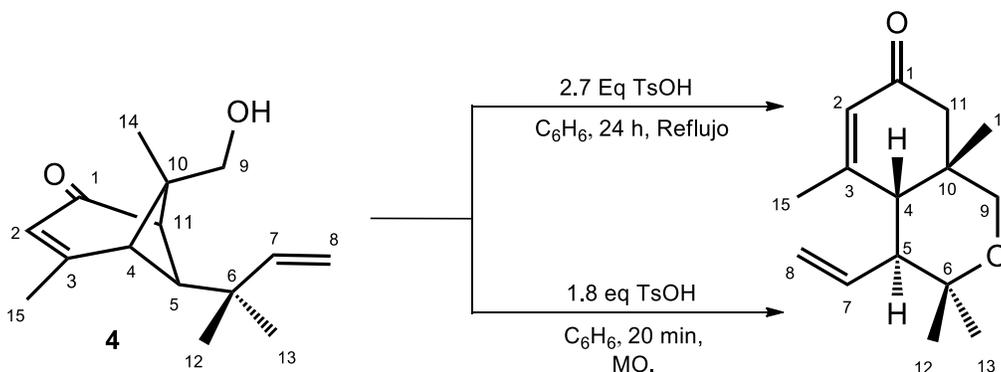


Figura 25. Espectro NOESY del compuesto 11.

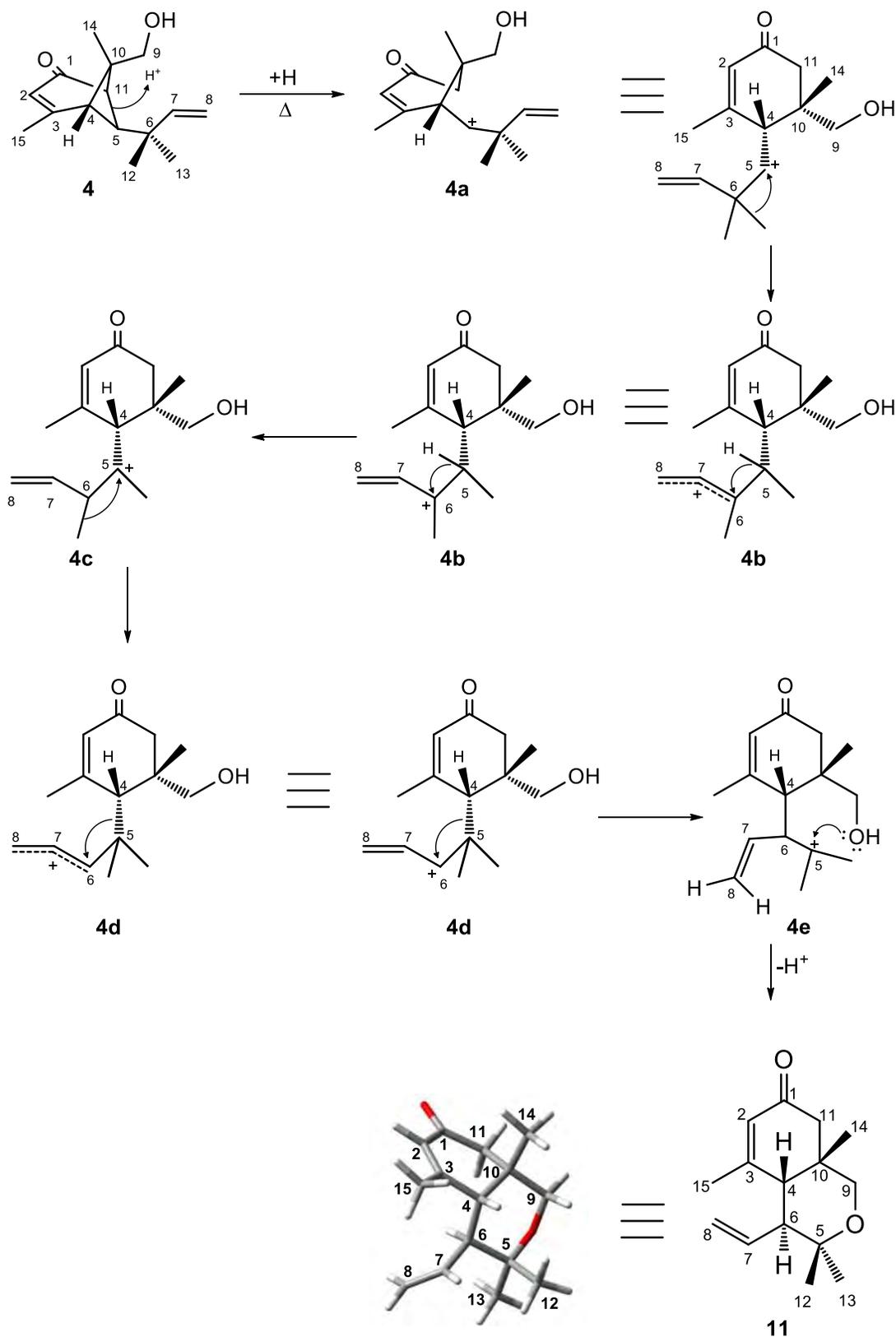
Una vez lograda la transposición, se planteó la posibilidad de optimizarla mediante el uso de microondas. En el primer ensayo se utilizó la misma cantidad de *p*-TsOH que la utilizada bajo reflujo, sin embargo, ahora se sometió a 1 h de reacción irradiando a 200 W en el reactor de microondas. En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observó que estas condiciones promovieron el reordenamiento molecular evitando la formación de materia de descomposición. Una vez que se logró este objetivo, se decidió optimizar la técnica haciendo un segundo ensayo bajando la cantidad de ácido a 1.8 eq y monitoreando la reacción cada 10 min mediante cromatografía en placa fina. Al cabo de los 20 min de reacción la materia prima fue consumida. Un tercer ensayo se realizó modificando sólo la cantidad de *p*-TsOH, utilizando ahora 10% en peso con respecto a la materia prima. A los 20 min se observó la materia prima con trazas de productos, por lo que se estableció como condiciones óptimas 1.8 eq de *p*-TsOH a 20 min de reacción asistida con

microondas, logrando abatir el tiempo de reacción de 24 h a 20 min, con menor cantidad de reactivo (1.8 eq.) y sin productos de descomposición (Esq. 22).



**Esquema 22.** Condiciones de reacción empleadas para la obtención de **11**.

Realizada la elucidación estructural del producto mayoritario **11** obtenido por reordenamiento molecular, se prosiguió a proponer un mecanismo de reacción (Esq. 23). Reportes señalan que a temperaturas elevadas se promueve la apertura de ciclos de cuatro miembros.<sup>36</sup> Para tal caso, primeramente ocurriría la ruptura del enlace C(5)—C(11) para captar el protón del ácido, que daría lugar por un lado, al metileno C-11 y por el otro; al carbocatión secundario **4a** en C-5. Este catión, al encontrarse adyacente al *gem*-dimetilo en C-6, puede ocurrir una migración 1,2 de metilo de C-6 hacia C-5 dando lugar al carbocatión terciario alílico **4b** de mayor estabilidad, ya que por resonancia deslocaliza la carga positiva en tres centros. Posteriormente, ocurriría una migración de hidruro de C-5 hacia C-6 formando un carbocatión terciario **4c** en C-5 y éste a su vez, mediante una nueva migración de metilo, daría lugar al carbocatión alílico **4d**. Subsecuentemente ocurriría una ruptura y migración del enlace C(4)—C(5) hacia C-6 generando el carbocatión terciario **4e** en C-5. Por último, la carga sería neutralizada por el ataque nucleofílico del hidroxilo en C-9, generando el oxaciclo derivado del tetrahidropirano presente en el compuesto **11**.

Esquema 23. Mecanismo propuesto para la obtención de **11**.

Con la finalidad de obtener evidencia sobre el mecanismo de reacción propuesto, se decidió recurrir al marcaje isotópico del metileno en C-9 con deuterio. Para ello, se trató el pinenaldehído **3** con  $\text{NaBD}_4$  dando lugar a un sólido con p.f. 113-115 °C que en su espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (Fig. 26) se observa una mezcla epimérica, consecuencia de la adición del deuterio por ambas cara del carbonilo aldehídico, generando el nuevo centro estereogénico en C-9.

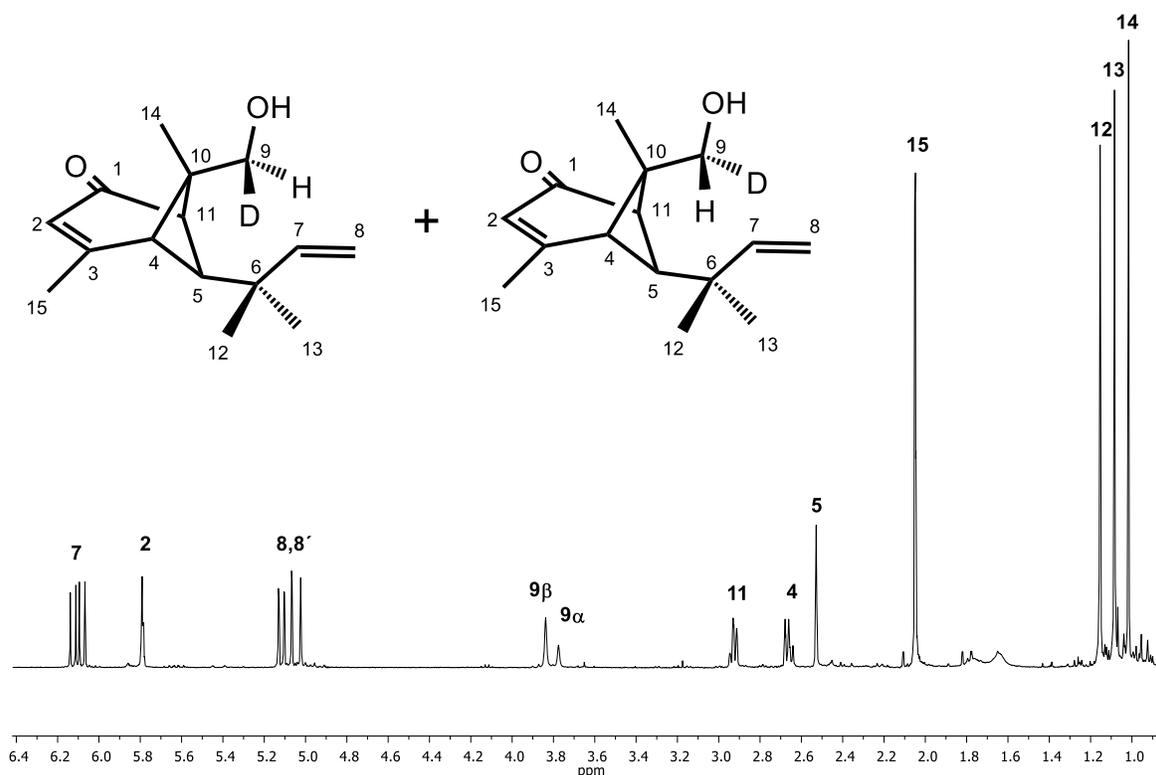
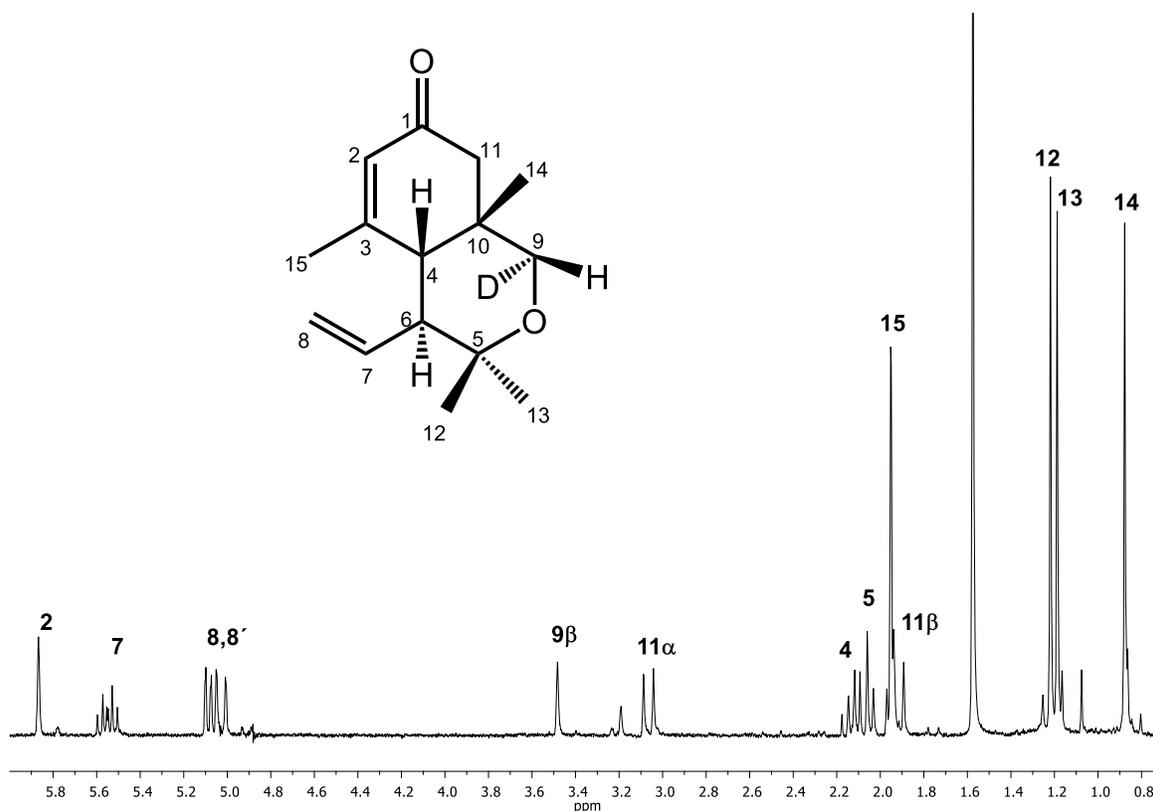


Figura 26. Espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  a 400 MHz de la mezcla de **12** y **12a**.

La mezcla se sometió a condiciones de reordenamiento molecular en medio ácido. El crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica, logrando aislar el compuesto bicíclico derivado del tetrahidropirano monodeuterado **13**, cuyo espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (Fig. 27, Anexos, Tabla 7), muestra la desaparición de una de las señales para un hidrógeno base de oxígeno.



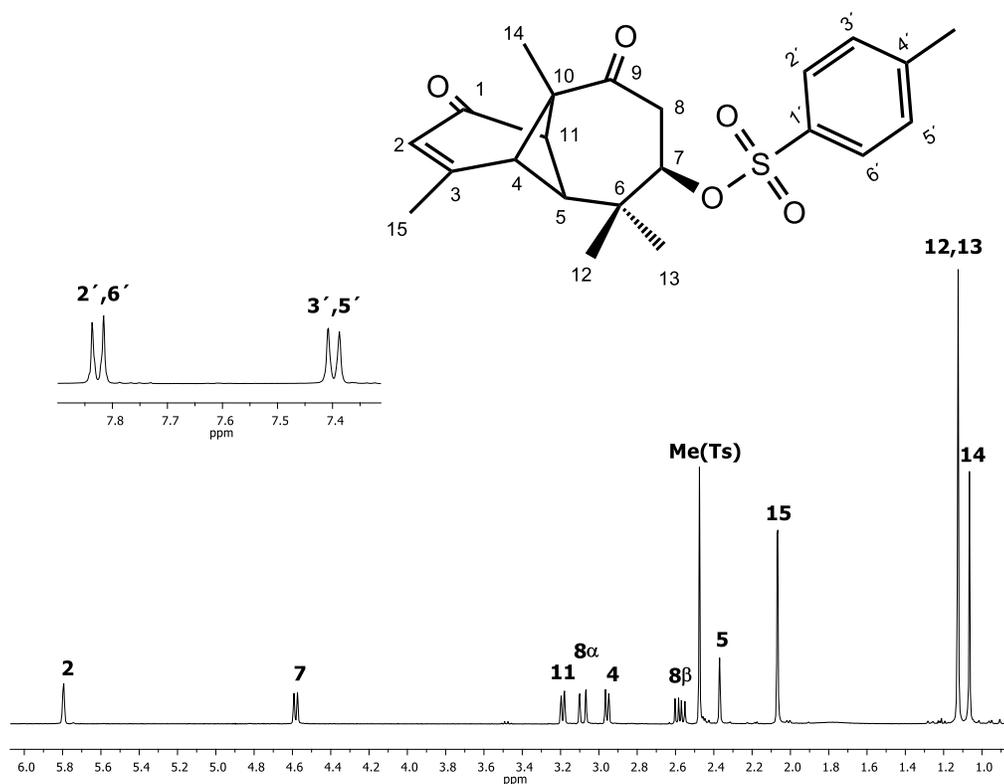
**Figura 27.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz de **13**.

Para evitar la generación del centro estereogénico en C-9 y por consiguiente la formación de los epímeros deuterados **12** y **12a**, se procedió a preparar el pinenol bideuterado **16**, para posteriormente someterlo a las mismas condiciones ácidas y propiciar el reordenamiento molecular. Éste compuesto daría lugar a un análisis más detallado sobre la participación del hidroxilo en C-9 para la formación de **11** bajo estas condiciones.

Para obtener el pinenol bideuterado **17** se partió del monotosilato de diol **2**, éste se sometió a oxidación con CrO<sub>3</sub> dando lugar a la tosilatodiona **14** en forma de cristales de p.f. 158-160 °C.

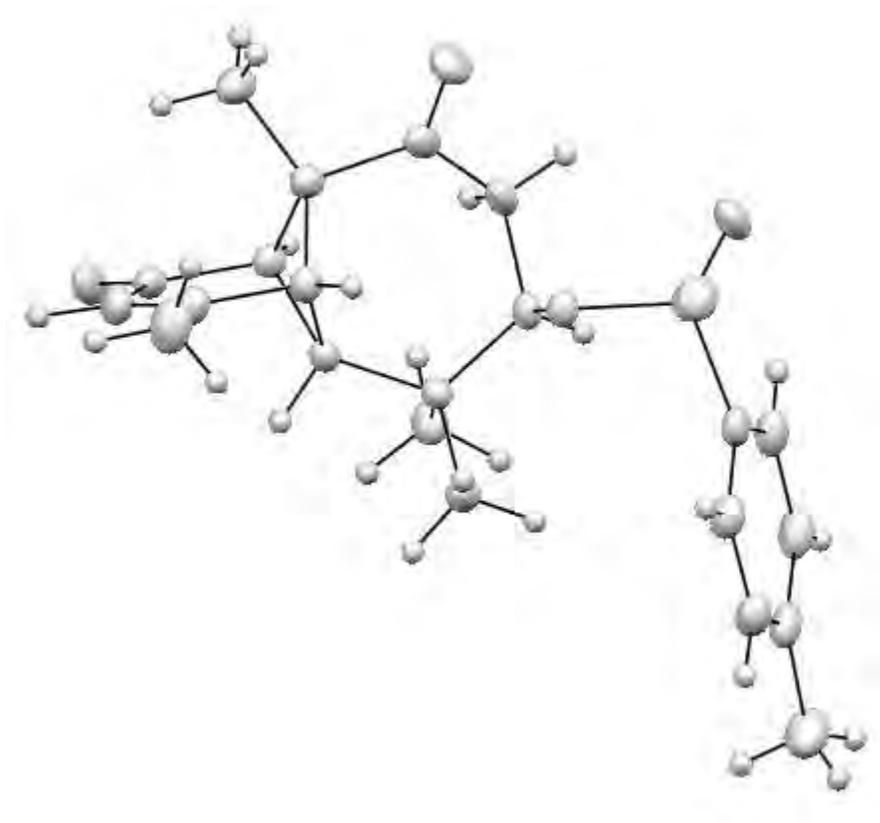
En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 28, Anexos, Tabla 6) se observan las señales de los protones aromáticos del grupo tosilo H-2' y H-6' (d,  $J = 8.2$  Hz), y H-3' y H-5' (d,  $J = 8.2$  Hz) en  $\delta$  7.83 y  $\delta$  7.40, respectivamente, así como su

correspondiente metilo en 2.48 (s) ppm. La señal del hidrógeno vinílico H-2 (q,  $J = 1.4$  Hz) en 5.80 ppm acoplada con el metilo vinílico Me-15 (d,  $J = 1.4$  Hz) en 2.07 ppm. Así mismo, la señal para H-7 (d,  $J = 7.4$  Hz) base de tosilo se observa en  $\delta$  4.58 acoplada con H-8 $\beta$  (dd,  $J = 13.3, 7.4$  Hz) en  $\delta$  2.58, el cual se acopla con su geminal H-8 $\alpha$  (d,  $J = 13.3$  Hz) en  $\delta$  3.08; por otro lado, no se observa la señal para el protón base de hidroxilo, evidencia de la oxidación de C-9. Las señales del ciclobutano H-11 (d,  $J = 7.0$  Hz) en  $\delta$  3.19 acoplada con H-4 en  $\delta$  2.75 (d,  $J = 7.0$  Hz) y H-5 como una simple en  $\delta$  2.37 se mantuvieron sin cambio. Hacia campo alto se observan dos señales simples, una de ellas integró para seis protones asignada para los metilos terciarios Me-12, Me-13 en 1.12 ppm, mientras que la otra integró para tres protones correspondiente al Me-14 en 1.07 ppm.



**Figura 28.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz de la tosilatodiona **14**.

Los cristales obtenidos fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos X, confirmando la obtención de **14** (Fig. 29).



**Figura 29.** Difracción de rayos X de la (+)-(4S,5S,7R,9R,11R)-14.

Posteriormente, mediante una reacción de adición se incorporó el primer deuterio en C-9, al reducir el carbonilo de la cetona **14** con NaBD<sub>4</sub>, obteniéndose en forma de cristales transparentes de p.f. 136-138 °C.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 30, Anexos, Tabla 6) se observaron las señales de los hidrógenos aromáticos H-2' y H-6' (d,  $J = 8.4$  Hz), y H-3' y H-5' (d,  $J = 8.4$  Hz) en  $\delta$  7.83 y  $\delta$  7.36, respectivamente, así como el metilo en 2.46 ppm para el grupo tosilo. La señal del hidrógeno vinílico H-2 (q,  $J = 1.5$  Hz) en 5.75 ppm se encuentra acoplada con el metilo vinílico Me-15 (d,  $J = 1.5$  Hz) en 2.01 ppm. La señal para H-7 (dd,  $J = 12.0, 1.8$  Hz) base de tosilo se observó en  $\delta$  4.66 acoplada con los hidrógenos del metileno H-8 $\alpha$  (dd,  $J = 14.6, 12.0$ Hz) y H-8 $\beta$  (dd,  $J = 14.6, 1.8$  Hz) en  $\delta$  2.36 y  $\delta$  2.23, cabe resaltar, que las señales son de menor multiplicidad al perder su acoplamiento por la presencia del deuterio en C-9, y

como consecuencia, no se observó la señal para el hidrógeno base de hidroxilo H-9. Las señales del ciclobutano mantienen su patrón característico, H-11 (d,  $J = 6.8$  Hz) en  $\delta$  2.93 acoplada con H-4 en  $\delta$  2.51 (d,  $J = 6.8$  Hz) y H-5 observada como una simple en  $\delta$  2.17. Hacia campo alto, se observan las señales para los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 en 1.08, 0.96 y 0.55 ppm, respectivamente.

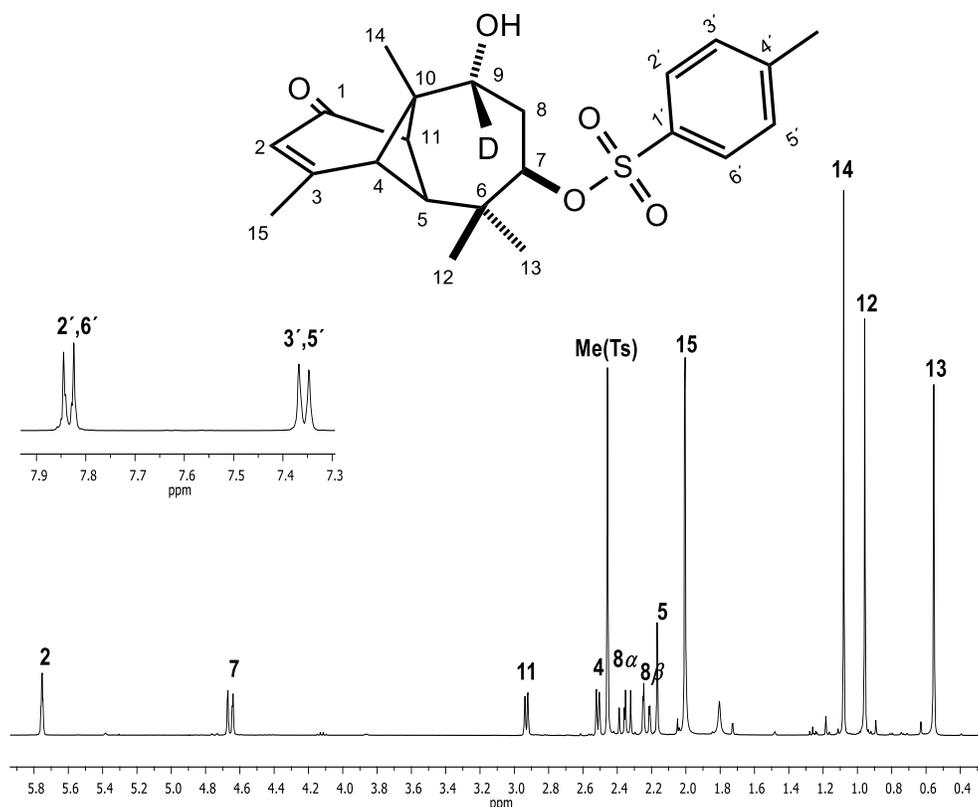


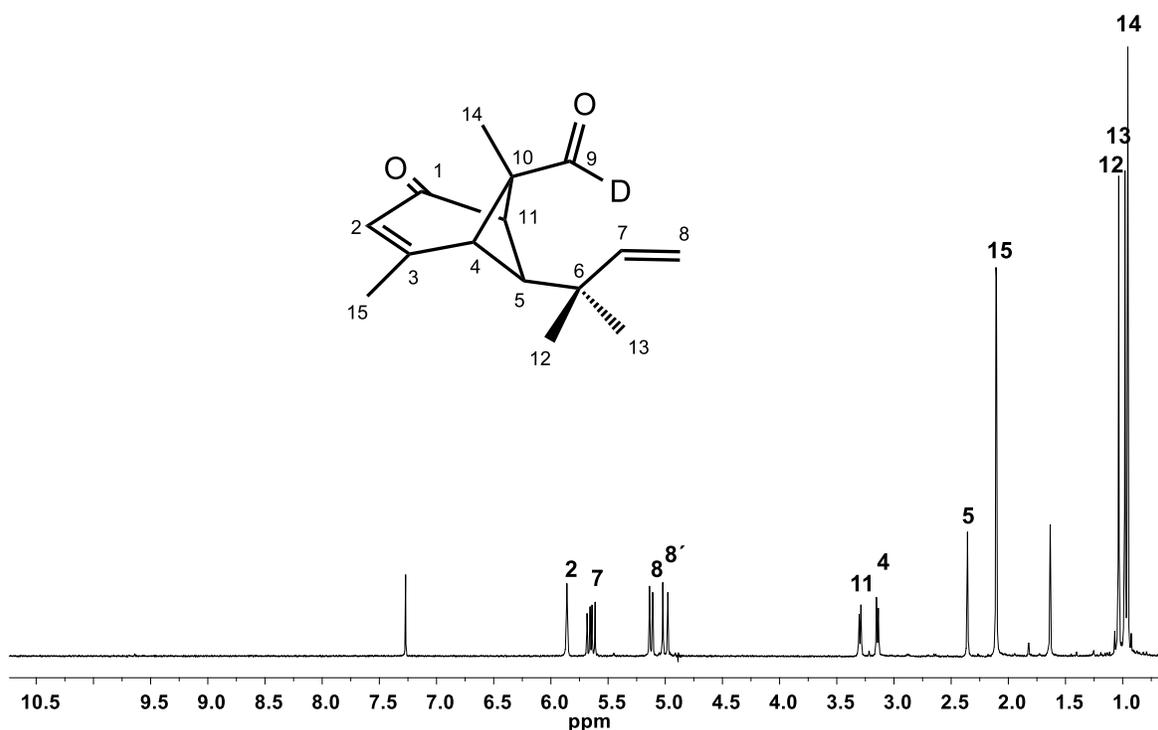
Figura 30. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del tosilato deuterado **15**.

Cabe mencionar que sólo se identificó un producto de reacción y que al comparar los desplazamientos de las señales, así como las magnitudes de las constantes de acoplamiento del monotosilato **2** con el monodeuterado **15**, resultan ser las mismas, por lo tanto, el deuterio se adicionó sólo por la cara *Si*, concluyendo que la reacción procedió de forma estereoespecífica.

Una vez caracterizado el producto monodeuterado **15** se sometió a condiciones alcalinas para promover la apertura del ciclo de siete carbonos

mediante reacción de retroPrins, como ocurre en el compuesto no deuterado **2**. El crudo de reacción se obtuvo como un sólido de p.f. 70-72 °C.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 31, Anexos, Tabla 6) no se observa la señal del hidrógeno aldehídico alrededor de 9.50 ppm, a su vez se observa el resto de las señales con el mismo patrón y constantes de acoplamiento que el derivado no deuterado **3**, poniendo de manifiesto la obtención del pinenaldehído deuterado **16**.



**Figura 31.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz del aldehído deuterado **16**.

Para adicionar el segundo deuterio en C-9, **16** se trató con NaBD<sub>4</sub>, dando lugar a un compuesto en forma de cristales de p.f. 120-122 °C.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 32, Anexos, Tabla 7) se observan las señales de los hidrógenos vinílicos H-7 (dd,  $J = 12.0, 1.8$  Hz) acoplado con los hidrógenos H-8 (dd,  $J = 12.0, 1.8$  Hz) y H-8' (dd,  $J = 12.0, 1.8$  Hz) señal del hidrógeno vinílico H-2 (q,  $J = 1.5$  Hz) en 5.75 ppm se encuentra acoplada con el

metilo vinílico Me-15 (d,  $J = 1.5$  Hz) en 2.01 ppm. En cambio ya no se observan las señales para los hidrógenos base se hidroxilo debido a que C-9 ahora es un metileno bideuterado. Las señales del ciclobutano presentan el mismo patrón de señales y desplazamientos que el pinenol normal. H-11 (d,  $J = 6.8$  Hz) en  $\delta$  2.93 acoplada con H-4 en  $\delta$  2.51 (d,  $J = 6.8$  Hz) y H-5 observada como una simple en  $\delta$  2.17. Hacia campo alto, se observan las señales para los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 en 1.08, 1.10 y 0.55 ppm, respectivamente. Confirmando la obtención del pinenol bideuterado **17**.

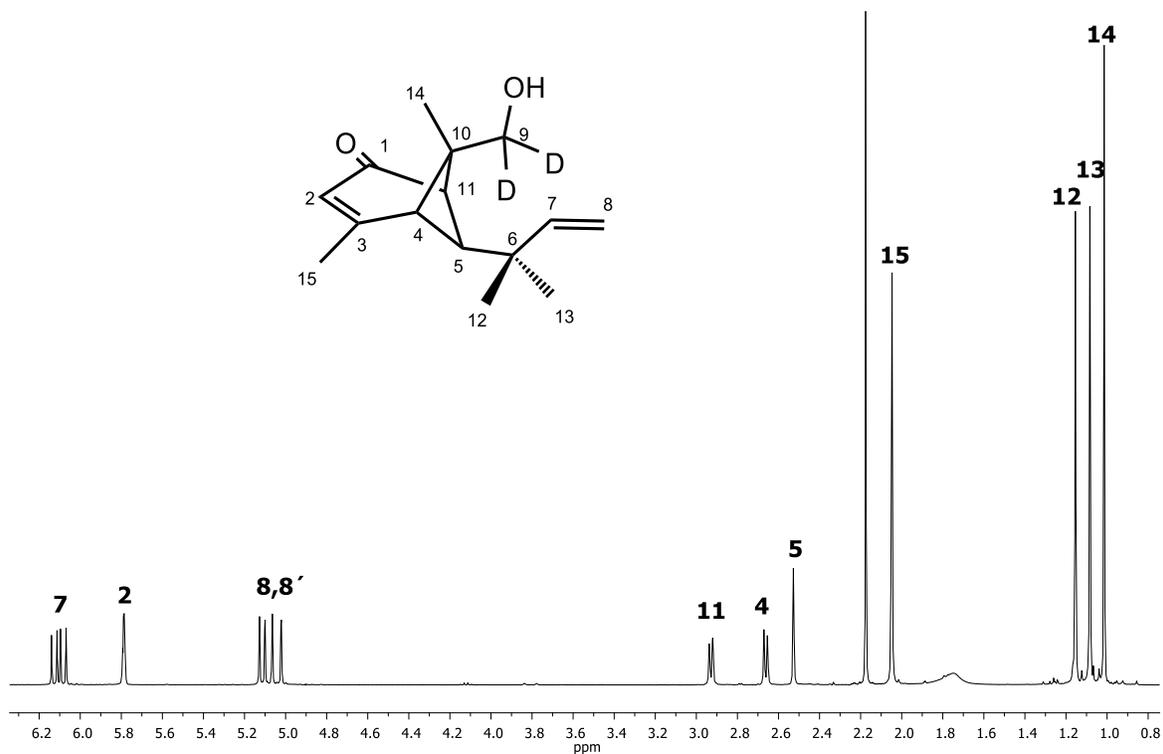


Figura 32. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del pinenol bideuterado **17**.

Es importante señalar que dicha estrategia evitó la formación del centro estereogénico en C-9, obteniendo **17** como único producto.

Una vez caracterizado el pinenol bideuterado **17**, se sometió bajo condiciones de transposición en medio ácido. El crudo de reacción se purificó por

cromatografía en columna y en la polaridad Hex/AcOEt 9:1 se aisló el derivado de tetrahidropirano bideuterado **18**, en forma de un aceite denso incoloro.

En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Fig. 33, Anexos, Tabla 7) no se observan las señales para los hidrógenos base de oxígeno debido a que C-9 ahora es un metileno bideuterado pero a su vez se observa el mismo patrón de señales y multiplicidades que presenta el compuesto no deuterado **11**.

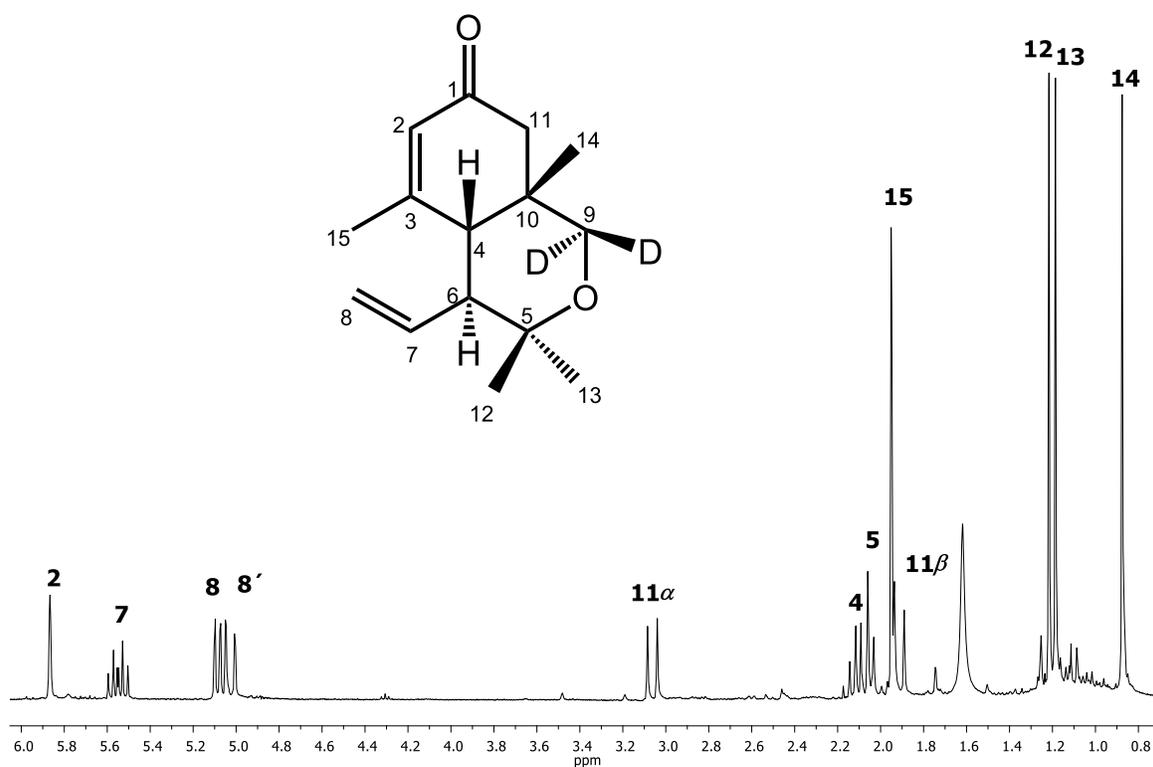


Figura 33. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del compuesto **18**.

Se tiene el antecedente que tanto la longipinendiolona **1** como la rasteviona se transponen en medio ácido por dos razones:<sup>29,30</sup>

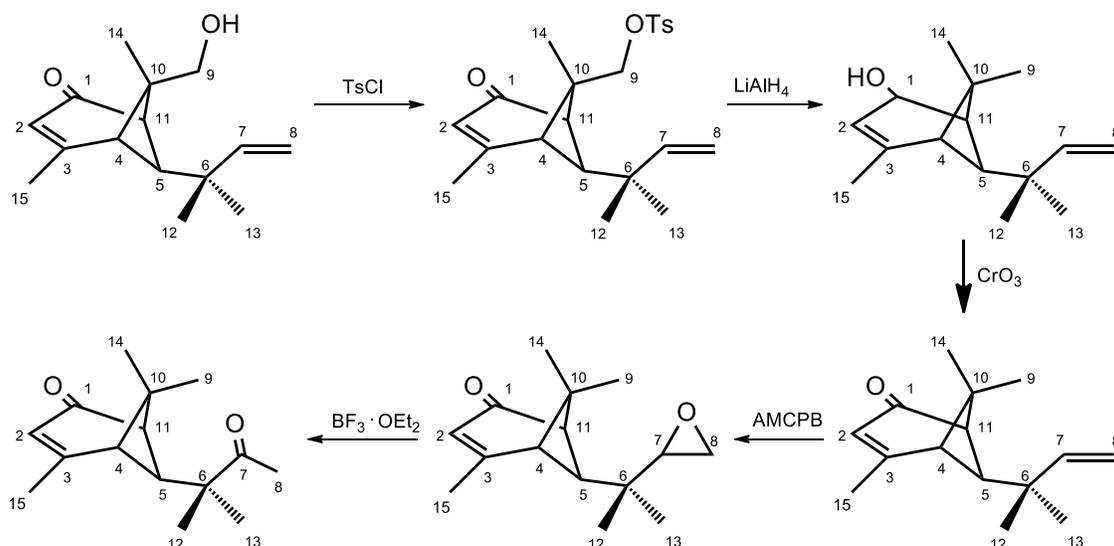
1. Se sabe que los hidroxilos en general se protonan en medio ácido convirtiéndose en buenos grupos salientes.

2. La presencia del ciclobutano adyacente al hidroxilo protonado, propicia inmediatamente una expansión de anillo, liberando una molécula de agua para dar lugar a productos de reordenamiento molecular.

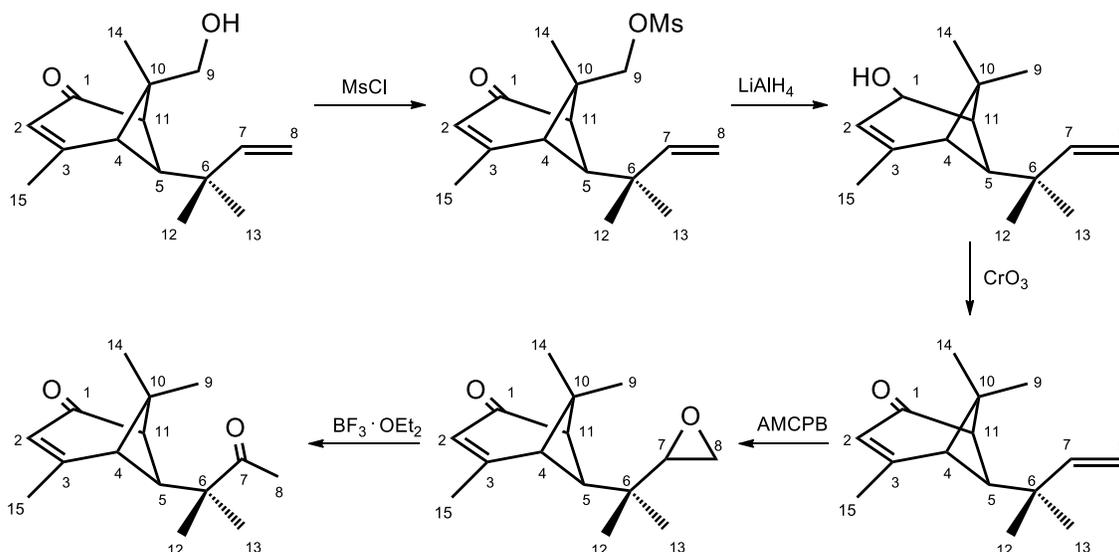
El marcaje isotópico indicó que en el caso de **4** en medio ácido, no sucede una expansión del anillo de cuatro miembros como ocurre en los derivados de longipineno, ya que el carbono que soporta los deuterios se ubicó adyacente al heteroátomo (C-9). Por lo tanto el hidroximetileno interviene hasta la etapa final como se propone en el mecanismo de reacción, al interactuar con el carbocatión terciario (Esq. 23).

Para obtener evidencia que ocurre la ruptura del ciclo de cuatro carbonos en condiciones térmicas, se decidió someter al pinenol **4** en xileno por presentar mayor punto de ebullición que el benceno. Este ensayo se llevó a cabo a 1 h con irradiación de microondas empleando la misma potencia que en los ensayos anteriores a 200 W. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción mostró una mezcla de compuestos, en la cual, no se ubicaron las señales para el compuesto **11**, ni el de la materia prima, poniendo de manifiesto que el ciclobutano del sistema efectivamente sufre apertura bajo estas condiciones y evidencia la necesidad de adicionar ácido para que forme el metileno *alfa* a carbonilo y el carbocatión **4a** como primer paso del mecanismo de reacción propuesto.

Por otro lado, uno de los objetivos de preparar el tosilato de pinenol **5** es el de generar un dimetilo geminal en C-10 mediante sustitución nucleofílica del tosilato con LiAlH<sub>4</sub> para posteriormente obtener derivados de verbenona. Para ello se propuso el siguiente esquema de reacciones:



Sin embargo, considerando que para obtener el tosilato de pinenol **5** toma tres días de reacción y teniendo el reporte que el mesilato pinenol **19** se obtiene en solo 24 horas,<sup>23</sup> se procedió a preparar el mesilato **19** para someterlo a dicha reacción. Por lo que se modificó la secuencia de reacciones quedando como se muestra en el siguiente esquema:



El mesilato **19** se obtuvo al tratar el pinenol **4** con MsCl, dando como producto un aceite denso amarillo, cuyas señales observadas en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 34, Anexos, Tabla 5) correlacionaron con las descritas previamente.<sup>27</sup>

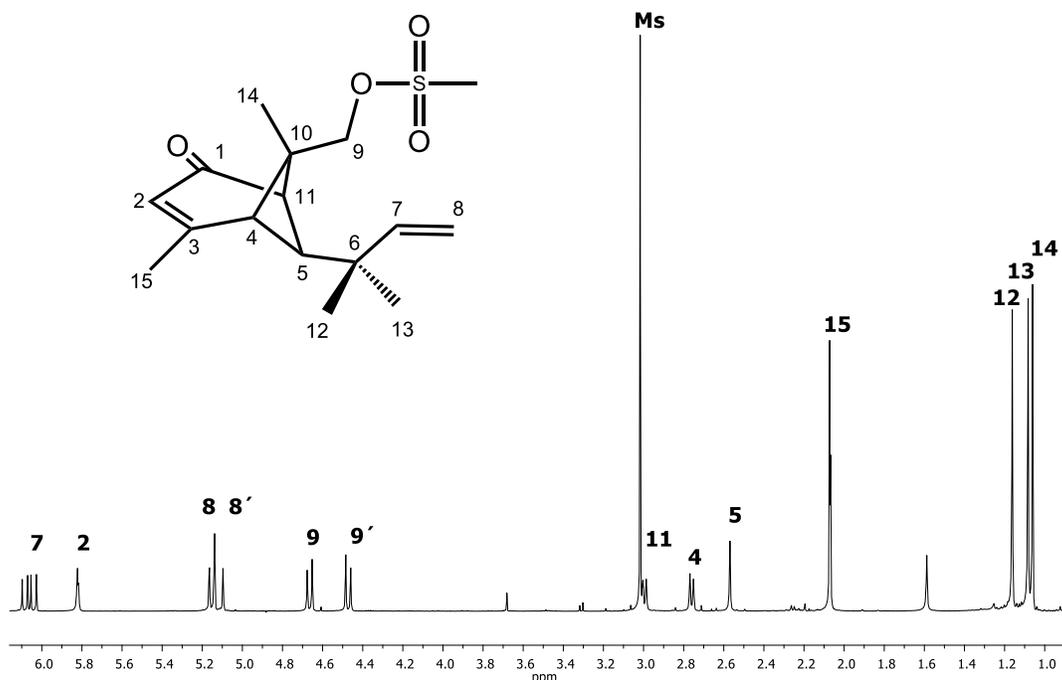


Figura 34. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz del mesilato **19**.

Una vez obtenido el mesilato **19** se llevó a cabo la reacción de sustitución nucleofílica en THF seco con 32.9 eq. de LiAlH<sub>4</sub> durante 30 min. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 35, Anexos, Tabla 5) del producto de reacción mostró un solo compuesto confirmando que la reacción procedió de forma estereoespecífica, donde se observa una señal doble de dobles en  $\delta$  6.04 ( $J = 17.4, 10.9$  Hz) para el hidrógeno vinílico H-7 acoplada con una señal múltiple centrada en  $\delta$  4.90 que integró para dos hidrógenos, correspondientes a H-8 ( $J = 10.0, 1.3$  Hz) y H-8' ( $J = 17.4, 1.3$  Hz) del enlace doble monosustituido; en 5.33 ppm se muestra la señal del hidrógeno vinílico H-2 (m) acoplado con el hidrógeno H-1 (sa) ahora base de oxhidrilo en 4.44 ppm y con el metilo vinílico Me-15 (m) en  $\delta$  1.75 (m), en  $\delta$  2.41 una señal múltiple para el hidrógeno H-11 acoplada con el H-1, H-2, H-4 y H-5, mientras que el H-4 (d,  $J = 6.1$  Hz) se observa en  $\delta$  2.10 y H-5 en  $\delta$  1.77 (sa); los metilos terciarios fueron asignados mediante su espectro NOESY, donde el metilo Me-13 se observa en 1.29 ppm, el nuevo metilo Me-9 en  $\delta$  1.07 y una señal simple en 1.04 ppm que integró para seis hidrógenos de los metilos Me-12 y

Me-14. Debido a que se generó un solo producto de los dos estereoisómeros posibles. El espectro NOESY (Fig. 36) fue de gran ayuda para asignar la estereoquímica del hidrógeno H-1, en donde se observa que éste correlaciona con los hidrógenos H-5 y H-11, dicha correlación solo es posible cuando H-1 presenta la configuración *alfa* por lo tanto el oxhidrilo se encuentra en *beta*. Los datos obtenidos corresponden al *cis*-dimetilalilverbenol **20**.

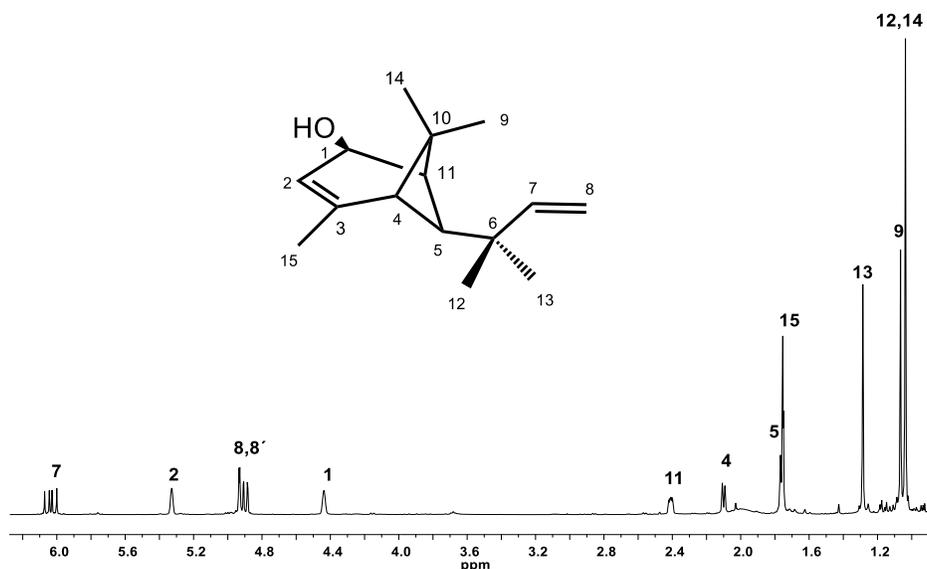


Figura 35. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del *cis*-dimetilalilverbenol **20**.

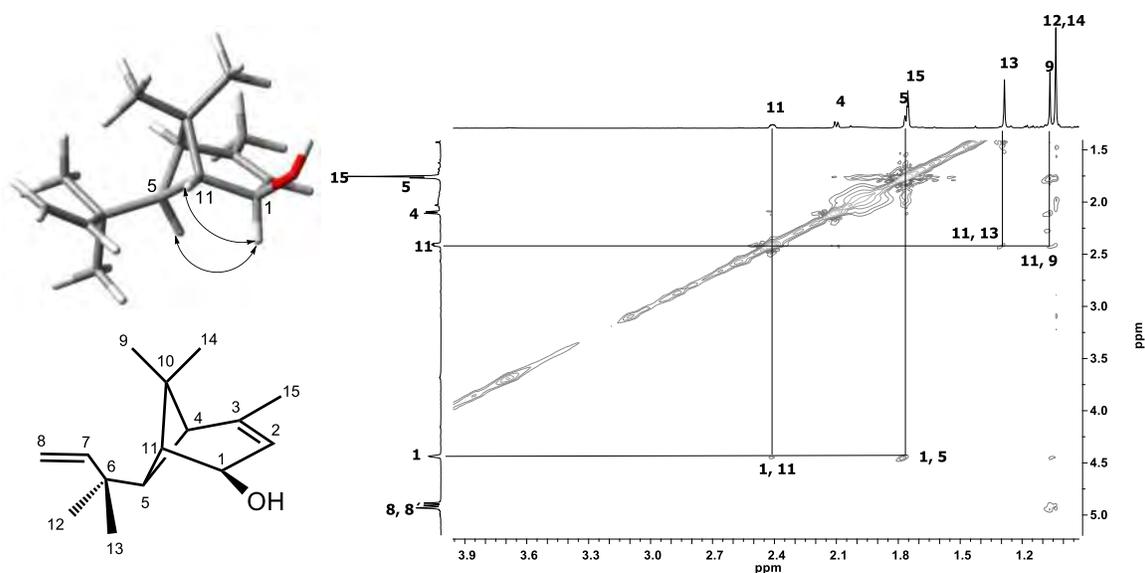


Figura 36. Espectro NOESY del *cis*-dimetilalilverbenol **20**.

Para optimizar estas condiciones de reacción, se redujo la cantidad de reactivo a un 50%, procediendo de manera favorable pues dio el mismo resultado. Ahora bien, al obtener el *gem*-dimetilo en la posición C-10, el compuesto **20** ya se puede considerar como un derivado de la verbenona, específicamente *cis*-dimetilalilverbenol **20**. Sin embargo, se consideró obtener un derivado más cercano a la verbenona al oxidar el alcohol secundario de **20** y regenerar el carbonilo en C-1. La oxidación se llevó a cabo utilizando CrO<sub>3</sub> durante 1 h a temperatura ambiente y de acuerdo a los datos de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción, se obtuvo la dimetilalilverbenona **21** (Fig. 37, Anexos, Tabla 7), en donde no se observa la señal del hidrógeno base de alcohol. Se observan las señales para los hidrógenos vinílicos H-7, H-8 y H-8' en  $\delta$  6.05 (dd,  $J = 17.5, 10.9$  Hz),  $\delta$  5.00 (dd,  $J = 10.9, 0.7$  Hz) y  $\delta$  4.98 (dd,  $J = 17.5, 0.7$  Hz), respectivamente; así como el hidrógeno H-2 en  $\delta$  5.76 (q,  $J = 1.5$  Hz) acoplado con el metilo vinílico Me-15 en  $\delta$  2.03 (d,  $J = 1.5$  Hz). En esta molécula, las señales para H-11 en  $\delta$  2.86 (d,  $J = 6.4$  Hz), H-4 en  $\delta$  2.56 (d,  $J = 6.4$  Hz) y H-5 (s) en  $\delta$  2.47 retomaron la multiplicidad habitual del ciclobutano presente en derivados de longipineno por la presencia del carbonilo en C-1. Hacia campo alto se observan las señales de los metilos terciarios Me-9 en  $\delta$  1.43, Me-12 en  $\delta$  1.15, Me-13 en  $\delta$  1.09 y Me-14 en  $\delta$  0.93 como señales simples.

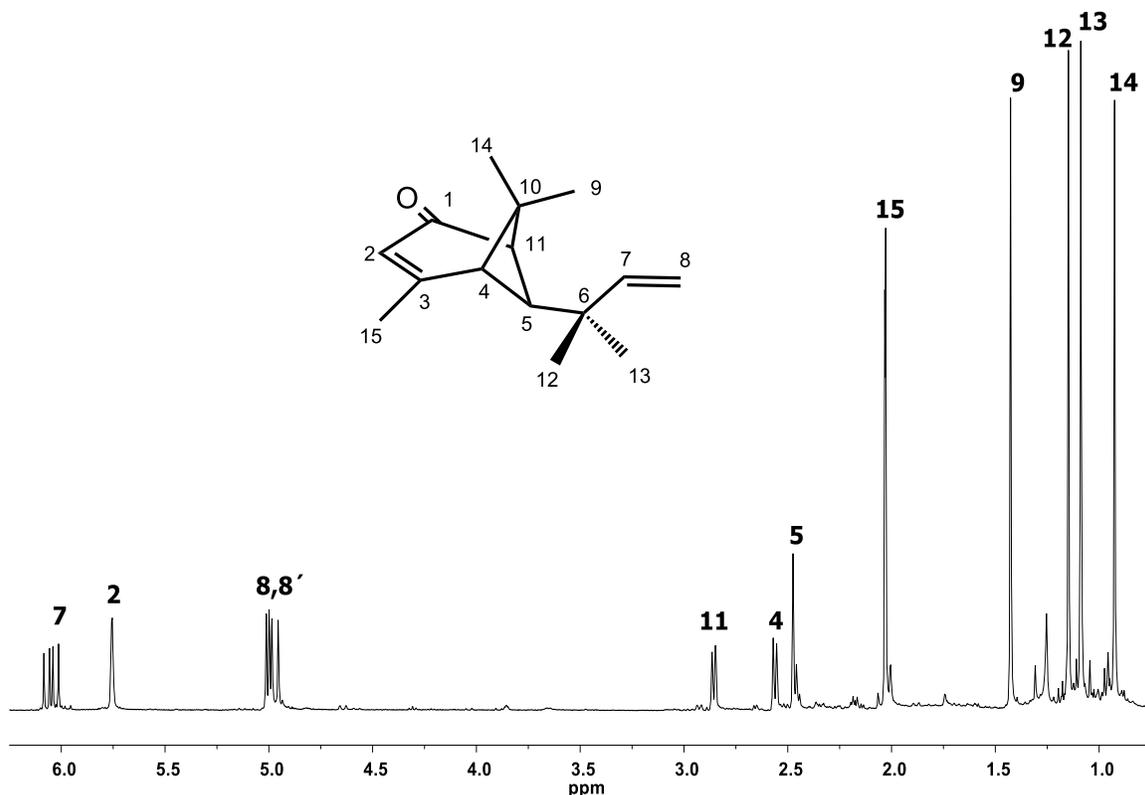


Figura 37. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz del dimetilalilverbenona **21**.

Ahora bien, la dimetilalilverbenona **21** se sometió bajo condiciones de epoxidación realizando dos ensayos: uno de ellos a 4 °C y otro a temperatura ambiente, en ambos casos se recuperó la materia prima. Observando éste comportamiento se procedió a irradiarlo con microondas, obteniéndose invariablemente la mezcla de epóxidos de la dimetilalilverbenona **22** y **22a**, además de materia prima. La relación epimérica que guardan estos epóxidos dificultó su separación, por lo que se procedió a caracterizarlos en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H de una de las fracciones que contiene únicamente la mezcla de epímeros, tomando como referencia el epímero de mayor proporción.

En este espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Fig. 38) se pudieron asignar la mayoría de las señales para cada uno de los epímeros epoxidados de la dimetilalilverbenona **22** y **22a**, los desplazamientos de las señales así como sus constantes de acoplamiento que se muestran en la Tabla 2.

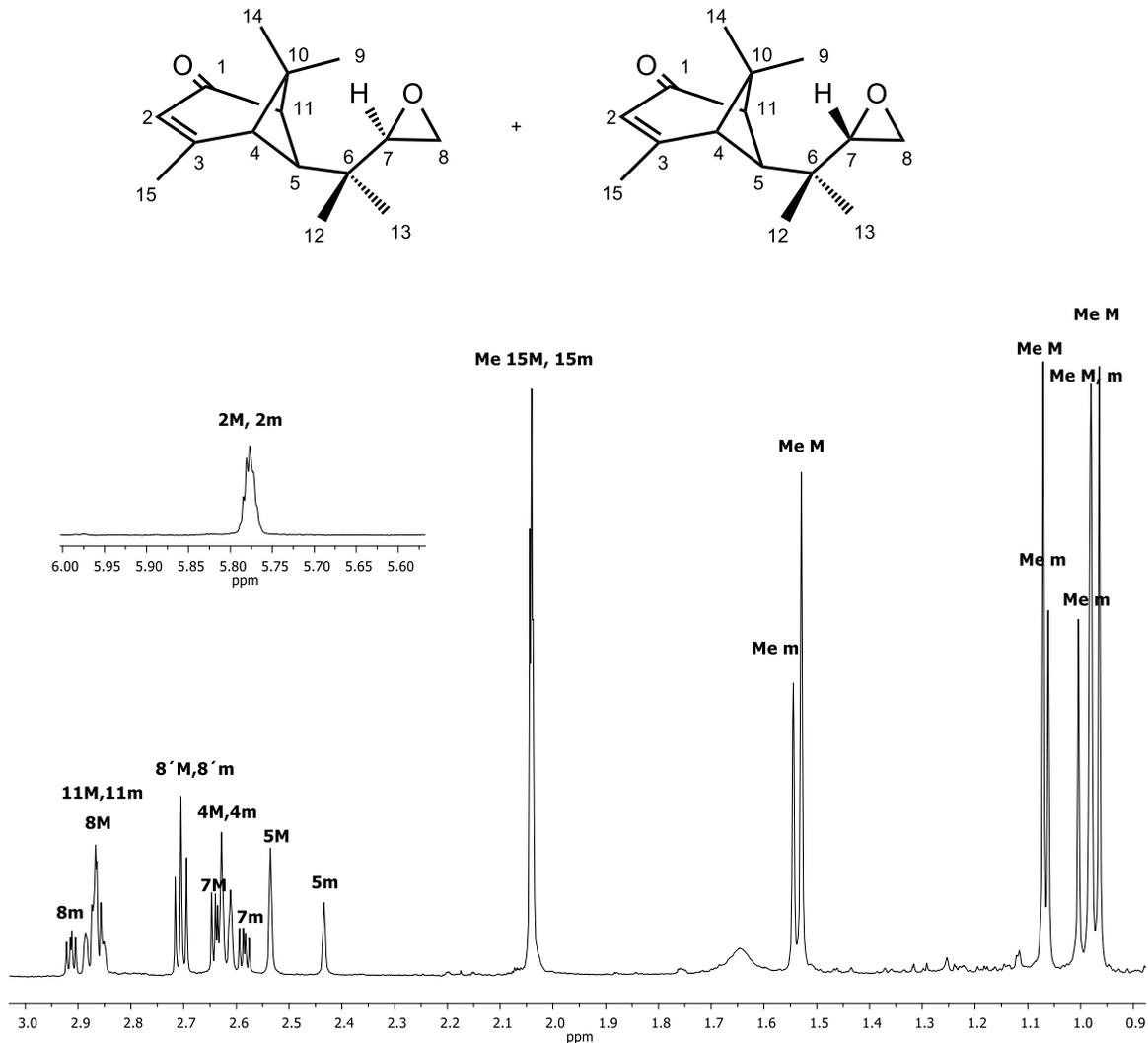
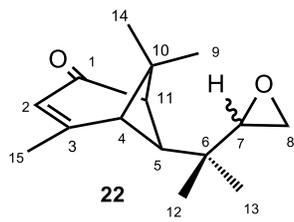
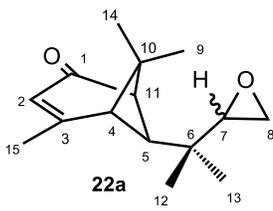
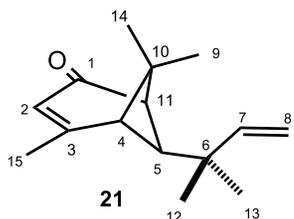


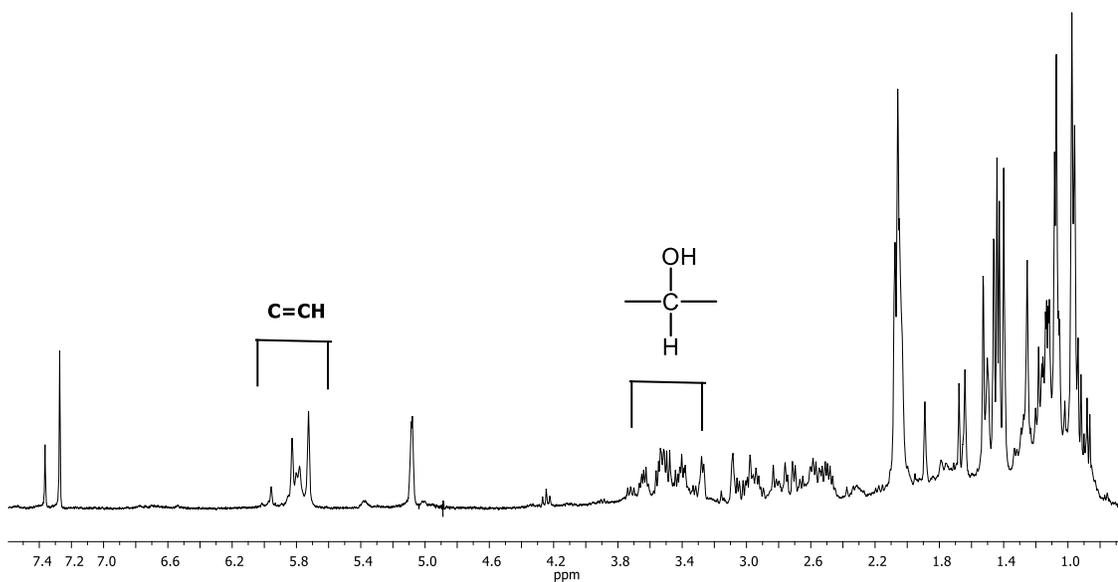
Figura 38. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz de la mezcla de **22** y **22a**.

Con la finalidad de obtener un nuevo derivado de verbenona, se decidió someter la mezcla epimérica de **22** y **22a** con el ácido de Lewis  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$  en condiciones anhidras, para obtener un carbonilo de cetona en C-7 y de esta manera eliminar este centro estereogénico, obteniendo un sólo compuesto.

Tabla 2. Desplazamientos de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz de **22**, **22a** y **21**.

Posición H	 <b>22</b> Mayoritario	 <b>22a</b> Minoritario	 <b>21</b>
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^1\text{H}$
1			
2	5.78 (m, $J = 1.5$ Hz, 1H)	5.78 (m, $J = 1.5$ Hz, 1H)	5.76 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)
3			
4	2.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	2.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	2.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)
5	2.54 (s, 1H)	2.43 (s, 1H)	2.47 (s, 1H)
6			
7	2.64 (dd, $J = 4.5, 2.8$ Hz, 1H)	2.58 (dd, $J = 4.5, 2.9$ Hz, 1H)	6.05 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H)
8	2.87 (dd, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 1H)	2.91 (dd, $J = 7.7, 2.9$ Hz, 1H)	5.00 (dd, $J = 10.8, 0.7$ Hz, 1H)
8'	2.71 (dd, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H)	2.71 (dd, $J = 7.7, 4.5$ Hz, 1H)	4.98 (dd, $J = 17.5, 0.7$ Hz, 1H)
9	Me (s, 3H)	Me (s, 3H)	1.43 (s, 3H)
10			
11	2.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	2.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	2.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)
12	Me (s, 3H)	Me (s, 3H)	1.09 (s, 3H)
13	Me (s, 3H)	Me (s, 3H)	1.15 (s, 3H)
14	Me (s, 3H)	Me (s, 3H)	0.93 (s, 3H)
15	2.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	2.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	2.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)

El crudo de la reacción con  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$  muestra en su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Fig. 39), una mezcla compleja de compuestos donde se identifican señales para hidrógenos base de hidroxilo. La presencia del hidrogeno vinílico H-2 entre 5.5 y 6.0 ppm muestra que no hubo modificaciones en la ciclohexenona.



**Figura 39.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz del crudo de reacción.

## CONCLUSIONES

Al obtener los ésteres los ésteres **5**, **6** y **7** derivados del pinenol **4**, se observó que al aumentar el volumen del cloruro de ácido, la reactividad del hidroxilo disminuye, debido a efectos estéricos.

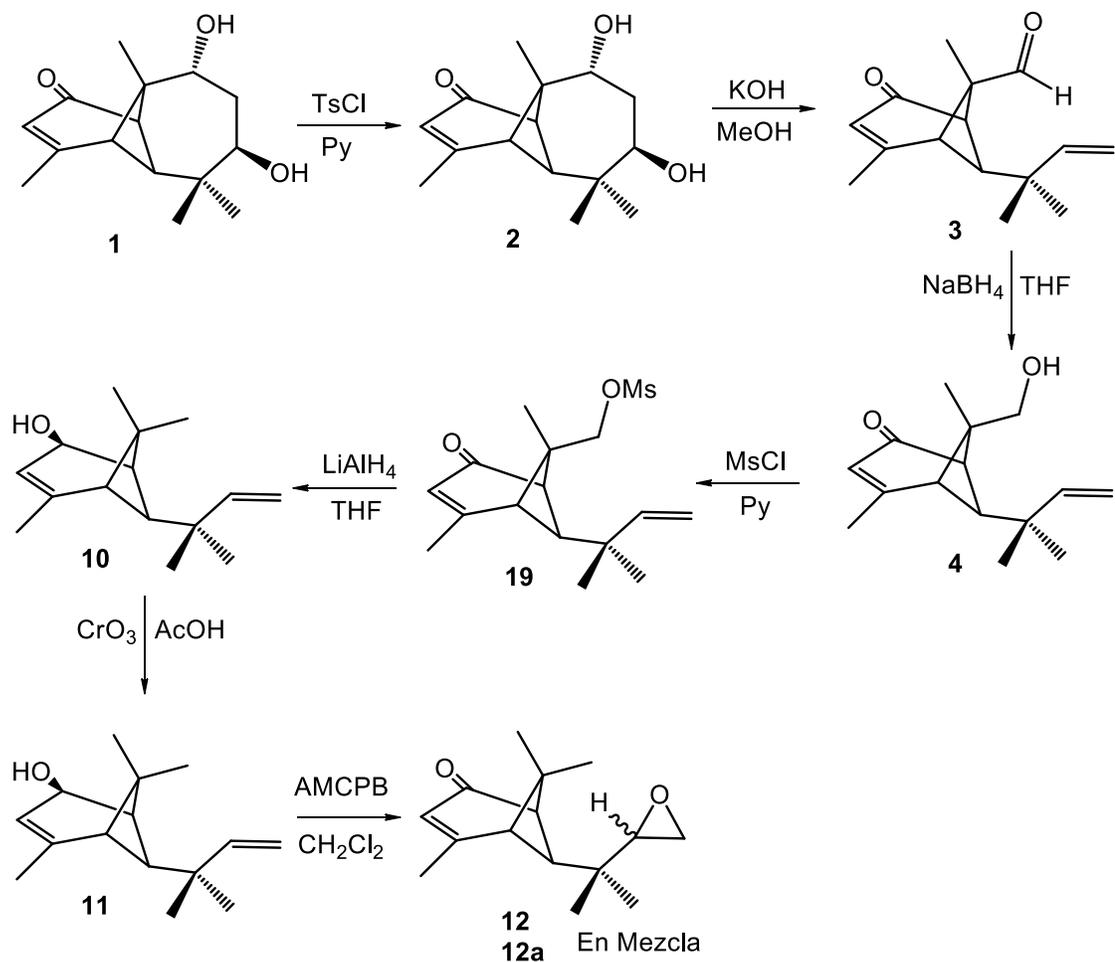
Con la finalidad de epoxidar el enlace doble monosustituido entre C(7)=C(8), el pinenol **4** se trató con AMCPB, empero, se obtuvieron directamente los oxepanos epímeros **8** y **8a**, mediante ciclación intramolecular. Se propuso la formación de epóxidos intermediarios, que con la acidez del medio, son protonados y susceptibles de ser atacados nucleofílicamente por parte del oxhidrilo ya que ambos grupos se encuentran espacialmente cercanos.

Del oxepano **8** se obtuvieron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X, pudiendo asignar su configuración absoluta aplicando el criterio de referencia quiral interna.

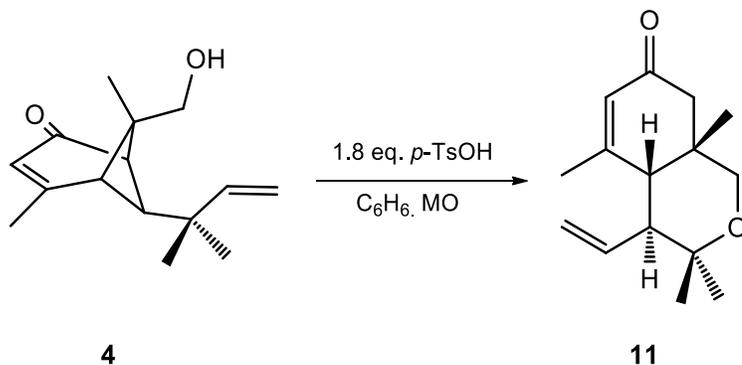
Para lograr la epoxidación de este enlace doble con AMCPB fue necesario “bloquear” el hidroxilo de **4**, obteniendo los epoxiacetatos epímeros **10** y **10a**, los cuales resultaron ser intermediarios de la reacción para obtener los oxepanos epímeros **8** y **8a**, poniendo de manifiesto la heterotopidad del enlace doble C(7)=C(8) y su baja reactividad provocada por tensiones intramoleculares.

Se promovió el reordenamiento molecular de **4** en medio ácido asistido por microondas, obteniendo el derivado de tetrahidropirano **11**. El marcaje isotópico del hidroximetileno, evidenció que el hidroxilo participa hasta la última etapa para la formación del oxaciclo; mientras que en su etapa inicial ocurre la ruptura del ciclo de cuatro carbonos propiciado por altas temperaturas, lo que se comprobó al tratar **4** con un disolvente de alto punto de ebullición y en ausencia de catalizador.

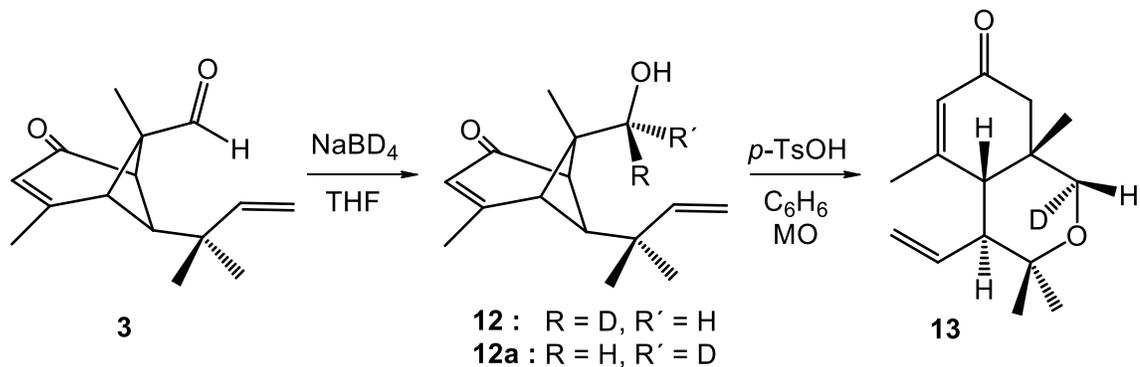
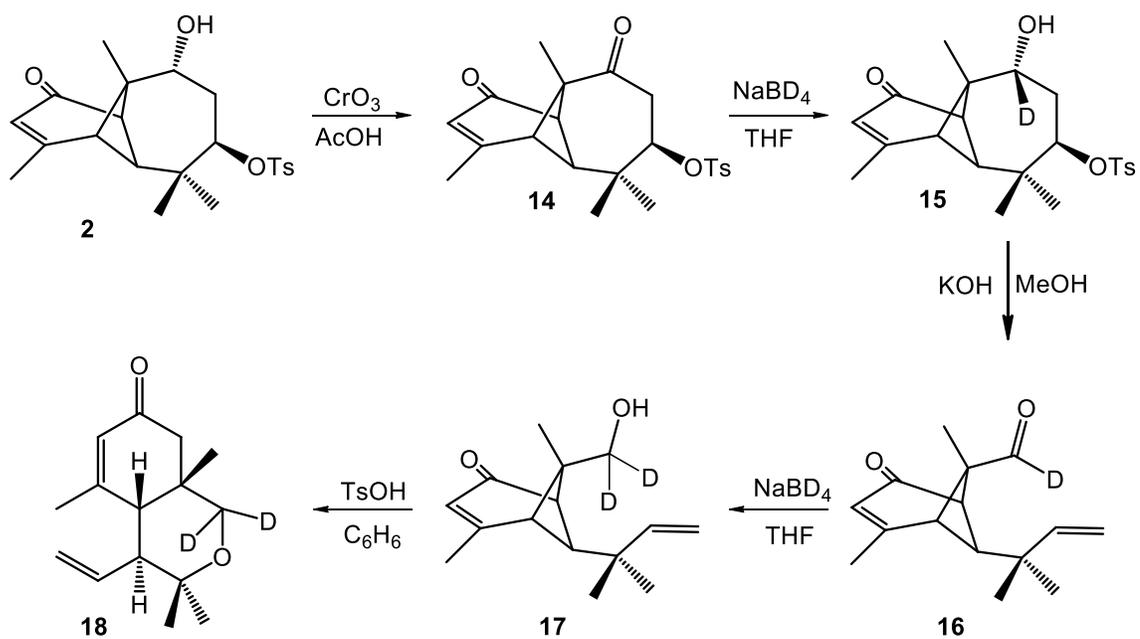
Por último, a partir del mesilato **19** se obtuvieron los siguientes derivados de verbenona: *cis*-dimetilalilverbenol **20**, dimetilalilverbenona **21** y la mezcla de epóxidos de la dimetilalilverbenona **22** y **22a**. Estos compuestos difieren de la verbenona por presentar un dimetilalilo adicional en su estructura, con lo que pudieran ser de interés comercial; así como tener aplicabilidad en síntesis asimétrica.

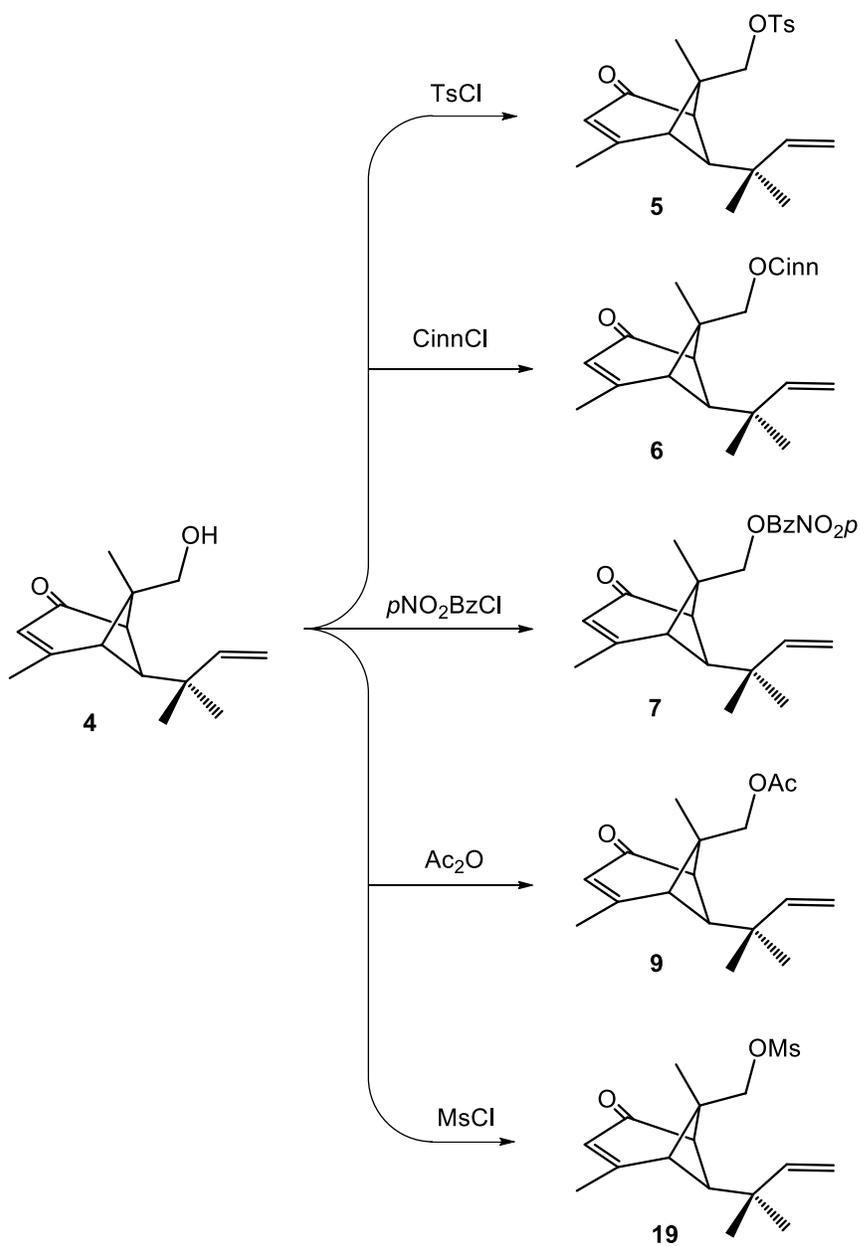


Esquema 24. Obtención de derivados de verbenona a partir de 1.

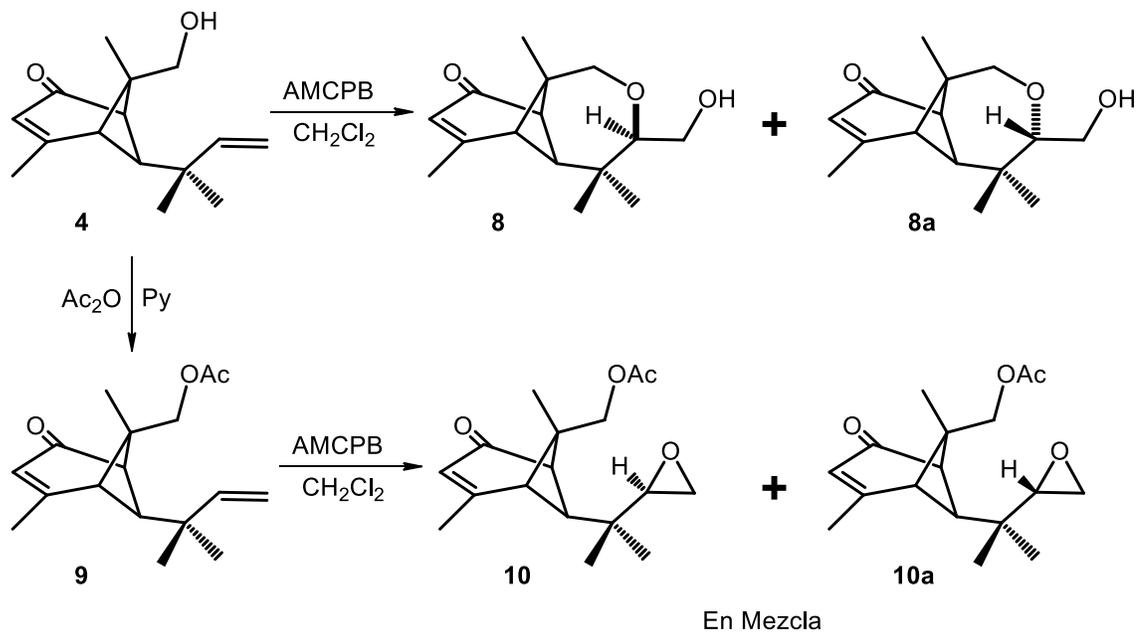


Esquema 25. Reordenamiento molecular de 4 en medio ácido.

Esquema 26. Obtención de **13** a partir de **3**.Esquema 27. Obtención de **18** a partir de **2**.



Esquema 28. Ésteres del pinenol 4.



Esquema 29. Tratamiento del Pinenol **4** y el acetato **9** con AMCPB.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Generalidades

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

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet Thermo Scientific IS10 empleando la técnica ATR con un cristal de ZnSe (4000-650). Las rotaciones específicas se determinaron en  $\text{CHCl}_3$  en un polarímetro Perkin-Elmer 341 y las concentraciones están dadas en g/100 mL.

Los espectros de RMN en una y dos se determinaron en el equipo Varian Mercury Plus 400 del IIQB-UMSNH. Los experimentos HMBC y HSQC se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 del CINVESTAV-IPN

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

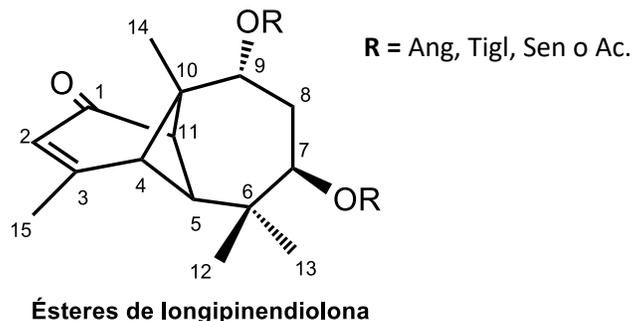
Los espectros de masas (EIMS) se determinaron en un espectrómetro Hewlet-Packard 5989 A acoplado a un cromatógrafo de gases.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (malla 70-230 y 230-400 ASTM).

El modelado molecular se realizó con el programa de cómputo Spartan '14 V1.1.0 (x86).

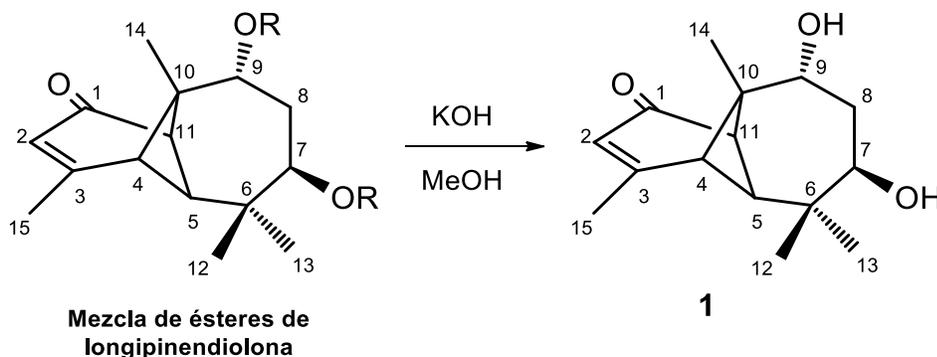
Los datos de rotación, los espectros de masas y de Rayos X se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN Unidad Zacatenco en la Ciudad de México, dentro de los trabajos en colaboración que se realizan con el Dr. Carlos M. Cerda-García-Rojas y el Dr. Pedro Joseph-Nathan.

### Aislamiento de la mezcla de diésteres de longipinendiolona.



En un matraz de 12 L se colocaron 2.0 kg de raíces molidas de *Stevia salicifolia* colectada en la comunidad de Irtazio, Michoacán en noviembre del 2016, se procesaron bajo reflujo empleando 6 L de hexano por 4 h. Posteriormente, se filtró y concentró en rotavapor. Al extracto se le agregó MeOH y se llevó a 4 °C durante 24 h para precipitar las grasas. Transcurrido este tiempo se filtró y nuevamente se dejó a 4 °C. Este procedimiento se repitió varias veces hasta eliminar completamente las grasas. Se obtuvieron 40 g de un aceite denso color café-rojizo, compuesto por una mezcla de diésteres de longipinendiolona.

### Obtención de la longipinendiolona **1**.

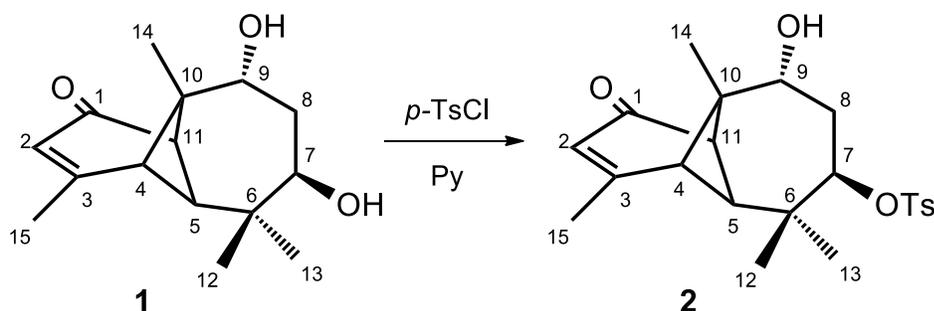


En un matraz se colocaron 4 g de mieles de la mezcla de diésteres de longipinendiolona, se disolvieron en 22 mL de MeOH, se le adicionaron 12 g KOH disueltos en la mínima cantidad de agua y se dejó bajo reflujo durante 30 min. Después se vertió en un embudo de separación con hielo y se extrajo con

200 mL de AcOEt, se lavó tres veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en la mínima cantidad de cloroformo y se mantuvo a 4 °C durante 24 h. El sólido obtenido se filtró a vacío lavando con hexano, donde se obtuvieron 1.4 g de un polvo ligeramente amarillo de p.f. 182-184 °C (Lit.<sup>13</sup> 180-183 °C), correspondiente a la longipinendiolona **1**.

RMN: Anexos, Tabla 3.

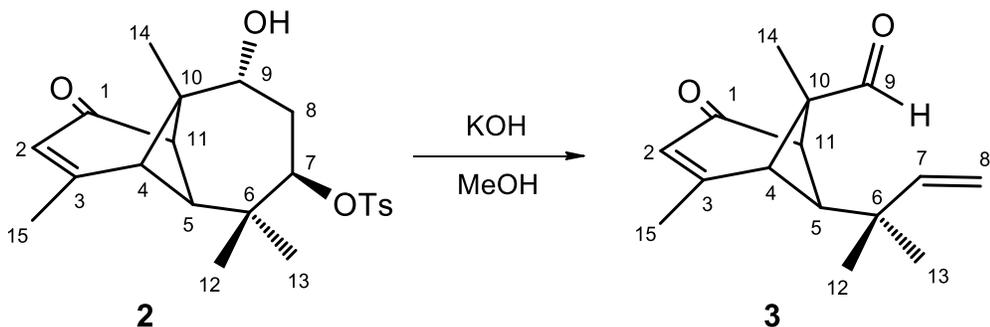
### Preparación del monotosilato de diol **2**.



A una mezcla de 1 g del compuesto **1** en 6 mL de piridina, se le agregaron 1.4 g de *p*-TsCl (1.8 eq.) y se dejó reaccionar a 4 °C durante 24 h. En seguida se vertió en un embudo de separación con hielo y HCl al 10% dejando reposar 1 min. Después se extrajo con 200 mL de AcOEt, se lavó tres veces con solución de HCl al 10%, tres veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces más con agua. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. Al residuo se le agregó una mínima cantidad de AcOEt y se dejó reposar por 24 h hasta la cristalización del producto. Posteriormente se filtró a vacío adicionando pequeñas cantidades de AcOEt para eliminar impurezas. Se obtuvieron 830 mg del monotosilato **2** como cristales ligeramente amarillos de p.f. 158-160 °C (Lit.<sup>13</sup> 158-160 °C) correspondientes a 51% de rendimiento.

RMN: Anexos, Tabla 3.

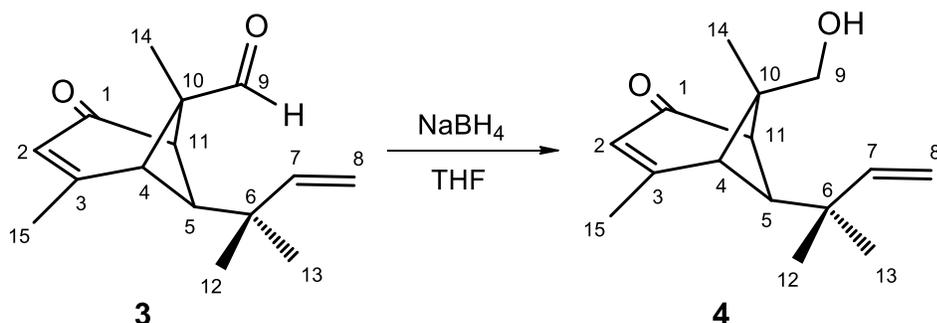
### Reacción de retroPrins en el monosilato de diol **2** para obtener el aldehído **3**.



Una solución de 1 g de monosilato del diol **2** en 30 mL de metanol se sometió a tratamiento alcalino con 1.25 g de KOH (9 eq.) disueltos en la mínima cantidad de agua durante 2 h bajo reflujo. Posteriormente, se vertió en un embudo de separación con hielo, se extrajo con AcOEt y se lavó tres veces con agua, se eliminó la humedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 537 mg de un aceite denso amarillo correspondiente al pinaldehído **3** con un rendimiento de 92%.

RMN: Anexos, Tabla 3.

### Reducción selectiva del **3** con NaBH<sub>4</sub> para obtener el pinenol **4**.

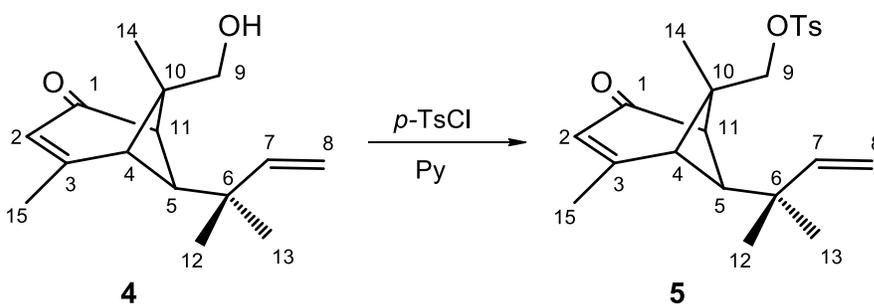


En un vial se disolvieron 571 mg del pinaldehído **3** en 3 mL de THF seco, esta mezcla se dejó sobre baño de hielo y se le adicionaron 40 mg de NaBH<sub>4</sub> (1.7 eq.) posteriormente se mantuvo en agitación constante por 2 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se vertió sobre un

embudo de separación con hielo y se extrajo con 200 mL de AcOEt, se lavó dos veces con agua, se eliminó la humedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, generando el pinenol **4** que cristalizó en AcOEt dando 151 mg en forma de placas incoloras con punto de fusión 123 °C con un rendimiento de 26%.

RMN: Anexos, Tabla 3.

### Preparación del tosilato de pinenol **5**.



100 mg del pinenol **4** se disolvieron en 3 mL de piridina y se le adicionaron 300 mg de TsCl (3.7 eq.) se dejó reaccionar durante 4 días a 4 °C. Posteriormente, se vertió en un embudo de separación con hielo, se extrajo con 100 mL de AcOEt, se lavó tres veces con solución de HCl al 10%, tres veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces más con agua, se eliminó la humedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 112 mg del crudo de reacción en forma de un aceite denso amarillo, el cual se purificó mediante columna cromatográfica empacada con gel de sílice 70-230 y empleando como disolvente mezclas de Hex/AcOEt de polaridad ascendente, obteniéndose en la polaridad 9:1 al tosilato **5** como un sólido de p.f. 91-93 °C con 46% de rendimiento.

RMN: Anexos, Tabla 4.

Rotación  $[\alpha]_{589} = +61$ ,  $[\alpha]_{578} = +64$ ,  $[\alpha]_{546} = +76$ ,  $[\alpha]_{436} = +165$ . (c 0.007, CHCl<sub>3</sub>).

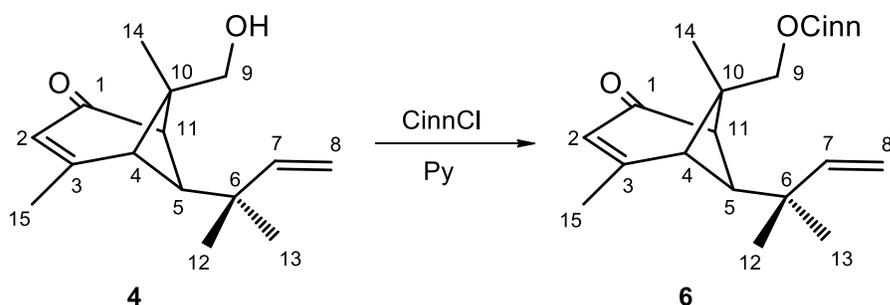
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  200 (log  $\epsilon$  4.27), 225 (log  $\epsilon$  4.18), 252 (log  $\epsilon$  3.89).

IR  $\nu_{\text{máx}}$  = 1672  $\text{cm}^{-1}$  y 1611  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-C=O), 1168 (S=O).

EIMS  $m/z$  = 217 [M-TsOH]<sup>+</sup>, 201 (22.4), 173 (13.8), 147 (98.4), 119 (100), 105 (28), 91 (75), 79 (16.9), 69 (43.1), 39 (51.7).

HREIMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S  $m/z$  = 389.1786 [M-H]<sup>+</sup>; encontrado  $m/z$  = 389.1786 [M-H]<sup>+</sup>.

### Preparación del cinamato de pinenol **6**.



Se disolvieron 56 mg del pinenol **4** en 1 mL de piridina y se le agregó 112 mg de CinnCl (2.8 eq.) se dejó reaccionar durante 16 h a baño de vapor. Posteriormente, se vertió en un embudo de separación con hielo, se extrajo con 50 mL de AcOEt, se lavó tres veces con solución de HCl al 10%, tres veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces más con agua, se eliminó la humedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 102 mg del crudo de reacción en forma de un aceite denso amarillo, el cual se purificó mediante columna cromatográfica empacada con gel de sílice 70-230 y empleando como disolvente mezclas de Hex/AcOEt a polaridad ascendente, obteniéndose en la polaridad 9:1 un aceite denso incoloro con un 36% de rendimiento, correspondiente al cinamato **6**.

RMN: Anexos, Tabla 4.

Rotación  $[\alpha]_{589} = +40$ ,  $[\alpha]_{578} = +42$ ,  $[\alpha]_{546} = +50$ ,  $[\alpha]_{436} = +117$  (c 0.0246, CHCl<sub>3</sub>).

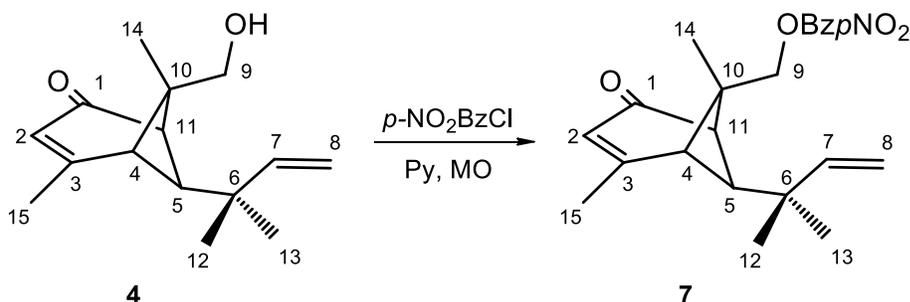
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  201 (log  $\epsilon$  4.31), 217 (log  $\epsilon$  4.28), 222 (log  $\epsilon$  4.24), 274 (log  $\epsilon$  4.40), 299 (log  $\epsilon$  4.07).

IR  $\nu_{\text{máx}}$  = 1674 y 1614  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-C=O) ciclohexanona, 1710 y 1636  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-C=O) cinamoilo.

Espectro de masas EIMS  $m/z$  = 364  $[\text{M}]^+$ , 233 (5), 203 (13.1), 175 (12), 131 (100), 106 (94.8), 91 (44.2), 77 (27.1)

HREIMS calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3$   $m/z$  = 365.2117  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ; encontrado  $m/z$  = 365.2117  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

### Preparación del *p*-NO<sub>2</sub>-BzO-pinenol **7**.



A un disolución de 30 mg del pinenol **4** en 1 mL de piridina, se le adicionó 60 mg de *p*-NO<sub>2</sub>-BzCl (2.6 eq.) y se dejó reaccionar durante 3 h con irradiación de MO a 200 W de potencia. Trascurrido el tiempo de reacción, se vertió en un embudo de separación con hielo, se extrajo con 50 mL de AcOEt, se lavó tres veces con solución de HCl al 10%, tres veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces más con agua, se eliminó la humedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvo un aceite denso amarillo, el cual se purificó mediante columna cromatográfica empacada con gel de sílice 70-230 y empleando como eluente mezclas de Hex/AcOEt a polaridad ascendente, en la polaridad 9:1 se aisló un sólido de punto de fusión 138-140 °C correspondiente al *p*-nitrobenzoato **7** en un 33% de rendimiento.

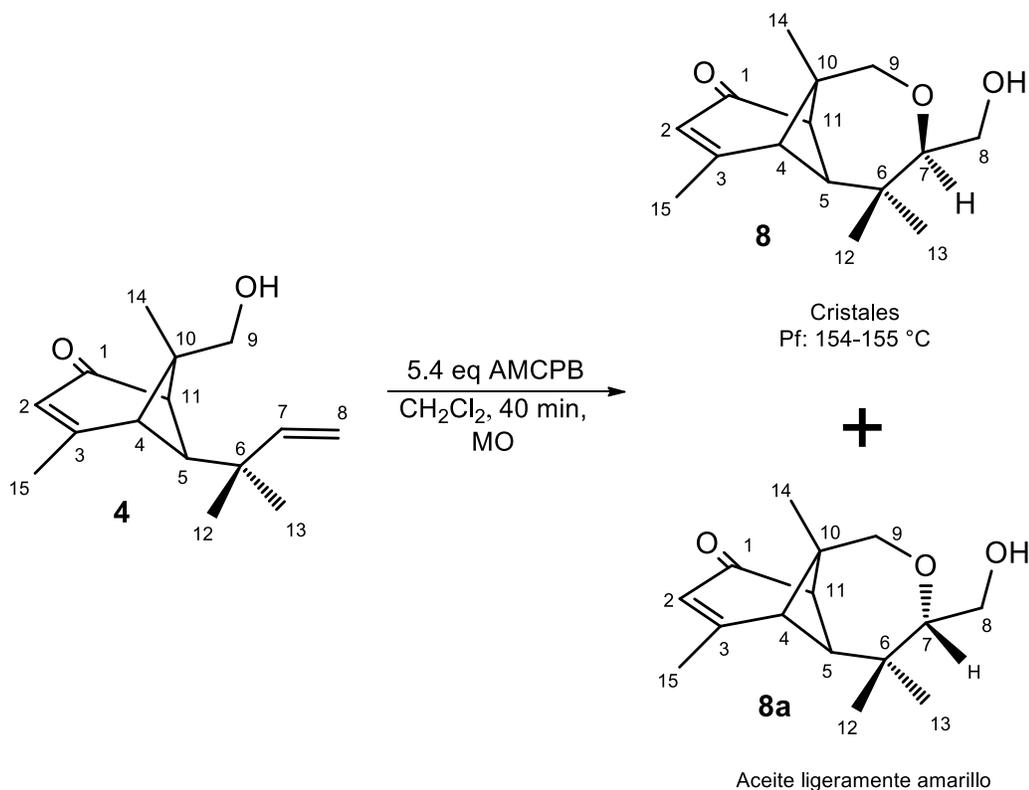
RMN: Anexos, Tabla 4.

Rotación  $[\alpha]_{589} = +26$ ,  $[\alpha]_{578} = +27$ ,  $[\alpha]_{546} = +32$ ,  $[\alpha]_{436} = +76$  (c 0.0029,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{máx}} = 1669$  y  $1611 \text{ cm}^{-1}$  (C=C-C=O) ciclohexanona,  $1716 \text{ cm}^{-1}$  (C=O) *p*-NO<sub>2</sub>BzO,  $1526 \text{ cm}^{-1}$  (aromático),  $1353 \text{ cm}^{-1}$ , (N-O),  $1276 \text{ cm}^{-1}$  (C-O).

Espectro de masas EIMS  $m/z = 383$  [M]<sup>+</sup>, 203 (7.2), 175 (15.5), 149 (18.7), 106 (100), 91 (23.9), 77 (4.1), 69 (5.9)

### Tratamiento del pinenol 4 con AMCPB para obtener 11.



A 500 mg de **4** disueltos en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se adicionaron 2 g de AMCPB (5.4 eq.), esta mezcla se sometió a reacción durante 40 min con microondas irradiando con 200 W. Transcurrido el tiempo de reacción, se vertió en un embudo de separación con hielo, se extrajo con 200 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y tres veces con agua, se eliminó la humedad sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró en rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en la mínima cantidad de AcOEt y se dejó reposar durante 24 h hasta su cristalización. Se obtuvo una mezcla de cristales y un aceite denso amarillo. Los cristales fueron separados del aceite

filtrando a vacío y adicionando pequeñas cantidades de AcOEt para eliminar impurezas. El compuesto **8** se obtuvo en forma de placas de p.f. 154-155 °C en 30% de rendimiento.

RMN: Anexos, Tabla 5.

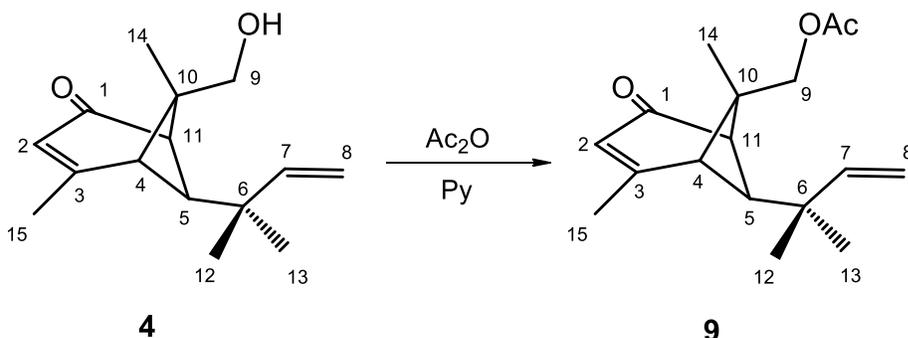
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  205 (log  $\epsilon$  3.57), 249 (log  $\epsilon$  3.65).

IR  $\nu_{\text{máx}}$  = 3450  $\text{cm}^{-1}$  (HO), 1656 y 1612  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-C=O), 1054  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

Espectro de masas EIMS  $m/z$  = 251  $[\text{M}+1]^+$ , 175 (21.7), 147 (100), 135 (90.3), 121 (65.7), 65 (19.2), 51 (13.4), 39 (42.2)

HREIMS calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$   $m/z$  = 251.1647  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ; encontrado  $m/z$  = 251.1647  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

### Preparación del acetato de pinenol **9**.



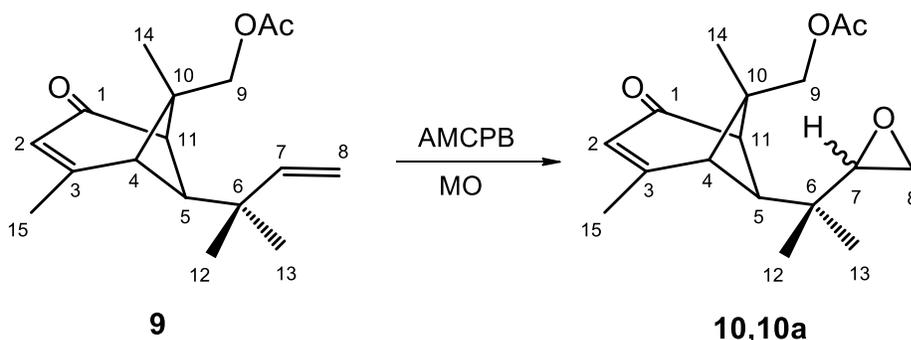
A una solución de 155 mg de **4** disueltos en 3 mL de piridina, se le adicionó 1 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (14.8 eq.) dejando en baño de vapor durante 2 h. Posteriormente, se vertió a un embudo de separación con hielo y se extrajo con AcOEt, lavando tres veces con solución de HCl al 10%, tres veces con agua, tres veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y tres veces más con agua, la humedad se eliminó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró en rotavapor a presión reducida, obteniéndose el acetato de pinenol **9** en forma de un aceite denso incoloro correspondiente al 68% de rendimiento.

RMN: Anexos, Tabla 5.

IR  $\nu_{\text{máx}}$  = 1676 y 1613  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-C=O), 1739  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1375  $\text{cm}^{-1}$  (O=C-CH<sub>3</sub>).

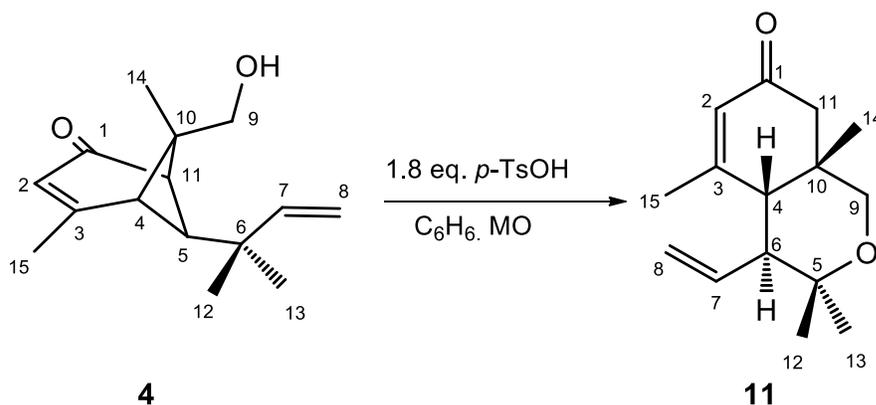
Espectro de masas EIMS  $m/z$  = 234 [M-Ac]<sup>+</sup>, 203 (6.7), 175 (11.5), 119 (15.7), 106 (100), 91 (57.7), 43 (24.3).

### Obtención de la mezcla de epoxiacetatos **10** y **10a**.



A una solución de 155 mg de **9** disueltos en 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le adicionaron 113 mg de AMCPB (1.0 eq.) y se dejó reaccionar durante 2.5 h con MO a 200 W. Posteriormente, se vertió a un embudo de separación con hielo y se extrajo con 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces con agua, la humedad se eliminó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, obteniéndose la mezcla de los productos **10**, **10a** y materia prima en proporción 1:1 como un aceite denso ligeramente amarillento. Esta mezcla se sometió a purificación en columna cromatográfica empacada con gel de sílice 230-400 logrando aislar los epoxiacetatos **10** y **10a**.

### Tratamiento del pinenol **4** con ácido *p*-toluensulfónico con MO.



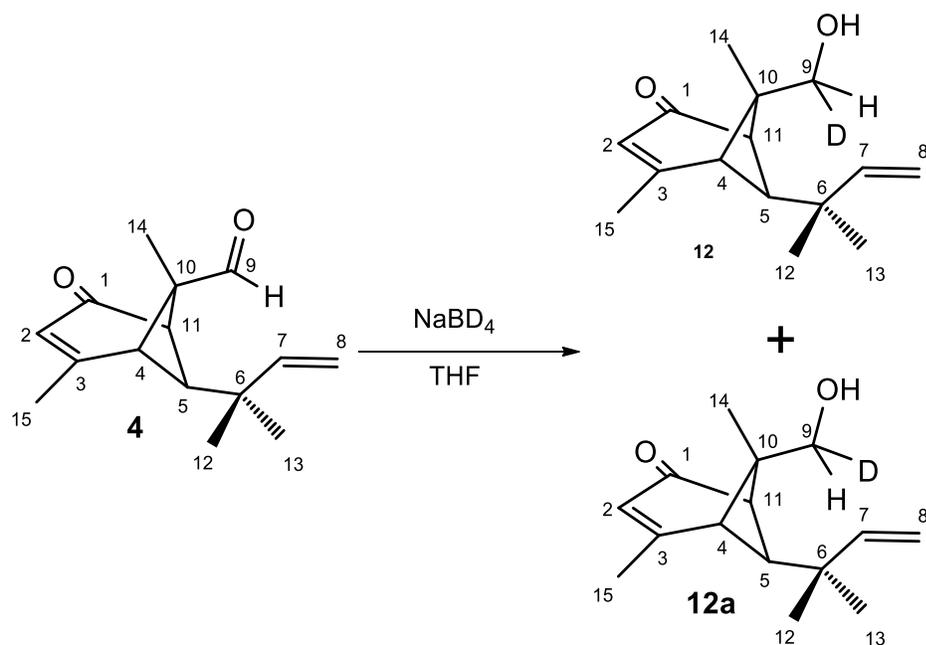
En un matraz se colocaron 250 mg de pinenol **4**, se disolvieron en 5 mL de benceno y se le adicionaron 200 mg (1.8 eq) de *p*-TsOH, posteriormente se dejó reaccionar durante 20 min asistido con microondas a 200 W y utilizando una trampa de Dean-Stark, transcurrido el tiempo de reacción se vertió en un embudo de separación con hielo y se extrajo con 200 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, obteniéndose un aceite denso amarillo perteneciente a una mezcla de compuestos. Esta mezcla se sometió a purificación mediante columna cromatográfica empacada con gel de sílice 230-400 y empleando como eluente mezclas de Hex/AcOEt a polaridades ascendentes. El producto **11** se aisló en las fracciones 74-84 de la polaridad 95:5 con 5.6% de rendimiento, cabe mencionar que mayor cantidad del producto se encuentra en mezcla.

RMN: Anexos, Tabla 6.

IR  $\nu_{\text{máx}}$  = 1660 y 1628 cm<sup>-1</sup> (C=C-C=O), 1076 (C-O).

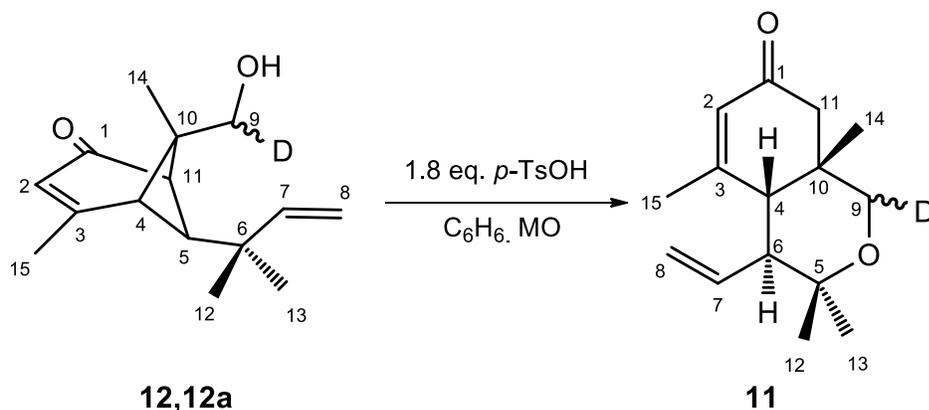
Espectro de masas EIMS  $m/z$  = 234 [M]<sup>+</sup>, 191 (1.5), 161 (34.4), 147 (31.2), 133 (44.8), 122 (81.9), 105 (64.3), 91 (100), 77 (71.1).

### Obtención de los pinolenos monodeuterados **12** y **12a**.



En un vial se disolvieron 621 mg de **3** en 3 mL de THF seco, esta mezcla se dejó sobre baño de hielo y se le adicionaron 43 mg de  $\text{NaBD}_4$  (1.5 eq.) posteriormente se mantuvo en agitación constante durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió en un embudo de separación con hielo y se extrajo con 200 mL de AcOEt, se lavó dos veces con agua, se eliminó la humedad sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, generando los epímeros monodeuterados **12** y **12a** en forma de un sólido blanco de punto de fusión 113-115 °C con un rendimiento de 34%.

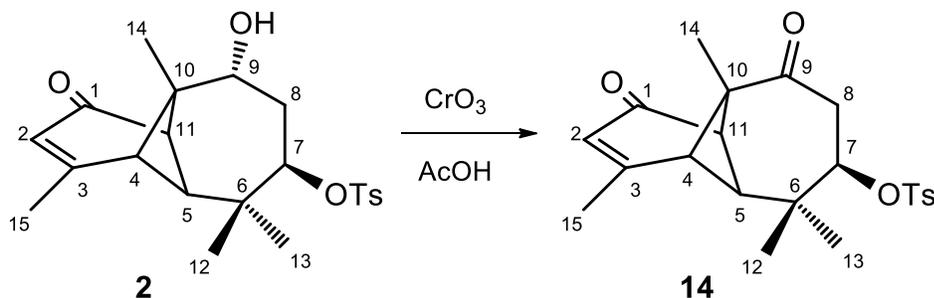
### Tratamiento de la mezcla de **12** y **12a** con ácido *p*-toluensulfónico con MO.



A 212 mg de la mezcla de **12** y **12a** disueltos en 5 mL de benceno y se le adicionaron 280 mg (1.8 eq) de *p*-TsOH, posteriormente se dejó reaccionar durante 20 min con MO a 200 W y utilizando una trampa de Dean-Stark, transcurrido el tiempo de reacción se vertió en un embudo de separación con hielo y se extrajo con 200 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, obteniéndose un aceite denso amarillo perteneciente a una mezcla de compuestos. Esta mezcla se sometió a purificación mediante columna cromatográfica empacada con gel de sílice 230-400 y empleando como eluente mezclas de Hex/AcOEt a polaridades ascendentes. El producto **13** se aisló en las fracciones 79-80 de la polaridad 95:5 con 2% de rendimiento como compuesto puro, cabe mencionar que la mayor cantidad del producto se encuentra en mezcla.

RMN: Anexos, Tabla 7.

#### Obtención de la tosilatodiona **14**.



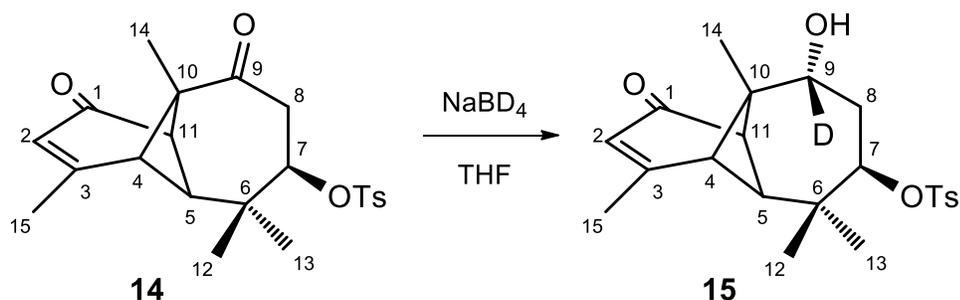
En un vial se disolvieron 600 mg de **2** en 3 mL de AcOH, en un segundo vial se disolvieron 600 mg de CrO<sub>3</sub> (4 eq.) en la mínima cantidad de agua, ambos viales se sentaron sobre baño de hielo durante 5 min, posteriormente se vertió el contenido del segundo vial al primero, dejándolo reaccionar 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió a un embudo de separación con hielo y se extrajo con 200 mL AcOEt, lavando cuatro veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó en un rotavapor bajo presión reducida. El residuo obtenido se

dejó reposar durante 24 h en la mínima cantidad de AcOEt, obteniéndose 582 mg de cristales incoloros de punto de fusión = 158-160 °C correspondientes a **14** con un rendimiento del 97%.

RMN: Anexos, Tabla 6.

Rotación  $[\alpha]_{589} = +8$ ,  $[\alpha]_{578} = +9$ ,  $[\alpha]_{546} = +9$ ,  $[\alpha]_{436} = +8$  (c 0.012, CHCl<sub>3</sub>).

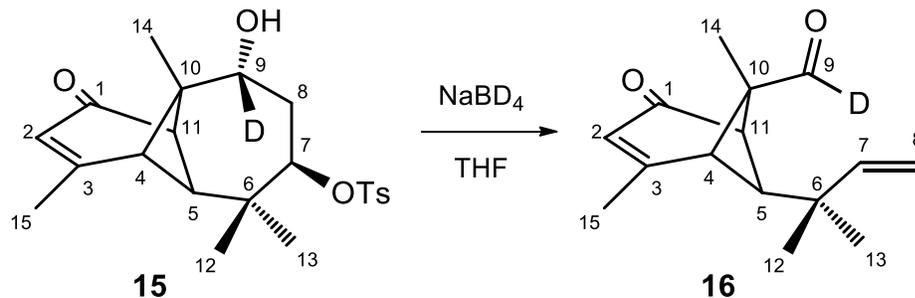
### Obtención del tosilato de diol monodeuterado **15**.



A una disolución de 582 mg de **14** en 3 mL de THF seco, se le adicionaron 58 mg de NaBD<sub>4</sub> (4.2 eq.) dejándolo reaccionar durante 10 min a Temperatura ambiente. Posteriormente se vertió sobre un embudo de separación con hielo y se extrajo con 200 mL AcOEt, se lavó tres veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó en un rotavapor bajo presión reducida. El residuo obtenido se dejó reposar durante 24 h en la mínima cantidad de AcOEt hasta su cristalización, obteniéndose 271 mg de cristales incoloros de punto de fusión = 136-138 °C correspondientes a **15** con un rendimiento del 46%.

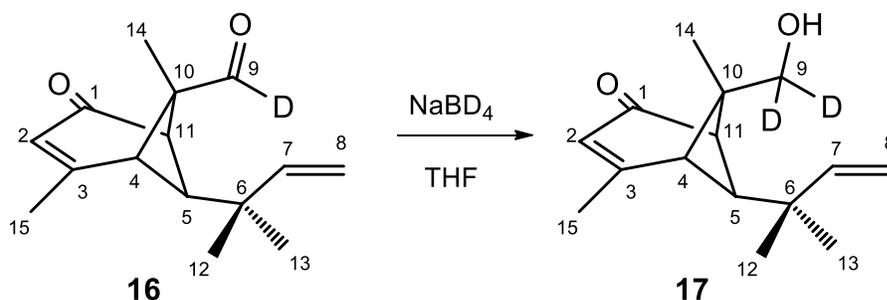
RMN: Anexos, Tabla 4.

Rotación  $[\alpha]_{589} = -12$ ,  $[\alpha]_{578} = -13$ ,  $[\alpha]_{546} = -15$ ,  $[\alpha]_{436} = -15$ ,  $[\alpha]_{365} = +148$  (c 0.011, CHCl<sub>3</sub>).

**Obtención del aldehído monodeuterado 16.**

Una solución de 678 mg de monotosilato del diol **15** en 20 mL de metanol se sometió a tratamiento alcalino con 847 mg de KOH (9 eq.) disueltos en la mínima cantidad de agua durante 2 h bajo reflujo. Posteriormente, se vertió en un embudo de separación con hielo, se extrajo con AcOEt y se lavó tres veces con agua, se eliminó la humedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 296 mg de un aceite denso amarillo pálido correspondiente al pinaldehído deuterado **16** en un rendimiento de 75%.

RMN: Anexos, Tabla 6.

**Obtención del pinenol bideuterado 17.**

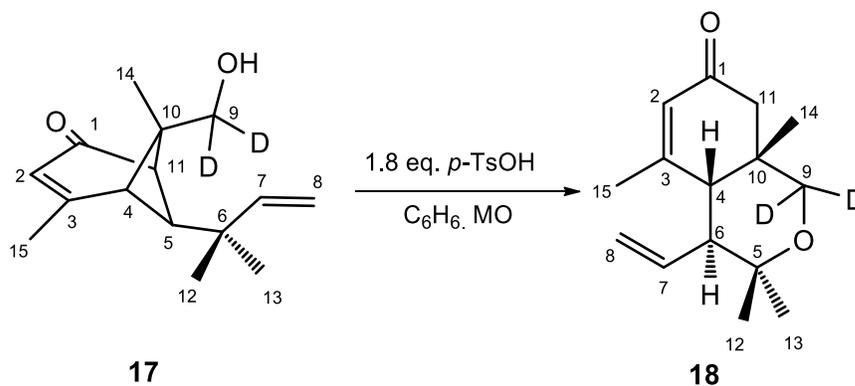
A una disolución de 463 mg de **16** en 3 mL de THF seco, se le adicionaron 15 mg de NaBD<sub>4</sub> (1.5 eq.) dejándolo reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente se vertió sobre un embudo de separación con hielo y se extrajo con 200 mL AcOEt, se lavó tres veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó en rotavapor bajo presión reducida. El residuo obtenido se dejó reposar durante 24 h en la mínima

cantidad de AcOEt hasta su cristalización, obteniéndose 116 mg de cristales incoloros de p.f. 120-122 °C correspondientes a **15** con un rendimiento del 52%.

RMN: Anexos, Tabla 7.

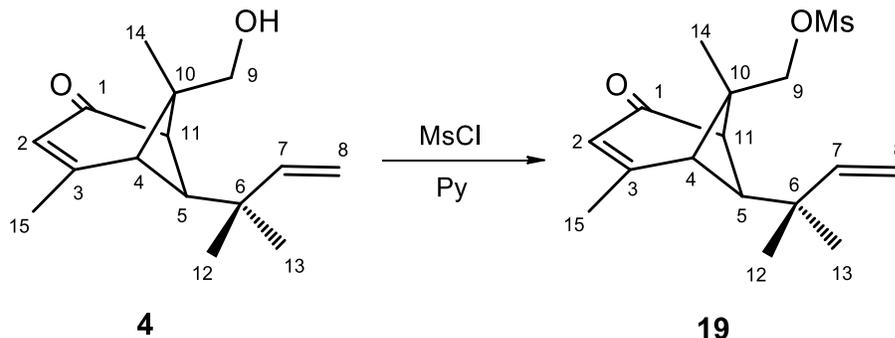
HREIMS calculado para  $C_{15}H_{20}D_2O_2$   $m/z = 243.1900 [M-H]^+$ ; encontrado  $m/z = 243.1906 [M+Li]^+$

**Tratamiento del pinenol bideuterado 17 con ácido *p*-toluensulfónico con MO.**



A 212 mg de **17** disueltos en 5 mL de benceno se le adicionaron 153 mg (1.8 eq) de *p*-TsOH, posteriormente se dejó reaccionar durante 20 min con irradiación de microondas a 200 W y utilizando una trampa de Dean-Stark. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió en un embudo de separación con hielo y se extrajo con 200 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, obteniéndose un aceite denso amarillo perteneciente a una mezcla de compuestos. Esta mezcla se sometió a separación cromatográfica en gel de sílice 230-400 y empleando como eluente mezclas de Hex/AcOEt de polaridad ascendente. El producto **18** se aisló en las fracciones 78-80 de la polaridad 95:5 en un 5% de rendimiento, cabe mencionar que mayor cantidad del producto se encuentra en mezcla.

RMN: Anexos, Tabla 7.

**Preparación del mesilato de pinenol 19.**

A 200 mg de pinenol **4** se le agregaron 1.5 mL de piridina y 0.5 mL de MsCl (7.6 eq.), la mezcla se dejó reaccionar 24 h a 4 °C. Trascurrido este tiempo se extrajo con AcOEt en un embudo de separación, la fase orgánica se lavó dos veces con solución de HCl al 10%, dos veces con agua, dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y finalmente dos veces con agua. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. El producto tuvo un peso de 150 mg correspondiente al mesilato de pinenol **8** equivalente a un 56% de rendimiento como un aceite denso amarillo.

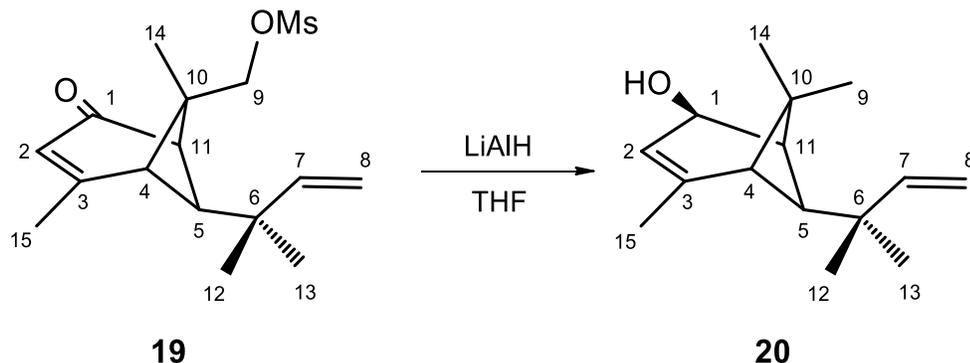
RMN: Anexos, Tabla 5.

Rotación  $[\alpha]_{589} = +55$ ,  $[\alpha]_{578} = +58$ ,  $[\alpha]_{546} = +68$ ,  $[\alpha]_{436} = +148$ , (c 0.0282, CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\text{máx}} = 1677$  y  $1614$  cm<sup>-1</sup> (C=C-C=O) ciclohexenona,  $1170$  cm<sup>-1</sup> (S=O).

UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}} 250$  (log  $\epsilon$  3.72), 210 (log  $\epsilon$  3.41).

Espectro de masas EIMS  $m/z = 313$  [M+1]<sup>+</sup>, 175 (5.0), 147 (5.3), 119 (13.9), 106 (100), 91 (71.1), 79 (13.2), 67 (8.2).

**Obtención del *cis*-dimetilalilverbenol 20.**

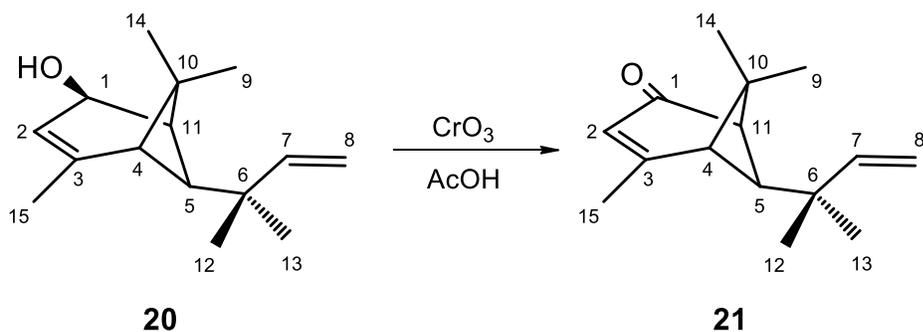
A 334 mg de **19** disueltos en 20 mL de THF seco, esta mezcla se colocó sobre baño de hielo y se le agregaron poco a poco 167 mg de  $\text{LiAlH}_4$  (16 eq.), la mezcla se dejó reaccionar 40 min bajo reflujo. Trascurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar y se le agregó 30 mL de AcOEt poco a poco por las paredes agitando hasta que dejó de efervescer, se colocó a baño de vapor y se le agregó 20 mL más de AcOEt, después se le agregaron 10 mL de metanol agitando y calentando la mezcla en baño de vapor, por último se le agregaron 10 mL de agua y se dejó reposando en baño de vapor hasta formar una emulsión blanca. Esta mezcla se filtró a vacío sobre celita y se lavó con 50 mL de AcOEt caliente. El filtrado se vertió sobre un embudo de separación para retirar el agua de la fase orgánica, esta última se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró en rotavapor a presión reducida. Se obtuvieron 173 mg (69% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillento correspondiente al *cis*-dimetilalilverbenol **20**.

RMN: Anexos, Tabla 5.

IR  $\nu_{\text{máx}} = 3384 \text{ cm}^{-1}$  (OH).

UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}} 248$  ( $\log \varepsilon 3.39$ ).

Espectro de masas EIMS  $m/z = 219$   $[\text{M}-1]^+$ , 175 (4.4), 163 (6.4), 121 (22.0), 109 (100), 95 (32.8), 83 (74.3), 77 (25.2), 67 (22.3), 43 (40.9).

**Obtención de la dimetilalilverbena 21.**

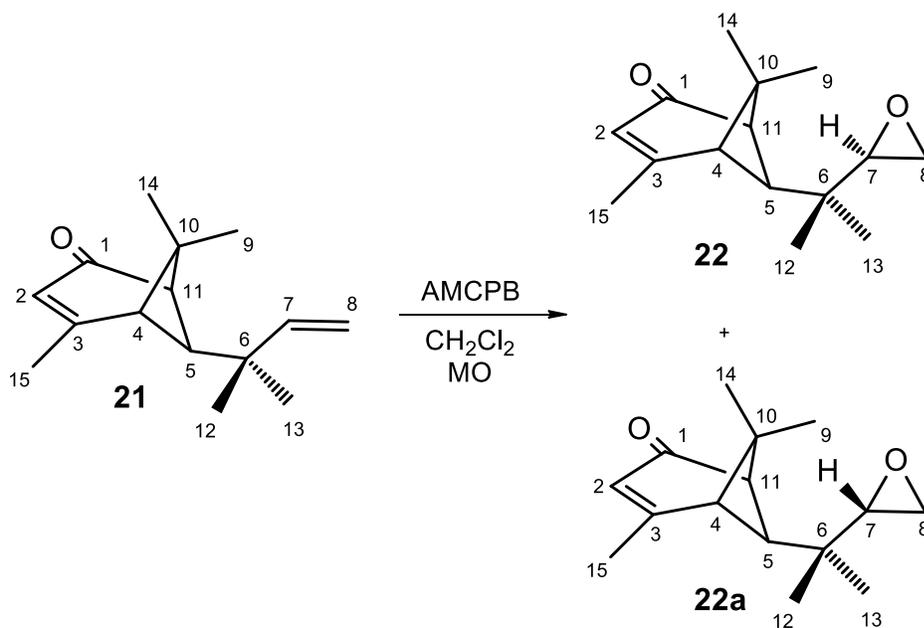
En un vial se disolvieron 122 mg de **20** en 1 mL de AcOH, en un segundo vial se disolvieron 122 mg de CrO<sub>3</sub> (2.2 eq.) en la mínima cantidad de agua, ambos viales se sentaron sobre baño de hielo durante 5 min, posteriormente se vertió el contenido del segundo vial al primero, dejándolo reaccionar 1 h a temperatura ambiente. Se vertió a un embudo de separación con hielo y se extrajo con 100 mL AcOEt, lavando cuatro veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó en rotavapor bajo presión reducida. Obteniéndose 100 mg de un aceite amarillo correspondiente a **21** con un rendimiento del 82%.

RMN: Anexos, Tabla 7.

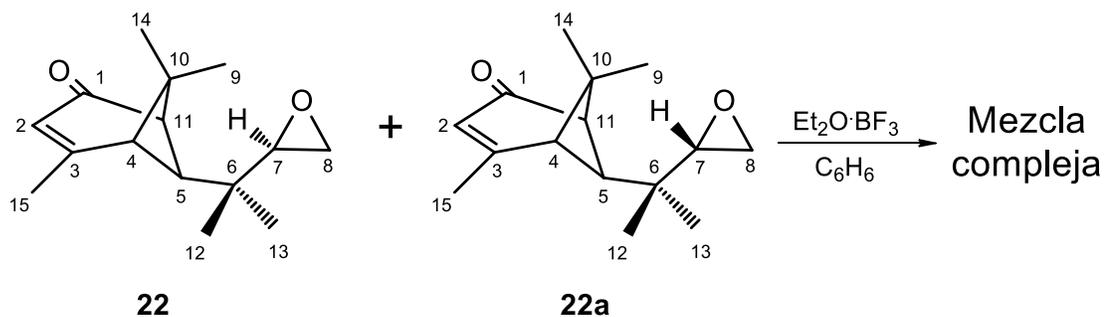
Rotación  $[\alpha]_{589} = +50$ ,  $[\alpha]_{578} = +53$ ,  $[\alpha]_{546} = +63$ ,  $[\alpha]_{436} = +162$  (c 0.032, CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\text{máx}} = 1663$  y  $1608$  cm<sup>-1</sup> (C=C-C=O) ciclohexenona.

UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}} 250$  (log  $\epsilon$  3.60).

**Obtención de los epóxidos 22 y 22a.**

A una disolución de 168 mg de **21** en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le adicionaron 200 mg de AMCPB (1.5 eq.), esta mezcla se hizo reaccionar con irradiación de microondas a 200 W durante 2 h. Posteriormente, se vertió a un embudo de separación con hielo y se extrajo con 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavando cuatro veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó en rotavapor. Obteniéndose 151 mg del crudo de reacción que correspondió a una proporción 1:1 materia prima:productos. Esta mezcla se sometió a purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice 230-400 empleando como eluente mezclas de Hex/AcOEt de polaridad ascendente. En las fracciones 18 a 31 de la polaridad 9:1 se observó mediante su espectro de RMN-<sup>1</sup>H la mezcla de productos epoxidados **22** y **22a** guardando la misma proporción entre ellos en todas las fracciones obtenidas.

**Tratamiento de la mezcla de epóxidos 22 y 22a con  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ .**

En un matraz se colocaron 30 mg de la mezcla de epóxidos **22** y **22a** posteriormente el matraz se cerró con un tapón campana. El matraz se purgó haciendo pasar una corriente de argón para desplazar el aire, se le agregó 2 mL de benceno anhidro y se dejó sobre hielo. Se le agregaron 0.05 mL de  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$  y se dejó reaccionar durante 15 min en agitación a baño de hielo. Posteriormente, se vertió a un embudo de separación con hielo y se extrajo con 50 mL benceno, la fase orgánica se lavó cuatro veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y tres veces con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó en rotavapor. Obteniéndose 22 mg de crudo de reacción.

# TABLAS DE DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS

RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz y  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$   
y TMS como referencia interna.

Tabla 3. Longipinendiolona **1**, Monotosilato de diol **2**, Pinaldehído **3**, Pinenol **4**.

Tabla 4. TsO-pinenol **5**, CinnO-pinenol **6**, *p*-NO<sub>2</sub>BzO-pinenol **7**.

Tabla 5. Oxepano **8**, AcO-pinenol **9**, Ms-pinenol **19**, *cis*-dimetilalilverbenol **20**.

Tabla 6. Tetrahidropirano **11**, Tosilatodiona **14**, TsO-diol monodeuterado **15**, Aldehído monodeuterado **16**.

Tabla 7. Pinenol bideuterado **17**, Tetrahidropirano monodeuterado **12**, Tetrahidropirano bideuterado **18**, dimetilalilverbenona **21**.

Posición H/C	1		2		3		4	
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1		204.1		203.4		202.0		204.2
2	5.78 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	122.7	5.75 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	122.5	5.86 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	123.6	5.79 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	123.0
3		171.3		170.8		171.1		172.6
4	2.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	48.8	2.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	48.5	3.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)	47.1	2.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	48.9
5	2.28 (s, 1H)	66.4	2.18 (s, 1H)	65.3	2.36 (s, 1H)	67.9	2.53 (s, 1H)	67.3
6		38.2		37.9		37.1		37.9
7	3.93 (dd, $J = 12.5, 1.7$ Hz, 1H)	69.5	4.69 (dd, $J = 12.0, 1.6$ Hz, 1H)	81.8	5.65 (dd, $J = 17.6, 10.7$ Hz, 1H)	146.3	6.10 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H)	146.8
8 $\alpha$	2.26 (ddd, $J = 14.8, 12.5, 3.5$ Hz, 1H)	38.8	2.36 (ddd, $J = 14.6, 12.0, 2.7$ Hz, 1H)	36.2	5.12 (dd, $J = 10.7, 1.1$ Hz, 1H)	114.3	5.11 (dd, $J = 10.8, 0.9$ Hz, 1H)	110.9
8 $\beta$	1.91 (ddd, $J = 14.8, 3.5, 1.7$ Hz, 1H)		2.23 (ddd, $J = 14.6, 4.3, 1.6$ Hz, 1H)		5.00 (dd, $J = 17.6, 1.1$ Hz, 1H)		5.04 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H)	
9	3.86 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H)	73.7	3.87 (s, 1H)	72.3	9.64 (s, 1H)	202.2	3.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)	66.7
9'							3.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)	
10		57.2		57.1		62.1		54.7
11	3.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	52.6	2.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	52.5	3.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)	54.8	2.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	55.5
12	0.95 (s, 3H)	17.6	0.96 (s, 3H)	18.3	1.04 (s, 3H)	27.0	1.15 (s, 3H)	28.7
13	0.98 (s, 3H)	26.4	0.57 (s, 3H)	25.6	0.98 (s, 3H)	27.2	1.08 (s, 3H)	29.7
14	1.10 (s, 3H)	21.9	1.09 (s, 3H)	21.6	0.96 (s, 3H)	17.5	1.02 (s, 3H)	20.3
15	2.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.4	2.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.2	2.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.1	2.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.2
Me (Ts)			2.45 (s, 3H)	21.5				
1'				144.8				
2',6'			7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	128.0				
3',5'			7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	129.7				
4'				133.0				

Tabla 3

Tabla 4

Posición H/C	5		7		6	
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1		202.6		203.5		203.9
2	5.77 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	122.9	5.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H)	123.1	5.83 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	123.0
3		172.0		171.6		172.0
4	2.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	48.4	2.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	49.4	2.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	49.4
5	2.5 (s, 1H)	67.2	2.61 (s, 1H)	67.4	2.57 (s, 1H)	67.5
6		37.7		37.9		37.9
7	5.90 (dd, $J = 17.2, 11.0$ Hz, 1H)	145.5	6.00 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H)	145.5	6.01 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H)	145.6
8	4.93 – 4.80 (m, 2H)	111.9	5.05 (da, $J = 17.6$ Hz, 1H)	111.8	5.08 – 4.98 (m, 2H)	111.6
8'	4.93 – 4.80 (m, 2H)		4.94 (da, $J = 10.8$ Hz, 1H)		5.08 – 4.98 (m, 2H)	
9	4.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)	74.4	4.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)	70.5	4.56 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)	69.2
9'	4.20 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)		4.53 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)		4.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)	
10		51.5		51.8		52.0
11	2.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	55.3	3.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	55.4	3.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	55.5
12	1.07 (s, 3H)	28.3	1.18 (s, 3H)	27.9	1.16 (s, 3H)	28.1
13	0.99 (s, 3H)	29.5	1.08 (s, 3H)	20.7	1.07 (s, 3H)	29.7
14	0.91 (s, 3H)	19.8	1.09 (s, 3H)	30.4	1.05 (s, 3H)	20.7
15	2.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.1	2.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.3	2.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.3
Me (Ts)	2.46 (s, 1H)	21.5				
1'		144.8		135.3		172.0
4'		132.9		150.6	7.43-7.39 (m, 3H)	134.3
2',6'	7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	127.8	8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	130.6	7.56-7.57 (m, 2H)	128.1
3',5'	7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	129.7	8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	123.7	7.43-7.39 (m, 3H)	128.9
7'				164.4	7.70 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H)	145.0
8'					6.48 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H)	117.7
9'						166.8

H/C	8		9		19		20	
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1		203.5		203.7		202.7	4.44 (sa, 1H)	76.3
2	5.81 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	122.5	5.81 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	122.9	5.82 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	123.0	5.33 (sa, 1H)	120.1
3		171.4		170.8		172.0		151.1
4	2.85 (d, $J = 6.62$ Hz, 1H)	48.6	2.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	49.1	2.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	48.4	2.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H)	49.5
5	2.13 (s, 1H)	67.2	2.54 (s, 1H)	67.3	2.57 (s, 1H)	67.4	1.77 (sa, 1H)	62.4
6		36.8		37.8		37.9		36.5
7	3.37 (dd, $J = 8.85, 2.64$ Hz, 1H)	85.8	$\delta$ 5.98 (dd, $J = 17.6, 10.5$ Hz, 1H)	145.6	6.06 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H)	145.9	6.04 (dd, $J = 17.4, 10.9$ Hz, 1H)	148.5
8	3.60 (m)	62.3	5.02 (dd, $J = 17.6, 0.7$ Hz, 1H)	111.4	5.16 - 5.10 (m, 1H)	112.0	4.94 - 4.88 (m, 2H)	109.3
8'	3.60 (m)		4.99 (dd, $J = 10.5, 0.7$ Hz, 1H)		5.16 - 5.10 (m, 1H)		4.94 - 4.88 (m, 2H)	
9	3.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)	79.0	4.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)	69.1	4.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H)	73.9	1.07 (s, 3H)	29.6
9'	3.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)		4.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)		4.47 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H)			
10		56.4		51.7		51.5		37.0
11	3.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	57.6	3.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	55.5	3.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	55.2	2.41 (m, 1H)	49.3
12	0.94 (s, 3H)	19.7	1.14 (s, 3H)	28.2	1.16 (s, 3H)	28.4	1.04 (s, 6H)	29.1
13	0.86 (s, 3H)	23.9	1.06 (s, 3H)	29.8	1.08 (s, 3H)	29.5	1.29 (s, 3H)	27.9
14	0.84 (s, 3H)	18.4	0.98 (s, 3H)	20.5	1.06 (s, 3H)	20.0	1.04 (s, 6H)	25.6
15	2.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.4	2.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.2	2.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.1	1.75 (t, $J = 1.7$ , 3H)	22.3
Me (Ms)					3.02 (s, 3H)	37.4		
Me (Ac)			2.08 (s, 3H)	20.7				
C=O(Ac)				172.0				

Tabla 5

H/C	11		14		15		16	
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1		199.5		206.9		203.0		201.8
2	5.86 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H)	126.6	5.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H)	121.7	5.75 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	122.7	5.86 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	123.8
3		164.3		170.3		170.3		171.3
4	2.06 (sa, 1H)	48.3	2.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)	48.8	2.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	48.7	3.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	47.2
5	2.12 (dd, $J = 11.2, 9.7$ , 1H)	55.3	2.37 (s, 1H)	64.5	2.17 (s, 1H)	65.5	2.36 (s, 1H)	68.1
6		36.4		38.6		38.0		37.3
7	5.55 (m, 1H)	137.5	4.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)	83.6	4.66 (dd, $J = 11.9, 1.8$ Hz, 1H)	81.7	5.65 (dd, $J = 17.6, 10.7$ Hz, 1H)	146.4
8	5.09 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H)	118.6	3.08 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H)	43.0	2.36 (dd, $J = 14.6, 11.9$ Hz, 1H)	36.3	5.12 (dd, $J = 10.7, 1.0$ Hz, 1H)	114.5
8'	5.03 (dd, $J = 16.9, 1.8$ Hz, 1H)		2.58 (dd, $J = 13.2, 7.4$ Hz, 1H)		2.23 (dd, $J = 14.6, 1.8$ Hz, 1H)		5.00 (dd, $J = 17.6, 1.0$ Hz, 1H)	
9	3.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)	69.5		201.1	9.64 (s, 1H)	72.3	3.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)	202.3
9'	3.21 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)						3.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)	
10		74.2		64.5		56.9		62.16
11	3.07 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H)	42.3	3.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)	55.8	2.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)	52.6	3.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	55.0
11'	1.91 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H)							
12	1.19 (s, 3H)	28.9	1.12 (s, 6H)	24.9	0.96 (s, 3H)	18.4	1.03 (s, 3H)	27.4
13	1.22 (s, 3H)	18.2	1.12 (s, 6H)	24.8	0.55 (s, 3H)	25.7	0.96 (s, 3H)	17.7
14	0.88 (s, 3H)	22.7	1.07 (s, 3H)	17.2	1.08 (s, 3H)	21.5	0.98 (s, 3H)	27.2
15	1.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H)	26.9	2.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H)	23.2	2.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.2	2.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.3
Me (Ts)			2.48 (s, 3H)	21.6	2.46 (s, 3H)	21.6		
1'				145.1		144.9		
2',6'			7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)	128.0	7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)	128.2		
3',5'			7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)	129.8	7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)	129.8		
4'				133.3		133.5		

Tabla 6

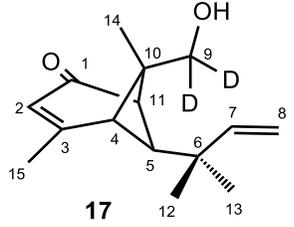
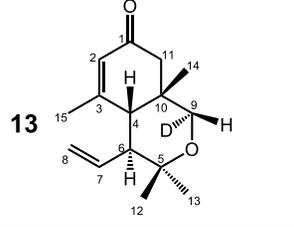
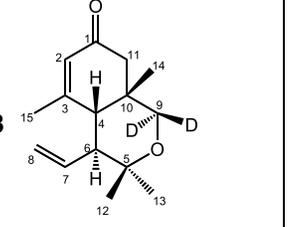
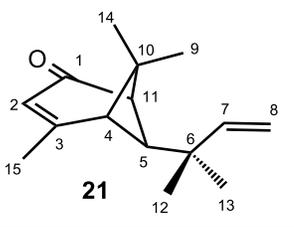
H/C								
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1		204.3				199.5		205.5
2	5.79 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	123.0	5.86 (sa, 1H)		5.87 (sa, 1H)	126.3	5.76 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H)	122.5
3		172.6				164.3		173.5
4	2.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	48.9	2.06 (sa, 1H)		2.06 (sa, 1H)	48.3	2.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	52.7
5	2.53 (s, 1H)	67.4	2.12 (dd, $J = 11.2, 9.7$ , 1H)		2.12 (dd, $J = 11.2, 9.7$ , 1H)	55.3	2.47 (s, 1H)	66.9
6		37.9				36.2		37.6
7	6.10 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H)	146.9	5.55 (m, 1H)		5.55 (m, 1H)	137.6	6.05 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H)	147.2
8	5.11 (dd, $J = 10.8, 0.9$ Hz, 1H)	110.9	5.09 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H)		5.09 (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 1H)	118.6	5.00 (dd, $J = 10.8, 0.7$ Hz, 1H)	110.3
8'	5.04 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H)		5.03 (dd, $J = 16.9, 1.8$ Hz, 1H)		5.03 (dd, $J = 16.9, 1.6$ Hz, 1H)		4.98 (dd, $J = 17.5, 0.7$ Hz, 2H)	
9		66.0 (t)	3.48 (s, 1H)				1.43 (s, 3H)	28.0
9'								
10		54.6				74.2		50.6
11	2.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	55.6	3.07 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H)		3.06 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H)	42.3	2.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	59.3
11'			1.92 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H)		1.91 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H)			
12	1.15 (s, 3H)	28.8	1.19 (s, 3H)		1.19 (s, 3H)	28.9	1.15 (s, 3H)	28.9
13	1.08 (s, 3H)	29.7	1.22 (s, 3H)		1.22 (s, 3H)	18.2	1.09 (s, 3H)	29.7
14	1.01 (s, 3H)	20.3	0.88 (s, 3H)		0.88 (s, 3H)	22.7	0.93 (s, 3H)	25.2
15	2.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.3	1.95 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H)		1.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H)	26.9	2.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)	23.2

Tabla 7

## BIBLIOGRAFÍA

1. "Productos naturales de la flora de mexicana. A. Romo de vivar. 1ra. ed. Editorial Limusa. México. **1985**, 59-66.
2. The biosynthesis of monoterpenes. D. V. Banthorpe, B. V. Charlwood, and M. J. O. Francis. *Chemical Reviews*, **1972**, Vol. 72, No. 2, 121.
3. Aceites esenciales. Alejandro Martínez M. Facultad Química Farmacéutica. Medellín. Febrero, **2003**.
4. Chemical and biological characteristics of *Cuminum cyminum* and *Rosmarinus officinalis* essential oils. Latif Gachkar, Davood Yadegari, Mohammad Bagher Rezaei, Masood Taghizadeh, Shakiba Alipoor Astaneh, Iraj Rasooli. *Food Chemistry*. **2007**, 102, 898-904.
5. Variation in the chemical composition of cone volatiles within the African cycad genus *Encephalartos*. Terence N. Suinyuy, John S. Donaldson, Steven D. Johnson. *Phytochemistry*, **2013**, 85, 82-91.
6. Chemical differentiation of *Boswellia sacra* and *Boswellia carterii* essential oils by gas chromatography and chiral gas chromatography–mass spectrometry. Cole L. Woolley, Mahmoud M. Suhail, Brett L. Smith, Karen E. Boren, Lindsey C. Taylor, Marc F. Schreuder, Jeremiah K. Chai, Hervé Casabianca, Sadqa Haq, Hsueh-Kung Lin, Ahmed A. Al-Shahri, Saif Al-Hatmi, D. Gary Young. *J. Chromatography A.*, **2012**, 1261, 158-163.
7. A fragrant introduction to terpenoid chemistry. Charles S. Sell. *The Royal Society of Chemistry*, ISBN 0-85404-681-X. **2003**. 95.
8. Characterization and antimicrobial activity of essential oils of industrial hemp varieties (*Cannabis sativa* L.). Lorenzo Nissen, Alessandro Zatta, Llaría Stefanini,

- Silvia Grandi, Barbara Sgorbati, Bruno Biavati, Andrea Monti. *Fitoterapia*, **2010**, 81, 413-419.
9. Síntesis de carveol, carvona, verbenol y verbenona. Rolando de J. Barrera, Edwin A. Alarcón, Lina M. González, Aída L. Villa, Consuelo Montes de Correa. *Ingeniería y Competitividad*, **2008**, Vol. 10, No. 1, 43-63.
10. Identification of (1*R*)-(+)-Verbenone in Essential Oils of *Rosmarinus officinalis* L. Uzi Ravid, Eli Putievsky, Irena Katzir, Efraim Lewinsohn and Nativ Dudai. *Flavour and Fragrance Journal*, **1997**, 12, 109-112.
11. Verbenone Structural Analogues Isolated from *Artemesia aucheri* as Natural Acaricides against *Dermatophagoides spp.* and *Tyrophagus putrescentiae*. Ji-Yeon Yang and Hoi-Seon Lee. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 12292-12296.
12. Composition of the essential oil of marjoram (*Origanum majorana* L.). M. E. Komaitis. *Food Chemistry*. **1992**, 45, 117-118.
13. Essential Oil of *Dyssodia acerosa* DC. Mario R. Tellez, Rick E. Estell, Ed L. Fredrickson, and Kris M. Havstad. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3276-3278.
14. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils of *Pistacia lentiscus* var. chia. Prokopios Magiatis, Eleni Melliou, Alexios-Leandros Skaitsounis, Loanna B. Chinou, and Sofia Mitaku. *Planta Medica*. **1999**, 65, 749-752.
15. Chemical Evaluation of Volatile Oils in *Eucalyptus* Species. Allan F. M. Barton, Juhana Tjandra, and Peter G. Nicholas. *J. Agric. Food Chem.* **1989**, 37, 1253-1257.
16. Constituents of the essential oil of *Blepharocalyx tweediei*. Edilberto C. Talenti, Hugo A. Taher, and Germán O. Ubierno. *Journal of Natural Products*. **1984**, Vol. 47, No. 5, 905-906.
17. Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives. Luisa U. Román, Rosa E. del Rio, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda, Daniel Cervantes, Raúl Castañeda, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, 50, 3965-3972.

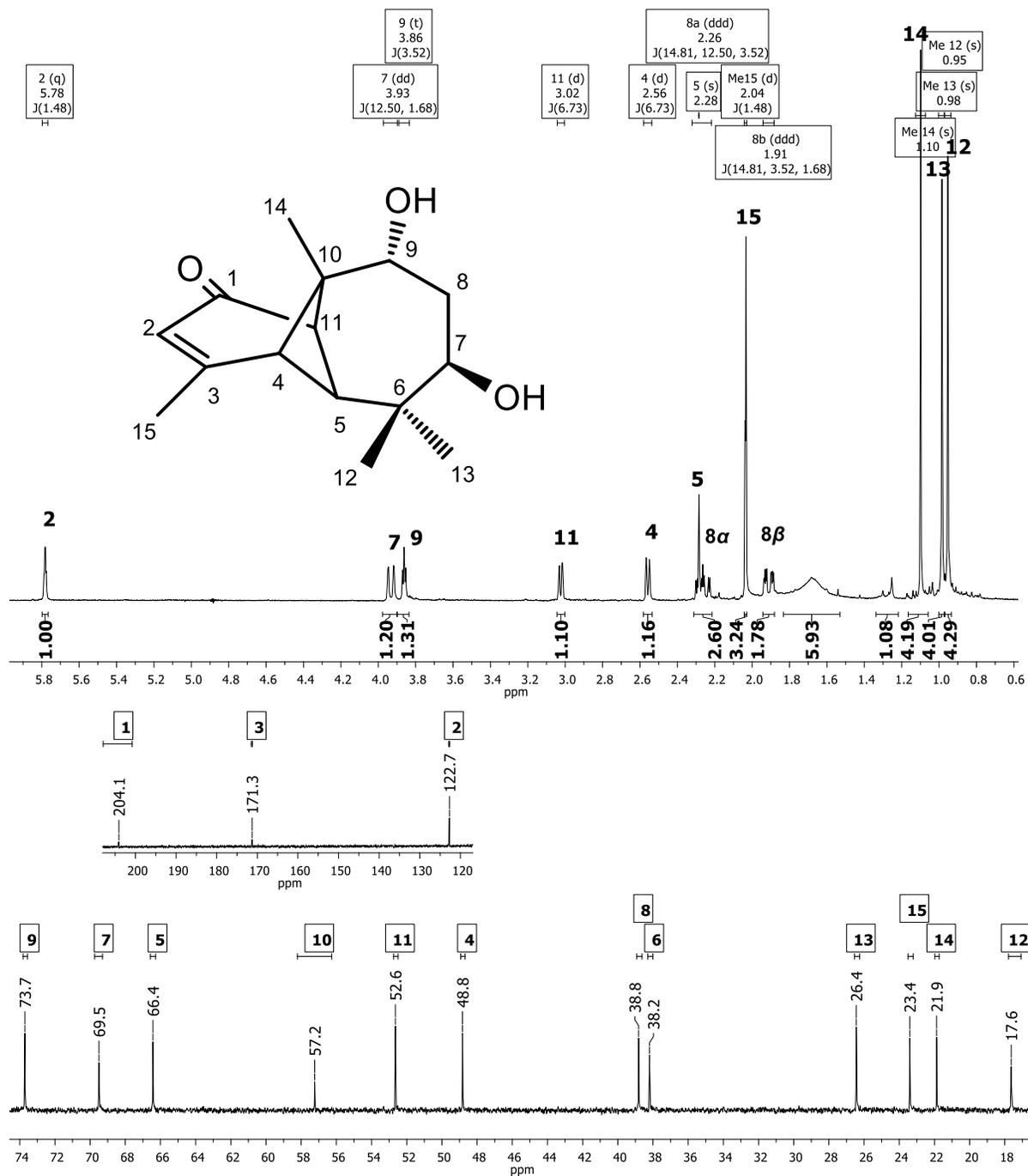
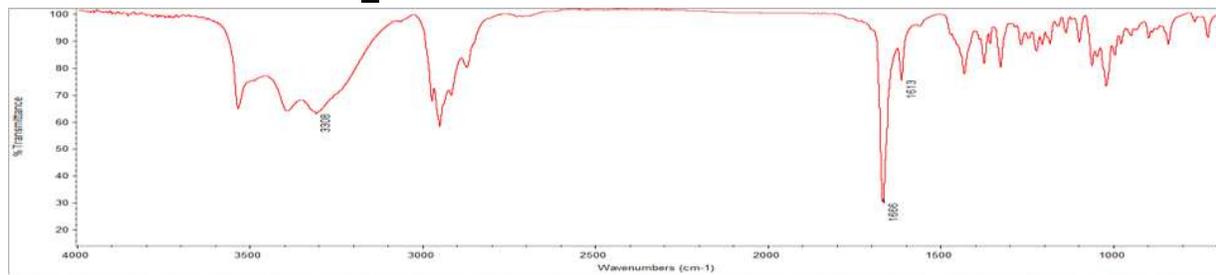
18. Textbook of Organic Chemistry. Richter G. H., 2nd ed. Editorial: John Wiley & Sons. New York. **1945**. 663-666.
19. Preparation of Optically Active Apoverbenone and Verbenone from Nopinone by Use of the Sulfenylation-Dehydrosulfenylation Method. Stability and Reactivity Attributable to Absolute Configuration at the Sulfur Atom in Sulfoxides. Hiroshi Kosugi, Jaseung Ku, and Michiharu Kato. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6939-6946.
20. BF<sub>3</sub>-induced cyclobutane-opening of verbenone and its deconjugate homolog. Efficient preparation of *o*-mentha-1,8-dien-3-one and *o*-menth-1-en-3-one in optically active forms. Takashi Kusakari, Tsuyoshi Ichiyanagi, Hiroshi Kosugi and Michiharu Kato. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 339-346.
21. Allylic Oxidation of Olefins with Chromium Trioxidepyridine Complex. William G. Dauben, Milton Lorber and Dwight S. Fullerton. *The Journal of Organic Chemistry*, **1969**, Vol. 34, No. 11, 3587-3592.
22. Co(II)-Catalysed Allylic Oxidation of  $\alpha$ -Pinene by Molecular Oxygen; Synthesis of Verbenone. Marja Lajunen and Ari M-P. *Tetrahedron Letters*, **1994**, Vol. 35. No 25. 4461-4464.
23. Oxidation of  $\alpha$ -pinene to verbenone using silica-titania co-gel catalyst. Paul McMorn, Glyn Roberts and Graham J. Hutchings. *Catalysis Letters*, **2000**. 67, 203-206.
24. Reactions of verbenone dienolate with aromatic aldehydes. Marek Majewski, Nicholas M. Irvine and Scott E. *Synthetic communications*, **1995**, 25(20), 3237-3246.
25. A New and Practical Approach to the Synthesis of Taxol and Taxol Analogues: The Pinene Path. Paul A. Wender and Thomas P. Mucciaro. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5878-5879.
26. Oxidative Coupling of the Enolate Anion of (1*R*)-(+)-Verbenone with Fe(III) and Cu(II) Salts. Two Modes of Conjoining This Bicyclic Ketone across a Benzene Ring. Leo A. Paquette, Eugene I. Bzowej, Bruce M. Branam, and Kenneth J. Stanton. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7277-7283.
27. Photoisomerization of antiaggregation pheromone verbenone: Biological and Practical implications with respect to the mountain pine beetle, *Dendroctonus*

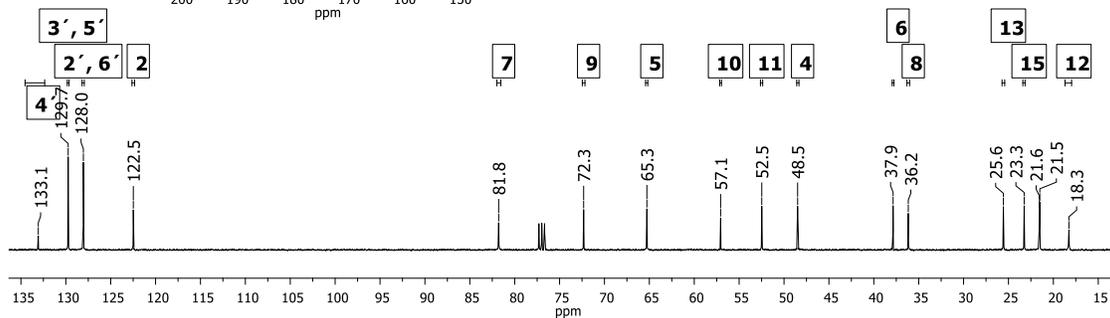
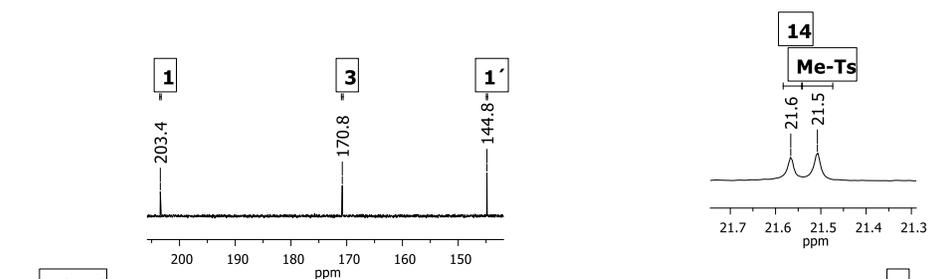
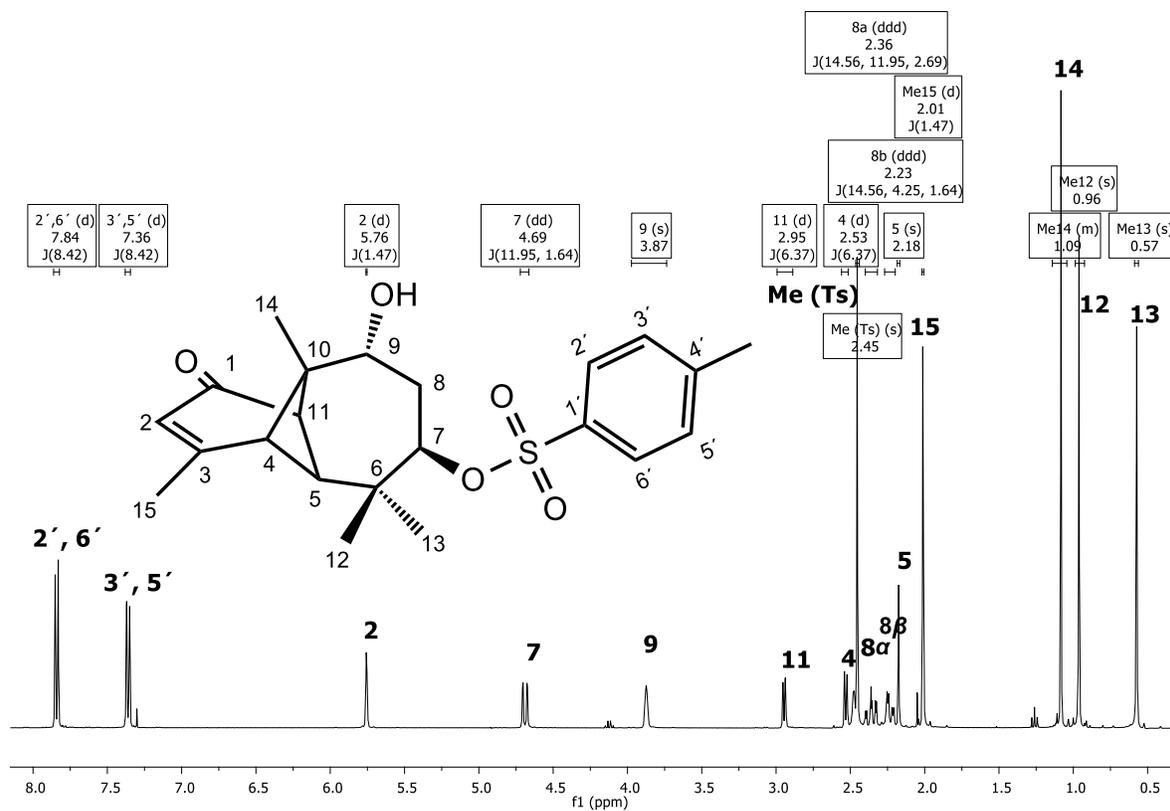
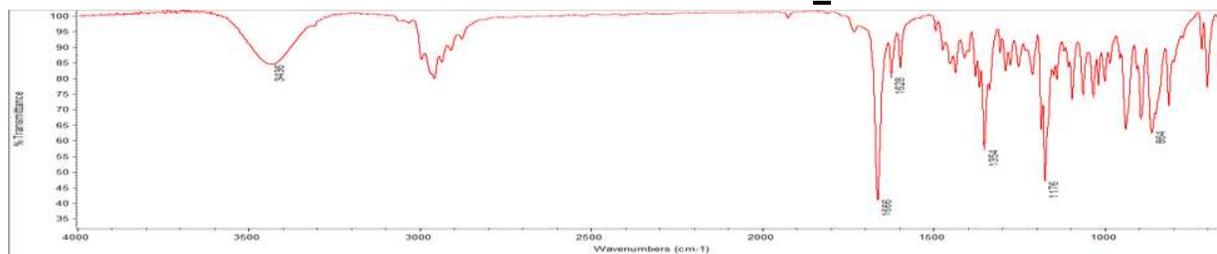
- ponderosae* Hopkins (Coleoptera: Scolytidae). B.C. Kostyk, J.H Borden, and G. Gries. *Journal of Chemical Ecology*, **1993**, Vol. 19, No. 8.
28. New chiral polyfunctional cyclobutane derivatives from (-)-verbenone: possible surfactant behavior. Jimena Ospina, Alessandro Sorrenti, Ona Illa, Ramon Pons, Rosa M. Ortuño. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, 24, 713-718.
29. Molecular Rearrangements in the Longipinene Series. Luisa U. Román, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Rosa María Domínguez-López, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products*. **1992**, 55, 577-588.
30. Preparation of a new longipinane derivative from *Stevia serrata*. Luisa U. Román, Manuel Loeza-Coria, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Eugenio Sánchez-Arreola, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products*. **1993**, 56, 1148-1152.
31. Preparación y reordenamiento del mesilato de pinenol. Tesis que para obtener el título de Químico Farmacobiólogo presentó Luis Mendoza Leyva. 11 de diciembre del 2015.
32. The Use of X-ray Crystallography to Determine Absolute Configuration. H. D. Flack y G. Bernardinelli. *Chirality*, **2008**, 20, 681-690.
33. Activation of 7-Endo over 6-Exo Epoxide Openings. Synthesis of Oxepane and Tetrahydropyran Systems Nicolaou, K. C., Prasad, C. V. C., Somers, P. K. y Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 14.
34. The Oxepane Motif in Marine Drugs. Héctor Barbero, Carlos Díez-Poza y Asunción Barbero. *Mar. Drugs*, **2017**, 15, 361.
35. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. Gilmore, K. y Alabugin, I. V. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6513.
36. The Application of Cyclobutane Derivatives in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1485-1537.

## ANEXOS. Espectros de RMN e IR.

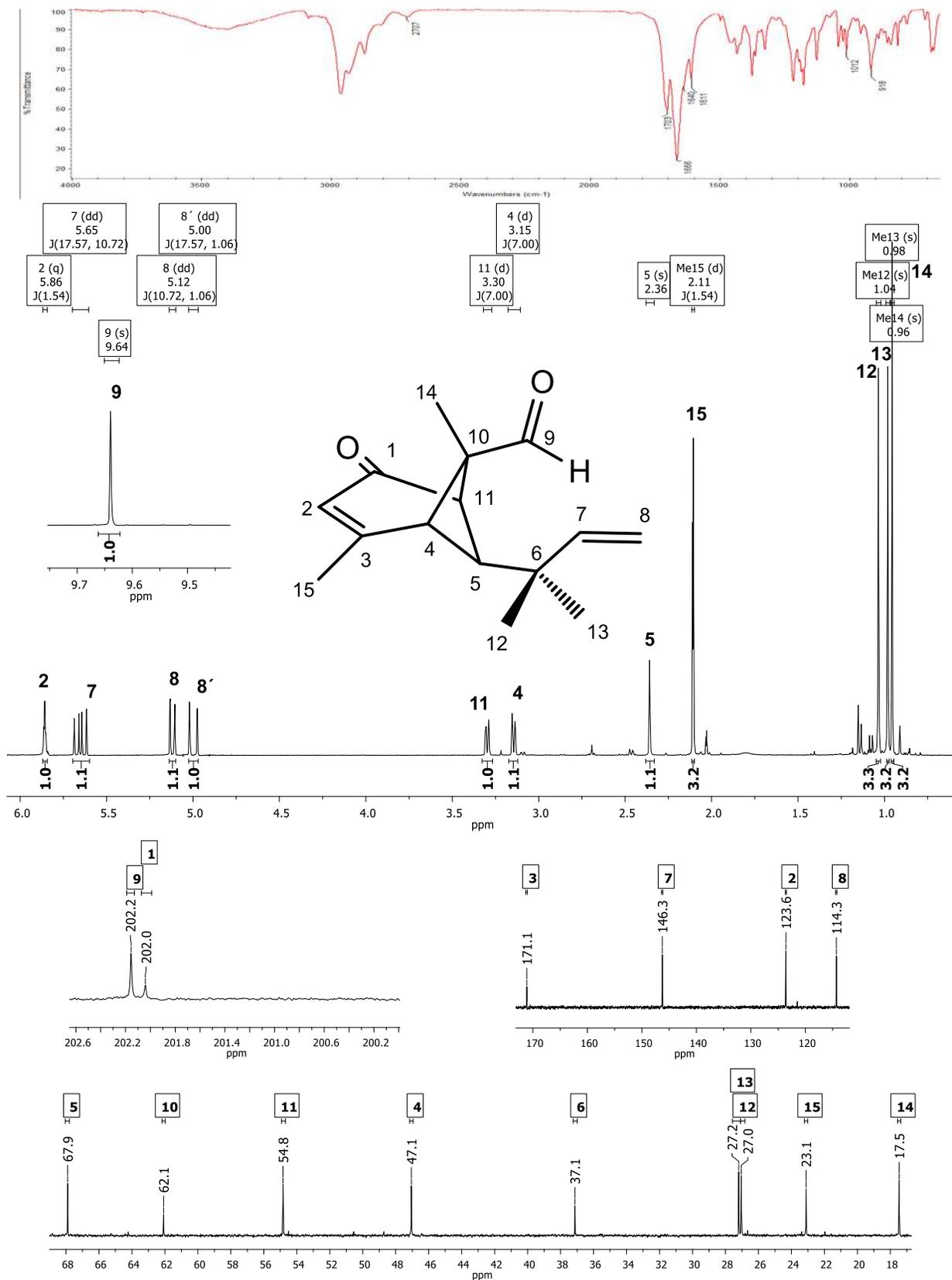
RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz y  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$   
y TMS como referencia interna.

## LONGIPINENDIOLONA 1

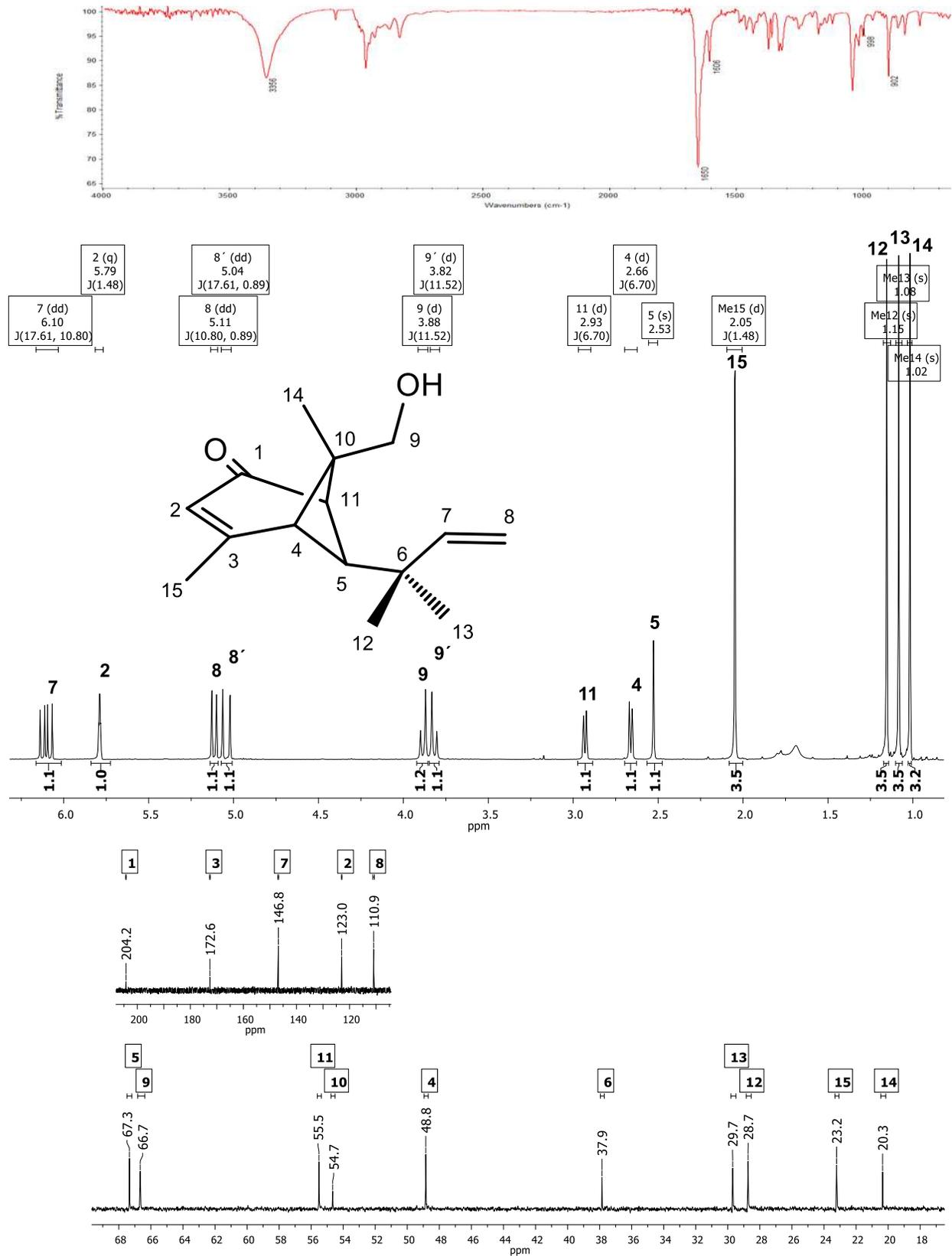


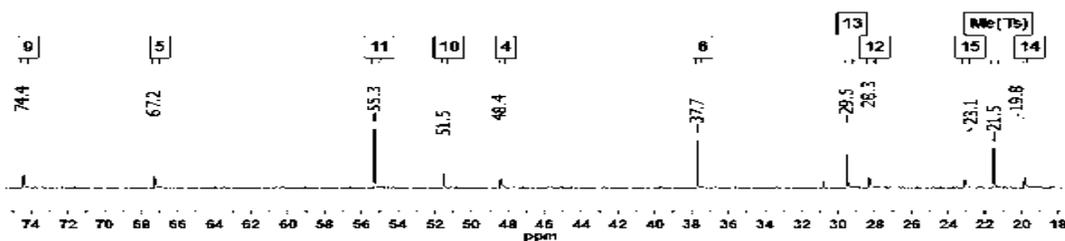
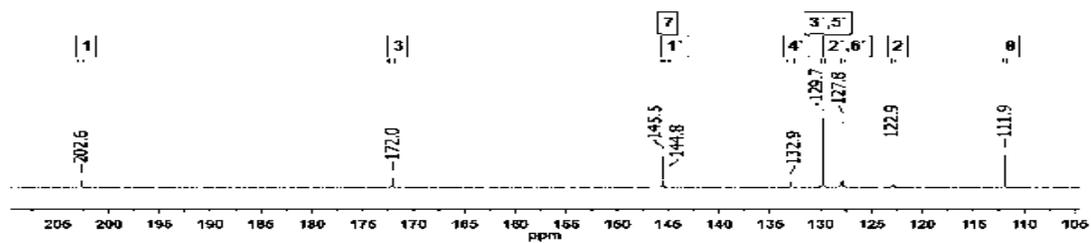
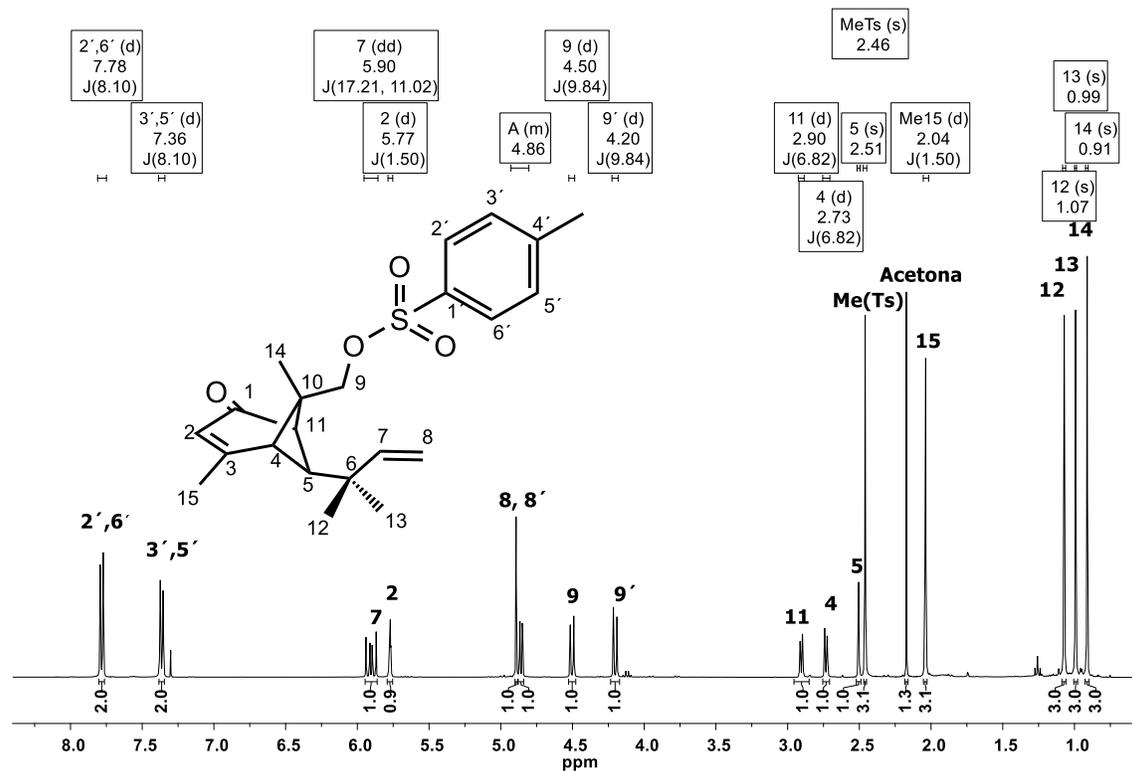
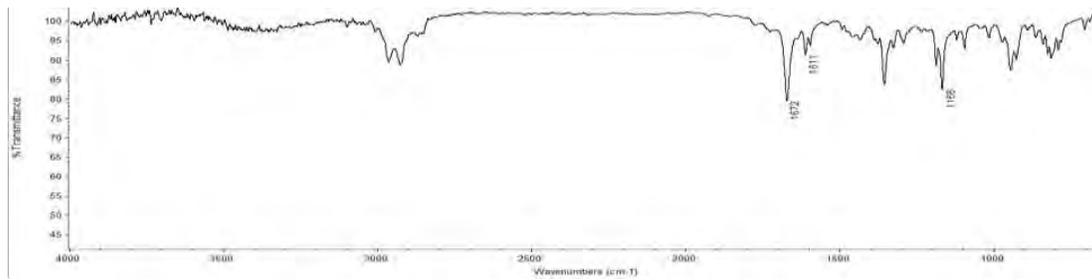
MONOTOSILATO DE DIOL 2

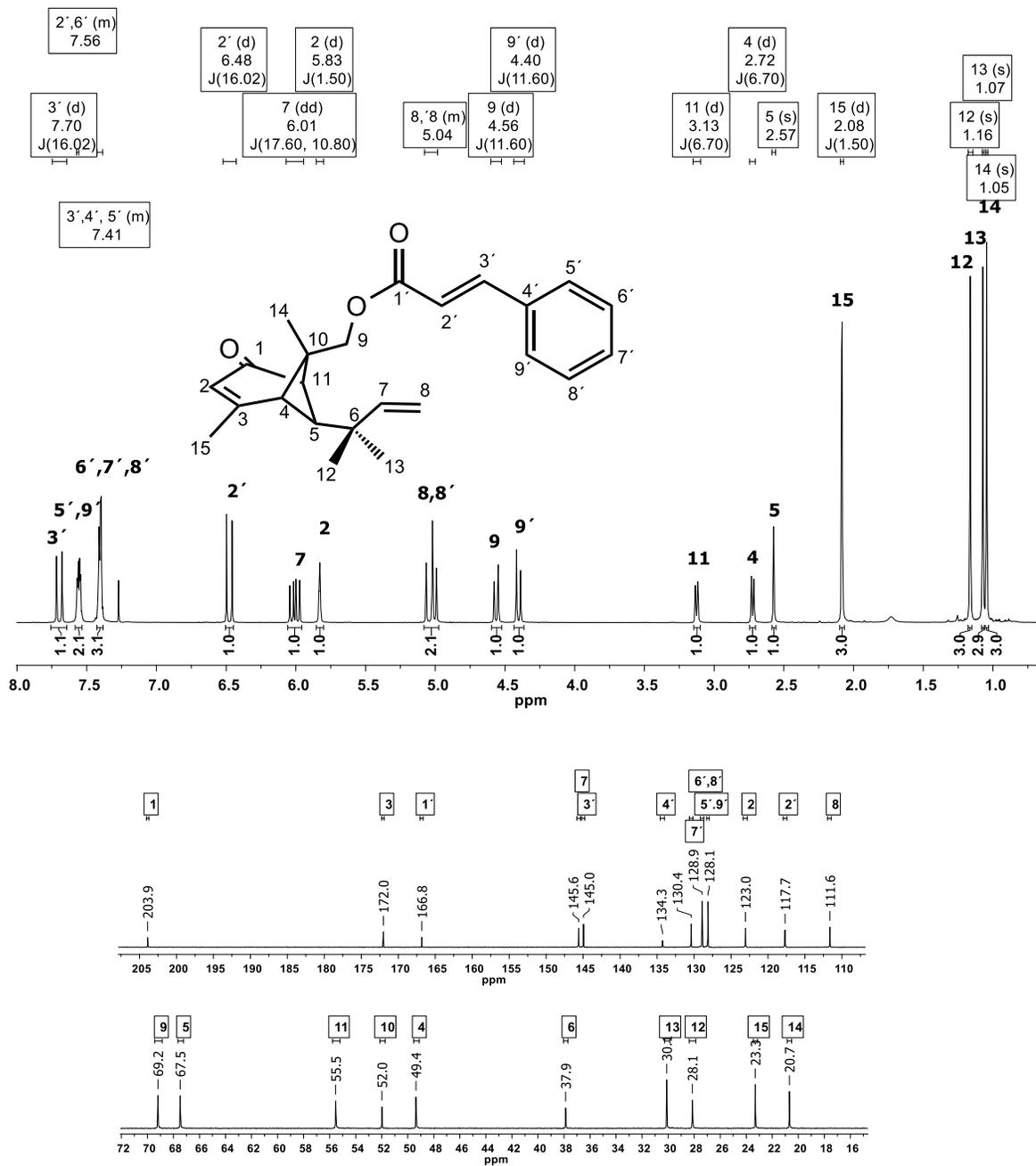
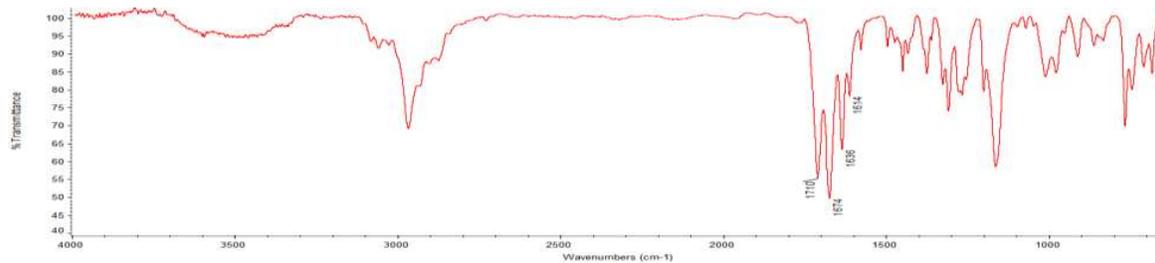
## ALDEHÍDO 3

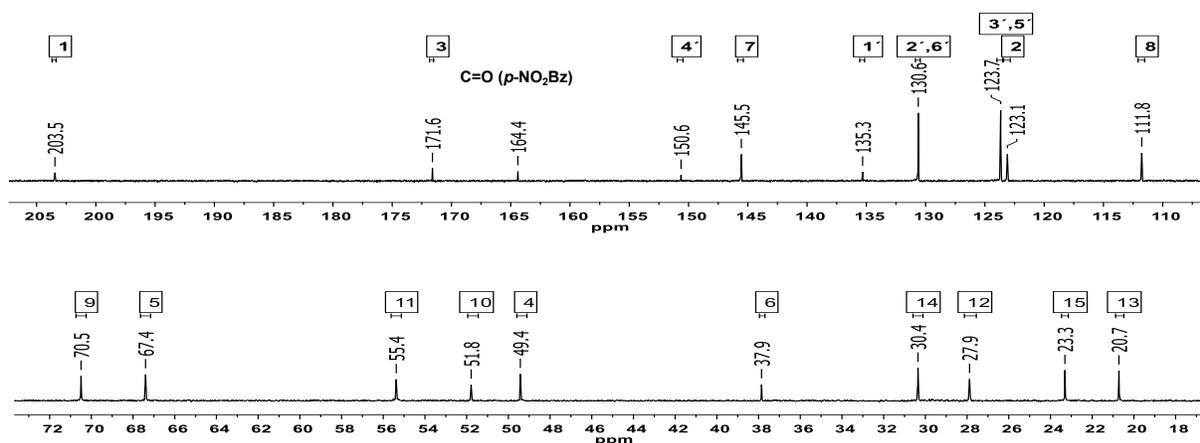
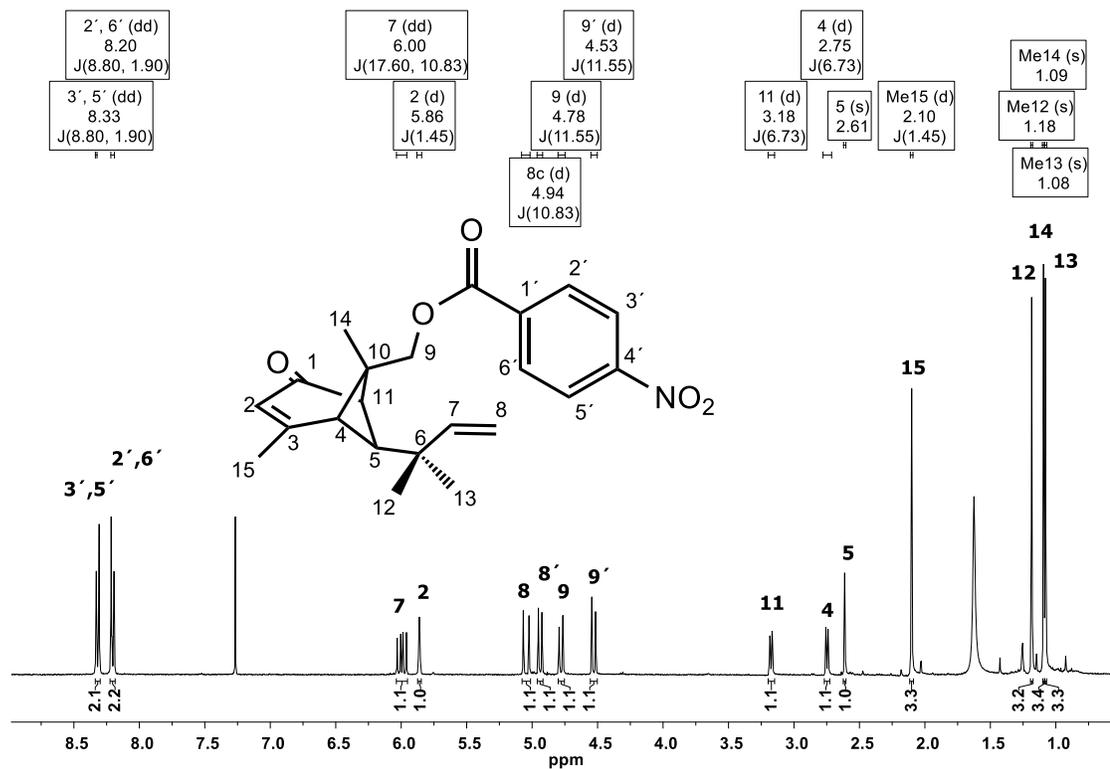
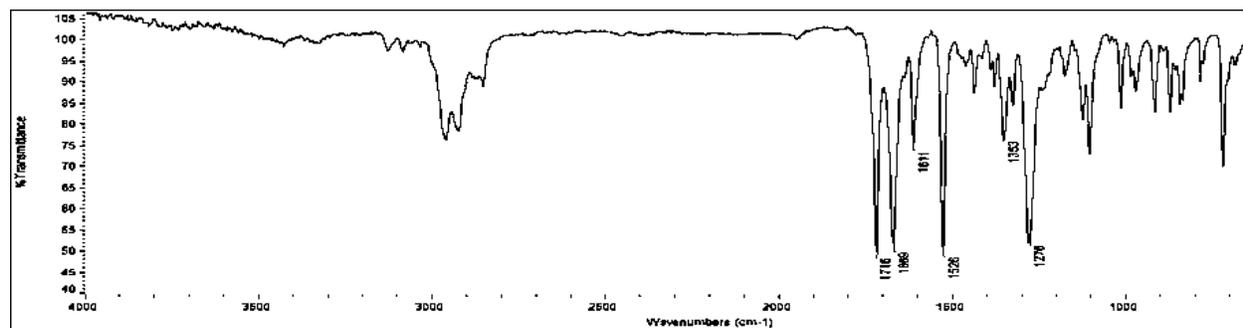


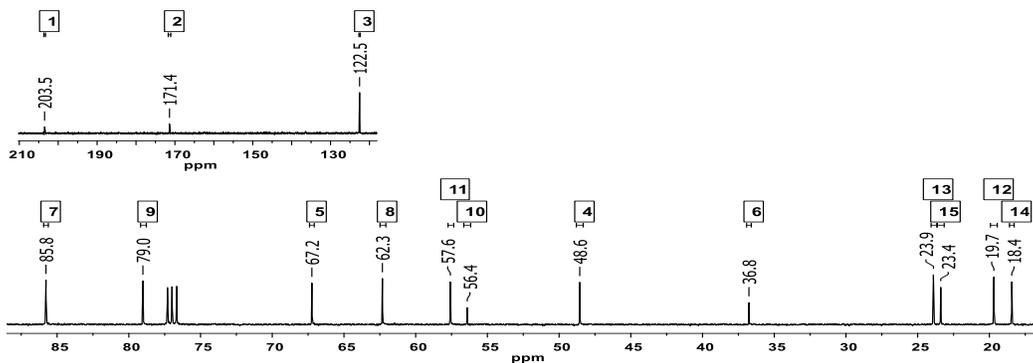
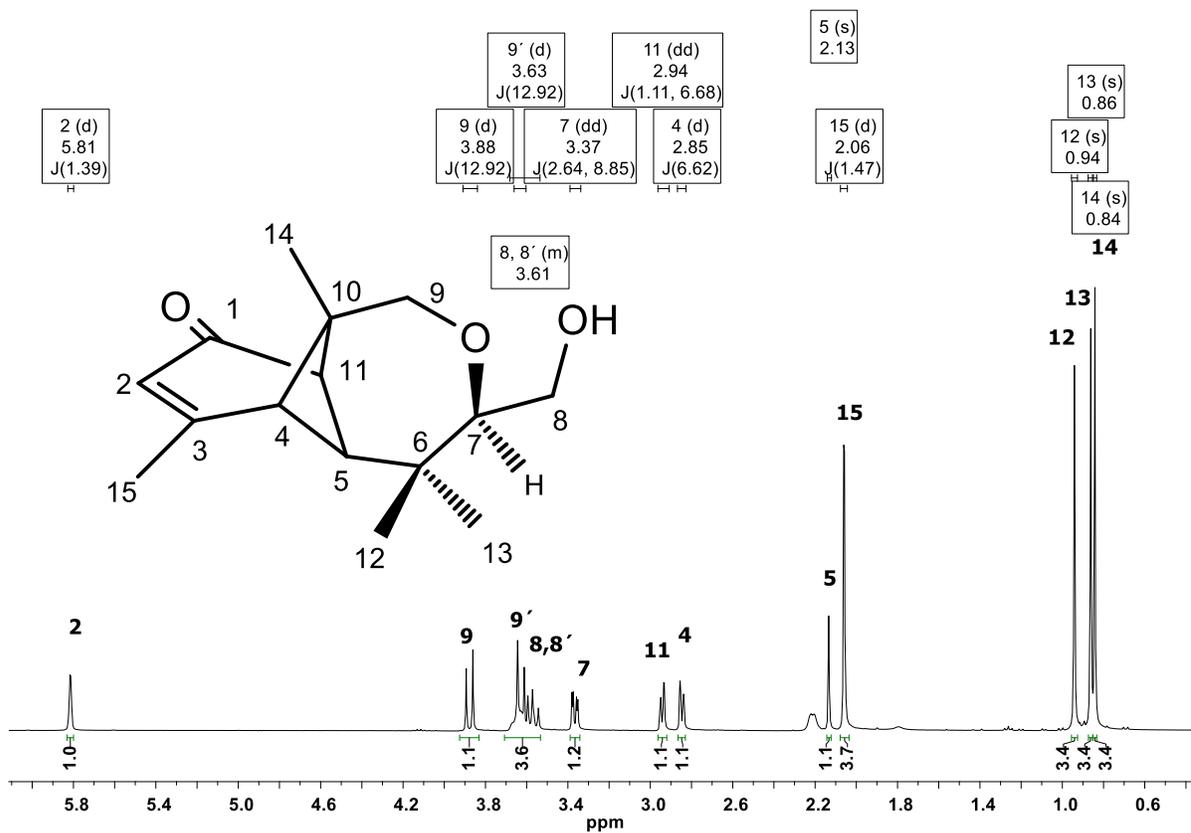
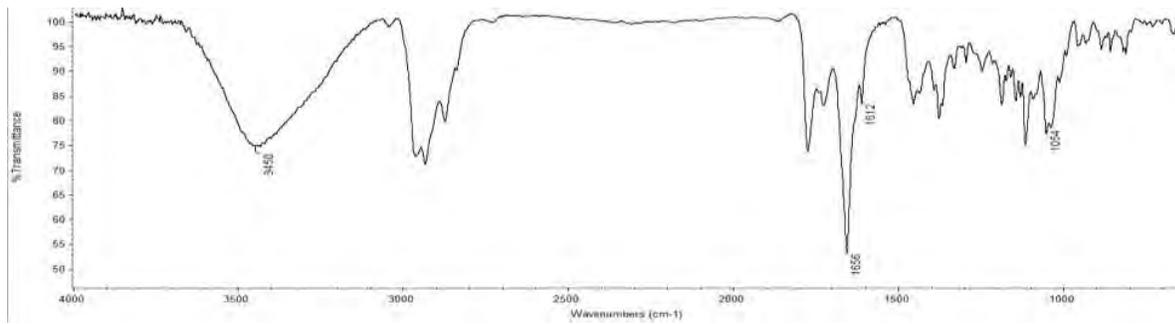
## PINENOL 4

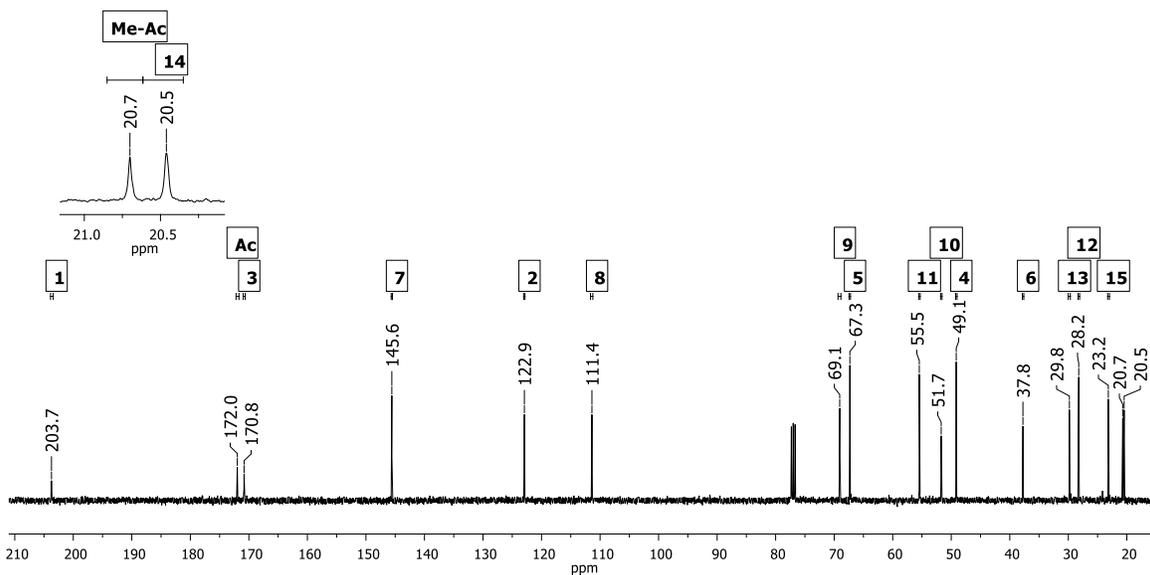
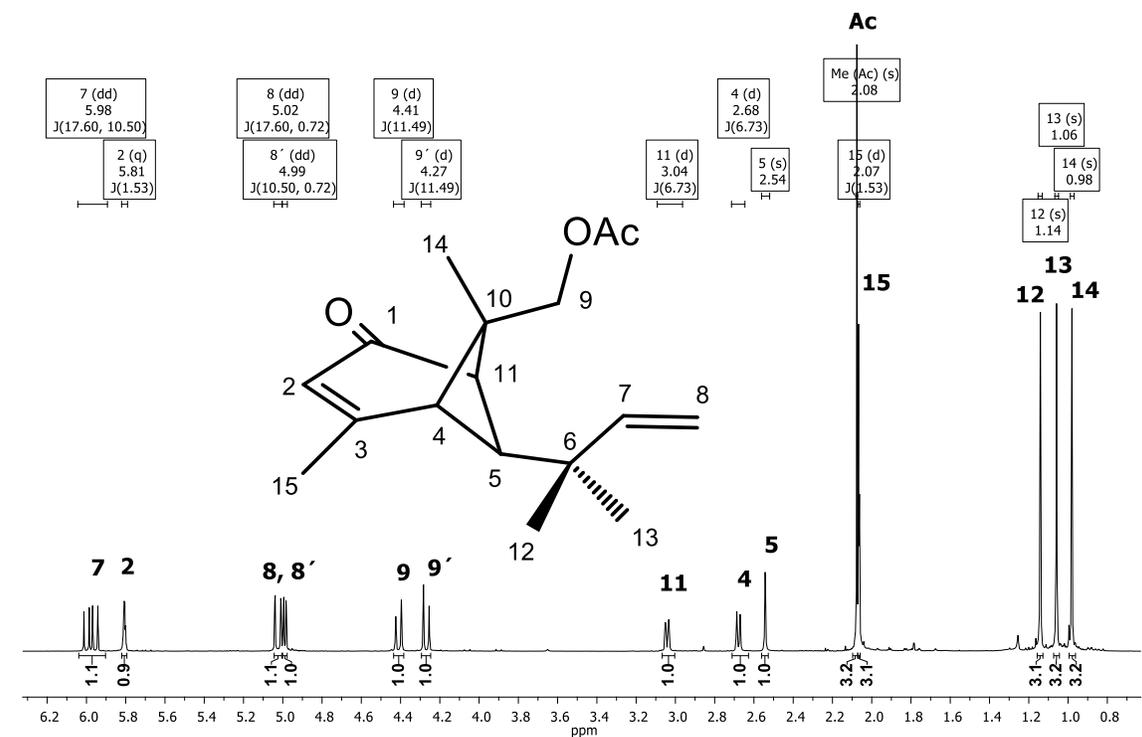
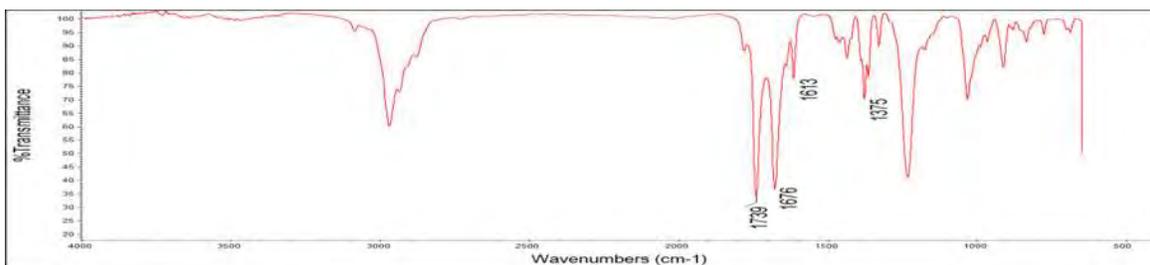


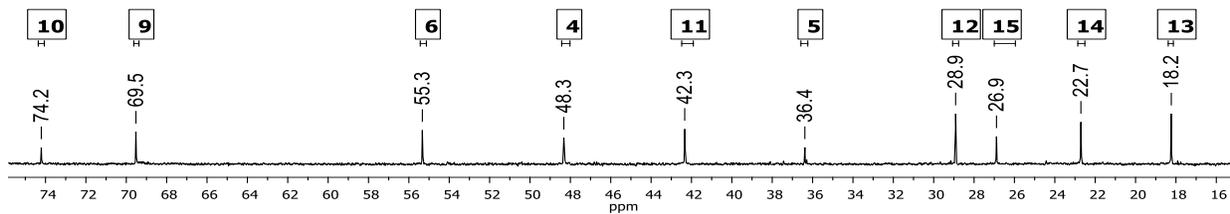
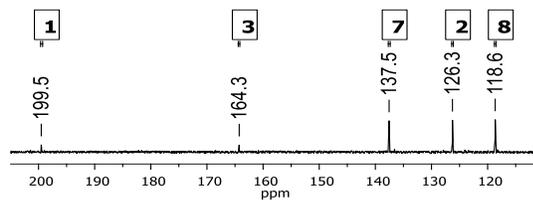
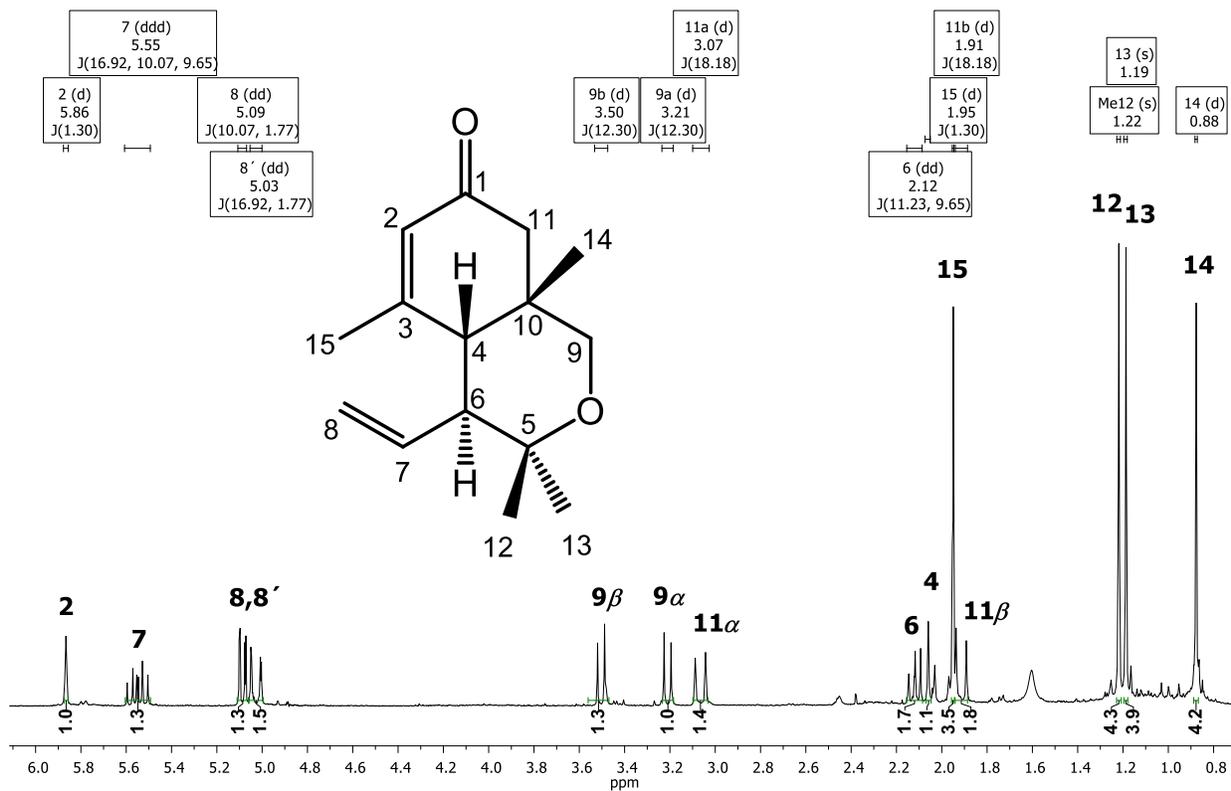
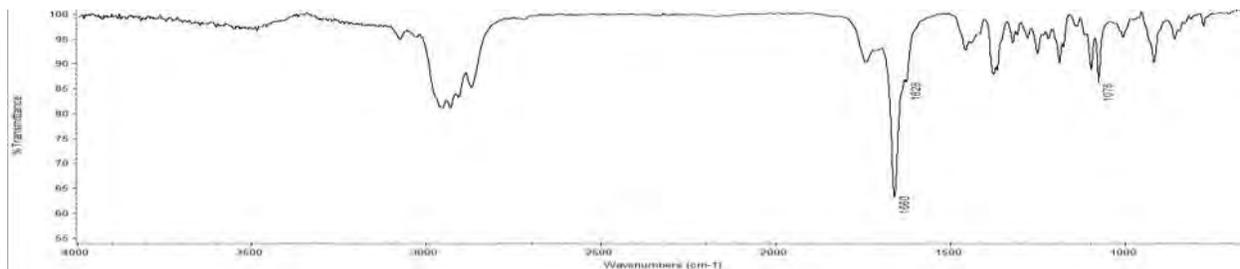
TOSILATO DE PINENOL 5

CINAMATO DE PINENOL 6.

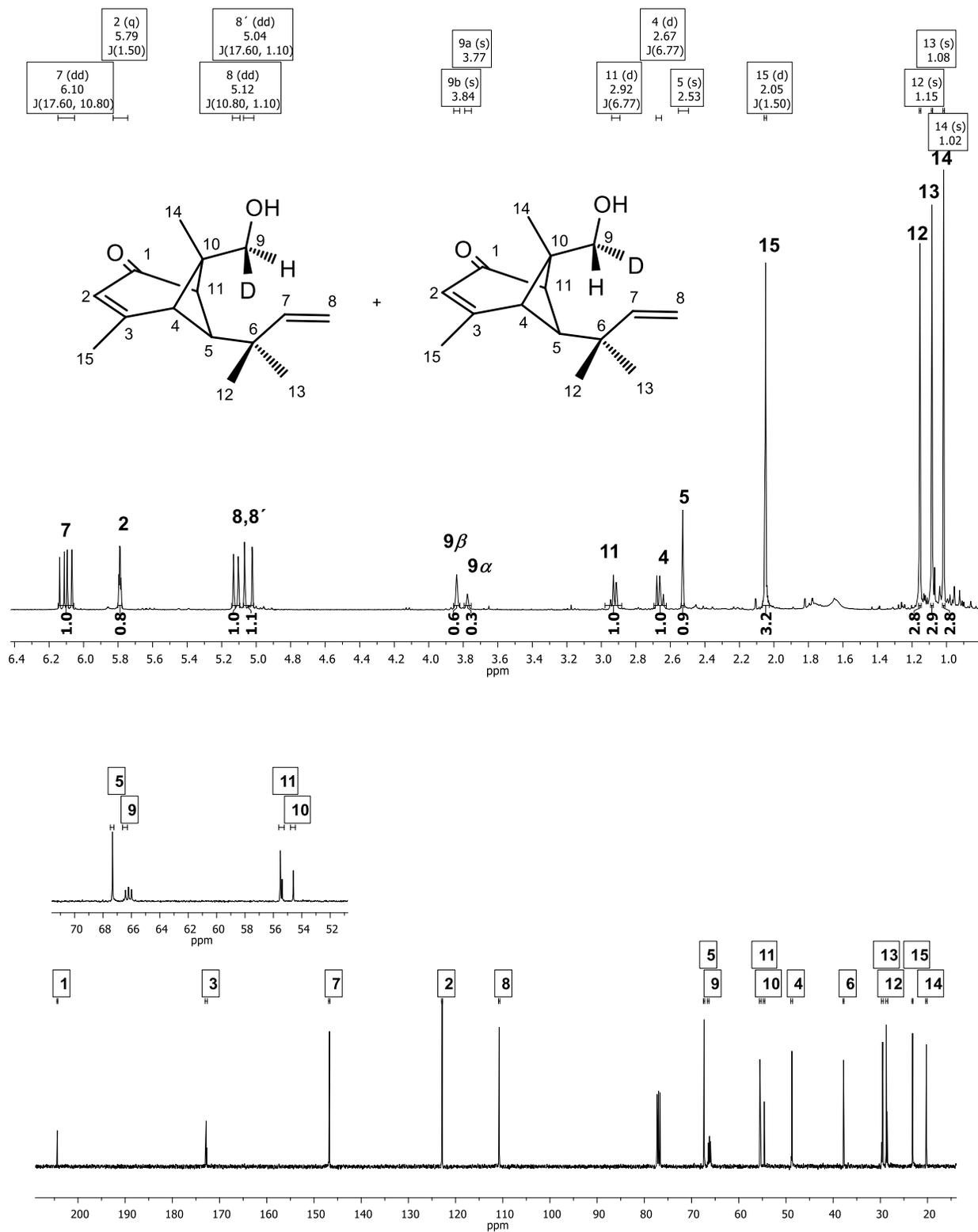
***p*-NO<sub>2</sub>-BZO de PINENOL 7.**

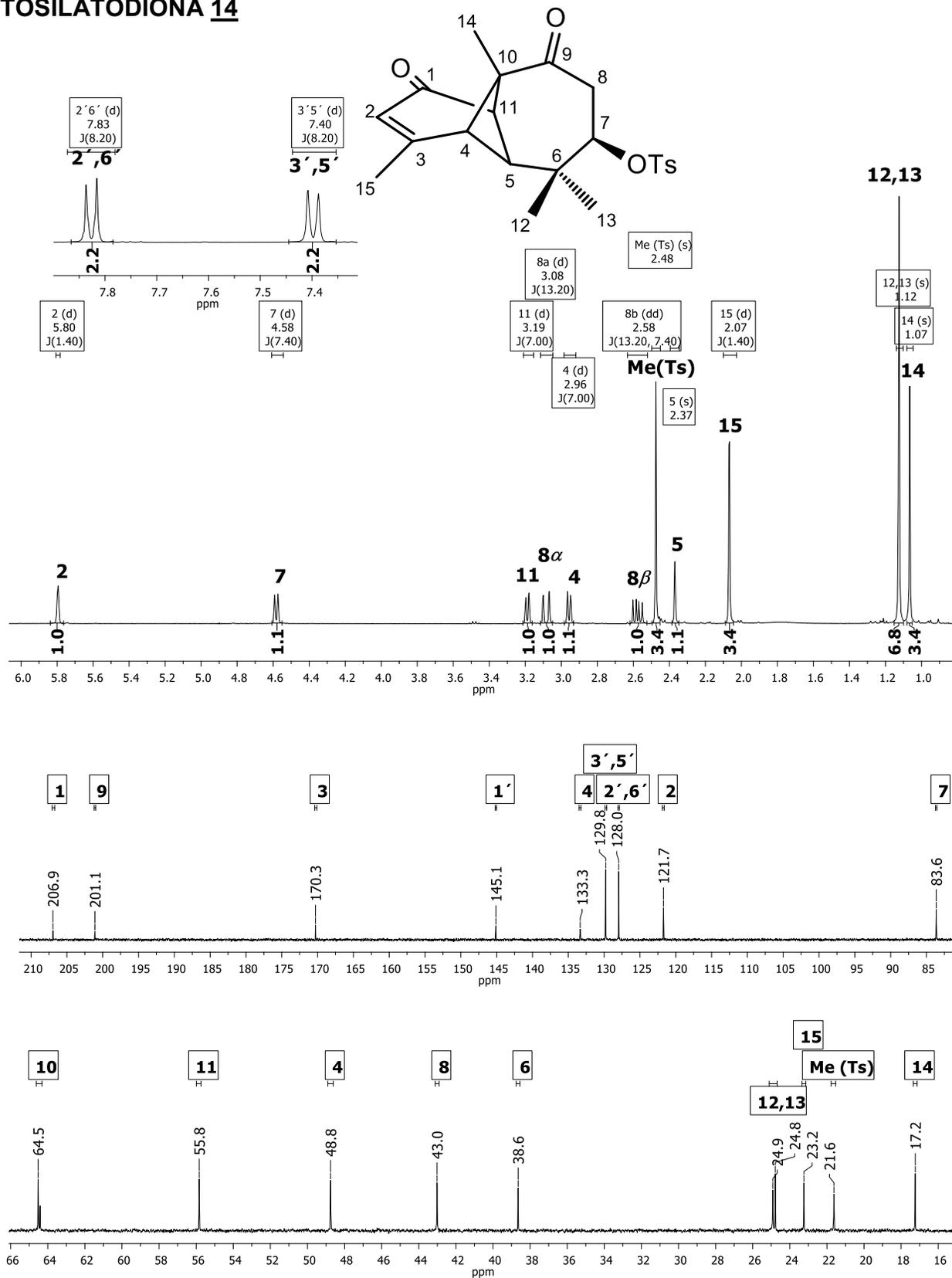
OXEPANO **8**.

ACETATO DE PINENOL **9**

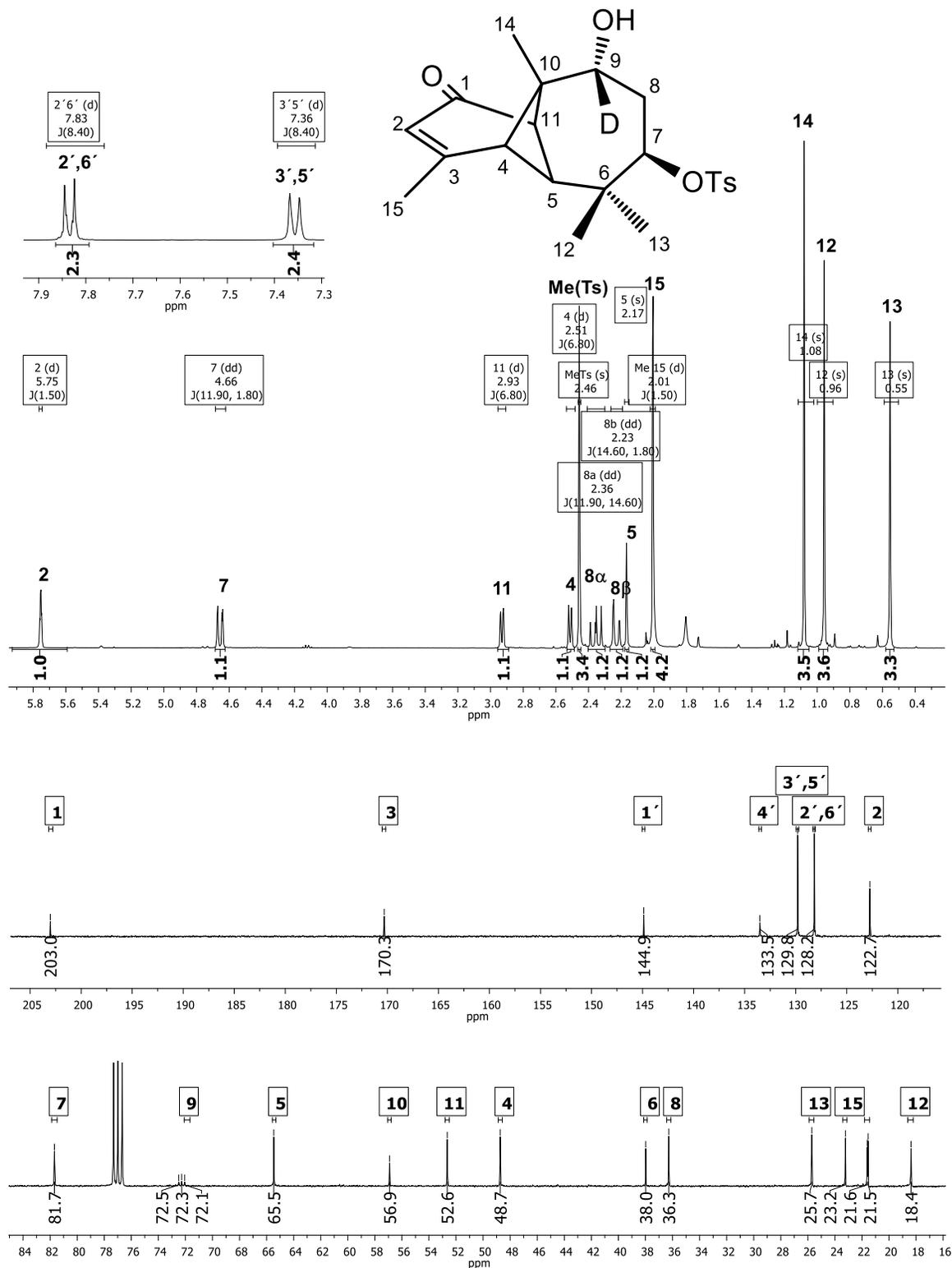
TETRAHIDROPIRANO **11**

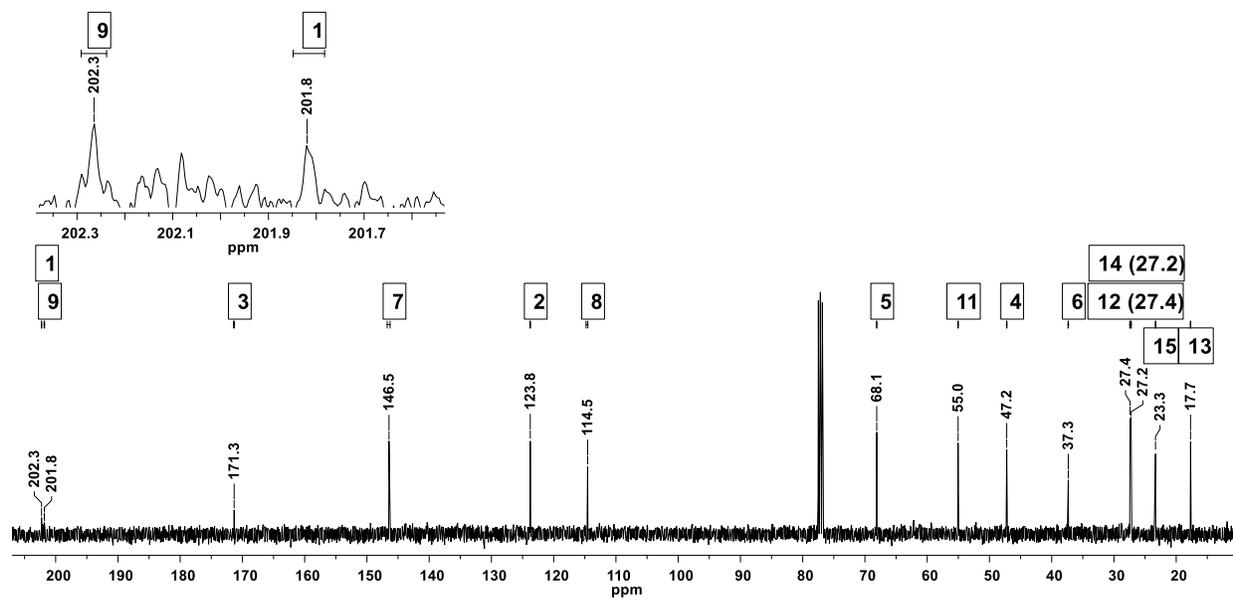
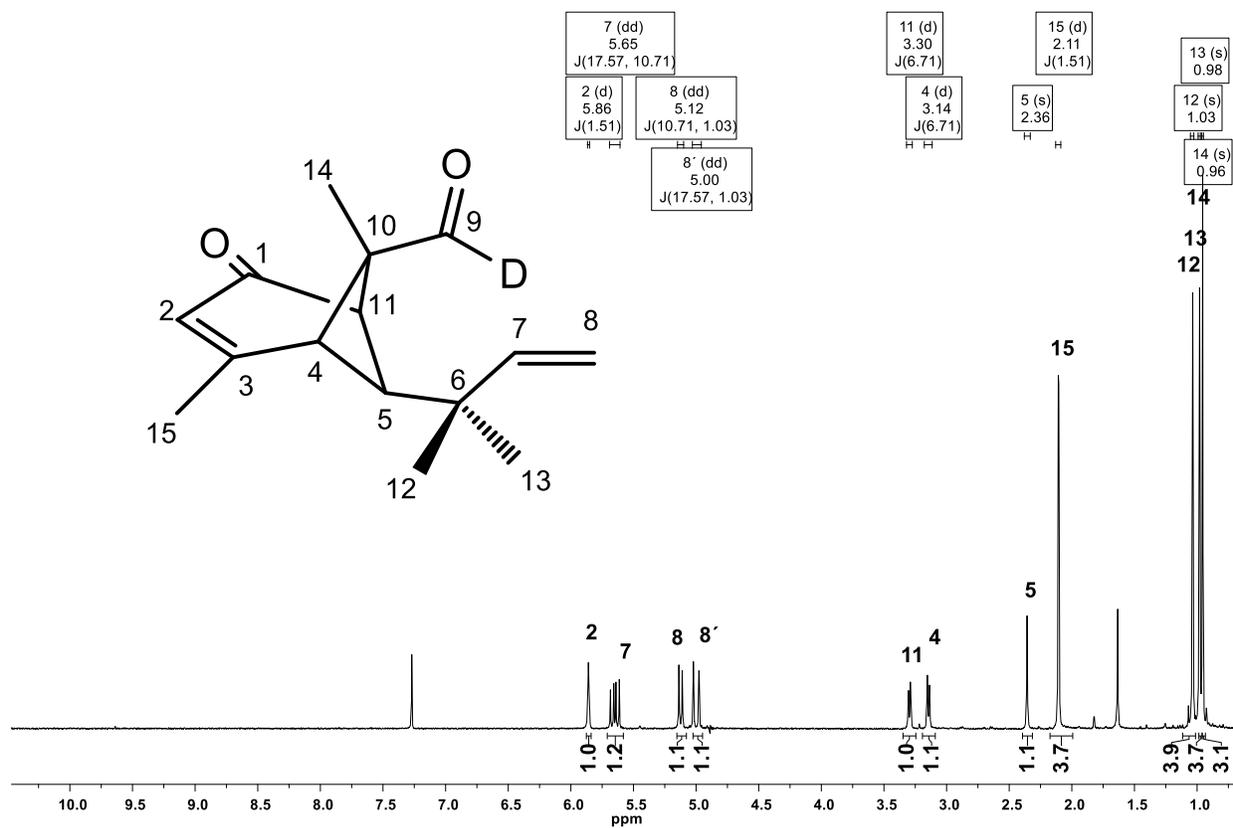
## PINENOL MONODEUTERADO

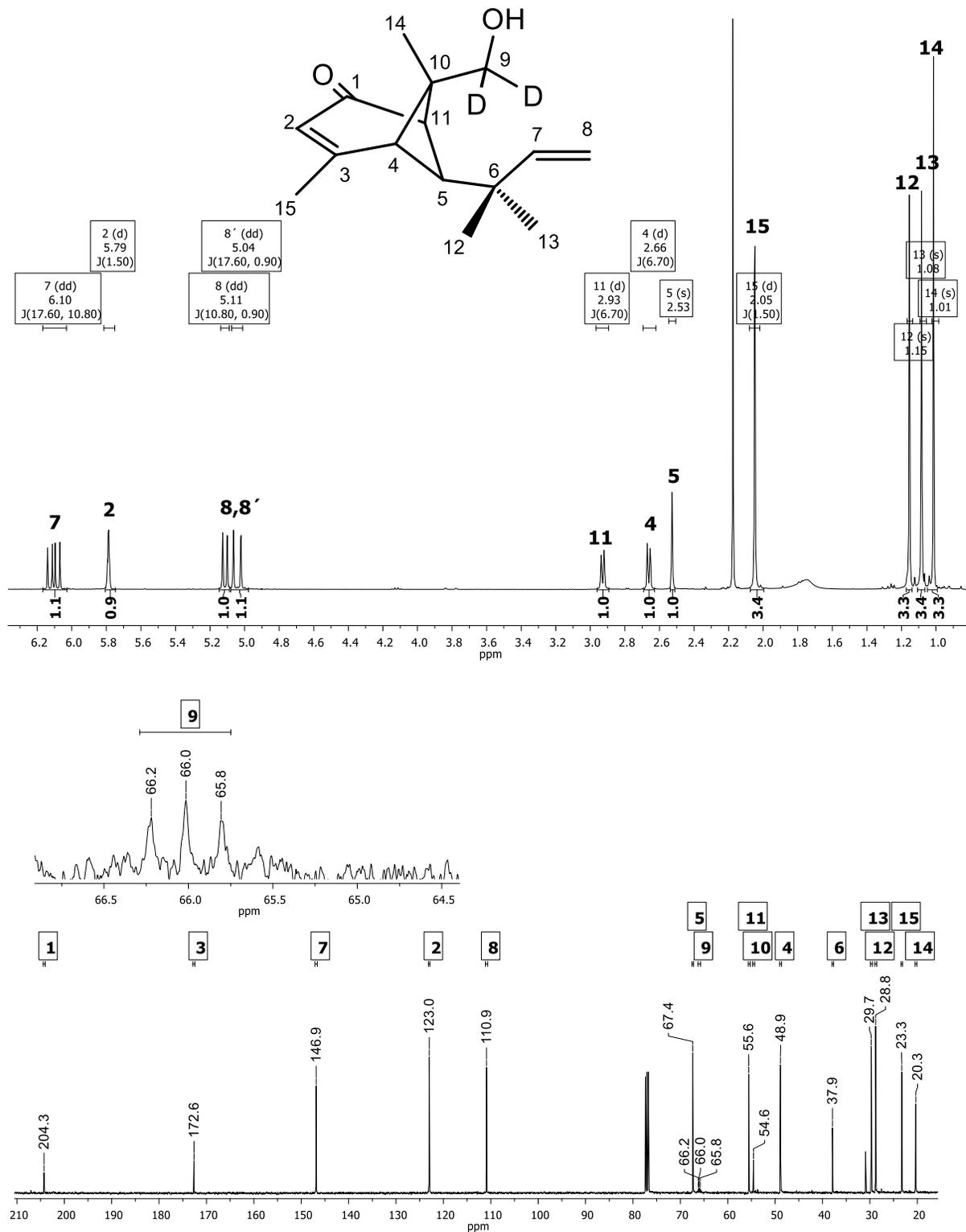


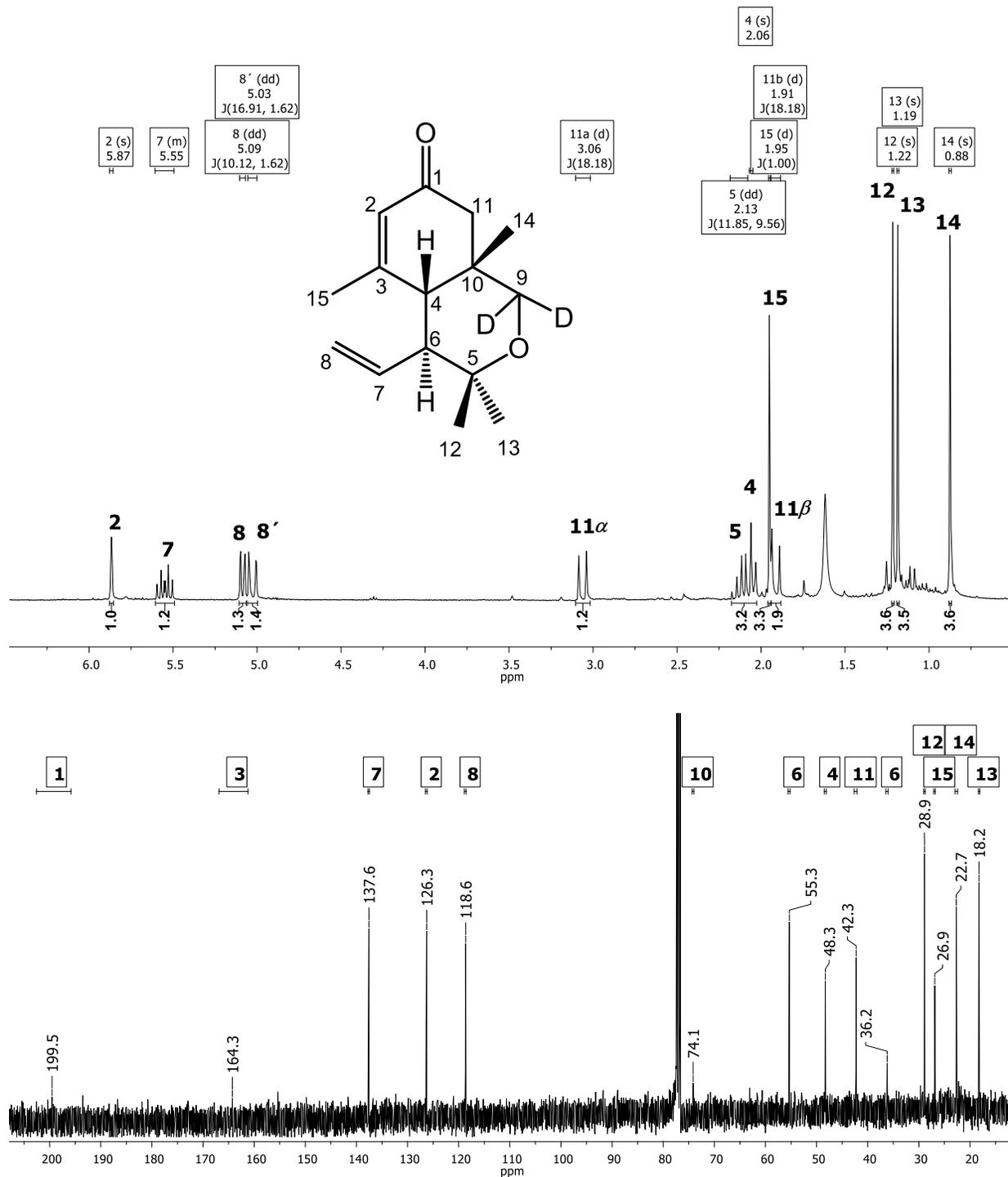
TOSILATODIONA **14**

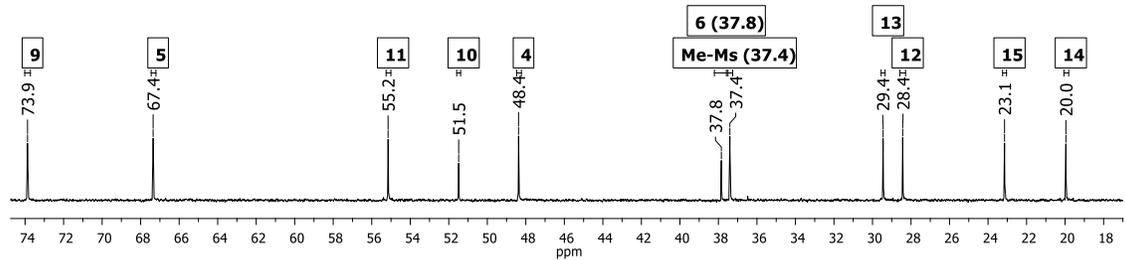
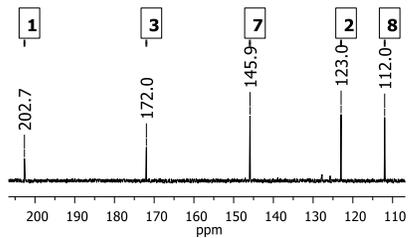
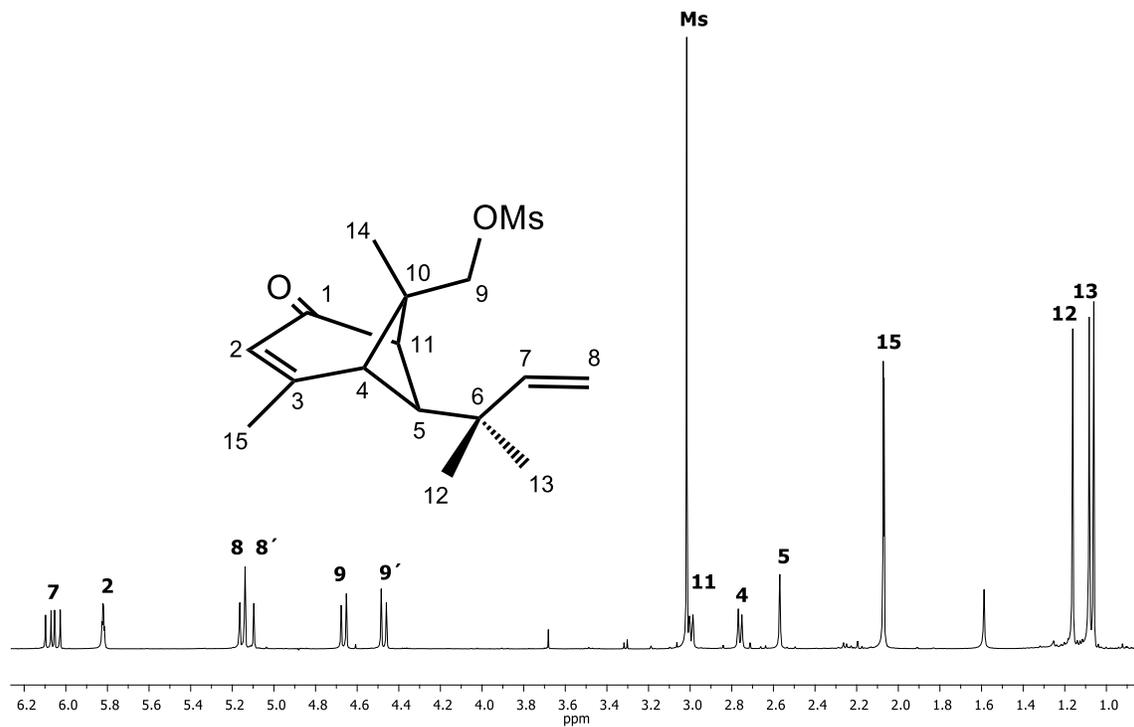
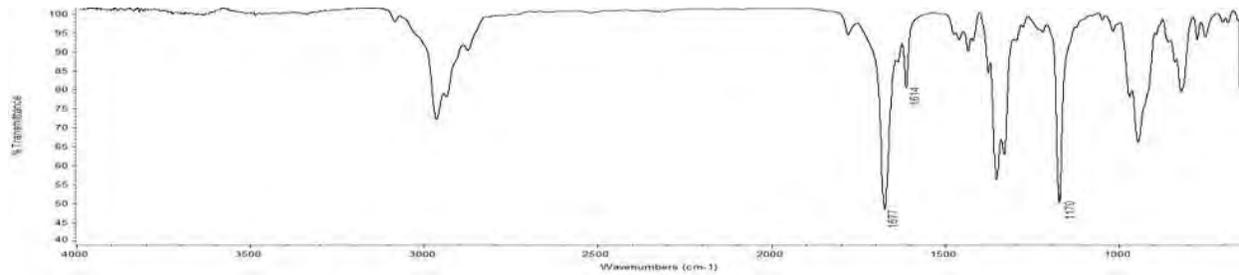
## MONOTOSILATO DE DIOL MONODEUTERADO 15

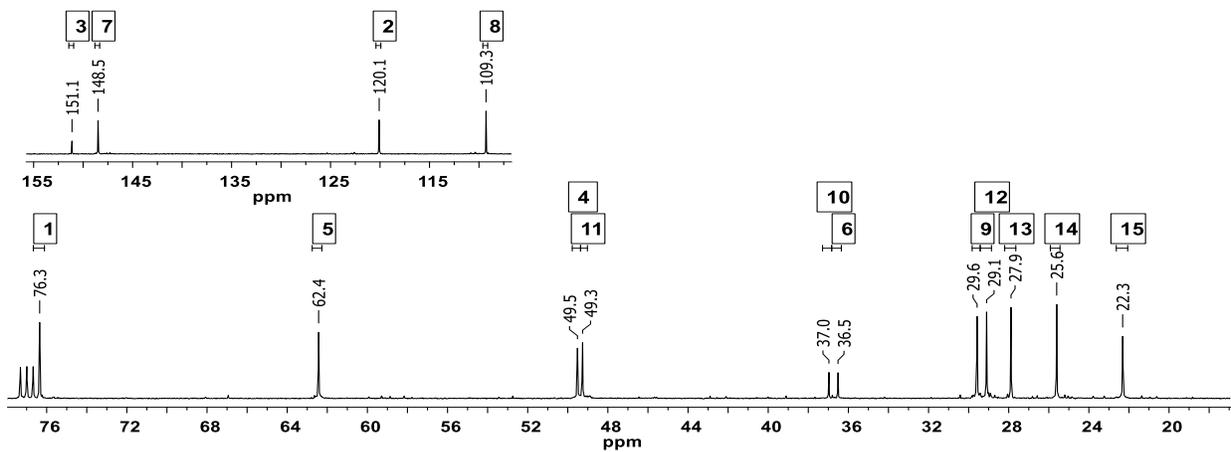
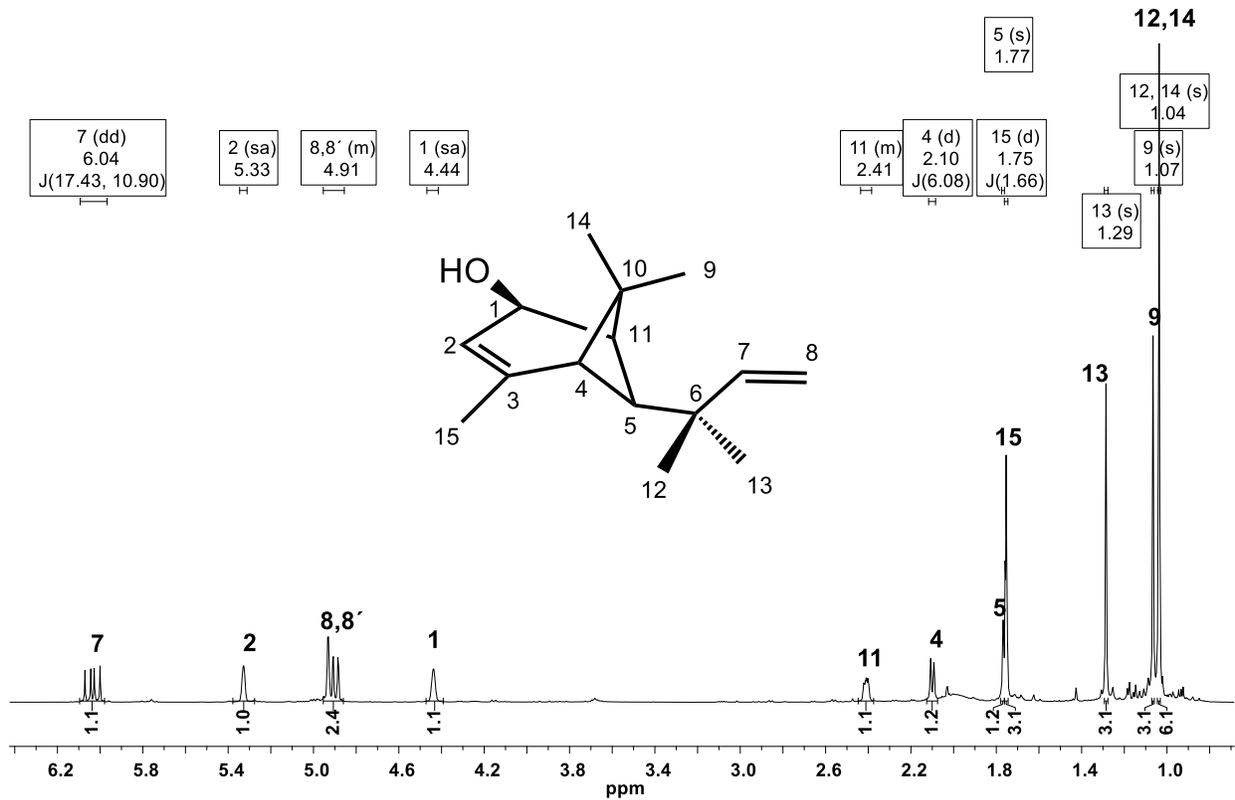
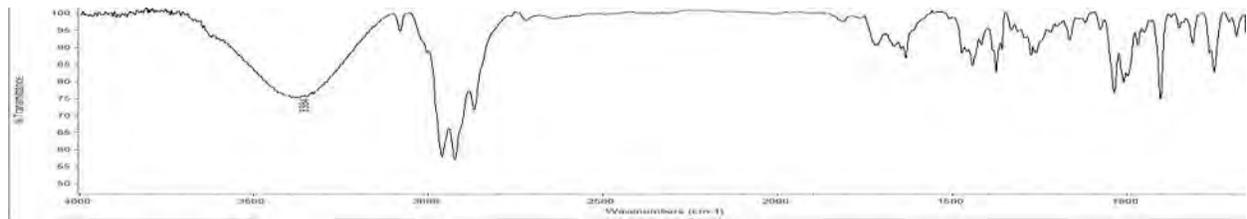


ALDEHÍDO MONODEUTERADO **16**

PINENOL BIDEUTERADO **17**

TETRAHIDROPIRANO BIDEUTERADO **18**

MESILATO DE PINENOL **19**

***cis*-DIMETILALILVERBENOL 20**

DIMETILALILVERBENONA 21