



Universidad Michoacana de San
Nicolás de Hidalgo



Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas
Maestría en Ciencias Químicas

Preparación de derivados de *p*-menteno y su análisis por
Dicroísmo Circular Vibracional.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO:
DE MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q.F.B. Sinuhé Galván Gómez

Directores

D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado

D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres

Morelia Michoacán, Mayo del 2019

DEDICATORIA

A MIS PADRES

Sara Gómez García y José Ma. Galván Méndez por apoyarme, guiarme, ser ejemplo en mi vida, enseñarme con todo ese amor y paciencia que los caracteriza, por transmitirme ese amor a las plantas, los amo, la empatía hacia otras personas, gracias infinitas.

.

A MIS HERMANOS

Raimundo, Eva, Sara y Noel por las palabras de aliento, tiempo, apoyo incondicional, momentos vividos en todo este tiempo, mis compañeros de vida.

AGRADECIMIENTOS

INSTITUCIONES

A la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por brindarme la oportunidad y los medios para obtener el grado.

Al Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas por poner a la disposición las instalaciones para realizar el proyecto de investigación.

A CONACYT por la beca número 619406 para la obtención del grado de Maestro en Ciencias.

AL COMITÉ TUTORIAL

Por el apoyo en cuanto a la revisión de la tesis y sus observaciones en cada seminario para la culminación de este proyecto y contribución en mi formación.

D.C. Juan Diego Hernández Hernández

D.Q. Gabriela Rodríguez García

D.C. Carlos M. Cerda García Rojas

A la M.C. Concepción Armenta Salinas y al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos por la obtención de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

Al D.C. Julio Cesar Pardo Novoa por el apoyo durante este proyecto, tiempo y aportaciones académicas.

A Odessa, Juan, Donaldo por la amistad incondicional, escucharme, por todo el apoyo emocional en cualquier momento y todos los momentos inigualable.

Un agradecimiento especial a Esaú, Antonio de Jesús, Montserrat, Clarisa por formar parte de este proyecto, el apoyo que fueron para mí, enseñarme de cada uno de ustedes el valor de la amistad, la confianza, gracias por hacerme crecer como persona.

A mis compañeros y amigos del Instituto Doris, Gabriela, Eva, Antonio, Mónica, Monserrat, Dalia, Goretti, Héctor, Irving, Ernesto, Armando, Giovanni, Luis Ángel,

Viridiana, Ismael, Araceli, Rosy, Teresa, por hacer mis días más agradables, esas platicas interminables, convivios espontáneos,

A mis amigos de la facultad Rosalba, Eridani, Eduardo, Maritza, Mauricio, Ivette, Luis, Katia, Fany, Lesly, Yahaira, Ayde por su amistad incondicional.

A MIS ASESORES DE TESIS

A la D.C. Rosa Elva Norma Del Rio Torres por darme la oportunidad de estar en su equipo de trabajo, guiarme en mi formación académica, el apoyo incondicional que me brindo, la confianza para terminar este proyecto, por ser ese ser humano magnifico.

Al D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado por apoyarme, guiarme y entusiasmarme durante todo el trayecto de la maestría.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE ESQUEMAS	v
SÍMBOLOS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	vi
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	12
-Objetivo general	12
-Objetivos específicos	12
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	13
CONCLUSIONES	52
PARTE EXPERIMENTAL	54
- Generalidades	54
- Material Vegetal	54

- Obtención de extractos	54
- Hidrólisis ácida	54
- Obtención de la materia de partida (3-7)	55
(+)-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,6 dihidroxi-1 menteno (3)	55
(+)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-1,6-dihidroxi-2-menteno (4)	55
(+)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-1,6-dihidroxi-2-menteno (5)	56
(+)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (6)	56
(+)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (7)	57
- Obtención de carbonatos orgánicos (15-27) .	57
- 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (15) .	57
- 2-menteno-1,6-diil carbonato (16)	58
- 2-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (17)	58
- 2- <i>epi</i> -menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (18)	59
- 2-menteno-1, 6-dihidroxi-5-il metil carbonato (19)	59
- 2-menteno 1-hidroxi-5,6-diil dimetil bis (carbonato) (20)	59
- 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (21)	60
- 2- <i>epi</i> -menteno 1,6-dihidroxi--5-il metil carbonato (22)	61
- 1-menteno-3,6-diil dietil bis(carbonato) (23)	61
- 2-menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato (24)	62
- 2- <i>epi</i> -menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato- (25)	62
- 2-menteno 1-hidroxi-6,5-diil dietil bis(carbonato) (26)	62
- 2- <i>epi</i> -menteno 1-hidroxi-6,5-diil dietil bis(carbonato) (27)	63
Metodología general para la determinación de la configuración absoluta por DCV	63
REFERENCIAS	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Enantiómeros del ibuprofeno y la carvona.	2
Figura 2. Rayos X del <i>p</i> -menteno.	3
Figura 3. Espectros de RMN de ^1H del (<i>R</i>)-MPA éster y (<i>S</i>)-MPA éster respectivamente.	4
Figura 4. Luz polarizada circularmente.	5
Figura 5. Espectro de DCV (+)- <i>R</i> -limoneno (1) y (-)- <i>S</i> -limoneno (2).	7
Figura 6. Espectro de quiralidad del excitón en DCV de la Spiroindicumida A.	8
Figura 7. Derivados de <i>p</i> -menteno 3-7 .	8
Figura 8. Carbonatos de origen natural 8-10 .	9
Figura 9. Carbonatos cíclicos de limoneno y carvona.	10
Figura 10. Alstolucina A y Paxiphyllina C.	10
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del extracto metanólico total de la parte aérea de <i>A. glabrata</i> , en DMSO- <i>d</i> ₆	13
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del tratamiento ácido del extracto metanólico de <i>A. glabrata</i> , en CDCl ₃	14
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 3,6 dihidroxi-1-menteno (3).	15
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 1,6-dihidroxi-2-menteno (4).	15
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 1,6-dihidroxi-2-menteno (5).	16
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 1,5,6-trihidroxi-2-menteno (6).	16
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 1,5,6-trihidroxi-2-menteno (7).	17
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (15).	18
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (15).	19
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno-1,6-diil carbonato (16).	20
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 2-menteno-1,6-diil carbonato (16).	21
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (17).	22
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 2-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (17).	22
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2- <i>epi</i> -menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (18).	24
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 2- <i>epi</i> -menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (18).	24
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno-1, 6-dihidroxi-5-il metil carbonato (19).	26
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno 1-hidroxi-5,6-diil dimetil bis (carbonato) (20).	27

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (21).	28
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (21).	29
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2- <i>epi</i> -menteno 1,6-dihidroxi--5-il metil carbonato (22).	30
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 1-menteno-3,6-diil dietil bis(carbonato) (23).	32
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 1-menteno-3,6-diil dietil bis(carbonato) (23).	32
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato (24).	34
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2- <i>epi</i> -menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato (25).	35
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz 2-menteno 1-hidroxi-6,5-diil dietil bis(carbonato) (26).	36
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz 2- <i>epi</i> -menteno 1-hidroxi-6,5-diil dietil bis(carbonato) (27).	38
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz 2- <i>epi</i> -menteno 1-hidroxi-6,5-diil dietil bis(carbonato) (27).	38
Figura 38. Confórmeros del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (15).	40
Figura 39. Espectros; a) DCV experimental, b) DCV teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT), c) DCV teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT), d) IR experimental e) IR teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT) y f) IR teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT) de 15 .	42
Figura 40. Espectros; a) IR experimental y b) DCV experimental de (23).	43
Figura 41. Confórmeros del 2-menteno-1,6-diil carbonato (16).	44
Figura 42. Espectros; a) DCV experimental, b) DCV teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT), c) DCV teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT), d) IR experimental e) IR teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT) y f) IR teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT) de 16 .	45
Figura 43. Confórmeros del 2- <i>epi</i> -menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (18).	46
Figura 44. Espectros; a) DCV experimental, b) DCV teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT), c) IR experimental d) IR teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT) de 18 .	48
Figura 45. Confórmeros del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (21).	49
Figura 46. Espectros; a) DCV experimental, b) DCV teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT), c) DCV teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT), d) IR experimental e) IR teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT) y f) IR teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT) de 21 .	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Análisis termoquímico del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (15).	40
Tabla 2. Análisis termoquímico del 2-menteno-1,6-diil carbonato (16).	44
Tabla 3. Análisis termoquímico del 2- <i>epi</i> -menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (18).	47
Tabla 4. Análisis termoquímico del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (21).	50

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Derivado dicarbonatado del 3,6 dihidroxi-1-menteno (3)	17
Esquema 2. Derivados obtenidos a partir del 1,6-dihidroxi-2-menteno (4).	19
Esquema 3. Derivado obtenido a partir del 1,6-dihidroxi-2-menteno (5).	23
Esquema 4. Derivados obtenidos a partir del (+)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (6).	26
Esquema 5. Derivado obtenido a partir del 1,5,6-trihidroxi-2-menteno (7).	29
Esquema 6. Derivado dicarbonatado del 3,6 dihidroxi-1-menteno (3).	31
Esquema 7. Derivado monocarbonatado del 1,6-dihidroxi-2-menteno (4).	33
Esquema 8. Derivado obtenido a partir del 1,6-dihidroxi-2-menteno (5).	34
Esquema 9. Derivado obtenido a partir del 1,5,6-trihidroxi-2-menteno (6).	36
Esquema 10. Derivado obtenido a partir del 1,5,6-trihidroxi-2-menteno (7).	37

SÍMBOLOS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

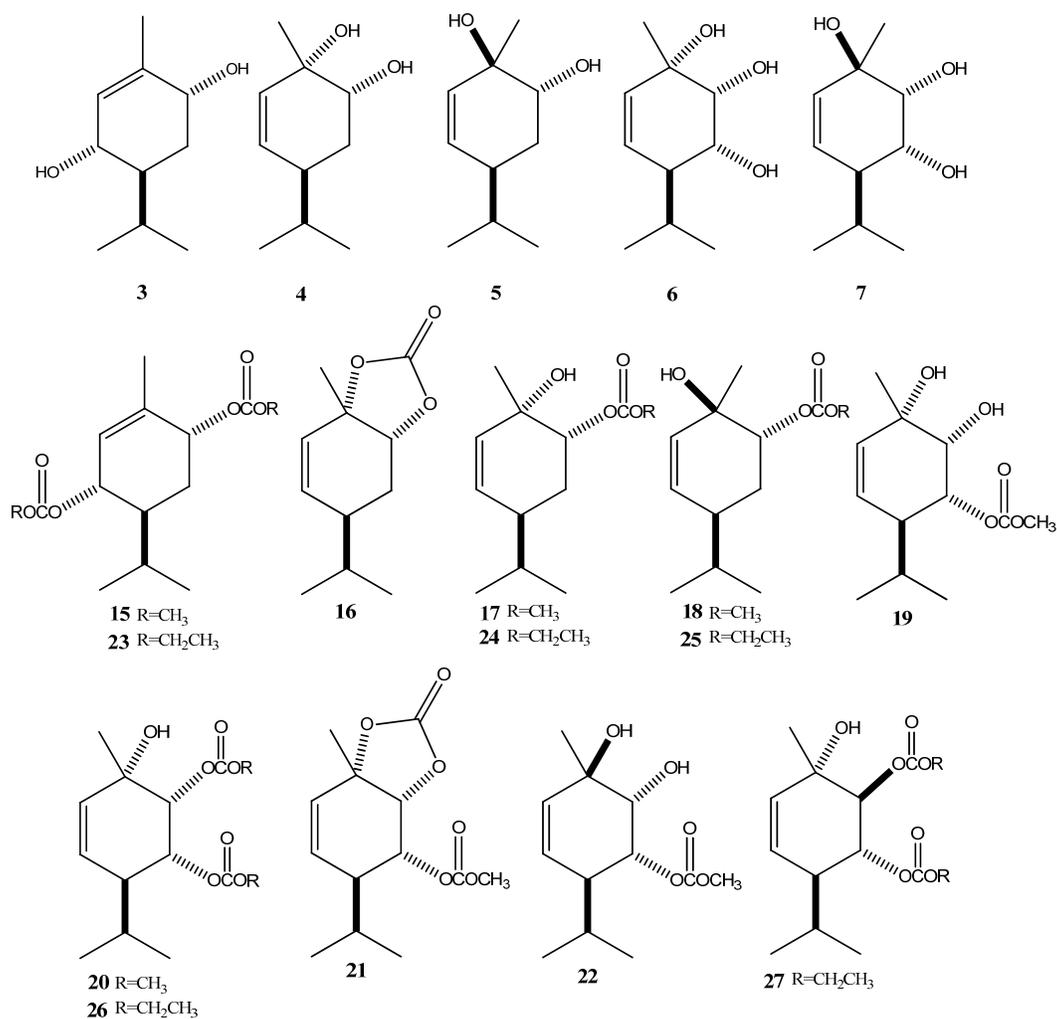
%	Por ciento
AOR	Actividad Óptica Raman
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
cm	Centímetros
d	Señal doble
da	Señal doble ancha
DCE	Dicroísmo Circular Electrónico
DCV	Dicroísmo Circular Vibracional
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de dobles de dobles
dddd	Señal doble de dobles de dobles de dobles
ddt	Señal doble de dobles de triples
DFT	Density functional theory
DGDZVP	DGauss Double-Zeta Valence Polarization
DMSO	Dimetil Sulfoxido
DOR	Dispersión Óptica Rotatoria
dt	Señal doble de triples
dtd	Señal doble de triples de dobles
g	Gramos
h	Horas
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
km	Kilómetro
m	Señal múltiple
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
MMFF	Merck Molecular Force Field

ppm	Partes por millón
q	Señal cuádruple
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Señal simple
sa,	Señal simple ancha
sept	Señal séptuple
septd,	Señal séptuple de dobles
t	Señal triple
td	Señal triple de dobles

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la obtención de *p*-mentenos (**3-7**) a partir de la hidrólisis ácida del extracto metanólico de la parte aérea de *Ageratina glabrata*, de los cuales se realizaron sus derivados carbonatados (**15-27**) para determinar su comportamiento por Dicroísmo Circular Vibracional (DCV).

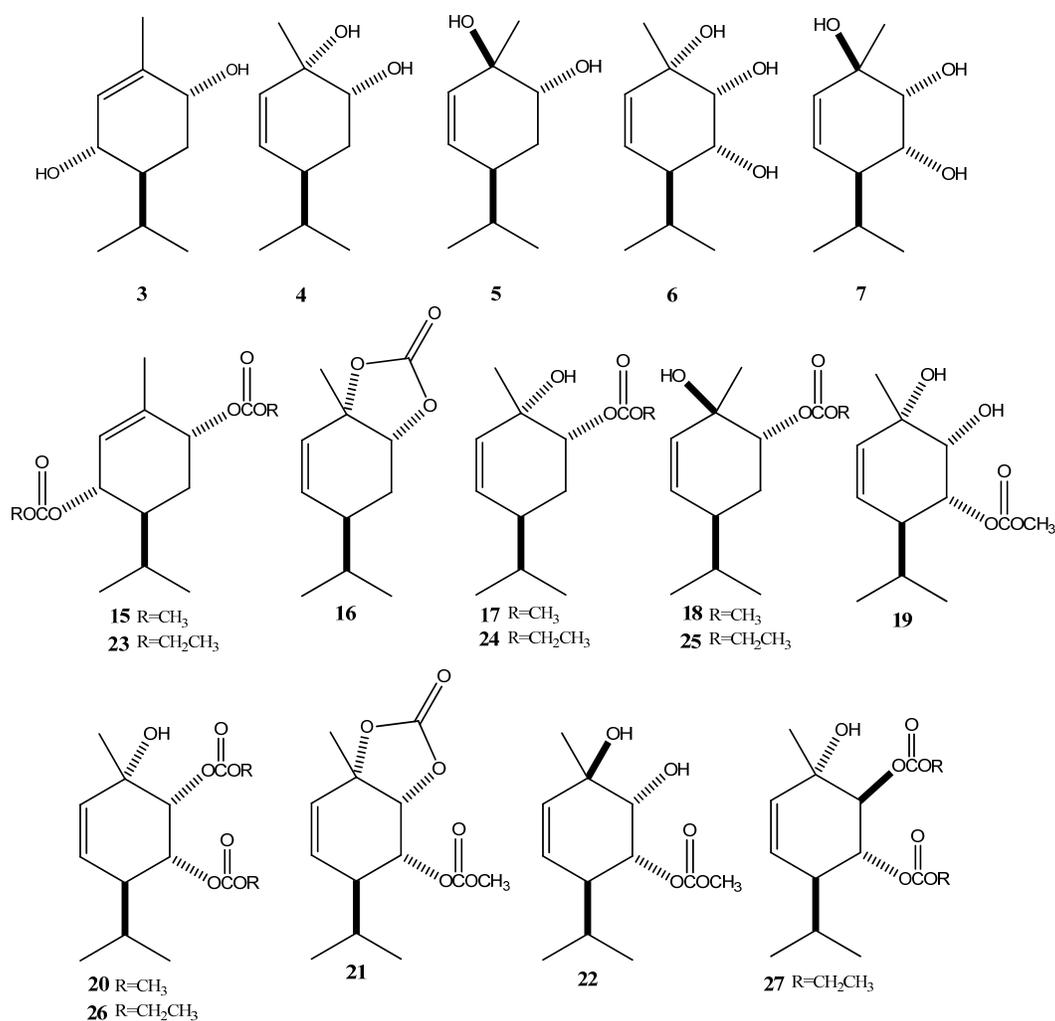
Los espectros de DCV experimentales y calculados arrojan como resultado una señal bisectada entre 1200-1300 cm^{-1} atribuida a las vibraciones de estiramiento C–O las cuales son atribuidas al fenómeno de la quiralidad del excitón en los compuestos (**15**, **21** y **23**).



Palabras clave: *Ageratina glabrata*, *p*-mentenos, Dicroísmo Circular Vibracional, carbonatos, configuración absoluta.

ABSTRACT

This work describes the preparation of *p*-menthenes (**3-7**) from the acid hydrolysis of the methanolic extract from the aerial parts of *Ageratina glabrata*, which their carbonated derivatives (**15-27**) were experimentally evaluated to determine their Vibrational Circular Dichroism (VCD) behavior. The experimental and calculated VCD spectra result in a bisected signal between 1200-1300 cm^{-1} attributed to the C–O stretching vibrations which are attributed to exciton chirality phenomenon in the compounds (**15**, **21** and **23**).



Keywords: *Ageratina glabrata*, *p*-menthenes, Vibrational Circular Dichroism, carbonates, absolute configuration

INTRODUCCIÓN

La quiralidad es un fenómeno que se encuentra en una interesante variedad de productos naturales producidos por las rutas metabólicas de organismos. Las plantas producen y emiten compuestos conocidos como metabolitos secundarios, algunos presentan centros estereogénicos, lo cual contribuye a la complejidad de estas moléculas orgánicas. Estos metabolitos secundarios también son conocidos como productos naturales, que no parecen tener una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, o de asimilación de nutrientes; pero que algunos de ellos intervienen en la defensa y reproducción vegetal. Para su estudio, estos compuestos se dividen en terpenos, fenoles y alcaloides. Los primeros contienen estructuras hidrocarbonadas isoprenoides y constituyen el grupo más numeroso de metabolitos secundarios; los compuestos fenólicos, son un grupo muy diverso que comprende desde moléculas sencillas, que van desde ácidos fenólicos hasta polímeros complejos como los taninos, en este grupo también se encuentran pigmentos como los flavonoides y antocianidinas; finalmente, la familia de los alcaloides se caracteriza por contener al menos un átomo de nitrógeno en su estructura. Estos compuestos son de importancia para la humanidad,^{1,2} de tal manera que algunas de ellas han sido distinguidas como “moléculas que han cambiado el mundo”.³

Varios fármacos derivados de fuentes naturales son quirales y casi siempre se obtienen enantioméricamente puros, tienen idénticas propiedades físicas, como punto de fusión o densidad, pero difieren en su rotación óptica siendo igual en magnitud pero signo opuesto, así mismo, sus propiedades químicas no necesariamente son iguales **Figura 1**. Esto cobra especial relevancia debido al alto grado de reconocimiento quiral inherente a la mayoría de los procesos biológicos, ya que es poco probable que ambos enantiómeros de un fármaco quiral exhiban el mismo nivel o incluso la misma clase de efecto.⁴

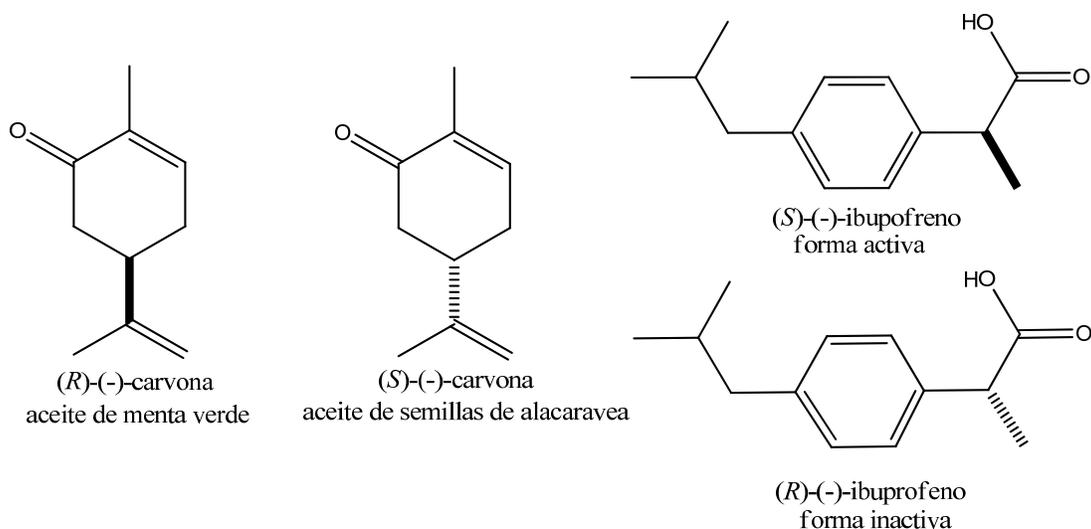


Figura 1. Enantiómeros del ibuprofeno y la carvona.

La determinación de la estereoquímica de moléculas orgánicas, incluyendo las bioactivas de origen natural, se pueden llevar a cabo por métodos espectroscópicos, como RMN y difracción de rayos X. También existen técnicas físicas como la cromatografía quiral, y técnicas químicas que suelen complementarse con alguna de las anteriores. Dichas técnicas pueden desarrollarse directamente sobre las moléculas problema, o bien, empleando derivados de éstas. Entre los métodos directos destaca la difracción de rayos X, pero está limitada a compuestos cristalinos, por lo que otros métodos espectroscópicos como los de dispersión óptica rotatoria (DOR), dicroísmo circular electrónico (DCE), dicroísmo circular vibracional (DCV) y actividad óptica Raman (AOR) pueden considerarse más versátiles, ya que dichas mediciones se llevan a cabo en solución.⁵ La búsqueda en las optimizaciones o simplificaciones de algunos de estos métodos han cobrado relevancia actualmente, dada la importancia de la determinación de la quiralidad de moléculas de interés científico.

En la actualidad los modelos moleculares son de gran importancia por su variedad de aplicaciones en comunicar los principios y aplicaciones de la estructura molecular en la química orgánica. La mayoría de los softwares de modelado también incluyen programas que identifican la geometría más estable de una molécula mediante el cálculo de las energías de las posibles estructuras candidatas. Además, la distribución de electrones en una molécula se puede calcular y mostrar.⁴

ANTECEDENTES

Es de suma importancia establecer la configuración absoluta de moléculas quirales que presentan alguna aplicación química o biológica, independientemente si son obtenidas de fuente natural o sintética.

Entre los métodos directos de determinación de la configuración absoluta se encuentra la difracción de rayos X, mediante el uso de métodos como el de Bijvoet, debido a la dispersión anómala que se produce por la presencia de átomos pesados.⁶ Sin embargo, este método requiere la obtención de un mono cristal, celdas unitarias idénticas, orden interno, caras bien definidas, transparentes, bordes regulares, sin grietas, condiciones que a veces son difíciles de obtener con algunas moléculas.⁷ Un ejemplo del resultado de un análisis de rayos-X se muestra en la **Figura 2**, el *p*-menteno **12** aislado de *Ageratina glabrata*, en la cual se puede apreciar la configuración absoluta.^{8,9}

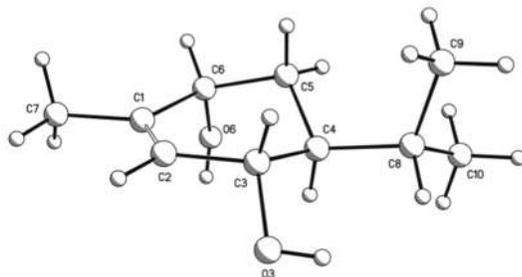


Figura 2. Rayos X del *p*-menteno (Pardo *et, al*).

Otra herramienta útil para la determinación de la configuración absoluta es la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) en la que se usan fases estacionarias quirales o reactivos de derivatización para producir aductos diastereoméricos, posteriormente un análisis de la rotación del aducto y la aplicación de reglas simples de la corrección del tiempo de retención y el orden de elucidación permiten establecer la configuración absoluta de los compuestos.¹⁰

Los métodos ópticos se han convertido en técnicas físicas ampliamente aplicadas al estudio de compuestos ópticamente activos, es decir, rotan la luz polarizada en determinada magnitud ya sea a la derecha, que se indica con el signo (+), o a la izquierda con el signo (-). Estos datos permiten obtener la rotación específica que es una propiedad característica de

cada compuesto. Los enantiómeros presentan iguales magnitudes en el valor de las rotaciones específicas, pero con signo contrario, lo que nos permite distinguir entre uno u otro enantiómero.¹¹ La derivatización de sustancias problema a sustancias de quiralidad conocida se complementa con esta técnica para establecer la configuración absoluta.

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es uno de los métodos espectroscópicos utilizados para el análisis estructural de compuestos orgánicos en disolución, y es una herramienta útil para la determinación de la configuración absoluta.¹⁰ Dado que los enantiómeros de un compuesto presentan espectros de RMN idénticos en disolventes aquirales, se usa un reactivo quiral de configuración conocida que se acople a los enantiómeros formando un complejo o un enlace covalente; esto hace que se formen dos nuevas especies diastereoméricas que presentan espectros de RMN diferentes^{12,13}, por ejemplo (*R*)-2-pentanol en el cual se utilizó un reactivo quiral el (*R*) y (*S*)-MPA éster¹⁴, **Figura 3**.

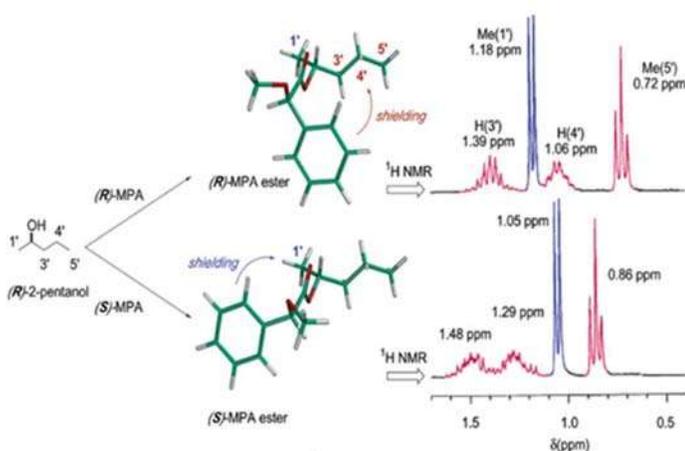


Figura 3. Espectros de RMN de ^1H del (*R*)-MPA éster y (*S*)-MPA éster respectivamente (Riguera *et al*).

Entre los métodos espectroscópicos más practicados para asignar la configuración absoluta se encuentra el dicroísmo circular electrónico (DCE). En este método se utiliza luz polarizada circularmente, es decir, el campo eléctrico tiene una longitud constante pero rota según la dirección de propagación, formando una especie de hélice en el espacio. Dependiendo de la forma de la hélice se puede tener luz polarizada hacia la izquierda

(levógira) o hacia la derecha (dextrógira). Sin embargo, si se irradia luz polarizada circularmente, tanto dextrógira como levógira, sobre una disolución de una sustancia quiral, la muestra absorberá en mayor medida sólo una de ellas, dando lugar a una desviación del plano del vector resultante. La **Figura 4a** muestra los dos tipos de luz polarizadas circularmente, con igual magnitud, pero con rotación diferente, que al sumarse generan un único vector en un solo plano. Por otro lado, la **Figura 4b** muestra el resultado de irradiar esa luz sobre una muestra quiral que absorbe luz dextrógira: ahora las magnitudes de los dos tipos de luz no son iguales, dando lugar a un vector resultante que ya no está en un plano, sino que gira formando una elipse. Esta diferencia se conoce como dicroísmo circular, dando lugar a un espectro, en el cual, la curva obtenida da a mayor longitud de onda se denomina efecto Cotton y para dos enantiómeros es igual esa magnitud, pero con signo contrario.¹³

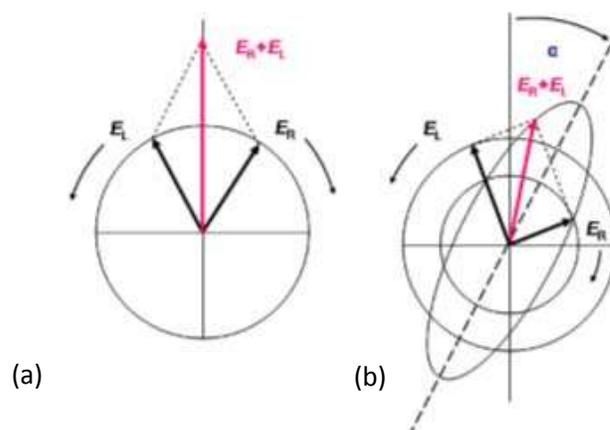


Figura 4. Luz polarizada circularmente. (Modificado de Cerdrón, J. C). EL: levógira; ER: dextrógira

Uno de los métodos alternativos para realizar la medición por DCE es el de quiralidad del excitón. Para esto, se requiere que la molécula analizada presente al menos dos grupos con alto coeficiente de extinción molar, es decir, grupos que absorban intensamente energía en la región ultravioleta, las cetonas cíclicas tienen esta condición ya que su estado electrónico de excitación es $n-\pi^*$ y cumplen con la regla del octante, la cual consiste en dividir el espacio tridimensional alrededor del grupo carbonilo en ocho sectores, delimitado por los planos nodales de los orbitales n y π^* . El signo del efecto Cotton para la transición $n-\pi^*$ está determinada por la disposición de los sustituyentes en los diferentes octantes. De

acuerdo a esto, el espectro de DCE es interpretado de la siguiente manera: cuando se presenta un efecto Cotton positivo se dice que los grupos cromóforos están orientados en sentido de las manecillas del reloj, si el efecto Cotton es negativo se están orientados en sentido contrario a las manecillas del reloj.¹³ La limitante en esta técnica es la presencia de grupos cromóforos.

Por otro lado, todas las moléculas orgánicas absorben radiación IR, consecuentemente, pueden obtenerse espectros de esta región para cualquier sustancia química. Con este fundamento y la irradiación de infrarrojo circularmente polarizada surge el método de dicroísmo circular vibracional (DCV), el cual se basa en la transformación de la información quiral contenida en modos vibratorios, en una diferencia de energía asociada con la rotación de luz circularmente polarizada a través de la radiación IR. En los espectros DCV, las bandas se caracterizan por una energía de frecuencia dada por números de onda, en cm^{-1} , y por una intensidad de absorción. Las regiones accesibles para las mediciones de DCV contemplan la región del infrarrojo cercano (800-2,500 nm), la zona de alta frecuencia (4,000-2,000 cm^{-1}) y la región del infrarrojo medio (2,000-800 cm^{-1}). Los espectros de DCV se caracterizan por bandas bien resueltas que representan efecto Cotton, debido a los movimientos vibratorios atómicos rápidos en la molécula.⁵ Los espectros de DCV son estereoespecíficos, puesto que los pares de enantiómeros tienen el mismo espectro de IR, pero sus espectros de DCV son opuestos, es decir, con signos contrarios.¹⁵ Por ejemplo, la técnica ha servido para determinar la configuración absoluta de productos naturales, como el limoneno **Figura 5**, que dependiendo de la estereoquímica muestra un espectro de DCV igual en magnitud pero de signos opuestos.⁵

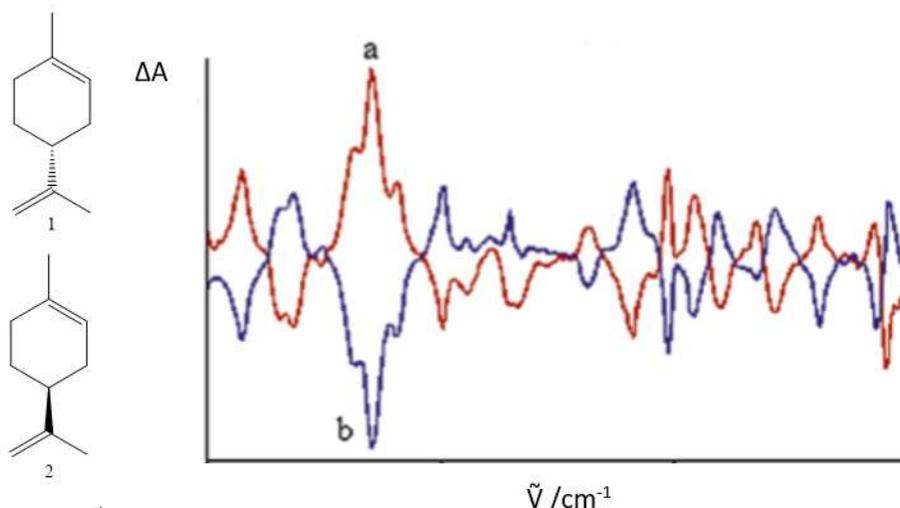


Figura 5. Espectro de DCV (+)-*R*-limoneno (**1**) y (-)-*S*-limoneno (**2**), (Modificado de Nathan & Gordillo).

Al igual que el DCE, la interacción a través del espacio de dos transiciones eléctricas se produce una señal bisectada en el DCV, es decir quiralidad del excitón, que refleja el sentido del giro de los dos momentos, por consiguiente, los grupos funcionales con carbonilo son prometedores para el método de quiralidad del excitón en DCV, debido a sus bandas de absorción aislada entre $1650\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ atribuida a la vibración de estiramiento $\text{C}=\text{O}$, que es fácilmente localizable, además la banda en $1200\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ de $\text{C}-\text{O}$. Una ventaja en la determinación de la configuración absoluta por este método es que requiere cálculos computacionales de relativo bajo nivel de teoría, por lo que son rápidos, pero efectivos.¹⁶ Existen varios reportes en las que se ha empleado exitosamente esta técnica sobre moléculas de origen natural derivatizadas con grupos funcionales que contienen carbonilo **Figura 6**.¹⁶⁻¹⁹ En nuestro grupo de trabajo se han llevado a cabo mediciones de DCV de moléculas que contienen grupos acetilo, los más empleados en las derivatizaciones para llevar a cabo esta técnica²⁰, encontrando que la señal bisectada esperada no se observa, por lo que se vuelve pertinente establecer este comportamiento sobre diversos grupos funcionales con carbonilo, principalmente sobre aquellos que aún no se han explorado, o han sido poco explorados. Entre los grupos funcionales a examinar se encuentran los carbonatos, ya que, a la fecha se ha descrito un solo estudio sobre la determinación de la configuración absoluta por DCV de compuestos derivados del alcohol propargílico con grupo carbonato cíclico.²¹

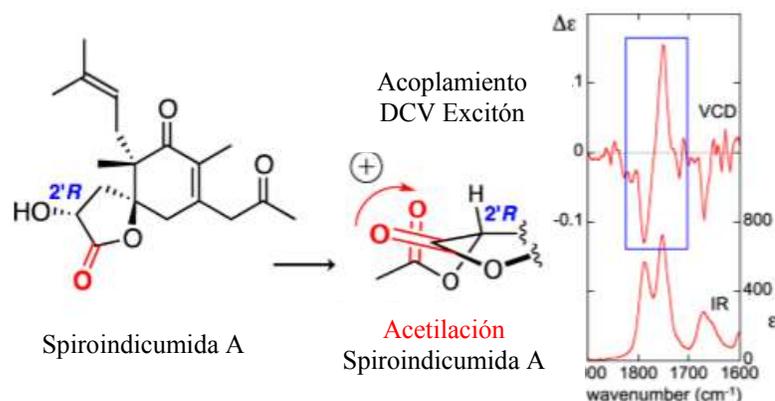


Figura 6. Espectro de quiralidad del excitón en DCV de la Spiroindicumida A, (Modificado de Teigo *et al*).

Para estas exploraciones, los compuestos tipo *p*-menteno aislados del tratamiento ácido del extracto metanólico de las hojas de *Ageratina glabrata* (**Figura 7**) son una opción viable debido a su bajo peso molecular, restricción conformacional y a la presencia de grupos hidroxilo vecinales, susceptibles de derivatización. Entre estos compuestos se encuentran el (+)-(3*S*,4*S*,6*R*)-3,6-dihidroxi-1-menteno (**3**), (+)-(1*S*,4*S*,6*R*)-1,6-dihidroxi-2-menteno (**4**), (+)-(1*R*,4*S*,6*R*)-1,6-dihidroxi-2-menteno (**5**), (+)-(1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-1,5,6-trihidroxi-2 menteno (**6**) y (+)-(1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (**7**).

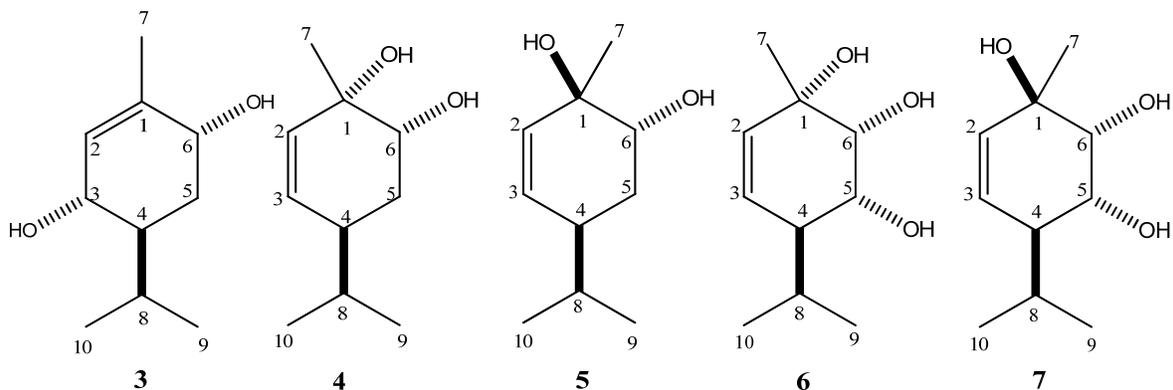


Figura 7. Derivados de *p*-menteno **3-7**.

De estos compuestos se ha determinado su configuración absoluta mediante DCV, por lo que se ha establecido su compatibilidad con el método, haciéndolos buenos candidatos para llevar a cabo reacciones de derivatización con grupos funcionales que presenten

carbonilos, entre ellos, grupos carbonato, y determinar su comportamiento en DCV, particularmente sobre en el fenómeno de quiralidad del excitón.^{8,9}

Estos resultados aportarán información sobre el comportamiento vibracional de ésteres del ácido carbónico aplicables a moléculas sintéticas o naturales. La literatura describe algunos compuestos naturales carbonatados (**Figura 8**), entre ellos, terpenoides como el soyasapogenol G (**8**), aislado de *Melilotus messanensis*, el cual presenta actividad alelopática moderada en la germinación de semillas de *Hordeum vulgare*.²² Por su parte, del extracto etanólico de las flores *Daphne genkwa* aislaron al genkwanin I (**9**), un diterpeno que presentó inhibición contra células de leucemia (HL-60).²³ Adicionalmente,, en un estudio del extracto de acetona de la parte aérea de *Centaurea hololeuca* reportaron un nuevo sesquiterpeno denominado haloleucin (**10**), el cual contiene un carbonato cíclico fusionado al ciclo de cinco miembros del esqueleto base de guaiano.²⁴

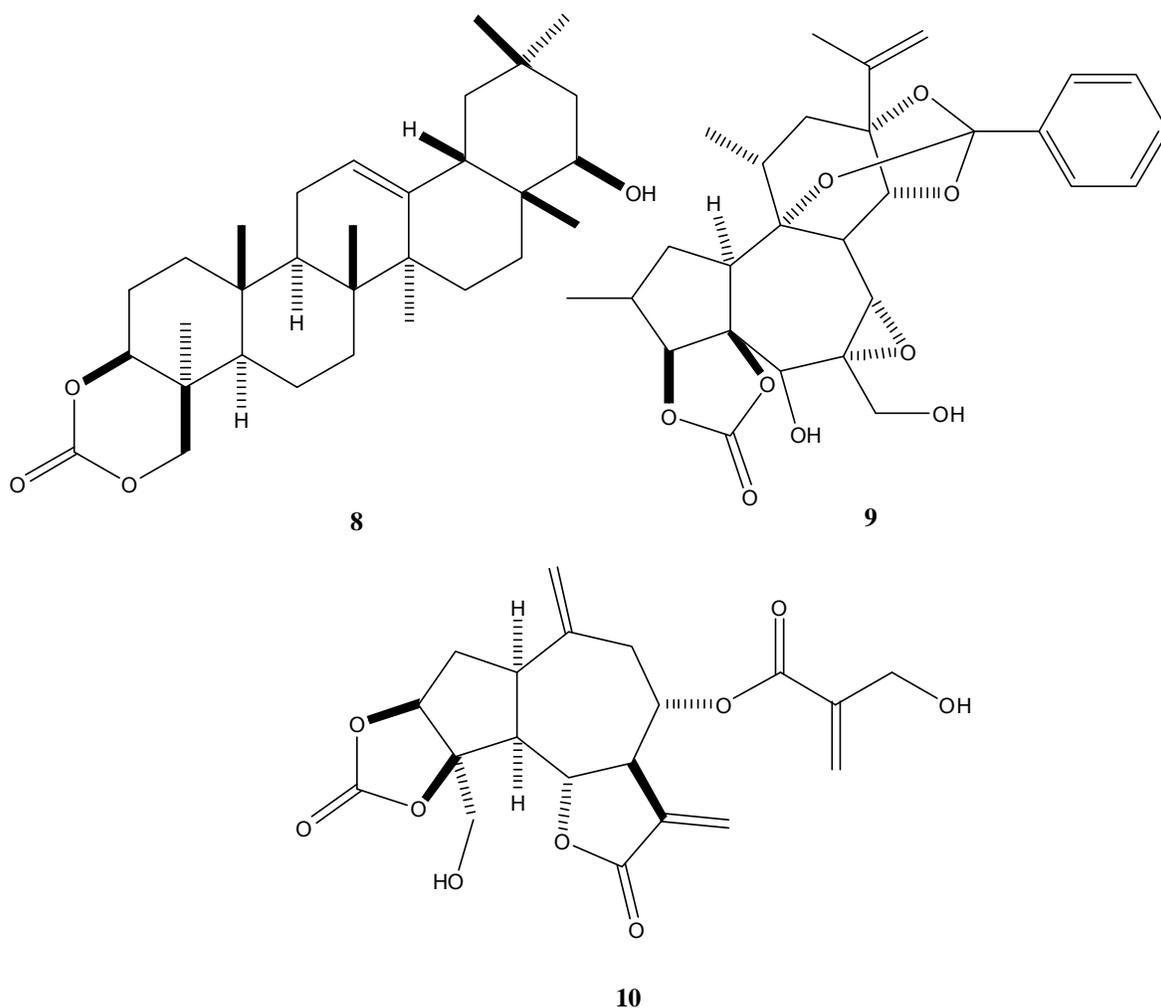


Figura 8. Carbonatos de origen natural 8-10.

No se han encontrado ésteres de ácido carbónico de monoterpenos de una fuente natural, sin embargo; mediante síntesis se obtuvieron los carbonatos de limoneno (**11**) y carvona (**12**) **Figura 9**.²⁵

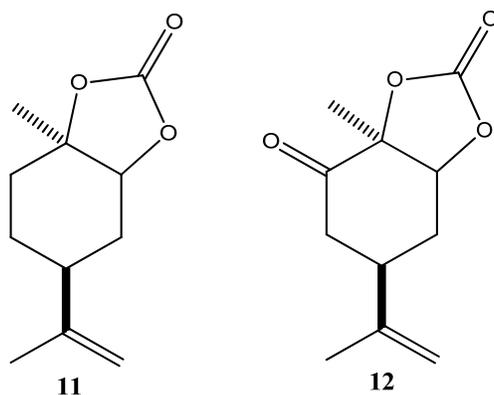


Figura 9. Carbonatos cíclicos de limoneno y carvona.

Por otro lado, los extractos etanólicos de las hojas *Alstonia spatulata* y *Daphniphyllum paxianums* identificaron dos alcaloides; el Alstolucina A (**13**) y Paxiphyllina C (**14**) **Figura 10**, ambos compuestos son los únicos alcaloides reportados en la literatura que contienen un éster de ácido carbónico.^{26, 27}

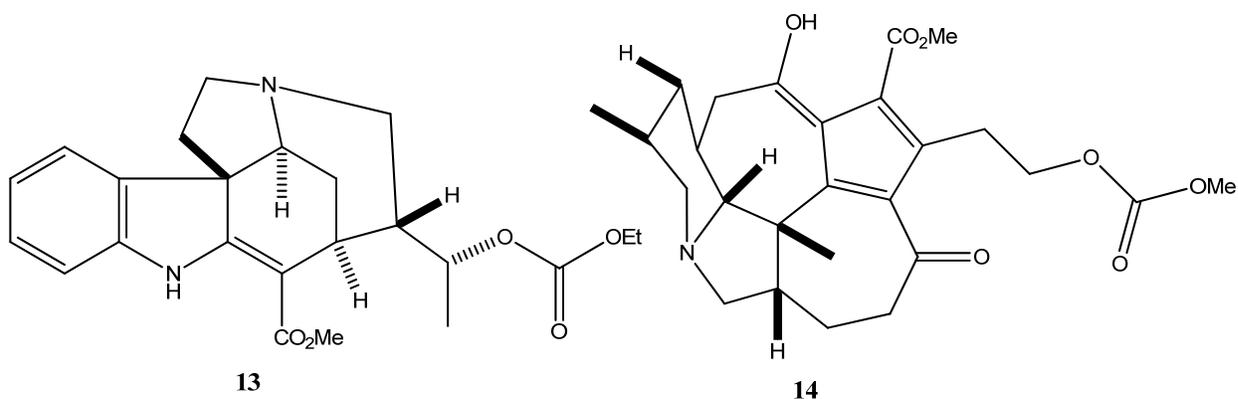


Figura 10. Alstolucina A y Paxiphyllina C.

JUSTIFICACIÓN

El uso de nuevos derivados a partir de *p*-mentenos aislados de una fuente natural permite generar moléculas estratégicas para estudios espectroscópicos y computacionales, enfocados a la determinación de la configuración absoluta, dadas sus características estructurales, en particular para la determinación de la configuración absoluta por dicroísmo circular vibracional, en particular sobre el fenómeno de quiralidad del excitón, el cual ha sido poco explorado en grupos carbonato.

OBJETIVOS

Objetivo general

Preparar derivados de *p*-menteno y determinar su comportamiento en espectroscopia de dicroísmo circular vibracional.

Objetivos específicos

1. Obtener al (+)-(3*S*,4*S*,6*R*)-3,6-dihidroxi-1 menteno (**3**), (+)-(1*S*,4*S*,6*R*)-1,6-dihidroxi-2-menteno (**4**), (+)-(1*R*,4*S*,6*R*)-1,6-dihidroxi-2-menteno (**5**), (+)-(1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (**6**) y (+)-(1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (**7**) a partir del tratamiento ácido del extracto metanólico de hojas de *Ageratina glabrata*.
2. Preparar derivados carbonato a partir de **3-7**.
3. Determinar el comportamiento de los derivados en espectroscopia DCV.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El extracto metanólico de la parte aérea de *Ageratina glabrata* se analizó por RMN de ^1H , en el cual se aprecian señales de protones aromáticos entre 8.0-6.0 ppm, bases de heteroátomo alrededor de 4.5-3.0 ppm en mayor proporción, y grupos alifáticos entre 2.0-0.5 ppm, destacando la presencia señales de metilos secundarios, característicos de esqueletos de *p*-menteno entre 0.7-1.0 ppm, **Figura 11**.

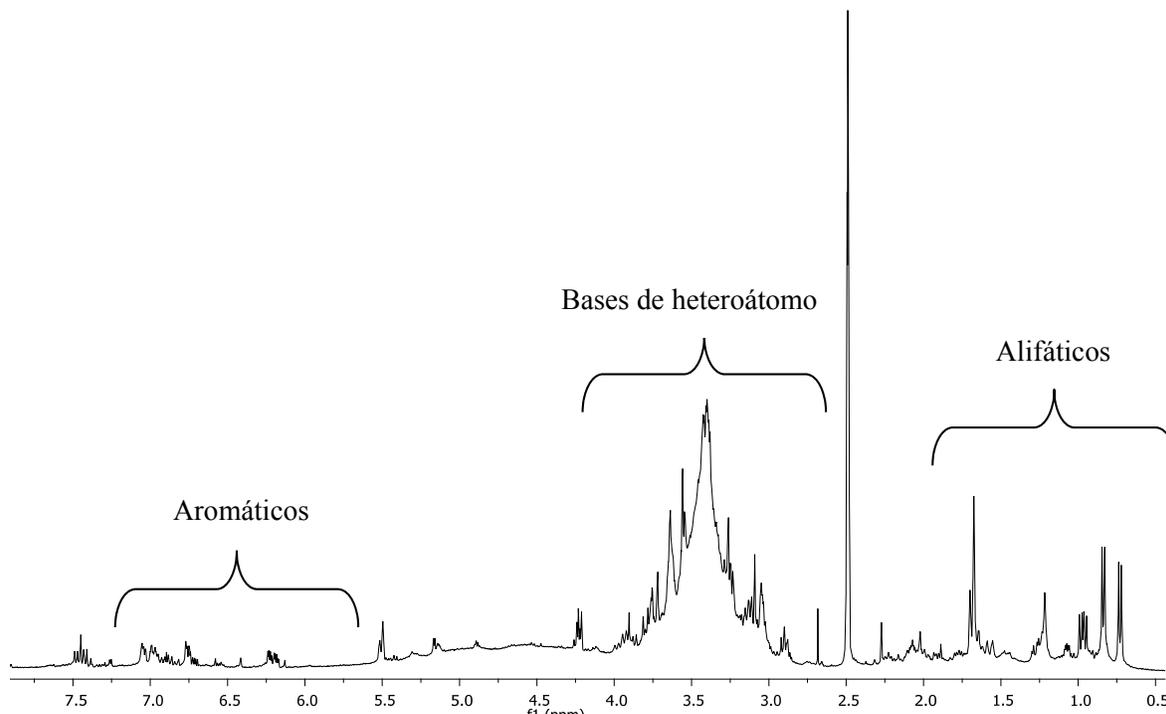


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del extracto metanólico total de la parte aérea de *A. glabrata*, en $\text{DMSO-}d_6$

Confirmada la presencia de compuestos con esqueleto de *p*-menteno, el extracto fue sometido a tratamiento ácido, con lo que se obtuvo una miel color marrón, que al ser analizada por RMN de ^1H se observan las señales correspondientes a hidrógenos vinílicos entre 5.8-5.5 ppm, hidrógenos bases de alcohol entre 4.0-3.8 ppm, y señales correspondientes a protones alifáticos entre 2.5-0.7 ppm, **Figura 12**.

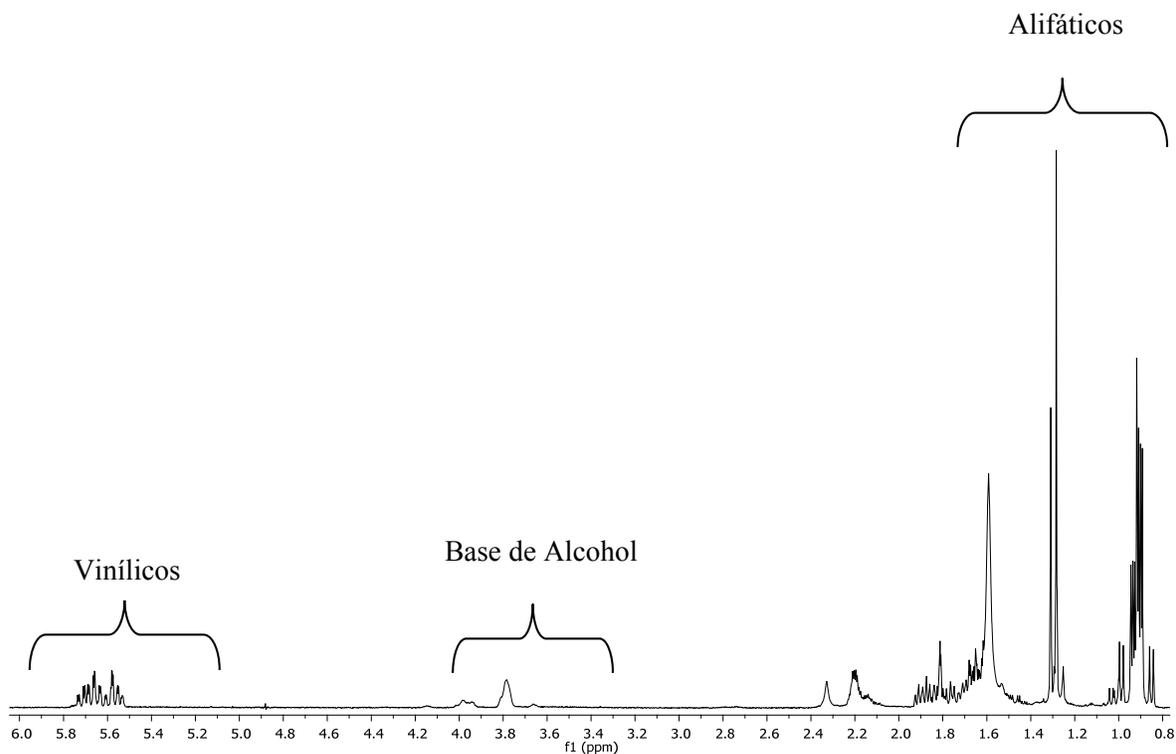


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del tratamiento ácido del extracto metanólico de *A. glabrata*, en CDCl₃

La miel color marrón fue llevada a cromatografía en columna para su separación, en la cual se utilizaron mezclas de hexanos-AcOEt, iniciando con hexanos y aumentando su polaridad en orden creciente de donde se obtuvieron los compuestos tipo *p*-menteno **3-7**, **Figura 13-17**.

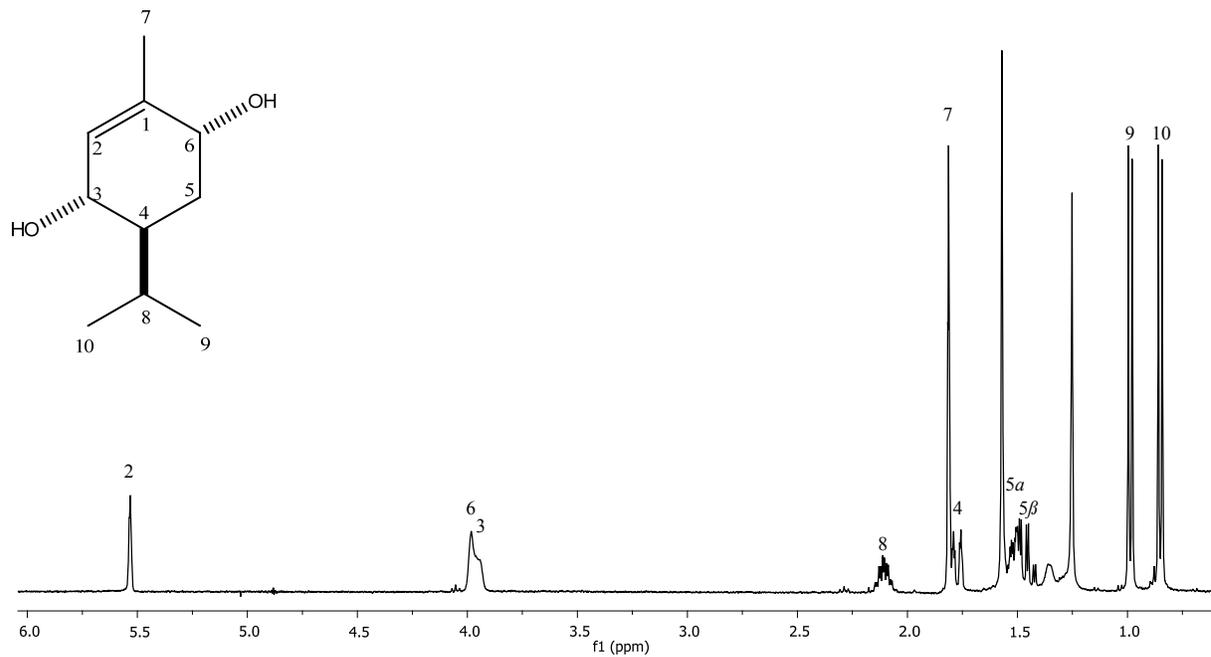


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del 3,6 dihidroxi-1-menteno (3).

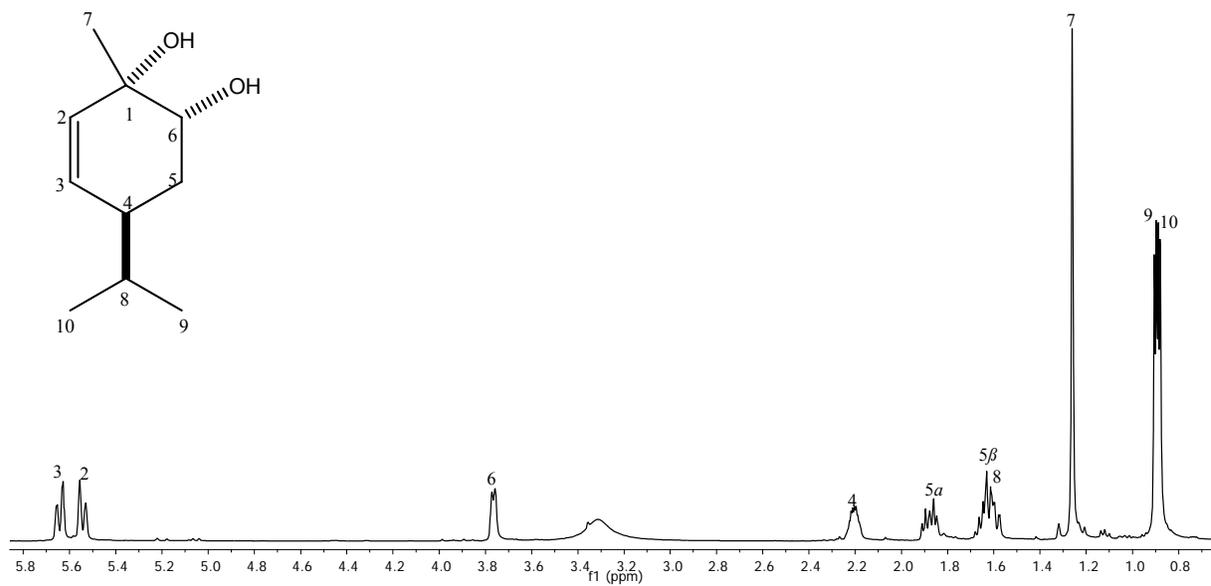


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del 1,6-dihidroxi-2-menteno (4).

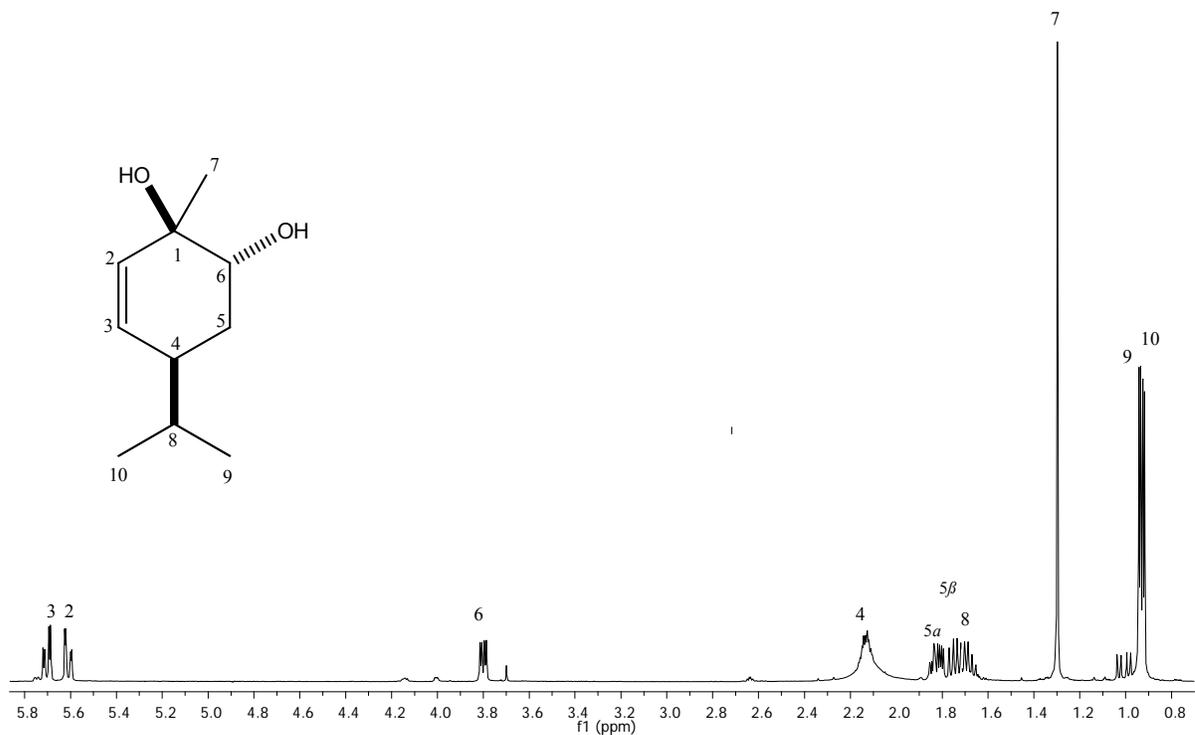


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del 1,6-dihidroxi-2-menteno (5).

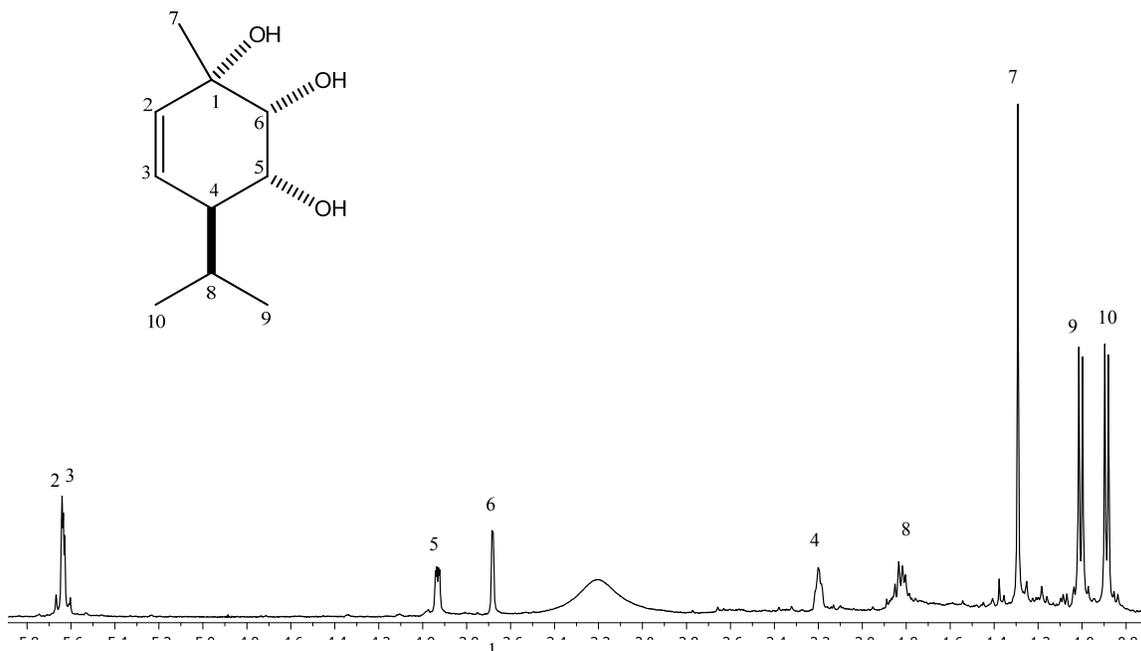


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del 1,5,6-trihidroxi-2-menteno (6).

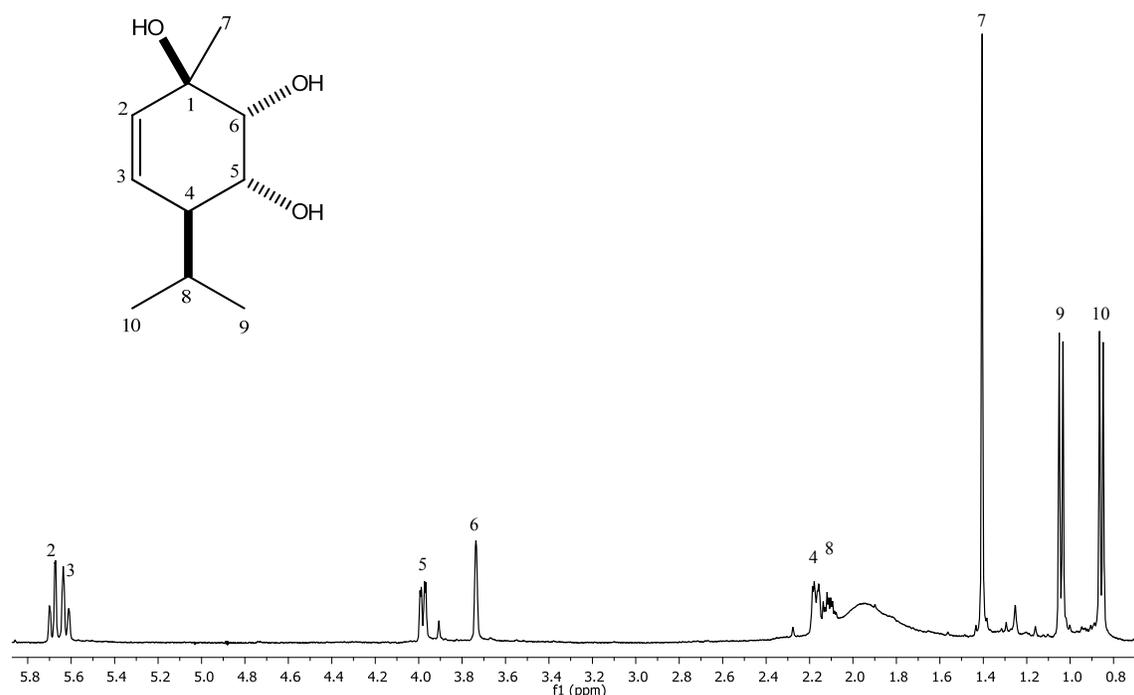
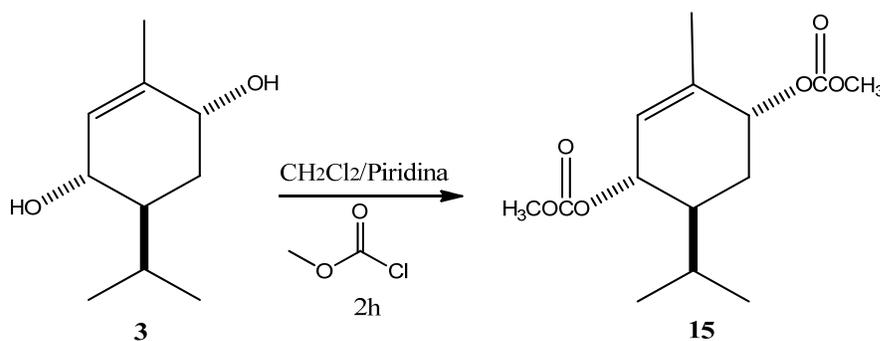


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 1,5,6-trihidroxi-2-menteno (**7**).

Los datos espectroscópicos de los compuestos **3-7** fueron iguales a los descritos previamente por nuestro grupo de trabajo.^{8,9}

Las reacciones de derivatización para la preparación de carbonatos de *p*-menteno se iniciaron con el *p*-menteno **3**, el cual se hizo reaccionar con cloroformiato de metilo en piridina y diclorometano, en agitación por 2 h a temperatura ambiente (**Esquema 1**), y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexanos-AcOEt (8:2) obteniendo una miel incolora.



Esquema 1. Derivado dicarbonatado del 3,6 dihidroxi-1-menteno (**3**)

En el espectro de RMN de ^1H se observaron las señales del H-3 y H-6 de **3** se desplazaron hasta 5.04 ppm, lo que indicó un cambio de grupos funcionales en estas posiciones; de igual manera, el H-2 vinílico se desplazó a 5.66 ppm; adicionalmente, aparecieron dos señales simple en 3.79 y 3.81 ppm, correspondientes a los metilos de los grupos carbonatos, **Figura 18**. En el espectro de RMN de ^{13}C se observaron 4 señales adicionales con respecto a la materia de partida correspondientes a los carbonilos en 155.8 y 155.7, además las señales en 54.8 y 54.7 de los metilos de carbonato (**Figura 19**), lo que indica la formación del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (**15**), cabe mencionar que no se encuentra reporte alguno por lo que se trata de un compuesto novedoso.

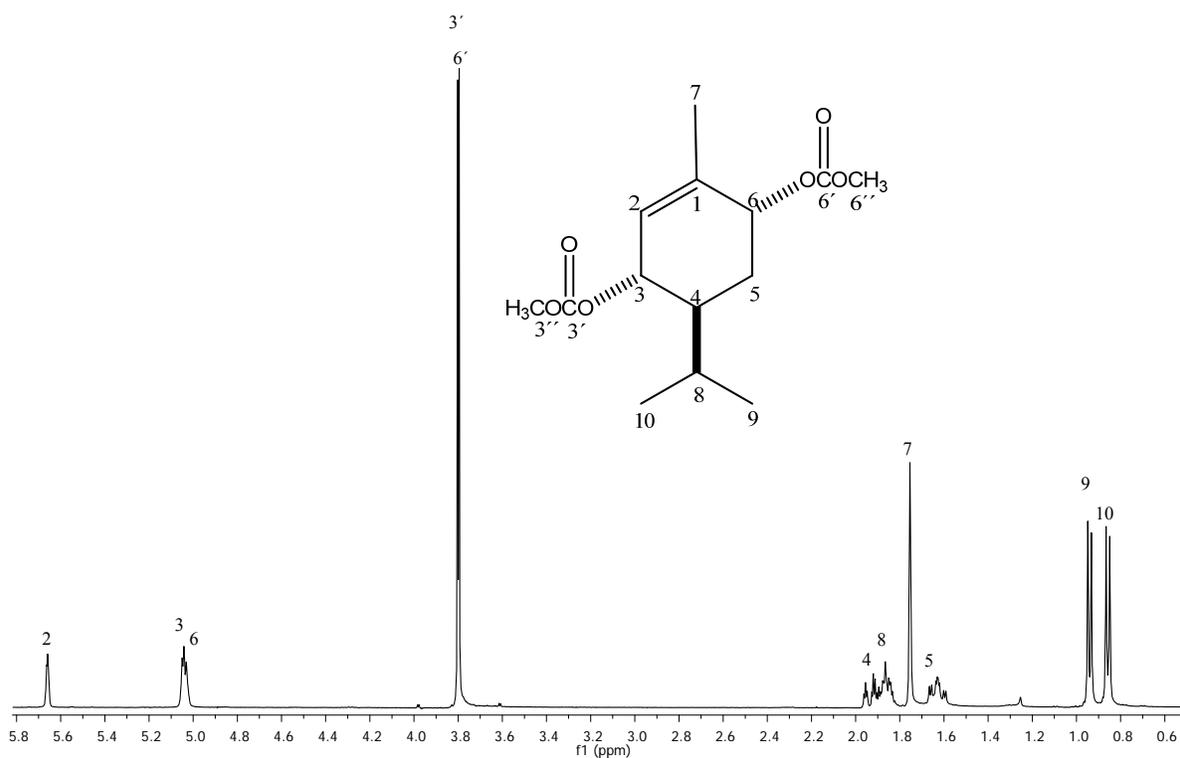


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (**15**).

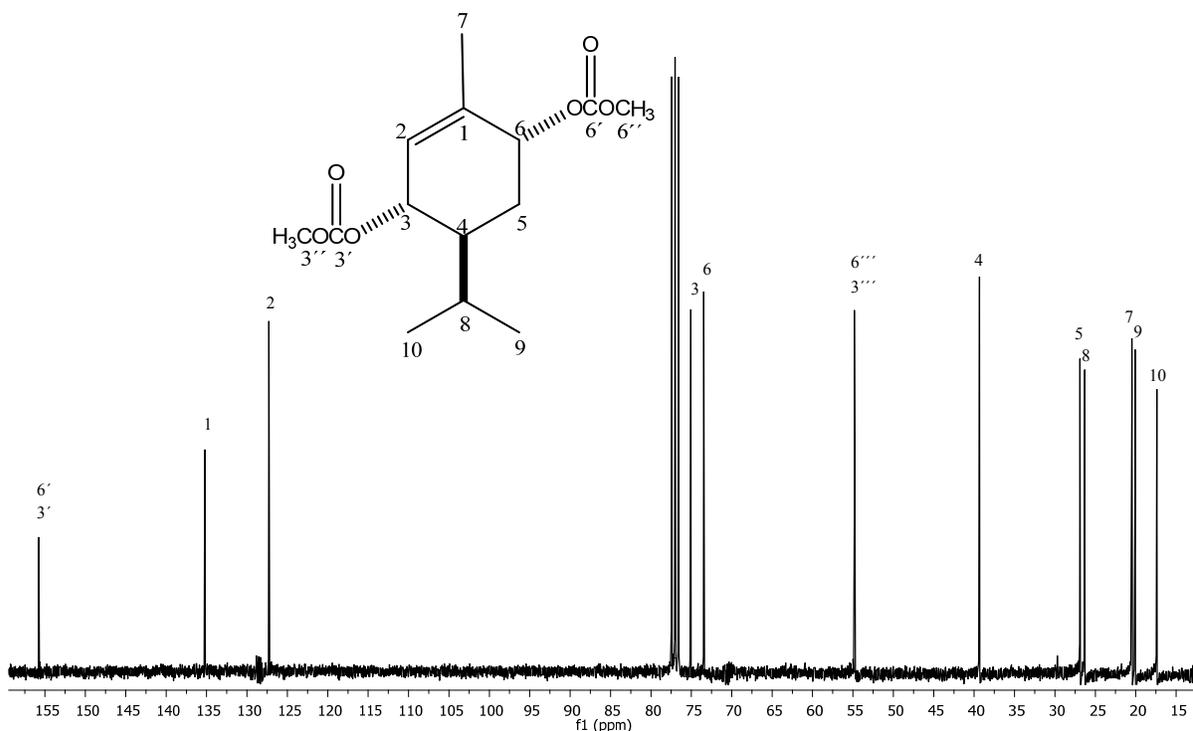
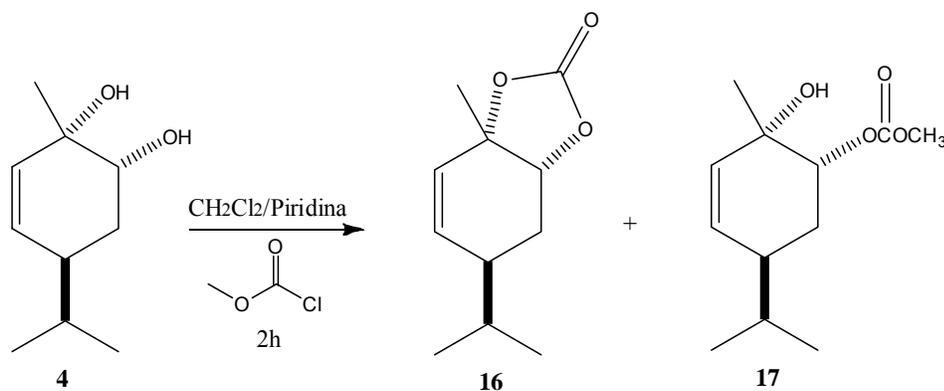


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (**15**).

Continuando con la obtención de derivados de *p*-menteno, un lote de 0.50 g de **4** se hizo reaccionar con cloroformiato de metilo, piridina y diclorometano durante 2 h, obteniendo una miel incolora en la cual se observó una mezcla de dos compuestos por RMN ^1H , la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexanos-AcOEt en orden de polaridad ascendente obteniendo una miel incolora en las fracciones eluidas con hexanos-AcOEt (9:1), mientras que en la polaridad hexanos-AcOEt (85:15) se obtuvo un sólido de color blanco, **Esquema 2**.



Esquema 2. Derivados obtenidos a partir del 1,6-dihidroxi-2-menteno (**4**).

En el espectro de RMN de ^1H de la miel incolora (**Figura 20**) se puede observar que la señal del hidrógeno H-3 vinílico se desplaza a frecuencias mayores (5.97 ppm) mientras que el H-2 se encuentra en 5.63 ppm; la señal del H-6 aparece en 4.65 ppm, ya que ahora es base de carbonato, también se aprecian cambios de desplazamiento del H-5 que se desplaza ahora en 2.27 ppm, y del H-5' en 1.73 ppm. En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 21**), se observan 11 señales, lo que sugiere la inclusión de un solo átomo de carbono a la materia de partida. Al observar una señal del carbono del carbonilo en 154.4 ppm, y el desplazamiento de las dos señales base de oxígeno en 80.7 y 80.3 ppm, se propone la formación del 2-menteno-1,6-diil carbonato (**16**), el cual corresponde a un derivado novedoso.

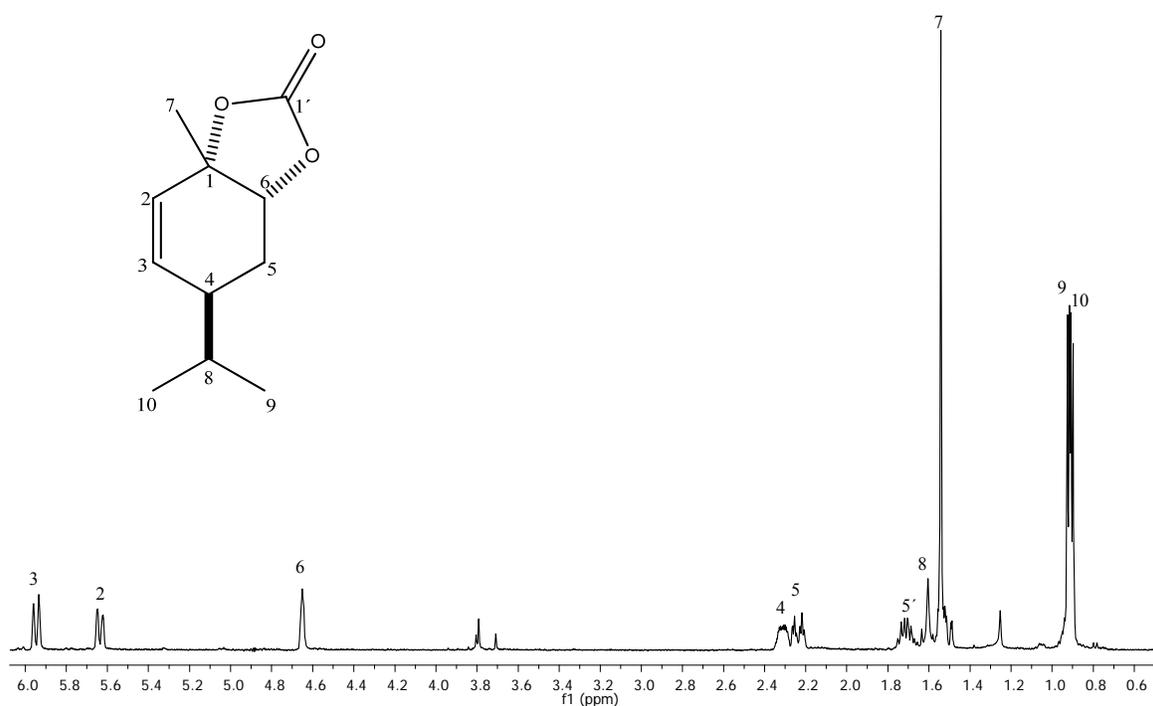


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno-1,6-diil carbonato (**16**).

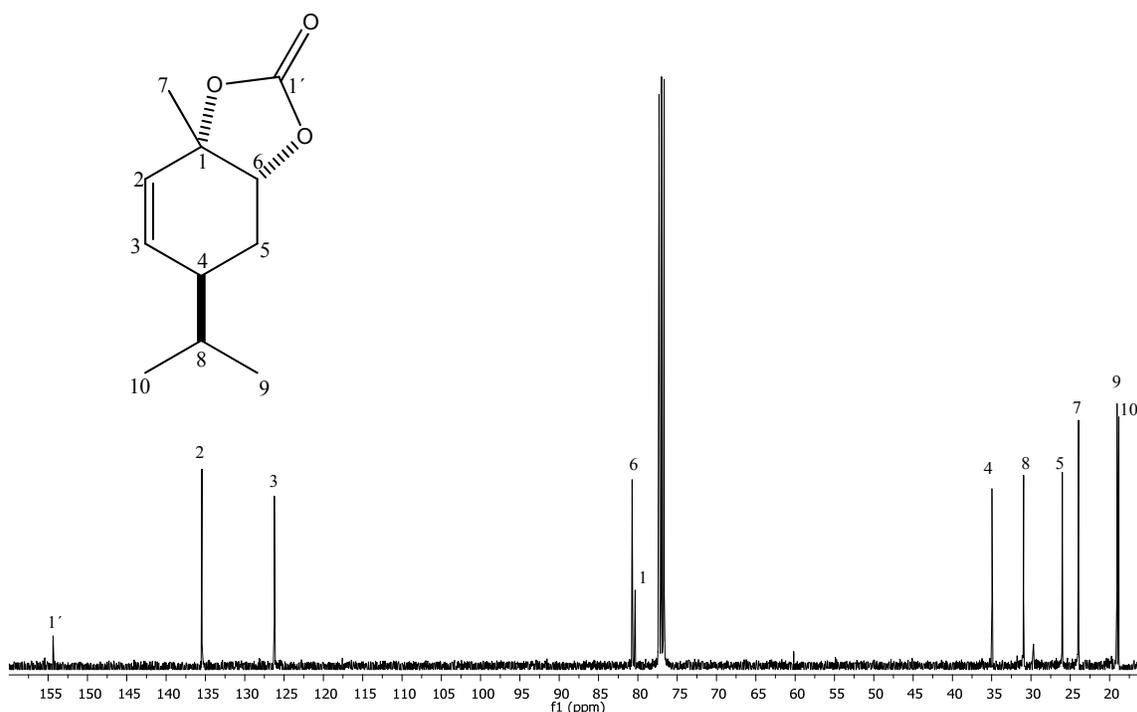


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 2-menteno-1,6-diil carbonato (**16**).

En el espectro de RMN de ^1H del sólido blanco (**Figura 22**) se puede observar que la señal del H-6 se desplazó hacia 4.83 ppm, sugiriendo que ahora soporta un grupo carbonato, los hidrógenos del metileno H-5 y H-5' aparecen a frecuencias mayores con respecto a la materia de partida (2.13 y 1.67 ppm), además la presencia de una señal simple en 3.80 ppm que integra para tres hidrógenos, indica la formación de un derivado monocarbonato. En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 23**), se observan 12 señales, sugiriendo la presencia de un *p*-monoterpeno monocarbonatado, debido a la señal del carbonilo en 155.4 ppm, y la del metilo de carbonato en 54.7 ppm. El desplazamiento de la señal del C-6 hasta 79.6 ppm sugiere que la derivatización ocurrió en el hidroxilo secundario, generando al derivado nuevo **17**.

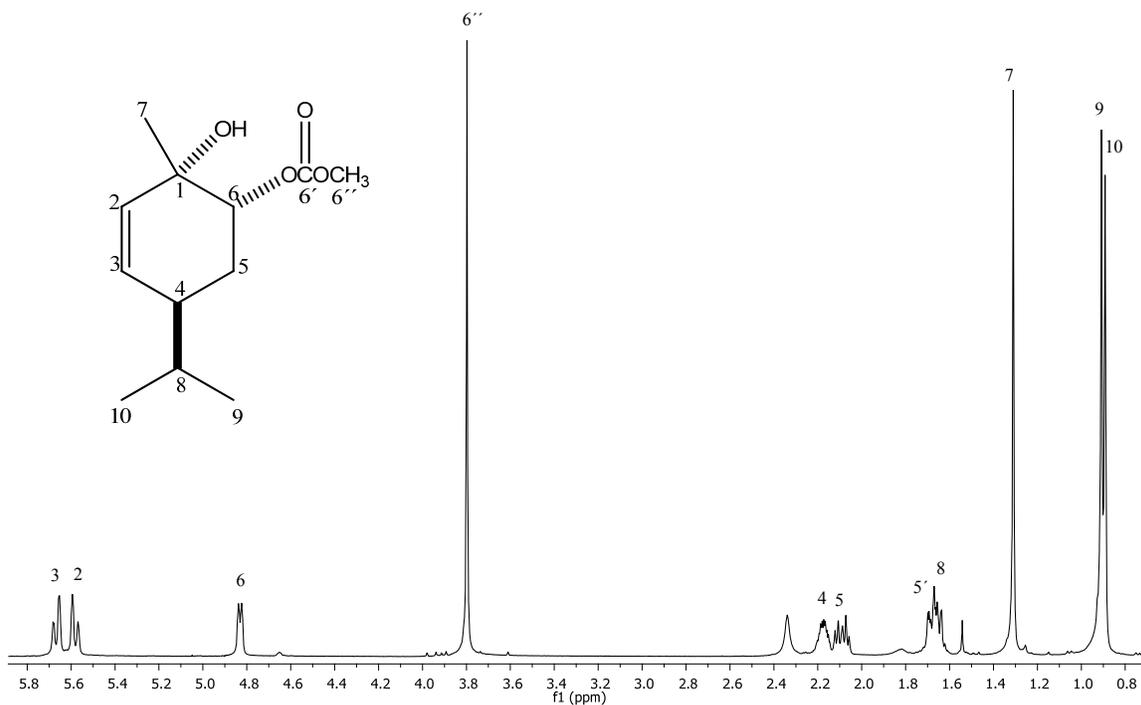


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (17).

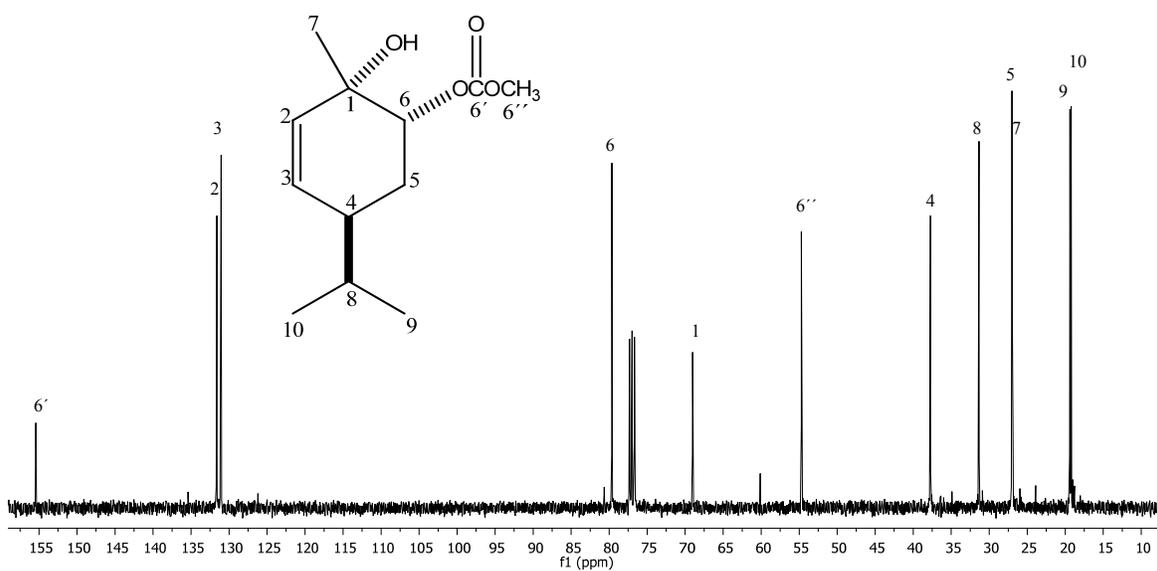
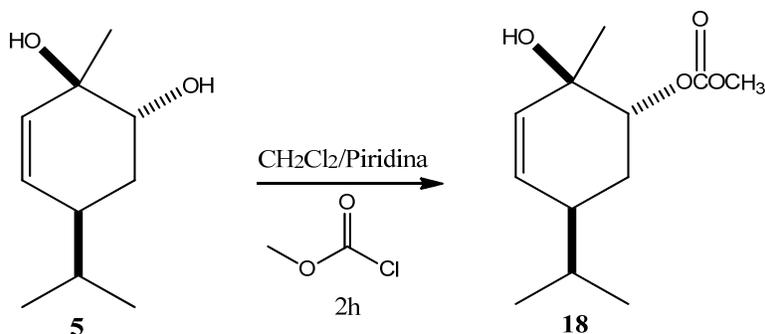


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 2-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (17).

El derivado carbonatado **18** se preparó utilizando cloroformiato de metilo, piridina y diclorometano en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, se purificó por cromatografía en columna del cual se obtuvieron cristales incoloros **Esquema 3**.



Esquema 3. Derivado obtenido a partir del 1,6-dihidroxi-2-menteno (**5**).

En su espectro de RMN de ¹H se puede observar que la señal del H-6 se desplazó a 4.85 ppm, lo que indicó un cambio del grupo funcional en esta posición; de igual manera, el H-3 vinílico se desplazó a 5.76 ppm; además, aparecen una señal simple en 3.80 ppm, correspondiente al metilo del grupo carbonato (**Figura 24**). El espectro de RMN de ¹³C (**Figura 25**), se observan 12 señales, sugiriendo la presencia de un *p*-monoterpeno monocarbonatado, debido a la señal del carbonilo en 155.4 ppm, y la del metilo de carbonato en 54.7 ppm. El desplazamiento de la señal del C-6 hasta 79.6 ppm sugiere que la derivatización ocurrió en el hidroxilo secundario, generando el nuevo 2-*epi*-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (**18**).

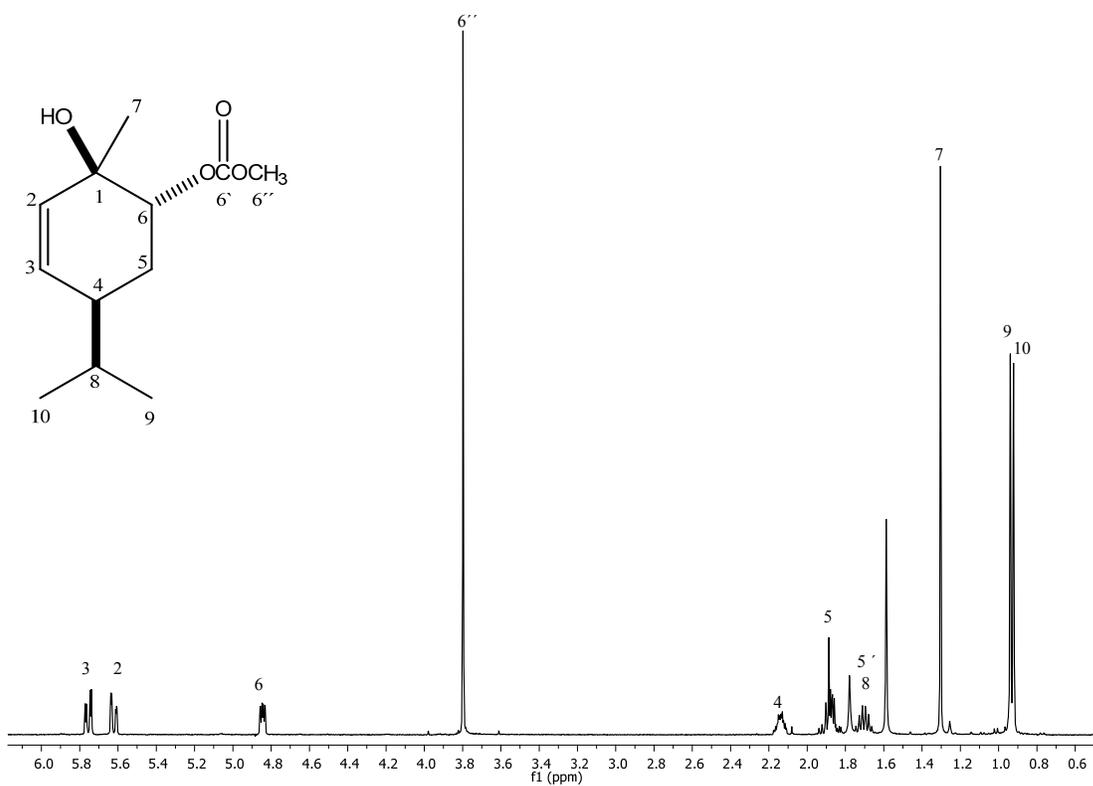


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-*epi*-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (18).

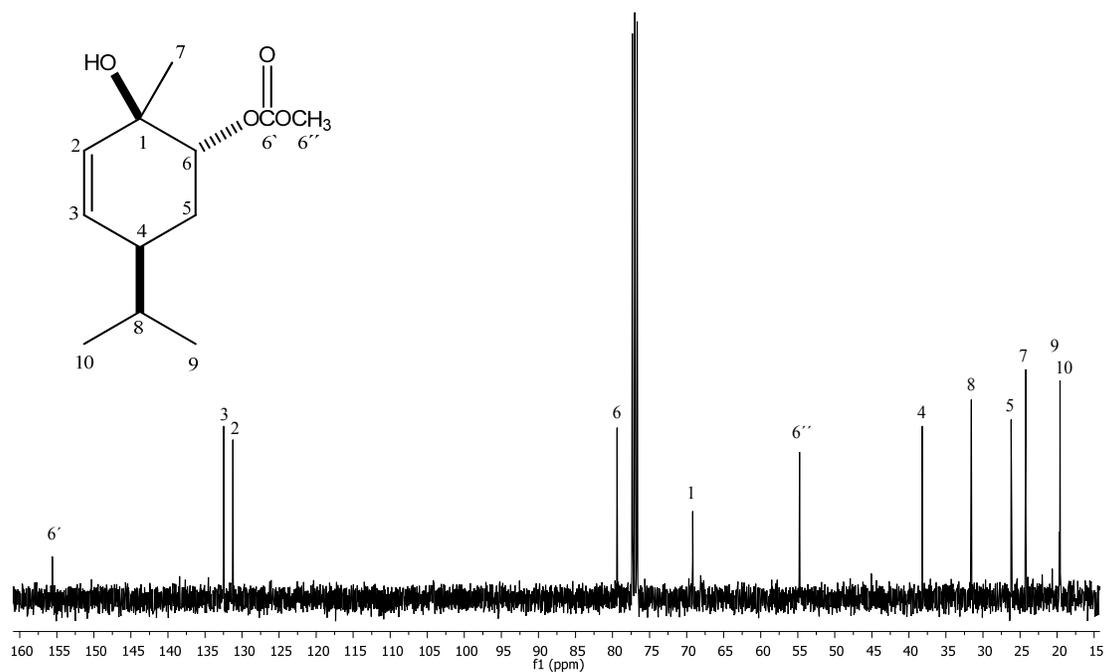
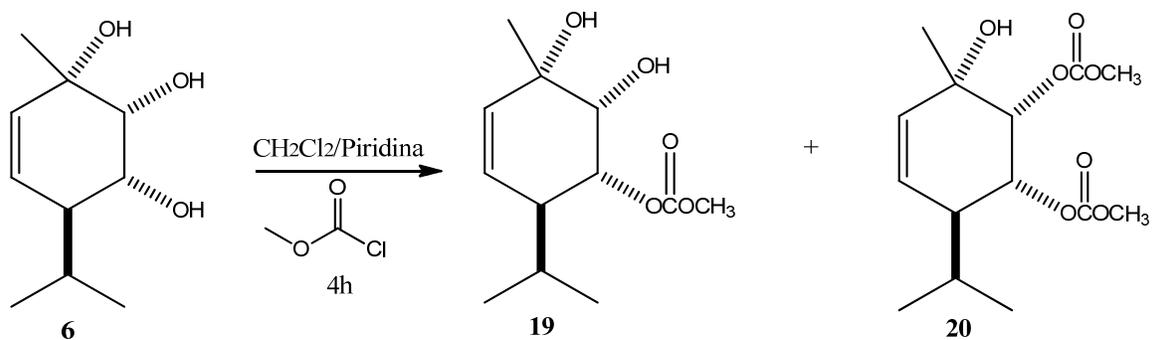


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 2-*epi*-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (18).

El tratamiento del *p*-menteno **6** con cloroformiato de metilo condujo a la obtención de dos productos de reacción (**Esquema 4**), los cuales fueron aislados mediante técnicas cromatográficas.



Esquema 4. Derivados obtenidos a partir del (+)-(1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (**6**).

El primer compuesto muestra en su espectro de RMN de ¹H (**Figura 26**) que la señal del H-5 se desplaza a 4.94 ppm, adicionalmente, se observa una señal simple correspondiente al metilo base de carbonato en 3.82 ppm; también se puede apreciar el desplazamiento a frecuencias mayores de los H-4 y H-6 (2.42 y 3.83 ppm), respecto a los de la materia prima, estos cambios en el espectro indican la formación del derivado 2-menteno-1, 6-dihidroxi-5-il metil carbonato (**19**) el cual es un compuesto novedoso.

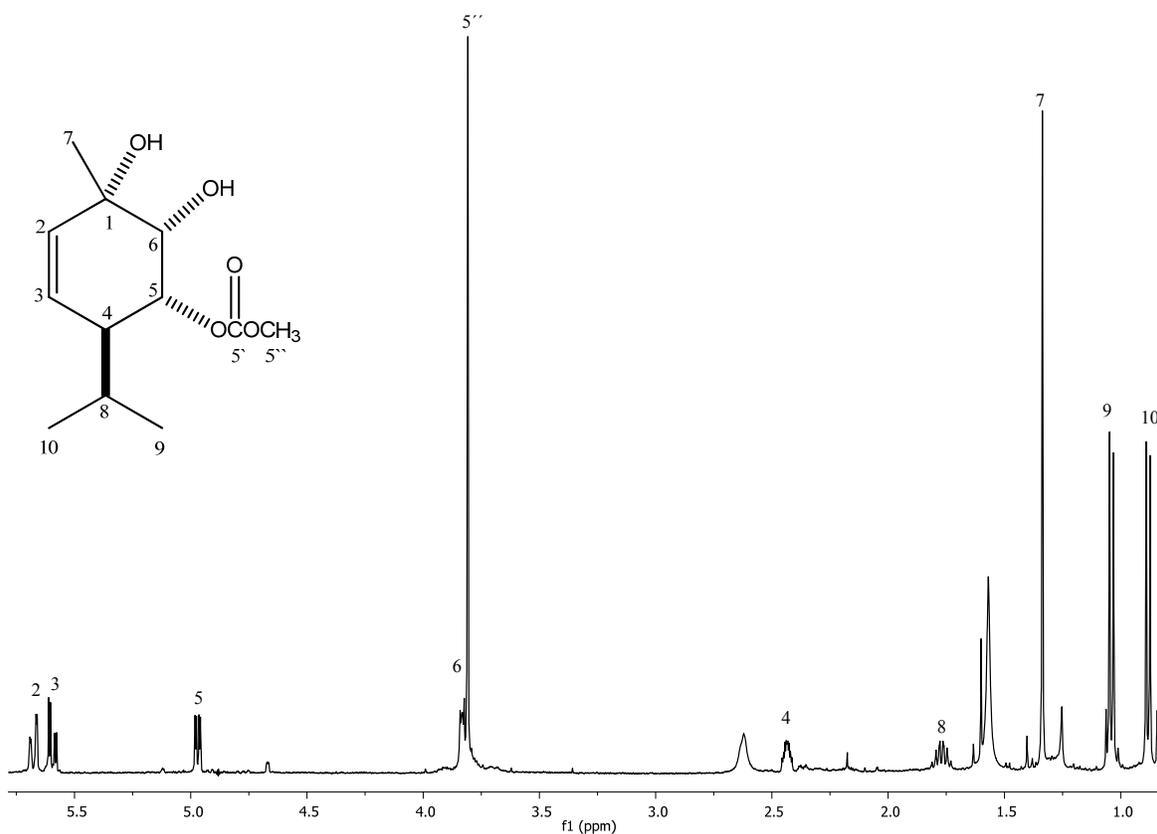


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del 2-menteno-1, 6-dihidroxi-5-il metil carbonato (19).

El segundo compuesto muestra en su espectro de RMN de ¹H (**Figura 27**) que la señal del H-5 se desplaza a 4.92 ppm mientras que la del H-6 se encuentra en 5.12 ppm, además la presencia de dos señales simples correspondiente a los metilos base de carbonato en 3.82 y 3.80 ppm, lo cual indica la formación del derivado nuevo 2-menteno 1-hidroxi-5,6-diil dimetil bis (carbonato) (20).

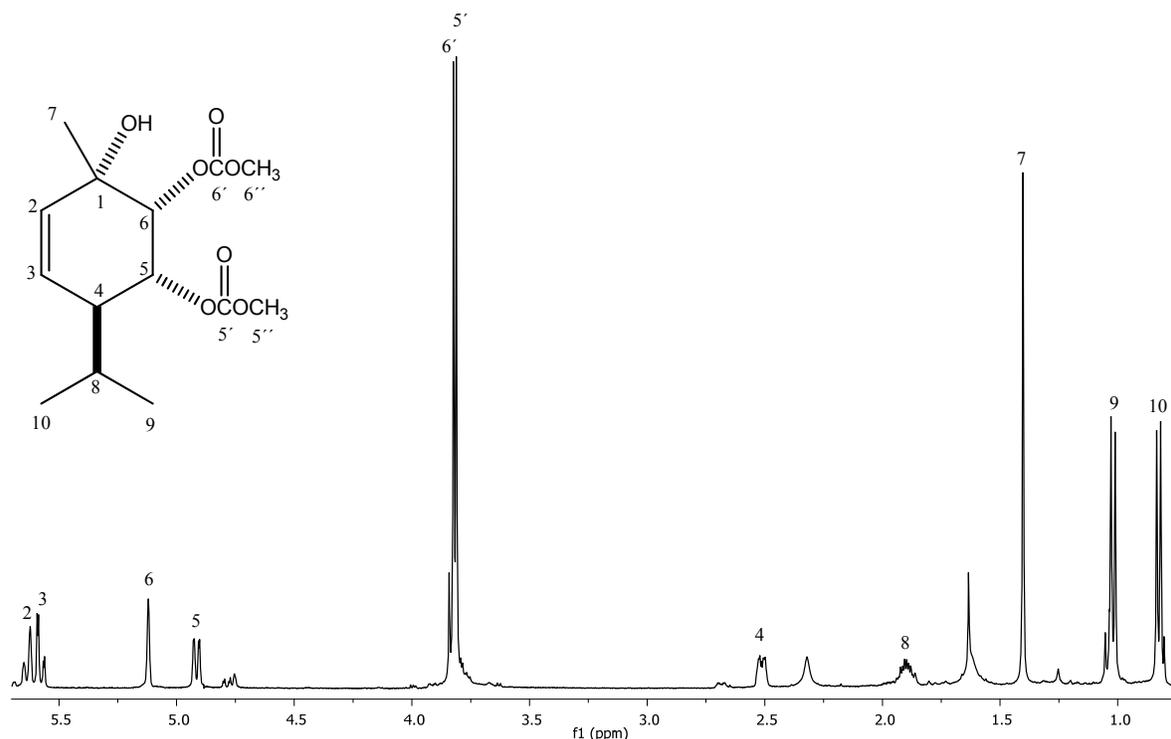


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno 1-hidroxi-5,6-diil dimetil bis (carbonato) (**20**).

En el proceso de purificación el derivado **20** por cromatografía en columna se obtuvieron cristales incoloros correspondientes a un producto de modificación química, el cual, en el espectro de RMN de ^1H , (**Figura 28**) muestra el desplazamiento de los protones vinílicos H-2, H-3 en 5.85 y 5.71 ppm respectivamente, además la señal del H-5 se desplaza 4.79 ppm, mientras que el H-6 se desplazó a 4.75 ppm, la señal simple en 3.82 ppm pertenece al H-5' base de carbonato, en 1.64 ppm se encuentra la señal simple que corresponde al metilo CH_3 -7. El espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 29**), se observan 13 señales, sugiriendo la presencia de un *p*-monoterpeno dicarbonatado, debido a las dos señales de carbonilo en 155.1 y 153.5 ppm, y la del metilo de carbonato en 55.2 ppm. El desplazamiento de la señal del C-1 hasta 82.0 ppm sugiere que la derivatización ocurrió en los tres hidroxilos las cuales corresponden al derivado 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (**21**) estos datos sugieren la formación de un nuevo compuesto.

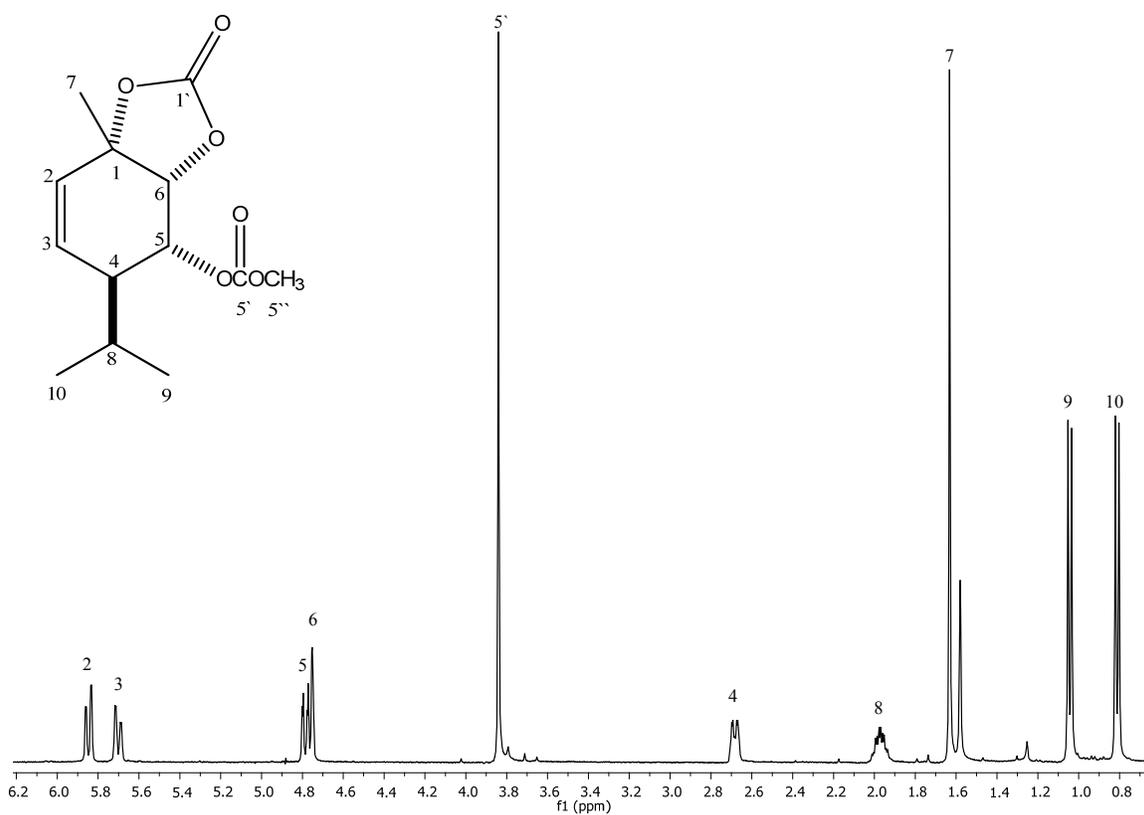


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (**21**).

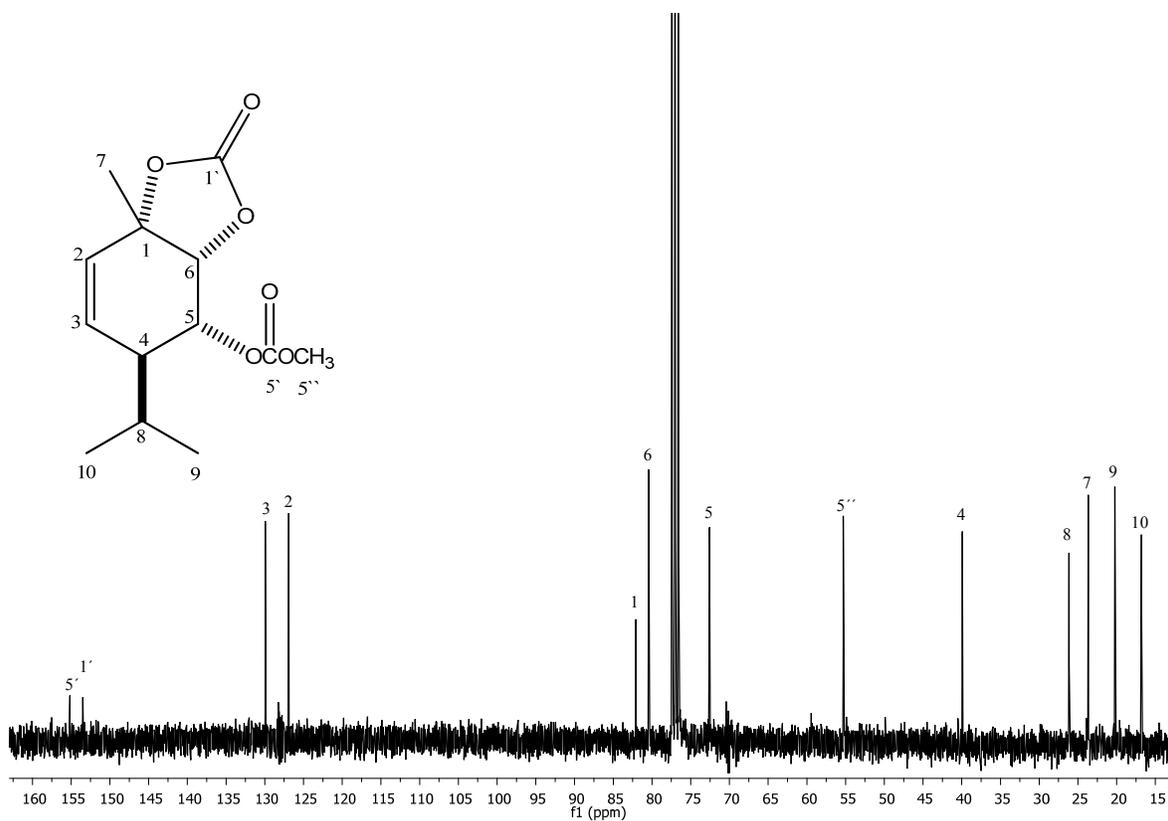
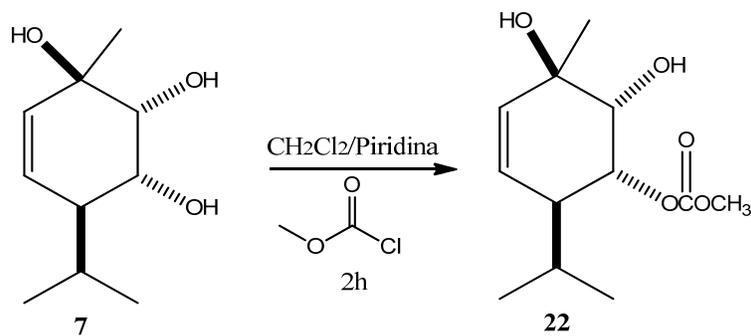


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (**21**).

A partir del compuesto **7**, con cloroformiato de metilo, piridina y diclorometano, se obtuvo una miel ligeramente amarilla (**Esquema 5**).



Esquema 5. Derivado obtenido a partir del 1, 5,6-trihidroxi-2-menteno (**7**)

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto mococarbonatado **22** (**Figura 30**) se puede observar que la señal del H-5 se desplazó hacia 5.14 ppm, lo cual indica que la reacción se llevó a cabo en este alcohol secundario, la señal del H-6 base de alcohol se desplazó a 3.91 ppm con respecto a la materia de partida (3.73 ppm), además se aprecia una señal simple en 3.82 ppm que integra para tres hidrógenos, que sugiere la incorporación de un grupo metil carbonato.

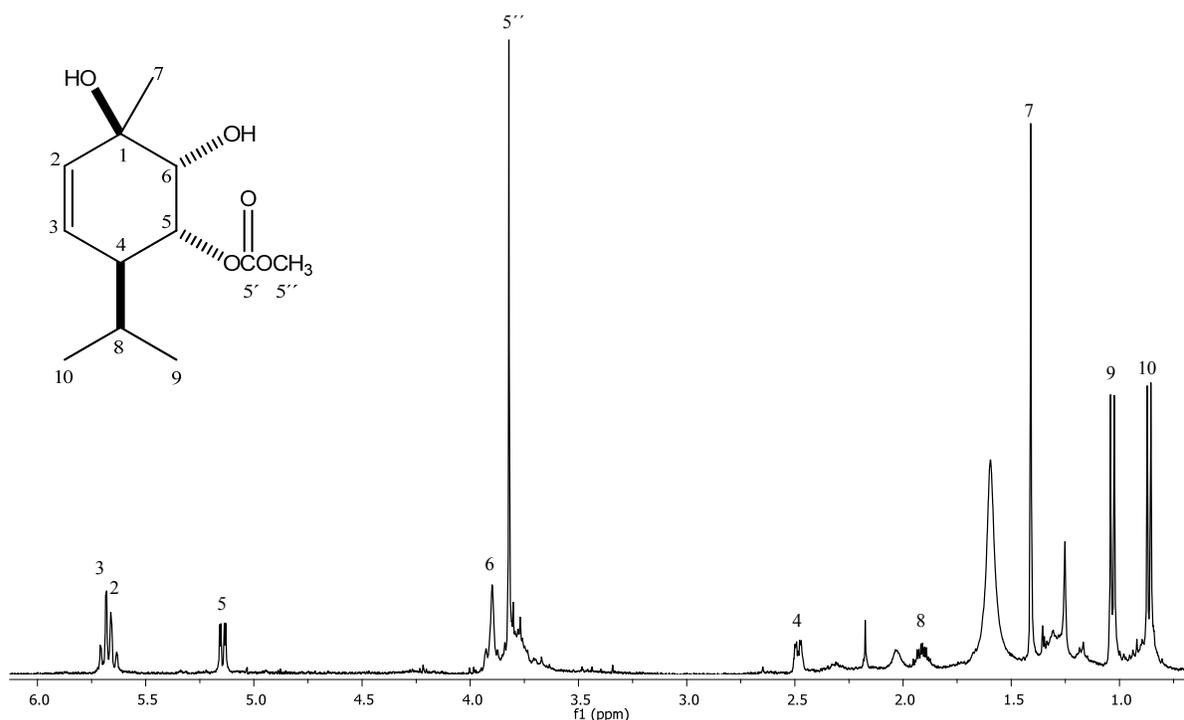
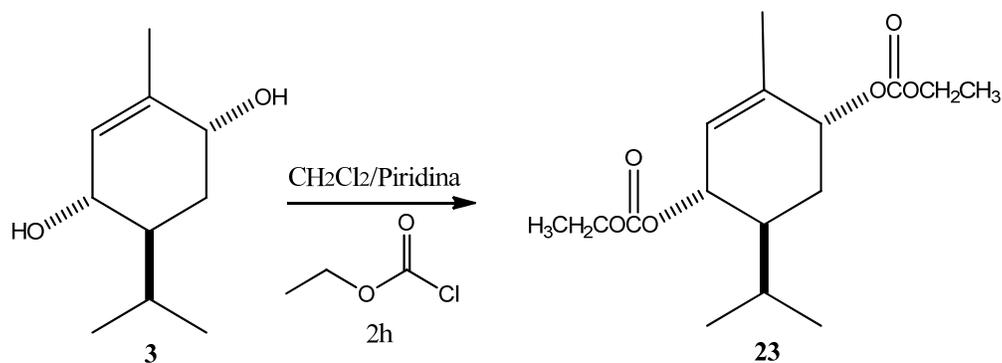


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-*epi*-menteno 1,6-dihidroxi-5-il metil carbonato (**22**).

Adicionalmente se decidió ensayar las respectivas derivatizaciones con cloroformiato de etilo. Para esto, se emplearon las condiciones de reacción anteriormente descritas.

A partir del diol **3**, con cloroformiato de etilo, piridina y diclorometano, se obtuvo una miel incolora, **Esquema 6**.



Esquema 6. Derivado dicarbonatado del 3,6 dihidroxi-1-menteno (**3**).

En el espectro de RMN de ^1H se puede observar que las señales del H-3 y H-6 de la materia prima **3** se desplazaron hasta 5.04 ppm, lo que indicó un cambio de grupos funcionales en estas posiciones; de igual manera, el H-2 vinílico se desplazó a 5.61 ppm; adicionalmente, aparece una cuádruple en 4.21 ppm, y una triple en 1.32 ppm, asignadas al etilo del carbonato, la integral de estas señales indica la formación del derivado **23** (**Figura 31**). El espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 32**), se observan 16 señales, sugiriendo que la reacción se llevó a cabo en ambos hidroxilos, se observan las señales de carbonilo en 155.1 y 153.0 ppm, las del metileno de carbonato en 64.0 y 63.9 ppm y adicionalmente las señales de los metilos en 14.3 y 14.2 ppm, lo cual nos indica la formación del 1-menteno-3,6-diil dietil bis(carbonato) (**23**) del cual no se encontró reporte por lo que dicho compuesto es nuevo.

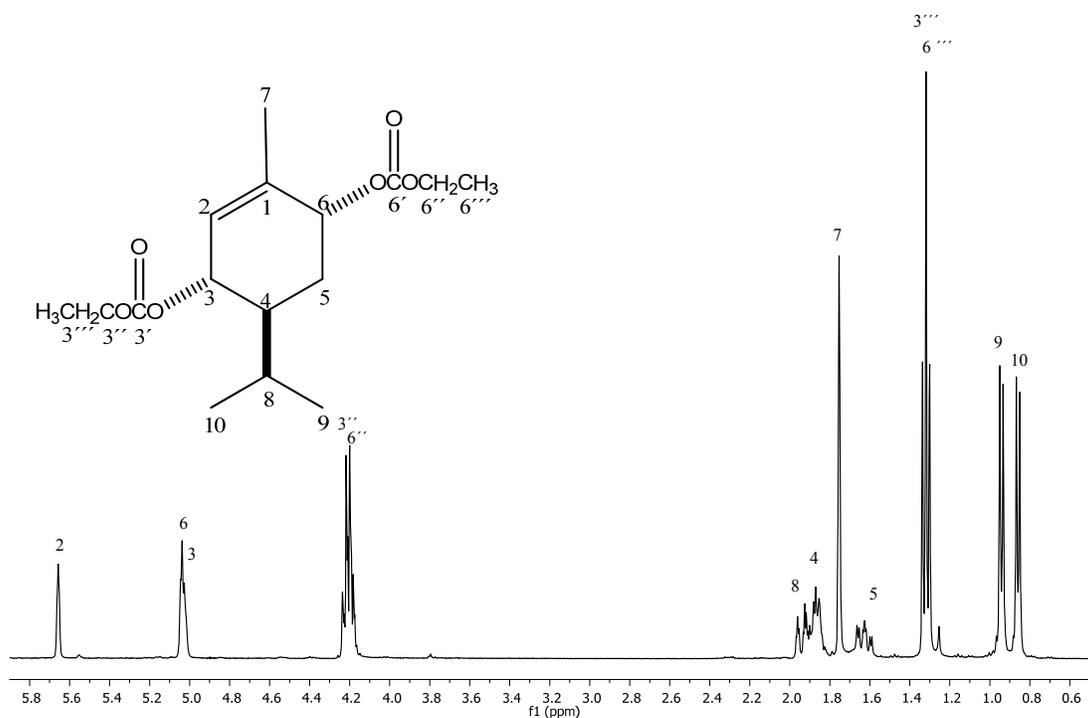


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del 1-menteno-3,6-diil dietil bis(carbonato) (23).

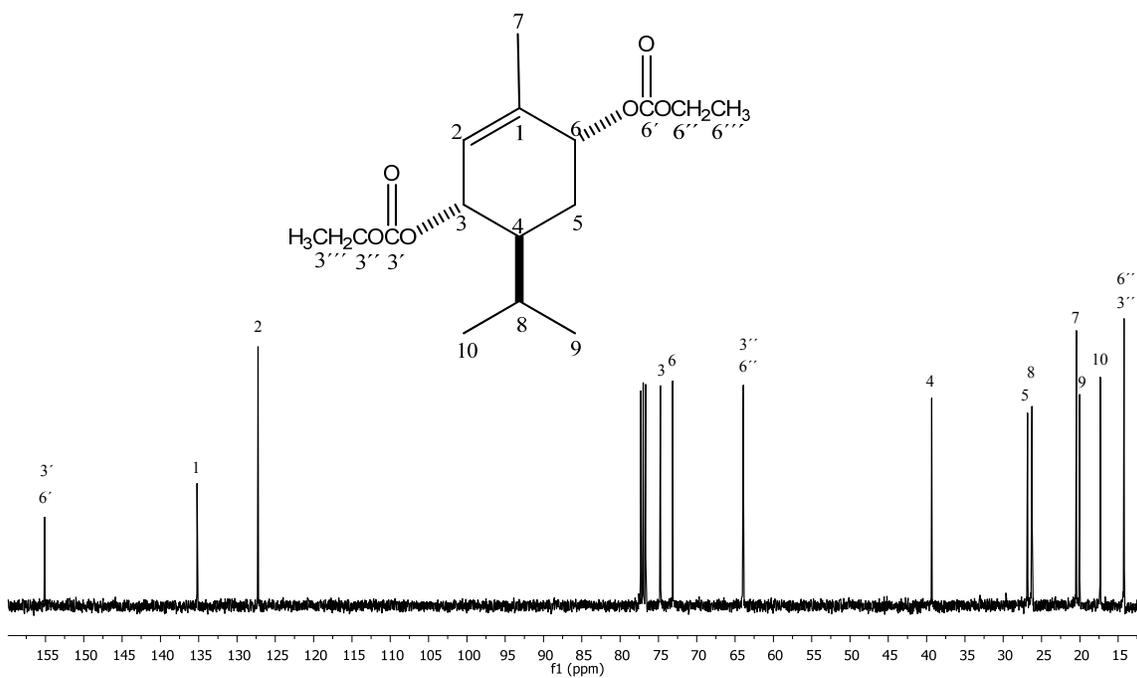
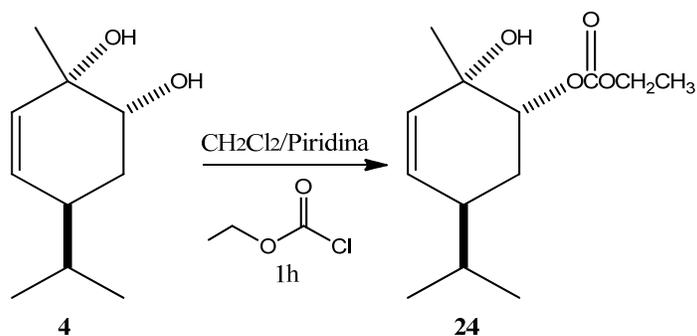


Figura 32. Espectro de RMN de ¹³C a 100 MHz del 1-menteno-3,6-diil dietil bis(carbonato) (23).

El diol **4**, se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo, en medio básico y como disolvente se utilizó cloruro de metileno, cabe mencionar que se disminuyó el tiempo de reacción a 1h para evitar la ciclización del carbonato (**Esquema 7**).



Esquema 7. Derivado monocarbonatado del 1,6-dihidroxi-2-menteno (**4**).

En el espectro de RMN de ¹H se observa que la señal del H-6, base de alcohol, se desplazó a 4.83 ppm, ahora base de carbonato; además, los H-2 y H-3 vinílicos se encuentran a 5.58 y 5.67 ppm respectivamente; se observan las señales del metileno y metilo correspondientes a la parte alifática unida al carbonato, en 4.21 ppm como una señal cuádruple y en 1.33 ppm como una triple respectivamente, lo que indica la formación del derivado 2-menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato (**24**), **Figura 33**.

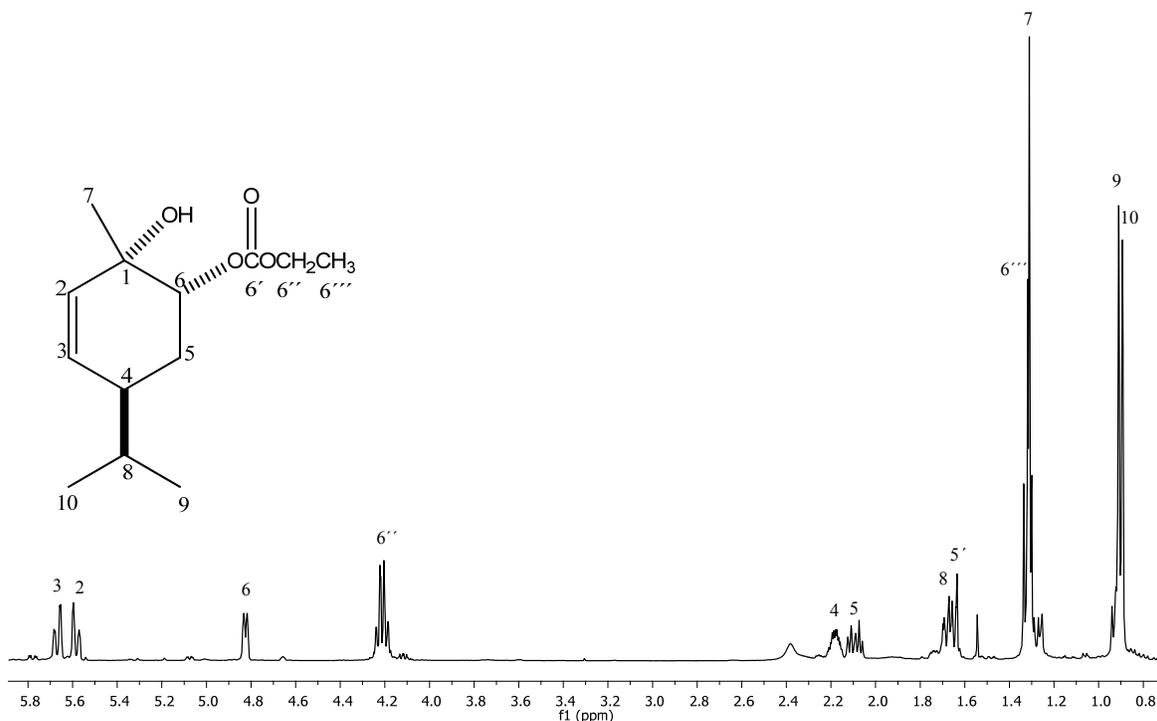
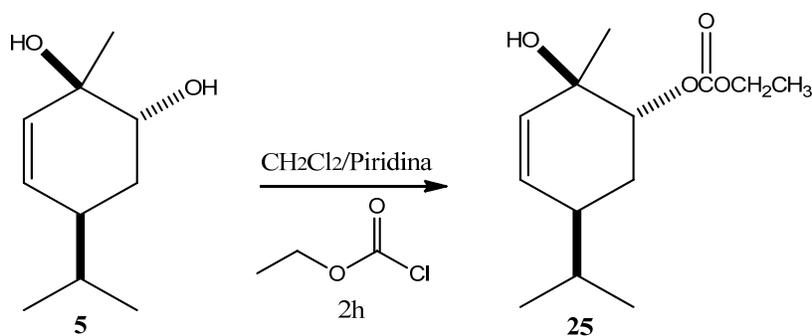


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato (**24**).

A partir de la reacción del *p*-menteno **5** con cloroformiato de etilo (**Esquema 8**) se obtuvo una miel, la cual se purificó por cromatografía en columna, y se analizó por RMN de ^1H .



Esquema 8. Derivado obtenido a partir del 1,6-dihidroxi-2-menteno (**5**).

En el espectro de RMN de ^1H se puede observar que la señal del H-6, base de oxígeno, se desplazó a 4.84 ppm, lo que indicó un cambio del grupo funcional en esta posición; además, los H-2 y H-3 vinílicos se encuentran a 5.75 y 5.62 ppm respectivamente; se observan las

señales cuádruples en 4.21 ppm y triple en 1.32 ppm del etilo del carbonato, lo que indica la formación del derivado 2-*epi*-menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato-(**25**). **Figura 34**.

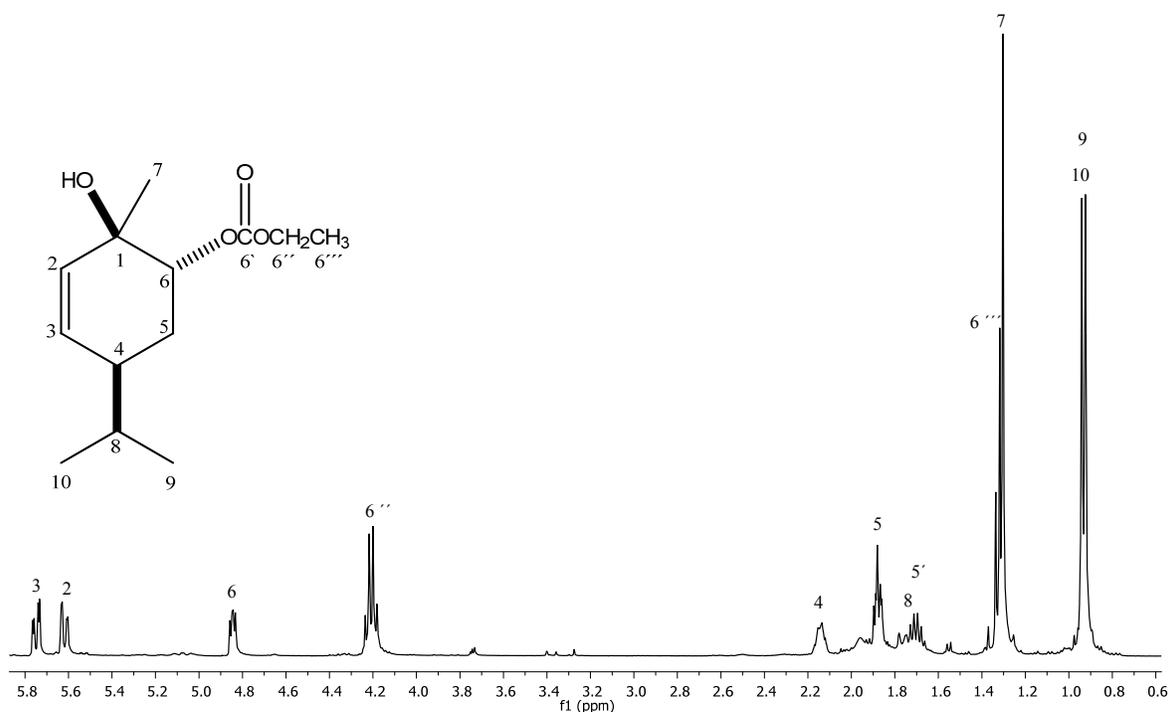
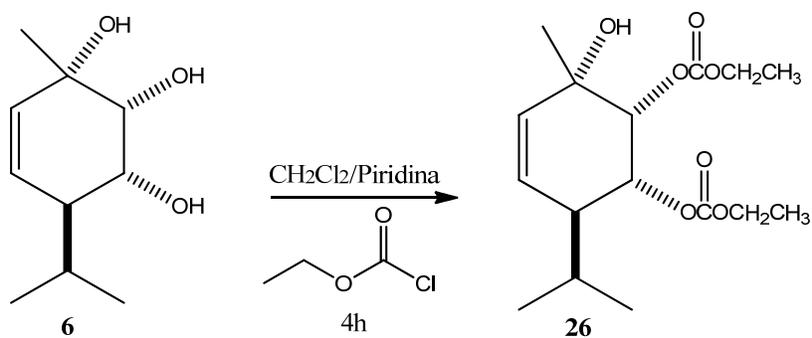


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 2-*epi*-menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato-(**25**).

La reacción del *p*-menteno **6** con cloroformiato de etilo, bajo las condiciones de reacción empleadas en este proyecto permitió la obtención del dicarbonato **26** (**Esquema 9**), lo cual fue evidente al observar en el espectro de RMN de ^1H (**Figura 35**) que la señal del H-5 se desplaza hasta 4.84 ppm, mientras que la del H-6 se encuentra en 5.14 ppm; además la presencia de las señales características del etilo del carbonato con el valor de la integral al doble, lo que indica la formación de un nuevo derivado 2-menteno 1-hidroxi-6,5-diil dietil bis(carbonato) (**26**).



Esquema 9. Derivado obtenido a partir del 1, 5,6-trihidroxi-2-menteno (**6**).

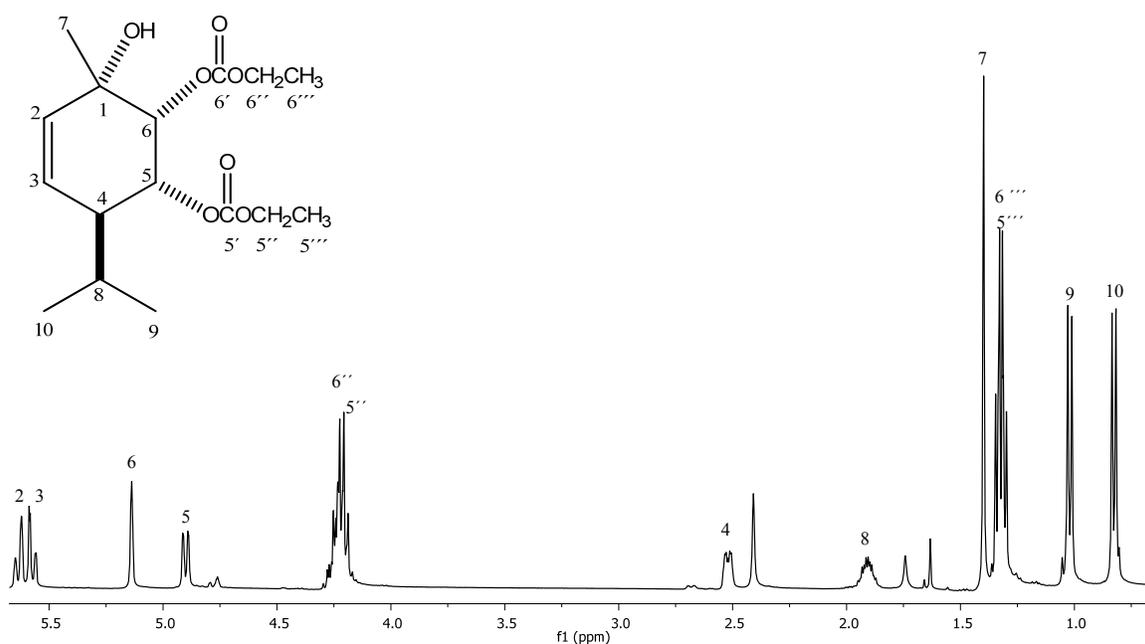
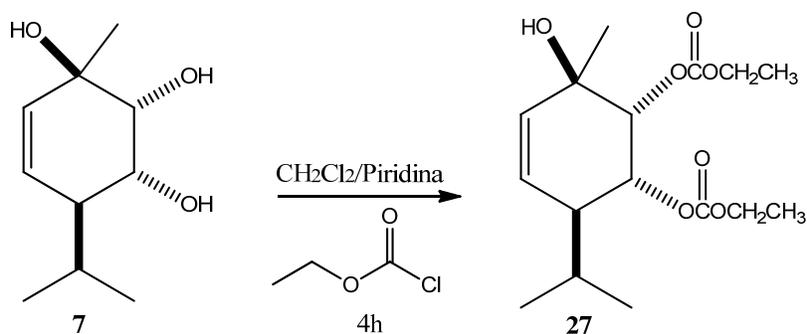


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz 2-menteno 1-hidroxi-6,5-diil dietil bis(carbonato) (**26**).

Por otra parte, la preparación del derivado dicarbonatado del *p*-menteno **7**, se llevó a cabo bajo las mismas condiciones descritas para la obtención del compuesto **26**, se purificó en columna cromatografía obteniendo una miel ligeramente amarilla correspondiente a **27**, (**Esquema 10**).



Esquema 10. Derivado obtenido a partir del 1,5,6-trihidroxi-2-menteno (**7**).

En el espectro de RMN de ^1H se puede observar que la señal doble de dobles de los hidrógenos 5 y 6 se desplazaron significativamente hacia 5.16 y 5.13 ppm respectivamente, sugiriendo que ahora son base de carbonato. Adicionalmente aparecieron las señales típicas de etil-carbonato en 1.33 ppm ($\text{H}5''$) y 1.31 ppm ($\text{H}6''$) respectivamente (**Figura 36**). En el espectro de RMN de ^{13}C , se observan 16 señales, sugiriendo la presencia de un *p*-monoterpeno dicarbonatado, las señales de carbonilo en 155.0 y 154.5 ppm, y la presencia de las señales del etilo de carbonato. Estos cambios indicaron la formación del 2-*epi*-menteno 1,6,5-diil dietil bis(carbonato) (**27**), **Figura 37**.

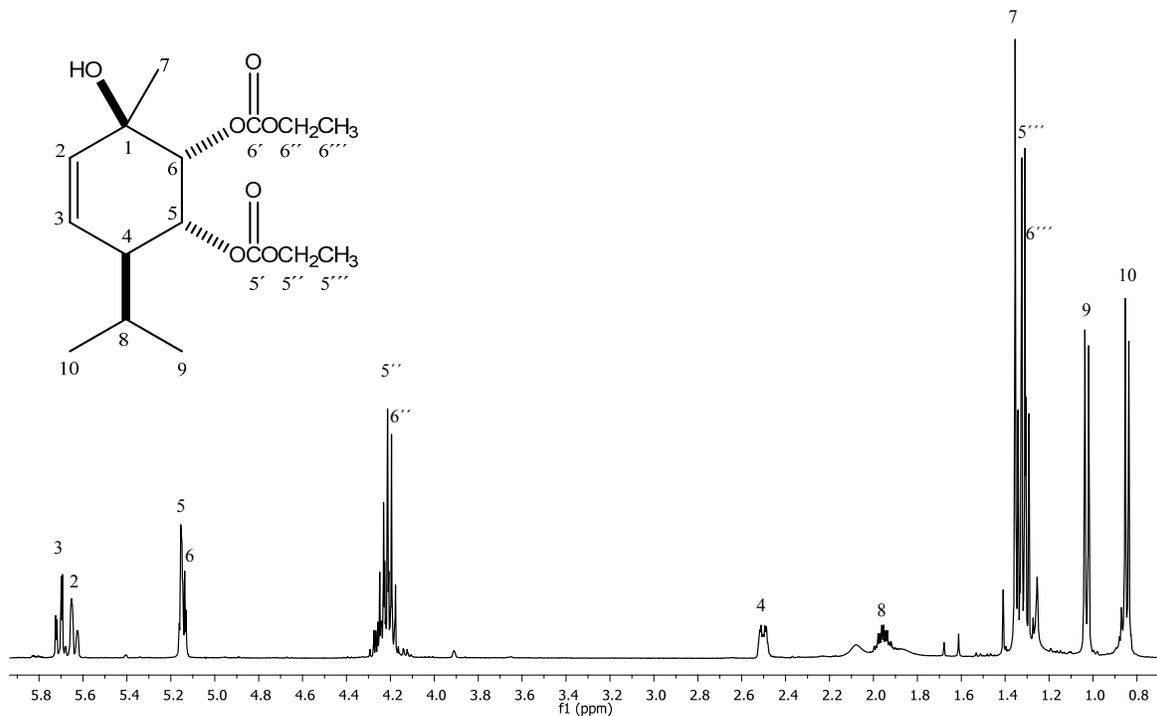


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz 2-*epi*-menteno 1,6,5-diil dietil bis(carbonato) (27).

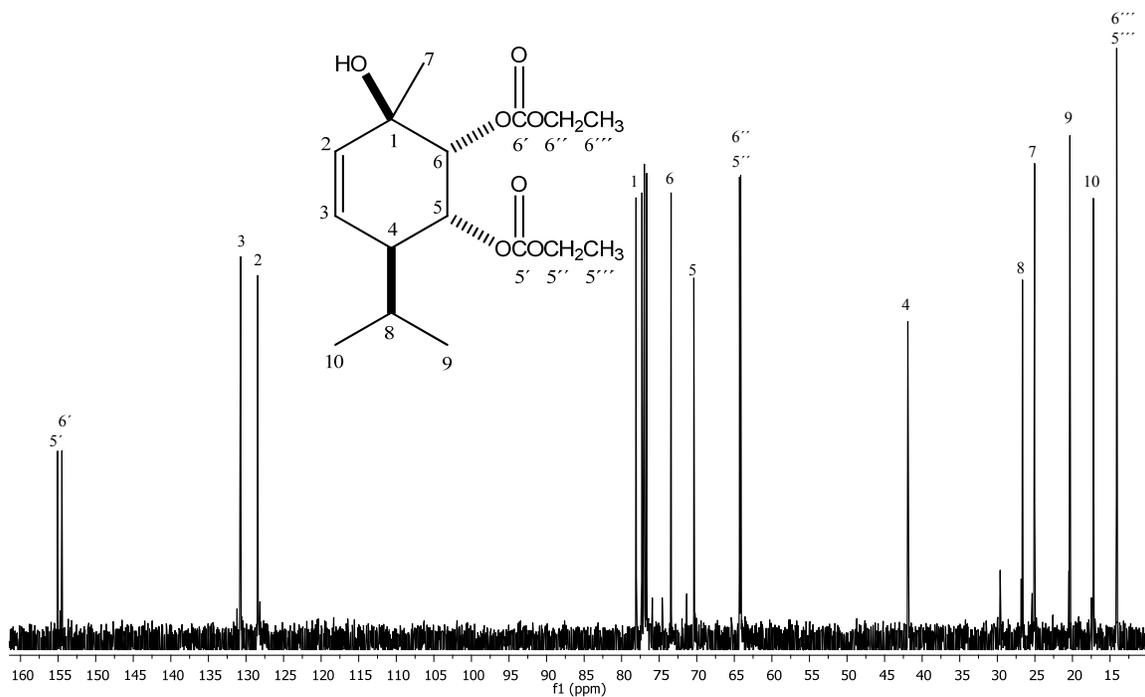


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz 2-*epi*-menteno 1,6,5-diil dietil bis(carbonato) (27).

Como puede apreciarse, la obtención de los derivados policarbonatados no fue posible a pesar de variar las condiciones de reacción, a excepción de **15**, **20**, **21**, **23** **26** y **27**. Esto puede ser atribuido a la posición que tienen los grupos hidroxilo en los diferentes *p*-mentenos que se hicieron reaccionar.

Con los derivados carbonatados **15-27** preparados, se iniciaron los estudios por DCV para establecer la susceptibilidad a la quiralidad del excitón. Del 3,6-dihidroxi-1-menteno-3,6 bis-metilcarbonato (**15**), se midió su espectro DCV (**Figura 39**), en el que destaca una señal bisectada alrededor de 1250 cm^{-1} la cual es atribuida a las vibraciones de los grupo C–O, que generan el fenómeno de quiralidad del excitón. Con base en el análisis descrito por Taniguchi et al., 2012 esta dupla es negativa y está directamente relacionada con el valor de ángulo diedro.

Posteriormente, se obtuvieron los espectros de calculados de IR y DCV de **15**; para esto, se llevó a cabo una búsqueda de confórmeros mediante el programa Spartan'04, con mecánica molecular por el método MMFF donde se obtuvieron 75 confórmeros. Posteriormente, fue optimizada la energía de los 7 confórmeros usando teoría de funcionales de la densidad (DFT), con el método B3LYP, y un nivel de teoría 6-31G**. Se seleccionaron a aquellos confórmeros ubicados en una ventana energética de 0-3 kcal/mol (**15a -15d**). Estos confórmeros fueron optimizados en geometría empleando la base B3LYP/DGDZVP y B3PW91/DGDZVP, para finalmente obtener las frecuencias de DCV e IR. En la (**Figura 38**), se muestran los confórmeros más estables (0-2 kcal/mol), así como su distribución de Boltzmann. En la (**Tabla 1**), se muestra el análisis termoquímico llevado a cabo para **15**. Cabe mencionar que se realizaron los dos niveles de cálculo para observar si había alguna variación en el fenómeno de la quiralidad del excitón.

El espectro calculado de DCV mostró buena similitud visual con el experimental (**Figura 39**). En este espectro también destacó la señal bisectada ubicada alrededor de 1250 cm^{-1} . La ponderación del ángulo diedro de estos grupos responsables de esta señal (O3–C3–C6–O6) arrojó un valor de -13° . Con base en la literatura, este valor, junto con la señal permite establecer la configuración absoluta de los centros estereogénicos involucrados como

3*S* y 6*R*. No obstante, el análisis estadístico mediante el programa CompareVOA^{8,9} permitirá validar tanto la configuración absoluta como el análisis de la quiralidad excitón.

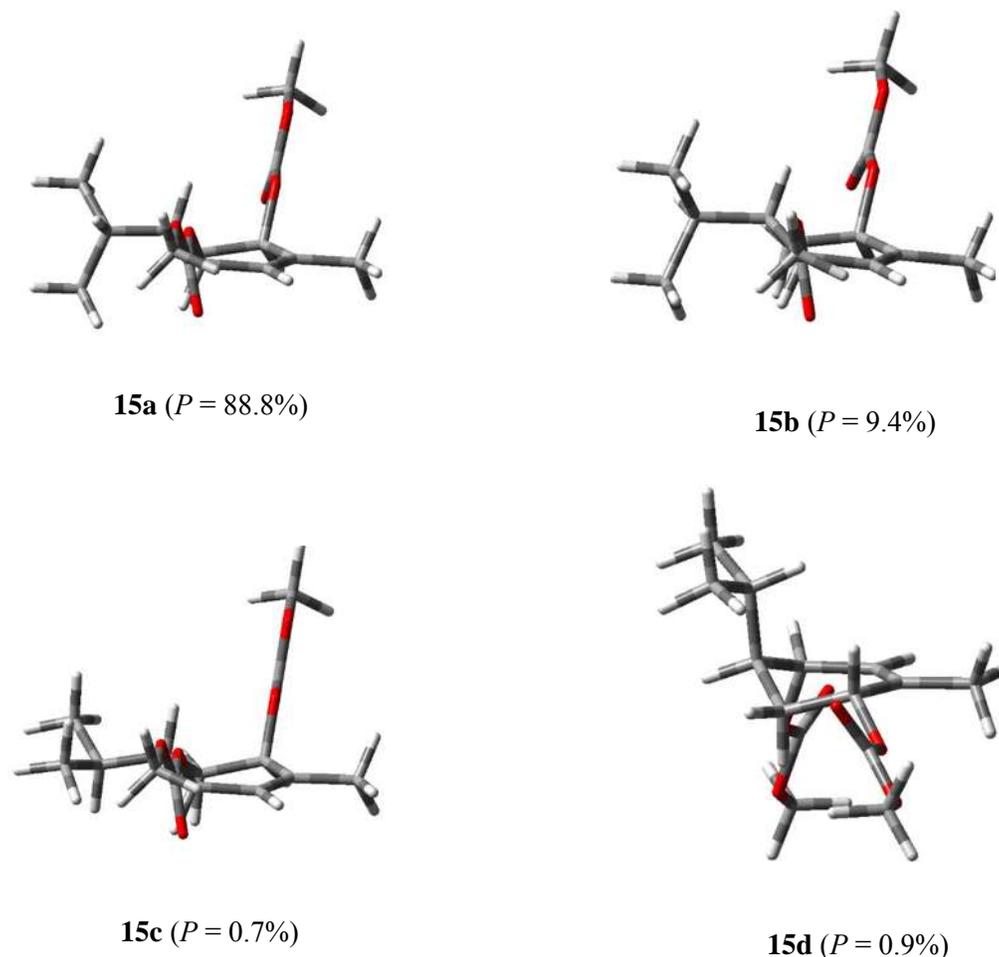


Figura 38. Confórmeros del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (**15**).

Tabla 1. Análisis Termoquímico del 1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (**15**).

Confórmero	ΔE_{MMFF}^a	$\%_{\text{MMFF}}^b$	ΔE_{DFT}^c	$\%_{\text{DFT}}^d$	ΔG_{OPT}^e	$\%_{\text{OPT}}^f$	ΔG_{OPT}^g	$\%_{\text{OPT}}^{h,i}$
15a	0.03	41.6	0.00	62.3	0.00	83.5	0.00	88.8
15b	1.09	6.9	0.86	14.4	1.35	8.6	1.33	9.4
15c	1.80	2.0	1.27	7.2	1.79	4.1	2.86	0.7
15d	1.44	3.8	1.34	6.4	1.84	3.7	2.71	0.9

^aMecánica molecular energías relativas a **15a** con $E_{\text{MMFF}} = -53.288$ kcal/mol. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$. ^cSingle-point B3LYP/6-31G(d) energías relativas a **15a** con $E_{6-31G(d)} = -626336.881$ Kcal/mol. ^dPoblación en % calculada a partir de las energías de B3LYP/6-31G(d) según $\Delta E_{6-31G(d)} \approx -RT \ln K$. ^eEnergías libres de Gibbs relativas a **15a** con $G_{\text{DFT/B3LYP/DGDZVP}} = -626336.881$. ^fPoblación en 99.8% calculada a partir de las energías

libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^gEnergías libres de Gibbs relativas a **15a** con $G_{\text{DFT/B3PW91//DGDZVP}} = -626336.881$ ^hPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ⁱLos cuatro conformeros principales representan el 99.8% del total de la distribución de Boltzmann.

El espectro experimental de DCV (**Figura 40**) del compuesto **23** fue medido y mostró una dupla negativa, similar a la observada en el compuesto **15**.

De igual manera se llevaron a cabo los cálculos computacionales para el derivado **23**, cuya búsqueda conformacional mediante es mecánica molecular por el método MMFF arrojó como resultado 100 conformeros, posteriormente fue optimizada la energía de los conformeros en el rango de 0-10 kcal/mol B3LYP 631-G**, lo que dio como resultado 17 conformeros dentro de la ventana energética de 0-2 kcal/mol, la ponderación del ángulo diedro O3- C3 - C6 - O6 mostro un valor -15° lo que concuerda con la quiralidad del excitón observada en el espectro experimental sugiriendo la configuración 3*S* y 6*R* como se esperaba, lo que valida la estereoquímica de **15** y **16** por este método.

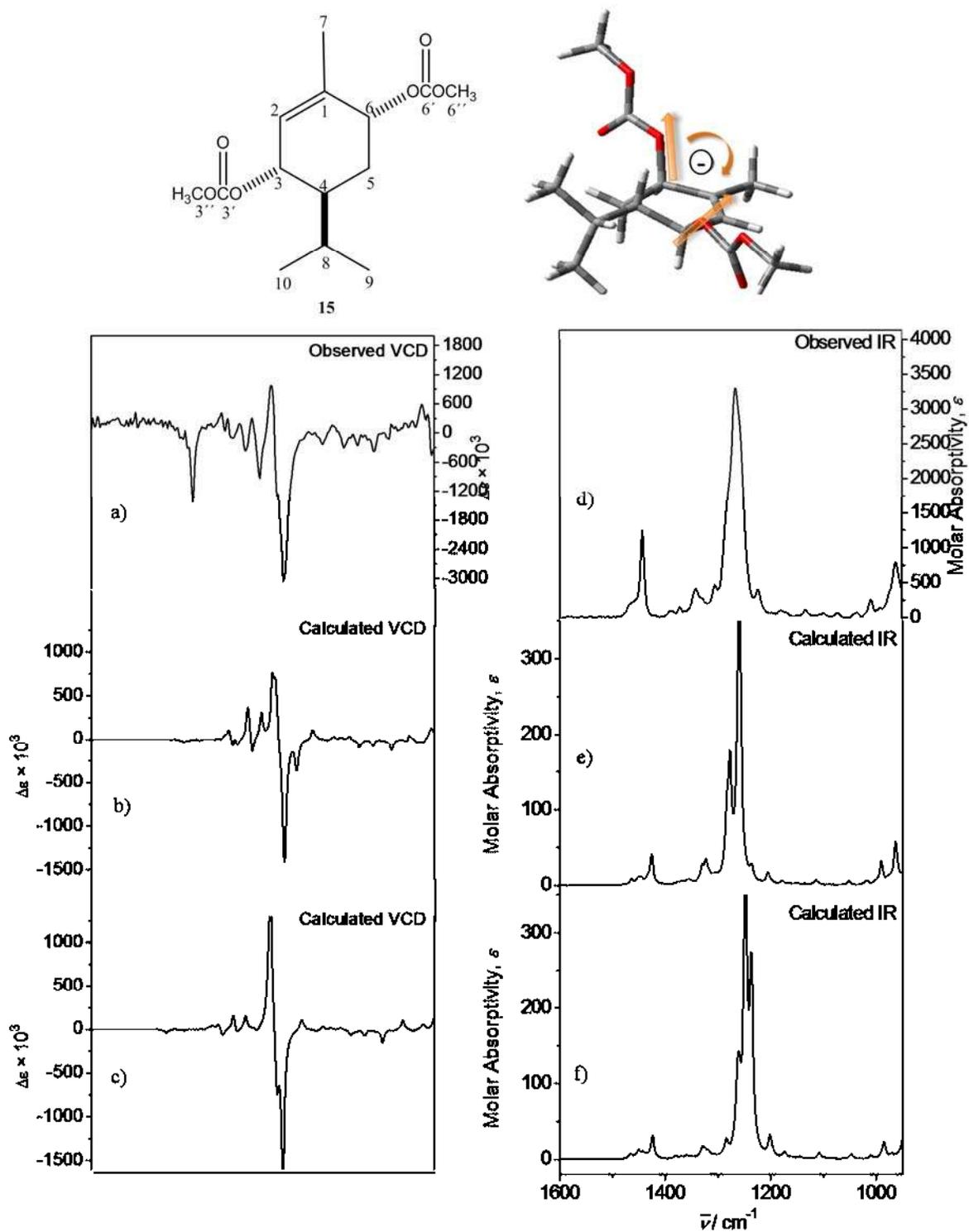


Figura 39. Espectros; a) DCV experimental, b) DCV teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT), c) DCV teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT), d) IR experimental e) IR teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT) y f) IR teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT) de **15**.

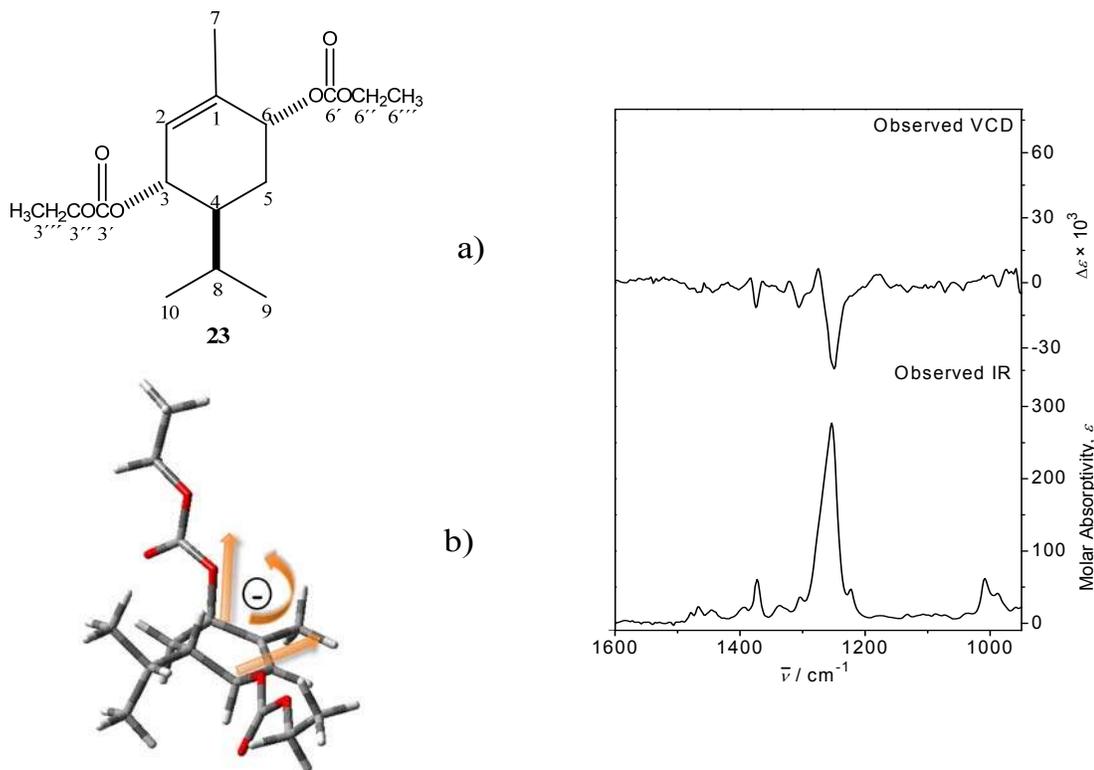


Figura 40. Espectros; a) IR experimental y b) DCV experimental de **23**.

En la **Figura 42**, se muestran la comparación entre los espectros de IR y DCV del 2-menteno-1,6-diil carbonato (**16**), de los 5 conformeros obtenidos mediante MMFF fue optimizada su energía usando teoría de funcionales de la densidad (DFT), con el método B3LYP y B3PW91, y un nivel de teoría 6-31G**. Los conformeros fueron optimizados con la metodología anteriormente mencionada, en la (**Figura 41**), se muestran los conformeros más estables, así como su distribución de Boltzmann, en la (**Tabla 2**), se muestra el análisis termoquímico llevado a cabo para **16**. En los espectros de DCV se observa una señal bisectada alrededor de 1250 cm^{-1} la cual es atribuida a las vibraciones de los grupos C–O, que generan el fenómeno de quiralidad del excitón. Con base en el análisis descrito por Taniguchi et al., 2012 es una dupla negativa-positiva y está directamente relacionada con el valor de ángulo diedro, la ponderación de este (O1–C1–C6–O6) es de -24 , lo cual indica la estereoquímica de ambos centros estereogénicos $1S$ y $6R$ de la materia de partida.

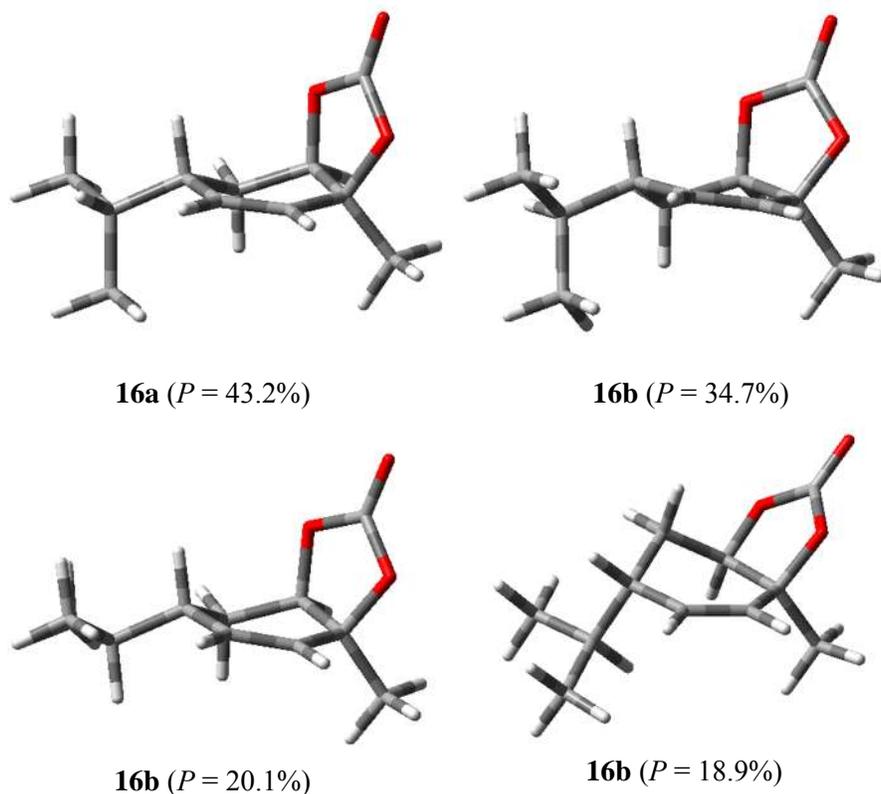


Figura 41. Conforméros del 2-menteno-1,6-diil carbonato (**16**).

Tabla 2. Análisis Termoquímico del 1,6-dihidroxi-2-menteno-1,6-carbonato (**16**).

Conformero	ΔE_{MMFF}^a	$\%_{\text{MMFF}}^b$	ΔE_{DFT}^c	$\%_{\text{DFT}}^d$	ΔG_{OPT}^e	$\%_{\text{OPT}}^f$	ΔG_{OPT}^g	$\%_{\text{OPT}}^{h,i}$
16a	0.85	11.7	0.50	20.7	0.00	42.1	0.00	43.2
16b	0.00	49.7	0.00	48.8	0.13	33.3	0.13	34.7
16c	0.74	14.0	0.46	22.1	0.36	22.7	0.45	20.1
16d	0.57	18.9	1.39	4.6	1.89	1.7	1.84	1.9

^aMecánica molecular energías relativas a **16a** con $E_{\text{MMFF}} = 5.293$ kcal/mol. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$. ^cSingle-point B3LYP/6-31G(d) energías relativas a **16a** con $E_{6-31G(d)} = -410709.435$ Kcal/mol. ^dPoblación en % calculada a partir de las energías de B3LYP/6-31G(d) según $\Delta E_{6-31G(d)} \approx -RT \ln K$. ^eEnergías libres de Gibbs relativas a **16a** con $G_{\text{DFT/B3LYP/DGDZVP}} = -410709.435$. ^fPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^gEnergías libres de Gibbs relativas a **16a** con $G_{\text{DFT/B3PW91/DGDZVP}} = -626336.881$. ^hPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ⁱLos cuatro conforméros principales representan el 99.9% del total de la distribución de Boltzmann.

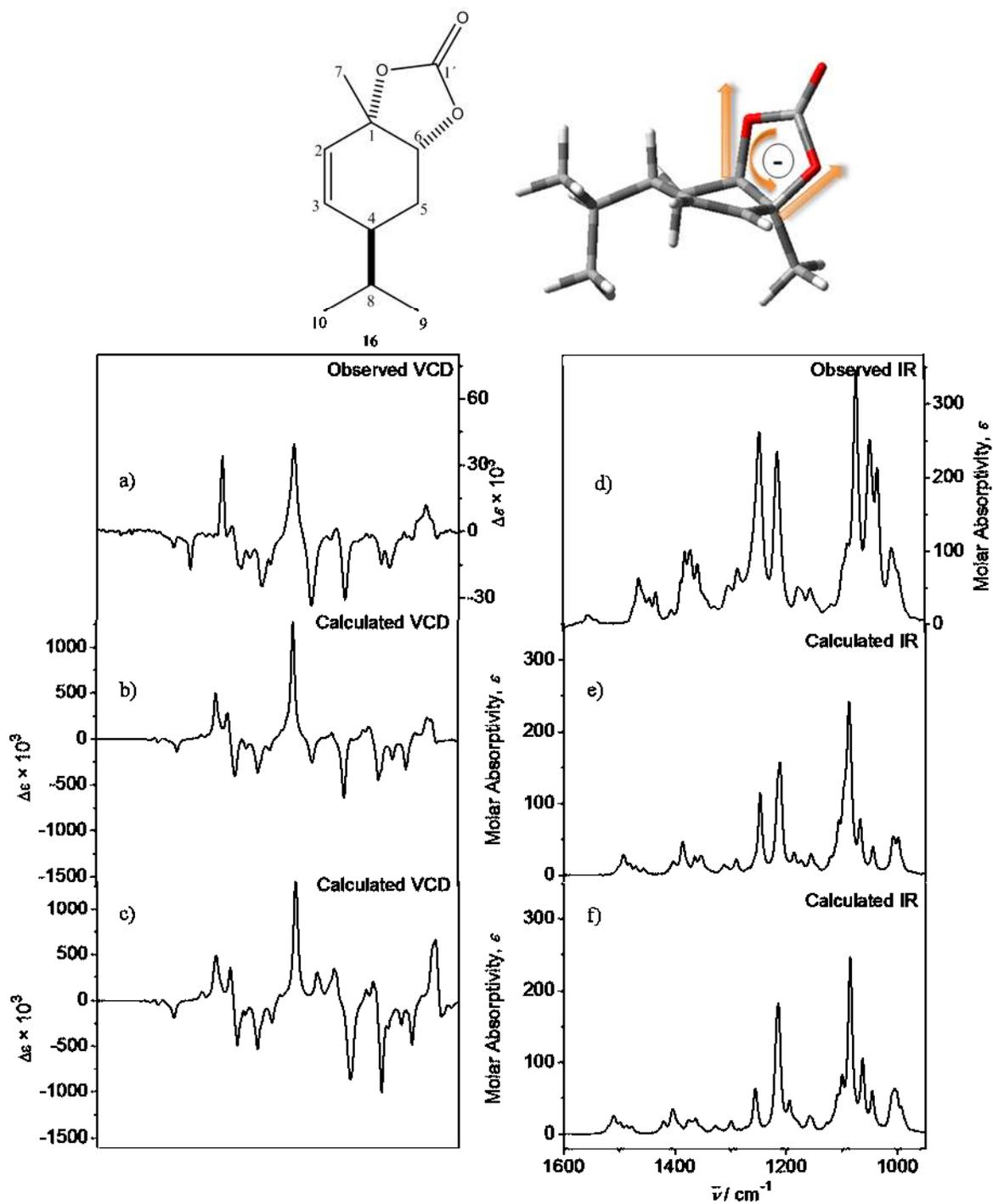


Figura 42. Espectros; a) DCV experimental, b) DCV teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT), c) DCV teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT), d) IR experimental e) IR teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT) y f) IR teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT) de **16**.

De igual manera se llevaron a cabo los cálculos computacionales para el derivado **18**, la búsqueda de conformeros mediante mecánica molecular por el método MMFF dio como resultado 86 conformeros, posteriormente fue optimizada la energía de los conformeros en el rango de 0-10 kcal/mol B3LYP 631-G**, lo cual arrojó 12 conformeros dentro de la ventana energética de 0-3 kcal/mol (**18a -18l**) los cuales fueron optimizados en geometría con B3LYP/DGDZVP, para obtener los espectros de IR y DCV (**Figura 44**). Los 4 conformeros más estables y su distribución de Boltzmann se muestran en la **Figura 43**. En la **Tabla 3**, se muestra el análisis termoquímico llevado a cabo para **18**. Cabe mencionar que los resultados obtenidos para *2-epi*-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (**18**) nos indican que es necesario un carbonato cíclico o dos carbonatos para que se pueda observar el fenómeno de la quirilidad del excitón, ya que no se puede apreciar la dupla característica en los espectros con un monocarbonato.

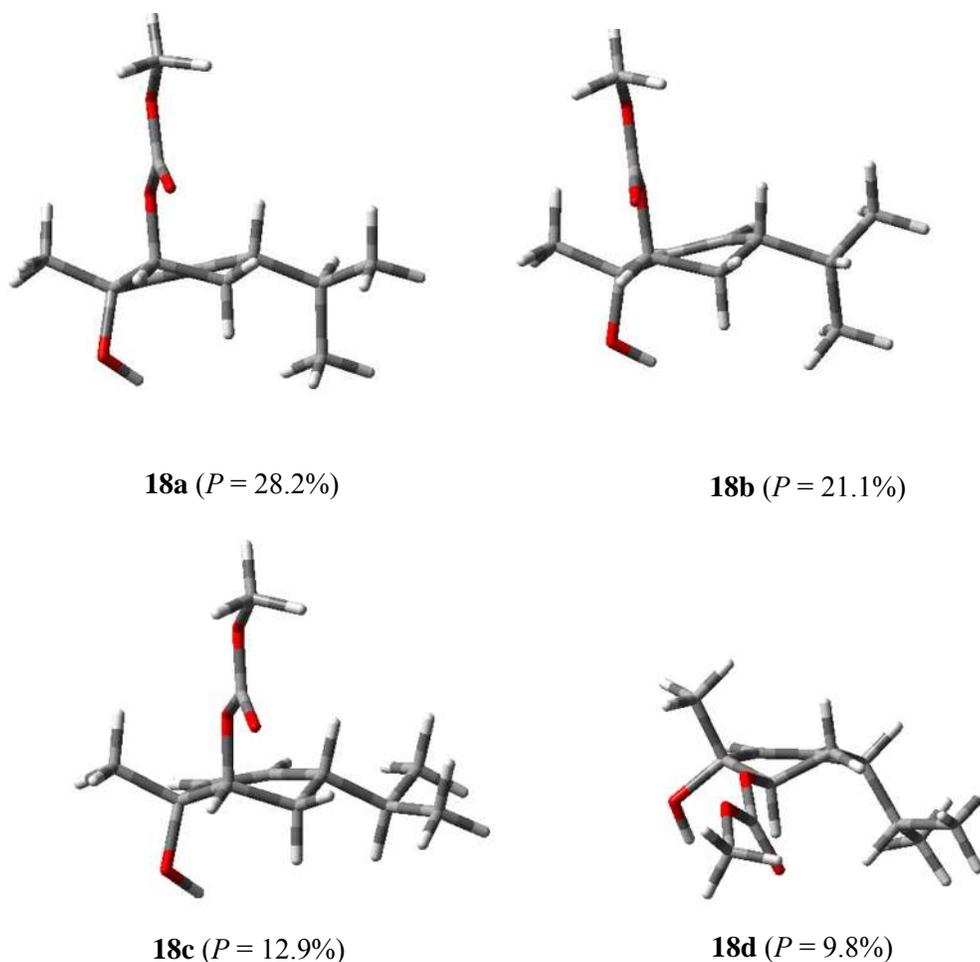


Figura 43. Conformeros del *2-epi*-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (**18**).

Tabla 3. Análisis Termoquímico del 2-*epi*-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (**18**).

Confórmero	ΔE_{MMFF}^a	%MMFF ^b	ΔE_{DFT}^c	%DFT ^d	ΔG_{OPT}^e	%OPT ^{f,g}
18a	2.15	1.4	0.00	19.3	0.00	28.2
18b	2.25	1.2	0.26	12.2	0.17	21.1
18c	3.02	0.3	0.77	5.2	0.47	12.9
18d	3.65	0.1	1.72	1.0	0.63	9.8
18e	0.00	56.1	0.77	5.2	0.91	6.0
18f	2.76	0.5	1.14	2.8	1.03	5.0
18g	3.31	0.2	1.21	2.4	1.14	4.2
18h	3.61	0.1	1.06	3.1	1.18	3.9
18i	4.38	0.03	1.60	1.2	1.43	2.5
18j	0.74	15.8	0.57	7.3	1.44	2.5
18k	2.83	0.4	0.73	5.6	1.54	2.1
18l	4.08	0.05	1.72	1.0	1.68	1.6

^aMecánica molecular energías relativas a **18a** con $E_{\text{MMFF}} = -0.6382$ kcal/mol. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$. ^cSingle-point B3LYP/6-31G (d) energías relativas a **18a** con $E_{6-31G(d)} = -483334.683$ Kcal/mol. ^dPoblación en% calculada a partir de las energías de B3LYP/6-31G(d) según $\Delta E_{6-31G(d)} \approx -RT \ln K$. ^eEnergías libres de Gibbs relativas a **18a** con $G_{\text{DFT/B3LYP/DGDZVP}} = -483334.683$. ^fPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^gLos dos confórmeros principales representan el 99.8% del total de la distribución de Boltzmann.

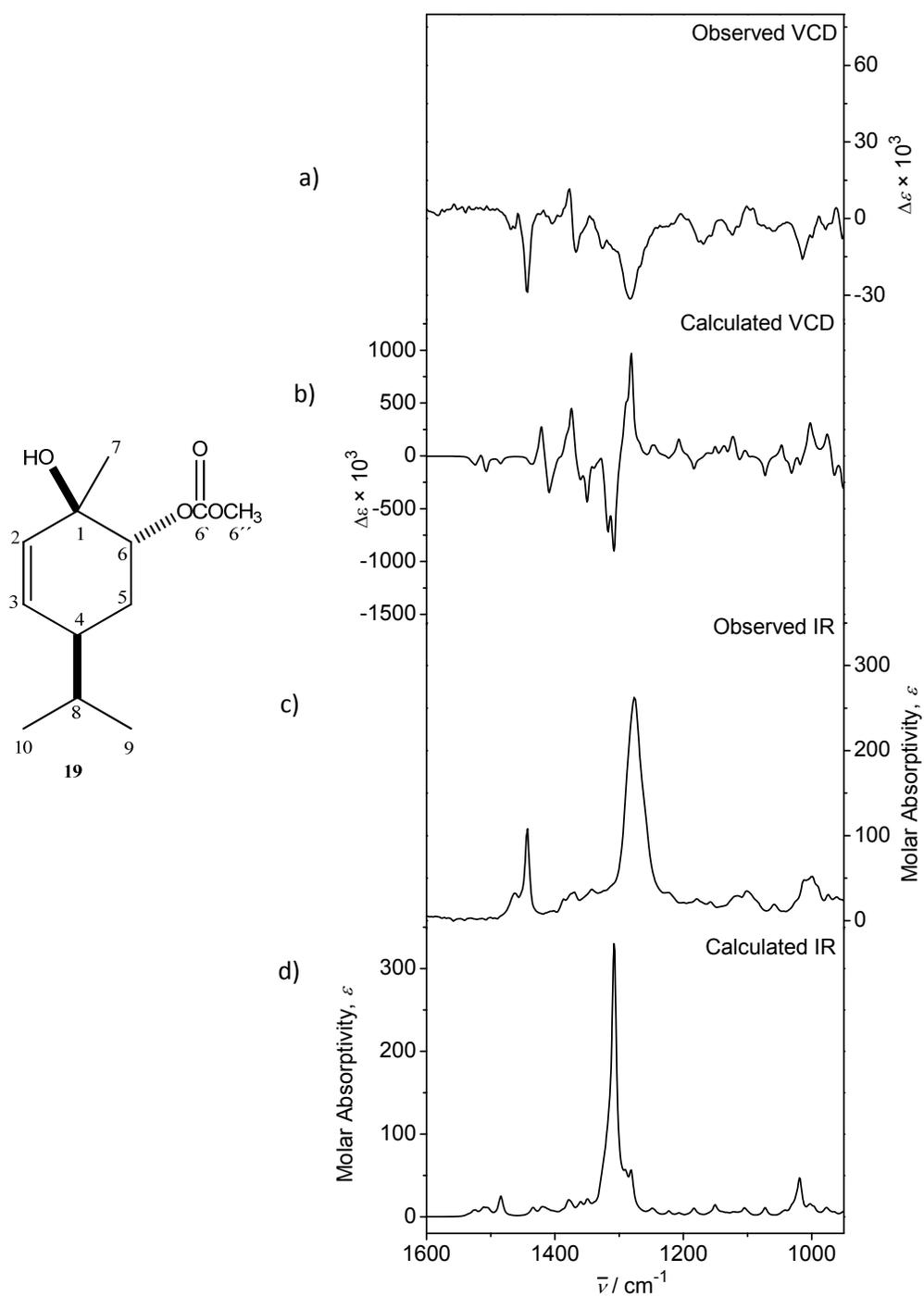


Figura 44. Espectros; a) DCV experimental, b) DCV teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT), c) IR experimental d) IR teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT) de **18**.

Del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (**21**), se obtuvieron sus espectros experimentales de IR y DCV (**Figura 46**). De manera conjunta se llevaron los cálculos computacionales para la obtención de sus espectros teóricos de IR y DCV. La búsqueda de conformeros para **21**, con MMFF arrojó 24 conformeros. Posteriormente, fue optimizada la energía de los seis conformeros usando teoría de funcionales de la densidad (DFT), con el método B3LYP y B3PW91, y un nivel de teoría 6-31G**. Se seleccionaron a aquellos conformeros ubicados en una ventana energética de 0–2 kcal/mol (**21a** y **21b**) que corresponden a rotámeros en grupo isopropilo. Estos conformeros fueron optimizados en geometría con B3LYP/DGDZVP y B3PW91/DGDZVP para finalmente obtener las frecuencias de DCV e IR. En la (**Figura 45**), se muestran los conformeros más estables, así como su distribución de Boltzmann. En la (**Tabla 4**), se muestra el análisis termoquímico llevado a cabo para **21**.

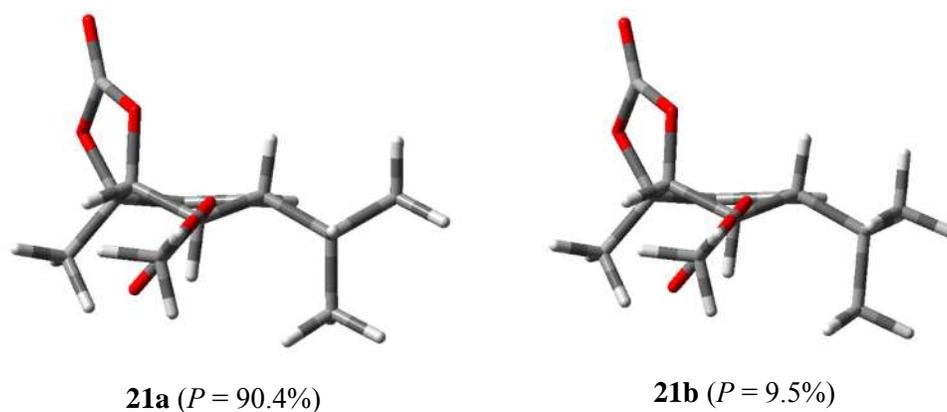


Figura 45. Conformeros del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (**21**).

Tabla 4. Análisis Termoquímico del 2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (**21**).

Confórmero	ΔE_{MMFF}^a	%MMFF ^b	ΔE_{DFT}^c	%DFT ^d	ΔG_{OPT}^e	%OPT ^f	ΔG_{OP}^g	%OPT ^{h,i}
21a	0.00	79.6	0.00	87.0	0.00	89.1	0.00	90.4
21b	0.93	16.5	1.37	8.5	1.25	10.8	1.33	9.5

^aMecánica molecular energías relativas a **21a** con $E_{\text{MMFF}} = -18.411$ kcal/mol. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$. ^cSingle-point B3LYP/6-31G(d) energías relativas a **21a** con $E_{6-31G(d)} = -600906.064$ Kcal/mol. ^dPoblación en% calculada a partir de las energías de B3LYP/6-31G(d) según $\Delta E_{6-31G(d)} \approx -RT \ln K$. ^eEnergías libres de Gibbs relativas a **21a** con $G_{\text{DFT/B3LYP/DGDZVP}} = -600906.064$. ^fPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^gEnergías libres de Gibbs relativas a **21a** con $G_{\text{DFT/B3PW91/DGDZVP}} = -600906.064$. ^hPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ⁱLos dos confórmeros principales representan el 99.9% del total de la distribución de Boltzmann.

En los espectros de DCV experimental y calculado se aprecian dos señales bisectadas alrededor de 1250 y 1320 cm^{-1} que sugieren quiralidad del excitón positiva-negativa y negativa-positiva, respectivamente. Este resultado se relaciona con el número de grupos carbonato en la estructura. El análisis de los ángulos diedros O5 – C5 – C6 – O6 y O1 – C1 – C6 – O6 arrojaron valores ponderados de 61° y –25°, respectivamente. La correlación de estos resultados, de acuerdo a lo establecido en la literatura²⁰ permite establecer la configuración *S, R, R*, como ha sido descrito en trabajos anteriores^{8,9} para el triol precursor de **21**.

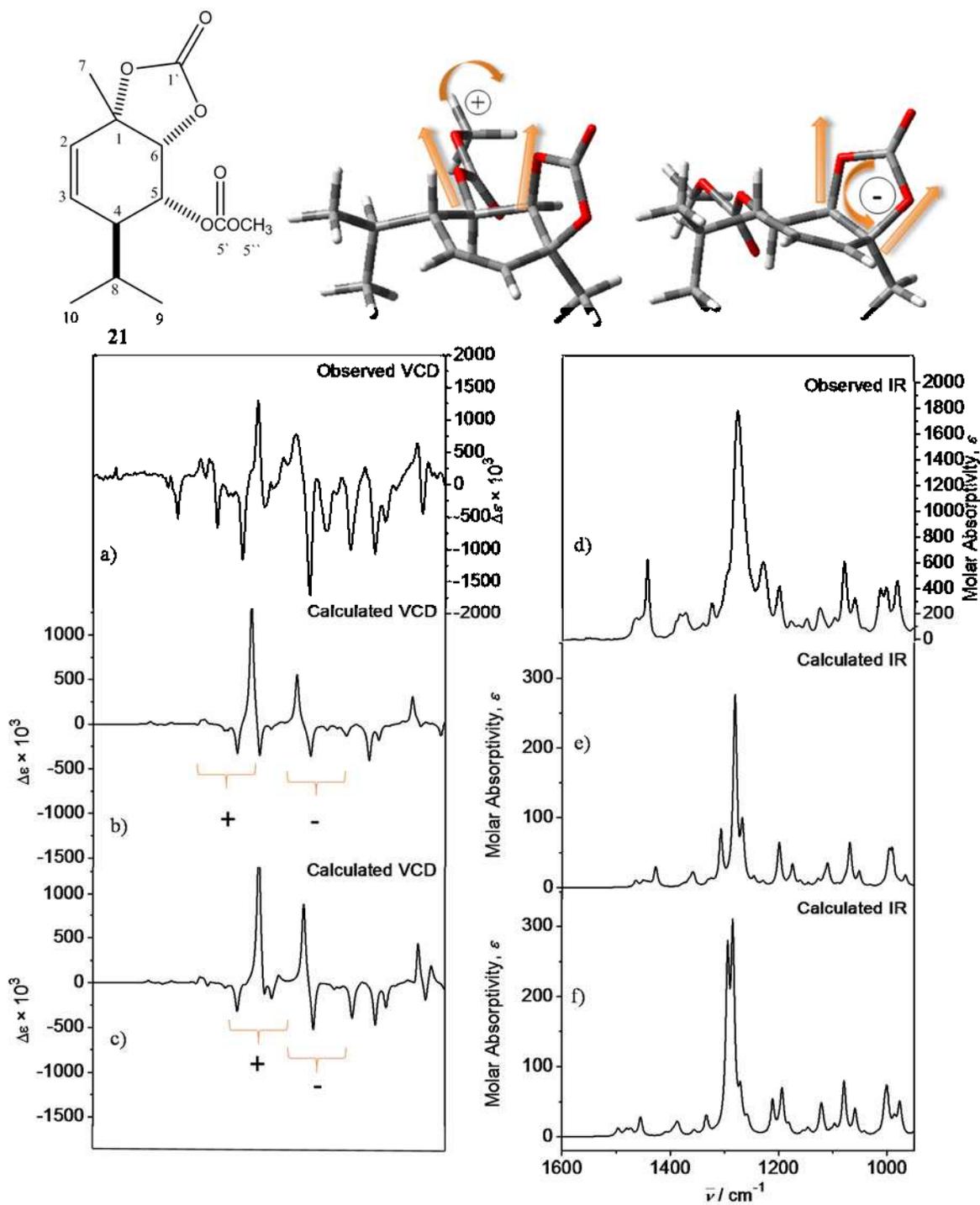
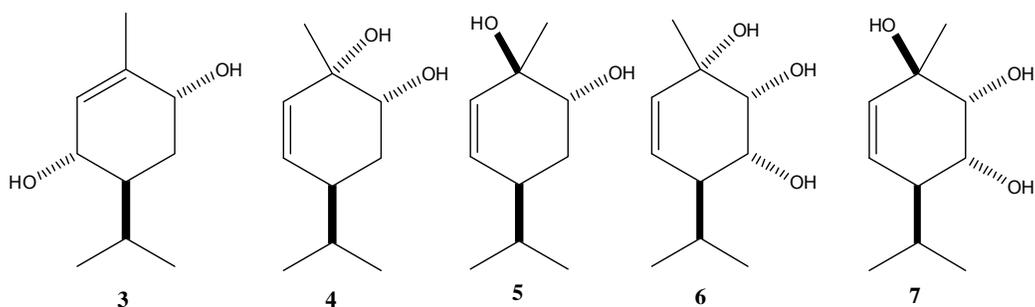


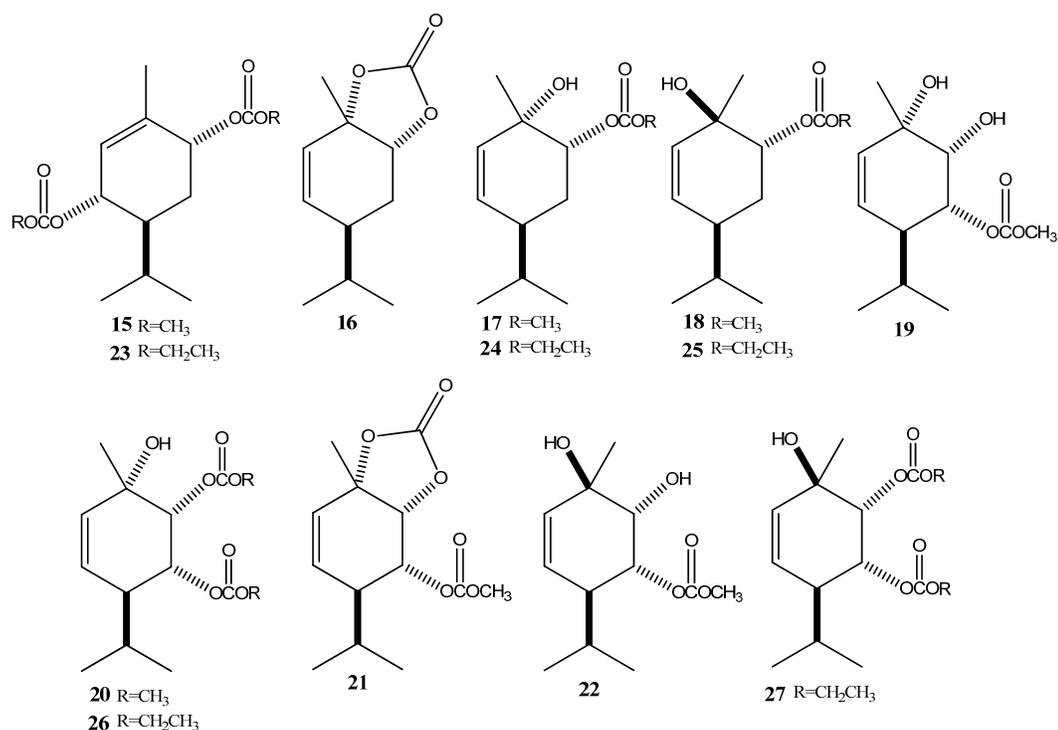
Figura 46. Espectros; a) DCV experimental, b) DCV teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT), c) DCV teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT), d) IR experimental e) IR teórico (B3PW91/DGDZVP, DFT) y f) IR teórico (B3LYP/DGDZVP, DFT) de **21**.

CONCLUSIONES

Los compuestos tipo *p*-menteno **3-7** se aislaron por hidrólisis ácida del extracto metanólico de la parte aérea de *Ageratina glabrata*.



Las reacciones de derivatización de los *p*-mentenos **3-7** con cloroformiato de etilo y metilo, condujo a la obtención de los compuestos **15-27**, los cuales corresponden a derivados novedosos.



El análisis de DCV de los ésteres de ácido carbónico **15**, **16** y **21** arrojan como resultado señales bisectada en la región de las vibraciones de estiramiento C–O entre 1200-1300 cm⁻¹ aproximadamente, a la cuales se atribuyen al fenómeno de quiralidad del excitón, cuya correlación con los valores de ángulos diedros permiten establecer la configuración

absoluta de los centros estereogénicos involucrados, mientras que el compuesto **18** no mostró la dupla característica por lo tanto para que se observe dicha señal tiene que tener un carbonato cíclico o dos carbonatos en la molécula.

La correlación de quiralidad del excitón-ángulos diedros de las vibraciones C–O de grupos carbonato sugiere una estrategia alternativa y rápida para determinar la configuración absoluta de moléculas orgánicas.

PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H a 400 MHz, de ^{13}C a 100 MHz, utilizando como disolvente CDCl_3 , CD_3OD y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros fueron procesados en el programa MestReNova.

Los espectros de IR se midieron en solución de cloroformo empleando un espectrofotómetro marca Buck 500.

La rotación óptica se determinaron a cinco longitudes de onda 589, 578, 546, 436 y 365 nm, utilizando un polarímetro Perkin Elmer modelo 341 y empleando soluciones clorofórmicas filtradas.

Las purificaciones se llevaron a cabo en cromatografía por columna, utilizando columnas de vidrio, gel de sílice 230-400 mallas de la marca Merck como fase estacionaria y como fase móvil mezclas hexanos-AcOEt.

Los espectros de IR y DCV se realizaron en un espectrofotómetro BioTools, Inc. (Jupiter, FL) PEMdual Chiral IR FT-VCD empleando como disolvente CDCl_3 .

La especie vegetal fue autenticada taxonómicamente por el Dr. Jerzy Rzedowski conservándose un ejemplar en el Instituto de Ecología A.C. en Pátzcuaro, Mich.

Material Vegetal

La especie vegetal fue colectada a orilla de la carretera del km 4.5 de la carretera federal No 200, Pátzcuaro-Santa Clara del Cobre el 15 de julio del 2017, la cual fue secada a la sombra, trascurrido este proceso se llevó a maceración la parte aérea de la planta.

Obtención de extractos

La parte aérea de *A. glabrata* se maceró con metanol a temperatura ambiente durante tres días, se concentró en un rotavapor, este proceso se llevó a cabo tres veces, del cual se obtuvo el extracto metanólico total.

Hidrólisis ácida

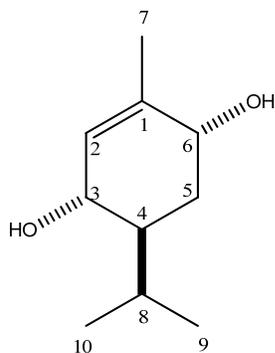
Un lote de 10 g de extracto metanólico de la parte aérea de *Ageratina glabrata* se disolvió en 100 mL de agua, después se realizaron particiones líquido-líquido con 100 mL

de diclorometano por tres ocasiones. La fase acuosa fue colocada en un matraz Erlenmeyer de 200 mL, adicionando lentamente el ácido clorhídrico al 2% (4 mL) se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente; posteriormente, se realizó una extracción con 100 mL de diclorometano por tres ocasiones en embudo de separación, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró en rotavapor. Con este proceso se obtuvieron 250 mg de una miel color marrón.

Obtención de la materia de partida (3-7)

En una columna de 2 cm de diámetro empacada con gel de sílice, se colocaron 1.5 g de miel obtenida por la hidrólisis ácida, y fue eluída con mezclas de hexanos-AcOEt en orden de polaridad ascendente, colectando fracciones de 10 mL, de donde se obtuvieron los derivados tipo *p*-menteno (3-7).

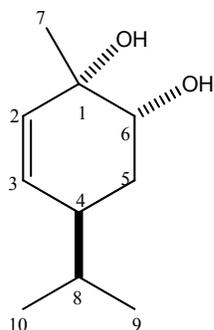
(+)-(3*S*,4*S*,6*R*)-3,6 dihidroxi-1 menteno (3)



De las fracciones eluídas con la polaridad hexanos-AcOEt (8:2) se obtuvieron 50 mg de cristales incoloros en forma de aguja del diol **3**.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 5.44 (1H, sa, H-2), 3.89 (1H, ta, *J* = 4.1 Hz, H-6), 3.82 (1H, da, *J* = 9.2 Hz, H-3), 2.09 (1H, septd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, H-8), 1.74 (3H, s, CH₃-7), 1.69 (1H, ddd, *J* = 13.5, 2.8, 2.8 Hz, H-5'), 1.56 (1H, dddd, *J* = 13.1, 9.2, 2.8, 2.8 Hz, H-4), 1.36 (1H, ddd, *J* = 13.5, 13.1, 4.1 Hz, H-5), 0.95 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-9), 0.80 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-10).

(+)-(1*S*,4*S*,6*R*)-1,6-dihidroxi-2-menteno (4)

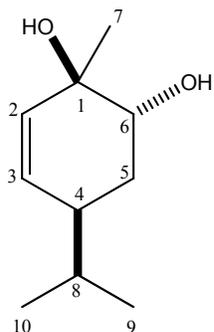


De las fracciones eluídas con la polaridad hexanos-AcOEt (8:2) se obtuvieron 36 mg de una miel color marrón correspondiente al diol **4**.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.65 (1H, ddd, *J* = 10.4, 2.8, 1.0 Hz, H-3), 5.55 (1H, ddd, *J* = 10.4, 2.8, 1.6 Hz, H-2), 3.76 (1H, dt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, H-6), 2.18 (1H, ddt, *J* = 14.4, 5.6, 2.8 Hz, H-4), 1.88 (1H, dtd, *J*

= 14.2, 5.8, 1.0 Hz, H-5 α), 1.63 (1H, t, J = 14.2, H-5 β), 1.62 (1H, m, H-8), 1.26 (3H, s, CH₃-7), 0.88 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-9), 0.87 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-10).

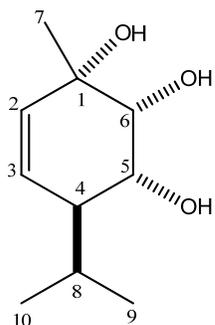
(+)-(1*R*,4*S*,6*R*)-1,6-dihidroxi-2-menteno (**5**)



De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (7:3) se obtuvieron 20 mg de una miel cerosa color blanco correspondiente al diol **5**.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.71 (1H, dd, J = 10.0, 3.0 Hz, H-3), 5.62 (1H, ddd, J = 10.0, 2.4, 0.8 Hz, H-2), 3.80 (1H, dd, J = 7.6, 3.2 Hz, H-6), 2.14 (1H, ddt, J = 12.4, 6.8, 3.0 Hz, H-4), 1.83 (1H, ddd, J = 13.6, 6.8, 3.2 Hz, H-5 α), 1.73 (1H, td, J = 13.6, 7.6 Hz, H-5 β), 1.70 (1H, sept, J = 7.0 Hz, H-8), 1.30 (3H, s, CH₃-7), 0.93 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃-9), 0.92 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃-10).

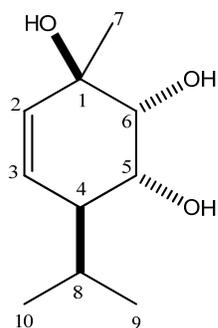
(+)-(1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (**6**)



De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (6:4) se obtuvieron 20 mg de una miel amarilla para el triol **6**.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.65 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz, H-2), 5.62 (1H, dd, J = 10.4, 2.8 Hz, H-3), 3.92 (1H, dd, J = 5.6, 2.4 Hz, H-5), 3.66 (1H, da, J = 2.4 Hz, H-6), 2.19 (1H, m, H-4), 1.83 (1H, septd, J = 6.8 y 1.2 Hz, H-8), 1.29 (3H, s, CH₃-7), 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-9), 0.89 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-10).

(+)-(1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-1,5,6-trihidroxi-2-menteno (**7**)



De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (5:5) se obtuvieron 15 mg de una miel color blanco correspondiente el triol **7**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.68 (1H, dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, H-3), 5.62 (1H, ddd, $J = 10.1, 2.1, 1.3$ Hz, H-2), 3.97 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, H-5), 3.73 (1H, dd, $J = 2.6, 1.3$ Hz, H-6), 2.16 (1H, m, H-4), 2.11 (1H, septd, $J = 6.8, 3.3$, Hz, H-8), 1.40 (3H, s, CH_3 -7), 1.04 (3H, d, $J = 6.8$ Hz,

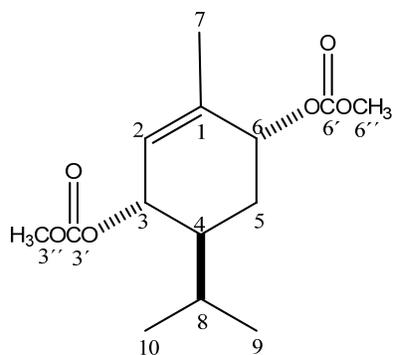
CH_3 -9), 0.85 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -10).

Obtención de carbonatos orgánicos (15-27).

Una disolución de 50 mg de los compuestos **3-7** en 0.5 mL de piridina, se colocaron por separado en baño de hielo para después adicionar a cada una 1.5 mL de cloroformiato y 3 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente variando el tiempo de reacción. La mezcla de la reacción se lavó con ácido clorhídrico al 10 %, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua nuevamente por triplicado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó en rotavapor. Los crudos de la reacción se purificaron mediante cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexanos-AcOEt en orden creciente de polaridad como fase móvil

1-menteno-3,6-diil dimetil bis(carbonato) (**15**).

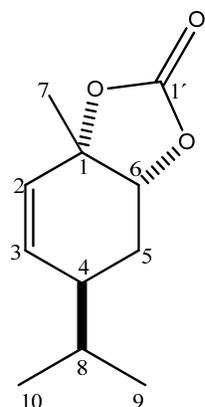
De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvo una miel incolora para el compuesto **15**.



$[\alpha]_{589} -47.2$ $[\alpha]_{578} -49.2$ $[\alpha]_{546} -55.6$ $[\alpha]_{436} -91.6$ (c 0.24, CHCl_3). IR (CHCl_3) ν_{max} 2953, 1740, 1442, 1304, 1264. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.66 (1H, d, $J = 1.7$ Hz H-2), 5.04 (2H, d, $J = 3.6$ Hz H-3 y H-6), 3.81 (3H, s, CH_3 -3'), 3.81 (3H, s, CH_3 -6'), 1.92 (1H, m, H-8), 1.86 (1H, m, H-4) 1.51 (1H, m, H-5), 1.75 (3H, s, CH_3 -7), 1.63 (2H, ddd, $J=14.2, 11.6, 4.1$ Hz, H-5), 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -9), 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -10).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155.8 (CO, C-6'), 155.7 (CO, C-3'), 135.2 (C, C-1), 127.2 (CH, C-2), 75.0 (CH, C-3), 73.4 (CH, C-6), 54.8 (CH_3O , C-3'), 54.7 (CH_3O , C-6'), 39.3 (CH, C-4), 26.8 (CH_2 , C-5), 26.3 (CH, C-8), 20.4 (CH_3 , C-7), 20.0 (CH_3 , C-9), 17.3 (CH_3 , C-10).

2-menteno-1,6-diil carbonato (**16**).

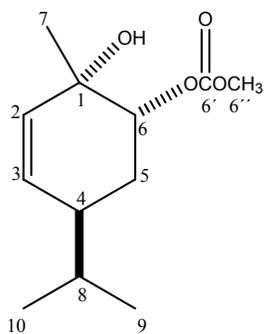


De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (9:1) se obtuvo una miel incolora para el compuesto **16**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.95 (1H, dt, $J = 10.4, 1.6$ Hz, H-3), 5.64 (1H, ddd, $J = 10.4, 2.7, 1.3$ Hz, H-2), 4.66 (1H, dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, H-6), 2.31 (1H, dddd, $J = 9.9, 7.3, 4.9, 2.4$ Hz H-4), 2.24 (1H, dtd, $J = 10.6, 3.6, 1.2$ Hz, H-5), 1.73 (1H, m, H-5'), 1.53 (1H, m, H-8), 1.54 (3H, s, CH_3 -7), 0.92 (3H, d, $J = 4.1$ Hz, CH_3 -9), 0.90 (3H, d, $J = 4.1$ Hz, CH_3 -10).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 154.4 (CO, C-1'), 135.4 (CH, C-2), 126.2 (CH, C-3), 80.7 (CH, C-6), 80.3 (C, C-1), 39.9 (CH, C-4), 30.9 (CH, C-8), 26.0 (CH_2 , C-5), 23.9 (CH_3 , C-7), 19.0 (CH_3 , C-9), 18.8 (CH_3 , C-10).

2-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (**17**)

De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (85:15) se obtuvo un sólido blanco para el compuesto **17**.

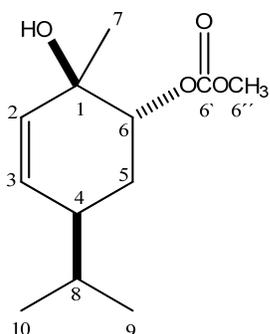


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.68 (1H, ddd, $J = 10.3, 2.4, 1.0$ Hz, H-3), 5.58 (1H, ddd, $J = 10.3, 2.7, 1.3$ Hz, H-2), 4.85 (1H, dt, $J = 5.8, 1.4$, Hz, H-6), 2.13 (1H, m, H-5), 1.69 (1H, m, H-5') 1.66 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, s, CH_3 -7), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -9), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -10).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155.4 (CO, C-6'), 131.6 (CH, C-2), 131.0 (CH, C-3), 79.6 (CH, C-6), 69.0 (C, C-1), 54.7 (CH_3O , C-6''), 37.7 (CH, C-4), 31.3 (CH, C-8), 27.0 (CH_2 , C-5), 26.9 (CH_3 , C-7), 19.3 (CH_3 , C-9), 19.2 (CH_3 , C-10).

2-*epi*-menteno-1-hidroxi-6-il metil carbonato (**18**).

De las fracciones eluídas con la polaridad hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvieron cristales incoloros correspondientes al compuesto **18**.

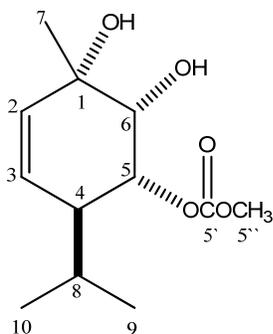


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.76 (1H, dd, $J = 10.2, 2.7$ Hz, H-3), 5.62 (1H, dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, H-2), 4.84 (1H, dd, $J = 6.1, 3.4$, Hz, H-6), 3.80 (3H, s, CH_3 -6''), 2.14 (1H, ddt, $J = 12.4, 5.6, 2.4$ Hz, H-4), 1.88 (1H, m, H-5), 1.76 (1H, dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, H-5') 1.70 (1H, td, $J = 13.3, 6.7$ Hz, H-8), 1.30 (3H, s, CH_3 -7), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -9), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -10).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155.6 (CO, C-6'), 132.5 (CH, C-3), 131.2 (CH, C-2), 79.3 (CH, C-6), 69.1 (C, C-1), 54.7 (CH_3O , C-6''), 38.1 (CH, C-4), 31.5 (CH, C-8), 26.1 (CH_2 , C-5), 24.2 (CH_3 , C-7), 19.6 (CH_3 , C-9), 19.5 (CH_3 , C-10).

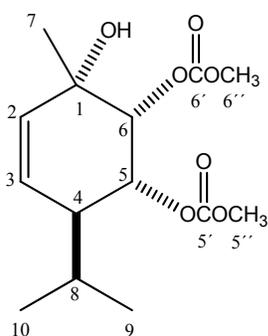
2-menteno-1, 6-dihidroxi-5-il metil carbonato (**19**)

De las fracciones eluídas con la polaridad hexanos-AcOEt (7:3) se obtuvieron 15 mg de una miel incolora para el compuesto **19**.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.68 (1H, dd, $J = 10.3, 1.9$ Hz, H-2), 5.59 (1H, dd, $J = 10.3, 3.1$ Hz, H-3), 4.97 (1H, dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz, H-5), 3.83 (1H, dd, $J = 5.3, 1.8$ Hz, H-6), 3.81 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-5}'$), 2.44 (1H, ddd, $J = 7.0, 5.1, 2.5$ Hz, H-4), 1.77 (1H, dtd, $J = 13.5, 6.8, 5.2$ Hz, H-8), 1.63 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-7}$), 1.04 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-9}$), 0.81 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-10}$).

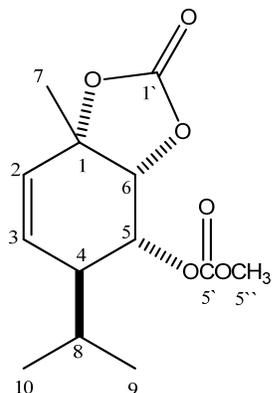
2-menteno 1-hidroxi-5,6-diil dimetil bis (carbonato) (**20**)



De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvo una miel ligeramente amarilla para el compuesto **20**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.63 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-2), 5.57 (1H, dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz, H-3), 5.12 (1H, s, H-5), 4.91 (1H, dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, H-6), 3.82 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-6}'$), 3.81 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-5}'$), 2.51 (1H, m, H-4), 1.90 (1H, dtd, $J = 13.7, 6.9, 3.7$ Hz, H-8), 1.40 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-7}$), 1.02 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-9}$), 0.83 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-10}$).

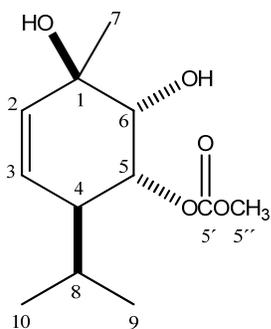
2-menteno-1,6-diil carbonato-5-il metil carbonato (**21**).



De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (9:1) se obtuvieron cristales incoloros para el compuesto **21**. $[\alpha]_{589} +162.5$ $[\alpha]_{578} +169.7$ $[\alpha]_{546} +192.5$ $[\alpha]_{436} +330.3$ (c 0.06, CHCl_3). IR (CHCl_3) ν_{max} 2957, 1856, 1744, 1443, 1277. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.85 (1H, dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, H-2), 5.70 (1H, dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, H-3), 4.79 (1H, dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, H-5), 4.75 (1H, dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz, H-6), 3.84 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-5}'$), 2.68 (1H, m, H-4), 1.97 (1H, dtd, $J = 13.7, 6.9, 3.1$ Hz, H-8), 1.63 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-7}$), 1.04 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-9}$), 0.82 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-10}$).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155.1 (CO, C-5'), 153.5 (CO, C-1'), 129.9 (CH, C-3), 126.8 (CH, C-2), 82.0 (C, C-1), 80.4 (CH, C-6), 72.5 (CH, C-5), 55.2 (CH_3O , C-5''), 39.9 (CH, C-4), 26.1 (CH, C-8), 23.6 (CH_3 , C-7), 20.2 (CH_3 , C-9), 16.7 (CH_3 , C-10).

- 2-*epi*-menteno 1,6-dihidroxi--5-il metil carbonato (**22**)

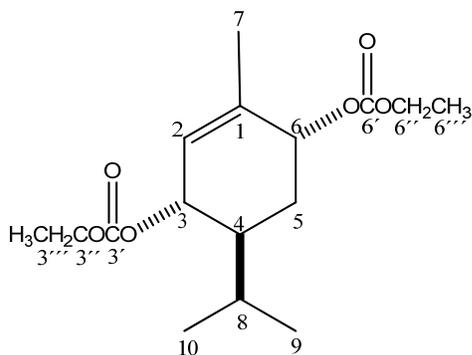


De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (8:2) se obtuvo una miel color amarilla para el carbonato **22**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.70 (1H, dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, H-3), 5.65 (1H, dd, $J = 10.1, 1.3$ Hz, H-2), 5.14 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, H-5), 3.91 (1H, dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz, H-6), 3.82 (3H, s, CH_3 -5''), 2.49 (1H, ddd, $J = 7.9, 5.2, 2.2$ Hz, H-4), 1.91 (1H, m, H-8), 1.41 (3H, s, CH_3 -7), 1.03 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH_3 -9), 0.86 (3H, d, $J = 6.9$ Hz,

CH_3 -10).

1-menteno-3,6-diil dietil bis(carbonato) (**23**).

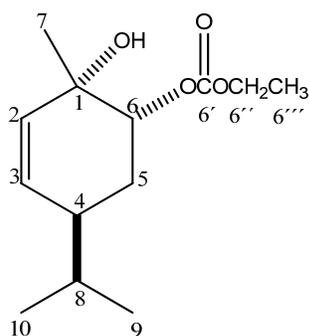


De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvo una miel incolora para el compuesto **23**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.66 (1H, s, H-2), 5.04 (2H, t, $J = 3.6$ Hz, H-3 y H-6), 4.21 (4H, q, $J = 7.1, 3.3$ Hz, CH_2 -3'' y CH_2 -6''), 1.94 (1H, m, H-8), 1.87 (1H, m, H-4) 1.51 (1H, m, H-5), 1.75 (3H, s, CH_3 -7), 1.63 (2H, ddd, $J = 14.4, 11.7, 4.1$ Hz, H-5), 4.21 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3 -3'' y CH_3 -6''), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -9), 0.86 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -10).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155.1 (CO, C-3'), 153.0 (CO, C-6'), 135.2 (C, C-1), 127.2 (CH, C-2), 74.7 (CH, C-3), 73.1 (CH, C-6), 64.0 (CH_2O , C-3''), 63.9 (CH_2O , C-6''), 39.3 (CH, C-4), 26.8 (CH_2 , C-5), 26.2 (CH, C-8), 20.4 (CH_3 , C-7), 20.0 (CH_3 , C-9), 17.3 (CH_3 , C-10), 14.3 (CH_3 , C-3''). 14.2 (CH_3 , C-6'').

2-menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato (**24**)

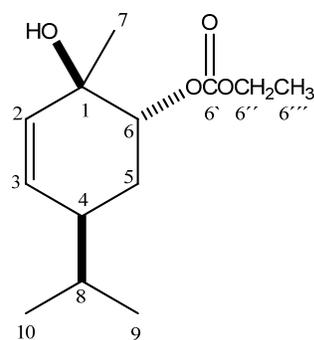


De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (9:1) se obtuvo una miel ligeramente amarilla para el compuesto **24**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.67 (1H, dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, H-3), 5.58 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-2), 4.83 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-6), 4.21 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H-6''), 2.18 (1H, dtd, $J = 8.3, 5.6, 2.8$ Hz, H-4), 2.09 (1H, m, H-5) 1.68 (1H, m, H-8), 1.63 (1H, t, 3.4 Hz, H-5'), 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3 -6'''), 1.31 (3H, s, CH_3 -7), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -9), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -10).

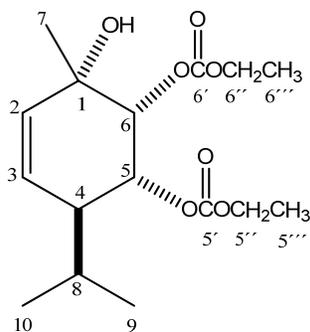
2-*epi*-menteno 1-hidroxi-6-il etil carbonato (**25**)

De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvo una miel ligeramente amarilla para el compuesto **25**.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.75 (1H, dd, $J = 10.2, 2.7$ Hz, H-3), 5.62 (1H, dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, H-2), 4.85 (1H, dd, $J = 5.9, 3.9$, Hz, H-6), 4.21 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H-6''), 2.14 (1H, m, H-4), 1.88 (1H, m, H-5), 1.76 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H-5'), 1.70 (1H, dt, $J = 13.2, 6.9$ Hz, H-8), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3 -6'''), 1.30 (3H, s, CH_3 -7), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -9), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -10).

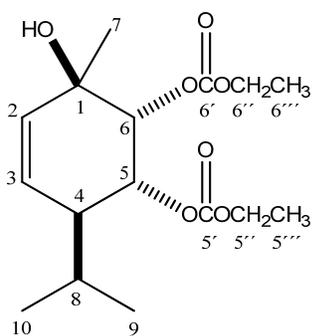
2-menteno 1-hidroxi-6,5-diil dietil bis(carbonato) (**26**)



De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvo una miel ligeramente amarilla para el compuesto **26**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.63 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-2), 5.57 (1H, dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, H-3), 5.14 (1H, s, H-5), 4.90 (1H, dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, H-6), 4.23 (4H, q, $J = 3.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-5''}$ y $\text{CH}_2\text{-6''}$), 3.82 (3H, s, H-6'), 3.81 (3H, s, H-5'), 2.52 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, H-4), 1.91 (1H, dtd, $J = 13.7, 6.8, 3.8$ Hz, H-8), 1.40 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-7}$), 1.32 (6H, dt, $J = 11.9, 6.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-5''}$ y $\text{CH}_3\text{-6''}$), 1.03 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-9}$), 0.83 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-10}$).

2-*epi*-menteno 1, hidroxio-6,5-diil dietil bis(carbonato) (**27**)



De las fracciones eluidas con la polaridad hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvo una miel color ligeramente amarilla para el compuesto **27**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.71 (1H, dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, H-3), 5.64 (1H, dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, H-2), 5.16 (1H, t, $J = 9.0, 2.4$ Hz, H-5), 5.13 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-6), 4.21 (4H, dd, $J = 17.9, 10.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-5''}$ y $\text{CH}_2\text{-6''}$) 3.82 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-5''}$), 2.49 (1H, m, H-4), 1.95 (1H, m, H-8), 1.35 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-7}$), 1.31 (3H, t, $J = 1.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-5''}$), 1.33 (3H, t, $J = 1.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-6''}$), 1.03 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-9}$), 0.85 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-10}$).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155.0 (CO, C-5'), 154.5 (CO, C-6'), 130.5 (CH, C-3), 128.5 (CH, C-2), 78.0 (C, C-1), 73.5 (CH, C-6), 70.4 (CH, C-5), 64.3 (CH_2 , C-5''), 64.2 (CH_2 , C-6''), 41.9 (CH, C-4), 26.6 (CH, C-8), 25.0 (CH_3 , C-7), 20.2 (CH_3 , C-9), 17.2 (CH_3 , C-10), 14.1 (CH_3 , C-5''), 14.0 (CH_3 , C-6'').

Metodología general para la determinación de la configuración absoluta por DCV

El modelo molecular construido es sujeto a un procedimiento basado en la búsqueda conformacional por el método Monte Carlo, seguido por cálculos de single-point usando DFT (teoría de funcionales de la densidad) a un nivel de teoría de B3LYP/6-31-G en el

programa Spartan '04. Los conformeros en el rango de 0-3 kcal/mol son sujetos a una optimización de la geometría utilizando DFT a un nivel de teoría B3LYP/DGDZVP y B3PW91/DGDZVP con el Software Gaussian 16, calculando sus parámetros termodinámicos de IR (infrarrojo) y frecuencias de DCV.

Referencias

- 1.-García A., Perez U. Metabolismo secundario de plantas. *Serie fisiología vegetal*. **2009**, 119-145.
- 2.-Anaya L.A., Espinosa F.L. La química que entreteje a los seres vivos. *Ciencias*. **2006**, 83:4-13.
- 3.- Nicolaou, K. C., Montagnon, T. *Molecules That Changed The World*. Wiley-VCH. **2008**.
- 4.-Carey A. F., Giuliano R.M. Fármacos quirales. Química orgánica. 9na, Ed. Mc Graw Hill. Madrid. **2006**, 277.
- 5.- Joseph-Nathan P., Gordillo-Román B. Vibrational Circular Dichroism Absolute Configuration Determination of Natural Products. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. **2015**, 100: 311-330.
- 6.-Flack, H.D.; Bernardinelli, G., The use of X-ray crystallography to determine absolute configuration. *Chirality*. **2008**, 20: 681-690.
- 7.-Sands, D. E. Introducción a la Cristalografía, Reverté, S.A., Traducido en España, **1993**, 86-90.
- 8.- Pardo-Novoa, J. C.; Arreaga- González, H. M.; Gómez Hurtado, M.A.; Rodríguez-García, G.; Cerda-García-Rojas, C.M.; Joseph-Nathan, P.; del Río, R.E., Absolute Configuration of Menthene Derivates by Vibrational Circular Dichroism. *Journal of Natural Products*. **2016**, 79: 2570-2579.
9. - Pardo-Novoa, J. C., Estudio Químico de Extractos Polares de *Ageratina glabrata* H.B.K. **2014**. Tesis de Maestría presentada al Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la UMSNH.
- 10.-Husain, A. P.; Debnath, J.; May, S. W. Headspace solid-phase microextraction. *Analytical Chemistry*. **1993**, 65: 1456-1461.
- 11.-Cedron J.C. Methods for the Assignment of the Absolute Configuration of an Organic Molecule. *Revista Química de la Pontificia Universidad Católica del Perú*. **2008**, XXII, 19-27.
12. - Fakui, H.; Fukushi, Y. NMR Determinations of the Absolute Configuration of α -Chiral Primary Amines. *Organic Letters*. **2010**, 12: 2856-2859.

13. - Leiro, V.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. Cross Interaction between Auxiliaries: The Chirality of Amino Alcohols by NMR. *Organic Letters*. **2008**, 10: 2733-2736.
14. - Riguera, R.; Seco, J. M.; Quiñoá, E., the Assignment of Absolute Configuration by NMR. *Chemical Reviews*. **2004**, 104, 1 -19.
- 15.- Porto, S; Seco, J. M.; Ortiz A.; Quinoá E.; Riguera, R. Cross Interaction Between Auxiliaries: The Chirality of Amino Alcohols by NMR. *Organic Letters*. **2007**, 24:5015-5018.
- 16.-Nafie, H., Bo. W. New Approaches to the Determination of Absolute Configuration for Chiral Pharmaceuticals. *Business Briefing: Pharma Outsourcing*. **2004**, 38-43.
17. Asai, T.; Taniguchi, T.; Yamamoto, T.; Monde, K.; Oshima, Y., Structures of Spiroindicumides A and B, Unprecedented Carbon Skeletal Spirolactones, and Determination of the Absolute Configuration by Vibrational Circular Dichroism Exciton Approach. *Organic Letters*. **2013**, 15: 4320-4323.
18. Polavarapu, P. L.; Ewig, C. S.; Chandramouly, T., Conformations of Tartaric Acid and Its Esters. *J. American Chemical Society*. **1987**, 109: 7382-7386.
19. Wu, T.; You, X., Exciton Coupling Analysis and Enolization Monitoring by Vibrational Circular Dichroism Spectra of Camphor Diketones. *Journal of Physical Chemistry*. **2012**, 116: 8959-8964.
20. - Taniguchi, T., Monde, K. Exciton Chirality Method in Vibrational Circular Dichroism. *Journal of the American Chemical Society*. **2012**, 134: 3695-3698.
- 21.-Yamada, T.; Kikunchi, S. Determination of the absolute configuration of the optical active cycliccarbonate usising VCD spectroscopy. *Jasco Report*. **2011**, 1-5.
- 22.- Macias, F. A.; Simonet, A. M.; Esteban, M. D.; Galindo, J. C. G., Triterpenoids from *Melilotus messanensis*; soyasapogenol G, the first natural carbonate derivative. *Phytochemistry*. **1996**, 41, 1573.
- 23.- Li, L. Z.; Gao, P. Y.; Peng, Y.; Wang, L. H.; Song, S. J., A novel daphnane-type diterpene from the flower bud of *Daphne genkwac*. *Chem. Nat. Compd*. **2010**, 46, 380.
24. - Rosselli, S.; Maggio, A.; Bellone, G.; Bruno, M., The first example of cyclic carbonate in terpenoids. *Tetrahedron Letters*. **2006**, 47, 7047

25. - Kleij, A. W.; Fiorani, G.; Stuck, M.; Martín, C.; Belmonte, M, M.; Martín, E.; Escudero-Adán, E. C., Catalytic coupling of Carbon Dioxide with Terpene Scaffolds: Access to Challenging Bio-Based Organic Carbonates. *ChemSusChem*. **2011**, 1-5.
26. - Tan, S.J.; Low, Y. Y.; Choo, Y.M.; Abdullah, Z.; Etoh, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Kam, T. S., Strychnan and Secoangustilobine A Type Alkaloids from *Alstonia spatulata*. Revision of the C-20 Configuration of Scholaricine. *Journal of Natural Products*. **2010**, 73: 1891–1897.
- 27.- Zhang, Y.; Di, Y. T.; Liu, H. Y.; Li, C. S.; Tan, C, J.; Zhang, Q.; Fang, X; Li, S. L.; Hao X, J., Three New Alkaloids, Paxiphyllines C–E, from *Daphniphyllum paxianum*. *Helvetica. Chimica Acta*. **2008**, 2153-2158.
- 28.- Luo, J.; Li, Y.; Wang, J. S.; Lu, J.; Wang, X. B.; Luo, J. G.; Kong, L. Y., Twelve novel and diverse 16-norphragmalin-type limonoids from *Chukrasia tabularis* var. *velutina*. *Chem. Pharm. Bull*. **2012**, 60, 195.
- 29.- Tan, S. J.; Low, Y. Y.; Choo, Y. M.; Abdullah, Z.; Etoh, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Kam, T. S., Strychnan and Secoangustilobine A Type Alkaloids from *Alstonia spatulata*. Revision of the C-20 Configuration of Scholaricine. *Journal of Natural Product*. **2010**, 73, 1891.
- 30.- Gordillo-Román, B.; Ruiz-Mesia, L.; Ruiz-Mesia, W.; Joseph-Nathan, P., Absolute configuration of indoline alkaloids from *Geissospermum reticulatum*. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1693– 169.
- 31.- Ortiz-León, A.; Torres-Valencia, J. M; Manríquez-Torres, J. J.; Alvarado-Rodríguez, J. G.; Hernández-Balderas, U.; Cerda-García-Rojas C. M.; Joseph-Nathan, P., Diastereoselective Addition of Diazomethane to Zaluzanin A. *Natural. Product. Communications.*, **2014**, 9, 753–756.
- 32.- García-Sánchez, E.; Ramírez-López, C. B.; Talavera Alemán, A.; León-Henández, A.; Martínez-Muñoz, R. E.; Martínez-Pacheco, M. M.; Gómez-Hurtado, M. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan P.; del Río, R. E., *Journal of Natural Product*. **2014**, 77, 1005–1012.