



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS



**REACTIVIDAD QUÍMICA DE LA 2,2'-  
DICLOROLONGIPINANTRIOLONA HACIA EL  
ANILLO DE SIETE MIEMBROS**

TESIS

QUE PRESENTA:

***Q.F.B. DORIS BERENICE SANCHEZ PRIETO***

PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

DIRECTOR DE TESIS:

**D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

Morelia, Michoacán

Marzo 2020

---

**ESTE TRABAJO SE LLEVÓ A CABO EN EL  
LABORATORIO DE QUÍMICA DE PRODUCTOS  
NATURALES DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICO-BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD  
MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO BAJO LA  
DIRECCIÓN DEL D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ  
HERNÁNDEZ.**

---

---

**Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT, por el apoyo otorgado con la beca No. 737081, para llevar a cabo mi formación en la Maestría en Ciencias Químicas en el Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, durante el período de septiembre de 2018 a agosto de 2020.**

**Agradezco a la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por el apoyo económico otorgado a los proyectos “Estudio químico y espectroscópico de *Burseraceae* y *Astereceae* de las cuencas del Balsas y del Papaloapan” y “Fitoquímica de plantas vasculares (*Asteraceae*, *Burseraceae*, etc.) mexicanas”.**

---

---

---

## ÍNDICE

I. ÍNDICE DE FIGURAS .....	i
I. ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	iii
II. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS .....	iv
III. RESUMEN .....	vi
IV. ABSTRACT .....	vii
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. Compuestos clorados.....	1
1.2. Halogenación de grupo carbonilo.....	3
1.3. Transposición de Wagner-Meerwein.....	4
2. ANTECEDENTES .....	5
3. JUSTIFICACIÓN .....	10
4. OBJETIVOS.....	11
4.1. Objetivo general: .....	11
4.2. Objetivos específicos: .....	11
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	12
5.1. Obtención de la rasteviona (1) .....	12
5.2. Obtención de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9).....	13
5.3. Acetilación de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9).....	15
5.3.0. Separación e identificación.....	16
5.3.1. 7,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (10) .....	17
5.3.2. 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (17) .....	18
5.3.3. 7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (18).....	22
5.4. Derivados mesilados a partir del monoacetato 18.....	25
5.4.0. 7-acetato-8,9-mesilato de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (19) .....	25
5.4.1. 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona 20.....	29
5.5. Derivados oxidados .....	32
5.5.0. 8,7-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,9-diona (21).....	32
5.5.1. 9,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,7-diona (22).....	37
5.6. Tratamientos con Et <sub>2</sub> O:BF <sub>3</sub> .....	42
5.6.0. Tratamiento de la dicetona 21 con Et <sub>2</sub> O:BF <sub>3</sub> .....	42
5.6.1. Derivados esterificados del 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona (23) .....	46

---

---

---

---

5.6.2.	Tratamiento de dimesilato 19 con Et <sub>2</sub> O:BF <sub>3</sub> .....	53
5.7.	Tratamiento en medio básico de los derivados mesilados 19 y 20 .....	56
5.7.0.	7,8-epoxi-9-mesiloxi-lonpininan-1-ona (27) .....	56
5.7.1.	Obtención del 7,8-epoxi-9 hidroxilongipinan-1-ona (28).....	63
5.7.2.	Obtención y caracterización del 4,4,7-trimetil-2,3-epoxi-8-(1'-metil-2'2'- dicloroetilo)-biciclo [3,2,1] octan-6-eno (29) .....	67
5.8.	Obtención y caracterización del 7-hidroxilongipinan-8-mesiloxi-morelieno 30. ....	75
6.	Conclusiones .....	80
7.	Parte experimental .....	82
7.1.	Aislamiento de Rasteviona (1).....	83
7.2.	2,2'-diclorolongipinan- 7β,8α,9α- triol-1-ona (9).....	84
7.3.	Acetilación de la 2,2'-diclorolongipinantriolona (9).....	85
7.3.0.	7,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinantriolona 10. ....	86
7.3.1.	8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinantriolona 17. ....	86
7.3.2.	7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinantriolona 18.....	87
7.4.	7-acetato-8,9-mesiloxi de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (19).....	88
7.5.	7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxilongipinan-1-ona (20) .....	89
7.6.	8,7-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinan-1,9-diona (21).....	90
7.7.	8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinantriol-1,9-diona (22) .....	91
7.8.	8-hidroxilongipin-7-en-1,9-diona (23).....	92
7.9.	8-acetoxilongipin-7-en-1,9-diona (24).....	93
7.10.	8-mesiloxilongipin-7-en-1,9-diona (25) .....	94
7.11.	7-hidroxilongipin-8,9-mesiloxi- 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (26).....	95
7.12.	7,8-epoxi-9-mesiloxi-lonpininan-1-ona 27.....	96
7.13.	7,8-epoxi-9 hidroxilongipinan-1-ona (28).....	97
7.14.	4, 4, 7-trimetil-2,3-epoxi-8-(1'-metil-2'2'-dicloroetilo)-biciclo [3,2,1] octan-6-eno (299 98	
7.15.	7-hidroxilongipin-8-mesiloxi-morelieno (30) .....	99
8.	Anexos .....	100
9.	Referencias .....	107

---

---

## I. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algunos insecticidas organoclorados. ....	2
Figura 2. Fármacos con átomos de cloro. ....	2
Figura 3. Estructuras de rasteviona (1) y derivados. ....	5
Figura 4. Derivados clorados de rasteviona. ....	8
Figura 5. Tratamiento de diona 12 con TsOH. ....	9
Figura 6. RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> de rasteviona (1). ....	12
Figura 7. Espectro RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9). ....	14
Figura 8. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> de crudo de reacción de la acetilación de 9. ....	15
Figura 9. Espectro RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> 7,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (10). ....	17
Figura 10. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (17). ....	19
Figura 11 . Espectro RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (17). ....	20
Figura 12. Espectro COSY del 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (17). ....	20
Figura 13. Espectro NOESY del 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (17). ....	21
Figura 14. Espectro RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> 7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (18). ....	23
Figura 15. Espectro RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (18). ....	24
Figura 16. NOESY del 7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (18). ....	24
Figura 17. Espectro RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 7-acetato, 8,9-mesilato de la 2,2'-diclorotrilongipinatriolona (19). ....	27
Figura 18. Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 7-acetato, 8,9-mesilato de la 2,2'-diclorotrilongipinatriolona (19). ....	27
Figura 19. Estructura obtenida por difracción de rayos X del dimesilato 19. ....	28
Figura 20. Espectro RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipin-1-ona (20). ....	30
Figura 21. Espectro RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipin-1-ona (20). ....	31
Figura 22. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> de la 1,9-diona clorada 21. ....	34
Figura 23. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> de la 1,9-diona clorada 21. ....	34
Figura 24. Espectro NOESY de la 1,9-diona clorada 21. ....	35
Figura 25. Estructura obtenida por difracción de rayos X de la 1,9-diona clorada 21. ....	36
Figura 26. Espectro RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> de mezcla de diacetatos 10 y 17. ....	37
Figura 27. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del crudo de reacción de la oxidación de mezcla de diacetatos. ....	38
Figura 28. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> de la 9,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,7-diona (22). ....	40

---

Figura 29. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> 1,7-diona 22. ....	41
Figura 30. Espectro NOESY de la 9,8-diacetato 1,7-diona 22. ....	41
Figura 31. Espectro RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona (23). ....	44
Figura 32. Espectro RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona (23). ....	44
Figura 33. Correlaciones clave para la asignación del H-7, HMBC.....	45
Figura 34. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 8-acetoxi-longipin-7-en-1,9-diona (24).47	47
Figura 35. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 8-acetoxi-longipin-7-en-1,9-diona (24).48	48
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9-diona (25). .....	51
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> del 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9-diona (25). ....	51
<b>Figura 38.</b> Estructura obtenida por de difracción de rayos X del 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9- diona (25). ....	52
Figura 39. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del dimesilato alcohol 26. ....	55
Figura 40. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> del dimesilato alcohol 26. ....	55
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> 7,8-epoxi-9mesiloxi-lonpininan-1-ona (27). .....	60
Figura 43. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> 7,8-epoxi-9mesiloxi-lonpininan-1-ona (27). .....	60
Figura 44. Espectro COSY del 7,8-epoxi-9mesiloxi-lonpininan-1-ona (27). ....	61
Figura 45. Espectro NOESY del 7,8-epoxi-9mesiloxi-lonpininan-1-ona (27). ....	62
Figura 46. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (28).64	64
Figura 47. Espectro COSY del 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (28). ....	65
Figura 48. Espectro NOESY del 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (28). ....	65
Figura 49. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (28). .....	66
Figura 50. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> del biciclo 29. ....	71
Figura 51. Espectro COSY del biciclo 29. ....	71
Figura 52. Espectro HMBC del biciclo 29. ....	72
Figura 53. Espectro NOESY del biciclo 29. ....	73
Figura 54. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en biciclo 29. ....	73
Figura 55. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en biciclo 29. ....	74
Figura 56. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz en CDCl <sub>3</sub> 7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno 30. ....	77
Figura 57. Espectro COSY del 7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno 30. ....	78
Figura 58. Espectro NOESY del 7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno 30. ....	78
Figura 59. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 101 MHz en CDCl <sub>3</sub> 7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno 30. ....	79

---

## I. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo de halogenación activado por base.....	3
Esquema 2. Transposición de Wagner-Meerwein, mecanismo. ....	4
Esquema 3. Mecanismo de la transesterificación en medio ácido del diacetato 4. ....	7
Esquema 4. Formación de epóxidos. ....	8
Esquema 5. Obtención de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9). ....	13
Esquema 6. Derivados acetilados a partir de 2,2'-diclorolongipinatriolona (9). ....	16
Esquema 7. Reacción de mesilación a partir de 18.....	25
Esquema 8. Reacción selectiva de mesilación a partir de 18. ....	29
Esquema 9. Oxidación de diacetato 10.....	32
Esquema 10. Oxidación del diacetato 17.....	37
Esquema 11. Reacción de la 1,9-diona 21 con $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$ .....	42
Esquema 12. Prueba del cloruro férrico. En imagen: antes de añadir el compuesto 23 (amarillo) (izquierda) y después de añadir el compuesto 23 (verde) (derecha).....	43
Esquema 13. Acetilación del enol 23.....	46
Esquema 14. Mesilación del enol 23. ....	49
Esquema 15. Reacción de KOH del dimesilato 19.....	56
Esquema 16. Reacción de 19 en agitación magnética.....	57
Esquema 17. Reacción de 26 con KOH. ....	57
Esquema 18. Mecanismo propuesto para la formación de 27. ....	58
Esquema 19. Reacción en medio básico del mesilato 20. ....	63
Esquema 20. Reacción en medio básico (reflujo, 2:30 h) del dimesilato 19. ....	67
Esquema 21. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del biciclo 29.....	68
Esquema 22. Reacción con $\text{HClO}_4$ del epóxido 27. ....	75
Esquema 23. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 30.....	75

## II. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

[ $\alpha$ ]589	Rotación específica medida en lámpara de sodio a 589 nm (línea D)
[ $\alpha$ ]578	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 578 nm
[ $\alpha$ ]546	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 546 nm
[ $\alpha$ ]436	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 436 nm
[ $\alpha$ ]365	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 365 nm
°C	Grados Celsius
Ac	Grupo acetilo
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ang	Grupo angelolilo
b.v.	Baño de vapor, aprox. 100 °C
c	Concentración
C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	Piridina
Cav.	Cavanilles y Palop
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado o deuterocloroformo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano o cloruro de metileno
COSY	Espectroscopía de Correlación Homonuclear
CrO <sub>3</sub>	Trióxido de cromo o anhídrido crómico
d	Doble
dd	Doble de doble
DEPT	Mejora sin Distorsión por Transferencia de Polarización
EIMS	Espectroscopía de Masa por Ionización Electrónica
Et <sub>2</sub> O:BF <sub>3</sub>	Eterato de trifluoruro de boro
FM	Fórmula molecular
g	Gramos
<i>gem</i>	Geminal.
h	hora
H <sub>2</sub> O	Agua
HCl	Ácido clorhídrico
HETCOR	Correlación Heteronuclear
HClO <sub>4</sub>	Ácido perclórico
HMBC	Coherencia Heteronuclear a Múltiple Enlace
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
KOH	Hidróxido de potasio
L	Litros
m/z	Relación masa carga
Me	Grupo metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz

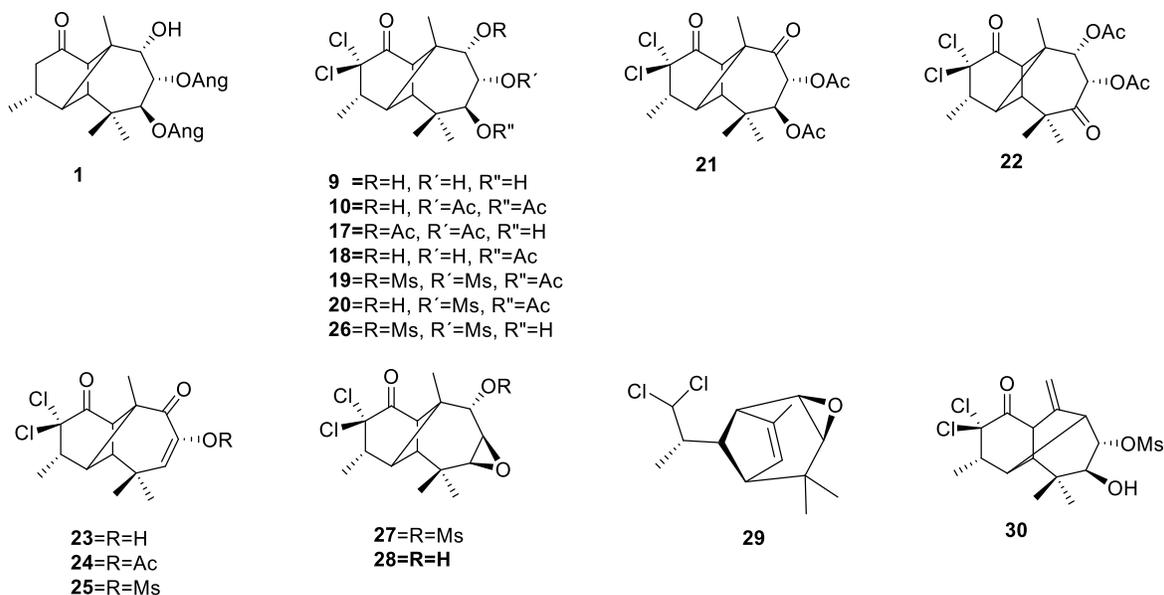
---

mL	Mililitros
MsCl	Cloruro de mesilo o cloruro de metansulfonilo
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
NaOCl	Hipoclorito de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser
OH	Grupo oxhidrilo o alcohol
p.f.	Punto de fusión
PM	Peso molecular
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
ref	Reflujo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
Rto.	Rendimiento
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t.a.	Temperatura ambiente
SOCl <sub>2</sub>	Cloruro de tionilo.
δ	Desplazamiento químico
ε	Coefficiente de extinción
λ	Longitud de onda
ν <sub>max</sub>	Frecuencia máxima

### III. RESUMEN

A partir de rasteviona (**1**), un metabolito secundario obtenido mediante cristalización directa de los reflujos hexánicos de las raíces de la *Stevia serrata* Cav, se preparó la 2,2'-diclorolongipiantriolona (**9**) y de esta la serie de derivados halogenados esterificados **10**, **17**, **18**, **19**, y **20**. A partir de los diacetatos **10** y **17** se prepararon sus respectivos derivados oxidados **21** y **22**, de los cuales **21** se trató con  $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$  obteniendo el enol **23**. Se prepararon los derivados esterificados a partir del enol **23**: el acetato **24** y el mesilto **25**. Por otro lado, se trató también con  $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$  el dimesilato **19** y se obtuvo el derivado hidrolizado **26**.

En búsqueda de un reordenamiento molecular se trataron los mesilatos **19** y **20** con  $\text{KOH}$  y se obtuvieron los epóxidos **27** y **28**, respectivamente, y además a partir de **19** se obtiene también un segundo producto, el cual ya no mantiene el esqueleto de longipinano, el biciclo **29**. Mediante tratamiento ácido de **19** se obtiene el producto de reordenamiento morelieno **30**.

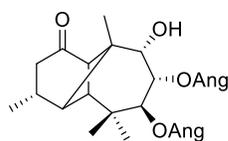
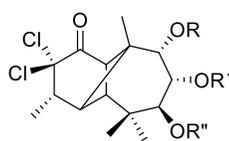


**Palabras clave:** Rasteviona, longipinano, Morelieno, reordenamiento, halogenación.

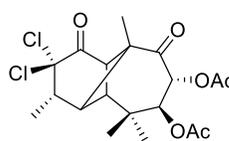
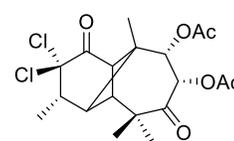
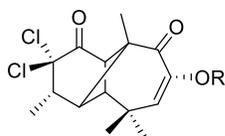
## IV. ABSTRACT

From rastevione (**1**), a secondary metabolite obtained by direct crystallization of the hexane refluxes of the roots of the *Stevia serrata* Cav., 2,2'-dichlorolongipiantriolone (**9**) was prepared. From compound **9** the series of esterified halogenated derivatives **10**, **17**, **18**, **19**, and **20** were obtained. From the diacetates **10** and **17**, their respective oxidized derivatives **21** and **22** were prepared, of which **21** was treated with  $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$  to obtain enol **23**. Esterified derivatives were prepared from enol **23**: acetate **24** and mesyl. **25**. On the other hand, dimesylate **19** was also treated with  $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$  and hydrolyzed derivative **26** was obtained.

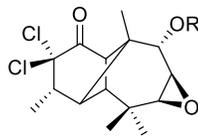
In search of a molecular rearrangement, mesylates **19** and **20** were treated with KOH and epoxides **27** and **28** were obtained, respectively, and from **19** a second product is obtained which no longer maintains the longipinane skeleton: the bicyclic compound **29**. By acid treatment of **19** the rearranged product moreliene **30** is obtained.

**1**

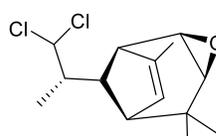
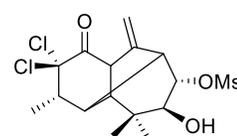
**9** =R=H, R'=H, R''=H  
**10**=R=H, R'=Ac, R''=Ac  
**17**=R=Ac, R'=Ac, R''=H  
**18**=R=H, R'=H, R''=Ac  
**19**=R=Ms, R'=Ms, R''=Ac  
**20**=R=H, R'=Ms, R''=Ac  
**26**=R=Ms, R'=Ms, R''=H

**21****22**

**23**=R=H  
**24**=R=Ac  
**25**=R=Ms



**27**=R=Ms  
**28**=R=H

**29****30**

## 1. INTRODUCCIÓN

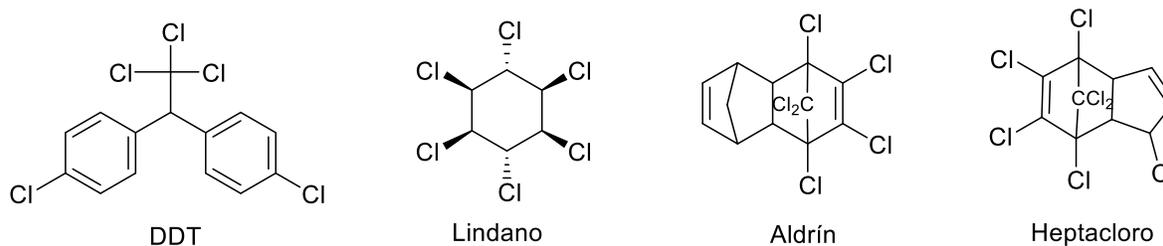
### 1.1. Compuestos clorados

Los halógenos son los elementos químicos que forman el grupo 17 o grupo VII de la tabla periódica: flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), y astato (At), los cuales forman moléculas diatómicas estables. El Cl es muy importante para la vida porque se encuentra como constituyente menor en vegetales y animales. En estos últimos cumple diversas funciones, entre ellas, asociado con el sodio (Na), determina la cantidad de agua en los tejidos y la presión osmótica de los mismos. Como cloruro de sodio, como condimento y conservante de comida, es una de las sales responsable de la salinidad del océano y del fluido extracelular de muchos organismos. Es usado en vialidades como fundente del hielo y de nieve. De esta última aplicación se derivan contaminaciones excesivas de aguas subterráneas y superficiales en países con inviernos muy crudos.

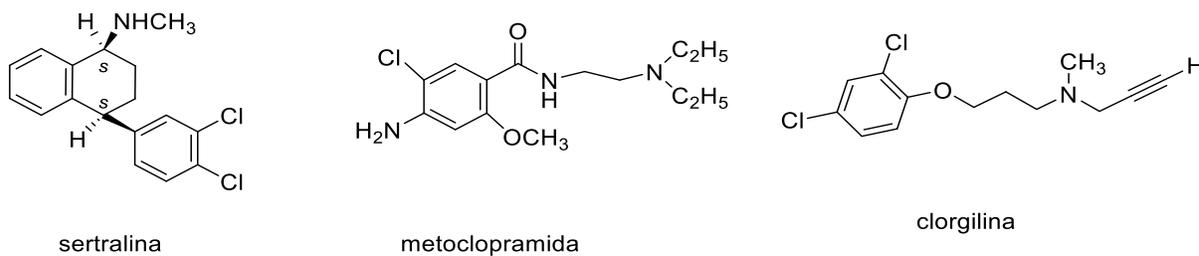
En la actualidad las moléculas con halógenos dentro de su estructura, en particular los de cloro, son utilizados con gran variedad de fines de los cuales destaca su amplio uso como insecticidas, tales como los llamados “organoclorados” por ejemplo: DDT, lindano, aldrina, heptacloro, entre otros, cuyas estructuras se muestran en la Figura 1. La mayoría de los insecticidas de este tipo se encuentran actualmente prohibidos en su totalidad o su uso es muy restringido, debido a su alta toxicidad y persistencia en el medio ambiente.<sup>1</sup>

También podemos encontrar al Cl como constituyente en gran variedad de fármacos, como la sertralina un antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptación de

la serotonina, la metoclopramida (derivado clorado de la procainamida) con potente efecto antiemético, la clorgilina un inhibidor de la Mono Amino Oxidasa (MAO), por mencionar algunos (Figura 2).<sup>2</sup>



**Figura 1.** Algunos insecticidas organoclorados.

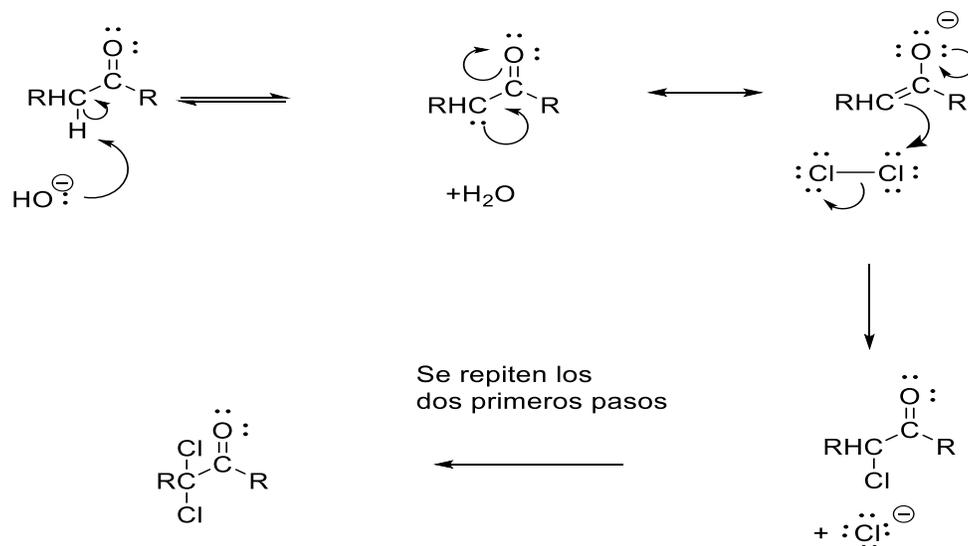


**Figura 2.** Fármacos con átomos de cloro.

## 1.2. Halogenación de grupo carbonilo

En química orgánica, el carbono adyacente a un grupo carbonilo se denomina carbono  $\alpha$ , y por ende un hidrógeno unido a dicho carbono se denomina "hidrógeno  $\alpha$ ". Este hidrógeno dispone de la suficiente acidez como para ser eliminado por una base fuerte, esto debido a la base conjugada (enolato) por resonancia.

Cuando se agregan  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Cl}_2$  o  $\text{I}_2$  a una disolución de una cetona o un aldehído, un halógeno sustituye a uno o más de los hidrógenos  $\alpha$  del compuesto carbonílico. Este tipo de reacciones pueden ser catalizadas en medio básico o ácido, donde en medio básico se sustituyen paulatinamente todos los hidrógenos  $\alpha$  (Esquema 1). Cuando la reacción se lleva a cabo en medio ácido solo ocurre la sustitución en uno de ellos.<sup>3</sup>

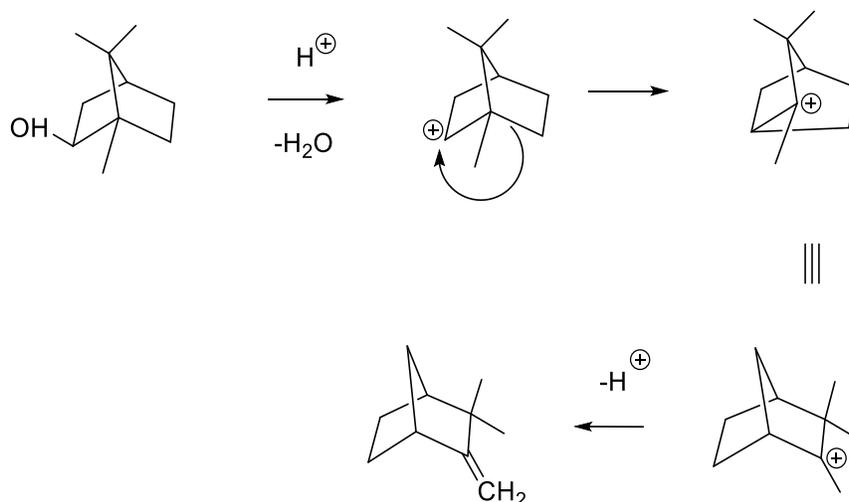


**Esquema 1.** Mecanismo de halogenación activado por base.

### 1.3. Transposición de Wagner-Meerwein

Fue George Wagner el primero en observar en 1899 los reordenamientos que sufrían los terpenos, los cuales resultaban en un cambio en el esqueleto de la molécula.<sup>4</sup> En 1922 Hans Meerwien aportó la segunda pieza del rompecabezas al generalizar el mecanismo catiónico por el cual ocurren dichos reordenamientos.

Cuando un grupo hidruro, alquilo o arilo migra hacia un centro catiónico, ocurren cambios en el esqueleto hidrocarbonado y la reacción que se lleva a cabo es conocida con el nombre de transposición de Wagner-Meerwien. La migración de alquilo ocurre para generar un carbocatión más estable. En una transposición [1,2], el carbocatión una vez reordenado continúa reaccionando hasta formar un compuesto insaturado estable. Por lo general estas reacciones son catalizadas por ácidos de Lewis o ácidos de Brønsted. La reacción es estereoespecífica, el grupo que migra se acerca al carbocatión por el lado *anti* al grupo saliente, en una reacción de tipo S<sub>N</sub>2 (Esquema 2).<sup>4</sup>

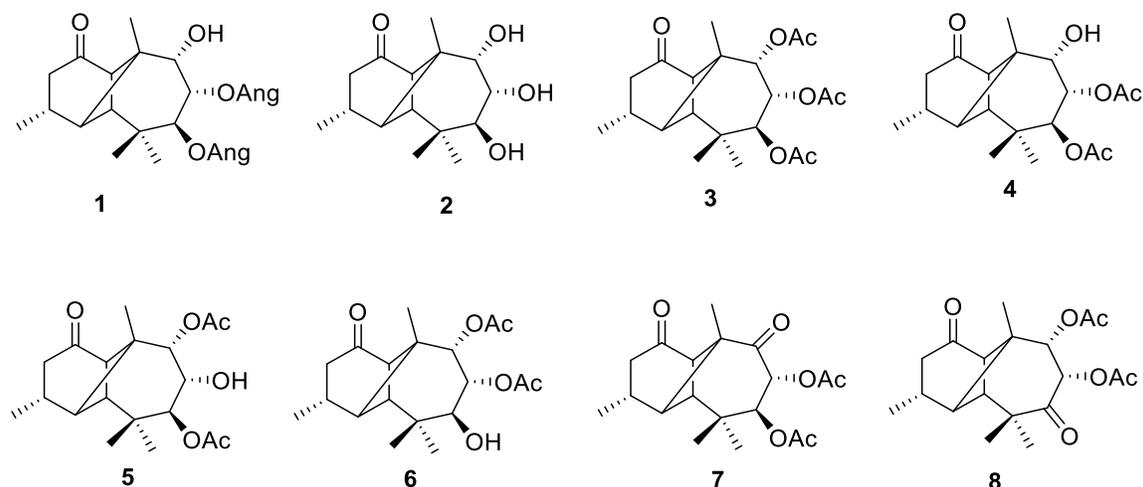


**Esquema 2.** Transposición de Wagner-Meerwein, mecanismo.

## 2. ANTECEDENTES

La *Stevia serrata* Cav. es una Asteraceae comúnmente encontrada a la orilla de parcelas, en caminos rurales y en bosques de pino y encino. Es una herbácea de 30 a 60 cm de altura, de tallo cilíndrico, flores blancas, pentámeras, con inflorescencia en forma de corimbo.

Mediante cristalización directa, a partir de los reflujo hexánicos de las raíces de la *Stevia serrata* Cav., se obtiene como principal constituyente el metabolito rasteviona (**1**) en forma de sólido cristalino, con p.f. de 130-132° C, cuya estructura y reactividad química han sido ampliamente estudiados dada la alta funcionalidad de la estructura, la cual posee un esqueleto hidrocarbonado tricíclico de longipipano. En el anillo de 6 miembros encontramos un grupo carbonilo de cetona; mientras que en el anillo de siete miembros presenta un alcohol secundario (C-9) y dos ésteres  $\alpha,\beta$  insaturados llamados angelatos (C-7 y C-8).<sup>5,6</sup>



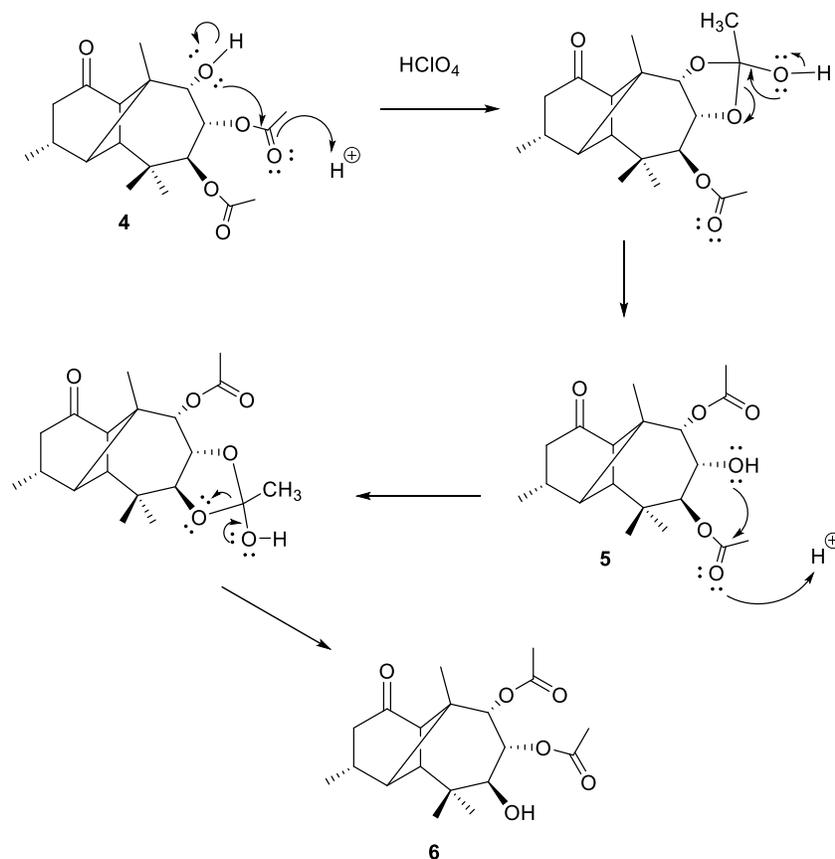
**Figura 3.** Estructuras de rasteviona (**1**) y derivados.

El estudio de la reactividad química de este metabolito ha conducido a la experimentación de diversas transformaciones, donde en algunas se mantiene el esqueleto base, modificando únicamente las funciones del ciclo de siete. En la Figura 3 se muestran algunos ejemplos de las estructuras obtenidas, una de ellas siendo la longipinatriolona (**2**) (producto de la hidrólisis básica de la rasteviona), que posee tres oxhidrilos secundarios vecinos entre sí, los cuales si bien es cierto que presentan las reacciones propias del grupo funcional, difieren en su reactividad, esto debido a la disposición de cada uno de ellos en la molécula.

A pesar de las diferencias en ubicación de los grupos oxhidrilos de la longipinatriolona (**2**) estos pueden ser acetilados fácilmente en condiciones estándar dando como resultado el derivado triacetilado **3**.

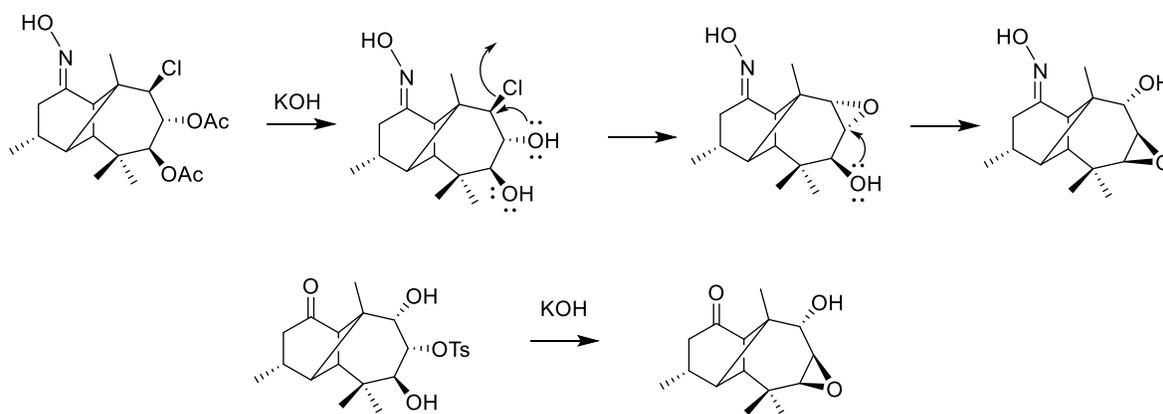
Por otro lado, en condiciones selectivas, se ha logrado obtener el 7,8-diacetato de longipinatriolona (**4**) el cual en presencia de  $\text{HClO}_4$  experimenta transesterificación (Esquema 3) para dar dos productos: el 7,9-diacetato **5** y el 8,9-diacetato **6**, y la recuperación de materia prima, los cuales se separaron mediante columna cromatografica.<sup>7-</sup>

<sup>9</sup> Se reporta también la oxidación del 7,8-diacetato **4** y del 8,9-diacetato **5** para dar lugar a los productos **7** y **8** respectivamente.



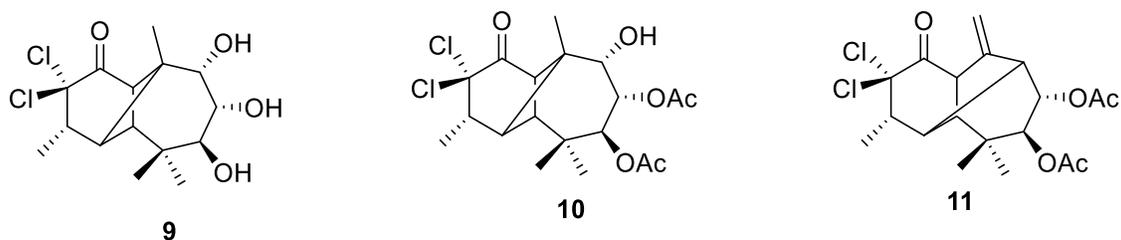
**Esquema 3.** Mecanismo de la transesterificación en medio ácido del diacetato 4.

También, a partir de los derivados de rasteviona se ha reportado la formación de epóxidos en el esqueleto de longipinano, utilizando un medio básico (Esquema 4). En el primer caso partiendo de una clorhidrina formada en el medio de reacción a partir de un derivado acetilado, mediante una sustitución nucleofílica interna ( $\text{S}_{\text{Ni}}$ ). En el segundo caso a partir de un éster sulfónico (OTs), el cual al igual que el halógeno en la clorhidrina es considerado un buen grupo saliente en reacciones nucleofílicas dado que puede estabilizar mediante resonancia la carga negativa resultante de su salida de la molécula.<sup>10-12</sup>



**Esquema 4.** Formación de epóxidos.

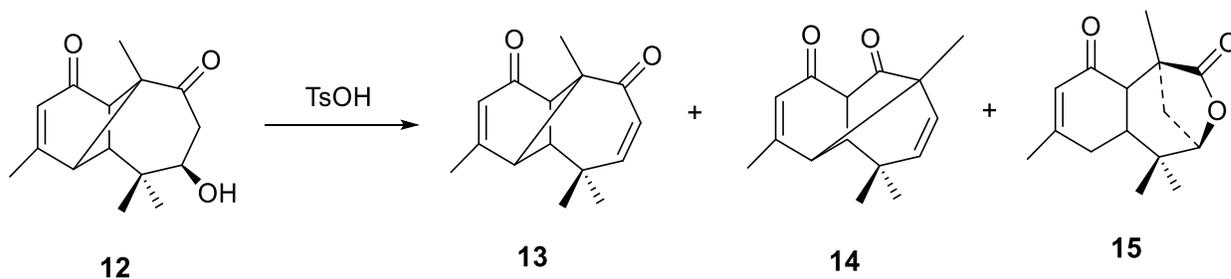
En trabajos anteriores, se ha comparado la reactividad de la rasteviona y sus derivados, con sus análogos halogenados.<sup>12-14</sup> La halogenación, la cual es una reacción de sustitución y ocurre en la posición  $\alpha$  al carbonilo, siendo de especial interés los derivados clorados (Figura 4) por ser el cloro un halógeno de fácil acceso y de bajo costo que se puede obtener en su forma comercial como hipoclorito de sodio (NaOCl), resulta una gran alternativa para los propósitos de esta investigación. La presencia de los átomos de cloro afecta la reactividad de la molécula, haciéndola en algunos casos más reactiva disminuyendo los tiempos de reacción.<sup>13</sup> A partir de la rasteviona con NaOCl en medio básico se ha obtenido la 2,2'-diclorolongipantriolona **9** y mediante acetilación selectiva se obtuvo su derivado diacetilado **10**.



**Figura 4.** Derivados clorados de rasteviona.

Por otro lado, se han reportado modificaciones al esqueleto de longipinano mediante tratamientos ácidos o básicos. El ciclo de cuatro miembros es susceptible a la apertura (debido a las tensiones angulares, torsionales y de Van der Waals que presenta) especialmente hacia el ciclo de siete miembros, dando lugar a una serie de reordenamientos principalmente de tipo Wargner-Meerwien, que han generado nuevos esqueletos de gran interés.<sup>15-24</sup> También los derivados clorados se han sometido a reordenamientos de este tipo, conduciendo a esqueletos clorados de tipo morelieno **11**.<sup>25</sup>

En trabajos recientes se han reportado modificaciones dentro del esqueleto de longipinano a partir de estructuras oxidadas como la dicetona **12**, la cual es tratada con ácido *p*-toluensulfónico, resultando en una mezcla de los productos **13**, **14** y **15** (Figura 5), de los cuales **14** y **15** constituyen nuevos esqueletos (meridano y uladano respectivamente) a partir de transformaciones de tipo Wargner-Meerwien en el sistema de longipinano. Resulta interesante el producto **13**, ya que este es un intermediario en el mecanismo de reacción hacia el compuesto **14**.<sup>26</sup>



**Figura 5.** Tratamiento de diona **12** con TsOH.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La reactividad del metabolito rasteviona ha generado gran interés desde 1981, año en que fue descrita, ya que al estar diversamente funcionalizada ofrece una alta gama de posibilidades para su estudio. Por apertura del ciclo de cuatro miembros se han propiciado reordenamientos los cuales han resultado en nuevos esqueletos muy interesantes, sin embargo los estudios sobre este tipo de reordenamientos en derivados halogenados aún tiene mucho campo por recorrer, y resultan de importancia dado que en trabajos recientes los derivados halogenados han mostrado grandes ventajas químicas y físicas sobre sus análogos no clorados.<sup>13,14</sup>

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo general:

Explorar la reactividad en el anillo de siete miembros de derivados clorados a partir de rasteviona (**1**).

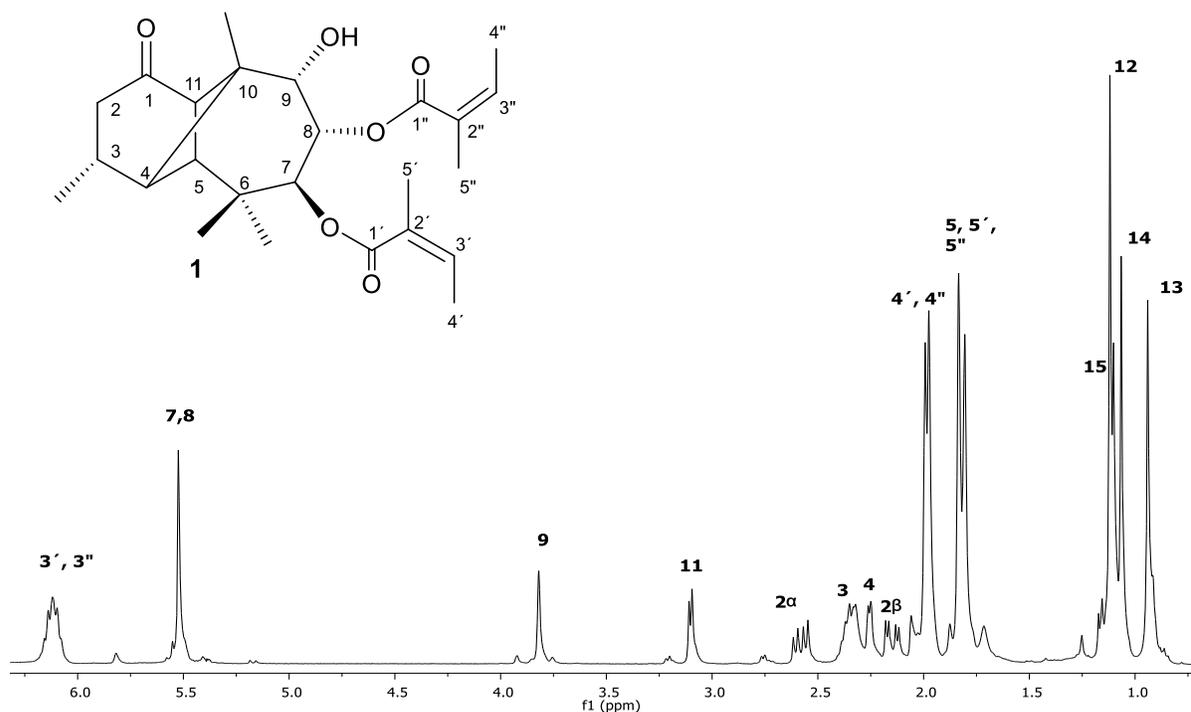
### 4.2. Objetivos específicos:

- Realizar la colecta de la planta y llevar a cabo los extractos hexánicos de la raíz.
- Aislar y purificar la materia prima rasteviona (**1**).
- Obtener la 2,2' diclorolongipinatriolona (**9**).
- A partir de los diferentes derivados clorados probar distintas condiciones reacción que promuevan un reordenamiento hacia el ciclo de siete miembros.
- Elucidar las estructuras mediante métodos físicos y espectroscópicos.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

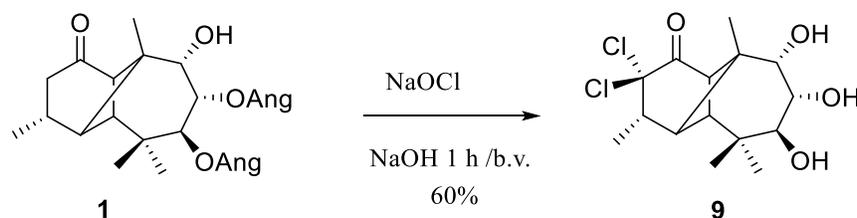
### 5.1. Obtención de la rasteviona (1)

La *Stevia Serrata* Cav. se colectó en la localidad de El Correo, Michoacán, fue separada en sus distintas partes: flores, tallos y raíces. Las raíces se dejaron secar durante 15 días a la sombra para después ser trituradas. 2 kg de raíz fue puesta a reflujo en hexano durante 4 horas. Una vez filtrado y concentrado el hexano, el metabolito rasteviona (1) fue obtenido en forma placas blancas las cuales fueron separadas mediante decantación de la miel restante. Se realizaron tres extracciones del mismo lote, obteniendo en total 21.5 g de rasteviona. El rendimiento total con respecto a los 2 kg de raíces fue del 1.0 %. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H se muestra en la Figura 6.



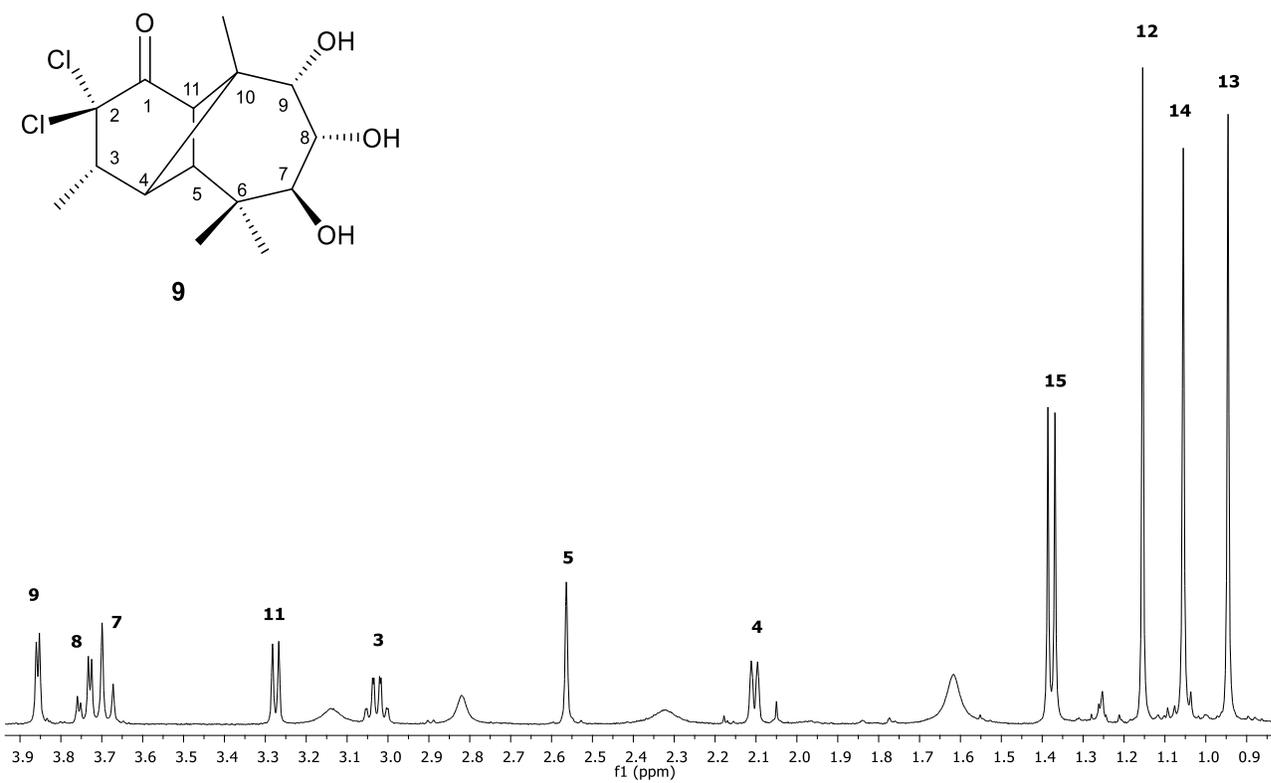
**Figura 6.** RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de rasteviona (1).

## 5.2. Obtención de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9)



**Esquema 5.** Obtención de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9).

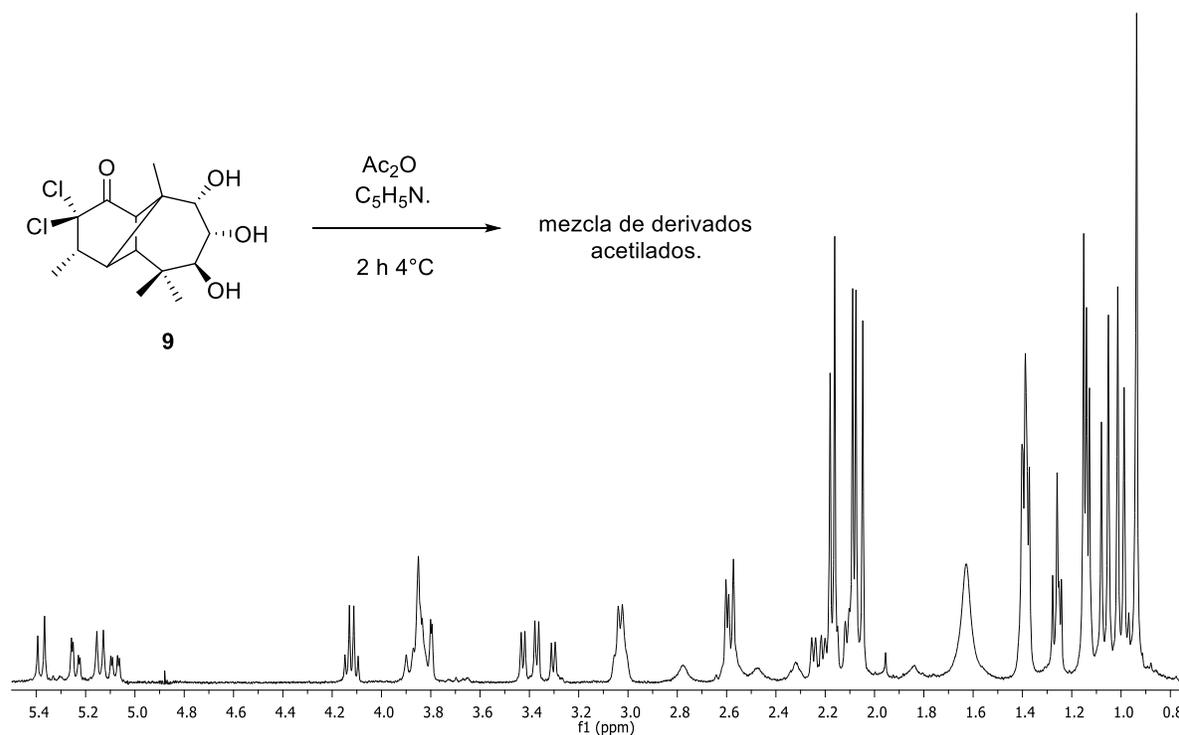
A partir de 500 mg rasteviona cristales con hipoclorito de sodio en medio básico, se obtuvo en un solo paso, como se muestra en el Esquema 5, la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9) como un sólido blanco en un 60 % de rendimiento. Bajo estas condiciones de reacción se lleva a cabo una doble sustitución de los hidrógenos alfa al carbonilo por cloros y la hidrólisis de los angelatos en C-7 y C-9. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en CDCl<sub>3</sub>) (Figura 7) se puede observar la ausencia de las señales de los protones H-2 $\alpha$  y H-2 $\beta$  debido a la presencia de dos átomos de cloro en el C-2. Encontramos las señales bases de oxhidrilo H-9 en  $\delta$  3.86 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), H-8 en 3.74 (dd,  $J$  = 10.8, 3.2 Hz, 1H) y el H-7 en 3.69 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H). Los hidrógenos metínicos de los carbonos cabeza de puente H-11 y H-4 se encuentran en  $\delta$  3.27 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H) y 2.10 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), respectivamente. El hidrógeno metínico H-5 en  $\delta$  2.56 (s, 1H), el hidrógeno H-3 base del Me-15 aparece en 3.06 – 2.99 (m, 1H) y dicho Me-15 aparece en 1.38 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H). Los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14 aparecen como señales simples en  $\delta$  1.15 (3H), 1.06 (3H), 0.95 (3H), respectivamente. Los datos obtenidos fueron comparados con los ya reportados<sup>13,14</sup> y de esta forma se confirmó inequívocamente la obtención de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9).



**Figura 7.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9).

### 5.3. Acetilación de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (**9**)

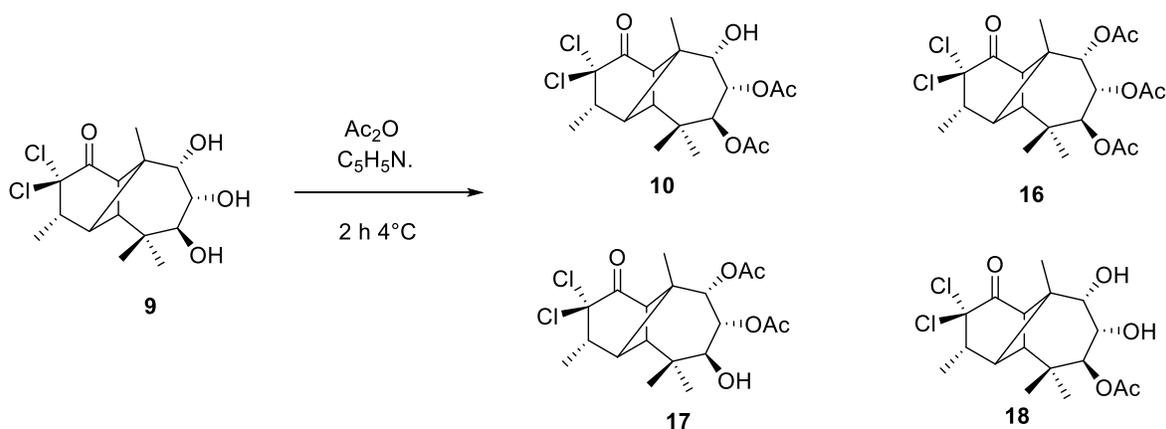
Se disolvieron 600 mg de 2,2'-diclorolongipinatriolona (**9**) en 6 mL de piridina ( $C_5H_5N$ ) y 3 mL de anhídrido acético ( $Ac_2O$ ) se colocaron sobre baño de hielo y se dejaron reaccionar durante 2 h a  $4^\circ C$ . El residuo obtenido corresponde a una mezcla de productos en forma de un aceite denso amarillo tendiente a cristalizar. Su espectro RMN- $^1H$  (400 MHz en  $CDCl_3$ ) (Figura 8) de crudo de reacción dio indicios de una mezcla de los posibles derivados acetilados, esto resulta de gran interés ya que muestra la diferencia en reactividad de la estructura clorada **9** con respecto a su análogo no clorado **2**.



**Figura 8.** Espectro de RMN- $^1H$  a 400 MHz en  $CDCl_3$  de crudo de reacción de la acetilación de **9**.

### 5.3.0. Separación e identificación

Se separó la mezcla de productos resultante de la reacción de acetilación de **9** utilizando cromatografía en columna abierta, lo cual resultó en un desafío en sí mismo dado el coeficiente de retención relativamente similar de los derivados acetilados obtenidos durante la reacción. Se separaron en total cuatro productos (Esquema 6) de los cuales los compuestos **10** y **16** han sido previamente reportados.<sup>14</sup> El diacetato **17** constituye un nuevo compuesto dentro los derivados clorados al igual que el monoacetato **18**, este último resulta especialmente interesante ya que además de ser un nuevo compuesto clorado, no se ha reportado un monoacetato con estas características dentro de los análogos no clorados.

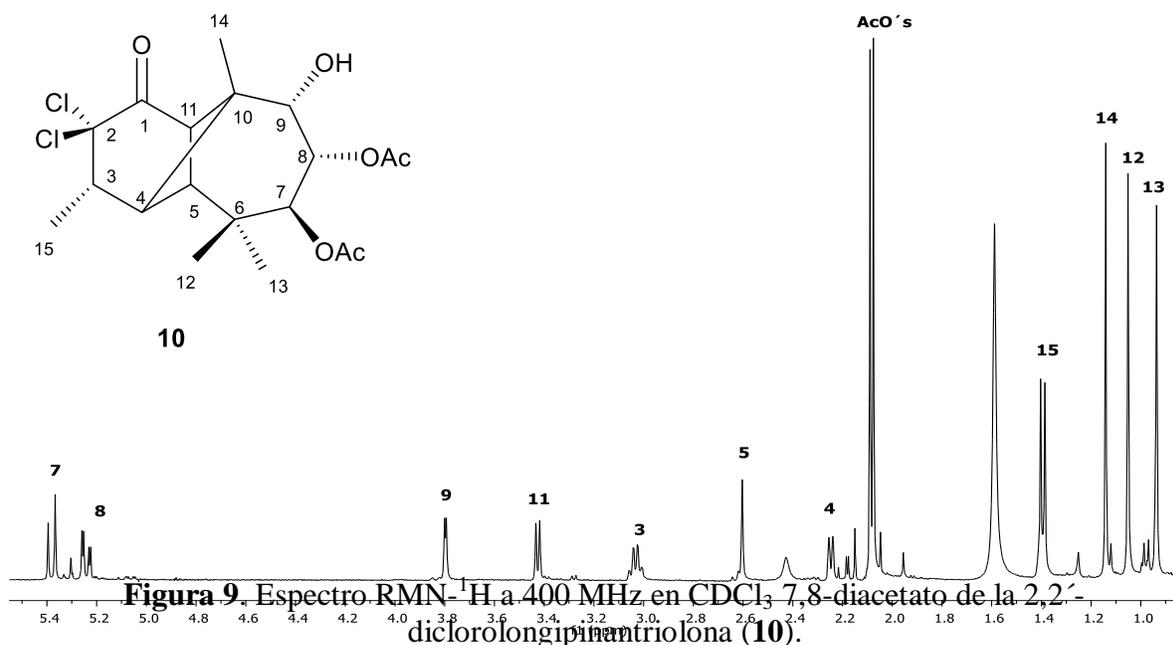


**Esquema 6.** Derivados acetilados a partir de 2,2'-diclolongipinatriolona (**9**).

### 5.3.1. 7,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (10)

De la purificación del crudo de reacción de la Figura 8 se obtuvo el diacetato **10**, el cual ha sido previamente descrito<sup>14</sup> y es uno de los metabolitos de partida para la secuencia de reacciones que se tienen planteadas en este trabajo. Una vez purificado se estimó un 40 % de rendimiento, se obtuvo como un sólido en forma de agujas con p.f. 178-180° C.

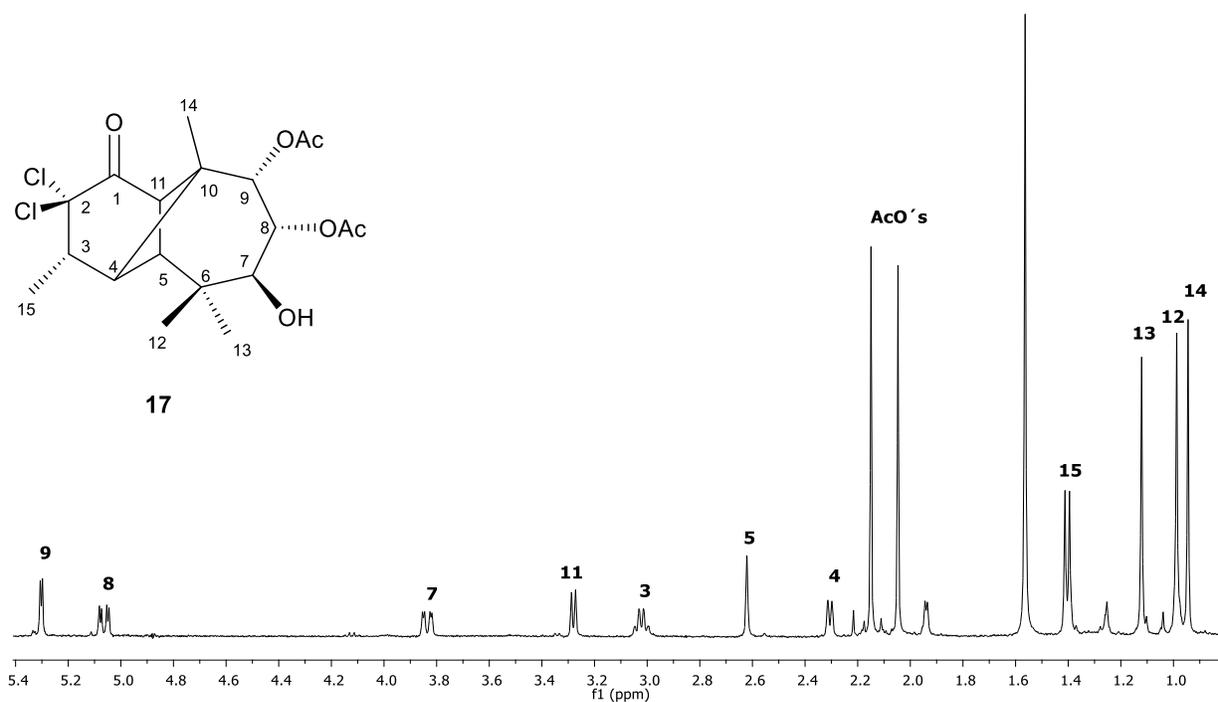
En la Figura 9 su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) donde encontramos las siguientes señales:  $\delta$  5.38 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H) el H-7 base de acetato; 5.24 (dd,  $J = 11.2$ , 2.8 Hz, 1H) H-8 base de acetato; 3.80 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H) el H-9 base de OH; 3.43 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H) H-11; 3.08 – 2.96 (m, 1H) H-3 base de metilo; 2.60 (s, 1H) H-5; 2.25 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H) H-4; 2.09 (s, 3H) y 2.08 (s, 3H) Me's de acetato; 1.39 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) Me-15; 1.13 (s, 3H) Me-14; 1.05 (s, 3H) Me-12; 0.94 (s, 3H) Me-13. Los datos fueron comparados con los previamente reportados.<sup>14</sup>



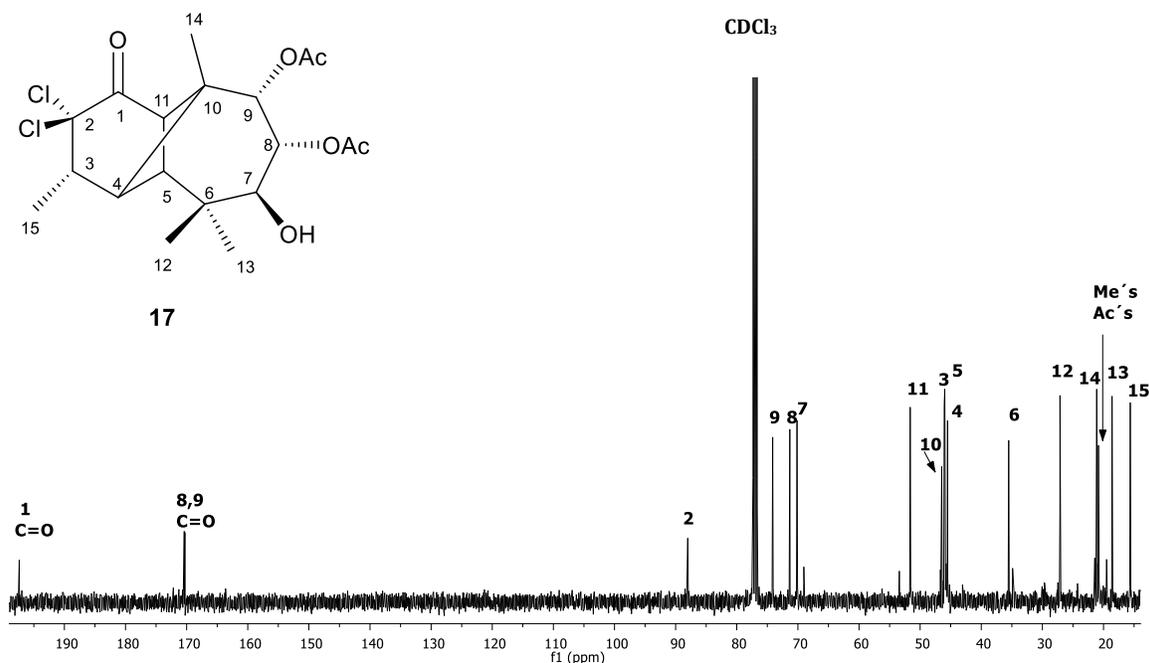
### 5.3.2. 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (17)

Se identificó el 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona para el cual se propuso, a partir de su RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en CDCl<sub>3</sub>) (Figura 10), la estructura **17**. En dicho espectro observamos en  $\delta$  5.30 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H) y 5.06 (dd,  $J = 11.2, 3.3$  Hz, 1H) las señales correspondiente a los protones base de acetato H-9 y H-8 respectivamente; el hidrógeno base de alcohol H-7 en 3.84 ( $J = 11.4, 3.1$  Hz, 1H) como una señal doble de dobles, debido a su acoplamiento con el hidrógeno del OH. En  $\delta$  3.28 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H) se observa la señal del protón metínico H-11 el cual se encuentra acoplado con H-4 que se encuentra desplazado en 2.31 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H); el hidrógeno base de metilo H-3 se encuentra en 3.02 (m, 1H); en 2.62 (1H) observamos una señal simple correspondiente al hidrógeno H-5. Los dos metilos de acetilo aparecen en  $\delta$  2.15 (s, 3H) y 2.05 (s, 3H); la señal del metilo Me-15 se observa en 1.40 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H); en tanto que en 0.94, 0.99 y 1.12 observamos las señales correspondientes a los tres metilos terciarios de la estructura, las cuales fueron asignadas al Me-13, Me-12 y Me-14, respectivamente. Dicha estructura fue confirmada con ayuda de la espectroscopia en 1 y 2 D, especialmente su espectro COSY (Figura 12) para la asignación de las protones base de acetato H-8 y H-9 y el espectro NOESY (Figura 13), donde podemos observar las interacciones destacadas para la asignación del oxhidrilo en C-7, dada la correlación del hidrógeno H-7 base de dicho oxhidrilo con el hidrógeno H-11 y los hidrógenos del Me-13, así como también la asignación de los metilos terciarios (Me-12, 13 y 14) dadas sus interacciones con los protones ya asignados dentro del sistema.

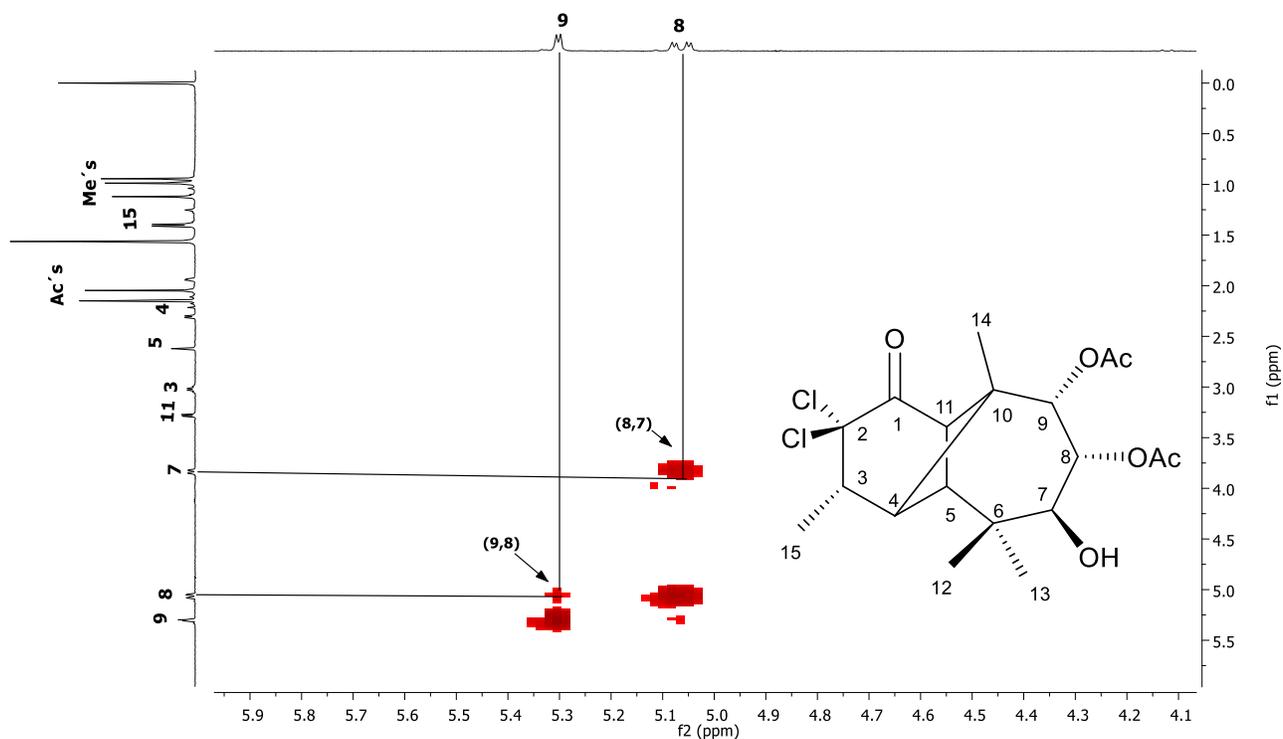
En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101MHz) (Figura 11) se observan las señales:  $\delta$  197.38(C-1, C=O), 170.39 y 170.28 (C=O, Ac's en C-8 y C-9), 88.02 (C-2, base de cloros), 74.13 (C-9, base de AcO), 71.32 (C-8, base de AcO), 70.14 (C-7, base de OH), 51.63 (C-11), 46.47 (C-10), 46.06(C-3), 45.97(C-5), 45.52 (C-4), 35.51(C-6), 27.12(Me-12), 21.11(Me-14), 20.83 y 20.79 (Me's, Ac's), 18.61 (C-15), 15.63(Me-13). Las asignaciones para los carbonos de la estructura se hicieron con ayuda de su espectro HETCOR, cuyas correlaciones se detallan en la Tabla 2 (anexos).



**Figura 10.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (**17**).



**Figura 11 .** Espectro RMN-<sup>13</sup>C a 101 MHz en CDCl<sub>3</sub> del 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (**17**).



**Figura 12.** Espectro COSY del 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (**17**).

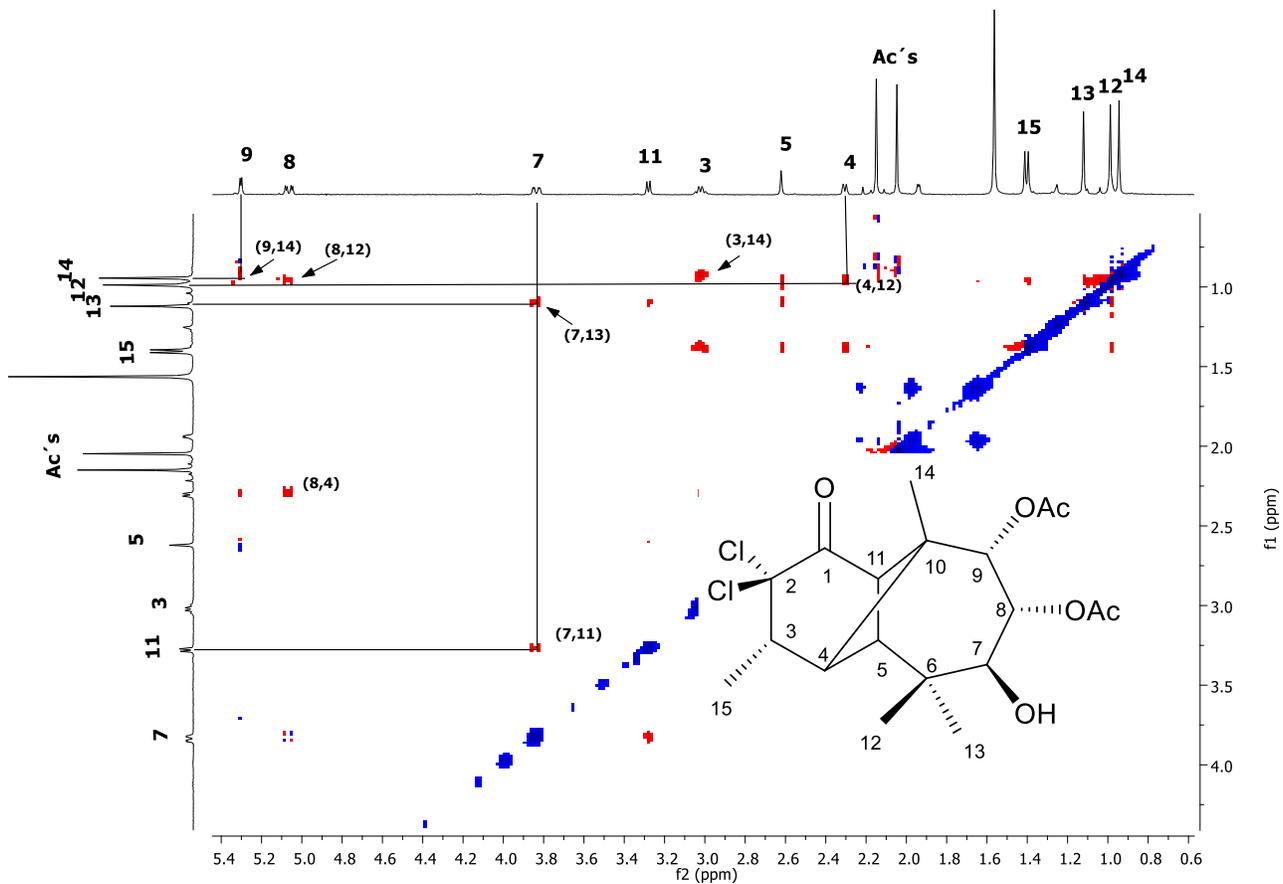


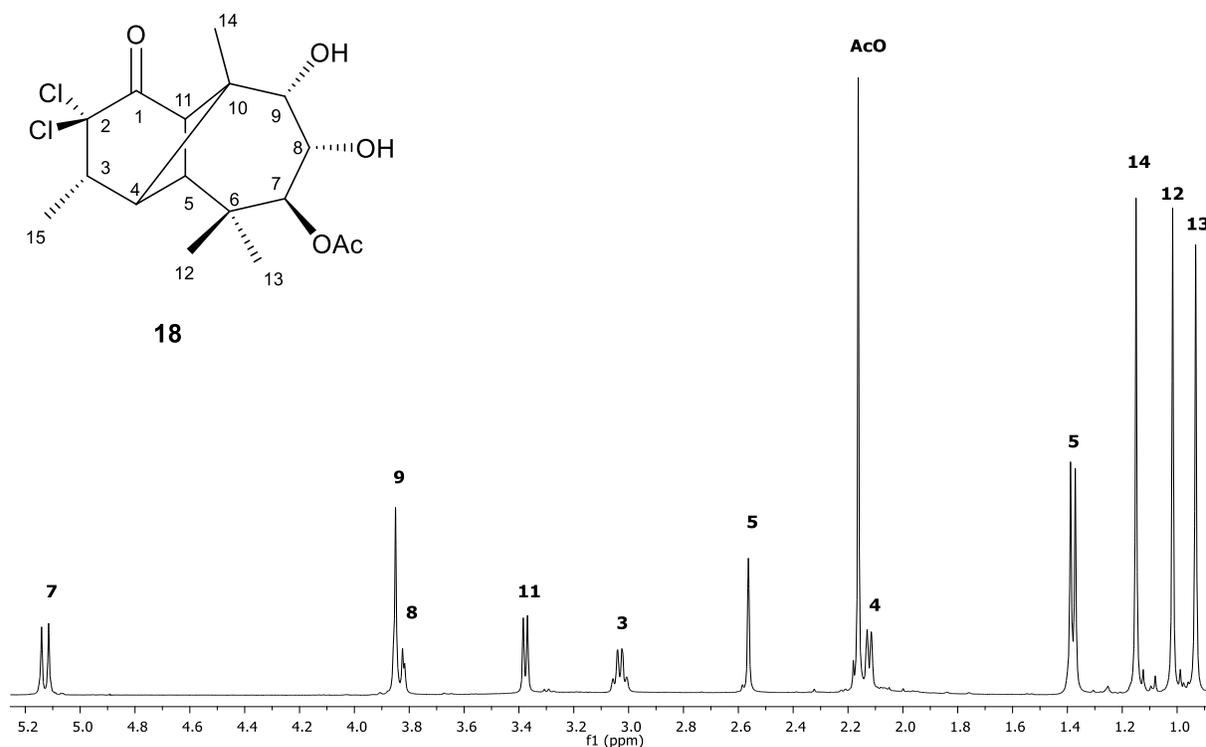
Figura 13. Espectro NOESY del 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (17).

### 5.3.3. 7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (18)

Además de los compuestos mencionados anteriormente, se aisló e identificó el monoacetato **18**, el cual se obtuvo en forma de cristales con p.f. 179-181°C,  $[\alpha]_{589} = +30.9$ ; en su espectro de infrarrojo destacan las absorciones en 3613 y 3523  $\text{cm}^{-1}$  debidas a los dos OH's libres de la estructura. Dicho derivado monoacetilado en el C-7 resulta interesante ya que da evidencia de la reactividad de los tres grupos oxhidrilos dentro de la molécula clorada, siendo éste el único derivado monoacetilado detectable en las condiciones de reacción utilizadas (Esquema 6).

En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 14) observamos solamente una base de acetato en  $\delta$  5.14 ( $J=10.3$  Hz, 1H) como una señal doble correspondiente al H-7 y dos señales pertenecientes a los hidrógenos base alcohol las cuales se traslapan en 3.88-3.80 que en total integran para 2H, de las cuales se asignó para el H-9 la señal en 3.85 (1H) y para el H-8 la señal en 3.82 (1H). La señal en  $\delta$  3.38 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H) correspondiente al protón metínico H-11 que se encuentra acoplado con el H-4 el cual aparece 2.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H). El H-5 aparece como una señal simple en  $\delta$  2.56 (1H) y el hidrógeno base de metilo H-3 en 3.03 (m, 1H). En  $\delta$  2.16 (s, 3H) la señal correspondiente a los hidrógenos del metilo de acetato; el Me-15 como una señal doble en 1.38 ( $J = 6.8$  Hz, 3H). Los metilos terciarios en  $\delta$  1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) y 0.93 (s, 3H) correspondientes a los Me-14, Me12 y Me13, respectivamente, los cuales fueron asignados con ayuda de su espectro NOESY (Figura 16) dada las interacciones espaciales de los hidrógenos: H-11 y Me-13; H-8 y Me-12; H-3 y Me14.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 15) las señales se asignaron de la siguiente manera:  $\delta$  197.24 (C-1, C=O), 171.86 (carbonilo de acetato en C-7, C=O), 88.43 (C-2, base de cloros), 76.55 (C-9, base de oxhidrilo), 73.89 (C-7, base de acetato), 69.57 (C-8, base de oxhidrilo), 50.69 (C-11), 47.14 (C-10), 46.10 (C-3), 45.96 (C-5), 45.38 (C-4), 35.08 (C-6), 27.28 (Me-13), 21.97 (Me-14), 21.05 (carbono de metilo del acetato), 19.62 (Me-12), 15.73 (Me-15). Los carbonos fueron asignados en base a su espectro HSQC y HMBC, cuya información se resume en la Tabla 3 (anexos).



**Figura 14.** Espectro RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (**18**).

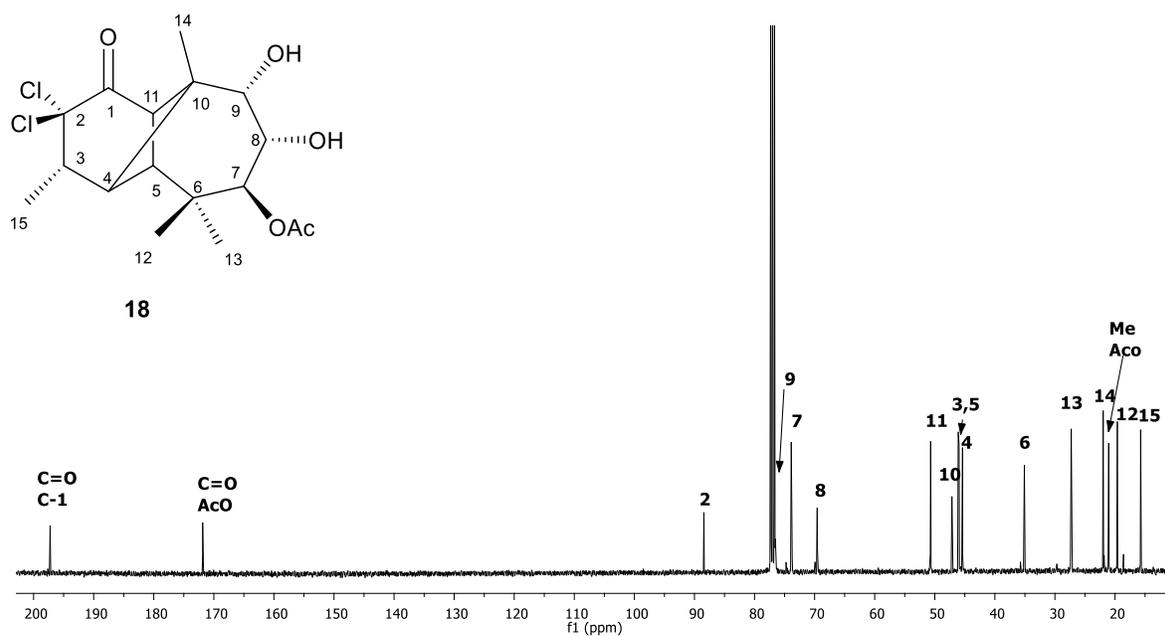


Figura 15. Espectro RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (18).

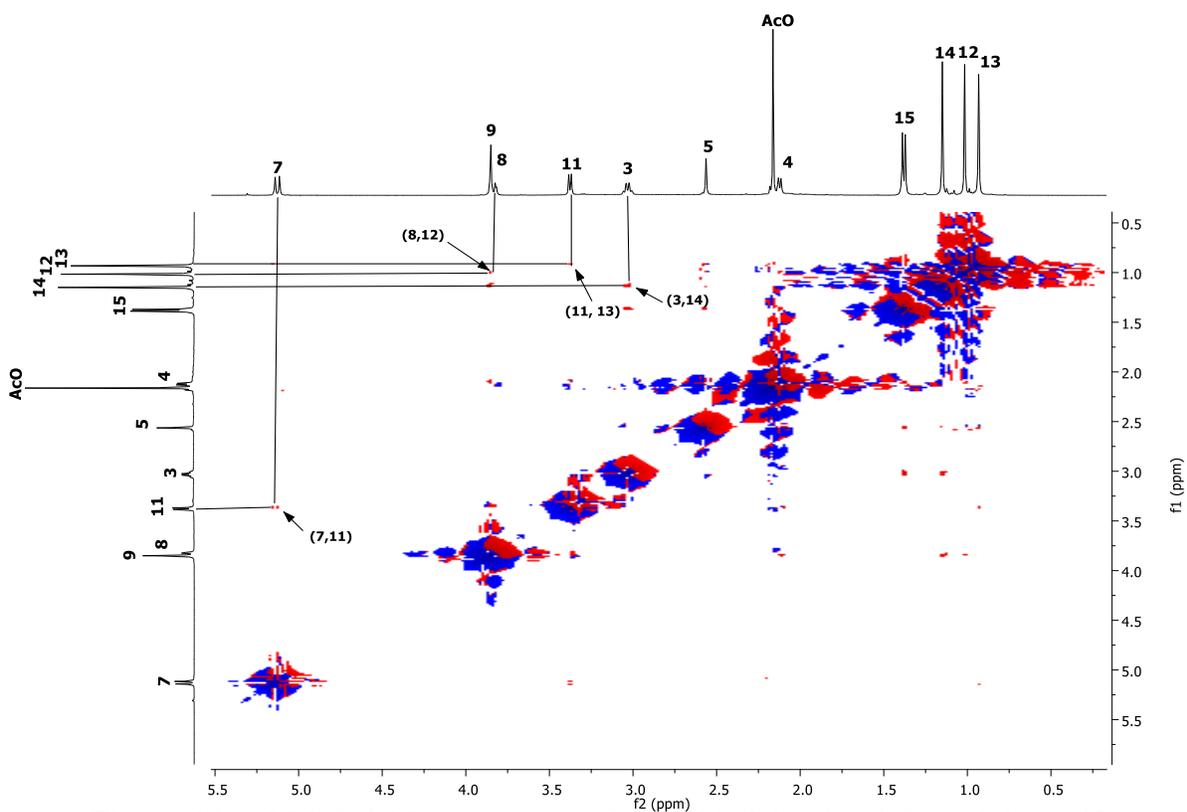
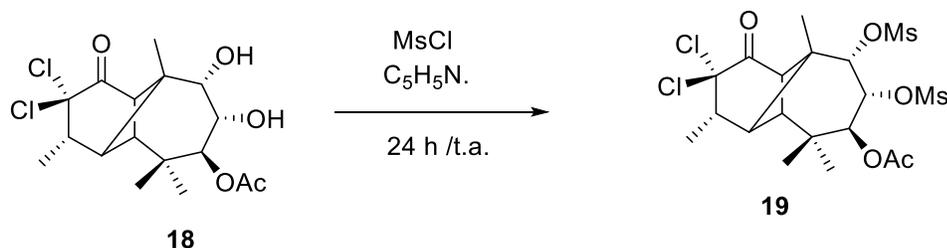


Figura 16. NOESY del 7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (18).

## 5.4. Derevados mesilados a partir del monoacetato 18

### 5.4.0. 7-acetato-8,9-mesilato de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (19)



**Esquema 7.** Reacción de mesilación a partir de **18**.

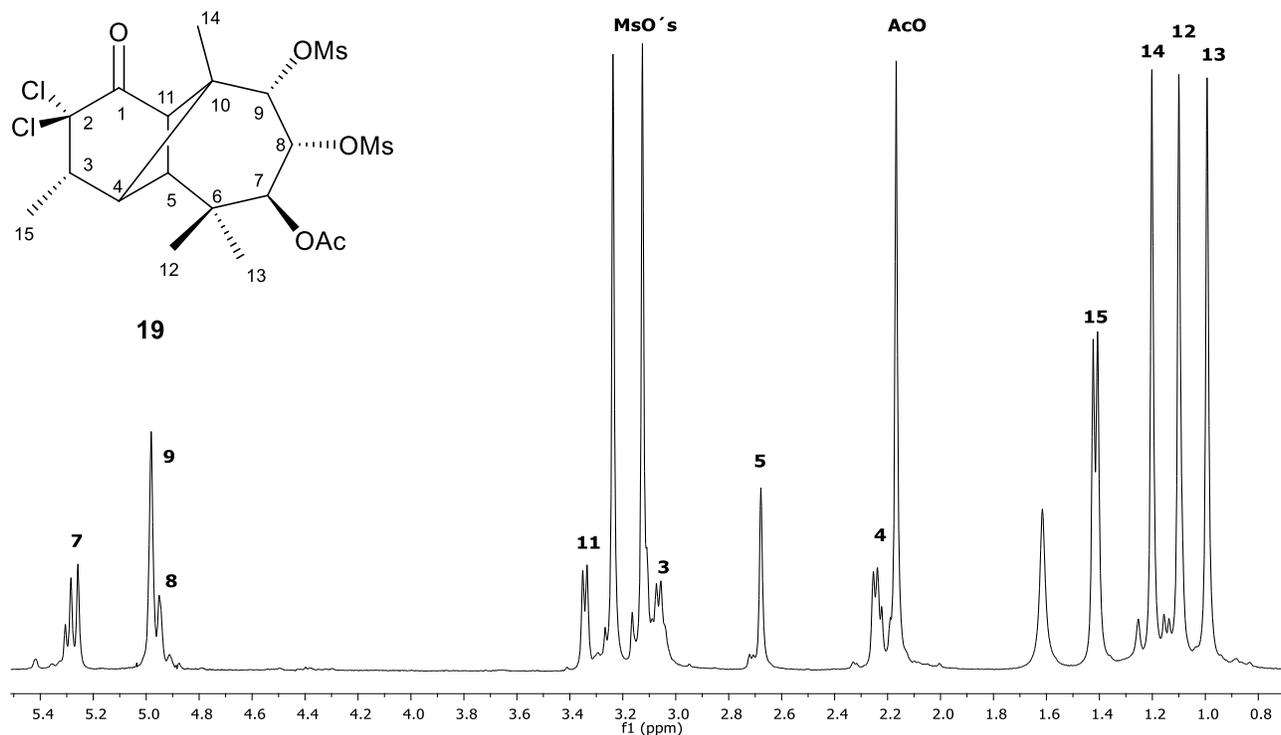
Se llevó a cabo la preparación de un derivado dimesilado **19** (Esquema 7), esto previó a la asignación completa de la estructura **18**, dicho derivado fue de gran utilidad para establecer la presencia de los dos grupos alcohol dentro de la molécula ya que se observaron dos señales características de los grupos metilo pertenecientes al grupo mesilato una vez llevada a cabo la reacción, además se observó el desplazamiento de los H-9 Y H-8 (bases previamente de oxhidrilo) a la zona de bases de ester. Dicho derivado resulta también interesante dada la reactividad que los grupos mesilo le confieren a la molécula.

El dimesilato **19** se obtuvo con un sólido blanco con un punto de descomposición de a partir de los 200 °C, una rotación óptica de  $[\alpha]_{589} = +2.1$ . En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 17) podemos observar en  $\delta$  5.27 ( $J = 10.5$  Hz, 1H) una señal doble que corresponde al H-7 base de acetato, de 4.99- 4.94 (2H) observamos traslapadas las señales de los H-8 y H-9 ahora bases de mesilato, de las cuales se asignó en 4.99 la señal para H-9 y en 4.96 la señal para el H-8. Los hidrógenos H-11 y H-4, los cuales se

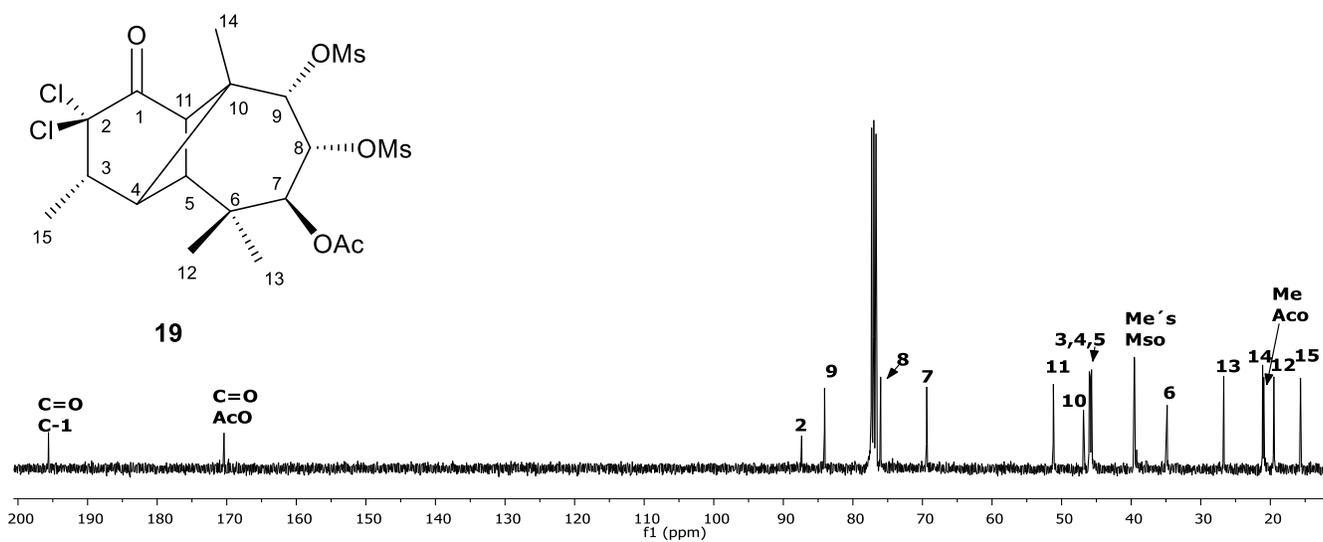
encuentran acoplados entre sí, se observan en  $\delta$  3.34 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H) y 2.24 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H) respectivamente. En  $\delta$  3.24 (s, 3H) y 3.13 (s, 3H) las señales correspondientes a los metilos de los dos mesilatos. En  $\delta$  2.68 (s, 1H) la señal del H-5 como una señal simple; en 3.07 (m, 1H) la señal del H-3 base de metilo y en 1.41 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) la señal de dicho metilo, Me-15. La señal de metilo del acetato en C-7 aparece en  $\delta$  2.17 (s, 3H) y las señales correspondientes a los metilos terciarios de la estructura aparecen en  $\delta$  1.20 (s, 3H) Me-14, 1.10 (s, 3H) Me-12 y en 0.99 (s, 3H) Me-13.

En su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 18) se observa en  $\delta$  195.62 la señal del carbonilo de cetona C-1, en 170.39 la señal correspondiente al carbonilo del grupo acetato unido al C-7. En  $\delta$  87.37 la señal del C-2 base de cloros. En  $\delta$  84.07 y 76.01 aparecen los carbonos base de mesilato C-9 y C-8, respectivamente, y en 69.39 el carbono base de acetato C-7. En  $\delta$  51.18 el carbono cabeza de puente C-11, el C-10 en 46.86, los carbonos 3, 4 y 5 aparecen en 46.02, 45.86 y 45.70, respectivamente. En  $\delta$  39.55 y 39.51 encontramos los carbonos pertenecientes a los metilos de los mesilato. El carbono cuaternario C-6 aparece en 34.83 y en 26.70 la señal correspondiente al Me-13, en 21.11 el Me-14, en 20.95 la señal correspondiente al Me-AcO, en 19.49 el Me-12, en 15.67 el Me.15. Las asignaciones de las señales para el espectro de  $^{13}\text{C}$  se realizaron en base a su espectro HSQC y HMBC (Tabla 4, anexos).

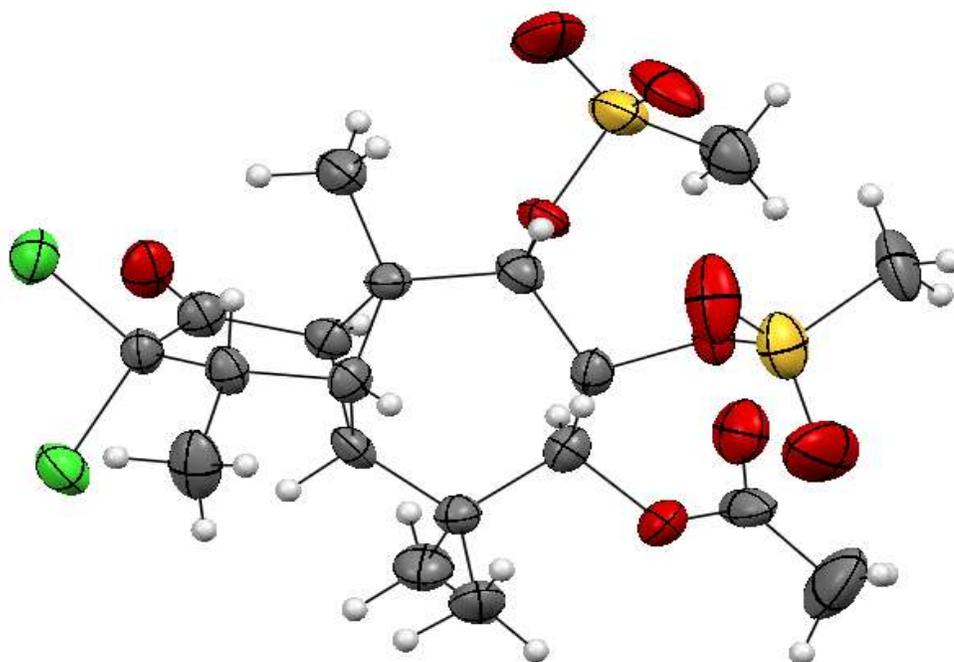
Se logró obtener cristales adecuados para el análisis de difracción de rayos X (Figura 19) confirmando la estructura propuesta **19**.



**Figura 17.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del 7-acetato, 8,9-mesilato de la 2,2'-diclorotrilongipinatriolona (**19**).

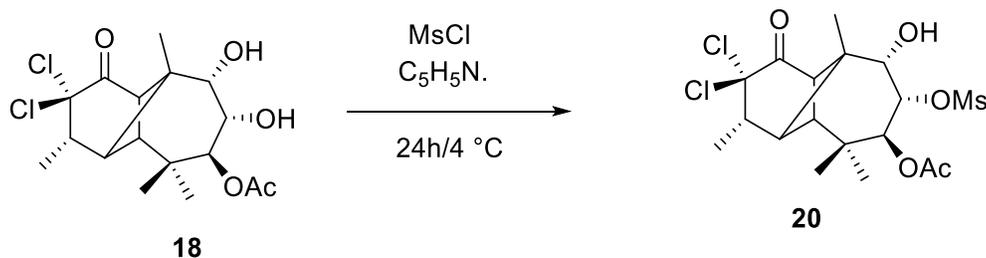


**Figura 18.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 101 MHz en CDCl<sub>3</sub> del 7-acetato, 8,9-mesilato de la 2,2'-diclorotrilongipinatriolona (**19**).



**Figura 19.** Estructura obtenida por de difracción de rayos X del dimesilato **19**.

### 5.4.1. 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona **20**.



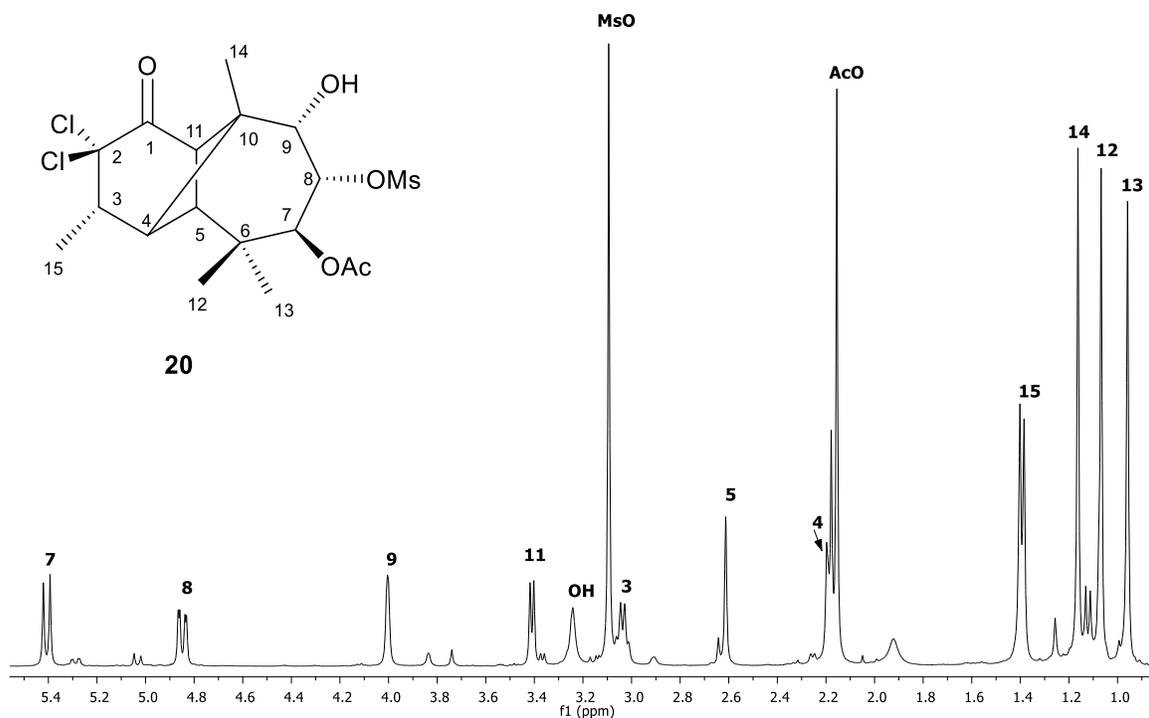
**Esquema 8.** Reacción selectiva de mesilación a partir de **18**.

En la preparación del derivado dimesilado **19** se observó un segundo producto de reacción el cual mediante RMN-<sup>1</sup>H se identificó como el compuesto monomesilado **20**, por lo cual se decidió bajar la temperatura de reacción a 4 °C para favorecer la formación de este producto con las tres funciones (OH, OMs, OAc) en las posiciones vecinas 9, 8 y 7. Como podemos observar en los diferentes derivados esterificados descritos en este trabajo (a partir de la 2,2'-diclorotriolona) las posiciones en el ciclo de siete miembros del anillo de longipinano más reactivas son las del C-7, seguida por el C- 8 y finalmente la posición del C-9.

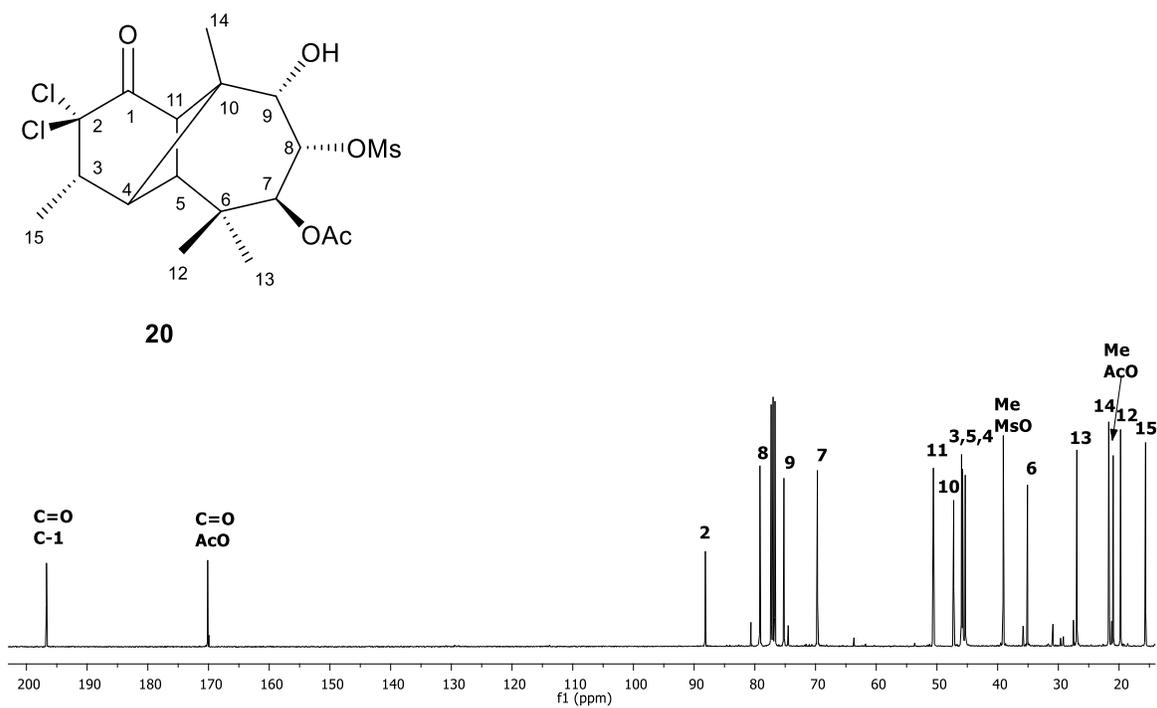
La estructura del 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (**20**) fue elucidada mediante RMN en 1 y 2D, de los cuales observamos en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 20) en  $\delta$  5.41 el H-7 base de acetato como una señal doble ( $J = 11.1$  Hz, 1H) dado su acoplamiento con el H-8 (base de mesilato) que aparece en 4.85 ( $J = 11.1, 2.6$  Hz, 1H) como una señal doble de dobles ya que el H-8 también se encuentra acoplado con el H-9 base de alcohol. La señal para dicho H-9 aparece simple y ligeramente ancha en  $\delta$  4.00 (1H) y la señal del hidrogeno del OH aparece como una señal igualmente simple ancha en 3.24 (1H). Observamos en  $\delta$  3.41 (d,  $J = 6.2$  Hz) la señal

correspondiente al H-11, en 3.04 (1H) la señal múltiple del H-3, la señal simple del H-5 en 2.61 (1H) y en 2.19 (1H) la señal para el H-4. Las señales simples de los metilos del grupo mesilato y acetato se observan en 3.09 (3H) y 2.16 (3H), respectivamente. Los metilos del esqueleto se observan en  $\delta$  1.39 ( $J = 6.8$  Hz) como una señal doble para el Me-15 y como señales simples los metilos terciarios Me-14, Me-12 y Me-13 en 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) y 0.96 (s, 3H), respectivamente.

Las señales en su espectro RMN- $^{13}\text{C}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 21) se asignaron de la siguiente manera:  $\delta$  196.69 (C=O, C-1), 170.13 (C=O, AcO), 88.15 (C-2), 79.16 (C-8), 75.21 (C-9), 69.69 (C-7), 50.59 (C-11), 47.24 (C-10), 45.95 (C-3), 45.77 (C-5), 45.34 (C-4), 39.07 (Me-MsO), 35.08 (C-6), 26.95 (Me-13), 21.70 (Me-14), 20.96 (Me-AcO), 19.75 (Me-12), 15.63 (Me-15).



**Figura 20.** Espectro RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (**20**).

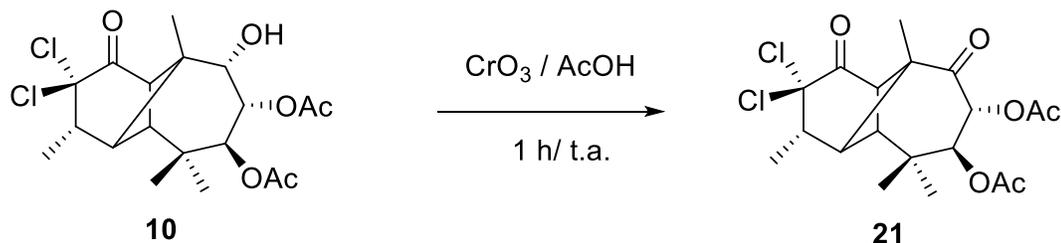


**Figura 21.** Espectro RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (**20**).

La asignación de las señales para el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se realizó en base a su espectro HETCOR (Tabla 5, anexos).

## 5.5. Derivados oxidados

### 5.5.0. 8,7-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,9-diona (21)



**Esquema 9.** Oxidación de diacetato **10**.

200 mg de 7,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (**10**) fueron sometidos a condiciones de oxidación empleando  $\text{CrO}_3$  en ácido acético glacial durante 1 h a T.A. (Esquema 9). Se obtuvo como el 8,7-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,9-diona (**21**), en forma de agujas finas con un p.f de 220-222°C.

Su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 22) donde destacan las señales debidas a los H-8 y H-7 base de acetatos como dos señales dobles, acopladas entre sí, en  $\delta$  5.58 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H) y 5.11 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), respectivamente. De las señales características del sistema de longipinano, los hidrógenos metínicos H-11 y H-4 cuyas señales se observan como dobles debido a su acoplamiento mutuo en  $\delta$  3.22 ( $J = 6.4$  Hz, 1H) y 2.76 ( $J = 6.4$  Hz, 1H), respectivamente; en 3.08 (m, 1H) la señal correspondiente al hidrógeno H-3 base del Me-15 cuya señal aparece en 1.46 ( $J = 6.8$  Hz, 4H) como una señal doble. Las señales correspondientes a los metilos de los dos acetatos se encuentran en  $\delta$  2.15 y 2.13, como señales simples. La señal para el hidrógeno H-5 aparece como una señal

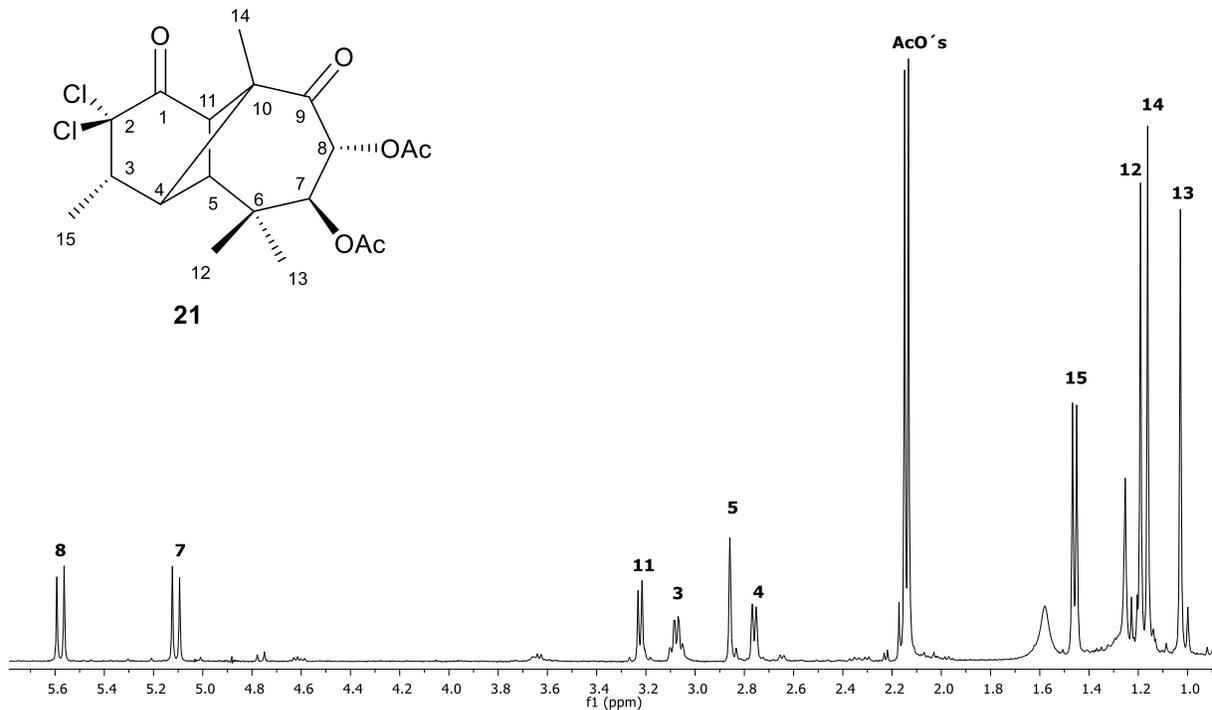
---

simple en  $\delta$  2.86. Las señales para los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13 aparecen en  $\delta$  1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) y 1.03 (s, 3H), respectivamente.

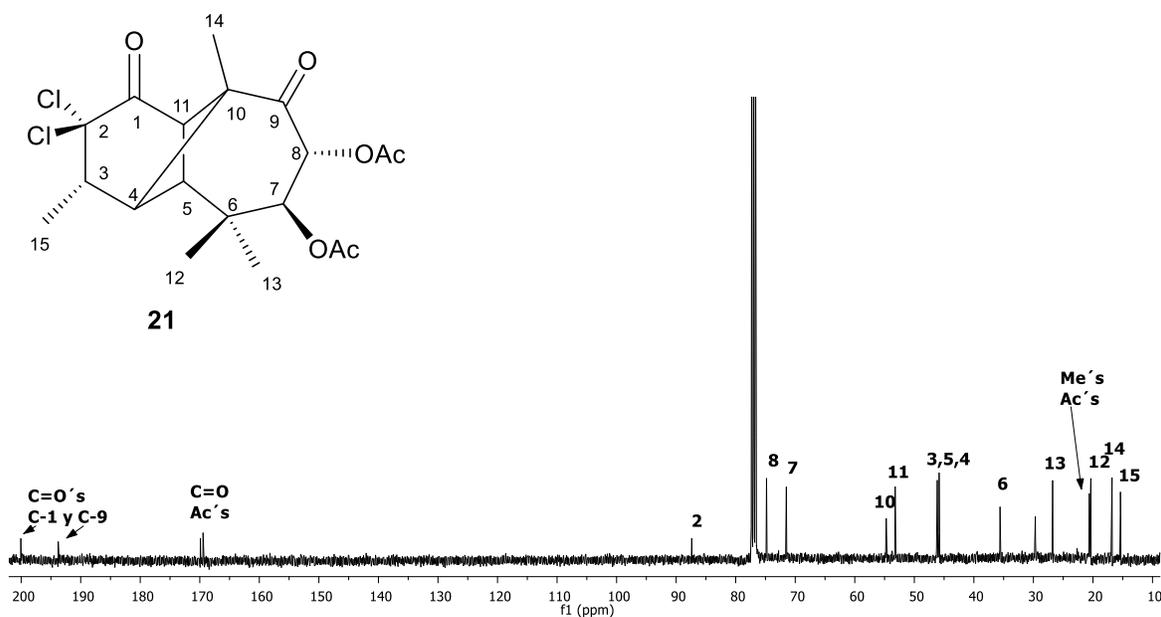
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 23) en  $\delta$  200.05 y 193.78 las señales correspondientes a los carbonilos C-1 y C-9, 169.89 (C=O, AcO), 169.45 (C=O, AcO), 87.38 (C-2, base de cloros), 74.82 (C-8), 71.49 (C-7), 54.72 (C-10), 53.22 (C-11), 46.15 (C-3), 45.84 (C-5), 45.79 (C-4), 35.61 (C-6), 26.77(C-13), 20.62 (Me, AcO), 20.50 (Me, AcO), 20.35 (C-12), 16.80 (C-14), 15.38 (C-15). La asignación para su espectro de carbono se realizó en base su espectro HETCOR (Tabla 6, anexos).

La asignación específica de las señales de los hidrógenos base de acetato H-8 y H-7, así como de los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13 se realizó en base a su espectro NOESY (Figura 24), donde podemos observar la correlación entre el H-8 con el hidrógeno H-4 y del H-7 con el hidrógeno H-11. Una vez asignados los hidrógenos base de acetato, se asignaron los metilos terciarios dada la correlación observada del Me-12 con el hidrógeno H-4, el Me-14 con el hidrógeno H-3 y el Me-13 con el hidrógeno H-11, entre otras correlaciones observadas.

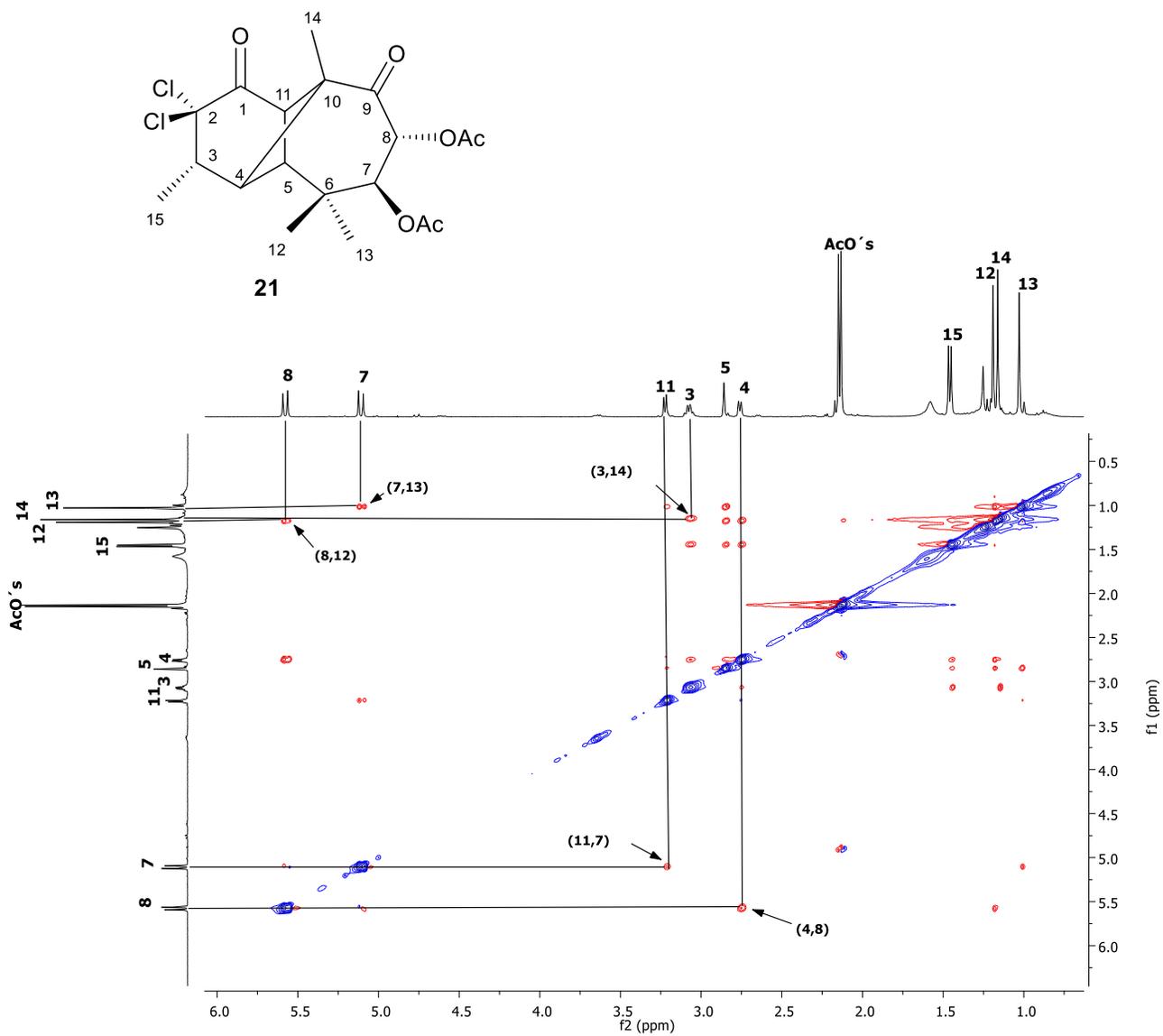
Se obtuvieron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X (Figura 25).



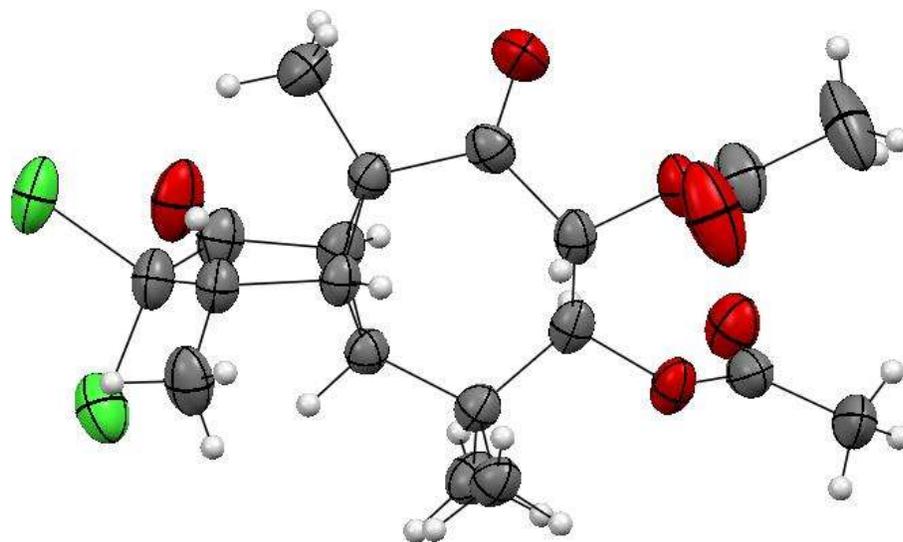
**Figura 22.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de la 1,9-diona clorada **21**.



**Figura 23.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C a 101 MHz en CDCl<sub>3</sub> de la 1,9-diona clorada **21**.

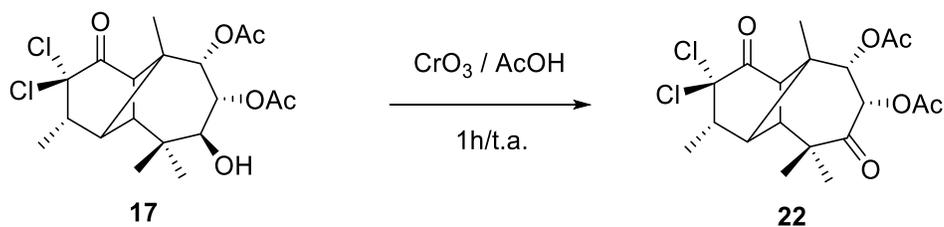


**Figura 24.** Espectro NOESY de la 1,9-diona clorada **21**.



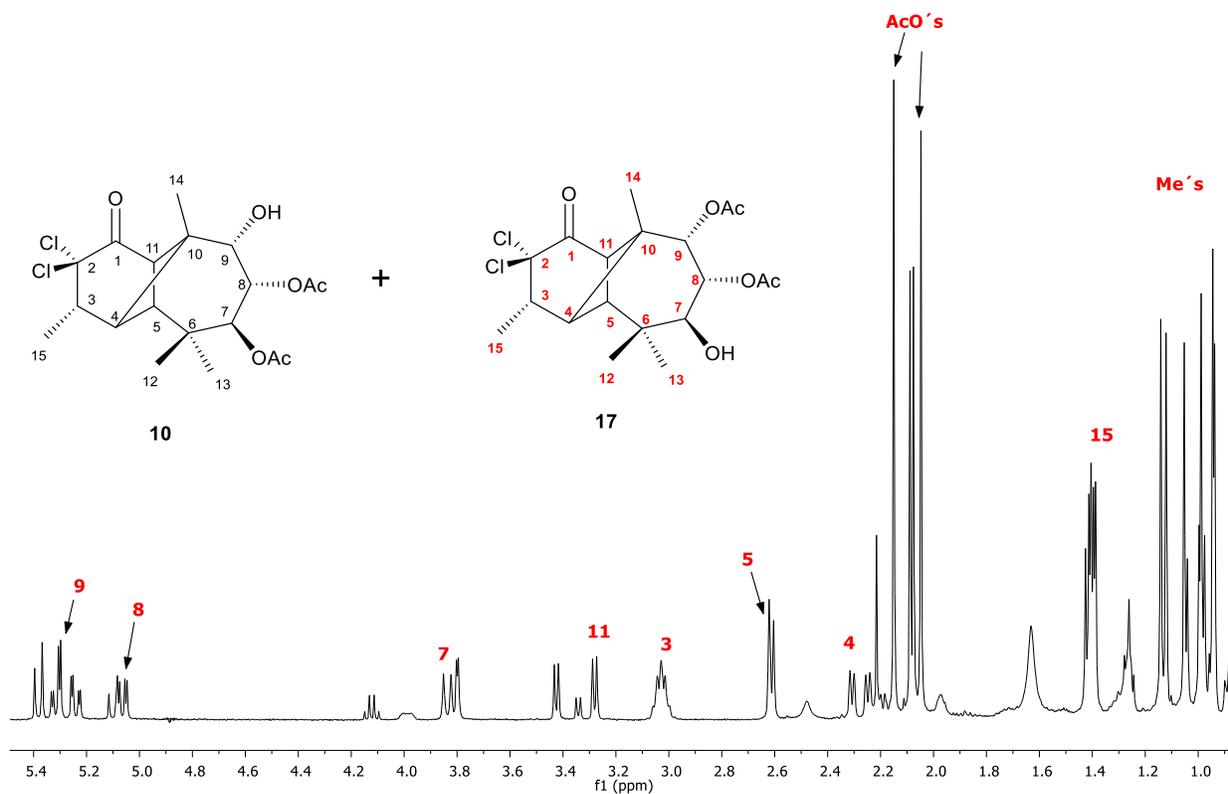
**Figura 25.** Estructura obtenida por difracción de rayos X de la 1,9-diona clorada **21**.

### 5.5.1. 9,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,7-diona (22)



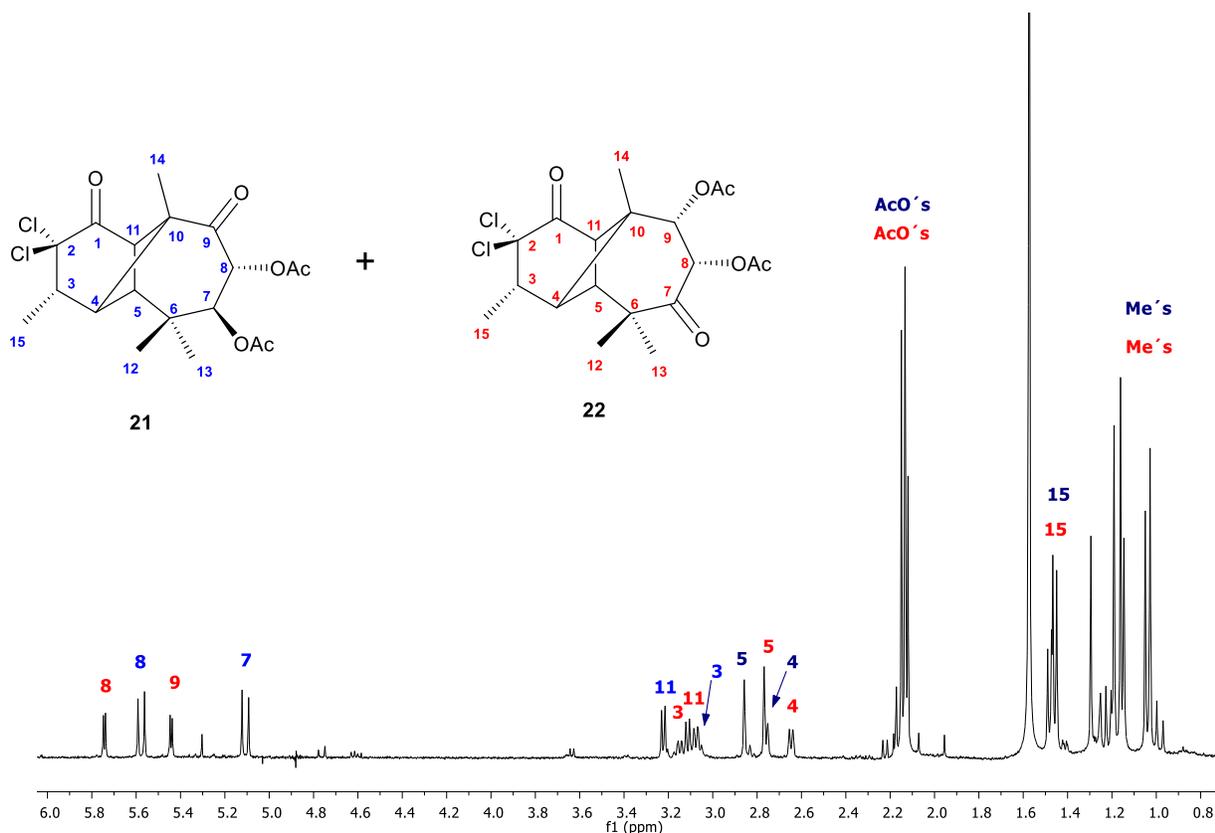
**Esquema 10.** Oxidación del diacetato **17**.

Se partió de una muestra enriquecida (100 mg) del 9,8 diacetato **17**, donde también se encontraba el 8,7 diacetato **10**, en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se puede observar la mezcla de diacetatos, de los cuales se señalan las señales correspondientes al diacetato **17** (Figura 26) que se encuentra presente en una proporción considerable. Dicha muestra se trató con CrO<sub>3</sub> disuelto en ácido acético glacial durante 1h a temperatura ambiente (Esquema 10).



**Figura 26.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de mezcla de diacetatos **10** y **17**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción (Figura 27) se puede observar la presencia de la 1,9 diona **21** (descrita anteriormente) que resulta de la oxidación de **10** y también se observan las señales correspondientes al nuevo compuesto oxidado **22** que resulta de la oxidación del diacetato **17**. Los productos de la reacción se separaron utilizando cromatografía en columna con polaridades de hexano-acetato. Después de la purificación se obtuvieron 38.5 mg de 1,7 diona **22** como un sólido blanco de aspecto ceroso tendiente a cristalizar.

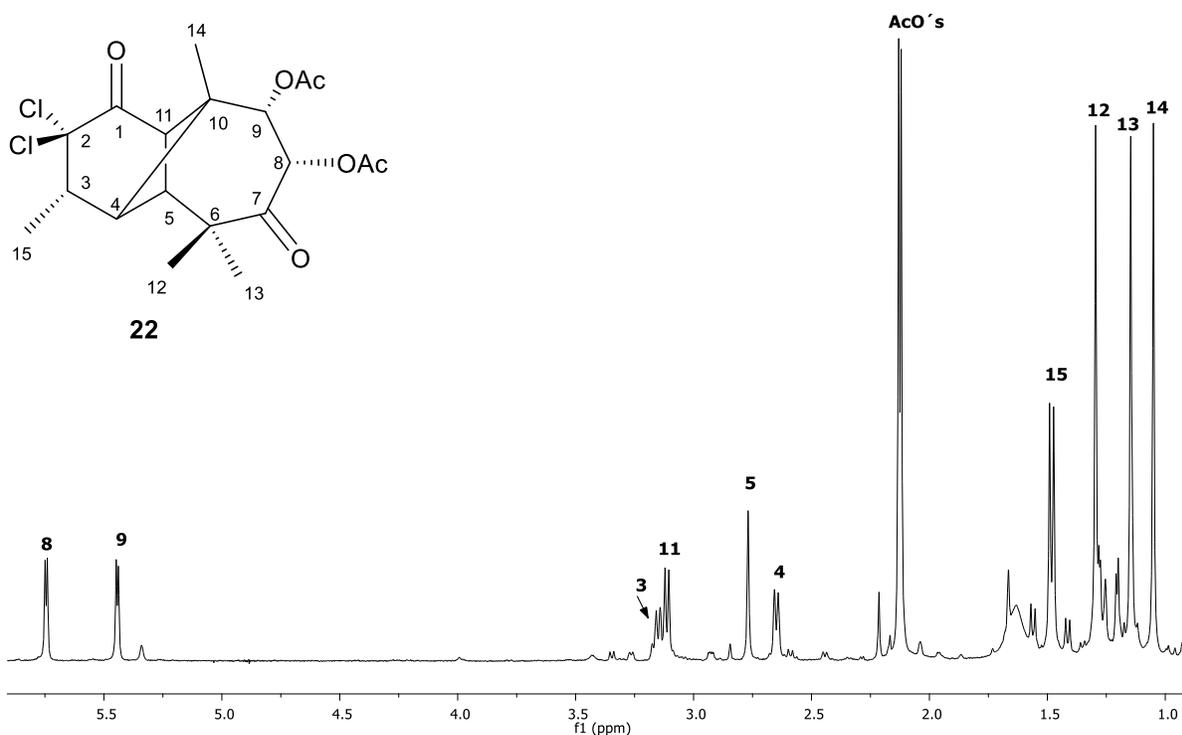


**Figura 27.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del crudo de reacción de la oxidación de mezcla de diacetatos.

Para la dicetona **22** las señales de su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 28) se asignaron de la siguiente manera: en  $\delta$  5.74 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H) y 5.44 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H) las señales correspondientes a los hidrogenos base de acetato H-8 y H-9, los cuales se acoplan entre sí, dando como resultado las dos señales dobles con la constante de acoplamiento de hidrogenos cis; en 3.15 (m, 1H) observamos la señal múltiple del H-3 base del Me-15 cuya señal se encuentra en 1.48 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); en 3.11 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H) y 2.65 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H) las señales correspondientes a los hidrogenos cabeza de puente H-11 y H-4 (respectivamente) los cuales se acoplan entre sí; como una señal simple en 2.77 (1H) se observa la señal correspondiente al H-5 el cual también es un carbono cabeza de puente; las señales simples en 2.13 (3H) y 2.12 (3H) características de los metilos de los acetatos los cuales corresponden a los acetatos en los carbonos unidos a los C-8 y C-9; los metilos terciarios de la estructura Me-12, Me-13 y Me-14 se asignaron en 1.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) y 1.05 (s, 3H), respectivamente.

En su espectro de RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 29) se observan las siguientes señales: en  $\delta$  202.96 y 196.19 los carbonilos en los carbonos C-1 y C-7; 170.16 y 169.91 los carbonilos de los dos acetatos en la estructura con base en C-8 y C-9; en 87.49 el carbono base de cloro C-2; en 74.03 y 73.90 los carbonos base de acetato C-8 y C-9 respectivamente; en 52.90 el C-11; en 47.25 el carbono cuaternario C-10; en 46.74, 46.13 y 44.41 los carbonos metínicos 4,3 y 5, respectivamente; en 45.55 el carbono base de los metilos geminales C-6; en 24.88, 22.67 y 21.32 los carbonos C-12, C-13 y C-14, respectivamente; en 20.68 y 20.42 los carbonos de los metilos de los acetatos, en 15.71 el C-15 del metilo secundario. Las asignaciones para el espectro de carbono se realizaron con ayuda del experimento HETCOR cuyos datos se recopilan en la Tabla 7 (anexos).

La asignación específica de las señales para los H-8 y H-9 así como de los metilos terciarios 12, 13 y 14 se realizó en base a las interacciones espaciales observadas en su espectro NOESY (Figura 30). Primeramente se asignaron las señales para los metilos terciarios dadas sus interacciones con los hidrógenos del esqueleto H-4, H-11 y H-3. Una vez asignados dichos metilos se observó la interacción del Me-14 con el H-9 base de acetato y por otro lado la interacción del Me-12 con el segundo hidrogeno base de acetato H-8.



**Figura 28.** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la 9,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,7-diona (**22**).

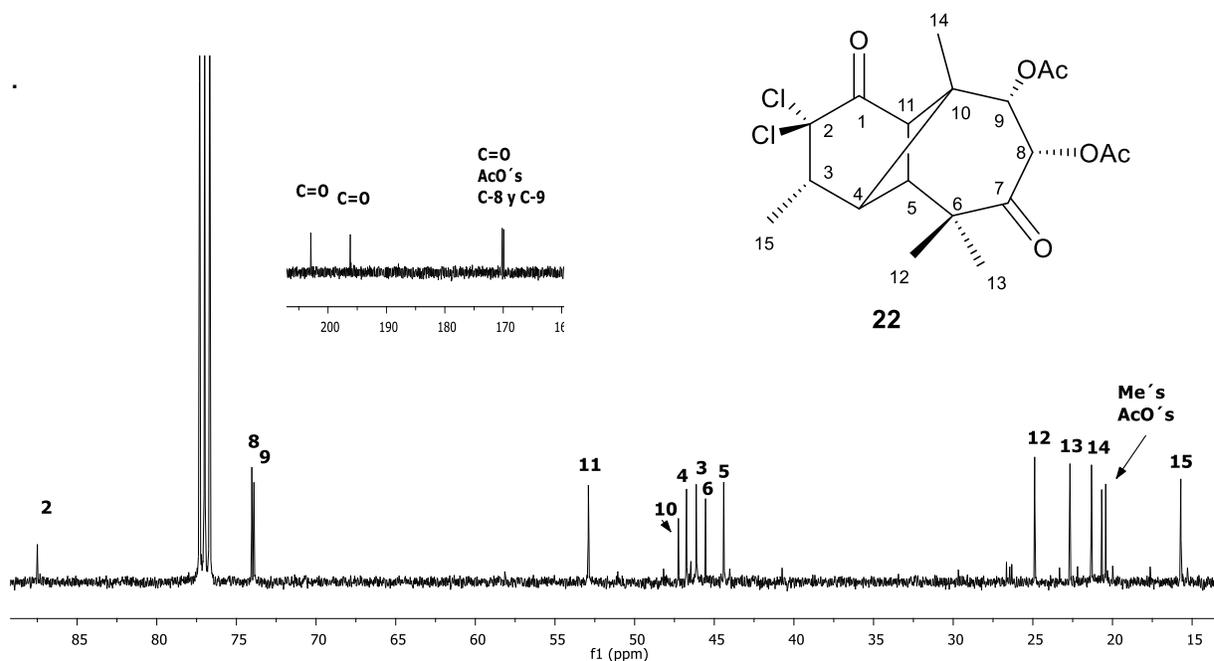


Figura 29. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  1,7-diona **22**.

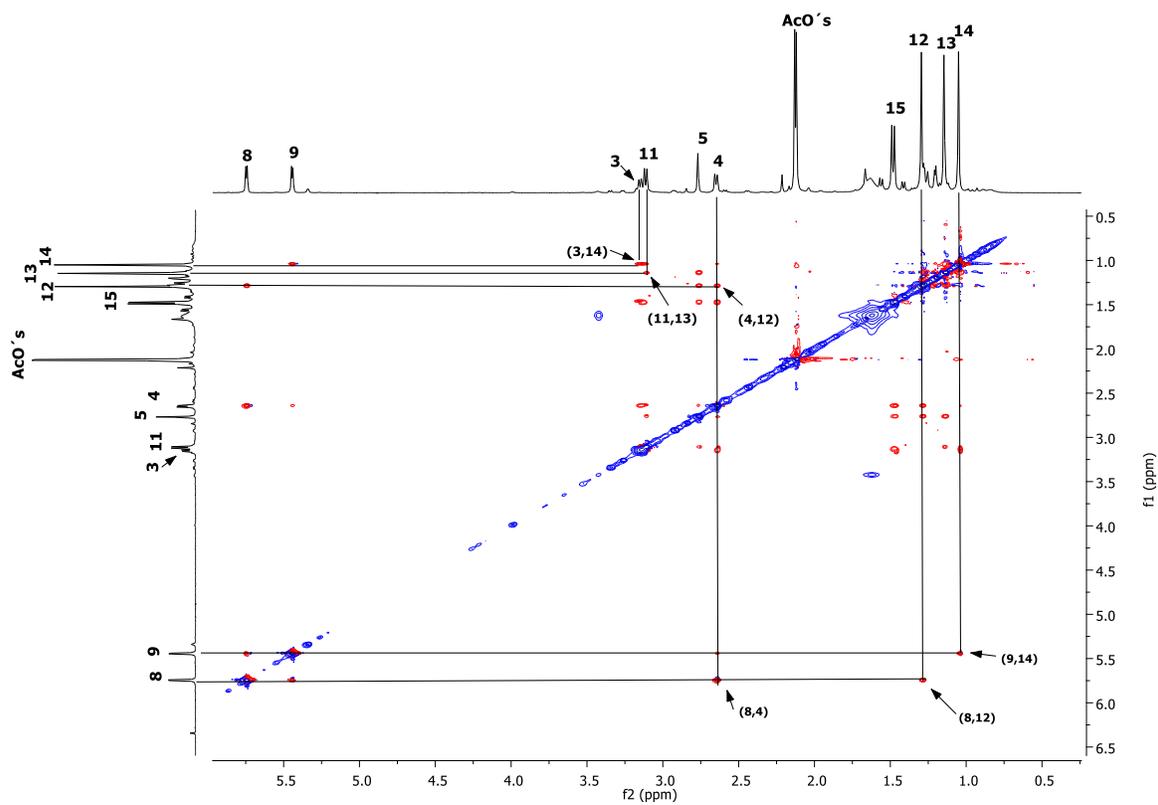
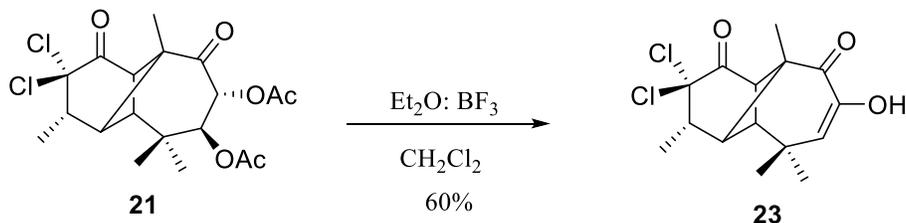


Figura 30. Espectro NOESY de la 9,8-diacetato 1,7-diona **22**.

## 5.6. Tratamientos con Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>

### 5.6.0. Tratamiento de la dicetona **21** con Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>

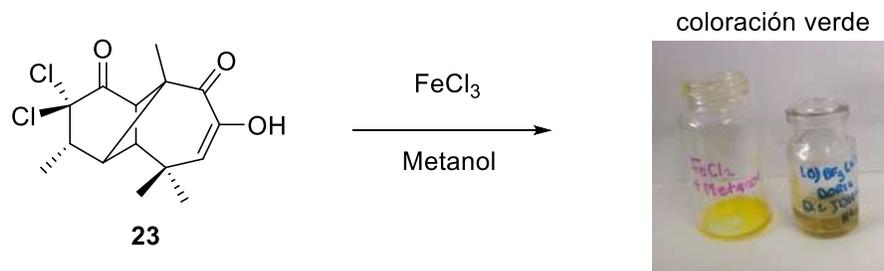


**Esquema 11.** Reacción de la 1,9-diona **21** con Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>.

Se disolvieron 150 mg de 8,7-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,9-diona (**21**) en 3mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agregaron 0.5 mL de Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>, se obtuvo como producto mayoritario el compuesto **23** (Esquema 11) como un aceite incoloro, con un 60 % de rendimiento. Se observa en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 31) las señales características del sistema, la señal doble del H-11 en δ 3.31 (*J* = 6.2 Hz, 1H) el cual se encuentra acoplado con el H-4 para el cual observamos la señal en 2.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), una señal simple en 2.89 (1H) correspondiente al H-5; el H-3 base de metilo se observa como una señal múltiple en 3.11 (1H) y dicho Me-15 como una señal doble en 1.41 (*J* = 6.9 Hz, 3H), los metilos terciarios: Me-14 en 1.26 (s, 3H), los metilos Me-12 y Me-13 se encuentran traslapados en 1.19 (6H). En base en lo anterior se observa que se ha mantenido el mismo esqueleto.

Los cambios más significativos con respecto al metabolito de partida (**21**) en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H, es la ausencia de las señales de los metilos de acetato y en δ 5.78 (1H) la aparición de un hidrogeno vinílico (H-7), lo que indica una posible hidrólisis y la posterior deshidratación, generando así un doble enlace. La señal simple en δ 6.28 (1H)

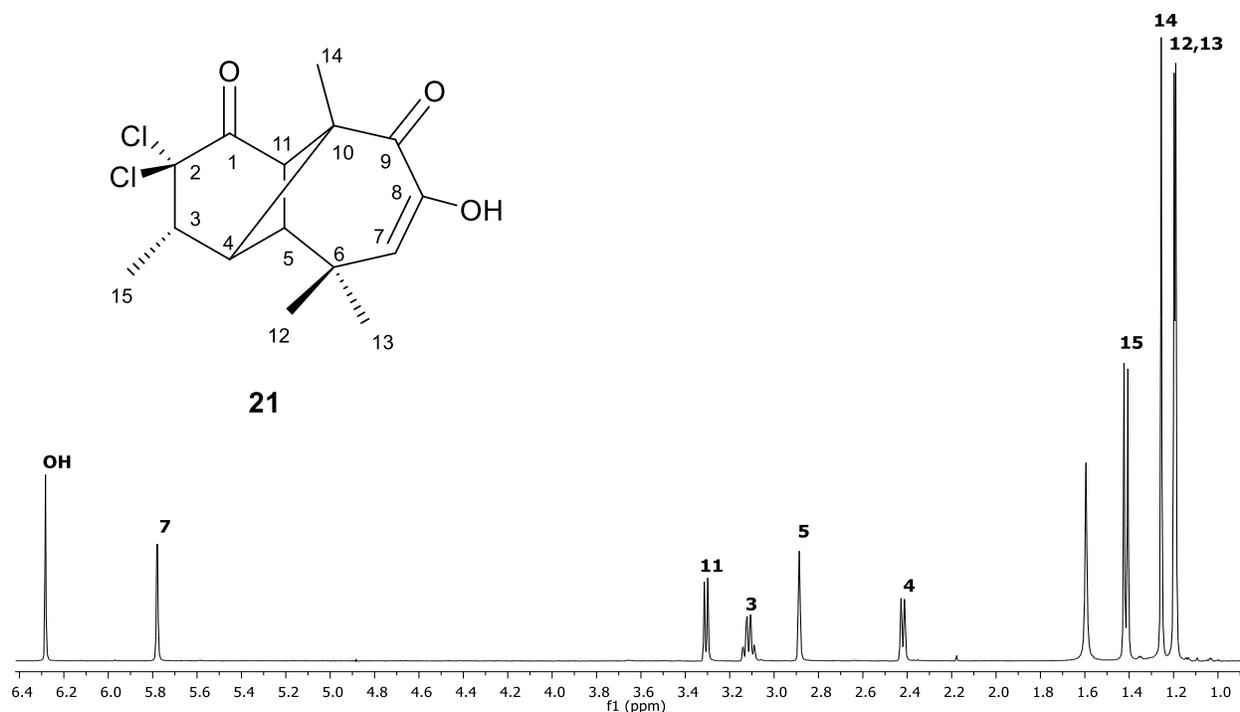
desaparece en presencia de agua deuterada, y se atribuye a un hidrógeno de OH. Se sospecha de un posible enol por lo cual se realizó una prueba con cloruro férrico (los enoles forman un complejo con Fe (III), que es intensamente coloreado), la cual resultó positiva (Esquema 12).



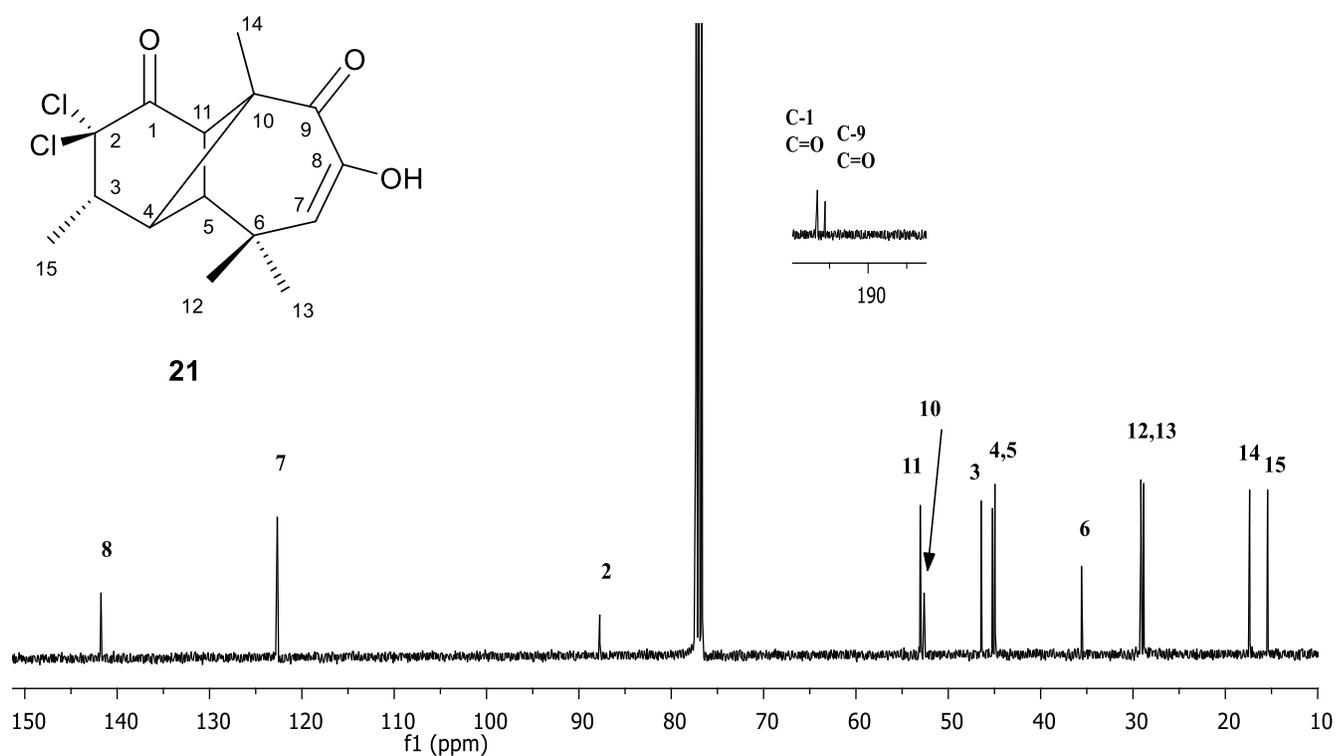
**Esquema 12. Prueba del cloruro férrico.** En imagen: antes de añadir el compuesto **23** (amarillo) (izquierda) y después de añadir el compuesto **23** (verde) (derecha).

En el espectro RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 32) se observa en  $\delta$  196.56 y 195.66 las señales correspondientes a los carbonilos en C-1 y C-9, respectivamente. En 141.69 el C-8 base de OH, en 122.70 el C-7 (base de protón vinílico), 87.71 (C-2, base de cloros), 52.98 (C-11), 52.58 (C-10), 46.38 (C-3), 45.15 (C-4), 44.90 (C-5), 35.57 (C-6), 29.13 y 28.82 (Me 12 y 13), 17.38 (Me-14), 15.43 (Me-15). La asignación para el espectro de carbono se realizó en base a su espectro HSQC y HMBC (Tabla 8, anexos).

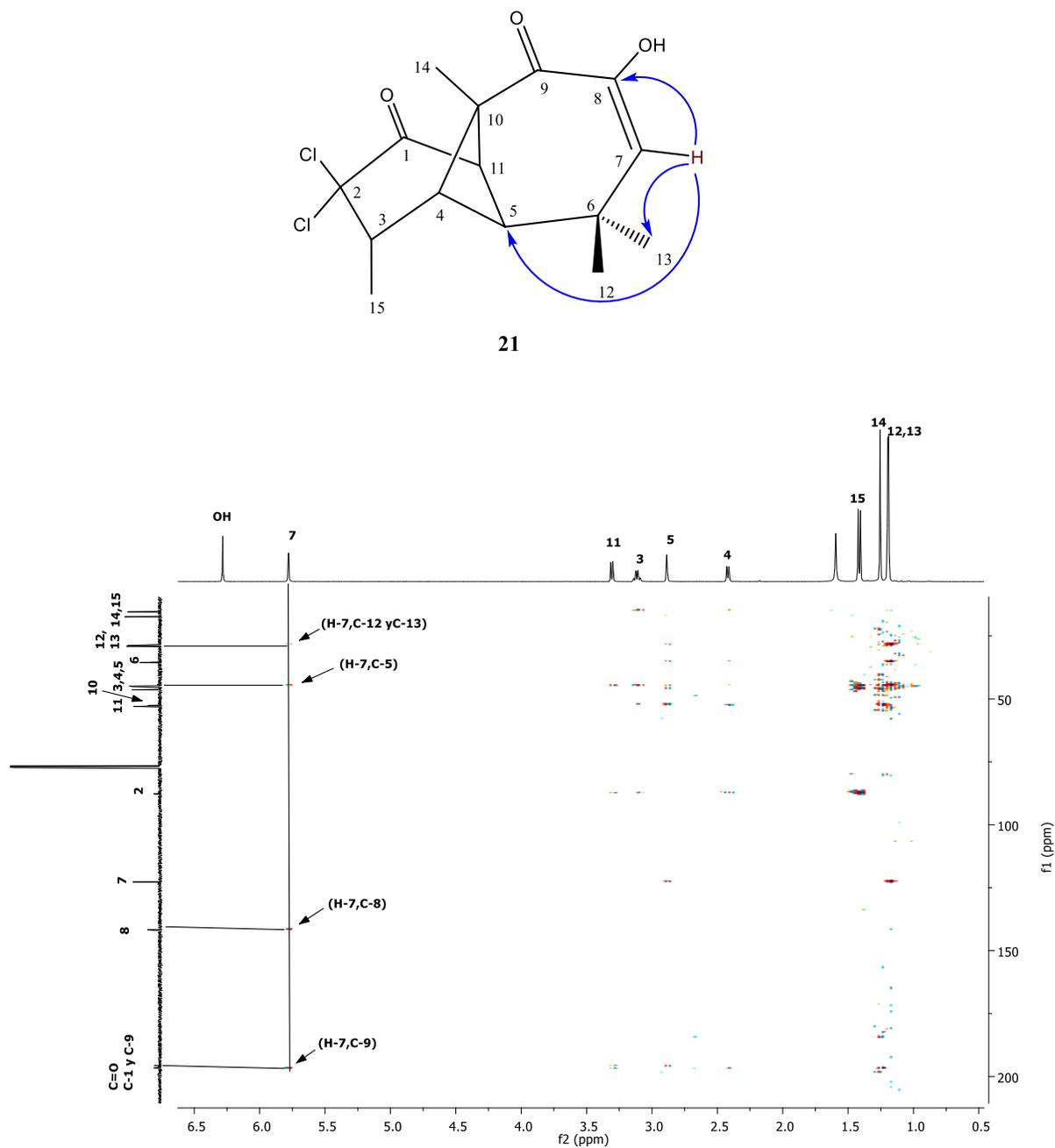
La asignación de la posición para el hidrógeno vinílico H-7 se realizó en base a las correlaciones observadas en el espectro HMBC, donde observamos la correlación de dicho hidrógeno a 3 enlaces con el C-5 y con los metilos terciarios geminales 12 y 13. También se observa correlación con el carbono cuaternario base de OH asignado como C-8. (Figura 33).



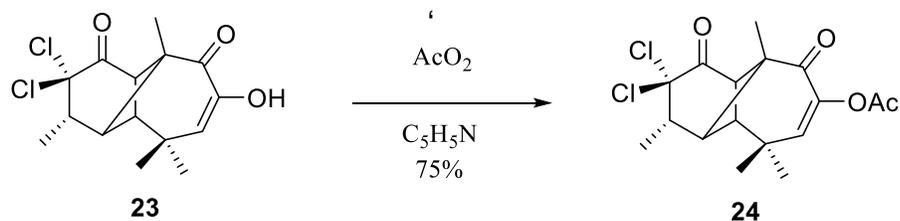
**Figura 31.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona (23).



**Figura 32.** Espectro RMN-<sup>13</sup>C a 101 MHz en CDCl<sub>3</sub> 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona (23).



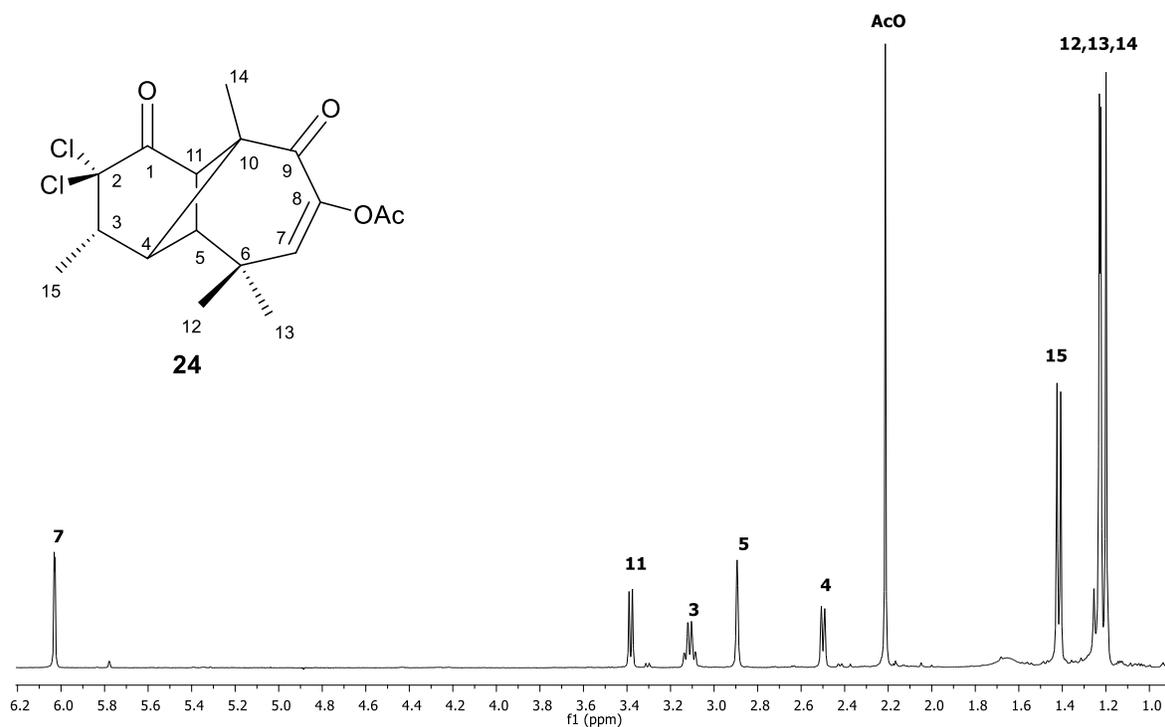
**Figura 33.** Correlaciones clave para la asignación del H-7, HMBC.

**5.6.1. Derivados esterificados del 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona (23)****5.6.1.1. 8-acetoxi-longipin-7-en-1,9-diona (24)****Esquema 13.** Acetilación del enol **23**.

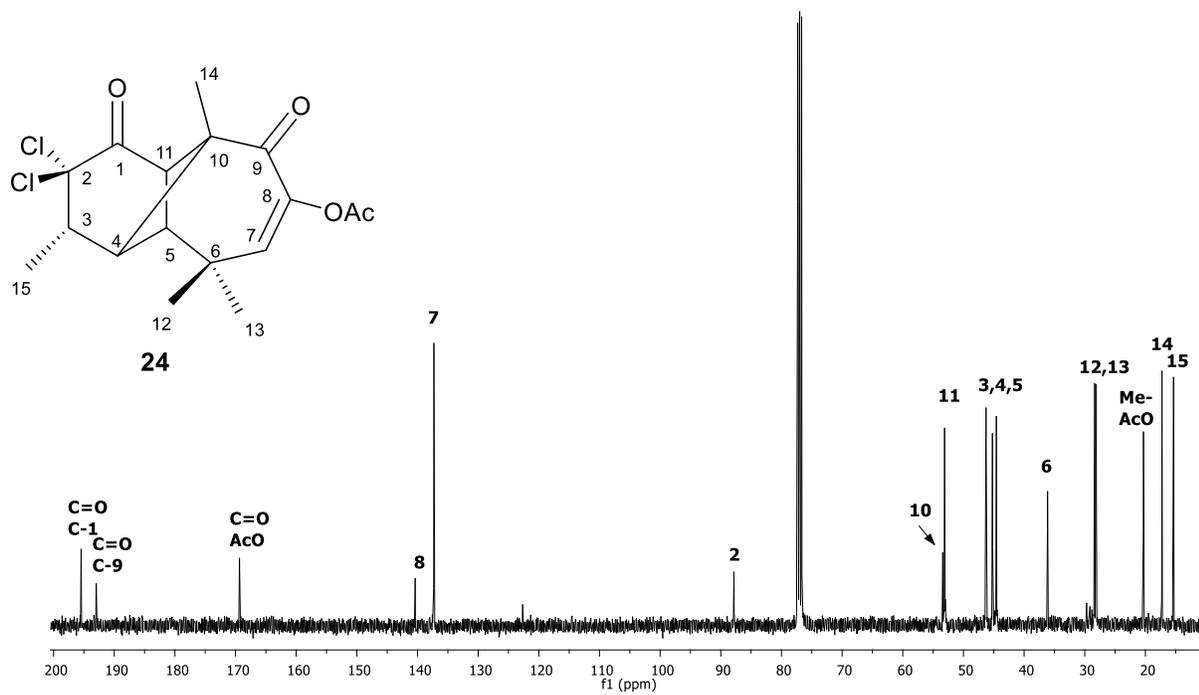
Se tomaron 30 mg de 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona (**23**) y se disolvieron en piridina y se le añadió anhídrido acético, se dejó reaccionar 2 horas a 4°C (Esquema 13). Una vez extraído se obtuvo el 8-acetoxi-longipin-7-en-1,9-diona (**24**) en un 75% de rendimiento después de la purificación. Se obtuvo como un sólido blanco amorfo con un punto de fusión de 140-142°C.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 34) se observa en δ6.03 la señal correspondiente al hidrógeno vinílico H-7. Se observan las señales correspondientes a los hidrógenos cabeza de puente H-11 y H-4 en δ 3.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H) y 2.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), respectivamente. En δ 3.11 (m, 1H) la señal del H-3 base del metilo secundario M-15 que se observa desplazado en 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). En δ 2.89 (1H) como una señal simple el H-5. El metilo perteneciente al grupo acetato se observa en δ 2.21 (s, 3H) y los tres metilos terciarios 12, 13 y 14 de la estructura se observan en 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), respectivamente.

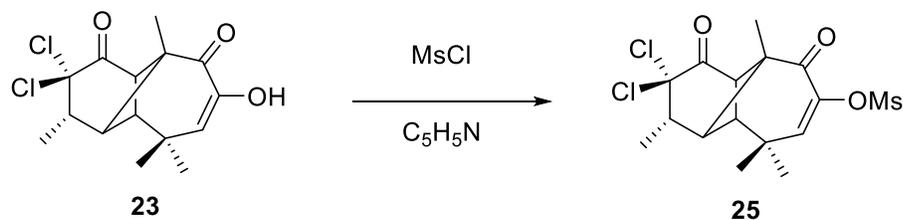
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 35) cabe destacar la presencia de un carbono de ester en  $\delta$  169.35 el cual pertenece al grupo acetato introducido en la molécula y el carbono del metilo de dicho acetato en 20.32. El resto de las señales se asignaron de la siguiente manera:  $\delta$  195.46 (C=O, C-1) y 192.97 (C=O, C-9), 140.38 y 137.30 (C-8 y C-7, carbonos vinílicos), 87.83 (C-2, base de cloros), 53.41 (C-10), 53.11(C-11), 46.27 (C-3), 45.22 (C-4), 44.58 (C-5), 36.13 (C-6), 28.36 y 28.15 (C-12 y 13), 17.27 (C-14), 15.36 (C-15). Datos de los experimentos HSQC y HMBC en la Tabla 9 (anexos).



**Figura 34.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del 8-acetoxi-longipin-7-en-1,9-diona (**24**).



**Figura 35.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 8-acetoxi-longipin-7-en-1,9-diona (**24**).

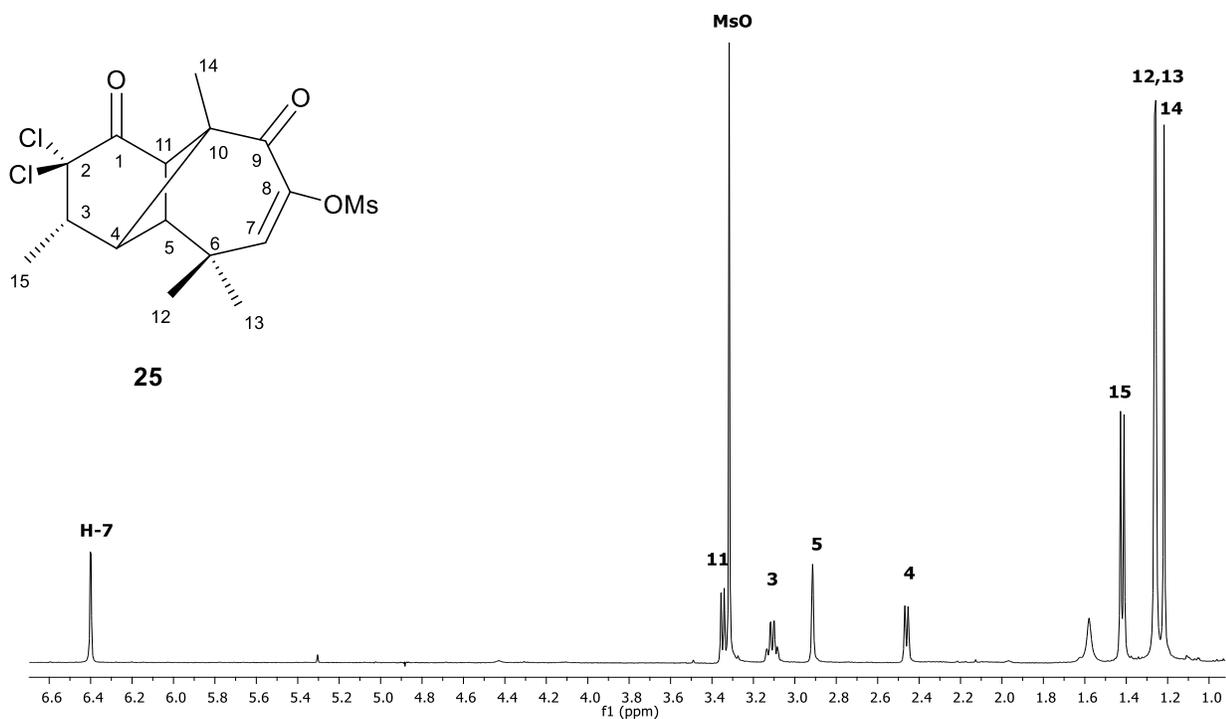
**5.6.1.2. 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9-diona (25)****Esquema 14.** Mesilación del enol **23**.

Se tomaron 54.7 mg del 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona **23**, se disolvieron en piridina y se le añadió de cloruro de metansulfonilo (Esquema 14) y se dejó reaccionar durante 24h a temperatura ambiente, se obtuvo el derivado mesilado **25** como un sólido blanco cristalino en forma de agujas con un punto de fusión de 189-190° C.

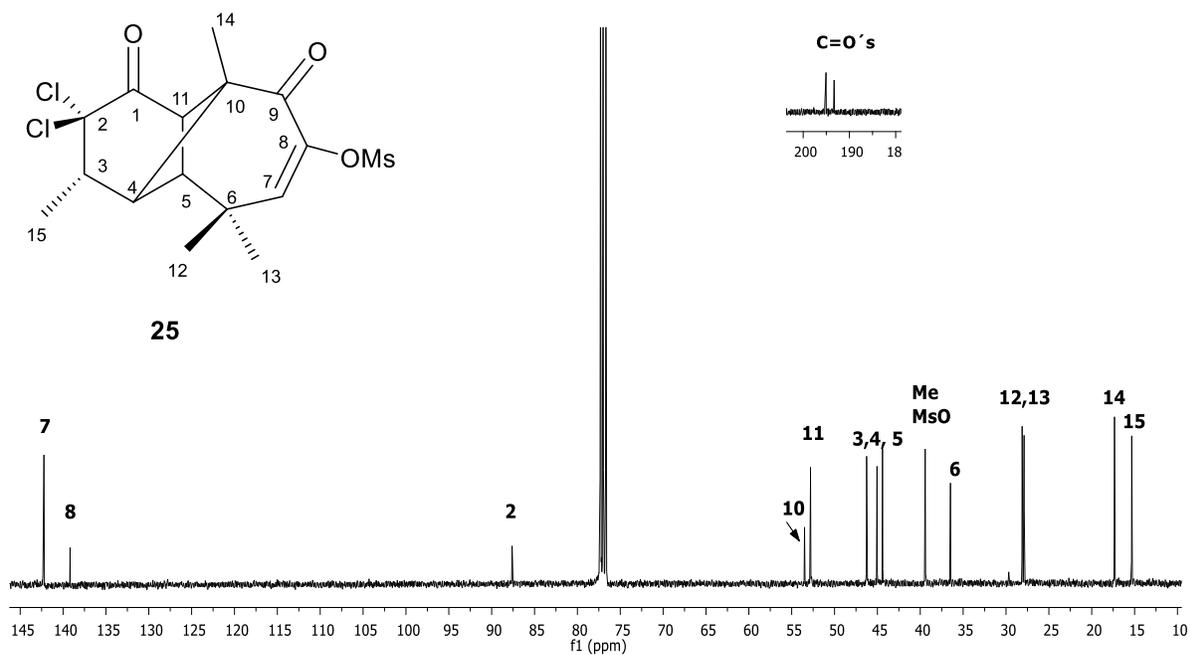
En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 36) se observa el hidrógeno vinílico H-7 desplazado hacia campo bajo con respecto a la materia prima, en δ 6.40 (1H), el H-11 se encuentra en 3.35 (*J* = 6.3 Hz, 1H) como una señal doble acoplada con el H-4 el cual podemos observar en 2.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), la señal simple característica para el metilo perteneciente al grupo mesilato en 3.32 (3H), y una señal múltiple correspondiente al H-3 en 3.14 – 3.05 (1H) que encuentra acoplado con el Me-15 que se observa como una señal doble en 1.42 (*J* = 6.9 Hz, 3H), una señal simple en 2.91 (1H) correspondiente al H-5, los metilos terciarios de la estructura Me-12, Me-13 y Me-14 se observan en 1.26 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), y 1.22 (s, 3H), respectivamente.

En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 37) se observa en  $\delta$  195.06 y 193.30 los carbonos C-1 y C-9 que corresponden a los carbonilos de cetona, en 142.23 el carbono vinílico C-7 y en 139.18 el carbono  $\text{sp}^2$  correspondiente al C-8 cuaternario, el carbono base cloros se encuentra en 87.62. Se observa en  $\delta$  53.50 y 36.48 los carbonos cuaternarios C-10 y C-6, respectivamente. En  $\delta$  52.81, 46.26, 45.05 y 44.40 observamos las señales para los carbonos metínicos de la estructura C-11, C-3, C-4 y C-5, respectivamente. El carbono perteneciente al metilo del grupo mesilato se observa en  $\delta$  39.43. Los carbonos C-12\* y C-13\* se observan en 28.12 y 27.89 (\*pudieran estar intercambiados), el C-14 en 17.35 y por último el C-15 se observan en 15.33. Resumen de espectro HETCOR en Tabla 10 (anexos).

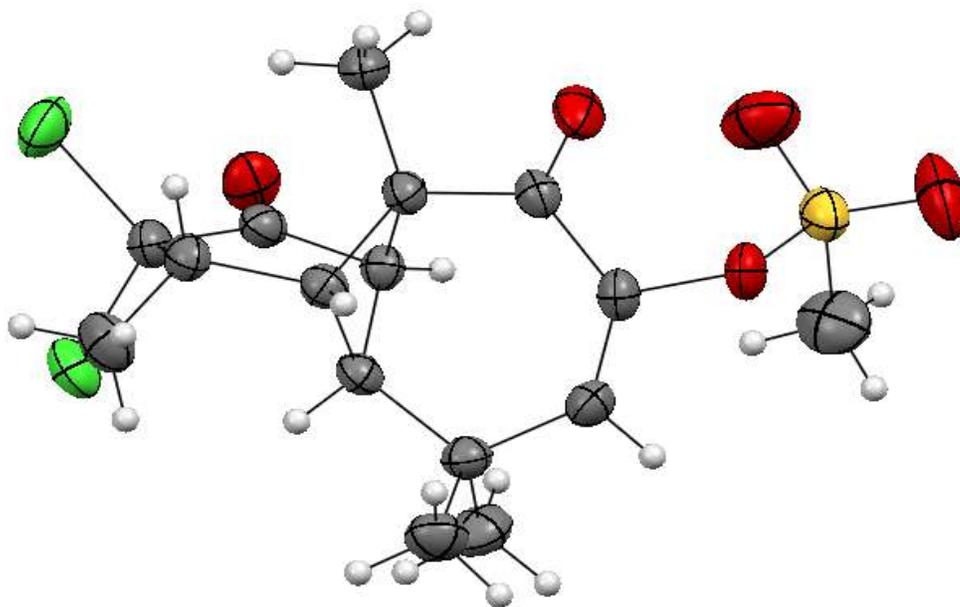
Se obtuvieron cristales adecuados para su difracción por rayos X (Figura 38) confirmando la estructura propuesta y por correlación la del enol **23**.



**Figura 36.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9-diona (**25**).



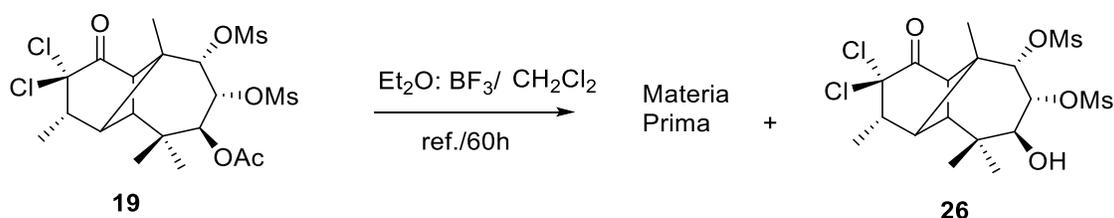
**Figura 37.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9-diona (**25**).



**Figura 38.** Estructura obtenida por de difracción de rayos X del 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9-diona (**25**).

### 5.6.2. Tratamiento de dimesilato **19** con Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>

Continuando con los tratamientos con trifloruro de boro eterato (Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>) se decidió tratar el dimesilato **19** con este ácido de Lewis. Se sometieron 200 mg de dimesilato **19** en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le agregaron 0.8 mL de Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub> sobre baño de hielo a distintos tiempos y temperaturas de reacción (Tabla 1). Al ponerse en reflujo e ir monitoreando la reacción se observó a las 60 h, además de la presencia de la materia prima, la formación de un producto de reacción. Una vez extraída la reacción y llevando a purificación mediante cromatografía en columna, se recuperaron 115 mg de materia prima y 20 mg del producto formado (compuesto **26**), el cual se caracterizó mediante RMN de 1 y 2D, se observa que solo se llevó a cabo la hidrólisis del acetato en el C-7 y que los mesilatos en C-9 y C-8 permanecieron inalterados bajo las condiciones de reacción utilizadas.



Tiempo (h)	Temperatura	Resultado
<b>4</b>	4°C	Materia prima
<b>24</b>	Temperatura ambiente	Materia prima
<b>1</b>	ref.	Materia prima
<b>6</b>	ref.	Materia prima
<b>24</b>	ref.	Materia prima
<b>60</b>	ref.	Materia prima + producto ( <b>26</b> )

**Tabla 1.** Condiciones de reacción dimesilato **19** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0.8 mL Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 39) del dimesilato alcohol **26**, podemos observar en  $\delta$  5.06 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H) el H-9 base de mesilato y en 4.81 (dd,  $J = 10.9, 2.9$  Hz, 1H) el H-8 también base de mesilato. En  $\delta$  3.84 (dd,  $J = 10.9, 4.0$  Hz, 1H) el H-7 previamente base de acetato ahora base de alcohol, dicha señal se acopla con el hidrógeno del alcohol en 2.54 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H) y es debido a esto que aparece como una señal doble de dobles. Las señales para los H-11 y H-4 que se encuentran acoplados entre sí, se observan en  $\delta$  3.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H) y 2.23 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), respectivamente, el H-5 como una señal simple en 2.66 (1H). Los metilos correspondientes a los grupos mesilato en C-9 y C-8 se encuentran en  $\delta$  3.20 (s, 3H) y 3.19 (s, 3H). Como una señal múltiple en  $\delta$  3.05 (1H) se observa el H-3 base del metilo Me-15 el cual se puede observar como una señal doble en 1.41 (d,  $J = 6.8$  Hz).

Los tres metilos terciarios de la estructura en  $\delta$  1.16 (s, 3H) Me-14, 1.13 (s, 3H) Me-13, y 1.02 (s, 3H) Me-12.

En su espectro de RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 40) en  $\delta$  196.28 observamos el carbonilo de cetona del C-1; en 87.53 el carbono base de cloros (C-2), los carbonos metínicos base de mesilato C-9 y C-8 se encuentran en 85.17 y 78.01, respectivamente, el carbono metínico base de alcohol C-7 se encuentra en 69.58. Las demás señales de carbono se asignaron de la siguiente manera:  $\delta$  51.08 (C-11), 46.81 (C-10), 46.09 (C-3), 45.73 (C4 y C-5), 39.41 y 39.04 (Me's de los mesilatos), 35.53 (C-6), 27.07 (C-13), 21.23 (C-14), 18.51 (C-12), 15.61 (C-15). Resumen de espectros HSQC y HMBC en Tabla 11 (anexos).

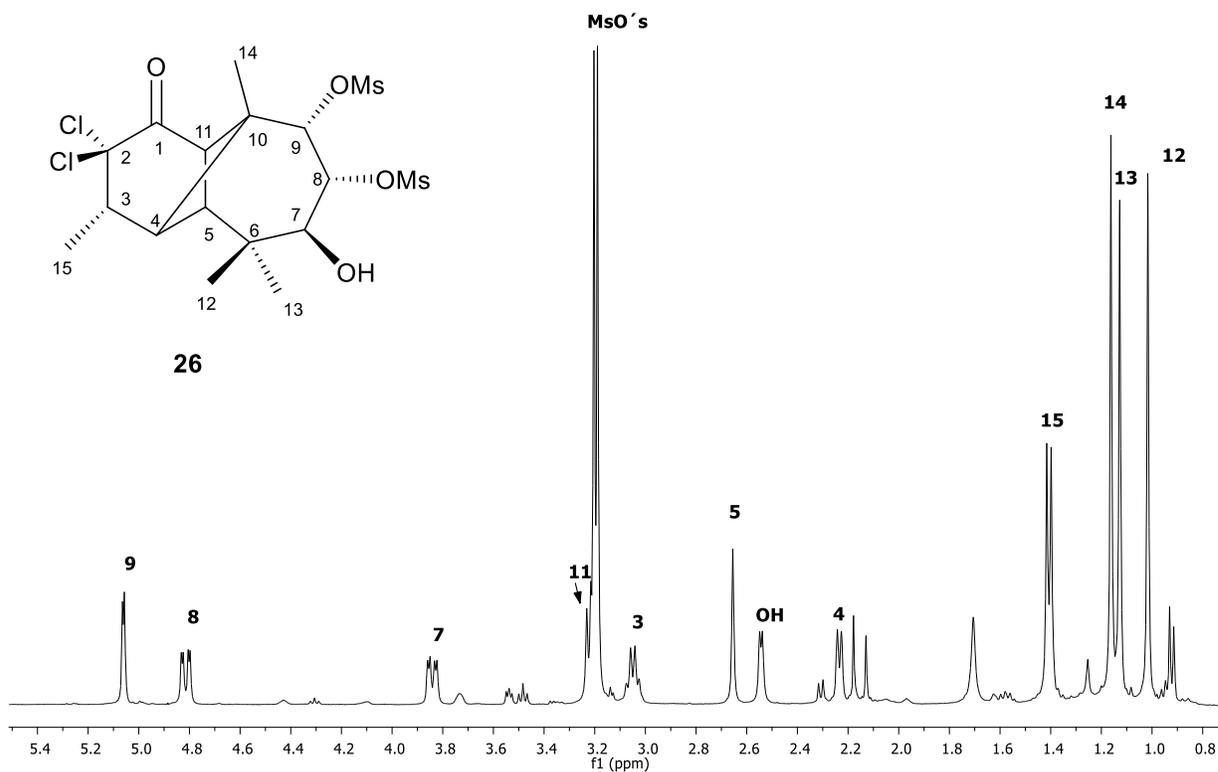


Figura 39. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del dimesilato alcohol **26**.

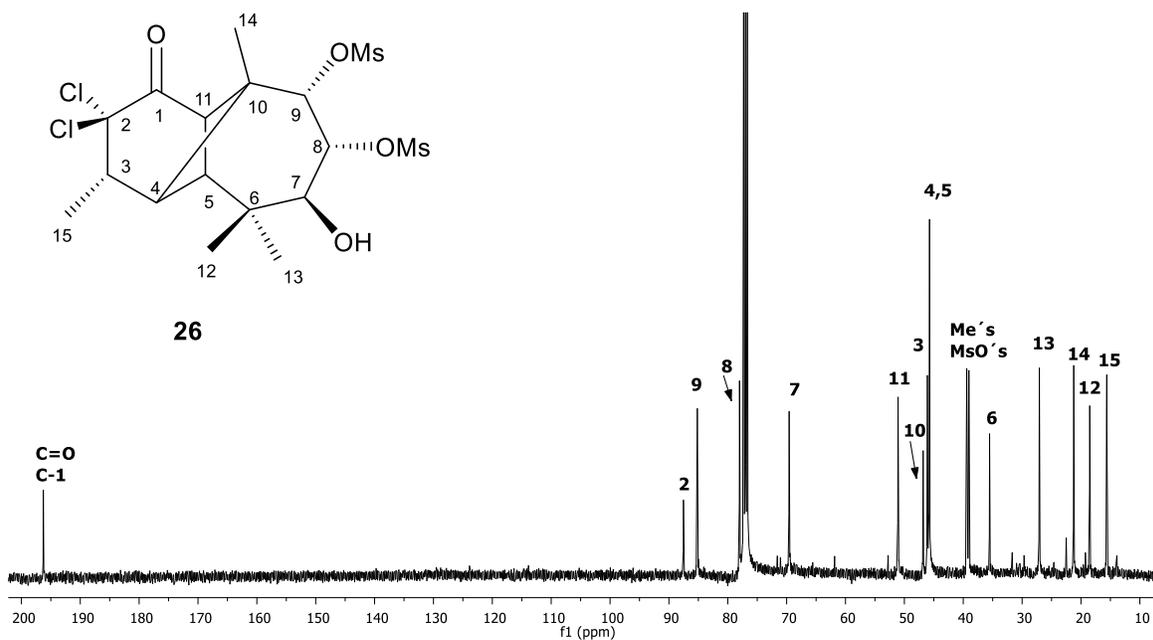
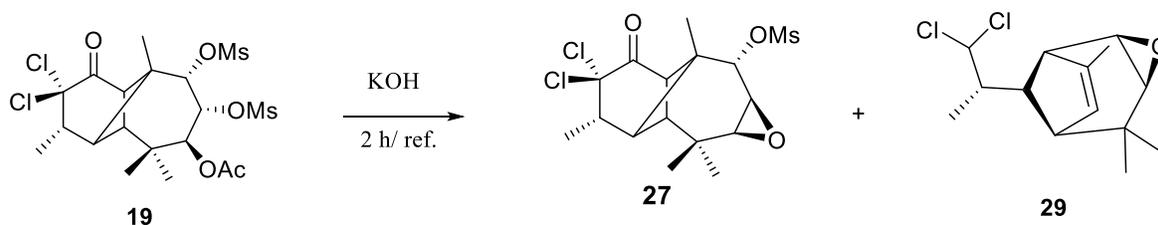


Figura 40. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del dimesilato alcohol **26**.

## 5.7. Tratamiento en medio básico de los derivados mesilados **19** y **20**

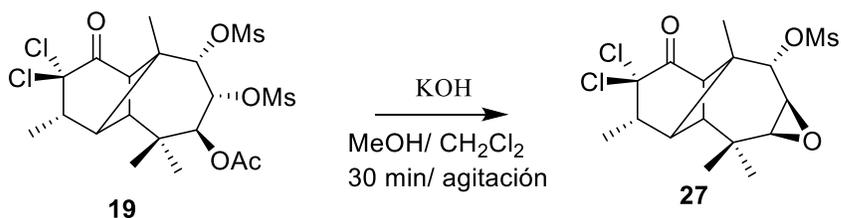
Se decidió someter los mesilatos **19** y **20** a condiciones básicas en busca de un posible reordenamiento del esqueleto de longipinano aprovechando los grupos mesilato, los cuales son desplazables en medio básico.<sup>19</sup>

### 5.7.0. 7,8-epoxi-9-mesiloxi-longipininan-1-ona (**27**)



**Esquema 15.** Reacción de KOH del dimesilato **19**

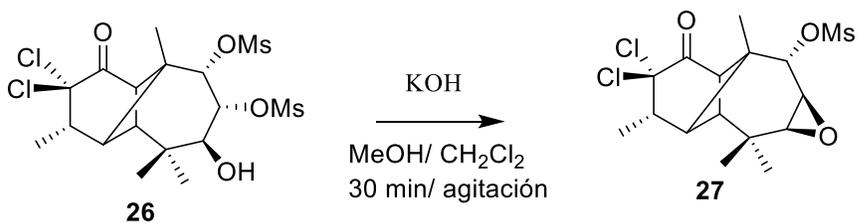
Se sometió el dimesilato **19** a reacción con KOH, utilizando MeOH como disolvente y unas gotas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para ayudar la disolución la muestra, a reflujo durante 2 h (Esquema 15) y se obtuvieron dos productos de reacción: el epóxido **27** que mantiene el mismo esqueleto y el mesilato en C-9 no sufre ningún cambio y un segundo producto **29**, el cual ya no mantiene el mismo esqueleto de longipinano (se abordará más adelante subtema 5.7.3).



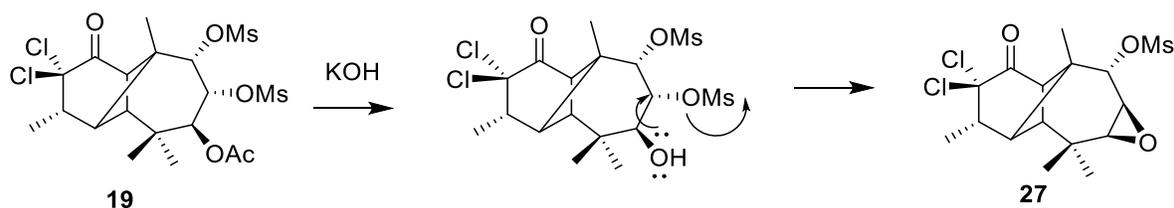
**Esquema 16.** Reacción de **19** en agitación magnética.

Se siguió la reacción mediante cromatografía en capa fina y se halló que utilizando solamente agitación magnética, durante 30 min, se obtiene como único producto el epóxido **27** (Esquema 16), como cristales en forma de aguja con un p.f. de 119-120 ° C, el cual se forma en el medio básico primero por la hidrólisis del acetato y una vez formado el alcohol es éste el que desplaza al grupo mesilato vecino de estereoquímica *anti*, formando de esta manera el epóxido con estereoquímica *beta* (Esquema 18).

Dado que en las pruebas realizadas al dimesilato **19** con  $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$  se obtuvo el derivado hidrolizado **26**, se decidió someterlo en las mismas condiciones básicas (Esquema 17) y en efecto se obtuvo el epóxido **27** como era de esperarse, lo cual confirma que es el alcohol en el C- 7 que da pie a la formación del epóxido (Esquema 18).



**Esquema 17.** Reacción de **26** con KOH.



**Esquema 18.** Mecanismo propuesto para la formación de **27**.

La elucidación estructural para el 7,8-epoxi-9-mesiloxi-lonpininan-1-ona (**27**) se realizó en base a su espectroscopia de RMN en 1 y 2 D. En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 41) se observan las siguientes señales:  $\delta$  5.23 el protón base de mesilato H-9 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), el protón H-8 base de epóxido en 3.62 (dd,  $J=3.1, 2.5$ , 1H), el protón metínico H-11 en 3.23 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), la señal simple aguda característica del grupo mesilato en 3.15 (3H), el protón H-7 también base de epóxido en 3.04 (dd,  $J= 3.1, 1.5$  Hz, 1H), en 2.99 una señal múltiple correspondiente al H-3 (1H), la señal del protón cabeza de puente H-4 en 2.74 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), el H-5 como una señal simple en 2.47 (1H), el metilo secundario Me-15 en 1.35 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13 en 1.20 (s, 3H), 1.121 (s, 3H) 1.117 (s, 3H), respectivamente.

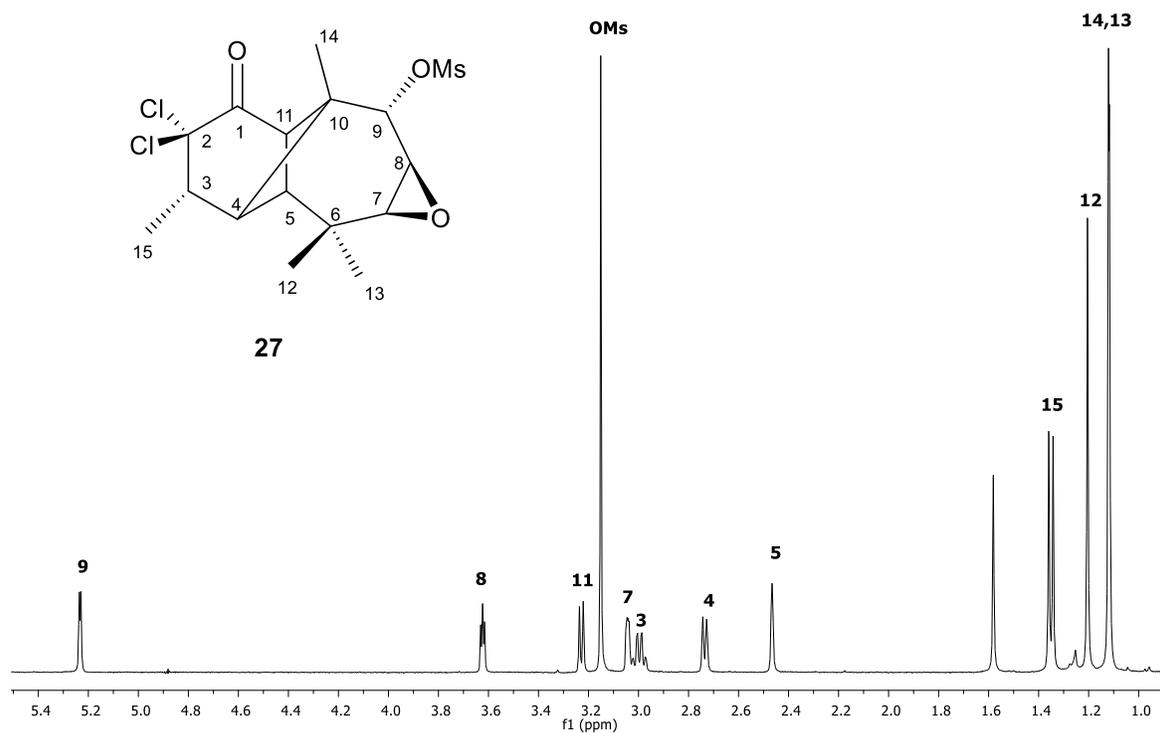
La asignación del epóxido en las posiciones 7,8 se corrobora con ayuda del experimento COSY (Figura 43), donde se puede observar la correlación de tipo W entre H-5 y el protón en la región bases de epóxido asignado al H-7, observamos también la correlación de H-8 con sus protones vecinos H-7 y H-9. Por otro lado con ayuda del experimento NOESY (Figura 44) se observa la interacción espacial entre el H-9 con el Me-

---

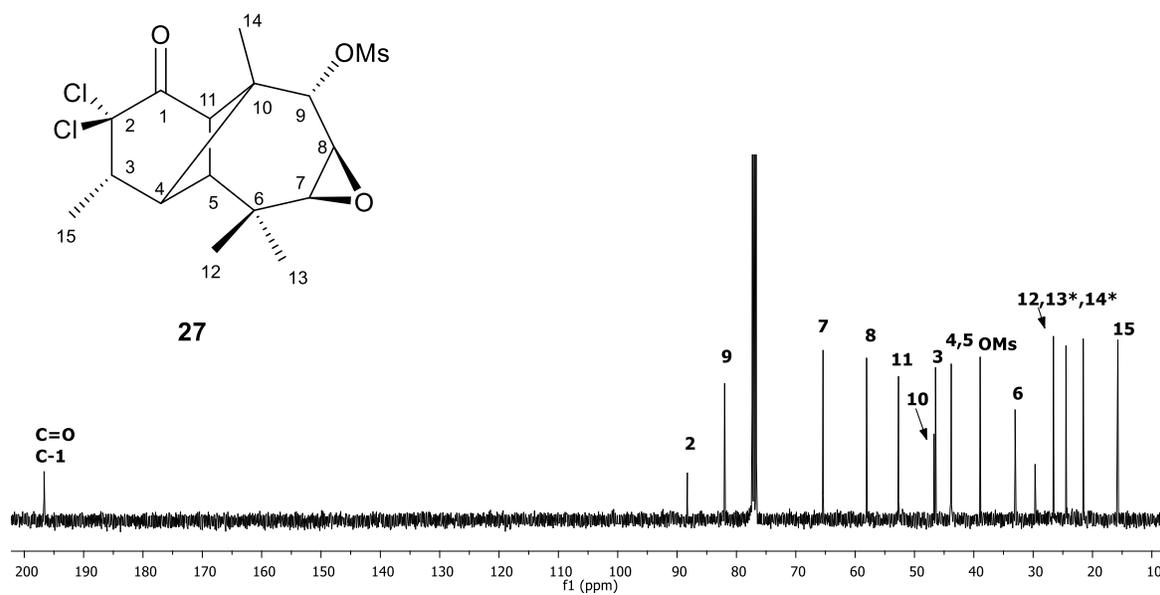
14 y con el H-4, de esta forma asignando el epóxido en las posiciones 7 y 8 y el mesilato, sin cambios, con estereoquímica *alfa* en la posición 9.

La estereoquímica del nuevo epóxido formado se asignó basándose en la estereoquímica del alcohol que desplaza el grupo saliente. Se observa que el H-8 previamente *beta*, debido a la conformación que genera la presencia del epóxido, interacciona solamente con los H-7 y H-9 como se puede observar en el experimento NOESY (Figura 44). Observamos también que el H-7 se encuentra cercano en el espacio tanto con el Me-12 como con el Me-13.

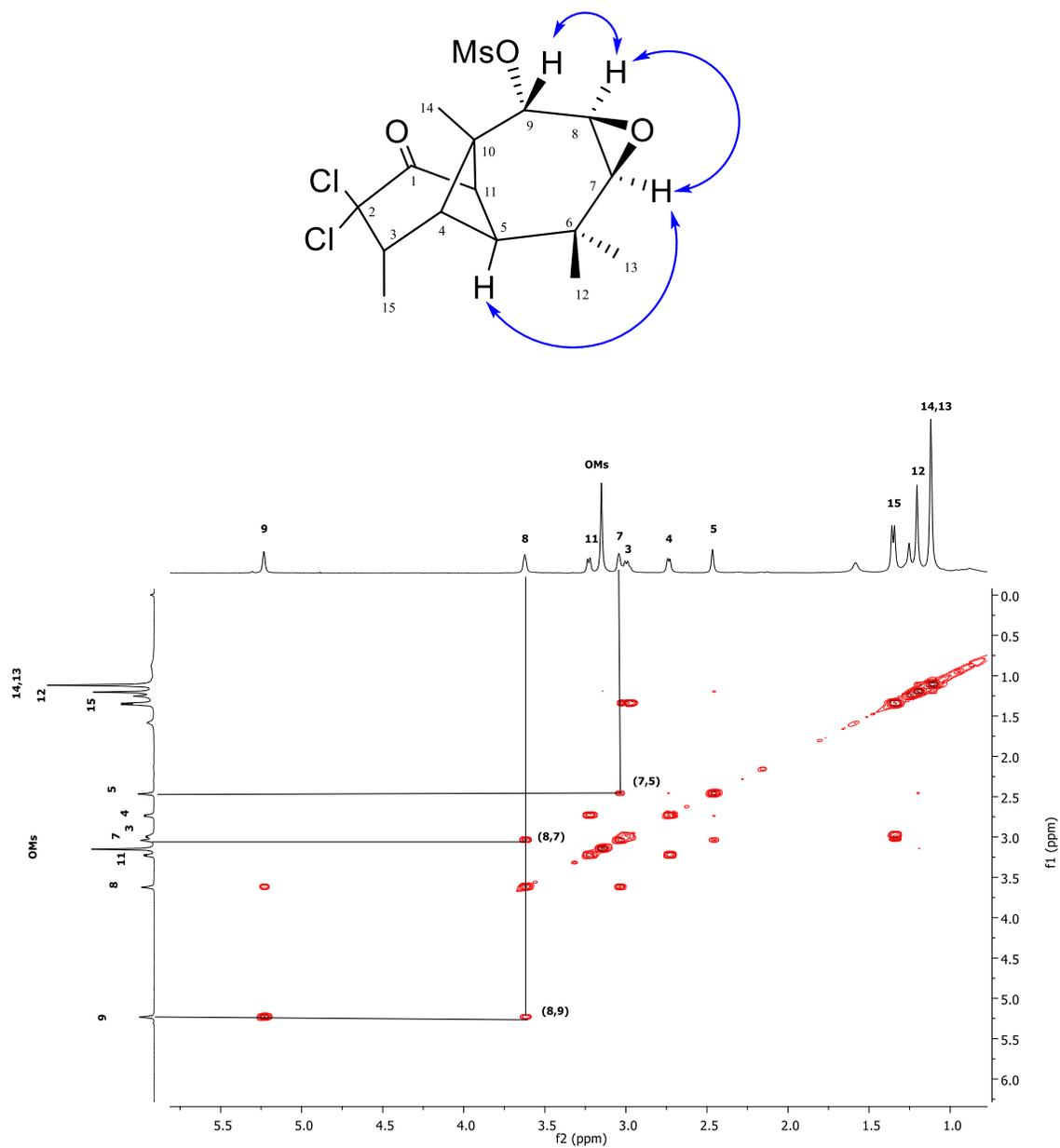
En su espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz) (Figura 42) se observan las siguientes señales:  $\delta$  196.66 (C=O, C-1), 88.27 (C-2, base de cloros), 81.99 (C-9, base de mesilato), 65.40 (C-7, base de epóxido), 58.06 (C-8 base de epóxido), 52.69 (C-11), 46.70 (C-10), 46.46 (C-3), 43.90 (C-4), 43.81 (C-5), 38.93 (Metilo del grupo Mso), 33.04 (C-6), 26.58 (Me-12), 24.47 (Me-14 o Me-13), 21.56 (Me-13 o Me-14), 15.72 (Me-15). La asignación de las señales en el espectro de carbono se realizó en base a su espectro HETCOR (Tabla 12, anexo) en donde se observan las correlaciones entre todos los hidrógenos y carbonos de la molécula.



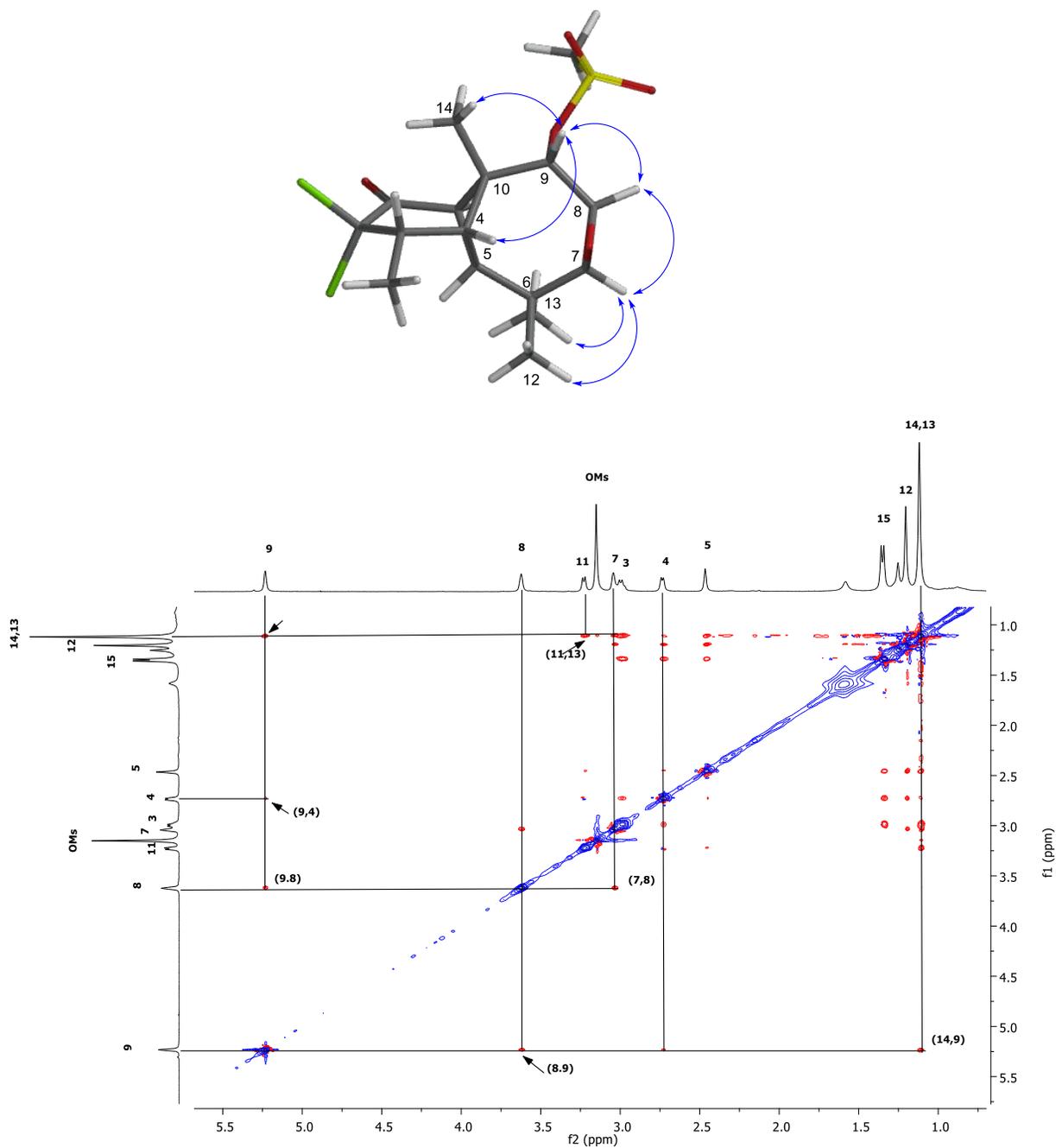
**Figura 41.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  7,8-epoxi-9mesiloxi-lonpininan-1-ona (27).



**Figura 42.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  7,8-epoxi-9mesiloxi-lonpininan-1-ona (27).



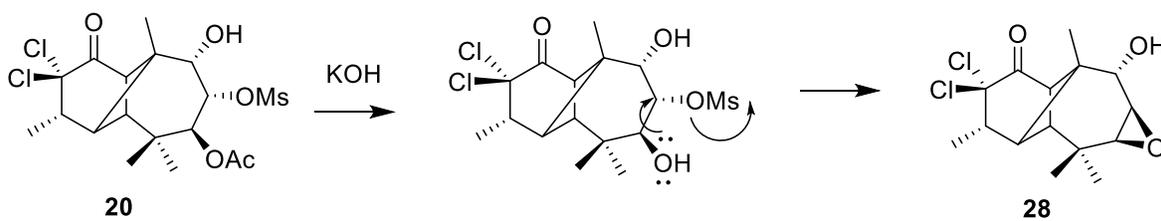
**Figura 43.** Espectro COSY del 7,8-epoxi-9mesiloxi-lonpininan-1-ona (27).



**Figura 44.** Espectro NOESY del 7,8-epoxi-9-mesiloxi-lonpininan-1-ona (27).

### 5.7.1. Obtención del 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (28)

Análogamente se trató el mesilato **20** en medio básico, utilizando KOH como base y MeOH como disolvente, obteniéndose como producto el 7,8-epóxido **28** como un sólido amorfo con un p.f. de 184-186 °C. A pesar de que se cree que pasa por un intermediario donde el acetato en el C-7 es hidrolizado y que en un momento dado existen dos hidroxilos vecinos al grupo saliente, es el hidroxilo en la en el C-7 el que se encuentra en posición *anti* para llevar a cabo el desplazamiento del grupo mesilato en el C-8 (Esquema 19).

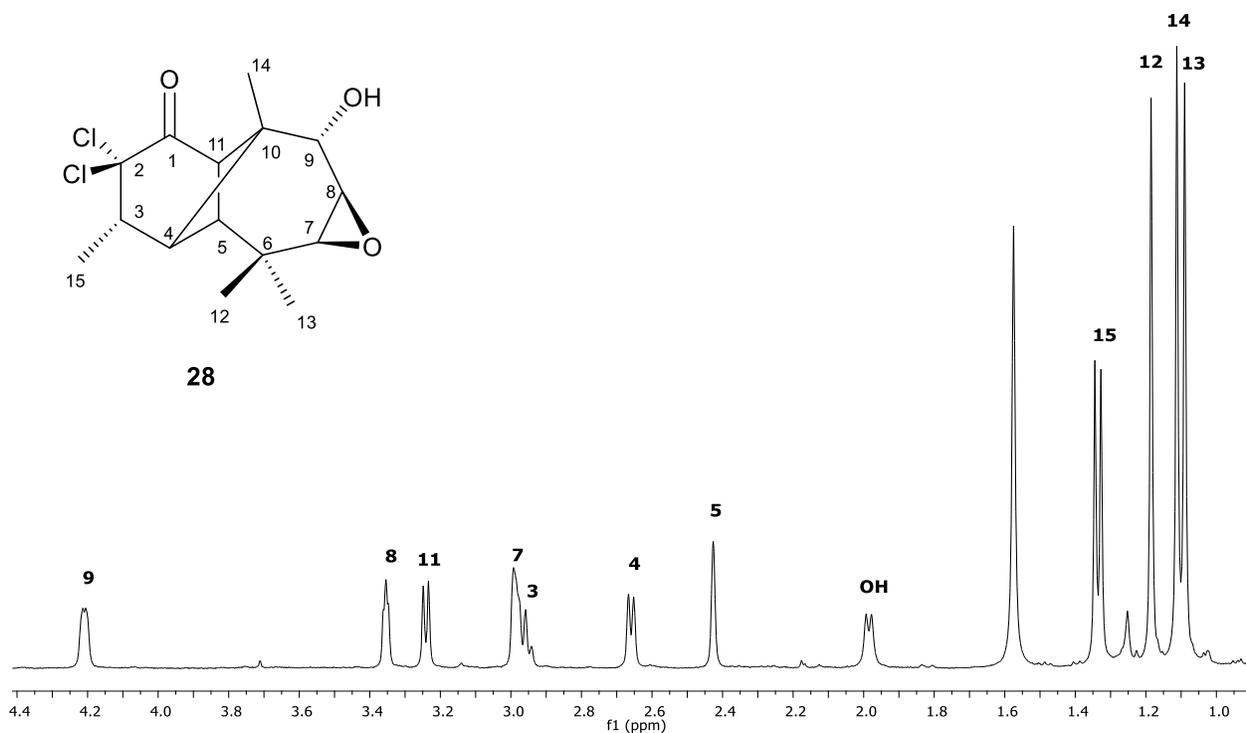


**Esquema 19.** Reacción en medio básico del mesilato **20**.

En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 45) se asignaron las señales de la siguiente manera: el protón base de alcohol H-9 se observa en  $\delta$  4.21 (d,  $J= 2.5$  Hz, 1H), el protón base de epóxido H-8 en 3.35 (dd,  $J=3.7, 2.5$  1H), el hidrogeno cabeza de puente H-11 en 3.24 como una señal doble ( $J = 6.1$  Hz, 1H) dado su acoplamiento con el H-4 que se observa en 2.66 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-4), de 3.00 – 2.93 (2H) una señal múltiple que integra para dos protones H-7 y H-3 cuyas señales se encuentran traslapadas, el protón metínico H-5 en 2.43 (s, 1H), en 1.99 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H) la señal correspondiente al OH, el metilo secundario Me-15 en 1.34 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), los metilos gemínales Me-12 y Me-13 en 1.19 (s, 3H) y 1.09 (s, 3H), respectivamente, y el Me-14 en 1.11 (s, 3H).

Al igual que con el epóxido análogo **27**, tanto la posición del epóxido, en los carbonos C-7 y C-8, como su estereoquímica fueron revisados mediante sus experimentos COSY (Figura 46) y NOSEY (Figura 47) donde podemos observar las correlaciones esperadas para este epóxido.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz) (Figura 48) se observan las 15 señales para el epóxido **28**, las cuales se asignaron de la siguiente manera: en δ 197.45 (C=O, C-1), en 88.97 carbono base de cloros (C-2), 73.73 (C-9, base de OH), 65.39 (C-7, base de epóxido), 60.49 (C-8, base de epóxido), 52.28 (C-11), 47.75 (C-10), 46.55 (C-3), 43.87 (C-5), 43.61 (C-4), 33.19 (C-6), 26.55 (Me-12), 24.59 (Me-13), 21.59 (Me-14), 15.77 (Me-15). La asignación de las señales en el espectro de carbono se realizó en base a su espectro HSQC y HMBC (Tabla 13, anexos) en donde se observan las correlaciones entre todos los hidrógenos y carbonos de la molécula.



**Figura 45.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> 7,8-epoxi-9 hidroxilongipininan-1-ona (**28**).

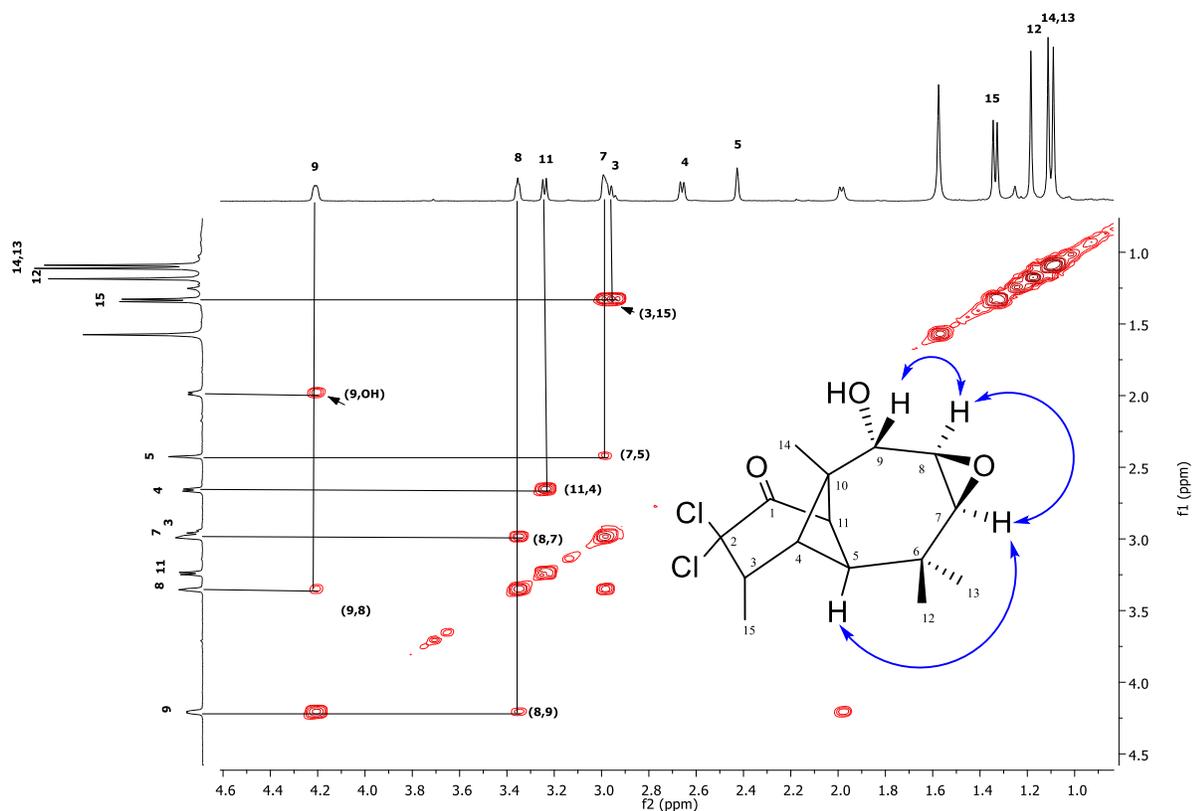


Figura 46. Espectro COSY del 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (28).

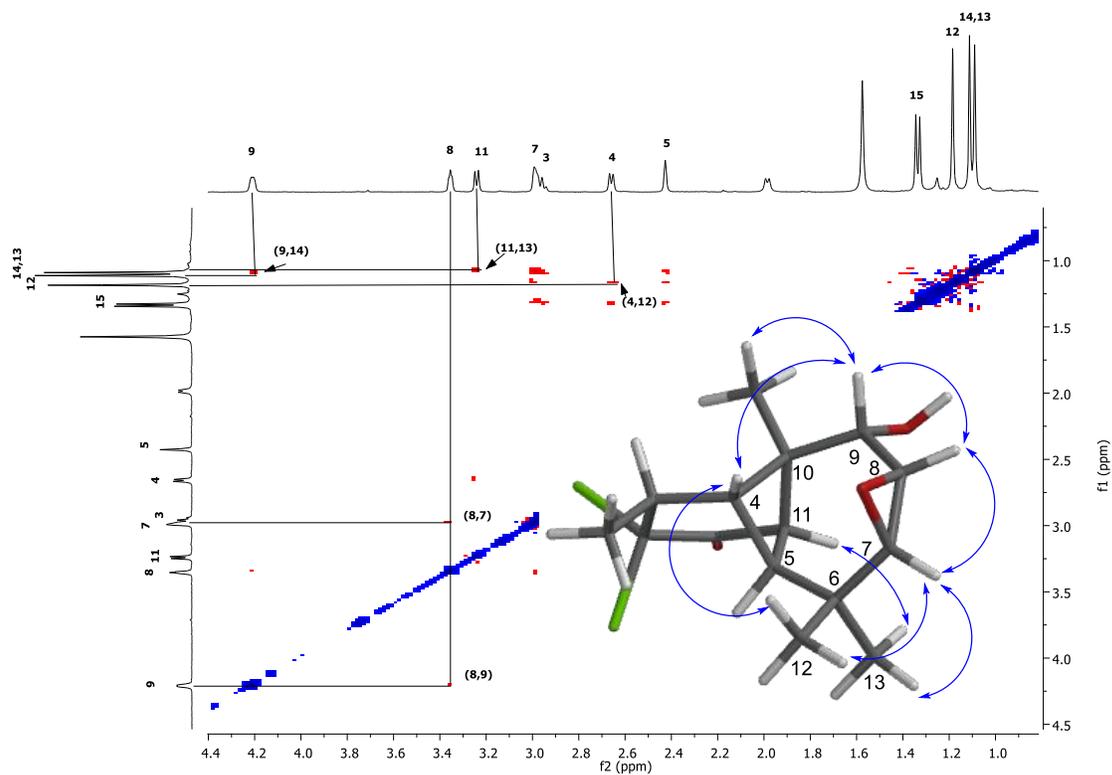
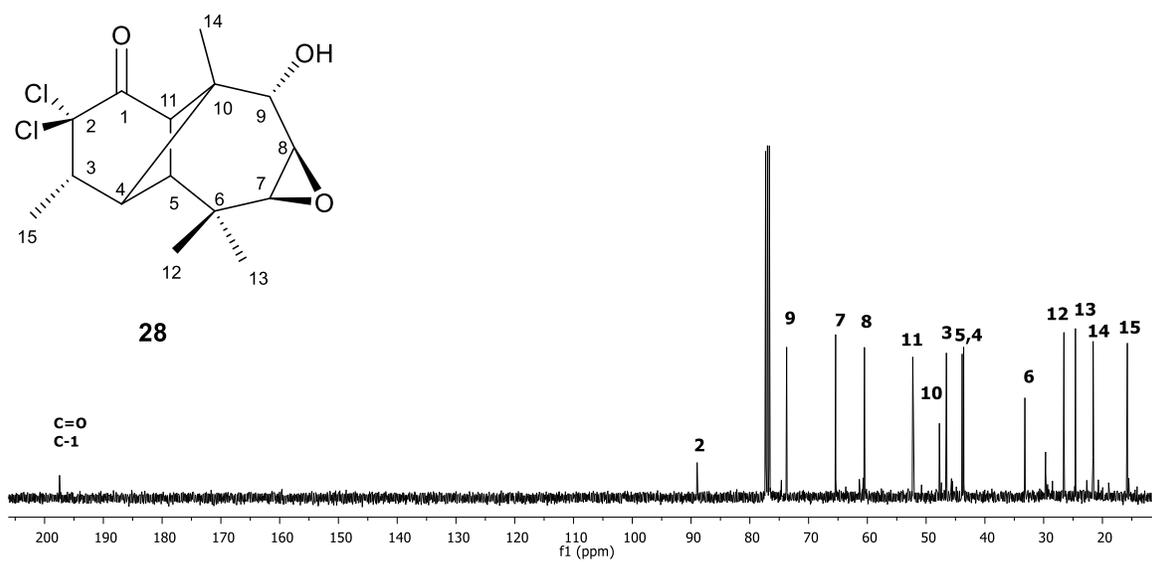
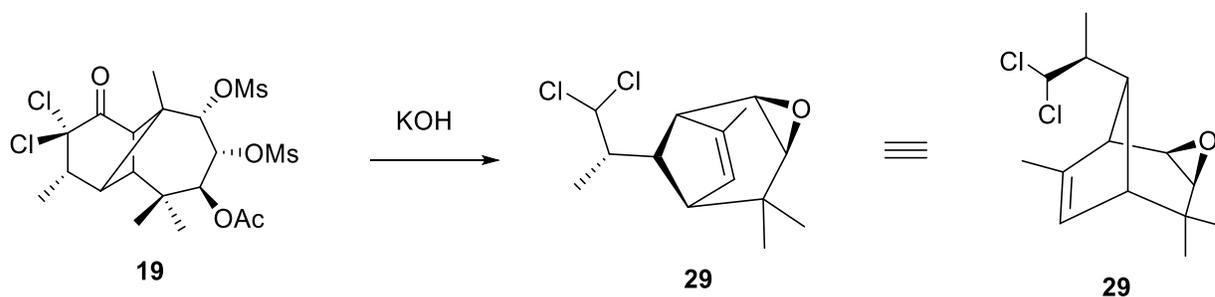


Figura 47. Espectro NOESY del 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (28).



**Figura 48.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (**28**).

### 5.7.2. Obtención y caracterización del 4,4,7-trimetil-2,3-epoxi-8-(1'-metil-2'2'-dicloroetilo)-biciclo [3,2,1] octan-6-eno (29)

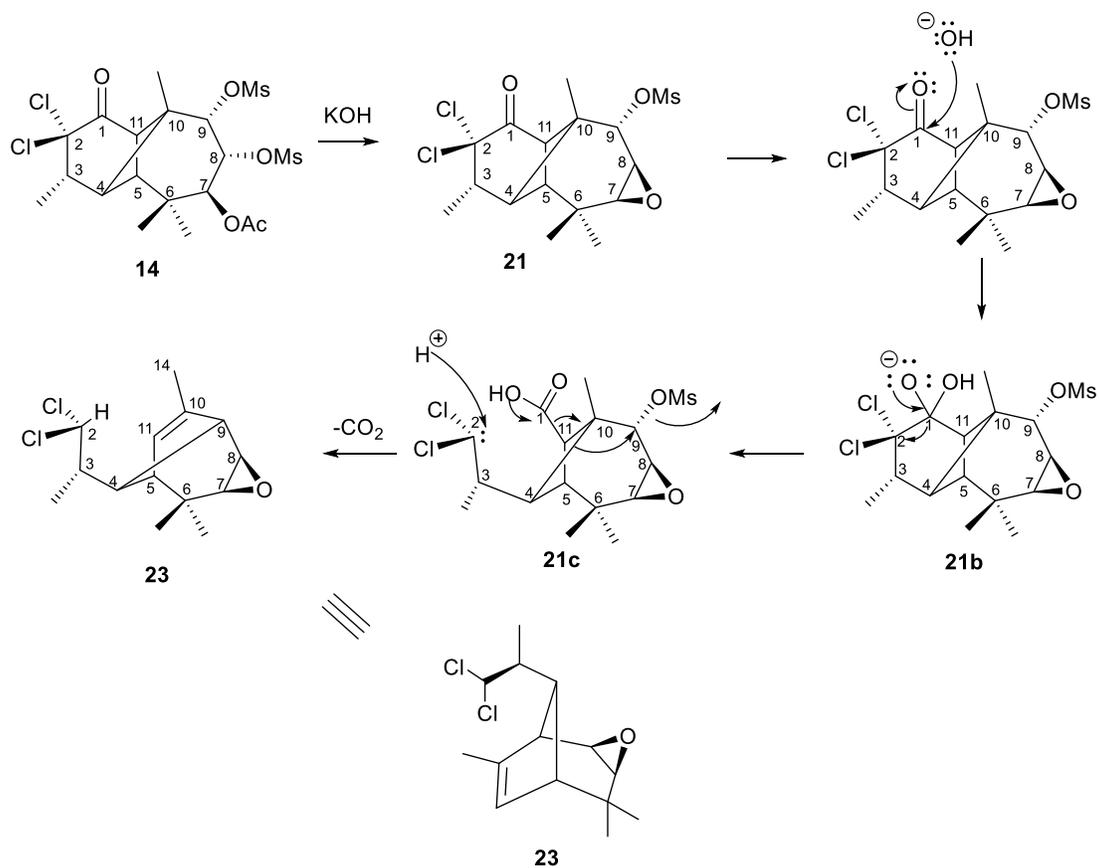


**Esquema 20.** Reacción en medio básico (reflujo, 2:30 h) del dimesilato **19**.

Al someter el dimesilato **19** a tratamiento básico con KOH a reflujo en MeOH durante 2 h se obtuvo una mezcla del epóxido **27** y el biciclo **29**. Al seguir la reacción en cromatografía en capa fina, se observa que utilizando agitación magnética después 30 min a temperatura ambiente se obtiene solamente el epóxido **27** y no se observa la presencia de materia prima; al someter la reacción a reflujo se observa que a partir del epóxido previamente formado, se comienza a formar el biciclo **29** y después de 2:30 ya no se observa presencia del epóxido **27** por lo cual se sabe que dicho epóxido es un intermediario en la formación del compuesto reordenado biciclo **29**, el cual obtuvo como una miel cristalina la cual no fue posible cristalizar.

Resulta interesante la obtención de **29**, dado ha sufrido cambios considerables con respecto a la materia prima **19**, entre los más significativos que ya no mantiene el esqueleto de longipinano y además pierde un carbono, resultando en un biciclo con anillos de 5 y 6 miembros.

Se sabe que el mecanismo de reacción pasa por el epóxido **27**, por lo cual se propone el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 21) en donde se genera un carbanión en el C-2 que es estabilizado por los cloros, la pérdida del carbonilo en forma de  $\text{CO}_2$ , la subsecuente formación del doble enlace entre C-11 y C-10, la migración del enlace C4-C10 hacia el C-9, con la consecuente salida del grupo mesilato y la formación del enlace C4-C9.



**Esquema 21.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación del bicyclo **29**.

El nuevo compuesto obtenido se le asignó el nombre 4, 4,7-trimetil-2,3-epoxi-8-(1'-metil-2'2'-dicloroetilo)-bicyclo [3,2,1] octan-6-eno, para lo cual fue necesario cambiar la

numeración de los carbonos con respecto a la materia de partida, la nueva numeración puede observarse en la estructura de la Figura 49.

El biciclo **29** presenta en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 49) un protón desplazado en  $\delta$  5.85 como una señal doble ( $J = 2.2$  Hz, 1H) la cual se asignó al H-2' que es el protón base de los cloros y es por esta razón que se encuentra desplazado hacia campo bajo en el espectro. Se observa en su espectro COSY (Figura 50) la correlación del protón H-2' con el H-1' (base del metilo secundario Me-3'), lo cual confirma que ahora hay un hidrogeno en este carbono previamente cuaternario.

En  $\delta$  5.38 se observa una señal simple que integra para un hidrogeno el cual es de tipo vinílico ya que al observar su correspondencia con el <sup>13</sup>C vemos que se encuentra unido a un carbono sp<sup>2</sup>, dicha señal se asignó al H-6 dadas las correlaciones observadas en su espectro HMBC (Figura 51) con el H-1 y el H-5.

Se observa en  $\delta$  3.35 una señal doble de dobles ( $J = 3.9$  Hz, 3.5 Hz, 1H) la cual fue asignada al protón base de epóxido H-2, el cual se encuentra acoplado con los protones vecinos H-1 que observamos en 2.57 como una señal doble ( $J = 3.5$  Hz, 1H) y el H-3 también base de epóxido en 2.54 (dd,  $J = 3.9, 1.5$  Hz).

El protón H-8 se asignó a la señal doble en  $\delta$  2.16 ( $J = 9.9$  Hz) la cual se encuentra acoplada con el H-1', el cual se observa en 1.99 (1H) como una señal múltiple. En  $\delta$  1.94 (s, 1H) observamos la señal correspondiente al H-5.

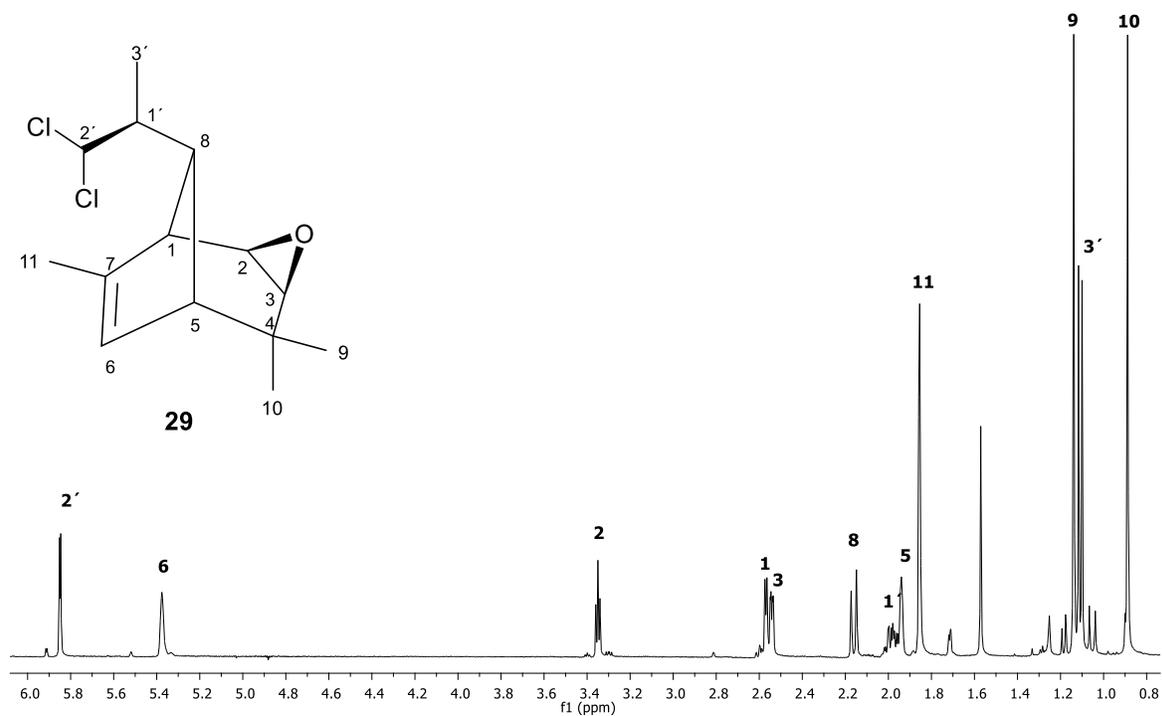
Las señales para los metilos terciarios se asignaron de la siguiente manera: 1.85 (3H, s, Me-11), 1.14 (3H, s, Me-9), 1.11 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, Me-3'), 0.89 (3H, s, Me-10).

Para la asignación específica de los metilos geminales 9 y 10 se observaron las interacciones clave en el espectro NOESY (Figura 52) entre el H-6 y Me-10; H-8 y Me-9.

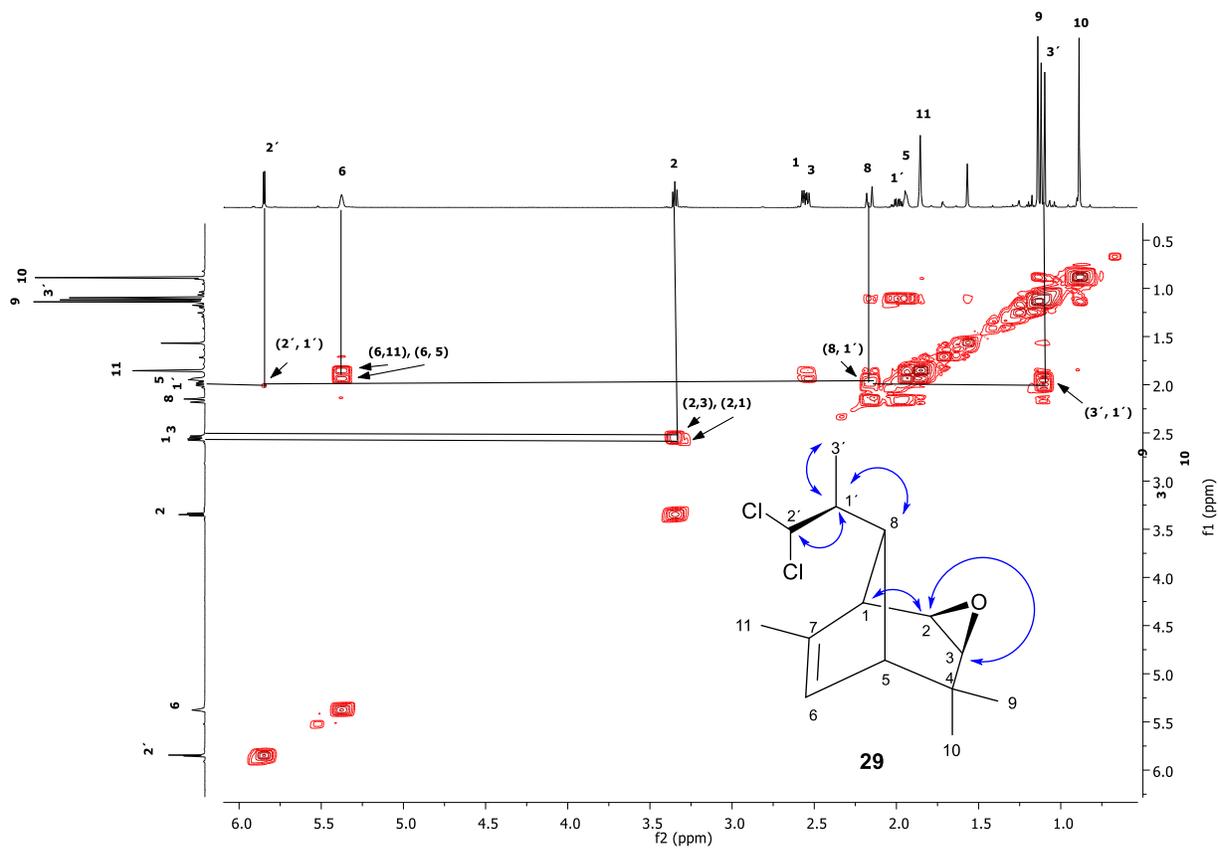
En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) (Figura 53) se observan 14 señales, las cuales se asignaron de la siguiente manera:  $\delta$  143.28 (C-7), 126.00 (C-6), 77.97 (C-2', base de cloros), 57.12 (C-3, base de epóxido), 54.84 (C-2, base de epoxido), 52.62 (C-5, carbono cabeza de puente), 46.75 (C-8), 46.71 (C-1), 42.75 (C-1'), 31.74 (C-4), 26.09 (Me-9), 25.58 (Me-10), 16.72 (Me-11), 11.90 (Me-3'). La asignación de la señales de  $^{13}\text{C}$  se realizó en base a su espectro HSQC donde observamos la correlación de los hidrógenos con sus respectivos carbonos y también con ayuda del espectro HMBC en el caso de los carbonos cuaternarios.

El espectro de HMBC, cuyos datos se dan en la Tabla 14 (anexos) fue concordante con la estructura y permitió confirmar algunas de las asignaciones en los espectros. Se confirmó mediante su espectro de IR la ausencia del carbonilo.

En el espectro de masas (Figura 54) podemos observar los picos isotópicos ( $^{35}\text{Cl}$  75.77 % de abundancia y  $^{37}\text{Cl}$  24.23 %) característicos para compuestos con dos átomos de cloro en su estructura.<sup>24</sup> En el espectro se pueden observar fragmentos que tendrían un átomo de cloro con el isotopo más abundante  $^{35}\text{Cl}$  y dos unidades m/z después (fragmento +2) este mismo fragmento con el isotopo menos abundante  $^{37}\text{Cl}$ ; al contener este compuesto dos átomos de cloro observaríamos cuatro unidades m/z después (fragmento +4) un pico más pequeño correspondiente al mismo fragmento que tuviera los dos átomos de cloro con masa 37. También observamos en este espectro un pico del ión  $[\text{M}-1]^+$  de 274 m/z.



**Figura 49.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del bicyclo **29**.



**Figura 50.** Espectro COSY del bicyclo **29**.

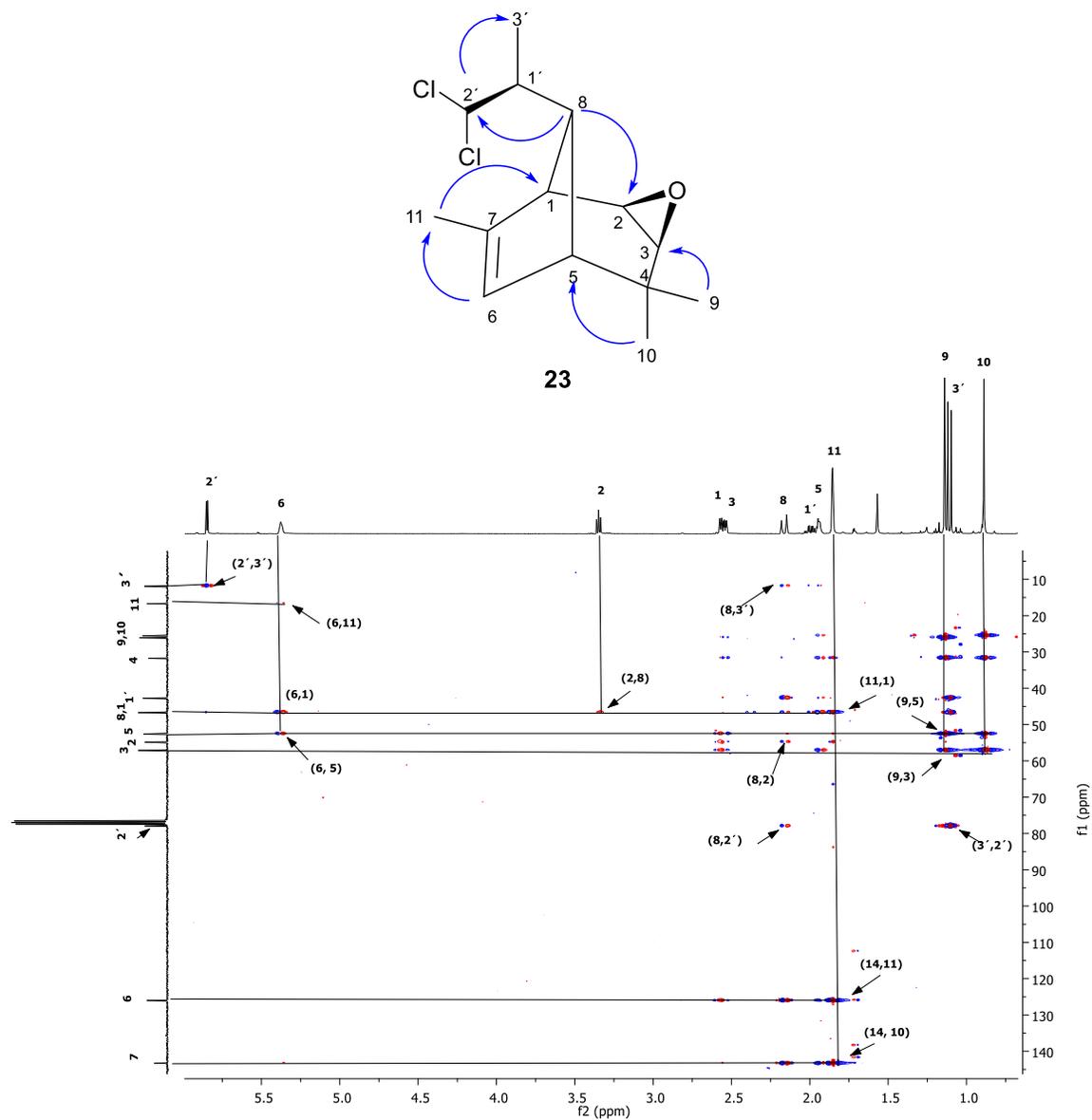


Figura 51. Espectro HMBC del biciclo 29.

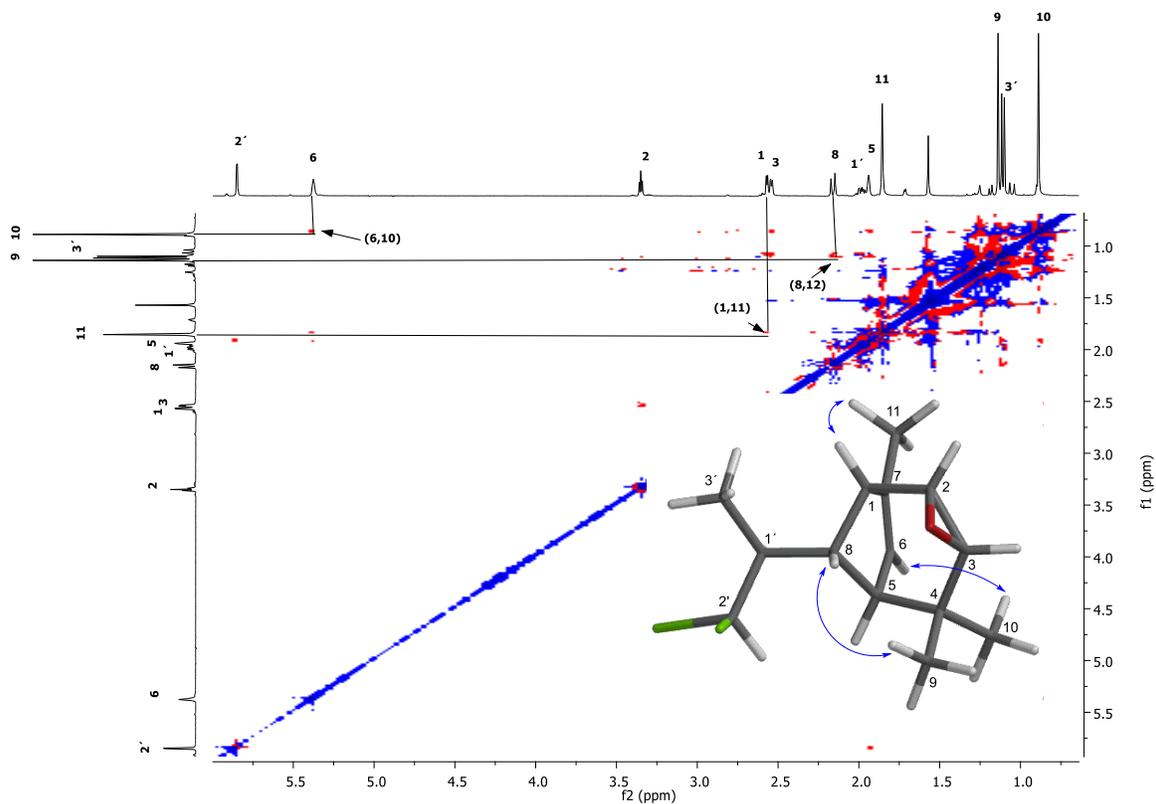


Figura 52. Espectro NOESY del bicyclo 29.

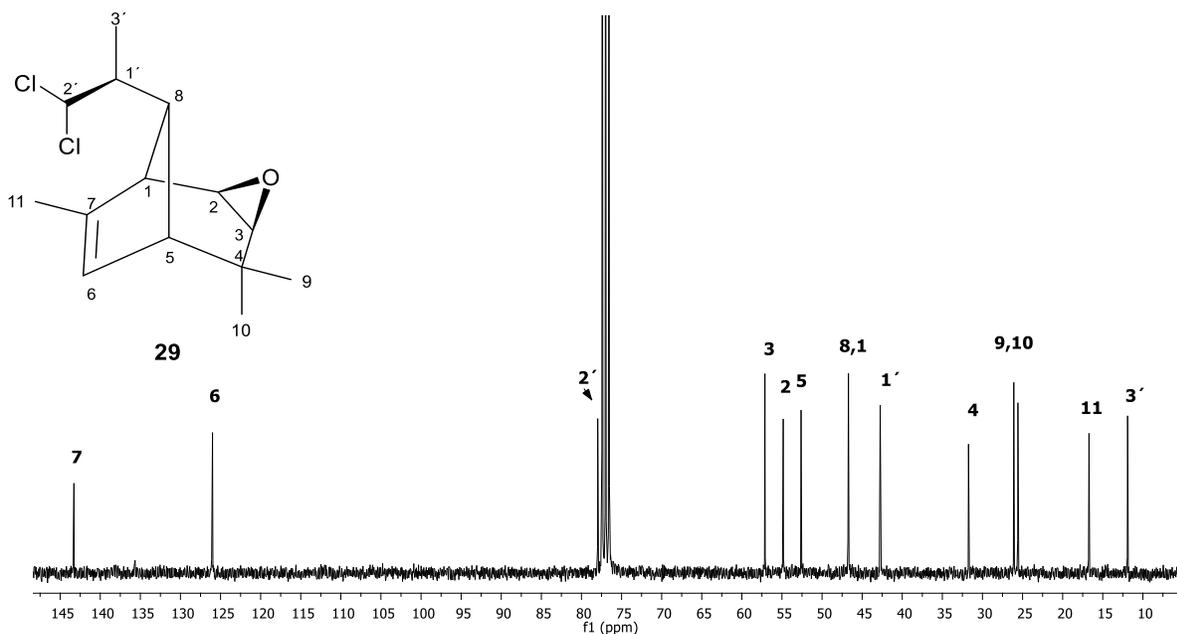
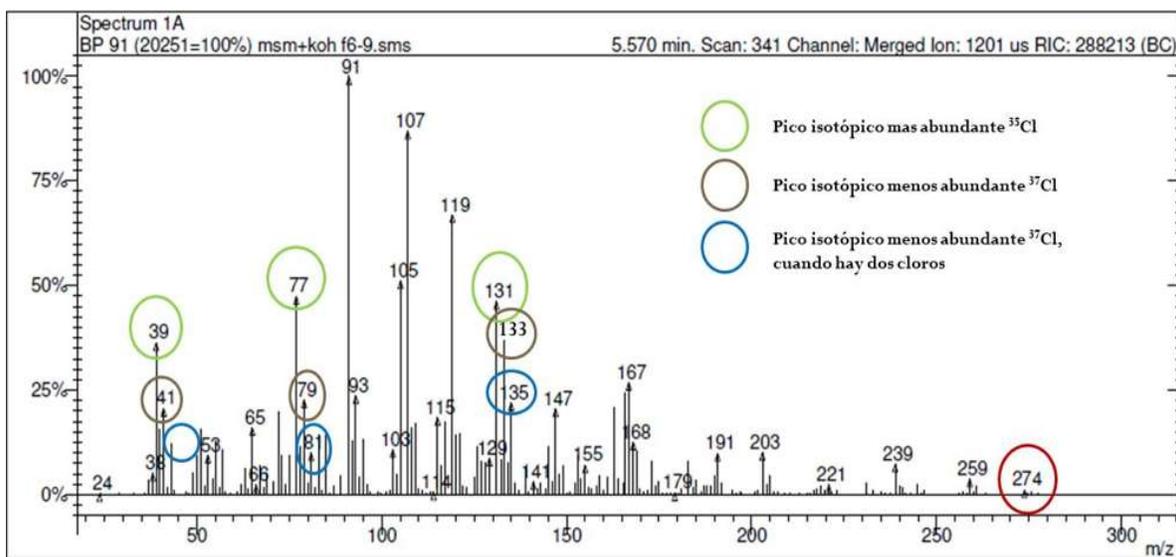
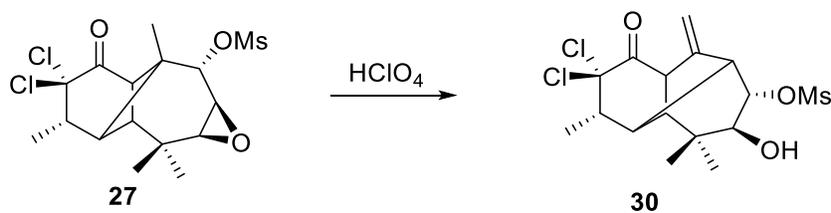


Figura 53. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C a 101 MHz en bicyclo 29.



**Figura 54.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en biciclo **29**.

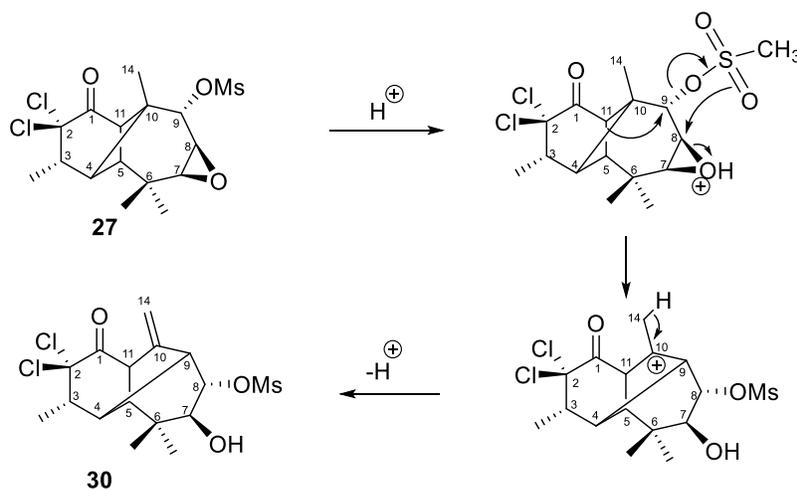
### 5.8. Obtención y caracterización del 7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno **30**.



**Esquema 22.** Reacción con  $\text{HClO}_4$  del epóxido **27**.

Se trató el epóxido **27** con  $\text{HClO}_4$  utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente durante 24 h a temperatura ambiente (Esquema 22). Se obtuvo el producto reordenado con esqueleto de morelieno (**30**) como una miel transparente.

El mecanismo de reacción que se propone para la obtención de este morelieno se plantea en el Esquema 19, donde suceden 3 eventos que pueden ser subsecuentes o paralelos: la apertura del epóxido hacia C-7, la migración del grupo mesilato en C-9 al carbono vecino C-8 y el reordenamiento de tipo Wagner-Meerwein el cual genera el esqueleto de moreliano.



**Esquema 23.** Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **30**.

En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 55) se observa en  $\delta$  5.49 (s, 1H) y 5.46 (s, 1H) dos señales simples correspondientes a los H-14 y 14' del doble enlace exocíclico, en 4.61 se observa la señal del protón base de mesilato H-8 como una señal doble de dobles ( $J = 9.2, 3.0$  Hz, 1H) debido a su acoplamiento con el H-9 y H-7 observado en su espectro COSY (Figura 56).

El protón H-11 adyacente al doble enlace se observa en  $\delta$  3.66 (1H) como una señal simple, en 3.37 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H) la señal del protón base de alcohol H-7, la señal del metilo de grupo mesilato en 3.11 (s, 3H), en 2.85 (1H) la señal de hidrogeno metínico, adyacente al doble enlace, H-9 como una señal simple; en 2.70 (s, 1H) la señal para el protón metínico H-5, en 2.28 – 2.20 una señal múltiple donde se encuentran traslapados las señales de los protones H-3 y H-4, en 1.51 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) la señal del metilo secundario Me-15.

Los metilos geminales Me-12 y Me-13 se observan en  $\delta$  1.04 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), respectivamente. La asignación específica de los metilos se realizó con ayuda de su espectro NOESY (Figura 57), donde observamos la interacción espacial entre el Me-12 con el H-4 y del Me-13 con los protones H-11 y H-7.

Con relación al centro estereoquímico en C-8 donde se encuentra el grupo mesilato, este se corroboró en base a la interacción espacial observada en el NOESY entre el H-8 y el H-4, por lo cual la asignación del grupo mesilato en posición *alfa* ha sido correcta. Se observa también en el espectro NOESY la interacción entre el H-7 y el H-11 por lo cual la asignación de hidroxilo en posición *beta* fue corroborada y no hubo modificación de la estereoquímica de este centro quiral.

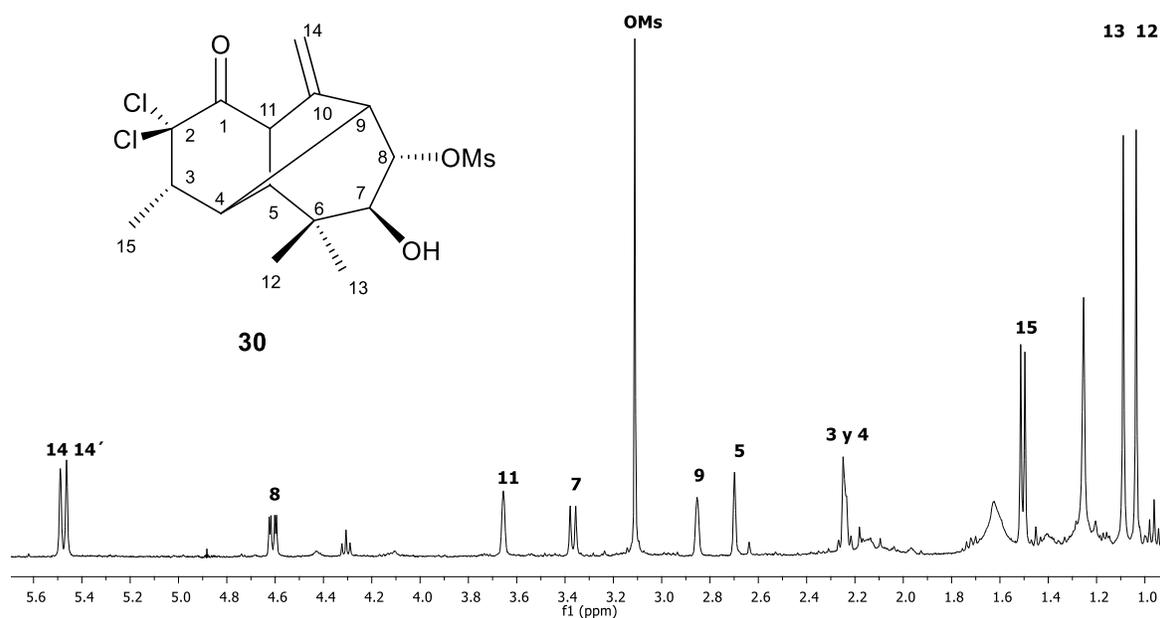
En su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 58) se observa en  $\delta$  192.30 una señal correspondiente al C=O de C-1, en 140.20 el carbono cuaternario  $\text{sp}^2$ : C-10; en

118.20 el carbono vinílico C-14, en 88.87 el carbono base de cloros, en 83.90 el carbono base de mesilato C-8, en 74.06 el carbono base de hidroxilo C-7, en 54.13 el carbono cabeza de puente C-11 y en 54.00 el carbono metínico C-9.

En  $\delta$  48.83 se observa el carbono cabeza de puente C-5. En  $\delta$  48.12 y 44.69 se observan las señales para los C-3 y C-4, dado que sus señales se encuentran traslapadas en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , no se pudo diferenciar entre sus carbonos.

En  $\delta$  38.50 se observa la señal para el C-6 base del gem-dimetilo. En  $\delta$  38.45 la señal del carbono del metilo del mesilato. Las señales de los metilos gemíales Me-12 y Me-13 en  $\delta$  21.23 y 25.66. La señal para el carbono secundario C-15 en 17.77.

Las señales del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  fueron asignadas en base a su espectro HETCOR (Tabla 15, anexos).



**Figura 55.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno **30**.

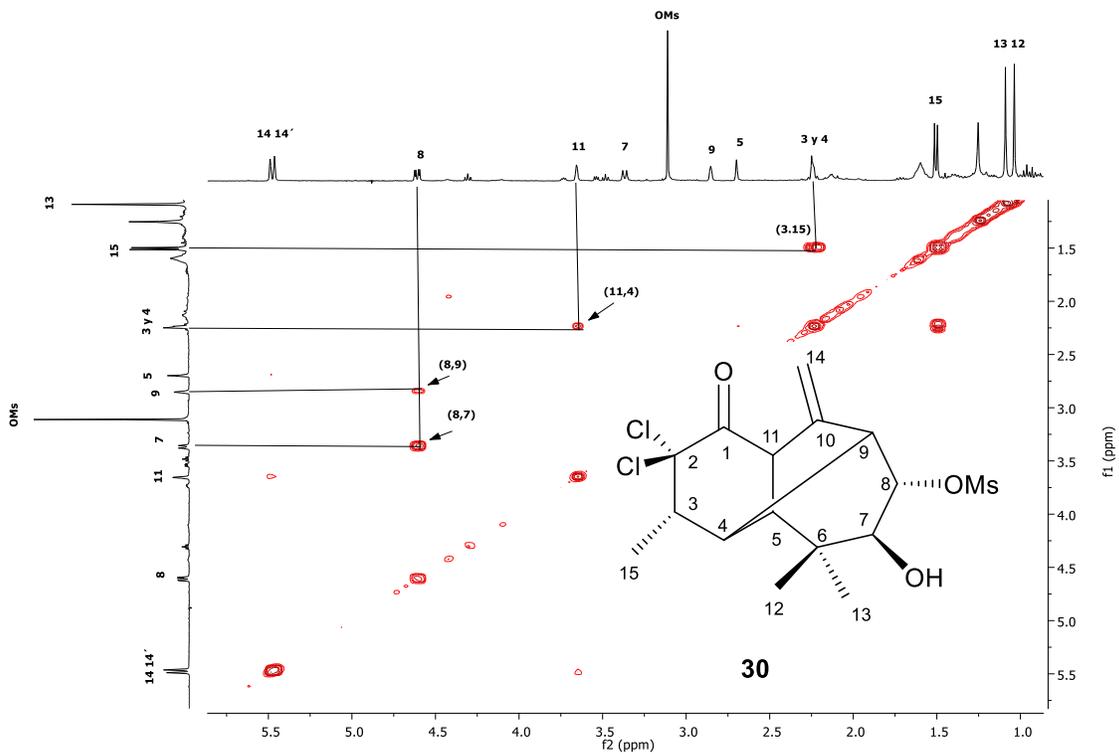


Figura 56. Espectro COSY del 7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno 30.

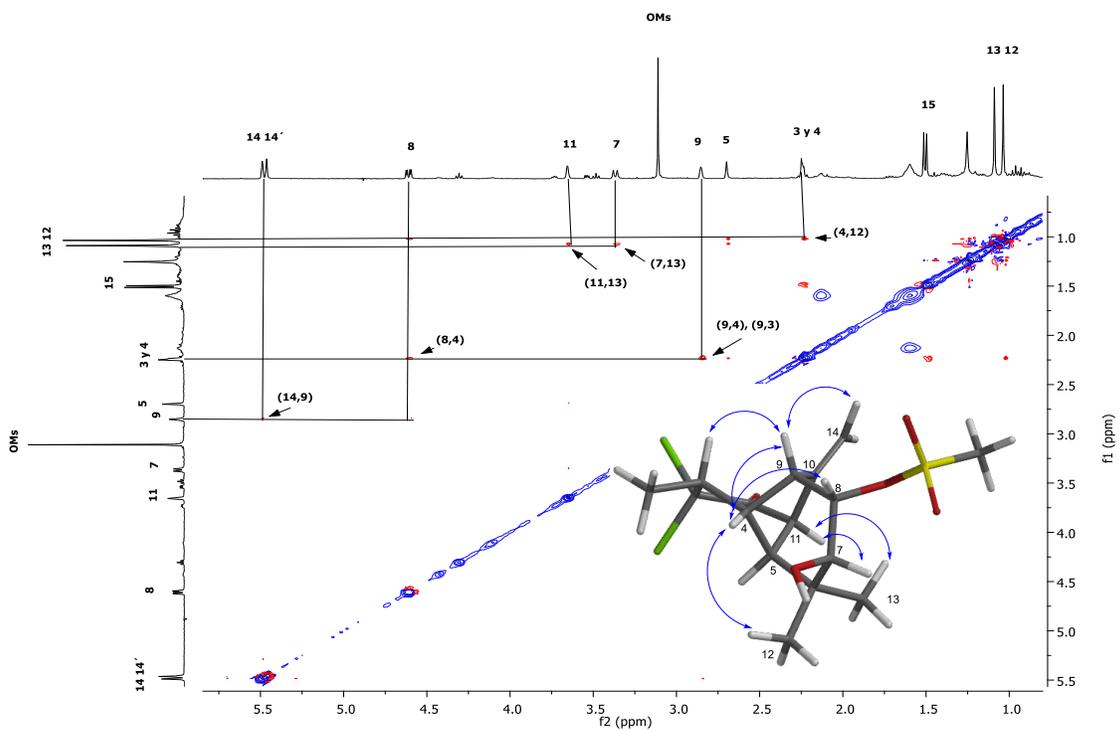
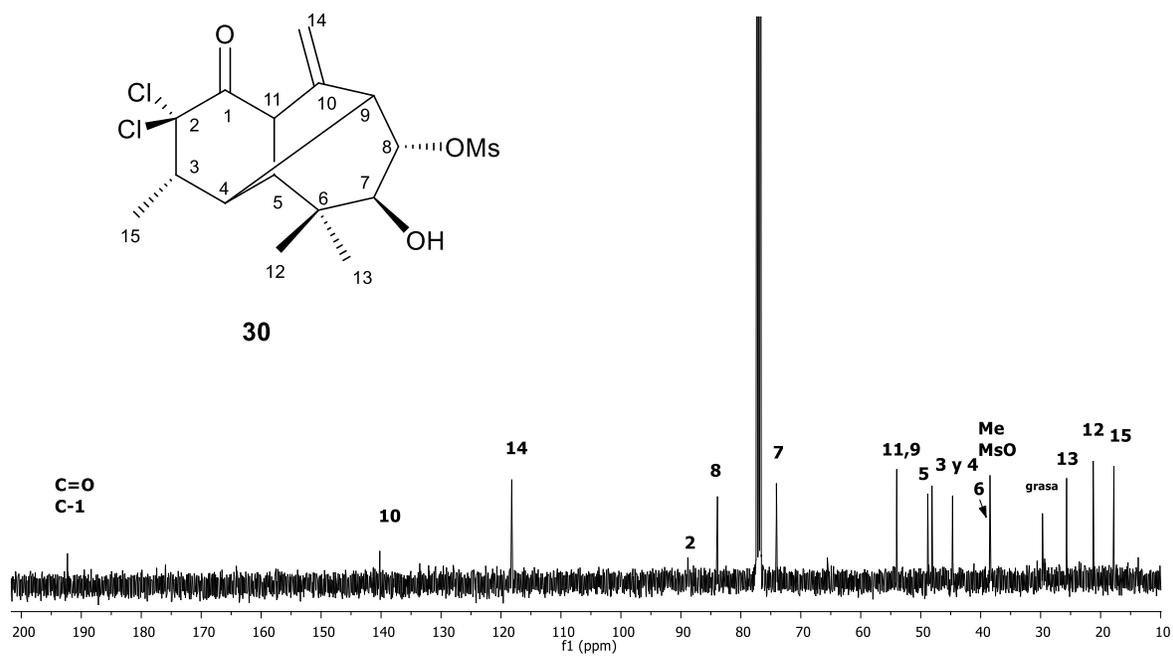


Figura 57. Espectro NOESY del 7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno 30.



**Figura 58.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  7-hidroxi-8-mesiloxy-morelieno

**30.**

## 6. Conclusiones

La reactividad de las funciones del anillo de siete miembros de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (**9**) resulta interesante, estos tres grupos oxidrilos varían en su reactividad como se observa en los derivados obtenidos: los ésteres de acetato (**10**, **16**, **17**, **18**) y los ésteres de mesilato (**19** y **20**), donde el alcohol en la posición 7 resultó el más reactivo, seguido por la posición 8 y por último el alcohol en 9. A pesar de que el diacetato **17** no sigue el patrón de reactividad observado, se piensa que este se obtiene por un mecanismo de transesterificación (análogo al mostrado en el Esquema 3) a partir del diacetato **10**.

Se oxidaron los alcoholes secundarios de los diacetatos **10** y **17** y se obtuvieron la 1,9-diona **21** y la 1,7-diona **22**, respectivamente, obteniendo cristales adecuados para rayos X de **21**.

Se sometió el derivado **21** a reacción con  $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$  en búsqueda de un posible reordenamiento, sin embargo en las pruebas realizadas se obtuvo el derivado enólico **23** que aún mantiene el esqueleto de longipinano. Se prepararon los derivados esterificados a partir de **23**: el acetato **24** y el mesilato **25**, de los cuales **25** se obtuvo en forma de cristales que resultaron aptos para su análisis por difracción de rayos X, confirmando de esta manera la presencia del doble enlace en los C-7 y C-8 y la posición de hidrógeno vinílico en la posición 7.

Se probó un segundo compuesto utilizando  $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$ , el derivado dimesilado **19**, tras varias horas de reacción en reflujo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) se obtuvo en muy bajo rendimiento su derivado hidrolizado **25**.

Se trataron los derivados mesilados **19** y **20** con KOH, obteniéndose los epóxidos **27** y **28**, respectivamente. Además sometiendo **19** a reflujo igualmente con KOH se obtiene un segundo producto, el biciclo **29**. Este biciclo resultó muy interesante dado que no solo ocurre la migración de enlace C4-C10 hacia el C4-C9 (reordenamiento de tipo Wagner-Meerwein), sino también la apertura del ciclo de 6 miembros y la descarboxilación en el C-1.

Por último se trató el epóxido **27** con  $\text{HClO}_4$ , con el cual sufre un reordenamiento de tipo Wagner-Meerwein y la migración intramolecular del grupo mesilato, obteniéndose un nuevo morelieno clorado **30**.

Por todo lo anterior, se puede concluir que se prepararon diversos derivados a partir de la 2,2'-diclorolongipinatriolona y estos se sometieron a pruebas, tanto en medio ácido como en medio básico, en búsqueda de posibles reordenamientos moleculares (los cuales no sucedieron en algunos casos) y se obtuvo un compuesto de tipo morelieno (**30**), cuyo esqueleto han sido previamente reportado, y un nuevo compuesto bicíclico **29** el cual en la búsqueda bibliográfica realizada no se encuentra previamente reportado.

## 7. Parte experimental

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

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 16F PC IR FT, empleando soluciones clorofórmicas y metanólicas en algunos casos.

Las rotaciones específicas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 empleando CHCl<sub>3</sub> y MeOH como disolvente y las concentraciones están dadas en g/100mL.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno a 300 MHz y de <sup>13</sup>C a 75 MHz, incluyendo los experimentos COSY, HMBC y NOESY se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN México, D.F. Los espectros de RMN de hidrógeno a 400 MHz y de <sup>13</sup>C a 101 MHz, así como los experimentos COSY, HETCOR y NOESY se determinaron en un equipo Varian Mercury Plus 400 en el IIQB-UMSNH.

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en con respecto al TMS. Las multiplicidades se abrevian como *s*, señal simple; *d*, señal doble; *dd*, señal doble de dobles; *dq*, señal doble de cuádruples; *qq*, señal cuádruple de cuádruples; *hept*, señal séptuple; *m*, señal múltiple.

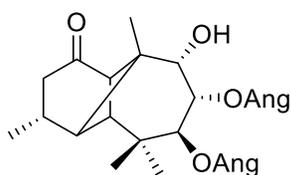
Los espectros de masa (EIMS) se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989 A acoplado a un cromatógrafo de gases.

Los análisis por difracción de rayos X se realizaron en un difractómetro Bruker-Nonius CAD4 a 298 K equipado con radiación de CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ). Los datos colectados fueron resueltos con el programa SHELXS-97.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (70-230 y 230-400 Mesh ASTM), a menos que se especifique el empleo de otro soporte.

Las representaciones en 3D en los espectros NOESY de los compuestos **27** (Figura 44), **28** (Figura 47), **29** (Figura 52) y **30** (Figura 57) se realizaron en el programa Spartan'04, se sometieron a una búsqueda conformacional utilizando el campo de fuerza de mecánica molecular (MMF94) y se representa el conformero de mayor contribución poblacional.

### 7.1. Aislamiento de Rasteviona (1)



1

La colecta de la planta *Stevia serrata* Cav. se realizó en la comunidad de El Correo, Michoacán, se separó la raíz y se dejó a secar a la sombra durante 15 días tras lo cual se trituró en molino. Se tomaron 2 Kg de raíz seca y molida y se sometieron a

reflujo hexánico durante 4 h. Se filtró y concentró el extracto. La raíz se reflujo tres veces más y se repitió el mismo proceso con lo cual se obtuvieron cuatro extractos hexánicos, de los cuales se obtuvo mezcla de cristales y mieles, los cuales fueron separados mediante decantación y filtración con vacío y posteriormente purificados mediante recrystalización. Se obtuvieron en total de los cuatro extractos 21.5 g de rasteviona (1% peso/peso, con respecto a la planta molida) en forma de cristales.

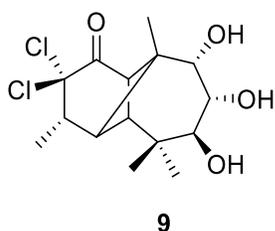
Estado físico: Cristales amorfos blancos, p.f. 128-130° C.<sup>1</sup>

Formula Molecular: C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.11 (1H, qq, *J* = 6.0, 1.5 Hz, H-3'), 6.10 (1H, qq, *J* = 6.0, 1.5 Hz, H-3''), 5.52 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-8), 5.52 (1H, s, H-7), 3.82 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-

9), 3.10 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz, H-11), 2.58 (1H, dd,  $J = 19.1, 8.6$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.36 (1H, m, H-3), 2.26 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz, H-4), 2.15 (1H, dd,  $J = 19.1, 6.9$  Hz, H-2 $\beta$ ), 2.05 (1H, s, H-5); 1.99 (3H, dq,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, Me-4'), 1.99 (3H, dq,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, Me-4''), 1.83 (3H, dq,  $J = 1.5, 1.5$  Hz, Me-5'), 1.81 (3H, dq,  $J = 1.5, 1.5$  Hz, Me-5''), 1.12 (3H, s, Me-12) 1.11 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, Me-15), 1.07 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-13).

## 7.2. 2,2'-diclorolongipinan- 7 $\beta$ ,8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ - triol-1-ona (9)



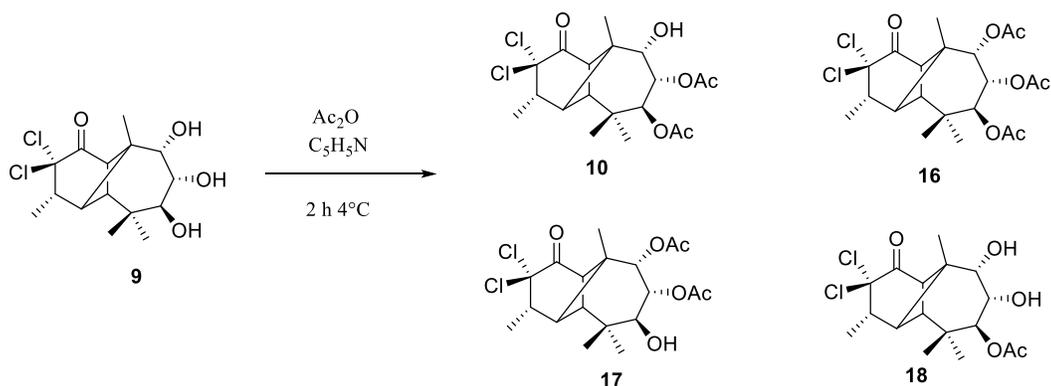
En un vial se disolvieron 500 mg de rasteviona (1), en forma de cristales, en 5 mL de piridina. En un segundo vial se disolvieron 500 mg de NaOH en 10 mL de NaOCl y se le añadieron trazas de I<sub>2</sub>. Se juntaron las dos mezclas en un vial cerrado y se dejó reaccionar durante 1 h en baño de vapor. Se extrajo sobre hielo, con AcOEt como fase orgánica, realizando lavados con HCl al 10 % las veces necesarias hasta no percibir el olor a piridina, un lavado intermedio con agua, lavado con NaHCO<sub>3</sub> (la misma cantidad que con HCl 10%) y un último lavado con agua. La fase orgánica se secó utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo la 2,2'-diclorolongipinan- 7 $\beta$ , 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ - triol-1-ona (9) con un 60 % de rendimiento.

**Estado Físico:** sólido blanco amorfo; **Punto de fusión:** 199-200 °C

**Formula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 336 g/mol

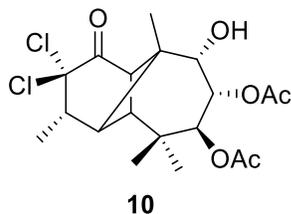
**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3.86 (1H,d,  $J = 3.2$  Hz, H-9), 3.74 (1H,dd,  $J = 10.8, 3.2$  Hz, H-8), 3.69 (1H,d,  $J = 10.8$  Hz, H-7), 3.27 (1H,d,  $J = 6.2$  Hz, H-11), 3.06 – 2.99 (1H,m, H-3), 2.56 (1H,s, H-5), 2.10 (1H,d,  $J = 6.2$  Hz, H-4), 1.38 (3H,d,  $J = 6.9$  Hz, Me-15), 1.15 (3H,s, Me-), 1.06 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

### 7.3. Acetilación de la 2,2'-diclorolongipinatriolona (9)

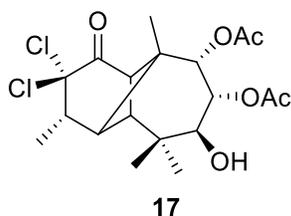


200 mg de diclorotriolona **9** se disolvieron en 2 mL de piridina y se le agregaron 2 mL de anhídrido acético, se dejó reaccionar durante 2 h a  $4^\circ\text{C}$ . Se extrajo utilizando AcOEt, como fase orgánica, sobre hielo y con lavados de HCl al 10 %,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se secó utilizando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 302.3 mg de una miel amarilla la cual es su espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  se observa una mezcla de los derivados diacetilados **10** y **17** y monoacetilado **18** en una proporción de **2:0.5:1**, respectivamente.

Para favorecer la formación del derivado monoacetilado **18** se modificaron las condiciones de reacción: se sometieron 200 mg de diclorotriolona **9** en 2 mL de piridina y se le agregó 1 mL de anhídrido acético y se dejó reaccionar durante 1h en congelador (aprox.  $-10^\circ\text{C}$ ). Se extrajo con AcOEt sobre hielo y se realizaron lavados de HCl al 10 %,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaHCO}_3$ , se secó la fase orgánica utilizando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. Se obtuvieron 390 mg de crudo de reacción como una miel amarilla con una proporción de los derivados acetilados **10** y **18** de **1:2**, respectivamente.

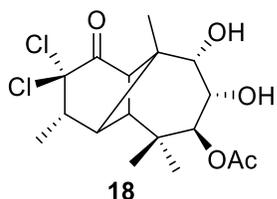
**7.3.0. 7,8-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona 10.****Estado físico:** cristales transparentes en forma de aguja.**Punto de fusión:** 178-180°C.**Formula Molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 421 g/mol<sup>14</sup>**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5.38 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, H-7),

5.24 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, H-8), 3.80 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H-9), 3.43 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-11), 3.08 – 2.96 (1H, m, H-3), 2.60 (1H, s, H-5), 2.25 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-4), 2.09 (3H, s, AcO-8), 2.08 (3H, s, AcO-7), 1.39 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.13 (3H, s, Me-14), 1.05 (3H, s, Me-12), 0.94 (3H, s, Me-13).

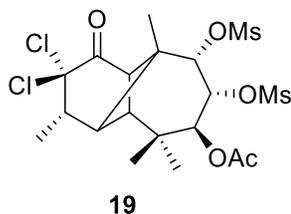
**7.3.1. 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona 17.****Estado físico:** miel transparente.**Formula Molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 421 g/mol**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5.30 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-9),

5.06 (1H, dd, *J* = 11.2, 3.3 Hz, H-8), 3.84 (1H, dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, H-7), 3.28 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-11), 3.02 (1H, m, H-3), 2.62 (1H, s, H-5), 2.31 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-4), 2.15 (3H, s, AcO), 2.05 (3H, s, AcO), 1.40 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 0.94 (3H, s, Me-13), 0.99 (3H, s, Me-12) y 1.12 (3H, s, Me-14).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz):** δ 197.38(C-1, C=O), 170.3 y 170.28 (C=O, Ac's C-8 y C-9), 88.02 (C-2), 74.13 (C-9), 71.32 (C-8), 70.14 (C-7), 51.63 (C-11), 46.47 (C-10), 46.06(C-3), 45.97(C-5), 45.52 (C-4), 35.5 (C-6), 27.12 (Me-12), 21.11 (Me-14), 20.83 y 20.79 (Me's, Ac's), 18.61 (Me-13), 15.63 (Me-15).

**7.3.2. 7-monoacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona 18.****Estado físico:** solido, cristales transparentes.**Punto de fusión:** 179-181°C.**Formula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 379 g/mol**Rotación:**  $[\alpha]_{589} +30.9$ ;  $[\alpha]_{578} +32.3$ ,  $[\alpha]_{546} +37.5$ ,  $[\alpha]_{436} +73.8$ ,  $[\alpha]_{365} +154.9$ **IR:** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  3613 cm<sup>-1</sup> (O-H), 3523 cm<sup>-1</sup> (O-H), 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O).**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  5.14 (1H, d,  $J=10.3$  Hz, H-7), 3.85 (1H, H-9), 3.82 (1H, H-8), 3.38 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-11), 3.03 (1H, m, H-3), 2.56 (1H, s, H-5), 2.16 (3H, s, AcO-7), 2.12 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-4), 1.38 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me-15), 1.15 (3H, s, Me-14), 1.02 (3H, s, Me-12) y 0.93 (3H,s, Me-13).**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz):**  $\delta$  197.24 (C-1), 171.86 (C=O, AcO), 88.43 (C-2), 76.55 (C-9), 73.89 (C-7), 69.57 (C-8), 50.69 (C-11), 47.14 (C-10), 46.10 (C-3), 45.96 (C-5), 45.38 (C-4), 35.08 (C-6), 27.28 (Me-13), 21.97 (Me-14), 21.05 (Me-AcO), 19.62 (Me-12), 15.73 (Me-15).**Espectro de masa EIMS:**  $m/z$  264 (21), 238 (13), 208 (27), 147 (20), 109 (11), 91 (34), 43 (100), 39 (29).

#### 7.4. 7-acetato-8,9-mesiloxi de la 2,2'-diclorolonpinan-1-ona (19)



En un vial se disolvieron 400 mg de monoacetato **18** en 4 mL de piridina y se le agregaron 0.8 mL de MsCl en baño de hielo, se tapó y se dejó reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo se extrajo con

AcOEt sobre hielo y se realizaron lavados de HCl al 10 %, H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, se obtuvo como producto el 7-acetato-8,9-mesilato de la 2,2'-diclorotriolona **19** en un 69 % de rendimiento.

**Estado físico:** solido cristalino; **Punto de descomposición:** +200°C.

**Formula Molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>S<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 535g/mol

**Rotación:** [α]<sub>589</sub> +2.1; [α]<sub>578</sub> +2.1, [α]<sub>546</sub> +2.4, [α]<sub>436</sub> +5.5, [α]<sub>365</sub> +8.2.

**IR:** (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 1744 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1359 cm<sup>-1</sup> (S=O, asimétrica), 1180 cm<sup>-1</sup> (S=O, simétrica).

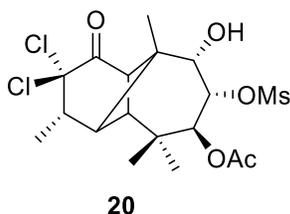
**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5.27 (1H,d, *J* = 10.5 Hz, H-7), 4.99 (H-9), 4.96 (H-8), 3.34 (1H,d, *J* = 6.5 Hz, H-11), 3.24 (3H, s, Me-MsO), 3.13 (3H, s, Me-Mso), 3.07 (1H, m, H-3), 2.68 (1H, s, H-5), 2.24 (1H,d, *J* = 6.5 Hz, H-4), 2.17 (3H, s, AcO), 1.41 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.20 (3H, s, Me-14), 1.10 (3H, s, Me-12), 0.99 (3H, s, Me-13).

**RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 195.62 (C-1), 170.39 (C=O, AcO), 87.37 (C-2), 84.07 (C-9), 76.01 (C-8), 69.39 (C-7), 51.18 (C-11), 46.86 (C-10), 46.02 (C-3), 45.86 (C-4), 45.70 (C-5), 39.55(Me-Mso), 39.51 (Me-Mso), 34.83 (C-6), 26.70 (Me-13), 21.11(Me-14), 20.95 (Me-AcO), 19.49 (Me-12), 15.67 (Me-15).

**Espectro de masa EIMS:**  $m/z$  463 (10), 328 (14), 300 (23), 248 (28), 161 (24), 79 (41), 43 (100), 39 (19).

**Rayos X:** cristal ortorrómbico,  $P 2_12_12_1$ ,  $a = 9.1194$  (3) Å,  $b = 10.867$  (4) Å,  $c = 24.6562$  (8) Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $R=4.21$ .

### 7.5. 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (20)



En un vial se disolvieron 200 mg de monoacetato **18** en 2 mL de piridina y se le agregaron 0.4 mL de MsCl en baño de hielo, se tapó y se dejó reaccionar durante 24 h a 4 °C. Una vez transcurrido el tiempo se extrajo con AcOEt sobre hielo y se

realizaron lavados de HCl al 10 %, H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, se obtuvo como producto el 7-acetato-8-mesiloxi-9-hidroxi de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona **20** en un 41 % de rendimiento.

**Estado físico:** solido ceroso.

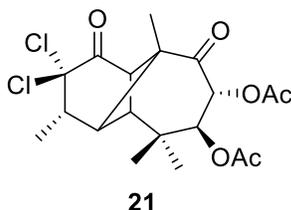
**Formula Molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>S; **Peso Molecular:** 457 g/mol

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  5.41 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz, H-7), 4.85 (1H, dd,  $J = 11.1, 2.6$  Hz, H-8), 4.00 (1H, s, H-9), 3.41 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-11), 3.24 (1H, s<sub>a</sub>, OH), 3.09 (3H, s, Me-MsO), 3.04 (1H, m, H-3), 2.61 (1H, s, H-5), 2.19 (1H, H-4), 2.16 (3H, s, Me-AcO), 1.39 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me-15), 1.16 (3H, s, Me-14), 1.07 (3H, s, Me-12), 0.96 (3H, s, Me-13).

**RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  196.69 (C=O, C-1), 170.13 (C=O, AcO), 88.15 (C-2), 79.16 (C-8), 75.21 (C-9), 69.75 (C-7), 69.69 (C-11), 50.59 (C-10), 47.24 (C-3), 45.95 (C-

5), 45.77 (C-4), 45.34 (Me-MsO), 39.07 (C-6), 26.95 (Me-13), 21.70 (Me-14), 20.96 (Me-AcO), 19.75 (Me-12), 15.63 (Me-15).

### 7.6. 8,7-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinan-1,9-diona (21)



En un vial se disolvieron 500 mg del 7,8-diacetato **10** en 4 mL de ácido acético (glacial) y en un segundo vial se disolvieron 500 mg de  $\text{CrO}_3$  en 3 mL de ácido acético y se le agregaron 2 gotas de agua para mejorar la solvatación del  $\text{CrO}_3$ . Se juntaron las

mezclas de ambos viales y se dejó reaccionar durante 1:30 h a temperatura ambiente. Se extrajo sobre hielo con AcOEt como fase orgánica, se realizaron lavados con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  (saturada) hasta quitar la coloración verde debido a la reducción de cromo. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (anhidro), se filtró y se concentró en rotavapor. Después de la purificación en columna cromatográfica se obtuvo con un 59% de rendimiento la 1,9-diona **21**.

**Estado físico:** solido, cristales en forma de agujas finas; **Punto de fusión:** 220-222 °C.

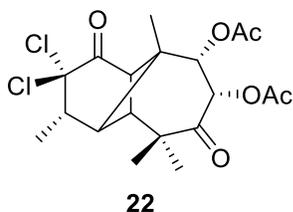
**Formula Molecular:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Cl}_2$ ; **Peso Molecular:** 419g/mol

**RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5.58 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, H-8), 5.11 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, H-7), 3.22 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-11), 3.08 (1H, m, H-3), 2.86 (1H, s, H-5), 2.76 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-4), 2.15 (3H, s, Me-AcO), 2.13 (3H, s, Me-AcO), 1.46 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me-15), 1.19 (3H, s, Me-12), 1.16 (3H, s, Me-14) y 1.03 (3H, s, Me-13).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101MHz):**  $\delta$  200.05 y 193.78 (C=O C-1 y C-9), 169.89 y 169.45 (C=O, AcO's), 87.38 (C-2), 74.82 (C-8), 71.49 (C-7), 54.72 (C-10), 53.22 (C-11), 46.15 (C-3), 45.84 (C-5), 45.79 (C-4), 29.68 (C-6), 26.77 (Me-13), 20.62 y 20.50 (Me's-AcO's), 20.35 (Me-12), 16.80 (Me-14), 15.38 (Me-15).

**Rayos X:** monoclinico,  $P 2_1$ ,  $a = 13.2613 (15) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.5676 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.2587 (4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $R=3.63$ .

### 7.7. 8,9-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriol-1,9-diona (22)



Se tomaron 100 mg de mezcla de los diacetatos **10** y **17** en un vial y se disolvieron con 2 mL de ácido acético glacial. En un segundo vial se pesaron 100 mg de  $\text{CrO}_3$  y se disolvieron en 2 mL de ácido acético glacial y se le agregaron 2 gotas de agua para mejorar la solubilidad de  $\text{CrO}_3$ . Se unieron las dos disoluciones en un solo vial, se tapó y se dejó reaccionar durante 1:30 h a temperatura ambiente. Se extrajo utilizando  $\text{AcOEt}$  sobre hielo y con lavados con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  hasta quitar la coloración verde debido a la reducción de cromo. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Después de la purificación en columna cromatográfica se obtuvo la 1,7 diona **22**.

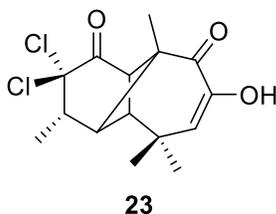
**Estado físico:** solido ceroso.

**Formula Molecular:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Cl}_2$ ; **Peso Molecular:** 419 g/mol

**RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5.74 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz, H-8), 5.44 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz, H-9), 3.15 (1H, m, H-3), 3.11 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-11), 2.77 (1H, s, H-5), 2.65 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-4), 2.13 (3H, s, Me-AcO), 2.12 (3H, s, Me-AcO), 1.48 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me-15), 1.30 (3H, s, Me-12), 1.15 (3H, s, Me-13), 1.05 (3H, s, Me-14).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101MHz):**  $\delta$  202.96 y 196.19 (C=O, C-1 y C-7), 170.16 y 169.91 (C=O AcO's), 87.49 (C-2), 74.03 (C-8), 73.90 (C-9), 52.90 (C-11), 47.25 (C-10), 46.74 (C-4), 46.13 (C-3), 45.55 (C-6), 44.41 (C-5), 24.88 (Me-12), 22.67 (Me-13), 21.32 (Me-14), 20.68 y 20.42 (Me-AcO's), 15.71 (Me-15).

### 7.8. 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona (23)



Se disolvieron 150 mg de 8,7-diacetato de la 2,2'-diclorolongipinantriol-1,9-diona **21** en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le agregaron 0.5 mL de Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>, se dejó reaccionar durante 9 h en reflujo. Se extrajo utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre hielo y se realizaron tres lavados de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anhidro), se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo en un 60 % de rendimiento la 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona **23**.

**Estado físico:** solido blanco en forma de cabellos finos, **Punto de fusión:** 64 -66 °C

**Formula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 317g/mol

**Rotación:** [α]<sub>589</sub> +30.0; [α]<sub>578</sub> +31.5, [α]<sub>546</sub> +36.5, [α]<sub>436</sub> +117.0, [α]<sub>365</sub> +393.5.

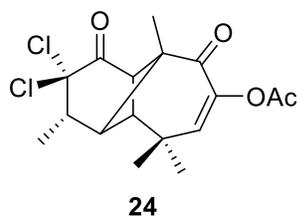
**IR:** (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 3424 cm<sup>-1</sup> (O-H), 1741 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1726 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1680 cm<sup>-1</sup> (C=C)

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.28 (1H, s, OH), 5.78 (1H, d, J=1.7 Hz, H-7), 3.31 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-11), 3.11 (1H, m, H-3), 2.89 (1H, s, H-5), 2.42 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-4), 1.41 (3H, d, J = 6.9 Hz, Me-15), 1.26 (3H, s, Me-14), 1.20 (3H, s, Me-12\* ), 1.19 (3H, s, Me-13\*).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz):** δ 196.56 (C=O, C-1), 195.66 (C=O,C-9), 141.69 (C-8), 122.70 (C-7), 87.71 (C-2), 52.98 (C-11), 52.58 (C-10), 46.38 (C-3), 45.15 (C-4), 44.90 (C-5), 35.57 (C-6), 29.13 y 28.82 (Me 12 y 13), 17.38(Me-14), 15.43 (Me-15).

**Espectro de masa EIMS:** m/z 316 (2) [M-1]<sup>+</sup>, 281 (13), 245 (27), 209 (31), 150 (40), 135 (45), 83 (100), 39 (56).

### 7.9. 8-acetoxi-longipin-7-en-1,9-diona (24)



Se disolvieron 30 mg de 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona **23** en 0.8 mL de piridina y se le agregaron 0.8 mL de anhídrido acético, se dejó reaccionar durante 2 h a 4°C. Se extrajo utilizando AcOEt sobre hielo y se realizaron lavados de HCl al 10 %, H<sub>2</sub>O, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y al finalizar con H<sub>2</sub>O. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo el 8-acetoxi-longipin-7-en-1,9-diona **24** en un 75 % de rendimiento.

**Estado físico:** solido blanco amorfo; **Punto de fusión:** 140-142° C

**Formula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 359 g/mol

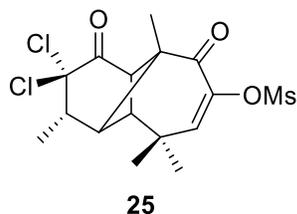
**Rotación:** [α]<sub>589</sub> +45.9; [α]<sub>578</sub> +49.1, [α]<sub>546</sub> +60.0, [α]<sub>436</sub> +161.4.

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.03 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, H-7), 3.38 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-11), 3.11 (1H, m, H-3), 2.89 (1H, s, H-5), 2.50 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-4), 2.21 (3H, s, Me-AcO), 1.42 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.23 (3H, s, Me-12), 1.22 (3H, s, Me-13), 1.20 (3H, s, Me-14).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz):** δ 195.46 (C=O, C-1), 192.97 (C=O, C-9), 169.35 (C=O, AcO), 140.38 (C-8), 137.30 (C-7), 87.83 (C-2), 53.41 (C-10), 53.11 (C-11), 46.27 (C-3), 45.22 (C-4), 44.58 (C-5), 36.13 (C-6), 28.36 y 28.15 (Me-12 y Me-13), 20.32 (Me-AcO), 17.27 (Me-14), 15.36 (Me-15).

**Espectro de masa EIMS:** m/z 281 (50), 247 (29), 209 (26), 135 (29), 91 (36), 83 (81), 43 (100), 39 (29).

### 7.10. 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9-diona (25)



Se disolvieron 54.7 mg de 8-hidroxi-longipin-7-en-1,9-diona **23** en 0.5 mL de piridina y se le agregaron 0.1 mL de cloruro de metansulfonilo (en baño de hielo), se dejó reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente. Se extrajo utilizando AcOEt sobre hielo y se realizaron lavados de HCl al 10 %, H<sub>2</sub>O, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y al finalizar con H<sub>2</sub>O. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo el 8-mesiloxi-longipin-7-en-1,9-diona **25**.

**Estado físico:** solido, cristales transparentes, **punto de fusión:** 189-190° C

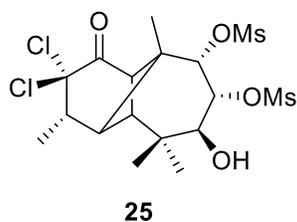
**Formula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>S; **Peso Molecular:** 395 g/mol

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.40 ( 1H, d, *J* = 1.6 Hz, H-7), 3.35 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-11), 3.32 (3H, s, Me-Mso), 3.14 – 3.05 (1H, m, H-3), 2.91 (1H, s, H-5), 2.46 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-4), 1.42 ( 3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.26 (3H, s, Me-12), 1.26 (3H, s, Me-Me-13), 1.22 (3H, s, Me-14).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz):** δ 195.06 y 193.30 (C=O's C-1 y C-9), 142.23 (C-7), 139.18 (C-8), 87.62 (C-2), 53.50 (C-10), 52.81 (C-11), 46.26 (C-3), 45.05 (C-4), 44.40 (C-5), 39.43 (Me- Mso) , 36.48 (C-6), 28.12 (Me-12\*), 27.89 (Me-13\*), 17.35 (Me-14), 15.33 (Me-15).

**Rayos X:** cristal ortorrómbico, P 2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, *a* = 7.2458 (15) Å, *b* = 9.8515 (13) Å, *c* = 24.841 (4) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, R=2.2.

### 7.11. 7-hidroxi-8,9-mesiloxi- 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (**26**)



Se sometieron 200 mg de dimesilato **19** en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le agregaron 0.8 mL de Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub> sobre baño de hielo. Se dejó reaccionar durante 60 h en reflujo. Se extrajo utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre hielo y se realizaron lavados con disolución saturada de

NaHCO<sub>3</sub> y al finalizar con H<sub>2</sub>O. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo el 7-hidroxi-8,9-mesiloxi- 2,2'-diclorolongipinan-1-ona **26**, en un 10 % de rendimiento.

**Estado físico:** miel transparente.

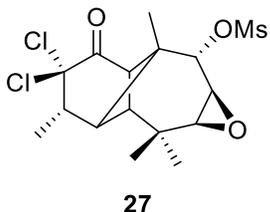
**Formula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>S; **Peso Molecular:** 493 g/mol

**Rotación:** [α]<sub>589</sub> +23.3; [α]<sub>578</sub> +24.4, [α]<sub>546</sub> +27.7, [α]<sub>436</sub> +47.0, [α]<sub>365</sub> +69.6.

**IR:** (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 3603 cm<sup>-1</sup> (O-H), 1742 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1360 cm<sup>-1</sup> (S=O), 1174 cm<sup>-1</sup> (S=O).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5.06 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-9), 4.81 (1H, dd, *J* = 10.9, 2.9 Hz, H-8), 3.84 (1H, dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, H-7), 3.22 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-11), 3.20 (3H, s, Me-MsO) y 3.19 (3H, s, Me-MsO), 3.05 (1H, m, H-3), 2.66 (1H, s, H-5), 2.54 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, OH), 2.23 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-4), 1.41 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-15), 1.16 (3H, s, Me-14), 1.13 (3H, s, Me-13), 1.02 (3H, s, Me-12).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz):** δ 196.28 (C-1), 87.53 (C-2), 85.17 (C-9), 78.01 (C-8), 69.58 (C-7), 51.08 (C-11), 46.81 (C-10), 46.09 (C-3), 45.73 (C4 y C-5), 39.41 y 39.04 (Me-MsO's), 35.53 (C-6), 27.07 (C-13), 21.23 (C-14), 18.51 (C-12), 15.61 (C-15).

**7.12. 7,8-epoxi-9-mesiloxi-lonpininan-1-ona 27.**

Se tomaron en un vial 47 mg del dimesilato acetato **19**, se disolvieron en 4 mL de MeOH y se le agregaron 4 gotas de de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 47 mg de KOH y se agitó hasta que todo quedó disuelto.

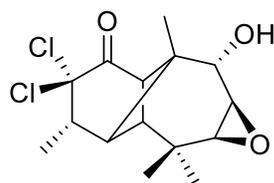
Se dejó reaccionar durante media hora en agitación magnética. Una vez transcurrido ese tiempo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y hielo, realizando 3 lavados con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo el 7,8-epoxi-9mesiloxi-lonpininan-1-ona **27** en un 68% de rendimiento.

**Estado físico:** cristales transparentes en forma de aguja; **Punto de fusión:** 119-120 °C.

**Formula Molecular:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}$ ; **Peso Molecular:** 397 g/mol

**RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5.23 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H-9), 3.62 (1H, dd,  $J=3.1, 2.5$  Hz, H-8), 3.23 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-11), 3.15 (3H, s, Me-MsO), 3.04 (1H, dd,  $J = 3.1, 1.5$  Hz, H-7), 2.99 (1H, m, H-3), 2.74 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-4), 2.47 (1H, s, H-5), 1.35 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, Me-15), 1.20 (3H, s, Me.12), 1.121 (3H, s, Me- 14\*) 1.117 (3H, s, Me-13\*).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101MHz):**  $\delta$  196.66 (C=O, C-1), 88.27 (C-2), 81.99 (C-9), 65.40 (C-7), 58.06 (C-8), 52.69 (C-11), 46.70 (C-10), 46.46 (C-3), 43.90 (C-4), 43.81 (C-5), 38.93 (Me-Mso), 33.04 (C-6), 26.58 (Me-12), 24.47 (Me-14 o Me-13), 21.56 (Me-13 o Me-14), 15.72 (Me-15).

**7.13. 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona (28)****28**

Se tomaron en un vial 100 mg del mesilato acetato **20**, se disolvieron en 6 mL de MeOH y se le agregaron 100 mg de KOH y se agitó hasta que todo quedó disuelto. Se dejó reaccionar durante media hora en agitación magnética. Una vez transcurrido

ese tiempo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hielo, realizando 3 lavados con H<sub>2</sub>O. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo el 7,8-epoxi-9 hidroxi-lonpininan-1-ona **28**.

**Estado físico:** solido amorfo; **Punto de fusión:** 184-186 °C.

**Formula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 319 g/mol

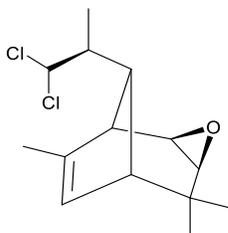
**Rotación:** [α]<sub>589</sub> +2.9; [α]<sub>578</sub> +3.8, [α]<sub>546</sub> +5.0, [α]<sub>436</sub> +20.6, [α]<sub>365</sub> +88.5.

**IR:** (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 3610 cm<sup>-1</sup> (O-H), 1733 cm<sup>-1</sup> (C=O)

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.21 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H-9), 3.35 (1H, dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, H-8), 3.24 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, H-11), 3.00 – 2.93 (2H, m, H-7 y H-3), 2.66 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, H-4), 2.43 (1H, s, H-5), 1.99 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, OH). 1.34 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.19 (3H, s, Me-12), 1.11 (3H, s, Me-14), 1.09 (3H, s, Me-13).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz):** δ 197.45 (C=O, C-1), 88.97 (C-2), 73.73 (C-9), 65.39 (C-7), 60.49 (C-8), 52.28 (C-11), 47.75 (C-10), 46.55 (C-3), 43.87 (C-5), 43.61 (C-4), 33.19 (C-6), 26.55 (Me-12), 24.59 (Me-13), 21.59 (Me-14), 15.77 (Me-15).

**Espectro de masa EIMS:** m/z 285 (14), 147 (36), 119 (46), 105 (60), 91 (100), 77 (79), 39(79).

**7.14. 4, 4, 7-trimetil-2,3-epoxi-8-(1'-metil-2'2'-dicloroetilo)-biciclo [3,2,1] octan-6-eno (299)****29**

Se tomaron en un vial 70 mg del dimesilato acetato **19**, se disolvieron en 6 mL de MeOH y se le agregaron 4 gotas de de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 80 mg de KOH y se agitó hasta que todo quedó disuelto. Se dejó reaccionar durante 2:30 h en reflujo. Una vez transcurrido ese tiempo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hielo, realizando 3 lavados con H<sub>2</sub>O. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor.

**Estado físico:** Miel transparente.

**Formula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>OCl<sub>2</sub>; **Peso Molecular:** 275 g/mol

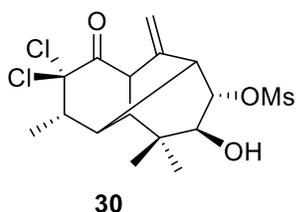
**Rotación:** [ $\alpha$ ]<sub>589</sub> +2.9; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> +3.8, [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> +5.0, [ $\alpha$ ]<sub>436</sub> +20.6, [ $\alpha$ ]<sub>365</sub> +88.5

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  5.85 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz, H-2), 5.38 (1H, s, H-11), 3.35 (1H, dd,  $J$  = 3.9 Hz, 3.5 Hz, H-8), 2.57 (1H, d,  $J$  = 3.5 Hz, H-9), 2.54 (1H, dd,  $J$  = 3.9, 1.5 Hz, H-7), 2.16 (1H, d,  $J$  = 9.9 Hz, H-4), 1.99 (1H, m, H-3), 1.94 (1H, s, H-5), 1.85 (3H, s, Me-14), 1.14 (3H, s, Me-12), 1.11 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz, Me-15), 0.89 (3H, s, Me-13).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz):**  $\delta$  143.28 (C-10), 126.00 (C-11), 77.97 (C-2), 57.12 (C-7), 54.84 (C-8), 52.62 (C-5), 46.75 (C-4), 46.71 (C-9), 42.75 (C-3), 31.74 (C-6), 26.09 (Me-12), 25.58 (Me-13), 16.72 (Me-14), 11.90 (Me-15).

**Espectro de masa EIMS:** m/z 274 (1) [M-1]<sup>+</sup>, 239 (7), 167 (23), 131 (46), 119 (66), 107 (87), 91 (100), 77 (47), 39 (36).

### 7.15. 7-hidroxi-8-mesiloxi-morelieno (30)



Se disolvieron 25 mg del epóxido **27** en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se le agregaron 3 gotas de  $\text{HClO}_4$  se dejó reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo se extrajo utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como fase orgánica y se le realizaron lavados de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (anhidro), se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo el morelieno **30** en un 30 % de rendimiento.

**Estado físico:** Miel transparente.

**Formula Molecular:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{OCl}_2$ ; **Peso Molecular:** 275 g/mol

**RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5.49 (1H, s) y 5.46 (1H, s) (14 y 14'), 4.61 (1H, dd,  $J = 9.2, 3.0$  Hz, H-8), 3.66 (1H, s, H-11), 3.37 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, H-7), 3.11 (3H, s, Me-Mso), 2.85 (1H, s, H-9), 2.70 (1H, s, H-5), 2.28 – 2.20 (2H, m, H-3 y H-4), 1.51 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, Me-15), 1.09 (3H, s, Me-12), 1.04 (3H, s, Me-13).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  192.30 (C=O, C-1), 140.20 (C-10), 118.20 (C-14), 88.87 (C-2), 83.90 (C-8), 74.06 (C-7), 54.13 (C-11), 54.00 (C-9), 48.83 (C-5), 48.12 (C-3 o C-4), 44.69 (C-3 o C-4), 38.50 (C-6), 38.45 (Me- MsO), 25.66 (Me-12), 21.23 (Me-13), 17.77 (Me-15).

## 8. Anexos

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$
1	197.38	C=O	-
2	88.02	C	-
3	46.06	CH	3.02
4	45.52	CH	2.31
5	45.97	CH	2.62
6	35.5	C	-
7	70.14	CH	3.84
8	71.32	CH	5.06
9	74.13	CH	5.30
10	46.47	C	-
11	51.63	CH	3.28
12	27.12	CH <sub>3</sub>	0.99
13	18.61	CH <sub>3</sub>	0.94
14	21.11	CH <sub>3</sub>	1.12
15	15.63	CH <sub>3</sub>	1.40
AcO	170.3	C=O	-
AcO	170.2	C=O	-
Me-AcO	20.83	CH <sub>3</sub>	2.15 o 2.05
Me-AcO	20.79	CH <sub>3</sub>	2.05 o 2.15

**Tabla 2.** Resumen de correlaciones espectro HETCOR del 8,9-diacetato **17**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$	gHMBC
1	197.2	C=O	-	-
2	88.4	C	-	-
3	46.10	CH	3.03	88.4, 47.14, 45.96, 45.38, 15.73
4	45.38	CH	2.12	88.4, 76.55, 50.69, 47.14, 45.96, 35.08, 15.73
5	45.96	CH	2.56	197.2, 73.8, 50.69, 47.14, 46.10, 45.38, 35.08, 27.28, 19.62.
6	35.08	C	-	-
7	73.8	CH	5.14	171.8, 76.55, 69.5, 35.08, 27.28, 19.62
8	69.5	CH	3.82	
9	76.55	CH	3.85	73.8, 69.5, 50.69, 21.97
10	47.14	C	-	-
11	50.69	CH	3.38	197.2, 88.4, 77.55, 47.14, 45.38, 35.08
12	19.62	CH <sub>3</sub>	1.02	73.08, 45.96, 35.08, 27.28
13	27.28	CH <sub>3</sub>	0.93	73.8, 45.96, 35.08, 19.62
14	21.97	CH <sub>3</sub>	1.15	76.55, 50.69, 47.14, 45.38
15	15.73	CH <sub>3</sub>	1.38	88.4, 46.10, 45.38
AcO	171.8	C=O	-	-
Me-AcO	21.05	CH <sub>3</sub>	2.16	171.8

**Tabla 3.** Resumen de correlaciones de los espectros HSQS y HMBC del monoacetato **18**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$	gHMBC
<b>1</b>	195.62	C=O	-	-
<b>2</b>	87.37	C	-	-
<b>3</b>	46.02	CH	3.07	87.37, 46.86, 45.86, 15.67
<b>4</b>	45.86	CH	2.24	88.37, 15.67
<b>5</b>	45.70	CH	2.68	195.62, 69.39, 51.18, 46.86, 46.02, 34.83, 26.70, 19.49
<b>6</b>	34.83	C	-	-
<b>7</b>	69.39	CH	5.27	170.39, 84.07, 76.1, 34.83, 26.70, 19.49
<b>8</b>	76.1	CH	4.96	84.07, 69.39, 34.83
<b>9</b>	84.07	CH	4.99	76.1, 69.39, 51.18, 46.86, 21.11
<b>10</b>	46.86	C	-	-
<b>11</b>	51.18	CH	3.34	195.62, 87.37, 84.07, 46.86, 45.70, 34.83
<b>12</b>	19.49	CH <sub>3</sub>	1.10	69.39, 45.70, 34.83, 26.70
<b>13</b>	26.70	CH <sub>3</sub>	0.99	69.39, 45.70, 34.83, 19.49
<b>14</b>	21.11	CH <sub>3</sub>	1.20	84.07, 51.18, 46.86, 46.02
<b>15</b>	15.67	CH <sub>3</sub>	1.41	87.37, 46.02, 45.86
<b>AcO</b>	170.39	C=O	-	-
<b>Me-AcO</b>	20.95	CH <sub>3</sub>	2.17	170.39
<b>Me-Mso</b>	39.55	CH <sub>3</sub>	3.24	-
<b>Me-Mso</b>	39.51	CH <sub>3</sub>	3.13	-

**Tabla 4.** Resumen de correlaciones de los espectros HSQS y HMBC del dimesilato **19**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$
<b>1</b>	196.69	C=O	-
<b>2</b>	88.15	C	-
<b>3</b>	47.24	CH	3.04
<b>4</b>	45.77	CH	2.19
<b>5</b>	45.95	CH	2.61
<b>6</b>	39.07	C	-
<b>7</b>	69.75	CH	5.41
<b>8</b>	79.16	CH	4.85
<b>9</b>	75.21	CH	4.00
<b>10</b>	50.59	C	-
<b>11</b>	69.69	CH	3.41
<b>12</b>	19.75	CH <sub>3</sub>	1.07
<b>13</b>	26.95	CH <sub>3</sub>	0.96
<b>14</b>	21.70	CH <sub>3</sub>	1.16
<b>15</b>	15.63	CH <sub>3</sub>	1.39
<b>AcO</b>	170.13	C=O	-
<b>Me-AcO</b>	20.96	CH <sub>3</sub>	2.16
<b>Me-Mso</b>	45.34	CH <sub>3</sub>	3.09

**Tabla 5.** Resumen de correlaciones del espectro HETCOR del monomesilato **20**.

#	$\delta_c$	Tipo de Carbono	$\delta_H$
1	200.05	C=O	-
2	87.38	C	-
3	46.15	CH	3.08
4	45.79	CH	2.76
5	45.84	CH	2.86
6	29.68	C	-
7	71.49	CH	5.11
8	74.82	CH	5.58
9	193.78	C=O	-
10	54.72	C	-
11	53.22	CH	3.22
12	20.35	CH <sub>3</sub>	1.19
13	26.77	CH <sub>3</sub>	1.03
14	16.80	CH <sub>3</sub>	1.16
15	15.38	CH <sub>3</sub>	1.46
AcO	169.89	C=O	-
AcO	169.45	C=O	-
Me-AcO	20.62	CH <sub>3</sub>	2.13 o 2.15
Me-AcO	20.50	CH <sub>3</sub>	2.13 o 2.15

**Tabla 6.** Resumen de correlaciones del espectro HETCOR del 1,9-diona **21**.

#	$\delta_c$	Tipo de Carbono	$\delta_H$
1	202.96	C=O	-
2	87.49	C	-
3	46.13	CH	3.15
4	46.74	CH	2.65
5	44.41	CH	2.77
6	45.55	C	-
7	196.19	C=O	-
8	74.03	CH	5.74
9	73.90	CH	5.44
10	47.25	C	-
11	52.90	CH	3.11
12	24.88	CH <sub>3</sub>	1.30
13	22.67	CH <sub>3</sub>	1.15
14	21.33	CH <sub>3</sub>	1.05
15	15.71	CH <sub>3</sub>	1.48
AcO	170.16	C=O	-
AcO	169.91	C=O	-
Me-AcO	20.68	CH <sub>3</sub>	2.13 o 2.12
Me-AcO	20.42	CH <sub>3</sub>	2.13 o 2.12

**Tabla 7.** Resumen de correlaciones del espectro HETCOR del 1,7-diona **22**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$	gHMBC
1	196.56	C=O	-	-
2	87.71	C	-	-
3	46.38	CH	3.11	52.98, 45.15, 15.43
4	45.15	CH	2.42	52.98, 35.57, 15.43
5	44.90	CH	2.89	122.7, 52.98, 46.38, 35.57, 29.13
6	35.57	C	-	-
7	122.7	CH	5.78	195.66, 141.69, 44.9, 29.82
8	141.69	C	-	.-
9	195.66	C=O	-	-
10	52.58	C	-	-
11	52.98	CH	3.31	45.15
12*	29.13	CH <sub>3</sub>	1.20	44.9, 35.57, 28.9
13*	28.82	CH <sub>3</sub>	1.19	44.9, 35.57, 29.13
14	17.38	CH <sub>3</sub>	1.26	52.98, 44.9
15	15.43	CH <sub>3</sub>	1.41	46.38, 45.15

**Tabla 8.** Resumen de correlaciones del espectro HSCQC y HMBC del enol **23**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$	gHMBC
1	195.46	C=O	-	-
2	87.83	C	-	-
3	46.27	CH	3.11	87.83, 53.41, 45.22, 44.58, 15.36
4	45.22	CH	2.50	195.46, 193.97, 87.83, 53.11, 44.58, 36.13, 15.36
5	44.58	CH	2.89	137.3, 53.41, 46.27, 45.22, 36.13, 28.15, 17.27
6	36.13	C	-	-
7	137.30	CH	6.03	192.97, 140.38, 44.58, 28.15
8	140.38	C	-	.-
9	192.97	C=O	-	-
10	53.41	C	-	-
11	53.11	CH	3.38	195.46, 192.97, 87.83, 53.41, 45.22, 36.13
12*	28.36	CH <sub>3</sub>	1.23	137.3, 44.58, 36.13, 28.15
13*	28.15	CH <sub>3</sub>	1.22	137.3, 44.58, 36.13, 28.36
14	17.27	CH <sub>3</sub>	1.20	137.3, 53.41, 45.22
15	15.36	CH <sub>3</sub>	1.42	87.83, 46.27, 45.22
AcO	169.35	C=O	-	-
Me-AcO	20.32	CH <sub>3</sub>	2.21	169.35

**Tabla 9.** Resumen de correlaciones del espectro HSCQC y HMBC del acetato **24**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$
1	195.06	C=O	-
2	87.62	C	-
3	46.26	CH	3.14-3.05
4	45.05	CH	2.46
5	44.40	CH	2.91
6	36.48	C	-
7	142.23	CH	6.40
8	139.18	C	-
9	193.30	C=O	-
10	53.50	C	-
11	52.81	CH	3.35
12*	28.12	CH <sub>3</sub>	1.26
13*	27.89	CH <sub>3</sub>	1.26
14	17.35	CH <sub>3</sub>	1.22
15	15.33	CH <sub>3</sub>	1.42
Me-MsO	39.43	CH <sub>3</sub>	3.32

**Tabla 10.** Resumen de correlaciones del espectro HETCOR del mesilato **25**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$	gHMBC
1	196.28	C=O	-	-
2	87.53	C	-	-
3	46.09	CH	3.05	87.53, 46.81, 45.73
4	45.73	CH	2.23	87.53, 85.17, 51.08
5	44.73	CH	2.67	196.28, 69.58, 46.81, 46.09, 35.53, 27.07
6	35.53	C	-	-
7	69.58	CH	3.84	85.17, 78.01, 35.53, 27.07, 18.51
8	78.01	CH	4.81	69.58
9	85.17	CH	5.06	78.01, 69.58, 51.08, 46.81, 21.23
10	46.81	C	-	-
11	51.08	CH	3.22	196.28, 69.58, 51.08, 46.81, 21.23
12	18.51	CH <sub>3</sub>	1.02	69.58, 45.73, 35.53, 27.07
13	27.07	CH <sub>3</sub>	1.13	69.58, 45.73, 35.53, 18.51
14	21.23	CH <sub>3</sub>	1.16	85.17, 51.08, 46.81, 45.73
15	15.61	CH <sub>3</sub>	1.41	87.53, 46.09
Me-MsO	39.41	CH <sub>3</sub>	3.20	-
Me-MsO	39.04	CH <sub>3</sub>	3.19	-

**Tabla 11.** Resumen de correlaciones del espectro HSCQC y HMBC del 7-hidroxi-8,9-mesiloxi derivado (**26**).

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$
1	196.66	C=O	-
2	88.27	C	-
3	46.46	CH	2.99
4	43.90	CH	2.74
5	43.81	CH	2.47
6	33.04	C	-
7	65.40	CH	3.04
8	58.06	CH	3.62
9	81.99	CH	5.23
10	46.70	C	-
11	52.69	CH	3.23
12	26.58	CH <sub>3</sub>	1.20
13*	24.47 o 21.56	CH <sub>3</sub>	1.121
14*	24.47 o 21.56	CH <sub>3</sub>	1.117
15	15.72	CH <sub>3</sub>	1.35
Me-MsO	38.93	CH <sub>3</sub>	3.15

**Tabla 12.** Resumen de correlaciones del espectro HETCOR del epóxido **27**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$	gHMBC
1	197.45	C=O	-	-
2	88.97	C	-	-
3	46.55	CH	3.00-2.93	88.97, 47.75, 43.87, 33.19, 15.77
4	43.61	CH	2.66	88.97, 52.28, 43.87
5	43.87	CH	2.43	197.45, 65.39, 52.28, 47.75, 46.55, 32.19
6	33.19	C	-	-
7	65.39	CH	3.00-2.93	
8	60.49	CH	3.35	
9	73.73	CH	4.21	65.39, 60.49, 52.28
10	47.75	C	-	-
11	52.28	CH	3.24	197.45, 88.97, 73.73, 43.61
12	26.55	CH <sub>3</sub>	1.19	65.39, 43.87, 33.19, 24.59
13	24.59	CH <sub>3</sub>	1.09	65.39, 43.87, 33.19, 26.55
14	21.59	CH <sub>3</sub>	1.11	73.73, 52.28, 47.75, 43.61
15	15.77	CH <sub>3</sub>	1.34	88.97, 46.55, 43.61

**Tabla 13.** Resumen de correlaciones del espectro HSQS y HMBC del epóxido **28**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$	gHMBC
7	143.2	C	-	-
6	126.0	CH	5.38	52.62, 46.71
2'	77.97	CH	5.85	46.75, 11.9
3	57.12	CH	2.54	52.6, 31.74, 26.09
2	54.84	CH	3.35	46.75
5	52.62	CH	1.94	46.71, 31.74, 143.2, 57.12
8	46.75	CH	2.16	126.0, 77.97, 54.84, 46.71, 42.75, 11.9
1	46.71	CH	2.57	143.3, 126.0, 57.12, 54.84, 52.62, 46.75, 42.8
1'	42.75	CH	1.99	46.75
4	31.74	C	-	-
9	26.09	CH <sub>3</sub>	0.89	57.12, 52.62, 31.74, 25.58
10	25.58	CH <sub>3</sub>	1.14	57.12, 52.62, 31.74, 26.09
11	16.72	CH <sub>3</sub>	1.85	143.3, 126.0, 46.71
3'	11.9	CH <sub>3</sub>	1.11	77.97, 46.75, 42.75

**Tabla 14.** Resumen de correlaciones del espectro HSQS y HMBC del biciclo **29**.

#	$\delta_C$	Tipo de Carbono	$\delta_H$
1	192.30	C=O	-
2	83.90	C	-
3	48.12 o 44.69	CH	2.28-2.20
4	48.12 o 44.69	CH	2.28-2.20
5	48.83	CH	2.70
6	38.50	C	-
7	74.06	CH	3.37
8	83.90	CH	4.61
9	54.00	CH	2.85
10	140.20	C	-
11	54.13	CH	3.66
12	25.66	CH <sub>3</sub>	1.09
13	21.23	CH <sub>3</sub>	1.04
14	118.20	CH <sub>2</sub>	5.49 (14) y 5.46 (14')
15	17.77	CH <sub>3</sub>	1.51
Me-MsO	38.45	CH <sub>3</sub>	3.11

**Tabla 15.** Resumen de correlaciones del espectro HETCOR del morelieno **30**.

---

## 9. Referencias

1. Fernícola N.A.G.G. Toxicología de los insecticidas organoclorados. *Bol Of Sanit Panam.* [online] **1985**, 98, artículo 1. <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v98n1p10.pdf> (visitado mayo 2018).
2. Rabiña Rubina E. *Medicamentos Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*; Universidad de Santiago de Compostela, **2008**.
3. Yurkanis-Bruice P. Reacciones de sustitución en los haluros de alquilo. *Química Organica*. Ed: pearson, Mexico, 2008; pp 850-956.
4. Shankar Singh M. *Advanced Organic Chemistry: Reactions And Mechanisms*. Ed: Pearson. **2007**.
5. Román L.U.; Del Río R.E.; Hernández J.D.; Joseph-Nathan P.; Zabel V.; Watson W. H. Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus Stevia. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 2769-2788.
6. Del Río Torres R. E. Química y Estereoestructura de rasteviona, sesquiterpeno aislado de Stevia serrata Cav. y de Stevia rhombifolia HBK. U.M.S.N.H., 1981.
7. García Morales G. Obtención y Reactividad de Isómeros Posicionales del Diacetato de Longipinatriolona. Tesis de Licenciatura. U.M.S.N.H., 2012.
8. Mercado Curiel R. F. Transesterificación intramolecular en derivados del longipinano. Tesis de Licenciatura. U.M.S.N.H., 1998.
9. Domínguez López R. M. Preparación y transposiciones moleculares de ésteres de longipinatriol. Tesis de Licenciatura. U.M.S.N.H., 1989.
10. Flores Chavez S. Preparación, Espectroscopia y reactividad de la oxima del mesilato diacetato de longipinatriolona. Tesis de Licenciatura. U.M.S.H. **1994**.
11. Román L.U.; Del Río R. E.; Hernández J. D.; Cerda-García-Rojas C. M.; Cervantes D.; Castañeda R.; Joseph-Nathan P. Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3965-3972.
12. García Ayala N. 9-Cloro derivados del Longipineno y Análisis de Sesquiterpenos de Stevia connata mediante HPLC. Tesis de Licenciatura. U.M.S.N.H. 1996.
13. Ruiz Ferrer C. Derivados Clorados de Rasteviona y Análogos. Tesis de Licenciatura. U.M.S.N.H. 2013.

14. Ruiz Ferrer C. Derivados Halogenados de Sesquiterpenos Provenientes de Steviae. Tesis de maestría. UMSNH. 2015.
15. Román L. U.; Hernández J. D.; Del Río R. E.; Bucio M. A.; Cerda-García-Rojas C. M.; Joseph-Nathan P. Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinene Derivatives. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1938-1940.
16. Bucio Vázquez M. A. Transposición de Wagner-Meerwein en 7,8-diacetatos de longipinen y longipinan triolonas en presencia de trifloruro de boro eterato. Tesis de Licenciatura. U.M.S.N.H. 1987.
17. Román L. U.; Hernández J. D.; Cerda-García-Rojas C. M.; Domínguez-López R. M.; Joseph-Nathan P. Molecular rearrangements in the Longipinene Series. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 577-588.
18. Cerda-García Rojas C. M. Reordenamientos moleculares en derivados de longipineno. Tesis Doctoral. CINVESTAV-IPN. 1992.
19. Román L. U.; Zepeda G.; Morales N. R.; Flores S.; Hernández J. D.; Cerda-García-Rojas C. M.; Joseph-Nathan P. Mechanistic Studies of Longipinane to Arteagane Rearrangement. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 391-395.
20. Tapia Quintero I. Contracción del ciclo de siete por rearreglo pinacólico en el sistema [6.5.7] de la 7 $\beta$ -hidroxi-8-tosiloxi-isolongipin-10-en-1-ona. Tesis de Licenciatura. U.M.S.N.H. 1984.
21. Román L. U.; Morales N. R.; Hernández J. D.; Cerda-García-Rojas C. M.; Zepeda L. G.; Flores-Sandoval C. A.; Joseph-Nathan P. Generation of the new quirogane skeleton by a vinylogous retro-Michael type rearrangement of longipinene derivatives. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7269-7275.
22. Cerda-García-Rojas C. M.; Flores-Sandoval C. A.; Román L. U.; Hernández J. D.; Joseph-Nathan P. A regioselective Wagner-Meerwein rearrangement directed towards the six-membered ring of the longipinane skeleton. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1061-1068
23. Cerda-García-Rojas C. M.; Bucio M. A.; Román L. U.; Hernández J. D.; Joseph-Nathan P. Preparation of moreliane derived volatile sesquiterpenes. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 189-193.

24. Rangel Ramos L. F. Nuevos Sesquiterpenos de la Transposición de Wagner-Meerwein de un derivado del Longipineno. Tesis de Licenciatura. U.M.S.N.H. 2007.
25. Silverstein, R.; Bassler, G.C.; Morrill T.C. *Spectrometric identification of organic compounds*. Ed: Wiley & sons, U.S., 1981.