

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**REACTIVIDAD DIFERENCIAL DE ALCOHOLES DERIVADOS DEL
LONGIPINENO CON ETERATO DE TRIFLUORURO DE BORO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

P R E S E N T A:

MARIANO MÉNDEZ CHÁVEZ

ASESORES:

D.C. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN

D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

MORELIA, MICHOACÁN.

Octubre 2007

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

EL TRABAJO SE DESARROLLÓ CON UNA BECA-TESIS DENTRO DEL PROYECTO “TRANSPOSICIONES DE WAGNER-MEERWEIN EN EL CICLO DE SEIS EN DERIVADOS DE RASTEVIONA”, APOYADO POR LA COORDINACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE LA UMSNH.

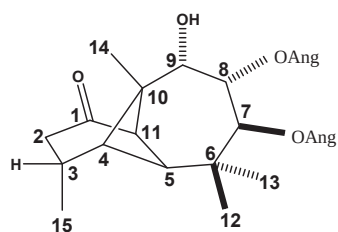
ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
PARTE TEÓRICA	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
PARTE EXPERIMENTAL	52
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	64

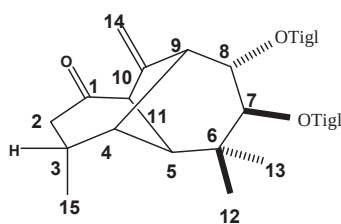
INTRODUCCIÓN

Uno de los compuestos más importantes aislado de raíces de plantas del género *Stevia*, es la rasteviona (**1**) la cual se aísla en alto rendimiento de la raíz de *Stevia serrata* Cav.¹

La rasteviona (**1**), además de presentar las reacciones de cada uno de sus grupos funcionales que le son propias, se transpone con facilidad en presencia de ácido *p*-toluensulfónico para dar el morelieno (**2**).²



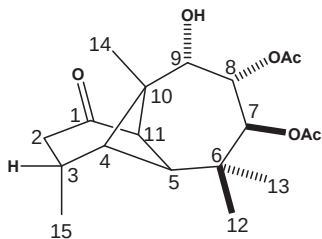
1



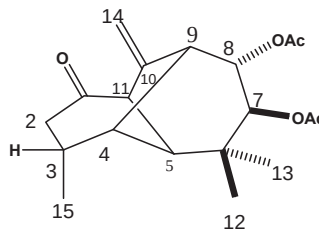
2

La formación de **2** implica una transposición de Wagner-Meerwein hacia el ciclo de siete propiciada por el oxhidrilo en C-9, protonado en medio ácido, y por la tensión generada por el ciclo de cuatro, que en el morelieno (**2**) pasa a ser de cinco miembros.

Por otro lado, el diacetato de longipinatriolona (**3**) en las mismas condiciones da el diacetato del morelieno (**4**), análogo de **2**, más otros dos compuesto



3



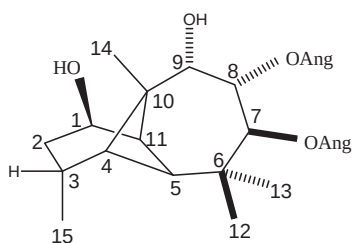
4

El mismo diacetato **3** en presencia de eterato de trifluoruro de boro, forma exclusivamente el morelieno (**4**),² en tanto que la rasteviona (**1**) con este ácido de Lewis, en lugar de transponerse experimenta migración de los esteres hacia C-9 e isomerización parcial de los mismos.³

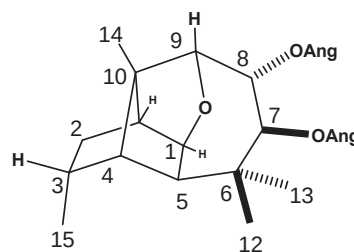
El comportamiento químico diferente entre la rasteviona (**1**) y su análogo **3**, en el que los angeloílos ahora son acetilos, pone de manifiesto que un cambio en la naturaleza de los esteres puede conducir a diferencias en la reactividad.

Por otro lado, analicemos la molécula del rasteviol (**5**)⁴ el cual se obtiene mediante reducción del producto natural **1**. En este compuesto se observan dos oxhidrilos adyacentes al ciclo de cuatro, lo cual indica que las transposiciones de Wagner-Meerwein podrían ocurrir, tanto hacia el ciclo de siete como hacia el ciclo de seis de la molécula.

Experimentalmente se encontró que el rasteviol (**5**), tanto en presencia de eterato de trifluoruro de boro como por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico se transpone fundamentalmente hacia el ciclo de seis para dar el jiquilpano (**6**) como producto principal.⁵

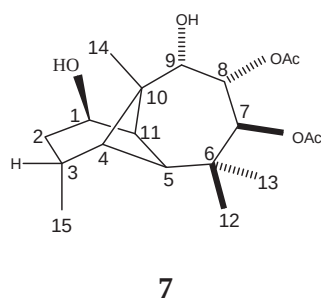
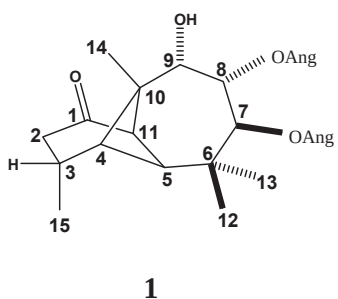


5



6

En el presente trabajo a partir del producto natural **1** se preparó el diacetato **7** y se trató con éterato de trifluoruro de boro. El objetivo fue investigar si un cambio en los ésteres, respecto al rasteviol (**5**) afectaría el transcurso del rearrreglo.



*Estos estudios se presentaron en el XL Congreso Mexicano de Química realizado en Morelia, Mich., del 25-29 de Septiembre del 2005, L. U. Román, M. Méndez, C. M. Cerda-García-Rojas, J. D. Hernández, C. Armenta, P. Joseph-Nathan, "Reactividad diferencial de alcoholes derivados del longipineno con $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$ ". *Memorias, Rev. Soc. Quím. Méx.* Vol. **49**, Núm. Especial, Resumen C/140, 2005.

**El trabajo también se presentó en el 2º Congreso de Investigación Científica de la U.M.S.N.H., celebrado en Morelia, Mich., del 21 al 24 de Noviembre del 2006, L. U. Román, M. Méndez, I. Tapía, "Preparación y transposición de Wagner-Meerwein de un diacetato análogo de rasteviol en presencia de $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$ ".

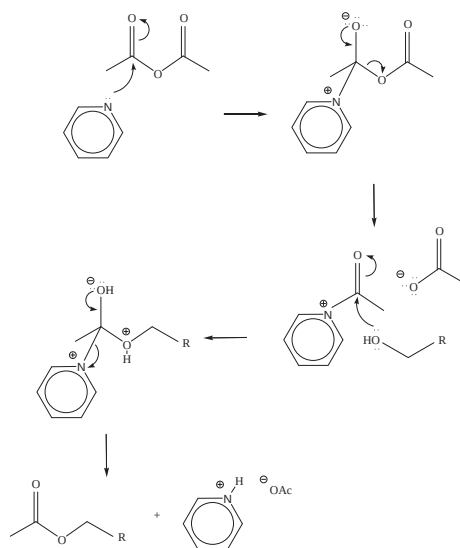
PARTE TEÓRICA

LA RASTEVIONA Y SUS REACCIONES

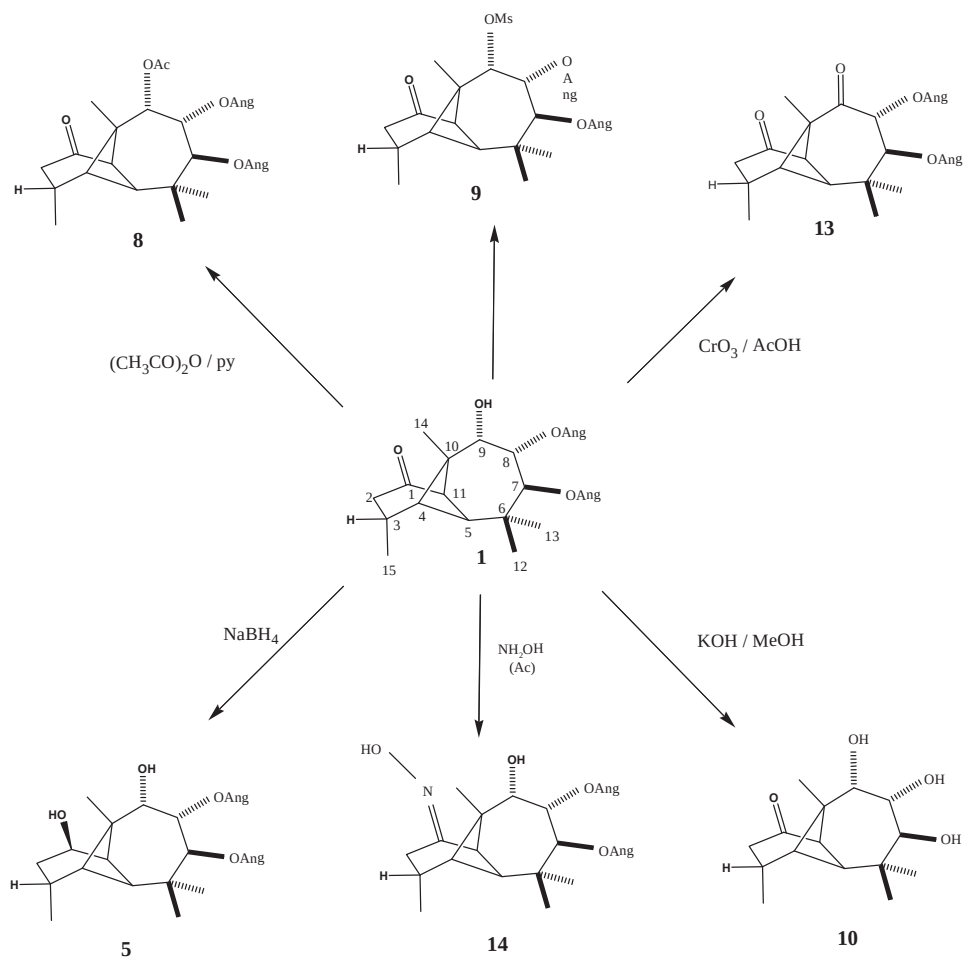
Como se mencionó en la introducción, la rasteviona (**1**) experimenta las reacciones características de cada uno de los grupos funcionales los cuales son: un oxhidrilo en C-9, los dos grupos éster en C-7 y C-8 y el grupo carbonilo en C-1.

Al grupo oxhidrilo se le han realizado las reacciones de acetilación, mesilación y oxidación. A los ésteres la reacción de hidrólisis y al grupo carbonilo la reducción y la formación de bases de Schiff, dentro de las que destacan la formación de oximas. (Esquema 1).

La acetilación de rasteviona da lugar al acetato **8**. Este compuesto fue el primero que se preparó y fue el que se empleó en el análisis de rayos X para la dilucidación de su estructura. Cabe hacer notar, que para que la acetilación se lleve a cabo, se requieren 9 horas al vapor, en contraste con las 3h que se requieren para una acetilación en condiciones estándar. Esto es debido a que el oxhidrilo en la rasteviona es pseudo axial⁷ y a que el metilo en C-10 ejerce un impedimento estérico sobre este grupo.



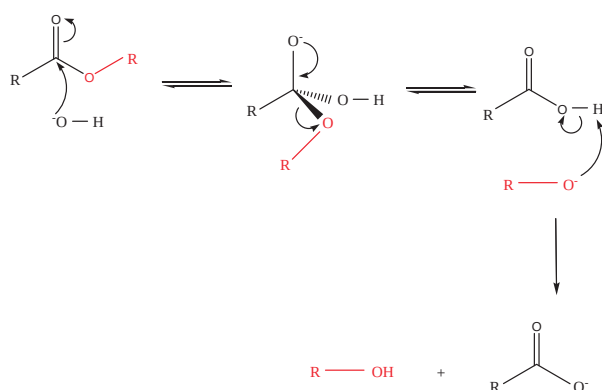
Esquema 2. Mecanismo de la acetilación de un alcohol en presencia de piridina.



Esquema 1. Preparación de derivados de rasteviona (1).

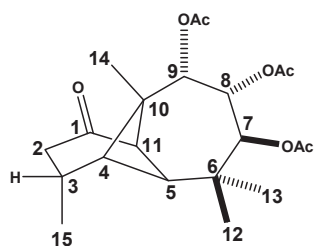
De la reacción de mesilación de rasteviona (**1**), se obtiene el mesilato de rasteviona **9**, el cual es un derivado importante, ya que su transposición en medio alcalino generó un nuevo tipo de esqueleto hidrocarbonado denominado arteagano.⁷

Respecto a la hidrólisis de los ésteres, ésta se realiza en condiciones estándar para ésteres insaturados (MeOH como disolvente, KOH, 2h a reflujo). De esta reacción se obtiene la longipinatriolona (**10**), de la cual a su vez se han preparado varios derivados, dentro de los que destacan el triacetato **11** y el diacetato **3** ya mencionado, que fue materia prima para la realización del presente trabajo.

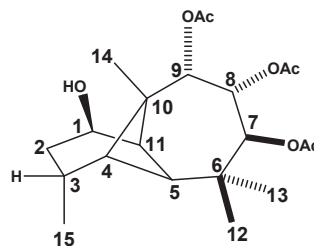


Esquema 3. Mecanismo de hidrólisis alcalina de un éster.⁸

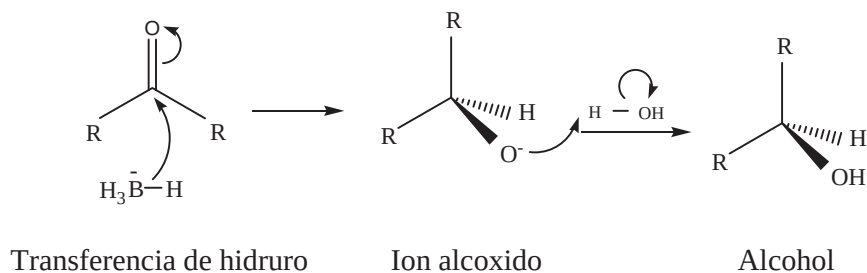
De los derivados importantes del triacetato **11**, tenemos el alcohol **12**, obtenido mediante su reducción, el cual por tratamiento con eterato de trifluoruro de boro se transpuso para dar lugar al nuevo esqueleto hidrocarbonado nombrado como jiquilpano.⁹



11



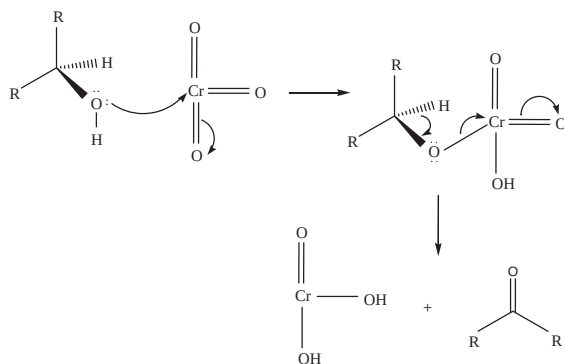
12



Esquema 4. Mecanismo de reducción de un carbonilo con borohidruro.⁸

El diacetato de longipinatriolona (**3**), se obtiene mediante acetilación selectiva de la triolona **10**, lo cual es posible debido a que como ya se mencionó, el oxhidrilo en C-9 es pseudo axial⁶ y además está ligeramente impedido por el metilo en C-10.

Otra reacción importante que se realiza directamente en la rasteviona, es su oxidación con CrO_3 en AcOH (temperatura ambiente durante 1 hora),¹ con lo cual el oxhidrilo de C-9 se oxida a carbonilo para dar la dicetona **13** como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 5. Mecanismo de la oxidación de un alcohol secundario con CrO_3 .⁸

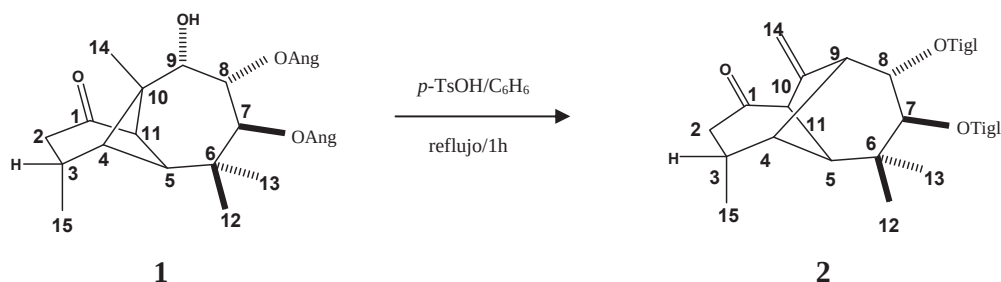
En cuanto a la reactividad del grupo carbonilo de la rasteviona (**1**), presenta las reacciones típicas de este grupo, como son su reducción a alcohol o a metileno¹ y la formación de bases de Schiff al ser tratada con 2,4-dinitrofenilhidracina, clorhidrato de

semicarbazida o clorhidrato de hidroxilamina.¹⁰ En este último caso, forma la oxima **14** de la cual se ha estudiado el rearrreglo de Beckman.¹¹

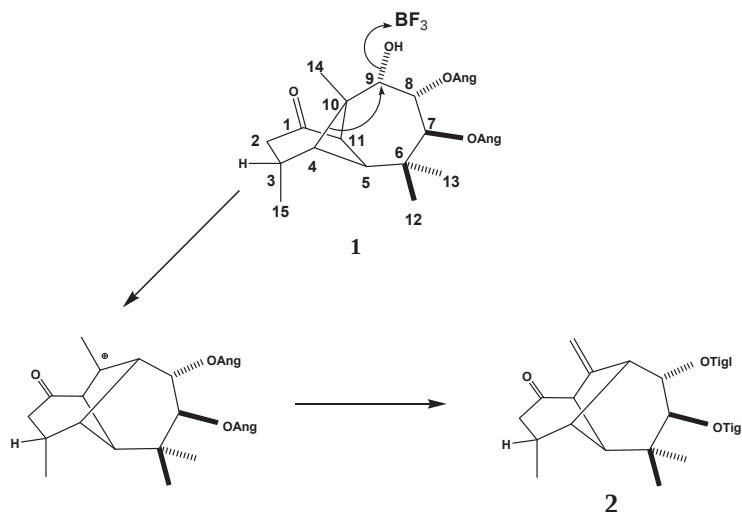
TRANSPOSICIONES DE WAGNER MEERWEIN DE RASTEVIONA Y DE COMPUESTOS ANÁLOGOS.

1. TRANSPOSICIÓN DE RASTEVIONA EN MEDIO ÁCIDO²

Como se mencionó en la introducción, cuando la rasteviona se trata con ácido *p*-toluensulfónico se transpone hacia el ciclo de siete para dar el ditiglato **2**, cuyo esqueleto hidrocarbonado se denominó morelieno. Paralelamente a la transposición, los angeloílos se isomerizan a tigloílos.



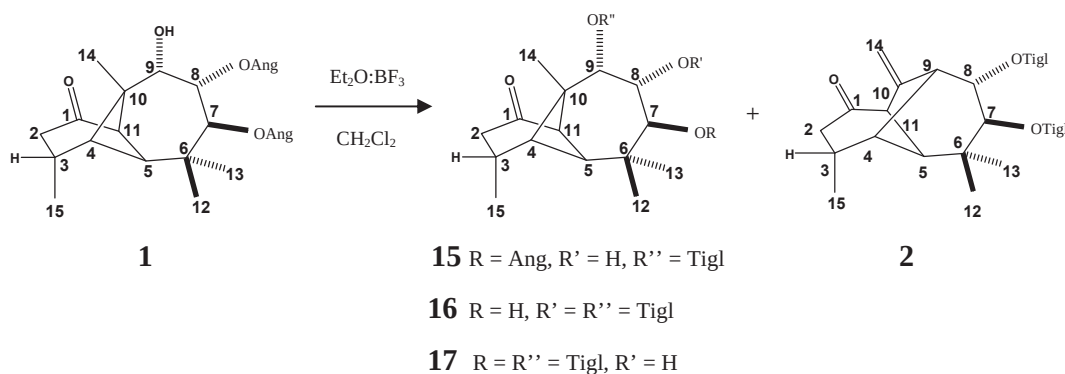
En la formación del morelieno **2** ocurre una migración del enlace C(4)–C(10) hacia C-9, quedando un carbocatión en C-10, el cual mediante eliminación de un protón del Me-14 forma el doble enlace exocíclico como se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6. Mecanismo de reacción para la obtención del morelieno 2

2. REACCIÓN DE RASTEVIONA EN PRESENCIA DE $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$ ³

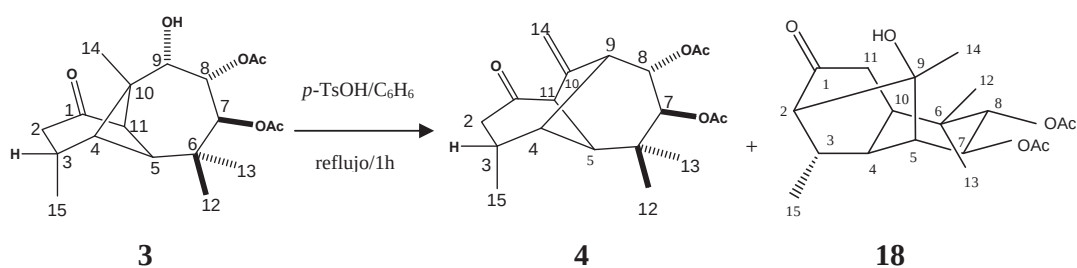
En presencia de un ácido de Lewis como el eterato de trifluoruro de boro, la rasteviona da origen a cuatro productos, de los cuales los ésteres **15-17** conservan el esqueleto de longipinano pero presentan isomerización parcial o total de los angelóilos a tigloílos, a la vez que migración de los esteres hacia C-9. El otro compuesto que se forma es el morelieno ditiglato (**2**) en muy bajo rendimiento, a diferencia de cuando la reacción se realiza con *p*-TsOH en la que el rendimiento es alto.²



3. TRANSPOSICIÓN DEL DIACETATO DE TRIOLONA

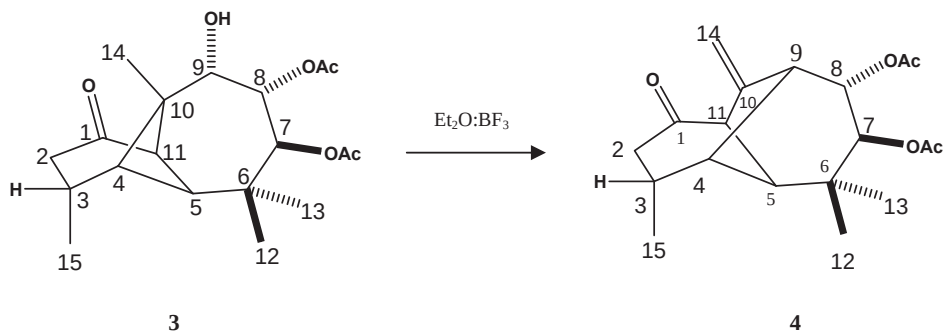
a) En presencia de ácido *p*-toluensulfónico

Del tratamiento del diacetato **3** con Ac. *p*-toluensulfónico, se obtiene una mezcla de tres compuestos de los cuales dos han sido aislados y caracterizados como el morelieno diacetato **4**² y el nuevo sesquiterpeno **18**.



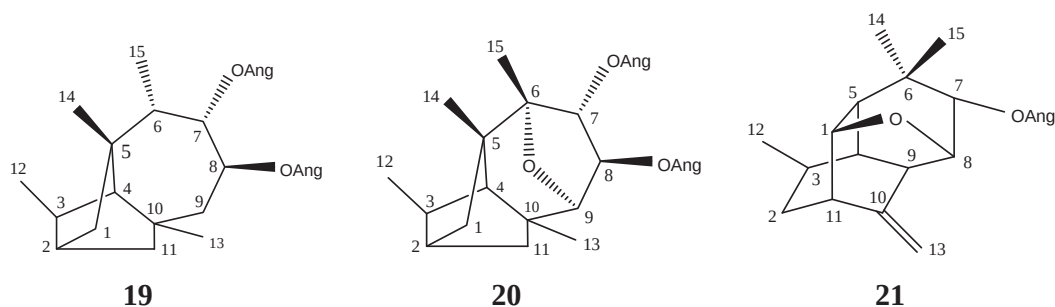
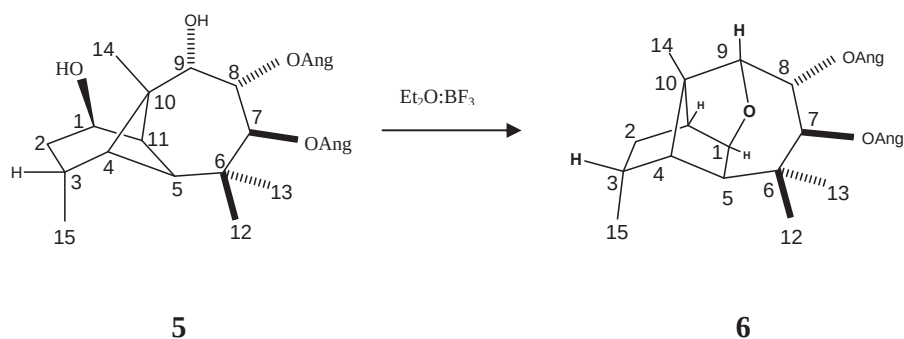
b) En presencia de eterato de trifluoruro de boro

Cuando el análogo diacetilado de la rasteviona (**3**) se hace reaccionar con eterato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno, a temperatura ambiente durante 24 h, se obtiene el morelieno diacetato **4** como único producto de reordenamiento hacia el ciclo siete.



4 TRANSPOSICIÓN DE RASTEVIOL^{4,5,12,13}

Como ya se mencionó, el producto de la reducción de rasteviona con borohidruro de sodio, es el alcohol en C-1 denominado rasteviol (5). Como se puede observar en la estructura de esta molécula, al existir dos oxhidrilos adyacentes al ciclo de cuatro, se esperaría que la transposición de Wagner-Meerwein ocurriese tanto hacia el ciclo de siete como hacia el ciclo de seis de la molécula. Según se ha descrito en trabajos anteriores, la transposición se ha promovido tanto por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico,¹⁴ como por el eterato de trifluoruro de boro,^{12,13} obteniéndose en ambos casos el éter diangelato (6) como producto principal más varios productos minoritarios dentro de los que destacan los compuestos **19-21**. La formación de todos estos productos ocurre mediante una transposición inicial hacia el ciclo de seis seguido de desplazamientos 1,2 de enlace y 1,2 ó 1,3 de hidruro.



REQUERIMIENTOS ESTEREOQUÍMICOS Y ESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS DE REORDENAMIENTO.¹⁶

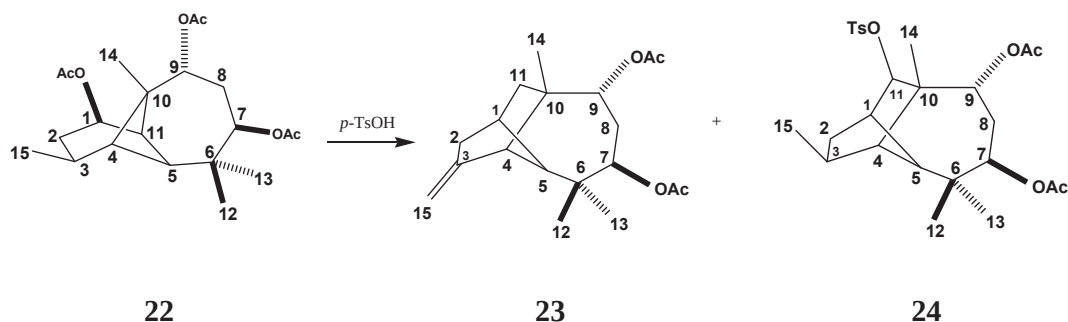
En un reordenamiento, la geometría molecular se modifica mediante la migración de uno o más enlaces, de tal manera que se obtienen uno o varios productos dependiendo de algunas características propias de la molécula como son la geometría y el tipo de sustituyentes; también son importantes las condiciones de reacción utilizadas en las cuales el disolvente y los reactivos utilizados para promover la transposición son fundamentales.

Un reordenamiento puede seguir un mecanismo concertado en el cual el grupo o enlace que migra debe ser idealmente antiplanar con respecto al grupo saliente; por otro lado, cuando el reordenamiento ocurre vía carbocationes el grupo que migra y el orbital p receptor deberían estar idealmente en un plano¹⁶ lo cual es equivalente a que se forme el carbocatión más estable. Lo anterior indica que la alineación de los enlaces determina la energía del estado de transición y por lo tanto el curso de la reacción.

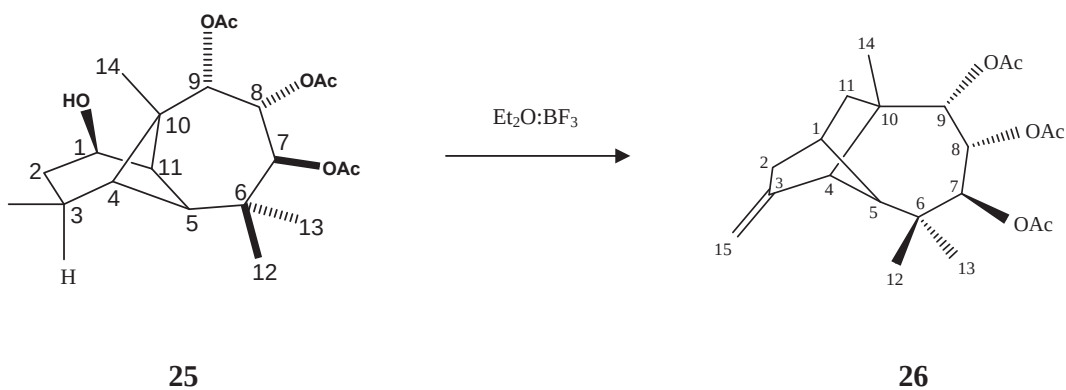
En contraste a la alineación de los enlaces, las entalpías de los productos de la transposición no necesariamente concuerdan con el estado de transición inicial más estable que sigue la reacción. Surge entonces la pregunta ¿Son las entalpías relativas de los posibles productos o la geometría del reactante la que controla el curso de la reacción?¹⁶. La influencia relativa de estos dos factores puede variar en los diferentes sistemas.

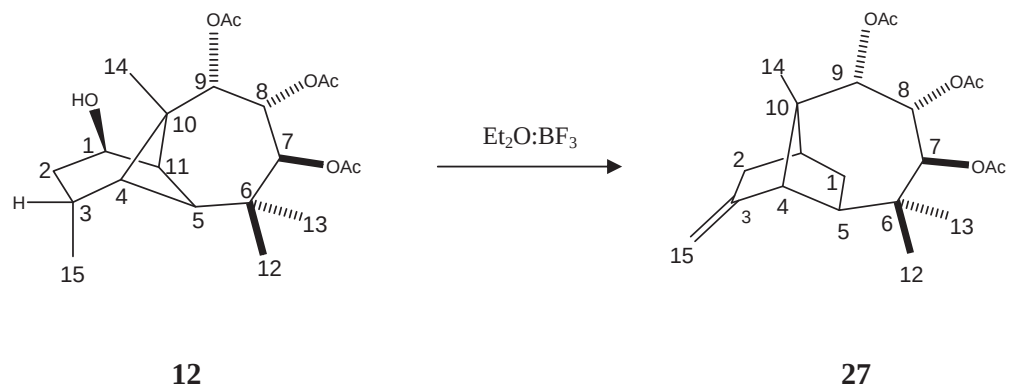
Según una publicación reciente¹⁷, en el que se estudió la transposición del derivados de longipineno triacetilado **22**, se encontró que la transposición ocurre exclusivamente hacia el ciclo de seis para dar los uruapanos **23** y **24**. Este hecho experimental se explicó en base a modelado molecular en los que el ángulo formado entre C(5)-C(11)-C(1)-O(1) fue de + 179° mientras que el ángulo que se forma entre C(4)-C(10)-C(9)-O(9) fue de + 156°. Los valores de estos ángulos indican que el enlace C(5)-C(11) es más cercano a la coplanaridad con el oxhidrilo en C-1 del ciclo de seis, que el enlace C(4)-C(10), con respecto al oxhidrilo en C-9 del ciclo de siete. Como es conocido, una migración 1,2 de enlace es favorecida por la coplanaridad del enlace que

migra y el grupo que sale, lo cual explica el hecho de que en el triacetato **22**, la transposición ocurra preferentemente hacia el ciclo de seis.



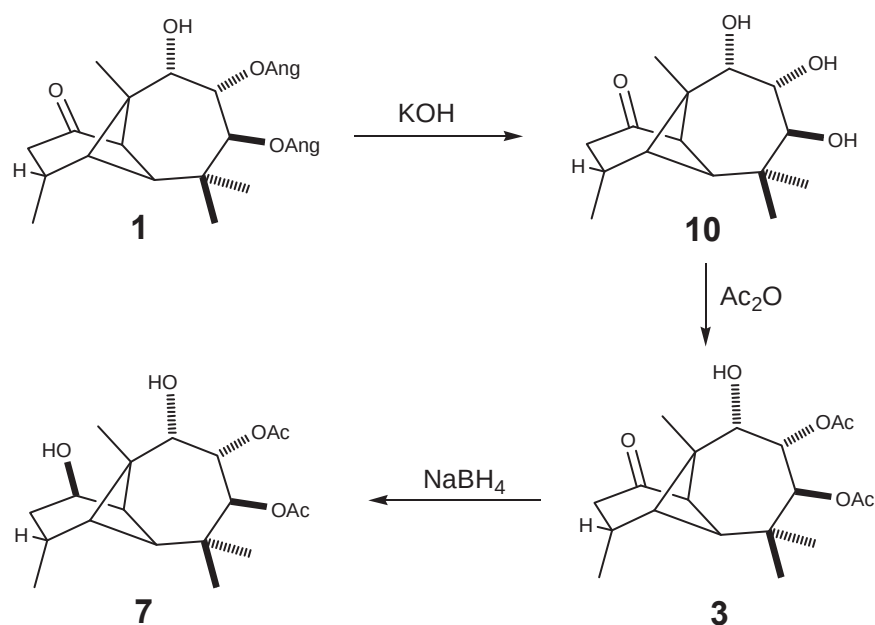
Por otro lado, en un trabajo publicado se ha demostrado que un cambio en la estereoquímica del metilo-15 presente en la estructura del longipineno influye notablemente en el transcurso de las transposiciones. De esta manera el triacetato **25** de configuración *beta* en C-3 se transpone al uruapano **26** como producto de reordenamiento; en tanto que si éste metilo esta en posición *alfa*, como en el alcohol triacetato **12** se obtiene el jiquilpano **27**. En ambos casos la migración inicial de enlace, ocurre hacia el ciclo de seis miembros.





RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El diacetato diol **7** se preparó a partir del producto natural rasteviona (**1**) mediante las siguientes reacciones: primero la rasteviona **1** se hidrolizó en medio alcalino para obtener la longipinatriolona **10**. La acetilación selectiva de **10** empleando anhídrido acético y una temperatura de 4° C, dio el diacetato **3** el cual por tratamiento con borohidruro de sodio se redujo para dar el diol **7**, de estereoquímica *beta* en C-1 como producto principal más alcohol *alfa* en C-1 en pequeña proporción. Cabe hacer notar que la separación mediante cromatografía de estos alcoholes epímeros fue difícil, primero por ser estos productos muy cercanos entre sí y segundo porque durante la cromatografía ocurrió migración de los acetatos de C-7, C-8 hacia C-8, C-9, respectivamente.



Esquema 7. Preparación del alcohol de diacetato de triolona (**7**) a partir del producto natural rasteviona (**1**).

Los compuestos **1**, **3** y **10** se encuentran previamente descritos en la literatura, en la parte experimental se dan sus datos y los rendimientos en que se obtuvieron en la presente tesis. En cuanto a su espectroscopia, describimos los espectros de $\text{rmn-}^1\text{H}$ a 400 MHz de los compuestos mencionados, realizándose la asignación de todas las señales del espectro incluyendo las de los metilos terciarios en base a sus espectros NOESY. En esta parte se mencionan las señales más significativas de los compuestos **1**, **3**, **7** y **10** y en la parte experimental se dan todos los datos.

RASTEVIONA (1).

En el espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de la rasteviona **1** (figura 1a), las señales más significativas fueron las correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-3' y H-3'' de los angeloílos que se observaron en δ 6.11 como una señal múltiple que integró para dos protones, los protones H-7 y H-8, coincidieron en 5.52 ppm, observándose como una señal simple que integró para dos protones. H-9 y H-11 aparecen en δ 3.82 y δ 3.10 respectivamente como señales dobles. Se ha mencionado en trabajos anteriores que los protones H-4 y H-11 tienen un acoplamiento de tipo W, por lo que la señal doble ancha en δ 2.26 se asignó a H-4. Otras señales características de este sistema son las de los protones H-2 β , H-2 α y H-3 que se encuentran en el intervalo de 2.58 a 2.15 ppm; hacia campo alto se observaron las señales de los tres metilos terciarios las cuales fueron señales simples y una doble que correspondió a la del metilo secundario. Por ultimo cabe mencionar que las señales de los hidrógenos de los metilos de los angeloílos 4 y 5 se observaron como dos señales triples para los Me's-5 y como una doble de triples que integró para 6 H debida a los Me's-4 de los angeloílos.

En su espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ (figura 1b) las señales de los carbonos C-1, C-9, C-8 y C-7 aparecieron en δ 211.83, δ 75.15, δ 70.89 y δ 70.47 respectivamente; las señales características de los angeloílos se observaron en el intervalo de 166.5 a 126.9 ppm.

TRIOLONA (10).

El espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de la triolona **10** (figura 2a) mostró las señales correspondientes a H-9, H-8 y H-7 bases de los oxhidrilos en δ 3.82, δ 3.80 y δ 3.65 respectivamente; al igual que en el caso de la rasteviona, H-11 aparece como una señal doble en δ 2.90 y en la región que va de 2.55 a 2.05 ppm se encuentran las señales de los hidrógenos H-2 β , H-3, H-2 α y H-4. En δ 1.75 está una señal simple correspondiente a H-5. También se pudieron observar hacia campo alto tres señales simples y una doble correspondientes a los metilos de este compuesto.

En el espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ (figura 2b) se observaron señales para los 15 carbonos de la molécula, observándose las de los carbonos bases de oxígeno en δ 213.76, δ 76.16, δ 71.64 y δ 70.54 ppm.

DIACETATO DE TRIOLONA (3).

En su espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ (figura 3a) aparecieron las señales base de los ésteres hacia campo bajo, H-7 como una doble en δ 5.37 ($J = 11.2$ Hz) y H-8 dio una señal doble de dobles centrada en δ 5.33; una señal doble con una constante de acoplamiento pequeña ($J = 2.4$ Hz) apareció en δ 3.78, la cual fue asignada al protón H-9 base del oxhidrilo. El hidrógeno H-11 mostró una señal doble en δ 3.05 con una constante de acoplamiento de 5.7 Hz por acoplamiento con H-4. El resto de las señales características de este tipo de compuestos, incluyendo a los metilos terciarios y al metilo secundario, se encontraron en el intervalo que va de 2.57 a 0.91 ppm.

En el espectro de ^{13}C (figura 3b), se observó la señal del carbonilo C-1 en δ 211.65, mientras que los carbonos C-7, C-8 y C-9 aparecieron en δ 71.15, δ 71.54 y δ 74.90 respectivamente.

ALCOHOL DE DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA (7)

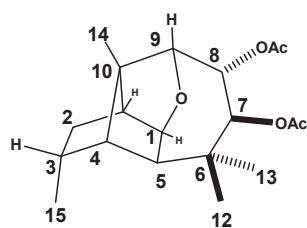
El espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ del diol **7** (figura 4a) mostró en δ 5.35 y δ 5.25 las señales de los protones H-7 y H-8 como una doble y una doble de dobles respectivamente, una de las diferencias entre el rasteviol **5** y su análogo **7** es la señal debida a H-1 ya que en **7** es una doble de triples ($J = 6.2 \text{ Hz}$ y $J = 3.2 \text{ Hz}$), mientras que en **5** dio una señal ddd ($J = 7.0 \text{ Hz}$, $J = 4.6 \text{ Hz}$ y $J = 3.1 \text{ Hz}$)⁵, sin embargo en ambos compuestos ésta señal tiene un desplazamiento químico de 4.34 ppm. El hidrógeno base del oxhidrilo en C-9 se observó en δ 3.76 como una señal doble con una constante de acoplamiento pequeña ($J = 2.9 \text{ Hz}$). Es importante señalar que el protón H-11 se observó como una señal triple por acoplamiento con H-4 y H-1, lo cual confirmó de que se llevó a cabo la reducción del carbonilo en el diacetato de triolona **3**. En la región que va de 2.38 a 0.89 ppm aparecieron las señales correspondientes a los hidrógenos H-3, H-2 β , H-4, H-2 α , H-5 y las de los metilos, las cuales son características del sistema de longipineno.

La asignación de Me-12, Me-13 y Me-14 se llevo a cabo con ayuda de su espectro NOESY en donde la correlación entre el H-8 y el metilo en δ 0.97 permitió su asignación como Me-12. De forma similar la correlación entre H-7 y el metilo en δ 0.89 indicó su cercanía en el espacio, por lo que este se asignó a Me-13. De forma similar H-9 asignó a Me-14. Otras interacciones en el espacio fueron las de H-11 – H-7 y H-5 – H-1. Esta ultima permitió confirmar la estereoquímica β del oxhidrilo en C-1 (figura 4c).

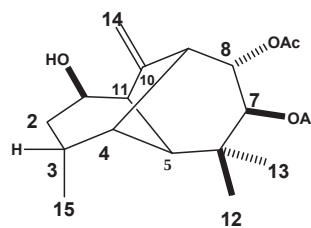
Una vez asignado completamente el espectro de hidrógeno, el espectro HETCOR (figura 4d) se utilizó para asignar las señales del espectro de ^{13}C (figura 4e), de esta manera se observaron las señales de C-9 y C-1 en δ 76.7 y δ 73.3 respectivamente, mientras que C-8 se encontró en δ 72.1 y C-7 en δ 72.0; el resto de las señales se observaron entre 49.21 y 19.80 ppm.

TRANSPOSICIÓN DEL ALCOHOL DE DIACETATO DE TRIOLONA (7).

Una vez preparado el diol **7** se promovió su transposición mediante tratamiento con eterato de trifluoruro de boro a temperatura ambiente. De la reacción se obtuvo una mezcla de la que se separaron, mediante cromatografía en columna, dos compuestos los cuales se caracterizaron como el jiquilpano **28** y el morelieno **29** en base a sus datos de resonancia magnética nuclear que se describen enseguida:



28



29

MORELIEN-1 β -OL (**29**).

El morelieno **29** mostró en su espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ (figura 5a) señales para un metileno exocíclico en δ 5.11 y δ 5.04, los protones base de los acetatos H-7 y H-8 aparecieron en δ 5.00 y 4.85 como una señal doble ($J = 9.7$ Hz) y dd ($J = 9.5, 2.7$ Hz) respectivamente. Los hidrógenos metínicos H-11, H-9, H-5 y H-4 se observaron como señales simples ligeramente anchas en δ 2.79, δ 2.59, δ 2.05, δ 1.62 respectivamente. En δ 3.74 se observó una señal múltiple debida al hidrógeno base del oxhidrilo en C-1. En la región de metilos se observó la señal del metilo secundario en δ 0.99 como una señal doble ($J=7.1$ Hz), observándose las de los metilos terciarios Me-12 y Me-13 en δ 1.00 y δ 0.96 como señales simples, respectivamente.

La asignación de los hidrógenos metínicos H-11, H-9, H-5 y H-4 se asignó como sigue: los hidrógenos alílicos H-11 y H-9 deben de corresponder a los de campo más bajo, esto es a los de δ 2.80 y 2.60. La distinción entre estos protones se realizó en base

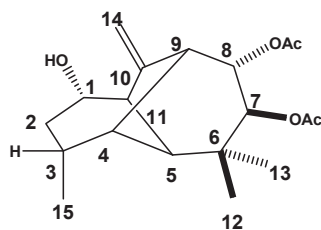
a su espectro COSY (figura 5b) donde se observó una correlación entre el H-8 y la señal en δ 2.60, por lo que ésta se asignó a H-9. A su vez este protón correlacionó con la señal en δ 1.62 por lo que ésta se asignó a H-4. Por exclusión H-11 y H-5 se asignaron en δ 2.79 y δ 2.05, respectivamente confirmándose la asignación de H-5 por su correlación con H-11.

La asignación de los metilos *gem* se realizó en base a su espectro NOESY (figura 5c) en donde la señal doble de H-7 en δ 5.00 correlacionó con la señal en δ 0.96 por lo que ésta se asignó a Me-13. A su vez, la señal doble de dobles en δ 4.85 debida a H-8 correlacionó con la del metilo en δ 1.00 por lo que ésta se asignó a Me-12.

Otras correlaciones importantes en este espectro son las de H-1 con H-11 que permitió confirmar la esteoquímica *beta* del oxhidrilo en C-1 y la de H-11 con Me-13 que confirmó la asignación de este metilo. Adicionalmente las correlaciones de H-11 y H-9 con los hidrógenos vinílicos H-14 y H-14' permitió su asignación específica.

En el espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ (figura 5d), se observaron las señales de los carbonos alílicos C-9 y C-11 en δ 50.4 y δ 50.5 respectivamente; por otro lado los carbonos vinílicos C-10 y C-14 aparecieron en δ 147.3 y δ 108.7 respectivamente. La asignación completa de los carbonos se realizó con la ayuda del espectro HETCOR (figura 5e).

Para confirmar la identidad de **29**, se preparó una muestra auténtica mediante reducción con borohidruro de sodio del morelieno diacetato **4**, que como ya se mencionó, procede de la transposición Wagner-Meerwein del diacetato de longipinatriolona **3**. Cabe mencionar que al realizar la reducción también se obtuvo su epímero, el morelien-1 α -ol (**30**)



30

MORELIEN-1 α -OL (30).

En el morelieno **30** las señales de H-4, H-5, H-2 α y Me-15 están más desplazadas hacia campo bajo con respecto a su isómero **29**, mientras que H-2 β se encuentra muy desplazado hacia campo alto; los protones H-4 y H-2 son los que experimentaron los cambios más significativos. Es importante mencionar que la señal debida a H-1 apareció como una triple de dobles ($J = 1.8, 4.9$ Hz), mientras que en su epímero **29** ésta se presentó como una señal multiple (figura 6a).

Al igual que para el morelieno **29** los protones H-11, H-9, H-5 y H-4 se asignaron en base a su espectro COSY (figura 6b). También se pudo apreciar un acoplamiento entre H-11 y H-1, razón por la cual la señal de H-11 se desdobra ligeramente en el espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ lo cual no se observa en morelien-1 β -ol.

Para la asignación de los metilos terciario Me-13 y Me-12 se contó con la ayuda del espectro NOESY en donde la señal de H-11 en $\delta 2.82$ correlacionó con la señal en $\delta 0.93$ por lo que ésta se asignó a Me-13, por exclusión la señal centrada en $\delta 1.02$ se asignó al Me-12 (figura 6c).

En el espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ (figura 6d), se observa que el C-4 $\delta 45.07$ está más desplazado hacia campo mas alto que el correspondiente carbono del compuesto **29** ($\Delta\delta = 6.99$). En $\delta 49.2$, $\delta 50.5$ y $\delta 45.9$ se encontraron las señales correspondientes a C-11, C-9 y C-5 respectivamente.

JQUILPANO (28)

En el espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ del jquilpano **28** (figura 7a) las señales significativas fueron las debidas a los hidrógenos H-7 y H-8 base de los ésteres que se observaron en $\delta 5.61$ y $\delta 5.07$ como señales dobles, así como las correspondientes a H-1 y H-9 que se observaron en $\delta 4.08$ y $\delta 3.77$ como señal triple ($J = 3.11$ Hz) y simple respectivamente, H-3 apareció como una señal multiple centrada en $\delta 2.38$. Las señales características para el sistema del jquilpano H-5, H-2 exo y H-2 endo se observaron en $\delta 1.51$ (d, $J =$

3.8 Hz), 1.78 (ddd) y δ 0.79 (dd, $J = 7.5, 13.5$). Hacia campo alto aparecieron tres señales simples correspondientes a los metilos Me-14, Me-13 y Me-12 y en δ 0.92 una señal doble ($J = 6.8$ Hz) correspondiente al metilo secundario.

De su espectro NOESY (figura 7c) se obtuvo información para la asignación de los metilos Me-12, Me-13 y Me-14. La señal simple en δ 3.77 correspondiente a H-9 mostró una correlación con una señal simple en δ 1.24 la cual se asignó para Me-14, de igual manera H-1 correlacionó con el singulete en δ 1.18 que se asignó a Me-13, la señal del Me-12 se asignó por exclusión. Una vez asignados los metilos éstos ayudaron en la asignación de los protones H-7 y H-8, pues Me-13 correlacionó con la señal doble centrada en δ 5.61 que correspondió al hidrógeno H-7; la señal de H-8 se asignó por exclusión. También se aprecia una mancha de correlación entre H-8 y la señal simple en δ 1.80, por lo que esta se asignó a H-4, ya que como se puede observar en un modelo, estos dos protones se encuentran cercanos en el espacio.

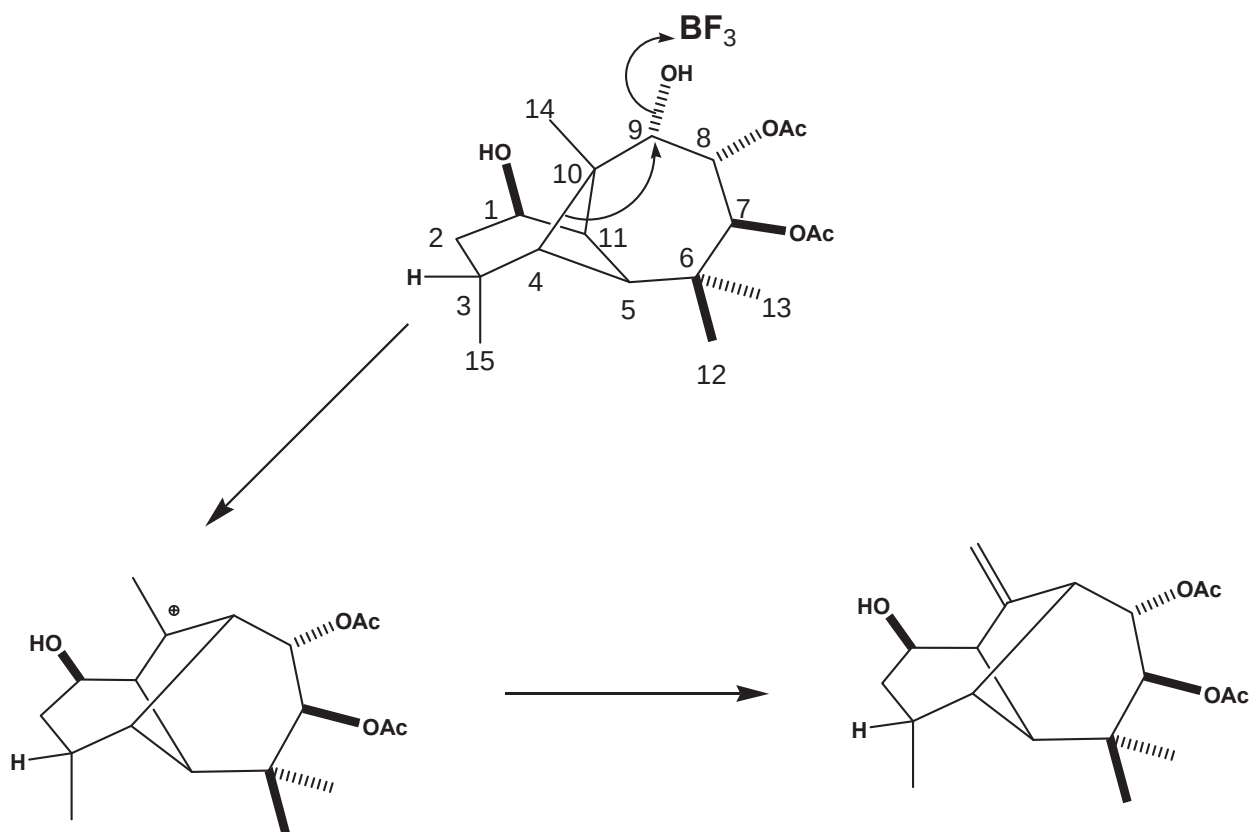
El espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ de **28** también fue similar al descrito para **6** excepto en las señales debidas a los ésteres. (figura 7d).

MECANISMO DE LA REACCIÓN DE TRANSPOSICIÓN

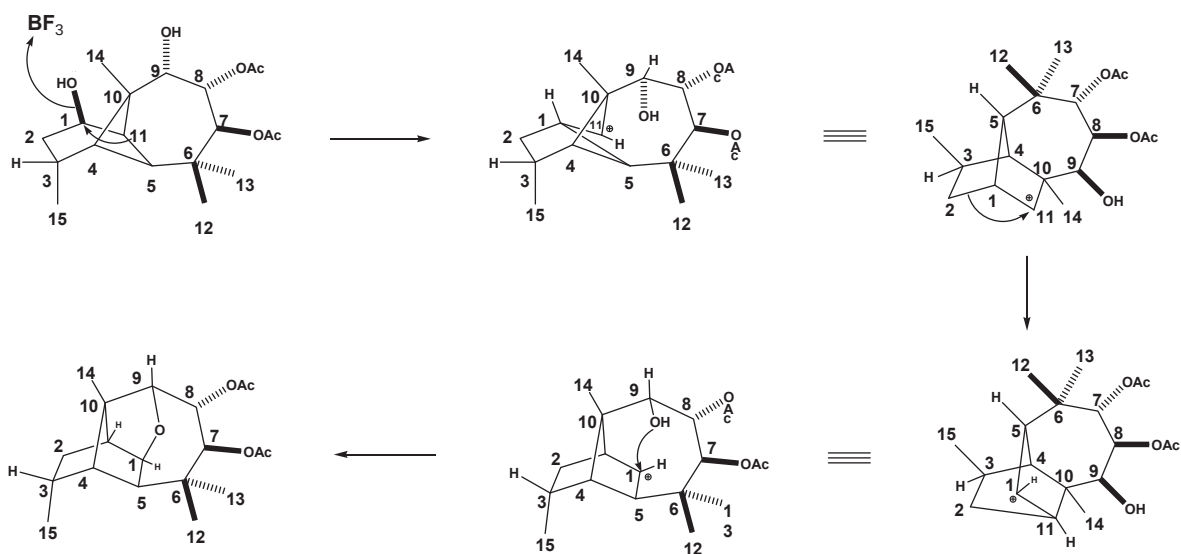
Desde el punto de vista mecanístico, la transformación del alcohol diacetato **7** al morelieno **29** y al jiquilpano **28** ocurre mediante transposiciones de Wagner-Meerwein. Específicamente, la formación del morelieno **29** implica un rearrreglo hacia el ciclo de siete, similar al que ocurre en la transformación del longipineno – al morelieno – que se describió anteriormente (Esquema 6) en este mecanismo, el oxhidrilo en la posición 9 forma un enlace coordinado con el trifluoruro de boro con lo cual se convierte en un buen grupo saliente, posteriormente el enlace C-4 – C-10 migra hacia C-4 – C-9 quedando un carbocatión en C-10, por último la eliminación de un protón del Me-14 permite la formación del doble enlace. Esquema **8**. Cabe hacer notar que en la formación de **29** no participaría el oxhidrilo en C-1 conservándose este grupo en el producto de rearrreglo.

Por otro lado, el jiquilpano **28** se formaría mediante un mecanismo análogo al descrito para la conversión longipinano-jiquilpano e implica una transposición hacia el ciclo de seis. De acuerdo con este mecanismo el grupo hidroxilo se coordina con el ácido de Lewis con la consecuente migración del enlace anti-periplanar C-5 – C-11 para formar el enlace C-5 – C-1, quedando un carbocatión en C-11. Posteriormente ocurre una segunda migración de enlace de C-2 – C-1 a C-2 – C-11, por lo que la carga positiva queda sobre C-1, finalmente OH-9 ataca nucleofilicamente a C-1 para formar el puente etéreo del jiquilpano **28**.

La segunda migración de enlace es posible debido a que el desplazamiento de hidruro 1,2-endo,endo que daría origen a un compuesto con esqueleto de uruapano es un proceso poco favorable, a diferencia de la migración de hidruro 1,2-exo,exo que es 200 veces más favorable y ocurre cuando la estereoquímica del Me-15 es beta, obteniéndose compuestos con esqueleto de uruapano como productos de transposición. Esquema **9**.



Esquema 8. Mecanismo de reacción para la obtención del morelieno 29.



Esquema 9. Mecanismo propuesto para la formación del jiquilpano **28** a partir del alcohol de diacetato de triolona 7.

COMPARACIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL ALCOHOL DE DIACETATO DE TRIOLONA CON LA DE RASTEVIOL.

Existen diferencias notables en la reactividad del compuesto **7** con respecto a su análogo **5**, pues experimentalmente se encontró que el primero se transpone tanto hacia el ciclo de seis como hacia el ciclo de siete de la molécula, y preferentemente el reordenamiento ocurre hacia el ciclo de siete. Por otro lado los productos de transposición del rasteviol solo involucran al ciclo de seis.

En la tabla 1 se puede observar que los compuestos que se obtienen por una transposición hacia el ciclo de siete son energéticamente más estables que aquellos formados por una transposición hacia el ciclo de seis, sin embargo para el caso del rasteviol (**5**) los productos obtenidos no son los más estables energéticamente; por lo que la diferencia en las reactividades de los compuestos **5** y **7** podría entenderse mejor si consideramos que el curso de un reordenamiento esta controlado, en mayor o menor medida, por la alineación de los enlaces (antiplanaridad) y/o la estabilidad de los productos.

Tabla 1.

Energías estéricas del β -rasteviol **5** y su análogo diacetilado **7**, así como de sus correspondientes productos de transposición. Valores obtenidos a partir de mecánica molecular.

<i>Molécula</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>	<i>Molécula</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>
Alcohol de diacetato de triolona 7	60.4	Rasteviol 5	80.5
Éter diacetato (minoritario) 28	48.6	Éter diangelato (mayoritario) 6	71.1
Morelienol diacetato* (mayoritario) 29	35.3	Morelienol diangelato [§]	55.2

§ Experimentalmente no se obtiene como producto de transposición.

* Su epímero **30** tiene una energía de 34.3 kcal/mol.

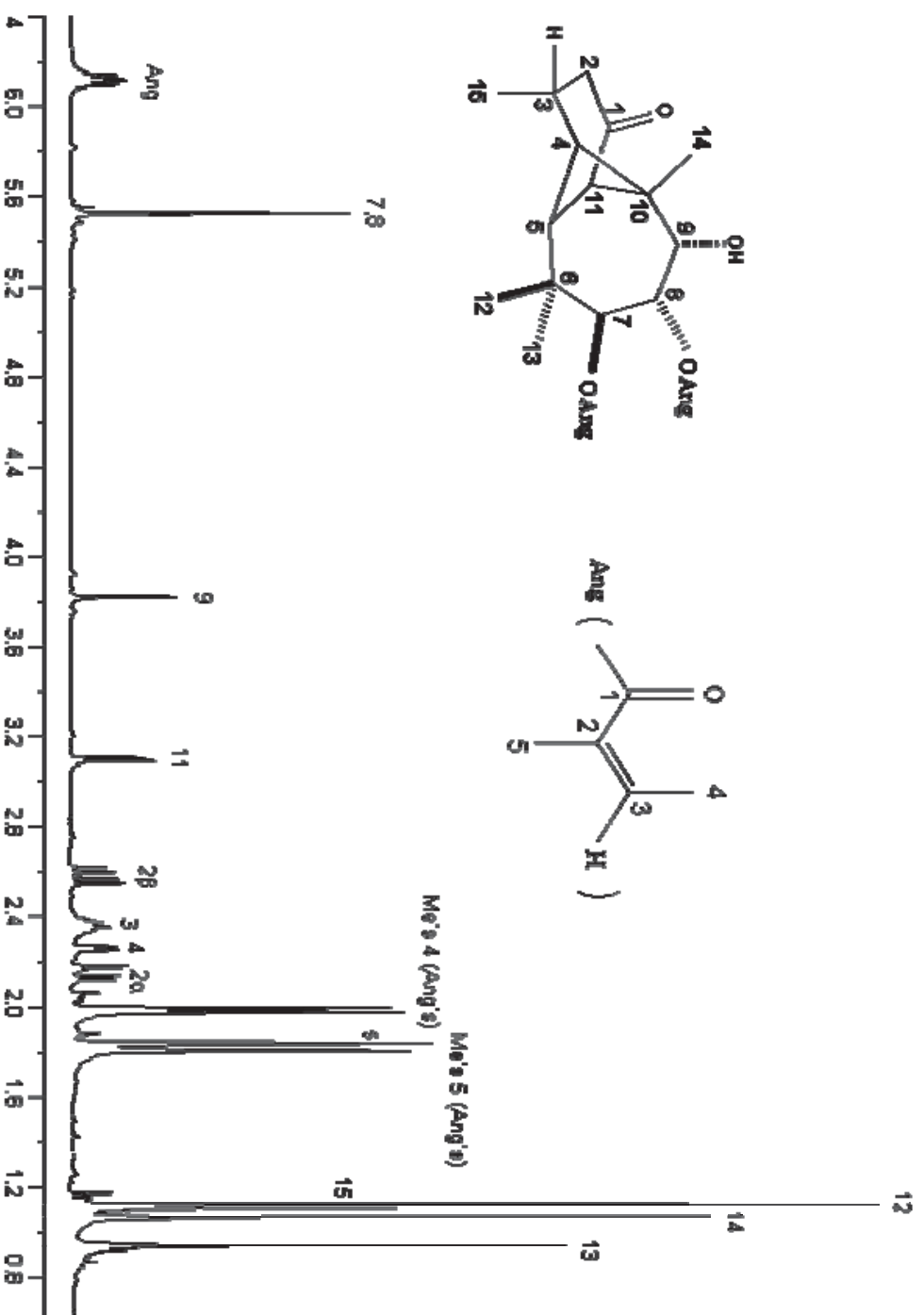


Figura 1a. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de la rastreviona 1, entre las señales más características de éste longipineno están H-11, H-4 y los protones vinílicos del angelolilo.

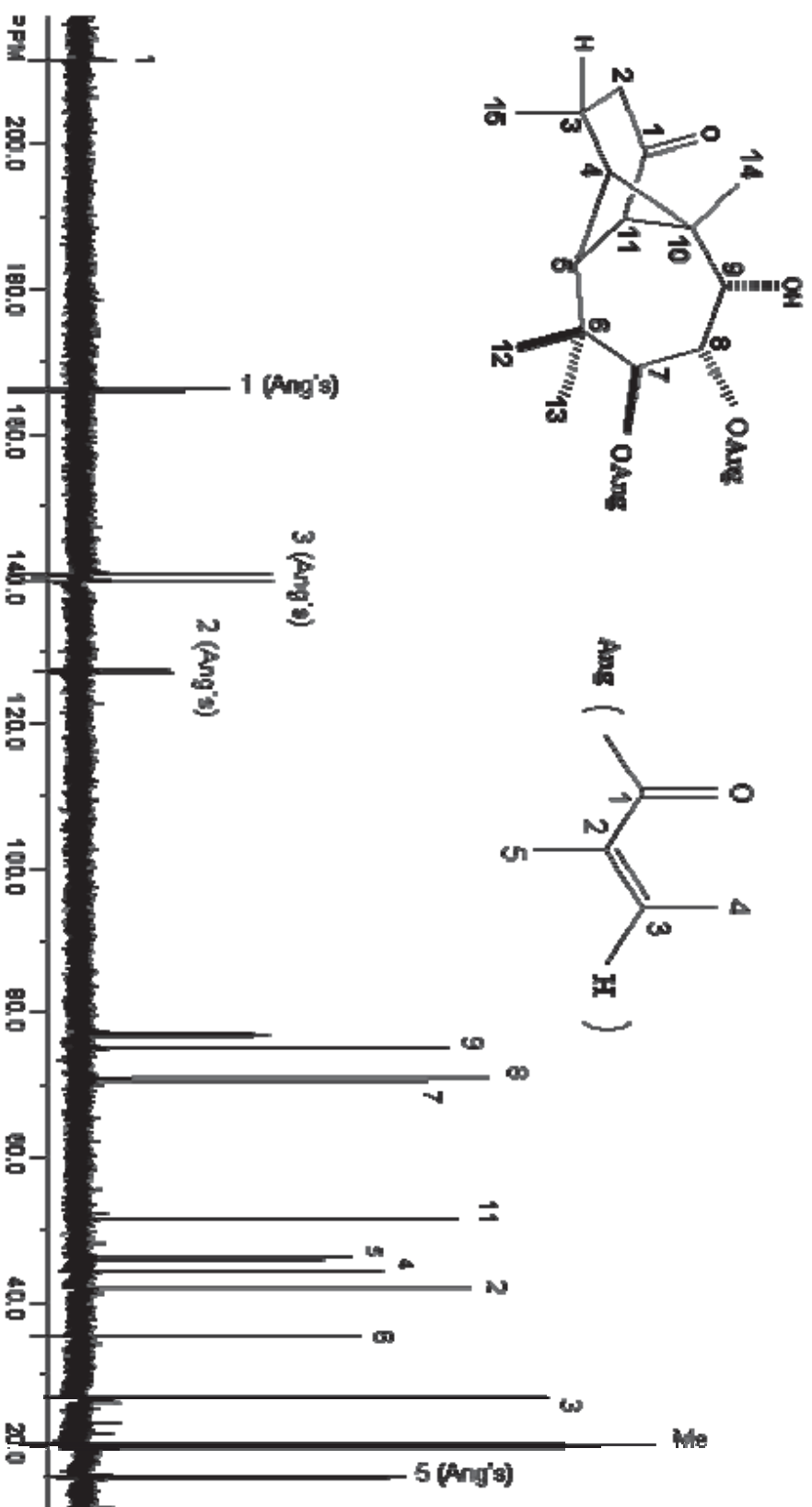


Figura 1b. Espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ de la rasteviona 1.

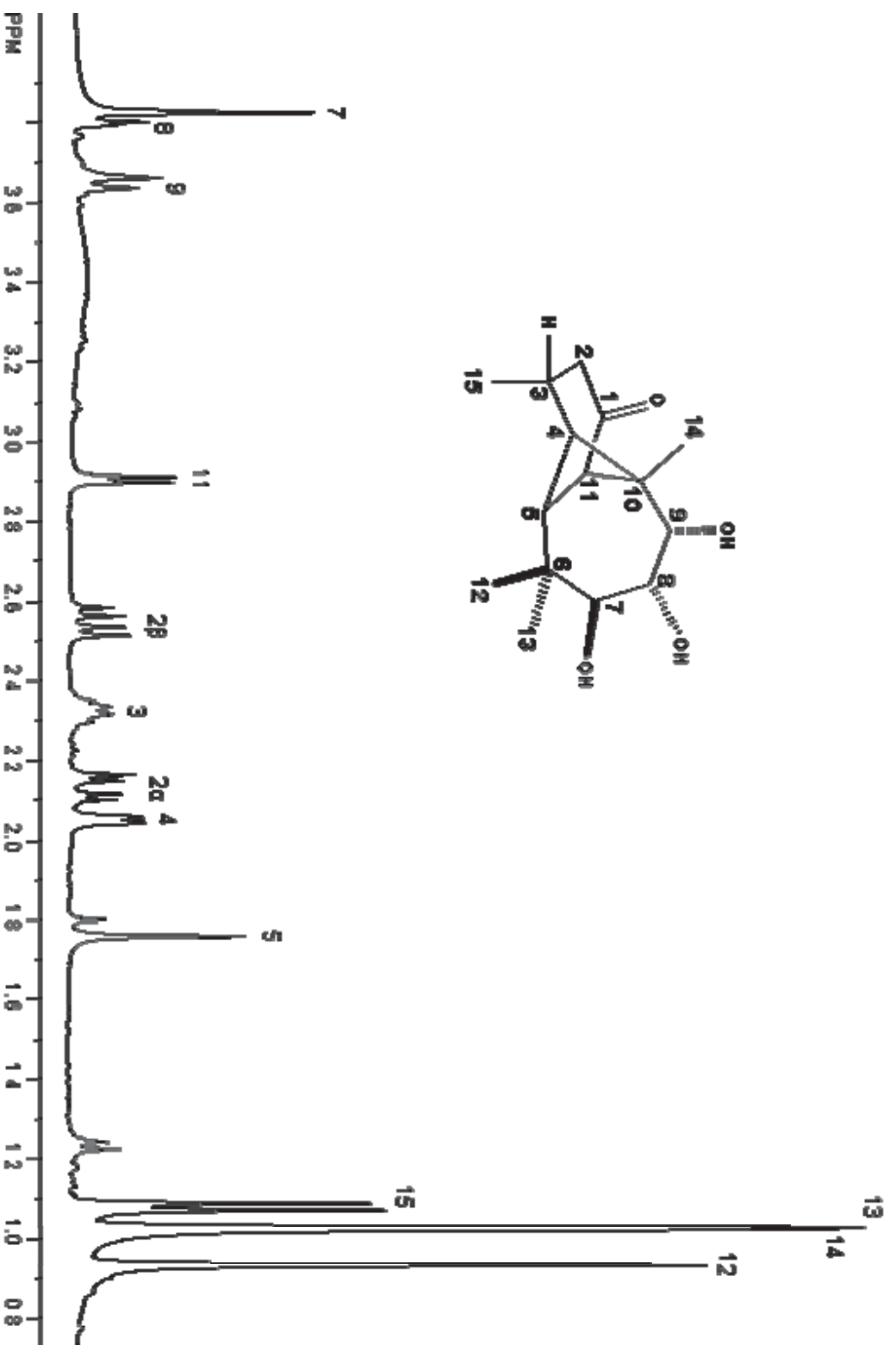


Figura 2a. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de la triolona 10, se observó la ausencia de las señales correspondientes a los protones vinílicos y la de los metilos de los angelollos.

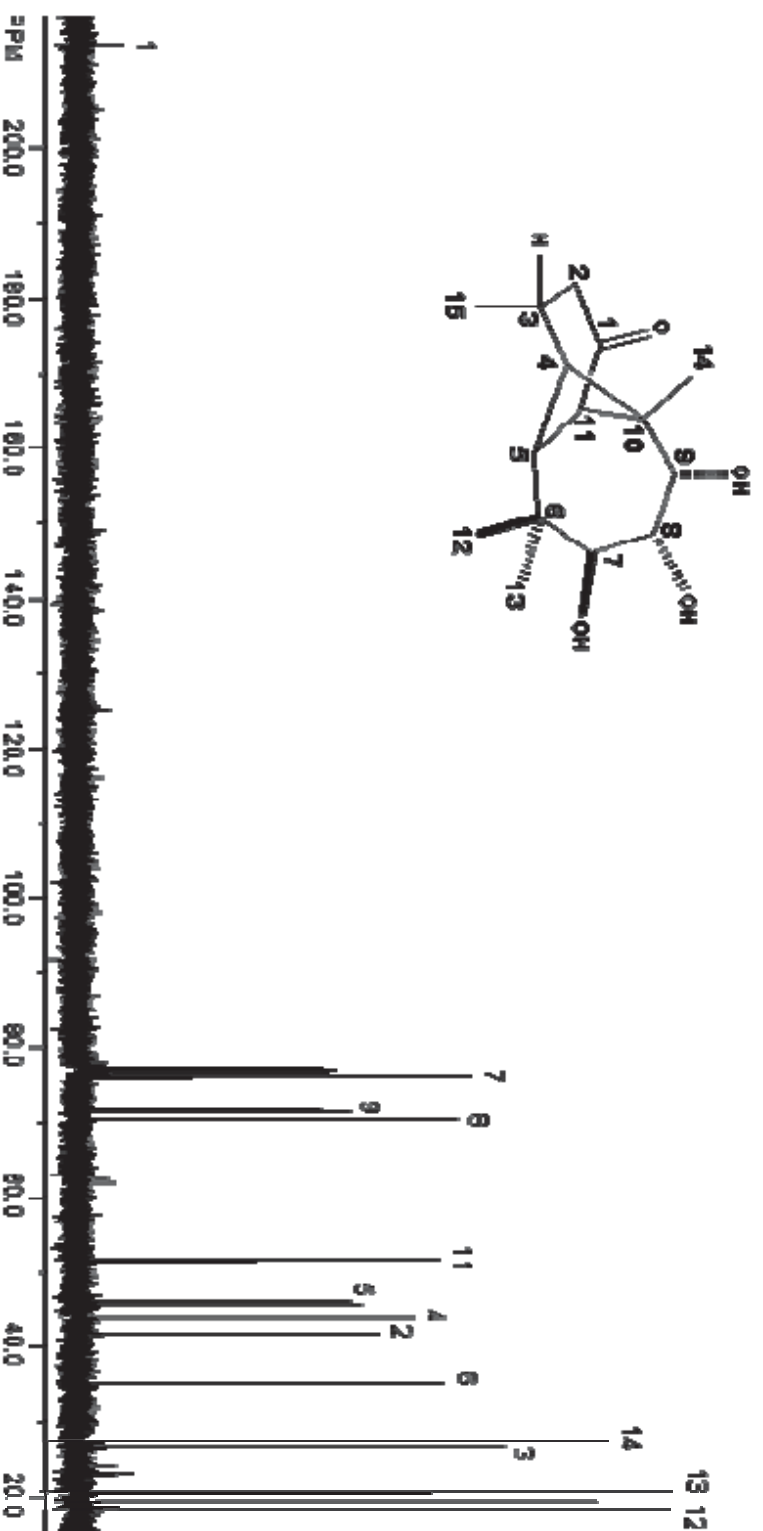


Figura 2b. Espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ de la tridona **10**, se observó la ausencia de las señales correspondientes a los protones vinílicos y la de los metilos de los angelollos.

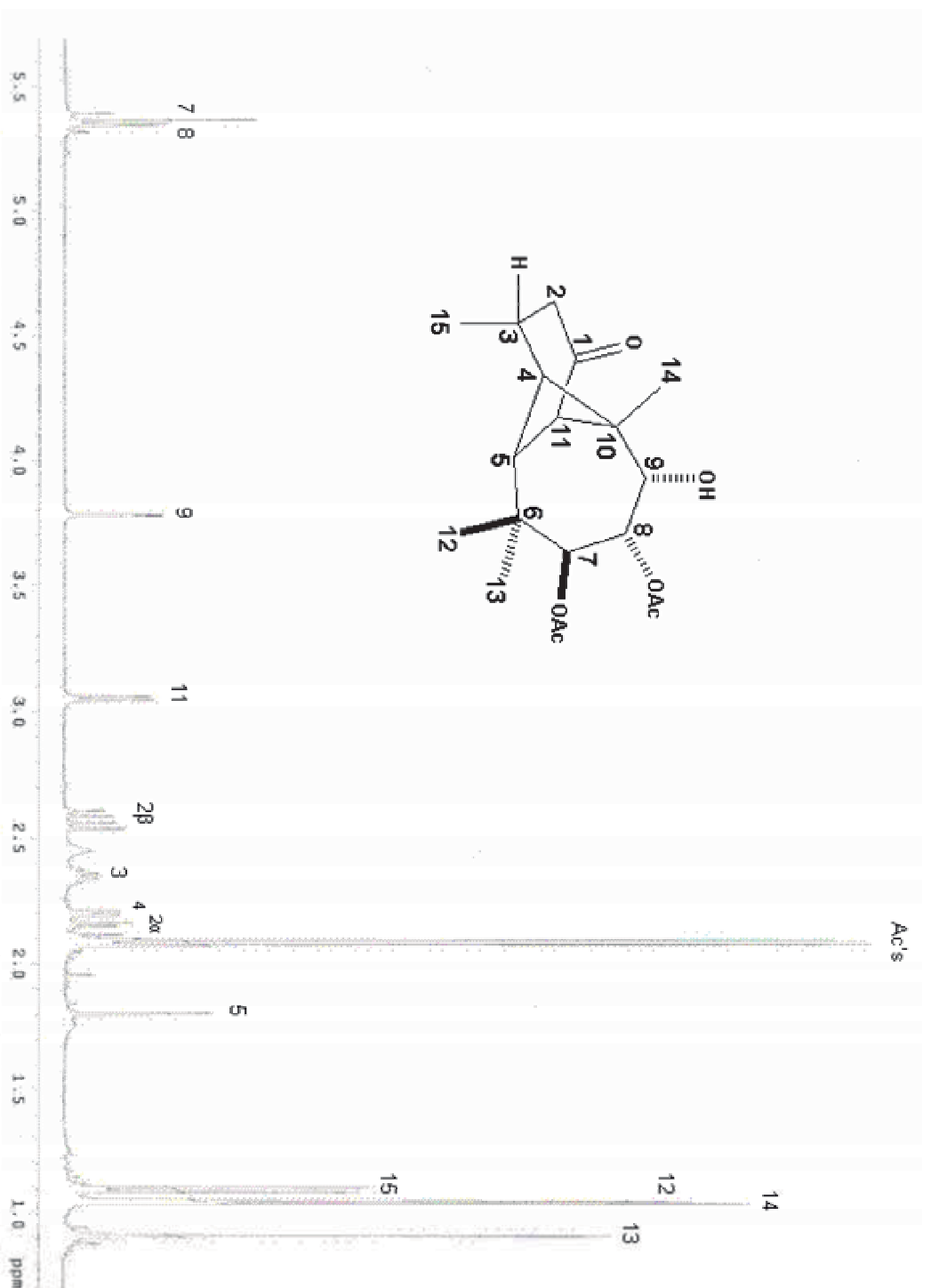


Figura 3a. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ del diacetato de triona 3, donde las señales más importantes fueron H-11, H-2 β y H-2 α .

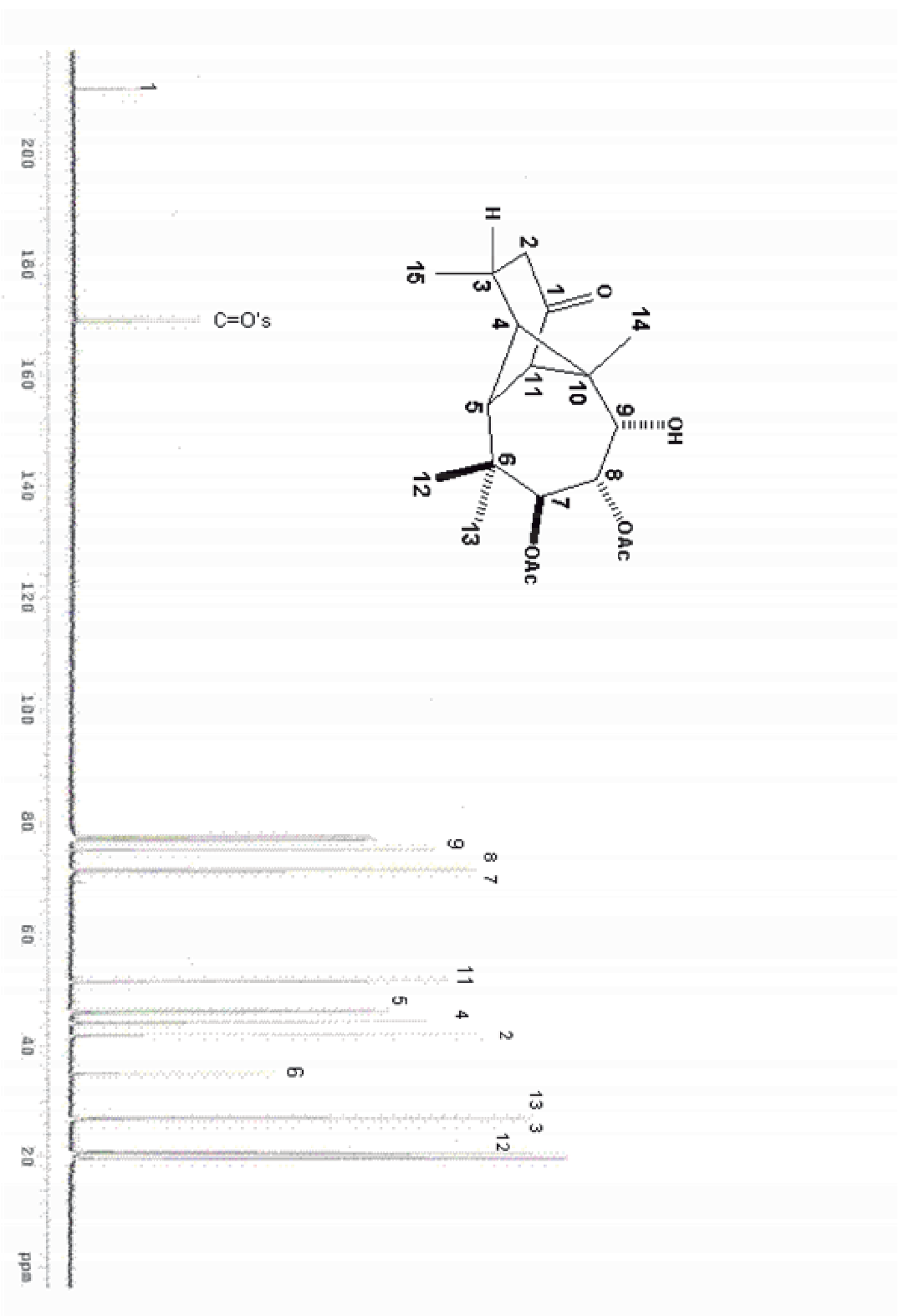


Figura 3b. Espectro de $\text{rnm-}^{13}\text{C}$ del diacetato de triolona 3, se observan las señales de los carbonos unidos a oxígeno.

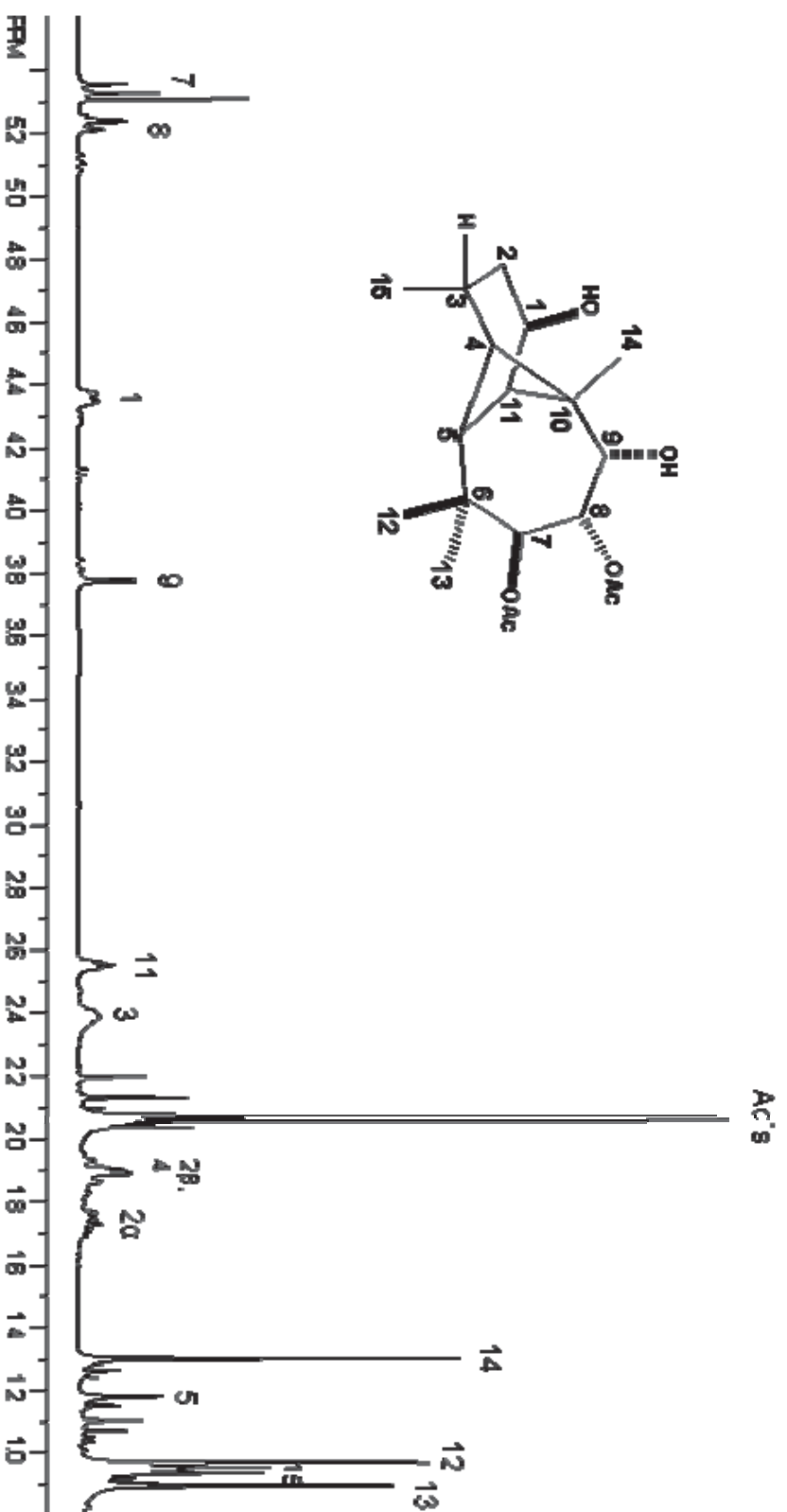


Figura 4a. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ del alcohol 7 donde las señales significativas fueron las debidas a H-1, H-9 y H-11

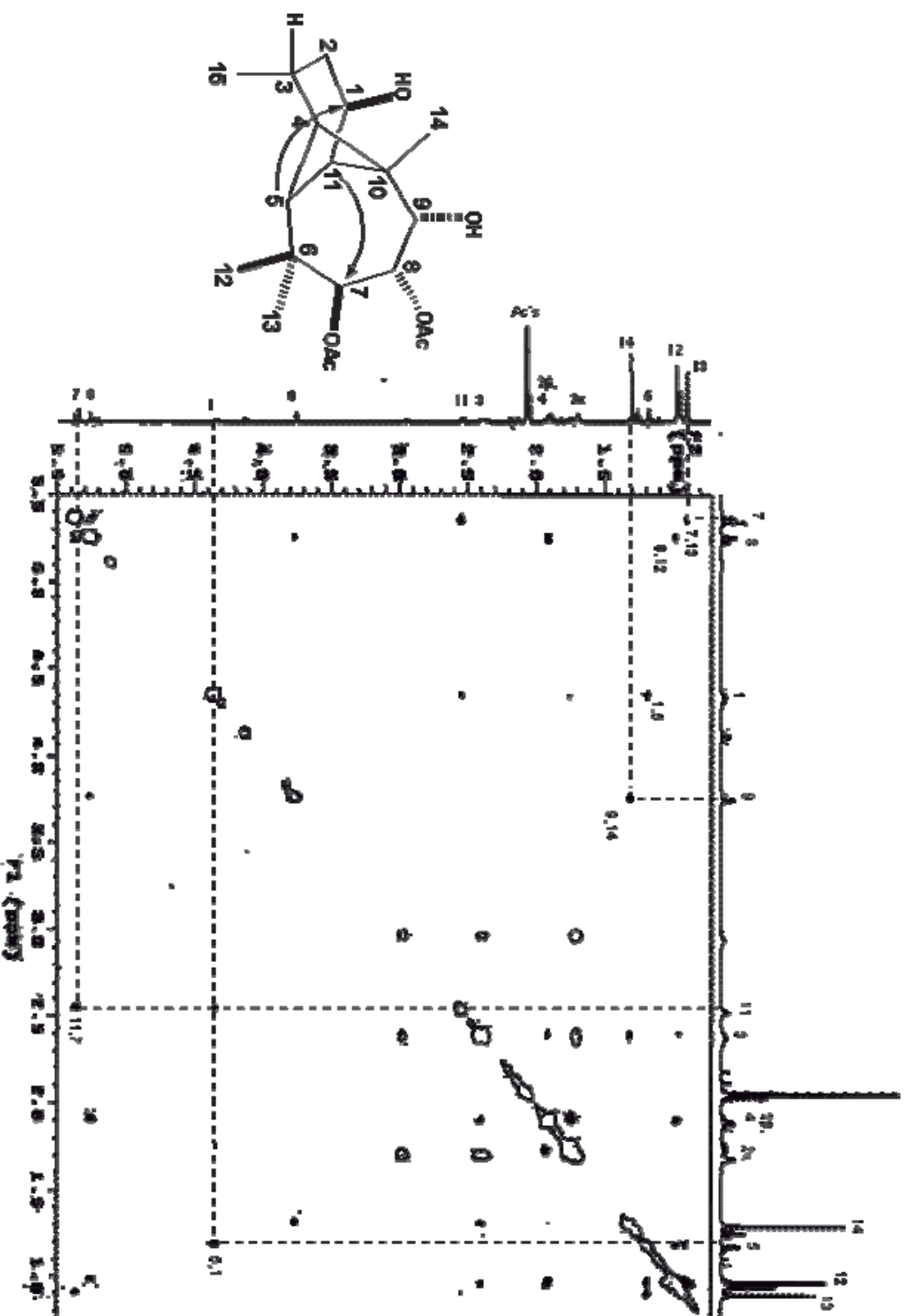


Figura 4b Espectro NOESY del alcohol 7 con el que se asignaron los metilos Me-13 y Me-14.

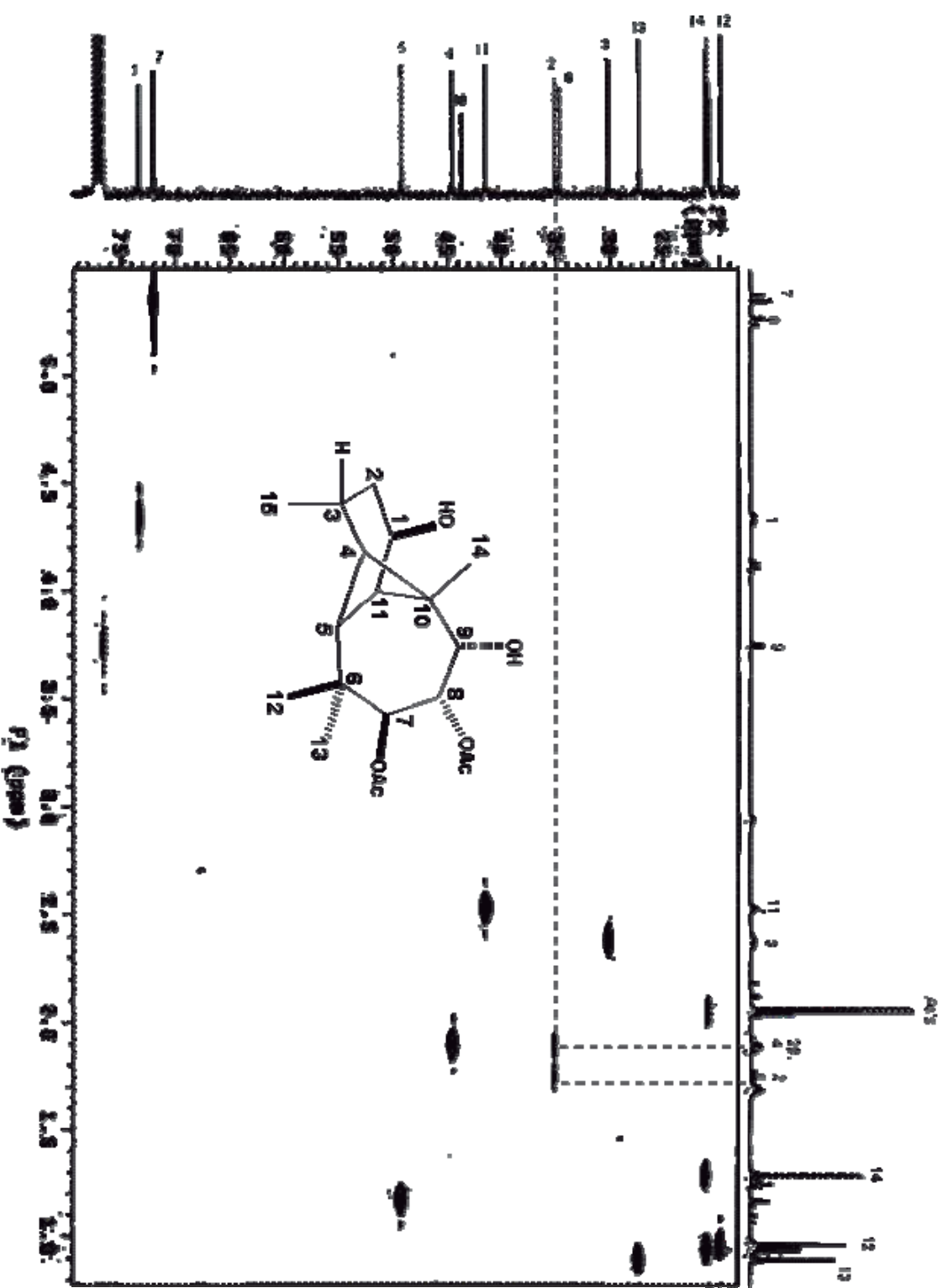


Figura 4c. Espectro HETCOR del alcohol 7

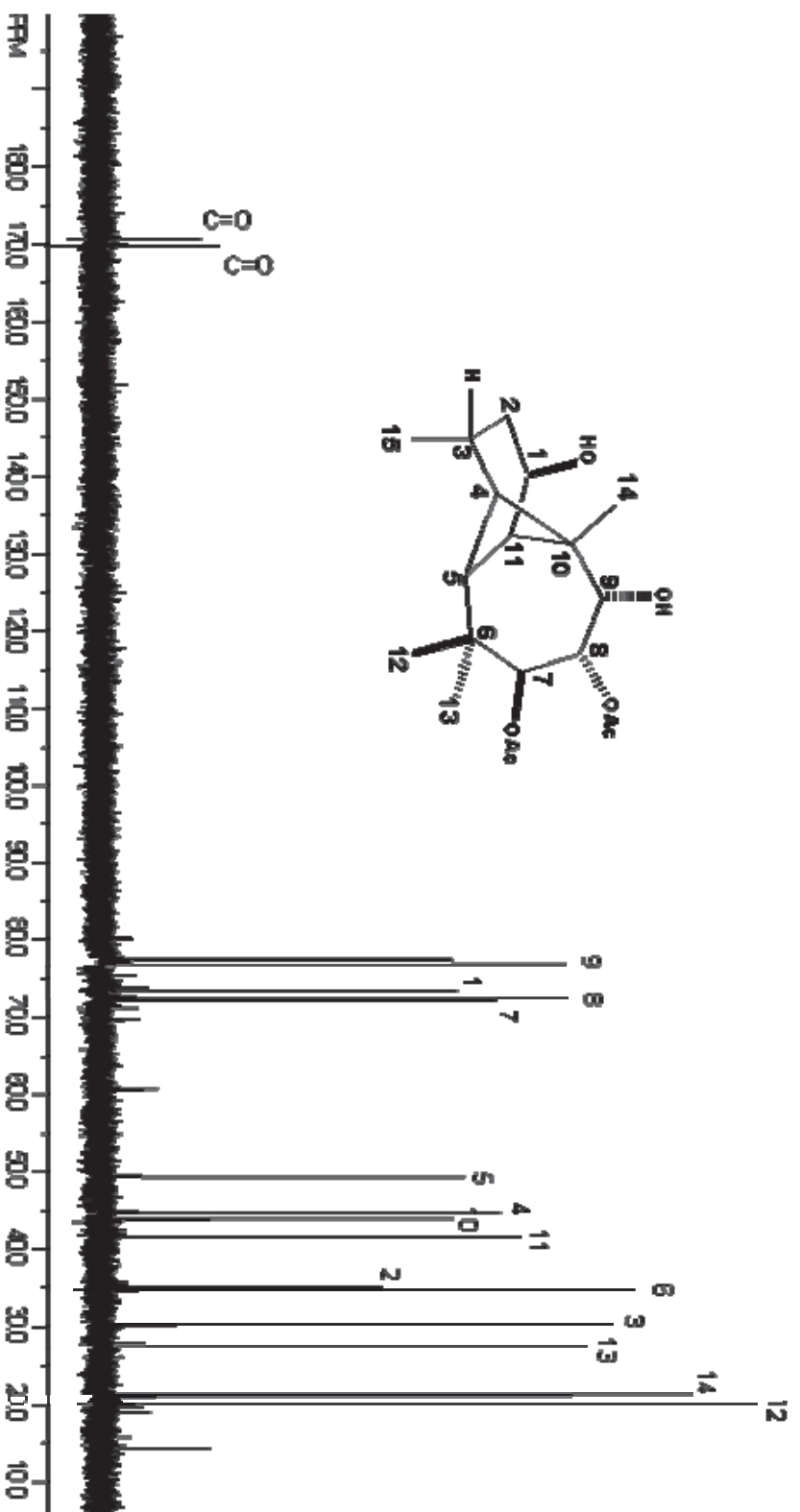


Figura 4d. Espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ del alcohol 7 las señales significativas fueron las debidas a C-1, C-9 y C-8 y C-7

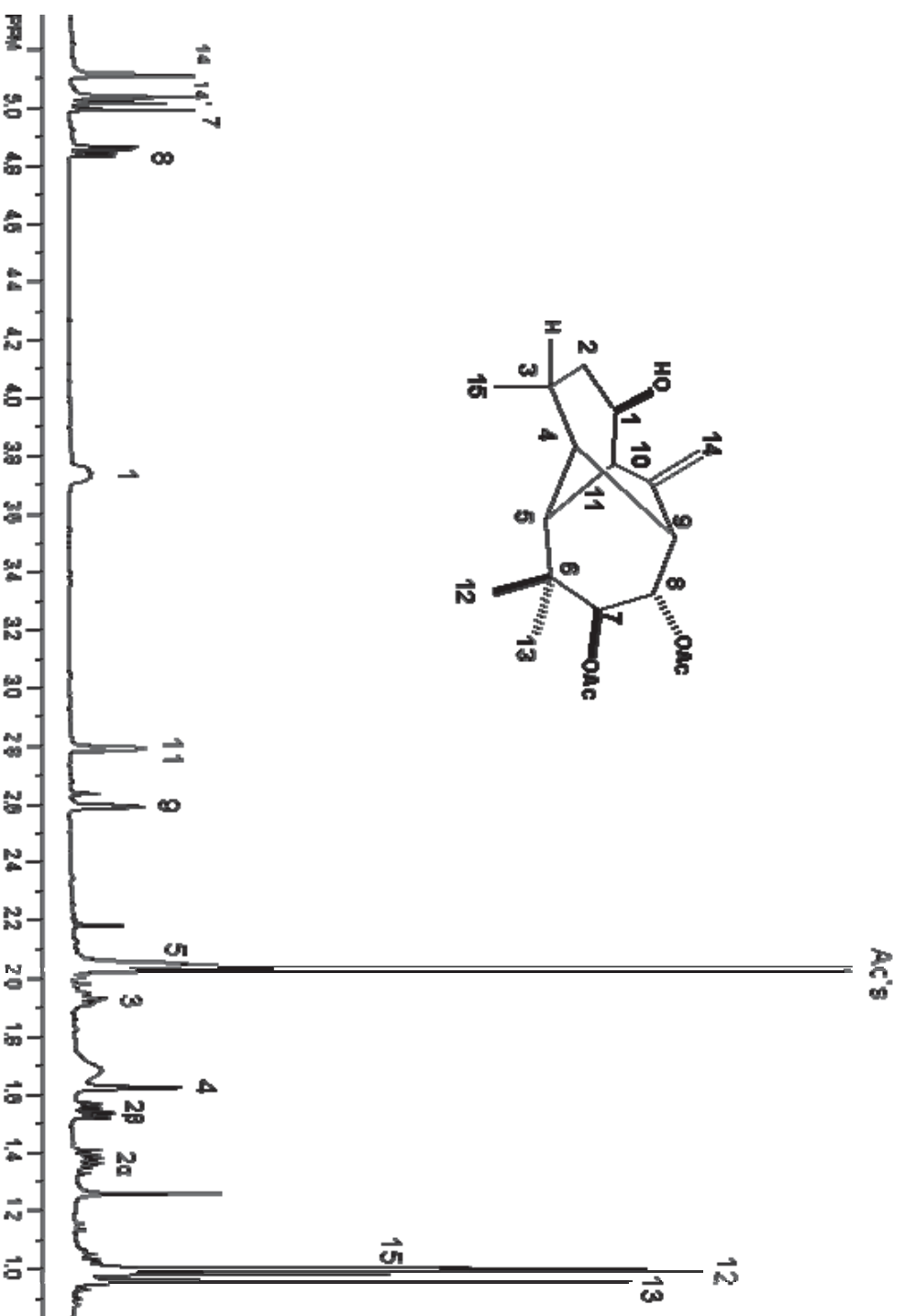


Figura 5a. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ del morelieno **29**, donde las señales de los protones H-11, H-9 y H-4 son típicas de un compuesto con esqueleto de morelieno.

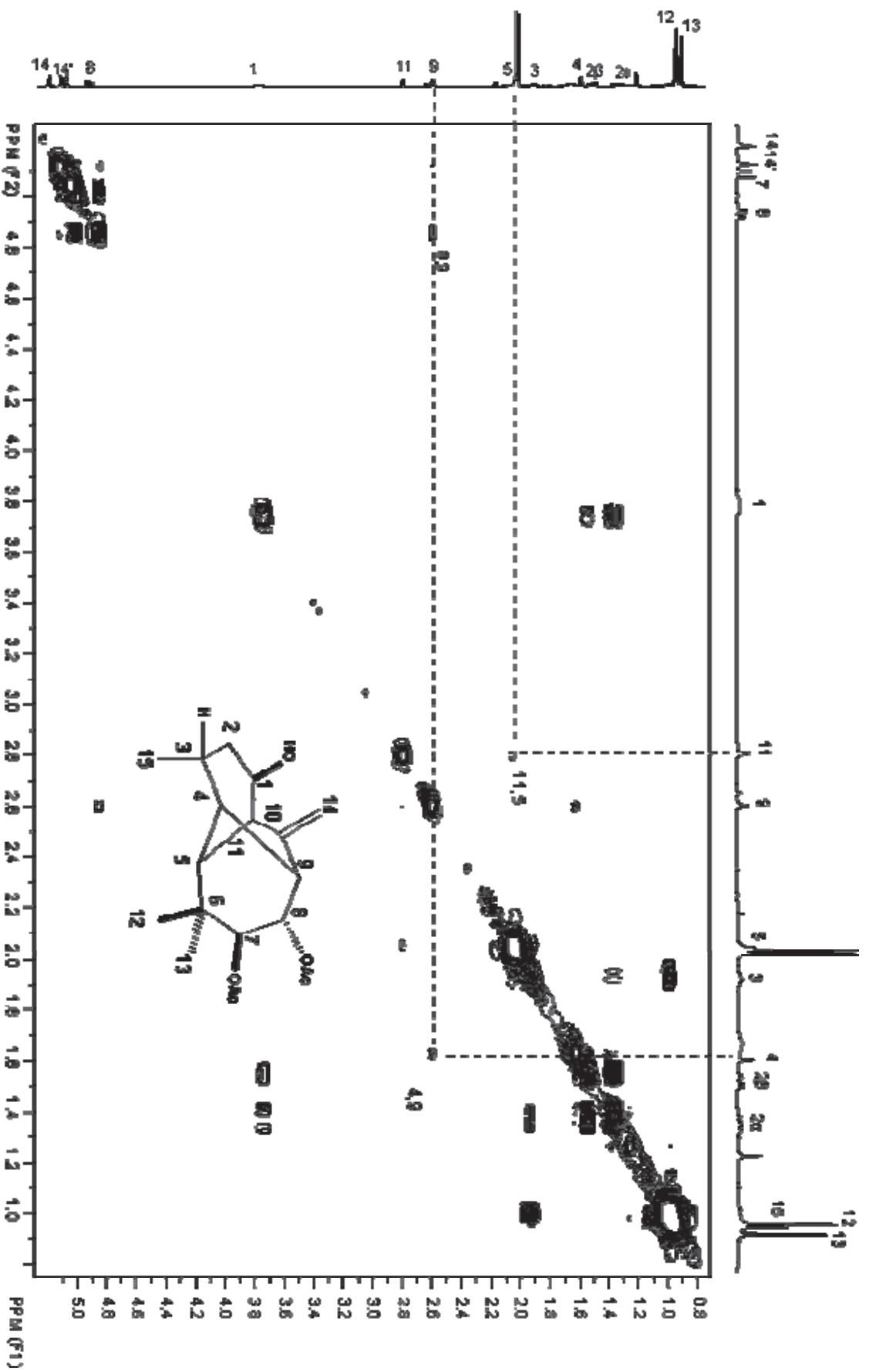


Figura 5b. Espectro COSY del β -morelieno 29, con el que se pudieron asignar las señales de H-11, H-9, H-4 y H-5.

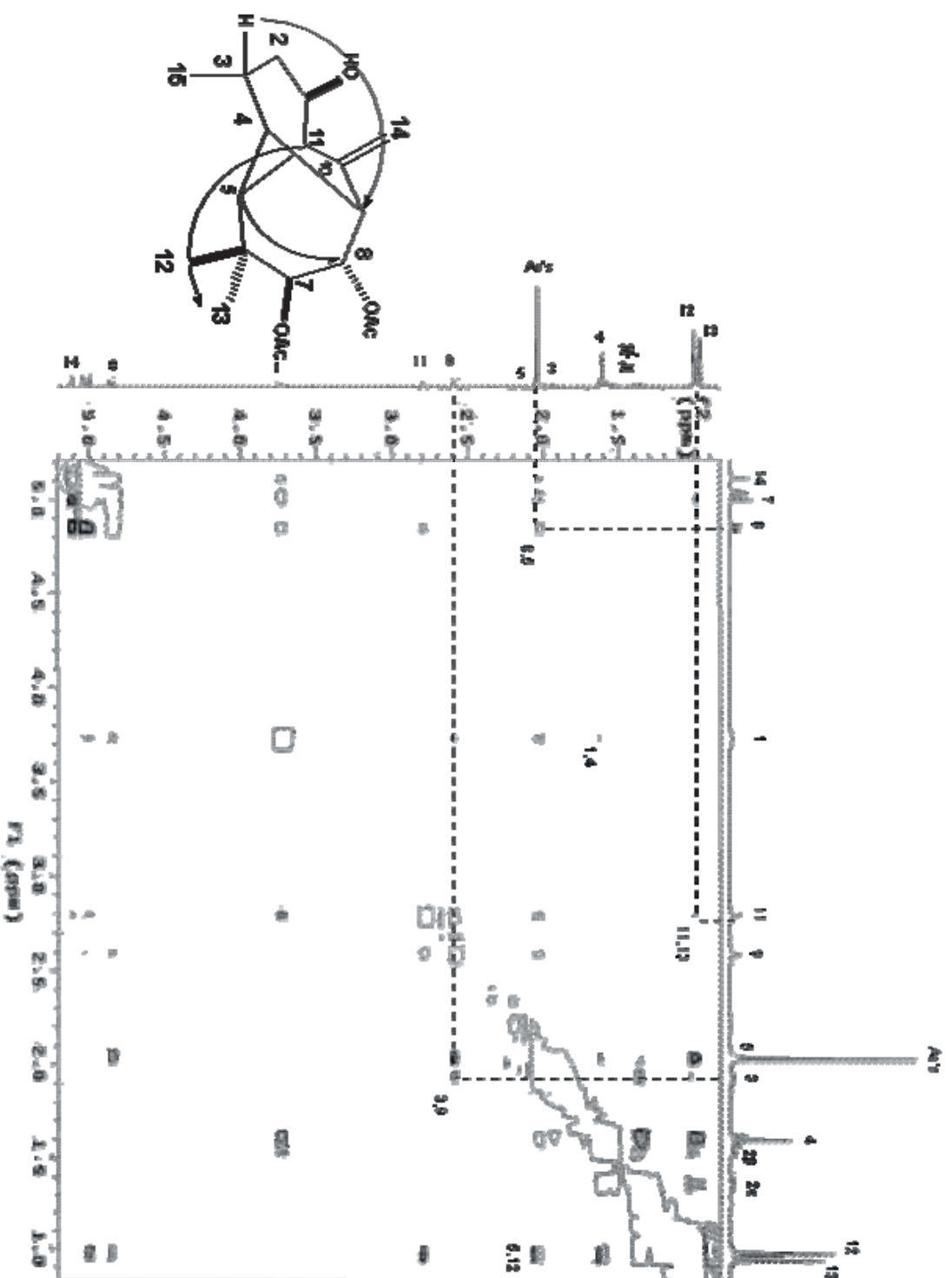


Figura 5c. Espectro NOESY del β -morelieno 29, con el que se pudieron confirmar las señales de H-5, H-11, H-4 y H-9.

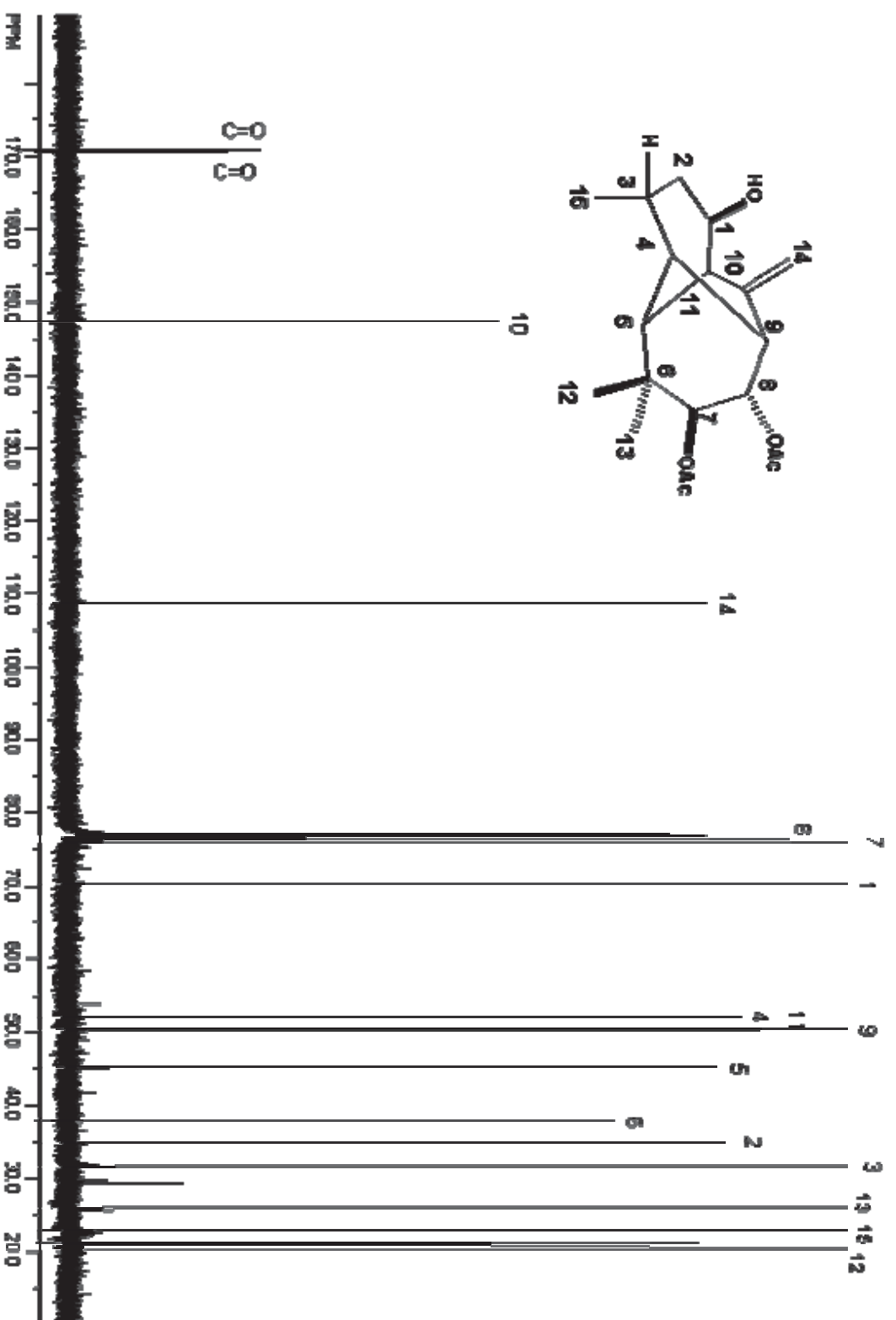


Figura 5d. Espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ del morelieno 29 en el que destacan las señales de los carbonos del metileno exocíclico.

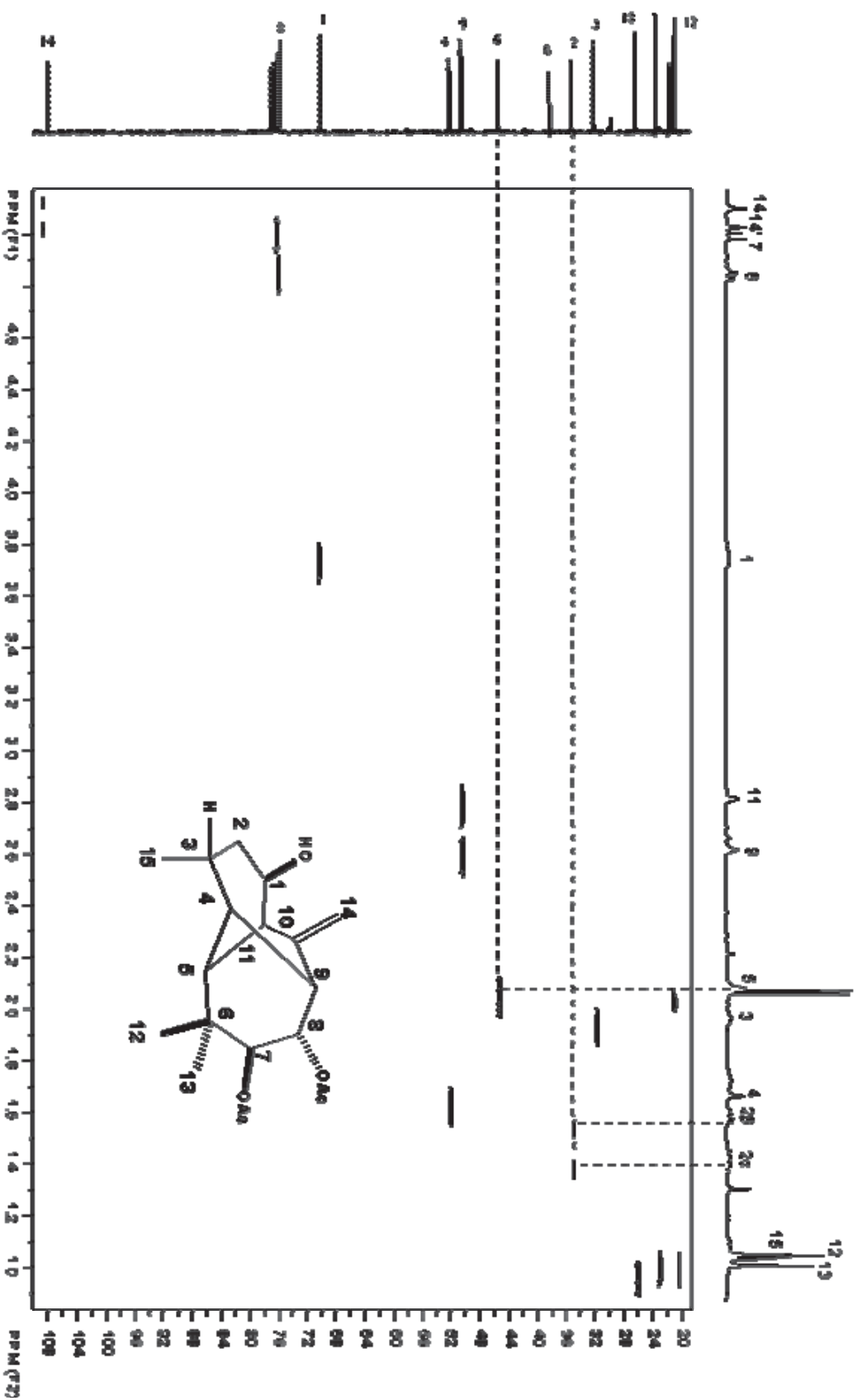


Figura 5e. Espectro HETCOR del β -morelieno 29, con el que se pudieron confirmar las señales de H-5, H-11, H-4 y H-9.

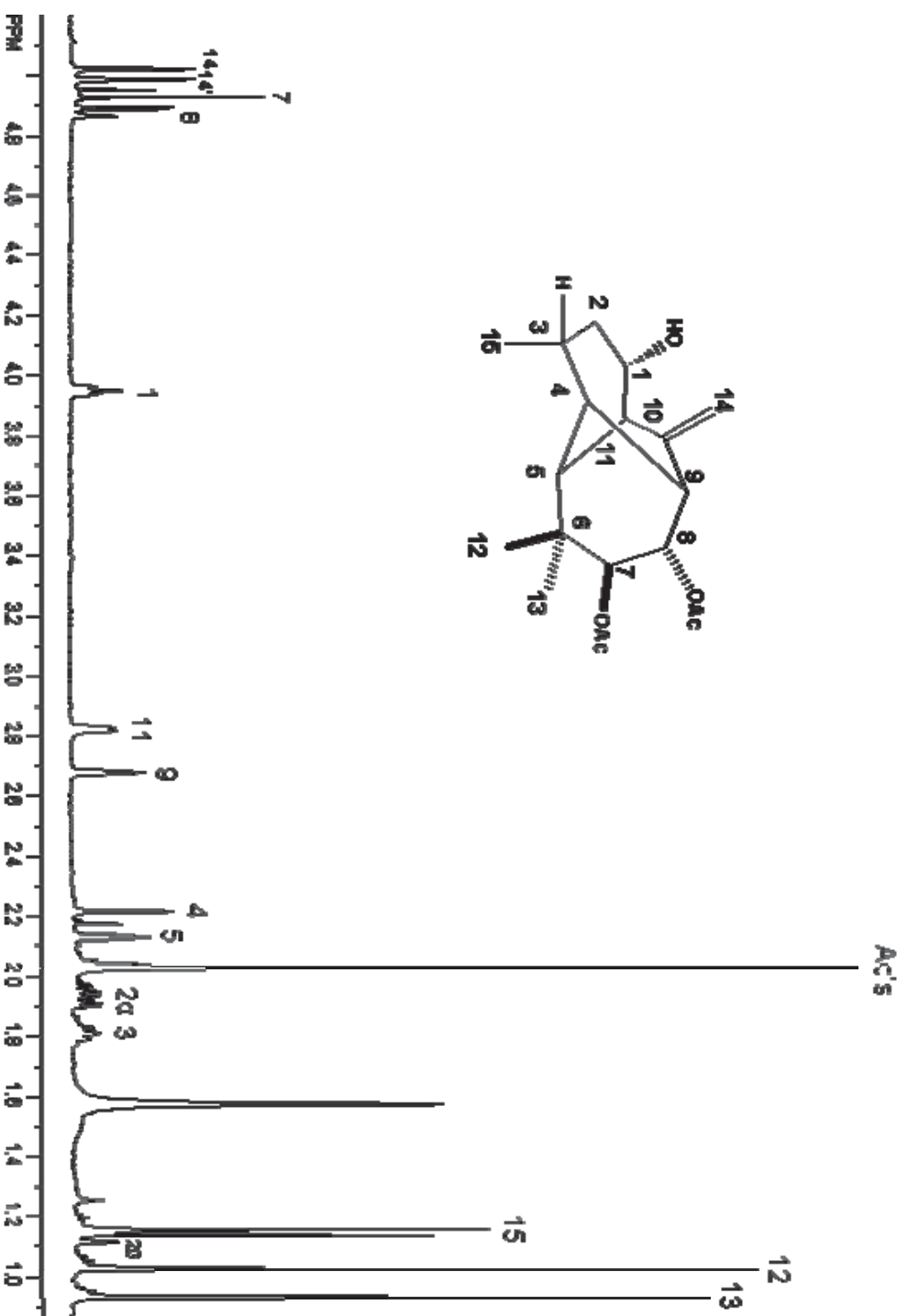


Figura 6a. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ del morelieno 30, las señales más significativas fueron H-11, H-9, H-4 y H-5.

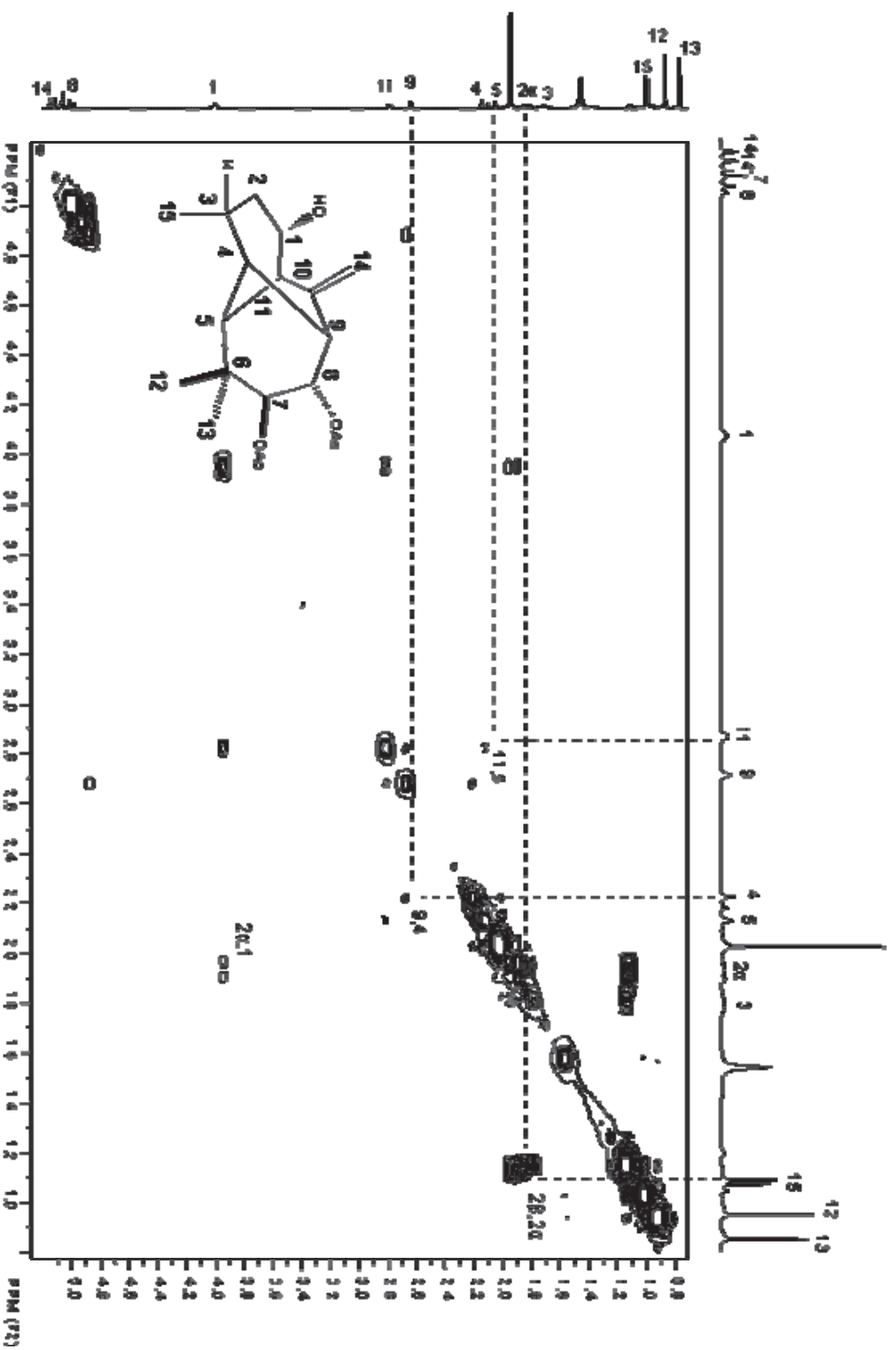


Figura 6b. Espectro COSY del α -morelieno 30, con el cual se asignaron los protones H-11, H-5, H-9, H-4, 2 α y 2 β .

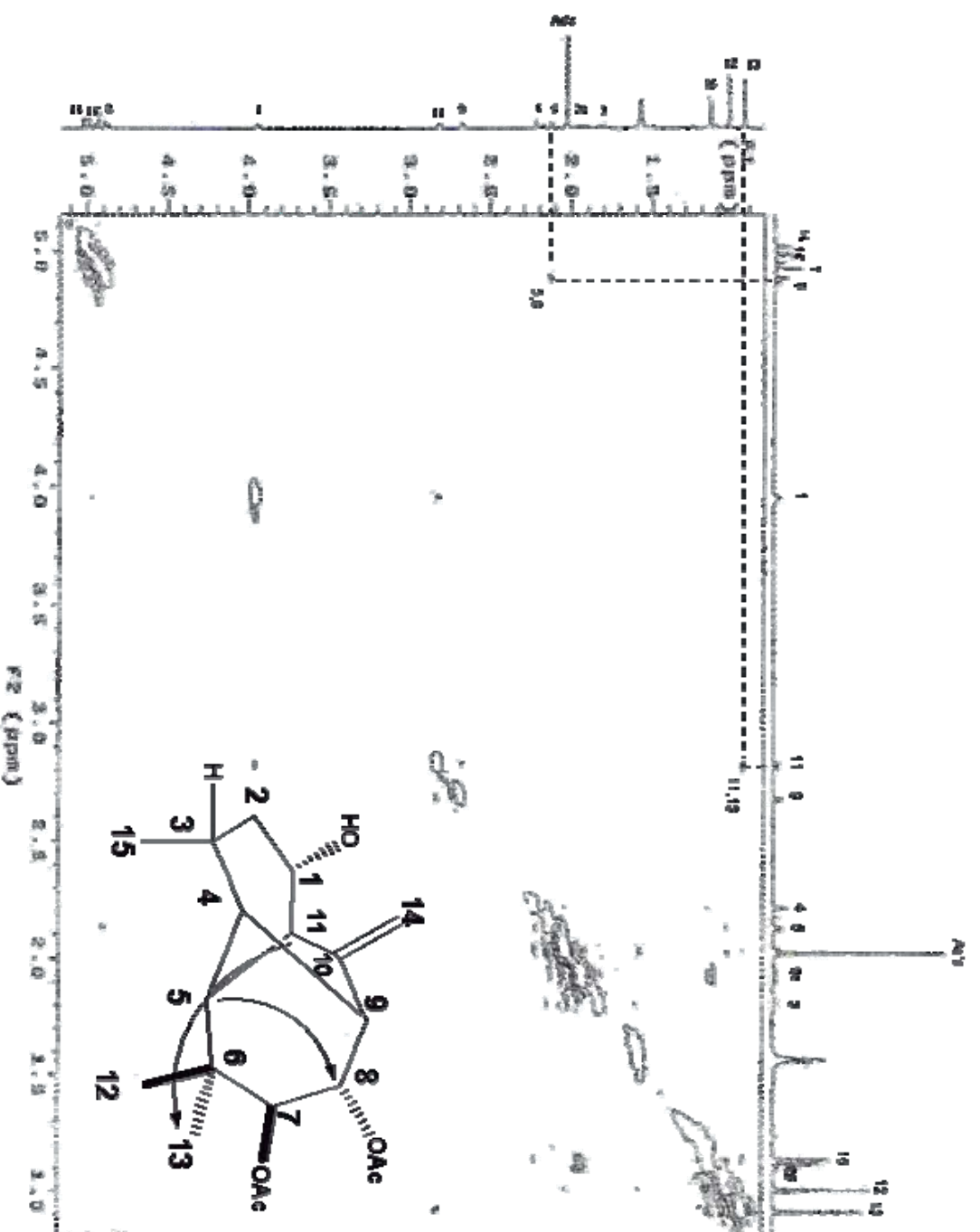


Figura 6c. Espectro NOESY del α -morelien-1-ol 30, se muestra la correlación H-11 – Me-13 y H-5 – H-8.

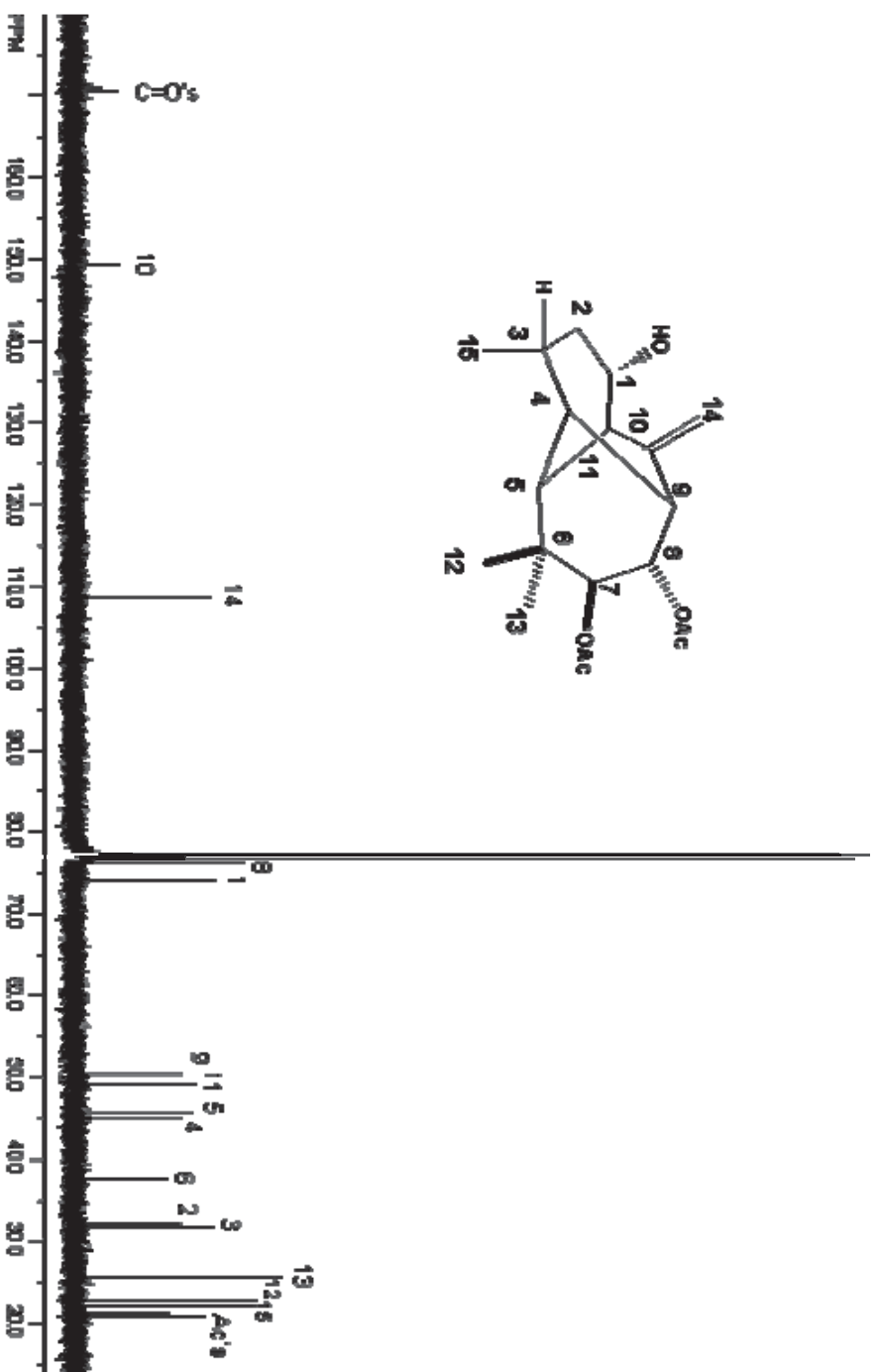


Figura 6d. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ del morelieno 30, donde las señales de los protones H-11, H-9 y H-4 son típicas de un compuesto con esqueleto de morelieno.

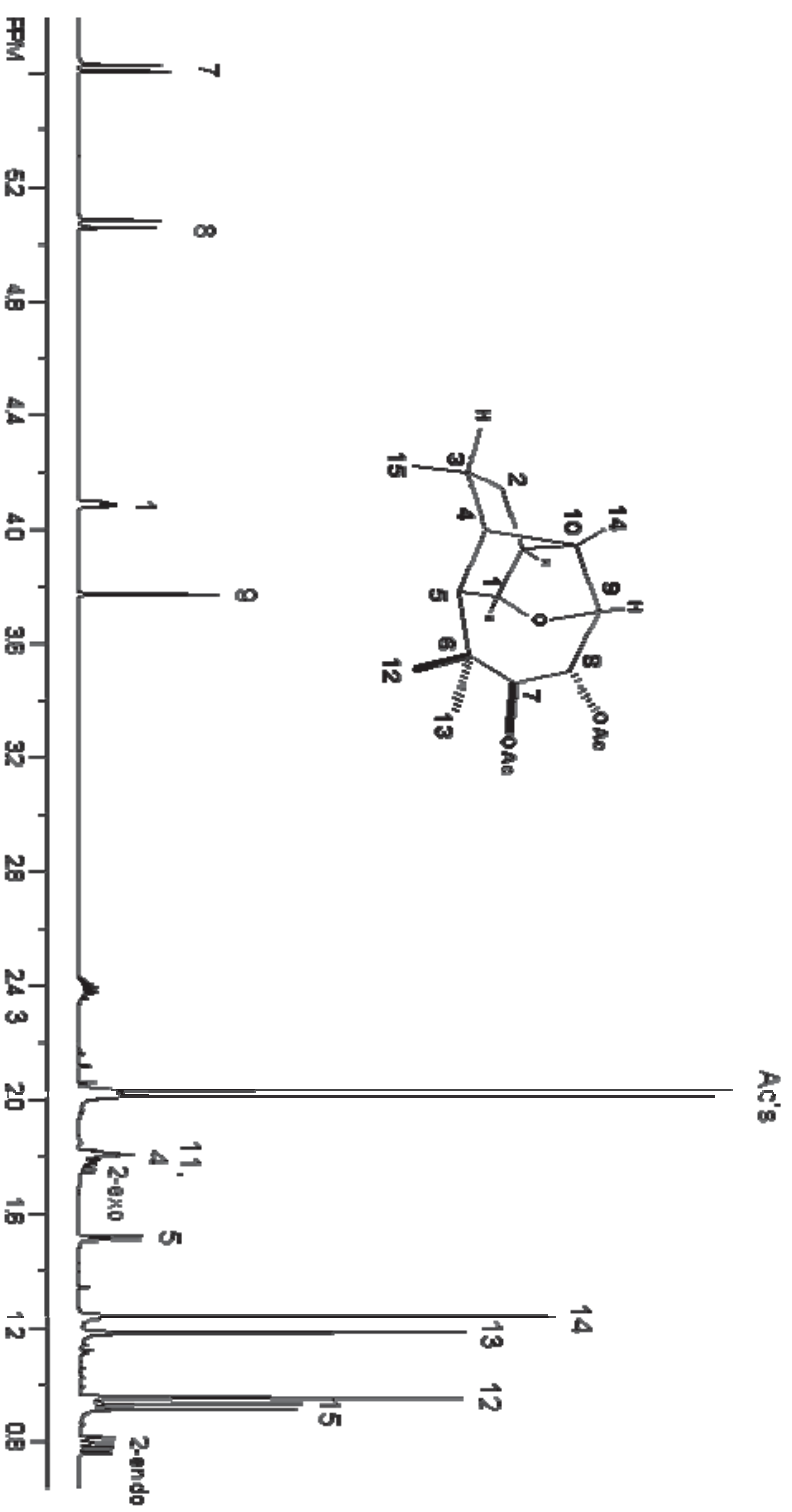


Figura 7a. El espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de 28 mostró la señal del protón base del éter H-1 y del H-2endo, característica de un jiquilpano.

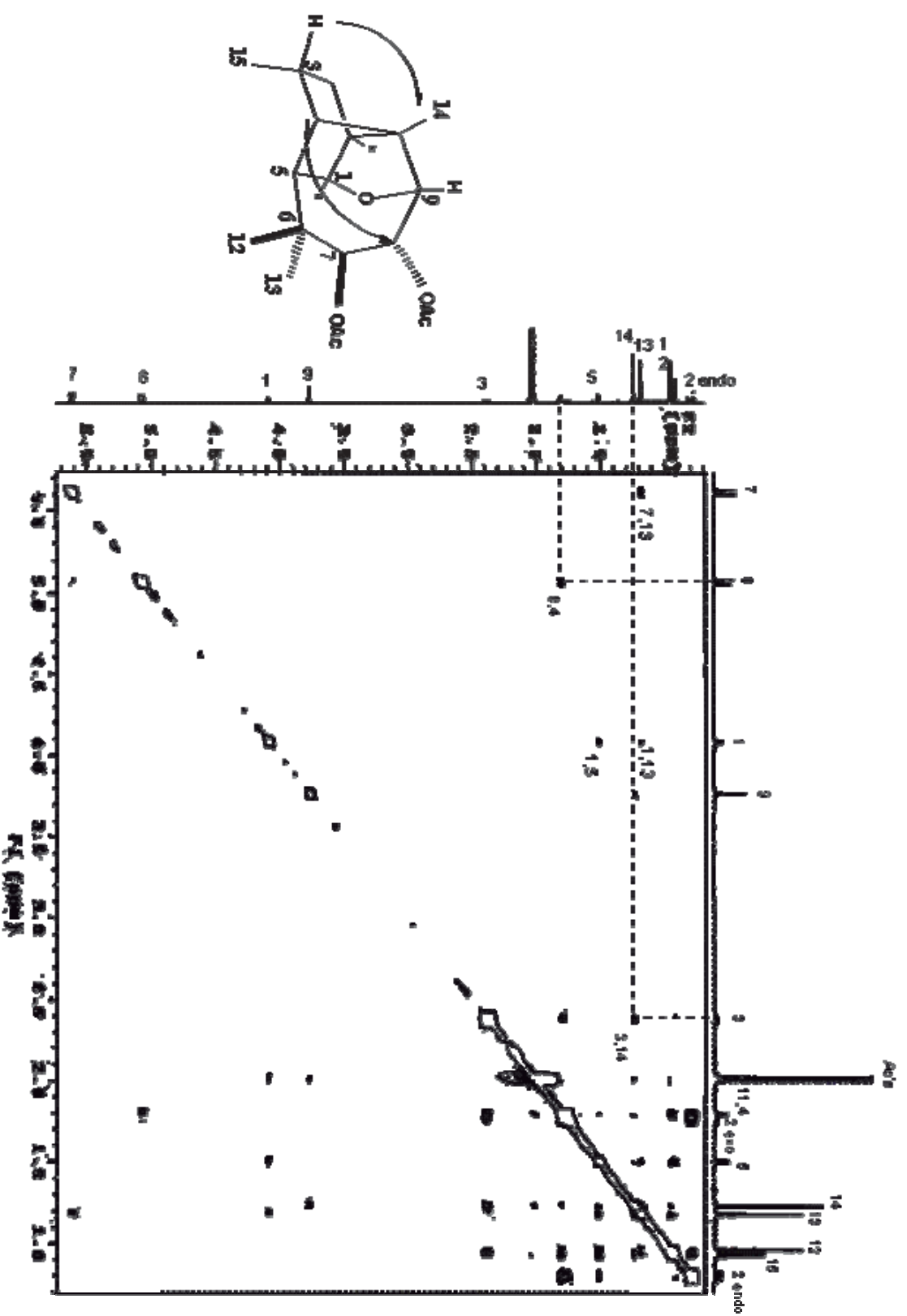


Figura 7b. En el espectro NOESY del éter diacetato 28, H-1 asignó Me-13 y éste a H-7.

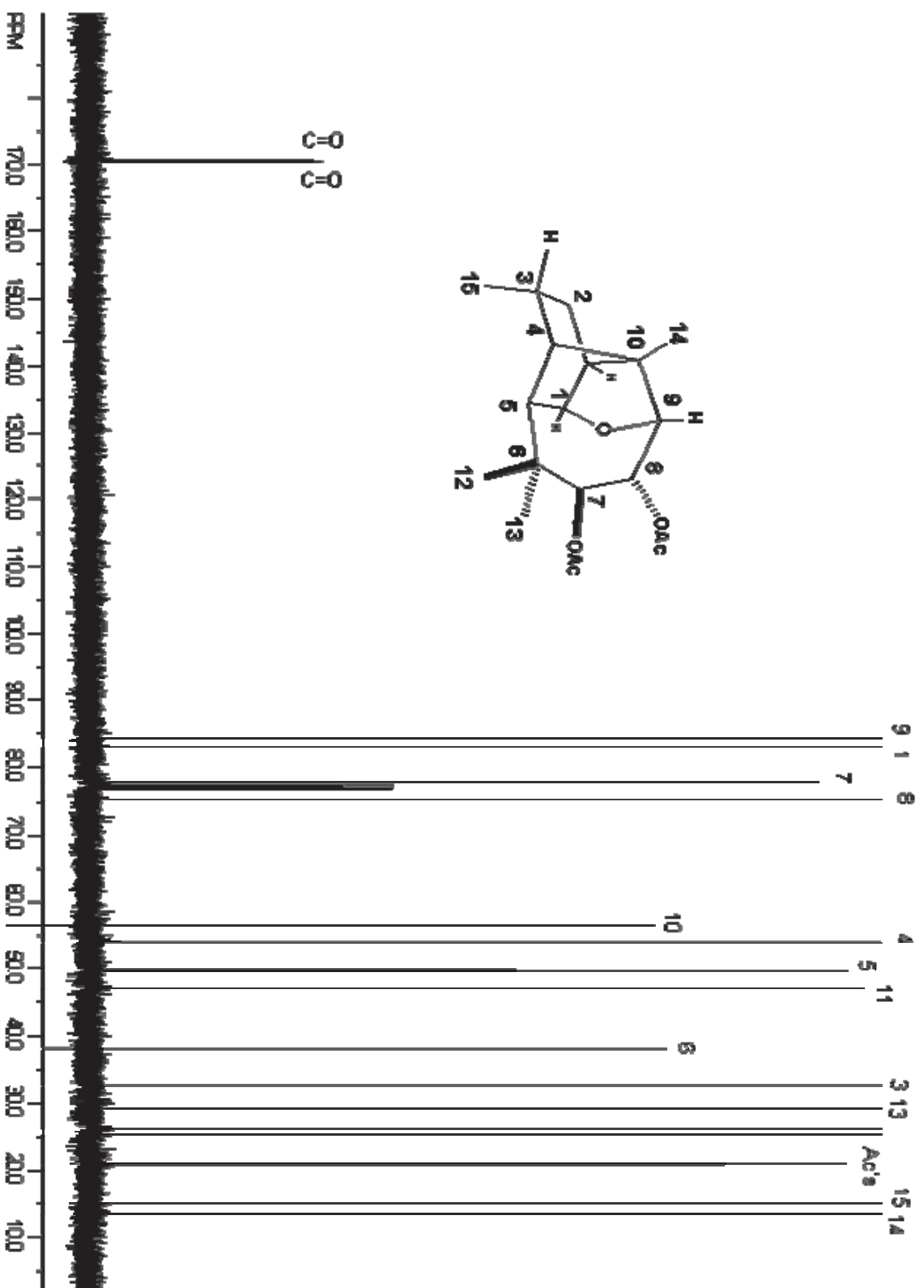


Figura 7c. El espectro de $\text{rnm-}^{13}\text{C}$ de 28 mostró la señal del protón base del éter C-1

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES.

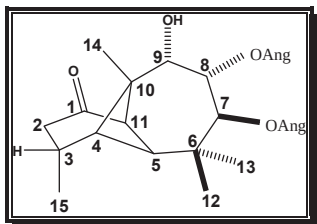
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns, y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 16F PC; empleando poliestireno para calibrar el equipo. Las rotaciones específicas se midieron en un equipo Perkin-Elmer 341. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón a 400 MHz; los de carbono-13 (a 100 MHz) y bidimensionales se determinaron en un equipo Varian Mercury 400 empleando. Se utilizaron soluciones clorofórmicas y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron a 20 eV en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989A y a 70 eV en un espectrómetro Varian Saturn 2000.

La optimización de la geometría con mecánica molecular se llevo a cabo usando el campo de fuerza MMX implementado en el programa PcModel.

Las cromatografías en columna del alcohol de diacetato de triolona se realizaron empleando silica gel Merck 60 0.063-0.200 mm (70-230 mesh ASTM). En la separación, por cromatografía en columna, de los productos de la transposición se utilizó silica gel Merck 60 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) impregnada con AgNO_3 , al 20 %.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS CONOCIDOS

Extracción de rasteviona de raíz de *Stevia serrata* Cav.

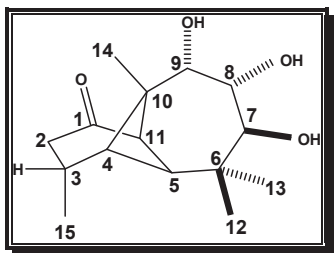


2 Kg de raíces secas y molidas de *Stevia serrata* Cav. recolectadas en la comunidad de Iratzio, Michoacán, se refluieron con 3 litros de hexano 3 veces durante 4 horas. Transcurrido este tiempo el extracto se filtró, se evaporó en el rotavapor y se dejó reposar durante 24 horas en una pequeña cantidad de hexano. Se obtuvieron 9.3 g de cristales blancos de punto de fusión 132-135° C correspondientes a la rasteviona (1). (Lit.¹ 130-131° C)

Espectro de RMN- ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.11 (2H, m, H's vinílicos), 5.53 (1H, s, H-7), 5.52 (1H, s, H-8), 3.82 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-9), 3.10 (1H, d, J = 5.5 Hz, H-11), 2.58 (1H, dd, J = 8.4, 19.0 Hz, 2β), 2.36 (1H, m, H-3), 2.26 (1H, br d, J = 5.5 Hz, H-4), 2.15 (1H, dd, J = 6.2, 19.0 Hz, 2α), 1.98 (6H, dt, J = 1.5, 7.3 Hz, Me's 4' y 4'', ang), 1.84 (1H, s, H-5), 1.83 y 1.81 (3H c/u, t, J = 1.5, 11.2 Hz, Me's 5' y 5'', ang), 1.12 (3H, s, Me-12), 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me-15), 1.07 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-13).

Espectro de RMN- ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 211.8 (C-1), 166.5 (C=O), 165.9 (C=O), 140.5 (C₁'), 139.7 (C₁''), 127.3 (C₂'), 126.9 (C₂''), 75.2 (C-9), 70.9 (C-8), 70.5 (C-7), 51.6 (C-11), 46.3 (C-5), 45.8 (C-10), 44.2 (C-4), 41.9 (C-2), 35.2 (C-6), 27.0, (C-13), 26.7 (C-3), 20.5 (Me 5', ang), 20.4 (C-14), 20.3 (Me 5'', ang), 20.0 (C-15), 19.7 (C-12), 15.8 (Me 4', ang), 15.8 (Me 4'', ang).

Hidrólisis de rasteviona a la longipinatriolona (10).



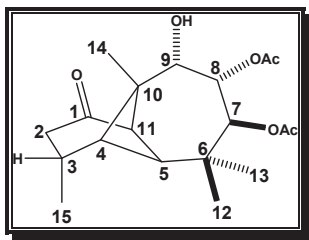
2 g de rasteviona (**1**) se disolvieron en 40 mL de metanol, posteriormente se agregaron 2 g de KOH previamente disueltos en la mínima cantidad de agua. Enseguida se reflujo durante 2 horas. Una vez concluido este tiempo de reacción se evaporaron 2/3 partes del disolvente; el residuo se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó 3 veces con agua, se secó con $NaSO_4$ anhidro, se filtró y evaporó a sequedad.

Se obtuvieron 874 mg (rendimiento de 70.4 %) de un sólido amorfo de color blanco-amarillento correspondiente a la triolona (**10**).

Espectro de RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.82 (1H, br s, H-9), 3.80 (1H, br s, H-8), 3.65 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-7), 2.90 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-11), 2.55 (1H, dd, $J = 8.4, 19.0$ Hz, H-2 β), 2.32 (1H, c, H-3), 2.13 (1H, dd, $J = 6.2, 19.0$ Hz, H-2 α), 2.05 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, H-4), 1.75 (1H, s, H-5), 1.08 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 1.03 (3H, s, Me-13), 1.02 (3H, s, Me-14), 0.93 (3H, s, Me-12).

Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 213.8 (C-1), 76.2 (C-9), 71.6 (C-7), 70.5 (C-8), 51.6 (C-11), 46.2 (C-5), 45.7 (C-10), 44.0 (C-4), 42.0 (C-2), 35.4 (C-6), 27.5 (C-14), 26.9 (C-3), 20.7 (C-13), 19.6 (C-15), 18.5 (C-12).

Diacetato de longipinatriolona (3).



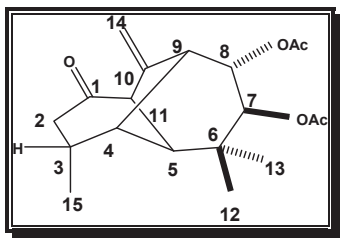
Una solución de 1 g de longipinatriolona (**10**) en 4 mL de piridina se trató con 4 mL de anhídrido acético, se dejó reaccionar durante 24 horas en el congelador. Pasado éste tiempo de reacción la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavo con solución de HCl al 10%, agua, solución saturada de NaHCO_3 y agua, finalmente se secó sobre NaSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo se cristalizó con cloroformo-hexano, obteniéndose 417 mg (rendimiento de 31.7 %) del diacetato **3** como agujas blancas de punto de fusión $196\text{--}200^\circ\text{C}$ que corresponden al diacetato de longipinatriolona (**3**). (Lit.² $199\text{--}201^\circ\text{C}$)

Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.37 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-7), 5.33 (1H, dd, $J = 2.6, 11.4$ Hz, H-8), 3.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-9), 3.05 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-11), 2.57 (1H, dd, $J = 8.4, 19.0$ Hz, H-2 β), 2.45 (1H, br s, OH), 2.34 (1H, c, H-3), 2.2 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-4), 2.13 (1H, dd, $J = 6.2, 19.0$ Hz, H-2 α), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 1.80 (1H, s, H-5), 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 1.05 (3H, s, Me-12), 1.04 (3H, s, Me-14), 0.91 (3H, s, Me-13).

Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 211.7 (C-1), 170.0 (C=O), 169.5 (C=O), 74.9 (C-9), 71.5 (C-8), 71.2 (C-7), 51.5 (C-11), 46.2 (C-5), 45.8 (C-10), 44.2 (C-4), 41.9 (C-2), 35.0 (C-6), 27.0 (C-13), 26.7 (C-3), 20.9 (Ac), 20.8 (Ac), 20.4 (C-12), 19.7 (C-15), 19.6 (C-14).

7,8-diacetiloximorelien-1-ona (4).



204.8 mg de diacetato de triolona se disolvieron en 2.5 mL de cloruro de metileno, esta solución se trató con 0.6 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La mezcla se dejó reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 , se le hicieron 3 lavados con agua a la fase orgánica; finalmente se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó a sequedad.

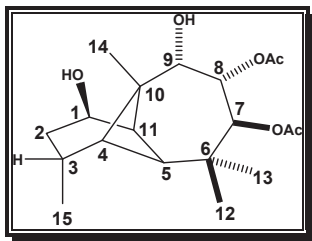
Se obtuvo una miel correspondiente al diacetato de endiolona **4** (161 mg, rendimiento de 82.9 %)

PREPARACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS:

7,8-Diacetiloxilongipinan-1 β ,9 α -diol (7).

400 mg de diacetato de triolona (**3**) se disolvieron en 10 mL de metanol a ésta solución se le adicionó, en frío, lentamente y agitando 250 mg de NaBH_4 ; se dejó reaccionar en baño de hielo durante 15 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt , se le hicieron 3 lavados con agua a la fase orgánica, se secó con NaSO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se recuperó en el rotavapor.

Se obtuvieron 348 mg (rendimiento de 86.5 %) del alcohol del diacetato de longipinantriolona (**7**), como un aceite denso incoloro.



$C_{19}H_{30}O_6$

Estado físico: miel incolora

Espectro de IR ($CHCl_3$): ν_{max} 3617 (OH libre), 3487 (OH asociado), 1738 (C=O), 1240 (C – O), 1081, 1033 cm^{-1} (C – C – O)

Rotación específica: $[\alpha]_{589} +5.8^\circ$, $[\alpha]_{578} +5.0^\circ$, $[\alpha]_{546} +7.6^\circ$, $[\alpha]_{436} +8.2^\circ$, $[\alpha]_{365} +10.3^\circ$, (c 0.21, $CHCl_3$)

Espectro de RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.35 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-7), 5.25 (1H, dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, H-8), 4.34 (1H, br dt, $J = 2.6, 3.7, 6.2$ Hz, H-1), 3.76 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-9), 2.96 (1H, m, OH-9), 2.54 (1H, t, $J = 4.6$ Hz, H-11), 2.38 (2H, m, H-3, OH-1), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 1.90 (1H, ddd, $J = 12.5, 10.1, 2.5$ Hz, H-2 β), 1.90 (1H, H-4), 1.74 (1H, m, $J = 12.5, 9.8, 5.6$ Hz, H-2 α), 1.30 (3H, s, Me-14), 1.18 (1H, s, H-5), 0.97 (3H, s, Me-12), 0.95 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-15), 0.89 (3H, s, Me-13).

Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5 (C=O), 169.5 (C=O), 76.7 (C-9), 73.3 (C-1), 72.1 (C-8), 72.0 (C-7), 49.2 (C-5), 44.5 (C-4), 43.7 (C-10), 41.5 (C-11), 35.1 (C-2), 34.7 (C-6), 30.1 (C-3), 27.3 (C-13), 21.2 (C-14), 21.0 (C-15), 21.0 (Ac), 20.9 (Ac), 19.8 (C-12).

Espectro de masas: EIMS m/z (rel. int.): 354.5 $[M]^+$ (0.4), 43 (100), 95 (91.5), 121 (75.3), 217 (72.5), 234 (62.4), 277 (77.7)

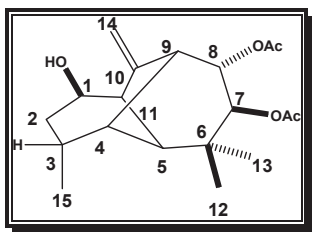
Transposición del alcohol de diacetato y separación de los productos.

Una solución de 7,8-Diacetiloxilongipinan-1 β -ol (347.9 mg) en CH₂Cl₂ (3.5 mL) fue tratada con éterato de trifluoruro de boro (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado este tiempo la mezcla fue vertida sobre hielo y extraída con CH₂Cl₂; la fase orgánica se lavó con agua hasta que hubo un cambio de color: de púrpura a amarillo claro, se secó con NaSO₄ anhidro, se filtró y evaporó a sequedad.

Se obtuvieron 110.3 mg (rendimiento de 33.4 %) de un sólido no cristalino y de color ligeramente amarillo, correspondiente a la mezcla de los productos de transposición. Esta mezcla se separó por cromatografía en columna con un soporte de silicagel impregnada con AgNO₃.

Se obtuvieron en las fracciones 26 a 28, que fueron eluidas con hexano:AcOEt en una proporción 8:2, 31 mg (rendimiento de 9.4 %) del 7,8-diacetiloximorelien-1 β -ol. El 7,8-diacetiloxiepoxiqilpano (12.8 mg, rendimiento de 3.9 %) se obtuvo en las fracciones 9 a 11 que fueron eluidas con hexano:AcOEt en una proporción 8:2

Caracterización del 7,8-diacetiloximorelien-1 β -ol (29).



Estado físico: miel incolora

Espectro de IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1734 (C=O), 1253, 1234 (C – O), 1039 cm⁻¹ (C – C – O)

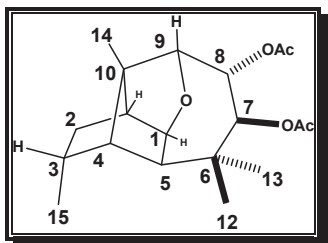
Rotación específica: $[\alpha]_{589}^{+38.2^{\circ}}$, $[\alpha]_{578}^{+39.2^{\circ}}$, $[\alpha]_{546}^{+43.8^{\circ}}$, $[\alpha]_{436}^{+69.1^{\circ}}$, $[\alpha]_{365}^{+107.8^{\circ}}$, (c 0.08, CHCl₃)

Espectro de RMN- ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.11 (1H, br s, H-14), 5.04 (1H, br s, H-14'), 5.00 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-7), 4.85 (1H, dd, J = 2.7, 9.5 Hz, H-8), 3.74 (1H, m, H-1), 2.79 (1H, br s, H-11), 2.59 (1H, br s, H-9), 2.05 (1H, br s, H-5), 2.04 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 1.93 (1H, td, J = 2.6, 7.3 Hz, H-3), 1.62 (1H, br s, H-4), 1.54 (1H, dd, J = 5.6, 13.4 Hz, H-2 β), 1.38 (1H, m, J = 7.1, 11.7, 13.0 Hz, H-2 α), 1.00 (3H, s, Me-12), 0.99 (3H, d, J = 7.1, Me-15), 0.96 (3H, s, Me-13).

Espectro de RMN- ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 170.8 (C=O), 170.5 (C=O), 147.3 (C-10), 108.7 (C-14), 76.3 (C-7), 76.0 (C-8), 70.3 (C-1), 52.1 (C-4), 50.5 (C-11), 50.4 (C-9), 45.3 (C-5), 37.9 (C-6), 34.9 (C-2), 31.7 (C-3), 26.0 (C-13), 23.0 (C-15), 21.1 (Ac), 20.9 (Ac), 20.4 (C-12).

Espectro de masas: m/z 336.3 [M]⁺ (3.4), 43.1 (40), 145.1 (26.1), 173.2 (40), 216.2 (44.8), 234.2 (100)

Caracterización del 7,8-diacetiloxiepoxijquilpano (28).



C₁₉ H₂₈ O₅

Estado físico: miel incolora

Espectro de IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1734 (C=O de Ac), 1256, 1251 (C – O), 1027 cm⁻¹ (C – C – O)

Rotación específica: $[\alpha]_{589}$ -22.6°, $[\alpha]_{578}$ -24.1°, $[\alpha]_{546}$ -27.2°, $[\alpha]_{436}$ -47.2°, $[\alpha]_{365}$ -73.9°, (c 0.212, CHCl₃)

Espectro de RMN- ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.61 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-7), 5.07 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-8), 4.08 (1H, t, J = 3.1 Hz, H-1), 3.77 (1H, s, H-9), 2.38 (1H, m, J = 10.4, 7.0, 3.4 Hz, H-3), 2.03 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.80 (2H, br s, H-11, H-4), 1.78 (1 H, m, J = 13.5, 10.4, 5.5 Hz, H-2 exo), 1.51 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-5), 1.24 (3H, s, Me-14), 1.18 (3H, s, Me-13), 0.95 (3H, s, Me-12), 0.92 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me-15), 0.79 (1H, dd, J = 7.5, 13.5 Hz, H-2 endo).

Espectro de RMN- ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (OAc), 170.4 (OAc), 84.4 (C-9), 83.1 (C-1), 77.7 (C-7), 75.4 (C-8), 56.5 (C-10), 54.1 (C-4), 49.8 (C-5), 47.1 (C-11), 38.1 (C-6), 32.5 (C-3), 29.3 (C-13), 26.2 (C-2), 25.2 (C-12), 21.1 (OAc), 20.9 (OAc), 15.0 (C-15), 13.5 (C-14).

Espectro de masas: m/z 336 [M]⁺ (3), 277 (85.7), 216 (60.5), 181 (57.6), 136 (60.4), 121 (49.8), 43 (100).

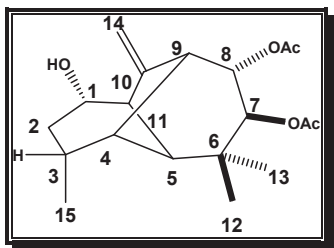
Reducción del morelieno diacetato con NaBH₄.

Una solución de diacetato de endiolona **4** (161 mg) en metanol (4 mL) fue tratada con NaBH₄ (100.625 mg) durante 15 minutos en baño de hielo, pasado este tiempo se le adicionaron 5 mL de agua caliente y se dejó reposar durante 10 minutos a temperatura ambiente.

Posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, a la fase orgánica se le hicieron 3 lavados con agua; el exceso de humedad se eliminó con sulfato de sodio anhidro. Por último se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

Se obtuvieron 62.2 mg (rendimiento del 38.4 %) de un aceite que correspondió a la mezcla en partes iguales del epímero α y del epímero β del alcohol de diacetato de endiolona. La mezcla se separó por cromatografía en columna con silica gel como soporte y fue eluida con hexano:AcOEt en una proporción 9:1; el isómero α se obtuvo en las fracciones 26 a 35 (6.6 mg, rendimiento de 4.0 %) y el epímero β se obtuvo en las fracciones 14 a 23 (8.3 mg, rendimiento del 5.1 %).

Caracterización del 7,8-diacetiloximorelien-1 α -ol (30)



Estado físico: sólido blanco

Punto de fusión: 56 a 62 °C

Espectro de IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1735 (C=O), 1255 cm⁻¹ (C – O).

Rotación específica: $[\alpha]_{589} +18.6^\circ$, $[\alpha]_{578} +24.7^\circ$, $[\alpha]_{546} +28.7^\circ$, $[\alpha]_{436} +58.2^\circ$, $[\alpha]_{365} +103.1^\circ$, (c 0.049, CHCl₃)

Espectro de RMN- ¹H (400 MHz, CHCl₃): δ 5.02 (1H, br s, H-14), 4.98 (1H, br s, H-14'), 4.93 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-7), 4.87 (1H, dd, J = 2.7, 9.7 Hz, H-8), 3.95 (1H, td, J = 1.8, 4.9 Hz, H-1), 2.82 (1H, d, J = 4.9 Hz, H-11), 2.67 (1H, br s, H-9), 2.21 (1H, br s, H-4), 2.13 (1H, br s, H-5), 2.02 (3H, s, OAc), 2.03 (3H, s, OAc), 1.94 (1H, m, J = 4.8, 7.5,

14.8 Hz, H-2 α), 1.81 (1H, br t, J = 7.3 Hz, H-3), 1.14 (3H, d, J = 7.1 Hz, Me-15), 1.13 (1H, br d, J = 14.8 Hz, H-2 β) 1.02 (3H, s, Me-12), 0.93 (3H, s, Me-13).

Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 170.9 (OAc), 170.6 (OAc), 149.2 (C-10), 108.6 (C-14), 76.6 (C-7), 76.2 (C-8), 74.1 (C-1), 50.5 (C-9), 49.2 (C-11), 45.9 (C-5), 45.1 (C-4), 37.6 (C-6), 32.2 (C-2), 31.8 (C-3), 25.7 (C-13), 22.8 (C-12), 22.2 (C-15), 21.2 (Ac), 20.9 (Ac).

Espectro de masas: m/z 336.2 $[\text{M}]^+$ (6), 43.1 (31), 145.1 (25.1), 173.2 (33), 216.2 (46.6), 234.2 (100)

CONCLUSIONES

De la transposición de Waner-Meerwein del diacetato de longipinandiol **7**, en presencia de eterato de trifluoruro de boro se obtuvieron dos compuestos caracterizados como el jiquilpano **28** y el morelieno **29**.

La formación de ambos tipos de sesquiterpenos implica que el reordenamiento ocurrió tanto hacia el ciclo de seis como hacia el ciclo de siete de la molécula, ya que como se describió en la parte mecanística, ambos compuestos se forman mediante transposición hacia uno u otro ciclo respectivamente.

De la comparación de estos resultados con los descritos previamente para la transposición del rasteviol (**5**), el cual solo se transpone hacia el ciclo de seis, se concluye que un cambio en la naturaleza de los ésteres, sí afecta el transcurso del rearreglo.

La influencia de los ésteres es explicable si se considera que el cambio de los angeloílos por acetilos, podría modificar la conformación de la molécula y por lo tanto la coplanaridad entre el enlace que migra y el oxhidrilo que es desplazado.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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, 2769-2778.
2. 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 Longipinane Derivatives", *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1938-1940.
3. "Transesterificación intramolecular en derivados del longipineno". Tesis profesional presentada por Ricardo Francisco Mercado Curiel a la escuela de Q.F.B. de la UMSNH (**1998**).
4. "Nuevos sesquiterpenos mediante transposición de alcoholes derivados de rasteviona". Tesis profesional presentada por Ramón Guzmán Mejía a la escuela de Q.F.B. de la UMSNH (**1999**).
5. "Separación y dilucidación estructural de los productos minoritarios de la transposición del alcohol de rasteviona en presencia de éterato de trifluoruro de boro". Tesis profesional presentada por Concepción Armenta Salinas a la escuela de Q.F.B. de la UMSNH (**2001**).
6. Joseph-Nathan, P. Cerda-García-Rojas, C.M; Del Río, R.E.; Román, L.U.; y Hernández, J.D. "Conformation and absolute Configuration of Naturally Occurring Longipinene Derivatives" *J. Nat. Prod.*, **1986**, 49, 1053-1060.
7. Román, L.U.; Zepeda, L.G.; Morales, N.R.; Hernández, J.D.; Cerda-García-Rojas, C.M. y Joseph-Nathan, P. "Molecular Rearrangement of Rastevione Mesylate into Arteagane Derivatives" *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 1808-1816.

8. T. W. Graham Solomons. "Organic Chemistry", Sixth edition, Editorial. Jhon Wiley & Sons, United States of America, p. 472-477.
9. Román, L.U.; Cerda-García-Rojas, C.M.; Guzmán, R.; Armenta, C.; Hernández, J.D.; Joseph-Nathan, P. "Jiquilpane Hydrocarbon Skeleton Generated by Two Successive Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinane Derivatives", *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 1540-1546.
10. Luisa Urania Román, Hugo Alejandro García, Isaías Tapia, Juan Diego Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan "Preparación y espectroscopia de Bases de Schiff de Derivados del Longipinano" XXXIX Congreso Mexicano de Química, verificado del 3 al 7 de Octubre del 2004 en Mérida, Yucatán, *Rev. Soc. Quím. Méx.* Núm. Especial . Resumen (**2004**).
11. "Preparación de Bases de Schiff y Reordenamiento de Beckmann de Derivados de Longipinano" Tesis profesional presentada por Hugo Alejandro García Gutiérrez a la Escuela de Químico-Farmacobiología de la UMSNH, **2004**.
12. Luisa U. Román, Concepción Armenta, Isaías Tapia y Juan D. Hernández "Nuevos Sesquiterpenos Mediante Transposición de Wagner-Meerwein del Alcohol de Rasteviona (1)" XXXV Congreso Mexicano de Química, realizado del 24-28 de Septiembre del 2000 en San Luis Potosí, SLP, *Rev. Soc. Quím. Méx.* Vol. 44, Núm. Especial, Resumen 66 (**2000**).
13. Luisa Urania Román, Concepción Armenta, Juan Hernández, Isaías Tapia, Juan D. Hernández. Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan "Aislamiento y Caracterización de un Nuevo Producto de la Transposición de Rasteviol" XXXVIII Congreso Mexicano de Química, realizado del 21-25 de

Septiembre del 2003 en Ixtapa, Guerrero, *Rev. Soc. Quím. Méx.* Núm. Vol. 47, Núm. Especial, Resumen C/3 (2003).

14. Medina, J.P.; Román, L.U.; Hernández, J.D. “Transposición del alcohol de rasteviona con ácido *p*-toluensulfónico”, Congreso del V Verano de la Investigación Científica del Pacífico (2000).
15. “Advanced Organic Chemistry, March J., Smith M.B.. 5a Edición, Editorial Wiley-Interscience, U.S.A., 2001, p.
16. Nickon, A; Weglein, R.C. “Bond Alignment vs. Product Stability in the Control of Wagner-Meerwein Rearrangements”. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1271-1273.
17. 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.

