



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**NUEVO SESQUITERPENO DE LA TRANSPOSICIÓN DEL
DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA EN PRESENCIA
DE ÁCIDO *P*-TOLUENSULFÓNICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

P R E S E N T A:

ALEJANDRO VALDEZ CALDERÓN

ASESORES:

D.C. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN

D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

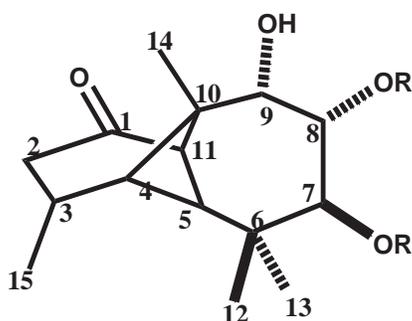
MORELIA, MICHOACÁN NOVIEMBRE, 2008

INDICE

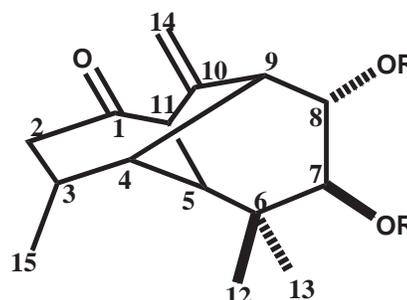
INTRODUCCIÓN	1
PARTE TEÓRICA	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
	54
PARTE EXPERIMENTAL	
CONCLUSIONES	61
BIBLIOGRAFÍA	62

INTRODUCCIÓN.

Los derivados de longipineno que poseen un oxhidrilo libre en C-9 se transponen con facilidad hacia el ciclo de siete para dar lugar a esqueletos hidrocarbonatos menos tensionados. En el caso de la rasteviona (**1**)¹ aislada de la raíz de *Stevia serrata* Cav. en presencia de ácido *p*-toluensulfónico experimenta una transposición de Wagner-Meerwein para dar lugar al ditiglato de morelieno (**2**) como único producto.²



1:R = Ang
3:R = Ac

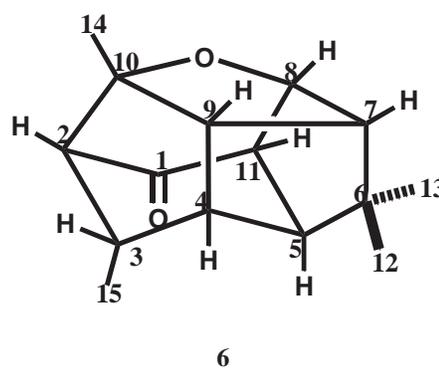
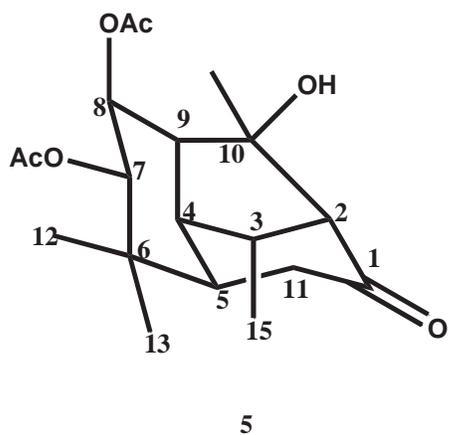


2:R = Tigl
4:R = Ac

Cuando la transposición de **1**, se trató de inducir por tratamiento con eterato de trifloruro de boro, esta no ocurrió, sino que hubo migración de los ésteres hacia C-9.³

Por otro lado, cuando el diacetato de longipinatriolona (**3**), análogo de **1**, se trató con eterato de trifloruro de boro se obtuvo el morelieno (**4**) como único producto,² en tanto que en presencia con ácido *p*-toluensulfónico, si bien formó el morelieno (**4**), como producto principal, también generó un sesquiterpeno cuya estructura se asignó como **5** en base a sus espectros de RMN y se confirmó mediante difracción de rayos x.⁴

En el presente trabajo, a partir del producto natural rasteviona (**1**), se preparó diacetato **3** y se trató con el ácido *p*-toluensulfónico en una relación 1:1 molar. En estas condiciones, se obtuvo el diacetato **4** como producto principal mas un nuevo sesquiterpeno en forma de pequeñas agujas de punto de fusión de 81° C.



El objetivo fundamental de esta tesis fue la elucidación estructural del nuevo sesquiterpeno, la cual se propone como **6** en base a sus datos espectroscópicos de rmn fundamentalmente. Cabe hacer notar que en las condiciones empleadas por nosotros, no se obtuvo el sesquiterpeno **5** previamente descrito, en el cual el diacetato y el ácido *p*-TsOH se emplearon en una relación 2.5:1 molar.

*Los resultados de esta tesis se presentaron en el siguiente evento:

L. U. Román Marín, Alejandro Valdez Calderón, I. Tapia Quintero, J. D. Hernández. “Nuevo tipo de sesquiterpeno del reordenamiento de un derivado del longipineno en presencia de ácido *p*-toluensulfónico”. 4º Congreso Estatal de Ciencia y Tecnología, realizado en Morelia, Mich. del 30 al 31 de Octubre de 2008.

PARTE TEÓRICA

Una de las tareas de la química orgánica es la elucidación de las estructuras de las moléculas orgánicas. Para llevar a cabo esta tarea se emplean: espectros de masa, espectros de rmn, preparación de derivados y difracción de rayos X.

Otro aspecto relacionado es el mecanismo de reacción que explica el ¿Cómo? una molécula se transformó en otra. Para estudiar el mecanismo de reacción se emplea técnicas de marcaje isotópico, cálculos de estabilidad de intermediarios y cálculos de constantes de acoplamiento que se contrastan con las observadas experimentalmente en un espectro de rmn.

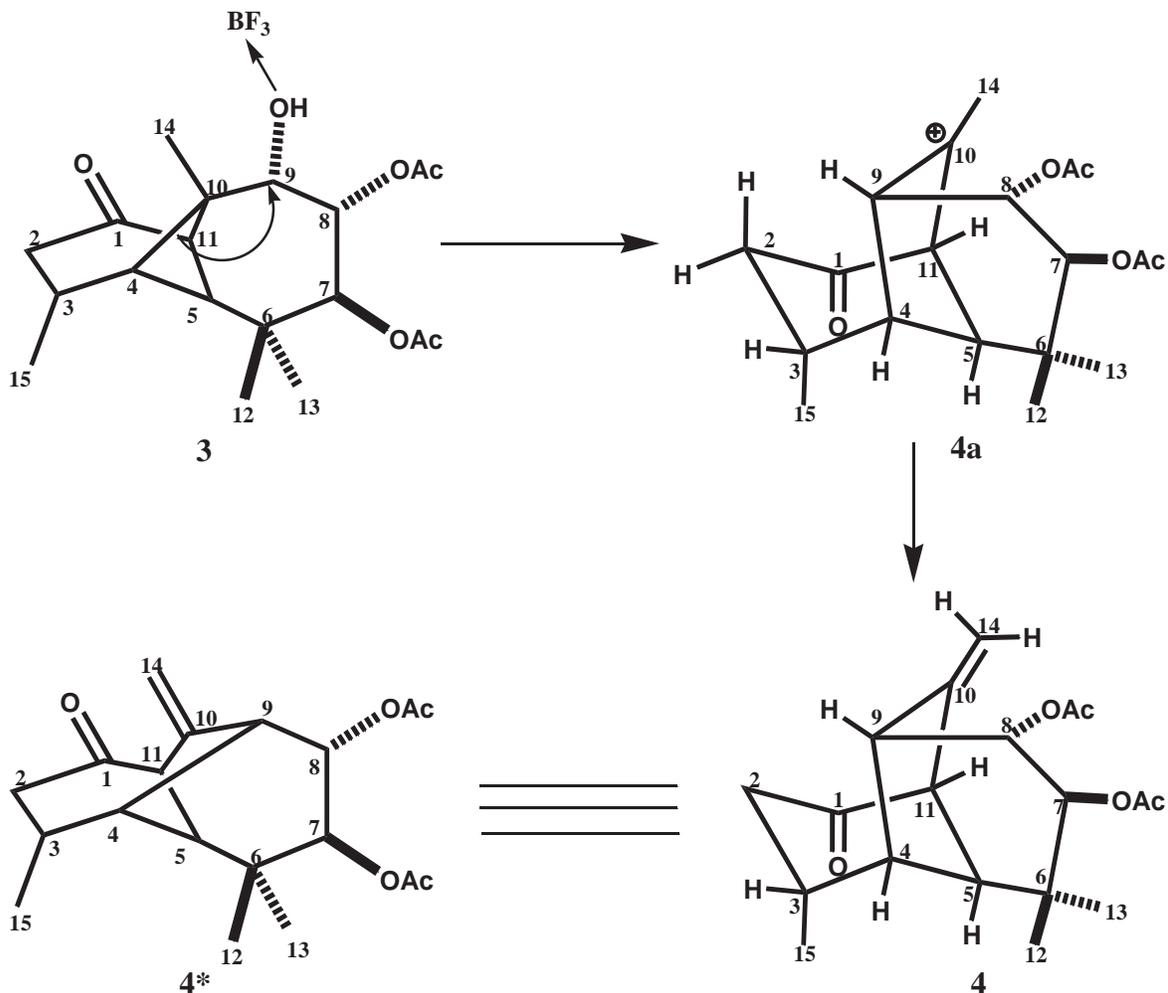
En la presente tesis se realizó el estudio de la transposición de Wagner-Meerwein del diacetato de triolona **3** y la elucidación estructural de un nuevo producto de esta reacción. La asignación estructural se basó principalmente en sus espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, carbono-13, así como espectros bidimensionales ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C .

A continuación se presentan algunos ejemplos de transposiciones de Wagner-Meerwein en derivados de longipineno previamente estudiadas y se describen algunos principios básicos de la resonancia magnética nuclear así como de la aplicación de los modernos experimentos de esta técnica en la dilucidación estructural de las moléculas orgánicas.

TRANSPOSICIONES DE WAGNER-MEERWEIN EN DERIVADOS DEL LONGIPINANO.

La primera reacción de este tipo que se estudio en derivados de longipineno fue la transposición de la rasteviona **1** al ditiglato **2** y del diacetato **3** al morelieno **4** que se mencionaron en la introducción. Esta transformación involucra al ciclo de siete y ocurre mediante una migración del enlace C4-C10 hacia C-9 con la consecuente salida del

oxhidrilo, previamente protonado o bien asociado al ácido de Lewis eterato de trifluoruro de boro.²



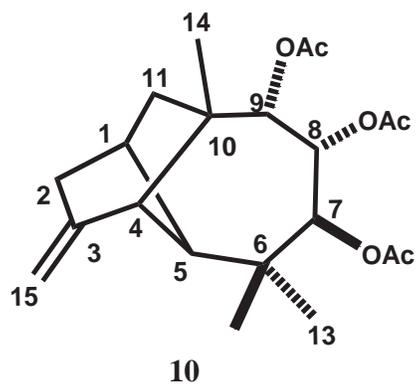
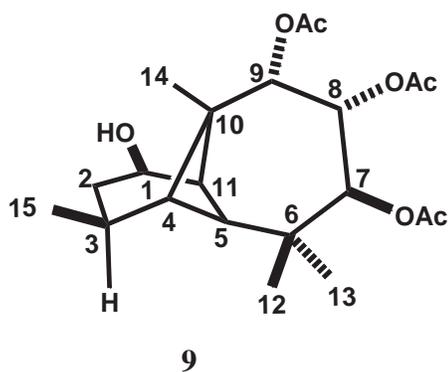
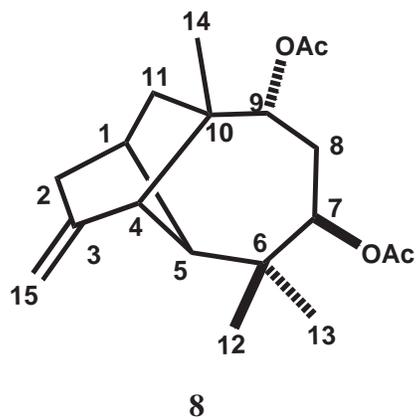
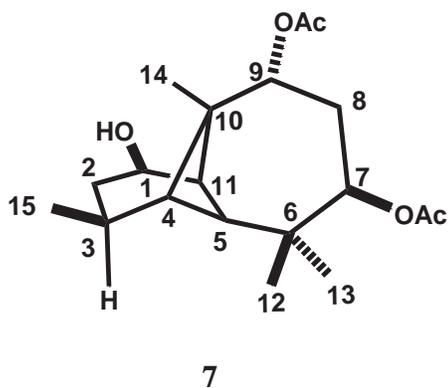
Esquema 1. Mecanismo de la transposición de Wagner-Meerwein del diacetato de triolona **3** al morelieno **4**.

El desplazamiento 1,2 de enlace forma un carbocatión en C-10, el cual es relativamente estable por estar sobre un carbono terciario. La eliminación de un protón del Metilo-14 genera un doble enlace y aquí termina la reacción. El esqueleto hidrocarbonado de **4** se denominó morelieno.⁵ Como es conocido, este tipo de rearrreglos

donde hay desplazamientos de grupos alquilo, o de enlaces en su caso, con formación de iones carbonio se denominan de Wagner-Meerwein. La fuerza impulsora de este tipo de rearrreglos es la estabilidad de los carbocationes formados y en el caso de los derivados de longipineno, la migración del enlace C4-C10 se ve favorecida por la tensión generada por el ciclo de cuatro y la presencia de oxhidrilo en C-9 el cual es antiperiplanar al enlace C4-C10.

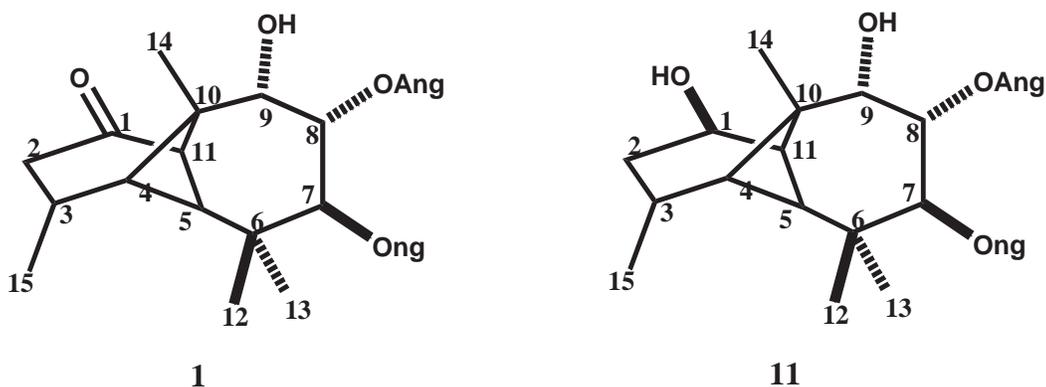
Este tipo de transposiciones en derivados de longipineno son promovidas por ácido *p*-toluensulfónico o por eterato de trifloruro de boro cuando existe un oxhidrilo adyacente al ciclo de cuatro, como en la rasteviona y análogos, así como cuando el carbonilo del ciclo de seis se ha convertido en oxhidrilo en cuyo caso los reordenamientos ocurren hacia el ciclo de seis.⁶

Las primeras reacciones hacia este ciclo fueron las conversiones del alcohol diacetato **7** al uruapano **8**⁶ y la del alcohol triacetato **9** al uruapano **10**.⁷



El mecanismo para esta última reacción se muestra en el Esquema 2. En el primer paso, el oxhidrilo se asocia con el ácido de Lewis eterato de trifloruro de boro lo cual favorece la migración del enlace C5-C11 hacia C-1 con la consecuente salida del oxhidrilo y la formación de un carbocación en C-11. Este carbocación secundario se isomeriza al carbocación terciario mediante dos migraciones de hidruro. Finalmente, la eliminación de un protón del Metilo-15 forma la olefina **10** cuyo esqueleto hidrocarbonado se denominó uruapano.⁶

Como puede observarse en el Esquema 2, en esta transposición solo ocurre una migración de enlace y dos migraciones de hidruro, pero la transposición puede ser mas compleja involucrando dos o mas desplazamientos 1,2 de enlace y varios de hidruro como ocurre en la transformación del rasteviol **11**^{8,9} al zamorano **12**⁸ que se muestra en el Esquema 3. En este caso el longipinano de partida, es el alcohol derivado de rasteviona llamado rasteviol **11** procedente de la reducción de **1** con borohidruro de sodio. Como puede observarse en el Esquema 3.



Primeramente ocurre una migración del enlace C5-C11 hacia C-1 con la consecuente salida del oxhidrilo para formar el carbocation **11b** en el ocurre una segunda migración, ahora de C2-C1 hacia C-11 formando el nuevo carbocación en C-1 de estructura **11c** el cual por participación del oxhidrilo en C-9 forma el jiquilpano **11d** protonado previamente descrito.⁷ Este compuesto protonado se abriría al carbocación

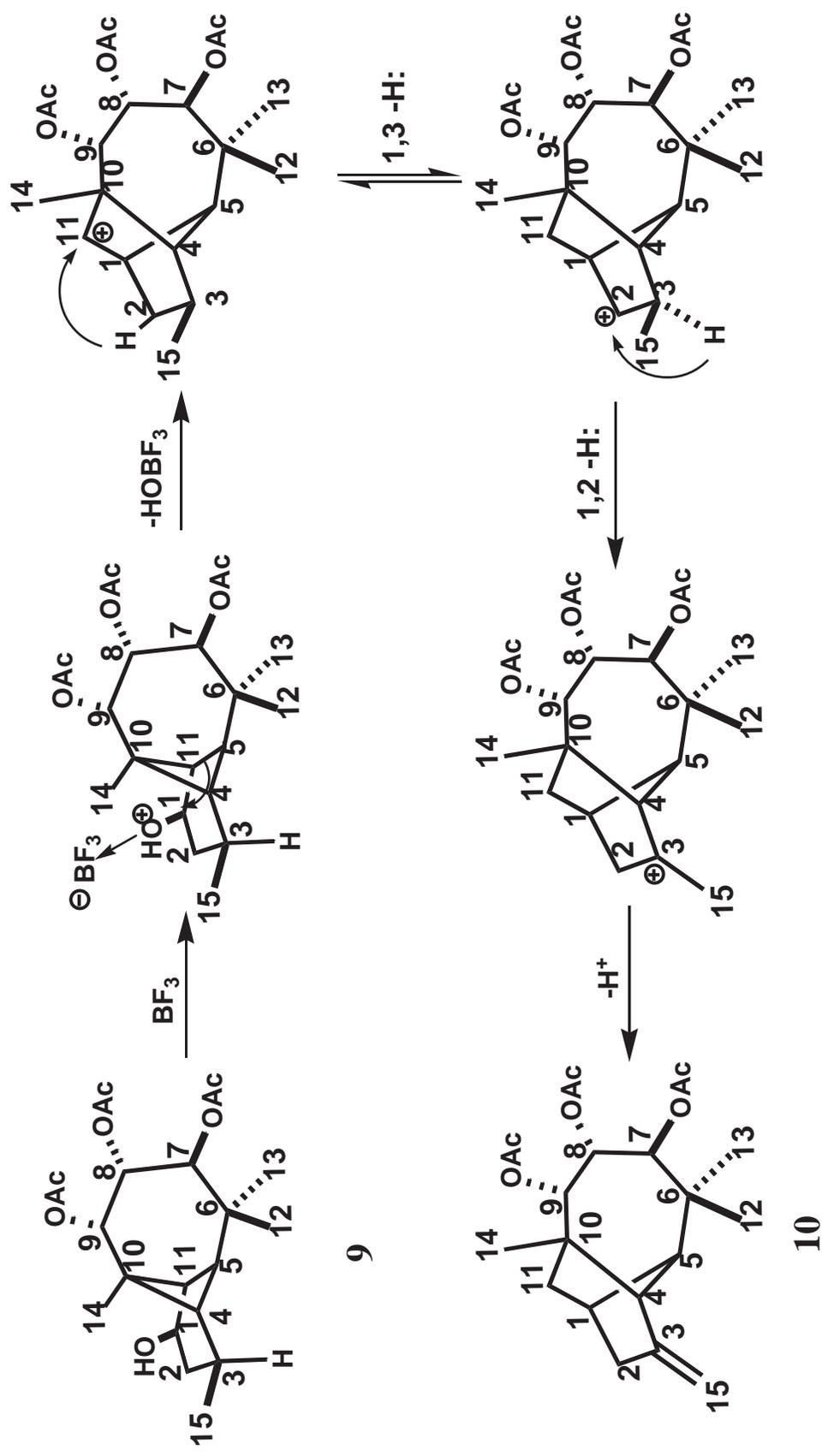
11e, en el que ocurre la eliminación del angelato en C-7 formando un puente etereo como se muestra en la estructura **11f**. La estabilización de la carga positiva sobre C-9 (catión 2°) ocurriría por migración del enlace C10-C11 hacia C-9 formando el carbocatión terciario **11g** en el que la eliminación de un protón genera el zamorano **12**.

Cabe hacer notar que el zamorano no es el único producto de la transposición de rasteviol, ya que se forma también el jiquilpano **11d**¹⁰ como producto mayoritario mas dos compuestos nombrados como janitziano¹¹ e iratziano¹² cuyas estructuras y mecanismos de formación no se presentan aquí. De esta reacción se escogió el zamorano, debido a que durante la reacción del diacetato de triolona, objeto de estudio del presente trabajo, también ocurrió eliminación de ésteres y formación de un puente etereo.

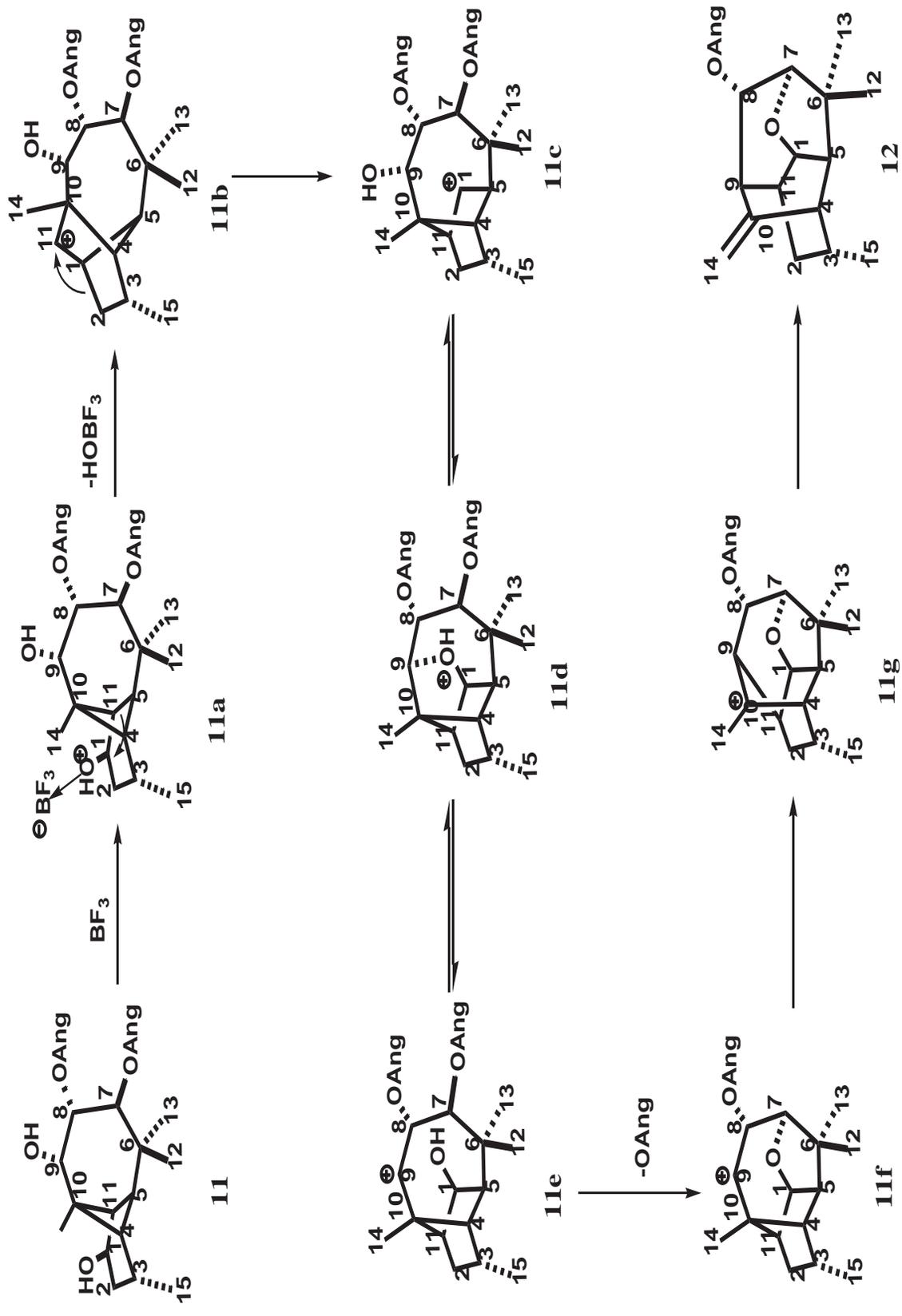
El otro ejemplo de este tipo de reacciones que mencionaremos es el mecanismo propuesto para la transposición del diacetato de triolona **3** al sesquiterpeno **5** (hidrato) *que* mencionamos en la introducción y que se obtiene cuando la reacción se lleva a cabo empleando el diacetato y el ácido *p*-toluensulfónico en una relación 2.5 a 1 en molar.

De acuerdo con este mecanismo (Esquema 4), en un primer paso ocurre una migración del enlace C4-C10 hacia C-9 con la consecuente salida del oxhidrilo en C-9 previamente protonado por el Ac. *p*-TsOH. De esta migración resulta el carbocatión **3a** el cual ya posee el esqueleto tipo morelieno, que como ya se mencionó por eliminación de un protón de Me-14 forma el morelieno **4**.

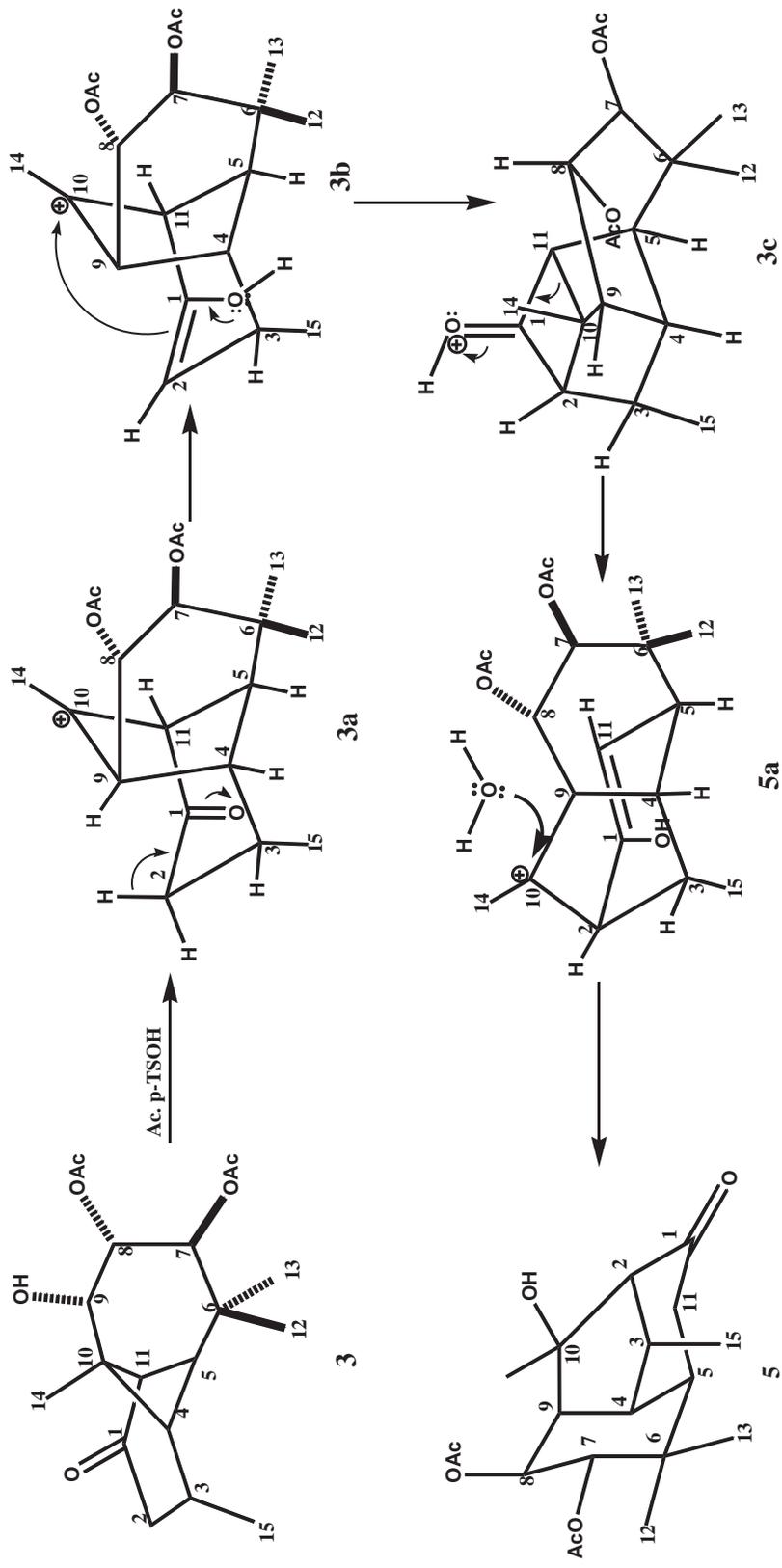
En la mayor parte de las moléculas esto es lo que ocurre, ya que **4** es el producto mayoritario, sin embargo en una pequeña fracción de moléculas el carbocatión **3a** forma el enol **3b** en el que los electrones π atacan el carbocatión en C-10 generando el compuesto el compuesto **3c** tetracíclico el cual posee un ciclo de cuatro. En las condiciones ácidas el carbonilo protonado favorece que el ciclo se abra, formándose un enol entre los carbonos C11-C1 y dejando una carga positiva sobre C-10 como se muestra en la estructura **5a**. El ataque por parte de una molécula de agua sobre C-10 forma el enol del hidrato el cual se isomeriza a **5**. Cabe hacer notar que la estructura de **5** se confirmó mediante difracción de rayos X.⁴



Esquema 2. Mecanismo de la transposición longipinano-uruapano.



Esquema 3. Mecanismo de la transposición longipinano-zamorano.



Esquema 4. Mecanismo de la transposición del longipinan **3** al sesquiterpene **5**.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR .¹³

Los núcleos de ciertos elementos e isótopos se comportan como si giraran en torno a un eje. El núcleo de hidrógeno ordinario (^1H) y el de carbono-13 (^{13}C) poseen esta propiedad. Cuando se coloca un compuesto que contenga ^1H o ^{13}C en un campo magnético muy intenso y se irradia simultáneamente con energía electromagnética, los núcleos del compuesto pueden absorber energía mediante un proceso llamado resonancia magnética. Esta absorción de energía está cuantizada. La absorción de la energía no tiene lugar a menos que la intensidad del campo magnético y la frecuencia de la radiación electromagnética se encuentren en valores específicos.

Los instrumentos conocidos como espectrómetros de resonancia magnética nuclear (RMN) permiten a los químicos medir la absorción de la energía de los núcleos de ^1H o ^{13}C y de los núcleos de otros elementos. Estos aparatos emplean imanes muy potentes e irradian a la muestra con radiación electromagnética en la región de radiofrecuencia (rf).

Los espectrómetros de resonancia magnética nuclear se pueden diseñar de manera que irradien al compuesto con energía electromagnética de una frecuencia constante mientras se hace variar la fuerza del campo magnético o se hace un barrido. Cuando el campo magnético alcanza la intensidad correcta, los núcleos absorben energía, presentándose así la resonancia. Esta absorción ocasiona que una corriente eléctrica pequeñísima fluya por una bobina del circuito de antena en torno a la muestra.

En la actualidad, los instrumentos de RMN utilizan imanes superconductores que poseen una fuerza de campo magnético mucho mayor que la de sus antecesores. Esto proporciona a dichos instrumentos grandes mejoras en resolución y mayor sensibilidad. En lugar de barrer el campo magnético mientras se irradia a la muestra con energía electromagnética en la región rf, el instrumento difunde en la muestra un pulso corto de radiación rf. Este pulso excita a todos los núcleos al mismo tiempo. Una diferencia con el método de barrido es que en lugar de tardar de 2 a 5 minutos para dar el espectro completo, el de pulso puede producirlo en tan solo 5 segundos. Otra diferencia es que la técnica del barrido proporciona directamente un espectro como

función de la frecuencia (en Hz). Sin embargo, con el método de pulso, los datos se reúnen en función del tiempo. Después del pulso se produce una señal en la prueba, y dicha señal contiene información simultánea acerca de todos los picos. En consecuencia la señal debe transformarse como una función de la frecuencia antes de identificar a los picos individuales.

Para transformar la señal dentro del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia, una computadora debe llevar a cabo lo que se conoce como transformación de Fourier (o TF). La señal de un experimento de RMN por pulso se trata de esta manera: después de la excitación por un pulso de rf, la señal se capta como una diferencia de potencial. Luego después de amplificarla, la señal se convierte en un número que se almacena en la memoria de la computadora. Una vez que se obtienen los suficientes datos, para dar suficiente resolución digital, los datos obtenidos se transforman al espectro de frecuencia mediante el método de Fourier.

Si se privara a los núcleos de hidrógeno de sus electrones y se aislaran de otros núcleos, los núcleos de hidrógeno (protones) absorberían energía a la misma fuerza del campo magnético, para una frecuencia dada de radiación electromagnética.

Por fortuna a los núcleos de los átomos de hidrógeno de los compuestos de interés para el químico orgánico no se les han removido sus electrones, ni se aíslan uno de otro. Algunos núcleos de hidrógeno se encuentran en regiones de mayor densidad electrónica que otros. Debido a esto los protones de dichos compuestos, absorben energía a fuerzas ligeramente diferentes del campo magnético. La fuerza real de campo a la cual ocurre la absorción depende, en gran medida, del ambiente magnético de cada protón. Dicho ambiente depende de dos factores: los campos magnéticos generados por los electrones circulantes y los campos magnéticos que resultan de otros protones cercanos.

La fuerza del campo magnético se mide a lo largo de la parte inferior del espectro, sobre una escala delta (δ), en unidades de partes por millón (ppm) y a lo largo de la parte superior en Hz (ciclos por segundo, cps). La fuerza del campo magnético externo aplicado aumenta de izquierda a derecha. Una señal que se presenta a $\delta=7$ ppm se encuentra a una fuerza de campo magnético externo menor que una que ocurre a $\delta=2$

ppm. También se dice que las señales a la izquierda del espectro ocurren campo abajo, y las de la derecha se dicen que están campo alto.

ESPIN NUCLEAR: EL ORIGEN DE LA SEÑAL.

El espín del electrón es la base para el principio de exclusión de Pauli; permite comprender la manera en que dos electrones con espines apareados puedan ocupar el mismo orbital atómico o molecular.

Los núcleos de algunos isótopos también presentan espín y, por tanto, dichos núcleos poseen números cuánticos de espín, I . Los núcleos de hidrógeno común (es decir, un protón), es como un electrón, su número cuántico de espín I es $1/2$, y puede asumir cualquiera de los dos estados del espín: $+1/2$ o $-1/2$. Algunos núcleos como el ^{12}C , ^{16}O y ^{32}S , carecen de espín ($I=0$) y estos núcleos no dan espectro RMN. Otros núcleos poseen números cuánticos de espín mayores a $1/2$.

Dado que los protones poseen carga eléctrica, el protón en rotación genera un momento magnético diminuto, el cual coincide con el eje del espín. Este pequeño momento magnético confiere al protón en rotación las propiedades de un imán en barra pequeñísimo.

En ausencia de un campo magnético, los momentos magnéticos de los protones de una muestra dada se orientan al azar. Sin embargo, cuando un compuesto que contiene hidrógeno, se coloca en un campo magnético externo aplicado, los protones pueden asumir una de dos orientaciones posibles con respecto al campo magnético externo. El momento magnético del protón puede alinearse con el campo magnético externo o contra él. Estas alineaciones corresponden a los dos estados de espín mencionados antes.

Como se podría esperar, las dos alineaciones del protón de un campo externo, no son de igual energía. Cuando el protón se alinea con el campo magnético, su energía es menor que cuando se alinea en contra de dicho campo.

Se requiere energía para oscilar rápidamente al protón de su estado de baja energía al de alta energía. En un espectrómetro RMN, esta energía se genera por

radiación electromagnética en la región rf. Cuando se presenta dicha absorción de energía, se dice que los núcleos están en resonancia con la radiación electromagnética. La energía requerida es proporcional a la fuerza del campo magnético.

PROTECCIÓN Y DESPROTECCIÓN DE PROTONES.

No todos los protones absorben energía a la misma fuerza del campo magnético externo. La posición general de una señal en un espectro RMN, es decir, la fuerza del campo magnético necesaria para efectuar la absorción de energía se puede relacionar con la densidad de electrones y la circulación de electrones en un compuesto, bajo la influencia de un campo magnético externo, los electrones se mueven sobre ciertos caminos preferenciales. Debido a esto, y a que los electrones son partículas con carga, generan campos magnéticos pequeñísimos. Es posible ver cómo sucede si se consideran los electrones en torno a un protón en el enlace σ de un grupo C-H. Al hacer esto se sobresimplifica la situación al suponer que los electrones σ se mueven en trayectorias circulares generales.

Desde luego un protón protegido por electrones no absorbe a la misma fuerza del campo externo como un protón que carece de electrones. Un protón protegido absorbe a mayor fuerza del campo externo. El punto hasta el cual se protege un protón por la circulación de electrones σ depende de la densidad de electrones alrededor del protón. Esta densidad está sujeta, en gran medida, a la presencia o ausencia de grupos electronegativos. Los grupos electronegativos retiran la densidad de electrones del enlace C-H, en especial si están unidos al mismo carbono.

La circulación de electrones π deslocalizados generan campos magnéticos que pueden proteger o desproteger a los protones cercanos. El hecho de que haya o no una protección depende de la localización del protón en el campo inducido. Los protones aromáticos de los derivados del benceno se desprotegen debido a que su localización es tal que el campo magnético inducido refuerza al campo magnético aplicado. Debido a este efecto de desprotección, la absorción de energía en los protones fenilos ocurre campo abajo, a una fuerza baja del campo magnético.

La desprotección de protones aromáticos externos que resulta de la circulación de los electrones π es una de las mejores piezas de evidencia física que se tiene sobre la deslocalización de los electrones π en los anillos aromáticos. De hecho, la absorción de los protones a fuerzas bajas del campo se usa con frecuencia como criterio de aromaticidad en los compuestos cíclicos conjugados.

EL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO

Es evidente, que los efectos de protección y desprotección ocasionan que las absorciones de los protones se corran de la posición a la cual absorbería el protón puro o solo. Dado que estos desplazamientos son el resultado de la circulación de los electrones en los enlaces químicos se denominan corrimientos químicos.

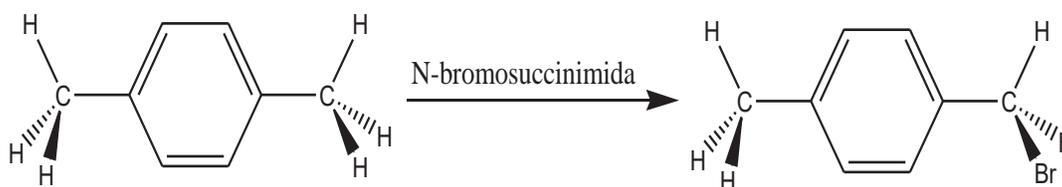
Los desplazamientos químicos se miden en relación a la absorción de los protones de los compuestos de referencia. Se emplea una referencia debido a que es poco práctico medir el valor real del campo magnético al cual ocurre la absorción. El compuesto de referencia de uso más común es el tetrametilsilano (TMS). Generalmente, se añade una cantidad pequeña de tetrametilsilano a la muestra cuyo espectro va a medirse, y la señal de los doce protones equivalentes del TMS se emplea para establecer el punto cero en la escala delta.

CORRIMIENTO QUÍMICO DE PROTONES EQUIVALENTES Y NO EQUIVALENTES.

Dos o más protones que se encuentran en medios idénticos poseen el mismo corrimiento químico y, por tanto dan solo una señal ^1H RMN. Para la mayoría de los compuestos, los protones que se encuentran en un mismo medio son también equivalentes en las reacciones químicas. Es decir, los protones equivalentes químicamente, también son equivalentes en el corrimiento químico del espectro ^1H RMN.

Por ejemplo, los seis protones del metilo del p-xileno dan una señal sencilla ^1H RMN. Es probable que se reconozca por intuición que estos seis átomos de hidrógeno

son equivalentes desde el punto de vista químico. Sin embargo, se puede demostrar su equivalencia por la sustitución sucesiva de cada hidrógeno con algún otro grupo. Si al hacer cada sustitución se obtiene el mismo compuesto, entonces los protones son equivalentes químicamente y también en cuanto al corrimiento químico. Las sustituciones pueden ser del tipo de las que ocurren en una reacción química real o pueden ser puramente imaginarias. Para los átomos de hidrógeno de metilo del p-xileno se puede pensar en una reacción química real que demuestre su equivalencia, bromación bencílica. La bromación bencílica produce el mismo producto monobromo sin importar cual de los seis átomos de hidrógeno se sustituye.



ACOPLAMIENTO ESPÍN-ESPÍN.

La separación de la señal es producto de los campos magnéticos de los protones de los átomos cercanos. La separación de la señal se deriva de un fenómeno conocido como acoplamiento espín-espín. Los efectos de este acoplamiento se transfieren principalmente a través de los electrones de enlace; por lo general no se observa si los protones acoplados están separados por más de tres enlaces σ .

La separación de la señal no se observa en protones que son químicamente equivalentes o enantiotópicos. Es decir no ocurre separación de la señal entre protones que poseen exactamente el mismo desplazamiento químico. Por concomitancia, no se espera, ni se encuentra separación en la señal en el espectro de los seis átomos de hidrógeno equivalentes del etano.

Existe una diferencia sutil entre el acoplamiento espín-espín y la separación de la señal. El acoplamiento espín-espín ocurre frecuentemente entre conjunto de protones que poseen el mismo corrimiento químico. Sin embargo el acoplamiento espín-espín solo lleva a la separación de la señal cuando los conjuntos de protones poseen corrimientos químicos diferentes.

Ya se ha visto que los protones se alinean únicamente de dos maneras en un campo magnético externo. Por lo tanto el momento magnético de un protón en un átomo adyacente puede afectar al campo magnético en el protón cuya señal se observa solo en una de dos formas. La presencia de estos dos efectos ligeramente diferentes ocasiona la aparición de un pico menor ligeramente campo arriba y otro pico ligeramente campo abajo.

La separación de estos picos en unidades de frecuencia se denomina constante de acoplamiento (J). Por lo general las constantes de acoplamiento se dan en Hertz (cps). Debido a que el acoplamiento se debe enteramente a fuerzas internas, las magnitudes de las constantes de acoplamiento no dependen de la magnitud del campo aplicado. Estas constantes de acoplamiento medidas (en Hz) en un instrumento que opera a 60 MHz, serán las mismas que las medidas en un instrumento que opere a 100 MHz.

La separación de los picos en Hz proporciona el valor de las constantes de acoplamiento. En consecuencia si se buscan los dobletes, tripletes, cuartetos, etc., que posean las mismas constantes de acoplamiento existe una buena probabilidad de que estos multipletes estén relacionados entre si porque se generaron a partir de acoplamientos espín-espín recíprocos.

ESPECTROSCOPIA RMN DEL CARBONO-13.

El isótopo mas abundante del elemento carbono es el carbono-12 (^{12}C) (abundancia natural \approx 99 %). Los núcleos del carbono-12 carecen de espín magnético neto, y en consecuencia no dan señales RMN. No obstante esto no se aplica a los núcleos del isótopo mucho menos abundante del carbono, ^{13}C (abundancia natural \sim 1%). Los núcleos del carbono-13 presentan espín magnético neto y, pueden dar señales

RMN. Los núcleos del carbono-13 se parecen a los núcleos del ^1H en que pueden asumir estados de espín de $+1/2$ ó $-1/2$.

Con la espectroscopia ^1H (^1H -RMN) se obtiene información indirecta acerca del esqueleto de carbonos de una molécula orgánica, debido a que la mayoría de los átomos de carbono poseen por lo menos un átomo de hidrógeno unido. En la espectroscopia de carbono - 13 se observa el esqueleto de carbonos de manera directa y, por concomitancia, se ven picos derivados de todos los átomos de carbono, independientemente de que presenten átomos de hidrógeno o no.

Una gran ventaja de la espectroscopia de carbono-13, es la amplia gama de corrimientos químicos en la cual absorben los núcleos de ^{13}C . En la espectroscopia de ^{13}C , las señales de compuestos orgánicos se distribuyen sobre un intervalo de corrimiento químico de 200 ppm, comparado con un intervalo de dicho corrimiento menor a las 20 ppm en los espectros de protones. Por lo general, los espectros de ^{13}C son mas simples, debido a que es menos probable que las señales se superpongan.

La bajísima abundancia natural del ^{13}C posee un efecto importante que simplifica, aun mas a los espectros de ^{13}C . Debido a la escases del ^{13}C , existe una probabilidad química de que dos átomos de carbono adyacente posean ambos núcleos de carbono-13. Por tanto en los espectros de ^{13}C no se observan acoplamientos espín-espín entre los núcleos de carbono.

SIGNIFICADO Y APLICACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS DE RMN MENCIONADOS EN ESTA TESIS.

RMN- ^1H . RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDRÓGENO O PROTÓN.

En este espectro se observan todos los protones de la molécula. Su desplazamiento químico varía en función de su entorno magnético, lo cual hace que la mayoría de los protones resuenan a diferentes frecuencias

Aplicación. Informa sobre los protones presentes en la molécula, así como de su entorno químico. Los parámetros de los espectros son: desplazamiento químico (δ), multiplicidad y constantes de acoplamiento.

RMN-¹³C. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO-13.

Este espectro se origina por la abundancia natural (1%) del isótopo ¹³C presentes en las moléculas.

Aplicación. Informa sobre el número de átomos de carbono presentes en la molécula. El parámetro a medir es el desplazamiento químico.

APT.

Son las siglas de su nombre en inglés “Attached Proton Test”.

Aplicación. Este experimento informa sobre las clases de carbono presentes en la molécula, así los carbonos cuaternarios y los metilenos se observan en un trazo “normal”, en tanto que los CH’s y los metilos aparecen como señales invertidas.

DEPT.

Son las siglas de su nombre en inglés “Distortionless Enhancement of NMR Signals by Polarization Transfer”.

Aplicación. En este experimento se observan en diferentes trazos las clases de carbonos de la molécula; en el primer trazo aparecen todos los carbonos protonados; en el 2º, todos los CH’s, en el siguiente todos los CH₂’s y en el superior todos los metilos. De este experimento podemos tener la fórmula molecular del compuesto.

¹H-¹H COSY.

Son las siglas de su nombre en inglés “Correlation Spectroscopy”

Aplicación. En este experimento se observa un diagrama bidimensional hidrógeno-hidrógeno, que muestra las correlaciones entre hidrógenos unidos a carbonos vecinos y opera a través de los enlaces.

NOESY.

Su nombre se deriva de su significado en inglés “Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy”.

Aplicación. Este experimento también aparece como un diagrama bidimensional 1H-1H. Las correlaciones observadas, indican interacciones entre los hidrógenos a través del espacio.

HETCOR O HSQC.

De inglés “Heteronuclear Correlation Spectroscopy”.

Estos experimento muestran correlaciones entre los núcleos de 1H y 13C, por eso se dice que son heteronucleares.

Aplicación. En un espectro HETCOR o HSQC, se observan las correlaciones entre los hidrógenos y los carbonos a los que están directamente unidos. Es decir, se observan conectividades C-H a un enlace.

HMBC.

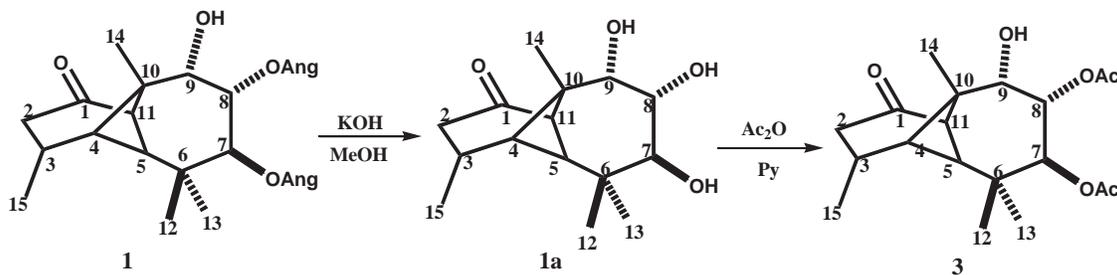
Son las siglas de su nombre en inglés “Heteronuclear Multiple Bond Multiple Quantum Correlation”.

Aplicación. Este experimento también es heteronuclear y muestra correlaciones entre ^1H y ^{13}C a 2 y 3 enlaces. Las conectividades observadas permiten obtener lo que sería un “mapeo” de la estructura de la molécula.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PREPARACION Y CARACTERIZACION DEL DIACETATO DE LONGIPINATRIOLONA (3).

El diacetato de longipinatriolona (**3**) es un derivado de longipineno que se obtiene en alto rendimiento a partir del producto natural rasteviona **1**. Primeramente el diangelato (**1**) se trata en condiciones alcalinas para remover los ésteres y obtener la longipinatriolona **1a**. Una vez obtenido este compuesto, se puede cristalizar o bien esterificar directamente en condiciones suaves para acetilar selectivamente los oxhidrilos de los carbonos C-7 y C-8.



El diacetato de triolona **3** es un compuesto que cristaliza fácilmente en forma de agujas blancas de punto de fusión 183-185°C y que se encuentra descrito en la literatura.²

Su espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ a 400 MHz (Figura 1) muestra claramente todos los protones de la molécula, observándose los hidrógenos base de los ésteres en δ 5.37 y δ 5.32, H-7 y H-8 como una señal doble ($J= 11.2$ Hz) y doble de dobles ($J= 11.4$ y 2.6 Hz) respectivamente. El acoplamiento de 2.6 Hz de este protón se debe a su acoplamiento con el protón base de oxhidrilo H-9, el cual se observó en δ 3.78 como una señal doble con una constante de acoplamiento de la misma magnitud ($J= 2.6$ Hz). Como es

característico en el sistema del longipinano, el H-11 y H-4 se observaron como dos señales mutuamente acopladas en δ 3.05 y δ 2.20 ($J= 5.7$ Hz). Hay que hacer notar que H-5 que se observó como una señal simple en δ 1.80 no se acopla con H-11 y H-4, no obstante su vecindad, por estar a 90° y según la ecuación de Karplus¹⁴ a este ángulo la constante de acoplamiento es igual a cero. Continuando con la descripción del espectro, los hidrógenos metilénicos H-2 β y H-2 α se observaron como dos señales dobles de dobles en δ 2.57 y δ 2.13 con constantes de acoplamiento $J_{2\beta,2\alpha}= 19.0$ Hz, $J_{2\beta,3}= 8.4$ Hz y $J_{2\alpha,3}= 6.2$ Hz debido a su acoplamiento geminal y con el hidrógeno base del metilo secundario H-3, el cual se observó en δ 2.34 como una señal ancha. En δ 2.09 y δ 2.08 se observaron las señales de los metilos de los acetilos. Finalmente, en la región de metilos el metilo secundario Me-15 se observó en δ 1.10 como una señal doble ($J= 6.8$ Hz) observándose las de los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13 como señales simples en 1.05, 1.04 y 0.91 ppm respectivamente.

En su espectro de carbono-13 que se muestra en la Figura 2 se observó la señal del carbonilo en δ 211.7, las de los carbonilos de los ésteres en δ 170.0 y δ 169.5 y las de los carbonos bases de oxígeno C-9, C-8 y C-7 en δ 74.9, δ 71.5 y δ 71.2. Entre δ 51.5 y δ 41.9 se observaron los carbonos 11,4,5 y 2. Hay que hacer notar que como es característico en compuestos derivados de longipinano, los carbonos cuaternarios C-10 y C-6 resonaron en 45.8 y 35.0 ppm respectivamente. Finalmente, las señales de los metilos del sistema del longipinano y las de los metilos de los acetilos se observaron entre 27.0 y 19.4 ppm según se especifica en la parte experimental. La asignación total del espectro de carbono se realizó con base a su espectro HMBC y NOESY y están en concordancia con los datos descritos en la literatura² para este compuesto.

TRANSPOSICIÓN DE WAGNER-MEERWEIN DEL DIACETATO **3** POR TRATAMIENTO CON ÁCIDO *P*-TOLUENSULFÓNICO.

El tratamiento de **3** con ácido *p*-toluensulfónico en una relación 1:1 molar dio una mezcla de compuestos los cuales se sometieron a cromatografía en columna de gel de sílice según se describe detalladamente en la parte experimental.

De las fracciones eluidas con hexano-acetato de etilo 95:5 se obtuvo el sequiterpeno **6** como pequeñas agujas y de las eluidas con hexano-acetato de etilo 9:1 el morelieno **4** como un aceite.

CARACTERIZACION DEL DIACETATO MORELIENO (**4**).

El diacetato morelieno **4** fue un aceite y se caracterizo en base a sus espectros de rmn los cuales estuvieron en concordancia con los descritos en la literatura para este compuesto, que como se mencionó en la introducción se forma como único producto cuando el rearreglo del diacetato de triolona **3** se promueve con eterato de trifloruro de boro.²

El espectro de rmn-¹H del morelieno **4** (Figura 3) mostró las señales debidas a los hidrógenos de metileno exocíclico numeradas como 14 y 14' que se observaron como señales simples en δ 5.11 y δ 5.05. Los hidrógenos bases de los ésteres H-7 y H-8 se observaron como una señal doble de dobles ($J=2.7$ Hz, $J_{7,8}=9.7$) y doble ($J= J_{7,8}=9.7$) respectivamente. Las señales de los hidrógenos arílicos H-11, H-9 así como las señales de H-5 y H-4 son características de compuestos tipo morelieno y se observaron como señales simples con ligero ensanchamiento en δ 3.39, δ 2.80, δ 2.26 y δ 1.94 respectivamente. Los hidrógenos metilénicos 2β y 2α mostraron señales doble de dobles en δ 2.71 y δ 1.84 con una constante de acoplamiento geminal de $J_{2\alpha 2\beta}=16.9$ Hz y una vecinal con H-3 de $J_{2\alpha,3}= 3.6$. Los metilos de los acetilos se observaron en δ 2.05 y δ 2.04 como señales simples, y los metilos *gem* en δ 1.05 y δ 0.95. La señal del metilo secundario Me-15 se observó como una señal doble ($J= 6.8$ Hz) en 1.06 ppm.

En su espectro de rmn-¹³C (Figura 4) los carbonos implicados en el doble enlace C-10 y C-14 resonaron en 144.5 ppm y 112.3 ppm, observándose la señal del grupo carbonilo en δ 208.6 y la de los carbonilos de los acetilos en δ 170.7 y δ 170.2. En la región de los carbonos sp^3 , cerca de la señal del deuterocloroformo se observaron los carbonos unidos a oxígeno C-7 y C-8 en 77.2 ppm y 75. Los carbonos metílicos alílicos C-9 y C-11 resonaron en 58.2 ppm y 52.0 ppm y los no alílicos C-3, C-4 y C-5 en 31.5

ppm, 58.2 ppm y 45.0 ppm respectivamente. El carbono cuaternario C-6 se observó en 41.5 ppm y el metilénico en 38.2 ppm. En la región de metilos se observaron 5 señales; tres debidas a los metilos 12, 13 y 15 y dos correspondientes a los metilos de los acetilos. La asignación del espectro de carbono se realizó en base a su espectro HETCOR y estuvo en concordancia con los datos escritos en la literatura² para este compuesto.

CARACTERIZACIÓN DEL NUEVO SESQUITERPENO **6**.

El compuesto **6** se obtuvo como pequeñas agujas de punto de fusión de 81°C y rotación específica $[\alpha]_{559} + 27^\circ$. En su espectro de masas dio un ion molecular $[M]^+=232$ (41.4%) (Figura 5). Su espectro de infrarojo mostró una absorción de carbonilo en 1712 cm^{-1} así como una de la vibración C-O en 1220 cm^{-1} .

Su espectro de rmn de protón a 400 MHz (figura 6) mostró en δ 4.77 una señal doble de doble de dobles ($J= 8.1, 4.0$ y 1.5 Hz) debida a un hidrógeno base de éter por lo que se asignó al H-8 que se muestra en la estructura. En la región de los protones metínicos no unidos a oxígeno se observaron señales en: δ 2.79 (m), δ 2.68 (m), δ 2.56 (dd, $J= 6.9, 6.2\text{ Hz}$), δ 2.50 (m), δ 2.49 (m), δ 2.36 (ddd, $J= 6.2, 4$ y 1.4 Hz) y δ 2.05 (t, $J= 2.8$ y 1.4). En la región de metilos se observó una señal simple en δ 1.46 característica de un metilo base de éter, así como dos señales de los metilos terciarios, en δ 1.10 y δ 1.00 y de un metilo secundario en δ 0.97 como una señal doble con constante de acoplamiento de 6.8 Hz. De este espectro se obtuvo la información de que había un puente etéreo entre un “CH” y un carbono cuaternario, donde está un metilo (Me-14), conservándose los metilos geminales y el metilo secundario (Me-15). La presencia de las siete señales de hidrógenos metínicos entre δ 2.00 y δ 2.80 aunado a la ausencia de hidrógenos metilénicos y de metilos de acetilo sugirió la conversión del metileno en C-2 del diacetato **3**, en un metino, así como de la “eliminación” de los acetilos y persistiendo los CH’s base de los mismos.

El espectro de rmn de carbono-13 del sesquiterpeno **6** (figura 7) mostró una señal debida a carbonilo en δ 212.3 así como de los carbonos base del puente etereo en δ 92.7 y δ 84.0 asignándose al carbono metínico C-8 y al carbono cuaternario C-10.

El tipo de carbonos sobre los que está el puente etéreo se confirmo de su espectro DEPT (figura 8), en donde en el trazo de todos los carbonos protonados ya no se observa la señal en δ 92.7 debido al C-10. En el siguiente trazo se muestra las señales de 7 carbonos metínicos, no observándose ninguna señal en el trazo de los metilenos. En la región de metilos que se muestra en el trazo superior, se observa cuatro señales debidas al Me-14 así como las de los metilos *gem*, Me-12 y Me-13 y la del secundario Me-15. “Contabilizando” las señales en este espectro: 1 carbono cuaternario, 1 C=O, 1 C-O, 1 CH-O, 7 CH’s, 4 Me’s permitió proponer una fórmula molecular $C_{15}H_{20}O_2$, la cual está en concordancia con el ion molecular $[M]^+$ 232 de su espectro de masas. Esta fórmula molecular indicó que el sesquiterpeno **6** era tetracíclico, mas el puente etéreo.

De los datos hasta aquí descritos era clara la presencia de un puente etéreo, de un grupo carbonilo, de los metilos *gem* en C-6 y del metilo secundario. Lo difícil era realizar una asignación de los protones metínicos en el espectro de protón (figura 6) en concordancia con una estructura propuesta. Para este fin fue de utilidad el espectro COSY y los experimentos de doble irradiación. En el espectro COSY (figura 9) el protón base del éter H-8 mostró correlación con el protón en δ 2.79 y con el de δ 2.35 lo cual indicó que eran vecinos. El de δ 2.79 fue además el mas desplazado hacia campo bajo, por lo que se asignó al protón *alfa* al carbonilo H-11, y la de δ 2.35 a H-7. La confirmación del acoplamiento entre estos protones así como la asignación específica de los valores de las constantes de acoplamiento, se realizó en base al experimento de doble irradiación que se describirá en seguida. Continuando con el COSY, la intensa mancha de correlación que se observa entre el metilo secundario Me-15 y la señal ancha en δ 2.50 (solapada con la de H-2 en δ 2.49), permitió asignarla al hidrógeno base del metilo secundario H-3.

En los experimentos de doble irradiación: la irradiación de la señal en δ 4.77 asignada a H-8 (figura 10) modifica la señal de H-11 en δ 2.79 transformándola de una múltiple en una doble de anchas con una constante de acoplamiento de 4.1 Hz. También afecta la señal en δ 2.35 asignada a H-7, convirtiéndola de una doble de dobles de dobles ($J= 6.2, 4.1$ y 1.4 Hz), a una doble de dobles ($J= 6.2$ y 1.4 Hz). De esta manera, la $J= 4.1$ del protón H-7 se asigna al acoplamiento entre H-8 y H-7. El que la constante de acoplamiento de 8.1 Hz de H-8 corresponde al acoplamiento con H-11 se basa en que al irradiar este último protón, H-8 pierde la $J= 8.1$ transformándose de una doble de dobles de dobles ($J= 8.1, 4.1$ y 1.5 Hz) en una doble de dobles ($J= 4.1$ y 1.5 Hz) como se muestra en la figura 11.

Por otro lado, la irradiación del H-7 (figura 12) en δ 2.35 convierte la señal de H-8 en una doble de dobles con constantes de acoplamiento de 8.1 y 1.5 Hz perdiéndose el acoplamiento de 4.0 Hz, lo cual permite confirmar este valor, para el acoplamiento entre H-8 y H-7. En este mismo espectro la irradiación de H-7 transforma la señal doble de dobles ($J= 6.9$ y 6.2 Hz) correspondiente a H-9, en una doble ($J= 6.9$ Hz), lo cual permite asignar la constante que “desaparece” ($J= 6.2$ Hz) al acoplamiento entre H-7 y H-9, dejando el valor de $J= 6.9$ Hz, para el acoplamiento de H-9 con H-2.

Por último la irradiación en 2.05 ppm (H-5)(figura 13) afecta a H-11, transformándola en una doble dejando en claro el acoplamiento de este protón con H-8 ($J_{8,11}= 8.1$ Hz). La otra señal que cambia es H-7 (δ 2.35) que pierde el acoplamiento pequeño ($J= 1.4$ Hz) observándose ahora como una doble de dobles por acoplamientos con H-9 ($J=6.2$ Hz) y con H-8 ($J=4$ Hz). De esta manera los experimentos de doble irradiación permitieron asignar específicamente las constantes de acoplamiento que se observan directamente en las señales de H-8, H-9, H-7 y H-5.

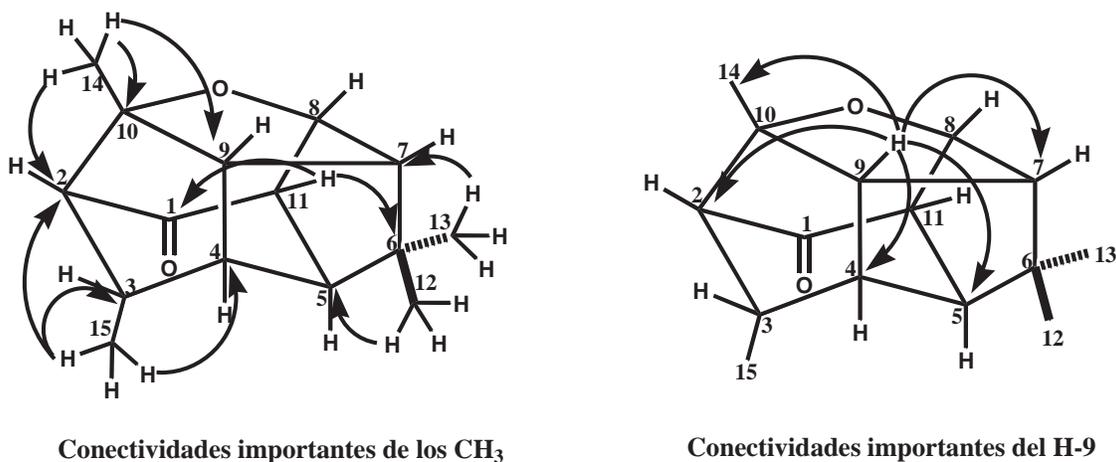
Ahora bien, la asignación de estos protones metínicos en los desplazamientos que se indican fue necesario recurrir al experimento de HMBC cuyos datos se dan en la tabla 1.

En esta tabla se asignaron los valores de la manera siguiente: primero se tomaron del DEPT, el C-1 (δ 212.5), C-10(δ 92.7) y C-8 (δ 84.0). Con ayuda del espectro HETCOR (figura 14) se asignó el C-3 así como los carbonos de los metilos Me-14, Me-

15, Me-12 y Me-13. De esta manera se realizó la asignación “inequívoca” de todos los carbonos excepto los metínicos.

Para la asignación de los CH's se partió de las conectividades mostradas por los metilos: el metilo secundario Me-15 correlacionó, desde luego con C-3 (δ 40.1) así como con los CH's en δ 49.0 y δ 67.4. Como este último además correlacionó con Me-14 (δ 24.2) se asignó a C-2 y el de δ 49.0 a C-4. A su vez el Me-14 (δ_C 24.2, δ_H 1.45) además de correlacionar con C-2 (δ 67.4) también correlacionó con C-10 (δ 92.7) y con el carbono el δ 53.9, por lo que este se asignó a C-9 (Figura 15, Tabla 1).

Por su parte los metilos geminales Me-12 y Me-13 mostraron conectividad con los CH's en δ 52.1 y δ 58.5 asignándose estos dos a C-5 y C-7 respectivamente. La distinción entre estos dos, se realizó en base a su espectro COSY en donde como ya se mencionó, H-7 (δ_C 58.5, δ_H 2.34) es vecino de H-8 que es el “CH” base del éter.



Esquema 5. Conectividades importantes del espectro HMBC.

El carbono metínico faltante por asignar sería el C-11 en δ 50.9 lo cual sería concordante ya *que* este es el hidrógeno más desplazado hacia campo bajo (δ_H 2.79) por estar *alfa* al carbonilo. Otros datos congruentes con la estructura son las conectividades mostradas por C-9 con los carbonos en: δ 24.2 (Me-14), 49.0 (C-4), 52.1 (C-5), 58.3 (C-7), 84.0 (C-8) y 67.4 (C-2).

TABLA 1. Datos de rmn de ^1H , ^{13}C y HMBC de la cetona **6**.

#C/H	δ_{C}	δ_{H}	gHMBC (H \longrightarrow C)
1	212.5		
2	67.4	2.49	C-15
3	40.1	2.50	C-6, C-9, C-2
4	49.0	2.68	C-10
5	52.1	2.05	
6	48.4		
7	58.5	2.34	C-11
8	84.0	4.77	C-10
9	53.9	2.56	C-14,C-4,C-5,C-7,C-8,C-2
10	92.7		
11	50.9	2.79	C-1, C-9, C-6
12	22.5	1.10	C-13, C-6, C-5, C-7
13	21.8	1.01	C-12, C-6, C-5, C-7
14	24.2	1.45	C-9, C-2, C-10
15	14.4	0.97	C-3, C-4, C-2

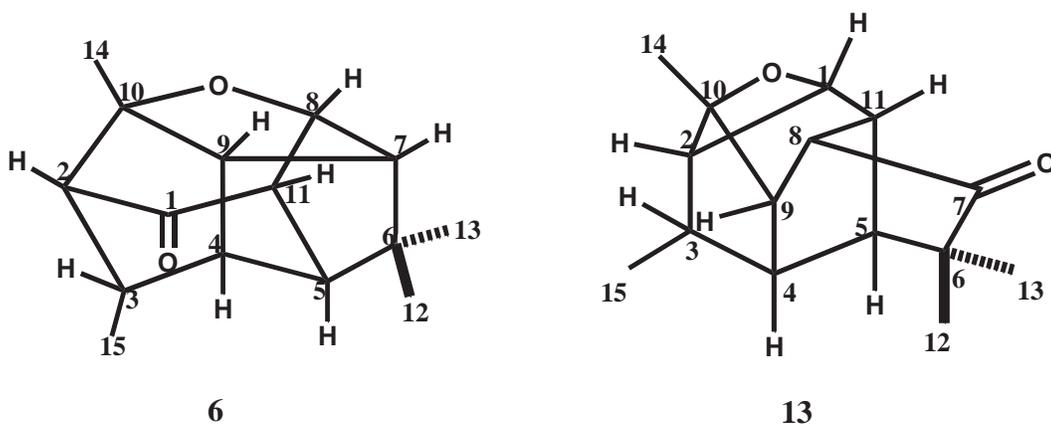
- Desplazamientos químicos en ppm, determinados a 300(^1H) y 75.4 (^{13}C) MHz en CDCl_3
- δ_{H} y δ_{C} referidos a CHCl_3 en 7.27 ppm y CDCl_3 en 77.0 ppm, respectivamente. Las constantes de acoplamiento en Hz se dan entre paréntesis

TABLA 2. Datos de rmn de ^1H , ^{13}C y HMBC de l alcohol **6a**.

#C/H	δ_{C}	δ_{H}	gHMBC (H \longrightarrow C)
1	68.6	4.11	C-3, C-11, C-5, C-2
2	50	1.96	C-14, C-11, C-4, C-9, C-1
3	34.6	1.99	C-2, C-1, C-15
4	48.3	2.53	C-9
5	42.3	1.80	
6	46.7		
7	57.2	2.11	C-11, C-5
8	81.5	4.51	C-9, C-10, C5
9	54.2	2.26	C-14, C-5, C-8
10	90.3		
11	39.9	2.38	C-2
12	22.0	1.05	C-13, C-5, C-6, C-7
13	21.8	1.00	C-12, C-5, C-6, C-7
14	24.7	1.38	C-2, C-9, C-10
15	15.4	1.34	C-3, C-4, C-2

- Desplazamientos químicos en ppm, determinados a 300(^1H) y 75.4 (^{13}C) MHz en CDCl_3 .
- δ_{H} y δ_{C} referidos a CHCl_3 en 7.27 ppm y CDCl_3 en 77.0 ppm, respectivamente. Las constantes de acoplamiento en Hz se dan entre paréntesis.

El espectro NOESY (Figura 16) también fue concordante con la estructura propuesta. El hidrógeno base del éter H-8 mostró correlación con el metilo *gem*, *que* le queda cerca en el espacio, por lo que se asigna a Me-13. Además muestra correlación con el hidrógeno *alfa* al carbonilo mas desplazado hacia campo bajo (δ 2.79) asignado a H-11. Otras correlaciones importantes son las de H-11 con Me-13, H-4 con Me-12 y H-2 con Me-14. La correlación de H-8 con uno de los metilos geminales fue muy importante, ya que permitió descartar la estructura alternativa representada en **13**.



Como puede observarse en los modelos correspondientes, en la estructura **6** el protón base del éter queda cerca en el espacio del Me-13, en tanto *que* en la **13** este hidrógeno queda lejos, por lo que no se observaría acoplamiento.

Con el objetivo de obtener alguna evidencia *que* confirmara la ubicación del carbonilo se procedió a realizar su reducción para obtener el alcohol **6a**. La reducción con borohidruro de sodio fue difícil ya que se requirieron 6 horas a temperatura ambiente para lograr que se redujera parcialmente, obteniéndose una mezcla de la cetona **6** y del alcohol **6a** en una proporción 1:1. La separación de esta mezcla mediante cromatografía permitió obtener el alcohol **6a** como compuesto puro.

CARACTERIZACIÓN DEL ALCOHOL (6a).

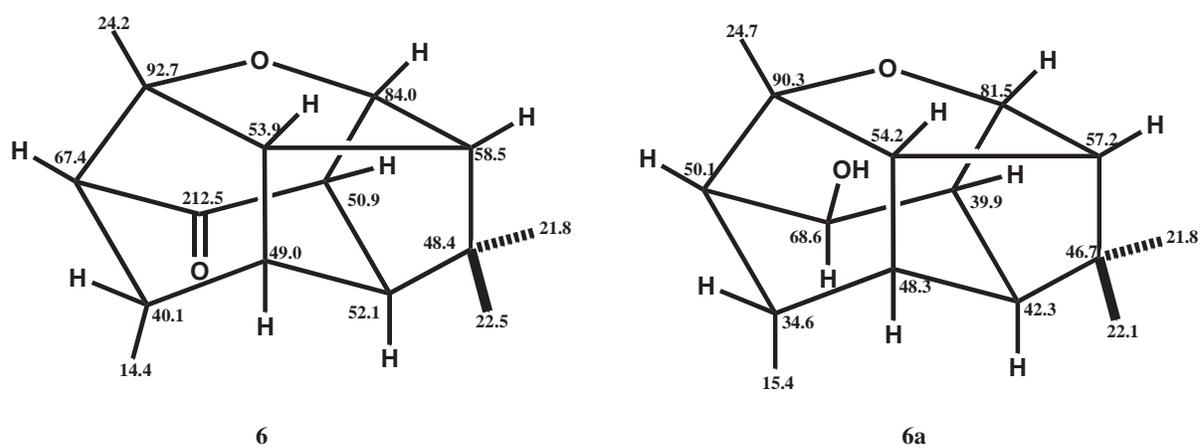
Su espectro de rmn en ^1H de **6a** (Figura 17) fue similar al de la cetona **6** excepto por la aparición de una señal triple ($J=4.0$ Hz) en 4.04 ppm debida al protón base del oxhidrilo en C-1 así como por el desplazamiento de todos los protones metínicos hacia campo alto, siendo significativo el corrimiento de H-11, de δ 2.79 en la cetona **6** a δ 2.38 en el alcohol **6a**. El desplazamiento de este protón apoya su vecindad con el grupo carbonilo. Una pequeña diferencia útil fue la separación del hidrógeno base del metilo secundario H-3 con respecto a H-2, ya que en la cetona **6** casi coinciden en δ 2.50 y δ 2.49 en tanto que en alcohol estos se observan en δ 1.98 y δ 1.93 lo que se traduce en que se alcanza a ver claramente la señal ancha debida a H-3.

El espectro de rmn ^{13}C (Figura 18) del alcohol **6a** se asignó con ayuda de su espectro HSQC (figura 19), empleándose los datos del experimento HMBC que se muestran en la Tabla 2 para la asignación específica de los carbonos metínicos. De manera similar a como se describió para la cetona **6** las conectividades mostradas por el Me-15 permitieron asignar C-2 y C-4, las de Me-14 confirmaron C-2 y asignaron C-9 y la de los Me's geminales asignaron C-7 y C-5.

La comparación de los desplazamientos de rmn ^{13}C de la cetona **6** con los del alcohol **6a** fue muy informativo respecto a la estructura (Esquema 6). La señal del C-1 base del oxhidrilo se observó en 68.6 ppm. Las señales del ciclo de 5 donde está el puente etéreo correspondientes a C-7, C-8, C-9 y C-10 permanecieron prácticamente sin cambio con respecto a estos carbonos en la cetona **6**, en tanto que las de los carbonos *alfa* y *beta* al oxhidrilo, esto es C-2, C-11, C-3 y C-5 mostraron un corrimiento hacia campo alto de prácticamente 10 ppm respecto a los correspondientes de la cetona **6**.

Estos cambios, en combinación con el hecho de que el C-6 casi no cambió, fue congruente con la estructura **6** para la cetona permitiendo descartar la estructura **13**, que se muestra en la página anterior la cual se había propuesto como alternativa. De acuerdo con esta estructura, el C-6 al pasar del compuesto carbonílico al alcohol **6a** debería experimentar un cambio significativo, lo cual como ya mencionamos no ocurre ya que

el desplazamiento de este carbono solo cambió ligeramente, al desplazarse de 48.4 ppm en la cetona **6** a 46.7 ppm en el alcohol **6a**.



Esquema 6. Comparación de los desplazamientos químicos de ¹³C de la cetona **6** con los del alcohol

CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS.

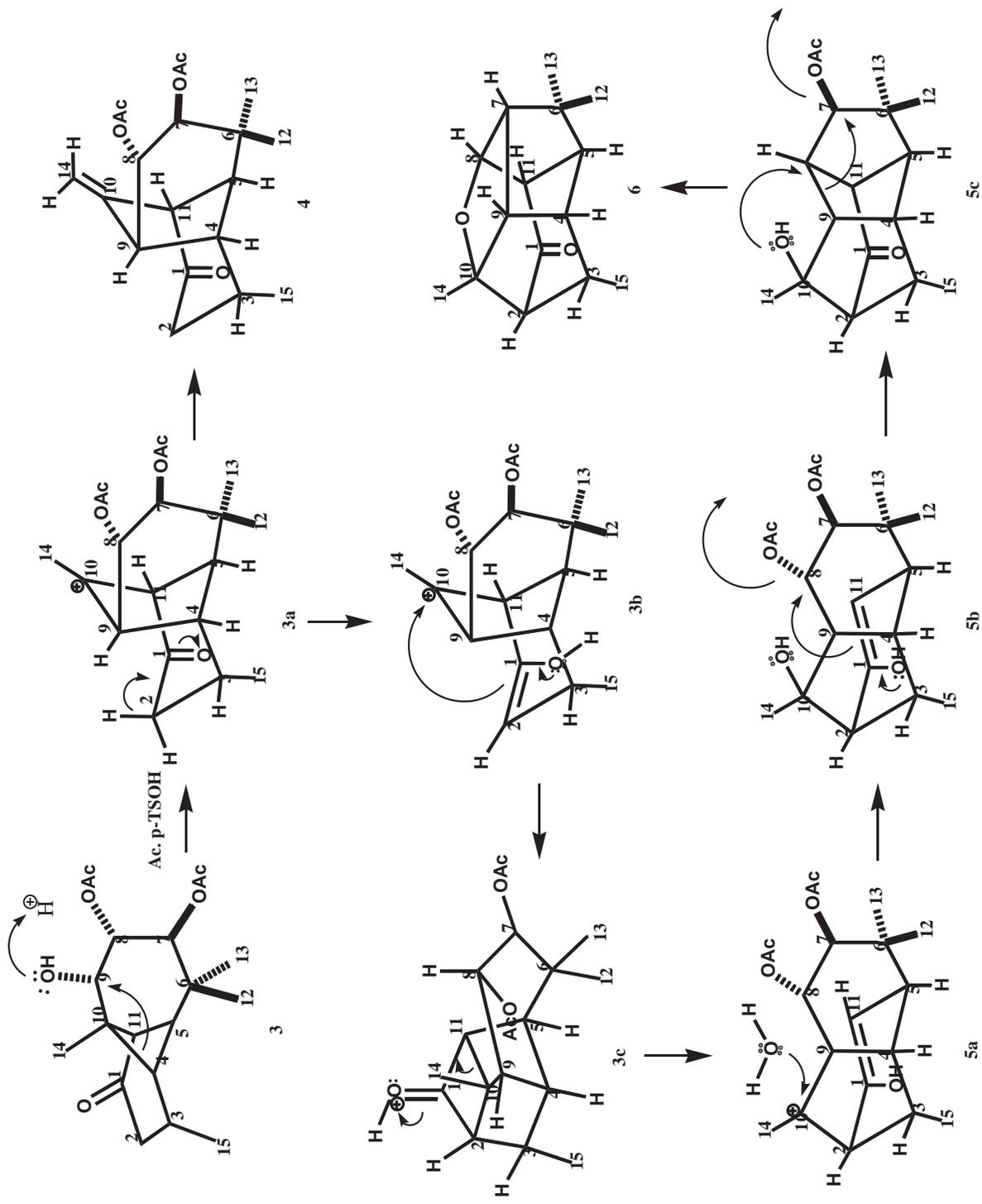
El mecanismo que se propone para la transposición de **3** al morelieno **4** y al nuevo sesquiterpeno **6** se muestra en el Esquema 7. La formación de **4** ocurriría de manera similar a como ocurre en presencia de eterato de trifloruro de boro, pero aquí el protón del ácido *p*-toluensulfónico protonaría al oxhidrilo en C-9.

La migración del enlace C-4-C10 hacia C-9 desplaza al oxhidrilo protonado y forma el carbocatión **3a** el cual por eliminación de un protón del Me-15 da lugar al morelieno **4** que es el producto mayoritario.

Como se describió para la formación del hidrato **5** (Esquema 4), una fracción de moléculas genera el enol **3b** en el que los electrones π participan para formar el nuevo enlace C2-C10 dando lugar al sesquiterpeno tetracíclico **3c**. En este intermediario protonado, el ciclo de cuatro se abre para formar un segundo enol, ahora entre C1-C11 como se muestra en **5a**. El ataque a C-10 por una molécula de agua da el compuesto **5b**, el cual es la forma enólica del hidrato **5** previamente mencionado.

Hasta la formación de **5b** el mecanismo sería igual al descrito (esquema 4) para la formación del hidrato **5**.

Ahora bien, todo parece indicar que a baja concentración de ácido, **5b** pasa a la forma cetónica y se aísla **5**, pero si la concentración de ácido es alta se elimina un acetato y los electrones del enol participan para formar el enlace C11-C8 del intermediario **5c**, en el cual ocurre la salida del otro grupo acetato y la migración del enlace C9-C8 hacia C-7 con la participación del oxhidrilo en C-10 para formar el puente etéreo en C-8 generando el sesquiterpeno **6**.



Esquema 7. Mecanismo de formación del diacetato **3** a la cetona **6**.

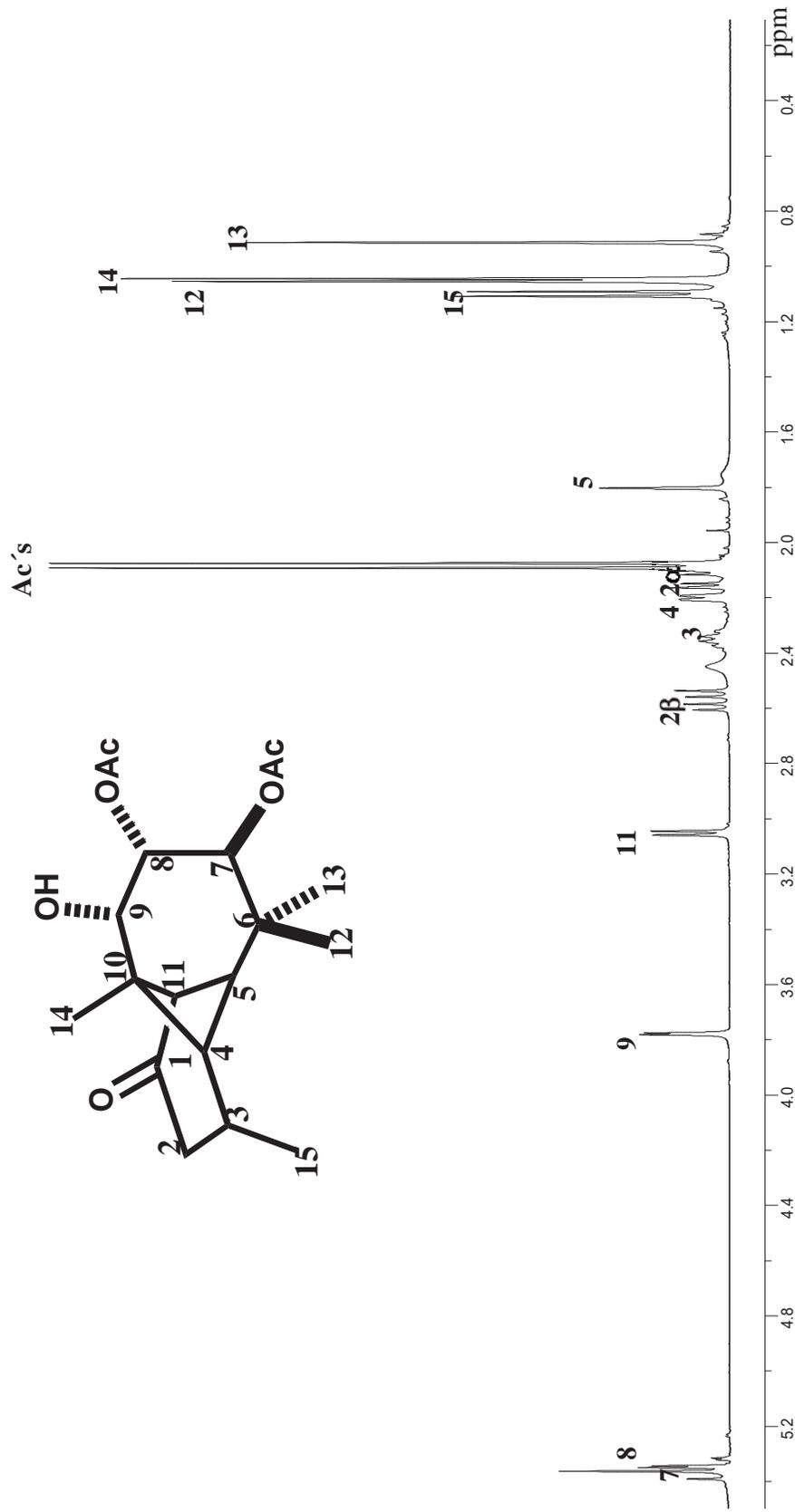


Figura 1. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ a 400 MHz del diacetato de triolona 3.

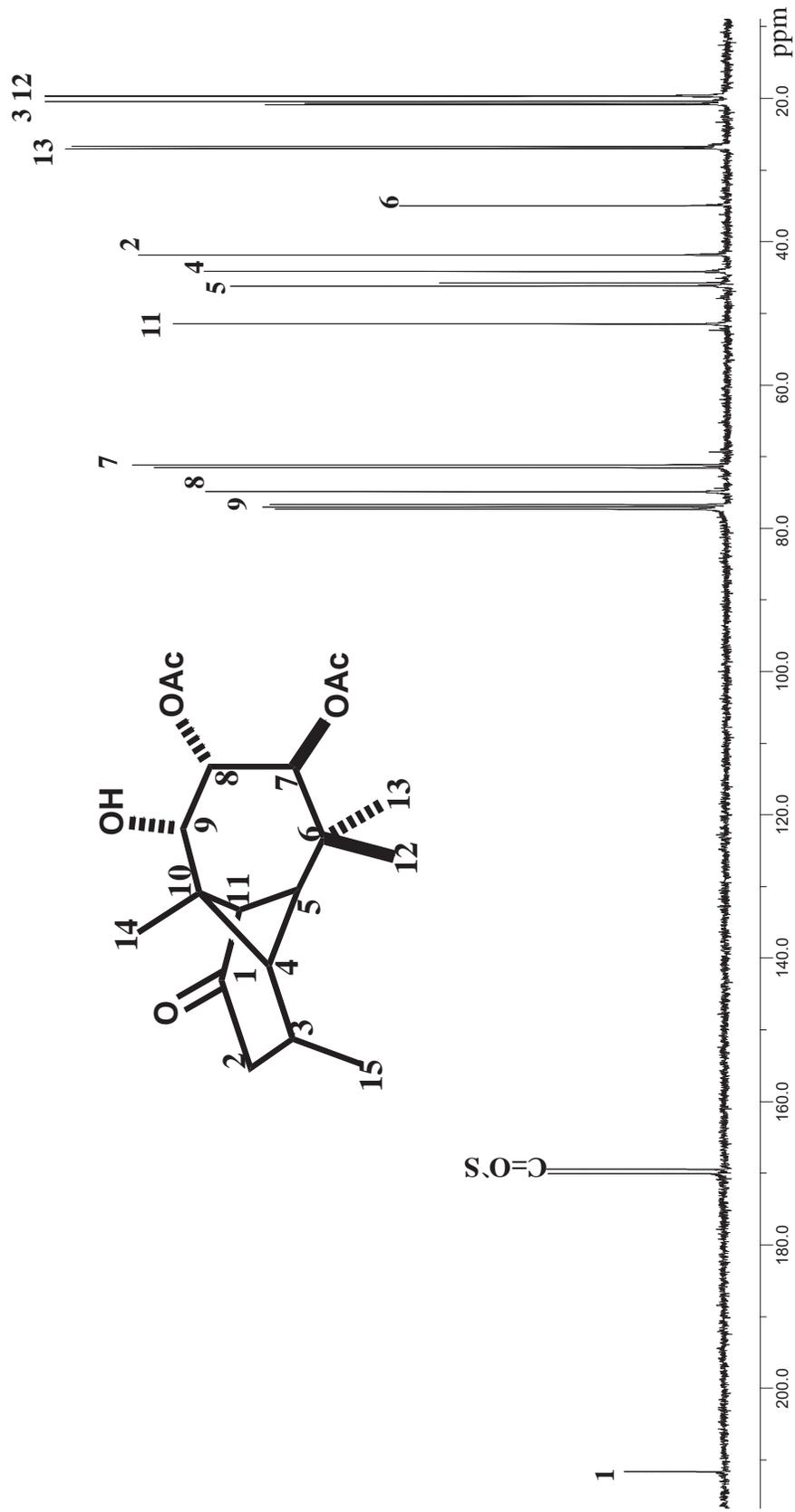


Figura 2. Espectro de $\text{rnmn-}^{13}\text{C}$ del diacetato de triolona 3.

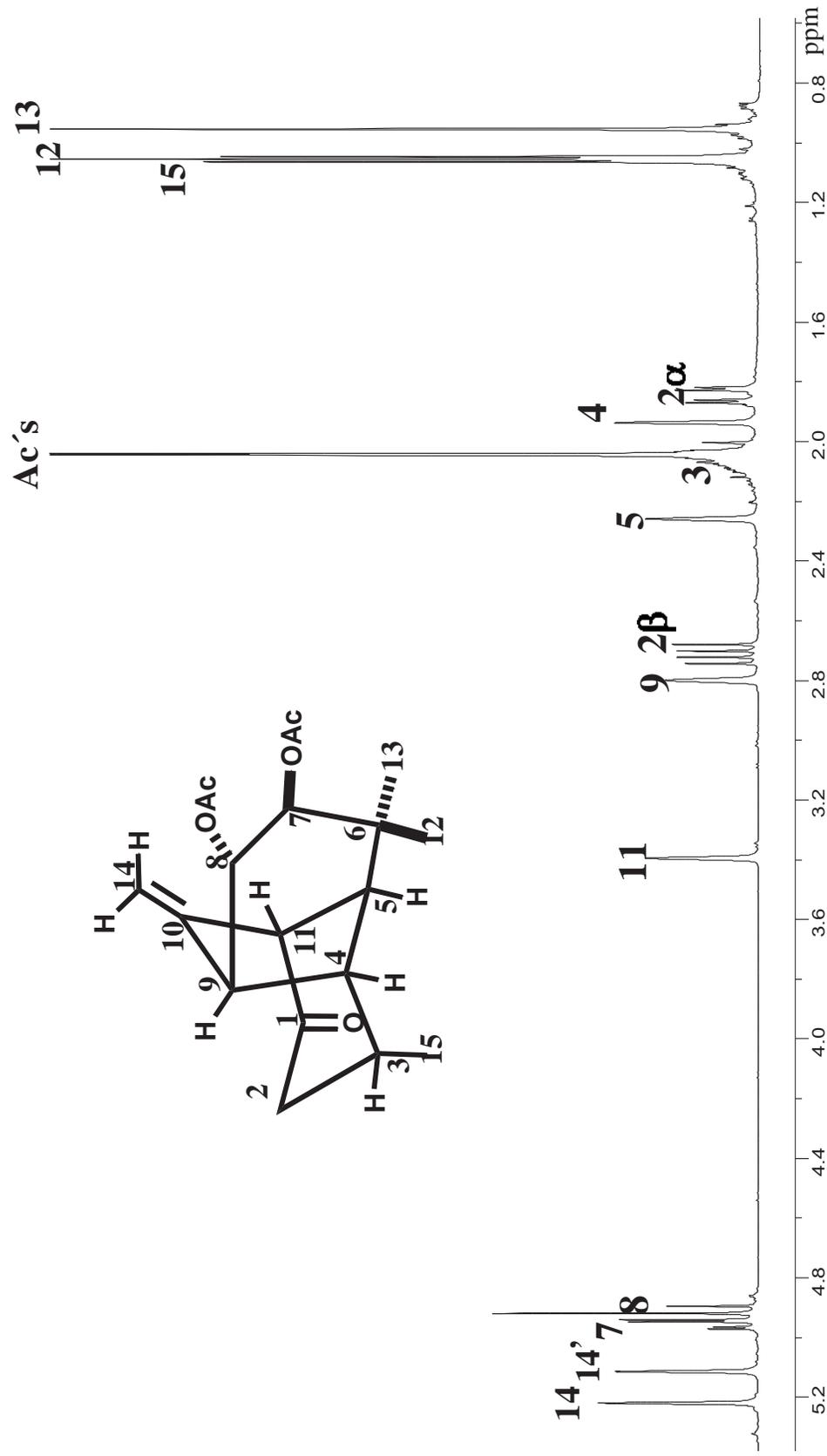


Figura 3. Espectro de $\text{rnmn-}^1\text{H}$ a 400 MHz del morelieno 4.

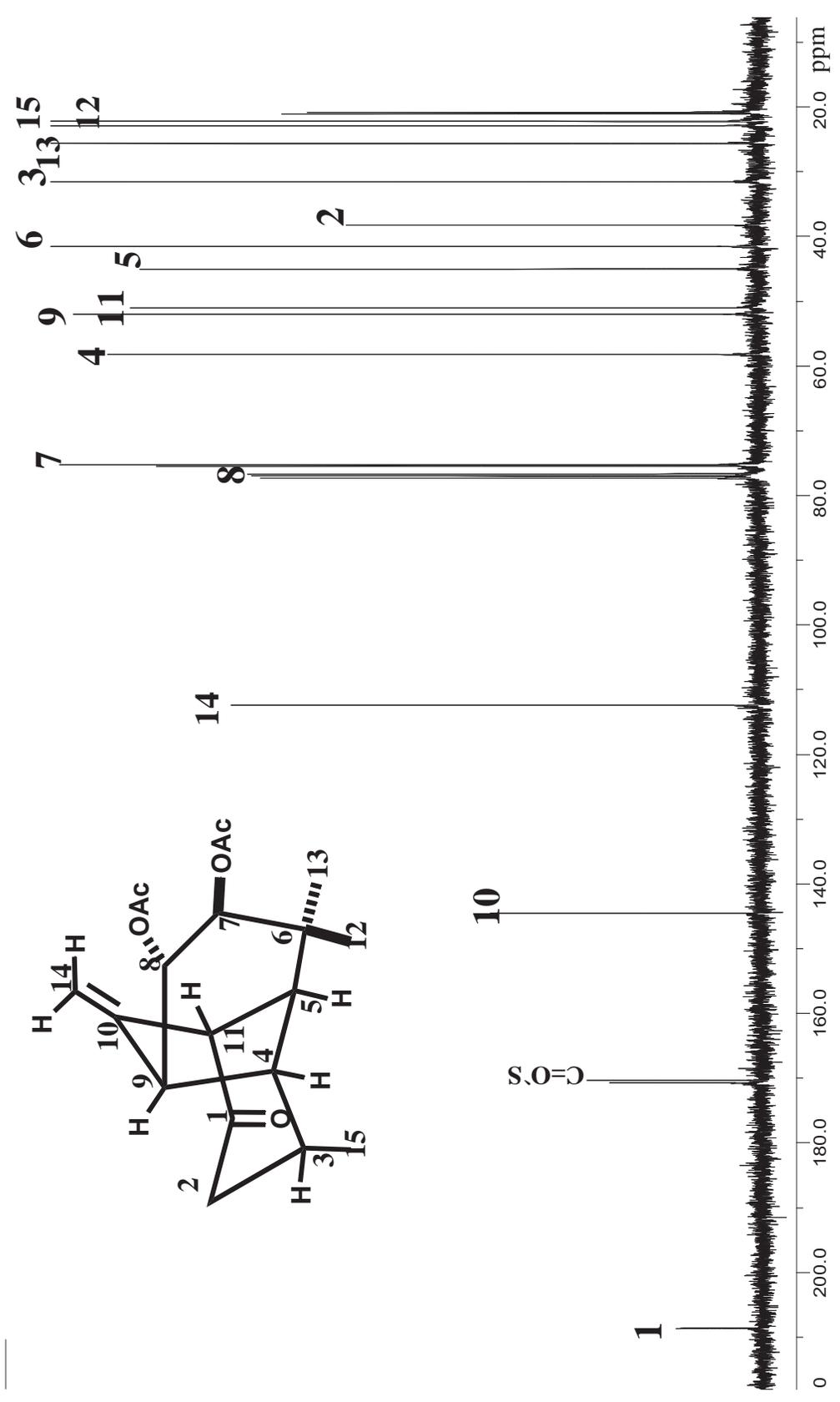


Figura 4. Espectro de $\text{rnmn } ^{13}\text{C}$ a 100 MHz del morelieno 4.

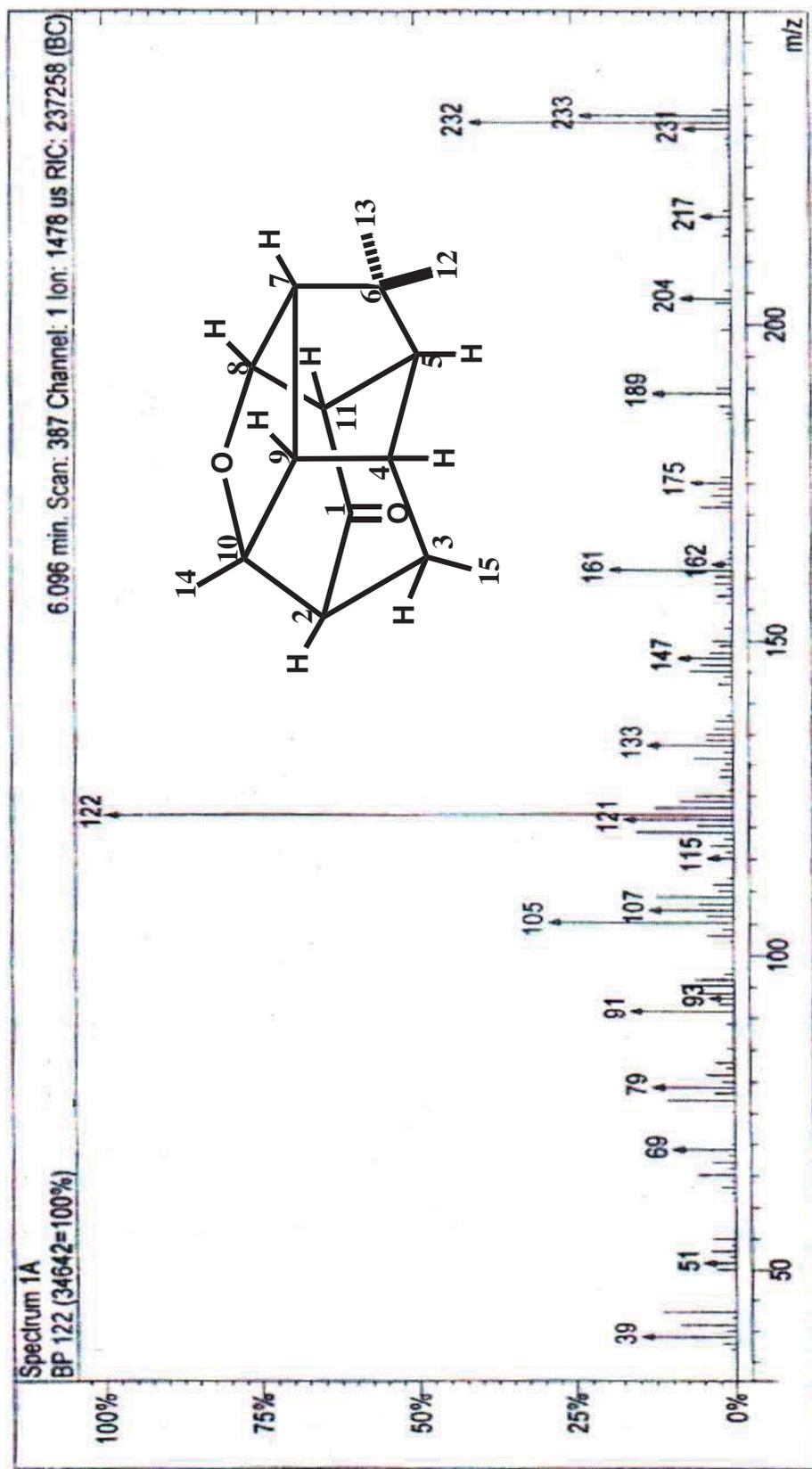


Figura 5. Espectro de masas de la cetona **6**.

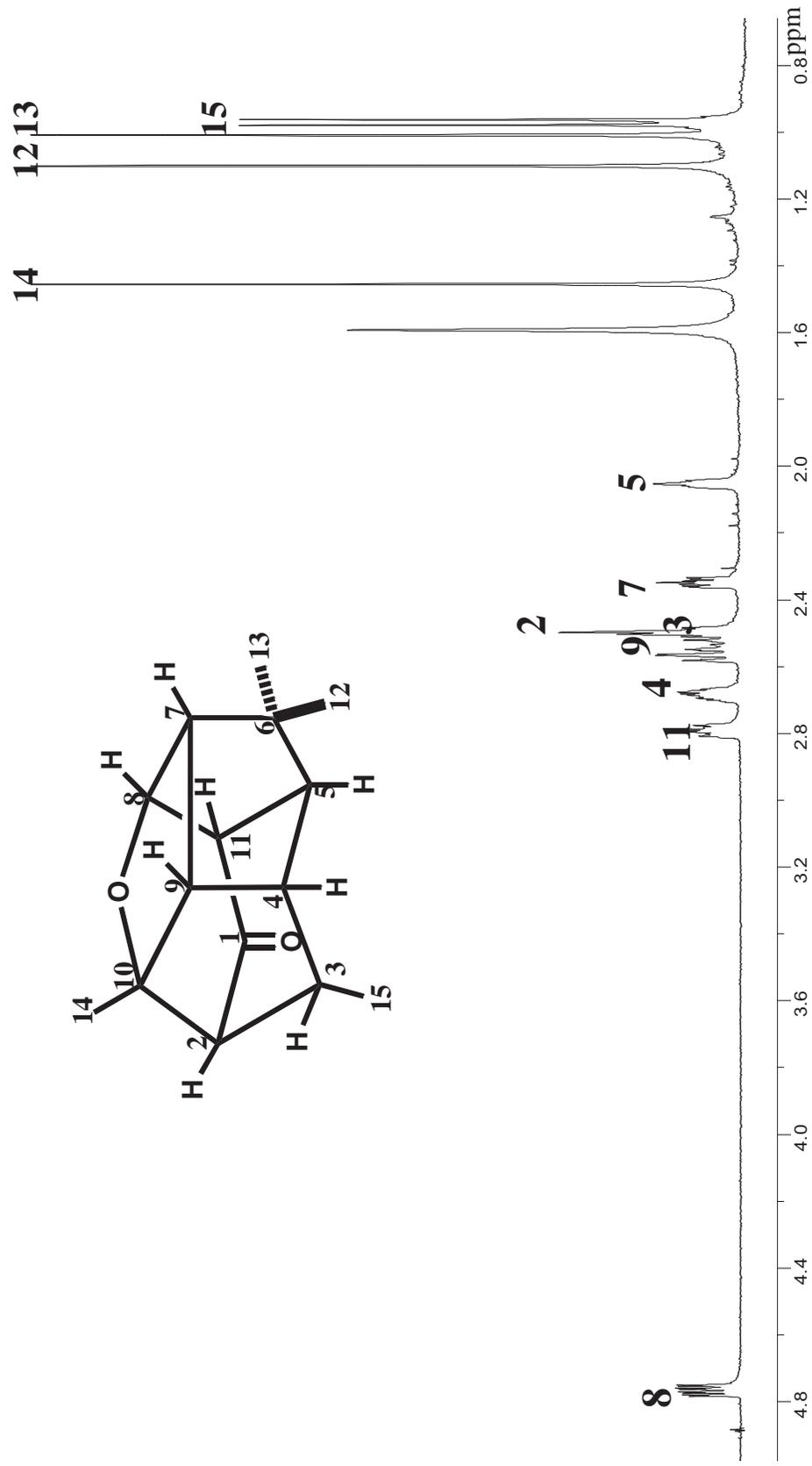


Figura 6. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ a 400 MHz de la cetona **6**.

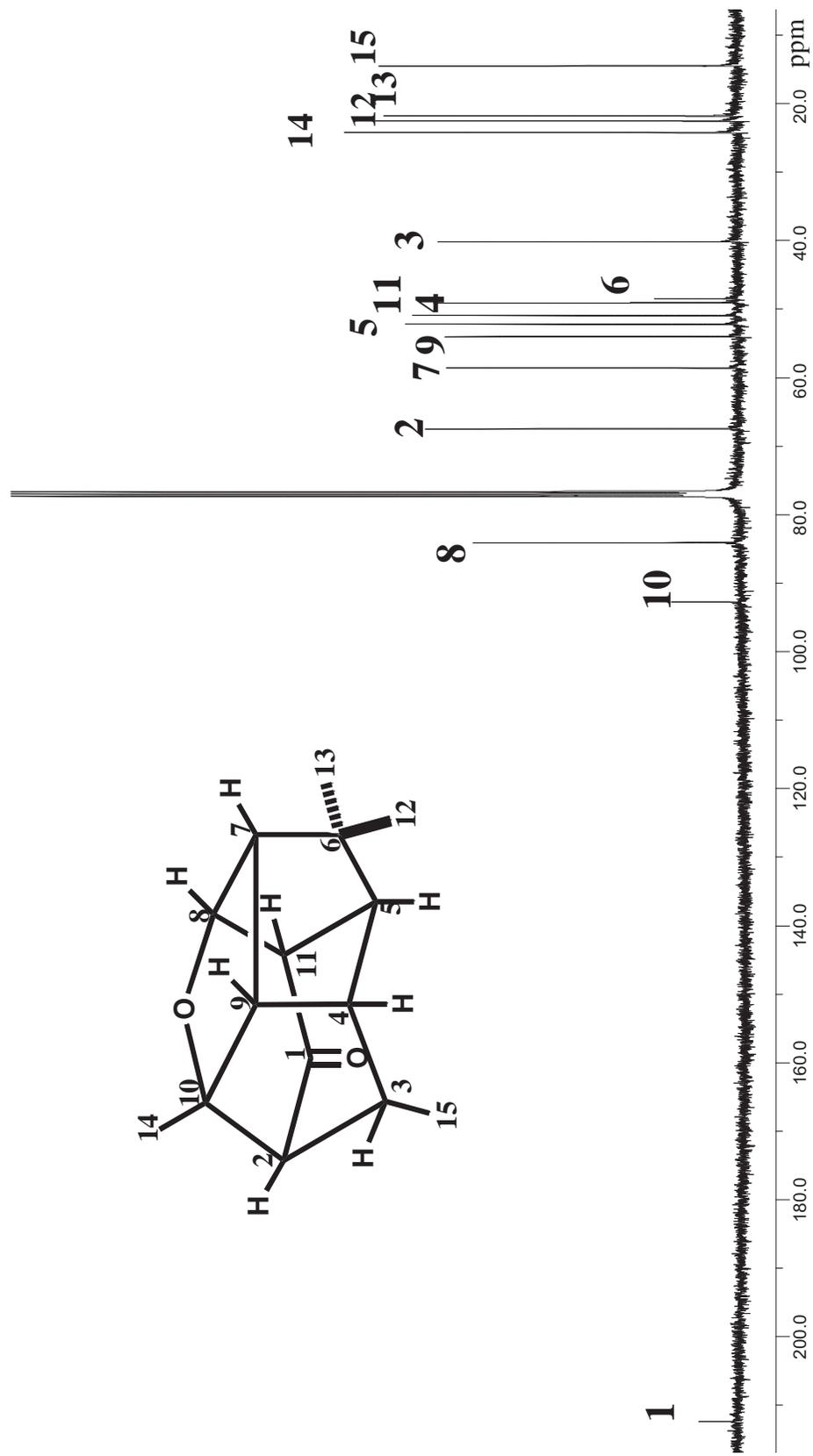


Figura 7. Espectro de $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ a 100 MHz de la cetona **6**.

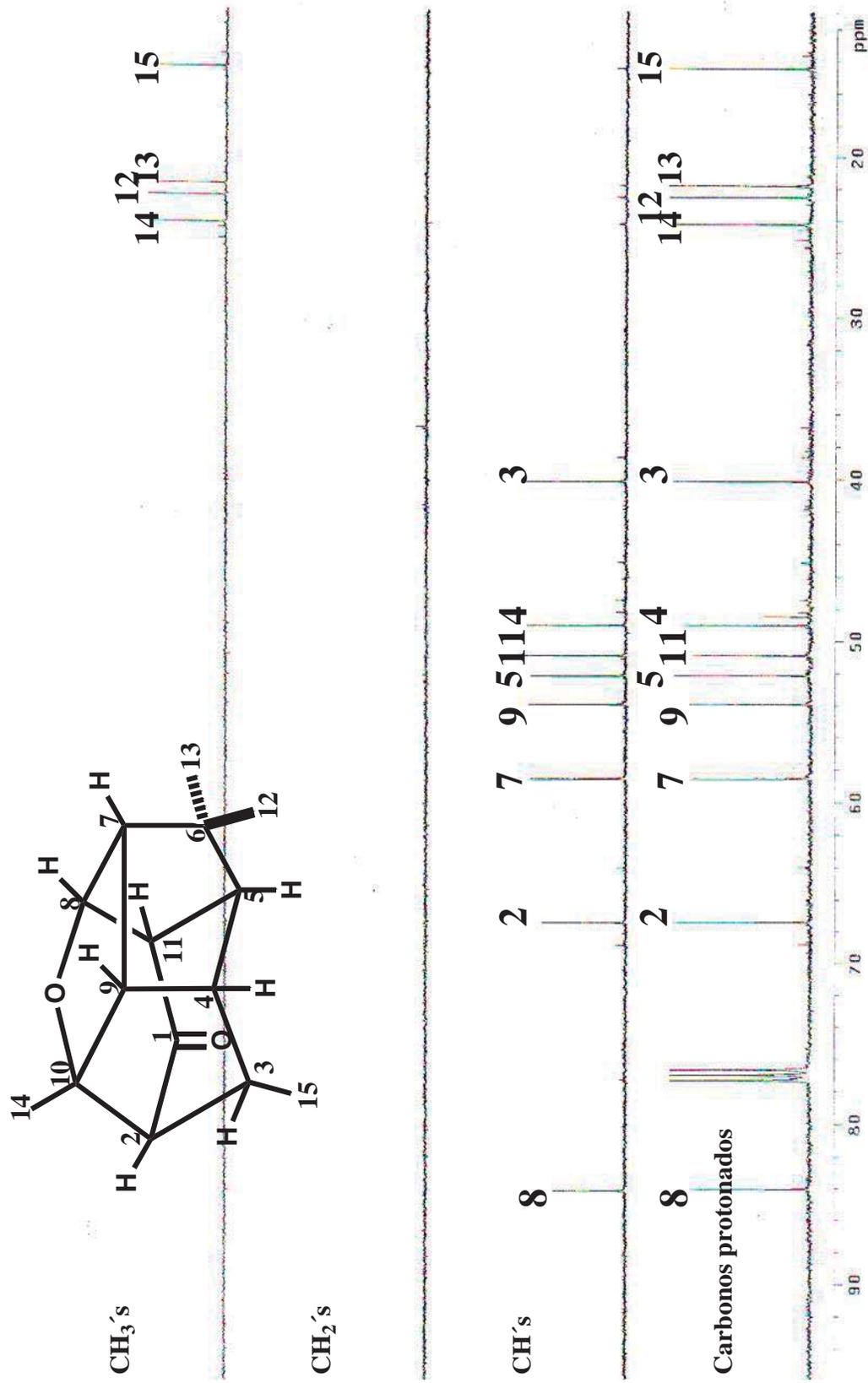


Figura 8. Espectro DEPT de la cetona 6.

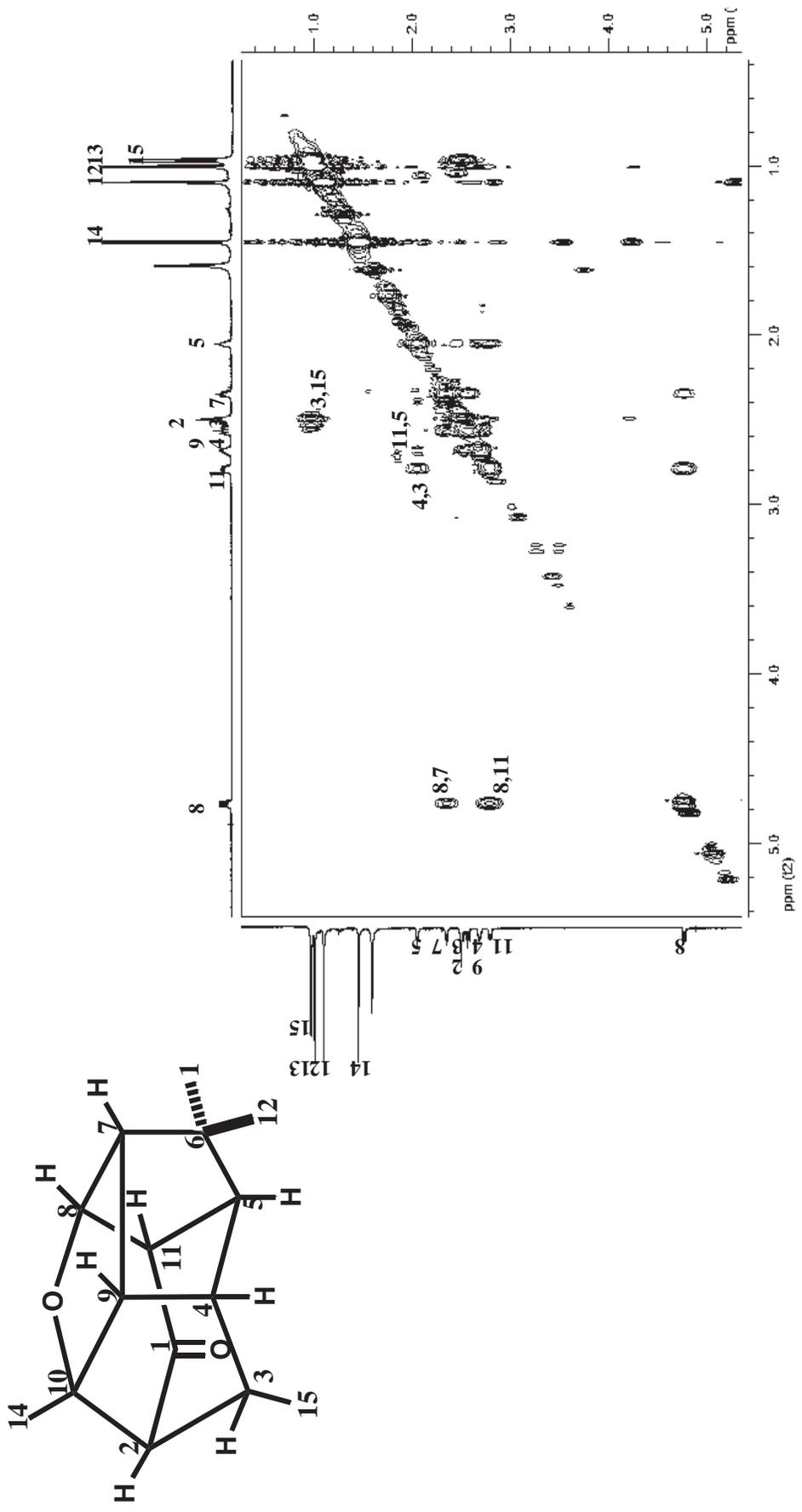


Figura 9. Espectro COSY de la cetona 6.

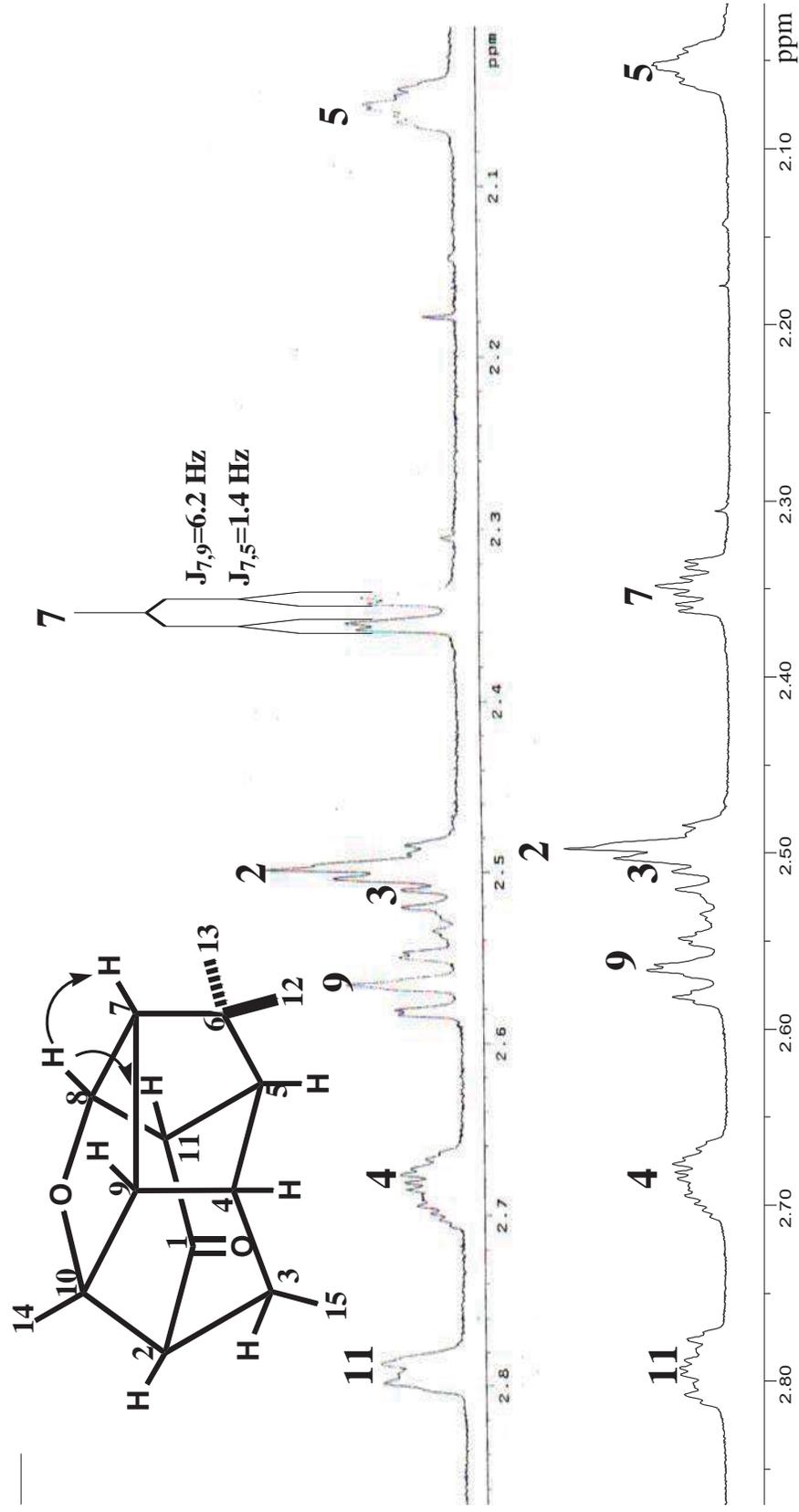


Figura 10. Espectro de ^1H -RMN irradiado en H-8 de la cetona **6**.

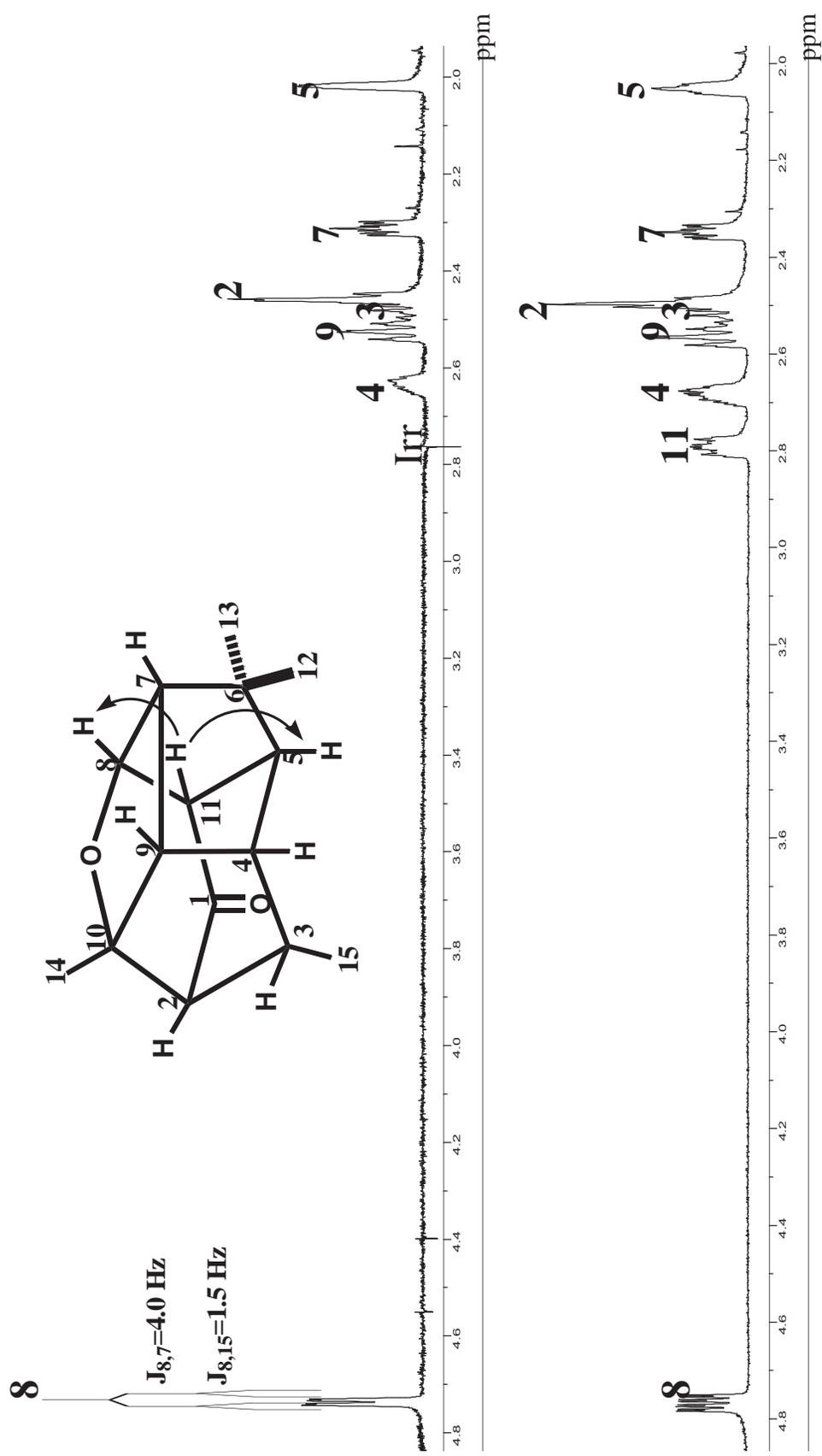


Figura 11. Espectro de ^1H -RMN irradiado en H-1 de la cetona **6**.

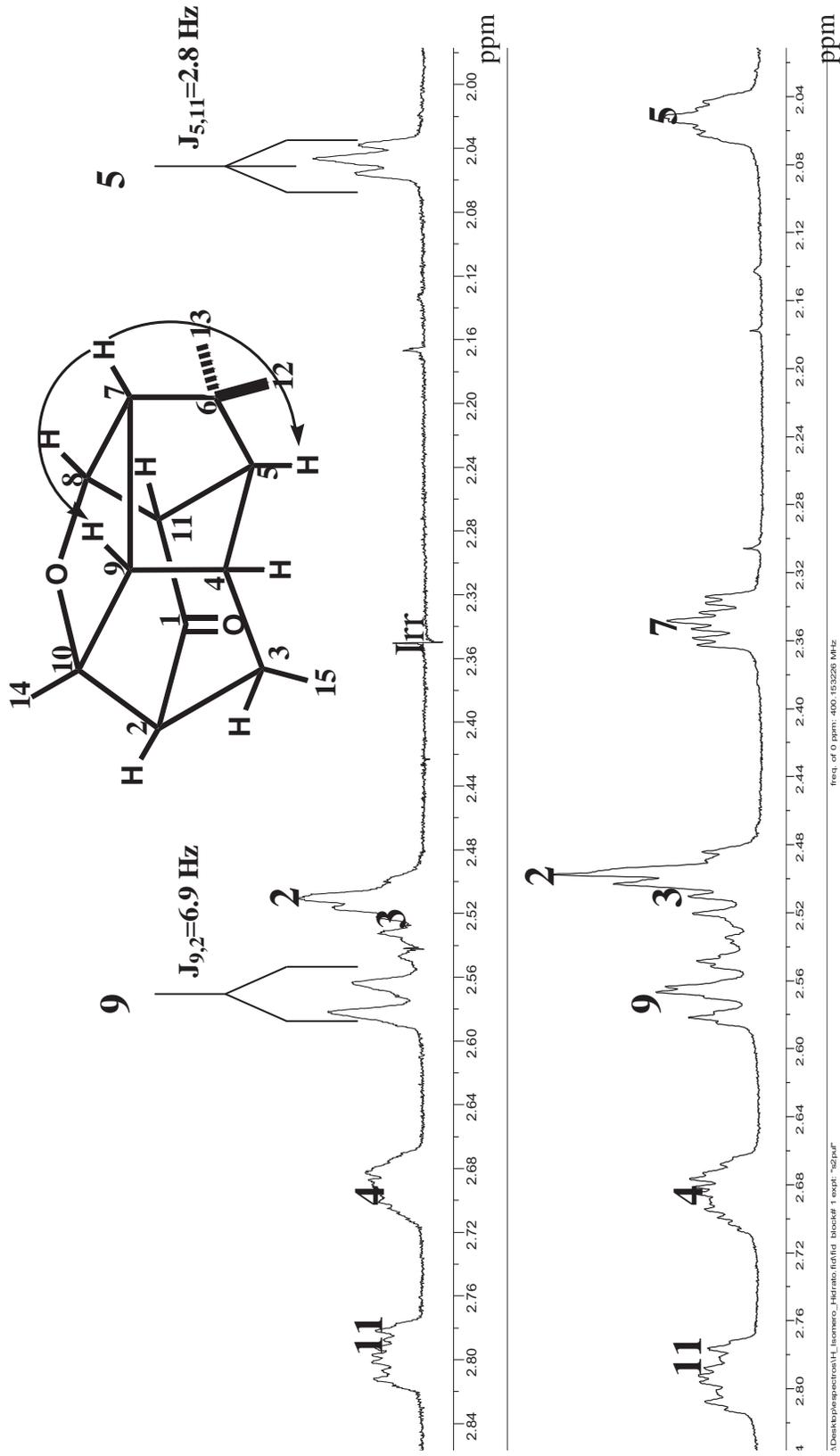


Figura 12. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ irradiado en H-7 de la cetona **6**.

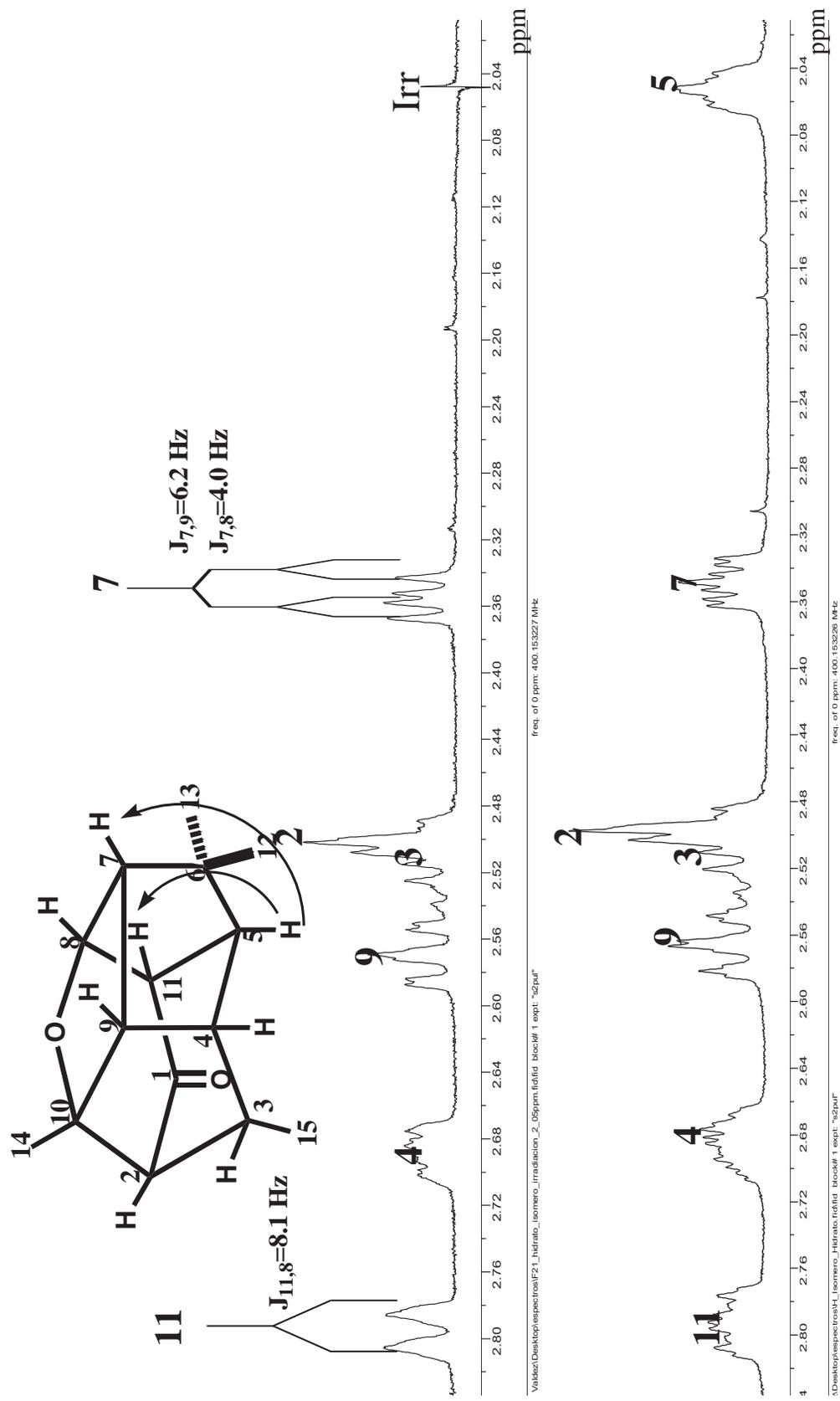


Figura 13. Espectro de $\text{rnmn-}^1\text{H}$ en H-5 de la cetona 6.

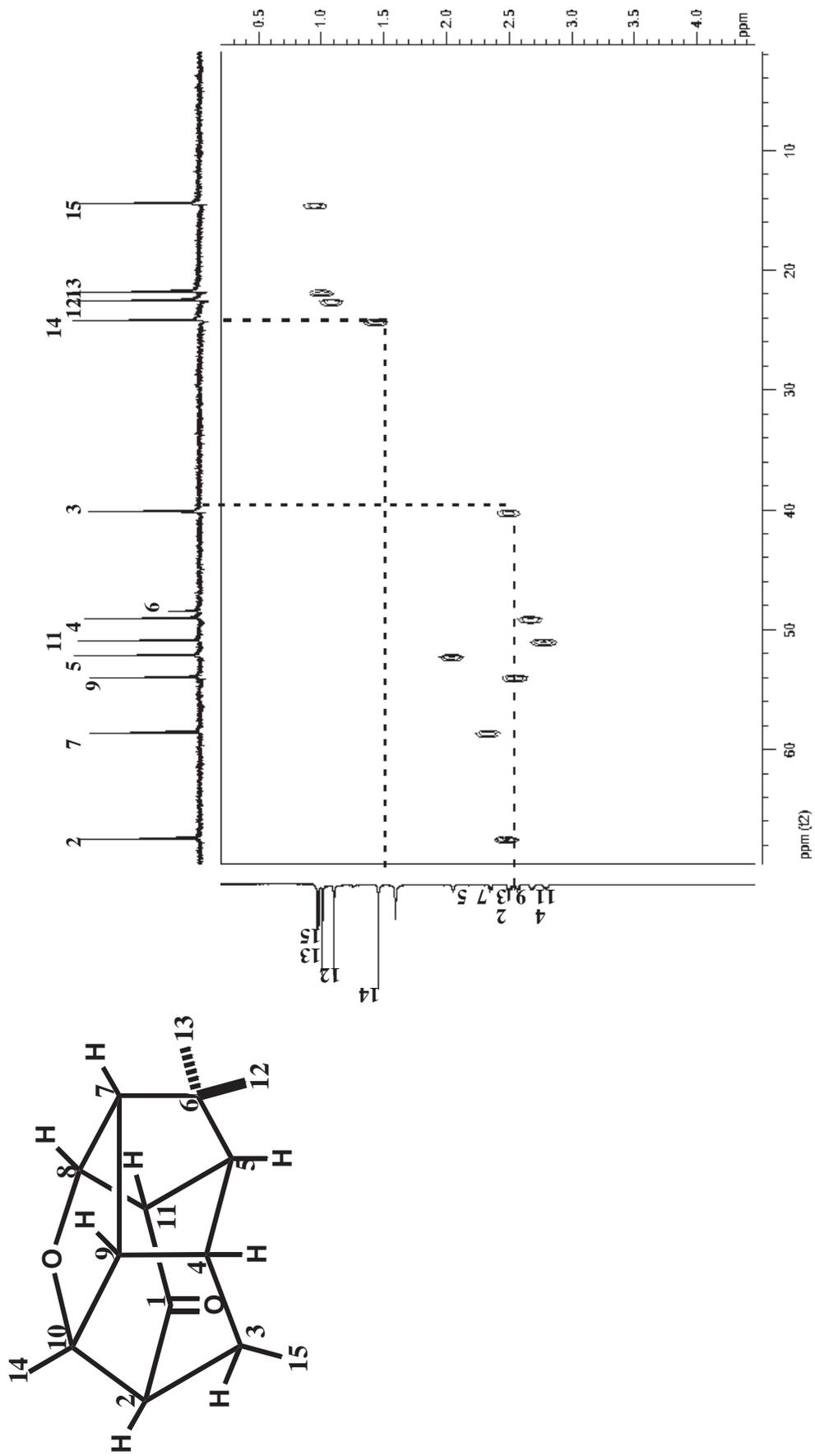


Figura 14. Espectro HETCOR de la cetona **6**.

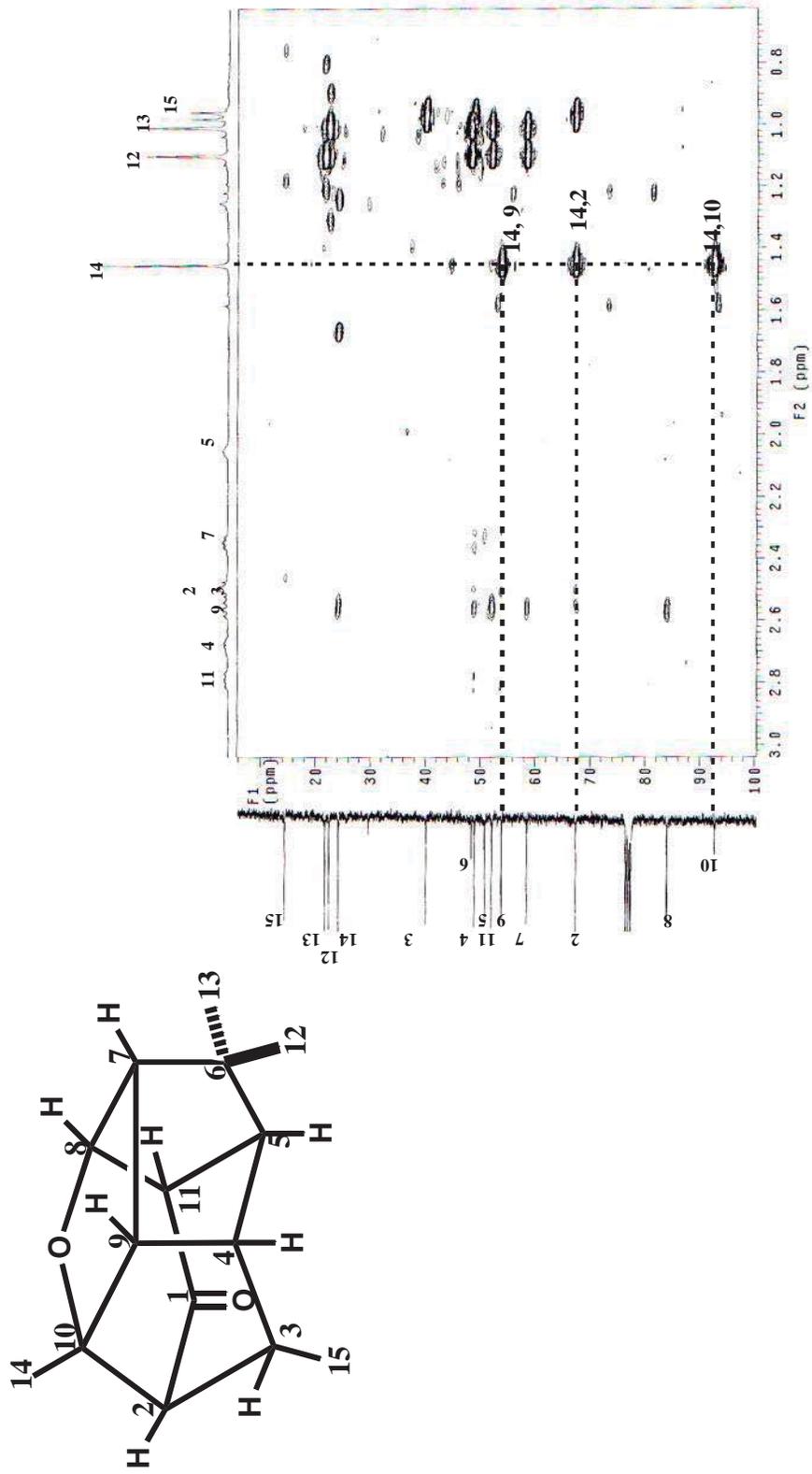


Figura 15. Espectro gHMBC de la cetona **6**.

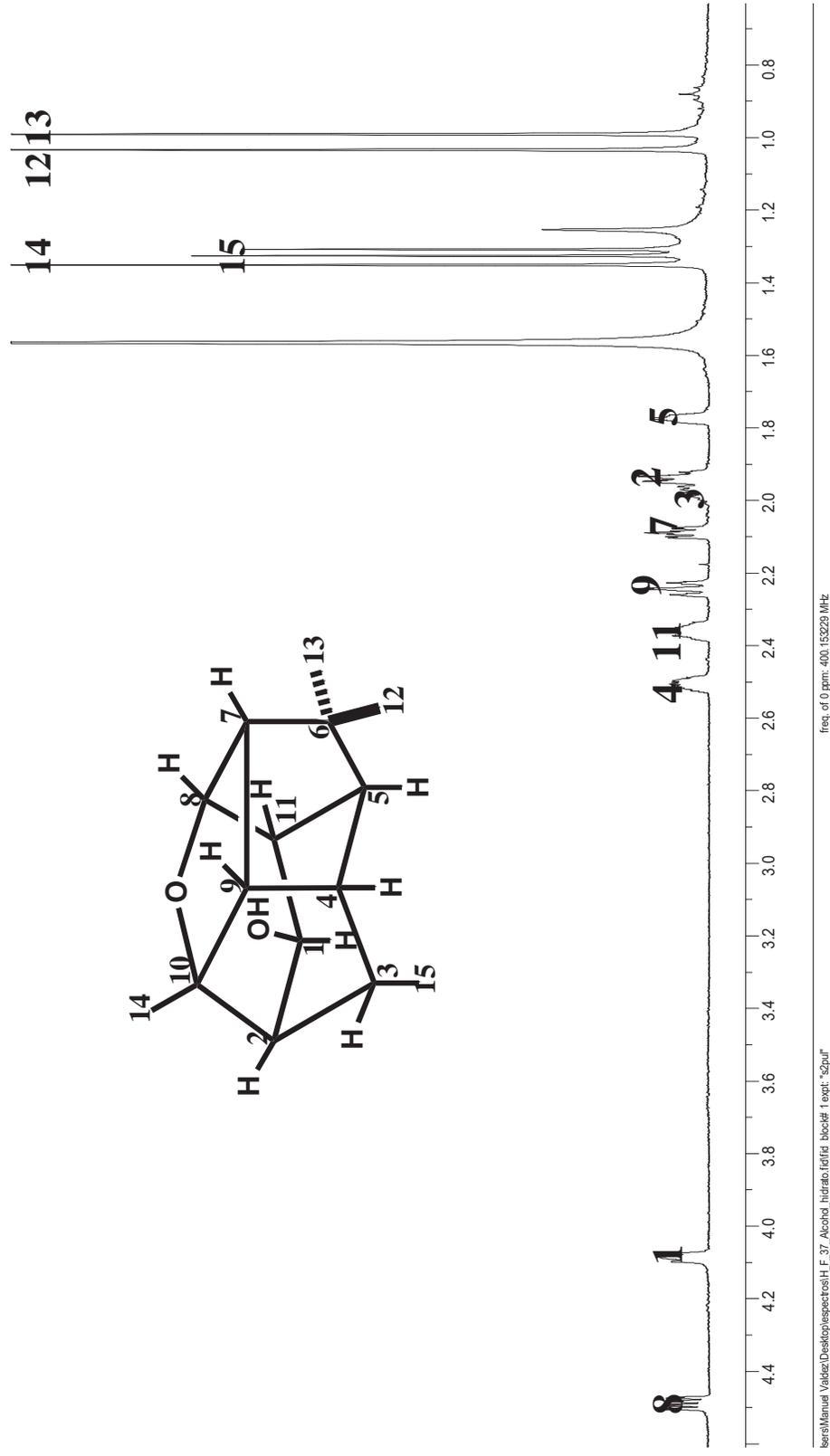


Figura 17. Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ a 400 MHz del alcohol **6a**.

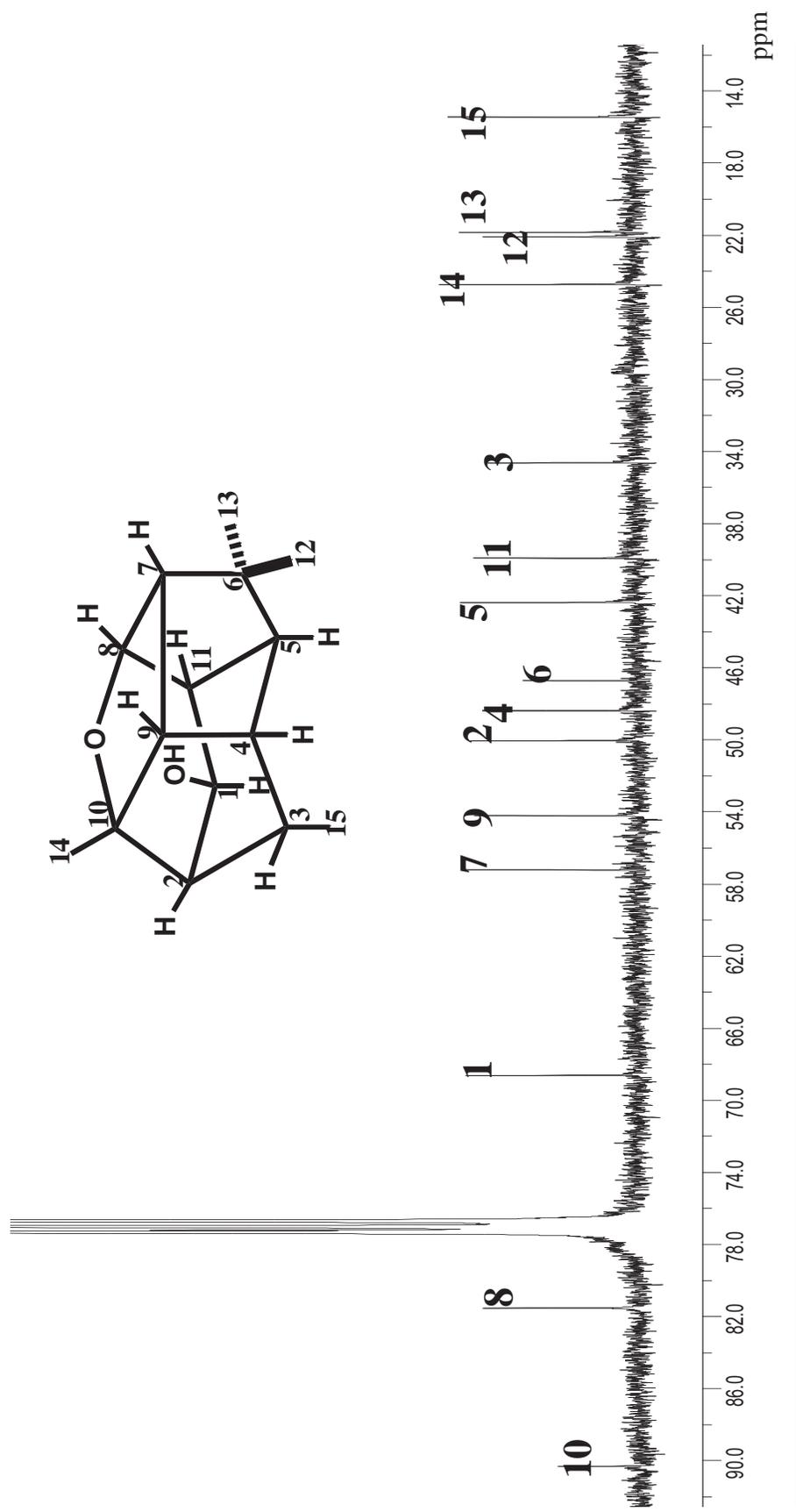


Figura 18. Espectro de ¹³C del alcohol 6a.

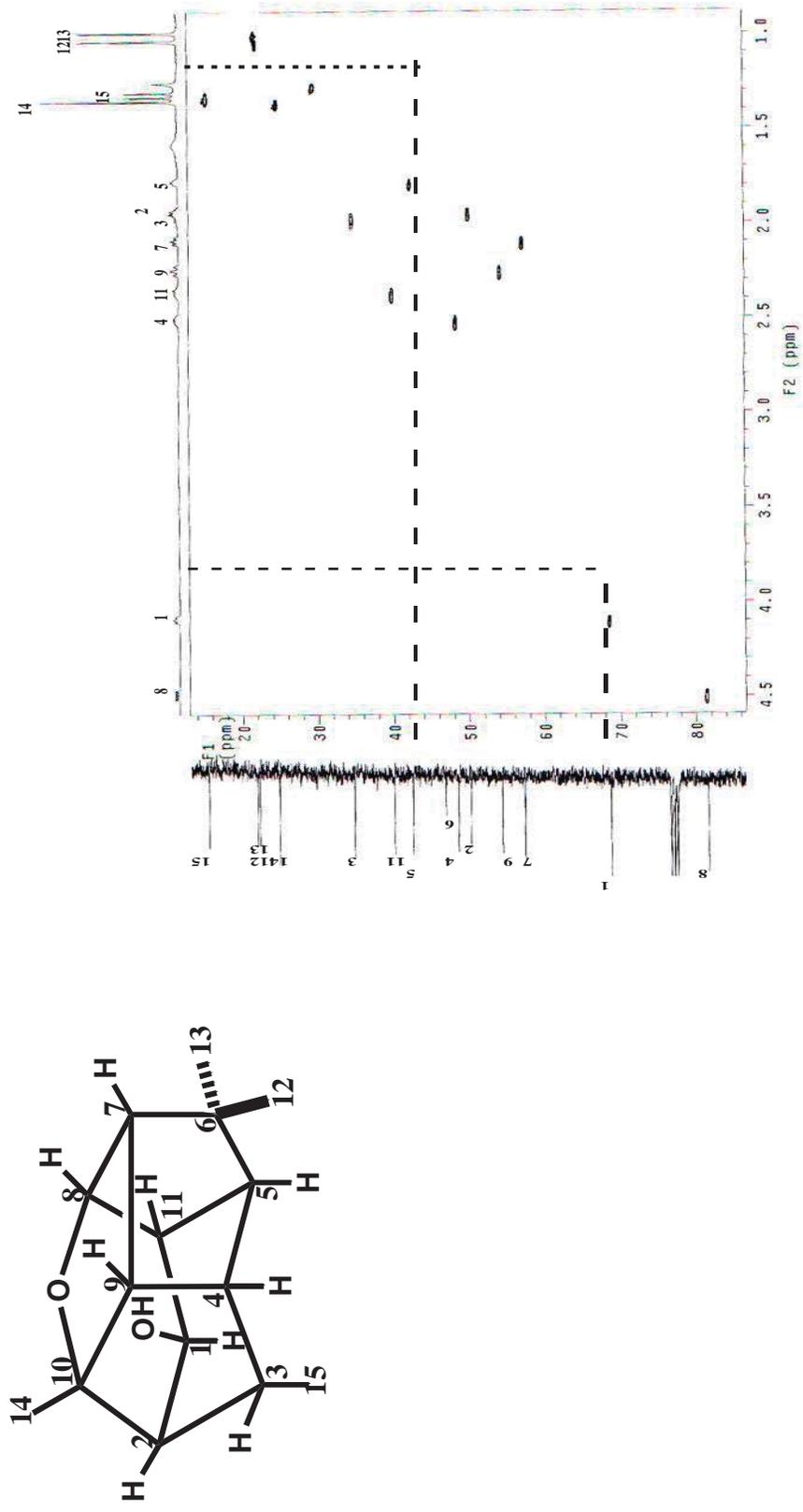


Figura 19. Espectro de HSQC del alcohol **6a**.

PARTE EXPERIMENTAL.

GENERALIDADES.

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

Las rotaciones específicas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 341, utilizando cloroformo como disolvente y una celda de 1 dm de longitud.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro de infrarrojo, Perkin-Elmer 16F PC empleando soluciones clorofórmicas.

Los espectros de resonancia magnética nuclear a 400 MHz se determinaron en el IIQB en un equipo Varian Mercury 400 respectivamente. Los experimentos DEPT, HETCOR y de doble irradiación se realizaron en este mismo equipo. Los espectros de RMN de protón a 300 MHz y de ^{13}C a 75.4 MHz, se determinaron en un espectro Mercury 300. En este mismo equipo se realizaron las determinaciones de los diagramas de correlación heteronuclear $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ HSQC y de correlación homonuclear $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY, así como los espectros NOESY y HMBC. En todos los casos se empleó deuterocloroformo como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna.

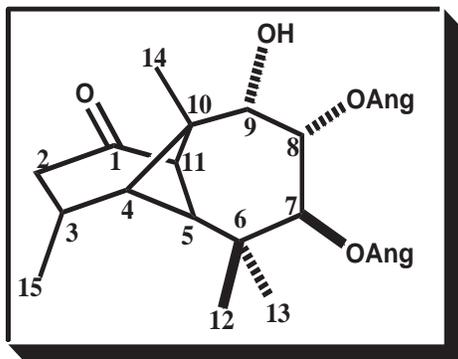
Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm respecto al TMS. Las multiplicidades se abrevian como: s, señal simple; brs, señal simple ancha; d, señal doble; brd, señal doble ensanchada; dd, doble de dobles; dq, doble de cuádruples; t, señal triple; q, señal cuádruple; qq, señal cuádruple de cuádruples; quint, señal quíntuple.

Los espectros de masas EIMS se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A.

Los espectros de RMN medidos en el equipo Mercury 300 y los espectros de infrarrojo, se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV, IPN,

México, D.F. dentro de los trabajos en colaboración que se han venido realizando con el grupo del Dr. Pedro Joseph Nathan.

OBTENCIÓN DE LA MATERIA PRIMA.

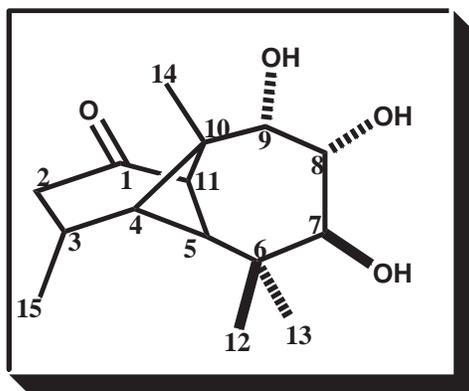


El compuesto químico denominado rasteviona (1) se aisló de la *Stevia Serrata Cav.* procedente de Iratzio. Para la extracción se reflujo 1.560 kg de raíz de la planta durante 4 horas con 2.4 litros de hexano, repitiéndose la extracción 3 veces. Cada extracto se filtro y se concentró en el rotavapor, dejándolos en reposo

con 200 ml de hexano hasta la formación de cristales, los cuales se recrystalizaron de cloroformo-hexano, obteniéndose 9.5 g de cristales de rasteviona con un punto de fusión de 130-132 °C. (lit.¹ 130-132°C).

PREPARACIÓN DEL DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA.

HIDRÓLISIS DE LA RASTEVIONA.

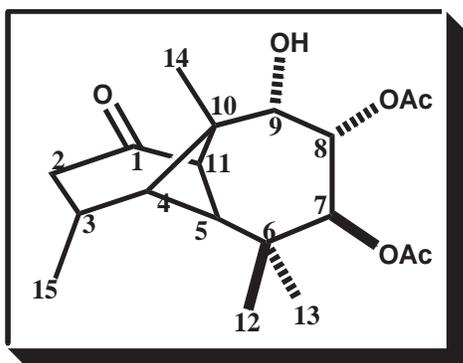


A una solución de 4 g (9.26 mmol) de cristales de rasteviona (1) en 50 mL de metanol, se agregaron 4 gramos (71.3 mmol) de hidróxido de potasio, dejándose la reacción a reflujo durante 2 horas. Pasado el tiempo se destiló el disolvente en el rotavapor, el concentrado se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica

lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

Se obtuvo un aceite denso de color amarillento (2g, 80%) del compuesto denominado longipinatriolona (**1a**).

ACETILACIÓN SELECTIVA DE LA LONGIPINANTRIOLONA.



A una solución de 2 g (7.46 mmol) de longipinatriolona (**1a**), sin previa cristalización, en 8 mL de piridina se adicionaron 8 mL (84.7 mmol) de anhídrido acético, dejándose en reacción durante 4 horas a 4°C. Pasado el tiempo, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico al 10 %,

bicarbonato de sodio y de nueva cuenta con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

Se obtuvo un aceite denso color amarillo que por recrystalizaciones con hexanocloroformo dió agujas blancas (1.1g, 42%), de punto de fusión 182 °C (lit.²182-184°C) correspondientes al diacetato de longipinatriolona (**3**).

Espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ (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, $J= 8.4$ Hz, 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, $J= 6.2$ Hz, 19 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 $\text{rmn-}^{13}\text{C}$ (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).

TRANSPOSICIÓN DEL DIACETATO DE LONGIPINANTRIOLONA MEDIANTE TRATAMIENTO CON ÁCIDO *P*-TOLUENSULFÓNICO.

A una solución de 2 g (5.68 mmol) de diacetato de longipinatriolona (**3**) en 70 mL de benceno, se agregó 1 g (5.81 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico y se sometió a reflujo durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se evaporaron $\frac{3}{4}$ partes del disolvente en el rotavapor, el concentrado se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

Se obtuvo como producto un aceite denso de color café oscuro.

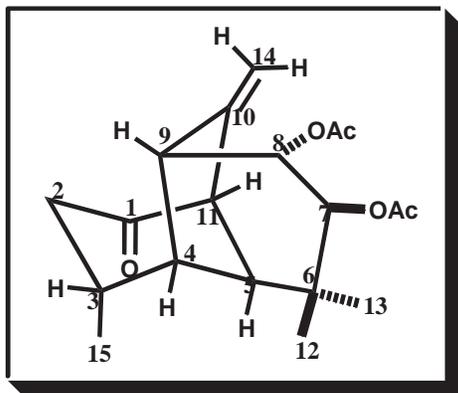
SEPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE REARREGLO.

El producto del rearreglo anterior se cromatógrafió una columna de vidrio de 1.5 cm de diámetro y 45 cm de longitud, empacada con 19.4 g de gel de sílice eluyendo con hexano, hexano – acetato de etilo (95:5), hexano-acetato de etilo (9:1) hexano-acetato de etilo (7:3), hexano-acetato de etilo (1:1) y acetato de etilo.

De las fracciones eluidas con hexano-acetato de etilo (95:5) se obtuvo la cetona (**6**) como un sólido blanco (50 mg, 4%), con un punto de fusión de 81° C.

De las fracciones eluidas con hexano-acetato de etilo (9:1) se obtuvo un aceite denso incoloro (807 mg, 42 %) correspondiente al morelieno (**4**).

PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DEL MORELIENO 4.



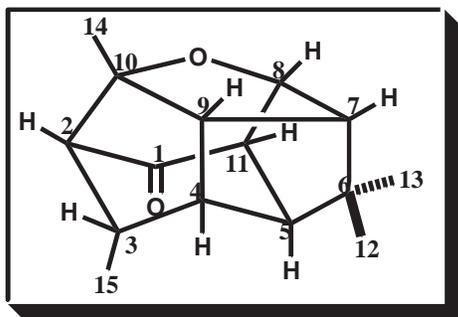
Estado físico. Aceite denso incoloro

Espectro de rmn^{-1}H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.22 (1H, s, H-14), 5.12 (1H, s, H-14'), 4.96 (1H, dd, $J = 2.72$ Hz y $J_{7,8} = 9.72$ Hz, H-7), 4.91 (1H, d, $J_{7,8} = 9.72$ Hz, H-8), 3.39 (1H, s, H-11), 2.8 (1H, s, H-9), 2.71 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz y $J_{2\alpha,2\beta} = 16.9$ Hz, H-2 β), 2.26 (1H, s, H-5), 2.08

(1H, m, H-3), 2.05 (3H, s, AcO), 2.04 (3H, s, AcO), 1.94 (1H, s, H-4), 1.84 (1H, dd, $J = 3.69$ Hz y $J_{2\alpha,2\beta} = 16.9$ Hz, H-2 α), 1.06 (3H, d, $J = 3.69$ Hz, Me-15), 1.05 (3H, s, Me-12), 0.95 (3H, s, Me-13).

Espectro de rmn^{-13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 208.6 (C-1), 170.7 (C=O), 170.3 (C=O), 144.4 (C-10), 112.3 (C-14), 77.0 (C-8), 75.3 (C-7), 58.2 (C-4), 52.0 (C-9), 51.0 (C-11), 45.0 (C-5), 41.5 (C-6), 38.2 (C-2), 31.5 (C-3), 25.6 (C-13), 22.8 (Ac), 22.2 (Ac), 21.0 (C-15), 20.7 (C-12).

PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DE LA CETONA 6.



Estado físico: sólido blanco

Punto de fusión: 81°C

Rotación específica: $[\alpha]_{589} + 27^\circ$, $[\alpha]_{578} + 29^\circ$, $[\alpha]_{546} + 33^\circ$, $[\alpha]_{436} + 51^\circ$, $[\alpha]_{365} + 139^\circ$, (c 0.20,

CHCl_3).

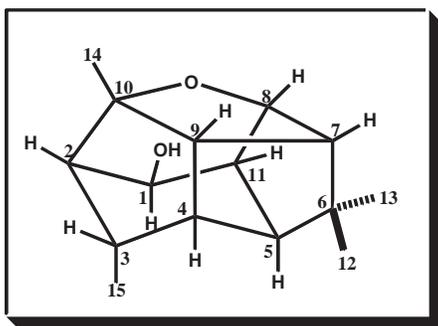
Infrarrojo: IR (CHCl₃) ν_{\max} 1720 (C=O), 1220 (C-O)

Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4.77 (1H, ddd, $J_{4,8}$ = 1.5 Hz, $J_{8,11}$ = 8.1 Hz y $J_{7,8}$ =4.0 Hz, H-8), 2.79 (1H, m, H-11), 2.68 (1H, m, H-4), 2.56 (1H, dd, $J_{2,9}$ =6.9 Hz y $J_{7,9}$ = 6.2 Hz, H-9), 2.51 (1H, m, H-3), 2.50 (1H, m, H-2), 2.35 (1H, ddd, $J_{7,8}$ =4.0 Hz, $J_{5,7}$ = 1.4 Hz y $J_{7,9}$ = 6.2 Hz, H-7), 2.05 (1H, t, $J_{5,7}$ = 2.8 Hz y $J_{5,11}$ =1.4 Hz, H-5), 1.46 (3H, s, Me-14), 1.10 (3H, s, Me-12), 1.0 (3H, s, Me-13), 0.97 (3H, d, $J_{3,15}$ = 6.8 Hz, Me-15).

Espectro de RMN-¹³C (100Mz, CDCl₃): δ 212.5 (C=O), 92.5 (C-10), 84.0 (C-8), 67.4 (C-2), 58.5 (C-7), 53.9 (C-9), 52.1 (C-5), 50.9 (C-11), 49.0 (C-4), 48.4 (C-6), 40.2 (C-3), 24.2 (C-14), 22.5 (C-12), 21.8 (C-13), 14.4 (C-15)

Espectro de masas: EIMS m/z (rel. int.): 232 [M]⁺ (40), 217 (5), 189 (12), 161 (19), 122 (100), 105 (30), 79 (10), 39 (15).

REDUCCIÓN DE LA CETONA 6 POR TRATAMIENTO CON BOROHRURO DE SODIO.



A 50 mg (0.22 mmol) de la cetona (6) en 2 mL de metanol se le agregaron 50 mg (1.32mmol) de borohidruro de sodio dejándose reaccionar a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Transcurrido este tiempo se agregaron otros 50 mg (1.32 mmol) de borohidruro de sodio dejando reaccionar 1.5 horas mas. Se extrajo la reacción y se repitió el procedimiento anterior. Transcurrido el tiempo de reacción, la

muestra se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

El producto obtenido fue una miel de color claro *que* mostró ser una mezcla de la cetona (**6**) y el alcohol (**6a**), por lo que se cromatografió en una columna una columna de 0.5 cm de diámetro, empacada con 6.2 g de gel de sílice eluyendo fracciones de 10 mL. La columna se eluyó con hexano, hexano-acetato de etilo (95:5), hexano-acetato de etilo (9:1) y acetato de etilo. De la polaridad eluida con hexano-acetato de etilo (95:5) se obtuvo la cetona (**6**). De la polaridad eluida con hexano-acetato etilo (9:1) se obtuvo un aceite denso ligeramente amarillento (15 mg, 30%) correspondiente al alcohol (**6a**).

PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DEL ALCOHOL **6a**.

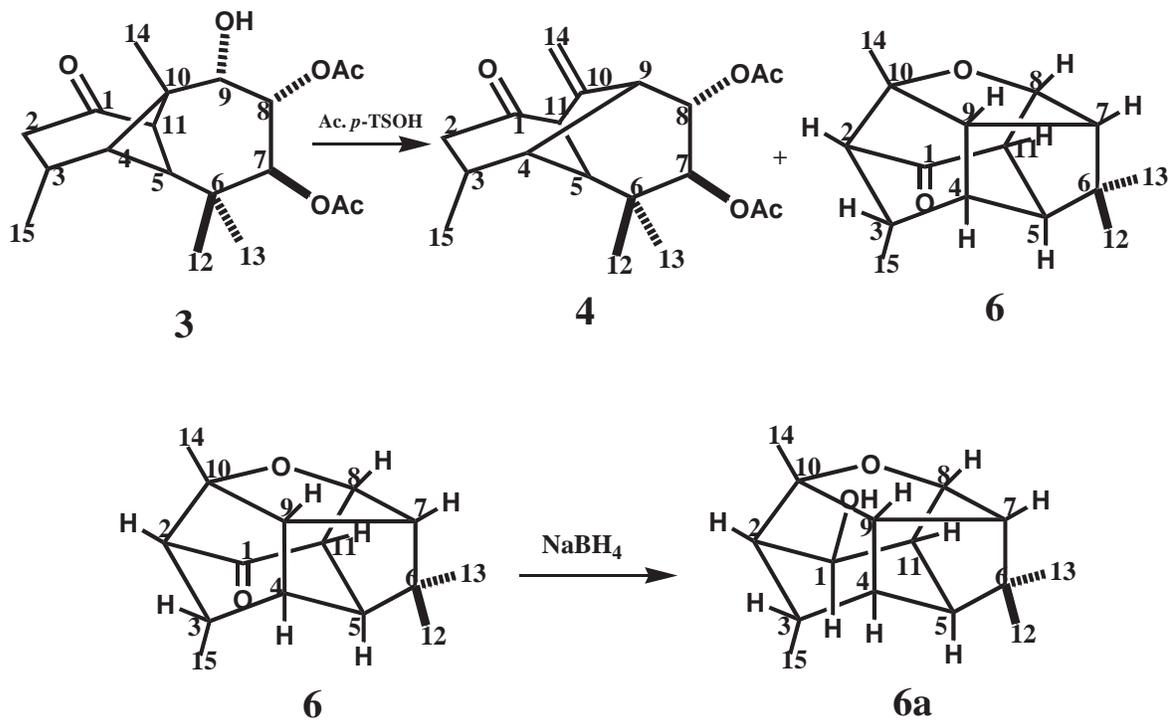
Estado físico: aceite incoloro

Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4.48 (1H, ddd, $J_{4,8}$ = 1.5 Hz, $J_{8,11}$ = 8.2 Hz y $J_{7,8}$ =4.1 Hz, H-8), 4.08 (1H, t, J =4.0 Hz, H-1), 2.53 (1H, m, H-4), 2.38 (1H, m, H-11), 2.32 (1H, t, J =6.0 Hz, H-9), 2.09 (1H, ddd, $J_{7,8}$ =4.1 Hz, $J_{5,7}$ = 1.5 Hz y $J_{7,9}$ = 6.1 Hz, H-7), 1.97 (1H, m, H-3), 1.94 (1H, d, J =4.98 Hz, H-2) 1.78 (1H, m, H-5), 1.35 (3H, s, Me-14), 1.31 (3H, d, $J_{3,15}$ = 7.02 Hz, Me-15), 1.03 (3H, s, Me-12), 0.99 (3H, s, Me-13).

Espectro de RMN-¹³C (100Mz, CDCl₃): δ 90.1 (C-10), 81.5 (C-8), 68.6 (C-OH), 57.2 (C-7), 54.2 (C-9), 50.0 (C-2), 48.3 (C-4), 46.7 (C-6), 42.3 (C-5), 39.9 (C-11), 34.6 (C-3), 24.7 (C-14), 22.1 (C-12), 21.8 (C-13), 15.4 (C-15)

CONCLUSIONES

El diacetato de longipinatriolona **3** por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico en una relación 1:1 molar se transpuso para generar el morelieno **4** como producto mayoritario mas un nuevo tipo de sesquiterpeno cuya estructura se propuso como **6** en base a sus espectros de rnmn así como de su producto de reducción **6a**.



El mecanismo de la transposición es de tipo Wagner-Meerwein, siendo particular el hecho de que en la formación de los nuevos ciclos están implicados desplazamientos 1,2 de enlace, dos enoles y eliminación de los grupos acetato.

BIBLIOGRAFÍA

1. L. U. Román, R. E. del Río, J. D. Hernández, P. Joseph-Nathan, V. Zabel y W. H. Watson "Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus *Stevia*" *Tetrahedron*, **37**, 2769, (1981).
2. L. U. Román, J. D. Hernández, R. E. del Río, M. A. Bucio, C. M. Cerda García-Rojas y P. Joseph-Nathan "Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinen Derivates" *Journal of Organic Chemistry*, **56**, 1938 (1991).
3. "Transesterificación intramolecular en derivados del longipineno", Tesis Profesional presentada por Ricardo Francisco Mercado Curiel a la Escuela de Químico Farmacobiología de la UMSNH (1998).
4. "Reordenamientos Moleculares en el Sistema del Logipineno" , Tesis Doctoral Presentada por Carlos Martín Cerda García Rojas al Departamento de química de CINVESTAV del IPN (1992).
5. C. M. Cerda García-Rojas, R. E. del Río, P. Joseph-Nathan, L. U. Román y J. D. Hernández "Conformational Analysis of Moreliene Derivatives " *Journal of Natural Products*", **57**, 369-375 (1994).
6. C. M. Cerda García-Rojas, Cesar A. Flores Sandoval, L. U. Román, J. D. Hernández y P. Joseph-Nathan "A Regioselective Wagner-Meerwein Rearrangement Directed Towards the Six-membered Ring of the Longipinene Skeleton" *Tetrahedron*, **58** (2002), 1061, 1068.

7. L. U. Román, C. M. Cerda García-Rojas, Ramón Guzmán, Concepción Armenta, J. D. Hernández y P. Joseph-Nathan “The Sesquiterpenic Jiquilpane Skeleton Generate by Two Consecutive Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinene Derivates” *Journal of Natural Products*, 55, 1540-1546.
8. “Separación y Dilucidación Estructural de los Productos Minoritarios de la Transposición del alcohol de Rasteviona en Presencia de Eterato de Trifloruro de Boro” Tesis Presentada por Concepción Armenta Salinas a la Escuela de Químico Farmacobiología de la UMSNH (2001).
9. Luisa Urania Román, Concepción Armenta, Juana Hernández, Isaías Tapia, Juan Diego Hernández, Carlos M. Cerda García-Rojas y P. Joseph-Nathan “Nuevos Productos Minoritarios de la Transposición de Wagner-Meerwein del Alcohol de Rasteviona (1)” XXV Congreso Latinoamericano de Química, Cancún Quintana Roo, 22-26 de Septiembre de 2002, *Memorias Rev. Soc. Quím. de Méx.* 46, No. Especial C/7 pág. 103 (2002).
10. “Nuevos Sesquiterpenos Mediante Transposición de Alcoholes Derivados de Rasteviona”, Tesis Profesional presentada por Ramón Guzmán Mejía a la Escuela de Químico Farmacobiología de la UMSNH (1999).
11. Luisa Urania Román, Concepción Armenta, Isaias Tapia y Juan D. Hernández “Nuevos Sesquiterpenos Mediante Transposición de Wagner-Meerwein mediante el alcohol de rasteviona (1) “ XXXV Congreso Mexicano de Química, 24-28 de Septiembre del 2000, San Luis Potosí, SLP. *Memorias Rev. Soc. Quím. Méx.*, 44 No. Especial, Resumen No. 66 (2000).
12. “Comportamiento Químico de la Iratziona en Medio Alcalino”, Tesis Profesional presentada por Juana Hernández Solís a la Escuela de Químico Farmacobiología de la UMSNH (2005).

13. T.W. Graham Solomons, "Química Orgánica, Segunda Edición, pags. 692-731. Editorial Limusa-Wiley.

14. R.M. Silverstein, G.C. Bassler and T.C. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", Fourth Edition, pages 189-200, Edit. Wiley.