



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**PREPARACIÓN Y REACTIVIDAD DEL
DIMESILATO DEL DIHIDRODIOL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

P R E S E N T A:

ESMERALDA JAZMÍN CHÁVEZ ESTRADA

ASESORES:

DRA. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN

DR. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

MORELIA, MICHOACÁN

DICIEMBRE 2011

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la oportunidad de vivir, por poner en mi camino a personas maravillosas y por las bendiciones y regalos que recibo día tras día.

A mi mamá Lupita, por ser la una de las mujeres más valientes que he conocido, por ser mi ejemplo a seguir, todo te lo debo a ti, soy afortunada de tener tu comprensión, cariño y apoyo.

A mis hermanos Diana y Roberto, por ser mis compañeros, los quiero mucho chiquillos.

A mis abuelitos Ernestina y Austreberto (qepd), por creer siempre en mí, los quiero mucho, porque sé que siempre me cuidan.

A Eduardo, mi gran amor, por tu paciencia al esperarme en las largas horas de laboratorio, por quererme y apoyarme incondicionalmente, doy gracias a Dios por tenerte a mi lado, te amo.

A mis amigos Marllen, por más de una década de amistad y las que siguen, a Mitzi, por tantas horas de pláticas interminables (recuerdas esas tardes en el laboratorio), a Liz, Hermes, Diana, Merari, por pasar juntos esos días de escuela que jamás olvidare.

A mis compañeros de laboratorio: Benjamín, Jorge, Reynaldo, Muriel, Ángel, Walter, Osvaldo, Toño, Chela (por salvarnos del incendio), Julio y todas las demás personas con las que compartí mi estancia en el laboratorio y con las que pase momentos memorables...como olvidar las posadas.

Al Químico Gerardo Morán por toda su ayuda y sus valiosos consejos. Al Químico Isaías Tapia. A los dos gracias por enseñarme a trabajar en el laboratorio.

Agradezco en especial a la Doctora Rosy, a la Doctora Judith, al Doctor Hugo por las facilidades otorgadas para la revisión de la presente tesis.

UN AGRADECIMIENTO MUY ESPECIAL A LOS DOCTORES
LUISA URANIA ROMÁN MARÍN Y JUAN DIEGO HERNÁNDEZ
HERNÁNDEZ POR DESPERTAR EN MÍ EL GUSTO POR LA
INVESTIGACIÓN, ASÍ COMO ADENTRARME EN ESE MUNDO
LLENO DE CONOCIMIENTOS. GRACIAS POR INVITARME A
FORMAR PARTE DE SU LABORATORIO, FUE UNA GRATA
EXPERIENCIA, TANTO PERSONAL COMO ACADÉMICA ESTAR
BAJO SU TUTELA.

TAMBIÉN QUIERO MANIFESTAR MI AGRADECIMIENTO AL
DR. CARLOS MARTÍN CERDA GAR CÍA ROJAS DEL CENTRO DE
INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL IPN POR SU
APOYO DURANTE LA REALIZACIÓN DE LA PRESENTE TESIS.

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 NÍCOLÁS DE HIDALGO, BAJO LA ASESORÍA DE LA DRA. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN Y DEL DR. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ.

SE AGRADECE A LA COORDINACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE LA UMSNH POR UNA BECA-TESIS OTORGADA DENTRO DEL PROYECTO “REORDENAMIENTO MOLECULAR DE DIMESILATOS DERIVADOS DE LONGIPINENO”

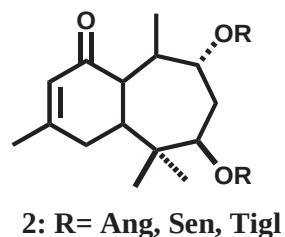
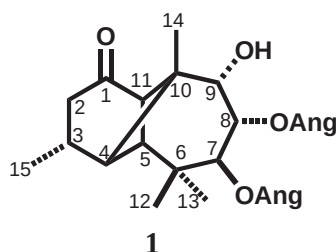
ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PARTE TEÓRICA	3
2.1 DERIVADOS DE LONGIPINENO AISLADOS DE <i>STEVIA</i>	3
2.2 ESTERES SULFÓNICOS Y SU REACTIVIDAD	4
2.2.1. Formación de los ésteres.	5
2.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE TOSILATOS Y MESILATOS	6
2.4 REACTIVIDAD DE ÉSTERES SULFÓNICOS	
2.5 TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO DEL DIOL EN PRESENCIA DE MeOH	8
2.6 TRANSPOSICION DEL DIMESILATO 8 EN PRESENCIA DE KOH	9
2.7 PREPARACION DEL DIOL <i>ALFA</i>	9
3. RESUMEN DE ESTRUCTURAS	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1 PREPARACION DEL 3- <i>ALFA</i> -DIHIDRODIOL (5)	15
4.2 OBTENCIÓN DEL DIMESILATO DEL DIOL <i>ALFA</i> 11 Y CARACTERIZACIÓN DE SUS PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS	22
4.3 TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO DEL DIHIDRODIOL 11 Y SU COMPARACIÓN CON LA DEL DIMESILATO INSATURADO 8	25
1. Por calentamiento a reflujo en metanol	25
2. Por calentamiento a reflujo en Metanol/Bicarbonato de potasio	26
3.- Por tratamiento con Hidróxido de potasio en metanol	26
4.4. CARACTERIZACIÓN DEL MORELIENO <i>alfa</i> 19	27
5. PARTE EXPERIMENTAL	48

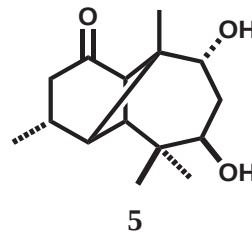
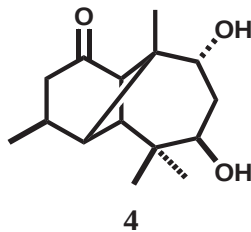
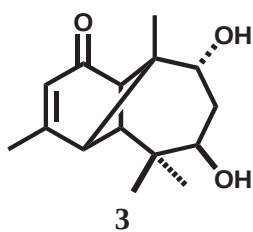
5.1 AISLAMIENTO DE LA RASTEVIONA DE LA RAÍZ DE <i>Stevia Serrata</i> Cav.	49
5.2 HIDRÓLISIS DE LA RASTEVIONA	49
5.3 TOSILACIÓN SELECTIVA DE LA LONGIPINANTRIOLONA (1a)	49
5.4 7,9-DIACETATO-8-TOSILATO DE LONGIPINANTRIOLONA (1d)	51
5.5 PREPARACIÓN DEL ETILENCETAL DEL DIACETATO TOSILATO DE LONGIPINANTRIOLONA (1e)	52
5.6 PREPARACIÓN DEL THF ANHÍDRO	52
5.7 3-ALFA-LONGIPINADIOLONA (DIHIDRODIOL 5)	53
5.8 PREPARACION DEL DIMESILATO DEL DIHIDRODIOL ALFA 11	54
5.9 TRANSPOSICION DEL DIMESILATO DEL DIHIDRODIOL 11	55
5.10 TRANSPOSICION DEL DIMESILATO DEL DIOL INSATURADO 8	56
 6. CONCLUSIONES	 58
 7. BIBLIOGRAFÍA	 59

1. INTRODUCCIÓN

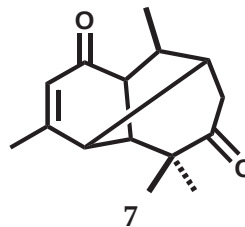
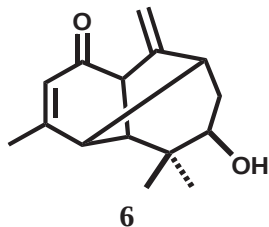
Los derivados del longipineno son constituyentes frecuentes en raíces de plantas del género *Stevia*¹ del cual algunas especies como la *Stevia serrata* y la *Stevia salicifolia* son abundantes en nuestro estado. La *S. serrata* Cav. es particularmente rica en el derivado del longipinano denominado rasteviona (**1**)², en tanto que la *S. salicifolia* es una fuente importante de diésteres de longipinendiolona (**2**).³



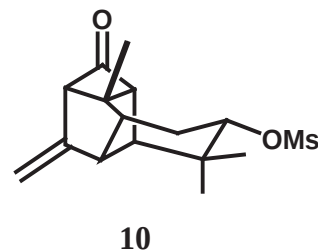
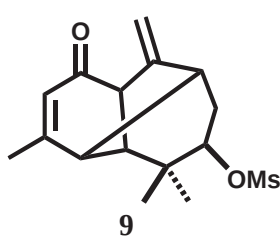
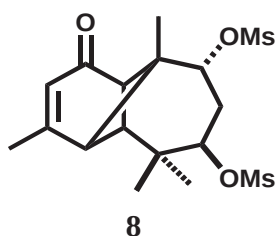
En trabajos previos se han realizado numerosos estudios sobre la química de estos compuestos. De la hidrólisis de la mezcla de diésteres se obtiene el longipinendiol (**3**)³ nombrado genéricamente como “diol”. Los dioles isómeros **4** y **5** se obtienen por dos caminos diferentes. La hidrogenación catalítica del doble enlace en el diol **3**, previa acetilación, da lugar al diol **4**⁴ de estereoquímica *beta* en C-3, en tanto que el diol **5** de estereoquímica *alfa* en este carbono, requiere seis pasos y se parte de rasteviona (**1**), en la que el metilo en C-3 ya posee la estereoquímica requerida.⁴



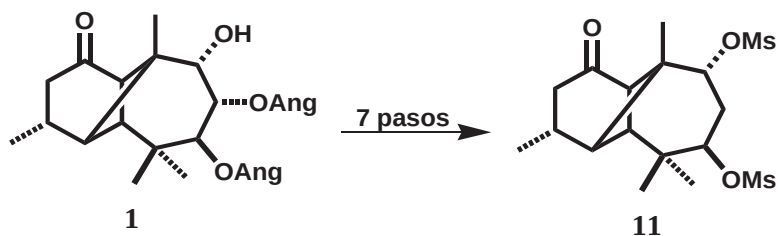
Una de las reacciones más importantes del diol **3**, es que por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico se transpone a los morelienos **6** y **7**. De manera análoga, los dioles **4** y **5** en el medio ácido también se transponen a los morelienos, análogos de **6** y **7** pero su velocidad de reacción es mayor.⁴



Otra reacción importante del diol **3** es que su derivado mesilado **8**⁵ por calentamiento prolongado en metanol o en presencia de bicarbonato de potasio, se transpone al morelieno mesilado **9**, en tanto que por tratamiento con hidróxido de potasio da lugar al morelieno **9** más el sesquiterpeno tetracíclico **10**.^{5,6}



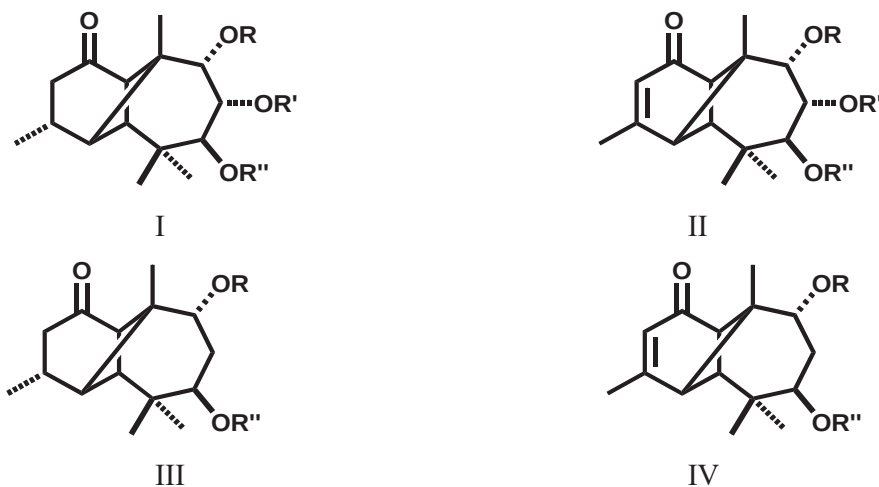
En el presente trabajo, a partir de producto natural *rasteviona* (**1**), se preparó el dimesilato del dihidrodiol *alfa* **11** y se estudió su reactividad en las condiciones mencionadas para el dimesilato **8** que son: calentamiento en metanol, en metanol/bicarbonato de potasio y en metanol/hidróxido de potasio.



2. PARTE TEÓRICA

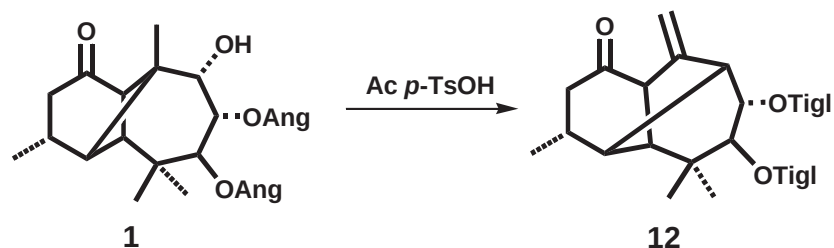
2.1 DERIVADOS DEL LONGIPINENO AISLADOS DE *STEVIA*

Los derivados de longipineno aislados de plantas del género *Stevia* generalmente poseen dos o tres grupos éster en el ciclo de siete y un grupo carbonilo en el ciclo de seis, el cual puede estar saturado como en las fórmulas I y III o insaturado como en II y IV. Dentro de estas dos series de compuestos, los insaturados han sido los más abundantes.



Esquema 1. Estructuras de algunos tipos de derivados del longipineno aislados de *Stevia*.

Como se mencionó en la introducción, la *Stevia serrata* es particularmente rica en el derivado del longipineno denominado rasteviona (**1**) el cual pertenece a la serie de los saturados en el ciclo de seis, encontrándose en el ciclo de siete dos grupos angelóilo y un oxhidrilo. Este oxhidrilo libre aunado al ciclo de cuatro adyacente ocasiona una gran facilidad del compuesto para experimentar en medio ácido la transposición de Wagner-Meerwein generando el sesquiterpeno tipo morelieno **12**.^{7,8}



Por otro lado, derivados del longipineno del tipo de II se han aislados de *Stevia nepetifolia*⁹ y *Stevia triflora*¹⁰ mientras que de *S. subpubescens* Lag.¹¹ *S. subpubescens* var *intermedia*¹² y *Stevia salicifolia*³ se han aislado diésteres insaturados del tipo de IV. La *S. salicifolia* es particularmente rica en este tipo de compuestos aislándose como mezclas en donde los grupos R y R' corresponden a acetilos, angelóilos, tigloílos o senecioílos. De la hidrólisis alcalina de estas mezclas se obtiene el longipinendiol **3** del cual se han preparado derivados interesantes como son el diacetato **3a**, el tosionato **3b**³ y el dimesilato **8** que como ya se mencionó en la introducción, han sido compuestos de partida para la promoción de reordenamientos.

Cabe mencionar que los tosionatos y los mesionatos son ésteres del ácido sulfónico, los cuales son importantes debido a que son buenos grupos salientes por lo que favorecen las reacciones de eliminación y en el caso de los derivados del longipineno también ayudan a las reacciones de transposición.

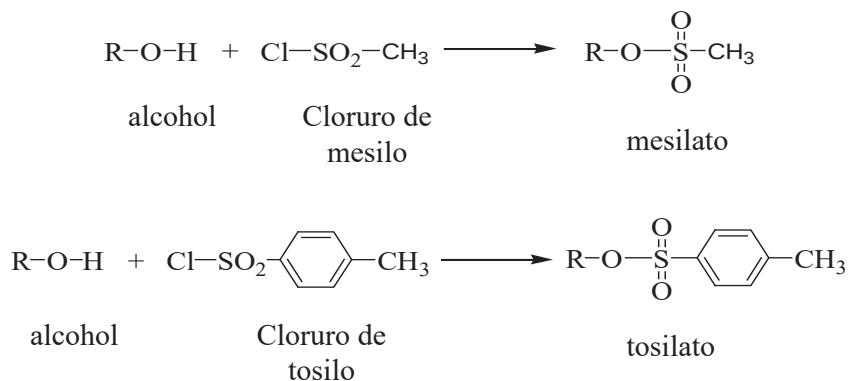
2.2. ÉSTERES SULFÓNICOS Y SU REACTIVIDAD

2.2.1. Formación de los ésteres.

La reacción entre un alcohol y un ácido sulfónico da lugar a un éster del ácido sulfónico o sulfonato. Los ácidos sulfónicos más comúnmente empleados son el ácido metansulfónico y el ácido *p*-toluensulfónico dando lugar a los metansulfonatos y *p*-toluensulfonatos nombrados en forma abreviada como mesilatos y tosionatos respectivamente. Dentro de esta clase también se ubican los brosilatos, preparados por reacción entre un alcohol y el ácido *p*-bromobensulfónico.

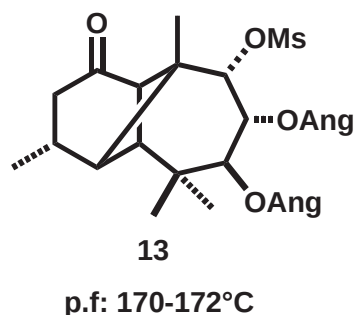
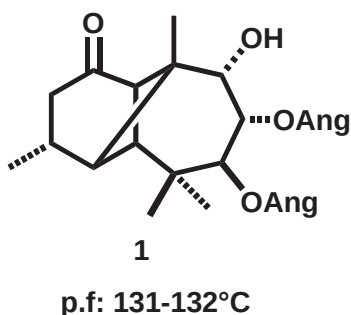
Por razones prácticas estos ésteres se preparan empleando el alcohol y el cloruro de ácido correspondiente, por ejemplo, con el cloruro de mesilo para los mesilatos y con

cloruro de tosilo para los tosيلات. El cloruro de mesilo es un líquido de p.eb: 161°C y el cloruro de tosilo es un sólido de p.f. 66-69°C.¹³

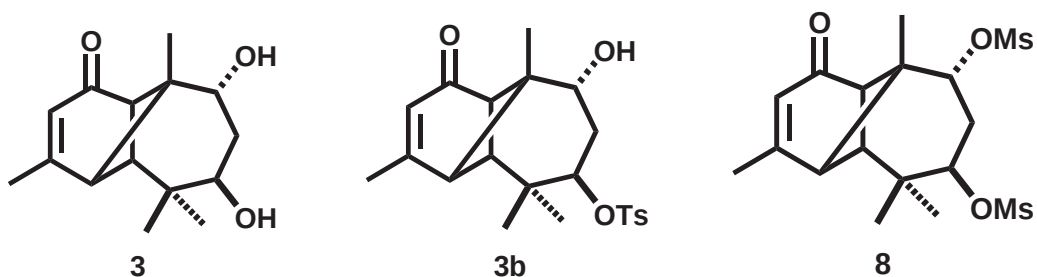


2.3. PROPIEDADES FÍSICAS DE TOSILATOS Y MESILATOS

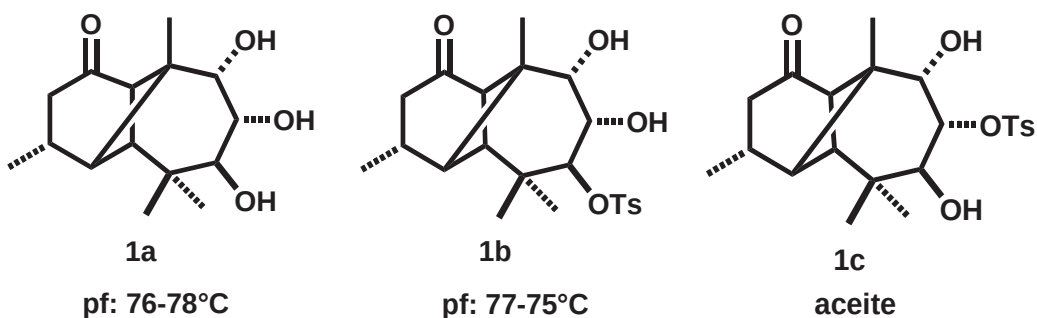
Los mesilatos y los tosيلات generalmente cristalizan mejor que los alcoholes correspondientes, aunque no siempre sus puntos de fusión son más altos. Por ejemplo en los derivados del longipineno mencionados en el presente trabajo, la rasteviona (**1**) tiene un punto de fusión de 131-132°C en tanto que su derivado mesilado **13**¹⁴ da un punto de fusión de 170-172°C.



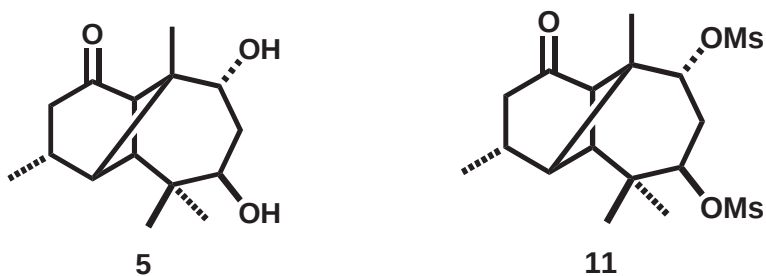
El diol **3** es un sólido amorfo de punto de fusión 180-182° C, su tosionato **3b**³ da cristales de punto de fusión 160-161° C y su dimesilato **8** también forma cristales de punto de fusión 158-160° C.^{5,6}



Consideremos ahora el caso de la triolona **1a**² que funde a 76-78° C, su tosilato en C-7(**1c**) a 75-77°C y su tosilato en C-8 es un aceite, este dato se reporta tanto en una publicación previa³ como en la presente tesis.



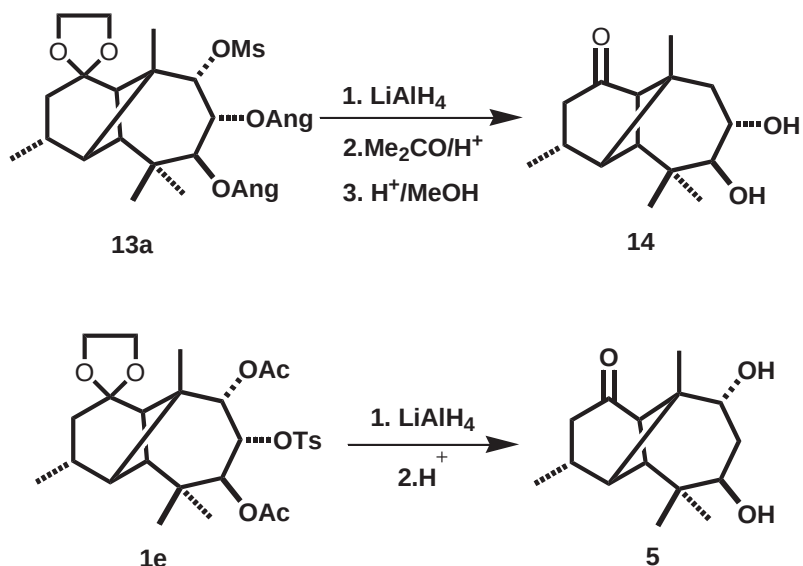
Otro ejemplo tomado de los compuestos de esta tesis, es que aunque el dihidrodiol *alfa* **5** funde más alto (p.f. 132-133° C) que su dimesilato **11** (p.f. 117-119° C), este último es más fácil de cristalizar.



2.4. REACTIVIDAD DE ÉSTERES SULFÓNICOS

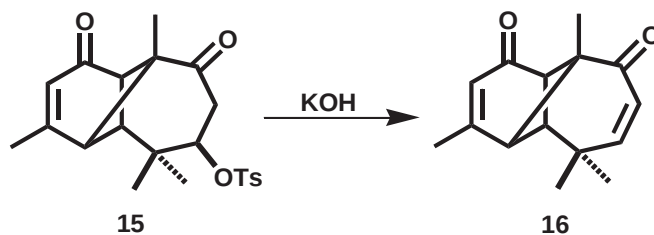
Los tosilatos y mesilatos se caracterizan por ser buenos grupos salientes, lo cual los hace que puedan ser sustituidos por un hidruro o eliminados con ayuda de una base

para formar un doble enlace. Como ejemplos en donde el grupo mesilato o tosilato es sustituido por un hidruro para generar un metileno, tenemos la conversión del etilencetal de mesilato de rasteviona **13a** a la diolona **14**¹⁵ y el de la reacción del etilencetal del tosilato **1e**, para generar el dihidrodiol **5**.⁴

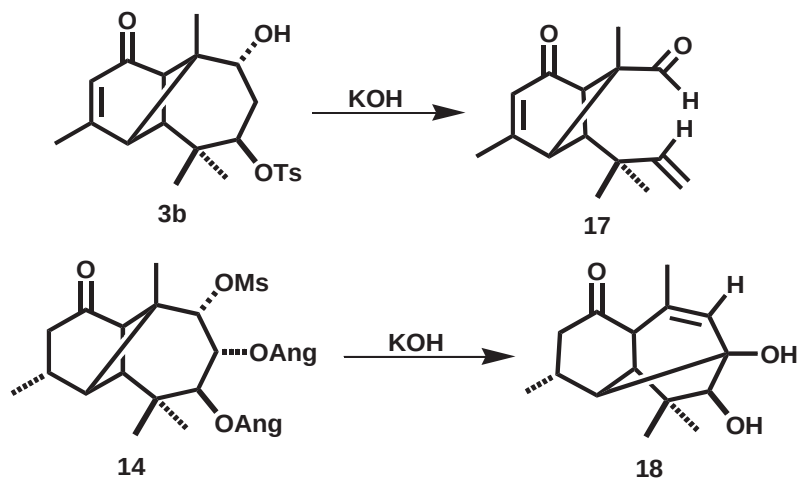


Esquema 2. Ejemplos de reacciones de sustitución del grupo mesilato o tosilato, por un hidruro.

Un ejemplo de una reacción donde el grupo tosilato es eliminado, es la conversión de la tosilato endiona **15** a la die ndiona **16** mediante tratamiento con hidróxido de potasio.



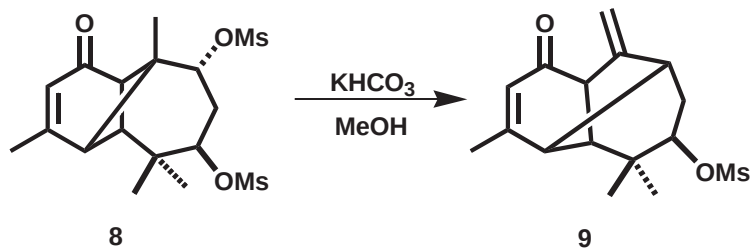
En algunos casos, la eliminación de un tosilato o mesilato, va acompañada de rearreglo, tal es el caso de la reacción del tosilato del diol **3b** al aldehído **17**³ y la transformación del mesilato de rasteviona **14** al arteagano **18**.¹⁴



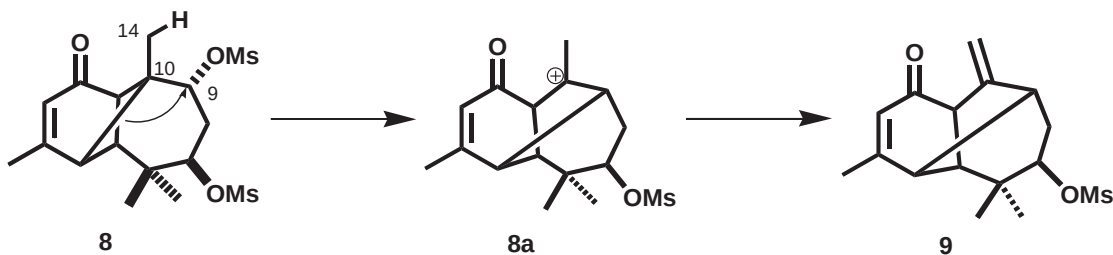
Esquema 3. Ejemplos de reacciones donde la eliminación de un grupo tosilato o mesilato ocurre con rearrreglo.

2.5. TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO DEL DIOL EN PRESENCIA DE MeOH

El dimesilato del diol por calentamiento prolongado en metanol se transpone al morelieno **9**. Lo mismo, pero en menor tiempo ocurre en metanol/bicarbonato de potasio.^{5,6}



El mecanismo de esta transformación ocurre mediante una transposición de tipo Wagner-Meerwein en la cual en un primer paso el enlace C4-C10 migra hacia C-9 con la consecuente salida del grupo mesilo y la formación de un carbocatión en C-10, como se muestra en la estructura **8a**.

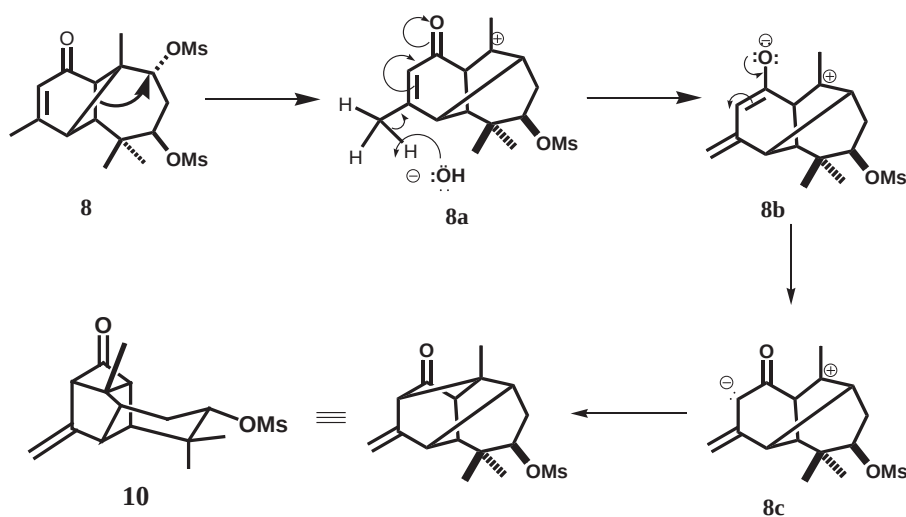


Esquema 4. Mecanismo para la transposición del dimesilato **3** al morelieno **9**.

La eliminación de un protón del metilo-14 da lugar a la formación de un doble enlace formándose el morelieno **9**.

2.6 TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO **8** EN PRESENCIA DE KOH

En estas condiciones la reacción ocurre de manera similar a la del calentamiento con KHCO_3 hasta la formación del carbocatión **8a**, pero por la presencia del KOH se favorece la formación del dienol **8b** en el que los electrones podrían localizarse en C-2 (estructura **8c**), atacando a C-10 y formándose un enlace entre estos dos carbonos, dando lugar al ciclo de cuatro del sesquiterpeno tetracíclico **10**^{5,6}, como se muestra en el siguiente esquema:

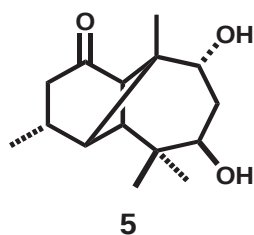
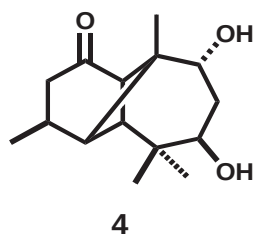


Esquema 5. Mecanismo para la transposición del dimesilato **8** al tetracíclico **10**.

2.7. PREPARACIÓN DEL DIOL ALFA

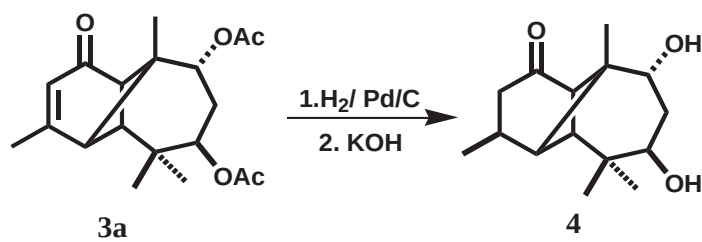
La preparación de este compuesto se desglosa en esta parte teórica, primero por ser una secuencia de reacciones previamente descrita⁴ y aparte para dejar en resultados y discusión la descripción de las señales más significativas de los espectros de resonancia magnética nuclear de cada uno de los compuestos conocidos que se iban obteniendo, así como la descripción completa de los nuevos compuestos.

Como se mencionó en la introducción, en los dioles la ester eoquímica en C-3 puede ser *beta* como en **4** o *alfa* como en el dihidrodiol **5**.



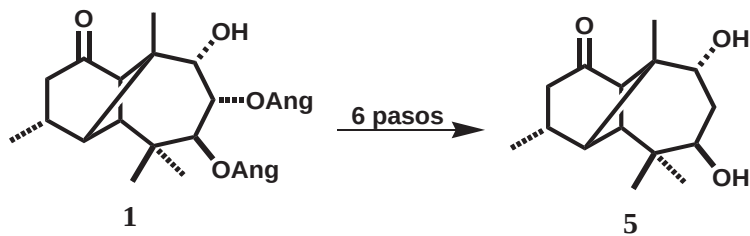
Ambos dioles han sido preparados con anterioridad y presentan diferencias en sus propiedades físicas, sobre todo en su facilidad de obtención.

El diol **4** cuyo metilo en C-3 es de configuración *beta* se obtiene mediante reducción catalítica del diacetato **3a** seguido de hidrólisis:

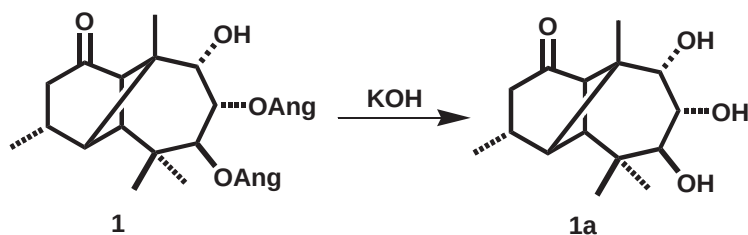


Esta estereoquímica no se ha observado en ninguno de los derivados del longipineno aislados de la naturaleza ya que todos los compuestos de este tipo han sido de estereoquímica *alfa*.

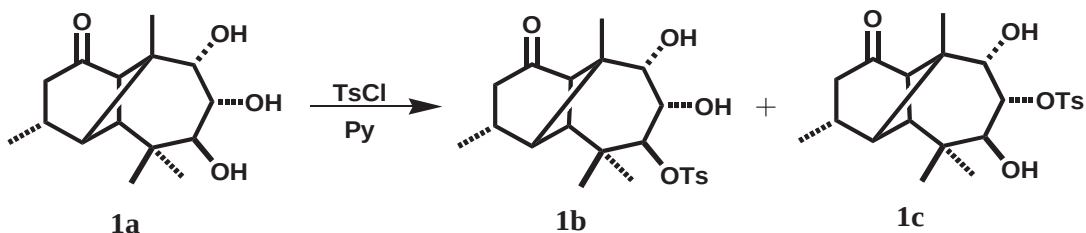
Dado que la hidrogenación catalítica tanto con $H_2/Pd-C$ como con Ni-Raney genera solamente la estereoquímica *beta*. La preparación del diol *alfa* **5** tiene que realizarse partiendo de rasteviona (**1**) en la que el metilo en C-3 ya tiene la estereoquímica deseada.



Si analizamos las estructuras de **1** y de **5** vemos que para transformar una en la otra hay que hidrolizar los ésteres y eliminar el grupo funcional de C-8. Para lograr esto, primero hay que hidrolizar la rasteviona (**1**) con lo que se obtiene la triolona **1a**.

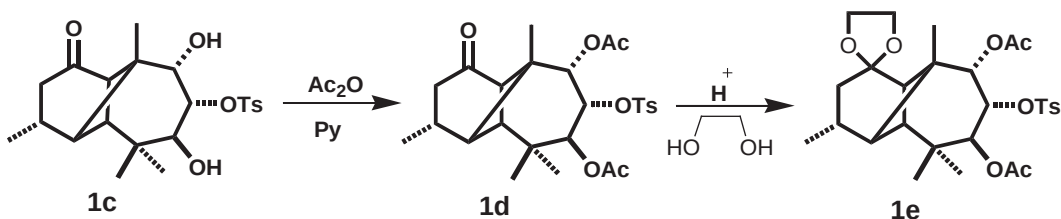


Enseguida se tiene que introducir un grupo tosilato en C-8 para posteriormente, sustituir este grupo por un hidruro y así convertir el C₈H-OH en un metileno. Este paso es laborioso porque el tratamiento de la triolona **1a** con el cloruro de tosilato forma una mezcla de los tosilatos en C-7 y C-8 que hay que separar.

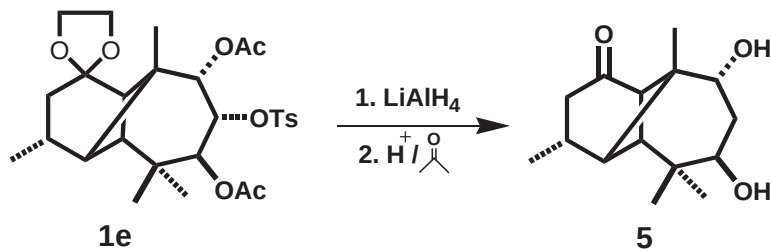


Una vez separado y purificado el tosilato en C-8, antes de tratarlo con el hidruro de litio y aluminio hay que proteger el grupo carbonilo, porque de otra manera este grupo también se reduce.

Antes de este paso, hay que bloquear los oxhidrilos mediante acetilación. Para proteger al grupo carbonilo se prepara el etilencetal mediante tratamiento con etilenglicol y ácido como se muestra enseguida:



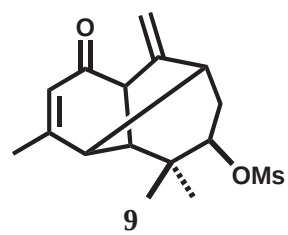
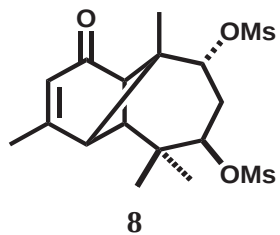
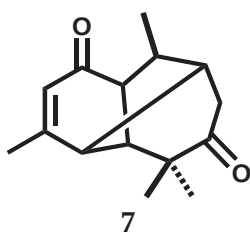
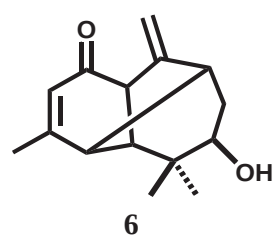
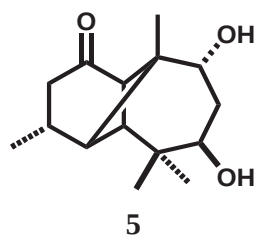
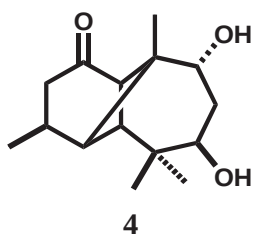
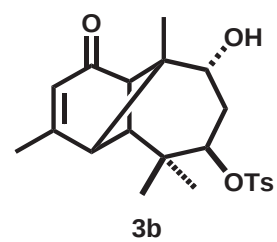
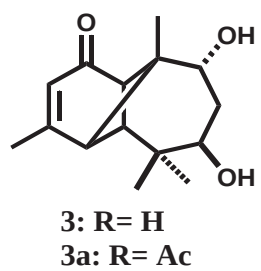
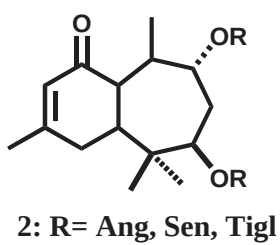
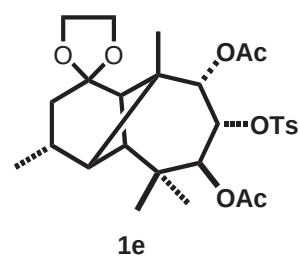
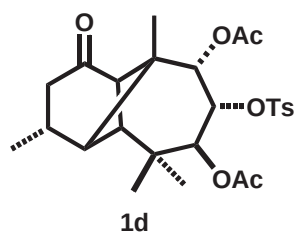
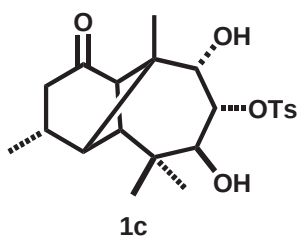
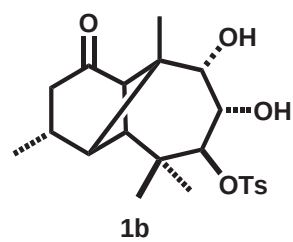
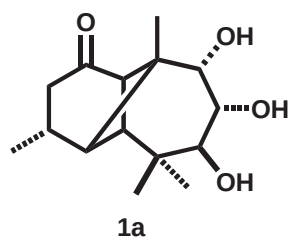
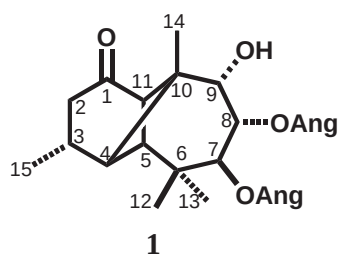
Una vez preparado el etilencetal **1e** se está a un paso de obtener el dihidrodiol mediante su reducción con hidruro de litio y aluminio.

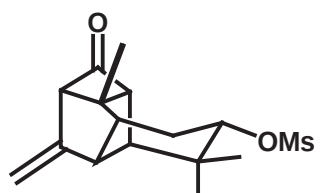


Se dice casi, porque una vez que se hizo la reducción se obtiene el diol aun protegido con el etilencetal y hay que “liberarlo” por tratamiento con ácido clorhídrico en acetona como se describe en la parte experimental.

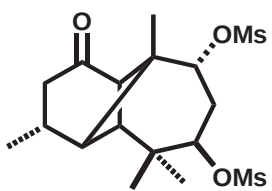
Cabe hacer notar que en el paso de la reducción es donde baja mucho el rendimiento, ya que se pierde el peso de los ésteres y además el diol se adsorbe mucho al hidruro, perdiéndose parte del producto.

3. RESUMEN DE ESTRUCTURAS

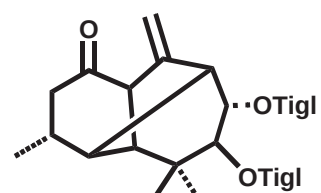




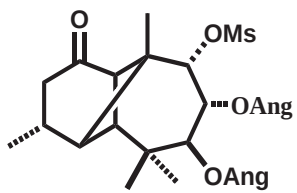
10



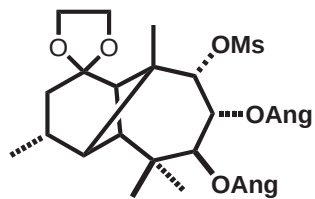
11



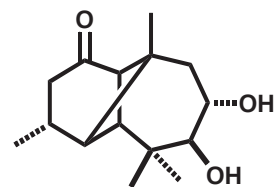
12



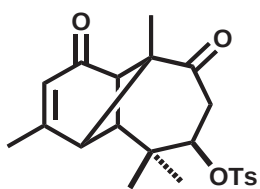
13



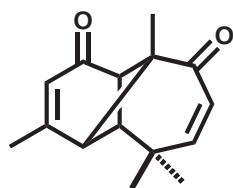
13a



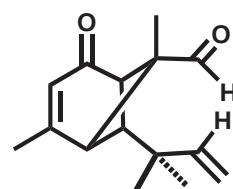
14



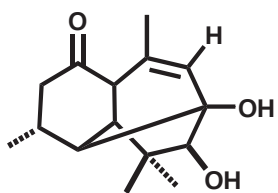
15



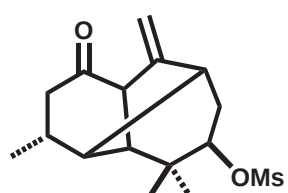
16



17



18



19

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. PREPARACIÓN DEL 3-ALFA DIHIDRODIOL (5)

La preparación del *alfa*-dihidrodiol **5** la cual se realizó partiendo del producto natural *rasteviona* (**1**), mediante la secuencia de reacciones que se muestran en el Esquema 6.

El método tiene la ventaja de que la *rasteviona* (**1**) posee el metilo *alfa* en C-3, por lo que todas las reacciones se encaminaron a remover el grupo funcional en la posición C-8.

No obstante que esta secuencia de reacciones para obtener el diol *alfa* **5** se encuentra descrita⁴ fue necesario hacer algunos ajustes experimentales para obtener cada uno de los compuestos, los cuales se caracterizaron en base a sus espectros de resonancia magnética nuclear.

La *rasteviona* (**1**) se obtuvo en alto rendimiento de la raíz de *Stevia serrata* Cav.² Su hidrólisis alcalina dio la triolona **1a** cuyos datos espectroscópicos coincidieron a los descritos previamente.²

El tratamiento de la triolona **1a** con cloruro de tosilo en piridina como disolvente dio una mezcla de tosilatos, los cuales se separaron mediante cromatografía en columna identificándose como el tosilato en C-7 **1b**, no descrito previamente en la literatura, y el tosilato en C-8 **1c** el cual ya se había sido obtenido previamente³ pero sus espectros de protón y de carbono están a 90 y 25.4 MHz respectivamente y no están asignados los metilos. Es por esto que en el presente trabajo fue importante caracterizar el tosilato en C-7 y actualizar los datos de RMN del tosilato en C-8, midiendo los espectros a 400 MHz así como asignar específicamente los metilos terciarios.

En el espectro de RMN-¹H del tosilato en C-7 (Figura 1) se observaron en 7.84 y 7.36 ppm las señales correspondientes al anillo aromático del grupo tosilo, a δ 4.86 se encontró una señal doble con una $J = 10.8$ Hz correspondiente al protón H-7, el desplazamiento y la constante de acoplamiento de este protón H-7 indicaron que el tosilato está en C-7.

Las señales correspondientes a los protones base de oxhidrilo H-8 y H-9 se observaron en 3.99 ppm y 3.84 ppm respectivamente. En δ 2.45 apareció una señal

simple que integró para tres hidrógenos correspondiente al metilo del grupo tosilo, otras señales características del sistema fueron las correspondientes a H-2 α y H-2 β , las cuales se observaron como señales doble de dobles a δ 2.55 y δ 2.09 respectivamente. En la región de los metilos se observó la señal doble del metilo secundario en δ 1.05 y las de los metilos terciarios en δ 1.04, δ 0.91 y δ 0.79 las cuales se asignaron a los metilos Me-14, Me-12 y Me-13 en base a su espectro NOESY el cual muestra correlaciones entre hidrógenos cercanos en el espacio. En este espectro (Figura 2) se puede observar la correlación entre la señal del H-7 con el metilo en 0.79 ppm por lo que ésta se asignó a Me-13. De forma similar, también se observa una correlación entre H-8 y la señal de metilo en 0.91 ppm, asignando esta señal a Me-12. Además una clara correlación entre la señal de H-9 y el metilo en 1.04 ppm, permitió asignarlo a Me-14.

Una vez asignado el espectro de hidrógeno, el espectro de carbono (Tabla 2) se asignó con la ayuda de su espectro HETCOR que se muestra en la Figura 3 en donde podemos observar por ejemplo, la señal del H-7 dio una correlación con la señal en δ 84.2 en el dominio del carbono, por lo que se asignó a C-7, de manera similar, los hidrógenos H-8 y H-9 correlacionaron con las señales en δ 69.0 y δ 76.2, por lo que estas se asignaron a C-8 y C-9 respectivamente.

El espectro de RMN- ^1H del tosilo en C-8 **1c** (Figura 4) fue similar al del tosilo en C-7, excepto por las señales debidas a los hidrógenos base de oxígeno: el protón base del tosilo en 4.78 ppm se observó como una doble de dobles por lo que se asignó a H-8, en tanto que los protones base de oxhidrilo H-9 y H-7 se observaron a 3.98 y 3.83 ppm como una simple anchoa y una doble respectivamente. En su espectro de RMN- ^{13}C (Figura 5), en la región de los sp^2 resonaron los carbonos de la parte aromática del grupo tosilo. El C-8 se observó a la izquierda del deuterocloroformo en 83.2ppm, en tanto que los carbonos base de oxhidrilo C-7 y C-9 resonaron a la derecha de la señal del disolvente en δ 75.7 y δ 69.2. En la región de los carbonos sp^3 , se observaron las demás señales características del sistema del longipinano como son: las de los carbonos cuaternarios C-6 y C-10, un carbono metilénico, un carbono base del metilo secundario, las de los carbonos metínicos C-4, C-5 y C-11 así como las debidas a los carbonos de los cuatro metilos de la molécula.

Una vez obtenido el tosilato **1c**, el siguiente paso fue proteger los grupos oxhidrilo y el grupo carbonilo para después hacer la reducción con hidruro de litio y aluminio. La protección de los grupos oxhidrilo en C-7 y C-9 se realizó mediante acetilación en condiciones estándar, obteniéndose el tosilato dicetato **1d**. La protección del grupo carbonilo se realizó mediante la formación su etilencetal, para esto **1d** se trató con etilenglicol y ácido *p*-TsOH en b enceno y trampa de D ean Stark, obteniéndose el etilencetal **1e**.

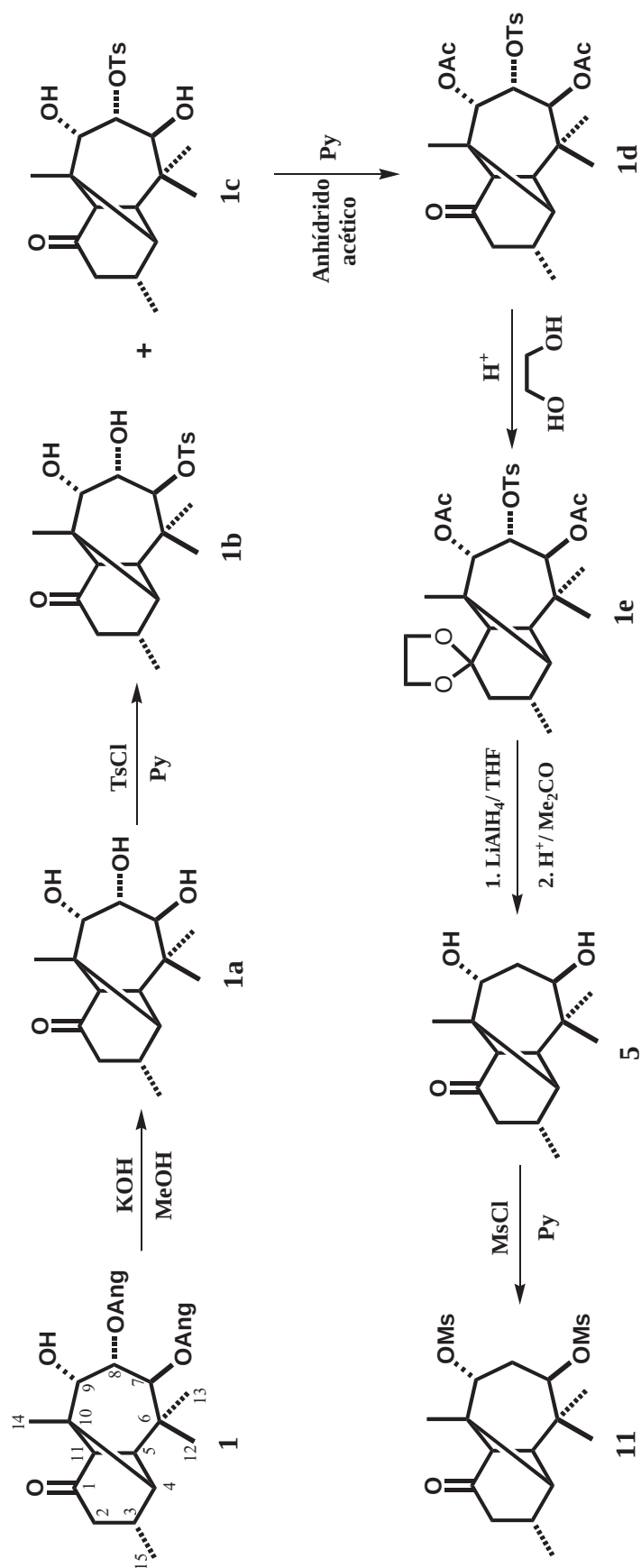
En el espectro de RMN-¹H del diacetato tosilato **1d** (Figura 6) el hidrógeno base de tosilato H-8 se observa en δ 5.03 como una señal doble de dobles ($J= 11$ y 3.3 Hz) y los protones base de acetilo H-7 y H-9 en δ 5.31 y δ 5.27 como señales dobles con constantes de acoplamiento de $J= 11.0$ Hz y $J= 3.3$ Hz respectivamente. Otras señales características del sistema de longipineno son las debidas a H-11, el cual se observa en δ 2.96 como una señal do ble ($J= 5.6$ Hz) y las de los hidrógenos H-2 α y H-2 β que se muestran en δ 2.58 y δ 2.11 respectivamente. El hidrógeno base del metilo secundario H-3 se observa claramente como una señal múltiple en δ 2.40. La señal del metilo secundario aparece en δ 1.12 como una doble ($J= 6.8$ Hz) y los tres metilos terciarios dieron señales simples en δ 1.07, 0.93, 0.85.

El espectro de RMN-¹H de su etilencetal **1e**, que se muestra en la Figura 7 fue similar al anterior en cuanto a las señales de los hidrógenos H-7, H-8 y H-9 siendo la diferencia principal la aparición de una señal compleja centrada en δ 3.82 debida al grupo etilendioxi, así como por el corrimient o hacia campo alto de la señal del H-11 debido a la “desaparición” del carbonilo, la cual ahora se observa en δ 2.33.

Los espectros de RMN-¹³C del diacetato **1d** y su etilencetal **1e** (Tabla 1) fueron similares, siendo la diferencia fundamental la presencia de la señal del carbonilo en δ 210.9, en tanto que en el etilencetal **1e** esta señal no se pres entó, obsevándose las señales de los metilenos del etilendioxi en 64.6 y 62.9 ppm.

Enseguida, el etilencetal **1e** puro y bien caracterizado, se sometió en lotes de 500 mg a su reducción con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (THF) previamente secado. De esta reacción se obtuv o en bajo rendimiento y después de cromatografía en columna el diol *alfa* **5** en forma de un aceite denso.

La caracterización de este compuesto se realizó en base a sus espectros de RMN y por comparación de sus datos con los descritos en la literatura.⁴



Esquema 6. Secuencia de reacciones para la obtención del dimesilato del dihidrodiol *alfa* **11** a partir de la rastevona (**1**)

Tabla 1. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C de los derivados de longipineno: Tosilato en C-8 (**1c**), tosilato diacetato (**1d**), tosilato diacetato etilencetal (**1e**).

Carbono	1c ^{a,b}	1d ^{c,d, e}	1e ^{f,g}
C-1	211.9	210.9	210.5
C-2	41.8	41.6	39.5
C-3	19.7	19.7	20.6
C-4	44.0	44.4	44.2
C-5	47.0	45.9	47.6
C-6	35.2	34.8	34.4
C-7	69.2	70.2	70.1
C-8	83.2	76.4	76.6
C-9	75.7	75.0	70.9
C-10	45.8	45.4	43.7
C-11	51.2	52.1	42.6
C-12	19.4	19.4	19.5
C-13	21.6	19.6	28.2
C-14	19.5	19.7	25.5
C-15	19.7	19.5	20.6

^{a,c} Medido a 100MHz. ^b Tosilatos: (Me) 19.6 ppm. Tosilatos (aromáticos): 145.3, 133.3, 129.7 y 128.0 ppm. ^d Acetatos: 170.7, 170.0 ppm. ^e Tosilato: 21.6. ^f Medido a 75.5MHz, ^g Acetatos: 170.5, 170.1 ppm, Tosilatos: (Me) 21.6 ppm Tosilatos (aromáticos): 144.9, 133.6, 129.6 y 127.7ppm, etilendioxi: C-1': 64.5 ppm, C-2': 62.9ppm.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C de los derivados de longipineno: Tosilato en C-7 (**1b**), diol *alfa* (**5**), dimesilato del diol *alfa* (**11**).

Carbono	1b ^{a,b}	5 ^c	11 ^{d,e}
C-1	211.3	212.9	210.2
C-2	41.6	42.1	41.6
C-3	19.7	27.0	26.7
C-4	43.8	44.8	44.5
C-5	46.0	46.5	45.9
C-6	35.6	36.8	36.6
C-7	84.2	70.1	80.6
C-8	76.2	39.0	34.4
C-9	69.0	74.0	82.2
C-10	45.4	47.1	46.6
C-11	51.3	51.8	52.0
C-12	19.3	17.6	18.3
C-13	21.6	27.0	26.7
C-14	19.5	20.4	19.9
C-15	19.7	19.7	19.6

^a Medido a 100MHz. ^b Me (Ts) 19.6 ppm. Aromáticos (Ts),: 144.5, 133.9, 129.9 y 127.7ppm. ^{c,d} Medido a 75.5 MHz. ^e Mesilatos: 39.2 y 38.9 ppm

No obstante que el dihidrodiol es un compuesto descrito, es importante presentar algunos de sus espectros debido a que son ilustrativos por la clara separación de las señales y las correlaciones que se observan en sus espectros NOESY y HSQC.

En su espectro de RMN- ^1H (Figura 8) los protones base de los oxhidrilos H-7 y H-9 se observaron en δ 3.90 (*d*, $J = 11.1$ Hz) y δ 3.75 (*t*, $J = 3.5$ Hz) respectivamente. Las señales características del sistema de longipinano H-11 y H-4 se observaron como una doble ($J = 5.3$ Hz) en δ 2.73 y una doble ligeramente ensanchada ($J = 4.7$ Hz) en δ 2.04.

Los hidrógenos de los dos grupos metileno también se observaron claramente. El metileno C-2 mostró el hidrógeno 2α en δ 2.53 como una doble de dobles ($J_{2\alpha,2\beta} = 19.0$ y $J_{2\alpha,3\beta} = 10.0$ Hz) y el hidrógeno 2β en δ 2.21 también como una doble de dobles mostrando la constante de acoplamiento *vicinal* de 19.0 Hz y la constante de acoplamiento $J_{3\beta,2\beta}$ de 6.0 Hz. El metileno C-8 mostró en δ 1.85 una señal doble de dobles de dobles (*ddd*) con constantes de acoplamiento de 2.0, 4.0 y 15.0 Hz la cual se asignó a H-8 α . Su hidrógeno gemelo H-8 β apareció en δ 2.26 como una señal parcialmente sobrepuesta con una señal múltiple en δ 2.31 debida al protón metínico H-3. El protón metínico H-5 también característico del sistema de longipinano, se observó en δ 1.75 como una señal simple. Finalmente, en la región de metilos, el metilo secundario Me-15 se muestra en δ 1.08 como una señal doble ($J = 7.0$ Hz) y los tres metilos terciarios 13, 14 y 12 aparecen como señales simples en δ 1.01, δ 0.97 y δ 0.92 respectivamente. La asignación específica de los metilos se realizó en base a su espectro NOESY y está en concordancia con las descritas previamente.⁴

En el espectro de RMN- ^{13}C del diol *alfa* **5** (Tabla 2) el carbono del carbonilo (C-1) resonó en 212.9 ppm carbonos base de los oxhidrilos C-9 y C-7 mostraron su señal en 74.0 y 70.1 ppm respectivamente. Las otras doce señales se encuentran entre 52 y 17 ppm destacando por su pequeño tamaño la debida a C-10 en 47.2 ppm y la casi coincidencia de la señal del CH del metilo secundario C-3 (δ 27.09) con la de uno de los metilos en δ 27.017 ppm. La asignación específica de las señales se realizó en base a su espectro gHSQC que se muestra en la Figura 9. En este espectro, la señal del carbono metilénico en δ 42.1 mostró correlaciones con los hidrógenos H-2 α y H-2 β en dominio

del hidrógeno, por lo que éste se asignó a C-2. La otra señal de metileno C-8 (δ 39.0) correlacionó con la ddd en δ 1.85 debida a H-8 α y con una señal múltiple en δ 2.26 por lo que esta última se asignó a H-8 β . Otras asignaciones que se realizaron directamente fueron las de C-7, C-9, las de los carbonos metínicos C-4, C-5, C-11, así como la del C-3 que coincidió con la del C-13. En este espectro también se realizó la asignación específica de las señales en δ 20.4, δ 19.7 y δ 17.6 a los metilos Me-14, Me-15 y Me-12 respectivamente.

4.2. OBTENCIÓN DEL DIMESILATO DEL DIOL ALFA 11 Y CARACTERIZACIÓN DE SUS PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS.

El tratamiento del diol *alfa* **11** con cloruro de mesilo permitió obtener el dimesilato del diol **11** el cual cristalizó en forma de pequeñas placas de punto de fusión 117-119°. Su rotación específica fue negativa $[\alpha]^{25}_D = -14.6$ (c 1.0, cloroformo). En su espectro de masas dio un ion molecular de m/z 327[M-Ms+2H]⁺. En su espectro de infrarrojo el grupo carbonilo mostró una banda de absorción en 1714 cm⁻¹ y el S=O en 1175 cm⁻¹. En su espectro de RMN-¹H (Figura 10) el protón base del mesilato H-7 se observó en δ 4.87 como una doble de dobles ($J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz) parcialmente solapada con una señal simple ancha en δ 4.82 debida al otro protón base de mesilato H-9. Los dos metilos de los grupos mesilato se observaron como dos señales simples que integraron para tres protones cada una en δ 3.16 y δ 3.08. Los hidrógenos metínicos H-11 y H-4 se observaron como dos señales dobles mutuamente acopladas ($J = 5.8$ Hz) en δ 2.90 y δ 2.18, esta última parcialmente solapada con la señal del hidrógeno metilénico H-2 β .

El protón metínico H-5 se observó como una señal simple aguda en δ 1.83, en tanto que el hidrógeno base de metilo secundario H-3 dio lugar a una señal ancha centrada en δ 2.36. Las señales de los hidrógenos metilénicos H-2 α y H-2 β aparecieron como dos señales dobles de dobles en δ 2.61 ($J_1 = 8.4$, $J_2 = 19.0$ Hz) y δ 2.18 ($J_1 = 19.0$, $J_2 = 6.1$ Hz) respectivamente. Las señales de los hidrógenos metilénicos H-8 β y H-8 α , a diferencia de como aparecen en el espectro del diol **5c**, se observan como una señal

compleja entre δ 2.55 y δ 2.40. En la región de metilos, el metilo secundario Me-15 se observa como una señal doble ($J= 6.9\text{Hz}$) en δ 1.12. Finalmente, las señales simples de metilos en δ 1.09, δ 1.04 y δ 1.01 se asignaron a los metilos Me-13, Me-14 y Me-12 respectivamente. La asignación específica de estas señales se realizó en base a su espectro NOESY (Figura 11) en donde H-7 mostró correlación con la señal en δ 1.09 por lo que se asignó a C-13. Así mismo, H-9 correlacionó con la señal en δ 1.04 por lo que se asignó a Me-14 y por exclusión, la señal de campo más alto δ 1.01, correspondió a Me-12.

El espectro de RMN- ^{13}C del dimesilato **11** (Tabla 2) mostró la señal del carbonilo de la ciclohexanona en δ 210.2, observándose los carbonos base de los mesilatos en C-7 y C-9 en δ 80.6 y δ 82.2 respectivamente. Estos desplazamientos indican que hubo corrimiento hacia campo bajo con respecto a los carbonos del dihidrodiol **5**, en el que estos carbonos se observaron en δ 70.0 y δ 74.0. Los carbonos de los CH's C-11, C-5 y C-4 resonaron en δ 52.0, δ 45.9 y δ 44.5 en tanto que el carbono base de metilo secundario C-3 se observó en 26.7 ppm coincidiendo exactamente con la señal correspondiente al Me-13. La asignación específica de los CH's se realizó en base a su espectro HETCOR (figura 12). Como se puede observar en esta figura, la señal de H-11 en el dominio del hidrógeno mostró correlación con la señal en 52.1 ppm en el dominio del carbono, por lo que esta señal se asignó a C-11, De manera similar C-5, C-4 y C-3 se asignaron directamente de su correlación con los protones correspondientes H-5, H-4 y H-3 cuyas señales ya se había establecido previamente el espectro de hidrógeno. De este mismo espectro y con la ayuda del DEPT se asignaron los carbonos cuaternarios C-6 y C-10, así como los carbonos de los metilenos. Cabe hacer notar que en el HETCOR solamente el metileno C-8 mostró correlación con una señal múltiple en 2.56 ppm que integró para dos protones y que se asignó a H-8 β y H-8 α .

En el espectro HETCOR, como ya se habían asignado los metilos en su espectro hidrógeno, fue fácil asignarlos en el espectro de carbono, quedando sus desplazamientos en el mismo orden que en diol **5c**: el metilo-13 en 26.8 ppm que coincidió en este desplazamiento con la señal del C-3, el Me-14 correspondió con la señal en δ 19.9, el

Me-15 con la de δ 19.6 y el Me-12 se asignó en δ 18.3, siendo esta última señal muy pequeña respecto a las de los otros metilos.

Por otro lado, el experimento gHMBC del dimesilato **11**, cuyos datos se dan en la Tabla 3, mostró las correlaciones a dos y tres enlaces entre los hidrógenos y los carbonos, permitiendo confirmar todas las asignaciones.

El razonamiento para las asignaciones se describe a continuación:

- 1.- Primeramente se asignaron los carbonos cuyas señales se asignan directamente de sus desplazamientos químicos, estos son: C-1 del carbonilo y los carbonos cuaternarios C-6 y C-10.
- 2.- Los carbonos base de los mesilatos C-9 y C-7 se asignaron directamente de su espectro HETCOR en δ 82.2 y δ 80.7 respectivamente.
- 3.- Enseguida se procedió a asignar los metilos: los que presentaron correlación con δ 36.7 (C-6), que fueron el de δ 26.8 y el de δ 18.3 se asignaron a los metilos *gem*, la distinción entre estas dos señales se realizó en base a su espectro NOESY ya mencionado.
- 4.- Del espectro HETCOR se asignó el carbono C-3 base del metilo secundario, el cual en el dominio del hidrógeno H-3 se muestra como una señal múltiple, misma que correlacionó con el C-H en δ 26.8
- 5.- Este C-3-H a su vez, mostró conectividad con el metilo en δ 19.6, por lo que ésta se asignó a metilo secundario C-15.
- 6.- De la correlación del metilo secundario Me-15 con la señal del metileno en δ 41.6 permite asignar este como C-2, dejando por exclusión a C-8 la señal del otro metileno en δ 34.4
- 7.- En cuanto a la asignación de los carbonos metínicos C-11, C-5 y C-4: el C-11 se asignaron directamente de su HETCOR. El H-11 es el hidrógeno más desplazado en el espectro de protón debido a que es adyacente al grupo carbonilo. Las correlaciones que permiten distinguir entre C-5 y C-4 es que CH-5 correlaciona a tres enlaces con C-7 (δ 80.7) y C-1 (δ 210.2) en tanto que CH-4 mostró conectividad a tres enlaces con C-2 (δ 41.6) y C-9 (δ 82.2).

TABLA 3. Datos de RMN- ^{13}C , ^1H y gHMBC del dimesilato 11 .			
No. C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	gHMBC ($\text{H} \rightarrow \text{C}$)
C=O	210.2		
C-9	82.2	4.87	
C-7	80.7	4.82	Me-12, Me-13, C-6, C-9
C-11	52.1	2.91	C-4, C-6, C-9, C-10, C=O
C-10	46.6	/	
C-5	45.9	1.83	C-3, C-6, C-7, C-10, C-11, C=O
C-4	44.5	2.11	C-2, C-11, C-9
C-2	41.6	2.11, 2.19	C=O, C-3, Me-15
Me	39.2	3.17	
Me	38.9	3.11	
C-6	36.7	/	
C-8	34.4	2.56	Me-12, C-6, C-7, C-5
Me-13	26.8	1.09	Me-12, C-6, C-5, C-7
C-3	26.8	2.37	Me-15, C-2, C-4, C-5
Me-14	19.9	1.04	C-4, C-10, C-11, C-9
Me-15	19.6	1.1	C-3, C-2, C-4
Me-12	18.3	1.01	Me-13, C-6, C-5, C-7

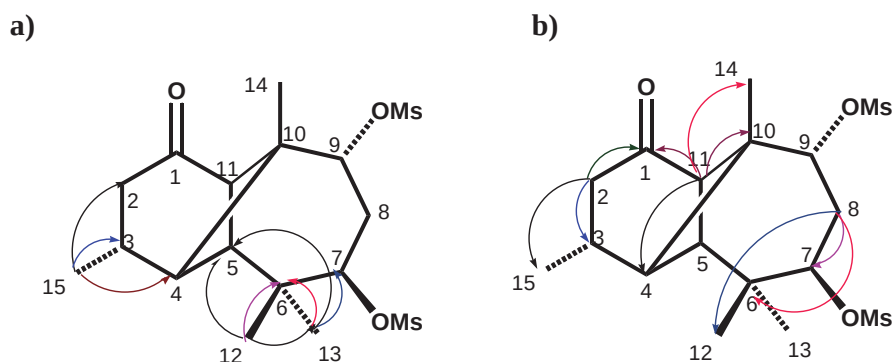


Figura 19. **a)** Conectividades significativas $\text{H} \rightarrow \text{C}$ de Me-12, Me-13 y Me-15.
b) Conectividades significativas $\text{H} \rightarrow \text{C}$ de H-11, CH_2 -2 y CH_2 -8.

4.3. TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO DEL DIHIDRODIOL **11** Y SU COMPARACIÓN CON LA DEL DIMESILATO INSATURADO **8**.

1.- Por calentamiento a reflujo en metanol

El dimesilato **11** se disolvió en metanol y se calentó a reflujo tomando una alícuota a 1 hora el calentamiento de la solución se realizó por 3 horas. Del

calentamiento a 1 hora se observó en su espectro de RMN-¹H que solo se formó una pequeña cantidad de morelieno (**19**) prevaleciendo las señales debidas al dimesilato. A las 3 horas ya casi todo el dimesilato se había transformado en morelieno (Figura 13) a juzgar por la señal en δ 5.18 debida al metileno exocíclico y a la doble de dobles en δ 4.58 correspondiente al protón base de mesilato H-7.

Para realizar una estimación comparativa con la velocidad de transposición de su análogo insaturado, 20 mg del dimesilato **8** se disolvieron en metanol y se refluieron, tomando muestras a 1 hora y 3 horas. A una hora solo había reaccionado una pequeña cantidad del dimesilato y a las 3 horas reaccionó un 15% del dimesilato, según se observó en el espectro de RMN-¹H (Figura 13) donde la señal del protón vinílico H-2 del morelieno (**9**) formado es un 15% de la señal del protón H-2 correspondiente al dimesilato **8** sin reaccionar. Si comparamos este resultado con el obtenido en el mismo tiempo (3 horas) para la transposición del dimesilato del dihidrodiol **11**, es claro que este último compuesto tiene una velocidad de reacción mayor.

2.- Por calentamiento a reflujo en metanol/bicarbonato de potasio

El calentamiento del dimesilato del dihidrodiol **11** con bicarbonato de potasio (1:1) en metanol a reflujo por 1 hora dio el morelieno (**19**) como único producto el cual se recrystalizó para obtener el compuesto puro y realizar su caracterización. También para estimar su facilidad de reacción en comparación con la de su análogo insaturado **8**, 17 mg de **8** se disolvieron en metanol y se agregó una cantidad igual de KHCO₃ refluendo durante 1 hora. De esta reacción según se muestra en su espectro de rmn (Figura 14) se obtuvo una mezcla 1:1 del morelieno **9** formado y del dimesilato **8** sin reaccionar. Esta estimación se realizó comparando la intensidad de las señales debidas a H-2 de ambos compuestos así como de las del metilo del mesilato del morelieno **9** y de los metilos de los mesilatos de **8**.

3.- Por tratamiento con hidróxido de potasio en metanol

El dimesilato del dihidrodiol **11**(18mg) se disolvió en metanol y se le agregó una cantidad igual de hidróxido de potasio disuelto en la mínima cantidad de agua, la solución se hirvió bajo reflujo tomando alícuotas a los 15 minutos, 1 hora y 2 horas de reacción. El espectro de RMN-¹H de la reacción a los 15 minutos mostró la presencia de

solo una pequeña cantidad de morelieno **19**, a juzgar por una pequeña señal doble de dobles en δ 4.54 debida al protón base de mesilato del morelieno. De la reacción de una hora se observó que el dimesilato había reaccionado en un 75%, a juzgar por la relación de intensidades debidas a los metilos de los grupos mesilo de dimesilato **11** y del morelieno **19**. A las dos horas de reacción solamente se observó un 10 % de dimesilato sin reaccionar, observándose todas las señales correspondientes al morelieno **19** como único producto de transposición. Como se mencionó en la introducción, en estas condiciones el dimesilato insaturado **8** se transpone para dar una mezcla del morelieno **19** más el sesquiterpeno tetracíclico **10**.^{5,6}

4.4. CARACTERIZACION DEL MORELIENO *alfa* **19**

El morelieno **19** procedente de la transposición del dimesilato del dihidrodiol **11** se recrystalizó de cloroformo:hexano, obteniéndose como placas de punto de fusión 146-148°C. En su espectro de infrarrojo el grupo carbonilo mostró una banda de absorción en 1707 cm⁻¹ y la del S=0 en 1173 cm⁻¹. Su rotación específica fue de $[\alpha]_D^{25} = +38$ (c 0.001, cloroformo). En su espectro de masas presentó un ión molecular de m/z 218[M-MsO⁻+H]⁺ (14.1 %)

Su espectro de RMN-¹H (Figura 15) mostró en δ 5.14 y δ 5.13 ppm señales simples debidas a los hidrógenos del metileno exocíclico 14 y 14'. En δ 4.56 ppm se observó una señal doble de dobles correspondiente al hidrógeno base del mesilato H-7. Los protones metínicos H-11, H-9, H-4 y H-5 se observaron en δ 3.34, 2.70, 2.15 y 1.97 como señales simples ligeramente anchas, lo cual es característico del sistema de morelieno. La asignación de H-11 y H-9 se realizó en base a sus desplazamientos químicos, siendo H-11 la señal más desplazada hacia campo bajo debido a que este protón es alílico y *alfa* al carbonilo en tanto que H-9 es solo alílico. La distinción entre H-4 y H-5 se basó en su espectro de gHMBC el cual se describirá más adelante. Los hidrógenos metilénicos H-2 α y H-2 β se observaron como dos señales dobles de dobles en δ 2.69 y δ 1.82 ppm respectivamente. Una señal doble de dobles en δ 2.25 se asignó a H-8 β en tanto que la señal de H-8 α mostró una doble de dobles en δ 1.98 parcialmente solapada con la señal múltiple centrada en δ 2.02 debida a H-3. A campo alto se observaron las señales simples correspondientes a los metilos terciarios Me-13, Me-12 y

la doble del metilo secundario Me-15. La distinción entre los metilos terciarios se realizó en base su espectro NOESY (Figura 16) donde la señal en δ 4.56 debida a H-7 correlacionó con la señal de metilo en δ 1.09 por lo que esta se asignó al Me-13, por ser este el más cercano en el espacio. Por exclusión, el metilo en δ 1.06 se asignó a Me-12. En el espectro de NOESY también se observó claramente la correlación entre H-11 con uno de los protones vinílicos H-14.

En el espectro de RMN- ^{13}C (Figura 17) se observó a 208.6ppm la señal correspondiente al carbono del grupo carbonilo. A 148.0 y 109.8 ppm se observaron las señales correspondientes al metileno exocíclico C-10 y C-14 respectivamente. El carbono base del mesilato C-7 resonó en δ 83.9 y los carbonos metínicos C-11, C-5, C-9 y C-4 resonaron en δ 58.4, δ 52.5, δ 47.1 y δ 46.5. El carbono base de metilo secundario C-3 se observó en 31.6 ppm, y los carbonos de los metilenos C-2 y C-8 resonaron en 41.6 ppm y 31.6 ppm respectivamente, la señal correspondiente al carbono cuaternario C-6 se encontró a 38.0 ppm. Finalmente, hacia campo alto en 25.9, 22.1 y 21.8 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos de los metilos Me-13, Me-15 y Me-12 respectivamente. La asignación de todos los carbonos se realizó en base a su espectro HSQC (Tabla 4) las cuales fueron concordantes con las correlaciones a dos y tres enlaces mostradas en su experimento HMBC.

La asignación de las señales en este espectro se realizó en base al siguiente razonamiento:

- 1.- Primero se asignó el carbono del carbonilo C-1, así como los carbonos del metileno exocíclico C-10 y C-14 y el carbono base del mesilato C-7 (δ 83.9).
- 2.- Otros carbonos que también se asignaron directamente fueron el carbono cuaternario C-6 en δ 38.0 y el C-11 por ser el más desplazado hacia campo bajo en el espectro de hidrógeno δ 3.33, que por su HSQC asigna al C-11 en δ 58.4.
- 3.- El metilo del mesilato se asigna directamente de su espectro HSQC por la correlación entre el metilo en δ 2.99 y la señal en δ 38.6 debida al metilo del mesilo.
- 4.- Los metilos 12 y 13 son los que tiene conectividad a dos enlaces con C-6 (δ 38.0).
- 5.- El metilo secundario Me-15 (δ 22.1) asigna a su hidrógeno base H-3(δ 31.6)
- 6.- A su vez, los hidrógenos del Me-15 muestran conectividad a tres enlaces con el metileno en δ 41.6 por lo que éste se asignó a CH₂-2. A su vez el CH₂-8 (δ 38.0) mostró conectividad con C-9 y C-10, lo cual confirma su asignación.

7.-El H-9 alílico en δ 2.71 correlacionó en el HSQC con el carbono en δ 47.1, por lo que esta se asignó a C-9

9.- El protón H-4 se distinguió de H-5, por su conectividad con C-15, C-6, C-2 y C-11 en tanto que H-5 (δ 52.5) correlacionó con C-13.

TABLA 4. Datos de RMN- ^{13}C , ^1H y gHMBC del morelieno <i>alfa</i> 19			
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	gHMBC H $\rightarrow$ C
C=O	208.6	/	/
C-10	148.6	/	/
C-14	109.8	5.13	C-11 y C-9
C-7	83.9	4.54	C-12, C-13. C-8 y Me-Ms
C-11	58.4	3.33	C-4, C-9, C-1
C-5	52.5	1.97	/
C-9	47.1	2.71	C-3 y C-1
C-4	46.5	2.13	C-2, C-6, C-11 y C-15
C-2	41.6	1.85 y 1.79	/
Me	38.6	2.99	/
C-6	38.0	/	/
C-8	38.0	2.19 y 1.97	C-4, C-6, C-7, C-9 y C-10
C-3	31.6	2.03	/
C-13	25.9	1.09	C-5, C-6, C-7, Me-12
C-15	22.1	1.02	C-3, C-2, C-4
C-12	22.8	1.06	Me-13, C-6, C-5, C-7

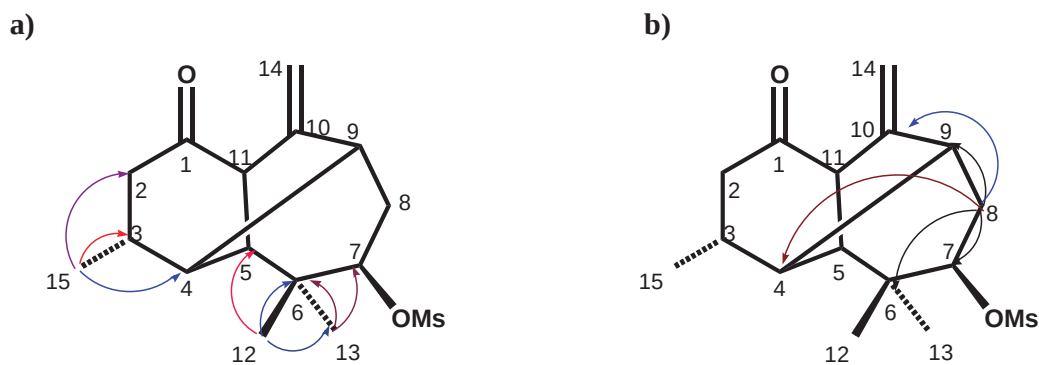
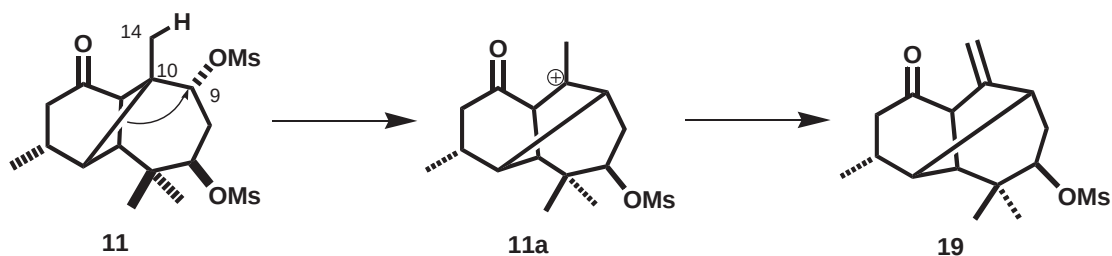


Figura 20. a) Conectividades significativas H $\rightarrow$ C de los Me-12, Me-13 y Me-15.

b) Conectividades significativas H $\rightarrow$ C del CH₂-8.

El mecanismo de reacción de la transposición del dimesilato del diol **11** al morelieno **19** ocurre de manera similar al de su análogo insaturado como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 7. Mecanismo para la transposición del dimesilato **11** al morelieno **19**.

De acuerdo con este mecanismo, el grupo mesilato es eliminado por la migración del enlace C(4)-C(10) hacia C(9), formándose un enlace entre C(4)-C(9) y dejando una carga positiva sobre C(9), generando el carbocatión **11a**. Finalmente, en este carbocatión, la eliminación de un protón del metilo-14 da lugar a la formación del doble enlace del morelieno **19**.

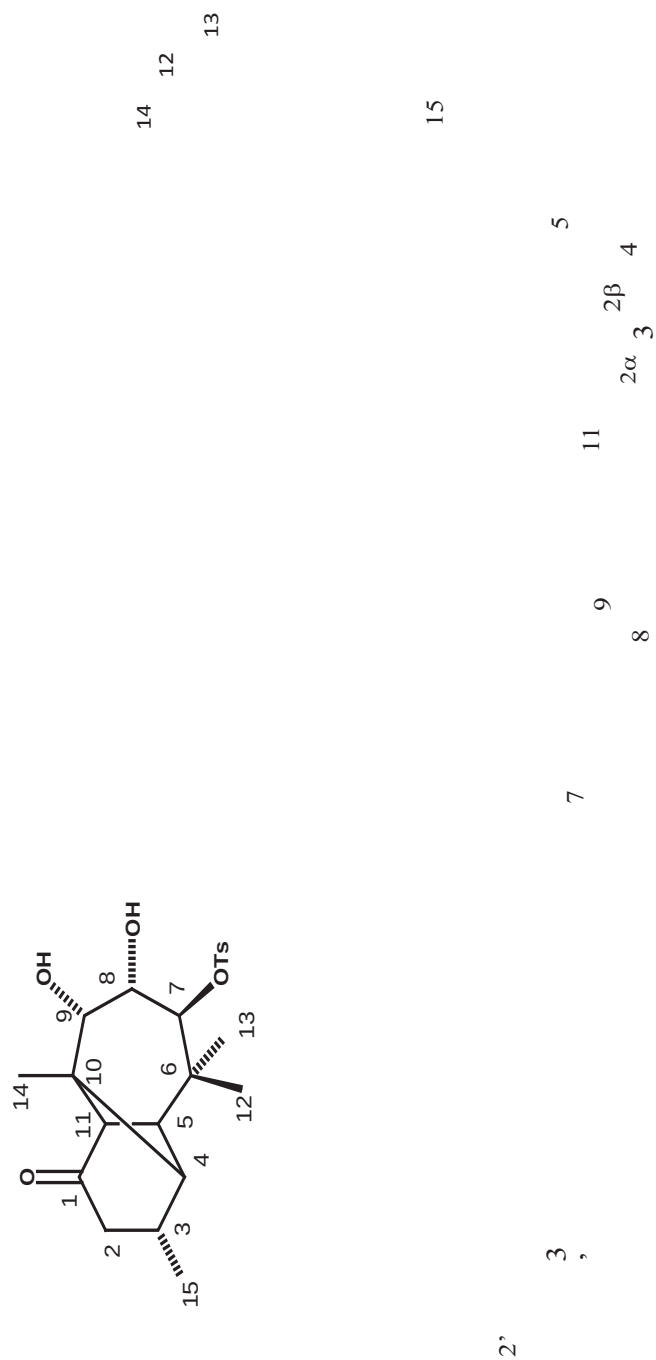


Figura 1. Espectro de RMN- ^1H a (400 MHz) del Tosilato de triolona (**1b**)

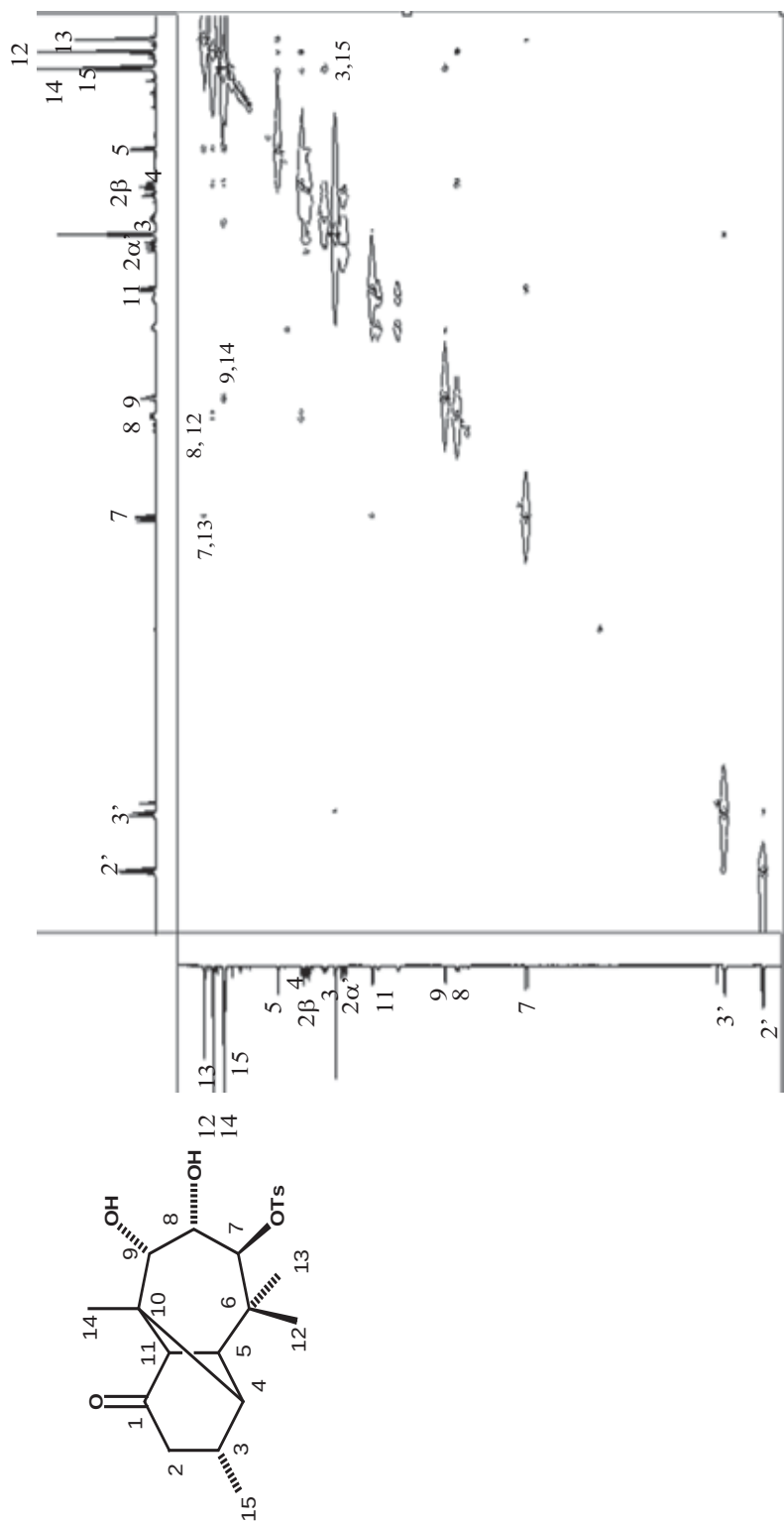


Figura 2. Espectro de NOESY del Tosilato de triolona (**1b**)

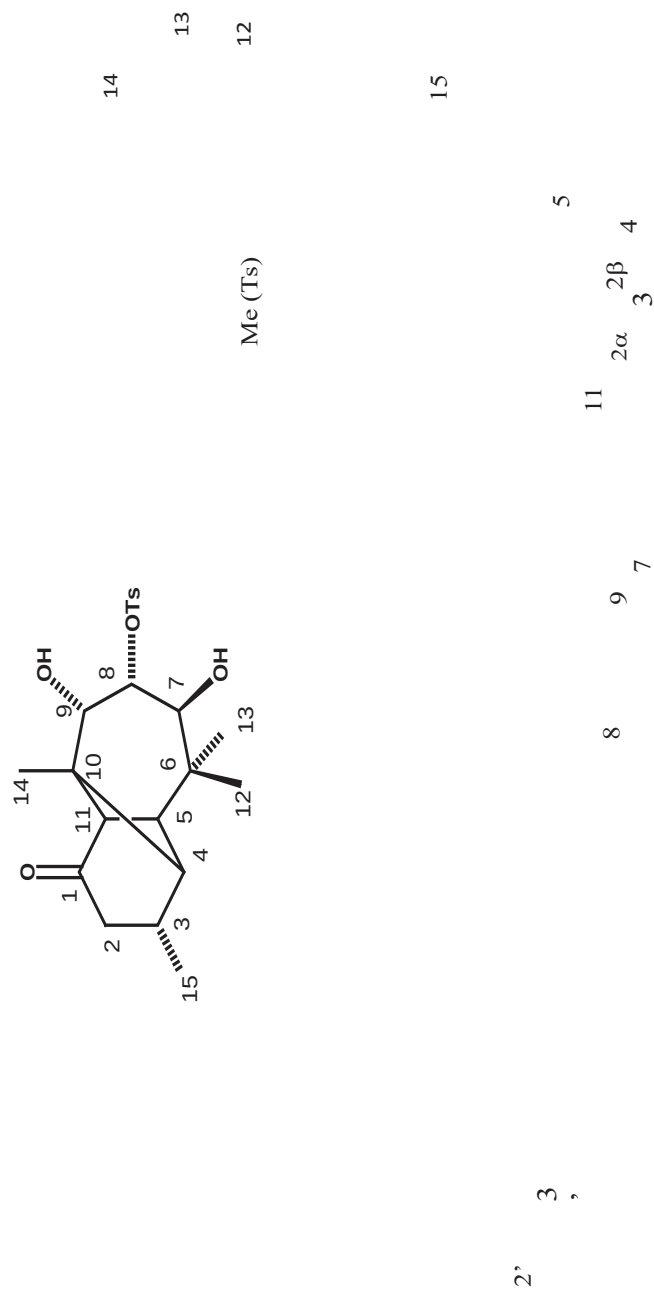


Figura 4. Espectro de RMN- ^1H a (400 MHz) del Tosilato de trolona (**1c**)

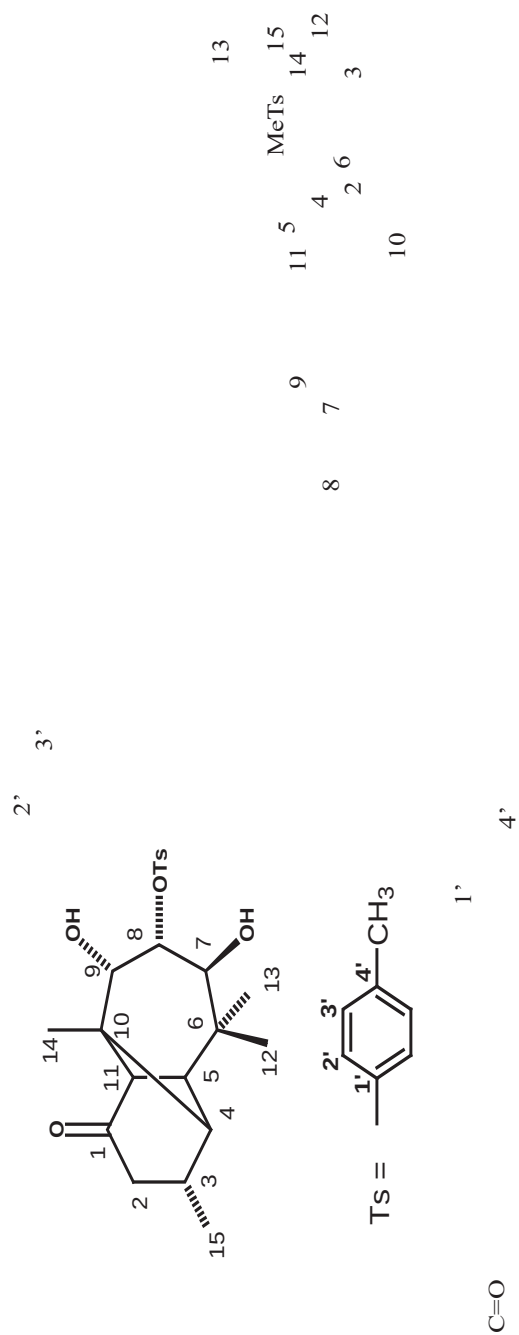


Figura 5. Espectro de RMN- ^{13}C (100.6 MHz) del Tosilato de triolona (**1c**)

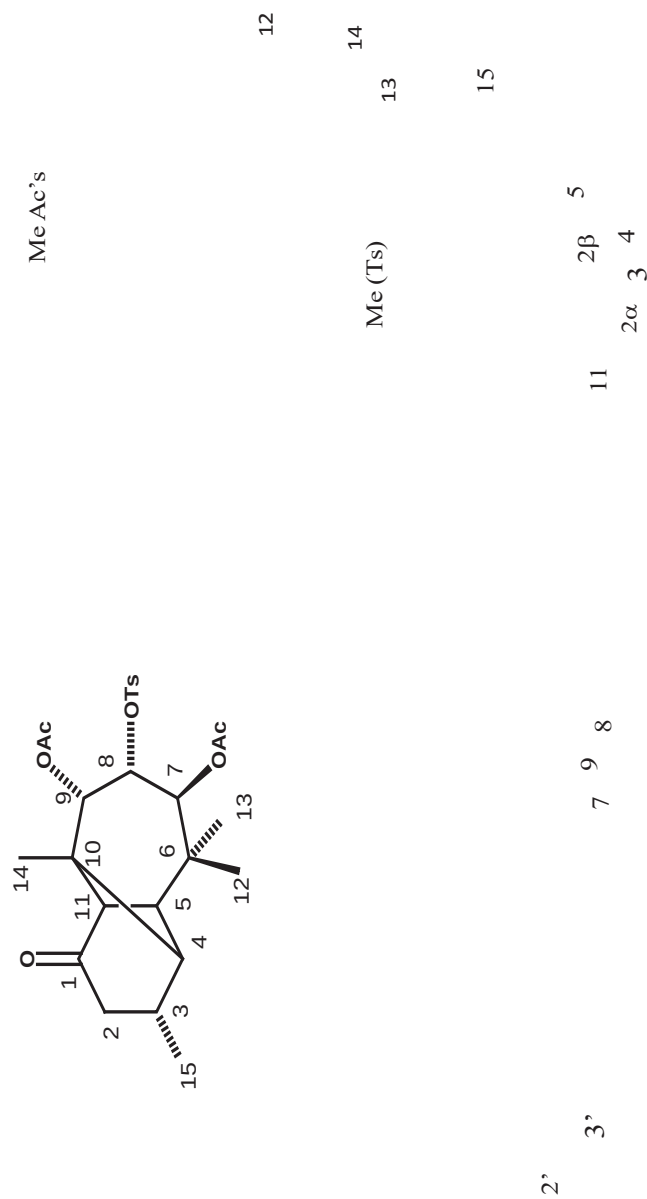


Figura 6. Espectro de RMN- ^1H (400MHz) del 7,9-diacetato-8-tosilato (**1d**)

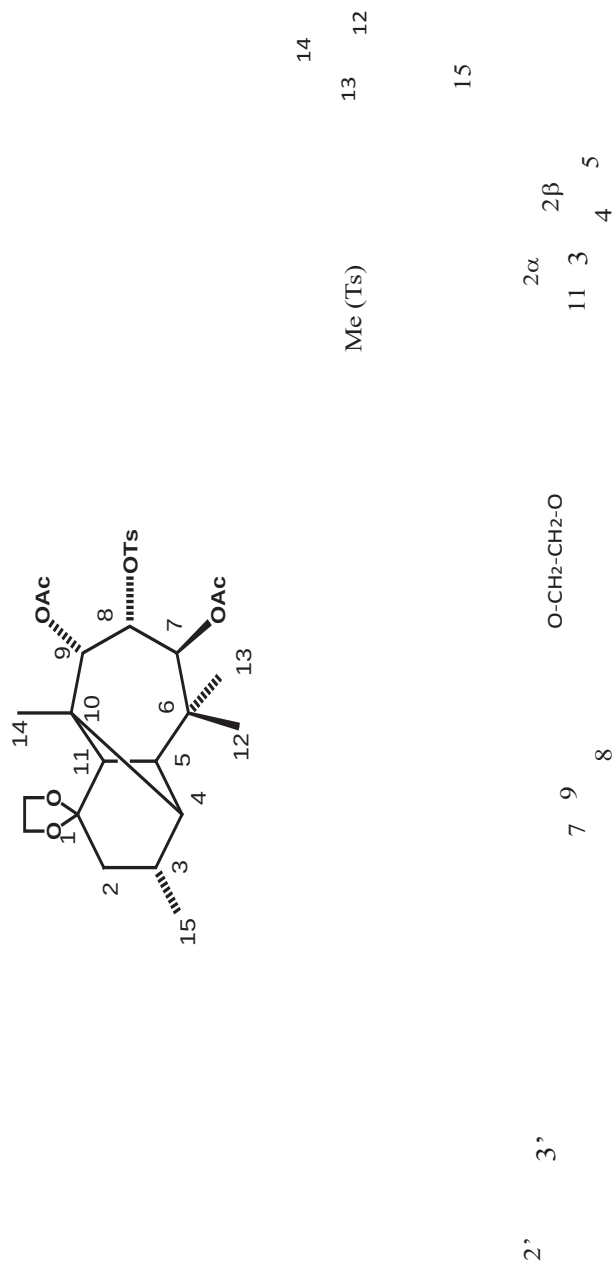


Figura 7. Espectro de RMN-¹H (200 MHz) del Tosilato diacetato etilencetal (**1e**)

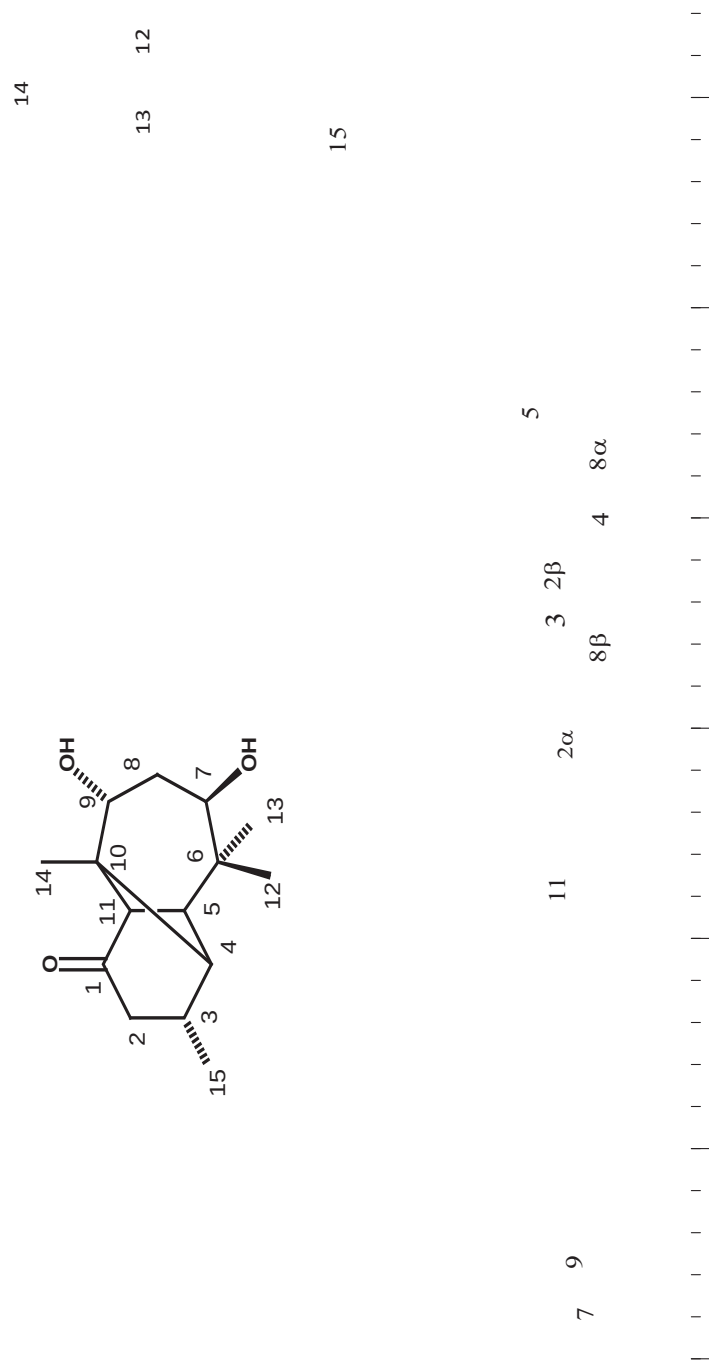


Figura 8. Espectro de RMN- ^1H (300mHz) del 3- α / α -dihidrodiol (5)

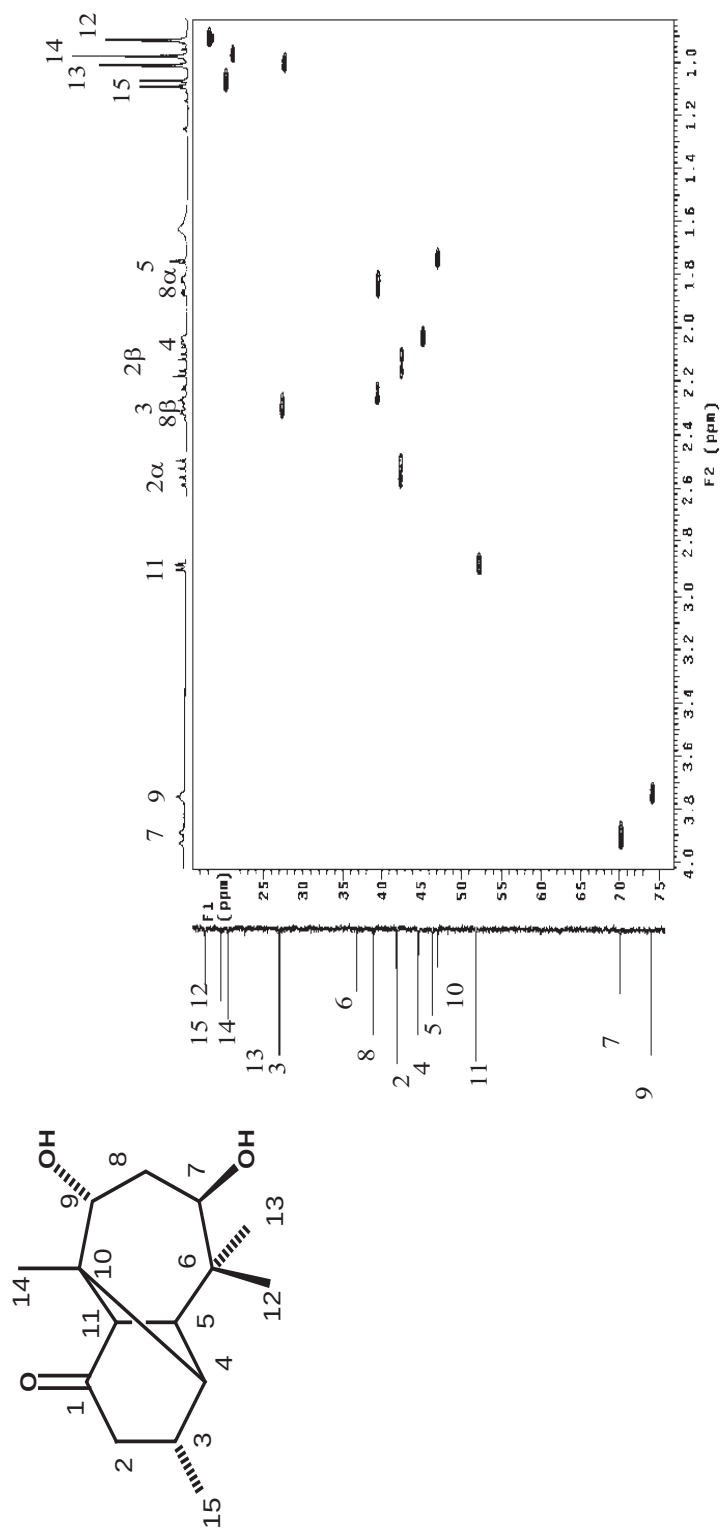


Figura 9. Espectro HSQC del 3- α,α -dihidrodiol (5)

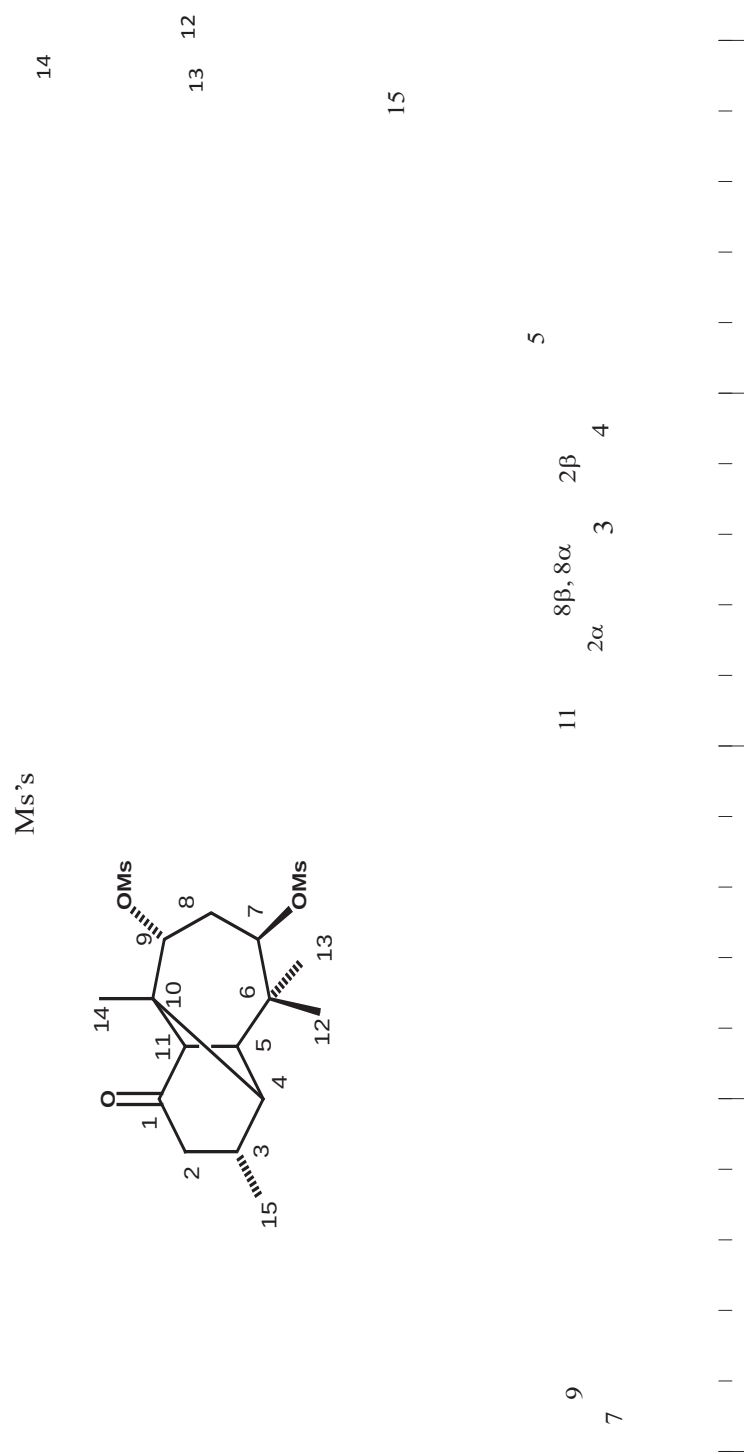


Figura 10. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) del dimesilato del diol *alfa* (**11**)

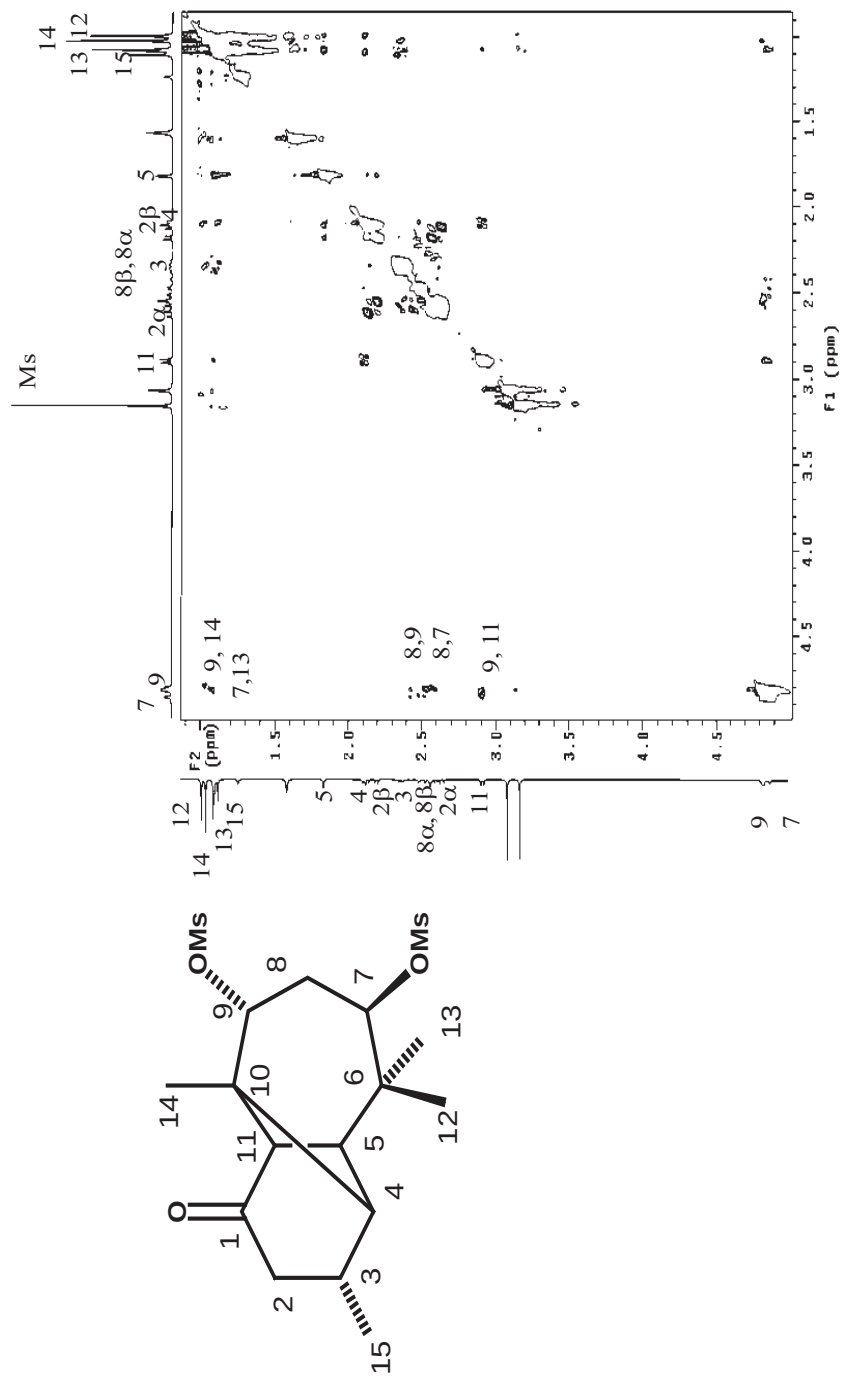


Figura 11. Espectro NOESY del dimesilato del diol *alfa* (11)

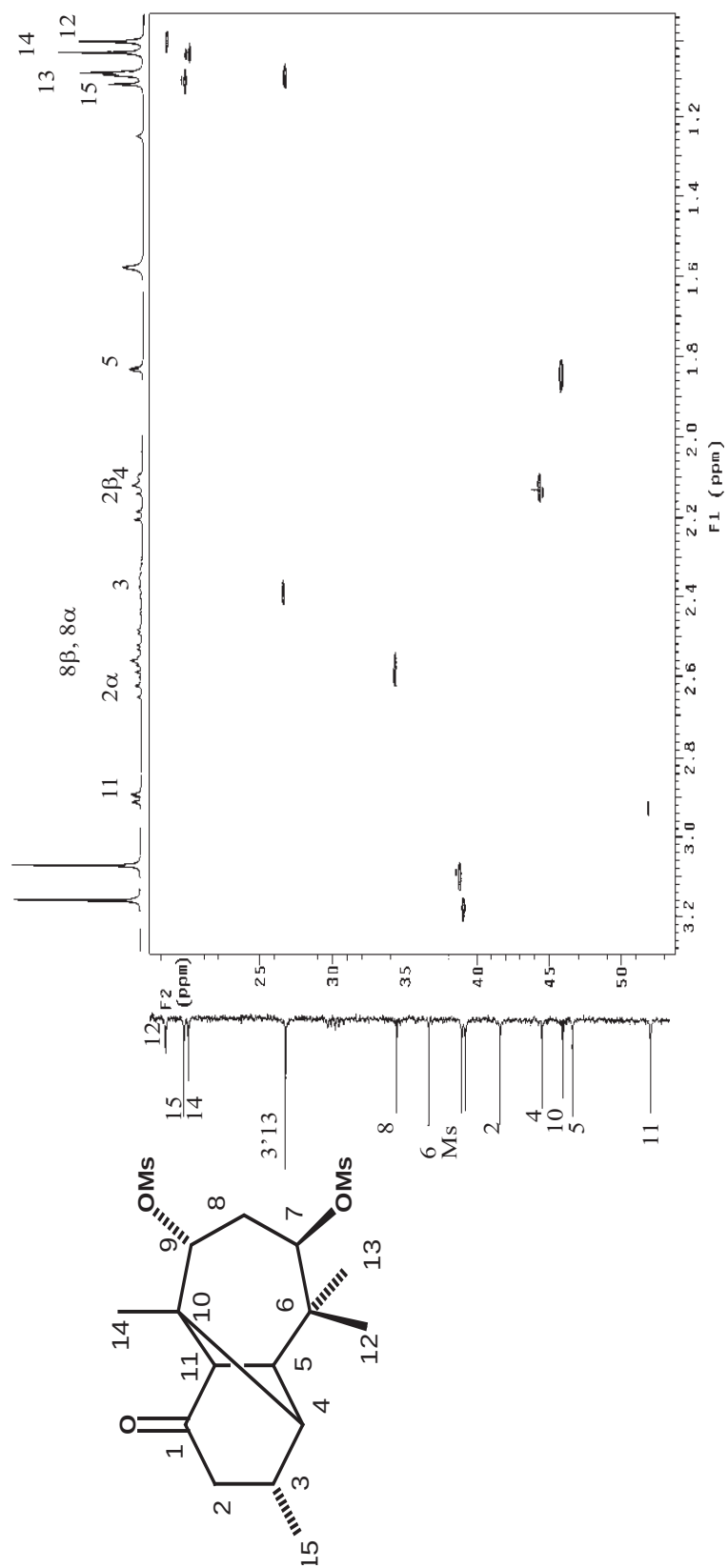


Figura 12. Espectro HETCOR del dimesilato del diol *alfa* (11)

Figura 13.- a) Espectro de RMN-¹H de los productos crudos del calentamiento en metanol por tres horas de a) dimesilato del diol *alfa* (**11**) y b) dimesilato insaturado (**8**)