



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS



**ESTUDIOS SOBRE LA REACTIVIDAD DEL SESQUITERPENO
TETRACÍCLICO OBTENIDO A PARTIR DE LONGIPINENDIOLONA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS
PRESENTA
JULIO CESAR ONTIVEROS RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS
DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS LUISA URANIA ROMÁN
MARÍN**

Morelia, Michoacán.

Agosto de 2014

A la Dra. Luisa Urania Román Marín

Con un profundo agradecimiento por todo el apoyo otorgado durante mi formación académica. Admiro profundamente su calidad como Investigadora y su contribución a la Química de Productos Naturales en México, pero sobre todo admiro su calidez humana y su manera tan objetiva de ver la vida. Gracias Doctora, pues Usted despertó en mí un interés que poco a poco se ha convertido en una pasión. Que Dios la bendiga siempre.

A mis padres

Aby y Chuchito: gracias por su enorme esfuerzo por otorgarme la mejor herencia de todas. Gracias por su amor, su paciencia y su comprensión. Gracias por apoyarme para cumplir mis sueños. Dios los bendiga siempre. Los amo con todo ser.



Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por haberme otorgado el Apoyo No. 343603 para la realización de la Maestría en Ciencias Químicas en el Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, durante el periodo de septiembre de 2012 a agosto de 2014.



Agradezco a la **Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**, por el apoyo económico otorgado a los proyectos “**Reordenamiento Molecular de Dimesilatos Derivados de Longipineno**” y “**Reactividad del Ciclo de Cuatro y del Doble Enlace del Sesquiterpeno Tetracíclico**”.

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y DE PRODUCTOS
NATURALES DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-
BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA D. C. LUISA
URANIA ROMÁN MARÍN.**

Parte de este trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

1.- “Oxidación de Baeyer-Villiger en Sesquiterpenos Tetracíclicos”. Luisa U. Román Marín, Julio C. Ontiveros Rodríguez, Gerardo Morán López, Juan D. Hernández Hernández, Carlos M. Cerda García Rojas y Pedro Joseph Nathan. Presentado en la 9a. Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales “Dra. Luisa Urania Román Marín”, celebrada del 29 al 31 de mayo de 2013 en Mineral de la Reforma, Hidalgo. *Rev. Latinoamer. Quim., 41 (Suplemento Especial), 2013, 41, resumen No.O-32.*

2.- “Preparación y Espectroscopía de Algunas Bases de Schiff en un Sesquiterpeno Tetracíclico”. Luisa U. Román Marín, Julio C. Ontiveros Rodríguez, Juan D. Hernández Hernández. Presentado en el 8º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 2do. Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, celebrado el 7 y 8 de noviembre de 2013 en Morelia, Michoacán.

3.- “Reducción Estereoselectiva en dos Sesquiterpenos Tetracíclicos”. Luisa U. Román Marín, Julio C. Ontiveros Rodríguez, Juan Diego Hernández Hernández, Carlos M. Cerda García Rojas y Pedro Joseph Nathan. Presentado en la 10a. Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales “Dr. Leovigildo Quijano”, celebrada del 21 al 24 de mayo de 2014 en Mérida, Yucatán. *Rev. Latinoamer. Quim., 2014, 42 (Suplemento Especial), 60, resumen No. 6-QSE.*

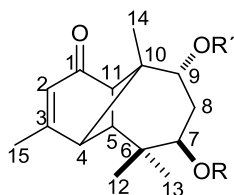
ÍNDICE

I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS	i
II. ÍNDICE DE ESQUEMAS	ii
III. ÍNDICE DE FIGURAS	iii
IV. ÍNDICE DE TABLAS	v
V. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	vi
VI. RESUMEN	viii
VII. ABSTRACT	ix
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	4
2.1. TRANSPOSICIONES DE TIPO WAGNER-MEERWEIN EN DERIVADOS DE LONGIPINENO	4
2.2. TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO DEL DIOL 2b	7
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. OBJETIVOS	15
4.1. OBJETIVO GENERAL	15
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES	15
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
5.1. PREPARACIÓN DEL TETRACICLO 4	16
5.1.1. Obtención del diol 2a	16
5.1.2. Obtención del dimesilato 2b	17
5.1.3. Transposición del dimesilato 2b	18
5.2. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO BICÍCLICO 6	20
5.2.1. Mecanismo de reacción para la formación sesquiterpeno bicíclico 6	23
5.3. PREPARACIÓN DEL TETRACICLO ALCOHOL 4a	25
5.3.1. Obtención del <i>p</i> -nitrobenzoato del diol 2e	25
5.3.2. Obtención del mesilato <i>p</i> -nitrobenzoato del diol 2f	26
5.3.3. Transposición del mesilato <i>p</i> -nitrobenzoato 2f	28
5.4. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO BICÍCLICO 6a	29

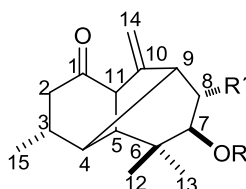
5.5.	REACCIONES EN EL SESQUITERPENO TETRACÍCLICO 4	31
5.5.1.	OXIDACIÓN CON CrO ₃	31
5.5.2.	PREPARACIÓN DE LA OXIMA DEL TETRACICLO 4	36
5.5.3.	REDUCCIÓN DEL CARBONILO DEL TETRACICLO 4 CON BOROHI DRURO DE SODIO	41
5.5.4.	HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL TETRACICLO 4	50
5.5.5.	TRATAMIENTO DEL TETRACICLO SATURADO 10 CON ÁCIDO <i>p</i> -TOLUENSULFÓNICO	52
6.	CONCLUSIONES	58
7.	PARTE EXPERIMENTAL	62
7.1.	GENERALIDADES	62
7.2.	OBTENCIÓN DE LA MEZCLA DE DIÉSTERES DE LONGIPINENDIOLONA	63
7.3.	OBTENCIÓN DE LA LONGIPINEN-7 β ,9 α -DIOL-1-ONA 2a (DIOL)	64
7.4.	DIMESILATO DEL DIOL 4b	65
7.5.	TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO DEL DIOL 2b EN PRESENCIA DE KOH	66
7.5.1.	Tetraciclo 4	67
7.5.2.	Morelieno 3	67
7.5.3.	Compuesto bicíclico 6	67
7.6.	<i>p</i> -NITROBENZOATO DEL DIOL 2e	68
7.7.	MESILATO <i>p</i> -NITROBENZOATO DEL DIOL 2f	69
7.8.	TRANSPOSICIÓN DEL MESILATO <i>p</i> -NITROBENZOATO 2f EN MEDIO ALCALINO	70
7.8.1.	Tetraciclo 4a	71
7.8.2.	Morelieno 3b	71
7.8.3.	Biciclo alcohol 6a	71
7.9.	OBTENCIÓN DE LA CETOLACTONA 7a	72
7.10.	OBTENCIÓN DEL MESILATO LACTONA 7b	73
7.11.	OBTENCIÓN DE LAS OXIMAS 8a Y 8b	74
7.12.	OBTENCIÓN DE LA SEMICARBAZONA 8c	75

7.13.	REDUCCIÓN DEL TETRACICLO 4 CON BOROHIDRURO DE SODIO	
	76	
7.13.1.	Alcohol alfa 9a	77
7.13.2.	Alcohol beta 9b	77
7.14.	TETRACICLO MESILATO ACETATO <i>ALFA</i> 9c	78
7.15.	REDUCCIÓN DEL TETRACICLO 4a CON BOROHIDRURO DE SODIO	
	79	
7.15.1.	Diol alfa 9d	79
7.15.2.	Diol beta 9e	80
7.16.	HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL TETRACICLO 4	81
7.17.	APERTURA DEL TETRACICLO 10 CON ÁCIDO <i>p</i> - TOLUENSULFÓNICO	82
7.17.1.	Tosilato tricíclico 11	82
8.	TABLAS DE ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	84
9.	REFERENCIAS	103

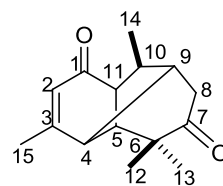
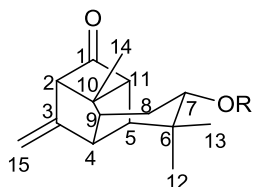
I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS



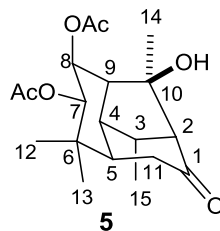
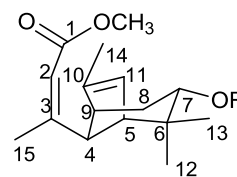
- 2a:** R = R' = H
2b: R = R' = Ms
2c: R = Ac, R' = Ms
2d: R = Ts, R' = Ms
2e: R = *p*-NO₂Bz, R' = H
2f: R = *p*-NO₂Bz, R' = Ms



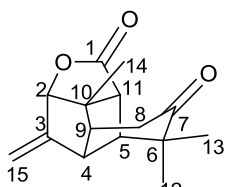
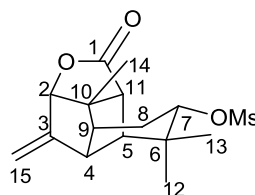
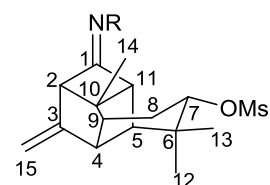
- 3:** R = Ms, R' = H
3a: R = Tigl, R' = OTigl
3b: R = R' = H
3d: R = Ts, R' = H
3e: R = Ac, R' = OAc

**3c**

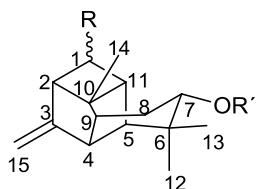
- 4:** R = Ms
4a: R = H

**5**

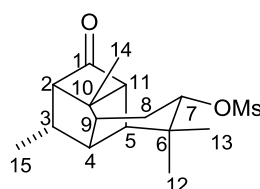
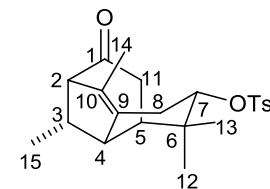
- 6:** R = Ms
6a: R = H

**7a****7b**

- 8a y 8b:** R = OH
8c: R = NHCONH₂



- 9a:** R = α -OH, R' = Ms
9b: R = β -OH, R' = Ms
9c: R = α -OAc, R' = Ms
9d: R = α -OH, R' = H
9e: R = β -OH, R' = H

**10****11**

II. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo de reacción para la formación del morelieno 3b y la endiona 3c .	6
Esquema 2. Mecanismo de reacción para la formación del morelieno 3 y el sesquiterpeno tetracíclico 4 .	8
Esquema 3. Mecanismo de apertura del sesquiterpeno tetracíclico 4 .	10
Esquema 4. Mecanismo de reacción para la formación del hidrato 5 .	11
Esquema 5. Mecanismo de reacción para la formación del hidrato 5 con un tetraciclo como intermediario.	13
Esquema 6. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del biciclo 6 .	24
Esquema 7. Mecanismo de la reacción tipo Baeyer-Villiger de la oxidación del tetraciclo 4a a la cetolactona 7a .	35
Esquema 8. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del tosilato tricíclico 11 .	55
Esquema 9. Mecanismo de apertura del sesquiterpeno tetracíclico 4 .	56
Esquema 10. Comparación de la estructura del hidrato 5 con el tosilato 11 .	57

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del diol 2a en CDCl ₃ .	16
Figura 2. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del dimesilato 2b en CDCl ₃ .	17
Figura 3. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del sesquiterpeno tetracíclico 4 en CDCl ₃ .	19
Figura 4. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del biciclo 6 en CDCl ₃ .	21
Figura 5. Comparación de una parte del espectro de RMN- ¹ H del biciclo 6 con el espectro irradiado en 2.49 ppm.	22
Figura 6. Espectros de RMN- ¹ H (400 MHz) de los crudos de reacción del tetraciclo 4 con KOH en metanol a los 15 minutos (1), a los 30 minutos (2), a los 45 minutos (3) y a los 60 minutos (4).	23
Figura 7. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del <i>p</i> -nitrobenzoato 2e en CDCl ₃ .	26
Figura 8. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del mesilato <i>p</i> -nitrobenzoato 2f en CDCl ₃ .	27
Figura 9. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del tetraciclo alcohol 4a en CDCl ₃ .	29
Figura 10. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del biciclo alcohol 6a en CDCl ₃ .	30
Figura 11. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) de la cetolactona 7a en CDCl ₃ .	32
Figura 12. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) de la lactona mesilato 7b en CDCl ₃ .	33
Figura 13. Estructura obtenida por difracción de rayos X de la lactona mesilato 7b .	34
Figura 14. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del crudo de la reacción del tetraciclo 4 con clorhidrato de hidroxilamina.	36
Figura 15. Modelos de mínima energía DFT B3LYP/DGDZVP de la rasteviona (1) y del tetraciclo 4 .	37
Figura 16. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) de la oxima 8a en CDCl ₃ .	38
Figura 17. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) de la semicarbazona 8c en DMSO.	39
Figura 18. Estructura obtenida por difracción de rayos X de la semicarbazona del tetraciclo 8c .	40
Figura 19. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del alcohol 9a en CDCl ₃ .	42
Figura 20. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del alcohol 9a en CDCl ₃ con D ₂ O.	43
Figura 21. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del alcohol 9b en CDCl ₃ .	43
Figura 22. Estructura obtenida por difracción de rayos X del alcohol <i>alfa</i> 9a .	44
Figura 23. Modelo molecular de mínima energía DFT B3LYP/DGDZVP del tetraciclo 4 .	45

Figura 24. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del acetato <i>alfa</i> 9c en CDCl ₃ .	46
Figura 25. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del diol <i>alfa</i> 9d en CDCl ₃ .	47
Figura 26. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del diol <i>beta</i> 9e en CDCl ₃ .	48
Figura 27. Experimento NOESY del diol <i>alfa</i> 9d en CDCl ₃ .	49
Figura 28. Experimento NOESY del diol <i>beta</i> 9e en CDCl ₃ .	49
Figura 29. Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) del tetraciclo saturado 10 en CDCl ₃ .	51
Figura 30. Estructura obtenida por difracción de rayos X del tetraciclo saturado 10 .	51
Figura 31. Espectro de RMN- ¹ H del tosilato tricíclico 11 en C ₆ D ₆ .	53

IV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos de RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de los derivados de longipineno 2a , 2b y 2e .	85
Tabla 2. Datos de RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de los morelienos 3 y 3b .	86
Tabla 3. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo mesilato 4 .	87
Tabla 4. Datos de RMN en una y dos dimensiones del biciclo mesilato 6 .	88
Tabla 5. Datos de RMN en una y dos dimensiones del mesilato <i>p</i> -nitrobenzoato 2f	89
Tabla 6. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo alcohol 4a .	90
Tabla 7. Datos de RMN en una y dos dimensiones del biciclo alcohol 6a .	91
Tabla 8. Datos de RMN en una y dos dimensiones de la cetolactona 7a .	92
Tabla 9. Datos de RMN en una y dos dimensiones de la lactona mesilato 7b .	93
Tabla 10. Datos de RMN en una y dos dimensiones de la oxima 8 .	94
Tabla 11. Datos de RMN en una y dos dimensiones de la semicarbazona 8c .	95
Tabla 12. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo alcohol <i>alfa</i> 9a .	96
Tabla 13. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo alcohol <i>beta</i> 9b .	97
Tabla 14. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo acetato mesilato 9c .	98
Tabla 15. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo diol <i>alfa</i> 9d .	99
Tabla 16. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo diol <i>beta</i> 9e .	100
Tabla 17. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo saturado 10 .	101
Tabla 18. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tosilato tricíclico 11 .	102

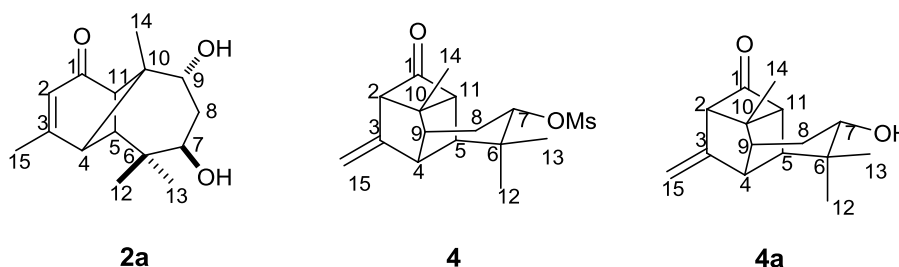
V. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

Ac ₂ O	Anhídrido acético.
AcOEt	Acetato de etilo.
Ang	Grupo angeloililo.
C ₆ D ₆	Benceno deuterado.
CDCl ₃	Cloroformo deuterado ó deuterocloroformo.
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno ó diclorometano.
CHCl ₃	Cloroformo.
COSY	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de correlación homonuclear.
DEPT	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono trece con mejora sin distorsión por transferencia de polarización.
EIMS	Espectrometría de masa por impacto electrónico.
EtOH	Etanol.
g	Gramos.
H ₂	Hidrógeno.
HETCOR	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de correlación heteronuclear.
HMBC	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de coherencia heteronuclear a múltiples enlaces.
HRESIMS	High Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry. Espectrometría de masa de alta resolución con ionización por electrospray.
IR	Infrarrojo.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.

kg	Kilogramo.
L	Litro.
MeOH	Metanol.
MHz	Megahertz.
mg	Miligramo.
mL	Mililitro.
Ms	Grupo mesilo.
MsCl	Cloruro de metansulfonilo ó cloruro de mesilo.
NOESY	Espectroscopía del Efecto Nuclear Overhauser.
p.f.	Punto de fusión.
<i>p</i> -NO ₂ BzCl	Cloruro de <i>p</i> -nitrobenzoilo.
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Pd/C	Catalizador de paladio sobre carbono.
ppm	Partes por millón.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece.
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
Sen	Grupo senecioilo.
THF	Tetrahidrofurano.
Tigl	Grupo tigloilo.
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo ó cloruro de tosilo.
UV	Ultravioleta.
δ	Delta. Desplazamiento químico.
ε	Coefficiente de extinción molar.
ν_{\max}	Frecuencia máxima.

VI. RESUMEN

Los sesquiterpenos tetracíclicos **4** y **4a** se obtienen por medio de transposiciones moleculares de algunos derivados de longipineno que a su vez se preparan del derivado de longipinendiol **2a**.

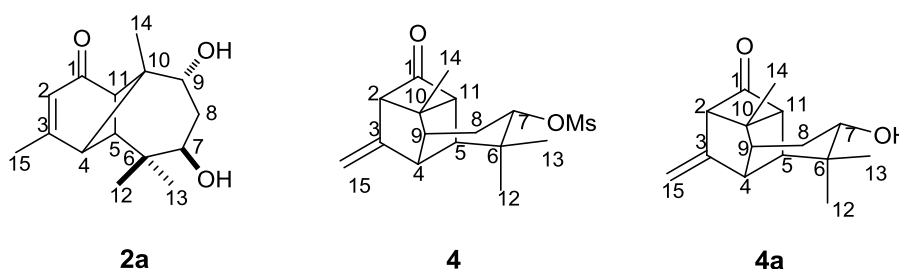


En el presente trabajo, se llevaron a cabo diversas reacciones químicas con la finalidad de evaluar el comportamiento químico de estos compuestos tetracíclicos. Se encontró que estos compuestos, además de presentar el comportamiento químico esperado de sus grupos funcionales, como en el caso de la preparación de sus oximas y sus alcoholes, poseen características adicionales debidas a la tensión de los anillos que conforman a estas moléculas que permiten la apertura del ciclo de cuatro carbonos cuando se tratan con metanol en medio alcalino para formar ésteres bicíclicos o cuando se tratan con ácido *p*-toluensulfónico formando compuestos tricíclicos, o incluso la inserción de heteroátomos dentro del ciclo de cuatro miembros, como en el caso de su oxidación de tipo Baeyer-Villiger con trióxido de cromo en medio ácido.

Palabras clave: sesquiterpenos, reactividad, ciclo de cuatro miembros, grupos funcionales.

VII. ABSTRACT

The tetracyclic sesquiterpenoids **4** and **4a** are obtained by molecular rearrangements of some longipinene derivatives which in turn are obtained from the longipinendiol derivative **2a**.

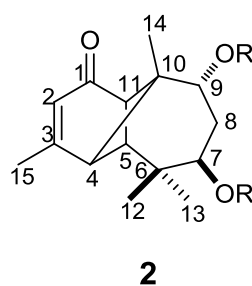
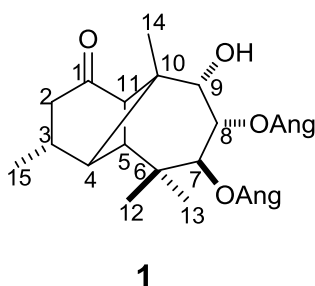


In the present work, we carried out some chemical reactions directed to evaluate the chemical behavior of these tetracyclic compounds. We found that these compounds in addition to exhibit the expected chemical behavior of its functional groups, as well as the preparation of their respective oximes and alcohols, have additional characteristics due to annular tension that permits the opening of the four membered ring when are treated with methanol in a basic medium forming bicyclic esters or when are treated with *p*-toluensulfonic acid forming tricyclic compounds, or even the insertion of heteroatoms inside the four membered ring as in the Baeyer-Villiger type oxidation with chromic trioxide.

Key words: sesquiterpenoids, reactivity, four membered ring, functional groups.

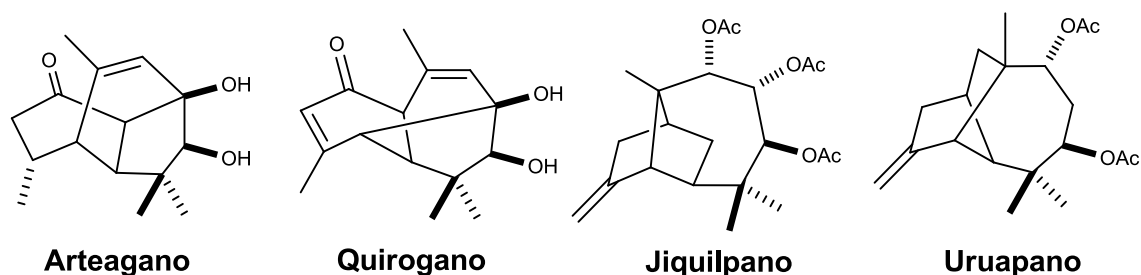
1. INTRODUCCIÓN

Las plantas pertenecientes al género *Stevia* poseen una riqueza importante en compuestos derivados del longipineno, dentro de los que destacan la rasteviona (**1**) aislada de *Stevia serrata* Cav.¹ y los diésteres del tipo de **2** aislados de las raíces de *Stevia salicifolia*,² *Stevia subpubescens* Lag.³ y *S. subpubescens* Var. *intermedia*.⁴ Las estructuras químicas de ambos compuestos han sido determinadas por medio de correlaciones químicas, sus respectivos espectros de resonancia magnética nuclear y por difracción de rayos X.⁵

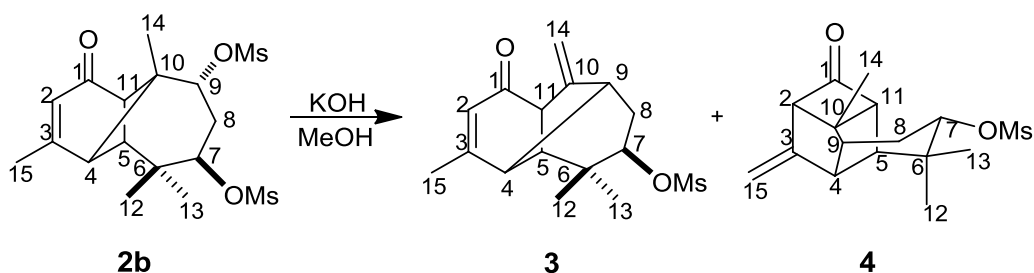


R = Ang, Tigl, Sen.

El análisis estructural y conformacional de estos compuestos reveló que cumplen con los requerimientos para llevar a cabo transposiciones moleculares,⁶ por medio de los cuales se ha logrado la preparación de nuevos tipos de sesquiterpenos, como es el caso del arteagano,⁷ el quirogano,⁸ el jiquilpano⁹ y el uruapano.¹⁰



Dentro de estos estudios se observó la formación del morelieno mesilato **3** por medio de una transposición tipo Wagner-Meerwein del dimesilato del diol **2b** por calentamiento en metanol.¹¹ Sin embargo, se ha reportado que en presencia de hidróxido de potasio se genera el sesquiterpeno tetracíclico **4** como producto principal de la transposición.¹² Las estructuras de ambos compuestos se determinaron con base en sus espectros de resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones así como por difracción de rayos X.



En trabajos recientes se ha estudiado la apertura de este sesquiterpeno tetracíclico en medio ácido y se han preparado nuevos compuestos análogos al mismo **4**,¹³ partiendo de nuevos compuestos análogos al dimesilato **2b** con diferentes sustituyentes en el carbono C-7, obteniéndose variación en los rendimientos dependiendo del compuesto del que se parte.

En el presente trabajo, se propuso evaluar el comportamiento químico del compuesto tetracíclico **4** en algunas reacciones que involucraron oxidaciones, reducciones, preparación de bases de Schiff y algunas isomerizaciones en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. Estas reacciones generaron nuevos compuestos que fueron caracterizados con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas, incluyendo experimentos de resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones, rotación específica, datos de espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de ultravioleta, masa y difracción de rayos X en algunos casos.

Los productos de reacción obtenidos permitieron hacer un análisis acerca de la reactividad del sesquiterpeno tetracíclico **4**, sobre todo por la posición que ocupan sus átomos en el espacio que permiten dirigir algunas reacciones y por la tensión del anillo de cuatro carbonos que le da propiedades características a esta molécula.

2. ANTECEDENTES

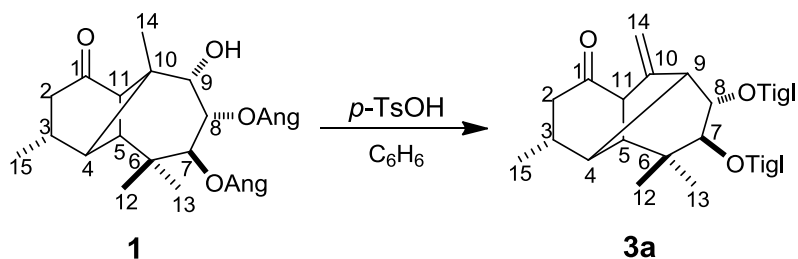
La transposición molecular de tipo Wagner-Meerwein ha tenido gran importancia dentro de la síntesis orgánica desde que fue descrita a principios del Siglo XX.¹⁴ Aún en la actualidad, esta transposición sigue siendo utilizada para la síntesis de algunos compuestos de interés en diversos ámbitos, como algunos con actividad anti-VIH;¹⁵ algunos alcaloides con estructuras policíclicas;¹⁶ sulfonamidas cíclicas con interés químico y farmacológico;¹⁷ en la preparación de nuevos derivados esteroidales;¹⁸ en la construcción del núcleo de algunos compuestos que poseen actividades distintas como nematocidas, citotóxicas, antifúngicas y antibacterianas¹⁹ así como algunas cefalostatinas con importante actividad citotóxica.²⁰

2.1. TRANSPOSICIONES DE TIPO WAGNER-MEERWEIN EN DERIVADOS DE LONGIPINENO

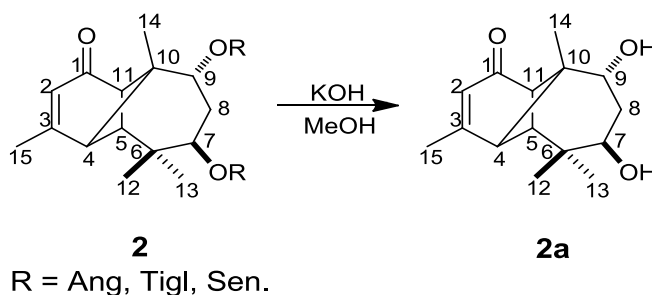
Algunas sustancias tricíclicas que presentan tensión en los anillos, como algunos derivados de longipineno, ofrecen la posibilidad de generar nuevas estructuras debido a que se pueden promover migraciones de enlaces para liberar la tensión que existe en el anillo de 4 miembros.

La rasteviona (**1**), obtenida del extracto hexánico de las raíces de *Stevia serrata*, fue uno de los primeros compuestos derivados de longipineno con el cual se llevaron a cabo estudios de transposiciones moleculares de tipo Wagner-

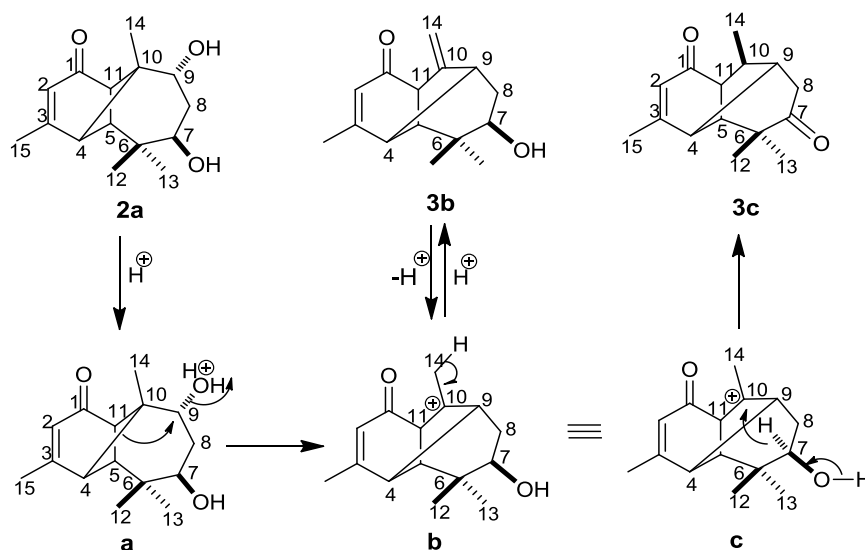
Meerwein por Román y colaboradores. Este compuesto se trató con ácido *p*-toluensulfónico generando como producto el morelieno derivado **3a**.²¹



Estos mismos estudios condujeron a evaluar la reactividad en otros compuestos análogos a la rasteviona (**1**), como en el caso del diol **2a** que se obtiene por medio de la hidrólisis alcalina del extracto hexánico de la raíz de *Stevia salicifolia*.²



La reacción del diol **2a** en presencia de ácido *p*-toluensulfónico dio como productos dos compuestos, el morelieno **3b** y la cetona **3c**.²² El mecanismo de reacción propuesto para la formación de estos productos puede observarse en el Esquema 1.



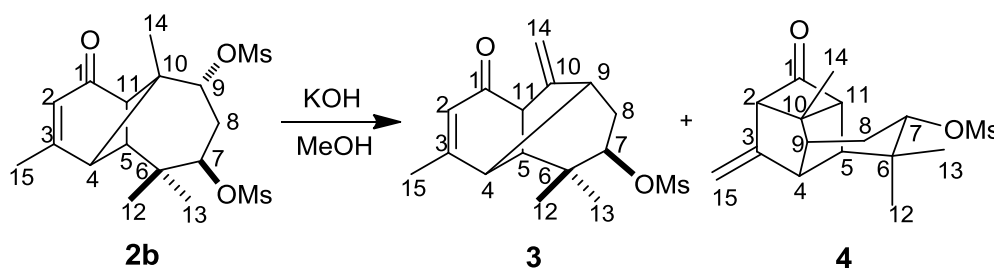
Esquema 1. Mecanismo de reacción para la formación del morenoeno **3b** y la endiona **3c**.

Como se puede apreciar, el medio ácido genera la protonación del oxhidrilo en C-9 de **2a**, lo cual favorece la migración del enlace C-4–C-10 hacia C-9 liberando la tensión del ciclo de 4 carbonos con, como se muestra en la estructura **a**, formándose el carbocatión **b**. La eliminación de un protón del metilo Me-14 da lugar al dienol **3b**. Existe también la posibilidad de una migración de hidruro del carbono C-7 hacia el carbono C-10, como se muestra en la figura **c**, debida a la coplanaridad entre estos dos carbonos y a que es asistida por el oxhidrilo en C-7, formándose de esta manera la endiona **3c**. La migración de hidruro se demostró mediante marcaje isotópico con deuterio en el carbono C-7.¹²

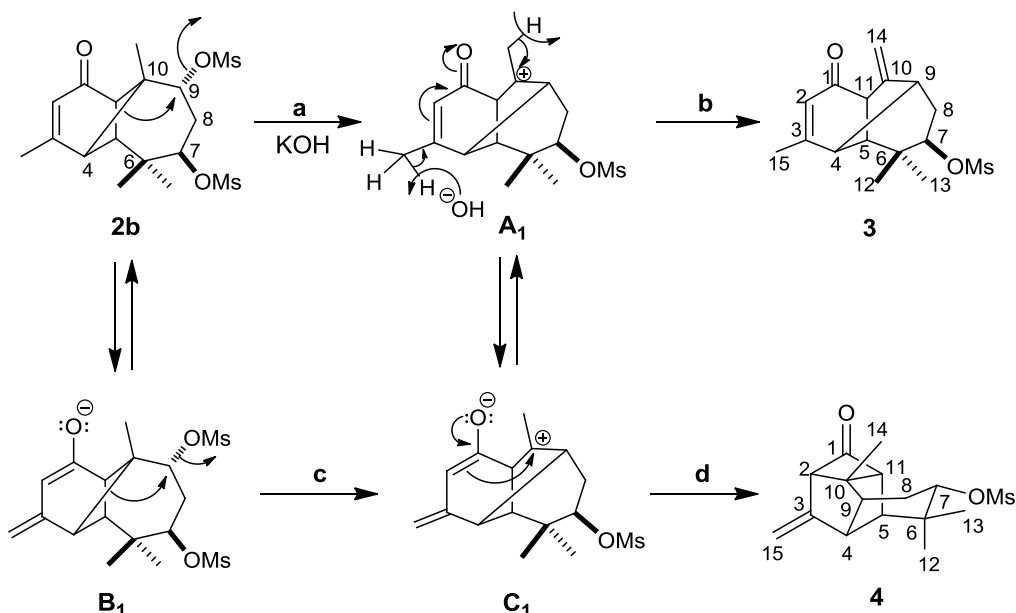
Los resultados obtenidos a partir de este experimento condujeron a probar nuevas condiciones de transposición y a demostrar la influencia de los sustituyentes para que se llevara a cabo el mismo.

2.2. TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO DEL DIOL **2b**

Para demostrar la importancia de los sustituyentes en los carbonos C-7 y C-9 se prepararon nuevos compuestos análogos al diol **2a**, como el dimesilato **2b**, el cual al tratar de cristalizarlo con metanol caliente sufrió un reordenamiento generando el morelieno **3** sin necesidad de catálisis ácida. Este proceso condujo al tratamiento de este dimesilato en condiciones ligeramente básicas utilizando NaHCO_3 obteniéndose además del morelieno **3** el sesquiterpeno tetracíclico **4** en bajo rendimiento. Sin embargo, cuando se trató el dimesilato **2b** en presencia de KOH con metanol a reflujo se obtuvo como producto mayoritario el tetraciclo **4**,²³ cuya estructura fue propuesta con base en sus datos de resonancia magnética nuclear y posteriormente se confirmó mediante difracción de rayos X.



Como una forma de explicar la formación de estos dos compuestos, se propuso un mecanismo de reacción (Esquema 2), en donde la transformación del dimesilato **2b** se lleva a cabo en dos eventos que pueden ser consecutivos o paralelos, promovida por el hecho de que en el medio alcalino tanto el dimesilato **2b** como el carbocatión **A1** pueden existir como dienolatos.



Esquema 2. Mecanismo de reacción para la formación del morelieno **3** y el sesquiterpeno tetracíclico **4**.

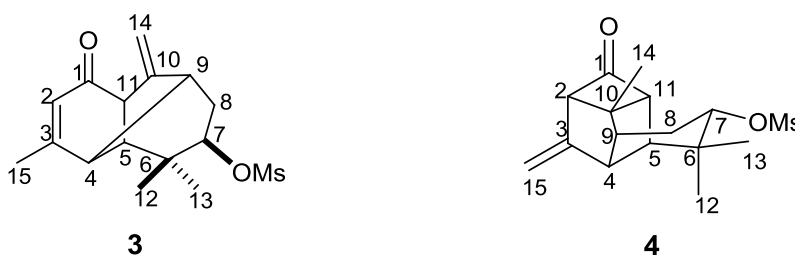
En un primer paso, se da la migración del enlace C-4–C-10 hacia C-9 promovida por la tensión que se presenta en el anillo de 4 miembros y por la característica del grupo mesilo de ser un buen grupo saliente. Esto genera la formación del carbocatión **A1**, el cual puede seguir dos caminos: si en el carbocatión ocurre una eliminación de un protón del metilo Me-14 se da lugar a la formación del morelieno **3**, el cual se forma como único producto por simple calentamiento del dimesilato **2b**. Por otro lado, en presencia de la base, paralelamente a la transposición, puede ocurrir una enolización de la ciclohexanona **B1** para generar el carbocatión dienolato **C1**, donde al regresar el par electrónico del oxígeno, los electrones del doble enlace del enol atacan al carbocatión en C-10, formándose un nuevo ciclo de cuatro miembros para generar el compuesto **4**.

Con base en este mecanismo, se hace evidente que tanto el morelieno **3** como el tetraciclo **4** proceden del mismo carbocatión **A1**, en donde la eliminación de un protón genera el morelieno **3**, en tanto que si en el equilibrio existe una

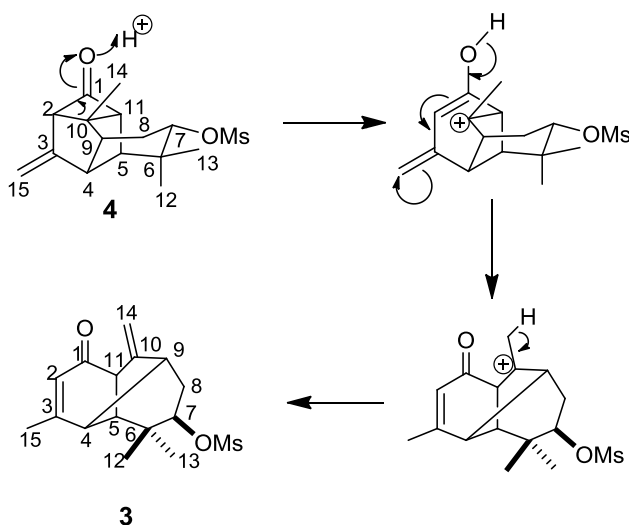
cantidad del carbocatión enolizado **C1**, el producto formado es el tetraciclo **4**. Del hecho de que de esta reacción se obtiene una mezcla de los dos productos, es claro que **A1** y **C1** están en equilibrio.

Es importante mencionar que se han probado distintas condiciones de reacción con la finalidad de mejorar el rendimiento del tetraciclo **4**, encontrándose que su tiempo óptimo de formación se da a los 15 minutos de reacción obteniéndose como producto mayoritario.¹³

El morelieno **3** y el sesquiterpeno tetracíclico **4** tienen estructuras químicas aparentemente muy diferentes; sin embargo la única diferencia entre estos dos compuestos es el enlace entre los carbonos C-2–C-10.

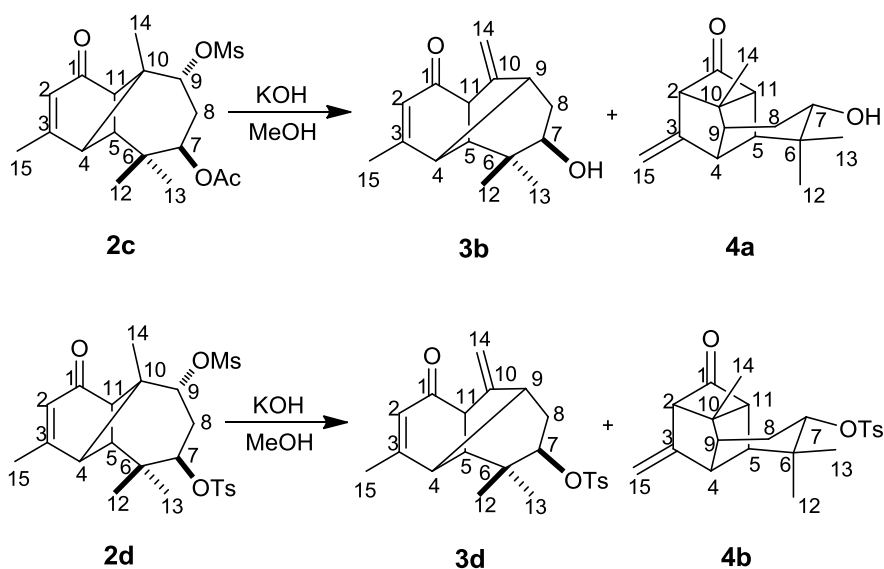


La estrecha relación existente entre estos dos compuestos se hizo evidente en un trabajo reciente,¹³ en donde el tetraciclo **4** fue sometido a reflujo en benceno con ácido *p*-toluensulfónico, lo cual generó como producto cuantitativo el morelieno **3**. El mecanismo de la apertura del ciclo de cuatro en **4** es el inverso al de su formación, en donde el enlace C-2–C-10 se rompe regresando los electrones a formar el doble enlace entre C-2–C-3 como se puede apreciar en el Esquema 3.



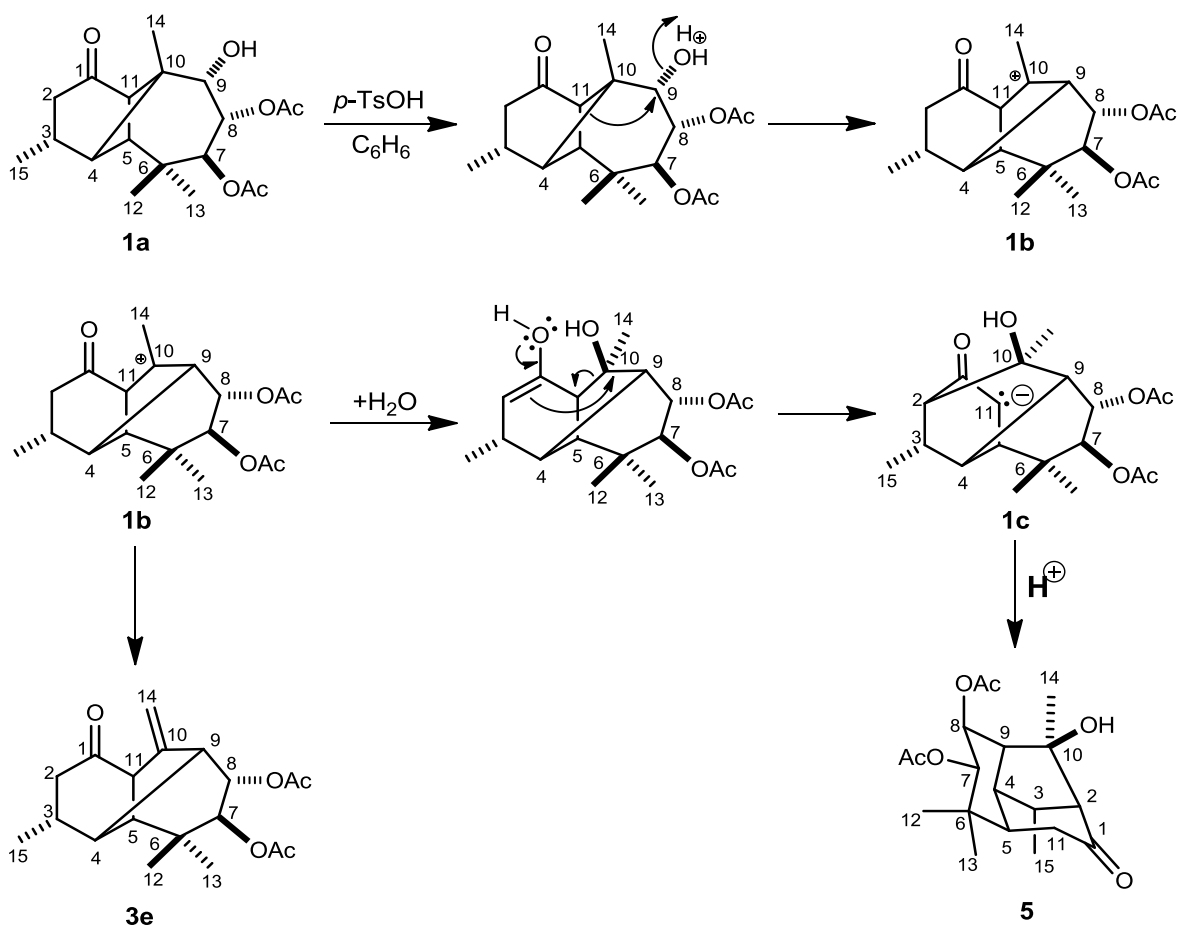
Esquema 3. Mecanismo de apertura del sesquiterpene tetracíclico **4**.

Con la finalidad de preparar nuevos compuestos análogos al sesquiterpene tetracíclico **4**, se sometieron a las mismas condiciones de transposición otros derivados de longipineno como el acetato mesilato **2c** y al tosilato mesilato **2d**, generando como productos a los morelienos **3b** y **3d** y a los sesquiterpenos tetracíclicos **4a** y **4b**, respectivamente.



Los mecanismos de reacción para la formación de los morelienos **3b** y **3d**, además de los tetraciclos **4a** y **4b** son similares a los de su análogo **4**, excepto que en el caso del acetato mesilato **2c**, en el medio alcalino se lleva a cabo la hidrólisis del grupo acetato en el carbono C-7 generándose un oxhidrilo en esta posición.

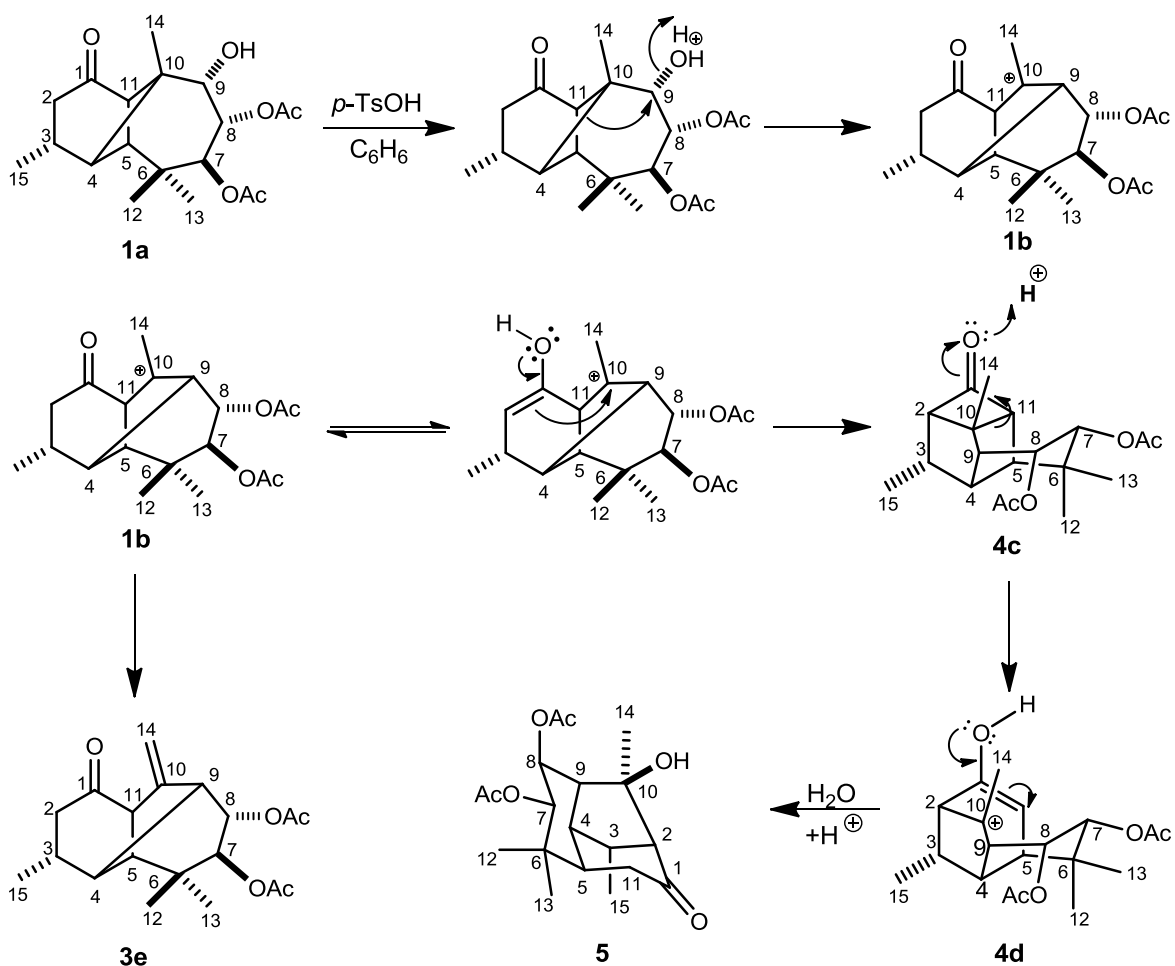
Por otro lado, en cuanto a los reordenamientos que se han estudiado en derivados de la rasteviona, el diacetato de triolona es interesante ya que se ha observado que utilizando ácido *p*-toluensulfónico se transpone para dar como productos el hidrato **5** y la enona **3e**.¹² El mecanismo de la formación de estos dos compuestos se detalla en el Esquema 4.



Esquema 4. Mecanismo de reacción para la formación del hidrato **5**.

El hidrato **5** proviene probablemente de un doble reordenamiento, como se muestra en el Esquema 4, en el que primeramente ocurre una migración del enlace C-4–C-10 hacia C-9 en el diacetato de triolona **1a** para generar el carbocatión **1b**. Esta especie puede perder un protón para dar el producto de reordenamiento tipo Wagner-Meerwein **3e** o sufrir una hidratación en C-10 para generar el hidrato **5**.

Como se puede observar también en el Esquema 4, se ha propuesto que la formación del hidrato **5** procede con la formación del carbanión **1c**, el cual adquiere un protón del medio ácido para estabilizarse y generar el hidrato. Por otro lado, en otro trabajo²⁴ se sugirió que la formación del hidrato no procede directamente del carbanión sino que se propone un intermediario análogo al sesquiterpeno tetracíclico **4**, como se aprecia en el Esquema 5, en donde el carbocatión **1b** puede existir en su forma enólica, donde al regresar el par electrónico del oxígeno, se genera el ataque hacia el carbocatión en C-10, formándose el tetraciclo intermediario **4c** el cual se abre formando el enol **4d** con un carbocatión en C-10, en donde se adiciona una molécula de agua además de un protón en la posición C-11 cuando el oxígeno regresa su par electrónico.



Esquema 5. Mecanismo de reacción para la formación del hidrato 5 con un tetraciclo como intermediario.

3. JUSTIFICACIÓN

La importancia y trascendencia de este proyecto radica en la contribución que se pretende realizar al conocimiento de la química de las transposiciones tipo Wagner-Meerwein en derivados de longipineno aislados de *Stevia salicifolia* Cav. Específicamente, este estudio se enfocó en ampliar los conocimientos acerca del sesquiterpeno tetracíclico **4**, cuya estructura es sumamente interesante pues presenta cuatro ciclos con una tensión angular importante y, a pesar de esto, el compuesto existe como cristales y es muy estable en condiciones normales de presión y temperatura, lo que permite someterlo a diferentes condiciones de reacción y así poder evaluar su reactividad y obtener nuevos derivados.

Por otro lado, los estudios en la reactividad de **4** pueden ayudar a entender mejor la formación de algunos productos obtenidos por transposiciones moleculares en algunos derivados de longipineno, como en el caso del hidrato **5**, ya que se ha propuesto una estructura análoga a **4** como intermediario en la formación de este hidrato.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo distintas reacciones en el sesquiterpeno tetracíclico **4** que permitan ayudar a comprender la complejidad de la estructura de este compuesto por medio del análisis estructural de los productos obtenidos.

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Obtener el diol **2a** por medio de los procedimientos descritos,²³ que servirá como materia prima para la preparación los tetraciclos **4** y **4a**.
2. Someter el tetraciclo alcohol **4a** bajo condiciones de oxidación con CrO₃.
3. Preparar la oxima del tetraciclo **4** por medio de su reacción con clorhidrato de hidroxilamina.
4. Promover la reducción del grupo carbonilo del tetraciclo **4** con borohidruro de sodio.
5. Llevar a cabo la reducción del doble enlace del tetraciclo **4** mediante hidrogenación catalítica en paladio/carbono.
6. Promover la ruptura del enlace C-10–C-11 del sesquiterpeno tetracíclico saturado en medio ácido para preparar un compuesto análogo al hidrato **5**.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. PREPARACIÓN DEL TETRACICLO 4

5.1.1. Obtención del diol 2a

Primeramente, se obtuvo el extracto hexánico de 2.5 kg de raíces secas y molidas de *Stevia salicifolia*. La hidrólisis alcalina de este extracto generó el diol **2a**, que se identificó con ayuda de su espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 1, Tabla 1) y su punto de fusión de 183-184 °C. Dichos datos coincidieron con los descritos en la literatura.²³

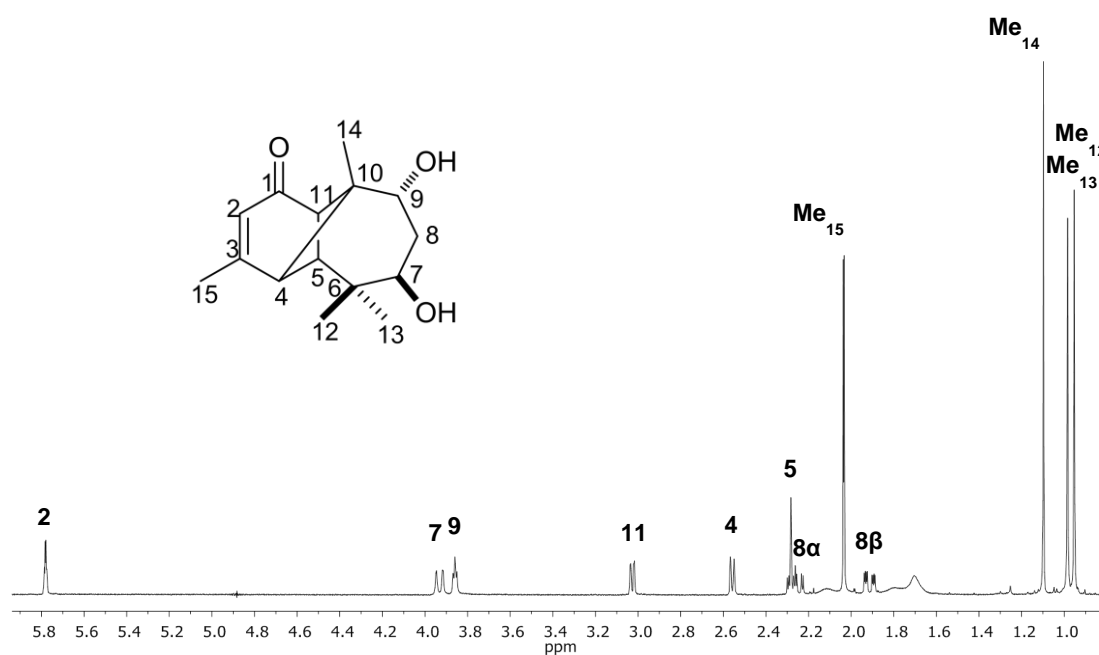


Figura 1. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del diol **2a** en CDCl₃.

5.1.2. Obtención del dimesilato **2b**

A partir del diol **2a** se preparó el dimesitato derivado **2b** para lo cual se utilizó cloruro de metansulfonilo y piridina como disolvente y catalizador de la reacción. Se obtuvieron cristales blancos en forma de agujas cuyos datos de punto de fusión (134-135 °C) y de RMN-¹H (Figura 2, Tabla 1) coincidieron con los descritos en trabajos previos.¹²

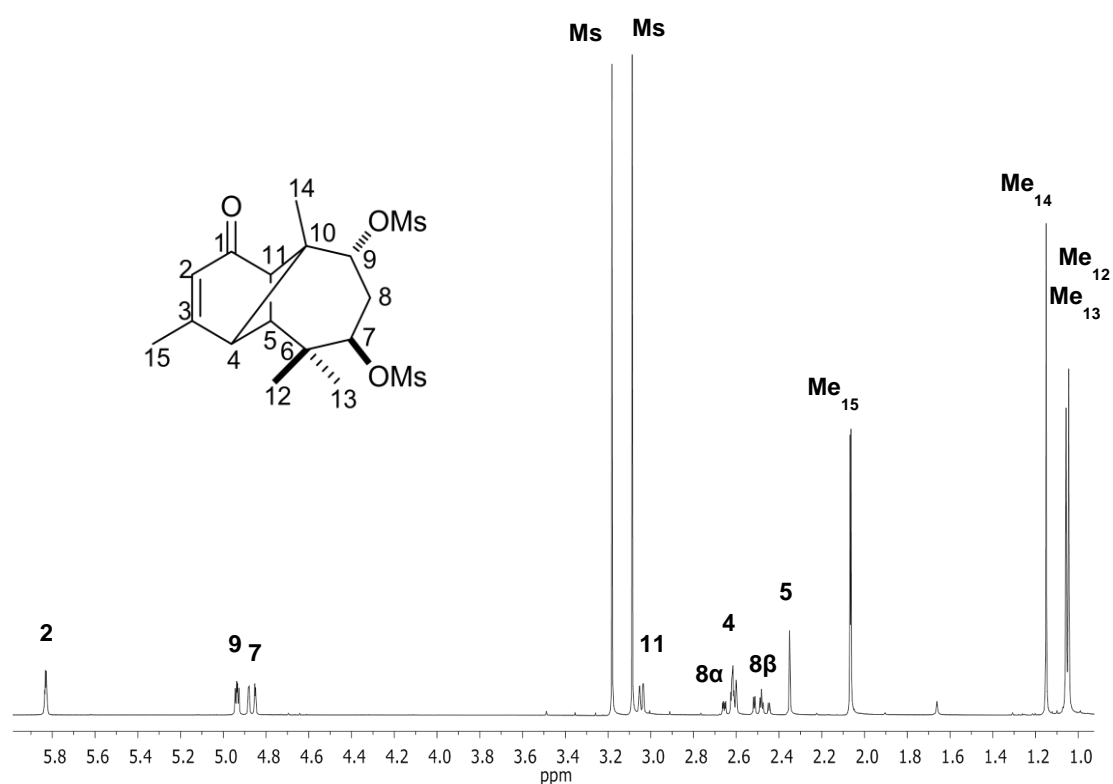
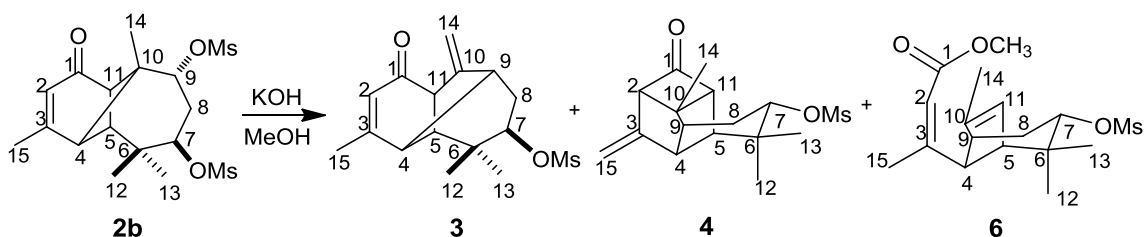


Figura 2. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del dimesilato **2b** en CDCl₃.

5.1.3. Transposición del dimesilato **2b**

Para obtener una cantidad suficiente del tetraciclo **4**, el dimesilato **2b** se sometió bajo las condiciones descritas optimizadas para la formación del compuesto **4**.¹³ La reacción generó los productos esperados: el sesquiterpeno tetracíclico **4** como producto mayoritario (31% de rendimiento) y el morelieno mesilato **3** (1% de rendimiento). Sin embargo, por medio del análisis por cromatografía en placa fina y RMN de las fracciones obtenidas de la columna cromatográfica realizada para la separación de los productos de la reacción, se identificó un compuesto bicíclico caracterizado como **6** (18% de rendimiento) cuya discusión se presenta más adelante.



El sesquiterpeno tetracíclico **4** se obtuvo como cristales blancos con un punto de fusión de 154-156 °C. Su espectro de RMN-¹H (Figura 3, Tabla 3) mostró dos señales dobles en δ 4.89 ($J = 1.2$ Hz) y δ 4.77 ($J = 1.2$ Hz) para los hidrógenos vinílicos H-15 y H-15'. En la región de los protones base de oxígeno se observó en 4.33 ppm una señal doble de dobles ($J = 11.1, 6.3$ Hz) que se asignó al hidrógeno base de mesilo H-7. Los hidrógenos *alfa* al carbonilo H-2 y H-11 mostraron dos señales dobles acopladas entre sí en δ 3.31 ($J = 7.4$ Hz) y δ 2.80 ($J = 7.4$ Hz). La señal simple característica del metilo del mesilo se observó en 3.02 ppm. Las señales de los hidrógenos H-4 y H-5 se observaron como señales simples en 2.97 y 2.09 ppm respectivamente. En δ 2.26 se observó la señal del hidrógeno metilénico H-8 α como una *ddd* ($J = 14.0, 6.3, 3.3$ Hz) y el H-8 β también como una *ddd* ($J = 14.0, 11.1, 3.1$ Hz) en 2.03 ppm. Finalmente, en la región de los metilos se observaron señales

simples en 1.41, 1.08 y 1.01 ppm correspondientes a los metilos Me-14, Me-12 y Me-13 respectivamente.

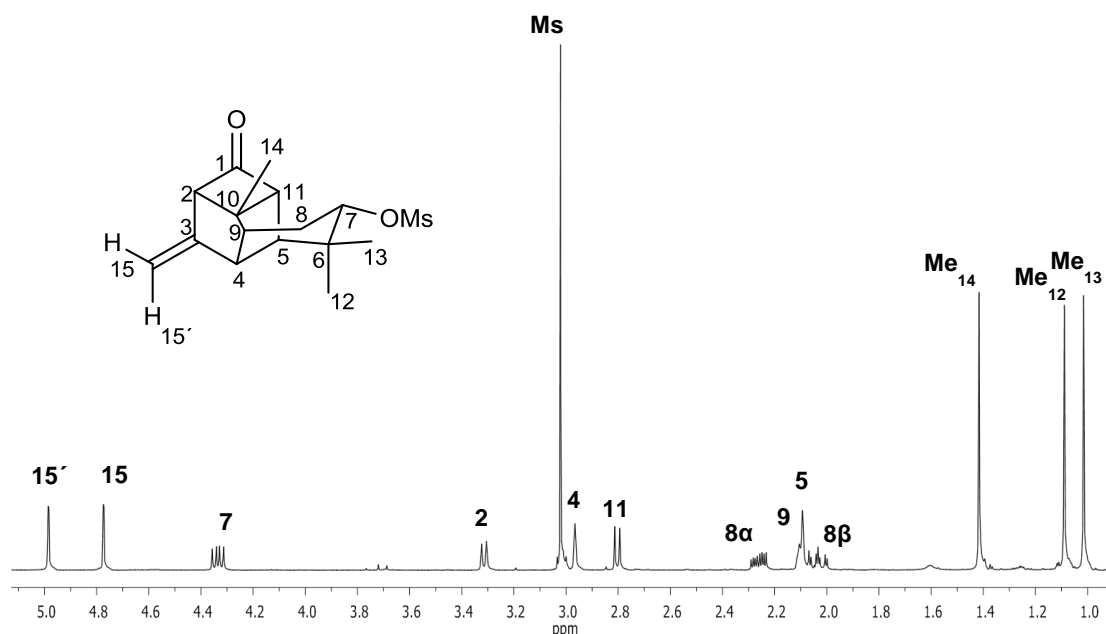
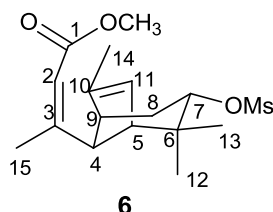


Figura 3. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del sesquiterpeno tetracíclico **4** en CDCl₃.

Del espectro anterior, es importante destacar que las señales de los hidrógenos *alfa* al carbonilo H-2 y H-11 son características de este compuesto tetracíclico ya que se acoplan en “W”. Además, debido a que los hidrógenos metínicos H-4 y H-5 presentan un ángulo dihedral cercano a 90°, al igual que el ángulo entre H-5 y H-11, se observan señales simples²⁵ tanto para H-4 como para H-5.

Así mismo, se obtuvo el espectro de RMN-¹³C, cuyos datos coincidieron con los descritos en trabajos previos.^{13, 23} Los datos espectroscópicos de RMN en una y dos dimensiones como COSY, HETCOR y NOESY se encuentran detallados en el apartado asignado a las tablas de espectros.

5.2. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO BICÍCLICO **6**



Como se mencionó anteriormente, durante la purificación del tetraciclo **4** se detectó un compuesto proveniente de la reacción del dimesilato **2b** con KOH que no había sido descrito. Se obtuvieron 8 mg que fueron suficientes para aislarlo y caracterizarlo. Con ayuda de los espectros de resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones como ¹H, ¹³C, DEPT, COSY y HMBC (Tabla 4) se propuso la estructura para el derivado **6**.

En el espectro EIMS de este compuesto **6** se observó el ion 342 [M]⁺. En el espectro de infrarrojo se observó una banda en 1714 cm⁻¹ característica de carbonilos de tipo éster α, β insaturado y una banda en 1171 cm⁻¹ típica del grupo mesilo. Por medio del experimento DEPT se determinó la fórmula molecular C₁₅H₂₈ que se comparó con la fórmula molecular general de los compuestos bicíclicos saturados C_nH_{2n-2}. De esta manera, se propuso que se trataba de un compuesto con estructura bicíclica. También en este experimento se corroboró la presencia del carbonilo de éster por la señal que se observó en 167.1 ppm; dos carbonos vinílicos cuaternarios cuyas señales se observaron en 158.9 y 141.4 ppm y dos carbonos metínicos también de naturaleza vinílica en 123.1 y 114.7 ppm respectivamente, además de un metilo unido a oxígeno en 50.9 ppm.

En su espectro de RMN-¹H (Figura 4, Tabla 4) se observaron dos señales múltiples en la región de los hidrógenos vinílicos en 5.42 y 5.34 ppm y se confirmó la presencia de un éster metílico con la señal observada en 3.67 ppm. También se identificó la presencia de dos metilos vinílicos por las señales

en 2.13 y 1.79 ppm cuyas integrales correspondieron a 3 hidrógenos cada una. El resto de las señales mostraron un patrón similar a las del sesquiterpeno tetracíclico **4**.

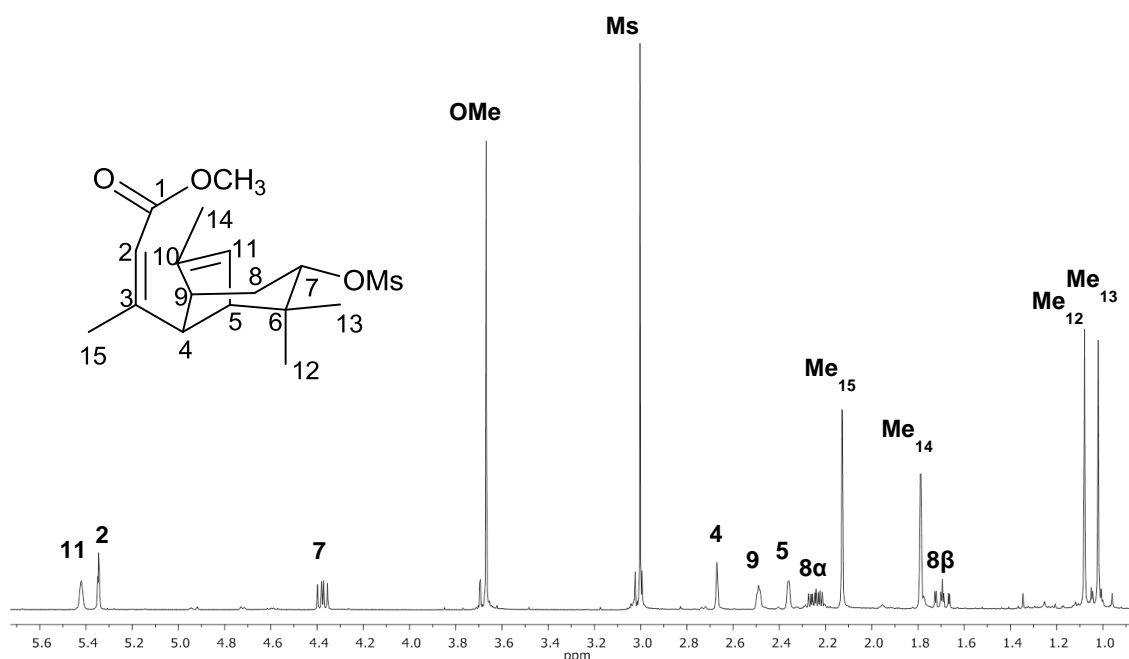


Figura 4. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del biciclo **6** en CDCl₃.

En el experimento HMBC se observaron algunas correlaciones como las de los hidrógenos C-2, C-4, C-5, C-9 y C-11 que permitieron confirmar tanto la estructura como las asignaciones de los espectros. Dichas conectividades se muestran en la Tabla 4.

A pesar de que los carbonos vinílicos C-2 y C-11 mostraron conectividad a dos enlaces con el carbono C-4, la correlación que se observó entre C-2 y el metilo Me-15 permiten distinguir claramente a uno del otro, además de las otras conectividades que mostró el carbono C-11 con los carbonos C-5 y C-9.

Para tener aún mayor certeza en cuanto a la asignación del espectro de RMN de hidrógeno se realizó un experimento de RMN-¹H de irradiación selectiva, en donde se excitó el núcleo que absorbe en 2.49 ppm. Dicha señal

desapareció al igualarse las poblaciones de los espines nucleares, de manera que se observó un cambio en las señales asignadas a los protones metilénicos H-8 α y H-8 β cuya multiplicidad cambió de *ddd* a *dd* (Figura 5). De esta manera se demostró el acoplamiento que existe entre los hidrógenos H-9 y los hidrógenos metilénicos y se pudo definir que la señal en 2.49 ppm está correctamente asignada, ya que no se observaron correlaciones en el experimento COSY que ayudaran a identificar esta señal.

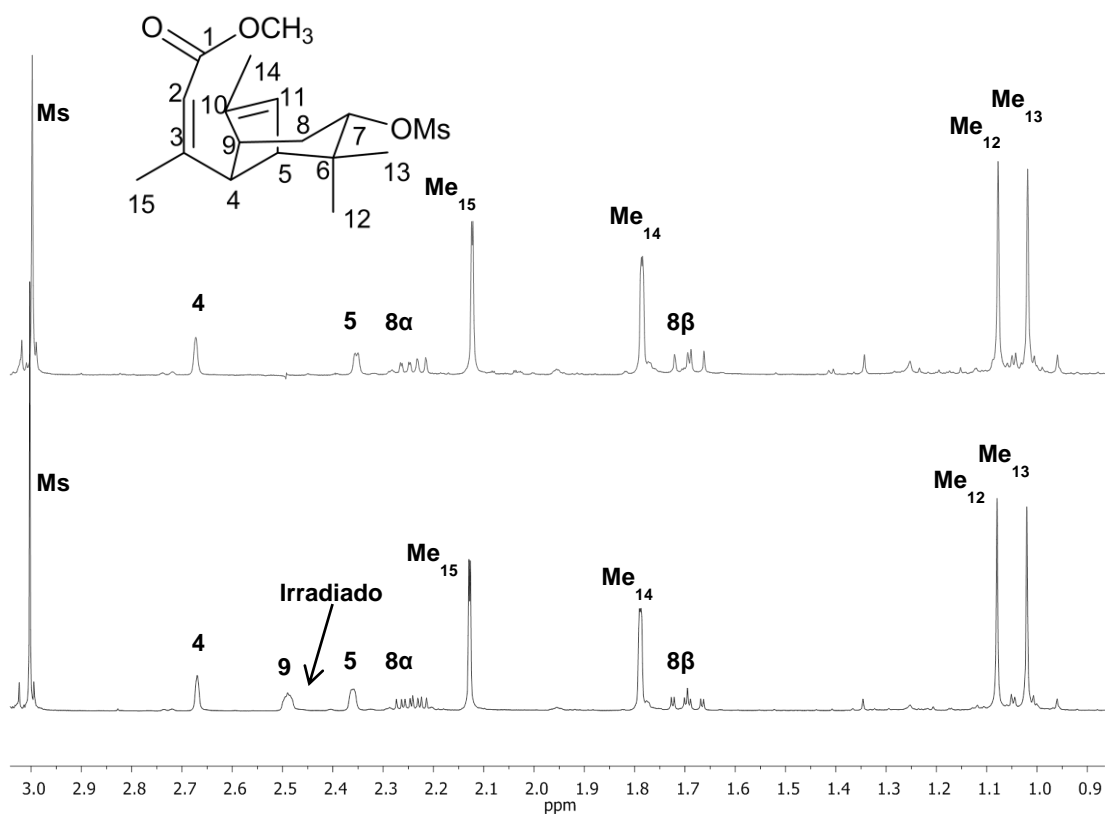


Figura 5. Comparación de una parte del espectro de RMN-¹H del bicyclo **6** (abajo) con el espectro irradiado en 2.49 ppm (arriba).

5.2.1. Mecanismo de reacción para la formación sesquiterpeno bicíclico **6**

Debido a la similitud de la estructura con el tetraciclo **4** y al parecido en el espectro de RMN-¹H en algunas señales, se pensó que el compuesto bicíclico **6** provenía de la apertura del tetraciclo **4** generado durante la transposición del dimesilato **2b**. Para demostrar esta hipótesis, el compuesto **4** se trató por separado con KOH en metanol durante una hora y se tomaron alícuotas de 0.05 mL que se analizaron por medio de RMN-¹H. A los 15 minutos de reacción se hizo evidente la formación del biciclo **6** que fue aumentando en cantidad con el paso del tiempo hasta llegar a una proporción 2:1 con respecto al tetraciclo **4** a los 60 minutos de reacción. De esta manera se hizo evidente que el biciclo **6** se forma a partir del tetraciclo **4** con KOH en metanol. Los espectros de RMN-¹H de las alícuotas analizadas se encuentran en la Figura 6.

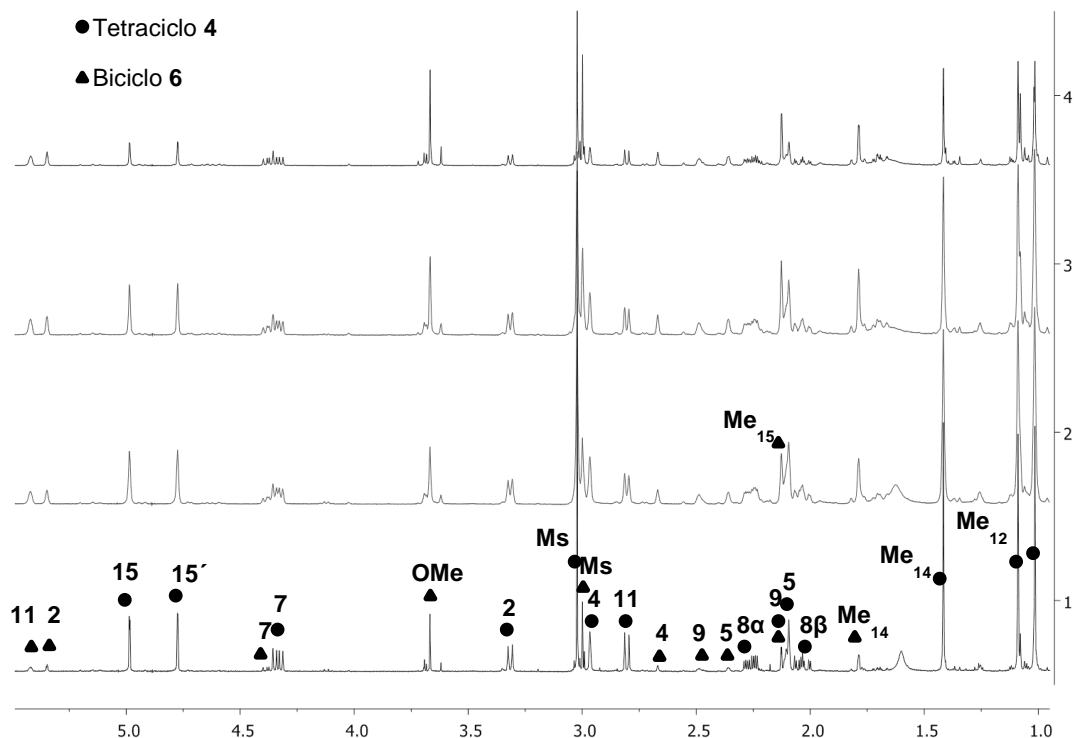
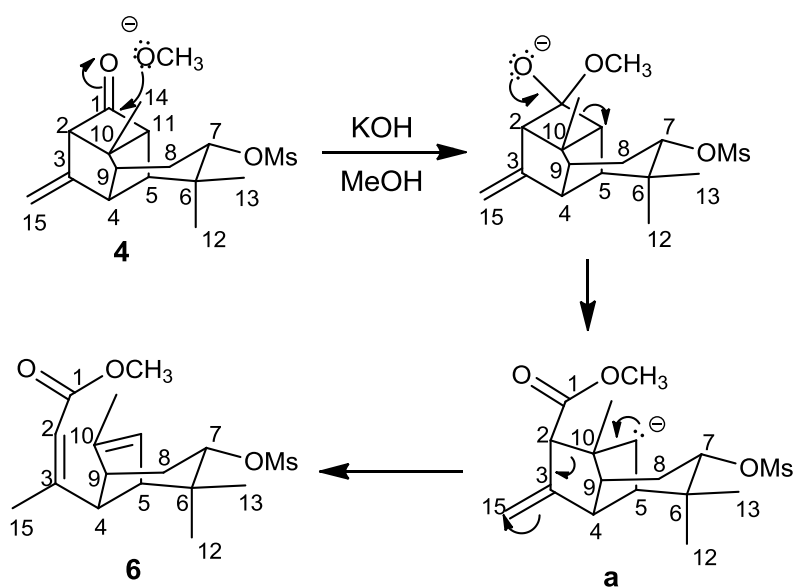


Figura 6. Espectros de RMN-¹H (400 MHz) de los crudos de reacción del tetraciclo **4** con KOH en metanol a los 15 minutos (1), a los 30 minutos (2), a los 45 minutos (3) y a los 60 minutos (4).

Una vez que se demostró que el tetraciclo **4** se abre en medio alcalino para formar el biciclo **6**, se pudo proponer un mecanismo de reacción que se muestra en el Esquema 6. En el medio alcalino y con la presencia del metanol se genera una pequeña cantidad del ion metóxido que ataca nucleofílicamente al carbonilo del tetraciclo **4**. Cuando el oxígeno regresa su par electrónico, genera el carbanión **a** en donde puede ocurrir que los electrones se muevan hacia el carbono C-10 y se forme un doble enlace en esta posición generando la ruptura del enlace C-2–C-10 y la formación de un nuevo doble enlace entre los carbonos C-2–C-3. Este evento genera el movimiento de los electrones hacia C-15 formándose de esta manera el metilo Me-15.

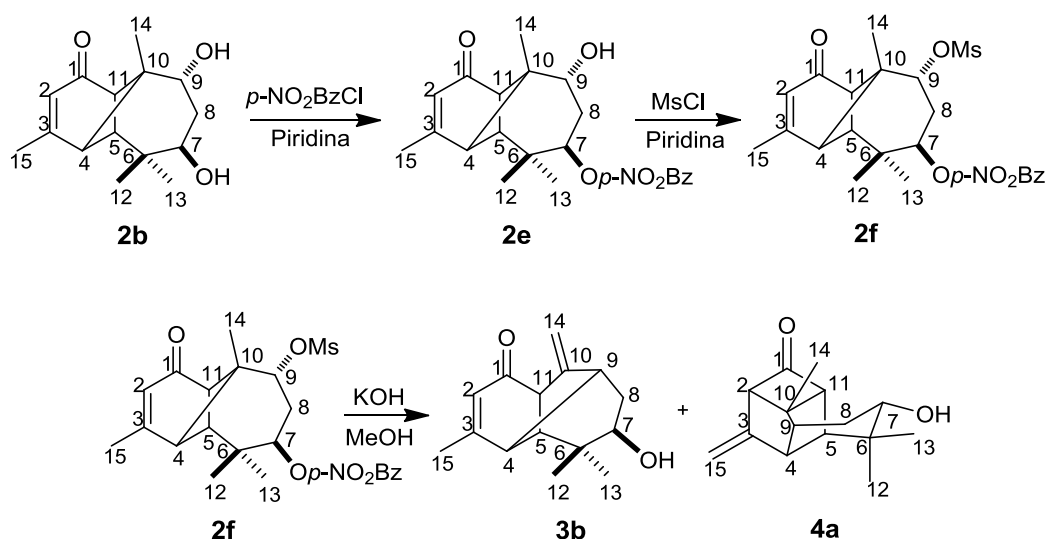


Esquema 6. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del biciclo **6**.

5.3. PREPARACIÓN DEL TETRACICLO ALCOHOL **4a**

5.3.1. Obtención del *p*-nitrobenzoato del diol **2e**

Con el objetivo de mejorar el rendimiento en la obtención del sesquiterpeno tetracíclico alcohol **4b**, se propuso partir de una materia prima distinta a la reportada para la obtención de este compuesto.¹³ La metodología consistió en la preparación de un nuevo derivado de longipineno, como el *p*-nitrobenzoato mesilato **2f**, el cual se pensó que sufriría una hidrólisis del grupo *p*-nitrobenzoilo para generar un alcohol en la posición C-7 paralelamente a la transposición, a su vez, favorecida por el grupo mesilo en C-9. Para lograr esto, primeramente se preparó el *p*-nitrobenzoato **2e**.



El compuesto **2e** se identificó por su espectro de RMN-¹H (Figura 7, Tabla 1) y sus datos coincidieron con los descritos en trabajos previos.³

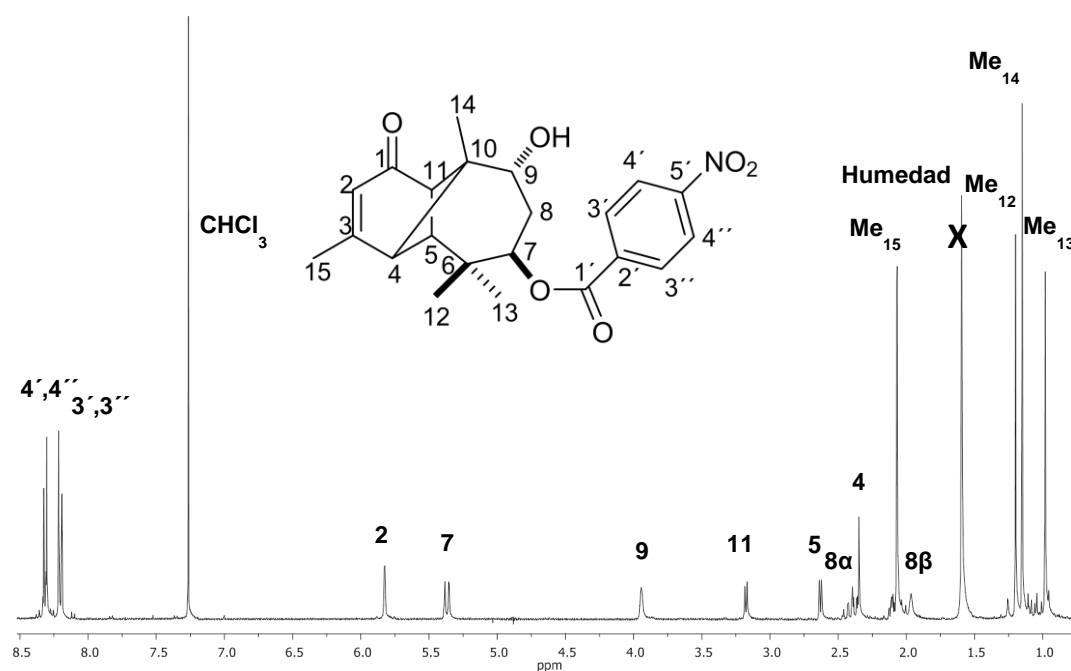


Figura 7. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del *p*-nitrobenzoato **2e** en CDCl₃.

5.3.2. Obtención del mesilato *p*-nitrobenzoato del diol **2f**

El compuesto **2e** se trató con cloruro de metansulfonilo en presencia de piridina. El producto se identificó como el mesilato *p*-nitrobenzoato **2f** que se obtuvo como cristales en forma de agujas con un punto de fusión de 141-142 °C con un 77% de rendimiento.

En su espectro EIMS se observó el ion 382 [M-MsO]⁺. El espectro de infrarrojo se observaron bandas de estiramientos de carbonilo de éster en 1724 cm⁻¹ y dos bandas en 1677 y 1611 cm⁻¹ característicos de cetonas α, β insaturadas. Además, en 1529 cm⁻¹ se observó una banda de estiramiento de carbonos aromáticos, en 1345 cm⁻¹ una banda de estiramiento de enlace N-O y 1177 cm⁻¹ una banda característica del grupo mesilo.

En el espectro de RMN-¹³C (Tabla 5) se observaron dos señales de carbonilos, una en 201.9 ppm correspondiente al carbonilo de cetona y otra en

163.8 ppm asignada al carbonilo de éster del *p*-nitrobenzoilo. En la región de los carbonos aromáticos se observaron dos señales en δ 130.7 y 123.6 que se asignaron a los carbonos del anillo aromático del *p*-nitrobenzoilo. También fue importante la señal en 39.3 ppm que se asignó al metilo del grupo mesilo.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 8, Tabla 5) se identificaron las señales de los hidrógenos aromáticos en δ 8.20 (d, $J = 9.0$ Hz) y 8.31 (d, $J = 9.0$ Hz) además de la señal del metilo del grupo mesilo en 3.30 ppm. El resto de las señales mantuvo el mismo patrón para los derivados del longipinendiol **2a**.

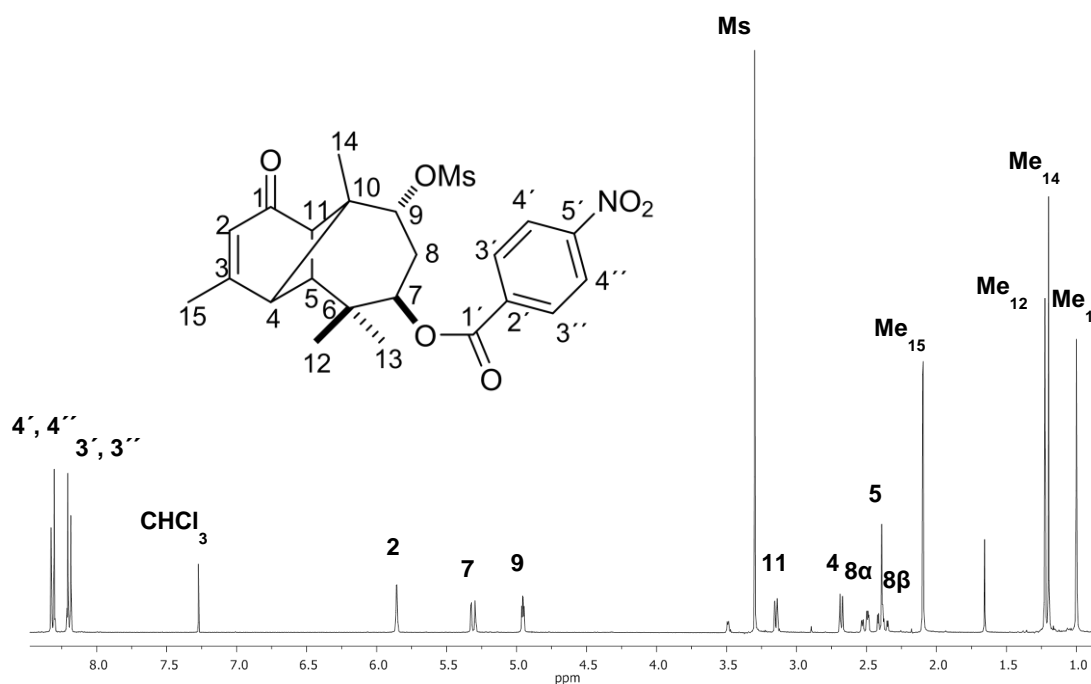
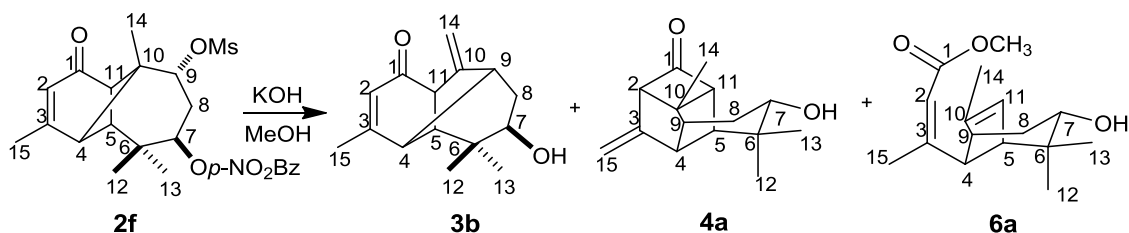


Figura 8. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del mesilato *p*-nitrobenzoato **2f** en CDCl₃.

5.3.3. Transposición del mesilato *p*-nitrobenzoato **2f**



La reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones empleadas para la transposición del dimesilato **2b**. El crudo de reacción se sometió a cromatografía en columna en donde se lograron obtener 3 compuestos: el morelieno alcohol **3b** con un 6% de rendimiento, el alcohol tetracíclico **4a** con un 33% de rendimiento y un compuesto análogo al biciclo **6** que fue caracterizado como el biciclo alcohol **6a** (7% de rendimiento). Cabe mencionar que paralelamente a la transposición se llevó a cabo la hidrólisis del *p*-nitrobenzoilo generando un oxhidrilo en todos los productos de reacción.

El tetraciclo alcohol **4a** se obtuvo como un sólido blanco de apariencia algodonosa con un punto de fusión de 104-105 °C. Su espectro de masa mostró el ion 233 [M+1]⁺. En su espectro de infrarrojo se observaron dos bandas características: una en 3617 cm⁻¹ debida a estiramientos del grupo OH y una en 1763 cm⁻¹ del carbonilo de cetona. En su espectro de RMN-¹³C (Tabla 6) se observó una señal de carbonilo de cetona en 201.3 ppm y una señal de carbono base de alcohol en 70.6 ppm.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **4a** (Figura 9, Tabla 6) se observó el mismo patrón de señales que para su análogo mesilato **4**, con la única diferencia significativa del desplazamiento hacia campo alto de la señal del hidrógeno base de oxígeno H-7 que se observó en 3.36 ppm.

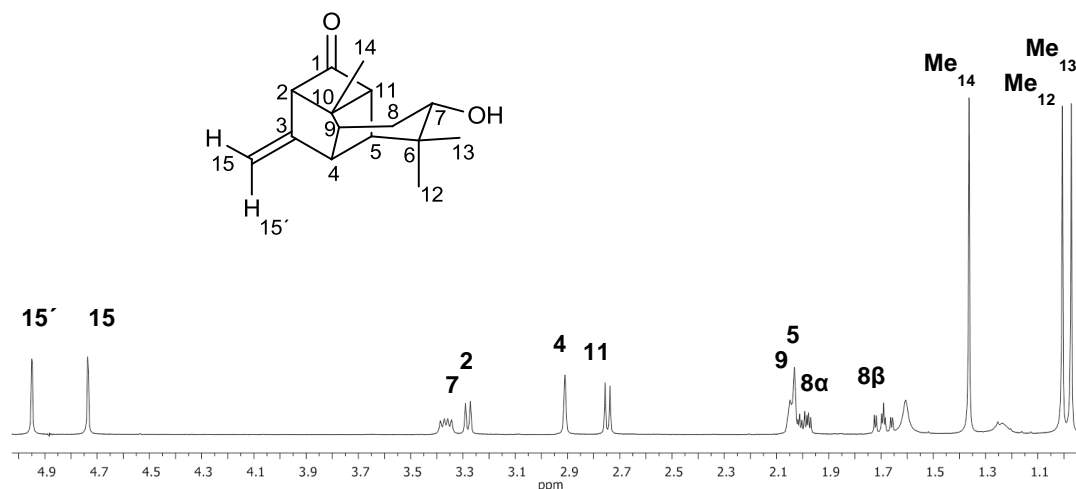


Figura 9. Espectro de RMN- ^1H (400 MHz) del tetraciclo alcohol **4a** en CDCl_3 .

5.4. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO BICÍCLICO **6a**

El producto bicíclico **6a** se obtuvo como un aceite incoloro. La similitud en el espectro de RMN- ^1H de este compuesto **6a** (Figura 10, Tabla 7) con el del biciclo **6** descrito anteriormente hizo suponer el parecido entre estos dos compuestos, la única diferencia significativa se observó desde luego con la ausencia de la señal del mesilo alrededor de 3 ppm y con el desplazamiento a campo alto de la señal del hidrógeno base de oxígeno que se ubicó en 3.36 ppm. El espectro de RMN- ^{13}C (Tabla 7) también fue muy similar al del compuesto **6**.

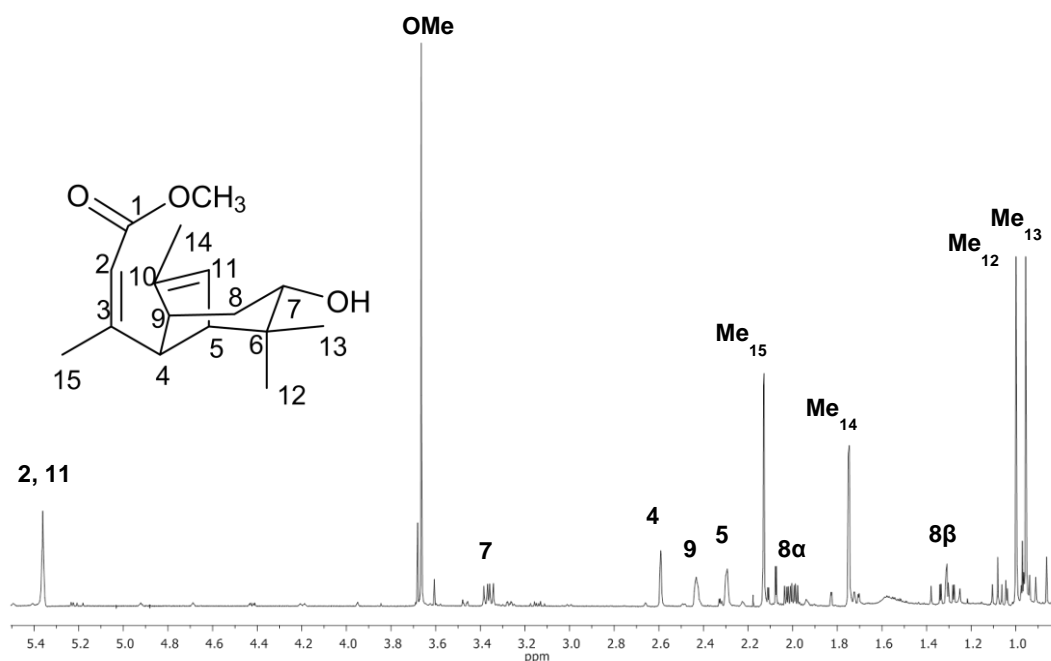


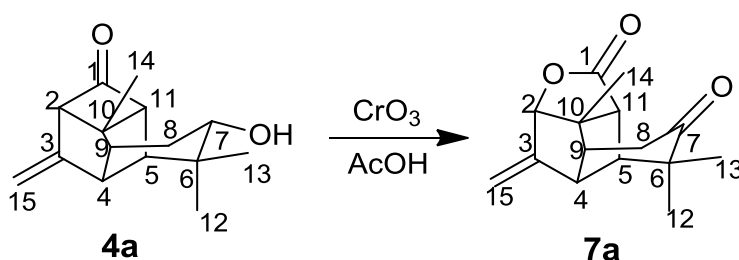
Figura 10. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del biciclo alcohol **6a** en CDCl₃.

Con la identificación de este producto de reacción **6a** quedó demostrado que el sesquiterpeno tetracíclico **4** y su análogo **4a** se abren en medio alcalino en presencia del ion metóxido con la ruptura de los enlaces C-1–C-11 para generar un compuesto de estructura bicíclica.

5.5. REACCIONES EN EL SESQUITERPENO TETRACÍCLICO 4

5.5.1. OXIDACIÓN CON CrO₃

El sesquiterpeno tetracíclico **4a**, que se preparó en trabajos previos,¹³ presenta un grupo oxhidrilo en la posición 7. En este trabajo se propuso oxidar este alcohol secundario con CrO₃ en ácido acético de acuerdo a un procedimiento empleado en un derivado de rasteviona descrito en un trabajo previo.²⁶ De esta reacción se esperaba obtener la cetona correspondiente, sin embargo además de oxidarse el carbono C-7, se introdujo un átomo de oxígeno en el anillo de 4 miembros. La cetolactona **7a** se obtuvo como único producto de la reacción y fue caracterizada con base en sus propiedades físicas y espectrosópicas.



En el espectro HREIMS se observó el ion m/z 246.1241 [M]⁺ (calc. 246.1250). Su espectro de infrarrojo mostró una banda de absorción en 1770 cm⁻¹ característica de carbonilo de éster además de la banda en 1710 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo de cetona. En el espectro de RMN-¹³C (Tabla 5) se observaron dos señales de carbonilos en 212.1 y 178.4 ppm, la primera de tipo cetona y la segunda de tipo éster a juzgar por los desplazamientos químicos.

En el espectro de RMN-¹H de la cetolactona **7a** (Figura 11, Tabla 8) se observó una señal en 4.61 ppm que se asignó al hidrógeno H-2, mientras que

la señal en 3.23 ppm fue asignada al hidrógeno *alfa* al carbonilo H-11. Las señales *dd* en δ 2.39 ($J = 17.9, 1.7$ Hz) y δ 2.75 ($J = 17.9, 5.2$ Hz) se asignaron a los hidrógenos metilénicos *alfa* al carbonilo H-8 α y H-8 β respectivamente. La diferenciación de los metilos Me-12 y Me-13 se realizó con base en el experimento NOESY en donde se identificó la interacción en el espacio entre H-11 y el metilo Me-13 y entre H-4 y el metilo Me-12. Este último análisis, al mismo tiempo que permitió identificar inequívocamente la señal del hidrógeno H-11, ayudó también a establecer la posición del cierre de la lactona, gracias a los desplazamientos químicos de H-2 y H-11.

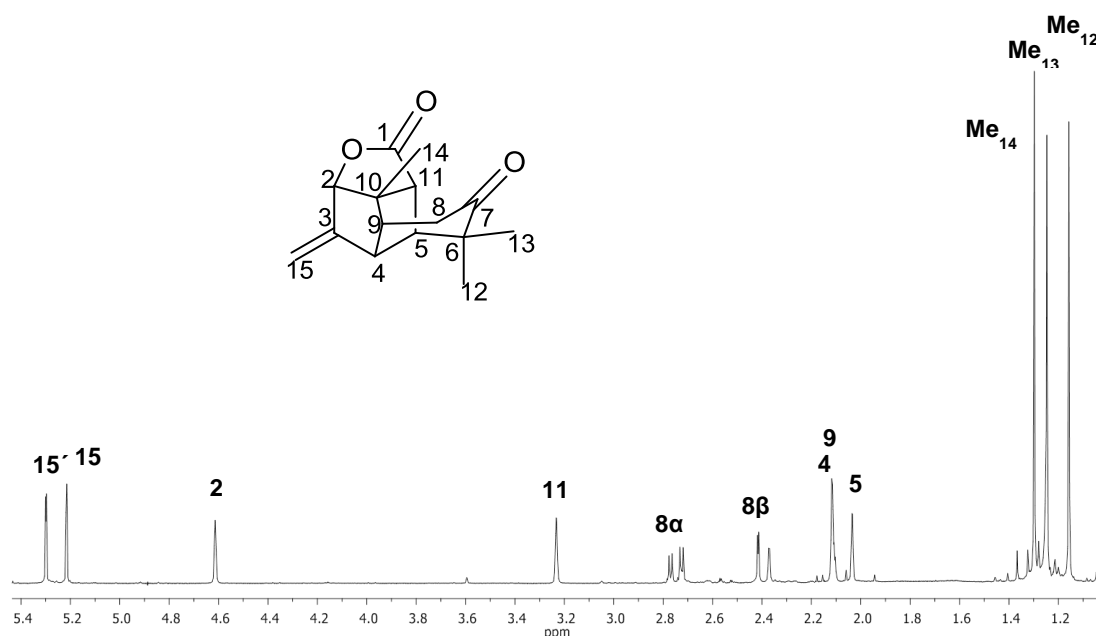
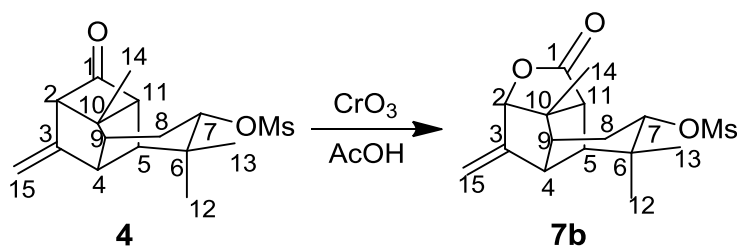


Figura 11. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) de la cetolactona **7a** en CDCl₃.

También se obtuvo el espectro HMBC de la cetolactona **7a** con la finalidad de confirmar el cierre de la lactona propuesto. Sin embargo, no se obtuvieron evidencias contundentes con este experimento, por lo que se decidió preparar un compuesto análogo partiendo del tetraciclo mesilato **4** bajo las mismas condiciones de reacción que para el compuesto **4a**. El resultado fue la obtención del compuesto **7b**.



La lactona mesilato **7b** se obtuvo como cristales en forma de agujas con un punto de fusión de 176-178 °C. En el espectro EIMS se observó el ion 327 $[M + 1]^+$. En el espectro IR se observaron dos bandas en 1766 cm^{-1} ($\text{OC}=\text{O}$) y 1173 cm^{-1} ($\text{S}=\text{O}$). En el espectro de RMN- ^{13}C (Tabla 6) se observó una señal de carbonilo de éster en 179.4 ppm.

El espectro de RMN- ^1H de esta lactona **7b** (Figura 12, Tabla 9) se asignó la señal en 4.59 ppm al hidrógeno H-2 y a H-11 la señal en 2.86 ppm. En 4.39 ppm se observó una señal *dd* que se asignó al hidrógeno H-7 base del grupo mesilo, que a su vez mostró su señal característica en 3.04 ppm.

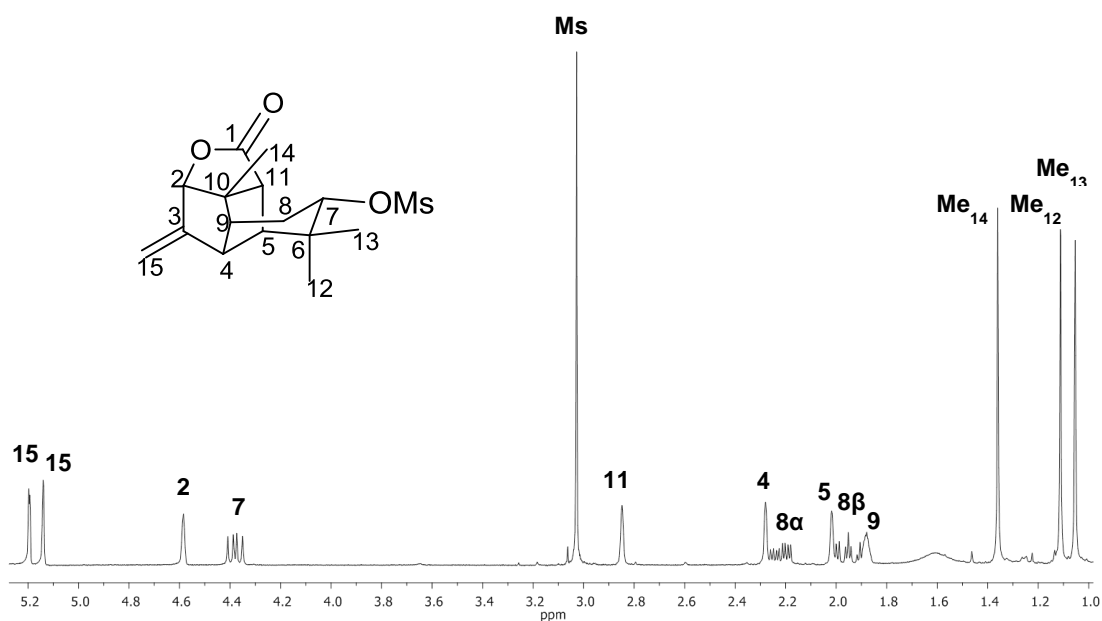


Figura 12. Espectro de RMN- ^1H (400 MHz) de la lactona mesilato **7b** en CDCl_3 .

Con el análisis de los datos de resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones de este compuesto se logró establecer que el cierre de la lactona se da en el carbono C-2. Esta hipótesis se confirmó más tarde con la estructura que se obtuvo por difracción de rayos X (Figura 13).

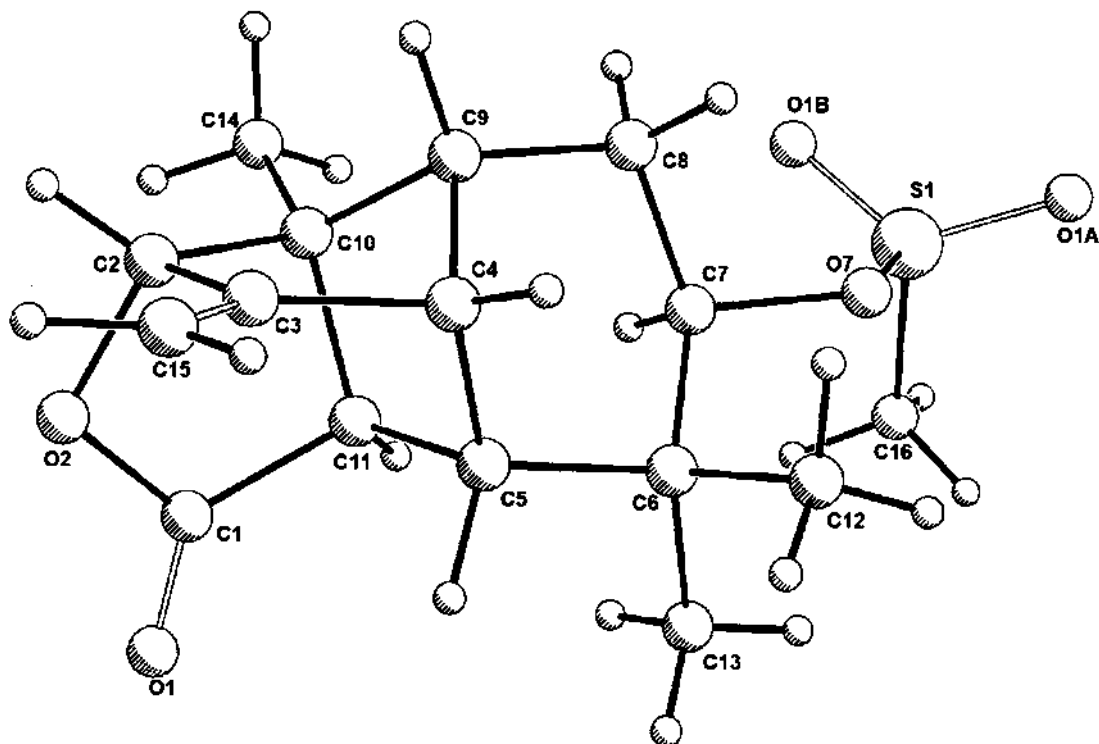
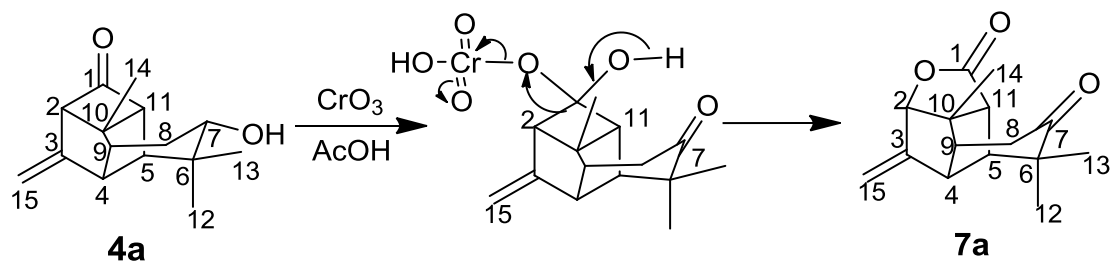


Figura 13. Estructura obtenida por difracción de rayos X de la lactona mesilato **7b**.

5.5.1.1. Mecanismo propuesto para la formación de las lactonas tetracíclicas **7a** y **7b**

La formación de estas lactonas puede explicarse por medio de una reacción tipo Baeyer-Villiger paralela a la oxidación del carbono C-7 en el caso del tetraciclo alcohol **7a**. El proceso inicia con la formación de un éster crómico en el carbonilo C-1, en donde al regresar el par electrónico del oxígeno, se genera la migración del enlace del carbono C-2-C-1 hacia uno de los oxígenos

deficiente de electrones del éster crómico liberando de esta manera la tensión existente en el ciclo de cuatro carbonos del tetraciclo **4a** (Esquema 7).



Esquema 7. Mecanismo de la reacción tipo Baeyer-Villiger de la oxidación del tetraciclo **4a** a la cetolactona **7a**.

Dentro de la literatura consultada, se encontró que existen ejemplos de oxidaciones de ciclobutanonas a γ -lactonas en presencia de ácido crómico.^{27, 28} En ambas referencias se establece que esta oxidación procede con un mecanismo tipo Baeyer-Villiger similar al que se mostró en el esquema anterior para la formación de las lactonas tetracíclicas **7a** y **7b**.

5.5.2. PREPARACIÓN DE LA OXIMA DEL TETRACICLO 4

La reacción del tetraciclo mesilato **4** con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de piridina generó como productos la mezcla de las oximas *syn* y *anti* a juzgar por las señales que se observaron entre 6.8 y 7 ppm en el espectro de RMN-¹H del crudo de la reacción (Figura 14).

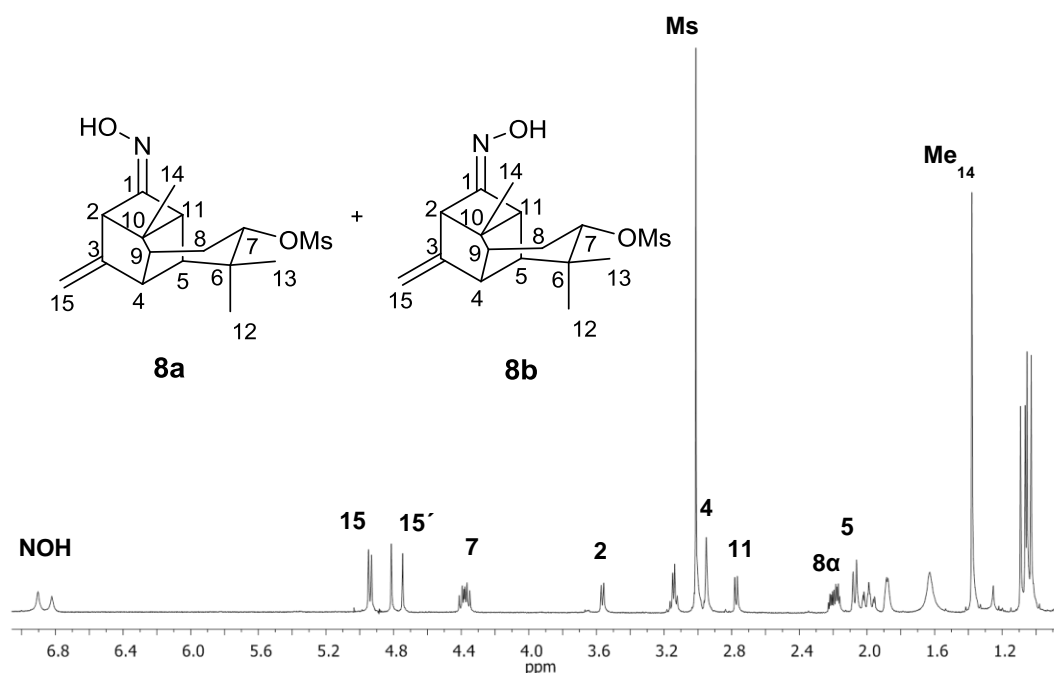
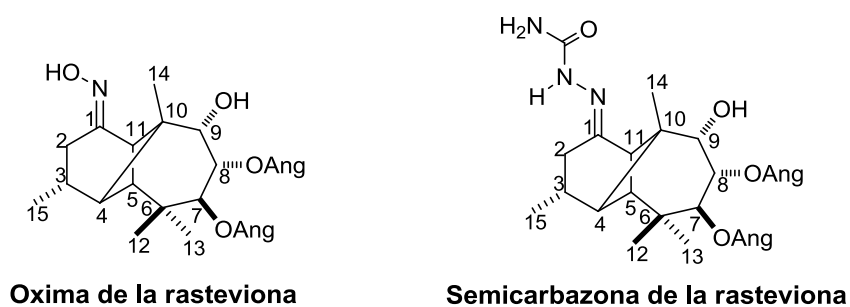


Figura 14. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del crudo de la reacción del tetraciclo **4** con clorhidrato de hidroxilamina.

De acuerdo con las integrales del espectro, la proporción de las bases de Schiff en el crudo de reacción fue cercana a 1:1. Este resultado llevó a comparar la estereoselectividad de esta reacción con la reportada en un trabajo previo en donde se prepararon algunas bases de Schiff en derivados de rasteviona,²⁹ en donde se reportó que se obtienen las oximas *anti* como únicos productos de reacción.



Si se comparan los modelos moleculares de mínima energía de la rasteviona y del tetraciclo **4** (Figura 15), se puede observar que en el caso de la rasteviona existe un impedimento estérico por parte del Me-14 para la formación de la oxima *syn*. En cambio, en el caso del tetraciclo **4**, el Me-14 se encuentra ubicado en una posición más alejada del carbonilo que permite que se formen de manera indistinta las oximas *syn* y *anti* con respecto al carbono C-11.

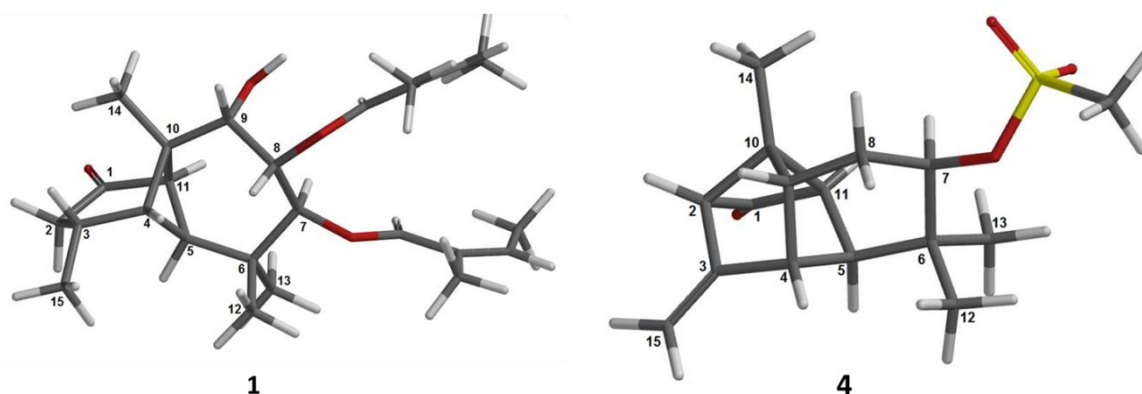
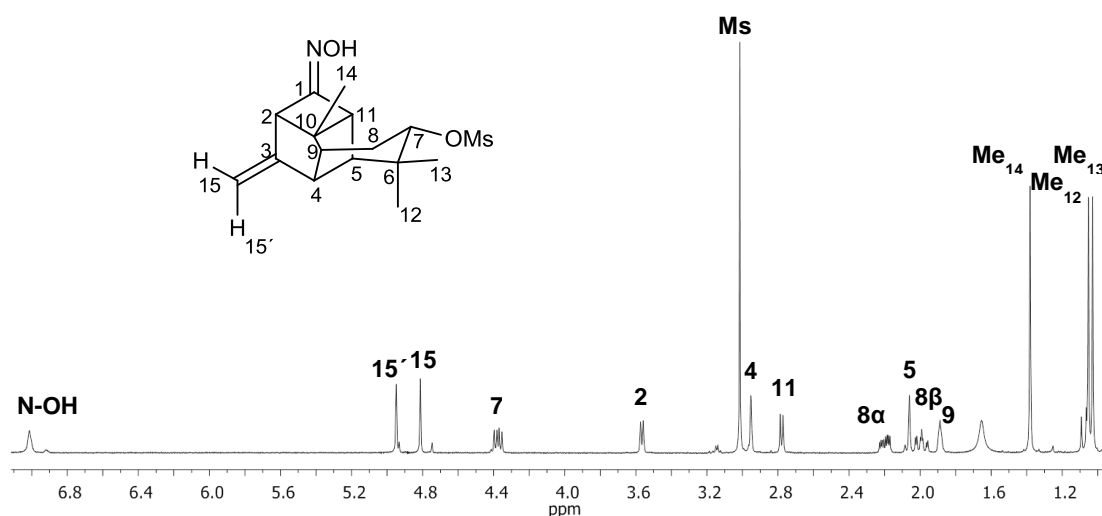


Figura 15. Modelos de mínima energía empleando DFT a nivel de cálculo B3LYP/DGDZVP de la rasteviona (**1**) y del tetraciclo **4**.

A pesar de la dificultad que representa purificar este tipo de isómeros, después de varios intentos se logró la separación de una de las oximas por medio de cromatografía en columna abierta. Los detalles de esta separación se describen en la parte experimental. La pureza con la que se obtuvo dicha

oxima fue suficiente para caracterizarla por medio de algunos experimentos de resonancia magnética nuclear. En el espectro de RMN- ^{13}C (Tabla 10) se identificó la señal en 158.4 ppm como la correspondiente al carbono sp^2 base del grupo imino. En el espectro de RMN- ^1H (Figura 16, Tabla 10) se observó la señal del protón del grupo hidroxilamino en 7.02 ppm. El resto de las señales de este espectro muestran un patrón muy similar al del tetraciclo **4**.



La configuración correcta de esta oxima no logró definirse ya que no se obtuvieron suficientes evidencias con el experimento NOESY en donde se esperaba observar interacciones en el espacio con el hidrógeno del fragmento -NOH con el hidrógeno H-2 para definir a la oxima *anti* con respecto al carbono C-11, o con el hidrógeno H-11 para definir si se trata de la oxima *syn*. Tampoco lograron obtenerse cristales adecuados para obtener la estructura por medio de difracción de rayos X.

Para profundizar aún más a cerca del comportamiento del tetraciclo **4** en cuanto a la formación de bases de Schiff, se decidió preparar la semicarbazona derivada utilizando condiciones de reacción similares a las utilizadas en la literatura citada anteriormente. En este caso, se obtuvo como único producto de reacción a la semicarbazona *anti* con respecto al carbono C-11.

El espectro de infrarrojo de la semicarbazona **8c** mostró una banda en 3529 cm^{-1} asignada al grupo amino terminal NH_2 ; una banda en 3414 cm^{-1} que se asignó al grupo NH ; una banda en 1679 cm^{-1} correspondiente al carbonilo y en 1566 cm^{-1} una banda característica del grupo imino $\text{C}=\text{N}$, además de la banda en 1173 cm^{-1} del mesilo. El espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 17, Tabla 11) se obtuvo en DMSO y fueron destacables las señales en 9.25 ppm que se asignó al hidrógeno $-\text{NH}$ y la señal en 6.09 ppm asignada a los hidrógenos equivalentes del fragmento $-\text{NH}_2$. El resto de las señales presentaron un patrón similar al del tetraciclo **4**. La configuración de esta base de Schiff fue asignada con base en el experimento NOESY y se confirmó por medio de rayos X (Figura 18).

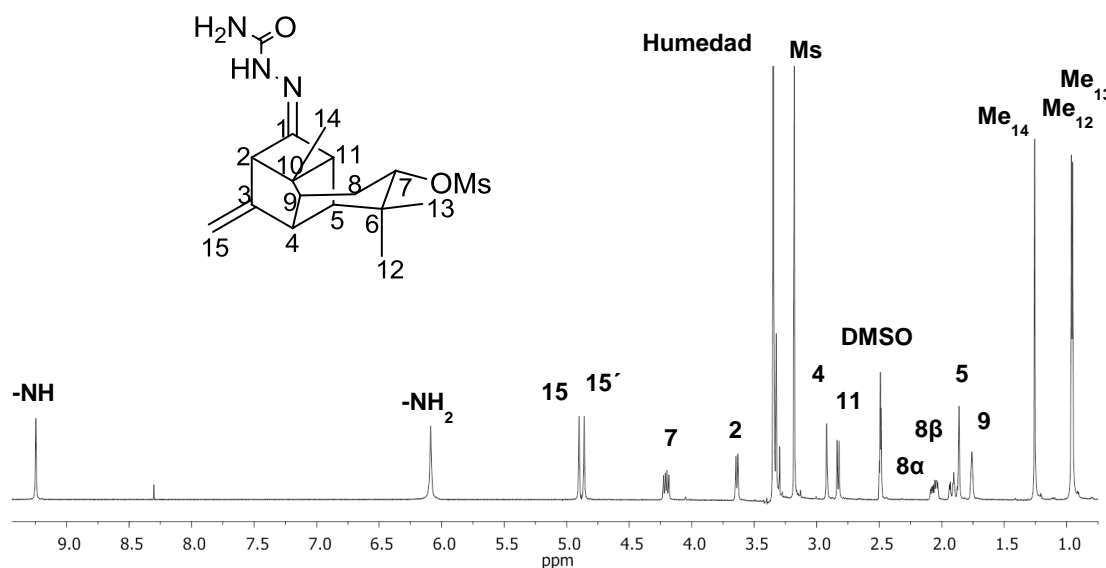


Figura 17. Espectro de RMN^{-1}H (400 MHz) de la semicarbazona **8c** en DMSO.

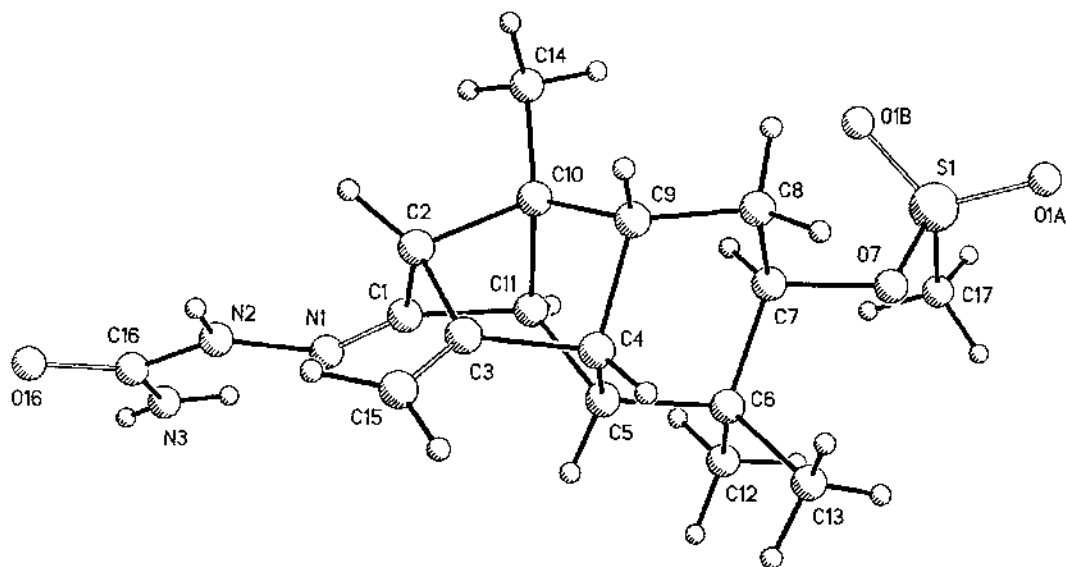


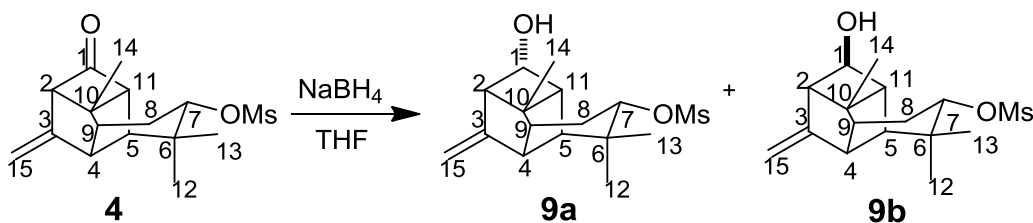
Figura 18. Estructura obtenida por difracción de rayos X de la semicarbazona del tetraciclo **8c**.

El espectro de RMN- ^{13}C (Tabla 11) se asignó por comparación con el espectro de la oxima **8** ya que se observó un patrón muy similar en los desplazamientos químicos de las señales a pesar de haberse obtenido ambos espectros con disolventes diferentes. Lo anterior debido a que no fue posible obtener el experimento HETCOR.

Observando que en esta reacción sólo se obtuvo uno de los dos isómeros posibles, se dedujo que la estereoselectividad en la formación de bases de Schiff en el tetraciclo **4** depende del volumen del grupo imino que se forma. En el caso de la reacción con clorhidrato de hidroxilamina se obtuvo como resultado la mezcla 1:1 de las oximas, mientras que en el caso de la semicarbazona se obtuvo únicamente el isómero *anti*, con respecto al carbono C-11, que es más voluminoso y que sin duda es indicativo de que el isómero *syn* sería inestable por presentar interacciones intramoleculares.

5.5.2.1. REDUCCIÓN DEL CARBONILO DEL TETRACICLO 4 CON BOROHI DRURO DE SODIO

La reacción del sesquiterpeno tetracíclico **4** con borohidruro de sodio se llevó a cabo utilizando tetrahidrofurano como disolvente, ya que se observó que el compuesto **4** es poco soluble en alcoholes pero muy soluble en THF. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se observó la formación de los dos alcoholes posibles, uno de ellos con configuración *alfa* y el otro *beta*.



Los intentos por separar estos compuestos por medio de cromatografía en columna no tuvieron éxito, lo que llevó a probar condiciones en cromatografía por placa preparativa. Se utilizó una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH/AcOH 9:1:0.1 que se llevó a dilución 1:1 con CH₂Cl₂ dos veces de manera consecutiva hasta que se obtuvo una separación adecuada de los dos compuestos en la placa cromatográfica. Con este procedimiento se lograron purificar 74 mg (74% rto.) del alcohol **9a** con estereoquímica *alfa* y 16 mg (16% rto) del alcohol **9b** con estereoquímica *beta*.

Ambos alcoholes presentaron bandas características de grupos oxhidrilo en sus espectros de infrarrojo: en 3517 cm⁻¹ para el alcohol **9a** y en 3606 cm⁻¹ para el alcohol **9b**. También fue importante la banda del grupo mesilo en 1173 cm⁻¹ en ambos espectros. En sus espectros de RMN-¹³C (Tablas 12 y 13) se observaron señales en 63.6 y en 78.5 ppm para cada uno que se asignaron a los carbonos base de oxhidrilo para **9a** y **9b** respectivamente.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de estos alcoholes mostraron una característica interesante que permite distinguir a uno del otro: las señales del hidrógeno H-1 y de los hidrógenos H-2 y H-11 difieren mucho entre un compuesto y otro. En el caso del alcohol *alfa* **9a**, la señal de H-1 se observó en 4.27 ppm como una *doble de triples* ($J = 10.4, 6.7$ Hz), mientras que para los hidrógenos H-2 y H-11 se observaron en δ 2.75 (*ddd*, $J = 6.7, 4.9, 1.2$ Hz) y δ 2.24 (*ddd*, $J = 6.7, 4.9, 1.2$ Hz) respectivamente (Figura 19, Tabla 12).

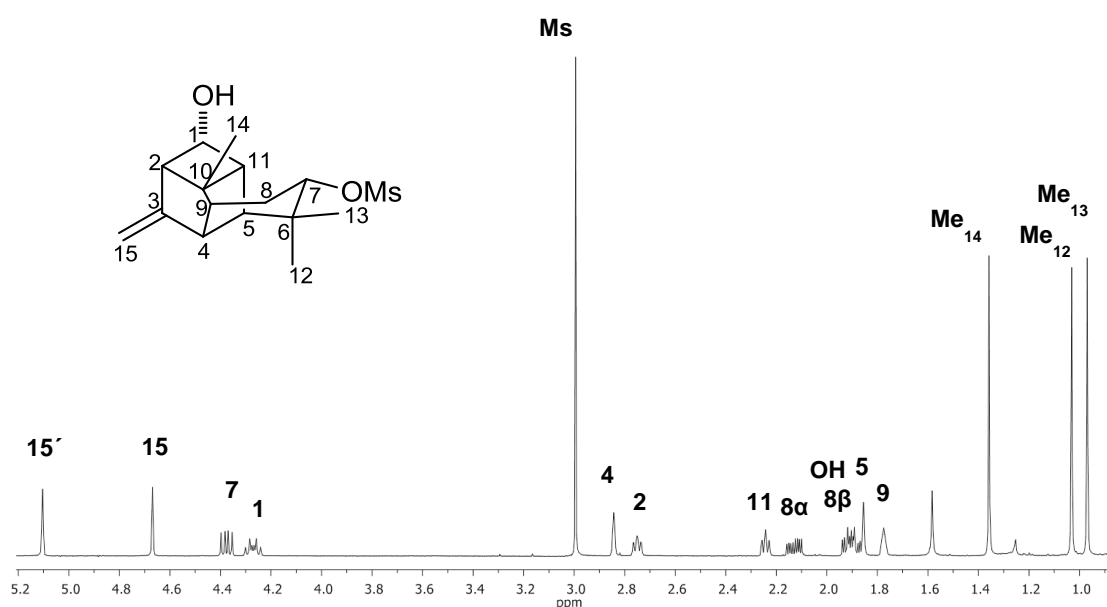


Figura 19. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del alcohol **9a** en CDCl₃.

En el espectro de RMN-¹H del alcohol **9a**, la multiplicidad de la señal del hidrógeno H-1 se debe al acoplamiento entre éste y los hidrógenos H-2 y H-11, además del acoplamiento con el hidrógeno del oxhidrilo que fue demostrado con la adquisición de un espectro de RMN-¹H en CDCl₃ de **9a** con agua deuterada, en donde se observó el cambio en la multiplicidad de la señal pasando de ser doble de triples a triple (Figura 20).

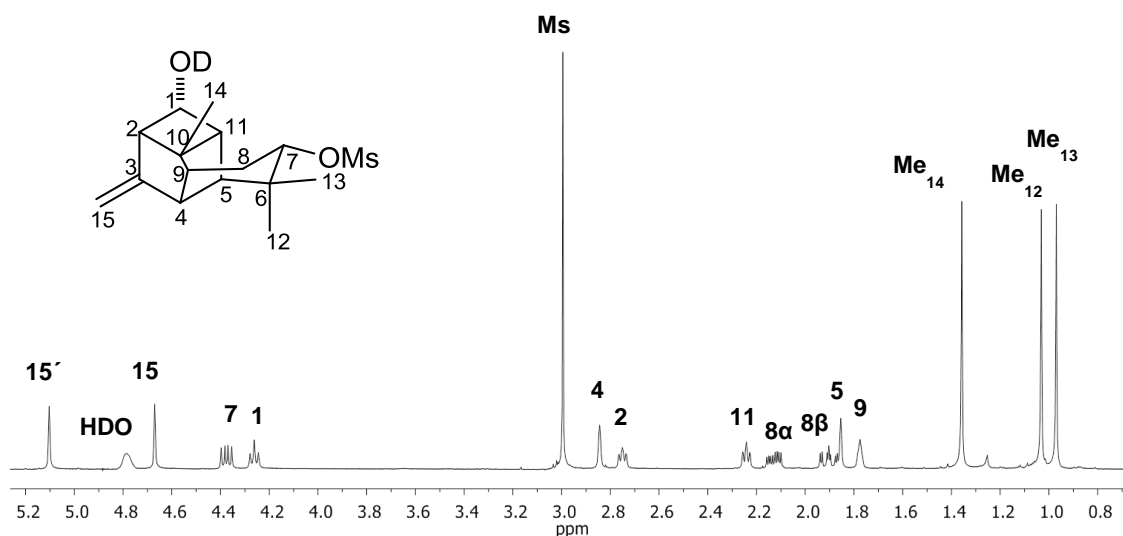


Figura 20. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del alcohol **9a** en CDCl₃ con D₂O.

En el alcohol *beta* **9b**, la señal de H-1 fue una señal simple en 3.58 ppm y las señales de H-2 y H-11 se observaron en δ 2.43 (*d*, $J = 6.2$ Hz) y 2.04 (*d*, $J = 6.2$ Hz) en ese orden (Figura 21, Tabla 13).

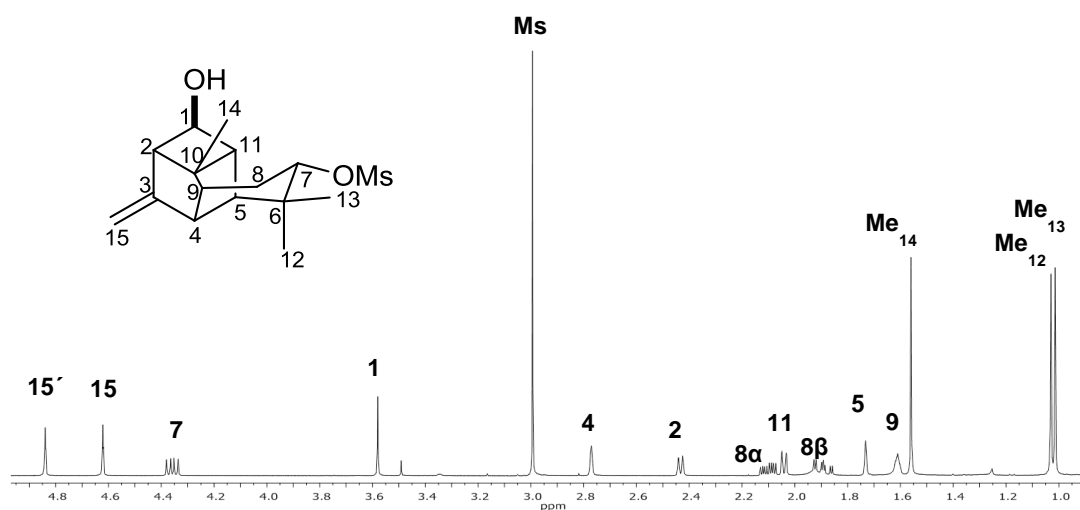


Figura 21. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del alcohol **9b** en CDCl₃.

En este caso, el hidrógeno H-1 presenta un ángulo dihedral cercano a 90° con los hidrógenos H-2 y H-11, por lo que la constante de acoplamiento es cercana a cero y la señal se observa como simple, además de que en este

caso no se observa acoplamiento con el hidrógeno del oxhidrilo. Los hidrógenos H-2 y H-11 muestran señales dobles debido a que se acoplan en “W”.

La configuración relativa de estos compuestos se determinó con base en los experimentos NOESY, y se confirmó más tarde gracias a que se obtuvieron cristales adecuados del alcohol *alfa* **9a** para su análisis por medio de rayos X (Figura 22).

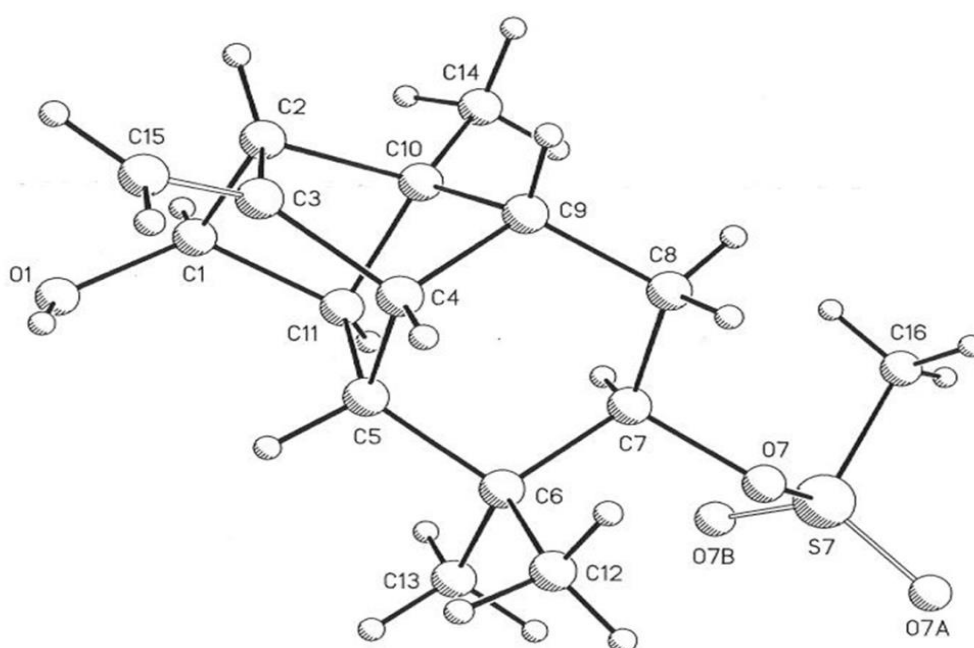


Figura 22. Estructura obtenida por difracción de rayos X del alcohol *alfa* **9a**.

La formación en mayor proporción de **9a** con respecto de **9b** sugiere que el intermediario que se genera más fácilmente durante la transferencia del hidruro desde el boro hacia el carbono, es aquel que se forma por la cara *si* del carbonilo. Si se observa con detenimiento una vista lateral del modelo molecular del tetraciclo **4**, se puede observar que la cara *re* presenta mayor impedimento estérico que la cara *si* (Figura 23).

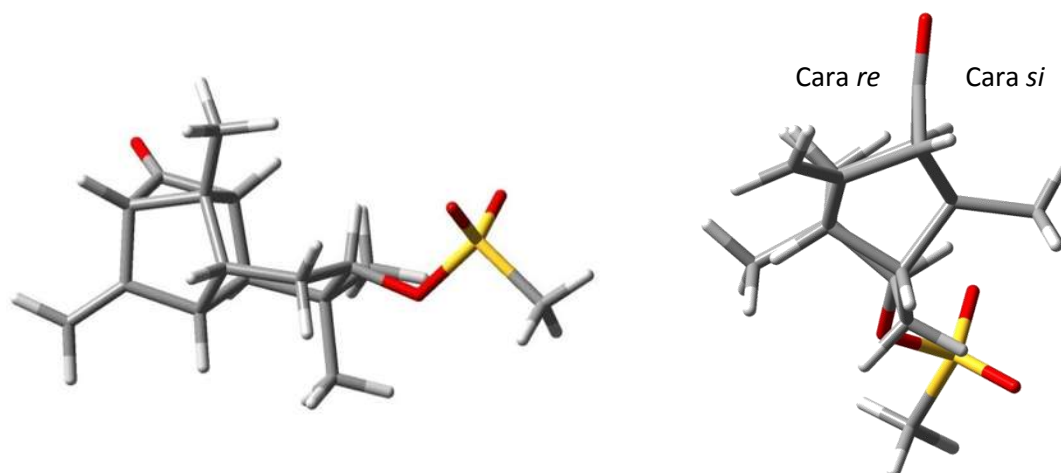


Figura 23. Modelo molecular de mínima energía empleando DFT a nivel de cálculo B3LYP/DGDZVP del tetraciclo **4**.

Además de estas características, se observó que estos compuestos adquieren un color morado muy intenso cuando funden o después de algunos días de haber sido preparados. El alcohol **9a** presentó un punto de fusión de 90-92 °C cambiando de color inmediatamente al momento de la fusión. El compuesto **9b** presentó un punto de fusión más elevado (110-112 °C) presentando el mismo comportamiento que **9a**.

Después de algunas semanas de haber estado almacenados alejados de la luz, se observó que poco a poco los cristales blancos del alcohol **9a** fueron cambiando de color hasta que la totalidad de cristales del compuesto se tornaron morados. Interesante fue el hecho de que el espectro de RMN-¹H de este compuesto en este estado no mostró diferencias significativas con respecto al compuesto recién preparado; sin embargo, unos días después, los cristales se tornaron totalmente negros. Se adquirió su espectro de RMN-¹H y se dedujo que el alcohol **9a** se había degradado. Lo mismo ocurrió con el compuesto **9b**, sin embargo transcurrió un tiempo mayor que en el caso de **9a** para poder observar estos cambios de color.

Estos fenómenos llevaron a preguntar si el oxhidrilo o el mesilo tenían alguna relación con el color observado. Para esto, se preparó el compuesto

acetilado **9c** (Figura 24, Tabla 14) que se obtuvo como aceite incoloro. Este acetato *alfa* **9c** adquirió un color morado cuando fue calentado con CHCl_3 , lo que permitió descartar al oxhidrilo como responsable del cambio de color.

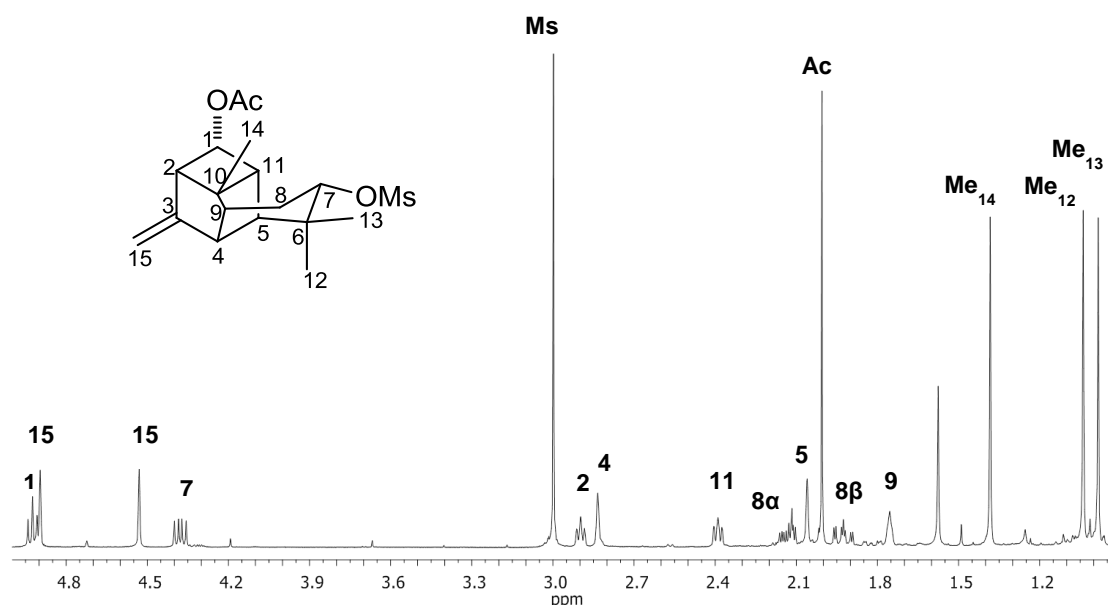
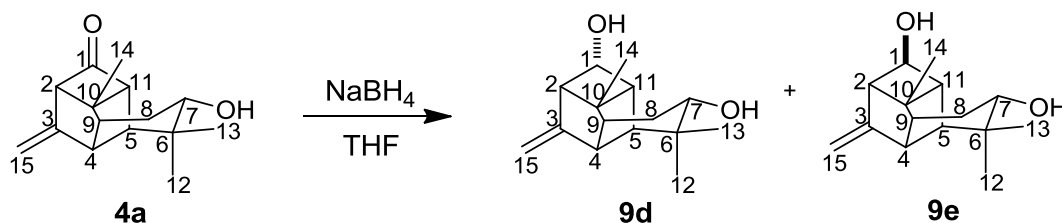


Figura 24. Espectro de RMN- ^1H (400 MHz) del acetato *alfa* **9c** en CDCl_3 .

Para obtener una evidencia de la influencia del mesitato en el cambio de color, se prepararon los dioles **9d** y **9e** a partir del tetraciclo **4a**.



Uno de los dioles, caracterizado como diol *alfa* **9d** se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión de 107-109 °C, sin embargo no se observó ningún cambio de color aun al incrementar la temperatura en el

aparato de Fisher-Johns hasta 150 °C. El otro diol **9e** se obtuvo como un aceite incoloro que tampoco mostró cambio de color con incremento de la temperatura.

En el espectro de RMN-¹H del diol **9d** (Figura 25, Tabla 15) se observó una señal múltiple en 4.24 ppm observándose acoplamientos entre los hidrógenos vecinos H-2 y H-11 además de acoplarse con el hidrógeno del oxhidrilo como en el caso de su análogo mesilato **9a**. En el caso del diol **9e** también se observó una señal simple para H-1 al igual que en el alcohol mesilato **9b** (Figura 26, Tabla 16).

Ninguno de los dos alcoholes mostró algún cambio en su coloración después de 1 mes de haber sido preparados. Con los anteriores experimentos se hizo evidente la influencia del grupo mesilo en el cambio del color.

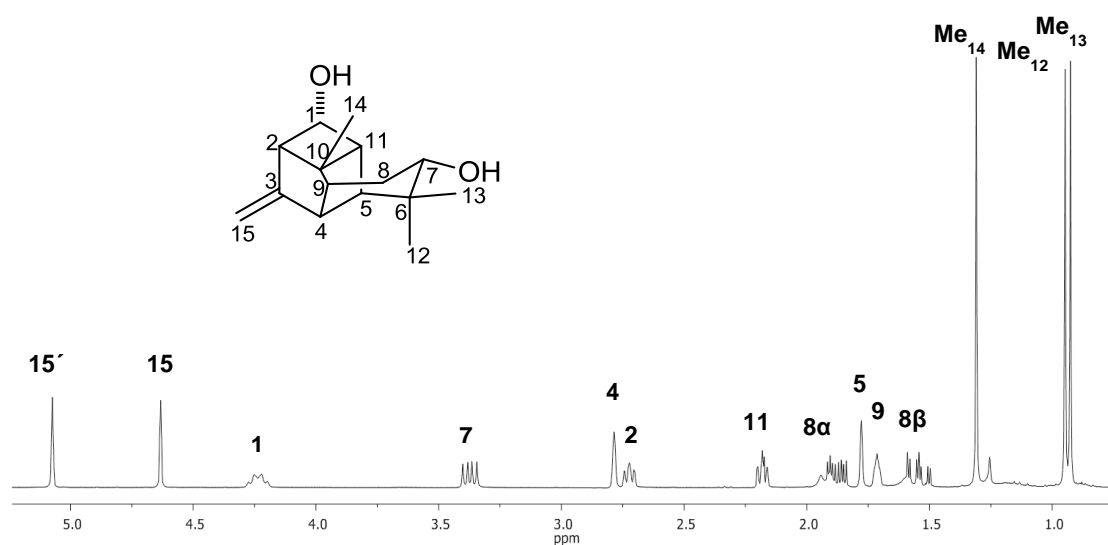


Figura 25. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del diol *alfa* **9d** en CDCl₃.

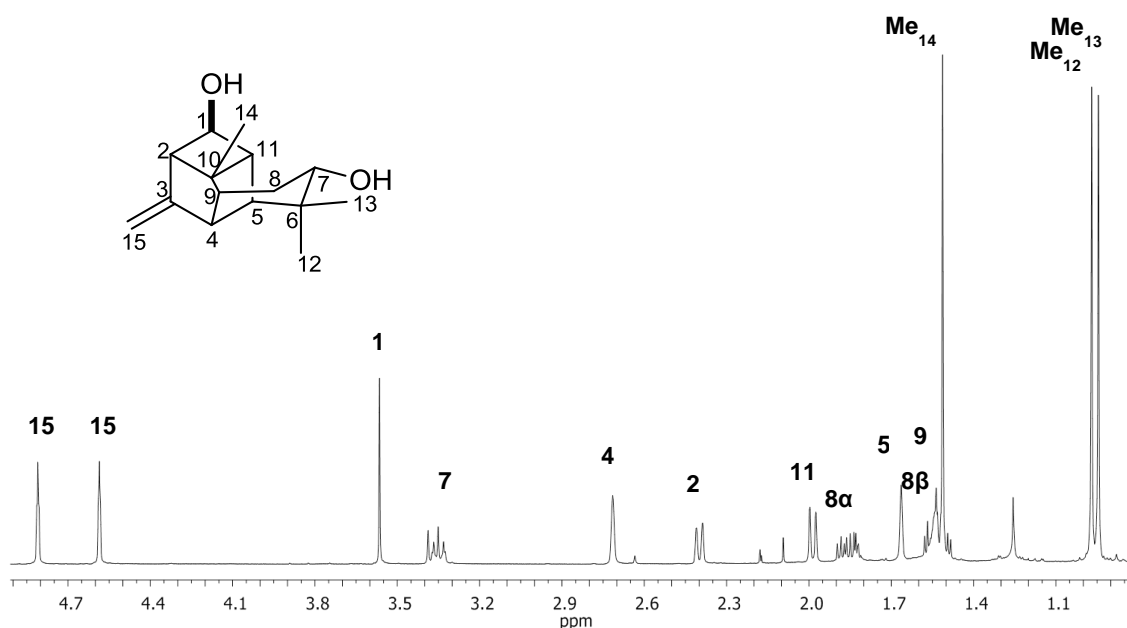


Figura 26. Espectro de RMN- ^1H (400 MHz) del diol *beta* **9e** en CDCl_3 .

La configuración de estos dioles se determinó con base en sus experimentos NOESY (Figuras 27 y 28). En el caso del diol **9d** fue determinante la interacción que se observó entre el hidrógeno H-1 y el metilo Me-14 que sugirió una configuración *alfa*. En cuanto al diol **9e** la configuración *beta* se asignó con base en la interacción que se observó entre los hidrógenos H-5 y H-1.

Es importante mencionar que también con los experimentos NOESY se pudieron diferenciar las señales de los hidrógenos vinílicos H-15 y H-15' en el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno. En todos los derivados tetracíclicos presentados en este trabajo, se observaron las interacciones que se muestran en la Figura 27 entre el hidrógeno vinílico H-15' y el hidrógeno metínico H-4. De esta manera, la señal del hidrógeno H-15' siempre aparece como la más desplazada hacia campo bajo en todos los tetraciclos preparados.

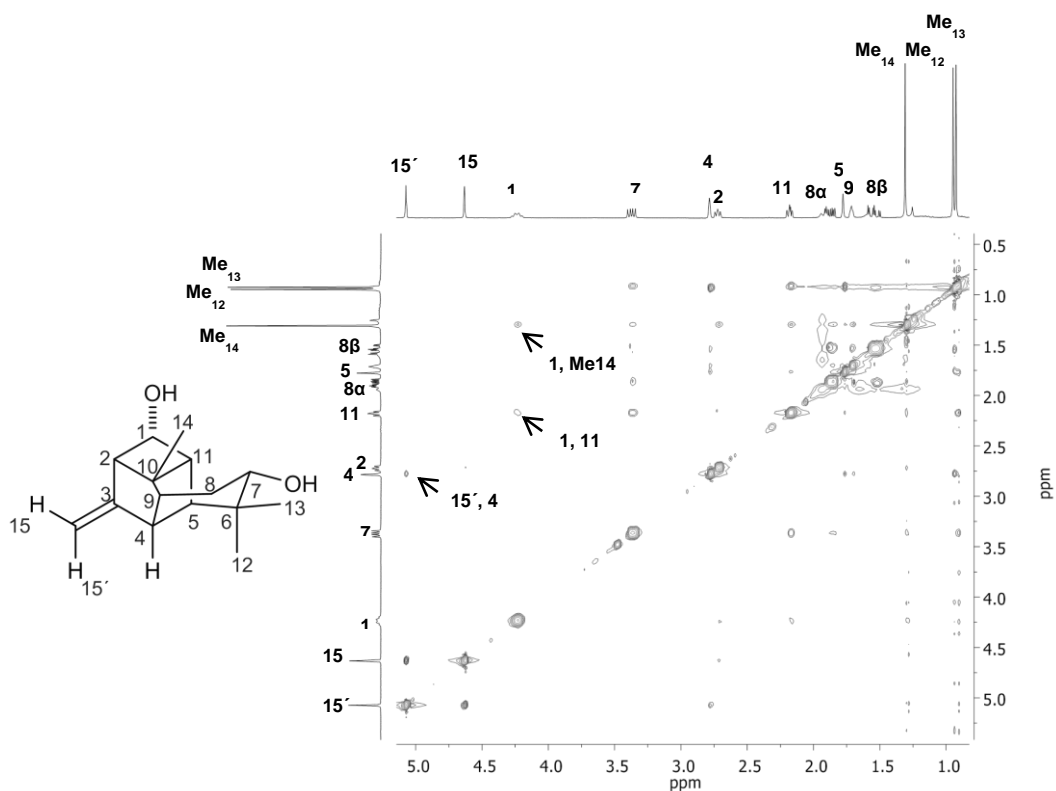


Figura 27. Experimento NOESY del diol *alfa* **9d** en CDCl₃.

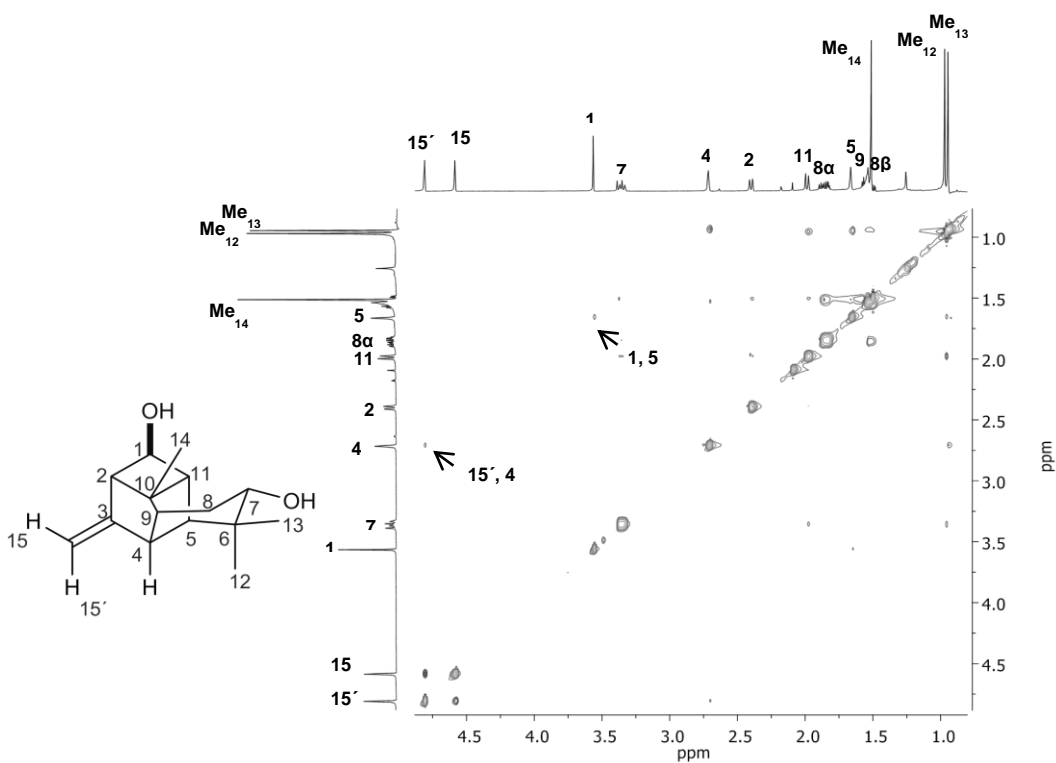
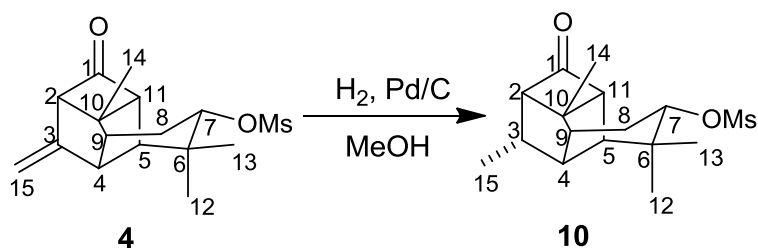


Figura 28. Experimento NOESY del diol *beta* **9e** en CDCl₃.

5.5.3. HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL TETRACICLO 4



La reducción del doble enlace generó como único producto de reacción al tetraciclo saturado **10**, que se obtuvo como cristales con forma de agujas con un punto de fusión de 143-145 °C. En su espectro de masa se observó el ion 313 [M+1]⁺, mientras que en el espectro de infrarrojo fueron destacables las bandas en 1759 y 1174 cm⁻¹ correspondientes a estiramientos del carbonilo y del grupo mesilo. En el espectro de RMN-¹³C (Tabla 17) fue destacable la señal del carbonilo en 205.8 ppm, la señal del metilo del grupo mesilo en 38.7 ppm y la señal del carbono C-3 base del metilo Me-15 en 42.6 ppm.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 29, Tabla 17) fue destacable la señal doble de dobles del hidrógeno H-7 base del mesilo en δ 4.33 y la señal del metilo del mesilo en 3.01 ppm. La señal múltiple que se observó en 2.47 ppm fue asignada al hidrógeno H-3 base del metilo Me-15, mientras que la señal doble de éste metilo se ubicó en 0.93 ppm. Las señales de los hidrógenos *alfa* al carbonilo H-2 y H-11 aparecieron en 2.70 y 2.62 ppm respectivamente. La señal del hidrógeno metilénico H-8 α se observó en 2.24 ppm y no pudieron determinarse sus constantes de acoplamiento debido a que se traslapó la señal con las de los hidrógenos H-5 y H-4, al igual que en el caso de H-8 β que se ubicó en 2.05 ppm y se traslapó con la señal del hidrógeno H-9.

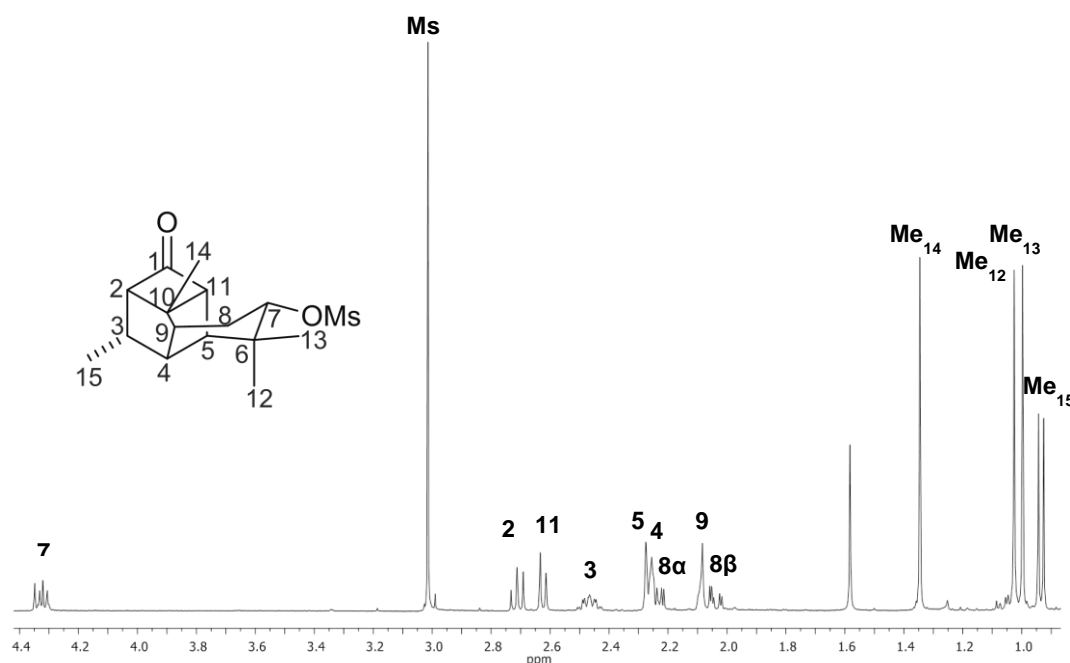


Figura 29. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) del tetracyclo saturado **10** en CDCl₃.

La estereoquímica *alfa* del metilo Me-15 se determinó primeramente con ayuda del experimento NOESY y se confirmó por medio de difracción de rayos X gracias a que se obtuvieron cristales adecuados para emplear este método (Figura 30).

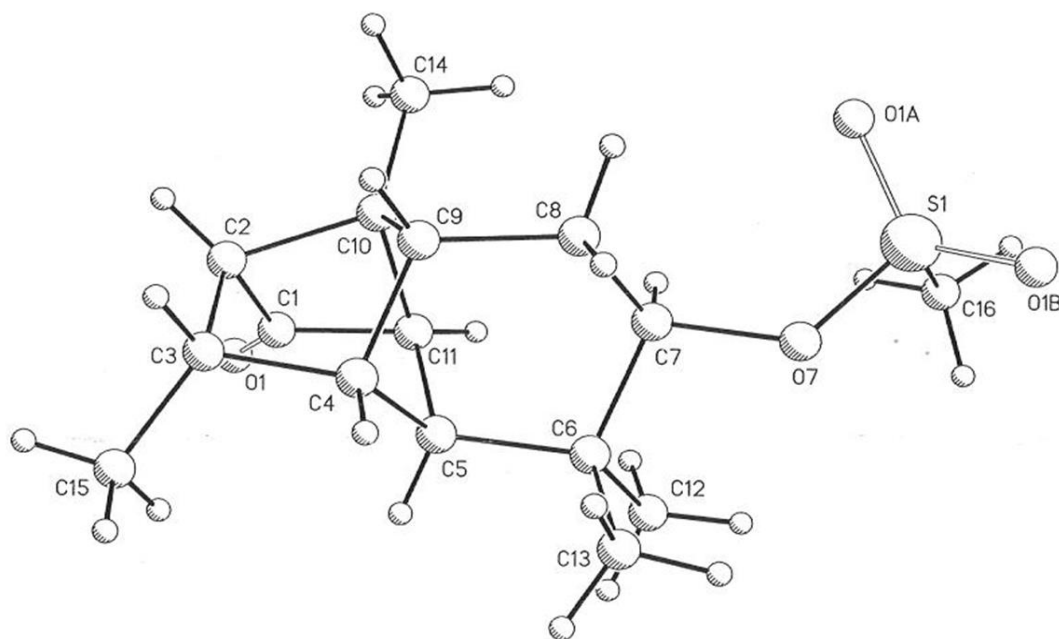
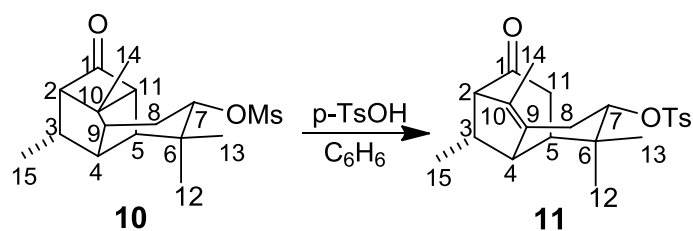


Figura 30. Estructura obtenida por difracción de rayos X del tetracyclo saturado **10**.

Al igual que en el caso de los alcoholes tetracíclicos descritos en el apartado anterior, en este caso el acomodo de los átomos del tetraciclo **4** también influyó en la estereoselectividad de la reacción de hidrogenación catalítica dado que se obtuvo como único producto al tetraciclo saturado **10**, en donde el metilo Me-15 se encuentra con una configuración *alfa*. En el análisis del espectro de RMN-¹H del crudo de la reacción no se identificó la formación del compuesto con estereoquímica *beta* en el metilo Me-15.

5.5.4. TRATAMIENTO DEL TETRACICLO SATURADO **10** CON ÁCIDO *p*-TOLUENSULFÓNICO

Una vez purificado el compuesto saturado **10**, se procedió a llevar a cabo la reacción propuesta de este compuesto con ácido *p*-toluensulfónico.



Del espectro de RMN-¹H del crudo de esta reacción se observó la presencia de 3 compuestos. De la columna cromatográfica se aisló un nuevo compuesto caracterizado como el tosilato tricíclico **11** con base en sus espectros de resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones.

En el experimento DEPT, se identificó la presencia de seis carbonos cuaternarios, dos de los cuales pertenecen al tosilato y uno de tipo carbonilo de

cetona. Se observaron siete señales de carbonos metínicos, dos de las cuales pertenecen a los carbonos metínicos aromáticos del tosilo. También se observaron cinco señales de carbonos metílicos, una de ellas corresponde al metilo del tosilo. Se obtuvo así una fórmula molecular $C_{15}H_{26}$ que sugirió un compuesto de estructura tricíclica. Los datos de los experimentos de resonancia magnética nuclear 1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HETCOR, HMBC y NOESY se muestran en la Tabla 12.

En el espectro de RMN- 1H en $CDCl_3$ de este compuesto se identificaron las señales características del grupo tosilo en la región de los hidrógenos aromáticos y la señal del metilo en 2.46 ppm. Sin embargo, se observó que la acidez del cloroformo aceleró la descomposición de este compuesto por lo que se adquirieron sus espectros de RMN en benceno deuterado además de que se observó una mejor diferenciación de las señales (Figura 31, Tabla 18).

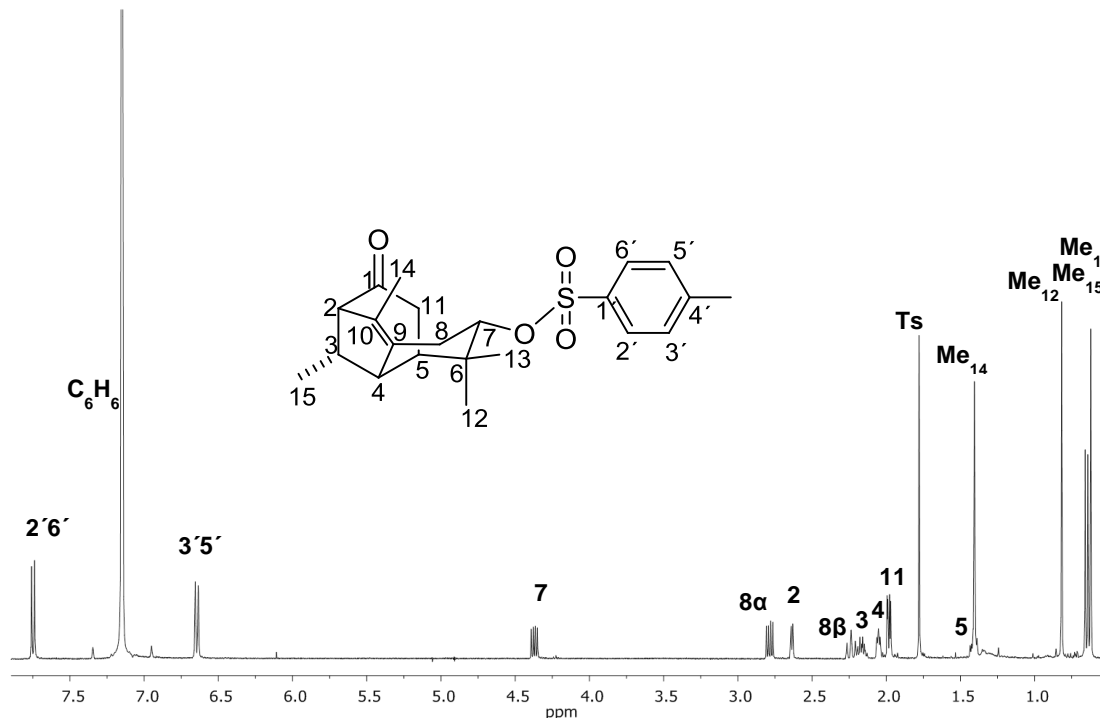


Figura 31. Espectro de RMN- 1H del tosionato tricíclico 11 en C_6D_6 .

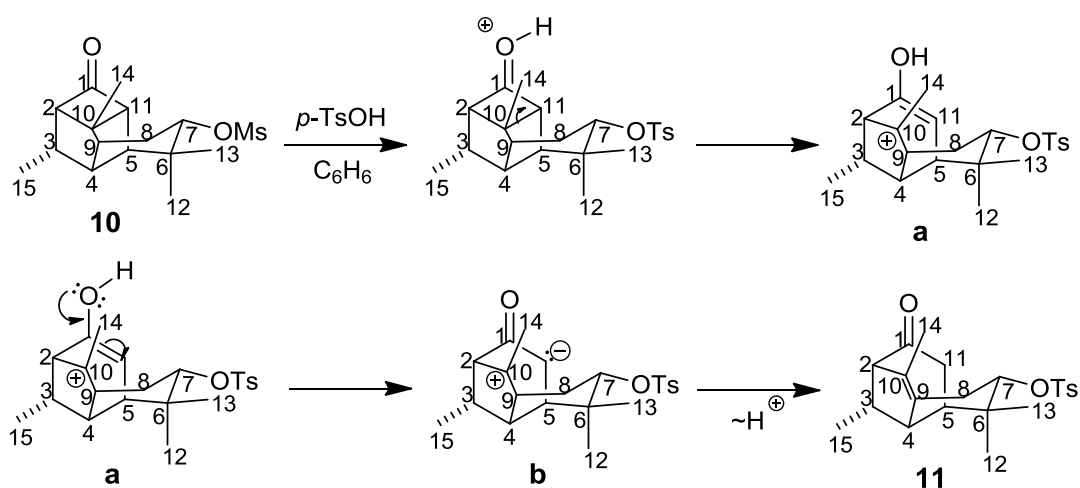
Las señales de los hidrógenos aromáticos del grupo tosilo aparecieron en δ 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz) y δ 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz) mientras que la señal característica de este metilo se observó en 1.78 ppm. La señal del hidrógeno base de tosilo se ubicó en 4.37 ppm como una dd ($J = 10.9, 5.8$ Hz). En el experimento COSY se observó que las señales en 2.79 y 2.24 ppm se acoplan entre sí además de acoplarse con la señal del hidrógeno base de tosilo por lo que se asignaron como H-8 α (dd, $J = 11.7, 5.8$ Hz) y H-8 β (t, $J = 11.2$ Hz). La multiplicidad de estas señales es distinta a la que se observa en todos los compuestos tetracíclicos descritos anteriormente, lo que hizo suponer la pérdida del hidrógeno H-9.

En 2.64 ppm se observó una señal doble que fue asignada al hidrógeno *alfa* al carbonilo H-2. La señal del hidrógeno base de metilo secundario H-3 en 2.17 ppm se observó como una múltiple al igual que la señal que se asignó al hidrógeno H-4 en 2.05 ppm. Además, la señal en 1.98 ppm integró para dos hidrógenos, y se asignó para los hidrógenos ubicados en la posición 11; de esta manera se pensó que el ciclo de 4 carbonos se abrió para generar un metileno en esa posición. En la región de los metilos se observaron señales simples en δ 1.41, 0.82 y 0.41 que se asignaron al Me-14 (sobrepuesta con H-5), 12 y 13 respectivamente, además de la señal doble en 0.65 ppm correspondiente al metilo secundario Me-15.

Con el experimento HMBC (Tabla 18) fue posible la confirmación de la estructura propuesta, debido a las correlaciones que mostró el hidrógeno H-2 con los carbonos metínicos C-3 y C-4 además de la correlación a dos y tres enlaces con los carbonos vinílicos C-9 y C-10 respectivamente.

En el caso del hidrógeno H-4, también se observaron correlaciones hacia los carbonos vinílicos C-9 y C-10 y hacia los carbonos metínicos C-2 y C-11 a tres enlaces. También fueron importantes las conectividades observadas para los hidrógenos metilénicos H-8 con los carbonos vinílicos C-9 y C-10 y con los carbonos C-4, C-6 y C-7.

En cuanto al mecanismo de la formación de este compuesto (Esquema 8), se propuso que en el medio ácido se genera la protonación del oxígeno del carbonilo con la ruptura del enlace entre los carbonos C-10 y C-11, para generar el enol formando el carbocatión terciario **a**. Cuando el oxígeno regresa su par electrónico, genera un movimiento de electrones dejando una carga negativa sobre C-11 como se puede observar en la estructura **b** que seguramente es estabilizada adquiriendo un protón. Si el protón lo adquiere del carbono C-9, se podría generar una carga negativa que se estabilizaría con el movimiento de los electrones hacia el carbocatión C-10, generando un doble enlace entre estos dos carbonos.

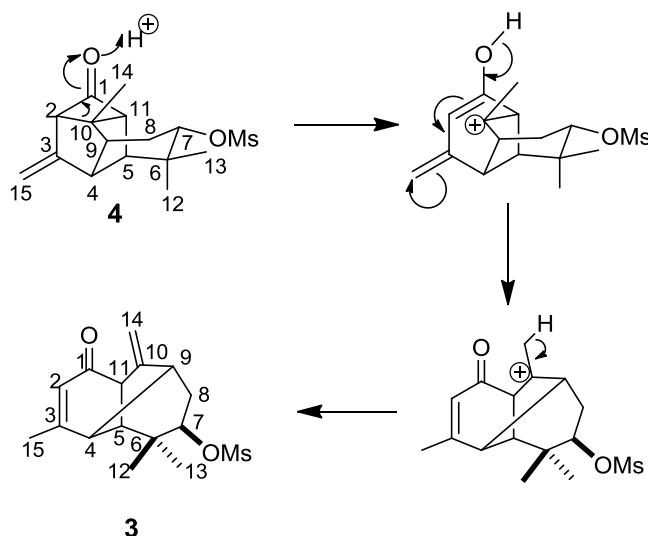


Esquema 8. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del tosilato tricíclico **11**.

Cabe mencionar que la materia prima para la obtención de este compuesto tiene como sustituyente en el carbono C-7 un grupo mesilo, lo que sugiere que en algún momento de la reacción se lleva a cabo la sustitución de este grupo por un tosilato generado durante la reacción por la desprotonación del ácido *p*-toluensulfónico.

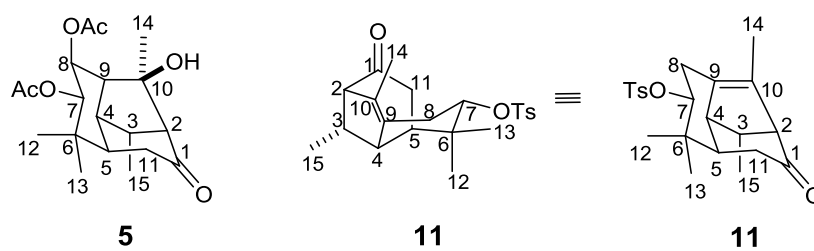
Con la identificación de este producto de la reacción queda demostrado que el tetraciclo saturado **10** tiene un comportamiento distinto al tetraciclo

insaturado **4** en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. Como se mencionó en los antecedentes, se ha observado que el tetraciclo insaturado **4** forma el morelieno **3** bajo estas condiciones de reacción con la ruptura del enlace entre los carbonos C-2–C-10 y un posterior movimiento de los electrones, como se muestra en el Esquema 9.



Esquema 9. Mecanismo de apertura del sesquiterpeno tetracíclico **4**.

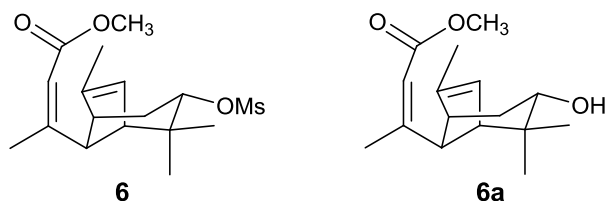
En el caso del tetraciclo saturado **10**, la ruptura se da entre los carbonos C-10–C-11, generando el compuesto **11**. Este tosilato tricíclico tiene una estructura muy parecida al hidrato **5** que proviene del reordenamiento del diacetato de triolona en presencia de ácido *p*-toluensulfónico que se presentó en el apartado de antecedentes. La diferencia más importante radica en el hecho de que el compuesto **11** en lugar de tener un oxhidrilo en la posición 10 presenta un doble enlace entre los carbonos C-9–C-10.



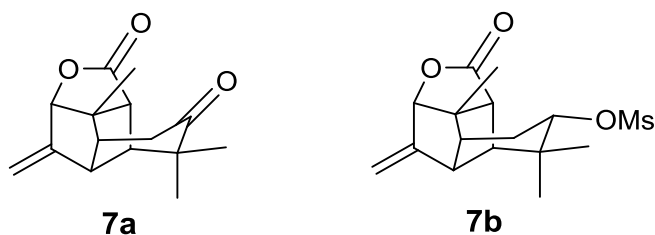
Esquema 10. Comparación de la estructura del hidrato 5 con el tosilato 11.

6. CONCLUSIONES

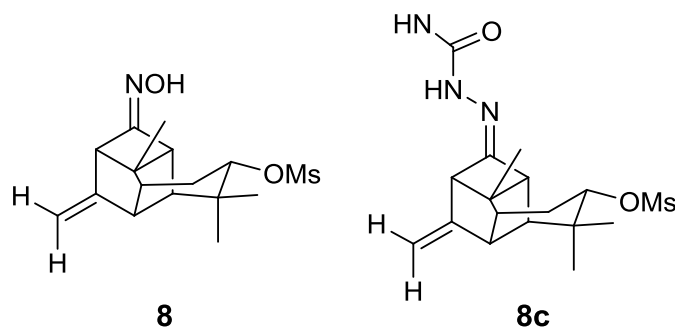
Los sesquiterpenos tetracíclicos **4** y **4a** resultan de gran interés desde el punto de vista químico, dado a que gracias a los grupos funcionales que presentan y a la tensión generada por los anillos que los conforman, permitieron la obtención de nuevos esqueletos hidrocarbonados, como es el caso de los compuestos bicíclicos **6** y **6a** que se obtuvieron por la apertura del ciclo de 4 carbonos en medio alcalino.



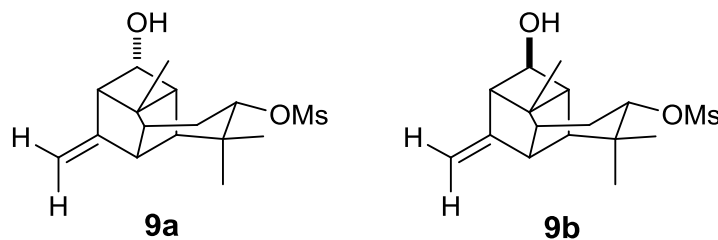
Esta misma tensión anular permitió la inserción de un heteroátomo bajo ciertas condiciones de reacción, como en el caso de la oxidación de tipo Baeyer-Villiger con trióxido de cromo que generó la formación de las lactonas **7a** y **7b**.



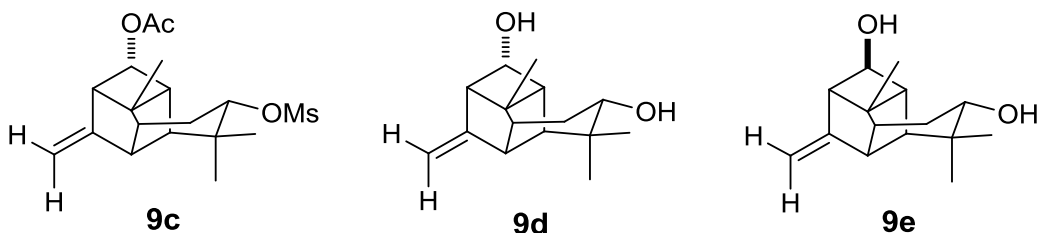
También resultó de gran interés la estereoselectividad que se observó en algunas reacciones, generada por el acomodo de los átomos en estos sesquiterpenos tetracíclicos. En cuanto a la formación de bases de Schiff, la estereoselectividad de la reacción depende del tamaño de la imina que se forma, ya que en el caso de las oximas **8a** y **8b** se obtuvo la mezcla de los isómeros *syn* y *anti*, mientras que solamente se obtuvo la semicarbazona *anti* con respecto al carbono C-11.



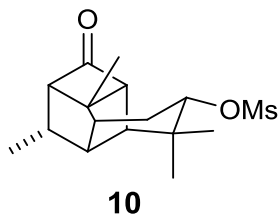
En el caso de las reducciones con borohidruro de sodio, se observó que se ve favorecida la formación del alcohol **9a** con configuración *alfa* sobre el **9b** con configuración *beta*. Esta estereoselectividad seguramente se debe al impedimento estérico que genera el hidrógeno H-5.



Además de las observaciones estereoquímicas que se discutieron en el caso de la formación de los alcoholes **9a** y **9b**, fue importante la característica de estos compuestos de adquirir un color morado cuando se descomponen. Este evento llevó a la preparación de otros análogos como **9c**, **9d** y **9e** que permitieron identificar al grupo mesilo como responsable del cambio de color.

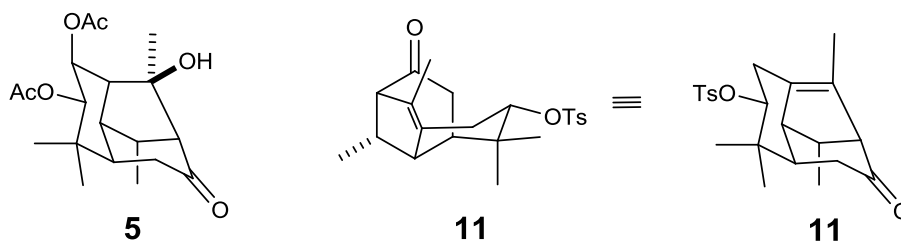


Las reacciones estereoselectivas en el sesquiterpene tetracíclico **4** no solo se llevan a cabo sobre el grupo carbonilo sino también en otros sitios de la molécula, como se observó en la hidrogenación catalítica en donde se obtuvo como único producto al tetraciclo saturado **10**, cuyo metilo Me-15 presentó una estereoquímica *alfa*, debido también a la intervención del hidrógeno H-5.



La presencia o ausencia del doble enlace en el compuesto **4** es determinante en cuanto al comportamiento químico de este compuesto en medio

ácido, ya que la reacción de **10** con ácido *p*-toluensulfónico, en lugar de formar un morelieno derivado, genera la ruptura del enlace entre los carbonos C10-C-11 para generar al compuesto tricíclico **11** que presenta una estructura muy similar al hidrato **5**.



7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. GENERALIDADES

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

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 16F PC IR FT, empleando soluciones clorofórmicas. Las rotaciones específicas se determinaron en CHCl_3 en un polarímetro Perkin-Elmer 341 y las concentraciones están dadas en g/100 mL.

Los espectros de ultravioleta se midieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 12.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno a 300 MHz y de ^{13}C a 75 MHz, incluyendo los experimentos DEPT, COSY, HMBC y NOESY se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN. Los espectros de RMN de hidrógeno a 400 MHz y de ^{13}C a 100 MHz así como los experimentos DEPT, HETCOR, COSY y NOESY se determinaron en el equipo Varian Mercury Plus 400 del IIQB-UMSNH.

Los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) con respecto al TMS. Las multiplicidades se abrevian como: s, señal simple; d, señal doble; ddd, señal doble de dobles; t, señal triple; m, señal múltiple.

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

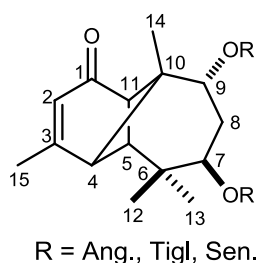
Los espectros de masa de alta resolución se determinaron en un Espectrómetro de Masa por Electrospray Bruker micrOTOF-Q en el Centro de Nanociencias del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (70-230 Mesh ASTM) a menos que se indique otro tipo de soporte.

Los modelos moleculares se construyeron con ayuda de los programas de cómputo Spartan¹⁴ y Gaussian 09W en una estación de trabajo con 4 Gb de RAM operando a 3.20 GHz.

Los espectros de infrarrojo, los datos de rotación, los espectros de masa, ultravioleta y los de RMN medidos en el equipo Varian Mercury 300 se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN Unidad Zacatenco en México, D.F., dentro de los trabajos en colaboración que se realizan con el Dr. Carlos M. Cerda-García Rojas y el Dr. Pedro Joseph Nathan.

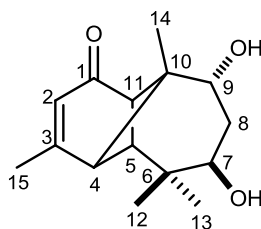
7.2. OBTENCIÓN DE LA MEZCLA DE DIÉSTERES DE LONGIPINENDIOLONA



2.5 kg de raíces secas y molidas de *Stevia salicifolia*, colectadas en septiembre de 2011 cerca de la localidad de Iratzio, se colocaron en un matraz

balón de 10 L y se agregaron 4 L de hexano sometiendo a reflujo durante 4 horas. Se filtró y se concentró en rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en metanol y se llevó al congelador durante 24 horas. Después de este tiempo, se filtró y se concentró nuevamente en rotavapor. Este procedimiento se repitió tres veces para el mismo lote de raíces obteniéndose 35 g de una miel color ámbar.

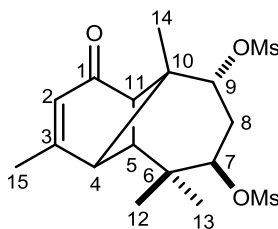
7.3. OBTENCIÓN DE LA LONGIPINEN-7 β ,9 α -DIOL-1-ONA 2a (DIOL)



En un matraz balón de 100 mL se disolvieron 4 g de la mezcla de diésteres de longipinendiolona en 24 mL de metanol y se agregaron 12 g de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante media hora. Se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo en un embudo de separación de 500 mL. Se lavó 4 veces con agua agitando ligeramente y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró en rotavapor y se obtuvo un residuo amarillo, el cual se disolvió con una pequeña cantidad de cloroformo en caliente y se pasó a un matraz Erlenmeyer de 50 mL. Se llevó al congelador hasta la formación de un sólido amarillento el cual se filtró por medio de vacío y se lavó con unas gotas de hexano. De esta forma se obtuvieron 1.56 g del diol **2**, como un polvo ligeramente amarillo con un punto de fusión de 183-184 °C. (Lit.⁶ 183-184 °C).

RMN-¹H y RMN-¹³C: Tabla 1.

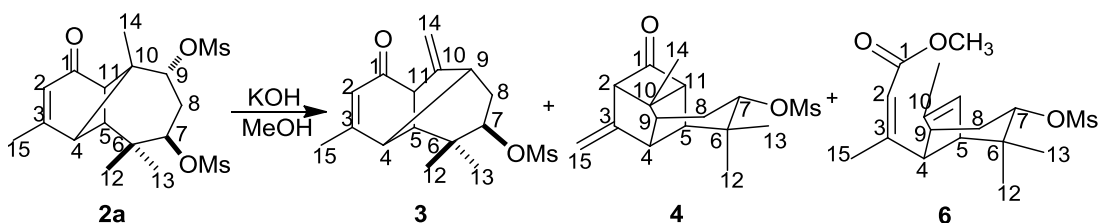
7.4. DIMESILATO DEL DIOL **2b**



En un matraz Erlenmeyer de 25 mL se disolvió 1 g del diol **2a** en 3 mL de piridina. Una vez preparada la solución, se llevó a baño de hielo, en donde se dejó enfriar por espacio de 5 minutos y se agregó 1 mL de cloruro de metansulfonilo gota a gota y agitando al mismo tiempo. La mezcla de reacción se llevó a 4 °C y se dejó reaccionar por 24 horas. Transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo en un embudo de separación. Se lavó 2 veces con agua, 5 veces con solución de HCl al 10%, 2 veces con agua, 4 veces con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente 2 veces con agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvo un residuo color ámbar claro que cristalizó de metanol dando 1.23 g (76% rto.) de cristales blancos en forma de placas con punto de fusión 134-135 °C (Lit.⁶ 133-135 °C).

RMN-¹H y RMN-¹³C: Tabla 1.

7.5. TRANSPOSICIÓN DEL DIMESILATO DEL DIOL **2b** EN PRESENCIA DE KOH



En un matraz balón de 25 mL se disolvieron 400 mg del dimesilato del diol **2b** en 6 mL de metanol. A esta mezcla se agregaron 400 mg de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 15 minutos. Se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo en un embudo de separación. Se lavó 4 veces con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo un residuo café con apariencia de miel que se sometió a cromatografía en columna abierta utilizando como soporte gel de sílice 70-230 Mesh eluyendo con mezclas de polaridad ascendente hexano-acetato de etilo y tomando fracciones de 10 mL. De las fracciones 9-15 en la polaridad 9:1, se obtuvo el bicyclo **6** (23 mg, 18% de rendimiento). De las fracciones 2-9 en la polaridad 85:15, se obtuvieron 96 mg (31% de rendimiento) del tetracyclo **4** como cristales blancos de punto de fusión 150-152 °C que fueron recrystalizados de CHCl₃-hexano hasta alcanzar un punto de fusión de 154-156 °C. De las fracciones 11-15 de la misma polaridad se obtuvieron 2 mg (1% de rendimiento) del morelieño **3** como cristales blancos de punto de fusión 180-182 °C.

7.5.1. Tetraciclo 4

Estado físico: cristales en forma de agujas blancas con punto de fusión de 154-156 °C.

RMN-¹H: Figura 3, Tabla 3.

RMN-¹³C: Tabla 3.

Rotación $[\alpha]_{589} -106$, $[\alpha]_{578} -110$, $[\alpha]_{546} -127$, $[\alpha]_{436} -239$, $[\alpha]_{365} -422$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

IR_{vmax} = 1770 cm^{-1} (C=O) y 1180 cm^{-1} (S=O).

7.5.2. Morelieno 3

Estado físico: cristales en forma de prismas blancos con punto de fusión de 180-182 °C.

RMN-¹H y RMN-¹³C: Tabla 2.

Rotación $[\alpha]_{589} +63$, $[\alpha]_{578} +63$, $[\alpha]_{546} +75$, $[\alpha]_{436} +179$, $[\alpha]_{365} +875$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

IR_{vmax} = 1675 y 1620 cm^{-1} (C=C-C=O) y 1175 cm^{-1} (S=O).

7.5.3. Compuesto bicíclico 6

Estado físico: aceite incoloro.

RMN-¹H: Figura 4, Tabla 4.

RMN-¹³C: Tabla 4.

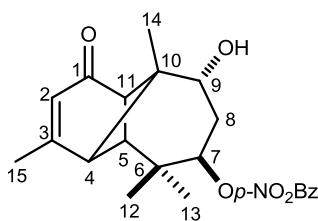
Rotación $[\alpha]_{589} +49$, $[\alpha]_{578} +52$, $[\alpha]_{546} +62$, $[\alpha]_{436} +113$, $[\alpha]_{365} +201$ ($c = 1.8$, CHCl_3).

UV $\lambda_{\text{máx}}$: 204 nm ($\log \varepsilon$ 4.44)

IR_{vmax} = 1714 cm^{-1} (OC=O α , β insaturado) y 1171 cm^{-1} (S=O).

Espectro de masa EIMS $m/z = 342$ (8) $[\text{M}]^+$, 263 (4), 247 (83), 231 (25), 215 (23), 204 (46), 187 (100), 172 (43), 146 (55), 131 (38) 105 (15).

7.6. *p*-NITROBENZOATO DEL DIOL **2e**



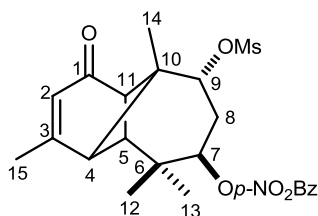
En un matraz Erlenmeyer de 25 mL se disolvieron 500 mg del diol **2** en 5 mL de piridina. A esta solución se agregaron 500 mg de cloruro de *p*-nitrobenzoilo y se dejó reaccionar durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo-solución del HCl al 5% en un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua, 5 veces con solución de HCl al 5%, 2 veces con agua, 4 veces con solución saturada de NaHCO_3 y finalmente 2 veces con agua. Se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor obteniéndose un residuo verdoso, el cual se llevó a cromatografía en columna abierta utilizando alúmina neutra (70-230 Mesh) como soporte. De las fracciones 1-4 eluídas con CH_2Cl_2 se obtuvieron 77 mg (7% de rendimiento) de un polvo ligeramente amarillo con un punto de fusión de 260-265 °C que correspondió

al diéster.³ De las fracciones 1-4 eluidas con una mezcla CH₂Cl₂-EtOH 99:1 se obtuvieron 290 mg (36% de rendimiento) de un polvo blanco con un punto de fusión de 192-194 °C correspondiente al *p*-nitrobenzoato **2e**.

RMN-¹H: Figura 7, Tabla 1.

RMN-¹³C: Tabla 1.

7.7. MESILATO *p*-NITROBENZOATO DEL DIOL **2f**



En un matraz Erlenmeyer de 25 mL se disolvieron 490 mg del *p*-nitrobenzoato **2e** en 2 mL de piridina. La mezcla se colocó en baño de hielo y se agregaron lentamente 0.5 mL de cloruro de metansulfonilo. Posteriormente, se dejó reaccionar por 24 horas a 4 °C. Transcurrido el tiempo, se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo y se procedió de la misma manera que con el compuesto **2e**. Se obtuvo una miel color verde claro que se disolvió en la mínima cantidad de metanol, lo que propició la formación de 450 mg (77 % rto.) del compuesto **2f**.

Estado físico: cristales blancos en forma de agujas con un punto de fusión de 141-142 °C.

RMN-¹H: Figura 8, Tabla 5.

RMN-¹³C: Tabla 5.

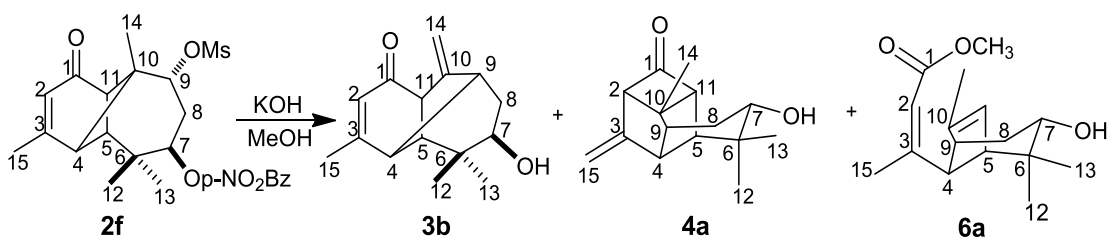
Rotación $[\alpha]_{589} +20$, $[\alpha]_{578} +21$, $[\alpha]_{546} +25$, $[\alpha]_{436} +55$, $[\alpha]_{365}$ BAJA ENERGÍA ($c = 2.53$, CHCl_3).

UV $\lambda_{\text{máx}}$: 253 nm (log ϵ 4.13)

IR_{vmax} = 1724 cm^{-1} (C=O), 1677 y 1611 cm^{-1} (C=C-C=O), 1529 cm^{-1} (aromático), 1345 cm^{-1} (N-O), 1274 cm^{-1} (C-O), 1177 cm^{-1} (S=O).

Espectro de masa EIMS $m/z = 382$ (9) $[\text{M}-\text{MsO}]^+$, 298 (9), 258 (8), 231 (19), 214 (46), 199 (44), 186 (43), 171 (46), 150 (100), 147 (27), 104 (37), 76 (24), 50 (22).

7.8. TRANSPOSICIÓN DEL MESILATO *p*-NITROBENZOATO **2f** EN MEDIO ALCALINO



En un matraz balón de 10 mL se disolvieron 200 mg del mesilato *p*-nitrobenzoato **2f** en 4 mL de metanol. A esta mezcla se agregaron 200 mg de KOH disuelto en la mínima cantidad de agua. Después de 15 minutos a reflujo, se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 veces con agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo un residuo incoloro que fue sometido a cromatografía en columna abierta utilizando gel de sílice eluyendo con 50 mL de hexano, después con 100 mL de una mezcla de hexano-acetato de etilo 9:1, y después 200 mL de la mezcla 85:15, separando fracciones de 10 mL cada una. De las fracciones 7-13 en la

polaridad 85:15 se obtuvieron 8 mg (7% rto.) del biciclo **6a**. De las fracciones 15-25 en la misma polaridad se obtuvieron 33 mg (34% rto.) del tetraciclo **4a**. De las fracciones 26-33 se obtuvieron 7 mg (6% rto.) del morelieno **3b** cuyos datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.²¹

7.8.1. Tetraciclo **4a**

Estado físico: cristales blancos en forma de agujas con un punto de fusión de 104-105 °C.

RMN-¹H: Figura 9, Tabla 6.

RMN-¹³C: Tabla 6.

Rotación $[\alpha]_{589} -133$, $[\alpha]_{578} -140$, $[\alpha]_{546} -161$, $[\alpha]_{436} -300$, $[\alpha]_{365} -521$ ($c = 1,0$ CHCl₃).

IR $\nu_{\max} = 3617$ cm⁻¹ (OH), 1763 cm⁻¹ (C=O).

Espectro de masa EIMS $m/z = 233$ (14) [M+1]⁺, 215 (21), 186 (45), 171 (100), 145 (66), 131 (53), 117 (70), 105 (51), 91 (91), 77 (30), 39 (53).

7.8.2. Morelieno **3b**

RMN-¹H y RMN-¹³C: Tabla 2.

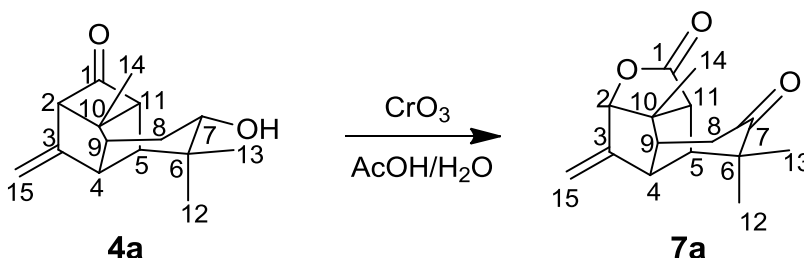
7.8.3. Biciclo alcohol **6a**

Estado físico: aceite incoloro.

RMN-¹H: Figura 10, Tabla 7.

RMN-¹³C: Tabla 7.

7.9. OBTENCIÓN DE LA CETOLACTONA **7a**



En un vial se disolvieron 10 mg del tetraciclo alcohol **4a** con 0.3 mL de ácido acético glacial mientras que en otro vial se pesaron 5 mg de CrO₃ que se disolvieron con una gota de agua, se agregaron 0.3 mL de ácido acético glacial y se colocó en baño de hielo. Se mezclaron ambas soluciones lentamente y se dejó reaccionar por una hora. Transcurrido el tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con éter etílico. Se lavó 2 veces con agua, 6 veces con solución saturada de NaHCO₃, 2 veces con agua, 2 veces con solución saturada de bisulfito de sodio y finalmente 2 veces con agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo un residuo incoloro que fue cristalizado de CHCl₃-hexano dando 4 mg (40% de rendimiento) de la lactona **7a**.

Estado físico: cristales blancos de punto de fusión 105-107 °C

RMN-¹H: Figura 11, Tabla 8.

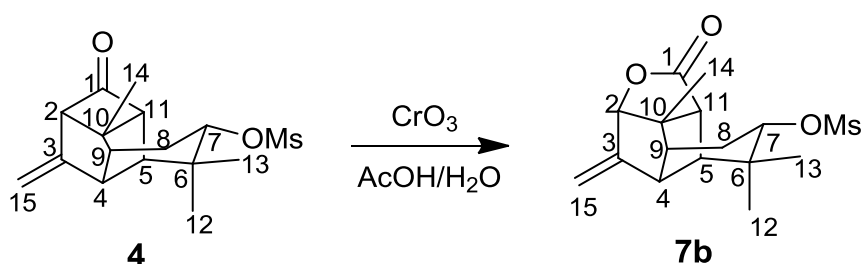
RMN-¹³C: Tabla 8.

Rotación [α]₅₈₉ +50, [α]₅₇₈ +53, [α]₅₄₆ +62, [α]₄₃₆ +127, [α]₃₆₅ +292 (*c* = 0.25, CHCl₃).

$IR_{vmax} = 1770\text{ cm}^{-1}$ (OC=O) y 1710 cm^{-1} (C=O).

Espectro de masa EIMS $m/z = 247$ (40) $[M + 1]^+$, 246 (24) $[M]^+$, 218 (100), 204 (41), 175 (43), 159 (48), 145 (47), 131 (54), 105 (44), 91 (63).

7.10. OBTENCIÓN DEL MESILATO LACTONA **7b**



En un vial se disolvieron 30 mg del tetracyclo mesilato **4** con 0.5 mL de ácido acético glacial mientras que en otro vial se pesaron 20 mg de CrO_3 que se disolvieron con una gota de agua, se agregaron 0.5 mL de ácido acético glacial y se colocó en baño de hielo. Se mezclaron ambas soluciones lentamente y se dejó reaccionar por una hora. Transcurrido el tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con éter etílico. Se lavó 2 veces con agua, 6 veces con solución saturada de $NaHCO_3$, 2 veces con agua, 2 veces con solución saturada de bisulfito de sodio y finalmente 2 veces con agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo un residuo incoloro que fue cristalizado de $CHCl_3$ -hexano dando 10 mg (32% de rendimiento) de la lactona mesilato **7b**.

Estado físico: cristales blancos de punto de fusión $176-178\text{ }^\circ\text{C}$

RMN- ^1H : Figura 12, Tabla 9.

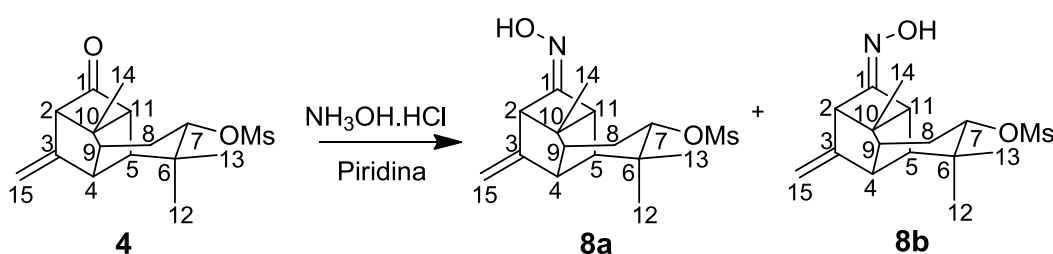
RMN- ^{13}C : Tabla 9.

Rotación $[\alpha]_{589} +11$, $[\alpha]_{578} +11$, $[\alpha]_{546} +12$, $[\alpha]_{436} +20$, $[\alpha]_{365} +29$ ($c = 0.51$, CHCl_3).

IR_{vmax} = 1766 cm^{-1} (OC=O), 1173 cm^{-1} (S=O).

Espectro de masa EIMS $m/z = 327$ (3) $[M + 1]^+$, 298 (36), 297 (11), 202 (73), 171 (73), 159 (100), 143 (73), 131 (99), 105 (61), 91 (84), 79 (57).

7.11. OBTENCIÓN DE LAS OXIMAS **8a** Y **8b**



50 mg del tetracyclo **4** se disolvieron en 0.5 mL de piridina. A esta mezcla se agregaron 50 mg de clorhidrato de hidroxilamina y se dejó en baño de vapor durante 15 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución de HCl al 10%, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 55 mg de un residuo sólido color blanco que correspondió a la mezcla de las oximas **8a** y **8b** en una proporción cercana a 1:1.

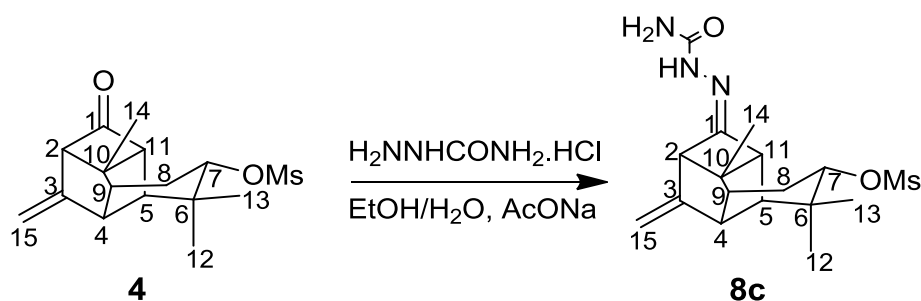
La oxima **8a** se obtuvo por separación en columna cromatográfica con gel de sílice 70-230 Mesh como soporte y eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo 8:2. De las fracciones 45-50 se obtuvieron 10 mg de la oxima **8a** con una pureza suficiente para caracterizarla por métodos de resonancia magnética nuclear.

Estado físico: sólido amorfo color blanco con punto de fusión de

RMN-¹H: Figura 16, Tabla 10.

RMN-¹³C: Tabla 10.

7.12. OBTENCIÓN DE LA SEMICARBAZONA **8c**



50 mg del tetraciclo **4** se disolvieron en 2 mL de etanol. A esta mezcla se le agregó agua hasta la aparición de turbidez. En ese momento se agregaron 50 mg de clorhidrato de semicarbazida y 75 mg de acetato de sodio. La mezcla de reacción se colocó en un baño con agua caliente con agitación magnética hasta que el agua alcanzó la temperatura ambiente. Posteriormente se vertió sobre hielo en un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, 5 veces con solución saturada de NaHCO_3 y dos veces con agua. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor hasta sequedad. Se obtuvo un polvo blanco (37 mg, 63% de rendimiento) con un punto de fusión de 180-182 °C.

Estado físico: cristales incoloros en forma de placas de punto de fusión de 180-182 °C.

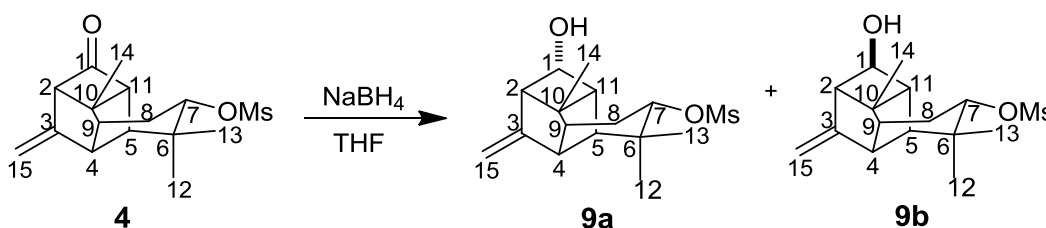
RMN-¹H: Figura 17, Tabla 11.

RMN-¹³C: Tabla 11.

Rotación $[\alpha]_{589} +176$, $[\alpha]_{578} +182$, $[\alpha]_{546} +210$, $[\alpha]_{436} +390$, $[\alpha]_{365} 708$ ($c = 0.3$, CHCl_3).

IR_{vmax} = 3529 cm^{-1} (NH_2), 3414 (NH), 1679 (C=O), 1566 (C=N), 1173 (S=O).

7.13. REDUCCIÓN DEL TETRACICLO **4** CON BOROHI DRURO DE SODIO



A una mezcla de 100 mg del tetraciclo **4** disueltos en 4 mL de tetrahidrofurano se agregaron 100 mg de NaBH_4 . La mezcla de reacción se dejó 30 minutos a temperatura ambiente con agitación magnética. Transcurrida la media hora, se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 4 veces con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo un polvo blanco que correspondió a la mezcla de los alcoholes **9a** y **9b** en una proporción 5:1 que fueron separados por cromatografía en placa preparativa. La mezcla del eluyente fue preparada con una relación 9:1:0.1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$. La mezcla anterior se diluyó en una relación 1:1 con CH_2Cl_2 y la nueva mezcla resultante se diluyó nuevamente 1:1 con CH_2Cl_2 con lo que se obtuvo una separación adecuada de los compuestos en la placa preparativa. Se obtuvieron 74 mg (74% rto.) del alcohol **9a** con estereoquímica *alfa*

con R.F. de 0.87 y 16 mg (16% rto) del alcohol **9b** con estereoquímica *beta* con un R.F. de 0.5.

7.13.1. Alcohol alfa **9a**

Estado físico: cristales blancos con punto de fusión de 90-92 °C.

RMN-¹H: Figura 19, Tabla 12.

RMN-¹³C: Tabla 12.

Rotación $[\alpha]_{589} -24$, $[\alpha]_{578} -25$, $[\alpha]_{546} -29$, $[\alpha]_{436} -57$, $[\alpha]_{365} -109$ ($c = 0.92$, CHCl_3).

IR_{vmax} = 3517 cm^{-1} (OH), 1173 cm^{-1} (S=O).

Espectro de masa EIMS m/z = 312 (4) $[\text{M}]^+$, 216 (23), 201 (25), 187 (47), 173 (42), 158 (40), 145 (62), 131 (31), 120 (100), 107 (77), 91 (72), 79 (54), 39 (28).

7.13.2. Alcohol beta **9b**

Estado físico: cristales blancos con punto de fusión de 110-112 °C.

RMN-¹H: Figura 21, Tabla 13.

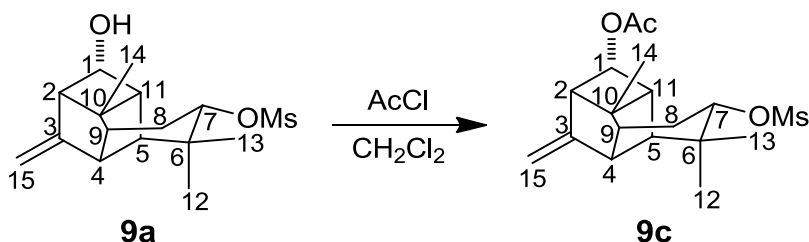
RMN-¹³C: Tabla 13.

Rotación $[\alpha]_{589} -41$, $[\alpha]_{578} -43$, $[\alpha]_{546} -49$, $[\alpha]_{436} -93$, $[\alpha]_{365} -169$ ($c = 0.84$, CHCl_3).

IR_{vmax} = 3605.5 cm^{-1} (OH), 1173 cm^{-1} (S=O).

Espectro de masa EIMS m/z = 312 (1) $[\text{M}]^+$, 216 (50), 201 (59), 187 (38), 173 (57), 159 (79), 145 (100), 131 (59), 119 (61), 105 (60), 91 (95), 79 (66), 39 (47).

7.14. TETRACICLO MESILATO ACETATO ALFA **9c**



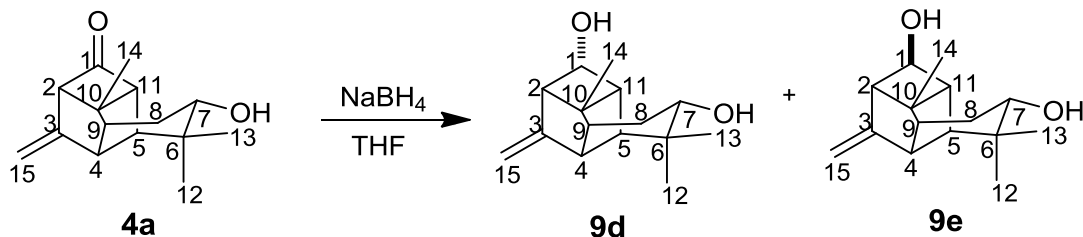
En un vial se disolvieron 20 mg del tetraciclo mesilato alcohol *alfa* **9a** con 1 mL de CH_2Cl_2 . A esta mezcla se agregaron 2 gotas de cloruro de acetilo y se dejó reaccionar media hora a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, 4 veces con solución saturada de NaHCO_3 y dos veces con agua. Se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo una miel ligeramente amarilla que se sometió a cromatografía en columna utilizando gel de sílice 70-230 Mesh y una mezcla de hexano-acetato de etilo 8:2. De las fracciones 14-16 se obtuvieron 11 mg (49% rto.) del tetraciclo mesilato acetato *alfa* **9c**.

Estado físico: aceite incoloro.

RMN-¹H: Figura 24, Tabla 14.

RMN-¹³C: Tabla 14.

7.15. REDUCCIÓN DEL TETRACICLO **4a** CON BOROHI DRURO DE SODIO



A una mezcla de 20 mg del tetraciclo **4a** disueltos en 1 mL de tetrahidrofurano se agregaron 20 mg de NaBH_4 . La mezcla de reacción se dejó 30 minutos a temperatura ambiente con agitación magnética. Transcurrida la media hora, se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 4 veces únicamente con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo una miel incolora que correspondió a la mezcla de los alcoholes **9d** y **9e** que fueron separados por cromatografía en placa preparativa. La mezcla del eluyente fue preparada con una relación 9:1:0.1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$. La mezcla anterior se diluyó en una relación 1:1 con CH_2Cl_2 y la nueva mezcla resultante se diluyó nuevamente 1:1 con CH_2Cl_2 con lo que se obtuvo una separación adecuada de los compuestos en la placa preparativa. Se obtuvieron 11 mg (55% rto.) del alcohol **9d** con estereoquímica *alfa* con R.F. de 0.87 y 6 mg (30% rto) del alcohol **9e** con estereoquímica *beta* con un R.F. de 0.5.

7.15.1. Diol alfa **9d**

Estado físico: cristales en forma de agujas con punto de fusión 107-109 °C.

RMN-¹H: Figura 25, Tabla 15.

RMN-¹³C: Tabla 15.

Rotación $[\alpha]_{589} -25$, $[\alpha]_{578} -26$, $[\alpha]_{546} -31$, $[\alpha]_{436} -62$, $[\alpha]_{365} -120$ ($c = 0.92$, CHCl_3).

IR_{vmax} = cm^{-1} 3614 (OH), 3535 cm^{-1} (OH).

Espectro de masa EIMS m/z = 234 (11) $[\text{M}]^+$, 216 (13), 201 (19), 190 (9), 173 (14), 147 (20), 131 (9), 119 (28), 107 (100), 105 (21), 91 (43), 79 (28), 39 (23).

7.15.2. Diol beta 9e

Estado físico: aceite incoloro.

RMN-¹H: Figura 26, Tabla 16.

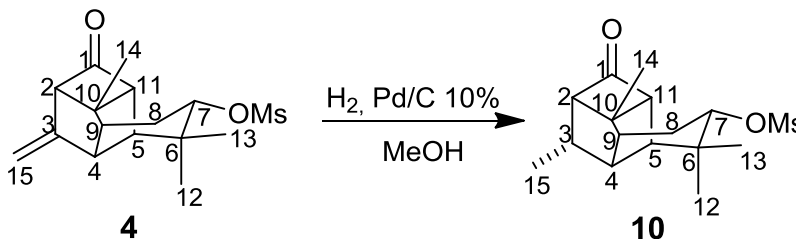
RMN-¹³C: Tabla 16.

Rotación $[\alpha]_{589} -34$, $[\alpha]_{578} -36$, $[\alpha]_{546} -42$, $[\alpha]_{436} -79$, $[\alpha]_{365} -145$ ($c = 0.61$, CHCl_3).

IR_{vmax} = 3607 cm^{-1} (OH), 3471 cm^{-1} (OH).

Espectro de masa EIMS m/z = 234 (11) $[\text{M}]^+$, 216 (31), 201 (56), 183 (22), 173 (47), 159 (48), 147 (55), 145 (68), 131 (50), 119 (52), 107 (79), 105 (55), 91 (100), 77 (38), 39 (58).

7.16. HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL TETRACICLO **4**



En un matraz balón de 10 mL se colocaron 3 mL de metanol y se agregaron 6 mg de catalizador de Pd/C. A esta mezcla se le hizo pasar una corriente de H₂ por espacio de 5 minutos. Posteriormente, se le agregó una disolución de 60 mg del tetraciclo mesilato **4** en 3 mL de metanol, se colocó un tapón campana y se le insertaron dos jeringas acopladas con dos globos cargados con H₂ gas. Esta mezcla se dejó en agitación constante durante 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita al vacío enjuagando con metanol caliente. La mezcla recuperada se concentró en rotavapor quedando un residuo blanco que fue recristalizado de acetona-hexano dando 58 mg (96% rto.) del tetraciclo **10**.

Estado físico: cristales blancos en forma de agujas con punto de fusión de 143-145 °C.

RMN-¹H: Figura 27, Tabla 17.

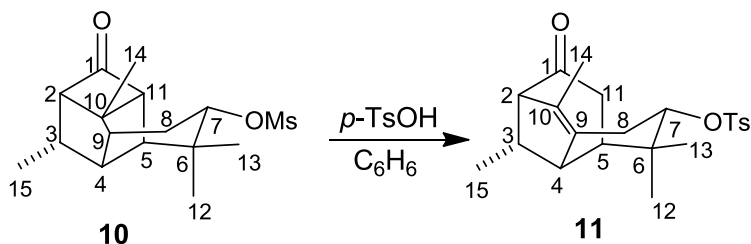
RMN-¹³C: Tabla 17.

Rotación $[\alpha]_{589} +23$, $[\alpha]_{578} +24$, $[\alpha]_{546} +28$, $[\alpha]_{436} +53$, $[\alpha]_{365} +94.8$ ($c = 0.8$, CHCl₃).

IR_{vmax} = 1759 cm⁻¹ (C=O), 1174 cm⁻¹ (S=O).

Espectro de masa EIMS m/z = 313 (1.5) [M+1]⁺, 284 (8), 217 (100), 205 (64), 189 (63), 173 (93), 159 (36), 145 (31), 119 (39), 105 (25), 69 (11), 39 (23).

7.17. APERTURA DEL TETRACICLO **10** CON ÁCIDO *p*-TOLUENSULFÓNICO



50 mg del tetraciclo **10** se disolvieron con 3 mL de benceno en un matraz balón de 10 mL. A esta mezcla se agregaron 5 mg de ácido *p*-toluensulfónico y se llevó a reflujo durante una hora. Transcurrido el tiempo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo en un embudo de separación. Se lavó dos veces con agua, dos veces con solución saturada de NaHCO_3 y finalmente dos veces con agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvo una miel incolora que se sometió a cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice 70-230 Mesh y como eluyente mezclas de hexano-acetato de etilo. En las fracciones 5-10 con una polaridad 9:1 se obtuvieron 12 mg (19% rto) de un compuesto tricíclico tosilado **11**.

7.17.1. Tosilato tricíclico **11**

Estado físico: aceite incoloro.

RMN-¹H: Figura 29, Tabla 18.

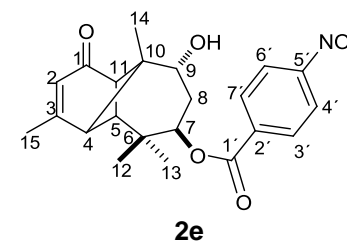
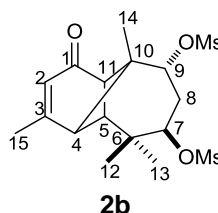
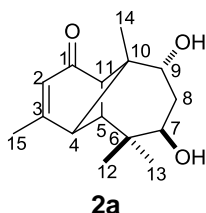
RMN-¹³C: Tabla 18.

Rotación $[\alpha]_{589}$ -200, $[\alpha]_{578}$ -213, $[\alpha]_{546}$ -255, $[\alpha]_{436}$ -615, $[\alpha]_{365}$ -1788 ($c = 0.5$, CHCl_3).

IR_{vmax} = 1702 cm⁻¹ (C=O), 1175 cm⁻¹ (S=O).

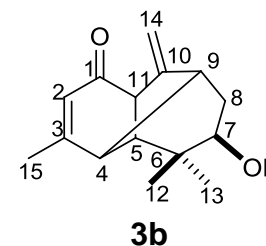
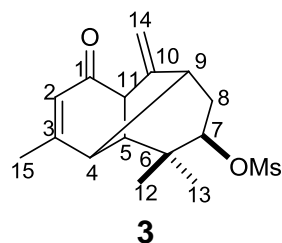
Espectro de masa EIMS m/z = 217 (14) [M-TsO]⁺, 216 (49), 201 (13), 173 (33), 159 (24), 145 (30), 131 (60), 119 (38), 105 (33), 91 (100), 77 (20), 65 (14), 39 (38).

8. TABLAS DE ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Tabla 1. Datos de RMN-¹H y RMN-¹³C de los derivados de longipineno **2a**, **2b** y **2e**.

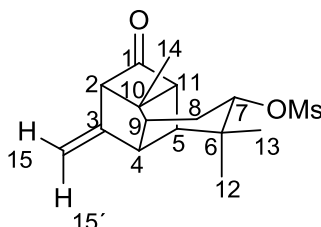
Posición	δ ¹ H ^a	δ ¹³ C ^b	δ ¹ H ^a	δ ¹³ C ^b	δ ¹ H ^a	δ ¹³ C ^b
1	-	204.1	-	202.0	-	203.3
2	5.78 (m, 1H)	122.7	5.83 (m, 1H)	123.1	5.83 (m, 1H),	122.9
3	-	171.3	-	170.2	-	170.5
4	2.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H)	48.8	2.60 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H)	48.3	2.63 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H)	48.8
5	2.28 (s, 1H)	66.4	2.35 (s, 1H)	65.0	2.35 (s, 1H)	65.7
6	-	38.2	-	34.7	-	37.6
7	3.93 (dd, <i>J</i> = 12.1, 1.4 Hz, 1H)	69.5	4.87 (dd, <i>J</i> = 12.1, 1.8 Hz, 1H)	80.5	5.38 (dd, <i>J</i> = 12.1, 1.5 Hz, 1H),	74.6
8	8 α : 1.91 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 3.9, 1.8 Hz, 1H)	38.8	8 α : 2.64 (ddd, <i>J</i> = 15.2, 4.3, 1.8 Hz, 1H)	38.2	8 α : 2.13 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 5.7, 1.5 Hz, 1H)	35.6
	8 β : 2.26 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 12.1, 3.1 Hz, 1H)		8 β : 2.48 (ddd, <i>J</i> = 15.2, 12.1, 2.6 Hz, 1H),		8 β : 2.40 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 12.1, 2.9 Hz, 1H)	
9	3.86 (t, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H)	73.7	4.94 (dd, <i>J</i> = 4.3, 2.6 Hz, 1H)	82.1	3.94 (m, 1H)	73.2
10	-	57.2	-	56.0	-	57.2
11	3.03 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.3 Hz, 1H)	52.6	3.04 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.8 Hz, 1H)	53.1	3.18 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.1 Hz, 1H)	52.8
12	0.95 (s, 3H)	17.6	1.05 (s, 3H)	18.6	1.20 (s, 3H)	19.0
13	0.98 (s, 3H)	26.4	1.15 (s, 3H)	26.5	0.98 (s, 3H)	26.3
14	1.10 (s, 3H)	21.9	1.06 (s, 3H)	21.5	1.15 (s, 3H)	27.8
15	2.03 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H)	23.4	2.07 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H)	23.7	2.07 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H)	23.4
Ms	-	-	3.18 (s, 3H)	39.5	-	-
Ms	-	-	3.09 (s, 3H)	39.1	-	-
1'	-	-	-	-	-	164.2
2'	-	-	-	-	-	135.8
5'	-	-	-	-	-	150.6
3'7'	-	-	-	-	8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)	130.6
4'6'	-	-	-	-	8.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)	123.6

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 2. Datos de RMN-¹H y RMN-¹³C de los morelienos **3** y **3b**.

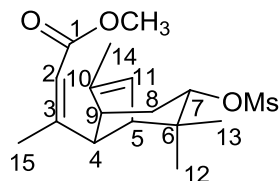
Posición	δ ¹ H ^a	δ ¹³ C ^b	δ ¹ H ^b	δ ¹³ C ^b
1	-	197.5	-	198.5
2	5.64 (m, 1H)	124.1	5.62 (m, 1H)	123.9
3	-	164.9	-	165.9
4	2.69 (s, 1H)	48.3	2.64 (s, 1H)	48.8
5	2.14 (s, 1H)	59.2	2.08 (s, 1H)	59.3
6	-	38.3	-	39.0
7	4.59 (dd, $J = 11.2, 5.9$ Hz, 1H), 8 α : 2.36 (ddd, $J = 12.3, 5.8, 5.1$ Hz, 1H)	83.1	3.64 (dd, $J = 11.0, 5.6$ Hz, 1H), 8 α : 2.06 (m, 1H)	71.8
8	8 β : 2.00 (m, 1H)	36.9	8 β : 1.70 (ddd, $J = 12.4, 11.0, 1.9$ Hz, 1H)	38.6
9	2.73 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H)	43.6	2.67 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H)	44.0
10	-	147.2	-	149.2
11	3.46 (s, 1H)	57.1	3.41 (s, 1H)	57.5
12	1.07 (s, 3H)	21.0	1.02 (s, 3H)	20.1
13	1.06 (s, 3H)	25.4	0.98 (s, 3H)	25.2
14	14: 5.27 (s, 1H)	111.6	14: 5.16 (m, 1H)	109.8
14'	5.13 (m, 1H)		5.03 (m, 1H)	
15	2.00 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H),	23.2	1.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H)	23.2
Ms	3.00 (s, 3H),	38.5	-	-

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 3. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo mesilato **4**.

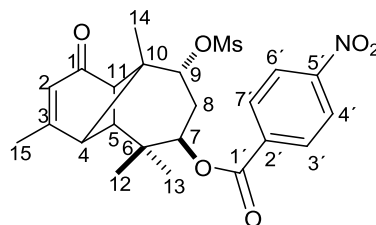
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mul.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	-	200.0, C	-	-
2	3.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)	71.3, CH	11	-
3	-	149.5, C	-	-
4	2.97 (s, 1H)	48.1, CH	5	5, 12, 15'
5	2.09 (s, 1H)	57.8, CH	4	4, 12, 13
6	-	37.5, C	-	-
7	4.33 (dd, $J = 11.1, 6.3$ Hz, 1H)	82.0, CH	8 α . 8 β	8 α . 8 β , 11
8	8 α : 2.26 (ddd, $J = 13.9, 6.3, 3.3$ Hz, 1H) 8 β : 2.03 (ddd, $J = 13.9, 11.1, 3.1$ Hz, 1H)	28.1, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	7, 8 β 7, 8 α
9	2.10 (m, 1H)	49.3, CH	-	-
10	-	43.2, C	-	-
11	2.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)	63.7, CH	2	7, 13
12	1.09 (s, 3H)	20.6, CH ₃	-	4, 5
13	1.01 (s, 3H)	25.2, CH ₃	-	5, 11
14	1.42 (s, 3H)	12.9, CH ₃	-	-
15	15: 4.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H) 15': 4.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)	107.7, CH ₂	15' 15	15' 4, 15
Ms	3.02 (s, 3H)	38.7, CH ₃	-	-

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 4. Datos de RMN en una y dos dimensiones del biclo mesilato **6**.

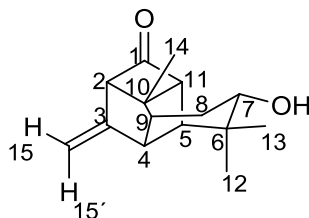
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	HMBC (H→C)	NOE (H→H)
1	-	167.1, C	-	-	-
2	5.34 (m, 1H)	114.7, CH	15	4, 15	5, 9
3	-	158.9, C	-	-	-
4	2.67 (s, 1H)	58.3, CH	5, 9, 15	2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15	8 β , 12, 15
5	2.36 (s, 1H)	56.2, CH	11	6, 7, 9, 10	2, 12, 13, 15
6	-	36.2, C	-	-	-
7	4.38 (dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz, 1H)	86.2, CH	8 α , 8 β	6, 8, 12, 13	8 α , 13
8	8 α : 2.24 (ddd, $J = 12.9, 6.8, 4.1$ Hz, 1H) 8 β : 1.70 (ddd, $J = 12.9, 10.4, 2.3$ Hz, 1H)	30.1, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	4, 6, 7, 9, 10	7, 9, 8 β , 14 4, 8 α
9	2.49 (s, 1H)	46.2, CH	-	5, 7, 8, 11	2, 8 α
10	-	141.4, C	-	-	-
11	5.42 (m, 1H)	123.1, CH	5, 14	4, 5, 9	13
12	1.08 (s, 3H)	21.8, CH ₃	-	5, 6, 7, 13	4, 5
13	1.02 (s, 3H)	27.2, CH ₃	-	5, 6, 7, 12	5, 7, 11
14	1.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H)	15.5, CH ₃	11	9, 10, 11	8 α
15	2.13 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H)	18.7, CH ₂	2, 4	2, 3, 4	5
Ms	3.00 (s, 3H)	38.6, CH ₃	-	-	-
OCH ₃	3.67 (s, 3H)	50.9, CH ₃	-	1	-

^a300 MHz, ^b75 MHz. CDCl₃.

Tabla 5. Datos de RMN en una y dos dimensiones del mesilato *p*-nitrobenzoato **2f**

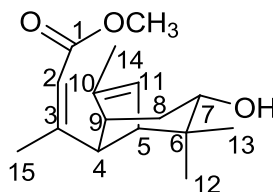
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H \rightarrow H)	NOE (H \rightarrow H)
1	-	201.9, C	-	-
2	5.86 (m, 1H),	123.0, CH	15	14, 15
3	-	169.9, C	-	-
4	2.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H)	48.1, CH	11	5, 12, 15
5	2.39 (s, 1H)	65.2, CH	-	4, 12, 13
6	-	37.4, C	-	-
7	5.31 (dd, J = 11.8, 1.8 Hz, 1H)	73.8, CH	8 α , 8 β	8 α , 11, 13
8	8 α 2.51 (ddd, J = 15.1, 4.1, 1.8 Hz, 1H) 8 β 2.38 (ddd, J = 15.1, 11.8, 2.6 Hz, 1H)	33.2, CH ₂	7, 8 β , 9 7, 8 α , 9	8 α , 7; 8 α , 9; 8 β , 9
9	4.96 (dd, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H)	82.1, CH	8 α , 8 β	8 α , 8 β , 14
10	-	55.8, C	-	-
11	3.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H)	53.0, CH	4	13
12	1.23 (s, 3H)	19.0, CH ₃	-	4, 5, 13
13	1.00 (s, 3H)	26.2, CH ₃	-	5, 7, 11, 12
14	1.20 (s, 3H)	21.4, CH ₃	-	2, 9
15	2.10 (d, J = 1.6 Hz, 3H)	23.4, CH ₃	2	2, 4
Ms	3.30 (s, 3H)	39.3, CH ₃	-	-
1'	-	163.8, C	-	-
2'	-	135.4, C	-	-
5'	-	150.6, C	-	-
3'7'	8.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H)	130.7, CH	4'6'	4'6'
4'6'	8.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H)	123.6, CH	3'7'	3'7'

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 6. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo alcohol **4a**.

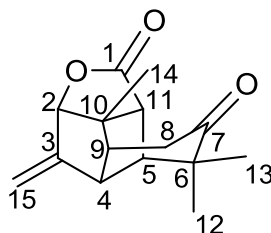
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	-	201.3, C	-	-
2	3.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)	71.5, CH	11	-
3	-	150.6, C	-	-
4	2.91 (s, 1H)	48.4, CH	5	12, 15'
5	2.03 (s, 1H)	57.9, CH	4	12, 13
6	-	37.9, C	-	-
7	3.36 (dd, $J = 11.2, 5.9$ Hz, 1H),	70.6, CH	8 α , 8 β	-
8	8 α : 1.99 (ddd, $J = 13.9, 5.9, 3.4$ Hz, 1H) 8 β : 1.69 (ddd, $J = 13.9, 11.2, 3.0$ Hz, 1H)	30.2, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	8 β 8 α
9	2.09 (m, 1H)	49.7, CH	-	-
10	-	43.2, C	-	-
11	2.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)	64.0, CH	2	13
12	1.01 (s, 3H)	20.1, CH ₃	-	4, 5
13	0.97 (s, 3H)	25.0, CH ₃	-	5, 11
14	1.36 (s, 3H)	12.8, CH ₃	-	-
15	15: 4.74 (s, 1H) 15': 4.95 (s, 1H)	106.9, CH ₂	15' 15	15' 4, 15

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 7. Datos de RMN en una y dos dimensiones del biciclo alcohol **6a**.

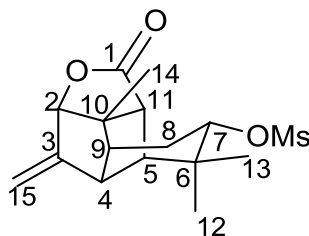
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	HMBC (H→C)	NOE (H→H)
1	-	167.3, C	-	-	-
2	5.36 (m, 2H). Sobrepuesta con H-11	114.4, CH	15	4, 15	5, 9
3	-	160.1, C	-	-	-
4	2.59 (s, 1H)	58.9, CH	5, 9, 15	2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15	8 β , 12, 15
5	2.29 (s, 1H)	56.1, CH	11	6, 7, 9, 10	2, 12, 13, 15
6	-	36.2, C	-	-	-
7	3.36 (dd, J = 10.4, 6.6 Hz, 1H)	74.6, CH	8 α , 8 β	6, 8, 12, 13	8 α , 13
8	8 α : 2.01 (ddd, J = 13.0, 6.6, 4.0 Hz, 1H) 8 β : 1.31 (ddd, J = 13.0, 10.4, 2.3 Hz, 1H)	32.2, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	4, 6, 7, 9, 10	7, 9, 8 β , 14 4, 8 α
9	2.43 (s, 1H)	46.5, CH	-	5, 7, 8, 11	2, 8 α
10	-	141.1, C	-	-	-
11	5.36 (m, 2H). Sobrepuesta con H-2	123.1, CH	5, 14	4, 5, 9	13
12	1.00 (s, 3H)	20.1, CH ₃	-	5, 6, 7, 13	4, 5
13	0.96 (s, 3H)	27.2, CH ₃	-	5, 6, 7, 12	5, 7, 11
14	1.75 (d, J = 1.1 Hz, 3H)	15.4, CH ₃	11	9, 10, 11	8 α
15	2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3H)	18.7, CH ₂	2, 4	2, 3, 4	5
OCH ₃	3.66 (s, 3H)	50.8, CH ₃	-	1	-

^a300 MHz, ^b75 MHz. CDCl₃.

Tabla 8. Datos de RMN en una y dos dimensiones de la cetolactona **7a**.

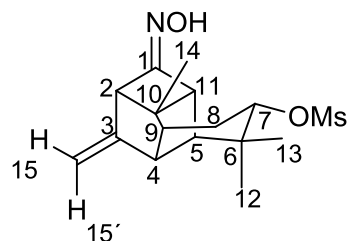
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	HMBC (H→C)	NOE (H→H)
1	-	178.4, C	-	-	-
2	4.61 (s, 1H)	86.1, CH	4, 11, 14, 15	1, 15	-
3	-	147.8, C	-	-	-
4	2.04 (s, 1H)	48.7, CH	2	1, 2, 5, 6, 11, 14	12, 14
5	2.11 (s, 2H). Sobrepuesta con 9.	55.3, CH	11	6, 9, 12, 13	12, 13
6	-	49.2, C	-	-	-
7	-	212.1, C	-	-	-
8	8 α : 2.39 (dd, J = 17.9, 1.7 Hz, 1H) 8 β : 2.75 (dd, J = 17.9, 5.2 Hz, 1H)	36.5, CH ₂	8 β , 9 8 α , 9	7, 9, 11, 10	8 β , 14 8 α
9	2.11 (s, 2H). Sobrepuesta con 4.	48.2, CH	8 α , 8 β	5, 10	-
10	-	56.7, C	-	-	-
11	3.23 (s, 1H),	47.8, CH	2, 5, 15	2, 3, 4, 10, 15	13
12	1.16 (s, 3H)	24.4, CH ₃	-	5, 6, 13	4, 5
13	1.25 (s, 3H)	22.1, CH ₃	-	5, 6, 12	5, 11
14	1.30 (s, 3H)	13.7, CH ₃	2	4, 10	4, 8 α
15	15: 5.22 (s, 1H) 15': 5.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H)	113.4, CH ₂	2, 11	2, 3, 5, 11	-

^a300 MHz, ^b75 MHz. CDCl₃.

Tabla 9. Datos de RMN en una y dos dimensiones de la lactona mesilato **7b**.

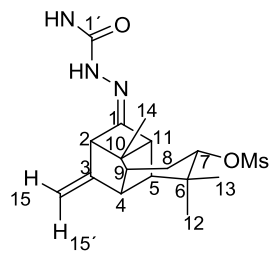
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	HMBC (H→C)	NOE (H→H)
1	-	179.4, C	-	-	-
2	4.59 (s, 1H)	86.3, CH	4, 15	1	-
3	-	148.1, C	-	-	-
4	2.29 (s, 1H)	47.8, CH	2, 11	1, 2, 5, 6, 9, 14	12
5	2.03 (s, 1H)	55.9, CH	11	1, 4, 6, 7	12, 13
6	-	37.2, C	-	-	-
7	4.39 (dd, $J = 10.8, 6.7$ Hz, 1H)	81.7, CH	8 α , 8 β	12, 13	8 α
8	8 α : 2.23 (ddd, $J = 14.0, 6.7, 3.2$ Hz, 1H) 8 β : 1.96 (ddd, $J = 14.0, 10.8, 3.5$ Hz, 1H)	27.7, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	9	7, 8 β 8 α
9	1.88 (m, 1H)	47.4, CH	-	5, 7	-
10	-	47.8, C	-	-	-
11	2.86 (s, 1H)	47.8, CH	4, 5, 9	2, 5, 10, 15	13
12	1.12 (s, 3H)	24.8, CH ₃	-	5, 6, 7, 13	4, 5
13	1.06 (s, 3H)	20.0, CH ₃	-	5, 6, 7, 12	5, 11
14	1.37 (s, 3H)	13.5, CH ₃	-	2, 5, 10	-
15	15: 5.15 (s, 1H) 15': 5.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H)	113.1, CH ₂	2	2, 3, 4	-
Ms	3.04 (s, 3H)	38.7, CH ₃	-	-	-

^a300 MHz, ^b75 MHz. CDCl₃.

Tabla 10. Datos de RMN en una y dos dimensiones de la oxima **8**.

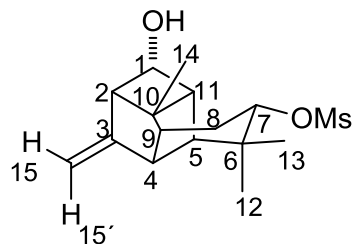
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	-	158.4, C	-	-
2	3.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)	55.4, CH	11	-
3	-	150.4, C	-	-
4	2.95 (s, 1H),	48.6, CH	-	12, 15'
5	2.06 (s, 1H)	58.9, CH	-	12, 13
6	-	37.5, C	-	-
7	4.38 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H)	82.5, CH	8 α , 8 β	8 α , 11
8	8 α : 2.20 (ddd, $J = 13.7, 6.4, 3.4$ Hz, 1H) 8 β : 1.99 (ddd, $J = 13.7, 11.2, 3.3$ Hz, 1H)	28.2, CH ₂	7, 8 β , 9 7, 8 α , 9	7, 8 β 8 α
9	1.89 (m, 1H)	48.8, CH	8 α , 8 β	-
10	-	48.7, C	-	-
11	2.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)	50.2, CH	2	7, 13
12	1.05 (s, 3H)	20.5, CH ₃	-	4, 5
13	1.03 (s, 3H)	25.2, CH ₃	-	5, 11
14	1.38 (s, 3H)	12.8, CH ₃	-	-
15	15: 4.81 (s, 1H) 15': 4.95 (s, 1H)	106.3, CH ₂	15' 15	15' 4, 15
Ms	3.01 (s, 4H)	38.7, CH ₃	-	-
NOH	7.01 (s, 1H)	-	-	-

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 11. Datos de RMN en una y dos dimensiones de la semicarbazona **8c**.

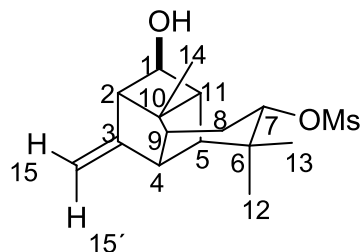
Posición	$\delta^1\text{H}^a$ (mult, J)	$\delta^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	-	157.0, C	-	-
2	3.64 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)	56.2, CH	11	15, NH
3	-	150.3, C	-	-
4	2.92 (s, 1H)	48.1, CH	-	5, 9, 12
5	1.86 (s, 1H)	58.9, CH	-	4, 12, 13
6	-	37.6, C	-	-
7	4.20 (dd, $J = 11.0, 6.3$ Hz, 1H)	82.3, CH	8 α , 8 β	13
8	8 α : 2.06 (ddd, $J = 13.5, 6.3, 3.5$ Hz, 1H) 8 β : 1.90 (ddd, $J = 13.5, 11.0, 3.1$ Hz, 1H)	27.7, CH ₂	8 β 8 α	8 β 8 α
9	1.76 (s, 1H)	48.2, CH	-	5
10	-	47.0, C	-	-
11	2.83 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)	51.3, CH	2	13
12	0.96 (s, 3H)	20.3, CH ₃	-	4, 5
13	0.95 (s, 3H)	24.9, CH ₃	-	5, 11
14	1.26 (s, 3H)	12.8, CH ₃	-	-
15	15: 4.90 (s, 1H) 15': 4.86 (s, 1H)	105.5, CH ₂	-	2, 15' 15
Ms	3.18 (s, 3H)	37.4, CH ₃	-	-
NH	9.25 (s, 1H)	-	-	2
NH ₂	6.09 (s, 2H)	-	-	-
1'	-	151.2, C	-	-

^a400 MHz, ^b100 MHz. DMSO.

Tabla 12. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo alcohol *alfa* **9a**.

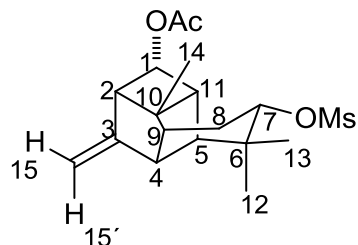
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	4.27 (dt, $J = 10.4, 6.7$ Hz, 1H)	63.6, CH	2, 11	14
2	2.75 (ddd, $J = 6.7, 4.9, 1.2$ Hz, 1H)	54.4, CH	1, 11	-
3	-	151.1, C	-	-
4	2.84 (s, $J = 9.7$ Hz, 1H)	49.4, CH	-	5, 9, 12, 15'
5	1.86 (s, 1H)	51.9, CH	-	4, 12, 13
6	-	37.1, C	-	-
7	4.38 (dd, $J = 11.2, 6.3$ Hz, 1H)	83.3, CH	8 α , 8 β	8 α , 8 β , 11, 13
8	8 α : 2.13 (ddd, $J = 13.6, 6.3, 3.5$ Hz, 1H) 8 β : 1.90 (m, 1H)	28.0, CH ₂	7, 8 β , 9 7, 8 α , 9	7, 8 β 7, 8 α
9	1.77 (m, 1H)	49.0, CH	8 α , 8 β	4
10	-	44.0, C	-	-
11	2.24 (ddd, $J = 6.7, 4.9, 1.2$ Hz, 1H)	47.0, CH	1, 2	7, 13
12	1.03 (s, 3H)	20.2, CH ₃	-	4, 5, 13
13	0.97 (s, 3H)	25.2, CH ₃	-	5, 7, 11, 12
14	1.36 (s, 3H)	14.2, CH ₃	-	-
15	15: 4.67 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H) 15': 5.10 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H)	107.3, CH ₂	15' 15	15' 4, 15
Ms	2.99 (s, 3H)	38.7, CH ₃	-	-

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 13. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo alcohol *beta* **9b**.

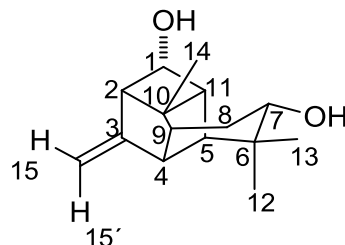
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	3.58 (s, 1H)	78.5, CH	-	5
2	2.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H)	53.5, CH	11	-
3	-	153.4, C	-	-
4	2.77 (s, 1H)	48.5, CH	-	12, 15'
5	1.73 (s, 1H)	55.3, CH	-	1, 13
6	-	37.1, C	-	-
7	4.36 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H)	83.3, CH	8 α . 8 β	8 α , 11
8	8 α : 2.10 (ddd, J = 13.5, 6.3, 3.5 Hz, 1H) 8 β : 1.89 (ddd, J = 13.5, 11.2, 3.2 Hz, 1H)	28.1, CH ₂	8 β 8 α	7, 8 β 8 α
9	1.61 (m, 1H)	50.6, CH	-	9
10	-	20.0, C	-	-
11	2.04 (d, J = 6.2 Hz, 1H)	48.0, CH	2	7, 13
12	1.03 (s, 3H)	20.3, CH ₃	-	4
13	1.01 (s, 3H)	25.3, CH ₃	-	5, 11
14	1.56 (s, 3H)	15.9, CH ₃	-	-
15	15: 4.62 (t, J = 1.0 Hz, 1H) 15': 4.84 (t, J = 1.0 Hz, 1H)	104.0, CH ₂	15' 15	15' 4, 15
Ms	2.99 (s, 3H)	38.7, CH ₃	-	-

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 14. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo acetato mesilato **9c**.

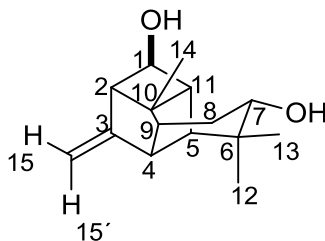
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	4.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)	67.7, CH	2, 11	14
2	2.90 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H)	51.9, CH	1, 11	-
3	-	150.5, C	-	-
4	2.83 (s, 1H)	49.2, CH	-	12, 15'
5	2.06 (s, 1H)	51.8, CH	-	12, 13
6	-	37.1, C	-	-
7	4.38 (dd, $J = 11.2, 6.3$ Hz, 1H)	83.2, CH	8 α , 8 β	11
8	8 α : 2.13 (ddd, $J = 13.6, 6.3, 3.5$ Hz, 1H) 8 β : 1.93 (ddd, $J = 13.6, 11.2, 3.2$ Hz, 1H)	28.1, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	8 β 8 α
9	1.75 (m, 1H)	49.6, CH	8 α , 8 β	-
10	-	45.8, C	-	-
11	2.39 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H)	44.6, CH	1, 2	7, 13
12	1.04 (s, 3H)	20.2, CH ₃	-	4, 5,
13	0.98 (s, 3H)	25.1, CH ₃	-	5, 11
14	1.38 (s, 3H)	14.2, CH ₃	-	1
15	15: 4.53 (s, 1H) 15': 4.90 (s, 1H)	105.7, CH ₂	15' 15	15' 4, 15
Ms	3.00 (s, 3H)	38.7, CH ₃	-	-
Ac	2.01 (s, 3H),	21.0, CH ₃	-	-
C=O	-	170.4, C	-	-

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 15. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo diol *alfa* **9d**.

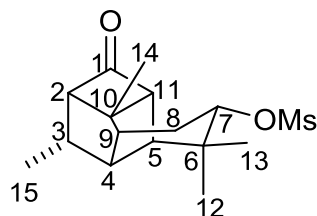
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	4.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H)	63.8, CH	2, 11	-
2	2.72 (ddd, $J = 6.7, 5.0, 1.1$ Hz, 1H)	54.7, CH	1, 11	-
3	-	152.0, C	-	-
4	2.79 (s, 1H), 1.78 (s, 1H)	49.7, CH	-	12, 15'
5	1.78 (s, 1H)	51.7, CH	-	12, 13
6	-	37.4, C	-	-
7	3.37 (dd, $J = 11.2, 6.1$ Hz, 1H)	71.2, CH	8 α . 8 β	11
8	8 α : 1.88 (ddd, $J = 13.7, 6.1, 3.4$ Hz, 1H) 8 β : 1.55 (ddd, $J = 13.7, 11.2, 3.1$ Hz, 1H)	30.1, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	8 β 8 α
9	1.71 (s, 1H)	49.2, CH	-	-
10	-	44.0, C	-	-
11	2.18 (ddd, $J = 6.7, 5.0, 1.2$ Hz, 1H)	47.1, CH	1, 2	7, 13
12	0.95 (s, 3H)	19.4, CH ₃	-	4, 5
13	0.92 (s, 3H)	25.0, CH ₃	-	5, 11
14	1.31 (s, 3H)	14.1, CH ₃	-	-
15	15: 4.63 (s, 1H) 15': 5.08 (s, 1H)	106.5, CH ₂	15' 15	15' 4, 15

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 16. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo diol *beta* **9e**.

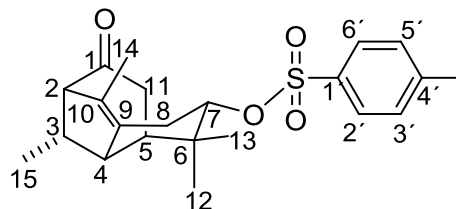
Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H→H)	NOE (H→H)
1	3.57 (s, 1H)	78.9, CH	-	5
2	2.40 (d, J = 6.5 Hz, 1H),	53.9, CH	11	-
3	-	154.4, C	-	-
4	2.72 (s, 1H)	48.8, CH	-	12, 15'
5	1.67 (s, 1H)	55.3, CH	-	1, 12, 13
6	-	37.4, C	-	-
7	3.36 (dd, J = 10.8, 6.1 Hz, 1H)	71.1, CH	8 α . 8 β	11
8	8 α : 1.85 (ddd, J = 9.1, 6.1, 3.5 Hz, 1H) 8 β : 1.54 (m, 5H). Sobrepuesta con 9 y con 14.	30.2, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	8 β 8 α
9	1.54 (m, 5H). Sobrepuesta con 8 β y con 14.	51.0, CH	-	-
10	-	52.1, C	-	-
11	1.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H)	48.1, CH	2	7, 13
12	0.97 (s, 3H)	25.2, CH ₃	-	4, 5
13	0.95 (s, 3H)	19.6 CH ₃ ,	-	5, 11
14	1.51 (s, 3H)	15.9, CH ₃	-	-
15	15: 4.59 (s, 1H) 15': 4.81 (s, 1H)	103.3, CH ₂	15' 15	15' 4, 15

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 17. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tetraciclo saturado **10**.

Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY ^b (H→H)	NOE ^b (H→C)
1	-	205.8, C	-	-
2	2.70 (m, 1H)	67.4, CH	11	-
3	2.47 (m, 1H)	42.6, CH ₂	15	9
4	2.26 (s, 1H)	44.7, CH	-	12
5	2.28 (s, 1H)	56.8, CH	-	12, 13, 15
6	-	37.5, C	-	-
7	4.33 (dd, J = 10.7, 6.3 Hz, 1H)	83.1, CH	8 α . 8 β	11
8	8 α : 2.24 (sobrepuesta con H-4 y H-5) 8 β : 2.05 (sobrepuesta con H-9)	28.6, CH ₂	8 β 8 α	8 β 8 α
9	2.08 (s, 1H)	49.6, CH	-	3
10	-	43.2, C	-	-
11	2.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H)	64.0, CH	2	7, 13
12	1.03 (s, 3H)	21.0, CH ₃	-	4, 5
13	1.00 (s, 3H)	25.1, CH ₃	-	5, 11
14	1.35 (s, 3H)	13.3, CH ₃	-	-
15	0.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H)	13.6, CH ₂	3	5
Ms	3.01 (s, 3H)	38.7, CH ₃	-	-

^a400 MHz, ^b100 MHz. CDCl₃.

Tabla 18. Datos de RMN en una y dos dimensiones del tosilato tricíclico **11**.

Posición	δ $^1\text{H}^a$ (mult, J)	δ $^{13}\text{C}^b$, mult.	COSY (H \rightarrow H)	HMBC (H \rightarrow C)	NOE (H \rightarrow H)
1	-	205.8, C	-	-	-
2	2.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H)	65.9, CH	-	3, 4, 9, 10	-
3	2.17 (m, 1H)	39.4, CH	15	1, 2, 4, 5, 15	15
4	2.05 (m, 1H)	45.8, CH	-	2, 9, 10, 11	12
5	1.44 – 1.38 (m, 4H). Sobrepuesta con 14.	42.8, CH	11	2, 7, 9, 10	15
6	-	38.6, C	-	-	-
7	4.37 (dd, $J = 10.9, 5.8$ Hz, 1H)	84.5, CH	8 α , 8 β	6, 12, 13	11, 13
8	8 α : 2.79 (dd, $J = 11.7, 5.8$ Hz, 1H) 8 β : 2.24 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H)	30.7, CH ₂	7, 8 β 7, 8 α	4, 6, 7, 9, 10	8 β , 14 8 α , 12
9	-	134.3, C	-	-	-
10	-	137.5, C	-	-	-
11	1.98 (dd, $J = 7.4, 2.5$ Hz, 1H)	36.9, CH ₂	5	1, 4, 5, 6	13, 14
12	0.82 (s, 3H)	21.2, CH ₃	-	5, 6, 7, 13	4, 8 β
13	0.62 (s, 2H)	23.6, CH ₃	-	5, 6, 7, 12	7, 11
14	1.41 (s, 3H). Sobrepuesta con 5.	11.7, CH ₃	-	2, 5, 7, 9, 10	8 α , 11
15	0.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)	12.3, CH ₃	3	2, 3, 4	3, 5
1'	-	135.4, C	-	-	-
2', 6'	7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	127.9, CH	3', 5'	4'	-
3', 5'	6.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	129.8, CH	2', 6'	1', Me-Ts	Me-Ts
4'	-	144.3, C	-	-	-
Me-Ts	1.78 (s, 3H)	21.1, CH ₃	-	3'5', 4'	3', 5'

^a300 MHz, ^b75 MHz, C₆D₆.

9. REFERENCIAS

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*, **1981**, 37, 2769.
2. L. U. Román, R. E. Del Río, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, D. Cervantes, R. Castañeda y P. Joseph-Nathan. "Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives". *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3965.
3. L. U. Román, J. D. Hernández, R. Castañeda, C. M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "Isolation and Preparation of Two Longipinene Derivatives from *Stevia subpubescens*". *Phytochemistry*, **1989**, 28, 265.
4. P. Joseph-Nathan, C. M. Cerda-García-Rojas, S. Castrejón, L. U. Román y J. D. Hernández. "High Performance Liquid Chromatography and Nuclear Magnetic Resonance Analysis of Longipinene Derivatives from *Stevia subpubescens* var. *intermedia*". *Phytochemical Analysis*, **1991**, 2, 77.
5. L. U. Román, R. E. Del Río, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, y P. Joseph-Nathan. "Conformation and Absolute Configuration of Naturally Occurring Longipinene Derivatives". *J. Nat. Prod.*, **1986**, 49, 1053.
6. A. Nickon, R. C. Weglein. "Bond Alingment vs. Product Stability in the Control of Wagner-Meerwein Rearrangements". *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1271.
7. L. U. Román, L. G. Zepeda, N. R. Morales, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "Molecular Rearrangement of Rastevione Mesylate Into Arteagane Derivatives" *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 1808.

8. L. U. Román, N. R. Morales, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, L. G. Zepeda, C. A. Flores-Sandoval, P. Joseph-Nathan. "Generation of the New Quirogane Skeleton by a Vinylogous Retro-Michael Type Rearrangement of Longipinene Derivatives". *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7296.
9. L. U. Román, C.M. Cerda-García-Rojas, R. Guzmán, C. Armenta, J. D. Hernández y P. Joseph-Nathan. "Jiquilpane Hydrocarbon Skeleton Generated by Two Successive Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinane Derivatives". *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1540.
10. C. M. Cerda-García-Rojas, C. 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 Longipinane Skeleton". *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1061.
11. L. U. Román, D. Cervantes, G. G. Guerrero, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "Nuevo Sesquiterpeno Tetracíclico (I) generado por Rearreglo del Éster Dimesílico de la longipin-2-en-7 β , 9 α -diol-1-ona (II)". *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **1986**, *30*, 323. XXI Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada.
12. C. M. Cerda-García-Rojas "Reordenamientos Moleculares en Derivados de Longipineno". Tesis Doctoral. CINVESTAV-IPN. **1992**.
13. J. C. Ontiveros. "Nuevos Derivados del Sesquiterpeno Tetracíclico y su Apertura con Ácido *p*-Toluensulfónico". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. 6 de julio de **2012**.
14. L. Birladeanu. "The Story of the Wagner-Meerwein Rearrangement". *J. Chem. Ed.*, **2000**, *77*, 858,
15. X. Qi, H. Bao and U. K. Tambar. "Total Synthesis of (\pm)-Trigonoliimine C via Oxidative Rearrangement of an Unsymmetrical Bis-Tryptamine". *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *113*, 10050.
16. Y. Miura, N. Hayashi, S. Yokoshima and T. Fukuyama. "Total Synthesis of (-)-Isoschizogamine". *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 11995.

- 17.K. Geoghegan, S. Smullen and P. Evans. "Halonium Ion Triggered Rearrangement of Unsaturated Benzo-Annulated Bi- and Tricyclic Sulfonamides". *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 10443.
- 18.A. Horváth, Á. Szájli, R. Kiss, J. Kóti, S. Mahó and R. Skoda-Földes. "Ionic Liquid-Promoted Wagner-Meerwein Rearrangement of 16 α , 17 α -Epoxyandrostanes and 16 α , 17 α -Epoxyestranses". *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 6048.
- 19.M. Michalak, K. Michalak, Z. Urbanczyk-Lipkowska and J. Wicha. "Synthetic Studies on Dicyclopenta[a,d]cyclooctane Terpenoids: Construction of the Core Structure of Fusicoccins and Ophiobolins on the Route Involving a Wagner-Meerwein Rearrangement". *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7497.
- 20.G. R. Pettit, R. F. Mendonça, J. C. Knight and R. K. Pettit. "The Cephalostatins. 21. Synthesis of Bis-stereoidal Pyrazine Rhamnosides" *J. Nat. Prod.*, **2011**, 74, 1922.
- 21.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 Longipinane Derivatives" *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1938.
- 22.L. U. Román, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, R. M. Domínguez-López y P. Joseph-Nathan. "Molecular Rearrangements in the Longipinene Series". *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 577.
- 23.G. Morán-López. "Transposiciones Moleculares de Ésteres Mesílicos de Longipinandiolonas". Tesis de Maestría. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, U.M.S.N.H. **2012**.
- 24.A. Valdéz-Calderón. "Nuevo sesquiterpeno de la transposición del diacetato de longipinatriolona en presencia de ácido *p*-toluensulfónico". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2008**.
- 25.R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle. "Spectrometric Identification of Organic Compounds". John Wiley & Sons Inc. 7th Edition, **2005**, 172.

26. G. García-Morales. "Obtención y Reactividad de Isómeros Posicionales del Diacetato de Longipinatriolona". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2012**.
27. L. R. Subramanian, G. S. Krishna. "Chromic Acid Oxidation of Cyclobutanones to γ -Lactones". *J. Indian Inst. Sci.*, **1970**, 52 112.
28. R. Jeanne-Carlier, F. Bourelle-Wagnier. "Preparation de Butyrolactones par Oxydation Chromique de Cyclobutanols et Cyclobutanones". *Tetrahedron Letters*, **1975**, 16, 1841.
29. H. A. García, L. U. Román, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas. "Preparación de Bases de Schiff y Transposición de Beckmann en Derivados de Longipinano". *Rev. Lationamer. Quim.*, **2012**, 40/3, 210.