



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

TRANSPOSICIÓN DE WAGNER-MEERWEIN DE RASTEVIOL

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

M.C. CONCEPCIÓN ARMENTA SALINAS

ASESORES:

D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

D.C. CARLOS M. CERDA-GARCÍA-ROJAS



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

MORELIA MICH.

Febrero 2020

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo que me permitió una licencia con beca para la realización del presente trabajo.

Al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, por las instalaciones para la realización de este proyecto.

A los miembros de mi comité tutorial: Dra. Judith Araceli Aviña Verduzco, Dr. Hugo Alejandro García Gutiérrez, Dra. Yliana López Castro, Dr. Juan Diego Hernández Hernández, y Dr. Carlos M. Cerda-García-Rojas, por el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis y sus valiosas aportaciones.



Agradezco a la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por el apoyo económico otorgado al proyecto “Reordenamiento Molecular de Wagner-Meerwein del Rasteviol”.

Al Dr. Pedro Joseph-Nathan por su contribución científica a este trabajo así como sus enseñanzas.

Al QFB José Manuel Zaragoza Ríos, por las espectroscopías de RMN.
M.C. Ramón Guzmán Mejía, por los datos de difracción de Rayos X.
M.C. Gerardo Morán López por la ayuda técnica en el laboratorio.

A los auxiliares de Investigación del Departamento de Química del CINVESTAV, Cd. de México del laboratorio de los Doctores Pedro Joseph-Nathan y Carlos M. Cerda-García-Rojas: QFB Verónica Reyes Olivares, QFB Angelina Hernández Barragán, QFB Celina Álvarez Cisneros, MC. Alvina Bucio Vázquez por su apoyo en la determinación de las propiedades espectroscópicas de los compuestos presentados en este trabajo.

**EL TRABAJO EXPERIMENTAL DE ESTA TESIS 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 DEL D. C. JUAN D. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ.**

PUBLICACIÓN

1.- **“Novel Sesquiterpene Skeletons by Multiple Wagner-Meerwein Rearrangements of a Longipinane-1,9-diol Derivative”**, Concepción Armenta-Salinas, Ramón Guzmán-Mejía, Hugo A. García-Gutiérrez, Luisa U. Román-Marín, Juan D. Hernández-Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan, *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 3410-3420.

TRABAJOS EN CONGRESOS

2.- **“El zamorano, un nuevo esqueleto carbocíclico producto de la transposición molecular del rasteviol en medio ácido”**, Concepción Armenta-Salinas, Luisa U. Román-Marín, Hugo A. García-Gutiérrez, Juan D. Hernández-Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. 12^a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Xalapa, Veracruz, del 18-20 de Mayo de 2016.

3.- **“Iratzienona, producto de la transposición del alcohol diacetato análogo del rasteviol”**, Concepción Armenta-Salinas, Luisa U. Román-Marín, Hugo A. García-Gutiérrez, Juan D. Hernández-Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan, 13^a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Morelia, Michoacán, México, del 17-20 de Mayo de 2017.

4.- **“Reordenamiento Wagner-Meerwein del alcohol diacetato (1) en medio ácido”**, Concepción Armenta-Salinas, Hugo A. García-Rodríguez, Juan D. Hernández Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan, Durante la 15^a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, 22 al 25 de mayo de 2019 en San Luis Potosí, SLP., México

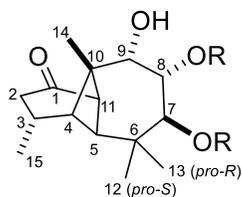
ÍNDICE

I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS	i
II. ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	iv
III. ÍNDICE DE FIGURAS	v
IV. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	viii
V. RESUMEN	xi
VI. ABSTRACT	xii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	5
3. JUSTIFICACIÓN.....	10
4. OBJETIVOS.....	11
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
5.1. PREPARACIÓN DEL RASTEVIOL (10)	14
5.2. REORDENAMIENTO DEL RASTEVIOL (10), AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE TRANSPOSICIÓN.....	15
5.3. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS Y DERIVADOS	16
5.4. PROPUESTA MECANÍSTICA	35
5.5. MARCAJE ISOTÓPICO DEL RASTEVIOL (10).....	41
5.6. OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS ANÁLOGOS 27	54
5.6.1. REORDENAMIENTO DEL ALCOHOL DIACETATO (27), AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE TRANSPOSICIÓN 5, 28, 29, 30, 31, 32, 34 y 35.....	56
5.6.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS Y DERIVADOS OBTENIDOS 5, 28, 29, 30, 31, 32, 34 y 35.....	57
5.7. MECANISMOS PROPUESTOS PARA LAS ESTRUCTURAS OBTENIDAS POR TRANSPOSICIÓN HACIA EL CICLO DE SIETE MIEMBROS 5, 32 y 35	71
5.8. MARCAJE ISOTÓPICO DE LOS COMPUESTOS ANÁLOGOS 27-1-d.....	74
6. CONCLUSIONES	78
7. PARTE EXPERIMENTAL	79

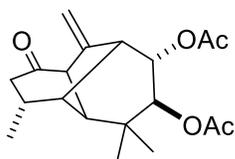
7.1. GENERALIDADES.....	79
7.2. OBTENCIÓN DE LA MATERIA PRIMA 1	81
7.2.1. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-7,8-Diangeloiloxilongipinan-1,9-diol (rasteviol 10) y de compuestos análogos marcados en 10-1-d y 10-1,9-d₂	81
7.3. REORDENAMIENTO MOLECULAR DEL RASTEVIOL (10) Y DE COMPUESTOS ANÁLOGOS DEUTERADOS	83
7.3.1. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-7,8-Diangeloiloxi-1,9-epoxijiquilpano (11), y análogos deuterados 11-1-d y 11-1,9-d₂	84
7.3.2. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-7,8-Dihidroxi-1,9-epoxijiquilpano (12).....	85
7.3.3. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-7-Hidroxi-8-tosiloxi-1,9-epoxijiquilpano (13).....	86
7.3.4. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-8-Angeloiloxi-1,7-epoxizamor-10(15)-ene (14), y análogos deuterados 14-1-d y 14-1,9-d₂	87
7.3.5. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-8-Hidroxi-1,7-epoxizamor-10(14)-ene (15).	88
7.3.6. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-1,7-Epoxizamor-10(14)-en-8-one (16).	89
7.3.7. (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-7,8-Diangeloiloxi-6,9-epoxijanitziano (17), y análogos deuterados 17-1-d y 17-1,9-d₂	90
7.3.8. (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-7,8-Dihidroxi-6,9-epoxijanitziano (18).	91
7.3.9. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-7,8-Diangeloiloxi-9-hidroxijiquilp-3(15)-eno (19) y análogo deuterado 19-1-d	93
7.3.10. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-7,8,9-hidroxijiquilp-3(15)-eno (20).	94
7.3.11. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-7,8-Diangeloiloxi-iratzian-9-ona (21), y análogos deuterados 21-1-d y 21-1,10-d₂	95
7.3.12. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-7,8-Diangeloiloxi-iratzian-9-ol (22).	96
7.3.13. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-7,8,9-Trihidroxi-iratziano (23).	97
7.3.14. Hidrólisis de 21 con KOH.	98
7.3.15. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-8-Angeloiloxi-iratzian-7-en-9-one (25).	99
7.3.16. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-9-Hidroxi-iratzian-9-en-8-ona (24).	100
7.3.17. Tratamiento de 21 con KCN.....	100

7.3.18. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-7,9-Diangeloiloxi-8-hidroxi-jiquilp-3(15)-eno (26) y análogo deuterado 26-1-d	101
7.4. OBTENCIÓN DE LOS DIACETATOS ANÁLOGOS 27 Y SUS CORRESPONDIENTES DEUTERADOS 27-1-d	102
7.4.1. (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-7,8,9-Trihidroxi-longipinan-1-ona (2).....	102
7.4.2. (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-7,8-Diacetiloxi-9-ol-longipinan-1-ona (4).....	102
7.4.3. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-7,8-Diacetiloxi-longipinan-1,9-diol (24) y compuesto análogo deuterado 24-1-d	103
7.5. REORDENAMIENTO MOLECULAR DEL ALCOHOL DIACETATO (27) Y DE COMPUESTOS DEUTERADOS (27-1-d) Y DERIVADOS	104
7.5.1.(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-8-Acetiloxi-iratzí-7-en-9-ona (28) y análogo deuterado 28-1-d	105
7.5.2. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-8-Acetiloxi-1,7-epoxizamor-10(14)-eno (29).....	106
7.5.3. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-7,8-Diacetiloxi-iratzian-9-ona (30), y análogo deuterado 30-1-d	107
7.5.4. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-7,8-Diacetiloxi-1,9-epoxijiquilpano (31), y análogo deuterados 31-1-d	108
7.5.5. (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-7,8-Diacetiloxi-morelien-10(14)-1-ona (5).....	109
7.5.6. (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-7,8-Diacetiloxi-morelian-1-ona (32) y análogo deuterado 32-1-d	109
7.5.7. (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-7,8-Dihidroxi-morelian-1-ona (33).....	110
7.5.8. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-7,9-Diacetiloxi-8-hidroxi-jiquilp-3(15)-eno (34).....	111
7.5.9. (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-7,8-Diacetiloxi-1-hidroxi-morelien-10(14)-eno (35) y análogo deuterado 35-1-d	112
7.6. ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X	113
8. REFERENCIAS	117
9. ANEXOS	127

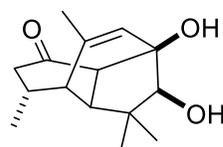
I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS



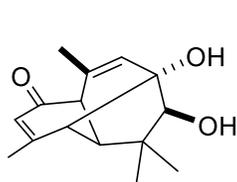
- 1** R = Ang
2 R = H
3 R = Ac
4 R = Ac



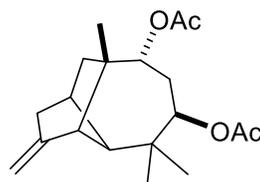
5



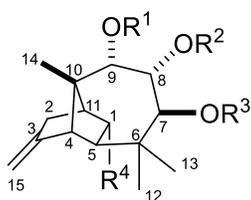
6



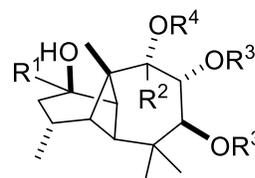
7



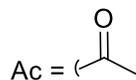
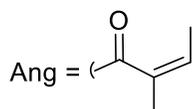
8

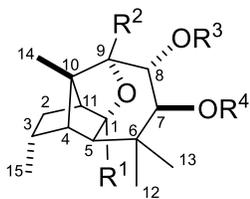


- 9** R¹ = R² = R³ = Ac, R⁴ = H
19 R¹ = H, R² = R³ = Ang, R⁴ = H
19-d R¹ = H, R² = R³ = Ang, R⁴ = D
20 R¹ = R² = R³ = H
26 R¹ = R³ = Ang, R² = H, R⁴ = H
26-d R¹ = R³ = Ang, R² = H, R⁴ = D
34 R¹ = R³ = Ac, R² = H, R⁴ = H

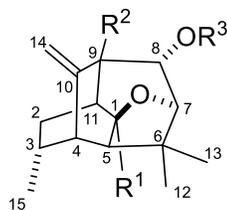


- 10** R¹ = R² = H, R³ = Ang, R⁴ = H
10-d R¹ = D, R² = H, R³ = Ang, R⁴ = H
10-d₂ R¹ = R² = D, R³ = Ang, R⁴ = H
27 R¹ = R² = H, R³ = Ac, R⁴ = H
27-d R¹ = D, R² = R⁴ = H, R³ = Ac

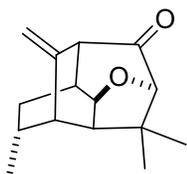




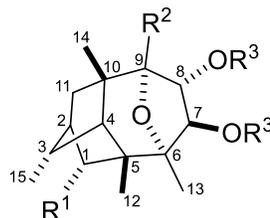
- 11** $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = \text{Ang}$
11-d $R^1 = D, R^2 = H, R^3 = R^4 = \text{Ang}$
11-d₂ $R^1 = R^2 = D, R^3 = R^4 = \text{Ang}$
12 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$
13 $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = \text{Ts}$
31 $R^1 = R^2 = H, R^4 = R^3 = \text{Ac}$
31-d $R^1 = D, R^2 = H, R^4 = R^3 = \text{Ac}$



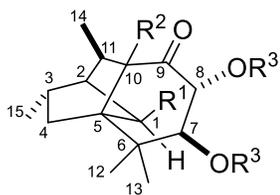
- 14** $R^1 = R^2 = H, R^3 = \text{Ang}$
14-d $R^1 = D, R^2 = H, R^3 = \text{Ang}$
14-d₂ $R^1 = R^2 = D, R^3 = \text{Ang}$
15 $R^1 = R^2 = R^3 = H$
29 $R^1 = R^2 = H, R^3 = \text{Ac}$



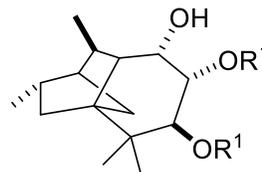
16



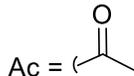
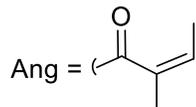
- 17** $R^1 = R^2 = H, R^3 = \text{Ang}$
17-d $R^1 = D, R^2 = H, R^3 = \text{Ang}$
17-d₂ $R^1 = R^2 = D, R^3 = \text{Ang}$
18 $R^1 = R^2 = R^3 = H$

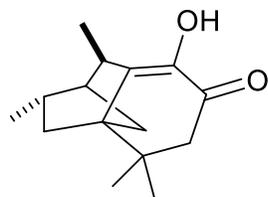


- 21** $R^1 = R^2 = H, R^3 = \text{Ang}$
21-d $R^1 = D, R^2 = H, R^3 = \text{Ang}$
21-d₂ $R^1 = R^2 = D, R^3 = \text{Ang}$
30 $R^1 = R^2 = H, R^3 = \text{Ac}$
30-d $R^1 = D, R^2 = H, R^3 = \text{Ac}$

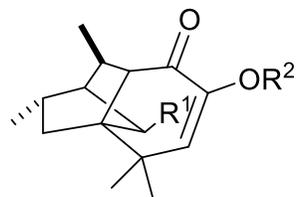


- 22** $R^1 = \text{Ang}$
23 $R^1 = H$





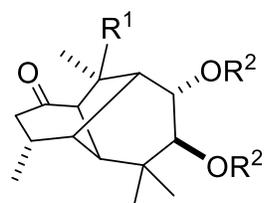
24



25 $R^1 = H, R^2 = \text{Ang}$

28 $R^1 = H, R^2 = \text{Ac}$

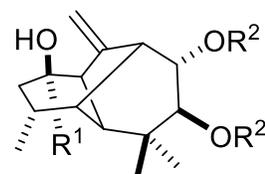
28-d $R^1 = D, R^2 = \text{Ac}$



32 $R^1 = H, R^2 = \text{Ac}$

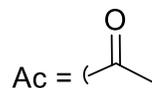
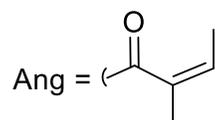
32-d $R^1 = D, R^2 = \text{Ac}$

33 $R^1 = H, R^2 = H$



34 $R^1 = H, R^2 = \text{Ac}$

34-d $R^1 = D, R^2 = \text{Ac}$



II. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo propuesto para la formación del arteagano (6).	4
Esquema 2. Mecanismo propuesto para la formación del uruapano (8), donde se proponen dos migraciones consecutivas 1,3 y 1,2 de hidruro y la pérdida de un protón para la formación del doble enlace.....	6
Esquema 3. Mecanismo propuesto para la formación del jiquilpano (9), donde ocurren dos migraciones de enlace consecutivas C-5–C-11 y C-2–C-1, seguido de dos migraciones 1,3 y 1,2 de hidruro y finalmente la pérdida de un protón para la formación del doble enlace exocíclico.	7
Esquema 4. Reordenamiento del rasteviol (10) para generar el jiquilpano (11) y el zamorano (14).	36
Esquema 5. Reordenamiento de 10 a través del catión A⁺ para generar el janitziano (17) y el jiquilpano (19).....	38
Esquema 6. Reordenamiento de 10 a través de L⁺ para generar iratziona 21 e iratzienona 25	40
Esquema 7. Reducción de la rasteviona (1) con NaBD ₄ para obtener el rasteviol (10-1-d), marcado en la posición C-1.	42
Esquema 8. Obtención del rasteviol dideuterado en las posiciones C-1 y C-9 para obtener el rasteviol (10-1,9-d₂).....	42
Esquema 9. Cambios del marcaje isotópico para la formación de 17-1-d , 17-2-d y 17-11-d , debido al <i>scrambling</i>	49
Esquema 10. Secuencia de reacciones para la obtención del análogo, alcohol diacetato (27).	55
Esquema 11. Mecanismo propuesto para la formación de 35 y 5	72
Esquema 12. Mecanismo propuesto para la formación de 32	73
Esquema 13. Reacciones realizadas para obtener el alcohol diacetato (27-1-d)...	74

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Derivados de longipineno aislados de <i>S. serrata</i> y <i>S. salicifolia</i>	1
Figura 2. Estructuras de la triolona (2), triacetato (3) y diacetato de triolona (4).	2
Figura 3. Estructuras obtenidas mediante transposición de Wagner-Meerwein.....	3
Figura 4. Esqueletos hidrocarbonados uruapano (8) y jiquilpano (9), generados por transposición de Wagner-Meerwein.	5
Figura 5. Reducción de la rasteviona (1) al rasteviol (10).	8
Figura 6. Compuestos obtenidos del reordenamiento de 10 con Et ₂ O•BF ₃	9
Figura 7. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del rasteviol (10) en CDCl ₃	14
Figura 8. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz del rasteviol (10) en CDCl ₃	15
Figura 9. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del epoxijiquilpano (11) en CDCl ₃	17
Figura 10. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 12 en CDCl ₃	18
Figura 11. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 13 en CDCl ₃	18
Figura 12. Estructura de rayos X de 13	19
Figura 13. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del zamorano (14) en CDCl ₃	20
Figura 14. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 15 en CDCl ₃	20
Figura 15. Espectro COSY de 15	21
Figura 16. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 16 en CDCl ₃	21
Figura 17. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 17 en CDCl ₃	23
Figura 18. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz de 17 en CDCl ₃	23
Figura 19. Estructura de Rayos X de 18	24
Figura 20. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 19 en CDCl ₃	25
Figura 21. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz de 19 en CDCl ₃	25
Figura 22. Espectro COSY de 19	26
Figura 23. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 20 en CDCl ₃	26
Figura 24. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz de 20 en CDCl ₃	27
Figura 25. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 21 en CDCl ₃	28
Figura 26. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz de 21 en CDCl ₃	28
Figura 27. Estructura de rayos X del triol 23	29

Figura 28. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 24 en CDCl ₃	30
Figura 29. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz de 24 en CDCl ₃	30
Figura 30. Estructura de rayos X de 24	31
Figura 31. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 25 en CDCl ₃	32
Figura 32. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 26 en CDCl ₃	33
Figura 33. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz de 26	34
Figura 34. Espectro COSY de 26	34
Figura 35. Espectros de RMN- ¹ H a 400 MHz, inferior rasteviol (10), centro rasteviol (10-1-d), superior rasteviol (10-1,9-d₂).	43
Figura 36. Espectros de RMN- ¹³ C a 100 MHz, inferior rasteviol (10), centro rasteviol (10-1-d), superior rasteviol (10-1,9-d₂).	43
Figura 37. Espectros de RMN- ¹ H a 400 MHz, inferior epoxijiquilpano (11), centro epoxijiquilpano (11-1-d), superior epoxijiquilpano (11-1,9-d₂). ..	44
Figura 38. Espectros de RMN- ¹³ C a 100 MHz, inferior epoxijiquilpano (11), centro epoxijiquilpano (11-1-d), superior epoxijiquilpano (11-1,9-d₂). ..	44
Figura 39. Espectros de RMN- ¹ H a 400 MHz, inferior zamorano (14), centro zamorano (14-1-d), superior zamorano (14-1,9-d₂).	45
Figura 40. Espectros de RMN- ¹³ C a 100 MHz, inferior zamorano (14), centro zamorano (14-1-d), superior zamorano (14-1,9-d₂).	46
Figura 41. Espectros de RMN- ¹ H a 400 MHz, inferior janitziano (17), centro janitziano (17-1-d), superior janitziano (17-1,9-d₂).	47
Figura 42. Espectros de RMN- ¹³ C a 100 MHz, inferior janitziano (17), centro janitziano (17-1-d), superior janitziano (17-1,9-d₂).	48
Figura 43. Espectros de RMN- ¹ H a 400 MHz, inferior jiquilpano (19), superior jiquilpano (19-1-d).	50
Figura 44. Espectros de RMN- ¹³ C a 100 MHz, inferior jiquilpano (19), superior jiquilpano (19-1-d).	51
Figura 45. Espectros de RMN- ¹ H a 400 MHz, inferior iratziona (21), centro iratziona (21-1-d), superior iratziona (21-1,9-d₂).	52
Figura 46. Espectros de RMN- ¹³ C a 100 MHz, inferior iratziona (21), centro iratziona (21-1-d), superior iratziona (21-1,9-d₂).	52

Figura 47. Espectros de RMN- ¹³ C a 100 MHz, inferior jiquilpano (26), superior jiquilpano (26-1-d).	53
Figura 48. Comparación del rasteviol (10) con su análogo alcohol diacetato (27). 54	54
Figura 49. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 27 en CDCl ₃	56
Figura 50. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 28 en CDCl ₃	58
Figura 51. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 29 en CDCl ₃	59
Figura 52. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 30 en CDCl ₃	60
Figura 53. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 31 en CDCl ₃	61
Figura 54. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 5 en CDCl ₃	62
Figura 55. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 32 en CDCl ₃	64
Figura 56. Espectro COSY de 32	64
Figura 57. Espectro NOESY de 32	65
Figura 58. Estructura de rayos X de 33	65
Figura 59. Espectro de RMN- ¹ H a 300 MHz de 34 en CDCl ₃	67
Figura 60. Estructura de rayos X de 34	67
Figura 61. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de 35 en CDCl ₃	69
Figura 62. Espectro COSY de 35	69
Figura 63. Espectro NOESY de 35	70
Figura 64. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz de 5 en CDCl ₃ , parte inferior compuesto proveniente del reordenamiento del alcohol diacetato (27); parte superior espectro de la transposición del alcohol diacetato (27-1-d).....	75
Figura 65. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz en CDCl ₃ , de 32 parte inferior y de 32-10-d parte superior.....	76
Figura 66. Espectro de RMN- ¹³ C a 100 MHz en CDCl ₃ , de 32 parte inferior y de 32-10-d parte superior.....	76
Figura 67. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz en CDCl ₃ , de 35 parte inferior y de 35-1-d parte superior.....	77

IV. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

Ac	Acetato
AcOH	Ácido acético glacial
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
Ang	Angeloílo
°C	Celcius
cm	Centímetro
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano o cloruro de metileno
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
COSY	Correlation Spectroscopy
CrO ₃	Trióxido de cromo
da	Doble ancha
d	Doble
dd	Doble de doble
ddd	Doble de doble de doble
dt	Doble de triple
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
EIMS	Electron ionization mass spectra
Et ₂ O•BF ₃	Eterato de trifluoruro de boro
h	Hora

HETCOR	Heteronuclear Chemical Shift Correlation
HMBC	Heteronuclear multiple-bond Correlation Spectroscopy
HRCIMS	High resolution chemical ionization mass spectra
HREIMS	High resolution electron ionization mass spectra
HRFABMS	High resolution fast atom bombardment spectra
HRTOFEIMS	High resolution time of flight electron ionization mass spectra
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KCN	Cianuro de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mg	Miligramos
mL	Mililitros
nm	Nanómetro
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaBD ₄	Borodeuteruro de sodio
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

pf.	Punto de fusión
Py	Piridina
qq	Cuarteto de cuarteto
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Simple
sa	Simple ancha
Sen	Senecioílo
Tigl	Tigloílo
UV	Ultravioleta
δ	Desplazamiento químico en ppm
ε	Coeficiente de extinción molar
ν _{max}	Frecuencia máxima
[α]	Rotación específica

V. RESUMEN

El sesquiterpeno tricíclico (1*R*,3*R*,4*S*,5*S*,7*S*,8*S*,9*S*,10*R*,11*R*)-7,8-diangeloiloxilongipinan-1,9-diol, o rasteviol (**10**), se sometió a múltiples reordenamientos moleculares Wagner-Meerwein y algunos desplazamientos de hidruro cuando se trató con Et₂O•BF₃, lo generó siete nuevos compuestos (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,7*S*,8*S*,9*S*,10*R*,11*S*)-7,8-diangeloiloxi-1,9-epoxijiquilpano (**11**), (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,7*R*,8*S*,9*S*,11*S*)-8-angeloiloxi-1,7-epoxizamor-10(14)-eno (**14**), (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*,10*S*)-7,8-diangeloiloxi-6,9-epoxijanitziano (**17**), (4*R*,5*R*,7*S*,8*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-7,8-diangeloiloxi-9-hidroxijiquilp-3(15)-eno (**19**), (2*S*,3*S*,5*R*,7*S*,8*R*,10*S*,11*R*)-7,8-diangeloiloxiiratzian-9-ona (**21**), (2*S*,3*S*,5*R*,10*S*,11*R*)-8-angeloiloxiiratzí-7-en-9-ona (**25**), y (4*R*,5*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*S*,11*S*)-7,9-diangeloiloxi-8-hidroxijiquilp-3(15)-eno (**26**), de los cuales **11**, **14**, **17** y **21** poseen nuevos esqueletos hidrocarbonados. Las estructuras fueron determinadas por resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones, en combinación con el análisis por difracción de rayos X de los derivados **13**, **18**, **23** y **24**, lo que permitió la confirmación de sus configuraciones absolutas por medio de los parámetros Flack y Hooft. Adicionalmente el marcaje isotópico proporcionó información sobre los mecanismos de reacción propuestos.

Palabras clave: longipinano, reordenamiento, marcaje isotópico, migraciones de hidruro, sesquiterpenos

VI. ABSTRACT

The tricyclic sesquiterpene (*1R,3R,4S,5S,7S,8S,9S,10R,11R*)-7,8-diangeloyloxylongipinan-1,9-diol, or rasteviol (**10**), underwent multiple Wagner-Meerwein molecular rearrangements and several hydride shifts when treated with $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ to generate the seven new compounds (*1R,3R,4S,5R,7S,8S,9S,10R,11S*)-7,8-diangeloyloxy-1,9-epoxyjiquilpane (**11**), (*1R,3R,4S,5R,7R,8S,9S,11S*)-8-angeloyloxy-1,7-epoxyzamor-10(14)-ene (**14**), (*2S,3R,4R,5R,6R,7R,8S,9S,10S*)-7,8-diangeloyloxy-6,9-epoxyjanitziane (**17**), (*4R,5R,7S,8S,9S,10S,11S*)-7,8-diangeloyloxy-9-hydroxyjiquilp-3(15)-ene (**19**), (*2S,3S,5R,7S,8R,10S,11R*)-7,8-diangeloyloxyiratzi-9-one (**21**), (*2S,3S,5R,10S,11R*)-8-angeloyloxyiratzi-7-en-9-one (**25**), and (*4R,5R,7S,8R,9S,10S,11S*)-7,9-diangeloyloxy-8-hydroxyjiquilp-3(15)-eno (**26**) of which **11**, **14**, **17**, and **21** possess new hydrocarbon skeletons. Their structures were determined by 1D and 2D NMR in combination with single crystal X-ray diffraction analyses of derivatives **13**, **18**, **23**, and **24**, which allowed confirmation of their absolute configurations by means of the Flack and Hooft parameters. In addition, some reaction mechanism information was gained from deuterium labeling experiments.

Key words: longipinene, rearrangements, isotopic labeling, hydride shifts.

1. INTRODUCCIÓN

El género *Stevia* comprende alrededor de 230 especies ampliamente distribuidas en el continente Americano, localizándose desde la parte sur de Estados Unidos hasta la parte central de Argentina.¹ En México se encuentran alrededor de 70 especies endémicas. De estas plantas, han sido estudiadas alrededor de 27 especies,² aislándose compuestos de varias clases, entre ellos: labdanos,³ clerodanos,⁴ sesquiterpenlactonas,⁵⁻⁷ flavonas,⁸ flavonoides⁹ y derivados del *ent*-kaureno,^{10,11} siendo los más conocidos los glicósidos dulces aislados de *Stevia rebaudiana*, llamados steviósido y rebaudiósido A.^{12,13} Estos compuestos actualmente han sido objeto de numerosos estudios debido a su empleo como edulcorantes. Otro grupo importante de compuestos son los derivados del longipineno, aislados de las partes aéreas y de las raíces.¹⁴⁻¹⁶ Los derivados del longipineno se han aislado de plantas del género *Stevia*, *Critonia*,¹⁷ *Polypteris*¹⁸ y *Artemisa*.¹⁹ Los longipinenos que más destacan (figura 1) son del tipo **1** aislados de *Stevia serrata* Cav.¹⁴ y los de **1a** de *Stevia salicifolia* Cav.^{15,16}

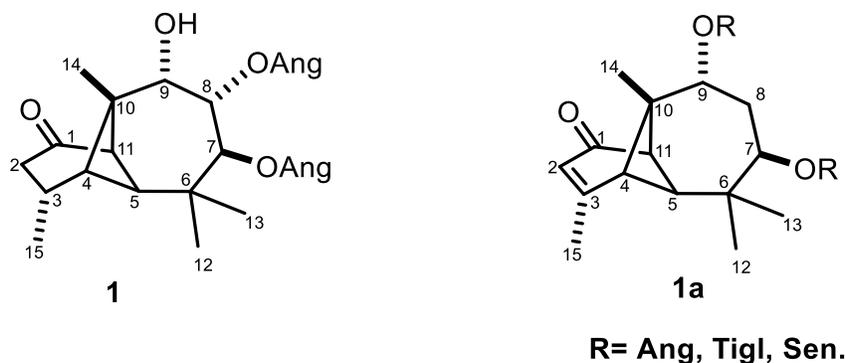


Figura 1. Derivados de longipineno aislados de *S. serrata* y *S. salicifolia*.

Existen otros derivados presentes en otras especies como: *S. lucida*,^{20,21} *S. triflora*,²¹ *S. subpubescens*,²² *S. subpubescens* Var. *intermedia*,²³ *S. connata*²⁴ y *S. porphyrea*,²⁵ *S. origanoides*,²⁶ y *S. viscida*.²⁷ Las estructuras químicas de estos compuestos se han determinado por medio de correlaciones químicas, por resonancia magnética nuclear y por difracción de rayos X. Son metabolitos secundarios del género *Stevia*, en algunas especies particularmente de la *S. serrata* se obtienen en buen rendimiento como en el caso de la rasteviona (**1**).¹⁴ Debido a su funcionalidad se han realizado varias reacciones como: hidrolizar los ésteres para obtener la triolona (**2**), acetilar las posiciones 7, 8 y 9 para obtener el triacetato (**3**) o hacer una acetilación selectiva en 7 y 8 para dar el diacetato de triolona (**4**),^{14,15,28} (figura 2) así como preparar bases de Schiff en el grupo carbonilo,²⁹ mesilar el oxhidrilo en la posición 9,³⁰⁻³² por mencionar algunos. Dada la tensión angular que le confiere el anillo de cuatro miembros, sufren fácilmente transposiciones moleculares^{28,29,31-41} de tipo Wagner-Meerwein^{42,43} hacia el ciclo de siete miembros generando nuevos esqueletos hidrocarbonados menos tensionados como los del morelieno (**5**),^{28,33} arteagano (**6**)³¹⁻³³ y quirogano (**7**)^{33,35-38}(figura 3).

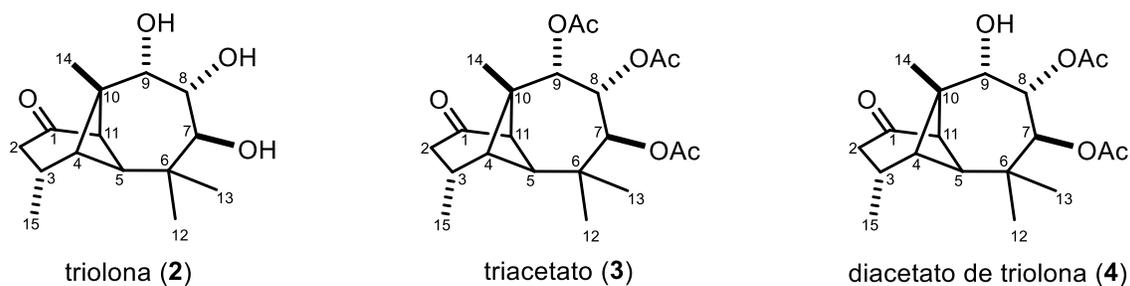


Figura 2. Estructuras de la triolona (**2**), triacetato (**3**) y diacetato de triolona (**4**).

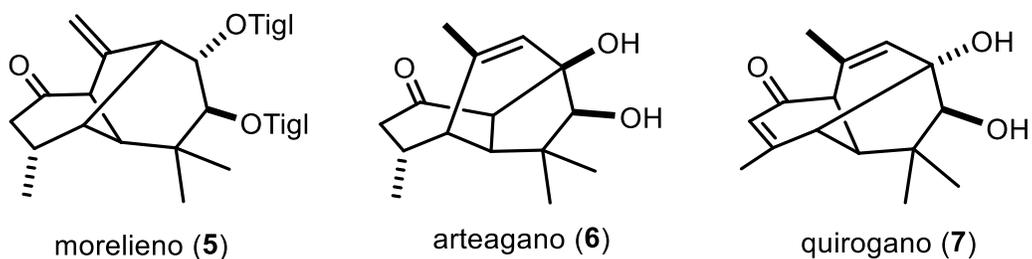
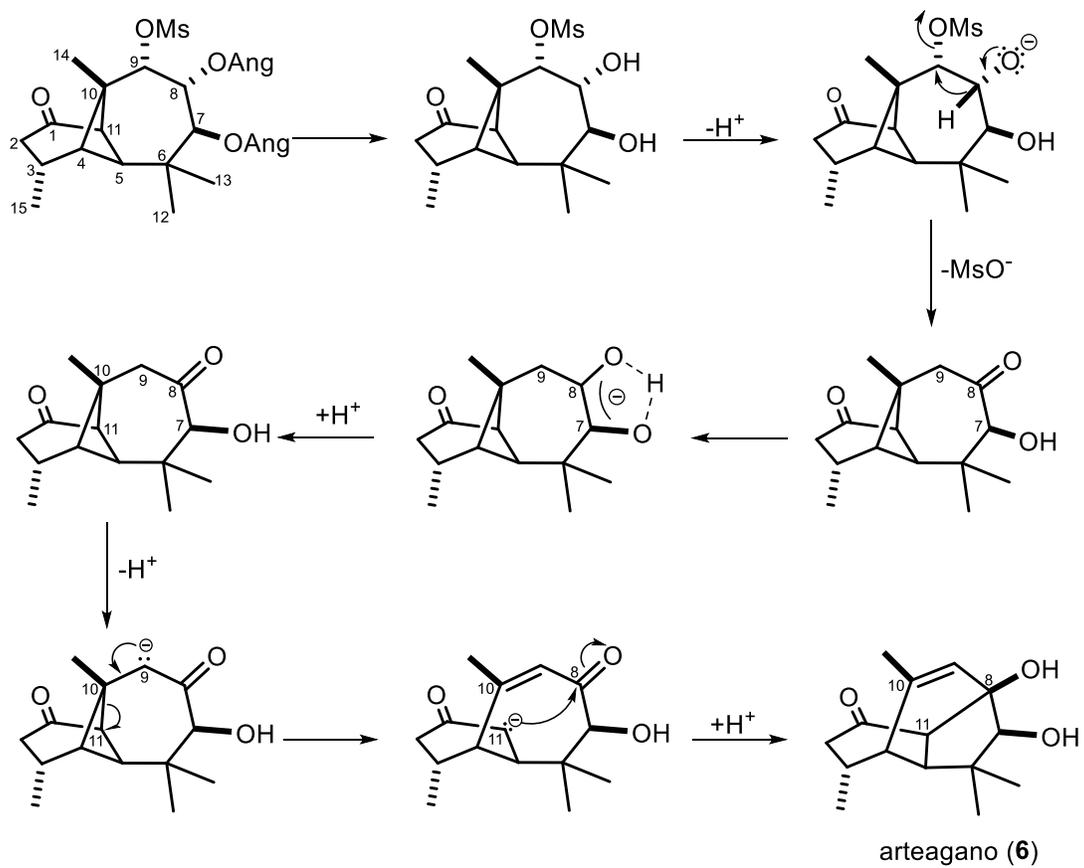


Figura 3. Estructuras obtenidas mediante transposición de Wagner-Meerwein.

Los mecanismos propuestos para la formación de los esqueletos derivados de los reordenamientos van dirigidos hacia el ciclo de siete miembros. Los estudios mecanísticos han demostrado que el carbonilo en C-1 es esencial ya que estabiliza la carga en el C-11, teniendo en cuenta y considerando que para que ocurra la eliminación del grupo saliente en C-9 debe estar en posición *anti* respecto a éste, para generar compuestos como el arteagano (6) (Esquema 1).



Esquema 1. Mecanismo propuesto para la formación del artegano (6).

2. ANTECEDENTES

En 2002 Román y col,^{39,40} condujeron los estudios mecanísticos sobre el ciclo de seis miembros, reduciendo el grupo carbonilo en C-1 con NaBH₄, enfocando los nuevos reordenamientos en este mismo ciclo ya que los enlaces C-5-C-11 hacia C-1 se ven más favorecidos que los ya descritos para C-4-C-10 hacia C-9, esto por el ángulo de torsión que generan.³⁹ De esta manera, los alcoholes respectivos se trataron bajo condiciones de transposición generando el uruapano (**8**)³⁹ y el jiquilpano (**9**)⁴⁰ (figura 4); además, se pudo observar cómo influye la estereoquímica de C-3 para la formación de estos nuevos derivados (Esquema 2 y 3).

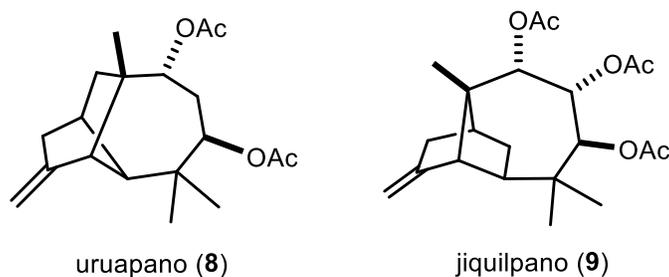
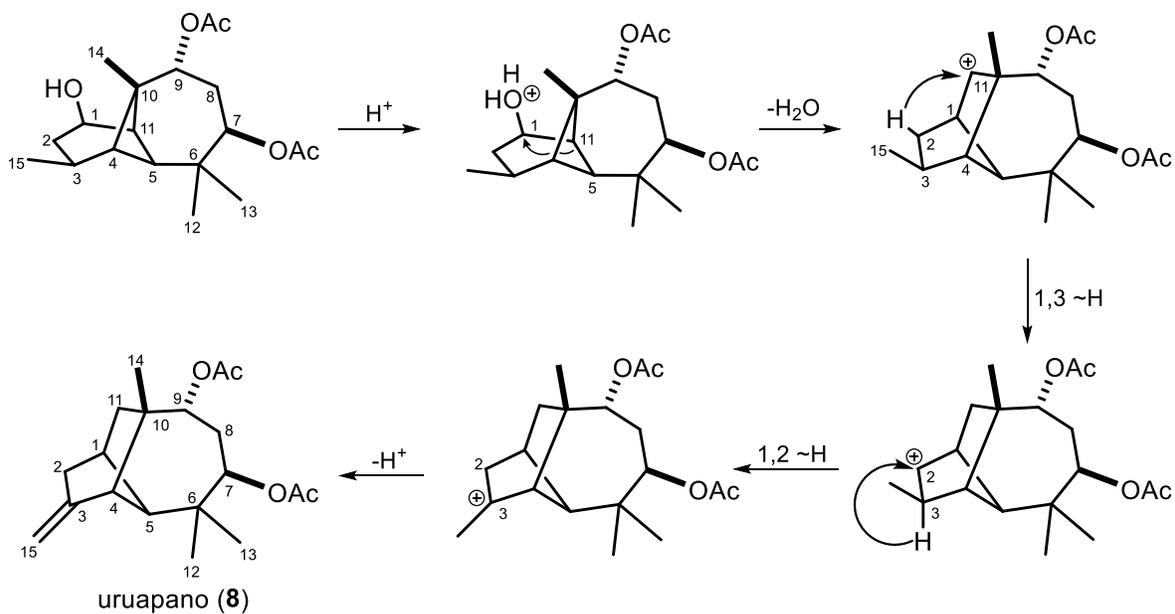
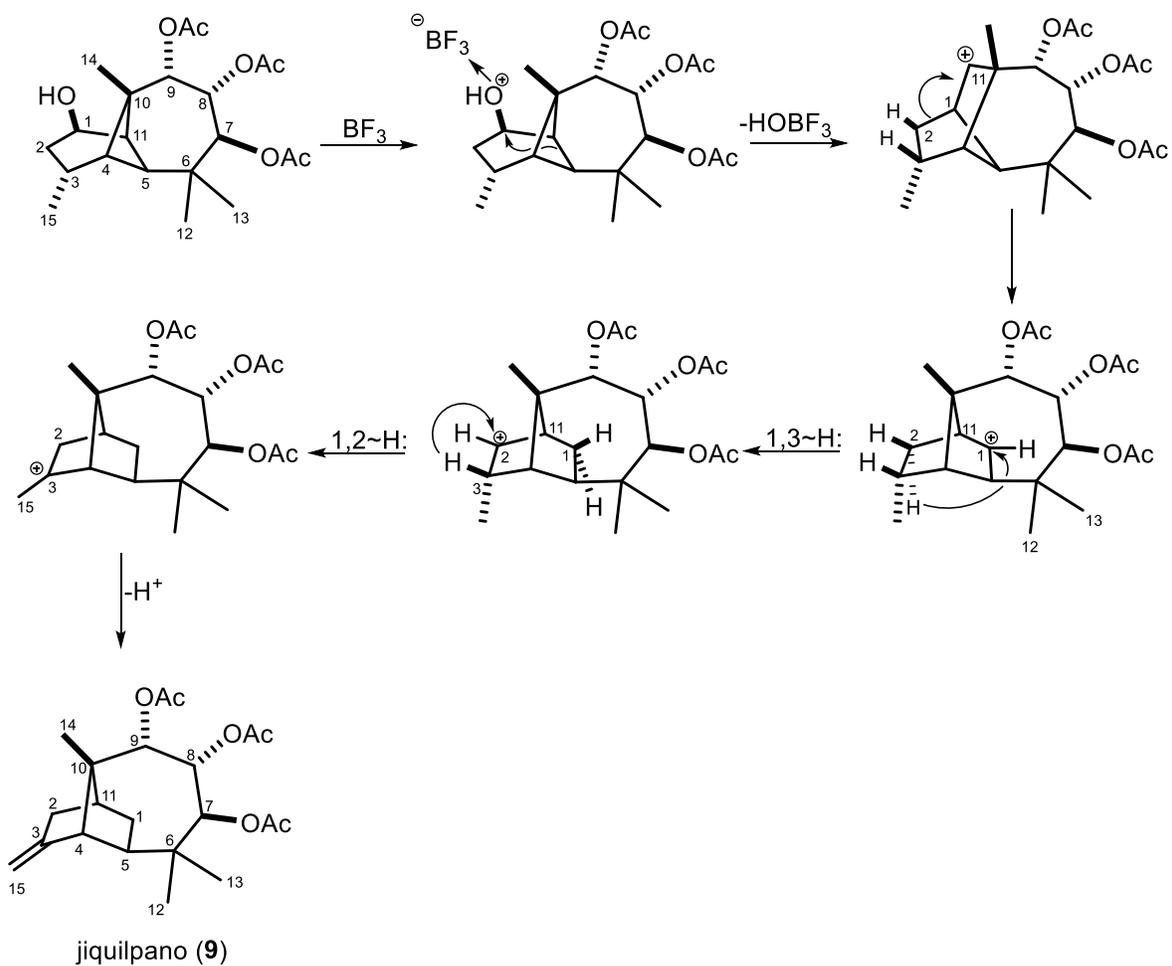


Figura 4. Compuestos con esqueletos de uruapano (**8**) y jiquilpano (**9**), generados por transposición de Wagner-Meerwein del longipineno.



Esquema 2. Mecanismo propuesto para la formación del uruapano (**8**), donde se proponen dos migraciones consecutivas 1,3 y 1,2 de hidruro y la pérdida de un protón para la formación del doble enlace.



Esquema 3. Mecanismo propuesto para la formación del jiquilpano (9), donde ocurren dos migraciones de enlace consecutivas C-5–C-11 y C-2–C-1, seguido de dos migraciones 1,3 y 1,2 de hidruro y finalmente la pérdida de un protón para la formación del doble enlace exocíclico.

Continuando con los estudios mecanísticos, en trabajos previos⁴⁴⁻⁴⁵ a partir de la rasteviona (**1**), se redujo el carbonilo en la posición C-1 (figura **5**), generando un oxhidrilo adyacente al ciclobutano. De esta manera quedan dos oxhidrilos vecinos al ciclo de cuatro miembros uno en el ciclo de siete miembros en C-9 y el formado en C-1 en el ciclo de seis miembros.

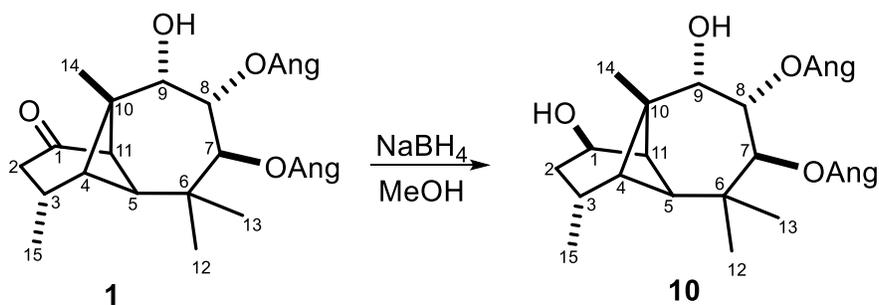


Figura 5. Reducción de la rasteviona (**1**) al rasteviol (**10**).

El rasteviol (**10**) se trató con $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ dando una mezcla de compuestos: uno mayoritario; el epoxijquilpano (**11**), y otros compuestos minoritarios nombrándose como: janitziano (**17**), iratzienona (**25**), zamorano (**14**), iratziona (**21**) y jquilpan-9-ol (**19**), (figura **6**). Los cuales se dilucidaron en base a sus espectros de RMN en una y dos dimensiones.

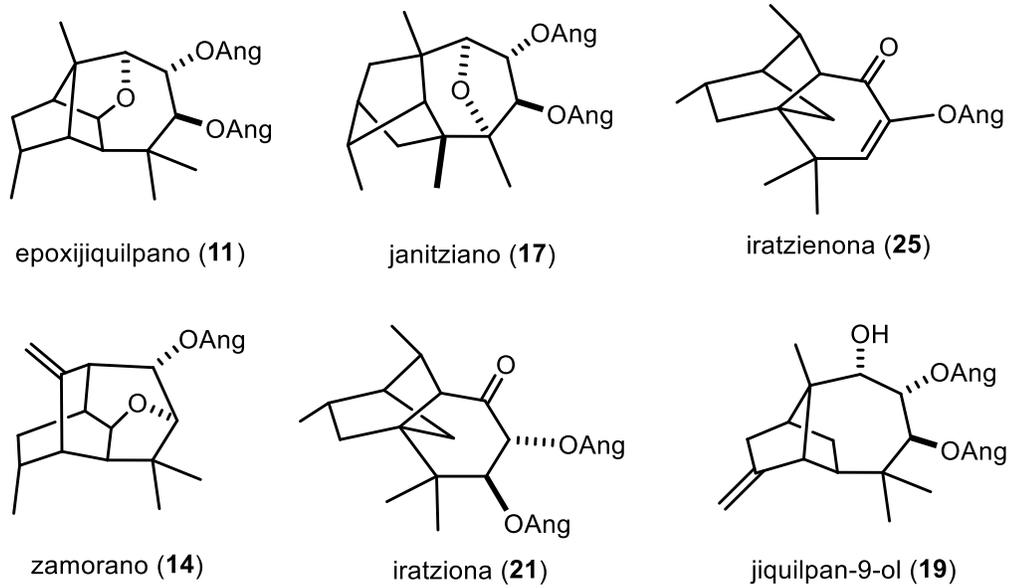


Figura 6. Compuestos obtenidos del reordenamiento de **10** con $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$.

3. JUSTIFICACIÓN

Considerando que de la transposición de Wagner-Meerwein de rasteviol (**10**) se obtienen compuestos interesantes con nuevos esqueletos hidrocarbonados, es necesario confirmar sus estructuras, así como la preparación de derivados que contribuyan a explorar sus reactividades químicas.

El estudio mecanístico de la transposición de Wagner-Meerwein del rasteviol (**10**) es relevante porque incluye: cascadas de carbocationes, migraciones consecutivas 1,2 de enlace, migraciones 1,2 y 1,3 de hidruro e incluso la migración de uno de los metilos geminales de C-6 hacia C-5 en el caso de **17**.

4. OBJETIVOS

- 1.- Obtener los productos de transposición del rasteviol (**10**) para actualizar y asignar sus datos de resonancia magnética nuclear.
- 2.- Preparar derivados de los productos de transposición mencionados, que puedan ser cristalinos para su análisis mediante difracción de rayos X.
- 3.- Obtener evidencias que permitan sustentar los mecanismos de reacción que se propongan.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Optimizar el método de separación y purificación de los productos de la transposición del rasteviol (**10**).
- 2.- Actualizar los datos físicos y espectroscópicos que permitieron proponer las estructuras.
- 3.- Preparar derivados de cada uno de los productos de reordenamiento. La preparación de derivados irá encaminada a obtener derivados cristalinos que permitan su análisis mediante rayos X, para confirmar sus estructuras. Así como espectros de masas de alta resolución para cada uno de los compuestos.
- 4.- Para cada uno de los productos de la transposición, realizar una búsqueda en la literatura sobre compuestos que puedan ser estructuralmente cercanos. Esta búsqueda se realizará con dos objetivos particulares:
 - a) Corroborar que los productos de la transposición poseen nuevos tipos de esqueletos hidrocarbonados, y
 - b) Buscar si existen compuestos estructuralmente cercanos que estén siendo empleados en perfumería, o bien, que posean actividad biológica.
- 5.- Para el estudio mecanístico se realizará fundamentalmente mediante marcaje isotópico con deuterio, obteniendo el rasteviol monodeuterado en C-1 y también marcando las posiciones en C-1 y C-9 para obtener el rasteviol dideuterado.

6.- Preparar los compuestos análogos al rasteviol (**10**), esto con el fin de mejorar los rendimientos y observar la estabilidad de los mismos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. PREPARACIÓN DEL RASTEVIOL (10)

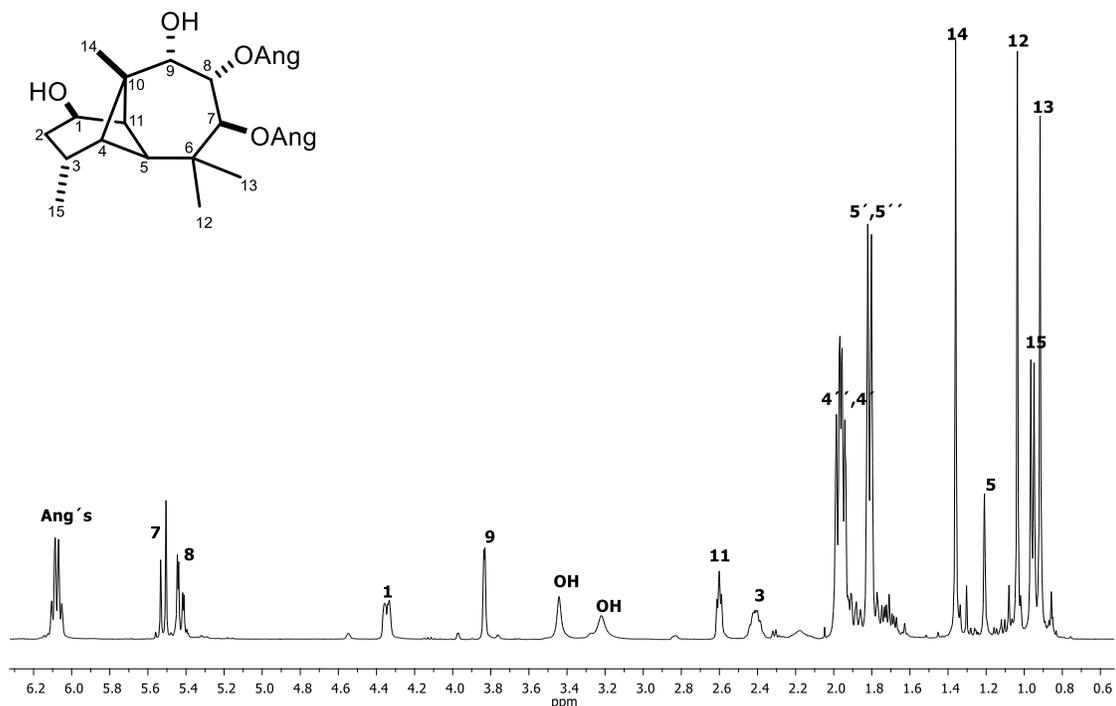


Figura 7. . Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del rasteviol (10) en CDCl₃.

El rasteviol (10) se obtuvo de la reducción de la rasteviona (1) con NaBH₄ en MeOH a temperatura ambiente durante 15 minutos. Fue un sólido blanco con pf. 134–136 °C; con fórmula molecular C₂₅H₃₈O₆ que dio un ión por HRCIMS (NH₃) *m/z* 452.3013 (calc. para C₂₅H₃₈O₆ + NH₄⁺. 452.3012). Las señales características de RMN-¹H (figura 7), fueron los señales de las bases de los ésteres en δ 5.52 una doble ($J = 11.3$ Hz) y δ 5.43, una doble de dobles ($J = 11.3$, 2.9 Hz), δ 4.35 una señal doble de dobles de dobles asignada a H-1 ($J = 9.6$, 4.1, 2.3 Hz), en δ 3.83 una doble ($J = 2.9$ Hz), una señal triple en δ 2.60 ($J = 4.7$ Hz, H-

11), la base del metilo secundario H-3 se observó como una múltiple en δ 2.41, en δ 0.96 un metilo secundario Me-15, y los metilos terciarios en δ 1.36, δ 1.04 y δ 0.92, Me-14, Me-12 y Me-13 respectivamente. En su espectro de RMN- ^{13}C (figura 8) las señales más significativas fueron la desaparición del carbonilo en δ 211.0, que ahora pasa a ser un carbono base de oxhidrilo en δ 73.1.

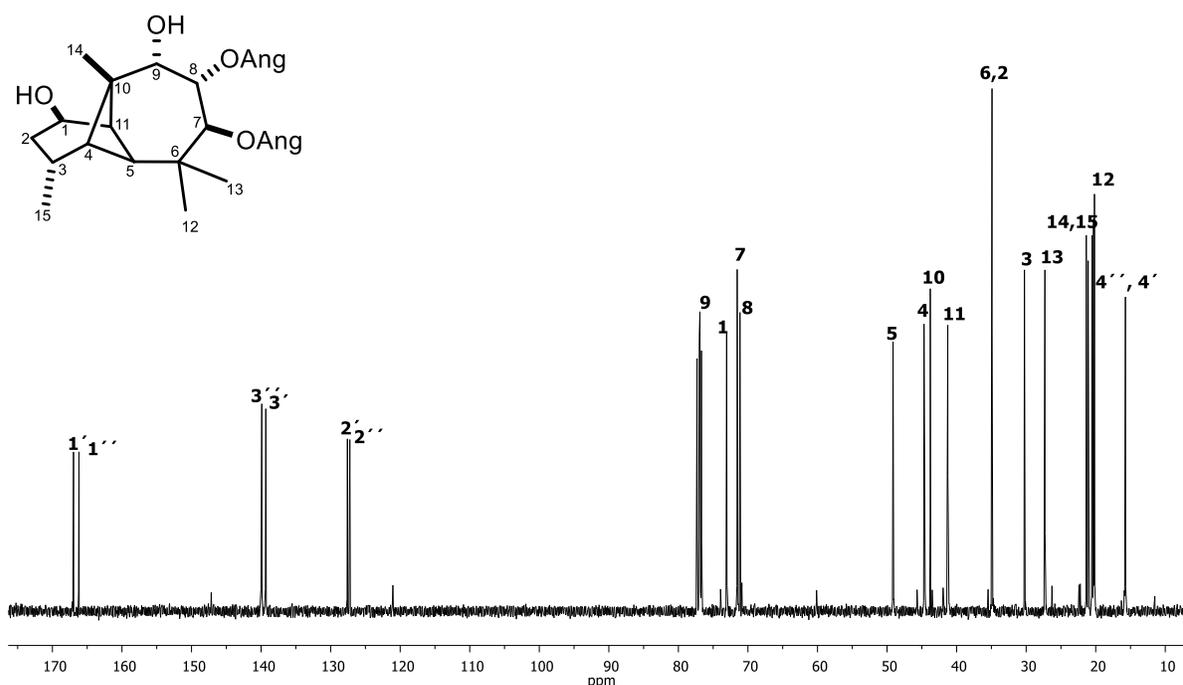


Figura 8. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz del rasteviol (**10**) en CDCl_3 .

5.2. REORDENAMIENTO DEL RASTEVIOL (**10**), AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE TRANSPOSICIÓN

Se tomaron 400 mg de rasteviol (**10**), se disolvieron en 4.8 mL de CH_2Cl_2 , enseguida se agregó 1.2 mL de $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ por goteo en baño de hielo, dejando reaccionar durante 8 h a temperatura ambiente. El producto de la reacción dio 385 mg como un aceite oscuro del cual se sometió a cromatografía en columna de 2

cm de diámetro, empacada de gel de sílice 70–230 Mesh, eluyendo con hexanos–AcOEt en polaridades ascendentes y tomando fracciones de 20 mL. De esta manera se juntaron las siguientes fracciones 15–25, 26–40 y 41–60. Se tomaron las fracciones de la 15–25, obteniendo 153 mg que se sometieron a una recromatografía ya que resultaron ser los productos de reordenamiento. En una columna de 1 cm de diámetro por 140 cm de longitud se empacó 75 cm de gel de sílice 400–800 Mesh, eluyendo con hexanos–AcOEt en polaridades ascendentes tomando 10 mL por fracción. En la polaridad de hexanos–AcOEt 99:1, se obtuvieron **17** (18.1 mg, 5%), **25** (10.0 mg, 3%), **14** (20.1 mg, 6%), **21** (40.4 mg, 13%) y **11** (160.3 mg, 43%). Las fracciones eluidas con hexanos–AcOEt 98:2 dio **19** (43.9 mg 12%) y **26** (15 mg 4%).

5.3. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS Y DERIVADOS

El compuesto **11** con fórmula molecular $C_{25}H_{36}O_5$ dio un ión HRDCIMS $[M + NH_4]^+$ m/z 434.2903 (calculado para 434.2906). Las señales características de RMN– 1H (figura 9) son: para dos grupos angelolílos, los hidrógenos geminales a ésteres en δ 5.81 y 5.21, dos protones base de oxígeno como una doble de dobles en δ 4.12 y una simple en δ 3.84 formando un puente etéreo, un metilo secundario en δ 0.94, y tres metilos terciarios, se visualizaron en δ 1.30, 1.24 y 0.99.

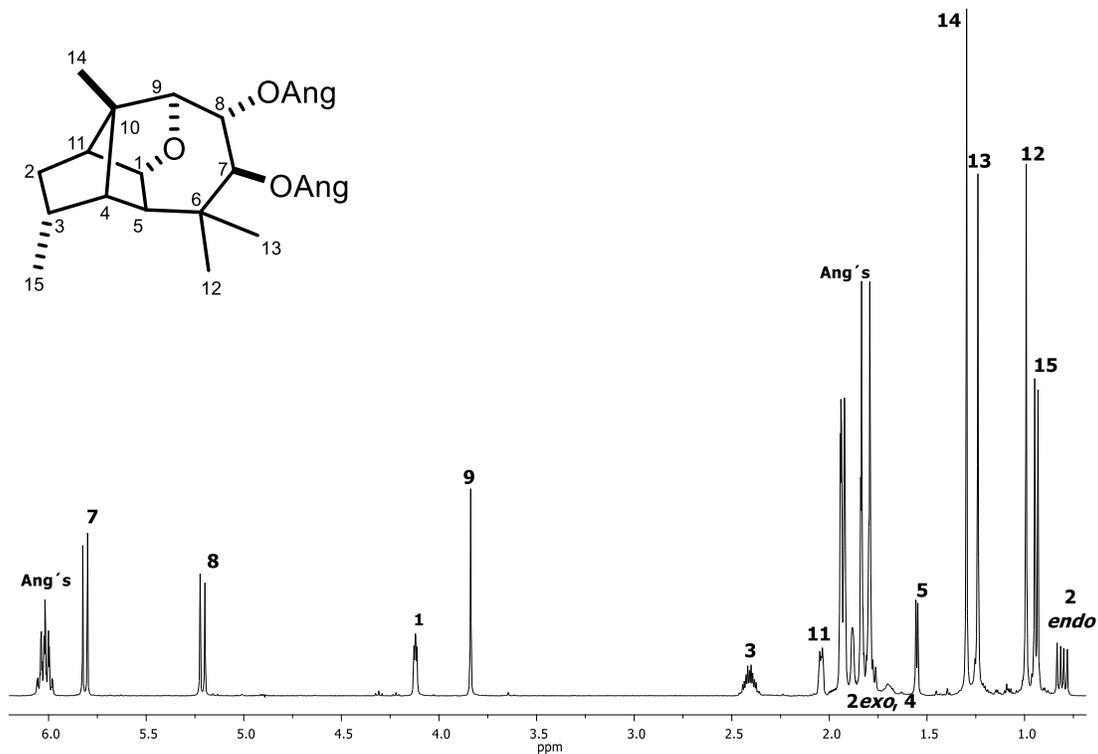


Figura 9. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del epoxijiquilpano (**11**) en CDCl_3 .

La hidrólisis de los ésteres del angelato proporcionó el diol **12** (figura **10**), mostrando a 2_{exo} en δ 1.77 (ddd, $J = 13.6, 10.4, 5.4$ Hz), acoplada con H-11 en δ 2.02 (da, $J = 5.4$ Hz) y H-3 en δ 2.33 (m). El espectro COSY (ver anexo) reveló las interacciones de H-1 en δ 4.07 (t, $J = 3.2$ Hz) con H- 2_{exo} , y H-5 en δ 1.49 (d, $J = 3.9$ Hz) y H-11. La tosilación del diol **12** proporcionó el monotosilato **13** (figura **11**), por recristalización de CHCl_3 -hexanos dieron agujas que permitieron determinar su estructura por difracción de rayos X (figura **12**), confirmando la estructura de **11**, nombrándose epoxijiquilpano.

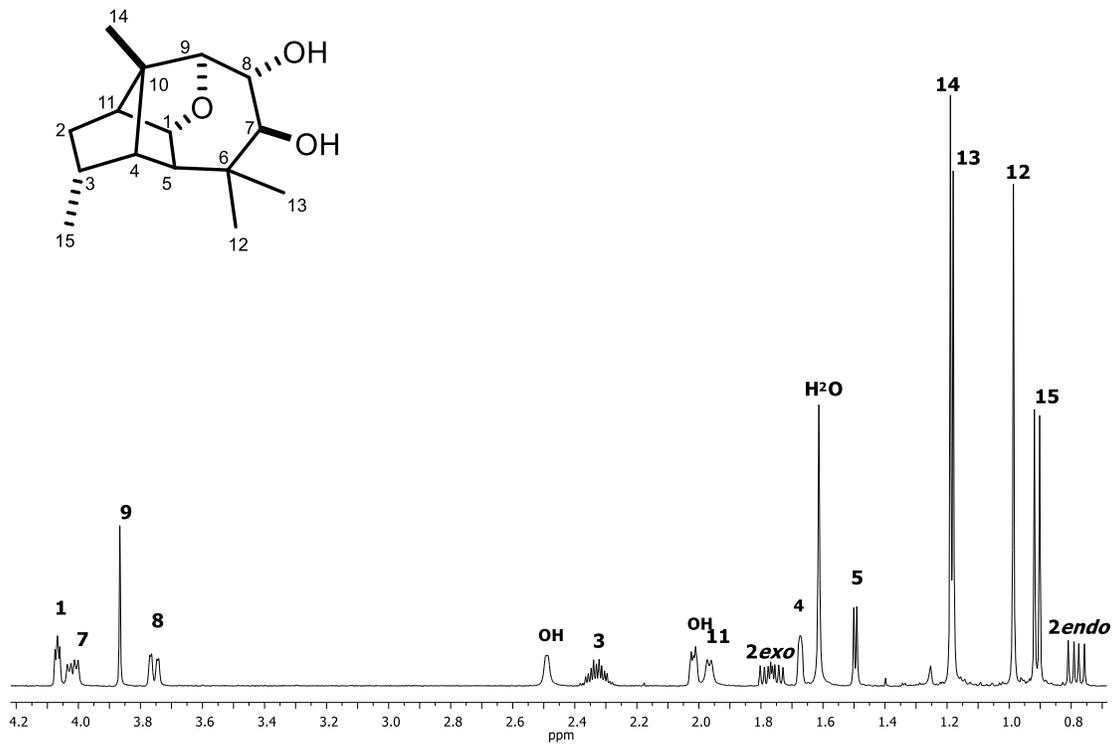


Figura 10. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **12** en CDCl_3 .

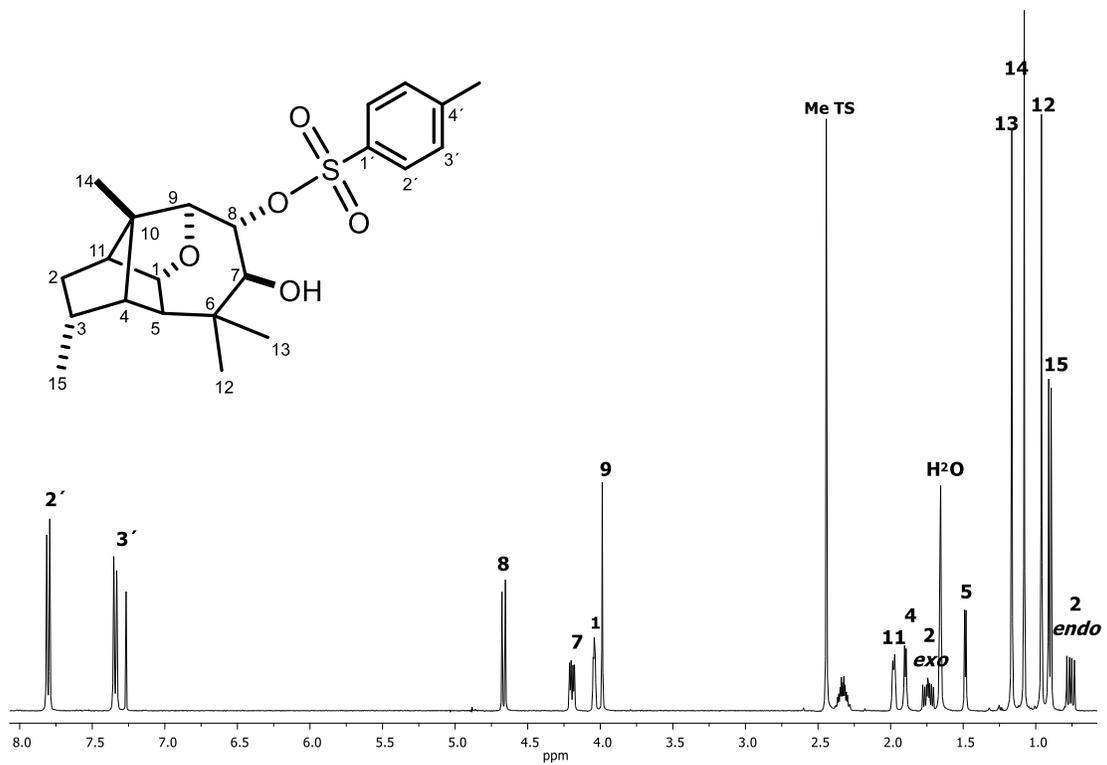


Figura 11. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **13** en CDCl_3 .

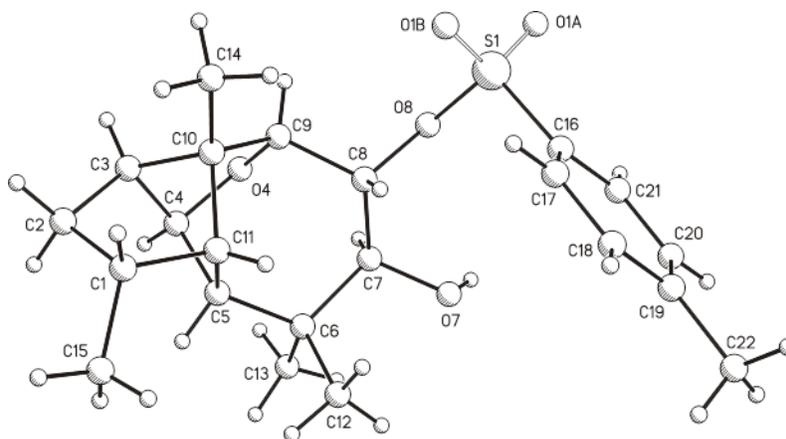


Figura 12. Estructura de rayos X de **13**.

El compuesto **14** se obtuvo como un aceite incoloro y la fórmula molecular fue asignada como $C_{20}H_{28}O_3$ que correspondió para un ión HREIMS $[M]^+$ m/z 316.2049 (calc. para 316.2038). El espectro de RMN- 1H (figura **13**) mostró señales para un grupo angelófilo, un metileno exocíclico en δ 4.98 (s, H-14') y 4.90 (s, H-14), dos hidrógenos geminales a oxígeno en δ 4.84 (t, $J = 1.8$ Hz) y δ 4.28 (dt, $J = 7.9, 2.3$ Hz), dos metilos terciarios en δ 1.24 y 1.13, y un metilo secundario en δ 0.97. El compuesto **14** se hidrolizó con KOH y MeOH a reflujo obteniendo **15** (figura **14**), mostrando los cinco hidrógenos metínicos en δ 2.54 (sa), δ 2.24 (t, $J = 4.2$ Hz), δ 2.21 (hept, $J = 2.1$ Hz), δ 2.05 (dd, $J = 7.8, 4.3$ Hz) y δ 1.80 (m). El espectro COSY (figura **15**) reveló que H-1 en δ 4.24 (dt, $J = 7.8, 2.4$ Hz), está acoplado con H-9 en δ 2.54, con H-11 en δ 2.21 (hept, $J = 2.1$ Hz) y con H-5 en δ 2.05 (dd, $J = 7.8, 4.3$ Hz). La oxidación de **15** con CrO_3 dio la ciclohexanona **16**, la amplia dispersión magnética permitió la asignación completa de la molécula (figura **16**).

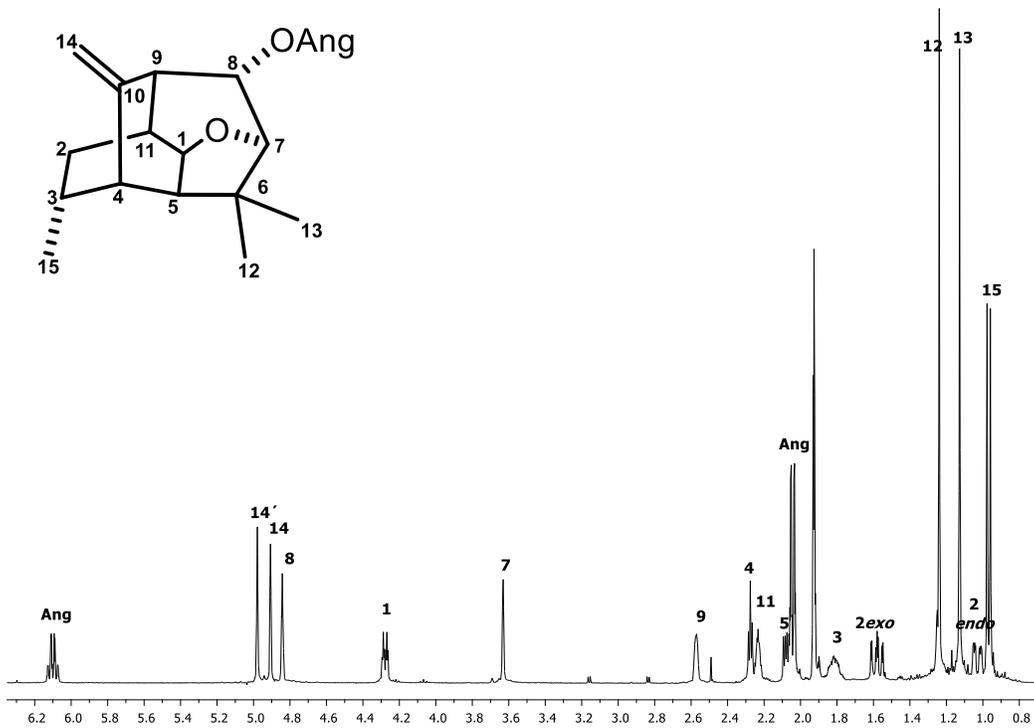


Figura 13. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del zamorano (**14**) en CDCl₃.

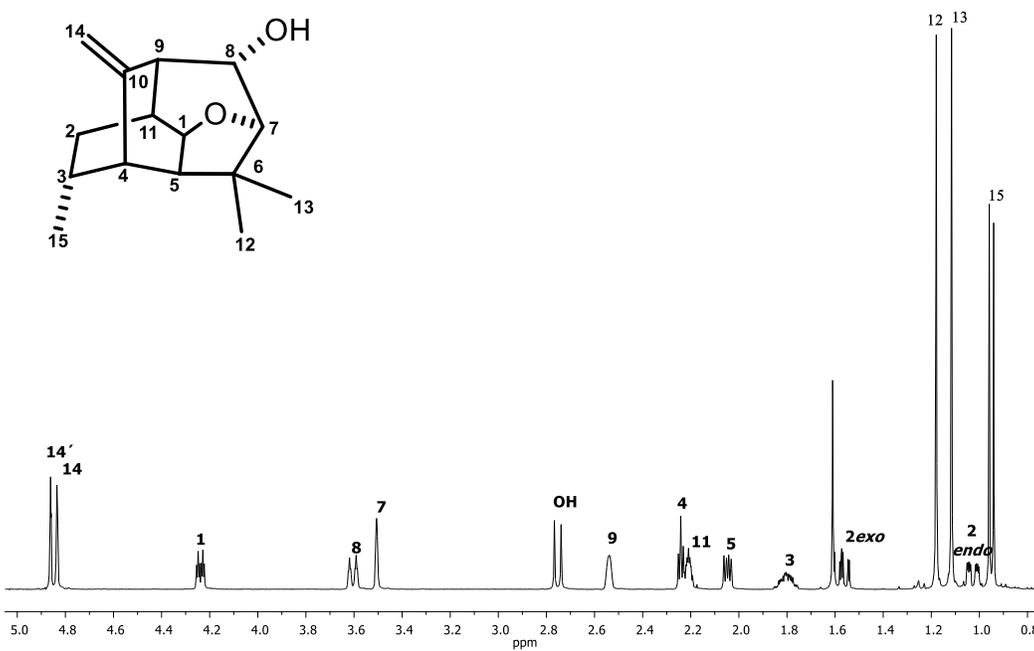


Figura 14. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de **15** en CDCl₃.

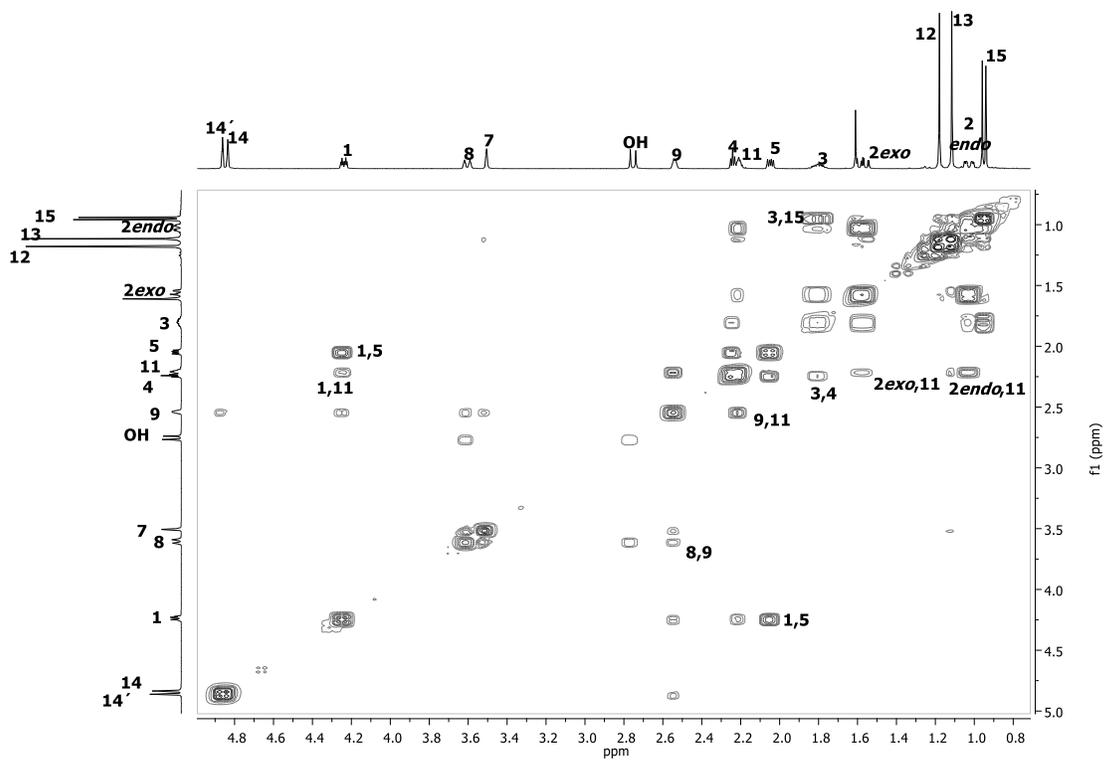


Figura 15. Espectro COSY de 15.

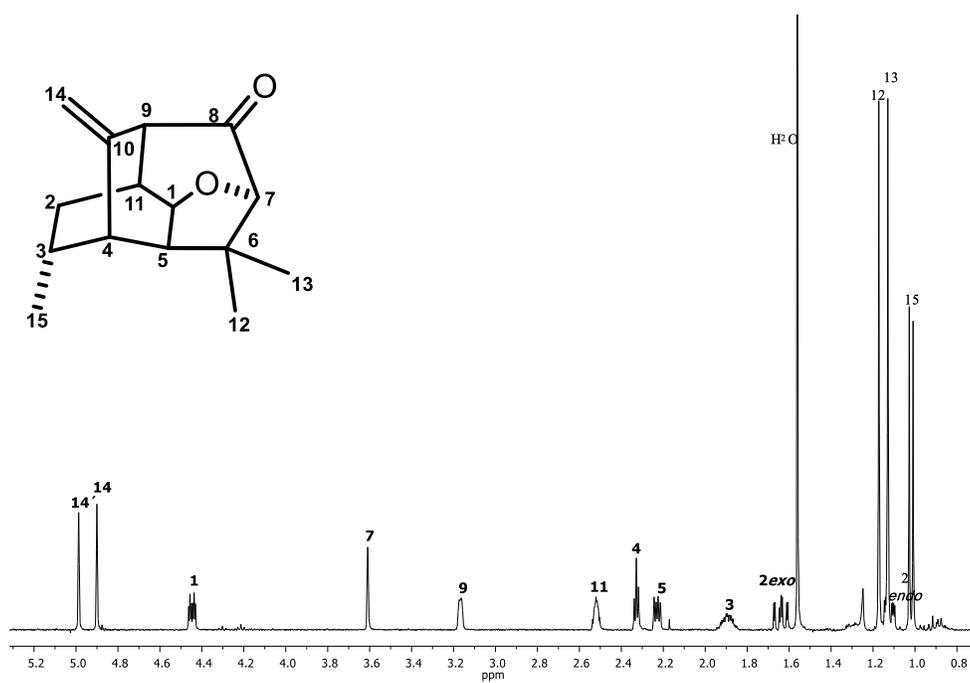


Figura 16. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de 16 en CDCl₃.

La fórmula molecular de **17** fue $C_{25}H_{36}O_5$, los datos por HRFABMS mostraron un m/z $[M + Na]^+$ 439.2455 (calc. para 439.2460). Las señales de RMN- 1H (figura **17**) mostraron dos grupos angelatos, dos hidrógenos geminales a estos grupos angelatoles en δ 5.27 (d, $J = 2.5$ Hz, H-7) y 5.19 (d, $J = 2.5$ Hz, H-8), un hidrógeno geminal a oxígeno en δ 3.55 (s, H-9), el C-1 correspondió a dos hidrógenos metilénicos en δ 1.84 (da, $J = 12.5$ Hz) y en δ 1.46 (dq, $J = 12.5, 2.9$ Hz). El carbono C-11 en δ 41.5 también correspondió a un metileno sus hidrógenos se observaron en δ 1.57 (da, $J = 11.7$ Hz) y δ 1.27 (dq, $J = 11.7, 2.9$ Hz), tres metilos terciarios en δ 1.41, 1.12 y 1.11 y un metilo secundario en δ 1.10. El espectro de RMN- ^{13}C (figura **18**) mostró carbonos oxigenados típicos de un grupo éter en δ 85.7 y en δ 83.4. El HMBC mostró una correlación de H-9 en δ 3.55 con C-6 en δ 83.4 confirmando el puente etéreo C-9-O-C-6, con estos datos se confirma la migración del Me-12 de **7** C-6 a C-5 en **17**. La hidrólisis de **17** proporcionó el diol **18**, que fue recristalizado en $CHCl_3$ -hexanos, obteniendo unas agujas blancas que fueron adecuadas para su difracción de rayos X (figura **19**) con ello se confirma la estructura propuesta, así como la nueva anillación, nombrándose janitziano.

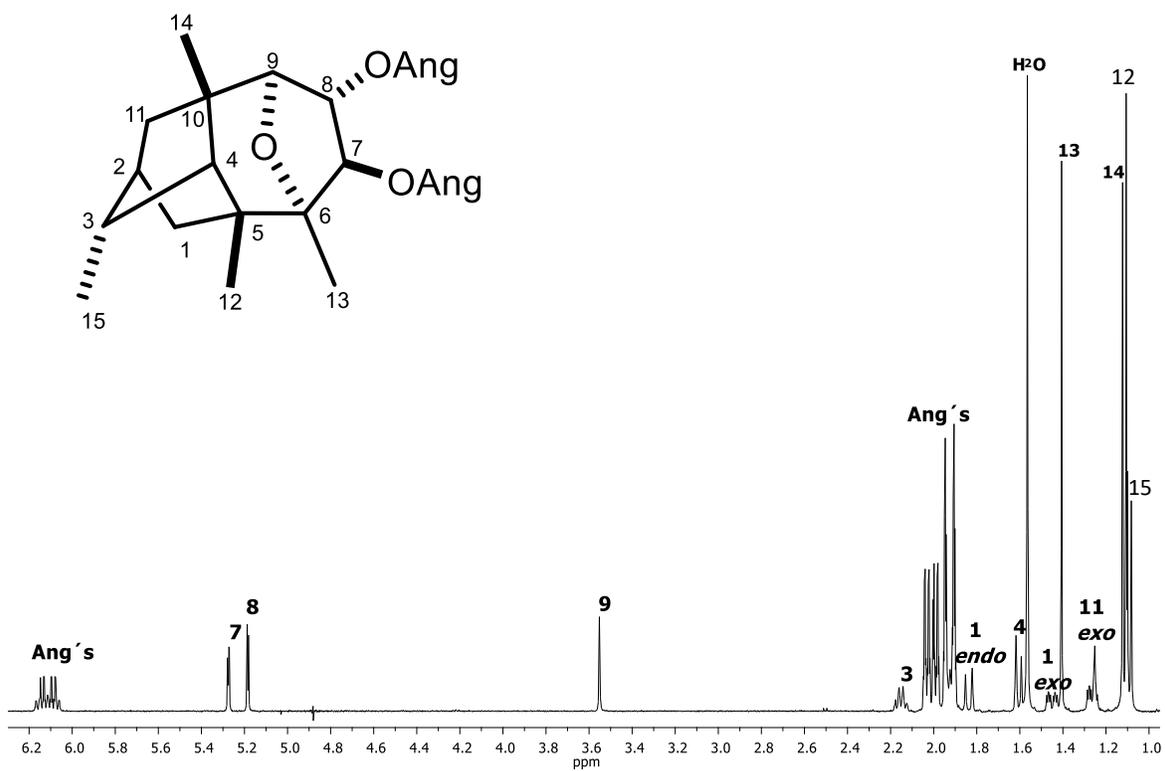


Figura 17. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de 17 en CDCl₃.

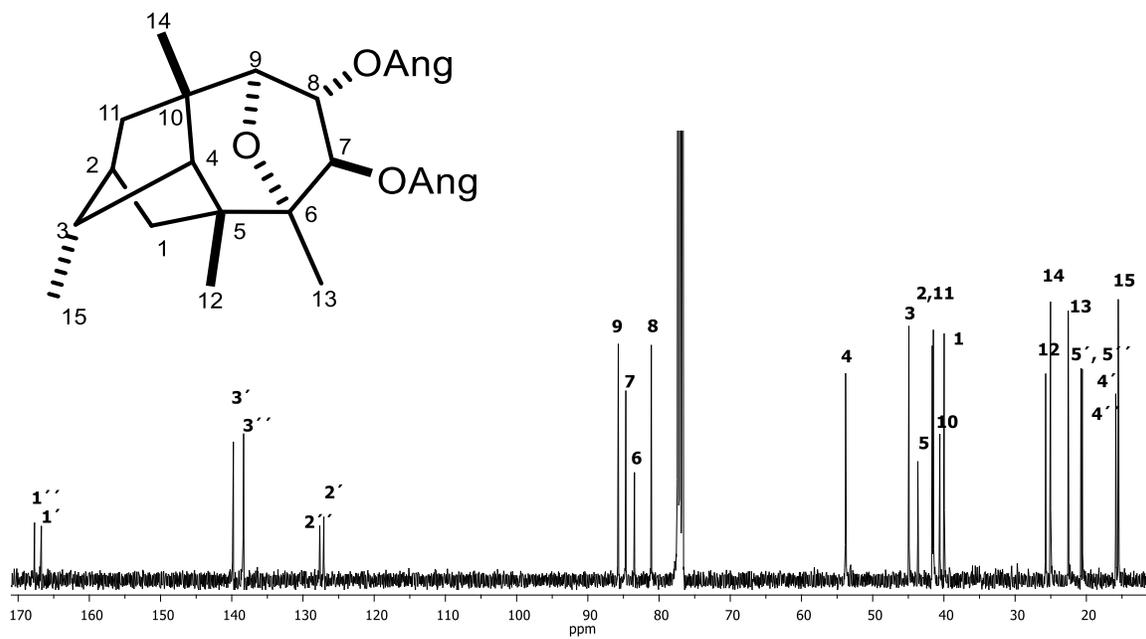


Figura 18. Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz de 17 en CDCl₃.

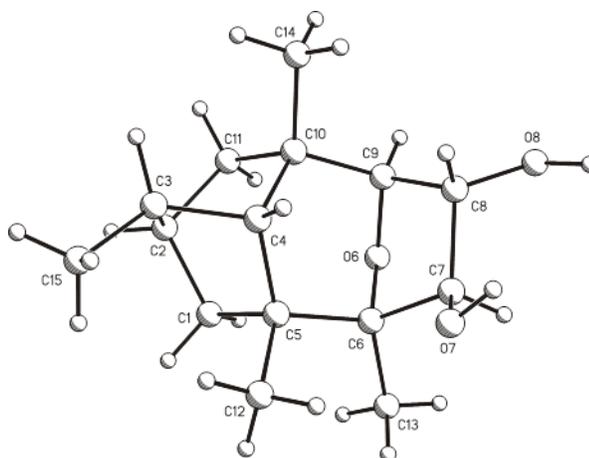


Figura 19. Estructura de Rayos X de **18**.

El compuesto **19** se aisló como un aceite incoloro con fórmula molecular $C_{25}H_{36}O_5$ de acuerdo con el ión por HRCIMS $[M + NH_4]^+$ en m/z 434.2927 (calc. para 434.2906). Sus espectros de RMN- 1H y RMN- ^{13}C (figura **20** y **21**) mostraron una alta similitud con los del jiquilpano,⁴⁰ excepto por la presencia de un grupo hidroxilo (d, $J = 2.1$ Hz, H-9). El espectro COSY (figura **22**) mostró las correlaciones de H-9 en δ 4.00 con H-8 en δ 5.26 (dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz) siendo **19**, un 9-hidroxijiquilpano. De la hidrólisis de **19** con KOH y MeOH a reflujo se obtuvo **20** donde las señales de RMN- 1H y RMN- ^{13}C (figuras **23** y **24**) fueron idénticas con las del triol.⁴⁰

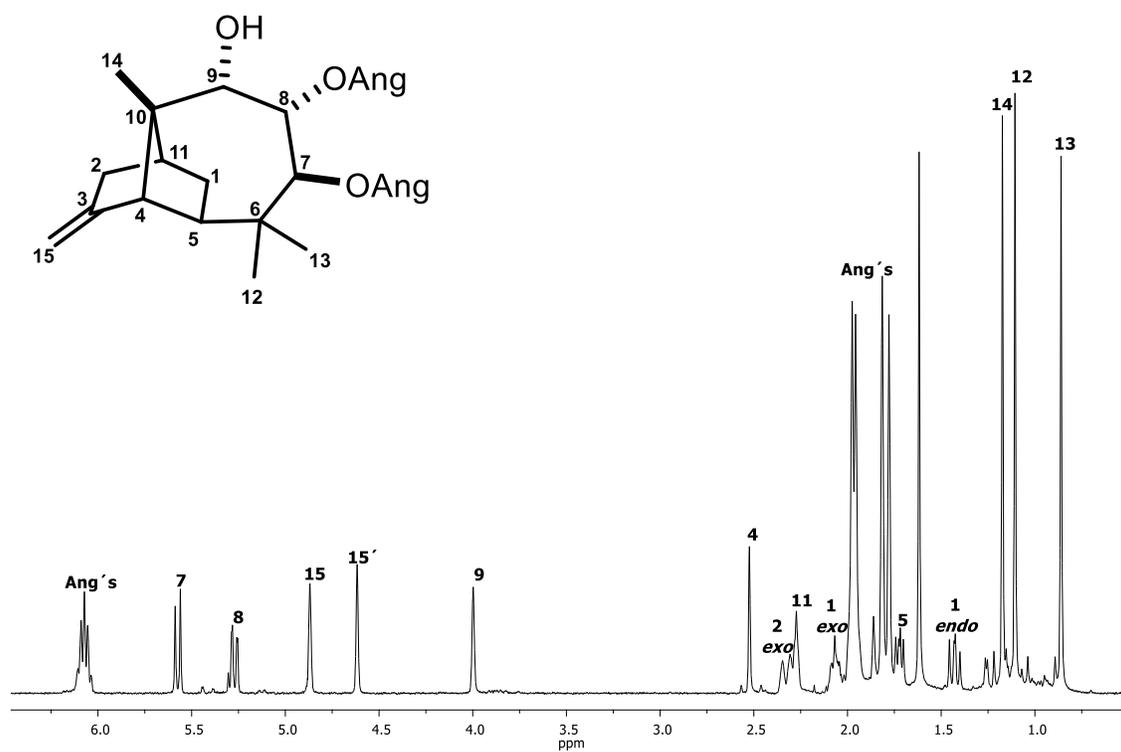


Figura 20. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de **19** en CDCl₃.

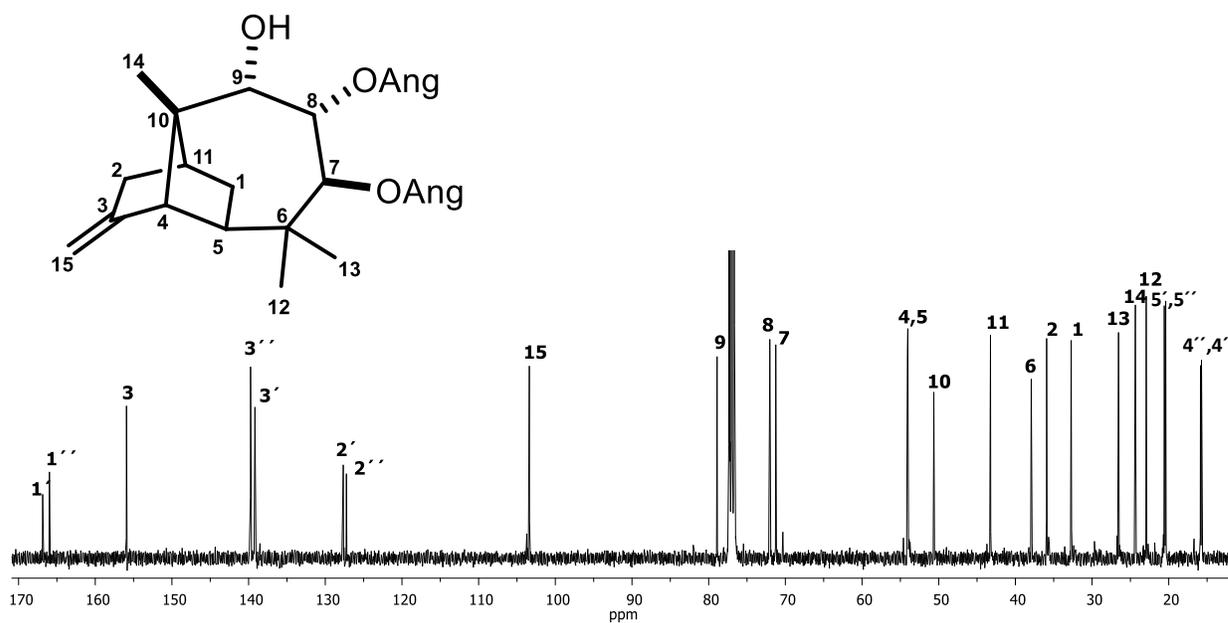


Figura 21. Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz de **19** en CDCl₃.

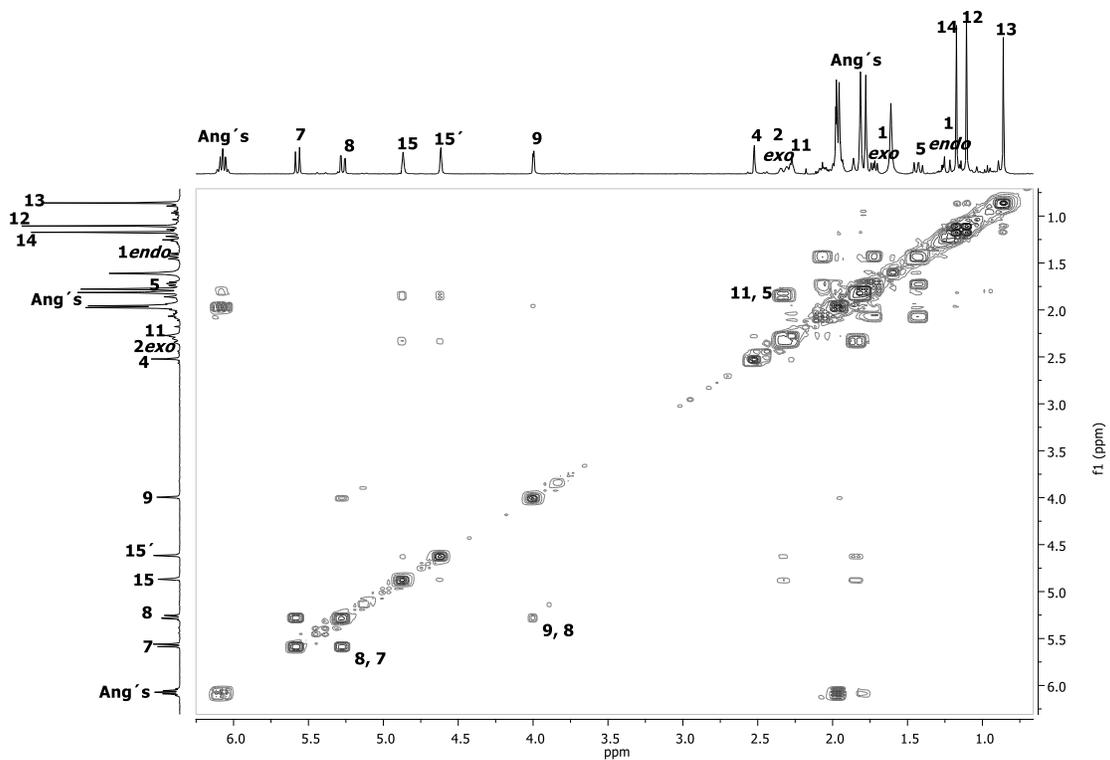


Figura 22. Espectro COSY de **19**.

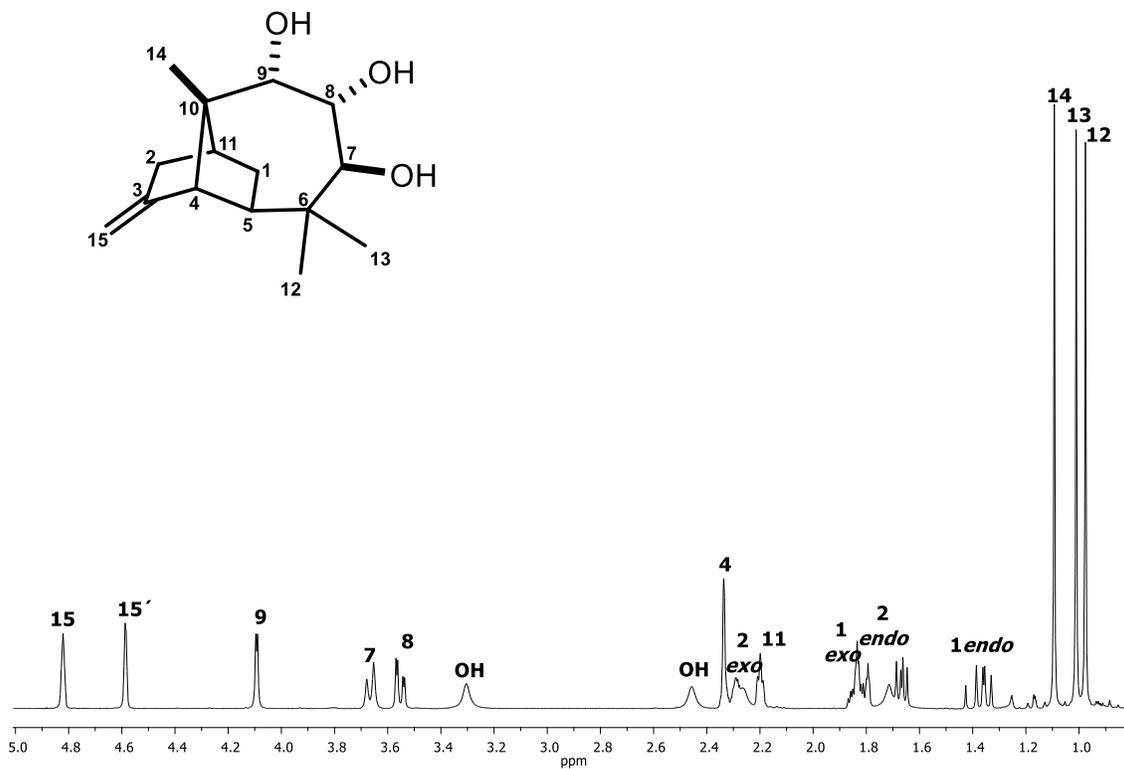


Figura 23. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **20** en CDCl_3 .

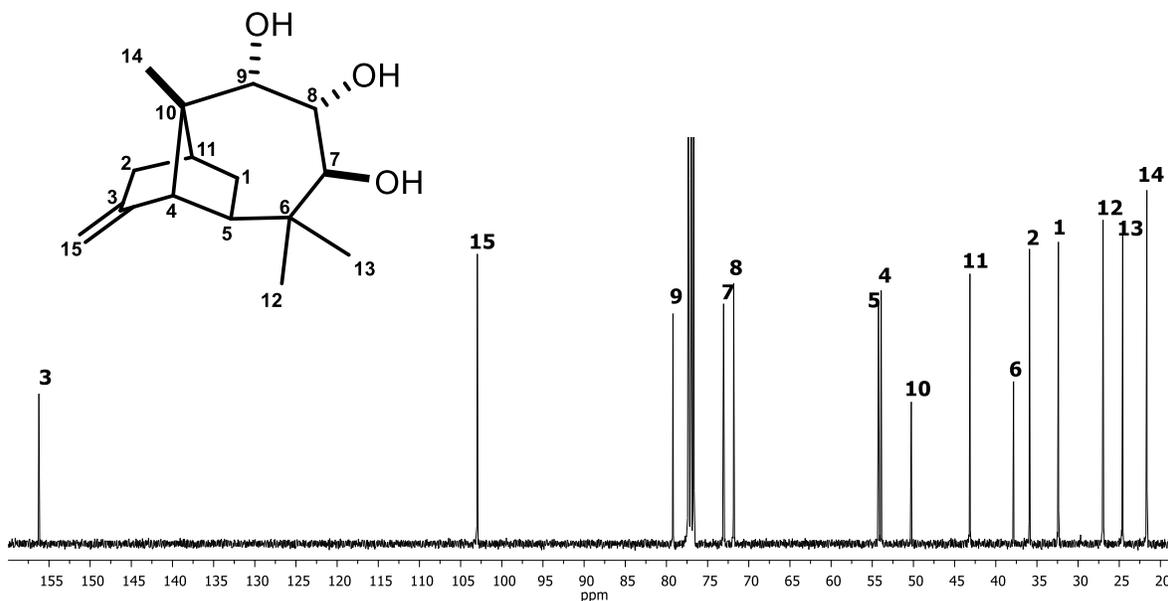


Figura 24. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **20** en CDCl_3 .

El compuesto **21** se aisló como un aceite incoloro. Sus datos por HRESIMS establecieron su fórmula molecular para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ ión encontrado m/z 434.2888 (calc. para 434.2906). Los datos de RMN- ^1H (figura **25**) revelaron dos grupos angeloílos y dos señales de hidrógenos geminales a oxígeno en δ 5.51 (da, $J = 11.8$ Hz, H-8) y 5.36 (d, $J = 11.8$ Hz, H-7). Los hidrógenos metilénicos correspondientes a C-1 se observaron en δ 1.47 (da, $J = 9.7$ Hz) y 1.03 (sobrepuesta), mientras que los metilenos de C-4 aparecen en δ 1.53 (td, $J = 13.2$, 3.5 Hz) y 1.24 (sobrepuesta). Dos metilos secundarios en δ 1.03 y 0.93, así como dos metilos terciarios se observaron en δ 1.21 y δ 1.00. El espectro de RMN- ^{13}C (figura **26**) mostró un grupo carbonilo en δ 202.3. La reducción de la cetona **21** con NaBH_4 en MeOH dio el alcohol **22** (ver anexos), seguida de una hidrólisis para dar el triol **23** (ver anexos), sometiendo a cromatografía en columna, empacada de gel

de sílice 70–230 mesh, eluyendo en polaridades ascendentes de hexanos-AcOEt, obteniendo en la polaridad 70:30 unas finas agujas de pf. 145–147 °C, su estructura fue verificada por difracción de rayos X (figura 27).

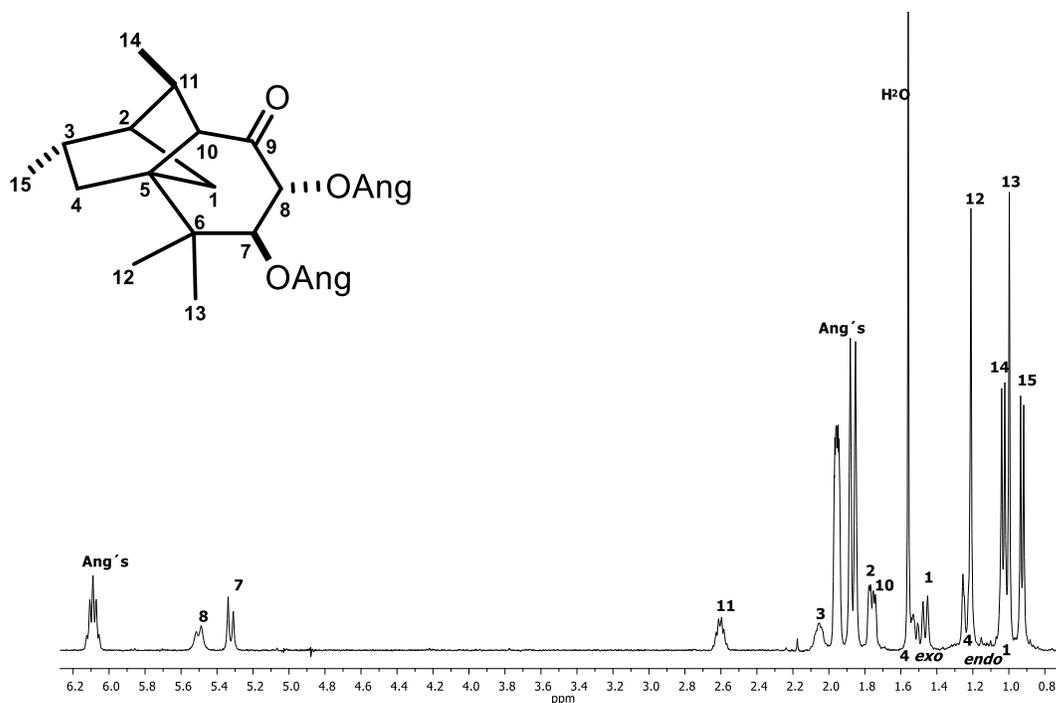


Figura 25. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de **21** en CDCl₃.

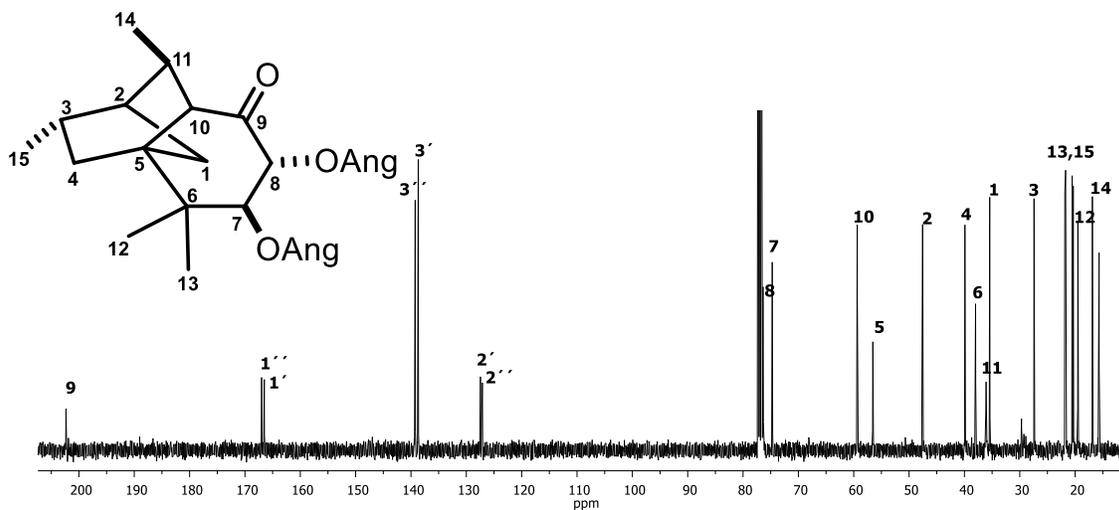


Figura 26. Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz de **21** en CDCl₃.

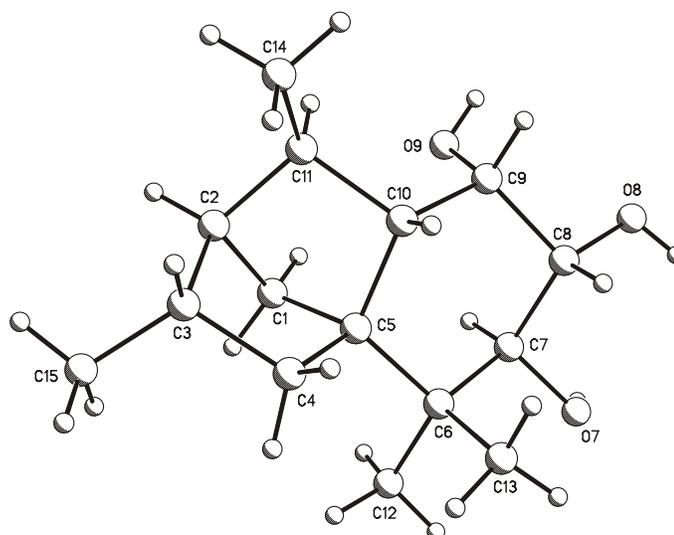


Figura 27. Estructura de rayos X del triol **23**.

Por otro lado de la hidrólisis de **21** se obtiene **24** que da positivo a la prueba del FeCl_3 (verde olivo) y mostró en el HREIMS un ión $[\text{M}]^+$ en m/z 234.1613 (calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$, 234.1620). En su espectro de RMN- ^1H (figura **28**) mostró señales para un grupo hidroxilo en δ 5.72 (s, OH) y un metileno alfa a carbonilo en δ 2.50 (d, $J = 16.8$ Hz, H-7) y δ 2.18 (d, $J = 16.8$ Hz, H-7'). Su espectro de RMN- ^{13}C junto con el experimento DEPT (figura **29**), mostraron señales a carbonilo en δ 194.6, un doble enlace en δ 144.8 (C-10) y δ 140.2 (C-9), y tres carbonos metilénicos en δ 48.2 (C-7), δ 38.7 (C-4) y δ 36.1 (C-1), **24** se recristalizó de AcOEt-hexanos y unas gotas de EtOH obteniendo unas agujas finas de pf. 144–146 °C, los cristales fueron adecuados para su difracción de rayos X y la confirmación de **24** (figura **30**).

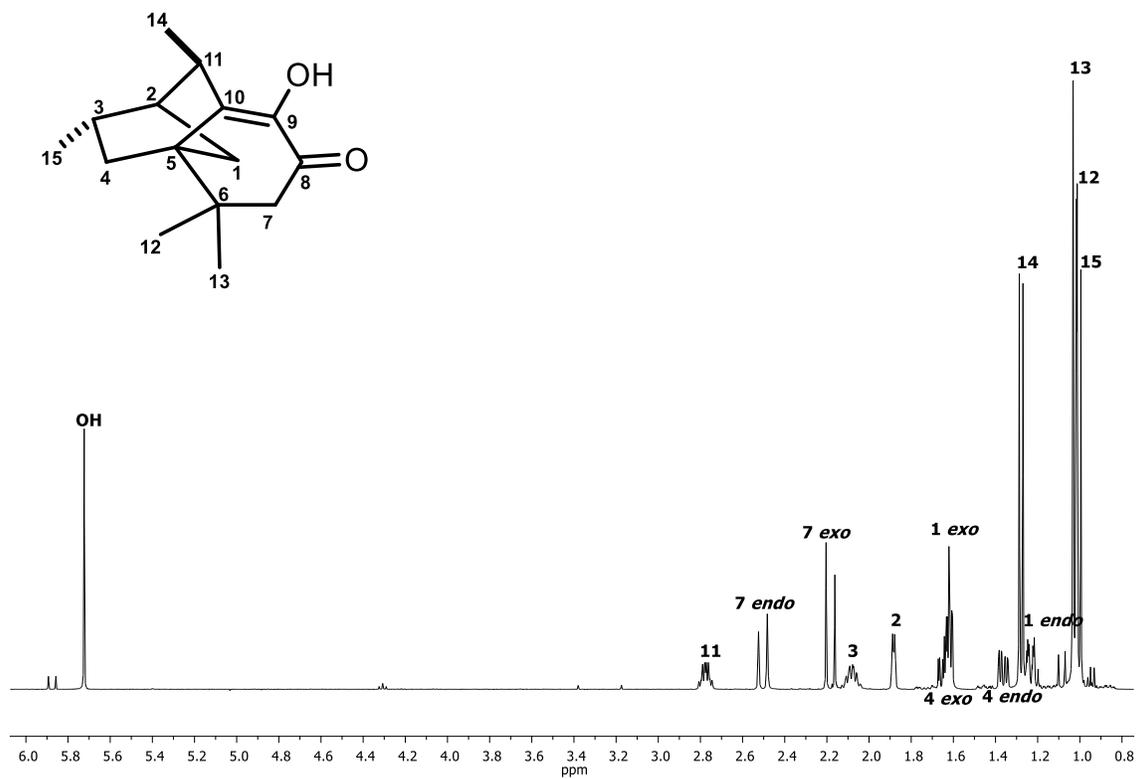


Figura 28. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **24** en CDCl_3 .

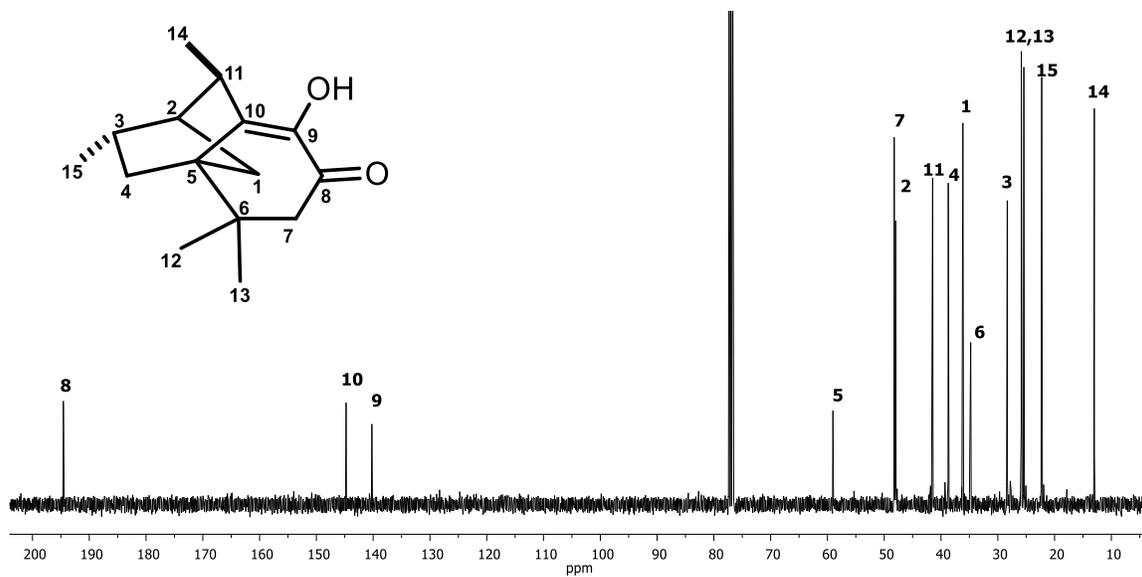


Figura 29. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **24** en CDCl_3 .

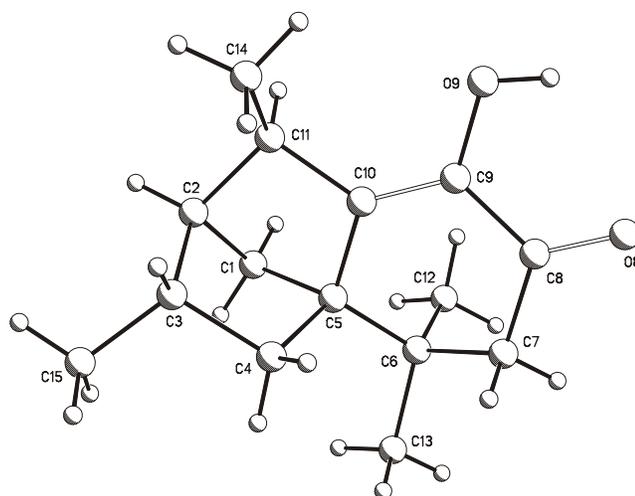


Figura 30. Estructura de rayos X de **24**.

El compuesto **25** fue aislado como un aceite incoloro. Con fórmula molecular de $C_{20}H_{28}O_3$ por HREIMS $[M]^+$ para un ión m/z 316.2049 (calc. para 316.2038). En el espectro de RMN- 1H (figura **31**) se observaron señales para un hidrógeno vinílico en δ 6.30 (s, H-7) y un grupo angelato, mientras que el resto de las señales fueron similares a los de **21**. El tratamiento de **21** con KCN en agitación a temperatura ambiente formó **25**, mientras que la hidrólisis de **21** con KCN a reflujo por 2 h generó el compuesto **24** (ver anexos). La idea de usar KCN en la hidrólisis fue durante el desarrollo de nuestros estudios iniciales de la rasteviona (**1**)¹⁵ donde los ésteres α,β -insaturados como los angelatos son más difíciles de hidrolizar que los ésteres saturados. Así, una adición inicial de Michael del cianuro para proveer un éster angelato saturado como intermediario, que es más fácil hidrolizar en el medio alcalino generado por el KCN. Una posible ruta para la transformación de **21** en **24**, implicaría inicialmente la hidrólisis del éster del angelato en C-7 para dejar un grupo hidroxilo secundario que está en la posición beta del grupo carbonilo C-9 y, por lo tanto, se deshidrata fácilmente para

formar la Δ^7 olefina de **25**. Una segunda hidrólisis, ahora del angelato en C-8, condujo a una distribución de grupos funcionales Δ^7 -en-8-ol-9-ona que se tautomeriza a Δ^9 -en-9-ol-8-ona esto evidencia que la forma enolizada de la 8,9- α -dicetona es más estable cuando el grupo carbonilo en C-9 está enolizado, de acuerdo con un producto de degradación de α -pipitzol.⁴⁶

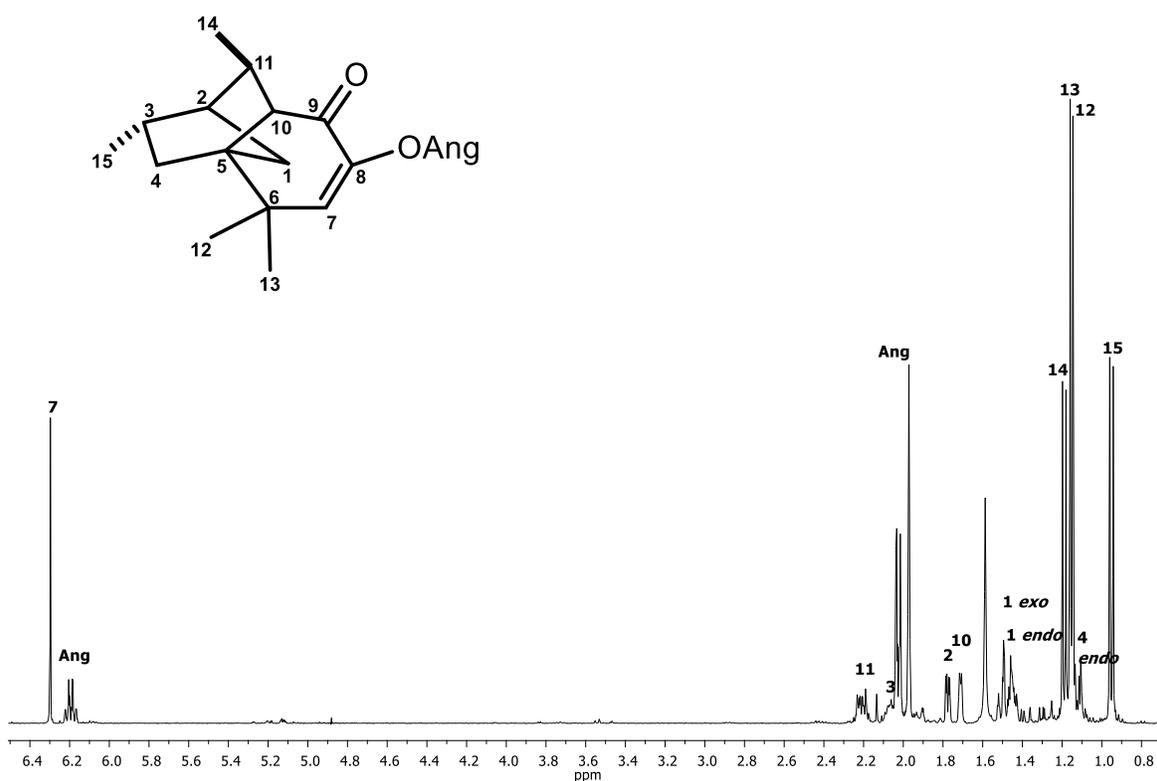


Figura 31. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de **25** en CDCl₃.

El compuesto **26** fue aislado como un aceite incoloro. Sus datos de ¹H y ¹³C de RMN (figura **32** y **33**) mostraron similitud con los del jiquilpano,⁴⁰ excepto por la presencia de un grupo hidroxilo en δ 3.85 como una triple de dobles ($J = 10.0, 2.5$ Hz) asignado a H-8. El espectro COSY (figura **34**) mostró correlación con las señales en δ 5.38 (d, $J = 2.3$ Hz, H-9) y con δ 5.29 (d, $J = 10.7$ Hz, H-7). La

hidrólisis de **26** con KOH dio **20** que al ser analizadas por RMN- ^1H y RMN- ^{13}C (ver anexos) fueron idénticas con los del triol.⁴⁰

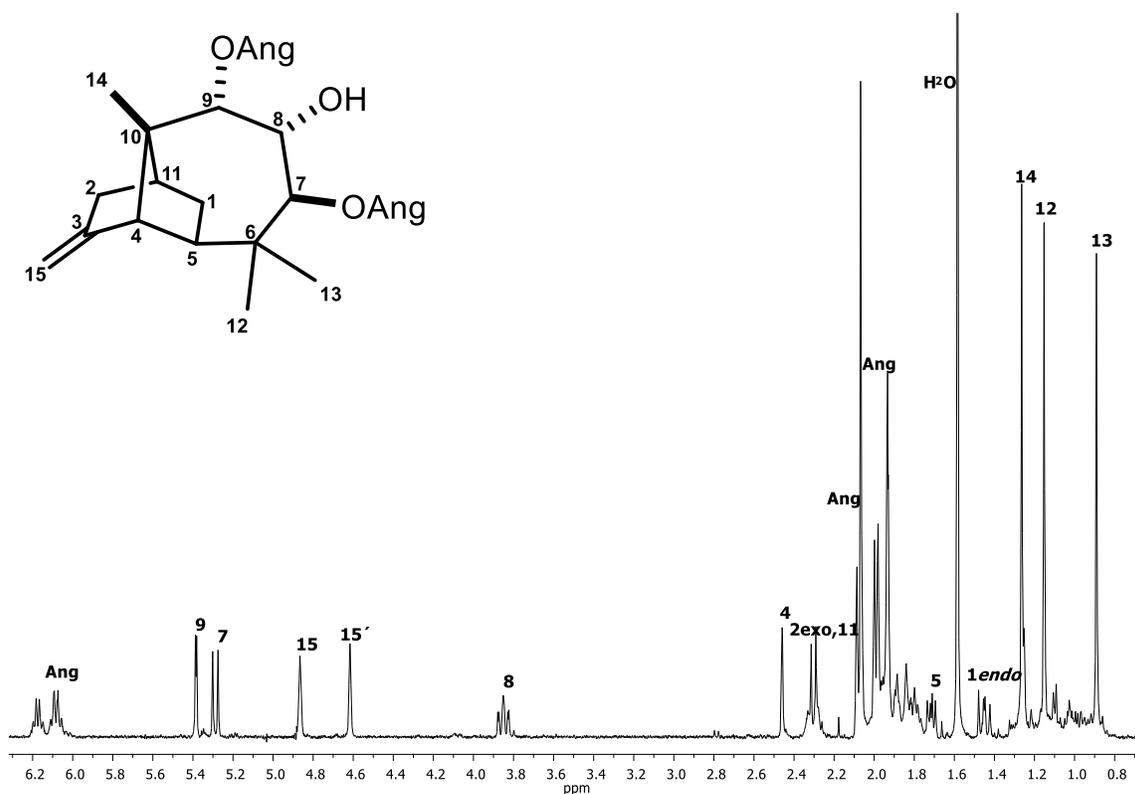


Figura 32. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **26** en CDCl_3 .

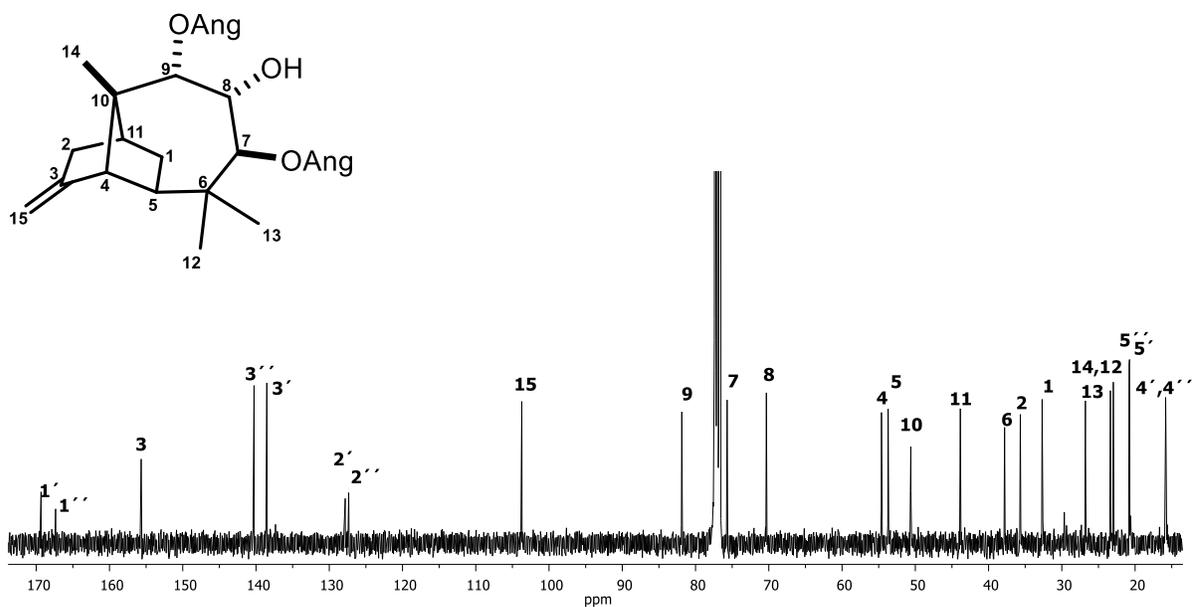


Figura 33. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de 26.

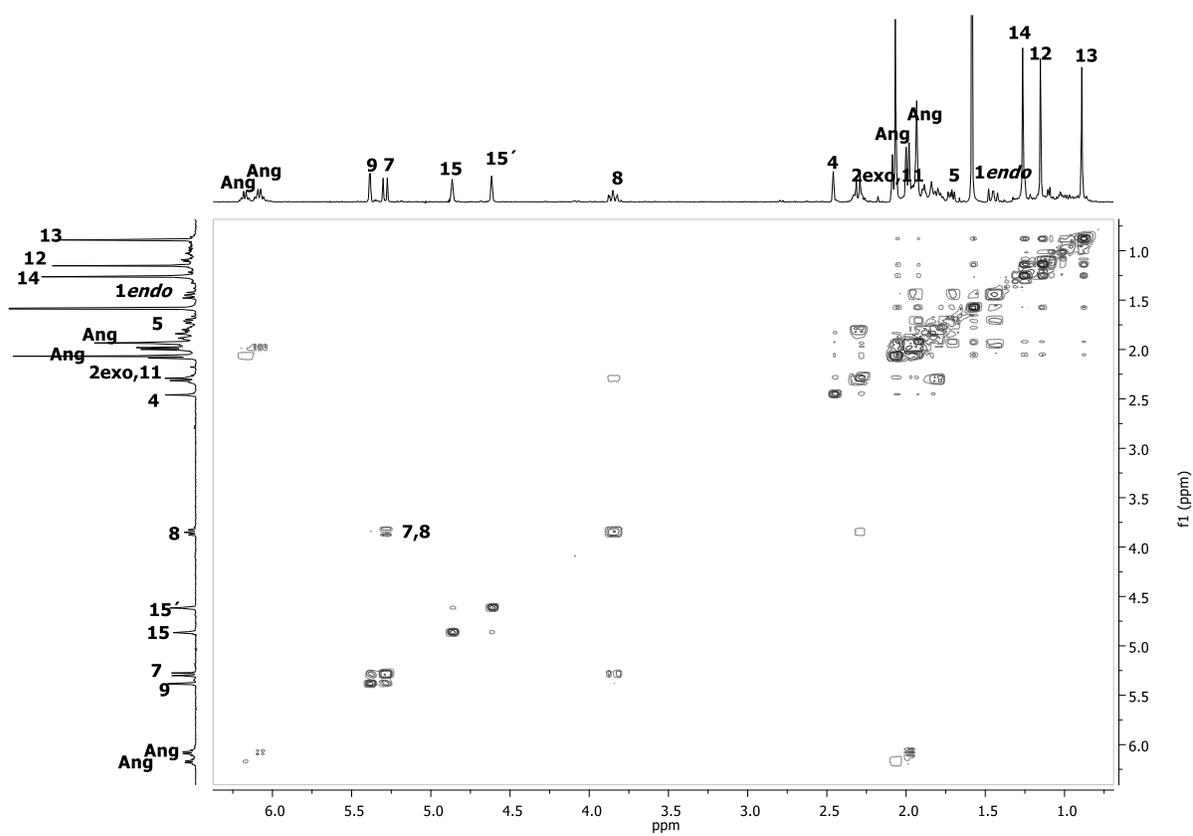
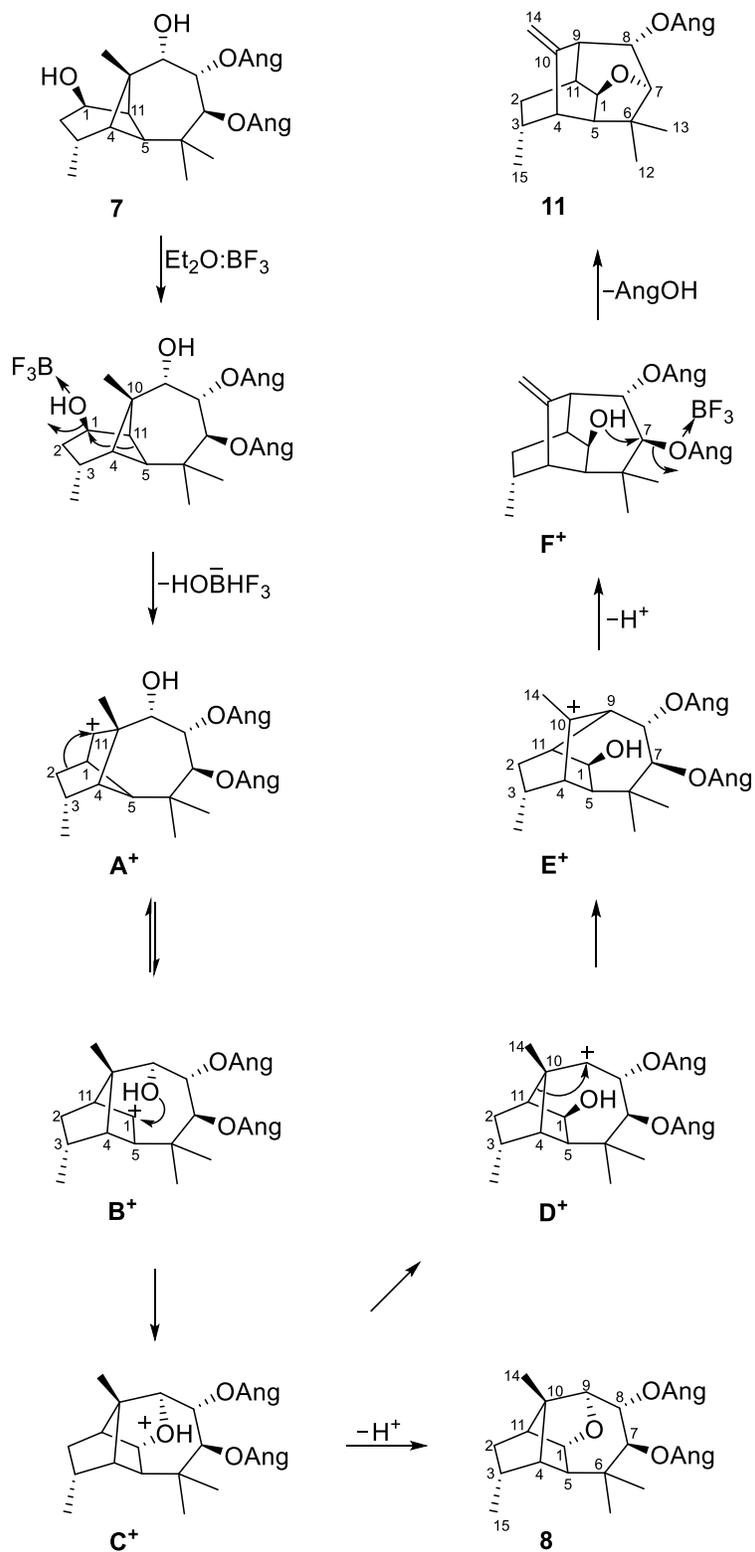


Figura 34. Espectro COSY de 26.

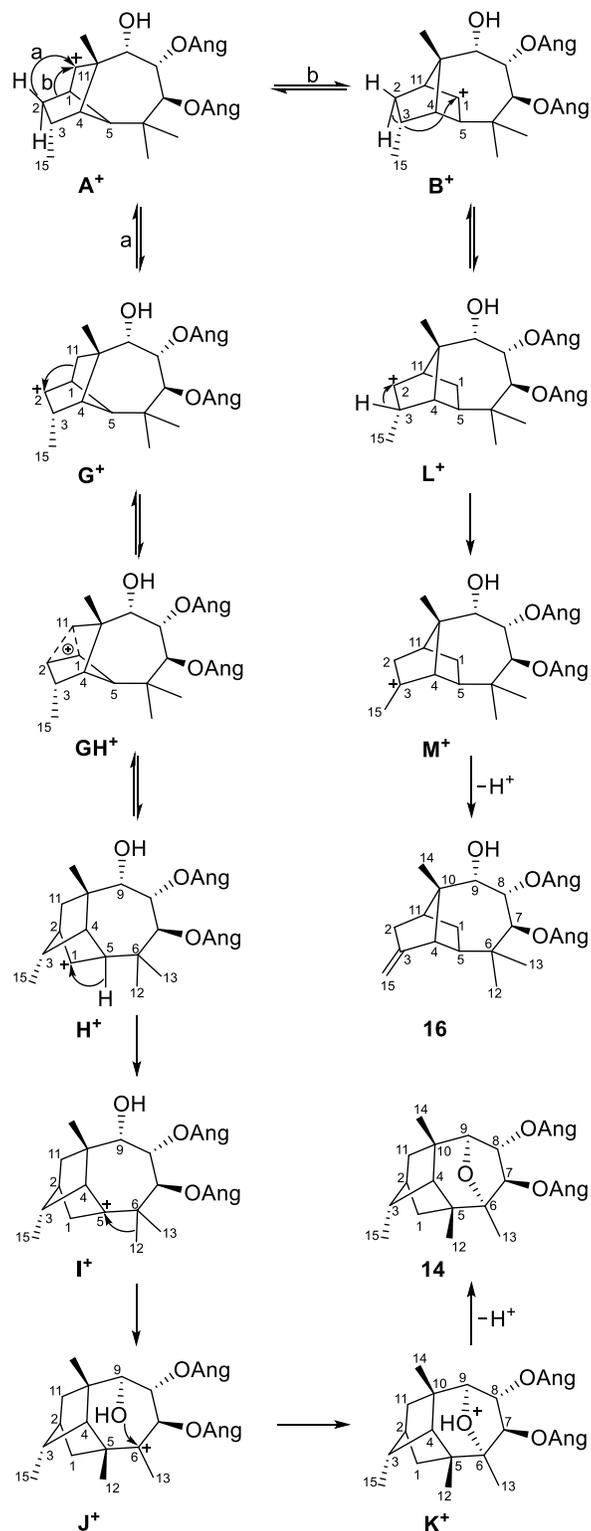
5.4. PROPUESTA MECANÍSTICA

Con base al amplio conocimiento en la transformación de terpenoides que incluyen: marcaje isotópico en sitios específicos,⁴⁷⁻⁵⁷ desplazamientos 1,2 y 1,3 de hidruros^{40,50,53,58-62} así como la presencia de carbocationes no clásicos que han sido ampliamente estudiados en los reordenamientos de terpenos,^{58,59,63-75} se tomó en consideración para la propuesta mecanística en la formación de **8**, **11**, **14**, **16**, **18** y **22** (Esquemas **4-6**). De esta manera, la formación de estos nuevos compuestos se produce a través de vías que se asemejan a las que propusimos para el uruapano (**8**)³⁹ y jiquilpano (**9**).⁴⁰ Para la formación de **11** (Esquema **4**), la coordinación del ácido de Lewis en el grupo hidroxilo C-1 de **10** induce la migración del enlace anti-periplanar C-5-C-11 para formar el enlace C-5-C-1. El carbocatión **A**⁺ en C-11, experimenta la migración del enlace C-2-C-1 para formar el enlace C-2-C-11, proporcionando el catión **B**⁺ en C-1 que es propenso a formar un anillo de tetrahidrofurano por ataque del grupo hidroxilo C-9, como se muestra en **C**⁺, la eliminación del protón estabiliza el enlace éter C-1-O-C-9 para obtener el epoxijiquilpano **11**. Para la formación de **14**, un intermediario común es el carbocatión **C**⁺, el cual sufre una escisión del enlace O-C-9 para dar **D**⁺, seguido de un desplazamiento de enlace C-11-C-10 a C-11-C-9, generando el carbocatión terciario **E**⁺, perdiendo un protón de C-14 para generar el grupo metileno exocíclico $\Delta^{10(14)}$ de **F**⁺, experimentando un ataque del grupo hidroxilo C-1 para expulsar el grupo angeliloxi en C-7 formando el anillo de tetrahidrofurano de **14**.



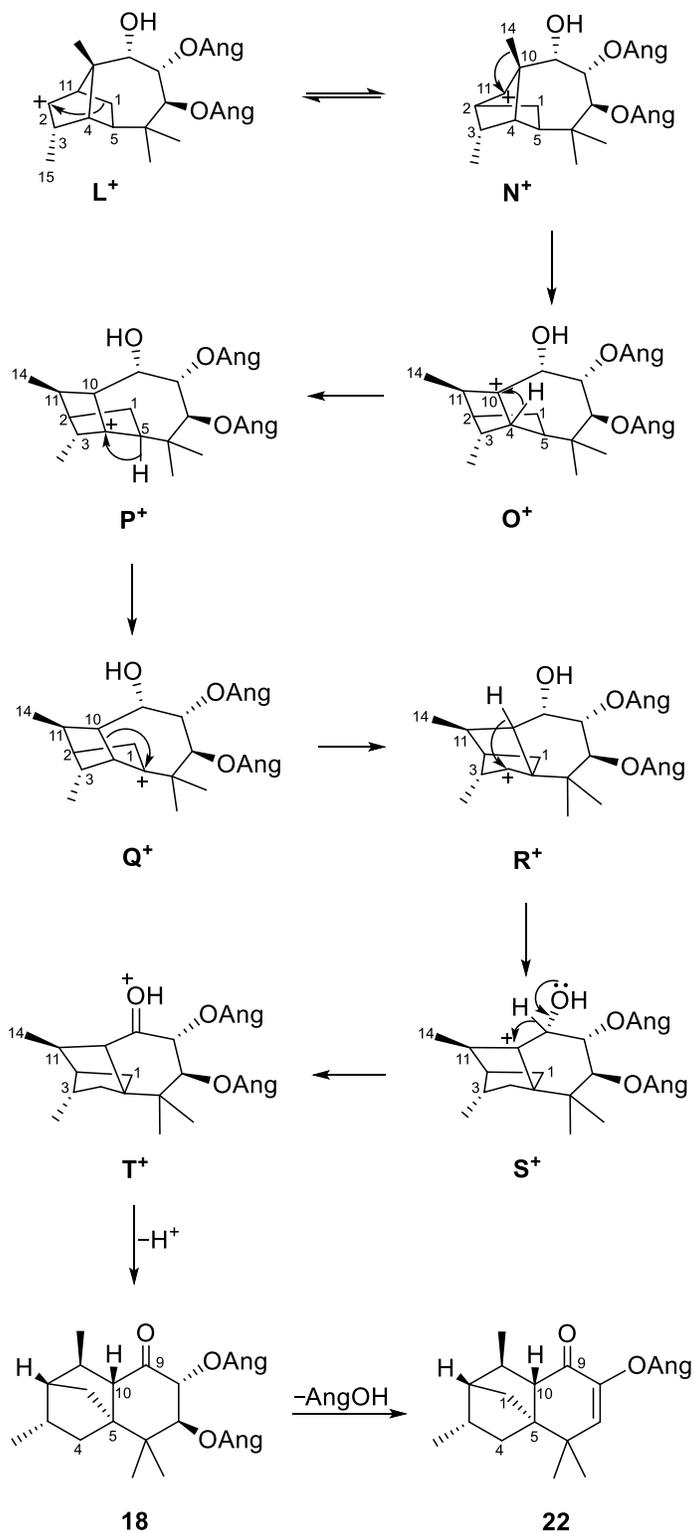
Esquema 4. Reordenamiento del rasteviol (10) para generar el jiquilpano (11) y el zamorano (14).

A su vez, los compuestos **17** y **19** parecen posibles a través de los carbocationes intermediarios **A⁺** y **B⁺** respectivamente (Esquema 5). De esta manera, el carbocatión **A⁺**, que contiene un fragmento norbonilo^{58,59,63,64,67,68} experimenta un desplazamiento de hidruro 1,3-*endo,endo* de C-2 a C-11 (ruta a) originando el catión **G⁺** que sufre una migración de enlace de C-11–C-1 a C-11–C-2 proporcionando el catión **H⁺**, que también contiene un fragmento norbonilo. Las migraciones también podrían ocurrir a través de procesos reversibles que envuelven carbocationes no clásicos **GH⁺** como fue evidenciado por el marcaje isotópico que se discutirá más adelante. Un desplazamiento de hidruro 1,2-*exo,exo* de C-5 a C-1 en **H⁺**, produce el carbocatión terciario **I⁺**, enseguida, una migración clásica de Wagner-Meerwein 1,2-*syn* del grupo metilo C-12 (pro-S) de C-6 a C-5 conduce al carbocatión **J⁺**, la carga positiva en C-6 es estabilizada por el ataque de la cara *Re* del grupo hidroxilo de C-9 para formar el anillo de tetrahidrofurano mediante la formación del enlace etéreo C-6–O–C-9 originando **K⁺**, que finalmente pierde un protón para formar **17**. Para la formación de **19** (ruta b), el carbocatión **B⁺** experimenta un desplazamiento de hidruro 1,3-*endo,endo* de C-2 a C-1 produciendo el catión **L⁺**, la carga positiva cambia a C-3 por un desplazamiento de hidruro 1,2-*exo,exo* de C-3 a C-2 para proporcionar el carbocatión **M⁺**, tras la pérdida del protón de C-15 genera el grupo metileno exocíclico $\Delta^{3(15)}$ formando **19**, en analogía con una transformación reportada.^{39,40}



Esquema 5. Reordenamiento de **10** a través del catión **A⁺** para generar el janitziano (**17**) y el jiquilpano (**19**).

Para la formación de **21** y **25** (Esquema **6**), se propone un intermediario común. El catión **L⁺**, experimenta una migración de enlace de C-1–C-11 a C-1–C-2, lo que proporciona el catión secundario **N⁺** en C-11. La migración del Me-14 de C-10 a C-11 da el catión **O⁺**. Dos migraciones consecutivas de hidruro 1,2 forman los intermediarios **P⁺** y **Q⁺**, seguido de una migración de enlace de C-10–C-4 a C-5–C-10 generando el catión **R⁺**, una migración de hidruro 1,3-*endo,endo* de C-10 a C-4 para dar el catión **S⁺**, el desplazamiento de hidruro 1,2 de C-9 a C-10 forma el intermediario **T⁺**, la pérdida de un hidrógeno da **21** y **25**, formándose este último por la eliminación del ácido angélico de C-7 y C-8 para formar la olefina Δ^7 .

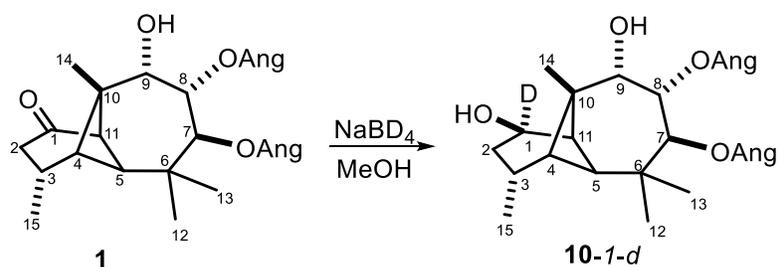


Esquema 6. Reordenamiento de **10** a través de **L⁺** para generar iratziona **21** e iratzienona **25**.

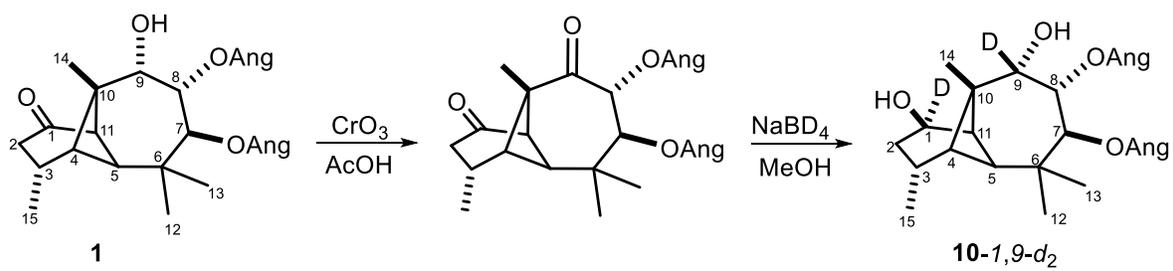
5.5. MARCAJE ISOTÓPICO DEL RASTEVIOL (**10**)

Los mecanismos propuestos fueron evaluados usando marcaje isotópico, utilizando derivados monodeuterados en la posición C-1 del rasteviol (**10-1-d**) y dideuterados en la posición C-1 y C-9, **10-1,9-d₂**. Para la obtención del rasteviol monodeuterado (**10-1-d**) se utilizó NaBD₄, para la reducción de rasteviona (**1**) (Esquema 7), mientras en el rasteviol dideuterado (**10-1,9-d₂**) fue obtenido por reducción de la 9-dehidrorasteviona.¹⁴ (Esquema 8). Los átomos de deuterio se demostraron por comparación directa de sus espectros de RMN-¹H (figura **35**) y RMN-¹³C (figura **36**), para **10-1-d** la señal de H-1 en δ 4.35 en ¹H y δ 73.1 en ¹³C disminuyó drásticamente la señal; mientras en **10-1,9-d₂** la señal de H-9 y C-9 en δ 3.83 y δ 76.9 las señales desaparecen. Las dos moléculas marcadas, **10-1-d** y **10-1,9-d₂** fueron llevadas a reordenamiento bajo las mismas condiciones del rasteviol (**10**), así como las separaciones y purificaciones se sometieron bajo el mismo procedimiento que **10**.

Por lo tanto, en el caso de **11-1-d**, las comparaciones se muestran en la figura **37**, donde la señal de H-1 en δ 4.12 y la señal de C-1 en δ 83.1 disminuyen drásticamente. Además para **11-1,9-d₂**, la desaparición de H-9 en δ 3.84 y de C-9 en δ 84.6 con el marcaje isotópico se confirmó la posición de las señales asignadas (figura **38**), de acuerdo con el mecanismo propuesto (Esquema **4**).



Esquema 7. Reducción de la rasteviona (**1**) con NaBD_4 para obtener el rasteviol (**10-1-d**), marcado en la posición C-1.



Esquema 8. Obtención del rasteviol dideuterado en las posiciones C-1 y C-9 para obtener el rasteviol (**10-1,9-d₂**).

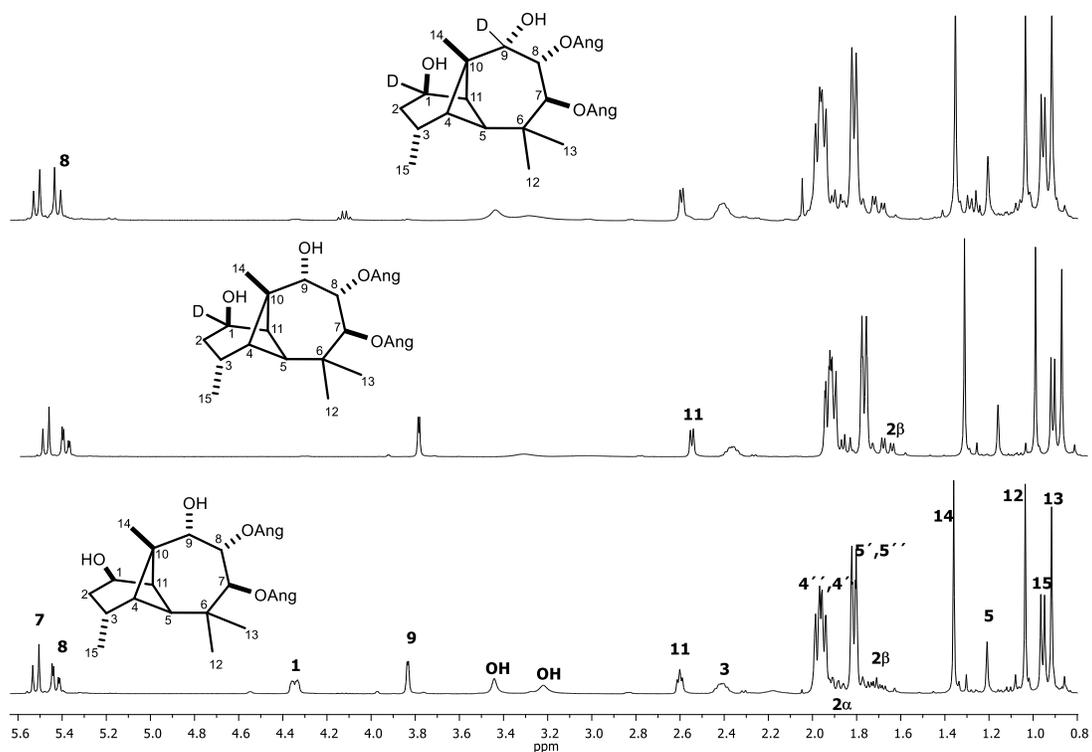


Figura 35. Espectros de RMN- ^1H a 400 MHz, inferior rasteviol (**10**), centro rasteviol (**10-1-d**), superior rasteviol (**10-1,9-d₂**).

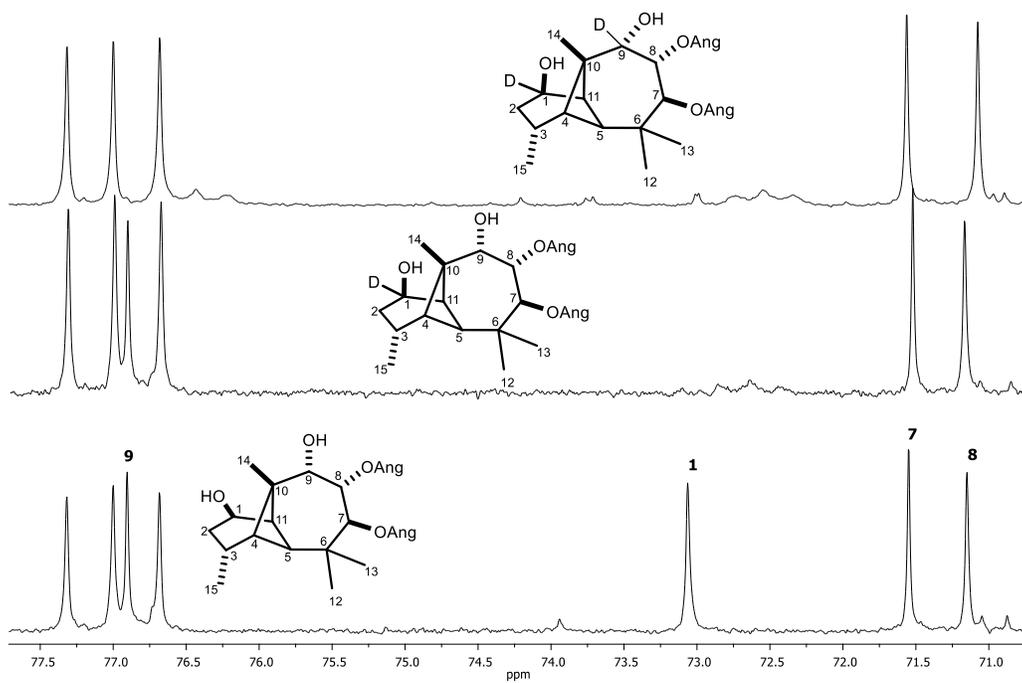


Figura 36. Espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz, inferior rasteviol (**10**), centro rasteviol (**10-1-d**), superior rasteviol (**10-1,9-d₂**).

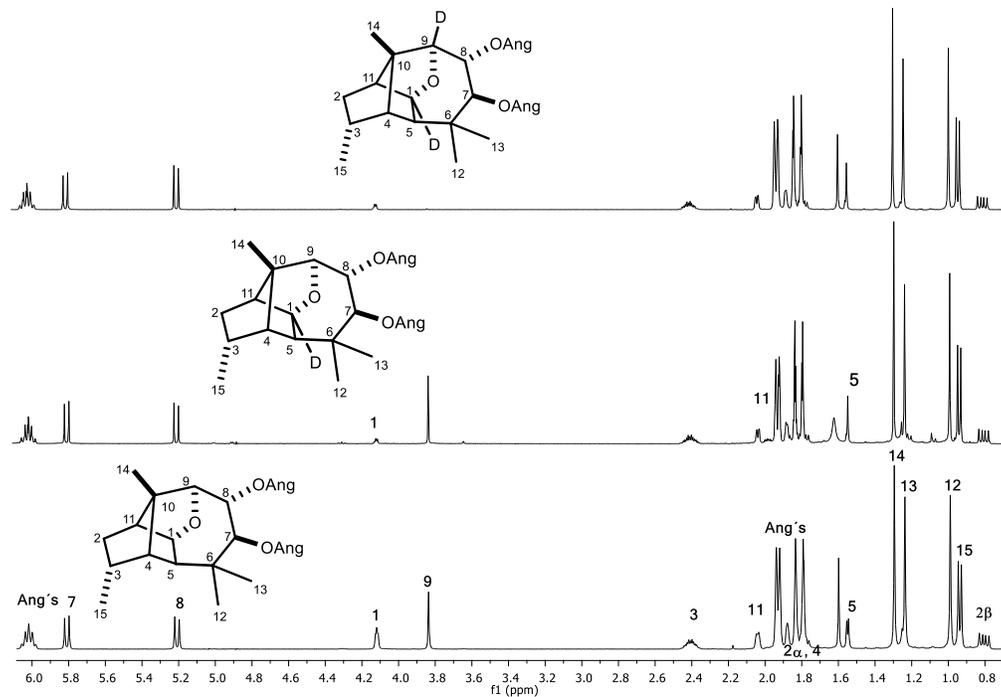


Figura 37. Espectros de RMN- ^1H a 400 MHz, inferior epoxijiquilpano (11), centro epoxijiquilpano (11-1-d), superior epoxijiquilpano (11-1,9-d₂).

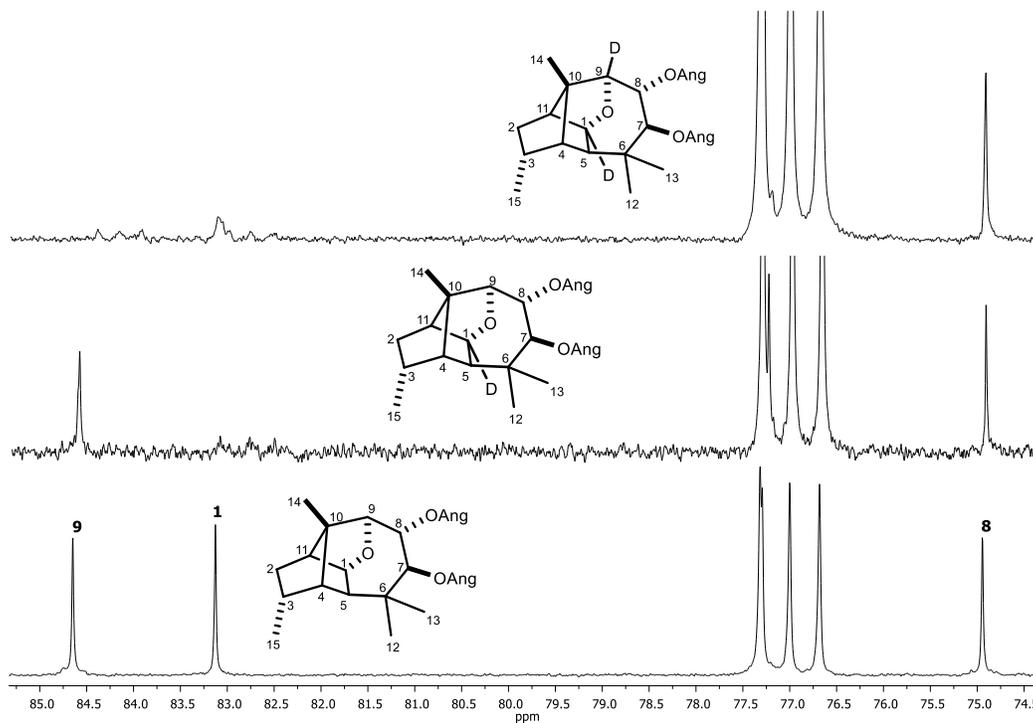


Figura 38. Espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz, inferior epoxijiquilpano (11), centro epoxijiquilpano (11-1-d), superior epoxijiquilpano (11-1,9-d₂).

En el caso de **14**, las comparaciones se muestran en las figuras **39**, donde se observa que para **14-1-d** la señal de H-1 en δ 4.28 disminuye y el cambio de multiplicidad de H-5 en δ 2.08 de una doble de doble ($J = 7.9, 4.1$ Hz) en **14**, a una doble ($J = 4.1$ Hz) en **14-1-d**, en RMN- ^{13}C la intensidad de la señal disminuye en δ 75.7 (figura **40**). En **14-1,9-d₂** es evidente la desaparición de H-9 en δ 2.57 y C-9 en δ 43.2.

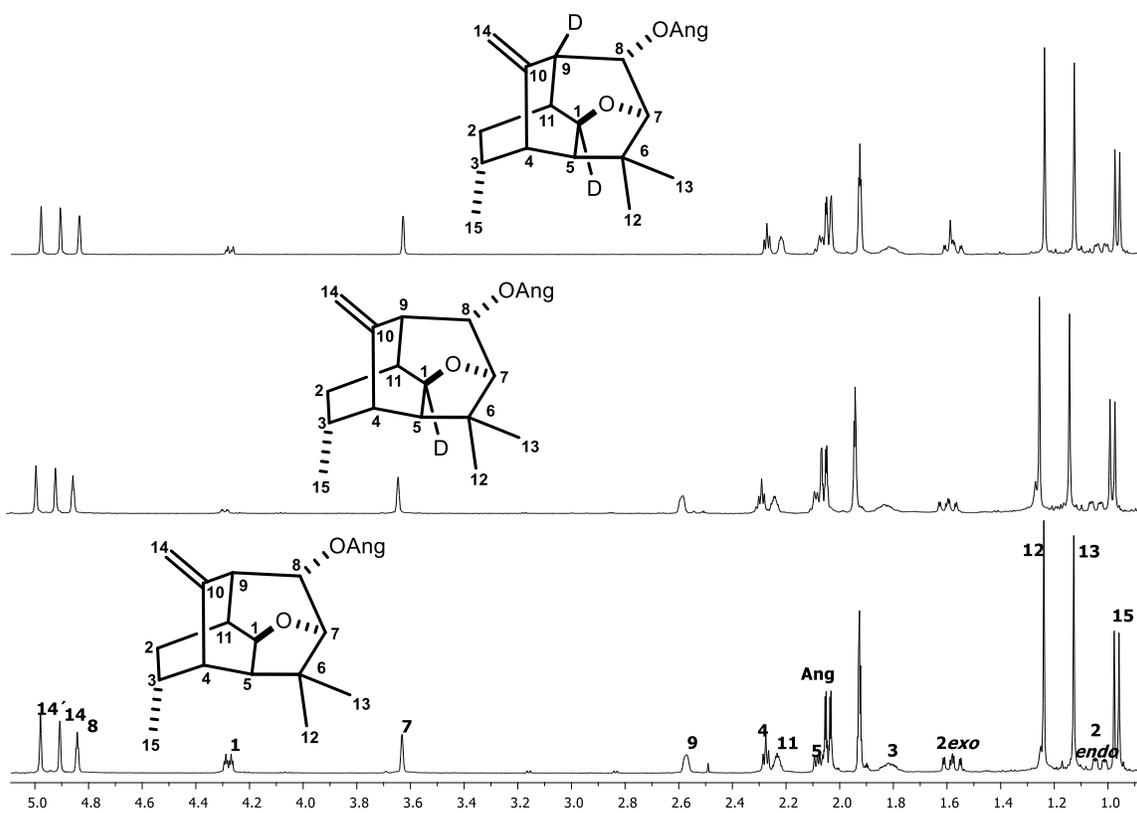


Figura 39. Espectros de RMN- ^1H a 400 MHz, inferior zamorano (**14**), centro zamorano (**14-1-d**), superior zamorano (**14-1,9-d₂**).

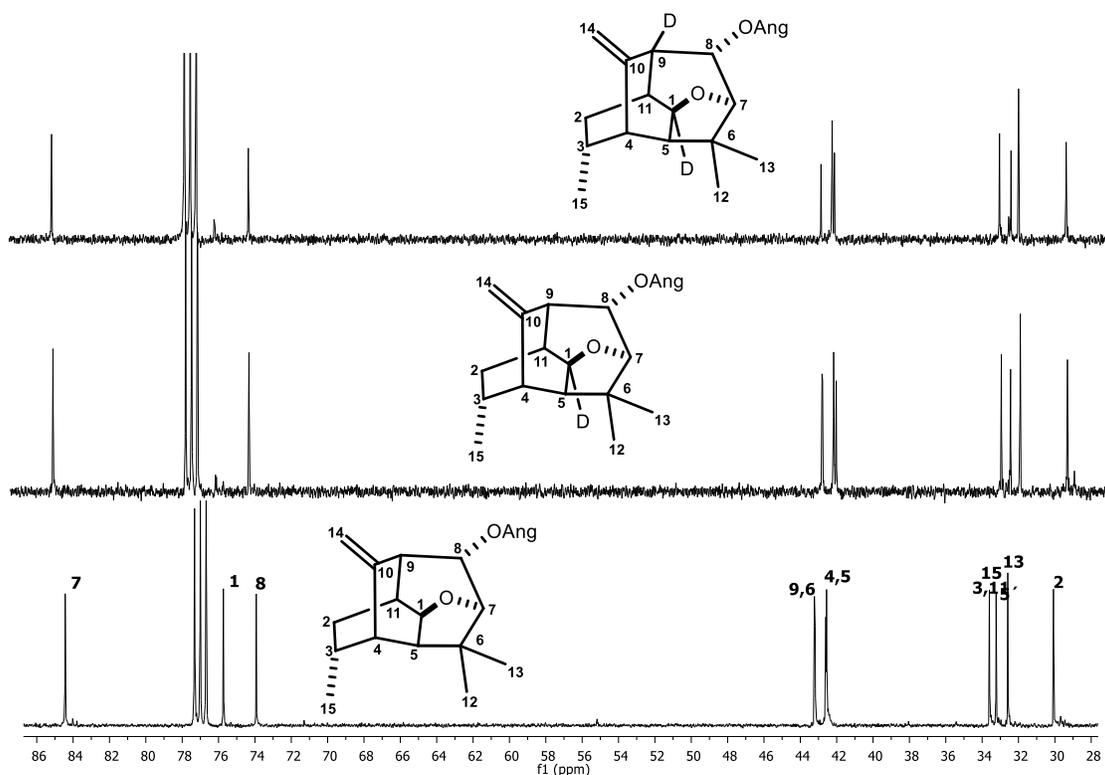


Figura 40. Espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz, inferior zamorano (**14**), centro zamorano (**14-1-d**), superior zamorano (**14-1,9-d₂**).

Para **17**, las comparaciones mostradas en la figura **41**, revelan para **17-1-d** la disminución de la señal en δ 1.84 (da, $J = 12.5$ Hz) para H-1 $_{endo}$, en δ 1.57 (d, $J = 11.7$ Hz H-11 $_{endo}$), en δ 1.46 (dq, $J = 12.5, 2.9$ Hz, H-1 $_{exo}$), y en δ 1.27 (dq, $J = 11.7, 2.9$ Hz, H-11 $_{exo}$). Consistentemente el espectro de RMN- ^{13}C (figura **42**) **17-1-d** muestra disminución en la intensidad para C-1, C-2 y C-11 en δ 39.9, 41.7 y 41.5 respectivamente, evidenciando un *scrambling* en estas posiciones lo que sugiere que en los mecanismos de reacción propuestos (Esquema **5**), los cationes norbonilo no clásicos parecen estar involucrados en las estructuras **A⁺**, **G⁺** y **H⁺**. El Esquema **7**, ilustra el marcaje del deuterio en la formación de **17-1-d**, **17-2-d** y **17-11-d** debido al *scrambling*. Todas las estructuras incluidas, contienen un fragmento del norbonilo, los carbonos cabeza de puente son: C-1 y C-4 en los cationes **A⁺** y

G⁺; C-2 y C-4 en **H⁺** y **N⁺**; C-4 y C-11 en los cationes **B⁺** y **L⁺**. Así los carbocationes **A⁺-1-d**, **G⁺-1-d** y **H⁺-1-d** están marcados en C-1 y nos llevan a **17-1-d**. Para la formación de **17-2-d** (Esquema 9), el marcaje isotópico en C-1 en el carbocatión **N⁺-1-d** y **L⁺-1-d** (ruta c), un desplazamiento de hidruro 1,3-*endo,endo* genera el catión **B⁺-2-d**, de esta manera el deuterio pasa a la posición C-2 en **A⁺-2-d**, y **H⁺-2-d**, para obtener **17-2-d**. La formación de **17-11-d** (ruta b) nos lleva a los cationes **B⁺-1-d**, **L⁺-1-d**, y **N⁺-1-d** donde ocurre un desplazamiento de hidruro 1,3-*endo,endo* de C-1 a C-11 para dar el carbocatión **H⁺-11-d** y finalmente el compuesto **17-11-d**. Por otro lado **17-1,9-d₂** muestra la desaparición de H-9 en δ 3.55 y la disminución de C-9 en δ 85.7 y de C-1 en δ 39.9.

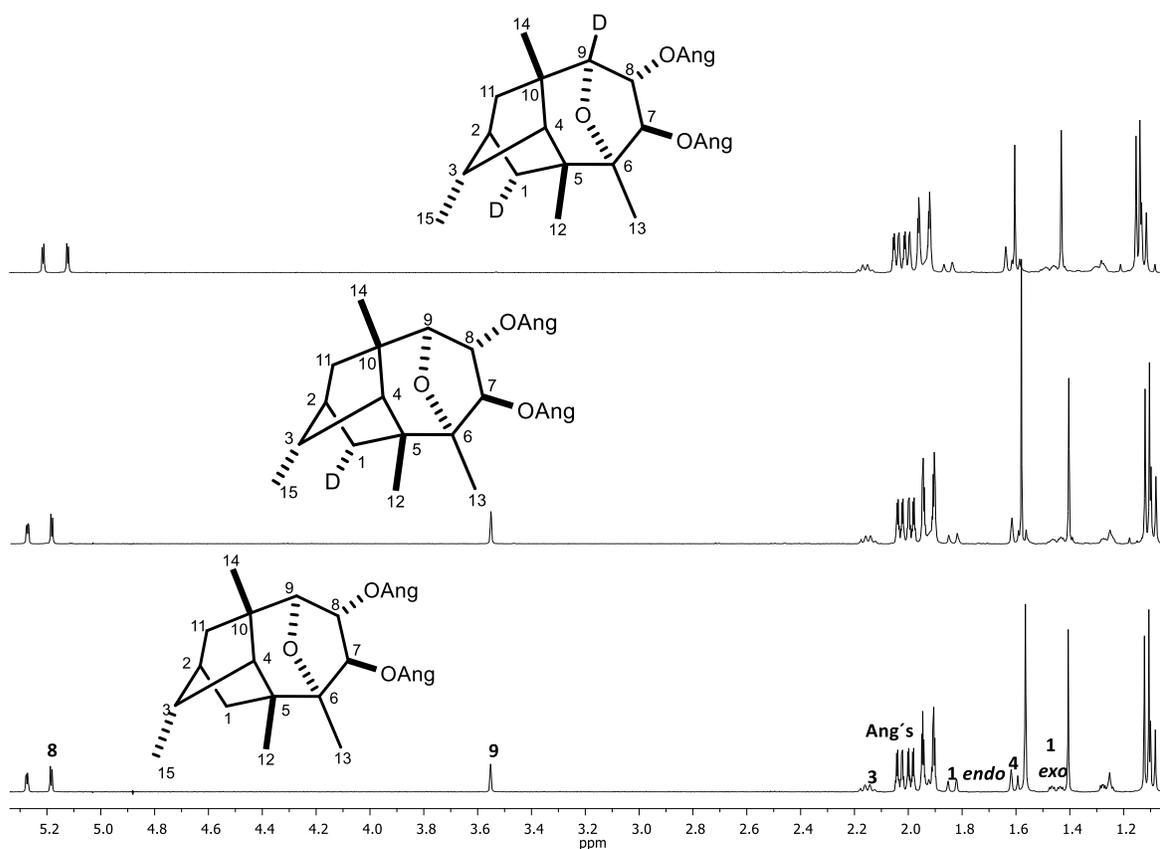


Figura 41. Espectros de RMN-¹H a 400 MHz, inferior janitziano (**17**), centro janitziano (**17-1-d**), superior janitziano (**17-1,9-d₂**).

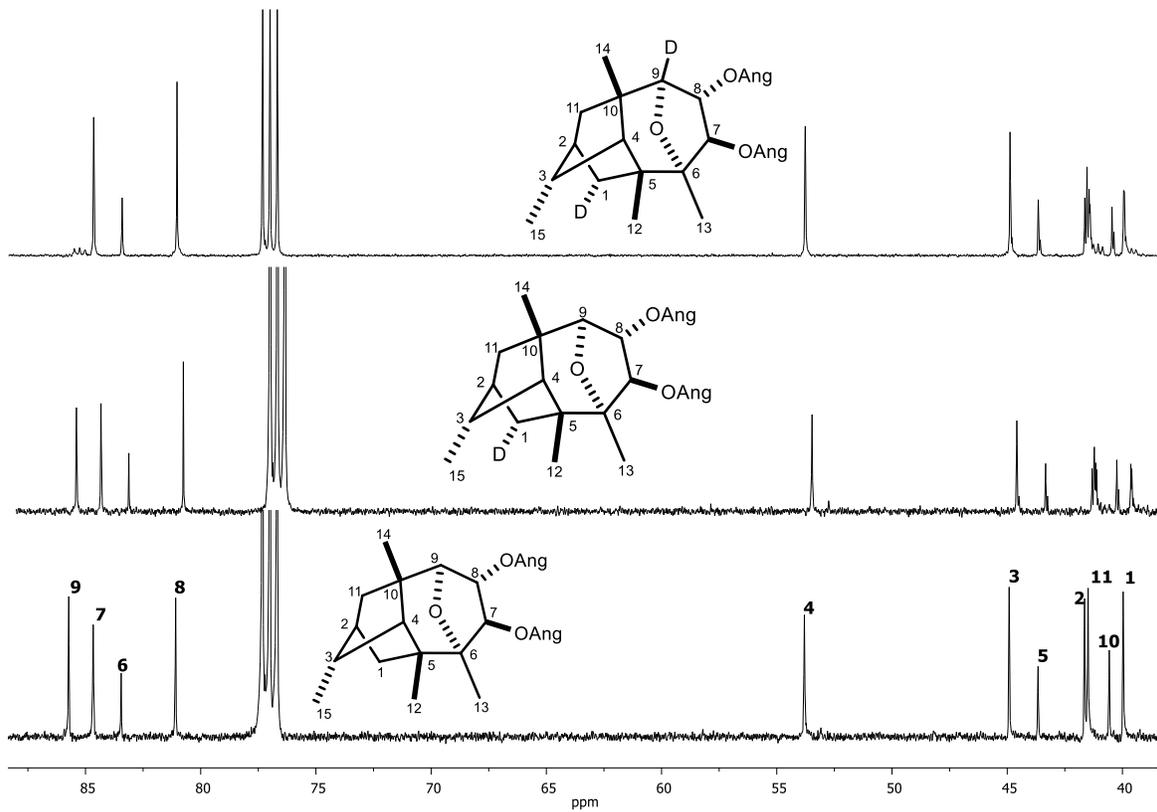
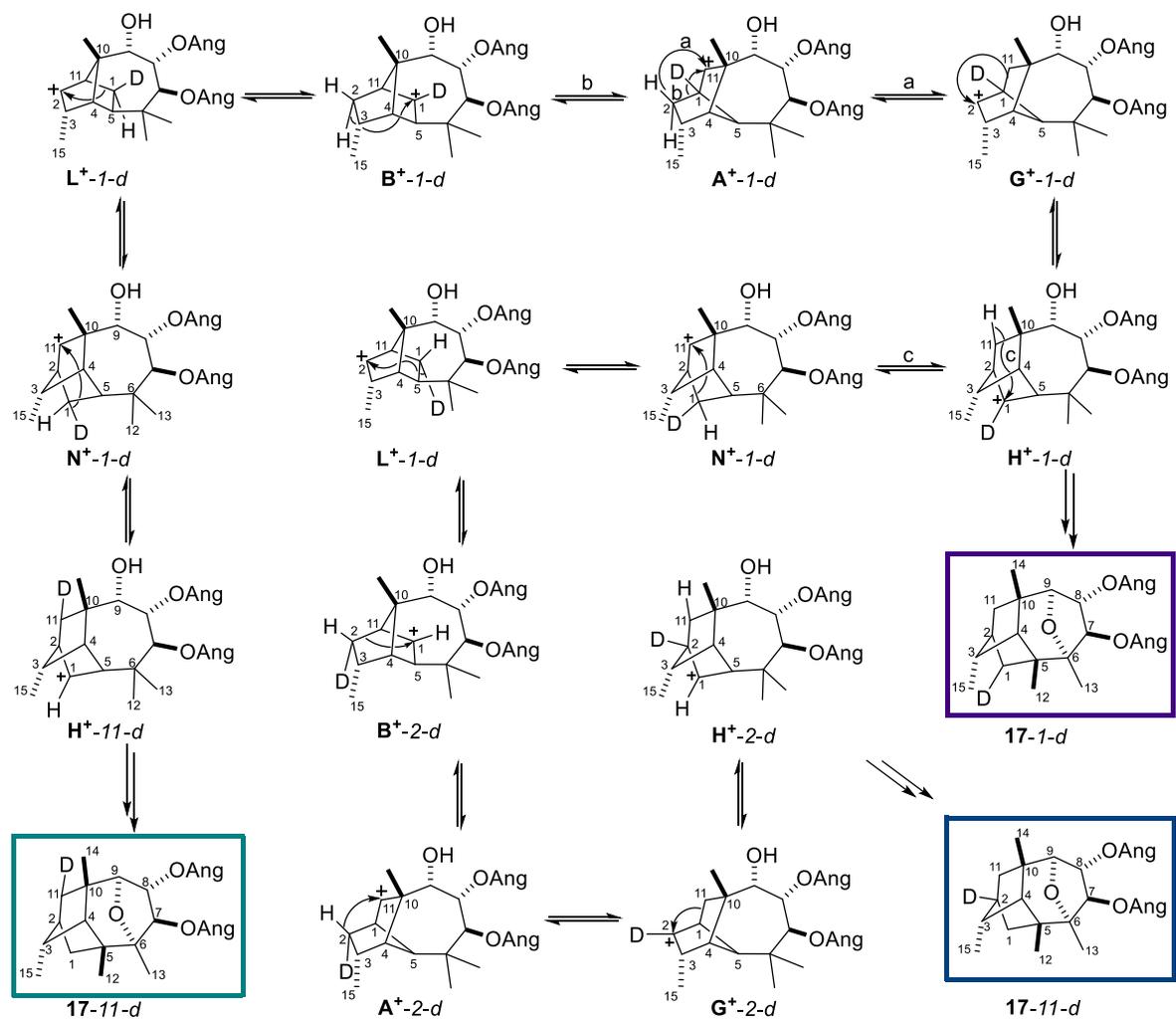


Figura 42. Espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz, inferior Janitziano (**17**), centro Janitziano (**17-1-d**), superior Janitziano (**17-1,9-d₂**).



Esquema 9. Mecanismo de reacción para la formación de 17-1-d, 17-2-d y 17-11-d, en donde se observan los cambios del marcaje isotópico debido al scrambling.

Para **19**, las comparaciones en sus espectros de RMN-¹H (figura **43**) muestran la intensidad de la señal y el cambio de multiplicidad en δ 1.72 para H-5 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz) en **19**, ahora una señal doble ($J = 7.5$ Hz) en **19-1-d**. La señal en **19** en δ 1.43 es una doble de doble ($J = 12.7, 9.8$ Hz) para H-1 *endo* pasa a una doble ($J = 10.6$ Hz) en **19-1-d**. En su espectro de RMN-¹³C (figura **44**) se muestra la disminución de la señal de C-1 en δ 32.7.

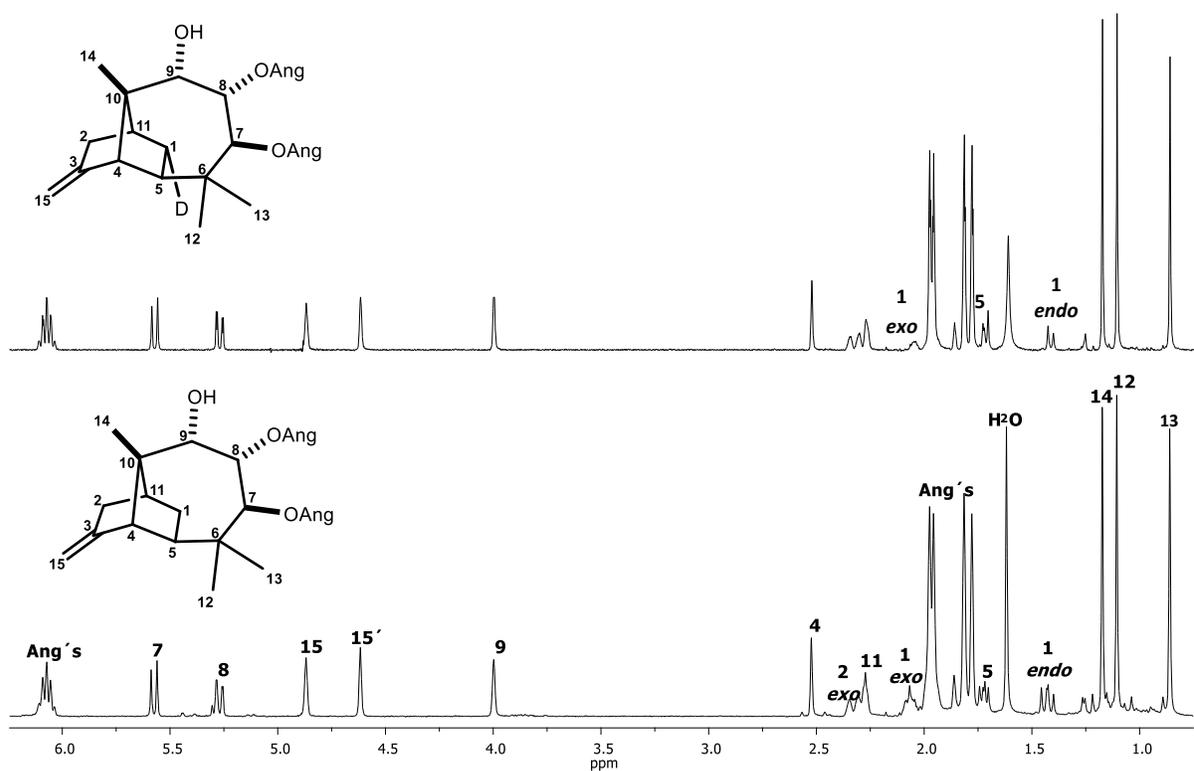


Figura 43. Espectros de RMN-¹H a 400 MHz, inferior jiquilpano (**19**), superior jiquilpano (**19-1-d**).

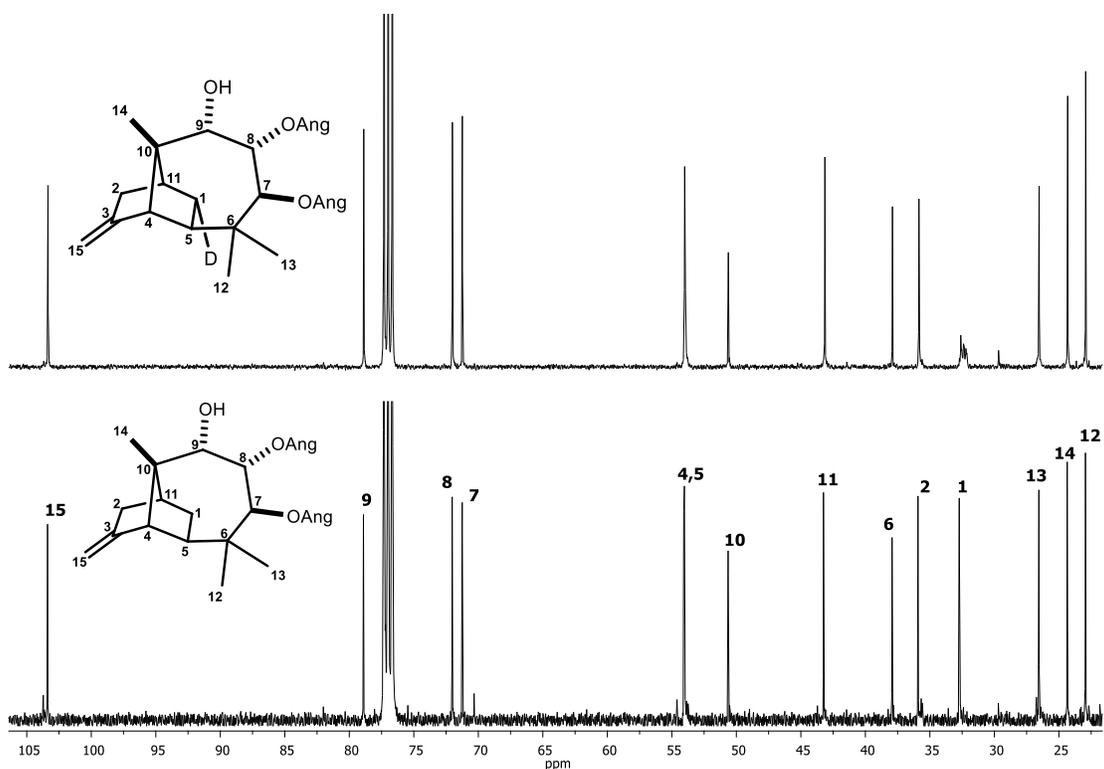


Figura 44. Espectros de RMN-¹³C a 100 MHz, inferior jiquilpano (**19**), superior jiquilpano (**19-1-d**).

Para **21**, las comparaciones se muestran en la figura **45**, revelan los cambios en la intensidad de la señal en δ 1.47 (da, $J = 9.7$ Hz) y el cambio de multiplicidad en **21** a una simple para **21-1-d** así como la disminución de la señal de C-1 en δ 35.4. Cuando los espectros de **21-1,10-d₂** se compararon con los de **21**, fue evidente la desaparición de la señal asignada a H-10 en δ 1.75, así como una disminución sustancial de C-10 en δ 59.3 (figura **46**) de acuerdo con el mecanismo representado en el Esquema **6**.

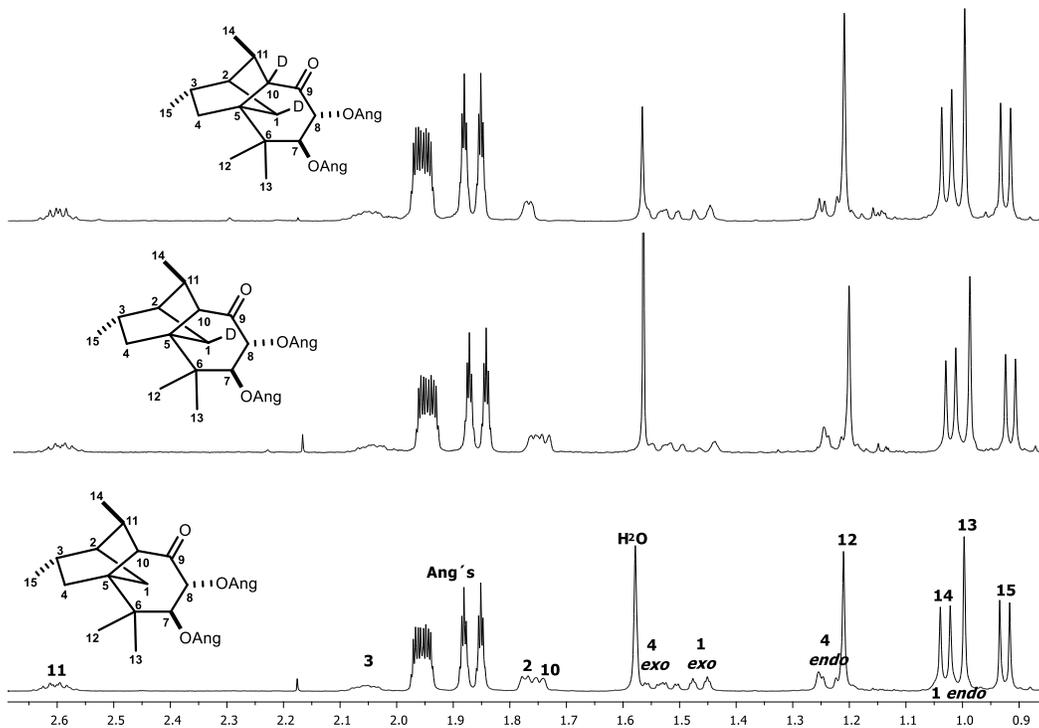


Figura 45. Espectros de RMN-¹H a 400 MHz, inferior iratziona (**21**), centro iratziona (**21-1-d**), superior iratziona (**21-1,9-d₂**).

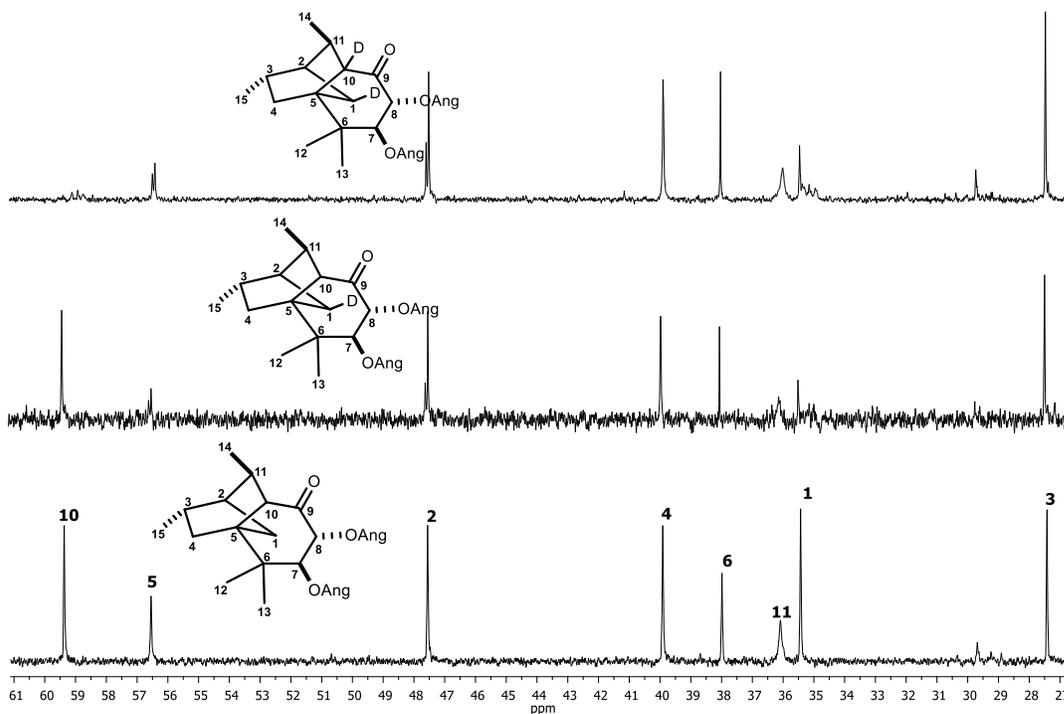


Figura 46. Espectros de RMN-¹³C a 100 MHz, inferior iratziona (**21**), centro iratziona (**21-1-d**), superior iratziona (**21-1,9-d₂**).

Para el compuesto **26**, las comparaciones de **26-1-d** se muestran en el espectro de RMN-¹³C (figura 47) donde se observa claramente la disminución de la señal C-1 asignada en δ 32.7

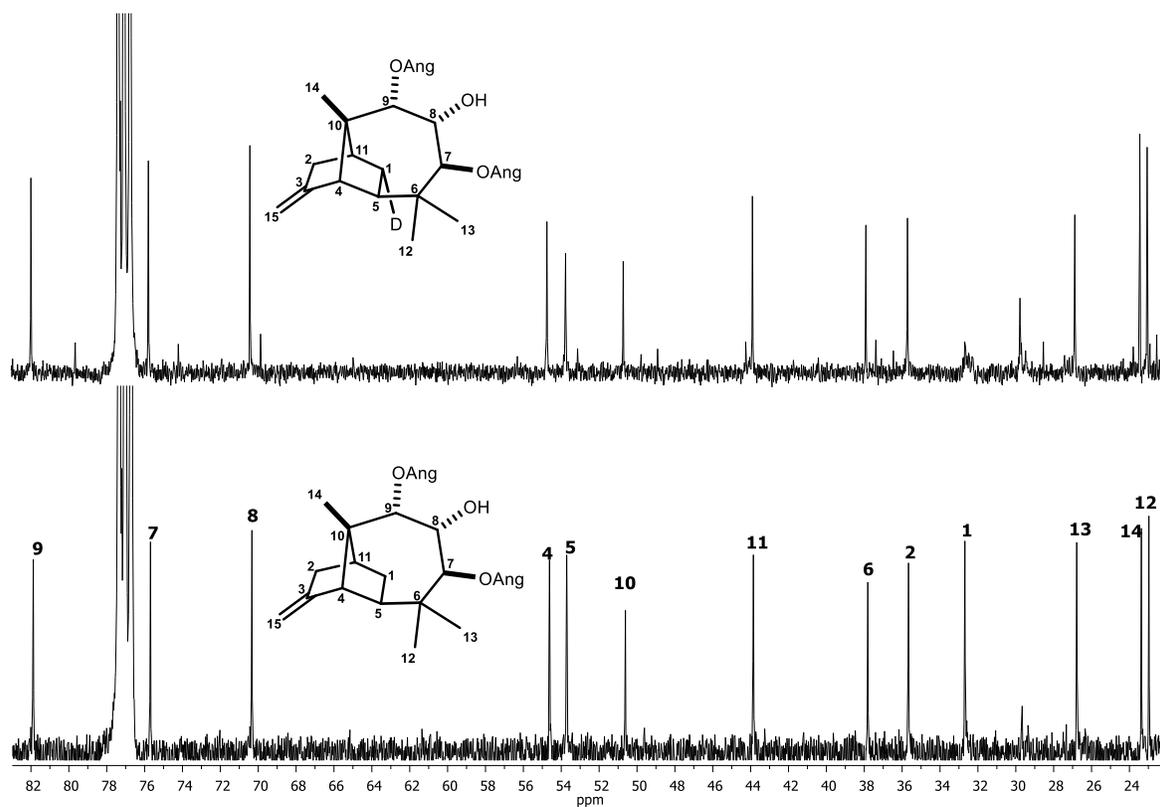


Figura 47. Espectros de RMN-¹³C a 100 MHz, inferior jiquilpano (**26**), superior jiquilpano (**26-1-d**).

5.6. OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS ANÁLOGOS 27

Se dicen análogos del rasteviol por que la estructura es similar a la del rasteviol (**10**) diferenciándose en los ésteres que se encuentran en la posición C-7 y C-8 de ser angelóilos en el rasteviol (**10**) son sustituidos por acetilos (figura **48**). Una de las finalidades de realizar los análogos es obtener los mismos compuestos para ver si podemos lograr, aumentar los rendimientos y poder observar la estabilidad de los compuestos obtenidos.

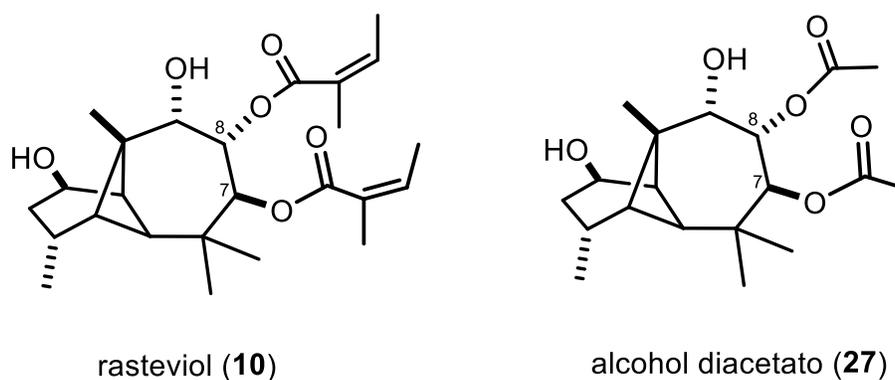
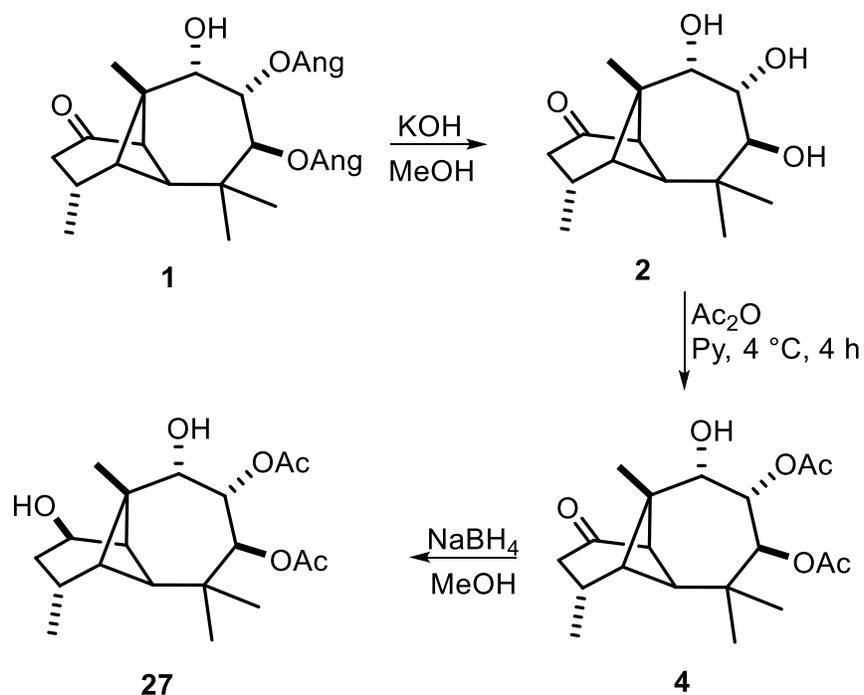


Figura 48. Comparación del rasteviol (**10**) con su análogo alcohol diacetato (**27**).

De esta manera se procedió a preparar la triolona (**2**) partiendo de la rasteviona (**1**), seguido de una acetilación selectiva, reducir el carbonilo en C-1 y obtener el alcohol, diacetato (**27**) (Esquema **10**).



Esquema 10. Secuencia de reacciones para la obtención del análogo, alcohol diacetato (**27**).

El alcohol diacetato (**27**) se redujo con NaBH₄ en MeOH en baño de hielo durante 15 minutos, fue un sólido blanco de pf. 140–142 °C con fórmula molecular C₁₉H₃₀O₆ dio (HRESIMS) *m/z* 361.2197 (calc. para M + Li⁺. 361.2197). Las señales más características en RMN-¹H (figura **49**) fueron las bases de los acetatos H-7 en δ 5.35 (d, *J* = 11.5 Hz), y H-8 en δ 5.23 (dd, *J* = 11.2, 2.5 Hz), H-1 en δ 4.37 (ddd, *J* = 9.4, 3.7, 2.5 Hz), los metilos de los acetatos en δ 2.07 y 2.06, en la región de los metilos Me-14, Me-12 y Me 13 en δ 1.31, 0.97 y 0.90 respectivamente, Me-15 en δ 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz). El resto de las señales se mantuvieron sin cambio.

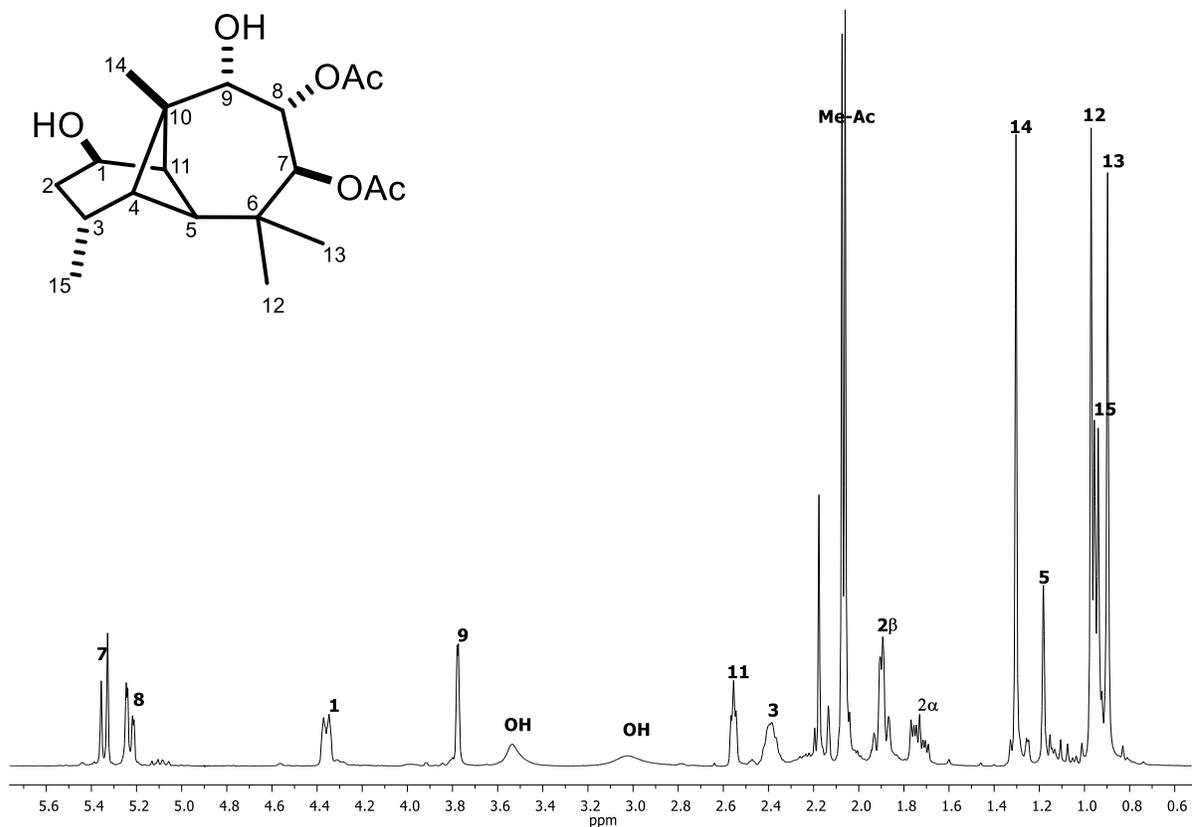


Figura 49. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **27** en CDCl_3 .

5.6.1. REORDENAMIENTO DEL ALCOHOL DIACETATO (**27**), AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE TRANSPOSICIÓN **5**, **28**, **29**, **30**, **31**, **32**, **34** y **35**

Una vez caracterizado el alcohol diacetato se procedió a realizar el reordenamiento bajo las mismas condiciones de **10**. Donde se obtuvo un aceite de color amarillo oscuro, procediendo a realizar un columna empacada de gel de sílice 70-230 Mesh eluyendo en polaridades ascendentes de hexanos-AcOEt, se juntaron las siguientes fracciones 28-56, 57-63, 64-76 y 77-100. Se tomaron las fracciones 28-56 (200 mg) llevándola a recromatografía en 70 cm de gel de sílice 400-800 Mesh en una columna de 1 cm de diámetro, eluyendo con polaridades

ascendentes de hexanos–AcOEt, en la polaridad 90:10 se obtuvo **28** (25 mg, 16%), **29** (10 mg, 6%), **30** (13 mg, 7%) y **31** (70 mg, 37%). Se tomaron las fracciones 57–76 (170 mg) y se llevaron a su separación y purificación en 70 cm de gel de sílice 400–800 en 1 cm de diámetro eluyendo en polaridades ascendentes de hexanos–AcOEt, en la polaridad de 90:10, se obtuvo **5** (27 mg, 17%) y en la polaridad 80:20 se obtuvo **32** (30 mg, 19%). De las fracciones 77–100 (220 mg) se recromatografió en 70 cm de gel de sílice 400–800 Mesh eluyendo en polaridades ascendentes de hexanos–AcOEt en la polaridad 80:20 se obtuvo **34** (63 mg, 30%) y en la polaridad 70:30 se obtuvo **35** (122 mg, 58%).

5.6.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS Y DERIVADOS OBTENIDOS **5**, **28**, **29**, **30**, **31**, **32**, **34** y **35**

El compuesto **28** se obtuvo como un aceite incoloro con fórmula molecular $C_{17}H_{24}O_3$ que dio un ión en HRESIMS $[M]^+$ m/z 277.1798 (calc. para 277.1804) que correspondió ser la iratzienona acetato (figura **50**) las señales características de este compuesto en RMN– 1H son: el hidrógeno vinílico H-7 en δ 6.27, en δ 2.20 el Me del acetato Los hidrógenos metilénicos correspondientes a C-1 se observaron en δ 1.49 (dt, $J = 8.0, 2.7$ Hz) y 1.38 (dq, $J = 9.9, 1.5$ Hz), mientras que los metilénos de C-4 aparecen en δ 1.44 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz) y δ 1.11 (dd sobrepuesta, $J = 12.5, 4.5$ Hz). Dos metilos secundarios en δ 1.19 y δ 0.95, así como dos metilos terciarios en δ 1.14 y δ 1.12 fueron observados.

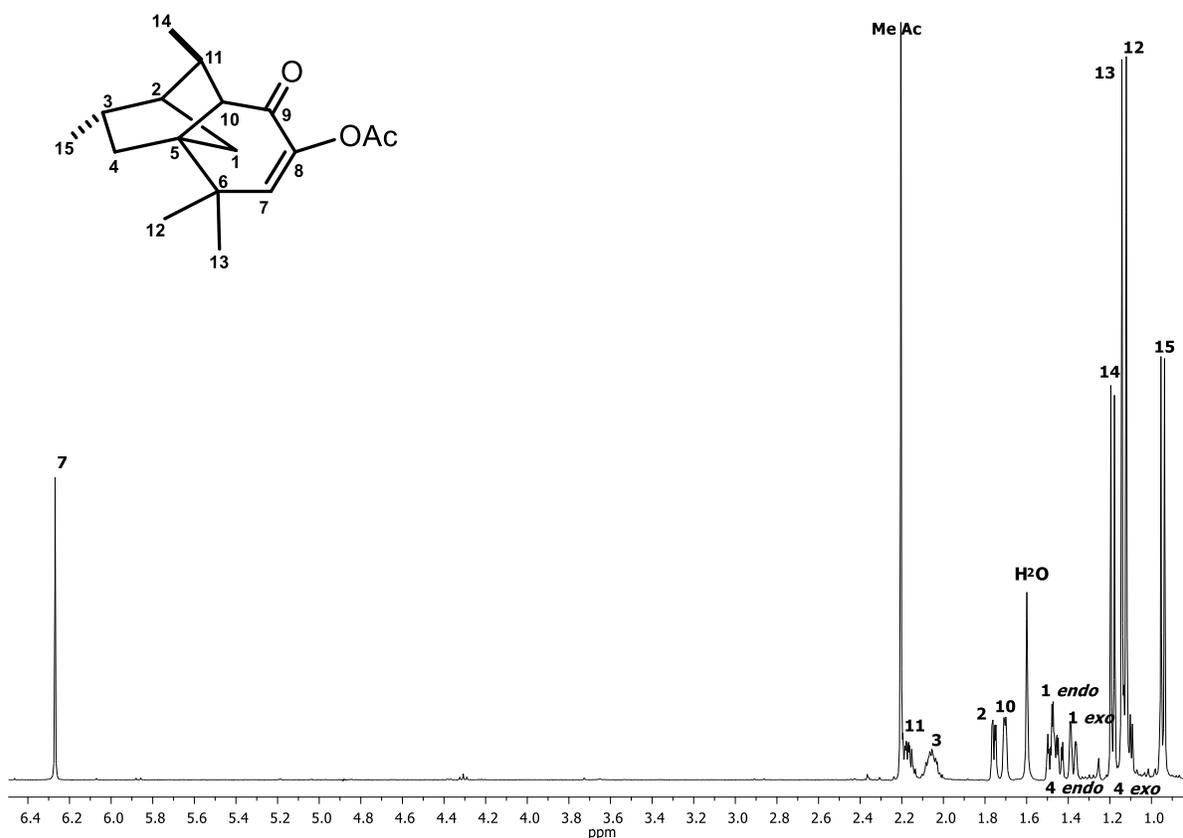


Figura 50. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **28** en CDCl_3 .

El compuesto **29**, fue el zamorano acetato, observándose señales características en RMN- ^1H (figura **51**) en δ 4.95 y 4.89 las señales del doble enlace exocíclico, la base del acetato H-8 en δ 4.76 (t, $J = 1.7$ Hz), H-1 en δ 4.27 (dt, $J = 7.9, 2.3$ Hz), el metilo del acetato en δ 2.11, el resto de las señales se mantuvieron sin cambio como el compuesto **14**.

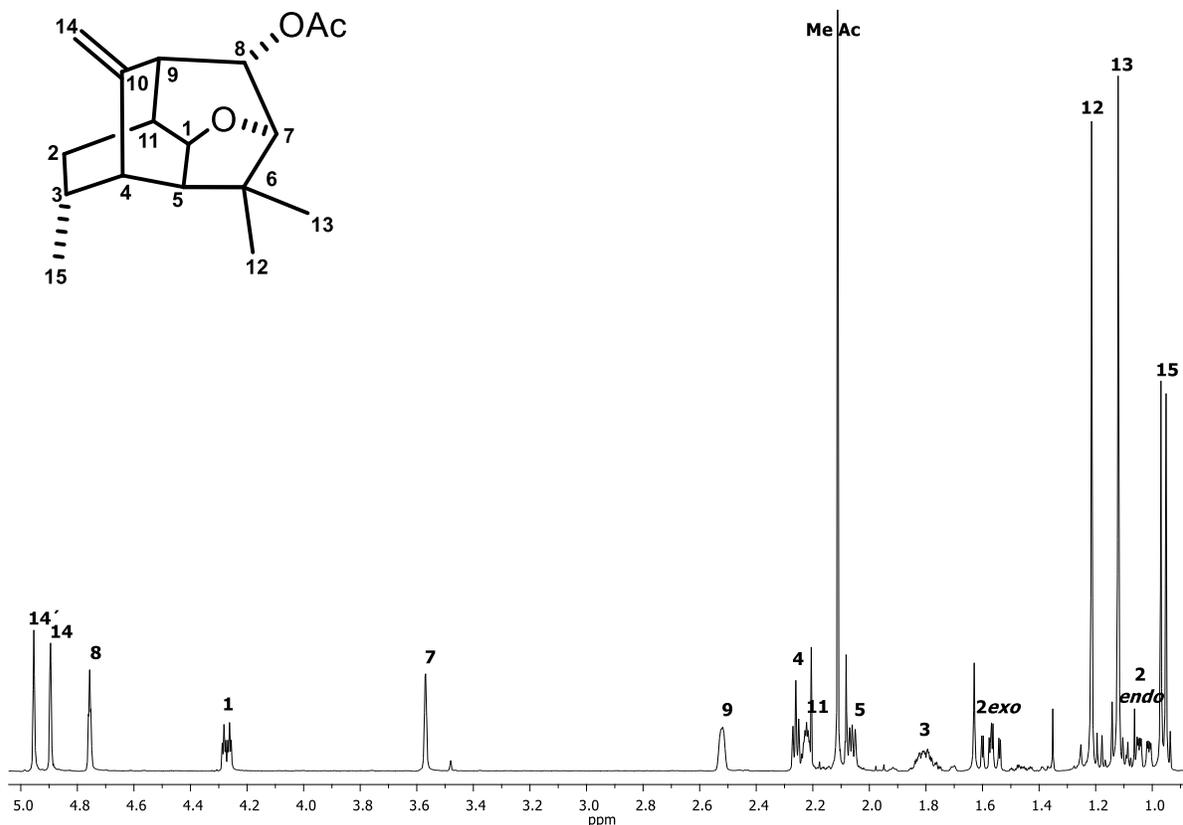


Figura 51. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de **29** en CDCl₃.

El compuesto **30** fue aislado como un aceite incoloro con peso molecular acorde a la fórmula C₁₉H₂₈O₅ observada por HRESIMS [M]⁺ ión en *m/z* 337.2011 (calc. para 337.2010). Correspondió ser la iratziona diacetato las señales características en su espectro de RMN-¹H (figura **52**) son: los hidrógenos geminales a ésteres en δ 5.33 (da, $J = 11.1$ Hz) y en δ 5.15 (d, $J = 11.6$ Hz), los hidrógenos base de los metilos secundarios H-11 en δ 2.56 (m) y H-3 en δ 2.04 (m), los metilos de los acetatos en δ 2.10 y 2.14. Los hidrógenos metilénicos correspondientes a C-1 se observaron en δ 1.44 (dt, $J = 10.3, 1.9$ Hz) y 0.98 (sobrepuesta), mientras que los metilénos de C-4 aparecen en δ 1.50 (ddd, $J =$

12.6, 8.7, 2.3 Hz) y 1.23 (dd, $J = 9.2, 7.0$ Hz). Dos metilos secundarios en δ 1.02 y 0.92, así como dos metilos terciarios en δ 1.16 y δ 0.97 fueron observados.

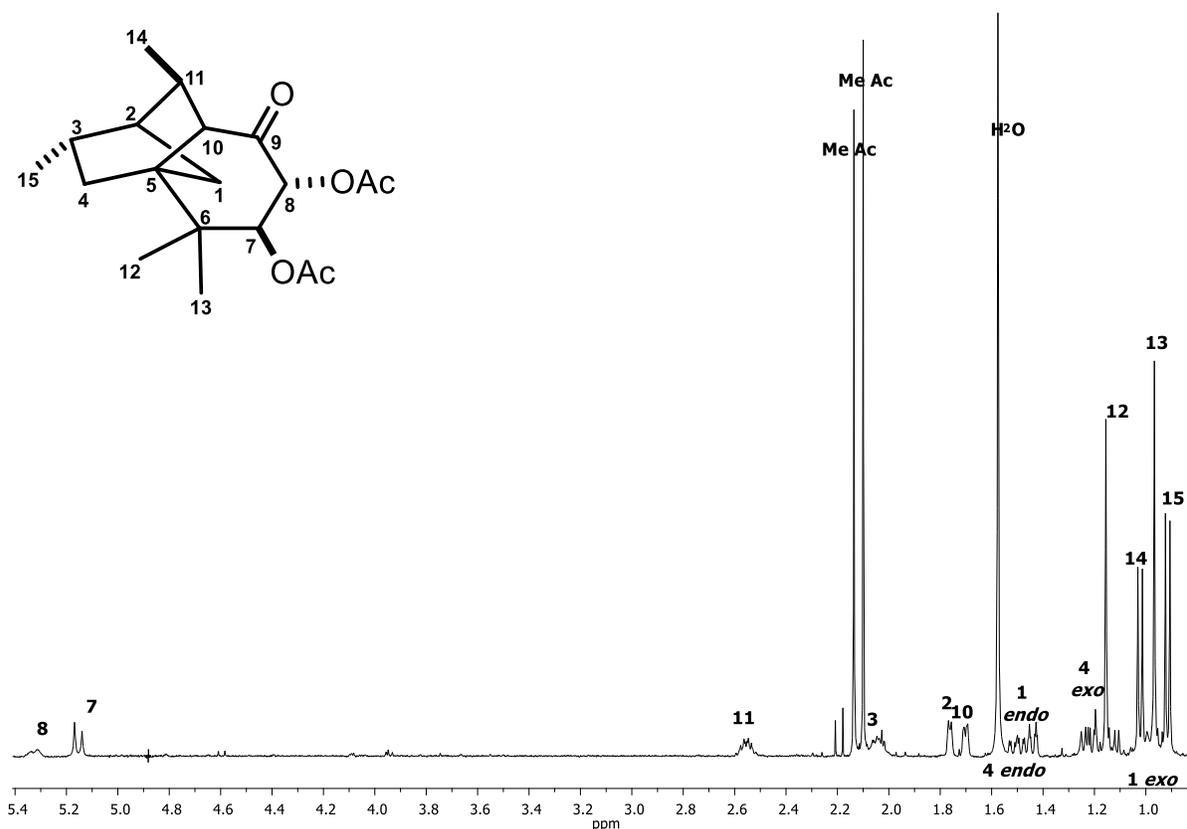


Figura 52. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **30** en CDCl_3 .

El compuesto **31** fue un aceite incoloro con fórmula molecular de $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$ HRESIMS $[\text{M} + \text{Li}]^+ m/z$ 343.2087 (cálc. para 343.2091), siendo el epoxijquilpano diacetato, las señales características en su espectro de RMN- ^1H (figura **53**) son: los hidrógenos base de ésteres H-7 en δ 5.62 (d, $J = 9.8$ Hz), H-8 en δ 5.07 (d, $J = 9.7$ Hz), los hidrógenos que forman el puente etéreo H-1 y H-9 en δ 4.09 (t, $J = 3.1$ Hz), y δ 3.77 respectivamente, en δ 2.04 y δ 2.03 los Me-Ac, tres metilos terciarios en δ 1.24, 1.19 y 0.95 asignados para Me-14, Me-13 y Me-12 y un metilo secundario en δ 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz).

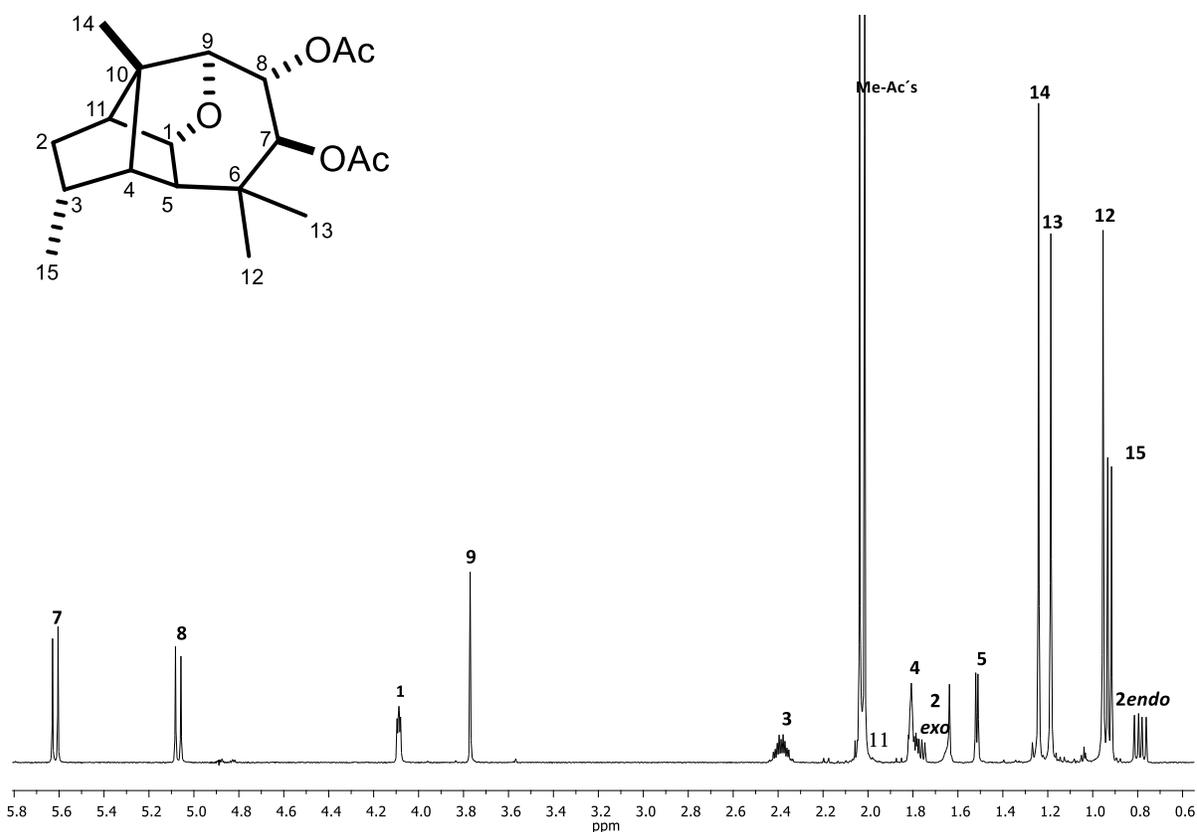


Figura 53. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **31** en CDCl_3 .

El compuesto **5** se obtuvo como un aceite incoloro. Sus datos por RMN- ^1H (figura **54**) mostraron señales de un doble enlace exocíclico en δ 5.22 y δ 5.11, los hidrógenos bases de ésteres H-8 en δ 4.96 (dd, $J = 9.7, 2.7$ Hz) y H-7 δ 4.91 (d, $J = 9.7$ Hz), metilenos α -carbonilo H-2 α en δ 2.71 (dd, $J = 16.9, 8.6$ Hz) y H-2 β δ 1.84 (dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz), dos metilos terciarios Me-12 y Me-13 en δ 1.05 y δ 0.95, un metilo secundario en δ 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz), de acuerdo a la literatura se trata del morelieno diacetato (**5**).²⁸

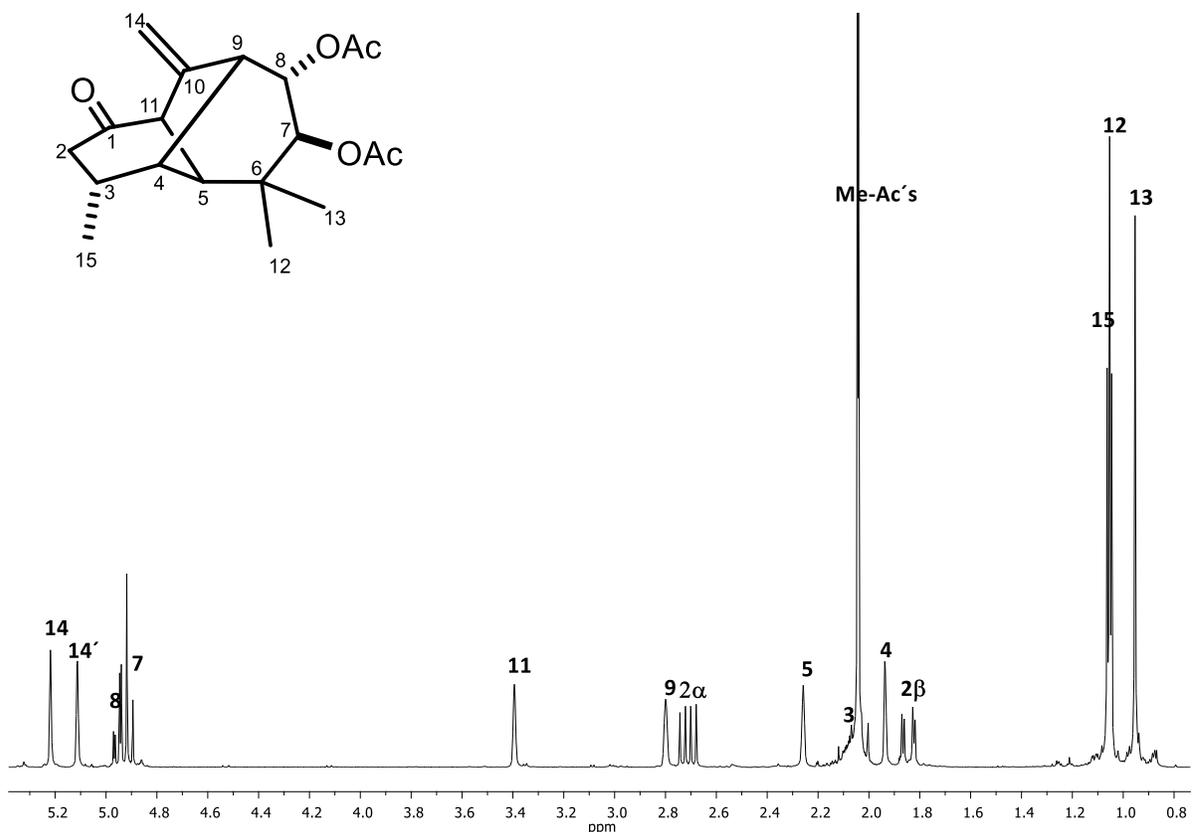


Figura 54. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **5** en CDCl_3 .

El compuesto **32** fue un aceite, cuyos datos de RMN- ^1H (figura **55**) dieron la siguiente información: señales base de los acetatos en δ 5.19 (d, $J = 10.2$ Hz) y en δ 4.99 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz), señales para un grupo metileno en δ 2.51 (dd, $J = 19.0, 7.8$ Hz) y en δ 1.92 (dd, $J = 19.0, 8.6$ Hz), se apreciaron 6 hidrógenos metínicos en δ 2.41 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz), δ 2.19 (sa), δ 2.11 (sa), δ 2.03 (m), δ 1.75 (q, $J = 7.1$ Hz), δ 1.71 (sa), dos metilos secundarios en δ 1.38 (d, $J = 7.5$ Hz) y δ 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz), y dos metilos terciarios en δ 1.05 y δ 0.94. Para la asignación estructural, se basó partiendo de la estructura del morelieno. Los acetatos al parecer no sufrieron cambios en el reordenamiento por lo que se asignó H-7 a δ 5.19 y H-8 a δ 4.99, esta señal en su espectro COSY (figura **56**) se observó una

correlación con el hidrógeno metínico en δ 2.19 por lo que se determinó a H-9, donde se observa una mancha de correlación en δ 2.03 asignándose a H-10 este hidrógeno base de metilo secundario nos ayuda para la asignación del metilo secundario en δ 1.38 asignándose al Me-14, continuando con H-10, nos lleva una mancha de correlación en δ 2.41 por lo que se asigna a H-11, asignando a H-5 en δ 2.11, correlacionando con H-4 en δ 1.71. Para la asignación de los metilenos y los metilos terciarios fue importante el NOESY (figura 57), que permitió la asignación del metileno H-2 β en δ 2.51, para la asignación de los metilos terciarios hay una mancha que está correlacionando con H-7 por lo que la señal en δ 0.94 se asignó al Me-13 y la correlación que hay entre H-8 en δ 1.05 se asigna al Me-12. Las asignaciones de los carbonos se hicieron en base a su espectro HETCOR (ver anexos). Sin embargo, con el fin de corroborar su estructura y obtener un compuesto que sea apto para su difracción de rayos X se procedió a realizar la hidrólisis con KOH en MeOH a reflujo obteniendo **33**, por recristalizaciones de acetona-etanol se obtuvieron unas placas de pf. 204–205 °C y fueron adecuados para su análisis por rayos X. (figura 58), correspondiendo con la estructura propuesta. Cabe mencionar que se ha obtenido en un trabajo previo la mezcla de las dihidrodiolonas epiméricas, con la estereoquímica beta del Me-15.⁷⁶

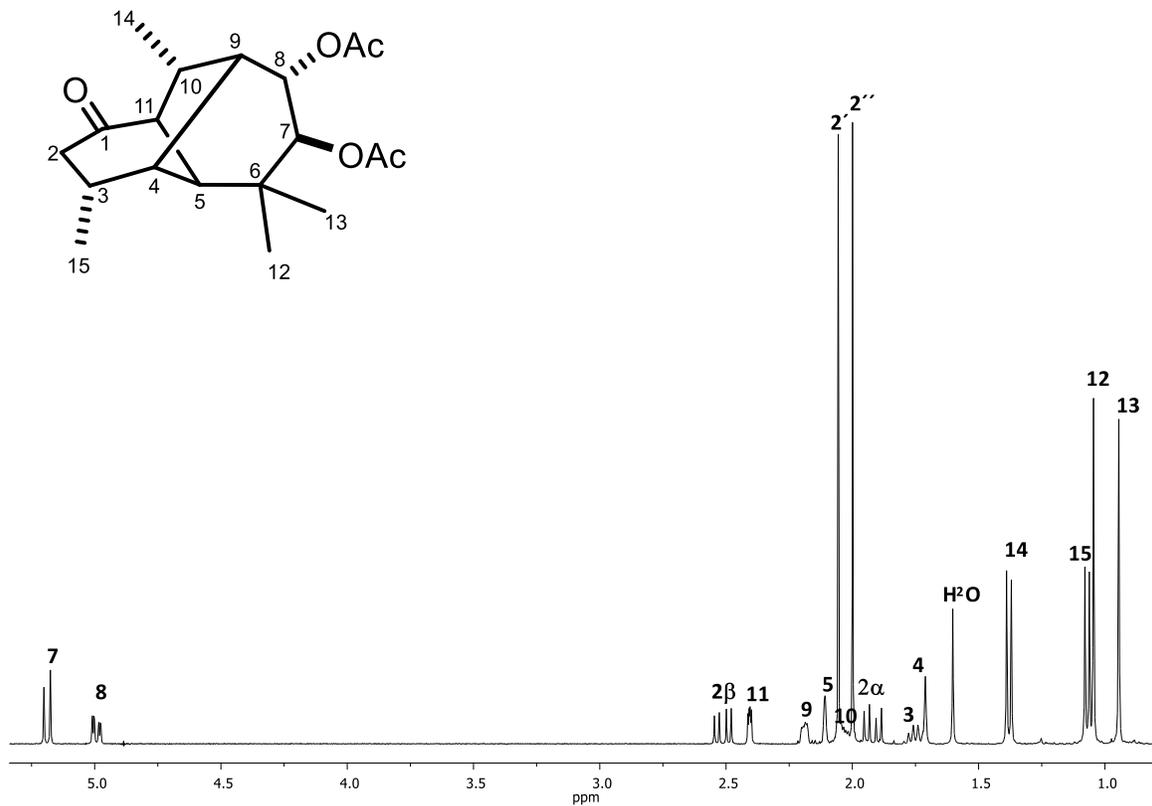


Figura 55. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **32** en CDCl_3 .

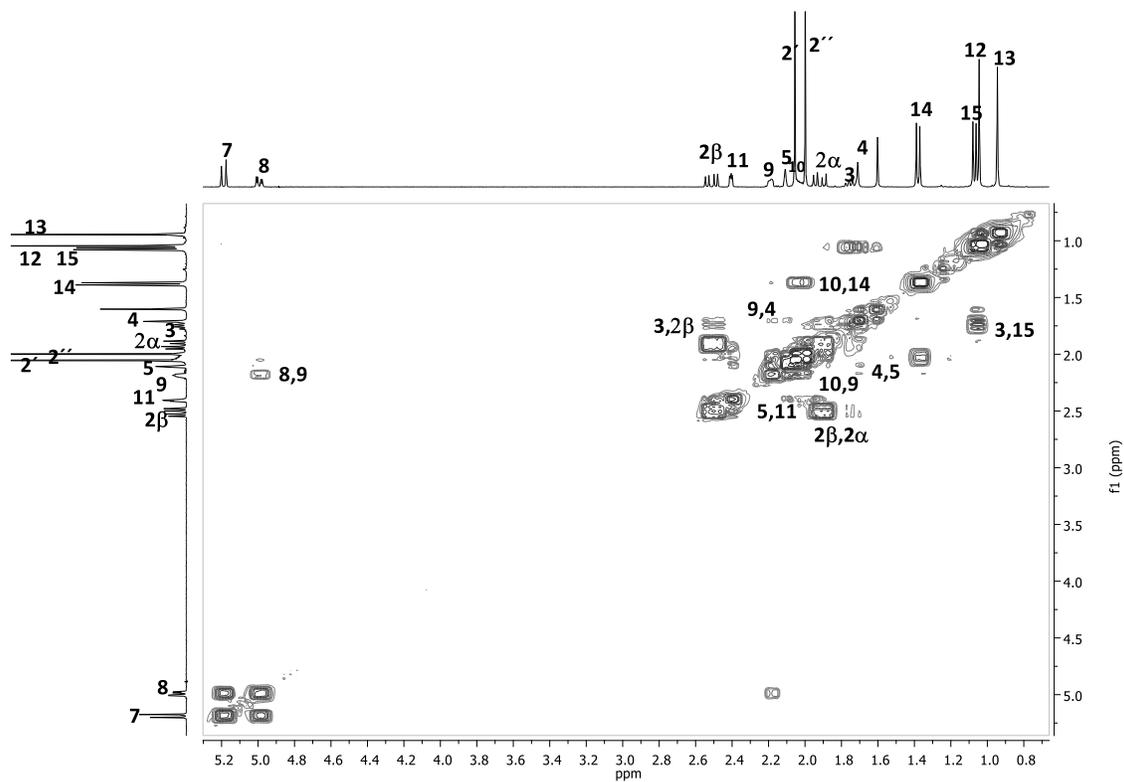


Figura 56. Espectro COSY de **32**.

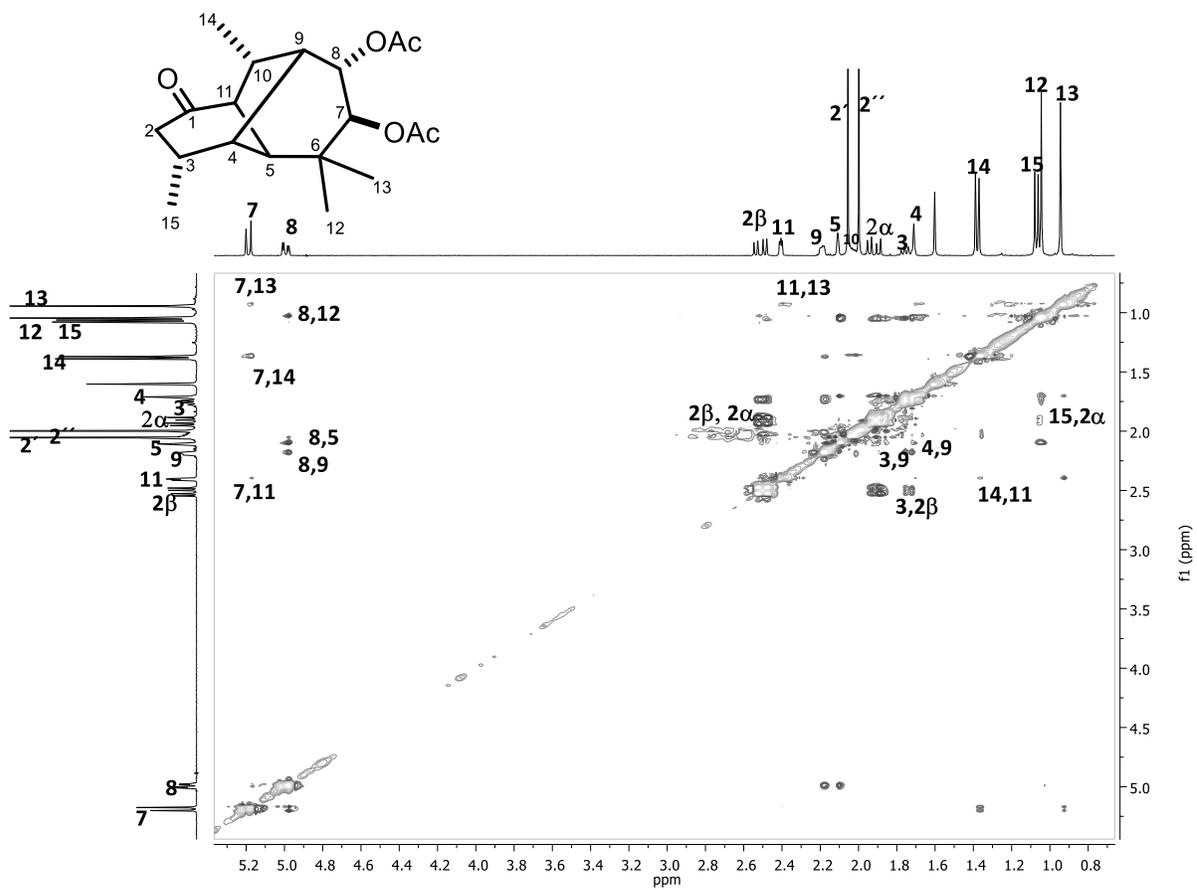


Figura 57. Espectro NOESY de 32.

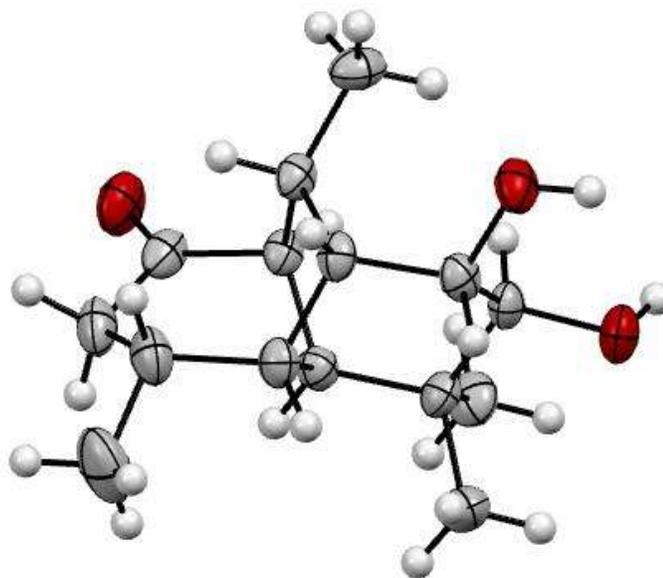


Figura 58. Estructura de rayos X de 33.

El compuesto **34** fue un sólido con fórmula molecular de $C_{19}H_{28}O_3$ dio HRESIMS una m/z $[M + Na]^+$ 359.1831 (calc. para 359.1829). Las señales características de RMN- 1H (figura **59**) fueron: los hidrógenos base de éster en δ 5.31 (d, $J = 2.4$ Hz), y en δ 5.16 (d, $J = 10.7$ Hz) un doble enlace exocíclico δ 4.85 (sa) y en δ 4.61 (sa), un oxhidrilo en δ 3.77 (td, $J = 9.7, 2.3$ Hz), se visualizaron tres metilos terciarios δ 1.20, δ 1.10 y δ 0.87. El compuesto fue comparado con **19** donde se observa una gran similitud excepto por las señales del grupo angelato, el COSY mostró correlación con las señales en δ 5.31 y 5.16 asignando el oxhidrilo a H-8. **34** fue recristalizado de acetona-hexanos logrando obtener unas agujas finas de pf. 123–125 °C, estos fueron aptos para su difracción por rayos X (figura **60**), donde se corrobora el oxhidrilo en la posición C-8, lo que implica que hubo una transesterificación.

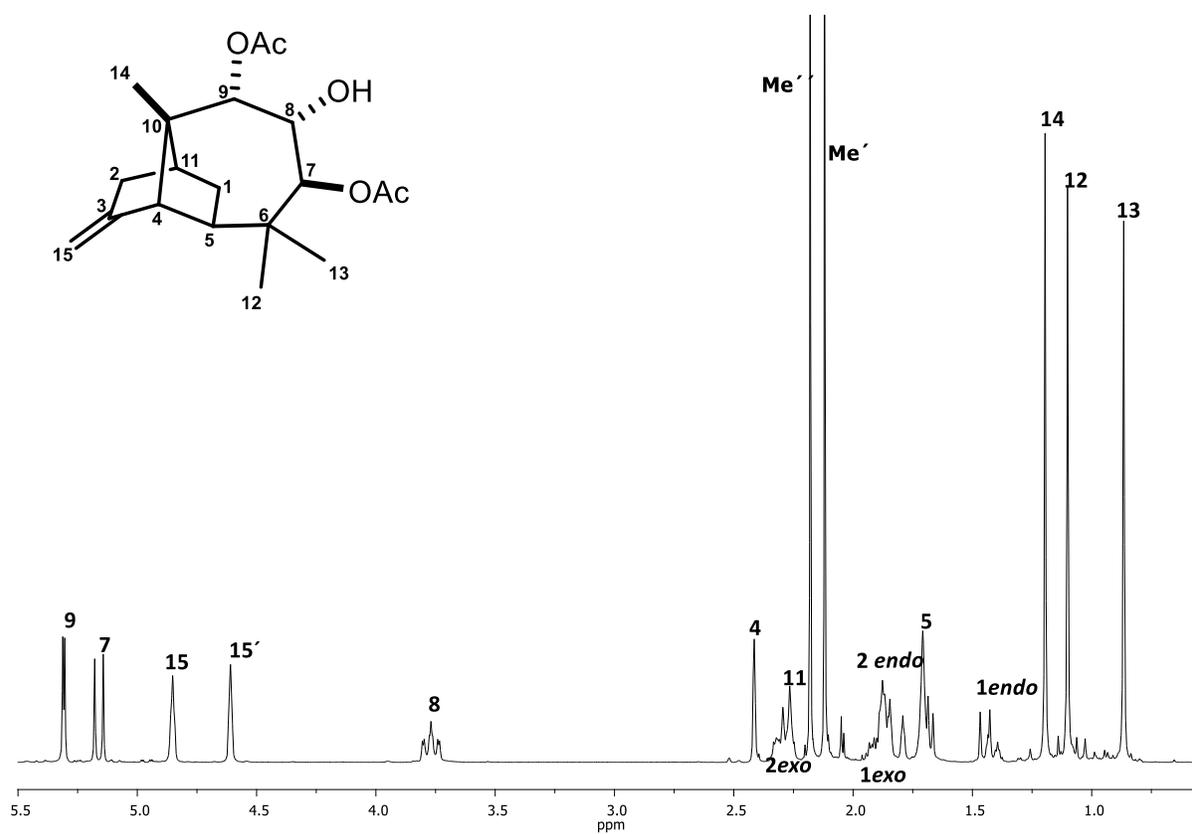


Figura 59. Espectro de RMN- ^1H a 300 MHz de **34** en CDCl_3 .

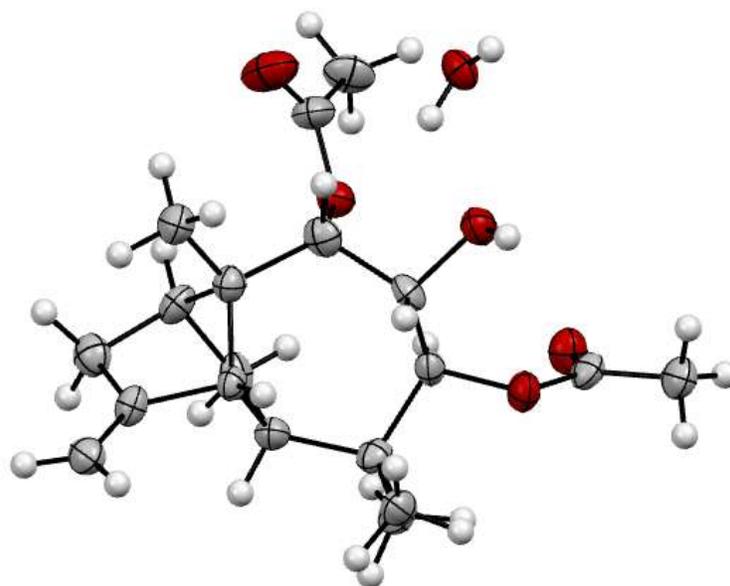


Figura 60. Estructura de rayos X de **34**.

El compuesto **35**, fue un aceite incoloro con fórmula molecular $C_{19}H_{28}O_5$ HRESIMS $[M + Li]^+$ m/z 343.2101 (calc. 343.2091). Los de datos de RMN- 1H (figura **61**) mostraron señales para un metileno exocíclico en δ 5.11 (sa) y δ 5.04 (sa), los hidrógenos base de acetato en δ 5.00 (d, $J = 9.6$ Hz) y δ 4.85 (dd, $J = 9.5$, 2.8 Hz), 4 hidrógenos metínicos en δ 2.79, δ 2.59, δ 2.05, δ 1.63. En δ 3.74 se observó una señal múltiple debida a un hidrógeno base de oxhidrilo. En la región de los metilos una señal de metilo secundario en δ 0.99 (d, $J = 7.3$ Hz), dos metilos terciarios en δ 0.99 y δ 0.96. De acuerdo a los datos obtenidos y de acuerdo a la literatura, la anillación corresponde a la del morelieno, pero ahora con un oxhidrilo en la posición C-1. De esta manera para la asignación de los hidrógenos metínicos H-11, H-9, H-5 y H-4 se asignó de la siguiente manera: Los hidrógenos alílicos H-11 y H-9 deben de ser los de campo más bajo en δ 2.79 y 2.59, esto se realizó en base a su espectro COSY (figura **62**) donde hay una correlación entre H-8 y la señal en δ 2.59 por lo que se asignó a H-9. A su vez este hidrógeno correlacionó con la señal en δ 1.63 que fue asignada a H-4, entonces H-11 y H-5 se asignaron en δ 2.79 y δ 2.05 confirmándose la asignación de H-5 por su correlación con H-11. La asignación de los metilos geminales se realizó en base a su espectro NOESY (figura **63**) en donde la señal de H-7 en δ 5.00 correlacionó con la señal en δ 0.96 por lo que se asignó a Me-13. A su vez la señal en δ 4.85 asignada a H-8 llevó a una mancha con un metilo en δ 0.99 asignándose a Me-12. Otras correlaciones fueron las de H-1 con H-11 que permitió confirmar la estereoquímica beta del oxhidrilo en C-1 y la de H-11 con Me-13. También permitió la asignación de los hidrógenos vinílicos H-14 y H-14' con las correlaciones de H-11 y H-9.

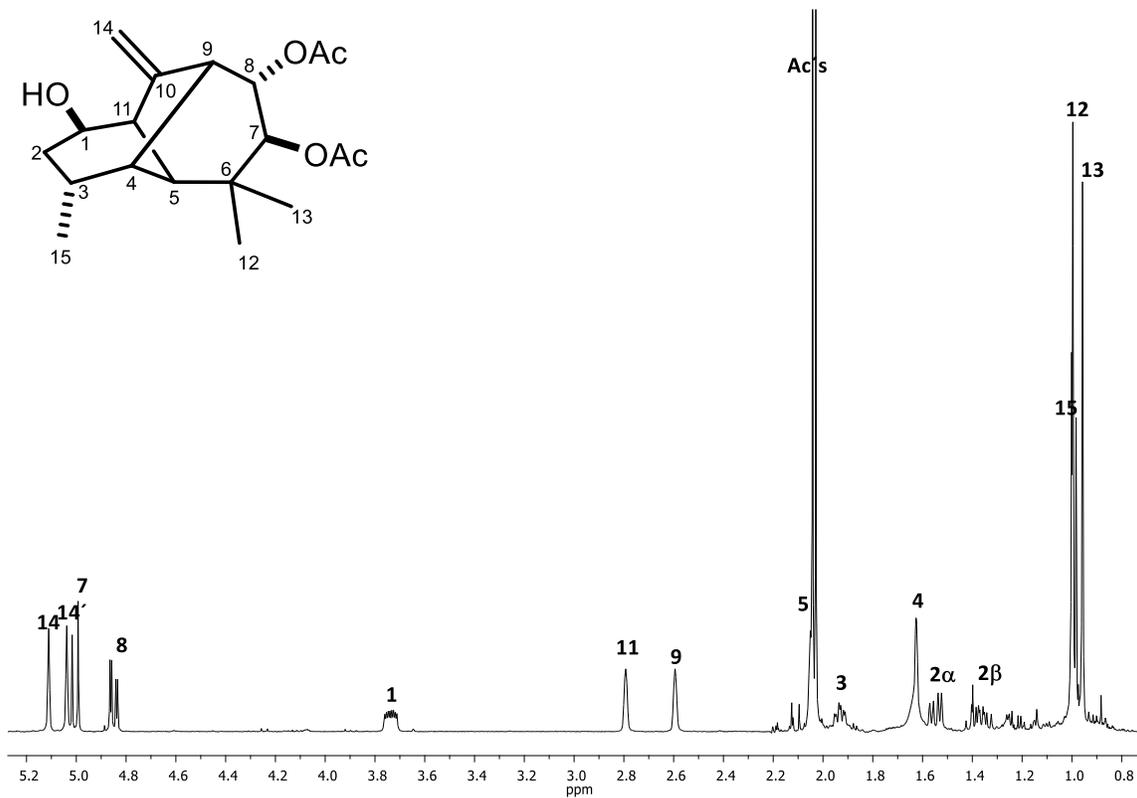


Figura 61. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **35** en CDCl_3 .

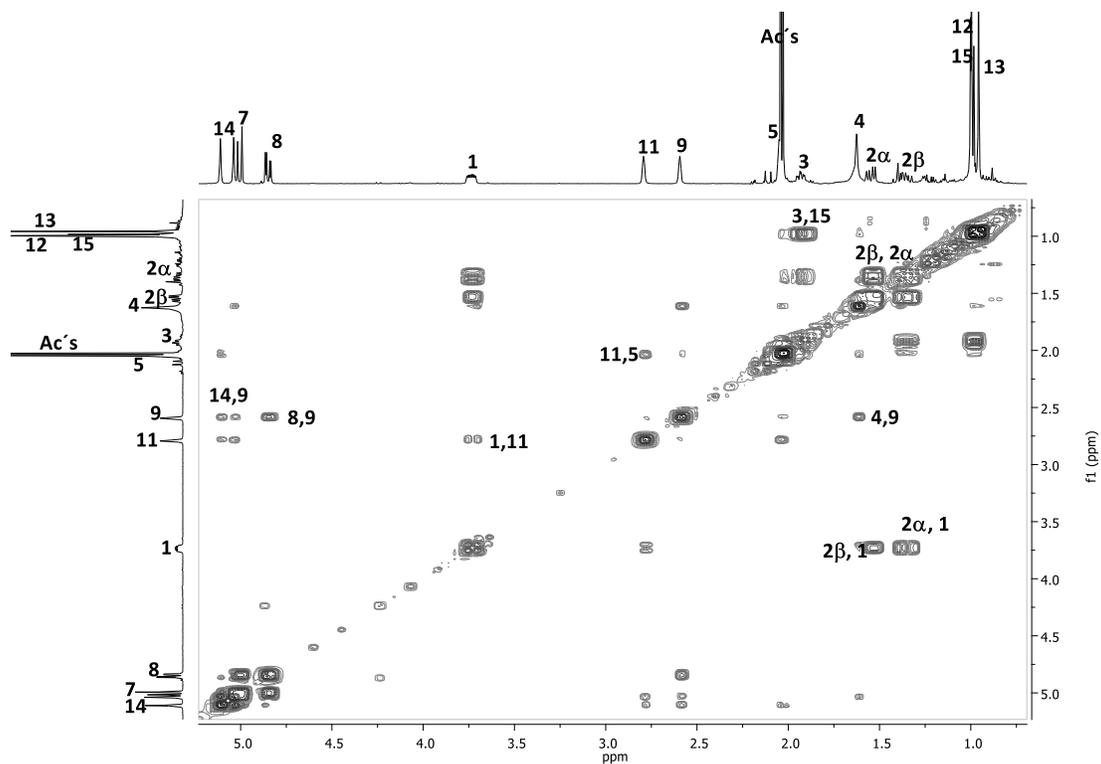


Figura 62. Espectro COSY de **35**.

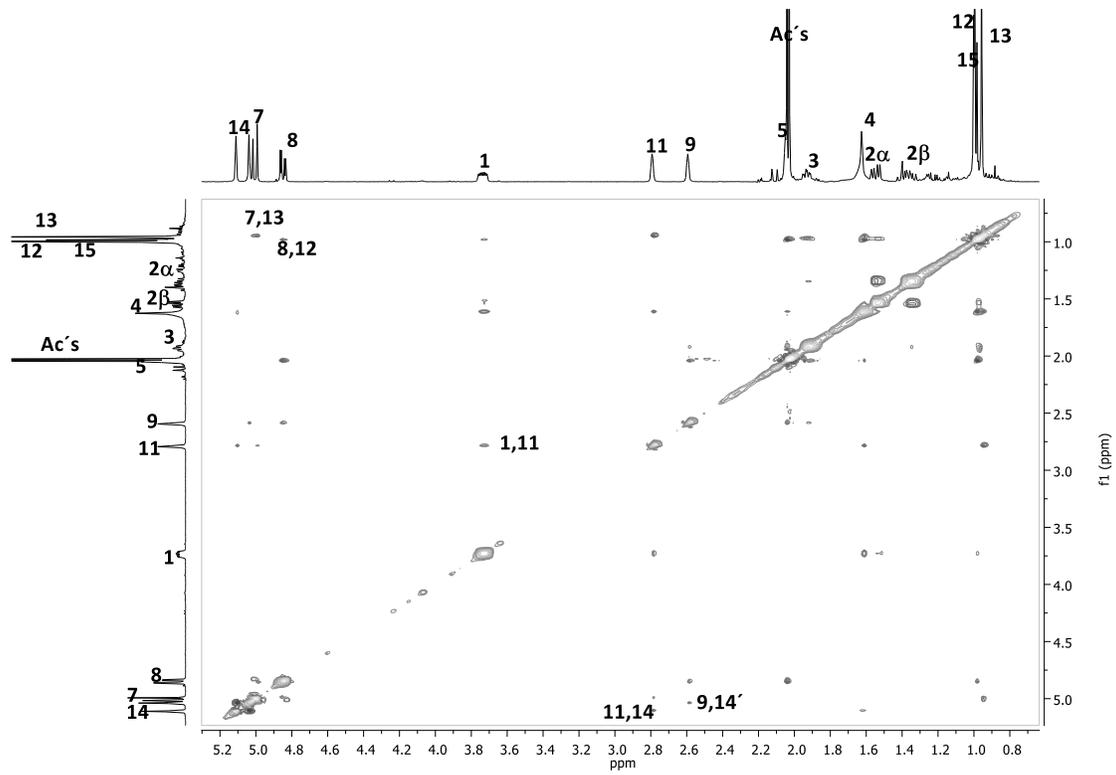
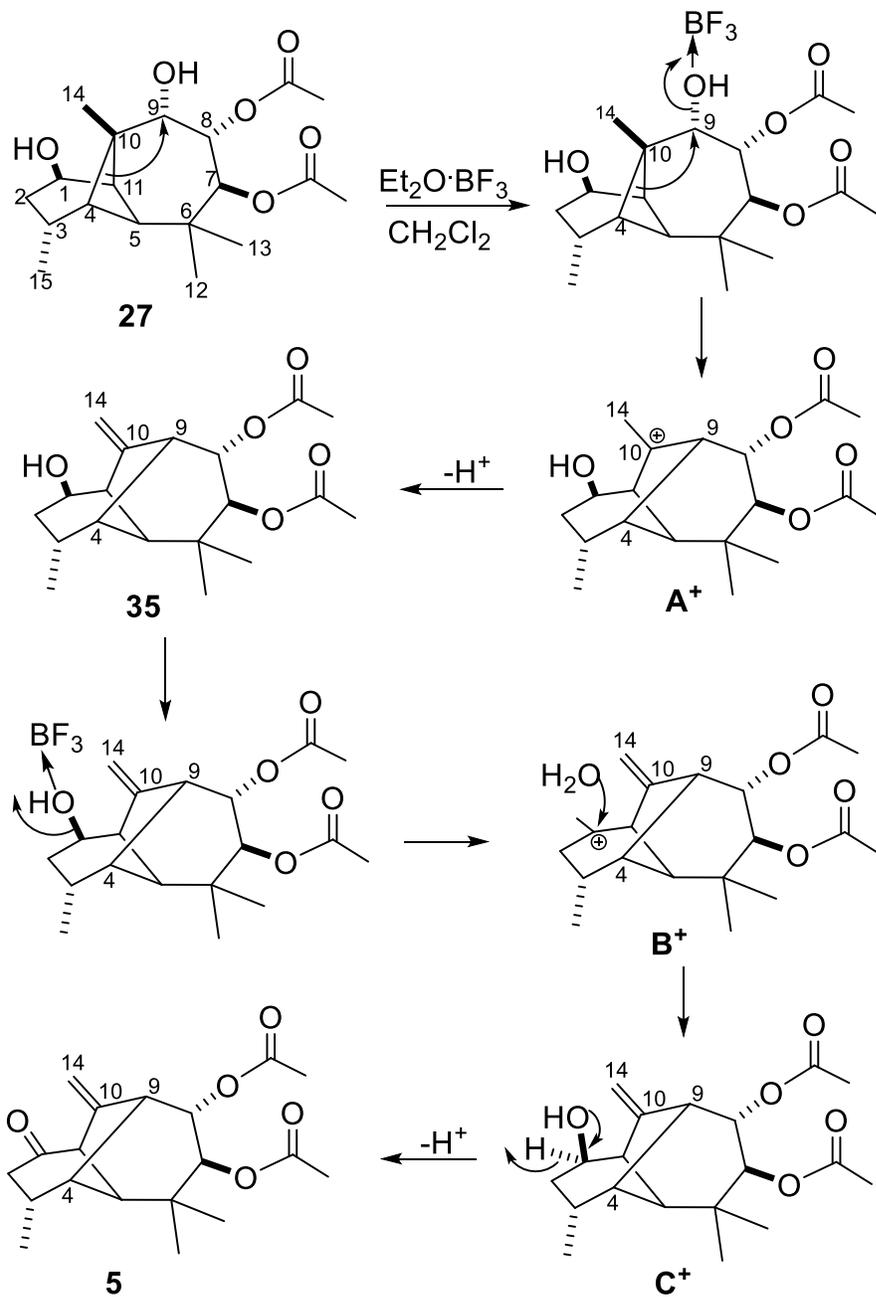


Figura 63. Espectro NOESY de 35.

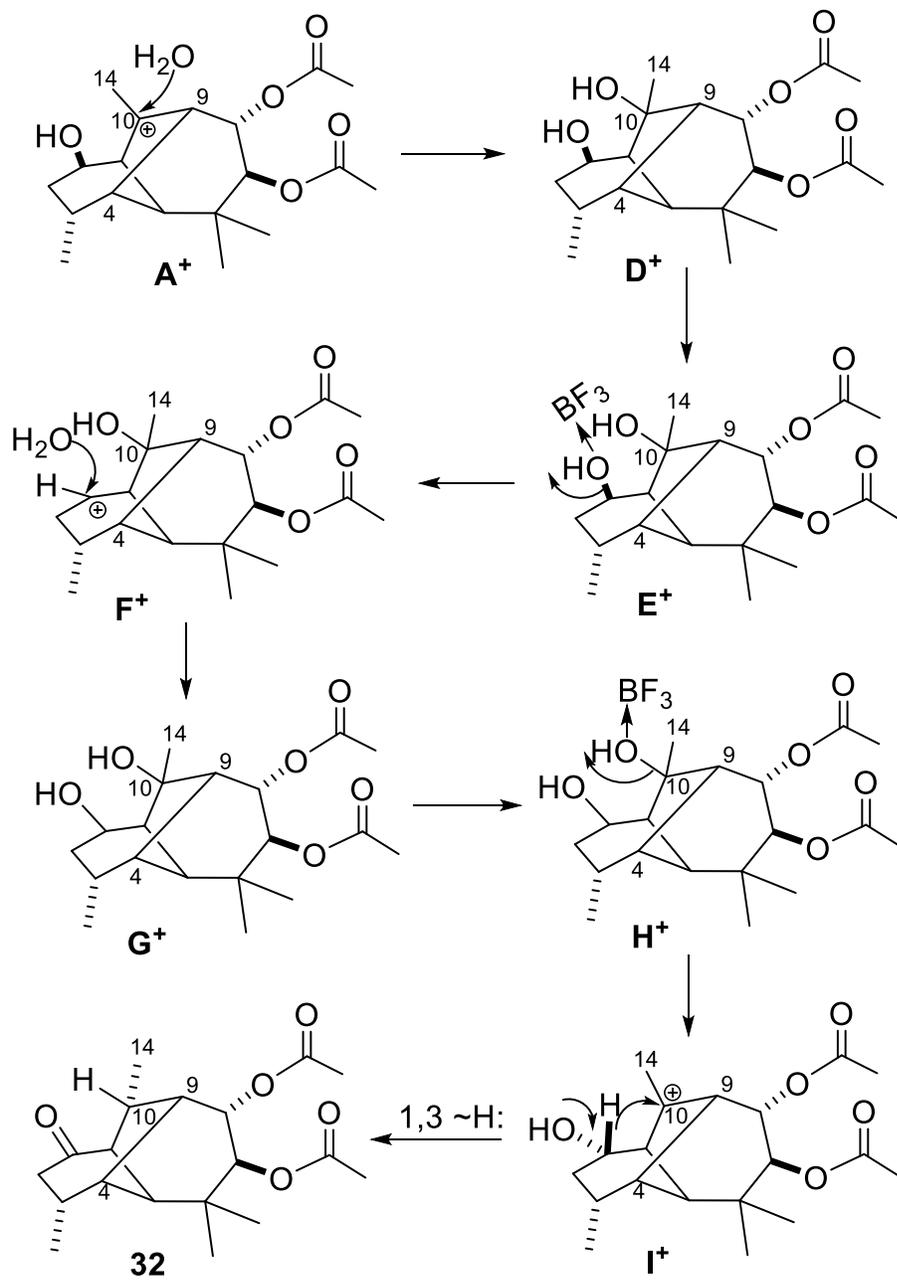
5.7. MECANISMOS PROPUESTOS PARA LAS ESTRUCTURAS OBTENIDAS POR TRANSPOSICIÓN HACIA EL CICLO DE SIETE MIEMBROS **5**, **32** y **35**

Para la formación de los compuestos **5**, **32**, y **35** los mecanismos se producen a través de vías que se asemejan a las del morelieno (**5**),^{28,33,76} como aparecen en los Esquemas **11** y **12**. A partir del alcohol diacetato (**27**) en presencia del $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ (Esquema **11**), éste se coordina con el oxhidrilo en C-9, de esta manera el enlace C-4-C-10 migra hacia C-9 con la pérdida del oxhidrilo en C-9, quedando un catión A^+ en C-10. Tras la pérdida del protón de C-15 se genera el grupo metileno exocíclico $\Delta^{10(14)}$ formando **35**. La formación de **5** se propone a partir de la formación de **35**, el BF_3 se coordina con el oxhidrilo en C-1 eliminando así al oxhidrilo, catión B^+ . La incorporación de una molécula de agua en C^+ , seguida de la pérdida de un hidruro y la formación del carbonilo en **5**.

En el mecanismo propuesto para **32**, (Esquema **12**), se propone que exista un intermediario común; el catión A^+ , en vez de formar el doble enlace, una molécula de agua se incorpora catión D^+ , el oxhidrilo en C-1 se coordina con el BF_3 generando el E^+ , que da lugar a la pérdida del oxhidrilo en C-1, catión F^+ , una segunda molécula de agua se incorpora en C-1 generando G^+ , de esta manera el OH en C-10 se coordina con el BF_3 perdiendo el oxhidrilo H^+ y la formación de un catión I^+ en C-10 ocurriendo una migración 1,3 de hidruro y la formación del carbonilo en C-1 para generar **32**.



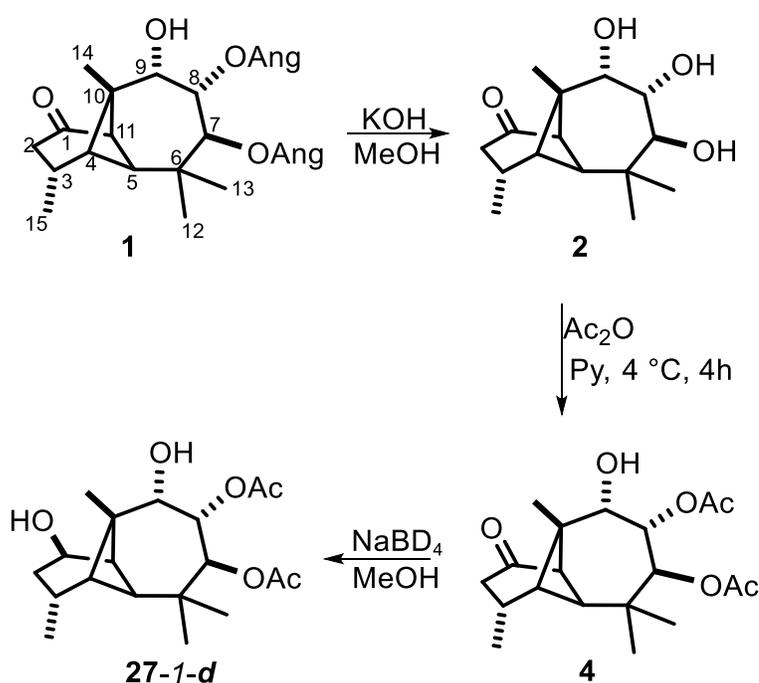
Esquema 11. Mecanismo propuesto para la formación de **35** y **5**.



Esquema 12. Mecanismo propuesto para la formación de 32.

5.8. MARCAJE ISOTÓPICO DE LOS COMPUESTOS ANÁLOGOS **27-1-d**

Con el fin de proporcionarle un mayor soporte a los mecanismos propuestos se procedió a deuterar en C-1 (Esquema 13) el alcohol diacetato (**27-1-d**) (ver anexos), se sometió a reordenamiento utilizando el mismo procedimiento que sus análogos sin deuterar. La separación y purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo como los compuestos sin deuterar.



Esquema 13. Reacciones realizadas para obtener el alcohol diacetato (**27-1-d**).

Se aislaron los compuestos análogos del rasteviolo deutrados **28-1-d**, **30-1-d**, **31-1-d** (ver anexos), así como el morelieno (**5**). En su espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (figura **64**) se observa en la parte inferior el compuesto sin deuterar y en la parte superior el espectro deutrado. Se observa que el deuterio no se encuentra

presente en la molécula, por lo que se confirma que hay una pérdida de hidruro seguida de una oxidación como se sugiere en el mecanismo del esquema 11.

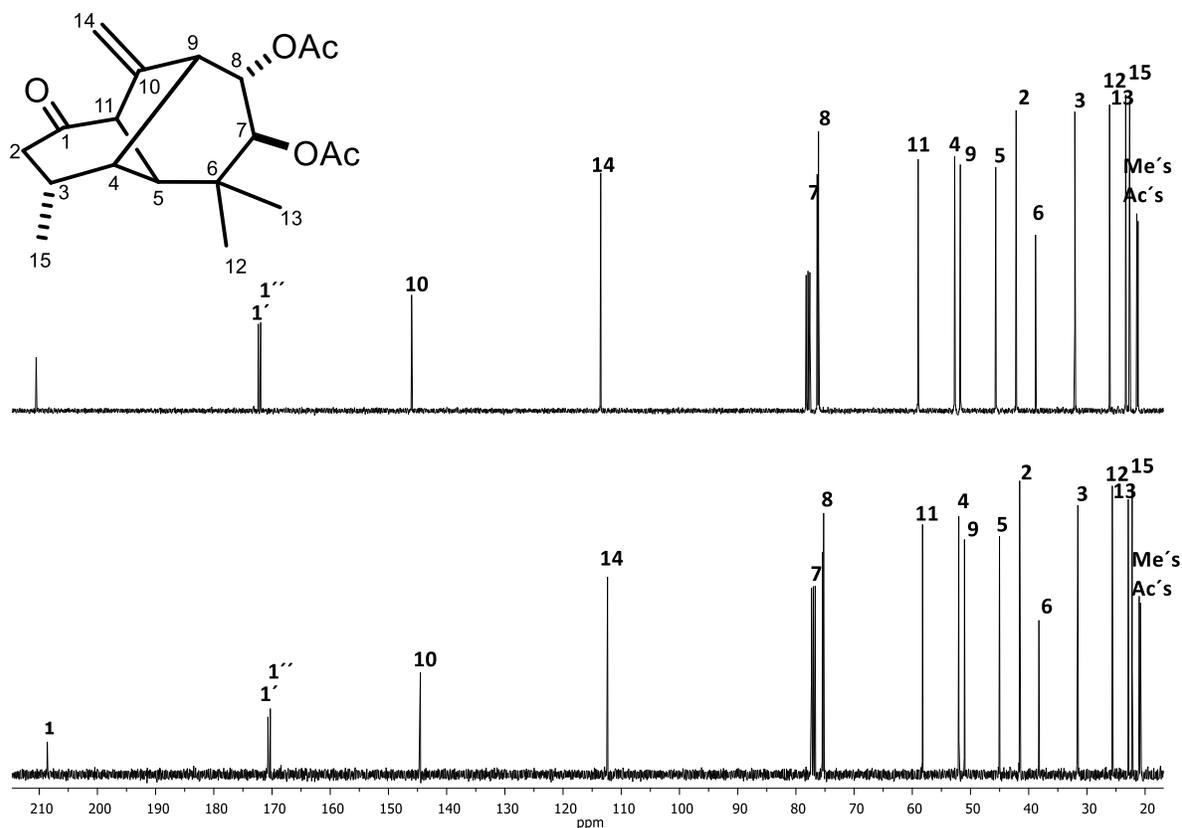


Figura 64. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **5** en CDCl_3 , parte inferior compuesto proveniente del reordenamiento del alcohol diacetato (**27**); parte superior espectro de la transposición del alcohol diacetato (**27-1-d**).

En el moreliano deuterado (**32-10-d**) (figura **65**) en δ 2.41, H-11 de ser una doble de dobles ($J = 3.6, 2.0$ Hz) ahora es una doble ($J = 1.7$ Hz), la señal de H-9 en δ 2.19 de ser una señal simple ancha, se observa una simple, el metilo Me-14 en δ 1.38 de ser una doble ($J = 7.5$ Hz) ahora es una simple. En su espectro de RMN- ^{13}C (figura **66**) se logra ver la señal signada a C-10 en δ 34.8 se observa una disminución sustancial debido al momento cuádrupolo y al acoplamiento spin-spin C-D,⁷⁷ por lo que el deuterio pasa a ser la base del metilo secundario.

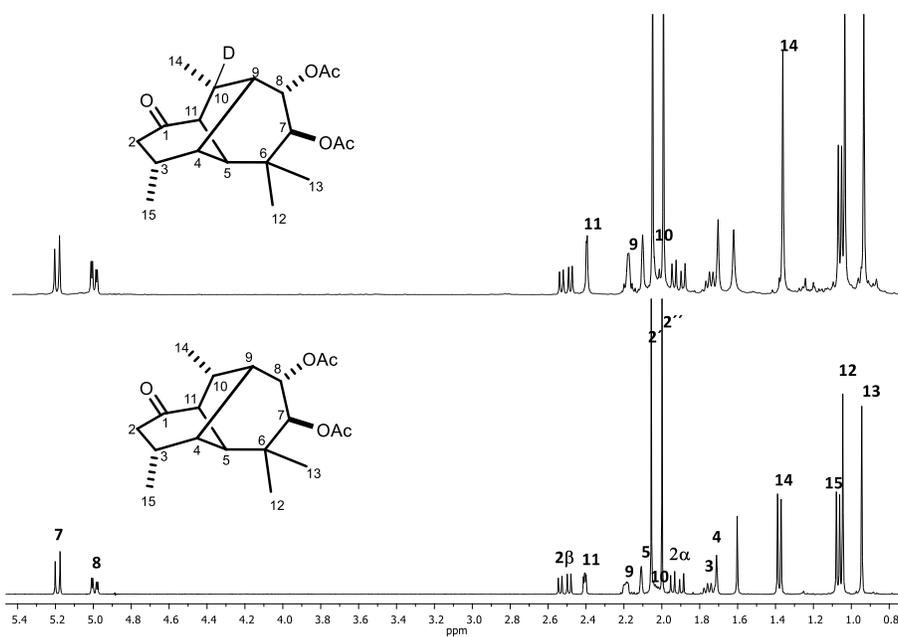


Figura 65. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz en CDCl_3 , de **32** parte inferior y de **32-10-d** parte superior.

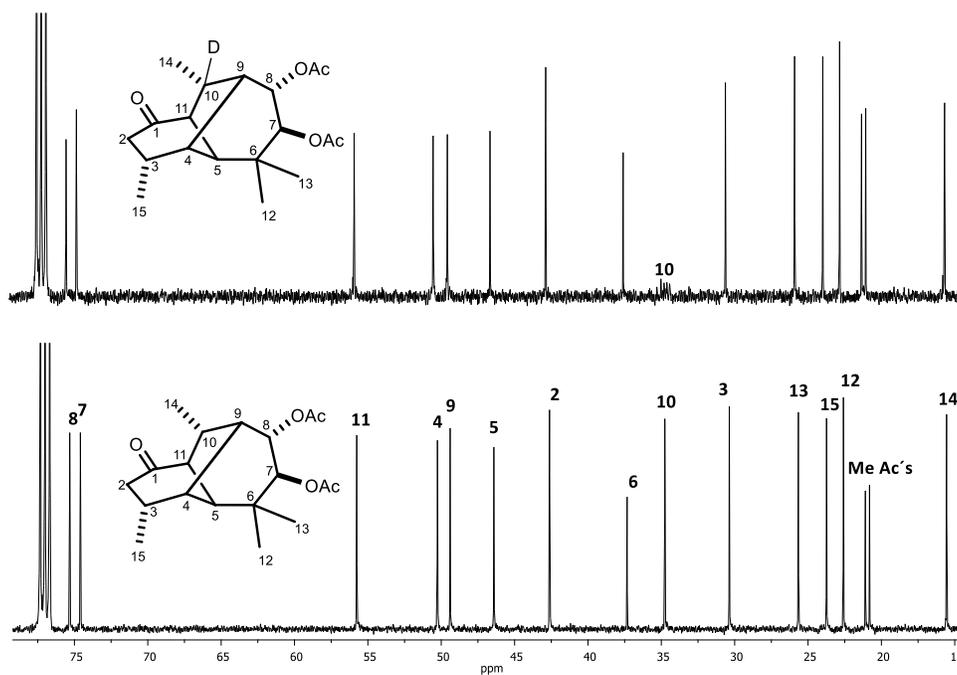


Figura 66. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 , de **32** parte inferior y de **32-10-d** parte superior.

En el alcohol del morelieno (**35-1-d**), la señal en δ 3.74 asignada a H-1 como una ddd, ahora disminuyó (figura **67**). En su espectro de RMN- ^{13}C , C-1 (ver anexos) se logra ver la disminución de la señal en δ 70.3.

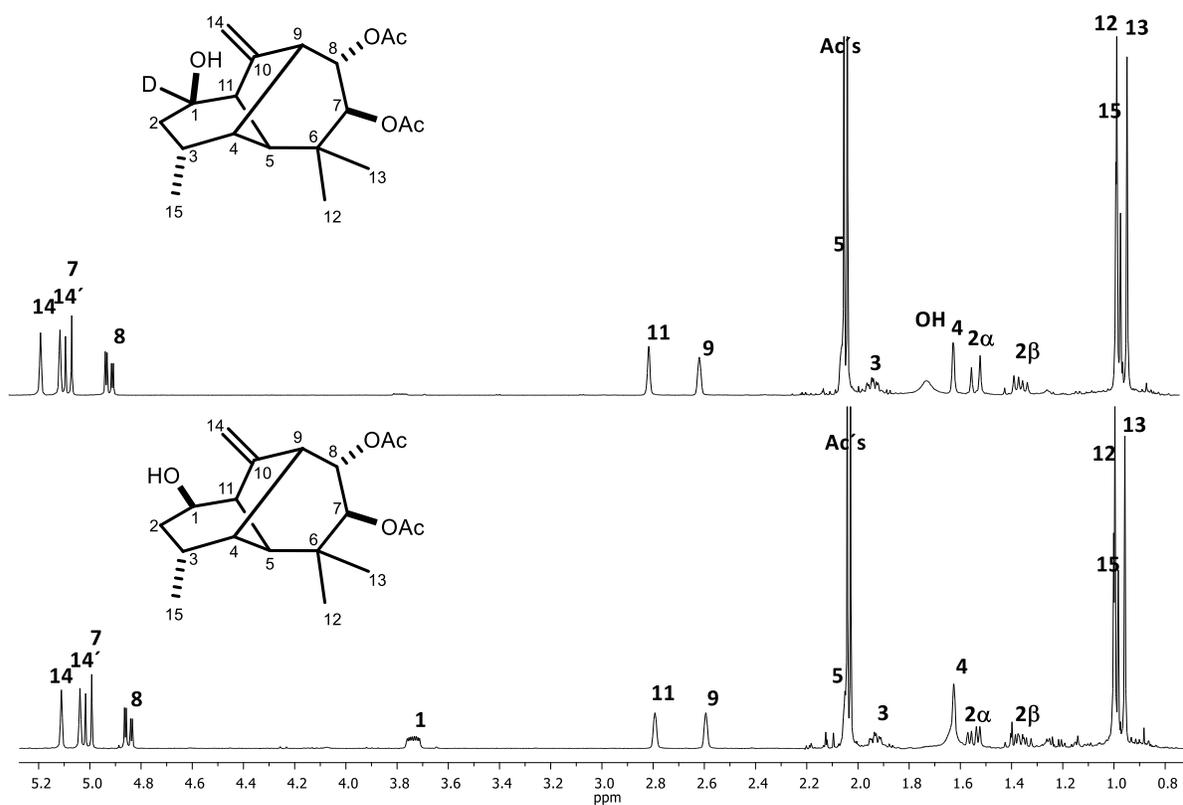


Figura 67. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz en CDCl_3 , de **35** parte inferior y de **35-1-d** parte superior.

6. CONCLUSIONES

Se lograron confirmar las estructuras de **11**, **17**, **21**, **24**, **32** y **34** por medio de difracción de Rayos X, a partir de los derivados obtenidos, lo que evidencia la amplia versatilidad del esqueleto longipinano a experimentar reordenamientos moleculares, generando diversas estructuras carbocíclicas de naturaleza sesquiterpénica, que podrían contribuir a la producción de nuevas sustancias volátiles con aroma agradable. A medida que nos acercamos al primer siglo del lanzamiento del icónico Chanel No. 5[®] en 1921,⁷⁸ los nuevos esqueletos podrían ser materiales relevantes en la industria del perfume, ya que podrían poseer propiedades odoríferas inesperadas.⁷⁹⁻⁸³ El esqueleto del morelieno ha permitido la preparación de sesquiterpenos volátiles⁸⁴ que fueron sometidos bajo pruebas de evaluación olfativa. Otro caso es el *bis*-norsesquiterpeno esquelenona, en referencia a Esquel una ciudad de la Patagonia Argentina. Esta molécula es el principal constituyente del aceite esencial de *Adesmia boronioides*, que crece abundantemente en esa región y es el ingrediente principal de la fragancia comercialmente disponible Amor América.^{85®} Por otro lado el esqueleto carbocíclico del zamorano está estructuralmente relacionado con el seychelleno, que se aisló del aceite pachulí contenido en las hojas de *Pogostemon cablin* Benth. colectado de las islas Seychelles.⁸⁶⁻⁸⁹

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. GENERALIDADES

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

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 infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 16F PC IR FT, empleando soluciones clorofórmicas.

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

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro Perkin-Elmer 599B o en un Perkin-Elmer 16F PC FT empleando soluciones clorofórmicas, para el compuesto **18** se empleó una pastilla de KBr.

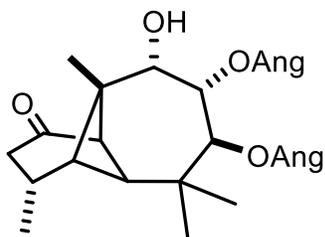
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, DEPT y HETCOR se determinaron en un VARIAN Mercury plus 400, mientras que el gHSQC y el gHMBC en un VARIAN Mercury 300. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) con respecto al TMS como referencia interna.

Los espectros de masas de baja resolución (LRMS) fueron obtenidos por (IE), en un módulo de voltaje de ionización de 70 eV, usando un espectrofotómetro Hewlett Packard 5989-A. Los espectros de masas de alta resolución (HREIMS), se

midieron en un espectrofotómetro de alta resolución VG 7070 en la Universidad de California, Riverside, CA, USA. También fueron medidos en un espectrofotómetro Waters Synapt G2 en el departamento de Química y Bioquímica, en la Universidad de Colorado, Boulder, CO, USA.

El análisis por difracción de rayos X para los compuestos **23** y **24** fueron colectados en un difractómetro Bruker D8 Venture, mientras para los compuestos **13** y **18** fueron colectados en un difractómetro Agilent Xcalibur Atlas Gemini.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice (Merck) (70-230 y 400-800 Mesh ASTM) a menos que se indique otro tipo de soporte.



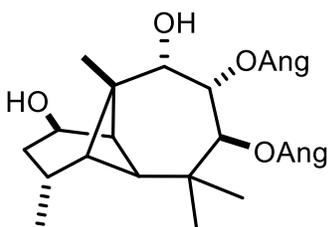
7.2. OBTENCIÓN DE LA MATERIA PRIMA 1

2.0 kg de raíces secas y molidas de *Stevia serrata*

Cav colectada en septiembre de 2016 en Paracho

Mich. se colocaron en un matraz balón de 5 L y se

agregaron 4 L de hexanos sometiendo a reflujo durante 4 h. Transcurrido este tiempo se filtró y se concentró en el rotavapor, el residuo se dejó en reposo hasta la formación de cristales obteniéndose 60 g de rasteviona (1) ¹⁴



7.2.1. (1R,3R,4S,5S,7S,8S,9S,10R,11R)-7,8-Diangeloiloxilongipinan-1,9-diol (rasteviol 10) y de compuestos análogos marcados en 10-1-d y 10-1,9-d₂.

Un lote de 400 mg de rasteviona (1), se disolvió en 10 mL de MeOH, en seguida sobre baño de hielo se agregaron lentamente 250 mg de NaBH₄, la mezcla de reacción se dejó durante 15 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó, el residuo se cristalizó en CHCl₃-hexanos obteniendo 395 mg (98.7%) un sólido blanco con pf. 134–136 °C [α]₅₈₉ -25, [α]₅₇₈ -26, [α]₅₄₆ -30, [α]₄₃₆ -57, [α]₃₆₅ -101 (c 0.20, CHCl₃); IR(CHCl₃) ν_{\max} 3600 (OH), 3480 (OH), 1720 (C=O, angelatos), 1650 (C=C), 1220 (C-O) cm⁻¹; UV (MeOH) λ_{\max} 219 (log ϵ 4.04) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.11 (1H, qq, J = 5.7, 1.5 Hz, H-3'), 6.10 (1H, qq, J = 5.7, 1.5 Hz, H-3'), 5.52 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-7), 5.43 (1H, dd, J = 11.3, 2.9 Hz, H-8), 4.35 (1H, ddd, J = 9.6, 4.1, 2.3 Hz, H-1), 3.83 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-9), 3.45 (1H, s, OH), 3.22 (1H, s, OH), 2.60 (1H, t, J = 4.7 Hz, H-11), 2.41 (1H, m, H-3),

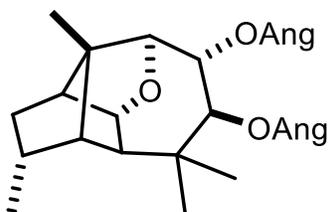
1.98 (3H, dq, $J = 5.7, 1.5$ Hz, Me-4"), 1.95 (3H, dq, $J = 5.7, 1.5$ Hz, Me-4'), 1.89 (1H, ddd, $J = 10.2, 7.3, 1.8$ Hz, 2β), 1.82 (3H, t, $J = 1.6$ Hz, Me-5'), 1.80 (3H, t, $J = 1.6$ Hz, H-5"), 1.71 (1H, ddd, $J = 11.3, 7.0, 3.9$ Hz, 2α), 1.36 (3H, s, Me-14), 1.21 (1H, s, H-5), 1.04 (3H, s, Me-12), 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me-15), 0.92 (3H, s, Me-13), RMN- ^{13}C (100 MHz) δ 166.9 (C-1'), 166.2 (C-1"), 140.0 (C-3"), 139.3 (C-3'), 127.6 (C-2'), 127.2 (C-2"), 76.9 (C-9), 73.1 (C-1), 71.6 (C-7), 71.2 (C-8), 49.2 (C-5), 44.7 (C-4), 43.8 (C-10), 41.3 (C-11), 35.0 (C-6), 35.0 (C-2), 30.3 (C-3), 27.4 (Me-13), 21.4 (Me-14), 21.1 (Me-15), 20.5 (C-5'), 20.3 (C-5"), 20.2 (C-12), 15.8 (Me-4"), 15.7 (Me-4'); EIMS m/z (int. rel.) 417 [$\text{M} + 1 - \text{H}_2\text{O}$] $^+$ (3), 399 (6), 317 (78), 299 (8), 235 (11), 217 (53), 199 (22), 189 (22), 83 (100), 55 (65); HRCIMS (NH_3) m/z 452.3013 (calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6 + \text{NH}_4^+$, 452.3012). **10-1-d**: Como se describe para **10**, La reacción de **1** (400 mg) en MeOH (10 mL) con NaBD_4 (100 mg) obteniendo **10-1-d** (390 mg, 97%). Los espectros de RMN fueron idénticos a los de **10** excepto por la desaparición de la señal H-1, el cambio en la multiplicidad de H-11 en δ 2.59 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), y la ausencia de la señal de C-1: EIMS m/z (int. rel.) 399 [$\text{M}-36$] $^+$ (0.2), 235 (9), 218 (6), 190 (7), 174 (6), 109 (7), 83 (100), 55 (15); HRESIMS m/z 442.2882 (calc. para $442.2885 + \text{Li}^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{DO}_6$). **10-1,9-d₂**: Cómo se describe para **10-1-d**, la reacción de 9-dehidrorasteviona.¹⁴ (400 mg) in MeOH (4 mL) con NaBD_4 (100 mg) obteniendo **10-1,9-d₂** (390 mg, 97%). Los espectros de RMN fueron idénticos a los de **10-1-d** excepto por la desaparición de la señal H-9, y el cambio de multiplicidad de H-8 en δ 5.43 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), y la desaparición de la señal de C-9; EIMS m/z (int. rel.) 418 [$\text{M}-18$] $^+$ (0.2), 336 (0.5),

319 (3), 253 (2), 236 (8), 219 (8), 191 (8), 164 (5), 122 (6), 83 (100), 55 (7), HRESIMS m/z 459.2686 (calc. para $C_{25}H_{36}D_2O_5 + Na^+$, 459.2684).

7.3. REORDENAMIENTO MOLECULAR DEL RASTEVIOL (**10**) Y DE COMPUESTOS ANÁLOGOS DEUTERADOS

Se disolvieron 400 mg de **10** en 4.8 mL CH_2Cl_2 , y se agregó lentamente 1.2 mL de eterato de trifluoruro de boro sobre baño de hielo. La mezcla se dejó reaccionando durante 8 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro se filtró y se evaporó en el rotavapor obteniéndose 385 mg (98.7%) de un aceite de color amarillo oscuro. Este residuo se sometió a una columna cromatográfica (60 × 2 cm) sobre sílica gel 70–230 Mesh eluyendo con hexanos–AcOEt en polaridades ascendentes y tomando fracciones de 20 mL. De esta manera se juntaron las siguientes fracciones 15–25, 26–40 y 41–60. Posteriormente se tomaron las fracciones de la 15–25 donde se encontraron los productos de reordenamiento, obteniendo 153 mg para someterla a una recromatografía de (140 × 1 cm) empacada de sílica gel 400–800 Mesh eluyendo con hexanos–AcOEt en polaridades ascendentes en la polaridad de 99:1. Se obtuvieron **17** (18.1 mg, 5%), **25** (10.0 mg, 3%), **14** (20.1 mg, 6%), **21** (40.4 mg, 13%) y **11** (160.3 mg, 43%). Las fracciones eluidas con hexanos–AcOEt 98:2 dieron **19** (43.9 mg 12%) y **23**. Para el caso del reordenamiento de **10-1-d** (400 mg), se purificaron **17-1-d** (11.3 mg, 5%), **14-1-d** (16.5 mg, 6%), **21-1-d** (35.2 mg, 13%), y **11-1-d** (90.0 mg, 43%), mientras en el caso de **10-1,9-d₂** (400 mg) se

purificaron **17-1,9-d₂** (27.6 mg, 25%), **14-1,9-d₂** (33.3 mg, 30%), **21-1,9-d₂** (35.8 mg, 33%) y **11-1,9-d₂** (60.0 mg, 43%).

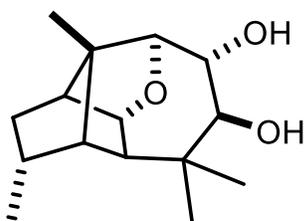


7.3.1. (1R,3R,4S,5R,7S,8S,9S,10R,11S)-7,8-Diangeloiloxi-1,9-epoxijquilpano (11), y análogos deuterados 11-1-d y 11-1,9-d₂. Aceite incoloro; $[\alpha]_{589}$

-23, $[\alpha]_{578}$ -16, $[\alpha]_{546}$ -21, $[\alpha]_{436}$ -42, $[\alpha]_{365}$ -74 (c

0.13, CHCl₃); IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1710 (C=O, angelatos), 1650 (C=C, angelatos), 1230 (C-O), 1040 (C-O-C) cm⁻¹; UV $\lambda_{\text{máx}}$ 218 (log ϵ 4.23) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.03 (1H, qq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H-3''), 6.0 (1H, qq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H-3'), 5.81 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-7), 5.21 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-8), 4.12 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz, H-1), 3.84 (1H, s, H-9), 2.41 (1H, m, H-3), 2.04 (1H, da, $J = 5.4$ Hz, H-11), 1.98 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, Me-4'), 1.92 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, Me-4''), 1.88 (1H, sa, H-4), 1.80 (sobrepuesta, H-2_{exo}), 1.55 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-5), 1.30 (3H, s, Me-14), 1.24 (3H, s, Me-13), 0.99 (3H, s, Me-12), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 0.81 (1H, dd, $J = 13.4, 7.3$ Hz, H-2_{endo}); RMN-¹³C (100 MHz) δ 167.4 (C-1''), 167.1 (C-1'), 138.3 (C-3''), 137.4 (C-3'), 128.1 (C-2'), 127.7 (C-2''), 84.6 (C-9), 83.1 (C-1), 77.3 (C-7), 74.9 (C-8), 56.6 (C-10), 54.3 (C-11), 50.0 (C-5), 47.2 (C-4), 38.2 (C-6), 32.6 (C-3), 29.4 (C-13), 26.3 (C-2), 25.5 (C-12), 20.6 (C-5'), 20.4 (C-5''), 15.7 (C-4'), 15.6 (C-4''), 15.1 (C-15), 13.6 (C-14); EIMS m/z (int. rel.) 316 [M - AngOH]⁺ (22), 288 (5), 274 (6), 233 (30), 221 (48), 174 (20), 121 (15), 135 (16), 109 (7), 95 (7), 83 (100), 55 (67); HRCIMS (NH₃) m/z 434.2903 (calc. para C₂₅H₃₆O₅ + NH₄⁺, 434.2906). **11-1-d**. Los datos de RMN fueron idénticos a los de **11** excepto por la disminución de la señal de H-1, los cambios de multiplicidad de H-11 at δ 2.03 (1H,

dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz) y de H-5 en δ 1.55 (1H,s), y la señal de C-1 disminuye su intensidad; EIMS m/z (int. rel.) 317 $[M - \text{AngOH}]^+$ (16), 275 (4), 234 (22), 222 (26), 207 (8), 192 (3), 175 (12), 136 (10), 83 (100), 55 (66); HRESIAPCIMS m/z 440.2512 (calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{DO}_5 + \text{Na}^+$, 440.2518). **11-1,9- d_2** : Los datos de RMN fueron idénticos para los de **11-1- d** excepto por la desaparición de la señal de H-9 y C-9; EIMS m/z (int. rel.) 335 $[M - \text{Ang}]^+$ (1), 317 (50), 290 (7), 275 (15), 235 (23), 222 (22), 207 (3), 175 (7), 164 (5), 136 (8), 122 (8), 83 (100), 55 (7). HRESIAPCIMS m/z 425.2845 (calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{D}_2\text{O} + \text{Li}^+$, 425.2843).



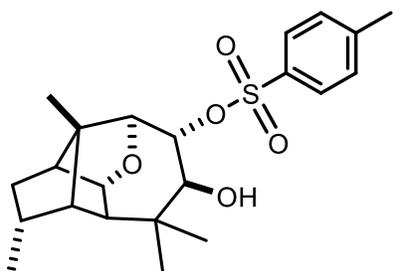
7.3.2. (1R,3R,4S,5R,7S,8R,9S,10R,11S)-7,8-

Dihidroxi-1,9-epoxijiquilpano (**12**). Una solución de

11 (60 mg) en MeOH (10 mL) se trató con KOH (480 mg) en agua (3 mL). La mezcla se llevó a reflujo

durante 2 h, transcurrido este tiempo de reacción se evaporó $\frac{3}{4}$ partes del volumen en rotavapor. El crudo de la reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose un aceite incoloro. El residuo se sometió a cromatografía en columna empacada de sílica gel (70–230 Mesh 2 g), las fracciones fueron eluidas con hexanos–AcOEt (80:20) para obtener **12** (30 mg, 63%) como un aceite incoloro; $[\alpha]_{589} -67$, $[\alpha]_{578} -69$, $[\alpha]_{546} -80$, $[\alpha]_{436} -141$, $[\alpha]_{365} -243$ (c, 0.22, CHCl_3); IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 3568 (OH), 3418 (OH), 1260 (C–O) cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.07 (1H, t, $J = 3.2$ Hz, H-1), 4.02 (1H, dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, H-7), 3.87 (1H, s, H-9), 3.76 (1H, dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, H-8), 2.49 (1H, d, $J =$

2.3 Hz, OH), 2.33 (1H, m, H-3), 2.02 (1H, brd, $J = 5.4$ Hz, H-11), 1.97 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, OH), 1.77 (1H, ddd, $J = 13.6, 10.4, 5.4$ Hz, H-2_{exo}), 1.67 (1H, sa, H-4), 1.49 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-5), 1.19 (3H, s, Me-14), 1.18 (3H, s, Me-13), 0.99 (3H, s, Me-12), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 0.78 (1H, dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, H-2_{endo}); RMN-¹³C (100 MHz) δ 85.7 (C-9), 83.3 (C-1), 80.3 (C-7), 74.3 (C-8), 56.5 (C-10), 54.4 (C-11), 49.4 (C-5), 47.4 (C-4), 38.0 (C-6), 32.5 (C-3), 29.5 (Me-13) 26.4 (C-2), 24.1 (Me-12), 15.1 (Me-15), 13.6 (Me-14). EIMS m/z (int. rel.): 234[M - 18]⁺ (68), 206 (34), 177 (100), 149 (54), 135 (47), 110 (44), 83 (54), 57 (47), 43 (39); HRDCIMS (NH₃) m/z 270.2071 (calc. para C₁₅H₂₄O₃ + NH₄⁺, 270.2069).

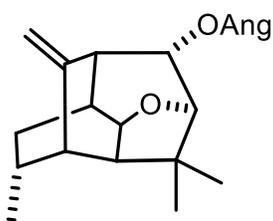


7.3.3. (1R,3R,4S,5R,7S,8R,9S,10R,11S)-7-

Hidroxi-8-tosiloxi-1,9-epoxijiquilpano (13).

Una solución de **12** (50 mg) en piridina (2.8 mL) se trató con cloruro *p*-TsCl (100 mg) a 4 °C. La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 24 h. Transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con HCl al 10%, H₂O, solución saturada de NaHCO₃, y H₂O, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de CHCl₃-hexanos para obtener **13** (35 mg, 70%) como agujas blancas: pf. 142–145°C; $[\alpha]_{589} -46$, $[\alpha]_{578} -48$, $[\alpha]_{546} -54$, $[\alpha]_{436} -97$, $[\alpha]_{365} -15$, (*c* 0.10, CHCl₃); IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3684 (OH), 3618 (OH), 1210 (S=O) cm⁻¹; UV $\lambda_{\text{máx}}$ 268 (log ϵ 4.30) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-2'), 7.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-3'), 4.67 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-8), 4.19 (1H, dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, H-7), 4.03 (1H, t, $J = 3.1$ Hz, H-1), 3.99 (1H, s, H-9),

2.44 (3H, s, Me-Ts), 2.33 (1H, m, H-3), 1.98 (1H, dt, $J = 5.3, 3.0$ Hz, H-11), 1.90 (1H, d, $J = 4.5$ Hz OH-7), 1.74 (1H, ddd, $J = 13.6, 10.4, 5.5$ Hz, H-2_{exo}), 1.65 (1H, sa, H-4), 1.49 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-5), 1.16 (3H, s, Me-13), 1.08 (3H, s, Me-14), 0.96 (3H, s, Me-12), 0.90 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-15), 0.76 (1H, dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, H-2_{endo}); RMN-¹³C (100 MHz) δ 144.8 (C-1'), 134.1 (C-4'), 129.8 (C-3'), 127.8 (C-2'), 86.1 (C-8), 83.6 (C-9), 83.3 (C-1), 76.2 (C-7), 56.3 (C-10), 54.4 (C-11), 49.1 (C-5), 47.1 (C-4), 38.2 (C-6), 32.6 (C-3), 29.4 (C-13), 26.1 (C-2), 24.2 (C-12), 21.7 (Me-Ts), 15.0 (C-15), 13.3 (C-14); EIMS m/z (int. rel.) 389 [M + 1 - 18]⁺ (1), 251 (1), 234 (100), 177 (87), 163 (39), 110 (39), 95 (27), 43 (13); HRCIMS (NH₃) m/z 424.2155 (calc. para C₂₂H₃₀O₅S + NH₄⁺, 424.2158).

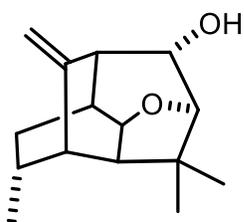


7.3.4. (1R,3R,4S,5R,7R,8S,9S,11S)-8-Angeloiloxi-1,7-epoxizamor-10(15)-ene (14), y análogos deuterados 14-1-d y 14-1,9-d₂. Aceite incoloro; $[\alpha]_{589}$

+60, $[\alpha]_{578}$ +61, $[\alpha]_{546}$ +70, $[\alpha]_{436}$ +125, $[\alpha]_{365}$ +222, (*c*

0.20, CHCl₃); IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1720 (C=O, angelatos), 1660 (C=C), 1220 cm⁻¹ (C-O); UV (MeOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 210 (log ϵ 3.36) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.10 (1H, qq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H-3'), 4.98 (1H, s, H-14'), 4.90 (1H, s, H-14), 4.84 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-8), 4.28 (1H, dt, $J = 7.9, 2.3$ Hz, H-1), 3.63 (1H, s, H-7), 2.57 (1H, sa, H-9), 2.28 (1H, t, $J = 4.1$, H-4), 2.23 (1H, hept, $J = 2.0$ Hz, H-11), 2.08 (1H, dd, $J = 7.9, 4.1$ Hz, H-5), 2.04 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, Me-4'), 1.93 (3H, quint, $J = 1.7$ Hz, Me-5'), 1.82 (1H, m, H-3), 1.58 (1H, ddd, $J = 14.0, 10.4, 2.1$ Hz, H-2_{exo}), 1.24 (3H, s, Me-12), 1.13 (3H, s, Me-13), 1.03 (1H, ddd, $J = 13.8, 4.1, 1.8$ Hz, H-2_{endo}), 0.97

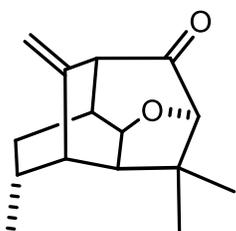
(3H, d, $J = 7.3$ Hz, Me-15); RMN- ^{13}C (100 MHz) δ 167.7 (C-1'), 153.6 (C-10), 137.9 (C-3'), 128.1 (C-2'), 110.2 (C-14), 84.4 (C-7) 75.7 (C-1), 73.9 (C-8), 43.2 (C-9), 43.2 (C-6), 42.6 (C-4), 42.6 (C-5), 33.6 (C-3), 33.2 (C-11), 32.6 (C-13), 30.1 (C-2), 20.9 (C-15), 20.6 (C-5'), 19.0 (C-12), 15.9 (C-4'); EIMS m/z (int. rel.) 316 $[\text{M}]^+$ (13), 288 (2), 216 (41), 187 (18), 172 (13), 145 (8), 111 (11), 83 (100), 55 (15); HREIMS m/z 316.2049 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$, 316.2038). **14-1-d**: Los datos de RMN fueron idénticos a los de **14** excepto por la disminución de la intensidad de H-1, el cambio de multiplicidad de la señal de H-5 en δ 2.08 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), y la disminución de la señal de C-1; EIMS m/z (int. rel.) 317 $[\text{M}]^+$ (15), 289 (2), 234 (7), 218 (66), 202 (20), 187 (24), 174 (19), 160 (13), 146 (14), 132 (22), 106 (14), 83 (100), 55 (71); HRESIMS m/z 318.2171 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{DO}_3 + \text{H}^+$, 318.2174). **14-1,9-d₂**: Las señales de RMN fueron idénticos a los de **14-1-d** excepto por la desaparición de H-9 y la señal de C-9; EIMS m/z (int. rel.) 318 $[\text{M}]^+$ (24), 290 (2), 236 (10), 217 (40), 209 (15), 188 (18), 162 (6), 133 (10), 112 (10), 83 (100), 55 (14); HRESIMS m/z 341.2056 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{D}_2\text{O}_3 + \text{Na}^+$, 341.2054).



7.3.5. (1R,3R,4S,5R,7R,8S,9S,11S)-8-Hidroxi-1,7-epoxizamor-10(14)-ene (15). Una solución de **14** (20 mg) en MeOH (3 mL) fue tratado con KOH (160 mg) disueltos en 0.5 mL of H_2O , fueron tratados como **12**, para dar **15** (15

mg, 77%) obteniendo un sólido blanco: pf. 73–75 °C; $[\alpha]_{589} +60$, $[\alpha]_{578} +61$, $[\alpha]_{546} +70$, $[\alpha]_{436} +125$, $[\alpha]_{365} +222$, (c 0.20, CHCl_3); IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 3530 (OH), 1660 (C=C), 1040 (C–O–C) cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.86 (1H, s, H-14'), 4.84

(1H, s, H-14), 4.24 (dt, $J = 7.8, 2.4$ Hz, H-1), 3.60 (1H, dt, $J = 11.1, 2.1$ Hz, H-8), 3.50 (1H, s, H-7), 2.75 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, OH) 2.54 (1H, sa, H-9), 2.24 (1H, t, $J = 4.2$ Hz, H-4), 2.21 (1H, hept, $J = 2.1$ Hz, H-11), 2.05 (1H, dd, $J = 7.8, 4.3$ Hz, H-5), 1.80 (1H, m, H-3), 1.57 (1H, ddd, $J = 14.0, 10.5, 2.2$ Hz, H-2_{exo}) 1.18 (3H, s, Me-12), 1.12 (3H, s, Me-13), 1.03 (1H, ddd, $J = 13.8, 4.0, 2.0$ Hz, H-2_{endo}), 0.95 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, Me-15); RMN-¹³C (100 MHz) δ 154.1 (C-10), 109.4 (C-14), 87.7 (C-7), 76.4 (C-1), 72.4 (C-8), 46.2 (C-9), 42.9 (C-4), 42.4 (C-6), 42.1 (C-5), 33.6 (C-3), 33.0 (C-11), 32.7 (C-13), 30.1 (C-2), 20.9 (C-15), 18.8 (C-12); EIMS m/z (int. rel.) 234 [M]⁺ (16), 217 (100), 205 (23), 177 (9), 126 (37), 111 (26), 95 (10), 65 (3); HREIMS m/z 234.1617 (calc. para C₁₅H₂₂O₂, 234.1620).

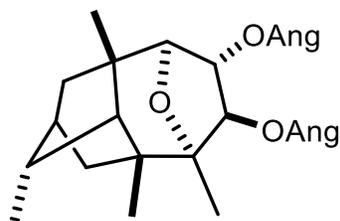


7.3.6. (1R,3R,4S,5R,7R,9S,11S)-1,7-Epoxizamor-

10(14)-en-8-one (16). Un lote 28 mg de **15** se disolvió en 0.15 mL de AcOH glacial y a esta solución se agregó CrO₃ (28.0 mg) en H₂O (1 mL) sobre baño de hielo. La

mezcla se dejó reaccionar por 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃, agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió en columna (0.5 × 14 cm) empacada de sílica gel 70–230 (Mesh) eluyendo con hexanos–AcOEt en polaridades ascendentes. En la polaridad 90:10 se obtuvo **16** (18 mg, 37 %) como un aceite; $[\alpha]_{589} +64$, $[\alpha]_{578} +66$, $[\alpha]_{546} +75$, $[\alpha]_{436} +139$, $[\alpha]_{365} +316$, (c 0.44, CHCl₃); IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1714 (C=O), 1220 (C–O), 888 (C=CH₂) cm⁻¹; RMN-¹H

(CDCl₃, 400 MHz) δ 4.96 (1H, s, H-14'), 4.90 (1H, s, H-14), 4.44 (1H, dt, $J=7.8, 2.5$ Hz, H-1), 3.61 (1H, s, H-7), 3.17 (1H, br, $J = 1.0$ Hz, H-9), 2.52 (1H, m, H-11), 2.33 (1H, t, $J = 4.0$ Hz, H-4), 2.23 (1H, dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, H-5), 1.90 (1H, m, H-3), 1.64 (1H, ddd, $J = 14.4, 10.6, 2.2$ Hz, H-2_{exo}), 1.17 (3H, s, Me-12), 1.13 (3H, s, Me-13), 1.12 (1H, ddd, $J = 13.9, 3.6, 1.9$ Hz, H-2_{endo}), 1.02 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, Me-15); ¹RMN-¹³C (100 MHz) δ 204.9 (C-8), 148.4 (C-10), 111.9 (C-14), 90.7 (C-7), 76.0 (C-1), 55.9 (C-9), 43.8 (C-6), 43.1 (C-5), 42.2 (C-4), 40.3 (C-11), 33.2 (C-3), 31.2 (Me-12), 29.1 (C-2), 21.0 (Me-15), 18.3 (Me-13); EIMS m/z (int. rel.) 232 [M]⁺ (3), 204 (100), 176 (36), 175 (45), 161 (41), 147 (19), 134 (65), 133 (75), 119 (69), 105 (38), 91 (42); HREIMS m/z 232.1454 (calc. para C₁₅H₂₀O₂, 232.1463).

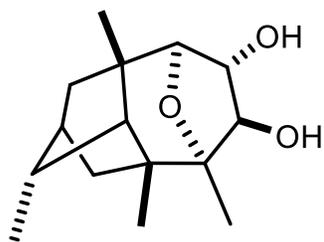


7.3.7. (2S,3R,4R,5R,6R,7R,8S,9S,10S)-7,8-Diangeloiloxi-6,9-epoxijanziano (17), y análogos deuterados 17-1-d y 17-1,9-d₂. Aceite incoloro;

$[\alpha]_{589} +32$, $[\alpha]_{578} +33$, $[\alpha]_{546} +37$, $[\alpha]_{436} +63$, $[\alpha]_{365}$

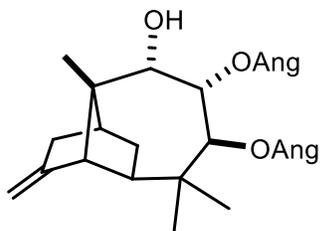
$+100$ (c 0.20, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 1720 (C=O, angelatos), 1650 (C=C, angelatos), 1220 (C-O), 1050 (C-O-C) cm⁻¹; UV (MeOH) λ_{\max} 220 (log ϵ 3.6) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.15 (1H, qq, $J = 7.1, 1.5$ Hz, H-3'), 6.09 (1H, qq, $J = 7.1, 1.5$ Hz, H-3''), 5.27 (1H, dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, H-7), 5.19 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-8), 3.55 (1H, s, H-9), 2.15 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H-3), 2.03 (3H, dq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, H-4'), 1.99 (3H, dq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, H-4''), 1.95 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, H-5'), 1.92 (1H, H-2), 1.91 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, H-5''), 1.84 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-1_{endo}), 1.62 (1H,

sa, H-4), 1.57 (1H, d, $J = 11.7$, H-11 $endo$), 1.46 (1H, dq, $J = 12.5$, 2.9 Hz, H-1 exo), 1.41 (3H, s, Me-13), 1.27 (1H, dq, $J = 11.7$, 2.9 Hz, H-11 exo), 1.12 (3H, s, Me-14), 1.11 (3H, s, Me-12), 1.10 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, Me-15); RMN- ^{13}C (100 MHz) δ 167.7 (C-1''), 166.7 (C-1'), 139.8 (C-3'), 138.3 (C-3''), 127.6 (C-2''), 127.1 (C-2'), 85.7 (C-9), 84.7 (C-7), 83.4 (C-6), 81.1 (C-8), 53.8 (C-4), 44.9 (C-3), 43.7 (C-5), 41.7 (C-2), 41.5 (C-11), 40.6 (C-10), 39.9 (C-1), 25.7 (C-12), 25.0 (C-14) 22.5 (C-13), 20.8 (C-5'), 20.6 (C-5''), 15.9 (C-4'), 15.9 (C-4''), 15.5 (C-15); EIMS m/z (int. rel.) 416 [M] $^+$ (2), 373 (1), 316 (10), 273 (2), 234(11), 216 (11), 160 (6), 107 (8), 94 (100), 43 (8). HRFABMS m/z 439.2455 (calc. para $C_{25}H_{36}O_5 + Na^+$, 439.2460). **17-1-d**: Los espectros de RMN fueron idénticos a los de **17** excepto por la señal de H-1 $endo$, H-1 exo , H-11 $endo$ y H-11 exo que muestran una disminución de las señales, y las señales de C-1,C-2 y C-11, muestran la disminución de las señales; EIMS m/z (int. rel.) 417 [M] $^+$ (6), 399 (5), 374 (2), 317 (19), 235 (11), 217 (15), 160 (5), 94 (64), 83 (100), 55 (7); HRESIMS m/z 418.2687 (calc. para $C_{25}H_{35}DO_5 + H^+$, 418.2698). **17-1,9-d₂**: Los datos de RMN son idénticos a los de **17-1-d** excepto por la desaparición de las señales de H-9 y C-9; EIMS m/z (int. rel.) 418 [M] $^+$ (8), 401 (1), 375 (2), 336 (3), 318 (13), 236 (10), 218 (10), 161 (5), 94 (73), 83 (100), 55 (13).HRESIMS m/z 425.2844 (calc. para $C_{25}H_{34}D_2O_5 + Li^+$, 425.2843).



7.3.8. (2S,3R,4R,5R,6R,7R,8S,9S,10S)-7,8-Dihidroxi-6,9-epoxijanziano (18). Una solución de **17** (18 mg) en MeOH (3 mL) fue tratado en una

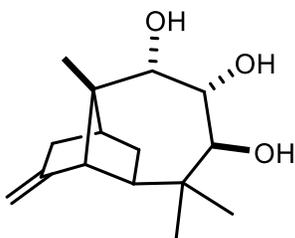
solución de KOH (144 mg) disueltos en H₂O (1 mL). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 h. Transcurrido este tiempo se concentró $\frac{3}{4}$ partes de su volumen, se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener **18** (10 mg, 92%) como un sólido blanco, que fue recristalizado en CHCl₃-hexanos obteniendo una agujas blancas pf. 215–217 °C; [α]₅₈₉ +16, [α]₅₇₈ +22, [α]₅₄₆ +24, [α]₄₃₆ +36, [α]₃₆₅ +52 (c 0.10, EtOH); IR (KBr) ν_{\max} 3500 (OH), 1100 (C-O) cm⁻¹; RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 5.15 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, OH-7), 4.94 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, OH-8), 3.77 (1H, dd, *J* = 4.6, 3.3 Hz, H-8), 3.59 (1H, ddd, *J* = 4.7, 3.2, 1.0 Hz, H-7), 3.07 (1H, s, H-9), 2.02 (1H, q, *J* = 7.3 Hz, H-3), 1.78 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, H-2), 1.64 (1H, d, *J* = 12.3, H-1_{endo}), 1.45 (1H, s, H-4), 1.40 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, H-11_{endo}), 1.28 (1H, ddd, *J* = 12.4, 4.4, 2.7 Hz, H-1_{exo}), 1.14 (3H, s, Me-12), 1.13 (3H, s, Me-13), 1.07 (1H, ddd, *J* = 11.2, 4.3, 2.6 Hz, H-11_{exo}), 1.01 (3H, dq, *J* = 7.4 Hz, Me-15), 0.90 (3H, s, Me-14); RMN-¹³C (100 MHz) δ 89.3 (C-7), 87.0 (C-9), 82.8 (C-6), 79.7 (C-8), 53.3 (C-4), 44.3 (C-3), 43.4 (C-5), 41.6 (C-2), 41.2 (C-11), 40.4 (C-10), 39.4 (C-1), 25.4 (C-12), 25.0 (C-14), 22.7 (C-13), 15.9 (C-15); EIMS *m/z* (int. rel.) 252 [M]⁺ (2), 234 (18), 219 (17), 192 (40), 161 (42), 135 (15), 107 (65), 94 (100), 67 (6), 43 (19); HRFABMS *m/z* 275.1620 (calc. para C₁₅H₂₄O₃ + Na⁺, 275.1623).



7.3.9. (4R,5R,7S,8S,9S,10S,11S)-7,8-Diangeloiloxi-9-hidroxiqiquilp-3(15)-eno (19) y análogo deuterado

19-1-d. Aceite incoloro; $[\alpha]_{589} -19$, $[\alpha]_{578} -21$, $[\alpha]_{546} -23$, $[\alpha]_{436} -42$, $[\alpha]_{365} -71$, (*c* 0.48, CHCl₃); IR (CHCl₃)

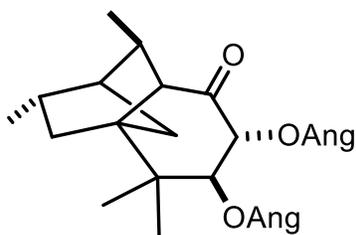
ν_{\max} 3588 (OH), 3530 (OH), 1714 (C=O, angelato), 1646 (C=C), (C=C), 1228 (C-O), 882 (C=CH₂) cm⁻¹; UV (MeOH) λ_{\max} 209 (log ϵ 4.22) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.07 (1H, qq, *J* = 7.3, 1.5 Hz, H-3''), 6.02 (3H, qq, *J* = 7.3, 1.5 Hz, H-3'), 5.57 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H-7), 5.26 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.2 Hz, H-8), 4.87 (1H, sa, H-15), 4.62 (1H, sa, H-15'), 4.00 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, H-9), 2.52 (1H, s, H-4), 2.33 (1H, dm, *J* = 16.0 Hz, H-2_{exo}), 2.28 (1H, da, *J* = 4.9 Hz, H-11), 2.07 (1H, m, H-1_{exo}), 1.97 (3H, dq, *J* = 7.3, 1.5 Hz, Me-4') 1.95 (3H, dq, 7.3, 1.5 Hz, Me-4''), 1.86 (1H, t, *J* = 2.2 Hz, H-2_{endo}), 1.81 (3H, quint, *J* = 1.5 Hz, Me-5'), 1.78 (3H, quint, *J* = 1.5 Hz, Me-5''), 1.72 (1H, dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, H-5), 1.62 (1H, a, OH), 1.43 (1H, dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, H-1_{endo}), 1.17 (3H, s, Me-12), 1.11 (3H, s, Me-14), 0.86 (3H, s, Me-13); RMN-¹³C (100 MHz) δ 166.9 (C-1'), 166.0 (C-1''), 155.9 (C-3), 139.7 (C-3''), 139.2 (C-3'), 127.7 (C-2'), 127.3 (C-2''), 103.4 (C-15), 78.9 (C-9), 72.0 (C-8), 71.3 (C-7), 54.1 (C-4), 54.0 (C-5), 50.6 (C-10), 43.2 (C-11), 37.9 (C-6), 35.9 (C-2), 32.7 (C-1), 26.6 (C-13), 24.4 (C-14), 22.9 (C-12), 20.6 (C-5'), 20.4 (C-5''), 15.9 (C-4'). 15.7 (C-4''); EIMS *m/z* (int. rel.) 398 [M - 18]⁺ (12), 316 (7), 233 (10), 217 (36), 201 (13), 173 (14), 159 (10), 123 (10), 107 (10), 83, (100), 55 (86); HRCIMS(NH₃) *m/z* 434.2927 (calc. para C₂₅H₃₆O₅ + NH₄⁺, 434.2906). **19-1-d.** Los datos de RMN-¹H fueron idénticos excepto por la disminución de la señal en δ 2.04 y δ 1.43 para H-1, en RMN-¹³C disminuye la señal asignada a C-1 en δ 32.7.



7.3.10. (4R,5R,7S,8R,9S,10S,11S)-7,8,9-

hidroxijiquilp-3(15)-eno (20). Una solución de **19** (66 mg) en MeOH (11 mL) fue tratado con KOH (528 mg) en H₂O (5 mL). La mezcla se llevó a reflujo durante 2 h,

transcurrido el tiempo de reacción se concentró $\frac{3}{4}$ partes de su volumen, el concentrado se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó para obtener **20**. El residuo se cromatografió en columna (0.5 × 14 cm) empacada en sílica gel (70–230 Mesh), eluyendo con hexanos–AcOEt 70:30 para obtener (23 mg, 61%) de un sólido blanco, que fue recristalizado en hexanos–CHCl₃ como agujas blancas: pf. 109–110 °C; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz,) δ 4.82 (1H, sa, H-15), 4.59 (1H, sa, H-15'), 4.09 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-9), 3.67 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-7), 3.55 (1H, dd, $J = 10.5, 2.6$ Hz, H-8), 3.30 (1H, s, OH), 2.46 (1H, s, OH), 2.34 (1H, s, H-4), 2.27 (1H, dd, $J = 17.7, 4.2$ Hz, 2_{exo}), 2.20 (1H, t, $J = 3.8$ Hz, H-11), 1.84 (1H, m, H-1_{exo}), 1.79 (1H, dt sobrepuesta, $J = 16.0, 2.3$ Hz, H-2_{endo}), 1.67 (1H, dd, $J = 9.66, 6.57$ Hz, H-5) 1.36 (1H, dd, $J = 12.5, 9.8$ Hz, H-1_{endo}), 1.10 (3H, s, Me-14), 1.01 (3H, s, Me-13), 0.98 (3H, s, Me-12); RMN-¹³C (100 MHz) δ 156.2 (C-3), 103.0 (C-15), 79.2 (C-9), 73.1 (C-7), 71.8 (C-8), 54.2 (C-5), 53.9 (C-4), 50.3 (C-10), 43.1 (C-11), 37.8 (C-6), 35.9 (C-2), 32.4 (C-1), 27.0 (C-12), 24.6 (C-14), 21.6 (C-13).



7.3.11 (2S,3S,5R,7S,8R,10S,11R)-7,8-

Diangeloiloxi-iratzián-9-ona (21), y análogos deuterados 21-1-d y 21-1,10-d₂. Aceite incoloro;

$[\alpha]_{589} +46$, $[\alpha]_{578} +48$, $[\alpha]_{546} +55$, $[\alpha]_{436} +97$, $[\alpha]_{365}$

$+173$, (c 0.20, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 1720 (C=O, angelatos), 1220 (C-O) cm⁻¹;

UV (MeOH) λ_{\max} 240 (log ϵ 3.57) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz,) δ 6.11 (1H, qq,

$J = 5.9$ Hz, 1.5 Hz, H-3''), 6.10 (1H, qq, $J = 5.9$, 1.5 Hz, H-3'), 5.51 (1H, br d, $J =$

11.8 Hz, H-8), 5.36 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H-7), 2.61 (1H, m, H-11), 2.06 (1H, m, H-

3), 1.98 (3H, dq, $J = 6.1$, 1.5 Hz, H-4''), 1.94 (3H, dq, $J = 6.1$, 1.5 Hz, H-4'), 1.89

(3H, quint, $J = 1.5$ Hz, H-5'), 1.86 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, H-5''), 1.78 (1H, da, $J =$

5.2 Hz, H-2), 1.75 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H-10), 1.53 (1H, td, $J = 13.2$, 3.5 Hz, H-4_{exo}),

1.47 (1H, da, $J = 9.7$ Hz, H-1), 1.24 (1H, dd sobrepuesta, $J = 12.0$, 3.3 Hz, H-

4_{endo}), 1.21 (3H, s, Me-12), 1.03 (1H, sobrepuesta, H-1'), 1.03 (3H, d, $J = 7.0$ Hz,

Me-14), 1.00 (3H, s, Me-13), 0.93 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-15); RMN-¹³C (100 MHz)

δ 202.3 (C-9), 167.0 (C-1''), 166.5 (C-1'), 139.2 (C-3''), 138.6 (C-3'), 127.4 (C-2'),

127.1 (C-2''), 76.3 (C-8), 74.7 (C-7), 59.3 (C-10), 56.5 (C-5), 47.5 (C-2), 39.9 (C-4),

37.9 (C-6), 36.0 (C-11), 35.4 (C-1), 27.4 (C-3), 21.8 (C-13), 21.7 (C-15), 20.5 (C-

5'), 20.3 (C-5''), 19.4 (C-12), 16.8 (C-14), 15.7 (C-4''), 15.6 (C-4'); EIMS m/z (int.

rel.) 333 [M - Ang]⁺ (4), 316 (12), 235 (100), 217 (22), 149 (11), 83 (74), 55 (16);

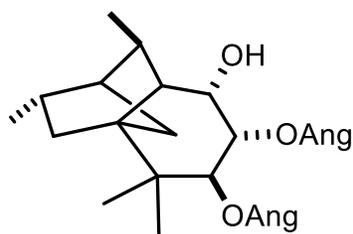
HRCIMS (NH₃) m/z 434.2888 (calc. para C₂₅H₃₆O₅ + NH₄, 434.2906). **21-1-d**: Los

datos de RMN fueron idénticos **21** excepto por el cambio de multiplicidad de H-1

en δ 1.47 (1H, sa) y una disminución drástica de la intensidad de C-1; EIMS m/z

(int. rel.) 317 [M - AngOH]⁺ (24), 302 (2), 289 (3), 234 (6), 218 (6), 206 (3), 192 (6),

150 (2), 122 (3), 83 (100), 55 (54). HRESIMS m/z 440.2522 (calc. para $C_{25}H_{35}DO_5 + Na^+$, 440.2518). **21-1,10-*d***₂: Los espectros de RMN fueron idénticos a los de **21-1-*d*** excepto por la desaparición de la señal de H-10 y la disminución drástica de la señal de C-10; EIMS m/z (int. rel.) 400 $[M-18]^+$ (1), 318 (40), 290 (5), 263 (1), 234 (3), 219 (10), 207 (5), 179 (3), 149 (3), 83 (100), 55 (10); HRESIMS m/z 425.2841 (calc. para $C_{25}H_{34}D_2O_5 + Li^+$, 425.2843).



7.3.12 (2S,3S,5R,7S,8S,9S,10S,11R)-7,8-

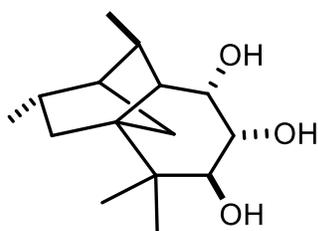
Diangeloiloxi-iratizian-9-ol (**22**). Una solución de

21 (48 mg) en MeOH (1.2 mL) se trató con $NaBH_4$

(30 mg) sobre baño de hielo. La mezcla de reacción

se dejó reaccionando durante 15 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó, obteniendo **22** (46 mg, 95%) como un sólido blanco pf. 115–117 °C; $[\alpha]_{589} +4$, $[\alpha]_{578} +4$, $[\alpha]_{546} +4$, $[\alpha]_{436} +7$, $[\alpha]_{365} +9$, (c 0.33, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} 3684 (OH), 3620 (OH), 1714 (C=O, angelato), 1226 (C–O) cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{max} 215 (log ϵ 3.93) nm; RMN-¹H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.08 (1H, qq, $J = 5.9$ Hz, 1.5 Hz, H-3'), 6.05 (1H, qq, $J = 5.9$, 1.5 Hz, H-3''), 5.62 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-7), 5.24 (1H, dd, $J = 11.0$, 3.0 Hz, H-8), 4.03 (1H, dd, $J = 4.6$, 2.8 Hz, H-9), 2.58 (1H, m, H-11), 1.99 (1H, m, H-3), 1.96 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, Me-4''), 1.95 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, Me-4'), 1.85 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, Me-5''), 1.81 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, Me-5'), 1.82 (señal sobrepuesta, H-1), 1.75 (1H, brd, $J = 4.3$ Hz, H-2), 1.30 (1H, dm, $J = 9.8$ Hz,

H-1'), 1.27 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, H-4 $_{exo}$), 1.12 (1H, td, $J = 4.8, 2.1$ Hz, H-10), 1.05 (1H, dd, $J = 12.6, 3.9$ Hz, H-4 $_{endo}$), 0.98 (3H, s, Me-12), 0.97 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, Me-14), 0.90 (3H, s, Me-13), 0.89 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, Me-15); RMN- ^{13}C (100 MHz) δ 167.3 (C-1'), 166.7 (C-1''), 139.4 (C-3'), 138.4 (C-3''), 127.9 (C-2'), 127.3 (C-2''), 73.3 (C-8), 72.5 (C-7), 69.1 (C-9), 55.1 (C-5), 50.0 (C-10), 47.9 (C-2), 41.1 (C-4), 38.1 (C-6), 35.0 (C-1), 34.0 (C-11), 27.0 (C-3), 22.4 (Me-13), 22.0 (Me-15), 20.6 (C-5''), 20.4 (C-5'), 19.2 (Me-12), 16.2 (Me-14), 15.8 (C-4'), 15.7 (C-4''); EIMS m/z (int. rel.) 400 [M-18] $^+$ (7), 319 (11), 235 (14), 218 (100), 203 (26), 175 (31), 148 (33), 121 (11), 83 (84), 55 (77); HRCIMS (NH $_3$) m/z 436.3070 (calc. para C $_{25}$ H $_{38}$ O $_5$ + NH $_4^+$, 436.3063).

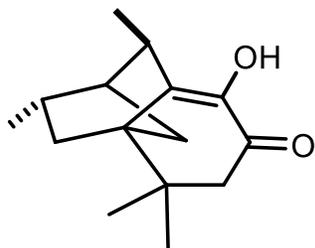


7.3.13. (2S,3S,5R,7S,8S,9S,10S,11R)-7,8,9-

Trihidroxi-iratziano (23). Una solución de **22** (40 mg) en MeOH (6.6 mL), se trató con KOH (320 mg) en H $_2$ O (3 mL) se procedió como en **12**. El residuo

obtenido (20 mg) fue cromatografiado en columna (sílica gel 70-230 Mesh, 0.5 x 7 cm) eluyendo con hexanos-AcOEt (70:30) para obtener **23** (15 mg, 62%) como agujas finas pf. 145-147 °C; $[\alpha]_{589} +18$, $[\alpha]_{578} +21$, $[\alpha]_{546} +21$, $[\alpha]_{436} +39$, $[\alpha]_{365} +71$, (c 0.38, CHCl $_3$); IR (CHCl $_3$) ν_{max} 3500 (OH), 3650 (br, OH), 1 1220 (C-O) cm $^{-1}$; RMN- 1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 3.95 (1H, t, $J = 3.8$ Hz, H-9), 3.72 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-7), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, H-8), 2.75 (1H, a, OH), 2.47 (2H, m, H-11 y OH), 1.97 (2H, a, OH y H-3), 1.72 (1H, br d, $J = 4.1$ Hz, H-2), 1.60 (1H, dq, $J = 9.6, 1.9$ Hz, H-1 $_{exo}$), 1.26 (1H, m, H-1 $_{endo}$), 1.21 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, H-

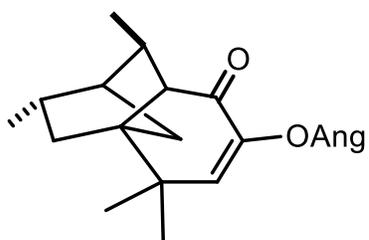
4*exo*), 1.04 (1H, dd, $J = 12.6, 3.7$ Hz, H-4*endo*), 0.99 (1H sobrepuesta, H-10), 0.98 (3H, s, Me-12), 0.97 (3H, d, $J = 7.7$ Hz, Me-14), 0.88 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, Me-15), 0.81 (3H, s, Me-13); RMN- ^{13}C (100 MHz) δ 74.2 (C-7), 72.1 (C-8), 69.7 (C-9), 55.2 (C-5), 50.0 (C-10), 47.9 (C-2), 41.1 (C-4), 37.5 (C-6), 35.0 (C-1), 34.2 (C-11), 27.0 (C-3), 22.6 (C-12), 22.0 (C-15), 17.6 (C-13), 16.3 (C-14); EIMS m/z (int. rel.) 238 [M-18] $^+$ (34), 218 (18), 203 (14), 194 (19), 175 (28), 148 (100), 134 (41), 121 (68), 107 (44), 91 (25), 55 (18), 43 (25); HRCIMS (NH $_3$) m/z 272.2216 (calc. para C $_{15}$ H $_{26}$ O $_3$ + NH $_4$, 272.226).



7.3.14. Hidrólisis de 21 con KOH. Una solución de **21** (67 mg) en MeOH (12 mL) se trató con KOH (70 mg) en H $_2$ O (1 mL) y se procedió como en **12** para dar **24**. El residuo fue cristalizado con

hexanos-AcOEt y unas gotas de EtOH para obtener 20 mg (53%) de **24** como finas agujas pf 144–146 °C; $[\alpha]_{589} +53$, $[\alpha]_{578} +60$, $[\alpha]_{546} +67$, $[\alpha]_{436} +173$, $[\alpha]_{365} +480$, (c 0.20, CHCl $_3$); IR (CHCl $_3$) ν_{max} 3460 (br, OH), 1650 (C=C-C=O), 1220 (C-O) cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{max} 234 (log ϵ 3.60), 292 (log ϵ 3.69) nm; RMN- ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 5.72 (1H, s, OH), 2.78 (1H, m, H-11), 2.50 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-7), 2.18 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-7'), 2.08 (1H, m, H-3), 1.88 (1H, da, $J = 4.0$ Hz, H-2), 1.64 (dd, sobrepuesta, $J = 8.3, 3.0$ Hz, H-4*exo*), 1.62 (1H, td, $J = 4.4, 1.8$ Hz, H-1), 1.36 (1H, ddd, $J = 11.7, 4.9, 1.0$ Hz, H-4*endo*), 1.28 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-14), 1.23 (qd, 9.8, 1.6 Hz, H-1), 1.03 (3H, s, Me-13), 1.02 (3H, s, Me-12), 1.00

(3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-15); RMN- ^{13}C (100 MHz) δ 194.6 (C-8), 144.8 (C-10), 140.2 (C-9), 59.0 (C-5), 48.2 (C-7), 48.0 (C-2), 41.5 (C-11), 38.7 (C-4), 36.1 (C-1), 34.8 (C-6), 28.3 (C-3), 25.9 (Me-12), 25.4 (Me-13), 22.3 (Me-15), 13.0 (Me-14). EIMS m/z (int. rel.) 250 $[\text{M}]^+$ 234 (54), 219 (24), 205 (100), 191 (86), 177 (21), 149 (12), 121 (22), 91 (16), 77 (15); HREIMS m/z 234.1613 (calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$, 234.1620).



7.3.15.(2S,3S,5R,10S,11R)-8-Angeloiloxi-

iratz-7-en-9-one (25). Aceite incoloro; $[\alpha]_{589} +46$,

$[\alpha]_{578} +46$, $[\alpha]_{546} +53$, $[\alpha]_{436} +91$, $[\alpha]_{365} +102$, (c

0.20, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 1730 (C=O,

angelato), 1680 (C=C-C=O), 1130 (C-O) cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{max} 226 (log ϵ 3.89)

nm; RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.30 (1H, s, H-7), 6.19 (1H, qq, $J = 7.3$ Hz, 1.4

Hz, H-3'), 2.20 (1H, m, H-11), 2.07 (1H, m, H-3), 2.02 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H-

4'), 1.97 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, H-5'), 1.77 (1H, dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz, H-10), 1.71 (1H,

da, $J = 4.0$ Hz, H-2), 1.44 (2H, sobrepuesta, H-1, H-1'), 1.44 (1H, tm, $J = 10.1$ Hz,

H-4 $_{\text{exo}}$), 1.19 (3H, d, $J = 6.8, 3.5$ Hz, Me-14), 1.16 (3H, s, Me-13), 1.15 (3H, s, Me-

12), 1.12 (1H, dd, sobrepuesta, $J = 11.3, 3.0$ Hz, H-4 $_{\text{endo}}$), 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz,

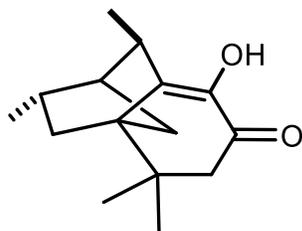
Me-15); RMN- ^{13}C (100 MHz) δ 195.6 (C-9), 165.9 (C-1'), 144.6 (C-7), 142.8 (C-8),

140.4 (C-3'), 126.8 (C-2'), 56.9 (C-10), 55.0 (C-5), 47.8 (C-2), 42.0 (C-11), 39.2 (C-

4), 36.5 (C-1), 35.2 (C-6), 27.8 (C-3), 27.1 (C-12), 24.4 (C-14), 22.0 (C-15), 20.6

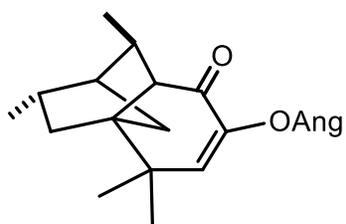
(C-5'), 17.7 (C-13), 16.0 (C-4'); EIMS m/z (int. rel.) 316 $[\text{M}]^+$ (4), 288 (5), 261 (3),

234 (9), 216 (17), 206 (3), 149 (4), 121 (2), 83 (100), 55 (14); HREIMS m/z 316.2049 (calc. para $C_{20}H_{28}O_3$, 316.2038).



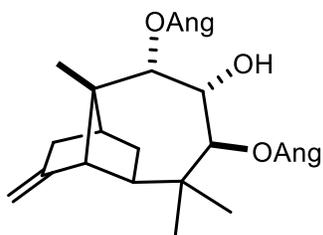
7.3.16.(2S,3S,5S,11R)-9-Hidroxi-iratzí-9-en-8-ona (24). Una solución de **21** (20 mg), en 5 mL de EtOH se trató con 20 mg of KCN en 1 mL de agua. La mezcla de la reacción se llevó a reflujo durante 2 h.

Transcurrido este tiempo se llevó a evaporación las $\frac{3}{4}$ partes de la muestra, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó. El residuo fue recristalizado en hexanos–AcOEt para obtener 9 mg (61%) de **24** como agujas finas: pf. 144–146 °C; el compuesto fue idéntico por comparación directa con una muestra obtenida por hidrólisis de **21**.



7.3.17. .Tratamiento de 21 con KCN. Una solución de **21** (20 mg) en EtOH (5 mL) se trató con KCN (20 mg) en H_2O (1 mL), la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente en agitación por 1

h. Transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H_2O , secado con Na_2SO_4 , filtrado, y evaporado a sequedad. El residuo fue cromatografiado en columna abierta, empacado de sílica gel (400-800 Mesh 2 g). Las fracciones fueron eluidas con hexanos–AcOEt (99:1) para obtener **25** (11 mg, 72 %) como un aceite incoloro, cuyos espectros de RMN de 1H y ^{13}C NMR fueron idénticos a los de la muestra derivada de **10**.



7.3.18. (4R,5R,7S,8R,9S,10S,11S)-7,9-

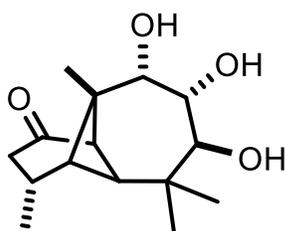
Diangeloiloxi-8-hidroxi-jiquilp-3(15)-eno (26) y

análogo deuterado 26-1-d. Aceite incoloro; RMN-¹H

(CDCl₃, 400 MHz) δ 6.17 (1H, qq, $J = 7.1, 1.6$ Hz, H-

3"), 6.07 (3H, qq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H-3'), 5.38 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-9), 5.29 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-7), 4.87 (1H, brs, H-15), 4.62 (1H, s, H-15'), 3.85 (1H, td, $J = 10.0, 2.5$ Hz, H-8), 2.46 (1H, s, H-4), 2.30 (1H, dm, $J = 16.2$ Hz, H-2_{exo}), 2.08 (1H, brd, $J = 4.9$ Hz, H-11), 2.07 (1H, m, H-1_{exo}), 2.00 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, Me-4') 1.98 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, Me-4"), 1.93 (3H, quint sobepuesta, $J = 1.5$ Hz, Me-5'), 1.93 (3H, quint sobepuesta, $J = 1.5$ Hz, Me-5"), 1.86 (1H, t, $J = 2.2$ Hz, H-2_{endo}), 1.72 (1H, dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, H-5), 1.45 (1H, dd, $J = 12.7, 9.9$ Hz, H-1_{endo}), 1.26 (3H, s, Me-14), 1.15 (3H, s, Me-12), 0.89 (3H, s, Me-13); RMN-¹³C (100 MHz) δ 169.3 (C-1'), 167.4 (C-1"), 155.7 (C-3), 140.3 (C-3"), 138.5 (C-3'), 127.8 (C-2'), 127.3 (C-2"), 103.7 (C-15), 81.9 (C-9), 75.7 (C-7), 70.3 (C-8), 54.6 (C-4), 53.7 (C-5), 50.6 (C-10), 43.9 (C-11), 37.8 (C-6), 35.7 (C-2), 32.7 (C-1), 26.8 (C-13), 23.4 (C-14), 23.0 (C-12), 20.8 (C-5'), 20.7 (C-5"), 15.9 (C-4'). 15.8 (C-4"). **26-1-d.** Los datos de RMN-¹H fueron idénticos excepto por el cambio de las intensidades en δ 2.30 H-2_{exo} y δ 1.88 H-2_{endo}, el cambio de multiplicidad de H-5 en δ 1.72, dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, a una d, $J = 9.9$ Hz. En RMN-¹³C la señal asignada a C-1 en δ 32.7 disminuyó drásticamente.

7.4. OBTENCIÓN DE LOS DIACETATOS ANÁLOGOS 27 Y SUS CORRESPONDIENTES DEUTERADOS 27-1-d

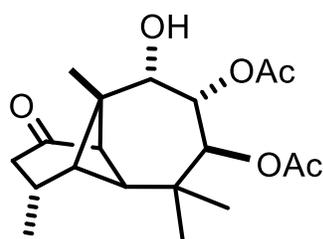


7.4.1. (3R,4S,5S,7S,8R,9S,10R,11R)-7,8,9-

Trihidroxi-longipinan-1-ona (2).

Una solución de 4 g de rasteviona (1), en 50 mL de MeOH, se trató con 4 g de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua. La

mezcla se llevó a reflujo durante 2 h, transcurrido este tiempo de reacción se evaporó $\frac{3}{4}$ partes del volumen en rotavapor. El crudo de la reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose un sólido blanco, por recristalizaciones de CHCl₃-hexanos dio una agujas que, de acuerdo a la literatura¹⁵ mostró ser el compuesto deseado **2**.

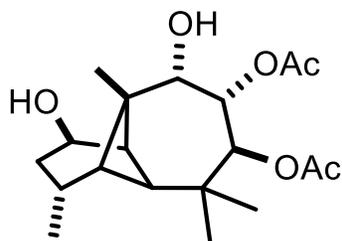


7.4.2 (3R,4S,5S,7S,8S,9S,10R,11R)-7,8-

Diacetiloxi-9-ol-longipinan-1-ona (4).

Una solución de 2 g de triolona (2) en 8 mL piridina se trató con 8 mL de anhídrido acético y se dejó reaccionando a 4 °C

durante 4 h. Transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con HCl al 10%, H₂O, solución saturada de NaHCO₃, y H₂O, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de hexanos-CHCl₃ para obtener (1100 mg, 70%) placas blancas correspondiendo al diacetato de triolona (4).²⁸



7.4.3. (1R,3R,4S,5S,7S,8S,9S,10R,11R)-7,8-

Diacetiloxi-longipinan-1,9-diol (24) y compuesto análogo deuterado 24-1-d.

Un lote de 400 mg de diacetato de triolona (4) se disolvió en 10 ml de

MeOH. En seguida, sobre baño de hielo, se agregaron lentamente 250 mg de NaBH₄. La mezcla se dejó reaccionando durante 15 min en baño de hielo.

Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo

con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se

filtró y se evaporó, el residuo se cristalizó en CHCl₃-hexanos obteniendo 250 mg

(62%) de un sólido blanco, pf. 141–142 °C; [α]₅₈₉ +10, [α]₅₇₈ +10, [α]₅₄₆ +11, [α]₄₃₆

+17, [α]₃₆₅ +24, (c 0.49, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 3450 (OH), 2952 (), 1734 (), 1371

()cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.35 (1H, d, J = 11.5 Hz, H-7), 5.23 (1H, dd,

J = 11.2, 2.5 Hz, H-8), 4.37 (1H, ddd, J = 9.4, 3.7, 2.5 Hz, H-1), 3.78 (1H, d, J = 2.9

Hz, H-9), 3.53 (1H, s, OH), 3.02 (1H, s, OH), 2.55 (1H, t, J = 4.7 Hz, H-11), 2.39

(1H, m, J = 3.1 Hz, H-3), 2.07 (3H, s, Me-Ac), 2.06 (3H, s, Me-Ac), (m, 2H), 1.90

(1H, ddd, J = 17.2, 10.5, 2.4 Hz, 2β), 1.31 (1H, ddd, 25.3, 9.8, 5.9 Hz, 2α), 1.31

(3H, s, Me-14), 1.19 (1H, sa, H-5), 0.97 (3H, s, Me-12), 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz,

Me-15), 0.90 (3H, s, Me-13); RMN-¹³C (100 MHz) δ 170.5 (C=O Ac), 169.6 (C=O

Ac), 76.5 (C-9), 72.9 (C-1), 72.2 (C-7), 71.9 (C-8), 49.0 (C-5), 44.4 (C-4), 43.6 (C-

10), 41.3 (C-11), 30.1 (C-3), 27.1 (C-13), 21.1 (C-14), 20.9 (C-15), 20.9 (Me-Ac),

20.8 (Me-Ac), 19.8 (Me-12); EIMS m/z (int. rel.) 355 [M - 1]⁺ (4), 252 (4), 234 (12),

219 (9), 191 (13), 173 (19), 149 (12), 135 (20), 109 (29), 95 (31); 43 (100);

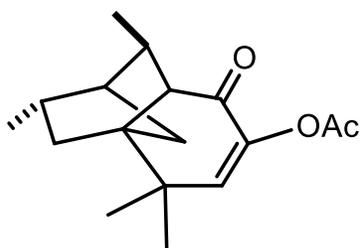
HRTOFESIMS m/z 361.2197 (calc. para C₁₉H₃₀O₆ + Li⁺, 361.2197). Para preparar

27-1-d se lleva a cabo como se describe para **10-1-d**. La reacción de **4** (400 mg) en MeOH (10 mL) con NaBD₄ (100 mg) obteniendo **27-1-d** (390 mg, 97%). Los espectros de RMN fueron idénticos a los de **27** excepto por la desaparición de la señal H-1 en δ 4.37, el cambio en la multiplicidad de H-11 en δ 2.56 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), y la ausencia de la señal de C-1 en δ 72.9.

7.5. REORDENAMIENTO MOLECULAR DEL ALCOHOL DIACETATO (**27**) Y DE COMPUESTOS DEUTERADOS (**27-1-d**) Y DERIVADOS

Se disolvieron 400 mg de **27** en 4.8 mL CH₂Cl₂, sobre baño de hielo se agregó lentamente 1.2 mL de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla se dejó reaccionando durante 8 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂, se realizó el mismo procedimiento como en el reordenamiento de **10**. Se obtuvo 390 mg, (98.7%) de un aceite de color amarillo oscuro. El residuo se sometió a una columna de 2 cm de diámetro empacada en 80 g de gel de sílice 70-230 Mesh, eluyendo en polaridades ascendentes de hexanos-AcOEt colectando fracciones de 20 mL. Se juntaron las fracciones: 28-56, 57-63, 64-76 y 77-100. Enseguida se tomaron las fracciones 28-56 y se llevó a recromatografía en una columna abierta de 1 cm de diámetro empacada de 70 g de gel de sílice 400-800 mesh eluyendo en polaridades ascendentes de hexanos-AcOEt, en la polaridad 90:10, se obtuvieron la iratzienona diacetato (**28**), el zamorano diacetato (**29**), la iratziona diacetato (**30**) y el epoxijiquilpano diacetato (**31**). Se tomaron las fracciones 57-76 y se llevó a recromatografía en columna abierta en gel de sílice 400-800 Mesh eluyendo en

polaridades ascendentes de hexanos–AcOEt en la polaridad 90:10 dio un aceite incoloro correspondiendo al morelieno diacetato (**5**) y al moreliano diacetato (**32**). De las fracciones 77–100 se recromatografió en 70 g gel de sílice 400–800 mesh en una columna de 1 cm de diámetro eluyendo en polaridades ascendentes de hexanos–AcOEt en la polaridad 80:20 se obtuvieron el jiquilpano diacetato (**34**) y el alcohol del morelieno (**35**). Para el caso del reordenamiento de **27-1-d**, se purificaron **28-1-d** (21 mg, 7%), **30-1-d** (8 mg, 2%), y **31-1-d** (48 mg, 13%), **5** (43 mg, 11%), **32-1-d** (35 mg, 9%), **35-1-d** (110 mg, 29%).

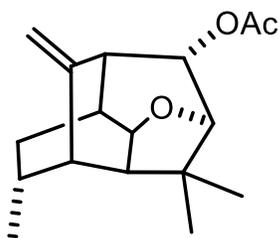


7.5.1. (2S,3S,5R,10S,11R)-8-Acetiloxi-iratzi-7-en-9-ona (28**) y análogo deuterado **28-1-d**.**

Aceite incoloro; $[\alpha]_{589} +50$, $[\alpha]_{578} +52$, $[\alpha]_{546} +59$, $[\alpha]_{436} +88$, $[\alpha]_{365} +10$, (*c* 0.07, CHCl₃); IR (CHCl₃)

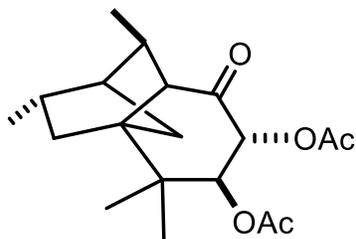
ν_{\max} 2955 (C–H), 1757 (C=O cetona), 1675 (C=C–O), 1367 cm⁻¹; UV (MeOH) λ_{\max} 235 (log ϵ 4.01) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.27 (1H, s, H-7), 2.20 (3H, s, Me-Ac), 2.17 (1H, m, H-11), 2.06 (1H, m, H-3), 1.76 (1H, dd, *J* = 5.8, 2.2 Hz, H-2), 1.70 (1H, d, *J* = 3.9 Hz, H-10), 1.49 (1H, dt, *J* = 8.0, 2.7 Hz, H-1_{endo}), 1.44 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, H-4_{endo}), 1.38 (1H, dq, *J* = 9.9, 1.5 Hz, H-1_{exo}), 1.19 (3H, d, 6.9 Hz, Me-14), 1.14 (3H, s, Me-13), 1.12 (3H, s, Me-12), 1.11 (1H, dd sobrepuesta, *J* = 12.5, 4.5 Hz, H-4_{exo}), 0.95 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, Me-15); RMN-¹³C (100 MHz) δ 195.6 (C-9), 168.9 (C=O Ac), 144.7 (C-7), 142.8 (C-8), 56.9 (C-2), 55.0 (C-5), 47.8 (C-10), 42.1 (C-11), 39.2 (C-4), 36.5 (C-1), 35.1 (C-6), 27.7 (C-3), 27.0 (C-12), 24.3 (C-13), 22.0 (C-15), 20.4 (Me-Ac), 17.7 (C-14); EIMS *m/z* (int.

rel.) 276 [M]⁺ (3), 235 (82), 220 (100), 206 (38), 192 (88), 174 (34), 150 (25), 137 (22), 107 (23), 91 (28); 43 (74); HRTOFESIMS *m/z* 337.2011 (calc. para C₁₉H₃₀O₆, 337.2010). **28-1-d**, los datos de RMN-¹H y ¹³C fueron idénticos a los de su análogo sin deuterar, excepto por las señales asignadas a H-1 donde disminuye la intensidad y un cambio en la multiplicidad, también se observa el cambio de multiplicidad para H-2 en δ 1.76 ya no se observa la dd ($J = 5.8, 2.2$ Hz), ahora es una señal parcialmente doble ($J = 6.1$ Hz), en ¹³C la señal de C-1 en δ 36.1 disminuye la intensidad.



7.5.2. (1R,3R,4S,5R,7R,8S,9S,11S)-8-Acetiloxi-1,7-epoxizamor-10(14)-eno (29). Aceite incoloro; RMN-¹H

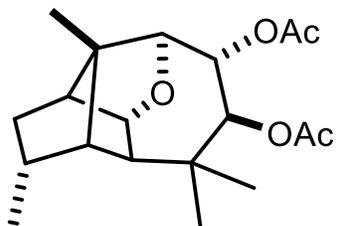
(CDCl₃, 400 MHz) δ 4.95 (1H, s, H-14'), 4.89 (1H, s, H-14), 4.76 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, H-8), 4.27 (1H, dt, $J = 7.9, 2.3$ Hz, H-1), 3.63 (1H, sa, H-7), 2.52 (1H, sa, H-9), 2.26 (1H, t, $J = 4.1$ Hz, H-4), 2.22 (1H, hept, $J = 2.6$ Hz, H-11), 2.11 (3H, s, Me-Ac), 2.07 (1H, dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, H-5), 1.80 (1H, m, H-3), 1.57 (1H, ddd, $J = 14.0, 10.5, 2.2$ Hz, 2_{exo}), 1.21 (3H, s, Me-12), 1.12 (3H, s, Me-13), 1.03 (1H, ddd, $J = 13.9, 4.0, 1.8$ Hz, H-2_{endo}), 0.96 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, Me-15); RMN-¹³C (100 MHz) δ 170.8 (C=O), 153.4 (C-10), 110.2 (C-14), 84.4 (C-7), 75.1 (C-1), 74.2 (C-8), 43.1 (C-9), 43.1 (C-6), 42.6 (C-4), 42.5 (C-5), 33.6 (C-3), 33.0 (C-11), 32.5 (C-13), 30.0 (C-2), 21.5 (Me-Ac), 20.9 (C-15), 19.0 (C-12).



7.5.3. (2S,3S,5R,7S,8R,10S,11R)-7,8-Diacetoxycaradien-9-one (30), y análogo deuterado 30-1-d.

Aceite incoloro; $[\alpha]_{589} +49$, $[\alpha]_{578} +51$, $[\alpha]_{546} +61$, $[\alpha]_{436} +111$, $[\alpha]_{365} +211$, (*c* 0.20, CHCl₃); IR (CHCl₃)

ν_{\max} 2921 (C-H), 1742 (C=O) cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.33 (1H, da, *J* = 11.1 Hz, H-8), 5.15 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, H-7), 2.56 (1H, m, H-11), 2.14 (3H, s, Me-Ac), 2.10 (3H, s, Me-Ac), 2.04 (1H, m, H-3), 1.76 (1H, da, *J* = 4.5 Hz, H-2), 1.70 (1H, da, *J* = 5.2 Hz, H-10), 1.50 (1H, ddd, 12.6, 8.7, 2.3 Hz, H-4_{endo}), 1.44 (1H, dt, 10.3, 1.9 Hz, H-1_{endo}), 1.23 (1H, dd, *J* = 9.2, 7.0 Hz, H-4_{exo}), 1.16 (3H, s, Me-12), 1.02 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-14), 0.98 (1H, sobrepuesta, H-1_{exo}), 0.97 (3H, s, Me-13), 0.92 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-15); RMN-¹³C (100 MHz) δ 202.4 (C-9), 170.3 (C=O, Ac), 169 (C=O, Ac), 77.2 (C-8), 75.2 (C-7), 59.3 (C-10), 56.4 (C-5), 47.5 (C-2), 39.9 (C-4), 37.8 (C-6), 36.4 (C-11), 35.4 (C-1), 27.4 (C-3), 21.8 (C-13), 21.7 (C-15), 20.8 (Me-Ac), 20.6 (Me-Ac), 19.2 (C-12), 16.9 (C-14); EIMS *m/z* (int. rel.) 336 [M-43]⁺ (0.2), 276 (16), 261 (17), 234 (94), 219 (63), 191 (99), 173 (43), 146 (13), 121 (33), 107 (31); 43 (100); HRTOFESIMS *m/z* 337.2011 (calc. para C₁₉H₂₈O₅, 337.2010). **26-1-d**, los datos de RMN-¹H y ¹³C fueron idénticos a los de su análogo sin deuterar, excepto por las señales asignadas a H-1 se observa el cambio de multiplicidad en H-1 δ 1.44 y la desaparición de la señal C-1 en δ 35.4.

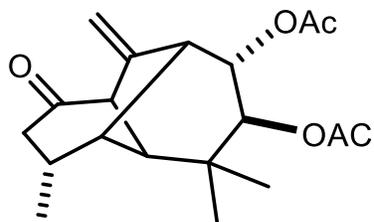


7.5.4. (1R,3R,4S,5R,7S,8S,9S,10R,11S)-7,8-Diacetiloxi-1,9-epoxijiquilpano (31), y análogo

deuterados 31-1-d. Aceite incoloro; $[\alpha]_{589} -23$, $[\alpha]_{578} -25$, $[\alpha]_{546} -28$, $[\alpha]_{436} -48$, $[\alpha]_{365} -76$ (c 0.28,

CHCl_3); IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 2959 (C-H), 1732 (C=O), 1369, 1027 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.62 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-7), 5.07 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-8), 4.09 (1H, t, 3.1 Hz, H-1), 3.77 (1H, sa, H-9), 2.38 (1H, m, H-3), 2.04 (3H, s, Me-Ac), 2.03 (1H, sobrepuesta, H-11), 2.01 (3H, s, Me-Ac), 1.81 (1H, sa, H-4), 1.78 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.3, 5.3$ Hz, H-2 $_{\text{exo}}$), 1.52 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-5), 1.24 (3H, s, Me-14), 1.19 (3H, s, Me-13), 0.95 (3H, s, M3-12), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 0.79 (1H, dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, H-2 $_{\text{endo}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz) δ 170.6 (C=O Ac), 170.4 (C=O Ac), 84.4 (C-9), 83.1 (C-1), 77.7 (C-7), 75.4 (C-8), 65.5 (C-10), 54.1 (C-11), 49.8 (C-5), 47.1 (C-4), 38.1 (C-6), 32.5 (C-3), 29.3 (C-13), 26.2 (C-2), 25.3 (C-12), 21.1 (Me-Ac), 20.9 (Me-Ac), 15.1 (C-15), 13.5 (C-14); EIMS m/z (int. rel.) 293 $[\text{M}-43]^+$ (0.2), 234 (54), 216 (29), 181 (33), 135 (35), 121 (30), 95 (15), 67 (9); 43 (100); HRTOFESIMS m/z 343.2887 (calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5 + \text{Li}^+$, 343.2091).

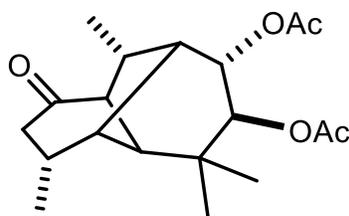
27-1-d. Los datos de ^1H -RMN y ^{13}C fueron idénticos excepto por las señales de H-1 en δ 4.09 donde se observa disminuida y en ^{13}C la disminución de la señal C-1 en δ 83.1.



7.5.5. (3R,4S,5S,7S,8S,9R,11R)-7,8-Diacetiloxi-morelien-10(14)-1-ona (5).

Aceite incoloro; UV (MeOH) λ_{\max} 250 (log ϵ 3.84) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.22 (1H, sa, H-14), 5.11 (1H,

sa, H-14'), 4.96 (1H, dd, J = 9.6, 2.7 Hz, H-8), 4.91 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-7), 3.39 (1H, sa, H-11), 2.80 (1H, as, H-9), 2.71 (1H, dd, J = 16.9, 8.6 Hz, H-2 α), 2.26 (1H, sa, H-4), 2.08 (1H, m, H-3), 2.04 (3H, s, Me-Ac), 2.03 (3H, s, Me-Ac), 1.94 (1H, sa, H-5), 1.84 (1H, dd, J = 16.9, 3.7 Hz, H-2 β), 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz, Me-15), 1.05 (3H, s, Me-12), 0.95 (3H, s, Me-13); RMN-¹³C (100 MHz) δ 208.5 (C-1), 170.6 (C=O Ac), 170.2 (C=O Ac), 144.5 (C-10), 112.3 (C-14), 75.4 (C-7), 75.2 (C-8), 58.2 (C-11), 52.0 (C-4), 51.1 (C-9), 45.0 (C-5), 41.5 (C-2), 38.2 (C-6), 31.5 (C-3), 25.6 (C-12), 22.9 (C-13), 22.2 (C-15), 21.0 (Me-Ac), 20.8 (Me-Ac.)

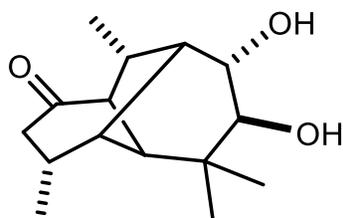


7.5.6. (3R,4S,5S,7S,8S,9S,10S,11S)-7,8-Diacetoiloxi-morelian-1-ona (32) y análogo

deuterado 32-1-d. Aceite incoloro; $[\alpha]_{589} +12$, $[\alpha]_{578} +13$, $[\alpha]_{546} +15$, $[\alpha]_{436} +32$, $[\alpha]_{365} +72$ (c 0.12,

CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 2953 (C-H), 1729 (C=O), 1369, 1250 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.19 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-7), 4.99 (1H, dd, J = 10.2, 2.4 Hz, H-8), 2.51 (1H, dd, J = 19.0, 7.8 Hz, H-2 β), 2.41 (1H, dd, J = 3.6, 2.0 Hz, H-11), 2.19 (1H, sa, H-9), 2.11 (1H, sa, H-5), 2.06 (3H, s, Me-Ac), 2.03 (1H, m sobrepuesta, H-10), 2.00 (3H, s, Me-Ac), 1.92 (1H, dd, J = 19.0, 8.6 Hz, H-2 α),

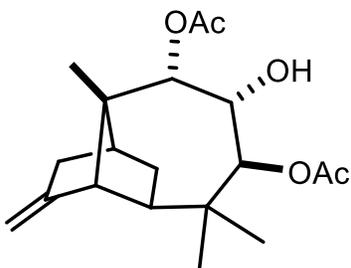
1.75 (1H, q sobrepuesta, $J = 7.1$, H-3), 1.71 (1H, sa, sobrepuesta, H-4), 1.38 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, Me-14), 1.07 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me-15), 1.05 (3H, s, Me-12), 0.94 (3H, s, M3-13); RMN- ^{13}C (100 MHz) δ 209.9 (C-1), 170.6 (C=O Ac), 170.5 (C=O Ac), 73.5 (C-8), 74.6 (C-7), 55.8(C-11), 50.3 (C-4), 49.4 (C-9), 46.4 (C-5), 42.6 (C-2), 37.3 (C-6), 34.8 (C-10), 30.4 (C-3), 25.7 (C-13), 23.7 (C-15), 22.6 (C-12), 21.1 (Me-Ac), 20.8 (Me-Ac), 15.6 (C-14); EIMS m/z (int. rel.) 337 $[\text{M}-1]^+$ (2), 315 (2), 251 (2), 234 (3), 219 (100), 191 (3), 163 (4), 135 (5), 121 (3), 107 (3); 43 (16); HRTOFESIMS m/z 359.1827 (calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5 + \text{Na}^+$, 359.1829) **32-1-d**. Los espectros de RMN fueron idénticos a los de su análogo sin deuterar excepto por las señales en asignada a H-11 en δ 2.41 de ser una dd, ahora es una d ($J = 2.0$ Hz), la señal en δ 2.19 H-9 se simplificó y la señal en δ 1.38 Me-14 (d, $J = 7.5$ Hz) ahora es una simple, la señal de RMN- ^{13}C , en δ 34.8, C-10 se observa drásticamente disminuida; EIMS m/z (int. rel.) 338 $[\text{M}-1]^+$ (0.1), 303 (2), 235 (4), 220 (100), 192 (2), 176 (1), 146 (3), 135 (6), 122 (3), 107 (3); 43 (17).



7.5.7. (3R,4S,5S,7S,8S,9S,10S,11S)-7,8-Dihidroxi-morelian-1-ona (33). Una solución de 81 mg de (32) en 10 mL de MeOH se trató con 180 mg de KOH disueltos en la mínima cantidad de H_2O . La

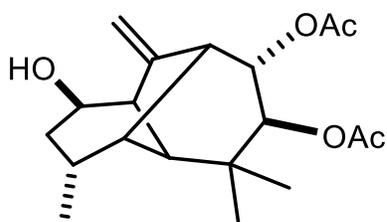
mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 h. Transcurrido este tiempo se evaporó $\frac{3}{4}$ partes del volumen, se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con H_2O , se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo un sólido blanco, se recristalizó de

EtOH-AcOEt-hexanos, obteniendo unas placas de pf. 204–205 °C; RMN-¹H (Acetona-d₆, 400 MHz) δ 3.67 (1H, d, J = 7.7 Hz, H-8), 3.46 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-7), 2.90 (1H, sa, OH), 2.41 (1H, dd, J = 18.4, 7.7 Hz, H-2 β), 2.16 (1H, sa, H-11), 2.05 (1H, m sobrepuesta, H-10), 2.02 (1H, sa sobrepuesta, H-9), 2.00 (1H, sa sobrepuesta, H-5), 1.88 (1H, dd, J = 18.5, 8.6 Hz, H-2 α), 1.77 (1H, m sobrepuesta, H-3), 1.72 (1H, sa, H-4), 1.29 (3H, d, J = 7.0 Hz, Me-14), 1.04 (3H, d, J = 6.9 Hz, Me-15), 1.00 (3H, s, Me-12), 0.97 (3H, s, Me-13); RMN-¹³C (100 MHz) δ 209.7 (C-1), 77.1 (C-7), 76.6 (C-8), 57.1 (C-11), 52.8 (C-9), 51.2 (C-4), 47.8 (C-5), 43.2 (C-2), 38.0 (C-6), 35.8 (C-10), 31.4 (C-3), 26.2 (C-12), 24.0 (C-15), 22.3 (C-13), 16.3 (C-14); EIMS m/z (int. rel.) 351 [M + 1]⁺ (5), 234 (9), 219 (21), 189 (16), 151 (40), 121 (42), 108(100), 91 (36), 69 (16), 39 (36); HRTOFESIMS m/z 275.1624 (calc. para C₁₅H₂₄O₃ + Na⁺, 275.1618).



7.5.8. (4R,5R,7S,8R,9S,10S,11S)-7,9-Diacetiloxi-8-hidroxi-jiquilp-3(15)-eno (34). Sólido blanco, el cual fue recristalizado en EtOH-hexanos obteniendo unas agujas pf. 123-125 °C; $[\alpha]_{589} +38$, $[\alpha]_{578} +40$, $[\alpha]_{546} +45$, $[\alpha]_{436} +77$, $[\alpha]_{365} +115$, (c 0.28, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3557 (OH), 2955 (C-H), 1729 (C=C), 1368 (C-O), 883 (C=CH₂) cm⁻¹; UV (MeOH) λ_{\max} 203 (log ϵ 4.20) nm; RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.31 (1H, d, J = 2.4 Hz H-9), 5.16 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-7), 4.85 (1H, sa, H-15'), 4.61 (1H, sa, H-15), 3.77 (1H, td, J = 9.7, 2.3 Hz, H-8), 2.41 (1H, sa, H-4),

2.31 (1H, d sobrepuesta, $J = 11.0$ Hz, H-2 $_{exo}$), 2.28 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-11), 2.18 (3H, s, Me-Ac), 2.12 (3H, s, Me-Ac), 1.90 (1H, m sobrepuesta, H-1 $_{exo}$), 1.86 (1H, sobrepuesta, H-2 $_{endo}$), 1.71 (1H, sa, H-5), 1.45 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-1 $_{endo}$), 1.20 (3H, s, Me-14), 1.10 (3H, s, Me-12), 0.87 (3H, s, Me-13); RMN- ^{13}C (75 MHz) δ 172.5 (C=O Ac), 171.1 (C=O Ac), 155.4 (C-4), 103.8 (C-15), 82.2 (C-9), 75.6 (C-7), 69.9 (C-8), 54.5 (C-4), 53.6 (C-5), 50.5 (C-10), 43.9 (C-11), 37.6 (C-6), 43.9 (C-11), 37.6 (C-6), 35.6 (C-2), 32.6 (C-1), 26.7 (C-13), 23.4 (C-14), 22.7 (C-12), 21.0 (Me-Ac), 20.9 (Me-Ac); EIMS m/z (int. rel.) 336 [M] $^{+}$ (0), 319 (15), 259 (12), 217 (52), 173 (58), 159 (45), 145 (48), 119 (46), 107 (53), 43 (100); HRTOFESIMS m/z 359.1831 (calc. para C $_{19}$ H $_{28}$ O $_3$ + Na $^{+}$, 359.1829).



7.5.9. (1R,3R,4S,5S,7S,8S,9R,11R)-7,8-Diacetiloxi-1-hidroxi-morelien-10(14)-eno (35) y análogo deuterado 35-1-d. Aceite incoloro

$[\alpha]_{589} +31$, $[\alpha]_{578} +32$, $[\alpha]_{546} +36$, $[\alpha]_{436} +61$, $[\alpha]_{365} +95$ (c 0.10, CHCl $_3$); IR (CHCl $_3$) $\nu_{\text{máx}}$ 3595 (O-H), 2935 (C-H), 1729 (C=O), 1254 (C-O) cm^{-1} ; RMN- 1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 5.11 (1H, sa, H-14), 5.04 (1H, s, H-14'), 5.00 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-7), 4.85 (1H, dd, $J = 9.5, 2.8$ Hz, H-8), 3.74 (1H, ddd, $J = 11.1, 5.4, 2.7$ Hz, H-1), 2.79 (1H, sa, H-11), 2.59 (1H, sa, H-9), 2.05 (1H, sa sobrepuesta, H-5), 2.04 (3H, s, Me-Ac), 2.03 (3H, s, Me-Ac), 1.93 (1H, td, $J = 7.3, 2.7$ Hz, H-3), 1.63 (1H, sa, H-4), 1.55 (1H, dd, $J = 13.5, 5.8$ Hz, H-2 α), 1.36 (1H, m, H-2 β), 0.99 (3H, d sobrepuesta, $J = 7.3$ Hz, Me-15), 0.99 (3H, s, Me-12),

0.96 (3H, s, Me-13); RMN-¹³C (100 MHz) δ 170.8 (C=O Ac), 170.5 (C=O Ac), 147.3 (C-10), 108.4 (C-14), 76.3 (C-7), 75.9 (C-8), 70.3 (C-1), 52.0 (C-4), 50.5 (C-11), 50.4 (C-9), 45.3 (C-5), 37.9 (C-6), 34.9 (C-2), 31.7 (C-3), 26.0 (C-13), 23.0 (C-15), 21.1 (Me-Ac), 20.9 (Me-Ac), 20.4 (C-12); HRTOFESIMS m/z 343.2101 (calc. para C₁₉H₂₈O₃ + Li⁺, 343.2091); **35-1-d**. Los espectros fueron idénticos a los de **35** excepto por la señal H-1 en δ 3.74 disminuyó la señal y el cambio de multiplicidad de H-2 α (d, J = 13.5 Hz), en su espectro RMN-¹³C, la señal de C-1 en δ 70.3 hay un cambio en la intensidad de la señal.

7.6. ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Todos los datos se adquirieron utilizando radiación monocromática de grafito Cu K α (λ = 1.54184 Å). Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos utilizando el software SHELXS-97. El refinamiento de las estructuras se realizó mediante mínimos cuadrados de matriz completa en F₂, los átomos sin hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente, y los átomos de hidrógeno, incluidos en el cálculo de factor de estructura, se refinaron isotrópicamente. Los cristales **18** y **24** fueron ortorrómbicos, con grupo espacial de P2₁2₁2₁ y sus índices de discrepancia de refinamiento final fueron R = 4.1% y 3.8%, respectivamente, mientras que los cristales de **13** y **23** fueron grupo espacial monoclinico P2₁ y se pudieron refinar a un R = 3.9% y 3.3%, respectivamente. Los parámetros de Flack y Hooft para **13** fueron Flack x = -0.02 (2) y Hooft y = -0.015 (17), mientras que para la estructura invertida fueron Flack x = 0.91 (3) Hooft y = 1.015 (17); los de **18** fueron Flack x =

0.0 (3) y Hooft $y = -0.06$ (14), Flack invertido $x = 1.0$ (3) y Hooft $y = 1.06$ (14); los de **23** fueron Flack $x = -0.16$ (12) y Hooft $y = -0.10$ (12), Flack invertido $x = 1.17$ (12) y Hooft $y = 1.11$ (11); y los de **24** fueron Flack $x = -0.0$ (3) y Hooft $y = -0.03$ (5), Flack invertido $x = 1.0$ (3) y Hooft $y = 1.03$ (5). Los datos de los cristales para las moléculas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos cristalográficos de **13**, **18**, **23** y **24**

	13	18	23	24
Fórmula empírica	C ₂₂ H ₃₀ O ₅ S	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	C ₁₅ H ₂₆ O ₃	C ₁₅ H ₂₂ O ₂
Peso molecular	406.52	252.34	254.36	234.32
Tamaño del cristal (mm)	0.70 × 0.05 × 0.04	0.50 × 0.10 × 0.10	0.08 × 0.04 × 0.04	0.62 × 0.25 × 0.25
Sistema del cristal	monoclínico	ortorrómbico	monoclínico	ortorrómbico
Grupo espacial	<i>P2</i> ₁	<i>P2</i> ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P2</i> ₁	<i>P2</i> ₁ 2 ₁ 2 ₁
Celda <i>a</i> (Å)	9.8062(5)	6.5313(4)	13.668(2)	6.888(1)
<i>b</i> (Å)	8.6257(5)	13.2992(5)	7.918(1)	11.405(2)
<i>c</i> (Å)	13.2438(9)	15.6196(7)	15.334(2)	17.139(3)
β (deg)	108.563(6)	90	107.502(8)	90
Volúmen (Å ³)	1061.9(1)	1356.7(1)	1582.7(4)	1346.4(5)
<i>Z</i> , ρ_{calc} (mg/mm ³)	2, 1.271	4, 1.235	4, 1.067	4, 1.156
μ (mm ⁻¹)	1.60	0.67	0.58	0.59
F(000)	436	552	560	512
Rango Theta (deg)	3.5 to 77.6	4.4 to 77.87	6.5 to 40.09	8.2 to 74.5
Reflecciones colectadas	14386	19814	22250	44853
Reflecciones únicas	4004	2865	1919	2673
Datos / parámetros	3224/294	2437/200	1879/353	2595/174
Bondad de ajuste	1.04	1.08	1.05	1.05
R1 Final (%)	3.9	4.1	3.3	3.8
wR2 (%)	8.5	10.1	8.7	10.0
Residual e ⁻ (e.Å ³)	0.15 y -0.16	0.15 y -0.12	0.10 y -0.14	0.10 y -0.09
Parámetros Flack y Hooft	-0.02(2) y -0.015(17)	0.0(3) y -0.06(14)	-0.16(12) -0.10(12)	-0.0(3) y -0.03(5)
Parámetros invertidos Flack y Hooft	0.91(3) y 1.015(17)	1.0(3) y 1.06(14)	1.17(12) 1.11(11)	1.0(3) y 1.03(5)

Núm. de depósito CCDC	1959728	1959729	1959730	1959731
--------------------------	---------	---------	---------	---------

8. REFERENCIAS

- 1.- Cerda-García-Rojas, C. M.; Pereda-Miranda, R. In *Stevia. The genus Stevia*; Kinghorn, D. A., Ed.; Taylor & Francis: London, 2002; Vol. 19, Chapter 5, pp 86–118.
- 2.- Hernández, L. R.; Catalán, C. A. N.; Joseph-Nathan, P. “The chemistry of the genus *Stevia* (Asteraceae)”. *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* **1998**, *22*, 229–279.
- 3.- Scholichin, M.; Yamasaki, K.; Mlyama, R.; Yahara, S.; Tanka, O. “Labdane-type diterpene from *Stevia rebaudiana*”, *Phytochemistry*, **1980**, *19*, 326–327.
- 4.- Angeles, E.; Folting, K.; Griego, P. A.; Iluffman, J. C.; Miranda, R.; Salmón, M. “Isolation and structure of stephalic acid a new clerodane from *Stevia polycephala*”, *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1804–1806.
- 5.- Salmon, M.; Díaz, E.; Ortega, A. “Chistinine a new epoxiguaianolide from *Stevia serrata* Cav”. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1759.
- 6.- Romero-Montiel, L.; Torres-Valencia, J. M.; Álvarez-García, R.; Román-Marín, L. U.; Hernández-Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. “Structure and conformation of a new longipinene diester from *Stevia nepetifolia*”; *Natural Product Commun.* **2007**, *2*, 525–530.
- 7.- Hernández, Z. N. J.; Catalán, C. A. N.; Hernández, L. R.; Ramírez-Guerra D.; Joseph-Nathan, P. “Sesquiterpene lactones from *Stevia alpina* var. *glutinosa*”, *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 79–82.
- 8.- Sosa, V. E.; Oberti, J. C.; Prasad, J. S.; Herz, W. “Flavoniods and eupahakonenim B from *Stevia satureiaefolia*”, *Phytochemistry*, **1984**, *23*, 1515–1516.
- 9.- Rajbhandari, A.; Roberts, M. F. “Flavonoids of *Stevia cuzcoensis*, *Stevia galeopsidifolia*, *Stevia serrata* and *Stevia soratensis*”, *J. Nat. Prod.*, **1985**, *48*, 858.

- 10.-** Kinghorn, A. D.; Soejarto, D. D.; Nanayakrara, N. P. D.; Compadre, C. M.; Makupugag, H. C.; Hovanec-Brown, J. M.; Medon, P. J.; Kamath, S. K. "A phytochemical screening procedure for sweet ent-kaurene glycosides in the genus *Stevia*", *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 439–444.
- 11.-** Román, L. U.; Torres, J. M.; Reyes, R.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. "*Ent*-kaurene glycoside from *Stevia subpubescens*", *Phytochemistry*, **1995**, *39*, 1333–1337.
- 12.-** Mosettig, E.; Beglinger, U.; Dolder, F.; Lichti, H.; Quitty, P.; Waters, J. A. "The absolute configuration of steviol and isosteviol", *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 2305–2309.
- 13.-** Yamazaki, T.; Flores, H. E.; Shimomura, K.; Yoshihira, K. "Examination of steviol glucosides production by hairy root and shoot cultures of *Stevia rebaudiana*", *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 986–992.
- 14.-** Román, L. U.; del Río R. E.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P.; Zabel, V.; Watson, W. H. "Structure, chemistry and stereochemistry of rastevione, a sesquiterpenoid from the genus *Stevia*", *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2769–2788.
- 15.-** Román, L. U.; del Río, R. E.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Castañeda, R.; Joseph-Nathan, P. "Structural and stereochemical studies of naturally occurring longipinene derivatives", *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3965–3972.
- 16.-** Joseph-Nathan, P.; Cerda-García, C. M.; del Río, R. E.; Román, L. U.; Hernández, J. D. "Conformation and configuration of naturally occurring longipinene derivatives", *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1053–1060.
- 17.-** Bohlmann, F.; Suwita, A.; Natu, A. A.; Czerson, H.; Suwita, A. "Über weitere α -longipinen-derivative aus compositen", *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3572–3581.
- 18.-** Bohlmann, F.; Zdero, C. "Über neue sesquiterpene aus *Polypteris texana* (DC) a. gray", *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3543–3549.

- 19.-** Bohlmann, F.; Gören, N. A.; Jakupovic, J.; King, M. R.; Robinson, H. "Types of sesquiterpene from *Artemisa douglasiana*", *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 2691–2697.
- 20.-** Guerra-Ramírez, D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Puentes, A. M.; Joseph-Nathan, P. "Longipinene diesters from *Stevia lucida*", *Phytochemistry*, **1998**, *48*, 151–154.
- 21.-** Amaro, J. M.; Adrian, M.; Cerda, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Longipinene derivatives from *Stevia lucida* and *S. triflora*", *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 1409–1412.
- 22.-** Román, L. U.; Hernández, J. D.; Castañeda, R.; Cerda, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Isolation and preparation of two longipinene derivatives from *Stevia subpubescens*", *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 265–268.
- 23.-** Joseph-Nathan, P.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Castrejón, S.; Román, L. U.; Hernández, J. D. "High performance liquid chromatography and nuclear magnetic resonance analysis of longipinene derivatives from *Stevia subpubescens* var. *intermedia*", *Phytochemical Anal.* **1991**, *2*, 77–79.
- 24.-** Sánchez-Arreola, E.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Román, L. U.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. "Longipinane derivatives from *Stevia connata*", *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 12–15.
- 25.-** Sánchez-Arreola, E.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Román, L. U.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. "Longipinene derivatives from *Stevia porphyrea*", *Phytochemistry*, **1999**, *52*, 473–477.
- 26.-** Cerda-García-Rojas, C. M.; Sánchez-Arreola, E.; Joseph-Nathan, P.; Román, L. U.; Hernández, J. D. "Longipinene derivatives from *Stevia origanoides*". *Phytochemistry*, **1993**, *32*, 1219–1223.
- 27.-** Román, L. U.; Morán, G.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Longipinane derivatives from *Stevia viscida*", *Phytochemistry*, **1995**, *38*, 1437–1439.

- 28.-** Román, L. U.; Hernández, J. D.; del Río, R. E.; Bucio, M. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Wagner-meerwein rearrangements of longipinane derivatives", *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1938–1940.
- 29.-** García-Gutiérrez, H. A.; Román-Marín, L. U.; Hernández-Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M. "Preparación de bases de schiff y transposición de beckmann en derivados del longipineno", *Rev. Latinoamer. Quím.* **2012**, *40*, 210–224.
- 30.-** Román, L. U.; Loeza-Coria, M.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C.M.; Sánchez-Arreola, E.; Joseph-Nathan, P. "Preparation of a new longipinane derivative from *Stevia serrata*", *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1148–1152
- 31.-** Román, L. U.; Zepeda, L. G.; Morales, N. R.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Molecular rearrangement of rastevione mesylate into arteagane derivatives", *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1808–1816.
- 32.-** Román, L. U.; Zepeda, L. G.; Morales, N. R.; Flores, S.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Mechanistic studies of the longipinane to arteagane rearrangement", *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 391–395.
- 33.-** Joseph-Nathan, P.; Cerda-García-Rojas, C. M. "Molecular rearrangements in longipinane derivatives", *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2361–2364.
- 34.-** Román, L. U.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Domínguez-López, R. M.; Joseph-Nathan, P. "Molecular rearrangements in the longipinene series", *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 577–588.
- 35.-** Joseph-Nathan, P.; Meléndez-Rodríguez M.; Cerda-García-Rojas, C. M. "Photochemical rearrangements of highly functionalized longipinene derivatives", *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 8093–8096.
- 36.-** Román, L. U.; Morales, N. R.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Zepeda, L. G.; Flores-Sandoval, C. A.; Joseph-Nathan, P. "Generation of the new

quirogane skeleton by a vinylogous retro-michael type rearrangement of longipinene derivatives”, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7269–7275.

37.- Meléndez-Rodríguez, M.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. “Quirogane, prenopsane, and patzcuarane skeletons obtained by photochemically induced molecular rearrangements of longipinene derivatives”, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1398–1411.

38.- Meléndez-Rodríguez, M.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Catalán, C. A. N.; Joseph-Nathan, P. “Mechanistic studies of the photochemical rearrangement of 1-oxolongipin-2-ene derivatives”, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2331–2338.

39.- Cerda-García-Rojas, C. M.; Flores-Sandoval, C. A.; Román, L. U.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. “A regioselective wagner-meerwein rearrangement directed towards the six-membered ring of the longipinane skeleton”, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1061–1068.

40.- Román, L.U.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Guzmán, R.; Armenta, C.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. “Jiquilpane hydrocarbon skeleton generated by two successive wagner-meerwein rearrangements of longipinane derivatives”, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1540–1546.

41.- Chacón-Morales, P. A.; Amaro-Luis, J. M. “Meridane and uladane, two unprecedented sesquiterpene skeletons obtained by wagner-meerwein rearrangement of longipinane derivatives”, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2713–2716.

42.- Birladeanu, L. “The story of the wagner–meerwein rearrangement”, *J. Chem. Ed.* **2000**, *77*, 858–863.

43.- Wang, Z.; *Comprehensive organic name reactions and reagents; wagner-meerwein rearrangement*; John Wiley & Sons, 2010, 2930-2936.

44.- Guzmán Mejía, R. “Nuevos sesquiterpenos mediante la transposición de los alcoholes derivados de rasteviona”, Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico-Farmacobiología, UMSNH, **1999**.

- 45.-** Armenta, C. “Separación y dilucidación estructural de los productos minoritarios de la transposición del alcohol de rasteviona en presencia de eterato de trifluoruro de boro”. Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico-Farmacobiología, UMSNH, **2001**.
- 46.-** Walls, F.; Padilla, J.; Joseph-Nathan, P.; Giral, F.; Escobar, M.; Romo, J. “Studies in perezone derivatives structures of the pipitzols and perezinone”, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2387–2399.
- 47.-** Cook, P. F. “Mechanism from isotope effects”, *Isotopes Environ. Health Stud.* **1998**, *34*, 3–17.
- 48.-** Rinkel, J.; Dickschat, J. S. “Mechanistic investigations on multiproduct b-himachalene synthase from *Cryptosporangium*”, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1008–1019.
- 49.-** Cane, D. E. “Enzymatic formation of sesquiterpenes”, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1089–1103.
- 50.-** Dickschat, J. S. “Bacterial diterpene biosynthesis”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15964–15976.
- 51.-** Jin, Q.; Williams D. C.; Hezari, M.; Croteau, R., Coates, R. M. “Stereochemistry of the macrocyclization and elimination steps in taxadiene biosynthesis through deuterium labeling”, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4667–4675.
- 52.-** Jiang, J.; He, X.; Cane, D. E. “Geosmin biosynthesis. streptomyces coelicolor germacradienol/germacrene D synthase converts farnesyl diphosphate to geosmin”, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8128–8129.
- 53.-** Khomaizon, P. R.; Pahirulzaman, A. K.; Dickschat, J. S. “Structures and biosynthesis of corvol ethers-sesquiterpenes from the actinomycete *Kitasatospora setae****”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6041–6045.

- 54.-** Dickschat, J. S. "Modern aspects of isotopic labellings in terpene biosynthesis", *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4872–4882.
- 55.-** Rinkel, J.; Dickschat, J. S. "Addressing the chemistry of germacrene A by isotope labeling experiments", *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2426–2429.
- 56.-** Schenk, D. S.; Starks, C. M.; Manna, K. R.; Chappell, J.; Noel, J. P.; Coates, R. M. "Stereochemistry and deuterium Isotope effects associated with the cyclization-rearrangements catalyzed by tobacco epiaristolochene and hyoscyamus premnaspirodiene synthases, and the chimeric CH₄ hybrid cyclase"; *Arch. Biochem. Biophys.* **2006**, *448*, 31–44.
- 57.-** Coates, R. M. "Fortschritte der chemie organischer naturstoffe/progress in the chemistry of organic natural products; Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G. W., Eds.; Springer-Verlag: Viena, 1976; Vol 33, Chapter 2, pp 73–230.
- 58.-** Schleyer, P. v. R.; Mainz, V. V.; Strom, E. T.; In *The foundations of physical organic chemistry: fifty years of the James Flack Norris award*; Mainz, V. V.; Strom, E. T., Eds.; ACS Symposium Series 1209; American Chemical Society: Washington, 2015; pp 142–167.
- 59.-** Saunders, M.; Kronja O. In *carbocation chemistry*; Olah, G. A., Prakash, G. K. S., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2004; pp 218–235.
- 60.-** Dickschat, J. S. "Bacterial terpene cyclases", *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 87–110.
- 61.-** Rabe, P.; Schmitz, T.; Dickschat, J. S.; "Mechanistic investigations on six bacterial terpene cyclases", *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1839–1850.
- 62.-** Rinkel, J.; Rabe, P.; Garbeva, P.; Dickschat, J. S. "Lesson from 1,3-Hydride shifts in sesquiterpene cyclizations", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13593–13596.

- 63.- Olah, G. A.; In *carbocation chemistry*, Olah, G. A., Prakash, G. K. S, Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2004; pp 18–29.
- 64.- McCulley, C. H.; Tantillo, D. J. “Secondary carbocations in the biosynthesis of pupukeanane sesquiterpenes”, *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 8058–8061.
- 65.- Jia, M.; Zhang, Y.; Siegel, J. B.; Tantillo, D. J.; Peters, R. J. “Switching on nontraditional enzymatic base–deprotonation by Serine in the *ent*-kaurene synthase from *Bradyrhizobium japonicum*”, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8867–8871.
- 66.- Naredla, R. R.; Klumpp, D. A. “Contemporary carbocation chemistry: applications in organic synthesis”, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6905–6948.
- 67.- Bojin, M. D.; Tantillo, D. J. “Nonclassical carbocations as C–H hydrogen bond donors”, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4810–4816.
- 68.- Hong, Y. J.; Tantillo, D. J. “Perturbing the structure of the 2-norbornyl cation through C–H•••N and C–H••• π interactions”, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8877–8888.
- 69.- Ho, G. A.; Nouri, D. H.; Tantillo, D. J. “The cation cascade route to longifolene”, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5139–5143.
- 70.- Hong, Y. J.; Tantillo, D. J. “Viability of nonclassical carbocations proposed as intermediates in the biosynthesis of atiserene, beyerene, kaurene, and trachylobane diterpenes”, *Helvetica Chimica Acta*, **2014**, *97*, 1475–1480.
- 71.- Grob, C. A. “The norbornyl cation: prototype of a 1,3-bridged carbocation”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 87–96.
- 72.- Tantillo, D. E.; “The carbocation continuum in terpene biosynthesis—where are the secondary cations?”, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2847–2854.
- 73.- Hong, Y. J.; Tantillo, D. J. “How many secondary Carbocations are involved in the biosynthesis of avermitilol?”, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1294–1297.

- 74.- Tantillo, D. J. "Importance of inherent substrate reactivity in enzyme-promoted carbocation cyclization/rearrangements", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10040–10045.
- 75.- Pemberton, R.; Tantillo, D. J. "Lifetimes of carbocations encountered along reaction coordinates for terpene formation", *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3301–3308.
- 76.- Cerda-García-Rojas, C. M.; del Río R. E.; Joseph-Nathan, P.; Román, L. U.; Hernández, J. D. "Conformational analysis of moreliene derivatives", *J. Nat. Prod.*, **1994**, *57*, 369–375.
- 77.- Joseph-Nathan, P.; Mejía, G.; Abramo-Bruno, D. "¹³C nmr assignment of the side-chain methyls of C₂₇ steroids", *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1289-1291.
- 78.- Bomgardner, M. M. "Perfumers seek a natural balance", *Chem. Eng. News* **2019**, April 22, 30–35.
- 79.- Kula, J.; Masarweh, A. "12-nor-Alloisolongifolan-11-one, a ketone with amber-like odour from longifolene", *Flavour Fragr. J.* **1998**, *13*, 277–278.
- 80.- Fráter, G.; Bajgrowicz, J. A.; Kraft, P. "Fragrance chemistry"; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7633–7703.
- 81.- Surburg, H.; Panten, J. *Common Fragrance and Flavor Materials*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.; Weinheim, 2006,
- 82.- Henderson, W.; Hart, J. H.; How, P.; Judge, J. "Chemical and morphological studies on sites of sesquiterpene accumulation in *Pogostemon cablin* (patchouli)", *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1219-1228.
- 83.- Perez-Hernandez, N.; Gordillo-Roman, B.; Arrieta-Baez, D.; Cerda-Garcia-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. "Complete ¹H nmr assignment of cedranolides", *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 169–176.

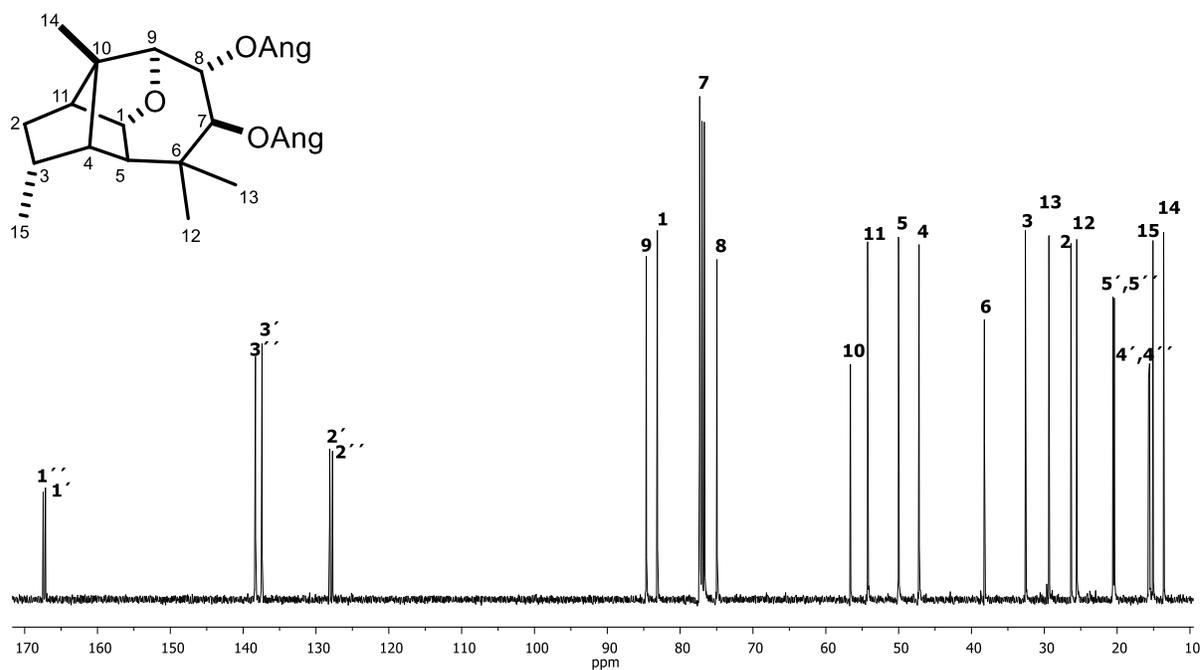
84.- Cerda-García-Rojas, C. M.; Bucio, M. A.; Román, L. U.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. "Preparation of moreliane-derived volatile sesquiterpenes", *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 189-193.

85.- Cerda-García-Rojas, C. M.; Bucio, M. A.; González, S. B.; García-Gutiérrez, H. A.; Joseph-Nathan, P. "Absolute configuration of esquelane derivatives from *Adesmia boronioides* by vibrational circular dichroism", *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 136–140

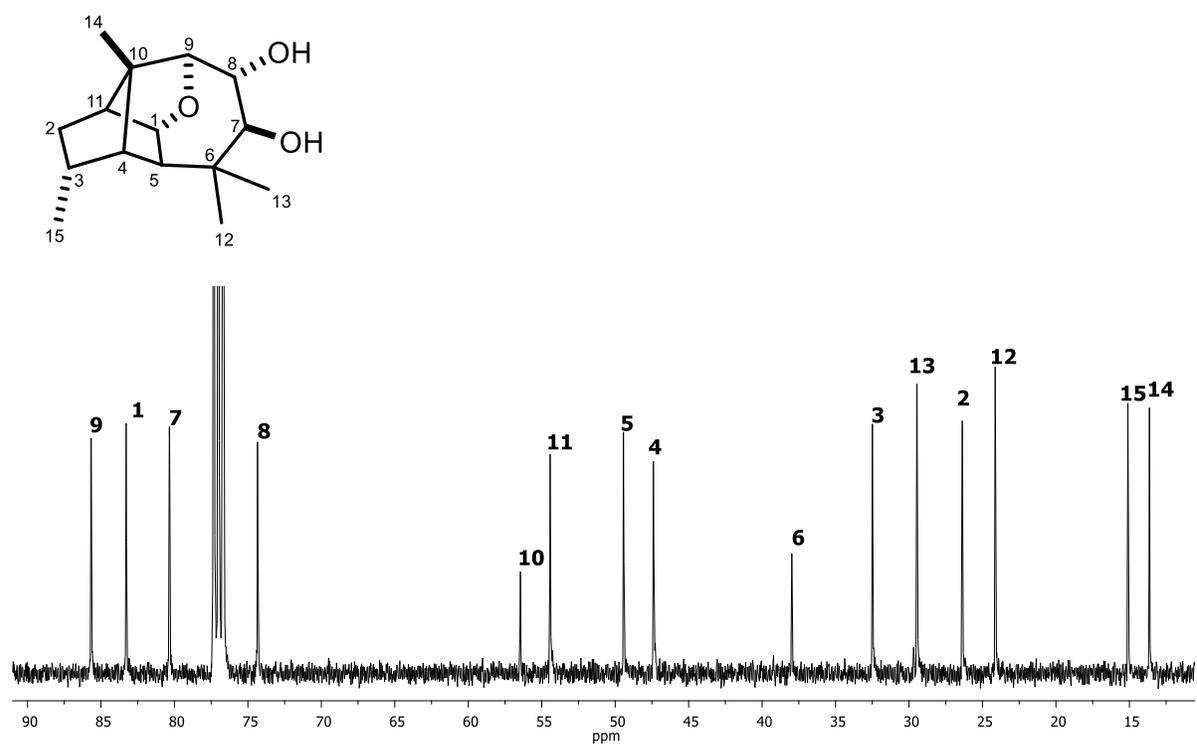
86.- Wolff, G.; Ourisson, G. "Un nouveau sesquiterpene tricyclique: le seychellene", *Th. Letters*, **1968**, *35*, 3849-3852.

87.- Wolff, G.; Ourisson, G. "Le seychellene isolement et structure", *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4903-4913.

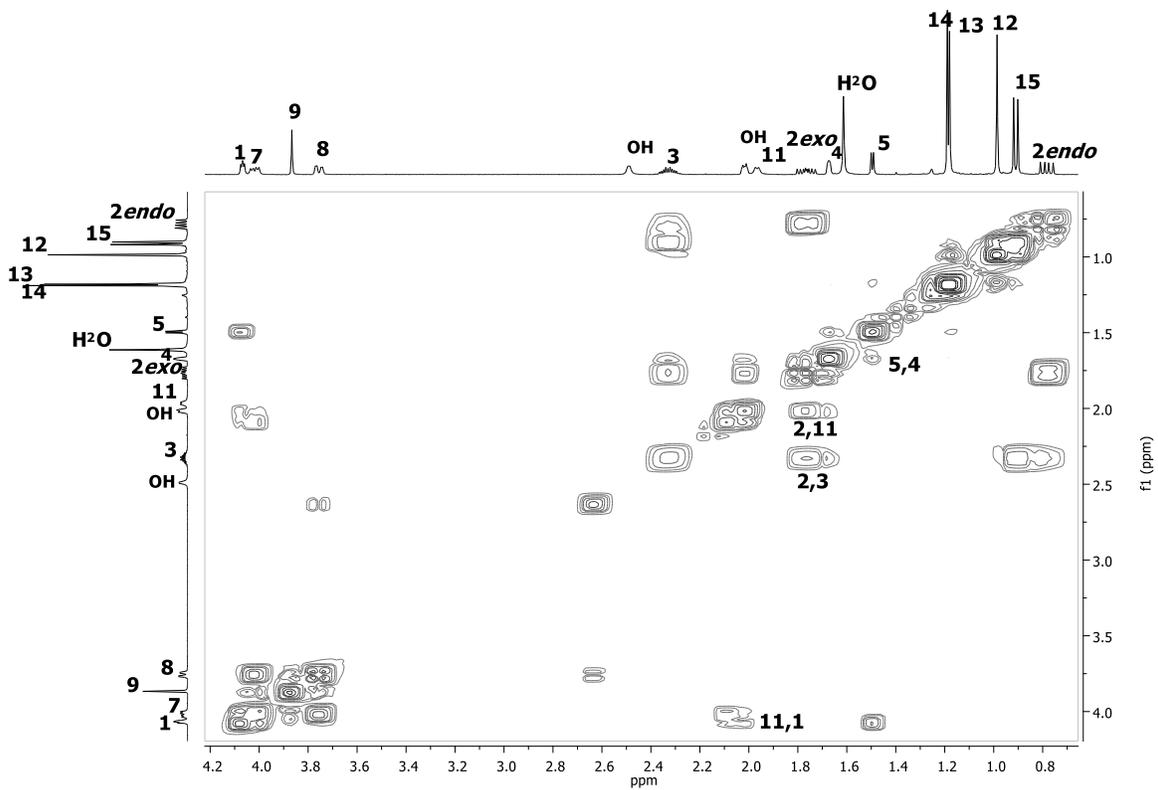
9. ANEXOS



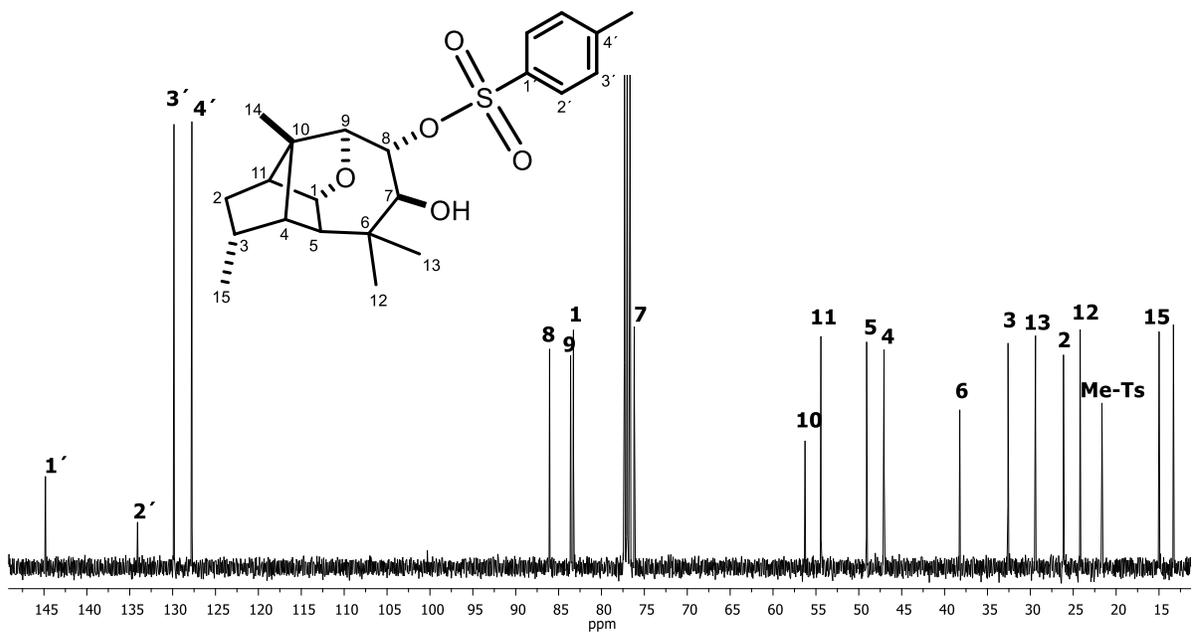
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de 11 en CDCl_3 .



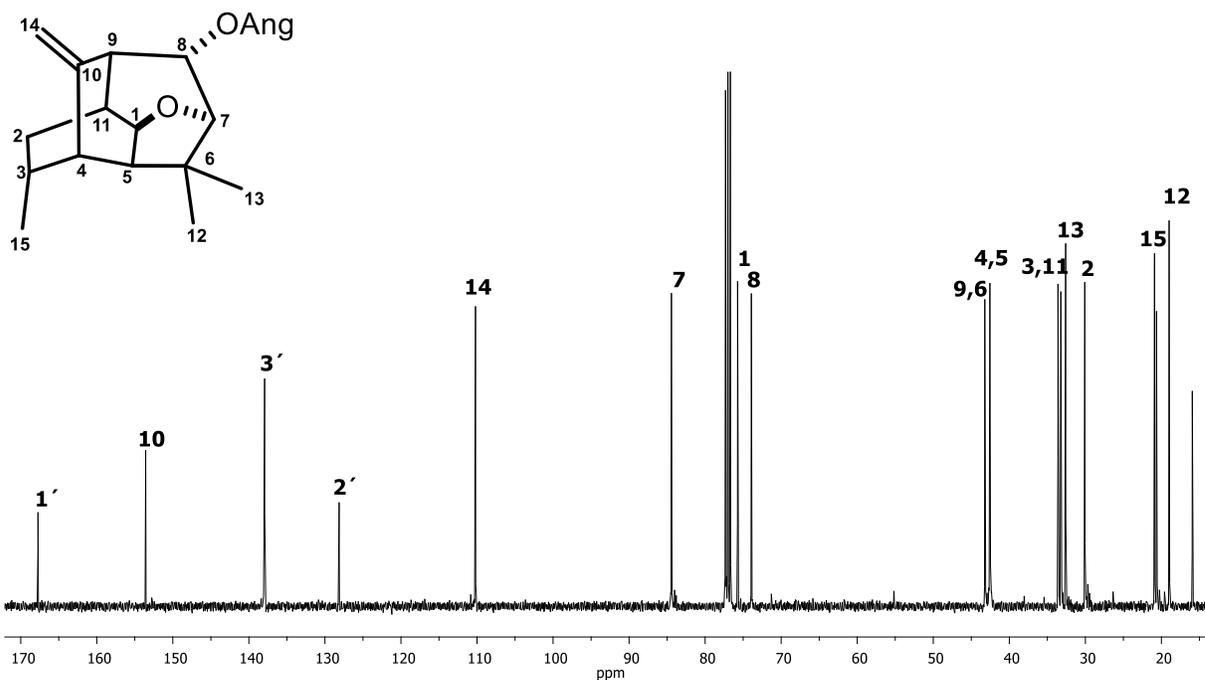
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de 12 en CDCl_3 .



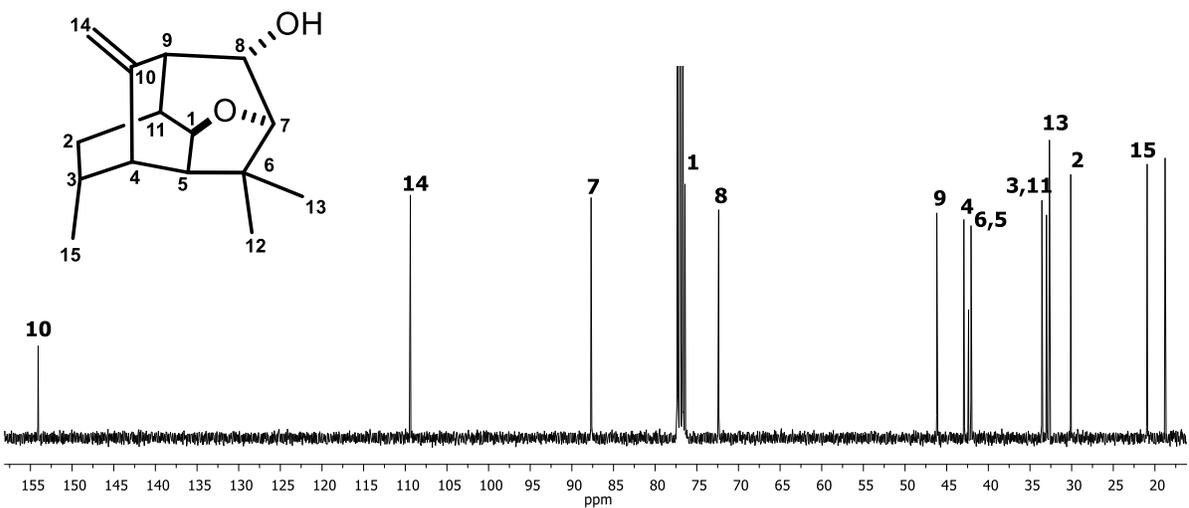
Espectro COSY de **12** en CDCl_3 .



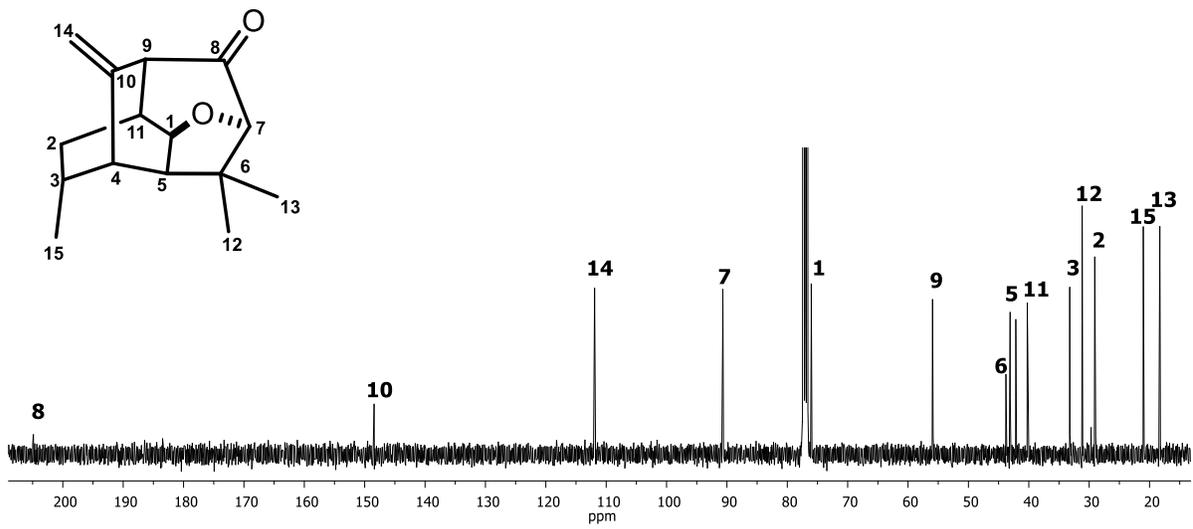
Espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ a 100 MHz de **13** en CDCl_3 .



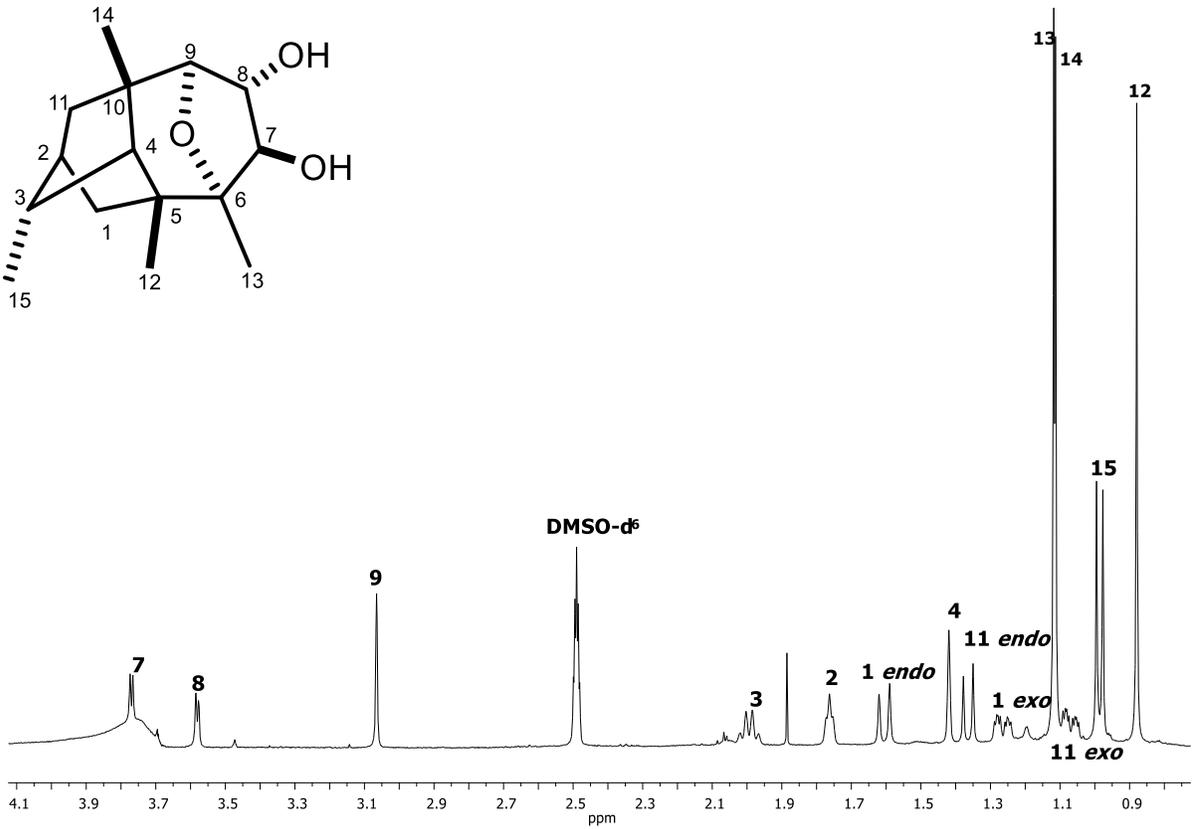
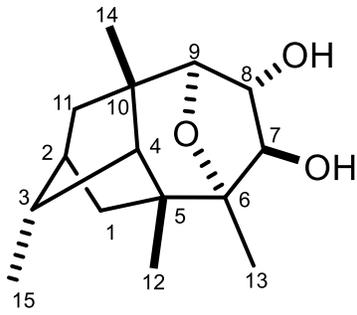
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **14** en CDCl_3 .



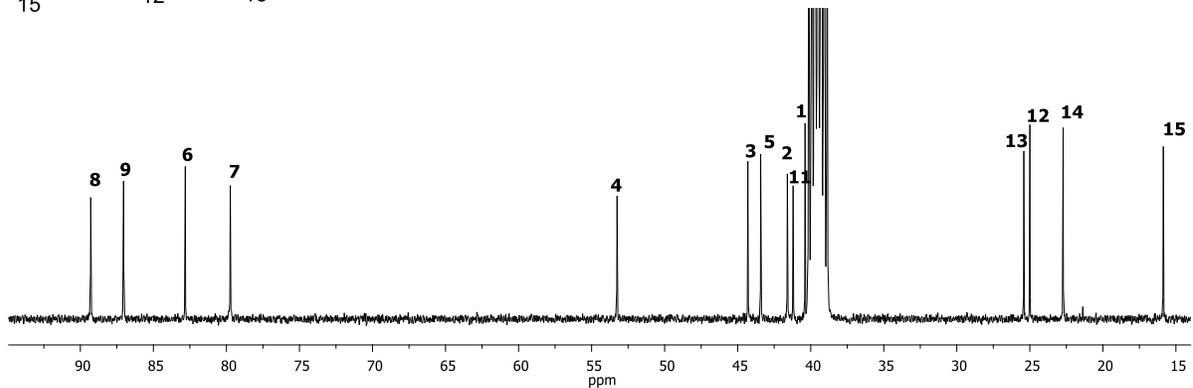
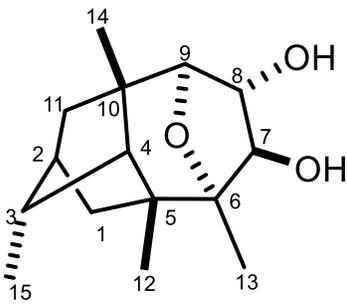
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **15** en CDCl_3 .



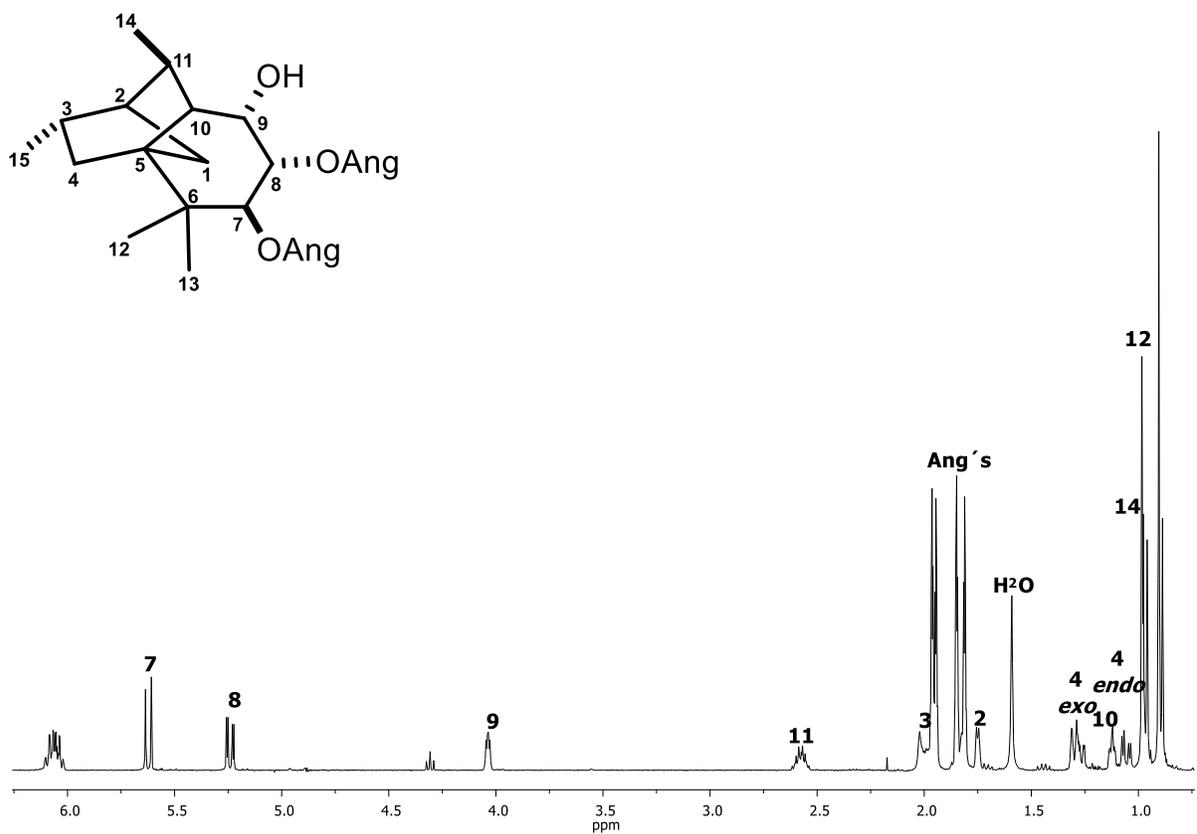
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de 16 en CDCl_3 .



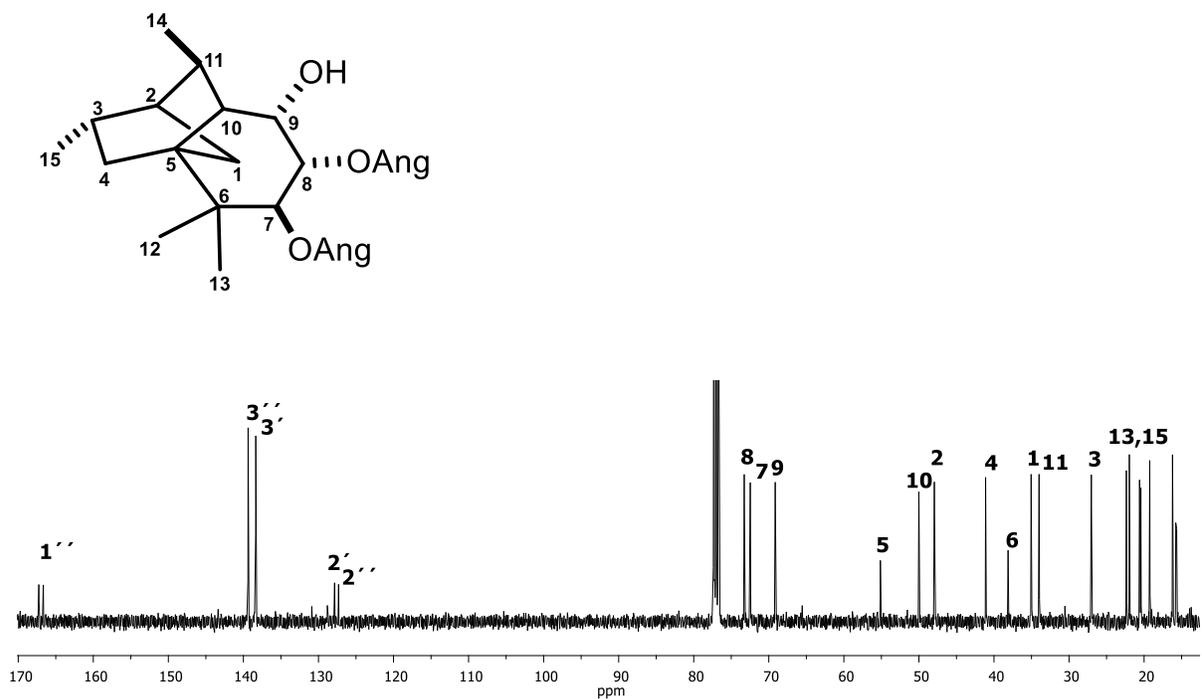
Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **18** en DMSO-d_6 .



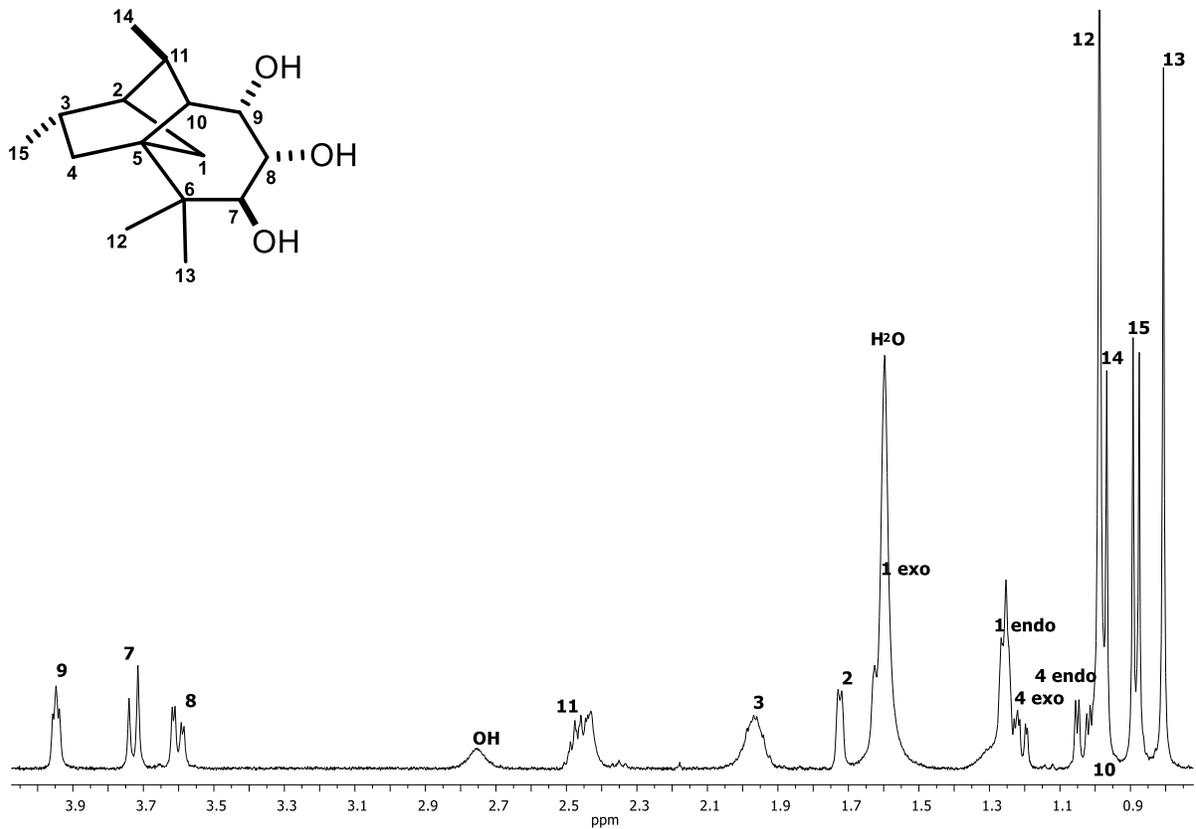
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **18** en DMSO-d_6 .



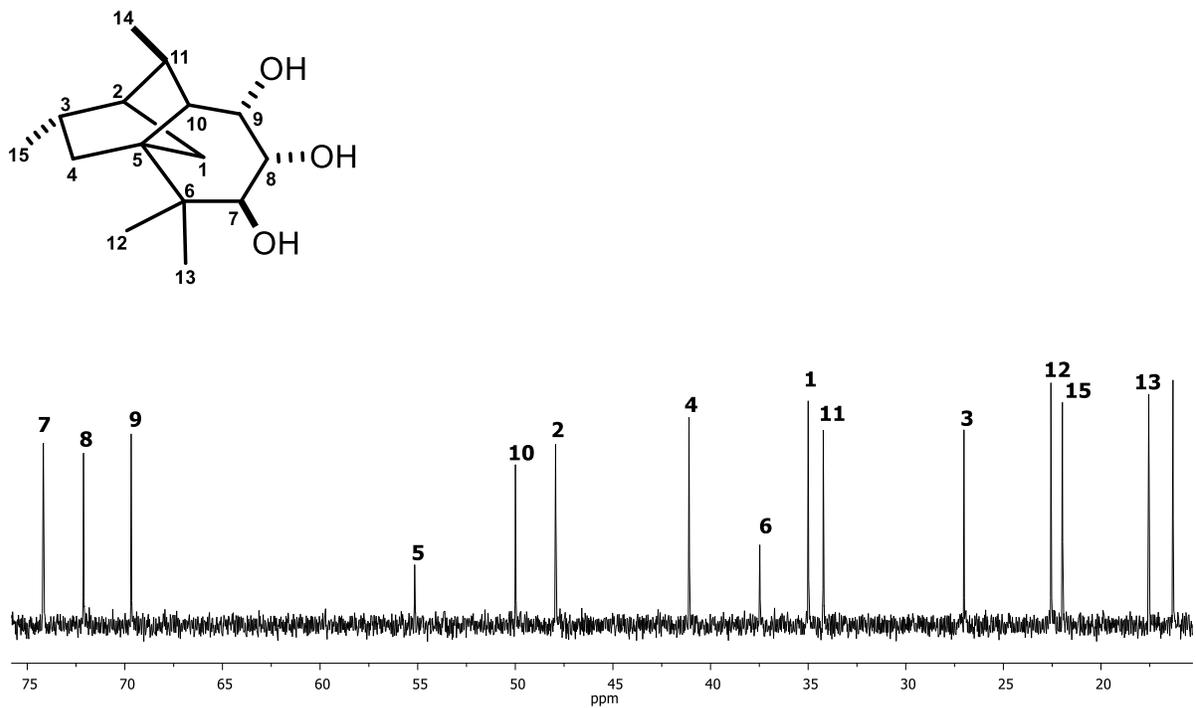
Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **22** en CDCl_3 .



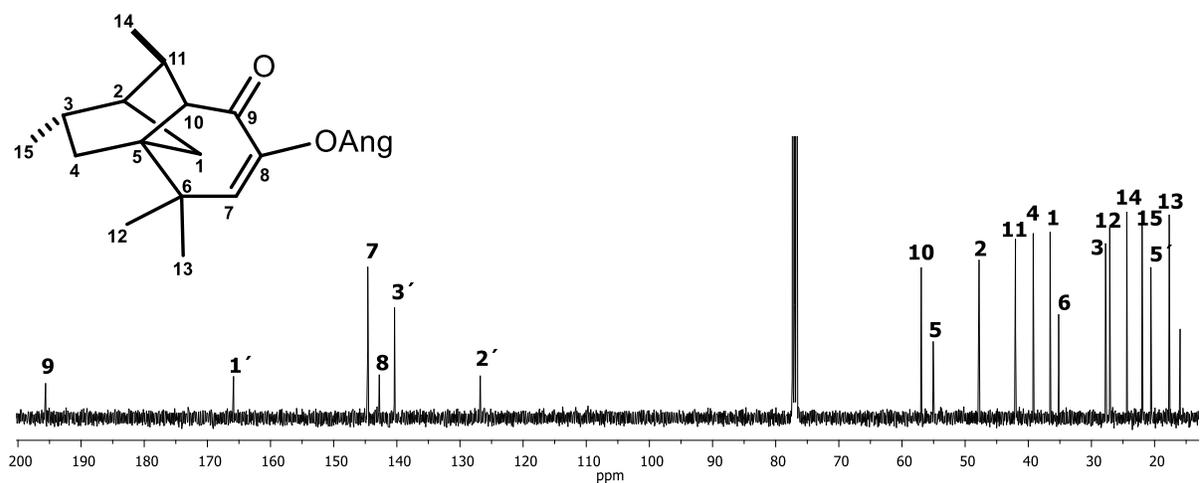
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **22** en CDCl_3 .



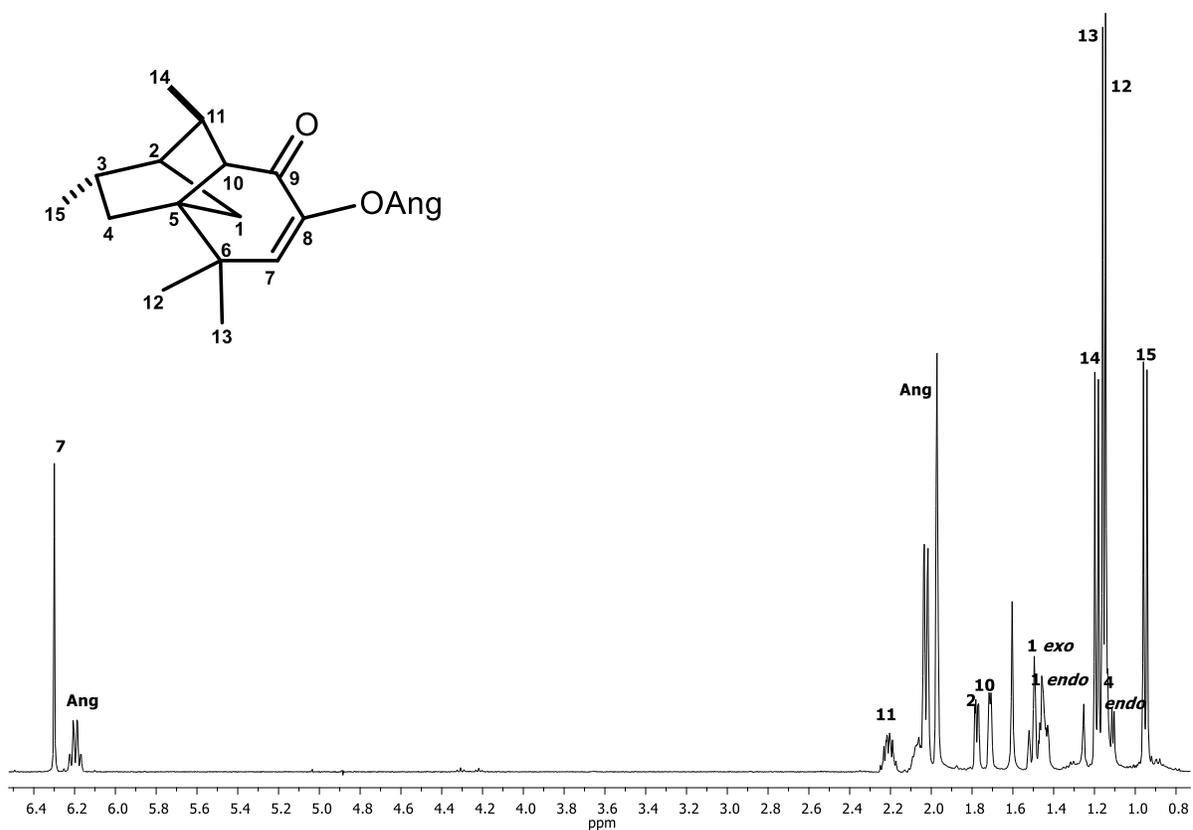
Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz de **23** en CDCl_3 .



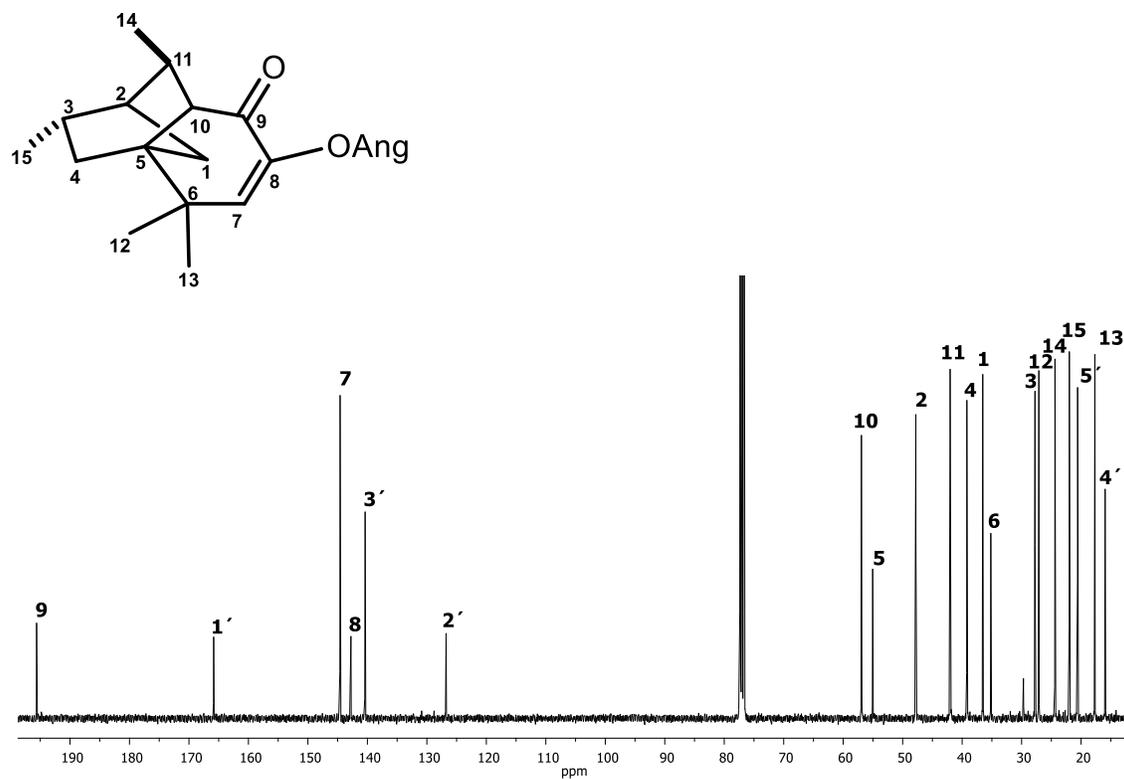
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **23** en CDCl_3 .



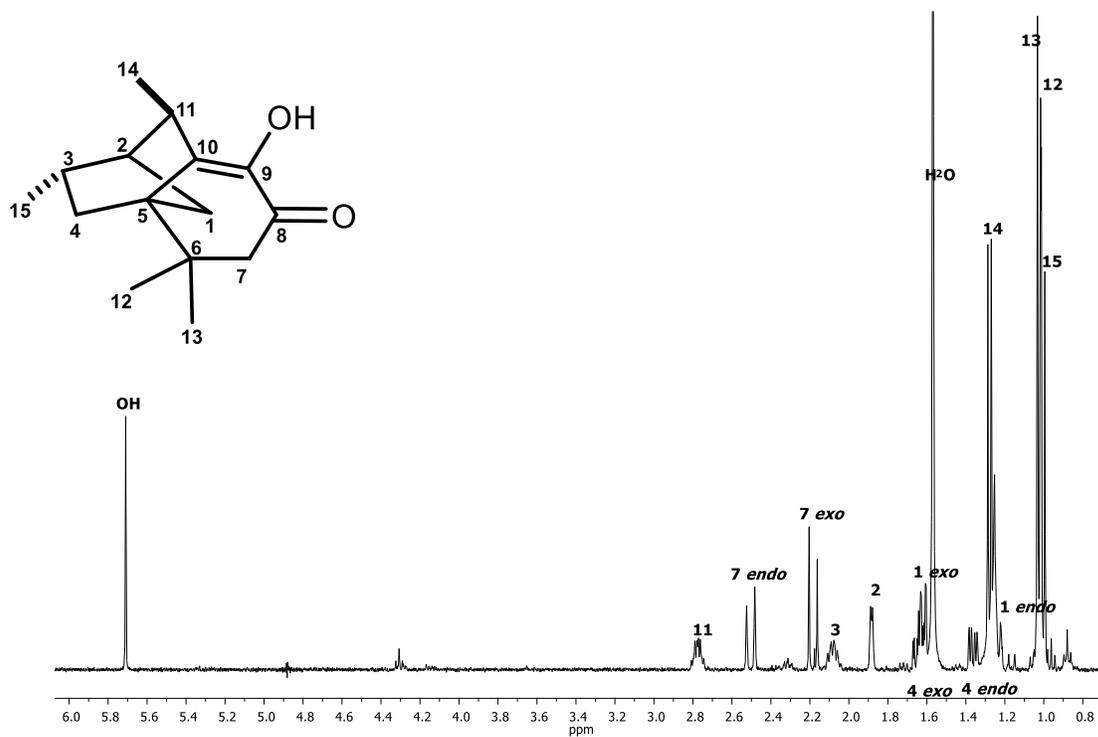
Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz de **25** en CDCl₃.



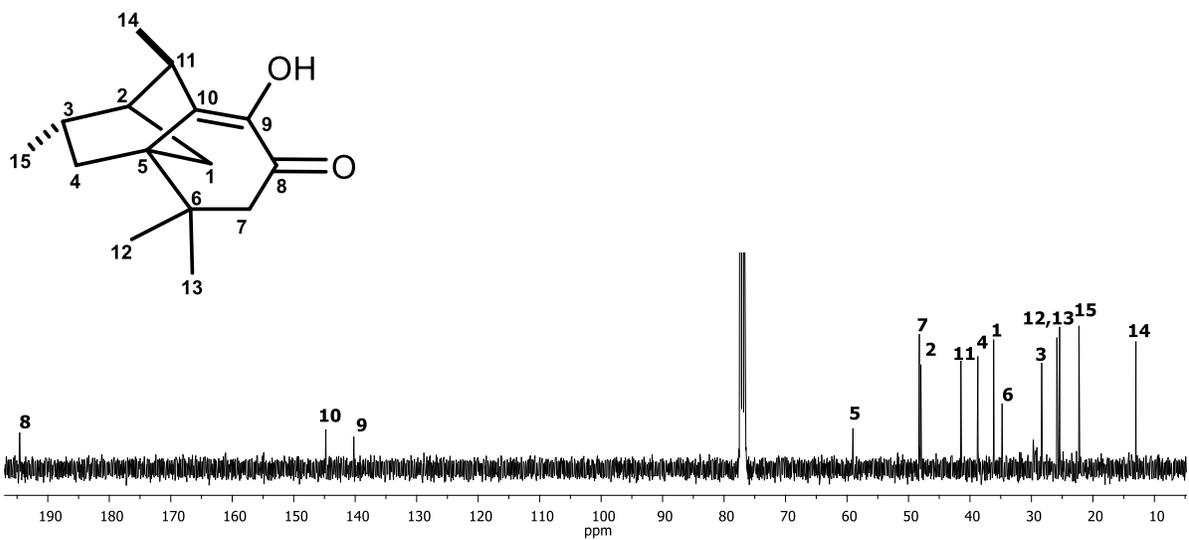
Espectro de RMN-¹H a 400 MHz en CDCl₃, del tratamiento de **21** con KCN obteniendo **25**.



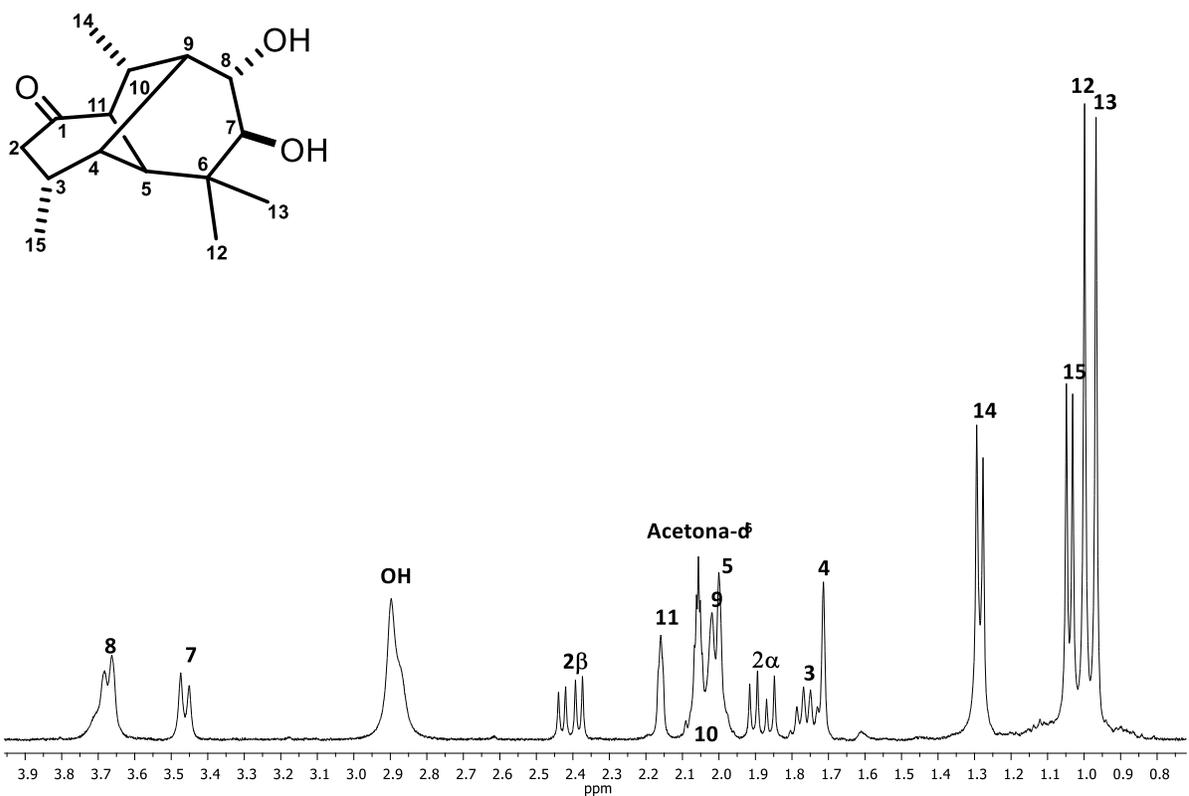
Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz en CDCl₃ del tratamiento de **21** con KCN obteniendo **25**.



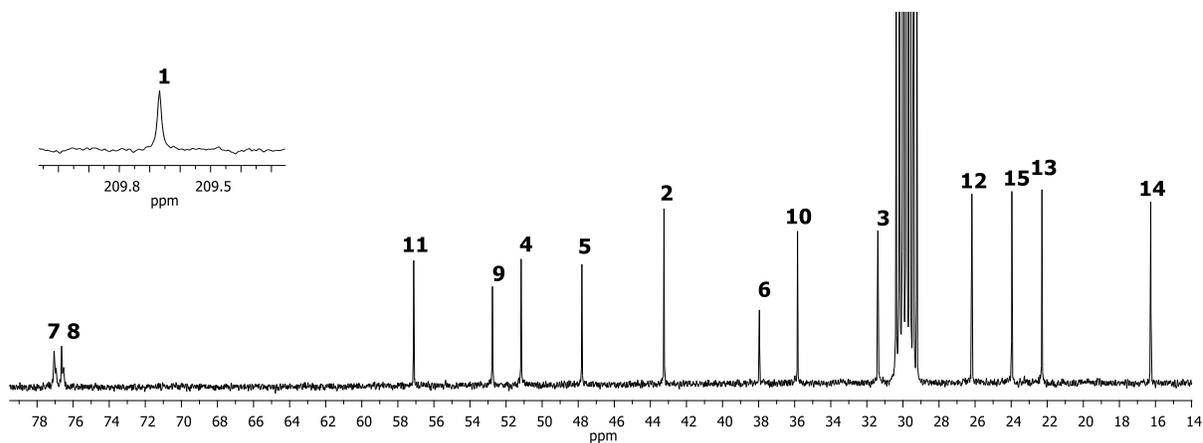
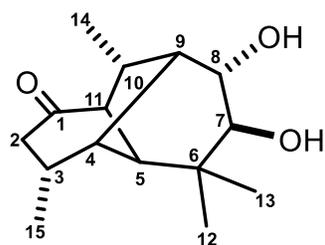
Espectro de RMN-¹H a 400 MHz en CDCl₃ del tratamiento de **21** con KCN a reflujo obteniendo **24**.



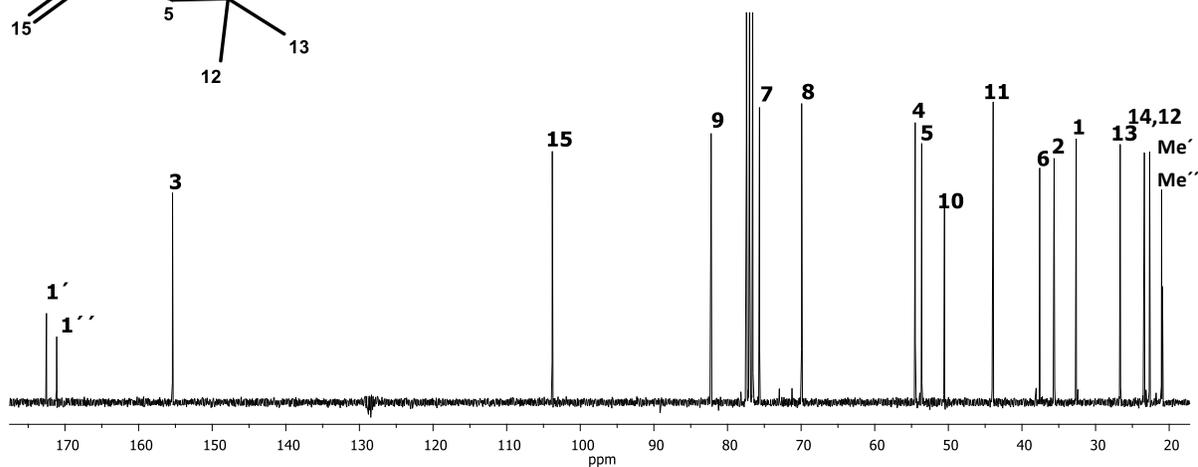
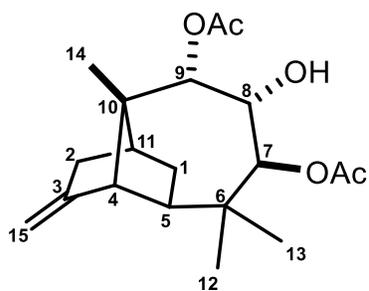
Espectro de RMN-¹H a 400 MHz en CDCl₃ del tratamiento de **21** con KCN a reflujo obteniendo **24**.



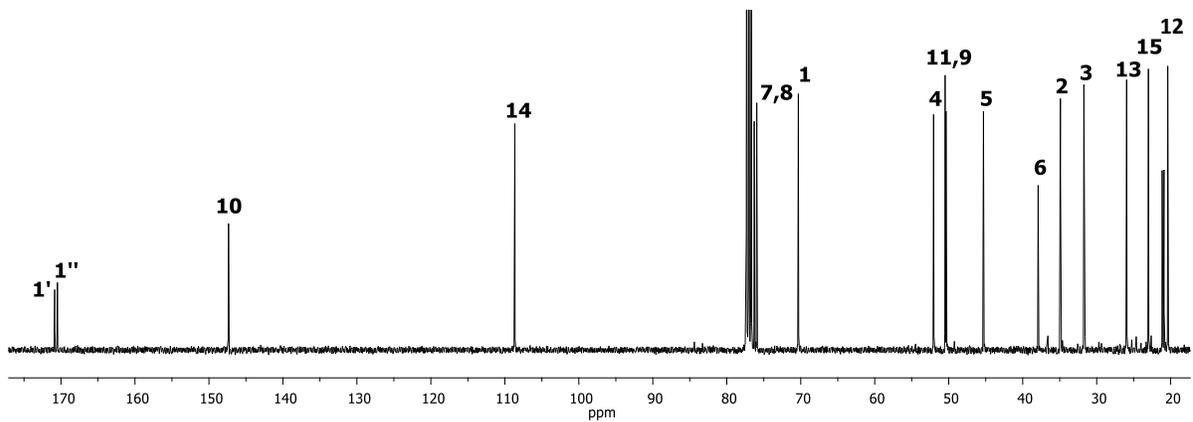
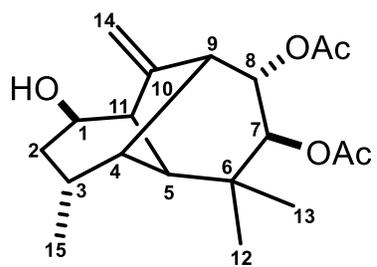
Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de **33** en Acetona-d₆.



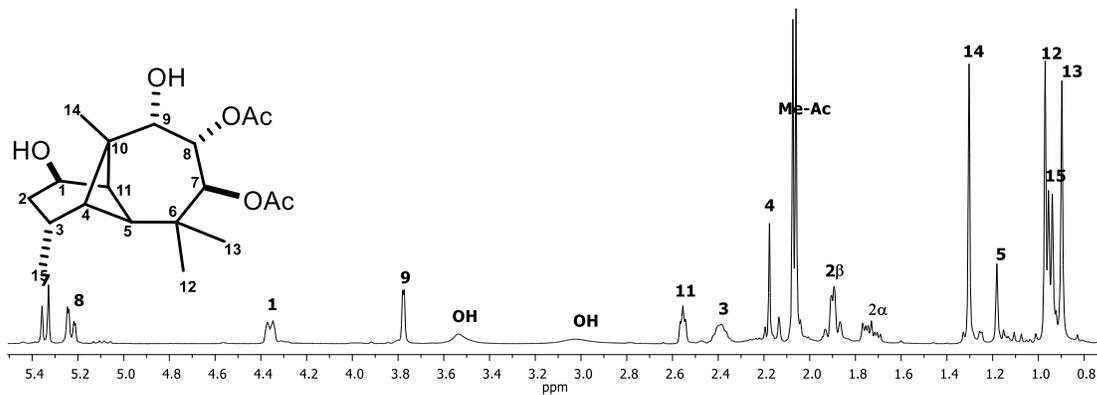
Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz de **33** en Acetona-d₆.



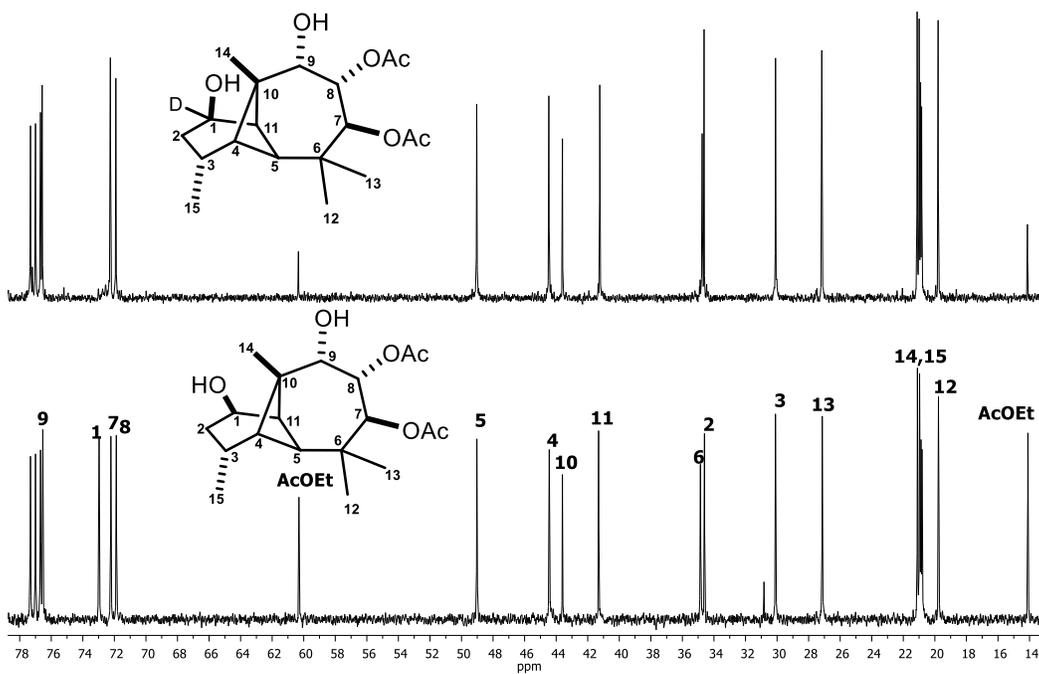
Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz de **34** en CDCl₃.



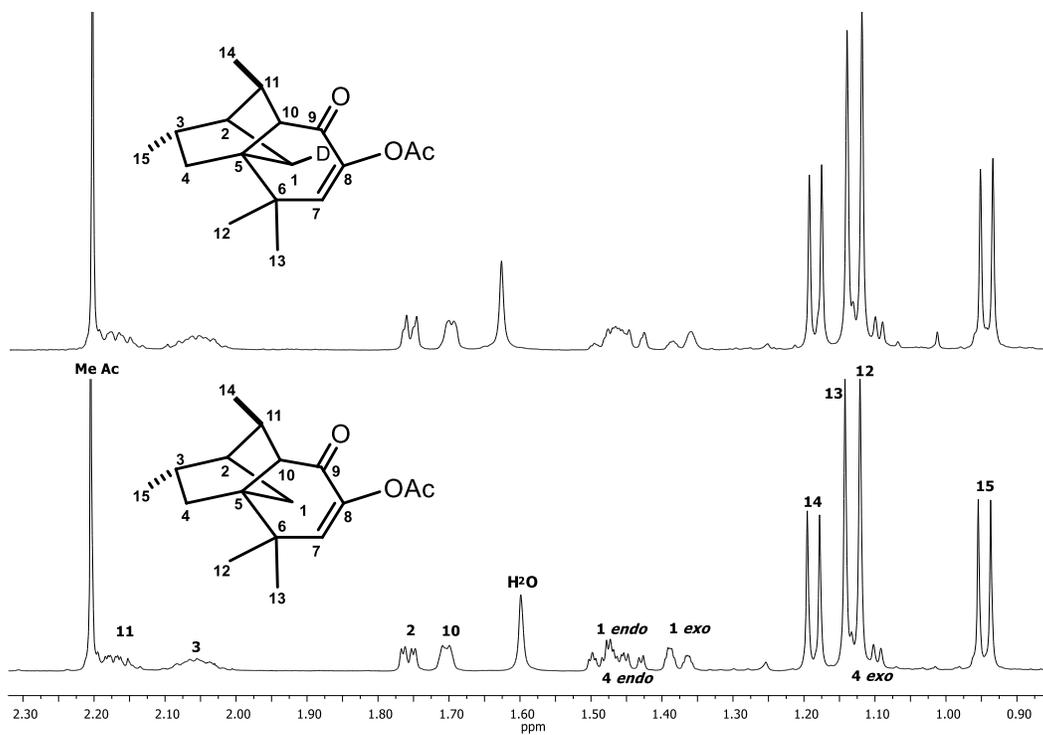
Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **35** en CDCl_3 .



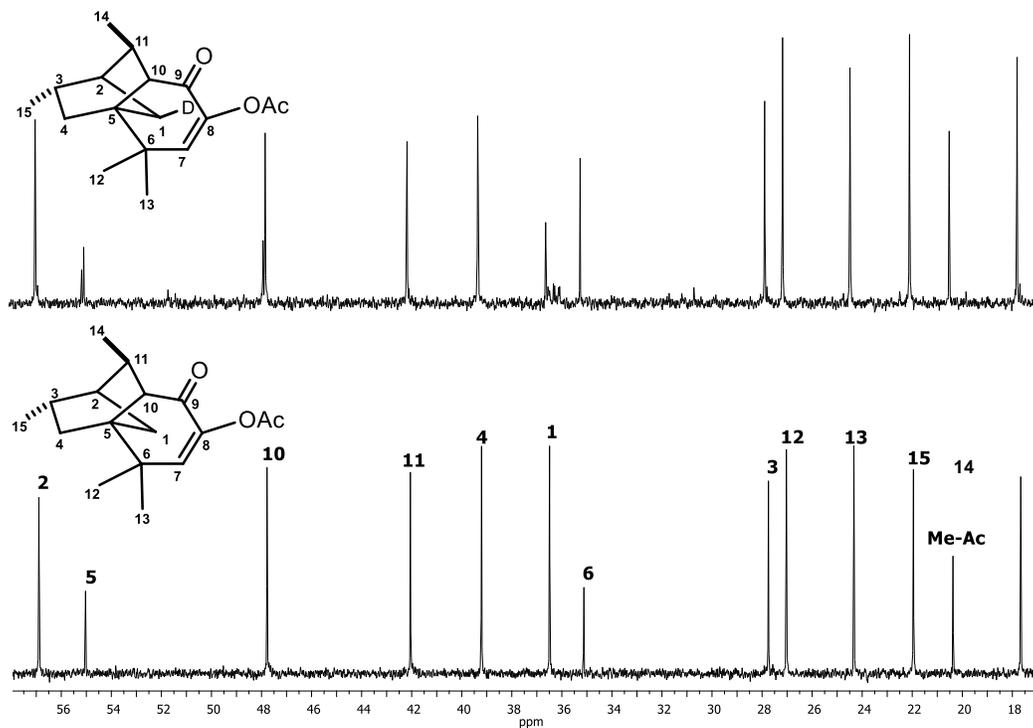
Comparación de los espectros de RMN- ^1H a 400 MHz de **27** parte inferior y de **27-1-d** parte superior en CDCl_3 .



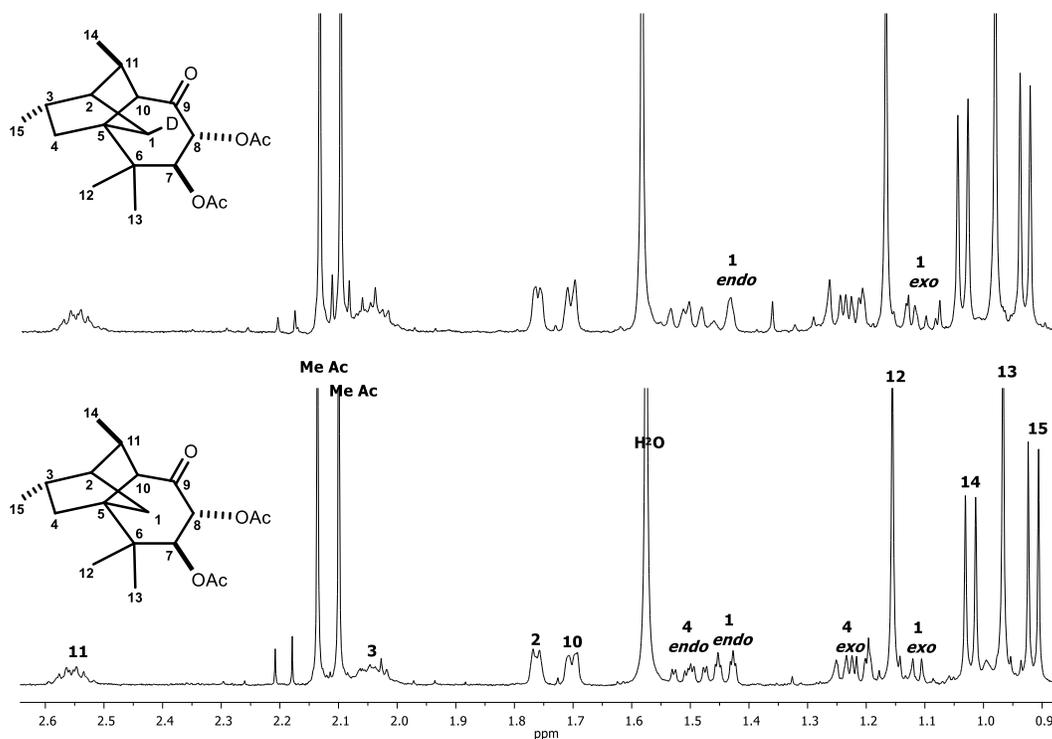
Comparación de los espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **24** parte inferior y de **24-1-d** parte superior en CDCl_3 .



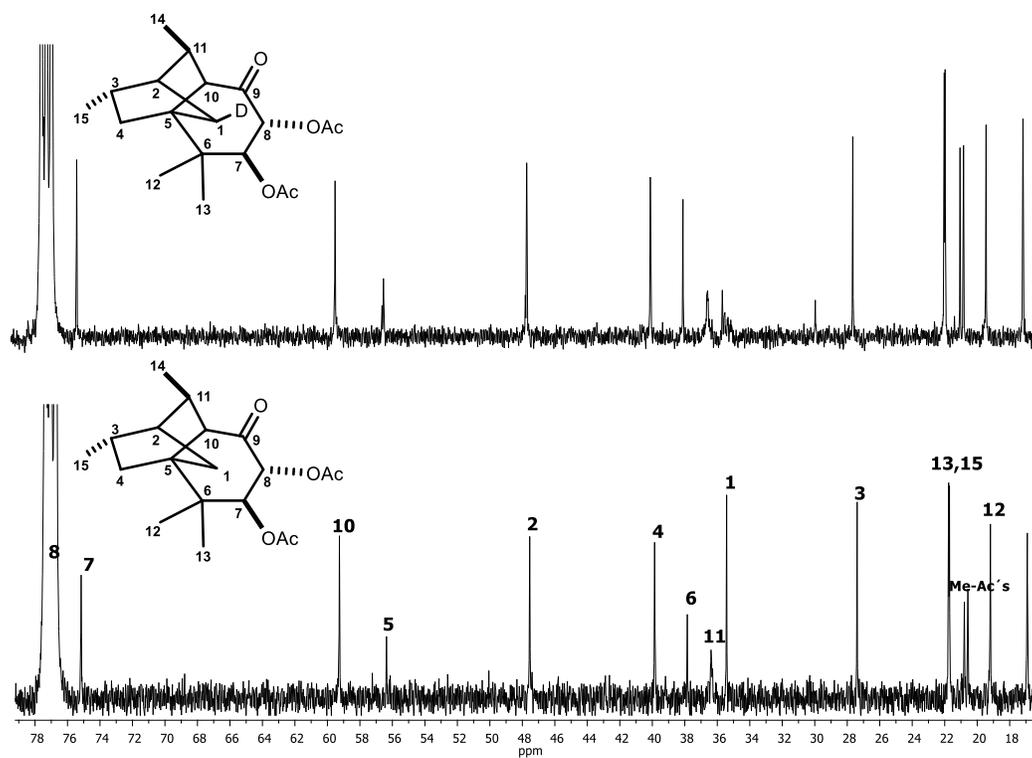
Comparación de los espectros de RMN- ^1H a 400 MHz de **25** parte inferior y de **25-1-d** parte superior en CDCl_3 .



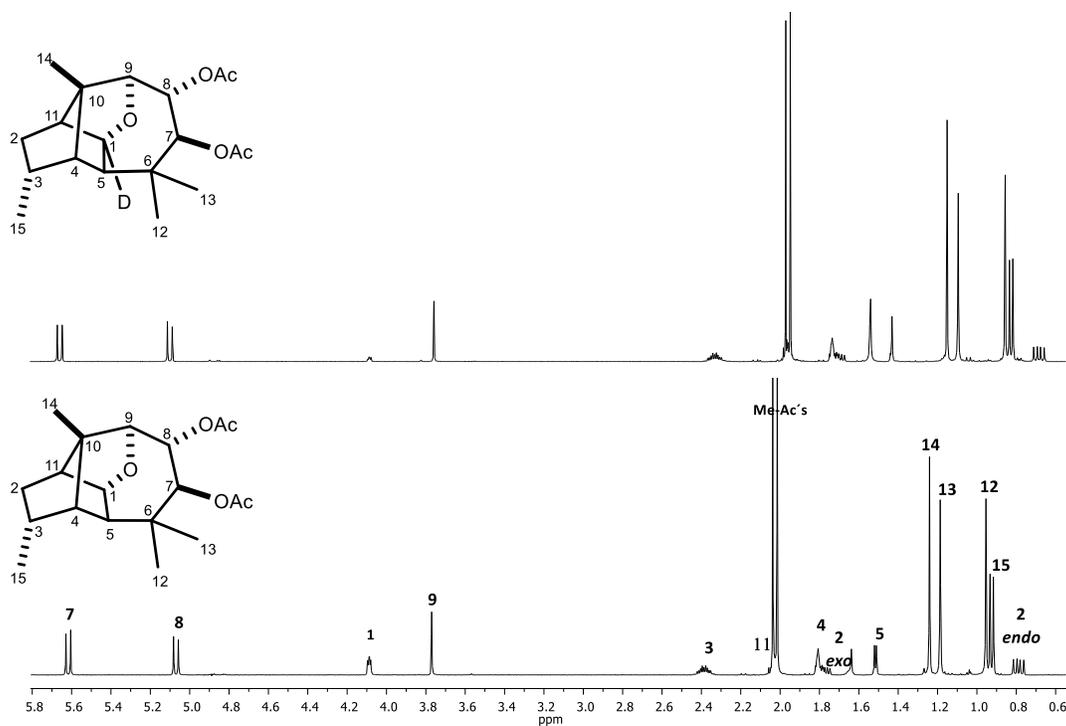
Comparación de los espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **25** parte inferior y de **25-1-d** parte superior en CDCl_3 .



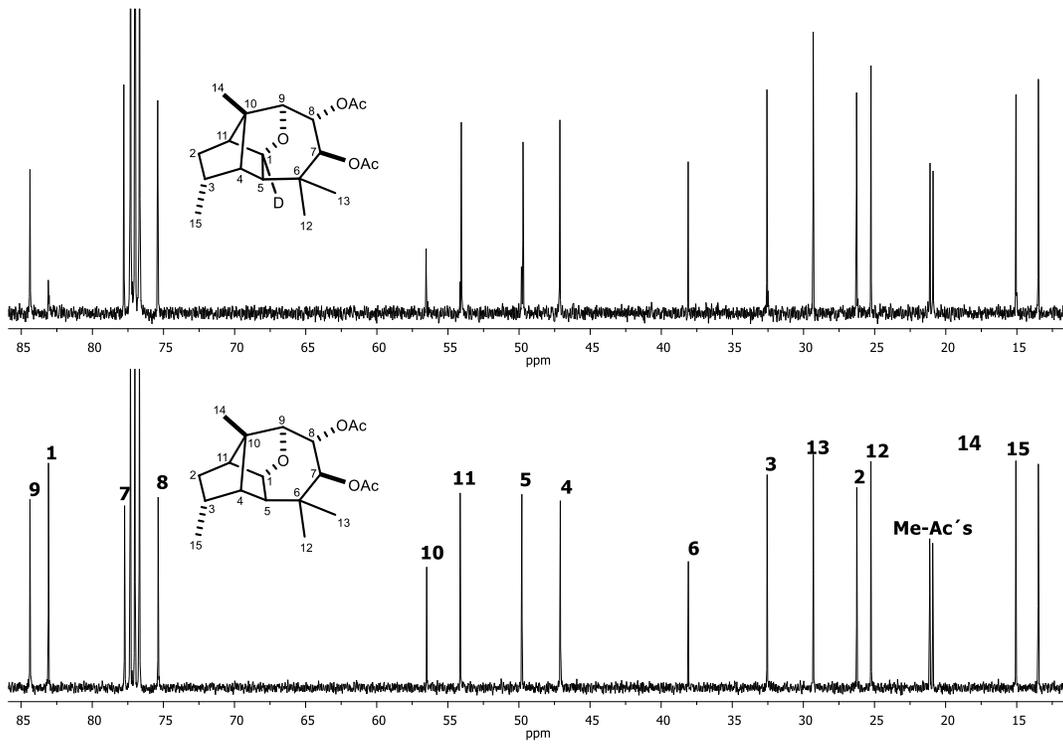
Comparación de los espectros de RMN- ^1H a 400 MHz de **27** parte inferior y de **27-1-d** parte superior en CDCl_3 .



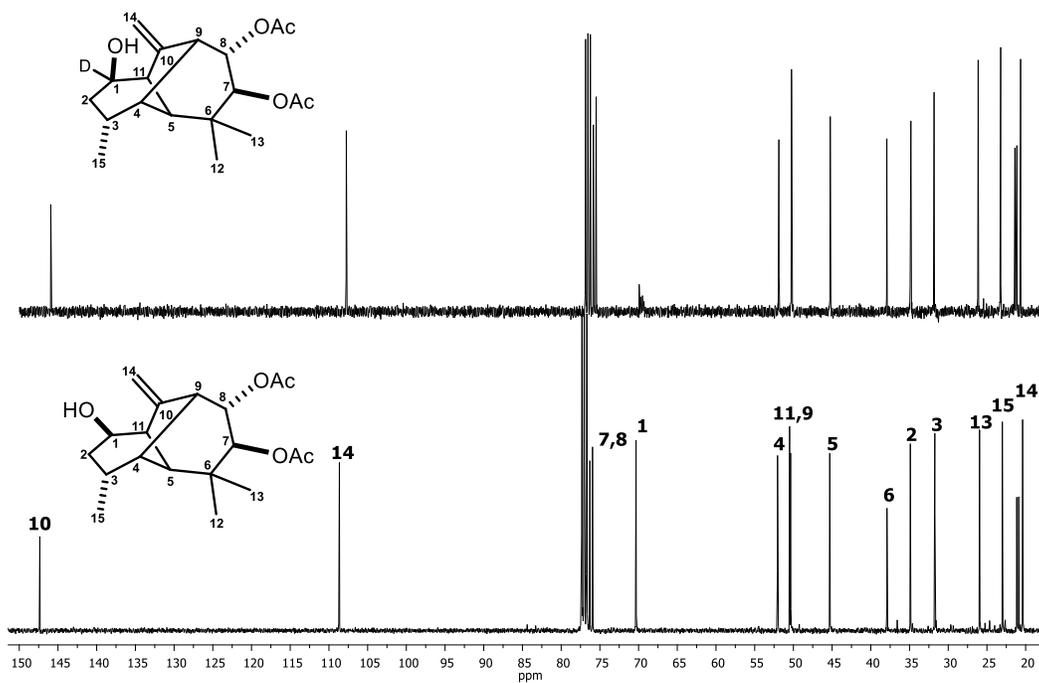
Comparación de los espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **27** parte inferior y de **27-1-d** parte superior en CDCl_3 .



Comparación de los espectros de RMN- ^1H a 400 MHz de **28** parte inferior y de **28-1-d** parte superior en CDCl_3 .



Comparación de los espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **28** parte inferior y de **28-1-d** parte superior en CDCl_3 .



Comparación de los espectros de RMN- ^{13}C a 100 MHz de **32** parte inferior y de **32-1-d** parte superior en CDCl_3 .