



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

---

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICO-BIOLÓGICAS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**T E S I S**

**PREPARACIÓN, REACTIVIDAD Y ESPECTROSCOPIA DE  
DERIVADOS CLORADOS EN EL ESQUELETO DE LONGIPINANO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**P R E S E N T A :**

**Q.F.B CINTYHA GUADALUPE PÉREZ TIRADO**

**ASESOR:**

**D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

**MORELIA, MICHOACÁN.**

**MARZO 2021.**

ESTE TRABAJO SE LLEVÓ A CABO EN EL LABORATORIO DE QUÍMICA DE PRODUCTOS NATURALES DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO BAJO LA DIRECCION DEL D. C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ.

Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT**, por el apoyo otorgado, para llevar a cabo mi formación en la Maestría en Ciencias Químicas en el Instituto de Investigaciones Químico- Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, durante el periodo de septiembre de 2018 a agosto de 2020.

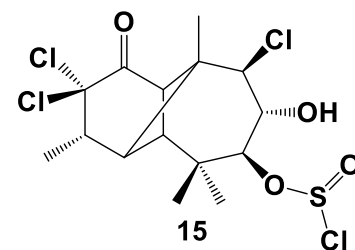
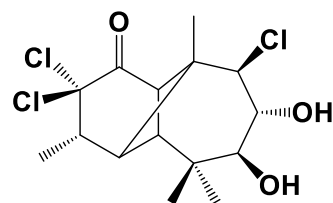
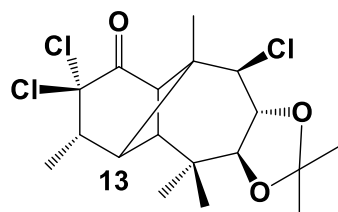
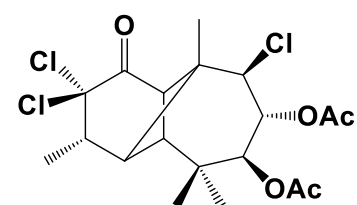
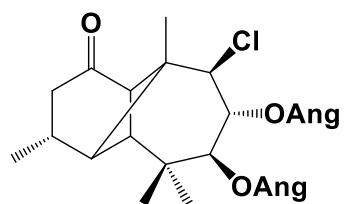
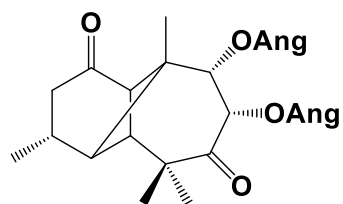
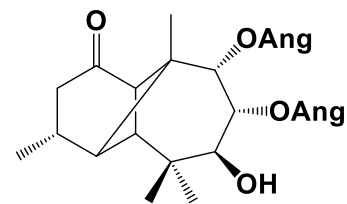
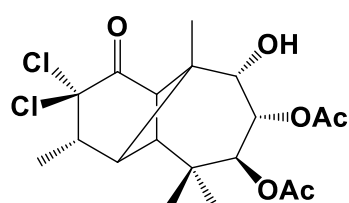
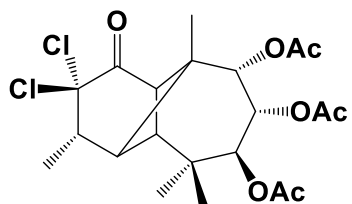
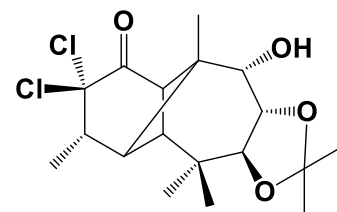
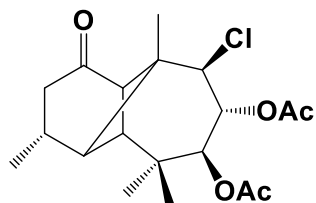
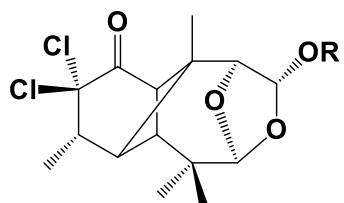
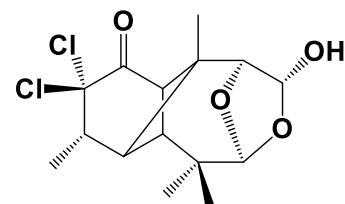
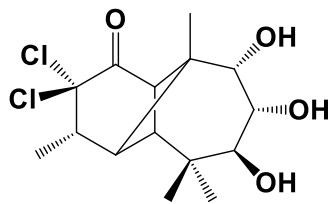
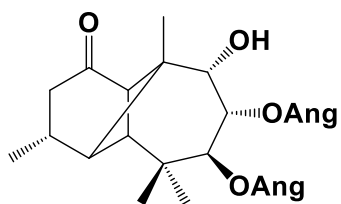
Agradezco a la **Coordinación de la Investigación Científica** de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por el apoyo económico otorgado a los proyectos “Estudio químico y espectroscópico de *Burseraceae* y *Astereceae* de las cuencas de Balsas y del Papoloapan” y “Fitoquímica de plantas vasculares (*Asteraceae*, *Burseraceae*, etc.) mexicanas”

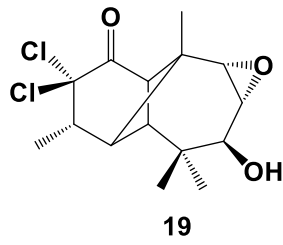
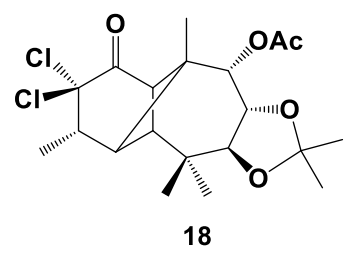
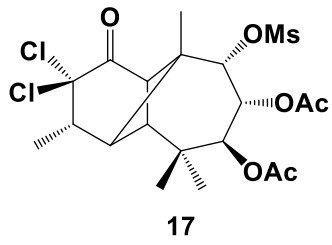
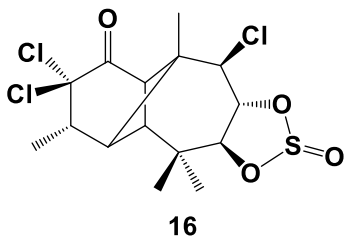


ÍNDICE DE FIGURAS.....	III
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	VI
ÍNDICE DE ESTRUCTURAS.....	VII
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	VIII
RESUMEN.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.  ORGANOCOLORADOS.....	1
1.2.  COMPUESTOS CLORADOS EN LA NATURALEZA.....	3
1.3.  FÁRMACOS CLORADOS.....	5
1.3.1.  CISPLATINO O <i>CIS</i> -DIAMINEDICLOROPLATINO (II).....	5
1.3.2.  CICLOFOSFAMIDA.....	6
1.3.3.  BENZODIACEPINAS.....	6
1.4.  HALOGENACIÓN ALFA AL CARBONILO.....	6
1.5.  CLORACIÓN CON CLORURO DE TIONILO.....	7
2. ANTECEDENTES.....	9
3. JUSTIFICACIÓN.....	12
4. OBJETIVOS.....	13
4.1.  OBJETIVO GENERAL.....	13
4.2.  OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	13
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
5.1.  OBTENCIÓN DE LA MATERIA DE PARTIDA.....	14
5.1.1.  PREPARACIÓN DE LA 2,2'-DICLOROLONGIPINANTRIOLONA (2).....	14
5.1.2.  OBTENCIÓN DE 7,8-ACETÓNIDO DE LA 2,2'- DICLORO- LONGIPINANTRIOLONA (6).....	15
5.1.3.  OBTENCIÓN DEL 7,8 -DIACETATO DE LA 2,2'- DICLOROLONGIPINANTRIOLONA 8.....	17
5.2.  OBTENCIÓN DE DERIVADOS CLORADOS.....	19
5.2.1.  ISORASTEVIONA 9.....	19
5.2.2.  PREPARACIÓN DE LA DIONA 10.....	22
5.2.3.  DERIVADO 9- <i>epi</i> -CLORORASTEVIONA (11).....	24
5.2.4.  PREPARACIÓN DEL DERIVADO TRICLORADO DIACETILADO 12.....	27

5.2.5.	PREPARACIÓN DEL DERIVADO TRICLORADO DEL ACETÓNIDO 13.	30
5.2.6.	PREPARACION DEL DERIVADO DIOL 14.	34
5.2.8.	OBTENCIÓN DERIVADO MESILADO 17	48
5.2.9.	DERIVADO ACETILADO 18.	50
5.2.10.	OBTECIÓN DEL EPÓXIDO 19.	54
6.	CONCLUSIONES	57
7.	PARTE EXPERIMENTAL	61
7.1.	OBTENCIÓN DE LA MATERIA PRIMA.	61
7.1.1.	RASTEVIONA (1)	61
7.1.2.	OBTENCIÓN DE LA 2,2'-DICLOROLONGIPINANTRIOLONA (2).	62
7.1.3.	7,8-ACETÓNIDO DE LA 2,2- DICLOROLONGIPINANTRIOLONA 6.	63
7.1.4.	7,8 -DIACETATO DE LA 2,2´-DICLOROLONGIPINANTRIOLONA 8.	64
7.2.	DERIVADOS CLORADOS	65
7.2.1.	ISORASTEVIONA 9.	65
7.2.2.	DIONA 10.	66
7.2.3.	9- <i>epi</i> CLORO-RASTEVIONA (11).	67
7.2.4.	DERIVADO TRICLORADO DIACETILADO 12.	68
7.2.5.	DERIVADO TRICLORADO DEL ACETÓNIDO 13.	70
7.2.6.	DIOL 14.	71
7.2.7.	ÉSTER (15) Y CÍCLO ÉSTER 16.	72
7.2.8.	MESILADO 17	74
7.2.9.	ACETÓNIDO ACETILADO 18.	75
8.	REFERENCIAS	78

## RESUMEN DE ESTRUCTURAS





## ÍNDICE DE FIGURAS.

<b>Figura 1.</b> Insecticidas organoclorados.....	2
<b>Figura 2.</b> Organoclorados naturales.....	4
<b>Figura 3.</b> Fármacos clorados.....	6
<b>Figura 4.</b> Derivados clorados <b>2</b> a <b>4</b> .....	11
<b>Figura 5.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ de la 2, 2'- diclorolongipinatriolona <b>2</b> .....	15
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ del 7 $\beta$ ,8 $\alpha$ - acetónido de la 2,2'-dicloro-,9 $\alpha$ ol-longipinatriolona <b>6</b> .....	17
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ en $\text{DCCl}_3$ del 7 $\beta$ ,8 $\alpha$ -diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona <b>8</b> .....	19
<b>FIGURA 8.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ de la isorasteviona <b>9</b> .....	21
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 101 MHz en $\text{CDCl}_3$ de la isorasteviona <b>9</b> .....	22
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ de la diona <b>10</b>	23
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ de la diona <b>10</b>	24
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ de 9- <i>epi</i> - clororasteviona ( <b>11</b> ).....	25
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ de 9- <i>epi</i> - clororasteviona ( <b>11</b> ).....	26
<b>Figura 14.</b> Espectro NOESY de 9- <i>epi</i> -clororasteviona ( <b>11</b> ).....	27
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ del derivado triclorado diacetilado <b>12</b> .....	28
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 101 MHz en $\text{CDCl}_3$ del derivado triclorado diacetilado <b>12</b> .....	29
<b>Figura 17.</b> Experimento NOESY del derivado triclorado diacetilado ( <b>12</b> )..	30
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ del derivado triclorado del acetónido <b>13</b> .....	32

<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 101 MHz en $\text{CDCl}_3$ del derivado triclorado del acetónido <b>13</b> .....	33
<b>Figura 20.</b> Experimento NOESY de derivado triclorado del acetónido <b>13</b> .....	34
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ del posible diol <b>14</b> .....	35
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ del diol <b>14</b> .....	36
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 101 MHz en $\text{CDCl}_3$ del diol <b>14</b> .....	37
<b>Figura 24.</b> Espectro NOESY del diol <b>14</b> .....	38
<b>Figura 25.</b> Difracción de rayos X del diol <b>14</b> .....	39
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ del éster <b>15</b> .....	40
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz, $\text{CDCl}_3$ del éster <b>15</b> .....	41
<b>Figura 28.</b> Espectro NOESY del éster <b>15</b> .....	42
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ del éster cíclico <b>16</b> .....	43
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz, $\text{CDCl}_3$ del éster cíclico <b>16</b> .....	44
<b>Figura 31.</b> Espectro NOESY del éster cíclico <b>16</b> . ....	45
<b>Figura 32.</b> Difracción de rayos X de éster cíclico <b>16</b> .....	46
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ del derivado mesilado <b>17</b> ... ..	49
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 101 MHz en $\text{CDCl}_3$ del derivado mesilado <b>17</b> .....	50
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ del acetónido acetilado <b>18</b> .....	51
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 101 MHz en $\text{CDCl}_3$ del acetónido acetilado <b>18</b> .....	52
<b>Figura 37.</b> difracción de rayos X del acetónido acetilado ( <b>18</b> ).....	53
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ del epóxido <b>19</b> .....	54
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 101 MHz en $\text{CDCl}_3$ del epóxido <b>19</b> . ..	55

**Figura 40.** Difracción de rayos X del epóxido **19**..... 56

## ÍNDICE DE ESQUEMAS.

<b>Esquema 1.</b> Halogenación alfa al carbonilo en medio básico.....	6
<b>Esquema 2.</b> Halogenación con SOCl <sub>2</sub> (primera parte).....	7
<b>Esquema 3.</b> Halogenación con SOCl <sub>2</sub> (segunda parte).....	7
<b>Esquema 4:</b> Sustitución nucleofílica interna.	8
<b>Esquema 5.</b> Obtención de la dicloro longipinatriolona ( <b>2</b> ).....	14
<b>Esquema 6.</b> Obtención del acetónido de la 2,2'-diclorolongipinatriolona <b>6</b> .	16
<b>Esquema 7.</b> Obtención de 7,8 -diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona <b>8</b> .....	18
<b>Esquema 8.</b> Obtención de la isorasteviona <b>9</b> .....	20
<b>Esquema 9.</b> Obtención de la diona <b>10</b> .....	22
<b>Esquema 10.</b> preparación de la 9- <i>epi</i> clororateviona ( <b>11</b> ).....	25
<b>Esquema 11.</b> del derivado triclorado diacetilado <b>12</b> .....	27
<b>Esquema 12.</b> Preparación del derivado triclorado del acetónido <b>13</b> .....	31
<b>Esquema 13.</b> Preparación del éster <b>15</b> y del éster cíclico <b>16</b> .....	39
<b>Esquema 14.</b> Mecanismo propuesto para la obtención de <b>15</b> y <b>16</b> .....	47
<b>Esquema 15.</b> Obtención derivado mesilado <b>17</b> .....	48
<b>Esquema 16.</b> Preparación del acetónido acetilado <b>18</b> .....	50
<b>Esquema 17.</b> Obtención del epóxido <b>19</b> .....	53

## ÍNDICE DE ESTRUCTURAS.

Rasteviona (1).....	9
2,2' -diclorotriolona 2.....	11
Hemicetal 3.....	11
Derivado del hemiacetal 4.....	11
9- <i>epi</i> -clorodiacetato de rasteviona 5.....	11
Acetónido 6.....	11
Triacetato 7.....	11
Diacetato de la 2.2' diclorotriolona 8.....	18
Isorasteviona 9.....	20
Diona 10.....	22
9- <i>epi</i> -clororasteviona (11).....	25
Triclorado acetilado 12.....	27
Derivado triclorado del acetónido 13.....	31
Diol deuterado 14.....	35
Diol 14.....	37
Éster 15.....	39
Ciclo éster 16.....	39
Derivado mesilado 17.....	48
Derivado acetilado 18.....	50
Epóxido 19.....	59

## SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.

°C	Grados Celsius.
Ac	Grupo acetilo.
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético.
AcOEt	Acetato de etilo.
AcOH	Ácido acético.
ADN	Ácido Desoxirribonucleico.
Ang	Grupo angeloilo.
b.v.	Baño de vapor aproximadamente 100°C.
C	Carbono.
Cav.	Cavaniles yPalop.
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado o deuterocloroformo.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano o cloruro de metileno.
CrO <sub>3</sub>	Trióxido de cromo o anhídrido crómico.
DDT	Diclorodifeniltricloroetano.
<i>Epi</i>	Epímero.
FM	Fórmula molecular.
g	Gramos.
GABA	ácido γ-aminobutírico.
<i>Gem</i>	Geminal.
H	Hidrogeno.
H <sub>2</sub> O	Agua.
HCl	Ácido clorhídrico.
HIO <sub>4</sub>	ácido peryódico o ácido yódico (VII).
Hz	Hertz.
I	Yodo.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
Kg	Kilogramo.
KOH	Hidróxido de potasio.
L	Litros.

MeOH	Metanol.
Me	Metilo.
Mg	Miligramos.
MHz	Mega Hertz.
mL	Mililitros.
MsCl	Cloruro de mesilo o cloruro de metansulfonilo.
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio.
NaCl	Cloruro de sodio.
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio.
NaOCl	Hipoclorito de sodio.
NaOH	Hidróxido de sodio.
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser.
OH	Grupo oxhidrilo o alcohol.
P.f,	Punto de fusión.
Pyr	Piridina.
PM	Peso Molecular.
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno.
Rto.	Rendimiento.
S <sub>N</sub> 1	Sustitución nucleofílica unimolecular.
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular.
S <sub>N</sub> i	Sustitución nucleofílica intramolecular.
SOCl <sub>2</sub>	Cloruro de tionilo.
α	Descriptor estereoquímico, se aleja del plano.
β	Descriptor estereoquímico, se acerca del plano.
δ	Desplazamiento químico.

## RESUMEN

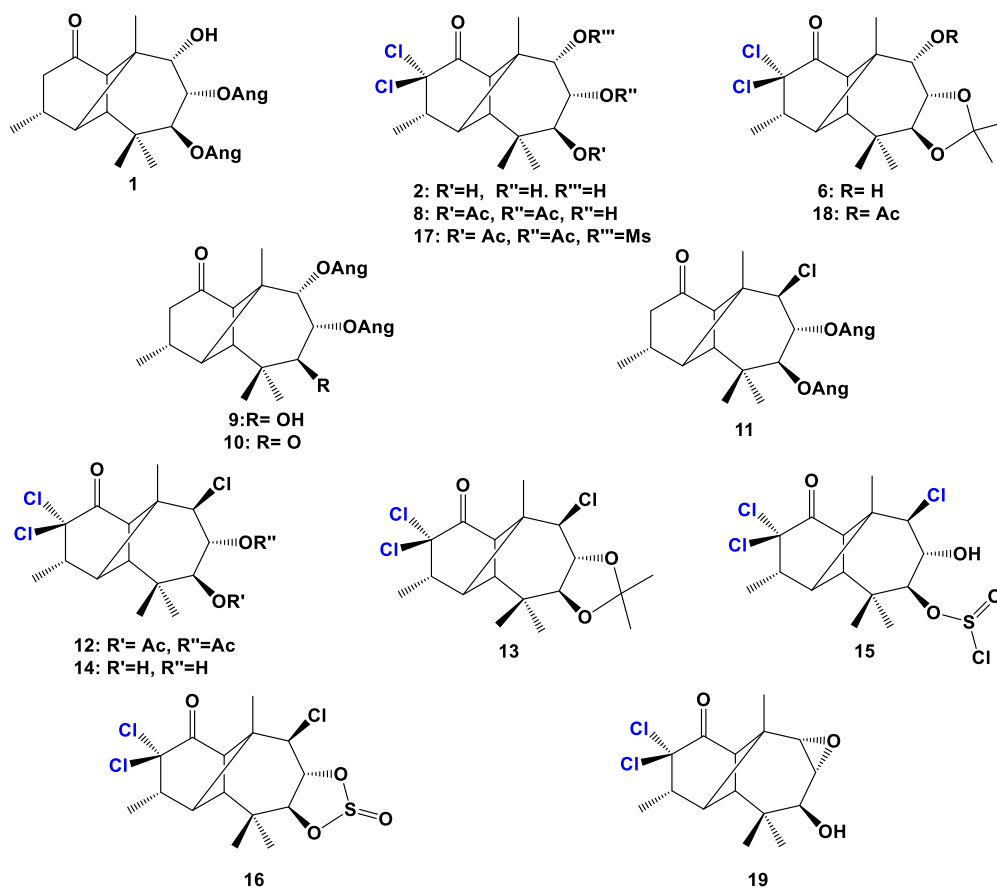
A partir de la Rasteviona (**1**) metabolito mayoritario obtenido en forma de cristales del extracto hexánico de las raíces de la *Stevia serrata* Cav. Se prepararon los derivados **2**, **6** y **8** los cuales fueron utilizados como materia de partida para la preparación de diversos derivados clorados.

Mediante una cloración  $\alpha$  al carbonilo con NaOH/ NaOCl se obtuvo **9** y para comprobar la transesterificación de los Ang y el OH se preparó **10**.

Realizando una cloración de alcoholes con  $\text{SOCl}_2$  se obtuvo **11**, **12**, **13**, **14**, **15** y **16**.

También se obtuvo **17** mediante una reacción de mesilación, el compuesto **18** preparo al realizar una acetilación estándar y el derivado **19** fue obtenido al intentar hidrolizar los Ac del C-7 y C-8 con KOH.

**Palabras clave:** *Stevia serrata* cav., Rasteviona, cloración, acetónido, acetilación, hidrolizar.



## ABSTRACT.

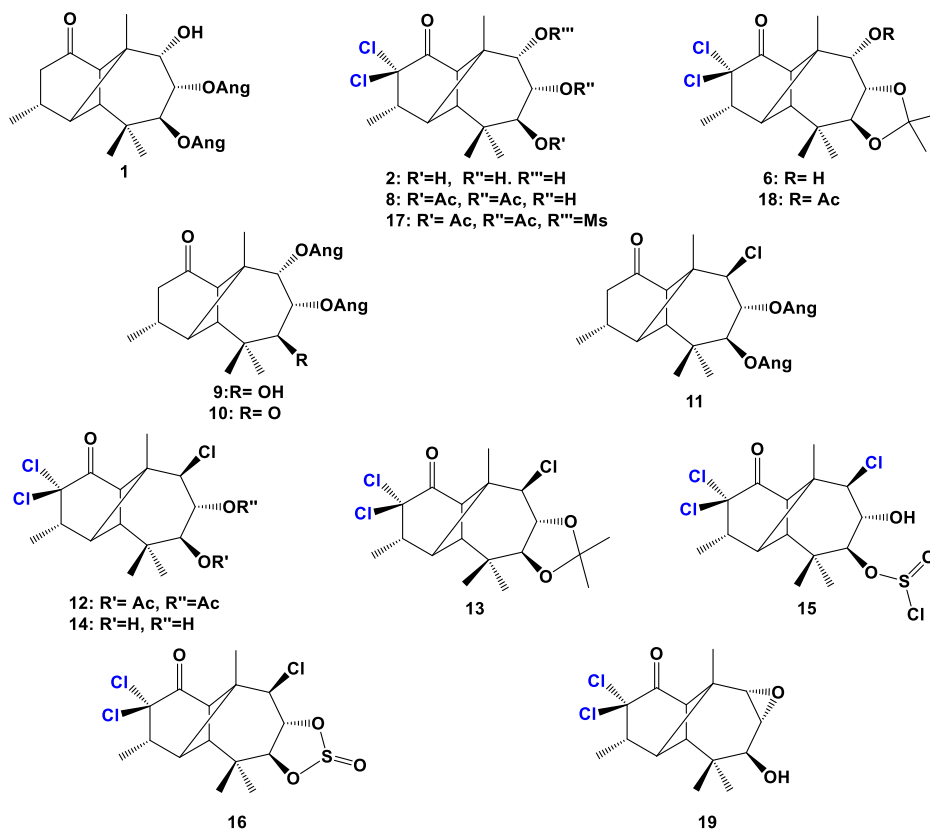
From Rastevione (1), a major metabolite obtained in the form of crystals from the hexane extract of the roots of *Stevia serrata* Cav. derivatives **2**, **6** and **8** were prepared, which were used as starting material for the preparation of various chlorinated derivatives.

By  $\alpha$ -chlorination to carbonyl with NaOH/ NaOCl **9** was obtained, and to check the transesterification of Ang and OH, **10** was prepared.

By performing a chlorination of alcohols with  $\text{SOCl}_2$ , **11**, **12**, **13**, **14**, **15** and **16** were obtained.

**17** was also obtained by a mesylation reaction, **18** was obtained by performing a standard acetylation and **19** by attempting to hydrolyze the C-7 and C-8 Ac with KOH.

**Keywords:** *Stevia serrata* Cav., Rastevione, chlorination, acetone, acetylation, hydrolyze.



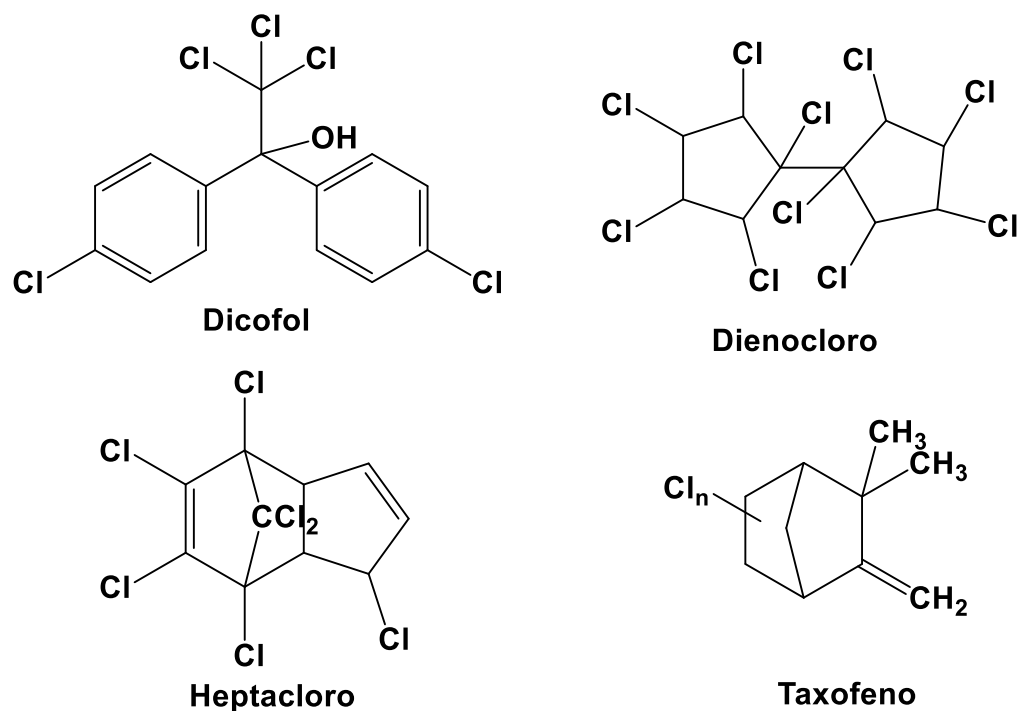
## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1. ORGANOCOLORADOS

Un plaguicida es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de organismos causantes de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera, productos de ésta o alimentos para animales. Así mismo la definición abarca las sustancias reguladoras del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de las frutas o agentes para evitar la caída prematura de la misma y sustancias utilizadas antes o después de la cosecha, con el propósito de proteger.<sup>1</sup>

Los plaguicidas se pueden clasificar de diversas maneras. Por su naturaleza química (inorgánicos, orgánicos, sintéticos), por su mecanismo de acción (contacto, ingestión y sistémicos) y por el tipo de organismos que afectan (insecticidas, acaricidas y fungicidas).<sup>2</sup>

Los insecticidas organoclorados (hidrocarburos clorados), son compuestos químicos sintéticos de amplio espectro, cuya propiedad más destacada es su alta estabilidad química. Han asumido una importancia considerable desde la llegada del DDT posteriormente el desarrollo de derivados de los etanos, de los cuales el DDT es el más conocido; ciclodienos que incluyen al: clordano, dicofol, dienocloro (**Figura 1**) aldrin, dieldrin, endrin, heptaclor y toxafeno (**Figura 1**), la serie de los hexaclorociclohexanos como el lindano. La mayoría de estos compuestos son comercializados en varias presentaciones como aerosoles, polvos y líquidos.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Insecticidas organoclorados.

El DDT posee una gran historia. En 1945, fue tratada como una sustancia “milagrosa” por Sir Winston Churchill, debido a su utilización en la guerra.

Fue muy efectivo contra los mosquitos que causan la malaria y la fiebre amarilla, contra los piojos que transmiten el tifus y contra la mosca que transmite las plagas.<sup>4</sup>

## 1.2. COMPUESTOS CLORADOS EN LA NATURALEZA.

El carbono forma muchos compuestos con cloro, algunos de los cuales se encuentran en la naturaleza, aunque usualmente en muy pequeñas cantidades. Los compuestos clorados naturales se han aislado principalmente de especies marinas.<sup>5</sup>

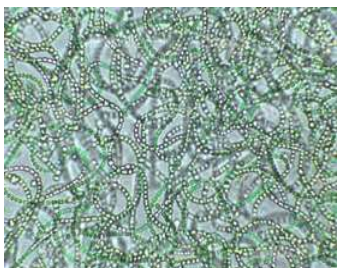
Muchos compuestos organoclorados se encuentran en los tejidos de los peces, a concentraciones que son algunos ordenes de magnitud mayores que los que se encuentran en las aguas donde habitan. Las sustancias hidrofóbicas como el DDT particularmente responden a este fenómeno. Hay varias razones para que ocurra esta bioacumulación de compuestos químicos en sistemas biológicos.<sup>6,7</sup>



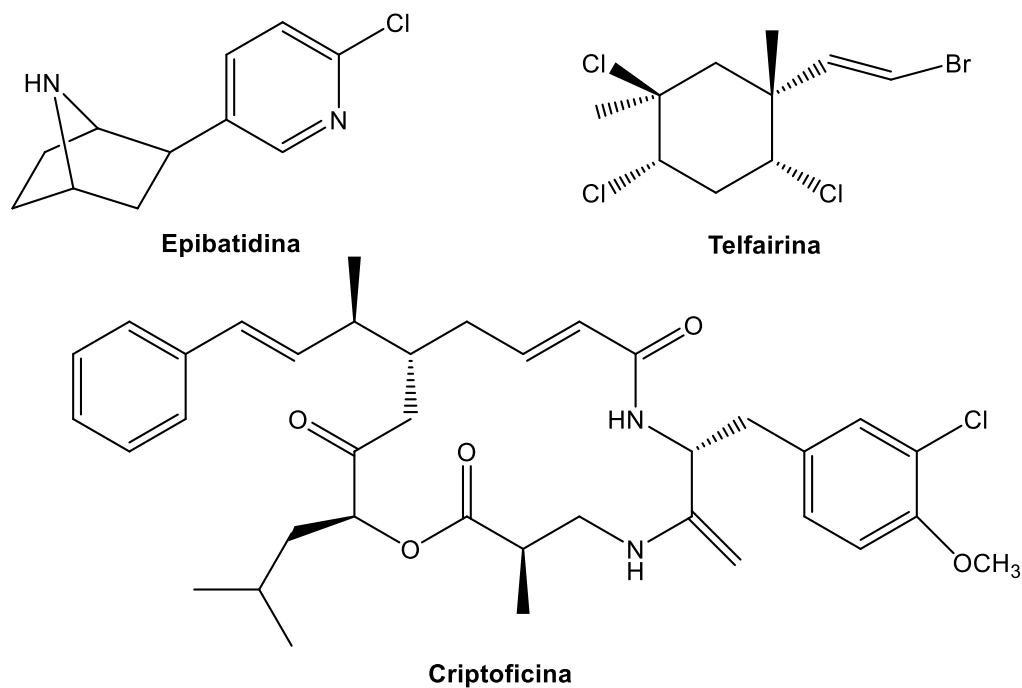
El organoclorado natural epibatidina (**Figura 2**) descubierto por primera vez en 1977 por John W. Daly y Charles W. Myers, que contiene un esqueleto 7-azabicyclo [2.2.1] heptano y un radical 3-piridilo clorado en la posición 6, extraído de una rana tricolor del Ecuador, la *Epipedobates anthonyi*. La epibatidina actúa directamente en los receptores de nicotina-acetilcolina bloqueando el impulso nervioso. Es por esto que este alcaloide puede actuar como un poderoso analgésico, 200 veces más fuerte que la morfina y sin causar efectos adversos, tales como la adicción, ya que al contrario de la morfina este no actúa sobre los receptores opioides. Por lo cual la *epibatidina* ha inspirado un sinnúmero de innovaciones en el campo de la farmacología, aunque debido a su toxicidad su desarrollo farmacéutico como analgésico ha sido imposible.<sup>8</sup>



La telfairina (**Figura 2**) es un molusquicida fabricado por el alga *Plocamium telfairiae*, tiene una potente actividad insecticida contra mosquitos y larvas el cual se parece en estructura y toxicidad al insecticida comercial lindano, también se reportó en 2007 que el extracto metanólico de *P. telfairiae* induce una citotoxicidad y apoptosis en células de carcinoma de colon humano HT-29, con lo mencionado podría ser un candidato potencial para un nuevo agente terapéutico en el campo del descubrimiento de fármacos contra el cáncer.<sup>9-11</sup>



Las especies de *Nostoc* se encuentran dentro de las cianobacterias más complejas, que comprenden formas de crecimiento tanto coloniales como multicelulares, junto con células especializadas para la fijación de nitrógeno y dispersión, poseen un alto potencial antitumoral, como lo son las criptoficinas (**Figura 2**) boroficina, toliporfirina, curacina A, que actúan como inhibidores de ciclo celular de varias líneas celulares tumorales. Entre los compuestos aislados de cianobacterias que tienen actividad anticancerígena se encuentra las criptoficinas de *Nostocsp.* Estos macrólidos han demostrado tener actividades citotóxicas por lo que han sido candidatos para quimioterapias por sus propiedades anti-proliferativas. También pueden estar presentes las funciones químicas epóxido (éter) y halógenos como sustituyentes.<sup>12</sup>



**Figura 2.** Organoclorados naturales.

### 1.3. FÁRMACOS CLORADOS

#### 1.3.1. CISPLATINO O *CIS*-DIAMINEDICLOROPLATINO (II).

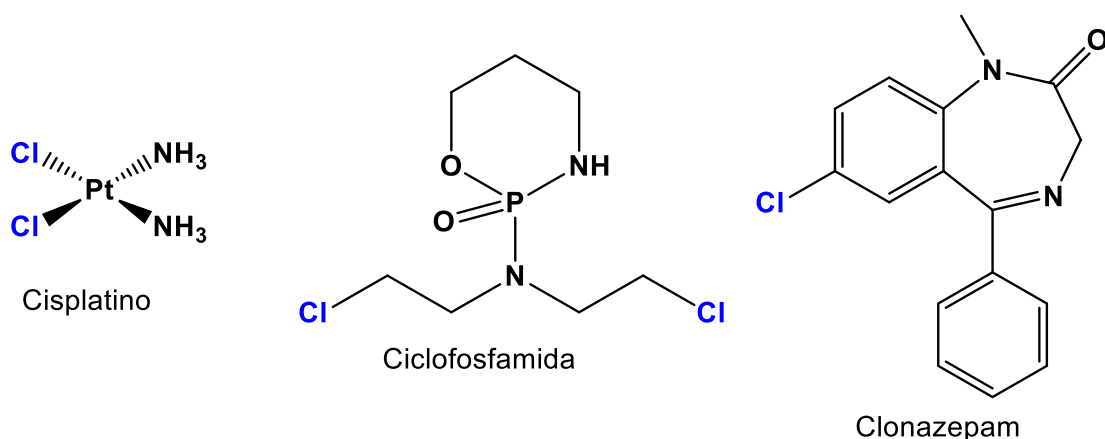
Es un fármaco quimioterápico, utilizado para el tratamiento de numerosos cánceres humanos, incluidos los de vejiga, cabeza y cuello, pulmón, ovario y testículo. Es eficaz contra varios tipos de cánceres, incluidos carcinomas, tumores de células germinales, linfomas y sarcomas. Su modo de acción se ha relacionado con su capacidad para reticularse con las bases purínicas del ADN; interfiriendo con los mecanismos de reparación del ADN, causando daño al ADN y posteriormente induciendo la apoptosis en las células cancerosas (**Figura 3**).<sup>13</sup>

### 1.3.2. CICLOFOSFAMIDA.

Se utiliza principalmente en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los linfomas, algunos tipos de cáncer de cerebro, leucemias y algunos tumores sólidos. Es un fármaco quimioterapéutico que actúa promoviendo la inducción de la muerte de ciertas células T (**Figura 3**).<sup>14</sup>

### 1.3.3. BENZODIACEPINAS.

Los benzodiazepinas son medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento de la ansiedad, trastornos de sueño, terapia coadyuvante en pacientes con depresión y relajantes musculares. Su principal mecanismo de acción se da en el complejo de receptores GABA. Los efectos terapéuticos que se consiguen con estos medicamentos son cuatro: ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante y relajante muscular (**figura 3**).<sup>15,16</sup>

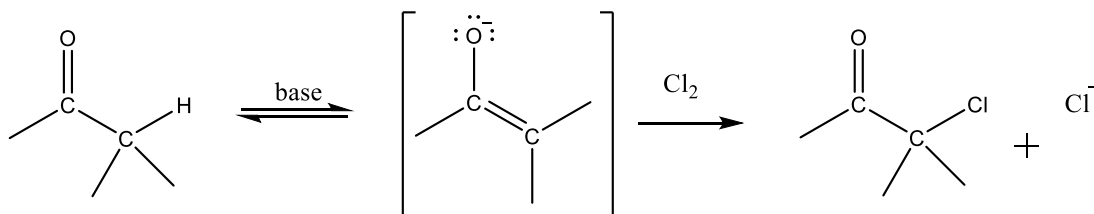


**Figura 3.** Fármacos clorados.

### 1.4. HALOGENACIÓN ALFA AL CARBONILO.

La halogenación de aldehídos y cetonas se efectúan fácilmente mediante reacciones de sustitución  $S_N2$  debido a la acidez de los hidrógenos  $\alpha$  bajo condiciones básicas o ácidas, la reacción promovida por una base se presenta a través de la formación de un ion enolato intermediario que al introducir su par

electrónico y por efecto de resonancia promueve el ataque hacia el halógeno llevando a cabo la formación del enlace carbono-halógeno (**esquema 1**).<sup>17, 18</sup>



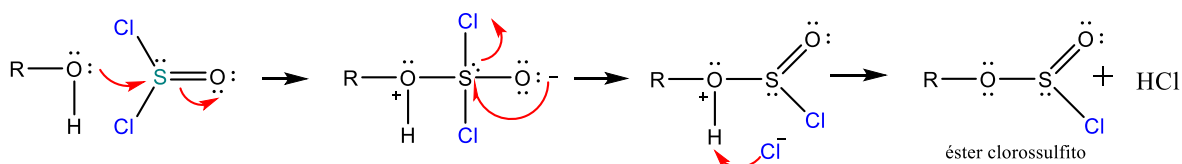
**Esquema 1.** Halogenación alfa al carbonilo en medio básico.

La reacción en medio básico es difícil de detener en el producto monosustituido ya que la base reacciona formando el ion enolato y posteriormente se halogenan.<sup>18</sup>

Si se utiliza base y halógeno de más, se halógena tres veces una metil cetona y posteriormente es separada por la base en la reacción del haloformo.<sup>18</sup>

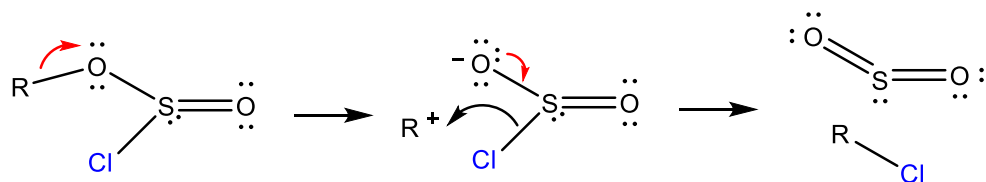
### 1.5. CLORACIÓN CON CLORURO DE TIONILO.

El cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) es el mejor reactivo para convertir un alcohol en un cloruro de alquilo.



**Esquema 2:** Halogenación con  $\text{SOCl}_2$  (primera parte).

En el primer paso, los electrones no enlazados del átomo de oxígeno del hidroxilo atacan al átomo de azufre electrofílico del cloruro de tionilo. Se expulsa un ion cloruro, y un protón se pierde para formar un éster clorosulfito (**Esquema 2**). En el siguiente paso, el éster clorosulfito se ioniza (cuando  $\text{R} = 2^\circ$  o  $3^\circ$ ), y el átomo de azufre rápidamente cede el cloruro al carbocatión (**Esquema 3**). Cuando  $\text{R}$  es primario, es probable que el cloruro se enlace al carbono, al mismo tiempo que el enlace  $\text{C}-\text{O}$  se rompe.<sup>19</sup>

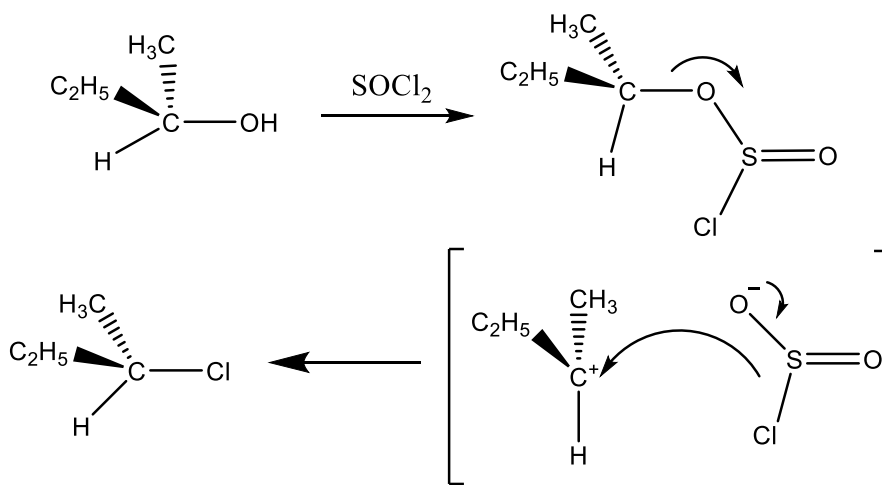


**Esquema 3:** Halogenación con SOCl<sub>2</sub> (segunda parte).

Este mecanismo se asemeja a S<sub>N</sub>1 excepto que el grupo saliente cede el nucleófilo al carbocatión, lo que en general provoca que se mantenga la configuración como en el siguiente ejemplo. En condiciones distintas, la retención de la configuración podría no observarse.<sup>19</sup>

### SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA INTERNA (S<sub>N</sub>i).

Esta reacción consiste en un intercambio intramolecular de ligandos nucleofílicos, en la cual la migración del nucleófilo entrante ocurre con retención de configuración.<sup>20</sup>



**Esquema 4:** Sustitución nucleofílica interna.

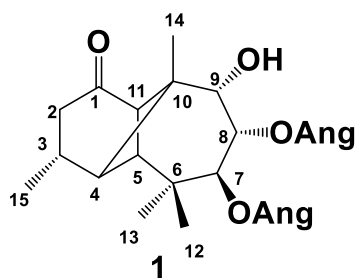
## 2. ANTECEDENTES

Antonio José Cavanilles y Palop (1745-1804), botánico, de autoridad reconocida en su tiempo, validó taxonómicamente la descripción de la *Stevia serrata* Cav. Las características taxonómicas superiores la clasifican como perteneciente al Reino: Plantae; Subreino: Traqueobionta (plantas vasculares); Superdivisión: Spermatophyta (plantas con semillas); División: Magnoliophyta (plantas con flor); a la clase: Magnoliopsida (dicotiledóneas); Subclase: Asteridae; Orden: Asterales; a la familia: Asteraceae; al género: *Stevia* y a la especie *serrata*.

La *Stevia serrata* Cav. es una especie común que crece en las orillas de las parcelas y de los caminos rurales de las partes altas desde los 600 msnm. A veces se encuentra formando grandes poblaciones, en los bosques de pino y encino.

Su distribución en el país es en Aguascalientes, Chiapas, Chihuahua, Coahuila, Distrito Federal, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, San Luís Potosí, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz y Zacatecas.<sup>21-24</sup>

Se han llevado a cabo numerosos estudios de especies del género *Stevia* y en particular los llevados a cabo con el aislamiento del metabolito mayoritario obtenido de las raíces de la *Stevia serrata* Cav. el cual fue caracterizado como rasteviona (**1**).<sup>25, 26</sup>



Rasteviona (**1**).

El estudio de la reactividad química del metabolito natural rasteviona ha desarrollado diferentes derivados y a su vez estos derivados han contribuido a la formación de nuevos compuestos,<sup>27</sup> en investigaciones previas realizadas se ha obtenido la 2,2'-dicloro longipinatriolona (**2**), mediante la halogenación  $\alpha$  al carbonilo de **1** con NaOCl/NaOH obteniendo la doble cloración y la hidrólisis de los dos grupos angelatos en C-7 y C-8,<sup>28</sup> a partir de **2** con la finalidad de corroborar la vecindad de los tres oxhidrilos del anillo de siete miembros, se llevó a cabo una prueba con HIO<sub>4</sub> y MeOH, con lo que se obtuvo el hemiacetal **3** como un sólido amorfo de color blanco con un p.f. 137-139 °C, confirmando las posiciones vecinales de los oxhidrilos en la estructura, posteriormente se realizaron reacciones de esterificación y acetilación para evaluar la reactividad del oxhidrilo hemiacetalico, obteniéndose el acetato derivado como cristales en forma de agujas con un p.f. 217-219 °C, el benzoato derivado obtenido en forma de agujas cristalinas con p.f. 186-188 °C, el *p*-NO<sub>2</sub>- benzoato derivado como un sólido ligeramente amarillo con un p.f. 148-150 °C 4 dichos compuestos muestran un cambio significativos ya que se presentan como sólidos a diferencia de su análogos no clorados .<sup>29</sup>

Se preparó el 7,8 diacetato-9-*epi*-longipinan-1-ona **5** a partir de diacetato de rasteviona el cual se dejó reaccionar con SOCl<sub>2</sub>, obteniéndose en forma de sólido.<sup>30</sup> Se reportaron el acetónido derivado **6** obtenido mediante una reacción de protección de dioles de la 2,2'-Dicloro-7 $\beta$ ,8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -longipinatriolona en una solución de acetona y trazas del ácido *p*-TsOH obteniéndose como cistales transparentes en forma de agujas con un p.f. de 210- 211 °C <sup>31</sup> y la preparación del derivado triacetilado **7** que se obtiene como compuesto mayoritario en forma de finos cristales de color blanco, el cual se hizo reaccionar mediante una acetilación con AC<sub>2</sub>O y piridina en condiciones estándar (**Figura 5**).<sup>32</sup>

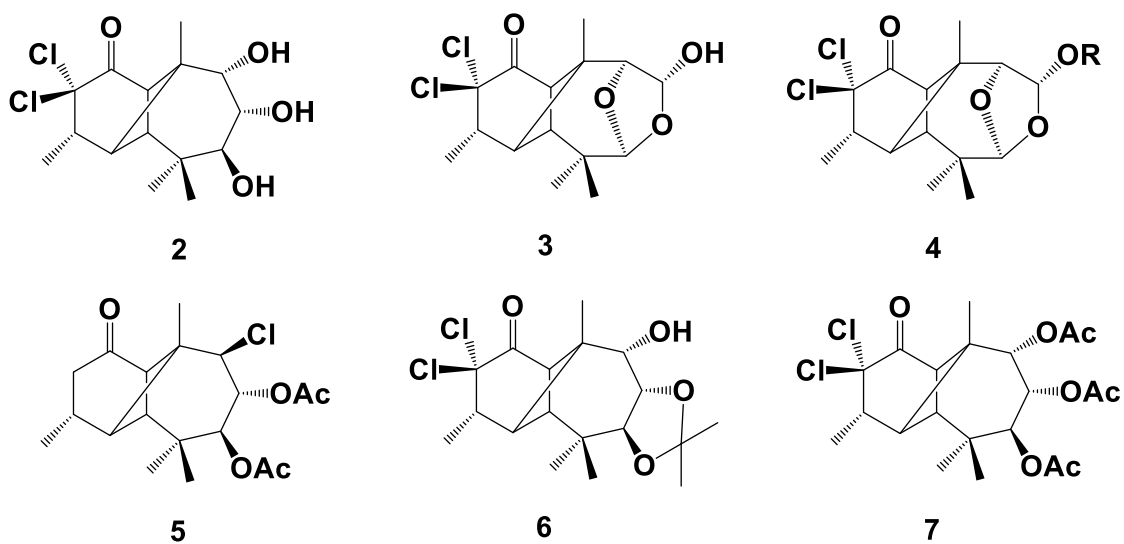


Figura 4. Derivados clorados 2 a 7.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los compuestos clorados no se encuentran abundantemente en la naturaleza, lo que resulta interesante generar derivados clorados a partir de un producto natural. Adicionalmente los compuestos clorados se han utilizado a lo largo de la historia principalmente como insecticidas e incluso fármacos efectivos para diferentes tipos de cáncer.

Con lo anterior se han obtenido numerosos compuestos novedosos e interesantes a partir del esqueleto de longipinano, ya que se ha observado que las presencias de los cloros en la estructura han mostrado un aumento de la estabilidad y presentan una mayor facilidad de purificación ya que en su mayoría los compuestos clorado tienden a cristalizar, favoreciendo la elucidación de sus estructuras.

## 4. OBJETIVOS.

### 4.1. OBJETIVO GENERAL.

Preparar de derivados clorados a partir de la rasteviona, evaluar su reactividad y elucidar los nuevos derivados mediante métodos físicos y espectroscópicos.

### 4.2. OBJETIVO ESPECIFICOS.

- Recolección de la materia prima, separación, secado y trituración de raíz y parte aérea de la *Stevia serrata* Cav.
- Revisión de bibliografía empleada para la realización de la metodología a utilizar.
- Obtención de los extractos hexánicos de la raíz y parte aérea.
- Obtención de esqueletos de longipinano.
- Realización de reacciones de cloración al sistema de longipinano, búsqueda de condiciones ideales para su obtención.
- Obtención de derivados clorados, purificación y caracterización de estructuras obtenidas.
- Elucidación de las estructuras mediante métodos físicos y espectroscópicos.

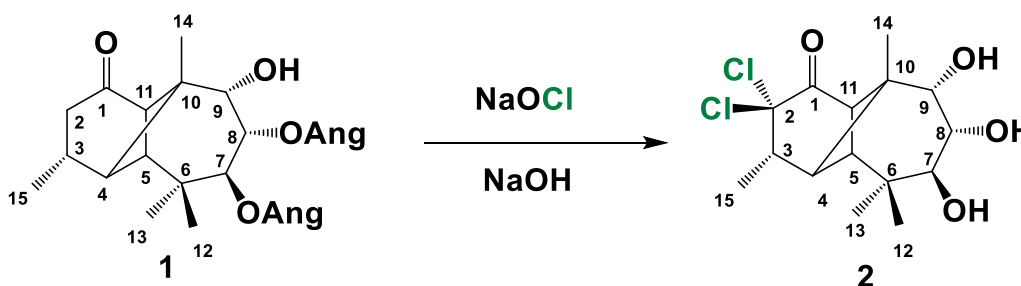
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 5.1. OBTENCIÓN DE LA MATERIA DE PARTIDA.

Del extracto hexánico de las raíces de *Stevia serrata* Cav. se aisló la rasteviona (**1**) en forma de cristales.

#### 5.1.1. PREPARACIÓN DE LA 2,2'-DICLOROLONGIPINANTRIOLONA (**2**).

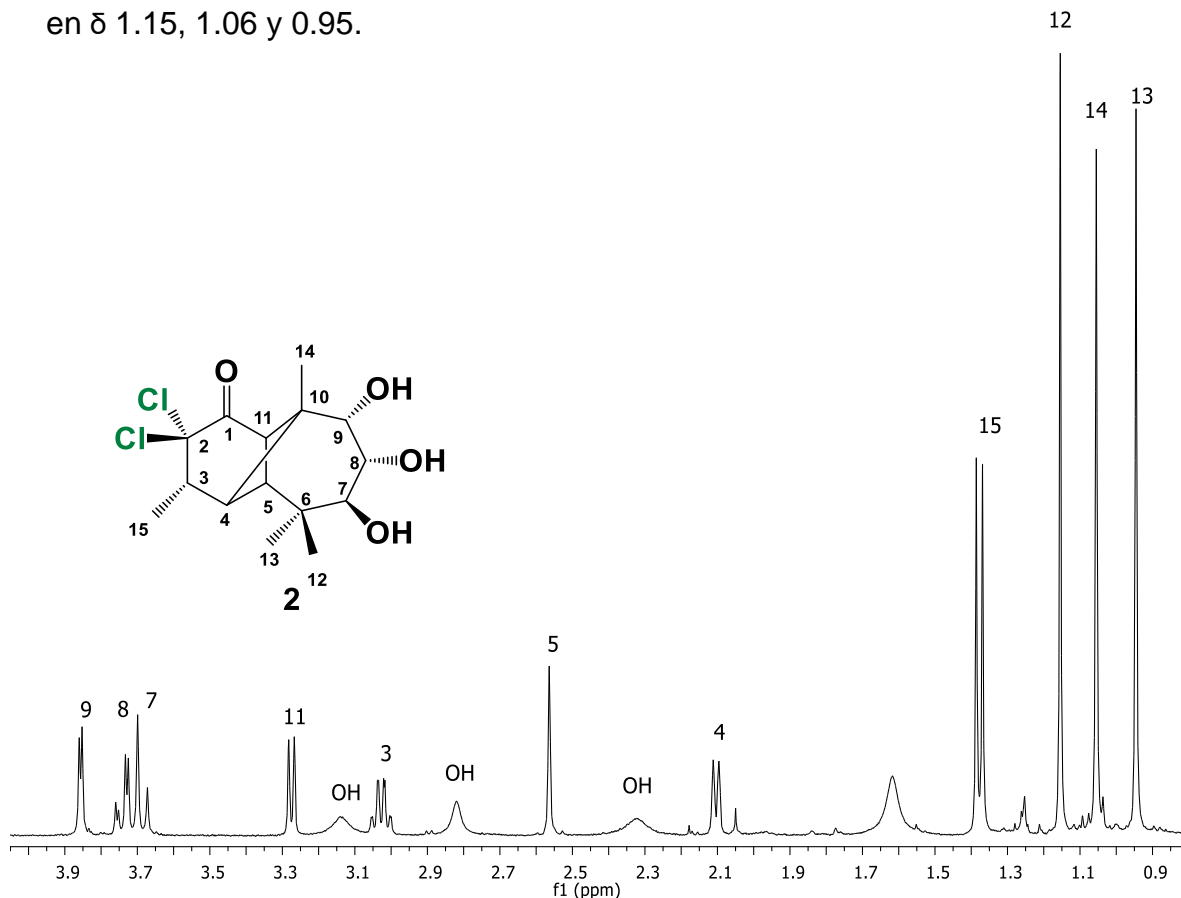
Mediante la hidrólisis de los grupos angelatos en C-7, C-8 y la cloración del carbono alfa al carbonilo de **1** con NaOCl/NaOH se obtiene la diclorolongipinatriolona (**2**), en la cual se sustituyen ambos hidrógenos del C-2 por cloros, obteniendo un sólido de color blanco (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Obtención de la dicloro longipinatriolona (**2**).

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 5**) es apreciable la ausencia de las señales de los protones metilénicos H-2 $\alpha$  y H-2 $\beta$ , que se han reemplazado por cloros en la posición alfa al carbonilo, se observan las señales de los protones base de oxhidrilo H-9 como una señal doble en  $\delta$  3.86 ( $J=3.1$  Hz), H-8 como una señal doble de dobles en  $\delta$  3.74 ( $J=3.1$  y 10.7 Hz) y H-7 como una señal doble en  $\delta$  3.69 ( $J=10.7$  Hz), los protones metínicos de los carbonos cabeza de puente del ciclobutano H-11 y H-4 se observan como dos señales dobles en  $\delta$  3.27 ( $J=6.2$  Hz) y 2.11 ( $J=6.2$  Hz), respectivamente, acoplados entre sí. El hidrógeno metínico H-5 aparece como una señal simple en  $\delta$  2.55 y el hidrógeno H-3 base

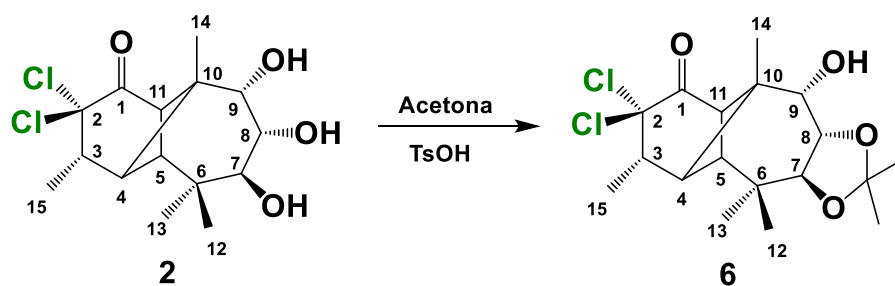
del metilo se observa como una señal doble de cuádruples en  $\delta$  2.99 y el metilo Me-15 se observa como una señal doble en  $\delta$  1.38 ( $J = 6.8$  Hz). Los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13 aparecen como señales simples a campo alto en  $\delta$  1.15, 1.06 y 0.95.



**Figura 5.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de la 2, 2'-dichlorolongipinatriolona (2).

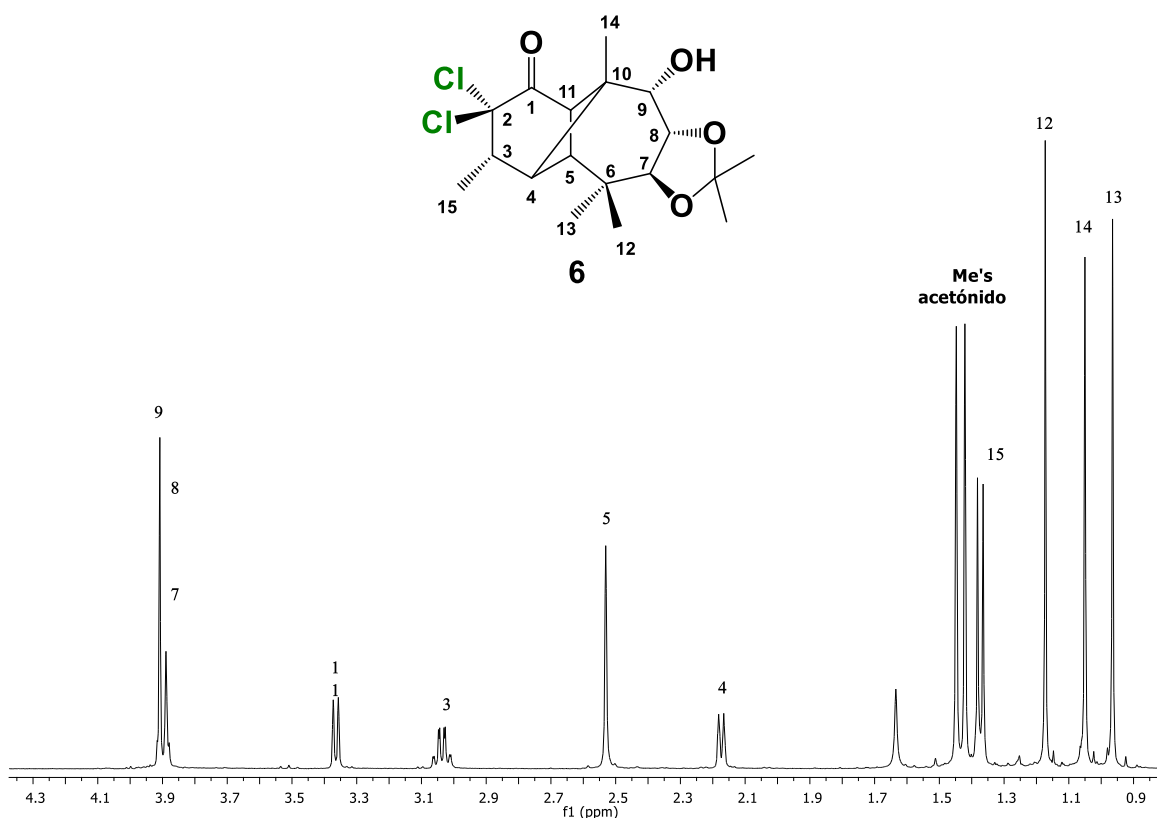
### 5.1.2. OBTENCIÓN DE 7,8 ACETÓNIDO DE LA 2,2'- DICLORO-LONGIPINANTRIOLONA (6).

Mediante una protección de dioles vecinales se obtuvo el acetónido de la 2,2'-dichlorolongipinatriolona **6** en los oxhidrilos de C-7 y C-8, obteniendo cristales transparentes con un p. f. 209-211 °C (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Obtención del acetónido de la 2,2'-diclorolongipinatriolona **6**.

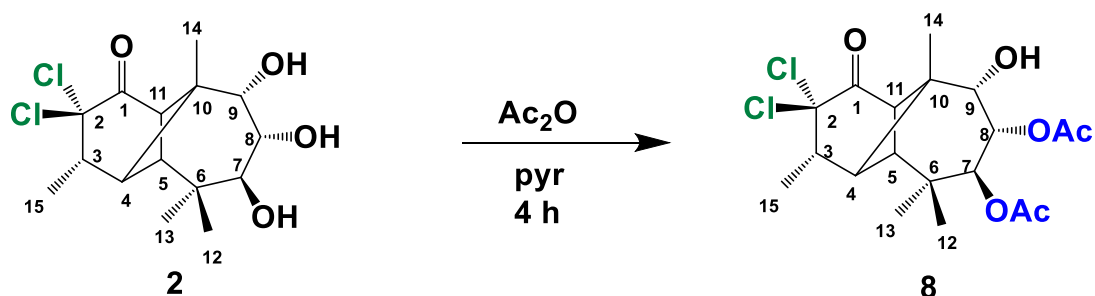
En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 6**) se observa en  $\delta$  3.91 una señal simple asignada al H-9 base de oxhidrilo, y una señal doble traslapada del H-8 ( $J = 3.8$  Hz) y en  $\delta$  3.88 una señal doble de dobles asignada al H-8 base de acetónido ( $J = 3.8$  Hz), los protones metínicos de los carbonos cabeza de puente del ciclobutano H-11 y H-4 se observan como dos señales dobles en  $\delta$  3.36 ( $J=6.3$  Hz) y 2.17 ( $J = 6.3$  Hz), en  $\delta$  3.03 una señal doble de cuadruples asignada al H-3 y como una señal simple en  $\delta$  2.53 al H-5, en  $\delta$  1.45 y 1.43 dos señales simples de los hidrógenos de los metilos del grupo acetal, como una señal doble en  $\delta$  1.36 se aprecia los hidrógenos del Me-15 y los Me-14, Me-12 y Me-13 aparecen en  $\delta$  1.17, 1.05 y 0.96, respectivamente.



**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del  $7\beta,8\alpha$ -acetónido de la 2,2'-dicloro-, $9\alpha$  ol-longipinantriolona (**6**).

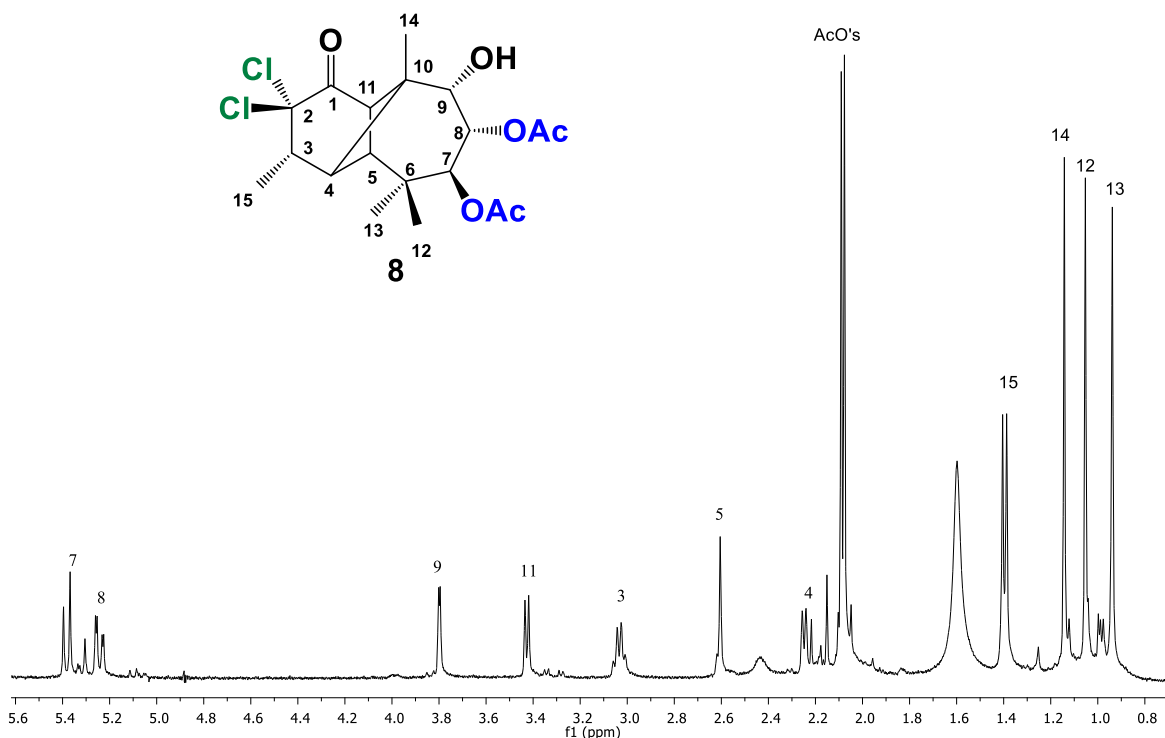
### 5.1.3. OBTENCIÓN DEL 7,8-DIACETATO DE LA 2,2'-DICLOROLONGIPINANTRIOLONA **8**.

Se realizó una acetilación selectiva a **2**, obteniendo en el crudo de reacción, mayoritariamente el compuesto **8**, por lo que se procedió a purificarlo mediante una columna cromatográfica empacada con gel de sílice (**Esquema 7**).



**Esquema 7.** Obtención de 7,8 -diacetato de la 2,2'-diclorolongipinanatriolona **8**.

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 7**) se observan las señales para los protones base de acetato H-7 en  $\delta$  5.38 como una señal doble con una constante de acoplamiento de 11.2 Hz y H-8 en  $\delta$  5.24 como una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de 2.8 y 11.2 Hz. El protón base de oxhidrilo H-9 en  $\delta$  3.80 como una señal doble ( $J=2.8$  Hz.) Los H-11 y H-4 se observan como dos señales dobles acopladas entre sí en  $\delta$  3.43 ( $J = 6.3$  Hz) y 2.25 ( $J = 6.3$  Hz), respectivamente. El H-5 se aprecia en  $\delta$  2.60 y el H-3 base del metilo en  $\delta$  3.03  $J = 6.7$  Hz, los metilos de los grupos acetilo aparecen en  $\delta$  2.09 AcO-8 y  $\delta$  2.08 AcO-7; él Me-15 se observa en  $\delta$  1.40 una señal doble ( $J = 6.8$  Hz). Los Me-14, Me-12 y Me-13 aparecen en  $\delta$  1.15, 1.05 y 0.94 respectivamente.

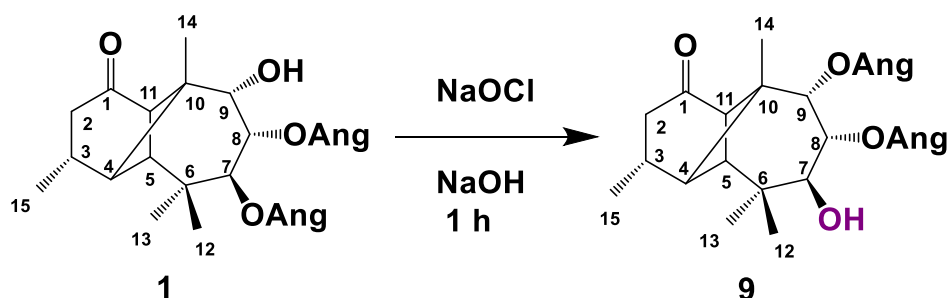


**Figura 7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del 7  $\beta$ ,8 $\alpha$  -diacetato de la 2,2'-diclorolongipinatriolona **8**.

## 5.2. OBTENCIÓN DE DERIVADOS CLORADOS

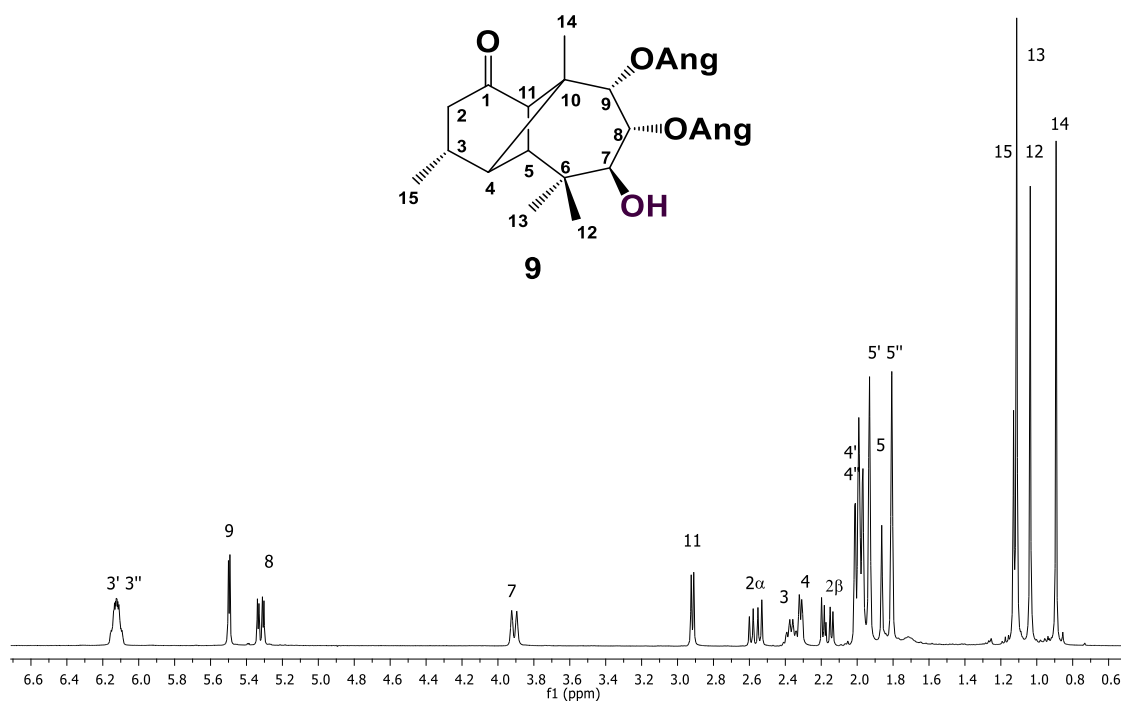
### 5.2.1. ISORASTEVIONA 9.

En la búsqueda de clorar la posición C-2 al carbonilo en **1**, sin que se llevara a cabo la hidrólisis de los grupos angelatos, se decidió modificar las condiciones, para la reacción de cloración, en la que solo se efectúa una reacción de transesterificación de los grupos angelatos obteniendo la isorasteviona **9** (Esquema 8).



**Esquema 8.** Obtención de la isorasteviona **9**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 8**) se observa en  $\delta$  5.50 una señal doble asignada al H-9 ( $J = 3.4$  Hz) y en  $\delta$  5.32 una señal doble de dobles ( $J = 11.2$  y  $3.4$  Hz) que pertenece al H-8 ambos bases de Ang, en  $\delta$  3.91 una señal doble ( $J = 11.1$  Hz) asignada al H-7 base de oxhidrilo, también se observa un ligero desplazamiento hacia campo alto del H-11 en  $\delta$  2.92 como una señal doble ( $J = 5.6$  Hz), en  $\delta$  1.13 una señal doble de los hidrógenos del Me-15, las señales que aparecieron como señales simples agudas desplazadas en  $\delta$  1.11, 1.04 y 0.87 asignadas a los hidrógenos de los Me-13, Me-12 y Me-14 respectivamente.



**FIGURA 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la isorasteviona **9**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz (**Figura 9**) se observa en  $\delta$  211.7 una señal asignada al carbonilo de cetona C-1 C-1, en  $\delta$  167.0 y 166.7 se encuentran los carbonos de los carbonilos de los angelatos C-1' y C-1'' en  $\delta$  140.4 y 139.2 la señal de C-3' y C-3'' de los grupos angelatos, en  $\delta$  127.4 y 126.9 los C-2'), y C-2'', en  $\delta$  74.2 la señal asignada al C-9 base de angelato y en 71.5 la señal del C-8, también base del grupo angelato, en  $\delta$  71.5 la señal de C-7 base de oxhidrilo, así como también se observan las señales correspondientes al sistema.

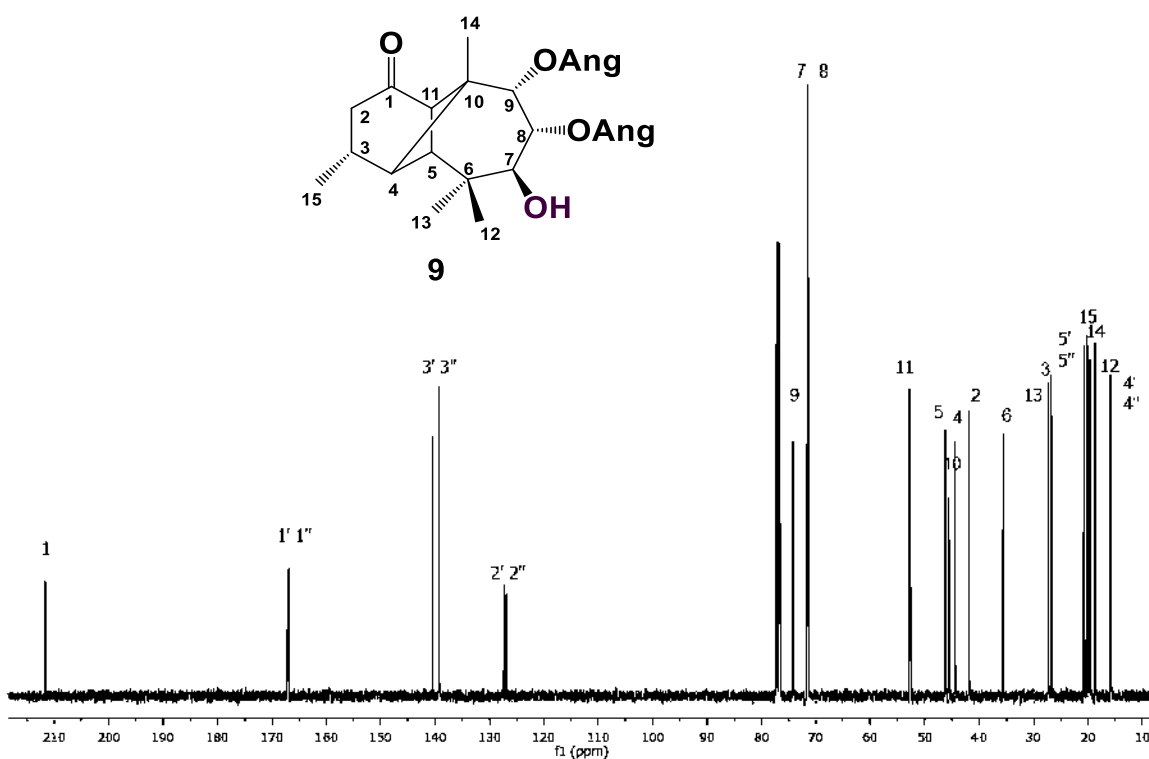
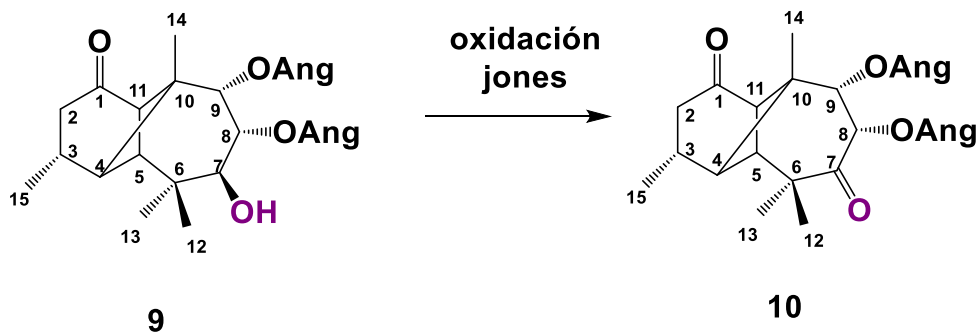


Figura 9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la isorasteviona **9**.

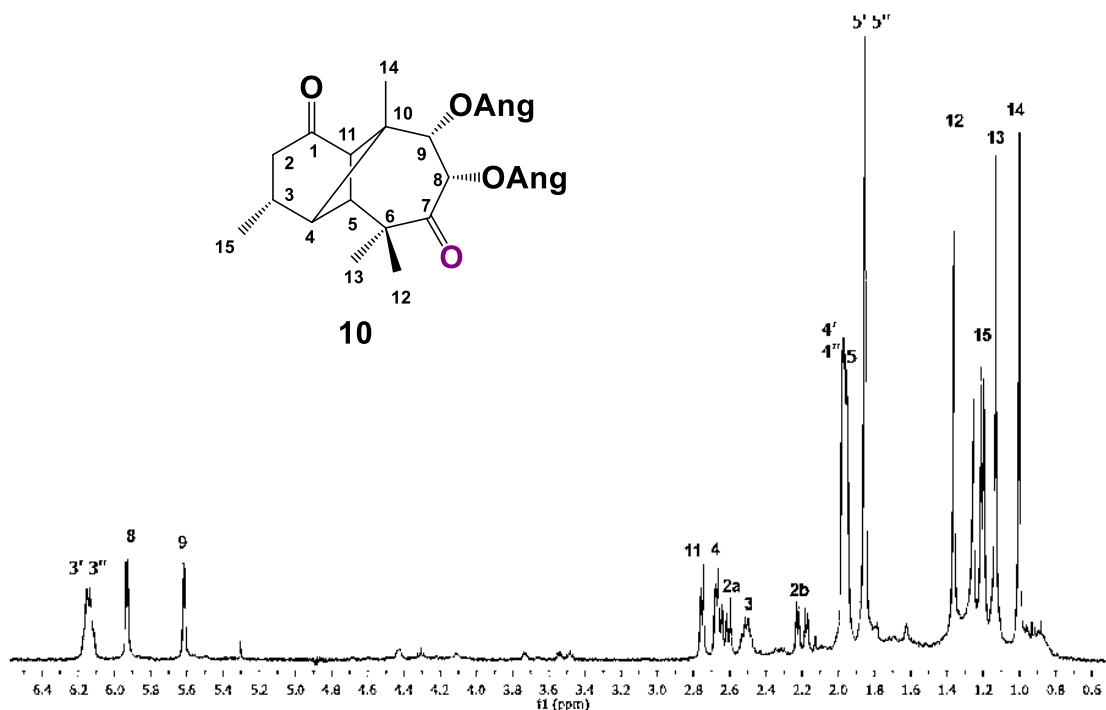
### 5.2.2. PREPARACIÓN DE LA DIONA **10**.

Para corroborar la transesterificación de los grupos angelatos en C-8 y C-9 y el oxhidrilo presente en C-7 se realizó una reacción de oxidación tipo Jones a partir de la isorasteviona **9** lo que condujo a la obtención de la diona **10** (Esquema 9).



Esquema 9. Obtención de la diona **10**.

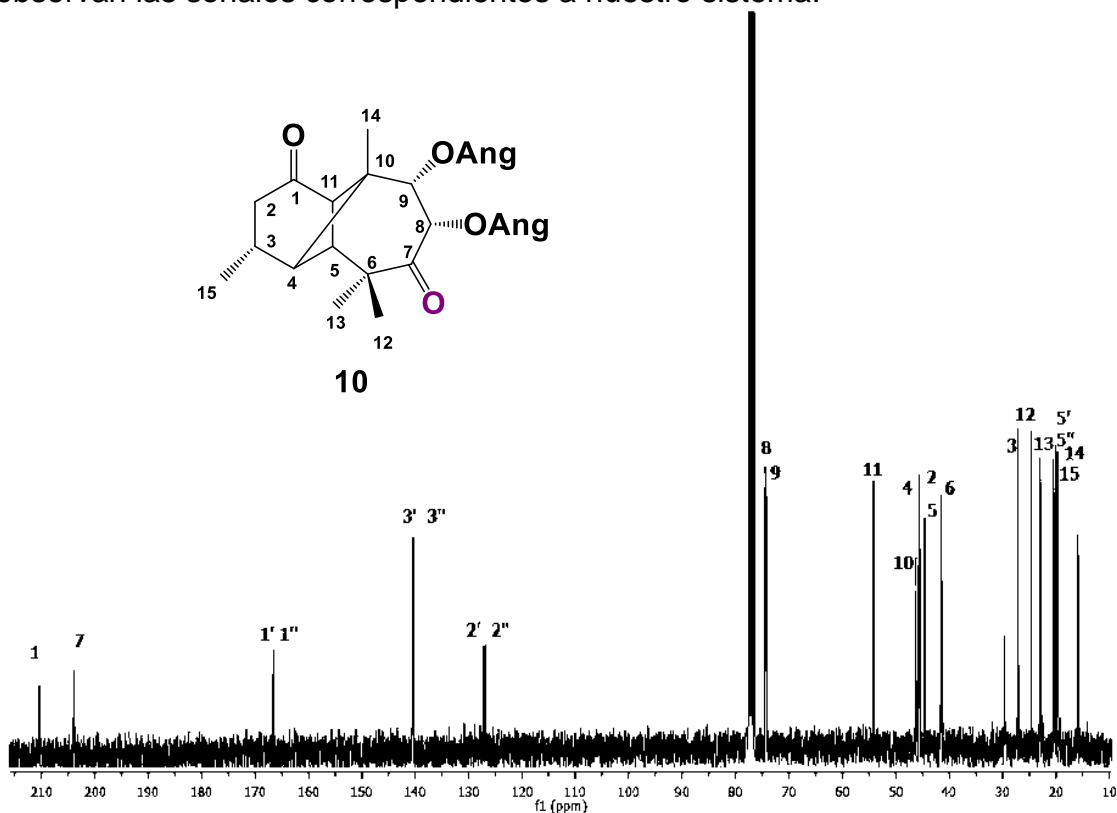
En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 10**) en la región de las bases de éster se observan dos señales dobles ( $J = 3.8$  Hz) correspondiente al H-8 en  $\delta$  5.92 una señal doble ( $J = 3.8$  Hz) y al H -9 en  $\delta$  5.63 ( $J = 3.8$  Hz), ya no se observa una señal en aproximadamente  $\delta$  3.9 la cual anteriormente pertenecía al H-7, se observa en  $\delta$  1.85 como una dos señales simples traslapadas ( $J = 8.1, 6.7$  Hz), asignadas a los hidrógenos de los Me's-5' y Me's- 5'' y como señales simples en  $\delta$  1.36, 1.13 y 1.00, para los Me-12, Me-13 y Me-14 y en  $\delta$  1.20 como una señal doble el Me-15 así como las señales características del sistema.



**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la diona **10**,

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz (**Figura 11**) se observan señales en  $\delta$  210.2 y 203.9 correspondiente a los carbonos de los carbonilos C-1 y C-7, en  $\delta$  166.5 y 166.5 las señales de los carbonilos de los grupos angelatos C-1', y C-1'', en  $\delta$  140.3 las señales de C-3' y C-3'', en  $\delta$  127.1

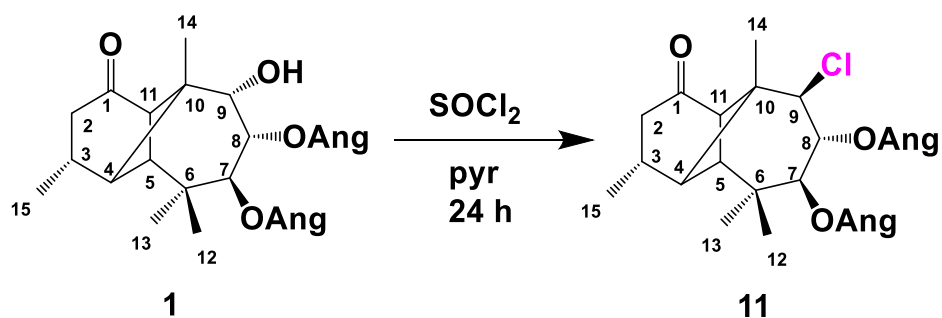
y 126.7 las señales de los C-2' y C-2'' de los grupos angelatos, en 74.4 y 74.3 los carbonos base de angelatos C-8 y C-9 respectivamente así como también se observan las señales correspondientes a nuestro sistema.



**Figura 11:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la diona **10**.

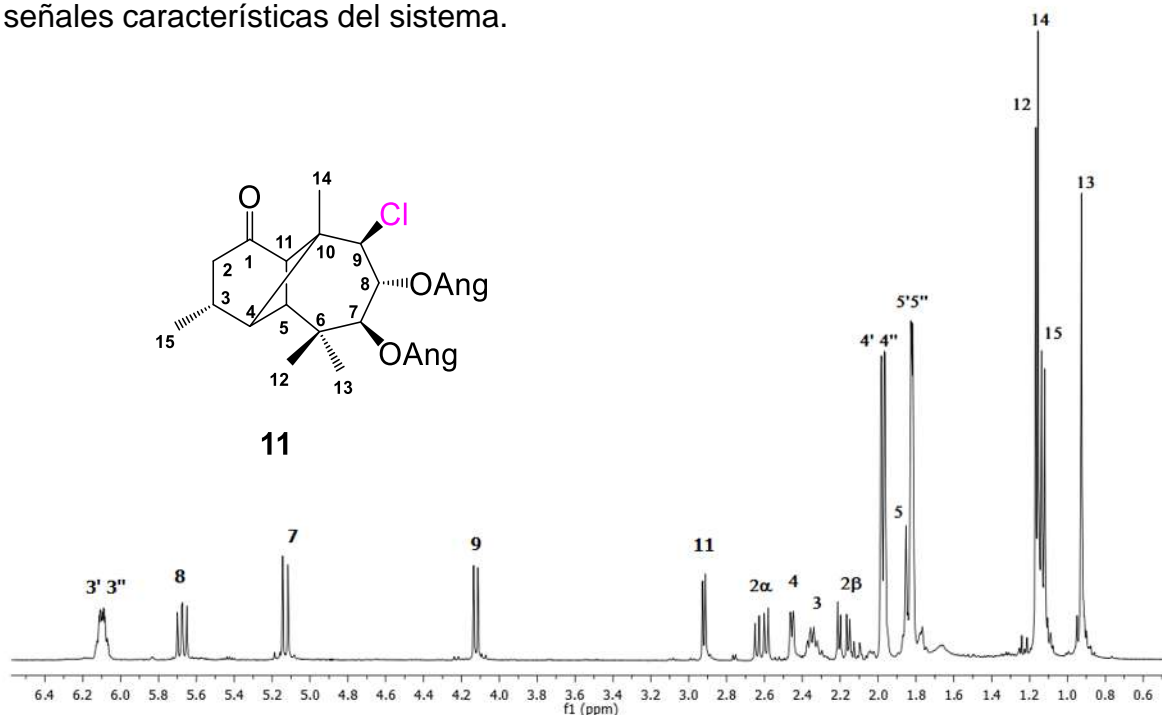
### 5.2.3. DERIVADO 9-*epi*-CLORORASTEVIONA (11).

A partir de **1** se realizó una reacción de cloración con cloruro de tionilo en el único oxhidrilo disponible, el crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica y se obtuvo en una polaridad 9:1 hexano/acetato de etilo el derivado 9-*epi*-clororasteviona (**11**) como una miel transparente (**Esquema 10**).



**ESQUEMA 10.** Preparación de la 9-*epi* clororasteviona (11).

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 12**) se puede observar en  $\delta$  6.15 una señal múltiple que integra para dos hidrógenos que se asignaron a los protones vinílicos H-3' y H-3'' de los Ang, en  $\delta$  5.68 una señal doble de dobles ( $J=11.1$  y  $8.9$  Hz) correspondiente al H-8 y en  $\delta$  5.13 se observa una señal doble ( $J=11.1$  Hz), asignada al H-7, ambas base de Ang; en  $\delta$  4.12 una señal doble ( $J = 8.9$  Hz,) correspondiente al H-9 base de cloro, así como también se pueden observar las señales características del sistema.



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de 9-*epi*-clororasteviona (11).



base de cloro y el Me-15 y el H-11 además de las correlaciones entre el H-9 y H-7 base de Ang.

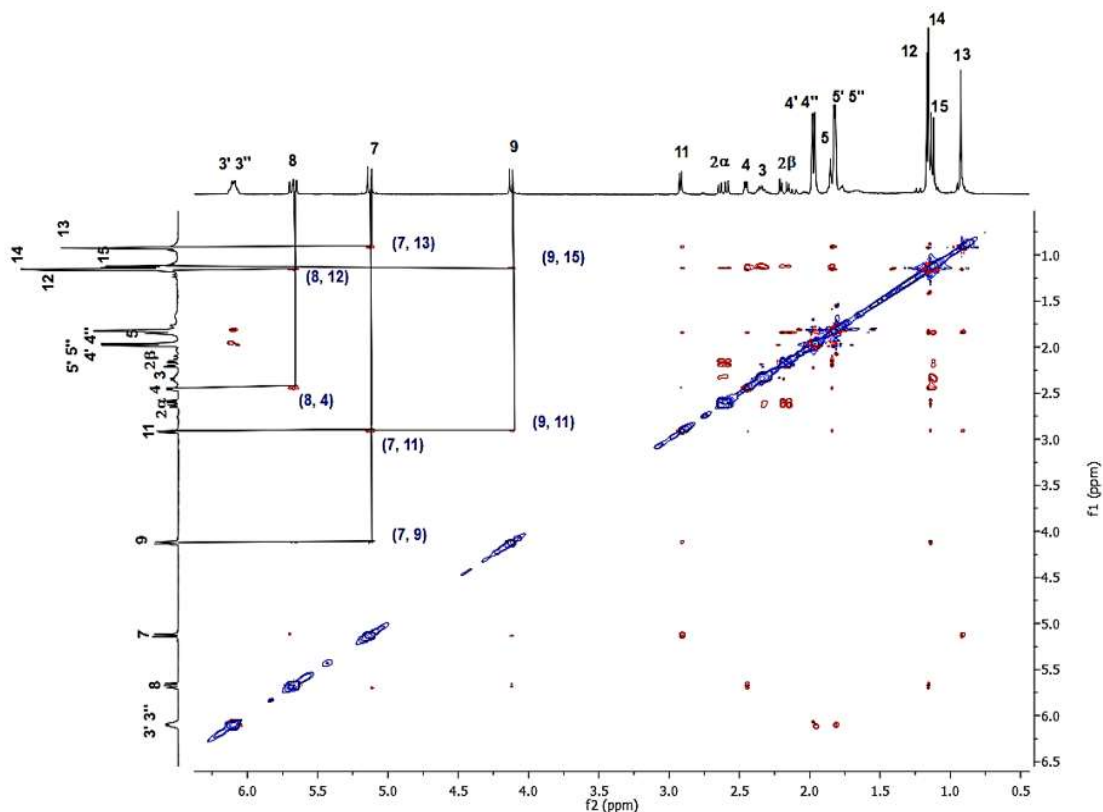
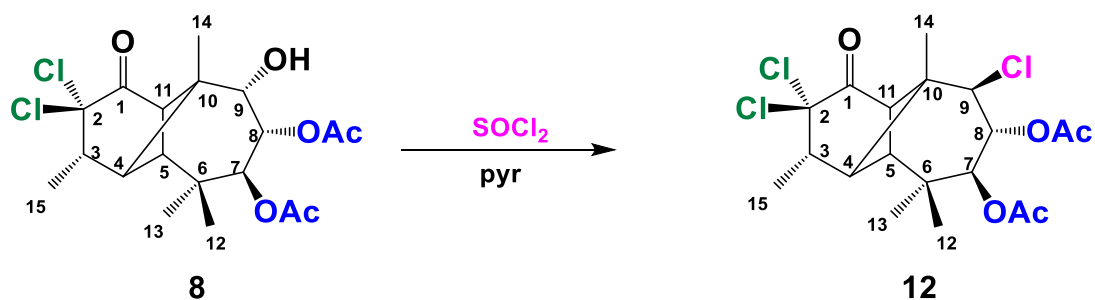


Figura 14. Espectro NOESY de 9-*epi*-clororasteviona (11).

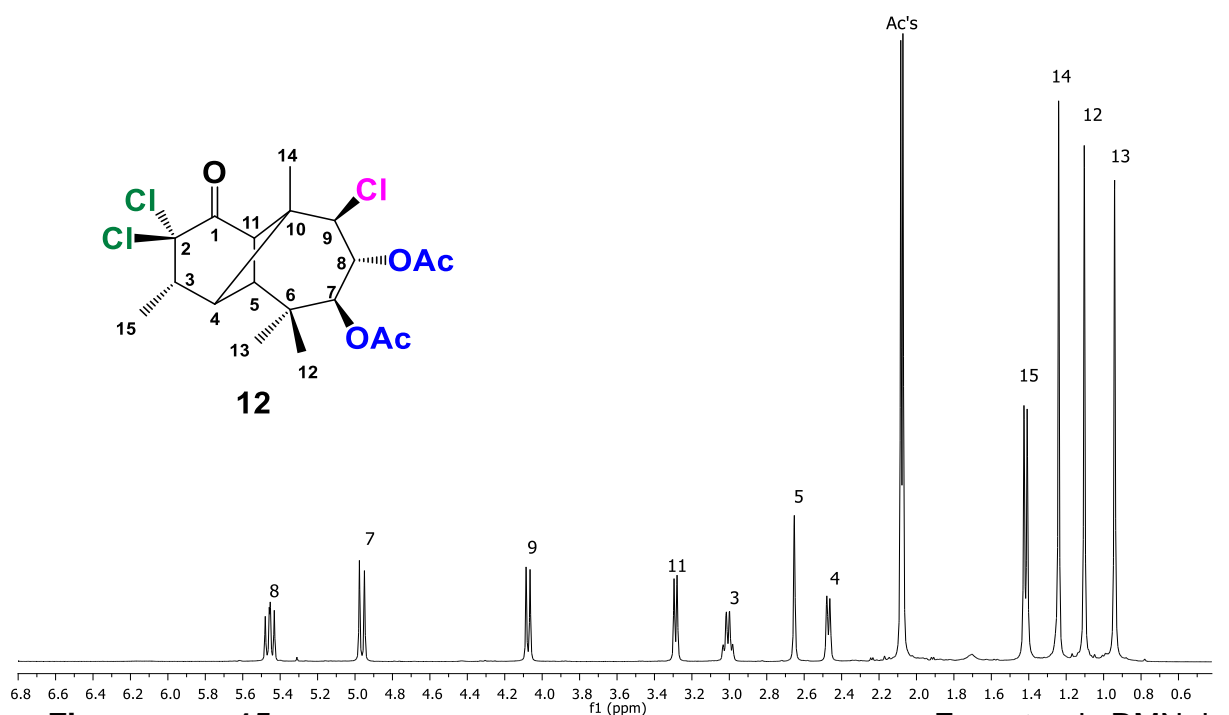
#### 5.2.4. PREPARACIÓN DEL DERIVADO TRICLORADO DIACETILADO 12.

Ya que los oxhidrilos de los C-7 y C-8 se encuentran protegidos con los grupos acetatos se decidió evaluar la reactividad del oxhidriilo disponible C-7 frente a la reacción de cloración con  $\text{SOCl}_2$  obteniendo como resultado finos cristales del derivado triclorado 12 (Esquema 11).



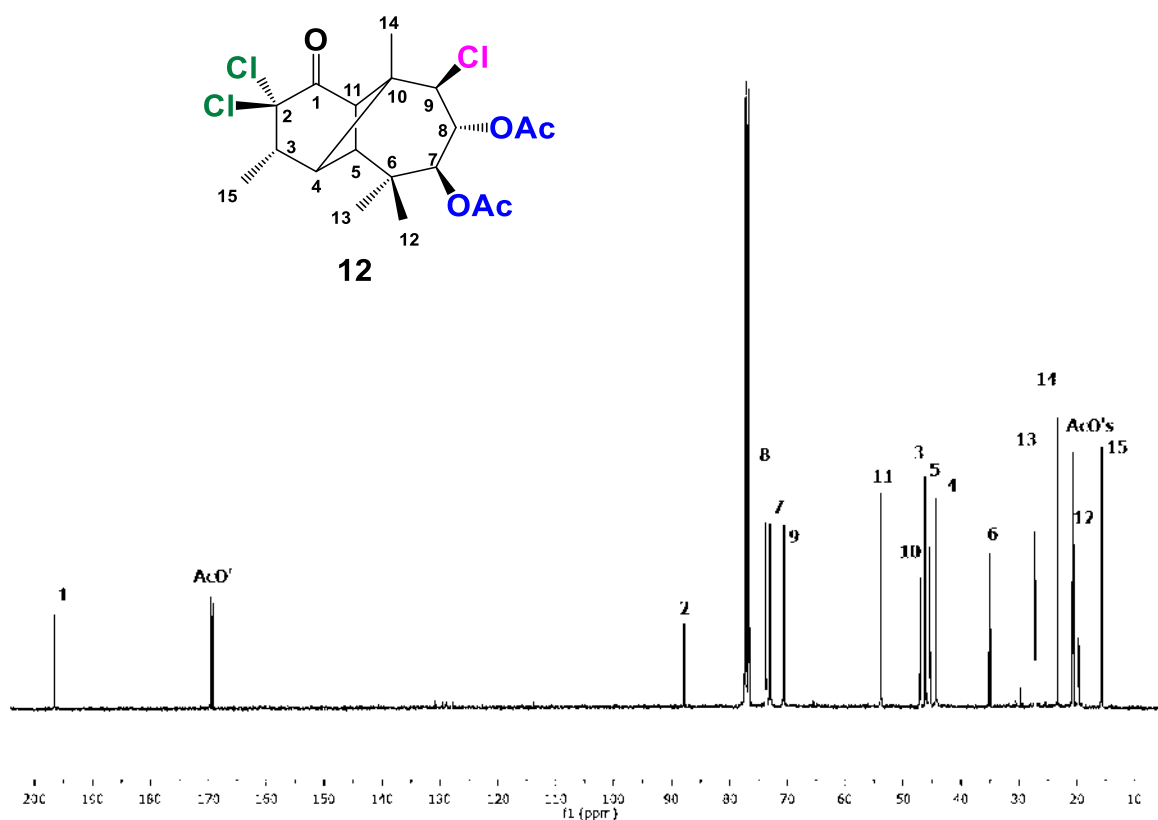
**Esquema 11.** Preparación del triclorado diacetilado **12**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (**Figura 15**) se observa en  $\delta$  5.46 una señal doble de dobles asignada al hidrógeno 8 ( $J = 10.7, 8.6$  Hz) y en  $\delta$  4.96 ( $J = 10.8$  Hz) una señal doble asignada al hidrógeno 7, ambos base de éster, en  $\delta$  4.08 una señal doble ( $J = 8.5$  Hz) correspondiente al hidrógeno base de cloro epimérico 9, en  $\delta$  2.08 y 2.07 dos señales simples asignadas a los hidrógenos de los dos metilos de los grupos del acetato, en  $\delta$  1.42 como una señal doble a los hidrógenos del Me-15, y en  $\delta$  1.24, 1.10, 0.94, como 3 señales simples correspondientes a los hidrógenos de Me-14, Me-12 y Me-13.



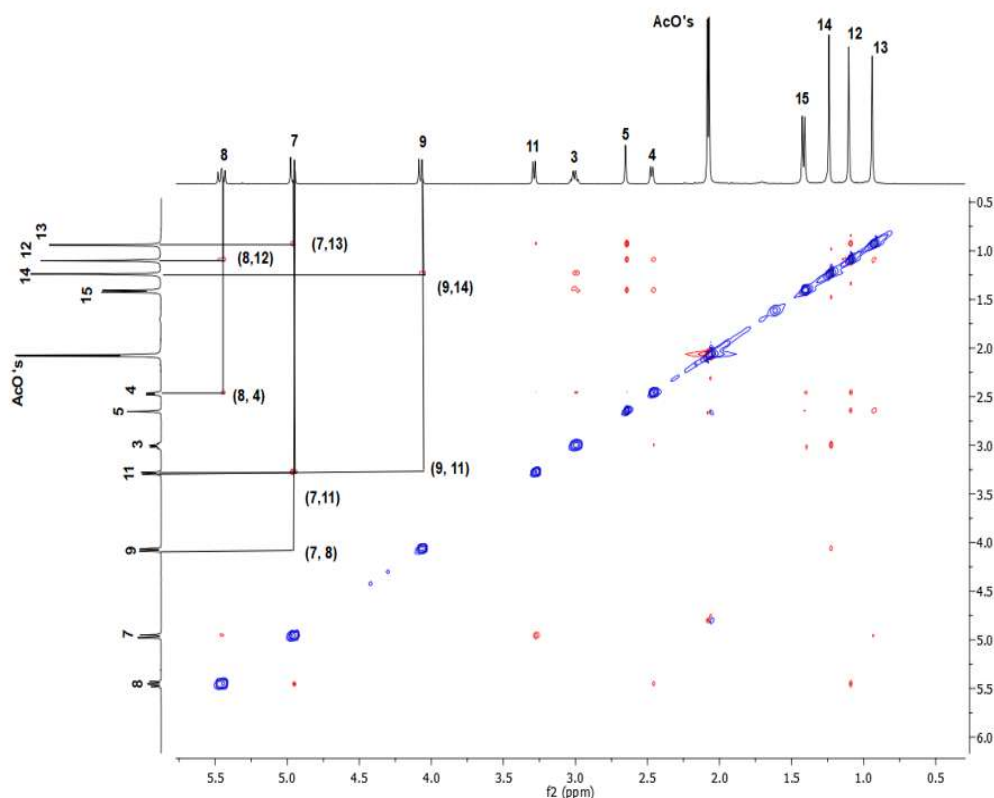
**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del derivado triclorado diacetilado **12**.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz (**Figura 16**) mostró en  $\delta$  196.6 la señal del carbonilo (C-1),  $\delta$  169.7 y 169.2 las señales de los carbonilos de los dos grupos acetatos (AcO-7), (AcO-8) respectivamente, en  $\delta$  87.8 una señal asignada al C-2, base de cloros, en  $\delta$  73.7 y 73.0 dos señales cada una asignadas al (C-8 y C-7 ambas base de acetato, en  $\delta$  en 70.6 una señal correspondiente al C-9, base de cloro, en  $\delta$  53.9 la señal de C-11, en  $\delta$  47.0 la del carbono cuaternario C-10, en  $\delta$  46.2 la señal del C-3, en  $\delta$  45.4 la señal asignada al C-5, en  $\delta$  44.3 la señal del (-4, en  $\delta$  35.1 la señal perteneciente al C-6, en  $\delta$  27.2 se observa el carbono del Me-13), en 23.4 el del Me-14, en  $\delta$  20.6 el carbono del (Me-8 del grupo acetato, en  $\delta$  20.6 se encuentra el carbono del Me-7 del grupo acetato, en  $\delta$  19.7 y 15.7 los carbonos de los (Me-12 y Me-15).



**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del derivado triclorado diacetilado **12**.

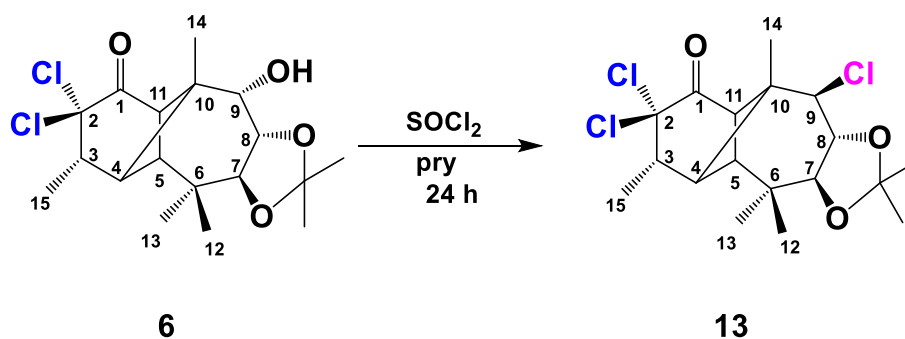
Con el análisis de los experimentos bidimensionales de RMN se corroborará la esterioquímica beta del centro estereogénico C-9 y se confirma la inversión de la configuración del centro quiral durante el desarrollo de esta reacción. En el experimento NOESY (**figura 17**) se puede observar la correlación del H-9 base de cloro con el H-11 y a su vez con el H-7 base a acetato también se pueden observar que los H-7 y H-8 conservan su esterioquímica.



**Figura 17.** Espectro NOESY del derivado triclorado diacetilado **12**.

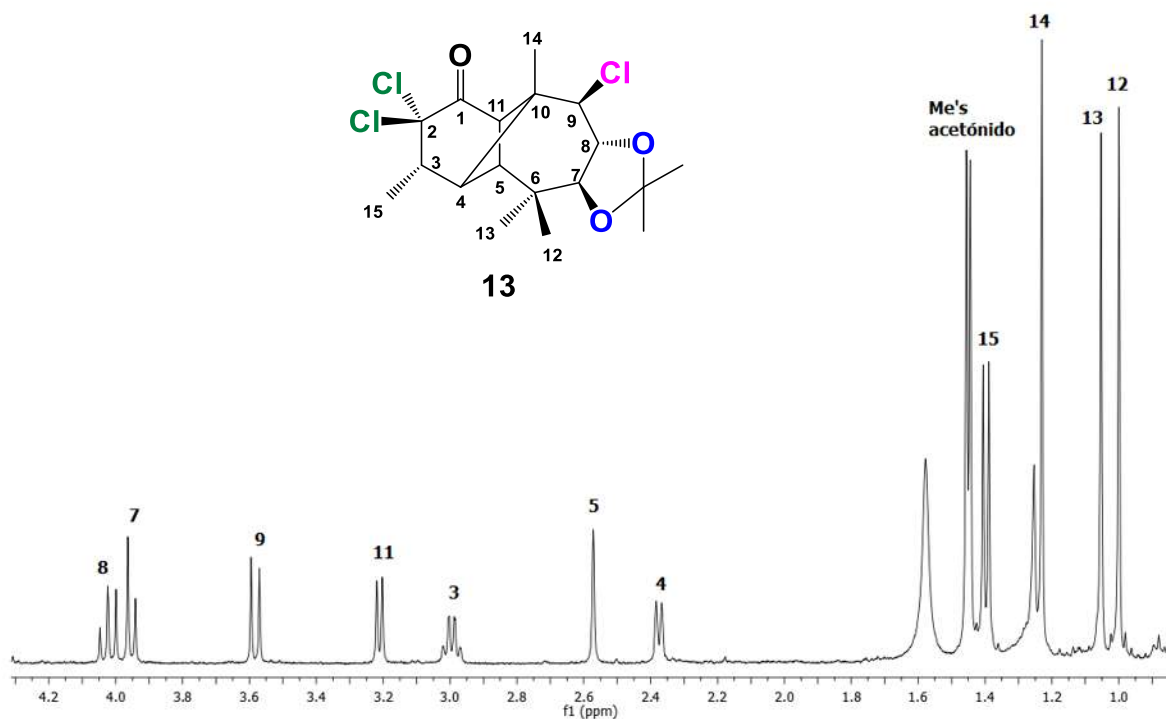
### 5.2.5. PREPARACIÓN DEL DERIVADO TRICLORADO DEL ACETÓNIDO **13**.

Una vez que los oxidrilos de los C-7 y C-8 se encuentran protegidos con un acetónido se evaluó la reactividad del oxhidrilo en C-7 frente a la reacción de cloración con  $\text{SOCl}_2$  obteniendo el derivado triclorado del acetónido **13** (**Esquema 12**).



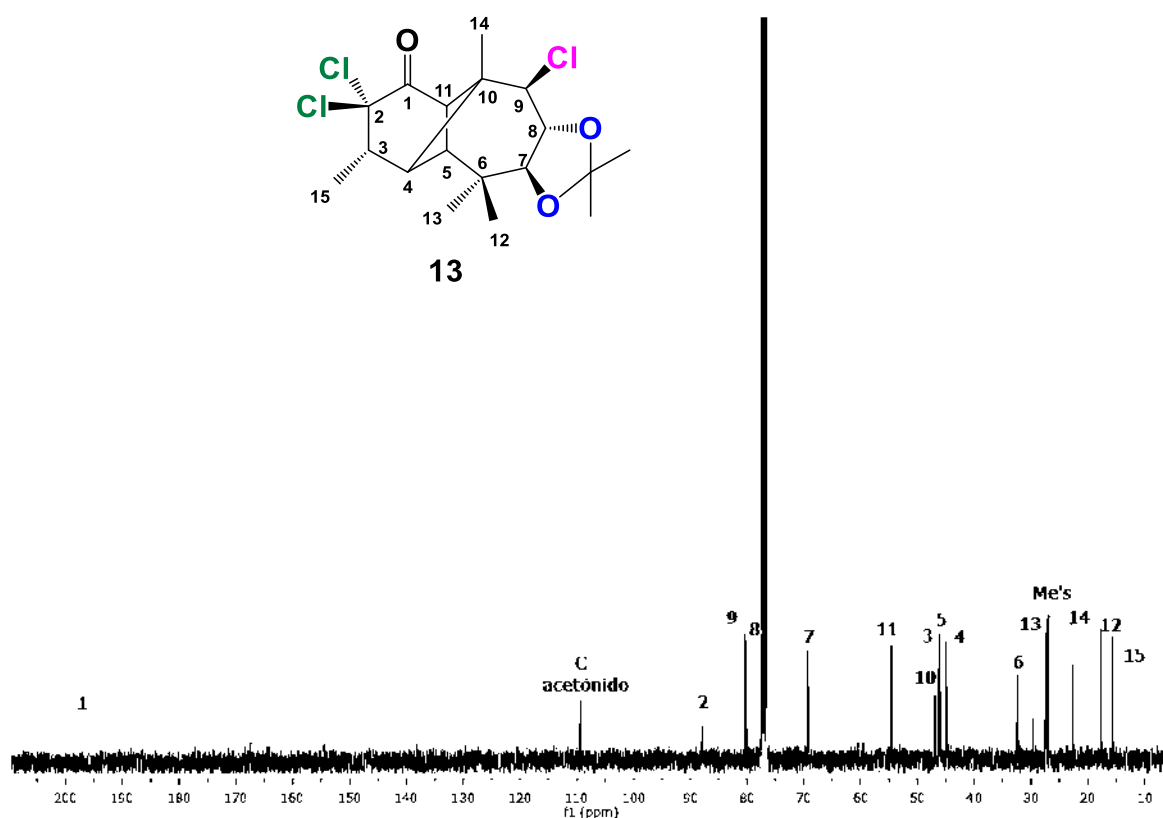
**Esquema 12.** Preparación del derivado tricolorado del acetónido **13**.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (**Figura 18**) muestra una señal doble de dobles en  $\delta$  4.01 perteneciente al H-8 ( $J = 9.0, 10.0$ ) y en  $\delta$  3.95 una señal doble que pertenece al hidrógeno 7 ( $J = 9.0$  Hz, H-7) ambos base de oxígeno del acetónido, el hidrógeno 9 base de cloro se encuentra en  $\delta$  3.58 como una señal doble ( $J = 10.0$ ), en  $\delta$  1.45 se encuentra una señal doble ( $J = 4.4$  Hz) correspondiente a los hidrógenos de los metilos del grupo acetónido, y desplazada en  $\delta$  1.40 una señal doble correspondiente a los hidrógenos de Me-15 las señales de los hidrógenos de los Me-14, Me-13 y Me-12 se observan en  $\delta$  1.23, 1.05 y 1.00 respectivamente así como también las señales características del sistema.



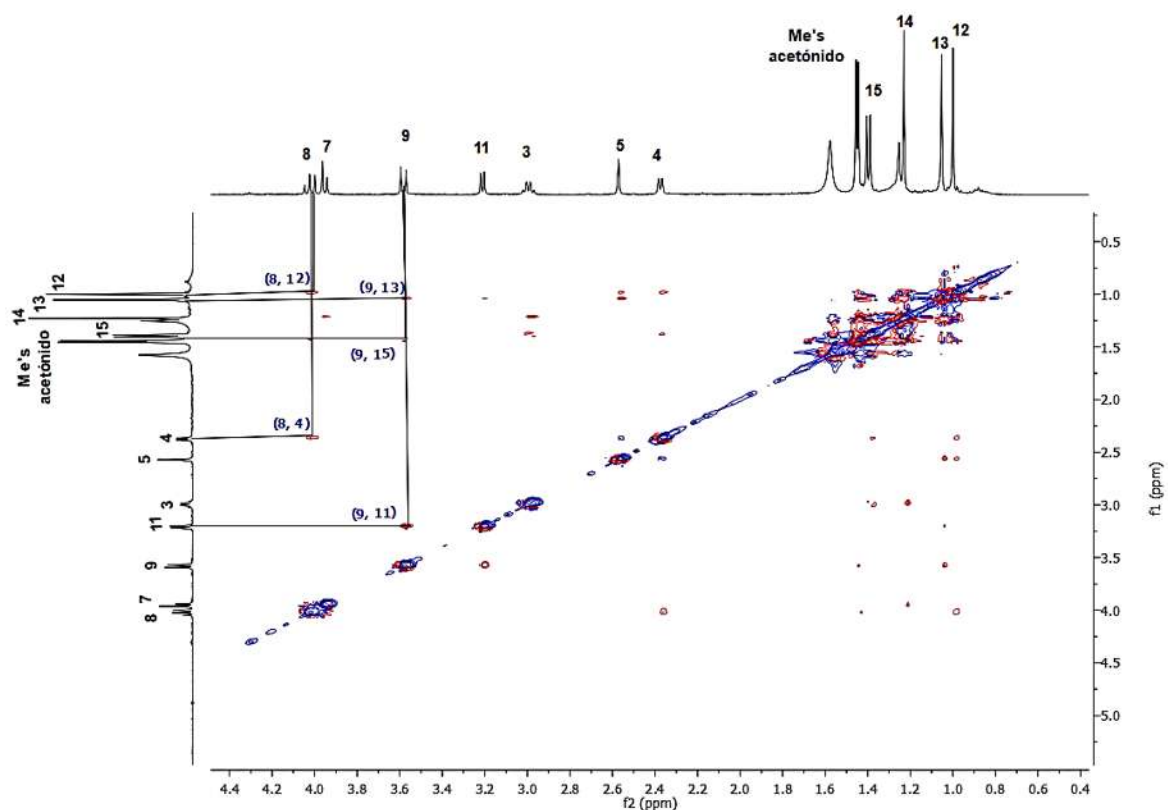
**Figura 18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del derivado triclorado del acetónido **13**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz (**Figura 19**) se observa en  $\delta$  197.1 la señal correspondiente al carbonilo de cetona C-1, en  $\delta$  109.3 la señal del carbono cuaternario del grupo acetónido, en  $\delta$  80.4 la señal del C-2 base de cloros, en  $\delta$  80.3 una señal del C-9 base de cloro, en  $\delta$  80.0 y 69.4 carbonos base de oxígeno del grupo acetónido C-8 y C-7 respectivamente, en  $\delta$  54.6 la señal del C-11, en  $\delta$  47.0 la señal del C-10, en  $\delta$  46.1 se observa la señal del C-3, en  $\delta$  46.1 el C-5, en  $\delta$  45.0 la señal del C-4, en 27.3 la señal asignada al carbono del Me-13, en 27.0 y 26.9 se encuentran los carbonos de los metilos de acetónido, en  $\delta$  22.8, 17.8 y 15.7 se observan las señales de carbonos de los Me-14, Me-12 y Me-15 respectivamente.



**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del derivado triclorado del acetónido **13**.

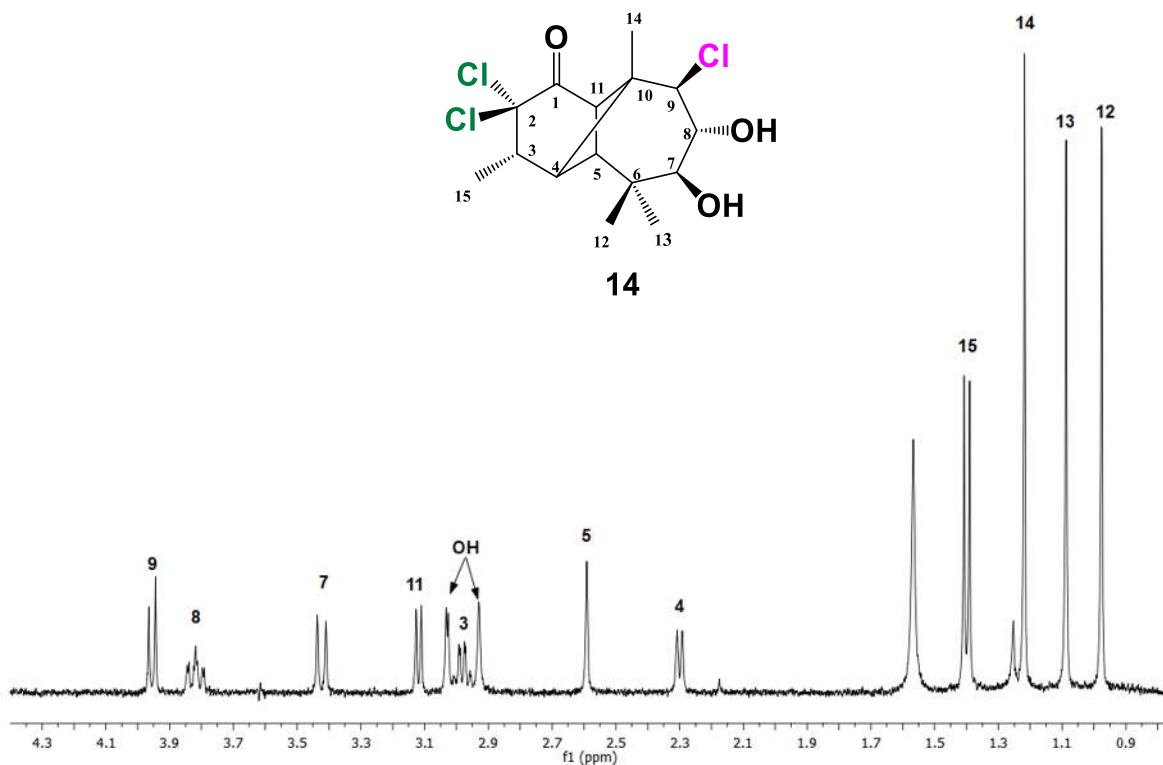
Se realizaron experimentos de RMN de dos dimensiones que corroboraron la estereoquímica beta del centro quiral en C-9 y se comprobó así, que ese centro quiral invierte su estereoquímica durante el mecanismo de esta reacción. El experimento NOESY (**Figura 20**) muestra una correlación significativa entre el H-9 base de cloro y el H-11 metínico, además de las correlaciones con los hidrógenos Me-13 y Me-15 así como también se pueden observar las correlaciones del H-7 y H-8 bases del grupo acetónido los cuales conservan su estereoquímica.



**Figura 20.** Experimento NOESY de derivado triclorado del acetónido **13**.

### 5.2.6. PREPARACIÓN DEL DERIVADO DIOL **14**.

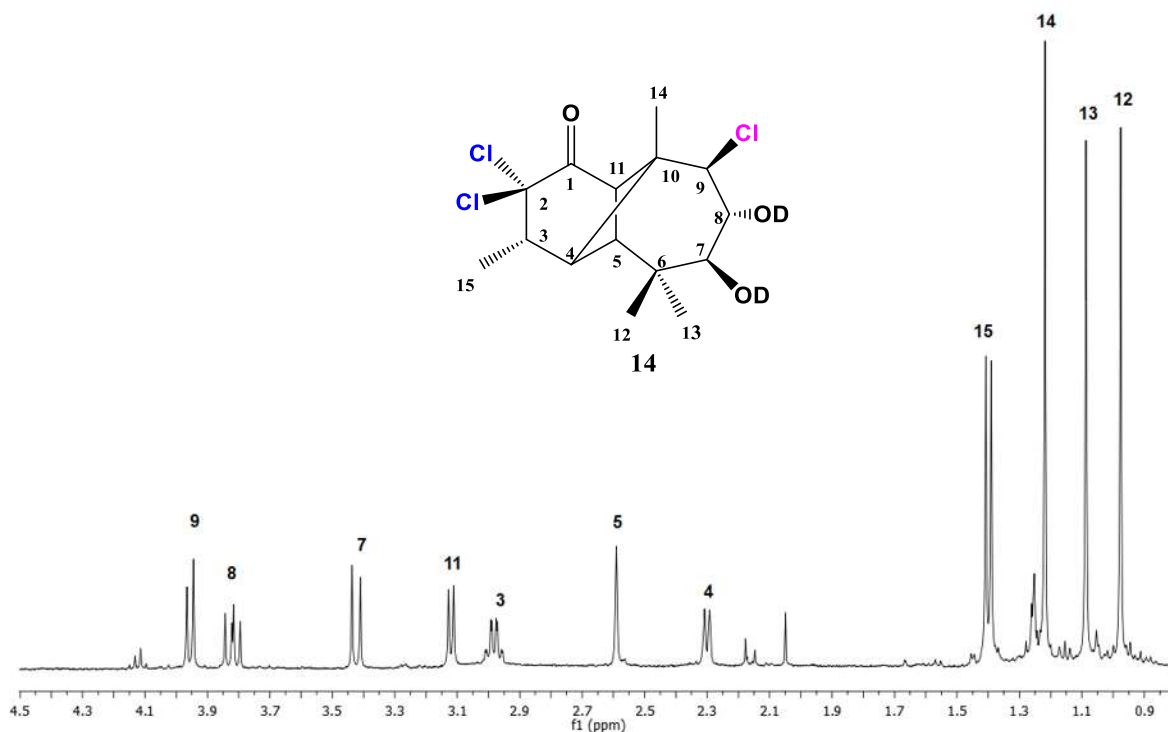
Se decidió preparar más cantidad del tricloro del acetónido **13** con la finalidad de obtener una cantidad adecuada para su cristalización, se realizó bajo las mismas condiciones y se purificó mediante una pequeña columna cromatográfica de con la cual se obtuvo el compuesto de interés y otro compuesto que no pertenece al compuesto de partida. En base a sus espectros de RMN se propone la obtención del compuesto **14**.



**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del posible diol **14**.

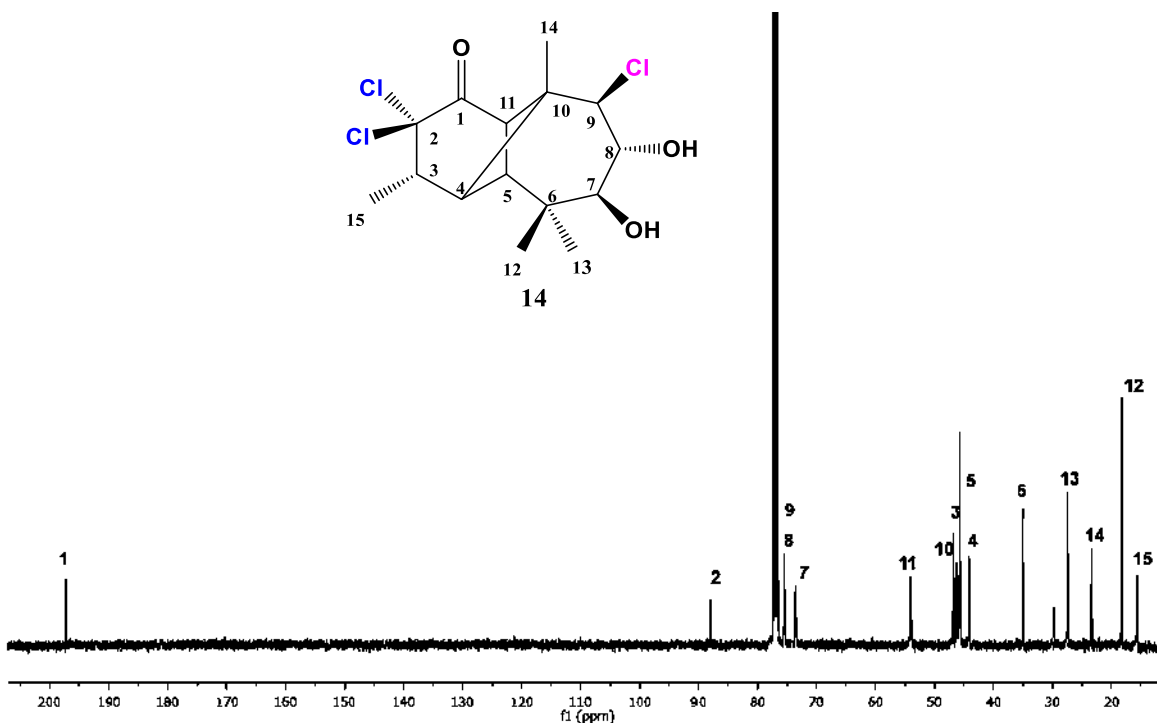
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 21**) se observa en  $\delta$  3.95 una señal doble ( $J= 8.4$  Hz) perteneciente al H-9 base de cloro, a  $\delta$  3.82 se encuentra una señal doble de dobles ( $J= 8.4$  y  $J=10.9$  Hz) y en  $\delta$  3.42 una señal doble ( $J= 10.9$  Hz) asignadas a los H-8 y H-7 base de alcohol respectivamente, en  $\delta$  3.12 una señal doble asignada al H-11, en  $\delta$  3.03 y 2.93 destacan dos señales adicionales a nuestro sistema, en  $\delta$  2.98 se encuentra una señal múltiple perteneciente al H-3, en  $\delta$  2.59 se encuentra una señal simple que pertenece al H-5, en  $\delta$  2.30 una señal doble asignada al H-4, en  $\delta$  1.40 una señal doble asignada a los hidrógenos del Me-15 y en  $\delta$  1.22, 1.09 y 0.98 tres señales simples asignadas a los hidrógenos de los Me-14, Me-13 y Me-12 respectivamente.

La obtención de las señales en  $\delta$  3.03 y 2.93 nos indican la probable hidrólisis, para corroborar lo anterior se obtuvo su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  con  $\text{D}_2\text{O}$  lo que corrobora la obtención de compuesto **14**.



**FIGURA 22.** RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz con  $\text{CDCl}_3$  del diol **14**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 22**) no se observan las dos señales en  $\delta$  3.03 y 2.93 pertenecientes a los dos hidrógenos de los oxhidrilos del C-7 y C-8, así como también se observa que se conservan todas las señales en sus respectivos desplazamientos asignados a los hidrógenos del compuesto **14**.

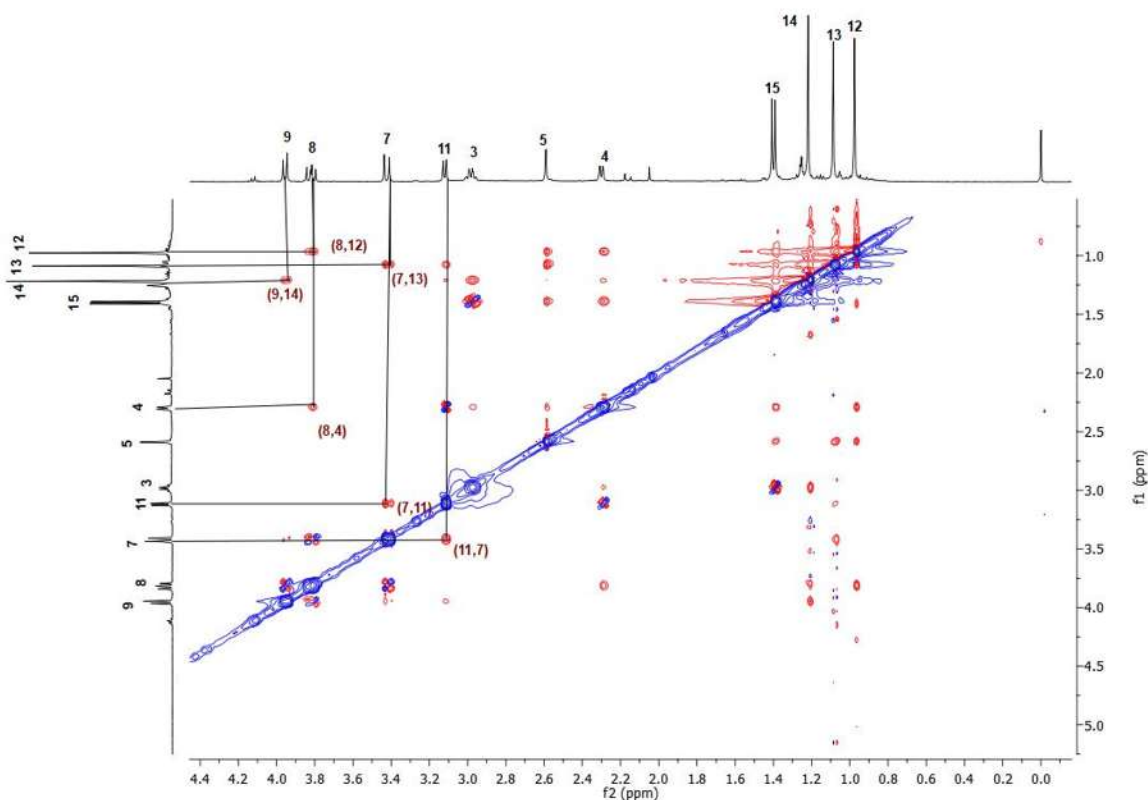


**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diol **14**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 23**) se observa en  $\delta$  197.2 una señal correspondiente al carbono de carbonilo de cetona, C-1 en  $\delta$  87.9 y 76.7 dos señales asignadas cada una a un carbono base de cloros C-2 y C-9 respectivamente, en  $\delta$  75.5 y 73.5 dos señales que pertenecen a los carbonos base de oxígeno de los oxidrilos C-7 y C-8, en  $\delta$  54.0 la señal de C-11, en  $\delta$  46.8 se observa la señal del C-10, en  $\delta$  46.7 se encuentra la señal del C-3, en  $\delta$  45.6 se observa una señal asignada al C-5, en  $\delta$  44.2 la señal del C-4, en 35.0 la señal del C-6, en  $\delta$  27.5, 23.35, 18.26 y 15.68 las señales asignada al carbonos de los Me-13, Me-14, Me-12 y del Me-15.

Se realizaron experimentos de RMN de dos dimensiones que ayudaron a establecer la estereoquímica del centro quiral en C-9 y se comprobó así que ese centro invierte su estereoquímica durante el mecanismo de esta reacción, así como también se puede observar que los hidrógenos 7 y 8 bases de oxhidrilo retienen su estereoquímica. El experimento NOESY (**Figura 24**) muestra una correlación

significativa entre el H-9 base de cloro y el hidrógeno del Me-14, también se pueden observar las correlaciones del H-8 con los hidrógenos del Me-12 y de los H-8 y H-4, así como también las correlaciones del H-7 base de oxidrilo con el H-11 y con los hidrógenos del Me-13.

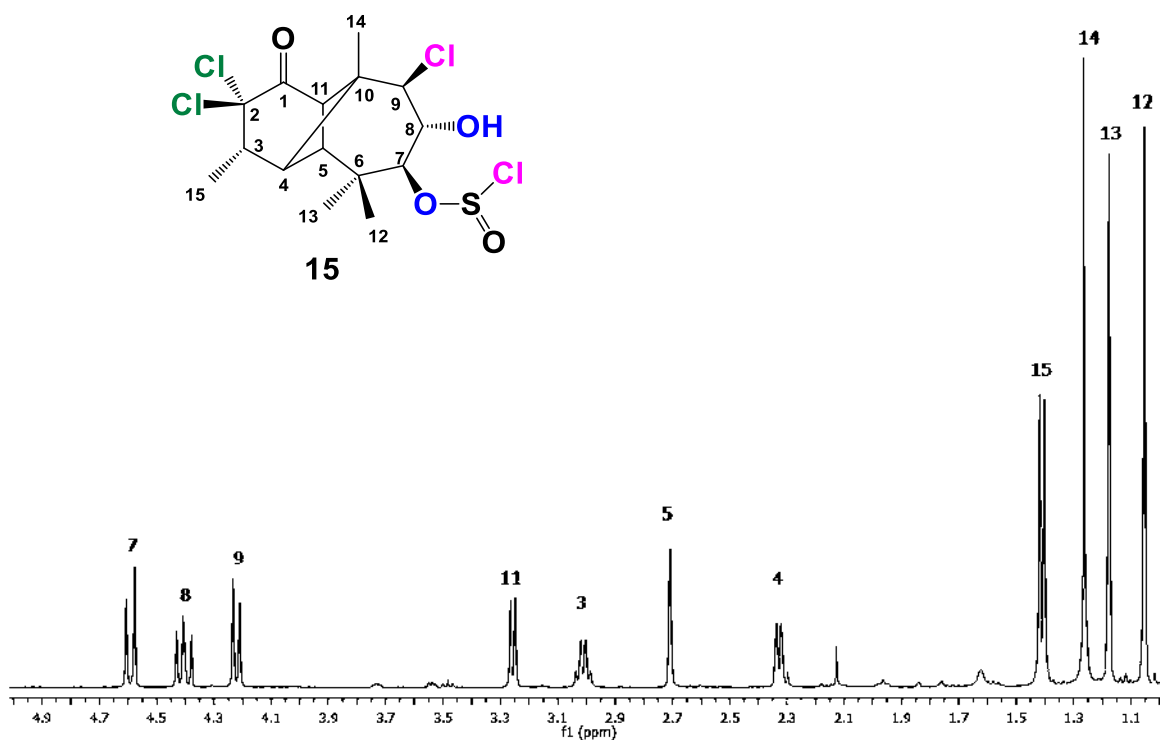


**Figura 24.** Espectro NOESY del diol **14**.

Una vez obtenidos cristales adecuados para su difracción de Rayos X (**Figura 25**) se confirma inequívocamente la estructura propuesta con anterioridad, evidenciando la inversión de la configuración en el centro estereogénico de C-9 así como también la hidrólisis de los grupos acetato, en C-7 y C.8.

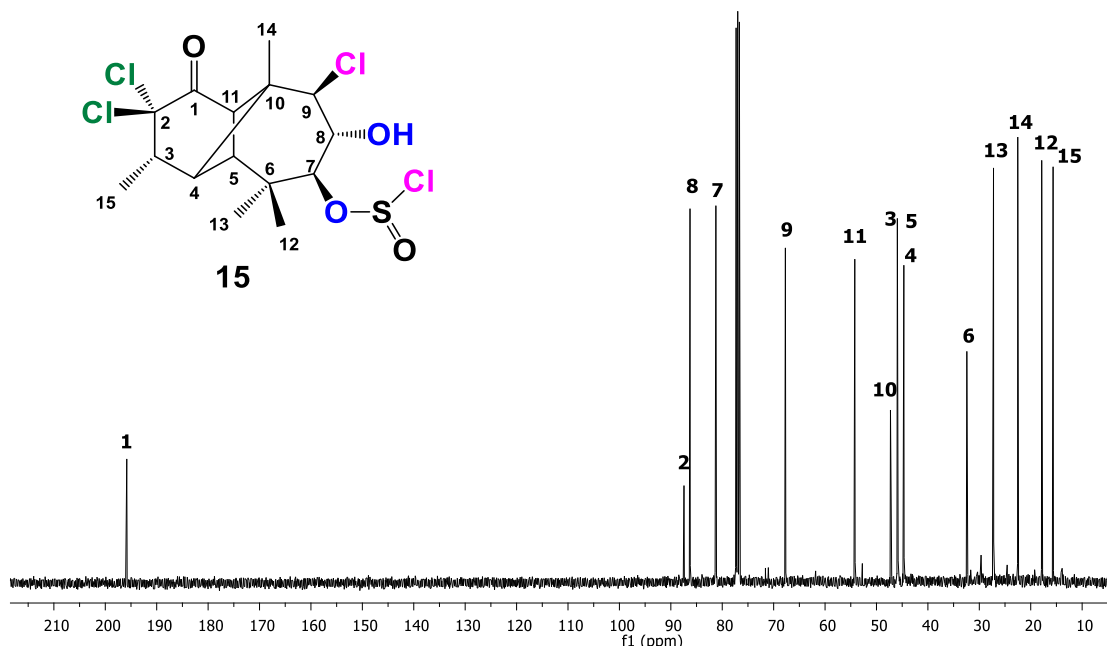


magnética nuclear de protón mostraban señales diferentes en cuanto a los H-7, H-8 y H-9 (**Esquema 13**).



**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  del éster **15**.

Debido a los desplazamientos en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a las constantes de acoplamiento y a las correlaciones de los espectros de dos dimensiones se propone la estructura **15** donde en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\delta$  4.59 se observa una señal doble asignada al hidrógeno base de oxígeno H-7 ( $J=11.5$  Hz), en  $\delta$  4.40 se observa una señal doble de dobles correspondiente al H-8 base de oxígeno ( $J=11.4$  y  $J=9.2$  Hz), en  $\delta$  4.22 una señal doble ( $J=9.1$  Hz) asignada al hidrógeno base de cloro H-9, manteniéndose el patrón de señales del sistema (**Figura 26**).

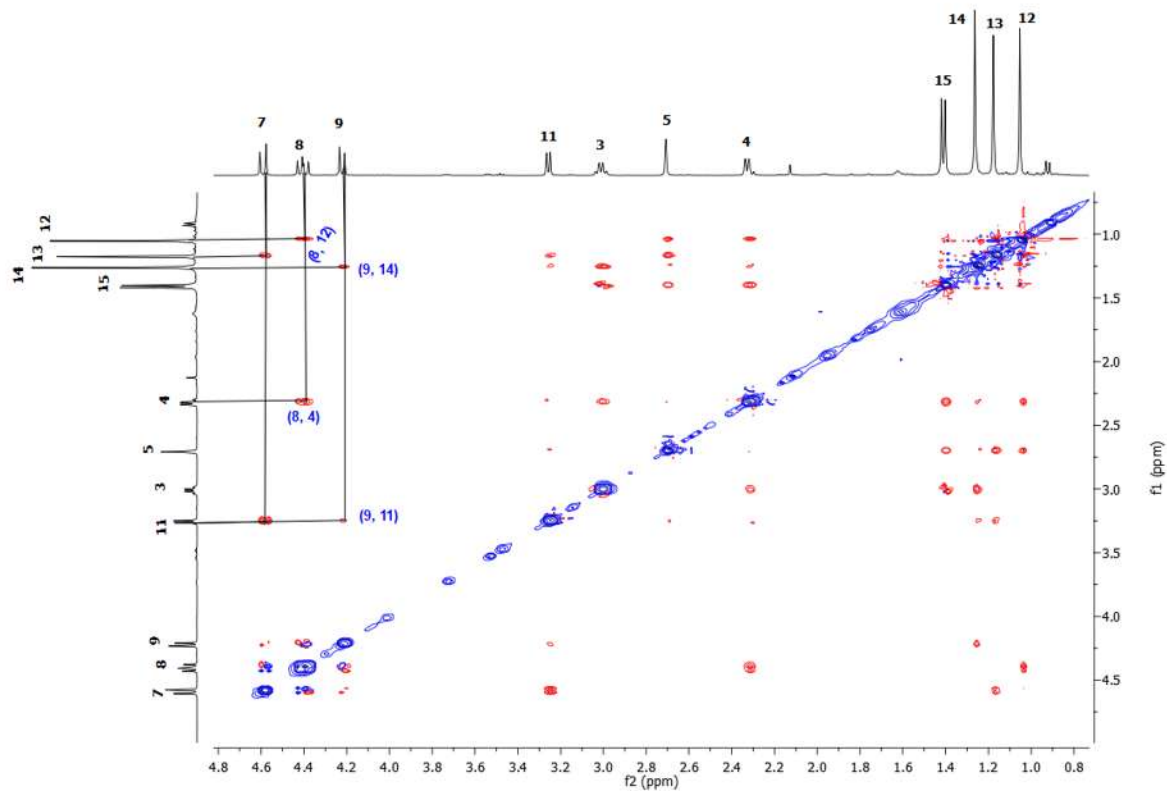


**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del éster **15**.

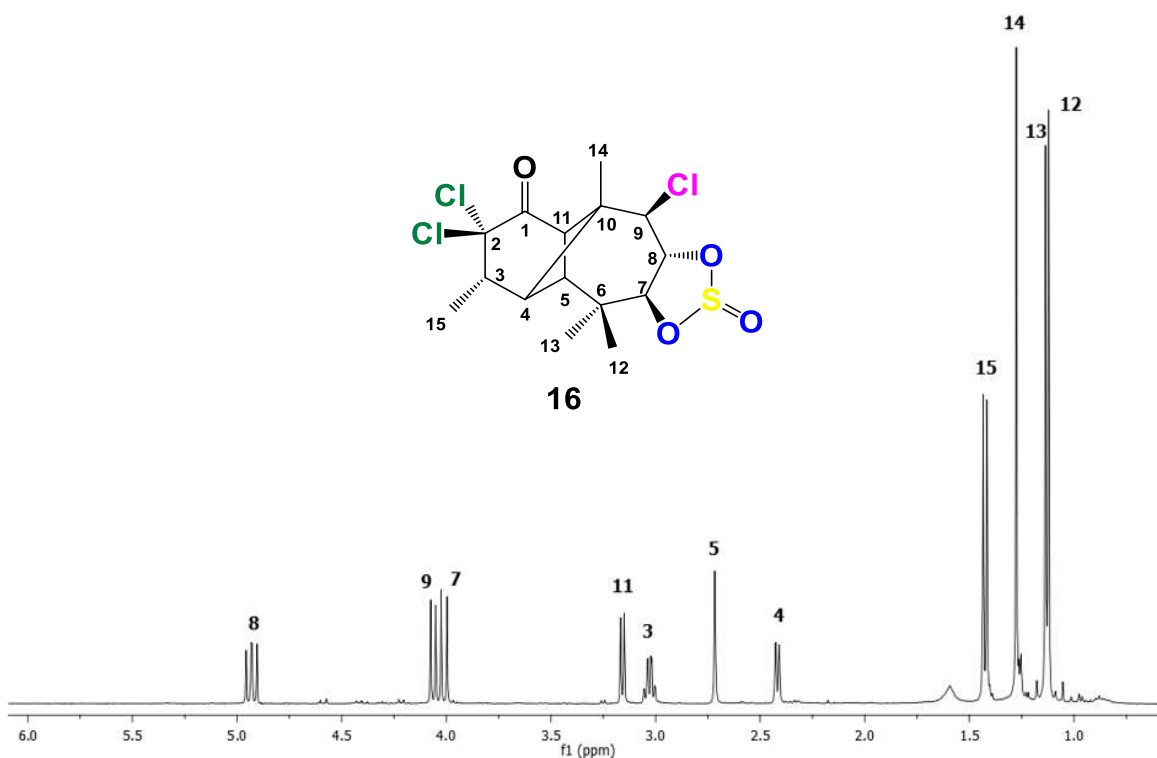
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 27**) se observan 15 señales correspondientes a los carbonos de la estructura, en  $\delta$  195.8 se encuentra la señal del carbonilo de cetona C-1, en  $\delta$  87.4 la señal del C-2 base de cloro, en  $\delta$  86.3 la señal asignada al C-8, base de oxihidrido, en  $\delta$  81.2 la del C-7, base de éster de clorosulfito, en  $\delta$  67.7 la señal de C-9 base de cloro, en  $\delta$  54.2 la señal asignada al C-11, en  $\delta$  52.8 la del C-10,  $\delta$  en 45.8 se observa la señal del C-3, en  $\delta$  45.9 la señal del C-5, en  $\delta$  44.68 la señal perteneciente al C-4, en  $\delta$  32.4 la señal del C-6, en  $\delta$  27.24, 22.52, 17.86 y 15.65 se encuentran las señales de los carbonos de los Me-13, Me-14, Me-12 y del Me-15.

Se realizaron experimentos de RMN de dos dimensiones en los que se puede observar las correlaciones de los hidrógenos de la estructura, en el experimento NOESY (**Figura 28**) se puede observar una correlación del H-7 con los hidrógenos del Me-11 observando que se mantuvo la estereoquímica, una correlación de H-8 con los hidrógenos del Me-12 y con el H-4 lo que nos indican que se mantiene la estereoquímica, se puede observar al H-9 correlacionado con los hidrógenos del

Me-11 indicando la inversión de la estereoquímica del H-9, con la ayuda de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear se sugiere la estructura **15**.

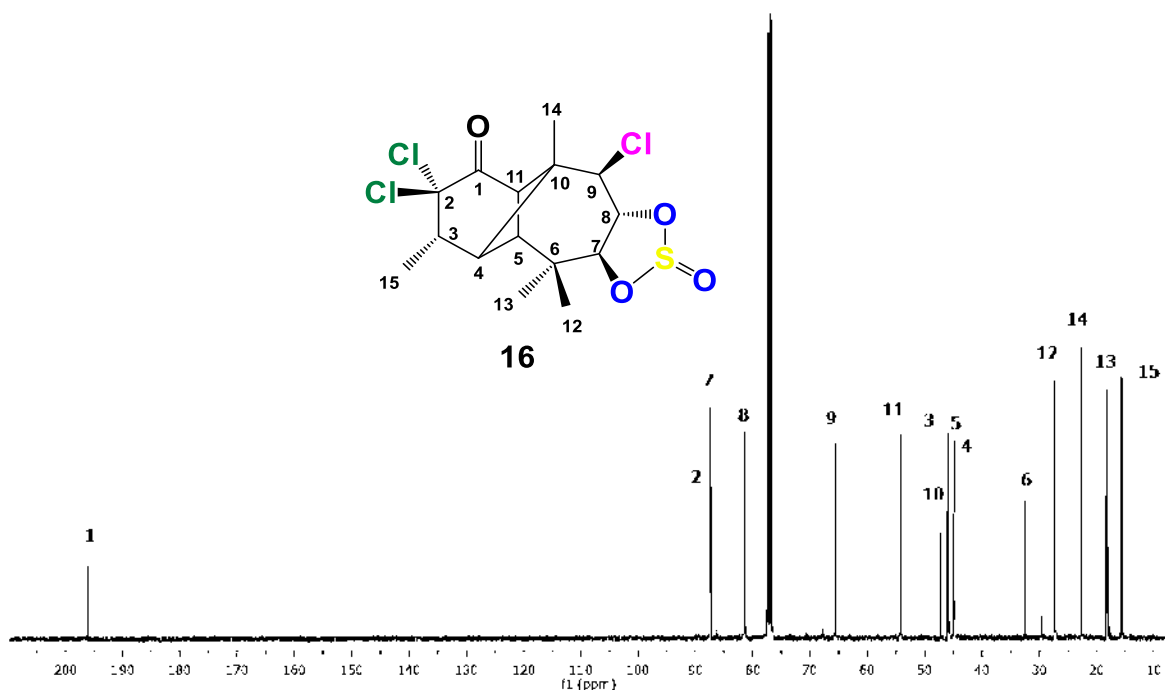


**Figura 28.** Espectro NOESY del éster **15**.



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  del éster cíclico **16**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 29**) se observa en  $\delta$  4.93 una señal doble de dobles ( $J=11.5, 9.2$  Hz) asignada al H-8 base de oxígeno, en  $\delta$  4.06 una señal doble ( $J= 9.2$  Hz) asignada al H- 9 base de cloro, en  $\delta$  4.01 una señal doble ( $J= 11.5$  Hz) asignada al H-7, así como también se puede observar que se mantiene el sistema de señales de la estructura base.

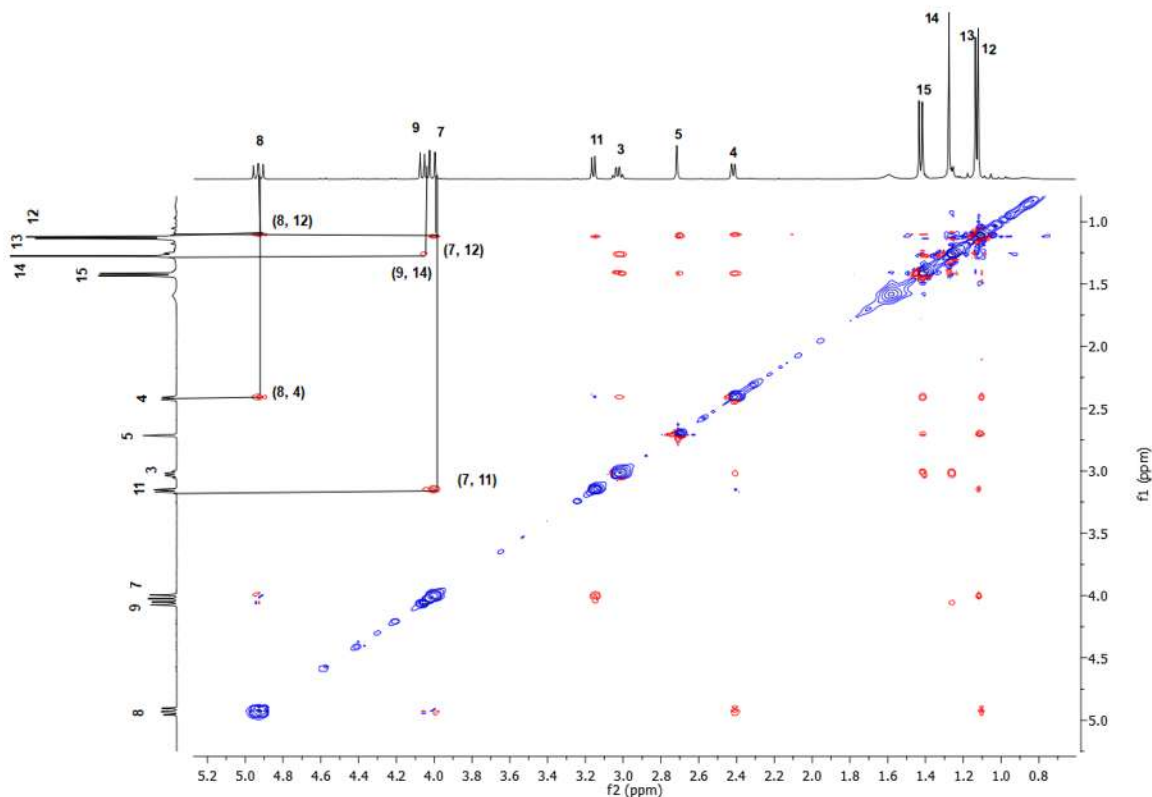


**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  del éster cíclico **16**.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 30**) muestra en  $\delta$  196.1 una señal del carbono del carbonilo C-1, en  $\delta$  87.42 y 65.60 las señales de los carbonos base de cloros C-2 y C-9 en  $\delta$  87.4 y 81.4 se encuentran las señales de los carbonos bases de oxígeno del ciclosulfito C-7 y C-8, en  $\delta$  54.2 la señal del C-11, en  $\delta$  47.2 la señal perteneciente al C-10, en  $\delta$  46.0 se observa la señal del C-3, en  $\delta$  45.8 la señal del C-5, en  $\delta$  44.9 la señal perteneciente al C-4, en  $\delta$  32.5 la señal del C-6, en  $\delta$  27.3, 22.7, 18.2 y 15.7 se encuentran las señales de los carbonos de los Me-12, Me-14, Me-13 y del Me-15.

Los experimentos bidimensionales de RMN ayudaron a establecer la estereoquímica beta del centro quiral en C-9 y se comprobó así que ese centro invierte su estereoquímica durante el mecanismo de esta reacción. El experimento NOESY (**Figura 31**) muestra una correlación significativa entre el H-9 base de cloro

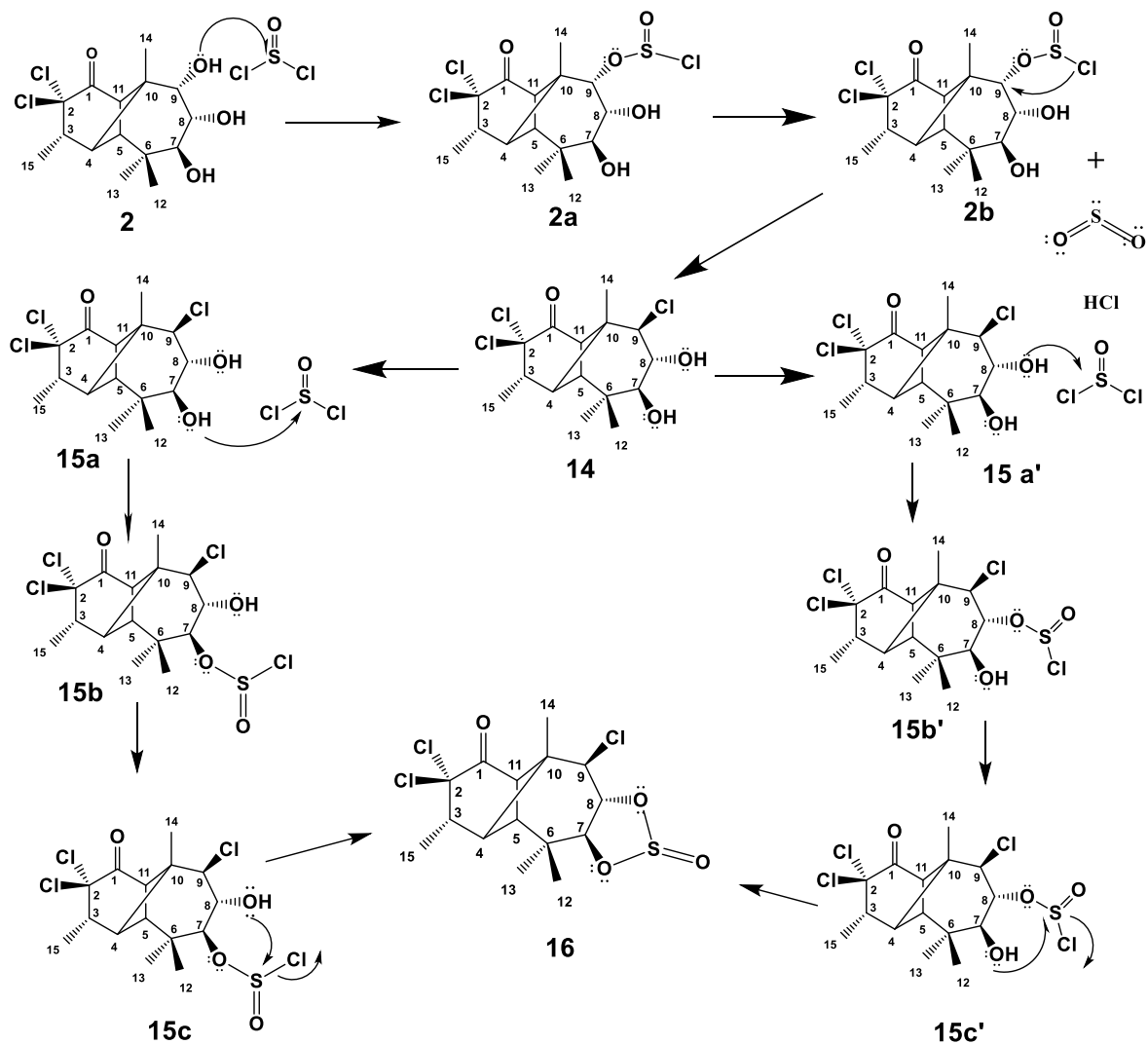
y el H- 14 metílico, además de las correlaciones entre el H-8 y el Me-12 y del H-7 y el Me-12 los cuales mantienen su estereoquímica siendo estos hidrógenos base de oxígeno del ciclo sulfito.



**Figura 31.** Espectro NOESY del éster cíclico **16**.

Se lograron obtener cristales adecuados para realizar un análisis por difracción de rayos X. El diagrama obtenido (**Figura 33**) permitió asignar de manera inequívoca la estereoquímica del centro quiral en C-9 con el átomo de cloro sustituido en beta, así como también se puede comprobar la presencia de la formación del ciclo con el azufre.

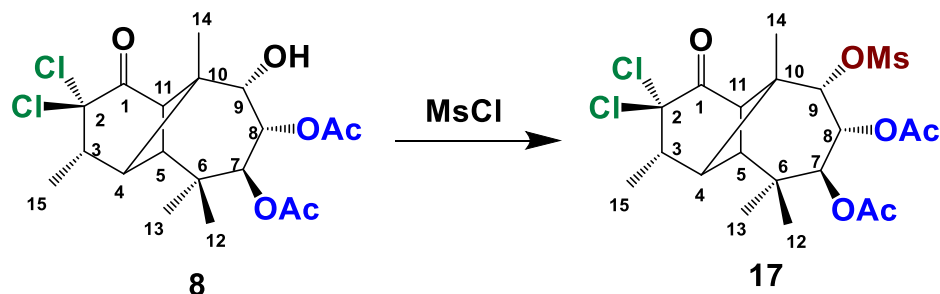




Esquema 14. Mecanismo propuesto para la obtención de 15 y 16.

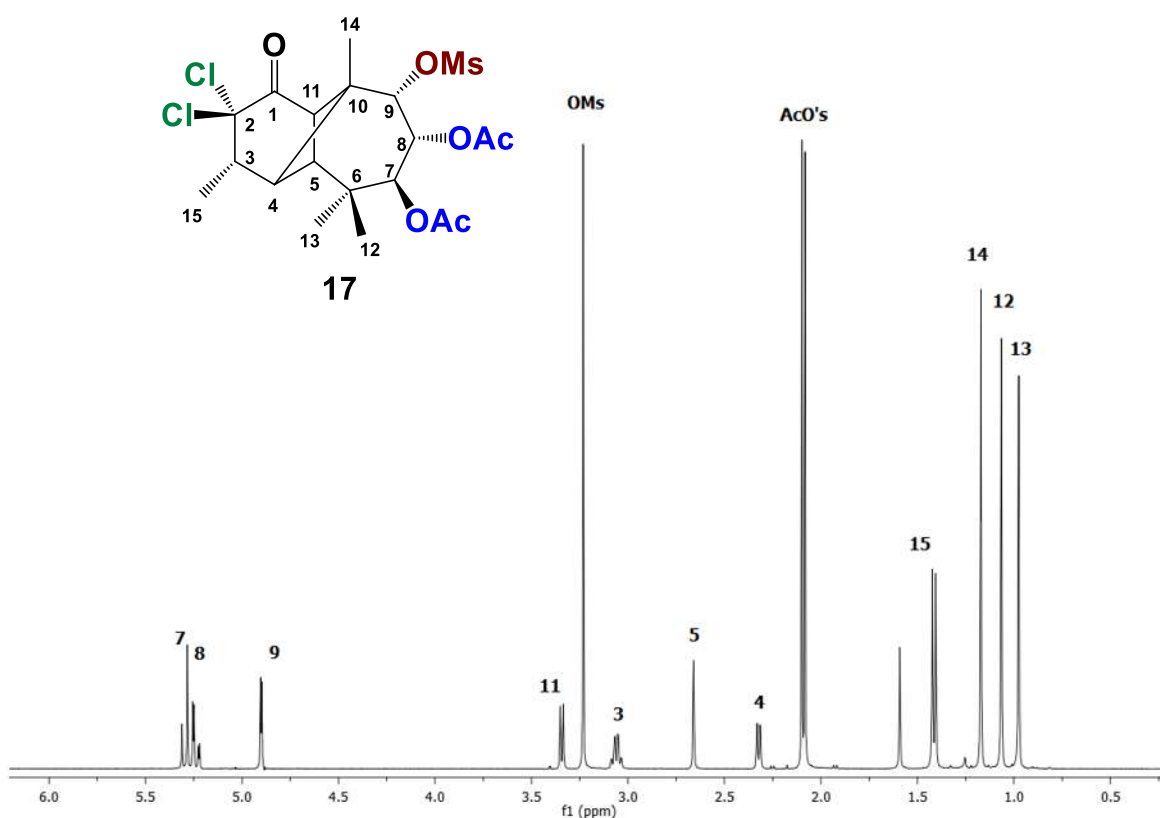
### 5.2.8. OBTENCIÓN DERIVADO MESILADO 17.

A partir de **8** se realizó una reacción de mesilación utilizando cloruro de metansulfonilo para hacer reaccionar el único oxhidrilo disponible en nuestra estructura, se purificó el crudo de reacción obteniendo como resultado **17** en forma de finos cristales de color blanco (**Esquema 15**).



**Esquema 15.** Obtención del derivado mesilado **17**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (**Figura 33**) en  $\delta$  5.30 se observa una señal doble ( $J = 11.3$  Hz) correspondiente al H-7 y en 5.24 como una señal doble de dobles ( $J = 11.3, 2.6$  Hz) asignada al H-8 ambas bases de acetato, se observa una señal en  $\delta$  4.90 desplazada a campo alto ( $J = 2.5$  Hz,) asignada al H-9 base de mesilato, en  $\delta$  3.23 una señal simple característica de los hidrógenos del metilo del grupo mesilato, en  $\delta$  2.09 y 2.08 se observan dos señales simples características de los hidrógenos de los metilos de los dos acetatos presentes en el carbono 7 y 8 en  $\delta$  1.41 como una señal doble ( $J = 6.9$  Hz) asignada a los hidrógenos del Me-15 y en  $\delta$  1.17, 1.06 y 0.98 tres señales simples correspondientes a los Me-14, Me-12 y Me-13 respectivamente así como el resto de las señales correspondientes al sistema.



**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del derivado mesilado **17**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz (**Figura 34**) se observa en  $\delta$  196.0 la señal del carbonilo de cetona C-1, en  $\delta$  170.0 la señal del carbonilo del grupo acetato del C-7 y en  $\delta$  169.4 la señal del carbonilo del grupo acetato C-8. En  $\delta$  87.6 C-2 base de cloros, en  $\delta$  83.5 una señal del C-9 base de mesilato, en  $\delta$  70.3 una señal asignada al C-7 base de acetato en  $\delta$  68.9 la señal del C-8 base de acetato, en  $\delta$  51.3 una señal del C-11, una señal en 46.9 asignada al C-3, en  $\delta$  45.8 una señal del C-4, en  $\delta$  45.9 se encuentra la señal de carbono cuaternario C-6, y 45.8 en la señal del C-5, en  $\delta$  34.9 la señal de carbono del metileno del grupo mesilato, en  $\delta$  26.6 la señal del Me-13, en 21.2 la del Me-14, en 20.7 la señal asignada a los metilos de los grupos acetatos y en  $\delta$  19.6 y 15.7 las señales de los Me-12 y Me-15 respectivamente.

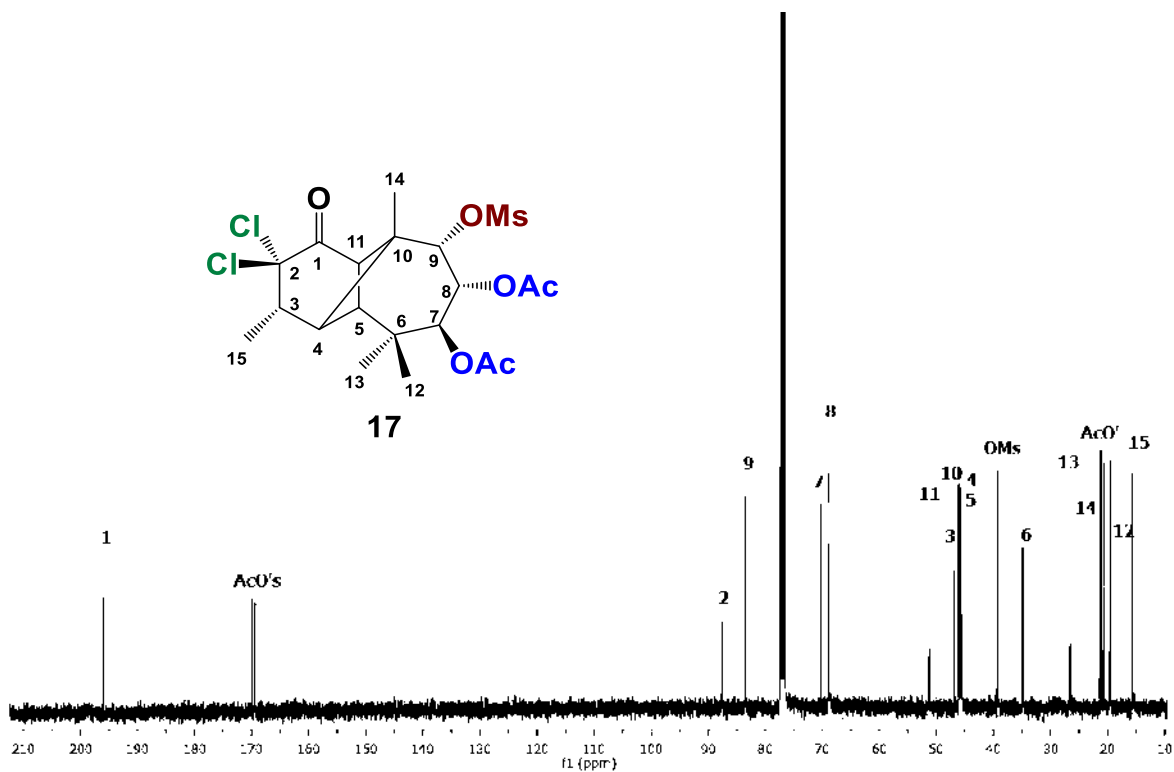
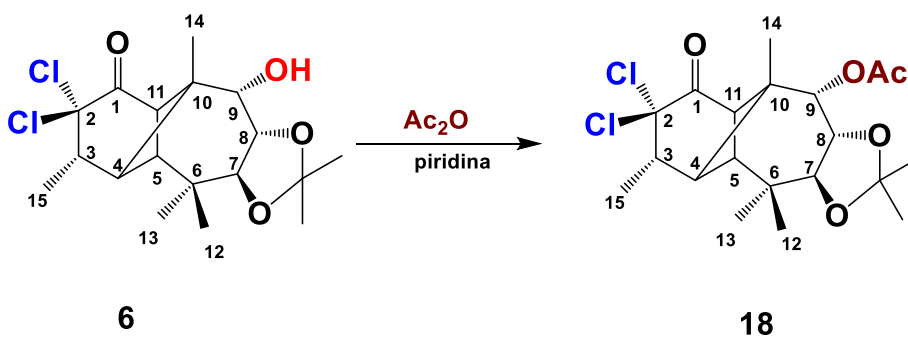


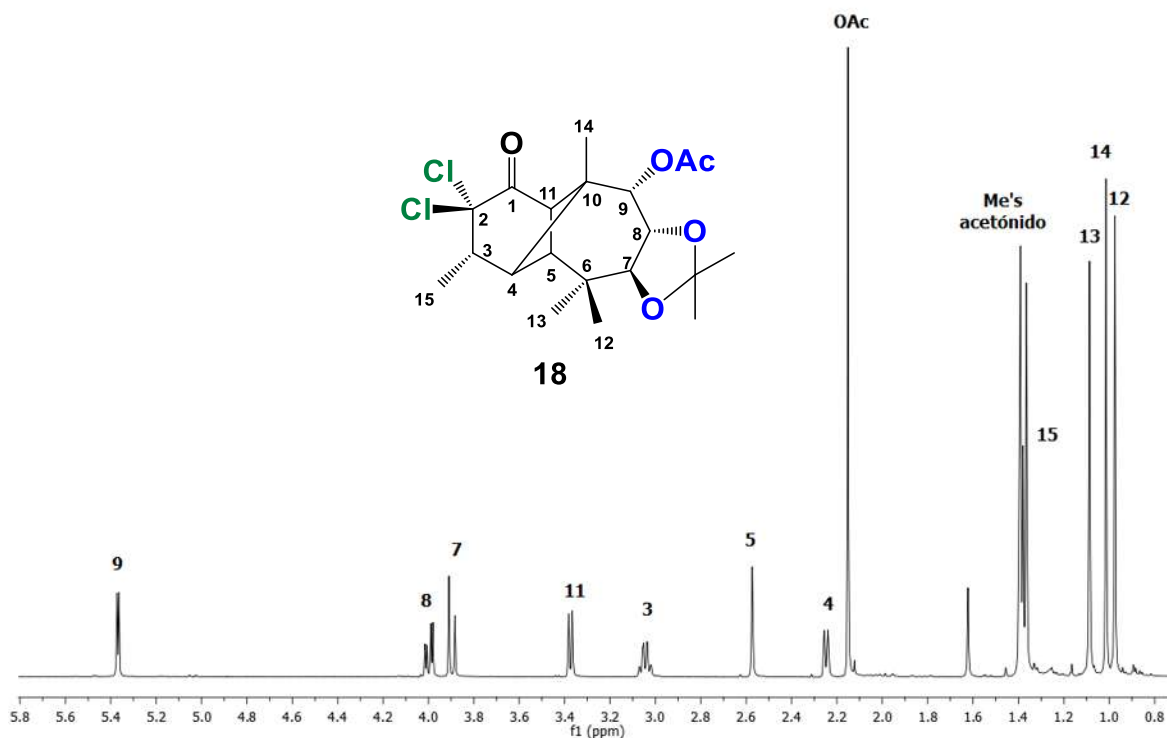
Figura 34. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del derivado mesilado 17.

### 5.2.9. DERIVADO ACETILADO 18.



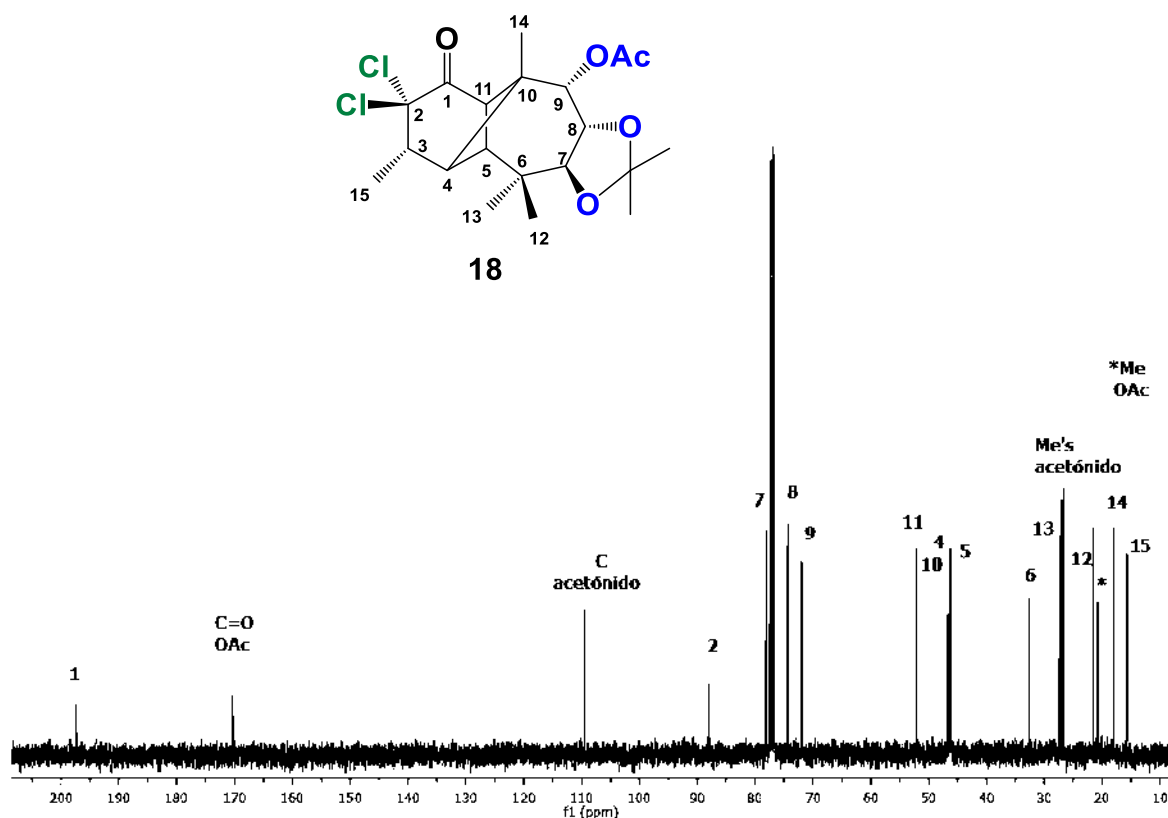
Esquema 16. Preparación del acetónido acetilado 18.

A partir del acetónido **6** se realizó una reacción con  $\text{Ac}_2\text{O}$  y piridina, en el único hidroxilo disponible en el C-9 para obtener el derivado **18** (Esquema 16).



**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  del acetónido acetilado **18**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 35**) podemos observar en  $\delta$  5.36 una señal doble ( $J=3.5$  Hz) correspondiente al H-9 base de acetato, en  $\delta$  4.0 se observa una señal doble de doble ( $J=10.3, 3.5$  Hz) que pertenece al H-8 y en  $\delta$  3.89 una señal doble perteneciente al H-7 ( $J=10.3$ ) ambos base de acetónido, en  $\delta$  2.15 una señal simple asignada a los hidrógenos del metilo del grupo acetato en  $\delta$  1.37 se observa una señal doble asignada a los hidrógenos de los metilos del acetónido así como las señales características del sistema.

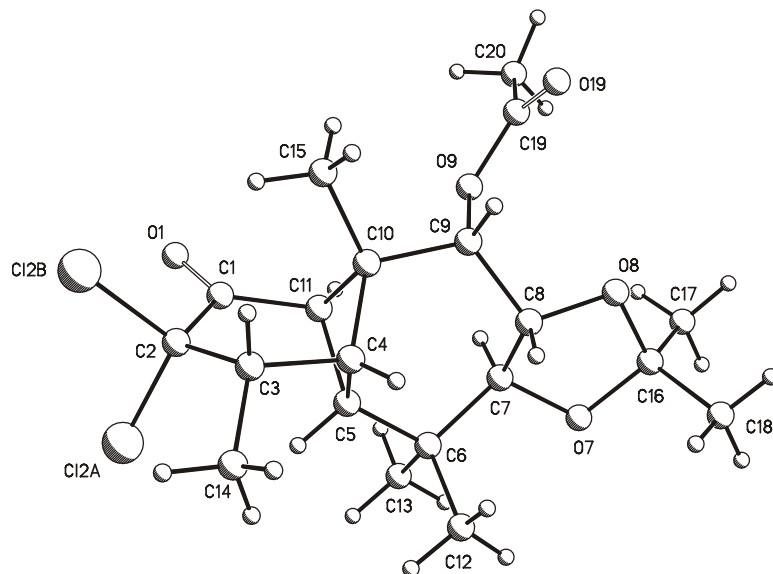


**Figura 36.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 101 MHz en CDCl<sub>3</sub> del acetónido acetilado 18.

En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 36**) podemos observar las señales para cada uno de los carbonos que conforman el sistema así como también señales características de los grupos funcionales: en  $\delta$  197.3 se observa una señal asignada al carbonilo de cetona C=1, en  $\delta$  170.1 una señal asignada al carbonilo del grupo acetato, en  $\delta$  109.4 una señal asignada al carbono cuaternario del grupo acetónido, entre  $\delta$  70 y 80 se observan carbonos base de heteroátomo, en  $\delta$  26.6 se encuentran dos señales asignadas a los metilos del grupo acetónido y en  $\delta$  20.3 la señal del metilo del grupo acetato.

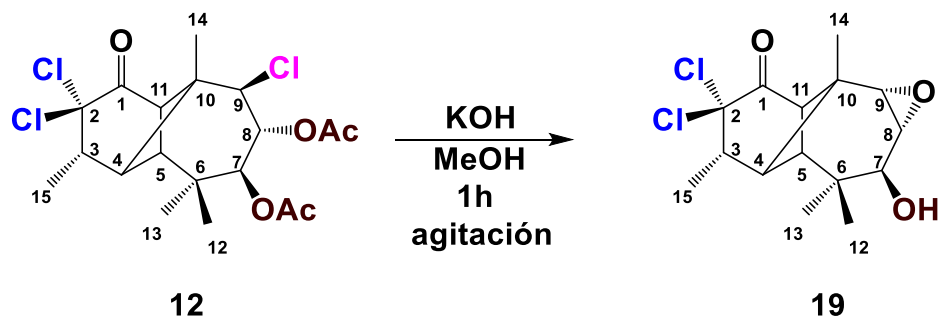
Se lograron obtener cristales que permitieron su análisis por difracción de rayos X. La estructura obtenida por dicho análisis (**Figura 37**) muestra la disposición espacial del grupo acetato y del grupo protector acetónido. Estos resultados fueron de gran importancia para la asignación inequívoca de la

estereoquímica, así como para corroborar la formación del acetónido en el C-7 y en el C-8.



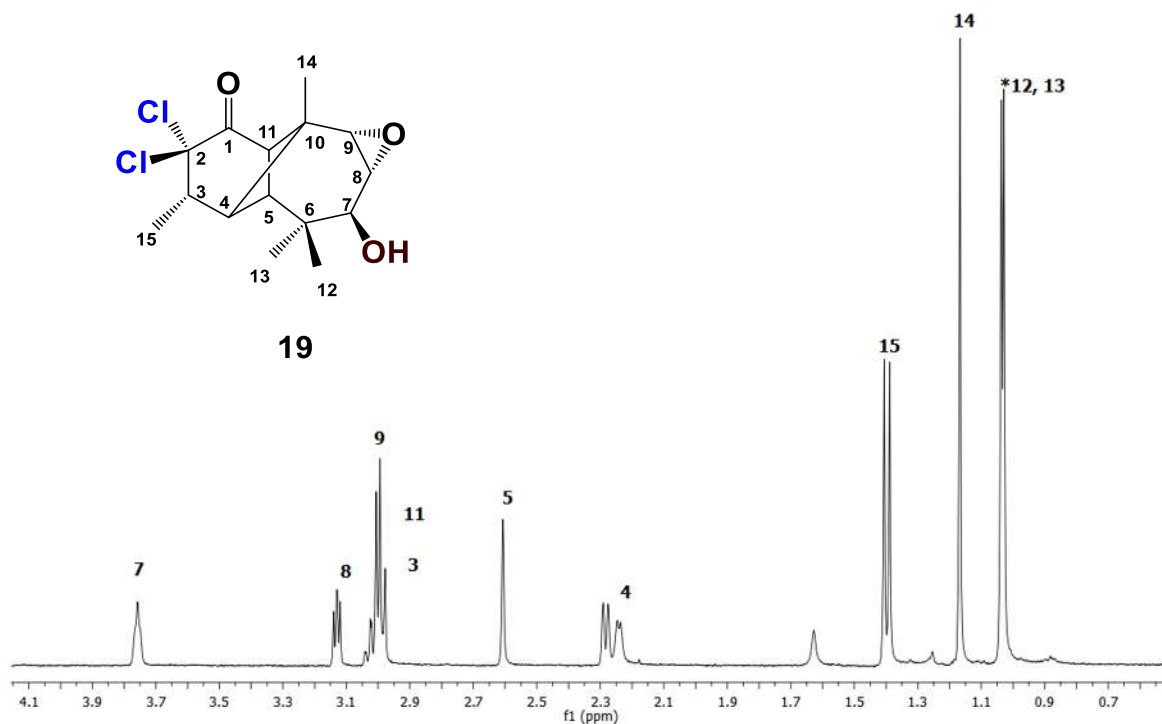
**Figura 37:** Difracción de rayos X del acetónido acetilado **18**.

### 5.2.10. OBTENCIÓN DEL EPÓXIDO 19.



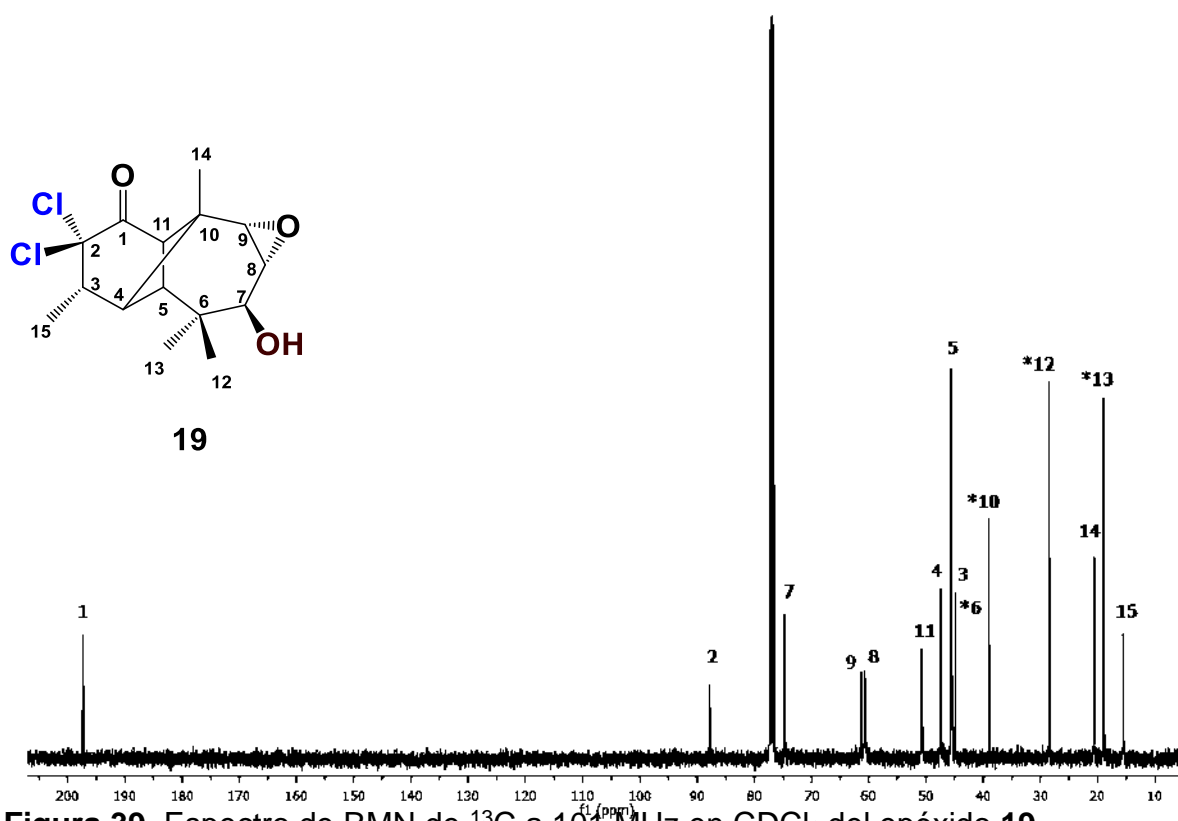
**Esquema 17.** Obtención del epóxido **19**.

Una vez obtenido el derivado triclorado diacetilado **12** se realizó una reacción de hidrólisis con hidróxido de potasio, con la finalidad de obtener el diol derivado, sin embargo, en base a su espectroscopia se propuso la formación del epóxido (**Esquema 17**).



**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del epóxido **19**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 38**) podemos observar en  $\delta$  3.72 una señal simple asignada al H-7 base de alcohol, en  $\delta$  3.13 una señal doble de dobles ( $J = 4.5, 3.6$  Hz) perteneciente al H-8 base de epóxido en  $\delta$  3.01 se encuentra una señal doble ( $J = 6.3$  Hz) asignada al H-9 base de epóxido, una señal doble asignada al H-11 y una señal doble de cuádruples perteneciente al H-3, en  $\delta$  2.61 una señal simple del H-5, en  $\delta$  2.25 una señal doble del H-4, en  $\delta$  1.40 una señal doble de los hidrógenos del Me-15 y en  $\delta$  1.16, 1.04 y 1.01 se encuentran tres señales simples asignadas a los hidrógenos de los Me-14, Me-13 y/o Me-12 respectivamente.

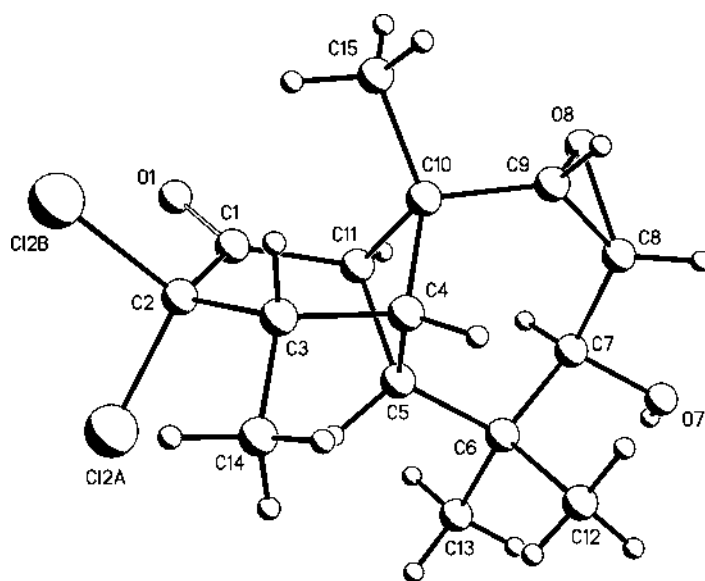


**Figura 39.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 101 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del epóxido **19**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 39**) se observa en  $\delta$  197.32 una señal asignada al carbonilo de cetona  $\text{C}=\text{1}$ , en  $\delta$  87.81 la señal del carbono base de cloros  $\text{C}-2$ , en  $\delta$  74.65 la señal del  $\text{C}-7$  base de hidroxilo, en  $\delta$  61.36 y 60.67 la señales de los  $\text{C}-9$  y  $\text{C}-8$  ambos carbonos base de epóxido, en  $\delta$  50.78 la señal del  $\text{C}-11$ , en

47.40 la señal asignada al C-4, en  $\delta$  45.83 dos señales traslapadas asignadas al C-5 y al C-3, una señal en  $\delta$  4.86 y en 38.93 una señal ambas pertenecientes a carbonos cuaternarios C-6 o C-10, 28.51 una señal del carbono del Me-12 o Me-13, en  $\delta$  20.70 la señal de Me-14, en  $\delta$  18.95 del carbono del Me-13 o 12 y en  $\delta$  15.51 la señal del carbono del Me-15.

Se obtuvieron cristales adecuados para su difracción de rayos X (**Figura 40**) donde se observa que se hidrolizaron los grupos acetatos de C-7 y C-8, así como la pérdida del Cl en el C-9 y la inversión de la configuración con la formación del epóxido en los C-8 y C-9.

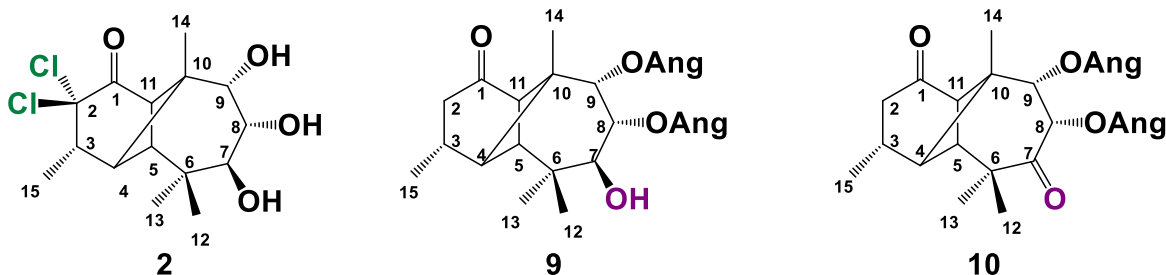


**Figura 40.** Difracción de rayos X del epóxido 19.

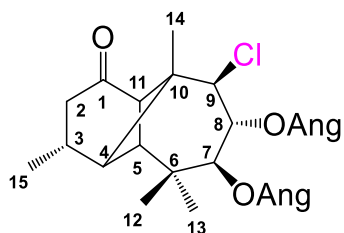
## 6. CONCLUSIONES

Debido a que algunos de los derivados clorados provenientes de la rasteviona, presentan ventajas en cuanto a sus propiedades física y espectroscópicas a diferencia de sus análogos no clorados, se prepararon nuevos derivados clorados.

Con la intención de disminuir las cantidades de los reactivos utilizados en la cloración  $\alpha$  al carbonilo y estandarizar el procedimiento de obtención de la 2.2'-diclorotriolona **2**, se obtuvo como resultado la transesterificación de los grupos angelatos y del oxhidrilo, obteniendo la isorasteviona **9** que se comparó con la obtenida de manera natural, con lo que se concluye que el primer paso que se efectúa es la transesterificación, posteriormente la cloración y la hidrólisis de los grupos angelatos para la formación de **2**. Se decide comprobar la transesterificación de los grupos angelatos y el oxhidrilo llevando a cabo una oxidación tipo jones, de la cual se obtiene la diona **10** en la que se observa claramente en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  la ausencia de la señal doble asignada a H-7 y en su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observan las dos señales de los carbonilos en C-1 y C-7.

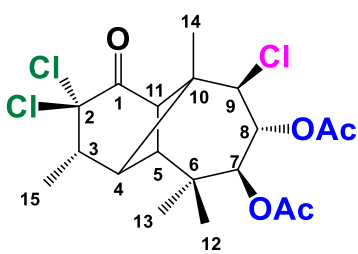


Con la finalidad de obtener los derivados clorados se procedió a clorar los oxhidrilos presentes en las estructuras utilizando  $\text{SOCl}_2$  y pyr. Con lo cual a partir de la rasteviona se obtiene el 9-epi-clororasteviona (**11**), lo cual resultó interesante ya que al clorar la posición en C-9 se invierte la estereoquímica.

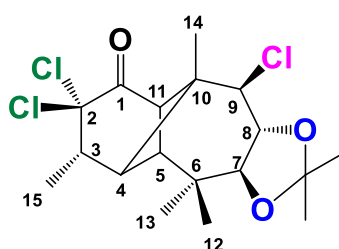


**11**

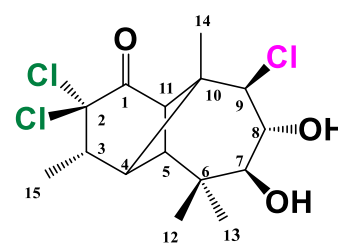
A partir del compuesto con dos de sus oxhidrilos protegidos con grupos acetatos en C-7 y C-8 se evaluó la reactividad del oxhidrilo disponible frente a  $\text{SOCl}_2$  dando como resultado la cloración epimérica en el C-9 obteniendo el triclorado acetilado **12**. Posteriormente se observó que, si el derivado **12** es sometido a una purificación mediante una columna cromatográfica pequeña, los grupos acetatos se hidrolizan obteniendo el diol **14** del cual se obtuvieron cristales adecuados para su difracción de rayos X, confirmando la presencia del Cl en el C-9 con inversión de la configuración, así como también la hidrólisis de los grupos acetatos en el C-7 y C-8.



**12**

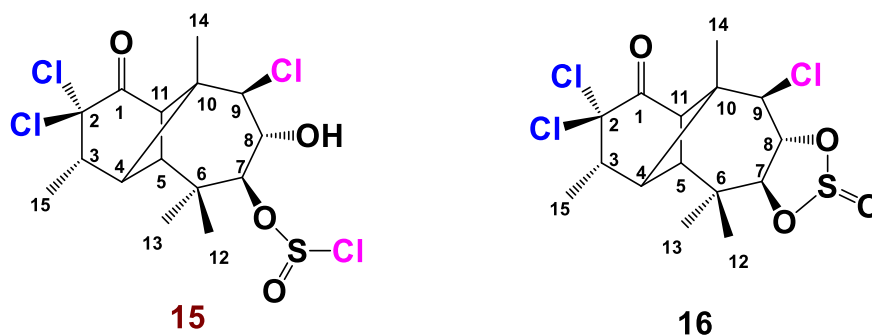


**13**



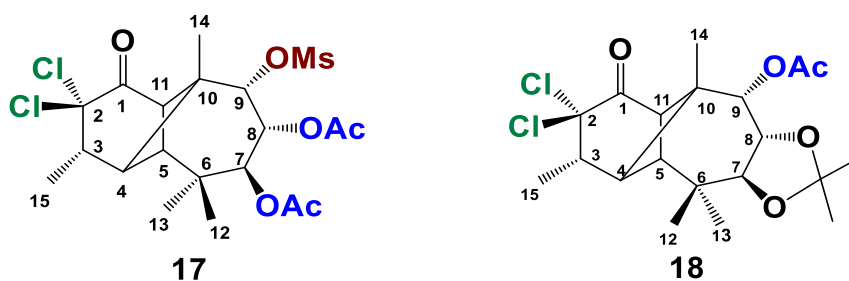
**14**

Continuando con la obtención de derivados clorados con  $\text{SOCl}_2$  se hizo reaccionar la 2,2'-diclorotriolona **2** para evaluar la reactividad de los tres oxhidrilos vecinales, obteniendo el éster **15** en bajo rendimiento, en el cual se observó la cloración en el C-9 epimérico y la formación del éster de clorosulfito. Posteriormente se obtuvo el éster cíclico **16** en el que también se observó el Cl en el C-9 y la formación del ciclo, se lograron obtener cristales aptos para su difracción de rayos X lo que permitió asignar de manera inequívoca su estructura.

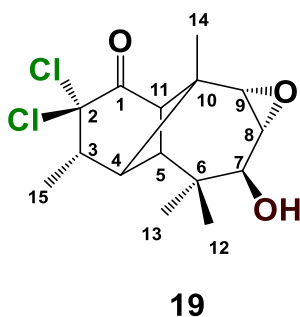


Se evaluó la reactividad del oxhidrilo en C-9 del mesilado **17** obteniéndose en forma de finos cristales blancos. Comparando con el análogo **12** clorado en C-9, se pueden observar un cambio significativo en las constantes de acoplamiento en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ .

También se preparó el acetónido acetilado **18** obtenido cristales adecuados para su difracción de rayos X, lo que permitió confirmar inequívocamente la estructura propuesta así, como también la presencia de grupo acetato en C-9 y la formación de acetónido en los C-7 y C-8. Se comparó con el acetónido triclorado **13** observando las diferencias en las constantes de acoplamiento y en relación de los hidrógenos en el espectro NOESY.



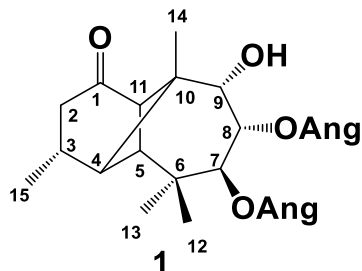
A partir de **12** mediante una hidrólisis con KOH y MeOH se obtuvo el epóxido **19** cristalino de color blanco del cual se obtuvieron cristales adecuados para su difracción de rayos X los cuales fueron de ayuda para confirmar la estructura en la que se observó la hidrólisis del grupo acetato en C-7, la pérdida del Cl en el C-9 y la formación del epóxido en C-8 y C-9.



## 7. PARTE EXPERIMENTAL.

### 7.1. OBTENCIÓN DE LA MATERIA PRIMA.

#### 7.1.1. RASTEVIONA (1)



La raíz de la *Stevia serrata* Cav. fue colectada durante los meses de agosto-noviembre del 2017, en la comunidad del Correo Mich. Se pesaron 2 Kg y se colocaron en un matraz balón de 5 L con hexano se refluyeron durante 4 h, transcurrido el tiempo se filtró y se concentró en el rotavapor, y se repitió la operación de reflujo tres veces más, obteniendo cuatro extractos hexánicos, el concentrado final fue sometido a una evaporación lenta, con la finalidad de promover una precipitación lenta de la rasteviona (1) obteniéndose 60g en forma de cristales.

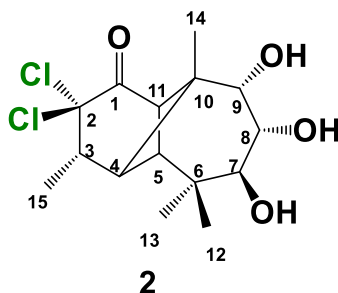
**Estado físico:** cristales blancos con p.f. 130-131 °C.

**FM:** C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>.

**PM:** 432 g/mol.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 6.11 (1H, qq, *J* = 6.0, 1.5 Hz, H-3'), 6.10 (1H, qq, *J* = 6.0, 1.5 Hz, H-3''), 5.52 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-8), 5.52 (1H, s, H-7), 3.82 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-9), 3.10 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, H-11), 2.58 (1H, dd, *J* = 19.0, 8.6 Hz, H-2α), 2.36 (1H, m, H-3), 2.25 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-4), 2.15 (1H, dd, *J* = 19.1, 6.9 Hz, H-2β), 2.05 (1H, s, H-5); 1.99 (3H, dq, *J* = 6.0, 1.5 Hz, Me-4'), 1.99 (3H, dq, *J* = 6.0, 1.5 Hz, Me-4''), 1.84 (3H, dq, *J* = 1.5, 1.5 Hz, Me-5'), 1.81 (3H, dq, *J* = 1.5, 1.5 Hz, Me-5''), 1.12 (3H, s, Me-12) 1.12 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.07 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-13).

### 7.1.2. OBTENCIÓN DE LA 2,2'-DICLOROLONGIPINANTRIOLONA (2).



Se tomaron 500 mg de cristales de rasteviona y se disolvieron en 5 mL de piridina, en otro vial se pesaron 500 mg de NaOH y se disolvieron con 5 mL NaOCl, traza de yodo, se mezclaron y se colocaron en b.v. durante 2 h, se procedió a extraer con AcOEt, realizando cuatro lavados con HCl al 10% y posteriormente un lavado con H<sub>2</sub>O, cuatro lavados con una solución sobresaturada de NaHCO<sub>3</sub> y finalmente un lavado con H<sub>2</sub>O, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor obteniendo la 2,2'-diclorolongipinatriolona (2) con un rendimiento del 80% aproximadamente.

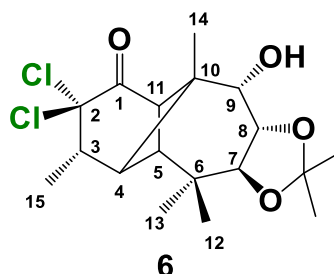
**Estado físico:** Cristales finos de color blanco con p.f. 199-200 °C.

**FM:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>.

**PM:** 336 g/mol.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): (Figura 6)** δ 3.86 (1H, d, *J* = 3.1 Hz H-9), 3.74 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, H-8), 3.69 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H-7), 3.27 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-11), 3.14 (1H, s, OH), 3.06 – 2.99 (1H, dq, H-3), 2.82 (1H, s, OH), 2.56 (1H, s, H-5), 2.32 (1H, s, OH), 2.10 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-4), 1.38 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.15 (3H, s, Me-12), 1.06 (3H, s, Me-14), 0.95 (3H, s, Me-13).

### 7.1.3. 7,8-ACETÓNIDO DE LA 2,2'-DICLOROLONGIPINANTRIOLONA 6.



Se tomaron 250 mg de 2,2'-diclorolongipinatriola y se disolvieron en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le agregó 6 mL de acetona y traza de *p*-TsOH se dejó el vial destapado a temperatura ambiente y al finalizar la evaporación, se obtuvieron cristales con un ligero color amarillo, la purificación se realizó en una columna pequeña empacada en gel de sílice 230-400 mesh, eluida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniendo 212 mg con un rto. del 85%.

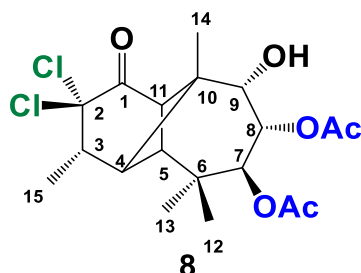
**Estado físico:** Cristales transparentes con un p.f. 210-211 °C.

**FM:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>.

**PM:** 376 g/mol.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): (Figura 6)** δ 3,91 (1H, s, H-9), 3.91 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, H-8), 3.88 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, H-7), 3.36 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-11), 3.03 (1H, m, *J* = 6.9, 1.5 Hz, H-3), 2.53 (1H, s, H-5), 2.17 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H-4), 1.45 (3H, s, Me-gem acetónido), 1.43 (3H, s, 1. H-Me acetónido ) 1.36 (3h, d, Me-15), 1.17 (3H, s, Me-12), 1.05 (3H, s, Me-14), 0.96 (3H, s, Me-13).

#### 7.1.4. 7,8 -DIACETATO DE LA 2,2'-DICLOROLONGIPINANATRIOLONA 8.



Se tomaron 600 mg de **2** se disolvieron en 4 mL de piridina, la solución se colocó sobre baño de hielo y se le agregaron 4 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , se tapó y se dejó reaccionar a 4 °C aproximadamente durante 2 h, una vez transcurrido el tiempo se extrajo sobre hielo y con  $\text{AcOEt}$ , realizando lavados con  $\text{HCl}$  al 10% cuatro veces, un lavado con agua, 4 con una solución sobresaturada de  $\text{NaHCO}_3$  y finalmente dos lavados con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y posteriormente se concentró, se purificó mediante columna cromatográfica empacada en gel de sílice de 230-400 mesh en una polaridad 9:1: 0.1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{AcOH}$  con lo que se logró obtener 410 mg (64% ) el 7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -diacetato de la 2,2'-diclorolongipinan-1-ona (**8**).

**Estado físico:** Cristales blancos en forma de finas agujas con p.f. 178-180 °C.

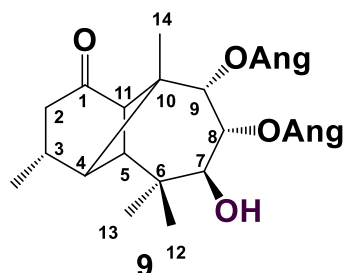
**FM:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Cl}_2$ .

**PM:** 421 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): (Figura 8)**  $\delta$  5.38 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, H-7), 5.24 (1H, dd,  $J = 11.2, 2.8$  Hz, H-8), 3.80 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-9), 3.43 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-11), 3.03 (1H, m, H-3), 2.60 (1H, s, H-5), 2.25 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-4), 2.09 (3H, s, AcO-8), 2.08 (3H, s, AcO-7), 1.40 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me-15), 1.15 (3H, d,  $J = 4.2$  Hz, Me-14), 1.05 (3H, s, 3H, Me-12), 0.94 (3H, s, Me-13).

## 7.2. DERIVADOS CLORADOS

### 7.2.1. ISORASTEVIONA 9.



Un total de 500 mg de cristales de rasteviona (1) disueltos con 2.5 mL de piridina se hacen reaccionar con una mezcla de 2.5 mL. NaOCl de y 125 mg de NaOH y traza de I, se colocó en b.v. durante 1 h, posteriormente se extrajo con 200 mL. AcOEt, en un embudo de separación en el cual se le realizaron 4 lavados de HCl AL 10%, un lavado con H<sub>2</sub>O, posteriormente se le realizaron 4 lavados de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y finalmente 2 lavados de H<sub>2</sub>O. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor, se separó mediante columna cromatográfica empacada en gel de sílice de 230-400 mesh, en la cual se obtuvo de la fracción 14 a 26 en una polaridad 9:1 hex: AcOEt en forma de cristales 108 mg con un rto. del 21% de isorasteviona 9.

**Estado físico:** Cristales blancos con p.f. 131 °C.

**FM:** C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>.

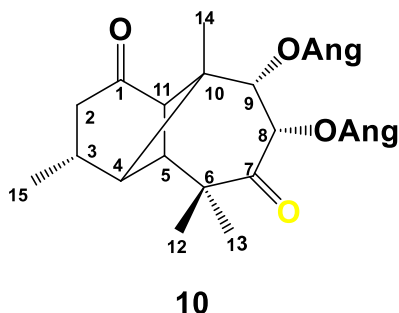
**PM:**432 g/mol.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): (Figura 9)** δ 6.13 (1H, qq, H-3'), 6.12 (1H, qq, H-3'') 5.50 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-9), 5.32 (1H, dd, *J* = 11.2, 3.4 Hz, H-8), 3.91 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, H-9), 2.92 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-11), 2.57 (1H, dd, *J* = 19.1, 8.5 Hz, H-2α), 2.37 (1H, m, H-3), 2.32 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, H-4), 2.16 (1H, dd, *J*=19.1,6.2 Hz, H-2β), 1.99 (3H, dq, *J*=6.0, 1.5 Hz Me-4'), 1,98 (3H, dq, *J*=6.0, 1.5 Hz Me-4''), 1.93 (3H, dq, *J* = 14.7, 1.4 Hz, Me-5'), 1.86 (1H, s, H-5), 1.82 (dd,

$J = 8.1, 6.7$  Hz, Me-5”), 1.13 (3H,d, Me-15), 1.11 (3H, s, Me-13), 1.04 (3H, s, Me-12), 0.87 (3H, s, Me-14).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): (Figura 10)**  $\delta$  211.7 (C-1), 167.0 (C-1’), 166.7 (C-1’’) 140.4 (C-3’), 139.2 (C-3’’), 127.4 (C-2’), 126.9 (C-2’’), 74.2 (C-9), 71.5 (C-8), 71.5 (C-7) 52.7 (C-11), 46.2 (C-5), 45.5 (C-10), 44.4 (C-4), 41.8 (C-2), 35.5 (C-6), 27.3 (C-13), 26.8 (C-3), 20.7 (C-5’), 20.2 (C-5’’), 19.9 (C-14), 19.6 (C-15), 18.6 (C-12), 15.8 (C-4’), 15.8 (4’’).

### 7.2.2. DIONA 10.



En dos viales separados se pesaron 20 mg de **7** y 20 mg de  $\text{CrO}_3$  ambas disueltas en 1 mL AcOH cada una, se mezclaron y se dejaron reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente, se extrajo sobre hielo con AcOEt y se le realizaron dos lavados con  $\text{H}_2\text{O}$ , tres con una solución sobresaturada de  $\text{NaHCO}_3$  y dos con  $\text{H}_2\text{O}$  obteniéndose el crudo de reacción, el cual se purificó mediante una columna cromatográfica empacado en gel de sílice 230 - 400 mesh en una polaridad 9:1 hex/AcOEt obteniéndose 16 mg con un rto. del 80% de la diona **10**.

**Estado físico.** Sólido de aspecto polvoso color blanco p. f. 131-134 °C.

**FM:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_6$ .

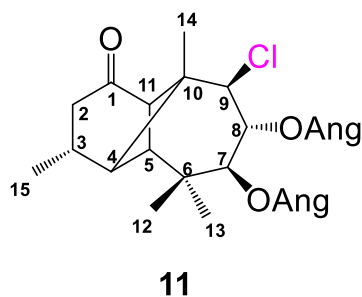
**PM:** 429 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): (Figura 11)**  $\delta$  6.15 (1H, qq,  $J = 6.6$  Hz, H-3’), 6.13 (1H, qq,  $J = 6.6$ , H-3’’) 5.93 (d,  $J = 3.8$  Hz, H-8), 5.61 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz, H-7),

2.75 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz, H-11), 2.67 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz, H-4), 2.61 (1H, dd,  $J = 8.4$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.51 (1H, m,  $J = 6.7$  Hz, H-3), 2.20 (1H, dd,  $J = 19.0, 6.0$  Hz, H-2 $\beta$ ), 1.99 (3H, dq,  $J = 6.0, 1.5$  Hz Me-4'), 1.98 (3H, dq,  $J = 6.0, 1.5$  Hz Me-4''), 1.96 (1H, s, H-5) 1.85 (3H, s, Me-5'), 1.85 (1H, s,  $J = 8.1, 6.7$  Hz, Me-5''), 1.36 (3H, s, Me-12), 1.20 (3H, d, Me-15), 1.13 (3H, s, Me-13), 1.00 (3H, s, Me-14).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): (Figura 12)  $\delta$ 210.2 (C-1) 203.9 (C-7), 166.5 (C-1'), 166.5 (1'') 140.3 (3'), 140.3 (3'') 127.1 (C-2'), 126.7 (C-2''), 74.4 (C-8), 74.3 (C-9) 54.2 (C-11), 46.2 (C-10), 45.6 (C-4), 45.5 (C-2) 44.5 (C-5), 41.5 (C-6), 27.1 (C-3), 24.7 (C-12), 22.9 (C-13), 20.4 (C-5') 20.3 (C-5'') 20.1 (C-14), 19.7 (C-15), 15.9 (C-4'), 15.7 (C-4').**

### 7.2.3. 9- *epi* CLORO-RASTEVIONA (11).



Se tomaron 500 mg **1** que se disolvieron en 3 mL de piridina y se le agregó 5 mL de  $\text{SOCl}_2$  la mezcla se dejó reaccionar durante 20 horas a temperatura ambiente, posteriormente se extrajo sobre hielo con 250 mL de AcOEt, se le realizaron cinco lavados con HCl al 10%, un lavado con  $\text{H}_2\text{O}$ , cinco lavados con una solución sobresaturada de  $\text{NaHCO}_3$  y finalmente dos lavados con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}$  anhidro, se concentró en rotavapor obteniendo el crudo de reacción el cual se purificó mediante columna cromatográfica empacada en gel de sílice de 230-400 mesh en el cual se obtuvo en las fracciones 31– 35 con una polaridad 9:1 hex/AcOEt el derivado 9-*epi*-clororasteviona (**11**).

**Estado físico:** Sólido de color transparente p.f. se descompone en 170 °C.

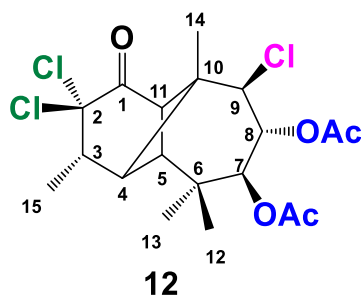
**FM:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Cl}$ .

**PM:** 448 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): (Figura 13)**  $\delta$  6.10 (1H, qq,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, H-3'), 6.08 (1H, qq,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, H-3''), 5.68 (1H, dd,  $J = 11.1, 8.9$  Hz, H-8), 5.13 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz, H-7), 4.12 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-9), 2.92 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz, H-11), 2.61 (1H, dd,  $J = 19.2, 8.5$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.45 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz, H-4), 2.35 (1H, dq,  $J = 13.1, 6.4$  Hz, H-3), 2.15 (1H, m, H-2 $\beta$ ), 1.98 (H, s,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, H-4'), 1.96 (H, s, H-4'') 1.85 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz, H-5), 1.83 (3H, d, H-5'), 1.81 (3H, d, H-5''), 1.17 (3H, s, Me-12), 1.16 (3H, s, Me-14), 1.13 (3H, d, Me-15), 0.92 (3H, s, Me-13).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): (Figura 14)**  $\delta$  210.3 (C=O, C-1), 166.2 (C-1), 166.0 (C-1'), 140.1 (C-3), 139.7 (C-3'), 127. (C-2), 127.3 (C-2'), 73.5 (C-8), 72.9 (C-7), 71.7 (C-9), 54.86 (C-11), 45.8 (C-5), 45.9 (C-10), 43.0 (C-4), 41.8 (C-2), 35.0 (C-6), 27.4 (Me-13), 26.8 (C-3), 21.9 (C-15), 20.4 (C-5), 20.3 (C-5'), 19.56 (s), 15.8 (C-5'), 15.8 (Me-14).

#### 7.2.4. DERIVADO TRICLORADO DIACETILADO 12.



A partir de 250 mg de **6** se disolvieron en 2 mL de piridina se le agregaron 0.8 mL. de  $\text{SOCl}_2$ . La mezcla anterior se dejó reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente, posteriormente se extrajo con AcOEt y se le realizaron tres lavados con HCl al 10 % , un lavado con  $\text{H}_2\text{O}$ , cuatro lavados con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y finalmente dos lavados con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó con

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor obteniéndose el crudo de reacción, posteriormente se realizó una purificación mediante una columna cromatográfica empacada en gel de sílice de 230-400 mesh obteniéndose en las fracciones de la 14-48 eluidas en una polaridad 9.5:0.5 hex/ AcOEt, obteniendo 134 mg con un rto. del 54% en forma de finos cristales blancos el derivado triclorado diacetilado. **12**.

**Estado físico:** Cristales en forma de agujas blancos, con p.f.183-184 °C.

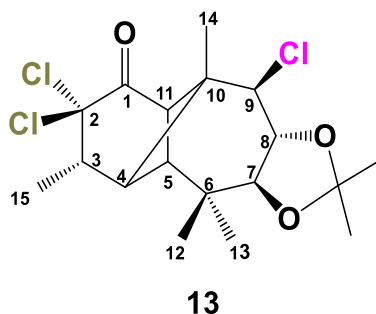
**FM:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>.

**PM:** 438 g/mol.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**(Figura 16) δ 5.46 (1H, dd, *J* = 10.7, 8.6 Hz, H-8), 4.96 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, H-7), 4.08 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-9), 3.29 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H-11), 3.01 (1H, m, *J* = 6.7 Hz, H-3), 2.65 (1H, s, H-5), 2.47 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H-4), 2.08 (3H, s, AcO-8), 2.07 (3H, s, AcO-7) 1.42 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.24 (3H, s, Me-14), 1.10 (3H,s, Me-12), 0.94 (3H, s, Me-13).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):**(Figura 17) δ 196.6 (C-1), 169.7 (AcO-7, C=O), 169.2 (AcO-8, C=O), 87.8 (C-2), 73.7 (C-8), 73.0 (C-7), 70.6 (C-9), 53.9 (C-11), 47.0 (C-10), 46.2 (C-3), 45.4 (C-5), 44.3 (C-4), 35.1 (C-6), 27.2 (Me-13), 23.4 (Me-14), 20.6 (Me-AcO-8), 20.6 (Me-AcO-7) 19.7 (Me-12), 15.7 (Me-15).

### 7.2.5. DERIVADO TRICLORADO DEL ACETÓNIDO 13.



Se pesaron 50 mg de acetónido **6** que se disolvieron en 1 mL de piridina se colocó sobre hielo y se le agregaron 6 gotas de  $\text{SOCl}_2$  y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h se extrajo sobre hielo con AcOEt y se le realizaron tres lavados de HCl al 10%, un lavado de  $\text{H}_2\text{O}$ , tres lavados con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y finalmente dos lavados de  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró la muestra en un rotavapor obteniéndose 52 mg con un rto. cuantitativo del triclorado del acetónido **13**.

**Estado físico:** Sólido de color blanco p.f. 114-116 °C.

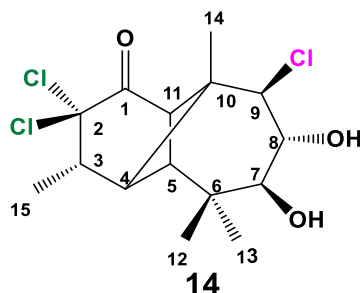
**FM:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Cl}_3$ .

**PM:** 394 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**(Figura 19)  $\delta$  4.01 (1H, dd,  $J = 9.0, 10.0$ , H-8), 3.95 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-7), 3.58 (1Hd,  $J = 10.0$  Hz, H-9), 3.21 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-11), 3.00 (1H, m,  $J = 6.9$  Hz, H3), 2.57 (1H, s, H-5), 2.37 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-4), 1.45 (6H, d,  $J = 4.4$  Hz, Me's-acetónido), 1.40 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, Me-15), 1.23 (3H, s, Me-14), 1.05 (3H, s, H-13), 1.00 (3H, s, H-12).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):**(Figura 20)  $\delta$  197,1 (C-1), 109.3 (C-cuaternario del acetónido), 80.4 (C-2), 80.3 (C-9), 80.0 (C-8), 69.4 (C-7), 54.6 (C-11), 47.0 (C-10), 46.1 (C-3), 46.1 (C-5), 45.0 (C-4), 27.3 (C-13), 27.0 (C- \*6), 26.9(C-\*10), 22.8 (C-14), 17.8 (C-12), 15.7 (C-15).

### 7.2.6. DIOL 14.



Se tomaron 30 mg del acetónido **6** y se trataron bajo las mismas condiciones para obtener **13**, se purificó mediante una pequeña columna empacada con gel de sílice 230-400 mesh de con la cual se obtuvo en las fracciones 3 y 4 fueron eluidas con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  12 mg con un rto, del 40 % del diol **14**.

**Estado físico:** sólido en forma de agujas transparente.

**FM:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Cl}_3$ .

**PM:** 354 g/mol.

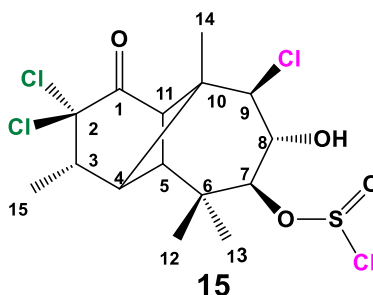
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): (Figura 23)**  $\delta$  3.96 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-9), 3.82 (1H, dd,  $J = 10.7, 8.4$  Hz, H-8), 3.42 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz, H-7), 3.12 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-11), 3.03 (H-OH) 2.98 (1H, m,  $J = 6.9, 5.4$  Hz, H-3), 2.92 (H-OH), 2.59 (1H, s, H-5), 2.30 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-4), 1.40 (3H, d, Me-15), 1.22 (3H, s, Me-13), 1.09 (3H, s, Me-14), 0.98 (3H, s, Me-12).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): (Figura 24)**  $\delta$  197.2 (C-1), 87.9 (C-2), 77.8 (C-9), 75.5 (C-8), 73.5 (C-7), 54.0 (C-11), 46.8 (C-3), 46.7 (C-5), 44.2 (C-4), 35.0 (C-6), 27.5 (Me-13), 23.4 (Me-14), 18.3 (Me-12), 15.7 (Me-15).

**Rayos X:**(Figura 26):  $\text{P}3_1$  (Sistema trigonal).

### 7.2.7. ÉSTER (15) Y CICLO ÉSTER 16.

Se disolvieron 250 mg de **2** en 2 mL de piridina se colocó en baño de hielo y se le adicionaron 0.5 mL de  $\text{SOCl}_2$ , y se dejó reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente, posteriormente se extrajo en hielo con AcOEt y se le realizaron cuatro lavados con HCl al 10%, uno de  $\text{H}_2\text{O}$ , cuatro con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y finalmente dos de  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró en rotavapor y una vez obtenido nuestro crudo de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica empacada en gel de sílice (230-400 Mesh) las fracciones fueron eluidas en 96:4 hex/AcOEt obteniéndose 23 mg con un rto. del 9.2% el compuesto **15**, en las fracciones de 14-16 el cual se presenta 112 mg con un rto. del 45%. El compuesto **16** en las fracciones de 19-28 el cual se obtienen como sólido blanco cristalino.



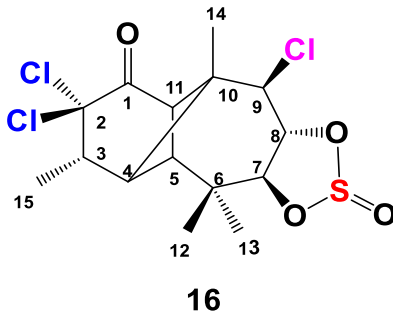
**Estado físico:** Sólido fino de color blanco. p.f. 164-168 °C.

**FM:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Cl}_4\text{S}$ .

**PM:** 436 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): (Figura 27 )  $\delta$  4.59 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz, H-7), 4.40 (1H, dd,  $J = 11.4, 9.2$  Hz, H-8), 4.22 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, H-7), 3.26 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-11), 3.01 (1H, m, H-3), 2.71 (1H, s, H-5), 2.32 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-4), 1.41 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, Me-15), 1.26 (3H, s, Me-14), 1.18 (3H, s, Me-13), 1.05 (3H, s, Me-12).**

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):**(Figura 28)  $\delta$  195.8 (C-1), 87.4 (C-2), 86.2 (C-8), 81.2 (C-7), 67.7 (C-9), 54.2 (s), 52.8 (C-11), 47.3 (C-10), 46.0 (C-3), 4.9 (C-5) 44.7 (C-4), 32.4 (C-6), 27.2 (C-13), 22.5 (C-14), 17.7 (C-12), 15.7 (C-15).



**Estado físico:** Finos cristales en forma de agujas blancas transparentes. p.f. 191-192 °C.

**FM:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{Cl}_3\text{S}$ .

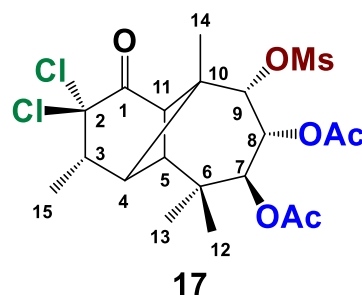
**PM:** 400 g/mol.

**RMN $^1\text{H}$  de ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**(Figura 30)  $\delta$  4.93 (1H, dd,  $J = 11.5, 9.2$  Hz, H-8), 4.06 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, H-7), 4.01 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz, H-9), 3.16 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-11), 3.03 (m,  $J = 6.8, 1.4$  Hz, H-3), 2.72 (1H, s, H-5), 2.42 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-4), 1.41 (3H, d, 5.5 Hz, Me-15), 1.28 (3H, s, Me-15), 1.14 (3H, s, Me-13), 1.12 (3H, s, Me-12).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):**(Figura 31)  $\delta$  196.1 (C-1), 87.5 (C-2), 87.4 (C-7) 81.5 (C-8), 65.6 (C-9), 54.2 (C-11), 47.2 (C-10), 46.0 (C-3), 45.9 (C-5), 44.9 (C-4), 32.5 (C-6), 27.4 (C-12), 22.7 (C-14), 18.0 (C-13), 15.7 (C-15).

**Rayos X:**(Figura 33):  $\text{P}2_12_12_1$  (Sistema ortorrómbico).

### 7.2.8. MESILADO 17



Se pesaron 500 mg de **8**, se disolvieron en 3 mL de piridina, se colocaron en baño de hielo y se le agregaron 15 gotas (0.75 mL aprox.) de cloruro de MsCl, se tapó, se dejó reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente, posteriormente se extrajo sobre hielo con 250 mL de AcOEt, realizando lavados con una solución acuosa de HCl al 10% y una solución sobresaturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el AcOEt en un rotavapor obteniendo el crudo de reacción. El cual fue separado mediante columna cromatográfica empacada con gel de sílice de 70-230 mesh obteniendo el derivado mesilado **17** en forma de finos cristales de color blanco en las fracciones 84- 104 eluidas con una polaridad 7:3 hex/AcOEt 191 mg con un rto. del 38%.

**Estado físico:** finos cristales blancos con un p.f. 229-230 °C.

**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>S.

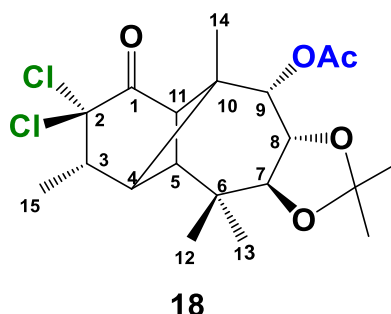
**PM:** 482 g/mol.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**(Figura 34) δ 5.30 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, H-7), 5.24 (1H, dd, *J* = 11.3, 2.6 Hz, H-8), 4.90 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H-9), 3.34 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H-11), 3.23 (3H, s, Me-MsO), 3.06 (1H, m, H-3), 2.66 (1H, s, H-5), 2.32 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H-4), 2.09 (3H, s, AcO-8), 2.08 (3H, s, H-AcO-7), 1.41 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.17 (3H,s, Me-14), 1.06 (3H,s, Me-12), 0.98 (3H, s, Me-13).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):** : (Figura 35) δ 196.0 (C-1), 170.0 (C=O,AcO), 169.4 (C=O, AcO) 87.6 (C-2), 83.5 (C-9), 70.3 (C.7), 68.9 (C-8), 51.3 (C-11), 46.9

(C.3), 45.8 (C-4), 45.9(C-6), .45.8 (C-5), 34.9 (C-Me Ms), 26.6 (C-13), 21.2 (C-14), 20.7 (Me-AcO), 20.7 (Me-AcO) 19.6 (C-12), 15.7 (C-15).

### 7.2.9. ACETÓNIDO ACETILADO 18.



Se disolvieron 300 mg de **6** en 2 mL de piridina se colocó sobre baño de hielo y se le agregaron 2 mL de Ac<sub>2</sub>O, se dejó reaccionar durante 3 h en baño de vapor, posteriormente se extrajo en hielo con AcOEt y se le realizaron cuatro lavados con HCl, uno de H<sub>2</sub>O, cuatro lavados con una solución sobresaturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos de H<sub>2</sub>O, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se separó mediante columna cromatográfica empacada en gel de sílice de 230-400 mesh obteniéndose 156 mg con un rto. del 47% de un compuesto cristalino en las fracciones de 28 a 38 eluidas en 9.3:0.7 hex/ AcOEt, los cristales adecuados se recrystalizaron en 6.5:3:0.5 hex/acetona/MeOH mediante evaporación lenta para su difracción por rayos X.

**Estado físico:** cristales finos p.f. 193-194 °C.

**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>.

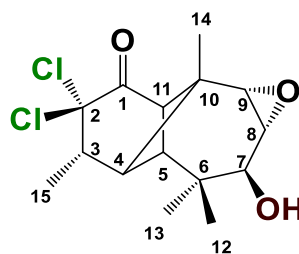
**PM:** 418 g/mol.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**(Figura 36) δ 5.37 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-9), 4.00 (1H, dd, *J* = 10.3, 3.5 Hz, H-8), 3.90 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, H-7), 3.37 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H-11), 3.04 (1H, m, H-3), 2.57 (1H, s, H-5), 2.25 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H-4), 2.15 (3H, s, Me-AcO), 1.38 (6H, d, Me-Acetonido), 1.36 (3H, d, Me-15), 1.08 (3H, s, *J* = 7.5 Hz, Me-13), 1.01 (3H, s, Me-14), 0.97 (3H, s, Me-12).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):** : (Figura 37 )  $\delta$  197.3 (C-1), 170.3 (C=O-Ac), 109.5 (C-Acetónido), 88.0 (C-2), 78.1 (C-7), 74.4 (C-8), 72.0 (C-9), 52.1 (C-11), 46.7 (C-10), 46.5 (C-4), 46.4 (C-5) 46.1 (C-3), 32.6 (C-6), 27.3 (C-13), 27.0 (C-MeActo), 26.6 (Me-Ac), 21.6 (C-12), 20.8 (Me-Ac), 18.0 (C-14), 15.7 (C-15).

**Rayos X:**(Figura 38):  $P2_12_12_1$  (Sistema ortorrómbico).

### 7.2.10. EPÓXIDO 19



**19**

Una vez obtenido el derivado triclorado diacetilado (**9**) se tomaron 100 mg y se le agregaron unas gotas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para disolver y 16 mL de MeOH frio y posteriormente se le agregaron 100 mg de KOH, disueltos en 4 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente y en agitación, una vez transcurrido el tiempo se extrajo sobre hielo y con AcOEt y se le realizaron 4 lavados con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor.

**Estado físico:** sólido blanco tendiente a cristalizar. p.f. 135-136 °C.

**FM:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Cl}_2$ .

**PM:** 318 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**(Figura 39)  $\delta$  3.76 (1H, s, H-7), 3.13 (1-H, dd,  $J = 4.5, 3.6$  Hz, H-8), 3.03 (1H, d, H-9), 3.00 (1H, dq, H-3), 2.97 (1H, d, H-11), 2.61 (1H, s, H-5), 2.28 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-4), 1.40 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, Me-15), 1.17 (3H, s, Me-14), 1.04 (3H, s, H-13 o 12), 1.02 (3H, s, H- 12 o 13).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): (Figura 40 )  $\delta$  197.3 (C-1), 87.8 (C-2), 74.7 (C-7), 61.4 (C-9), 60.7 (C-8), 50.8 (C-11), 47.4 (C-4), 45.8 (C-5), 44.90 (C-3), 44.9 (C-\*6), 38.9 (C-10), 28.5 (Me-\*12), 20.7 (Me-14), 19.0 (Me-\*13), 15.5 (Me-15).**

**Rayos X:(Figura 41)  $P2_12_12_1$  (Sistema ortorrómbico).**

## 8. REFERENCIAS.

1. Public Health impact of Pesticides Used in Agriculture. Ginebra: **1990**.
2. J. A. Arias Verdes, D. Rojas Companioni, G. Dierkmeier Corcuela Organoclorados Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Metepec, México **1990**.
3. Brouwera et al., 1995; Frank, 2000; Gyalpo et al., **2012**.
4. C Baird,. química ambiental (2ª ed.). Barcelona, España: Reverte s.a. **2004**.
5. F. Castillo Rodriguez, M. D. Roldan Ruiz, F Blasco Plá,. Biotecnología ambiental (2a ed.). Madrid, España: tebar. **2005**.
6. R. Mioso, F. Natural products chemistry applied to aquaculture: an interdisciplinary review. In: química nova, 3rd ed. São Paulo, pp.3-5. **2014**.
7. G. Gribble, In halogenuros organicos (1st ed., pp. 80-85). ciencia e investigacion: American Scientist Magazine **2005**.
8. C. E Müller, Epibatidin - ein nicotinartiges, analgetisch wirksames Alkaloid aus Pfeilgiftfröschen. Pharmazie in Unserer Zeit, 25(2), 85–92, **1996**.
9. Watanabe, K., Umeda, K., Kurita, Y., Takayama, C., & Miyakado, M. Two insecticidal monoterpenes, telfairine and aplysiaterpenoid A, from the red alga *Plocamium telfairiae*: Structure elucidation, biological activity, and molecular topographical consideration by a semiempirical molecular orbital study. Pesticide Biochemistry and Physiology, 37(3), 275–286, **1990**.
10. Kim, J.-Y., Yoon, M.-Y., Cha, M.-R., Hwang, J.-H., Park, E., Choi, S.-U. Y.-I Hwang. Methanolic Extracts of *Plocamium telfairiae* Induce Cytotoxicity and Caspase-Dependent Apoptosis in HT-29 Human Colon Carcinoma Cells. Journal of Medicinal Food, 10(4), 587–593, **2007**.
11. K Watanabe, M Miyakado, N. Ohno, A. Okada, K. Yanagi, & K. Moriguchi. A polyhalogenated insecticidal monoterpene from the red alga, *Plocamium telfairiae*. Phytochemistry, 28(1), 77–78, **1989**,
12. A. Llopiz compounds from cyanobacteria and microalgae: properties and potential applications in biomedicine, Latin American Journal of Biotechnology and Life Sciences Máster en Biotecnología Mención Investigación de nuevos productos. Quito, Ecuador **2016**.
13. S. Dasari P. B. Tchounwou, “Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action” European Journal of Pharmacology, Volume 740, 364-378, 5 October **2014**.
14. D. U Tamayo-Chuc, & A. G Garza-González,. Papel de CYP2B6 y ALDH1A1 en la resistencia farmacológica del meduloblastoma a ciclofosfamida. Gaceta Mexicana de Oncología, 14(1), 46–52, **2015**.
15. R.Y Rojas Juan. Uso de benzodiazepinas y riesgo de demencia: una revisión sistemática de la literatura. Universidad del Rosario, Colombia; **2013**.
16. G. M Brenner., C. W Stenens. Farmacología Básica 5º edición, Elsevier, 213-219, **2014**.

17. Morrison y R. N. Boyd, "Química Orgánica", 5ª edición, Fondo Educativo Interamericano. pág. 173-203, 235-243. New York, N.Y. **1976**.
18. J. M cMurry, "Química Orgánica". Octava edición, 718 359- 377. **2012**.
19. W. LEROY Química orgánica. Volumen 1 Séptima edición PEARSON EDUCACIÓN, México, ISBN: 978-607-32-0790-4 Área: Ciencias. páginas: 744, **2011**.
20. E. Juaristi "Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional"
21. J. L Villaseñor Ríos y F. J. Espinosa García, Catálogo de malezas de México. Universidad Nacional Autónoma de México Consejo Nacional Fitosanitario. Fondo de Cultura Económica. México, D.F. **1998**.
22. Bueno, Antonio. 2002. Antonio José Cavanilles (1745-1804). La pasión por la Ciencia. Madrid: Fundación Jorge Juan González Bueno, Antonio. Tres botánicos de la ilustración. Gómez Ortega, Cavanilles y Zea. Madrid: Nivola. **2002**.
23. E. Laguna Lumbreras. Sobre los géneros de plantas descritos por Cavanilles. En Flora Montiberica, vol. 28, p. 3-22. **2004**
24. M. Sanz, Gonzalo y Laguna Lumbreras. Especies de la flora valenciana descritas por Cavanilles. Flora Montiberica, 28, 23-28. **2004**
25. L. U. Román, R. E. del Río, J. D. Hernández, P. Joseph-Nathan, V. Zabel y W. H. Watson. "Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus Stevia". Tetrahedron, 37, 2769. **1981**.
26. Del Río Torres R. E. Química y Estereoestructura de rasteviona, sesquiterpeno aislado de Stevia serrata Cav. y de Stevia rhombifolia HBK. U.M.S.N.H., **1981**.
27. E. Sánchez Arreola, C. M. Cerda-García-Rojas, P. Joseph-Nathan, L. U. Román y J. D. Hernández. "Longipinene Derivatives from Stevia serrata". Phytochemistry, 39, 853. **1995**.
28. C. Ruiz Ferrer. "Derivados Clorados de Rasteviona y Análogos". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2013**.
29. Ruiz Ferrer C. Derivados Halogenados de Sesquiterpenos Provenientes de Steviae. Tesis de maestría. UMSNH. **2015**.
30. N. García Ayala. "9-Cloro derivados del Longipineno y Análisis de Sesquiterpenos de Stevia connata mediante HPLC". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1996**.
31. C. G. Pérez Tirado "Oxidación del 7,8-Acetónido de la 2,2'-Dicloro Longipinatriolona Obtenida a Partir De Rasteviona", Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2018**.
32. D.B Sanchez Prieto. Síntesis de un Moreliano Clorado a través de dos rutas alternas partiendo de Rasteviona". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2018**.