



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

DERIVADOS HALOGENADOS DE SESQUITERPENOS PROVENIENTES DE
STEVIAE

TESIS

Que presenta:

Q.F.B. CECILIA RUIZ FERRER

Para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

Asesores:

D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

D.C. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN

Morelia, Michoacán.

Octubre de 2015

AGRADECIMIENTOS:

Al Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por permitirme desarrollar el presente proyecto en sus instalaciones, particularmente en el Laboratorio de Química de Productos Naturales, y por brindarme la formación académica en sus aulas.

A la DC. Luisa Urania Román Marín, por brindarme la oportunidad de desarrollar uno de sus valiosos proyectos y por conducirme siempre con acierto y experiencia en el desarrollo del mismo. Le agradezco profundamente su paciencia y todo lo que gracias a usted he aprendido. Le admiro profundamente por su calidad humana y académica, por su manera objetiva, ordenada y disciplinada de enseñarme a trabajar, y atesoro valiosamente cada consejo que me han brindado.

Al D.C. Juan Diego Hernández Hernández, por despertar mi gusto por la química, particularmente la química de productos naturales; por su invitación, hace 7 años, a trabajar en su laboratorio y por permitirme con ello aprender y adquirir tan valiosas habilidades. Por conducirme con tanta iniciativa e ímpetu en el desarrollo de este trabajo. Por toda la confianza que me ha manifestado y por todo su apoyo y respaldo en el transcurso de todo este valioso tiempo.

Al D.C. Carlos Martín Cerda García Rojas, por su apoyo en los datos de análisis, obtenidos por su equipo de trabajo, que han sido cruciales para desarrollar este proyecto. Por aconsejarme de manera tan paciente y acertada en el mejoramiento de mi trabajo y la revisión del mismo. Le agradezco toda la atención siempre tan amable y el valioso tiempo que me ha brindado.

A la D.C. Judith Aviña Verduzco y la Dra. Rosa Elva Norma del Río Torres, por su importante contribución para la revisión este proyecto, por sus correcciones, observaciones y consejos que me permitieron mejorar mi trabajo, y por todas las enseñanzas que me transmitieron en clases.

A la M.C. Concepción Armenta Salinas y el Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos, por su valioso trabajo y apoyo en la adquisición de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de 400 y 101 MHz en el IIQB-UMSNH.

Al grupo de trabajo del Dr. Carlos Martín Cerda García Rojas y el Dr. Pedro Joseph Nathan, del Departamento de Química del CINVESTAV-IPN, México, D.F.:

-A la auxiliar de investigación Q.F.B. Angelina Hernández Barragán, por su valioso trabajo y apoyo en el análisis y obtención de datos de Difracción de Rayos X. Le agradezco

enormemente el trato tan amable con que me recibía y ayudaba siempre, por resolver todas mis dudas y por despertar en mí tanta confianza y aprecio hacia su persona.

-A las auxiliares de investigación Q.F.B. Elvia Celina Álvarez Cisneros y Q.F.B. Yolanda Mora Pérez, por su apoyo en la obtención de datos de Resonancia Magnética Nuclear de 300 y 75 MHz.

-A la auxiliar de investigación Q.F.B. Verónica Reyes Olivares, por su apoyo en la obtención de los datos Rotación Óptica y espectros de Infrarrojo y Ultravioleta.

-A la auxiliar de Investigación Q.F.B. Nadia Azucena Pérez Rojas, por la obtención de espectros de Masa y cromatogramas.

A la secretaria académica Rocío Nepita, por su apoyo siempre ágil y eficiente en todos los trámites que se requirieron, por su trato siempre cordial y amable.

A los auxiliares de investigación M.C. Gerardo Morán López y Q.F.B. Isaías Tapia Quintero, por compartirme conocimientos de su enorme experiencia en el laboratorio, por todo su apoyo experimental y personal, y por su valiosa amistad y consejos de vida que me han brindado.

A mis compañeros y amigos de laboratorio Antonio, Ángel, Yazmín, Karen, Alejandra del Carmen, Belén y Luis, por brindarme su valiosa amistad y compañía, por todo el apoyo y el afecto que he encontrado en ustedes y por hacer del laboratorio y los congresos algo mucho más divertido, inolvidable y ameno. Gracias por su paciencia conmigo, en las buenas y en las malas. Los quiero mucho. A mi compañero y gran amigo M.C. Julio César Ontiveros Rodríguez, por todas sus enseñanzas y consejos, por toda la ayuda que me brindó en el laboratorio, pero sobretodo, por su amistad única y valiosa, y por cada momento tan agradable y divertido. Te quiero mucho primazo.

A mis compañeros de generación Antonio, Juan Carlos, Mayra, Salvador y Héctor, por su compañía y tantos momentos tan especiales que compartimos y por haber encontrado en ustedes una amistad tan valiosa.

A mi mamá y mis hermanos Zeny, Rosario, José y Cruz, porque sin su apoyo incondicional y sacrificios, no habría podido ser quien soy ni lograr lo que he logrado. Gracias por su cariño y su paciencia. Los quiero mucho.

A Iván Salgado, por su apoyo incondicional y su amor, por su enorme paciencia y por apoyar mis decisiones en todo. Por ser mi confidente, mi mejor amigo y mi cómplice y por alentarme siempre a lograr mis metas. Muchas gracias amor.



Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT**, por el apoyo otorgado con la beca No. 295400, 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 período de septiembre de 2013 a agosto de 2015.



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 del Balsas y del Papaloapan” y “Fitoquímica de plantas vasculares (*Asteraceae*, *Burseraceae*, etc.) mexicanas”.

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 dirección del D.C. Juan Diego Hernández Hernández y la D.C. Luisa Urania Román Marín dentro del programa de Posgrado en Ciencias Químicas, con apoyo económico de la beca No. 295400 de inversión en el conocimiento otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y con apoyo de los proyectos “Estudio químico y espectroscópico de *Burseraceae* y *Astereceae* de las cuencas del Balsas y del Papaloapan” y “Fitoquímica de plantas vasculares (*Asteraceae*, *Burseraceae*, etc.) mexicanas” otorgado por la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo se presentaron en los siguientes eventos académicos:

1. **“Reactividad de la diclorolongipinatriolona”**. Luisa U. Román-Marín, Juan D. Hernández-Hernández, Cecilia Ruiz-Ferrer. Trabajo oral presentado en la 10ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales “Dr. Leovigildo Quijano”, celebrada del 21 al 24 de mayo del 2014 en Mérida, Yucatán. *Rev. Latinoamer. Quím.* 42, (Suplemento especial), **2014**, resumen No. 4-QSE.
2. **“Determinación de la configuración de un hemiacetal acetal derivado de rasteviona”**. Juan D. Hernández-Hernández, Luisa U. Román-Marín, Cecilia Ruiz-Ferrer. Trabajo oral presentado en 49º Congreso Mexicano de Química y 33º Congreso Mexicano de Educación Química, que se llevó a cabo del 17 al 21 de septiembre del 2014 en Mérida, Yucatán. *Bol. Soc. Quím. Méx., Vol. 8 (Número especial)*, **2014**, resumen No. QPNT-P7-O.
3. **“Cuestión de orden”**. Cecilia Ruiz-Ferrer. Obtención del *segundo lugar* en el **1^{er} Concurso de Fotografía**, en el marco del Aniversario del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la UMSNH, que se llevó a cabo el 4 de septiembre del **2014**.
4. **“Simplificación de espectros de RMN-¹H por halogenación de compuestos sesquiterpénicos de tipo longipinano”**. Cecilia Ruiz-Ferrer, Dra. Luisa Urania Román-Marín, Dr. Juan Diego Hernández-Hernández, Dr. Carlos Martín Cerda-García Rojas. Trabajo oral presentado en el II Simposio de Resonancia Magnética Nuclear del Posgrado en Química, que se llevó a cabo en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, México, D.F. del 19 al 20 de enero de **2015**.
5. **“Reactividad de hemiacetal acetales frente a condiciones de acetalización y esterificación”**. Trabajo en modalidad de cartel presentado en la 11ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales “Dr. Manuel Jiménez Estrada”, que se llevó a cabo en San Carlos, Sonora del 20 al 22 de mayo de 2015. Obtención del *primer lugar a nivel Maestría*, en el **Concurso Estudiantil de Carteles**, en el marco de dicho evento. *Rev. Latinoamer. Quím.* 43, (Suplemento especial), **2015**, resumen No. QSE-MA176.



PCQ
Semana del Posgrado 2014
Posgrado en Ciencias Químicas
IIQB-UMSNH

El Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Otorga el presente reconocimiento a:

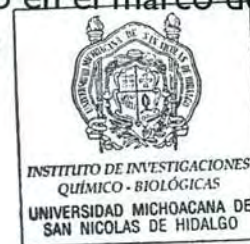
Cecilia Ruiz Ferrer

Por haber obtenido el **SEGUNDO LUGAR** en el “Ier Concurso de Fotografía Científica”, con la fotografía titulada: “Cuestión de orden”, realizado en el marco del Aniversario del Posgrado en Ciencias Químicas

Morelia, Michoacán, a 5 de Septiembre de 2014

Dra. Yliana López Castro
Coordinadora de la MCQ

Dr. Homero Reyes de la Cruz
Director del Instituto del IIQB



Dra. J. Betzabe González Campos
Coordinadora del DCQ



Amipronat

Asociación Mexicana de Investigación
en Productos Naturales, A.C.

otorga a:

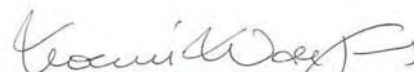
Cecilia Ruiz Ferrer

PRIMER LUGAR NIVEL MAESTRÍA

En el Concurso Estudiantil de Trabajos Presentados en Cartel
Durante la 11ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales
Del 20 al 22 de Mayo de 2015, en San Carlos Sonora, México.

Por el trabajo

REACTIVIDAD DE HEMIACETAL ACETALES FRENTE A CONDICIONES DE ACETALIZACIÓN Y ESTERIFICACIÓN


Dra. Noemí H. Waksman Minsky
Presidenta

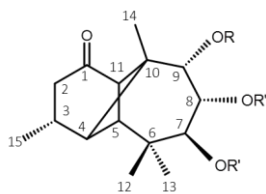
ÍNDICE

I	RESUMEN DE ESTRUCTURAS	i
II	ÍNDICE DE ESQUEMAS	iii
III	ÍNDICE DE FIGURAS	v
IV	SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	viii
V	RESUMEN	x
VI	ABSTRACT	xi
1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Sesquiterpenos aislados de <i>Steviae</i> .	1
1.2.	Derivados halogenados de interés.	2
1.3.	Hipoclorito de sodio como agente clorante.	5
1.4.	Cloración alfa de cetonas.	5
1.5.	Reactividad de dioles vecinales con HIO_4 .	6
1.6.	Formación de acetales y hemiacetales.	7
2.	ANTECEDENTES	9
2.1.	Reactividad de los grupos funcionales de la rasteviona (1).	9
2.2.	Reacciones de transposición de la rasteviona (1) y derivados.	14
2.3.	Derivados alfa halogenados de la rasteviona (1).	14
3.	JUSTIFICACIÓN	16
4.	OBJETIVOS	16
4.1.	Objetivo general.	16
4.2.	Objetivos específicos.	16
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
5.1.	Obtención de la longipinatriolona 11 .	17
5.2.	Obtención de la dicloro longipinatriolona 34 .	19

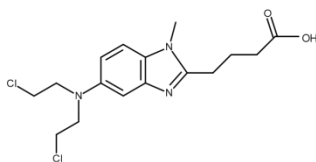
5.3.	Acetilación de la dicloro longipinatriolona 34 .	21
5.4.	TRATAMIENTO CON HIO ₄ .	23
5.4.1.	Obtención del hemiacetal acetal 15 .	23
5.4.2.	Obtención del dicloro hemiacetal acetal 37 .	26
5.5.	TRATAMIENTO OXIDATIVO CON CrO ₃	28
5.5.1.	Obtención de la acetal lactona 20 .	28
5.5.2.	Obtención de la dicloro acetal lactona 38 .	31
5.6.	ESTERIFICACIONES	33
5.6.1.	Obtención del acetato de hemiacetal acetal 16 .	33
5.6.2.	Obtención del dicloro acetato de hemiacetal acetal 39 .	35
5.6.2.1.	Obtención del dicloro acetato derivado 39 en una sola etapa.	39
5.6.3.	Obtención del benzoato de hemiacetal acetal 17 .	40
5.6.3.1.	Obtención del benzoato derivado 17 en una sola etapa.	42
5.6.4.	Obtención del dicloro benzoato de hemiacetal acetal 40 .	43
5.6.5.	Obtención del <i>p</i> -nitrobenzoato de hemiacetal acetal 41 .	46
5.6.6.	Obtención del dicloro <i>p</i> -nitrobenzoato de hemiacetal acetal 42 .	48
5.6.7.	Obtención del cinamato de hemiacetal acetal 43 .	50
5.6.8.	Obtención del dicloro cinamato de hemiacetal acetal 44 .	52
5.7.	ACETALIZACIONES	55
5.7.1.	Obtención de los acetales metílicos derivados 18 y 45 .	55
5.7.2.	Obtención de los dicloro acetales metílicos derivados 46 y 47 .	59
5.7.3.	Obtención del acetal isopropílico derivado 19 .	66
5.7.4.	Obtención del dicloro acetal isopropílico derivado 48 .	68
6.	CONCLUSIONES	70

7. PARTE EXPERIMENTAL	74
7.1. Obtención de la rasteviona (1) .	75
7.2. Obtención de la longipinatriolona 11 .	76
7.3. Obtención de la dicloro longipinatriolona 34 .	77
7.4. Obtención del derivado acetilado 36 .	78
7.5. Obtención del hemiacetal acetal 15 .	79
7.6. Obtención del dicloro hemiacetal acetal 37 .	80
7.7. Obtención de la acetal lactona 20 .	81
7.8. Obtención de la dicloro acetal lactona 38 .	82
7.9. Obtención del derivado acetilado 16 .	83
7.10. Obtención del derivado dicloro acetilado 39 .	84
7.11. Obtención del derivado benzoilado 17 .	85
7.12. Obtención del derivado dicloro benzoilado 40 .	86
7.13. Obtención del derivado <i>p</i> -nitrobenzoilado 41 .	88
7.14. Obtención del derivado dicloro <i>p</i> -nitrobenzoilado 42 .	89
7.15. Obtención del derivado cinamoilado 43 .	90
7.16. Obtención del derivado dicloro cinamoilado 44 .	91
7.17. Obtención del acetal metílico alfa 18 .	93
7.18. Obtención del acetal metílico beta 45 .	94
7.19. Obtención del dicloro acetal metílico alfa 46 .	95
7.20. Obtención del dicloro acetal metílico beta 47 .	96
7.21. Obtención del acetal isopropílico 19 .	97
7.22. Obtención del dicloro acetal isopropílico 48 .	98
8. REFERENCIAS	100

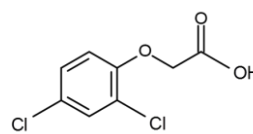
I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS



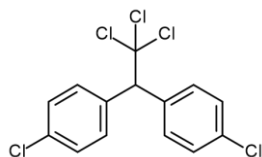
1. R=H, R'=Ang.
 11. R=R'=H.
 12. R=R'=Ac.
 13. R=H, R'=Ac.
 14. R=Ac, R'=Ang.
 23. R=Ms, R'=Ang.
 24. R=Ts, R'=Ang.
 27. R=Ms, R'=Ac.



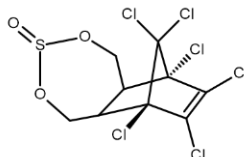
2



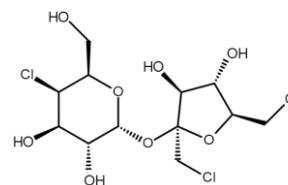
3



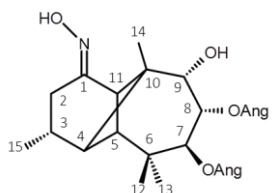
4



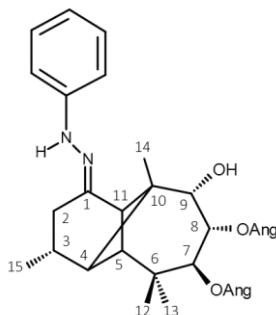
5



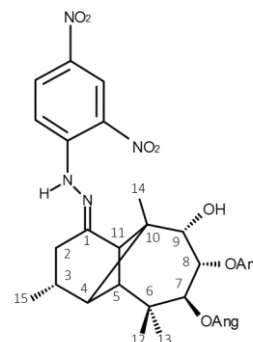
6



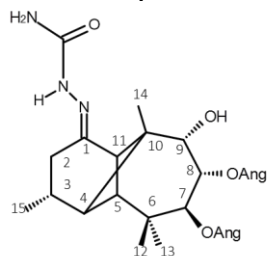
7



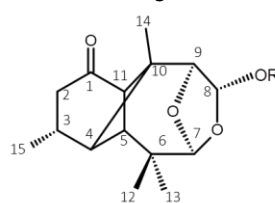
8



9

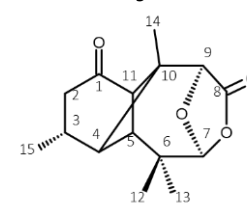


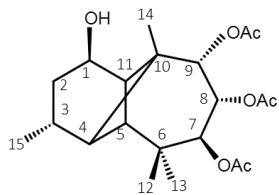
10



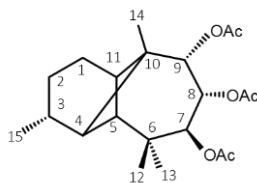
15. R=H.
 16. R=Ac.
 17. R=Bz.
 18. R=Me.
 19. R=*i*-Pr.
 41. R=*p*-NO₂Bz.
 43. R=Cin

20

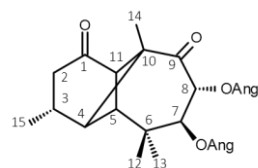




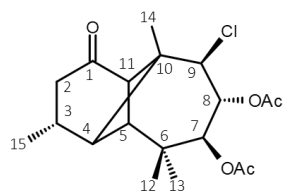
21



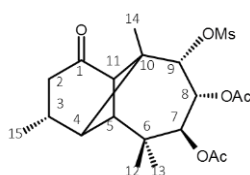
22



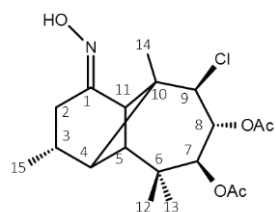
25



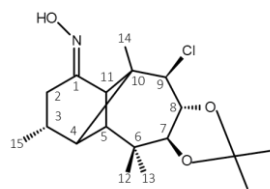
26



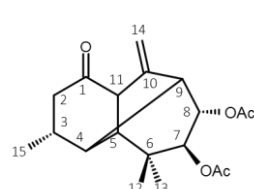
27



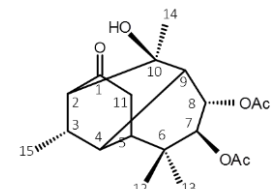
28



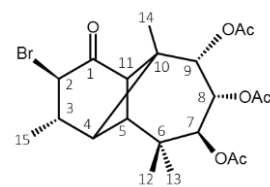
29



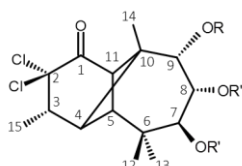
30



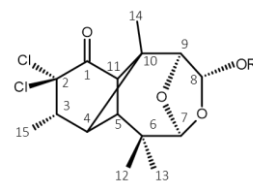
31



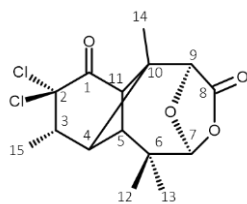
32



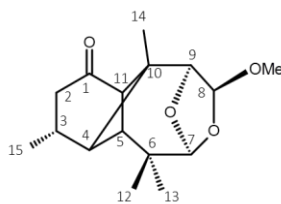
33. R=H, R'=Ang.
 34. R=R'=H.
 35. R=R'=Ac.
 36. R=H, R'=Ac.



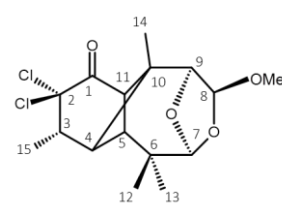
37. R=H.
 39. R=Ac.
 40. R=Bz.
 42. R=*p*-NO₂Bz.
 44. R=Cin.
 46. R=Me.
 48. R=*i*-Pr.



38



45



47

II. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de la sucralosa.	4
Esquema 2. Halogenación α al carbonilo vía enolato.	6
Esquema 3. Ruptura oxidativa de dioles vecinales con HIO_4 .	7
Esquema 4. Formación de acetales y hemiacetales.	7
Esquema 5. Mecanismo de formación de acetales y de hemiacetales.	8
Esquema 6. Mecanismo de la formación del hemiacetal acetal 15 .	10
Esquema 7. Obtención de la longipinatriolona 11 .	16
Esquema 8. Obtención de la dicloro longipinatriolona 34 .	18
Esquema 9. Acetilación selectiva de la dicloro longipinatriolona 34 .	20
Esquema 10. Obtención del hemiacetal acetal 15 con HIO_4 .	22
Esquema 11. Obtención del dicloro hemiacetal acetal 37 .	25
Esquema 12. Obtención de la acetal lactona 20 .	27
Esquema 13. Obtención de la dicloro acetal lactona 38 .	29
Esquema 14. Obtención del acetato de hemiacetal acetal 16 .	31
Esquema 15. Obtención del dicloro acetato derivado 39 .	33
Esquema 16. Obtención del dicloro acetato derivado 39 en una sola etapa.	37
Esquema 17. Obtención del benzoato derivado 17 .	38
Esquema 18. Obtención del benzoato derivado 17 en una sola etapa.	40
Esquema 19. Obtención del dicloro benzoato derivado 40 .	41
Esquema 20. Obtención del $p\text{-NO}_2$ benzoato derivado 41 .	44
Esquema 21. Obtención del dicloro $p\text{-NO}_2$ benzoato derivado 42 .	46

Esquema 22. Obtención del cinamato derivado 43.	48
Esquema 23. Obtención del dicloro cinamato derivado 44.	50
Esquema 24. Obtención de los acetales metílicos derivados 18 y 45.	53
Esquema 25. Obtención de los dicloro acetales metílicos derivados 46 y 47.	58
Esquema 26. Obtención del acetal isopropílico derivado 19.	64
Esquema 27. Obtención del dicloro acetal isopropílico derivado 48.	66

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Stevia serrata</i> Cav.	1
Figura 2a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de la longipinatriolona 11 .	17
Figura 2b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz de la longipinatriolona 11 .	17
Figura 3a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de la dicloro longipinatriolona 34 .	19
Figura 3b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz de la dicloro longipinatriolona 34 .	19
Figura 4a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del dicloro diacetato derivado 36 .	21
Figura 4b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del dicloro diacetato derivado 36 .	21
Figura 5a. Espectro de RMN- ¹ H a 300 MHz del hemiacetal acetal 15 .	23
Figura 5b. Espectro de RMN- ¹³ C a 75 MHz del hemiacetal acetal 15 .	23
Figura 5c. Espectro COSY del hemiacetal acetal 15 .	24
Figura 5d. Espectro NOESY del hemiacetal acetal 15 .	24
Figura 6a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del dicloro hemiacetal acetal 37 .	26
Figura 6b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del dicloro hemiacetal acetal 37 .	26
Figura 6c. Espectro de masa del dicloro hemiacetal acetal 37 .	28
Figura 7a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de la acetal lactona 20 .	29
Figura 7b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz de la acetal lactona 20 .	29
Figura 8a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz de la dicloro acetal lactona 38 .	30
Figura 8b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz de la dicloro acetal lactona 38 .	30
Figura 9a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del acetato de hemiacetal acetal 16 .	32
Figura 9b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del acetato de hemiacetal acetal 16 .	32
Figura 10a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del dicloro acetato derivado 39 .	34

Figura 10b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del dicloro acetato derivado 39 .	34
Figura 10c. Espectro NOESY del dicloro acetato derivado 39 .	35
Figura 10d. Cristales del dicloro acetato derivado 39 .	36
Figura 10e. Estructura obtenida por difracción de rayos X del dicloro acetato derivado 39 .	36
Figura 10f. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del crudo de reacción de la obtención de 39 en una sola etapa.	37
Figura 11a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del benzoato derivado 17 .	39
Figura 11b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del benzoato derivado 17 .	39
Figura 11c. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del crudo de reacción de la obtención de 17 en una sola etapa.	40
Figura 12a. Espectro de RMN- ¹ H a 300 MHz del dicloro benzoato derivado 40 .	42
Figura 12b. Espectro de RMN- ¹³ C a 75 MHz del dicloro benzoato derivado 40 .	42
Figura 12c. Espectro de masa del dicloro benzoato derivado 40 .	43
Figura 13a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del <i>p</i> -NO ₂ benzoato derivado 41 .	45
Figura 13b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del <i>p</i> -NO ₂ benzoato derivado 41 .	45
Figura 14a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del dicloro <i>p</i> -NO ₂ benzoato derivado 42 .	47
Figura 14b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del dicloro <i>p</i> -NO ₂ benzoato derivado 42 .	47
Figura 15a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del cinamato derivado 43 .	49
Figura 15b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del cinamato derivado 43 .	49
Figura 16a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del dicloro cinamato derivado 44 .	51
Figura 16b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del dicloro cinamato derivado 44 .	51
Figura 16c. Espectro HETCOR del dicloro cinamato derivado 44 .	52
Figura 16d. Espectro NOESY del dicloro cinamato derivado 44 .	52
Figura 17a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del acetal metílico derivado alfa 18 .	54

Figura 17b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del acetal metílico derivado alfa 18 .	55
Figura 17c. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del acetal metílico derivado beta 45 .	56
Figura 17d. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del acetal metílico derivado beta 45 .	56
Figura 17e. Espectro COSY del acetal metílico derivado beta 45 .	57
Figura 18a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del dicloro acetal metílico derivado alfa 46 .	59
Figura 18b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del dicloro acetal metílico derivado alfa 46 .	59
Figura 18c. Cristales del dicloro acetal metílico derivado alfa 46 .	60
Figura 18d. Estructura obtenida por difracción de rayos X del dicloro acetal metílico derivado alfa 46 .	60
Figura 18e. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del dicloro acetal metílico derivado beta 47 .	61
Figura 18f. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del dicloro acetal metílico derivado beta 47 .	62
Figura 18g. Cristales del dicloro acetal metílico derivado beta 47 .	62
Figura 18h. Estructura obtenida por difracción de rayos X del dicloro acetal metílico derivado beta 47 .	63
Figura 19a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del acetal isopropílico derivado 19 .	65
Figura 19b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del acetal isopropílico derivado 19 .	65
Figura 20a. Espectro de RMN- ¹ H a 400 MHz del dicloro acetal isopropílico derivado 48 .	67
Figura 20b. Espectro de RMN- ¹³ C a 101 MHz del dicloro acetal isopropílico derivado 48 .	67

IV. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

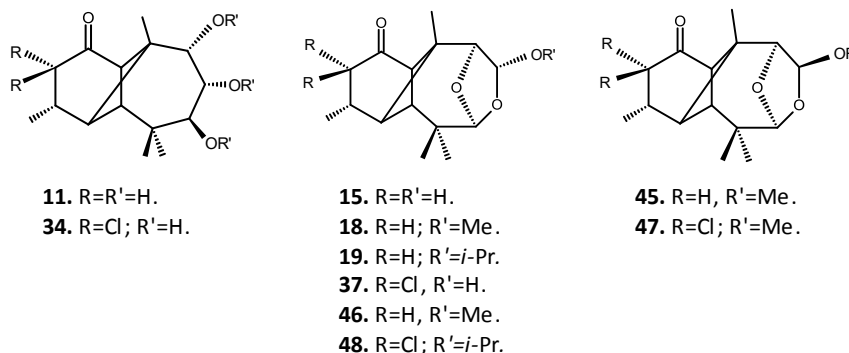
$[\alpha]_{589}$	Rotación específica medida en lámpara de sodio a 589 nm (línea D).
$[\alpha]_{578}$	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 578 nm.
$[\alpha]_{546}$	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 546 nm.
$[\alpha]_{436}$	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 436 nm.
$[\alpha]_{365}$	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 365 nm.
°C	Grados Celsius.
Ac	Grupo acetilo.
Ac ₂ O	Anhídrido acético.
AcOEt	Acetato de etilo.
AcOH	Ácido acético.
Ang	Grupo angeloílo.
b.v.	Baño de vapor, aprox. 100 °C.
Bz	Grupo benzoílo.
c	Concentración.
Cav.	Cavanilles y Palop.
CDCl ₃	Cloroformo deuterado o deuterocloroformo.
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano o cloruro de metileno.
CHCl ₃	Cloroformo.
Cin	Grupo cinamoílo.
COSY	Espectroscopía de Correlación Homonuclear.
CrO ₃	Trióxido de cromo o anhídrido crómico.
DEPT	Mejora sin Distorsión por Transferencia de Polarización.
E1	Eliminación unimolecular.
EIMS	Espectroscopía de Masa por Ionización Electrónica.
EtOH	Etanol.
FDA	Food and Drug Administration.
FM	Fórmula molecular.
g	Gramos.
gem	Geminal.
H ₂ O	Agua.
HCl	Ácido clorhídrico.
HETCOR	Correlación Heteronuclear.
HIO ₄	Ácido periódico.
HMBC	Coherencia Heteronuclear a Múltiple Enlace.
Hz	Hertz.
<i>i</i> -Pr	Grupo isopropilo.
IR	Infrarrojo.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
Kg	Kilogramo.
KOH	Hidróxido de potasio.
L	Litros.

<i>m/z</i>	Relación masa carga.
Me	Grupo metilo.
MeOH	Metanol.
mg	Miligramos.
MHz	Mega Hertz.
mL	Mililitros.
MsCl	Cloruro de mesilo o cloruro de metansulfonilo.
Na₂SO₄	Sulfato de sodio.
NaBH₄	Borohidruro de sodio.
NaCl	Cloruro de sodio.
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio.
NaOCl	Hipoclorito de sodio.
NaOH	Hidróxido de sodio.
NaOI	Hipoyodito de sodio.
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida.
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida.
NH₂	Grupo amino.
Ni-Raney	Níquel-Raney.
NO₂	Grupo nitro.
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser.
OH	Grupo oxhidrilo o alcohol.
P.f.	Punto de fusión.
pH	Potencial de hidrógeno.
Pyr	Piridina
PM	Peso molecular.
<i>p</i>-NO₂Bz	Grupo <i>para</i> -nitrobenzoílo.
<i>p</i>-NO₂BzCl	Cloruro de <i>para</i> -nitrobenzoílo.
POCl₃	Oxicloruro de fósforo.
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
RMN-¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece.
RMN-¹H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno.
Rto.	Rendimiento.
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular.
SOCl₂	Cloruro de tionilo.
<i>t</i>-CinOH	Ácido <i>trans</i> -cinámico o ácido cinámico.
UV	Ultravioleta.
δ	Desplazamiento químico.
ε	Coefficiente de extinción.
λ	Longitud de onda.
<i>v</i>_{max}	Frecuencia máxima.

V. RESUMEN

El derivado halogenado **34** se obtiene mediante una reacción de cloración de la longipinatriolona **11** utilizando NaOCl en medio básico.

El tratamiento oxidativo de **11** frente al HIO₄ da lugar a la formación del hemiacetal acetal **15**.



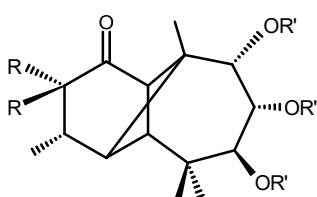
En el presente trabajo, se llevó a cabo la preparación del hemiacetal acetal clorado **37**, con la finalidad de evaluar de manera análoga el comportamiento químico del oxhidrilo hemiacetalico tanto de **15** como de **37** en condiciones de reacción oxidativas, de esterificación y de acetalización. Se determinó que este oxhidrilo, tanto en el esqueleto clorado como en el no clorado presenta el comportamiento esperado de un grupo funcional alcohol. Sin embargo, se encontró que los derivados clorados de este tipo de esqueletos presentan ventajas con respecto a sus análogos no clorados en cuanto a sus propiedades físicas y espectroscópicas. En la preparación de los derivados acetálicos de tipo metílico, se logró obtener el epímero alfa **18** ya reportado, y el beta **45** que no había sido reportado previamente, así como sus respectivos análogos clorados **46** y **47**. Se utilizó isopropanol, un alcohol de mayor volumen, para acetalizar **15** y **37**, obteniendo el acetal isopropílico **19** y el análogo clorado **48**, lo que indicó que el volumen del alcohol tiene un importante efecto estérico que impide la formación del epímero beta.

Palabras clave: Stevia serrata, longipinano, rasteviona, cloración, hipoclorito sódico.

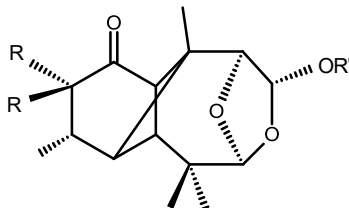
VI. ABSTRACT

The halogenated derivative **34** is obtained by chlorination reaction of longipinatriolone **11** using NaOCl in basic medium.

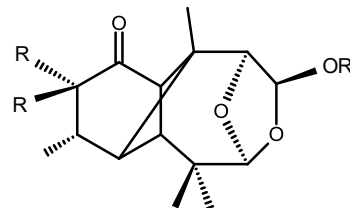
Oxidative treatment of the triol **11** with HIO₄ in methanol results in the formation of acetal hemiacetal **15**.



11. R=R'=H.
34. R=Cl; R'=H.



15. R=R'=H.
18. R=H; R'=Me.
19. R=H; R'=i-Pr.
37. R=Cl, R'=H.
46. R=H, R'=Me.
48. R=Cl; R'=i-Pr.



45. R=H, R'=Me.
47. R=Cl; R'=Me.

In this work, it was prepared the chlorinated hemiacetal acetal **37**, in order to evaluate the analogous chemical behavior of hemiacetal hydroxyl both **15** and **37** under conditions of oxidative reaction, esterification and acetalization. It was determined that this hydroxyl, both chlorinated and non-skeleton presents chlorinated expected behavior of an alcohol functional group. However, it was found that chlorinated derivatives of such skeletons have advantages over non-chlorinated analogs in their physical and spectroscopic properties. In the preparation of derivatives of methyl acetal type, it was possible to obtain the alpha epimer **18** already reported, and the beta **45** had not been previously reported and their chlorinated analogs **46** and **47**. Isopropanol was used, an alcohol of larger, to acetalize **15** and **37**, obtaining isopropyl acetal **19** and the chlorinated analog **48**, indicating that the dimension of alcohol has a significant steric effect that difficult the formation of beta epimer.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Compuestos sesquiterpénicos aislados de *Stevia*

Las plantas del género *Stevia* son herbáceas que pertenecen a la familia de las asteráceas y aunque son consideradas como maleza, su estudio ha despertado gran interés, pues de ellas se han aislado diversos compuestos sesquiterpénicos con interesante reactividad química y algunos con actividad biológica.^{1,2}

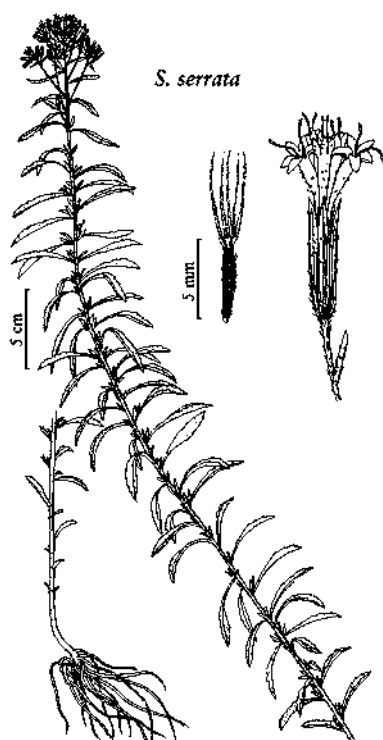
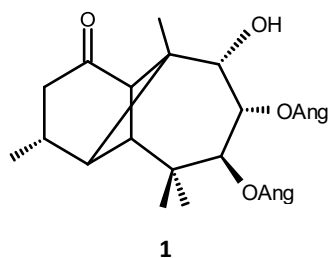


Figura 1. *Stevia serrata* Cav.

Entre los principales compuestos sesquiterpénicos obtenidos de estas especies están los que tienen esqueleto de longipinano, el cual consta de un sistema tricíclico cuyos anillos son de cuatro, seis y siete miembros fusionados entre sí.

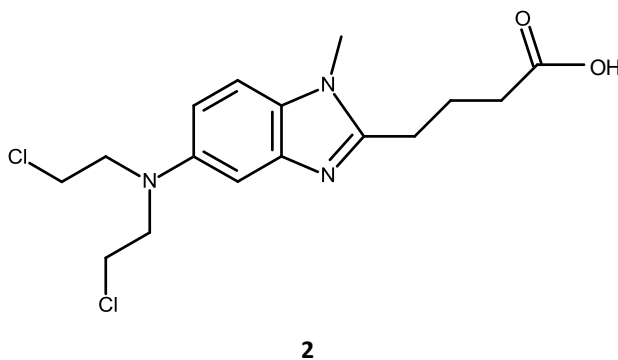
Uno de los compuestos más estudiados ha sido la rasteviona (**1**)^{1,2}, descrita por primera vez en 1981, que se ha obtenido como metabolito mayoritario de los extractos hexánicos de la raíz de *Stevia serrata* Cav. (**Figura 1**) La rasteviona (**1**) se obtuvo de dichos extractos

como un sólido cristalino, p.f. 130-131 °C, a partir del concentrado amarillo mieloso. Su sistema de longipinano cuenta con cuatro grupos funcionales: un carbonilo de cetona en el anillo de seis, en el anillo de siete dos ésteres α,β -insaturados llamados angelatos y un oxhidrilo secundario con estereoquímica α . Se logró obtener además las isorrastevionas³⁻⁶ en cantidades apreciablemente menores. La diferencia de estos compuestos isoméricos radica en la posición que guarda el grupo oxhidrilo en el anillo de siete miembros, de las tres posiciones posibles a ocupar.

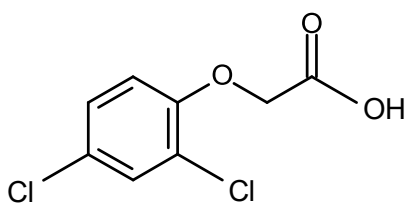


1.2. Derivados halogenados de interés

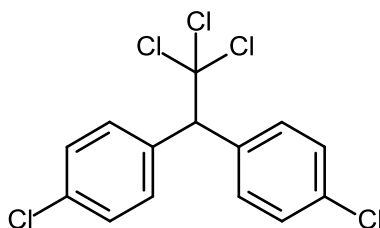
La obtención de derivados halogenados ha cobrado importancia debido a las diversas aplicaciones de éstos. La mayoría de los compuestos halogenados de interés y los más comunes son los clorados, debido a que el cloro es el halógeno más accesible y de menor costo. Entre los compuestos organoclorados de importancia por su aplicación está la bendamustina (**2**), sintetizada por primera vez en 1963, que es un anticancerígeno utilizado en el tratamiento de leucemia linfática crónica, sarcoma, cáncer de pulmón, linfomas y otras neoplasias.⁴



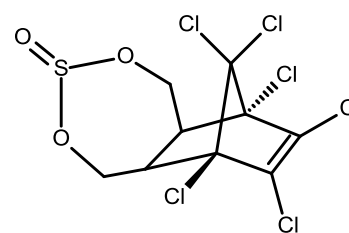
Muchos compuestos organoclorados son utilizados como insecticidas y herbicidas. Un ejemplo de estos son las auxinas, que son sustancias reguladoras del crecimiento de las plantas, pues pueden estimular dicho crecimiento o inhibirlo en altas dosis. Algunas de las más importantes son: el 2,4D o ácido (2,4-diclorofenoxi)-acético (**3**), que es una auxina sintética de tipo fitohormona y es el herbicida más utilizado en el mundo por su bajo costo; el 2,4,5T o ácido (2,4,5-triclorofenoxi)-acético, muy utilizado también como plaguicida; el DDT ó 2,2,2-tricloro-1,1-bis(*p*-clorofenil)etano (**4**), empleado originalmente contra la malaria, fiebre amarilla y otras infecciones causadas por insectos vectores y fue muy utilizado como insecticida durante el siglo XX; y el endosulfán (**5**), que tiene propiedades acaricidas y herbicidas y ha sido muy utilizado en la preservación de maderas, jardinería y para el control de la mosca tsé-tsé. En esta variedad de derivados clorados que se utilizan como plaguicidas, los cloruros de arilo tienen la desventaja de que el enlace C-Cl de los anillos aromáticos no es fácil de romper, lo que implica que una vez que los compuestos organoclorados han entrado en el ambiente, éstos tienden a acumularse por su lenta degradación.⁷



3



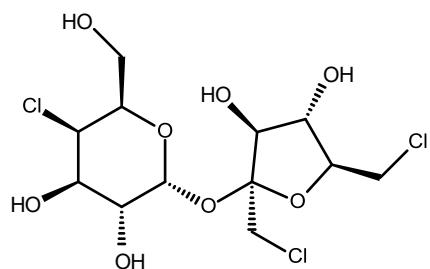
4



5

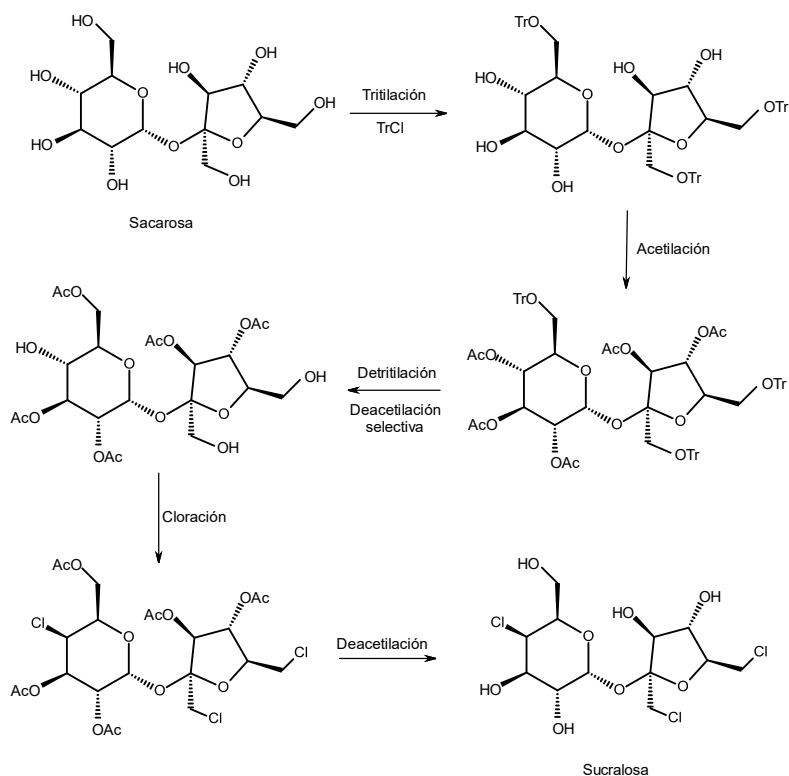
También existen compuestos organoclorados que tienen importantes aplicaciones en la industria alimentaria. El ejemplo más representativo es la sucralosa (**6**)⁸, descubierta en 1976 y aprobada por la FDA en 1998, que es un edulcorante aproximadamente 600 veces más dulce que el azúcar que se comercializa ampliamente bajo diversas marcas como Splenda, Sucralin, Candys, Roxxel, Dulzero, etc. Es el único edulcorante no calórico que se obtiene a partir de la sacarosa, mediante la cloración selectiva de sus oxhidrilos.⁹ Tiene la ventaja de ser termoestable y resistente a variaciones de pH, lo que permite utilizarlo en pastelería y en productos de larga vida. Debido a la importancia y extensa

comercialización de este edulcorante resulta de gran interés el conocer cómo se lleva a cabo la síntesis del mismo. Sin embargo, en la literatura se cuenta con poca información accesible al respecto, ya que la gran mayoría de resultados publicados están bajo patente.^{10,11}



6

Entre los escasos datos encontrados acerca de los métodos de síntesis de la sucralosa, hay diversas metodologías que incluyen esterificaciones, eterificaciones, cloraciones y reacciones enzimáticas.^{12,13} En algunos casos las condiciones de reacción de cada etapa no se especifican, como es el caso de la ruta de síntesis siguiente:¹⁴



Esquema 1. Síntesis de la sucralosa.

1.3. Hipoclorito de sodio como agente clorante

Un reactivo clorante de muy fácil acceso es el hipoclorito de sodio comercial, que por su bajo costo brinda una buena alternativa para llevar a cabo cloraciones en diversos compuestos. El hipoclorito de sodio también ha cobrado auge como reactivo oxidante, en especial para la epoxidación de olefinas^{15,16} Puede obtenerse a partir de NaOH y Cl₂, dando lugar al NaOCl, NaCl y H₂O (**Esquema 1**).



Entre los compuestos más idóneos para este tipo de halogenaciones están aquellos con hidrógenos ácidos, susceptibles de ser abstraídos por una base fuerte generando un ion enolato y desencadenar así la reacción de sustitución, tal es el caso de los hidrógenos de la posición alfa de las cetonas.

1.4. Cloración alfa de cetonas

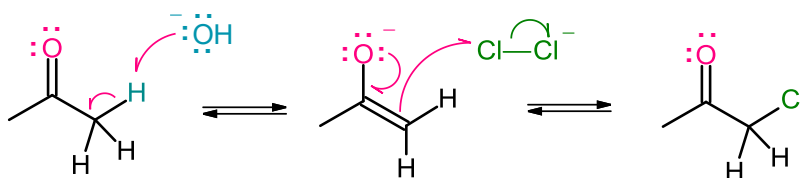
La acidez de los hidrógenos α de las cetonas permite que se lleven a cabo fácilmente reacciones de sustitución con halógenos (S_N2). La halogenación se produce fácilmente con Cl₂, Br₂ o I₂, pero debido al carácter oxidativo de los halógenos, no es recomendable llevarla a cabo con aldehídos.¹⁶

Hay reportes sobre algunas metodologías para α -halogenaciones en compuestos carbonílicos, utilizando NBS (*N*-bromosuccinimida) y NCS (*N*-clorosuccinimida) con *p*-TsOH y acetonitrilo, con lo que se consigue bromar o clorar, según sea el caso, las posiciones alfa de distintas cetonas.¹⁷

Existen otros métodos reportados para llevar a cabo monohalogenaciones en la posición alfa al carbonilo, tal es el caso de la ciclohexanona que en presencia de *N*-Bromosacarina y peróxido de benzoílo genera con un 67% de rendimiento la 2-bromociclohexanona.^{18,19} La 2-metilciclohexanona genera como producto mayoritario (94% Rto.) la 2-bromo,2-metilciclohexanona, utilizando NBS y gel de sílice funcionalizada con ácido sulfónico como catalizador.²⁰

La halogenación de las metilcetonas en medio alcalino produce la trisustitución. El producto trihalogenado reacciona con el NaOH generando el haloformo y la sal de su correspondiente ácido carboxílico. La reacción del haloformo permite obtener ácidos de las metilcetonas sin utilizar oxidantes fuertes y se hace cómodamente utilizando NaOCl o NaOI. La formación de yodoformo, amarillo e insoluble, permite la identificación de las metilcetonas.^{22-24,49}

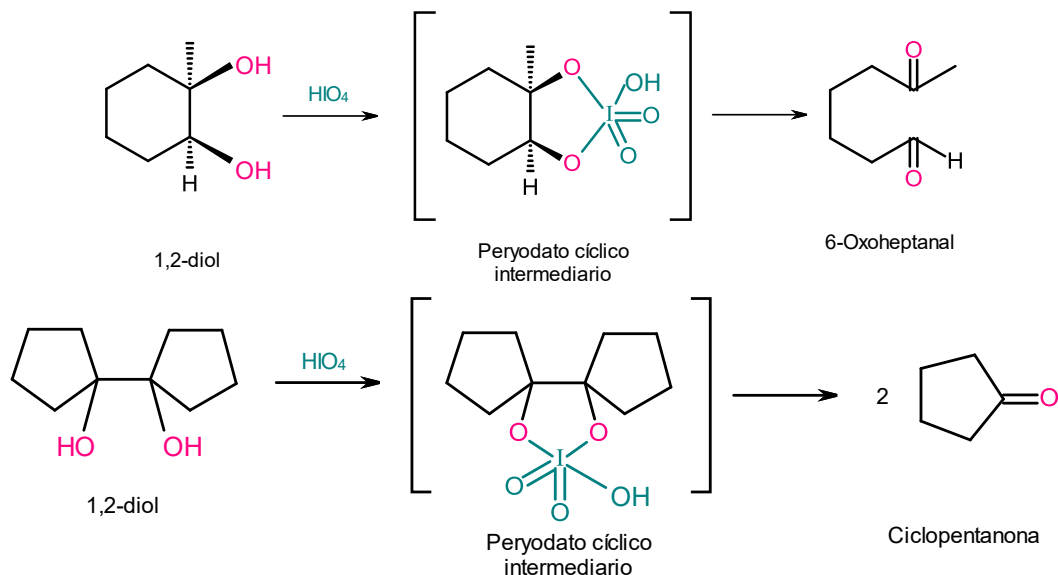
Las reacciones de halogenación alfa de las cetonas en medio básico da lugar a la abstracción del hidrógeno α (hidrógeno ácido) por la base, dando lugar a la formación de un ion enolato, que al introducir su par electrónico en resonancia promueve el ataque hacia el halógeno formando el enlace y reemplazando el hidrógeno α ácido por el halógeno (**Esquema 2**).²¹



Esquema 2. Halogenación α al carbonilo vía enolato.

1.5. Reactividad de dioles vecinales con HIO_4

El ácido periódico es un oxidante selectivo capaz de romper el enlace carbono-carbono de algunos polioles vecinales. Los dioles o trioles en posiciones vecinas en una estructura, sufren de una ruptura oxidativa al reaccionar con el HIO_4 . En el caso de los 1,2-dioles si los dos grupos $-\text{OH}$ están en una cadena abierta resultan dos compuestos carbonílicos. Si los dos grupos $-\text{OH}$ están en un sistema cíclico se forma un compuesto dicarbonílico sencillo de cadena abierta. La reacción de ruptura se lleva a cabo a través de un peryodato cíclico intermediario (**Esquema 3**).²¹



Esquema 3. Ruptura oxidativa de dioles vecinales con HIO_4 .

Sin embargo, para el caso particular de los trioles vecinales, dependiendo si forman parte de una estructura abierta o cíclica, puede desencadenarse una reacción en secuencia inter o intramolecular, según sea el caso, que lleve a la formación de estructuras de tipo acetales, al reaccionar el grupo $-\text{OH}$ no oxidado con el grupo aldehído o cetona que se haya generado.

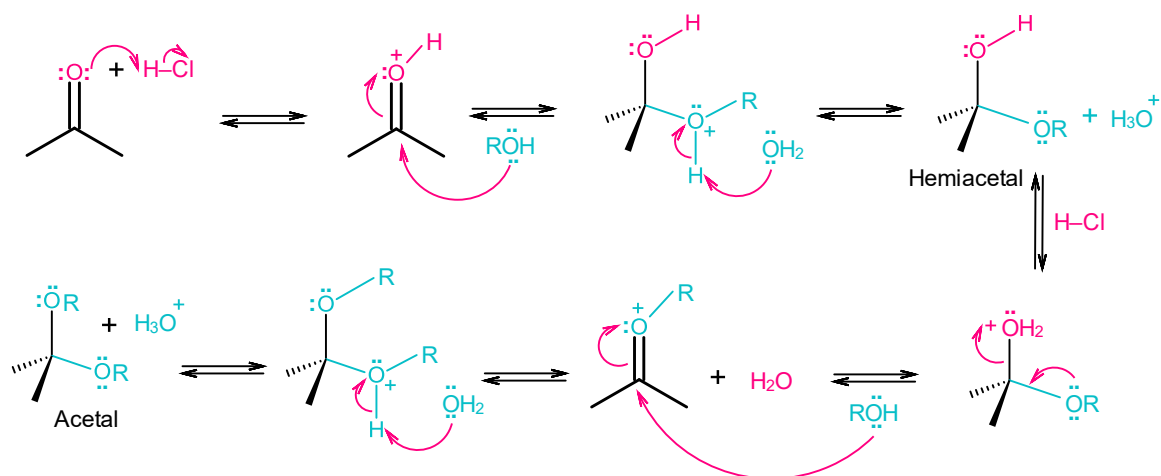
1.6. Formación de acetales y hemiacetales

Los aldehídos y cetonas reaccionan con alcoholes en presencia de un catalizador ácido para producir acetales (si deriva de un aldehído), $\text{R}_2\text{C}(\text{OR}')_2$, y cetales (si deriva de una cetona) (**Esquema 4**). Al igual que el agua, los alcoholes son nucleófilos débiles que sólo se adicionan a los aldehídos y las cetonas en condiciones neutras. Sin embargo, en condiciones ácidas, la reactividad del grupo carbonilo se incrementa por la protonación, por lo que la adición de un alcohol ocurre rápidamente.



Esquema 4. Formación de acetales y hemiacetales.

La adición nucleofílica de un alcohol al grupo carbonilo produce inicialmente un hidroxíéster llamado hemiacetal, análogo al *gem* diol formado por la adición de agua. Los hemiacetales se forman reversiblemente, por lo general, con el equilibrio favorecido al compuesto carbonílico. Sin embargo, en presencia de ácido ocurre una reacción posterior. La protonación del grupo OH seguida por una pérdida de agua parecida a la de una reacción E1, conduce a un ion oxonio, $R_2C=OR^+$, el cual experimenta una segunda adición nucleofílica de alcohol para producir el acetal (**Esquema 5**).²¹



Esquema 5. Mecanismo de formación de acetales y hemiacetales.

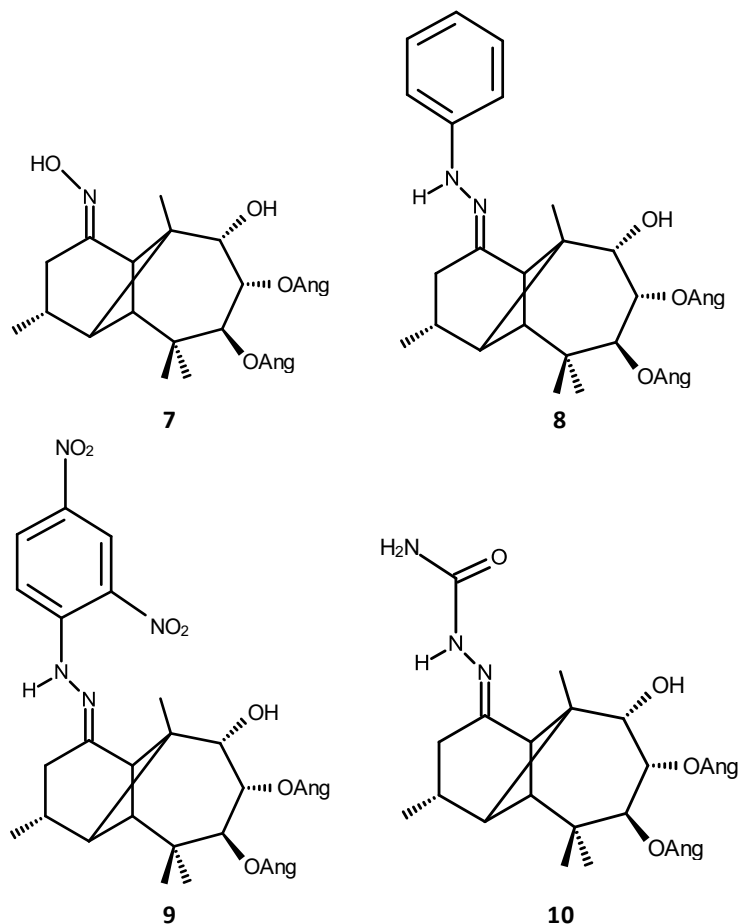
Los acetales son útiles porque pueden funcionar como grupos protectores para los aldehídos y cetonas. Existen compuestos importantes que cuentan con funciones acetálicas y/o hemiacetálicas, tales como la forma cíclica de la glucosa, en la que se forma un hemiacetal al ciclarse y el acetal dietílico de acetaldehído, que es un saborizante importante en los destilados alcohólicos. Hay además compuestos de tipo acetal con aplicaciones como polímeros y disolventes.²¹

2. ANTECEDENTES

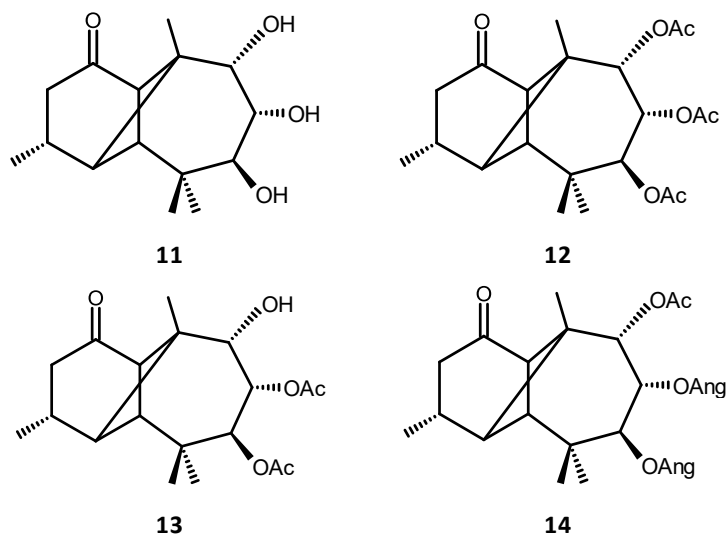
Se han llevado a cabo varios estudios para determinar la reactividad de la rasteviona (**1**), obteniéndose dos tipos de modificaciones en su estructura: aquellas que conservan el esqueleto longipinano y aquellas que promueven la ruptura y formación de enlaces, dando lugar a nuevos esqueletos hidrocarbonados mediante transposiciones.

2.1. Reactividad de los grupos funcionales de la rasteviona.

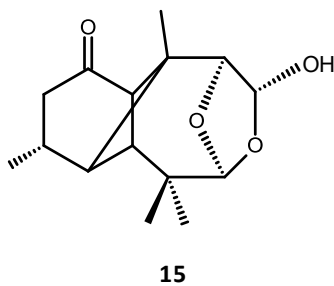
Entre los estudios químicos llevados a cabo en los que la modificación recae sobre los grupos funcionales de la rasteviona (**1**), manteniendo así el esqueleto base, destaca la reactividad del grupo carbonilo con la adición de derivados del amoníaco para obtener sus respectivas bases de Schiff: la oxima **7**, la fenilhidrazona **8**, la 2,4-dinitrofenilhidrazona **9** y la semicarbazona **10**.^{25,26}



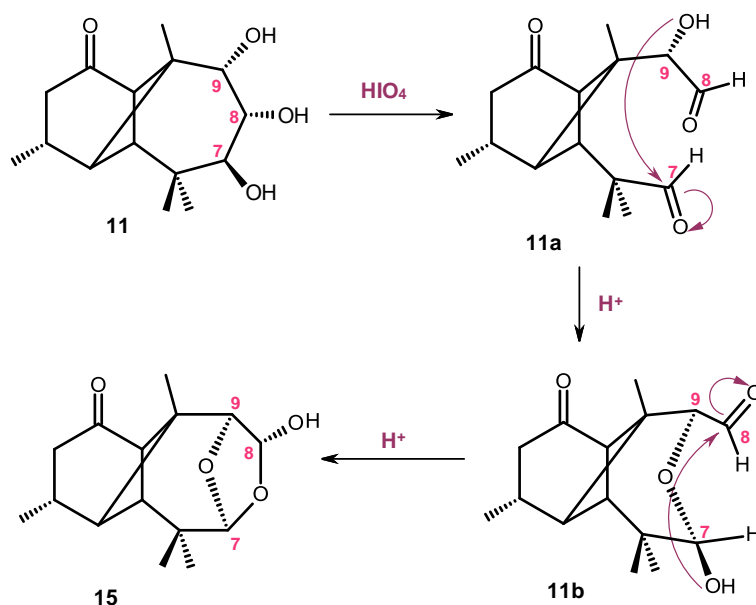
También se han llevado a cabo modificaciones de los grupos funcionales que posee el anillo de siete miembros, como los angelatos de las posiciones C-7 y C-8, que mediante su hidrólisis básica generan los oxhidrilos vecinales de la longipinatriolona **11**, los cuales a su vez se acetilan en condiciones estándar con anhídrido acético y piridina para obtener el triacetato derivado **12**, o condiciones de acetilación selectiva en C-7 y C-8 para dar el diacetato derivado **13**. Además, la rasteviona (**1**) se acetila en condiciones estándar, para producir el acetato de rasteviona **14**, que mediante procesos de purificación cristaliza, aun cuando se parta de rasteviona no solidificada (mieles).²



Con el objetivo de corroborar la vecindad de los tres oxhidrilos del anillo de siete en la estructura de la longipinatriolona **11** se llevó a cabo una prueba con HIO_4 , con lo que se obtuvo su hemiacetal acetal **15**, confirmando las posiciones vecinas de los tres oxhidrilos.^{1,2,27,28.}

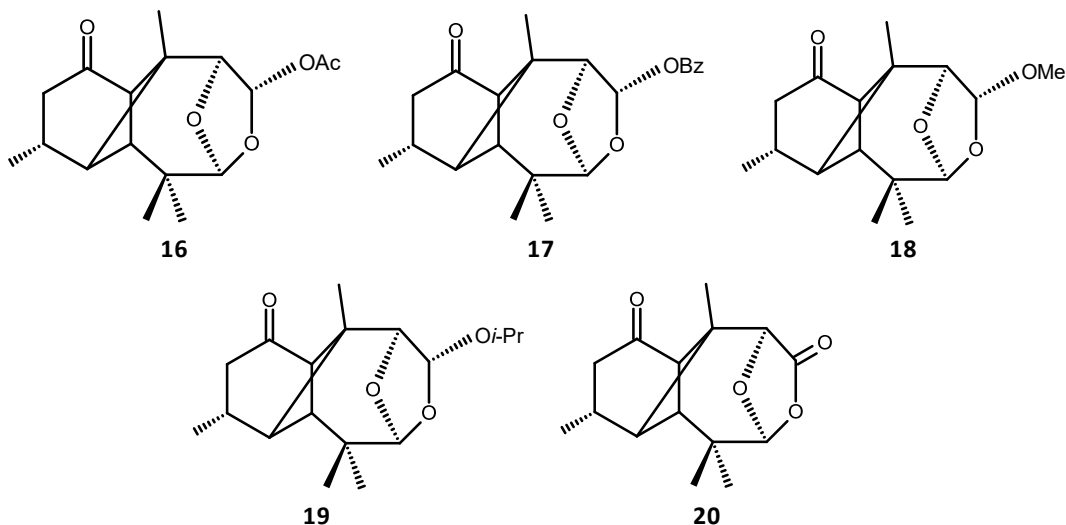


El mecanismo propuesto para esta reacción (**Esquema 6**) comprende la apertura del anillo de siete miembros entre los carbonos C-7 y C-8, dando lugar a un dialdehído alcohol. Posteriormente el par de electrones del -OH del alcohol en el C-9, ataca nucleofílicamente al carbonilo del aldehído C-7 (**11a**), dando lugar al hemiacetal **11b**. Finalmente, el par de electrones del -OH del hemiacetal ataca nucleofílicamente al carbonilo del aldehído restante C-8, dando lugar al hemiacetal acetal **15**.

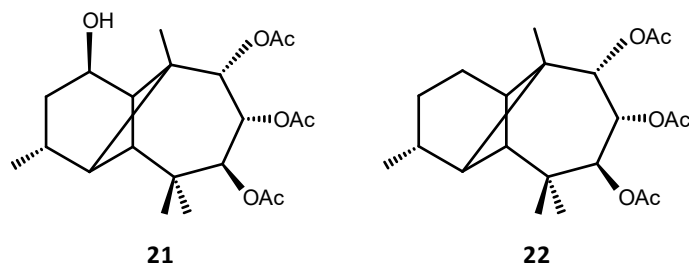


Esquema 6. Mecanismo de la formación del hemiacetal acetal **15**.

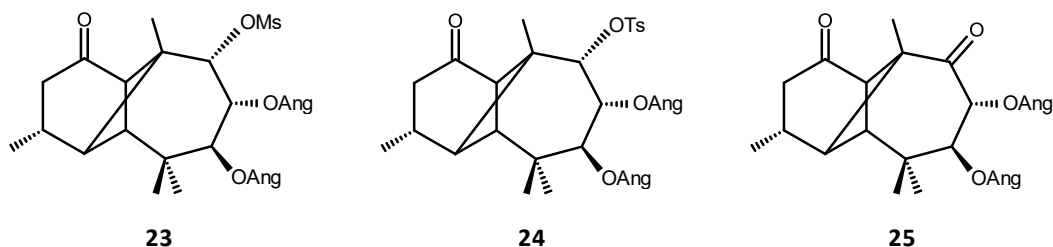
Este hemiacetal acetal reportado se sometió además a algunas condiciones de esterificación y acetalización para evaluar la reactividad del oxhidrilo hemiacetalico. Se reportó en 1981 la obtención de los ésteres acetato **16** y el benzoato **17**, los acetales metílico **18** e isopropílico **19**.²⁸ Fue importante también la reacción de oxidación de este oxihidrilo hemiacetalico con lo que se obtuvo la acetal lactona **20**.^{1,27} Cabe mencionar que la elucidación estructural de estos compuestos con las herramientas de análisis con que se contaba entonces fue complicada y no fue posible asignar en su totalidad el espectro de RMN-¹H, pues no era posible diferenciar los metilos terciarios y no se contaba con datos de RMN-¹³C en la mayoría de los derivados.



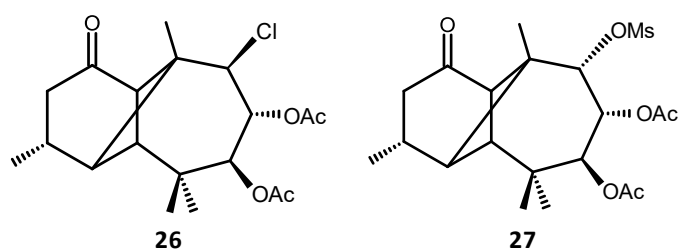
Al carbonilo se le ha sometido a condiciones de reducción estereoselectivas con NaBH_4 en MeOH, generando el oxhidrilo en el C-1 con estereoquímica beta (**21**), debido a impedimento estérico que ocasiona el Me-14 orientado también en posición beta; además, se ha llevado a cabo su reducción a metileno (**22**), convirtiéndolo primero a su respectivo etiléntiocetal y éste se reduce para dar el deoxo-triacetato respectivo con Ni-Raney en EtOH absoluto.²⁹



Como una forma de comprobación de la reactividad del oxhidrilo C-9, se han obtenido otros derivados esterificados, además del acetato **14**: el derivado mesilado **23** y el tosilado **24**, mientras que en condiciones de oxidación estándar da lugar a la diona respectiva **25**.^{2,30}

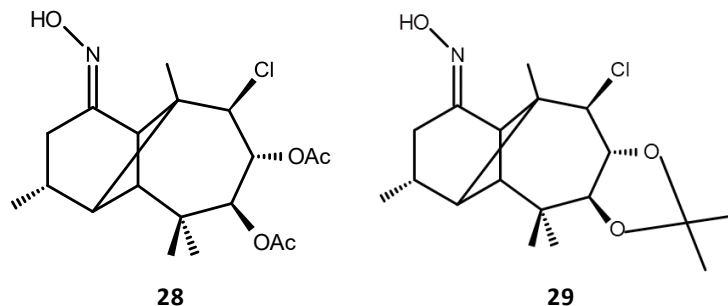


Debido a la presencia de los ésteres α,β -insaturados angelatos en las posiciones C-7 y C-8, la rasteviona (**1**) no puede funcionalizarse como tal con halógenos, pues las condiciones en las que se llevan a cabo este tipo de reacciones se daría lugar a mezclas de productos por la rica funcionalización de la rasteviona. Debido a que la incorporación de halógenos como cloro o bromo se dificulta por la presencia de los angelatos, para poderse llevar a cabo se requiere utilizar los di o triacetatos respectivos como materia prima, dando derivados que en muchos casos son sólidos cristalinos, como los 9 β -cloroderivados de rasteviona. El derivado **26** se puede obtener de dos formas: una mediante la reacción del diacetato **12** con SOCl_2 ó POCl_3 , y la otra, mediante la mesilación de **13** con MsCl en Pyr, generando el mesilato diacetato respectivo **27**, que al ser tratado con HCl da lugar al derivado **26**. En ambas metodologías se obtiene una sustitución con estereoquímica opuesta.³¹



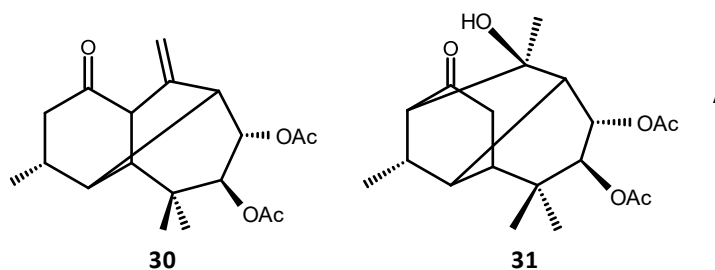
Se han llevado a cabo también reacciones que involucran a los dioles vecinales para dar sus respectivos acetónidos, que son utilizados como grupos protectores de los oxhidrilos. Al pretender realizar la reacción de oximación del 7,8-diacetato-9-mesilato **27** con clorhidrato de hidroxilamina, no se produjo únicamente la oxima esperada si no aquella en la se sustituyó el mesilato de C-9 por un Cl, tal como se observa en el compuesto **28**,

proveniente del clorhidrato de hidroxilamina, esto debido a que el mesilato es un muy buen grupo saliente. También se obtuvo la cloración en C-9 partiendo del acetónido derivado, lo que da lugar a la oxima clorada **29**.³¹



2.2. Reacciones de trasposición de la rasteviona y derivados.

Dado que la rasteviona (**1**) es un sistema tricíclico y uno de sus anillos es de cuatro miembros, la tensión de éste lo hace susceptible a la apertura, modificando el esqueleto y dando lugar a otras nuevas anillaciones.³²⁻⁴⁷ En cuanto a los estudios realizados sobre la reactividad de la rasteviona (**1**) que involucran la modificación de su esqueleto se tienen los tratamientos ácidos y básicos de sus derivados. Un ejemplo es el tratamiento ácido del diacetato de triolona **13**, que da lugar a dos productos rearrreglados: un nuevo esqueleto tricíclico llamado Morelieno **30** con anillos de cinco, seis y siete miembros, y el otro producto fue un tricíclico denominado hidrato **31**.³⁵

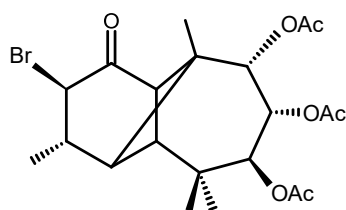


2.3. Derivados alfa halogenados de la rasteviona.

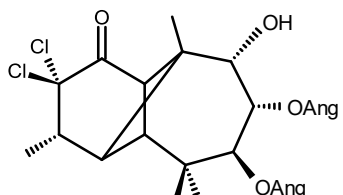
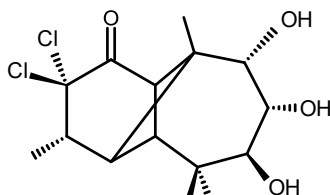
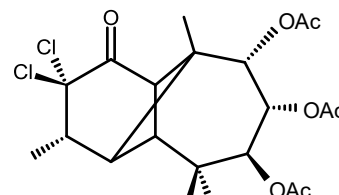
Los sesquiterpenos derivados de longipinano, tales como la rasteviona (**1**), presentan en el anillo de seis miembros tres hidrógenos ácidos, uno de ellos metínico en la posición C-

11 y dos metilénicos en la posición C-2 alfa al carbonilo, lo que le confiere acidez a dichos protones. Con base en lo anterior, ha resultado de interés probar la reactividad de éstos hidrógenos para corroborar si su halogenación es factible.

Se han obtenido haloderivados de rasteviona (**1**) sustituidos únicamente en la posición C-2 alfa al carbonilo. Un ejemplo es la bromación de dicha posición utilizando ácido acético y Br₂ a temperatura ambiente, con lo que se logra la inserción de un bromo en el C-2 de la estructura del triacetato de longipinatriolona (**32**).⁴⁸

**32**

Se ha utilizado también hipoclorito de sodio como reactivo halogenante en medio básico con NaOH y utilizando piridina como disolvente. Con lo anterior, se logró obtener 2,2'-diclororrasteviona **33** a partir de rasteviona (**1**). La reacción anterior se probó también con la triolona **11** y sus respectivos derivados di y triacetilados **12** y **13**, obteniéndose en los tres casos 2,2'-diclorotriolona **34** debido a la inevitable hidrólisis de los ésteres acetato por las condiciones básicas en las que se lleva a cabo la reacción. Con base en lo anterior y con la finalidad de obtener algún derivado clorado y acetilado, que facilitara la cristalización, se llevó a cabo la acetilación estándar de la 2,2'-diclorotriolona **34**, obteniendo el 2,2'-diclorotriacetato de triolona **35**.⁴⁹

**33****34****35**

3. JUSTIFICACIÓN

La obtención de nuevos derivados halogenados de sesquiterpenos aislados del género *Steviae* resulta de gran interés, pues podrían presentar una reactividad interesante en distintas condiciones de reacción, además de que presentan la ventaja de ser compuestos con muy buena estabilidad, en condiciones normales de presión y temperatura, lo que permite someterlos a dichas condiciones para determinar su reactividad y para la preparación de derivados novedosos; además, muchos de ellos son cristalizables, lo que permite lograr una mejor purificación y análisis.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Obtener nuevos derivados halogenados de sesquiterpenos aislados del género *Steviae*, elucidar sus estructuras y evaluar su reactividad química en distintas condiciones.

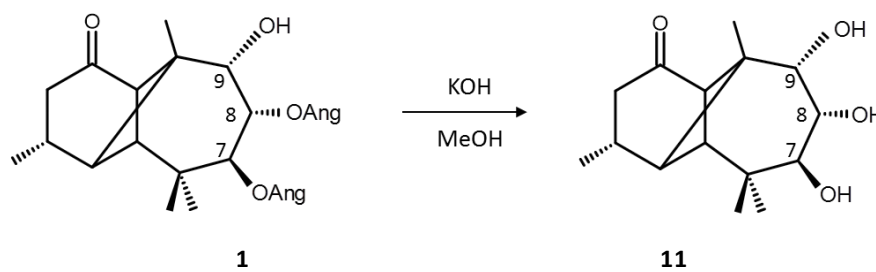
4.2. Objetivos específicos

- Realizar la colecta de la planta y obtener los extractos de interés.
- Llevar a cabo el aislamiento y purificación de la materia prima rasteviona (**1**).
- Obtener la longipinatriolona **2** mediante la hidrólisis de la rasteviona (**1**).
- Obtener derivados acetilados de longipinatriolona **2**: triacetato **3** y diacetato **4**, para llevar a cabo su halogenación.
- Obtener la 2,2'-diclorolongipinatriolona **15** mediante la cloración básica de **2**, **3** y **4** mediante la técnica descrita previamente en la bibliografía.
- Llevar a cabo reacciones para obtener los respectivos derivados halogenados.
- Elucidar las estructuras de los nuevos derivados mediante métodos físicos y espectroscópicos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Obtención de la longipinatriolona 11.

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



Esquema 7. Obtención de la longipinatriolona 11.

Mediante la hidrólisis alcalina de la rasteviona (**1**) se obtuvo la longipinatriolona **11** (Esquema 7), la cual muestra en su espectro de RMN-¹H (Figura 2a) la ausencia de las señales de los hidrógenos y metilos vinílicos de los grupos angelóilo que fueron hidrolizados. Se observan las señales de los protones base de OH H-8 y H-9 parcialmente sobrepuestas en δ 3.81 y el H-7 se observa en 3.65 (1H, d, $J = 9.9$ Hz). Los protones metínicos H-11 y H-4 de los carbonos cabeza de puente se observan en 2.90 y 2.05 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). El protón metínico H-5 aparece a 1.76 (1H, s). Los hidrógenos H-2 α y H-2 β de la posición alfa al carbonilo se observan en 2.55 (1H, dd, $J = 19.1, 8.4$ Hz) y 2.13 (1H, dd, $J = 19.1, 6.1$ Hz), respectivamente, como dos señales dobles de dobles. El protón H-3 base de metilo muestra una señal múltiple en 2.32, mientras que dicho metilo secundario Me-15 aparece en 1.08 como una señal doble (3H, d, $J = 6.7$ Hz). Los metilos terciarios Me-13, Me-14 y Me-12 se observan como señales simples a 1.12 (3H, s), 1.07 (3H, s) y 0.94 (3H, s), respectivamente.

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (Figura 2b) se observan las siguientes señales: δ 213.9 (C=O ciclohexanona), 76.3 (C-9 base de OH), 71.8 (C-7, base de OH), 70.7 (C-8 base de OH), 51.7 (C-11), 46.3 (C-5), 44.1 (C-4), 42.2 (C-2), 35.5 (C-6), 27.7 (Me-14), 27.0 (C-3), 20.9 (Me-13), 18.7 (Me-12).

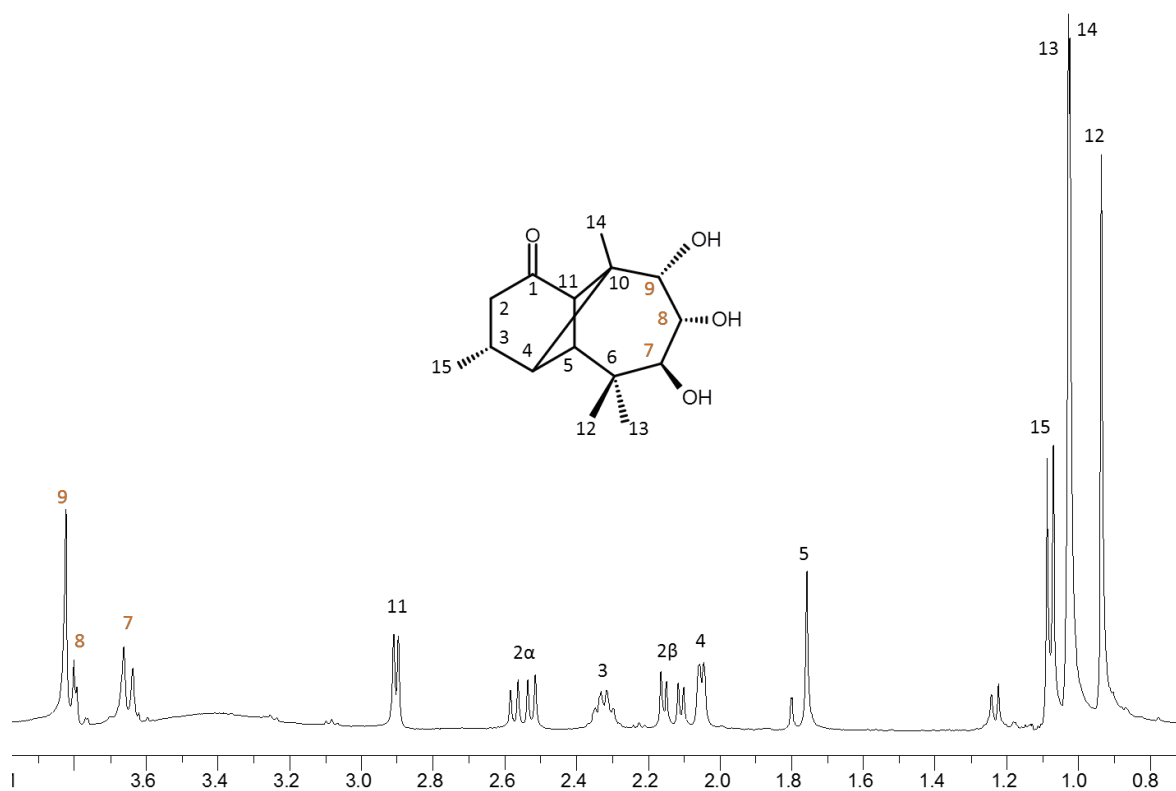


Figura 2a. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de la longipnantriolona 11.

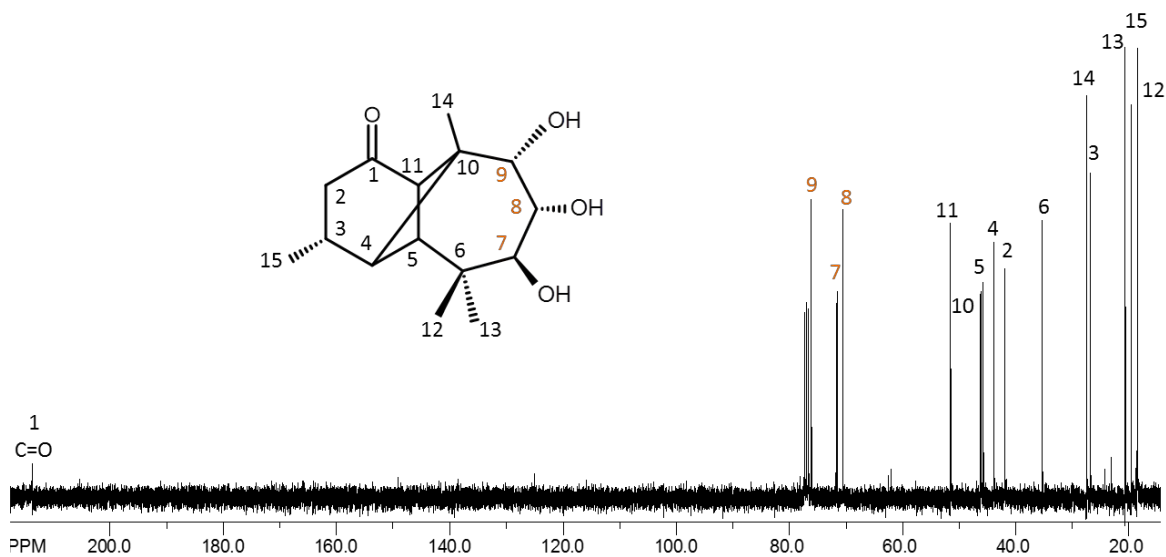
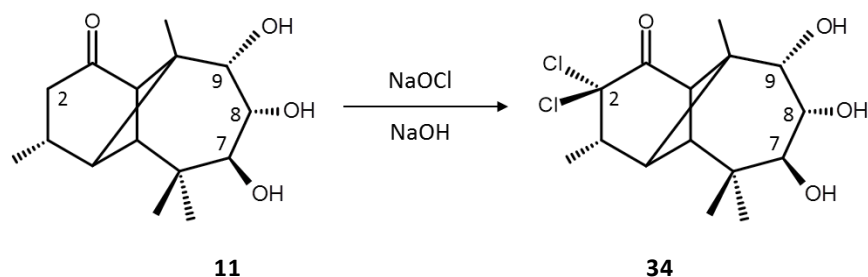


Figura 2b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz de la longipnantriolona 11.

5.2. Obtención de la dicloro longipinatriolona **34**

Mediante la cloración de **11** con NaOCl/NaOH se obtiene la diclorolongipinatriolona **34**, en la cual se sustituyen ambos hidrógenos del C-2 por cloros (**Esquema 8**).



Esquema 8. Obtención de la dicloro longipinatriolona **34**.

En su espectro de RMN-¹H (**Figura 3a**) es apreciable la ausencia de las señales de los protones metilénicos H-2 α y H-2 β , que se han reemplazado por cloros en la posición alfa al carbonilo. A campo bajo se observan las señales de los protones base de oxhidrilo H-9 como una señal doble en δ 3.86 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), H-8 como una señal doble de dobles en 3.75 (1H, dd, $J = 3.1$ y 10.7 Hz) y H-7 como una señal doble en 3.68 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), los protones metínicos de los carbonos cabeza de puente del ciclobutano H-11 y H-4 se observan como dos señales dobles en 3.27 (1H, d, $J = 6.1$ Hz) y 2.11 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), respectivamente, acoplados entre sí. El hidrógeno metínico H-5 aparece como una señal simple en 2.55 y el hidrógeno H-3 base del metilo se observa como una señal doble de cuádruples en 3.02 (1H, dq, $J = 1.3$ y 6.8 Hz), mientras que dicho metilo Me-15 se observa como una señal doble en 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). Los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13 aparecen como señales simples a campo alto en 1.14 (3H, s), 1.05 (3H, s) y 0.94 (3H, s), respectivamente.

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 3b**) se observan las siguientes señales: δ 198.04 (C-1, C=O), 88.51 (C-2, base de cloros), 71.42 (C-9, base de OH), 70.18 (C-7, base de OH), (C-8, base de OH), 50.79 (C-11), 46.92 (C-10), 46.13 (C-3 y C-5), 45.38 (C-4), 35.56 (C-6), 29.06 (Me-15), 27.40 (Me-14), 22.05 (Me-15), 18.53 (Me-12), 15.72 (Me-13).

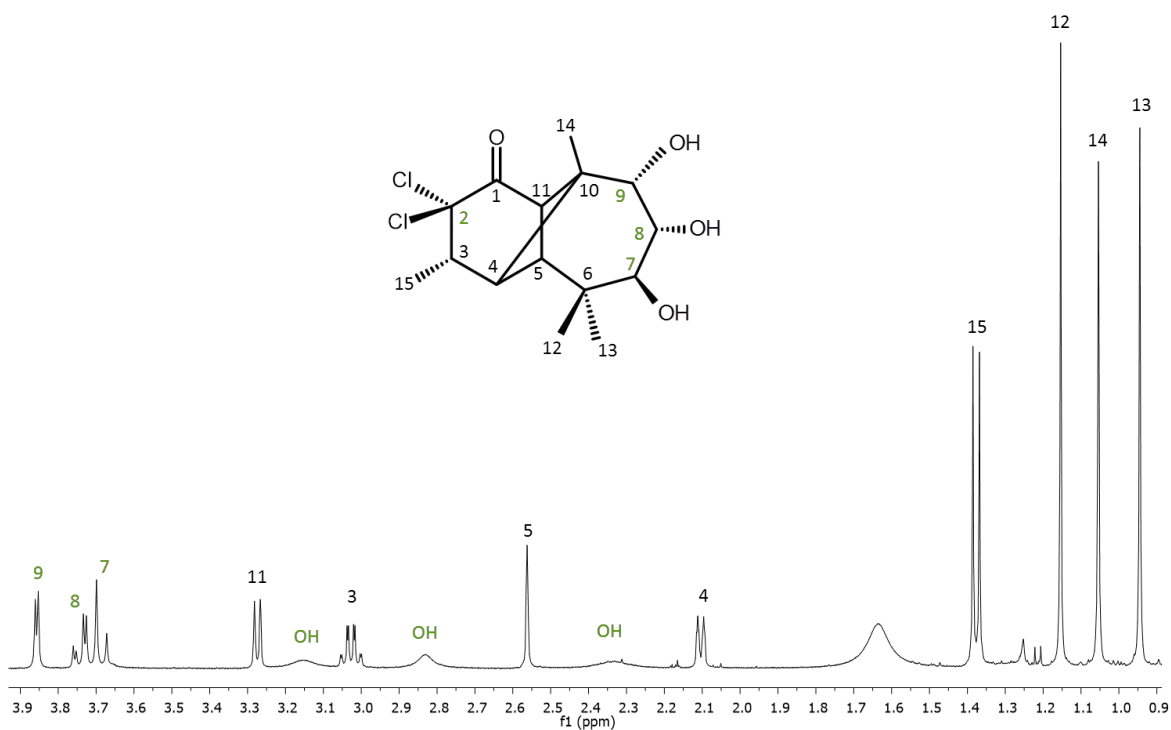


Figura 3a. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de la dicloro longipinatriolona **34**.

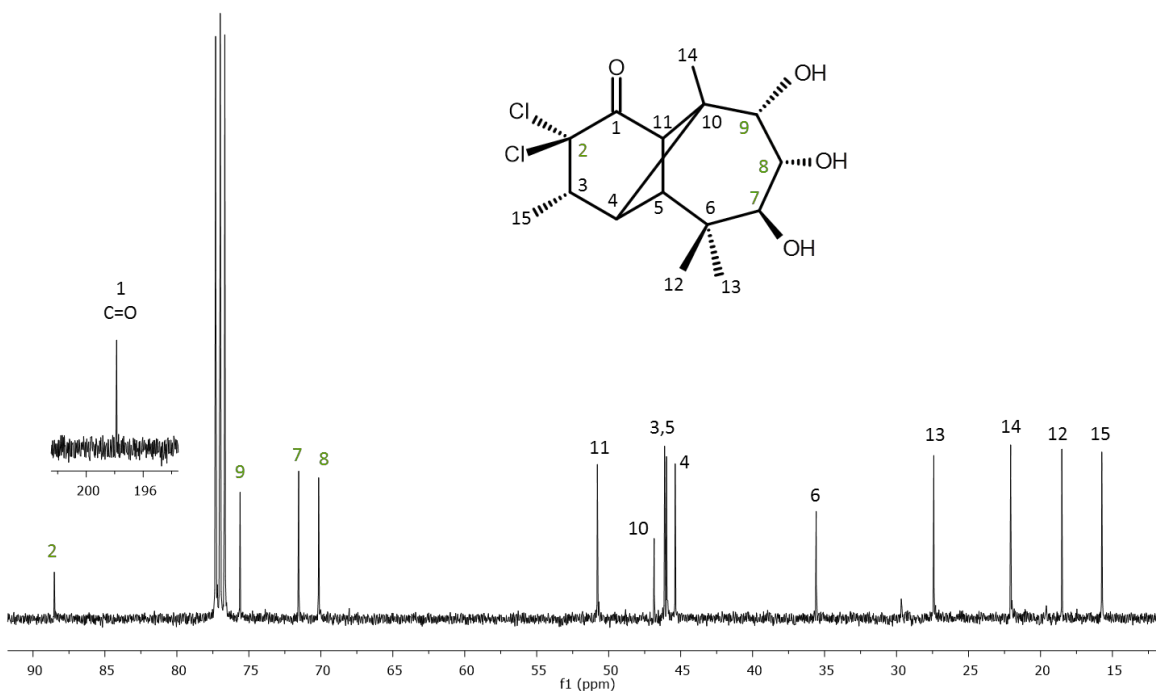
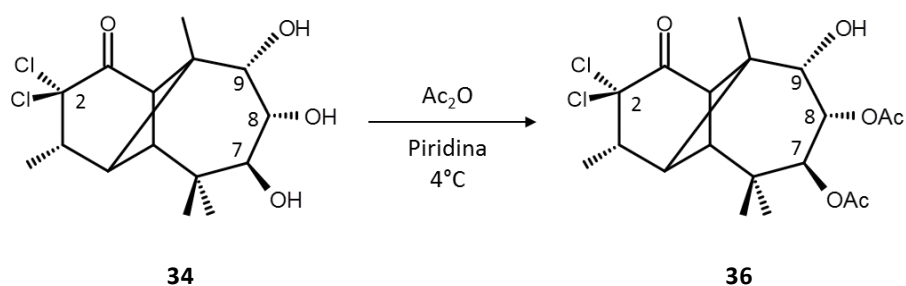


Figura 3b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz de la dicloro longipinatriolona **34**.

5.3. Acetilación selectiva de dicloro longipinatriolona

Para determinar la reactividad de la diclorolongipinatriolona **34** frente a condiciones de acetilación selectivas (4 °C, 4h) se preparó el derivado diacetilado **36**, sin embargo en estas condiciones selectivas se obtiene una mezcla del producto di y triacetilado, por lo que fue necesario hacer una variación en el tiempo de reacción y en la cantidad de Ac₂O utilizada a solamente la mitad, con lo que el derivado **36** se obtiene a 4 °C por 2 h (**Esquema 9**), como cristales en forma de agujas con p.f. 178-180 °C, con un Rto. = 65%.



Esquema 9. Acetilación selectiva de la dicloro longipinatriolona **34**.

En su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) (**Figura 4a**) se observan las señales para los protones base de acetato H-7 en δ 5.38 (1H, d, *J* = 11.2 Hz) y H-8 en 5.24 (1H, dd, *J* = 2.8 y 11.2 Hz). El protón base de oxhidrilo H-9 se observa en 3.80 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). Los protones metínicos H-11 y H-4 se observan como dos señales dobles acopladas entre sí en 3.43 (1H, d, *J* = 6.2 Hz) y 2.25 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), respectivamente. El H-5 aparece en 2.61 (1H, s) y el hidrógeno H-3 base del metilo en 3.04 (1H, m, *J* = 6.7 Hz); los metilos de los grupos acetilo aparecen en 2.09 (3H, s, AcO-8) y 2.08 (3H, s, AcO-7); el metilo Me-15 se observa en 1.40 (3H, d, *J* = 6.8 Hz). Los metilos terciarios Me-14, Me-12 y Me-13 aparecen en 1.15 (3H, s), 1.05 (3H, s) y 0.94 (3H, s), respectivamente.

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) (**Figura 4b**) se observan las siguientes señales: δ 197.0 (C-1, C=O), 170.0 (C=O AcO C-7), 169.4 (AcO-8, C=O), 88.3 (C-2, base de cloros), 74.6 (C-9, base de OH), 71.0 (C-8, base de AcO), 70.6 (C-7, base de AcO), 50.8 (C-

11), 47.1 (C-10), 46.0 (C-3), 45.9 (C-5), 45.5 (C-4), 35.1 (C-6), 26.9 (Me-15), 21.7 (Me-14), 20.8 (Me AcO-8), 20.7 (Me AcO-7), 19.7 (Me-12), 15.7 (Me-13).

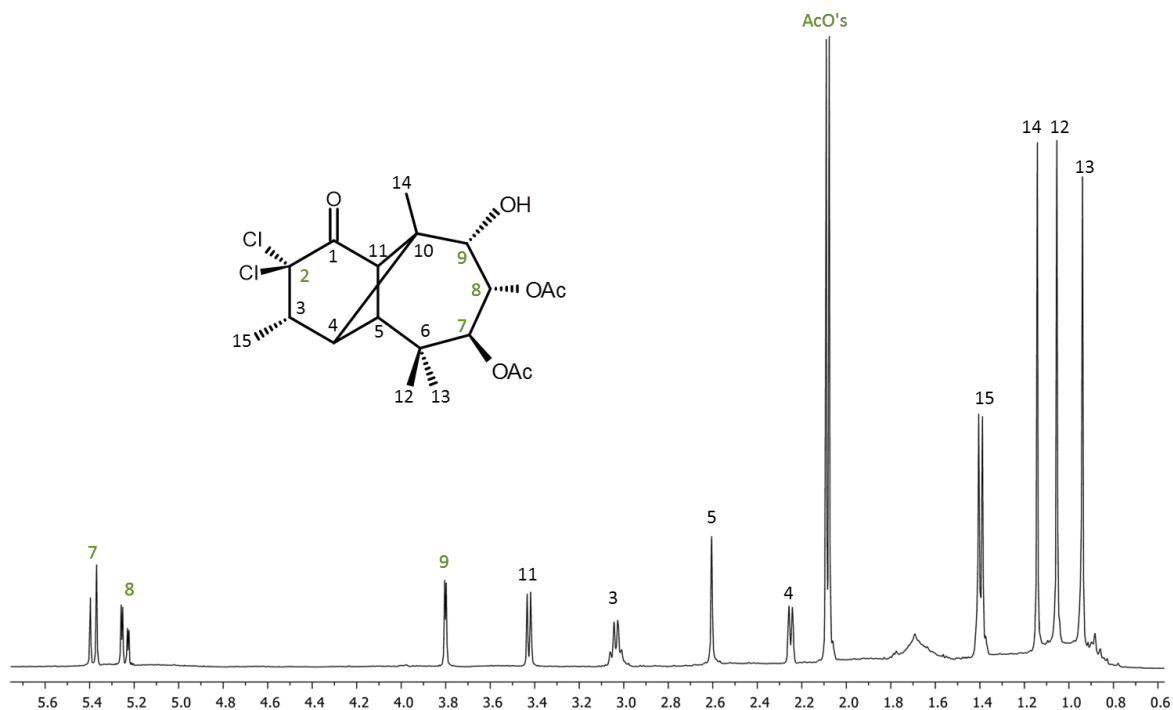


Figura 4a. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del dicloro diacetato derivado **36**.

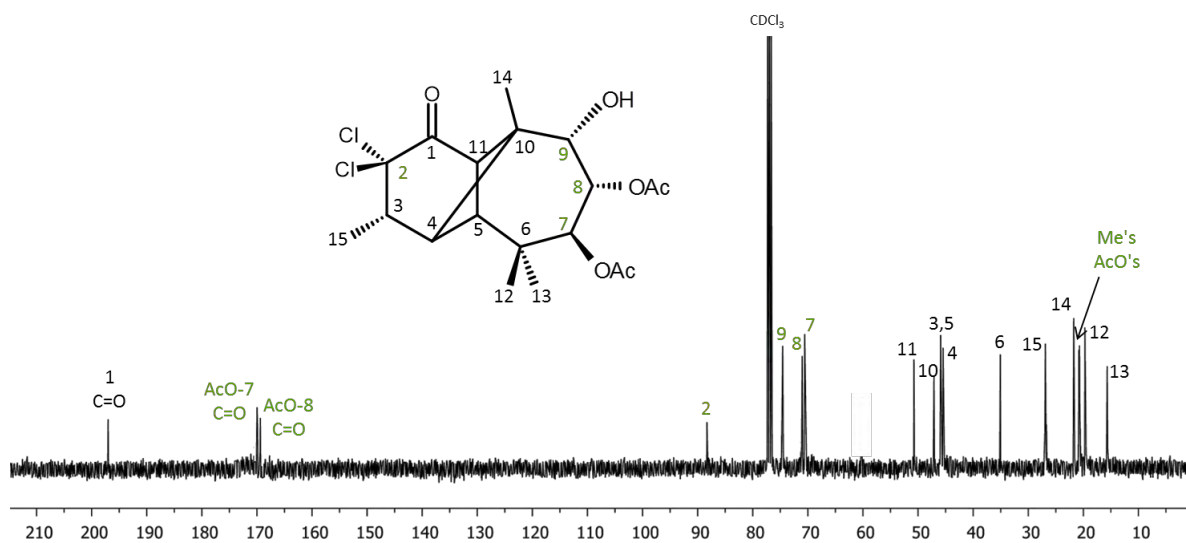
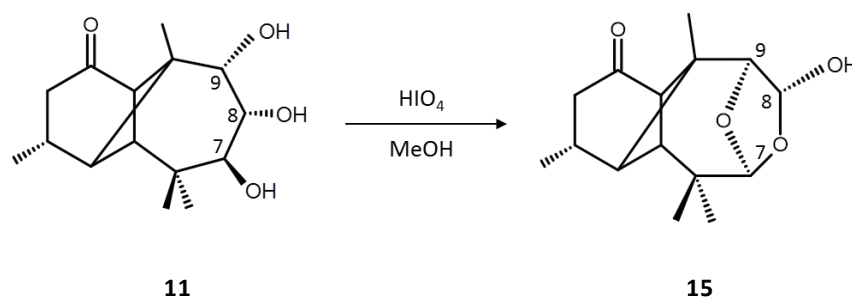


Figura 4b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz en CDCl₃ de dicloro diacetato derivado **36**.

5.4. TRATAMIENTO CON HIO₄

5.4.1. Obtención del hemiacetal acetal **15**

Al tratar la longipinatriolona **11** con HIO₄ y MeOH (**Esquema 10**) se forma un hemiacetal acetal en el que la función hemiacetálica forma un anillo de cinco miembros con los carbonos C-7, C-8 y C-9 y dos oxígenos de la función acetálica.



Esquema 10. Obtención del hemiacetal acetal **15** con HIO₄.

El hemiacetal acetal **15** presenta en su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) (**Figura 5a**) la señal del protón acetálico H-7 en δ 5.26 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), la señal del protón hemiacetálico H-8 en 5.23 (1H, d, *J* = 8.7 Hz) y la señal del protón H-9 base de oxígeno etéreo en 3.93 (1H, s). Se aprecia una señal doble ancha del protón del OH en 3.15 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), y el protón metínico H-11 se observa en 3.11 (1H, d, *J* = 5.8 Hz). Los H-2_α y H-2_β se observan en 2.51 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz y 18.9 Hz) y 2.05 (1H, dd, *J* = 6.4 Hz y 18.9 Hz), respectivamente. El protón H-5 aparece traslapado con la señal del H-2_α en 2.47 (1H, d, *J* = 5.4 Hz) y el protón metínico H-4 se observa en 1.61 (1H, s). El Me-15 aparece en 1.06 (3H, d, *J* = 6.6 Hz) y protón base H-3 aparece en 2.24 (1H, dq, *J* = 1.9, 6.6 y 8.4 Hz). Los metilos terciarios aparecen en 1.00 para el Me-14 (3H, s) y en 0.94 (6H, s, Me-12 y Me-13).

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) (**Figura 5b**) se observan las señales: δ 213.9 (C-1, C=O), 111.1 (C-7, acetálico), 96.4 (C-8, hemiacetálico), 86.5 (C-9, base de oxígeno etéreo), 55.5 (C-11), 45.9 (C-10), 44.4 (C-4), 43.9 (C-5), 41.1 (C-2), 37.4 (C-6), 27.1 (C-3), 24.3 (Me-13), 21.2 (Me-12), 19.9 (Me-15) y 18.9 (Me-14).

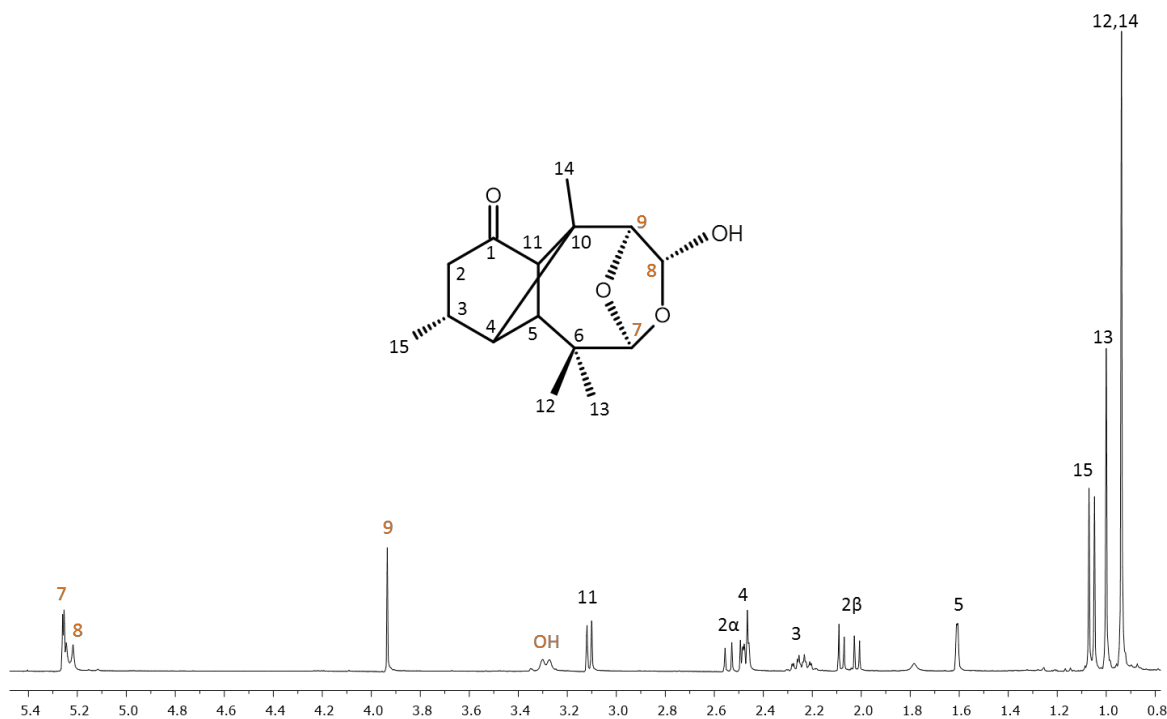


Figura 5a. Espectro de RMN-¹H a 300 MHz del hemiacetal acetal **15**.

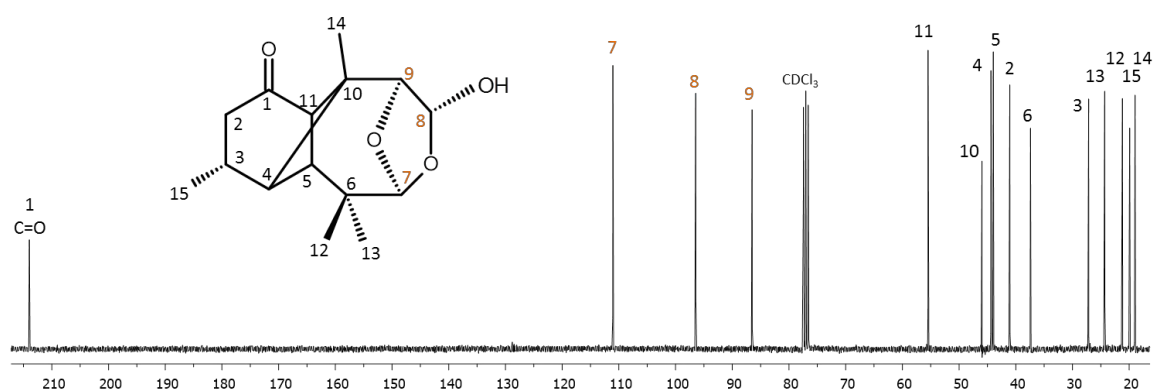


Figura 5b. Espectro de RMN-¹³C a 75 MHz en CDCl₃ del hemiacetal acetal **15**.

Los experimentos bidimensionales de RMN permitieron confirmar algunos datos importantes en el análisis estructural de **15**. El espectro COSY (Figura 5c) no muestra acoplamiento entre los hidrógenos vecinales H-8 y H-9, pues se cree que forman un ángulo diedro cercano a 90°, con una *J* casi nula y por lo tanto H-9 se observa como una señal simple mientras que el H-8 se observa como una señal doble por su acoplamiento con el hidrógeno del OH, que se observa también como una señal doble. El espectro NOESY (Figura 5d) permitió observar correlaciones importantes entre H-8 y H-4 que

indican una evidencia importante de que la asignación del centro quiral C-8 con una estereoquímica alfa ha sido correcta.

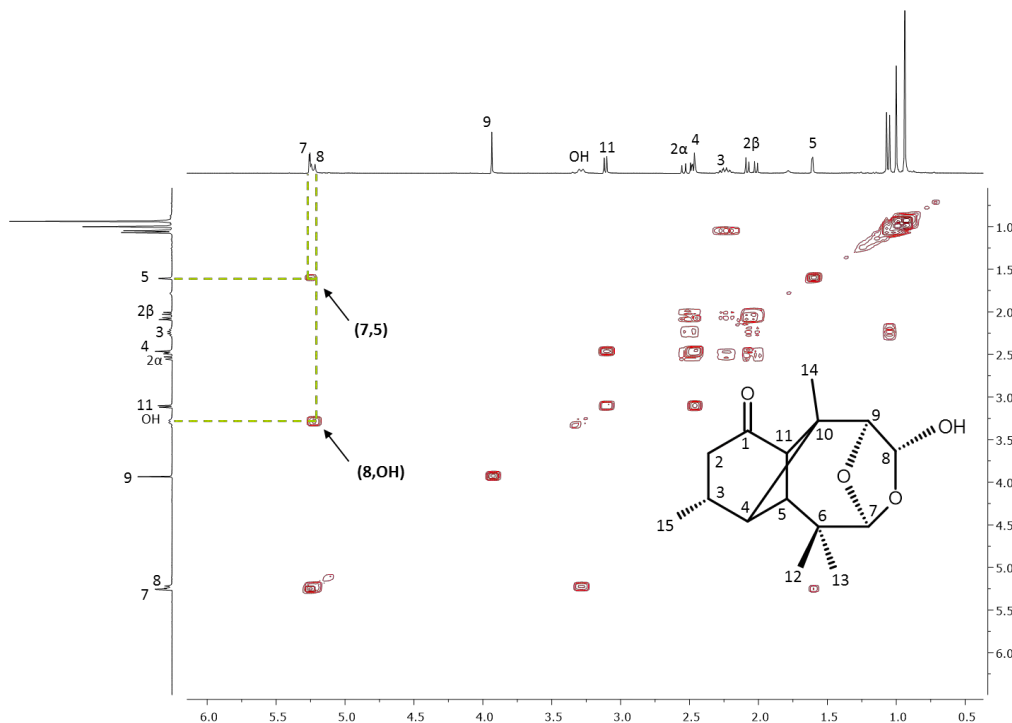


Figura 5c. Espectro COSY del hemiacetal acetal 15.

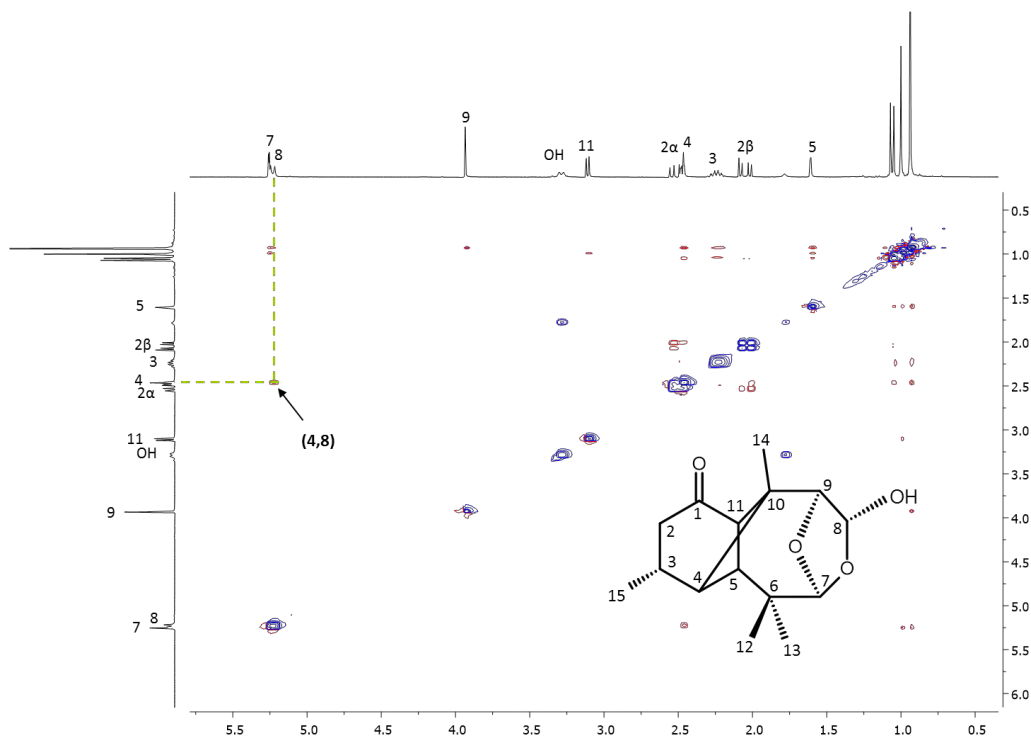
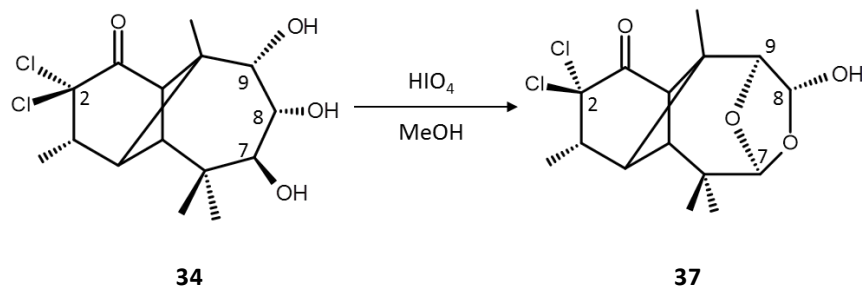


Figura 5d. Espectro NOESY del hemiacetal acetal 15.

5.4.2. Obtención del dicloro hemiacetal acetal **37**

Se llevó a cabo la preparación de un derivado clorado análogo a **15** a partir de diclorolongipinatriolona **34**, utilizando la misma metodología de HIO_4/MeOH (**Esquema 11**).



Esquema 11. Obtención de dicloro hemiacetal acetal **37**.

El hemiacetal acetal clorado obtenido **37**, presenta en su espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (**Figura 6a**) la señal de protón acetálico H-7 a campo bajo como una señal doble en δ 5.25 (1H, d, $J = 1.6$ Hz) y el protón hemiacetálico H-8 se observa como una señal doble en 5.19 (1H, d, $J = 8.9$ Hz). El protón base de oxígeno etéreo H-9 se observa como una señal simple en 3.99 (1H, s). Aparece también la señal doble del OH hemiacetálico en 2.79 (1H, d, $J = 8.9$ Hz). Los protones metínicos H-11, H-4 y H-5 se observan como señales dobles en 3.49 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.50 (1H, d, $J = 6.6$ Hz) y 2.31 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), respectivamente. El metilo secundario Me-15 aparece como una señal doble en 1.35 (3H, d, $J = 6.8$ Hz) por su acoplamiento con su protón base H-3, que se observa como una señal doble de cuádruples en 2.95 (1H, dq, $J = 6.8$ y Hz). A campo alto se observan las señales simples para los metilos terciarios, el Me-12 y el Me-14 se traslapan en 1.03 (6H, s) y el Me-13 se observa en 0.94 (3H, s).

En su espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) (**Figura 6b**) presenta las siguientes señales: δ 197.96 (C=O C-1), 111.01 (C-7 acetálico), 96.23 (C-8 hemiacetálico), 87.74 (C-2 base de cloros), 86.18 (C-9 base de oxígeno etéreo), 54.70 (C-11), 47.39 (C-10), 46.16 (C-3), 45.89 (C-4), 44.16 (C-5), 37.38 (C-6), 24.22 (Me-14), 21.20 (Me-12), 20.04 (Me-13), 15.69 (Me-15).

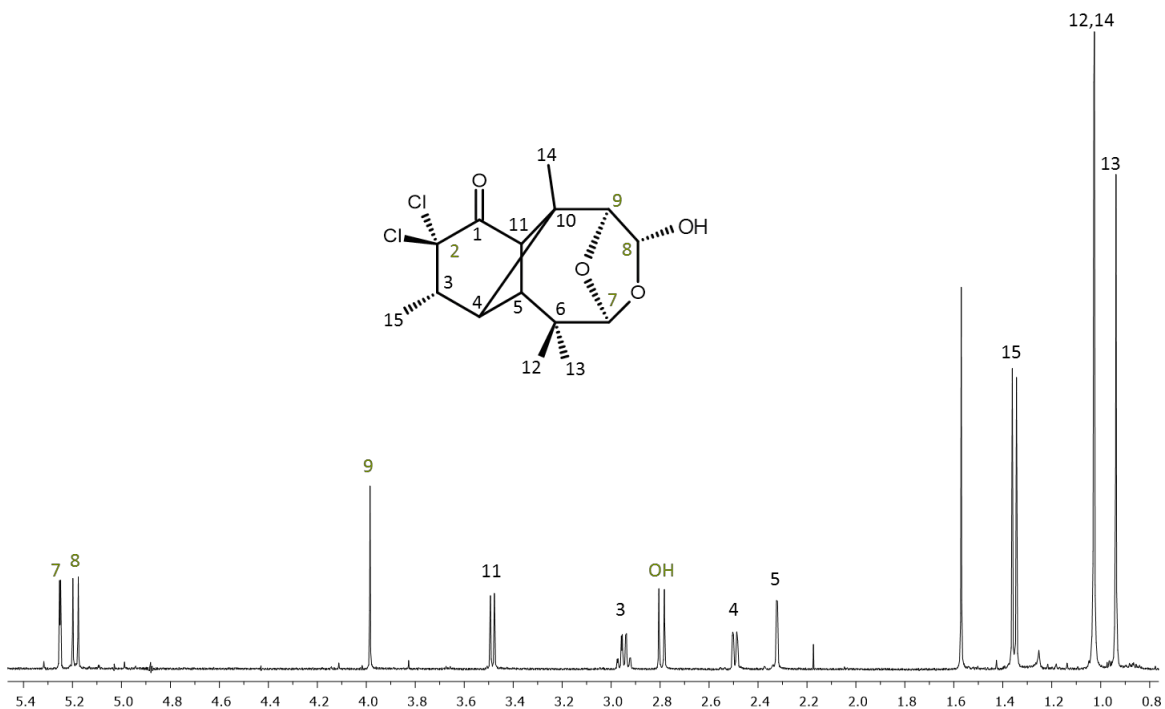


Figura 6a. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del dicloro hemiacetal acetal **37**.

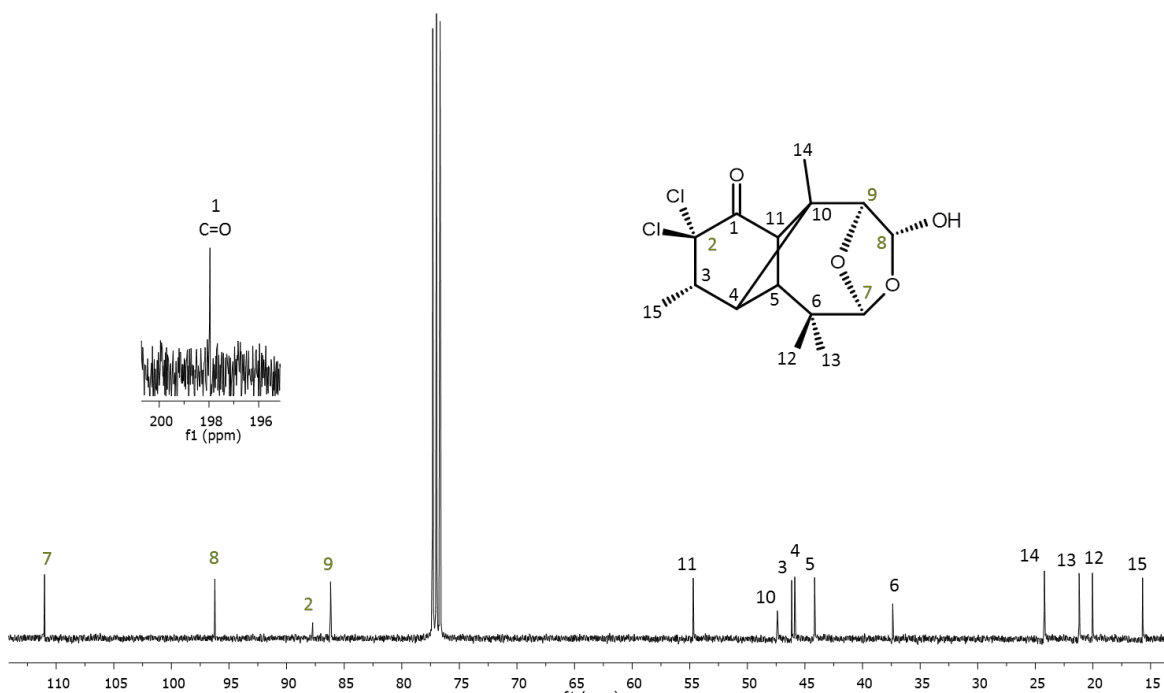


Figura 6b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz del dicloro hemiacetal acetal **37**.

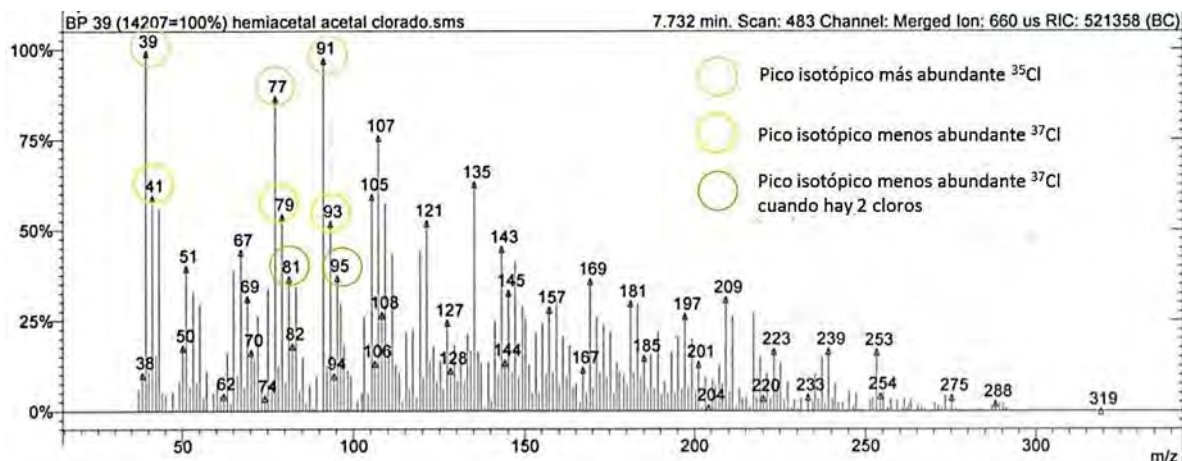


Figura 6c. Espectro de masa del dicloro hemiacetal acetal **37**.

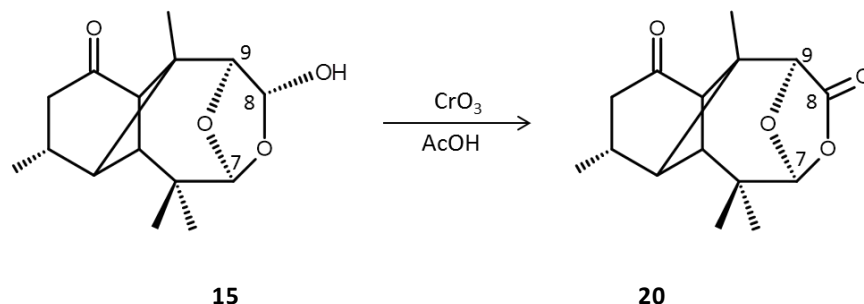
Al tratarse **37** de un derivado con dos átomos de cloro en su estructura, resultó de gran interés la obtención de su espectro de masa (**Figura 6c**), en el cual es evidente la presencia de los picos correspondientes a los dos tipos de isótopos de cloro que hay en la estructura: ^{35}Cl (75.77 % de abundancia) y ^{37}Cl (24.23 % de abundancia). En el espectro se observan los picos para el isótopo más abundante ^{35}Cl (círculos verdes) y con una diferencia de 2 unidades m/z con respecto a éstos se observan los picos para el isótopo menos abundante ^{37}Cl (círculos amarillos), cuando uno de los cloros es isótopo. Puesto que esta estructura contiene dos átomos de cloro, es posible observar picos aún menos abundantes, con una diferencia de 4 unidades m/z (círculos naranjas) respecto a los picos más abundantes. Estos picos también corresponden al isótopo ^{37}Cl pero ambos átomos de cloro isotópicos, por lo que su m/z es mayor 4 unidades que el pico más abundante correspondiente al ^{35}Cl .

5.5. TRATAMIENTO OXIDATIVO CON CrO_3

5.5.1. Obtención de la acetal lactona **20**

Con la finalidad de actualizar la espectroscopía reportada de la acetal lactona que permita la asignación de todas sus señales, se llevó a cabo la preparación de este compuesto sometiendo al hemiacetal acetal **15** a condiciones oxidativas de Jones con

CrO_3/AcOH en frío, con lo que se obtiene una acetal lactona por la oxidación del oxhidrilo hemiacetálico a su respectiva cetona.



Esquema 12. Obtención de la acetal lactona **20**.

En su espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (**Figura 7a**) es característica la ausencia del protón hemiacetálico H-8 que ha sido oxidado. Además se observan las señales siguientes: el protón acetálico H-7 como una señal doble en δ 5.47 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), el protón base de oxígeno etéreo H-9 en 4.17 (1H, s), el protón metínico H-11 en 3.19 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), el protón metilénico H-2 α como una señal doble de dobles en 2.57 (1H, dd, $J = 8.5, 19.1$ Hz), el protón base de metilo H-3 en 2.32 (1H, m), el H-4 metínico como una señal doble de dobles en 2.25 (1H, dd, $J = 1.6, 6.1$ Hz), el protón metilénico H-2 β como una señal doble de dobles en 2.10 (1H, dd, $J = 6.5, 19.1$ Hz), el protón H-5 metínico en 1.76 (1H, s), el Me-13 geminal en 1.10 (3H, s), el Me-15 secundario en 1.08 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), el Me-14 terciario en 1.05 (3H, s) y el Me-12 geminal en 1.02 (3H, s).

Su espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) (**Figura 7b**) muestra 15 señales: δ 212.26 (C-1, C=O), 171.16 (C-8, C=O), 111.83 (C-7, acetálico), 78.78 (C-9, base de oxígeno etéreo), 55.23 (C-11), 47.52 (C-10), 46.70 (C-4), 44.78 (C-5), 40.77 (C-2, metilénico), 38.46 (C-6), 26.78 (C-3), 24.22 (Me-13), 20.85 (Me-12), 19.60 (Me-15) y 18.85 (Me-14).

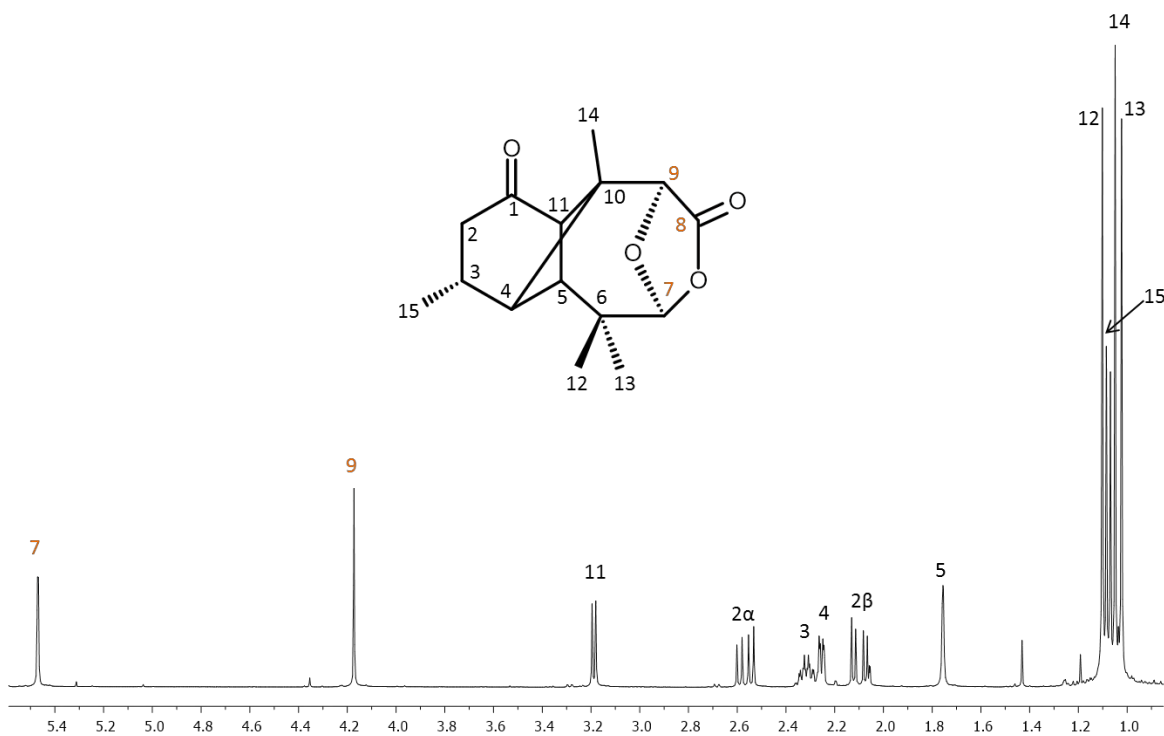


Figura 7a. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de la acetal lactona **20**.

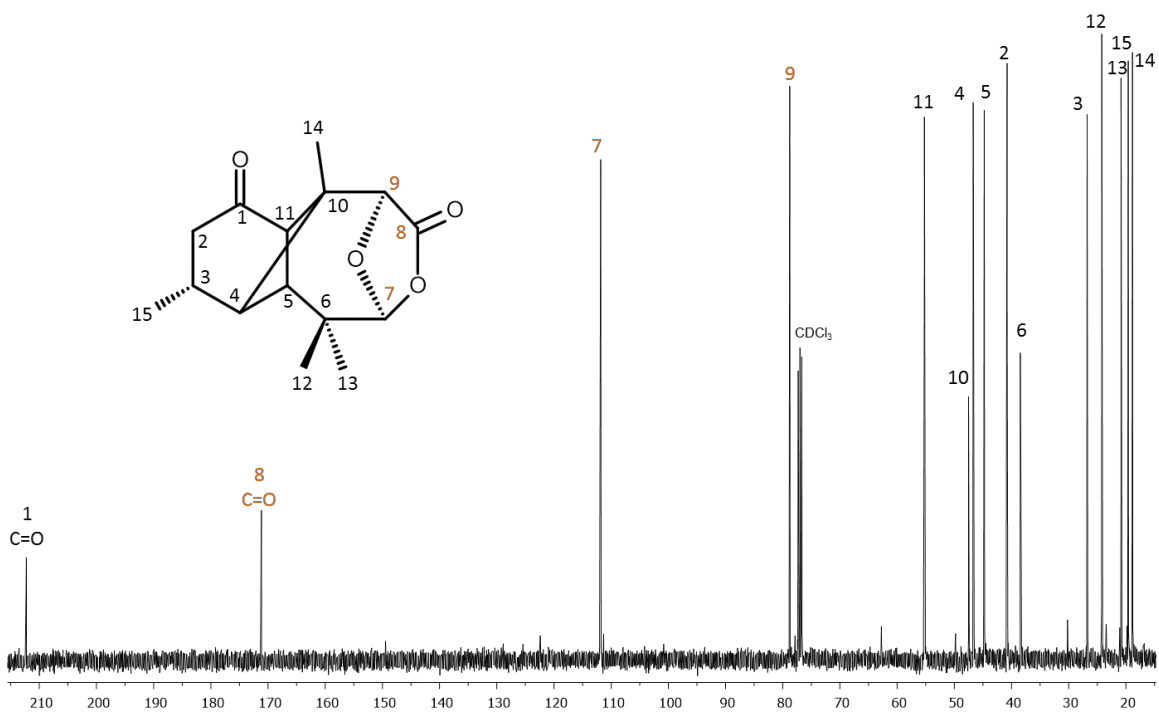
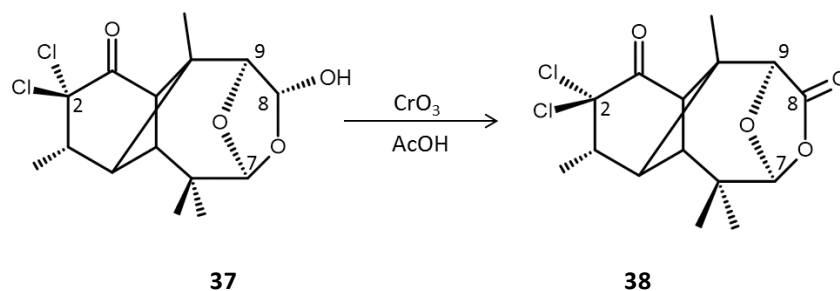


Figura 7b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz de la acetal lactona **20**.

5.5.2. Obtención de la dicloro acetal lactona **38**

Se decidió, además, probar la reactividad del oxhidrilo hemiacetalico de **37** frente a condiciones de oxidación de Jones, utilizando CrO_3/AcOH en frío, con lo cual el oxhidrilo hemiacetalico se oxida a carbonilo dando lugar a la dicloro acetal lactona **38**.



Esquema 13. Obtención de la dicloro acetal lactona **38**.

En su espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (**Figura 8a**) es característica la ausencia del protón hemiacetalico H-8 que ha sido oxidado. Además se observan las señales siguientes: el protón acetálico H-7 como una señal simple en δ 5.47 (1H, s), el protón base de oxígeno etéreo H-9 en 4.22 (1H, s), el protón metínico H-11 en 3.57 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), el protón base de metilo H-3 en 3.00 (1H, dq, $J = 6.9, 1.6$ Hz), el H-5 metínico en 2.48 (1H, s), el H-4 metínico en 2.26 (1H, d, $J=6.8$ Hz), el Me-15 secundario 1.37 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), Me-12 geminal y Me-14 en 1.13 (6H, s) y el Me-13 geminal en 1.02 (3H, s).

Su espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) (**Figura 8b**) muestra 15 señales: δ 196.85 (C=O C-1), 170.46 (C=O C-8), 111.85 (C-7 acetálico), 87.23 (C-2), 78.54 (C-9 base de oxígeno etéreo), 54.63 (C-11), 49.10 (C-10), 48.15 (C-4), 45.89 (C-3), 45.34 (C-5), 38.66 (C-6), 24.32 (Me-14), 21.02 (Me-13), 20.01 (Me-12) y 15.47 (Me-15).

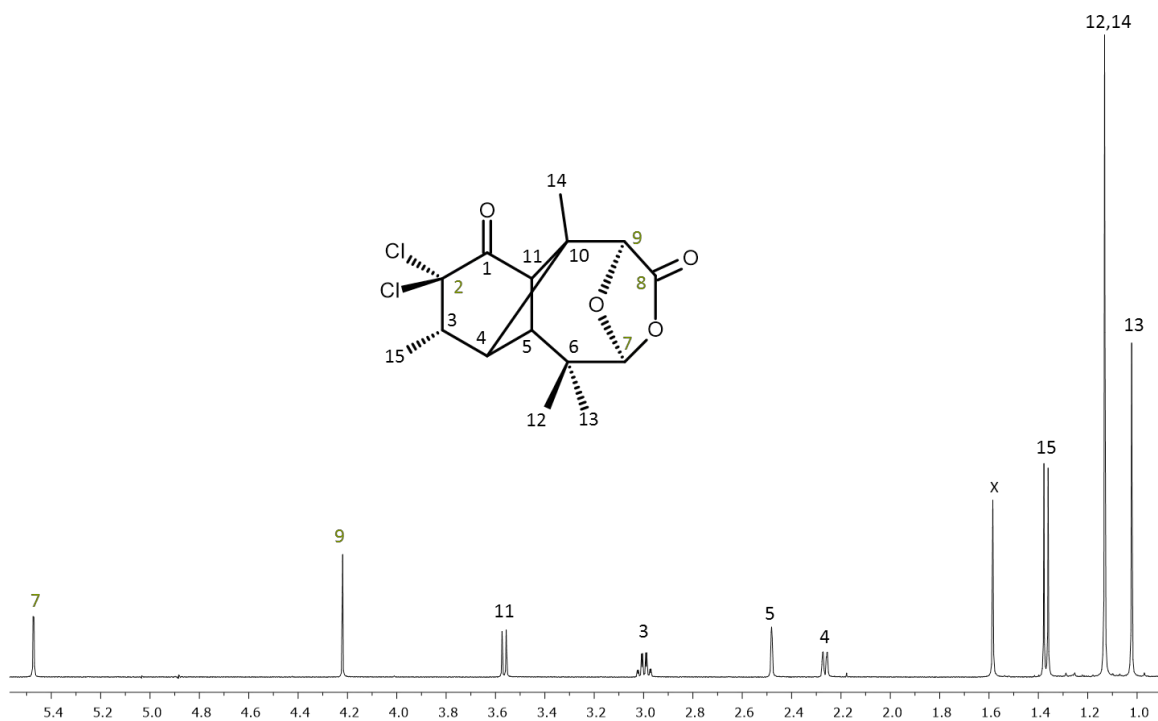


Figura 8a. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de la dicloro acetal lactona **38**.

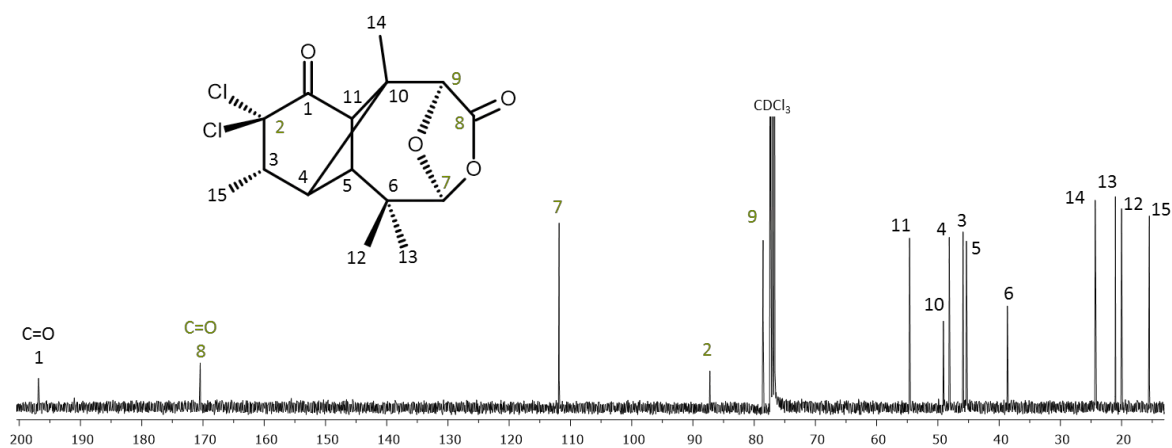


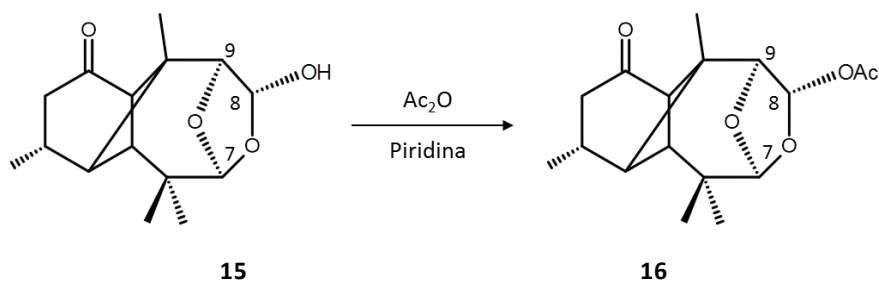
Figura 8b. Espectro de RMN- ^{13}C a 101 MHz de la dicloro acetal lactona **38**.

5.6. ESTERIFICACIONES

5.6.1. Obtención del acetato de hemiacetal acetal **16**

Se llevó a cabo la preparación del derivado acetilado de hemiacetal acetal **16** ya reportado, con la finalidad de actualizar y completar los datos espectroscópicos existentes y para tener un punto de referencia para la preparación del análogo clorado.

El acetato derivado **16** se obtuvo mediante una acetilación estándar, utilizando Ac_2O y Pyr (**Esquema 14**), con un rendimiento de 77 %.



Esquema 14. Obtención del acetato de hemiacetal acetal **16**.

En su espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (**Figura 9a**) puede apreciarse un corrimiento a campo bajo de la señal del protón H-8 base del acetato, que ahora aparece como una señal simple en δ 6.13 (1H, s). El protón acetálico H-7 aparece en 5.30 como una señal doble (1H, d, $J = 1.6$ Hz) y el protón base de oxígeno etéreo H-9 aparece como una señal simple en δ 4.07 (1H, s). El protón metínico H-4 aparecen como una señal doble en 3.12 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), traslapada con la señal de protón metilénico H-2 α que se observa como una señal doble de dobles en 2.52 (1H, dd, $J = 6.7$ y 19.0 Hz). El protón metilénico H-2 β aparece como una señal doble de dobles en 2.06 (1H, dd, $J = 6.7$ y 19.0 Hz) traslapada con la señal simple del metilo del grupo acetilo Me-AcO en 2.11 (3H, s). El resto de las señales de los metilos aparecen de 1.07 a 0.96.

En su espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) (**Figura 9b**) se observan 17 señales: δ 213.4 (C-1, C=O ciclohexanona), 170.6 (C=O, AcO), 112.3 (C-7, acetálico), 95.8 (C-8, base de

acetato), 85.3 (C-9, base de oxígeno etéreo), 55.4 (C-11), 46.1 (C-10), 44.5 (C-4), 44.0 (C-5), 41.0 (C-2, metilénico) 37.5 (C-6), 27.1 (C-3), 24.4 (Me-12), 21.2 (Me-Ac), 21.1 (Me-13), 19.8 (Me-15), 18.7 (C-14).

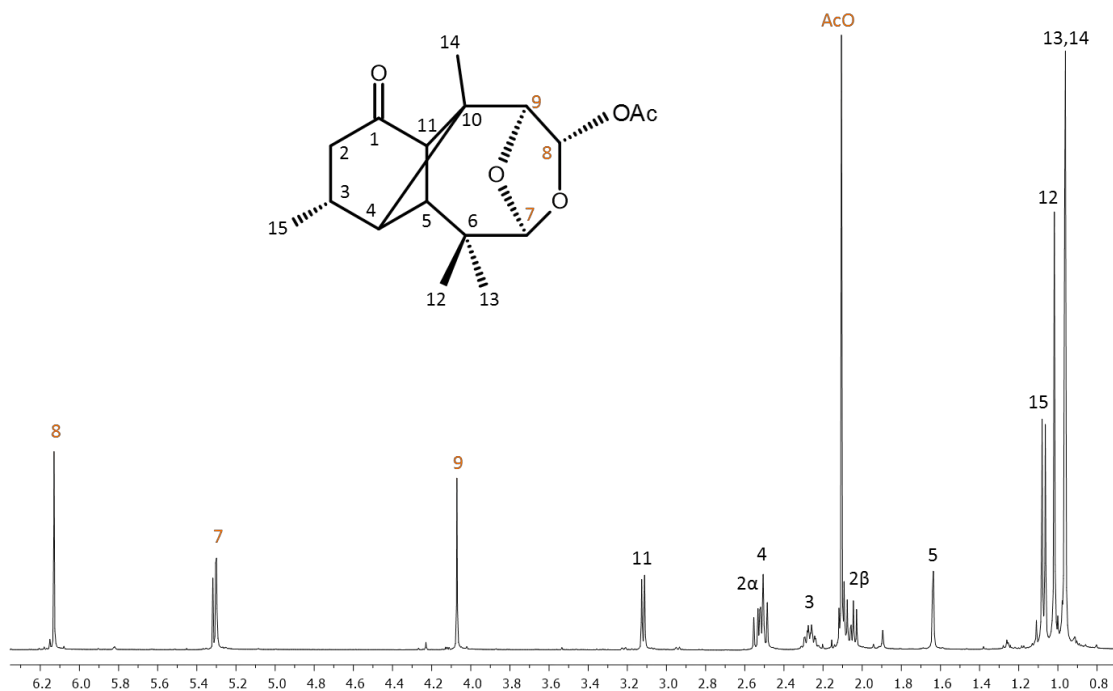


Figura 9a. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del acetato de hemiacetal acetal **16**.

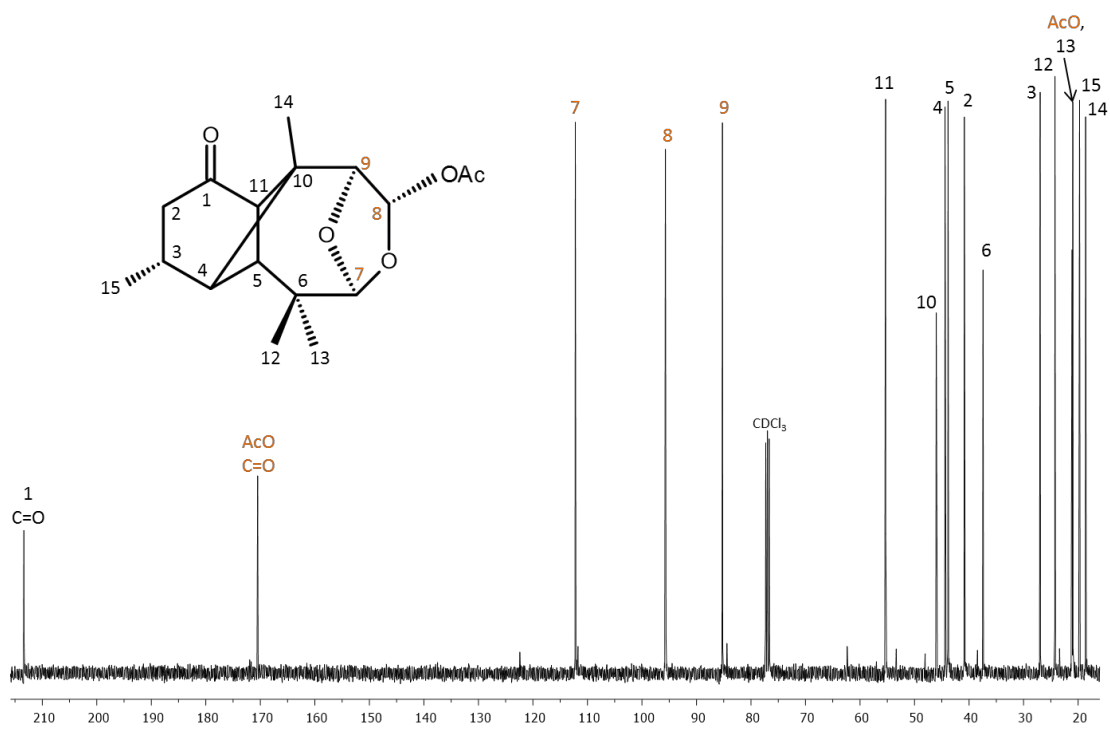
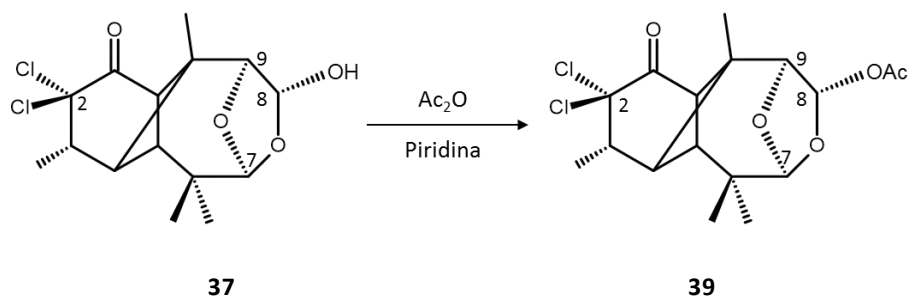


Figura 9b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz del acetato de hemiacetal acetal **16**.

5.6.2. Obtención del dicloro acetato de hemiacetal acetal **39**

El dicloro acetato derivado **39**, se obtuvo mediante una acetilación estándar con Ac_2O y Pyr (**Esquema 15**), con un rendimiento de 79 % como cristales transparentes con p.f. 217-219 °C.



Esquema 15. Obtención del dicloro acetato derivado **39**.

En su espectro de RMN-¹H (CDCl_3 , 400 MHz) (**Figura 10a**) se observa un corrimiento a campo bajo de la señal del protón H-8 base del acetato, que ahora aparece como una señal simple en δ 6.08 (1H, s). El protón acetálico H-7 aparece en 5.30 como una señal doble (1H, d, $J = 1.6$ Hz) y el protón base de oxígeno etéreo H-9 aparece como una señal simple en δ 4.12 (1H, s). Los protones metínicos H-11 y H-4 aparecen como señales dobles en 3.50 (1H, d, $J = 6.6$ Hz) y 2.54 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), respectivamente, acopladas entre sí, mientras que el protón metínico H-5 aparece como una señal simple en 2.43 (1H, s). El metilo del acetato Me-AcO se observa como una señal simple en 2.11 (3H, s). El metilo secundario Me-15 se observa a campo alto como una señal doble en 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz) acoplada con su protón base H-3, que muestra una señal doble de cuádruples en 2.96 (1H, dq, $J = 1.6$ y 6.8 Hz). Los metilos terciarios se observan a campo alto como señales simples en 1.04 (6H, s) donde se traslapan las señales de Me-12 y Me-14 y en 0.96 (3H, s) la señal del Me-13.

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl_3 , 101 MHz) (**Figura 10b**) se observan las señales: δ 197.3 (C-1, C=O ciclohexanona), 170.1 (C=O, AcO), 112.0 (C-7, acetálico), 95.3 (C-8, base de acetato), 87.4 (C-2, base de cloros), 84.9 (C-9, base de oxígeno etéreo), 54.5 (C-11), 47.4 (C-10), 45.9 (C-3, C-4), 44.1 (C-5), 37.3 (C-6), 24.0 (Me-12), 20.8 (Me-Ac), 20.8 (Me-13), 19.5 (Me-14), 15.3 (Me-15).

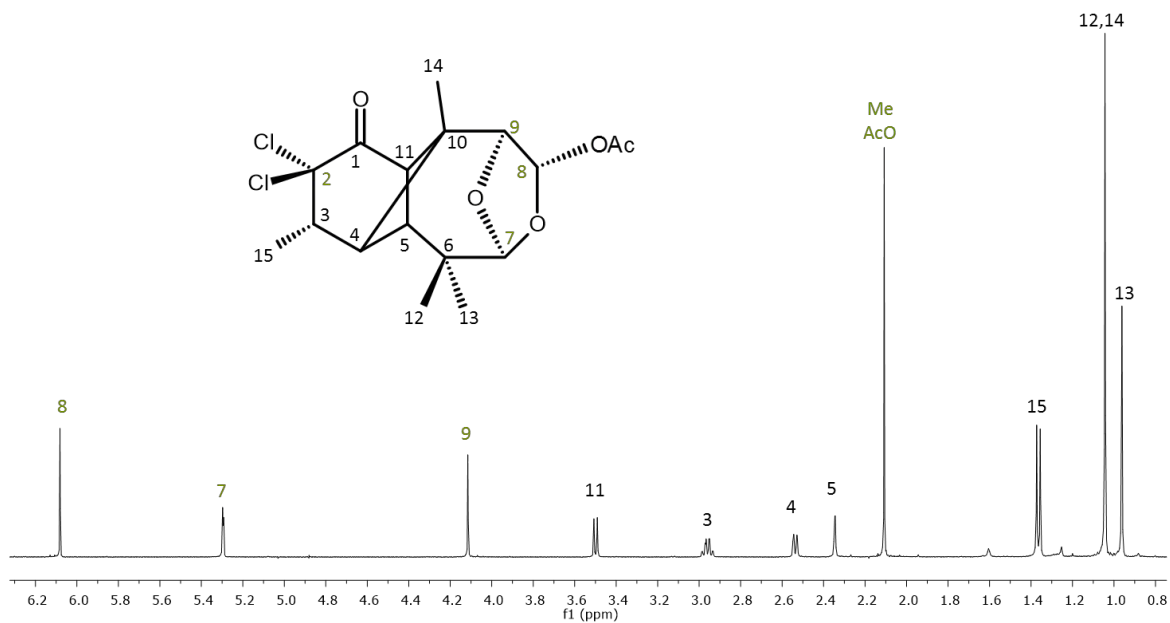


Figura 10a. Espectro RMN- ^1H a 400 MHz del dicloro acetato derivado 39.

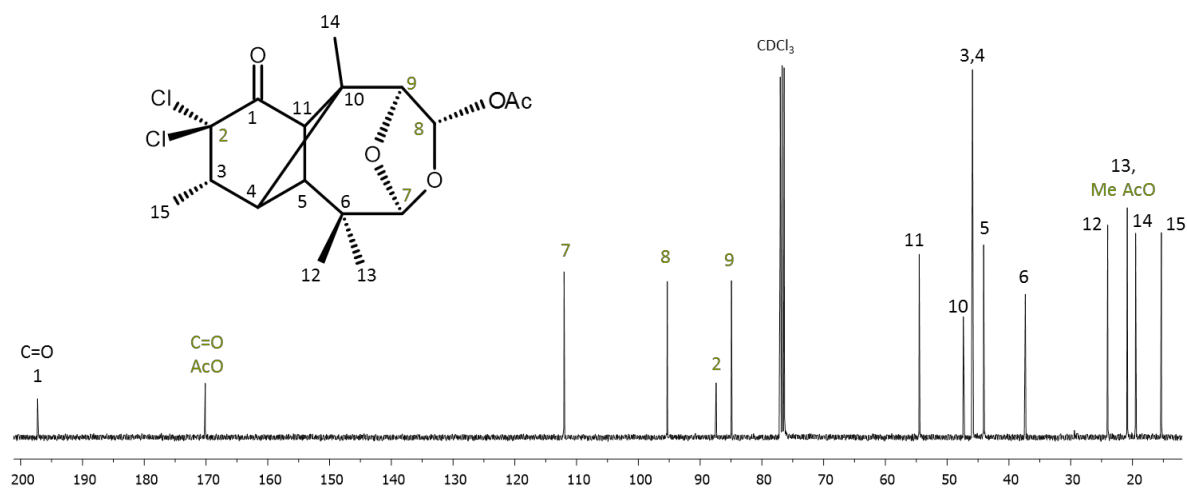


Figura 10b. Espectro de RMN- ^{13}C a 101 MHz del dicloro acetato derivado 39.

Se realizaron además experimentos de RMN de dos dimensiones que corroboraron la estereoquímica alfa del centro quiral en C-8 y se comprobó así que ese centro mantiene su estereoquímica durante el mecanismo de esta reacción. El experimento NOESY (**Figura 10c**) muestra una correlación significativa entre el H-8 base de acetato y el H-4 metínico, además de las correlaciones entre el H-7 acetálico y el Me-13 y entre el H-9 hemiacetálico y el Me-14.

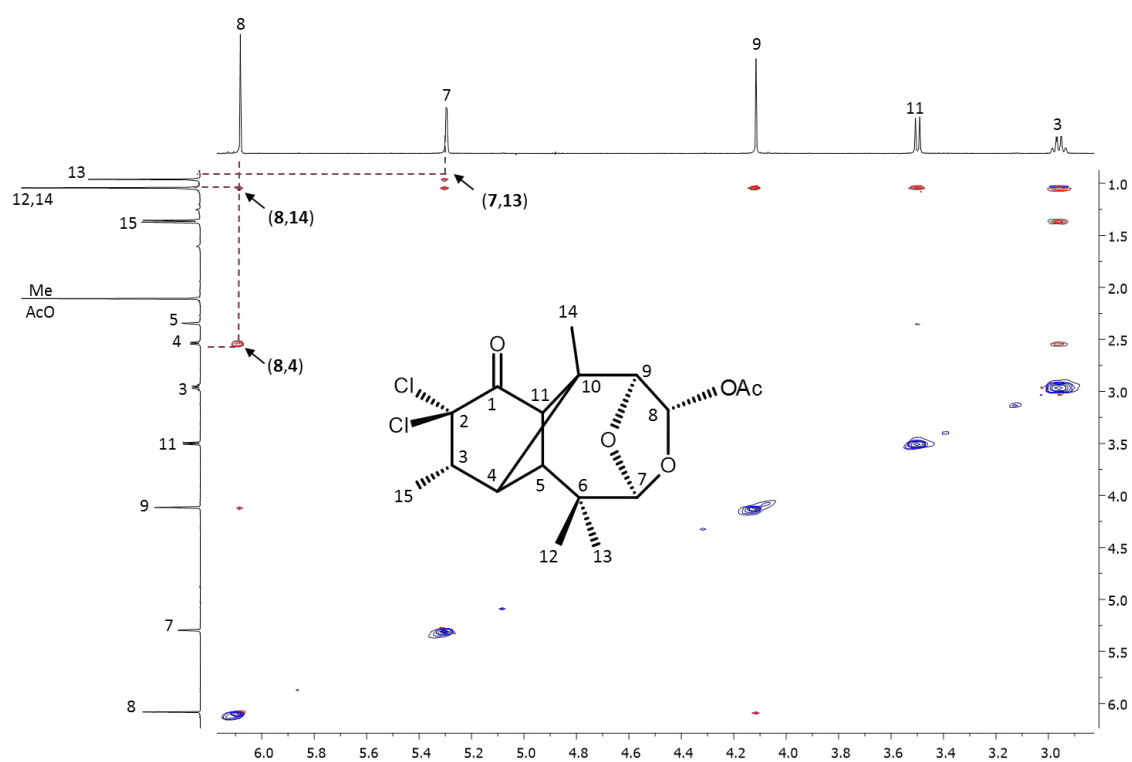


Figura 10c. Espectro NOESY del dicloro acetato derivado **39**.

Se logró obtener cristales adecuados del dicloro acetato **39** (Figura 10d), para realizar un análisis por difracción de rayos X. El diagrama obtenido (Figura 10e) permitió asignar de manera inequívoca la estereoquímica del centro quiral en C-8 como alfa.



Figura 10d. Cristales del dicloro acetato derivado **39**.

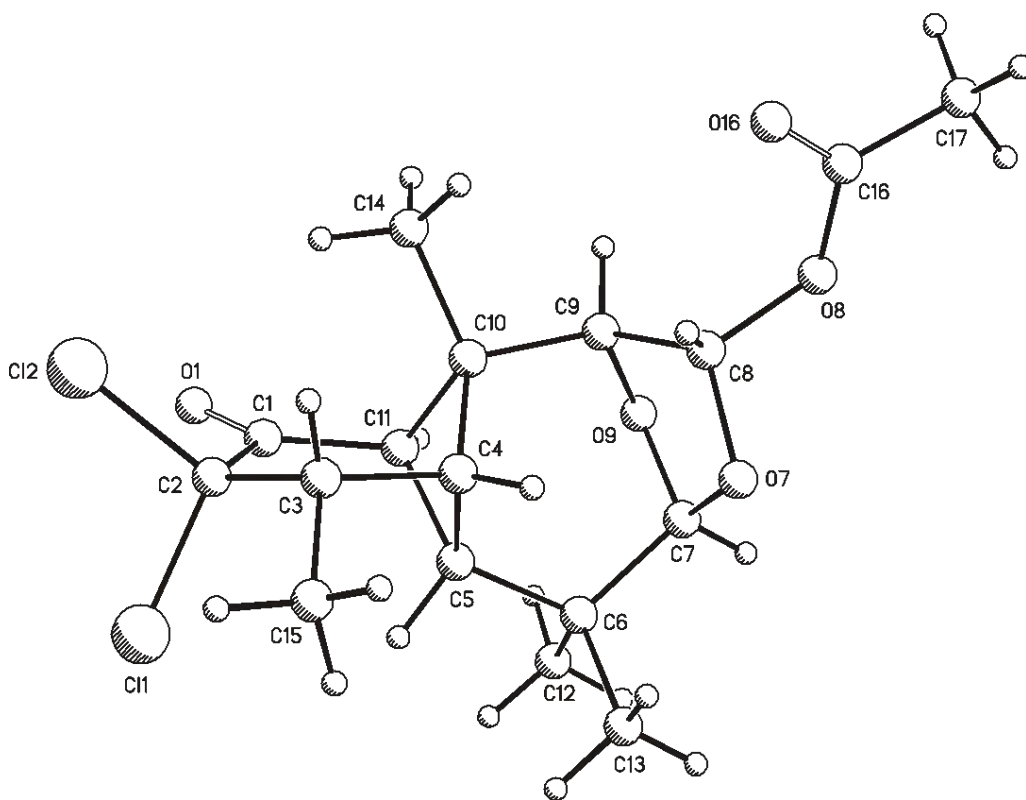
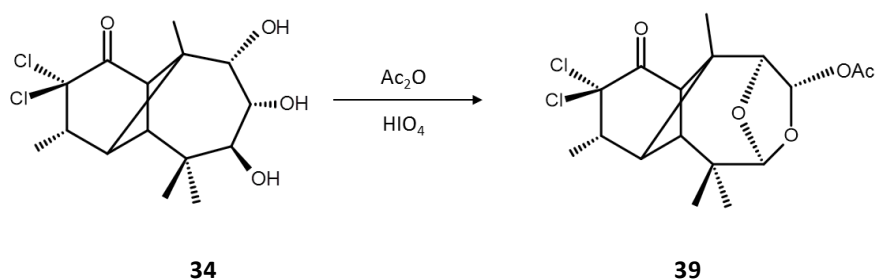


Figura 10e. Estructura obtenida por difracción de rayos X del dicloro acetato derivado **39**.

5.6.3. Obtención del dicloro acetato derivado **39** en una sola etapa.

Se llevó a cabo una prueba para la preparación del derivado acetilado **39** mediante un método abreviado en una sola etapa de reacción. A partir de 2,2'-diclorotriolona **34** utilizando Ac_2O como disolvente y añadiendo HIO_4 en frío, se logra obtener el derivado **39**, logrando con esto la formación de la función hemiacetal acetálica y su acetilación a la vez y ahorrando así una etapa. La **figura 10f** muestra el producto crudo de la reacción, el cual se purificó en columna cromatográfica, con lo que se obtuvieron 90 mg (37% Rto.) del derivado acetilado **39**.



Esquema 16. Obtención del dicloro acetato derivado **39** en una sola etapa.

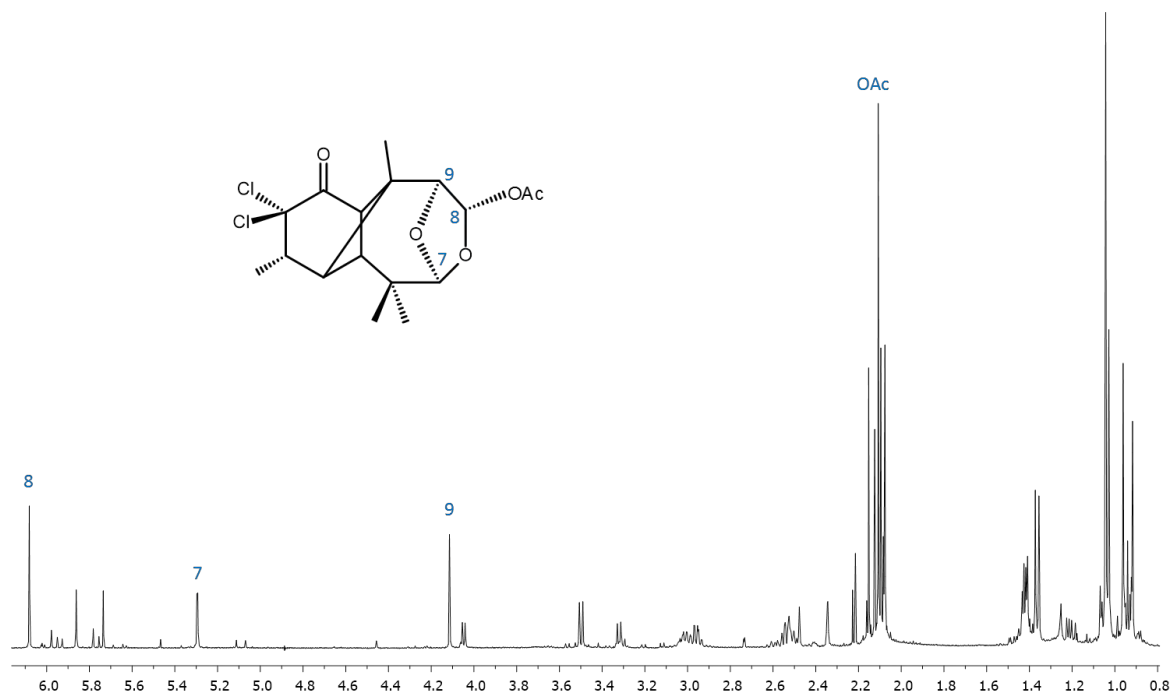
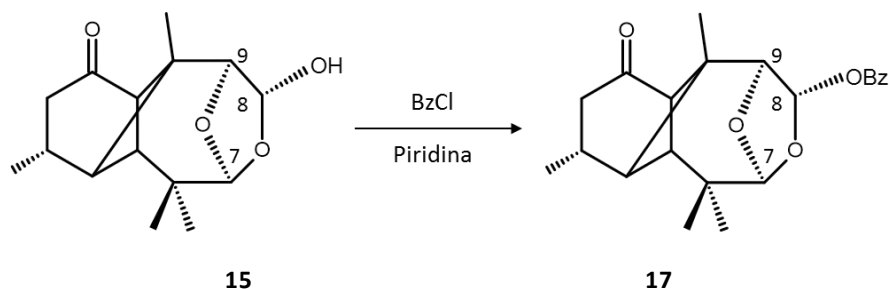


Figura 10f. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del crudo de reacción de la obtención de **39** en una sola etapa.

5.6.4. Obtención del benzoato de hemiacetal acetal **17**

Se llevó a cabo la preparación del derivado benzoilado **17** ya reportado, con la finalidad de actualizar los datos espectroscópicos que permitieran una asignación completa de las señales y un punto de referencia para la preparación del análogo clorado. Este éster se obtuvo a partir del hemiacetal acetal **15** utilizando cloruro de benzoilo y Pyr (**Esquema 17**).



Esquema 17. Obtención del benzoato derivado **17**.

En su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 11a**) se observan a campo alto las señales para los protones aromáticos del grupo bencilo de 7.42 a 8.08, en δ 8.07 se observan los protones aromáticos *orto* H-3' (2H, m), en 7.59 el protón aromático *para* H-5' (1H, m) y en 7.45 los protones aromáticos *meta* H-4' (2H, m). El protón H-8 base de benzoato se observa como una señal simple 6.37 (1H, s), el protón acetálico H-7 se observa como una señal doble en 5.39 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), el protón H-9 base de oxígeno etéreo se observa como una señal simple en 4.23 (1H, s). El resto de las señales aparecen de 1.00 a 3.17.

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 11b**) se observan 20 señales correspondientes a 22 carbonos: δ 213.6 (C=O ciclohexanona), 166.0 (C=O BzO), 133.5 (C-5' aromático *para*), 129.8 (C-3' aromáticos *orto*), 129.4 (C-2' aromático *ipso*), 128.4 (C-4' aromáticos *meta*), 112.5 (C-7 acetálico), 96.6 (C-8 base de BzO), 85.6 (C-9 base de oxígeno etéreo), 55.5 (C-11), 46.3 (C-10), 44.6 (C-5), 44.1 (C-4), 41.0 (C-2), 37.6 (C-6), 27.1 (C-3), 24.4 (Me-13), 21.1 (Me-12), 19.9 (Me-15), 18.8 (Me-14).

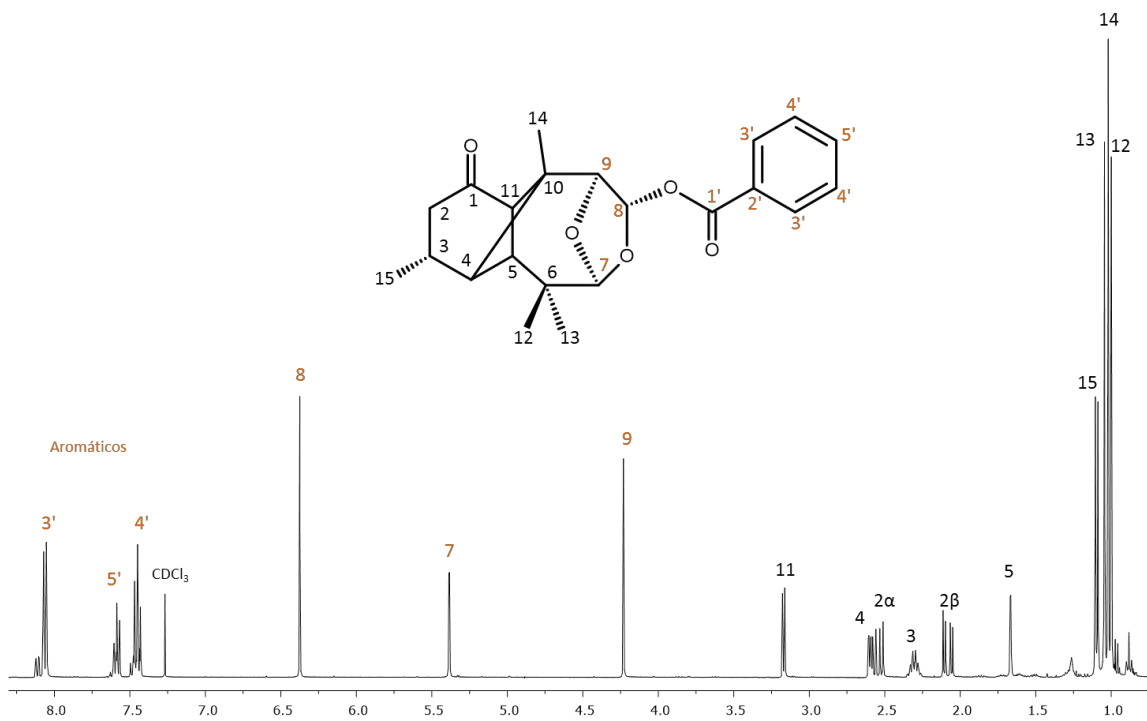


Figura 11a. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del benzoato derivado 17.

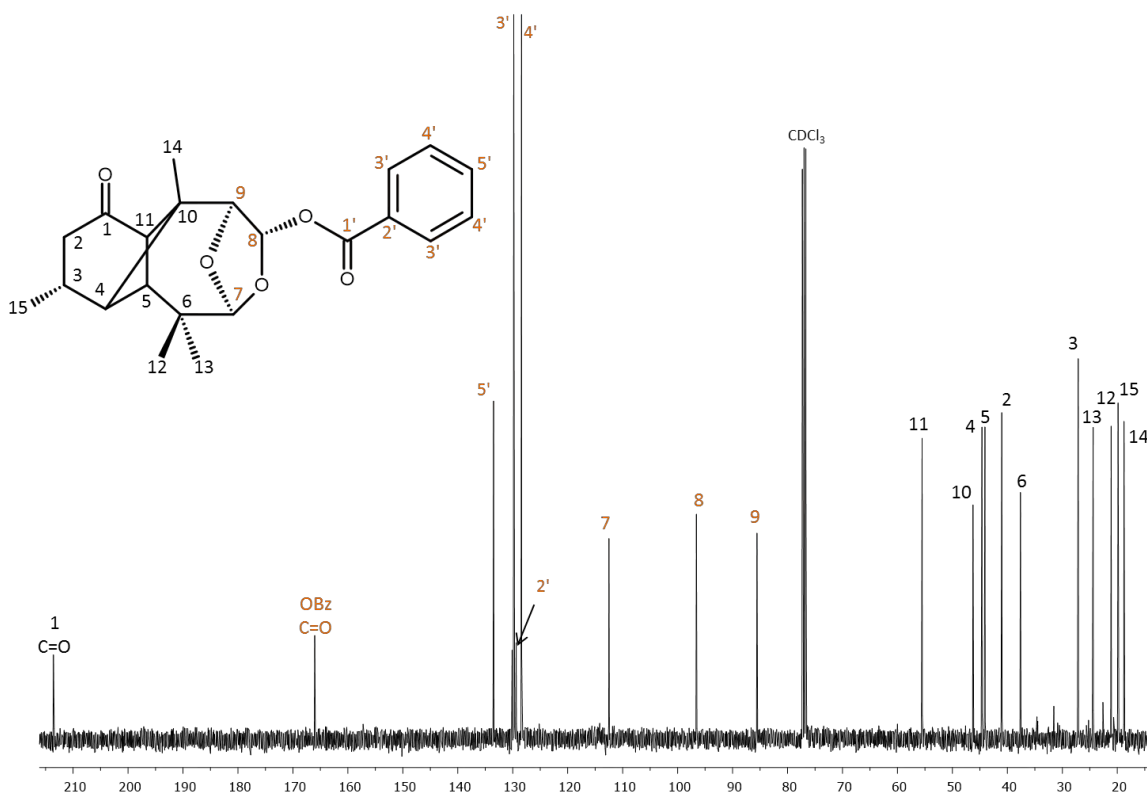
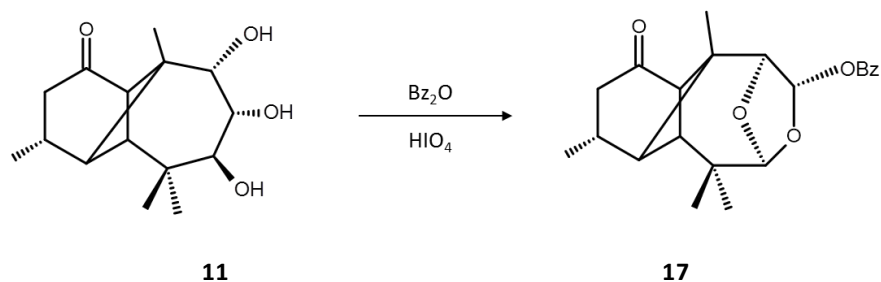


Figura 11b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz del benzoato derivado 17.

5.6.4.1. Obtención del benzoato derivado **17** en una sola etapa.

Dado que se obtuvieron buenos resultados en la prueba de una sola etapa para obtener el derivado acetilado **39**, se llevó a cabo una prueba análoga con longipinatriolona **11**, pero ahora para llevar a cabo una benzoilación y obtener así el benzoato derivado **15**. A partir de longipinatriolona **11** utilizando Bz_2O , CH_2Cl_2 como disolvente y añadiendo HIO_4 , se logra obtener el derivado **17**, logrando con esto la formación de la función hemiacetal acetálica y su benzoilación a la vez en un solo paso de reacción (**Esquema 18**). La **figura 11c** muestra el producto crudo de la reacción, el cual se purificó en columna cromatográfica, con lo que se obtuvieron 35 mg (27% Rto.) del derivado benzoilado **17**.



Esquema 18. Obtención del benzoato derivado **17** en una sola etapa.

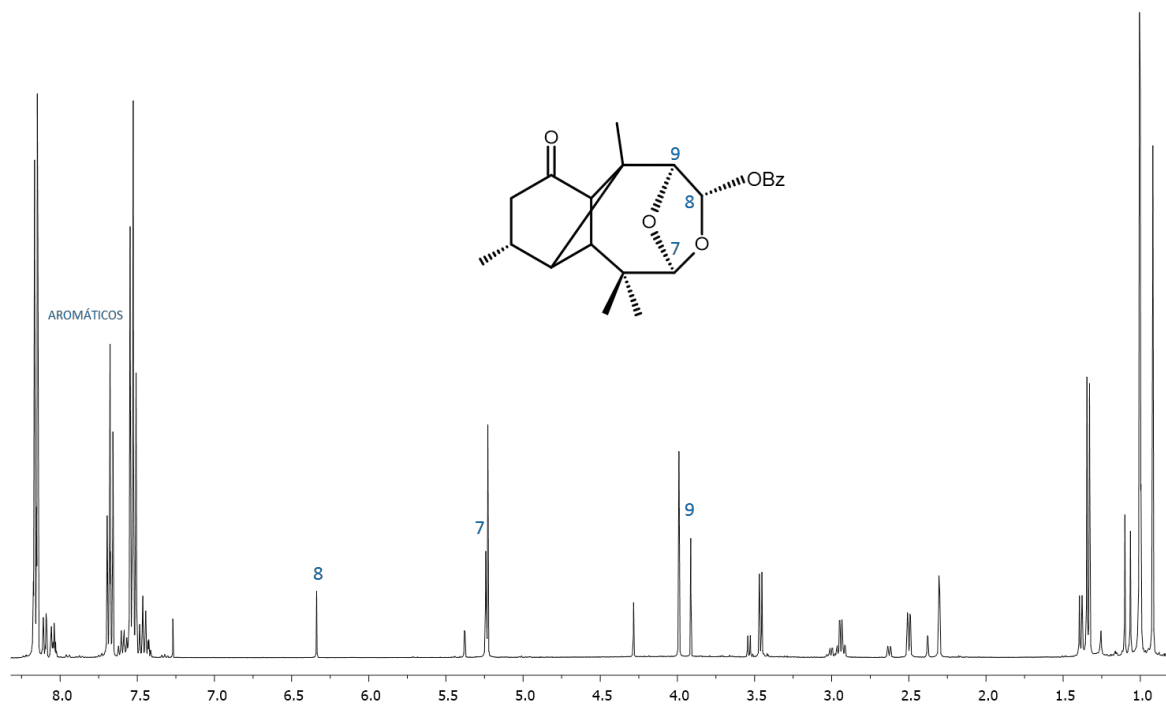
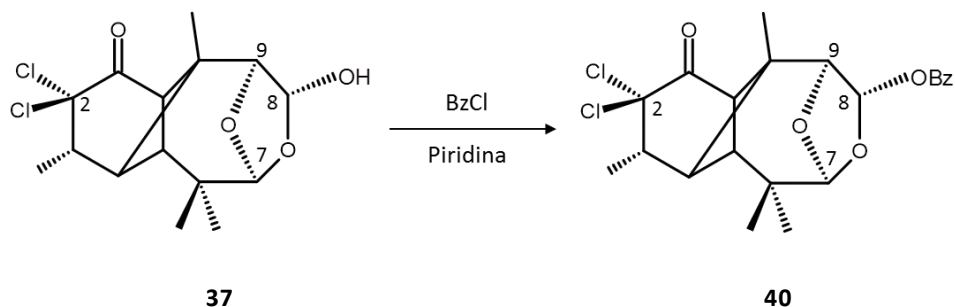


Figura 11c. Espectro de $RMN^{-1}H$ a 400 MHz del crudo de reacción de la obtención de **17** en una sola etapa.

5.6.5. Obtención de dicloro benzoato de hemiacetal acetal 40

Se llevó a cabo la preparación del dicloro benzoato derivado **40**, análogo al benzoato **17**, utilizando cloruro de benzoilo y Pyr (**Esquema 8**).



Esquema 19. Obtención del dicloro benzoato derivado **40**.

Su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) (**Figura 12a**) muestra a campo bajo las señales características de los protones aromáticos de grupo benzoilo en δ 8.09 (2H, m), 7.61 (1H, m) y 7.46 (2H, m). El protón base de benzoato H-8 se observa ligeramente desplazado a campo bajo como una señal simple a 6.33 (1H, s). El protón acetálico H-7 se observa como una señal doble en 5.38 (1H, d, $J = 1.6$ Hz) y el protón base de oxígeno etéreo se observa como una señal simple en 4.28 (1H, s). Los protones metínicos H-11 y H-4 aparecen como señales dobles en 3.54 (1H, d, $J = 6.5$ Hz) y 2.62 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), respectivamente, acopladas entre sí, mientras que el protón metínico H-5 aparece como una señal simple en 2.38 (1H, s). El metilo secundario Me-15 se observa a campo alto como una señal doble en 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz) acoplada con su protón base H-3, que muestra una señal doble de cuádruples en 3.0 (1H, dq, $J = 1.4$ y 6.8 Hz). Los metilos terciarios Me-14, Me-12 y Me-13 se observan a campo alto como señales simples en 1.10 (3H, s), 1.07 (3H, s) y 1.0 (3H, s).

Su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz,) (**Figura 12b**) muestra 19 señales: δ 197.9 (C=O ciclohexanona), 166.0 (C=O, BzO), 133.7 (C-5', Aromático), 129.9 (C-3', Aromático), 129.2 (C-2', Aromático), 128.5 (C-4', Aromático), 112.4 (C-7 acetálico), 96.3 (C-8, base de BzO),

87.7 (C-2 base de cloros), 85.3 (C-9 base de oxígeno etéreo), 54.8 (C-11), 47.8 (C-10), 46.1 (C-3, C-4), 44.3 (C-5), 37.7 (C-6), 24.4 (Me-12), 21.2 (Me-13), 19.9 (Me-14), 15.7 (Me-15).

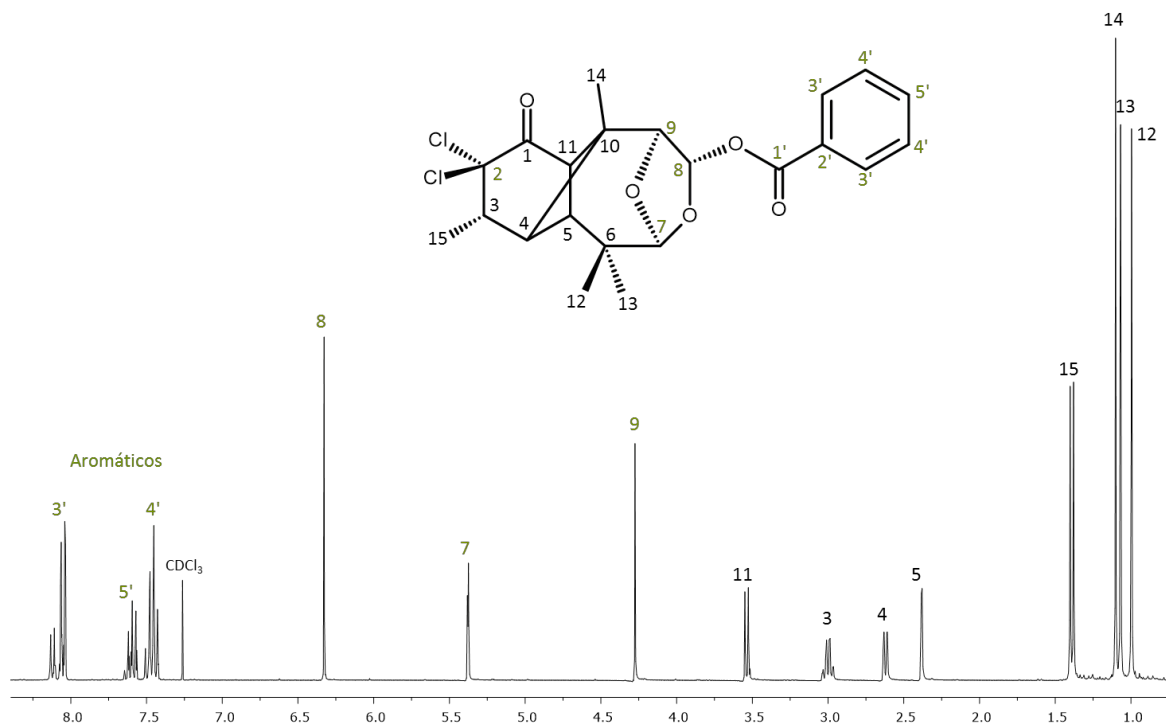


Figura 12a. Espectro de RMN-¹H a 300 MHz del dicloro benzoato derivado 40.

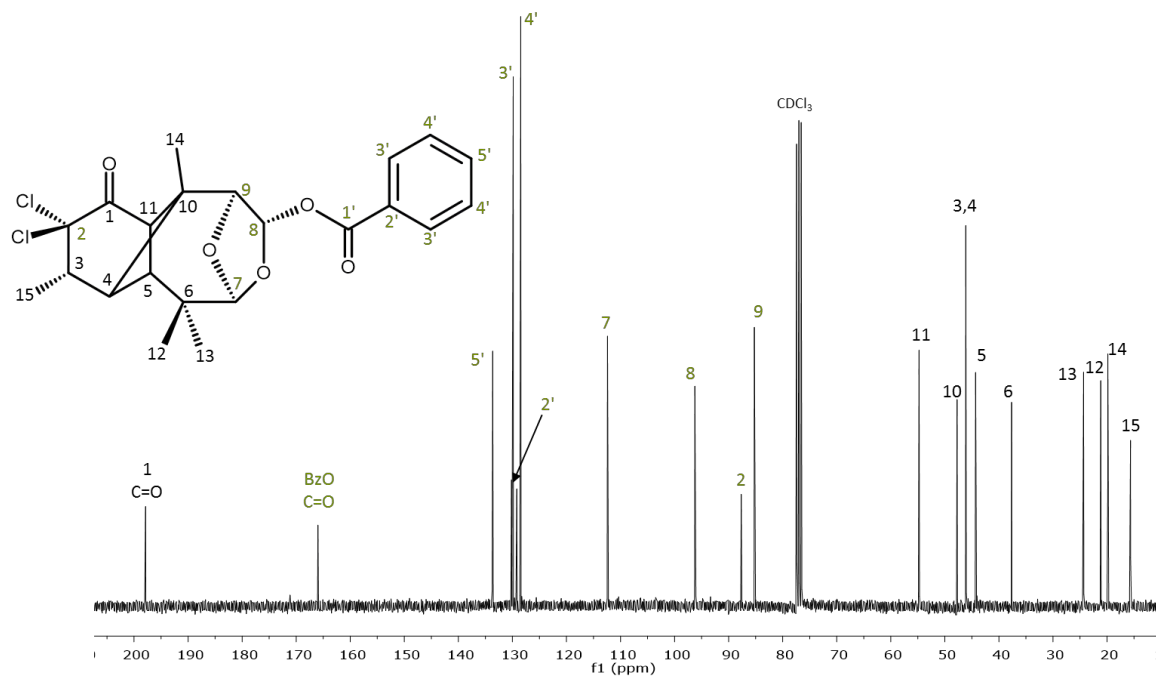


Figura 12b. Espectro de RMN-¹³C a 75 MHz del dicloro benzoato derivado 40.

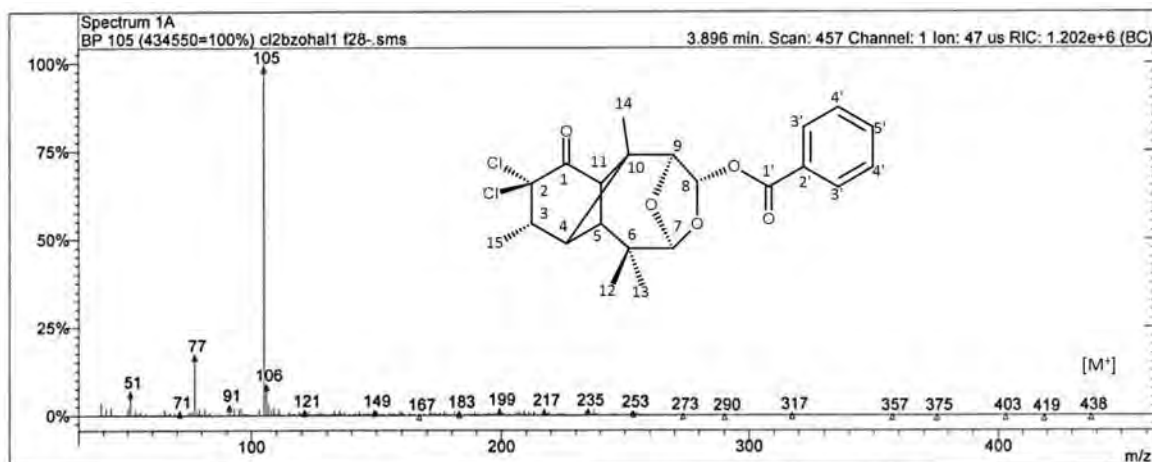
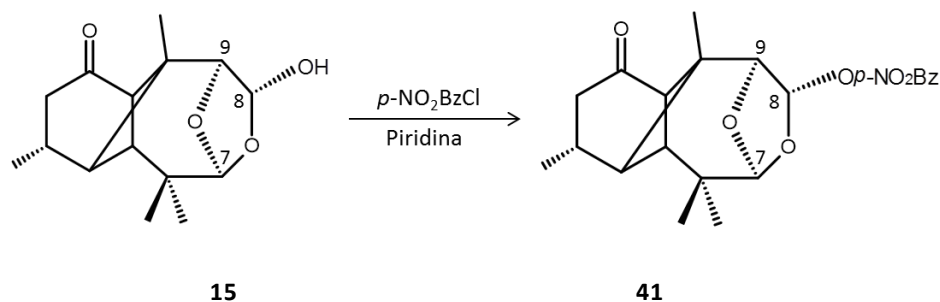


Figura 12c. Espectro de masa del dicloro benzoato derivado 40.

En su espectro de masa (**Figura 12c**) puede observarse un pico débil para el ion molecular con una $m/z = 438$. Se observa además el patrón de picos isotópicos típico en los compuestos que contienen átomos de cloro en su estructura y puede observarse el pico $[M]^{-35}$ con una $m/z = 403$, correspondiente a la pérdida de un átomo de cloro así como un pico débil con una $m/z = 317$, correspondiente a la ruptura del éster.

5.6.6. Obtención del *p*-NO₂ benzoato de hemiacetal acetal **41**

Para continuar con el estudio de la reactividad del oxhidrilo hemiacetalico tanto del sistema clorado como no clorado, se llevó a cabo la preparación de un éster de tipo *p*-NO₂ benzoato a partir del hemiacetal acetal **15** con *p*-NO₂ BzCl y Pyr, con lo que se obtiene el respectivo éster derivado **41** como un aceite incoloro con un 80% de Rto.



Esquema 20. Obtención del *p*-NO₂benzoato derivado **41**.

En su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 13a**) aparecen las señales de protones aromáticos del éster H-4' en δ 8.30 (2H, d, *J* = 9.1 Hz) y H-3' en 8.23 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), el protón base de éster H-8 en 6.38 (1H, s), el protón acetálico H-7 en 5.40 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), el protón base de oxígeno etéreo H-9 en 4.25 (1H, s), el protón metínico H-11 en 3.17 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), el protón metínico H-4 en 2.58 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), el protón metilénico H-2α en 2.55 (1H dd, *J* = 18.1, 6.4 Hz), el protón base de metilo H-3 en 2.31 (1H, m), el protón metilénico H-2β en 2.09 (1H, dd, *J* = 18.1, 6.4 Hz), el protón metínico H-5 en 1.68 (1H, s), el metilo secundario Me-15 en 1.11 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), el metilo geminal Me-12 en 1.06 (3H, s), el metilo terciario Me-14 en 1.03 (3H, s) y el metilo geminal Me-13 en 1.01 (3H, s).

Su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 13b**) muestra 20 señales, correspondientes a 22 carbonos: δ 213.2 (C-1, C=O), 164.2 (C-1', C=O); los carbonos aromáticos en 150.9 (C-5'), 134.8 (C-2'), 131.0 (2C, C-3'), 123.6 (2C, C-4'); 112.9 (C-7 acetálico), 97.3 (C-8 base de éster), 85.7 (C-9 base de oxígeno etéreo), 55.5 (C-11), 46.3 (C-

10), 44.7 (C-4), 44.2 (C-5), 41.0 (C-2), 37.7 (C-6), 27.2 (C-3), 24.4 (Me-12), 21.1 (Me-13), 19.9 (Me-15) y 18.8 (Me-14).

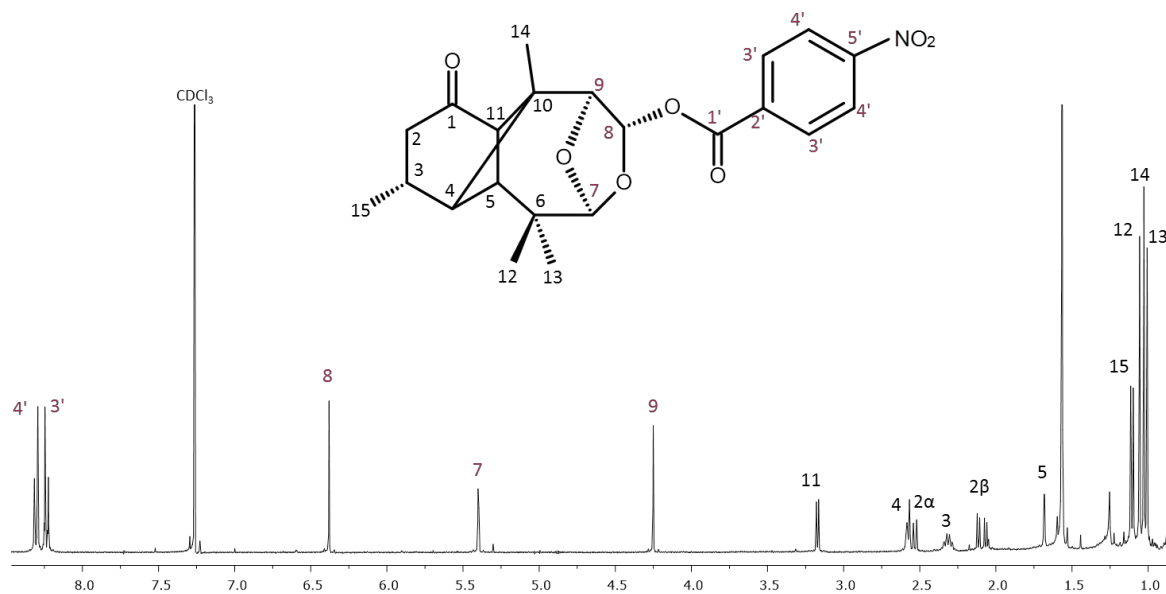


Figura 13a. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del *p*-NO₂benzoato derivado 41.

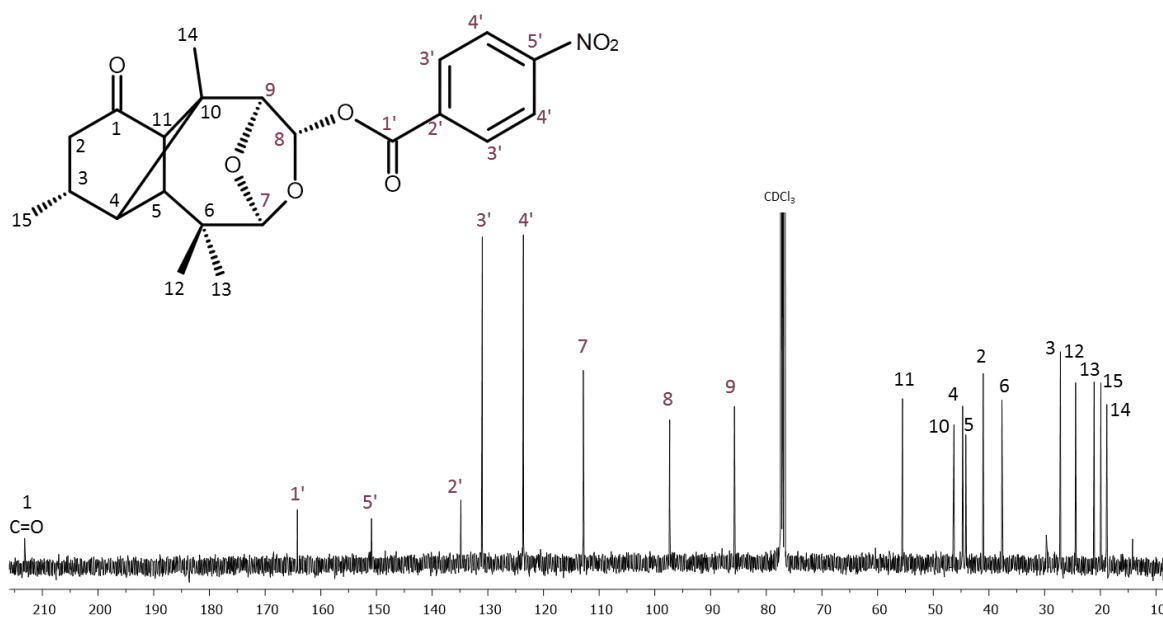
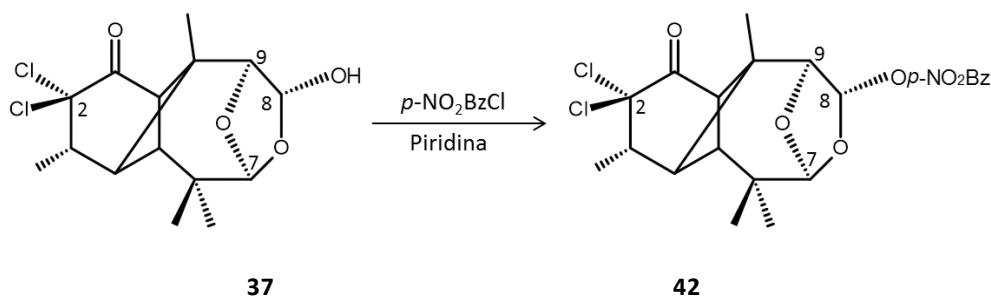


Figura 13b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz del *p*-NO₂benzoato derivado 41.

5.6.7. Obtención del dicloro *p*-NO₂benzoato de hemiacetal acetal **42**

Se llevó a cabo la preparación del éster de tipo *p*-NO₂benzoato a partir del dicloro hemiacetal acetal **37** con *p*-NO₂ BzCl y Pyr, con lo que se obtiene el respectivo éster derivado **42**.



Esquema 21. Obtención del dicloro *p*-NO₂benzoato derivado **42**.

En su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 14a**) aparecen las señales de protones aromáticos del éster H-4' en δ 8.31 (2H, d, $J = 9.0$ Hz) y H-3' en 8.23 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), el protón base de éster H-8 en 6.34 (1H, s), el protón acetálico H-7 en 5.40 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), el protón base de oxígeno etéreo H-9 en 4.31 (1H, s), el protón metínico H-11 en 3.54 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), el protón base de metilo H-3 en 3.02 (1H, m), el protón metínico H-4 en 2.61 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), el protón metínico H-5 en 2.40 (1H, s), el metilo secundario Me-15 en 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), el metilo geminal Me-14 en 1.11 (3H, s), el metilo terciario Me-13 en 1.09 (3H, s) y el metilo geminal Me-12 en 1.01 (3H, s).

Su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 14b**) muestra 20 señales, correspondientes a 22 carbonos: δ 197.6 (C-1, C=O), 164.1 (C-1', C=O); los carbonos aromáticos en 150.8 (C-5'), 134.5 (C-2'), 131.0 (C-3'), 123.6 (C-4'); 112.6 (C-7 acetálico), 96.8 (C-8 base de éster), 87.5 (C-2 base de cloros), 85.2 (C-9 base de oxígeno etéreo), 54.7 (C-11), 47.7 (C-10), 46.0 (2C, C-3, C-4), 44.2 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 21.1 (Me-12), 19.8 (Me-14) y 15.6 (Me-15).

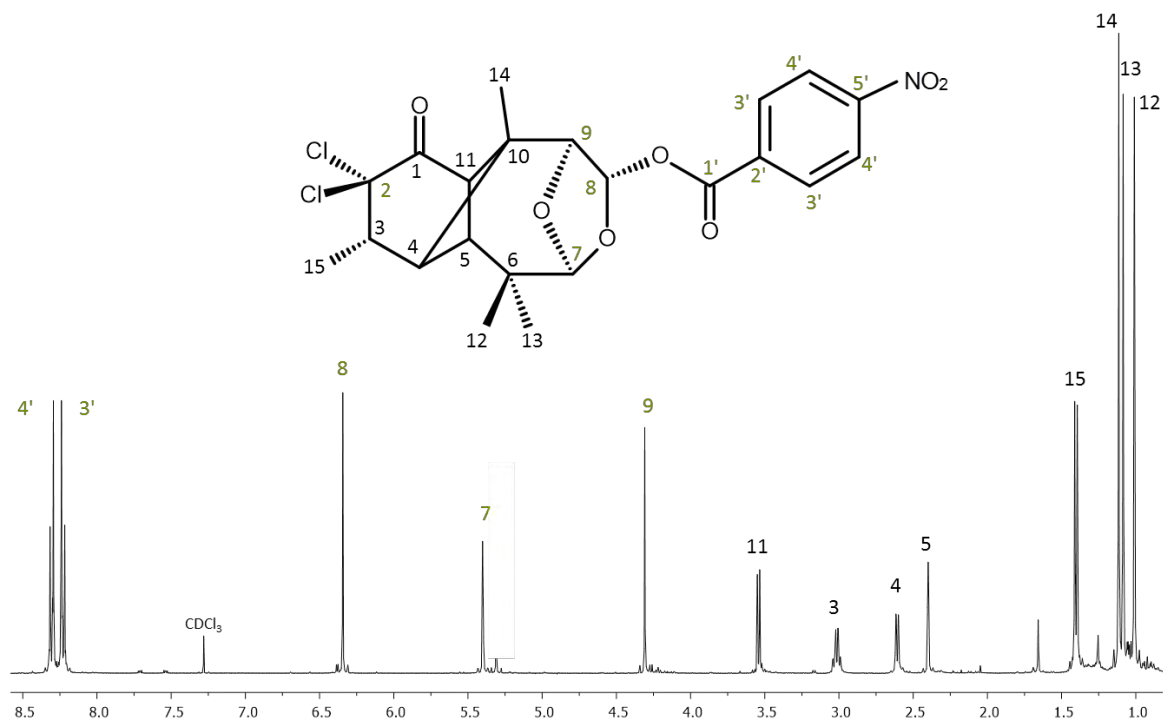


Figura 14a. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del dicloro *p*-NO₂benzoato derivado 42.

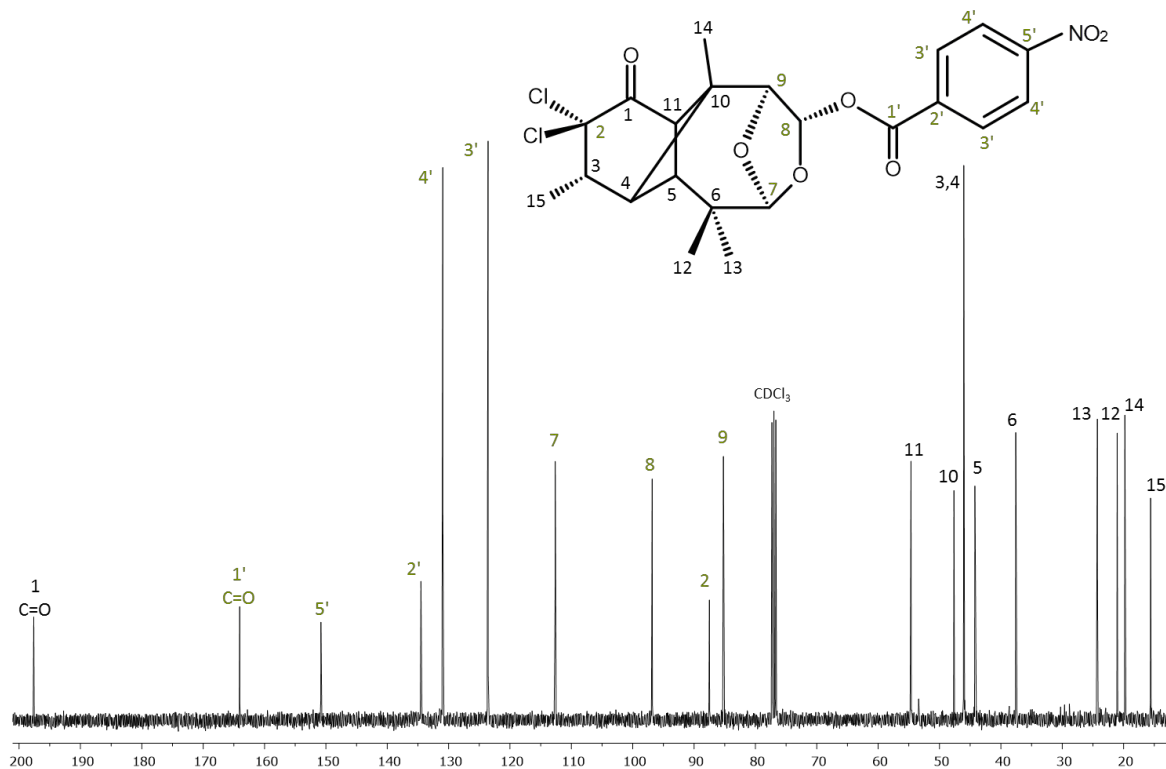
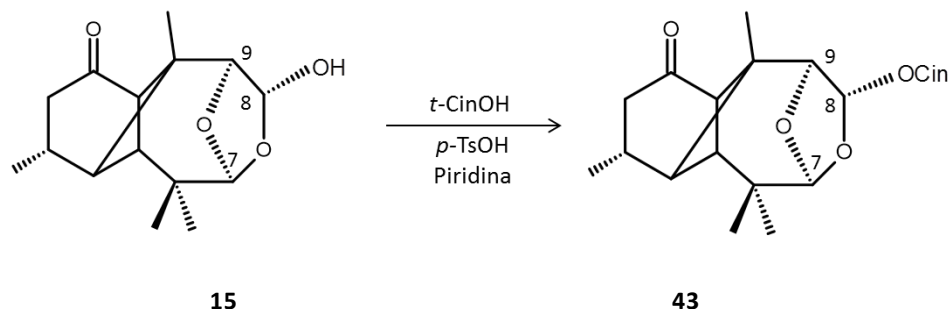


Figura 14b. Espectro de RMN- ^{13}C a 101 MHz del dicloro *p*-NO₂benzoato derivado 42.

5.6.8. Obtención del cinamato de hemiacetal acetal **43**

Con la finalidad de preparar algún otro derivado esterificado de interés a partir del hemiacetal acetal **15** se llevó a cabo una cinamoilación del mismo. Para esta reacción se decidió realizar la prueba utilizando *t*-CinOH y trazas de *p*-TsOH en Pyr, obteniéndose el respectivo cinamato derivado **43**, como un aceite transparente.



Esquema 22. Obtención de cinamato derivado **43**.

Su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 15a**) muestra como señales características las pertenecientes al grupo cinamoilo, de las cuales se observa la del protón vinílico H-3', como una señal doble δ 7.74 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), los protones aromáticos H-5' y H-5'' en 7.53 (2H, dd, *J* = 6.8, 2.7 Hz), los protones aromáticos H-6' y H-6'' en 7.41 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), el protón aromático en posición *para* H-7' en 7.39 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), el protón vinílico H-2' en 6.44 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), el protón base de cinamato H-8 en 6.27 (1H, s), el protón acetálico H-7 en 5.36 (1H, s, *J* = 1.6 Hz), el protón base de oxígeno etéreo H-9 en 4.17 (1H, s), el protón metínico H-11 se observa en 3.19 (1H, d, *J* = 6.1 Hz) el protón H-2α se observa centrada en 2.53 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 18.9 Hz) y el protón H-2β se observa centrado en 2.05 (1H, dd, *J* = 6.4 Hz, 18.9 Hz), el protón metínico H-4 se observa como una señal doble en 2.25 (1H, d, *J* = 6.1 Hz), el protón base de metilo H-3 aparece como una señal múltiple en 2.32 (1H, m), el protón metínico H-5 en 1.76 (1H, s), el Me-12 geminal en 1.10 (3H, s), el Me-15 secundario en 1.08 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), el Me-14 terciario en 1.04 (3H, s) y el Me-13 geminal (3H, s).

Su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 15b**) muestra 22 señales correspondientes a 24 carbonos: δ 213.8 (C-1, C=O), 171.2 (C-1', C=O CinO), 146.8 (C-3'

sp^2), 134.0 (C-4' aromático), 130.7 (C-7' aromático), 128.9 (2C, C-6', aromáticos), 128.3 (2C, C-5', aromáticos), 117.2 (C-2' sp^2), 111.5 (C-7 acetálico), 97.4 (C-8 base de cinamato), 85.3 (C-9 base de oxígeno), 55.5 (C-11), 46.1 (C-10), 44.5 (C-4), 44.0 (C-5), 41.0 (C-2), 37.6 (C-6), 27.1 (C-3), 24.4 (Me-12), 21.2 (Me-13), 19.9 (Me-15) y 18.9 (Me-14).

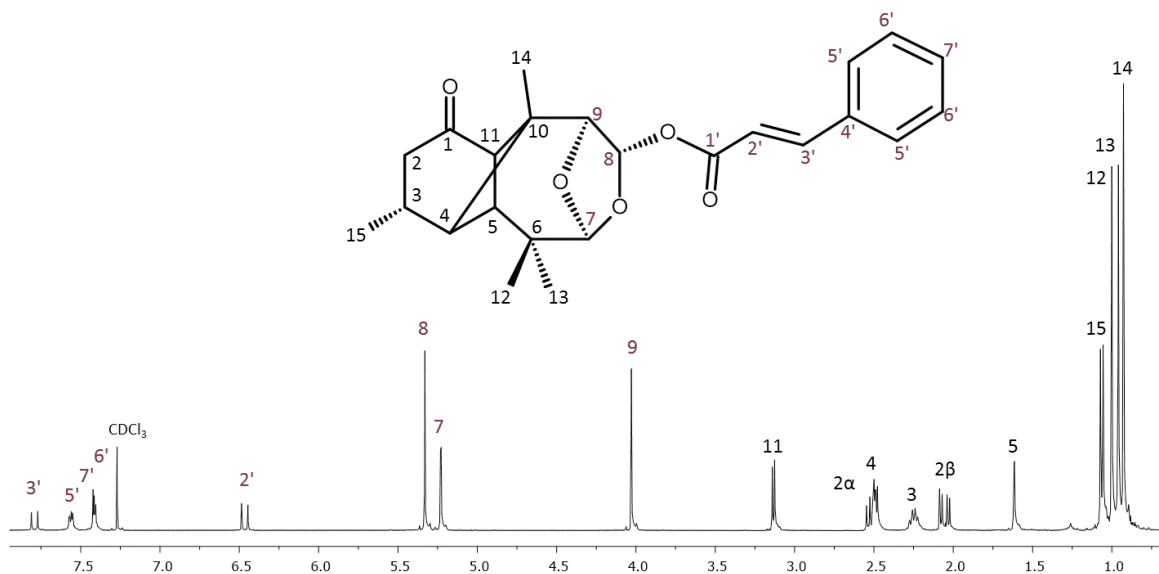


Figura 15a. Espectro de RMN- ^1H 400 MHz del cinamato derivado **43**.

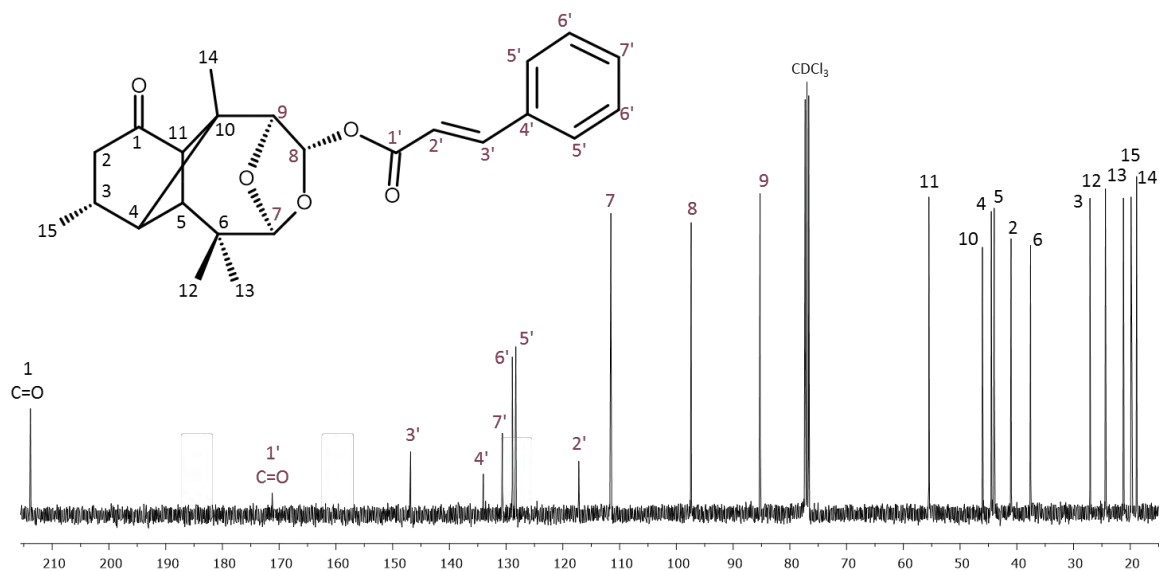
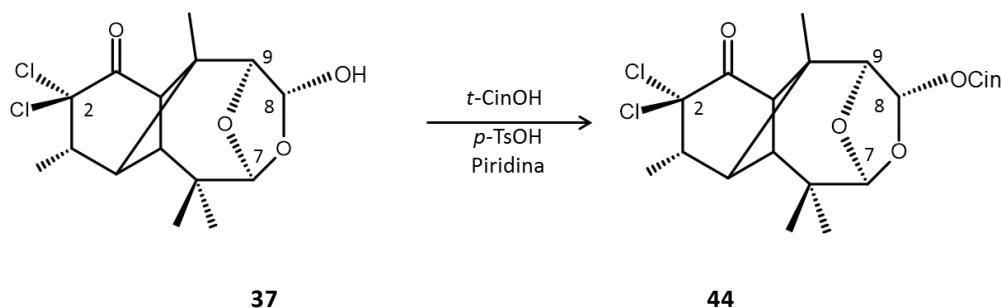


Figura 15b. Espectro de RMN- ^{13}C a 101 MHz del cinamato derivado **43**.

5.6.9. Obtención del dicloro cinamato de hemiacetal acetal **44**

Una vez obtenido el análogo cinamoilado no clorado **43**, se preparó el cinamato clorado análogo **44** respectivo, a partir del dicloro hemiacetal acetal **37** mediante la misma metodología.



Esquema 23. Obtención del dicloro cinamato derivado **44**.

En su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 16a**) se observa la señal del protón vinílico H-3' de grupo cinamoilo en δ 7.74 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), los protones aromáticos H-5' *orto* en 7.53 (2H, dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz), los protones aromáticos H-6' *meta* 7.41 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), el protón aromático H-7' *para* en 7.40 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), el protón vinílico H-2' en 6.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), el protón H-8 base de CinO en 6.23 (1H, s), el protón acetálico H-7 en 5.35 (1H, s), el protón H-9 base de oxígeno etéreo en 4.21 (1H, s), el H-11 en 3.53 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), el H-3 en 2.99 (1H, qd, $J = 6.8, 1.2$ Hz), el H-4 en 2.59 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), el H-5 en 2.37 (1H, s), el Me-15 en 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), el Me-14 en 1.09 (3H, s), el Me-13 en 1.06 (3H, s) y el Me-12 en 0.99 (3H, s).

Su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 16b**) muestra 22 señales correspondientes a 24 carbonos: δ 197.9 (C-1, C=O), 166.2 (C-1', C=O CinO), 146.5 (C-3', vinílico), 134.0 (C-4', Ar *ipso*), 130.8 (C-7', Ar *para*), 129.0 (C-6', Ar *meta*), 128.3 (C-5' Ar *orto*), 117.0 (C-2', vinílico), 112.3 (C-7 acetálico), 95.8 (C-8, base de CinO), 87.7 (C-2, base de Cl), 85.2 (C-9, base de O), 54.8 (C-11), 47.7 (C-10), 46.1 (C-3), 46.1 (C-4), 44.3 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 21.2 (Me-12), 19.8 (Me-14) y 15.7 (Me-15).

El espectro HETCOR (**Figura 16c**) permitió la asignación de las señales de los carbonos vinílicos y aromáticos del grupo cinamóilo. En el espectro NOESY (**Figura 16d**) se observa interacción espacial entre el protón H-8 base de cinamato y el protón H-4.

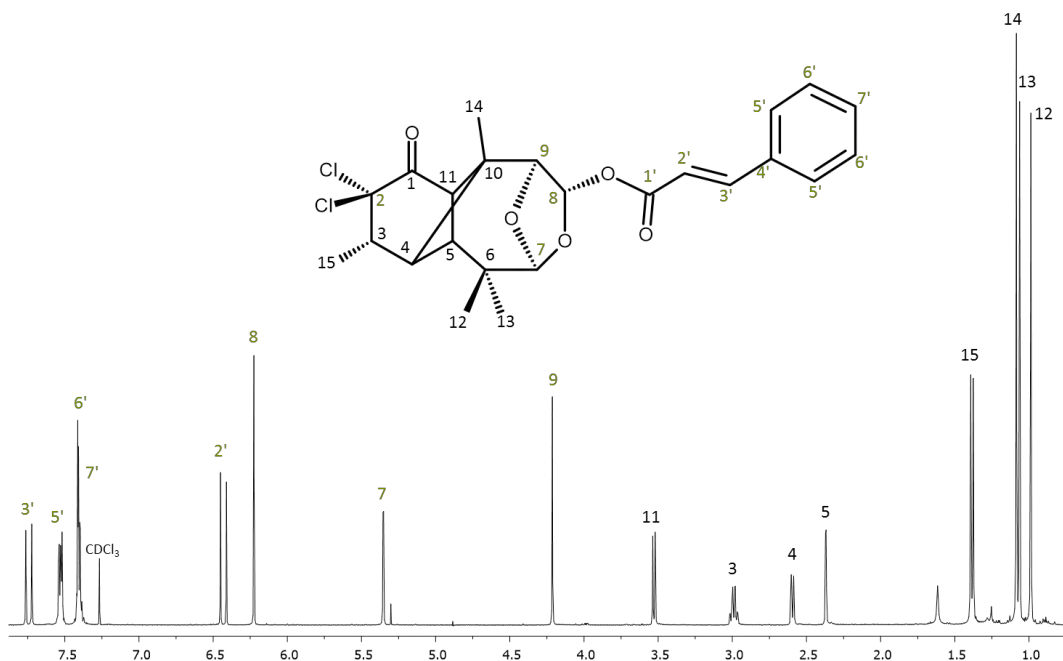


Figura 16a. Espectro RMN-¹H a 400 MHz del dicloro cinamato derivado **44**.

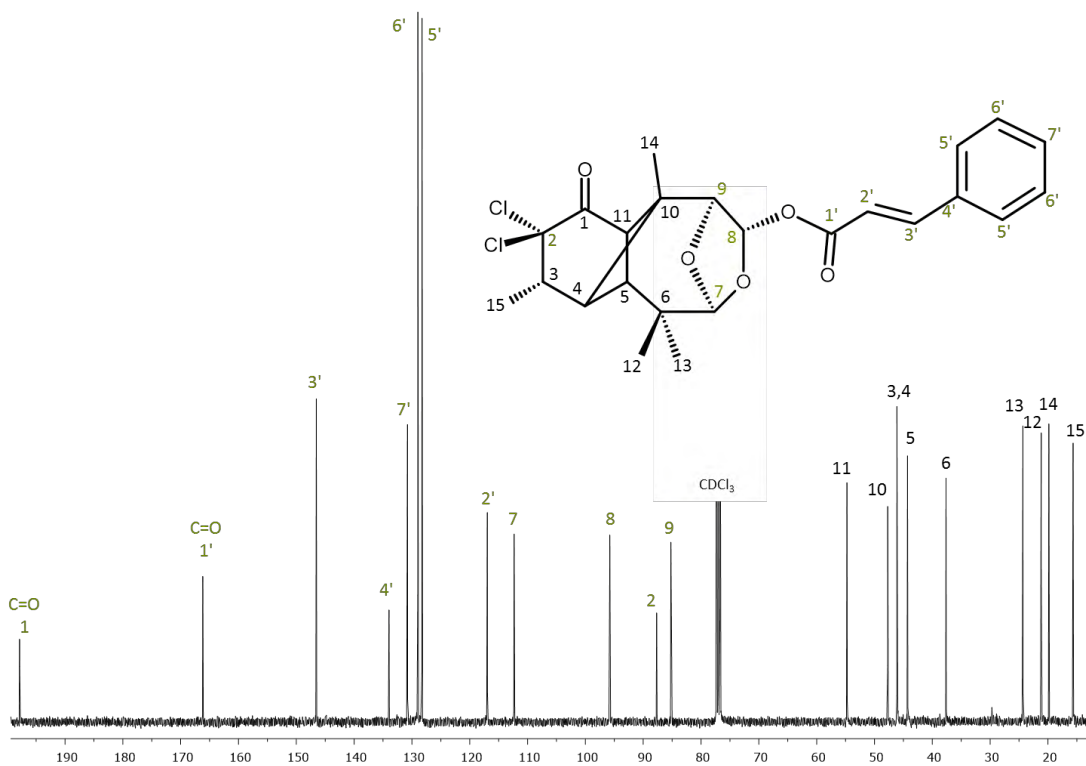


Figura 16b. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz en CDCl₃ cinamato derivado **44**.

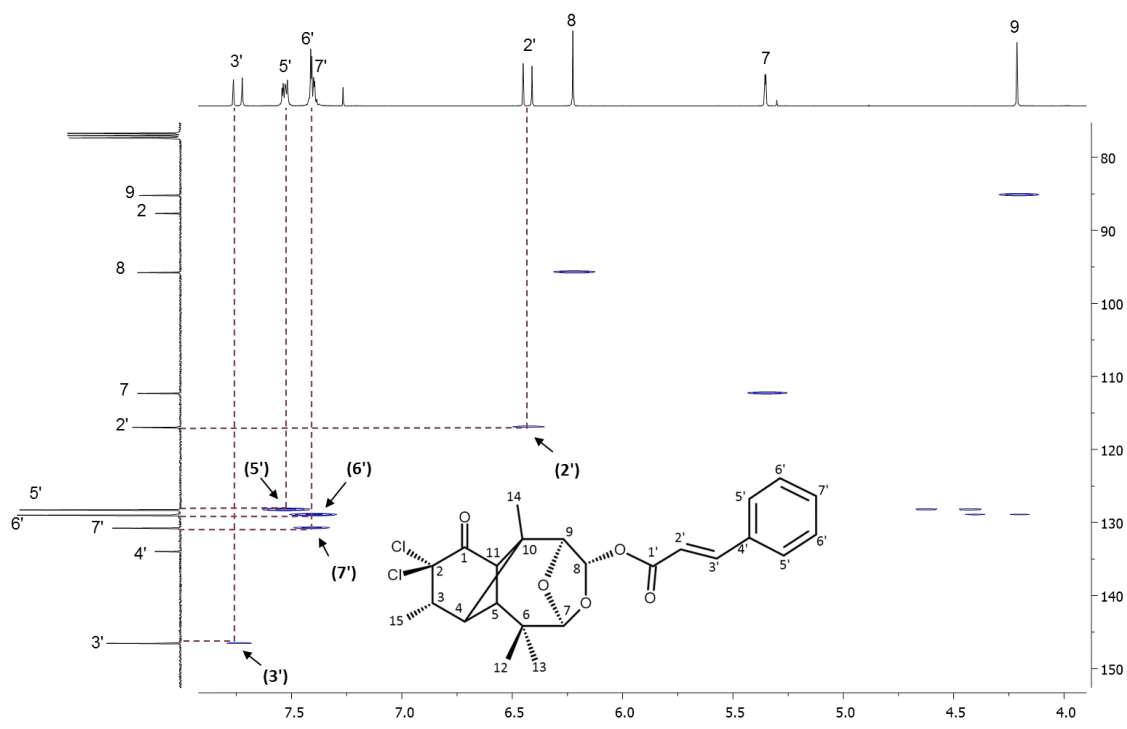


Figura 16c. Espectro HETCOR del dicloro cinamato derivado 44.

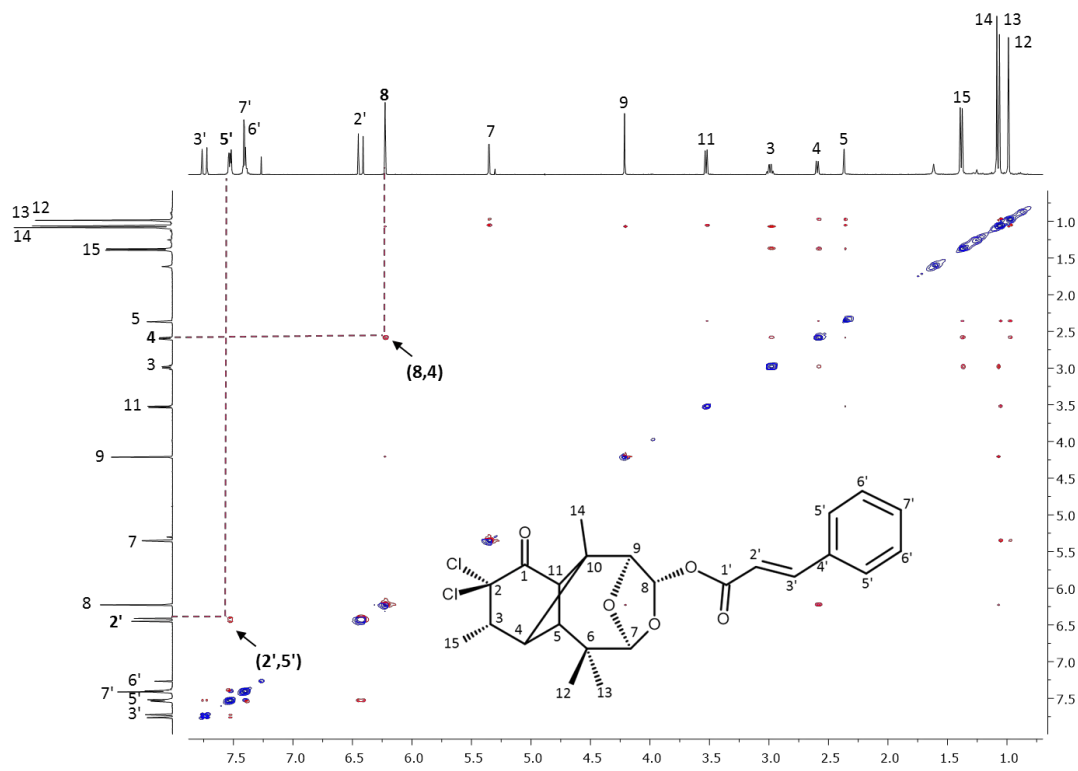
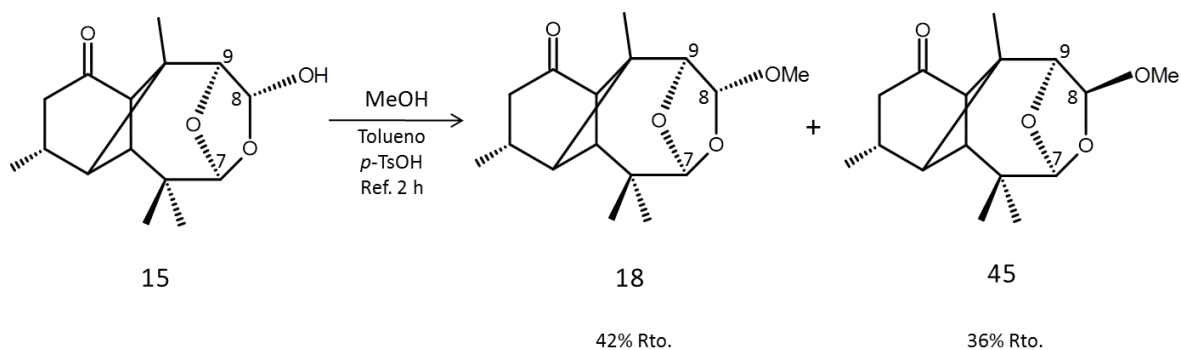


Figura 16d. Espectro NOESY del dicloro cinamato derivado 44.

5.7. ACETALIZACIONES

5.7.1. Obtención de los acetales metílicos derivados **18** y **45**

Se probó la reactividad del oxhidrilo hemiacetalico del sistema en las condiciones de acetalización ya reportadas, para obtener el derivado metílico a partir del hemiacetal acetal **15** con MeOH y trazas de *p*-TsOH, utilizando tolueno como disolvente. Sin embargo, en el espectro de RMN-¹H del crudo de esta reacción se observó la presencia de dos productos metoxilados similares, por lo que se llevó a cabo una separación cromatográfica de los mismos para hacer su análisis estructural. En la polaridad 1:1 Hex:CH₂Cl₂ se obtuvo el acetal metílico **18** como un aceite denso ligeramente blanco de consistencia cerosa con un rendimiento de aprox. 42% y en la polaridad 9:1 Hex:CH₂Cl₂ se obtuvo el acetal metílico **45** como un aceite denso ligeramente blanco con un rendimiento de aprox. 37%.



Esquema 24. Obtención de los acetales metílicos derivados **18** y **45**.

El acetal metílico **18** muestra en su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 17a**) las siguientes señales: δ 5.22 el protón acetálico H-7 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), el protón acetálico H-8 base de metoxilo en 4.86 (1H, s), el protón H-9 base de oxígeno etéreo en 3.96 (1H, s), los protones del metoxilo en 3.41 (3H, s), el protón metínico H-11 en 3.13 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), el protón metilénico H-2α como una señal doble de dobles centrada en 2.50 (1H, dd, *J* = 18.9, 6.4 Hz), la señal del protón metínico H-4 se observa traslapada en 2.47 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), el protón base de metilo H-3 se observa en 2.23 (1H, m), el protón metilénico H-2β como una señal doble de dobles centrada en 2.05 (1H, dd, *J* = 18.90, 6.4 Hz), el protón

metínico H-5 en 1.60 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), el Me-15 secundario en 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), el Me-13 geminal en 0.99 (3H, s), el Me-12 geminal en 0.95 (3H, s) y el Me-14 terciario en 0.92 (3H, s).

En su espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) (**Figura 17b**) se observan 16 carbonos: δ 213.8 (C-1, C=O), 111.4 (C-7, acetálico), 102.7 (C-8, acetálico base de metoxilo), 85.0 (C-9 base de oxígeno etéreo), 55.6 (C-11), 54.6 (MeO), 46.0 (C-10), 44.6 (C-4), 44.1 (C-5), 41.1 (C-2), 37.6 (C-6), 27.2 (C-3), 24.4 (Me-13), 21.2 (Me-12), 19.9 (Me-15) y 18.9 (Me-14).

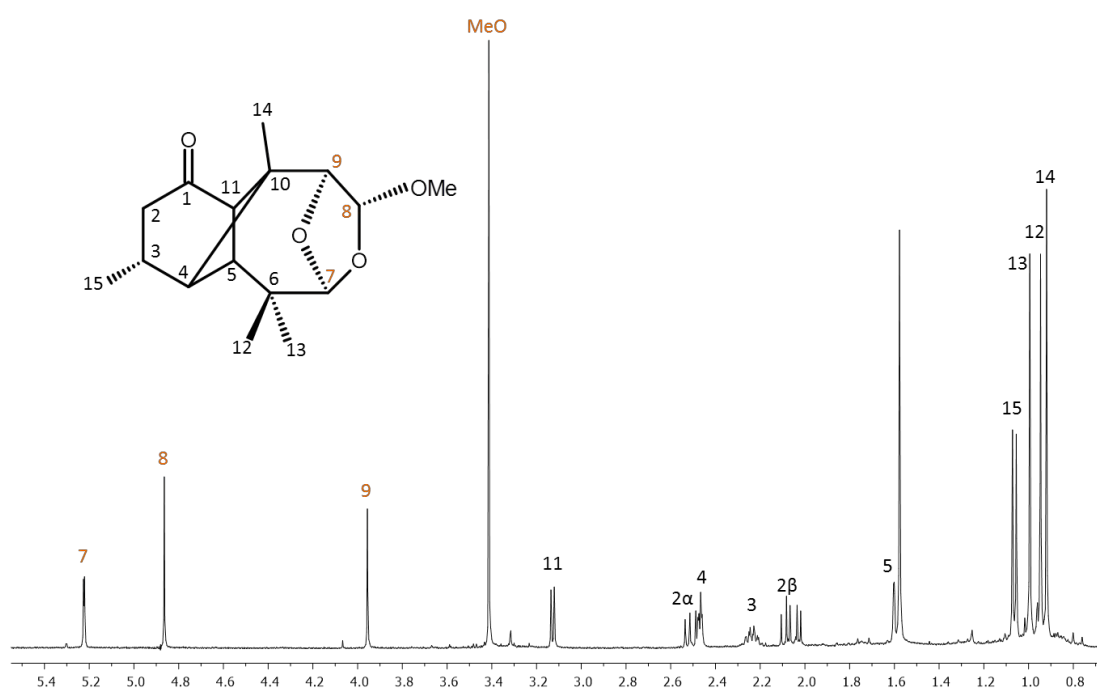


Figura 17a. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del acetal metílico derivado alfa **18**.

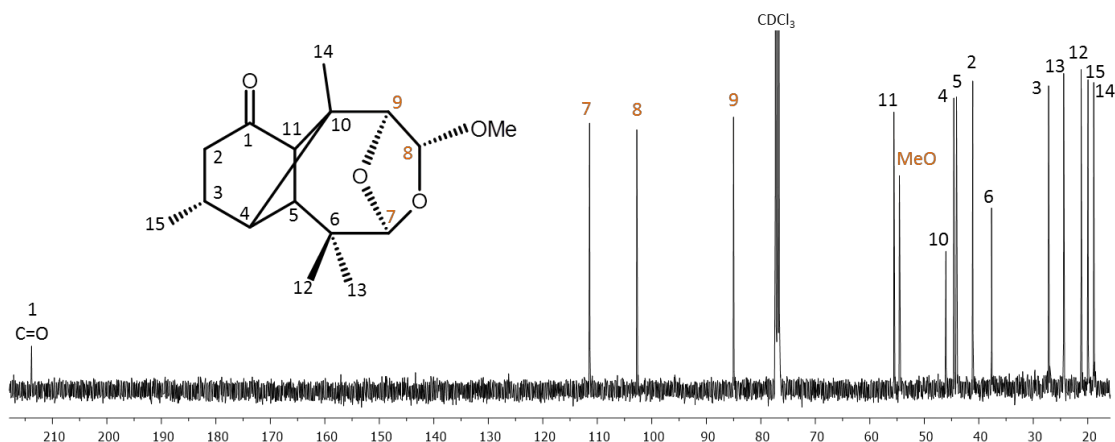


Figura 17b. Espectro de RMN- ^{13}C a 101 MHz del acetal metílico derivado alfa **18**.

El acetal metílico **45** muestra en su espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (**Figura 17c**) las siguientes señales: δ 5.23 el protón acetálico H-8 base de metoxilo (1H, d, $J = 3.7$ Hz), el protón H-7 acetálico en 5.00 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), el protón H-9 base de oxígeno etéreo en 3.81 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), los protones del metoxilo en 3.53 (3H, s), el protón metínico H-4 aparece corrido a campo bajo en 3.20 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), el protón metínico H-11 en 3.10 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), el protón metilénico H-2 α como una señal doble de dobles centrada en 2.48 (1H, dd, $J = 18.9, 8.5$ Hz), el protón base de metilo H-3 se observa en 2.29 (1H, m), el protón metilénico H-2 β como una señal doble de dobles centrada en 2.00 (1H, dd, $J = 18.9, 8.5$ Hz), el protón metínico H-5 en 1.61 (1H, s), el Me-15 secundario en 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), el Me-13 geminal en 0.98 (3H, s), el Me-12 geminal en 0.95 (3H, s) y el Me-14 terciario en 0.89 (3H, s).

En su espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) (**Figura 17d**) se observan 16 carbonos: δ 214.9 (C-1, C=O), 110.3 (C-7, acetálico), 106.3 (C-8, acetálico base de metoxilo), 79.3 (C-9, base de oxígeno etéreo), 58.1 (MeO), 56.2 (C-11), 46.4 (C-10), 45.5 (C-4), 44.2 (C-5), 41.4 (C-2), 37.6 (C-6), 26.9 (C-3), 24.4 (Me-13), 21.2 (Me-12), 20.1 (Me-15) y 19.5 (Me-14).

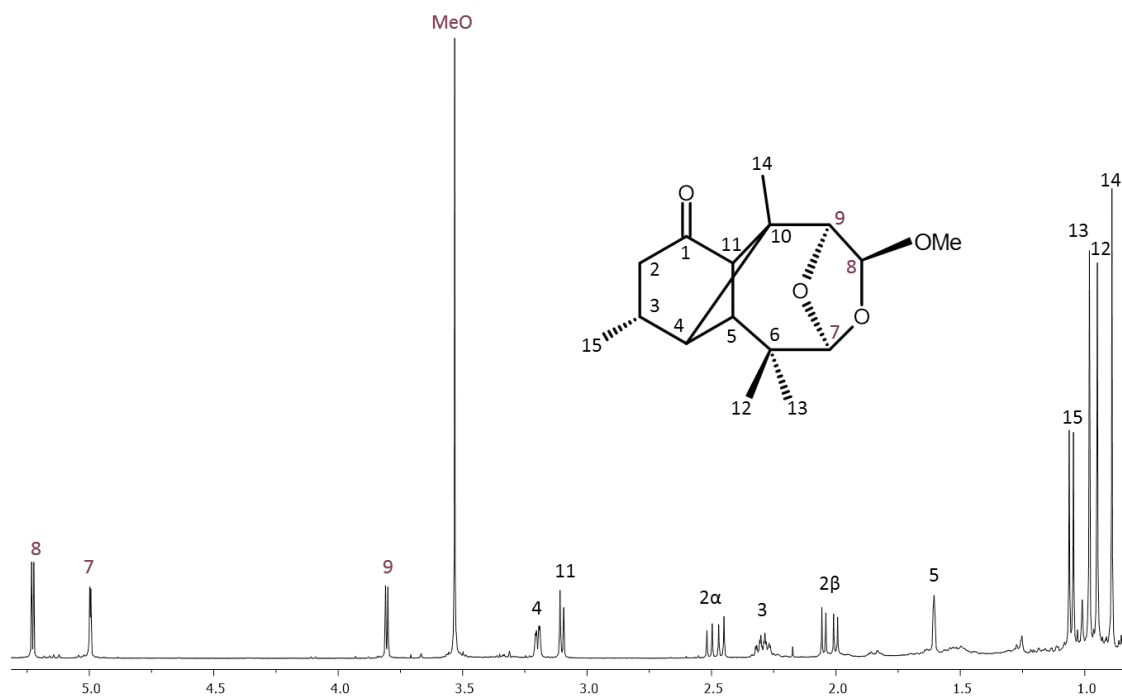


Figura 17c. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del acetal metílico derivado beta **45**.

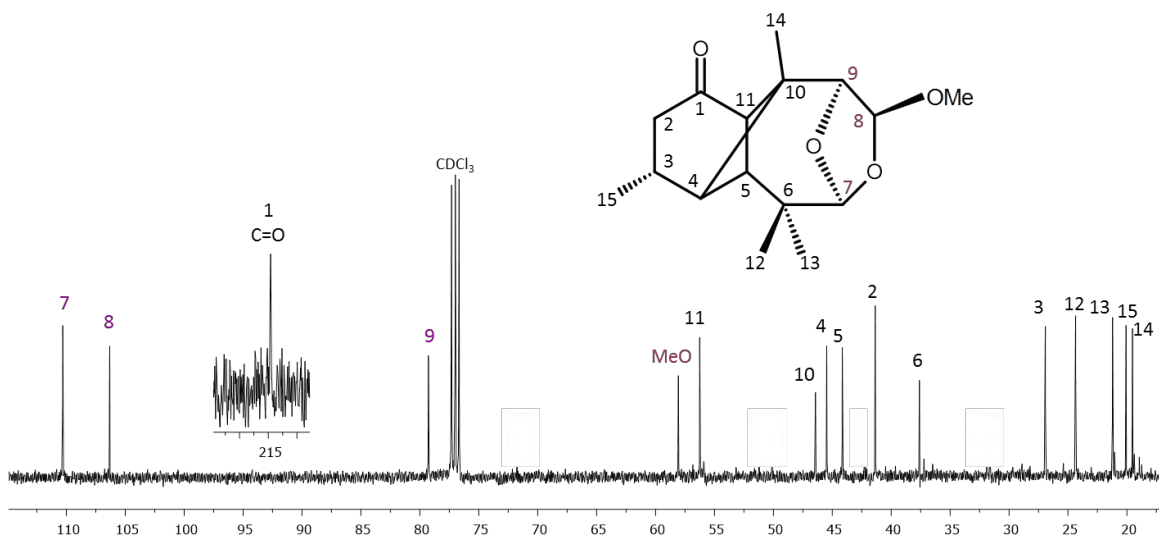


Figura 17d. Espectro de RMN-¹³C a 101 MHz del acetal metílico derivado beta **45**.

Su espectro COSY (Figura 17e) muestra evidencia significativa de la estereoquímica beta del grupo metoxilo, pues aparece un acoplamiento entre los hidrógenos vecinales H-8 y H-9 que no se observa en el epímero alfa y que explica que sus señales aparezcan ahora como señales dobles.

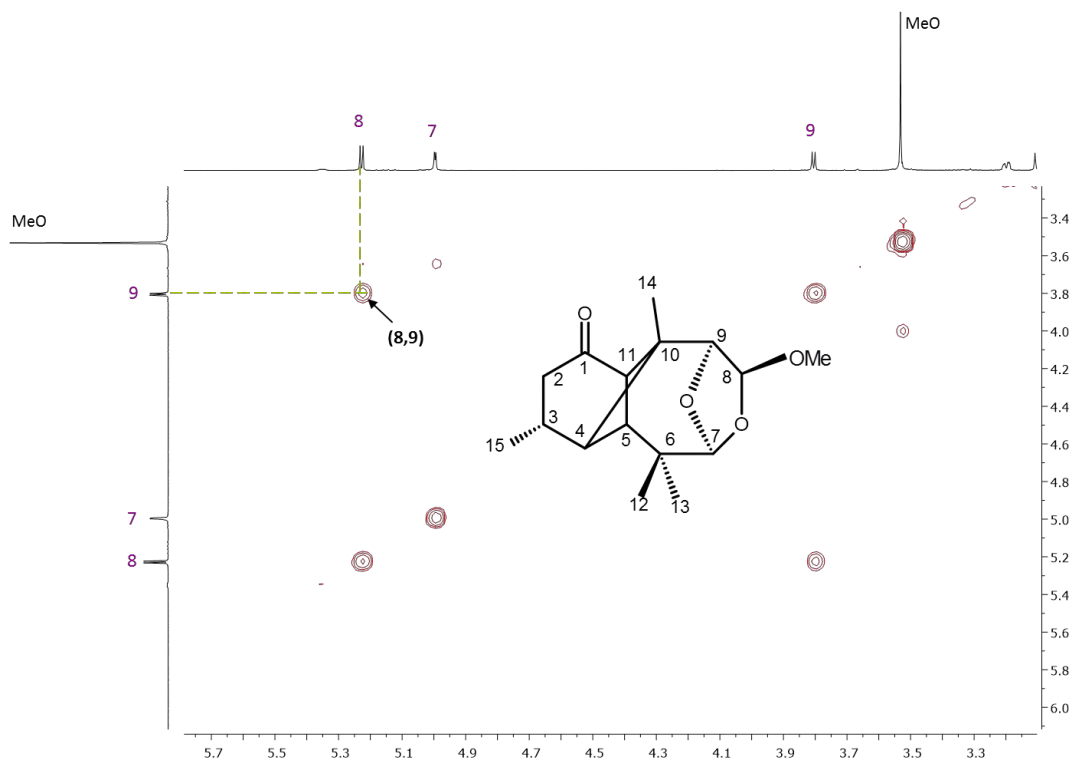
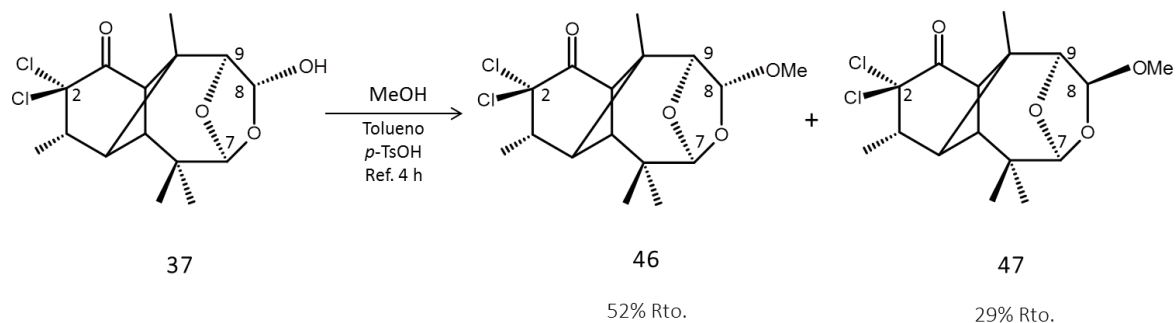


Figura 17e. Espectro COSY del acetal metílico derivado beta **45**.

5.7.2. Obtención de los dicloro acetales metílicos derivados **46** y **47**

Para comparar la reactividad de los derivados clorados y no clorados, se llevó a cabo la reacción de acetalización con MeOH en las mismas condiciones anteriores, a partir del dicloro hemiacetal acetal **37**. Sin embargo, fue necesario variar el tiempo de reacción pues no se observaba la aparición de las señales características del producto esperado, por lo que el reflujo se llevó a cabo en 4 h. Se obtuvo una mezcla de los productos metoxilados en una proporción 3:2 viéndose favorecido el epímero alfa. La mezcla fue separada por cromatografía en columna, obteniéndose el epímero beta **47** como un aceite transparente que fue cristalizado de CH₂Cl₂-hexano a cristales incoloros en forma de prismas con p.f. 101-102 °C (29% Rto.) y el epímero alfa **46** se obtuvo como un sólido de color blanco que fue recristalizado de CH₂Cl₂-hexano como cristales de color blanco en forma de agujas con p.f. 208-210 °C (52% Rto.).



Esquema 25. Obtención de los dicloro acetales metílicos derivados **46** y **47**.

El dicloro acetal metílico alfa **46** (52% Rto.) muestra en su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 18a**): δ 5.21 la señal del protón acetálico H-7 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.82 el protón acetálico H-8 base de metoxilo (1H, s), 4.00 el protón H-9 base de oxígeno etéreo (1H, s), 3.50 el protón metínico H-11 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.41 los protones del metoxilo (3H, s), 2.94 el protón base de metilo H-3 (1H, m), 2.50 el protón metínico H-4 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.31 el protón metínico H-5 (1H, s), 1.36 el Me-15 secundario (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.02 el Me-13 geminal (3H, s), 1.01 el Me-14 terciario (3H, s) y el Me-12 geminal en 0.94 (3H, s).

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 18b**) aparecen 16 señales: δ 198.1 (C-1, C=O), 111.3 (C-7, acetálico), 102.5 (C-8, acetálico base de metoxilo), 87.8 (C-2, base de cloros), 84.7 (C-9, base de oxígeno etéreo), 54.8 (C-11), 54.68 (MeO), 47.5 (C-10), 46.2 (C-3), 46.0 (C-4), 44.2 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 21.2 (Me-12), 19.9 (Me-14), 15.7 (Me-15).

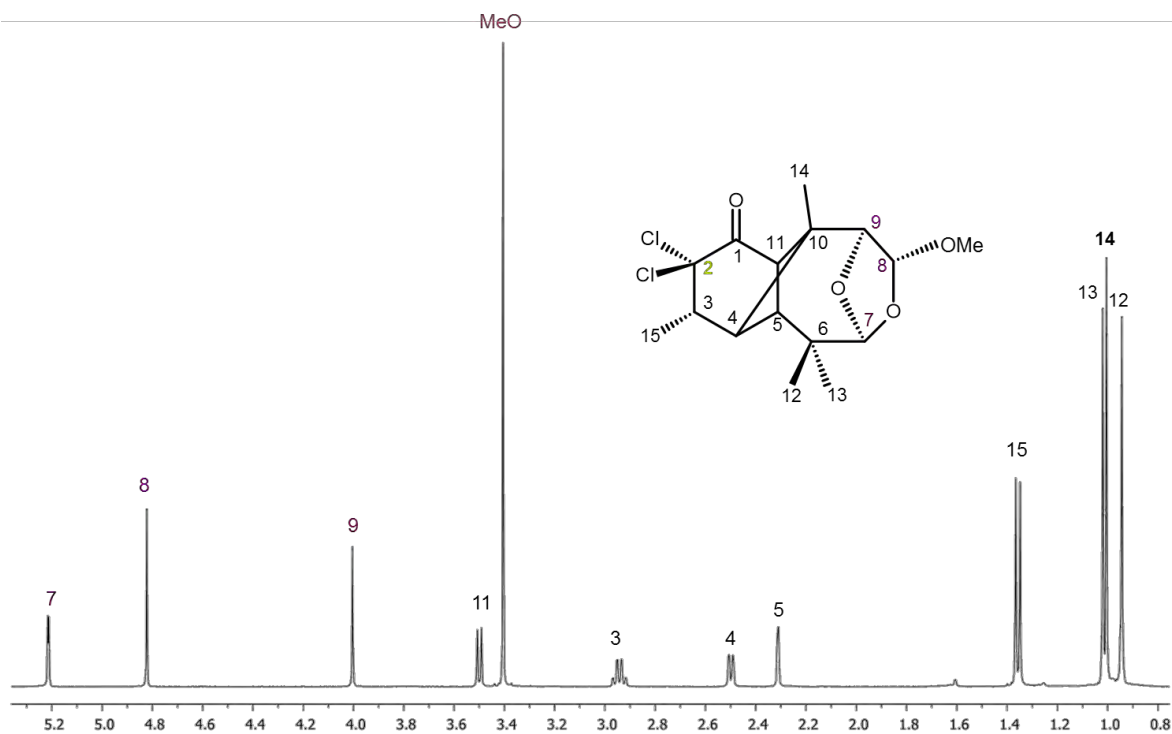


Figura 18a. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del dicloro acetal metílico derivado alfa **46**.

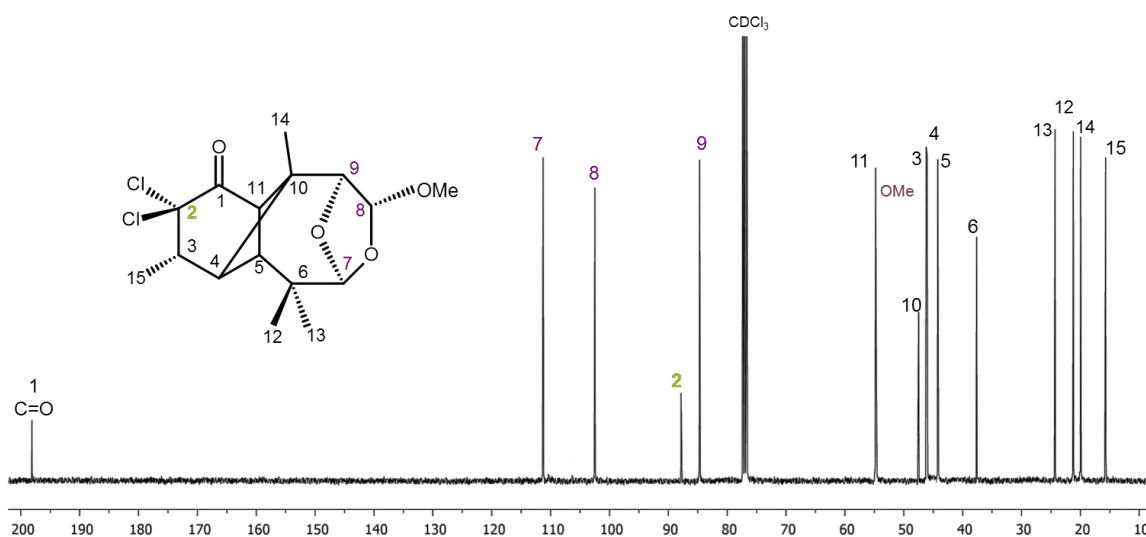


Figura 18b. Espectro de RMN- ^{13}C a 101 MHz del dicloro acetal metílico derivado alfa **46**.

Este dicloro acetal metílico alfa fue obtenido en como cristales en forma de agujas (**Figura 18c**) que permitieron su análisis por difracción de rayos X. La estructura obtenida por dicho análisis (**Figura 18d**) muestra la disposición espacial del grupo metoxilo con

estereoquímica alfa y la presencia de los átomos de cloro. Estos resultados fueron de gran importancia para la asignación inequívoca de la estereoquímica de este epímero.



Figura 18c. Cristales del dicloro acetal metílico derivado alfa **46**.

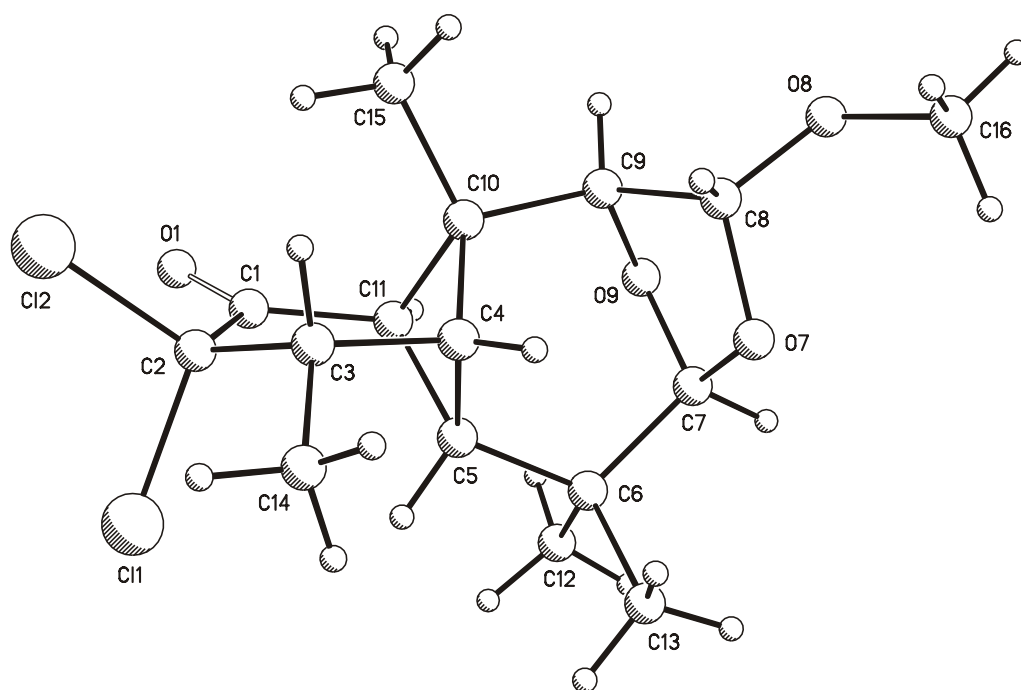


Figura 18d. Estructura obtenida por difracción de rayos X del dicloro acetal metílico derivado alfa **46**.

El dicloro acetal metílico beta **47** (29% Rto.) muestra en su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 18e**): δ 5.21 el protón acetálico H-8 base de metoxilo como una señal

doble (1H, d, $J = 3.7$ Hz), el protón H-7 acetálico en 4.98 (1H, s), el protón H-9 base de oxígeno etéreo como una señal doble en 3.86 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), los protones del grupo metoxilo en 3.52 (3H, s), el protón metínico H-11 en 3.48 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), el protón metínico H-4 como una señal doble en 3.23 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), el protón base de metilo H-3 en 3.01 (1H, m), el protón metínico H-5 en 2.31 (1H, s), el Me-15 secundario en 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), el Me-13 geminal en 1.00 (3H, s), el Me-14 terciario en 0.97 (3H, s) y el Me-12 geminal en 0.95 (3H, s).

En su espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) (**Figura 18f**) se observan 16 señales: δ 198.8 (C-1, C=O), 110.2 (C-7, acetálico), 106.1 (C-8, acetálico base de MeO), 88.6 (C-2, base de cloros), 79.1 (C-9, base de oxígeno etéreo), 58.2 (MeO), 55.5 (C-11), 48.0 (C-10), 47.2 (C-4), 46.1 (C-3), 44.4 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 21.3 (Me-12), 20.6 (Me-14), 15.8 (Me-15).

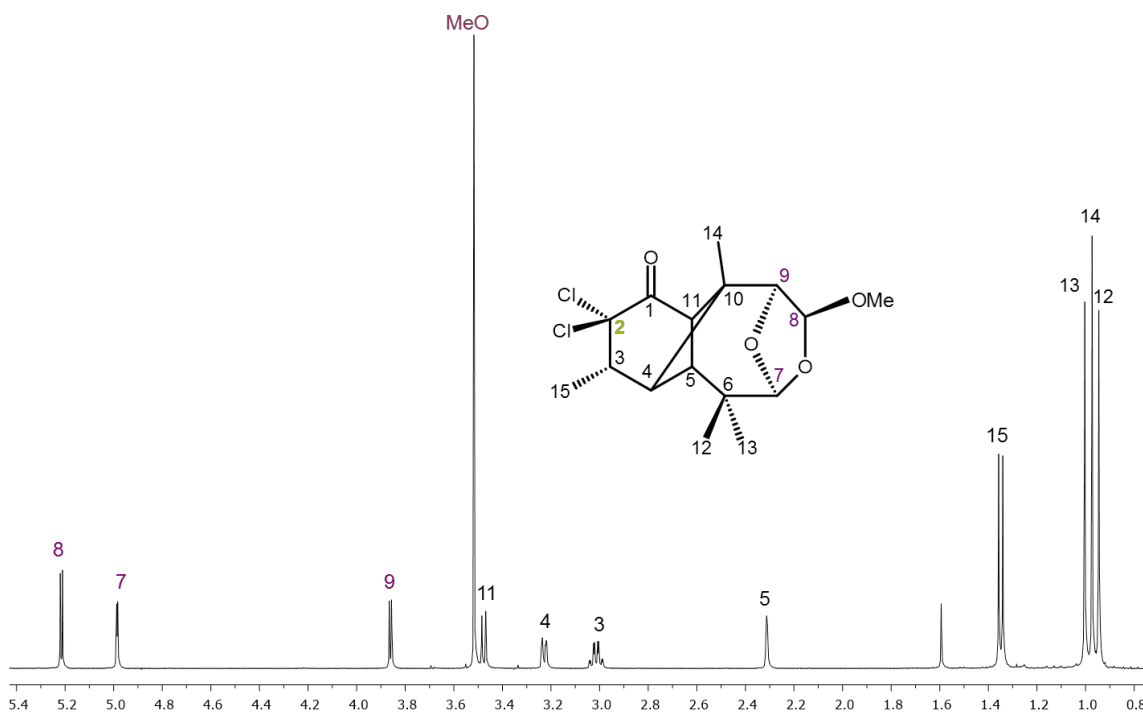


Figura 18e. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del dicloro acetal metílico derivado beta **47**.

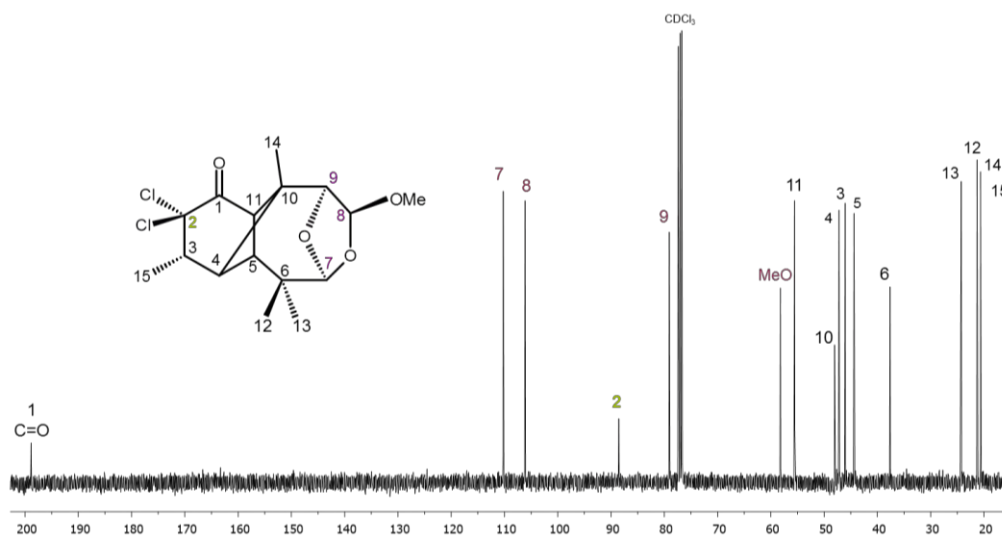


Figura 18f. Espectro de RMN- ^{13}C a 101 MHz del dicloro acetal metílico derivado beta **47**.

Este compuesto fue obtenido en forma de cristales en forma de prismas (**Figura 18g**) que pudieron analizarse por difracción de rayos X. Este análisis mostró datos de gran importancia para la asignación inequívoca del epímero beta así como evidencias de ángulos de enlace e interacciones espaciales que explican el acoplamiento de H-8 y H-9, así como el corrimiento de H-4 a campo bajo, debido a una ligera interacción con el oxígeno del grupo metoxilo. En la estructura obtenida por difracción de rayos X (**Figura 18h**) puede apreciarse esta leve interacción así como la estereoquímica del metoxilo en posición beta.



Figura 18g. Cristales del dicloro acetal metílico derivado beta **47**.

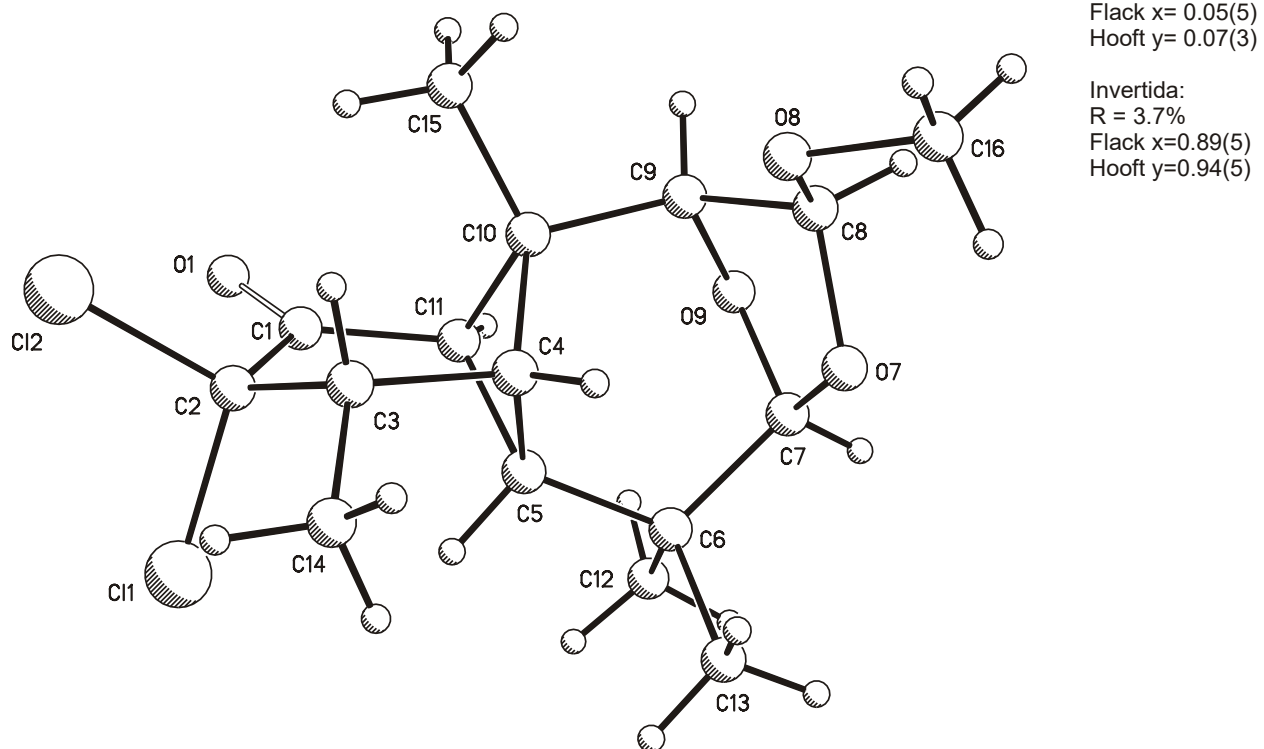
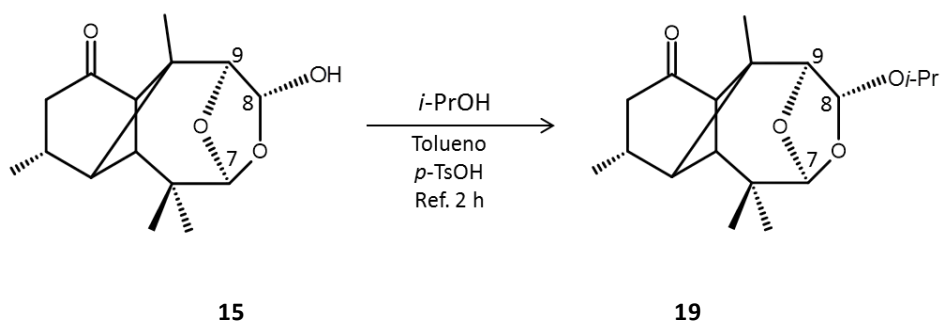


Figura 18h. Estructura obtenida por difracción de rayos X del dicloro acetal metílico derivado beta **47**.

Se probaron de manera adicional otras variaciones en el tiempo de reacción, llevando a cabo el reflujo en 2.5, 4 y 5 h. Se observó por RMN-¹H de los crudos de reacción las siguientes mezclas de productos metoxilados: a las 2.5 h se ve favorecida la formación del epímero alfa en una proporción 4:1, a las 4 h se obtiene una mezcla de ambos epímeros en una proporción 3:2 favorecido el alfa, y a las 5 h se ve favorecida la formación del epímero beta en una proporción 3:1.

5.7.3. Obtención del acetal isopropílico derivado 19

Para estudiar la reactividad del oxhidrilo hemiacetálico H-8 ahora frente a condiciones de acetalización con un alcohol secundario más voluminoso, se llevó a cabo la preparación del acetal isopropílico reportado **19** utilizando isopropanol en condiciones de reflujo por 3 h, a partir del hemiacetal acetal **15**. Se obtuvo el acetal isopropílico con estereoquímica alfa con un rendimiento del 72% como un aceite transparente ligeramente amarillo.



Esquema 26. Obtención del acetal isopropílico derivado **19**.

El acetal isopropílico **19** muestra en su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 19a**) las siguientes señales: δ 5.21 el protón acetálico H-7 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), en 5.04 el protón acetálico H-8 base de isopropoxilo (1H, s), en 3.93 el protón metínico H-1' del grupo isopropilo (1H, hept, $J = 6.1$ Hz), en 3.90 el H-9 (1H, s), en 3.13 el H-11 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), en 2.50 el H-2 α (1H, dd, $J = 18.9, 6.4$ Hz), en 2.25 el protón H-3 (1H, m), en 2.05 el protón H-2 β metilénico (1H, dd, $J = 18.9, 6.4$ Hz), en 1.60 el protón metínico H-5 (1H, s), en 1.24 el Me-3' del grupo isopropilo (3H, d, $J = 6.1$ Hz), en 1.18 el Me-2' del grupo isopropilo (3H, d, $J = 6.1$ Hz), en 1.06 el Me-15 secundario (3H, d, $J = 6.7$ Hz), en 0.98 el Me-13 geminal (3H, s), en 0.93 el Me-12 geminal (3H, s) y en 0.91 el Me-14 terciario (3H, s).

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 19b**) se observan las siguientes 18 señales: δ 214.1 (C-1, C=O), 110.9 (C-7, acetálico), 100.2 (C-8 base de isopropoxilo), 85.4 (C-9 base de oxígeno etéreo), 69.5 (C-1' metínico del isopropilo), 55.6 (C-11), 46.0 (C-10), 44.5 (C-4), 44.0 (C-5), 41.1 (C-2), 37.5 (C-6), 27.2 (C-3), 24.3 (Me-13), 23.5 (Me-3' metilo

del isopropilo), 21.9 (Me-2' metilo del isopropilo), 21.2 (Me-12), 19.9 (Me-15) y 19.0 (Me-14).

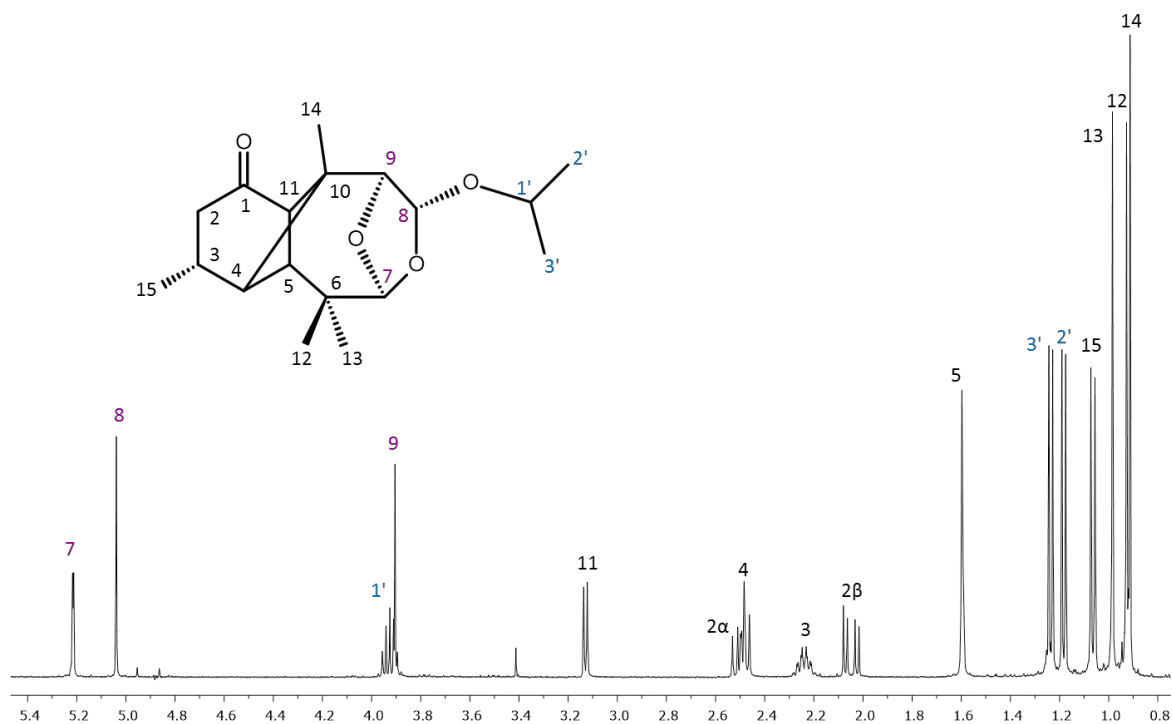


Figura 19a. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del acetal isopropílico derivado 19.

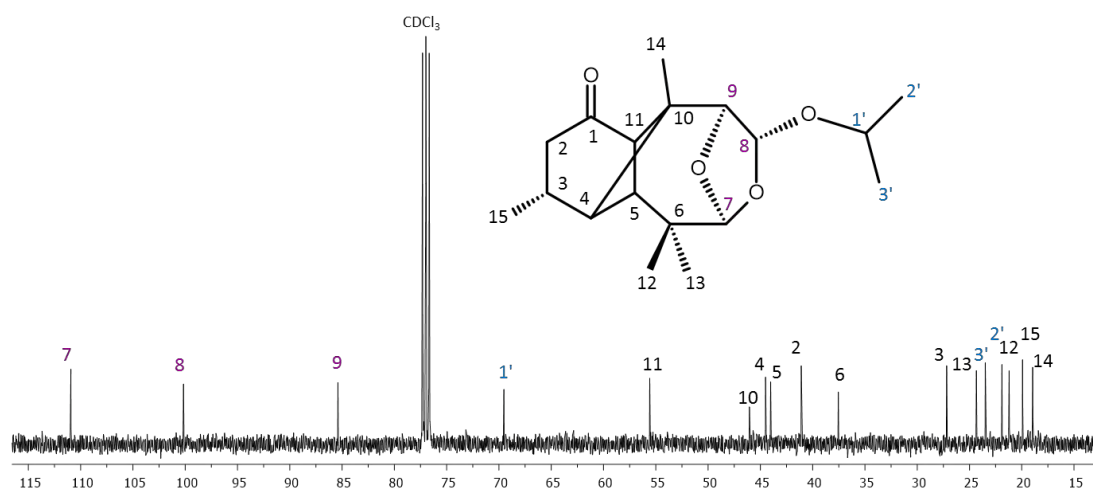
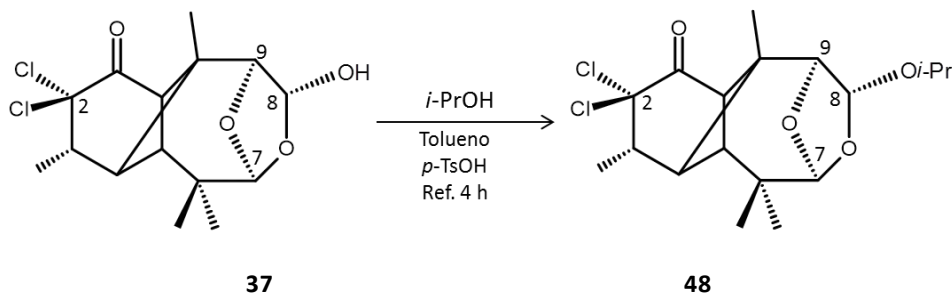


Figura 19b. Espectro de RMN- ^{13}C a 101 MHz del acetal isopropílico derivado 19.

5.7.4. Obtención del dicloro acetal isopropílico derivado 48

De manera análoga a **19**, se llevó a cabo la preparación del acetal isopropílico clorado **48**, a partir del hemiacetal acetal clorado **37**, con la diferencia de que fue necesario incrementar el tiempo de reacción a 4 h en reflujo. Este acetal se obtuvo con un rendimiento de 79% como un aceite transparente incoloro.



Esquema 27. Obtención del dicloro acetal isopropílico derivado **48**.

El dicloro acetal isopropílico **48** muestra en su espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (**Figura 20a**) las siguientes señales: δ 5.21 el protón acetálico H-7 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), en 5.00 el protón acetálico H-8 base de isopropoxilo (1H, s), en 3.95 el protón base de oxígeno etéreo H-9 (1H, s), en 3.91 el protón metínico H-1' del grupo isopropilo (1H, hept, *J* = 6.2 Hz), en 3.50 el protón metínico H-11 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), en 2.94 el protón H-3 base de metilo (1H, m), en 2.52 el protón metínico H-4 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), en 2.30 el protón metínico H-5 (1H, s), en 1.36 el Me-15 secundario (3H, d, *J* = 6.8 Hz), en 1.23 el Me-3' del grupo isopropilo (3H, d, *J* = 6.2 Hz), en 1.18 el Me-2' del grupo isopropilo (3H, d, *J* = 6.2 Hz), en 1.01 el Me-13 geminal (3H, s), en 1.00 el Me-14 terciario (3H, s) y en 0.92 el Me-12 geminal (3H, s).

En su espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (**Figura 20b**) se observan las 18 señales siguientes:) δ 198.2 (C-1, C=O), 110.9 (C-7, acetálico), 100.0 (C-8, acetálico base de isopropoxilo), 87.9 (C-2, base de cloros), 85.2 C-9 base de oxígeno etéreo), 69.8 (C-1', *i*-Pr), 54.9 (C-11), 47.6 (C-10), 46.3 (C-3), 46.1 (C-4), 44.3 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 23.5 (Me-2', *i*-Pr), 21.9 (Me-3', *i*-Pr), 21.2 (Me-12), 20.0 (Me-14), 15.7 (Me-15).

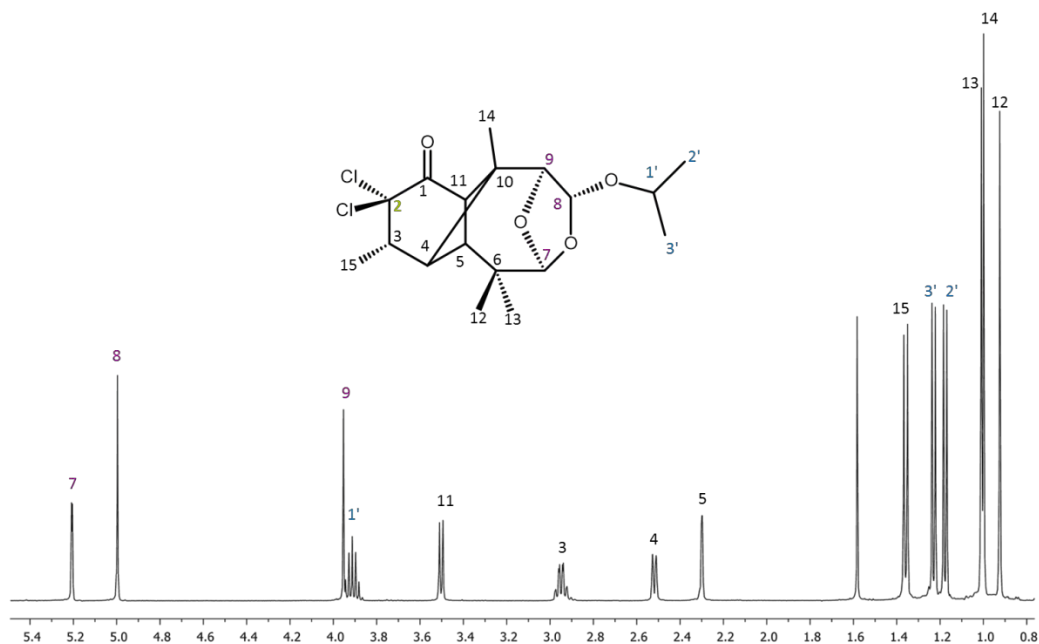


Figura 20a. Espectro de RMN^{-1}H a 400 MHz del dicloro acetal isopropílico derivado 48.

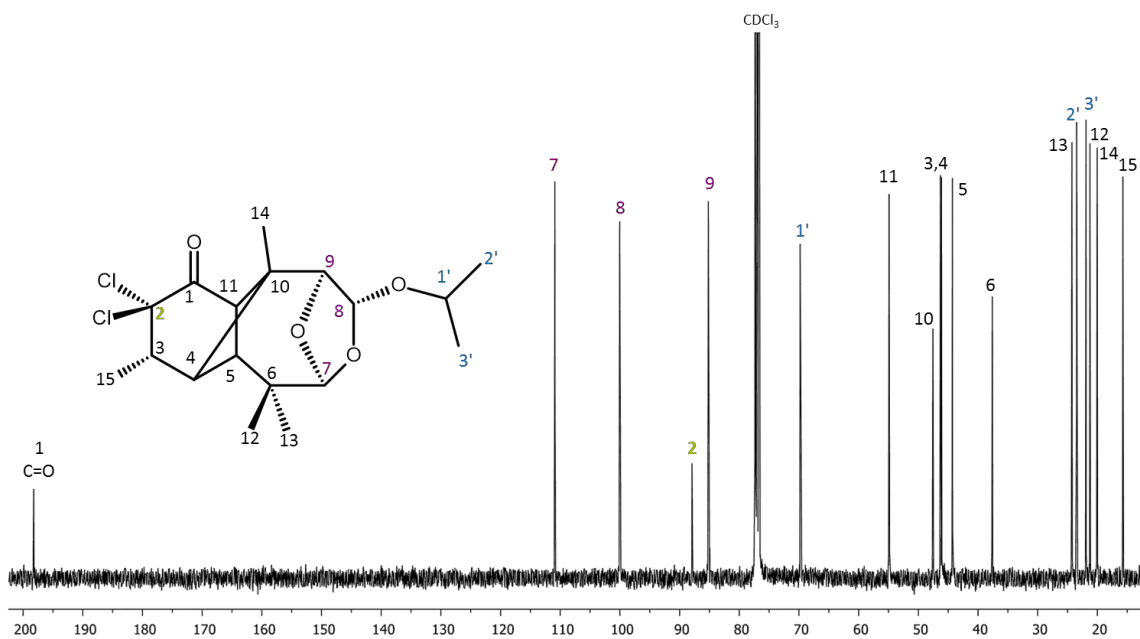
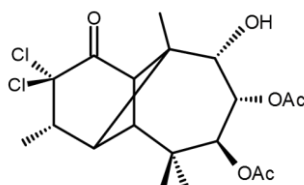


Figura 20b. Espectro de RMN^{-13}C a 101 MHz de dicloro acetal isopropílico derivado 48.

6. CONCLUSIONES

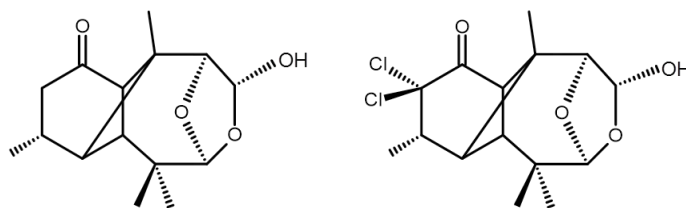
Los derivados clorados de sesquiterpenos tales como la rasteviona (**1**) presentan una reactividad interesante frente a determinadas condiciones de reacción y presentan, en la mayoría de los casos, ventajas en cuanto a sus propiedades físicas y espectroscópicas con respecto a sus análogos no clorados.

El derivado diacetilado clorado **36** resulta de gran interés para evaluar su comportamiento químico frente a condiciones de transposición en medio ácido, en las cuales los carbonos C-2 y C-9 tienen un papel fundamental. Sin embargo, no se obtuvieron resultados concluyentes en las pruebas realizadas, ya que no se encontraron las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo dicha transformación.



36

Por lo anterior, resultó de interés someter a los derivados clorados a otro tipo de transformaciones en su esqueleto, tal como la expansión anular del anillo de siete miembros por la oxidación con el HIO_4 , lo que da lugar a la formación de un hemiacetal acetal. El hemiacetal acetal **15** y el hemiacetal acetal clorado **37** presentaron diferencias significativas en sus propiedades físicas y espectroscópicas, obteniendo el derivado **37** como un sólido amorfo opalescente de apariencia plástica. La preparación del derivado **15** permitió obtener una mayor evidencia espectroscópica actual que permitiera corroborar la estereoquímica del centro quiral formado en C-8.

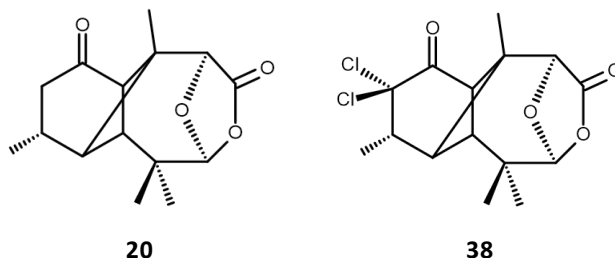


15

37

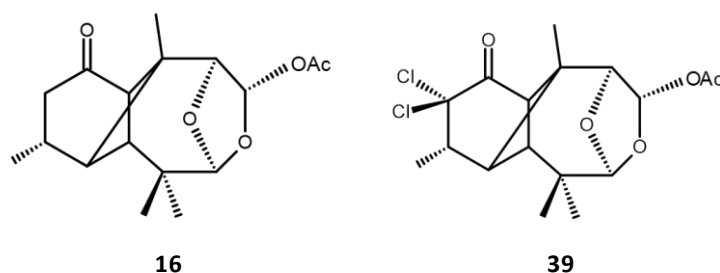
Para probar la reactividad del oxhidrilo hemiacetalico en C-8 en ambos hemiacetal acetales, clorado y no clorado, se sometió a éstos a diversas condiciones de reacción: oxidativas, de esterificación y de acetalización.

En condiciones oxidativas de Jones con CrO_3 se obtuvieron las respectivas acetal lactonas. La acetal lactona clorada **38** con respecto a su análoga no clorada **20** presenta un espectro de RMN- ^1H más simple y sus cristales tienen una forma más definida. La preparación de la acetal lactona **20** resultó importante para la asignación completa de los espectros de RMN reportados.

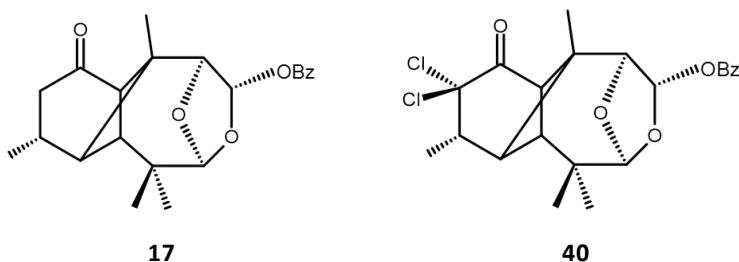


Entre los derivados esterificados que se prepararon, los acetatos fueron de gran relevancia. Aunque la preparación el acetato derivado **16** permitió actualizar la evidencia espectroscópica reportada, fue con la preparación del acetato clorado **39** con lo que se pudo obtener información inequívoca sobre la estereoquímica de C-8, al ser obtenido como cristales más aptos para su análisis por difracción de rayos X.

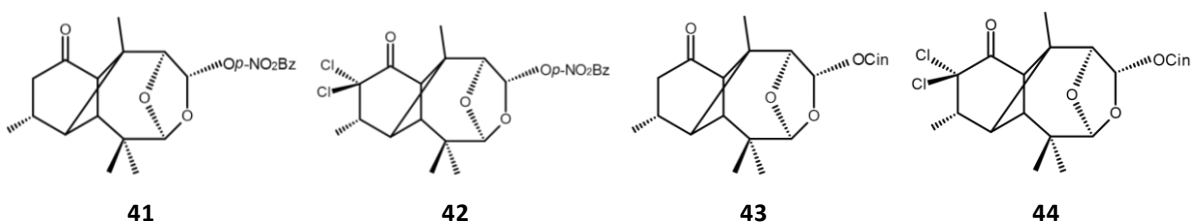
Fue posible además obtener el derivado acetilado clorado **39** a partir del dicloro longipinatriolona **34** utilizando Ac_2O y HIO_4 y abreviando así una etapa de reacción.



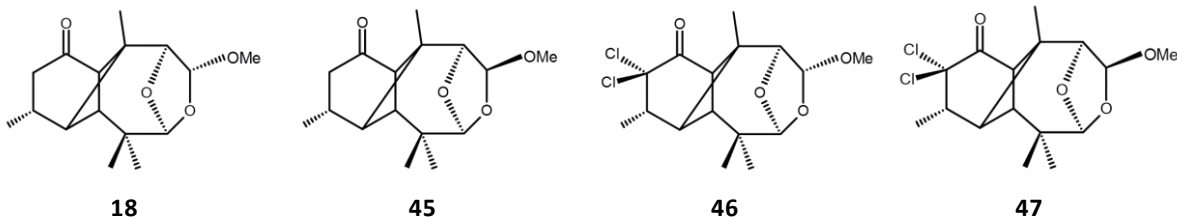
El dicloro benzoato **40** también presentó ventajas físicas con respecto a su análogo no clorado **17**, ya que el primero se obtiene como cristales blancos en forma de agujas y el segundo como un aceite transparente. El benzoato no clorado **17** también logró obtenerse a partir de la triolona **11** utilizando Bz_2O , HIO_4 y CH_2Cl_2 como disolvente, abreviando así una etapa del proceso de reacción.



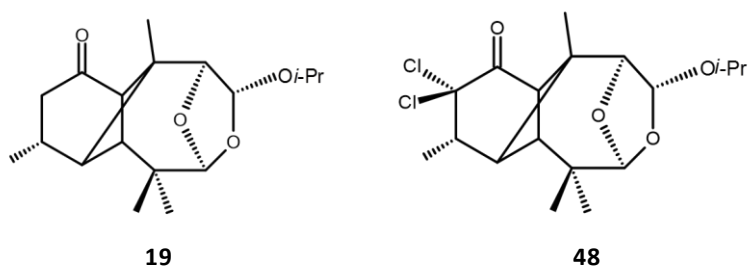
Se obtuvieron además ésteres novedosos, tanto clorados como no clorados, de tipo *p*-nitro benzoato y cinamato, donde también fue evidente que los derivados clorados presentan ventajas con respecto a sus análogos no clorados en varias de sus propiedades. El *p*- NO_2 BzO **41** y el cinamato **43** se obtuvieron como aceites transparentes a blancos mientras que sus análogos clorados *p*- NO_2 BzO **42** y cinamato **44** se obtuvieron como sólidos cristalinos en forma de placas.



Al probar la reactividad del oxhidrilo hemiacetalico en condiciones de acetalización con MeOH, se obtuvo el acetal metílico reportado con estereoquímica alfa **18**, pero además se obtuvo otro acetal metílico con estereoquímica beta **45** que no había sido descrito previamente. Se prepararon de manera análoga los acetales metílicos clorados alfa **46** y beta **47**, los cuales presentaron la ventaja de obtenerse como cristales aptos para su análisis por difracción de rayos X, lo que permitió asignar inequívocamente la estereoquímica beta de los acetales metílicos no reportados. Tanto en los acetales clorados como no clorados se vio favorecida la formación del epímero alfa.



Al probar la reacción de acetalización con un alcohol de mayor volumen, tal como el isopropanol, se obtuvo únicamente el acetal isopropílico ya reportado con estereoquímica alfa **19**. En el caso del análogo clorado, se obtuvo igualmente sólo el acetal isopropílico de estereoquímica alfa **48**. Esto permite concluir que el tamaño del alcohol utilizado es determinante en las reacciones de acetalización de estos derivados, debido al impedimento estérico que presentan los metilos del esqueleto.



Con los resultados obtenidos de todos los derivados que se prepararon se puede concluir que los derivados clorados tienen grandes ventajas por sus propiedades físicas y por la simplificación de sus espectros de RMN-¹H. El lograr obtener algunos de éstos como cristales adecuados para difracción de rayos X, fue determinante para asignar la configuración de los centros quirales de interés.

7. PARTE EXPERIMENTAL

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

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

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno a 300 MHz y de ^{13}C a 75 MHz, incluyendo los experimentos DEPT, COSY, HMBC y NOESY se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN México, D.F. Los espectros de RMN de hidrógeno a 400 MHz y de ^{13}C a 101 MHz, así como los experimentos DEPT, COSY, HETCOR y NOESY se determinaron en un equipo Varian Mercury Plus 400 en el IIQB-UMSNH.

Los desplazamientos químicos (δ) están dados en con respecto al TMS. Las multiplicidades se abrevian como *s*, señal simple; *d*, señal doble; *dd*, señal doble de dobles; *dq*, señal doble de cuádruples; *qq*, señal cuádruple de cuádruples; *hept*, señal séptuple; *m*, señal múltiple.

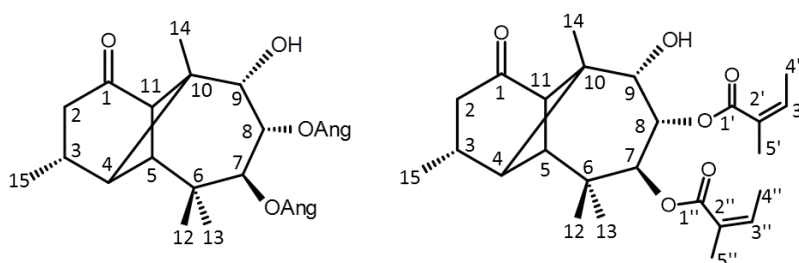
Los espectros de masa (EIMS) se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989 A acoplado a un cromatógrafo de gases.

Los análisis por difracción de rayos X se realizaron en un difractómetro Bruker-Nonius CAD4 a 298 K equipado con radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$). Los datos colectados fueron resueltos con el programa SHELXS-97.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (70-230 Mesh ASTM), a menos que se especifique el empleo de otro soporte.

Los espectros de infrarrojo, espectros de masa, espectros de ultravioleta, los datos de rotación, los datos de rayos X y los espectros de RMN a 300 y 75 MHz medidos en el equipo Varian Mercury 300 se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN Unidad Zacatenco, México, D.F., dentro de los trabajos en colaboración que se realizan con el Dr. Carlos Martín Cerda-García Rojas y el Dr. Pedro Joseph Nathan.

7.1. OBTENCIÓN DE LA RASTEVIONA 1



La rasteviona (**1**) se obtiene en forma de cristales de los extractos hexánicos de la raíz de la *Stevia serrata* Cav. La planta fue colectada cerca de la comunidad de Iratzio, Michoacán en octubre de 2013. Las raíces una vez secas a la sombra se molieron. Se refluieron con hexano 2.5 Kg de raíz molida durante 4 h. Se filtró y se concentró el extracto, y se repitió la operación de reflujo tres veces más, con lo que se obtuvieron cuatro extractos hexánicos. El extracto concentrado fue una mezcla de mieles y cristales de rasteviona, los cuales se separaron por filtración con vacío y se lavados con hexano. Se obtuvieron en total de todos los extractos 24.9 g de cristales ligeramente amarillos con un p.f. 128-130 °C (Lit.¹ 130-131 °C) y 45.5 g de mieles de rasteviona.

Estado físico: cristales ligeramente amarillos con p.f. 128-130 °C.

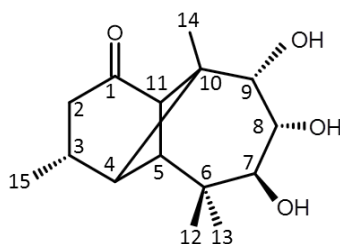
FM: C₂₅H₃₆O₆; **PM:** 432.

RMN-¹H (CDCl₃, 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* = 5.6 Hz, H-11), 2.58 (1H, dd, *J* = 19.1, 8.6 Hz, H-2α), 2.36 (1H, m, H-3), 2.26 (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''), 1.83 (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) 1.11 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me-15), 1.07 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-13).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ 212.2 (C-1), 166.8 (C-1'), 166.2 (C-1''), 140.9 (C-3'), 140.0 (C-3''), 127.6 (C-2'), 127.2 (C-2''), 75.4 (C-9), 71.2 (C-7), 70.8 (C-8), 51.9 (C-11), 46.5 (C-5), 46.1 (C-10), 44.5 (C-4), 42.2 (C-2), 35.5 (C-6), 27.3 (C-3), 27.0 (Me-13), 20.9 (Me-5''), 20.8 (Me-5'), 20.6 (Me-12), 20.3 (Me-14), 20.0 (Me-15), 16.2 (Me-4''), 16.1 (Me-4').

7.2. OBTENCIÓN DE LA LONGIPINANTRIOLONA 11



4 g de cristales de rasteviona (**1**) se disolvieron en 60 mL de MeOH y se le agregaron 4 g de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 h. Se evaporó la mayor cantidad posible de MeOH. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. Posteriormente se lavó la fase orgánica 4 veces con agua con agitación suave y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró en rotavapor y se obtuvieron 2.1 g de longipinatriolona **11** (85% Rto.) que por recristalizaciones sucesivas de CH₂Cl₂-hexano dan lugar a cristales incoloros con p.f. 75-77 °C (Lit.¹ 76-78 °C).

Estado físico: cristales incoloros en forma de placas con p.f. 75-77 °C.

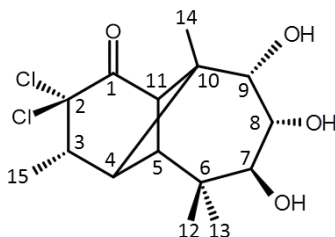
FM: C₁₅H₂₄O₄; **PM:** 268.

IR: (CHCl₃) ν_{max} 3530 cm⁻¹ (OH's), 1715 cm⁻¹ (C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 2a) δ 3.81 (2H, m, H-8, H-9), 3.65 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-9), 2.90 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-11), 2.05 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-4), 1.76 (1H, s, H-5), 2.55 (1H, dd, $J = 19.1, 8.4$ Hz, H-2 α), 2.13 (1H, dd, $J = 19.1, 6.1$ Hz, H-2 β), 2.32 (1H, m, H-3), 1.08 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me-15), 1.12 (3H, s, Me-13), 1.07 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-12).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 2b) δ 213.9 (C-1), 76.3 (C-9), 71.8 (C-7), 70.7 (C-8), 51.7 (C-11), 46.3 (C-5), 45.9 (C-10), 44.1 (C-4), 42.2 (C-2), 35.5 (C-6), 27.7 (Me-14), 27.0 (C-3), 20.9 (Me-13), 19.8 (Me-15), 18.7 (Me-12).

7.3. OBTENCIÓN DE LA DICLORO LONGIPINANTRIOLONA 34



1 g de cristales de triolona **11** se disolvieron en 3 mL de Pyr y se les agregó una solución de 1 g de NaOH disuelto en 6 mL de NaOCl. La mezcla de reacción se calentó en b.v. por 1 h. Posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con HCl 10% (x3), agua (x1), solución saturada de NaHCO₃ (x3) y agua (x2). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor, con lo que se obtuvo un sólido blanco que al ser recristalizado de CH₂Cl₂-hexano dio 780 mg (62% Rto.) de cristales de dicloro longipinatriolona **15** en forma de agujas p.f. 199-200 °C (Lit.⁴⁹ 197-199 °C)

Estado físico: cristales de color blanco en forma de agujas con p.f. 199-200 °C.

FM: C₁₅H₂₂O₄Cl₂; **PM:** 336.

Rotación: $[\alpha]_{589} +39$, $[\alpha]_{578} 41$, $[\alpha] +47$, $[\alpha]_{436} +90$, $[\alpha]_{365} +178$ (c = 0.23, MeOH).

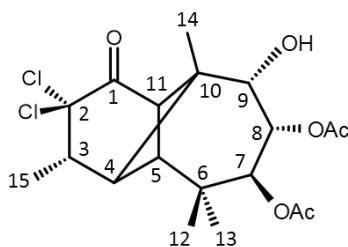
IR: (KBr) ν_{max} 3456 cm⁻¹ (OH's), 1735 cm⁻¹ (C=O).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 3a) δ 3.86 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-9), 3.75 (1H, dd, *J* = 3.1, 10.7 Hz, H-8), 3.68 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H-7), 3.27 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, H-11), 2.11 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, H-4), 2.55 (1H, s, H-5), 3.02 (1H, dq, *J* = 1.3, 6.8 Hz, H-3), 1.38 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-15), 1.14 (3H, s, Me-12), 1.05 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-13).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 3b) δ 197.9 (C-1), 88.5 (C-2), 75.6 (C-9), 71.5 (C-7), 70.2 (C-8), 50.8 (C-11), 46.8 (C-10), 46.1 (C-3), 46.0 (C-5), 45.4 (C-4), 35.6 (C-6), 27.4 (Me-13), 22.1 (Me-14), 18.5 (Me-12), 15.7 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: m/z 337 (16) $[M]^{+1}$, 319 (35), 301 (27), 283 (23), 237 (44), 209 (48), 201 (40), 173 (67), 169 (77), 147 (100), 119 (48), 109 (47), 105 (46).

7.4. OBTENCIÓN DEL DERIVADO DIACETILADO 36



500 mg de diclorolongipinatriolona **34** se disolvieron en 4 mL de Pyr y se le añadieron 2 mL de Ac_2O . La mezcla anterior se dejó reaccionar durante 2 h a 4 °C. La mezcla de reacción se extrajo sobre hielo con AcOEt y se le realizaron lavados con solución al 10% de HCl (x4), H_2O (x1), solución saturada de NaHCO_3 (x4) y H_2O (x2); posteriormente la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, con lo que se obtuvo un aceite denso transparente, ligeramente amarillo del que por recristalizaciones sucesivas de CH_2Cl_2 -hexano fue posible obtener 410 mg (65% Rto.) de cristales en forma de agujas con p.f. 178-180 °C correspondientes al derivado diacetilado **36**.

FM: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Cl}_2$; **PM:** 421.

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

Rotación: $[\alpha]_{589} +29$, $[\alpha]_{578} +31$, $[\alpha]_{546} +36$, $[\alpha]_{436} +73$, $[\alpha]_{365} +159$ ($c = 0.22$, MeOH).

IR: (KBr) ν_{max} 1738 cm^{-1} (C=O), 1036 cm^{-1} (C-O éster), 789 cm^{-1} (C-Cl).

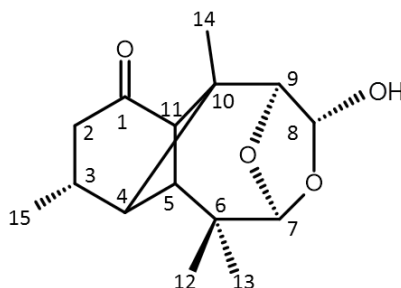
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 4a) δ 5.38 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-7), 5.24 (1H, dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, H-8), 3.80 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-9), 3.43 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H-11), 3.04 (1H, m, H-3), 2.61 (1H, s, H-5), 2.25 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H-4), 2.09 (3H, s, AcO-8), 2.08 (3H, s, AcO-7), 1.40 (3H, 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).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 4b) δ 197.0 (C-1, C=O), 170.0 (AcO-7, C=O), 169.4 (AcO-8, C=O), 88.3 (C-2), 74.6 (C-9), 71.0 (C-8), 70.6 (C-7), 50.8 (C-11), 47.1 (C-10), 46.0 (C-

3), 45.9 (C-5), 45.5 (C-4), 35.1 (C-6), 26.9 (Me-15), 21.7 (Me-14), 20.8 (Me AcO-8), 20.7 (Me AcO-7), 19.7 (Me-12), 15.7 (Me-13).

Espectro de masa EIMS: m/z 421 (100) $[M]^+$, 301 (56), 283 (85), 265 (68), 247 (61), 237 (62), 209 (44), 173 (51), 119 (40), 83 (77).

7.5. OBTENCIÓN DEL HEMIACETAL ACETAL **15**



800 mg de longipinatriolona **11** se disolvieron en 5 mL de MeOH y a la solución anterior se le añadieron 800 mg de cristales de HIO_4 . La mezcla de reacción se dejó a T° ambiente por 2 h. Posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua (x5) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Se llevó a sequedad en el rotavapor y se obtuvo un líquido denso incoloro. El residuo obtenido se dejó en reposo a temperatura ambiente hasta la aparición de un sólido amorfo de color blanco, el cual se recrystalizó sucesivamente de CH_2Cl_2 -hexano, obteniendo 710 mg de finos cristales blancos en forma de agujas (89% Rto.), pertenecientes al hemiacetal acetal **15**, con p.f. 137-139 $^\circ\text{C}$ (Lit.^{1,28} 138-139 $^\circ\text{C}$).

Estado físico: cristales de color blanco en forma de agujas con p.f. 137-139 $^\circ\text{C}$.

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$; **PM:** 266.

Rotación: $[\alpha]_{589} -85$, $[\alpha]_{578} -88$, $[\alpha]_{546} -98$, $[\alpha]_{436} -151$, $[\alpha]_{365} -187$ ($c=0.022$, CHCl_3).

IR: (CHCl_3) ν_{max} 3567 cm^{-1} (O-H), 1709 cm^{-1} (C=O), 1122 cm^{-1} (C-O).

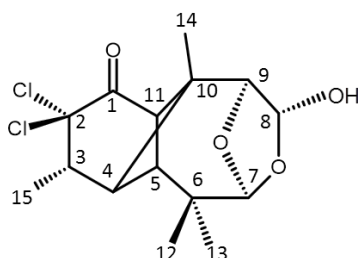
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): (Figura 5a) δ 5.26 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-7), 5.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-8), 3.93 (1H, s, H-9), 3.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, OH), 3.11 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-11), 2.51 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 18.9 Hz, H-2 α), 2.05 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz, 18.9 Hz, H-2 β), 2.47 (1H, d, $J =$

5.4 Hz, H-5), 1.61 (1H, s, H-4), 2.24 (1H, dq, $J = 1.9, 6.6$ y 8.4 Hz, H-3), 1.06 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-15), 1.00 (3H, s, Me-14), 0.94 (6H, s, Me-12, Me-13).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): (Figura 5b) δ 213.9 (C-1, C=O), 111.1 (C-7), 96.4 (C-8), 86.5 (C-9), 55.5 (C-11), 45.9 (C-10), 44.4 (C-4), 43.9 (C-5), 41.1 (C-2), 37.4 (C-6), 27.1 (C-3), 24.3 (Me-13), 21.2 (Me-12), 19.9 (Me-15), 18.9 (Me-14).

Espectro de masa EIMS: m/z 266 (1) [M^+], 249 (6), 220 (25), 177 (45), 147 (41), 135 (61), 121 (96), 111 (68), 109 (100), 95 (73), 67 (65), 41 (61), 39 (94).

7.6. OBTENCIÓN DEL DICLORO HEMIACTAL ACETAL **37**



1.28 g de dicloro longipinatriolona **34** se disolvieron en 7 mL de MeOH y se les adicionaron 1.28 g de HIO_4 . La mezcla de reacción se dejó reposar a T° ambiente por 2 h y posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua (x5), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 895 mg de un aceite amarillo que fue purificado por columna cromatográfica con gel de sílice, del cual se eluyeron 70 fracciones con polaridad 8:2 (Hexano: CH_2Cl_2), obteniéndose de la fracción 2 a la 52 un total de 730 mg de un sólido amorfo de color blanco de apariencia plástica con p.f. 137-139 $^\circ\text{C}$, perteneciente al dicloro hemiacetal acetal **37**.

Estado físico: sólido amorfo de color blanco de apariencia plástica de p.f. 137.139 $^\circ\text{C}$.

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Cl}_2$; **PM:** 335.

Rotación: (CHCl_3) $[\alpha]_{589} -21$, $[\alpha]_{578} -21$, $[\alpha]_{546} -20$, $[\alpha]_{436} +9$, $[\alpha]_{365} +188$ ($c=0.02$).

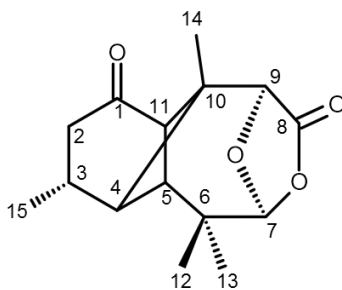
IR: (CHCl_3) ν_{max} 3564 cm^{-1} (O-H), 1734 cm^{-1} (C=O), 1124 cm^{-1} (C-O), 857 cm^{-1} (C-Cl).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 6a) δ 5.25 (1H, d, J = 1.6 Hz, H-7), 5.19 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-8), 3.99 (1H, s, H-9), 2.79 (1H, d, J = 8.9 Hz, OH) 3.49 (1H, d, J = 6.5 Hz, H-11), 2.50 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-4), 2.31 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-5), 2.95 (1H, m, H-3), 1.35 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me-15), 1.03 (6H, s, Me-12 y Me-14), 0.94 (3H, s, Me-13).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 6b) δ 197.96 (C-1, C=O), 111.01 (C-7), 96.23 (C-8), 87.74 (C-2), 86.18 (C-9), 54.70 (C-11), 47.39 (C-10), 46.16 (C-3), 45.89 (C-4), 44.16 (C-5), 37.38 (C-6), 24.22 (Me-14), 21.20 (Me-12), 20.04 (Me-13), 15.69 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: m/z 319 (1), 209 (32), 169 (37), 143 (46), 135 (63), 121 (53), 107 (76), 105 (60), 93 (53), 91 (98), 79 (54), 77 (87), 41 (60), 39 (100).

7.7. OBTENCIÓN DE LA ACETAL LACTONA 20



200 mg de hemiacetal acetal **15** se disolvieron en 2 mL de AcOH glacial y se le añadieron 200 mg de CrO₃ disueltos en la mínima cantidad de agua. La mezcla anterior se dejó reaccionar por 24 h a 0 °C y posteriormente se extrajo sobre hielo con AcOEt y se le realizaron lavados con solución saturada de NaHCO₃ (x5) y agua (x3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose un aceite incoloro transparente que solidificó como un sólido cristalino, del cual se recrystalizaron con CH₂Cl₂-hexano 180 mg (90% Rto.) de cristales de color blanco en forma de agujas con p.f. 128-130 °C (Lit.^{1,27} 129-139 °C), correspondientes a la acetal lactona **20**.

Estado físico: cristales blancos en forma de agujas con p.f. 128-130 °C.

FM: C₁₅H₂₀O₄; **PM:** 264.

Rotación: $[\alpha]_{589}$ -81, $[\alpha]_{578}$ -85, $[\alpha]_{546}$ -95, $[\alpha]_{436}$ -140, $[\alpha]_{365}$ -102 (c=0.18, CHCl₃).

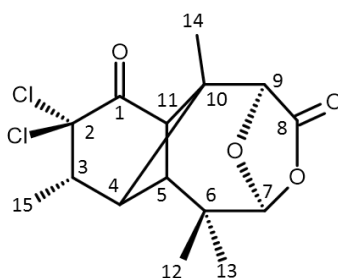
IR: (CHCl_3) ν_{\max} 1798 cm^{-1} (C=O), 1714 cm^{-1} (C=O), 1095 cm^{-1} (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): (Figura 7a) δ 5.47 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-7), 4.17 (1H, s, H-9), 3.19 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, H-11), 2.57 (1H, dd, $J = 8.5, 19.1$ Hz, H-2 α), 2.32 (1H, m, H-3), 2.25 (1H, dd, $J = 1.6, 6.1$ Hz, H-4), 2.10 (1H, dd, $J = 6.5, 19.1$ Hz, H-2 β), 1.76 (1H, s, H-5), 1.10 (3H, s, Me-13), 1.08 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me-15), 1.05 (3H, s, Me-14), 1.02 (3H, s, Me-12).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): (Figura 7b) δ 212.26 (C-1, C=O), 171.16 (C-8, C=O), 111.83 (C-7), 78.78 (C-9), 55.23 (C-11), 47.52 (C-10), 46.70 (C-4), 44.78 (C-5), 40.77 (C-2), 38.46 (C-6), 26.78 (C-3), 24.22 (Me-13), 20.85 (Me-12), 19.60 (Me-15) y 18.85 (Me-14).

Espectro de masa EIMS: m/z 265 (7) [$\text{M}]^{+1}$, 207 (44), 175 (62), 137 (80), 123 (97), 121 (99), 109 (84), 95 (94), 92 (67), 39 (100).

7.8. OBTENCIÓN DE LA DICLORO ACETAL LACTONA 38



270 mg de dicloro hemiacetal acetal **37** se disolvieron en 2 mL de AcOH glacial y se le añadieron 270 mg de CrO_3 disueltos en la mínima cantidad de agua. La mezcla anterior se dejó reaccionar por 24 h a 0 °C y posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (x5) y agua (x3), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotavapor, con lo que se obtuvieron 180 mg de un sólido ligeramente amarillo que se purificó por columna cromatográfica con gel de sílice, eluida con polaridad ascendente. De las primeras fracciones de polaridad 8:2 Hexano: CH_2Cl_2 se obtuvieron 145 mg (54% Rto.) de cristales finos de color blanco con p.f. 146-147 °C, correspondientes a la dicloro acetal lactona **38**.

Estado físico: cristales finos en forma de agujas blancas de p.f. 146-147 °C.

FM: C₁₅H₁₈O₄Cl₂; **PM:** 333.

Rotación: [α]₅₈₉ -14, [α]₅₇₈ -14, [α]₅₄₆ -14, [α]₄₃₆ +10, [α]₃₆₅ +179 (c=0.28, CHCl₃).

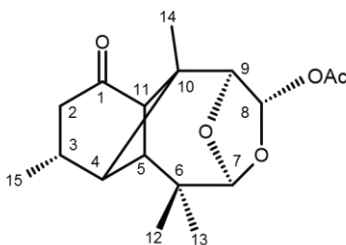
IR:(CHCl₃) ν_{max} 1806 cm⁻¹ (C=O), 1736 cm⁻¹ (C=O), 1096 cm⁻¹ (C-O), 971 (C-Cl).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 8a) δ 5.47 (1H, s, H-7), 4.22 (1H, s, H-9), 3.57 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, H-11), 3.00 (1H, dq, *J* = 6.9, 1.6 Hz, H-3), 2.48 (1H, s, H-5), 2.26 (1H, d, *J*=6.8 Hz, H-4), 1.37 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-15), 1.13 (6H, s, Me-12 y Me-14), 1.02 (3H, s, Me-13).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 8b) δ 196.85 (C=O C-1), 170.46 (C=O C-8), 111.85 (C-7), 87.23 (C-2), 78.54 (C-9), 54.63 (C-11), 49.10 (C-10), 48.15 (C-4), 45.89 (C-3), 45.34 (C-5), 38.66 (C-6), 24.32 (Me-14), 21.02 (Me-13), 20.01 (Me-12), 15.47 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: *m/z* 332 (1) [M]⁻¹, 233 (60), 143 (100), 107 (70), 91 (82), 77 (77), 39 (88).

7.9. OBTENCIÓN DEL DERIVADO ACETILADO 16



200 mg de hemiacetal acetal **15** se disolvieron en 1.5 mL de Pyr y se adicionaron 1.5 mL de Ac₂O. La mezcla obtenida se calentó en b.v. durante 1 h y posteriormente se extrajo sobre hielo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución de HCl al 10% (x3), H₂O (x1), solución saturada de NaHCO₃ (x3) y H₂O (x2), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 208 mg de una aceite denso incoloro no cristizable, del que se obtuvieron por cromatografía en columna con gel de sílice eluida con polaridad ascendente, 180 mg (77% Rto.) del acetato derivado **16**.

Estado físico: aceite denso transparente e incoloro no cristizable.

FM: C₁₇H₂₄O₅; **PM:** 308.

Rotación: [α]₅₈₉ -23, [α]₅₇₈ -23, [α]₅₄₆ -23, [α]₄₃₆ +6, [α]₃₆₅ +185 (c=0.14, CHCl₃).

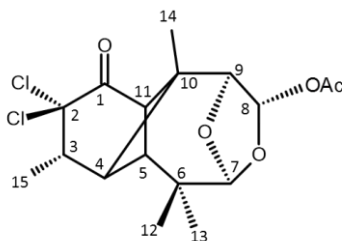
IR: (CHCl₃) ν_{max} 1734 cm⁻¹ (C=O), 1132 cm⁻¹ (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 9a) δ 6.13 (1H, s, H-8), 5.30 (1H, d, J =1.6 Hz, H-7), 4.07 (1H, s, H-9), 3.12 (1H, d, J = 6.8 Hz, H-11), 2.52 (1H, dd, J = 6.7, 19.0. Hz, H-2 α), 2.51 (1H, d, J = 6.8 Hz, H-4), 2,26 (1H, m, H-3), 2.11 (3H, s, Me-AcO), 2.06 (1H, dd, J = 6.7, 19.0 Hz, H-2 β), 1.61 (1H, d, J =1.7 Hz, H-5), 1.07 (3H, d, Me-15), 1.02 (3H, s, Me-12), 0.96 (6H, s, Me-13. Me-14).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 9b) δ 213.4 (C-1,C=O), 170.6 (C=O, AcO), 112.3 (C-7), 95.8 (C-8), 85.3 (C-9), 55.4 (C-11), 46.1 (C-10), 44.5 (C-4), 44.0 (C-5), 41.0 (C-2) 37.5 (C-6), 27.1 (C-3), 24.4 (Me-12), 21.2 (Me-Ac), 21.1 (Me-13), 19.8 (Me-15), 18.7 (C-14).

Espectro de masa EIMS: m/z 235 (15), 157 (16), 135 (19), 109 (23), 91 (26), 77 (22), 43 (100), 39 (26).

7.10. OBTENCIÓN DEL DERIVADO DICLORO ACETILADO 39



500 mg de hemiacetal acetal clorado **37** se disolvieron en 3 mL de Pyr y se adicionaron 3 mL de Ac₂O. La mezcla de reacción se calentó 1 h en b.v. y posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 10% (x3), agua (x1), solución saturada de NaHCO₃ (x3) y agua (x2), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor, con lo que se obtuvieron 470 mg de un aceite amarillo con tendencia a cristalizar, que al ser recristalizado de CH₂Cl₂-hexano, se obtuvieron 445 mg (79% rendimiento) de cristales incoloros con forma de agujas con p.f. 217-219 °C, correspondiente al dicloro acetato del hemiacetal acetal **39**.

Estado físico: (Figura 10d) cristales incoloros en forma de agujas con p.f. 217-219 °C.

FM: C₁₇H₂₂O₅Cl₂; **PM:** 377.

Rotación: $[\alpha]_{589} -18$, $[\alpha]_{578} -18$, $[\alpha]_{546} -17$, $[\alpha]_{436} +5$, $[\alpha]_{365} +148$ ($c=0.03$, CHCl_3).

IR: (CHCl_3) ν_{max} 1739 cm^{-1} (C=O), 1246 cm^{-1} (C-O), 788 cm^{-1} (C-Cl).

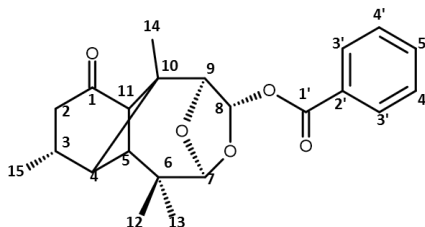
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): (Figura 10a) δ 6.08 (1H, s, H-8), 5.30 (1H, d, $J=1.6$ Hz, H-7), 4.12 (1H, s, H-9), 3.50 (1H, d, $J=6.6$ Hz, H-11), 2.54 (1H, d, $J=6.6$ Hz, H-4), 2.43 (1H, s, H-5), 2.11 (3H, s, Me-AcO), 1.36 (3H, d, $J=6.8$ Hz, Me-15), 2.96 (1H, dq, $J=1.6$ y 6.8 Hz, H-3), 1.04 (6H, s, Me-12 y Me-14), 0.96 (3H, s, Me-13).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): (Figura 10b) δ 197.29 (C-1, C=O), 170.13 (C=O, AcO), 112.03 (C-7), 95.32 (C-8), 87.41 (C-2), 84.93 (C-9), 54.52 (C-11), 47.39 (C-10), 45.90 (C-3 y C-4), 44.10 (C-5), 37.35 (C-6), 24.01 (Me-12), 20.84 (Me-Ac), 20.81 (Me-13), 19.49 (Me-14), 15.32 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: m/z 376 (1) $[\text{M}]^{-1}$, 253 (11), 235 (18), 135 (16), 109 (18), 91 (23), 77 (20), 43 (100), 39 (25).

Rayos X: (Figura 10e) cristal ortorrómbico, $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$, $a = 6.7448$ (1) Å, $b = 15.8411$ (1) Å, $c = 16.5622$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $Z=4$.

7.11. OBTENCIÓN DEL DERIVADO BENZOILADO 17



250 mg de hemiacetal acetal **15** se disolvieron en 1.5 mL de Pyr y se le adicionaron 0.25 mL de cloruro de benzoílo. La mezcla anterior se dejó reaccionar a 4°C durante 12 h y posteriormente se extrajo sobre hielo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución al 10% de HCl (x2), agua (x1), solución saturada de NaHCO_3 (x2) y agua (x2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose 280 mg de un aceite amarillo que se sometió a separación por cromatografía en columna con gel de sílice eluida en polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con polaridad 1:1 Hexano: CH_2Cl_2

se obtuvieron 248 mg de un aceite transparente e incoloro correspondiente al benzoato de hemiacetal acetal **17**.

Estado físico: aceite denso transparente incoloro.

FM: C₂₂H₂₆O₅; **PM:** 370.

Rotación: [α]₅₈₉ -62, [α]₅₇₈ -65, [α]₅₄₆ -73, [α]₄₃₆ -113, [α]₃₆₅ -138(c=0.33, CHCl₃).

IR: (CHCl₃) ν_{max} 1710 cm⁻¹ (C=O), 1452 cm⁻¹ (C-H aromático), 1105 cm⁻¹ (C-O).

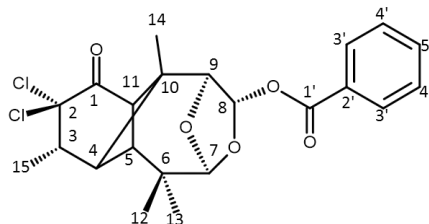
UV: (EtOH) λ_{max} 200 (log ϵ 4.25), 230 (log ϵ 4.13).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 11a) δ 8.07 (2H, m, H-3'), 7.59 (1H, m, H-5'), 7.45 (2H, m, H-4'), 6.37 (1H, s, H-8), 5.39 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-7), 4.23 (1H, s, H-9), 3.17 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-11), 2.60 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-4), 2.55 (1H, dd, $J = 19.0, 6.4$ Hz, H-2 α), 2.31 (1H, m, H-3), 2.08 (1H, dd, $J = 19.0, 6.5$ Hz H-2 β), 1.67 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-5), 1.10 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me-15), 1.04 (3H, s, Me-13), 1.02 (3H, s, Me-14), 1.00 (3H, s, Me-12).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ 213.6 (C-1, C=O), 166.0 (C=O BzO), 133.5 (C-5'), 129.8 (C-3'), 129.4 (C-2'), 128.4 (C-4'), 112.5 (C-7), 96.6 (C-8), 85.6 (C-9), 55.5 (C-11), 46.3 (C-10), 44.6 (C-5), 44.1 (C-4), 41.0 (C-2), 37.6 (C-6), 27.1 (C-3), 24.4 (Me-13), 21.1 (Me-12), 19.9 (Me-15), 18.8 (Me-14).

Espectro de masa EIMS: m/z 370 (1) [M]⁺, 249 (6), 220 (5), 135 (5), 105 (100), 96 (16), 77 (27), 51 (9).

7.12. OBTENCIÓN DEL DERIVADO DICLORO BENZOILADO **40**



760 mg de hemiacetal acetal clorado **37** se disolvieron en 4 mL de Pyr y se le adicionaron 0.8 mL de cloruro de benzoílo. La mezcla de reacción se dejó reaccionar 12 h a 4 °C y posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con

HCl 10% (x3), agua (x1), solución saturada de NaHCO_3 (x3) y agua (x2), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotavapor, con lo que se obtuvieron 795 mg de un sólido amarillo que se purificó por columna cromatográfica con gel de sílice, de la cual se eluyeron 90 fracciones con polaridad 95:5 y 9:1 (Hexano: CH_2Cl_2), en 50 de las cuales se obtuvieron 610 mg (61% rendimiento) de finos cristales blancos en forma de aguja con p.f. 186-188 °C, correspondientes al dicloro benzoato del hemiacetal acetal **40**.

Estado físico: cristales blancos en forma de aguja con p.f. 186-188 °C.

FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Cl}_2$; **PM:** 438.

Rotación: $[\alpha]_{589} -32$, $[\alpha]_{578} -32$, $[\alpha]_{546} -34$, $[\alpha]_{436} -26$, $[\alpha]_{365} -92$ ($c=0.21$, CHCl_3).

IR: (CHCl_3) ν_{max} 1730 cm^{-1} (C=O), 1601 cm^{-1} (C-H aromático), 1452 cm^{-1} (C-H aromático).

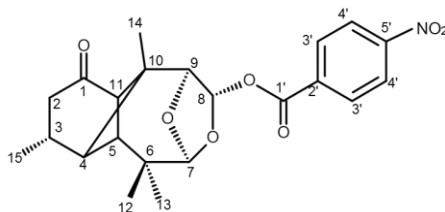
UV: (MeOH) λ_{max} 200 (log ϵ 4.23), 230 (log ϵ 4.15).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): (Figura 12a) δ 8.09 (2H, m, H-3'), 7.61 (1H, m, H-5') y 7.46 (2H, m, H-4'), 6.33 (1H, s, H-8), 5.38 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-7), 4.28 (1H, s, H-9), 3.54 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-11), 2.62 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-4), 2.38 (1H, s, H-5), 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 3.0 (1H, dq, $J = 1.4, 6.8$ Hz, H-3), 1.10 (3H, s, Me-14), 1.07 (3H, s, Me-12), 1.0 (3H, s, Me-13).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): (Figura 12b) δ 197.9 (C-1, C=O), 166.0 (C-1', C=O BzO), 133.7 (C-5'), 129.9 (C-3'), 129.2 (C-2'), 128.5 (C-4'), 112.4 (C-7), 96.3 (C-8, base de BzO), 87.7 (C-2), 85.3 (C-9), 54.8 (C-11), 47.8 (C-10), 46.1 (C-3, C-4), 44.3 (C-5), 37.7 (C-6), 24.4 (Me-12), 21.2 (Me-13), 19.9 (Me-14), 15.7 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: (Figura 12c) m/z 438 (1) $[\text{M}]^+$, 106 (9), 105 (100), 91 (3), 77 (17), 51 (7).

7.13. OBTENCIÓN DEL DERIVADO *p*-NITRO BENZOILADO 41



100 mg del hemiacetal acetal **15** se disolvieron en 1 mL de Pyr y se le añadieron 100 mg de *p*-NO₂BzCl. La mezcla anterior se calentó 1 h en b.v. y se extrajo posteriormente sobre hielo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución al 5% de HCl (x4), agua (x1), solución saturada de NaHCO₃ (x2) y agua (x2), posteriormente se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose 128 mg de un aceite denso ligeramente transparente, el cual se separó por columna cromatográfica con gel de sílice y mezcla de disolventes en polaridad ascendente. De las fracciones obtenidas en la polaridad 8:2 Hexano:CH₂Cl₂ se obtuvieron 122 mg (78% Rto.) de un aceite amarillo transparente correspondiente al *p*-nitrobenzoato de hemiacetal acetal **41**.

Estado físico: aceite denso amarillo transparente.

FM: C₂₂H₂₅O₇N; **PM:** 415.

Rotación: [α]₅₈₉ -49, [α]₅₇₈ -51, [α]₅₄₆ -57, [α]₄₃₆ -90, [α]₃₆₅ BAJA ENERGÍA (c=0.08, CHCl₃).

IR: (CHCl₃) ν_{max} 1716 cm⁻¹ (C=O), 1529 cm⁻¹ (NO₂), 1099 cm⁻¹ (C-O).

UV: (EtOH) λ_{max} 202 (log ε 3.97), 257 (log ε 4.00).

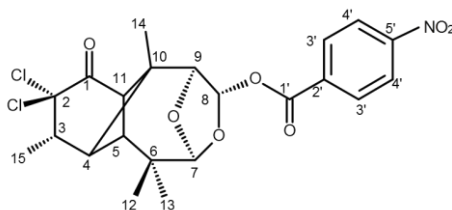
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 13a) δ 8.30 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, H-4'), 8.23 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3'), 6.38 (1H, s, H-8), 5.40 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-7), 4.25 (1H, s, H-9), 3.17 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, H-11), 2.58 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, H-4), 2.55 (1H dd, *J* = 18.1, 6.4 Hz, H-2α), 2.31 (1H, m, H-3), 2.09 (1H, dd, *J* = 18.1, 6.4 Hz, H-2β), 1.68 (1H, s, H-5), 1.11 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, Me-15), 1.06 (3H, s, Me-12), 1.03 (3H, s, Me-14), 1.01 (3H, s, Me-13).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 13b) δ 213.2 (C-1, C=O), 164.2 (C-1', C=O), 150.9 (C-5'), 134.8 (C-2'), 131.0 (2C, C-3'), 123.6 (2C, C-4'), 112.9 (C-7), 97.3 (C-8, base de éster),

85.7 (C-9), 55.5 (C-11), 46.3 (C-10), 44.7 (C-4), 44.2 (C-5), 41.0 (C-2), 37.7 (C-6), 27.2 (C-3), 24.4 (Me-12), 21.1 (Me-13), 19.9 (Me-15), 18.8 (Me-14).

Espectro de masa EIMS: m/z 415 (4) $[M]^+$, 369 (3) $[M]^{-NO_2}$, 249 (8), 203 (18), 159 (17), 150 (100), 104 (25), 76 (16).

7.14. OBTENCIÓN DEL DERIVADO DICLORO *p*-NITRO BENZOILADO 42



140 mg de hemiacetal acetal clorado **37** se disolvieron en 1.5 mL de Pyr y se le añadieron 140 mg de *p*-NO₂BzCl. La mezcla anterior se calentó durante 1 h en b.v. y se extrajo sobre hielo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl al 5% (x4), agua (x1), solución saturada de NaHCO₃ (x2) y agua (x2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose 112 mg de un aceite amarillo, el cual se purificó por columna cromatográfica con gel de sílice y mezcla de disolventes en polaridad ascendente. De las fracciones eluidas en polaridad 8:2 Hexano:CH₂Cl₂ se obtuvieron 92 mg de un sólido cristalino ligeramente amarillo con p.f. 148-150 °C, correspondiente al dicloro *p*-nitrobenzoato derivado **42**.

Estado físico: sólido cristalino ligeramente amarillo con p.f. 148-150 °C.

FM: C₂₂H₂₃O₇NCl₂; **PM:** 484.

Rotación: $[\alpha]_{589} -27$, $[\alpha]_{578} -28$, $[\alpha]_{546} -30$, $[\alpha]_{436} -32$, $[\alpha]_{365}$ BAJA ENERGÍA ($c=0.33$, CHCl₃).

IR: (CHCl₃) ν_{max} 1733 cm⁻¹ (C=O), 1530 cm⁻¹ (NO₂), 1097 cm⁻¹ (C-O), 857 cm⁻¹ (C-Cl).

UV: (EtOH) λ_{max} 201 (log ϵ 4.00), 257 (log ϵ 3.97).

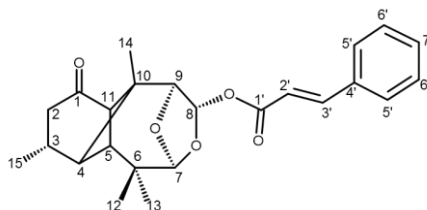
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 14a) δ 8.31 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-4'), 8.23 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3'), 6.34 (1H, s, H-8), 5.40 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-7), 4.31 (1H, s, H-9), 3.54 (1H, d, $J =$

6.6 Hz, H-11), 3.02 (1H, m, H-3), 2.61 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H-4), 2.40 (1H, s, H-5), 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 1.11 (3H, s, Me-14), 1.09 (3H, s, Me-13), 1.01 (3H, s, Me-12).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): (Figura 14b) δ 197.6 (C-1, C=O), 164.1 (C-1', C=O), 150.8 (C-5'), 134.5 (C-2'), 131.0 (C-3'), 123.6 (C-4'), 112.6 (C-7), 96.8 (C-8, base de éster), 87.5 (C-2), 85.2 (C-9), 54.7 (C-11), 47.7 (C-10), 46.0 (2C, C-3, C-4), 44.2 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 21.1 (Me-12), 19.8 (Me-14), 15.6 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: m/z 483 (2) $[\text{M}]^{-1}$, 449 (1) $[\text{M}]^{-\text{Cl}}$, 402 (3), 273 (3), 235 (11), 150 (100), 104 (21), 75 (14), 50 (12).

7.15. OBTENCIÓN DEL DERIVADO CINAMOILADO 43



100 mg de hemiacetal acetal **15** se disolvieron en 1 mL de Pyr y se le adicionaron 100 mg de *t*-CinOH y trazas de *p*-TsOH. La mezcla de reacción se dejó reaccionar en b.v. por 5 h y posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 10% (x2), agua (x1), solución saturada de NaHCO_3 (x2) y agua (x2), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotavapor, con lo que se obtuvieron 190 mg de un sólido amarillo de apariencia aceitosa que se purificó por columna cromatográfica con gel de sílice, eluida con polaridad ascendente, obteniéndose de las de polaridad 7:3 Hex: CH_2Cl_2 98 mg de un sólido amorfo de color blanco correspondiente al cinamato **43**.

Estado físico: sólido amorfo de color blanco.

FM: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$; **PM:** 396.

Rotación: $[\alpha]_{589} -98$, $[\alpha]_{578} -102$, $[\alpha]_{546} -115$, $[\alpha]_{436} -179$, $[\alpha]_{365} -237$ ($c=0.21$, CHCl_3).

IR: (CHCl_3) ν_{max} 1708 cm^{-1} (C=O), 1691 cm^{-1} (C=O CinO), 1630 cm^{-1} (C=C), 1128 cm^{-1} (C-O).

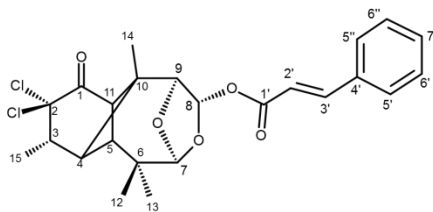
UV: (MeOH) λ_{max} 204 (log ϵ 3.75), 208 (log ϵ 3.75), 215 (log ϵ 3.76), 220 (log ϵ 3.65), 269 (log ϵ 3.71).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 15a) δ 7.74 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-3'), 7.53 (2H, dd, J = 6.8, 2.7 Hz, H-5' y H-5''), 7.41 (2H, d, J = 2.4 Hz, H-6' y H-6''), 7.39 (1H, d, J = 1.2 Hz, H-7'), 6.44 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2'), 6.27 (1H, s, H-8), 5.36 (1H, s, J = 1.6 Hz, H-7), 4.17 (1H, s, H-9), 2.53 (1H, dd, J = 8.4 Hz y 18.9 Hz, H-2 α), 2.05 (1H, dd, J = 6.4 Hz y 18.9 Hz, H-2 β).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 15b) δ 213.8 (C-1, C=O), 171.2 (C-1', C=O CinO), 146.8 (C-3' sp^2), 134.0 (C-4'), 130.7 (C-7'), 128.9 (2C, C-6'), 128.3 (2C, C-5'), 117.2 (C-2' sp^2), 111.5 (C-7), 97.4 (C-8, base de CinO), 85.3 (C-9), 55.5 (C-11), 46.1 (C-10), 44.5 (C-4), 44.0 (C-5), 41.0 (C-2), 37.6 (C-6), 27.1 (C-3), 24.4 (Me-12), 21.2 (Me-13), 19.9 (Me-15) y 18.9 (Me-14).

Espectro de masa EIMS: m/z 327 (1), 147 (53), 135 (57), 121 (60), 109 (74), 107 (61), 91 (78), 77 (59), 41 (59), 39 (100).

7.16. OBTENCIÓN DEL DERIVADO DICLORO CINAMOILADO 44



100 mg de dicloro hemiacetal acetal **37** se disolvieron en 1 mL de Pyr y se le adicionaron 100 mg de *t*-CinOH y trazas de *p*-TsOH. La mezcla de reacción se dejó reaccionar en b.v. por 5 h y posteriormente se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 10% (x2), agua (x1), solución saturada de NaHCO₃ (x2) y agua (x2), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor, con lo que se obtuvieron 200 mg de un sólido amarillo de apariencia aceitosa que se purificó por columna cromatográfica con gel de sílice, eluida con polaridad ascendente. De las primeras fracciones de polaridad 8:2 Hex:CH₂Cl₂ se obtuvieron 90 mg (60% Rto.) de un sólido cristalino en forma de finas agujas

de color blanco con p.f. 148-150°C, correspondientes al dicloro cinamato del hemiacetal acetal **44**.

Estado físico: finos cristales de color blanco en forma de aguja con p.f. 148.150 °C.

FM: C₂₄H₂₆O₅Cl₂; **PM:** 465.

Rotación: $[\alpha]_{589} +10$, $[\alpha]_{578} +9$, $[\alpha]_{546} +10$, $[\alpha]_{436} +15$, $[\alpha]_{365}$ lectura variable (c=0.02, CHCl₃).

IR: (CHCl₃) $\nu_{max} = 1710 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1688 cm^{-1} (C=O CinO), 1632 cm^{-1} (C=C Ar), 1416 cm^{-1} (C=C), 1129 cm^{-1} (C-O).

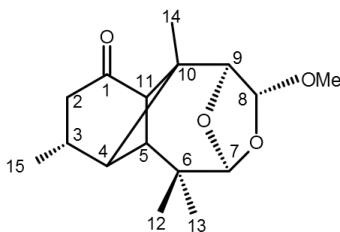
UV: (MeOH) λ_{max} 209 (log ϵ 4.53), 215 (log ϵ 4.57), 220 (log ϵ 4.47), 269 (log ϵ 4.62).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 16a): δ 7.74 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-3'), 7.53 (2H, dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, H-5' y 5''), 7.41 (2H, d, $J = 2.1$ Hz, H-6' y 6''), 7.40 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-7), 6.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 2'), 6.23 (1H, s, H-8), 5.35 (1H, s, H-7), 4.21 (1H, s, H-9), 3.53 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H-11), 2.99 (1H, qd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H-3), 2.59 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H-4), 2.37 (1H, s, H-5), 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 1.09 (3H, s, Me-14), 1.06 (3H, s, Me-13), en 0.99 (3H, s, Me-12).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 16b): δ 197.87 (C-1, C=O), 166.18 (C-1', C=O CinO), 146.54 (C-3'), 133.96 (C-4'), 130.77 (C-7'), 128.98 (C-6' y C-6''), 128.26 (C-5' y C-5''), 116.96 (C-2'), 112.33 (C-7), 95.78 (C-8), 87.68 (C-2), 85.22 (C-9), 54.76 (C-11), 47.71 (C-10), 46.12 (C-3), 46.08 (C-4), 44.29 (C-5), 37.63 (C-6), 24.33 (Me-13), 21.16 (Me-12), 19.84 (Me-14) y 15.65 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: m/z 475 (1), 148 (33), 147 (100), 131 (21), 103 (50), 102 (22), 77 (27), 51 (17).

7.17. OBTENCIÓN DEL ACETAL METÍLICO ALFA 18



370 mg de hemiacetal acetal **15** se disolvieron en 2 mL de tolueno y se le añadieron 3 mL de MeOH y trazas de *p*-TsOH. La mezcla anterior se refluxó durante 2 h y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se extrajo sobre hielo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (x2) y agua (x2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad obteniéndose un aceite denso color ámbar. La mezcla anterior fue cromatografiada en columna abierta para su separación con 3 g de gel de sílice y eluida con mezclas de disolvente en polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con polaridad 9:1 Hex:CH₂Cl₂ se obtuvieron 145 mg (37% Rto.) de acetal metílico alfa **18** como una aceite ligeramente blanco de consistencia cerosa.

Estado físico: aceite denso ligeramente blanco de consistencia cerosa.

FM: C₁₆H₂₄O₄; **PM:** 280.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 17a) δ 5.22 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-7), 4.86 (1H, s, H-8 base de MeO), 3.96 (1H, s, H-9), 3.41 (3H, s, MeO), 3.13 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, H-11), 2.50 (1H, dd, *J* = 18.9, 6.4 Hz, H-2α), 2.47 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, H-4), 2.23 (m, 1H, H-3), 2.05 (1H, dd, *J* = 19.0, 6.5 Hz, H-2β), 1.60 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-5), 1.06 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me-15), 0.99 (3H, s, Me-13), 0.95 (3H, s, Me-12), 0.92 (3H, s, Me-14).

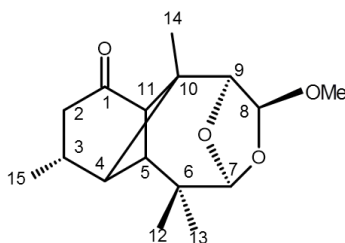
RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 17b) δ 213.8 (C-1, C=O), 111.4 (C-7), 102.7 (C-8 base de MeO), 85.0 (C-9), 55.6 (C-11), 54.6 (MeO), 46.0 (C-10), 44.6 (C-4), 44.1 (C-5), 41.1 (C-2), 37.6 (C-6), 27.2 (C-3), 24.4 (Me-13), 21.2 (Me-12), 19.9 (Me-15), 18.9 (Me-14).

Rotación: [α]₅₈₉ -67, [α]₅₇₈ -69, [α]₅₄₆ -78, [α]₄₃₆ -119, [α]₃₆₅ BAJA ENERGÍA (c=0.09, CHCl₃).

IR: (CHCl₃) *v*_{max} 1706 cm⁻¹ (C=O), 1088 cm⁻¹ (C-O).

Espectro de masa EIMS: m/z 280 (1) $[M]^+$, 265 (1) $[M]^{-Me}$, 249 (22) $[M]^{-MeO}$, 191 (81), 133 (53), 125 (100), 107 (58), 86 (81), 39 (66).

7.18. OBTENCIÓN DEL ACETAL METÍLICO BETA 45



370 mg de hemiacetal acetal **15** se disolvieron en 2 mL de tolueno y se le añadieron 3 mL de MeOH y trazas de *p*-TsOH. La mezcla anterior se refluyó durante 2 h y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se extrajo sobre hielo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (x2) y agua (x2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad obteniéndose un aceite denso color ámbar. La mezcla anterior fue cromatografiada en columna abierta para su separación con 3 g de gel de sílice y eluida con mezclas de disolvente en polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con polaridad 1:1 Hex:CH₂Cl₂ se obtuvieron 164 mg (42% Rto.) de acetal metílico beta **45** como una aceite denso ligeramente blanco.

Estado físico: aceite denso ligeramente blanco.

FM: C₁₆H₂₄O₄; **PM:** 280.

Rotación: $[\alpha]_{589} -9$, $[\alpha]_{578} -9$, $[\alpha]_{546} -10$, $[\alpha]_{436} -7$, $[\alpha]_{365}$ baja energía ($c=0.11$, CHCl₃).

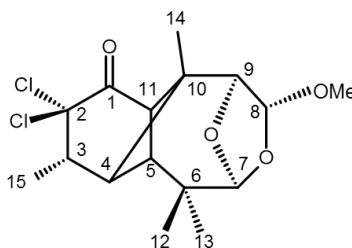
IR: (CHCl₃) ν_{max} 1700 cm⁻¹ (C=O), 1106 cm⁻¹ (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 17c) δ 5.23 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-8 base de MeO), 5.00 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-7), 3.81 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-9), 3.53 (3H, s, MeO), 3.20 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-4), 3.10 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-11), 2.48 (1H, dd, $J = 18.9, 8.5$ Hz, H-2 α), 2.29 (1H, m, H-3), 2.00 (1H, dd, $J = 18.9, 8.5$ Hz, H-2 β), 1.61 (1H, s, H-5), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me-15), 0.98 (3H, s, Me-13), 0.95 (3H, s, Me-12), 0.89 (3H, s, Me-14).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): (Figura 17d) δ 214.9 (C-1, C=O), 110.3 (C-7), 106.3 (C-8 base de MeO), 79.3 (C-9), 58.1 (MeO), 56.2 (C-11), 46.4 (C-10), 45.5 (C-4), 44.2 (C-5), 41.4 (C-2), 37.6 (C-6), 26.9 (C-3), 24.4 (Me-12), 21.2 (Me-13), 20.1 (Me-15), 19.5 (Me-14).

Espectro de masa EIMS: m/z 293 (1), 279 (1) [M^{-1}], 220 (18), 149 (32), 125 (100), 121 (44), 107 (55), 91 (43), 77 (31, 39 (44)).

7.19. OBTENCIÓN DEL DICLORO ACETAL METÍLICO ALFA 46



500 mg del hemiacetal acetal clorado **37** se disolvieron en 2 mL de tolueno y se le añadieron 3 mL de MeOH y trazas de *p*-TsOH. La mezcla anterior se reflujoó por 4 h y se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo sobre hielo con AcOEt y se lavó la fase orgánica con solución saturada de NaHCO₃ (x3) y agua (x3), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose 490 mg de un aceite denso color ámbar. Esta mezcla fue separada por cromatografía en columna abierta con 5 g gel de sílice, eluida con mezclas de disolventes en polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con la polaridad 9:1 Hex:CH₂Cl₂ se obtuvieron 275 mg (52% Rto.) del dicloro acetal metílico alfa **46** como un sólido cristalino fino ligeramente blanco, que fue recristalizado de CH₂Cl₂-hexano como cristales de color blanco en forma de agujas gruesas con p.f. 208-210 °C.

Estado físico: (Figura 18c) cristales blancos en forma de agujas con p.f. 208-210 °C.

FM: C₁₆H₂₂O₄Cl₂; **PM:** 348.

Rotación: $[\alpha]_{589} -50$, $[\alpha]_{578} -51$, $[\alpha]_{546} -54$, $[\alpha]_{436} -43$, $[\alpha]_{365} +128$ (c=0.21, CHCl₃).

IR: (CHCl₃) ν_{max} 1734 cm⁻¹ (C=O), 1131 cm⁻¹ (C-O), 861 cm⁻¹ (C-Cl).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): (Figura 18a) δ 5.21 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-7), 4.82 (1H, s, H-8 base de MeO), 4.00 (1H, s, H-9), 3.50 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-11), 3.41 (3H, s, MeO), 2.94 (1H,

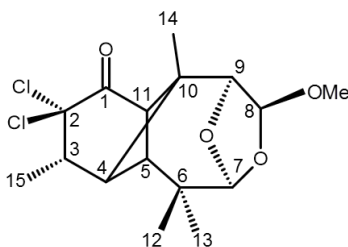
m, H-3), 2.50 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-4), 2.31 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-5), 1.36 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me-15), 1.02 (3H, s, Me-13), 1.01 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-12).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): (Figura 18b) δ 198.1 (C-1, C=O), 111.3 (C-7), 102.5 (C-8 base de MeO), 87.8 (C-2), 84.7 (C-9), 54.8 (C-11), 54.7 (MeO), 47.5 (C-10), 46.2 (C-3), 46.0 (C-4), 44.2 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 21.2 (Me-12), 19.9 (Me-14), 15.7 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: m/z 348 (1) $[\text{M}]^+$, 317 (14) $[\text{M}]^{-\text{MeO}}$, 261 (59), 259 (91), 223 (33), 171 (41), 141 (48), 125 (72), 99 (54), 86 (100), 71 (41), 39 (64).

Rayos X: (Figura 18d) cristal ortorrómbico, $\text{P}2_12_12_1$, $a = 9.6449$ (5) Å, $b = 11.7395$ (5) Å, $c = 14.6540$ (7) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $Z=4$.

7.20. OBTENCIÓN DEL DICLORO ACETAL METÍLICO BETA 47



500 mg del hemiacetal acetal clorado **37** se disolvieron en 2 mL de tolueno y se le añadieron 3 mL de MeOH y trazas de *p*-TsOH. La mezcla anterior se reflujoó por 4 h y se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo sobre hielo con AcOEt y se lavó la fase orgánica con solución saturada de NaHCO_3 (x3) y agua (x3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose 490 mg de un aceite denso de color ámbar. Esta mezcla fue separada por cromatografía en columna abierta con 5 g gel de sílice, eluida con mezclas de disolventes en polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con la polaridad 8:2 Hex: CH_2Cl_2 se obtuvieron 155 mg (29% Rto.) del dicloro acetal metílico beta **47** como un aceite denso cristalino, que fue recrystalizado de CH_2Cl_2 -hexano como cristales incoloros en forma de prismas con p.f. 101-102 °C.

Estado físico: (Figura 18g) cristales incoloros en forma de prismas con p.f. 101-102 °C.

FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Cl}_2$; **PM:** 348.

Rotación: $[\alpha]_{589} +41$, $[\alpha]_{578} +43$, $[\alpha]_{546} +52$, $[\alpha]_{436} +134$, $[\alpha]_{365}$ BAJA ENERGÍA ($c=0.33$, CHCl_3).

IR: ν_{max} cm^{-1} (C=O), cm^{-1} (C-O).

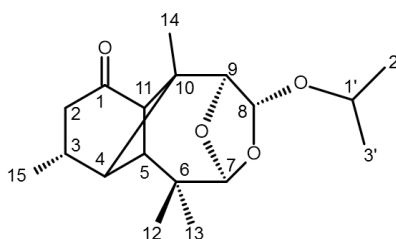
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): (Figura 18d) δ 5.22 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-8 base de MeO), 4.99 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-7), 3.86 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-9), 3.52 (3H, s, MeO), 3.48 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-11), 3.23 (1H, d, $J = 6.5$, 0.9 Hz, H-4), 3.01 (1H, m, H-3), 2.31 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-5), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-15), 1.00 (3H, s, Me-13), 0.97 (3H, s, Me-14), 0.95 (3H, s, Me-12).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): (Figura 18e) δ 198.8 (C-1,C=O), 110.2 (C-7), 106.1 (C-8 base de MeO), 88.6 (C-2), 79.1 (C-9), 58.2 (MeO), 55.5 (C-11), 48.0 (C-10), 47.2 (C-4), 46.1 (C-3), 44.4 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 21.3 (Me-12), 20.6 (Me-14), 15.8 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: m/z 347 (1) $[\text{M}]^{-1}$, 288 (10), 253 (40), 217 (34), 199 (49), 171 (33), 141 (25), 125 (100), 107 (35), 95 (20), 93 (39), 91 (59), 39 (59).

Rayos X: (Figura 18h) cristal monoclínico, $P2_1$, $a = 9.4528$ (4) Å, $b = 11.1785$ (5) Å, $c = 15.7513$ (7) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90.101$ (2) $^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $Z = 2,2$.

7.21. OBTENCIÓN DEL ACETAL ISOPROPÍLICO 19



500 mg del hemiacetal acetal **15** se disolvieron en 2 mL de tolueno y se le añadieron 3 mL de *i*-PrOH y trazas de *p*-TsOH. La mezcla anterior se reflujo durante 3 h y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se extrajo sobre hielo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (x3) y agua (x3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose 490 mg de un aceite denso color ámbar. La mezcla

anterior se cromatografió en columna abierta con 5 g de gel de sílice y mezcla de disolventes en polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con polaridad CH_2Cl_2 se obtuvieron 416 mg (72% Rto.) de un aceite cristalino ligeramente amarillo, correspondiente al acetal isopropílico **19**.

Estado físico: aceite denso cristalino ligeramente amarillo.

FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$; **PM:** 308.

Rotación: $[\alpha]_{589} -93$, $[\alpha]_{578} -97$, $[\alpha]_{546} -109$, $[\alpha]_{436} -169$, $[\alpha]_{365}$ BAJA ENERGÍA ($c=0.26$, CHCl_3).

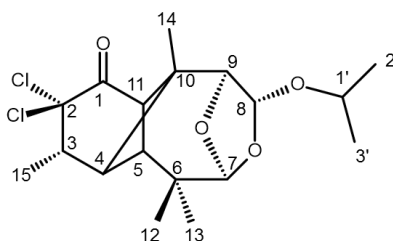
IR: (CHCl_3) ν_{max} 1705 cm^{-1} (C=O), 1129 cm^{-1} (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): (Figura 19a) δ 5.21 (1H, d, $J = 1.7\text{ Hz}$, H-7), 5.04 (1H, s, H-8 acetálico base de *i*-PrO), 3.93 (1H, hept, $J = 6.1\text{ Hz}$, H-1' *i*-Pr), 3.90 (1H, s, H-9), 3.13 (1H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$, H-11), 2.50 (1H, dd, $J = 18.9, 6.4\text{ Hz}$, H-2 α), 2.49 (1H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$, H-4), 2.25 (1H, m, H-3), 2.05 (1H, dd, $J = 18.9, 6.4\text{ Hz}$, H-2 β), 1.60 (1H, s, H-5), 1.24 (3H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$, Me-3' *i*-Pr), 1.18 (3H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$, Me-2' *i*-Pr), 1.06 (3H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$, Me-15), 0.98 (3H, s, Me-13), 0.93 (3H, s, Me-12), 0.91 (3H, s, Me-14).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): (Figura 19b) δ 214.1 (C-1, C=O), 110.9 (C-7), 100.2 (C-8, base de *i*-PrO), 85.4 (C-9), 69.5 (C-1', *i*-Pr), 55.6 (C-11), 46.0 (C-10), 44.5 (C-4), 44.0 (C-5), 41.1 (C-2), 37.5 (C-6), 27.2 (C-3), 24.3 (Me-13), 23.5 (Me-3', *i*-Pr), 21.9, (Me-2', *i*-Pr) 21.2 (Me-12), 19.9 (Me-15), 19.0 (Me-14).

Espectro de masa EIMS: m/z 309 (1) $[\text{M}]^{+1}$, 249 (30), 219 (54), 177 (100), 135 (39), 111 (60), 72 (77), 43 (58).

7.22. OBTENCIÓN DEL DICLORO ACETAL ISOPROPÍLICO **48**



200 mg de dicloro hemiacetal acetal **37** se disolvieron en 2 mL de tolueno y se le añadieron 2 mL de *i*-PrOH y trazas de *p*-TsOH. La mezcla anterior se reflujoó durante 3 h y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se extrajo sobre hielo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (x2) y agua (x2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad en rotavapor obteniéndose 210 mg de un aceite denso de color ámbar. Dicho aceite se purificó por columna cromatográfica con 3 g de gel de sílice eluida con mezclas de disolvente en polaridad ascendente. De la polaridad 1:1 Hex:CH₂Cl₂ se obtuvieron 178 mg (79% Rto.) de un aceite denso, cristalino e incoloro correspondiente al dicloro acetal isopropílico **48**.

Estado físico: aceite denso cristalino e incoloro.

FM: C₁₈H₂₆O₄Cl₂; **PM:** 376.

Rotación: [α]₅₈₉ -47, [α]₅₇₈ -48, [α]₅₄₆ -51, [α]₄₃₆ -45, [α]₃₆₅ +98 (c=0.07, CHCl₃).

IR: (CHCl₃) ν_{max} 1734 cm⁻¹ (C=O), 1129 cm⁻¹ (C-O), 861 cm⁻¹ (C-Cl).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (Figura 20a) δ 5.21 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, H-7), 5.00 (1H, s, H-8 base de *i*-PrO), 3.95 (1H, s, H-9), 3.91 (1H, hept, *J* = 6.2 Hz, H-1' *i*-Pr), 3.50 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H-11), 2.94 (1H, m, H-3), 2.52 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H-4), 2.30 (1H, s, H-5), 1.36 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-15), 1.23 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-3' *i*-Pr), 1.18 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-2' *i*-Pr), 1.01 (3H, s, Me-13), 1.00 (3H, s, Me-14), 0.92 (3H, s, Me-12).

RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz) (Figura 20b) δ 198.2 (C-1, C=O), 110.9 (C-7), 100.0 (C-8, base de *i*-PrO), 87.9 (C-2), 85.2 (C-9), 69.8 (C-1', *i*-Pr), 54.9 (C-11), 47.6 (C-10), 46.3 (C-3), 46.1 (C-4), 44.3 (C-5), 37.6 (C-6), 24.3 (Me-13), 23.5 (Me-2', *i*-Pr), 21.9 (Me-3', *i*-Pr), 21.2 (Me-12), 20.0 (Me-14), 15.7 (Me-15).

Espectro de masa EIMS: *m/z* 317 (8) [M]^{*i*-PrO}, 245 (55), 209 (63), 111 (56), 91 (59), 72 (100), 43 (95).

8. REFERENCIAS

1. L. U. Román, R. E. del Río, J. D. Hernández, P. Joseph-Nathan, V. Zabel y W. H. Watson. "Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus *Stevia*". *Tetrahedron*, 37, 2769. **1981**.
2. 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**.
3. E. Sánchez, C. M. Cerda-García-Rojas, L.U. Román, J. D. Hernández, P. Joseph-Nathan. "Longipinene derivatives from *Stevia porphyrea*". *Phytochemistry*, 52, 473. **1999**.
4. S. Konstantinov, A. Kostovski, M. Topashka-Ancheva, M. Genova, M. Berger. "Cytotoxic efficacy of bendamustine in human leukemia and breast cancer cell lines". *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 128, 271. **2002**.
5. G. García Morales. "Obtención y Reactividad de Isómeros Posicionales del Diacetato de Longipinatriolona". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2012**.
6. R. F. Mercado Curiel. "Transesterificación intramolecular en derivados del longipinano". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1998**.
7. E. Primo Y. "Química Orgánica Básica y Aplicada: de la molécula a la industria", Vol. 1, 300, 301, 498, 499. Editorial Reverté, S.A. **1996**.
8. Crosby, G. "New sweeteners. Estado de los nuevos edulcorantes: sabor, estabilidad y toxicidad". *CRC Critical Reviews in Food Science and Technology*, 7, 293. **1976**.
9. Omar A. A. *et al.* "Profiles of drug substances excipients and related methodology". 38, 423. **2013**.
10. Li, Yushan. "Production system for sucralose by monoesterification". Peop. Rep. China. Patent No. CN103044498. **2013**.
11. Bao, Yingyuan *et al.* "Monitoring sucralose synthesis via monoestes method". Hubei Hongyuan Pharmaceutical Co. Ltd. Peop. Rep. China. Patent No. CN102830197. **2012**.
12. Navia, J. L. *et al.* "Process for synthesizing sucrose derivatives by regioselective reaction". US P 4.950.746. **1988**.
13. Walkup, R. E. *et al.* "Sucrose-6-éster chlorination". US P 4.980.463. **1989**.
14. P. L. Gutiérrez M. *et al.* "Estudio de inteligencia tecnológica sobre la síntesis de un edulcorante intensivo derivado del azúcar", *ICINAZ, BIOMUNDI*. **2002**.
15. B. Meunier *et al.* "Sodium Hypochlorite: A Convenient Oxygen Source for Olefin Epoxidation Catalyzed by (Porphyrinato) manganese Complexes". *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 6668. **1984**.
16. W. Zhang, E. N. Jacobsen. "Asymmetric Olefin Epoxidation with Sodium Hypochlorite Catalyzed by Easily Prepared Chiral Mn (III) Salen Complexes". *J. Org. Chem.*, 56, 2296. **1991**.
17. J. C. Lee *et al.* "Efficient α -Halogenation of Carbonyl Compounds by N-Bromosuccinimide and N-Chlorosuccinimide". *Bulletin of the Korean Chemical Society.*, 24, 4. **2003**.
18. E. I. Sánchez and M. J. Fumarola. "A new synthesis of N-bromosaccharin using bromine chloride". *Synthesis*, 11, 736. **1976**.
19. E. I. Sánchez and M. J. Fumarola. "N-Bromosaccharin: benzylic and α -carbonylic bromination" *J. Org. Chem.* 47, 1588. **1982**.
20. B. Das, K. Venkateswarlu, H. Holla and M. Krishnaiah. "Sulfonic acid functionalized silica: A remarkably efficient heterogeneous reusable catalyst for α -monobromination of carbonyl compounds using N-bromosuccinimide". *J. Mol. Catal. A. Chem.*, 253, 107. **2006**.
21. McMurry, John. "Química Orgánica". Octava edición, 286, 715-721, 742-763, 870-886. **2012**.

22. Morrison y R. N. Boyd, "Química Orgánica", 5ª edición, Fondo Educativo Interamericano. pág. 307-310, New York, N.Y. **1976**.
23. J. D. Hernández Hernández, "Notas de Química Orgánica I", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich. **2010**.
24. J. D. Hernández Hernández, "Notas de Química Orgánica II", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich. **2010**.
25. H. A. García Gutiérrez. "Preparación de Bases de Schiff y Reordenamiento de Beckmann de derivados del Longipinano". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2004**.
26. H. A. García-Gutiérrez, L. U. Román-Marín, J. D. Hernández-Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas. "Preparación de bases de Schiff y transposición de Beckmann en derivados del longipinano". *Revista Latinoamericana de Química*, 4 (3), 210. **2012**.
27. R. E. del Río Torres. "Química y Estereoestructura de rasteviona, sesquiterpeno aislado de *Stevia serrata* Cav. y de *Stevia rhombifolia* HBK". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1981**.
28. R. Soto Esquivel. "Comportamiento Químico de un Acetal Lactol Derivado de Rasteviona". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1981**.
29. M. Loeza Coria. "Preparación de deoxo-rasteviona, Sesquiterpeno de *Stevia serrata* Cav.". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1993**.
30. R. M. Domínguez López. "Preparación y transposiciones moleculares de ésteres de longipinatriol". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1989**.
31. 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**.
32. M. A. Bucio Vázquez. "Transposición de Wagner-Meerwein en 7,8-diacetatos de longipinen y longipinan triolonas en presencia de trifloruro de boro eterato". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1987**.
33. L. U. Román, J. D. Hernández, R. E. Del Río, M. A. Bucio, C. M. Cerda García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinene Derivatives". *Journal of the Organic Chemistry*, 56, 1938. **1991**.
34. L. U. Román, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, R. M. Domínguez-López y P. Joseph-Nathan. "Molecular rearrangements in the Longipinene Series". *Journal of Natural Products*, 55, 577. **1992**.
35. C. M. Cerda-García Rojas. "Reordenamientos moleculares en derivados de longipineno". Tesis Doctoral. CINVESTAV-IPN. **1992**.
36. L. U. Román, G. Zepeda, N. R. Morales, S. Flores, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "Mechanistic Studies of Longipinane to Arteagane Rearrangement". *Journal of Natural Products*, 59, 391. **1996**.
37. R. Guzmán Mejía. "Transposición de diésteres derivados de Longipineno". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1999**.
38. I. Tapia Quintero. "Contracción del ciclo de siete por rearrreglo pinacólico en el sistema [6.5.7] de la 7 β -hidroxi-8-tosiloxi-isolongipin-10-en-1-ona". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1984**.
39. L. U. Román, N. R. Morales, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, L. G. Zepeda, C. A. Flores-Sandoval y P. Joseph-Nathan. "Generation of the new quirogane skeleton by a vinylogous retro-Michael type rearrangement of longipinene derivatives". *Tetrahedron*, 57, 7269. **2001**.

40. C. M. Cerda-García Rojas, C. A. Flores-Sandoval, L. U. Román, J. D. Hernández y P. Joseph-Nathan. "A regioselective Wagner-Meerwein rearrangement directed towards the six-membered ring of the longipinane skeleton", *Tetrahedron*, 58, 1061. **2002**.
41. L. U. Román, C. M. Cerda-García-Rojas, R. Guzmán, C. Armenta, J. D. Hernández y P. Joseph-Nathan. "Jiquilpane hydrocarbon skeleton generated by two successive Wagner-Meerwein rearrangements of longipinane derivatives". *Journal of Natural Products*, 65, 1540. **2002**.
42. C. M. Cerda-García-Rojas, M. A. Bucio, L. U. Román, J. D. Hernández y P. Joseph-Nathan. "Preparation of moreliane derived volatile sesquiterpenes". *Journal of Natural Products*, 67, 189. **2004**.
43. M. Méndez Chávez. "Reactividad diferencial de alcoholes derivados del longipineno con eterato de trifluoruro de boro". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2007**.
44. L. F. Rangel Ramos. "Nuevos Sesquiterpenos de la Transposición de Wagner-Meerwein de un derivado del Longipineno". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2007**.
45. A. Valdez Calderón. "Nuevo Sesquiterpeno de la Transposición del Diacetato de Longipinatriolona en presencia de ácido *p*-Toluensulfónico". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2008**.
46. J. C. Ontiveros Rodríguez. "Nuevos Derivados del Sesquiterpeno Tetracíclico y su apertura con ácido *p*-Toluensulfónico". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico-Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2012**.
47. Q.F.B. G. Morán López. "Transposiciones Moleculares de ésteres Mesílicos de Longipinandiolonas". Tesis de Maestría. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas. U.M.S.N.H. **2012**.
48. A. M. Orihuela Silva. "Preparación de derivados carbonílicos de Rasteviona y Triacetato de bisdiangeloilrasteviona". Tesis de Licenciatura. Escuela de Químico Farmacobiología. U.M.S.N.H. **1982**.
49. C. Ruiz Ferrer. "Derivados Clorados de Rasteviona y Análogos". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. U.M.S.N.H. **2013**.