



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



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

**REORDENAMIENTOS MOLECULARES EN DERIVADOS DE LONGIPINENO
FUNCIONALIZADOS EN LOS METILOS GEMINALES**

T E S I S

QUE PRESENTA:

M.C. CECILIA RUIZ FERRER

**PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

DIRECTORES DE TESIS:

**D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
D.C. CARLOS MARTÍN CERDA GARCÍA ROJAS**

Morelia, Mich.

Diciembre de 2021

AGRADECIMIENTOS



Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por el apoyo No. 465447, beca No. 295400, otorgado durante mis estudios de Doctorado en Ciencias Químicas en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo durante el período del 1 de marzo de 2017 al 28 de febrero de 2021.



A la **Coordinación de la Investigación Científica** de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por el apoyo económico otorgado al proyecto “**Estudio químico de longipinanos funcionalizados provenientes de *Steviae* y de sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos y lignanos aislados de *Burseraceae*”.**

Agradezco al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas y a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en cuyas instalaciones se desarrolló este proyecto de tesis.

Al D.C. Juan Diego Hernández Hernández y la D.C. Luisa Urania Román Marín† por mostrarme este camino y confiarme este proyecto. Gracias a ellos y al Dr. Carlos Martín Cerda García Rojas por su valiosa orientación, enseñanza y apoyo durante la dirección de este proyecto de tesis.

Al comité tutorial integrado por la D.C. Yliana López Castro, el D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez y la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, por sus valiosas aportaciones como revisores y evaluadores de este proyecto.

Al Dr. Carlos Martín Cerda García Rojas y el Dr. Pedro Joseph-Nathan por conducirme con su amplio conocimiento y experiencia durante la redacción del manuscrito para la publicación y durante las estancias de investigación en sus instalaciones.

Al equipo de trabajo del Dr. Pedro Joseph-Nathan y el Dr. Carlos Martín Cerda del Departamento de Química del CINVESTAV-IPN, Cd. de México, por todo el apoyo brindado durante las estancias de investigación en sus instalaciones:

- A la auxiliar de investigación Q.F.B. Angelina Hernández Barragán, por su valioso trabajo en la resolución estructural de datos obtenidos por difracción de rayos X.
- A la auxiliar de investigación Q.F.B. Elvia Celina Álvarez Cisneros, por su apoyo en la obtención de datos de Resonancia Magnética Nuclear de 300 y 75 MHz.
- A las auxiliares de investigación Q.F.B. Verónica Reyes Olivares y M.C. Ma. Alvina Bucio Vásquez, por su apoyo en el laboratorio y en la obtención de los datos de rotación óptica y espectros de IR y UV.
- A la auxiliar de Investigación Q.F.B. Nadia Azucena Pérez Rojas, por su apoyo en la obtención de los datos de IEMS.

Al M.C. Ramón Guzmán Mejía del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas por su apoyo en la obtención de datos por difracción de rayos X.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica y de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección del D.C. Juan Diego Hernández Hernández. Estos resultados se complementaron con los obtenidos durante dos estancias de investigación en el Grupo de Química de Productos Naturales Orgánicos del Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la asesoría del Dr. Carlos Martín Cerda-García-Rojas y el Dr. Pedro Joseph-Nathan.

Parte de este trabajo se publicó en el artículo:

Novel sesquiterpenoid skeletons by Wagner-Meerwein rearrangements of longipinane-9,13-diol-1-one derivatives, C. Ruiz-Ferrer, L. U. Román-Marín, J. D. Hernández-Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, and P. Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products* **2021**, *84*, 1087-1095. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.0c01160.

Asimismo, los avances obtenidos se presentaron en los siguientes eventos académicos:

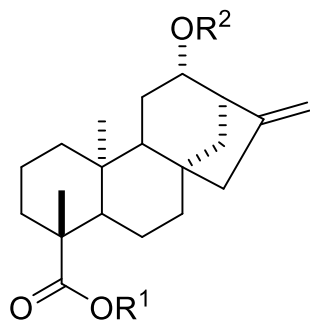
1. **“Reactividad de los diésteres aislados *Stevia viscida*”**. Cecilia Ruiz-Ferrer, Luisa U. Román-Marín, Juan D. Hernández-Hernández, Carlos Martín Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. Trabajo oral presentado en el 12° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación que se llevó a cabo el 5 y 6 de octubre del 2017 en Morelia, Michoacán.
2. **“Reordenamiento molecular en medio ácido de un derivado de longipineno aislado de *Stevia viscida*”**. Cecilia Ruiz-Ferrer, Luisa Urania Román-Marín, Juan D. Hernández-Hernández, Carlos Martín Cerda-García-Rojas. Trabajo oral presentado en el Congreso Internacional “La Universidad Pública 100 Años Después” celebrado del 14 al 17 de noviembre de 2017.
3. **“Tratamiento ácido de derivados de longipineno funcionalizados en el metilo geminal C-13”**. Cecilia Ruiz-Ferrer, Luisa Urania Román-Marín, Juan Diego Hernández-Hernández, Carlos Martín Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. Trabajo en cartel presentado en la 14a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales celebrada en Cuernavaca, Morelos del 23 al 26 de mayo de 2018.
4. **“Nuevos compuestos epoxidados como productos de reordenamiento Wagner-Meerwein de derivados de longipinano”**. Cecilia Ruiz Ferrer, Juan Diego Hernández Hernández, Carlos Martín Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. Trabajo en cartel presentado en la 15a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada en San Luis Potosí, SLP. del 22 al 25 de mayo de 2019.

ÍNDICE

I	RESUMEN DE ESTRUCTURAS	i
II	ÍNDICE DE ESQUEMAS	v
III	ÍNDICE DE FIGURAS	vii
IV	SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	ix
V	RESUMEN	xi
VI	ABSTRACT	xii
1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	El género <i>Stevia</i>	2
1.2.	Reordenamiento molecular	5
2.	ANTECEDENTES	7
2.1.	Derivados de longipinano	7
2.2.	Reordenamientos moleculares en derivados de longipinano	9
3.	JUSTIFICACIÓN	22
4.	OBJETIVOS	22
4.1.	Objetivo general	22
4.2.	Objetivos específicos	22
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
5.1.	Obtención del diangelato 10	23
5.2.	Obtención del angelato alcohol 27	25
5.3.	Obtención del diol 28	28
5.4.	Obtención del diacetato 29	31
5.5.	Obtención del diacetato alcohol 30	33
5.6.	Tratamiento del alcohol 30 con Et ₂ O–BF ₃	35
5.7.	Tratamiento del diol 28 con Et ₂ O–BF ₃	37
5.8.	Tratamiento del alcohol angelato 27 con Et ₂ O–BF ₃	42

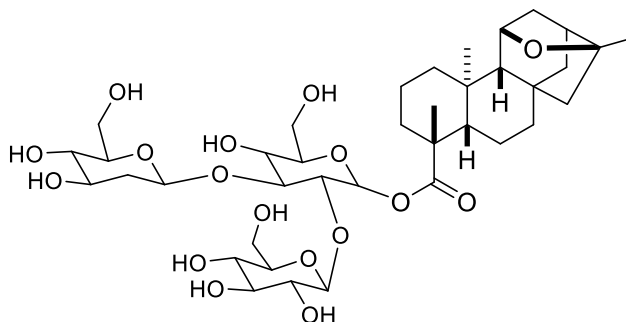
5.9.	Obtención del mesilato de morelieno 35	46
5.10.	Obtención del angelato de morelieno 36	49
5.11.	Discusión mecanística para la formación de los compuestos 31 , 33 , 34 y 35	51
6.	CONCLUSIONES	57
7.	PARTE EXPERIMENTAL	58
7.1.	Procedimientos generales	58
7.2.	Obtención de la materia prima	59
7.3.	Tratamiento de 28 con eterato de trifluoruro de boro para generar 32 y 33	65
7.4.	Tratamiento de 27 con eterato de trifluoruro de boro para generar 33 y 34	66
8.	ANEXO	70
8.1.	Datos cristalinos	70
	Tabla A1. Datos cristalinos, solución estructural y parámetros de refinamiento para 27 , 28 , 33 , 34 y 35	71
8.2.	Espectros de IR y UV	72
	Figura A1. Espectro de IR del alcohol angelato 27	72
	Figura A2. Espectro de IR del neomoreliano 33	72
	Figura A3. Espectro de IR del neojiquilpano 34	73
	Figura A4. Espectro de UV del neojiquilpano 34	73
8.3.	Esquema general de reacciones	74
	Esquema A1. Preparación de los compuestos 27–36 a partir del diangelato 10	74
9.	REFERENCIAS	75

I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS

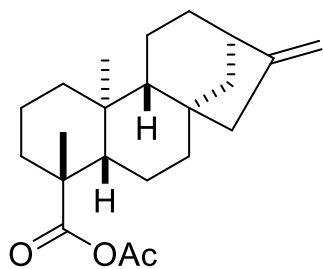


1: R¹=β-D-glucopiranosil; R²=β-D-soforosil

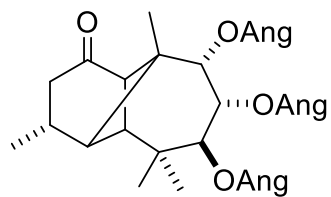
2: R¹=β-D-glucopiranosil; R²=3-O-β-D-glucopiranosil-β-D-soforosil



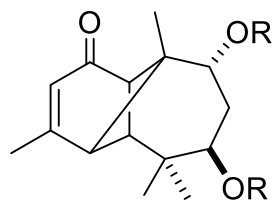
3



4

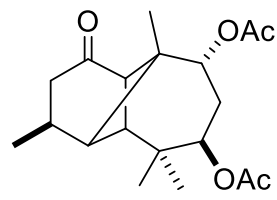


5

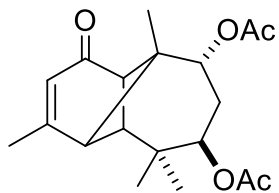


R = Ang, Tigl, Sen

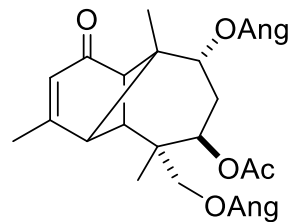
6



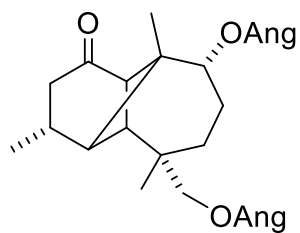
7



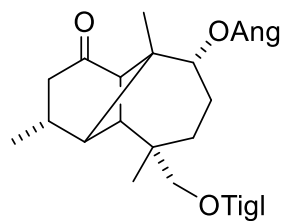
8



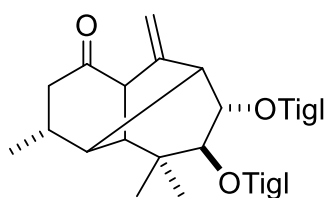
9



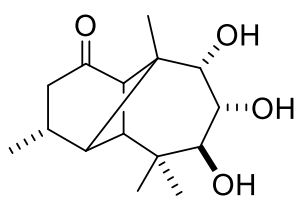
10



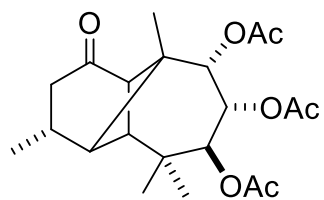
11



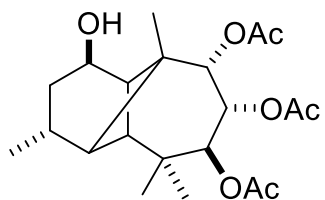
12



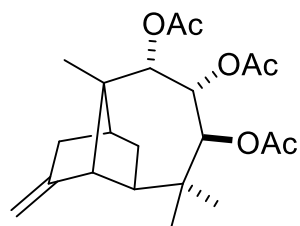
13



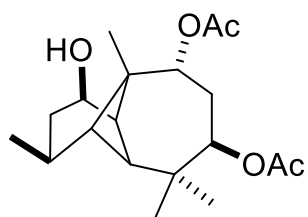
14



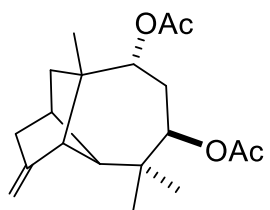
15



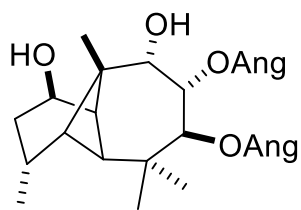
16



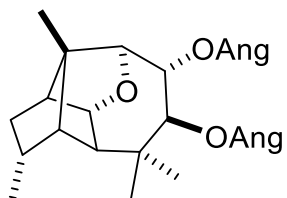
17



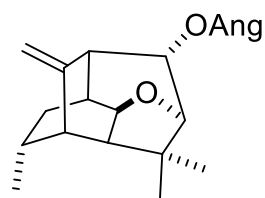
18



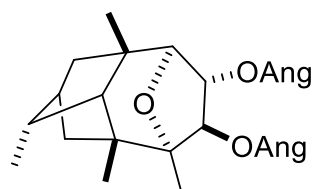
19



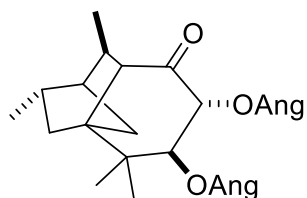
20



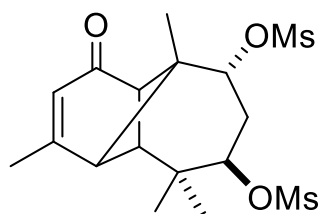
21



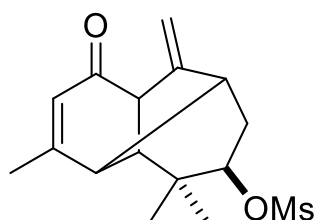
22



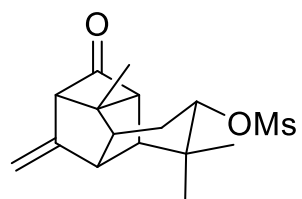
23



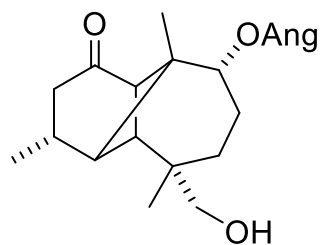
24



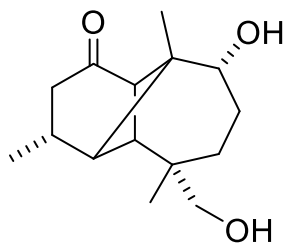
25



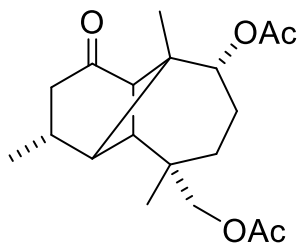
26



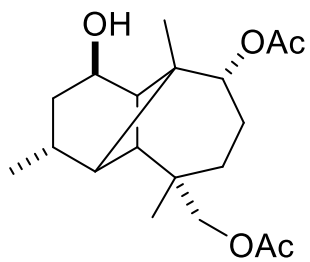
27



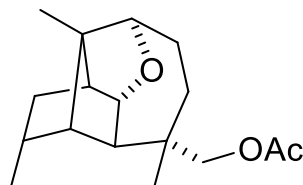
28



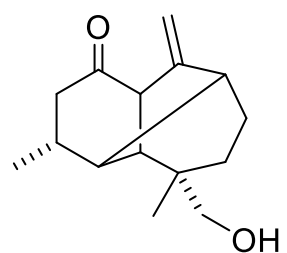
29



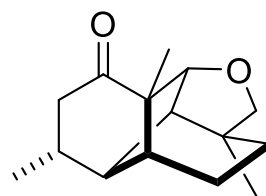
30



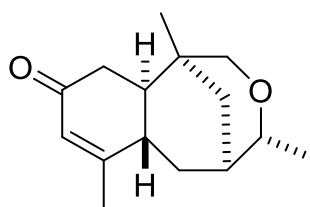
31



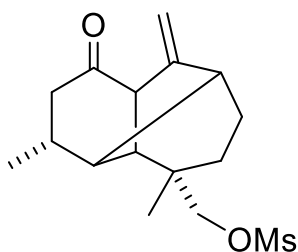
32



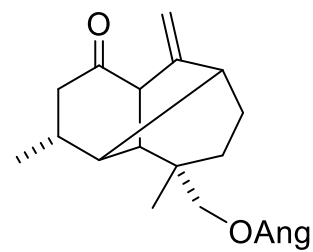
33



34



35



36

II. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Reordenamiento Wagner-Meerwein del isoborneol	6
Esquema 2.	Formación de tetrametiletileno por reordenamiento Wagner-Meerwein	6
Esquema 3.	Obtención de diversos esqueletos a partir del longipinano ..	10
Esquema 4.	Reordenamiento de la rasteviona (5) para formar 12	10
Esquema 5.	Mecanismo propuesto para la formación del morelieno 12 ..	11
Esquema 6.	Obtención del alcohol 15 a partir de rasteviona (5)	11
Esquema 7.	Mecanismo propuesto para la formación del jiquilpano 16 ...	12
Esquema 8.	Reordenamiento del alcohol 17 para formar 18	13
Esquema 9.	Mecanismo propuesto para la formación del uruapano 18 ..	14
Esquema 10.	Mecanismo propuesto para la formación del epoxijiquilpano 20 y el epoxizamoreno 21	16
Esquema 11.	Mecanismo propuesto para la formación del epoxijanitziano 22	18
Esquema 12.	Mecanismo propuesto para la formación de la iratzienona 23	19
Esquema 13.	Mecanismo propuesto para la formación del sesquiterpeno tetracíclico 26	21
Esquema 14.	Hidrólisis de 10 para obtener el alcohol 27	25
Esquema 15.	Hidrólisis de 10 para formar el alcohol 28	28
Esquema 16.	Acetilación de 28 para generar el diacetato 29	31
Esquema 17.	Reducción de 29 para obtener el alcohol 30	33
Esquema 18.	Reordenamiento del alcohol 30 para generar 31	35
Esquema 19.	Reordenamiento del diol 28 para generar 32 y 33	37

Esquema 20.	Reordenamiento del alcohol 27 para generar 34 y 33	42
Esquema 21.	Obtención del morelieno 35 a partir del diol 28	46
Esquema 22.	Reordenamiento de 10 para generar el angelato de morelieno 36	49
Esquema 23.	Reordenamiento molecular de 27 para generar el neomoreliano 33	52
Esquema 24.	Reordenamiento molecular de 27 a través del carbocatión A⁺ para generar el neojiquilpano 34	53
Esquema 25.	Mecanismo propuesto para la formación del morelieno 35 ..	55
Esquema 26	Mecanismo propuesto para la formación del epoxijiquilpano 36	56

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Clasificación de los metabolitos secundarios	2
Figura 2.	<i>Stevia rebaudiana</i> Bert.	3
Figura 3.	<i>Stevia subpubescens</i> Lag.	4
Figura 4.	<i>Stevia viscida</i> Kunth	5
Figura 5a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del diangelato 10 ...	24
Figura 5b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del diangelato 10	24
Figura 6a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del alcohol angelato 27	26
Figura 6b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del alcohol angelato 27	26
Figura 6c.	Estructura de rayos X del alcohol angelato 27	27
Figura 7a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del diol 28	29
Figura 7b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del diol 28	29
Figura 7c.	Cristales (inferior) y estructura de rayos X (superior) del diol 28 ...	30
Figura 8a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del diacetato 29	32
Figura 8b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del diacetato 29	32
Figura 9a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del diacetato alcohol 30	34
Figura 9b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del diacetato alcohol 30	34
Figura 10a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del epoxijiquilpano 31	36
Figura 10b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del epoxijiquilpano 31	36
Figura 11a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del morelieno 32	38
Figura 11b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del morelieno 32	38

Figura 11c.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del neomoreliano 33	40
Figura 11d.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del neomoreliano 33	40
Figura 11e.	Experimento HMBC del neomoreliano 33	41
Figura 11f	Estructura de rayos X del neomoreliano 33	41
Figura 12a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 de la enona 34	44
Figura 12b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 de la enona 34	44
Figura 12c.	Experimento COSY del neojiquilpano 34	45
Figura 12d.	Experimento HMBC del neojiquilpano 34	45
Figura 12e.	Estructura de rayos X del neojiquilpano 34	46
Figura 13a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del mesilato de moreliano 35	47
Figura 13b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del mesilato de moreliano 35	48
Figura 13c.	Estructura de rayos X del mesilato de moreliano 35	48
Figura 14a.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del angelato de moreliano 36	50
Figura 14b.	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del angelato de moreliano 36	50

IV. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

1D	Una dimensión
2D	Dos dimensiones
[α]₅₈₉	Rotación específica medida en lámpara de sodio a 589 nm (línea D)
[α]₅₇₈	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 578 nm
[α]₅₄₆	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 546 nm
[α]₄₃₆	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 436 nm
[α]₃₆₅	Rotación específica medida en lámpara de mercurio a 365 nm
Å	Amstrongs
°C	Grados Celsius
Ac	Grupo acetilo
Ac₂O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
Ang	Grupo angelóilo
br quintet	Quinteto ancho
br s	Singulete ancho
bv	Baño de vapor, aprox. 100 °C
c	Concentración
C₅H₅N	Piridina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₂Cl₂	Diclorometano o cloruro de metileno
COSY	Espectroscopía de Correlación Homonuclear
d	Doblete
dd	Doble de doble
ddd	Doble de doble de doble
dddd	Doble de doble de doble de doble
dq	Doble de cuádruple
dt	Doble de triple
DEPT	Mejora sin Distorsión por Transferencia de Polarización
EIMS	Espectrometría de Masa por Impacto Electrónico
Et₂O–BF₃	Eterato de trifluoruro de boro
EtOH	Etanol
g	Gramos
gem	Geminal
h	horas
HCl	Ácido clorhídrico
HETCOR	Correlación Heteronuclear
HMBC	Coherencia Heteronuclear a Múltiple Enlace
HRESIMS	Espectrometría de masas de alta resolución de ionización por electrospray
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo

J	Constante de acoplamiento
kg	Kilogramo
KOH	Hidróxido de sodio
L	Litros
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa carga
Me	Grupo metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
MsCl	Cloruro de mesilo o cloruro de metansulfonilo
NaBH₄	Borohidruro de sodio
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
nm	Nanómetro
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser
OH	Grupo oxhidrilo o alcohol
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
p-TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
q	Cuarteto
qq	Cuádruple de cuádruple
quint	Quintuplete
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN-¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN-¹H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
s	Singulete
t	Triplete
td	Triple de doblete
UV	Ultravioleta
δ	Desplazamiento químico
ε	Coefficiente de extinción
λ	Longitud de onda
ν_{max}	Frecuencia máxima

V. RESUMEN

La hidrólisis parcial o total de la (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,9*R*,10*R*,11*R*)-9,13-diangeloiloxilongipinan-1-ona (**10**), aislada de las raíces de *Stevia viscida*, genera los alcoholes **27** ó **28**, respectivamente, los cuales se sometieron a reordenamientos moleculares con eterato de trifluoruro de boro. El compuesto **27** proporcionó la (3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,9*R*,10*S*,11*S*)-11,13-oxineomorelian-1-ona (**33**) y la (4*S*,5*R*,6*S*,8*S*,10*R*)-10,13-oxineojiquilp-2-en-1-ona (**34**), ambas poseyendo esqueletos sesquiterpenoides novedosos. A su vez, **28** proporcionó la (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*,11*R*)-13-hidroximoreli-10(14)-en-1-ona (**32**) y **33**. La acetilación de **28** dio **29**, permitiendo así la reducción del grupo carbonilo en C-1 para formar **30**, que se reordenó a (1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,9*R*,10*R*,11*R*)-13-acetoxi-9,11-epoxijiquilpano (**31**), mientras que un intento de mesilar **28** condujo directamente a un reordenamiento generando la (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*,11*R*)-13-mesiloximoreli-10(14)-en-1-ona (**35**) a través de la expulsión del grupo mesilato de C-9 por la migración antiperiplanar del enlace C-4–C-10 hacia C-4–C-9. Además, el tratamiento de **10** con eterato de trifluoruro de boro generó la (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*,11*R*)-13-angeloiloximoreli-10(14)-en-1-ona (**36**). Las estructuras de **27–36** fueron elucidadas mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, y las de **27**, **28**, **33**, **34** y **35** fueron confirmadas por análisis de difracción de rayos X de monocristal.

Palabras clave: Transposición, Wagner-Meerwein, sesquiterpenoide, nuevo carbociclo, *Stevia viscida*.

VI. ABSTRACT

The partial or total hydrolysis of (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,9*R*,10*R*,11*R*)-9,13-diangeloyloxylongipinan-1-one (**10**), isolated from the roots of *Stevia viscida*, gave alcohols **27** or **28**, respectively, which were subjected to molecular rearrangements with boron trifluoride etherate. Compound **27** afforded (3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,9*R*,10*S*,11*S*)-11,13-oxyneomorelian-1-one (**33**) and (4*S*,5*R*,6*S*,8*S*,10*R*)-10,13-oxyneojiquilp-2-en-1-one (**34**), both possessing novel sesquiterpenoid skeletons. In turn, **28** provided (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*,11*R*)-13-hydroxymoreli-10(14)-en-1-one (**32**) and **33**. Acetylation of **28** gave **29**, thus allowing reduction of the C-1 carbonyl group to yield **30**, which was rearranged to (1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,9*R*,10*R*,11*R*)-13-acetoxy-9,11-epoxyjiquilpane (**31**), while an attempt to mesylate **28** directly gave rearranged (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*,11*R*)-13-mesyloxymoreli-10(14)-en-1-one (**35**) through expulsion of the C-9 mesylate group by the antiperiplanar C-4–C-10 bond migration to C-4–C-9. In addition, treatment of **10** with boron trifluoride etherate generated (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*,11*R*)-13-angeloyloxymoreli-10(14)-en-1-one (**36**). The structures of **27–36** were elucidated by 1D and 2D NMR experiments and those of **27**, **28**, **33**, **34**, and **35** were confirmed by single-crystal X-ray diffraction analysis.

1. INTRODUCCIÓN

Las plantas son muy eficientes para sintetizar una enorme variedad estructural de compuestos químicos. Algunos de estos compuestos son esenciales para el desarrollo de la planta por lo que se denominan “metabolitos primarios”, en contraste con los “metabolitos secundarios”, también llamados productos naturales, que anteriormente se consideraban productos de desecho sin una función fisiológica; ahora es bien sabido que cumplen importantes funciones como compuestos de defensa contra herbívoros y patógenos, como pigmentos de flores para atraer polinizadores, como advertencia de toxicidad, como atrayentes volátiles o como fitohormonas. Además, los productos naturales han tenido un gran impacto en la humanidad que desde la antigüedad los ha empleado como condimentos, pigmentos, fragancias y productos farmacéuticos. En la naturaleza, estos compuestos tienen una distribución más limitada, ya que se encuentran sólo en algunos organismos o grupos de organismos específicos y son una expresión de la individualidad de las especies.¹⁻³

Los metabolitos secundarios se dividen en varias clases de acuerdo a los grupos funcionales que poseen (**Figura 1**). Los compuestos terpénicos se forman a partir de la polimerización de unidades de isopreno (2-metilbuta-1,3-dieno) y en su mayoría están constituidos por estructuras multicíclicas que difieren entre sí no sólo por los grupos funcionales que contienen sino también en su esqueleto básico de carbono. En las plantas los terpenos cumplen muchas funciones primarias: pigmentos, hormonas, sustancias aromáticas, fijadores de proteínas, etc. Los terpenos se clasifican a su vez en varios grupos, dependiendo de la cantidad de carbonos que contienen: monoterpenos (10C), sesquiterpenos (15C), diterpenos (20C) y triterpenos (30C).¹⁻³

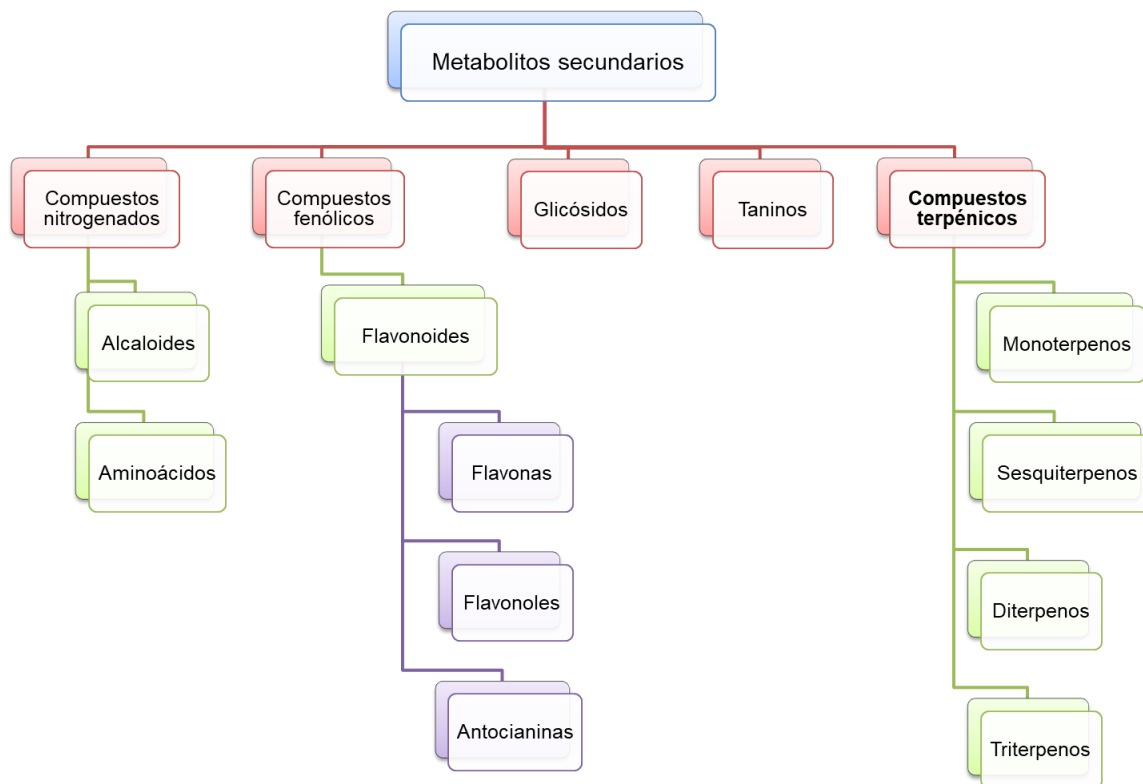


Figura 1. Clasificación de los metabolitos secundarios.

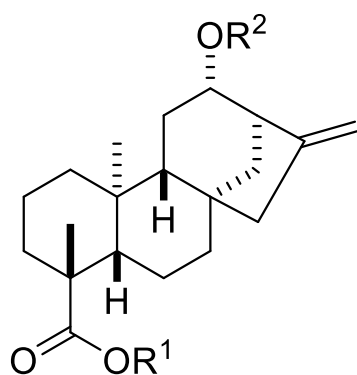
1.1. El género *Stevia*

Alrededor de 230 especies de plantas herbáceas conforman el género *Stevia* (familia *Asteraceae*), que es uno de los más grandes y representativos de la tribu *Eupatorieae*. Se distribuye a lo largo del continente americano, desde el suroeste de los Estados Unidos hasta el norte de Argentina y se estima que cerca de 70 especies son endémicas de México.⁴

Los sesquiterpenoides son por mucho los compuestos principales y más típicos que se han aislado tanto de las partes aéreas como de las raíces de las especies de *Stevia*. La mayoría de estos compuestos son de tipo longipinano, guayano y germacrano, siendo los longipinanos de los más representativos. Además, de las fracciones lipofílicas de los extractos de flores, hojas y raíces de estas plantas se

han aislado aceites esenciales y diversos compuestos volátiles, que comprenden hidrocarburos y sustancias monooxygenadas.

Los metabolitos diterpénicos con esqueleto de *ent*-kaureno se encuentran con frecuencia en las plantas de este género y son de los compuestos más conocidos. Recientemente, los glicósidos de *ent*-kaureno presentes en las hojas de *S. rebaudiana* (**Figura 2**), el esteviósido (**1**) y el rebaudiósido A (**2**), han atraído mucha atención debido a su importancia económica como potenciales edulcorantes no calóricos. Se estima que estos glicósidos son de 250-300 veces más dulces que la sacarosa, por lo que en la presente década se ha incrementado el interés por propagar esta planta, nativa de Paraguay, en otros países del mundo, incluyendo México.⁴⁻⁷



- 1: R¹=β-D-Glucopiranosil;
R²=β-D-Soforosil
- 2: R¹=β-D-Glucopiranosil;
R²=3-O-β-D-Glucopiranosil-β-D-Soforosil



Figura 2. *Stevia rebaudiana* Bert.

También se ha reportado la obtención de un glicósido no dulce de *ent*-kaureno de la *Stevia subpubescens* Lag. (**Figura 3**) que posee un trisacárido de D-glucosa

unido mediante un enlace O-glucosídico a la aglicona. Este glicósido se conoce como subpubescensósido (**3**) y se obtiene como prismas blancos a partir del extracto metanólico de las hojas.⁸

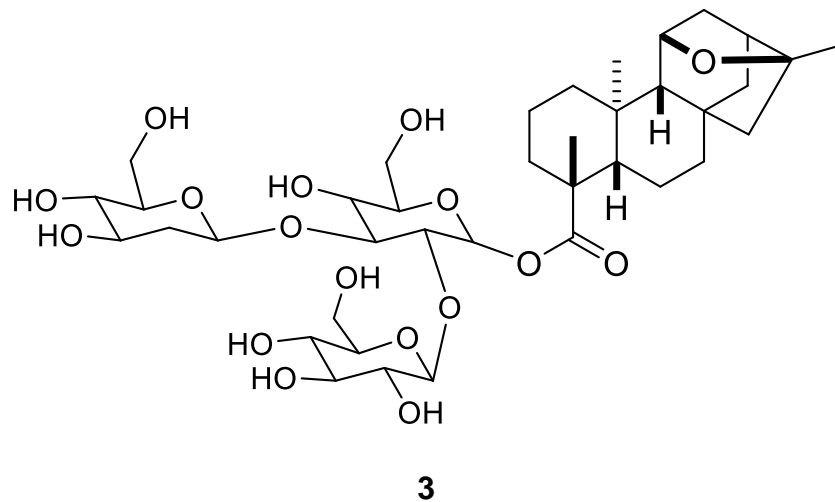
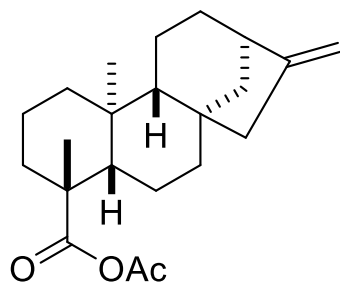


Figura 3. *Stevia subpubescens* Lag.

Otro ejemplo de un diterpeno aislado de este tipo de plantas es el ácido *ent*-kaurenoico (**4**), distribuido en varios géneros de plantas, que se aísla como metabolito principal de los extractos hexánicos de la inflorescencia y hojas de *Stevia viscida* (**Figura 4**).⁹ Cabe mencionar que de esta especie también se aisló el primer

seco-C oleanano reportado en la naturaleza y pertenece a un tipo de triterpenoides de gran utilidad en el estudio de las rutas biogénicas.¹⁰



4



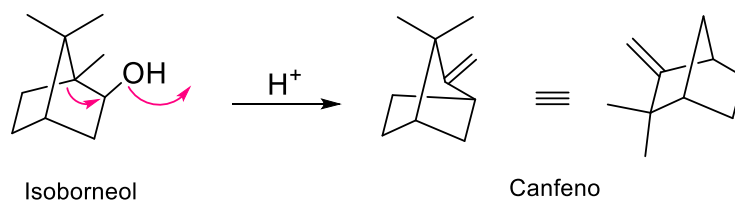
Figura 4. *Stevia viscida* Kunth.

1.2. Reordenamiento molecular

Cuando una molécula reactante experimenta una reorganización de enlaces y átomos para formar un producto isomérico se denomina reacción de reordenamiento. Si en el transcurso de una reacción se forma un intermediario carbocatiónico, éste buscará reordenarse mediante la migración de grupos alquilo, fenilo o hidruros, generalmente desde un carbono adyacente (migraciones 1,2) para generar un carbocatión más estable.¹¹⁻¹³

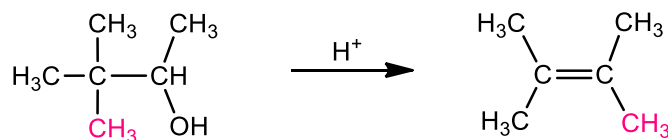
Cuando los alcoholes se deshidratan en medio ácido, basta con una eliminación o una sustitución simple para formar el o los productos. Pero en muchos casos, especialmente donde dos o tres grupos alquilo o arilo están en el carbono adyacente al hidroxilo, algunos o todos los productos son de reordenamiento. A este tipo de reacciones se les conoce como reordenamientos de Wagner-Meerwein y se descubrieron por primera vez en los terpenos bicíclicos. El ejemplo más representativo es el reordenamiento del isoborneol para generar el canfeno (**Esquema 1**). En este reordenamiento ocurre una migración 1,2 de enlace y la

deshidratación del alcohol. Se forma un carbocatión terciario que se estabiliza fácilmente con la eliminación de un protón, generando el doble enlace exocíclico.¹¹⁻¹³



Esquema 1. Reordenamiento Wagner-Meerwein del isoborneol.

Otro ejemplo ilustrativo de este tipo de reordenamientos es la formación de tetrametiletileno como producto principal de la deshidratación catalizada por ácido del metil-*t*-butilcarbinol (**Esquema 2**). El reordenamiento cumple la característica estabilidad de olefinas de Saytzev.¹¹⁻¹³



Esquema 2. Formación de tetrametiletileno por reordenamiento Wagner-Meerwein.

En los reordenamientos Wagner-Meerwein, además del requisito energético para que se produzca la migración 1,2 también debe considerarse el factor estereoquímico. En cuanto a este último, el enlace C-R en el esquema anterior, debe estar en el plano del orbital *p* vacío que posee la carga positiva, es decir, el ángulo diedro entre C-R y el orbital vacío debe ser nulo.

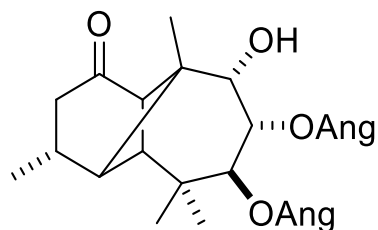
Cuando una carga positiva se forma en un carbono alicíclico, la migración de un grupo alquilo puede dar lugar a una expansión o a una contracción anular, lo que es una característica distintiva del reordenamiento Wagner-Meerwein y es de valioso interés en la síntesis química. La expansión anular en un reordenamiento se lleva a cabo en anillos de 3C a 8C, pero los rendimientos son mucho mejores con los anillos más pequeños, donde el alivio de la tensión de esos pequeños ángulos es una fuerza impulsora para la reacción.¹¹⁻¹³

2. ANTECEDENTES

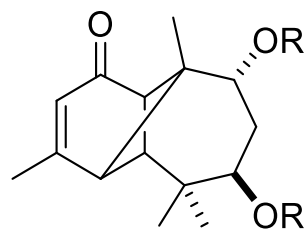
2.1. Derivados de longipinano

Los constituyentes más representativos del género *Stevia* son los derivados de longipinano, que pueden clasificarse en 18 tipos de acuerdo con su grado de oxigenación y la posición de los grupos funcionales. Este tipo de compuestos poseen un esqueleto tricíclico con anillos de cuatro, seis y siete miembros fusionados entre sí. Usualmente se encuentran funcionalizados en C-1 (carbonilo), C-7, C-8, C-9 y/o C-13 (hidroxilos y/o ésteres), siendo aquellos funcionalizados en C-13 los que se encuentran con menor frecuencia en la naturaleza. Los residuos de éster más comunes son angelato (Ang), tiglató (Tigl), senecioato (Sen), metacrilato (Meacr) y acetato (Ac).⁴

Estos compuestos se clasifican de manera general en tres clases o series: saturados, insaturados, serie beta y funcionalizados en C-13. Los **saturados** o de tipo longipinano poseen una configuración α en C-3. El ejemplo más representativo es la rasteviona **5**, que se aísla abundantemente en forma cristalina de las raíces de *Stevia serrata* Cav.¹⁴ Este compuesto posee un grupo carbonilo en C-1, ésteres angelato en C-7 y C-8 y un hidroxilo en C-9. Los **insaturados** o de tipo longipineno poseen un doble enlace en C-2–C-3. Un ejemplo característico son los diésteres **6**, que se aíslan de las raíces de *Stevia salicifolia*.¹⁵ A diferencia de otros longipinanos, en este tipo de compuestos C-15 es un metilo vinílico y sólo están funcionalizados en C-7 y C-9 con ésteres de tipo angelato, senecioato y/o tiglató. Los compuestos que pertenecen a la **serie beta** son epímeros en C-3 de la serie de los saturados (configuración α) y no se han aislado de forma natural. Un ejemplo es el diacetato **7** que se obtiene al hidrogenar el doble enlace del diacetato **8**, con lo que se obtiene la configuración en β de C-3 de forma selectiva. Cabe mencionar que la reactividad de los compuestos de la serie beta difiere mucho de la de sus correspondientes epímeros.¹⁵

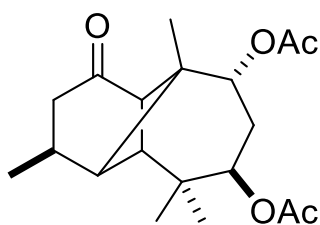


5

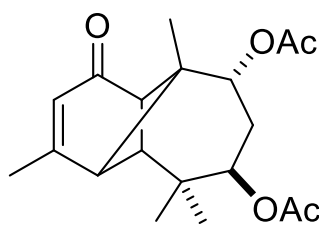


R=Ang, Tigl, Sen

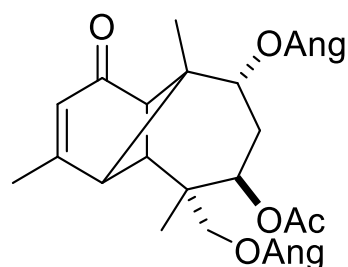
6



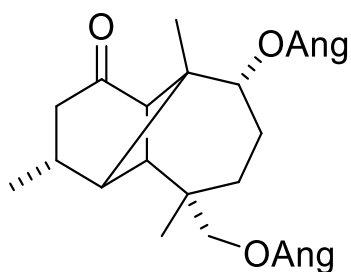
7



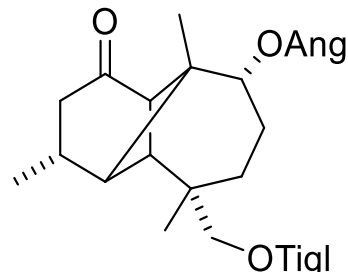
8



9



10



11

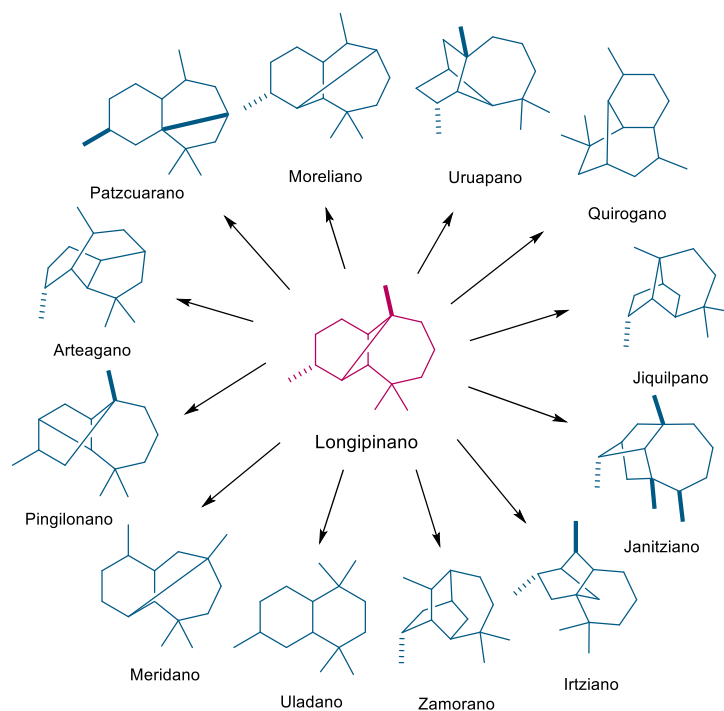
Finalmente, la peculiaridad de los compuestos funcionalizados en C-13 consiste en tener un grupo éster en uno de los metilos del *gem*-dimetilo que soporta C-6, lo que es poco común, por lo que su distribución en las plantas es escasa. Estos compuestos pueden ser tanto saturados como insaturados en C-2–C-3. Los compuestos insaturados con función química en C-13 se han encontrado en las especies *S. organoides*, *S. eupatoria*, *S. potrerensis*, *S. eliator*, *S. lemmonia* y *S. achalensis*.^{4,16} Un ejemplo característico de este tipo de compuestos es el triéster **9**, que se obtiene de las raíces de *S. organoides*.¹⁶ Los compuestos saturados que poseen función química en C-13 se han aislado de las especies *S. viscida*, *S.*

lemmonia, *S. potrerensis* y *S. yaconensis*.^{4,17} De las raíces de la *S. viscida* se han aislado como aceites los dos únicos derivados de longipinano funcionalizados en las posiciones C-13 y C-9: el diangelato **10** (mayoritario) y el diéster **11** que cuenta con un tiglato y un angelato.¹⁷

2.2. Reordenamientos moleculares en derivados de longipinano

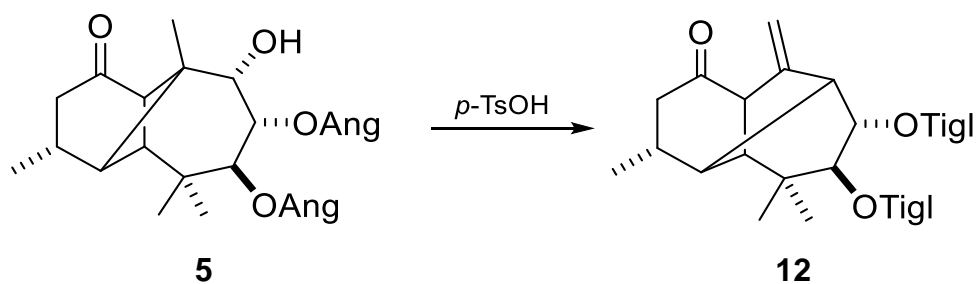
La tensión inherente del ciclo de cuatro miembros en el esqueleto de longipinano favorece su expansión bajo condiciones ácidas o alcalinas de reordenamiento cuando un grupo saliente apropiado está en la posición adyacente. Se sabe que el grado de funcionalización y la estereoquímica de los grupos funcionales presentes en el esqueleto de longipinano son decisivos para dirigir el reordenamiento hacia el ciclo de seis o el de siete miembros. Esto permite efectuar reordenamientos en longipinanos altamente funcionalizados para generar diversos esqueletos novedosos y proporcionar una valiosa información sobre su comportamiento químico, lo que puede ser muy útil para el diseño de nuevas estrategias sintéticas.

Hay reportes de la obtención de al menos doce esqueletos nuevos a partir del esqueleto de longipinano. Como se observa en el **Esquema 3**, muchos de los nombres de estos esqueletos novedosos hacen alusión a comunidades del estado de Michoacán, donde especies de *Stevia* crecen de forma abundante. Así, a partir del esqueleto de longipinano, es posible obtener esqueletos de tipo moreliano,^{18,19} uruapano,²⁰ patzcuarano,²¹ quirogano,²² arteagano,^{23,24} jiquilpano,²⁵ janitziano,²⁶ iratziano,²⁶ zamorano,²⁶ pingilonano,²⁷ udalano^{28,29} y meridano.^{28,29}



Esquema 3. Obtención de diversos esqueletos a partir del longipinano.

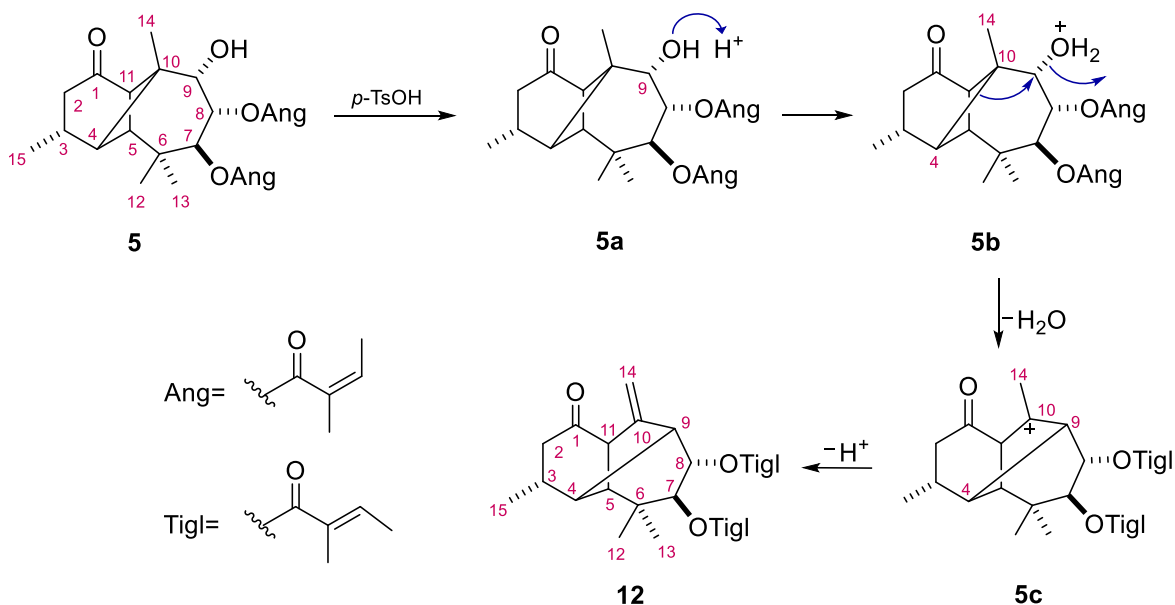
El tratamiento ácido de la rasteviona (**5**) con ácido *p*-TsOH en benceno promueve un reordenamiento de Wagner-Meerwein, dirigido al anillo de siete miembros, que da lugar al moreliano **12**.¹⁸



Esquema 4. Reordenamiento de la rasteviona (**5**) para formar **12**.

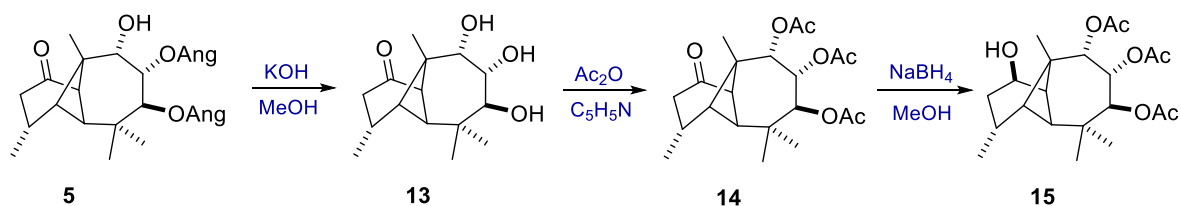
Primero, el oxhidrilo de C-9 se protona y es desplazado por el enlace antiperiplanar C-10–C-11, dejando un carbocatión terciario en C-10, que se estabiliza con la eliminación de un protón del Me-14 y forma el doble enlace

exocíclico C-10–C-14. Durante el tratamiento, los ésteres angélicos (2-metil-2(*Z*)-butenoil) se isomerizan a tiglatos (isómeros 2*E*). El mecanismo propuesto para esta transposición se representa en el **Esquema 5**.¹⁸



Esquema 5. Mecanismo propuesto para la formación del morelieno **12**.

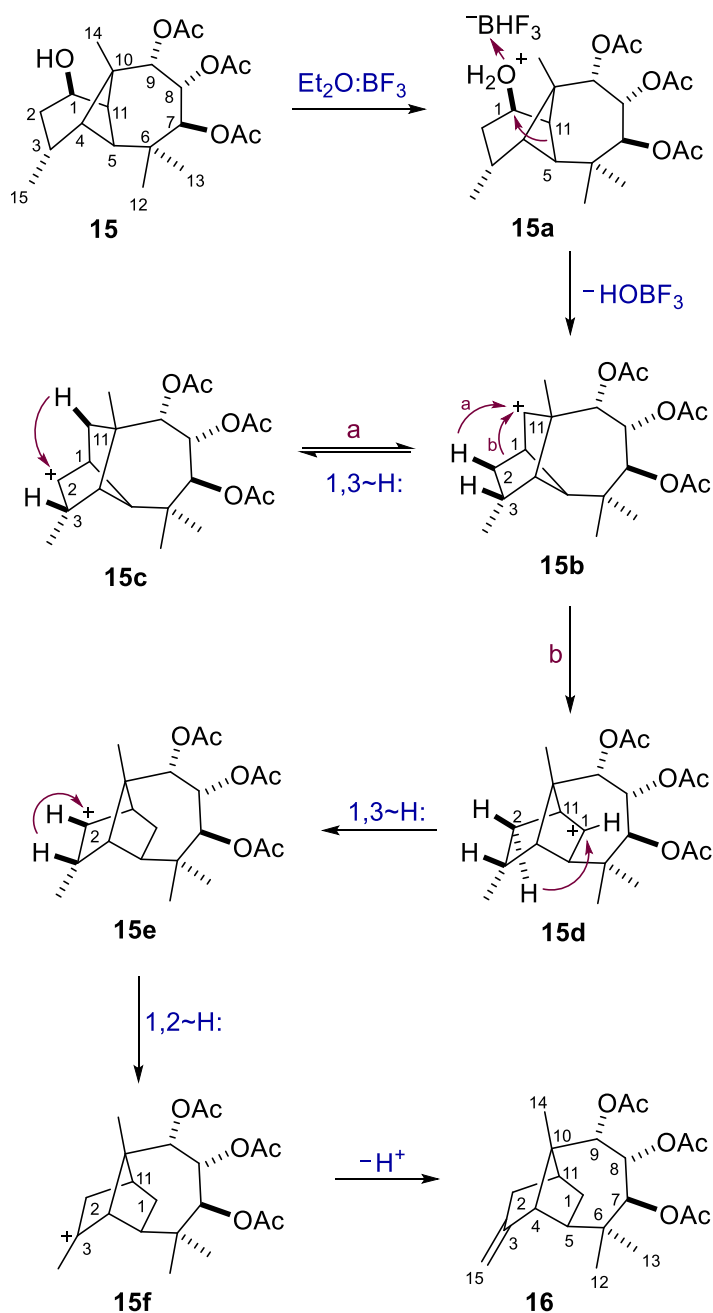
Para dirigir el reordenamiento hacia el anillo de seis miembros, es necesario contar con un grupo funcional adecuado adyacente al ciclobutano, es decir, en el C-1. El grupo carbonilo en esta posición se reduce selectivamente al β -hidroxilo con NaBH_4 en metanol.²⁵



Esquema 6. Obtención del alcohol **15** a partir de rasteviona (**5**).

Como ejemplo, para la obtención del alcohol triacetato **15** (**Esquema 6**) se hidroliza la rasteviona (**5**) a la triolona **13**, que mediante acetilación genera el

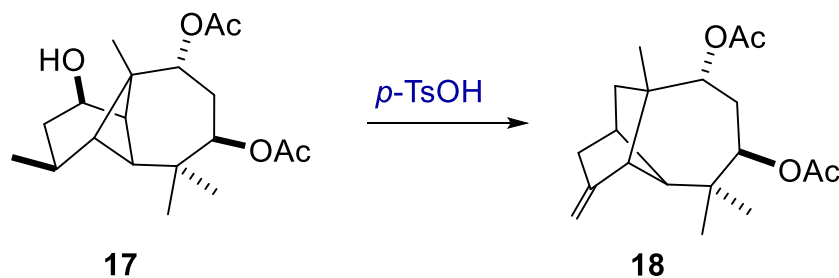
triacetato **14**. Con la reducción de **14** empleando $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ se genera **15**, el cual puede tratarse con $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$. Este reordenamiento dirigido hacia el ciclo de seis genera el compuesto **16**, que posee un esqueleto jiquilpano.²⁵



Esquema 7. Mecanismo propuesto para la formación del jiquilpano **16**.

En el mecanismo propuesto para la obtención de **16** (**Esquema 7**) se forma primeramente el aducto entre el BF_3 y el hidroxilo en C-1, el cual se elimina por la migración de enlace de C-5–C-11 a C-5–C-1 (**15a**). Esto genera un carbocatión en C-11 (**15b**) que puede seguir dos rutas para estabilizarse: a) mediante la migración 1,3 de hidruro de H-2 a H-11, en un proceso reversible (**15c**), o b) mediante la migración del enlace C-1–C-2 hacia C-2–C-11, lo que genera el intermediario **15d**, seguido de una migración 1,3-*endo,endo* de hidruro desde H-2*endo* hacia H-1*endo*, dejando un carbocatión en C-2 (**15e**). Después, una migración 1,2 de hidruro de H-3*exo* a H-2*exo*, energéticamente favorecida, genera el carbocatión **15f**, que finalmente mediante la pérdida de un protón de C-15 genera el derivado de jiquilpano **16**. Este mecanismo fue estudiado mediante marcaje isotópico con derivados deuterados.²⁵

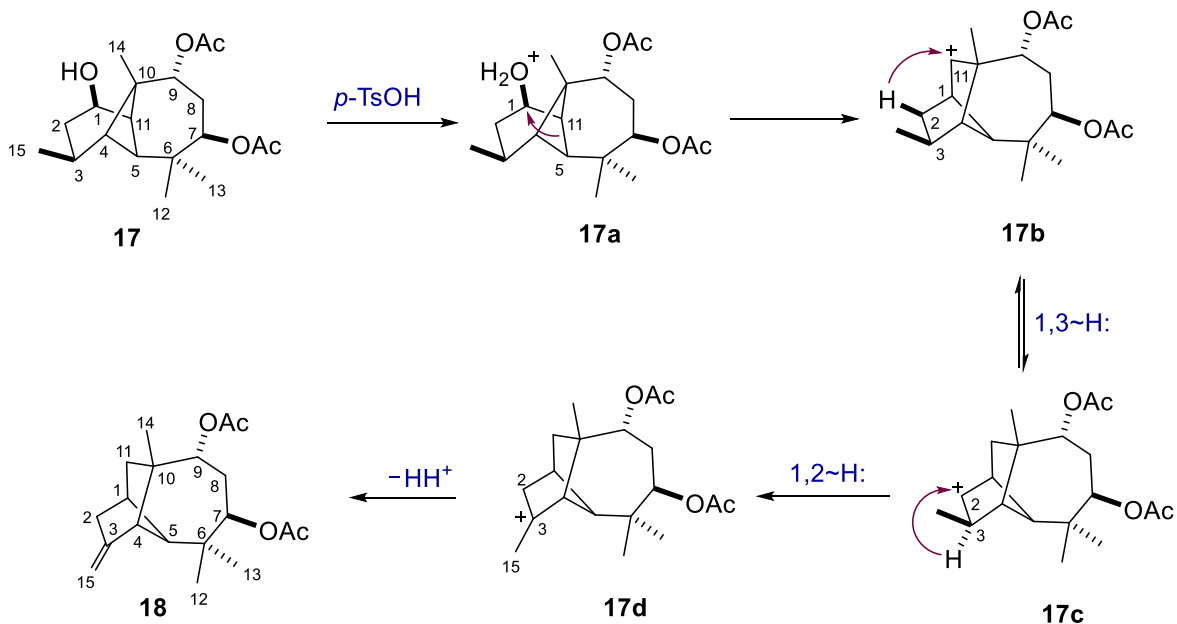
La estereoquímica en C-3 juega un papel decisivo en las aptitudes migratorias de los hidruros, que en el **Esquema 7** son similares a las de un esqueleto de norbornano. Se sabe que en el norbornano las migraciones de hidruro 1,3-*endo,endo* son procesos muy favorecidos, mientras que las migraciones de hidruro 1,2-*endo,endo* son 200 veces menos favorecidas que las migraciones 1,2-*exo,exo*. Esto explica que en el intermediario **15c** se prefiera el proceso reversible a **15b**, en lugar de una migración 1,2-*endo,endo* de H-3 a H-2, a diferencia del intermediario **15e** donde la migración 1,2-*exo-exo* de H-3 a H-2 se favorece.²⁵



Esquema 8. Reordenamiento del alcohol **17** para formar **18**.

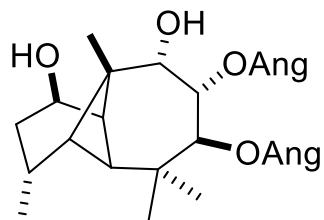
Este hecho se corrobora cuando se somete a condiciones de reordenamiento en medio ácido un compuesto con configuración beta en C-3. Cuando el diacetato **17**, preparado a partir los ésteres de *S. Salicifolia* **6**, se trata con *p*-TsOH, se obtiene una mezcla de productos con esqueleto diferente al jiquilpano **16**, denominado

uruapano (**Esquema 8**).²⁰ El alqueno **18** es el producto principal y se obtiene mediante dos migraciones consecutivas 1,2 y 1,3 de hidruro y la eliminación de un protón de C-15 (**Esquema 9**). La etapa crucial de la reacción es el intermediario **17c**, donde la migración 1,2-*exo,exo* se ve favorecida por la stereoquímica de C-3.

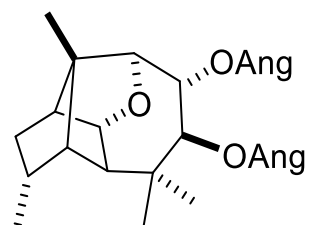


Esquema 9. Mecanismo propuesto para la formación del uruapano **18**.

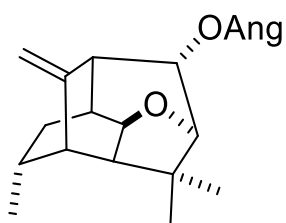
La reactividad del hidroxilo en C-1 en medio ácido puede conducir además a otras rutas de reordenamiento. Un ejemplo de esta versatilidad del esqueleto se observa al tratar el rasteviol **19** con Et₂O–BF₃, obteniéndose varios productos de reordenamiento, de los cuales los principales son: el epoxijiquilpano **20**, el epoxizamoreno **21**, el epoxijanitziano **22** y la iratzienona **23**.²⁶



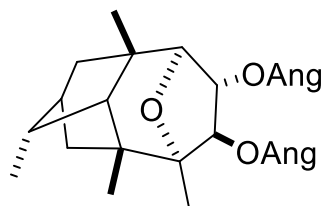
19



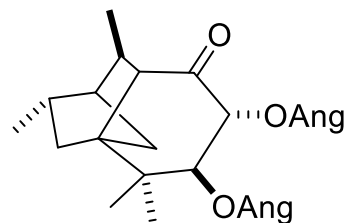
20



21

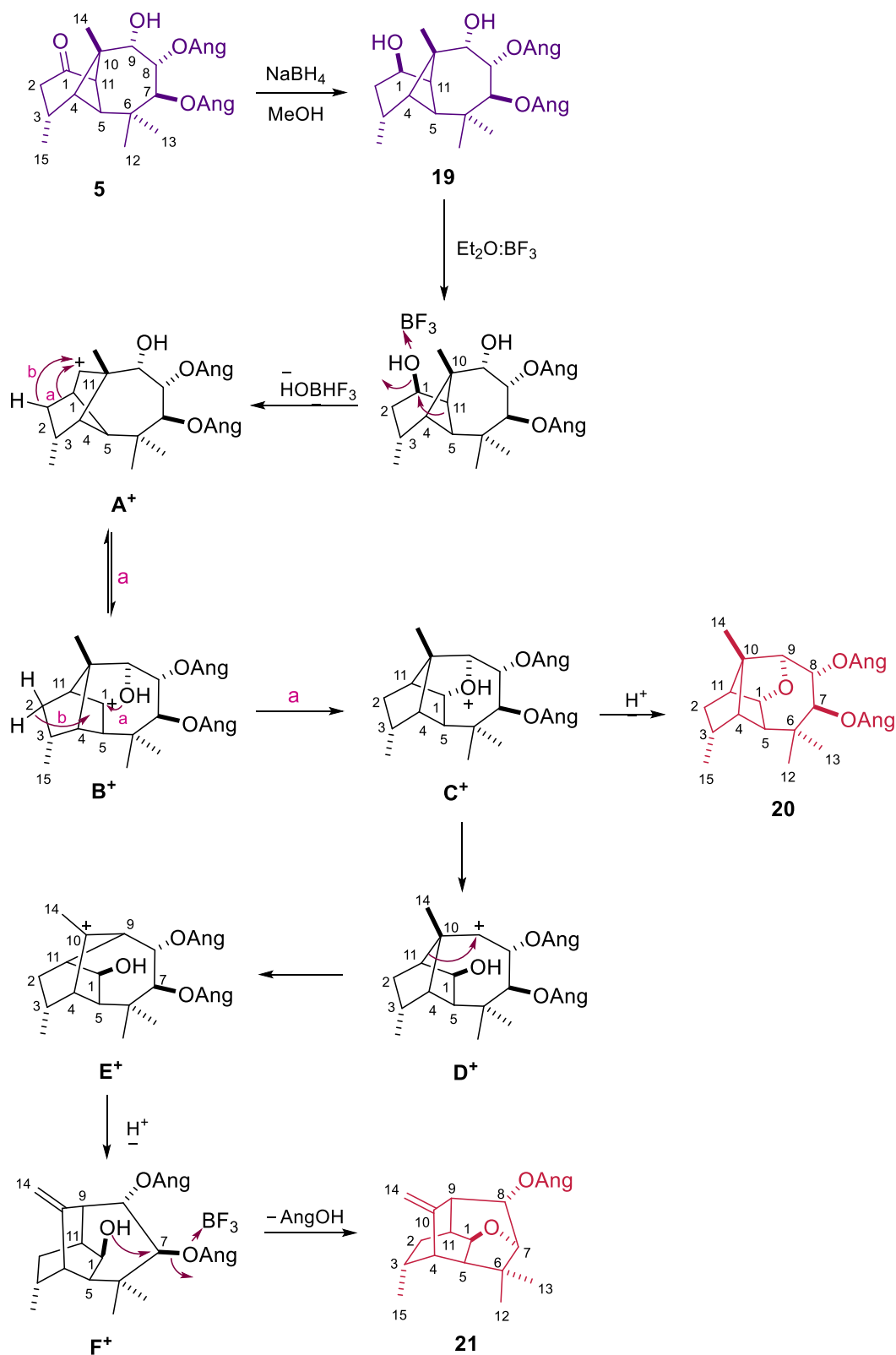


22



23

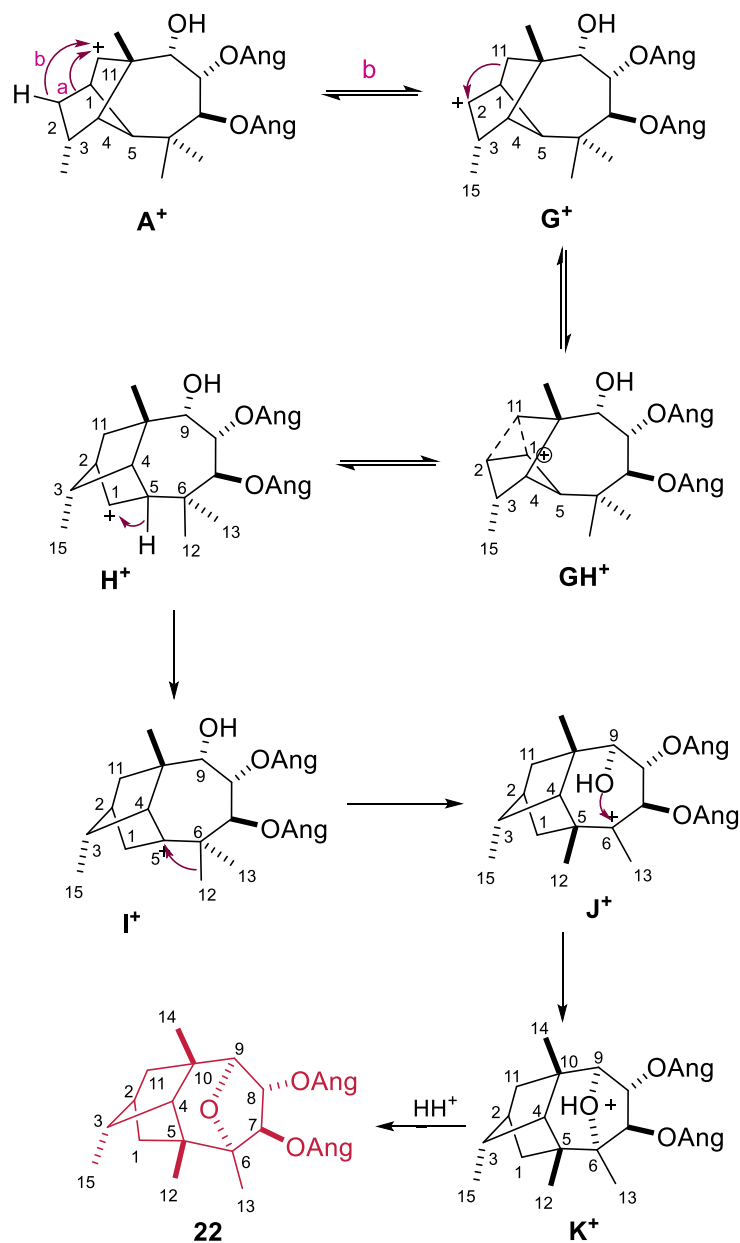
En los mecanismos propuestos para la formación de estos compuestos (**Esquemas 10–12**) ocurren migraciones de hidruro 1,2 y 1,3 consecutivas, migraciones de enlace y la formación de un carbocatión no clásico (**Esquema 11**). Estos mecanismos se estudiaron mediante marcaje isotópico con deuterio.²⁶



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la formación del epoxijiquilpano **20** y el epoxizamoreno **21**.

Para la formación de **20 (Esquema 10)**, la coordinación del ácido de Lewis en el hidroxilo de C-1 induce la migración del enlace antiperiplanar C-5–C-11 para formar el enlace C-5–C-1. El carbocatión en C-11 (**A⁺**) promueve la migración del enlace C-2–C-1 para formar el enlace C-2–C-11 (ruta a), generando el catión en C-1 **B⁺**, que es propenso a formar un anillo de tetrahidrofurano por ataque del hidroxilo en C-9, como se observa en **C⁺**. Después de la eliminación de un protón, el puente etéreo C-1–O–C-9 se estabiliza para formar el epoxijquilpano **20**. Para la formación de **21**, el intermediario carbocatiónico común **C⁺** sufre la ruptura del enlace O–C-9 para generar **D⁺**, seguido de una migración de enlace 1,2 de C-11–C-10 a C-11–C-9, formando el carbocatión terciario **E⁺**, el cual pierde un protón de C-14 para generar el metileno exocíclico $\Delta^{10(14)}$ de **F⁺**, y luego de un ataque del grupo hidroxilo de C-1 se expulsa el grupo angeloiloxi de C-7, formando el anillo de tetrahidrofurano de **21**.²⁶

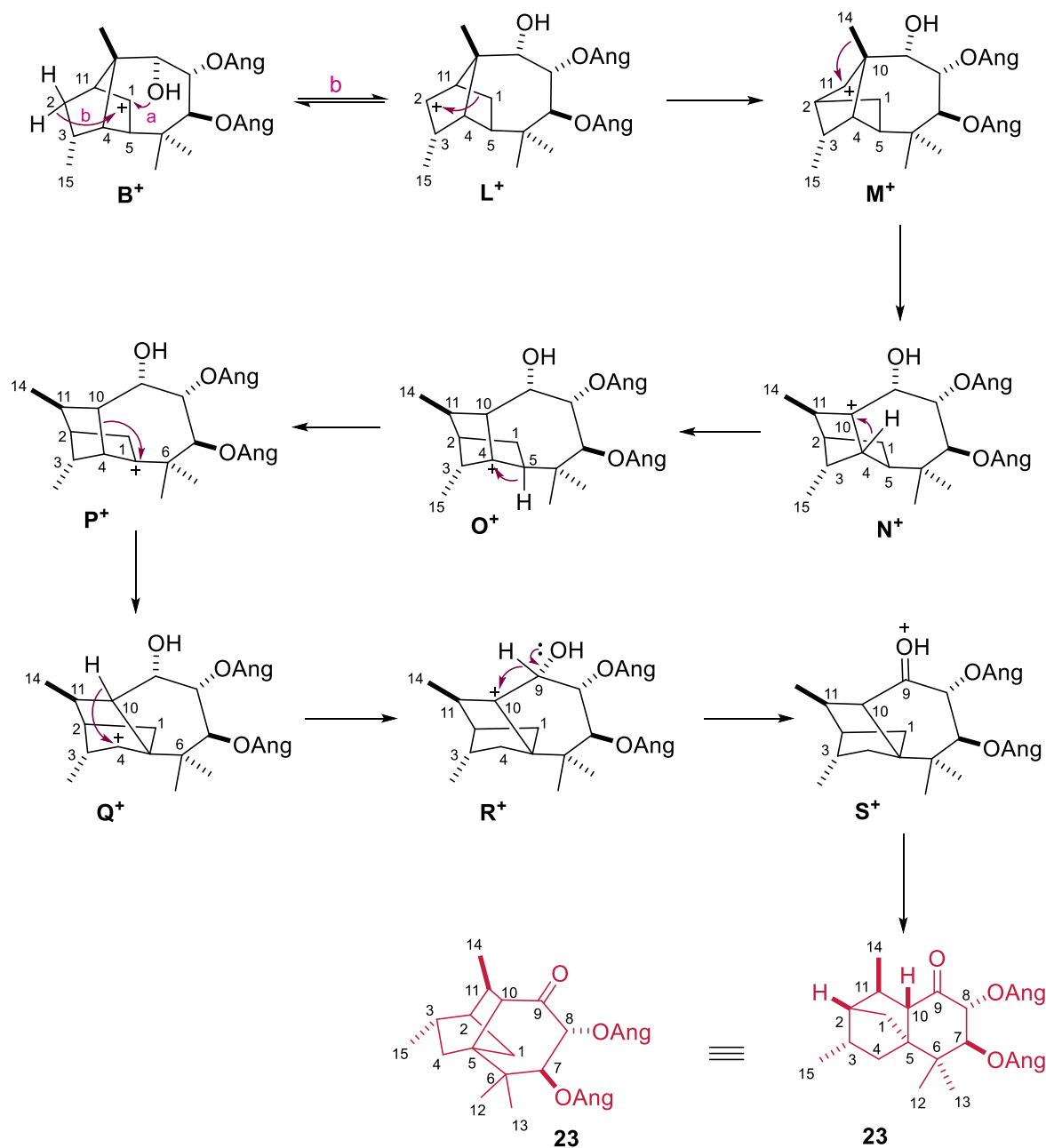
Para la formación de **22 (Esquema 11)**, el intermediario común **A⁺**, que posee un fragmento de norbornilo, experimenta una migración de hidruro 1,3-*endo,endo* de C-2 a C-11 (ruta b), formando el carbocatión **G⁺**, que puede sufrir una migración de enlace de C-11–C-1 a C-11–C-2 para generar el catión **H⁺**, que también contiene un fragmento norbornilo. Las migraciones también pueden ocurrir a través de un proceso reversible que involucra un carbocatión no clásico **GH⁺**, lo que se hizo evidente en el seguimiento con marcaje isotópico. Una migración de hidruro 1,2-*exo,exo* de C-5 a C-11 en **H⁺** genera el carbocatión terciario **I⁺**, que experimenta una migración clásica Wagner-Meerwein 1,2-*syn*(pro-S) del grupo metilo de C-6 a C-5, dejando el carbocatión **J⁺**. La carga positiva en C-6 se estabiliza por un ataque del grupo hidroxilo en C-9 por la cara *re* para formar el anillo de tetrahidrofurano mediante la formación del enlace etéreo C-6–O–C-9 (**K⁺**), que finalmente pierde un protón para formar el epoxijanitziano **22**.²⁶



Esquema 11. Mecanismo propuesto para la formación del epoxijanzitiano **22**.

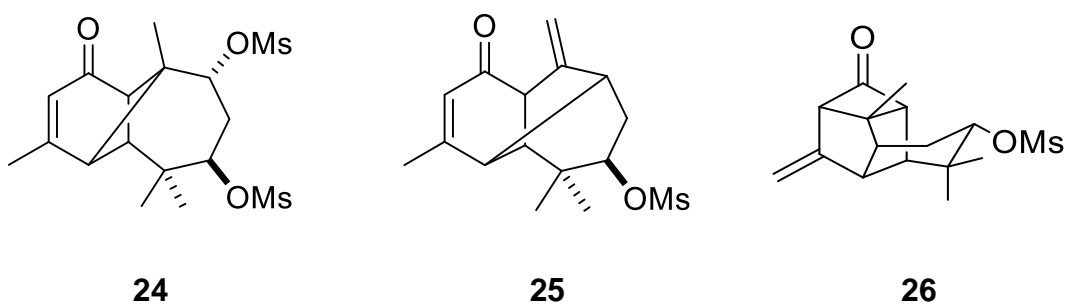
Para la formación de **23** (**Esquema 12**), el intermediario común **B⁺** sufre una migración 1,3 de hidruro (ruta *b*) formando el carbocatión **L⁺**, que experimenta una migración de enlace de C-1–C-11 a C-1–C-2, lo que genera el catión secundario **M⁺**. La migración del grupo metilo de C-10 a C-11 da lugar al catión **N⁺**. Dos migraciones consecutivas de hidruro 1,2 de los intermediarios **O⁺** y **P⁺** y una migración de enlace de C-10–C-4 a C-10–C-5 originan el catión **Q⁺**. Una migración

de hidruro 1,2-*endo,endo* de C-10 a C-4 forma el catión R^+ y una migración adicional de hidruro 1,2 de C-9 a C-10 producen el intermediario S^+ . Éste último, mediante la pérdida de un protón genera la iratzienona **23**.²⁶

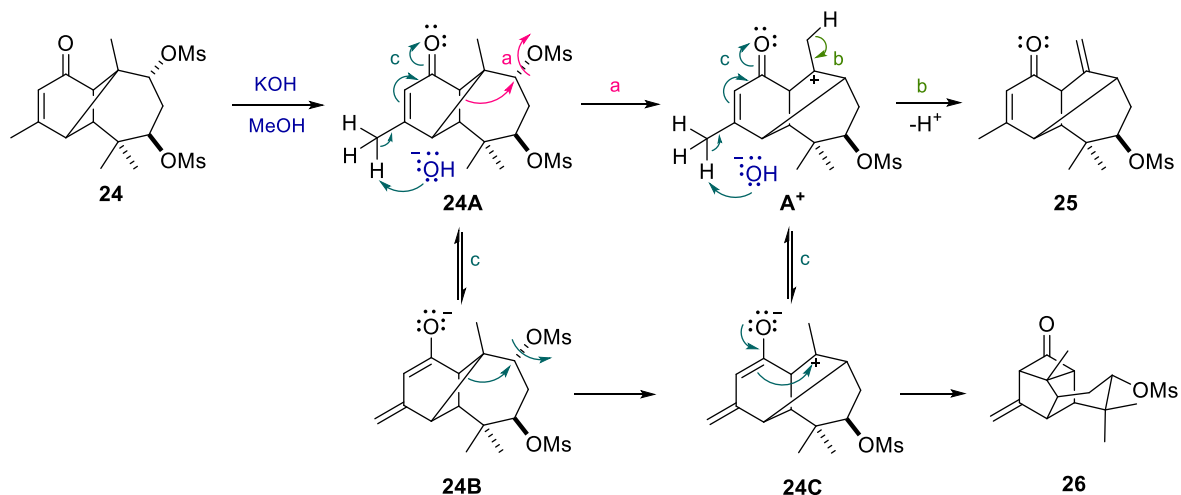


Esquema 12. Mecanismo propuesto para la formación de la iratzienona **23**.

Los reordenamientos en el esqueleto de longipinano no sólo se promueven en medio ácido. Existen algunos reportes de tratamientos alcalinos que dan lugar a productos de reordenamiento. Por ejemplo, cuando el dimesilato **24**, obtenido mediante la hidrólisis y posterior mesilación de **6**, se trata en condiciones ligeramente alcalinas con NaHCO_3 se obtiene el morelieno **25** como único producto, pero al tratarse con KOH en MeOH se obtiene, además de **25**, el sesquiterpeno tetracíclico **26**, en cuyo reordenamiento participan tanto el ciclo de seis como el de siete miembros.^{30,31}



Para la obtención de **26** (**Esquema 13**) hay una migración del enlace C-4–C-10 a C-4–C-9 promovida por la tensión del ciclobutano y la presencia del grupo mesilato en C-9 (**24A**, ruta a), que es un buen grupo saliente, lo que genera el carbocatión A^+ , que puede seguir dos rutas de reacción. En la primera (ruta b) se elimina un protón de C-14 y se forma el morelieno **25**, el cual también puede obtenerse fácilmente como único producto al calentar el dimesilato **24**. Paralelamente a la transposición, la ciclohexenona de **24A** y A^+ puede enolizarse a un dienolato (**24B** y **24C**) debido al medio básico de la reacción. Cuando el oxígeno de dienolato regresa su par electrónico en **24C**, los electrones del doble enlace atacan al carbocatión en C-10, formando el enlace C-2–C-10 del tetraciclo **26**.^{30,31}



Esquema 13. Mecanismo propuesto para la formación del sesquiterpeno tetracíclico **26**.

La preparación de nuevos esqueletos carbocíclicos puede ser muy útil en la industria del perfume,³² ya que permiten la creación de materiales volátiles que pueden tener interesantes propiedades odoríferas.^{33–38} A un siglo del lanzamiento del icónico perfume Chanel No.5® en 1921,³⁹ los constantes esfuerzos por obtener nuevas sustancias volátiles con fragancias inesperadas se han centrado en la generación de nuevos carbociclos y en el grado de oxidación de sus esqueletos. Por ejemplo, muchos sesquiterpenoides volátiles derivados del moreliano mostraron intensos aromas maderosos en una evaluación olfatoria preliminar.³³ Como otro ejemplo, algunos dinorsesquiterpenoides volátiles derivados del esquelano,³⁴ con olores afrutados muy agradables, son los principales constituyentes de los aceites esenciales de *Adesmia boronoides*, que crece abundantemente en la Patagonia Argentina. Este aceite es el ingrediente clave de la fragancia comercial Amor América Paramela®.

3. JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta la importancia de generar nuevos esqueletos hidrocarbonados, resulta de gran interés explorar la reactividad de derivados de longipineno que no han sido sometidos a condiciones de reordenamiento y que además cuentan con sitios funcionalizados poco comunes como el C-13 del diangelato **10**, aislado de *Stevia viscida*. Ya que no hay reportes de estudios químicos de **10**, resulta importante preparar algunos derivados y someterlos a tratamiento ácido para promover su reordenamiento, ya sea que sigan una ruta similar a las ya conocidas, o bien, que sigan una ruta alternativa y generen un esqueleto nuevo.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Generar productos de reordenamiento en medio ácido a partir del diangelato **10** y sus derivados.

4.2. Objetivos específicos

- Aislar y purificar el diangelato **10** de las raíces de *Stevia viscida* mediante la metodología descrita.¹⁷
- Preparar derivados de **10** mediante hidrólisis, esterificación, reducción, etc., para generar grupos funcionales más reactivos.
- Promover reordenamientos moleculares en el diangelato **10** y sus derivados empleando Et₂O–BF₃.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante su análisis espectroscópico, espectrométrico y, de ser posible, mediante su análisis por difracción de rayos X.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

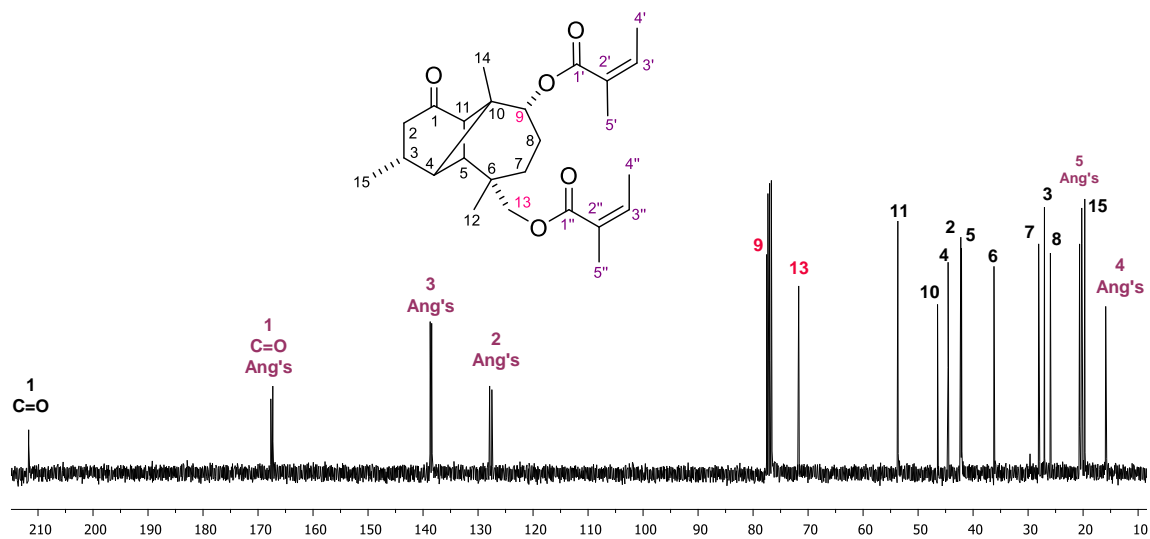
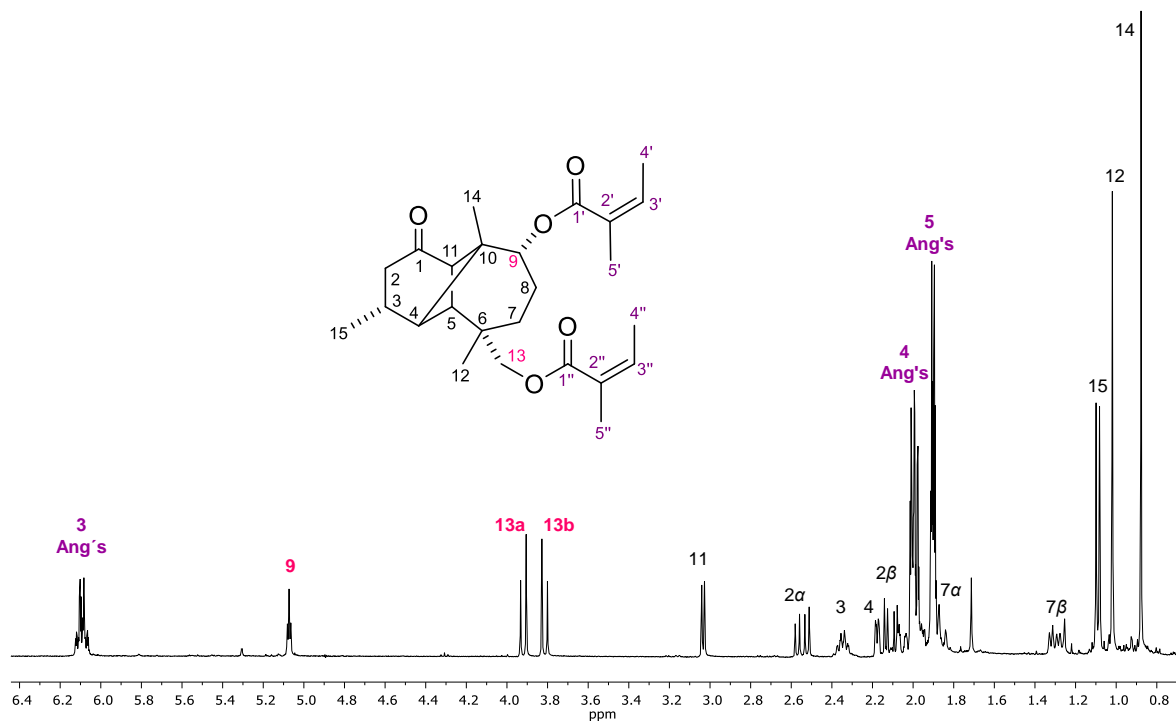
Con el propósito de generar grupos funcionales más reactivos en **10**, se prepararon los compuestos **27**, **28** y **30** mediante hidrólisis alcalina controlada, hidrólisis alcalina total y reducción, respectivamente. Estos compuestos se sometieron posteriormente a un tratamiento ácido con Et₂O–BF₃ para promover su reordenamiento. Se reportan seis productos de reordenamiento, de los cuales, **33** y **34** poseen un esqueleto novedoso.

5.1. Obtención del diangelato **10**

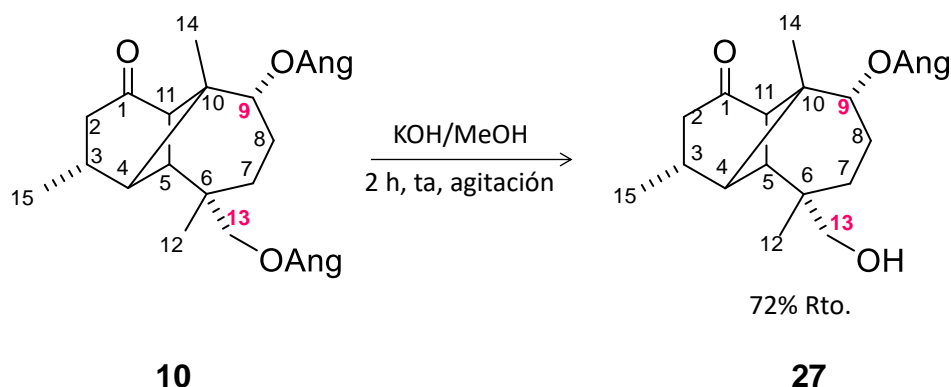
El diangelato **10** se obtiene de manera natural como un aceite incoloro de los extractos hexánicos de *Stevia viscida*. Mediante cromatografías sucesivas del extracto (10 g) se aislaron aprox. 120 mg de **10** en las fracciones eluidas con la polaridad 19:1 de mezcla de hexanos-AcOEt. El compuesto se identificó mediante la comparación de sus espectros de RMN de ¹H y de ¹³C con los reportados en la literatura.¹⁷

En su espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (**Figura 5a**) se observan las señales características de los grupos angelóilo en δ 6.09, 2.00 y 1.90. Los protones base de angelato se observan en δ 5.07 (H-9), 3.92 y 3.81 (H-13a y H-13b). Las señales de los protones metilénicos H-8 y H-8' se encuentran traslapadas en la región de δ 1.90-2.05, mientras que H-7 y H-7' pueden observarse como señales múltiples centradas en δ 1.85 y 1.30, respectivamente.

Su espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (**Figura 5b**) muestra veinticinco señales correspondientes a siete metilos, cuatro carbonos metilénicos, siete carbonos metínicos y siete carbonos cuaternarios. Se observan tres señales de grupo carbonilo en δ 211.7 (C-1, ciclohexanona), 167.7 (C-1, Ang-C13) y 167.3 (C-1, Ang-C9). Aparecen cuatro señales de carbonos sp² correspondientes a C-3 y C-2 de ambos grupos angelóilo en δ 138.7 (C-3, Ang-C13), 138.4 (C-3, Ang-C9), 127.9 (C-2, Ang-C9) y 127.5 ppm (C-2, Ang-C13). Los carbonos base de angelato se observan en δ 77.5 (C-9) y en 71.7 (C-13).



5.2. Obtención del alcohol angelato **27**



Esquema 14. Hidrólisis de **10** para obtener el alcohol **27**.

Con la finalidad de hidrolizar selectivamente uno de sus angelatos, se sometió **10** a condiciones suaves de hidrólisis empleando KOH y MeOH en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, lo que produjo el alcohol angelato **27** en un 72% (**Esquema 14**) como cristales con p.f. 145–146 °C. Este experimento permite activar la posición C-13 creando un grupo funcional más reactivo de manera selectiva para tratarse en medio ácido.

En su espectro de RMN de ^1H (**Figura 6a**) se observa la señal característica del grupo angelóilo en δ 6.08 (qq, H-3' Ang), el protón base de angelato aparece en δ 5.06 (t, H-9) y el sistema AB de C-13 que soporta el hidroxilo pierde su acoplamiento, observándose en δ 3.31 como una señal simple (2H, H-13a y H-13b).

Su espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (**Figura 6b**) muestra veinte señales: dos carbonilos en δ 212.8 (C-1) y 167.4 (C-1' Ang), dos carbonos sp^2 en δ 138.2 (C-3' Ang) y 128.0 (C-2' Ang) y dos carbonos base de oxígeno en δ 77.8 (C-9, base de AngO) y 70.8 (C-13, base de alcohol).

Su análisis por espectroscopía de IR fue importante para corroborar la presencia del grupo OH, cuya banda se observa en 3618 cm^{-1} (**Figura A1**, Anexo). Los cristales obtenidos pudieron analizarse por difracción de rayos X (**Figura 6c**), lo que permitió corroborar la estructura de **27**.

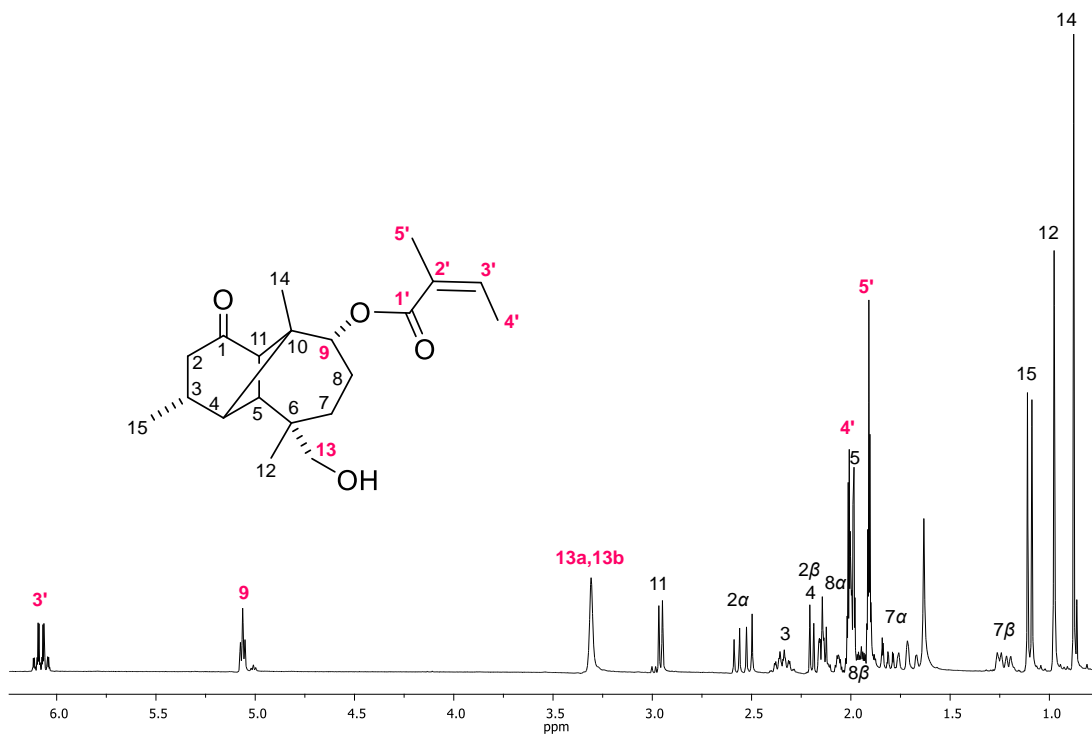


Figura 6a. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del alcohol angelato **27**.

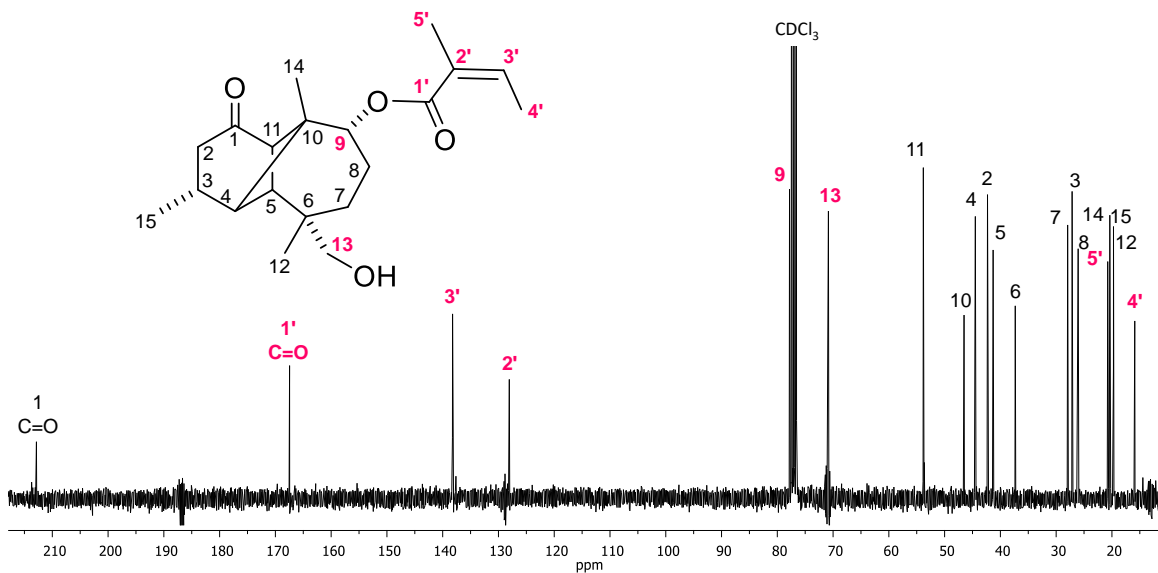


Figura 6b. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del alcohol angelato **27**.

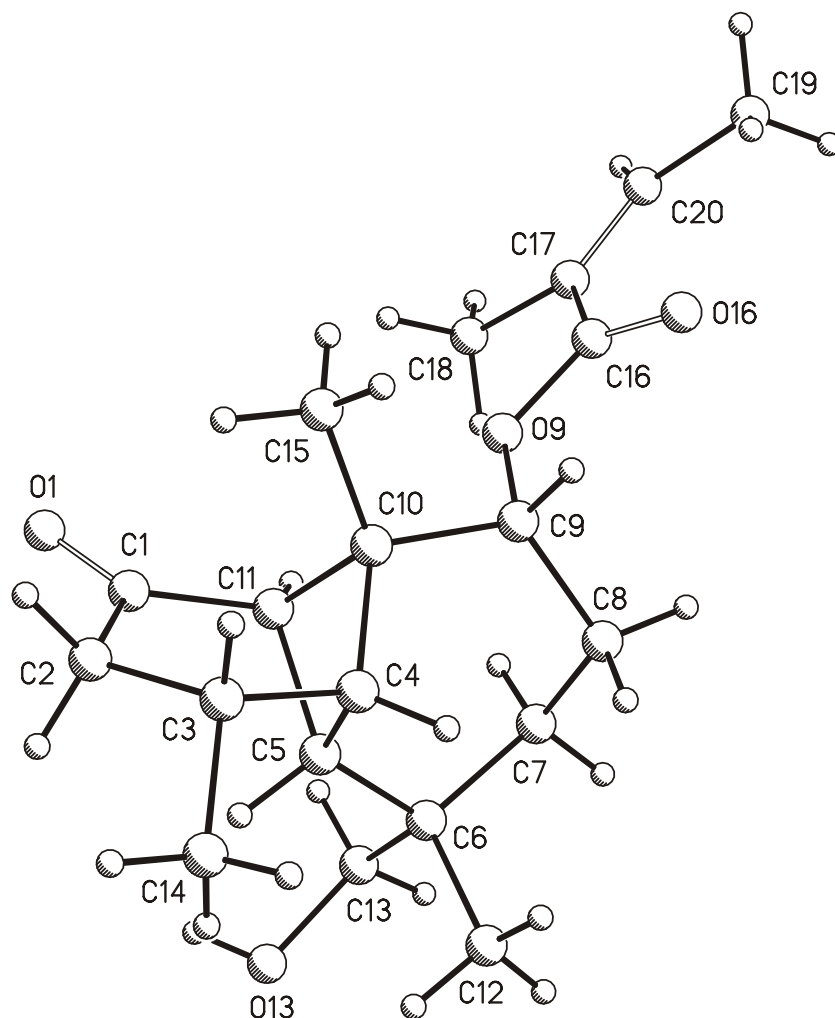
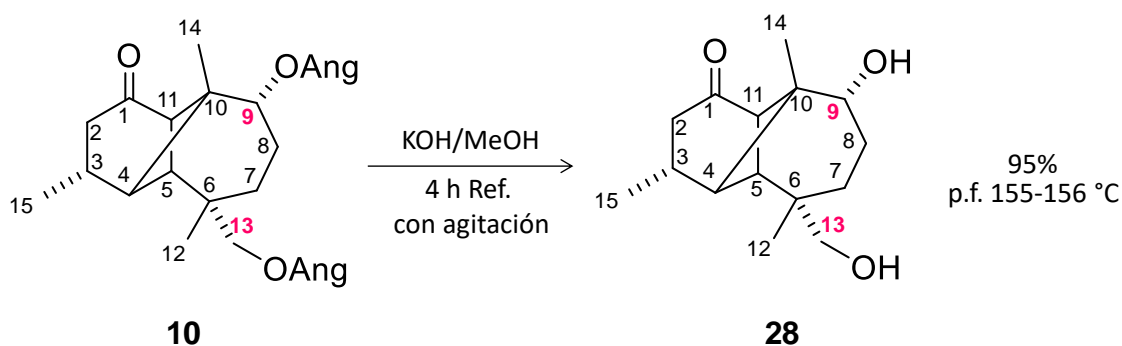


Figura 6c. Estructura de rayos X del alcohol angelato **27**.

5.3. Obtención del diol **28**

La hidrólisis a reflujo del diangelato **10** con MeOH/KOH durante 4 horas produjo el diol **28** (95%) (**Esquema 15**) como cristales en forma de agujas con p.f. 155–156 °C, caracterizado mediante sus espectros de RMN en 1D y 2D, y mediante su análisis por difracción de rayos X.



Esquema 15. Hidrólisis de **10** para formar el diol **28**.

En su espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (**Figura 7a**) aparecen las señales de los hidrógenos base de hidroxilo H-9, H-13a y H-13b desplazadas a campo alto en δ 3.74 y 3.29, respectivamente.

Su espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (**Figura 7b**) muestra quince señales que, de acuerdo con el experimento DEPT, tres son de carbonos cuaternarios, cinco carbonos metínicos, cuatro metilenos y tres metilos.

Los experimentos bidimensionales HETCOR, COSY y NOESY mostraron correlaciones y acoplamiento importantes que permitieron la caracterización de todas las señales de hidrógeno, a excepción de 7β y 8α , que aparecen traslapadas en δ 1.83–1.79.

Mediante recristalizaciones sucesivas en hexanos-AcOEt se obtuvieron cristales adecuados del diol **28** para su análisis por difracción por rayos X (**Figura 7c**).

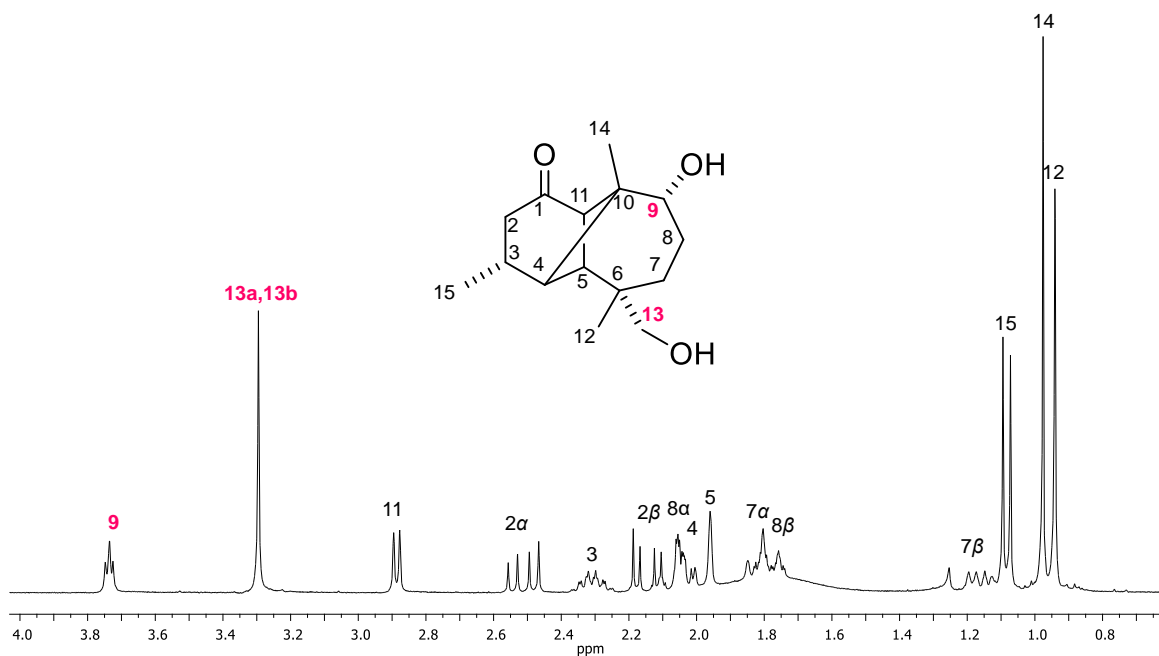


Figura 7a. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del diol **28**.

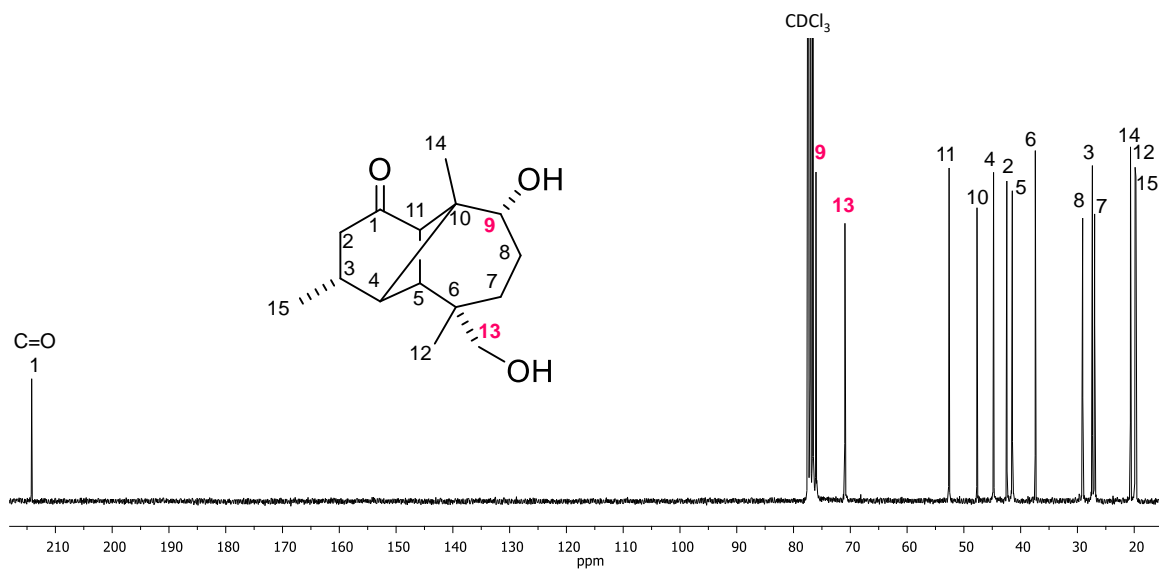


Figura 7b. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del diol **28**.

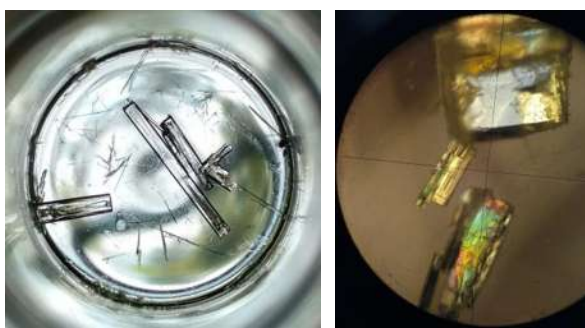
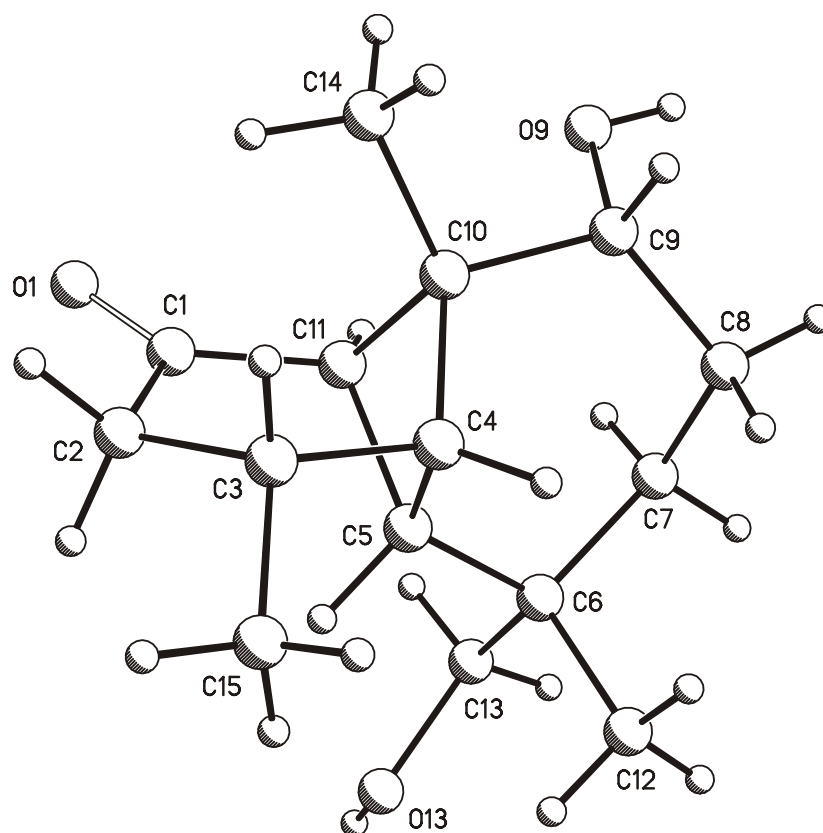
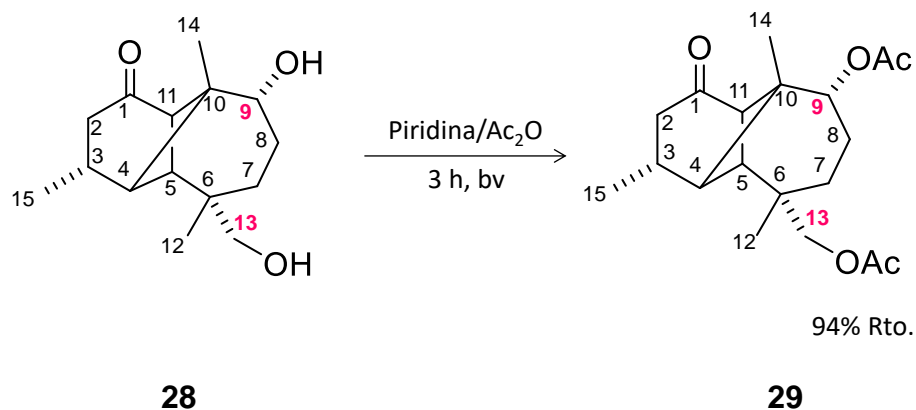


Figura 7c. Cristales (inferior) y estructura de rayos X (superior) del diol **28**.

5.4. Obtención del diacetato **29**

La acetilación del diol **28** con Ac_2O y piridina en baño de vapor durante 3 h, produce el diacetato **29** (94%) (**Esquema 16**) como un aceite incoloro, que fue caracterizado mediante su espectroscopía de RMN en 1D y 2D.

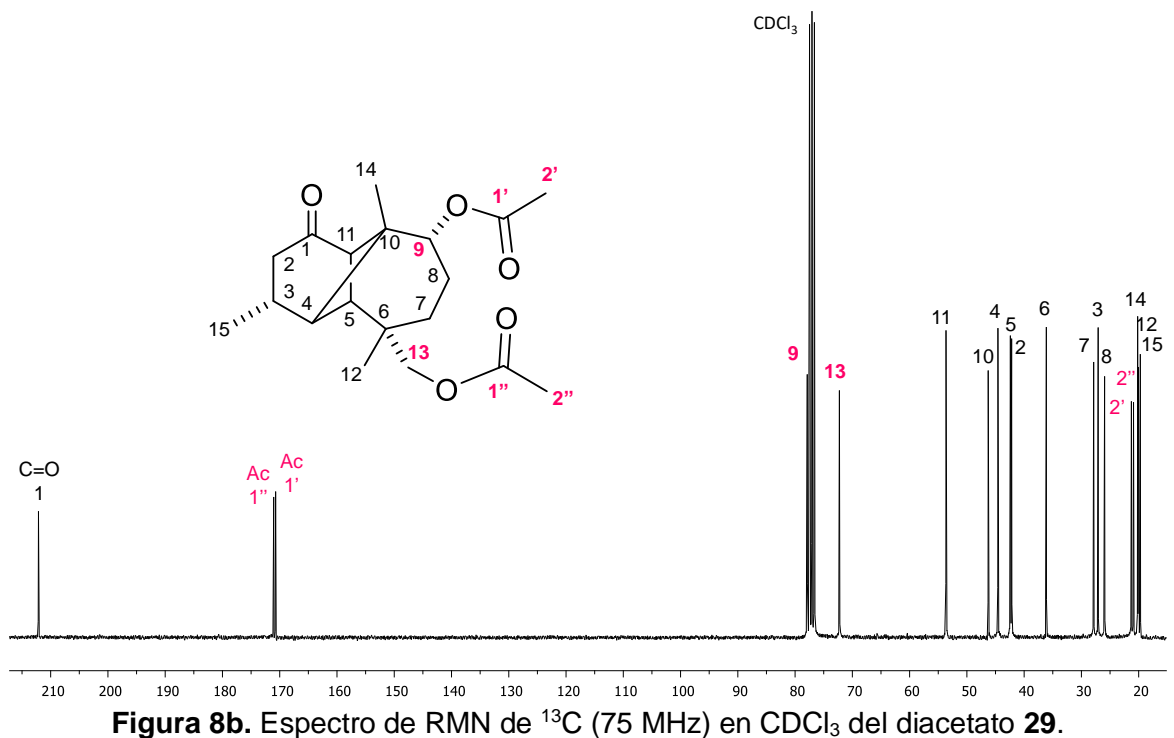
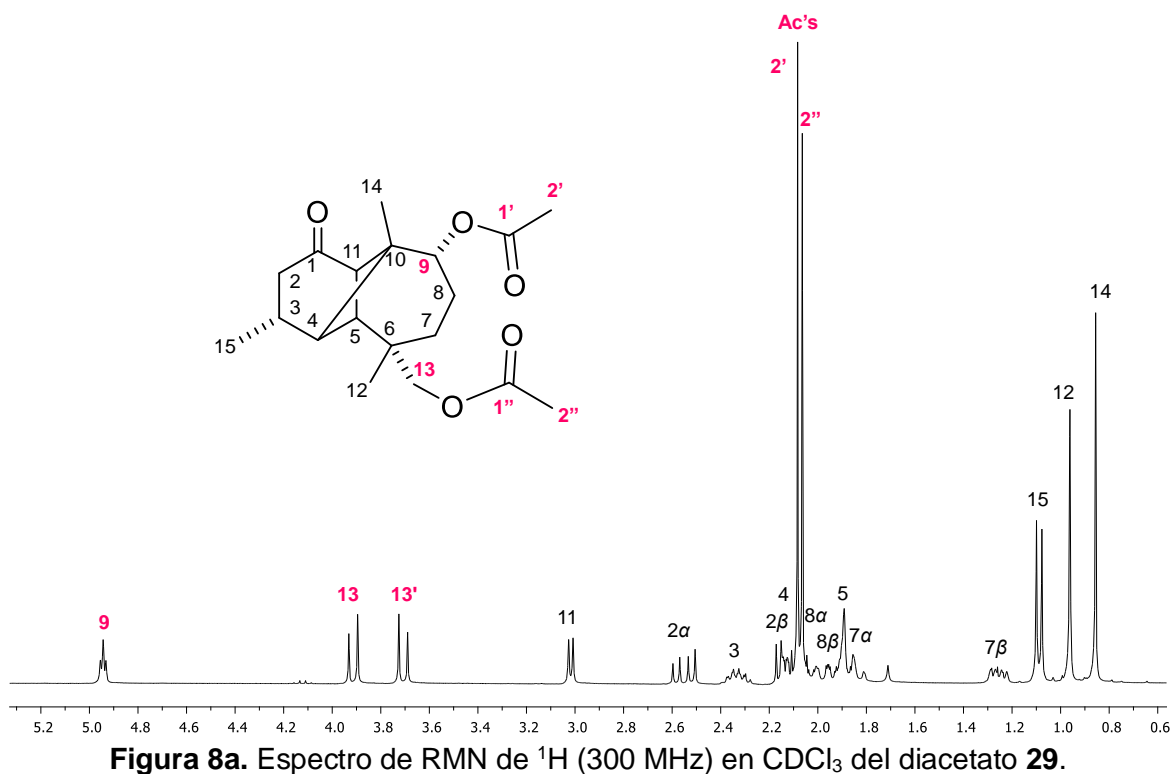


Esquema 16. Acetilación de **28** para generar el diacetato **29**.

Su espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (**Figura 8a**) muestra dos señales características de los grupos acetilo en δ 2.08 y 2.07. Los hidrógenos base de acetato se observan desplazados a campo bajo en δ 4.94 para H-9, y en 3.91 y 3.71 para H-13a y H-13b cuyo sistema de acoplamiento AB se restituye, observándose como dos señales dobles, a diferencia del diol **28** en el que se observan como una señal única simple.

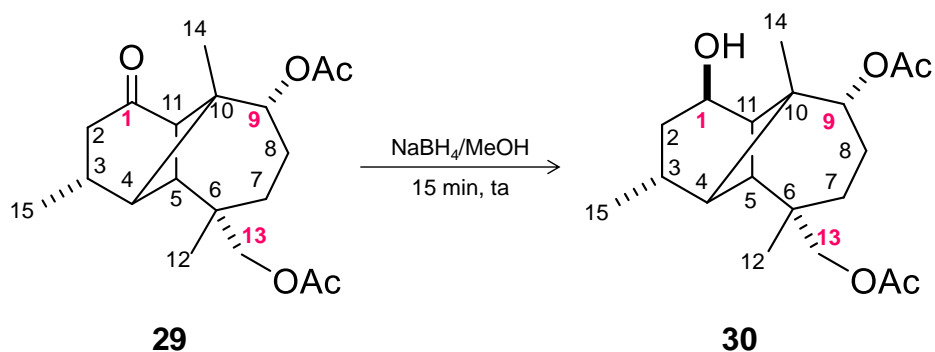
En su espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (**Figura 8b**) se observan diecinueve señales: cinco carbonos cuaternarios, cinco carbonos metínicos, cuatro metilenos y cinco metilos, de acuerdo con los datos obtenidos en su experimento DEPT.

Los experimentos de RMN en dos dimensiones COSY, NOESY y HETCOR proporcionaron acoplamientos y correlaciones importantes para poder asignar todas las señales de los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C .



5.5. Obtención del diacetato alcohol **30**

Con la finalidad de generar un grupo funcional en C-1 con más facilidad de coordinarse con el ácido de Lewis se redujo el diacetato **29** con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ a temperatura ambiente durante 15 minutos, generando selectivamente el 1β -ol **30** (95%) (**Esquema 17**) como un aceite incoloro. Este derivado permite dirigir la reactividad hacia el ciclo de seis miembros al tratarse en medio ácido, de manera análoga a la obtención del jiquilpano reportado.²⁵ El producto se caracterizó mediante sus espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C 1D y 2D.



Esquema 17. Reducción de **29** para obtener el alcohol **30**.

En su espectro de RMN de ^1H (**Figura 9a**) aparece una señal múltiple centrada en $\delta 4.27$ correspondiente al H-1 base del alcohol beta, producto de la reducción del carbonilo.

Su espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (**Figura 9b**) muestra veinte señales: dos en $\delta 171.2$ y 170.9 correspondientes a los carbonilos de los grupos acetato y tres señales de carbono base de oxígeno en $\delta 79.7$ (C-9, base de AcO), 73.6 (C-1, base de OH) y 72.1 (C-13, base de AcO).

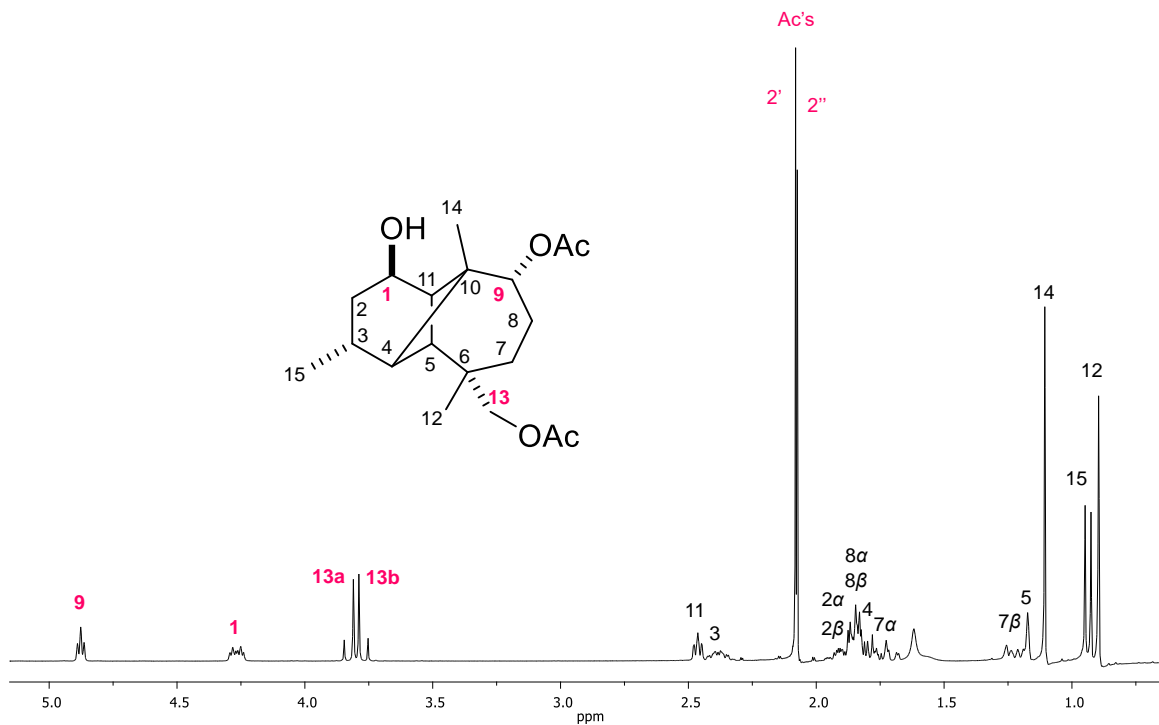


Figura 9a. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) en CDCl₃ del diacetato alcohol 30.

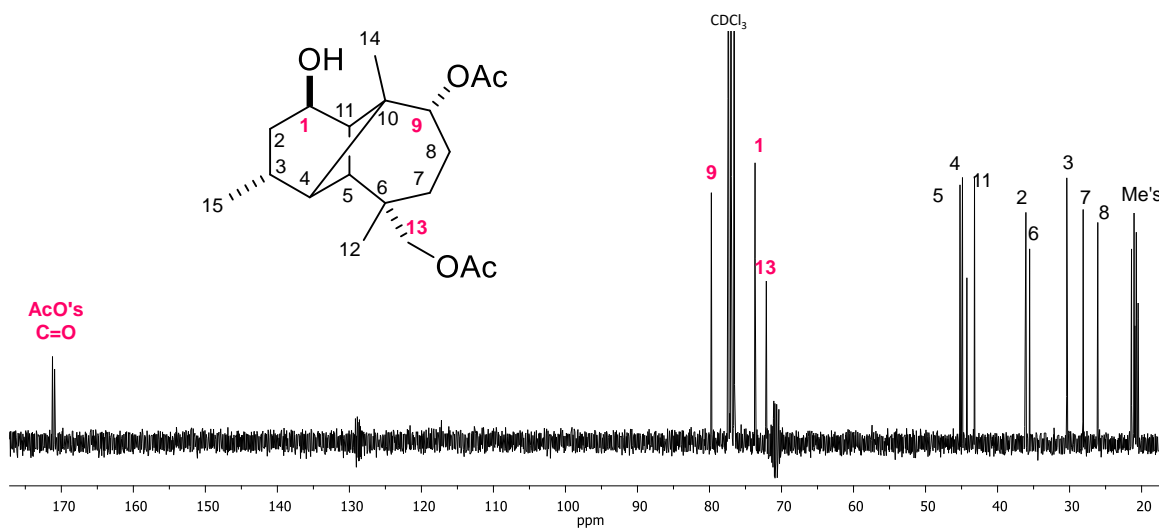
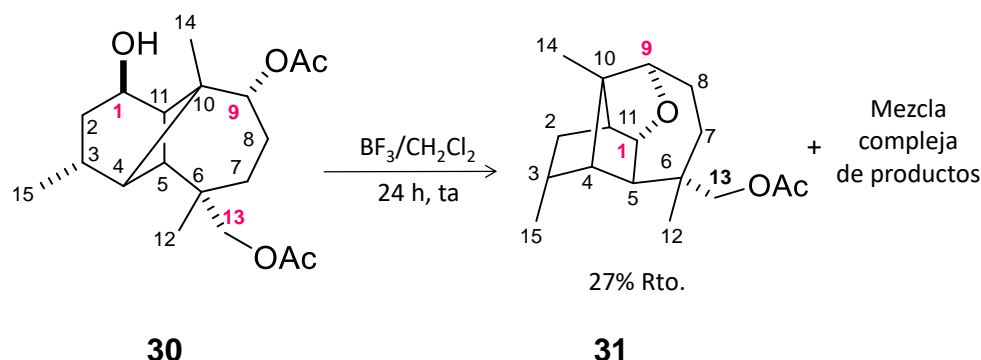


Figura 9b. Espectro de RMN ¹³C en CDCl₃ a 75 MHz del diacetato alcohol 30.

5.6. Tratamiento del diacetato alcohol **30** con $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$



Esquema 18. Reordenamiento del alcohol **30** para generar **31**.

El tratamiento del diacetato **30** con $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$ durante 24 h a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 genera el epoxijquilpano **31** junto con una mezcla compleja de productos (**Esquema 18**). El seguimiento por cromatografía en capa fina del crudo de reacción mostró una gran similitud en los R_f de los productos y en su espectro de RMN de ^1H se observan varias señales de hidrógenos base de oxígeno, predominando las señales características de los protones base del puente etéreo entre C-1 y C-9 del epoxijquilpano **31**. La separación cromatográfica de crudo de reacción proporcionó el epoxijquilpano **31** en un 27% en las fracciones eluidas con hexanos-AcOEt 19:1 como un aceite incoloro. Este producto de reordenamiento se caracterizó mediante sus espectros de RMN, por analogía con lo reportado en la literatura.^{25,26}

Su espectro RMN de ^1H (**Figura 10a**) muestra dos señales dobles en δ 4.21 y 4.09 correspondientes a H-13a y H-13b; dos señales dd en δ 3.94 y 3.90 correspondientes a H-9 y H-1, respectivamente, bases del epóxido; una señal simple intensa en δ 2.07 correspondiente al metilo del grupo acetilo. Hay un corrimiento de las señales de H-2 α y H-2 β hacia campo alto, anteriormente protones alfa al hidroxilo del alcohol **30**.

En su espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 10b**) se observan diecisiete señales: el carbonilo del grupo acetato aparece en δ 171.2, los carbonos base de oxígeno C-9 y C-1 en δ 82.5 y 80.8, respectivamente, y el C-13 base de acetato en δ 72.0.

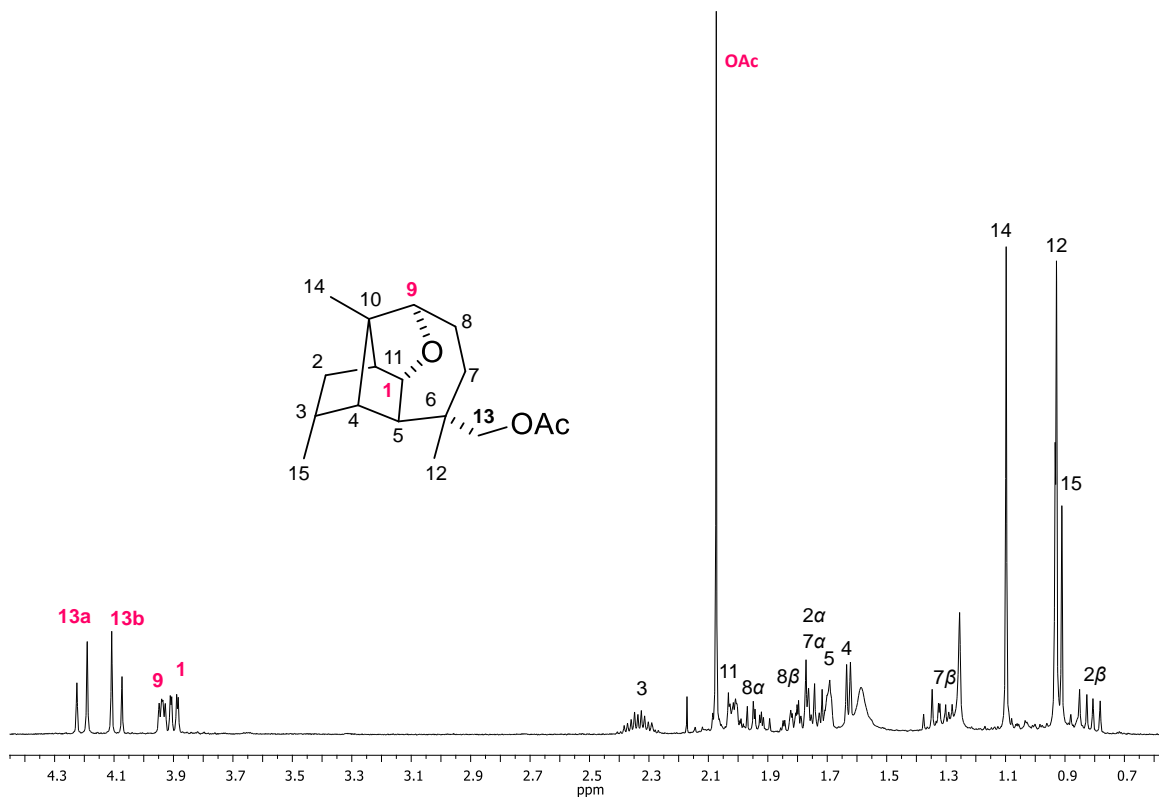


Figura 10a. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del epoxijiquilpano **31**.

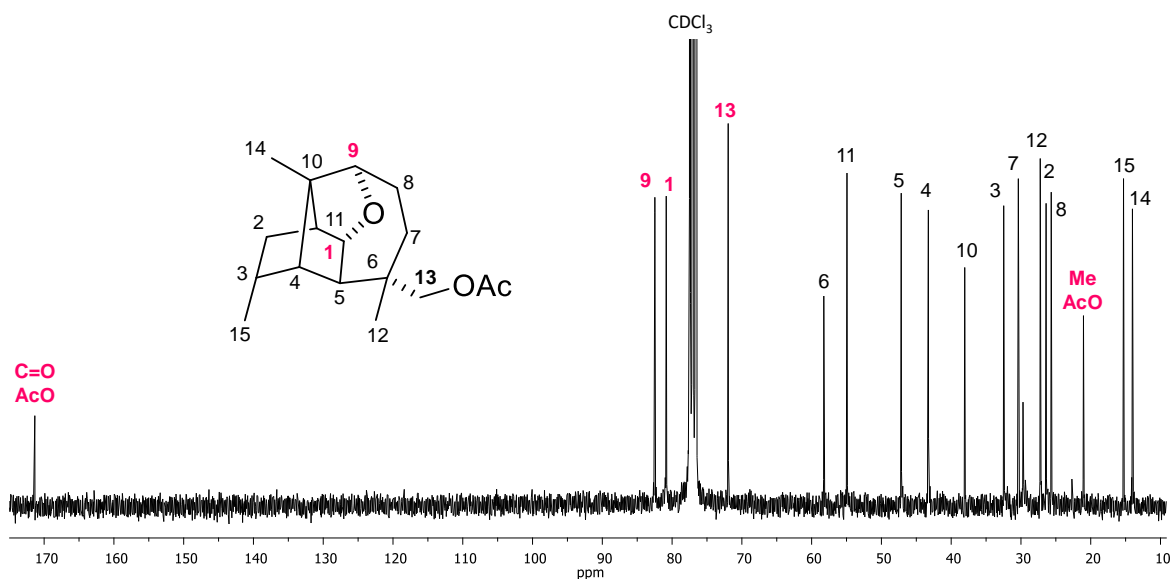
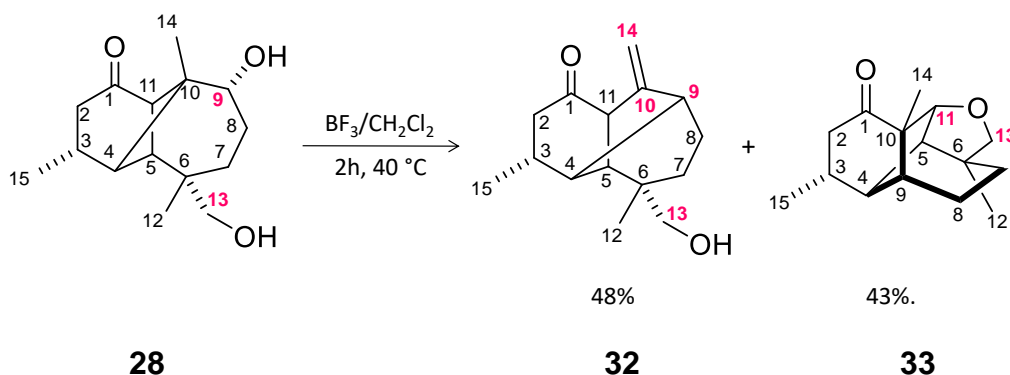


Figura 10b. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del epoxijiquilpano **31**.

5.7. Tratamiento del diol **28** con Et₂O–BF₃



Esquema 19. Reordenamiento del diol **28** para generar **32** y **33**.

El diol **28** en presencia de Et₂O–BF₃ a 40°C en CH₂Cl₂ durante 2 h genera dos productos de reordenamiento caracterizados como el morelieno **32** y el compuesto **33** (**Esquema 19**). El crudo de reacción se separó por cromatografía en columna empleando mezclas de hexanos–AcOEt en polaridad creciente. De las primeras fracciones eluidas con polaridad 19:1 se obtuvo **32** (48%) como aceite incoloro, seguido del compuesto **33** (43%) como prismas blancos con p.f. 112–114 °C.

El espectro de RMN de ¹H del morelieno **32** (**Figura 11a**) muestra las dos señales simples características del doble enlace exocíclico en δ 5.05 y 4.99, dos señales dobles del metileno C-13 base de OH aparecen en δ 3.45 y 3.28 y una señal doble del H-9 alílico aparece en δ 2.62. El resto de las señales son características de este tipo de esqueleto, de acuerdo con lo reportado.¹⁸

Su espectro de RMN de ¹³C (**Figura 11b**) muestra quince señales: el carbonilo C-1 en δ 210.6, los carbonos sp² C-10 y C-14 del doble enlace exocíclico en δ 150.7 y 107.9, respectivamente, el C-13 base de OH en δ 70.6 y el C-11 y C-9 alílicos en δ 59.2 y 47.9, respectivamente.

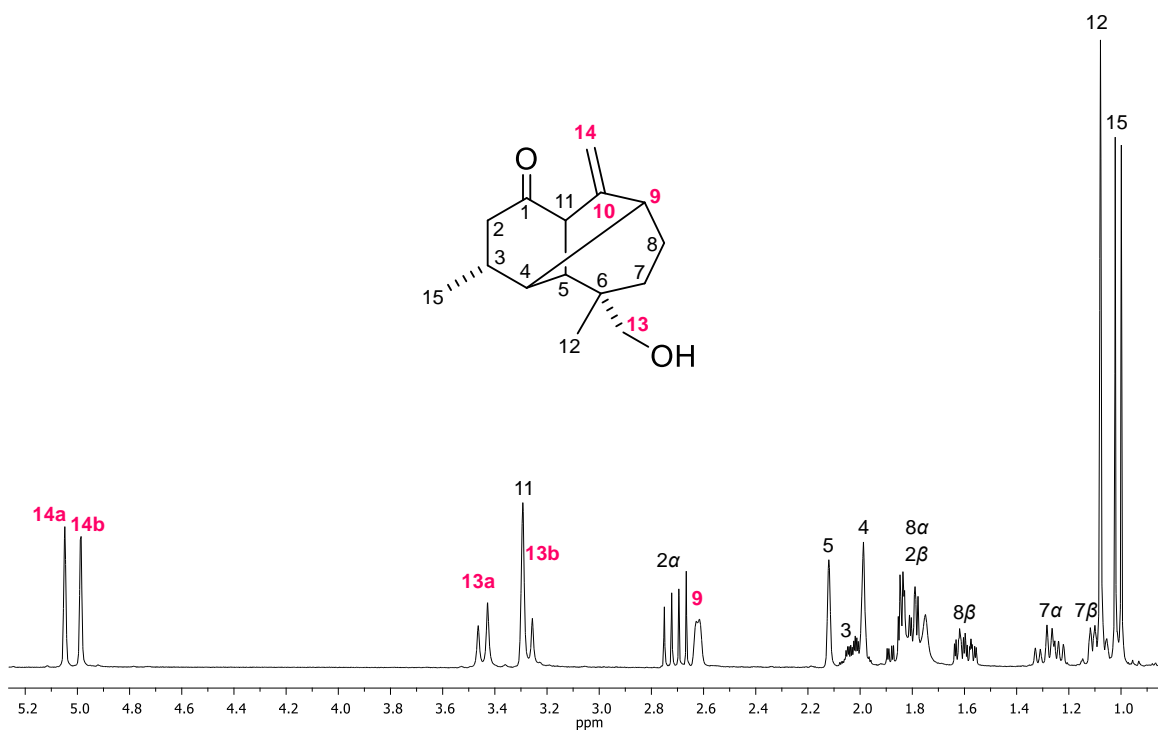


Figura 11a. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del morelieno **32**.

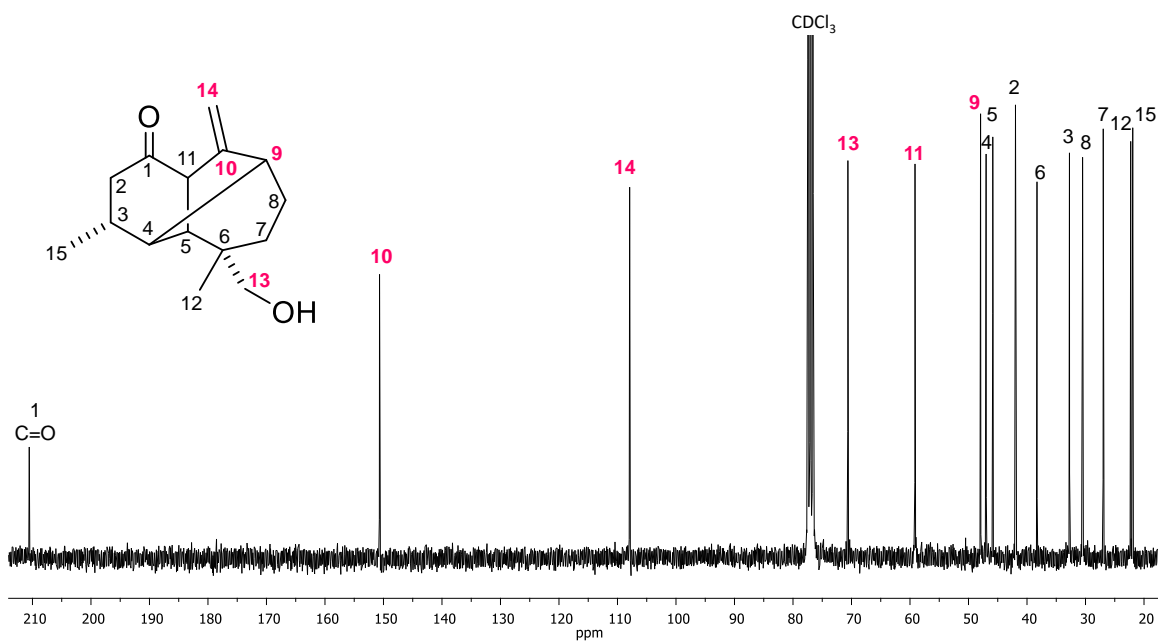


Figura 11b. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del morelieno **32**.

El compuesto **33** se caracterizó en base a su espectroscopía de RMN en 1D y 2D e infrarrojo (**Figura A2**, Anexo), y su estructura se confirmó mediante su análisis por difracción de rayos X. La propuesta estructural contiene un puente etéreo entre C-11 y C-13.

En su espectro de RMN de ^1H (**Figura 11c**) se observan señales de hidrógenos base de oxígeno en δ 4.04 (d, H-11), 3.71 (d, H-13a) y 3.51 (dd, H-13b) que soportan el puente etéreo, cinco protones metínicos no funcionalizados en δ 2.42 (d, H-5), 2.10 (br s, H-4), 1.94 (m, H-3) y 1.77 (d, H-9), dos metilos terciarios en δ 1.12 (s, H-14) y 1.08 (s, H-12), y un metilo secundario en δ 1.00 (d, H-15).

El espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 11d**) mostró quince señales: un carbonilo de cetona en δ 213.0 (C-1), un carbono secundario y uno terciario bases de oxígeno en δ 85.9 (C-11) y 81.3 (C-13), típicas de un puente etéreo.

Algunos experimentos bidimensionales fueron útiles para la caracterización de este compuesto. El espectro HMBC (**Figura 11e**) muestra la correlación del protón H-13a y el C-11, lo que confirma el puente etéreo entre C-13–O–C-11. La búsqueda en la literatura y las evidencias de análisis de este compuesto revelan que esta molécula posee un esqueleto hidrocarbonado nuevo, que se denominó como *neomoreliano*. La recristalización de **33** en hexanos–AcOEt proporcionó cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X. Su estructura de rayos X (**Figura 11f**) confirma que la molécula posee un esqueleto carbocíclico nuevo y los parámetros Flack y Hooft confirman la configuración absoluta de esta estructura.

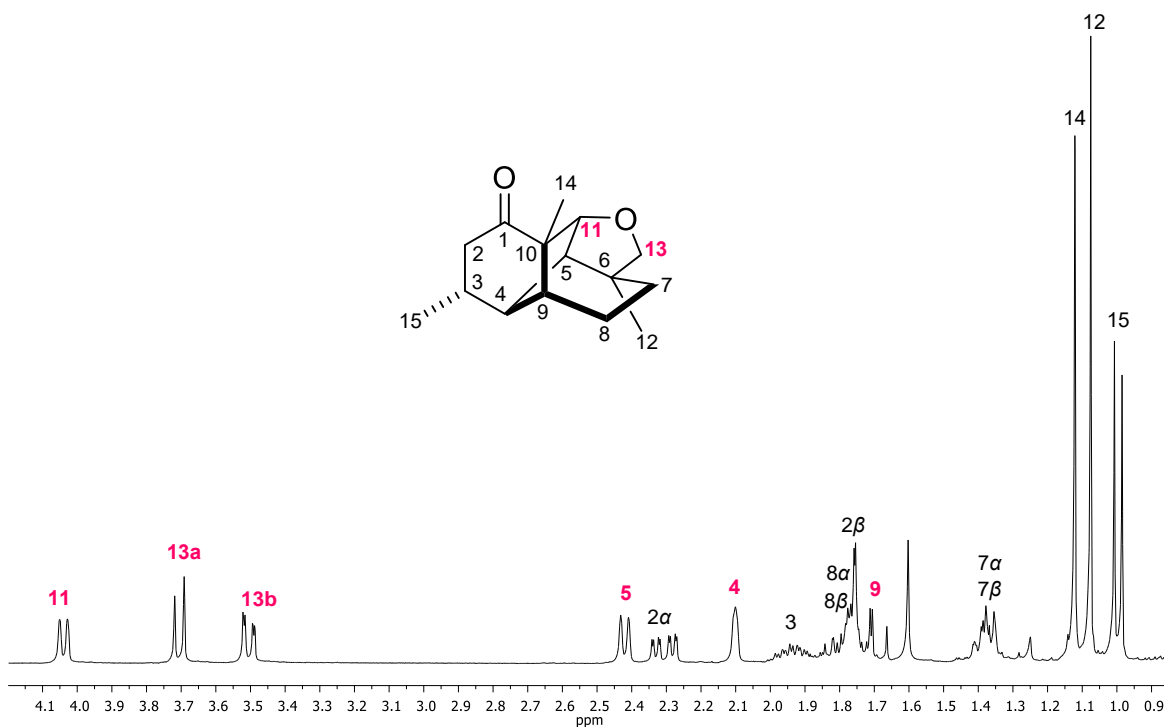


Figura 11c. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) en CDCl₃ del neomoreliano 33.

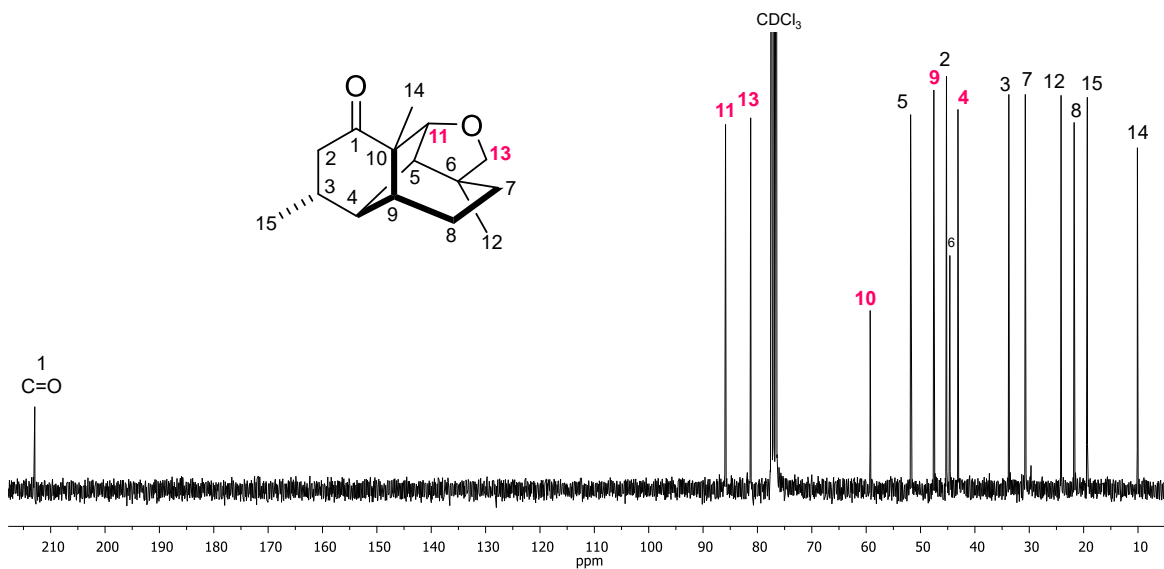


Figura 11d. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) en CDCl₃ del neomoreliano 33.

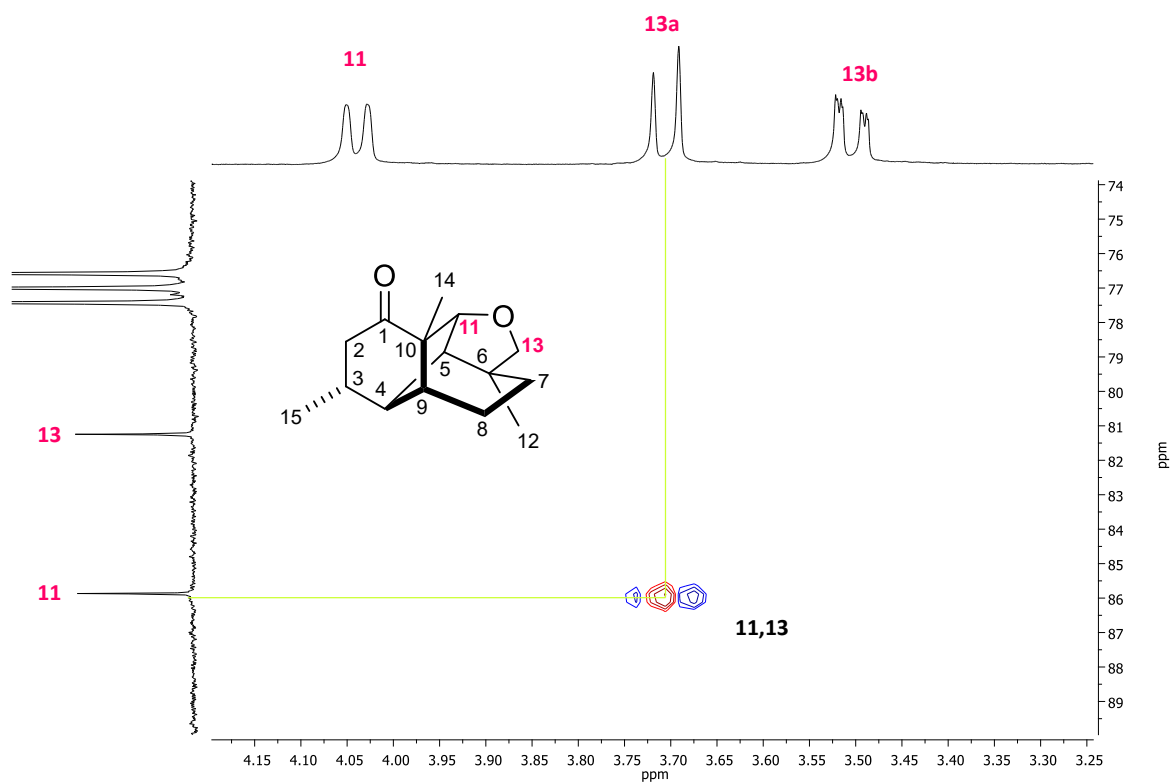


Figura 11e. Experimento HMBC del neomoreliano 33.

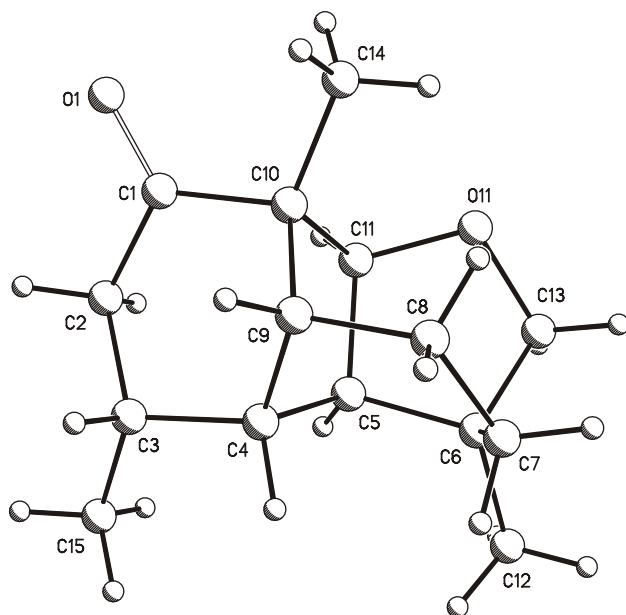
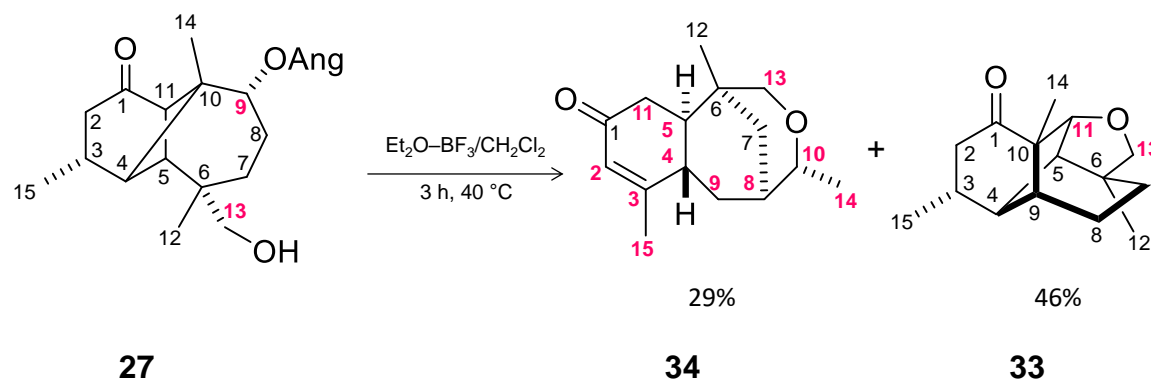


Figura 11f. Estructura de rayos X del neomoreliano 33.

5.8. Tratamiento del alcohol angelato **27** con $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$



Esquema 20. Reordenamiento del alcohol **27** para generar **34** y **33**.

Ya que el alcohol angelato **27** tiene un OH en C-13, lo que activa esta posición, se trató en las mismas condiciones de reacción que el diol **28** con $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$ en CH_2Cl_2 a 40°C por 3 h, generando dos productos. Se identificó la formación del compuesto **33**, anteriormente descrito, y otro producto de reordenamiento caracterizado como **34** (**Esquema 20**). El crudo de reacción obtenido se separó mediante columna cromatográfica empleando con mezclas de hexanos–AcOEt en polaridad creciente. De las primeras fracciones eluidas con polaridad 19:1 se obtuvo el compuesto **33** (46%), seguido de un sólido cristalino con p.f. $56\text{--}57^\circ\text{C}$ correspondiente a la enona **34** (29%). Este compuesto se caracterizó mediante su espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C en 1D y 2D, IR y UV. La recrystalización de **34** en hexanos–AcOEt proporcionó cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X (**Figura 12e**), confirmando la propuesta estructural.

Su espectro de RMN de ^1H (**Figura 12a**) reveló señales para un protón vinílico en δ 5.84 (dq, H-2), un protón metínico y dos protones metilénicos en δ 4.05 (q, H-10), 3.58 (dd, H-13a) y 3.41 (dd, H-13b) que soportan el átomo de oxígeno del puente etéreo. Además, mostró un metileno alfa al grupo carbonilo en δ 2.52 (dd, H-11 α) y 2.24 (dd, H-11 β), un metilo vinílico en δ 1.94 (t, H-15), un doblete para un metilo secundario en δ 1.29 (H-14) y un metilo terciario en δ 0.73 (s, H-12).

El espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 12b**) y el experimento DEPT mostraron las señales típicas de una cetona α,β -insaturada en δ 200.0 (C-1), 167.4 (C-3) y 126.3 (C-2), así como un carbono oxigenado terciario y uno secundario característicos de una función éter en δ 73.6 (C-10) y 66.1 (C-13). El experimento COSY (**Figura 12c**) mostró que H-4 en δ 3.49 ($J_{trans} = 10.9$ Hz) está acoplado con H-5 en δ 1.67. Por otro lado, el experimento HMBC (**Figura 12d**) mostró una correlación de H-13a en δ 3.58 con C-10 en δ 73.6 confirmando la localización del puente etéreo entre C-10 y C-13, mientras que la correlación de C-7 en δ 36.1 y H-10 en δ 4.05 confirma la formación del enlace C-10–C-8. Su espectro de UV (**Figura A4**, Anexo) confirmó la presencia del sistema conjugado de la enona con una banda de absorción en 240 nm, mientras que en su espectro de IR (**Figura A3**, Anexo) no se observan bandas de absorción típicas de alcoholes, lo que confirma la formación de un puente etéreo. Con base en estas evidencias de análisis se determinó que el compuesto **34** posee un esqueleto carbocíclico nuevo del que no existen reportes en la literatura, lo cual pudo confirmarse mediante su análisis por difracción de rayos X (**Figura 12e**) y los parámetros de Flack y Hooft confirmaron su configuración absoluta. Este nuevo esqueleto se nombró como *neojiquilpano*.

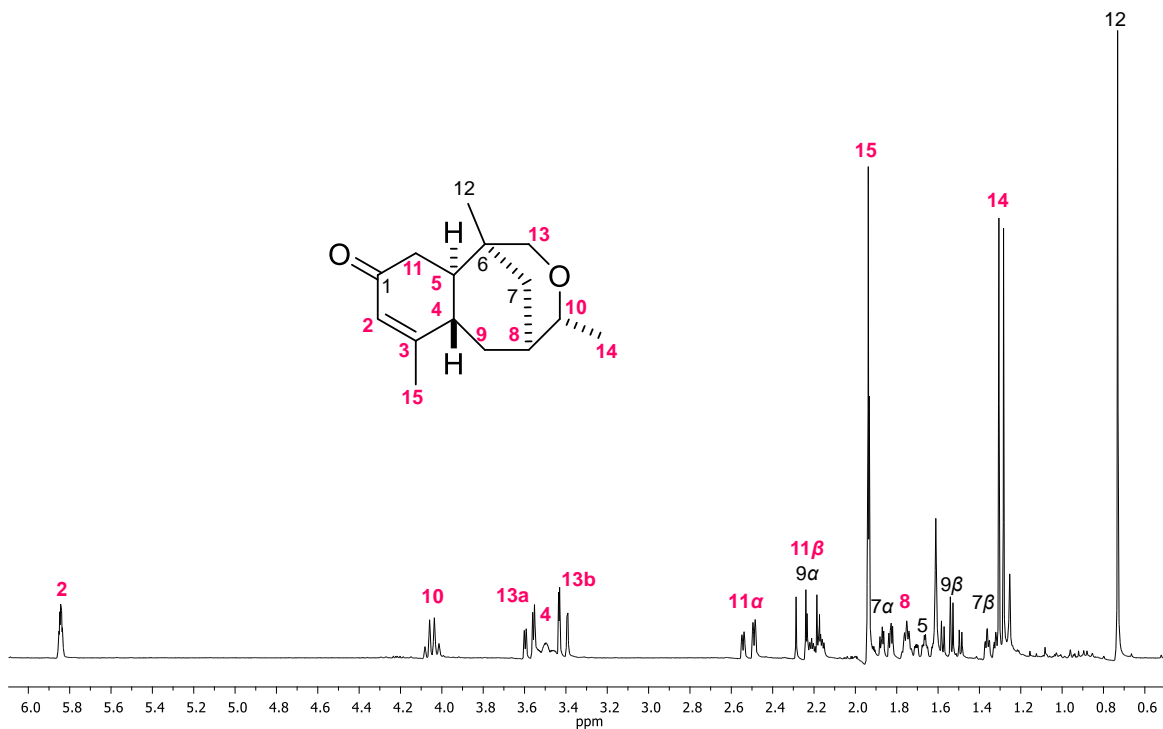


Figura 12a. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) en CDCl₃ del neojiquilpano 34.

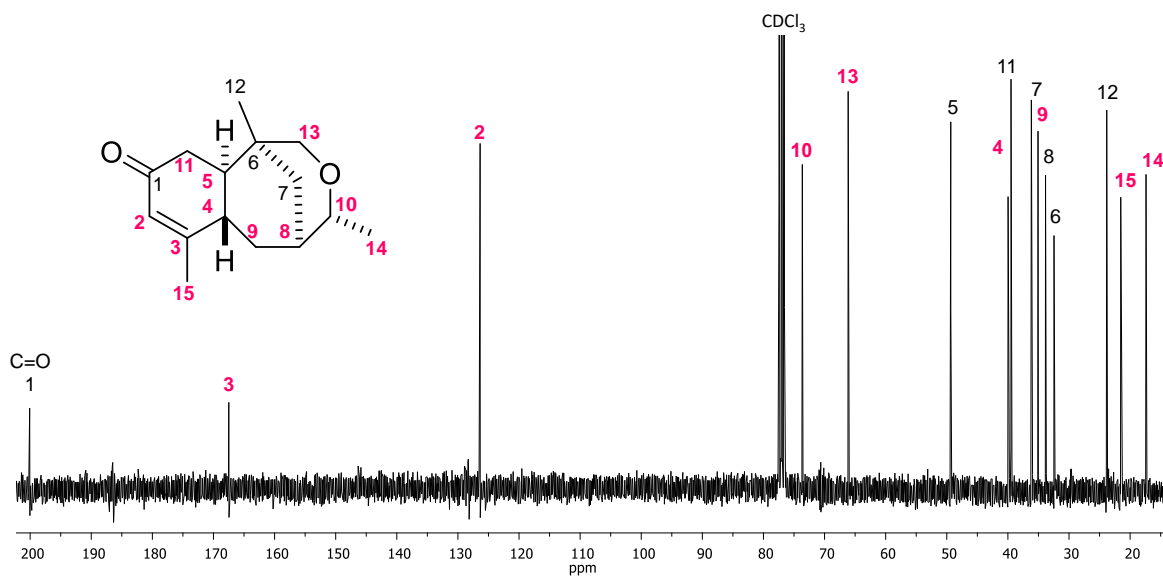


Figura 12b. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) en CDCl₃ del neojiquilpano 34.

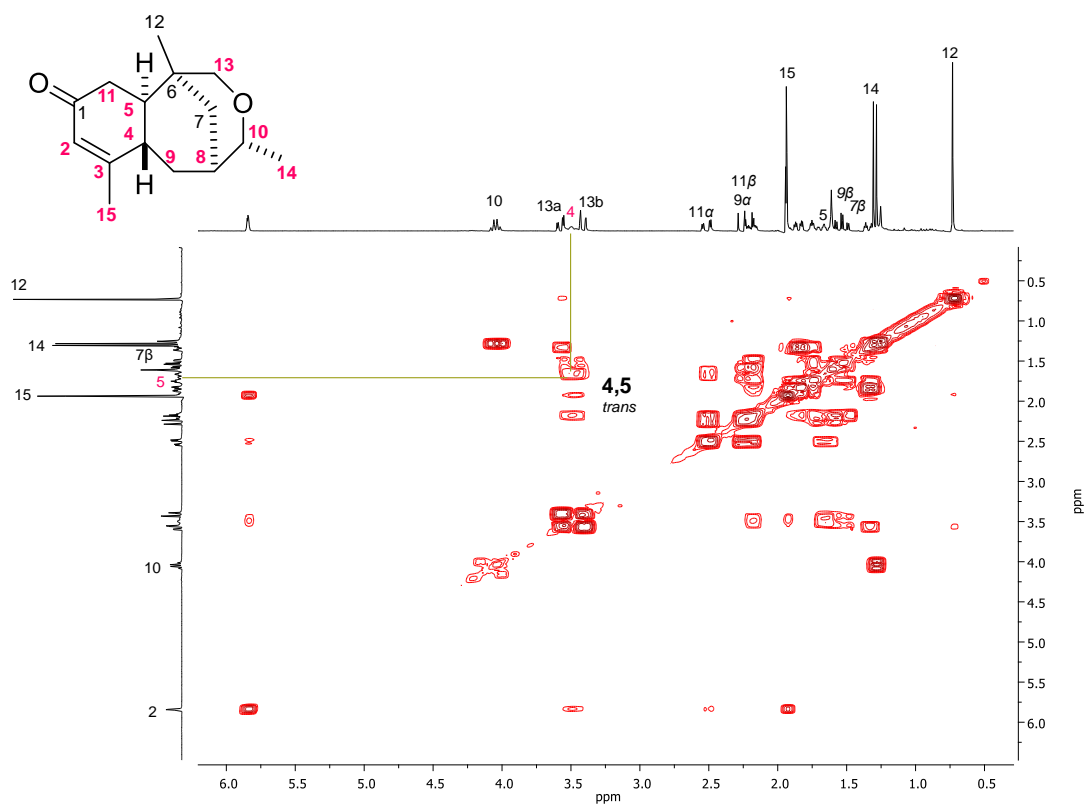


Figura 12c. Experimento COSY del neojiquilpano 34.

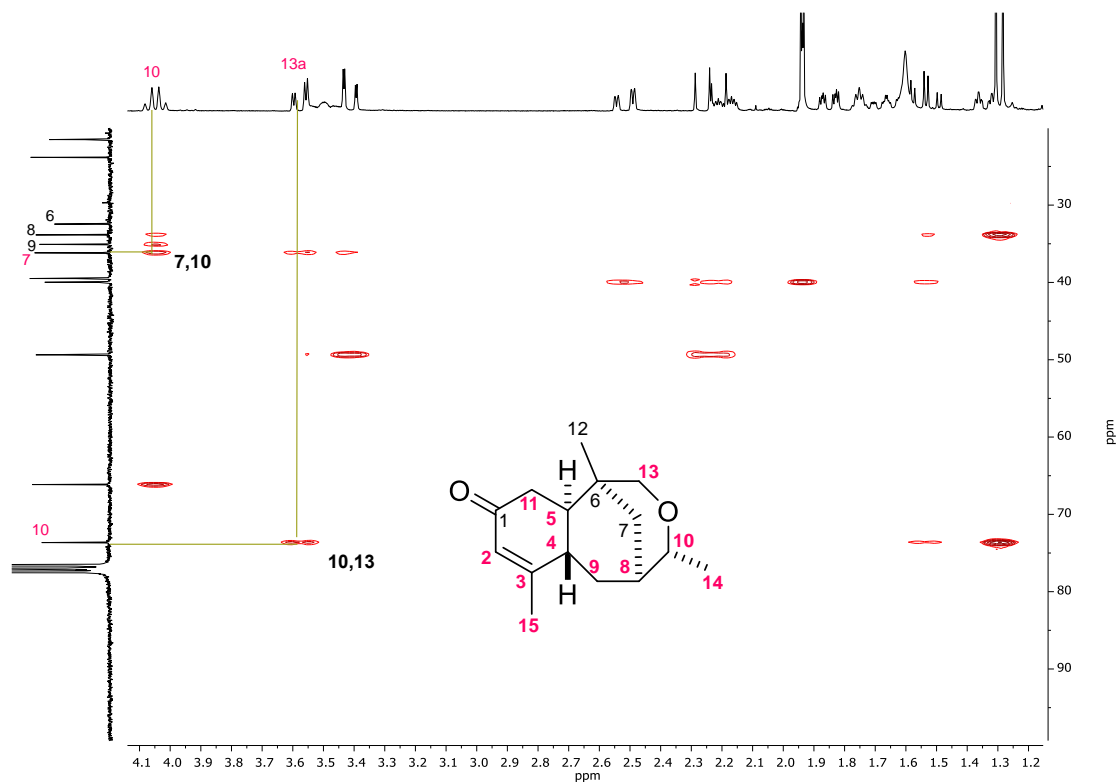


Figura 12d. Experimento HMBC del neojiquilpano 34.

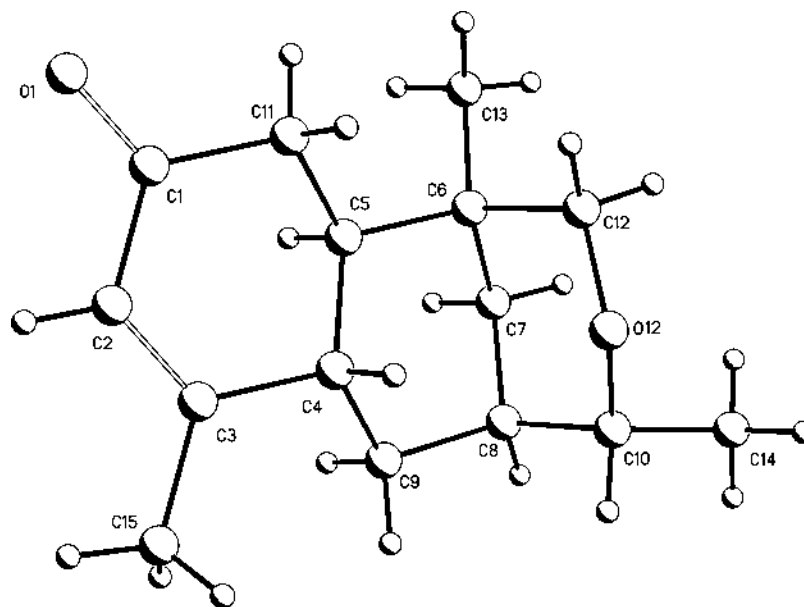
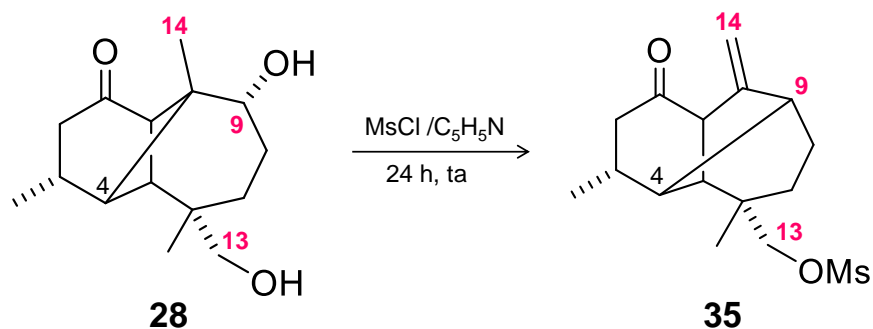


Figura 12e. Estructura de rayos X del neojiquilpano **34**.

5.9. Obtención del mesilato de morelieno **35**

En un intento por mesilar el diol **28** con MsCl y piridina a 0 °C durante 24 h se obtuvo un producto de reordenamiento, caracterizado como el morelieno **35** (**Esquema 21**). Este compuesto se obtuvo como prismas blancos con p.f. 92–93 °C y su estructura se determinó mediante sus espectros de RMN de ¹H y de ¹³C y se confirmó mediante su análisis por difracción de rayos X (**Figura 13c**).



Esquema 21. Obtención del morelieno **35** a partir del diol **28**.

Su espectro de RMN de ^1H (**Figura 13a**) muestra señales características de un metileno exocíclico en δ 5.08 (br s, H-14) y 5.02 (q, $J = 1.0$ Hz) para H-14b acoplado con H-11 en δ 3.25 (m), H-9 en δ 2.65 (m) y H-5 en δ 5.08 (br s). El grupo mesitato se observa en δ 3.02 y los dos protones del metileno C-13 en δ 3.96 (d, $J = 9.6$ Hz, H-13a) y 3.90 (d, $J = 9.6$ Hz, H-13b), mientras el resto de las señales son similares al morelieno **32**.

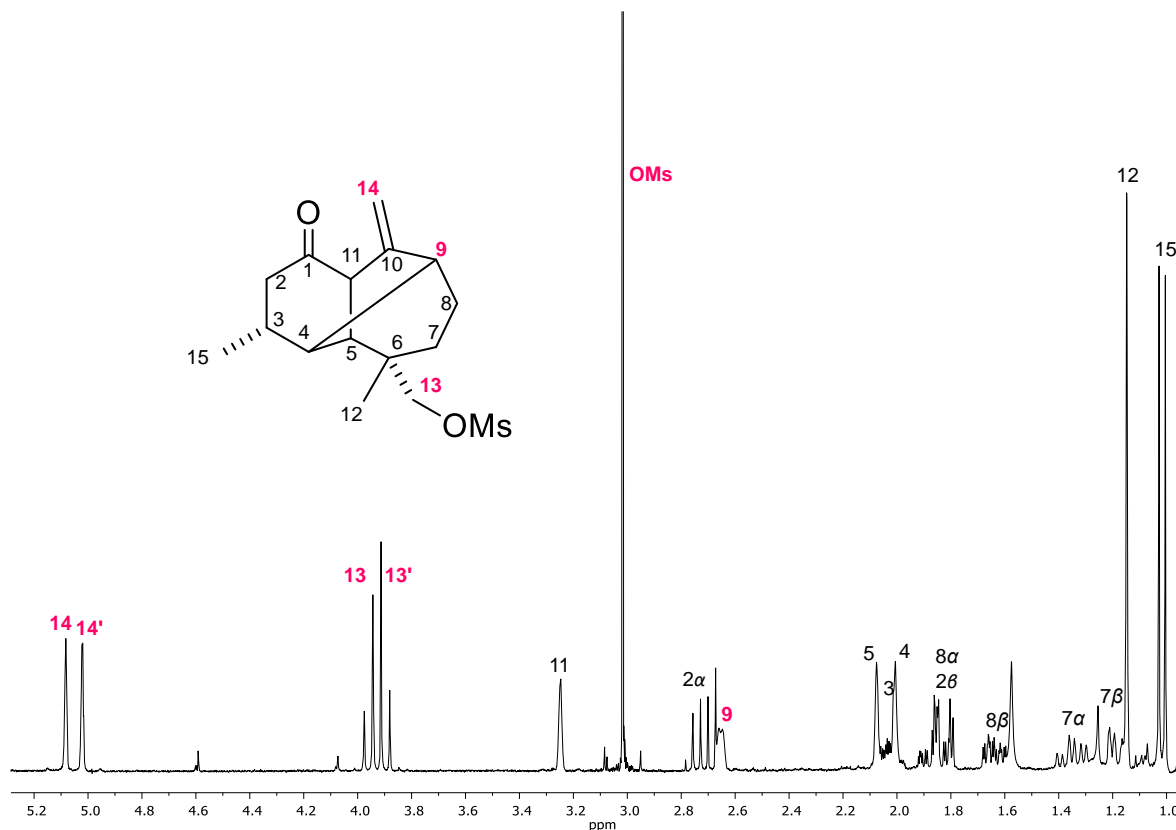


Figura 13a. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del mesitato de morelieno **35**.

En su espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 10b**) se observan 15 señales similares a las de **32**. Aparecen dos carbonos sp^2 en δ 149.7 (C-10) y 108.5 (C-14) del doble enlace exocíclico, un carbono metilénico base de mesitato en δ 76.6 (C-13) y el metilo del mesitato en δ 37.2.

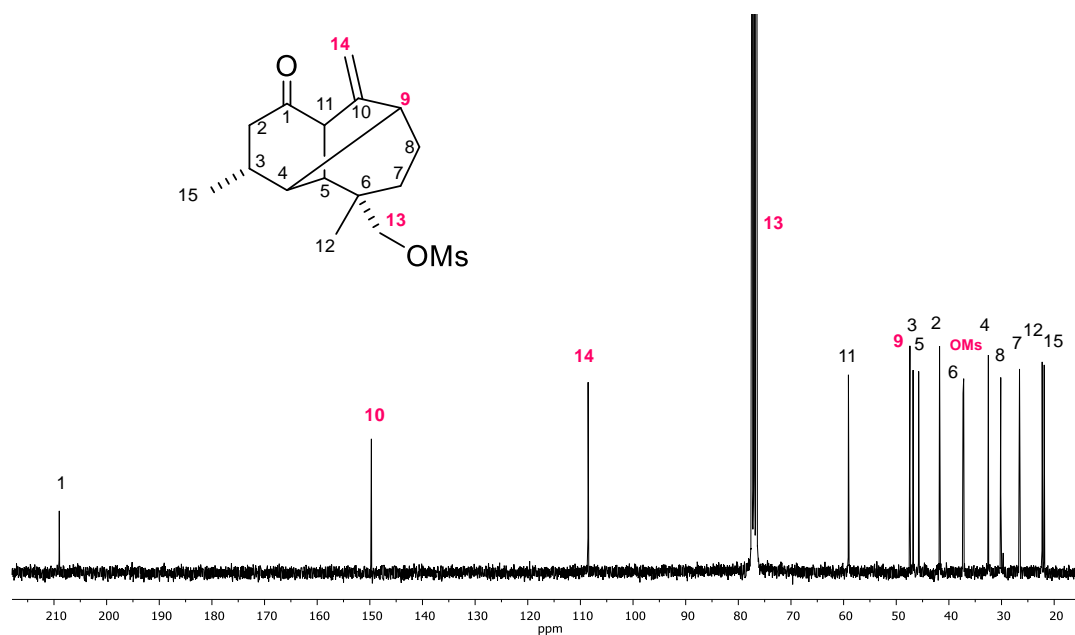


Figura 13b. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del mesitato de morelieno 35.

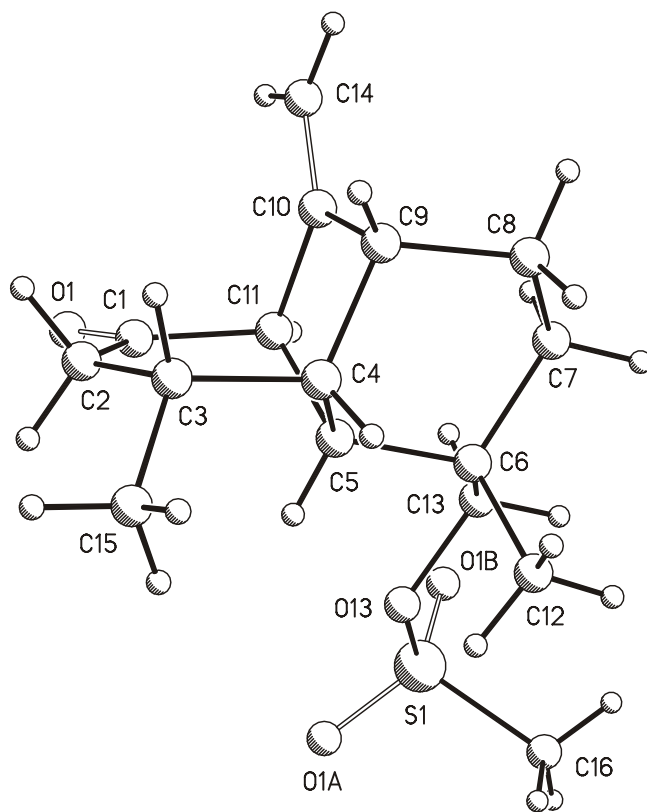
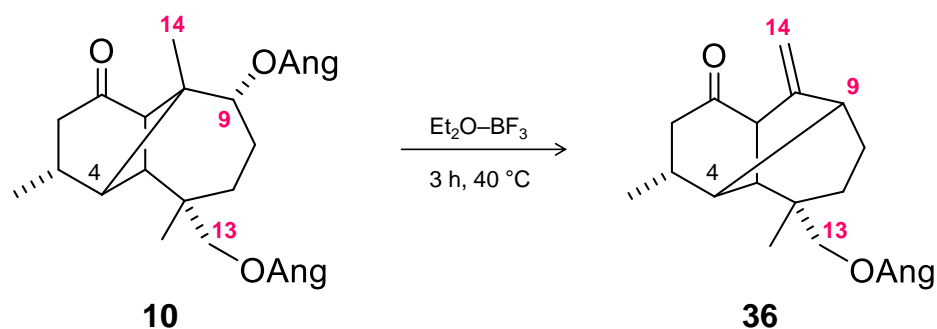


Figura 13c. Estructura de rayos X del mesitato de morelieno 35.

5.10. Obtención del angelato de morelieno **36**

Cuando el diangelato **10** se trata con $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$ durante 3 h a $40\text{ }^\circ\text{C}$ se genera un producto reordenado con esqueleto de morelieno (**Esquema 22**), correspondiente a **36**, en el que el angelato en C-9 es desplazado por la migración del enlace C-4-C-10 a C-4-C-9. Este experimento permite confirmar la aptitud que tiene el grupo angelato para actuar como un grupo saliente.



Esquema 22. Reordenamiento de **10** para generar el angelato de morelieno **36**.

En su espectro de RMN de ^1H (**Figura 14a**) se observa el patrón de señales característico del esqueleto de morelieno. Se observa la señal de un grupo angelato en δ 6.07 (qq, $J = 7.2, 1.5$ Hz) y un metileno exocíclico en δ 5.06 (s, H-14a) y 5.00 (s, H-14b), mientras el resto de las señales son similares a las de **32** y **35**.

Su espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 14b**) muestra 20 señales, de las cuales la más características son cinco carbonos sp^2 en δ 167.9 (C, C-2' angelato), 150.4 (C, C-10), 138.1 (CH, C-3' angelato) y 108.1 (CH_2 , C-14), así como el metileno C-13 en δ 71.3 y los metilos de los metilos del angelato en δ 20.7 (CH_3 , C-5' Ang) y 15.9 (CH_3 , C-4' Ang).

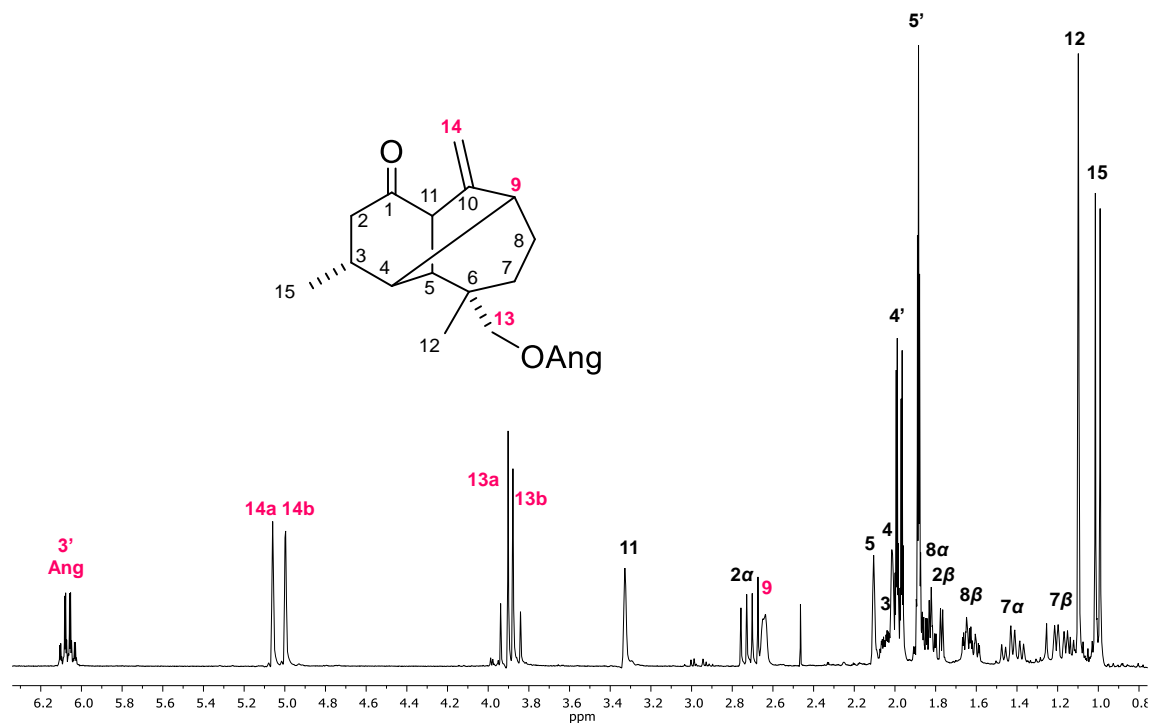


Figura 14a. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) en CDCl_3 del angelato de morelieno **36**.

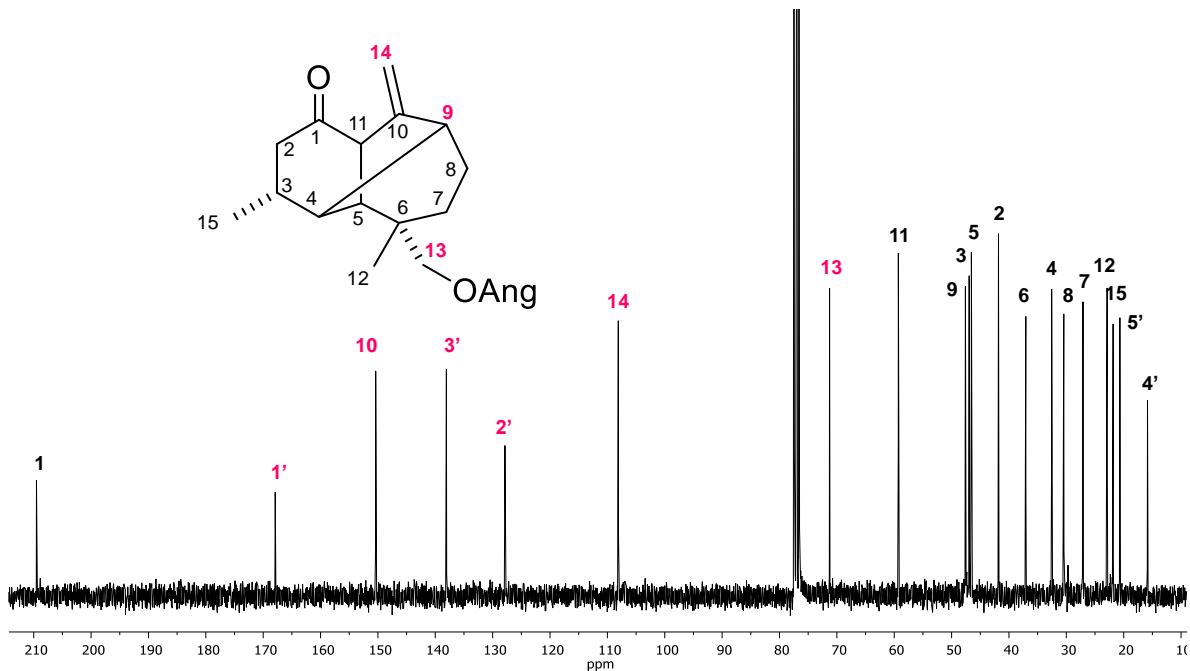
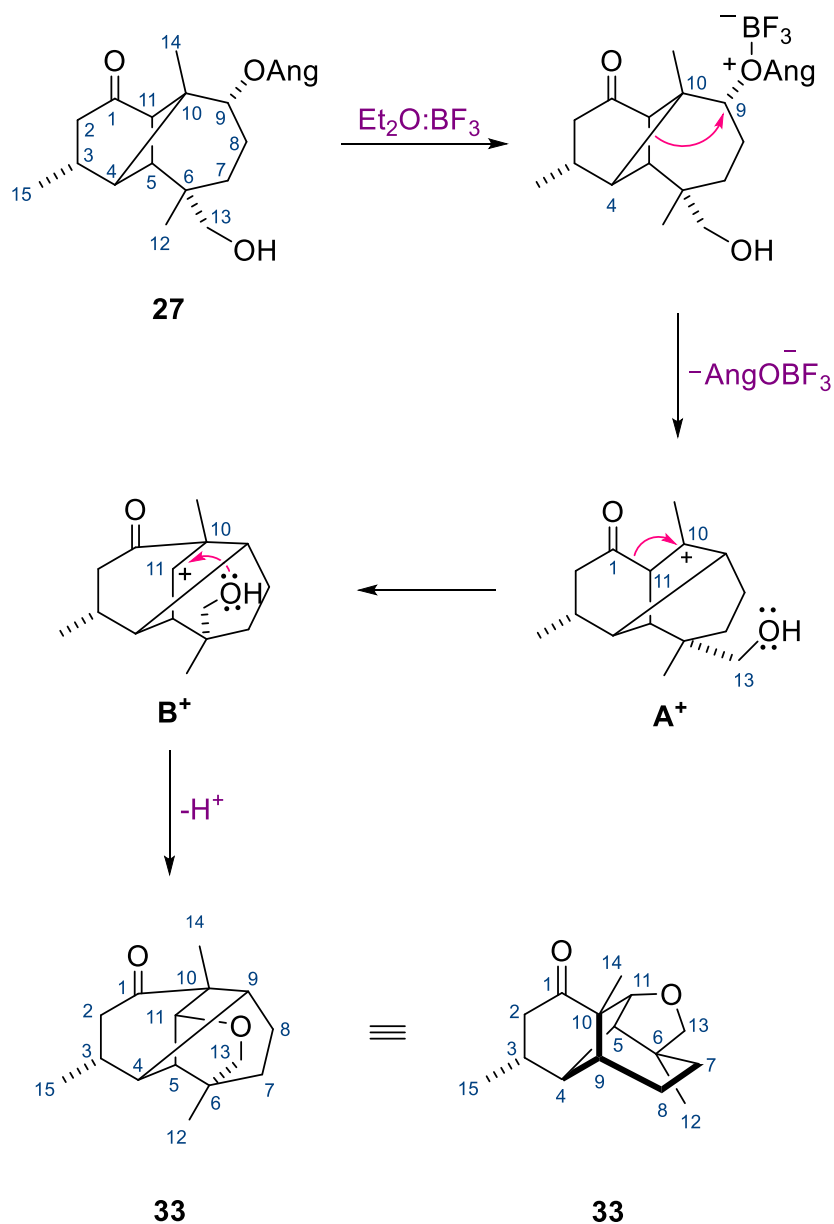


Figura 14b. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 del angelato de morelieno **36**.

5.11. Discusión mecanística para la formación de los compuestos **31**, **33**, **34** y **35**

Los mecanismos de reacción para la formación de los compuestos **33** y **34** se propusieron de acuerdo con los numerosos reportes que existen sobre la transformación de terpenoides^{25,26,40-49} que apoyan la existencia de las migraciones 1,2 de hidruro y las rupturas retro-aldólicas.⁵⁰⁻⁵²

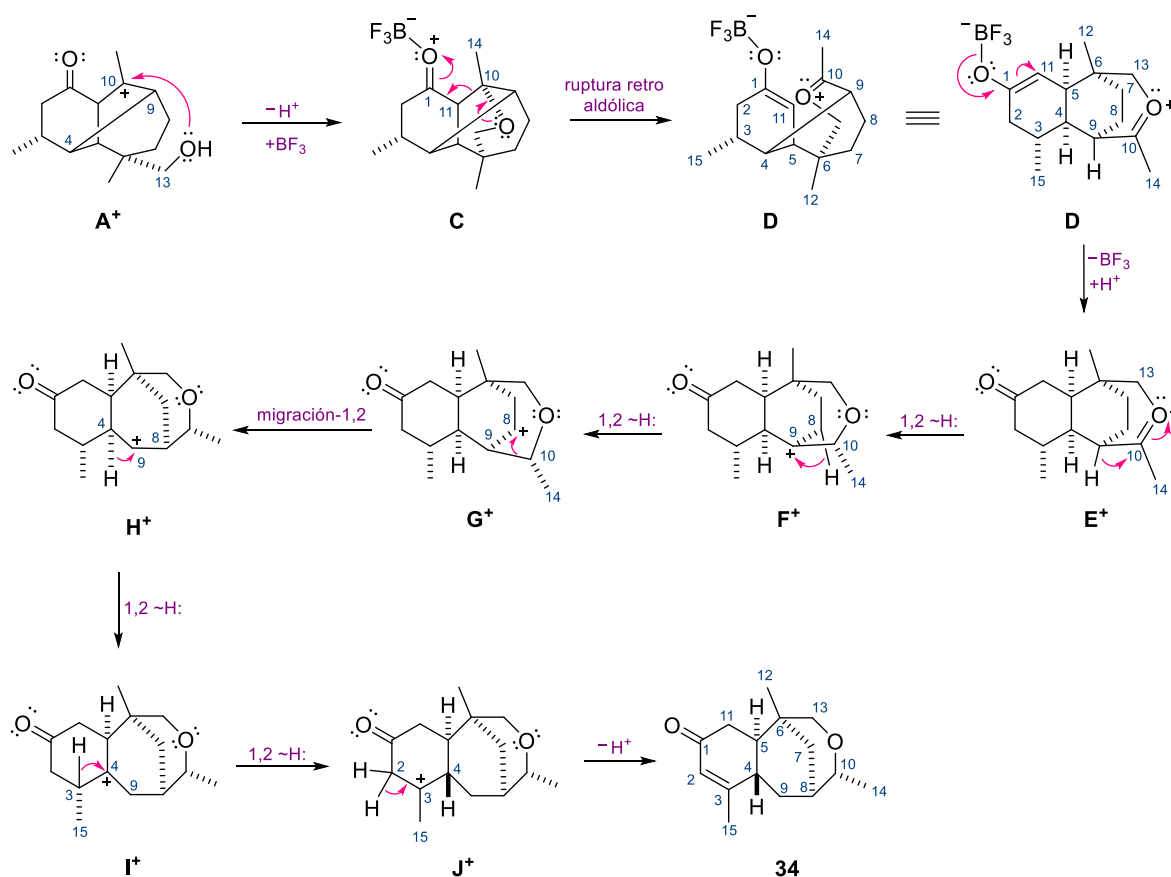
Para la formación del compuesto **33** (**Esquema 23**) la coordinación del ácido de Lewis con el grupo angeloiloxi de C-9 en **27** induce la migración anti-periplanar del enlace C-4-C-10 para formar el enlace C-4-C-9. El carbocatión de C-10, que se observa en **A⁺**, induce ahora una migración del enlace C-1-C-11 para formar el enlace C-1-C-10, generando el catión en C-11 **B⁺**, que es propenso a formar el anillo del tetrahidrofurano mediante un ataque del grupo hidroxilo de C-13. Finalmente, la eliminación de un protón estabiliza el puente etéreo C-11-O-C-13 para formar el compuesto **33**.



Esquema 23. Reordenamiento molecular de **27** para generar el neomoreliano **33**.

Para la formación del compuesto **34** (**Esquema 24**) parecen ocurrir varias migraciones de hidruro 1,2 consecutivas. El carbocatión común **A⁺** es susceptible de formar un anillo de tetrahidropirano mediante el ataque del grupo hidroxilo en C-13, seguido de la eliminación de un protón. Posteriormente, la coordinación del ácido de Lewis con el grupo carbonilo en C-1 genera **C**, el cual se estabiliza mediante una ruptura retro-aldólica del enlace C-11–C-10 inducida por el par de

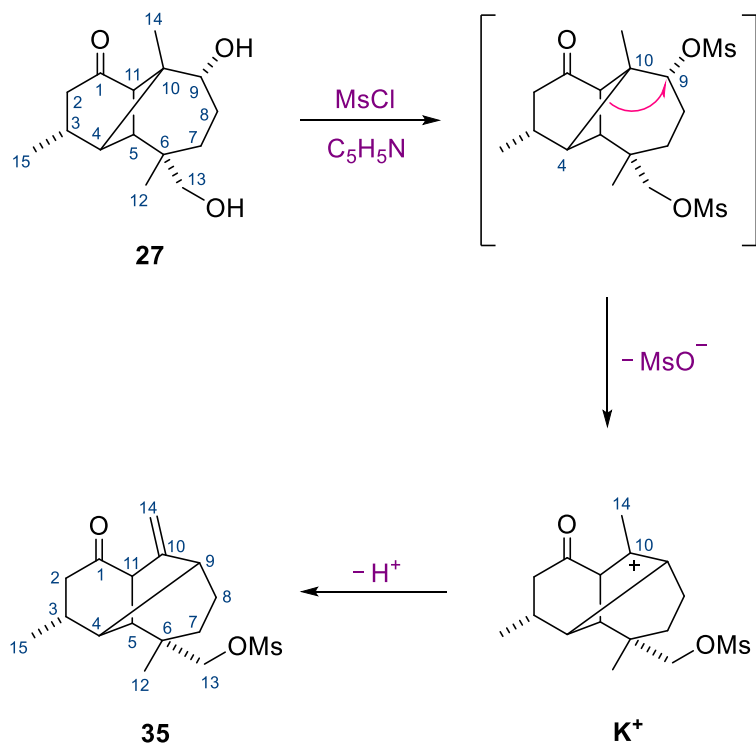
electrones del oxígeno del puente etéreo C-10–O–C-13 para formar **D**. La eliminación de BF_3 y la protonación de **D** genera la cetona **E**⁺, que a su vez se convierte en el carbocatión terciario **F**⁺ mediante una migración 1,2 de hidruro de C-9 a C-10. Una subsecuente migración 1,2 de hidruro de C-9 a C-10 da lugar a **G**⁺, que seguido de una migración del enlace C-10–C-9 a C-10–C-8 origina el carbocatión **H**⁺, seguido de una migración 1,2 de hidruro del C-4 al C-9 para generar **I**⁺. La carga positiva en el C-4 en **I**⁺ es estabilizada por una migración 1,2 de hidruro del C-3 formando el carbocatión terciario **J**⁺ que muestra una fusión de anillos *trans*. Posteriormente, luego de la pérdida de un protón del C-2, se forma el doble enlace Δ^2 de la enona **34**.



Esquema 24. Reordenamiento molecular de **27** a través del carbocatión **A**⁺ para generar el neojiquilpano **34**.

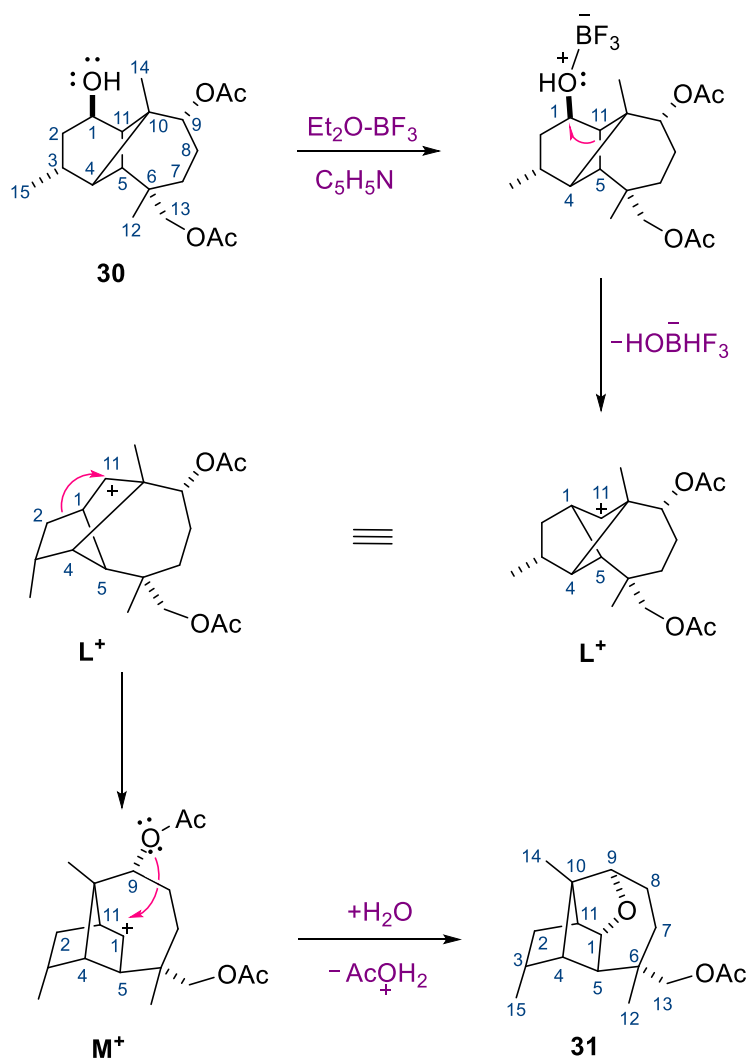
Se efectuaron pruebas de reordenamiento adicionales para obtener más información que apoye las propuestas mecanísticas y cabe mencionar que cuando el morelieno **32** es tratado con $\text{Et}_2\text{-BF}_3$ a 40 °C en CH_2Cl_2 por 1 h, de manera similar a las condiciones de reordenamiento empleadas para **27**, se generan los compuestos **33** y **34** en una proporción 3:2. Esto refuerza la existencia del carbocatión A^+ como un intermediario común para la formación de **33** y **34**, como se muestra en los mecanismos propuestos (**Esquemas 23** y **24**). Además, la fusión de anillos *trans* C-4/C-5 en el compuesto **34** apoya la migración 1,2 de hidruro del C-3 al C-4 en el carbocatión I^+ . Por otro lado, cuando el diol **28** se trata con $\text{Et}_2\text{O-BF}_3$ a temperatura ambiente por 7 días, se genera el morelieno **32** y el compuesto **33**, mientras que al someter a **33** a las mismas condiciones de reacción no se promueve ningún cambio. Esto sugiere además que el compuesto **33** es un producto final, y no un intermediario en la formación de la enona **34**.

Por otro lado, la conversión del diol **28** al morelieno **32** puede involucrar al carbocatión A^+ generado por la coordinación del ácido de Lewis en el grupo hidroxilo de C-9 en **28**, seguido de una migración del enlace C-4-C-10 para formar el enlace C-4-C-9. La eliminación de un protón del grupo metilo C-14 puede generar el metileno exocíclico de **32**, de manera análoga a la transformación reportada.¹⁸ De manera similar, una posible ruta para la transformación de **28** al mesilato **35** (**Esquema 25**) puede incluir la mesilación inicial en C-9 y C-13. El mesilato de C-9 es expulsado por la migración del enlace C-4-C-10 para formar el enlace C-4-C-9, y el carbocatión formado en C-10 (K^+) se estabiliza mediante la eliminación de un protón del grupo metilo C-14 para generar el metileno exocíclico de **35**.



Esquema 25. Mecanismo propuesto para la formación del morelieno **35**.

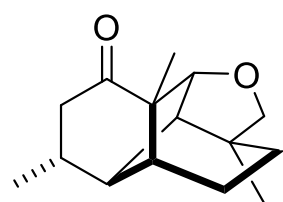
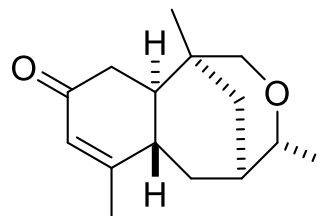
Para la formación del epoxijiquilpano **31** (**Esquema 26**) se puede considerar que la coordinación del ácido de Lewis en el grupo hidroxilo de C-1 en el compuesto **30** induce la salida del grupo con la migración del enlace antiperiplanar C-5–C-11 para formar el enlace C-5–C-1. El carbocatión formado en C-11 (**L⁺**) sufre entonces una migración del enlace C-2–C-1 para formar el enlace C-2–C-11, de esta forma se genera el carbocatión en C-1 (**M⁺**) que es propenso a formar el anillo de tetrahidrofurano por ataque del átomo de oxígeno del acetato en C-9. El puente etéreo C-1–O–C-9 se estabiliza después de la eliminación de ácido acético para generar **31**, análogamente a lo reportado en la literatura.^{25,26}



Esquema 26. Mecanismo propuesto para la formación del epoxijilpano **31**.

6. CONCLUSIONES

A partir del diangelato **10** se obtuvieron cuatro derivados de longipinano nuevos (**27**, **28**, **29** y **30**), y a partir de estos se generaron seis productos de reordenamiento (**31**, **32**, **33**, **34**, **35** y **36**). Los compuestos **33** y **34** poseen nuevos esqueletos carbocíclicos y su obtención es una evidencia importante de que la función química presente en C-13 no sólo participa formando puentes etéreos, sino que además parece determinar de manera significativa el curso del reordenamiento. Estos nuevos esqueletos fueron nombrados como neomoreliano y neojiquilpano, respectivamente. Sus estructuras se determinaron mediante datos de RMN de ^1H y de ^{13}C en 1D y 2D, IR y UV, además de que pudieron confirmarse mediante su análisis por difracción de rayos X, lo que fue fundamental para la caracterización de estos nuevos esqueletos sesquiterpenoides.

**33****Neomoreliano****34****Neojiquilpano**

Puede concluirse que la posición de los grupos funcionales en el esqueleto de longipinano influye en gran medida en el resultado de los reordenamientos moleculares inducidos por tratamiento ácido. La presencia del grupo hidroxilo en C-13 en derivados de longipinano adecuadamente funcionalizados es muy útil para dirigir los reordenamientos moleculares hacia la formación de esqueletos carbocíclicos novedosos que pueden fomentar el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas. Adicionalmente, los carbociclos nuevos son muy apreciados por la industria de las fragancias, especialmente los que son volátiles.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Procedimientos generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro PerkinElmer 341.

Los espectros de UV fueron registrados en un espectrofotómetro PerkinElmer Lambda 12. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro BUCK Scientific 500.

Los espectros de RMN en 1D y 2D se midieron a 300 MHz para ^1H y a 75.4 MHz para ^{13}C en un espectrómetro Varian Mercury 300 empleando CDCl_3 como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. Los valores de desplazamiento químico (δ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están en Hertz (Hz).

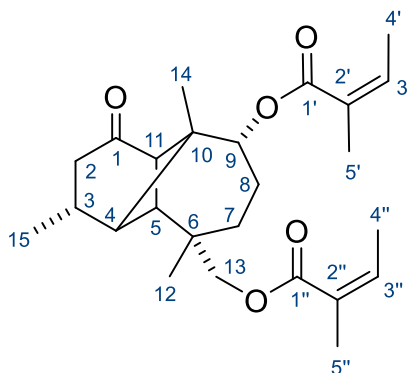
Los espectros de masas de baja resolución (LRMS) se midieron en un sistema Varian Saturn 2000 GC-MS, mientras que los datos de masas de alta resolución (HRESIMS) se obtuvieron en un espectrómetro Waters Synapt G2 en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Colorado, Boulder, CO, USA.

Las separaciones en columna cromatográfica se realizaron a través de gel de sílice 230–400 Mesh (Merck).

Los cristales de los compuestos **27**, **28**, **33**, **34** y **35** se obtuvieron mediante evaporación lenta de soluciones de hexanos–AcOEt. Los datos cristalográficos se colectaron en un difractómetro Bruker D8 Venture empleando radiación monocromática de grafito $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente en modos de escaneo φ y Ω . Los refinamientos de la celda unitaria, utilizando entre 8700 y 9730 reflejos detectados por la máquina, se realizaron con el software APEX3 v2016.1 (Bruker AXS Inc., 2016). Los datos cristalinos relevantes para todas las moléculas se resumen en la **Tabla A1** (Anexo), al final de este apartado.

7.2. Obtención de la materia prima

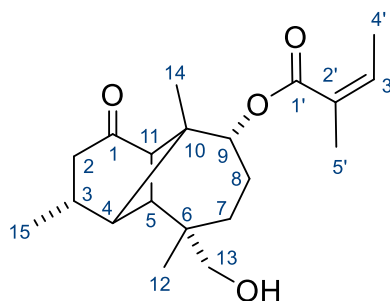
La planta *Stevia viscida* Kunth se colectó en septiembre de 2017 y 2019 en Huajúmbaro, Mich., cerca de la carretera 126 Morelia-Maravatío (19°48'07.0" N, 100°48',45.0" W). 1 kg de raíces secas y molidas se sometieron a reflujo con hexano durante 4.5 h (x8). Los distintos filtrados se evaporaron a sequedad, obteniéndose aproximadamente 10 g de extracto color ámbar. El extracto se impregnó en gel de sílice y se separó mediante columna cromatográfica, empleando mezclas de hexanos–AcOEt en orden creciente de polaridad y eluyendo fracciones de 125 mL. Las fracciones obtenidas de la mezcla 19:1 (1.2 g aprox.) se recromatografiaron en las mismas condiciones, obteniéndose aprox. 120 mg del diangelato **10** como un aceite incoloro, en las fracciones eluidas con mezcla 19:1. El compuesto se identificó mediante la comparación de sus espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C con los reportados en la literatura.¹⁷



10

(3R,4S,5S,6S,9R,10R,11R)-9 α ,13-Diangeloiloxilongipinan-1-ona (10**).**¹⁷ Aceite incoloro; $[\alpha]_{589} -29$; IR (CHCl₃) ν_{max} 1700, 1640 cm⁻¹; RMN- ^1H : δ 6.09 (2H, m, $J=7.5$, 1.5 Hz, H-3' y H-3''), Ang), 5.07 (1H, t, $J=3.4$ Hz, H-9), 3.92 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-13a), 3.81 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-13b), 3.03 (1H, d, $J=5.5$ Hz, H-11), 2.55 (1H, dd, $J=8.5$, 19.0 Hz, H-2 α), 2.35 (1H, m, H-3), 2.18 (1H, d, $J=5.5$ Hz, H-4), 2.11 (1H, dd, $J=6.1$, 19.0 Hz, H-2 β), 2.00 (3H, dq, $J=7.5$, 1.5 Hz, Me-4', Ang), 2.00 (3H, dq, $J=7.5$, 1.5 Hz, Me-4'', Ang), 2.00 (1H, s, H-5), 1.90 (3H, quint, $J=1.5$ Hz, Me-5', Ang), 1.90 (3H, quint, $J=1.5$ Hz, Me-5'', Ang), 1.85 (1H, m, H-7 α), 1.30 (1H, m, H-

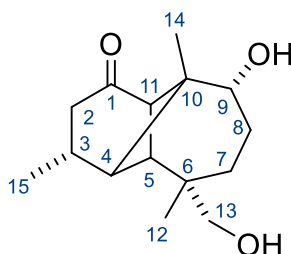
7 β), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me-15), 1.02 (3H, s, Me-12), 0.88 (3H, s, Me-14); RMN-¹³C NMR: δ 211.7 (C-1), 167.7 (C-1'', Ang), 167.3 (C-1',Ang), 138.7 (C-3'', Ang), 138.4 (C-3', Ang), 127.9 (C-2', Ang), 127.5 (C-2'', Ang), 77.5 (C-9), 71.7 (C-13), 53.7 (C-11), 46.5 (C-10), 44.5 (C-4), 42.2 (C-2), 42.1 (C-5), 36.2 (C-6), 28.1 (C-7), 27.0 (C-3), 25.9 (C-8), 20.7 (Me-5', Ang), 20.6 (Me-5'', Ang), 20.3 (Me-12), 20.2 (Me-14), 19.7 (Me-15), 15.9 (Me-4', Ang), 15.8 (Me-4'', Ang).

**27**

(3R,4S,5S,6S,9R,10R,11R)-9-Angeloiloxi-13-hidroxi-longipinan-1-ona (27).

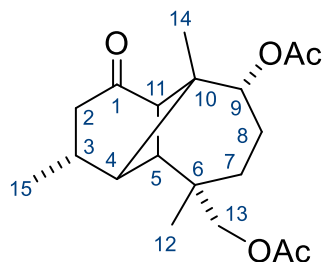
Una solución de **10** (100 mg) en MeOH (4 mL) se trató con KOH (100 mg) en H₂O (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h, Se vertió sobre hielo-H₂O, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se cromatografió a través de sílica gel eluyendo con mezclas de hexanos-AcOEt en polaridades crecientes. De las fracciones eluidas con una mezcla 4:1 se obtuvo **27** (58 mg, 72%) como prismas blancos: p.f. 145–146 °C; [α]₅₈₉ -29, [α]₅₇₈ -30, [α]₅₄₆ -35, [α]₄₃₆ -68, [α]₃₆₅ -142 (c 1.5, CHCl₃); UV (EtOH) λ_{\max} (log ϵ) 216 (3.93) nm; IR (CHCl₃) ν_{\max} 3618, 2950, 2926, 2868, 1704, 1155, 1041 cm⁻¹; RMN-¹H: δ 6.08 (1H, qq, J = 7.2, 1.4 Hz, H-3' Ang), 5.06 (1H, t, J = 3.4 Hz, H-9), 3.31 (2H, s, H-13a y H-13b), 2.96 (1H, d, J = 5.5 Hz, H-11), 2.54 (1H, dd, J = 18.9, 8.4 Hz, H-2 α), 2.35 (1H, m, H-3), 2.17 (2H, dd, J = 18.9, 5.9 Hz, H-2 β), 2.14 (1H, d traslapada, J = 5.5 Hz, H-4), 2.06 (1H, m, H-8 α), 2.00 (3H, dq, J = 7.2, 1.7 Hz, Me-4' Ang), 1.98 (1H, s, H-5), 1.95 (1H, ddd, J = 5.8, 3.4, 1.9 Hz, H-8 β), 1.91 (3H, dq, 1.7, 1.5 Hz, Me-5' Ang), 1.72 (1H, m, H-7 α), 1.23 (1H, dd, J = 14.2, 6.4 Hz, H-7 β), 1.10 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me-15), 0.98 (3H, s, Me-12), 0.87 (3H, s, Me-14); RMN-¹³C: δ 212.8 (C, C-1), 167.4 (C, C-1' Ang), 138.2

(CH, C-3' Ang), 128.0 (C, C-2' Ang), 77.8 (CH, C-9), 70.8 (CH₂, C-13), 53.8 (CH, C-11), 46.5 (C, C-10), 44.4 (CH, C-4), 42.2 (CH₂, C-2), 41.2 (CH, C-5), 37.3 (C, C-6), 27.9 (CH₂, C-7), 27.1 (CH, C-3), 26.0 (CH₂, C-8), 20.7 (CH₃, C-5' Ang), 20.3 (CH₃, C-14), 19.6 (CH₃, C-15), 19.5 (CH₃, C-12), 15.8 (CH₃, C-4' Ang); EIMS *m/z* (int. rel.) 334 [M]⁺ (0.2), 217 (29), 119 (34), 83 (89), 55 (100); HRESIMS *m/z* 357.2043 [M + Na]⁺ calcd. para [C₂₀H₃₀O₄ + Na]⁺ 357.2036.

**28**

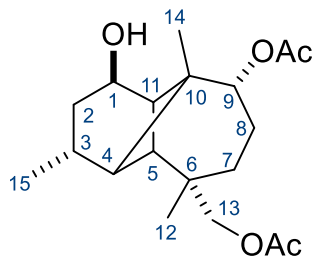
(3R,4S,5S,6S,9R,10R,11R)-9,13-Dihidroxiolongipinan-1-ona (28). Una solución de **10** (100 mg) en MeOH (4 mL) se trató con KOH (100 mg) en H₂O (1 mL). La mezcla se sometió a reflujo por 4 h, se concentró hasta la mitad de su volumen, se vertió sobre hielo-H₂O, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó dejando un residuo que fue cromatografiado a través de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexanos-AcOEt en orden de polaridad creciente. El compuesto **28** (58 mg, 95%) se obtuvo en las fracciones obtenidas con mezcla 1:1 como agujas blancas: p.f. 155–156 °C; [α]₅₈₉ +8, [α]₅₇₈ +8, [α]₅₄₆ +8, [α]₄₃₆ +10 (c 1.5, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3613, 2950, 2924, 2867, 1702, 1046 cm⁻¹; RMN-¹H: δ 3.74 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, H-9), 3.30 (2H, s, H-13a y H-13b), 2.89 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H-11), 2.51 (1H, dd, *J* = 18.7, 8.3 Hz, H-2α), 2.30 (1H, m, H-3), 2.15 (1H, dd, *J* = 18.7, 6.0 Hz, H-2β), 2.05 (1H, m, H-8α), 2.05 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H-4), 1.96 (1H, s, H-5), 1.79 (2H, m, H-7α y H-8β), 1.16 (1H, dd, *J* = 14.1, 6.5 Hz, H-7β), 1.08 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me-15), 0.98 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-12); RMN ¹³C: δ 214.2 (C, C-1), 76.1 (CH, C-9), 71.0 (CH₂, C-13), 52.6 (CH, C-11), 47.7 (C, C-10), 44.8 (CH, C-4), 42.4 (CH₂, C-2), 41.5 (CH, C-5), 37.4 (C, C-6), 29.1 (CH₂, C-8), 27.4 (CH, C-3), 27.0 (CH₂, C-7), 20.7 (CH₃, C-14), 19.8 (CH₃, C-12), 19.7 (CH₃, C-15); EIMS *m/z* (int. rel.) 252 [M]⁺ (1), 222 (73), 137 (74), 119 (81), 109

(93), 91 (100); HRESIMS m/z 275.1627 $[M + Na]^+$ calcd. para $[C_{15}H_{24}O_3 + Na]^+$ 275.1618.

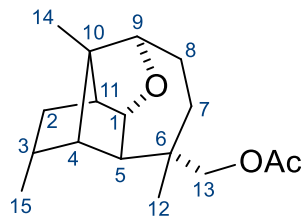


29

(3R,4S,5S,6S,9R,10R,11R)-9,13-Diacetoxilongipinan-1-ona (29). Una solución de **28** (50 mg) en piridina (1 mL) se trató con Ac_2O (1 mL). La mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor por 3 h, se vertió sobre hielo- H_2O , y se extrajo con $AcOEt$. La fase orgánica se lavó con 10% HCl , H_2O , $NaHCO_3$ acuoso y H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó, generando un residuo que fue cromatografiado a través de ge de sílice eluyendo con mezclas de hexanos- $AcOEt$ en orden creciente de polaridad. De las fracciones eluidas con mezcla 9:1 se obtuvo **29** (63 mg, 94%) como un aceite incoloro: $[\alpha]_{589} -37$, $[\alpha]_{578} -39$, $[\alpha]_{546} -45$, $[\alpha]_{436} -87$, $[\alpha]_{365} -182$ (c 0.5, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} 2954, 2871, 1721, 1454, 1373, 1037 cm^{-1} ; RMN- 1H : δ 4.94 (1H, t, $J = 3.4$ Hz, H-9), 3.91 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H-13a), 3.71 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H-13b), 3.02 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-11), 2.55 (1H, dd, $J = 19.0, 8.4$ Hz, H-2 α), 2.34 (1H, m, H-3), 2.14 (1H, dd, $J = 19.0, 5.8$ Hz, H-2 β), 2.14 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-4), 2.08 (3H, s, H-2' Ac), 2.06 (3H, s, H-2'' Ac), 2.03 (1H, m, H-8 α), 1.94 (1H, ddd, $J = 5.9, 3.4, 1.8$ Hz, H-8 β), 1.89 (1H, s, H-5), 1.85 (dd, $J = 10.6, 7.6$ Hz, H-7 α), 1.26 (1H, ddd, $J = 10.6, 6.2, 2.7$ Hz, H-7 β), 1.09 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-15), 0.96 (3H, s, H-12), 0.86 (3H, s, H-14); RMN- ^{13}C : δ 212.1 (C, C-1), 171.1 (C, C-1' Ac), 170.7 (C, C-1' Ac), 77.9 (CH, C-9), 72.3 (CH $_2$, C-13), 53.7 (CH, C-11), 46.3 (C, C-10), 44.6 (CH, C-4), 42.4 (CH, C-5), 42.2 (CH $_2$, C-2), 36.1 (C, C-6), 27.9 (CH $_2$, C-7), 27.1 (CH, C-3), 26.0 (CH $_2$, C-8), 21.3 (CH $_3$, C-2' Ac), 20.9 (CH $_3$, C-2'' Ac), 20.2 (CH $_3$, C-14), 20.0 (CH $_3$, C-12), 19.7 (CH $_3$, C-15); EIMS m/z (int. rel.) 276 (13) $[M]^{OAc}$, 216 (28), 162 (100), 105 (24), 43 (70); HRESIMS m/z 359.1840 $[M + Na]^+$ calcd. para $[C_{19}H_{28}O_5 + Na]^+$ 359.1829.

**30**

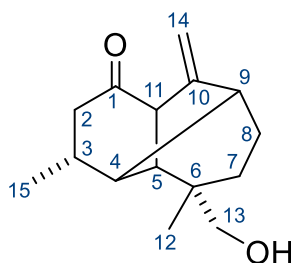
(1R,3R,4S,5S,6S,9R,10R,11R)-9,13-Diacetoxilongipinan-1-ol (30). Una solución de **29** (58 mg) en MeOH (2 mL) se trató con NaBH₄ (40 mg) a temperatura ambiente por 15 min. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-H₂O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice empleando como eluyente mezclas de hexanos-AcOEt en orden creciente de polaridad. El compuesto **30** (55 mg, 94%) se obtuvo en las fracciones eluidas con mezcla 3:2 como un aceite incoloro: $[\alpha]_{589} -15$, $[\alpha]_{578} -16$, $[\alpha]_{546} -18$, $[\alpha]_{436} -30$, $[\alpha]_{365} -44$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3602, 3017, 2948, 1720, 1374, 1255, 1036 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 4.88 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, H-9), 4.27 (1H, dt, *J* = 9.2, 3.4 Hz, H-1), 3.83 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H-13a), 3.77 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H-13b), 2.46 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, H-11), 2.37 (1H, m, H-3), 2.08 (3H, s, H-2' Ac), 2.07 (3H, s, H-2'' Ac), 1.89 (2H, m, H-8 α y H-8 β), 1.84 (2H, m, H-2 α y H-2 β), 1.81 (1H, d traslapada, *J* = 3.4 Hz, H-4), 1.75 (1H, ddd, *J* = 14.6, 12.4, 5.0 Hz, H-7 α), 1.22 (1H, dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, H-7 β), 1.17 (1H, s, H-5), 1.11 (3H, s, H-14), 0.94 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-15), 0.90 (3H, s, H-12); RMN-¹³C: δ 171.2 (C, C-1'' Ac), 170.9 (C, C-1' Ac), 79.7 (CH, C-9), 73.7 (CH, C-1), 72.1 (CH₂, C-13), 45.2 (CH, C-5), 44.9 (CH, C-4), 44.3 (C, C-10), 43.2 (CH, C-11), 36.1 (CH₂, C-2), 35.6 (C, C-6), 30.4 (CH, C-3), 28.1 (CH₂, C-7), 26.1 (CH₂, C-8), 21.4 (CH₃, C-2' Ac), 21.1 (CH₃, C-15), 20.9 (CH₃, C-2'' Ac), 20.7 (CH₃, C-14), 20.5 (CH₃, C-12); EIMS *m/z* (int. rel.) 279 (10) [M]^{-AcO}, 218 (22), 175 (31), 146 (39), 107 (39), 43 (100); HRESIMS *m/z* 361.1983 [M + Na]⁺ calcd. para [C₁₉H₃₀O₅ + Na]⁺ 361.1985.

**31**

(1S,3R,4S,5S,6S,9R,10R,11R)-13-Acetoxi-9,11-epoxijquilpano (31). Una solución de **30** (50 mg) en CH_2Cl_2 (2 mL) se trató con $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$ (0.5 mL). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente por 24 h, se vertió sobre hielo- H_2O y se extrajo con AcOEt . La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo amarillo resultante (45 mg) se cromatografió a través de sílica gel eluyendo con mezclas de hexanos- AcOEt en polaridad ascendente. De las fracciones iniciales eluidas con mezcla 19:1 s e obtuvo **31** (11 mg, 27%) como un aceite incoloro; $[\alpha]_{589} -94$, $[\alpha]_{578} -99$, $[\alpha]_{546} -112$, $[\alpha]_{436} -192$, $[\alpha]_{365} -308$ (c 0.5, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 2957, 2925, 2867, 1728, 1460, 1265, 985 cm^{-1} ; RMN- ^1H : δ 4.21 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-13a), 4.09 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-13b), 3.94 (1H, dd, $J = 3.8, 2.5$ Hz, H-9), 3.90 (1H, dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, H-1), 2.34 (1H, m, H-3), 2.07 (3H, s, H-2' Ac), 2.02 (1H, dd, $J = 5.3, 1.9$ Hz, H-11), 1.93 (1H, m, H-8 α), 1.82 (1H, m, H-8 β), 1.74 (2H, m, H-2 α y H-7 α), 1.69 (1H, s, H-5), 1.63 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), 1.31 (1H, m, H-7 β), 1.09 (3H, s, H-14), 0.93 (3H, s traslapada, H-12), 0.92 (3H, d traslapada, $J = 6.7$ Hz, H-15), 0.82 (1H, dd, $J = 13.5, 7.3$ Hz, H-2 β); RMN- ^{13}C : δ 171.3 (C, C-1' acetato), 82.5 (CH, C-9), 80.8 (CH, C-1), 72.0 (CH_2 , C-13), 58.3 (C, C-6), 54.9 (CH, C-11), 47.2 (CH, C-5), 43.3 (CH, C-4), 38.1 (C, C-10), 32.5 (CH, C-3), 30.4 (CH_2 , C-7), 27.2 (CH_3 , C-12), 26.4 (CH_2 , C-2), 25.7 (CH_2 , C-8), 21.0 (CH_3 , C-2' acetato), 15.3 (CH_3 , C-15), 14.0 (CH_3 , C-14); EIMS m/z (int. rel.) 278 $[\text{M}]^+$ (20), 218 (100), 200 (32), 185 (61), 145 (45), 43 (59); HRESIMS m/z 279.1965 $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 279.1955.

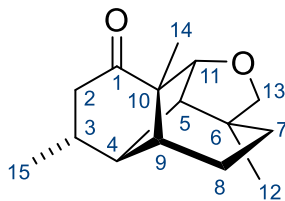
7.3. Tratamiento de **28** con eterato de trifluoruro de boro para generar **32** y **33**

Una solución de **28** (50 mg) en CH₂Cl₂ (2.5 mL) se trató con Et₂O-BF₃ (0.3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C por 2 h, se vertió sobre hielo-H₂O, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo Amarillo resultante se separó por cromatografía con gel de sílice. De las fracciones eluidas con hexanos-AcOEt (9:1) se obtuvo **32** (23 mg, 48%) como un aceite incoloro, seguido de **33** (20 mg, 43%) como prismas blancos.



32

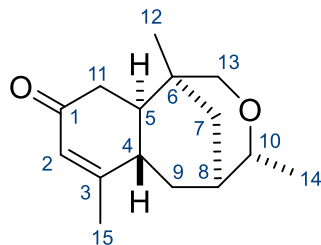
(3R,4R,5S,6S,9R,11R)-13-Hidroximoreli-10(14)-en-1-ona (32). Aceite incoloro; $[\alpha]_{589}^{+62}$, $[\alpha]_{578}^{+65}$, $[\alpha]_{546}^{+76}$, $[\alpha]_{436}^{+150}$, $[\alpha]_{365}^{+331}$ (*c* 0.9, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3620, 3428, 2924, 2363, 1700, 1456, 1029 cm⁻¹; RMN-¹H: δ 5.05 (1H, s, H-14a), 4.99 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, H-14b), 3.45 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H-13a), 3.29 (1H, s traslapada, H-11), 3.27 (1H, d traslapada, *J* = 10.7 Hz, H-13b), 2.71 (1H, dd, *J* = 16.7, 8.5 Hz, H-2 α), 2.62 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-9), 2.12 (1H, s, H-5), 2.04 (1H, m, H-3), 1.99 (1H, s, H-4), 1.83 (2H, m, H-8 α y H-2 β), 1.60 (1H, m, H-8 β), 1.27 (1H, m, H-7 α), 1.09 (4H, traslapada, H-7 β y Me-12), 1.01 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-15); RMN-¹³C: δ 210.6 (C, C-1), 150.7 (C, C-10), 107.9 (CH₂, C-14), 70.6 (CH₂, C-13), 59.2 (CH, C-11), 47.9 (CH, C-9), 47.0 (CH, C-4), 45.9 (CH, C-5), 42.0 (CH₂, C-2), 38.3 (C, C-6), 32.7 (CH, C-3), 30.5 (CH₂, C-8), 27.0 (CH₂, C-7), 22.3 (CH₃, C-12), 22.0 (CH₃, C-15); EIMS *m/z* (int. rel.) 234 [M]⁺ (31), 204 (50), 185 (77), 159 (100), 105 (63), 91 (73); HRESIMS *m/z* 257.1521 [M + Na]⁺ calcd. para [C₁₅H₂₂O₂ + Na]⁺ 257.1512.

**33**

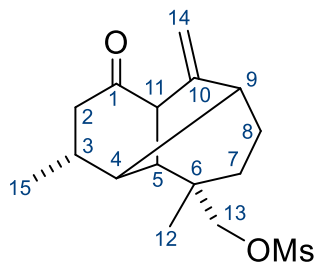
(3R,4R,5R,6S,9R,10S,11S)-11,13-Oxineomorean-1-ona (33). Prismas blancos; p.f. 112–114 °C; $[\alpha]_{589} -8$, $[\alpha]_{578} -9$, $[\alpha]_{546} -12$, $[\alpha]_{436} -43$, $[\alpha]_{365} -155$ (c 0.8, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 2953, 2924, 1701, 1456, 1058 cm⁻¹; RMN-¹H: δ 4.04 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-11), 3.71 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-13a), 3.51 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, H-13b), 2.42 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-5), 2.31 (1H, ddd, $J = 14.4, 5.6, 1.4$ Hz, H-2 α), 2.10 (1H, br s, H-4), 1.94 (1H, m, H-3), 1.82 (2H, m traslapada, H-8 α y H-8 β), 1.71 (1H, dd traslapada, $J = 14.5, 12.6$ Hz, H-2 β), 1.77 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-9), 1.41 (1H, m traslapada, H-7 α), 1.37 (1H, dd traslapada, $J = 7.1, 4.0$ Hz, H-7 β), 1.12 (3H, s, H-14), 1.08 (3H, s, H-12), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-15); RMN-¹³C: δ 213.0 (C, C-1), 85.9 (CH, C-11), 81.3 (CH₂, C-13), 59.3 (C, C-10), 51.8 (CH, C-5), 47.6 (CH, C-9), 45.2 (CH₂, C-2), 44.6 (C, C-6), 43.1 (CH, C-4), 33.8 (CH, C-3), 30.8 (CH₂, C-7), 24.2 (CH₃, C-12), 21.8 (CH₂, C-8), 19.3 (CH₃, C-15), 10.1 (CH₃, C-14); EIMS m/z (rel. int.) 234 [M]⁺ (29), 220 (100), 206 (23), 192 (14), 164 (9), 105 (12); HRESIMS m/z 235.1700 [M + H]⁺ calcd. para [C₁₅H₂₂O₂ + H]⁺ 235.1693.

7.4. Tratamiento de 27 con eterato de trifluoruro de boro para generar 33 y 34

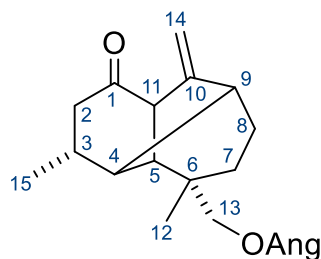
Una solución de **27** (50 mg) en CH₂Cl₂ (2.5 mL) se trató con Et₂O-BF₃ (0.3 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a 40 °C por 3 h, se vertió sobre hielo-H₂O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un residuo Amarillo que se cromatografió a través de gel de sílice, empleando mezclas de hexanos-AcOEt en polaridad creciente como eluyente. De las fracciones iniciales eluidas con mezcla 19:1 se obtuvo **33** (16 mg, 46%), seguido de **34** (10 mg, 29%).

**34**

(4S,5R,6S,8S,10R)-10,13-Oxineojiquilp-2-en-1-ona (34). Prismas blancos; p.f. 56–57 °C; $[\alpha]_{589} +82$, $[\alpha]_{578} +86$, $[\alpha]_{546} +102$, $[\alpha]_{436} +234$, $[\alpha]_{365} +1086$ (c 0.79, CHCl₃); UV (EtOH) λ_{\max} (log ϵ) 240 (2.94); IR (CHCl₃) ν_{\max} 2954, 2919, 2850, 1652, 1377, 1056 cm⁻¹; RMN-¹H: δ 5.84 (1H, dq, $J = 2.5, 1.4$ Hz, H-2), 4.05 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H-10), 3.58 (1H, dd, $J = 12.0, 2.7$ Hz, H-13a), 3.49 (1H, ddd, $J = 10.9, 5.0, 1.3$ Hz, H-4), 3.41 (1H, dd, $J = 12.0, 1.5$ Hz, H-13b), 2.52 (1H, dd, $J = 16.0, 3.2$ Hz, H-11 α), 2.24 (1H, dd traslapada, $J = 16.0, 14.1$ Hz, H-11 β), 2.19 (1H, ddd traslapada, $J = 6.4, 5.0, 2.5$ Hz, H-9 α), 1.94 (3H, t, $J = 1.4$ Hz, H-15), 1.85 (1H, dddd, $J = 12.8, 3.1, 2.8, 0.9$ Hz, H-7 α), 1.75 (1H, br quint, $J = 3.4$ Hz, H-8), 1.67 (1H, dddd, $J = 14.1, 10.9, 3.2, 1.3$ Hz, H-5), 1.53 (1H, ddd, $J = 12.9, 3.8, 3.4$ Hz, H-9 β), 1.34 (1H, dddd traslapada, $J = 12.8, 3.1, 2.8, 0.9$ Hz, H-7 β), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-14), 0.73 (3H, s, H-12); RMN-¹³C: δ 200.0 (C, C-1), 167.4 (C, C-3), 126.3 (CH, C-2), 73.6 (CH, C-10), 66.1 (CH₂, C-13), 49.3 (CH, C-5), 39.9 (CH, C-4), 39.4 (CH₂, C-11), 36.1 (CH₂, C-7), 35.0 (CH₂, C-9), 33.8 (CH, C-8), 32.4 (C, C-6), 23.8 (CH₃, C-12), 21.5 (CH₃, C-15), 17.3 (CH₃, C-14); EIMS m/z (rel. int.) 234 [M]⁺ (100), 201 (18), 161 (65), 145 (29), 121 (38), 105 (28), 91 (38); HRESIMS m/z 235.1703 [M + H]⁺ calcd. para [C₁₅H₂₂O₂ + H]⁺ 235.1693.

**35**

(3R,4R,5S,6S,9R,11R)-13-Mesiloximoreli-10(14)-en-1-ona (35). Una solución de **28** (70 mg) en piridina (2 mL) se trató con cloruro de metansulfonilo (0.7 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente por 24 h, se vertió sobre hielo-H₂O, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 10%, H₂O, NaHCO₃ acuoso, y H₂O; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se cromatografió empleando mezclas de hexanos-AcOEt como eluyentes en polaridad creciente. El compuesto **35** se obtuvo en las fracciones eluidas con mezcla 4:1 (68 mg, 78%) como prismas blancos: p.f. 92–93 °C; $[\alpha]_{589} +43$, $[\alpha]_{578} +46$, $[\alpha]_{546} +53$, $[\alpha]_{436} +111$, $[\alpha]_{365} +258$ (*c* 0.7, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} 2930, 1705, 1454, 1357, 957 cm⁻¹; RMN-¹H: δ 5.08 (1H, s, H-14a), 5.02 (1H, q, *J* = 1.0 Hz, H-14b), 3.96 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-13a), 3.90 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-13b), 3.25 (1H, m, H-11), 3.02 (3H, s, H-1' mesilato), 2.71 (1H, dd, *J* = 16.8, 8.5 Hz, H-2 α), 2.65 (1H, m, H-9), 2.08 (1H, br s traslapada, H-5), 2.04 (1H, m, H-3), 2.01 (1H, s, H-4), 1.87 (1H, m, H-8 α), 1.83 (1H, dd, *J* = 16.8, 4.1 Hz, H-2 β), 1.64 (1H, dddd, *J* = 12.8, 6.4, 4.6, 1.8 Hz, H-8 β), 1.35 (1H, td, *J* = 13.3, 5.9 Hz, H-7 α), 1.18 (1H, m traslapada, H-7 β), 1.15 (3H, s, H-12), 1.02 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H-15); RMN-¹³C: δ 209.0 (CH, C-1), 149.7 (C, C-10), 108.5 (CH₂, C-14), 76.6 (CH₂, C-13), 59.1 (CH, C-11), 47.4 (CH, C-9), 46.8 (CH, C-3), 45.7 (CH, C-5), 41.8 (CH₂, C-2), 37.3 (C, C-6), 37.2 (CH₃, C-1' mesilato), 32.5 (CH, C-4), 30.2 (CH₂, C-8), 26.6 (CH₂, C-7), 22.3 (CH₃, C-12), 21.9 (CH₃, C-15); EIMS *m/z* (int. rel.) 312 [M]⁺ (52), 233 (25), 175 (88), 159 (100), 119 (86), 105 (92), 91 (96); HRESIMS *m/z* 335.1291 [M + Na]⁺ calcd. para [C₁₆H₂₄O₄S + Na]⁺ 335.1287.

**36**

(3R,4R,5S,6S,9R,11R)-13-Angeloiloximoreli-10(14)-en-1-ona (36). Una solución de **10** (100 mg) en CH_2Cl_2 (2.5 mL) se trató $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$ (0.3 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a 40 °C por 2 h, se vertió sobre hielo- H_2O , y se extrajo con AcOEt . LA fase orgánica se lavó con H_2O , se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un residuo amarillo que se cromatografió empleando mezclas de hexanos- AcOEt en orden creciente de polaridad. De las fracciones eluidas con mezcla 97:3 (60 mg, 79%) se obtuvo **36** como un aceite incoloro: $[\alpha]_{589}^{+22}$, $[\alpha]_{578}^{+23}$, $[\alpha]_{546}^{+27}$, $[\alpha]_{436}^{+58}$ (c 1.86, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 2931, 1713, 1456, 1380, 1144, 1043, 889 cm^{-1} ; RMN- ^1H : δ 6.07 (1H, qq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, H-3' angelato), 5.06 (1H, s, H-14b), 5.00 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-14b), 3.92 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-13a), 3.86 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-13b), 3.33 (1H, s, H-11), 2.72 (1H, dd, $J = 16.6, 8.4$ Hz, H-2 α), 2.64 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-9), 2.10 (1H, s, H-5), 2.04 (1H, m traslapada, H-3), 2.02 (1H, s traslapada, H-4) 1.98 (3H, dq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, H-4' angelato), 1.88 (3H, dq, $J = 1.5, 1.5$ Hz, H-5' angelato), 1.82 (2H, m traslapada, H-8 α y H-2 β), 1.63 (2H, m traslapada, H-8 β), 1.42 (1H, td, $J = 13.2, 5.6$ Hz, H-7 α), 1.18 (1H, dt $J = 13.8, 5.1$ Hz, H-7 β), 1.10 (3H, s, H-12), 1.00 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-15); RMN- ^{13}C : δ 209.5 (C, C-1), 167.9 (C, C-1' angelato), 150.4 (C, C-10), 138.1 (CH, C-3' angelato), 127.9 (C, C-2' angelato), 108.1 (CH_2 , C-14), 71.3 (CH_2 , C-13), 59.3 (CH, C-11), 47.6 (CH, C-9), 46.9 (CH, C-3), 46.6 (CH, C-5), 41.8 (CH_2 , C-2), 37.1 (C, C-6), 32.6 (CH, C-4), 30.4 (CH_2 , C-8), 27.1 (CH_2 , C-7), 22.9 (CH_3 , C-12), 21.8 (CH_3 , C-15), 20.7 (CH_3 , C-5' Ang), 15.9 (CH_3 , C-4' Ang); HRESIMS m/z 317.2120 $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. para $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 317.2111.

8. ANEXO

8.1. Datos cristalinos

Los cristales de los compuestos **27**, **28**, **33**, **34** y **35** se obtuvieron mediante evaporación lenta de soluciones de hexanos–AcOEt. Los datos cristalográficos se colectaron en un difractómetro Bruker D8 Venture empleando radiación monocromática de grafito Cu K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente en modos de escaneo φ y Ω . Los refinamientos de la celda unitaria, utilizando entre 8700 y 9730 reflejos detectados por la máquina, se realizaron con el software APEX3 v2016.1 (Bruker AXS Inc., 2016). Todas las estructuras se resolvieron por métodos directos utilizando el programa SIR2004, incluido en el WinGX v2018.3, excepto la de **28** para la que se utilizó el software SHELXS v 2013/1. Los refinamientos de la estructura se realizaron mediante mínimos cuadrados de matriz completa en F2, y los átomos de hidrógeno se trataron de forma anisotrópica. La mayoría de los átomos de hidrógeno, incluidos en el cálculo del factor de estructura, se colocaron en posiciones idealizadas y se refinaron isotrópicamente, mientras que los átomos de hidrógeno lábiles se encontraron en cálculos de síntesis de diferencias de Fourier. En el caso de **27**, debido a algún desorden molecular, tras encontrar el átomo de H, la distancia O–H se fijó en 0,820. El software Olex2 v1.1.5 permitió el cálculo de los parámetros de Flack y Hooft que, junto con otros datos cristalinos relevantes para todas las moléculas, se resumen en la **Tabla A1**.

8.1.1. Tabla A1. Datos cristalinos, solución estructural y parámetros de refinamiento para 27, 28, 33, 34 y 35.

	27	28	33	34	35
fórmula empírica	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ S
peso molecular	334.4	254.4	234.32	234.32	312.41
tamaño del cristal (mm)	0.28 x 0.22 x 0.16	0.34 x 0.30 x 0.18	0.28 x 0.20 x 0.08	0.40 x 0.22 x 0.08	0.48 x 0.40 x 0.30
sistema cristalino	monoclínico	ortorrómbico	ortorrómbico	ortorrómbico	monoclínico
grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> (Å)	8.8912(5)	7.526(2)	6.3506(1)	7.373(2)	9.963(2)
<i>b</i> (Å)	9.0361(4)	11.103(2)	13.2421(3)	10.922(1)	8.639(2)
<i>c</i> (Å)	23.992(1)	16.808(3)	15.3401(3)	16.857(3)	10.275(2)
<i>α</i> (deg)	90	90	90	90	90
<i>β</i> (deg)	94.196(2)	90	90	90	108.03(3)
<i>γ</i> (deg)	90	90	90	90	90
volumen (Å ³)	1922.4(2)	1404.5(2)	1290.03(4)	1357.4(4)	840.9(3)
Z, ρ calculado (mg/mm ³)	4, 1.156	4, 1.193	4, 1.207	4, 1.147	2, 1.234
μ (mm ⁻¹)	0.631	0.648	0.611	0.581	1.817
F(000)	728	552	512	512	336
θ rango para colecta de datos (deg)	7.33 a 58.94	6.44 a 85.47	4.41 a 58.98	4.82 a 58.94	4.53 a 59.01
reflecciones colectadas/[R(int)]	38 029/0.0283	42 779/0.1020	65767/0.0319	59 504/0.0590	15 404/0.0408
reflecciones únicas	5375	3097	1827	1938	2350
datos/parámetros	5250/449	2447/195	1797/157	1870/173	2287/213
R1 final, wR2 (%)	5.2, 14.7	7.4, 21.4	2.8, 7.3	3.5, 10.6	4.0, 10.3
e ⁻ residuales (e.Å ³)	0.488	0.245	0.077	0.460	0.179
parámetros Flack y Hooft	0.02(4), 0.05(4)	0.04(13), 0.08(11)	-0.01(4), 0.00(3)	-0.09(9), 0.12(5)	- 0.099(7), (7)
parámetros Flack y Hooft invertidos	0.97(4), 0.95(4)	0.96(13), 0.92(11)	1.01(4), 1.00(3)	1.09(9), 1.12(5)	0.901(7), 0.905(7)
números de deposición CCDC	2 058 744	2 058 745	2 058 748	2 058 749	2 058 747

8.2. Espectros de IR y UV

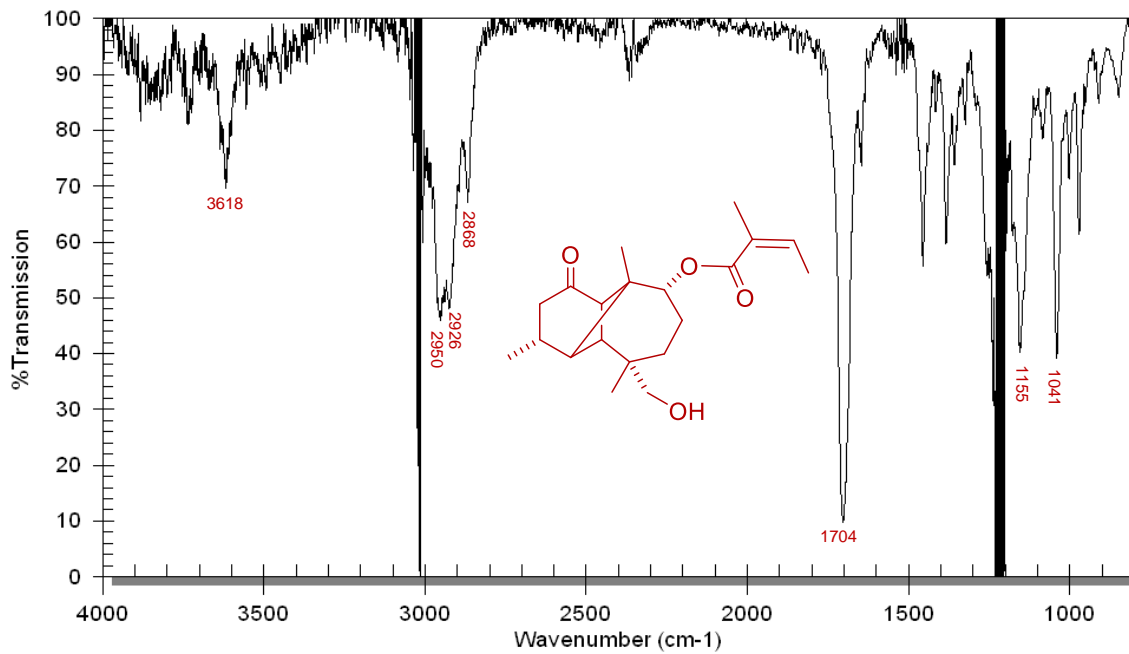


Figura A1. Espectro de IR del alcohol angelato 27.

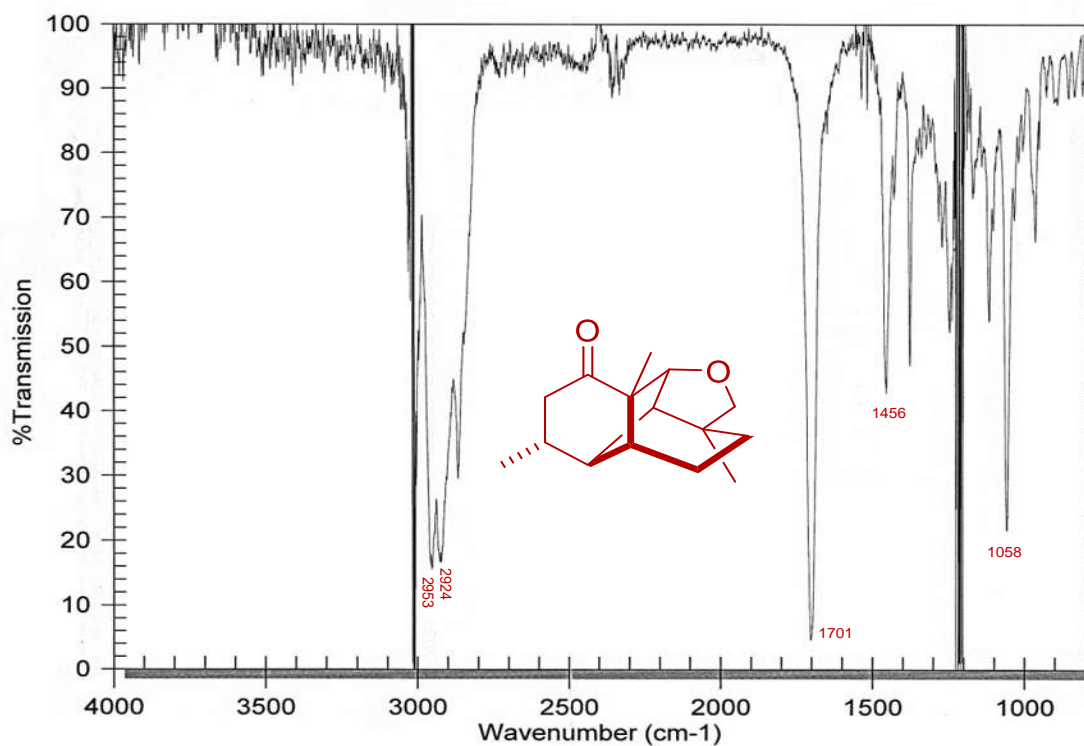


Figura A2. Espectro de IR del neomoreliano 33.

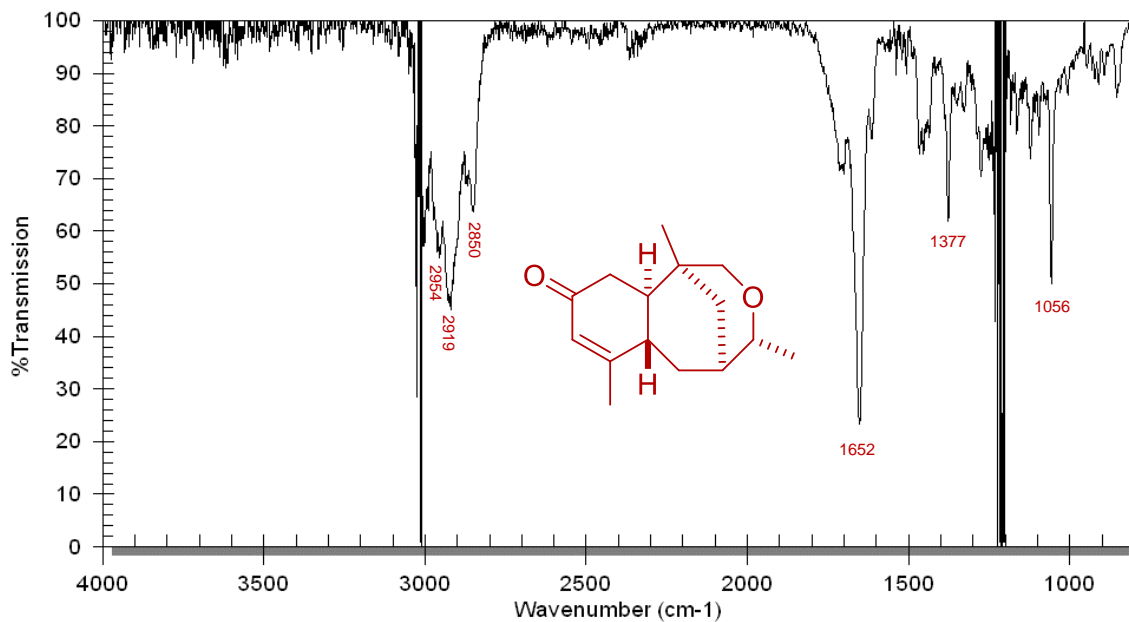


Figura A3. Espectro de IR del neojiquilpano **34**.

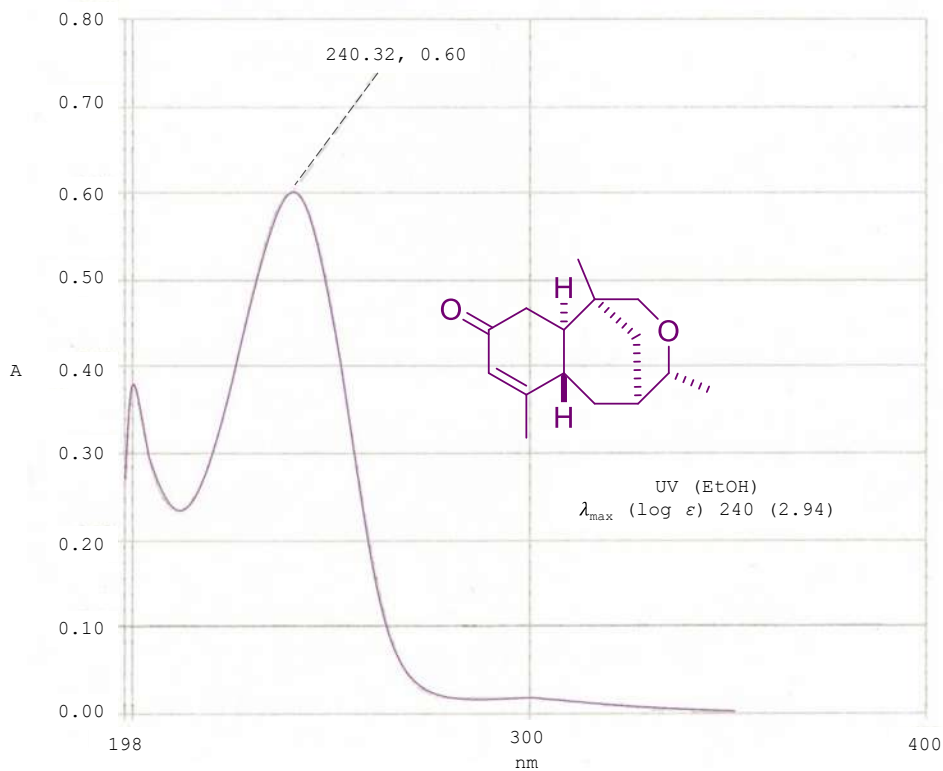
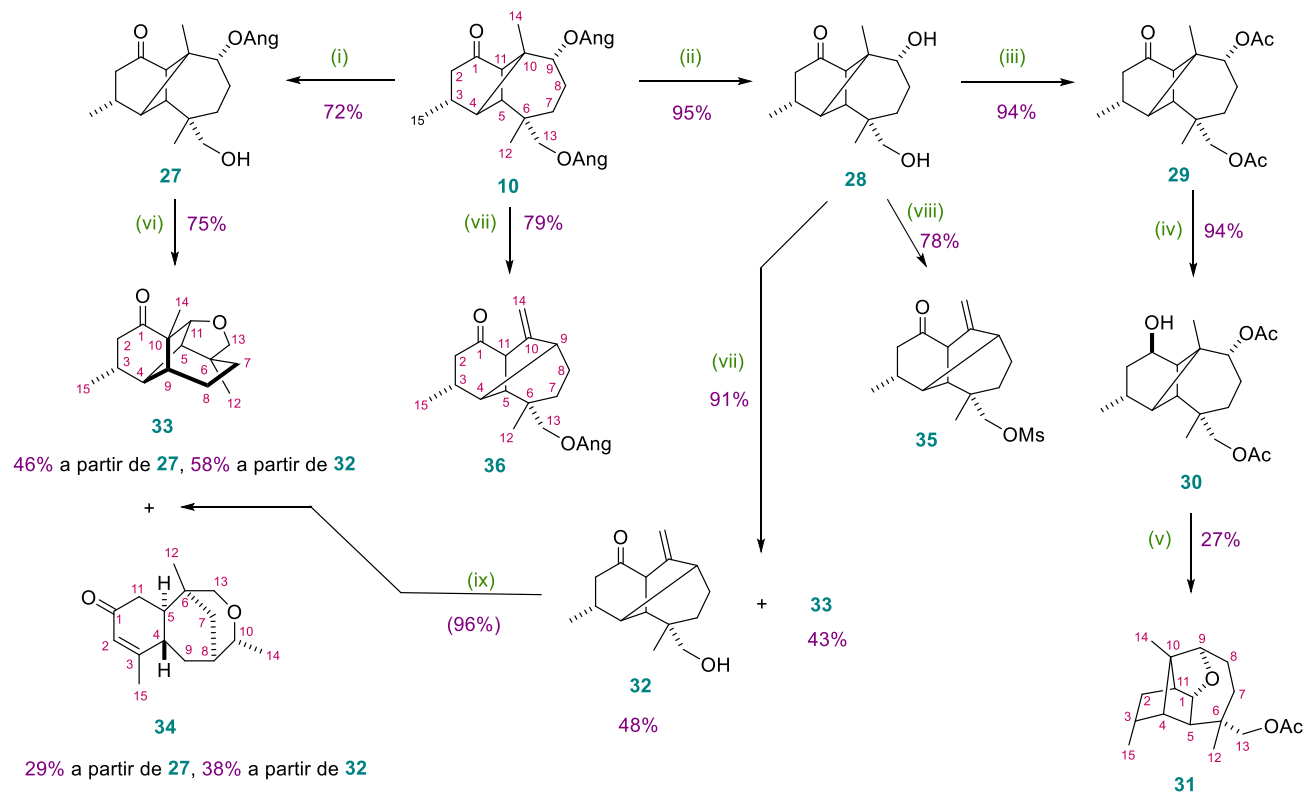


Figura A4. Espectro de UV del neojiquilpano **34**.

8.3. Esquema general de reacciones



^aReactivos y condiciones: (i) KOH, H₂O/MeOH (1:4), ta, 2 h; (ii) KOH, H₂O/MeOH (1:4), reflujo, 4 h; (iii) Ac₂O, C₅H₅N, baño de vapor, 3 h; (iv) NaBH₄, MeOH, ta, 15 min; (v) Et₂O-BF₃, CH₂Cl₂, ta, 24 h; (vi) Et₂O-BF₃, CH₂Cl₂, 40 °C, 3 h; (vii) Et₂O-BF₃, CH₂Cl₂, 40 °C, 2 h; (viii) MsCl, C₅H₅N, 0 °C a ta, 24 h; (ix) Et₂O-BF₃, CH₂Cl₂, 40 °C, 1 h.

Esquema A1. Preparación de los compuestos **27–36** a partir del diangelato **10**.^a

9. REFERENCIAS

1. A. E. Osbourn y V. Lanzotti. "Plant-derived Natural Products. Synthesis, Function and Application". *Springer* **2009**, 3–41.
2. R. Cooper y G. Nicola. "Natural Products Chemistry: Sources, Separations, and Structures", *CRC Press Taylor & Francis Group*, **2015**, 1–14.
3. R. Croteau, T. M. Kutchan y N. G. Lewis. "Natural Products (Secondary Metabolites)". Buchanan, Grissem, Jones (editores). *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. American Society of Plant Physiologists, **2000**. Rockville, Maryland, Estados Unidos. Capítulo 24.
4. C. M. Cerda-García-Rojas y R. Pereda-Miranda. "The phytochemistry of *Stevia*: a general survey. In *Stevia: the genus Stevia*". *Medicinal and aromatic Plants Industrial Profiles* **2002**, 19, Cap. 5, 86–118.
5. E. J. Kennelly. "Sweet and non-sweet constituents of *Stevia rebaudiana*. In *Stevia: The genus Stevia*". *Medicinal and aromatic Plants Industrial Profiles* **2002**, 19, Cap. 4, 68–85.
6. S. Ceunen y J. M. C. Geuns. "Steviol Glycosides: Chemical Diversity, Metabolism, and Function". *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1201–1228.
7. A. J. Jarma O., E. M. Combatt C. y J. A. Cleves L. "Aspectos nutricionales y metabolismo de *Stevia rebaudiana* (Bertoni). Una revisión". *Agronomía colombiana* **2010**, 28, 199–208.
8. L. U. Román, J. M. Torres, R. Reyes, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "*Ent*-kaurane glycoside from *Stevia subpubescens*". *Phytochemistry* **1995**, 3 (5), 1133–1137.
9. L. A. Esquivel. "Caracterización y estudio químico de un diterpeno aislado de la inflorescencia de *Stevia viscida*". Tesis para obtener el título de Química Farmacobióloga. Facultad de Químico Farmacobiología. U. M. S. N. H. **2020**.
10. L. U. Román, D. Guerra-Ramírez, G. Morán, I. Martínez, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, J. M. Torres-Valencia y P. Joseph-Nathan. "First seco-C oleananes from Nature". *Organic Letters* **2004**, 6 (2), 173–176.

11. R. Bruckner. "Advanced Organic Chemistry. Reaction Mechanisms". *Elsevier* **2002**, pp 435–476.
12. J. March. "Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure". 4th Edition. *John Wiley & Sons, Inc.* **1992**, pp 1051–1157.
13. S. Moulay. "The most well-known rearrangements in organic chemistry at hand". *Chem. Edu. Res. Pract.* **2002**, 3, 33–64.
14. L. U. Román, R. E. Del Río, J. D. Hernández, P. Joseph-Nathan, V. Zabel y W.H. Watson. "Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus *Stevia*". *Tetrahedron* **1981**, 37, 2769–2778.
15. L. U. Román, R. E. Del Río, J. D. Hernández, C. M. Cerda, D. Cervantes, R. Castañeda y P. Joseph-Nathan. "Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives". *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3965.
16. C. M. Cerda-García-Rojas, E. Sánchez-Arreola, P. Joseph-Nathan, L. U. Román and J. D. Hernández. "Longipinene derivatives from *Stevia organoides*". *Phytochemistry* **1993**, 32, 1219–1223.
17. L. U. Román, G. Morán, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas and P. Joseph-Nathan. "Longipinane derivatives from *Stevia viscida*". *Phytochemistry* **1995**, 38, 1437–1439.
18. L. U. Román, J. D. Hernández, R. E. del Río, M. A. Bucio, C. M. Cerda and P. Joseph-Nathan. "Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinane Derivatives". *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1938–1940.
19. L. U. Román, J. D. Hernández, C. M. Cerda, R. M. Domínguez y P. Joseph-Nathan. "Molecular Rearrangements in the Longipinene Series". *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 577.
20. C. M. Cerda-García-Rojas, C. A. Flores-Sandoval, L. U. Román-Marín, J. D. Hernández-Hernández and P. Joseph-Nathan. "A regioselective Wagner-Meerwein rearrangement directed towards the six-membered ring of the longipinane skeleton". *Tetrahedron* **2002**, 58, 1061–1068.
21. M. Meléndez-Rodríguez, C. M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "Quirogane, Prenopsane, and Patzcuarane Skeletons Obtained by

- Photochemically Induced Molecular Rearrangements of Longipinane Derivatives”. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1398–1411.
22. L. U. Román, N. R. Morales, J. D. Hernández, C. M. Cerda, L. G. Zepeda, C. A. Flores and P. Joseph-Nathan. “Generation of the new quirogane skeleton by a vinyllogus retro-Michael type rearrangement of longipinene derivatives”. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7269–7275.
23. L. U. Román, L. G. Zepeda, N. R. Morales and J. D. Hernández. “Molecular rearrangement of rastevione mesylate into arteagane derivatives”. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1808–1816.
24. L. U. Román, L. G. Zepeda, N. R. Morales y J. D. Hernández. “Mechanistic Studies of the Longipinane to Arteagane Rearrangement”. *J. Nat. Prod.* **1996**, *5*, 391–395.
25. L. U. Román, C. M. Cerda, R. Guzmán, C. Armenta, J. D. Hernández and P. Joseph-Nathan. “Jiquilpane Hydrocarbon Skeleton Generated by Two Successive Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinane Derivatives”. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1540–1546.
26. C. Armenta-Salinas, R. Guzmán-Mejía, H. A. García-Gutiérrez, L. U. Román-Marín, J. D. Hernández-Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan. “Novel sesquiterpene skeletons by multiple Wagner–Meerwein Rearrangements of a longipinane-1,9-diol Derivative”. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 3410–3420.
27. P. Joseph-Nathan, M. Meléndez-Rodríguez, C. M. Cerda-García-Rojas y C. A. N. Catalán. “Photochemical Rearrangements of Highly Functionalized Longipinene Derivatives”. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (45), 8093–8096.
28. P. A. Chacón-Morales y J. M. Amaro-Luis. “Meridane and Uladane, two unprecedented sesquiterpene skeletons obtained by Wagner-Meerwein rearrangements of longipinane derivatives”. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2713–2716.
29. D. S. Reddy y A. G. Kutateladze. “Computational structure revision of a longipinane derivative meridane”. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4727–4729.

30. G. Morán. “Transposiciones Moleculares de Ésteres Mesílicos de Longipinandiolonas”. Tesis de Maestría. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, U.M.S.N.H. **2012**.
31. J. C. Ontiveros. “Estudios sobre la reactividad del sesquiterpeno tetracíclico obtenido a partir de longipinendiolona”. Tesis de maestría. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, U.M.S.N.H. **2014**.
32. H. Surburg y J. Panten. “Common Fragrance and Flavor Materials. Preparation, Properties and Uses”. *Wiley-VCH: Weinheim* **2005**, pp 1–238.
33. C. M. Cerda-García-Rojas, M. A. Bucio, L. U. Román, J. D. Hernández y P. Joseph-Nathan. “Preparation of Moreliane-Derived Volatile Sesquiterpenes”. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 189–193.
34. C. M. Cerda-García-Rojas, M. A. Bucio, S. B. González, H. A. García-Guatiérrez y P. Joseph-Nathan. “Absolute configuration of esquelane derivatives from *Adesmia boronoides* by vibrational circular dichroism”. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 136–140.
35. B. Gordillo-Román, J. Camacho, M. A. Bucio y P. Joseph-Nathan. “Chiral Recognition of Diastereomeric 6-Cedrols by Vibrational Circular Dichroism”. *Chirality* **2012**, *24*, 147–154.
36. N. Pérez-Hernández, B. Gordillo-Román, D. Arrieta-Baez, C. M. Cerda-García-Rojas y P. Joseph-Nathan. “Complete ^1H NMR assignment of cedranolides”. *Magn. Chem. Chem.* **2017**, *55*, 169–176.
37. K. L. Stevens, D. G. Guadagni y D. J. Stern. Odour character and threshold values of nootkatone and related compounds”. *J. Sci. Fd Agric.* **1970**, *21*, 590–593.
38. P. Weyerstahl, H. Marschall, I. Seelman y J. Jakupovic. “Cameroonane, Prenopsane and Nopsane, Three New Tricyclic Sesquiterpene Skeletons”. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1205–1212.
39. M. M. Bomgardner. “Perfumers seek a natural balance”. *Chem. Eng. News* **2019**, *97*, 30–35.
40. W. G. Dauben. “Transformations of Sesqui- and Diterpenes”. *J. Agr. Food Chem.* **1974**, *22* (2), 156–162.

41. J. Rinkel, J. S. Dickschat. "Mechanistic investigations on multiproduct β -himachalane synthase from *Cryotosporangium arvum*". *J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1008–1019.
42. J. S. Dickschat. "Bacterial Diterpene Biosynthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15964–15976.
43. D. E. Cane. "Enzymatic Formation of Sesquiterpenes". *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1089–1103.
44. J. S. Dickschat. "Modern Aspects of Isotopic Labelling in Terpene Biosynthesis". *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4872–4882.
45. P. F. Cook. "Mechanism from isotope effects". *Isot. Environ. Health Stud.* **1998**, *34*, 3–17.
46. J. S. Dickschat. "Bacterial terpene cyclases". *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 87–110.
47. Q. Jin, D. C. Williams, M. Hezari, R. Croteau y R. M. Coates. "Stereochemistry of the Macrocyclization and Elimination Steps in Taxadiene Biosynthesis through Deuterium Labeling". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4667–4675.
48. J. Jiang, X. He y D. E. Cane. "Geosmin Biosynthesis *Streptomyces coelicolor* Germacradienol/Germacrane D Synthase Converts Farnesyl Diphosphate to Geosmin". *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8128–8129.
49. P. Rabe, K. A. K. Pahirulzaman y J. S. Dickschat. "Structures and Biosynthesis of Corvol Ethers–Sesquiterpenes from the Actomycete *Kitasatospora setae*". *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6041–6045.
50. Y. Quensel, L. Toupet, L. Duhamel, P. Duhamel y J.-M. Poirrier. "Application of the retroaldol reaction to asymmetric synthesis: a new concept in organic synthesis". *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1015–1018.
51. D. Sarkar, N. Bera y S. Ghosh. "Photochemical Cycloaddition in Organic Synthesis". *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1310–1326.
52. E. Schöttner, P. G. Jones y T. Lindel. "Enantiospecific Synthesis of a Novel Rearranged Eunicellane Diterpenoid by SmI²-Mediated Cyclization". *Synthesis* **2009**, *23*, 3941–3956.