

NUEVAS ANILLACIONES GENERADAS POR TRANSPOSICIONES MOLECULARES A PARTIR DEL ESQUELETO DEL LONGIPINENO

por

Pedro Joseph-Nathan*

Resumen

Joseph-Nathan, P. Nuevas anillaciones generadas por transposiciones moleculares a partir del esqueleto del longipineno. Rev. Acad. Colomb. Cienc. 21(80): 321-334, 1997. ISSN 0370-3908.

Se describe la preparación de derivados del 4,8,8-trimetil-9-metilenperhidro-1,5-methanonaftaleno, de derivados del 8,8,9-trimetil-4-metilenperhidro-1,3,5-metano-naftaleno, de derivados del 2,6,6,11-tetrametiltriciclo[5.4.0.0^{4,8}]undecano, de derivados del 2,6,6,9-tetrametiltriciclo[5.4.0.0^{4,8}]undecano y de derivados del 4,4,8,9-tetrametil-perhidro-1,7-metanonaftaleno por transposiciones moleculares de derivados del 2,6,6,9-tetrametiltriciclo[5.4.0.0^{2,8}]undecano.

Palabras claves: Química, Transposiciones moleculares, Longipineno, Anillos.

Abstract

The preparation of 4,8,8-trimethyl-9-methylenepерhydro-1,5-methanonaphthalene derivatives, of 8,8,9-trimethyl-4-methylenepерhydro-1,3,5-methanonaphthalene derivatives, of 2,6,6,11-tetramethyltriciclo[5.4.0.0^{4,8}]undecane derivatives, of 2,6,6,9-tetramethyltriciclo[5.4.0.0^{4,8}]undecane derivatives and of 4,4,8,9-tetramethylperhydro-1,7-methanonaphthalene derivatives by molecular rearrangements of 2,6,6,9-tetramethyl-triciclo[5.4.0.0^{2,8}]undecane derivatives is described.

Key words: Chemistry, Molecular rearrangements, Longipinene, Rings.

Los longipinenos toman dicho nombre del aislamiento y determinación estructural del hidrocarburo padre, el

alfa-longipineno, que fue descrito en 1963 como un constituyente aceitoso del *Pinus sylvestris* (Erdtman & Westfelt, 1963). Son compuestos que presentan una anillación peculiar, ya que a ambos lados de un anillo central de cuatro miembros y en fusiones 1-3, se encuentran distribuidos un anillo de seis y un anillo de siete

* Profesor Emérito, Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, México, D.F., 07000 México.

miembros. Se les aísla frecuentemente de especies del género *Stevia* (Román, Loeza-Coria, Hernández, Cerda-García-Rojas, Sánchez-Arreola & Joseph-Nathan, 1993) aunque no son exclusivos de dicho género.

Nuestros estudios en este tipo de moléculas se originan al inicio de la década de los ochentas cuando de las raíces de *Stevia ovata* (= *S. rhombifolia*) (Román, del Río, Hernández, Joseph-Nathan, Zabel & Watson, 1981) aislamos un longipineno altamente oxigenado al que llamamos rasteviona. Posteriormente establecimos la estereoquímica (Román, del Río, Hernández, Cerda, Cervantes, Castañeda & Joseph-Nathan, 1985), configuración absoluta y conformación de estas moléculas sesquiterpénicas (Joseph-Nathan, Cerda, del Río, Román & Hernández, 1986).

Una reacción que se le efectuó (Figura 1) hace tiempo, pero que fue descrita al inicio de la década de los noventas, (Román, Hernández, del Río, Bucio, Cerda-García-Rojas & Joseph-Nathan, 1991) es el tratamiento del producto natural con ácido *p*-toluensulfónico. Esta reacción proporciona en alto rendimiento un producto de transposición tipo Wagner-Meerwein, en el que el anillo original de cuatro miembros se expande a un anillo de cinco miembros, se elimina una molécula de agua y los dos grupos angelato se isomerizan a grupos tigolato, que son termodinámicamente más estables.

Debido a que estos compuestos tricíclicos tensionados derivados del longipineno ofrecen la posibilidad de generar anillaciones nuevas, ya que la migración de enlaces puede ser inducida para eliminar tensiones en el anillo de cuatro miembros, se efectuó el estudio de las tres moléculas diacetiladas (Figura 2) que presentan diferencias estructurales en el grupo metilo que se encuentra localizado en el anillo de seis miembros.

Cuando cada uno de estos tres compuestos es tratado con eterato de trifluoruro de boro, se genera en cada caso el correspondiente perhidro-1,5-metanonaftaleno rearrreglado. Sin embargo existen marcadas diferencias de reacción entre las dos moléculas saturadas, mismas que

se transponen en 89% de rendimiento cuando el grupo metilo es *alfa* y en 64% de rendimiento cuando el grupo metilo es *beta*. En severo contraste con los valores anteriores está el caso en el que hay un doble enlace en el anillo de seis miembros, ya que ahora la transposición ocurre con solamente 21% de rendimiento y se forman otros productos de reacción, tal como se ilustra más adelante.

Para simplificar el panorama, el diol mostrado en la parte superior izquierda de la Figura 3, mismo que se obtiene fácilmente por la hidrólisis de mezclas complejas de ésteres de longipineno (Joseph-Nathan, Cerda, Román & Hernández, 1989), se sometió a la transposición molecular por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico bajo condiciones de reacción cuidadosamente controladas. Para nuestra sorpresa, fuimos capaces de aislar dos productos de reacción, (Román, Hernández, Cerda-García-Rojas, Domínguez-López & Joseph-Nathan, 1992), que son el producto de la transposición tipo Wagner-Meerwein mostrado en la parte central superior de la Figura 3, en 36% de rendimiento y la dicetona mostrada arriba a la derecha en la Figura 3, en 54% de rendimiento. En contraste con estos resultados, cuando el derivado dihidro se somete a idénticas condiciones de reacción, se aísla la dicetona mostrada en la parte inferior derecha de la Figura 3, en 84% de rendimiento y no se obtiene nada de la enolona mostrada en la parte central inferior de la Figura 3.

Por lo tanto se decidió preparar el estereoisómero del dihidroderivado, es decir el compuesto que tiene la estereoquímica inversa en el grupo metilo secundario. Para preparar este cetodiol se partió (Figura 4) de la triolona obtenida como el producto de hidrólisis de la rasteviona, ya que posee la estereoquímica deseada en el grupo metilo secundario. Dicha triolona se trató con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina para obtener fundamentalmente el monotosilato en el oxhidrilo central. Esta tosiliación selectiva es consecuente con factores estéricos y con la conformación preferida de la triolona, ya que el oxhidrilo superior es *pseudo*-axial, el oxhidrilo inferior está cercano al grupo *gem*-dimetilo y el oxhidrilo central, que es el más reactivo, está *pseudo*-ecuatorial.

Los dos oxhidrilos libres de este monotosilato fueron acetilados bajo condiciones de reacción comunes y el grupo carbonilo fue protegido como el etilencetal correspondiente. El compuesto resultante fue tratado con hidruro de litio y aluminio para eliminar el grupo tosilo, durante cuyo proceso se pierden los dos acetilos de los acetatos. Finalmente se regeneró el grupo carbonilo por tratamiento del cetal con ácido clorhídrico.

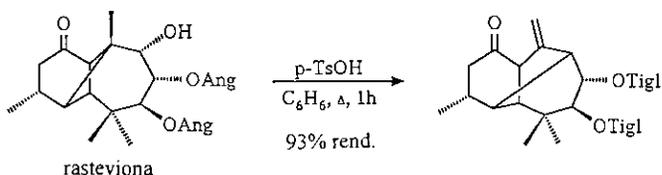


Figura 1. Transposición de rasteviona con ácido *p*-toluensulfónico.

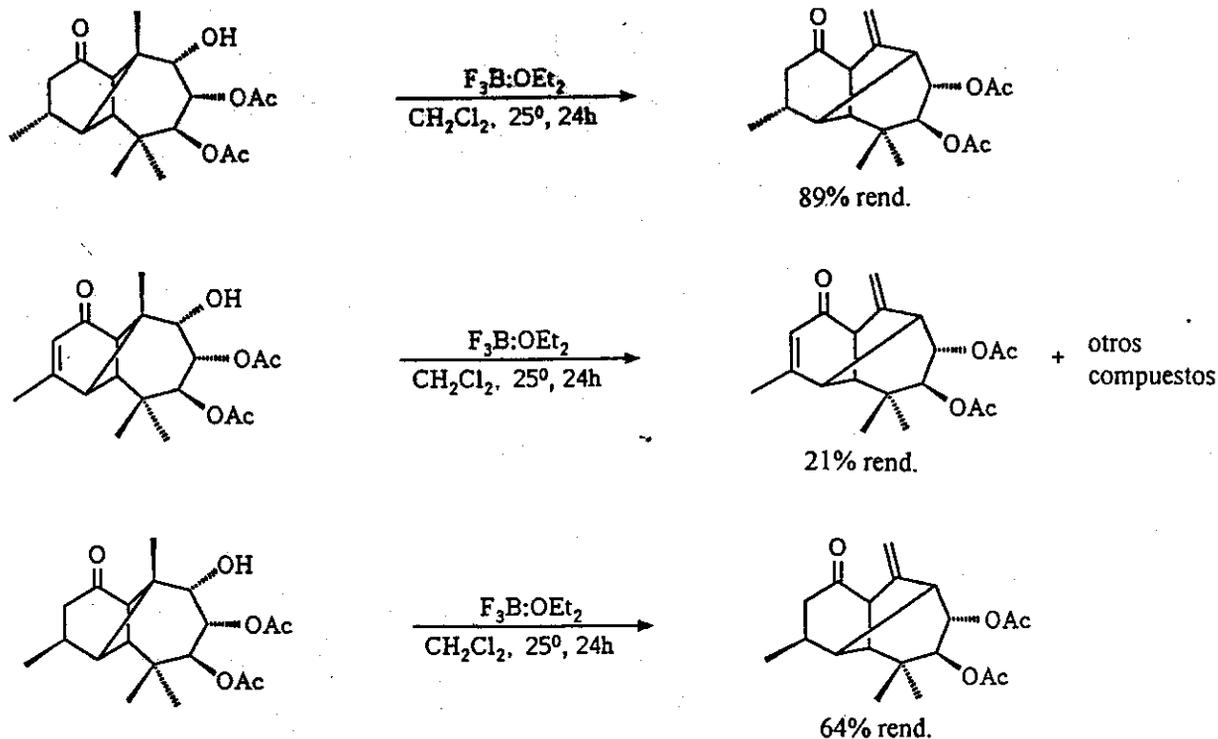


Figura 2. Reacción de longipinenos con eterato de trifluoruro de boro.

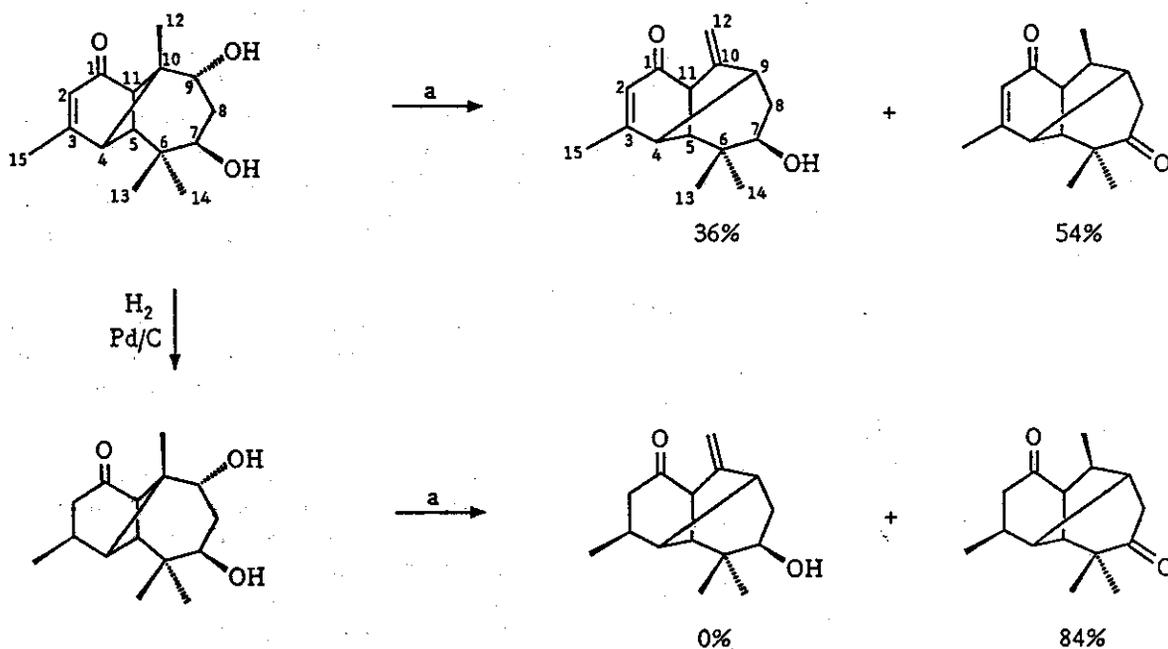
a) Sustrato (300 mg) en C_6H_6 (70 ml) con TsOH (500 mg) a reflujo por 2 h.

Figura 3. Evidencia inicial de migración transanular de hidruro.

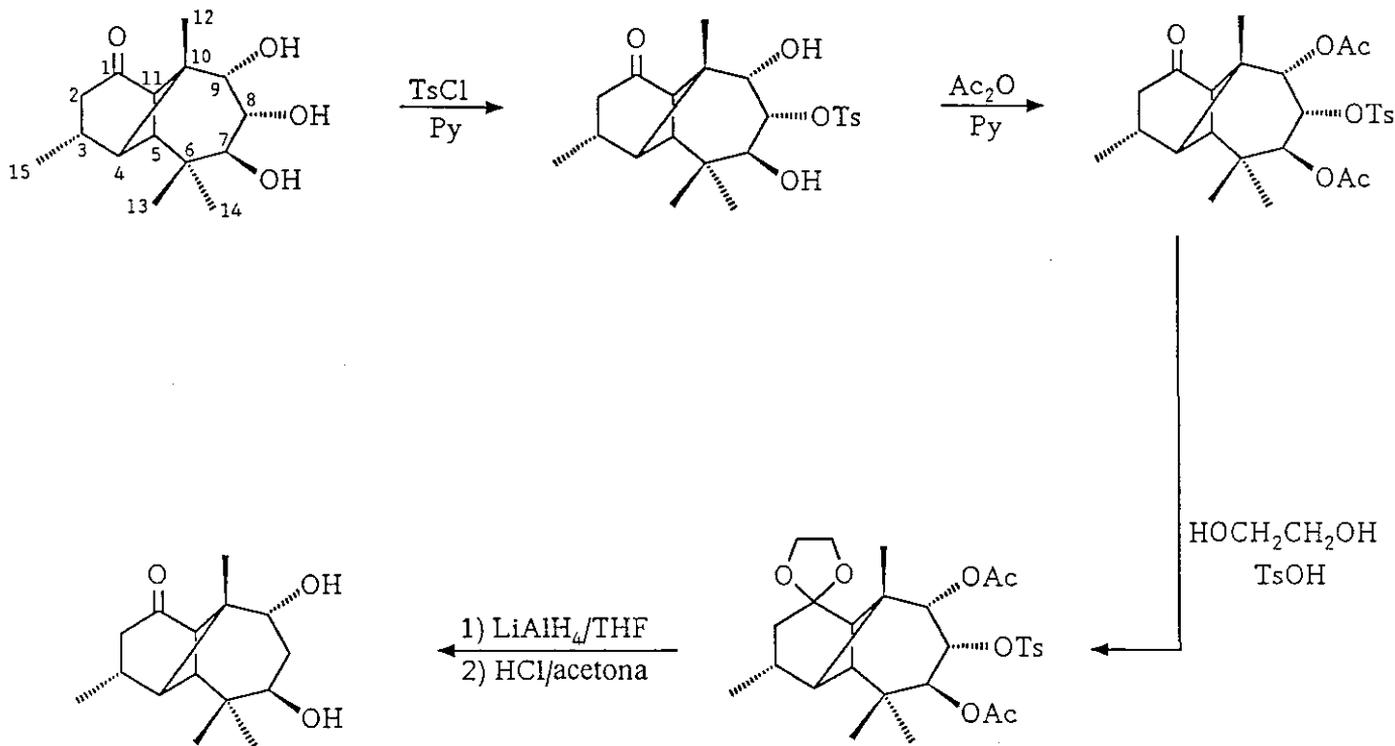


Figura 4. Eliminación del oxígeno en C-8 en longipinanos.

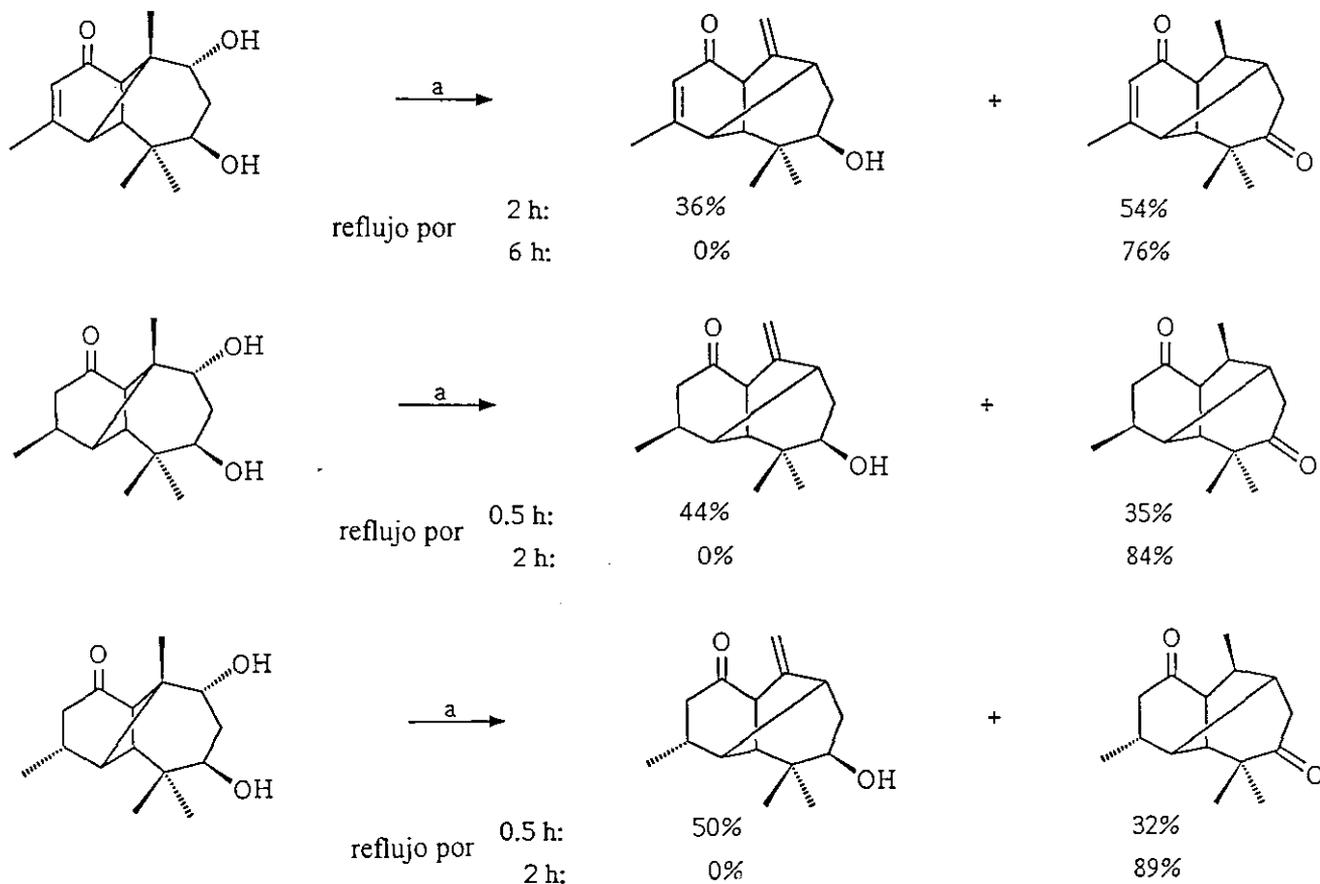
El diol deseado, que posee la estereoquímica *alfa* en el grupo metilo secundario, fue tratado bajo exactamente las mismas condiciones de transposición que se usaron en los tratamientos de los dos dioles previamente mencionados (Figura 5). Nuevamente se obtuvo solamente la dicetona, en esta ocasión en 89% de rendimiento, indicando de esta manera que ambas moléculas saturadas reaccionan similarmente y que el longipineno insaturado presenta un comportamiento significativamente diferente en cuanto a velocidades de reacción se refiere.

A fin de obtener evidencia adicional a este respecto, para el caso del diol que tiene el grupo metilo *alfa*, la reacción se suspendió después de media hora con lo que se pudieron aislar ambas moléculas, es decir la enolona en 50% de rendimiento y la dicetona en 32% de rendimiento, tal y como se muestra en la porción inferior de la Figura 5. De la misma manera, tal y como lo enseña la parte central de la Figura 5, después de media hora de reacción, el compuesto que tiene el metilo secundario *beta* proporciona la enolona en 44% de rendimiento y la dicetona en 35% de rendimiento. En contraste con lo anterior, cuando la reacción del longipineno insaturado se mantiene por 6 h, no se obtiene nada de la dienolona ya que solamente se

aisla la dicetona mostrada en la parte superior derecha de la Figura 5 en 76% de rendimiento. Estos resultados evidencian que los tres dioles reaccionan de manera similar, pero que los dihidroderivados reaccionan considerablemente más rápido que el longipineno insaturado.

El mecanismo de reacción parece ser similar para la transformación de los tres dioles y se ilustra en la Figura 6 para el caso de la molécula insaturada, que es la que reacciona más lentamente. De acuerdo a esta propuesta, la protonación inicial del sustrato, mostrada en el paso "A", proporciona el intermediario que reúne los requisitos para la migración antiperiplanar de enlace mostrado en el paso "B", proporcionando un ión carbonio que puede eliminar un protón del grupo metilo para producir el compuesto estable que tiene el metileno exocíclico, tal como se ilustra en el paso "C". El mismo ión carbonio puede sufrir una migración intramolecular transanular de un ión hidruro, asistida por el grupo oxhidrilo, tal como se ilustra en el paso "D", para proporcionar la dicetona final mostrada en la parte superior derecha de la Figura 6.

La reversibilidad del paso "C" fue demostrada cuando el compuesto que está en la parte superior central de la Figura 6, fue sometido a las mismas condiciones de



a) Sustrato (300 mg) en C_6H_6 (70 ml) con TsOH (500 mg) a reflujo.

Figura 5. Comparación de la reactividad en función del ambiente en C-3 en longipinanos.

reacción y por supuesto proporcionó la dicetona con la velocidad de reacción adecuada. El mismo comportamiento fue mostrado por los dos compuestos que poseen la estructura de ciclohexanona saturada. La migración del ión hidruro indicada en el paso "D" fue demostrada independientemente por marcaje isotópico con deuterio.

La preparación del derivado deuterado se efectuó como lo enseña la Figura 7. El diol insaturado puede ser esterificado selectivamente en el grupo oxhidrilo inferior, usando cantidades moderadas de cloruro de *p*-nitrobenzofilo en cloruro de metileno a temperatura ambiente y luego puede ser acetilado bajo condiciones comunes de reacción. Debido a que los *p*-nitrobenzoatos son menos resistentes a la hidrólisis que los acetatos, el éster aromático pudo ser quitado selectivamente para proporcionar el monoacetato en el oxígeno superior. El grupo oxhidrilo inferior fue oxidado con trióxido de cromo

en ácido acético, para proporcionar el compuesto carbonílico como se ilustra en la parte central inferior de la Figura 7. Este compuesto tiene un carbonilo saturado y un carbonilo insaturado y la diferencia de reactividad entre estos dos carbonilos permite, usando cantidades moderadas de deuterio de boro y sodio, reducir selectivamente al grupo carbonilo saturado, incorporando de esta manera la marca isotópica deseada. El paso final para obtener el sustrato deseado, es una simple reacción de hidrólisis que fue efectuada usando hidróxido de potasio en una mezcla de metanol y agua.

El tratamiento del compuesto deuterado bajo las condiciones de transposición, proporcionó exclusivamente la dicetona en 50% de rendimiento, después de 9 h de reacción (Figura 8). El mayor tiempo de reacción es requerido aquí, debido a que es más difícil romper un enlace carbono-deuterio que un enlace carbono-hidrógeno.

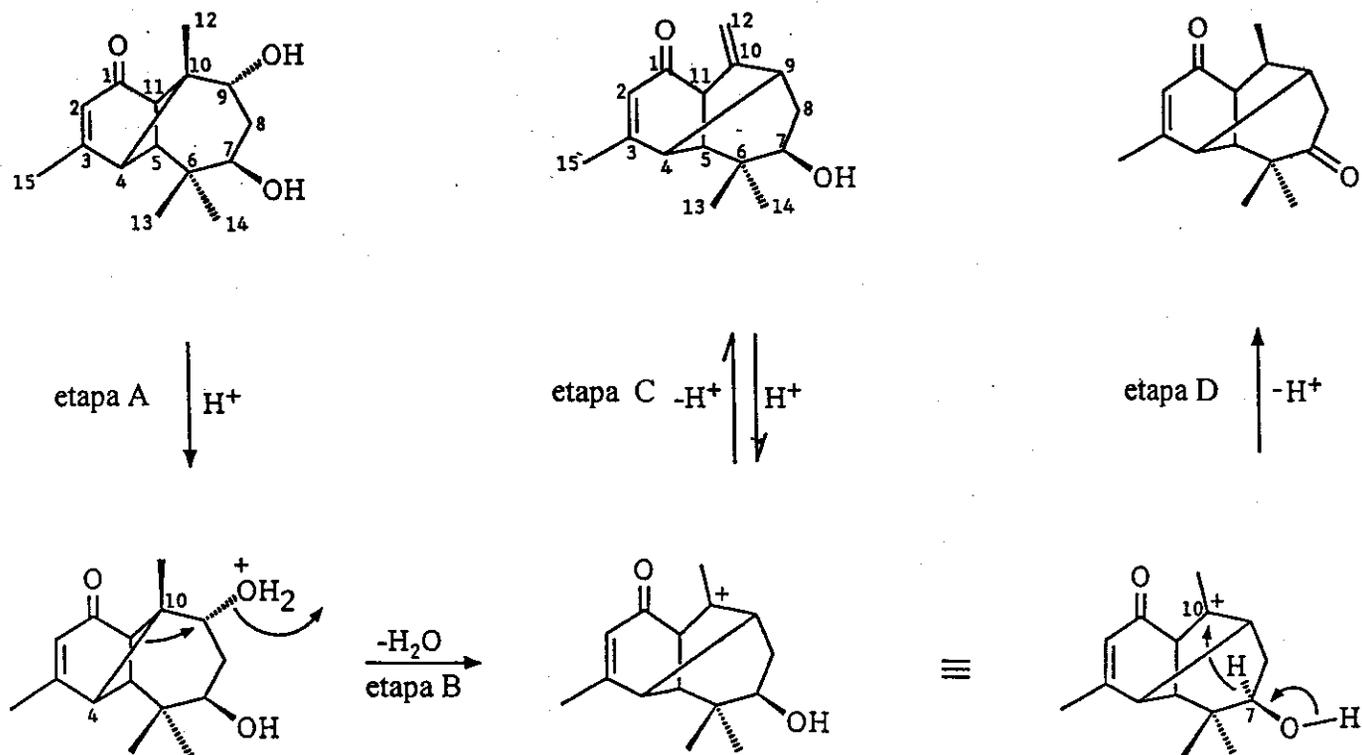


Figura 6. Mecanismo de reacción propuesto.

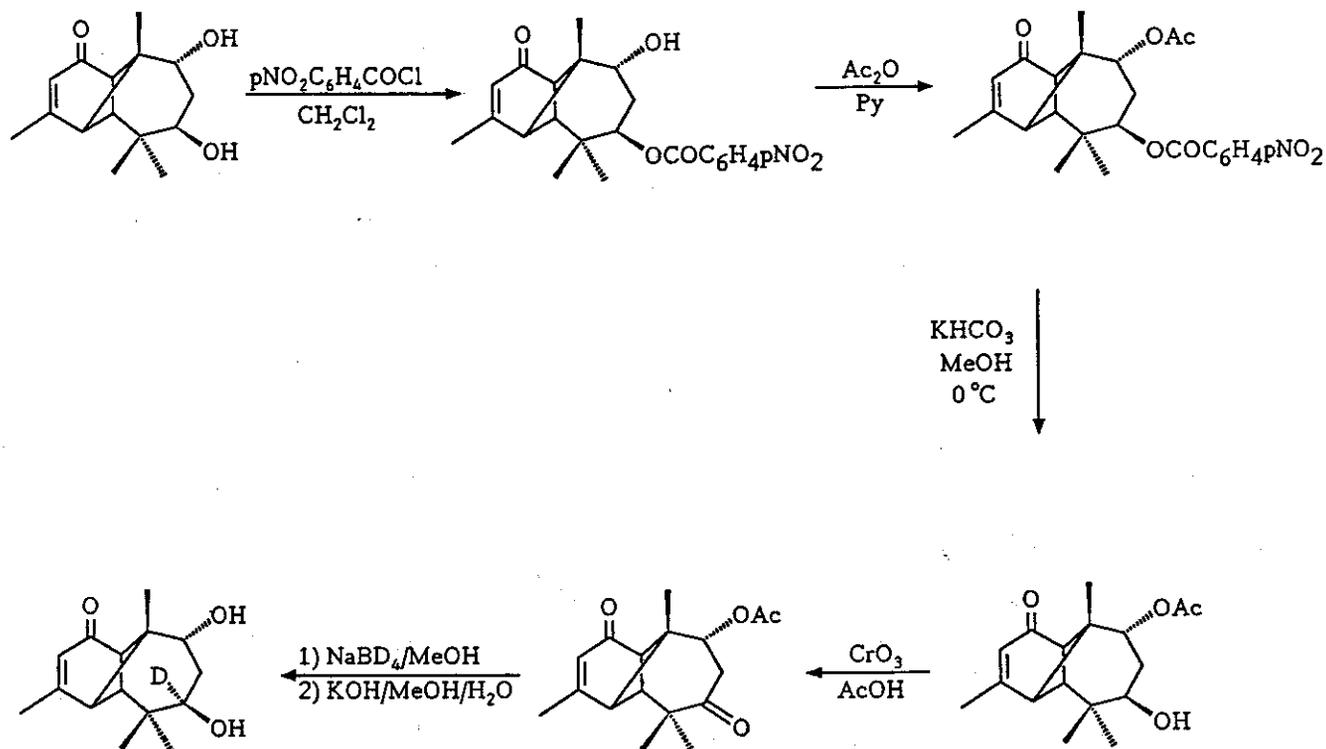


Figura 7. Introducción de un átomo de deuterio en C-7 de la longipin-2-en-7β,9α-diol-1-ona.

Para obtener información adicional de los efectos presentes en la transposición de los tres dioles, se decidió desarrollar una estrategia que permite efectuar mediciones cinéticas en los dos pasos de reacción involucrados, tal y como se ilustra en la Figura 9 para el diol insaturado.

Evaluando la aparición de señales en los espectros de resonancia magnética nuclear a 300 MHz, se estudiaron por un lado los monoacetatos para el paso de la transposición tipo Wagner-Meerwein, ya que de esta manera se impide el paso de la migración de hidruro que requiere la asistencia del grupo oxhidrilo libre. Los productos de transposición se hidrolizaron bajo condiciones alcalinas y los alcoholes así obtenidos fueron sometidos nuevamente a las condiciones de reacción bajo las cuales ocurren tanto la transposición tipo Wagner-Meerwein, como la migración de hidruro.

Tal y como puede ser predicho, ambos pasos cinéticos son de *pseudo*-primer orden en el sustrato y las gráficas para la transposición tipo Wagner-Meerwein son mostradas en la Figura 10. Las velocidades relativas de reacción, enseñan que los dos sustratos saturados reaccionan unas cinco veces más rápido que el derivado insaturado del longipineno y que el compuesto que tiene el grupo metilo *beta* reacciona ligeramente más rápido que el compuesto que tiene el metilo secundario *alfa*.

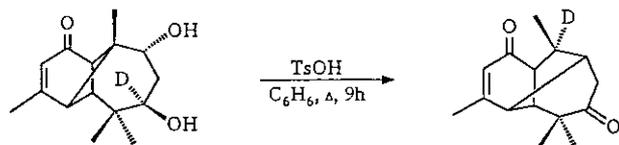


Figura 8. Migración de deuterio.

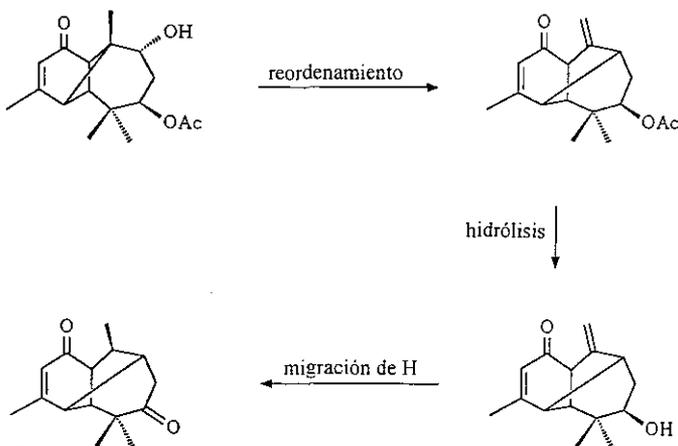


Figura 9. Reconocimiento de los pasos individuales de la transposición.

La diferencia de velocidades de reacción entre los dos compuestos saturados puede ser explicada después de la construcción de modelos moleculares (Figura 11), ya que en el caso del grupo metilo *beta* la reacción se acelera adicionalmente por una asistencia anquimérica, causada por una interacción estérica entre los metilos angular y secundario (Cerdeja-García-Rojas, del Río, Joseph-Nathan, Román & Hernández, 1994).

Las velocidades de reacción relativas para el paso de la migración del ión hidruro se enseñan en las gráficas de la Figura 12, en las que nuevamente se observa la concentración del sustrato a diferentes tiempos. Nuevamente los compuestos saturados en el anillo de seis miembros reaccionan unas siete veces más rápido que el compuesto insaturado. Hay que recordar que aquí se está postulando que tanto el paso de la transposición tipo Wagner-Meerwein, como el paso de la migración del ión hidruro, asumen el mismo carbocatión intermediario. Por lo tanto no es sorprendente que ambos pasos de reacción sean más lentos en el compuesto que tiene un doble enlace adicional, ya que hay una estabilización extra del ión carbonio que puede ser invocada por la presencia de los electrones *pi* del doble enlace, como lo enseña la Figura 13.

Etapa de reordenamiento

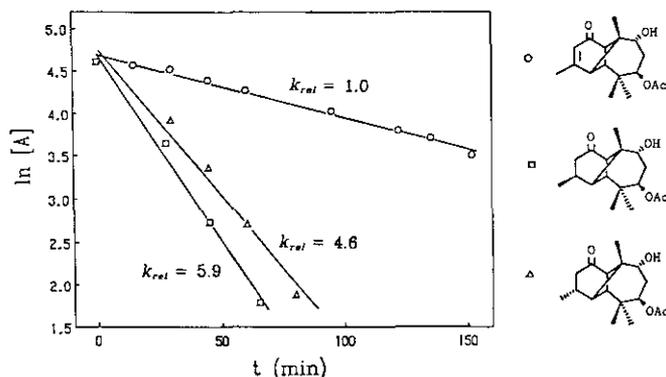


Figura 10. Comparación de las velocidades de reacción de la transposición.

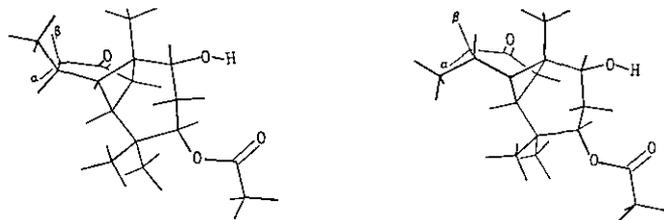


Figura 11. Modelos moleculares con variación estereoquímica en C-3 en longipinanos.

Todas las reacciones descritas hasta este punto fueron efectuadas bajo condiciones de catálisis ácida, para promover la expulsión de un grupo oxhidrilo como una molécula de agua. A fin de explorar otras condiciones de reacción para inducir transposiciones moleculares (Joseph-Nathan & Cerda-García-Rojas, 1994), se preparó el dimesilato del longipineno que tiene dos grupos oxhidrilo. El espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno del producto crudo de la reacción, enseña que efectivamente se trata de la molécula deseada con pureza relativamente elevada. Sin embargo, cuando este dimesilato es calentado en metanol, simplemente para fines de recristalización, se transforma lentamente en el producto de transposición tipo Wagner-Meerwein, que

Etapas de migración de H

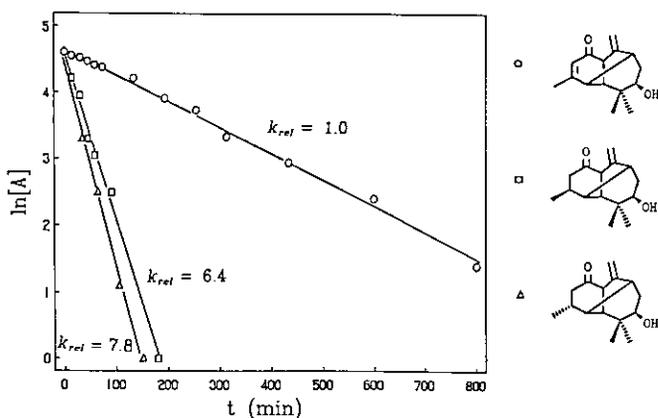


Figura 12. Comparación de las velocidades de reacción de la migración de hidruro.

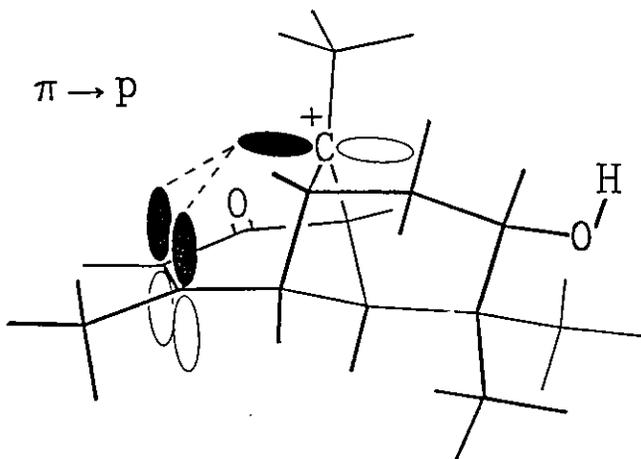


Figura 13. Interacciones electrónicas en el intermediario de reacción.

contiene un solo mesilato y que se enseña en la parte inferior derecha de la Figura 14. La transposición se puede efectuar con 88% de rendimiento cuando el dimesilato se hierve bajo reflujo en metanol durante 14 horas, o puede ser completada en pocas horas agregando bicarbonato de sodio al medio de reacción.

Sin embargo, cuando la reacción se efectúa en la presencia de hidróxido de potasio, se obtiene la mezcla de productos ilustrados en la parte inferior de la Figura 14, mismos que se obtienen en 26 y en 54% de rendimiento respectivamente. El producto de reacción más abundante, es una molécula tetracíclica que nuevamente tiene un anillo de cuatro miembros y que además posee un metileno exocíclico.

La co-ocurrencia de ambos productos de reacción bajo condiciones alcalinas severas, puede ser explicada como se ilustra en la Figura 15. Para la transposición simple del tipo Wagner-Meerwein, se puede invocar un proceso concertado en el que la eliminación del mesilato y de un hidrógeno del grupo metilo angular, permiten la migración antiperiplanar del enlace, tal y como lo ilustra la parte superior de la Figura 15. Por otra parte, para la formación del sistema tetracíclico es necesario invocar la existencia de un carbanión delocalizado, que puede sufrir la transposición molecular mostrada.

Cierta evidencia en apoyo a este mecanismo de reacción, fue obtenida cuando el dimesilato fue tratado con metanol deuterado en presencia de metóxido de sodio, con lo que se pudo obtener en 77% de rendimiento el compuesto decadeuterado mostrado en la Figura 16.

Después de haber estudiado las transposiciones moleculares de longipinenos con dos átomos de oxígeno

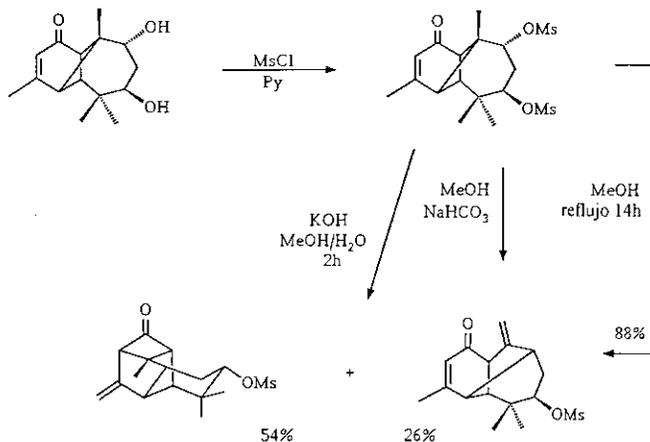


Figura 14. Tratamientos alcalinos del dimesilato de la longipin-2-en-7 β ,9 α -diol-1-ona.

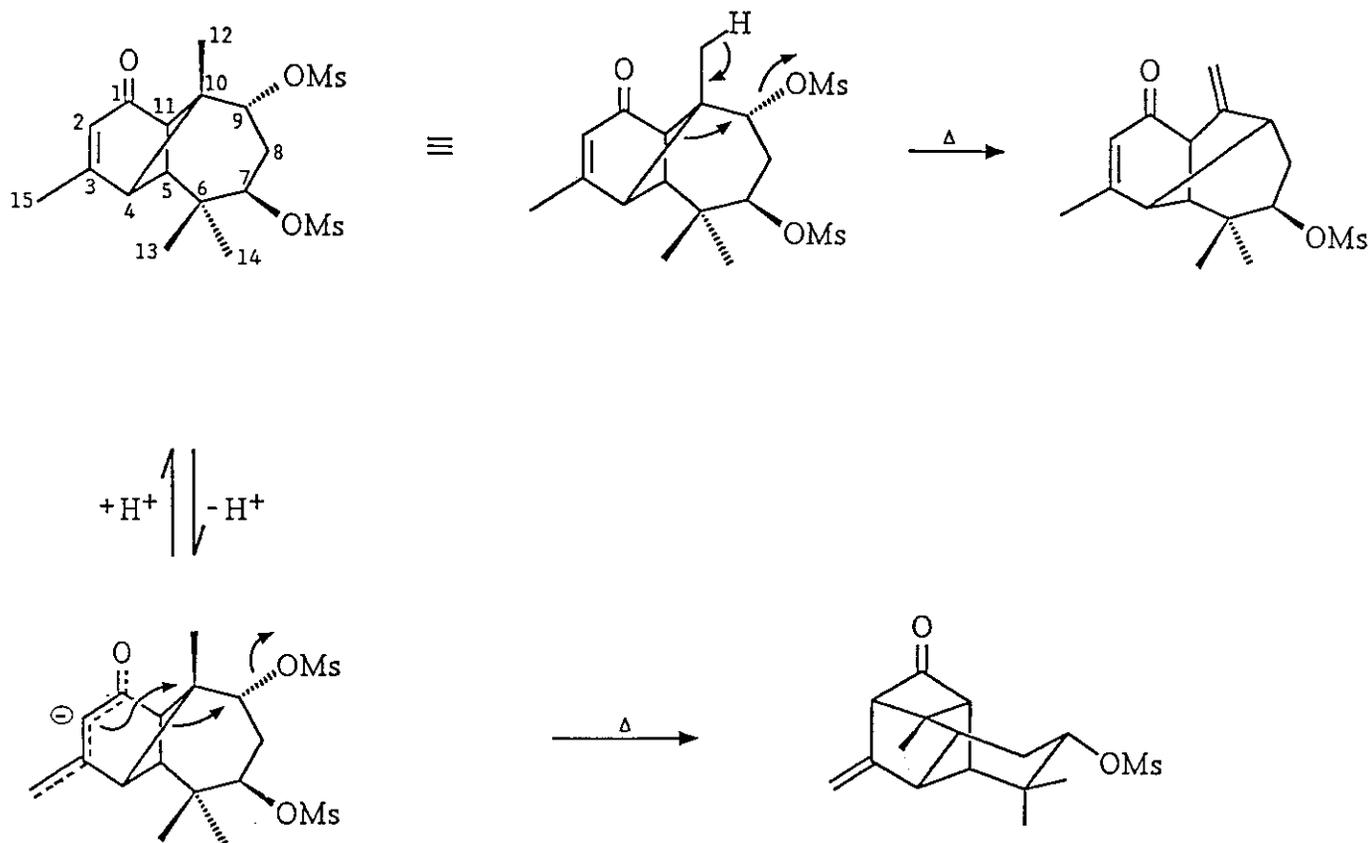


Figura 15. Mecanismos de reacción del dimesilato de la longipin-2-en-7 β ,9 α -diol-1-ona.

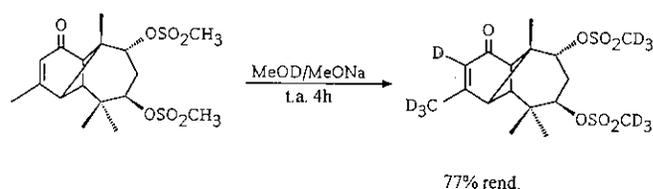


Figura 16. Reacción de decadeuteración.

en el anillo de siete miembros, se decidió enfocar la atención a casos en los que están presentes tres átomos de oxígeno en el mismo anillo de siete miembros. Para este propósito, la rasteviona natural (Figura 17) fue tratada con cloruro de metansulfonilo, para proporcionar el mesilato correspondiente. Este compuesto fue tratado con hidróxido de potasio en metanol bajo reflujo, para proporcionar (Román, Zepeda, Morales, Hernández, Cerda-García-Rojas & Joseph-Nathan, 1995) la mezcla epimérica de los dos productos de transposición mostrados, que se obtuvieron

en 58% de rendimiento para la molécula no epimerizada y en 21% de rendimiento para el compuesto epimerizado. Durante el curso de la reacción se pierden por hidrólisis los dos grupos angelato y el grupo mesilato se elimina.

Un mecanismo factible para explicar esta transformación (Román, Zepeda, Morales, Flores, Hernández, Cerda-García-Rojas & Joseph-Nathan, 1996), asume la hidrólisis inicial de los dos grupos angelato, seguida de la substracción del protón del oxhidrilo *alfa* al grupo mesilato. Posteriormente ocurre una migración 1,2 de hidruo asistida por el oxígeno, para eliminar el grupo mesilato, proporcionando de este modo el derivado cetoalcohol mostrado en la parte inferior derecha de la Figura 18.

En esta etapa el grupo oxhidrilo *alfa* al carbonilo se puede epimerizar para proporcionar la mezcla de los dos compuestos. Cada uno de estos compuestos puede ahora perder un protón del grupo metileno *alfa* al carbonilo y puede ocurrir la transposición molecular mostrada en la Figura 19, para generar la mezcla final de productos de la reacción.

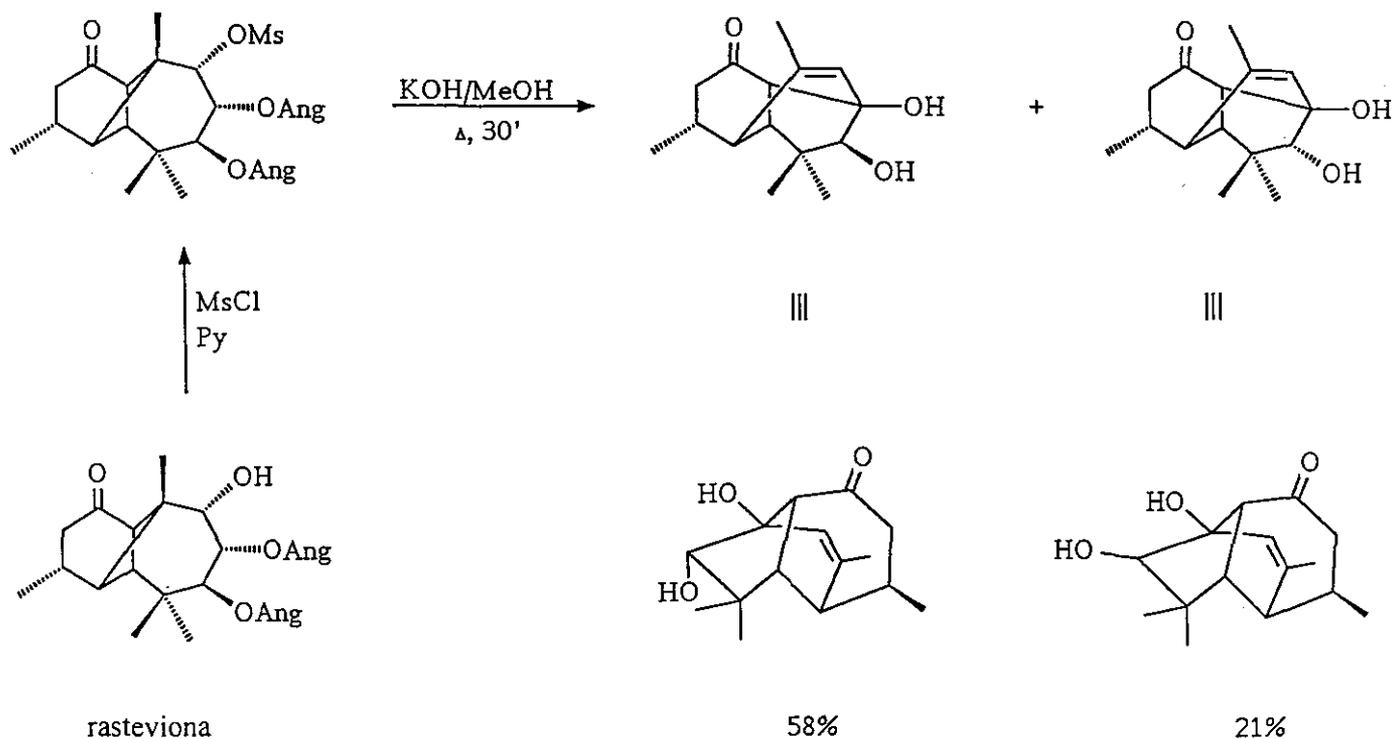


Figura 17. Tratamiento alcalino del mesilato de rasteviona.

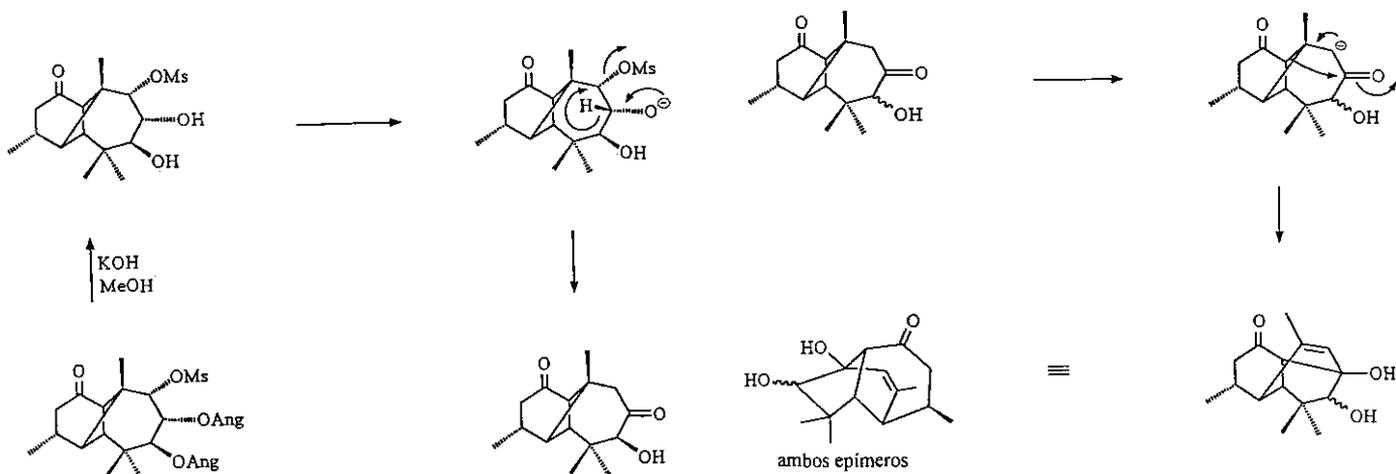


Figura 18. Pasos iniciales del tratamiento alcalino del mesilato de rasteviona.

Figura 19. Pasos finales del tratamiento alcalino del mesilato de rasteviona.

Con el propósito de obtener evidencia en apoyo a este mecanismo de reacción, es necesario preparar por lo menos uno de los isómeros del dicetoalcohol ilustrado en la parte superior izquierda de la Figura 19, o en el peor de los casos, preparar un éster que pueda ser hidrolizado

fácilmente bajo las condiciones de transposición que emplean hidróxido de potasio.

Por lo tanto, el mesilato de rasteviona se trató con etilenglicol bajo catálisis ácida para proteger al grupo

carbonilo. Durante esta reacción los ésteres angélicos se isomerizan a los correspondientes tiglatos. El mesilato y los dos tiglatos fueron removidos como se enseña, por la acción del hidruro de litio y aluminio y luego se regeneró el grupo carbonilo por tratamiento del cetral con ácido clorhídrico en metanol. El cetodiol así obtenido, que está representado en la parte inferior derecha de la Figura 20, se esterificó empleando cantidades moderadas de cloruro de *p*-nitrobenzoilo, proporcionando una mezcla de los dos posibles monoésteres, de los que el deseado se ilustra aquí. Esta mezcla de monoésteres no pudo ser separada, por lo que fue oxidada a la mezcla de compuestos carbonílicos, misma que sí pudo ser separada para obtener la dicetona deseada.

Cuando este diceto-*p*-nitrobenzoato es sometido a la transposición molecular inducida por hidróxido de potasio, también proporciona los dos productos esperados, tal y como se ilustra en la Figura 21. Esto demuestra que el dicetoalcohol propuesto, efectivamente es un intermediario en la transposición molecular.

Otro trihidroxiderivado en el anillo de siete miembros, pero que tiene una cetona *alfa,beta*-insaturada en el anillo

de seis miembros, que también fue estudiado, es el mesilato diacetato mostrado en la Figura 22, que cuando se trata bajo condiciones de reacción alcalina, proporciona casi exclusivamente un solo compuesto de transposición, que se aísla en 67% de rendimiento cuando la reacción se mantiene bajo reflujo por dos horas. En este caso el enlace 4-10 del anillo de cuatro miembros es el que migra, en vez del enlace 10-11 del mismo anillo de cuatro miembros, que es el que migra cuando el anillo de seis miembros está saturado como ciclohexanona. Al momento no tenemos una explicación para esta diferencia de migración de enlaces, aunque asumimos que otros aspectos del mecanismo de reacción son similares a los mostrados previamente.

Tal como fue mencionado en las fases iniciales de este estudio, el tratamiento de la rasteviona o de derivados diésteres similares, teniendo un oxhidrilo libre, proporciona productos de transposición tipo Wagner-Meerwein cuando son tratados con eterato de trifluoruro de boro, tal y como se ilustra en la parte superior izquierda de la Figura 23. Sin embargo, cuando el mismo substrato es tratado con ácido *p*-toluensulfónico bajo reflujo en benceno durante una hora, proporciona una mezcla constituida por 42% del producto

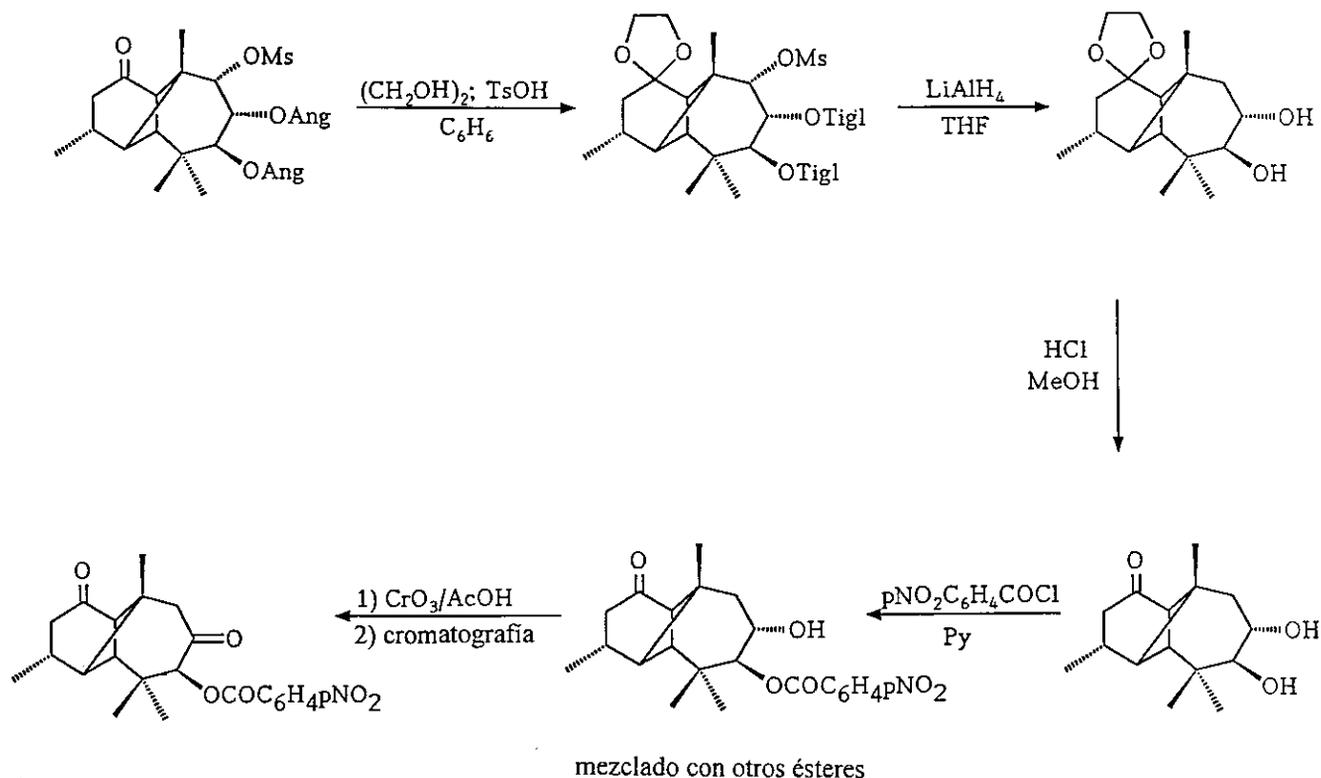


Figura 20. Preparación del *p*-nitrobenzoato del intermediario de reacción.

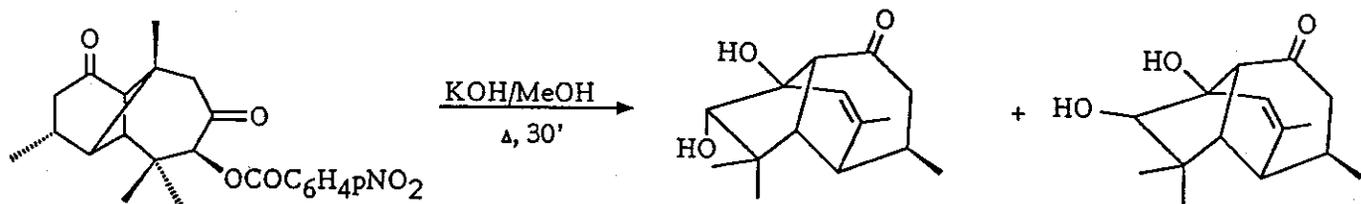


Figura 21. Transformación del *p*-nitrobenzoato a los productos finales.

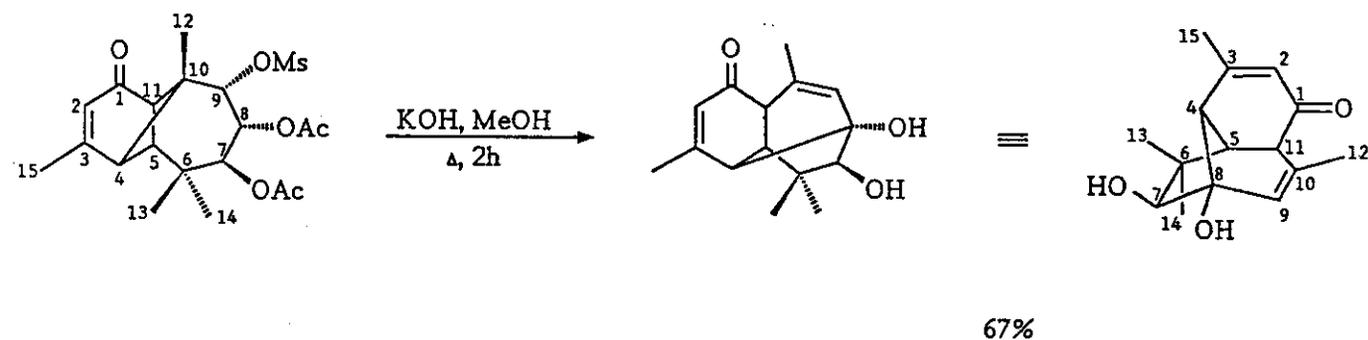


Figura 22. Reacción del análogo insaturado.

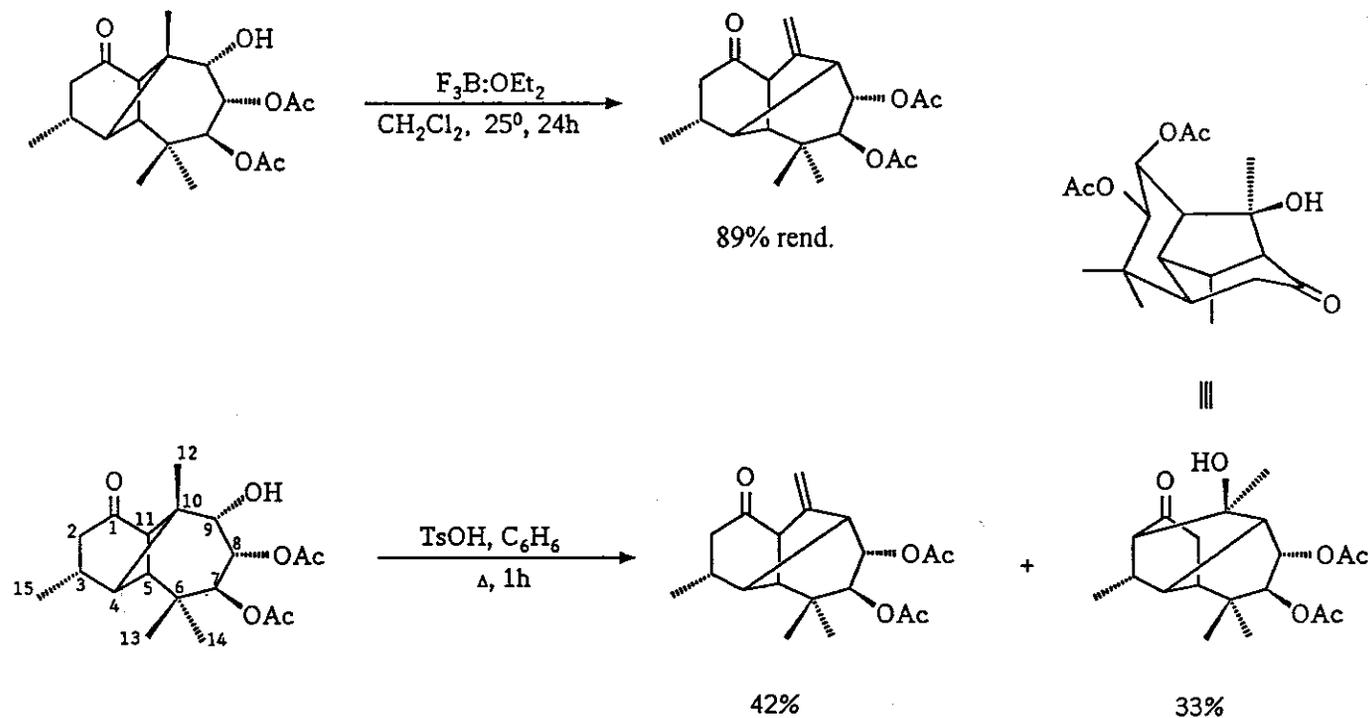


Figura 23. Comparación de productos obtenidos con un ácido fuerte y con un ácido de Lewis.

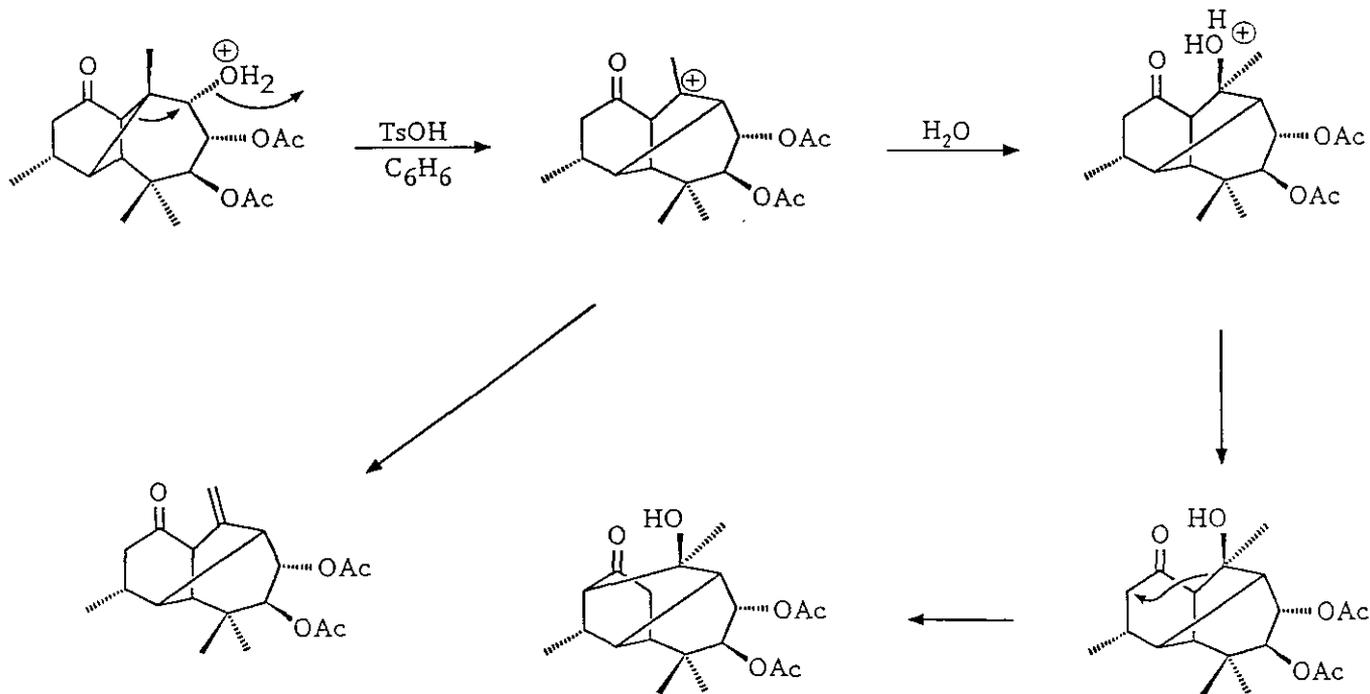


Figura 24. Mecanismo de reacción.

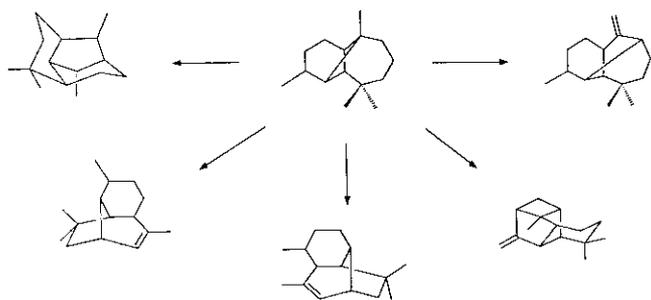


Figura 25. Nuevas anillaciones generadas a partir del esqueleto del longipineno.

de transposición tipo Wagner-Meerwein y 33% de un compuesto con otra anillación diferente, mismo que se origina por la migración del enlace 4-10 a la posición 4-9 y la migración del enlace 10-11 a la posición 2-10. En adición, el producto de la reacción posee un grupo oxhidrilo terciario.

Un mecanismo de reacción factible para explicar esta transformación, se postula en la presente proyección. La protonación del grupo oxhidrilo proporciona los requerimientos moleculares para la migración antiperi-

planar de enlace, para la transposición tipo Wagner-Meerwein que proporciona un ión carbonio terciario. Este ión carbonio puede perder un protón, para proporcionar la molécula que contiene el metileno exocíclico que se ilustra en la parte inferior izquierda de la Figura 24. Alternativamente, este ión carbonio puede atrapar una molécula de agua para proporcionar el hidrato. Posteriormente, el enlace 10-11 que está *alfa* al carbonilo, puede migrar a la posición 2-10 que también está *alfa* al carbonilo. La secuencia exacta de eventos mecanísticos no es conocida en este momento y hay experimentación en proceso para tratar de aclarar el panorama.

En resumen, hasta la fecha hemos sido capaces de generar los cinco nuevos esqueletos moleculares mostrados en la Figura 25. Esto, por supuesto, ha sido posible debido a la tensión molecular presente en el anillo de cuatro miembros del esqueleto molecular del longipineno. En todos los casos la distribución de átomos de las anillaciones nuevas, ha sido verificada por difracción de rayos-X.

Bibliografía

Cerda-García-Rojas, C.M., R.E. del Río, P. Joseph-Nathan, L.U. Román, & J.D. Hernández 1994. Conformational analysis of moreliene derivatives. *J. Nat. Prod.* **57**, (3): 369-375.

- Erdtman, H., & L. Westfelt 1963. α -Longipinene, a sesquiterpene with a new carbon skeleton. *Acta Chem. Scand.* **17**, (8): 2351-2352.
- Joseph-Nathan, P., & C.M. Cerda-García-Rojas 1994. Molecular rearrangements in longipinane derivatives. *Pure Appl. Chem.* **66**, (10/11): 2361-2364.
- _____, C.M. Cerda, R.E. del Río, L.U. Román, & J.D. Hernández 1986. Conformation and absolute configuration of naturally occurring longipinene derivatives. *J. Nat. Prod.* **49**, (6): 1053-1060.
- _____, _____, L.U. Román, & J.D. Hernández 1989. Preparation and characterization of naturally occurring longipinene esters. *J. Nat. Prod.* **52**, (3): 481-496.
- Román, L.U. R.E. del Río, J.D. Hernández, C.M. Cerda, D. Cervantes, R. Castañeda, & P. Joseph-Nathan 1985. Structural and Stereochemical studies of naturally occurring longipinene derivatives. *J. Org. Chem.* **50**, (21): 3965-3972.
- _____, _____, P. Joseph-Nathan, V. Zabel, & W.H. Watson 1981. Structure, chemistry and stereochemistry of rastevione, a sesquiterpenoid from the genus *Stevia*. *Tetrahedron* **37**, (16): 2769-2778.
- _____, _____, J.D. Hernández, C.M. Cerda-García-Rojas, R.M. Domínguez-López, & P. Joseph-Nathan 1992. Molecular rearrangements in the longipinene series. *J. Nat. Prod.* **55**, (5): 577-588.
- _____, _____, R.E. del Río, M.A. Bucio, C.M. Cerda-García-Rojas, & P. Joseph-Nathan 1991. Wagner-Meerwein rearrangements of longipinane derivatives. *J. Org. Chem.* **56**, (5): 1938-1940.
- _____, M. Loeza-Coria, J.D. Hernández, C.M. Cerda-García-Rojas, E. Sánchez-Arreola, & P. Joseph-Nathan 1993. Preparation of a new longipinane derivative from *Stevia serrata*. *J. Nat. Prod.* **56**, (7): 1148-1152.
- _____, L.G. Zepeda, N.R. Morales, S. Flores, J.D. Hernández, C.M. Cerda-García-Rojas, & P. Joseph-Nathan 1996. Mechanistic studies of the longipinane to arteagane rearrangements. *J. Nat. Prod.* **59**, (4): 391-395.
- _____, _____, J.D. Hernández, C.M. Cerda-García-Rojas, & P. Joseph-Nathan 1995. Molecular rearrangements of rastevione mesylate into arteagane derivatives. *J. Nat. Prod.* **58**, (12): 1808-1816.