

# PREPARACIÓN DE BASES DE SCHIFF Y TRANSPOSICIÓN DE BECKMANN EN DERIVADOS DEL LONGIPINANO

HUGO A. GARCÍA-GUTIÉRREZ<sup>a,\*</sup>, LUISA U. ROMÁN-MARÍN<sup>a</sup>, JUAN D. HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ<sup>a</sup>, CARLOS M. CERDA-GARCÍA-ROJAS<sup>b</sup>

---

*Recibido Septiembre 2012; Aceptado Diciembre 2012)*

*This paper is dedicated to Professor Pedro Joseph-Nathan in recognition of his 50 years of outstanding scientific trajectory.*

## ABSTRACT

In order to increase the knowledge on the chemical study of longipinane derivatives, a series of Schiff bases of the natural product rastevione (**1**) and derivatives **2** and **3** was prepared taking advantage of the carbonyl group at C-1 in the six-membered ring of these substances. The chemical behavior of longipinane derivatives (**1-3**) was typical as carbonyl containing compounds which react in the presence of 2,4-dinitrophenylhydrazine, semicarbazide hydrochloride and hydroxylamine hydrochloride. Oximes (**10-12**) were subjected to Beckmann rearrangement conditions yielding lactams (**13-15**). This reaction allowed introduction of a nitrogen atom in the longipinane skeleton, besides this is the first time that the four-membered ring is not involved in a molecular rearrangement of this system. *www.relaquim.com*

**Key words:** longipinane derivatives, rastevione, Schiff bases, Beckmann rearrangement.

## RESUMEN

Con el objetivo de ampliar el conocimiento químico de derivados del longipinano, se llevó a cabo la preparación de las bases de Schiff del producto natural rasteviona (**1**) y de los derivados **2** y **3** que contienen un grupo carbonilo en la posición C-1 del anillo de seis miembros. Los derivados de longipinano (**1-3**) se comportaron como compuestos carbonílicos típicos al reaccionar con la 2,4-dinitrofenilhidrazina, el clorhidrato de semicarbazida y el clorhidrato de hidroxilamina. Las oximas obtenidas (**10-12**) se sometieron a la transposición de Beckmann para dar las lactamas correspondientes (**13-15**). Esta reacción, además de que permite introducir un

<sup>a</sup>Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Apartado 137, Morelia, Michoacán, 58000 México.

<sup>b</sup>Departamento de Química y Programa de Posgrado en Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, México, D. F., 07000 México.

\*Autor para correspondencia. Tel.: +52 443 326 5790, fax: +52 443 326 5788. E-mail: hgarcia@umich.mx (H. A. García-Gutiérrez).

átomo de nitrógeno en el esqueleto del longipinano, representa la primera transposición de dicho sistema en donde no está implicado el ciclo de cuatro miembros.  
*www.relaquim.com*

**Palabras clave:** derivados del longipinano, rasteviona, bases de Schiff, transposición de Beckmann.

## INTRODUCCIÓN

El producto natural rasteviona (**1**), aislado en buen rendimiento de las raíces de la *Stevia serrata* Cav. (Román *et al.*, 1981), y sus análogos **2** y **3** contienen en su estructura el esqueleto del longipinano. Una característica importante de esta clase de compuestos es su facilidad de transposición debido a la tensión de Baeyer generada por el ciclo de cuatro miembros (Barić y Maksić, 2008; Hohlneicher y Packschies, 2007), que ha sido aprovechada para inducir transposiciones, particularmente de tipo Wagner-Meerwein (Leboeuf *et al.*, 2012), generando compuestos con nuevos esqueletos hidrocarbonados (Román *et al.*, 1991; Román *et al.*, 1995; Román *et al.*, 2002). A fin de ampliar el estudio sobre la reactividad química de este sistema, se preparó una serie de nueve bases de Schiff. Así, a partir de los compuestos carbonílicos **1-3** se prepararon las 2,4-dinitrofenilhidrazonas **4-6**, las semicarbazonas **7-9** y las oximas **10-12**. Éstas últimas se sometieron a la transposición de Beckmann (Yeoh *et al.*, 2012) para dar las lactamas **13-15** (Figura 1), permitiendo así la introducción de un átomo de nitrógeno en el esqueleto del longipinano.

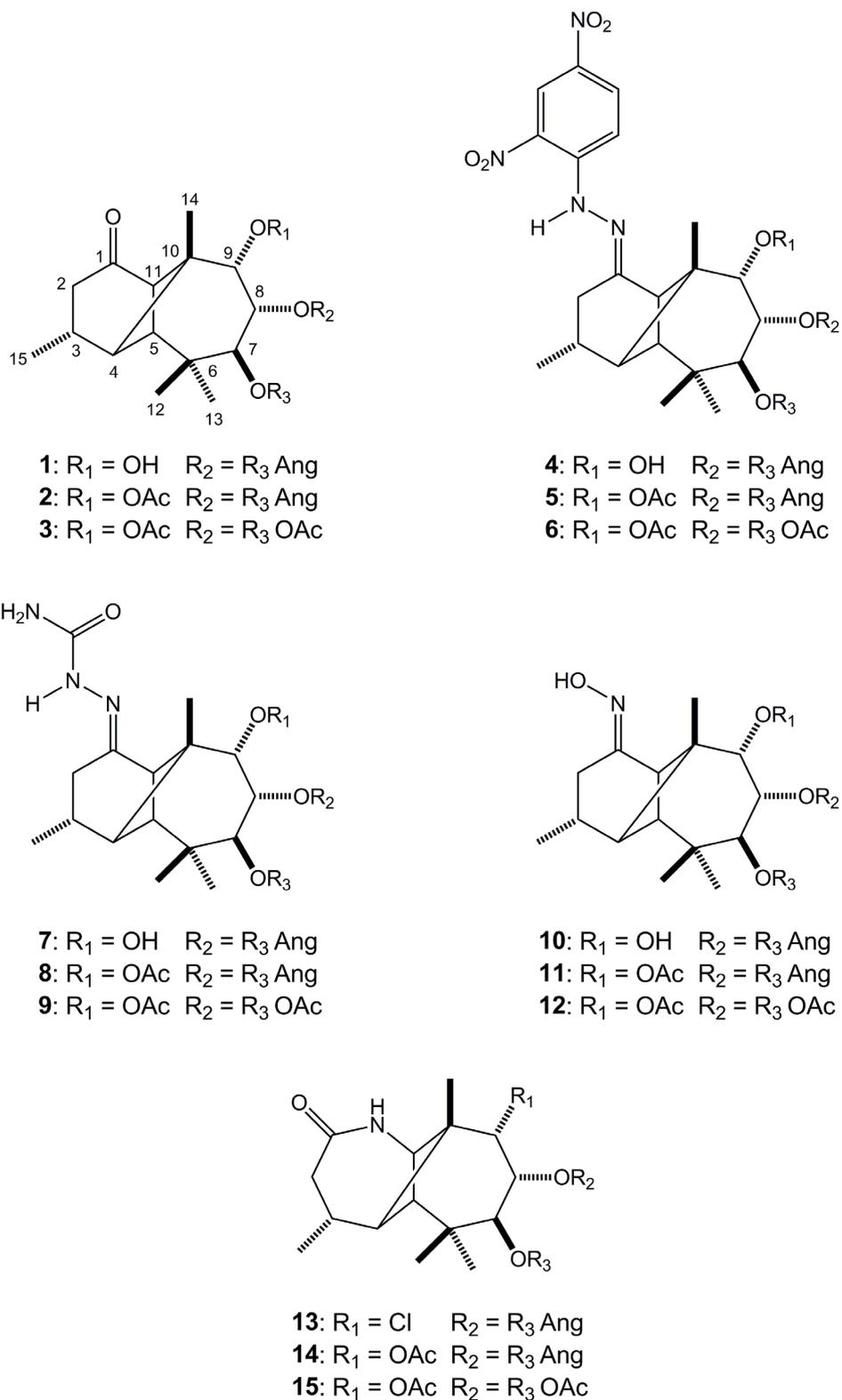
## MATERIALES Y MÉTODOS

### Procedimientos generales

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher-Johns y no están corregidos. Las rotaciones ópticas se midieron en  $\text{CHCl}_3$  en un polarímetro Perkin-Elmer

341. Los espectros de IR se obtuvieron en  $\text{CHCl}_3$  en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 16F PC FT-IR. Los espectros de UV se adquirieron en soluciones etanólicas en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Hitachi 200. Los espectros de resonancia magnética nuclear en 1D y 2D se determinaron en  $\text{CDCl}_3$  utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.4 MHz para  $^{13}\text{C}$  en un espectrómetro Varian Mercury 300. Los espectros de masa se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989A de impacto electrónico a 70 eV, mientras que los espectros de masa de alta resolución se determinaron en el Laboratorio de Caracterización de Nanoestructuras y Materiales del Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías del Instituto Politécnico Nacional, México, D. F. utilizando un espectrómetro de masa Bruker MicrOTOF-Q II con ionización por electrospray. El análisis elemental para **12** se llevó a cabo en un equipo Perkin-Elmer 2400 series II. Los compuestos se purificaron por medio de cromatografía en columna abierta empleando sílica gel 60 Merck (230-400 mesh ASTM) o alúmina neutra Merck (70-230 mesh ATSM).

**Obtención de las materias primas.** La rasteviona (**1**) se obtuvo a partir de especímenes de *Stevia serrata* Cav. colectados en la localidad de Irtzio, Michoacán, México, en Octubre de 2002 de acuerdo a procedimientos descritos (Román *et al.*, 1981). Los derivados del longipinano **2** y **3** se prepararon a partir de **1** como se describió previamente (Román *et al.*, 1981).



**Figura 1.** Estructuras de los longipinanos **1-3**, las bases de Schiff **4-12** y las lactamas **13-15**.

**2,4-Dinitrofenilhidrazona de rasteviona (4).** Una solución de **1** (500 mg, 1.2 mmol) en EtOH al 95% (20 mL) se trató con una solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina (350 mg, 1.8 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.7 mL), H<sub>2</sub>O (2.7 mL) y EtOH (10.6 mL). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 24 h para dar cristales de **4** que se recristalizaron de EtOH (95%). El compuesto **4** (445 mg, 62.8%) se obtuvo en forma de agujas de color naranja: p.f. 133-136 °C; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  (log  $\epsilon$ ) 229 (3.97), 366 nm (3.97); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  10.99 (1H, s, N-H), 9.14 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz, H-3DNFH), 8.34 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 2.7 Hz, H-5DNFH), 8.03 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz, H-6DNFH), 6.16 (1H, qq,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz, Ang-8), 6.13 (1H, qq,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz, Ang-7), 5.65 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz, H-7), 5.53 (1H, dd,  $J$  = 11.3, 2.8 Hz, H-8), 3.90 (1H, d,  $J$  = 3.0 Hz, H-9), 3.39 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz, H-11), 2.90 (1H, dd,  $J$  = 18.4, 9.0 Hz, H-2 $\beta$ ), 2.50 (1H, m, H-3), 2.23 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz, H-4), 2.10 (1H, dd,  $J$  = 18.4, 5.7 Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.00 (6H, dq,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz, Ang-7 y Ang-8), 1.85 (3H, quint,  $J$  = 1.6 Hz, Ang-7), 1.83 (3H, quint,  $J$  = 1.6 Hz, Ang-8), 1.72 (1H, s, H-5), 1.19 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz, Me-15), 1.12 (3H, s, Me-12), 1.05 (3H, s, Me-13), 0.99 (3H, s, Me-14). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz)  $\delta$  166.5 (Ang-7), 165.8 (Ang-8), 163.0 (C-1), 144.9 (C-1DNFH), 140.9 (Ang-8), 139.2 (Ang-7), 137.6 (C-4DNFH), 129.9 (C-5DNFH), 128.9 (C-2DNFH), 127.3 (Ang-7), 126.8 (Ang-8), 123.4 (C-3DNFH), 116.6 (C-6DNFH), 75.2 (C-9), 71.0 (C-8), 70.5 (C-7), 49.1 (C-5), 46.2 (C-10), 45.7 (C-11), 44.1 (C-4), 35.3 (C-6), 29.6 (C-2), 28.4 (C-3), 27.3 (C-14), 21.0 (C-13), 20.6 (Ang-7), 20.42 (Ang-8), 20.40 (C-15), 20.2 (C-12), 20.0 (Ang-7), 15.9 (Ang-8); EIMS  $m/z$  [M]<sup>+</sup> 612 (1.1), 594 (2.1), 565 (0.2), 537 (0.4), 495 (2.5), 465 (0.5), 451 (0.8), 412 (1.6), 395 (1.7), 368 (2.6), 341 (1.7), 311 (1.4), 273 (1.3), 236 (1.5), 213 (1.5), 200 (1.4), 157 (1.7), 129 (3.6), 97 (4.6), 83 (100), 57 (7.6); HRESIMS  $m/z$  635.2691 (calculado para C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + Na, 635.2693).

**2,4-Dinitrofenilhidrazona del acetato de rasteviona (5).** El derivado **5** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para **4** partiendo del compuesto **2** (500 mg, 1.1 mmol). La base de Schiff **5** se obtuvo con rendimiento del 71% en forma de agujas de color naranja: p.f. 202-204 °C; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  (log  $\epsilon$ ) 226 (3.97), 267 (3.95), 364 nm (3.97); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  10.99 (1H, s, N-H), 9.13 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz, H-3DNFH), 8.33 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 2.5 Hz, H-5DNFH), 7.99 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz, H-6DNFH), 6.10 (3H, qq,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, Ang-8), 6.09 (3H, qq,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, Ang-7), 5.62 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz, H-7), 5.50 (1H, dd,  $J$  = 11.3, 3.0 Hz, H-8), 5.38 (1H, d,  $J$  = 3.0 Hz, H-9), 3.34 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz, H-11), 2.88 (1H, dd,  $J$  = 18.7, 9.1 Hz, H-2 $\beta$ ), 2.49 (1H, m, H-3), 2.30 (1H, d,  $J$  = 5.9 Hz, H-4), 2.23 (3H, s, AcO-9), 2.11 (1H, dd,  $J$  = 18.4, 5.5 Hz, H-2 $\alpha$ ), 1.96 (3H, dq,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, Ang-8), 1.95 (3H, dq,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, Ang-7), 1.83 (3H, quint,  $J$  = 1.6 Hz, Ang-7), 1.74 (1H, s, H-5), 1.70 (3H, quint,  $J$  = 1.6 Hz, Ang-8), 1.19 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, Me-15), 1.12 (3H, s, Me-12), 1.02 (3H, s, Me-13), 0.88 (3H, s, Me-14); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz)  $\delta$  170.6 (AcO), 166.4 (Ang-7), 165.9 (Ang-8), 162.4 (C-1), 144.9 (C-4DNFH), 140.9 (Ang-8), 139.2 (Ang-7), 137.7 (C-2DNFH), 129.9 (C-5DNFH), 129.1 (C-1DNFH), 127.4 (Ang-7), 126.6 (Ang-8), 123.4 (C-3DNFH), 116.5 (C-6DNFH), 74.8 (C-9), 70.8 (C-7), 68.7 (C-8), 49.1 (C-5), 46.7 (C-11), 45.8 (C-10), 44.4 (C-4), 35.2 (C-6), 29.5 (C-2), 28.4 (C-3), 27.2 (C-13), 21.2 (AcO), 20.7 (Ang-7), 20.4 (C-15), 20.3 (C-14), 20.14 (Ang-8), 20.11 (C-12), 15.9 (Ang-8), 15.8 (Ang-7); EIMS  $m/z$  [M]<sup>+</sup> 654 (1), 620 (1), 599 (1), 564 (2), 551 (2), 510 (1), 480 (3), 446 (8), 368 (27), 313 (11), 284 (30), 256 (52), 236 (24), 213 (24), 185 (38), 129 (60), 97 (62), 73 (98), 57 (100); HRESIMS  $m/z$  677.2794 (calculado para C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> + Na, 677.2799).

**2,4-Dinitrofenilhidrazona de triacetato de longipinan-7 $\beta$ ,8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -triol-1-ona (6).** El derivado **6** se preparó de acuerdo al

procedimiento descrito para **4** partiendo del compuesto **3** (153 mg, 0.4 mmol). La base de Schiff **6** se obtuvo con un rendimiento del 75% en forma de agujas de color naranja: p.f. 235-236 °C; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 230 (3.96), 365 nm (3.98); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  10.98 (1H, s, N-H), 9.14 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H-3DNFH), 8.32 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz, H-5DNFH), 8.02 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, H-6DNFH), 5.47 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz, H-7), 5.35 (1H, dd,  $J = 12.1, 3.0$  Hz, H-8), 5.32 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz, H-9), 3.30 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-11), 2.88 (1H, dd,  $J = 18.7, 9.1$  Hz, H-2 $\beta$ ), 2.50 (1H, m, H-3), 2.24 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H-4), 2.22 (3H, s, AcO-8), 2.10 (1H, dd,  $J = 18.4, 5.8$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.08 (3H, s, AcO-7), 1.96 (3H, s, AcO-9), 1.70 (1H, s, H-5), 1.18 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, Me-15), 1.09 (3H, s, Me-12), 0.99 (3H, s, Me-13), 0.86 (3H, s, Me-14); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.3 MHz)  $\delta$  170.8 (AcO-8), 169.9 (AcO-7), 169.7 (AcO-9), 162.2 (C-1), 144.8 (C-4DNFH), 137.7 (C-2DNFH), 129.9 (C-5DNFH), 129.1 (C-1DNFH), 123.4 (C-3DNFH), 116.5 (C-6DNFH), 74.5 (C-8), 71.3 (C-7), 69.4 (C-9), 49.0 (C-5), 46.6 (C-11), 45.6 (C-10), 44.2 (C-4), 35.0 (C-6), 29.5 (C-2), 28.3 (C-3), 27.1 (C-13), 21.0 (AcO-8), 20.9 (AcO-7), 20.7 (AcO-9), 20.3 (C-14 y C-15), 19.8 (C-12); EIMS  $m/z$  [ $\text{M}$ ] $^+$  574 (25), 544 (10), 515 (9), 497 (6), 472 (35), 455 (47), 412 (100), 395 (55), 377 (39), 349 (29), 323 (14), 295 (19), 273 (36), 233 (26), 215 (25), 185 (24), 147 (24), 129 (33), 97 (55), 73 (59), 57 (52); HRESIMS  $m/z$  597.2172 (calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{10} + \text{Na}$ , 597.2173).

**Semicarbazona de rasteviona (7).** Una solución de **1** (500 mg, 1.2 mmol) en EtOH (5 ml) se trató con agua hasta la aparición de turbidez. Posteriormente, se adicionó clorhidrato de semicarbazida (500 mg, 4.5 mmol) y AcONa (750 mg, 9.1 mg). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente, se colocó en un baño de agua caliente dejando enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt (2  $\times$  100 ml). La fase orgánica

se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\times 2$ ), solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ( $\times 3$ ) y  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\times 2$ ), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó de EtOH al 50% para dar un sólido de color blanco correspondiente al compuesto **7** (250.8 mg, 44%): p.f. 239-240 °C; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 228 nm (3.98); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.79 (1H, s, N-H), 6.12 (3H, qq,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, Ang-8), 6.10 (3H, qq,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, Ang-7), 5.59 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz, H-7), 5.46 (1H, dd,  $J = 11.3, 2.8$  Hz, H-8), 4.86 (1H, s, OH-9), 3.85 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-9), 3.13 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz, H-11), 2.65 (1H, dd,  $J = 18.6, 9.0$  Hz, H-2 $\beta$ ), 2.37 (1H, m, H-3), 2.13 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz, H-4), 1.99 (3H, dq,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, Ang-8), 1.97 (3H, dq,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, Ang-7), 1.83 (3H, quint,  $J = 1.5$  Hz, Ang-7), 1.83 (1H, dd, sobrepuesto, H-2 $\alpha$ ), 1.81 (3H, quint,  $J = 1.5$  Hz, Ang-8), 1.63 (1H, s, H-5), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me-15), 1.08 (3H, s, Me-12), 0.98 (3H, s, Me-14), 0.96 (3H, s, Me-13); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.3 MHz)  $\delta$  166.7 (AcO), 166.4 (Ang-7), 166.0 (Ang-8), 157.7 (NHC=ONH $_2$ ), 155.7 (C-1), 140.4 (Ang-8), 139.6 (Ang-7), 127.5 (Ang-7), 127.0 (Ang-8), 75.2 (C-9), 71.1 (C-8), 70.7 (C-7), 49.0 (C-5), 46.0 (C-10), 45.3 (C-11), 44.1 (C-4), 35.1 (C-6), 28.9 (C-2), 28.1 (C-3), 27.2 (C-13), 27.7 (C-14), 20.6 (Ang-7), 20.3 (C-15 y Ang-8), 20.1 (C-12), 15.9 (Ang-7), 15.8 (Ang-8); EIMS  $m/z$  [ $\text{M}$ ] $^+$  489 (0.4), 446 (0.5), 403 (0.2), 390 (0.9), 368 (0.3), 332 (0.5), 307 (0.4), 284 (1.4), 261 (0.9), 256 (2.7), 233 (3.4), 213 (1.8), 185 (3.1), 149 (3.7), 129 (6.8), 109 (5.2), 83 (100.0), 60 (21.1), 57 (22.7); HRESIMS  $m/z$  512.2737 (calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{Na}$ , 512.2737).

**Semicarbazona del acetato de rasteviona (8).** El derivado **8** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para **7** partiendo del compuesto **2** (251 mg, 0.5 mmol). La base de Schiff **8** se obtuvo en rendimiento del 32% como agujas de color blanco: p.f. 168-170 °C; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 218 nm (3.88); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.09 (3H,

qq,  $J = 7.2, 1.4$  Hz, Ang-8), 6.07 (3H, qq,  $J = 7.2, 1.4$  Hz, Ang-7), 5.53 (1H, s, H-7), 5.52 (1H, s, H-8), 5.31 (1H, s, H-9), 3.06 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz, H-11), 2.57 (1H, dd,  $J = 18.9, 8.5$  Hz, H-2 $\beta$ ), 2.35 (1H, m, H-3), 2.32 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, H-4), 2.17 (3H, s, AcO), 2.16 (1H, dd,  $J = 18.9, 6.0$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 1.95 (6H, dq,  $J = 7.2, 1.4$  Hz, Ang-7 y Ang-8), 1.85 (1H, s, H-5), 1.80 (3H, quint,  $J = 1.4$  Hz, Ang-7), 1.66 (3H, quint,  $J = 1.4$  Hz, Ang-8), 1.13 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, Me-15), 1.12 (3H, s, Me-12), 0.97 (3H, s, Me-13), 0.91 (3H, s, Me-14); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.3 MHz)  $\delta$  211.2 (C-1), 170.5 (AcO), 166.3 (Ang-7), 166.0 (Ang-8), 140.9 (Ang-8), 139.2 (Ang-7), 127.4 (Ang-7), 126.6 (Ang-8), 74.8 (C-9), 70.9 (C-7), 68.7 (C-8), 52.6 (C-11), 46.3 (C-5), 45.5 (C-10), 44.6 (C-4), 41.9 (C-2), 35.2 (C-6), 26.9 (C-3 y C-13), 21.1 (AcO), 20.7 (Ang-7), 20.1 (C-15 y Ang-8), 20.0 (C-14), 19.7 (C-12), 15.9 (Ang-8), 15.8 (Ang-7); EIMS  $m/z$  [ $\text{M}$ ] $^+$  531 (2), 470 (6), 415 (4), 381 (4), 368 (8), 315 (12), 284 (17), 256 (34), 213 (13), 185 (18), 171 (19), 129 (31), 83 (100), 60 (27); HRESIMS  $m/z$  554.2842 (calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{Na}$ , 554.2840).

**Semicarbazona del triacetato de longipinan-7 $\beta$ ,8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -triol-1-ona (9).** El derivado **9** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para **7** partiendo del compuesto **3** (312 mg, 0.8 mmol). La semicarbazona **9** se obtuvo en rendimiento del 32% como agujas de color blanco: p.f. 226-227 °C; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  (log  $\epsilon$ ) 231 nm (3.95); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.86 (1H, s, N-H) 5.40 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, H-7), 5.27 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz, H-9), 5.24 (1H, dd,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, H-8), 3.06 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz, H-11), 2.64 (1H, dd,  $J = 18.7, 9.1$  Hz, H-2 $\beta$ ), 2.36 (1H, m, H-3), 2.18 (3H, s, AcO-9), 2.15 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz, H-4), 2.07 (3H, s, AcO-7), 1.95 (3H, s, AcO-8), 1.84 (1H, dd,  $J = 18.7, 5.8$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 1.62 (1H, s, H-5), 1.09 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, Me-15), 1.01 (3H, s, Me-13), 0.97 (3H, s, Me-12), 0.80 (3H, s, Me-14); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.3 MHz)  $\delta$  170.8 (AcO-9), 169.9 (AcO-7), 169.7 (AcO-

8), 157.3 (NHC=ONH $_2$ ), 154.7 (C-1), 74.6 (C-9), 71.4 (C-7), 69.5 (C-8), 48.9 (C-5), 46.2 (C-11), 45.4 (C-10), 44.2 (C-4), 34.9 (C-6), 29.0 (C-2), 28.1 (C-3), 27.1 (C-12), 21.0 (AcO-9), 20.9 (AcO-7), 20.7 (AcO-8), 20.3 (C-15), 20.1 (C-14), 19.7 (C-13); EIMS  $m/z$  [ $\text{M}$ ] $^+$  451 (30), 434 (6), 409 (14), 368 (93), 332 (18), 313 (13), 284 (25), 236 (22), 185 (46), 157 (19), 129 (82), 97 (72), 83 (100), 57 (86); HRESIMS  $m/z$  474.2214 (calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{Na}$ , 474.2216).

**Oxima de rasteviona (10).** Una solución de **1** (1 g, 2.3 mmol) en piridina (10 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (1 g, 14.4 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de vapor durante 20 min. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt (2  $\times$  100 ml). La fase orgánica se lavó con solución de HCl al 10% ( $\times$ 3), H $_2$ O ( $\times$ 2), solución saturada de NaHCO $_3$  ( $\times$ 3) y H $_2$ O ( $\times$ 2), se secó sobre Na $_2$ SO $_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió a través de sílica gel de malla 70-230 empleando como eluyente una solución 9:1 de hexano-AcOEt para dar la oxima **10** como un sólido blanco que se recristalizó de CHCl $_3$ -hexano (940 mg, 91%): p.f. 180-181 °C;  $[\alpha]_{589} -1$ ,  $[\alpha]_{578} +1$ ,  $[\alpha]_{546} +1$ ,  $[\alpha]_{436} +2$ ,  $[\alpha]_{365} +8$  (c 0.02, CHCl $_3$ ); IR (CHCl $_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$  3588, 3420, 1716, 1684, 1616, 1232 cm $^{-1}$ ; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  (log  $\epsilon$ ) 217 (4.13) nm; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.10 (6H, qq,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, Ang-7 y Ang-8), 5.55 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, H-7), 5.48 (1H, dd,  $J = 7.2, 4.2$  Hz, H-8), 3.84 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-9), 3.17 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz, H-11), 3.07 (1H, dd,  $J = 19.5, 9.0$  Hz, H-2 $\beta$ ), 2.29 (1H, m, H-3), 2.11 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz, H-4), 2.01 (1H, m, H-2 $\alpha$ ), 1.98 (6H, dq,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, Ang-7 y Ang-8), 1.83 (3H, quint,  $J = 2.9, 1.5$  Hz, Ang-8), 1.80 (3H, quint,  $J = 3.0, 1.5$  Hz, Ang-7), 1.68 (1H, s, H-5), 1.07 (3H, s, Me-12), 1.06 (3H, d,  $J = 5.7$  Hz, Me-15), 1.03 (3H, s, Me-13), 0.96 (3H, s, Me-14); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.3 MHz)  $\delta$  166.9 (Ang-7), 166.3 (Ang-8), 164.3 (C-1), 140.2 (Ang-8), 140.0

(Ang-7), 127.4 (Ang-8), 127.1 (Ang-7), 75.3 (C-9), 71.3 (C-7), 71.0 (C-8), 48.9 (C-5), 46.5 (C-10), 44.4 (C-4), 42.3 (C-11), 35.1 (C-6), 27.8 (C-3), 27.5 (C-2), 27.2 (C-14), 20.6 (C-13), 20.5 (C-15), 20.3 (Ang-7 y Ang-8), 20.2 (C-12), 15.9 (Ang-7 y Ang-8); EIMS  $m/z$  447 [M]<sup>+</sup> (6), 431 (3), 347 (5), 330 (1), 248 (5), 230 (3), 206 (3), 190 (3), 176 (4), 148 (2), 125 (3), 109 (4), 83 (100), 47 (7).

#### Oxima del acetato de rasteviona (11).

El derivado **11** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para **10** partiendo del compuesto **2** (1 g, 2.1 mmol). La base de Schiff **11** se obtuvo en rendimiento del 51% como agujas de color blanco: p.f. 175-176 °C;  $[\alpha]_{589} -1$ ,  $[\alpha]_{578} -1$ ,  $[\alpha]_{546} -2$ ,  $[\alpha]_{436} -5$ ,  $[\alpha]_{365} -11$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  3628, 3274, 1716, 1646, 1616, 1248 cm<sup>-1</sup>; UV (EtOH)  $\lambda_{max}$ . (log  $\epsilon$ ) 218 (4.28) nm; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.69 (1H, s, =N-OH), 6.08 (6H, qq,  $J = 7.2$ , 1.5 Hz, Ang-7 y Ang-8), 5.57 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz, H-7), 5.46 (1H, dd,  $J = 11.3$ , 3.1 Hz, H-8), 5.33 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz, H-9), 3.13 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz, H-11), 3.04 (1H, dd,  $J = 19.6$ , 9.1 Hz, H-2 $\beta$ ), 2.31 (1H, m, H-3), 2.19 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz, H-4), 2.17 (3H, s, AcO), 2.02 (1H, m, H-2 $\alpha$ ), 1.96 (6H, dq,  $J = 7.2$ , 1.5 Hz, Ang-7 y Ang-8), 1.82 (3H, quint,  $J = 3.0$ , 1.5 Hz, Ang-7), 1.71 (1H, s, H-5), 1.68 (3H, quint,  $J = 3.0$ , 1.5 Hz, Ang-8), 1.09 (3H, d,  $J = 5.7$  Hz, Me-15), 1.07 (3H, s, Me-12), 0.98 (3H, s, Me-13), 0.86 (3H, s, Me-14); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz)  $\delta$  170.9 (AcO), 166.6 (Ang-7), 166.1 (Ang-8), 163.5 (C-1), 140.8 (Ang-8), 139.2 (Ang-7), 127.5 (Ang-7), 126.8 (Ang-8), 75.0 (C-9), 71.2 (C-7), 68.9 (C-8), 48.8 (C-5), 45.6 (C-10), 44.5 (C-4), 43.3 (C-11), 35.0 (C-6), 27.8 (C-3), 27.3 (C-2), 27.1 (C-13), 21.0 (AcO), 20.6 (Ang-8), 20.3 (Ang-7), 20.1 (C-12 y C-15), 20.0 (C-14), 15.8 (Ang-8), 15.7 (Ang-7); EIMS  $m/z$  489 [M]<sup>+</sup> (2.4), 472 (0.3), 429 (1.6), 389 (1.3), 347 (1.2), 331 (0.9), 290 (0.9), 247 (2.1), 218 (1.8), 202 (1.2), 176 (3.3), 120 (1.8), 83 (100), 47 (8.2); HRESIMS  $m/z$  512.2622 (calculado para C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub> + Na, 512.2624).

#### Oxima del triacetato de longipinan-7 $\beta$ ,8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -triol-1-ona (12).

El derivado **12** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para **10** partiendo del compuesto **3** (1 g, 2.5 mmol). La oxima **12** se obtuvo en rendimiento del 75% como placas de color blanco: p.f. 279-280 °C;  $[\alpha]_{578} +20$ ,  $[\alpha]_{546} +25$ ,  $[\alpha]_{436} +47$ ,  $[\alpha]_{365} +84$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  3588, 3310, 1740, 1652 1256 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.49 (1H, s, =N-OH), 5.38 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz, H-7), 5.25 (1H, dd,  $J = 5.8$ , 3.0 Hz, H-8), 5.22 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz, H-9), 3.08 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, H-11), 3.02 (1H, dd,  $J = 18.4$ , 7.7 Hz, H-2 $\beta$ ), 2.29 (1H, m, H-3), 2.12 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz, H-4), 2.0 (1H, dd,  $J = 9.1$ , 6.0 Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.15 (3H, s, AcO-8), 2.06 (3H, s, AcO-7), 1.94 (3H, s, AcO-9), 1.67 (1H, s, H-5), 1.07 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, Me-15), 1.0 (3H, s, Me-12), 0.95 (3H, s, Me-13), 0.83 (3H, s, Me-14); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz)  $\delta$  170.9 (AcO-8), 169.9 (AcO-7), 169.8 (AcO-9), 163.0 (C-1), 74.6 (C-9), 71.5 (C-7), 69.6 (C-8), 48.7 (C-5), 45.4 (C-10), 44.4 (C-4), 43.2 (C-11), 34.8 (C-6), 27.8 (C-3), 27.4 (C-2), 27.0 (C-13), 20.9 (AcO-8), 20.8 (AcO-7), 20.7 (AcO-9), 20.2 (C-15), 20.0 (C-14), 19.7 (C-12); EIMS  $m/z$  409 [M]<sup>+</sup> (30), 392 (8), 367 (30), 307 (41), 289 (37), 247 (100), 229 (71), 206(39), 125 (51), 96 (49), 83 (58), 43 (85). Análisis elemental calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>: C 61.60, H 7.63, N 3.42, O 27.35, encontrado: C 61.51, H 7.59, N 3.22, O 27.68.

#### Lactama de la 9-clororasteviona (13).

Una solución de oxima de rasteviona (**10**, 500 mg, 1.1 mmol) en piridina (2 mL) se trató con POCl<sub>3</sub> (0.5 mL, 5.4 mmol). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt (2  $\times$  100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl al 10% ( $\times$ 3), H<sub>2</sub>O ( $\times$ 2), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ( $\times$ 3) y H<sub>2</sub>O ( $\times$ 3), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió a través de

silica gel malla 70-230 empleando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt-CHCl<sub>3</sub> 7:2:1 para dar la lactama **13** (93 mg, 19%) como sólido amorfo de color blanco: p.f. 172-173 °C;  $[\alpha]_{589} -20$ ,  $[\alpha]_{578} -21$ ,  $[\alpha]_{546} -24$ ,  $[\alpha]_{436} -39$ ,  $[\alpha]_{365} -65$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  3416, 3300, 1734, 1652, 1253 cm<sup>-1</sup>; UV (EtOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 214 (4.11) nm; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  6.77 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, N-H), 6.12 (3H, qq,  $J = 7.2$ , 1.5 Hz, Ang-8), 6.10 (3H, qq,  $J = 7.2$ , 1.5 Hz, Ang-7), 5.64 (1H, dd,  $J = 11.2$ , 8.8 Hz, H-8), 5.20 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, H-7), 4.11 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-9), 3.50 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz, H-11), 2.70 (1H, dd,  $J = 17.2$ , 6.0 Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.46 (1H, dd,  $J = 17.2$ , 10.4 Hz, H-2 $\beta$ ), 2.28 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz, H-4), 2.25 (1H, m, H-3), 2.22 (1H, s, H-5), 1.97 (6H, dq,  $J = 7.2$ , 1.5 Hz, Ang-7 y Ang-8), 1.82 (3H, quint,  $J = 1.3$  Hz, Ang-7), 1.81 (3H, quint,  $J = 1.3$  Hz, Ang-8), 1.15 (3H, s, Me-14), 1.13 (3H, s, Me-12), 1.02 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, Me-15), 1.01 (3H, s, Me-13); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz)  $\delta$  176.0 (C-1), 166.4 (Ang-7), 166.0 (Ang-8), 140.2 (Ang-8), 139.7 (Ang-7), 127.0 (Ang-7 y Ang-8), 73.8 (C-8), 73.2 (C-7), 71.3 (C-9), 54.0 (C-11), 49.6 (C-10), 49.5 (C-5), 43.3 (C-4), 42.8 (C-2), 35.3 (C-6), 28.4 (C-3), 27.1 (C-13), 21.6 (C-15), 20.5 (Ang-8), 20.4 (Ang-7), 18.9 (C-12 y C-14), 15.9 (Ang-7), 15.8 (Ang-8); EIMS  $m/z$  466 [M]<sup>+</sup> (0.6), 465 (1.5), 430 (3.1), 382 (7.1), 366 (14.6), 346 (3.9), 330 (11.0), 284 (5.0), 256 (8.4), 242 (1.5), 213 (4.9), 199 (3.4), 185 (7.7), 157 (4.8), 129 (13.4), 111 (10.4), 83 (100), 73 (27.2), 57 (26).

**Lactama del acetato de rasteviona (14).** El derivado **14** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para **13** partiendo del compuesto **2** (500 mg, 1.0 mmol). La lactama **14** se obtuvo en rendimiento del 44% como sólido amorfo de color blanco: p.f. 191-194 °C;  $[\alpha]_{589} -28$ ,  $[\alpha]_{578} -34$ ,  $[\alpha]_{546} -38$ ,  $[\alpha]_{436} -70$ ,  $[\alpha]_{365} -129$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  3404, 1740, 1718, 1648, 1254 cm<sup>-1</sup>; UV (EtOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 219 (4.18) nm; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  6.18 (1H, d,  $J$

= 6.8 Hz, N-H), 6.10 (6H, qq,  $J = 7.2$ , 1.5 Hz, Ang-7 y Ang-8), 5.51 (1H, s, H-7), 5.50 (1H, s, H-8), 5.39 (1H, s, H-9), 3.65 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz, H-11), 2.69 (1H, dd,  $J = 17.1$ , 6.2 Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.45 (1H, dd,  $J = 16.9$ , 10.3 Hz, H-2 $\beta$ ), 2.28 (1H, m, H-3), 2.25 (1H, s, H-5), 2.19 (1H, d,  $J = 5.1$ , H-4), 2.15 (3H, s, AcO), 1.96 (6H, dq,  $J = 7.2$ , 1.5 Hz, Ang-7 y Ang-8), 1.82 (3H, quint,  $J = 1.5$  Hz, Ang-8), 1.68 (3H, quint,  $J = 1.5$  Hz, Ang-7), 1.08 (3H, s, Me-12), 1.05 (3H, s, Me-13), 1.00 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, Me-15), 0.90 (3H, s, Me-14); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz)  $\delta$  175.3 (C-1), 170.2 (AcO), 166.4 (Ang-8), 165.8 (Ang-7), 140.9 (Ang-8), 139.4 (Ang-7), 127.3 (Ang-7), 126.5 (Ang-8), 74.2 (C-9), 71.2 (C-7), 68.5 (C-8), 52.0 (C-11), 50.1 (C-5), 47.7 (C-10), 44.8 (C-4), 42.6 (C-2), 35.2 (C-6), 28.0 (C-3), 26.8 (C-13), 21.8 (C-15), 21.1 (AcO), 20.6 (Ang-7), 20.3 (C-12), 20.1 (Ang-8), 17.1 (C-14), 15.9 (Ang-7), 15.8 (Ang-8); EIMS  $m/z$  489 [M]<sup>+</sup> (6), 446 (3), 406 (7), 390 (12), 346 (6), 330 (9), 306 (2), 248 (13), 192 (4), 166 (4), 125 (6), 83 (100), 47 (7); HRESIMS  $m/z$  512.2621 (calculado para C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub> + Na, 512.2624).

**Lactama del triacetato de longipinan-7 $\beta$ ,8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -triol-1-ona (15).** El derivado **15** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para **13** partiendo del compuesto **3** (500 g, 1.2 mmol). La lactama **15** se obtuvo en rendimiento del 30% como sólido amorfo de color blanco: p.f. 200-201 °C;  $[\alpha]_{589} -5$ ,  $[\alpha]_{578} -7$ ,  $[\alpha]_{546} -9$ ,  $[\alpha]_{436} -18$ ,  $[\alpha]_{365} -34$  (c 0.108, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  3404, 1734, 1652, 1253 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  6.23 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, N-H), 5.32 (1H, s, H-7), 5.31 (1H, s, H-9), 5.30 (1H, s, H-8) 3.62 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz, H-11), 2.67 (1H, dd,  $J = 16.7$ , 6.0 Hz, H-2 $\alpha$ ), 2.44 (1H, dd,  $J = 16.7$ , 10.3 Hz, H-2 $\beta$ ), 2.26 (1H, m, H-3), 2.21 (1H, s, H-5), 2.15 (3H, s, AcO-7), 2.10 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz, H-4), 2.07 (3H, s, AcO-9), 1.94 (3H, s, AcO-8), 1.02 (3H, s, Me-12), 1.01 (3H, s, Me-14), 0.99 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me-15), 0.88 (3H, s, Me-13); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz)  $\delta$  175.4 (C-1), 170.6 (AcO-7), 170.1 (AcO-9),

169.8 (AcO-8), 73.9 (C-9), 71.5 (C-7), 69.2 (C-8), 51.2 (C-11), 49.9 (C-5), 47.4 (C-10), 44.6 (C-4), 42.5 (C-2), 34.9 (C-6), 27.9 (C-3), 26.6 (C-12), 21.7 (C-15), 20.8 (AcO-7), 20.7 (AcO-9), 20.6 (AcO-8), 19.8 (C-14), 16.9 (C-21); EIMS  $m/z$  409 [M]<sup>+</sup> (4), 366 (2), 350 (9), 307 (2), 290 (15), 248 (25), 192 (14), 164 (9), 125 (14), 111 (13), 84 (62), 43 (100); HRESIMS  $m/z$  432.1998 (calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub> + Na, 432.1998).

**Análisis por difracción de rayos-X de la oxima del triacetato de longipinan-7β,8α,9α-triol-1-ona (12).** Un cristal de 0.48 × 0.32 × 0.28 mm, obtenido por cristalización de CHCl<sub>3</sub>-hexano se montó en un difractor Enraf-Nonius CAD4. Los datos se colectaron a 293(2) K en el modo de barrido ω-2θ utilizando radiación de CuKα (λ = 1.54184 Å). Para el refinamiento de la celda unitaria se utilizaron 25 reflexiones centradas por el equipo empleando el programa CAD4 Express v2.0. Los datos del cristal fueron C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>, P.M. = 409.47, monoclinico, grupo espacial P2<sub>1</sub>, a = 9.177(2) Å, b = 14.443(4) Å, c = 9.191(1) Å, β = 113.34(1)°, V = 1118.6(4) Å<sup>3</sup>, Z = 2, ρ = 1.22 mg/mm<sup>3</sup>, μ(CuKα) = 0.753 mm<sup>-1</sup>, reflexiones totales = 1188, reflexiones únicas = 1089 (R<sub>int</sub> 0.02%), reflexiones observadas = 1088, índices finales R [I > 3σ(I)], R<sub>1</sub> = 3.4%, wR<sub>2</sub> = 9.2%, La estructura se resolvió por métodos directos utilizando el programa SHELXS-97 incluido en el paquete para cristalografía WinGX v1.70.01. Para el refinamiento final, los átomos pesados se trataron de manera anisotrópica y los átomos de hidrógeno se refinaron de manera isotrópica y se incluyeron en el cálculo del factor de estructura. Los datos cristalográficos (con excepción de los factores de estructura) se depositaron en el Cambridge Crystallographic Data Centre, bajo el número 918856. Copias de los datos se pueden obtener sin costo mediante solicitud al CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 IEZ, Reino Unido. Fax: +44-(0)1223-336033 o al correo-e: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las bases de Schiff (**4-12**) y los productos de transposición de Beckmann (**13-15**) preparados en este trabajo se caracterizaron mediante métodos físicos y espectroscópicos, principalmente RMN en una y dos dimensiones y espectrometría de masa. El tratamiento del producto natural rasteviona (**1**) y de sus análogos **2** y **3** con 2,4-dinitrofenilhidrazina formó las 2,4-dinitrofenilhidrazonas (2,4-DNFH) correspondientes **4-6**. El punto de fusión de la 2,4-DNFH de rasteviona (**4**), p.f. 133-136 °C, no mostró una diferencia significativa con respecto al de **1** (p.f. 130-131 °C), en tanto que las del acetato de rasteviona (**5**) y la del triacetato de triolona (**6**) fueron mucho mayores, ya que fundieron a 202-204 °C y 235-236 °C respectivamente. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las 2,4-DNFH **4-6** fueron similares a los de los compuestos carbonílicos correspondientes (**1-3**) excepto por la señal del N-H alrededor de δ 11.00 y las señales de los hidrógenos aromáticos. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2,4-DNFH **4**, se observó en 10.99 ppm la señal del N-H como una señal simple. Las señales de los hidrógenos H-3DNFH, H-5DNFH y H-6DNFH del anillo aromático se observaron en δ 9.14 (d, J = 2.5 Hz), δ 8.34 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz) y δ 8.03 (d, J = 9.6 Hz) respectivamente. Las señales de los protones vinílicos de los grupos angeloiilos se observaron en δ 6.16 y δ 6.13 como dos señales cuádruples de cuádruples con constantes de acoplamiento de 7.2 y 1.6 Hz. Las señales de los metilos de los angeloiilos β al carbonilo aparecieron sobrepuestas en δ 2.00 (dq, J = 7.2, 1.6 Hz) en tanto que las de los metilos α al carbonilo se observaron como señales quintuples (J = 1.6 Hz) en δ 1.85 y δ 1.83 respectivamente. En relación a las señales de la parte del longipinano, los hidrógenos base de los angeloiilos H-7 y H-8 se aparecieron en δ 5.65 y δ 5.53 como una señal doble (J = 11.3 Hz) y una doble de dobles (J = 11.3, 2.8 Hz) respectivamente, mientras que la del hidrógeno base de hi-

droxilo H-9 se observó en  $\delta$  3.90 ( $J = 3.0$  Hz). Las señales del ciclobutano H-11, H-4 y H-5 son típicas y se observaron en  $\delta$  3.39,  $\delta$  2.23 y  $\delta$  1.72 como una señal doble ( $J = 5.8$  Hz), doble ancha ( $J = 5.8$  Hz) y simple ancha, respectivamente. Las señales debidas al grupo metileno H-2 $\beta$  y H-2 $\alpha$  se observaron como dos señales dobles de dobles en  $\delta$  2.90 ( $J = 18.4, 9.0$  Hz) y  $\delta$  2.10 ( $J = 18.4, 5.7$  Hz) mientras que a campo alto se observaron las señales de los metilos, el secundario en  $\delta$  1.19 como una señal doble ( $J = 6.6$  Hz) y las de los terciarios como señales simples en  $\delta$  1.12,  $\delta$  1.05 y  $\delta$  0.99.

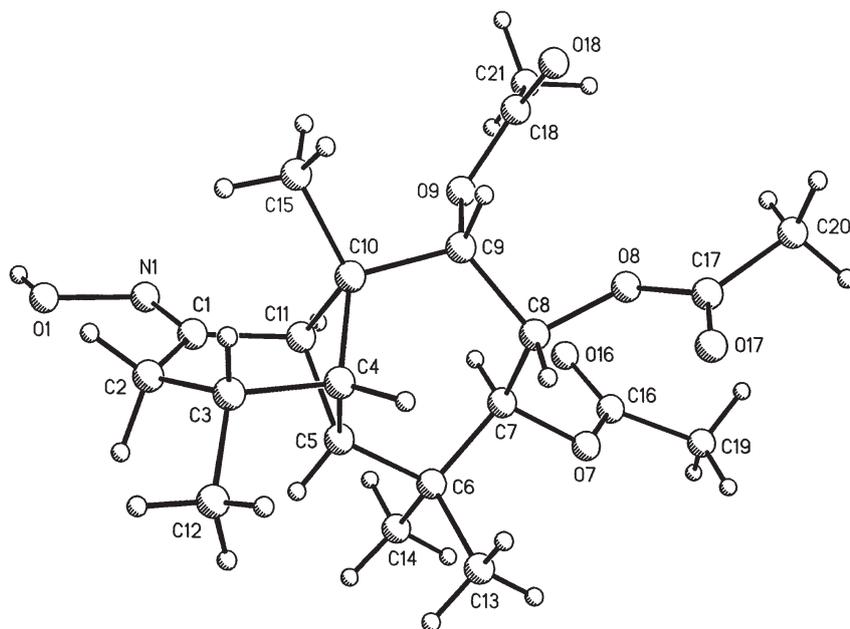
Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las 2,4-DNFH **4-6** mostraron en la región de los carbonos  $sp^2$  la señal del carbono del grupo imino en  $\delta$  163 así como las de los ésteres y las del anillo aromático. En la región de los carbonos  $sp^3$ , los espectros fueron similares a los de los compuestos carbonílicos correspondientes excepto por el desplazamiento de la señal del carbono del metileno de 41.0 ppm en los compuestos carbonílicos **1-3** (Román *et al.*, 1985) a 29.5 ppm en las 2,4-DNFH **4-6**. Las señales del anillo aromático se asignaron directamente de sus espectros HSQC, en tanto que las de los carbonos cuaternarios C-1DNFH, C-2DNFH y C-4DNFH se asignaron en base a sus espectros HMBC en donde se observó la correlación entre el N-H y las señales de los carbonos C-1DNFH y C-2DNFH. Otras correlaciones importantes fueron las observadas entre el N-H y los carbonos C-1 y C-6 así como la del H-3DNFH con la del carbono C-4DNFH en la parte del anillo aromático. En los espectros NOESY de las 2,4-DNFH **4-6** se observó una correlación entre el hidrógeno del N-H y los hidrógenos metilénicos H-2 $\beta$  y H-2 $\alpha$ . Otras correlaciones importantes son las debidas a los hidrógenos base de oxígeno H-7, H-8 y H-9 que permitieron la asignación específica de las señales de los metilos cuaternarios Me-12, Me-13 y Me-14. La correlación NOESY del N-H del grupo nitrogenado y los hidrógenos metilénicos indica que éstos se encuentran cercanos

en el espacio lo cual implica que la hidrazona debe tener geometría *E* (o *anti*) donde el enlace N-N y el enlace C-1-C-11 son coplanares. Asimismo, el giro libre a través del enlace N-N genera una conformación en la que el N-H y el H-2 $\beta$  quedan cercanos.

Los compuestos carbonílicos **1-3** en presencia de clorhidrato de semicarbazida en etanol generaron las semicarbazonas **7-9** correspondientes, que se obtuvieron como agujas blancas de puntos de fusión mayores al de los compuestos carbonílicos. Por ejemplo, la semicarbazona de la rasteviona (**7**) fundió a 239-240 °C en contraste con el de la 2,4-DNFH y el de **1** (Román *et al.*, 1981). Los espectros de RMN de **7-9** fueron similares a los de los compuestos carbonílicos correspondientes con excepción de la señal en *ca.*  $\delta$  7.80 debida al hidrógeno del N-H en sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y por las señales en *ca.*  $\delta$  158 y  $\delta$  156 en sus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  debidas al carbono del C=O y al grupo imino (C=N) de la semicarbazona respectivamente. En sus espectros de masa se presentó un ión molecular  $[\text{M}]^+$  impar de baja intensidad. En el espectro NOESY de la semicarbazona de rasteviona (**7**) se observó que la señal simple aguda debida al N-H (7.80 ppm) correlacionó con los hidrógenos H-2 $\beta$  y H-2 $\alpha$ , que indicó la cercanía de este hidrógeno con el metileno, asignándose también una configuración *E* (o *anti*) entre el enlace N-N y el enlace C-1-C-11. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la semicarbazona **7**, además de las señales características del sistema de longipineno, la señal del grupo imino se observó en 155.7 ppm, en tanto que la del carbonilo de la amida se observó en 157.7 ppm. La distinción entre estas dos señales se realizó en base a su espectro HMBC en donde la señal en 155.7 ppm asignada a C-1 correlacionó con el N-H, H-2 $\beta$  y H-11, en tanto que la señal en 157.7 ppm solamente correlacionó con el N-H. Las señales de los metilos se asignaron en base a su espectro NOESY en combinación con su espectro HSQC.

Las oximas **10-12** se obtuvieron mediante tratamiento de los derivados de longipineno (**1-3**) con clorhidrato de hidroxilamina en piridina. La oxima de rasteviona (**10**) se obtuvo como cristales blancos con punto de fusión 180-181 °C, la del acetato de rasteviona (**11**) formó agujas con punto de fusión de 175-176 °C y la oxima del triacetato de triolona (**12**) cristalizó como placas con punto de fusión de 279-280 °C. Los cristales de **12** fueron adecuados para análisis por difracción de rayos X (Figura 2) en donde se observa que el grupo hidroxilo se encuentra opuesto al enlace C-1-C-11 por lo que se le asignó la configuración *E*. En cuanto a sus espectros de RMN  $^1\text{H}$ , éstos fueron similares a los de los compuestos carbonílicos correspondientes, excepto por la señal del hidrógeno del grupo C=N-OH en 8.49 ppm y de la señal en  $\delta$  164.0 del carbono del grupo imino. En 5.38 ppm se observó una señal doble ( $J = 11.5$  Hz) asignada a H-7, en 5.25 ppm se observó una señal doble de dobles ( $J = 5.8, 3.0$  Hz) debida a H-8 y en 5.22 ppm

una señal doble ( $J = 3.0$  Hz) originada por H-9. En 3.08 ppm apareció una señal doble ( $J = 5.5$  Hz) debida a H-11 y en 3.02 ppm se observó una señal doble de dobles ( $J = 18.4, 7.7$  Hz) asignada a H-2 $\beta$ . Una señal múltiple en 2.29 ppm se asignó a H-3, en 2.12 ppm se observó una señal doble ( $J = 4.7$  Hz) que correspondió a H-4 y en  $\delta$  2.00 una señal doble de dobles ( $J = 9.1, 6.0$  Hz) que correspondió a H-2 $\alpha$ . En 2.15, 2.06 y 1.94 ppm se observaron las señales simples debidas a los metilos de los grupos acetilo. En 1.67 ppm apareció una señal simple asignada a H-5, en 1.07 ppm se observó la señal doble ( $J = 6.6$  Hz) debida al metilo secundario y en 1.00 ppm, 0.95 ppm y 0.83 ppm se observaron las señales simples correspondientes a los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14, respectivamente. Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  se asignaron en base a los diagramas HSQC, por ejemplo, en el espectro HSQC de oxima de rasteviona la señal en  $\delta$  3.08 debida al H-11 mostró correlación con la señal en  $\delta$  42.3 por lo que ésta se asignó a C-11.



**Figura 2.** Estructura de la oxima del triacetato de triolona (**12**) obtenida por difracción de rayos-X.

De manera similar, las señales debidas a H-7, H-8 y H-9 que se asignan fácilmente en el espectro de hidrógeno permitieron asignar específicamente los carbonos base de oxígeno C-7, C-8 y C-9. En cuanto a la asignación de los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14, ésta se llevó a cabo con base en el espectro NOESY. En la oxima del acetato de rasteviona se observó la interacción entre H-7 y el Me-13, en tanto que H-8 interacciona con Me-12. La asignación del metilo de campo más alto ( $\delta$  0.86) se asignó a Me-14 mediante su correlación con la señal del hidrógeno base de acetato H-9. En los espectros de masa de las oximas **10-12** se observó el ión molecular de masa impar y en todos los casos el fragmento siguiente en la escala de  $m/z$  correspondió a  $[M-16]^+$  o  $[M-17]^+$  indicando la pérdida del OH del grupo hidroxilimino.

### Transposición de Beckmann en las oximas de longipineno

La transposición de Beckmann en las oximas **10-12** se promovió mediante tratamiento con oxicloruro de fósforo en piridina a temperatura ambiente dando como resultado las lactamas **13-15**, respectivamente. También se probaron otras condiciones de reacción tales como trifloruro de boro en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o ácido sulfúrico en metanol a diversas concentraciones y tiempos de reacción pero sin resultados satisfactorios. Cabe señalar que la selección de las condiciones de reacción fue un punto vital en el desarrollo del trabajo debido a que, como se mencionó, el sistema del longipineno presenta una reactividad peculiar debido a que la tensión anular del ciclo de cuatro miembros propicia reacciones de transposición en el esqueleto carbocíclico. De la reacción de **10** con  $\text{POCl}_3$  en piridina, se obtuvo un sólido amorfo correspondiente a la lactama de rasteviona (**13**), que fundió con descomposición a 172-173 °C. En su espectro de infrarrojo, además de las bandas de absorción de los angelóilos,

se observó una banda débil en  $3416\text{ cm}^{-1}$  del N-H de la lactama así como la del carbonilo de lactama en  $1652\text{ cm}^{-1}$ . En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  los cambios significativos con respecto a la oxima **10** fueron la aparición de una señal doble ( $\delta$  6.77, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ) ligeramente ancha debida al N-H, así como la transformación de la señal doble debida a H-11, en una señal triple en 3.50 ppm (t,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ) por su acoplamiento con el N-H. Este acoplamiento se demostró mediante la adición de  $\text{D}_2\text{O}$  que al intercambiar con el N-H generó una señal doble para H-11. El acoplamiento entre el N-H y el H-11, que se observó además en el espectro COSY, permitió establecer que el N-H se encuentra directamente unido a C-11. La estructura de los productos de transposición de Beckmann enseña que el enlace que migra hacia el nitrógeno es el C-1-C-11 y no el C-1-C-2. La migración del enlace C-1-C-11 hacia el nitrógeno es congruente con la estereoquímica de la reacción, ya que se sabe que durante la mencionada transposición el enlace que migra preferentemente es el que se encuentra *anti* al grupo hidroxilo de la oxima. Por otro lado, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **13**, se observó una modificación en la constante de acoplamiento  $J_{8,9} = 8.8\text{ Hz}$  con respecto a la del precursor **10** ( $J_{8,9} = 3.0\text{ Hz}$ ). El valor de la constante de acoplamiento  $J_{8,9}$  en **13** indica una relación *trans* entre los dos hidrógenos, lo cual había sido observado previamente en la 9-clororasteviona resultante del tratamiento de la rasteviona (**1**) con oxicloruro de fósforo o con cloruro de tionilo (García-Ayala, 1996). Por lo anterior, es claro que durante la transposición de la oxima de rasteviona en presencia del oxicloruro de fósforo, paralelamente a la transposición, ocurrió una sustitución del hidroxilo en C-9 por un átomo de cloro. En el espectro de masa de la lactama de la 9-clororasteviona (**13**) se confirmó la presencia de este elemento ya que se observó el  $[M]^+$  en  $m/z$  465 y la contribución isotópica del  $^{37}\text{Cl}$  en  $m/z$  467. Otro dato importante fue la presencia del ión en  $m/z$  430  $[M-35]^+$  indicando la

pérdida de un átomo de cloro. En cuanto a la asignación de los grupos metilo, al igual que en el caso de las oximas, ésta se llevó a cabo con base en su espectro NOESY en donde H-7 correlaciona con Me-13 en 0.90 ppm, en tanto que la correlación observada entre H-8 y el metilo en  $\delta$  1.05 asigna esta señal al Me-12. Otras correlaciones importantes en el espectro de **13** fueron la del N-H con H-11, el N-H con Me-14, la de H-7 con H-11 y la de H-4 con H-8. En relación a la asignación específica de las señales de los angeloilos en C-7 y en C-8, ésta se hizo con base en su espectro HMBC en donde se observó una correlación entre H-7 y una de las señales del grupo carbonilo del angeloilo en  $\delta$  166.2 por lo que esta señal se asignó a Ang-7. De la misma manera, la correlación de H-8 con el carbonilo del angeloilo en  $\delta$  165.8 asignó este grupo al del Ang-8. Además, las correlaciones en el HMBC del N-H con C-1 a dos enlaces, con C-2 a tres enlaces, con C-5 a tres enlaces y con C-11 a dos enlaces, confirmaron la posición de la lactama, ya que de haber ocurrido la migración del enlace C-1-C-2 hacia el nitrógeno, la correlación entre el N-H y el C-5 no se observaría por estar a 5 enlaces.

El tratamiento de la oxima del acetato de rasteviona (**11**) con oxicloruro de fósforo generó la lactama **14**. En el espectro de infrarrojo, las absorciones características de la lactama se observaron en 3404 (N-H) y 1648  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  la lactama **14** mostró en 6.18 ppm una señal doble ( $J = 6.8$  Hz) originada por el NH. Las señales de los hidrógenos vinílicos de los angeloilos aparecieron en  $\delta$  6.10 como señales cuádruples de cuádruples ( $J = 8.0, 1.1$  Hz). En 5.51 ppm, 5.50 ppm y 5.39 ppm se presentaron tres señales simples que correspondieron respectivamente a H-7, H-8 y H-9. En 3.65 ppm apareció una señal triple ( $J = 5.5$  Hz) debida a H-11, en 2.69 ppm se observó una señal doble de dobles ( $J = 17.1, 6.2$  Hz) asignada a H-2 $\alpha$  y otra señal doble de dobles en 2.45 ppm ( $J = 16.9, 10.3$  Hz) que se asignó a H-2 $\beta$ .

Una señal múltiple en 2.28 ppm se asignó a H-3, en tanto que H-5 apareció en 2.25 ppm como una señal simple. En 2.19 ppm se observó una señal doble ( $J = 5.1$  Hz) que correspondió a H-4 y en 2.15 ppm se observó una señal simple correspondiente al metilo del acetilo. En 1.96 ppm se observó una señal doble de cuádruples ( $J = 8.0, 1.5$  Hz) que integró para los metilos  $\beta$  al carbonilo de los angeloilos, en  $\delta$  1.82 y  $\delta$  1.68 se presentaron dos señales quintuples ( $J = 1.5$  Hz) correspondientes a los metilos  $\alpha$  al carbonilo de los grupos angeloilo. En 1.08 ppm, 1.05 ppm y 0.90 ppm se observaron 3 señales simples correspondientes a los metilos terciarios Me-12, Me-13 y Me-14, respectivamente, y en 1.00 ppm se observó una señal doble ( $J = 6.6$  Hz) debida al metilo secundario Me-15. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , además de las señales debidas a la parte del sistema de longipineno, se observaron las señales de los ésteres y la del carbonilo de la lactama en  $\delta$  175.3. Las señales en este espectro se asignaron en base a las correlaciones HSQC. En cuanto a la asignación de los metilos, el Me-14 en  $\delta$  0.90 se diferenció de los metilos *gem* por la correlación observada en el espectro NOESY con H-9. Asimismo, H-7 al estar cercano a Me-13 permitió asignar dicha señal en  $\delta$  1.01, en tanto que la correlación observada de H-8 con el metilo en  $\delta$  1.08 asignó esta señal al Me-12. Finalmente, en el espectro de masa, la lactama **14** dio un ión molecular impar  $m/z$   $[\text{M}]^+$  489, seguido por un ión en  $m/z$  446 correspondiente a la pérdida del grupo acetilo  $[\text{M}-\text{Ac}]^+$ .

En cuanto a la lactama del triacetato de triolona (**15**), ésta también se obtuvo como un sólido amorfo que fundió con descomposición en 200-201 °C. Su espectro en el infrarrojo mostró la absorción de los carbonilos de los acetilos en 1734  $\text{cm}^{-1}$  y del carbonilo de la lactama en 1652  $\text{cm}^{-1}$ . En su espectro de RMN  $^1\text{H}$ , la lactama **15** presentó en 6.23 ppm una señal doble ( $J = 7.0$  Hz) debida al NH. En 5.32 ppm, 5.31 ppm y 5.30 ppm se observaron tres señales

simples que corresponden respectivamente a H-7, H-9 y H-8. En 3.62 ppm apareció una señal triple ( $J = 5.5$  Hz) debida a H-11, en 2.67 ppm se observó una señal doble de dobles ( $J = 16.7, 6.0$  Hz) asignada a H-2 $\alpha$  y otra señal doble de dobles ( $J = 16.9, 10.3$  Hz) en 2.44 ppm que se asignó a H-2 $\beta$ . Una señal múltiple en 2.26 ppm se asignó a H-3 mientras que en 2.21 ppm apareció una señal simple que se asignó a H-5. En 2.10 ppm se observó una señal doble ( $J = 5.3$  Hz) que correspondió a H-4. En 2.15 ppm, 2.07 ppm y 1.94 ppm se observaron tres señales simples que integraron para los metilos de los acetilos. En 1.02 ppm, 1.01 ppm y 0.88 ppm se observaron tres señales simples correspondientes respectivamente a los metilos terciarios Me-12, Me-14 y Me-13, mientras que en 0.99 ppm se observó una señal doble ( $J = 6.8$  Hz) correspondiente al metilo secundario Me-15. En cuanto a su espectro de masa, la lactama **15** dio un ión molecular  $m/z$  409 y también, como en el caso de la lactama **14**, dio un fragmento  $m/z$  366 correspondiente a  $[M-Ac]^+$ .

El desplazamiento químico de H-11 en las oximas **10-12** (ca. 3.12 ppm) se corrió ligeramente hacia campo bajo en las lactamas **13-15** (ca. 3.59 ppm), además del cambio en la multiplicidad de esta señal, pasando de una señal doble en **10-12** a una señal triple en **13-15** por su acoplamiento con el N-H. El mismo patrón se observó en los cambios de desplazamiento químico en RMN de  $^{13}C$  para C-1, C-2 y C-11 por la diferencia de los grupos funcionales presentes tanto en las oximas **10-12** como en las lactamas **13-15**, confirmando así las estructuras propuestas para los productos de transposición. La formación de las lactamas **13-15** mediante transposición de Beckmann a partir de las oximas **10-12** es importante ya que es la primera transposición en este sistema en el que el ciclo de cuatro miembros permanece intacto. Además, esta reacción permite introducir un átomo de nitrógeno en el ciclo de seis miembros del longipinano convirtiéndolo en un derivado de la hexahi-

dro-2*H*-azepin-2-ona (caprolactama). La introducción de dicho átomo puede ampliar las perspectivas de actividad biológica en los derivados del longipinano (Cerdeña-García-Rojas *et al.*, 2010).

## CONCLUSIONES

Los derivados del longipinano **1-3** se comportan como compuestos carbonílicos típicos al reaccionar con la 2,4-dinitrofenilhidrazina, el clorhidrato de semicarbazida y el clorhidrato de hidroxilamina para dar las bases de Schiff correspondientes **4-12**. Las correlaciones NOESY entre el hidrógeno de los grupos C=N-N-H o C=N-O-H y los hidrógenos metilénicos en C-2 indican que estos átomos se encuentran cercanos en el espacio, lo que implica que los compuestos **4-12** deben de tener una configuración *E* donde el enlace N-N en las 2,4-DNFH y semicarbazonas, así como el enlace N-OH en las oximas son coplanares al enlace C-1-C-11. Finalmente, el acoplamiento entre el N-H y el H-11 en los productos de la transposición (**13-15**) permite establecer que el enlace que migra hacia el nitrógeno es el C-1-C-11 y no el C-1-C-2 en concordancia con las correlaciones observadas en los espectros COSY, NOESY y HMBC de estos compuestos. La inducción de la transposición de Beckmann en las oximas **13-15** constituye el primer caso de transposición de este sistema en el que el ciclo de cuatro miembros se conserva, además de que permite introducir un átomo de nitrógeno en el esqueleto del longipinano.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero brindado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (proyecto CB-167952) y la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

---

**REFERENCIAS**

- Barić, D.; Maksić, Z. B. (2008) The Baeyer strain is strongly affected by the nucleus-electron attraction—a comment on the Letter of G. Hohlneicher and L. Packschies. *Tetrahedron Letters* **49**: 1428-1431.
- Cerda-García-Rojas, C. M.; Burgueño-Tapia, E.; Román-Marín, L. U.; Hernández-Hernández, J. D.; Agulló-Ortuño, T.; González-Coloma, A.; Joseph-Nathan, P. (2010) Antifeedant and cytotoxic activity of longipinane derivatives. *Planta Medica* **76**: 297-302.
- García-Ayala, N. (1996) 9-Cloro derivados de longipineno y análisis de sesquiterpenos de *Stevia connata* mediante HPLC. Tesis profesional. Escuela de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.
- Hohlneicher, G.; Packschies, L. (2007) The Baeyer strain in small ring systems does not originate from a decrease in nucleus-electron attraction. *Tetrahedron Letters* **48**: 6429-6433.
- Leboeuf, D.; Gandon, V.; Ciesielski, J.; Frontier, A. J. (2012) Experimental and theoretical studies on the Nazarov cyclization/Wagner-Meerwein rearrangement sequence. *Journal of the American Chemical Society* **134**: 6296-6308.
- Román, L. U.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Guzmán, R.; Armenta, C.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P. (2002) Jiquilpane hydrocarbon skeleton generated by two successive Wagner-Meerwein rearrangements of longipinane derivatives. *Journal of Natural Products* **65**: 1540-1546.
- Román, L. U.; del Río, R. E.; Hernández, J. D.; Cerda, C. M.; Cervantes, D.; Castañeda, R.; Joseph-Nathan, P. (1985) Structural and stereochemical studies of naturally occurring longipinene derivatives. *Journal of Organic Chemistry* **50**: 3965-3972.
- Román, L. U.; del Río, R. E.; Hernández, J. D.; Joseph-Nathan, P.; Zabel, V.; Watson, W. H. (1981) Structure, chemistry and stereochemistry of rastevione, a sesquiterpenoid from the genus *Stevia*. *Tetrahedron* **37**: 2769-2778.
- Román, L. U.; Hernández, J. D.; del Río, R. E.; Bucio, M. A.; Cerda, C. M.; Joseph-Nathan, P. (1991) Wagner-Meerwein rearrangements of longipinane derivatives. *Journal of Organic Chemistry* **56**: 1938-1940.
- Román, L. U.; Zepeda, L. G.; Morales, N. R.; Hernández, J. D.; Cerda, C. M.; Joseph-Nathan, P. (1995) Molecular rearrangements of rastevione mesylate into arteagane derivatives. *Journal of Organic Chemistry* **58**: 1808-1816.
- Yeoh, S. D.; Harris, B. L.; Simons, T. J.; White, J. M. (2012) Structure correlation study of the Beckmann rearrangement: X-ray structural analysis and  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  1-bond coupling constant study of a range of cyclohexanone oxime derivatives. *Australian Journal of Chemistry* **65**: 905-917.