

Investigación

Síntesis de sesquiterpenos isocariolánicos con potencial actividad antifúngica frente a *Botrytis cinerea*

Juan Carlos Racero,^{1*} Isidro González Collado² y Antonio José Macías²

¹Laboratorio de Síntesis Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Avda. Dr. Manuel Nava No.6. 78210 San Luis Potosí, SLP. México. Tel: (444) 826 24 40. Fax: (444) 826 23 72. email: jcracero@uaslp.mx

²Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias. Universidad de Cádiz. República Saharaui s/n. 11510 Puerto Real, Cádiz. España.

Recibido el 14 de enero del 2004; aceptado el 13 de abril del 2004

Resumen. Los sesquiterpenos con esqueleto de isocariolano representan potenciales compuestos antifúngicos debido a que poseen analogía estructural con los metabolitos fitotóxicos de *Botrytis cinerea*. En este estudio se presenta la preparación de isocariolanos, funcionalizados en el C-8 y C-9, por reagrupamiento de derivados del cariofileno y los reagrupamientos pinacolínicos de esos derivados isocariolánicos bajo condiciones de Mitsunobu. Finalmente se presentan los resultados *in vitro* de actividad antifúngica frente a *Botrytis cinerea*. El compuesto **8** presentó una interesante actividad frente al citado hongo.

Palabras clave: Sesquiterpene, isocaryolane, rearrangement, Mitsunobu, antifungal, *Botrytis cinerea*.

Introducción

Escasos son los antecedentes acerca de la obtención de compuestos con esqueleto de isocariolano. La primera vez que se reportó un compuesto con este esqueleto fue en 1955 [1]. El esqueleto se obtuvo partiendo de un aducto de cariofileno con anhídrido maleico mediante la reacción de ambos en benceno a reflujo. Este aducto se reagrupaba fácilmente con reactivos electrofílicos dando lugar a compuestos con esqueleto tricíclico cuyas estructuras entonces no pudieron ser confirmadas con exactitud. La obtención de la amida derivada a partir del ácido carboxílico obtenido en el reagrupamiento anterior permitió determinar la estructura exacta mediante un análisis por difracción de rayos X. Estudios posteriores sobre ciclación de distintos derivados con esqueleto de cariofileno mediante procesos de oximercurización-desmercurización [2] permitieron obtener nuevamente derivados con esqueleto de isocariolano. Partiendo del 4 β ,5 α - y 4 β ,5 β epoxicariofileno se obtuvieron los correspondientes hidroxíesteres que, por desacetilación, condujeron a los isocariolano-8,9-dioles. Posteriormente, en estudios acerca de la ciclación de óxido de cariofileno en medio ácido y empleando Al₂O₃ como catalizador se obtuvo, como uno de los productos de la reacción, el isocariolan-8-ol [3]. El producto de eliminación o deshidratación, el isocariolan-8(9)-eno [4], se obtuvo partiendo de un derivado dihidroclorado del cariofileno.

El esqueleto de isocariolano presenta características estructurales sumamente interesantes y atractivas. Este hecho, unido a

Abstract. Sesquiterpenes with isocaryolane skeleton represent potential antifungal compounds because they possess a structural similarity to the phytotoxic metabolites produced by *Botrytis cinerea*. In this paper we report the preparation of isocaryolane, with functionality at C-8 and C-9, by rearrangement of caryophyllene derivatives and pinacol rearrangements of these isocaryolane derivatives under Mitsunobu conditions. Finally we report *in vitro* results of antifungal activity against *Botrytis cinerea*. Compound **8** showed an interesting activity against this fungus.

Keywords: Sesquiterpene, isocaryolane, rearrangement, Mitsunobu, antifungal, *Botrytis cinerea*.

los escasos datos que existen acerca de su reactividad, así como su analogía con los esqueletos de clovanos y cariolanos (activos frente a *Botrytis cinerea*) [5], nos llevó a abordar el estudio del comportamiento químico de estos compuestos.

Desde los años 90 nuestro grupo de investigación viene trabajando en el diseño biosintético de fungicidas, mediante estudios de ciclaciones y reagrupamientos partiendo del 4 β ,5 α -epoxi-cariofileno **1** en presencia de tetracianoetileno (TCNE). El TCNE es un catalizador ácido π que forma un complejo de transferencia de carga, a partir del cual se producen diversos reagrupamientos en su esqueleto. El proceso de formación del complejo de transferencia de carga entre el TCNE [6] y una molécula con facilidad de donar electrones (óxido de cariofileno) transcurre a través de la transferencia de un electrón desde el orbital no enlazante del oxígeno del epóxido, hacia el sistema π del catalizador. Dicho complejo de transferencia provoca un defecto de carga sobre el oxígeno dando lugar a una deficiencia de carga en la posición C₄. Un posible ataque del doble enlace exocíclico, tanto por la cara inferior como por la superior de la molécula, sobre la posición C₄, con apertura concertada del anillo oxiránico, conduciría al producto de ciclación transanular correspondiente. La formación de los distintos esqueletos está íntimamente relacionada con la conformación más estable adoptada por el producto de partida. En los estudios previos acerca de esta reacción llevados a cabo por nuestro grupo de investigación [7], se obtuvieron tres productos mayoritarios: el alcohol alífico **2**, el producto de la alcohólisis **3** y el éter de clovan-2 β ,9 α -diol **4**.

Resultados y Discusión

En el estudio mencionado sobre la reacción de óxido de cariofileno catalizada por TCNE [7], se detectó, además de los productos mayoritarios, la presencia de productos minoritarios cuyo esqueleto podría ser de interés, ya que podrían facilitar información sobre el curso de la reacción. Con el objeto de aislar y caracterizar dichos productos se optimizó esta reacción buscando mejorar rendimientos. Tras ensayar diversas condiciones de reacción [6] se obtuvieron nuevamente, 2β -metoxiclovan-9 α -ol **4**, el producto de alcohólisis **3** y el de eliminación **2** como productos mayoritarios, junto con los productos minoritarios cuyas estructuras resultaron ser: 8β -metoxi-5 α -hidroxicariofil-3(4)-eno **5** e isocariolan-9-ona **6** (Fig. 1). La presencia del compuesto **6** en la mezcla de reacción pone de manifiesto la existencia de un tipo de reagrupamiento desconocido hasta ahora en el óxido de cariofileno **1**. De acuerdo con los antecedentes bibliográficos [8], la isocariolan-9-ona **6** se obtendría a partir del cariofila-4(12)-8(13)-dien-5 α -ol **7**, previa formación de un complejo de transferencia sobre el metileno exocíclico C₈-C₁₃ y posterior ciclación transanular seguida de transferencia de hidruro (Fig. 2).

Es importante destacar que, bajo las condiciones de reacción, se produce un novedoso e interesante desplazamiento 1,2 de hidruro que conduce finalmente al producto **6**.

El mecanismo de reacción propuesto fue confirmado cuando el cariofila-4(12)-8(13)-dien-5 α -ol **7** fue tratado con TCNE en metanol a temperatura ambiente, obteniéndose la isocariolan-9-ona **6**, el 8β -metoxi-isocariolan-9 α -ol **8** y el aldehido **9** (Figs. 3 y 4).

La estructura de los productos fue establecida por métodos espectroscópicos. El compuesto **8** presenta una banda en IR a 3381 cm^{-1} característica de un grupo hidroxilo, señales en el espectro de ^1H NMR a δ 3.5 ppm (dd, 1H, $J = 5.8, 11.2\text{ Hz}$, H-9) correspondiente a un hidrógeno geminal a un grupo

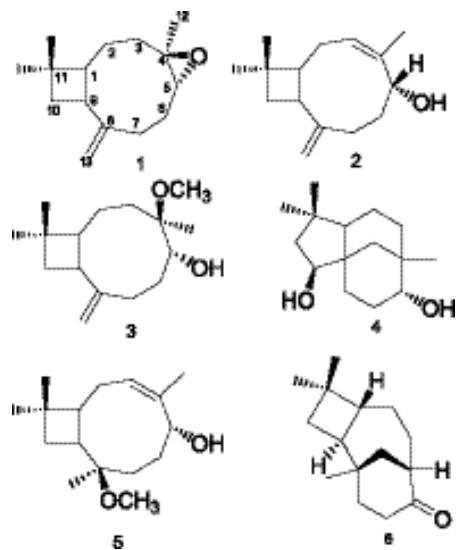


Fig. 1.

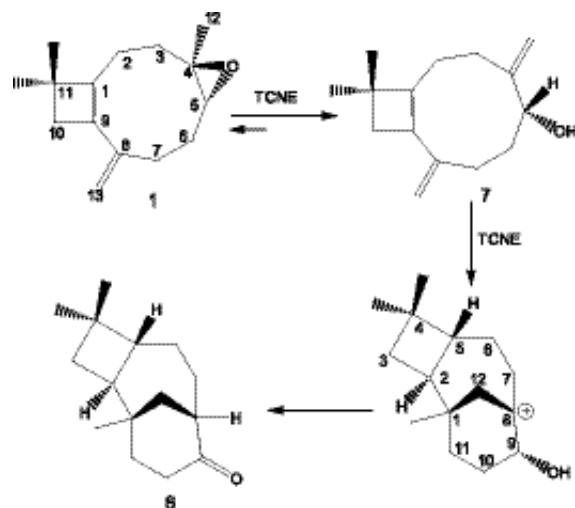


Fig. 2.

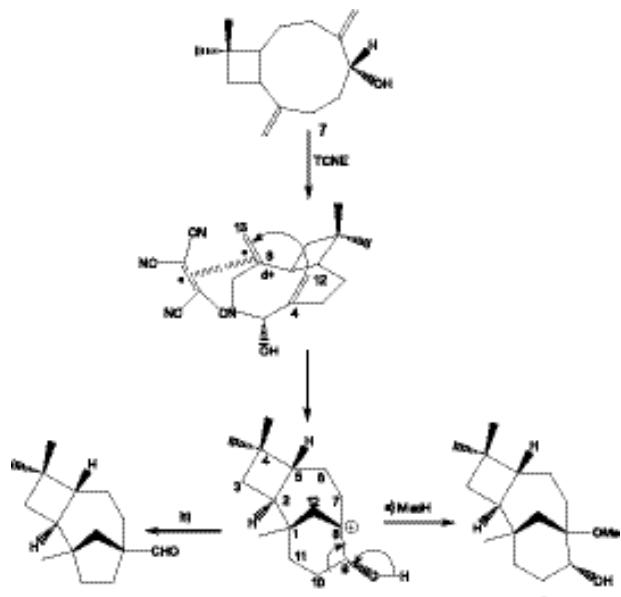


Fig. 3.

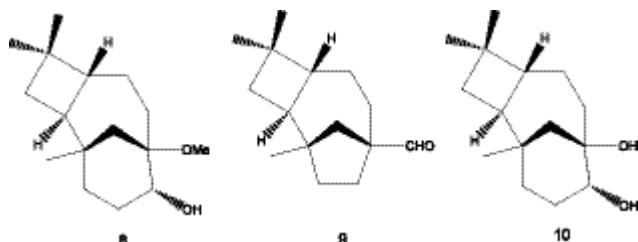


Fig. 4.

hidroxilo y otra señal a 3.21 ppm (s, 3H, H-16) correspondiente a los tres hidrógenos de un grupo metoxilo. Estos datos junto con los experimentos bidimensionales COSY y HETCOR nos permitió proponer una estructura de 8-metoxi-isocariolan-9-ol. Finalmente la orientación del grupo metoxilo pudo ser determinada mediante el estudio del efecto n.O.e positivo observado al irradiar la señal correspondiente al H-8. Los valores de las constantes de acoplamiento del hidrógeno geminal al grupo hidroxilo son característicos de un protón equatorial, lo que confirma la orientación axial de dicho grupo hidroxilo. La estructura del compuesto **9** se determinó por difracción de rayos X de la 2,4-dinitrofenilhidrazone derivada [9], ante la imposibilidad de asignar completamente las señales entre 1.2 y 1.9 ppm correspondiente a 14 hidrógenos en el espectro de RMN ¹H y dar una estructura del compuesto **9**. Los datos cristalográficos confirmaron que se trata del (1S,2S,5R,8S)-1,4,4-trimetiltriciclo [6.2.1.0^{2,5}]undecano-8-carbaldehido **9** (Fig. 5).

La presencia en la mezcla de reacción de los compuestos **8** y **9** confirmó el mecanismo de reacción que se había propuesto para la formación de la isocariolan-9-ona **6**, por el ataque del doble enlace exocíclico C₄-C₁₂ sobre el carbono C₈, previa formación de un complejo de transferencia de carga entre el TCNE y el doble enlace exocíclico C₈-C₁₃. Este ataque con la consiguiente ciclación transanular implicaba la formación de un carbocatión cabeza de puente en la posición C₈ del esqueleto de isocariolano (fig. 3) [10].

A partir de los datos obtenidos y atendiendo a los antecedentes bibliográficos, parece evidente que el esqueleto de isocariolano se obtiene a partir de derivados de cariofiladieno. Las especiales características del esqueleto de cariofileno, con un anillo de nueve miembros dotado de una amplia movilidad y diversas conformaciones, así como la presencia de los dos metilenos exocíclicos, inducen a pensar que la reactividad y el curso de la reacción podrían estar afectados por las condiciones de reacción y por los sustituyentes presentes.

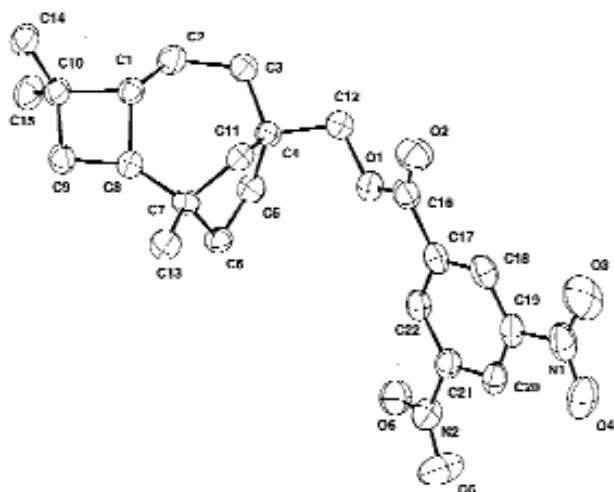


Fig. 5. Estructura ORTEP de la 2,4-dinitrofenilhidrazone derivada de **9**, obtenido por difracción de RX.

Dada las especiales características de los ácidos π (TCNE) podría pensarse en importantes cambios en los productos de reacción, cuando ésta se llevase a cabo en medio ácido prótico y en medio ácido de Lewis. Cuando el cariofilano-4(12),8(13)-dien-5α-ol **7** se sometió a tratamiento en medio ácido a baja temperatura, se obtuvieron los compuestos **6**, **9** y el isocariolano-8β,9α-diol **10**, resultados consecuentes con el mecanismo propuesto en la figura 3. Cuando el 8β-metoxi-isocariolan-9β-ol **8** fue tratado con HBr (47%) en acetona, con el fin de estudiar su comportamiento en este medio, se obtuvieron dos productos de reacción mayoritarios: la cetona **6** fruto de la migración 1,2 del hidruro y el carbaldehído **9**. Por otro lado, cuando el isocariolano-diol fue tratado en condiciones ácidas se obtuvieron resultados idénticos a los obtenidos con el derivado metoxilado **8**, es decir: 1R,2S,5R, 8S-8-carbaldehído-1,4,4-trimetiltriciclo [6.2.1.0^{2,5}] undecano **9** e isocariolan-9-ona **6**. Este resultado está de acuerdo con el mecanismos propuesto según el cual en medio ácido el intermedio carbocatiónico más estable es aquel en el que la carga positiva queda localizada sobre el C₈.

Atendiendo a los productos obtenidos con los derivados clovánicos [8], los compuestos **8** y **10** se sometieron a reacción bajo condiciones de Mitsunobu modificadas [11] con el fin de estudiar su comportamiento químico. El compuesto **8** fue tratado con trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato (DEAD) obteniéndose tras separación cromatográfica en columna y HPLC, un producto mayoritario: triciclo [7.2.1.0^{2,5}]-1,4,4-trimetil-dodecan-8-ona **11** (52%) y recuperándose el producto de partida **8** (25%) [12] (Fig. 6).

Dada la complejidad del espectro de RMN-¹H y de los experimentos bidimensionales COSY y HETCOR de la cetona **11** se hizo necesaria la obtención de derivados que ayudaran a

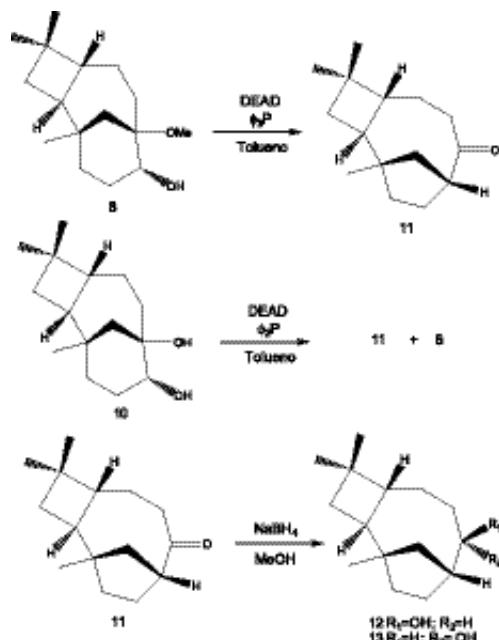


Fig. 6.

la elucidación estructural. De este modo, el producto **11** fue sometido a reducción con NaBH_4 obteniéndose dos alcoholes epímeros: **12** (51%) y **13** (15%). El compuesto **12**, tras su recristalización en metanol, fue sometido a análisis de difracción de rayos X [9], del que se infirió que se trataba del 1,4,4-trimetiltriciclo [7.2.1.0^{2,5}]-dodecan-8 β -ol **12**, confirmando por tanto que la cetona **11**, de la cual procede por reducción, presenta una estructura de 1,4,4-trimetiltriciclo [7.2.1.0^{2,5}]-dodecan-8-ona **11**. Por otro lado, el tratamiento del isocariolan-8 β ,9 α -diol **10** con DEAD y $\Phi_3\text{P}$ dio como productos mayoritarios la isocariolan-9-ona **6** y el 1,4,4-trimetiltriciclo [7.2.1.0^{2,5}]-dodecan-8-ona **11** (Fig. 6). La obtención de la cetona **11** a partir del isocariolanol **8** puede ser explicada en término de un novedoso reagrupamiento pinacolínico descrito por nuestro grupo de investigación. De igual modo, los compuestos **6** y **11** pueden ser explicados mediante un reagrupamiento pinacolínico a partir del diol vecinal **10**, siendo sorprendente que dicho reagrupamiento se produzca bajo las condiciones de reacción de Mitsunobu. Se ha propuesto por tanto un mecanismo de reacción que implicaría la salida del ión trifénil fosfonio sobre C_9 , promovido por un reagrupamiento de Wagner-Meerwein del enlace con disposición antiperiplanar $\text{C}_{12}-\text{C}_8$ hacia el C_9 , y posterior ataque del anión hidrazina al ión oxonio sobre C_8 dando como producto mayoritario la cetona **11**. La obtención de la cetona **6** quedaría justificada tras formación del ión trifenilfosfonio en posición C_8 , el cual evoluciona mediante transferencia de hidruro 1,2 para dar la cetona **6**. Con objeto de confirmar el papel del DEAD en el transcurso de la reacción, se realizaron varios ensayos cambiando las condiciones iniciales empleando como base los estudios de Loibner [13]. Así, cuando se añadió $\text{CH}_2\text{Cl}_2^{20}$, y se empleó DEAD en cantidades catalíticas obtuvimos como productos mayoritarios de la reacción el 9 β -cloro-8 β -metoxi-isocariolano **14**, producto de la inversión de la configuración en el C_9 , por el ataque de un anión cloruro y el 9 α -cloro-8 β -metoxi-isocariolano **15**. En ningún caso se detectó la presencia del producto de reagrupamiento **11**. Posteriormente, cuando el experimento se realizó utilizando DEAD en exceso (2.2 eq) aparecieron trazas del producto de reagrupamiento **11** (4%), junto con los productos **14** (18%) y **15** (15%) (Fig. 7). El compuesto **15** fue caracterizado por técnicas espectroscópicas y por difracción de rayos X [9] (Fig. 8).

Estos resultados confirman la hipótesis propuesta y el papel que juega el DEAD en las reacciones pinacolínicas anteriores. La presencia de diclorometano consume el anión de la dietoxicarbonilhidrazina presente en el medio de reacción y genera el anión Cl^- que provoca la reacción de sustitución nucleofílica dando los productos **14** y **15**.

Por último, el papel del DEAD en la reacción descrita, en ausencia o presencia de CH_2Cl_2 , fue confirmado cuando el isocariolan-9 α -ol **16** fue sometido a tratamiento bajo condiciones de Mitsunobu obteniéndose como producto de reacción la dietoxicarbonilhidrazina **17** derivada por ataque nucleofílico en la posición C_9 , mientras que al añadir CH_2Cl_2 en las condiciones de reacción se obtuvo el 9 β -cloro-isocariolano **18** (Fig. 9). Los resultados y reacciones descritas hasta ahora

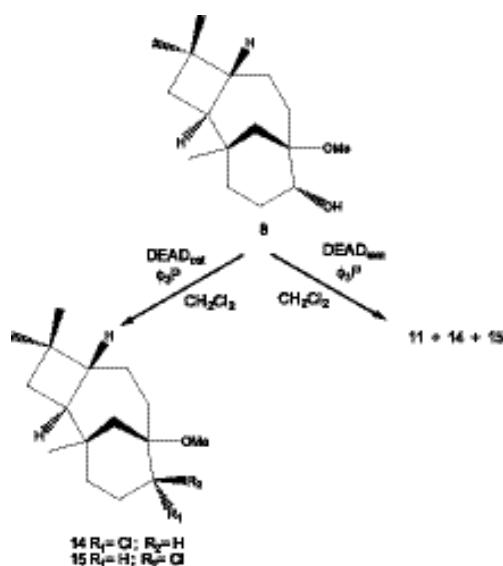
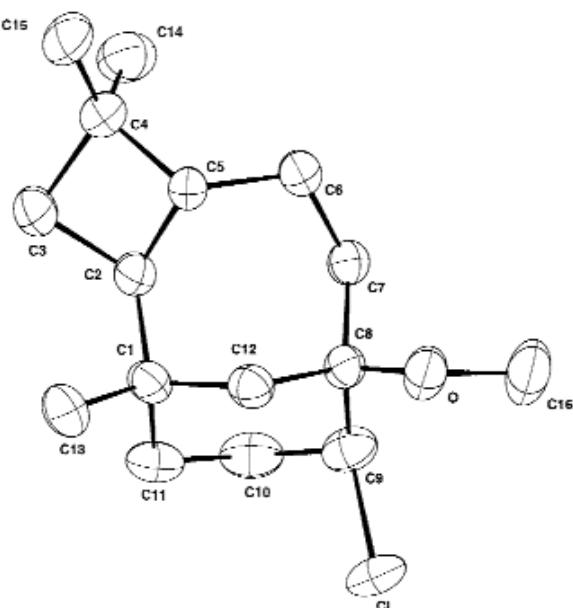


Fig. 7.

indican que el reagrupamiento pinacolínico podría ser orientado mediante la utilización de un buen grupo saliente sobre C_8 o sobre C_9 . Con objeto de confirmar este hecho, el 8 β -metoxi-isocariolan-9 α -ol **8**, el cual conducía a la cetona **6** y el aldehído **9** en condiciones ácidas, fue tratado con cloruro de *p*-toluensulfónico obteniéndose como producto mayoritario el 8 β -metoxi-9 α -tosil-isocariolano **19**, producto que posee en el C_9 un buen grupo saliente. Este producto fue sometido a condiciones ácidas (HBr , 47%), obteniéndose como producto mayoritario el producto de reagrupamiento triciclo-[7.2.1.0^{2,5}]-1,4,4-trimétildodecan-8-ona **11**, hecho que confirma nuestra hipótesis. Un minucioso estudio de la mezcla de reacción condujo al aislamiento del tosilato de metilo **20**, cuya

Fig. 8. Estructura ORTEP del 9 β -cloro-8 β -metoxiisocariolano **15**.

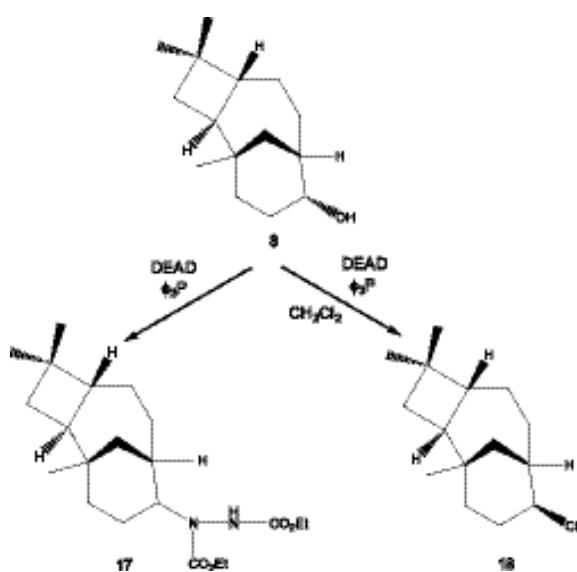


Fig. 9.

aparición puede explicarse mediante un mecanismo intramolecular (Fig. 10).

Dada la similitud estructural de este tipo de compuestos con los cariolanos, los cuales habían mostrado cierta actividad inhibitoria, se creyó oportuno someterlos a bioensayos para comprobar si poseían actividad frente a *Botrytis cinerea*. Concretamente fueron sometidos a estudio el isocarioolan-9α-ol **16**, el 8β-metoxi-isocarioolan-9α-ol **8** y el isocarioolan-8β,9α-diol **10**.

Como puede observarse en los datos de inhibición (I) mostrados en las tablas 1-3, el producto **8** podría considerarse dentro del grupo de compuestos con importante o elevada actividad, el **10** presentaría moderada actividad y el **16** poseería escasa o nula actividad. El 8β-metoxi-isocarioolan-9α-ol **8** presenta el mayor porcentaje de inhibición [I (%)].

Puede observarse que el comportamiento de ambos productos **8** y **10** puede enmarcarse dentro del grupo de compuestos con actividad con un amplio rango de valores de I (%) dependiendo de la concentración a la que se ensaya, siendo especialmente activos a partir de 100 ppm y alcanzando a 200 ppm su mayor grado de inhibición. En un intento por establecer una relación estructura-actividad parece imprescindible

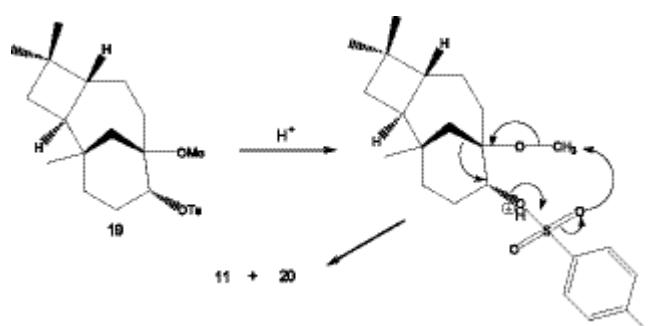


Fig. 10.

Tabla 1. Valores I (%) del producto **16** (ppm).

Horas	50 ppm	100 ppm	150 ppm	200 ppm
0	0,00	0,00	0,00	0,00
24	25,00	33,33	16,67	41,67
48	25,71	31,43	25,71	34,29
72	24,56	28,07	26,32	28,07
96	20,63	19,05	20,63	20,63
120	13,75	21,25	17,50	21,25
144	19,35	22,58	21,51	22,58

Tabla 2. Valores I (%) del producto **8** (ppm).

Horas	50 ppm	100 ppm	150 ppm	200 ppm
0	0,00	0,00	0,00	0,00
24	41,67	50,00	50,00	50,00
48	53,85	73,08	76,92	76,92
72	59,52	80,95	83,33	85,71
96	62,96	81,48	85,19	87,04
120	63,08	80,00	86,15	87,69
144	58,90	76,71	88,52	89,74

Tabla 3. Valores I (%) del producto **10** (ppm).

Horas	50 ppm	100 ppm	150 ppm	200 ppm
0	0,00	0,00	0,00	0,00
24	0,00	33,33	50,00	50,00
48	0,00	35,00	65,00	70,00
72	2,44	46,34	80,49	82,93
96	6,56	45,90	80,33	81,97
120	12,82	48,72	80,77	83,33
144	16,67	50,00	75,56	81,11

que en la posición C₈ se disponga de una función oxigenada. Así mientras que en el producto **16** en dicha posición la molécula dispone de un hidrógeno, en los compuestos **8** y **10** el sustituyente es un grupo metoxilo y un grupo hidroxilo, respectivamente. Estos resultados abren el camino a un estudio más profundo de este tipo de esqueletos y su potencial actividad frente a *Botrytis cinerea*. Sin lugar a dudas, un experimento de biotransformación de alguno de estos productos por el hongo, junto con estudios de acción-destoxicificación, podría proporcionarnos datos para proponer un mecanismo de acción.

Parte Experimental

Métodos Generales. Los puntos de fusión están sin corregir. La TLC se llevó a cabo en gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck) de 0.2 mm de espesor y con indicador fluorescente. Para la realización de la cromatografía en columna se usó gel de sílice SDS de grano 60-200 micrones compactada con gel seca o alúmina neutra Aldrich (150 mesh). Para la purificación por HPLC se

empleó columnas de gel de sílice (Hibar 60, 7 ìm, de 1 x 25 cm de dimensiones). La preparación de las muestras se realizó con una pequeña columna de gel de sílice de 0.6 x 7 cm para eliminar la línea base y filtrado a través de filtros Teknokroma de 0.45 µm de poro. Los eluyentes utilizados fueron: hexano, acetato de etilo y mezcla de los mismos. Los disolventes se destilaron antes de su uso y además se filtraron sobre filtros Millipore de 0.45 µm de tamaño de poro.

Técnicas Microbiológicas. La cepa de *Botrytis cinerea* utilizada en este trabajo (UCA 992), se obtuvo de uvas de un viñedo de la empresa Allied & Domecq S.A. de España. Dicha cepa se encuentra depositada en el Departamento de Microbiología de la Universidad de Cádiz. Las cepas del antagonista *Trichoderma harzianum* (CECT 2413 y IMI 206040) fueron proporcionadas por la Colección Española de Cultivos Tipo (Valencia) y se encuentran depositadas en el Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla. Como medio de cultivo se empleó agar-malta. Este medio de cultivo consta de 20 g de glucosa, 20 g de extracto de malta y 1 g de peptona, disueltos en un litro de agua destilada o desionizada. Seguidamente se ajusta la acidez del medio a pH 6.5-7, añadiéndose 20 g de agar como sustrato de crecimiento de *Botrytis cinerea*. Tras ser esterilizado y dejado enfriar (45-50 °C), se toman alícuotas de 20 mL, a las que se añaden volúmenes de 50 mL de etanol, conteniendo éstas concentraciones de 50, 100, 150 y 200 ppm del producto objeto del bioensayo. Cada concentración se probó por triplicado, de igual manera que los controles, para los que se añadieron 50 mL de etanol al medio, sin adicionar productos. Las mezclas líquidas de medio y producto se vierten, en condiciones de esterilidad, sobre placas Petri de 90 mm de diámetro. Una vez enfriadas éstas, se reemplaza de cada una de ellas un cilindro de 5 mm de diámetro por otro de igual dimensión y recubierto por cultivo de *Botrytis cinerea*.

Ciclación de óxido de cariofileno (1) catalizada por tetracianoetileno. A 200 mg de óxido de cariofileno **1** disueltos en 1 mL de metanol se le añaden 11.6 mg de tetracianoetileno y se mantiene la reacción con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controla mediante cromatografía en capa fina (CCF). Una vez consumido el epóxido de partida se evapora el disolvente a presión reducida en un rotavapor. La mezcla de reacción obtenida se redissuelve en un disolvente más volátil (acetato de etilo) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La posterior evaporación del disolvente conduce a una mezcla de reacción que es purificada por columna cromatográfica, utilizando como relleno gel de sílice y mezclas de polaridad creciente de acetato de etilo en éter de petróleo. Los productos obtenidos son: 2β-metoxiclován-9α-ol **4** (39%), 8β-metoxi-5α-hidroxicariofilan-3(4)-eno **5** (3%), isocariolan-9-ona **6** (11.5%) y una fracción compuesta por otros productos minoritarios **2-3** (30%).

Isocariolan-9-ona (6). Aceite. [α]²⁵_D -13.3° (c 2.93, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 2952, 2865, 1704, 1456, 1367, 1111 cm⁻¹;

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.88 (s, 3H, H-13), 0.88 (s, 3H, H-14), 0.96 (s, 3H, H-15), 1.16 (dd, J = 3.8, 5.6, 1.3, 1.3 Hz, H-7), 1.33 (ddt, J = 5.2, 13.1, 12.9 Hz, H-6), 1.48-1.43 (m, 1H, superpuesto con H-11, H-6), 1.47 (dd, 1H, J = 10.0, 10.3 Hz, H-11), 1.55 (dd, 1H, J = 10.2, 7.7 Hz, H-3), 1.72 (dd, 1H, J = 2.5, 14.0 Hz, H-12), 2.03 (dd, 1H, J = 9.6, 14.0 Hz, H-12), 2.27 (m, 1H, H-7), 2.52-2.39 (m, 3H, H-8, H-10 y H-10'); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HETCOR) δ 215.7 (C-9), 46.4 (C-5), 45.0 (C-8), 42.2 (C-2, C-11), 36.8 (C-3, C-12), 36.0 (C-10), 33.1 (C-4), 31.9 (C-1), 30.7 (C-15), 30.0 (C-7), 26.2 (C-13), 25.8 (C-6), 22.0 (C-14); EMIE m/z (int. rel.): 220 (26)[M]⁺, 205 (4) [M-OCH₃]⁺, 177 (15) [M-CH₃-CO]⁺, 169 (100), 146 (68).

Reacción del óxido de cariofileno con TCNE en acetona. Se disuelven 300 mg de óxido de cariofileno en 7.5 mL de acetona, añadiéndose posteriormente 600 mg de LiBr. Se añade una cantidad catalítica de TCNE (25 mg) y se agita la mezcla de reacción a lo largo de 4 horas, tras las cuales se evapora el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se redissuelve en acetato de etilo y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente es evaporado nuevamente obteniéndose una mezcla de reacción que al ser purificada por cromatografía en columna, empleando gel de sílice con gradientes crecientes de acetato de etilo en éter de petróleo, aislando los compuestos siguientes: 1R,2S,5R,8S-8-carbaldehído-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano **9** (5%), cariofila-3,8 (13)-dien-5α-ol **5** (20%), cariofila-4 (12)-8 (13)-dien-5α-ol **7** (70%).

Metanólisis de cariofila-4(12)-8(13)-dien-5α-ol (7) con TCNE. A 200 mg de cariofila-4 (12)-8 (13) dien-5α-ol **7** disueltos en 4 mL de metanol se le añaden 27 mg de TCNE y se mantiene la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. El progreso de la reacción se controla mediante cromatografía en capa fina. Al término de la misma se evapora el disolvente en un rotavapor y se purifica por cromatografía en columna obteniéndose: isocariolan-9-ona **9** (15%), 8β-metoxiisocariolan-9α-ol **8** (60%), 1R,2S,5R,8S-8-carbaldehído-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano **9** (20%).

8β-metoxi-isocariolan-9α-ol (8). Aceite. [α]²⁵_D -12.12° (c 3.0, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 3381, 2923, 2336, 1728, 1704, 1655, 1471, 1082, 1013, 964 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.78 (s, 3H, H-14), 0.89-0.85 (d, 1H, J = 13.04 Hz, H-12), 0.94 (s, 3H, H-13); 0.95 (s, 3H, H-15), 1.23-1.18 (dd, 1H, J = 5.16 Hz, H-11α), 1.28-1.24 (ta, 1H, H-3β), 1.56-1.48 (m, 1H, H-3α), 1.76-1.67 (m, 3H, H-10α, H-11β, H-6β), 1.8-1.77 (m, 1H, H-10β), 1.86-1.83 (d, 1H, J = 13.04 Hz, H-12'), 1.9-1.84 (m, 1H, H-5β), 2.1-2.02 (m, 1H, H-2α), 3.21 (s, 3H, H-16), 3.56-3.52 (dd, J = 5.8, 11.23 Hz, 1H, H-9β); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HETCOR) δ 215.7 (C-9), 46.4 (C-5), 45.0 (C-8), 42.2 (C-2, C-11), 36.8 (C-3, C-12), 36.0 (C-10), 33.1 (C-4), 31.9 (C-1), 30.7 (C-15), 30.0 (C-7), 26.2 (C-13), 25.8 (C-6), 22.0 (C-14); EMIE m/z (int. rel.): 275 [M + Na]⁺, 251 (4) [M-1]⁺, 221, 203, 193. EMAR: encontrado m/z: 275.1985 [M + Na]⁺; calcd para C₁₆NaO₂H₂₈ m/z: 275.1987.

Reducción de 1*R*,2*S*,5*R*,8*S*-8-carbaldehído-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano (9) con NaBH₄. 700 mg de 1*R*,2*S*,5*R*,8*S*-8-carbaldehído-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano **9** fueron disueltos en metanol y tratados con 200 mg de NaBH₄ y mantenidos en agitación mecánica durante 24 horas. Al término de la misma, se añadió agua para destruir el exceso de NaBH₄. Tras extracción con acetato de etilo y purificación en columna cromatográfica se obtuvo como producto mayoritario 1*R*,2*S*,5*R*,8*S*-8-hidroximetil-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano (89%).

Tratamiento de 1*R*,2*S*,5*R*,8*S*-8-hidroximetil-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano con cloruro de dinitrobenzoilo. En 2mL de piridina se disuelven 25 mg de 1*R*,2*S*,5*R*,8*S*-8-hidroximetil-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano y se tratan con 50 mg de cloruro de dinitrobenzoilo. Al cabo de 72 horas y tras comprobar el término de la reacción mediante CCF, se añade acetato de etilo y se lava con HCl 2N. Tras purificación mediante cromatografía en columna con gradiente creciente de acetato de etilo en éter de petróleo se obtiene: 1*R*,2*S*,5*R*,8*S*-8-(3,5,-dinitrobenzoilmethyl)-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano (85%).

1*R*,2*S*,5*R*,8*S*-8-(3,5,-Dinitrobenzoilmethyl)-1,4,4-trimetiltriciclo[6.2.1.0^{2,5}]undecano. Sólido cristalino: pf 129-141 °C; [α]²⁵_D -0.014 (c 2.6, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 3099, 2954, 2860, 2332, 1734, 1659, 1627, 1522, 1464, 1345, 1275, 1162, 923, 722, 672 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95 (s, 3H, H-12), 1.0 (s, 3H, H-14), 1.0 (s, 3H, H-13), 1.19-1.16 (d, 1H, J_{11-11'} = 12.4 Hz; H-11'), 1.41-1.37 (m, 3H, H-3, H-3', H-6'), 1.5-1.46 (m, 2H, H-9', H-7'), 1.54-1.52 (ta, 1H, J = 4.3 Hz; H-5), 1.61-1.56 (m, 1H, H-10), 1.66-1.63 (dd, 1H, J = 10.3 Hz; H-7), 1.71-1.68 (m, 2H, H-9, H-6), 1.83-1.73 (d, 1H, J = 12.1 Hz; H-11), 4.2 (s, 2H, H-15), 9.15-9.13 (dd, 2H, J = 0.9, 1.3 Hz; H-2', H-6'); 9.24-9.23 (m, 1H, H-4'); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HETCOR) δ 148.7 (C-1'), 134.2 (C-3', C-5'), 129.3 (C-4'), 122.3 (C-2', C-6'), 77.1 (C-15), 48.9 (C-5), 48.2 (C-11), 45.9 (C-2), 45.8 (C-8), 45.2 (C-9), 41.5 (C-4), 37.2 (C-7), 34.5 (C-3), 33.5 (C-1), 30.5 (C-14), 28.9 (C-10), 25.6 (C-6), 22.3 (C-12), 20.4 (C-13); EMIE m/z (int. rel.): 416 [M]⁺, 360, 343, 195. EMAR: encontrado m/z: 416.1962 [M]⁺; calcd para C₂₂O₆H₂₈N₂ m/z: 416.1947 encontrado m/z: 360.1350[M-C₄H₈]⁺; calculado para C₁₈O₆H₂₀N₂ m/z: 360.1321. Estructura confirmada por análisis de difracción de rayos X.

Reacción de 8β-metoxiisocariolan-9α-ol (8) con DEAD_{cat}/trifenilfosfina en presencia de CH₂Cl₂. Se disuelven 100 mg de 8β-metoxiisocariolan-9α-ol **8** en la mínima cantidad de tolueno y se agitan magnéticamente. Se añaden 210 mg de trifenilfosfina y se les adiciona gota a gota 0.3 mL de DEAD y 20 mL de CH₂Cl₂, mantiéndolos a reflujo (<110 °C) durante 4-5 h. Transcurrido este tiempo, se añade metanol y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica eluyendo con polaridades crecientes de acetato de etilo y hexano, obteniéndose: 9β-

cloro-8β-metoxi-isocariolano **14** (22%), 9α-cloro-8β-metoxi-isocariolano **15** (20%) junto con el producto de partida 8β-metoxi-isocariolan-9α-ol (8) (25%).

Reacción de 8β-metoxi-isocariolan-9α-ol (40) con DEAD_{exc}/trifenilfosfina en presencia de CH₂Cl₂. Se disuelven 100 mg de 8β-metoxi-isocariolan-9α-ol **8** en la mínima cantidad de tolueno y se agitaron magnéticamente. Se añaden 210 mg de trifenilfosfina y se les adiciona gota a gota 1 mL de DEAD y 20 mL de CH₂Cl₂, manténdolos a reflujo (<110 °C) durante 4-5 h. Transcurrido este tiempo, se añade metanol y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica obteniéndose: 9β-cloro-8β-metoxi-isocariolano **14** (18%), 9α-cloro-8β-metoxi-isocariolano **15** (15%), triciclo [7.2.1.0^{2,5}]1,4,4-trimetildodecan-8-ona **11** (4%), junto con el producto de partida 8β-metoxi-isocariolan-9α-ol **8** (20%).

Triciclo [7.2.1.0^{2,5}]1,4,4-trimetildodecan-8-ona (11). Sólido cristalino: pf 129-137°C; [α]²⁵_D +1.8 (c 2.4, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 2951, 2934, 2860, 1736, 1461, 1381, 1123, 1104 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.86 (s, 3H, H-13α), 0.96 (s, 3H, H-15), 0.97 (s, 3H, H-14β), 1.41-1.36 (dd, 1H, J = 12.1 Hz, H-12α), 1.53-1.47 (m, 1H, H-7β), 1.55-1.53 (dd, 1H, H-11α), 1.83-1.66 (m, 2H, H-6β, H-11β), 2.00-1.87 (ddd, 1H, J = 2.9, 3.5 Hz, H-10β), 2.19-2.1 (m, 3H, H-2α, H-6α, H-10α), 2.3-2.23 (dd, 1H, J = 12.1 Hz, H-12β), 2.55-2.44 (ddd, 1H, H-9β), 2.87 -2.73 (dd, 1H, H-7α); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HETCOR) δ 219.3 (C-8), 50.9 (C-9), 45.8 (C-5), 41.8 (C-1), 41.1 (C-12), 40.1 (C-2), 38.4 (C-4), 38.1 (C-11), 34.3 (C-3), 31.4 (C-4), 30.6 (C-15), 29.4 (C-6), 25.5 (C-10), 23.7 (C-13), 23.5 (C-14); EMIE m/z (int. rel.): 220 [M]⁺, 201 [M-H₂O]⁺, 187, 164, 148, 135, 121. EMAR: encontrado m/z: 220.1839 [M]⁺; calculado para C₁₅O₂H₂₄: 220.1827. Estructura confirmada por análisis de Difracción de RX de un derivado de reducción.

9β-Cloro-8β-metoxi-isocariolano (14). Sólido cristalino: pf 119-125°C; [α]²⁵_D +1.8 (c 2.1, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 3266, 2947, 2634, 2378, 1706, 1503, 1457, 1382, 1097 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.84 (s, 3H, H-13α), 0.97 (s, 3H, H-15), 0.98 (s, 3H, H-14β), 1.34-1.26 (m, 1H, H-3β), 1.58-1.44 (m, 3H, H-3α, H-10, H-11β), 1.84-1.72 (m, 3H, H-11α, H-6β, H-5β), 2.12-2.02 (m, 1H, H-10'), 2.34-2.26 (m, 1H, H-10), 3.22 (s, 3H, H-16), 4.19 (sa, 1H, H-9α); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HETCOR) δ 78.5 (C-8), 63.4 (C-9), 48.1 (C-16), 43.9 (C-5), 40.5 (C-12), 37.2 (C-2), 35.4 (C-3), 34.8 (C-4), 32.5 (C-1), 31.9 (C-11), 30.6 (C-15), 29.9 (C-7), 29.3 (C-10), 26.2 (C-13), 20.9 (C-6), 20.8 (C-14); EMIE m/z (int. rel.): 270 [M]⁺, 255 [M-15]⁺, 235, 205, 203, 194, 193, 187, 183, 179, 174. EMAR: encontrado m/z: 235.2093 [M-Cl]⁺; calculado para C₁₆OClH₂₇: 235.2062. Estructura confirmada por análisis de difracción de rayos X.

9α-Cloro-8β-metoxi-isocariolano (15). Sólido: pf 111-119°C; [α]²⁵_D -1.2 (c 1.3, CDCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 2947,

2936, 2856, 1730, 1381, 1444, 1077, 852, 550 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.84 (s, 3H, H-13α), 0.97 (s, 3H, H-15), 0.98 (s, 3H, H-14β), 1.65- 1.62 (m, 1H, H-3β), 1.83-1.66 (m, 3H, H-3α, H-10α, H-11α), 2.13-2.01 (m, 3H, H-5β, H-11β, H-6β), 2.39-2.3 (m, 3H, H-12, H-2α, H-10β), 3.21 (s, 3H, H-16), 4.37-4.35 (dd, 1H, J = 5.4, 3.4 Hz, H-9β); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HECTOR) δ 78.0 (C-8), 59.5 (C-9), 48.1 (C-16), 43.9 (C-5), 41.2 (C-12), 37.6 (C-2), 35.5 (C-3), 34.8 (C-4), 32.5 (C-1), 32.8 (C-11), 30.6 (C-15), 30.1 (C-7), 29.0 (C-10), 26.2 (C-13), 21.1 (C-6), 20.8 (C-14); EMIE m/z (int.rel.): 235 [M-Cl]⁺, 193, 180, 151, 137. EMAR: encontrado m/z: 235. 2048 [M-Cl]⁺; calculado para C₁₆OClH₂₇ : 235.206.

Reacción de isocariolan-9α-ol (20) con DEAD/trifenilfosfina. En la mínima cantidad de tolueno se disuelven 42 mg de isocariolan-9α-ol **16**, a los que se le añaden 150 mg de PO₃ y 0.5 ml de DEAD, manteniéndose la mezcla de reacción bajo refluxo (< 110 °C) durante 7 h. Al término de las mismas se añade MeOH para evaporar con facilidad el tolueno residual y se purifica el crudo mediante cromatografía en columna y HPLC obteniéndose: isocariolan-9-dietoxicarbonilhidrazina **17** (52%) y producto de partida **16** (40%).

Isocariolan-9-dietoxicarbonilhidrazina (17). Aceite; [α]²⁵D – 0.8 (c 1.2, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 3014, 2915, 2760, 2214, 1925, 1625, 1414, 1322, 1129, 921, 845 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.79 (s, 3H, H-15), 0.98 (s, 3H, H-14β), 0.98 (s, 3H, H-13α), 1.2- 1.12 (dd, 1H, H-12'), 1.47-1.42 (t, 6H, H-18, H-21), 1.8-1.76 (m, 2H, H-10α, H-12), 1.84-1.8 (m, 1H, H-10β), 2.12-2.04 (m, 1H, H-2α), 2.46 (sa, 1H, H-8β), 4.52-4.46 (dd, 4H, J = 7.1, 14.3 Hz; H-17, H-17', H-20, H-20'), 5.08-5.02 (m, 1H, J = 5.8, 6.2 Hz; H-9α); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HETCOR) δ 160.4 (C-19), 159.9 (C-16), 82.1 (C-9), 65.4 (C-17, C-20), 46.2 (C-5), 39.8 (C-12), 39.6 (C-8), 38.1 (C-11), 36.1 (C-3), 35.3 (C-2), 34.4 (C-4), 31.4 (C-1), 30.6 (C-15), 26.2 (C-10), 24.9 (C-13), 24.2 (C-7), 24.0 (C-6), 20.6 (C-14), 14.1 (C-18, C-21); EMIE m/z (int. rel.): 380, 302, 226, 220, 205, 204, 198, 190, 176.

Reacción de isocariolan-9α-ol (16) con DEAD/trifenilfosfina en CH₂Cl₂. En la mínima cantidad de tolueno se disuelven 50 mg de isocariolan-9α-ol **16**, a los que se le añaden 150 mg de PÖ₃, 0.5 mL de DEAD y 12 mL de CH₂Cl₂, manteniéndose la mezcla de reacción bajo refluxo (< 110 °C) durante 7 horas. Posteriormente se añade MeOH para evaporar con facilidad el tolueno residual y tras purificar el crudo mediante cromatografía en columna y HPLC se obtiene: 9β-cloro-isocariolano **18** (45%) y producto de partida **16** (50%).

9β-Cloro-isocariolano (18). Aceite; [α]²⁵D – 0.8 (c 1.2, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 3129, 2984, 2654, 2104, 1615, 1525, 1484, 1124, 976, 724 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.76 (s, 3H, H-15), 0.97 (s, 3H, H-14β), 0.98 (s, 3H, H-13α), 1.15-1.1 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, H-12β), 1.73-1.63 (m, 2H, H-

12α, H-10β), 2.01-1.9 (ddd, 1H, J = 4.2, 4.4 Hz, H-10α), 2.13-2.05 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.8, 3.4 Hz, H-2α), 2.29 (sa, 1H, H-8β), 4.96-4.9 (ddd, 1H, J = 11.7, 5.7, 6.0 Hz, H-9β); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HETCOR) δ 75.7 (C-9), 46.4 (C-5), 39.9 (C-12), 39.8 (C-8), 38.2 (C-11), 36.1 (C-3), 35.4 (C-2), 34.3 (C-4), 31.4 (C-1), 30.6 (C-15), 26.4 (C-13), 25.3 (C-7), 24.4 (C-10), 24.3 (C-6), 20.6 (C-14); EMIE m/z (int.rel.): 240, 239, 205, 203, 194, 193, 190, 179, 174.

Reacción de tosilación de 8β-metoxi-isocariolan-9α-ol (8). A 300 mg de 8β-metoxi-isocariolan-9α-ol **8** se le añaden 50 mg de cloruro de tosilo disueltos en piridina y se mantienen a temperatura ambiente y con agitación durante siete días. La reacción se controla mediante CCF. Al término de la reacción se añade acetato de etilo. El crudo de reacción obtenido se lava dos veces con HCl 2N y con NaCl_{sat}, posteriormente se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y tras su filtración se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose como producto mayoritario 8β-metoxi-9α-tosil-isocariolano **19** (90%).

8β-Metoxi-9α-tosil-isocariolano (19). Aceite; [α]²⁵D – 2.3 (c 3.6, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} 3024, 2925, 2715, 2314, 1944, 1601, 1543, 1351, 1145, 980, 675 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.77 (s, 3H, H-13α), 0.94 (s, 3H, H-15), 0.95 (s, 3H, H-14β), 0.98- 0.92 (d, 1H, J = 13.2 Hz, H-12), 1.77-1.69 (dd, 1H, J = 2.9, 13.2 Hz, H-12'), 2.08-1.98 (m, 1H, H-10α), 2.41 (s, 3H, H-7'), 2.86 (s, 3H, H-16), 4.5-4.47 (t, 1H, J = 8.6 Hz, H-9β), 7.3-7.26 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.8-7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz; H-2', H-6'); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, asignaciones por APT y HETCOR) δ 170.4 (C-16), 81.4 (C-9), 75.1 (C-8), 48.5 (C-12), 45.4 (C-5), 38.3 (C-2), 37.2 (C-11), 35.9 (C-7), 34.8 (C-4), 34.1 (C-3), 32.7 (C-1), 30.6 (C-15), 26.2 (C-10), 25.9 (C-17), 21.3 (C-13), 21.1 (C-6), 20.7 (C-14); EMIE m/z (int.rel.): 406, 252, 251, 220, 202, 192, 190, 174.

Reagrupamiento de 8β-metoxi-9α-tosil-isocariolano (19) con HBr. 38 mg de 8β-metoxi-9α-tosil-isocariolano **19** disueltos en 12 mL de acetona se le añaden 12 mL de HBr (47%), manteniendo la mezcla en agitación durante 24 horas. Tras la extracción con acetato de etilo y purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna se obtiene: triciclo [7.2.1.0^{2,5}]-1,4,4-trimetildodecan-8-ona **11** (60%) y tosilato de metilo **20** (6%).

Referencias

- Nikon, A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1190-1196.
- Tkachev, A. V.; Gatilov, Y. V.; Bagryanskaya, I. Y. *Zh. Org. Khim.* **1985**, 490-503.
- Tkachev, A. V.; Mamtyuk, V. I.; Dubovenko, Zh. V. *Zh. Org. Khim.* **1991**, 1469-1475.
- Khomenko, T.M.; Korchagina, D. V.; Gatilov, Y. V. *Zh. Org. Khim.* **1991**, 1839-1852.
- Rebordinos, L; Cantoral, J.M; Hanson, J.R.; Collado, I.G. *Phytochemistry.* **1996**, 42, 383. *Phytochemistry* **1996**, 41, 513.

6. Merrifield, R. E.; Phillips, W. D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2778-2782.
7. Masaki, Y.; Ochiai, M. *Chem. Lett.* **1993**, 17-20.
8. Masaki, Y.; Ochiai, *Synlett.* **1993**, 847-849.
9. Masaki, Y.; Ochiai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 195-205.
10. Masaki, Y.; Ochiai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1994**, 1659-1660.
11. Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 290-292.
12. Macías, A.; Collado, I. G.; Hanson, J. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1965.
13. Macías, A.; Collado, I. G.; Hanson, J. R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7961-7982.
14. Collado, I. G.; Hanson, J. R.; Racero, J.C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1615-1626.
15. Los datos cristalográficos han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge, pudiendo ser obtenidos a través de: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK.
16. Racero, J. C.; Hanson, J. R.; Collado, I. G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7786-7791.
17. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
18. Collado, I. G.; Hanson, J. R.; Racero, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6497-6498.
19. Loibner, H.; Zbiral, E. *Helv. Chim. Acta.* **1976**, 59, 2100.