

00573
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE LA ESTATINA Y LA
3-EPIESTATINA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

QUÍMICA ORGÁNICA

P R E S E N T A :

Q. ANGEL DÍAZ PORRAS

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. BENJAMÍN ORTIZ MENDOZA**

MÉXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Benjamín Ortiz Mendoza.

JURADO

Presidente: Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas
Vocal: Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo
Secretario: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Primer Suplente: Dr. René Miranda Ruvalcaba
Segundo Suplente: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Benjamín Ortiz Mendoza

SUSTENTANTE:

Angel Díaz Porras

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES.....	5
OBJETIVOS.....	26
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	29
PARTE EXPERIMENTAL.....	46
CONCLUSIONES.....	62
BIBLIOGRAFÍA.....	63

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABREVIATURAS

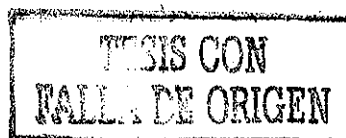
- DIBAL hidruro de diisobutil aluminio
- p-Tol p-tolilo
- MeOH metanol
- THF tetrahidrofurano
- LiAlH₄ hidruro de litio y aluminio
- N-BuLi n-butil litio
- Ph fenilo
- Boc t-butoxicarbonil
- LDA diisopropilamida de litio
- mL mililitro
- h hora
- min minuto
- Py piridina
- DMF dimetilformamida
- g gramo
- $[\alpha]_D^{20}$ rotación específica
- T.A. temperatura ambiente
- IR espectroscopía de infrarrojo
- EM. espectrometría de masas
- RMN resonancia magnética nuclear
- m/z relación masa-carga
- M⁺ ión molecular
- δ desplazamiento químico
- ppm partes por millón
- J constante de acoplamiento
- MHz megahertz
- e.e exceso enantiomérico
- e.d. exceso diastereoisomérico

RESUMEN

Los β -hidroxi- γ -amino ácidos son una clase de amino ácidos no proteínogénicos presente en muchos productos naturales importantes con actividad biológica, especialmente vinculados con el desarrollo de nuevos fármacos basados sobre los inhibidores de la proteasa del ácido aspártico..

El objetivo del presente trabajo lo constituye la síntesis de la N-Boc Estatina, ácido (3S,4S)-4-terbutoxicarbonilamino-3-hidroxi-6-metilheptanóico (78) y de la N-Boc 3-Epiestatina, ácido (3R,4S)-4-aminoterbutoxi-3-hidroxi-6-metilheptanóico (71).

La ruta de síntesis que se planteó, inició con la condensación del (+)-(R)-metil-p-tolil sulfóxido y del metil éster N-Boc-L-leucina (8) para la formación del γ -amino- β -cetosulfóxido (64) enantioméricamente puro. Posterior reducción con DIBAL-H y con DIBAL-H / ZnBr₂ produjo los β -hidroxisulfóxidos diastereoisoméricos (65) y (72) y el tratamiento de estos compuestos con TiCl₃ dio como resultado los β -hidroxisulfuros (66) y (73), que al ser tratados con tetrafluoroborato de trimetil oxonio en diclorometano y posteriormente con K₂CO₃, dieron los epóxidos (67) y (74). La apertura de los mismos con Et₂AlCN proporcionó (68) y (75). La protección con DMP rindió la formación de las oxazolidinas (69) y (76), y la reducción con DIBAL-H del grupo ciano produjo los aldehídos correspondientes. Estos compuestos fueron sometidos a oxidación con permanganato de potasio a pH controlado dando los ácidos carboxílicos (70) y (77), que con posterior hidrólisis de la oxazolidina en medio ácido proporcionó los N-Boc- β -hidroxi- γ -amino ácidos (71) y (78).



INTRODUCCIÓN

La Química Orgánica sintética se vale de estrategias que le permiten obtener las características estructurales deseadas en un compuesto; esto ha traído como consecuencia un estudio profundo sobre la relación estructura-actividad, teniendo como principal objetivo correlacionar un patrón estructural que sea el principal responsable de dicha actividad biológica.

Es muy importante definir una estrategia a seguir, puesto que los diferentes grupos funcionales que presenta una molécula requieren de condiciones específicas para su preparación.

Para resolver esta clase de problemas sintéticos, la Química Orgánica cuenta con una de las áreas que en los últimos años ha tenido un gran auge como lo es la síntesis asimétrica; dicha metodología permite la obtención de todo tipo de compuestos ópticamente puros.

La síntesis asimétrica es un proceso mediante el cual un fragmento quiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo quiral, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se obtienen en proporciones distintas. Existen varias condiciones para que la síntesis asimétrica sea de utilidad.

1. Debe ser muy selectiva: lo que quiere decir que uno de los productos debe de obtenerse arriba del 85%.
2. El nuevo centro quiral se debe separar limpiamente del resto de la molécula.
3. El auxiliar quiral se debe de recuperar en un buen rendimiento y sin racemizarse.

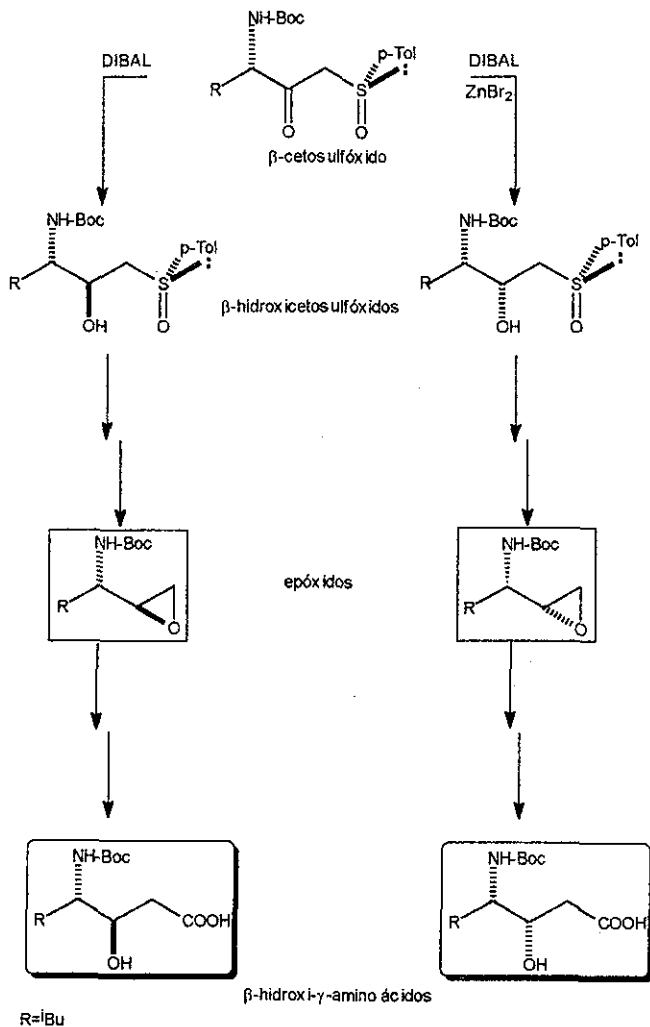
- 4.-El auxiliar debe de ser de fácil acceso y en alto exceso enantiomérico (como reactivo).
- 5.- La reacción se debe realizar con buen rendimiento.

En el presente trabajo se obtuvieron dos α -hidroxi- γ -amino ácidos diastereoisoméricos con la ayuda de un inductor quiral como lo es el grupo sulfóxido, uno de los inductores quirales más utilizados en síntesis asimétrica, tanto por su estabilidad configuracional como por la diferencia estérica y electrónica que existe entre los sustituyentes y el par electrónico del átomo de azufre.

El grupo sulfinilo permite la obtención de β -cetosulfóxidos ópticamente activos, quienes al reaccionar con DIBAL, generan β -hidroxisulfóxidos con una alta estereoselectividad, la cual puede ser invertida cuando la reducción se lleva a cabo en la presencia de $ZnBr_2$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A través de varias transformaciones, los β -hidroxisulfóxidos diastereoisoméricos permiten sintetizar epóxidos que son precursores claves de β -hidroxi- γ -amino ácidos.



ANTECEDENTES

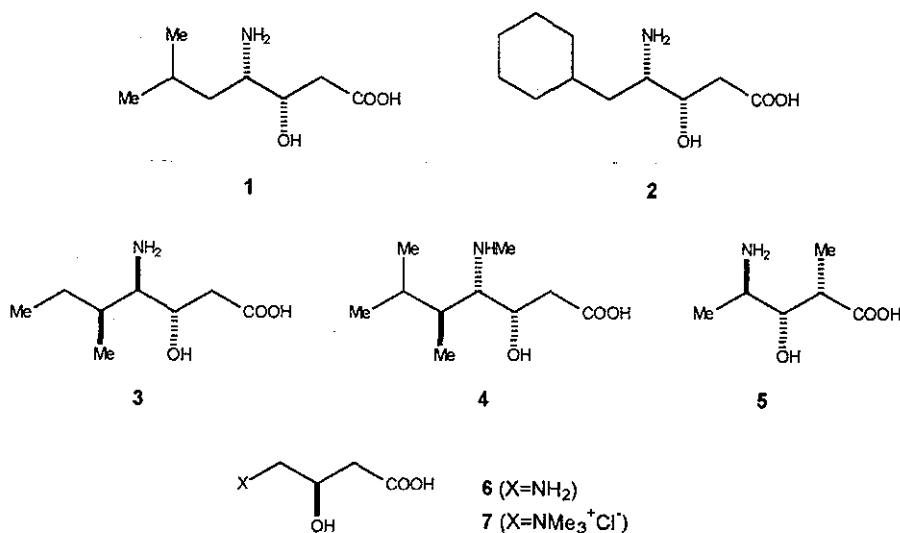
Los β -hidroxi- γ -amino ácidos son una clase de amino ácidos no proteínogénicos presente en muchos productos naturales importantes con actividad biológica.

La estructura de estos β -hidroxi- γ -amino ácidos ha sido objeto de mucha atención en años recientes, principalmente porque están estrechamente vinculados con el desarrollo de nuevos fármacos basados sobre los inhibidores de la proteasa.¹

La Estatina, ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoico (1), es un componente esencial de la pepstatina, un antibiótico hexapéptido natural, el cual actúa como un inhibidor de las proteasas del ácido aspártico, como la renina, pepsina y la catepsina D.² La baja selectividad de la pepsina ha inducido el desarrollo de análogos sintéticos más específicos; en particular, la sustitución de la parte isobutílica de la estatina por el sustituyente lipofílico metilciclohexilo dio lugar al análogo ciclohexilestatina (2), un componente clave de inhibidores de la renina.³

La actividad inhibitoria de éstos compuestos se debe a su habilidad para imitar al intermediario tetraédrico que se forma en la hidrólisis enzimática del enlace peptídico, y la configuración relativa *syn* (*treo*) de los grupos amino e hidroxilo encontrados en la estatina y sus análogos parece ser necesaria para que el inhibidor logre una conformación deseable para la interacción con la enzima. Por otro lado, hay muchos ejemplos de β -hidroxi- γ -amino ácidos biológicamente activos pertenecientes a la serie diastereomérica *anti* (*eritro*): la Isoestatina, ácido (3S,4R,5S)-4-amino-3-hidroxi-5-metilheptanoico (3), es un componente de las didemnis A, B y C, antivirales citotóxicos;⁴ la dolaisoleucina (4) es encontrada en

la dolastina 10, un antineoplástico pentapéptido de origen marino⁵ y el ácido (2*S*,3*S*,4*R*)-4-amino-3-hidroxi-2-metilheptanoico (**5**), que es el amino ácido de enlace de la bleomicina B₂, principal constituyente del poderoso carcinostático blenoxano⁶ y aún los β-hidroxi-γ-amino ácidos más simples como lo es el caso de el (*R*)-GABOB (**6**) ó (*R*)-camitina (**7**), también son de interés desde el punto de vista terapéutico.⁷



La actividad biológica de éstos y otros β-hidroxi-γ-amino ácidos ha fomentado el desarrollo, tanto a nivel académico como en compañías farmacéuticas, de nuevas metodologías sintéticas que permitan la obtención de dichos compuestos con una alta diastereoselectividad y pureza óptica.

Los dos centros quirales presentes en la estatina y la 3-epiestatina presentan un alto grado de dificultad para su preparación y es por eso que diversas síntesis de estos compuestos han sido propuestas aunque muchas de ellas sufren de diversos inconvenientes y no son totalmente diastereoselectivas ó sólo son aplicables a la síntesis de los diastereoisómeros *syn* ó *anti*.

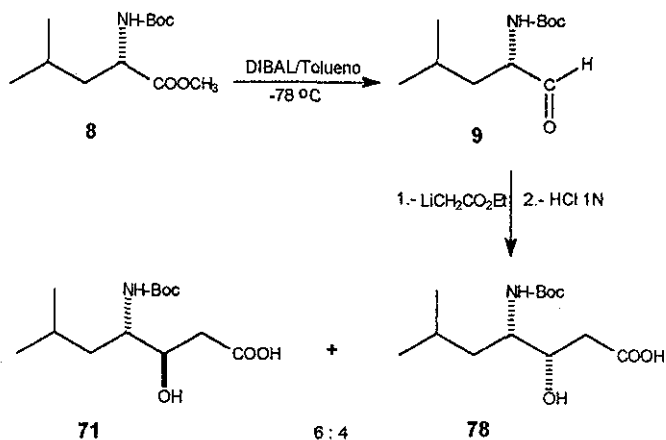
Las estrategias sintéticas descritas en la literatura pueden ser resumidas de la siguiente manera:

1. Condensación aldólica de enolatos de ésteres aquirales o quirales con α -amino aldehídos protegidos.
2. Reacciones de alilación o vinilación de α -amino aldehídos protegidos seguida por una transformación oxidativa de la parte olefínica.
3. Acilación de enolatos de ésteres con derivados activos de α -amino ácidos seguida por una reducción de los resultantes γ -amino- β -cetoésteres.
4. Reducción estereoselectiva de ácidos tetrámicos, obtenidos a partir de derivados de α -acilamino ácidos.
5. Elaboración estereocontrolada de 2-oxazolidinonas.
6. Reacciones hetero Diels-Alder de α -amino aldehídos.
7. El empleo de aziridinas quirales.
8. Utilización de 3-amino-1,2-dioles.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. Condensación aldólica de enolatos de ésteres aquirales⁸ o quirales⁹ con α -amino aldehídos protegidos.

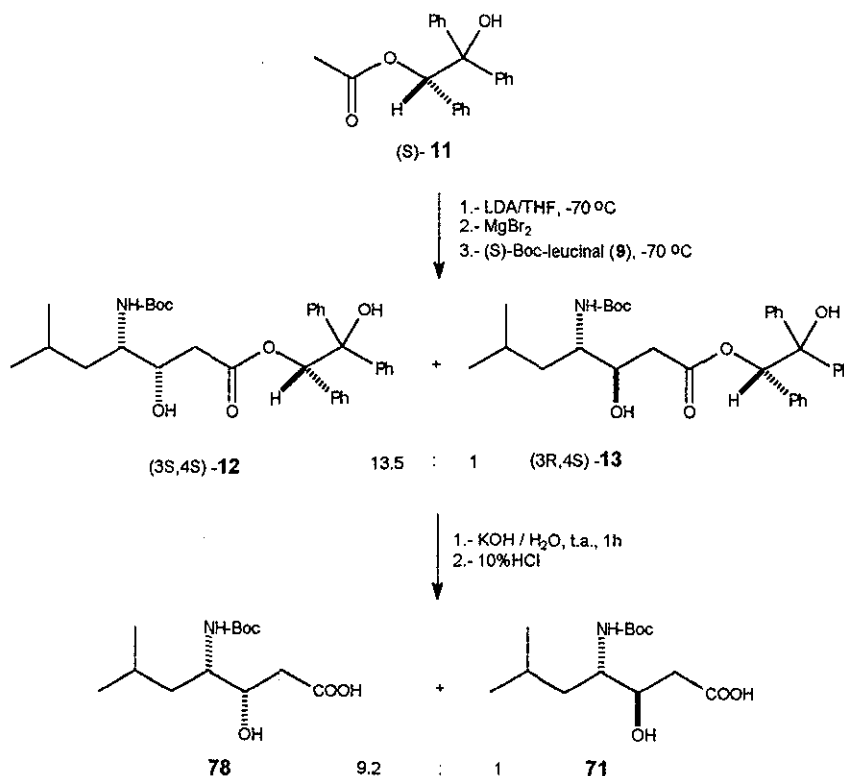
La reacción de enolatos de ésteres aquirales, como lo es el acetato de etilo con α -amino aldehídos protegidos, como es el N-Boc-L-leucinal (**9**), es una de las síntesis más generales¹⁰ de la Estatina (**78**) y de la 3-Epiestatina (**71**) N-protegidas que se pueden encontrar en la literatura; sin embargo éste procedimiento tiene un inconveniente, ya que la reacción da lugar a la generación de dos alcoholes diastereoisoméricos en una proporción de 60% del diastereoisómero (3*S*,4*S*) y 40% del diastereoisómero (3*R*,4*S*). La separación cromatográfica usando columnas preparadas comercialmente (Lobar) (3.7x 44cm), la cual puede separar la mezcla de los dos β -hidroxi- γ -amino ésteres diastereoisoméricos en pocas horas, seguida de la saponificación de dichos ésteres en medio ácido, conducen a los β -hidroxi- γ -amino ácidos N-protegidos (**78**) y (**71**).



ESQUEMA 1

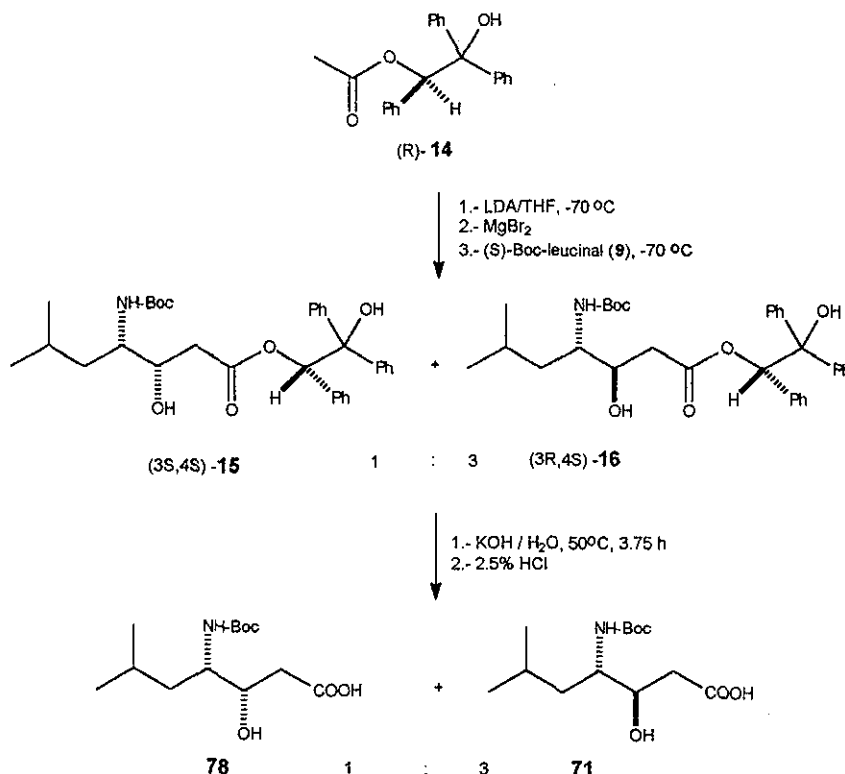
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por otro lado, la utilización de enolatos de magnesio quirales¹¹ del (S) y (R)-2-acetoxi-1,1,2-trifeniletanol fue altamente efectiva al introducir la unidad de acetato con excelente enantioselectividad, éstos enolatos fueron preparados enantioméricamente puros, y al tratar el enolato de magnesio (S)-(11) con (S)-N-Boc-L-leucinal (9) dió como resultado una mezcla diastereoisomérica de los ésteres (12) y (13) en una proporción 13.5:1, respectivamente. La hidrólisis de la mezcla y cristalización posterior produjo un 81% de rendimiento de N-Boc-estatina (78).



ESQUEMA 2

Alternativamente, la condensación del enolato enantiomérico (*R*)-**(14)** con (*S*)-Boc-L-leucinal (**9**) proporcionó una mezcla de ésteres diastereoisoméricos **(15)** y **(16)** en una relación del 1:3. La hidrólisis alcalina y cristalización posterior proporcionó la 3-epiestatina (**71**) y la estatina (**78**) N-protegidos, en un 43% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros den una proporción del 20:1, respectivamente.

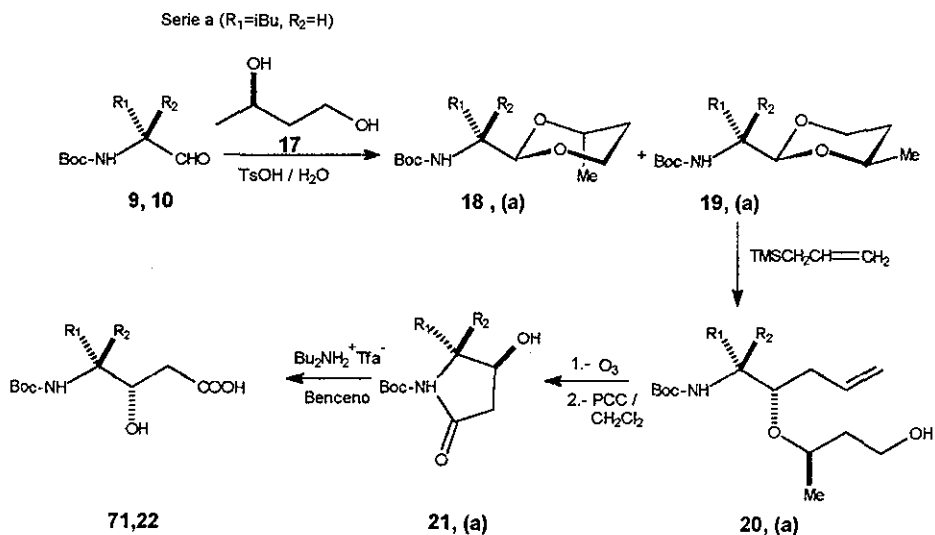


ESQUEMA 3

2. Reacciones de alilación¹² o vinilación¹³ de α -amino aldehídos protegidos seguida por una transformación oxidativa de la parte olefínica.

En este tipo de metodología se describe la aplicación de acetales quirales para la síntesis de N-carboxilactamas epiméricas¹⁴ (**21, a**) con una alta pureza enantiomérica, así como también su uso como materiales de partida para la producción de la epiestatina (**71**) y la 4-epiostatina (**22**) N-protectados.

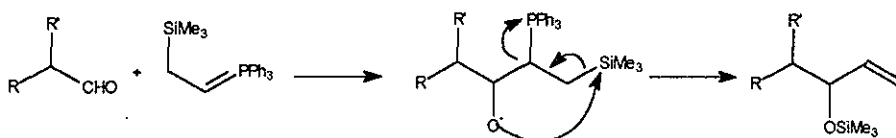
El paso clave en la síntesis de las lactamas fue la reacción de acoplamiento catalizada por TiCl_4 de los acetales derivados del (*R*)-1,3-butanodiol con el aliltrimetilsilano.



ESQUEMA 4

La vinilación de α -amino aldehídos ha sido ampliamente usada para preparar derivados de 1,2-aminoalcoholes de interés farmacológico.

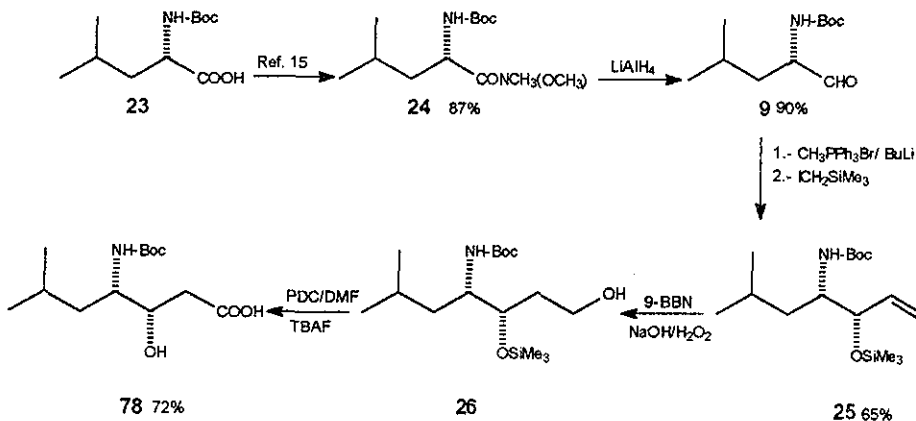
En 1985 Iio y Tokoroyama publicaron un artículo describiendo que la reacción de un iluro de fósforo con α -alquil ó α -alcoxi aldehídos dan la reacción de vinilación "via" la migración del grupo sililo al oxígeno y posteriormente la eliminación de trifenilfosfina.



ESQUEMA 5

Usando la reacción de vinilación previamente descrita, se reportó la síntesis de la N-Boc-Estatina (**78**) a partir del N-Boc-L-leucinal (**9**).

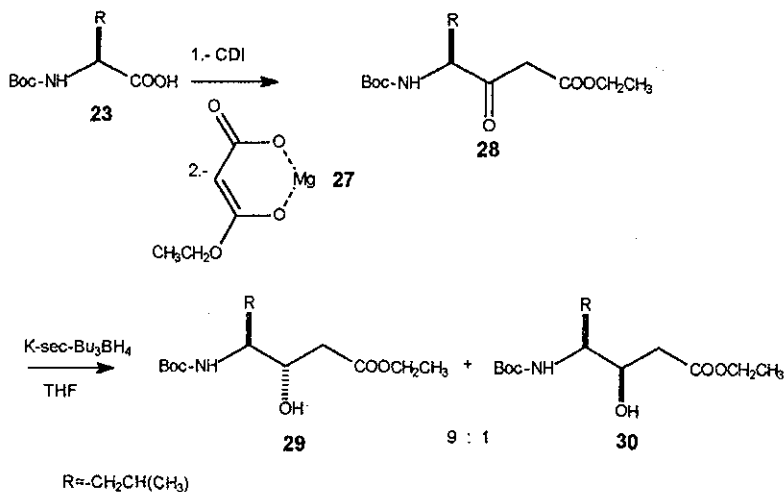
El sililoxi derivado (**25**) fue aislado como un solo isómero en un 65%, la hidrobioración oxidativa del mismo y posterior oxidación con PDC/DMF seguida por desililación con TBAF, dio N-Boc- Estatina (**78**) en 36 % de rendimiento a partir de la N-Boc-L-leucina (**23**).



ESQUEMA 6

3. Acilación de enolatos de ésteres con derivados activos de α -amino ácidos seguida por una reducción de los resultantes γ -amino- β -cetoesteres.¹⁶

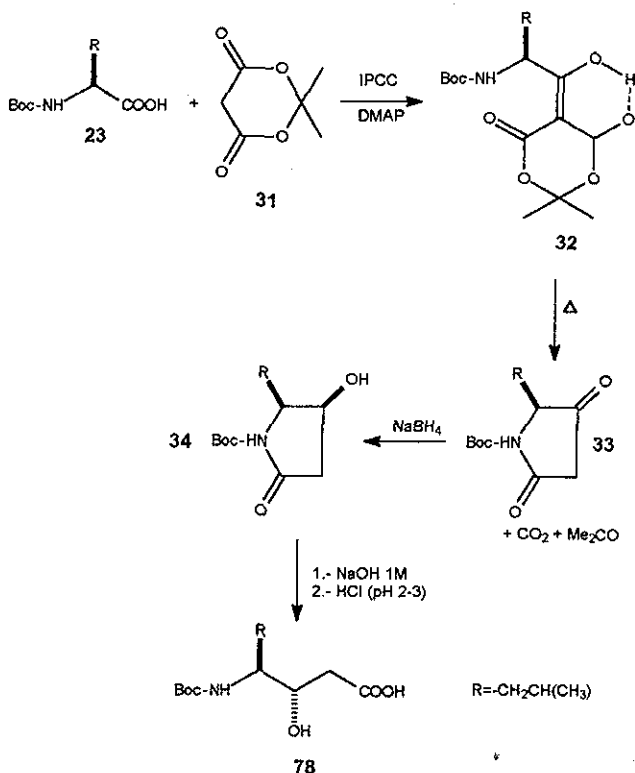
La síntesis del β -cetoéster (**28**) derivado de la N-Boc-L-leucina (**23**) por activación con N,N'-carbonildiimidazol y tratamiento con el enolato de magnesio del malonato de etilo (**27**) es una ruta sintética de dos pasos que da un rendimiento alto y una alta pureza óptica del éster etílico de la N-Boc-(3S,4S)-Estatina (**29**), basada en la formación eficiente y subsecuente reducción del β -cetoéster con tri-*sec*-butilborohidruro de potasio (K-Selectride) en THF.¹⁷



ESQUEMA 7

4. Reducción estereoselectiva de ácidos tetrámicos,¹⁸ obtenidos a partir de derivados de α -acilamino ácidos.

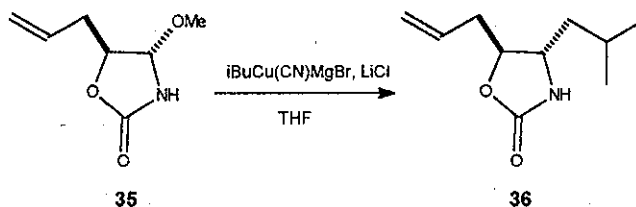
La síntesis estereoespecífica de la Estatina N-protégida (**78**) se llevó a cabo mediante la condensación de la N-Boc-L-leucina (**23**) con el ácido de Meldrum (**31**) en presencia de cloroformato de isopropenilo (IPCC) y de 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), el producto de la reacción de ciclización, por calentamiento dio el ácido tetrámico N-protégido (**33**) el cual, tratado con NaBH_4 rindió la *trans*-4-hidroxipirrolidin-2-ona (**34**). La hidrólisis regioselectiva de la pirrolidin-2-ona N-protégida proporcionó (**78**) enantioméricamente pura en un rendimiento total del 60%.¹⁹



ESQUEMA 7

5. Síntesis estereocontrolada de 2-oxazolidinonas.²⁰

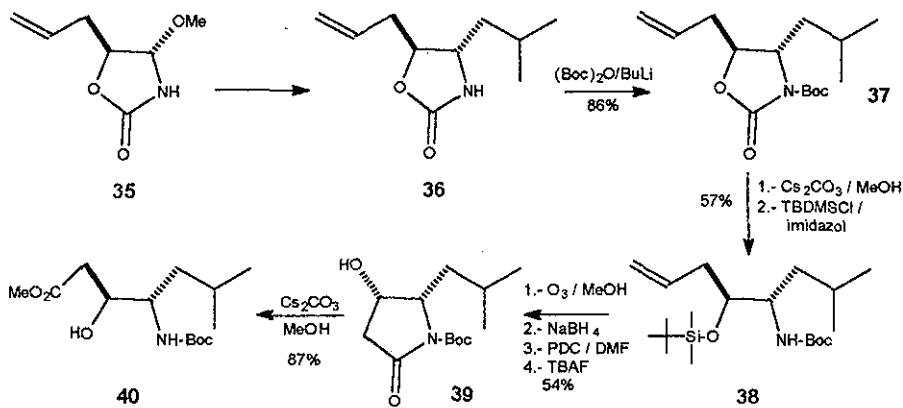
En 1991 se publicó una ruta sencilla para la conversión de la (4*S*,5*S*)-5-allyl-4-metoxi-2-oxazolidinona (**35**) a 2-aminoalcoholes quirales. La versatilidad de este compuesto puede ser extrapolada mediante la sustitución directa de grupos 4-alcoxi por cadenas alquílicas simples con excepción de funcionalidades alílicas y metilalílicas.



ESQUEMA 8

La introducción de diversos grupos alquílicos ó arílicos en condiciones suaves a la posición 4 de las 2-oxazolidinonas, permiten la fácil preparación del derivado 4-isobutílico (**36**) con retención completa de la configuración, el cual sirve como material de partida para la síntesis estereoespecífica del éster metílico de la N-Boc Estatina (**40**) en un 87% de rendimiento.²¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ESQUEMA 9

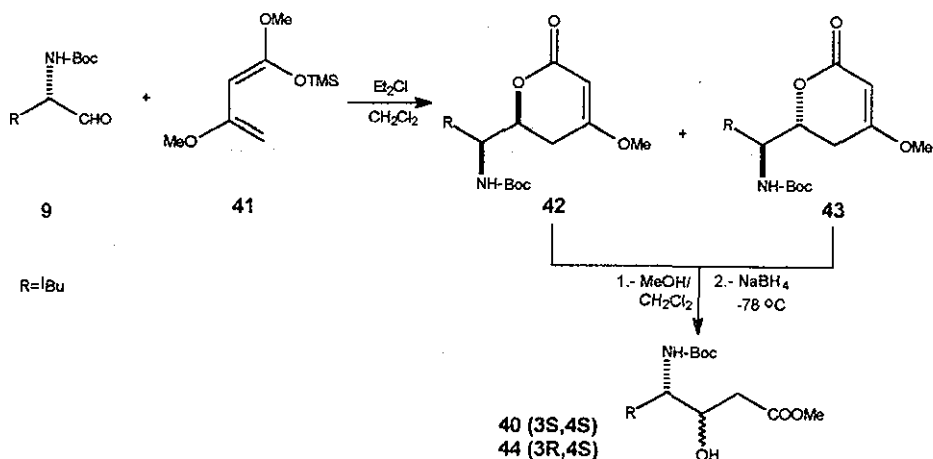
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. Reacciones hetero Diels-Alder de α -amino aldehidos.²¹

En 1982, Danishefsky reportó la síntesis estereoselectiva (9:1) de un derivado de la estatina, usando una reacción de cicloadición de un dieno sustituido con N-Boc-L-leucinal (**9**). El control estereoquímico se interpretó como un proceso de control por quelatación, en el cual el ácido de Lewis acompleja al oxígeno del aldehído y al nitrógeno protegido de manera simultánea.

En estudios previos se encontró que el 1,3-dimetoxi-1-(sililoxi)butadieno (dieno de Brassard) (**41**) bajo catálisis de un ácido de Lewis, reacciona con heterodienófilos (aldehidos, cetonas e iminas) dando aductos de Diels-Alder, con alta estereoselectividad.

Entonces la reacción de cicloadición de (**9**) con (**41**), en diclorometano, con Et_2AlCl dio en una proporción de 90:10 las lactonas (**42**) y (**43**), respectivamente, la separación por medio de HPLC rindió un 52% del éster (**40**) y un 10% del compuesto (**44**).

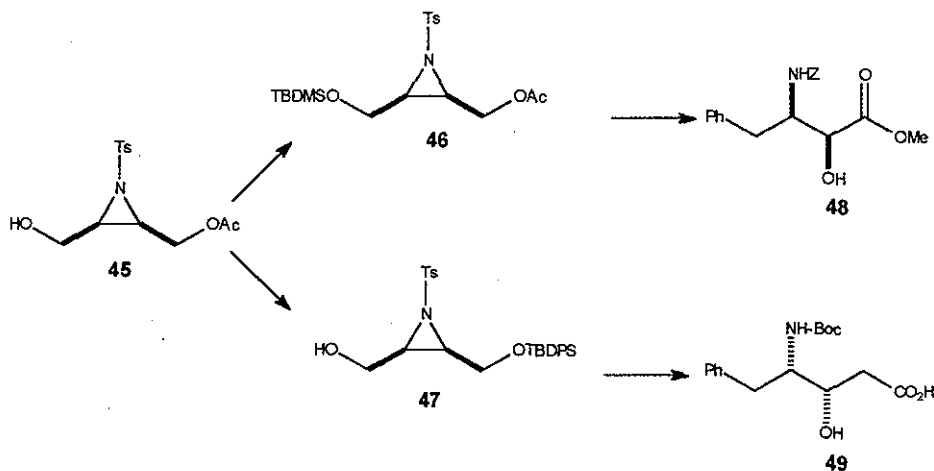


ESQUEMA 10

7. El empleo de aziridinas quirales.²³

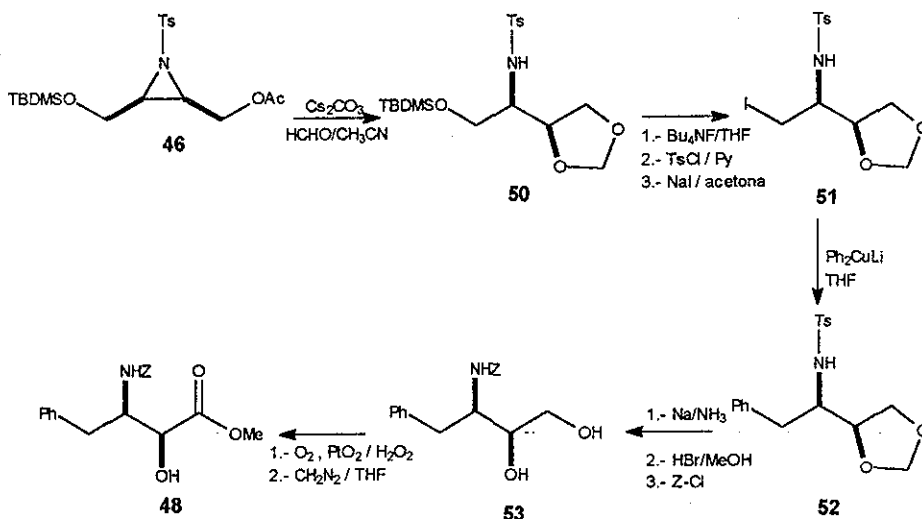
En 1993 fue reportada una síntesis enantiodivergente de *treo* β-amino alcoholes partiendo de una aziridina quiral. Para demostrar la estrategia sintética se escogieron dos *treo* β-aminoalcoholes de importancia biológica como moléculas clave (Esquema 11). Uno es el metil (2*S*,3*R*)-3-{N-(benciloxicarbonil)-amino}-2-hidroxi-4-fenilbutanoato (**48**) un intermediario sintético importante para la bestatina

La bestatina es un inhibidor específico de la aminopeptidasa B y se sabe que muestra actividad antitumoral a través del sistema inmune. El otro es el ácido (3*S*,4*S*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanóico (**49**), un intermediario sintético para un péptido inhibidor de la pepsina.



ESQUEMA 11

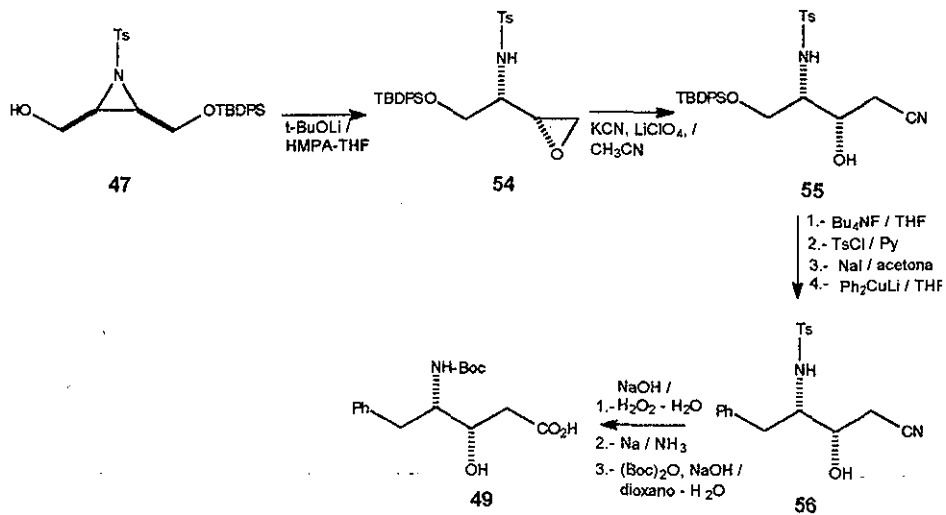
La transformación de (**46**) a (**48**) se muestra en el Esquema 12.



ESQUEMA 12

Por otro lado, la transformación de (47) a (49) se muestra en el Esq. 13.

La aziridina (47) tratada en medio básico dió el epóxido (54) vía un desplazamiento intramolecular S_N2 por el ión hidróxido. La apertura nucleofílica del mismo por el ión cianuro con ayuda de perclorato de litio procedió regioselectivamente para dar en un 95% de rendimiento el compuesto (55). La conversión del éter TBDPS al grupo fenilo (56) fue llevada a cabo mediante una secuencia de cuatro pasos similar a la preparación de los compuestos (50) a (52), la cual proporcionó (56) en un 55% de rendimiento total; la reducción del grupo ciano y la *t*-butoxicarbonilación dio lugar al compuesto (49).



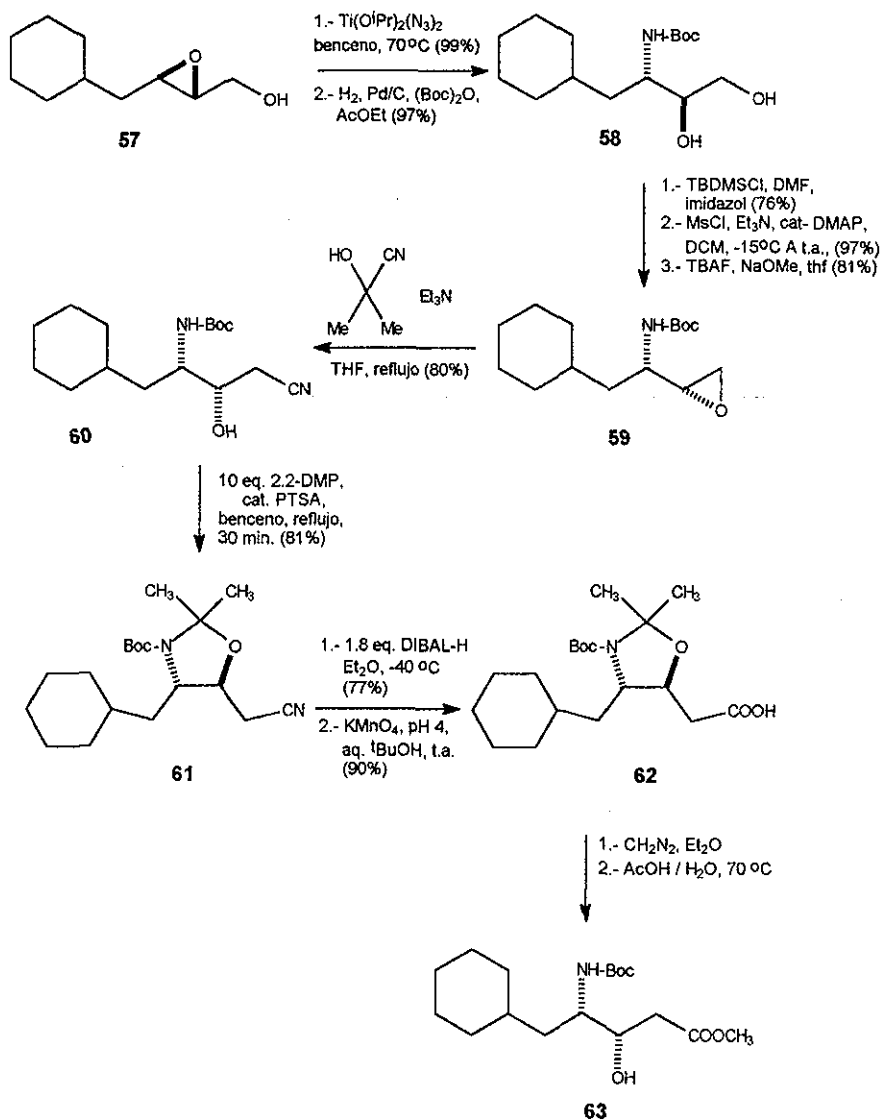
ESQUEMA 13

8. Utilización de 3-amino-1,2-dioles *anti*.²⁴

La síntesis de β -Hidroxi- γ -amino ácidos a partir de 3-amino-1,2-dioles de configuración *anti*, se logra con una alta pureza óptica a través de la epoxidación asimétrica de un alcohol alílico y apertura del oxirano catalizada por titanio. Después de una adecuada protección del nitrógeno, una secuencia estereodivergente da lugar a ambos N-Boc-aminoalquil-epóxidos *anti* y *syn*. La subsecuente apertura regioselectiva del epóxido con ión cianuro, protección del alcohol secundario y conversión del nitrilo al ácido carboxílico, dan como resultado los β -Hidroxi- γ -amino ácidos en buenos rendimientos.

Para la síntesis de la (3*S*,4*S*)-ciclohexilestatina se partió del (2*S*,3*S*)-N-Boc-3-amino-4-ciclohexilbutano-1,2-diol (**58**) que fue obtenido eficientemente (98% de rendimiento) a partir del epoxi alcohol (**57**) vía la apertura regioselectiva del anillo con diazidodiisopropóxido de titanio e hidrogenación catalítica en presencia de di-*tert*-butil dicarbonato. Este diol fue convertido exitosamente al *syn*-N-Boc-amino epóxido (**59**), la posterior apertura del mismo por el ión cianuro dio el (3*S*,4*S*)-N-Boc-hidroxi nitrilo (**60**) en un 80%. La formación de la oxazolidina (**61**) y posterior reducción proporcionó la (4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil-5-carboximetil,2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (**62**) en un 90%, el cual fue convertido al compuesto (**63**) en un 69% de rendimiento total mediante la esterificación con diazometano seguida por la hidrólisis de la oxazolidina en ácido acético acuoso (Esquema 14).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



EL GRUPO SULFÓXIDO COMO INDUCTOR QUIRAL

Como se puede ver, todas las técnicas para la síntesis de β -hidroxi- γ -amino ácidos hasta ahora reportadas carecen de la utilización de un inductor quiral, que les permita dirigir el curso de las reacciones y ser totalmente estereodivergentes.

El grupo sulfóxido constituye uno de los inductores quirales más utilizados en el área de síntesis asimétrica, el cual debe su quiralidad a la presencia de tres ligantes diferentes, el átomo de oxígeno, dos grupos alquilo o arilo y el par de electrones libres que actúa como un cuarto ligante (Esquema 15). De los parámetros de activación para la racemización del sulfóxido, se aprecia que la estereoemutación térmica ocurre a temperaturas cercanas a 200°C, denotando gran estabilidad óptica.²⁵



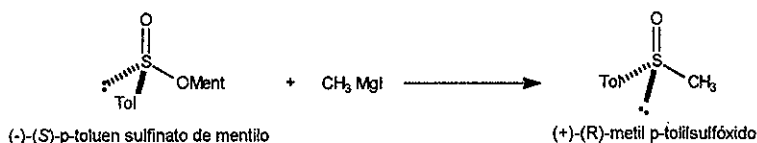
$$\Delta H^\ddagger = 140-176 \text{ KJ / mol (35-42 Kcal / mol)}$$

$$\Delta S^\ddagger = -8a + 4 \text{ u.e.}$$

ESQUEMA 15

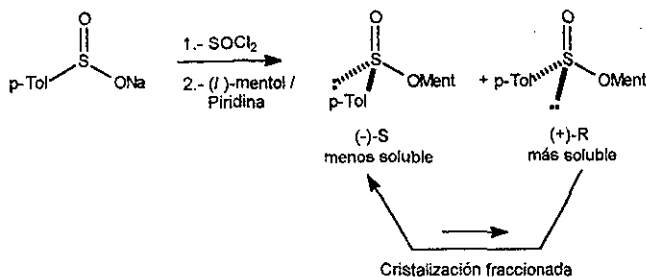
De los métodos reportados en la literatura para preparar sulfóxidos ópticamente activos, el más utilizado es la síntesis estereoespecífica basada en la reacción de Grignard de sulfinatos ópticamente activos. Por ejemplo, el (+)-(*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido que se obtiene de la reacción del (-)-(*S*)-*p*-toluen sulfinato de mentilo con yoduro de metilmagnesio en Et₂O a 0°C.²⁶

La reacción de Grignard de este sulfonato procede con inversión de la configuración en el átomo de azufre. Así, el (+)-(R)-metil-p-tolil sulfóxido, es una materia prima importante para la preparación de los β -cetosulfóxidos²³ ópticamente activos.



ESQUEMA 16

El (-)-(S)-p-toluen sulfonato de mentilo se obtiene a su vez de la reacción del cloruro de p-toluen sulfinilo con (*l*)-mentol seguida por la cristalización fraccionada de la mezcla de diastereoisómeros obtenida. Esta reacción de esterificación no presenta particular estereoselectividad dando una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Con el objeto de mejorar el proceso y evitar la cristalización fraccionada Solladié empleó la epimerización catalizada con ácidos de los ésteres sulfínicos, permitiendo con ello equilibrar los dos diastereoisómeros en medio ácido y desplazar el equilibrio en unos cuantos días hacia el isómero menos soluble (Esquema 17), con éste método se puede obtener el (-)-(S)-p-toluen sulfonato de mentilo hasta con un 90% de rendimiento.²⁷



ESQUEMA 17

La existencia de un elevado número de métodos para la obtención de sulfóxidos enantioméricamente puros, así como la eliminación del mismo, pueden dar una funcionalidad variada al sustrato y completan el panorama de ventajas que supone la utilización de dicho grupo como inductor quiral en la síntesis de productos enriquecidos enantioméricamente puros.

En los últimos años, uno de los principales intereses sobre el grupo sulfinilo radica en su aplicación como inductor quiral en la obtención de β -cetossulfóxidos ópticamente activos; por ejemplo, Solladié^{28, 29} encontró que al hacer reaccionar el grupo sulfinilo con DIBAL se obtienen β -hidroxisulfóxidos con una elevada estereoselectividad, la cual puede ser invertida cuando la reducción tiene lugar en presencia de ZnBr_2 .

Lo anteriormente descrito constituye la base de uno de los métodos más útiles para la preparación de metilcarbinos en un alto grado de pureza óptica.

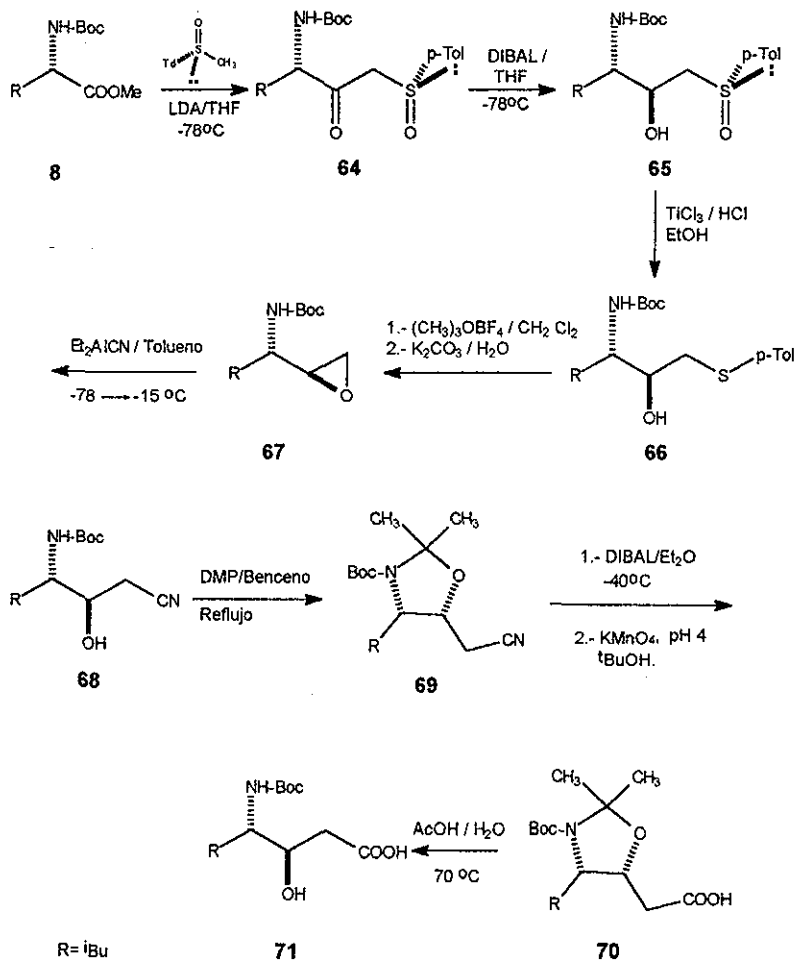
A la fecha, no se ha informado acerca de la síntesis asimétrica de β -hidroxi- γ -amino ácidos utilizando como inductor de la quiralidad al grupo sulfóxido a pesar de que se ha demostrado que éste grupo es un excelente inductor quiral en un gran número de reacciones.

El objetivo general de éste trabajo de investigación es la síntesis estereodivergente de los β -hidroxi- γ -amino ácidos N-protectidos, N-Boc 3-epiestatina (**71**) (Esquema 18) y estatina (**78**) (Esquema 19), mediante la reducción estereoselectiva de los β -cetosulfóxidos derivado de la N-Boc L-leucina (**23**).

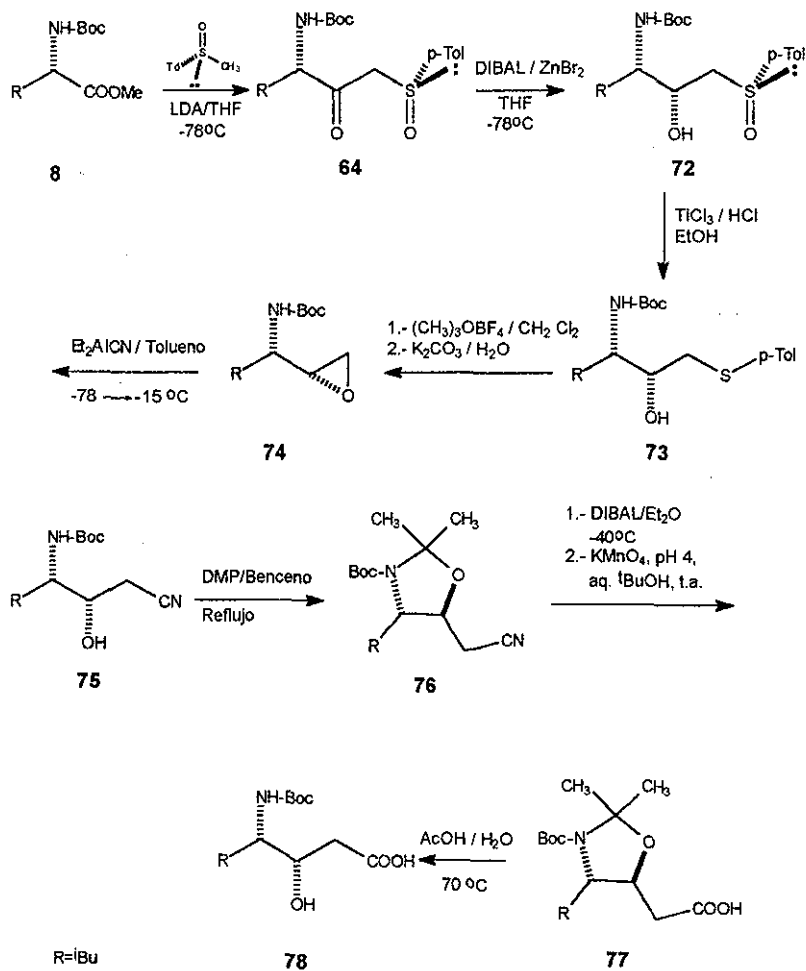
Los objetivos específicos a desarrollar son los siguientes:

1. Preparación de sustratos de partida enantioméricamente puros.
2. Síntesis del γ -amino- β -cetosulfóxido N-protectido.
3. Reducción del γ -amino- β -cetosulfóxido empleando DIBAL y DIBAL / $ZnBr_2$.
4. Reducción del átomo de azufre y formación de la sal de sulfonio.
5. Obtención de epóxidos y apertura de los mismos con Et_2AlCN .
6. Síntesis de oxazolidinas.
7. Transformación del grupo ciano al ácido carboxílico
8. Desprotección de los grupos amino e hidroxilo.
9. Identificación espectroscópica de todos los productos obtenidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ESQUEMA 18



ESQUEMA 19

Los β -hidroxi- γ -amino ácidos son una clase de amino ácidos no proteínogénicos presentes en muchos productos naturales importantes con actividad biológica, especialmente vinculados con el desarrollo de nuevos fármacos basados sobre los inhibidores de la proteasa.

Puesto que en la bibliografía revisada sobre este tema no se encontró ninguna ruta de síntesis asimétrica de β -hidroxi- γ -amino ácidos protegidos empleando como auxiliar quiral al grupo sulfínilo y debido a su alta capacidad de diastereoselectividad que éste muestra sobre grupos funcionales cercanos, nos pareció interesante investigar la eficacia del grupo sulfóxido para la síntesis de esos compuestos.

Para realizar lo anterior se eligió como material de partida el aminoácido *L*-Leucina.

El proceso sintético se dividió en tres etapas:

1. Preparación de los sustratos enantioméricamente puros.
 - a. Protección del grupo amino del aminoácido de partida.
 - b. Introducción del auxiliar quiral: Síntesis del γ -amino- β -cetosulfóxido.
2. Síntesis diastereoselectiva del β -hidroxi- γ -amino ácido protegido *anti*.
3. Síntesis diastereoselectiva del β -hidroxi- γ -amino ácido protegido *syn*.

1. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS ENANTIOMERICAMENTE PUROS.

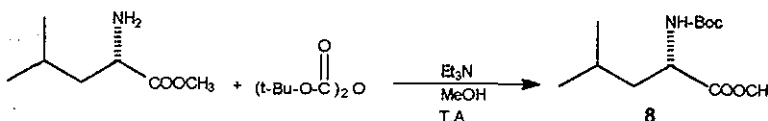
a. PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO DEL AMINOÁCIDO DE PARTIDA.

Como es sabido, los aminoácidos contienen dos grupos funcionales reactivos, el grupo carboxilo y el grupo amino.

Con el fin de preparar el β -cetossulfóxido intermediario **64** era necesario activar el grupo carboxilo mediante la formación de su éster metílico correspondiente y proteger la función amino.

Debido a que los β -cetossulfóxidos acíclicos pueden ser preparados en un buen rendimiento de acuerdo al método de Corey,³⁰ el cual se lleva a cabo por la reacción de un éster metílico de los aminoácidos y el anión de un alquil aril sulfóxido, por lo que se decidió preparar el éster metílico de la L-Leucina.

Una vez preparado dicho éster se procedió a proteger al grupo amino de este compuesto. Se escogió el grupo ter-butoxicarbonilo ya que es capaz de desactivar el carácter nucleofílico del nitrógeno mediante la formación del correspondiente carbamato, por otro lado mostró ser compatible con los reactivos empleados durante la ruta sintética.



La preparación de **8** se efectuó por la reacción de una solución metanólica del clorhidrato del éster metílico de la L-Leucina conteniendo trietilamina con dicarbonato de di-ter-butilo a temperatura ambiente.

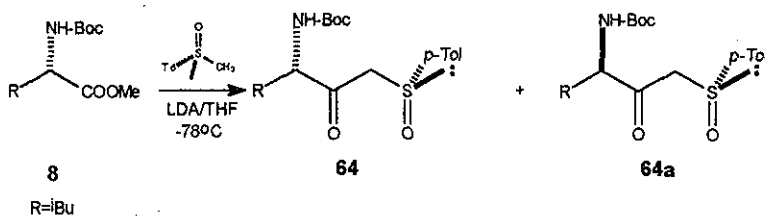
La purificación de **8** fue mediante cromatografía en columna y la caracterización del mismo por métodos espectroscópicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

b. SÍNTESIS DEL γ -AMINO- β -CETOSULFÓXIDO.

Como se ha indicado, los α -sulfinilcarbaniones generados por tratamiento de alquilsulfóxidos con base a baja temperatura, se comportan como nucleófilos fuertes capaces de reaccionar con diversas especies, por ejemplo aldehídos, cetonas o ésteres para la generación de nuevos sulfóxidos funcionalizados. Cuando se condensan aniones de α -alquil-p-tolilsulfóxidos con ésteres para producir β -cetosulfóxidos, la configuración del átomo de azufre de los productos es igual a la de los sulfóxidos de partida puesto que durante la reacción no se modifica la configuración del heteroátomo.

La preparación del aminocetosulfóxido **64** se llevó a cabo por el método descrito por Corey³⁰ basado en la reacción del (+)-(R)-metil-p-tolil sulfóxido con el éster **8**.



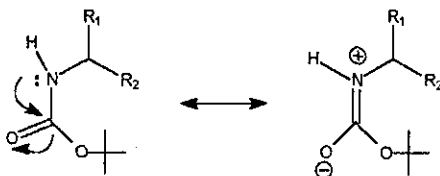
ESQUEMA 20

Dado que los productos presentan hidrógenos ácidos en el metileno unido al grupo sulfóxido, se consume parte del carbanión presente en el medio de reacción, por lo que es necesario utilizar dos equivalentes del nucleófilo para que se consuma totalmente el éster.

Durante el proceso de purificación cromatográfica es posible recuperar el exceso de (+)-(R)-metil-p-tolil sulfóxido.

La separación de los dos epímeros **64** y **64a** no fue posible mediante cromatografía en columna.

La presencia de los dos epímeros se estableció por RMN de hidrógeno puesto que el metileno contiguo a los dos grupos funcionales presenta sistemas AB diferentes. En un principio se pensó que éste hecho era debido a la presencia del grupo N-ter-butoxicarbonilo. Es conocido que las amidas N-sustituidas presentan, con frecuencia, rotámeros diferenciables debido al equilibrio existente entre las formas Z y E que se generan por la rotación entre el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del carbonilo, el cual tiene carácter de doble enlace causado por la deslocalización de electrones entre dichos átomos.

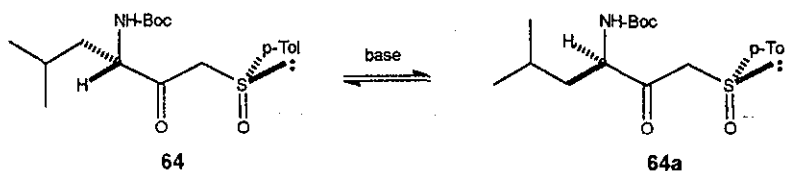


Entonces, puesto que el producto de la reacción presentaba una sola mancha en ccf y el par de sistemas AB en el espectro de RMN de hidrógeno se podría atribuir a la presencia de isómeros rotacionales diferenciables, se creyó que se trataba del diastereoisómero **64**.

Sin embargo dos observaciones nos permitieron aclarar de que se trataba en realidad de una mezcla epimérica:

1. La cristalización fraccionada del cetosulfóxido permitió purificar completamente uno de los epímeros y enriquecer la aguas madres con el otro.
2. La reducción del producto con DIBAL-H generaba dos hidroxisulfóxidos que fácilmente pudieron separarse por cromatografía en columna.

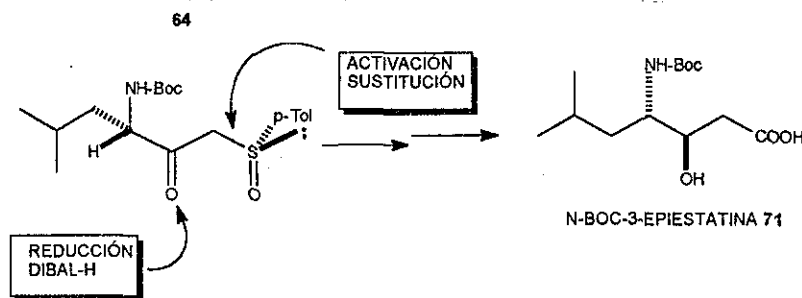
La obtención de una mezcla diastereoisomérica de **64** y **64a** debe de atribuirse al exceso de base que se utiliza, ya que el β -cetossulfóxido **64** formado inicialmente tiene protones ácidos no solamente en el metileno contiguo al carbonilo sino que también el protón vecino al grupo carbonilo y el grupo amino es un protón ácido que se puede extraer con una base, de esta manera el compuesto **64** se equilibró en dicha mezcla .



El compuesto **64** se obtuvo en 65% de rendimiento con un exceso diastereoisomérico del 90 % (e.d=90), con lo cual se procedió a la síntesis enantioselectiva de los β -hidroxy- γ -amino ácidos protegidos: 3-Epiestatina (*anti*) y Estatina (*syn*).

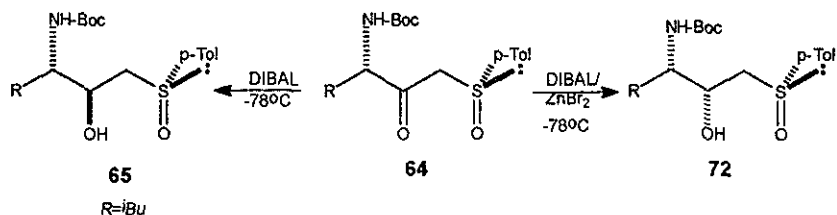
2. Síntesis Diastereoselectiva del β -hidroxi- γ -amino ácido protegido *anti* (3-Epiestatina).

La obtención enantioselectiva del β -hidroxi- γ -amino ácido protegido *anti* a partir del β -cetossulfóxido **64**, el cual es preparado en cantidades de multigramo como se explicó anteriormente (Esquema 20). El principal interés por utilizar el grupo sulfínico como inductor quiral en reacciones de reducción era el que se podía obtener el grupo hidroxilo en C-3 de la 3-Epiestatina con una alta estereoselectividad.

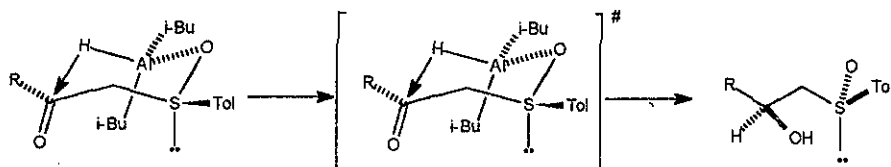


El descubrimiento realizado por Solladie²⁹ de que las reacciones de estos sustratos con hidruro de di-isobutilaluminio (DIBAL) trascurren con una elevada estereoselectividad, que puede ser invertida cuando la reducción tiene lugar en presencia de $ZnBr_2$, constituyó la base de uno de los métodos más útiles para la preparación de metil carbinoles secundarios en un alto grado de pureza óptica.

Las reacciones de reducción de β -cetossulfóxidos con DIBAL y con DIBAL/ $ZnBr_2$ son procesos altamente estereoselectivos.³¹ La configuración del carbono base del alcohol en cada caso depende del sistema reductor empleado, para la síntesis de la 3-Epiestatina se usó como agente reductor el DIBAL ya que nos proporcionó el compuesto **65** con el hidroxilo con la configuración (S) requerida.



Las numerosas investigaciones realizadas con sustratos cíclicos y acíclicos³¹ han puesto de manifiesto que la estereoquímica de las reducciones está gobernada no sólo por factores estéricos, sino que también por efectos estereoelectrónicos a través de procesos en los que el carácter electrodeficiente del átomo de aluminio del DIBAL desempeña un papel fundamental. En ausencia del ácido de Lewis se produce una asociación del aluminio con el átomo de oxígeno sulfínico como consecuencia del carácter ácido del reactivo lo que da lugar a un enlace O-Al, de manera que la transferencia de hidruro tiene carácter intramolecular en las especies asociadas a través de un estado de transición tipo silla.



La relación diastereoisomérica de los sulfínico carbinoles resultante se determinó en el producto crudo empleando RMN de hidrógeno a 300 MHz, requiriéndose un exceso de DIBAL (5eq.) para lograr la transformación completa del material de partida y obtener rendimientos altos.

El γ -amino- β -hidroxisulfóxido **65** se purificó por cromatografía flash seguida de cristalización hexano/ CH_2Cl_2 para generar el producto diastereoisómicamente puro como cristales blancos con p.f. de 95°C , en un exceso diastereoisomérico del 92%.

La configuración del carbono hidroxílico del compuesto **65** se estableció de acuerdo a su espectro de RMN de hidrógeno, la cual concuerda con las predicciones hechas tomando en cuenta el curso estereoquímico de la reducción con DIBAL de su precursor β -cetosulfóxido **64**.

Ya que se contaba con el hidroxisulfóxido **65** se procedió a sintetizar el hidroxisulfuro por medio de la reducción del grupo sulfóxido.

El tratamiento del compuesto **65** con $\text{TiCl}_3 - \text{HCl}$ en etanol a temperatura ambiente produjo el γ -amino- β -hidroxioéter **66** con resultados satisfactorios puesto que se obtuvo un 85% de rendimiento y su purificación fue a través de una recrystalización hexano/diclorometano, obteniéndose un sólido blanco de p.f. de $85-87^\circ\text{C}$.

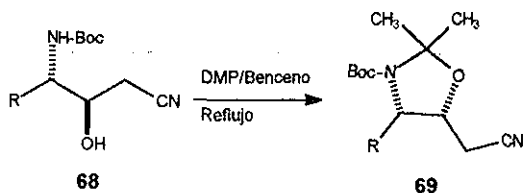
Una vez reducido el grupo sulfínico la transformación del hidroxisulfuro al correspondiente epóxido **67** requirió de dos etapas sucesivas. La primera de ellas fue la alquilación del átomo de azufre para formar la sal de sulfonio, para la cual se empleó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (Me_3OBF_4) teniendo como disolvente diclorometano (CH_2Cl_2); dicha sal no mostró una competencia apreciable ni con el oxígeno del alcohol ni con el nitrógeno del carbamato.

La segunda etapa involucra una ciclización intramolecular, para la cual se empleó carbonato de potasio como base, la ciclización intramolecular transcurre lentamente requiriéndose 24 horas de reacción a temperatura ambiente; obteniéndose el epóxido **67** con un rendimiento del 55%, para su purificación se empleó cromatografía en columna ya que se tenía como subproducto el p-tolil metil sulfuro.

La apertura regiselectiva del epóxido **67** se llevó a cabo mediante condiciones suaves de reacción al someterlo con cianuro de dietilaluminio (Et_2AlCN) empleando como disolvente tolueno anhidro, la reacción se inició con la adición del epóxido **67** a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, terminada la adición se dejó la mezcla reaccionar por el lapso de 1 hora a una temperatura de $-15\text{ }^\circ\text{C}$; obteniéndose así el β -hidroxinitrilo **68** con un rendimiento del 85%.

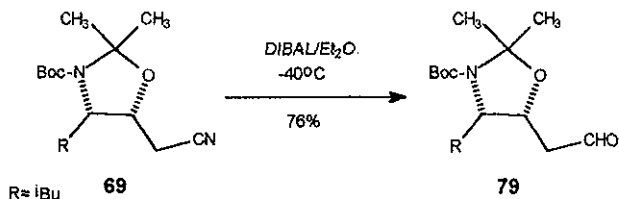
Con el hidroxinitrilo **68** requerido en mano, dedicamos algún tiempo para la hidrólisis del grupo ciano, la cual resultó más difícil de lo esperado. En efecto, cuando **67** fue puesto en reflujo en una solución de hidróxido de potasio al 30% dio como resultado la producción de mezclas complejas y algunas veces la recuperación de la materia prima.

A la vista de esos resultados, decidimos invertir el orden de la operación sintética y proteger antes de la hidrólisis. Al estar investigando en la literatura diferentes grupos protectores para el hidroxilo y el nitrógeno del carbamato se encontró que el compuesto **68** podía ser convertido a la *cis*-N-Boc-oxazolidina **69**, la cual muestra una modificación en los protocolos usuales de protección de grupos.³²

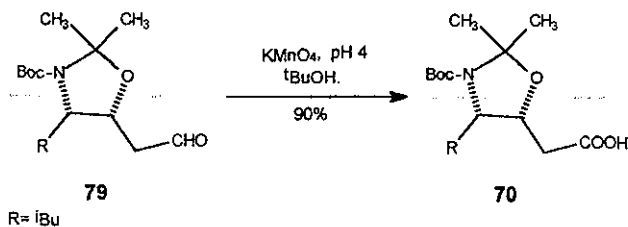


Cuando el β -hidroxinitrilo **68** fue puesto en reflujo con 2-2-dimetoxipropano (DMP) en benceno anhidro por un lapso de 45 minutos se llegó a la obtención de la *cis*-N-Boc-oxazolidina **69** en un 72% de rendimiento.

El tratamiento de la *cis* N-Boc-oxazolidina **69** con 2 equivalentes de hidruro de diisobutil aluminio³³ y posterior hidrólisis con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio rindió el aldehído **79** en un 76%.



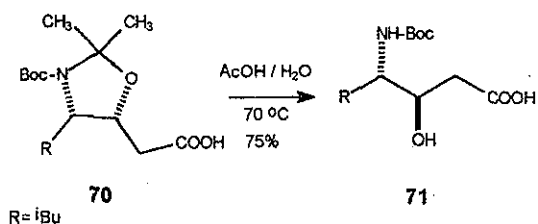
La oxidación de la *cis* N-Boc-oxazolidina **79** fue llevada a cabo siguiendo la metodología desarrollada por Masamune y colaboradores,³⁴ la cual involucra el uso de permanganato de potasio utilizando una solución buffer de fosfatos (pH 4) y alcohol *ter*-butílico. Bajo esas condiciones suaves, la (4*S*,5*R*)-3-(*ter*-butoxicarbonil-5-carboximetil-4-isobutil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina **70** fue obtenida en un 90% de rendimiento.



Puesto que es conocido que las condiciones de reacción involucradas en el procedimiento de Masamune no afectan la estereoquímica de los aldehídos, aún cuando un centro quiral α al grupo carbonilo esté presente en su estructura³⁴.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

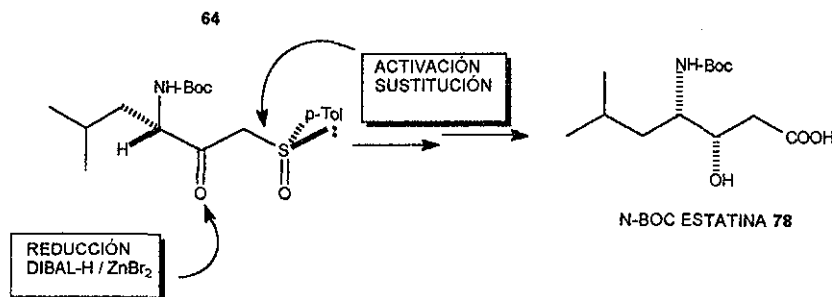
Finalmente se procedió a la desprotección de los grupos hidroxilo y amino del compuesto **70** que formaban la oxazolidina mediante el empleo de ácido acético al 85% a una temperatura de 70°C por 45 minutos, después de enfriar a temperatura ambiente se procedió a concentrar la mezcla a presión reducida y posteriormente al alto vacío, el aceite obtenido se recrystalizó en un sistema hexano/diclorometano obteniéndose el compuesto **71** con un rendimiento del 75%.



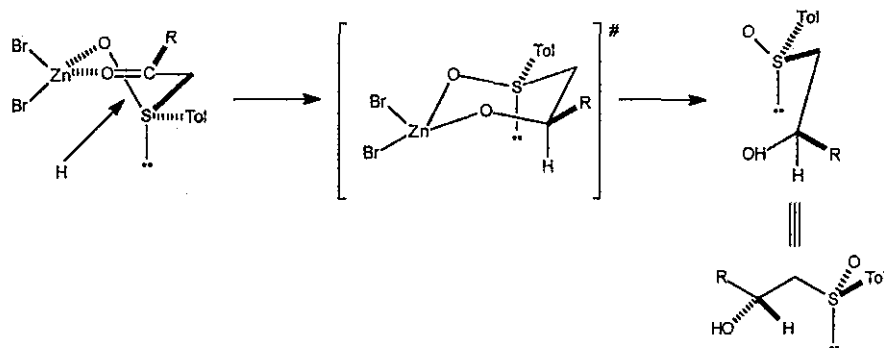
Para comprobar la pureza estereoquímica del compuesto **71** se comparó la rotación específica con la ya reportada en la literatura,¹⁰ la cual reveló que la pureza enantiomérica de dicho compuesto es del orden de 95% con lo que queda demostrado que el β -cetosulfóxido **64** puede ser convertido en un β -hidroxi- γ -amino ácido con una excelente pureza óptica.

3. Síntesis diastereoselectiva del β -hidroxy- γ -amino ácido protegido *syn* (Estatina).

En principio, la metodología descrita en la sección anterior podría ser aplicable a la síntesis de β -hidroxy- γ -amino ácidos protegidos *syn*, teniendo en cuenta de que se necesitaría la inversión de la configuración en la posición C-2 del compuesto **71**, la cual, como se explicó anteriormente podría ser llevada a cabo fácilmente a partir de la reducción del β -cetosulfóxido **64** empleando DIBAL en combinación con un ácido de Lewis.



Como antes, la metodología planteada fue efectuada sobre el β -cetosulfóxido **64** empleando DIBAL y cuando en el medio de reacción hay bromuro de zinc, el proceso es intermolecular, la evolución del quelato con estructura semisilla se producirá preferentemente o exclusivamente a través de un estado de transición tipo silla resultante de la aproximación del hidruro desde la cara que soporta dicho par de electrones del azufre, lo que determina la configuración opuesta en el carbono base del alcohol del producto.



Como se mencionó anteriormente, la reducción del β -cetossulfóxido **64** empleando bromuro de zinc (ZnBr_2) en tetrahidrofurano se terminó en 2 horas a 0°C para la formación de la especie quelatada, una vez transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se llevó a una temperatura de -78°C para después agregar 1.5 moles de DIBAL gota a gota, dejándose reaccionar por 1 hora a esa temperatura. El exceso de DIBAL fue destruido con metanol dejando que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue tratado con una solución de cloruro de amonio concentrado y extraído con diclorometano (3×10 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y posteriormente se evaporó.

El crudo de reacción se mandó a análisis espectroscópico de RMN de ^1H a 300 MHz, el cual reveló que el compuesto **72** fue obtenido en un exceso diastereoisomérico del 85%.

Cuando el producto crudo fue purificado por cristalización en CH_2Cl_2 / hexano dio como resultado un sólido blanco de p.f. de 115°C con lo cual se puede resaltar que esta constante física es muy diferente a la del compuesto **71** (95°C).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ya con el hidroxisulfóxido **72** completamente caracterizado se procedió de igual manera que para la serie *anti*.

Para éste fin el hidroxisulfóxido **72** fue tratado con una solución de $\text{TiCl}_3 - \text{HCl}$ en etanol a temperatura ambiente produciendo el compuesto **73** en un rendimiento casi cuantitativo, pero a diferencia de su epímero, éste se obtuvo como un aceite incoloro, aunque cabe mencionar que el espectro de RMN de ^1H no revela que dicho tioéter se encuentre mezclado con el compuesto **66** con lo que se dio por terminado el proceso de purificación y caracterización.

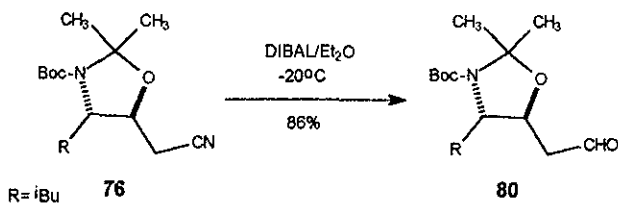
El tratamiento del compuesto **73** con tetrafluoroborato de trimetiloxonio en CH_2Cl_2 durante media hora a temperatura ambiente y subsecuente tratamiento con carbonato de potasio como base, dando la ciclización intramolecular, la cual transcurre lentamente requiriéndose para ello 17 horas de reacción a temperatura ambiente, dando el epóxido **74** como un aceite incoloro con un rendimiento del 65%. En el proceso se tiene como subproducto el p-tolil metil sulfuro y para su purificación se empleó cromatografía en columna.

Aquí también la propiedad física de éste epóxido difiere con respecto a la del compuesto **67**; el cual al principio es un aceite pero una vez que se le ha evaporado los restos del disolvente empieza a cristalizar. Un tratamiento similar se le aplicó al compuesto **74** pero éste no cristalizó, por otro lado el espectro de RMN de ^1H tampoco revela que haya habido alguna inversión de alguno de los centros quirales de la molécula. Puesto que se contaba ya con los espectros del compuesto **67** puro se pudo hacer una confrontación directa de ambos con lo que se pudo determinar que el epóxido **74** se obtuvo puro.

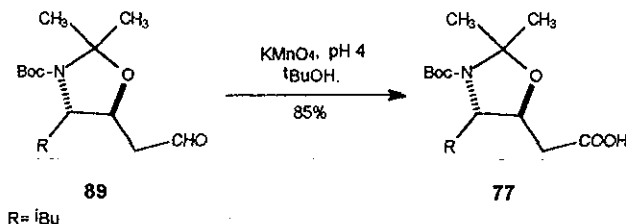
La apertura regioselectiva del epóxido **74** se llevó a cabo en condiciones suaves de reacción con cianuro de dietilaluminio en tolueno anhidro. La reacción se inició con la adición del epóxido a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, terminada la adición se dejó la mezcla reaccionar por el lapso de 1 hora a una temperatura de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ obteniéndose así el β -hidroxinitrilo **75** con un rendimiento del 88%.

De igual manera que para la serie *anti* se procedió a proteger los grupos amino e hidroxilo de nuestra molécula mediante el tratamiento con DMP teniendo como catalizador el ácido p-toluensulfónico (APTS), se puso a reflujo por 30 minutos generando la oxazolidina *trans* **76**. Ésta se obtuvo en mayor rendimiento (85%) con respecto al compuesto 69.

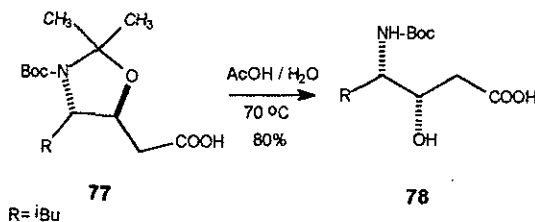
La misma metodología que fue usada previamente para la transformación del nitrilo al aldehído también se aplicó para la síntesis del compuesto **80**. En efecto, al tratar la oxazolidina *trans* **76** con hidruro de diisobutil aluminio³³ en un lapso de 15 minutos a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en dietiléter y posterior hidrólisis con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio, produce el aldehído **80** en un 86% de rendimiento.



La oxidación del aldehído en la oxazolidina *trans* **89** se llevó a cabo mediante el uso de las condiciones antes citadas para el compuesto **79** (permanganato de potasio utilizando una solución buffer de fosfatos, pH 4, y alcohol *ter*-butílico), la cual permitió la obtención de (4*S*,5*S*)-3-(*ter*-butoxicarbonil-5-carboximetil-4-isobutil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina **77** en un 85% de rendimiento.



Finalmente se procedió a la desprotección de los grupos hidroxilo y amino del compuesto **77** mediante el empleo de ácido acético al 85% a una temperatura de 70°C por 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente se procedió a concentrar la mezcla a presión reducida y posteriormente al alto vacío, el aceite obtenido se recrystalizó en un sistema hexano/ CH_2Cl_2 obteniéndose el compuesto **78** con un rendimiento del 80%.



Para comprobar la pureza estereoquímica del compuesto **78** se comparó la rotación específica con la ya reportada en la literatura,¹⁰ la cual reveló que la pureza enantiomérica de dicho compuesto era del orden de 96% con lo que queda demostrado una vez más que el β -cetosulfóxido **64** pudo ser convertido en un β -hidroxi- γ -amino ácido con una excelente pureza óptica.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C se efectuaron en el espectrómetro Gemini 200, utilizándose como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3), salvo que se indique otro y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas siguientes:

s= simple

d= doble

da= doblete ancho

dd= doble de doble

td= triple doble

t= triple

cd= cuarteto dobleteado

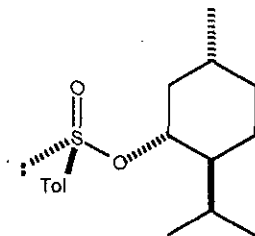
m= multiple

sa= señal ancha

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer System 2000 FT-IR en cloroformo o utilizando pastilla de bromuro de potasio.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JMS-AX505 HA a 70 eV y 150°C , empleando como técnica de el impacto electrónico (EI) y la ionización química (CI).

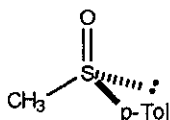
PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS



(-)-(S)-p-toluensulfinato de mentilo: A una disolución de cloruro de tionilo (100 mL, 1.4 mol) en benceno (500 mL), enfriada a 0°C y con agitación mecánica bajo atmósfera de argón, se adicionó en pequeñas porciones durante 1 h la sal de sodio del ácido p-toluensulfínico (50 g, 0.281 mol), secada por destilación azeotrópica con tolueno. Finalizada la adición se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y luego se destiló el azeótropo benceno-cloruro de tionilo, hasta llegar a $\frac{1}{4}$ del volumen inicial. Una vez enfriado el sistema, se adicionó éter anhidro (500 mL) manteniendo la agitación constante apareciendo un precipitado de NaCl.

Se bajó la temperatura a 0°C y se adicionó gota a gota una solución de (-)-mentol (50 g, 0.319 mol), disuelto en piridina (50 mL) dejando transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante una hora. La hidrólisis se realizó vertiendo lentamente la mezcla de reacción sobre un matraz que contenía hielo (200 g). La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico al 10% (2 X 100 mL) y con una solución saturada de cloruro de sodio (2 X 50 mL). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida sin calentamiento.

El aceite obtenido se disolvió en acetona (200 mL) y se le agregó ácido clorhídrico concentrado (10 gotas), dejando cristalizar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se obtuvo un precipitado en forma de agujas blancas, que se lavó con acetona fría; las aguas madres se concentraron, repitiéndose la operación anterior hasta un total de siete veces. Se juntaron todos los precipitados obtenidos y se recrystalizaron en acetona obteniéndose 62 g (78%); p.f. $104\text{-}107\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit²⁷ p.f. $110\text{ }^{\circ}\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -195.2$ (c= 2, acetona) [Lit²⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -202$ (c=2, acetona)]



(R)-(+)-metil-p-tolilsulfóxido: Una solución de yodo metil magnesio preparada de yodometano (40.6 g, 0.286 mol), magnesio (5.96 g, 0.245 átomo-gramo) y éter etílico (250 mL), se adicionó lentamente sobre una solución de (-)-(S)-p-toluensulfinato de mentilo (60 g, 0.204 mol) en benceno anhidro (200 mL) a una temperatura entre 0°C y 10°C, bajo atmósfera de argón. Finalizada la adición la mezcla de reacción se mantuvo agitando a temperatura ambiente por 4 horas. Se hidrolizó con solución saturada de cloruro de amonio (200 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3X100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Una vez eliminado el solvente a presión reducida sin calentamiento, se adicionó hexano caliente sobre el residuo aceitoso hasta observar la formación de un precipitado blanco que se dejó cristalizar a -5°C.

Los cristales obtenidos se recrystalizaron en éter-hexano y las aguas madres se concentraron y se repitió la operación obteniéndose 20 g (77%) del producto deseado, p.f. 71-73°C [Lit ²⁷ p.f. 73-74°C], $[\alpha]_D^{20} = +140$. (c= 2, acetona).

Éster metílico de la *N*-ter-Butoxicarbonil-(*S*)-Leucina 8: En un matraz de 100 mL se disolvieron 1.81 g (10 mmol, 1 eq.) del éster metílico de la (*S*)-Leucina en 20 mL de metanol. Se agregaron después 2.08 mL (15 mmol, 1.5 eq.) de trietil amina y 3.44 mL (15 mmol, 1.5 eq.) de dierbutildicarbonato, se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂. La solución resultante se lavó con ácido cítrico al 10%, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y nuevamente se evaporó a sequedad y el producto se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano/acetato de etilo 6:4, rindiendo 2.21 g, (96%) como un aceite incoloro. IR (Película) ν_{\max} : 3396, 2982, 2938, 2874, 1810, 1749, 1719, 1505, 1120 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.46-1.70 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.95 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.6, 22.6, 24.5, 27.1, 27.5*, 41.6, 51.9, 53.5*, 84.6, 153.9, 152.2*, 173.7; (las señales con el asterisco corresponden al rotámero menor de grupo Boc.): EM (EI) m/z (%): 186 (19), 144 (8), 130 (42), 86 (32), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} = -4.2$ (c=1.0, CHCl₃).

(3*S*,5*R*)-*N* - ter - Butoxicarbonil - 3- amino - 5 -metil - 1 - p-Tolilsulfinil-2-hexanona 64: A una solución de 5.05 g (7 mL, 46.66 mmol, 2 eq.) de diisopropilamina en 30 mL de THF anhidro, enfriada a -78 °C, se adicionaron 30 mL (46.66 mmol) de n-BuLi 1.5 M en hexano. La mezcla se agitó por media hora, después se adicionó una solución de 7.2 g (46.66 mmol, 2 eq.) de (*R*)-(+)-metil-p-tolilsulfóxido disuelto en 10 mL de THF anhidro a -78 °C, se agitó durante media hora, entonces se adicionó 5.4 g (23.33 mmol, 1 eq.) de **8** sin disolver y la mezcla resultante se agitó por un periodo de 5 horas. Terminada la reacción se adicionó 50 mL de una solución saturada de cloruro de amonio, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se extrajo con CH₂Cl₂ (2X100 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera (2X100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad. El crudo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con hexano/ acetato de etilo 6:4. El aceite obtenido fue recristalizado

con CH_2Cl_2 / hexano , rindiendo 5.73 g (65%) de **64**, $ed = 90$, como un sólido blanco de p.f. 115-118 °C; IR (CHCl_3) ν_{max} : 3691, 3443, 2963, 1707, 1495, 1369, 1163, 1043 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.11 (da, 1 H), 7.32-7.59 (sistema AA'BB', 4H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.4, 23.1, 24.6, 28.2, 38.8, 58.6, 66, 80.2, 124.2, 130.1, 142.2, 142.3, 155.6, 201.9; EM (EI) m/z (%): 368 M+1 (2), 325 (8), 312 (5), 186 (83), 130 (100), 86 (100), 57 (75); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +138.3$ ($c=1.0$, CHCl_3).

SÍNTESIS DIASTEROSELECTIVA DEL β -HIDROXY- γ -AMINO ÁCIDO PROTEGIDO ANTI (N-BOC-3-EPIESTATINA).

(**2S, 3S, (S)R**) = N-ter-Butoxicarbonil-3-amino-5-metil-1-p-tolilsulfinil-2-hexanol **65**: A una solución de γ -amino- β -cetosulfóxido (1.14 g, 3.1 mmol, 1 eq.) en 20 mL de THF anhidro a -78°C , bajo atmósfera de argón, se adicionó 10 mL (15 mmol, 5 eq.) de DIBAL en hexano 1.5 M y se agitó durante 10 minutos a esa temperatura. Se adicionaron lentamente 20 mL de metanol y se dejó agitando por 10 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se le adicionaron 25 mL de HCl al 5%. Se extrajo con éter etílico (2X50 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y nuevamente se evaporó a sequedad. El producto crudo (1.2 g, ed 90%) se purificó por cromatografía flash empleando como eluyente con hexano/ acetato de etilo 8:2. El residuo obtenido se cristalizó con CH_2Cl_2 / hexano obteniéndose 1.0 g (71%) de un sólido blanco de p.f. 95°C ; IR (CHCl_3) ν_{max} : 3610, 3439, 2961, 1706, 1596, 1499, 1368, 1163 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.57 (m,

1H), 2.42 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 13.5 y 1.8 Hz, 1H), 3.0 (dd, J = 13.5 y 10.2 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 7.33 y 7.50 (sistema AA'BB', 4H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.2, 22.1, 28.3, 39.1, 51.5, 59.9, 69.9, 79.5, 124.9, 130, 139.9, 141, 156; EM (EI) m/z (%): 369 [M^+ , (5)], 296 (15), 268 (10), 186 (55), 183 (58), 174 (79), 139 (85), 130 (100), 86 (85), 57 (48); $[\alpha]_D^{20} = +105$ (c=1.0, CHCl_3).

(2S, 3S, (S)R) - N -ter-Butoxicarbonil-3-amino-5-metil -1-p-tolilsulfenil-2-hexanol 66: A una solución del γ -amino- β -hidroxisulfóxido **65** (500 mg, 1.35 mmol, 1 eq.) en 10 mL de etanol, se adicionaron 7.45 mL (2 eq.) de TiCl_3 / HCl (solución al 15% en peso). Después de agitar por 20 min a temperatura ambiente, se enfrió con un baño de hielo y se agregaron 10 mL de agua y una solución de bicarbonato de sodio al 10% hasta pH 10. Se extrajo con éter etílico y los extractos etéreos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto obtenido se recristalizó con CH_2Cl_2 / hexano obteniéndose 410 mg (85%) de un sólido blanco de p.f. 97-99 °C; IR (CHCl_3) ν_{max} : 3441, 3013, 2960, 1706, 1499, 1368, 1164 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.91(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.3-1.33 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 13.5 y 3.3, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.59 (da, 1H) 7.09 y 7.31 50 (sistema AA'BB', 4H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 20.9, 21.5, 23.6, 28.3, 38.9, 39.4, 52.8, 72.7, 79.5, 129.8, 130.8, 136.9, 156.1; EM (EI) m/z (%): 353 [M^+ , (12)], 222 (25), 212 (45), 156 (70), 130 (92), 86 (100), 57 (93); $[\alpha]_D^{20} = -24.7$ (c=1.0, CHCl_3).

(2S,3S)-N-ter-Butoxicarbonil-1,2-epoxi-5-metil-3-hexanamina 67: A una solución del γ -amino- β -hidroxisulfenil derivado **66** (500 mg, 1.42 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 se le agregó 246 mg (2.84 mmol) de tetrafluoroborato de trimetil oxonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después se agregó una solución de 400 mg (1.58 mmol) de K_2CO_3 en 3 mL de agua y la mezcla resultante

se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash empleando como eluyente una mezcla de hexano/ acetato de etilo 8:2, obteniéndose 178 mg (55%) del oxirano **67** como un sólido blanco (p.f. 45-47 °C); IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3443, 2962, 1709, 1500, 1368, 1167 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.65-1.8 (m, 1H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.43 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.7, 23.2, 24.4, 28.3, 40.8, 46, 50.2, 54.4, 79.4, 155.4; EM (EI) m/z (%): 229 [M⁺ no se observa], 186 (23), 130 (47), 86 (55), 72 (34), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} = -27.6$ (c=1.0, CHCl₃).

(3R,4S)-4-ter-Butoxicarbonil amino-3-hidroxi-6-metil-heptanonitrilo 68:

En un matraz de 50 mL se colocaron 2.4 mL (2.4 mmol) de cianuro de dietil aluminio 1 M en tolueno (Et₂AlCN) en 5 mL de tolueno anhidro y se dejó enfriar a -78°C bajo atmósfera de argón por media hora. Después se adicionó el epóxido **67** (285 mg, 1.24 mmol) disuelto en 2 mL de tolueno anhidro vía cánula a la solución fría previamente descrita. Se dejó reaccionar por 1 hora a una temperatura de -15 °C (hielo / acetona), posteriormente se adicionó una mezcla de MeOH/HCl 8:2 al crudo de reacción y se dejó agitando por una hora a la misma temperatura. Una vez concluido ese tiempo, se adicionaron 10 mL de agua, se extrajo la fase orgánica con dietiléter, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se recristalizó con CH₂Cl₂ / hexano obteniéndose 280 mg (85%) de **68** como un sólido blanco (p.f. 95-97 °C); IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3590, 3439, 2962, 2252, 1725, 1690, 1501, 1161 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.63-1.75 (m, 1H), 2.52 (d, J=5 Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.24, (m, 1H), 4.65 (da, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.5, 21.9*, 23.3*, 24.8, 28.2, 39.2, 53.7, 71.3, 80.6, 117.9, 157 (las señales con el asterisco

corresponden al rotámetro menor del grupo Boc.); EM (EI) m/z (%): 229 [M^+ , (1)], 186 (28), 130 (82), 86 (95), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} = -34.1$ (c=1.0, $CHCl_3$).

(4S , 5 R)- 3- ter- Butoxicarbonil- 4-isobutil-5-cianometil -2 , 2 - dimetil-1,3-oxazolidina 69: Una mezcla de hidroxinitrilo **68** (200mg, 0.78 mmol), 2,2-dimetoxipropano (1.14 mL, 9.33 mmol), ácido p-toluen sulfónico monohidratado (APTS) (3 mg, 0.016 mmol) y benceno anhidro (3.2 mL) fue calentada a reflujo por 45 min hasta desaparición total de **68**. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter etílico (5 mL); la solución resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera y la eliminación de los solventes a presión reducida dio un producto crudo (0.25 g) el cual se purificó por cromatografía flash empleando como eluyente hexano/ acetato de etilo 8:2, obteniéndose 166 mg (72%) de oxazolidina **69** como un aceite incoloro; IR ($CHCl_3$) ν_{max} : 2961, 2929, 2871, 2258, 1688, 1467, 1456, 1391 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.48 (s, 12H), 1.53 (s, 3H), 1.55 (s,3H), 2.57 (dd, J=16.4 y 7.2 Hz, 1 H), 2.67 (dd, J=16.4 y 7.2 Hz, 1 H), 4.0 (m, 1H),4.2 (dt, J= 7.2 y 4.8 Hz, 1H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 18.5, 21.3, 21.8*, 22.7, 23.3, 23.8*, 24.7* 24.8, 25.6, 28.2, 28.4*, 39.2, 41.8, 52, 56.7, 60.6, 72.2, 80.2, 116.5*, 116.6 (las señales con el asterisco corresponden al rotámetro menor del grupo Boc.); EM (EI) m/z (%): 296 [M^+ , (1)], 281 (8), 225 (20), 181 (45), 152 (50), 85 (100), 57 (90); $[\alpha]_D^{20} = -2$ (c=1.0, $CHCl_3$).

(4S , 5 R)- 3- ter- Butoxicarbonil- 4-isobutil-5-formilmetil -2 , 2 - dimetil-1,3-oxazolidina 79: A una solución fría (-40°C) del compuesto **69** (100 mg, 0.34 mmol) en dietiléter anhidro (3mL) se adicionaron 0.40 mL (0.585 mmol) de una solución de DIBAL en hexano 1.5 M. La mezcla fue agitada a -40 °C por 45 min y a -20°C por otro período de 45 min, tratada con acetato de etilo (3 mL), entonces se dejó que la mezcla llegara a temperatura ambiente y se le adicionó

una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (3mL), seguida de una agitación vigorosa por un lapso de 2 horas. La solución resultante se diluyó con éter etílico (5mL) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida dando el producto **79** (77 mg, 77% de rendimiento) como un aceite incoloro, el cual no se purificó por cromatografía en columna ya que fue llevado directamente a la reacción de oxidación. IR (CHCl₃) ν_{\max} : 2960 1688, 1461, 1392, 1371 1172 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 (m, 3H) 1.48 (s, 9H), 1.55 (s, 6H), 2.7 (m, 2H), 3.5 (m, 1H). 4.5 (m, 1H), 9.8 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 18.5, 22.1, 23, 24, 25, 28, 29.2, 39.7, 42.7, 57.9, 60.9, 79.6, 151.7, 200; EM (EI) m/z (%): 298 [M⁺ + 1, (1)], 279 (8), 264 (10), 212 (25), 156 (45), 130 (55), 86 (85), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} = -8.5$ (c=1.0, CHCl₃).

(4S , 5 R)- 3- ter- Butoxicarbonil- 4-isobutil-5-carboxilmetil -2 , 2 - dimetil-1,3-oxazolidina 70: A una mezcla del aldehído protegido **79** (100 mg, 0.33 mmol), alcohol terbutílico (2mL) y una solución al 5% de NaH₂PO₄ (2 mL) a temperatura ambiente, se le adicionó gota a gota una solución de KmnO₄ 1 M. El exceso de permanganato fue destruido por la adición de una solución acuosa de Na₂SO₃ y la solución se enfrió a 0°C y acidificada (pH 4-5) con una solución fría de HCl al 10% hasta que el precipitado de MnO₂ se disolvió totalmente. Se extrajo con éter etílico y los extracto etéreos fueron lavados con una solución al 10% de NaHCO₃, posteriormente se llevó a pH de 4-5 y se volvió a extraer con éter etílico. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida dando un sólido blanco que se recristalizó empleando CH₂Cl₂ / hexano, obteniéndose 280 mg (85%) de **70** con un p.f. de 95-97 °C. IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3509-2500, 2969, 2932, 1712, 1686, 1454, 1392 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.47 (s, 12H), 1.54 (s, 6 H), 2.60 (dd, J=16.4 y 6.7 Hz, 1 H), 2.70 (d, J=9 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.1 (m,1H), 4.4

(dt, $J=7.0$ y 4.5 Hz, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 22.5, 22.7, 23.5*, 23.6, 24.8, 25*, 27.2, 28.4, 25*, 27.2, 28.4, 34.2, 39.4*, 39.7, 56.7, 72.5, 80, 92.9, 151.7*, 151.9, 152.2*, 152.4, 175.8, (las señales con el asterisco corresponden al rotámero menor de grupo Boc.); EM (EI) m/z (%): 316 [$\text{M}^+ + 1$, (1)], 300 (12), 244 (40), 200 (43), 158 (18), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} = -6.8$ ($c=1.0$, CHCl_3).

Ácido (3S, 4R) - 4 - ter - Butoxicarbonil amino - 3 - hidroxí -6-metil-heptanóico 71: Al ácido **70** (50 mg, 0.18 mmol), se le adicionaron (0.5 mL) de una solución acuosa de ácido acético al 85% y la mezcla se calentó a 70°C por 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se le agregó acetato de etilo (2 mL) y posteriormente fue lavada con una solución de NaHCO_3 al 10%. Se separaron la fases, la acuosa se llevó a pH de 4-5 con HCl al 10% enfriado previamente, se extrajo nuevamente con éter etílico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida dando un sólido blanco que se recristalizó empleando CH_2Cl_2 / hexano obteniéndose 32 mg (75%) de **71** como un sólido blanco con un p.f. de $132-135^\circ\text{C}$. IR (CHCl_3) ν_{max} : 3725, 3696, 3603, 3513, 3439, 2962, 1745, 1707, 1602, 1501, 1369, 1161cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.68 (m, 1H), 2.50 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.9 (m, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 22.3, 23.4, 24.9, 28.8, 30.6, 32.3, 42.4, 53.2, 72.9 80.5, 157, 177; EM (EI) m/z (%): 275 [M^+ , no se observa], 256 [$\text{M}^+ - 18$, (1)], 202 (10), 186 (30), 130 (92), 86 (100), 57 (98); $[\alpha]_D^{20} = -26.45$, ($c=3.1$, MeOH), [$\text{Lit}^{10} -27.6$ ($c=3.1$, MeOH)].

**SÍNTESIS DIASTEROSELECTIVA DEL β -HIDROXY- γ -AMINO ÁCIDO
PROTEGIDO SYN (N-BOC-ESTATINA).**

(**2R, 3S, (S)R**) -3 - N -ter-Butoxicarbonil amino-5-metil -1-p-tolilsulfinil-2-hexanol **65**: Una solución del γ -amino- β -cetosulfóxido **64** (2.8 g, 7.63 mmol) en 5 mL de THF anhidro fue adicionada a una solución fría de ZnBr₂ (0.946 g, 7.63 mmol), en 15 mL de THF a 0°C bajo atmósfera de argón, la mezcla resultante se agitó a esta temperatura por 1.5 horas. Entonces la solución se enfrió a -78°C y una solución 1.5 M de DIBAL en hexano (10 mL, 15 mmol) fue adicionada gota a gota y se agitó durante 1 hora a esa temperatura. Se adicionaron lentamente 20 mL de metanol para destruir el exceso de DIBAL y se dejó agitando por 10 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se le adicionaron 20 mL de HCl al 5%. Se extrajo con éter etílico (2X50 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y nuevamente se evaporó a sequedad. El producto crudo (1.2 g, de 85%) se purificó por cristalización en CH₂Cl₂ / hexano obteniéndose 1.81 g (75% de rendimiento) de **72** como un sólido blanco de p.f. 115°C. IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3440, 2960, 1703, 1596, 1499, 1367, 1166 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.03 (d, J = 6.3 y 6 Hz, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.76 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.0 (dd, J=13.5 Y 3.6 Hz, 1H), 3.1 (dd, 13.2 Y 8.7 Hz, 1 H), 3.85 (m, 1H), 4.4, (m, 1H), 4.99 (d, J=9.6 Hz, 1H)4.7 (m,1H, intercambiable con D₂O); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.3, 22.1, 22.9, 24.7, 41.3, 52.6, 60.7, 70.3, 79.2, 123.8, 130, 140, 141.8, 156.1; EM (EI) m/z (%): 369 [M⁺, 1], 296 (10), 268 (9), 186 (40), 174 (100), 139 (53), 130 (82), 86 (90), 57 (80); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +111.5$ (c=1.0, CHCl₃).

(**2R, 3S, (S)R**) - N -ter-Butoxicarbonil-3-amino-5-metil -1-p-tolilsulfenil-2-hexanol **73**: Se siguió el mismo procedimiento usado para la preparación de **66**. Partiendo de 500 mg (1.35 mmol, 1 eq.) del hidroxisulfóxido **72**, se obtuvieron 432 mg (92% de rendimiento) del tioéter **73** como un aceite incoloro:

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3442, 2960, 1704, 1498, 1454, 1390, 1367, 1166 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.6 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.82 (dd, J=14.1 y 3.48 Hz, 1H), 3.49-3.68 (m, 2H), 4.69 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.09-7.3 (multiplet sistema AA'BB', 4H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21, 22, 23, 24.7, 28.3, 40.26*, 42.03, 51.45, 70.6, 79.2, 129.9, 130.6*, 131.1, 137.1, 156.1 (las señales con el asterisco corresponden al rotámero menor de grupo Boc.); EM (EI) m/z (%): 353 [M⁺, (6)], 279 (8), 264 (10), 212 (27), 156 (48), 130 (53), 86 (85), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} = -30.2$ (c=1.0, CHCl₃).

(2R,3S)-N-ter-Butoxicarbonil-1,2-epoxi-5-metil-3-hexanamina 74: Se siguió el mismo procedimiento usado para la preparación de **67**. Partiendo de 400 mg (1.74 mmol) del hidroxisulfóxido **73** se obtuvieron 164 mg (65% de rendimiento) del oxirano **74** como un aceite incoloro. IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3440, 2961, 1708, 1503, 1368, 1165 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.7 (dd, J=4.65 y 4.1 Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 4.0 (da, 1H); 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 22.1, 23, 24.7, 28, 42.3, 43.3, 47.1, 53.9, 79.3, 155.6; EM (EI) m/z (%): 230 [M⁺+1, (3)], 186 (28), 172 (25), 130 (57), 116 (17), 86, (63), 72 (65), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} =$ (c=1.0, CHCl₃).

(3S,4S)-4-ter-Butoxicarbonil amino-3-hidroxi-6-metil-heptanonitrilo 75: Se siguió el mismo procedimiento usado para la preparación de **68**. Partiendo de 150 mg (0.65 mmol) del oxirano **74** se obtuvieron 98 mg (65% de rendimiento) del β -hidroxinitrilo **75** como un aceite incoloro. IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3616, 2961, 2253, 1704, 1505, 1455, 1392, 1368, 1162 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 2.56 (dd, J=3.9 y 2.1 Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.66 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.5, 22.6, 23.1, 24.6, 27.8, 40.3, 51.9, 69.1, 79.5,

117.8, 155.9; EM (EI) m/z (%): 256 [M⁺, (1)], 201 (3), 186 (24), 183 (13), 130 (70), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} = -35$ (c=1.0, CHCl₃).

(4S, 5 S)- 3- ter- Butoxicarbonil- 4-isobutil-5-cianometil -2 , 2 -dimetil-1,3-oxazolidina 76: Se siguió el mismo procedimiento usado para la preparación de **69**. Partiendo de 90 mg (0.35 mmol) β-hidroxinitrilo **75** se obtuvieron 104 mg (85% de rendimiento) de la oxazolidina **76** como un aceite incoloro. IR (CHCl₃) ν_{\max} : 2962, 2254, 1692, 1467, 1391, 1253, 1171 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25-1.43 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.63 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.1 (td, J=2.1 y 1.8 Hz, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 18.5, 21.3, 23.8*, 24.6, 25.6, 28.4, 29.6*, 41.9, 43*, 52.1, 56.7, 60.6, 80.4, 116.6, 151.5 (las señales con el asterisco corresponden al rotámero menor del grupo Boc.); EM (EI) m/z (%): 296 [M⁺, (1)], 281 (18), 225 (32), 181 (100), 139 (15), 57 (88); $[\alpha]_D^{20} = +14$ (c=1.0, CHCl₃).

(4S, 5 S)- 3- ter- Butoxicarbonil- 4-isobutil-5-formilmetil -2 , 2 -dimetil-1,3-oxazolidina 80: A una solución fría (-40°C) del nitrilo **76** (70 mg, 0.23 mmol) en éter etílico anhidro (3 mL) se adicionaron 1mL (1.5 mmol) de una solución de DIBAL en hexano 1.5 M. La mezcla fue agitada a -40 °C por 15 minutos, tratada con acetato de etilo (3 mL) y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La extracción del producto se llevó a cabo de la misma manera que para la preparación de **79**, obteniéndose 60 mg del aldehído **80** (86% de rendimiento) como un aceite incoloro; IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3969, 2961, 1709, 1688, 1603, 1492, 1392, 1367, 1242, 1172 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.95 (m, 6H), 1.2-1.4 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.6 (s, 6H), 2.0 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 9.8 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 15, 20.8*, 20.9, 23.4*, 23.9, 25.4, 28.4, 29.6*, 31.8, 36.9, 40.3*, 42.35, 53.3, 60.9, 71, 76, 79.6, 151.7, 200 (las señales con el asterisco corresponden al rotámero menor del grupo Boc.); $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (c=1.0, CHCl₃).

(4S, 5 S)- 3- ter- Butoxicarbonil amino- 4-isobutil-5-carboximetil -2 , 2 - dimetil-1,3-oxazolidina 77: Se siguió el mismo procedimiento usado para la preparación de **70**. Partiendo de 50 mg (0.158 mmol) del aldehído **80** se obtuvieron 45 mg (85% de rendimiento) del β -hidroxiácido **77** como un sólido blanco de p.f. de 130-132°C. IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3511, 3442, 2960, 1708, 1691, 1503, 1455, 1467, 1393, 1368, 1256, 1170 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.2-1.4 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.5-2.75 (m, 2H), 3.4 (d, J= 7.14 Hz, 1H), 4.3 (m, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 15.1, 21.2, 22.1, 23*, 23.9, 24.7*, 25.4, 28*, 28.4, 29.6*, 30.3, 40.5*, 41.4, 52.1, 60.8, 65.8, 69.8, 79.6, 175.1, 176.8* (las señales con el asterisco corresponden al rotámero menor del grupo Boc.); EM (EI) m/z (%): 296 [M⁺, no se observa], 300 [M⁺ -15, (10)], 244 (33), 200 (25), 158 (13), 130 (12), 86 (12), 57 (100); $[\alpha]_D^{20} = -2.2$ (c=1.0, CHCl₃).

Ácido (3S, 4R) - 4 - ter - Butoxicarbonil amino - 3 - hidroxi -6-metil-heptanoico 78: Se siguió el mismo procedimiento usado para la preparación de **71**. Partiendo de 50 mg (0.158 mmol) del β -hidroxiácido **77** se obtuvieron 35 mg (80% de rendimiento) del hidroxiácido **78** como un sólido blanco de p.f. de 115-117°C. IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3693-3604, 3440, 2961, 1745, 1707, 1602, 1501, 1456, 1393, 1369, 1161 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.6 (m, 1H, intercambia con D₂O); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 22.1, 23, 24.7, 28.3, 29.6, 30.3, 41.4, 52.2, 70, 79.5, 156, 175; EM (EI) m/z (%): 275 [M⁺, no se observa], 256 [M⁺ -18, (6)], 236 (7), 186 (13), 130 (35), 86 (62), 57 (85), 41 (100); $[\alpha]_D^{20} = -38.06$ [Lit¹⁰ -39.6 (c=3.1, MeOH)].

CONCLUSIONES

1. Se protegió la función amino del éster metílico de la *L*-Leucina mediante la formación de un carbamato con un alto rendimiento y sin racemización del producto.
2. Se logró la síntesis del γ -amino- β -cetosulfóxido por reacción con el (R)-(+)-metil-*p*-tolilsulfóxido obteniéndose una mezcla 90:10 de epímeros en el carbono que contiene la función amino, los cuales fueron fácilmente separados por cristalización fraccionada.
3. La reducción estereoselectiva del γ -amino- β -cetosulfóxido produjo el correspondiente γ -amino- β -hidroxisulfóxido. El curso de las reacciones de reducción fue controlado única y exclusivamente por el grupo sulfinilo empleado para la transferencia de quiralidad.
4. Se logró eliminar el inductor quiral sin alterar la quiralidad inducida durante la síntesis en la formación de los epóxidos.
5. La apertura de los oxiranos se llevó a cabo empleando Et_2AlCN en condiciones suaves obteniéndose los correspondientes γ -amino- β -hidroxinitrilos.
6. La protección de los γ -amino- β -hidroxinitrilos se llevó a cabo mediante la formación de 1,3-oxazolidinas quirales con buenos rendimientos.
7. La transformación del nitrilo al ácido carboxílico se llevó eficientemente y con altos rendimientos.
8. La desprotección de los grupos amino e hidroxilo en medio ácido dio como resultado los correspondiente γ -amino- β -hidroxiácidos protegidos Estatina y 3-Epiestatina con una pureza óptica del orden del 95%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720.
2. Umazawa, H.; Aiyagi, T.; Morishima, H.; Matsuzaki, M.; Hamada, H.; Tkeuchi, T. *J. Antibiotics* **1970**, *23*, 259-262.
3. Boger, J.; Payne, L. S.; Perlow, D. S.; Lohr, N. S.; Poe, M.; Blaine, E. H.; Ulm, E. H.; Schorn, T. W.; LaMont, B. I.; Lin, T.-Y.; Kawai, M.; Rich, D. H.; Veber, D. F. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1779-1790.
4. Rienehart, K. L.; Kishore, V.; Nagarajan, S.; Lake, R. J.; Gloh, J. B.; Bozich, F. A.; Li, K.-M.; Maleczka, Jr., R. E.; Todsén, W. L.; Munro, M. H. G.; Sullins, D. W.; Sakai, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6846-6848.
5. Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Srirangam, J. K.; Hogan-Pierson, F.; Williams, M. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1796-1800.
6. Boger, D. L.; Colletti, S. L.; Honda, T.; Menezes, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5607-5618.
7. (a) Liu, W.-S.; Glover, G. I. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 754-755. (b) Burgess, K.; Cassidy, J.; Henderson, I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2050-2058. (c) Babnov, Y. N.; Lavorinovich, L. I.; Zykov, A. Y.; Ignatenko, A. V. *Mendeleev Commun.* **1992**, 86-87. (d) Lu, Y.; Miet, C.; Kunesch, N.; Poisson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893-902. (e) Kasai, N.; Sakaguchi, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1211-1212.
8. (a) Rittle, K. E.; Hornick, C. F.; Ponticello, G. S.; Evans, B. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3016-1018. (b) Rague, B.; Fehrentz, J.-A.; Guegan, R.; Chapeleur, Y.; Castro, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1983**, II-230-232. (c) Hanson, G. J.; Baran, J. S.; Lindberg, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3577-3580. (d) Sham, H. L.; Rempel, C. A.; Stein, H.; Cohen, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 683-684. (e) Ina, H.; Kibayashi, C. A.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 52-61. (f) Reetz, M. T.;

- Drewes, M. W.; Schmitz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141-1143. (g) Takemoto, Y.; Matsumoto, T.; Ito, Y.; Tereshima, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 217-218. (h) Mikami, K.; Kaneko, M.; Loh, T.-P.; Tereda, M.; Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3909-3912. (i) Braun, M.; Opdenbusch, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 579-580. (j) Kiyooka, S.; Suzuki, K.; M.; Kaneko, Y.; Tanimori, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5729-5732.
9. (a) Woo, P. W. K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2973-2976. (b) Rivero, R. A.; Greenlee, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2453-2456 (c) Devant, R. M.; Radunz, H.-E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2307-2310. (d) Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Naylor, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7955-7966.
10. Rich, D. H.; Sun, E. T.; Boparai, A. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3624-3626.
11. Wuts, P. G. M.; Putt, S. R. *Synthesis* **1989**, 951-953.
12. (a) Kano, S.; Yokomatsu, T.; Iwasaka, H.; Shibuya, S. *Chem. Lett.* **1987**, 1531-1534. (b) Vara Prasad, J. V. N.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1903-1906.
13. Franciotti, M.; Mann, A.; Tadei, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6783-6786.
14. Andrew, R. G.; Conrow, R. E.; Elliot, J. D.; Johnson, W. S.; Raamezani, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6535-6538.
15. Fehrentz, J. A.; Castro, B. *Synthesis*, **1983**, 676-679.
16. (a) Dufour, M.-N.; P.; Poncet, J.; Pantaloni, A.; Castro, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1895-1899. (b) Harris, B. D.; Bhat, K. L.; Joullié, M. M. *c7*, *28*, 2837-2840. (c) Jouin, P.; Poncet, J.; Dufour, M.-N.; Maugras, I.; Pantaloni, A.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2661-2664. (d) Schuda, P. F.; Greenlee, W. J.; Chakravarty, P. K.; Eskola, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 873-875. (e) Reetz, M.T.; Drewes, M. w.; Matthews, B. R.; Lennick, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1474-1475. (f) Nishi, T.; Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R.

- Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6327-6330. (g) Raddatz, P.; Radunz, H.-E.; Schneider, G.; Schwartz, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 426-427. (h) Maugras, L.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2807-2816.
17. Maibaun, J.; Rich, D. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 869-873.
18. (a) Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3287-3900. (b) Klutchko, S.; O'Brien, P.; Hodges, J. C. *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 2573-2583. (c) Poncet, J.; Jouin, P.; Castro, B.; Nicolas, L.; Boutar, M.; Gaudemer, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 611-616. (d) Schmidt, U.; Riedl, B.; Hass, G.; Griesser, H.; Vetter, A.; Weinbrenner, S. *Synthesis* **1993**, 216-220. (e) Bänzinger, M.; McGarrity, J. F.; Meul, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4010-4012. (f) Galeotti, N.; Poncet, J.; Chiche, L.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5370-5376. (g) Fehrentz, J. A.; Bourdel, E.; Califano, J.; Chaloin, O.; Devin, C.; Garrouste, P.; Lima-leite, A.-C.; Llinares, M.; Rieunier, F.; Vizavonna, J.; Wintemitz, F.; Loffet, A.; Martínez, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1557-1560.
19. Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1177-1182.
20. (a) Kano, S.; Yokomatsu, T.; Iwasaka, H.; Shibuya, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6331-6334. (b) Kuneida, T.; Ishizuka, T.; Higuchi, T.; Hirobe, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3381-3383. (c) Kano, S.; Yausa, Y.; Yokomatsu, T.; Shibura, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3865-3868. (d) Yamamoto, T.; Ishibuchi, S.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kuneida, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1997-1998. (e) Ishizuka, T.; Ishibuchi, S.; Ishibuchi, S.; Kuneida, T.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1841-1852. (f) Misiti, T.; Zappia, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7359-7362. (g) Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3987-3990. (h) Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1150-1158.

21. Ishibuchi, S.; Ikematsu, Y.; Ishizuka, T.; Kuneida, T.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3523-3526.
22. Midland, M. M.; Afonso, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4368-4371.
23. Kawabata, T.; Kiryu, Y.; Sugiura, Y.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5127-5130.
24. Castrejón, P.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7062-7086.
25. Solladié, G. *Synthesis*, **1981**, 185.
26. Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93.
27. Solladié, G.; Hutt, J.; Garardin, A. *Synthesis*, **1987**, 173.
28. Solladié, G.; Demailly, G. Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435.
29. Solladié, G.; Demailly, G. Greck, C.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047.
30. (a) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866.
(b) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345.
31. Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 1717.
32. Garner, J.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364.
33. Cf. Yoon, N. M.; Gyoung, Y. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2443-2450.
34. Abiko, A.; Roberts, J. C.; Takemasa, T.; Massamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4537-4540.

"créanlo o no hice mi mejor esfuerzo "

ADP