



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**METODO DE MACROLACTONIZACION
USANDO ACIDOS DE LEWIS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A

JORGE BERNAL HERNANDEZ



MEXICO, D.F. **EXAMENES PROFESIONALES**
FAC. DE QUIMICA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Profa. Consuelo García Manrique
Vocal	Profa. Alejandrina Acosta Huerta
Secretario	Prof. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez
1er. Suplente	Profa. Josefina Elizalde Torres
2o. Suplente	Profa. María del Consuelo Sandoval García

Este tema se desarrollo en el laboratorio 2-8, Departamento de Productos Naturales, del Instituto de Química, UNAM.


M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez
Asesor


Jorge Bernal Hernández
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

Al M. en C. Jorge Cárdenas Pérez

A la M. en C. Carmen Márquez Alonso

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), en el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT). Proyecto IN207602-3, por el apoyo económico recibido.

A todos mis compañeros del laboratorio 2-8.

En especial:

A mis padres

A mis hermanas

A todos mis amigos que siempre han estado a mi lado y a aquellos que estuvieron y que nunca olvidare.

Por su cariño y **paciencia**, en todo momento.

ÍNDICE

Contenido	Página
Acrónimos	I
Introducción	1
Antecedentes	2
Métodos de macrolactonización	2
Análisis de métodos de macrolactonización	17
Objetivos	18
Discusión de resultados	19
Planteamiento del problema	19
Desarrollo de la metodología propuesta	22
Desarrollo de la metodología alternativa	24
Aplicación de la metodología desarrollada en la síntesis de Sansalvamida A	35
Conclusiones	39
Parte experimental	40
Métodos generales	40
Desarrollo de metodologías propuestas	41
Aplicación de la metodología desarrollada en la síntesis de Sansalvamida A	51

Espectroscopía 54

Bibliografía 63

ACRÓNIMOS

ACS	Ácido canforsulfónico
AcOEt	Acetato de etilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
δ	Desplazamiento químico en partes por millón
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMAP	Dimetilaminopiridina
EDC	Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
Hz	Hertz
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
mg	Miligramos
mL	Mililitro
mmol	Milimoles
MNBA	Anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico
N	Normalidad
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
t	Triplete
TA	Temperatura ambiente
TBDMSCl	Cloruro de terbutildimetilsilano

TFBA	Anhídrido 4-trifluorobenzoico
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

INTRODUCCION

En la actualidad se conocen una gran cantidad de productos naturales que presentan en su estructura al menos un éster cíclico constituido por varios átomos, los cuales se conocen con el nombre de macrólidos, estos compuestos presentan actividades biológicas diversas y pueden actuar como agentes antitumorales o antibióticos.

Este tipo de moléculas de estructura muy variada son de gran utilidad. La eritromicina, uno de los macrólidos clásicos es un antibiótico que fue aislado de una cepa de *Streptomyces eruthraeus*, la cual fue obtenida a partir de una muestra de suelo recogida en el archipiélago filipino; su estructura química es una lactona formada por 14 átomos con diferentes grupos funcionales unidos a dicho éster ciclo. En contraste, se tiene por ejemplo el 15-pentadecanólido que es utilizado para el aumento del aroma en perfumes, la cual es una macrolactona formada por 15 átomos que no tiene sustituyente alguno en el anillo, lo que la hace ser una molécula estructuralmente sencilla.

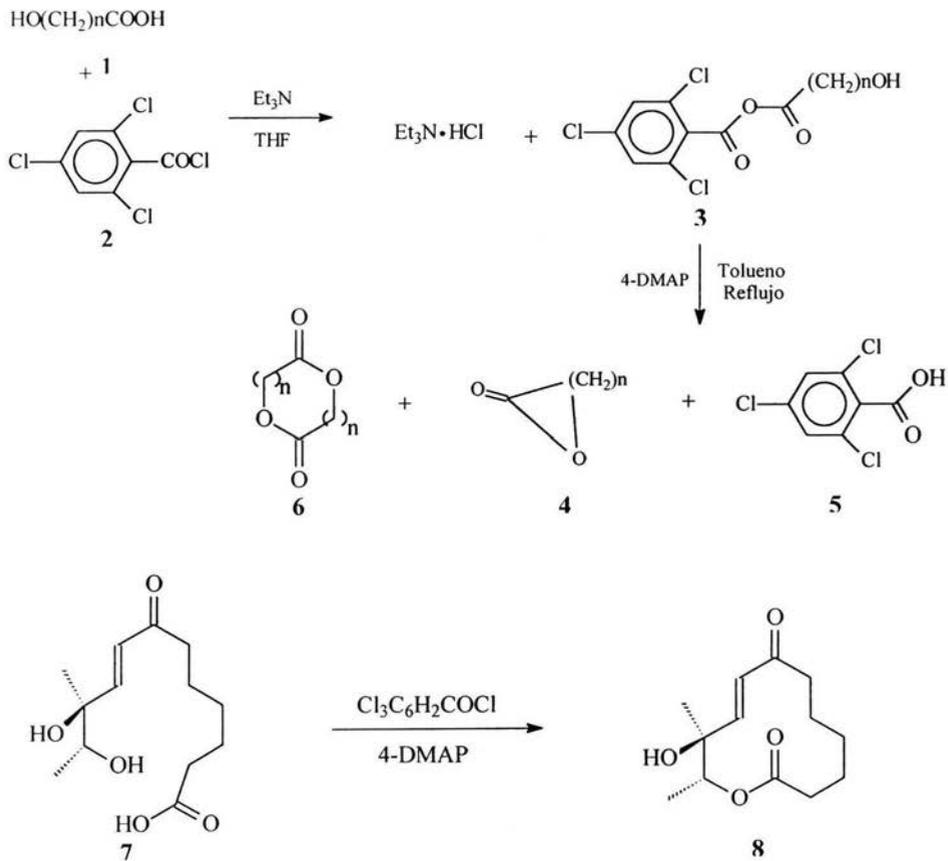
Las razones por las cuales se continúan desarrollando estrategias en síntesis de macrólidos son: la actividad biológica que presentan algunos de estos compuestos, sus estructuras complejas y la gran variedad de grupos funcionales presentes en las mismas por lo que son necesarias condiciones específicas de síntesis. Este trabajo esta enfocado en el desarrollo de una nueva estrategia de macrolactonización, para lo cual primero se realizará un breve recuento de las investigaciones descritas en la literatura que están relacionadas con el trabajo experimental, que será descrito con detalle posteriormente.

ANTECEDENTES

Aunque existen una gran cantidad de métodos informados en la literatura para la síntesis de macrolactonas a partir del correspondiente ω -hidroxiácido, se continúan desarrollando nuevas estrategias, tratando de encontrar condiciones aun más sencillas de las ya empleadas y que además arrojen buenos rendimientos; entre los métodos ya descritos en la literatura se encuentran los siguientes:

a) Método de Yamaguchi.¹ Este método consiste en la esterificación rápida y suave de anhídridos mixtos. Para que se lleve a cabo la esterificación, primero se debe formar el anhídrido mixto haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un cloruro de ácido y después se lleva a cabo la alcoholólisis de dicho anhídrido. Se probaron varios cloruros de ácido como el cloruro del 2,4,6-triclorobenzoilo, cloruro del 2,3,6-trimetil-4,5-dinitrobenzoilo, cloruro del 2,6-dicloro-3-nitrobenzoilo y el cloruro del 2,4,6-tribromobenzoilo; los resultados más satisfactorios se obtuvieron con el cloruro del 2,4,6-triclorobenzoilo (2) en cuanto a rapidez y rendimiento de alcoholólisis. Se encontró que para llevar la reacción de alcoholólisis se requiere una base y se puede utilizar benceno o tolueno como disolvente, obteniéndose rendimientos mayores al 90 % para ambos casos, además se observó que la cantidad de 4-dimetilaminopiridina empleada en este paso de reacción tiene una influencia importante en la rapidez de reacción. Para la preparación de lactonas primero se hace reaccionar un ω -hidroxiácido (1) con el cloruro del 2,4,6-triclorobenzoilo (2) con trietilamina en THF para formar el anhídrido mixto (3), al que se le agrega 4-dimetilaminopiridina en condiciones de alta dilución para obtener la macrolactona (4). Para la lactona de 13 átomos el rendimiento es de 67 %, formándose solo 10 % de dímero (6).

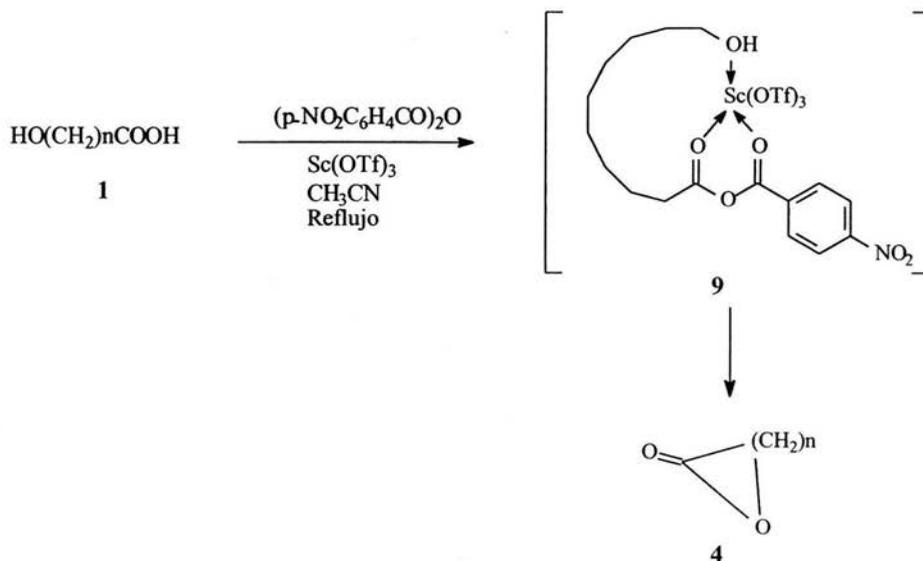
Finalmente se aplicó este método en la síntesis de DL-2,4,6-tridemetil-3-deoxi-metinólido (8) (Esquema 1), con un rendimiento del 46 %. Este método es el más utilizado en la síntesis de macrólidos, ejemplos de esto son la síntesis de policavernosida A,² laulimalida³ y scitoficina.⁴



Esquema 1

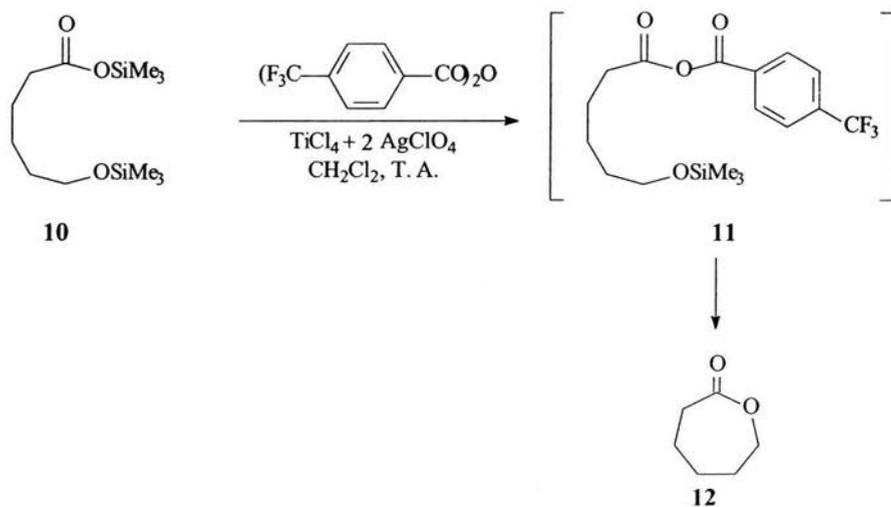
Los métodos en los cuales se emplean ácidos de Lewis son los siguientes:

b) Método de Yamamoto.⁵ Se encontró que el triflato de escandio es un ácido de Lewis que cataliza la esterificación de alcoholes por ácidos carboxílicos en presencia de anhídrido *p*-nitrobenzoico. Este procedimiento fue utilizado para llevar a cabo la síntesis de macrolactonas, partiendo de un ω -hidroxiácido. Se utilizó una serie de ω -hidroxiácidos (**1**) con $n = 5 - 15$ para el estudio de ciclización, estos sustratos fueron inducidos directamente a la lactonización por una adición lenta a una solución de triflato de escandio al 10-20 % mol y dos equivalentes de anhídrido *p*-nitrobenzoico en acetonitrilo a reflujo. En general se reportan rendimientos altos, por ejemplo cuando $n = 11-15$ se obtienen rendimientos mayores al 90 % y llegan al 99 % cuando $n = 13$ y 14, obteniéndose además menos del 5 % de rendimiento de los dímeros correspondientes en todos los casos. Se piensa que el triflato de escandio puede coordinar con el anhídrido mixto y con el grupo hidroxilo, originando el intermediario (**9**), para después formar la lactona (**4**) (Esquema 2).



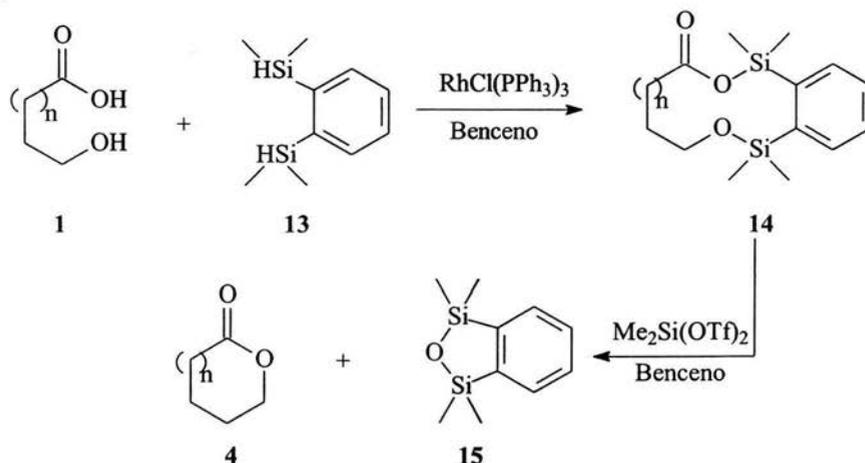
Esquema 2

c) Método de Shiina. Se puede realizar una lactonización efectiva a partir de ω -siloxicarboxilatos de sililo (**10**), en presencia del anhídrido 4-trifluorometilbenzoico y un ácido de Lewis como TiCl_4 , mediante la formación de un anhídrido mixto (**11**).^{6a} Este método se ha empleado en la síntesis de lactonas de 7 a 17 átomos, obteniéndose el mejor rendimiento para la formación de la ω -pentadecalactona (89 %) y el dímero (**6**) solo en un 4 % (Esquema 3). También se puede realizar una reacción de esterificación directa entre carboxilatos de sililo y éteres de alquilsililo en hexametildisiloxano, empleando un catalizador de silicio, generado *in situ* por un mol de SiCl_4 y dos moles de AgOTf ($\text{SiCl}_2(\text{OTf})_2$), en ausencia del anhídrido antes mencionado.^{6b} Se propone que el carboxilato de sililo es atacado directamente por el átomo de oxígeno del éter de alquilsililo y posteriormente formar el grupo éster, el disolvente puede coordinar a los sustituyentes de silicio para facilitar la reacción.



Esquema 3

Una variante a estos métodos es el uso de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ como catalizador en la reacción de un ω -hidroxiácido y 1,2-bisdimetilsililbenceno (13), para llevar a cabo la ciclización del siloxicarboxilato de sililo (14), el cual al ser tratado con $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ forma la lactona (4) (Esquema 4).^{6c} Esta metodología fue empleada para sintetizar lactonas medianas de 7 a 13 átomos, obteniéndose en general rendimientos mayores a 80 %, además de observarse el dímero (6) en un rendimiento menor al 10 %.

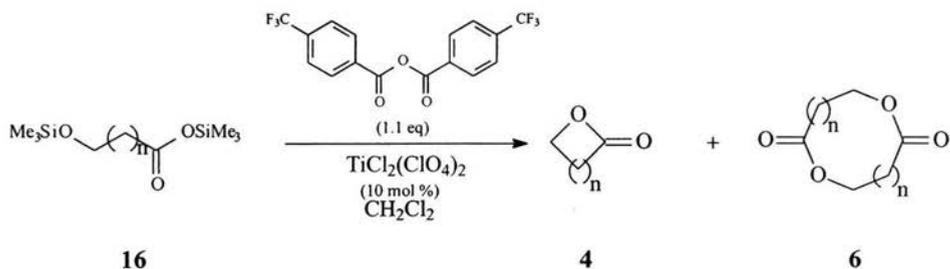


Esquema 4

En un trabajo posterior del mismo autor, se preparan las macrolactonas partiendo de derivados sililados de ω -hidroxiácidos (16) vía la formación de los correspondientes anhídridos mixtos, utilizando anhídrido 4-trifluorobenzoico (Esquema 5).⁷

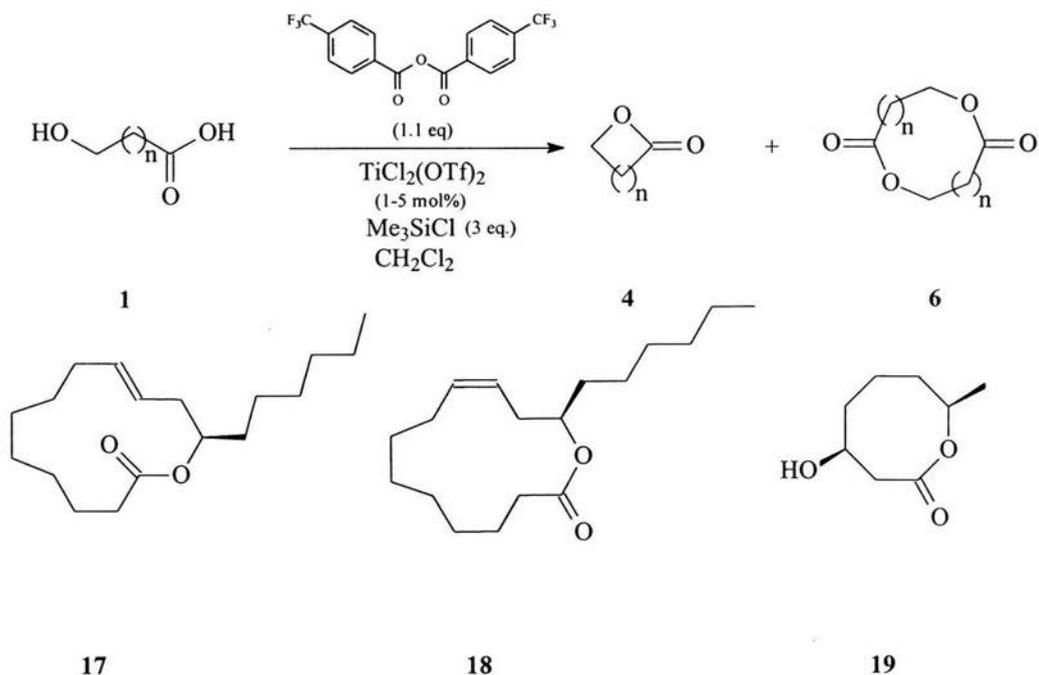
La ciclización se lleva a cabo adicionando una solución de trimetilsilil ω -trimetilsiloxicarboxilato con anhídrido 4-trifluorobenzoico (TFBA) a una solución de

TiCl₂(ClO₄)₂ al 10 % mol en un periodo de 31 horas, obteniéndose la lactona de 16 átomos con un 89 % de rendimiento y la de 13 átomos con un rendimiento del 75%.



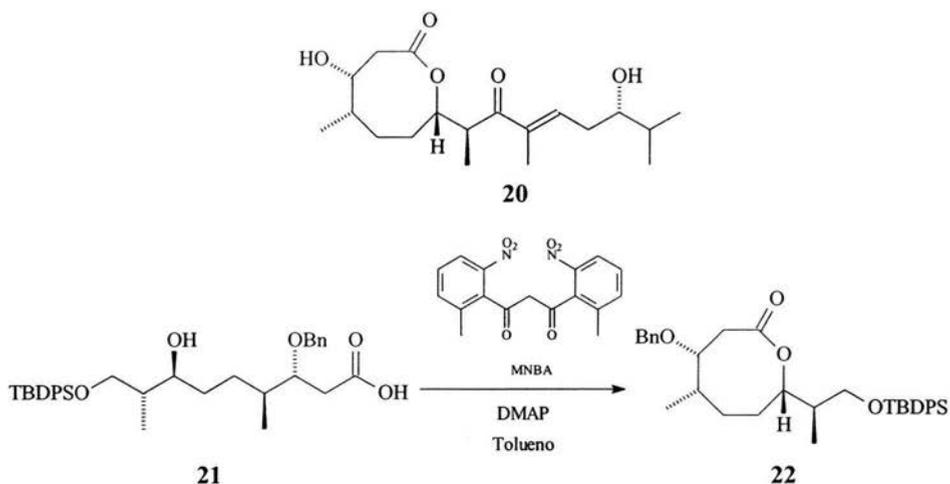
Esquema 5

También se presenta la formación de la macrolactona partiendo del ω -hidroxiácido; esto se lleva a cabo agregando a una solución de TiCl₂(OTf)₂ con cloruro de trimetilsilano, una solución de TFBA con el ω -hidroxiácido, alcanzando ahora un rendimiento del 83 % para la lactona de 13 átomos y hasta 89 % para la lactona de 15 átomos, en todos los casos se obtiene el dímero correspondiente con menos del 10 % de rendimiento (Esquema 6). Utilizando la metodología indicada se logran obtener la lactona del ácido (R)-ricinelaídico (17), la lactona del ácido (R)-ricinoleico (18) y cefalosporolida D (19) con rendimientos mayores al 60 % en todos los casos.



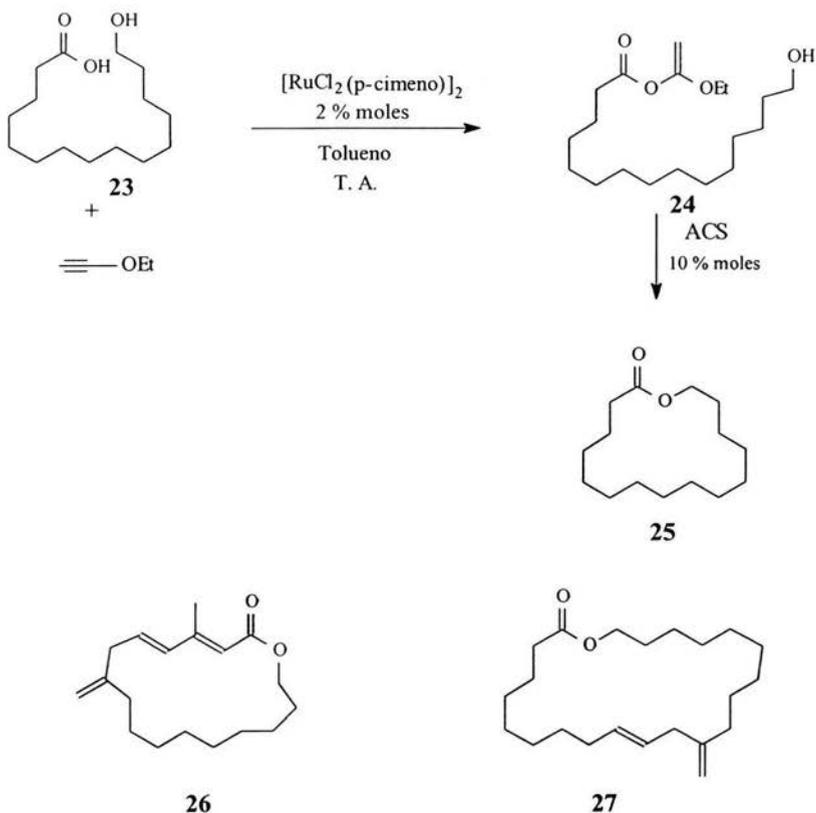
Esquema 6

Otro de los trabajos realizados por el profesor Shiina describe la síntesis total de Octalactina B (20).⁸ El procedimiento consiste en hacer reaccionar el hidroxiácido (21) con MNBA y DMAP en tolueno, por lo cual se observa que la reacción procede vía el anhídrido mixto (Esquema 7). La reacción procede suavemente a temperatura ambiente, obteniéndose el correspondiente anillo de 8 miembros (22) con 84 % de rendimiento, después de 13 horas.



Esquema 7

d) Método de Trost.⁹ Al hacer reaccionar un ω -hidroxiácido (**23**) con etoxiacetileno en presencia de ciertos catalizadores de rutenio se obtiene el correspondiente etoxivinil éster (**24**); este tipo de derivados de ácidos son muy reactivos, por lo cual se utiliza esta característica para llevar a cabo la formación de la correspondiente lactona (**25**), calentando a reflujo con tolueno en condiciones de alta dilución, obteniendo un rendimiento del 22 % para el monómero de dicha lactona (Esquema 8). Pero si a esta mezcla de reacción se le añade 10 % mol de ácido canforsulfónico (ACS) en tolueno a temperatura ambiente el rendimiento de esta reacción aumenta considerablemente hasta 60 %, obteniendo también un 11 % del dímero. Este método se aplicó para sintetizar las lactonas de 12, 13 y 14 átomos obteniendo rendimientos de 4, 22 y 49 % respectivamente, también se obtienen los dímeros correspondientes en 38, 24 y 18 %. Se puede observar que mientras más grande sea el ciclo mayor será el rendimiento y la cantidad de dímero disminuye.



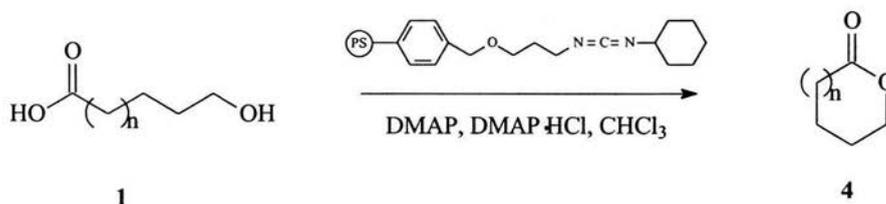
Esquema 8

El esquema 8 describe la aplicación del método para la formación de los ésteres cíclicos insaturados (**26**) y (**27**) con rendimientos de 64 y 70 %, respectivamente.

Las estrategias de síntesis de macrolactonas informadas en los últimos años son las siguientes:

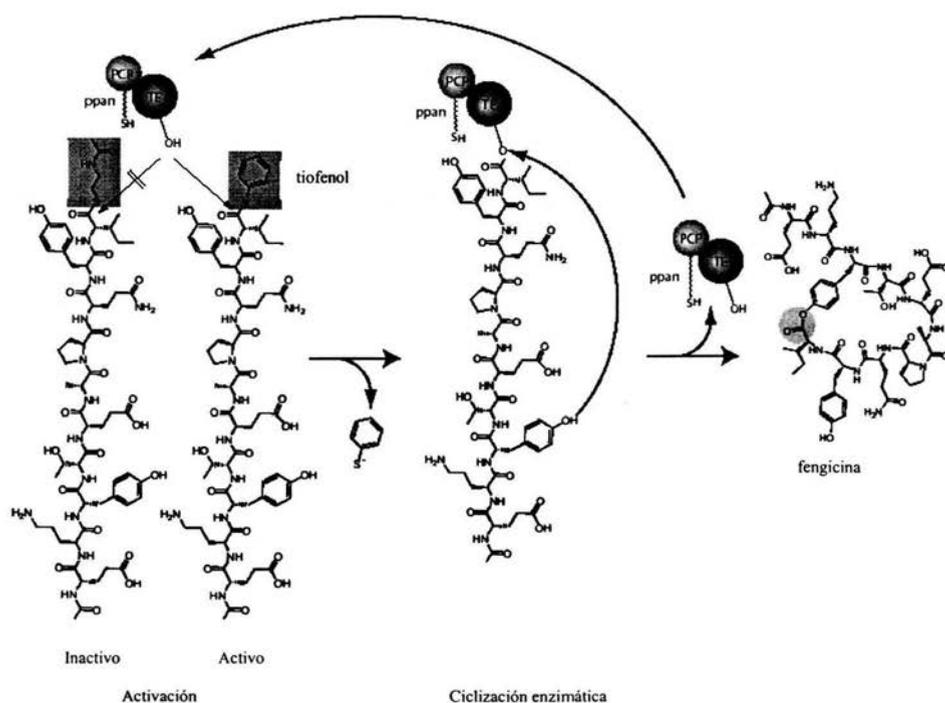
e) Método de Keck. La dicitohexilcarbodiimida (DCC) es un compuesto que se ha utilizado para activar ácidos carboxílicos, lo cual ha sido empleado para reacciones de esterificación, para formación del enlace peptídico, así como también para la formación de

macrolactonas en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y clorhidrato de DMAP para evitar la formación de acilureas.¹⁰ Mediante este último procedimiento se lograron rendimientos de 96 % para la lactona de 17 átomos. Al aplicar este método en la macrolactonización de sustratos más complejos que los examinados originalmente, surgió el problema de que en algunas ocasiones se debía agregar la DCC en gran exceso (10 equivalentes) para poder obtener rendimientos óptimos, este exceso de DCC era convertido en dicitclohexilurea por la adición de ácido acético y metanol, por lo que se debía separar la lactona deseada de una mezcla de producto crudo que contenía una gran cantidad de dicitclohexilurea como subproducto, debido a esto se presenta una metodología alternativa. Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un ω -hidroxiácido con DMAP, clorhidrato de DMAP en cloroformo, al igual que la anterior metodología, pero esta vez en presencia de DCC unida a un soporte polimérico, para evitar por completo la interferencia de la dicitclohexilurea en el producto final.¹¹ Haciendo la comparación de estas metodologías mencionadas, se puede observar que los rendimientos son prácticamente los mismos, obteniéndose hasta un 97 % para la lactona de 16 átomos y trazas de dímero así como también cabe resaltar un 52 % para la lactona de 13 átomos, que se había obtenido con 32 % de rendimiento con la anterior metodología (Esquema 9).



Esquema 9

f) Catálisis enzimática.¹² Algunos de los métodos más recientes para la formación de macrolactonas han utilizado enzimas. Como se puede observar en el Esquema 11, el procedimiento que se ejemplifica involucra catálisis enzimática, para lo cual primero se produce un precursor lineal en fase sólida y posteriormente se lleva a cabo la ciclización enzimática.

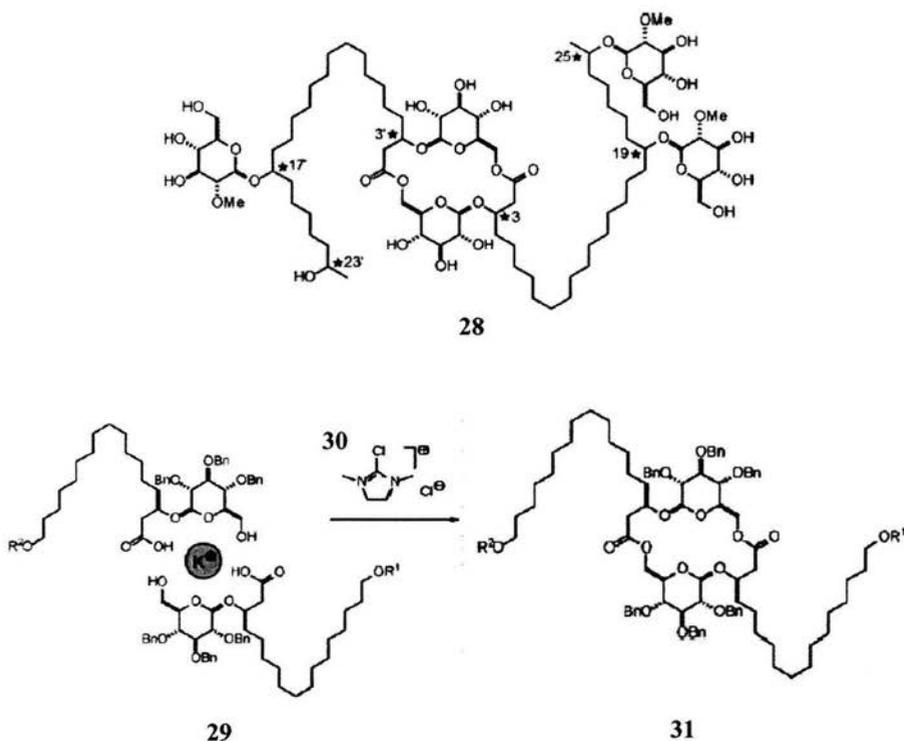


Esquema 10

Se observó que si se utilizaba un tiofenol como grupo activante en el péptido precursor, en vez de uno con cadena alifática, la reacción procedía adecuadamente, ya que en el caso de tener un tioéster alifático no se forma el producto esperado (Esquema 10).

Estos resultados son comprensibles si se toma en cuenta que el tiofenol se puede estabilizar por la deslocalización del par de electrones a través del anillo aromático, es decir, al unirse el péptido con el catalizador enzimático el tiofenol actúa como grupo saliente lo cual no puede suceder con un tioéster alifático. Los rendimientos que se reportan para los macrociclos sintetizados oscilan entre 40 y 96 % de rendimiento del monómero correspondiente. En otros métodos de catálisis enzimática, se utiliza polipéptido sintetasas modulares (PKSs), las cuales son enzimas multifuncionales que catalizan la biosíntesis de muchos productos naturales importantes desde un punto de vista médico.^{13,14}

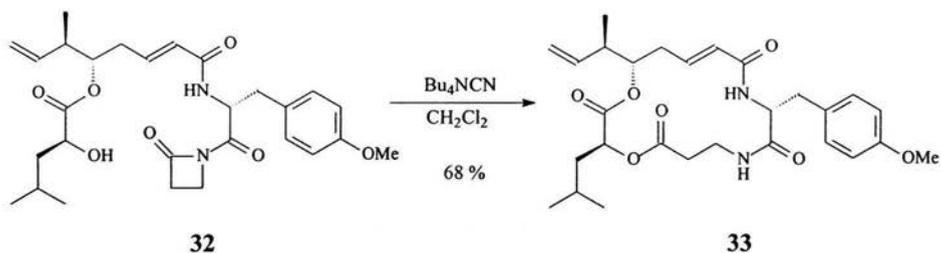
g) Método de Fürstner.¹⁵ Para la síntesis de la Cicloviracina B₁ (**28**), se necesitaba realizar una metodología la cual resultara en la formación del dímero de la lactona y no del monómero como en los casos anteriormente presentados, ya que como podemos observar en la estructura de la Cicloviracina B₁, este es un macrodiólido (Esquema 11). Esto se realizó haciendo reaccionar el hidroxiaácido (**29**) con el cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (**30**) el cual es un agente deshidratante, en la presencia de DMAP a 0 °C. Mediante esta reacción se obtuvo el monómero correspondiente con 28 % de rendimiento y el dímero (**31**) con un 37 %, así como también diversos oligómeros. Debido al rendimiento tan bajo del producto buscado, se intentó optimizar la reacción, encontrando que si ahora se agregaba KH en cloruro de metileno, el rendimiento del dímero (**31**) se eleva hasta 75 %, además de que también se incrementa la rapidez de la reacción.



Esquema 11

h) Método de Georg.¹⁶ Este nuevo método de macrolactonización se aplicó a la síntesis de diferentes criptocinas, en el cual se utiliza un intermediario reactivo acil-β-lactámico, formando un β-aminoácido, así como el macrólido de 16 miembros. Este método consiste en la apertura del anillo acil-β-lactámico por un iniciador de cianuro, seguida posteriormente de la ciclización. Como ejemplo de esta reacción se hace reaccionar el compuesto (32) con cianuro de tetrabutilamonio, el cual se agrega a la solución en cloruro de metileno durante 16 horas, para formar el defenildeseopixarenastatin A (33), con

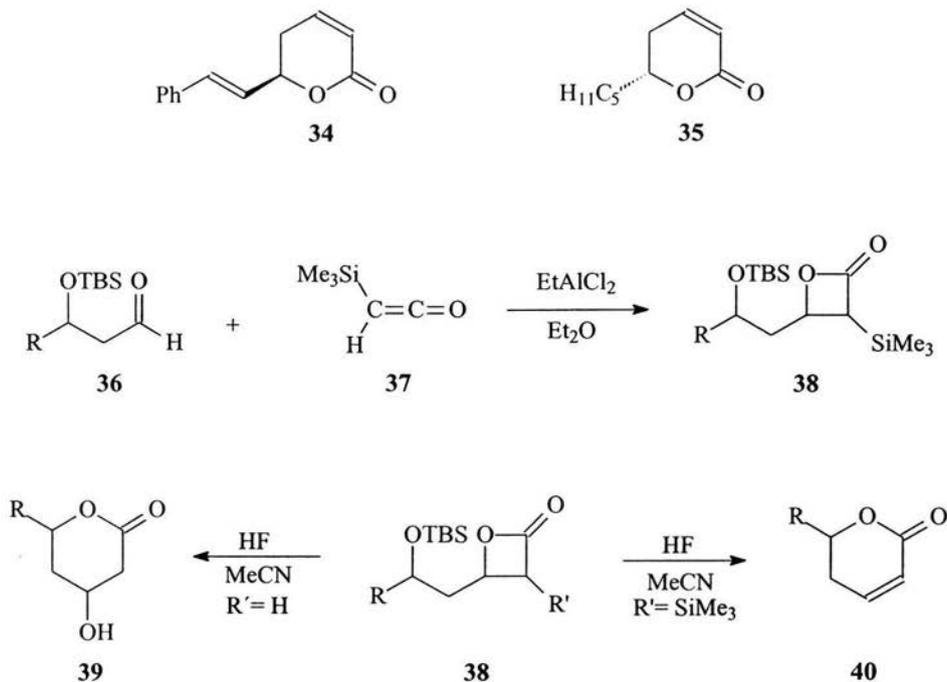
un 68 % de rendimiento (Esquema 12). Una alternativa a este procedimiento es el uso del cianuro de tetrabutilamonio o cianuro de potasio en cantidades catalíticas, reacción que se lleva a cabo en THF o cloruro de metileno en 30 minutos para dar el compuesto correspondiente en rendimientos parecidos a los ya mencionados (65 %).



Esquema 12

i) Método de Pons.¹⁷ En una gran cantidad de productos naturales que presentan actividad biológica, tales como (+)-goniotalamina (**34**) o (-)-masoialactona (**35**), se ha encontrado un anillo de δ -lactona α,β -insaturado, para lo cual se presenta una buena alternativa de síntesis. El método consiste en la translactonización inducida por ácido fluorhídrico. A partir de una cicloadición [2+2] entre β -siloxialdehídos (**36**) y trimetilsililcetena (**37**), promovida por un ácido de Lewis, se pueden obtener las 2'-sililoxi-3-trimetilsilil-2-oxetanonas (**38**), las cuales se inducen a una translactonización, inducida por ácido fluorhídrico para obtener una δ -lactona α,β -insaturada (**40**) (Esquema 13). Se realizó la síntesis de los productos naturales antes mencionados, obteniéndose 61 % de rendimiento de la δ -lactona α,β -insaturado correspondiente, en ambos casos, a partir del β -

siloxialdehido. Este trabajo es de interés, debido a que se utiliza un ácido de Lewis en uno de los pasos de reacción y además parte de silanos para formar la lactona buscada.



Esquema 13

j) Método de Onaka.¹⁸ La lactonización también puede ser llevada a cabo mediante catálisis heterogénea, esto es mediante el uso de zeolita dealuminada HY (DAHY). Los estudios para este método se llevaron a cabo utilizando el ácido 15-hidroxipentadecanoico, los disolventes en los que se encontraron los mejores resultados son tolueno y *m*-xileno, obteniéndose 50 y 51 % de rendimiento respectivamente. En ninguno de los estudios realizados se encontró el dímero correspondiente. Además, se encontró que los

rendimientos son afectados directamente por la cantidad de catalizador que se agregue a la reacción, así como también por la relación Si/Al en la zeolita DAHY, reduciéndose hasta 9 % en comparación con los rendimientos ya mencionados.

Analizando las metodologías descritas con anterioridad se puede concluir que:

- Los rendimientos se incrementan a medida que aumenta la cantidad de átomos de la lactona. La formación del dímero correspondiente disminuye a medida que aumenta el número de átomos en la lactona, por lo cual se observa claramente que las lactonas de más de 14 átomos se obtienen en mayor rendimiento en comparación con las de menos cantidad de átomos.
- Las condiciones de trabajo en las que se obtienen mejores resultados es en alta dilución, pues esta forma de trabajo disminuye la cantidad de dímero formado.
- En general estos métodos no arrojan resultados del todo satisfactorios si se trabaja con un ω -hidroxiácido complejo, en comparación a los que se obtienen al trabajar con uno con simples cadenas alifáticas.
- El procedimiento más empleado, con respecto a este tipo de transformaciones, es en el cual se lleva a cabo la formación de un anhídrido mixto utilizando el cloruro del 2,4,6-triclorobenzoilo¹ (Esquema1).
- Para obtener las macrolactonas con altos rendimientos es necesario activar el grupo carbonilo. Esta activación puede darse de dos maneras básicamente, ya sea por la adición de un buen grupo saliente o generando algún grupo muy reactivo en la misma molécula, tal es el caso de los etoxivinil ésteres⁹ y de los anillos β -lactámicos.¹⁶

OBJETIVOS

- Desarrollar una nueva estrategia de macrolactonización empleando el clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC), el 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y SnCl₄, TiCl₄ o AlCl₃, a partir de un ω -hidroxiácido o el correspondiente ácido ω -*ter*-butil-dimetil-silanoxi carboxílico.

- Llevar a cabo la síntesis de lactonas con diferente número de átomos, utilizando la estrategia desarrollada.

- Aplicar la estrategia desarrollada en la síntesis de la Sansalvamida A.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tomando como base las metodologías anteriormente descritas, se puede observar que para llevar a cabo una macrolactonización eficiente es conveniente primero activar al grupo carbonilo para que posteriormente se lleve a cabo la ciclización. En el presente trabajo se emplea el clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) y el 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) para llevar a cabo la activación del grupo carbonilo, por lo cual se requiere conocer el comportamiento de estos compuestos para explicar el fundamento del método aquí presentado.

En primer lugar, se conoce el mecanismo por el cual la dicitclohexilcarbodiimida (DCC) logra deshidratar a un ácido carboxílico, lo cual facilita la adición nucleofílica de un oxidrilo para dar lugar al correspondiente éster.¹⁹⁻²¹ Por lo tanto se tomó este antecedente como referencia para utilizar la EDC en lugar de la DCC con la finalidad de evitar la formación de dicitclohexilurea y esperando que la reacción con esta carbodiimida sea igual de eficiente que con la DCC. Por otra parte, se han dado a conocer las síntesis de numerosos derivados de HOBT para ser utilizados en solución,^{22,23} para los cuales se propone la formación de las especies **I** y **II** como intermediarios de reacción (Figura 1).

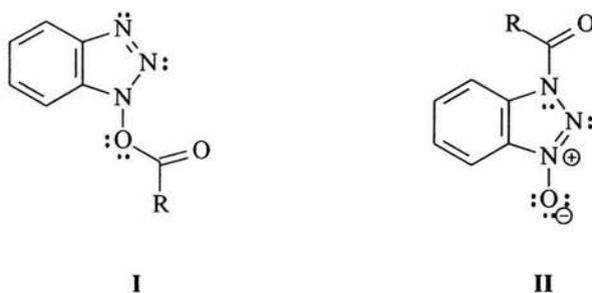
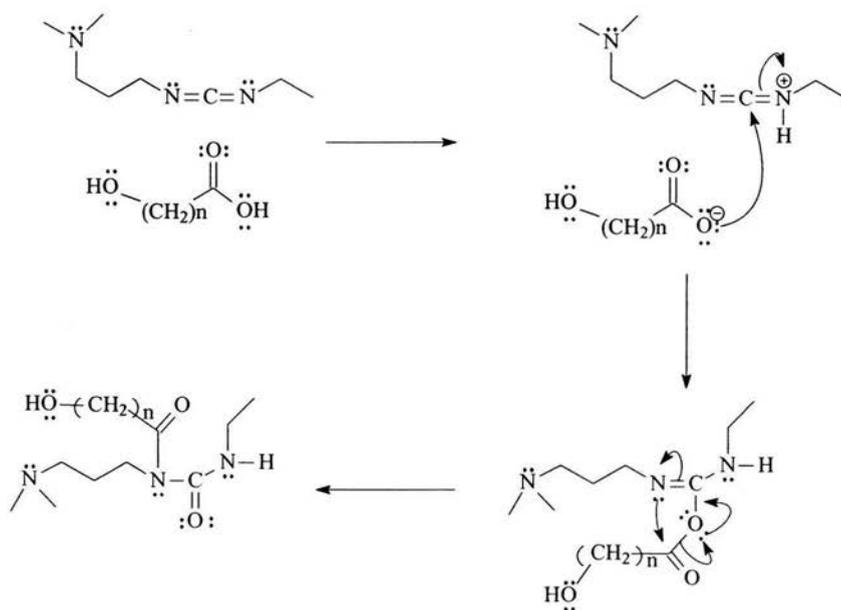


Figura 1

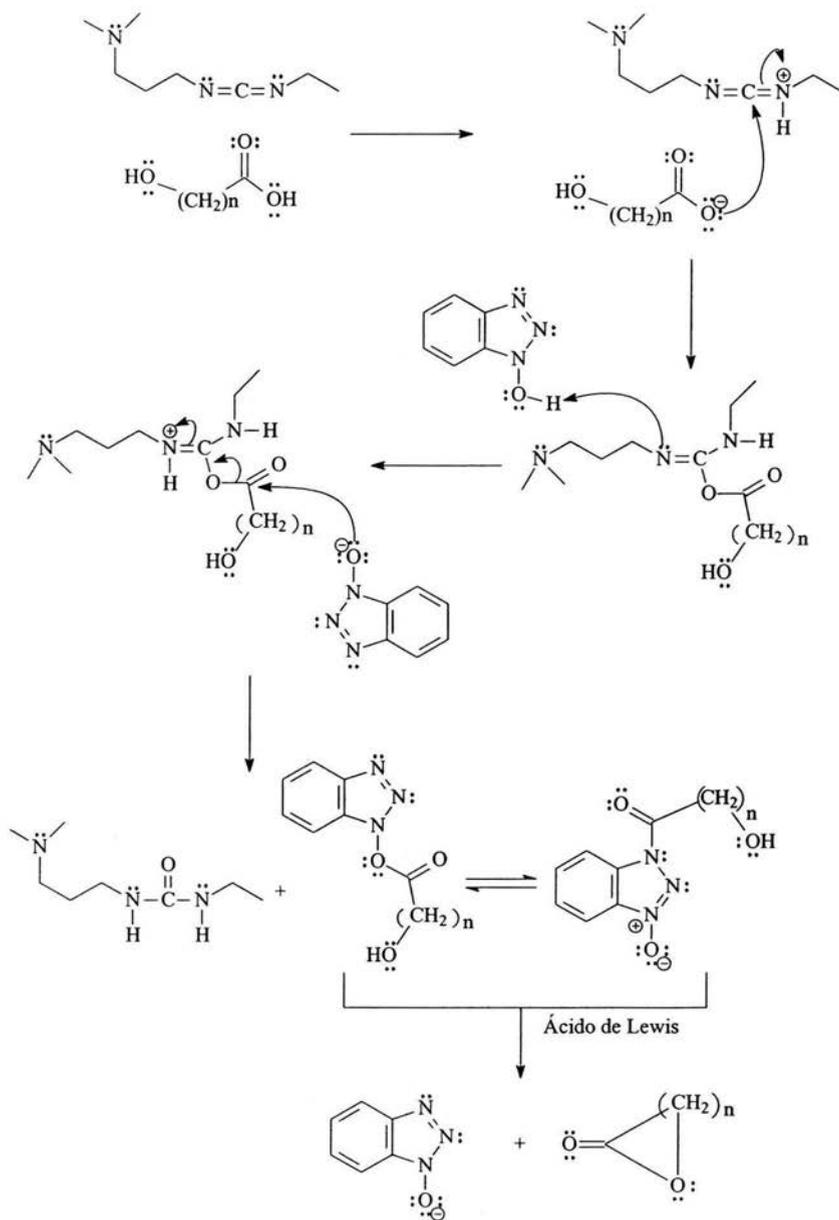
Se ha comprobado la existencia de estas especies por diversos estudios como resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{15}N , espectroscopia de ultravioleta y cálculos teóricos, además se ha determinado que **I** es la especie más reactiva.¹⁷⁻¹⁹

Con base en estas observaciones se desarrolló un método de macrolactonización, el cual consiste en la activación del grupo carbonilo de un ω -hidroxiácido, mediante la formación de un intermediario utilizando EDC y HOBT los cuales servirían como precursores de los intermediarios altamente reactivos **I** y **II**. Una vez formados estos intermediarios, el oxidrilo atacaría a los ésteres de benzotriazol, para dar lugar así a la macrolactona. Además de esto, el HOBT servirá para evitar la formación de N-acilureas. Es decir, en ausencia del HOBT, se formarían las N-acilureas, disminuyendo el rendimiento de reacción considerablemente (Esquema 14).



Esquema 14. Formación de N-acilureas en ausencia de HOBT

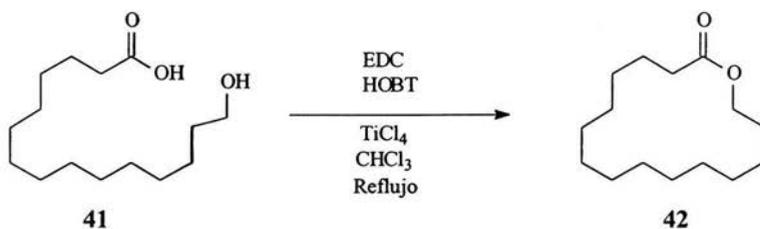
Con base en estas observaciones y lo descrito en la literatura química¹⁹⁻²⁶ se propone un mecanismo de reacción el cual se ilustra en el Esquema 15.



Esquema 15. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de macrolactonas.

Se puede observar en el mecanismo planteado que la presencia del HOBT evita la formación de acilureas, generando los intermediarios I y II, además se observa que debido a que se utilizó EDC en vez de la DCC, se evita la formación de dicitclohexilurea, formándose 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilurea, la cual es soluble en medio acuoso ácido.

Una vez planteado esto, se procedió a probar el método, utilizando el ácido 15-hidroxipentadecanoico (**41**). Por lo cual, se hizo reaccionar el ω -hidroxiácido con EDC, HOBT y TiCl_4 en diferentes relaciones molares obteniéndose la ω -pentadecalactona (**42**) (Esquema 16) con rendimientos muy bajos, menores al 10 %. Estas reacciones se realizaron en condiciones de baja dilución, es decir, todos los reactivos se mezclaron desde el inicio de la reacción en un mismo matraz.



Esquema 16. Macrolactonización del ácido 15-hidroxipentadecanoico.

Posteriormente, tomándose como base esta reacción, se trabajó con otros ácidos de Lewis (SnCl_4 y AlCl_3) para determinar si se lograba un cambio en los rendimientos de reacción. Los rendimientos de estas reacciones, se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Macrolactonización del ácido 15-hidroxipentadecanoico
utilizando diferentes ácidos de Lewis.**

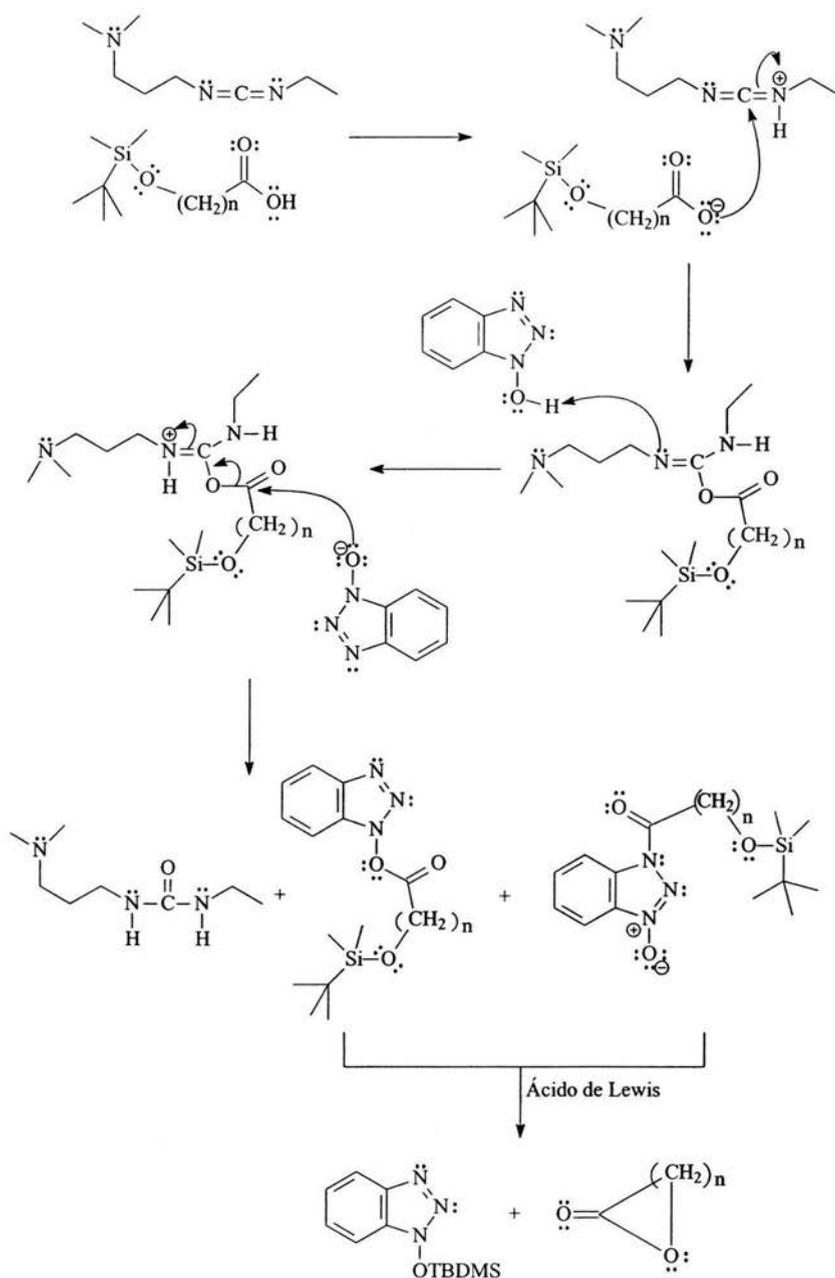
Ácido de Lewis	Número de equivalentes	Rendimiento monómero
TiCl ₄	10	9.5 %
	20	5.7 %
SnCl ₄	10	13.1 %
	20	19.2 %
AlCl ₃	10	4 %
	20	-

Los rendimientos se determinaron por CG utilizando estándar interno.
Las reacciones se realizaron en cloroformo anhidro.

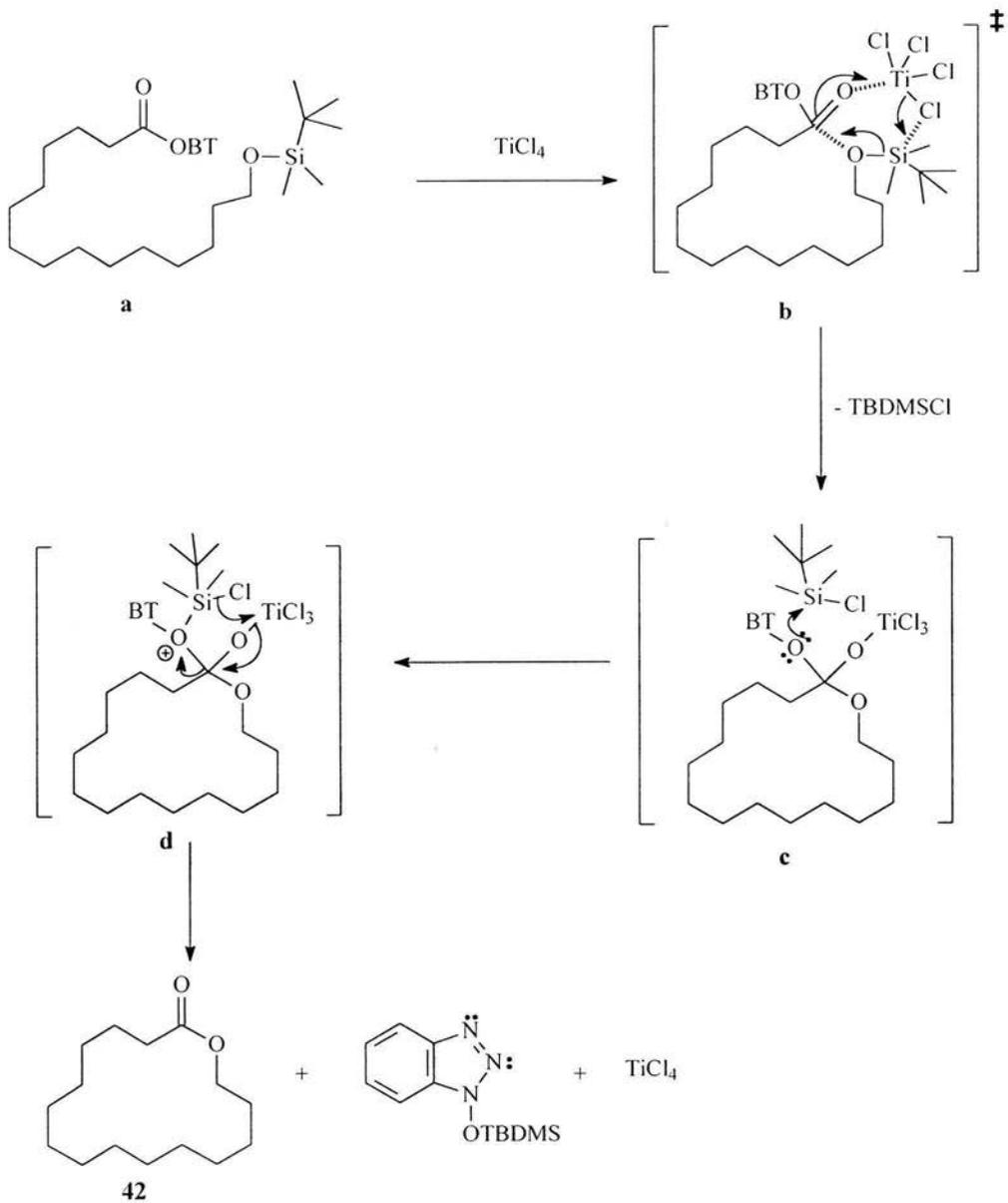
Se puede observar en la tabla anterior que los rendimientos obtenidos con los tres ácidos empleados son bajos, pues la reacción que arrojó mejores resultados fue donde se utilizaron 20 equivalentes de SnCl₄, con respecto al ω-hidroxiácido, obteniéndose solo el 19.2 %. Para el caso del AlCl₃ la reacción también se llevó a cabo en cloroformo no anhidro con la misma cantidad de equivalentes, en estos casos no se observó la presencia de la lactona correspondiente. Debido a los resultados aquí presentados es claro que la lactonización no está favorecida en estas condiciones, debido posiblemente a que en el medio orgánico no hay ninguna especie que pueda sustraer el protón del grupo -OH, lo que permitiría que se diera el ataque del alcoholato al grupo carboxilo, que en principio es

favorecido por la coordinación del ácido de Lewis y los átomos de oxígeno de dicho grupo funcional, y así poder generar la lactona en un paso posterior.

Una vez que se obtuvieron los resultados que se presentan en la tabla 1, se prosiguió a utilizar la estrategia de síntesis ya planteada en moléculas donde el grupo -OH estuviera protegido como éter de terbutildimetilsilano, pues parecía esta una manera viable de llevarse a cabo la ciclización, pensando en que con el silano se podría formar más eficazmente el alcoholato que atacaría al grupo carbonilo con lo cual se obtendría la lactona correspondiente con rendimientos más altos. Mediante este método también se emplearía un ácido de Lewis para facilitar la macrolactonización. Con base en lo descrito en la literatura química²⁷⁻³⁰ se propone la formación de un estado de transición (b) a partir de la interacción entre el ácido activado (a) y el ácido de Lewis, formándose posteriormente el intermediario (c), debido a la coordinación del átomo de titanio con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y a la formación del cloruro de terbutildimetilsilano debido al ataque que sufre el silicio de uno de los átomos de cloro unido al titanio (Esquema 18). Posteriormente el cloruro de terbutildimetilsilano, que sale de la molécula ataca al oxígeno unido al benzotriazol (d), después se rompe el enlace carbono-oxígeno del benzotriazol con lo cual el átomo de oxígeno unido al titanio mete un par de electrones, formándose la lactona correspondiente y regenerándose el ácido de Lewis. El mecanismo de reacción propuesto se ilustra en los Esquemas 17 y 18.

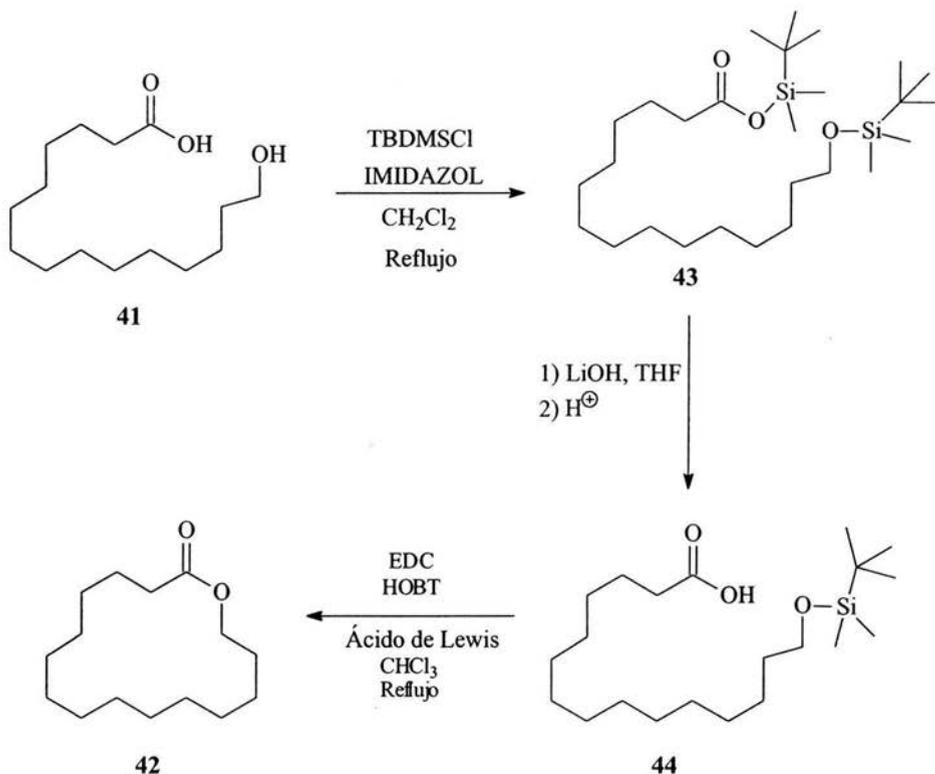


Esquema 17. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de macrolactonas.



Esquema 18. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de macrolactonas.

Lo primero que se necesita para desarrollar la metodología ya planteada es preparar la materia prima, para lo cual se hizo reaccionar ácido 15-hidroxipentadecanoico (**41**) con el cloruro de *ter*-butildimetilsilano (TBDMSCl), en presencia de imidazol, par dar el 15-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-pentadecanoato de *ter*-butil-dimetil.sililo (**43**).



Esquema 19. Macrolactonización del ácido 15-hidroxipentadecanoico.

Posteriormente se llevó a cabo la hidrólisis selectiva del éster para dar como resultado el ácido 15-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-pentadecanoico (**44**), el cual a su vez se hace reaccionar con EDC, HOBT y TiCl_4 en cloroformo, para obtener la ω -

pentadecalactona (**42**) (Esquema 19) con rendimientos de hasta 89 %, en baja dilución (Tabla 2).

Se trabajó la misma reacción con otros ácidos de Lewis (SnCl_4 y AlCl_3) de la misma manera que cuando se utiliza TiCl_4 para determinar posibles variaciones en el rendimiento de la reacción (Tabla 2).

Tabla 2. Macrolactonización del ácido 15-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-pentadecanoico utilizando diferentes ácidos de Lewis.

Ácido de Lewis	Número de equivalentes	Rendimiento
TiCl_4	5	13.6 %
	10	80.4 %
	20	89 %
SnCl_4	5	-
	10	30 %
	20	73 %
AlCl_3	5	-
	10	-
	20	-

Los rendimientos se determinaron por CG utilizando estándar interno.

Las reacciones se realizaron en cloroformo anhidro.

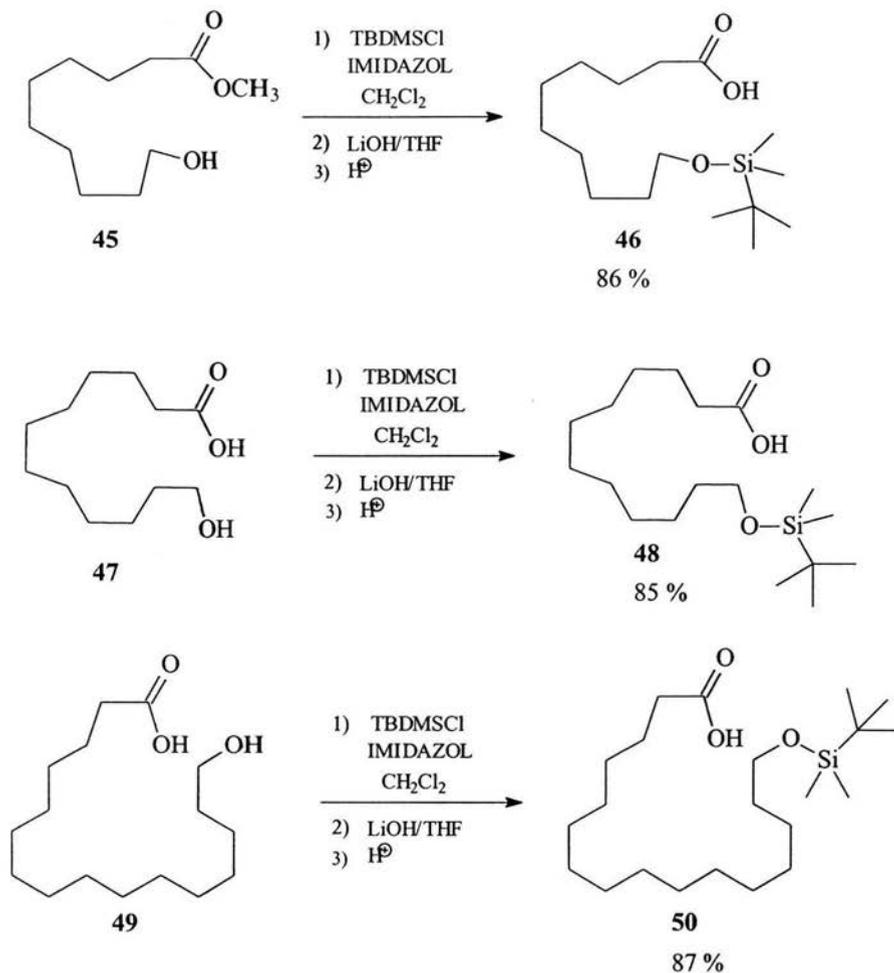
Con los resultados presentados se puede observar la clara diferencia de rendimientos de las reacciones que existen al utilizar compuestos sililados (Tabla 2) en comparación con los obtenidos utilizando el ω -hidroxiácido (Tabla 1), en las mismas condiciones de reacción y con la misma relación molar. La cantidad de equivalentes que se necesitan para obtener estos rendimientos se debe posiblemente a que los ácidos de Lewis se coordinan fuertemente a los átomos con pares libres como el nitrógeno y oxígeno, presentes en los reactivos utilizados, por lo cual sería difícil pensar utilizar estos ácidos de Lewis en concentraciones catalíticas. Para el caso del AlCl_3 también se llevó a cabo la reacción en cloroformo no anhidro, en estos casos no se observó la presencia de la lactona correspondiente.

Una vez que se tuvieron condiciones de reacción adecuadas, así como una estrategia de síntesis general, se trabajó con otros ácidos con la intención de observar el efecto que tiene la cadena con respecto a los rendimientos. Para esto se llevó a cabo la síntesis de los ácidos 10-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-decanoico (**46**), 12-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-dodecanoico (**48**), 16-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-hexadecanoico (**50**), con un rendimiento del 86 %, 85 % y 87 % respectivamente (Esquema 19).

Estos ácidos se sometieron a las mismas condiciones de ciclización que en el caso anterior, es decir, se hacen reaccionar cada uno de los ácidos (**46**), (**48**) y (**50**) con EDC, HOBT y TiCl_4 o SnCl_4 en cloroformo anhidro para obtener las lactonas correspondientes (Tabla 3).

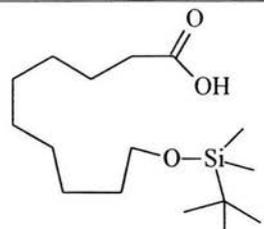
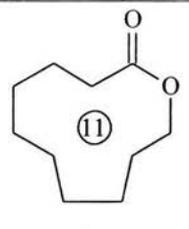
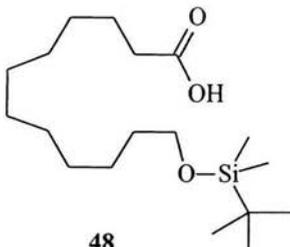
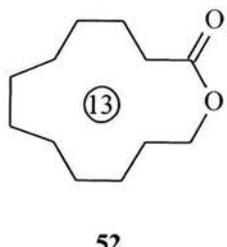
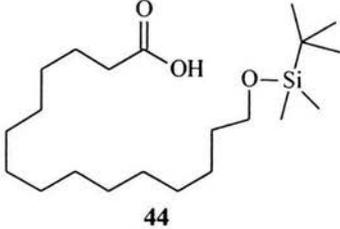
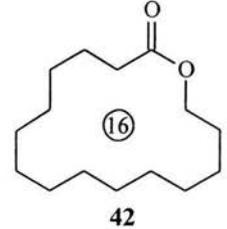
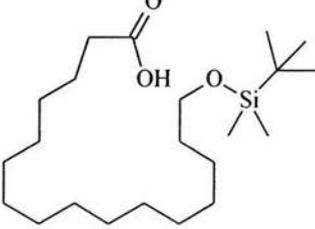
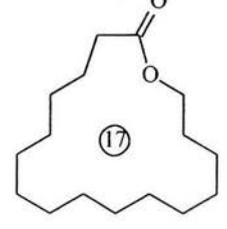
Estas reacciones se trabajaron en baja dilución. Solo se trabajó con TiCl_4 y SnCl_4 debido a que solo con estos ácidos se observa la formación de la lactona de 16 átomos.

Se puede observar que los rendimientos obtenidos para la lactona de 16 átomos son los más altos. Los rendimientos de formación de las otras lactonas disminuyen considerablemente y principalmente para las lactonas de 11 y 13 átomos, para las cuales se obtienen en general rendimientos menores al 10 % en el caso del monómero.



Esquema 19. Preparación de los ácidos 46, 48 y 50.

**Tabla 3. Macrolactonización de los ácidos 46, 48 y 50
utilizando TiCl₄ y SnCl₄**

Ácido	Lactona	Rendimiento monómero	
		TiCl ₄	SnCl ₄
 46	 51	6 % ^a 8.6 % ^b	2 % ^a 13 % ^b
 48	 52	5.5 % ^c	1.5 % ^c
 44	 42	89 % ^c	73 % ^c
 50	 53	62 % ^c	38 % ^c

Los rendimientos se determinaron por a) cromatografía en columna; b) CG-masas; c) CG utilizando estándar interno.

Los resultados obtenidos, demuestran que es posible obtener lactonas en buenos rendimientos sin utilizar alta dilución, como es el caso de la lactona de 16 átomos, pero lamentablemente estas condiciones no favorecen la formación de lactonas de diferente tamaño y principalmente las más pequeñas como es el caso de las lactonas de 11 y 13 átomos, para las cuales se obtienen bajos rendimientos, aunque cabe destacar que a pesar de que estos rendimientos son bajos si se observa la formación de los monómeros de estas lactonas, lo cual no se logró en algunos de los métodos reportados en la literatura.

Para el caso de la decalactona se observó la formación del dímero correspondiente en menos del 2 % de rendimiento utilizando ambos ácidos de Lewis; este dato es interesante, ya que al observar un rendimiento tan bajo del monómero, en comparación con la ω -pentadecalactona, se pensaría que predomina la formación de dímero en la reacción al igual en lo descrito en la literatura, pues recordemos que en general lo que se observa es que a menor tamaño del anillo se obtiene menor rendimiento y la cantidad de dímero aumenta, además se sabe que no es favorecida la formación de anillos de once átomos por impedimentos estéricos entre los átomos de hidrógeno y por la conformación del anillo. Debido a esto, es posible pensar que las condiciones de reacción aquí propuestas favorecen la formación de los monómeros de las lactonas y posiblemente proceda mediante el mecanismo de reacción planteado.

Los rendimientos observados con respecto a los diferentes ácidos de Lewis utilizados se deben posiblemente a la dureza de dichos ácidos, es decir, si tomamos por ejemplo los resultados obtenidos de las reacciones de cada uno de estos ácidos para obtener la ω -pentadecalactona observamos que los rendimientos más altos se obtienen con TiCl_4 , con SnCl_4 disminuyen y con AlCl_3 solo se observa la formación de la lactona en 4 % de

rendimiento; esto posiblemente se debe a que al ser ácidos duros quedarían fuertemente coordinados a los átomos de oxígeno y nitrógeno, que actuarían como bases duras por la disponibilidad de sus pares de electrones libres, lo que dificultaría el ataque de un alcoholato al grupo carboxilo para dar lugar posteriormente a la lactona. Debido a esto, se observan los resultados mencionados, pues AlCl_3 es un ácido más duro que SnCl_4 y que TiCl_4 ya que el aluminio es más pequeño y con una carga positiva similar. También debido a esto es que se necesita emplear tantos equivalentes pues el ácido de Lewis se coordina no solamente a los átomos de oxígeno del ω -hidroxiácido, sino también a los átomos de oxígeno y nitrógeno que se encuentran en la EDC y HOBT.

Debido a buenos rendimientos en la formación de la lactona de 16 átomos, se demuestra que la presencia del HOBT inhibe la formación de las acilureas ya mencionadas, pues dicha reacción disminuiría rendimientos, permitiendo en cambio la formación de los intermediarios reactivos **I** y **II**. Además, también se comprueba que con el empleo de la EDC en lugar de la DCC se puede trabajar más fácilmente el producto obtenido, pues el exceso de EDC, así como también la carbodiimida formada, se pueden extraer en fase acuosa, lo cual no se podía lograr con la DCC, según lo reportado en la literatura.¹⁹⁻²¹

También se comprueba, que se pueden generar alcoholatos a partir de éteres de alquil sililo utilizando un ácido de Lewis para favorecer el ataque de dicho alcoholato al grupo carboxilo, lo cual es más difícil a través del alcohol correspondiente, debido a que para dar lugar a la formación de dicho alcoholato se tendría que realizar la desprotonación del grupo -OH en el medio de reacción orgánico, lo cual no es fácil debido a que no se tiene ninguna base en la mezcla de reacción que pueda realizar este proceso.

Una vez obtenidos estos resultados, se prosiguió a la aplicación del método ya descrito a la síntesis de moléculas más complejas, como es el caso de la Sansalvamida A 54 (Figura 1), el cual es un ciclodepsipéptido que nos ayudará a evaluar el método con respecto a la síntesis de moléculas más complejas, en comparación con las lactonas sintetizadas, debido a la presencia de diferentes grupos funcionales.

SÍNTESIS PARCIAL DE SANSALVAMIDA A

La Sansalvamida (**54**) es un ciclodepsipéptido, que ha sido aislado de extractos orgánicos del micelio de un hongo del género *Fusarium sp.*, encontrado en una pequeña isla de San Salvador, en Bahamas. Estructuralmente, la sansalvamida está compuesta de cuatro aminoácidos hidrofóbicos (Fenilalanina, dos Leucinas y Valina) y un ácido hidrofóbico (ácido (S)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; *O*-Leucina), además tiene cinco centros estereogénicos, todos con estereoquímica *S*.³¹ Se ha descrito la síntesis total de este pentadepsipéptido en fase sólida en la literatura química.³² En el presente trabajo se describe la síntesis de este compuesto, pero en este caso partiendo del ácido hidrofóbico correspondiente, implementando el nuevo método de macrolactonización ya planteado.

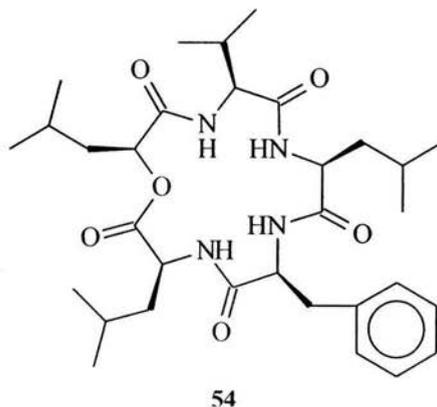
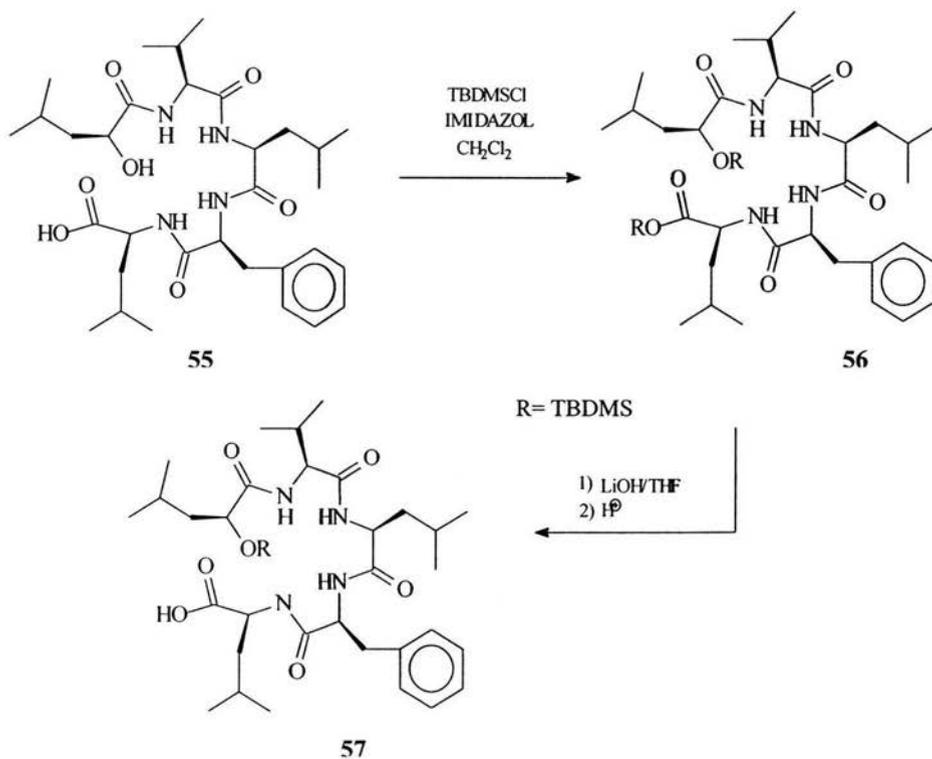


Figura 1

Con el propósito de aplicar la estrategia planteada, se hace reaccionar el ω -hidroxiácido (**55**) con cloruro de terbutildimetilsilano en cloruro de metileno, para obtener el éter y éster de terbutildimetilsilano (**56**), posteriormente este compuesto se trató con LiOH en THF para llevar a cabo la hidrólisis selectiva del éster de terbutildimetilsilano, para obtener el correspondiente ácido carboxílico (**57**) (Esquema 20).

Como último paso de síntesis, se llevó a cabo la macrolactonización por medio del método descrito anteriormente. El ácido (**57**) se hace reaccionar con EDC, HOBT y tetracloruro de estaño con la finalidad de obtener la Sansalvamida A (**54**) (Esquema 21).



Esquema 20

la síntesis de lactonas sencillas, será difícil obtenerlos para la síntesis de Sansalvamida A, con lo cual se concluye el estudio de macrolactonización utilizando ácidos de Lewis.

El presente trabajo forma parte de un proyecto que está dirigido a la síntesis de macrólidos y específicamente a la formación del enlace éster vía la activación de un ω -hidroxiácido con HOBT, de manera que a pesar de no haberse obtenido buenos resultados, es una aportación importante ya que se elimina la posibilidad de ocupar este método en síntesis orgánica debido a la poca reproducibilidad en los resultados utilizando diferentes materias primas. Además puede servir como antecedente para el mejoramiento de esta misma estrategia de síntesis o de otro tipo de reacciones.

CONCLUSIONES

- Bajo las condiciones que presenta la estrategia planteada, no se puede llevar a cabo el paso directo de un ω -hidroxiácido a una lactona con rendimientos altos, en contraste, bajo las mismas condiciones de reacción, los mismos ácidos sililados arrojan rendimientos aceptables en algunos casos.
- El ácido de Lewis influye directamente en los rendimientos de reacción, observándose que con el TiCl_4 se obtienen mejores rendimientos que con SnCl_4 y que el AlCl_3 no produce el producto deseado, con las condiciones de trabajo planteadas, debido posiblemente a la dureza de dichos ácidos.
- Las condiciones encontradas para la formación de la ω -pentadecalactona **42** con buenos rendimientos, son solo satisfactorias para esta molécula, pues si se aplica a otra lactona con diferente número de átomos los rendimientos cambian considerablemente.
- No se observa la formación de Sansalvamida A, cuando se aplica la estrategia desarrollada en la síntesis de dicho macrólido.

PARTE EXPERIMENTAL

a) Métodos generales

Para las columnas cromatográficas relámpago se utilizó sílica gel de malla 230-400 de marca Machkerey-Nagel.

La pureza de los productos y el avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina en cromatofolios Machkerey-Nagel, usando como revelador una solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N.

b) Cromatografía

Los cromatogramas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases Agilent serie 6890. Para el análisis de muestras se utilizó una columna HP-1 Crosslinked Methyl Silicon Gum. El gas transportador utilizado fue helio. El disolvente utilizado fue cloruro de metileno.

Los estándares utilizados son de marca Aldrich.

c) Espectroscopia

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se obtuvieron en espectrómetros Varian: Gemini a 200 MHz o en un UNITY-300 MHz. Los desplazamientos químicos de los espectros están dados en ppm con respecto al TMS. Las constantes de acoplamiento están dadas en Hz.

d) Materiales, reactivos y disolventes

Los reactivos empleados son de marca Aldrich.

Los disolventes utilizados en las reacciones y en la purificación de los productos se destilaron y secaron de acuerdo a lo descrito en la literatura química.²⁹

El material de vidrio empleado en el desarrollo del trabajo son de marca Kimax o Pyrex.

Obtención de la ω -pentadecalactona 42 con TiCl_4 a partir del correspondiente ω -hidroxiácido. En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (88 mg, 0.46 mmol), HOBT (70 mg, 0.46 mmol) y el ácido 15-hidroxipentadecanoico (**41**) (100 mg, 0.39 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó TiCl_4 de manera que se encontrara en exceso de 10 y 20 equivalentes, con respecto al ω -hidroxiácido. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La reacción se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -hexadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 8.875 mg (9.5 %) de la macrolactona (**42**), cuando se utilizaron 10 equivalentes de ácido de Lewis.

Obtención de la ω -pentadecalactona 42 con SnCl_4 a partir del correspondiente ω -hidroxiácido. En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (88 mg, 0.46 mmol), HOBT (70 mg, 0.46 mmol) y el ácido 15-hidroxipentadecanoico (**41**) (100 mg, 0.39 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó SnCl_4 de manera que se encontrara en exceso de 10 y 20 equivalentes, con respecto al ω -hidroxiácido. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una

solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto de reacción se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -hexadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 17.92 mg (19.23 %) de la macrolactona (42), cuando se utilizaron 20 equivalentes de ácido de Lewis.

Obtención de la ω -pentadecalactona 42 con $AlCl_3$ a partir del correspondiente ω -hidroxiácido. En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (88 mg, 0.46 mmol), HOBT (70 mg, 0.46 mmol) y el ácido 15-hidroxipentadecanoico (41) (100 mg, 0.39 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó $AlCl_3$ de manera que se encontrara en exceso de 10 y 20 equivalentes, con respecto al ω -hidroxiácido. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -hexadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 3.95 mg (4 %) de la macrolactona (42) cuando se utilizaron 10 equivalentes de ácido de Lewis.

Obtención de la ω -pentadecalactona 42 con $TiCl_4$ a partir de un compuesto sililado. El ácido 15-hidroxipentadecanoico (41) (100 mg, 0.38 mmol), imidazol (142 mg, 2.08 mmol)

y TBDMSCl (250 mg, 1.66 mmol) fueron disueltos en 50 mL de diclorometano. La mezcla se agitó a reflujo durante 12 hrs bajo atmósfera de argón. El disolvente fue evaporado, el residuo se disolvió en THF, a esta solución se agregó una solución acuosa de LiOH 2.5 N (3 mL, 7.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 hrs. La solución de THF fue evaporada al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 mL). Se aciduló la solución a pH 3 utilizando ácido cítrico, posteriormente se extrajo con AcOEt (2X20 mL). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10 % (1X20 mL), una solución de bicarbonato de sodio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20 mL), secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 122 mg (85 %) del ácido 15-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-pentadecanoico (**44**). ^1H RMN (CDCl_3): δ 5.44 (1H, s), 3.6 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.34 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 1.55 (4H, m), 1.26 (15H, s), 0.90 (14H, m), 0.1 (3H, s), 0.05 (3H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 179.2, 63.4, 34, 32.9, 29.6, 29.4, 29.2, 29.1, 26, 25.8, 25.6, 24.7, 18.4, 18, -3.6, -5.2. Espectros 1 y 2.

En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (61mg, 0.32 mmol), HOBT (41 mg, 0.32 mmol) y el ácido 15-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-pentadecanoico (**44**) (100 mg, 0.27 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó TiCl_4 de manera que se encontrara en exceso de 5, 10 y 20 equivalentes, con respecto al ácido sililado. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cuantificó por cromatografía de gases

utilizando como estándar interno ω -hexadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 57.4 mg (89 %) de la macrolactona (**42**), cuando se utilizaron 20 equivalentes de ácido de Lewis.

Obtención de la ω -pentadecalactona **42 con SnCl_4 a partir de un compuesto sililado.**

En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (61mg, 0.32 mmol), HOBT (41 mg, 0.32 mmol) y el ácido 15-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-pentadecanoico (**44**) (100 mg, 0.27 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó SnCl_4 de manera que se encontrara en exceso de 5, 10 y 20 equivalentes, con respecto al ácido sililado. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto de reacción se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -hexadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 47 mg (73 %) de la macrolactona (**42**), cuando se utilizaron 20 equivalentes de ácido de Lewis.

Obtención de la ω -pentadecalactona **42 con AlCl_3 a partir de un compuesto sililado.**

En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (61mg, 0.32 mmol), HOBT (41 mg, 0.32 mmol) y el ácido 15-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-pentadecanoico (**44**) (100 mg, 0.27 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de

argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó AlCl_3 de manera que se encontrara en exceso de 5, 10 y 20 equivalentes, con respecto al ácido sililado. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -hexadecalactona. No se observó la presencia de la macrolactona (42) en ninguno de los casos. La reacción en cloroformo no anhidro se llevó a cabo de la misma manera y tampoco se observó la presencia de la macrolactona (42) en ninguno de los casos. Se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -hexadecalactona.

Obtención de la ω -decalactona 51 con TiCl_4 a partir de un compuesto sililado. El 10-hidroxydecanoato de metilo (45) (100 mg, 0.54 mmol), imidazol (84 mg, 1.23 mmol) y TBDMSCl (150 mg, 1 mmol) fueron disueltos en 50 mL de diclorometano. La mezcla se sometió a condiciones de reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón. El disolvente fue evaporado, el residuo se disolvió en 10 ml de THF, a esta solución se agregó una solución acuosa de LiOH 2.5 N (3.5 mL, 8.75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 hrs. La solución de THF fue evaporada al vacío. El producto de reacción se disolvió en agua (20 mL). Se aciduló la solución a pH 3 utilizando ácido cítrico, posteriormente se extrajo con AcOEt (2X20 mL). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10 % (1X20 mL), una solución de bicarbonato de sodio al 10 % (1X20 mL)

y salmuera (1X20 mL), secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 128 mg (86 %) del ácido 10-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-decanoico (**46**). ¹H RMN (CDCl₃): δ 5.14 (1H, s), 3.31 (2H, t, *J*= 6.4 Hz), 2.18 (2H, t, *J*= 7.4 Hz), 1.60 (4H, m), 1.3 (13H, m), 0.9 (6H, m), 0.1, 0.05 (3H, m); ¹³C RMN (CDCl₃): δ 179.4, 62.9, 34, 32.5, 29.3, 29.1, 29, 25.6, 24.7, -3.6, -5.2. Espectros 3 y 4.

En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (77 mg, 0.40 mmol), HOBT (61 mg, 0.40 mmol) y el ácido 10-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-decanoico (**46**) (100 mg, 0.33 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó TiCl₄ (0.728 mL, 6.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se seco sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cuantificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1,5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-THF (97:3), colectando fracciones de 5 mL. De esta forma, se obtienen 3.4 mg (6 %) de la macrolactona (**51**). También se realizó la cuantificación utilizando un sistema CG-masas con el cual se determinó un rendimiento de 8.6 % (4.9 mg) de la macrolactona (**51**) y 1.3 mg (1.14 %) del dímero correspondiente.

Obtención de la ω-decalactona 51 con SnCl₄ a partir de un compuesto sililado. En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (77 mg, 0.40 mmol), HOBT (61 mg, 0.40 mmol) y

el ácido 10-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-decanoico (**46**) (100 mg, 0.33 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó SnCl₄ (0.77 mL, 6.6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 hrs bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cuantificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1,5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-THF (97:3), colectando fracciones de 5 mL. De esta forma, se obtienen 1.1 mg (2 %) de la macrolactona (**51**). También se realizó la cuantificación utilizando un sistema CG-masas con el cual se determinó un rendimiento de 13 % (7.4 mg) de la macrolactona (**51**) y 1.9 mg (1.7 %) del dímero correspondiente.

Obtención de la ω -dodecalactona **52 con TiCl₄ a partir de un compuesto sililado.** El ácido 12-hidroxidodecanoico (**47**) (100 mg, 0.46 mol), imidazol (157 mg, 2.3 mmol) y TBDMSCl (278 mg, 1.84 mmol) fueron disueltos en 50 mL de diclorometano. La mezcla se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón. El disolvente fue evaporado, el residuo se disolvió en THF, a esta solución se agregó una solución acuosa de LiOH 2.5 N (3.3 mL, 8.25 mmol) y se agito a temperatura ambiente por 12 hrs. La solución de THF fue evaporada al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 mL). Se aciduló la solución a pH 3 utilizando ácido cítrico, posteriormente se extrajo con AcOEt (2X20 mL). Los extractos

orgánicos se reunieron y se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10 % (1X20 mL), una solución de bicarbonato de sodio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20 mL), secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 130 mg (85 %) del ácido 12-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-dodecanoico (**48**). ^1H RMN (CDCl_3): δ 6.28 (1H,s), 3.59 (2H, t, $J= 6.6$ Hz), 2.34 (2H, t, $J= 7.4$ Hz), 1.55 (4H, m), 1.27 (11H, m), 0.9 (12H, m), 0.09 (6H, s,s); ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 179.4, 63.4, 33.9, 32.9, 29.6, 29.4, 26, 25.8, 24.7, 18.4, -5.2. Espectros 5 y 6.

En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (75 mg, 0.39 mmol), HOBT (60 mg, 0.39 mmol) y el ácido 12-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-dodecanoico (**48**) (100 mg, 0.3 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó TiCl_4 (0.66 mL, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -pentadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 3.3 mg (5.5 %) de la macrolactona (**52**).

Obtención de la ω -dodecalactona 52 con SnCl_4 a partir de un compuesto sililado. En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (75 mg, 0.39 mmol), HOBT (60 mg, 0.39 mmol) y el ácido 12-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-dodecanoico (**48**) (100 mg, 0.3 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de

argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó SnCl₄ (0.7 mL, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω-pentadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 0.9 mg (1.5 %) de la macrolactona (52).

Obtención de la ω-hexadecalactona 53 con TiCl₄ a partir de un compuesto sililado. El ácido 16-hidroxihexadecanoico (49) (100 mg, 0.37 mol), imidazol (124 mg, 1.8 mmol) y TBDMSCl (221 mg, 1.46 mmol) fueron disueltos en 50 mL de diclorometano. La mezcla se agitó a reflujo durante 12 hrs bajo atmósfera de argón. El disolvente fue evaporado, el residuo se disolvió en 10 ml de THF, a esta solución se agregó una solución acuosa de LiOH 2.5 N (2.6 mg, 6.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 hrs. La solución de THF fue evaporada al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 mL). Se aciduló la solución a pH 3 utilizando ácido cítrico, posteriormente se extrajo con AcOEt (2X20 mL). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10 % (1X20 mL), una solución de bicarbonato de sodio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20 mL), secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 123 mg (87 %) del ácido 16-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-hexadecanoico (50). ¹H RMN (CDCl₃): δ 3.6 (2H, t, *J*= 6.4 Hz), 2.35 (2H, t, *J*= 7.4 Hz), 1.56 (4H, m), 1.26 (22H, m), 0.9

(9H, m), 0.1 (1H,s), 0.05 (4H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 179.5, 63.4, 34, 32.9, 29.6, 29.4, 29.2, 26, 25.8, 24.7, 18.4, -5.2. Espectros 7 y 8.

En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (64.5 mg, 0.33 mmol), HOBT (51 mg, 0.33 mmol) y el ácido 16-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-hexadecanoico (**50**) (100 mg, 0.26 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó TiCl_4 (0.57 mL, 5.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -pentadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 40.8 mg (62 %) de la macrolactona (**53**).

Obtención de la ω -hexadecalactona 53 con SnCl_4 a partir de un compuesto sililado. En un matraz bola de 50 ml se mezclaron EDC (64.5 mg, 0.33 mmol), HOBT (51 mg, 0.33 mmol) y el ácido 16-(*ter*-butil-dimetil-silanoxi)-hexadecanoico (**50**) (100 mg, 0.26 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó SnCl_4 (0.6 mL, 5.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de

sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto de reacción se cuantificó por cromatografía de gases utilizando como estándar interno ω -pentadecalactona. De esta forma se determinó que se obtienen 25 mg (38 %) de la macrolactona (53).

Sansalvamida A 54 con SnCl₄. En un matraz bola de 50 ml se mezcló el hidroxiaácido (55) (70 mg, 0.116 mmol), imidazol (40 mg, 0.58 mmol) y TBDMSCl (70 mg, 0.45 mmol) en 30 mL de diclorometano, la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, durante 12 hrs. El disolvente fue evaporado, el residuo se disolvió en 10 ml de THF, a esta solución se agregó una solución acuosa de LiOH 2.5 N (1.75 mg, 4.43 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 4 hrs. La solución de THF fue evaporada al vacío. El producto se disolvió en agua (30 mL) y se extrajo con AcOEt (2X30 mL). Se aciduló la fase acuosa a pH 3 utilizando ácido cítrico, posteriormente se extrajo con AcOEt (2X30 mL). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera (1X20 mL), secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 160 mg (91 %) de (57).

En un matraz bola de 50 ml se mezcló el producto de la reacción anterior (57) (160 mg, 0.22 mmol), EDC (50 mg, 0.26 mmol), HOBT (40 mg, 0.26 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 10 mL de disolvente. Posteriormente se agregó SnCl₄ (0.3 mL, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de argón, después de ese tiempo, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna, para

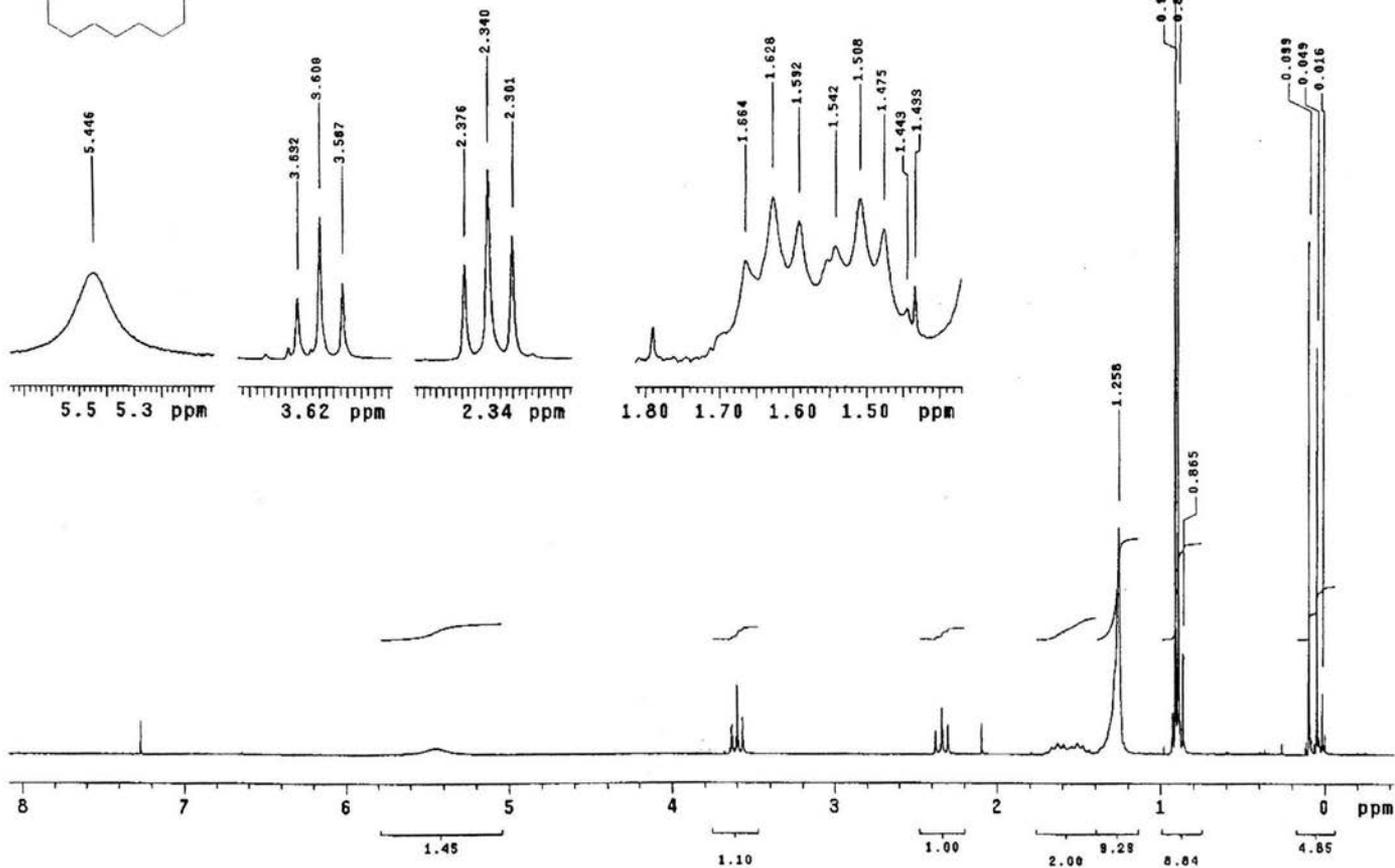
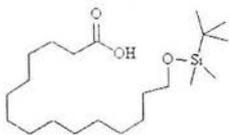
lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones, se lograron separar 15 mg de producto contenidos en dos muestras, para ambas se realizó un estudio con espectrometría de masas, comparando con otro de una muestra pura de Sansalvamida A, los espectros obtenidos son diferentes, por lo que se determinó que no se había formado el producto debido a que se esperaba un patrón de fragmentación de dichas muestras muy parecido al de referencia.

Sansalvamida A 54 con TiCl_4 . En un matraz bola de 100 ml se mezcló el ácido 57 (50 mg, 0.083 mmol), EDC (19 mg, 0.10 mmol), HOBT (15 mg, 0.10 mmol) en 30 mL de cloroformo libre de etanol,³³ la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón, hasta destilar 20 mL de disolvente. Posteriormente se inyectó durante 12 horas la mezcla antes descrita a una solución de TiCl_4 (0.48 mL, 4.4 mmol) en 20 ml de cloroformo libre de etanol. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo con agitación y atmósfera de argón. Después de dicha adición, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % (1X20 mL), solución de carbonato de potasio al 10 % (1X20 mL) y salmuera (1X20mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones, se lograron separar 11 mg de producto contenidos en cuatro muestras, para ambas se realizó un estudio por espectrometría de masas, comparando con otro de una muestra pura de Sansalvamida A, los espectros obtenidos son diferentes, por lo que se determinó que no se había formado el producto

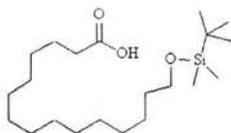
debido a que se esperaría un patrón de fragmentación de dichas muestras muy parecido al de referencia.

ESPECTROSCOPIA

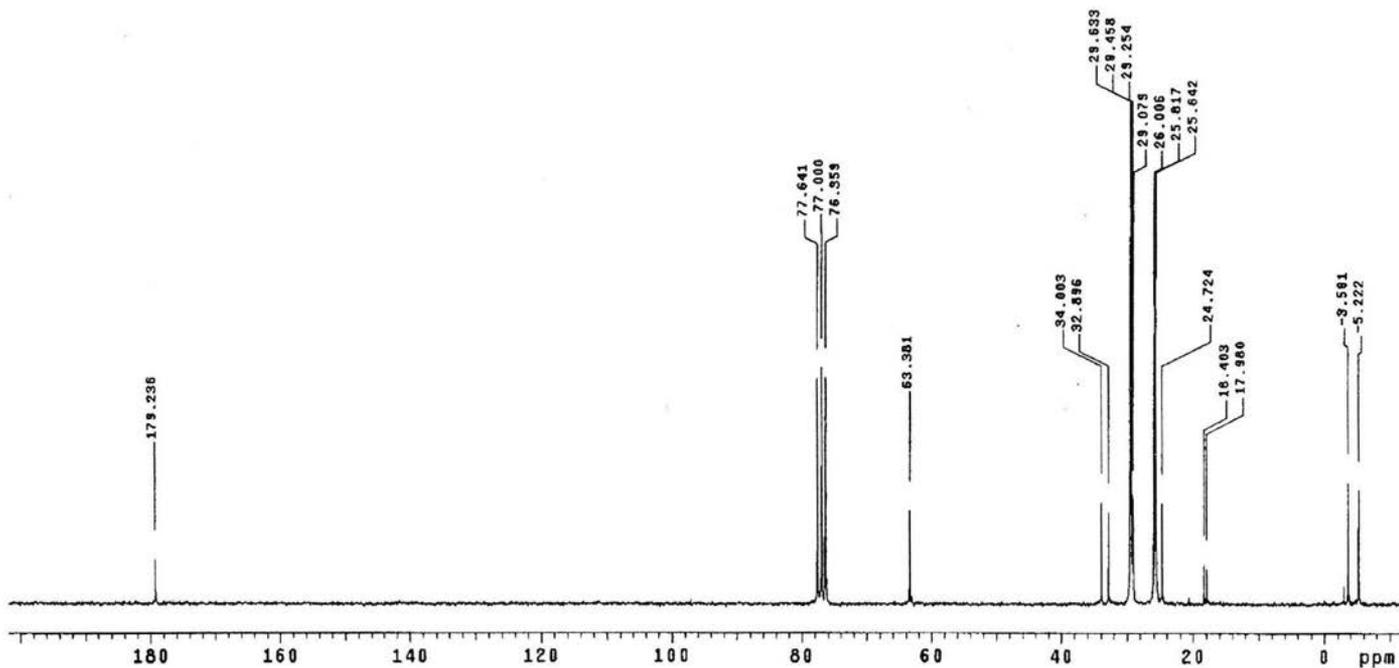
Espectro # 1



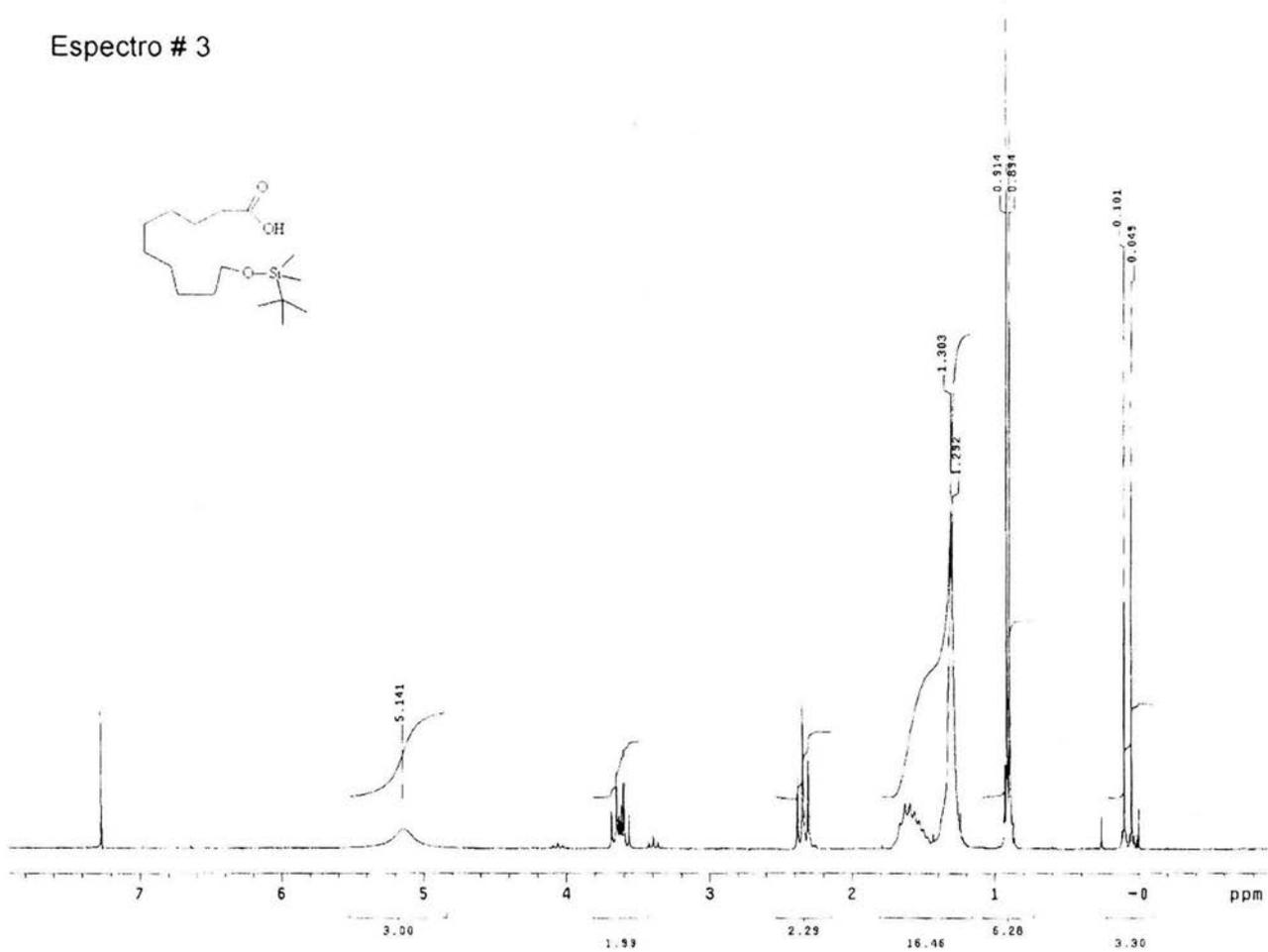
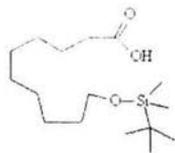
Espectro # 2



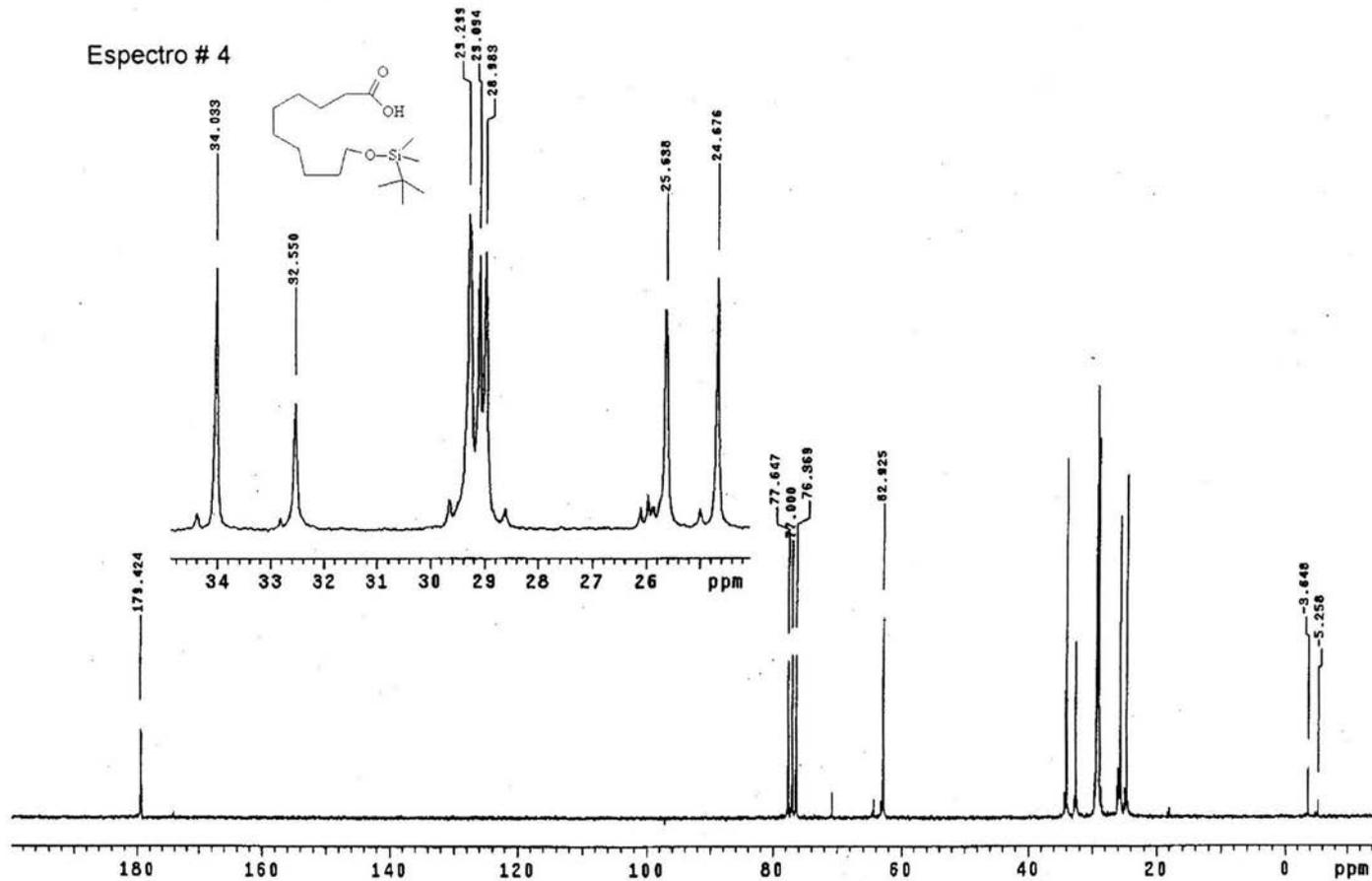
95



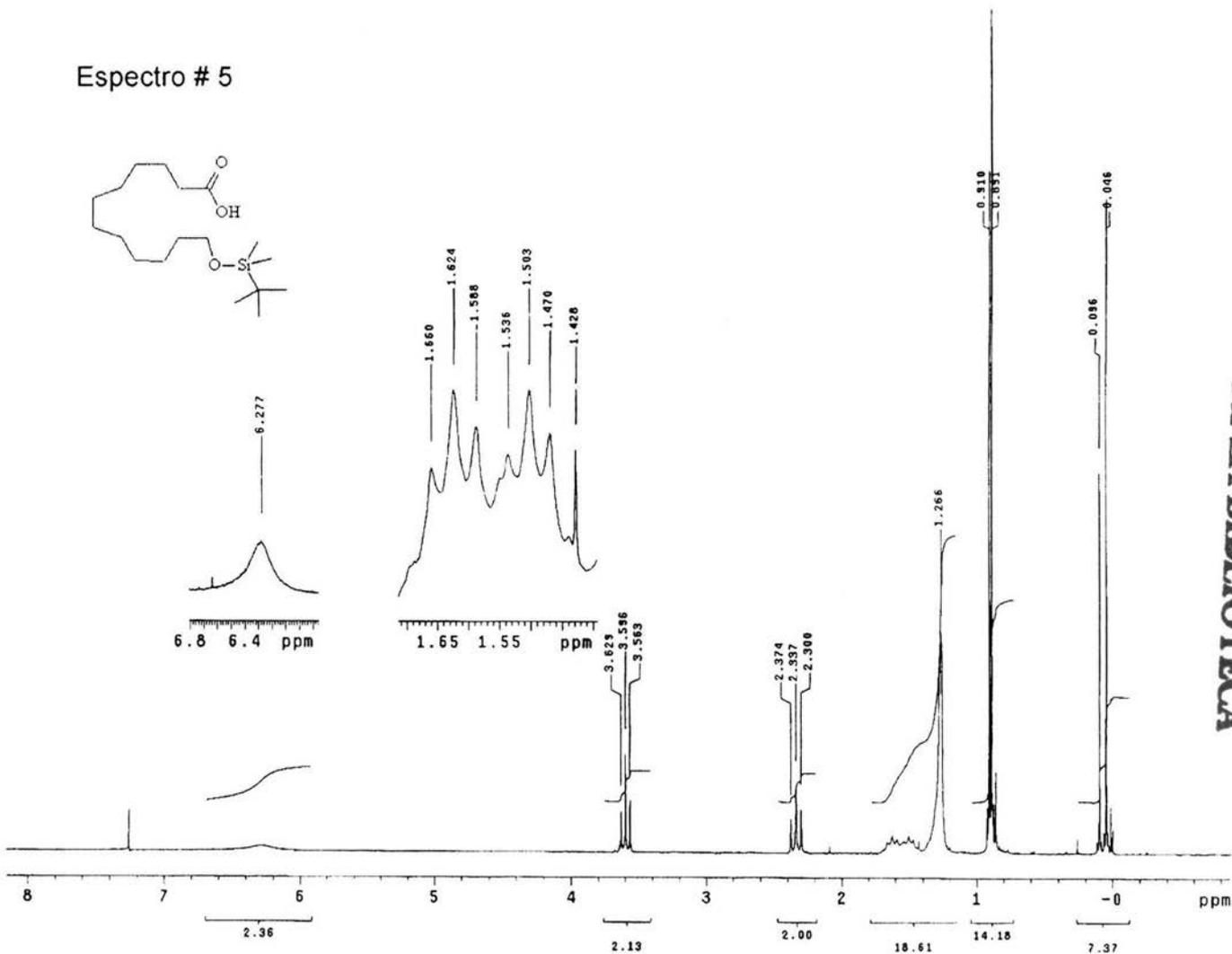
Espectro # 3



Espectro # 4

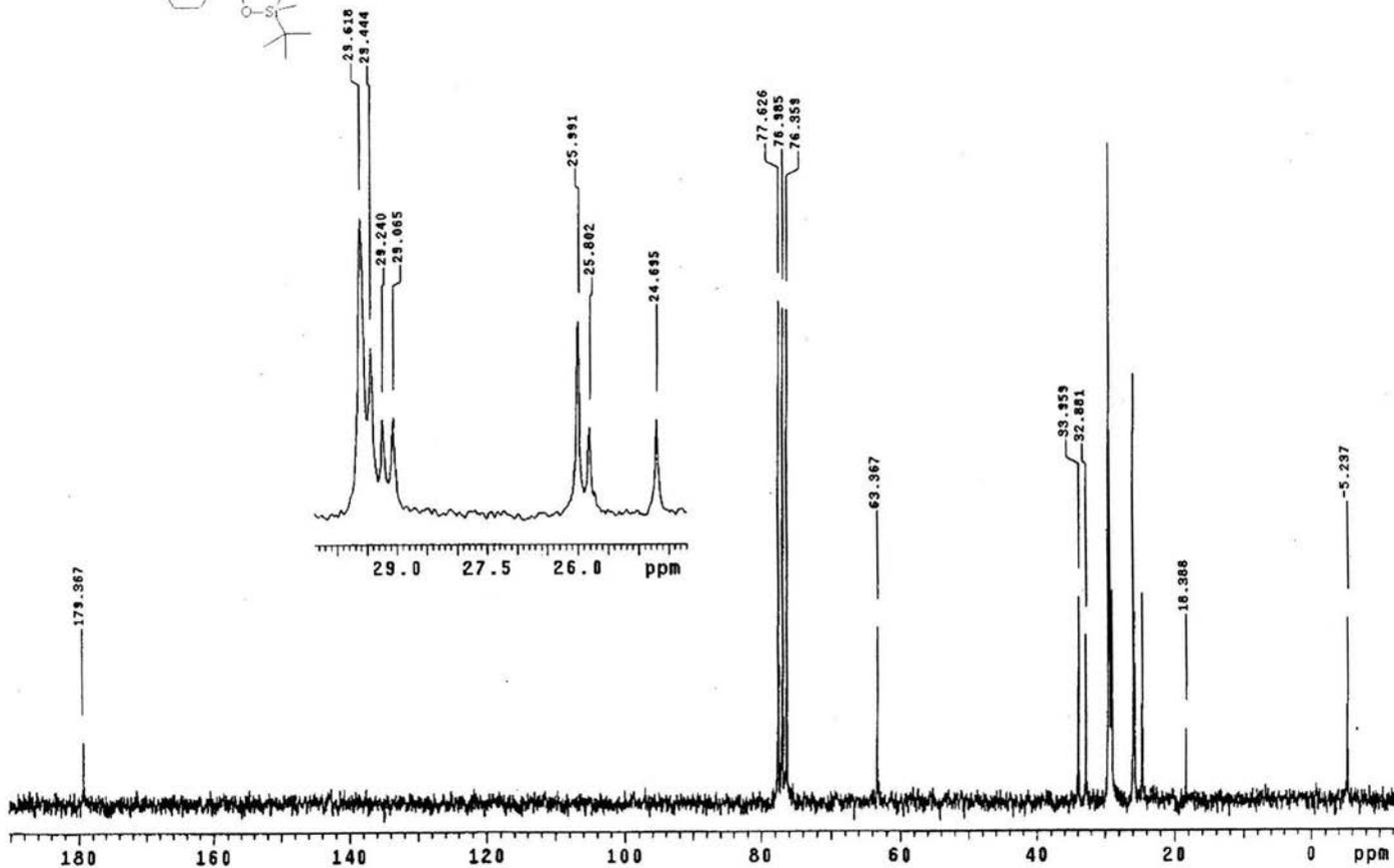
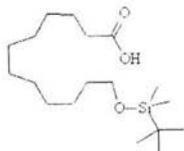


Espectro # 5

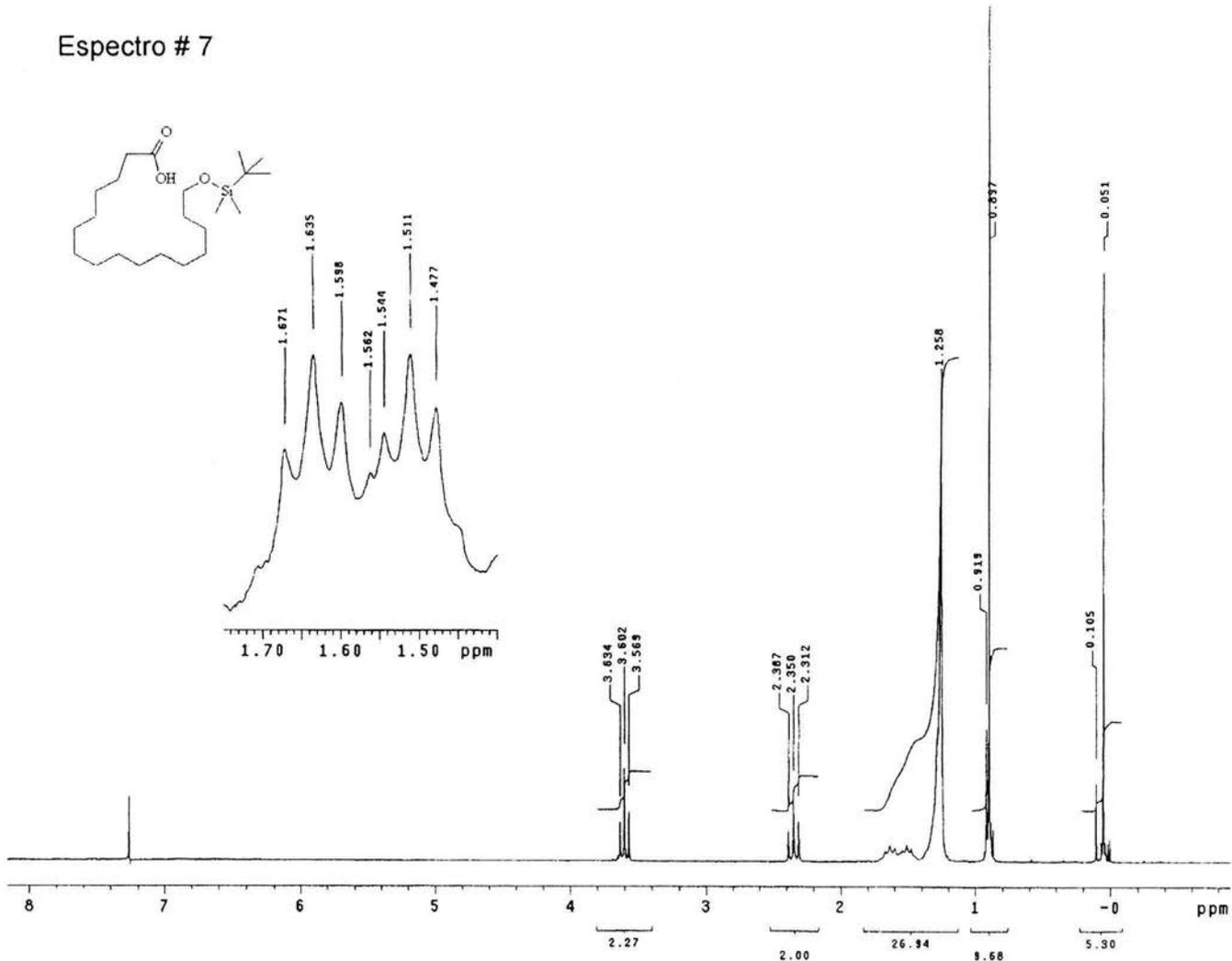
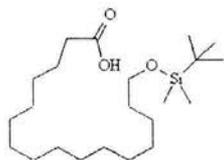


ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

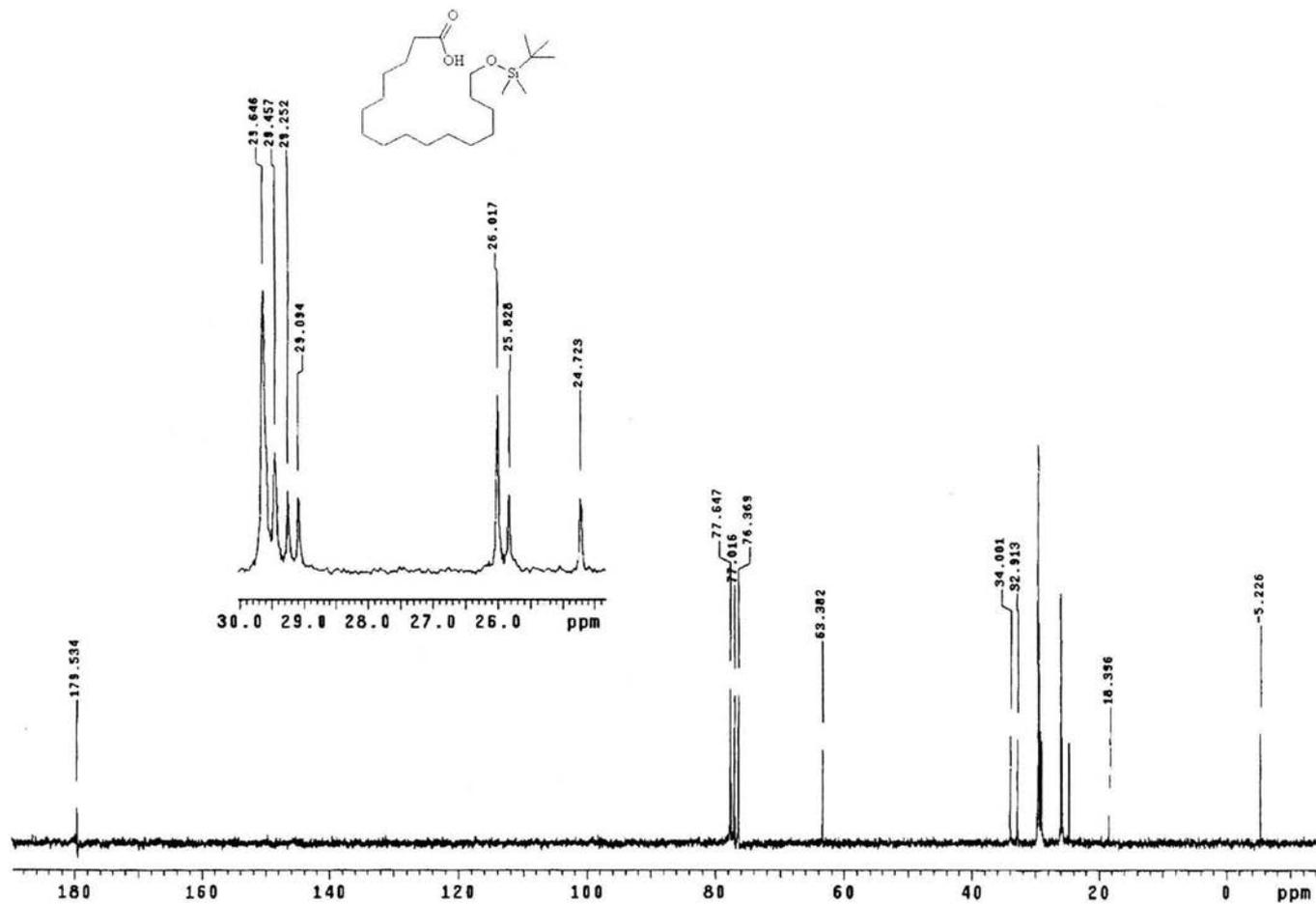
Espectro # 6



Espectro # 7



Espectro # 8



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Inanaga J.; Hirata K.; Saeki T.; Katsuki T.; Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 1989-1993.
- 2.- White J.D.; Blakemore P.R.; Browder C.C.; Hong J.; Lincoln C.M.; Nagornyy P.A.; Robarge L.A.; Wardrop D.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8593-8595.
- 3.- Ghosh A.K.; Wang Y. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3399-3401.
- 4.- Nakamura R.; Tanino K.; Miyashita M. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3583-3586.
- 5.- Ishihara K.; Kubota M.; Kurihara H.; Yamamoto H. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4560-4567.
- 6.- a) Mukaiyama T.; Izumi J.; Shina, I. *Chem Lett.* **1993**, 907-910. b) Mukaiyama T.; Shina, I. *Chem Lett.* **1992**, 2319-2320; Mukaiyama T.; Izumi J.; Shina, I. *Chem Lett.* **1995**, 141-142. c) Mukaiyama T.; Izumi J.; Shina, I. *Chem Lett.* **1997**, 187-188.
- 7.- Shiina I. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1587-1599.
- 8.- Shiina I.; Oshiumi H.; Hashizume M.; Yamai Y.; Ibuka R. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 543-547.
- 9.- Trost, B. E.; Chisholm J. D. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3743-3745.
- 10.- Boden E.P.; Keck G.E. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2394-2395.
- 11.- Keck G.E.; Sanchez C.; Wager C.A. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8673-8676.
- 12.- Sieber S.; Tao J.; Walsh C.T.; Marahiel M.A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 493-498.
- 13.- Kurnar P.; Koppisch A.T.; Cane D.E.; Khosla C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 14307-14312.

- 14.-Olano C.; Wilkinson B.; Moss S.J; Braña A.F.; Méndez C.; Leadlay P.F.; Salas J.A., *Chem. Commun.*, **2003**, 2780–2782.
- 15.- Fürstner A.; Albert M.; Mlynarski J.; Matheu M.; DeClercq E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13132-13142.
- 16.- Vidya R.; Eggen M.J; Nair S.; Georg G.I; Himer R.H. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9687-9693.
- 17.- Fournier L; Kocienski P; Pons J-M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1659-1663.
- 18.- Ookoshi T.; Onaka M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 293-296.
- 19.- De Tar D.F; Silverstein R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1013-1019.
- 20.- De Tar D.F; Silverstein R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1020-1023.
- 21.- Balcom J.B.; Patersen O.N. *J. Org. Chem.*, **1989**, *55*, 1922-1927.
- 22.- Li P.; Xu J. C. *J. Peptide Res.*, **2000**, *55*, 110-119.
- 23.- Carpino A.L; Imazumi H.; El-Faham A.; Ferrer F.J.; Zhang C.; Lee Y.; Forman B.M.; Henklein P.; Hanay C.; Müge C.; Wenschuh H.; Klose J.; Bayermann M. ; Bienert M. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 441-445.
- 24.- Katritzky R.A.; Malhotra N.; Fan W.Q.; Anders E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 1545-1547.
- 25.- Li P.; Xu J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2001**, 113-120.
- 26.- Carpino A.L.; Ferrer J.F. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2793-2795.
- 27.- Mukaiyama T.; Banno K.; Narasaka K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7503-7509.
- 28.- Mukaiyama T.; Shiina I.; Miyashita M. *Chem. Lett.*, **1992**, 625.
- 29.- Langer P.; Köhler V. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1597-1599.
- 30.- Muños-Muñiz O.; Quintanar-Audelo M.; Juaristi E. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1622-1625.

31.- Belofsky N.G.; Jensen R.P.; Fenical W. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2913-2916.

32.- Lee Y.; Silverman B.R. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3743-3746.

33.- Perrin D.D.; Armarego F.L.W. *Purification of Laboratory Chemicals.*, **1994**, Third Edition, Butterworth Heinemann.