

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS

FACULTAD DE QUIMICA

Nueva síntesis de derivados de Lovastatina

Informe de trabajo

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A :

Q. EDGAR IVÁN MACÍAS ALCÁNTARA

TUTOR:

DR. GUSTAVO GARCÍA DE LA MORA



2007



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.

Índice:

Índice.....	1
Introducción.....	2
Parte Teórica.....	6
Sección Experimental.....	8
Resultados.....	12
Anexo.....	13
Bibliografía.....	23

Nueva Síntesis de derivados de Lovastatina

Una nueva ruta de síntesis para la preparación de análogos de Simvastatina (ZOCOR[®]) y Lovastatina (MEVACOR[®]) que son importantes medicamentos terapéuticos para la disminución de colesterol en la sangre se describe en este informe. La obtención de 3 análogos de simvastatina con grupos ciclohexilcarboxil, ciclopentilcarboxil y benzoil, se realizó usando como materia prima el compuesto biosintético (**5a**), su posterior deshidratación o de desacetilación (**5b**) produce la lactona α,β insaturada. La esterificación común en el grupo alcohol de la molécula (**6**) se realiza con los distintos cloruros de ácido correspondientes para dar los ésteres esperados (**7a**, **7b** y **7c**). La epoxidación en forma estereoespecífica en la lactona produce los epóxidos (**8a**, **8b** y **8c**). En forma estereoespecífica la posterior apertura con amalgama de AL-Hg nos da los análogos con la estereoquímica deseada (**9a**, **9b** y **9c**).

Introducción:

Las dislipidemias son alteraciones que se manifiestan en concentraciones anormales de algunas grasas en la sangre. Las que presentan mayor importancia son el colesterol y los triglicéridos. La complicación más importante de las dislipidemias a largo plazo suele ser un ataque al corazón o aterosclerosis (grasa en las venas), que pueden originar un trombosis¹.

El empleo de estatinas para el control de las de las dislipidemias, ha constituido uno de los pilares del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares que tienen como sustrato una lesión aterosclerótica¹.

Las Estatinas son sustancias inhibitoras de la Hidroximetilglutaril-Coenzima A reductasa (HMG-CoA) estas sustancias bloquean esta enzima necesaria para que el cuerpo produzca colesterol y así disminuir la cantidad de colesterol en la sangre^{2,3}.

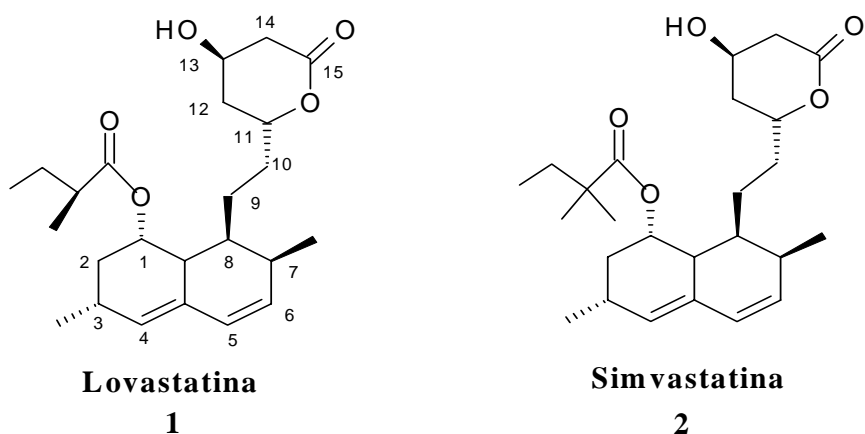


Figura 1

El primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa usado en pacientes con dislipidemia fue la lovastatina **1** (figura 1), compuesto aislado de cultivos de *aspergillus*. Mediante una pequeña modificación química se obtuvo la simvastatina **2** (figura 1)⁷.

Las estatinas también son llamadas Antihipercolesterolémicos. La hipercolesterolemia consiste en la presencia de colesterol en sangre por encima de

los niveles considerados normales. Este aumento, que se asocia a problemas coronarios, depende de la dieta, el sexo, el estilo de vida y la síntesis endógena^{3,4}.

Así mismo, la concentración de colesterol en sangre depende de factores hereditarios y dietéticos, junto a otros relacionados con la actividad física.

La concentración de colesterol total circulante también depende de su absorción intestinal, la síntesis endógena, la captación tisular, el estado del metabolismo lipoproteico y la excreción biliar. En resumen, el nivel de colesterol dependerá de los alimentos ingeridos y la capacidad de absorción de los receptores específicos^{1,4}.

Se pueden distinguir dos tipos de hipercolesterolemia:

Primaria: Es aquella derivada de problemas en los sistemas transportadores del colesterol y factores genéticos. En este tipo de hipercolesterolemia se enmarcan las dislipidemias.

Secundaria: El aumento de colesterol se asocia a ciertas enfermedades hepáticas (hepatitis, colostasis y cirrosis), endocrinas (diabetes mellitus, hipotiroidismo y anorexia nerviosa) y renales (síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica). Existen algunas sustancias que pueden aumentar los niveles de colesterol de baja densidad (LDL) favoreciendo el desarrollo de hipercolesterolemia, como los esteroides, anabolizantes, los progestágenos, los betabloqueantes y algunas sustancias hipertensivas^{1,4}.

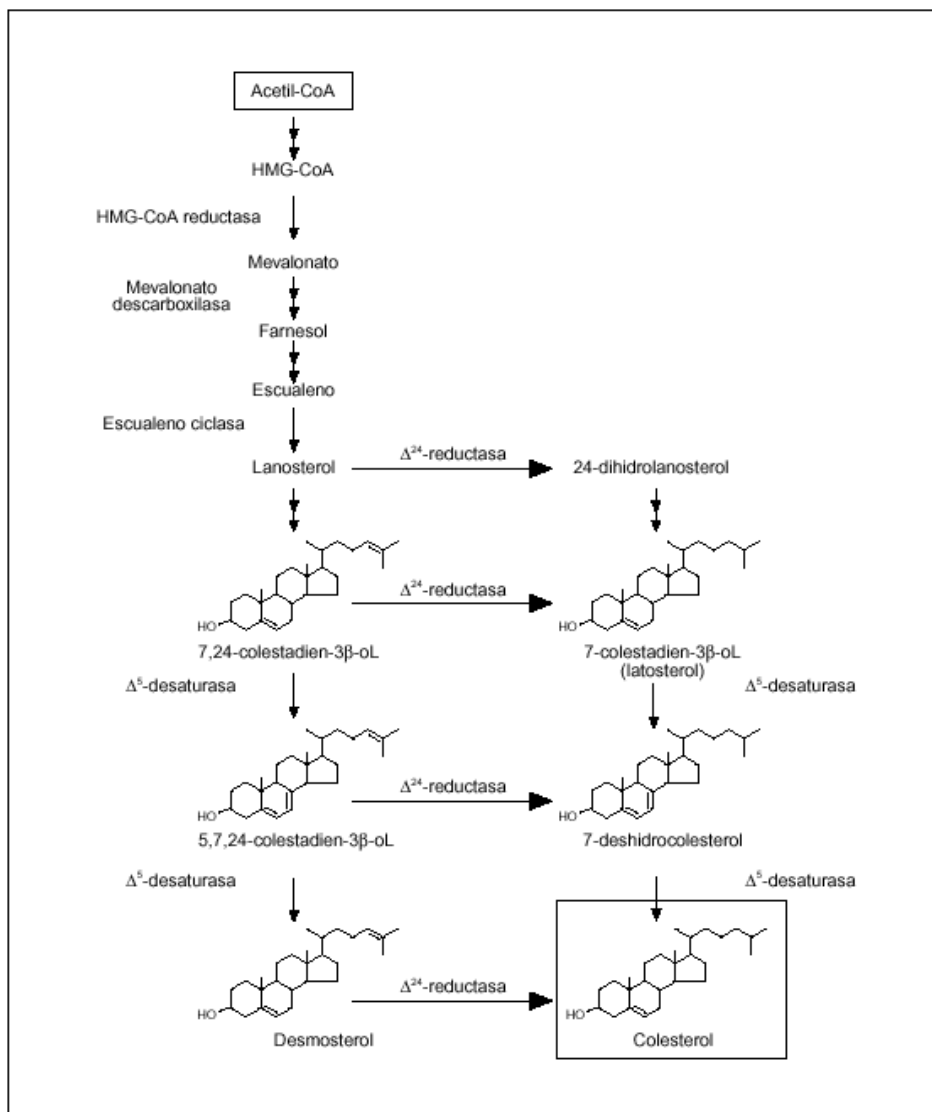
Entre los factores que influyen en el incremento del nivel de colesterol se encuentran:
Dietas inadecuadas: La ingesta abusiva de grasas animales o alcohol ocasiona que el organismo consuma primero otros tipos de nutrientes favoreciendo que el colesterol no se degrade y se acumule en las arterias.

Algunas enfermedades hepáticas, endocrinas y renales, y la administración de ciertas sustancias aumentan la síntesis de la lipoproteína LDL que transporta el colesterol perjudicial para el organismo.

Hipercolesterolemia familiar: Se trata de una enfermedad hereditaria ocasionada por un defecto genético que impide que el colesterol LDL sea degradado, con lo que los niveles de colesterol aumentan progresivamente. En estos casos es frecuente la mortalidad temprana por infarto de miocardio o bloqueos asociados a la arterosclerosis.

La principal consecuencia del exceso de colesterol en sangre es el desarrollo de enfermedades coronarias (EC). La hipercolesterolemia está íntimamente ligada a la arterosclerosis, una alteración degenerativa que afecta a las arterias en las que se forman placas de ateroma⁵.

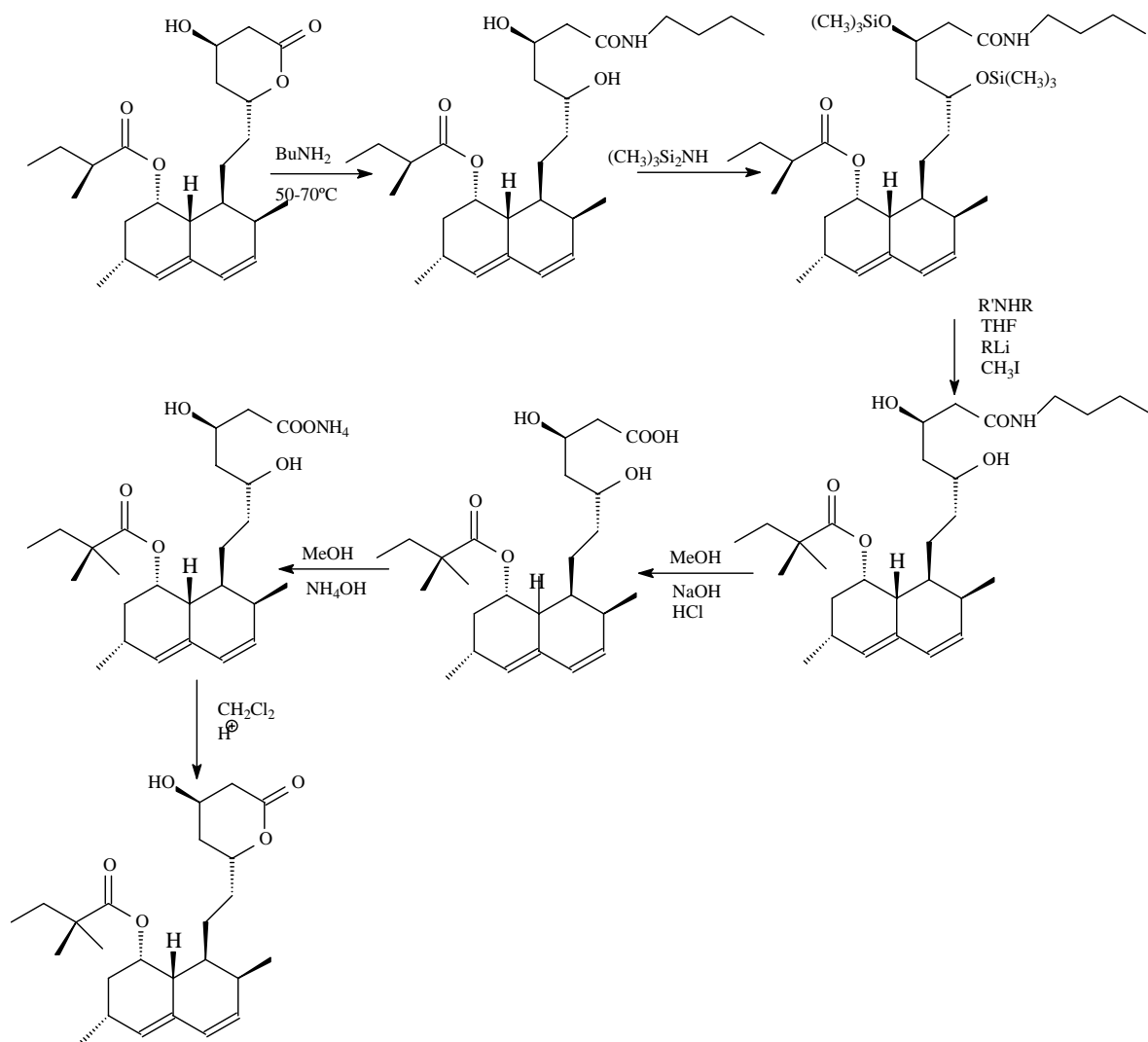
Estas placas son depósitos de diversos lípidos, especialmente colesterol, proteínas y sales de calcio que obstruyen total o parcialmente los vasos de las arterias y provoca una falta de riego. Si la falta de riego se localiza en las arterias coronarias que irrigan el corazón se puede producir una angina de pecho o un infarto de miocardio. Si se produce en las arterias cerebrales son frecuentes las hemorragias y trombosis cerebrales. Cuando la obstrucción se localiza en las extremidades puede favorecer la gangrena de un miembro y, en el peor de los casos, su amputación. Asimismo, la arterosclerosis provoca aneurismas, dilataciones excesivas de la aorta que pueden provocar su rotura^{1,4}.



Esquema 1

El exceso de colesterol en sangre puede depositarse en diversos lugares del organismo, como la córnea, donde se forman placas amarillentas en la piel y los párpados. Otros factores que facilitan la aparición de ateromas son el consumo de tabaco, la diabetes, la obesidad abdominal y la pertenencia al sexo masculino⁵.

Como ya habíamos mencionado, la simvastatina inhibe específicamente la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión de acetil-CoA a mevalonato (Esquema 1) en la vía de biosíntesis del colesterol. Sin embargo, a dosis terapéuticas, la simvastatina no bloquea totalmente la conversión, de forma que se dispone de mevalonato en las cantidades biológicamente necesarias. La acción inhibitoria de la simvastatina se produce en un paso precoz en la vía de la biosíntesis del colesterol, de forma que no cabe esperar que se produzca una acumulación de esteroides potencialmente tóxicos. La HMG-CoA también se metaboliza rápidamente a acetil-CoA, que participa en muchos procesos de biosíntesis del organismo⁶.



Esquema 2

El método de obtención de simvastatina procede a partir de la alquilación del carbono alfa en la cadena de lovastatina. Primeramente se toma como materia prima la lovastatina, se abre la lactona y se forma la amida, se forma el éter de silicio en el hidroxilo del carbono 13, se alquila con yoduro de metilo, al mismo tiempo se hidroliza el éter, posteriormente se hidroliza la amida y después se forma la lactoniza en medio ácido para dar la simvastatina deseada (esquema 2)

Parte Teórica:

Cuando se intenta la metilación de lovastatina **1** protegida con un éster o éter en el oxígeno del C13 en condiciones alcalinas anhidras con un halogenuro de metilo, para la obtención de simvastatina **2**, se produce la eliminación del grupo en C13 junto con una limpia metilación para dar como resultado la simvastatina α,β -insaturada **3**⁸.

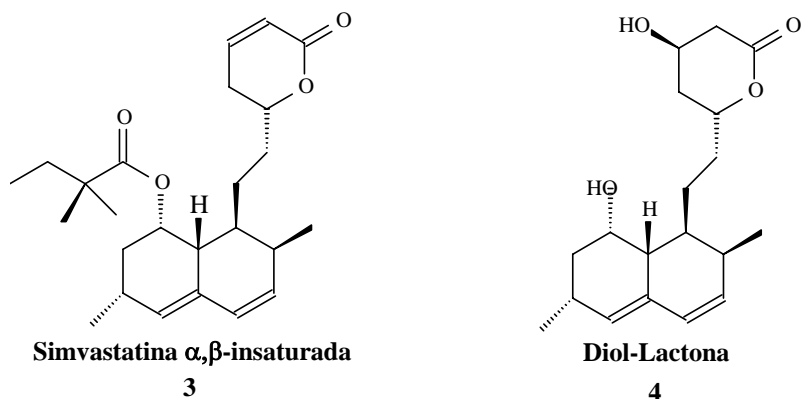


Figura 2

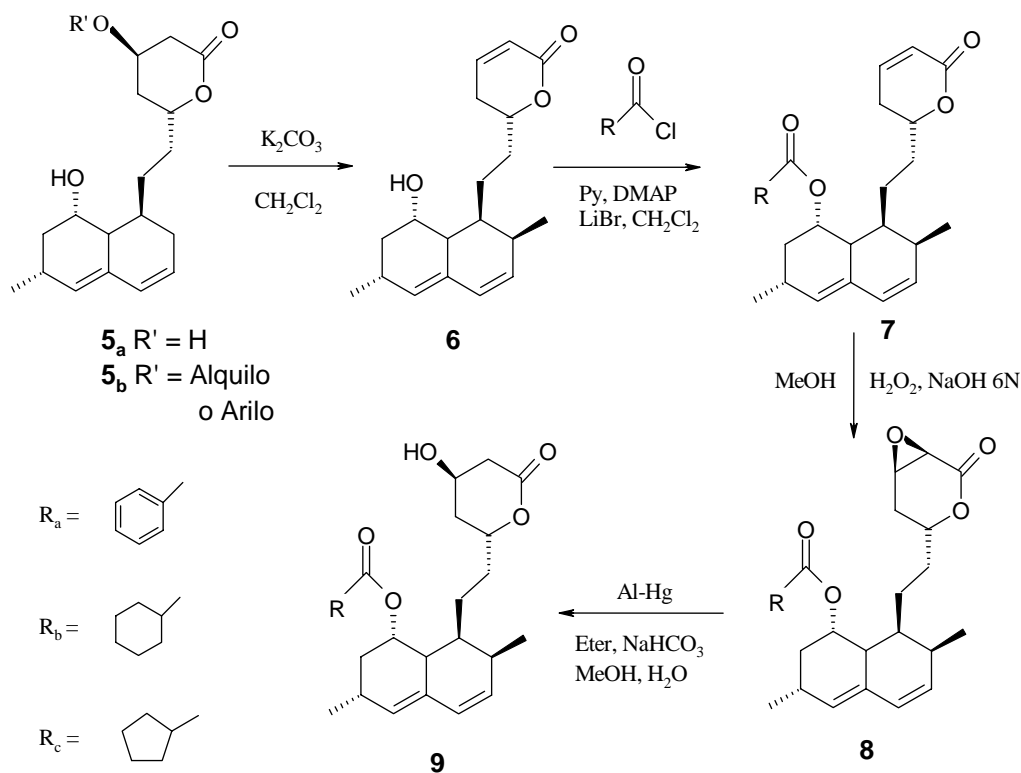
Con el objeto de aprovechar la limpieza de la reacción de metilación y la pereza del compuesto α,β -insaturado, se decidió buscar un método para regenerar el grupo β -hidroxilo en forma estereoespecífica, el cual es parte del método que probamos en este trabajo, dando resultados muy satisfactorios⁸.

Anteriormente se ha desarrollado una nueva tecnología la cual produce fácilmente el intermediario diol-lactona **4** y acetil-hidroxi-lactona **5**⁹. Aprovechando esto, en el presente trabajo se informan los resultados de experiencias en este grupo de investigación, para obtener derivados análogos a la simvastatina con una nueva ruta sintética propuesta por el Dr. García de la Mora y con el objeto de probar sus actividades farmacéuticas como probables medicamentos antihipercolesterolemicos.

Partiendo de la tesis de que deben existir derivados más potentes y que el hecho que la simvastatina sea la que se encuentre en el mercado se debe a dos razones principales: a) Que la introducción del método extra no produce centros asimétricos extra. Y b) que la primer tecnología permitía solamente la introducción del metilo por razones de precio, facilidad y conocimientos tecnológicos de hace más de 25 años.

En el esquema 3 se presenta la nueva metodología propuesta y realizada en nuestro grupo de investigación para la obtención de las estatinas **9**_{a,b,c}. La obtención de la lactona **6** se puede llevar a cabo a partir de cualquier éster (en medio alcalino por 24 horas en cloruro de metileno, se probó en metanol pero las pruebas dieron una posible aromaticidad de el anillo)

con la eliminación del hidroxilo en C13 e incluso del diol **5a**, pero en este caso las condiciones deben ser ácidas.



Esquema 3

Una vez obtenida la lactona α,β -insaturada **6**, es posible obtener cualquier ester sin la preocupación de tener que proteger el grupo hidroxilo en C13 (en cloruro de metileno, piridina y DMAP como activador y el halogenuro de ácido correspondiente) y en condiciones mucho mas fáciles y económicas¹⁰.

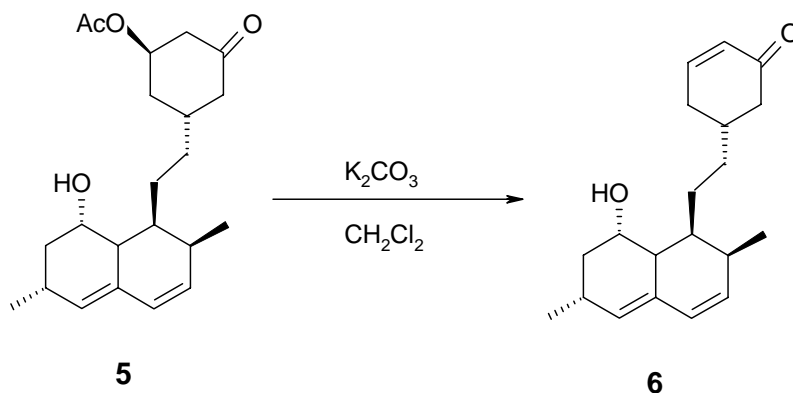
La epoxidación estereoespecífica se realiza en condiciones muy sencillas, utilizando H_2O_2 y NaOH en metanol como disolvente¹¹.

La manera mas sencilla para probar la estereoespecificidad es simplemente obteniendo la propia simvastatina cuyas características físicas y espectroscópicas son bien conocidas.

La apertura del epóxido se lleva a cabo con amalgama de aluminio-mercurio (AL-Hg)^{12, 13} éter etílico o mezcla de éter etílico y terbutiletil éter. Esta se lleva a cabo a temperatura ambiente y en rendimientos aceptables (condiciones no optimizadas), para la obtención del grupo hidroxilo con la configuración deseada.

Sección experimental:

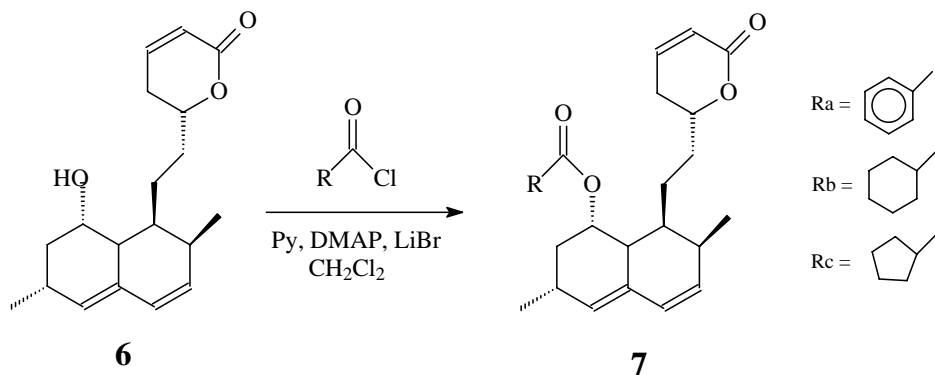
Reacción de desacetilación y/o deshidratación:



5	(13.8 mmol)
K₂CO₃	2.86 g (20.7 mmol)
CH₂Cl₂	100 ml
Observaciones	Anhidras, reflujo, 48 hrs, se desprende un fuerte olor a acedo acético cuando el grupo eliminado es acetilo

En un matraz bola de 150ml se coloca la materia prima **5**, se agrega el CH₂Cl₂ se agita hasta la disolución total y se agrega el K₂CO₃ anhidro, se coloca un refrigerante. En agitación constante se calienta a temperatura de reflujo del CH₂Cl₂ se sigue el avance de reacción por cromatografía (hex-EtOAc 70:30 como eluyente) en capa fina hasta llegar a completarse, la reacción dura 48 horas aproximadamente, al terminar esta se filtra el K₂CO₃ y este se lava con CH₂Cl₂. Inmediatamente después se lava el CH₂Cl₂ con 100 ml de agua en dos ocasiones y se separan con un embudo de separación, finalmente se con 100 ml de una solución de NaHCO₃ al 2%, se seca la fase orgánica con Sulfato de Sodio Anhidro y se evapora a sequedad. Se obtiene una conversión del 100% de la materia prima al producto lactona α,β-insaturado con un rendimiento del 96 % (4.0g de **6**). Se puede recrystalizar en metanol-agua.

Reacción de esterificación:



6	(3.311mmol)	(3.311mmol)	(3.311mmol)
Cloruro de Benzoilo	1.15 ml (1.39g, 9.99mmol)		
Cloruro de Ciclohexilcarbonilo		1.33 ml (1.46g, 9.99mmol)	
Cloruro de Ciclopentilcarbonilo			1.21 ml (1.31g, 9.99 mmol)
Piridina	1.6 ml (1.57g, 19.8 mmol)	1.6 ml (1.57g, 19.8 mmol)	1.6 ml (1.57g, 19.8 mmol)
DMAP	0.08g (0.66mmol, 20% mol)	0.08g (0.66mmol, 20% mol)	0.08g (0.66mmol, 20% mol)
LiBr	1.73 g (19.8mmol)	1.73 g (19.8mmol)	1.73 g (19.8mmol)
Observaciones	Anhidras, reflujo, 48 hrs	Anhidras, reflujo, 24 hrs	Anhidras, reflujo, 24 hrs

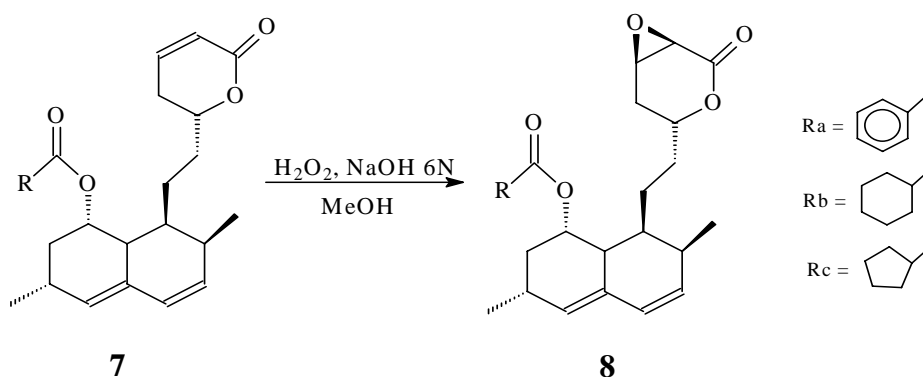
En un matraz bola de dos bocas de 150ml se agrega el intermediario **6**, se agrega la DMAP y se disuelven en 20ml de CH₂Cl₂ seco.

Por otro lado en un vaso de precipitados de 50ml se coloca el LiBr anhidro y se le agrega la Piridina con una pipeta, se calienta con agitación hasta tener el LiBr lo mas disuelto posible, se agrega aproximadamente 10 ml de CH₂Cl₂ seco y se ve como precipita el LBr, agitar vigorosamente para no dejar que se endurezca el LiBr. Se agrega inmediatamente al matraz de reacción junto con 40ml de CH₂Cl₂ seco.

Se pone en agitación y se coloca un sistema de destilación. Se destila hasta retirar 20ml de CH₂Cl₂, se deja enfriar y a continuación se agrega el cloruro ácido con una pipeta graduada, la solución toma un color amarillo intenso mientras se va agregando gota a gota el cloruro de ácido. Se pone nuevamente en agitación y se calienta a temperatura de reflujo. Se sigue el avance de reacción por cromatografía (hex-EtOAc 70:30 como eluyente) en capa fina. Al término de la reacción, se agrega agua para disolver el LiBr, se agita vigorosamente y se separan las 2 fases, se lava la fase orgánica con 50 ml de agua pH 9 y después con agua ácida pH 2 en 2 ocasiones cada una, finalmente con agua saturada de sal.

Se seca el CH₂Cl₂ con Sulfato de Sodio Anhidro y se evapora el CH₂Cl₂. Se obtiene una conversión del 95 % de la materia prima.

Reacción de epoxidación:



	7a (2.46mmol)	7b (2.42mmol)	7c (2.50mmol)
H₂O₂ 30%	1.67 ml (14.76 mmol)	1.64 ml (14.52 mmol)	1.7 ml (15 mmol)
NaOH 6N	0.24 ml (1.47 mmol)	0.24 ml (1.45 mmol)	0.25 ml (1.5 mmol)
MeOH	100 ml	40 ml	50 ml
Observaciones	Mantener a temperatura de Hielo-Agua hasta el termino de la reacción (1 hora)	Precipita el producto en aprox. 15 min a TA.	Precipita el producto en aprox. 15 min a TA.

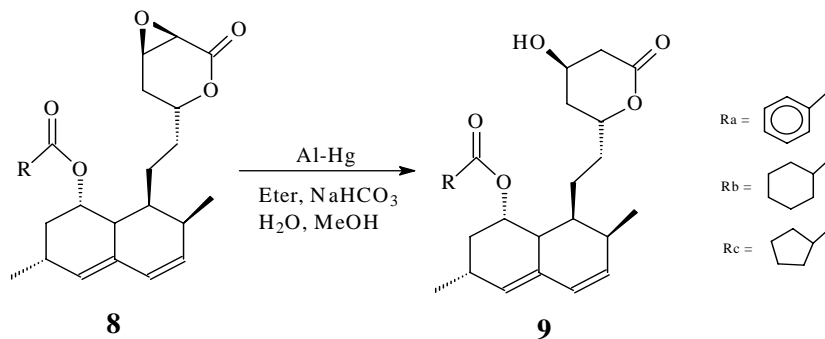
En un matraz bola de 150ml se agrega el intermediario **7**, se tapa y se agrega el metanol, se agita hasta la disolución total (puede calentarse un poco si es necesario) se coloca en baño de hielo-agua en agitación constante.

Inmediatamente se agregan el H₂O₂ ac al 30% con una pipeta y la NaOH 6N, se mantiene la temperatura de hielo-agua por 15 min y después a Temperatura ambiente

Se sigue el avance de reacción por cromatografía (hex-EtOAc 70:30 como eluyente) en capa fina hasta llegar a completarse, la reacción dura 30 minutos.

Al término de la reacción, se agrega HCl hasta neutralizar el NaOH y se evapora el metanol, se agrega agua y se extrae el producto con 3 porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se seca con Sulfato de Sodio Anhidro. Se evapora el acetato de etilo y se pesa el producto **8**. Se obtienen conversiones del 100% de la materia prima.

Reacción de apertura de epóxido:



	8a (2.36mmol)	8b (2.33mmol)	8c (2.41mmol)
Disolvente	Éter etílico (100 ml)	Éter etílico: Éter terbutílico 50ml:50ml	Éter etílico: Éter terbutílico 50ml:50ml
Sol. Saturada de NaHCO₃ / H₂O	0.56 ml / 0.075 ml	0.56 ml / 0.075 ml	0.57mL / 0.078 ml
MeOH	0.85 ml	0.85 ml	0.87 ml
AL-Hg	3 porciones de 0.5g cada una	3 porciones de 0.5g cada una	3 porciones de 0.5g cada una
Observaciones	Se forma oxido de aluminio en el seno de la reacción Se agrega mas éter si es necesario	El producto es insoluble en éter etílico por lo que probo la mezcla con terbutílico. Se agrega mas éter si es necesario	El producto es insoluble en éter etílico por lo que probo la mezcla con terbutílico. Se agrega mas éter si es necesario

En un matraz bola de 250ml se colocan el intermediario **8**, se agrega el éter etílico, y se agita hasta la disolución total, se coloca en agitación magnética y se agrega el metanol, el agua y la solución saturada de NaHCO₃, se deja agitando por un par de minutos y se agrega la amalgama de Al-Hg en tres partes en un espacio de 1 hora cada una. Se coloca una trampa de humedad y se sigue el avance de reacción por cromatografía (hex-EtOAc 70:30 como eluyente) en capa fina hasta llegar a completarse, la reacción dura 6 horas.

Al término de la reacción se filtra la amalgama, se agrega 50ml de agua y 50ml de éter se agita vigorosamente y se deja en reposo a que se separen las 2 fases, se separan con un embudo de separación. La fase orgánica se seca con Sulfato de Sodio Anhidro y se evapora para finalmente pesar el producto final **9**. Se obtienen conversiones del 96 % de la materia prima

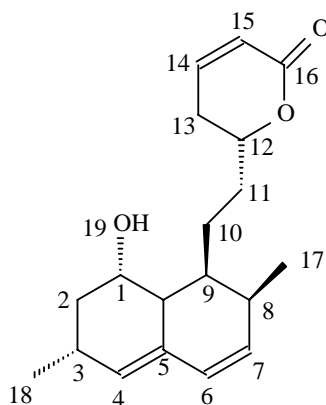
Preparación de la amalgama de Al-Hg. Se cortan tiras de papel aluminio de aproximadamente 1 x 3cm. Se prepara una solución de HgCl al 2% en peso, se le adicionan las tiras de papel aluminio durante 1 minuto (tiempo aproximado en que se forma la amalgama, se observa desprendimiento de gas). Se retiran de la solución y se colocan en etanol anhidro por 1 minuto, se retiran del etanol y se colocan en éter anhidro por 1 minuto. Inmediatamente después están listas para adicionarse al matraz de reacción.

Resultados:

Intermediario	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión	Observaciones
6	96 %	Sólido cristalino color amarillo	102-105 °C	Se cristalizó con metanol agua
7a	85 %	Semisólido color amarillo	No se determino	Se purifico por Cromatografía en columna
7b	90 %	Sólido cristalino color blanco	76-78 °C	Se cristalizó con metanol agua
7c	90 %	Sólido cristalino color blanco	96-98 °C	Se cristalizó con metanol agua
8a	95 %	Sólido cristalino color blanco	88-90 °C	Se purifico por Cromatografía en columna
8b	95 %	Sólido cristalino color blanco	133-136° C	Precipita y solo se filtra y se lava con agua fría
8c	95 %	Sólido cristalino color blanco	140-144 °C	Precipita y solo se filtra y se lava con agua fría
9a	95 %	Sólido cristalino color blanco	48-51 °C	Se filtra y se lava con agua fría
9b	90 %	Sólido cristalino color blanco	128-130 °C	Se filtra y se lava con agua fría
9c	90 %	Sólido cristalino color blanco	120-121 °C	Se filtra y se lava con agua fría

ANEXO

Asignación de los espectros de IR, EM, H¹MNR y C¹³MNR



6

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C - H	Entre 2800 y 3000, 1368 y 1449	Media y baja
C - O	1268	Media
C = C	1643 y 3012	Baja
C = O	1699	Alta
C - OH	3451	Media

EM

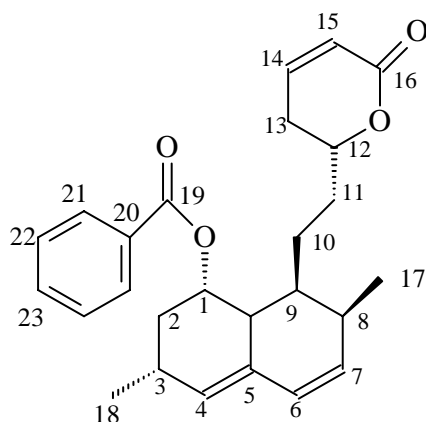
Ion molecular en 302 m/z con pico base en 159 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
14	6.89	ddd	3.3, 5.4 y 9.6
6	6.01	ddd	1.2, 2.1 y 9.6
15	5.97	d	9.6
7	5.79	dd	6.3 y 9.6
4	5.54	t	3.3
12	4.45	m	-
1	4.24	c	6
17	1.19	d	7.5
18	0.90	d	7.2

C¹³MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
16	164.4	15	121.1
14	145.1	12	78.2
6	133.3	1	64.9
5	131.2	17	23.6
4	129.9	18	13.8
7	128.4		



7a

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C - H	Entre 2872 y 2930, 1384 y 1450	Media y baja
C - O	1274	Alta
C = C	1491, 1583, 1600 y 3016	Baja
C = O	1712	Alta

EM

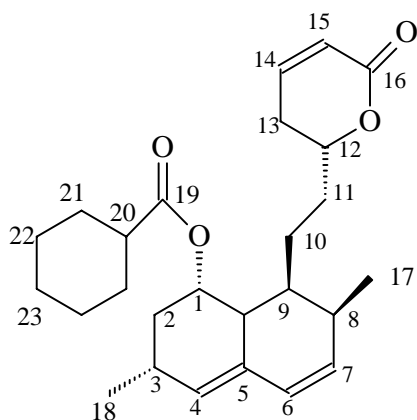
Ion molecular en (M⁺) 407 m/z con pico base en 105 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
21	8.06	dt	1.2 y 8.1
23	7.55	tt	1.2 y 7.2
22	7.41	tt	1.2 y 8.1
14	6.72	ddd	2.4, 6.0 y 9.6
15	6.05	d	9.9
6	5.93	ddd	0.9, 2.7 y 9.9
7	5.81	dd	6.0 y 9.6
4	5.60	m	-
1	5.60	m	-
12	4.28	m	-
17	1.19	d	7.8
18	0.93	d	6.9

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
9	170.7	23	129.5
16	165.6	21	129.2
14	144.7	22	128.0
6	132.8	15	120.5
7	132.6	12	68.3
4	132.5	1	59.9
20	131.2	18	22.1
5	129.8	17	13.5



7b

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C – H	Entre 2869 y 2930, 1386 y 1452	Media y baja
C – O	1176 y 1250	Media
C = C	3015	Baja
C = O	1723	Alta

EM

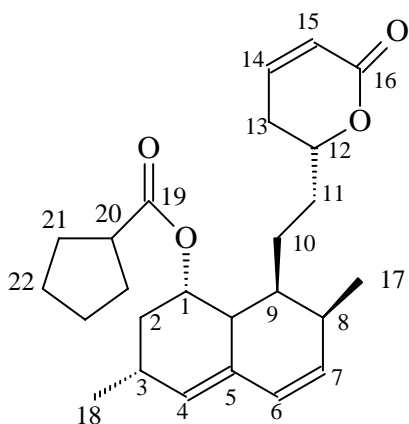
Ion molecular en (M⁺) 413 m/z con pico base en 199 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
14	6.89	ddd	2.4, 6.0 y 9.6
6	6.03	ddd	1.2, 2.7 y 9.6
15	5.93	d	10.2
7	5.79	dd	6.0 y 9.6
4	5.53	t	2.7
1	5.35	c	6.0
12	4.28	m	-
17	1.19	d	7.2
18	0.93	d	6.9

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
19	175.8	6	128.2
16	164.2	15	121.3
14	144.8	12	78.3
7	132.9	1	67.5
5	131.5	18	22.7
4	129.6	17	13.7



7c

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C – H	Entre 2875 y 2962, 1392 y 1453	Media y baja
C – O	1198 y 1254	Media
C = C	1620 y 3011	Baja
C = O	1719	Alta

EM

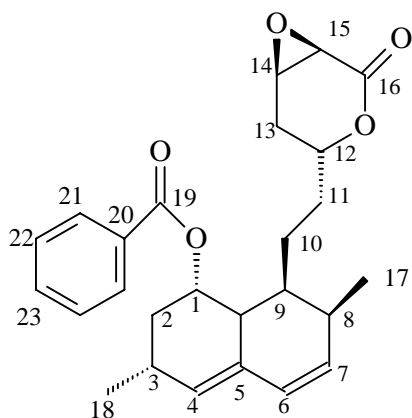
Ion molecular en (M⁺) 399 m/z con pico base en 199 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
14	6.87	ddd	2.4, 6.0 y 9.6
6	6.02	ddd	1.2, 2.7 y 9.6
15	5.95	d	9.6
7	5.77	dd	6.0 y 9.6
4	5.53	t	2.7
1	5.36	c	6.3
12	4.35	m	-
17	1.09	d	7.0
18	0.90	d	6.9

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
19	176.5	6	128.3
16	164.2	15	121.5
14	144.8	12	78.5
7	133.0	1	67.7
5	131.8	18	22.7
4	129.7	17	13.9



8a

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C - H	Entre 2869 y 2949, 1372 y 1450	Media y baja
C - O	1275	Alta
C = C	1492, 1584, 1602, 3016 y 3078	Baja
C = O	1738 y 1721	Alta

EM

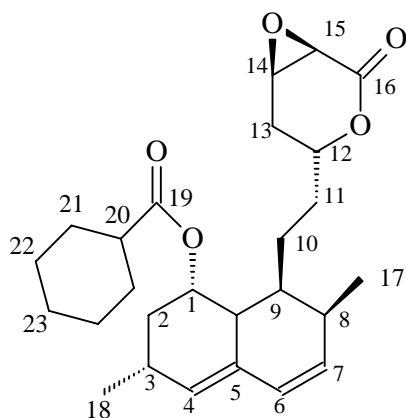
Ion molecular en (M⁺) 422 m/z con pico base en 105 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
21	8.02	dd	1.5 y 8.4
23	7.54	tt	1.5 y 7.2
22	7.44	td	1.5 y 7.8
6	6.05	d	9.9
7	5.81	dd	6.0 y 9.6
4	5.60	m	-
1	5.59	m	-
12	4.35	m	-
14	3.51	dd	3.9 y 3.0
15	3.45	d	3.9
17	1.15	d	7.2
18	0.91	d	7.2

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
16	167.2	22	128.3
19	165.9	5	128.2
6	132.9	12	73.8
23	132.8	1	68.6
7	131.6	15	51.8
20	130.2	14	48.8
4	129.7	18	22.1
21	129.5	17	13.5



8b

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C – H	Entre 2854 y 2933, 1342 y 1451	Media y baja
C – O	1252 y 1275	Media
C = C	3019	Baja
C = O	1721	Alta

EM

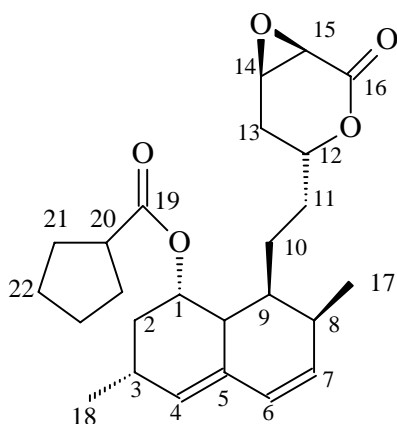
Ion molecular en (M⁺) 429 m/z con pico base en 83 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
6	6.00	d	9.6
7	5.78	dd	6.0 y 9.6
4	5.53	t	-
1	5.33	c	6.0
12	4.5	m	-
14	3.66	dd	3.9 y 3.0
15	3.57	d	-
17	1.19	d	7.2
18	0.93	d	6.9

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
19	175.8	1	67.5
16	167.5	15	51.9
7	132.8	14	49.1
5	131.5	20	43.6
4	129.7	18	22.7
6	128.3	17	13.8
12	73.9		



8c

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C - H	Entre 2870 y 2953, 1342 y 1450	Media y baja
C - O	1275	Media
C = C	3018	Baja
C = O	1722 y 1732	Alta

EM

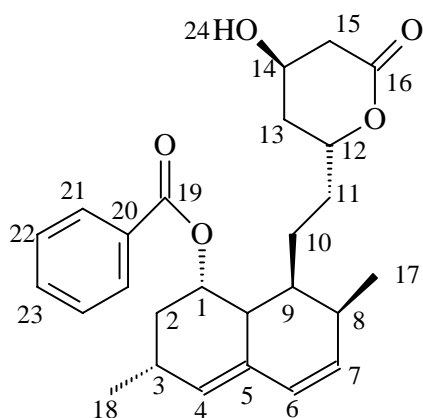
Ion molecular en (M⁺) 415 m/z con pico base en 159 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
6	5.99	d	9.6
7	5.77	dd	6.0 y 9.6
4	5.56	t	-
1	5.37	c	6.0
12	4.45	m	-
14	3.67	dd	3.9 y 3.6
15	3.58	d	-
17	1.09	d	7.2
18	0.91	d	7.2

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
19	176.3	1	67.6
16	167.4	15	51.9
7	132.8	14	49.0
5	131.5	20	44.2
4	129.6	18	22.6
6	128.2	17	13.7
12	73.9		



9a

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C - H	Entre 2957 y 2869, 1449 y 1373	Media y baja
C - O	1276	Alta
C = C	3010, 1601 y 1583	Baja
C = O	1706	Alta
C - OH	3401	Media

EM

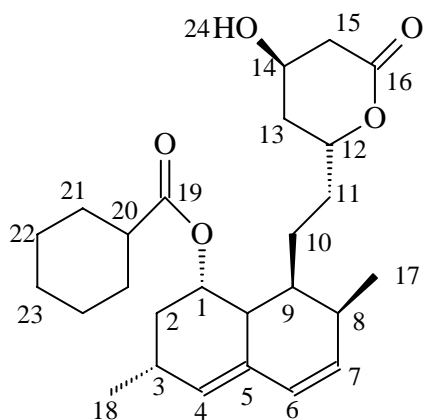
Ion molecular en (M⁺) 425 m/z con pico base en 105 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
21	8.02	dd	1.2 y 8.1
23	7.56	tt	1.2 y 7.8
22	7.43	td	1.5 y 8.4
6	6.06	d	9.3
7	5.81	dd	6.0 y 9.3
4	5.61	m	-
1	5.60	m	-
12	4.52	m	-
14	4.20	q	3.9
15	2.61	dd	5.4 y 17.7
24	1.7	-	-
17	1.01	d	7.5
18	0.91	d	7.2

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
16	170.8	22	128.4
19	166.3	5	128.2
6	133.1	12	76.3
23	133.0	1	68.8
7	131.6	14	62.2
20	131.6	15	38.3
4	130.1	18	22.5
21	129.6	17	13.5



9b

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C - H	Entre 2854 y 2929, 1388 y 1451	Media y baja
C - O	1254 y 1210	Media
C = C	3018	Baja
C = O	1723 y 1700	Alta
C - OH	3545	Media

EM

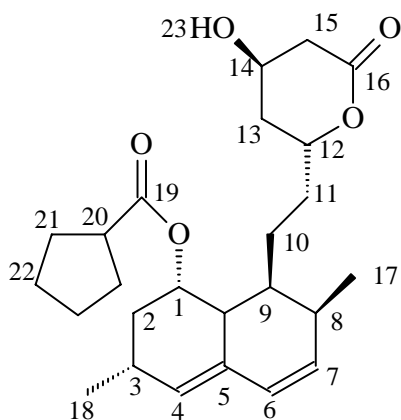
Ion molecular en (M⁺) 431 m/z con pico base en 159 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
6	6.00	d	9.6
7	5.79	dd	6.3 y 9.6
4	5.53	t	-
1	5.34	c	6.0
12	4.64	m	-
14	4.37	m	-
24	2.95	-	-
15	2.71	dd	5.2 y 15
17	1.07	d	7.2
18	0.89	d	6.9

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
19	176.2	1	67.7
16	170.6	14	62.4
7	133.1	20	43.7
5	131.6	15	38.5
4	129.6	18	22.7
6	128.3	17	13.8
12	76.3		



9c

IR

Enlace	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
C - H	Entre 2870 y 2957, 1386 y 1449	Media y baja
C - O	1275	Media
C = C	3017 y 1564	Baja
C = O	1695 y 1724	Alta
C - OH	3537	Media

EM

Ion molecular en (M⁺) 417 m/z con pico base en 159 m/z

H¹MNR

# H	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
6	6.00	d	9.6
7	5.78	dd	6.0 y 9.6
4	5.53	t	-
1	5.35	c	-
12	4.63	m	-
14	4.36	m	-
23	3.09	-	-
15	2.72	dd	-
17	1.09	d	7.2
18	0.91	d	7.2

C¹³ MNR

# C	Desplazamiento	C	Desplazamiento
19	176.8	1	67.9
16	170.6	14	62.4
7	133.1	20	44.3
5	131.6	15	38.5
4	129.6	18	22.7
6	128.2	17	13.8
12	76.3		

Bibliografía:

- [1] Thompson Gr, Barter Pj. Clinical lipidology at the end of the millennium. *Curr Opin Lipidol* 1999; **10**, 521-6
- [2] Akira Endo, Compactin (ML-236B) and related Compounds as Potential Cholesterol-Lowering Agent That Inhibit HMG-CoA reductase, *J. Med. Chem.* 1985, **28**, 401.
- [3] Kadir Dabak and Mustafa Adiyaman, A New Method For the Synthesis of Antihypercholesterolemic Agent Simvastatin, *Helv. Chim. Acta*, 2003, **86** 673.
- [4] Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol, *Lancet*, 1996, **348**, 1079-1082.
- [5] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al, for the CARE Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996, **335**, 1001-9.
- [6] Bae SH, Paik YK. Cholesterol biosynthesis from lanosterol: development of a novel assay method and characterization of rat liver microsomal lanosterol delta 24-reductase. *Biochem J.* 1997, **326**, 609-16.
- [7] Edvige Geleazzi; Gustavo A. García, Et al. United States Patent, Patent No: US 6,472,542 B1, Oct. 29, 2002.
- [8] Resultados no publicados junto con tesis doctoral aun no obtenida de la M. en C. Gema López López.
- [9] Morgan, Brian; Burk, Mark; Levin, Michael; Zhu, Zoulin, Et al, Patent No W0805/040107A2.
- [10] W. F. Hoffman; A. W. Alberts; Et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibitors. 4. Side Chain Ester Derivatives of Mevinolin. *J. Med. Chem.* 1986, **29**, 849-52.
- [11] Seiichi Takano; Youochi Shimazaki; Et al, A Facile Chiral Synthesis of the Lactone Moiety of Compactin and Mevinolin from (R)-O-Benzylglycidol, *Communications Synthesis*, 1989, 539-41.
- [12] William P. Schneider, Gordon L. Bundy, Frank H. Lincon, *Chem. Comm.*, 1973, 254-255.

[13] *Helvetica Chimica Acta*, 1974, **57**, 781-790.