



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**EPOXIDACIÓN ESTEREOSELECTIVA EN LA
SÍNTESIS DE ESTATINAS MODIFICADAS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Q U I M I C O

PRESENTA

ALDO ARELLANO HERNÁNDEZ



**FACULTAD DE
QUÍMICA**

MÉXICO D.F.

2008



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 asigando:

Presidente	Prof. Gustavo Alberto García de la Mora
Vocal	Prof. Rosa Luz Cornejo Rojas
Secretario	Prof. Fernando León Cedeño
1er suplente	Prof. Yvonne Grillasca Rangel
2°. suplente	Prof. Fernando Cortés Guzman

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 206 y 205 del Departamento de Química Orgánica,
Facultad de Química, UNAM.

Asesor del tema: Dr. Gustavo A. García de la Mora _____

Supervisor Técnico: Yvonne Grillasca Rangel _____

Sustentante: Aldo Arellano Hernández _____

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, que desde el día que me aceptó no he dejado de recibir satisfacciones y me ha dado las herramientas que el día de hoy poseo, jamás olvidaré los años más felices de mi vida.

Al Dr. Gustavo García de la Mora por todo el apoyo, confianza, conocimientos y amistad que me ha brindado desde que llegué a su centro de trabajo.

Al Q. Fernando León Cedeño y a la Q. Rosa Luz Cornejo Rojas por su valiosa aportación en la realización de este trabajo.

A la Q. Yvonne Grillasca Rangel y Q. Alejandrina Acosta Huerta por sus consejos y aportes en la realización de este trabajo.

Al Dr. Alfredo Toscano por la realización de la difracción de rayos X de monocristal.

A la Q. Georgina Duarte y QFB Margarita Guzmán por la realización de los espectros de Masas, a la Q. Maricela Gutiérrez por la elaboración de los espectros de IR, a las Q. Alejandrina Acosta e Irene Audelo por la realización de los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C.

Al grupo de trabajo del laboratorio 205 y 206 por todo el apoyo recibido. Gracias.

A mi madre: todo logro mío también será tuyo, te quiero y siempre te apoyaré.

A mi padre que con su inteligencia dejo en mí una semilla, la cual pareciera no saberse en que pueda desembocar. Gracias por aguantarme.

A mi hermano: debes de saber que si yo corro tu debes volar, si yo hablo tu debes retumbar, si yo creo tu debes crear, si yo puedo tu también. Este trabajo te lo dedico de todo corazón.

A la familia Romero López que tanto los quiero, en especial a mi padrino Antonio Romero (q.e.p.d.).

A la familia Hernández Gil, por todo el cariño y apoyo recibido hacia mí y mi hermano. Tomo este espacio para agradecer a mi tío Alejandro (q.e.p.d.) quien siempre confió en mi gracias.

A mis amigos (en estricto orden alfabético): El Chema (no te olvidamos aunque queramos), El Chevo (todo un héroe para su familia), El Hugolin (tantos apodos como estrellas en el cielo), Karis (cuida tu familia), El Luisillo (el hermano ausente), El Mister (aún tenemos mucho que dar), El To (los últimos serán los primeros, cuantas locuras). Cuantas cosas hemos visto y vivido a lo largo de ≈10 años que los conozco... pero recuerden: a seguir deshaciendo el mundo.

A mis amigos y colegas de la facultad: Omar, Cesar, Daniel, Giovanni, Remi, Javier y Adolfo (¡ho! casi olvido sus nombres). Vladimir, Lic. Magaña, Flor, Walter, Zulema, Ana, a mis compañeros de primer semestre... si algun@ me falta por favor discúlpenme no es intencional.

A mi novel amiga Jessica espero que logres tus sueños.

A mi querida Lucia:

“¿que es peor el hambre que nunca termina o la que nunca se satisface...?”

Mejor aún: *“Tu amor es como un rayo galopando en desafío, abre sendas, cubre valles; lobo que corriendo excita y hace aullar a la jauría...”*

Gracias por tu sonrisa...ILYAL.

En especial dedico esta tesis a:

“Las condiciones mentales que suelen considerarse como analíticas son, en sí mismas, de difícil análisis. Las consideramos tan sólo por sus efectos. De ellas sabemos, entre otras cosas, que son siempre, para el que las posee, cuando se poseen en grado extraordinario, una fuente de vivísimos goces. Del mismo modo que el hombre fuerte disfruta con su habilidad física, deleitándose en ciertos ejercicios que ponen sus músculos en acción, el analista goza con esa actividad intelectual que se ejerce en el hecho de desentrañar.”

Edgar Allan Poe, The Murders in the Rue Morgue

ÍNDICE

Capítulo I

Abreviaturas	8
Introducción	9

Capítulo II

Antecedentes	15
---------------------	-----------

Capítulo III

Estrategia Experimental	22
Objetivos y Metas	26

Capítulo IV Resultados y Discusión

Reacción Acilación	28
Reacción de Epoxidación	35
Reacción de Reducción	44
Conclusiones	50

<i>Capítulo V</i> Sección Experimental	52
Notas	53
Técnica General de Acilación	55
Técnica General de Epoxidación	56
Técnica General de Apertura-Reducción	57
Derivados Acilados	58
Derivados Epoxidados	61
Derivados Reducidos	64
<i>Capítulo VI</i> Referencias	66

ABREVIATURAS

δ : Desplazamiento químico en partes por millón (ppm).

c.c.f.: Cromatografía en capa fina.

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

J: Constante de acoplamiento en Hertz (Hz).

RMN: Resonancia Magnética Nuclear ^1H (protón); ^{13}C (carbono).

IR: Infrarrojo.

UV: Ultravioleta.

THF: Tetrahidrofurano.

t-BME: Éter terbutilmetílico.

APTS: Ácido para-toluensulfónico.

DMAP: 4-dimetilaminopiridina.

EM: Espectrometría de masas.

$^{\circ}\text{C}$: Grados Celsius.

Eq: Equivalente.

CDCl_3 : Cloroformo deuterado.

TMS: Tetrametilsilano

g: Gramos.

M^+ : Ión molecular.

mL: Mililitros.

mmol: Milimoles.

MHz: Megahertz.

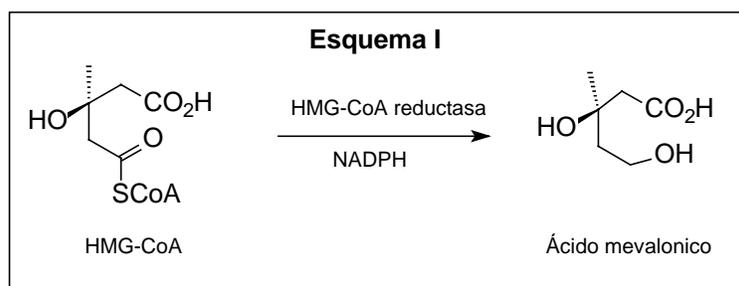
m/z: Relación masa carga.

INTRODUCCIÓN

La formación de ateroma o placas de ateroma esta asociada a depósitos de lípidos plasmáticos, esencialmente ésteres de colesterol, en la pared arterial. El crecimiento del ateroma eventualmente lleva a la obstrucción de las arterias coronarias y finalmente en arteriosclerosis y enfermedades de las coronarias (EC), la mayor causa de muerte en los países occidentales. Estas observaciones han estimulado la investigación en agentes terapéuticos para la prevención y el tratamiento de la arteriosclerosis basados en la atenuación de los niveles de colesterol en el plasma^{1,2}.

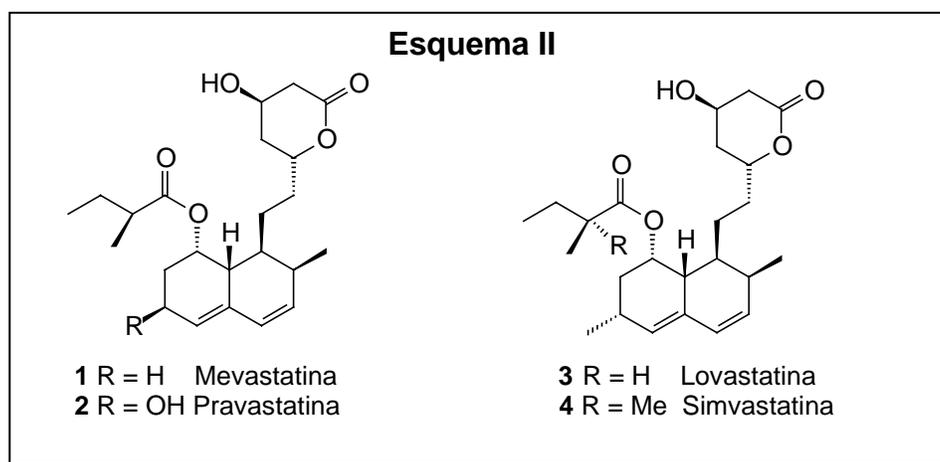
Una de las más atractivas y potenciales formas para disminuir los niveles de colesterol en el plasma es el control de la colesterogénesis, inhibiendo selectivamente un paso biosintético¹.

El colesterol es sintetizado a partir de acetil-CoA por medio de una ruta de más de 20 reacciones enzimáticas. Esta ruta metabólica es principalmente regulada por la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa)³, la cual cataliza la reacción de HMG-CoA al ácido mevalónico. **Esquema I.** Esta enzima ha sido, por lo tanto, el objetivo de intervenciones farmacológicas².



Esquema I. Reacción bioquímica en la cual las estatinas inhiben HMG-CoA reductasa.

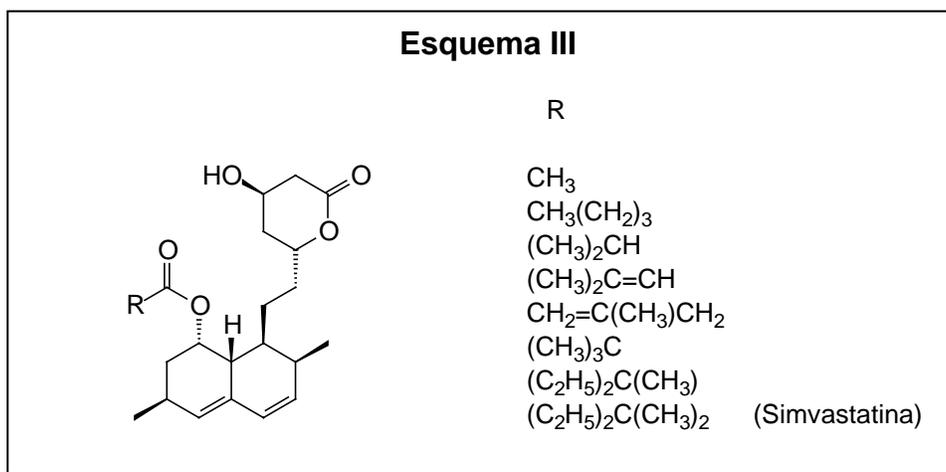
Una estrategia terapéutica importante en el tratamiento de la arteriosclerosis surgió de investigaciones de compuestos de la familia del ácido mevínico. Debido a que los nombres de las sustancias han variado durante el curso del tiempo y entre grupos de investigadores³, en adelante se usará los nombres comunes para **1** mevastatina (también citado como compactin, ML-236B, CS-500); **3** lovastatina (también citado como mevinolina, MB-530B, MK-803, Mevacor®); **2** pravastatina (también citado como eptastatina, CS-514, SQ-3100); y **4** simvastatina, un derivado semisintético de la lovastatina, (también citado como sinvinolina, MK-733, Zocor®). **Esquema II.**



Esquema II. Estatinas derivadas del ácido mevínico. Es de resaltar las pequeñas diferencias entre ellas.

El tratamiento en vivo con estas sustancias, que son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, resulta en alteraciones benéficas de los niveles de colesterol plasmático. El primer miembro de este grupo, aislado de *Penicillium citrinum*, fue la Mevastatina, la cual tiempo después con el aislamiento de cultivos de *Aspergillus terreus*, se introdujo un nuevo miembro: la Lovastatina.

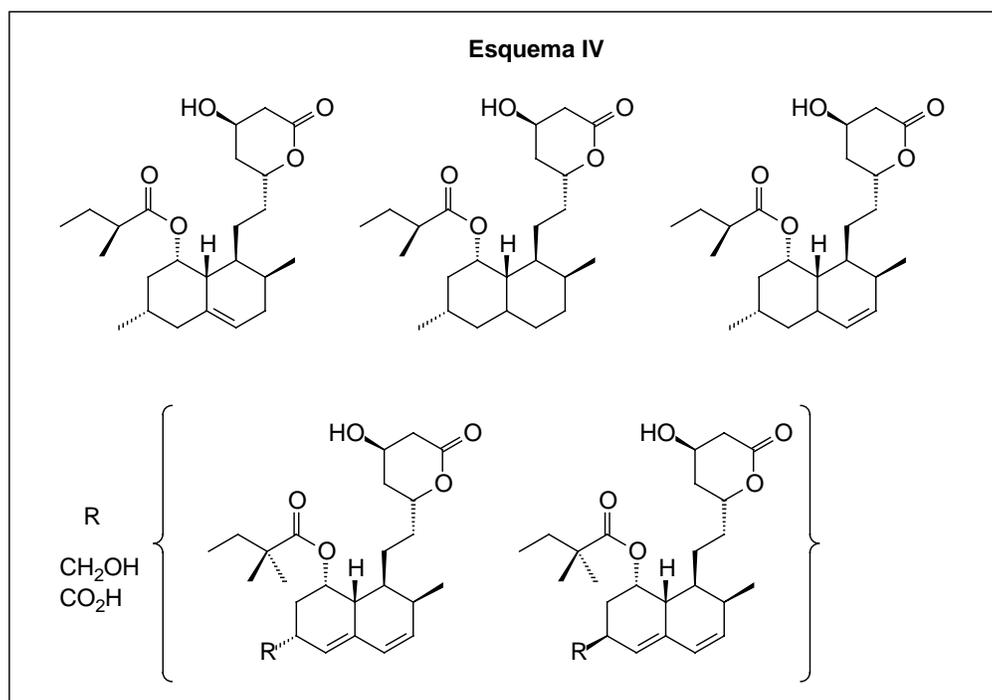
El paso de lovastatina hacia simvastatina no fue fácil ya que se dedicaron bastantes recursos y años de investigación para encontrar un derivado más activo en la inhibición de la HMG-CoA reductasa. No fue sino hasta 1986 que se dio la noticia de que un derivado de la lovastatina, de entre decenas, había sido más eficiente en la inhibición de dicha enzima⁵. El método que utilizaron fue la de probar distintas cadenas laterales de éster. Sin embargo, la modificación más simple, como la de solo añadir un metilo al éster original de lovastatina, conduciría finalmente al surgimiento de la simvastatina. Cabe hacer notar que con esto se destruía un centro asimétrico, por lo tanto, facilitando o evitando las complejidades inherentes al agregar otro grupo diferente. **Esquema III.**



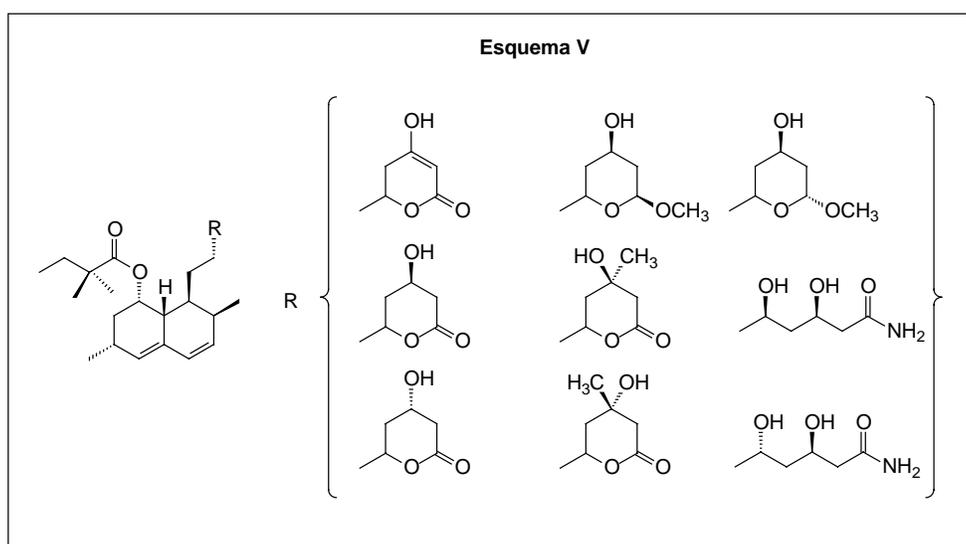
Esquema III. Ejemplos de algunas de las diversas cadenas laterales de éster que fueron probadas.

Aunque se tenía un derivado como simvastatina, también se pensó en modificaciones en el biciclo, derivado del tetrahidronaftaleno^{4, 6, 7, 8} (**Esquema IV**).

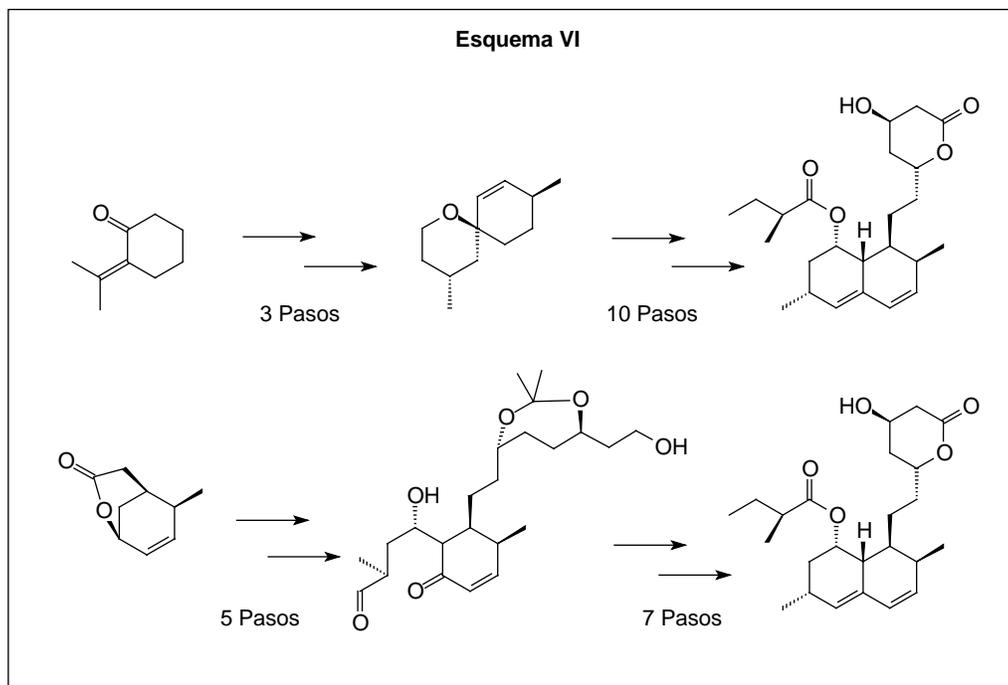
Igualmente se realizaron modificaciones a la lactona¹ (**Esquema V**).



Esquema IV. Ejemplos de las diversas modificaciones estructurales realizadas en el tetrahidronaftaleno.



Esquema V. Ejemplos de las diversas modificaciones realizadas sobre la lactona.



Esquema VI. Ejemplos de dos síntesis totales para obtener la lovastatina que se desarrollaron tiempo después de su descubrimiento.

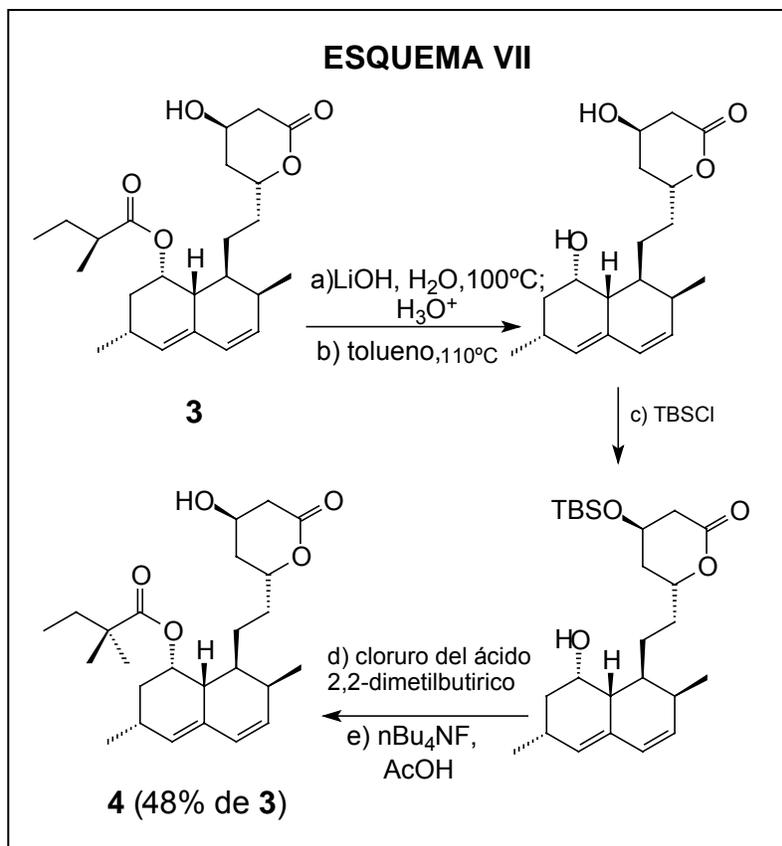
Sin embargo, ninguna modificación por más extrema o simple que se hiciera no compitió con la creada con simvastatina. Por lo anterior, la forma más eficiente de obtener la simvastatina, fue a través de la lovastatina. También hubo grupos de trabajo que intentaron síntesis totales de la simvastatina con éxito, pero ninguna de ellas fue comercialmente viable.^{9, 10} **Esquema VI.**

ANTECEDENTES

Una vez que se entendió que la simvastatina era el agente terapéutico, derivado de lovastatina que inhibía en forma más eficiente a la HMG-CoA reductasa, se buscó una síntesis que tuviera varias características como un mayor rendimiento de obtención y un menor costo de producción entre las más importantes. Un problema consistió en que **3** no puede ser convertida directamente a **4** por una reacción de alquilación, esto debido a la mayor acidez de los α -hidrógenos de la lactona comparados con el hidrógeno α de la cadena lateral del éster, así de esta forma toda alquilación ocurría preferentemente en la posición α de la lactona¹¹.

A pesar de tener varios métodos para obtener la simvastatina a partir de lovastatina, todas estas eran complicadas por su incapacidad de remover pequeñas trazas de **3** por medio de una recristalización fraccionada, repetidas recristalizaciones de dichas mezclas resultaban en enriquecimiento de **3** independientemente de la cantidad relativa de la mezcla inicial, por lo tanto, se requería de una síntesis que eliminara casi por completo a **3**, de lo contrario sería difícil eliminarlo en pasos posteriores¹¹.

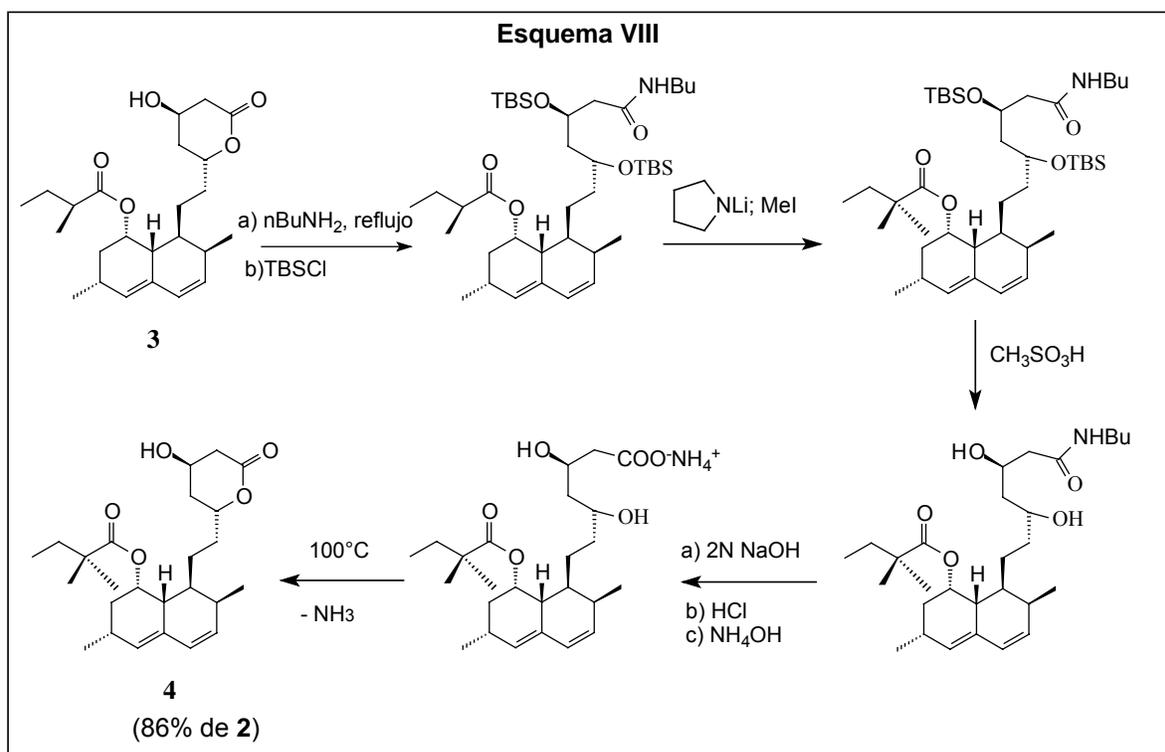
En realidad solo existen dos rutas viables conocidas para introducir el α -metilo adicional en la posición deseada, una de ellas involucra una desalilación y reacilación: (1) saponificación del éster lateral y lactonización; (2) sililación con cloruro de terbutildimetilsilicio de forma selectiva; (3) reacilación con cloruro del ácido 2,2-dimetilbutanoico; (4) finalmente una desililación. **Esquema VII.**



Esquema VII. La primera opción empleada por Merck para producir estatinas modificadas. A través de esta ruta fueron probadas diversas cadenas laterales del éster.

Sin embargo, el rendimiento total de **4** a partir de **3** por este método es de solo 48%¹¹, debido principalmente a la naturaleza impedida del éster lateral de **3** y el rendimiento pobre, así como la formación de impurezas durante la primera hidrólisis, además del alto costo del grupo protector.

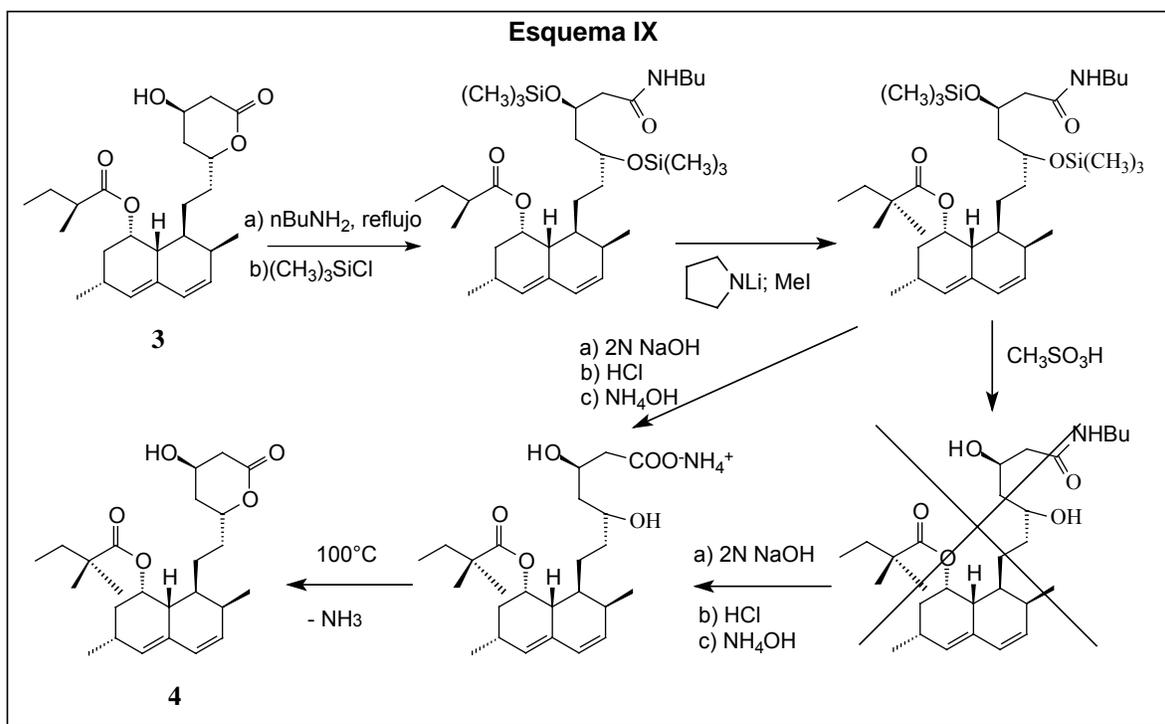
La segunda opción conocida, la cual fue objeto de una patente por parte de Merck, propone también reacciones de protección, alquilación y desprotección. La estrategia seguida consiste en: (1) el tratamiento de **3** con n-butilamina; (2) el diol resultante se trata con cloruro de terbutildimetilsilicio; (3) tratamiento con pirroliduro de litio, el cual forma el enolato del éster lateral, seguido de yodometano (en este momento es cuando se introduce el metilo en la cadena lateral del éster); (4) tratamiento ácido para eliminar la protección de silicio; (5) hidrólisis básica de la amida y (6) finalmente una relactonización. **Esquema VIII**. Dicho proceso patentado producía **4** (Simvastatina) a partir de **3** (Lovastatina) con un rendimiento de un 86%¹¹.



Esquema VIII. Síntesis a través de la cual Merck logró una ruta viable para la producción industrial de simvastatina.

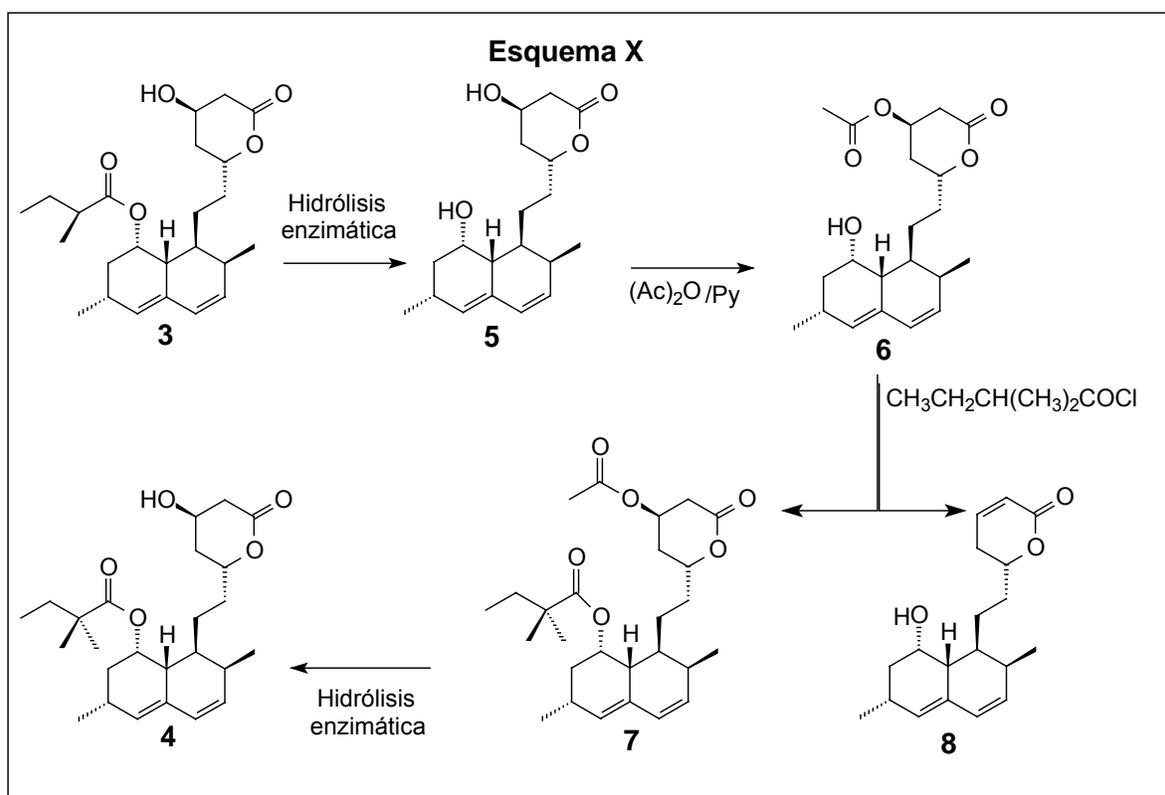
Con su proceso patentado de obtención de simvastatina, Merck se convirtió en el principal productor mundial de un agente terapéutico para reducir el colesterol plasmático. Sin embargo, antes de expirar la patente de comercialización, Fermic desarrolló un nuevo proceso de obtención de simvastatina¹², dicho proceso tiene la característica de ser similar al patentado por Merck, pero reduce una operación unitaria en el proceso de obtención de simvastatina; además de usar un reactivo menos costoso: cloruro de trimetilsilicio. Este último reactivo es en realidad más susceptible a la hidrólisis básica que la protección original de Merck, la cual forzosamente necesita una hidrólisis ácida. Con la reducción de un paso sintético y la utilización de un reactivo menos costoso, esta nueva ruta se convirtió en la mejor hasta entonces para la obtención de simvastatina, **4**, a partir de lovastatina, **3**.

3. Esquema IX.



Esquema IX. Síntesis modificada patentada por Fermic.

Otro proceso de obtención de simvastatina, adicional a los anteriormente mencionados, que igualmente fue patentado y además también comienza a partir de la lovastatina **3** consiste en: (1) hidrolizar al éster lateral de **3** por medio de una enzima (lipasa) para obtener el compuesto diol **5**; (2) después el compuesto diol es tratado con anhídrido acético para acetilar en forma selectiva el β -alcohol de la lactona formando el compuesto **6**; (3) acilar el alcohol no protegido con cloruro del ácido 2,2-dimetilbutanoico para dar el compuesto con el éster deseado **7**; y (4) hidrolizar el β -acetiléster de la lactona por medio de otra lipasa que actúa específicamente sobre este y no sobre el 2,2-dimetilbutiléster, obteniéndose finalmente la simvastatina **4**¹³. **Esquema X**.



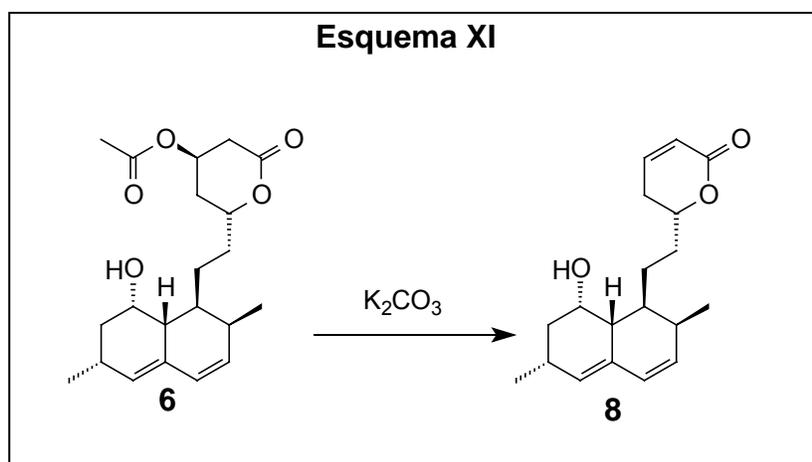
Esquema X. Ruta sintética patentada por Diversa y desarrollada por Fermic.

En el proceso arriba mencionado se obtenía como principal impureza el producto de eliminación **8**, con lo cual la ruta diseñada se vio con la problemática de su aprovechamiento.

Como es de esperarse, los grupos de investigación alrededor del mundo han abandonado la investigación básica para encontrar nuevos derivados de simvastatina, enfocándose principalmente en encontrar nuevas estrategias sintéticas o mejorar las rutas ya existentes, sin embargo aún hay muchas posibilidades por explorar en el campo de investigación de nuevas estatinas.

ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

En el paso sintético de la acilación del proceso de obtención de simvastatina se obtiene como principal impureza el producto de eliminación **8** (ver **esquema X**). La presencia de dicha impureza hizo que se pensará en la manera de aprovecharla ya que es fácilmente producida durante el proceso de obtención de **7** o mediante su tratamiento con K_2CO_3 , a temperatura ambiente, promoviéndose asimismo la eliminación de un buen grupo saliente como lo es el acetato, para obtener el mismo producto de eliminación **8**¹³. **Esquema XI**.



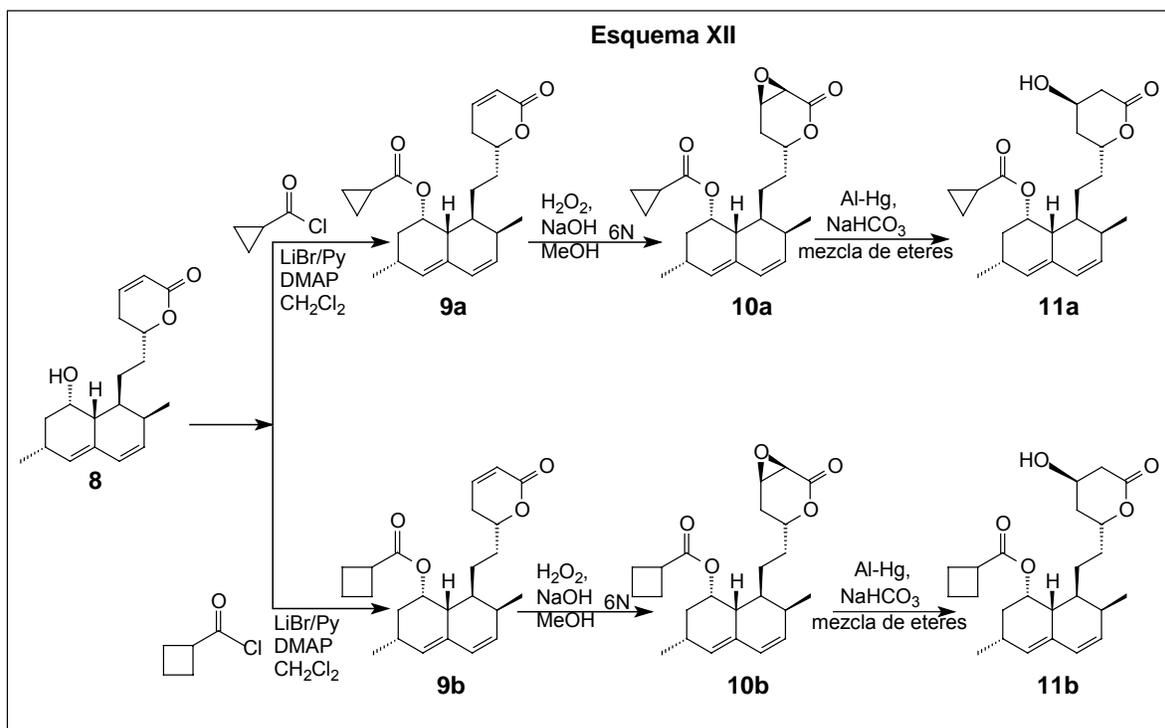
Esquema XI. Otra forma de obtener el derivado producto de eliminación **8**.

De esta forma se consideró que la manera de aprovechar el producto de eliminación **8** era utilizándolo como intermediario en la formación, no solo de simvastatina sino de estatinas con distintos ésteres laterales que podrían tener mayor actividad farmacológica que la propia simvastatina.

La manera que se planteó para la regeneración del β -alcohol de la lactona fue mediante dos reacciones: a) epoxidación de la lactona α,β -insaturada (formando exclusivamente β -epóxidos) y b) la reducción del epóxido para regenerar el β -alcohol. Pero aquí es donde surge uno de los principales retos de la ruta

sintética: probar que se puede regenerar el centro asimétrico de forma estereoespecífica haciendo que en la reacción de epoxidación no se obtenga una mezcla de α -epóxidos y β -epóxidos.

Planteado lo anterior se buscó la síntesis de derivados de lovastatina no descritos en la literatura, además siguiendo la premisa de que pequeñas modificaciones podrían presentar ó dar lugar a una mayor inhibición de la HMG-CoA reductasa (recordando lo ocurrido con simvastatina) se eligieron los cloruros de ácido ciclopropancarboxílico y ciclobutancarboxílico. Así, finalmente quedó planteado el esquema general para la síntesis de nuevas estatinas a partir del derivado eliminado **8**. **Esquema XII**.



Esquema XII. Ruta propuesta para la síntesis de nuevos derivados de lovastatina a partir del derivado eliminado **8**.

Como parte de la estrategia se buscó la obtención de monocristales de **10a** y **10b**, con lo que su obtención aportaría evidencia concluyente de la estereoselectividad de la epoxidación con la ayuda de un análisis cristalográfico de rayos X de monocristal. Una vez que se obtuviese el epóxido deseado se pensó en una reducción selectiva, la cual no afectara los demás grupos funcionales, de este modo se pensó en una reducción “neutra”, así una amalgama de aluminio se perfiló como lo ideal, si se desea una ruta sintética con bajos costos.

El principal problema para obtener derivados similares a la lovastatina y la simvastatina, o sea, estatinas con diferentes ésteres que podrían tener una mayor actividad farmacológica, es que se debe proteger el β -alcohol de la lactona con éteres de silicio para poder acilar o alquilar, según sea el caso (ver **esquema VII** y **esquema VIII**), ya que otra protección provoca la eliminación del grupo protector (produciendo una impureza similar a **8**) o la hidrólisis del grupo protector (provocando la acilación del alcohol ya desprotegido). Por lo tanto en este trabajo se trata de aprovechar la facilidad con la que se obtiene el derivado **8** para introducir el éster que se quiera obtener y regenerar posteriormente el β -alcohol de la lactona y se proponen dos nuevos intermediarios no citados en la literatura, además también se está proponiendo una nueva ruta sintética para obtener análogos de lovastatina, a partir de un compuesto intermediario de un nuevo proceso industrial para la producción de simvastatina.

OBJETIVOS

- Probar que es posible sintetizar nuevos análogos con la ruta sintética establecida.
- Probar que se puede regenerar el β -alcohol de la lactona, previamente eliminado, de forma estereoselectiva por medio de una epoxidación seguida de una apertura reductiva.

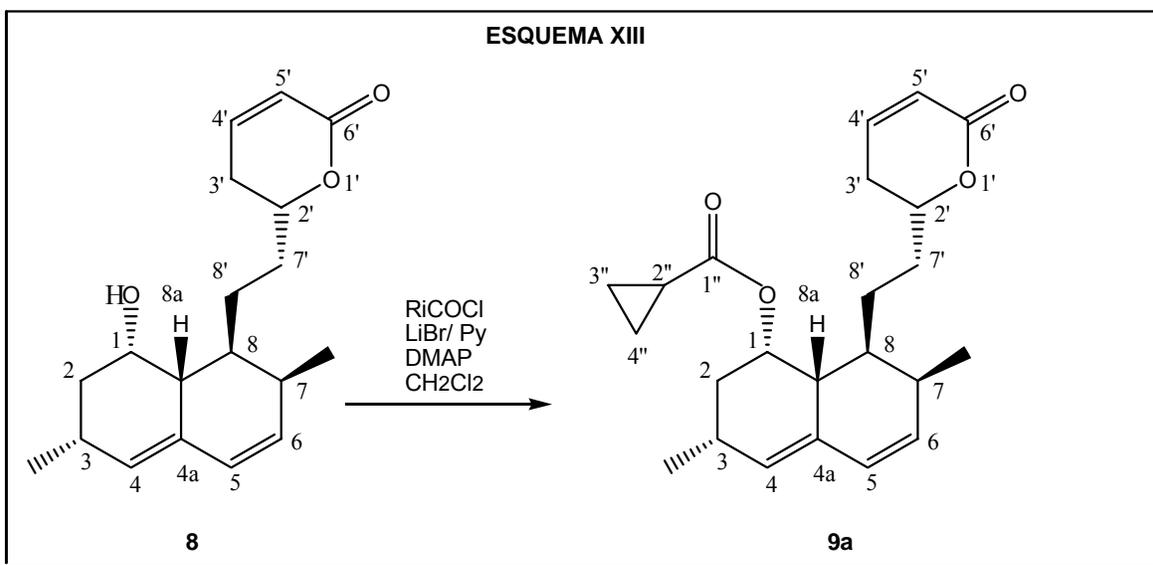
METAS

- Sintetizar las estatinas con los ésteres ciclopropanocarboxílico y ciclobutancarboxílico.
- Obtener monocristales de los derivados **10a** y **10b** para poder observar la conformación espacial de los epóxidos y de esta forma poder comprobar que la epoxidación fue estereoselectiva.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Reacción de Acilación

En este paso sintético se tuvo especial cuidado con la utilización de reactivos en condiciones anhidras, ya que los cloruros de los ácidos correspondientes utilizados son especialmente sensibles al agua, debido a que el contacto directo del agua con los halogenuros nos llevaría a una reacción irreversible la cual formaría ácido clorhídrico y el ácido orgánico correspondiente y finalmente la utilización de piridina seca. En todo momento la adición de los reactivos se realizó bajo corriente de nitrógeno. Sin embargo debido a que la molécula no tiene la unidad oxigenada en la posición β de la lactona, no existe la preocupación por el tiempo de la reacción y por lo tanto, se puede esperar a que esta se lleve a cabo completamente. Lo anterior no es posible en otras rutas sintéticas, ya que se obtienen subproductos (como en el caso del desarrollo de Fermic) que nos obligan a hacer un balance entre rendimiento de la reacción y obtención de un mayor número de subproductos.



Esquema XIII. Asignación de posiciones para el derivado eliminado **8** y **9a**.

Para describir los resultados de la reacción de acilación se tiene que hacer hincapié en la caracterización espectroscópica del derivado eliminado **8**, el cual muestra en su espectro de RMN-¹H las siguientes señales: en 6.89 ppm un doble de doble doleteado (ddd), con constantes de acoplamiento de 9.6, 5.4 y 3.6 Hz, correspondiente al hidrógeno vinílico de la posición 4'; otra señal ddd en 6.02 ppm con constantes de acoplamiento de 9.9, 2.7 y 1.2 Hz que corresponde al hidrógeno vinílico de la posición 5'; un doblete (d) en 5.98 ppm con una constante de acoplamiento de 9.6 Hz que corresponde al hidrógeno vinílico de la posición 5; en 5.78 ppm se encuentra un doble doleteado (dd), con constantes de acoplamiento de 9.6 y 6.0 Hz que corresponde a el hidrógeno vinílico de la posición 6; un multiplete (m) en 5.53 ppm que corresponde al hidrógeno vinílico de la posición 4; en 4.45 ppm se encuentra otro multiplete (m) que corresponde al hidrógeno base de oxígeno de la posición 2'; en 4.23 ppm se encuentra un cuarteto (c), que corresponde al hidrógeno base de oxígeno de la posición 1, esta

señal es de suma importancia al momento de realizar las respectivas reacciones de acilación, ya que es de esperarse un cambio en la posición de dicha señal; en 1.18 ppm se encuentra un doblete (d), que integra para tres hidrógenos y corresponde a los hidrógenos del metilo de la posición 7; otra señal que integra para tres hidrógenos y es una señal doble, se encuentra en 0.90 ppm y corresponde a los hidrógenos del metilo de la posición 3; todas las señales arriba descritas son las que sirven como señales de diagnóstico en las reacciones sucesivas.

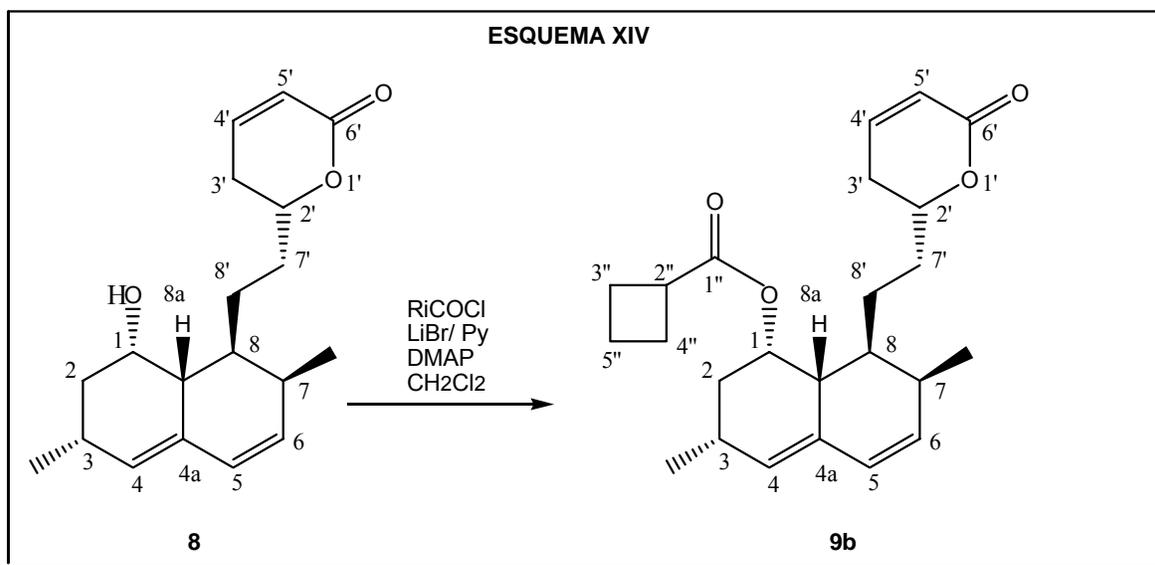
En los espectros de RMN-¹³C y RMN-¹³C (DEPT), se identificaron los siguientes carbonos que sirven de diagnóstico en reacciones sucesivas sobre el derivado eliminado **8**: una señal que corresponde a un carbono cuaternario en 164.4 ppm, que corresponde al carbonilo de la lactona en 6', esta única señal se encuentra en la posición clásica de la región de los carbonilos; una señal en 145.1 ppm para el carbono vinílico de la posición 4'; otra señal para un carbono vinílico en 133.3 ppm, que corresponde al carbono de la posición 6; una señal en 131.1 ppm de un carbono cuaternario, que corresponde al carbono de la posición 4a; en 129.9 ppm se encuentra una señal de un carbono vinílico, que corresponde al carbono de la posición 4; otra señal de carbono vinílico en 128.39 ppm, que corresponde al carbono de la posición 5; en 121.1 ppm se encuentra una señal de otro carbono vinílico y corresponde al carbono de la posición 5', las últimas seis señales descritas corresponden a la región de los carbonos sp² insaturados; las siguientes dos señales corresponden a la región de los carbonos base de oxígeno: en 78.2 ppm se encuentra una señal del carbono cierre de la lactona de la posición 2'; otra señal de carbono metino se muestra en 64.98 ppm que corresponde al carbono de

la posición 1, este último carbono es importante ya que esta señal nos mostrará un cambio al momento de realizar la reacción de acilación al pasar de un carbono base de oxígeno a uno base de éster. En la zona de los carbonos saturados encontramos los siguientes carbonos: en 38.56 ppm el carbono de la posición 8a; en 36.20 ppm el carbono de la posición 8; en 30.65 ppm para el carbono de la posición 7; y finalmente en 27.29 el carbono de la posición 3. Para los carbonos metilénicos tenemos las siguientes señales: en 35.65 ppm para el carbono de la posición 2; en 31.99 ppm se encuentra la señal que corresponde al carbono de la posición 7'; en 23.87 ppm para el carbono de la posición 8' y en 29.55 ppm se encuentra la señal del carbono de la posición 3'. Por último tenemos las dos únicas señales que corresponden a los metilos: en 23.59 y 13.82 ppm para los metilos de la posición 7 y 3 respectivamente.

En el espectro de IR del compuesto eliminado **8**, la señal que es de especial mención es la que se encuentra en 3451 cm^{-1} , la cual corresponde a la frecuencia de vibración del enlace O-H del alcohol de la posición 1, ya que cuando ocurre la reacción de acilación esta señal característica desaparece.

Para el derivado **9a**, el espectro de RMN- ^1H mostró el desplazamiento, a menor campo como era esperado, de la señal en 4.23 ppm del hidrógeno base de oxígeno en la posición 1 del precursor **8**, a una posición de 5.34 ppm debido a que ahora es una base de éster; en el mismo espectro ahora se muestra que la señal que corresponde al hidrógeno de la posición 2'', se encuentra en la región de carbonos saturados y es de difícil caracterización. Además, las señales correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 3'' y 4'' se encuentran a mas

alto campo que los hidrógenos de los metilos de la posición 3 y 7 como era de esperarse para un ciclopropano. En el espectro de RMN-¹³C aparece una señal que corresponde a un carbono cuaternario adicional en 175.2 ppm el cual corresponde al carbono 1''; en 68.0 ppm se observa la señal que corresponde al carbono en la posición 1 que anteriormente se encontraba a campo más alto en 64.98 ppm antes de la acilación; también se observa una señal en 12.9 ppm la cual corresponde al carbono vecino al grupo carbonilo del éster; las señales que corresponden a los carbonos 3'' y 4'' se encuentran en 8.6 y 7.9 ppm respectivamente, aún cuando teóricamente se esperaba que dichos carbonos fueran equivalentes. Además, que se encuentran a campo más bajo que los carbonos de los metilos. Del espectro de IR la señal representativa del enlace O-H del alcohol en 3451cm⁻¹, desaparece como era de esperarse; ahora se muestra una banda más ancha y desplazada de los dos carbonilos, tanto del carbonilo de éster como de la lactona, en 1716 cm⁻¹, la cual se encontraba en 1699 cm⁻¹.



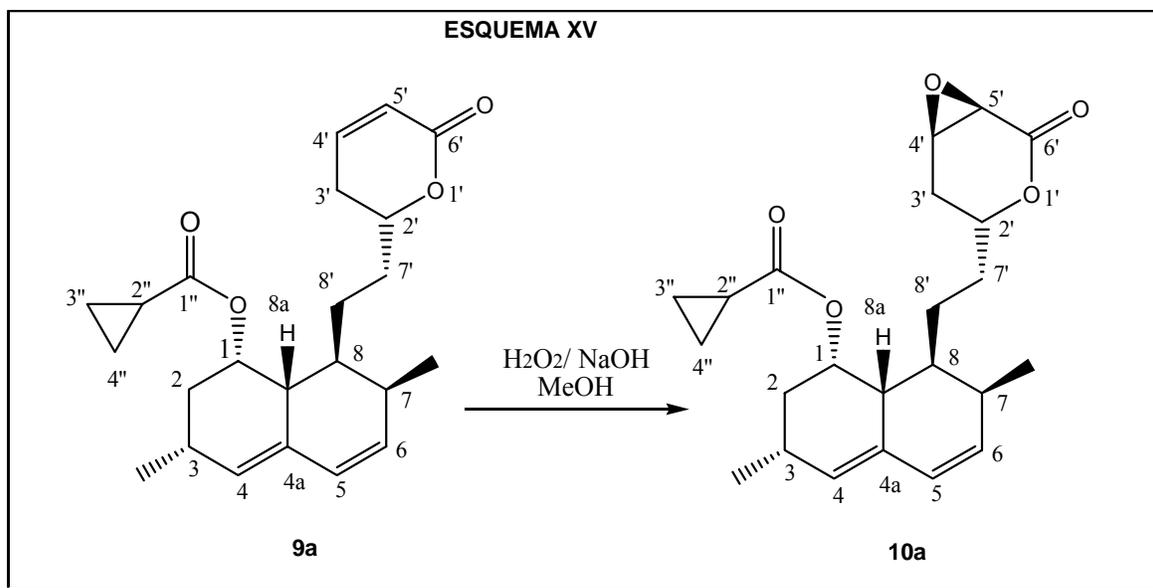
Esquema XIV. Asignación de las posiciones para el derivado eliminado **8** y **9b**.

Para el compuesto **9b** el espectro de RMN-¹H muestra el desplazamiento a menor campo de la señal de 4.23 ppm a 5.34 ppm que corresponde al hidrógeno de la posición 1, este desplazamiento era el esperado ya que pasa de un protón base de oxígeno a uno base de éster, la cual anteriormente se encontraba en 4.23 ppm; la señal que corresponde al hidrógeno vecino al carbonilo, de la posición 2'', se encuentra en 3.1 ppm, aunque era de esperarse que teóricamente esta señal apareciera como un triplete. Sin embargo, esta señal apareció como un quintuplete, de esta manera se demuestra que los hidrógenos vecinos, 3'' y 4'', no son equivalentes algo que no se esperaba, además, las señales de los protones 3'', 4'' y 5'' aparecieron en la zona acostumbrada de los protones de carbonos saturados, por lo que es complicada su localización exacta dentro del espectro. En los espectros de RMN-¹³C y RMN-¹³C (DEPT) se observa un desplazamiento a un menor campo de la señal para el carbono de la posición 1, de 64.98 ppm a 67.6 ppm, este desplazamiento a menor campo era el esperado para dicho

carbono ya que pasó de un carbono base de oxígeno a uno base de éster; también se observa la aparición de la señal adicional, del carbono cuaternario 1'', en 175.6 ppm; adicionalmente la señal que corresponde al carbono de la posición 2'', se encuentra en 38.2 ppm; finalmente las señales de 3'', 4'' y 5'' se encuentran en 24.9, 23.7 y 18.3 ppm respectivamente. Sin embargo, las señales de los carbonos 3'' y 4'' se esperaba teóricamente que fueran simétricos, lo que nos daría una señal que integrara para dos carbonos, pero estos carbonos resultaron ser distintos uno del otro en el espectro. En el espectro de IR se observa que la señal de estiramiento del enlace O-H, que se encontraba en 3451 cm^{-1} en el compuesto **9b**, ahora no aparece; además la señal de 1699 cm^{-1} se muestra desplazada a 1720 cm^{-1} , además de ser más ancha e intensa debido al traslape de ambas frecuencias de vibración de los carbonilos.

Reacción de Epoxidación

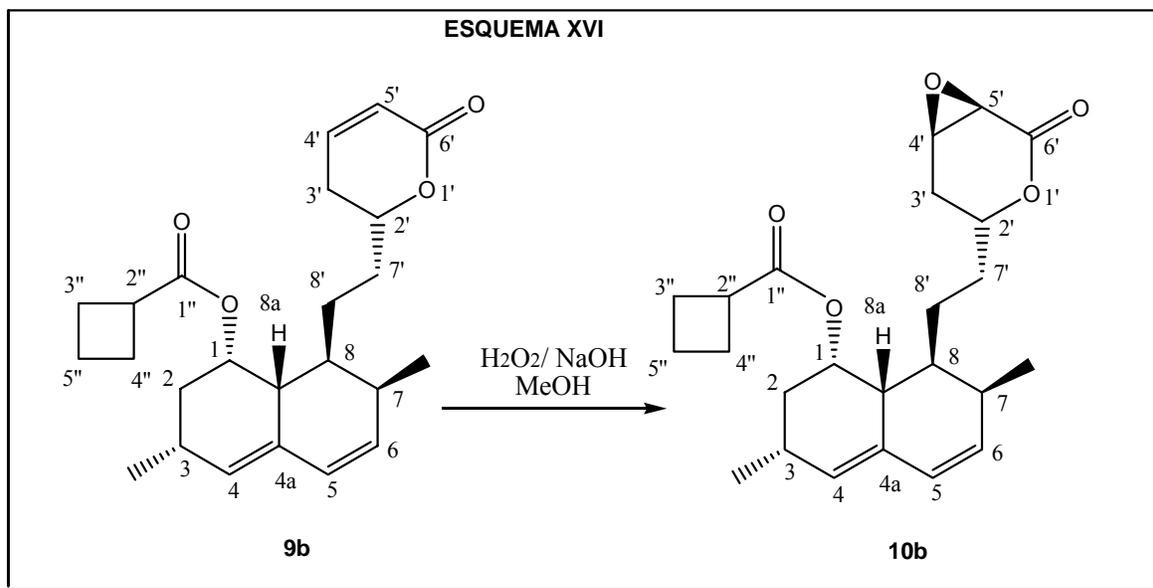
Para la lograr la regeneración del centro asimétrico, o sea, el β -alcohol de la posición 4', fue necesario llevar a cabo una epoxidación para obtener el β -epóxido como se mencionó en la estrategia inicial. Para esto, en la literatura consultada se encontró que la epoxidación de cetonas α,β -insaturadas, con peróxido de hidrógeno en condiciones alcalinas, necesitaba de condiciones estructurales las cuales son necesarias para obtener solo uno de los dos epóxidos¹⁴. Otro grupo de investigación describe la obtención de β -epóxidos a partir de δ -lactonas-(α,β -insaturadas), con un derivado α -alquilo en la posición δ de la lactona utilizando peróxido de hidrógeno en condiciones alcalinas y metanol como disolvente¹⁵. Esta similitud con la δ -lactona-(α,β -insaturada) y un derivado α -alquilo en la posición δ del derivado **8**, fue determinante para la utilización de la ruta descrita para regenerar el β -alcohol, a través de la reducción de un β -epóxido. En todas las reacciones descritas se emplea metanol como disolvente, 5 equivalentes con respecto a la materia prima de H_2O_2 , en soluciones al 30%, 0.5 equivalentes con respecto a la materia prima de NaOH en una solución acuosa 6 N y temperatura ambiente. En estas reacciones los rendimientos descritos van de un 75-85%.



Esquema XV. Asignación de las posiciones para el derivado **10a**.

Para el compuesto **10a**, el espectro de RMN-¹H muestra las siguientes señales que permitieron comprobar la formación del epóxido: en 3.65 ppm se encuentra un multiplete que corresponde al hidrógeno base de epóxido de la posición 4', anteriormente esta señal se encontraba a menor campo en 6.87 ppm; en 3.57 ppm se encuentra un doblete correspondiente al hidrógeno de la posición 5', esta señal correspondiente a dicho hidrógeno se encontraba en 6.00 ppm; las demás señales se encuentran en la misma posición sin cambios sustanciales. En el espectro de RMN-¹³C se muestran las siguientes señales que permitieron comprobar la formación del epóxido: en 51.9 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono de la posición 5' que anteriormente se encontraba en 121.1 ppm; en 49.0 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono de la posición 4' que anteriormente se encontraba en 145.1 ppm. Además en el espectro de IR se muestra que la señal única de 1720 cm⁻¹ ahora se desdobra en dos señales: 1736

cm^{-1} y 1710 cm^{-1} , con esto se muestra que el sistema conjugado de la lactona se ve modificado por el epóxido formado y así modificando la frecuencia de vibración del carbonilo; la frecuencia observada del epóxido formado es 763, 1209 y 1277 cm^{-1} .

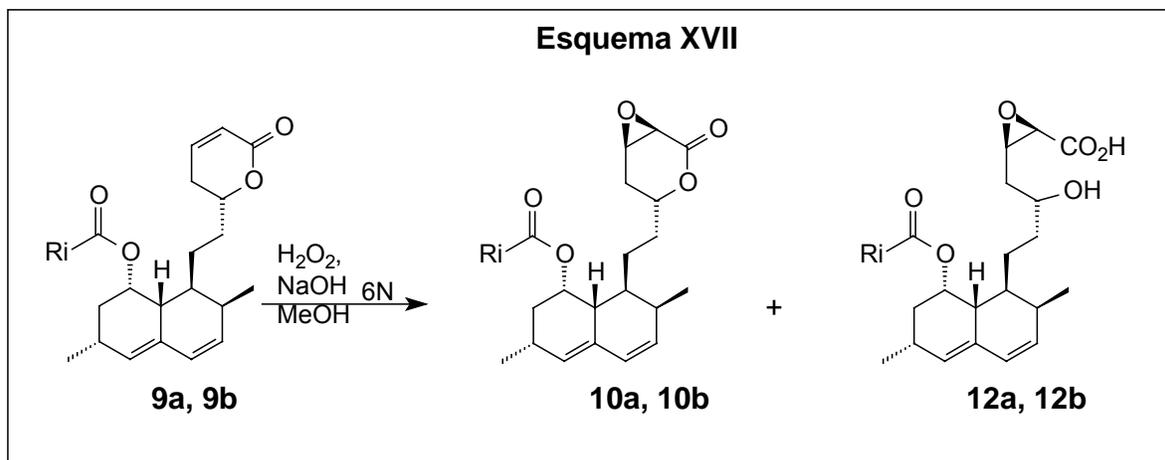


Esquema XVI. Asignación de las posiciones para el derivado **10b**.

Para el compuesto **10b**, obtenido en distintas condiciones con respecto a **10a** (ver sección experimental), el espectro de RMN- ^1H muestra las siguientes señales que permitieron comprobar la formación del epóxido: en 3.66 ppm se encuentra un multiplete correspondiente al hidrógeno de la posición 4' que anteriormente se encontraba a menor campo en 6.89 ppm; en 3.57 ppm se encuentra un doblete que corresponde al hidrógeno de la posición 5', esta señal se encontraba anteriormente a menor campo en 5.90 ppm. El espectro de RMN- ^{13}C muestra las siguientes señales que sirvieron de identificación: a mayor campo en 51.94 ppm se encuentra la señal que corresponde al carbono de la posición 5' y que

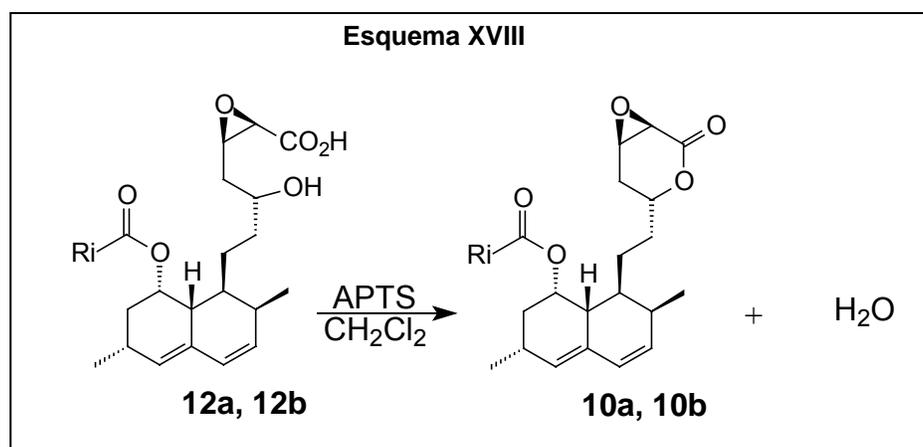
anteriormente se encontraba en 121.2 ppm; igualmente en 49.07 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono de la posición 4' que anteriormente se encontraba en 144.7 ppm. Aparte el espectro de infrarrojo muestra las siguientes señales características de carbonilo en 1737 cm^{-1} y 1722 cm^{-1} , estas señales se encontraban anteriormente agrupadas en una sola señal en 1720 cm^{-1} ; además las frecuencias de vibración del epóxido se observan en 762, 1195 y 1277 cm^{-1} . Las demás señales de los espectros se encuentran sin cambios sustanciales.

Durante el transcurso de la reacción de epoxidación, tanto para el derivado **10a** y **10b**, fue observado por un análisis por c.c.f. (eluyente de hexano-acetato de etilo, 70:30) la aparición de un subproducto adicional con mayor polaridad que la materia prima y el producto; después del trabajo de la reacción y purificación, por medio de una cromatografía en columna, se necesitó la identificación de ese subproducto **12a** y **12b**, la cual fue posible con un espectro de IR, en dicho espectro se observa la banda típica de los ácidos carboxílicos entre $3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$, con esto quedó identificada la reacción lateral que se estaba llevando a cabo durante la epoxidación: la apertura de la lactona¹⁶. **Esquema XVII.**



Esquema XVII. Reacción lateral que ocurre durante la epoxidación de los compuestos **10a** y **10b**.

Una vez que se determinó que la lactona estaba reaccionando en el medio alcalino, produciendo la apertura correspondiente durante la reacción de epoxidación, fue necesario regenerar la lactona. Para ello el compuesto **12a** y **12b** (de forma separada) fueron disueltos en cloruro de metileno (CH_2Cl_2) y se adicionó APTS, esto para promover la formación de la lactona por eliminación de agua. Después de una purificación, con una cromatografía en columna, se obtuvieron los respectivos epóxidos lactonizados. **Esquema XVIII.**



Esquema XVIII. Reacción por la cual se vuelve a generar la lactona.

Con la hipótesis de que la cantidad utilizada de NaOH (se agrega medio equivalente con respecto a la materia prima), era la causante de que la lactona se hidrolizara de forma paralela, se decidió probar lo anterior con un lote de **10b** y solo 0.25 equivalentes de NaOH con respecto a la materia prima (la mitad que la técnica indica). De esta manera se llevó a cabo la reacción y por medio de un análisis por c.c.f. fue posible observar una velocidad menor en la formación de **12b**, aunque no se modificaba el rendimiento de la reacción. Posteriormente se preparó otro lote de **10b** empleando la misma cantidad de NaOH (0.25 equivalentes con respecto a la materia prima), pero ahora en un baño de hielo-agua; lo que ocurrió fue que se observó la precipitación de un sólido blanco en el seno de la reacción, antes de que la reacción fuera trabajada fue filtrada al vacío y las aguas madres fueron trabajadas como indica la técnica, el sólido blanco fue filtrado al vacío y lavado en dos ocasiones con agua destilada y el análisis de la mezcla de reacción por medio de un análisis por c.c.f. mostró solamente a **10b**, de esta manera se obtuvo dicho compuesto en forma pura sin necesidad de utilizar una cromatografía en columna para su purificación. Por otro lado por medio de un análisis por c.c.f. de las aguas madres mostró que encontraban juntos **10b** y **12b**. A dicha mezcla se le evaporó el disolvente al alto vacío y el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 , se le añadió APTS, cuando se observó la formación de la lactona por medio de un análisis por c.c.f. se preparó para una purificación por cromatografía en columna. De esta manera modificando la cantidad agregada de NaOH (un cuarto de equivalente) y cambiando la temperatura (de temperatura ambiente a

temperatura hielo-agua), fue posible elevar el rendimiento de un 75%, en pruebas iniciales para la obtención de **9b**, a un 89% final.

Por último, para probar la epoxidación estereoespecífica se obtuvieron monocristales de **10a** y **10b** (ver sección experimental). En la **figura 1** se muestra la imagen tomada de la difracción del monocristal del epóxido **10a**, en la molécula de la izquierda se observa el epóxido de la lactona, que claramente es β , además de la estereoquímica en la posiciones 2' que es α ; mientras que en la molécula de la derecha se observan más claramente la estereoquímica de las posiciones 1, 3, 7 y 8; finalmente se puede apreciar el ciclopropano en ambas moléculas.

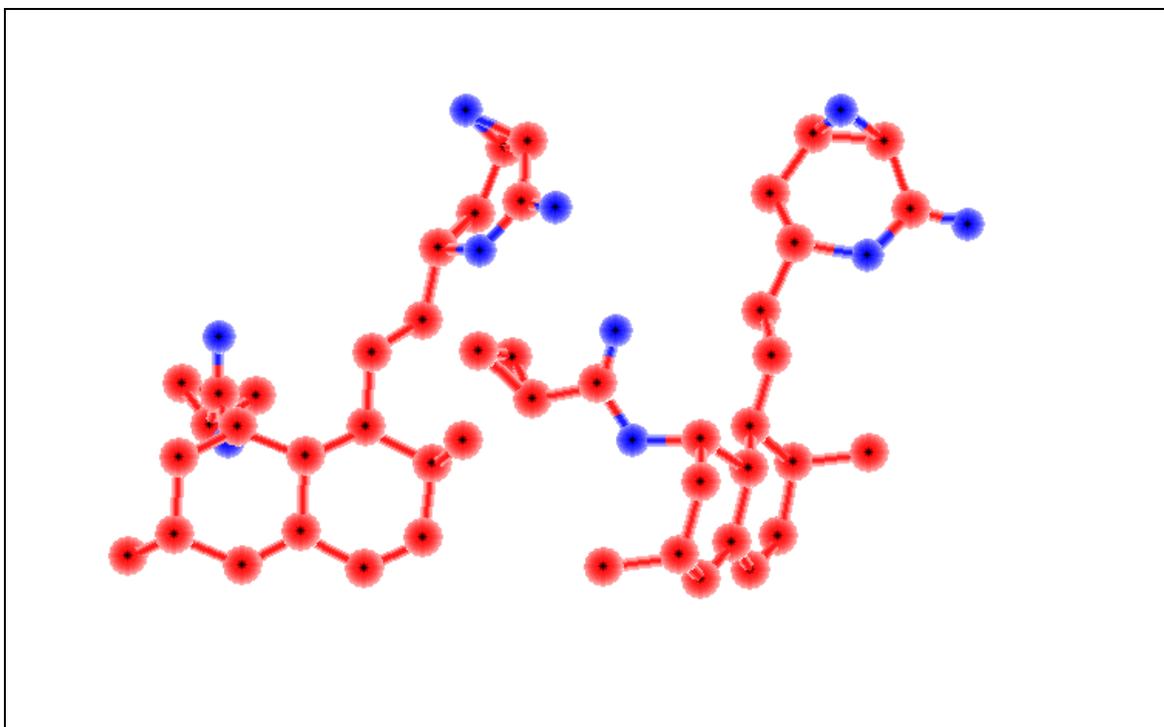


Figura1. Imágenes tomadas con la ayuda de la difracción de rayos X de monocristal del compuesto **10a** (se omiten los hidrógenos para mayor claridad).

En la **figura 2**, el epóxido **10b** se observa en la molécula de la izquierda la estereoquímica de las posiciones 1 que es α , 3 que es α , 7 que es β y 8 que también es β ; en la molécula de la derecha se observa claramente que el epóxido obtenido es el β , además de que la posición 2' es α ; en ambas moléculas se puede apreciar el ciclobutano.

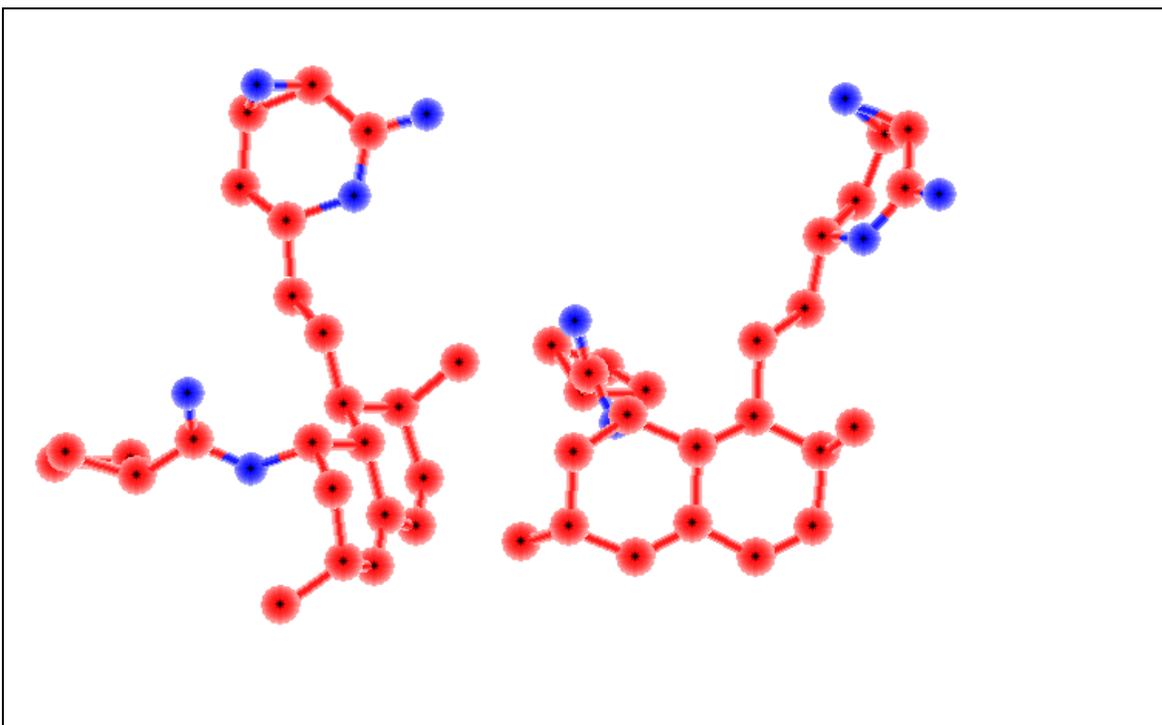


Figura 2. Imágenes tomadas con la ayuda de la difracción de rayos X de monocristal del compuesto **10b** (se omiten los hidrógenos para mayor claridad).

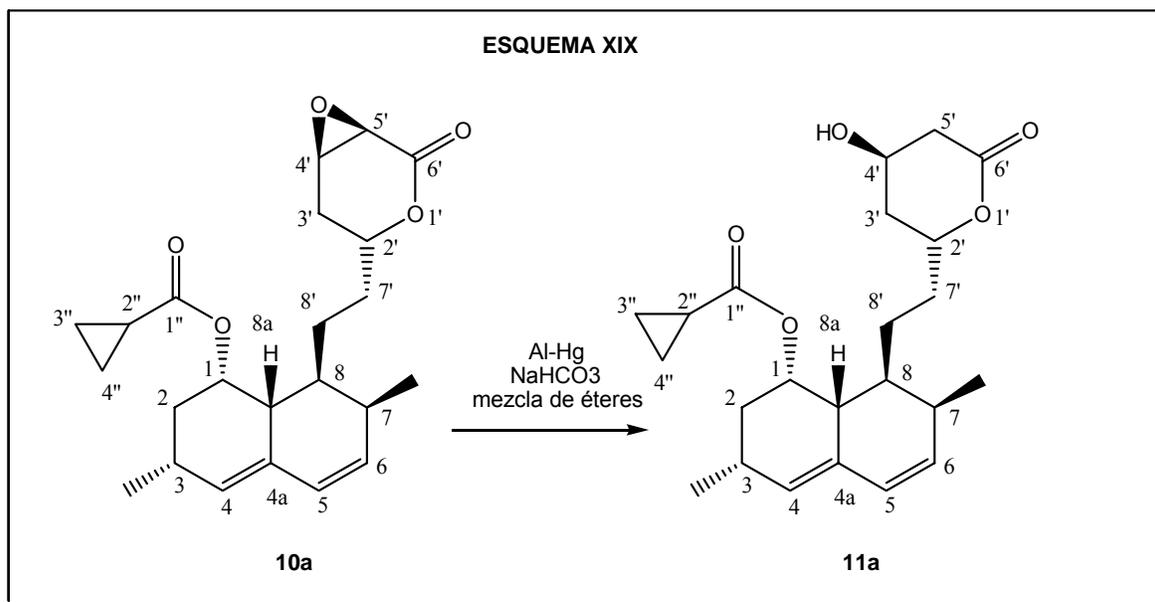
En estas dos figuras se observa claramente que tanto para el compuesto **10a** como para el **10b**, se obtienen solamente los β -epóxidos, con esta prueba queda despejada la duda del epóxido que se obtuvo y que la reacción es estereoespecífica. Además en la **tabla 1** se encuentran datos obtenidos de la difracción de rayos X de monocristal, en dicha tabla menciona el sistema cristalino de ambos epóxidos, así como el número de moléculas de epóxido por celda unitaria (Z).

Tabla 1. Resumen de los datos obtenidos de la difracción de rayos X de monocristal de ambos epóxidos.

	10a	10b
Sistema cristalino	<i>Ortorrómbico</i>	<i>Ortorrómbico</i>
Dimensiones de la celda unitaria (Å)	<i>a=5.889 $\alpha=90^\circ$</i>	<i>a=5.908 $\alpha=90^\circ$</i>
	<i>b=16.798 $\beta=90^\circ$</i>	<i>b=16.656 $\beta=90^\circ$</i>
	<i>c=20.950 $\gamma=90^\circ$</i>	<i>c=22.072 $\gamma=90^\circ$</i>
Volumen (Å ³)	<i>2072.3</i>	<i>2171.7</i>
Z	<i>4</i>	<i>4</i>
Tamaño de cristal (mm)	<i>0.542 x 0.154 x 0.042</i>	<i>0.434 x 0.322 x 0.136</i>
Color del cristal	<i>Incoloro</i>	<i>Incoloro</i>
Forma del cristal	<i>plato</i>	<i>prisma</i>

Reacción de Apertura-Reducción

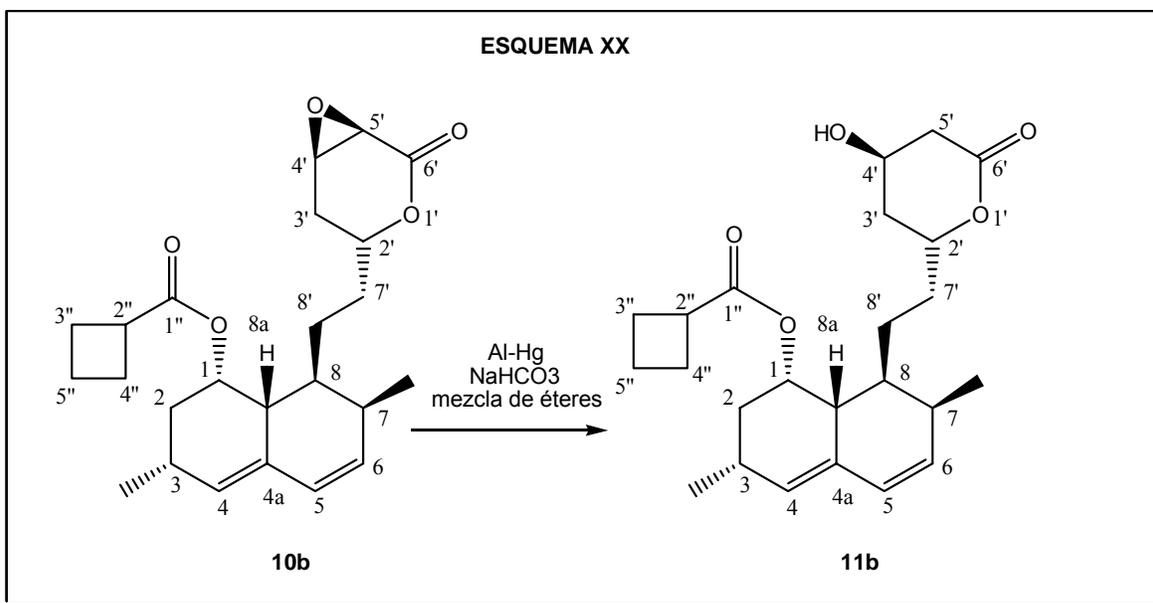
Una vez que se obtuvieron los epóxidos, con la certeza de que se tenían solo los β -epóxidos, se pensó en una apertura selectiva a través de la cual no reaccionaran los demás grupos funcionales, además de que fuera en condiciones casi neutras para evitar que la lactona volviera a hidrolizarse. De esta manera se decidió utilizar una amalgama de aluminio. Es evidente de esta forma que una reducción-apertura de los epóxidos daría los β -alcoholes correspondientes, conservando al mismo tiempo la estereoquímica.



Esquema XIX. Asignación de las posiciones de los compuestos **11a** y **11b**.

Para el compuesto **11a** el espectro de RMN-¹H muestra las siguientes señales que sirvieron para identificarlo: en 4.35 ppm se encuentra un quintuplete que corresponde al hidrógeno base del oxígeno de la posición 4' que anteriormente se encontraba a mayor campo en 3.65 ppm como base del epóxido; en 2.66 ppm se

encuentra un multiplete que corresponde a los hidrógenos de la posición 5' que anteriormente se encontraba a menor campo en 3.57 ppm como base del epóxido. El espectro de RMN-¹³C y RMN-¹³C (DEPT) muestran como señales que permitieron comprobar la formación del epóxido las siguientes: en 62.1 ppm se encuentra la señal que corresponde al carbono de la posición 4' que anteriormente se encontraba en a mayor campo 49.04 ppm; en 38.40 ppm se encuentra la señal que corresponde al carbono de la posición 5' que anteriormente se encontraba a mayor campo en 51.93 ppm. En el espectro de infrarrojo se muestra como la señal más representativa la que corresponde a la vibración del enlace O-H del alcohol en 3563 cm⁻¹. Los espectros no muestran cambios adicionales que los mencionados.

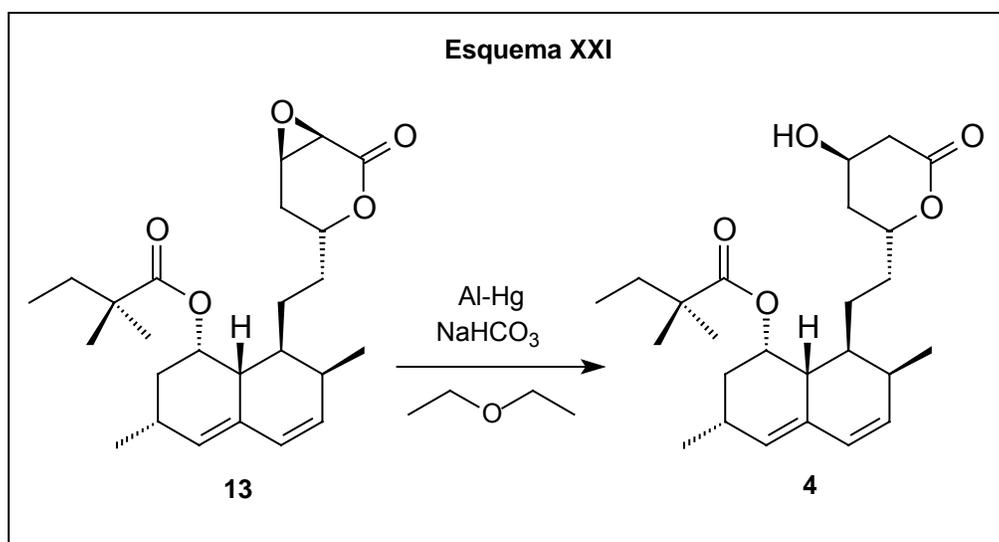


Esquema XX. Asignación de las posiciones de los compuestos **11b**.

Para el compuesto **11b** el espectro de RMN-¹H muestra las siguientes señales que permitieron comprobar la formación del derivado reducido: en 4.37 ppm se encuentra un quintuplete que corresponde al hidrógeno base del oxígeno de la posición 4' que anteriormente se encontraba a mayor campo en 3.66 ppm; en 2.67 ppm se encuentra un multiplete que corresponde a los hidrógenos de la posición 5' que anteriormente se encontraba a menor campo en 3.57 ppm como base del epóxido. El espectro de RMN-¹³C muestra las siguientes señales características: en 62.2 ppm se encuentra la señal del carbono de la posición 4' a mayor campo que anteriormente se encontraba en 49.07 ppm; en 38.47 ppm se encuentra el carbono de la posición 5' que anteriormente se encontraba a menor campo en 51.94 ppm. Aparte el cambio más sustancial que se observa en el espectro de IR es la aparición de la señal característica del enlace O-H en 3547 cm⁻¹, esta señal

corresponde al alcohol formado en la posición 4'. Las demás señales de los espectros solo tienen cambios menores.

Durante las reacciones de apertura-reducción de los epóxidos **10a** y **10b** se presentó el problema de su insolubilidad con éter etílico, el cual es el disolvente descrito y probado para reacciones similares de reducción, incluso para obtener la simvastatina **4**¹⁷. **Esquema XXI**.



Esquema XXI. La ruta sintética propuesta ha sido utilizada para formar simvastatina. En estas pruebas el derivado **13** es perfectamente soluble en éter etílico.

Una solución a este problema fue el utilizar de THF como un disolvente alternativo, en el cual los epóxidos son muy solubles; sin embargo, al monitorear la reacción para obtener **11a** ó **11b**, estas no tenían ningún avance significativo, por lo que se pensó que la presencia de éter etílico era importante. La siguiente alternativa consistió en buscar una mezcla de éteres que primero disolviera los epóxidos y además no inhibiera la reacción. También se pensó en encontrar otras rutas

sintéticas para la apertura de α,β -epoxilactonas^{15, 18, 19}, pero ninguna es aplicable a la producción comercial que es uno de los objetivos del presente trabajo.

La alternativa de encontrar una mezcla de éteres, en la que el éter etílico tenía que estar presente, se presentó como otro de los grandes retos en el desarrollo experimental. Las primeras pruebas consistieron en mezclas de t-butilmetiléter (t-BME) con éter etílico, se escogió t-BME debido a su capacidad de disolver los epóxidos **10a** y **10b** (dicho éter también se probó como disolvente, pero al igual que con el THF no se mostró ningún avance significativo en la reacción), sin embargo, los volúmenes necesarios de t-BME y éter etílico para disolver los epóxidos son altos, por esta razón se pensó en la incorporación de un poco de THF debido a su gran capacidad para disolver a los epóxidos referidos. De esta manera la reacción, monitoreada por c.c.f., tuvo avances que resultaron significativos.

Así finalmente para la obtención de **10a** (ver sección experimental) se utilizó la mezcla de 12 mL de THF, 50 mL de t-BME y 100 mL de éter etílico; para el compuesto **10b** se emplearon 50 mL de THF y 160 mL de éter etílico. Como se puede observar los epóxidos primero son disueltos en THF para después adicionar el éter etílico.

Sin embargo todavía es necesario afinar los detalles del trabajo de esta reacción. Uno de los principales problemas durante la obtención del compuesto final **11a** fue el rendimiento (45%). Cuando la reacción termina (monitoreada por medio de

un análisis por c.c.f.) la amalgama de aluminio tiene la apariencia final de un polvo fino color gris, en este polvo es probable que se adsorbe la cantidad adicional de **11a** y aunque se hacen lavados del polvo de aluminio, no es posible obtener más material ya sea materia prima ó producto. Esto también ocurre para la obtención de **11b**, pero la reacción de un lote mayor condujo a un rendimiento mayor (61.8%).

CONCLUSIONES

- Se obtuvieron dos nuevas estatinas a partir de un derivado semisintético de fácil accesibilidad.
- Se obtuvieron estructuras por difracción de rayos X de dos nuevos epóxidos no descritos en la literatura.
- La estrategia de eliminar el β -alcohol de la lactona, para después regenerarlo de forma estereoespecífica fue probado con éxito con la evidencia del análisis de difracción de rayos X.
- Se probó que la ruta sintética es viable para obtener nuevos análogos de estatinas.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

NOTAS

1. El término “trabajar de forma habitual”, se refiere a agregar acetato de etilo ó CH_2Cl_2 , según se indique, lavar con solución saturada de cloruro de sodio hasta pH aproximado de 7.0, realizar una extracción líquido-líquido, secar con sulfato de sodio anhidro y evaporar la fase orgánica a presión reducida.
2. Los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos, todos son grado reactivo analítico (R. A.); con la excepción del derivado **8**, el cual tiene una pureza del 98%.
3. Se utilizó sílica gel como fase estacionaria en la cromatografía en columna. La técnica empleada fue de tipo “flash” y el tamaño de partícula fue de 0.040-0.063 mm.
4. El avance de las reacciones fue observado mediante el uso de cromatofolios TLC Plates SILICA GEL 60 F-254 y se revelaron utilizando una lámpara de luz UV y una solución ácida de $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$.
5. Los espectros de infrarrojo (IR) se adquirieron usando el espectrofotómetro FTIR 1605 de Perkin Elmer y se usó KBr como soporte para las pastillas.
6. En IR, *i* significa intensa, *m* media, *d* débil y las bandas están en una escala de cm^{-1} .
7. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), se obtuvieron en un equipo Varian Unity de 300 MHz. Las muestras se disolvieron en CDCl_3 y se utilizó TMS como referencia interna. Para el derivado **11b** se utilizó un equipo Varian-Gemini de 200 MHz (Instituto de Química).

8. La RMN para ^1H se describe: el desplazamiento químico en partes por millón (ppm), el número de protones que corresponde (I), la multiplicidad (s: singulete, d: doblete, t: triplete, c: cuarteto, q: quinteto, m: multiplete (y sus combinaciones) y constante de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).
9. Para la RMN- ^{13}C se describe el desplazamiento químico (ppm), y la posición dentro de la molécula.
10. La espectrometría de masas (EM) se realizó con un equipo acoplado de cromatografía de gases-espectrometría de masas. El cromatógrafo de gases (Hewlett Packard, 5890 SII) con una columna capilar (HP-5MS) empleó un gradiente de temperatura de 100°C por tres minutos hasta 300°C por cinco minutos a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ y se acopló con el espectrómetro de masas (JEOL, SX-102A) de doble sector y geometría inversa, mediante el uso de ionización electrónica (IE/GC). Solo se reportan los iones moleculares.
11. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher-Jones y se reportan sin corregir.

Técnica General de la Reacción de Acilación

Por cada equivalente de **8**, se utilizan 2 equivalentes de LiBr, 5 equivalentes de piridina, 2 equivalentes de halogenuro de ácido y cantidades catalíticas de DMAP. Se disuelve **8** en 150 mL aproximadamente de CH₂Cl₂ en un matraz de fondo redondo de dos bocas con agitación magnética, en una de las bocas se adapta un sistema de reflujo con una trampa de CaCl₂. Por otra parte en un vaso de precipitados de 50 mL el LiBr se precalienta en una estufa a 120 °C por 10 minutos, después del tiempo señalado se le adiciona piridina al LiBr aun en caliente (aproximadamente 80 °C), de esta forma la mayor cantidad posible de LiBr se disuelve con la ayuda de una espátula (se tiene que evitar que se enfríe de lo contrario precipita el LiBr); después a esta mezcla se le añade 20 mL de CH₂Cl₂ con lo que forma una suspensión que es añadida al matraz bola de dos bocas que contiene al compuesto **8**; después con ayuda de una cánula se introduce el halogenuro de ácido por una de las bocas a través de un tapón séptum; una vez agregado el halogenuro de ácido se inició el calentamiento a reflujo; el tiempo de reacción es de 4 horas aproximadamente, por c.c.f. se sigue el avance de la reacción.

Finalizada la reacción, el trabajo final consiste en añadir agua y dejar en agitación por 6 horas, se separan las fases y a la fase orgánica se lava dos veces con 50 mL de HCl al 10%; después la fase orgánica es lavada con una solución amortiguadora de NaHCO₃/Na₂CO₃ pH=8 y se separaran las fases; finalmente la fase orgánica se trabaja de manera habitual con CH₂Cl₂.

Técnica General de la Reacción de Epoxidación

Por cada equivalente de **9i** se añaden 6 equivalentes de H_2O_2 y 0.5 equivalentes de NaOH. Se disuelve **9i**, contenido en un matraz de fondo redondo de 250 mL, en aproximadamente 100 mL de metanol, se añade el H_2O_2 con agitación magnética; finalizado lo anterior, se añade NaOH (6N) gota a gota, se deja la reacción a temperatura ambiente con un tapón séptum; el tiempo de reacción es de 1 hora, el avance de la reacción es observado por cromatografía de capa fina.

La reacción se neutraliza con HCl concentrado hasta $\text{pH} \approx 7$, después se evapora el disolvente a vacío; por último al producto crudo se extrae con acetato de etilo y se trabaja de manera habitual.

Técnica General de la Reacción de Reducción-Apertura de Epóxido

La amalgama de aluminio se prepara de la siguiente manera: se colocan hojas delgadas de aluminio comercial en un vaso de precipitados de 100 mL con una solución acuosa de HgCl_2 al 2% por un minuto; después se colocan inmediatamente en un vaso de precipitados con etanol anhidro (el suficiente para enjuagar); se sacan para después colocarlos en un vaso con éter etílico anhidro (todos los enjuagues son de menos de 10 segundos); la amalgama es utilizada inmediatamente.

Se coloca por gramo de materia prima aproximadamente 1.2 g de amalgama de aluminio. Se disuelve **10i**, contenido en un matraz de fondo redondo de 250 mL de una boca, en 100 mL aproximadamente de éter etílico; se añade la cantidad respectiva de amalgama dividida en tercios (un tercio cada media hora); se añade 0.5 mL de solución saturada de NaHCO_3 cada vez que se añade amalgama; la reacción se deja en agitación magnética a temperatura ambiente; la reacción es seguida por medio de un análisis de cromatografía de capa fina.

El trabajo de la reacción consiste en filtrar los residuos sólidos de la amalgama en un embudo Büchner; posteriormente se evapora el éter etílico a presión reducida, se extrae con acetato de etilo y se trabaja de manera habitual.

Derivados Acilados

Ciclopropancarboxilato de (1S,3S,7R,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-8-(2-((R)-3,6-dihidro-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-3,7-dimetilnaftalen-1-ilo. (9a). En un vaso de precipitados se calientan 1.728 g de LiBr (20 mmol, 2 Eq), en una estufa a 120 °C, por 10 minutos, pasado el tiempo se deja enfriar el vaso hasta aproximadamente 80 °C, se le adicionan 4 mL de piridina (50 mmol, 5 Eq); dicha mezcla se agita con una espátula para solubilizar la mayor cantidad de LiBr (el LiBr no se solubiliza por completo), antes de que se enfríe a temperatura ambiente, dicha mezcla se adiciona con aproximadamente 15 mL de CH₂Cl₂, con esto se forma una suspensión de LiBr. La mezcla anterior se añade a un matraz de fondo redondo de dos bocas, como se indica en la técnica general de acilación, el cual contenía 3 g (10 mmol, 1 Eq) del compuesto eliminado **8** y cantidades catalíticas de DMAP en aproximadamente 150 mL de CH₂Cl₂, realizado esto bajo atmósfera de nitrógeno. Finalmente se añade con ayuda de una cánula 1.8 mL (1.82 mL, 2 Eq) de cloruro de ácido ciclopropancarboxílico; finalizado lo anterior se inicia el calentamiento a reflujo. El avance de la reacción se sigue por medio de un análisis por c.c.f.; al finalizar la reacción (al añadirse el cloruro de ácido al seno de la reacción, esta es de color naranja) se observa que la reacción cambia a un color blanco. La reacción se trabaja como indica la técnica general de acilación. Se obtiene, después de purificar el producto por cromatografía flash, 3.60 g de un sólido de color blanco con un punto de fusión de 100-102 °C y con un rendimiento de 96%.

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (J, multiplicidad, J): 6.87 (1H, ddd, 9.6, 5.7, 2.4), 6.02 (1H, ddd, 9.9, 2.7, 1.2), 6.00 (1H, d, 9.6), 5.78 (1H, dd, 9.7, 6.3), 5.52 (1H, m), 5.34 (1H, m), 4.37 (1H, m), 2.56-2.18 (4H, m), 2.1-1.87 (3H, m), 1.8-1.64 (2H, m), 1.61-1.20 (4H, m), 1.1-0.78 (4H, m), 1.1 (3H, d), 0.9 (3H, d).

RMN-¹³C: (75MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (DEPT): 175.2 (C_{cuat}, 1''), 164.5 (C_{cuat}, 6'), 145.1 (CH, 4'), 132.9 (CH, 6), 131.8 (C_{cuat}, 4a), 129.5 (CH, 4), 128.1 (CH, 5), 121.1 (CH, 5'), 78.2 (CH, 2'), 68.0 (CH, 1), 37.4 (CH, 8a), 36.7 (CH, 8), 32.2 (CH₂, 2), 30.5 (CH, 7), 29.2 (CH₂, 7''), 27.4 (CH, 3), 23.7 (CH₂, 3'), 22.3 (CH₃, 3), 13.7 22.3 (CH₃, 7), 12.9 (CH, 2''), 9.7 (CH₂, 8'), 8.6 (CH₂, 4''), 7.9 (CH₂, 3'').

IR: (pastilla, KBr) 1/λ (cm⁻¹): 3081 (*d*), 3015 (*d*), 2962 (*m*), 2876 (*m*), 1716 (*i*), 1450 (*d*), 1403 (*m*), 1201 (*m*), 1188 (*i*).

EM: (m/z): 370 [M⁺].

Ciclobutancarboxilato de (1S,3S,7R,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-8-(2-((R)-3,6-dihidro-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-3,7-dimetilnaftalen-1-ilo. (9b). En un vaso de precipitados se calientan 1.44 g de LiBr (16.5 mmol, 2 Eq), en una estufa a 120 °C, por 10 minutos, pasado el tiempo se deja enfriar el vaso hasta aproximadamente 80 °C, se añaden 3.3 mL de piridina (41.4 mmol, 5 Eq) y con ayuda de una espátula se trata de disolver la mayor cantidad de LiBr (la piridina no se solubiliza por completo al LiBr), antes de que se enfríe la mezcla anterior a temperatura ambiente se añaden aproximadamente 20 mL de CH₂Cl₂, de esta manera se forma una suspensión de LiBr, dicha suspensión se adiciona a un matraz de fondo redondo de 150 mL (con el sistema que indica la técnica general de acilación), el cual contiene 2.5g (8.28 mmol, 1 Eq) de compuesto eliminado **8** y cantidades catalíticas de DMAP en aproximadamente 150 mL de CH₂Cl₂, lo anterior se realiza bajo atmósfera de nitrógeno. Por último, con ayuda de una

cánula se adiciona 1.4 mL (16.5 mmol, 2 Eq) de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico y se inicia el calentamiento a reflujo. El avance de la reacción se observa por medio de un análisis por c.c.f., la reacción se torna de un color amarillo al adicionarse el halogenuro de ácido, cuando este se agota se vuelve de color blanco. La reacción se trabaja como indica la técnica general de acilación. El producto crudo se purifica por medio de una cromatografía flash. Se obtienen 2.95 g de un sólido color blanco con un punto de fusión de 70-72 °C y con un rendimiento de 93%.

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (J, multiplicidad, J): 6.89 (1H, m), 6.02 (1H, dd 2.4, 1.8), 5.98 (1H, m), 5.78 (1H, dd, 9.7, 6.3), 5.36 (1H, m), 5.52 (1H, m), 4.37 (1H, m), 3.1 (1H, q), 2.45-2.316 (3H, m), 2.32-2.10 (5H, m), 2.04-1.80 (6H, m), 1.54-1.22 (4H, m), 1.05 (3H, d), 0.90 (3H, d).

RMN-¹³C: (75MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (DEPT): 144.78 (C_{cuat}, 1''), 164.2 (C_{cuat}, 6'), 144.78 (CH, 4'), 132.7 (CH, 6), 131.4 (C_{cuat}, 4a), 129.41 (CH, 4), 128.1 (CH, 5), 121.2 (CH, 5'), 78.1 (CH, 2'), 67.6 (CH, 1), 38.2 (CH, 2''), 36.9 (CH, 8a), 36.5 (CH, 8), 32.3 (CH₂, 2), 32.2 (CH₂, 7'), 30.6 (CH, 7), 29.2 (CH₂, 3'), 27.3 (CH, 3), 25.1 (CH₂, 8'), 24.9 (CH₂, 3''), 23.7 (CH₂, 4''), 22.5 (CH₃, 3), 18.3 (CH₂, 5''), 13.7 (CH₃, 7).

IR: (pastilla, KBr) $1/\lambda$ (cm⁻¹): 3013 (*d*), 2960 (*i*), 2874 (*m*), 1720 (*i*), 1457 (*d*), 1379 (*m*), 1253 (*i*), 1187 (*i*).

EM: (m/z): 384 [M⁺].

Derivados Epóxidados

Ciclopropanocarboxilato de (1S,3S,7R,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-(2-((1R,3R,6R)-5-oxo-4,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptan-3-il)etil)naftalen-1-ilo. (10a). En matraz de fondo redondo de una boca de 200 mL, el cual contiene 2 g (5.4 mmol, 1 Eq) de **8a** y 120 mL de metanol en agitación magnética, se añade con una pipeta 3.8 mL (32.4 mmol, 6 Eq) de H₂O₂ al 30%, después gota a gota se añade, con una pipeta, 0.45 mL (2.7 mmol, 0.5 Eq) de una solución de NaOH 6N y finalmente se coloca un tapón séptum. La reacción se deja por un tiempo aproximado de 1 hora, cuando por medio de un análisis por c.c.f. se observa la totalidad de la reacción, esta se trabaja como indica la técnica general de epoxidación. Además del compuesto epoxidado se obtiene el epóxido **12a** (ver **esquema XVII**). Para volver a formar la lactona se disuelve el producto crudo en 100 mL de CH₂Cl₂ y se adicionan cantidades catalíticas de APTS. Cuando por medio de un análisis por c.c.f. se observa que la totalidad de **12a** se convierte en lactona **10a**, entonces la reacción se trabaja con una solución amortiguadora de NaHCO₃/Na₂CO₃ pH= 8, después el producto se extrae de manera habitual con acetato de etilo. El producto crudo se purifica por medio de una cromatografía en columna tipo flash. Se obtienen 1.73 g de un sólido color blanco con un punto de fusión de 158-161 °C y con un rendimiento de 83%.

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (J, multiplicidad, J): 5.99 (1H, dd, 9.4, 2.4), 5.78 (1H, dd, 9.3, 5.7), 5.54 (1H, m), 5.32 (1H, m), 4.46 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.57 (1H, d), 2.49-2.23 (4H, m), 2.05-1.76 (4H, m), 1.61-1.26 (5H, m), 1.04-0.81 (4H, m), 1.09 (3H, d), 0.88 (3H, d).

RMN-¹³C: (75MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (DEPT): 174.58 (C_{cuat}, 1''), 167.42 (C_{cuat}, 6'), 132.96 (CH, 6), 131.64 (C_{cuat}, 4a), 129.80 (CH, 4), 128.34 (CH, 5), 73.87 (CH, 2'), 67.99 (CH, 1), 51.93 (CH, 5'), 49.04 (CH, 4'), 37.15 (CH, 8a), 36.44 (CH, 8), 32.30 (CH₂, 2), 32.10 (CH₂, 3'), 30.73 (CH, 7), 29.34 (CH₂, 7'), 27.43 (CH, 3), 23.74 (CH₂, 8'), 22.44 (CH, 2''), 13.84 (CH₃, 3), 12.99 (CH₃, 7), 8.14 (CH₂, 3''), 7.71 (CH₂, 4'').

IR: (pastilla, KBr) $1/\lambda$ (cm⁻¹): 3019 (*d*), 2974 (*m*), 2956 (*m*), 1736 (*i*), 1710 (*i*), 1450 (*m*), 1398 (*m*), 1277 (*m*), 1209 (*i*), 1187 (*m*), 763 (*m*).

EM: (m/z): 386 [M⁺].

Ciclobutancarboxilato de (1S,3S,7R,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-(2-((1R,3R,6R)-5-oxo-4,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptan-3-il)etil)naftalen-

1-ilo. (10b). En un matraz de fondo redondo de una boca de 250 mL se disuelven en aproximadamente 80 mL de metanol 1.633 g (4.25 mmol, 1 Eq) del compuesto **9b**, con agitación magnética y en un baño de hielo-agua se añaden con una pipeta 2.9 mL (25.5 mmol, 6 Eq) de una solución de H₂O₂ al 30%, después se añade gota a gota 0.18 mL (1.06 mmol, 0.25 Eq) de una solución de NaOH 6N y finalmente se coloca un tapón séptum. En el seno de la reacción después de 15 minutos se observa un precipitado color blanco, mientras que por medio de un análisis por c.c.f se observa la formación de epóxido y de epóxido "abierto" (ver **esquema XVII**) , después de 40 minutos se trabaja la reacción y en vez de extraerse de acuerdo a la técnica general de epoxidación, lo primero que se realiza es la filtración al vacío en un embudo Büchner del sólido blanco y se lava en dos ocasiones con 20 mL de agua; se logran obtener 0.983 g de un sólido blanco con un 64% de rendimiento, cuyo espectro de RMN-¹H muestra que se obtiene el compuesto **10b**. Por otra parte, las aguas madres se trabajan de

acuerdo a la técnica general de epoxidación obteniéndose el compuesto epoxidado **10b** y el epóxido **12b** (ver **esquema XVII**), para volver a formar la lactona se sigue el mismo procedimiento que en **10a**; de esta manera se obtienen 0.53 g de producto ya purificado color blanco que representa el 31% de rendimiento. Juntando los dos sólidos se obtienen en total 1.513 g de un sólido blanco con punto de fusión de 156-160 °C y con un rendimiento final de 89%.

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (J, multiplicidad, J): 5.98 (1H, dd, 9.6, 2.1), 5.77 (1H, dd, 9.6, 5.9), 5.52 (1H, m), 5.34 (1H, m), 4.46 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.57 (1H, d), 3.62 (1H, q), 2.42-2.16 (6H, m), 1.97-1.87 (5H, m), 1.77-1.68 (2H, m), 1.47-1.24 (5H, m), 1.04 (3H, d), 0.88 (3H, d).

RMN-¹³C: (75MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (DEPT): 175.1 (C_{cuat}, 1''), 167.4 (C_{cuat}, 6'), 132.8 (CH, 6), 131.5 (C_{cuat}, 4a), 129.66 (CH, 4), 128.31 (CH, 5), 73.84 (CH, 2''), 67.73 (CH, 1), 51.94 (CH, 5'), 49.07 (CH, 4'), 38.35 (CH, 2''), 37.16 (CH, 8a), 36.45 (CH, 8), 32.48 (CH₂, 2), 32.15 (CH₂, 3'), 30.71 (CH, 7), 29.38 (CH₂, 7'), 27.45 (CH, 3), 25.27 (CH₂, 8'), 25.09 (CH₂, 3''), 23.75 (CH₂, 4''), 22.60 (CH₃, 3), 18.43 (CH₂, 5''), 13.82 (CH₃, 7).

IR: (pastilla, KBr) $1/\lambda$ (cm⁻¹): 3015(d), 2972 (m), 2934 (m), 2873 (m), 1737 (i), 1722 (i), 1450 (d), 1386 (m), 1277 (m), 1248 (m), 1195 (m), 762 (m).

EM: (m/z): 400 [M⁺].

Derivados Reducidos

Ciclopropanocarboxilato de (1S,3S,7R,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-8-(2-((2R,4R)-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-3,7-dimetilnaftalen-1-ilo.

(11a). En un matraz de fondo redondo de una boca de 500 mL y con agitación magnética, se colocan 427 mg (1.1 mmol, 1 Eq) de compuesto epoxidado, **10a**, el cual se solubiliza parcialmente con 12 mL de THF, después se agregan 50 mL de t-butilmetiléter y finalmente 100 mL de éter etílico. Después se agregan 0.510 g (19 mmol, 17 Eq) de amalgama de aluminio dividida en tercios, como indica la técnica general de reducción-apertura del epóxido, se añade 0.5 mL de una solución saturada de NaHCO₃ después de cada tercio. El avance de la reacción se observa por medio de un análisis por c.c.f. Después de trabajada la reacción y una cromatografía en columna se obtuvieron 193 mg de un sólido color blanco con 160-163 °C de punto de fusión y con un rendimiento de 45%, también se recuperó 122 mg de **10a**.

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (J, multiplicidad, J): 5.99 (1H, dd, 9.6, 1.8), 5.79 (1H, dd, 9.6, 6.3), 5.53 (1H, m), 5.33 (1H, m), 4.65 (1H,m), 4.35 (1H, q), 2.66 (2H,m), 2.76- 2.23 (4H, m), 2.05-1.68 (5H, m), 2.05-1.68 (5H, m), 1.59-1.28 (5H, m), 1.26-0.79 (4H, m), 1.09 (3H, d), 0.89 (3H, d).

RMN-¹³C: (75MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (DEPT): 174.45 (C_{cuat}, 1''), 170.90 (C_{cuat}, 6'), 132.9 (CH, 6), 131.6 (C_{cuat}, 4a), 129.80 (CH, 4), 128.30 (CH, 5), 76.24 (CH, 2'), 67.99 (CH, 1), 62.1 (CH, 4'), 38.40 (CH₂, 5'), 37.15 (CH, 8a), 36.44 (CH, 8), 35.7 (CH₂, 2), 32.80 (CH₂, 3'), 32.2 (CH₂, 7'), 30.73 (CH, 7), 27.3 (CH, 3), 23.7 (CH₂, 8'), 22.4 (CH₃, 3), 13.7 (CH₃, 7), 13.0 (CH, 2''), 8.2 (CH₂, 3''), 7.7 (CH₂, 4'').

IR: (pastilla, KBr) 1/λ (cm⁻¹): 3563 (*i*), 3020 (*d*), 2991 (*i*), 2867 (*m*), 1721 (*i*), 1709 (*i*).

EM: (m/z):388 [M⁺].

Ciclobutancarboxilato de (1S,3S,7R,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-8-(2-((2R,4R)-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-3,7-dimetilnaftalen-1-ilo.

(11b). En un matraz de fondo redondo de una boca de 500 mL se agrega 2.618g (6.5 mmol, 1 Eq) de compuesto epoxidado **10b**, este se disuelve parcialmente, con ayuda de agitación magnética, con 50 mL de THF y después se adiciona con 160 mL de éter etílico. Después se agregan 3.14 g (116 mmol, 17 Eq) de amalgama de aluminio dividida en tercios y 0.5 mL de NaHCO₃ después de cada tercio. El avance de la reacción se observa por medio de un análisis por c.c.f., después de 12 horas se observa una conversión total. Después de trabajar la reacción, se obtienen 1.62 g de un sólido color blanco con un punto de fusión de 158-160 °C y con un rendimiento final de 61.8%.

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (J, multiplicidad, J): 5.98 (1H, dd, 9.6, 1.9), 5.78 (1H, dd, 9.6, 5.7), 5.52 (1H, m), 5.30 (1H, m), 4.64 (1H, m), 4.37 (1H, q), 3.10 (1H, q), 2.67 (2H, m), 2.41-2.14 (5H, m), 2.03-1.82 (5H,m), 2.73-1.60 (4H, m), 1.50-1.25 (5H, m), 1.05 (3H, d), 0.89, (3H, d).

RMN-¹³C: (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm) (DEPT): 175.41 (C_{cuat}, 1''), 170.66 (C_{cuat}, 6'), 132.97 (CH, 6), 131.53 (C_{cuat}, 4a), 129.45 (CH, 4), 128.19 (CH, 5), 76.12 (CH, 2'), 67.91 (CH, 1), 62.29 (CH, 4'), 38.47 (CH₂, 5'), 38.31 (CH, 2''), 37.09 (CH, 8a), 36.58 (CH, 8), 35.83 (CH₂, 2), 32.89 (CH₂, 3'), 32.42 (CH₂, 7'), 30.67 (CH, 7), 27.37 (CH, 3), 25.20 (CH₂, 3''), 25.03 (CH₂, 4''), 23.77 (CH₂, 8'), 22.57 (CH₃, 3), 18.35 (CH₂, 5''), 13.79 (CH₃, 7).

IR: (pastilla, KBr) 1/λ (cm⁻¹): 3547 (*i*), 3015 (*m*), 2955 (*i*), 2870 (*i*), 1724 (*i*), 1699 (*i*), 1116 (*m*), 870(*m*).

EM: (m/z):402 [M⁺].

REFERENCIAS

- 1) Stokker, G. E.; Hoffman, W. F.; Alberts, A. W.; et al. *J. Med. Chem.* 1985, **28**, 347-358.
- 2) Endo, Akira; *J. Med. Chem.* 1985, **28**, 401-405.
- 3) Lee, T.-J.; Holtz, W. J.; Smith, R. L.; *J. Org. Chem.* 1982, **47**, 4750-4757.
- 4) Daniewski, A. R.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R.; *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 7133-7139.
- 5) Hoffman, W. F.; Alberts, A. W.; Smith, R. L.; *J. Med. Chem.* 1986, **29**, 849-852.
- 6) Kuo; C. H.; Patchett, A. A.; Wendler, N. L.; *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 1991-1998.
- 7) DeCamp, A. N.; Verhoeven, T. R.; Shinkai, I.; *J. Org. Chem.* 1989, **54**, 3207-3208.
- 8) Lee, T.-J.; Hoffman, W. F.; Holtz, W. J.; Smith, R. L.; *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 1966-1968.
- 9) Clive, D. L.; Keshava Murthy, K. S.; Wee, A. G.; Siva; P. J.; et al.; *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**, 6914-6916.
- 10) Wovkulich, P. M.; Tang, P. C.; Chada; N. K.; Batcho, A. D.; et al.; *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**, 2596-2599.

- 11) Askin, D.; Verhoeven, T. R.; Shinkai, I.; *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 4929-4932.
- 12) Galeazzi, Edvige; García, Gustavo; et al; United States Patent, Patent No 6 472 542 B1, Oct. 29, 2002.
- 13) Morgan, Brian; Burk, Marck; et al; Canadian Patent, Patent No 2 543 348 A1, May 6, 2006.
- 14) Corey, E. J.; Ensley, H. E.; *J. Org. Chem.* 1973, **38**, 1386-1389.
- 15) Takano, S.; Setoh, M.; et. al.; *Tetrahedron Asymm.* 1992, **3**, 533-534.
- 16) Macias Alcántara, Ivan. *Nueva síntesis de análogos de Simvastatina*. Informe de trabajo para optar por el grado de maestro en ciencias. Posgrado Ciencias Químicas UNAM 2007.
- 17) López López, Gema. *Síntesis alterna de simvastatina*. Tesis de doctorado. Posgrado Ciencias Químicas UNAM 2003.
- 18) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A.; *Tetrahedron Lett.* 1987, **28**, 4293-4296.
- 19) Xu, H.-J.; Liu, Y.-C.; Fu, Y.; Wu, Y.-D.; *Org. Lett.* 2006, **8**, 16, 3449-3451.