



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

*SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE  $\alpha$ -HIDROXI- $\beta$ -  
AMINOÁCIDOS*

**T E S I S**

QUE PRESENTA

**FERNANDO JESÚS ALBERTO SALGADO GONZÁLEZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

Director de tesis: Dr. Rubén T. Sánchez Obregón  
Asesor de tesis: M. en C. Iker Said Escalona Torres



MÉXICO, DF.

MAYO 2014



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.

## AGRADECIMIENTOS:

Agradezco primeramente a Dios y a mis Padres por haberme otorgado la vida, amor, dedicación, educación, un ejemplo a seguir, por darme la Fé, la esperanza y la fuerza que se necesita para lograr toda meta en la vida.

A mis hermanos por apoyarme, escucharme, comprenderme en todo momento y hacer felices aquellos instantes juntos.

A mi querido Dr. Fernando Walls Armijo†, quien me inspiró, ayudó e impulsó a seguir siempre adelante en todo momento por difícil que pareciera.

A mi Director de Tesis Dr. Rubén Sánchez Obregón, por su esmerada paciencia y dedicación guiándome siempre al objetivo con su inigualable, apreciable y fino sentido del humor, fue un gran honor y placer estar bajo su dirección.

A mi Hermano, Amigo y Asesor de Tesis M. en C. Iker Said Escalona Torres, por su invaluable apoyo, paciencia, dedicación y enseñanzas magistrales en todo momento, sin ti, simplemente no hubiera sido posible.

A mi esposa Esmeralda López Godfrey por su amor, su paciencia, empuje, por motivarme e inspirarme siempre a ser mejor cada vez, Te Amo por quien soy cuando estoy contigo.

A mis hijos por ser el motor que me impulsa siempre a progresar en el sendero de la vida.

Al Sr. C.P. Armando M. Carrasco-Zanini Rincón CEO Bonarum Pharma, por darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente en su empresa y por la Gran Responsabilidad, Apoyo y Confianza que siempre depositó en mí.

Al Sr. M. en A. Rodrigo Viguera Godfrey, por invitarme y brindarme la gran oportunidad de colaborar en SIMCO una gran promesa para un gran País mi amado MÉXICO.

A todos y cada uno de mis profesores, con admiración, cariño y respeto.

A todos mis Sinodales, por su muy valiosa aportación a esta Tesis y a mi persona.

El presente trabajo fue realizado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón y la asesoría del M. en C. Iker Said Escalona Torres.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>4</b>
2.1. Generalidades de estereoquímica	4
2.2. Orígenes de la síntesis asimétrica	11
2.3. Importancia sintética de los $\beta$ -aminoácidos	15
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>16</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>17</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
5.1. Objetivo general	19
5.2. Objetivos particulares	19
<b>6. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>20</b>
6.1. Material	20
6.2. Metodología sintética	21
<b>7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>31</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>37</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>38</b>

---

---

## ABREVIATURAS, REACTIVOS Y DISOLVENTES

Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
ATFA	Anhídrido trifluoroacético
Boc	Terbutoxicarbonilo
CCD	Cromatografía en capa delgada
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
Cl <sub>2</sub> SO	Cloruro de tionilo
DIBAH	Hidruro de diisobutilaluminio
DMF	Dimetilformamida
DSS	2,2-Dimetil-2-silapenta-5-sulfonato de sodio
EtOH	Etanol
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
HCl	Ácido Clorhídrico
KMnO <sub>4</sub>	Permanganato de potasio
MeOH	Metanol
MnO <sub>2</sub>	Dióxido de manganeso
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato diácido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	Sulfito de sodio
t-BuOH	<i>tert</i> -butanol
n-BuLi	<i>n</i> -Butillitio
TBDMSCl	<i>tert</i> -butildimetilclorosilano
THF	Tetrahidrofurano
S <sub>N</sub> 2	Sustitución Nucleofílica bimolecular
ZnBr <sub>2</sub>	Bromuro de zinc
PCC	Clorocromato de piridinio

---

---

## 1. INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la química orgánica sintética, una de las líneas de investigación de mayor importancia es la preparación de compuestos enantioméricamente puros, dado que todos los sistemas biológicos están constituidos por componentes quirales, por lo que existe una diferencia en el reconocimiento molecular de dichos sistemas al interactuar con diferentes estereoisómeros de un mismo compuesto. Un antecedente en este campo de investigación data de 1858 cuando Luis Pasteur realizó la resolución cinética del racemato del ácido tartárico, comprobando que si éste se suministra al medio de cultivo al hongo *Penicillium glaucum* la fermentación cesa tan pronto como el enantiómero (*R,R*) se consume, de esta forma el ácido (*S,S*)-(-)-tartárico pudo ser aislado del medio.

Sin embargo, la magnitud de esta diferenciación por parte de los seres vivos hacia un determinado enantiómero, no era imaginable hace algunos años hasta ver los efectos producidos por la administración de algunos fármacos en su forma racémica, como ejemplo de la marcada diferencia de la actividad biológica de los dos enantiómeros de un compuesto dado, existe la talidomida, que se utilizó como sedante en su forma racémica comprobándose más tarde que el (-)-enantiómero causa además serias deformaciones fetales.

El ejemplo anterior y otros similares han forzado a la industria química en general, a replantear sus objetivos sintéticos; ya no es suficiente obtener compuestos con una conectividad atómica concreta, sino que además es preciso conocer su estereoquímica. De ahí que la síntesis asimétrica ha cobrado gran relevancia debido a que es necesaria para obtener productos en estado de alta pureza óptica. Dado que los sistemas biológicos son estereoselectivos. Los compuestos con estas características son de gran interés biológico, farmacológico e industrial.

Los compuestos denominados  $\alpha$ -hidroxi-  $\beta$ -aminoácidos son una clase importante de sustancias orgánicas debido a su utilidad como sustratos para la síntesis de una gran variedad de isómeros de péptidos y como constituyentes esenciales de muchos productos naturales que tienen diversa actividad biológica, productos naturales que tienen diversa actividad biológica,

---

como el paclitaxel (taxol®), la bestatina (inhibidor selectivo de aminopeptidasas) y varios inhibidores de proteasas. Así, la norestatina está presente en KRI 1230, un péptido inhibidor de la renina humana mientras que su enantiómero se ha encontrado en el péptido natural amaestatina, la microginina (un inhibidor de la enzima Acetilcolinesterasa), y la didesoxikanamicina A (un agente antibacteriano).

Lo anteriormente señalado sugiere la importancia de implementar estrategias de síntesis asimétrica novedosas, en este caso particular  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos, usando un grupo sulfinilo como inductor quiral.

Para el desarrollo de este proyecto se contó con el apoyo y la infraestructura necesaria en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Rubén Sánchez Obregón y el asesoramiento del M. en C. Iker Said Escalona Torres de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Generalidades de estereoquímica

La estereoquímica (*stereo*, del griego «στερεο» que significa sólido) es una subdisciplina de la química que se encarga del análisis de los compuestos de forma tridimensional, es decir, de la distribución espacial de los átomos que componen a las moléculas. Sus fundamentos fueron establecidos por Jacobus Henricus van't Hoff y Joseph Achille Le Bel en 1874. Van't Hoff y Le Bel propusieron de manera independiente que los cuatro enlaces de un átomo de carbono con hibridación  $sp^3$  estaban dirigidos hacia los vértices de un tetraedro. En la figura 1 se ejemplifica dicha orientación para los enlaces  $\sigma$  en la molécula del metano, además se puede apreciar que el ángulo de valencia para esta hibridación es de  $109^\circ$ .<sup>1,2</sup>

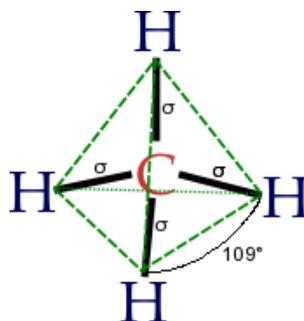


Figura 1. Orientación tetraédrica de los enlaces de un carbono  $sp^3$ .

Una consecuencia del arreglo tetraédrico de los enlaces del carbono es que dos compuestos pueden ser diferentes debido a que la orientación de sus átomos en el espacio es diferente. Los isómeros que tienen la misma constitución (mismo tipo de átomos) pero difieren en el arreglo espacial de éstos son llamados estereoisómeros configuracionales, ver figura 2.

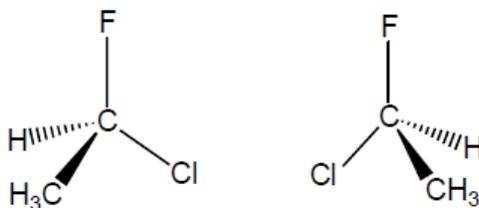


Figura 2. Estereoisómeros del 1-cloro-1-fluoroetano.

Este tipo de estereoisomería genera la actividad óptica, dada la disposición tridimensional de los cuatro sustituyentes diferentes alrededor de un átomo de carbono con hibridación  $sp^3$ . Las propiedades geométricas de este tipo de compuestos hacen que estas moléculas no tengan plano de simetría y con ello existen dos maneras diferentes de ordenar a los cuatro sustituyentes. Estas dos ordenaciones o configuraciones generan dos formas isoméricas denominadas **enantiómeros**, que son imágenes especulares entre sí pero que no son superponibles. Cuando esto ocurre se dice que el átomo de carbono es un centro de quiralidad y que la molécula es quiral (del griego «χειρ», mano) y ópticamente activa, puesto que es capaz de desviar el plano de la luz polarizada, en la figura 3).

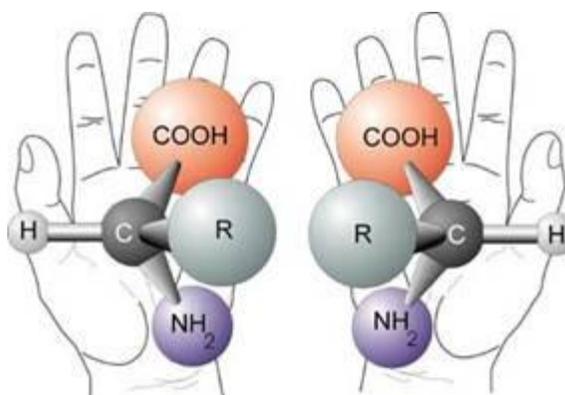


Figura 3. Quiralidad de aminoácidos.

La quiralidad no es una propiedad exclusiva de moléculas orgánicas que contienen centros quirales, en la vida ordinaria (figura 4) se pueden encontrar objetos quirales, y por tanto, no superponibles con su imagen especular, como la mano derecha y la mano izquierda, el pie derecho y el izquierdo, el zapato derecho y el izquierdo, etc.



Figura 4. Objetos quirales, no tienen plano de simetría.

En cambio los objetos que poseen un plano de simetría son llamados aquirales como se ilustra en la figura 5.



Figura 5. Objetos aquirales, si tienen plano de simetría.

Dos enantiómeros desvían el plano de la luz polarizada en la misma magnitud pero en sentidos opuestos. En la figura 6 se representa un compuesto de carbono con hibridación  $sp^3$  unido a cuatro sustituyentes diferentes, representados por cuatro colores distintos, el reflejo (o imagen especular) de esta estructura genera su enantiómero.

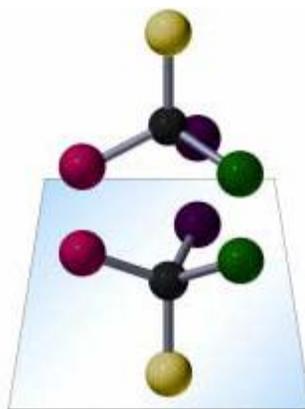


Figura 6. Imagen especular de un compuesto quiral (enantiómero).

Todo tiene una imagen especular, pero no todo es superponible con ella, se dice entonces que una molécula es quiral si sus dos formas de imagen especular no son superponibles en tres dimensiones.<sup>3</sup>

Notar la presencia de un centro de quiralidad (pero no más de uno) es una forma simple y rápida de determinar si una molécula es quiral. Por ejemplo, el carbono número dos en el 2-butanol es un centro de quiralidad; está unido a cuatro sustituyentes diferentes: H, OH, CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. De forma contrastante, ninguno de los tres átomos de carbono tiene cuatro grupos diferentes en el 2-propanol, que es aquiral, ver figura 7.

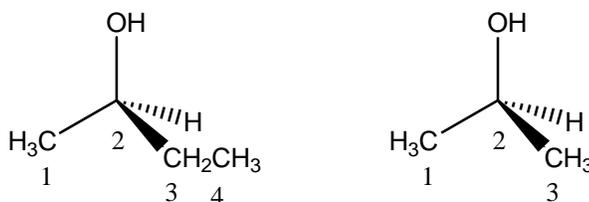


Figura 7. Izquierda, 2-butanol; derecha, 2-propanol.

Las moléculas con centros de quiralidad son muy comunes, tanto como sustancias de origen natural como en los productos de síntesis química. Los carbonos que son parte de un enlace doble o un enlace triple no pueden ser centros de quiralidad.

Para identificar a cada uno de los estereoisómeros configuracionales de un compuesto existen descriptores estereoquímicos que facilitan su identificación. El sistema más utilizado es el de configuración absoluta, también denominado sistema de Cahn, Ingold y Prelog, en el cual se asigna una letra *R* o *S* a cada centro de quiralidad.

Las reglas para tal asignación son las siguientes:

- a) Cada sustituyente unido al centro quiral recibe un número, 1, 2, 3, o 4. El número uno se asigna al sustituyente de mayor prioridad y el cuatro al de menor prioridad, la prioridad se establece según el número atómico del átomo enlazado al centro de quiralidad; el de mayor prioridad es el de mayor número atómico.
- b) Una vez asignado el orden de prioridad se trata de observar al centro quiral desde el lado opuesto al grupo de menor prioridad.

Si el orden de prioridades decreciente de los restantes grupos representa una secuencia en el sentido de las agujas del reloj se asigna al enantiómero la configuración *R* (*rectus*, derecha). Si la secuencia gira en el sentido opuesto a las agujas del reloj la configuración del estereocentro es *S* (*sinister*, izquierda).

En la figura 8 se muestra un ejemplo de cómo aplicar correctamente estas reglas para el 1-cloro-1-fluoroetano.

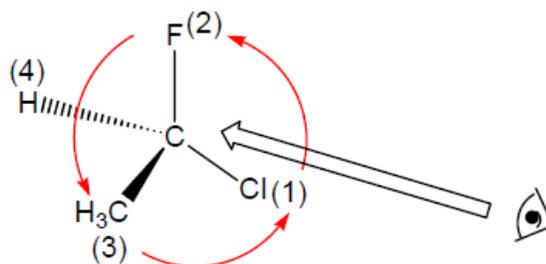


Figura 8. Secuencias en sentido contrario a las manecillas del reloj, *S*.

La figura 9 representa la aplicación de las reglas de Cahn, Ingold y Prelog para el enantiómero del compuesto de la figura 8.

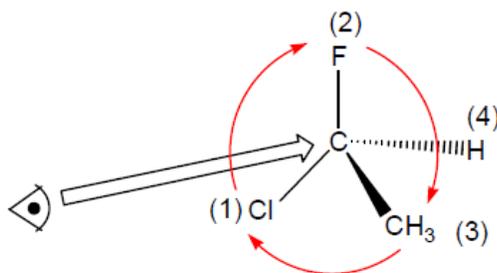
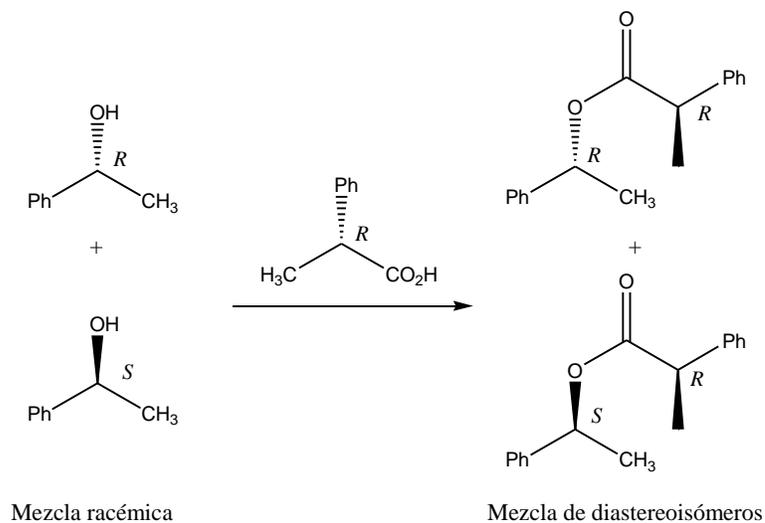


Figura 9. Secuencias en sentido de las manecillas del reloj, *R*

A una mezcla equimolar de enantiómeros (50% *R* y 50% *S*) se le llama mezcla racémica, cuando uno de los enantiómeros está en exceso se le denomina mezcla escalémica. Para obtener uno de los posibles enantiómeros de un compuesto dado existen diferentes técnicas de laboratorio como lo son, la resolución química, la resolución cromatográfica y la síntesis asimétrica.<sup>4</sup>

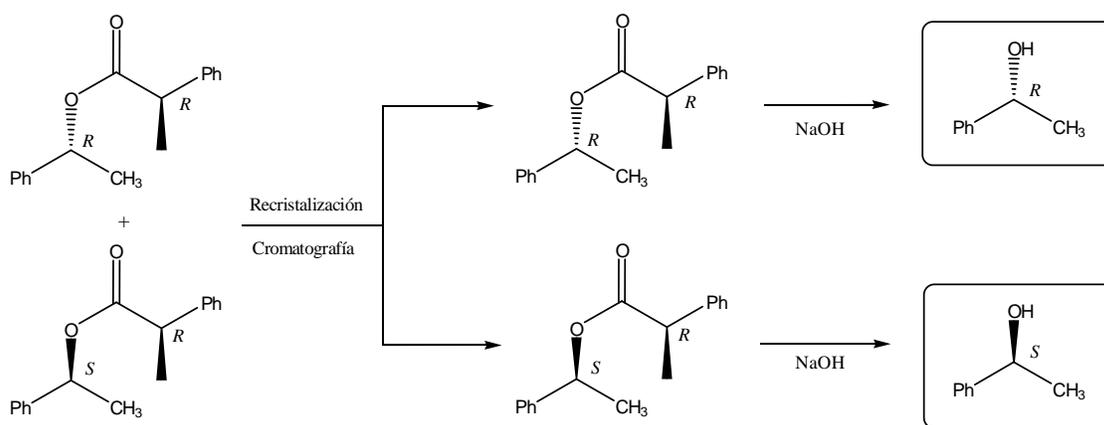
La resolución química consiste en la separación de los enantiómeros de la mezcla racémica mediante su conversión en una mezcla de diastereoisómeros (estereoisómeros que no son enantiómeros). Para ello, la mezcla de enantiómeros se hace reaccionar con compuesto quiral que recibe el nombre de agente de resolución. Suponiendo que la mezcla racémica formada por el (*R*)-1-fenil-1-etanol y (*S*)-1-fenil-1-etanol se hace reaccionar con el ácido (*R*)-2-fenilpropanónico se obtendrá una mezcla de dos ésteres diastereoisoméricos, ver esquema 1.



Esquema 1. Resolución química de una mezcla racémica.

Los diastereoisómeros poseen diferentes propiedades físicas y pueden separarse por las técnicas básicas de aislamiento y purificación como: destilación, cromatografía, extracción, recristalización, etc.

Una vez aislados los dos diastereoisómeros por cualquiera de las técnicas de separación anteriormente mencionadas, se procede a la eliminación del agente de resolución para obtener cada uno de los enantiómeros puros<sup>5</sup> como se ejemplifica en el esquema 2.



Esquema 2. Separación e hidrólisis de los ésteres diastereoisoméricos.

La resolución cromatográfica se basa en la utilización de técnicas cromatográficas que emplean como fase estacionaria un compuesto quiral. El fenómeno que permite explicar la separación cromatográfica de mezclas racémicas se basa en las débiles interacciones que forman los enantiómeros con la fase estacionaria quiral. Estas interacciones forman agregados o complejos diastereoisoméricos que tienen diferentes propiedades físicas y por tanto diferentes energías de enlace y diferentes constantes de equilibrio para el acomplejamiento. El enantiómero que forma complejos más estables con la fase estacionaria quiral se mueve más lentamente a lo largo de la columna, y emerge de ella después del enantiómero que forma complejos menos estables y que, por tanto, se mueve más rápidamente.<sup>6</sup>

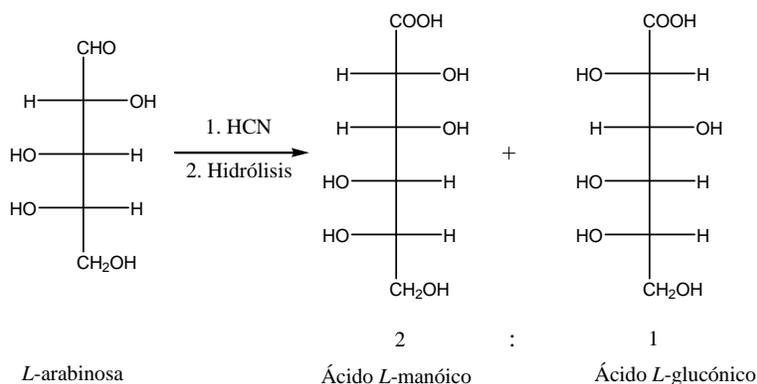
Un tercer método de resolución es el que utiliza enzimas para separar enantiómeros, a esta se le denomina resolución enzimática y se basa en el hecho de que las enzimas reaccionan solo con uno de los enantiómeros de un compuesto dado, dejando libre al otro que puede, separarse mediante métodos físicos.<sup>7</sup>

Finalmente, la síntesis asimétrica puede ser definida como un proceso de síntesis en el cual una unidad aquiral, sustrato, se convierte en una unidad quiral de manera que los estereoisómeros posibles se formen en cantidades diferentes. Mientras mayor sea la cantidad del enantiómero o diastereoisómero obtenido se dice que la reacción es más enantio o diastereoselectiva.

## 2.2. Origen de la síntesis asimétrica

En 1894, Emil Fischer perfiló claramente el concepto de la síntesis asimétrica, basado en experimentos de conversión de azúcares en su homólogos superiores inmediatos (un átomo de carbono adicional en el carbohidrato inicial) vía la reacción de formación de cianohidrina, seguida de hidrólisis del grupo nitrilo.

Fischer trató *L*-arabinosa, con ácido cianhídrico y después de llevar a cabo la hidrólisis de los productos, observó la formación de una mezcla en proporción 2:1 de los dos posibles ácidos (esquema 3).

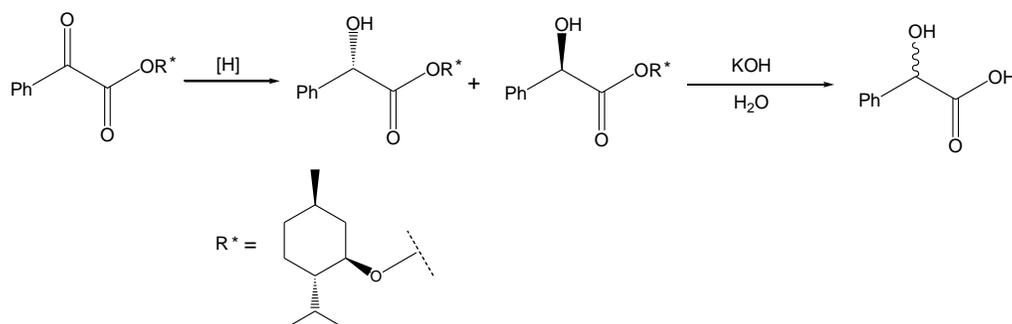


Esquema 3. Obtención del homólogo superior de la *L*-arabinosa.

Con este experimento, al descubrir una proporción diferente a 1:1, Fischer se convirtió en el padre de la síntesis asimétrica comentando: “*para mi conocimiento estas observaciones son la primera evidencia definitiva de que la síntesis con sistemas asimétricos procede de una manera asimétrica*”.<sup>9</sup>

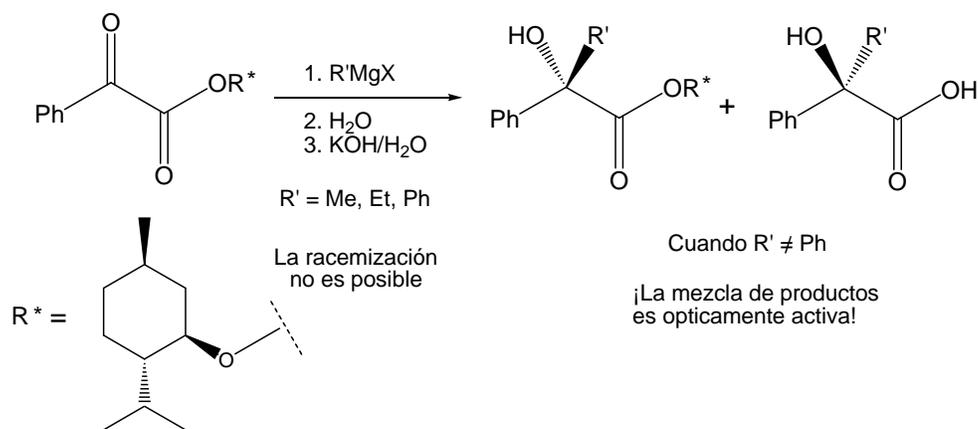
En 1904 Alexander McKenzie al tratar de sintetizar ácido mandélico, por reducción de benzoilformato de *l*-mentilo a mandelato de *l*-mentilo y finalmente la hidrólisis del  $\alpha$ -cetoéster quiral, se encontró con un problema sin aparente respuesta. Si adicionaba un exceso de hidróxido de potasio para hidrolizar al cetoéster formado obtenía el ácido mandélico racémico,

pero si se adicionaba una cantidad insuficiente para completar la hidrólisis, obtenía invariablemente ácido mandélico ópticamente activo (esquema 4).



Esquema 4. Obtención del ácido mandélico de McKenzie.

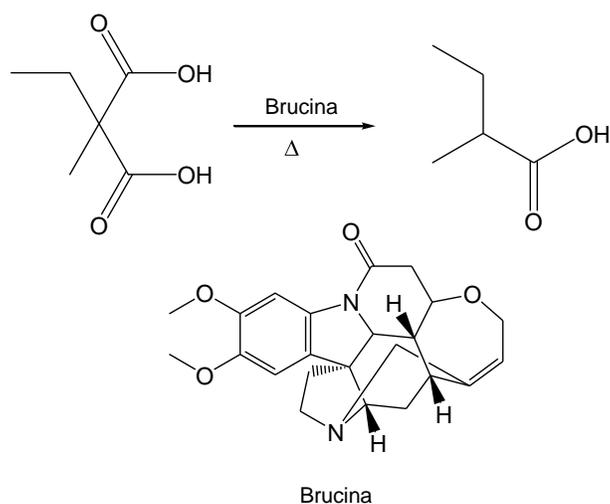
McKenzie encontró la respuesta al adicionar un reactivo de Grignard al mismo  $\alpha$ -cetoéster quiral y observó que al llevar a cabo la hidrólisis del  $\alpha$ -hidroxiéster quiral no era posible la racemización y el producto era ópticamente activo (esquema 5).



Esquema 5. Adición de reactivo de Grignard a un  $\alpha$ -cetoéster quiral.

El proceso de racemización observado en la síntesis del ácido mandélico tal vez sea debido a que el exceso de base (hidróxido de potasio) sustrae el hidrógeno  $\alpha$  del éster para formar un carbanión estabilizado y dado que en la reacción de adición de reactivo de Grignard no se tienen presentes hidrógenos  $\alpha$  no es posible la racemización.<sup>10</sup>

En el mismo año (1904) Marckwald realizó la descarboxilación del diácido 2-carboxi-2-metilbutanoico en presencia de una sustancia quiral (brucina) y encontró que el monoácido obtenido era ópticamente activo, la reacción se muestra en el esquema 6.



Esquema 6. Descarboxilación asimétrica de Marckwald.

Marckwald, después de analizar los estudios de McKenzie y los propios, definió la síntesis asimétrica como “una reacción que produce sustancias ópticamente activas a partir de sustancias ópticamente inactivas”.<sup>11</sup>

La síntesis asimétrica se puede definir como la síntesis orgánica en la cual se preserva, introduce o favorece la quiralidad deseada o como un proceso en el cual una entidad aquiral se convierte en una unidad quiral.

La eficacia de una síntesis asimétrica se evalúa frecuentemente determinando la relación enantiomérica o exceso enantiomérico (ee) por polarimetría. Este método consiste en restar la proporción del enantiómero en menor cantidad a la proporción del enantiómero en mayor cantidad, el resultado se expresa en términos de porcentaje. Se puede utilizar el mismo método para diastereoisómeros y en tal caso se habla de exceso diastereoisomérico (ed). El caso ideal es cuando se produce solo uno de los enantiómeros posibles, a este tipo de reacción

se le denomina enantioespecífica y se le llama enantioselectiva cuando se encuentra uno de los posibles enantiómeros en mayor proporción.

La pureza óptica es igual al exceso enantiomérico y se determina dividiendo el poder rotatorio  $[\alpha]_D$  de la mezcla de productos obtenida en la reacción por el de un enantiómero puro, determinado en las mismas condiciones de temperatura y longitud de onda.<sup>12</sup>

$$\% \text{Pureza óptica} = ee = \frac{[\alpha]_{\text{reacción}}}{\alpha_{\text{enantiómero puro}}} \times 100$$

$$\alpha = \frac{\alpha_{\text{observada}}}{c l} \times 100$$

$l$ : longitud de la celda (10 cm)

$c$ : concentración (g/100 mL)

En los últimos años el uso de catalizadores en fase homogénea que poseen al menos un centro quiral en procesos de síntesis asimétrica se ha convertido en una herramienta muy importante para la química orgánica. Este método es conocido como catálisis asimétrica y se basa en el empleo de un catalizador quiral que promueva la formación de nuevos centros quirales en el producto final, esto produce que el producto se obtenga con exceso enantiomérico de la configuración deseada y que el catalizador pueda ser recuperado sin alteraciones al finalizar la reacción.

Otra de las estrategias es utilizar un inductor quiral unido covalentemente al sustrato, en este método el sustrato controla la reacción asimétrica provocando con ello la formación preferente de uno de los posibles enantiómeros en el producto.<sup>13</sup>

### 2.3. Importancia sintética de los $\beta$ -aminoácidos.

Los productos naturales quirales, no racémicos, incluyendo los aminoácidos se han empleado con mucha frecuencia como unidades estructurales en síntesis orgánica. Además de emplear los  $\alpha$ -aminoácidos naturales para la preparación de compuestos biológicamente activos y productos naturales, también se han desarrollado métodos sintéticos estereoselectivos para transformar  $\alpha$ -aminoácidos en otra clase de compuestos. En este sentido, un objetivo particular es la preparación de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos a partir de aminoácidos protegidos los cuales a su vez, se obtienen de los aminoácidos naturales correspondientes.

Los  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos son una clase importante de sustancias orgánicas debido a su utilidad como sustratos para la síntesis de una gran variedad de isómeros de péptidos y como constituyentes esenciales de muchos productos naturales que tienen diversa actividad biológica,<sup>14</sup> como la bestatina (inhibidor selectivo de aminopeptidasas) y varios inhibidores de proteasas.<sup>15</sup> Así, por ejemplo, la norestatina está presente en KRI 1230, un péptido inhibidor de la renina humana mientras que su enantiómero se ha encontrado en el péptido natural amaestatina, la microginina (un inhibidor de la enzima Acetilcolinesterasa), y la didesoxikanamicina A (un agente antibacteriano).<sup>16</sup> Uno de los compuestos más importantes que contiene una unidad de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos es el paclitaxel (taxol®), el cual ha demostrado una excelente actividad anticancerígena.<sup>17</sup> En la figura 10 se muestra, enmarcado en color rojo, el fragmento antes mencionado en la estructura química del taxol®.

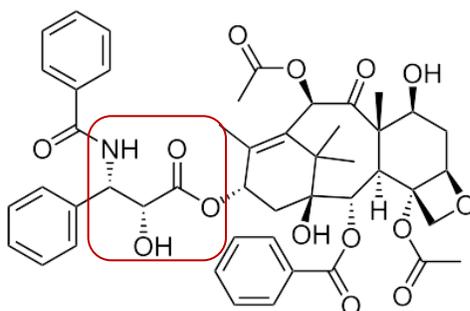


Figura 10. Estructura química del taxol®.

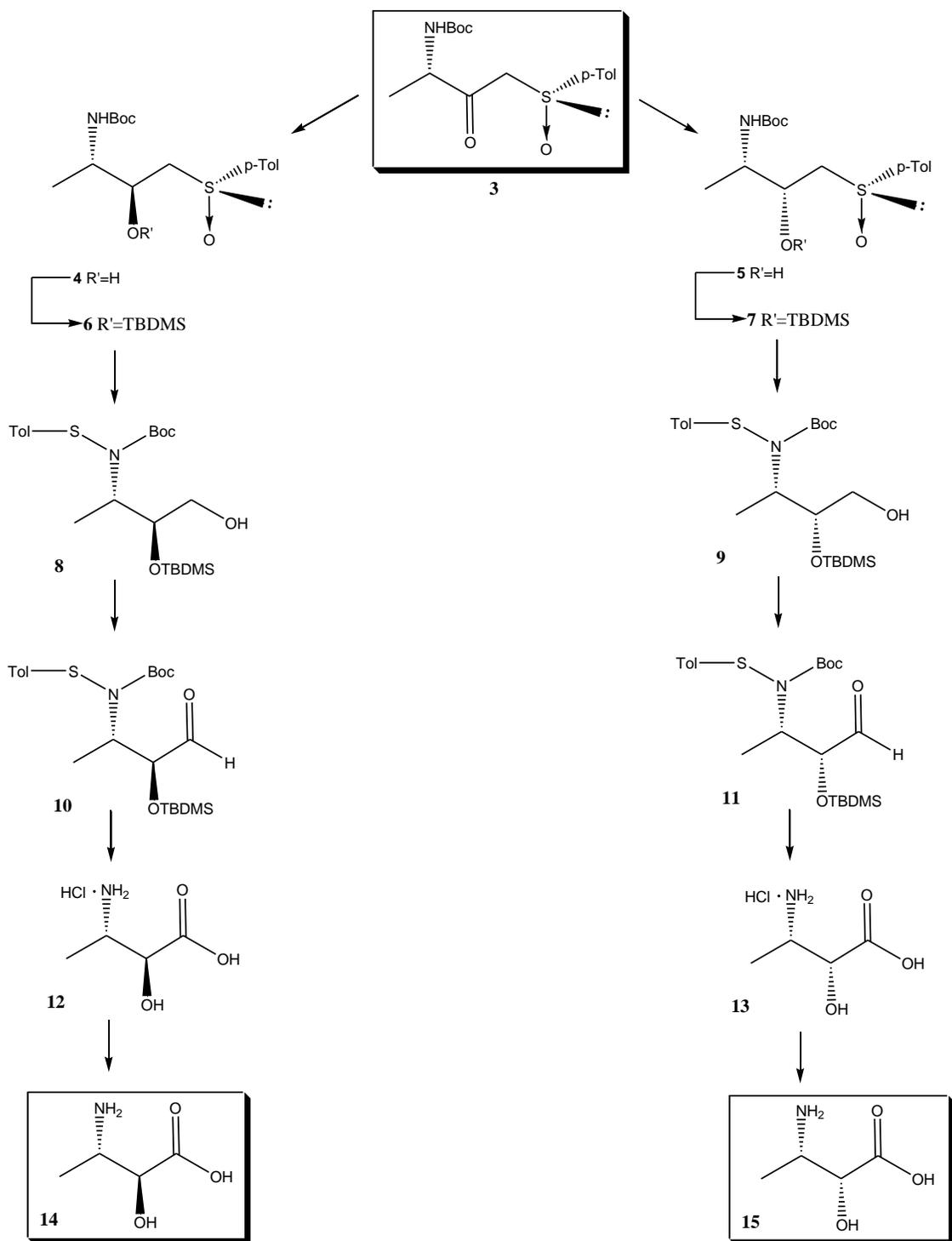
### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen diversos productos naturales, con amplia y diversa actividad biológica, que incluyen en su estructura  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos, para lo cual se han desarrollado diferentes síntesis asimétricas, aunque la estereoselectividad de estos métodos es en varios casos satisfactoria, la mayoría de los procedimientos requieren un gran número de pasos. Por lo que es necesario desarrollar una metodología versátil para la síntesis asimétrica de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos.

En este trabajo se presenta una aproximación estereodivergente a esta clase de compuestos basada en la química de sulfóxidos quirales.<sup>18-23</sup> La estrategia emplea la combinación sinérgica de dos metodologías recientemente desarrolladas: la reducción estereodivergente y controlada de  $\beta$ -cetosulfóxidos derivados de aminoácidos que da lugar a  $\beta$ -hidroxi- $\gamma$ -aminosulfóxidos de ambas configuraciones<sup>20-23, 24</sup> y, la reacción de Pummerer no oxidativa que permite el desplazamiento tipo  $S_N2$  del grupo sulfóxido por un grupo hidroxilo de la  $\gamma$ -sulfinilamina intermediaria.<sup>24, 25</sup>

#### 4. HIPÓTESIS

La combinación sinérgica de dos metodologías: la reducción estereodivergente controlada de  $\beta$ -cetosulfóxidos derivados de aminoácidos y la reacción de Pummerer no oxidativa que permite el desplazamiento tipo  $S_N2$  del grupo sulfóxido por un grupo hidroxilo de la  $\gamma$ -sulfinilamina intermediaria, permitirá la síntesis de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos enantioméricamente puros, siguiendo la ruta sintética propuesta en el esquema 7.

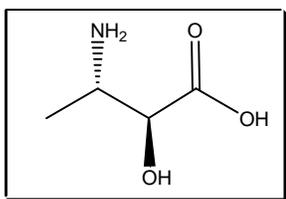


Esquema 7. Ruta sintética propuesta para la obtención de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos.

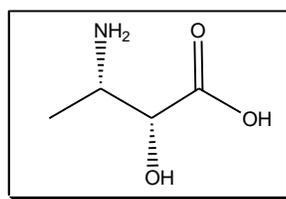
## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo general

Obtener mediante síntesis asimétrica los compuestos denominados  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos **14** y **15** ópticamente puros.



Ácido (2S, 3S)-3-amin-2-hidroxi-butanoico  
(**14**)



Ácido (2R, 3S)-3-amin-2-hidroxi-butanoico  
(**15**).

### 5.2. Objetivos particulares

- Sintetizar todos los intermediarios descritos en la ruta sintética del esquema 7.
- Aislar y purificar los productos obtenidos en cada paso de la ruta sintética propuesta.
- Caracterizar todos los compuestos sintetizados mediante la determinación de propiedades físicas y mediante técnicas instrumentales como espectroscopia (Resonancia Magnética Nuclear e Infrarrojo), espectrometría de masas y polarimetría.

---

---

## 6. MATERIAL Y MÉTODO

### 6.1. Material

Matraces Erlenmeyer de varias capacidades.

Matraces balón de varias capacidades.

Matraces de tres bocas de varias capacidades.

Vasos de precipitados

Columnas cromatográficas, con equipo de presurización para cromatografía flash.

Placas de cromatografía en capa delgada.

Tubos de ensayo de varias capacidades.

Equipos de destilación

Placas de agitación

Canastillas de calentamiento

Reóstatos

Agitadores magnéticos de varios tamaños

Embudos büchner

Refrigerantes

Baños de aceite

Trampas para humedad

Embudos de adición

Termómetros para bajas temperaturas y estándar.

Papel filtro

Soporte universal

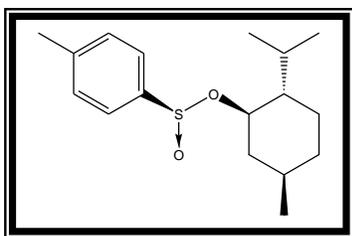
Pinzas de tres dedos

Pistola de Abder-Halden

Fusiómetro Culatti .

## 6.2. Metodología sintética

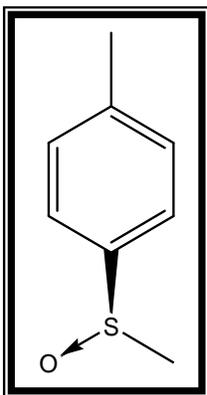
Todas las reacciones sensibles a la humedad fueron llevadas a cabo en material de vidrio seco, bajo atmósfera de argón y fueron monitoreadas por cromatografía en capa delgada. La cromatografía flash se realizó con sílica gel 60 (230–400 mallas ASTM). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Culatti en tubos capilares abiertos. Las rotaciones ópticas  $[\alpha]_D$  fueron medidas a temperatura ambiente (20–23°C) utilizando un polarímetro Perkin–Elmer 343 (concentración en g/100 mL). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se registraron en los siguientes equipos: espectrómetro Bruker Avance 300 a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.5 MHz para  $^{13}\text{C}$ , espectrómetro Jeol Eclipse a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.5 MHz para  $^{13}\text{C}$  con tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están reportados en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están reportadas en Hertz (Hz) y la multiplicidad de las señales se indican con las abreviaciones: s, señal simple; d, señal doble; t, señal triple; q, señal de cuarteto; y; m, señal múltiple. Los disolventes empleados fueron cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ). Los espectros de masas (EM) fueron medidos a 70 eV y 190 °C en un espectrómetro Jeol JMS-AX505HA. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro Bruker FTIR Tensor 27.



**(-)-(S)-*p*-Toluensulfinato de mentilo (1).**<sup>26</sup> En un matraz balón de 2 bocas de 1000 mL seco, bajo atmósfera de argón, se adicionaron 300 mL de Benceno y mediante un embudo de adición se adicionaron 150 mL (246 g, 2.1 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla se enfrió a 0 °C con agitación constante y tras una hora de enfriamiento se comenzó la adición de 125 g de la sal sódica del ácido *p*-toluensulfínico (0.7 mol) previamente secado con una pistola de Abder-Hälden; la adición se llevó a cabo y se completó en 1 hora. Una vez terminada la adición, se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, entonces se realizó una destilación azeotrópica a presión reducida para eliminar el exceso de cloruro de tionilo.

Una vez formado el cloruro de ácido se agregaron lentamente 300 mL de éter anhidro mediante un embudo de adición dotado con una trampa para humedad, enturbiándose la mezcla de reacción por el cloruro de sodio precipitado. Nuevamente la mezcla se enfrió a 0 °C durante 1 hora, luego con el embudo de adición se agregó una disolución de 110.5 g (0.07 mol) de (-)-mentol en 150 mL de piridina cuidando mantener la temperatura a 0°C.

Una vez finalizada la adición se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se continuó en agitación durante 2 horas más, al término de las cuales se volvió a enfriar a 0 °C durante 30 minutos y se agregó con otro embudo de adición 300 mL de agua . Se formaron 2 fases, la fase acuosa se extrajo con éter etílico (1x100 mL), agregándola a la fase orgánica original, una vez juntas se lavaron con HCl al 20% (2x150mL), luego con solución saturada de NaCl (1x100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró en el rotavapor hasta sequedad, y luego se secó al alto vacío, quedando un aceite ligeramente ámbar el cual se disolvió en 20 mL de acetona caliente, agregando 6 mL de HCl concentrado. Esta solución se mantuvo en el congelador a -20 °C, durante 63 horas. Los cristales formados se filtraron y se lavaron con hexano frío y las aguas madres se concentraron en el rotavapor , se disolvieron en la mínima cantidad de acetona cañiente, enseguida se agregaron otros 6 mL de HCl conc y nuevamente se dejaron en el congelador. Esta operación se llevo a cabo tres más para obtener cuatro cosechas de cristales las cuales se juntaron y se recrystalizaron para obtener 71.3 g (34 %) del producto puro de pf. 104-106 °C y  $[\alpha]_D = -201.64^\circ$  (c = 2, acetona).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.70 (d, 3 H,  $J = 6.0$ ), 0.90 (d, 3 H,  $J = 6.0$ ), 1.00 (d, 3 H,  $J = 6.0$  Hz), 2.40 (s, 3 H), 4.10 (td, 1 H,  $J = 10.0$  y 5.0), 7.60—7.30 (m, 4 H).

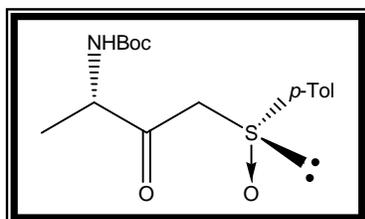


(+)-(R)-Metil-*p*-tolilsulfóxido “Mesotol” (2).<sup>26</sup> Se pesaron 5.98 g (0.25 mol) de magnesio en un matraz balón de dos bocas de 500 mL bajo atmósfera de argón y agitador magnético. El matraz se equipó con un refrigerante con trampa para humedad y un embudo de adición con igualador de presión enseguida se agregaron 250 mL de éter anhidro y unas trazas de yodo resublimado, entonces se comenzaron a adicionar lentamente 18 mL (41 g, 0.29 mol) yoduro de metilo hasta observarse la

formación del reactivo de Grignard (precipitado azul grisáceo). Por otro lado en un matraz balón de 1000 mL. seco, con agitador magnético y atmósfera de argón se pesaron 60 g (0.2 mol) de *p*-toluensulfonato de mentilo y se disolvieron en 200 mL de benceno anhidro. La solución se enfrió a 0 °C y se comenzó a agregar el reactivo de Grignard previamente formado, vía cánula, entonces se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante dos horas más. Transcurrido este tiempo se agregaron 200 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se formaron dos fases.

La fase acuosa se extrajo con éter etílico (1x100 mL) y el extracto se juntó con la fase orgánica de la reacción. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 100 mL de salmuera, y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se eliminaron los disolventes a presión reducida y el aceite resultante se mezcló con hexano caliente y se dejó cristalizar a - 20 °C toda la noche.

Los cristales obtenidos se recrystalizaron de éter/hexano obteniendo 14.15 g (46 %) del producto con pf. 73-74 °C, y  $[\alpha]_D = + 142.15^\circ$  (c = 2, acetona).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.45 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 7.55—7.35 (m, 4 H).

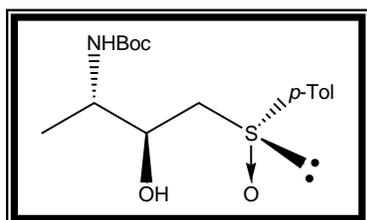


**(3S, Rs)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-amin-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-butanona (3).** A una disolución de 0.6 mL (0.43 g, 4.3 mmol) de diisopropilamina en 10 mL de THF anhidro, a -78 °C, se adicionaron 3.1 mL de *n*-butillitio 1.4 molar en hexanos (4.3

mmol), la mezcla se agitó durante 40 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se agregó lentamente una disolución de 610.6 mg (4 mmol) de mesotol **2** disuelto en 2.8 mL de THF anhidro. Se agitó durante 1 hora, entonces se inyectó 0.43 g (2.1 mmol) del éster metílico de la *N*-Boc-alanina, directamente al matraz de reacción, la mezcla se agitó durante 3 horas más.

Al terminar la reacción se adicionó 10 mL de disolución saturada de cloruro de amonio y se dejó llegar a temperatura ambiente, se separaron dos fases, la acuosa se extrajo con diclorometano (3x15 mL), se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con 10 mL de

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se eliminaron los disolventes a presión reducida obteniéndose un aceite translúcido casi incoloro el cual se recristalizó de diclorometano/hexano, lográndose obtener 280 mg (41 %) del  $\beta$ -cetosulfóxido correspondiente como un sólido blanco, con un punto de fusión de 106-108 °C y  $[\alpha]_D = +189^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $ed > 97$  %. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3437, 2984, 2931, 1706, 1496, 1370, 1054  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.24 (d, 3 H,  $J = 7.2$ ), 1.43 (s, 9 H), 2.42 (s, 3 H), 3.78 y 4.13 (sistema AB, 2 H,  $J = 13.8$ ), 4.20 (m, 1 H), 5.25 (m, 1 H, intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.34—7.57 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  16.1, 21.4, 28.3, 56.0, 65.5, 80.3, 124.1, 130.1, 140.2, 155.0, 201.5. EM  $m/z$  326 (2 %,  $\text{M}^+ + 1$ ), 144 (100), 140 (74), 88 (36), 57 (98), 44 (84).

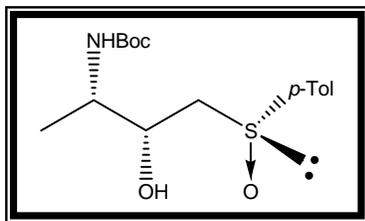


(2S, 3S, Rs)-N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amin-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-butanol (**4**). En un matraz balón de 100 mL seco se pesaron 406 mg (1.25 mmol) del  $\beta$ -cetosulfóxido **3**, bajo atmósfera de argón, se inyectaron 20 mL de THF anhidro

y se enfrió a  $-78$  °C durante 1 hora, entonces se inyectó 7 mL de una disolución 1.0 molar en hexanos (7 mmol) de DIBAH, se agitó durante 30 minutos y al término de este tiempo se adicionaron 9 mL de metanol lentamente al matraz, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Al terminar se eliminaron los disolventes a presión reducida y al sólido se le adicionaron 20 mL de HCl al 5%. Se extrajo con diclorometano (3x40 mL) y la fase orgánica se lavó con 20 mL de salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro toda la noche.

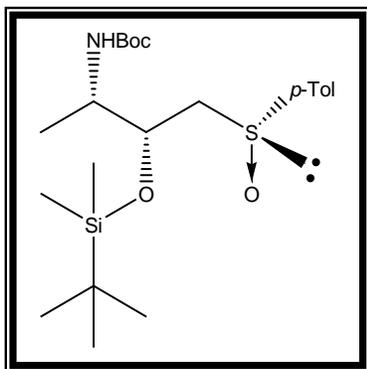
Se filtró la fase orgánica y se evaporó a sequedad, obteniéndose un aceite translúcido casi transparente que pesó 439.2 mg, entonces se procedió a recristalizar el producto de diclorometano/hexano hasta obtener 173 mg (42.3 %) del producto puro con punto de fusión 116-118 °C y rotación específica  $[\alpha]_D = +160.4^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  $ed > 97$  %. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3440, 3003, 2983, 2933, 1704, 1500, 1165, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.13 (d, 3 H,  $J = 6.9$ ), 1.40 (s, 9 H), 2.43 (s, 3 H), 2.64 (dd, 1 H,  $J = 1.8$  y 13.5), 3.06 (dd, 1 H,  $J = 10.2$  y 13.5) 3.62 (s ancho, 1 H), 4.08 (ddd, 1 H,  $J = 1.8$ , 4.5 y 10.5), 4.42 (s, 1 H, intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ ), 4.71 (s, 1 H, intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.34—7.52 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.5 MHz):  $\delta$  15.7, 21.4, 28.3, 50.5, 58.5, 69.7, 79.7, 124.0, 130.1, 139.5, 141.7, 155.5. EM  $m/z$  327 (5 %,

M<sup>+</sup>, 254 (15), 205 (20), 183 (45), 139 (95), 132 (80), 88 (35), 71 (20), 57 (100), 44 (57), 43 (28).



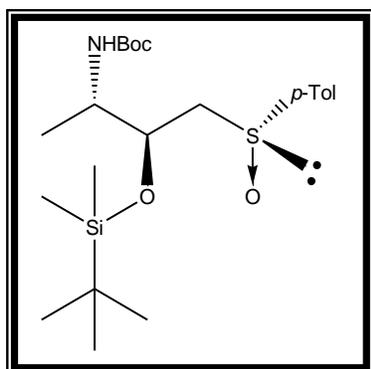
(**2R**, **3S**, **Rs**)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amin-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-hexanol (**5**). Se pesaron 570 mg (2.5 mmol) de ZnBr<sub>2</sub>, en un matraz balón seco de 100 mL, bajo atmósfera de argón, entonces se disolvió en 10 mL de THF anhidro, se enfrió

a 0 °C durante 1 hora, al cabo de ésta se agregó una solución de 575 mg (1.77 mmol) de β-cetosulfóxido **3** disuelto en 10 mL de THF anhidro, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora más, entonces se enfrió a -78 °C durante una hora más y se agregaron 10 mL (0.01 mol) de DIBAH 1.0 M en hexanos, se agitó 1 hora y se agregaron 20 mL de metanol para destruir el exceso de DIBAH. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo fue tratado con 20 mL de solución de HCl al 20 %. Se extrajo con éter etílico (3x40) mL, la fase orgánica se lavó con 20 mL de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro toda la noche. Se filtró y se secó en el rotavapor, se purificó por cromatografía flash; la mezcla de eluyentes utilizada fue hexano:AcOEt 70:30 y después hexano:AcOEt 50:50. Se obtuvieron 325.8 mg de producto purificado en forma de un aceite el cual se recristalizó de diclorometano/hexano, obteniéndose finalmente 198 mg (48.4 %) del producto puro con punto de fusión de 126-128 °C. [α]<sub>D</sub> = + 138° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>) *ed* > 97 % IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub>: 3440, 2997, 2982, 2633, 1703, 1499, 1165, 1013 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.25 (d, 3 H, *J* = 6.9), 1.39 (s, 9 H), 2.42 (s, 3 H), 2.85 (dd, 1 H, *J* = 2.7 y 13.5), 2.99 (dd, 1 H, *J* = 9.3 y 13.5), 3.54 (s, 1 H, intercambiable con D<sub>2</sub>O), 3.77 (s ancho, 1 H), 4.27 (ddd, 1 H, *J* = 2.1, 2.7 y 9.3), 4.87 (s, 1 H, intercambiable con D<sub>2</sub>O), 7.31—7.52 (m, 4 H); <sup>13</sup>C RMN (75.5 MHz): δ 18.1, 21.4, 28.3, 50.4, 60.6, 71.1, 79.4, 123.9, 130.1, 140.3, 142.0, 155.9. EM m/z 327 (5 % M<sup>+</sup>), 254 (13), 183 (37), 139 (65), 132 (100), 88 (39), 57 (83), 44 (64).



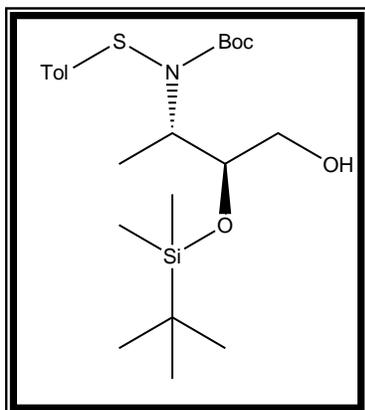
(*2S*, *3S*, *Rs*)-*tert*-Butyl-2-(*tert*-butyldimetilsililoxy)-4-[(4-metilfenil)sulfinil]hexan-3-il-carbamato (**6**). Una mezcla del  $\beta$ -hidroxisulfóxido **4** (0.96 g, 2.93 mmol, 1 equiv), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (3 equiv), imidazol (6 equiv), y 1 mL de DMF anhidra fue agitada a temperatura ambiente por 48 horas. Después se adicionaron 60 mL de agua fría y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x60 mL). Las fracciones resultantes se

combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash con hexano-acetato de etilo (80:20) como mezcla de elución. Se obtuvieron 1.15 g (89%) de un semi-sólido blanco  $[\alpha]_{\text{D}} = +118.0^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  máx: 3455, 1709, 1599, 1497, 1368, 1165  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.13 (s, 3 H), 0.20 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H), 1.08 (d, 3 H,  $J = 6.9$ ), 1.43 (s, 9 H), 2.41 (s, 3 H), 2.64 (dd, 1 H,  $J = 9.0$  y 12.9), 2.86 (dd, 1 H,  $J = 3.3$  y 12.9), 3.74 (m ancho, 1 H), 4.21 (m ancho, 1 H), 4.52 (d ancho, 1 H,  $J = 6.9$ ), 7.32—7.54 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  -4.5, -4.4, 15.1, 18.2, 21.4, 25.9, 28.4, 50.7, 63.8, 69.3, 79.5, 123.9, 130.0, 141.4, 141.5, 155.0; EM  $m/z$  442 (1%,  $\text{M}^+ + 1$ ), 384 (8), 368 (10), 328 (100), 310 (32), 246 (16), 206 (20), 144 (45), 139 (42), 123 (28), 88 (26), 57 (77).



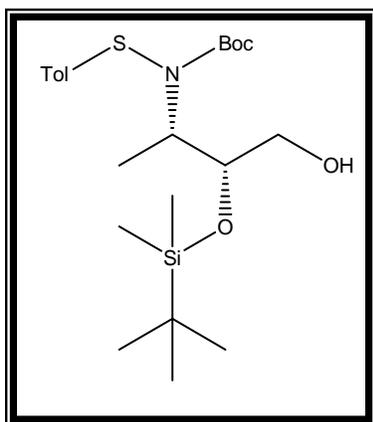
(*2S*, *3R*, *Rs*)-*tert*-Butyl-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-4-[(4-metilfenil)sulfinil]butan-2-il-carbamato (**7**). Siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la preparación de **6** y partiendo de 0.96 g (2.93 mmol) del  $\beta$ -hidroxisulfóxido **5**, se obtuvieron 1.2 g (93%) de **7**; el producto se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano-acetato de etilo (75:25) como mezcla de elución, obteniendo un sólido con punto de fusión 152–154  $^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} = +117.0^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  máx: 3447, 1702, 1498, 1367, 1165  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.10 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.21 (d, 3 H,  $J = 6.9$ ), 1.46 (s, 9 H), 2.40 (s, 3 H), 2.69–2.98 (m, 2 H), 4.06–4.26 (m ancho, 2 H), 4.69 (d ancho, 1 H), 7.30—7.56 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  -4.8, -4.3, 17.9, 18.5, 21.4, 25.8, 28.4, 48.3, 63.6, 70.3, 79.4, 123.9, 129.9, 140.9, 141.4, 155.6.



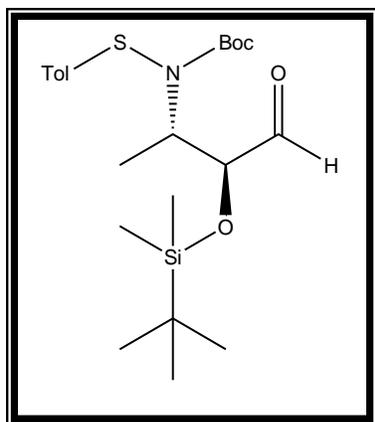
(2*S*, 3*S*)-*tert*-Butyl-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-hidroxiбутан-2-ил-[(4-метилфенил)сульфенил]карбамато (**8**). A una disolución fría (0 °C) de **6** (0.93 g, 2.1 mmol) en 30 mL de acetonitrilo seco y bajo atmósfera de argón, se le adicionaron 0.83 mL (0.76 g, 6.3 mmol) de sym-colidina y 1.48 mL (1.07 g, 10.5 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La disolución se dejó con agitación constante durante 48 h, después se le adicionaron 50 mL de una disolución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla

resultante se agitó durante otras 48 horas. Al finalizar el tiempo de reacción se adicionaron 50 mL de agua y a la mezcla se le hizo una extracción con Et<sub>2</sub>O (4x50 mL). La fase orgánica se separó, se juntó y se lavó con 50 mL de HCl al 5 %, después con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x50 mL), finalmente se le hizo un lavado con 50 mL de salmuera, entonces se seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en el rotavapor. El residuo fue purificado por cromatografía en columna flash, utilizando como mezcla de elución hexano-AcOEt (90:10) para dar 0.80 g (86%) de **6** como un aceite incoloro;  $[\alpha]_D = -51.6^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  max: 3485, 2929, 2857, 1700, 1679, 1460, 1368, 1299, 1163 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.08 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 1.21 (d, 3 H,  $J = 6.8$ ), 1.48 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 3.43 (d ancho, 2 H,  $J = 2.3$ ), 3.69 (td, 1 H,  $J = 2.7$  y 8.7), 4.49 (qd, 1 H,  $J = 6.8$  y 8.7), 7.11—7.19 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -4.6, -4.3, 15.9, 18.1, 21.0, 25.9, 28.1, 56.5, 63.3, 74.4, 82.3, 126.1, 129.5, 136.2, 136.8, 157.6; EM  $m/z$  442 (3%, M<sup>+</sup>+1), 441 (2), 386 (6), 368 (6), 328 (54), 284 (43), 166 (100), 123 (34), 57 (33).



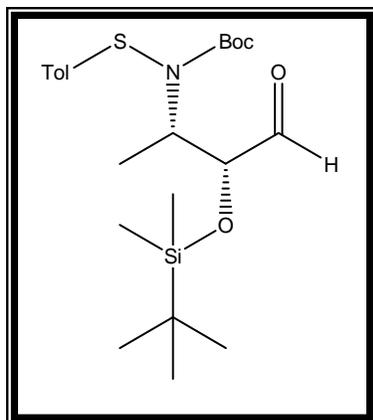
(2*S*, 3*R*)-*tert*-Butyl-3-(*tert*-butyldimetilsililoxi)-4-hydroxybutan-2-yl-[(4-metilfенил)сульфенил]карбамато (**9**). A una disolución fría (0 °C) de **7** (0.93 g, 2.1 mmol) en 30 mL de acetonitrilo seco y bajo atmósfera de argón, se le adicionaron 0.83 mL (0.76 g, 6.3 mmol) de sym-colidine y 1.48 mL (1.07 g, 10.5 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La disolución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante siete días, pasando el tiempo de reacción se le adicionaron 50 mL de una

disolución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla resultante se agito durante otras 48 horas. Al finalizar el tiempo de reacción se adicionaron 50 mL de agua y a la mezcla se le hizo una extracción con Et<sub>2</sub>O (4x50 mL). La fase orgánica se separó, se juntó y se lavó con 50 mL de HCl al 5 %, después con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x50 mL), finalmente se le hizo un lavado con 50 mL de salmuera, entonces se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en el rotavapor. El residuo fue purificado por cromatografía en columna flash, utilizando como mezcla de elución hexano-AcOEt (80:20) para dar 0.232 g (25%) of **7** como un aceite incoloro;  $[\alpha]_D = -77.6^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  max: 3478, 2930, 2858, 1702, 1671, 1469, 1368, 1311, 1162 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.08 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 1.24 (d, 3 H, *J* 6.9), 1.42 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 3.36 (dd, 1 H, *J* = 7.5 y 11.9), 3.49 (dd, 1 H, *J* = 4.2 y 11.9) 3.74 (dt, 1 H, *J* = 4.1 y 7.6), 4.69 (dq, 1 H, *J* = 4.1 y 6.9), 7.08 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -4.8, -4.4, 15.8, 18.0, 21.0, 25.8, 28.0, 54.8, 63.1, 75.5, 82.2, 124.0, 129.3, 135.6, 137.4, 158.4.

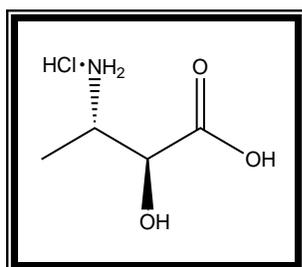


**(2S, 3S) tert-Butil-3-(tert-butildimetilsililoxy)-4-oxobutan-2-yl-[(4-metilfenil)sulfenil]carbamato (10).** A una disolución de **8** (0.441 g, 1 mmol) en 15 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le adicionaron 0.323 g (1.5 mmol) de clorocromato de piridinio recién preparado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 horas, al término del tiempo de reacción la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna flash con hexano—AcOEt (95:5) como mezcla de elución para producir 0.337 g (77%) de **8** como un aceite incoloro;  $[\alpha]_D = -43.4^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); IR (película)  $\nu$  máx: 2932, 2859, 1733, 1701, 1468, 1368, 1298, 1163 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.05 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 1.21 (d, 3 H, *J* = 6.7), 1.45 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 4.00 (dd, 1 H, *J* = 2.3 y 6.7), 4.66 (qd, 1 H, *J* = 6.7 y 6.7), 7.13 (m, 4 H), 9.55 (d, 1 H, *J* = 2.3); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -5.0, -4.7, 14.7, 18.1, 21.0, 25.7, 28.0, 57.8, 79.2, 82.2, 125.2, 129.5, 136.4 (2 C), 156.7, 202.1; EM *m/z* 439 (1%, M<sup>+</sup>), 384 (5), 326 (15), 298 (14), 166 (100), 123(34), 57 (33).

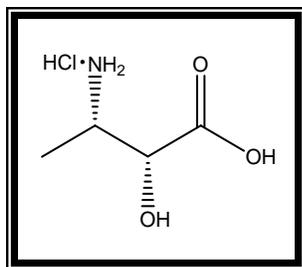
hexano—AcOEt (95:5) como mezcla de elución para producir 0.337 g (77%) de **8** como un aceite incoloro;  $[\alpha]_D = -43.4^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); IR (película)  $\nu$  máx: 2932, 2859, 1733, 1701, 1468, 1368, 1298, 1163 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.05 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 1.21 (d, 3 H, *J* = 6.7), 1.45 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 4.00 (dd, 1 H, *J* = 2.3 y 6.7), 4.66 (qd, 1 H, *J* = 6.7 y 6.7), 7.13 (m, 4 H), 9.55 (d, 1 H, *J* = 2.3); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -5.0, -4.7, 14.7, 18.1, 21.0, 25.7, 28.0, 57.8, 79.2, 82.2, 125.2, 129.5, 136.4 (2 C), 156.7, 202.1; EM *m/z* 439 (1%, M<sup>+</sup>), 384 (5), 326 (15), 298 (14), 166 (100), 123(34), 57 (33).



**(2*S*, 3*R*) tert-Butyl-3-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-4-oxobutan-2-yl-[(4-metilfenil)sulfenil]carbamato (11).** Siguiendo el mismo procedimiento para la preparación de **10** y partiendo de 0.236 g (0.53 mmol) de **7**, se obtuvieron 0.083 g (35%) de **11**. El producto fue purificado por cromatografía en columna flash con hexano—AcOEt (9:1) como mezcla de elución; se obtuvieron cristales blancos con punto de fusión 80–81 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–hexano);  $[\alpha]_D = -14.3^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (película)  $\nu$  máx: 2931, 2858, 1736, 1703, 1470, 1368, 1295, 1164 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.07 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 1.15 (d, 3 H,  $J = 6.9$ ), 1.45 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 4.01 (dd, 1 H,  $J = 2.7$  y 6.9), 4.68 (qd, 1 H,  $J = 6.9$  y 6.9), 7.11 (s, 4 H), 9.58 (d, 1 H,  $J = 2.7$ ); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -4.9, -4.4, 15.2, 18.1, 21.0, 25.7, 28.1, 56.3, 79.9, 82.0, 124.7, 129.5, 136.1, 136.8, 156.8, 201.8.



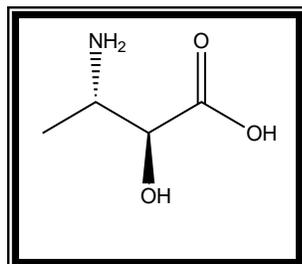
**Clorhidrato del ácido (2*S*, 3*S*)-3-amin-2-hidroxi-butanoico (12).** A una mezcla del aldehído **10** (0.337 g, 0.77 mmol), 2-metil-2-propanol (5 mL) y una disolución acuosa al 5% de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3 mL) se le adicionaron 4.5 mL (4.5 mmol) de una disolución acuosa 1 M KMnO<sub>4</sub> a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, el exceso de KMnO<sub>4</sub> se descompuso al adicionar una disolución al 10% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, la mezcla fue enfriada a 0 °C y acidificada con una disolución al 10% de HCl hasta un pH 4–5. La mezcla de reacción se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4x15 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con salmuera, secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrados en rotavapor para dar 0.327 g del ácido correspondiente. El producto crudo (sin purificación) se adicionó a 20 mL de una disolución saturada de HCl en éter. La disolución amarilla oscura fue aclarándose y con ello se fue depositando un sólido cristalino separándose de la fase etérea, después de seis horas, los cristales fueron filtrados, lavados con éter anhidro y secados al vacío para obtener 0.050 g (42%) de cristales blancos higroscópicos;  $[\alpha]_D = -16.0^\circ$  (c 0.5, H<sub>2</sub>O); IR (KBr)  $\nu$  máx: 3700–2300, 1735, 1585, 1481, 1202 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O posicionada a 4.67 ppm, 300 MHz):  $\delta$  1.14 (d, 3 H,  $J = 6.6$ ), 3.73 (dq, 1 H,  $J = 3.3$  y 6.6), 4.40 (d, 1 H,  $J = 3.6$ ); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, dioxano como referencia externa 67.4 ppm, 75 MHz):  $\delta$  12.6, 49.8, 70.8, 174.9.



**Clorhidrato del ácido (2*R*, 3*S*)-3-amin-2-hidroxi-butanoico (13).**

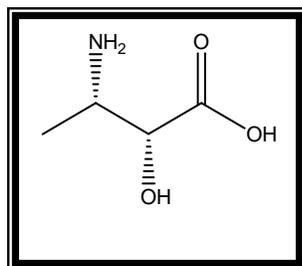
Siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la preparación de **10** y partiendo de 0.107 g (0.24 mmol) de **11**, se obtuvieron 0.029 g (76%) de **13** como un semi-sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$  posicionado a 4.78 ppm, 300 MHz):  $\delta$  1.37 (d, 3 H,  $J = 6.6$ ), 3.65–3.76 (m, 1 H), 4.31 (d, 1 H,  $J$

5.1).



**Ácido (2*S*, 3*S*)-3-amin-2-hidroxi-butanoico (14).** Preparado a partir de **12**

(0.040 g, 0.26 mmol), utilizando una columna Varian Bond Elut SCX y una disolución 2 M de  $\text{NH}_3$  en metanol como eluyente. La purificación adicional se llevó a cabo por cromatografía en columna flash en silica gel utilizando metanol–isopropanol–hidróxido de amonio (1:1:0.5) como mezcla de elución, se obtuvieron 0.030 g (96%) de **12** como un sólido amorfo con punto de fusión 239–241 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = -25.2^\circ$  (c 1,  $\text{H}_2\text{O}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  1.20 (d, 3 H,  $J = 6.6$ ), 3.71 (m, 1 H), 4.20 (d, 1 H,  $J = 3.3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  14.7, 52.4, 74.3, 179.5.



**Ácido (2*R*, 3*S*)-3-amin-2-hidroxi-butanoico (15).** Preparado a partir de **13**

(0.029 g, 0.18 mmol), utilizando una columna Varian Bond Elut SCX y una disolución 2 M de  $\text{NH}_3$  en metanol como eluyente. La purificación adicional se llevó a cabo por cromatografía en columna flash en silica gel utilizando metanol–isopropanol–hidróxido de amonio (1:1:0.5) como mezcla de elución, se obtuvieron 0.021 g (97%) de **15** como un sólido amorfo;  $[\alpha]_{\text{D}} = +22.0^\circ$  (c 0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$  posicionada a 4.68 ppm, 300 MHz):  $\delta$  1.16 (d, 3 H,  $J = 6.6$ ), 3.39 (dq, 1 H,  $J = 4.8$  y 6.6), 3.85 (d, 1 H,  $J = 4.8$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , dioxano como referencia externa 67.4 ppm, 75 MHz):  $\delta$  15.3, 50.6, 73.5, 177.9.

## 7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La designación del grupo sulfinilo como centro de quiralidad es porque cumple con el criterio de que todo átomo con cuatro sustituyentes diferentes es un centro de quiralidad, en el azufre presente en el grupo sulfinilo, el enlace azufre—oxígeno está conformado por un enlace covalente coordinado por lo que es un enlace simple, el grupo toluilo es el segundo sustituyente, la cadena unida a átomos de carbono es el tercer sustituyente y el cuarto y último sustituyente es el par de electrones sin compartir que posee el átomo de azufre. Este grupo (sulfinilo) constituye una de los grupos más utilizado en síntesis asimétrica dada su gran estabilidad configuracional, ver figura 11.<sup>27</sup>

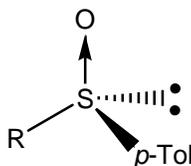
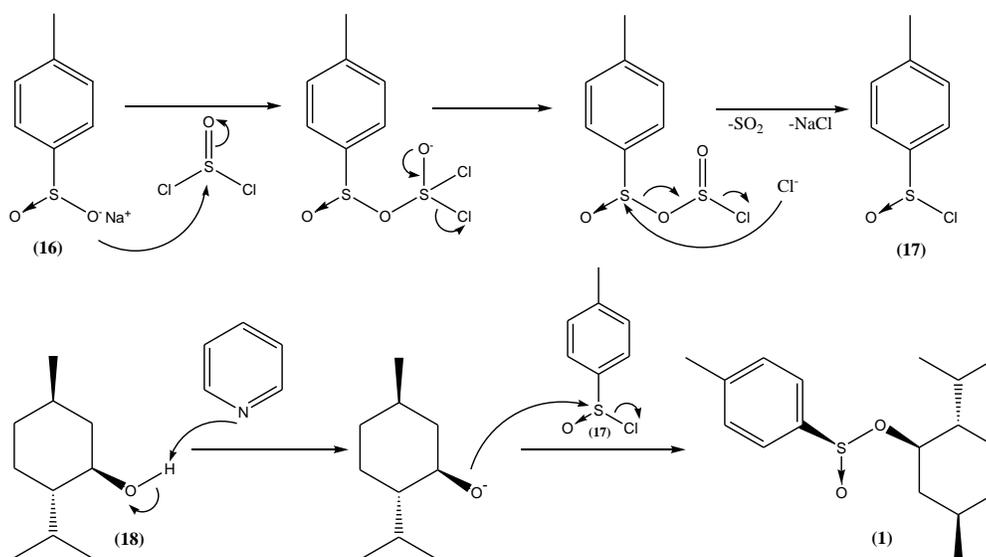


Figura 11. Representación tridimensional del grupo sulfinilo.

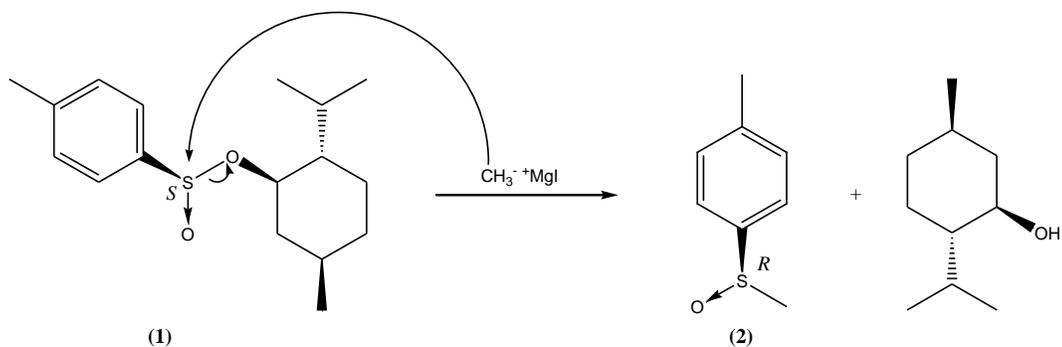
La preparación del *p*-toluensulfinato de mentilo **1** se llevó a cabo a partir de la sal sódica del *p*-toluensulfinato de sodio (**16**), en un primer paso, con cloruro de tionilo. Este reactivo es con frecuencia el mejor reactivo para sustituir a un oxígeno con cloro porque los subproductos SO<sub>2</sub> y NaCl aseguran que la reacción no sea reversible. En un segundo paso de esta transformación para obtener **2**, se llevó a cabo reacción de sustitución nucleofílica sobre el átomo de azufre por parte del anión del (-)-mentol (**18**), producido por desprotonación con piridina, para desplazar al cloruro del sustrato **17**, el mecanismo de reacción se ilustra en el esquema 8.

El compuesto que resulta de esta reacción de sustitución nucleofílica (**1**) es quiral, debido a que se utilizó como segundo reactivo el mentol ópticamente puro y con ello la inducción de la quiralidad en el átomo de azufre.



Esquema 8. Mecanismo de reacción para la obtención de **1**.

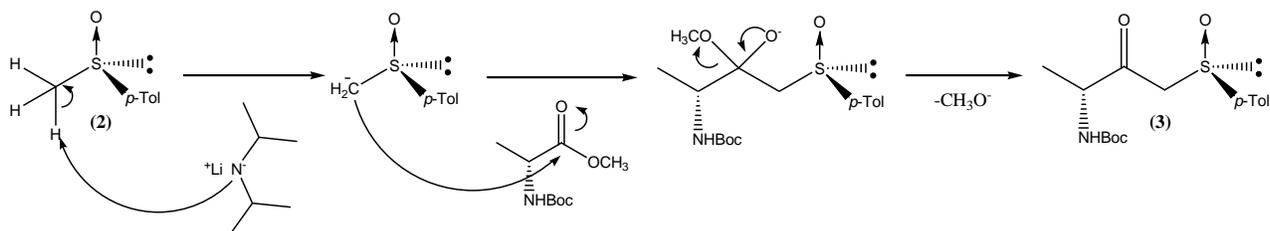
Una vez obtenido el compuesto **1** y continuando con la ruta sintética propuesta, se logró la obtención del mesotol **2** mediante una reacción de sustitución nucleofílica sobre el átomo de azufre con un reactivo de Grignard, el cual fue preparado a partir de iodometano y magnesio bajo una atmosfera inerte, utilizando éter dietílico anhidro como disolvente (esquema 9).



Esquema 9. Mecanismo de reacción para la obtención del mesotol **2**.

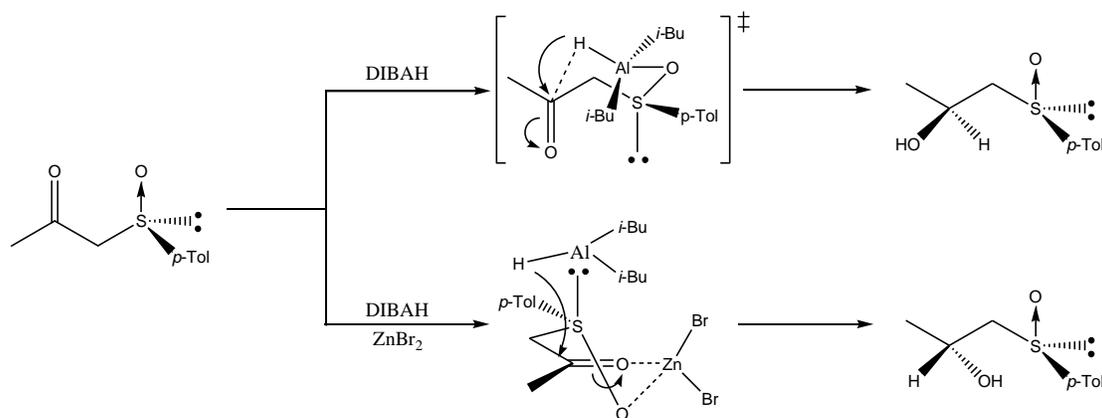
Como se puede apreciar en el esquema 9, la reacción procede con inversión de la configuración del átomo de azufre por lo que se puede afirmar que el mecanismo de reacción es el de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular o de segundo orden ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ).

El siguiente paso en la ruta sintética propuesta consiste en insertar el grupo sulfinilo a un  $\alpha$ -aminoácido para obtener un  $\beta$ -cetosulfóxido. Para ello se utilizó el éster metílico de la alanina y una base fuerte como el diisopropilamido de litio (LDA), esquema 10.



Esquema 10. Mecanismo de reacción para la obtención del  $\beta$ -cetosulfóxido **3**.

Teniendo el  $\beta$ -cetosulfóxido **3** ópticamente puro se llevó a cabo la reacción de reducción con DIBAH o con DIBAH/ $\text{ZnBr}_2$  para obtener los  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxisulfóxidos **4** y **5**, respectivamente como productos diastereoisomericamente puros. Desde el punto de vista mecanístico, la alta estereoselectividad de esta reacción radica en el carácter intramolecular de la transferencia de hidruro. La asociación del aluminio con el oxígeno del grupo sulfinilo (como fase previa al proceso de reducción con DIBAH) o con el par de electrones no compartido del azufre (en las reacciones con DIBAH/ $\text{ZnBr}_2$ ) explica la naturaleza intramolecular del proceso, así el carácter electrofílico del aluminio tricoordinado del DIBAH justifica tales asociaciones y permite entender que la estereoselectividad de este agente reductor sea muy superior a la de otros de tamaño similar pero de características nucleofílicas, ver esquema 11.

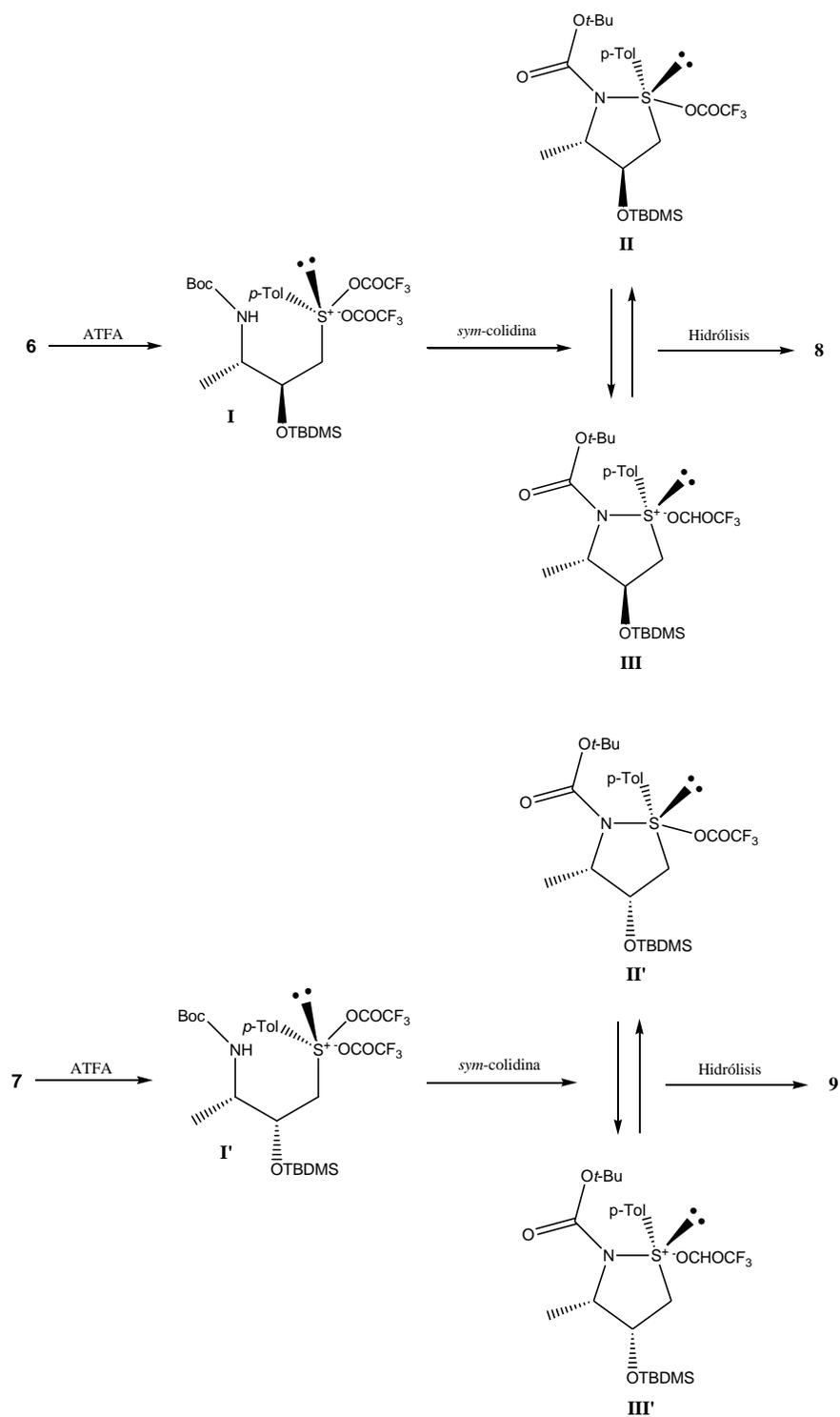


Esquema 11. Mecanismo de reacción para la reducción estereodivergente para  $\beta$ -cetosulfóxido.

Los hidroxilos de los  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxisulfóxidos **4** y **5** fueron protegidos por reacción con cloruro de *tert*-butildimetilsililo para obtener los *tert*-butildimetilsilil éteres **6** y **7**, posteriormente, los éteres que reaccionarán con ácido trifluoroacético y *sym*-colidina en acetonitrilo para obtener la sulfenamida **8** con excelente rendimiento (86 %) después de 48 horas, en contraste, **9** se obtuvo con un 25 % de rendimiento después de siete días. La reacción de **8** y **9** se llevó a cabo con PCC a temperatura ambiente para obtener los aldehídos **10** y **11** respectivamente. La oxidación de **10** y **11** utilizando  $\text{KMnO}_4$  a pH 4 generó los correspondiente ácidos carboxílicos. Aunque los rendimientos de los productos crudos fueron altos, esos compuestos no son muy estables y sufren degradación cuando se tratan de purificar por cromatografía en columna en gel de sílice. Por lo que, los ácidos carboxílicos crudos se disolvieron en éter saturado con cloruro de hidrógeno, esto efectúa la eliminación de los grupos protectores y la hidrólisis de la sulfonamida, además de generar los clorhidratos **12** y **13** en 42 y 76 % de rendimiento.

Los aminoácidos libres, (2*S*, 3*S*)-aloisotreonina (**14**) y (2*R*, 3*S*)-isotreonina (**15**) se obtuvieron de los correspondientes clorhidratos utilizando un columna de intercambio de iones SCX. La conversión de  $\gamma$ -aminosulfóxidos a los aminodioles correspondientes se lleva a cabo por una reacción de Pummerer no oxidativa que sigue el mecanismo análogo al propuesto por Zanda para los  $\beta$ -aminosulfóxidos representado en el esquema 12.

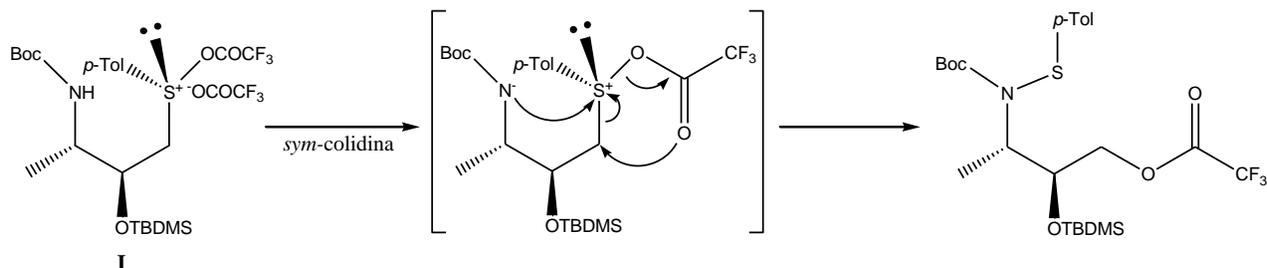
Después de la formación de la sal de aciloxisulfonio **I** y **I'** por reacción del oxígeno del grupo sulfinilo con anhídrido trifluoroacético, el ataque intramolecular del anión de la amida (generado al adicionar la *sym*-colidina) al azufre de estas sales, generan el anillo de tioazaciclopentano **III** y **III'**.



Esquema 12. Posible mecanismo para la reacción de Pummerer.

Finalmente esos intermediarios se abren por acción del anión del trifluoroacetato obteniendo los compuestos **8** y **9**. A pesar de que el mecanismo del esquema 12 parece ser el

apropiado para explicar algunos de los resultados obtenidos experimentalmente, surgen algunas dudas acerca de la existencia de los intermediarios **II** (**II'**) o **III** (**III'**) dado que no se han detectado por experimentos de RMN, presumiblemente por su poca estabilidad. En tal caso, en el esquema 13 se muestra otra posibilidad mecánica que puede ser considerada para esa reacción.

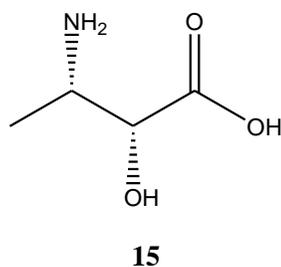
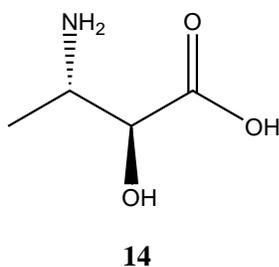


Esquema 13. Mecanismo alterno propuesto para la reacción de Pummerer.

En este proceso, en la reacción llevada a cabo por el anión del nitrógeno produce la escisión del enlace S—OCOCF<sub>3</sub> y del simultáneo ataque intramolecular del trifluoroacetato resulta la formación de **8** a partir de **I**. La reacción de **I** (derivado de **7**) involucra un estado de transición más estable debido a la interacción del eclipsamiento (CH<sub>3</sub>/OTBDMS).

## 8. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se muestra que ambos ácidos, (2*S*, 3*S*)- y (2*R*, 3*S*)-3-amino-2-hidroxibutanoico **14** y **15** pueden ser sintetizados en alta pureza óptica a partir del β-cetosulfóxido **3**, por una secuencia que involucra cinco pasos principales: 1) la reducción estereodivergente de **3** con DIBAH o DIBAH/ZnBr<sub>2</sub>, 2) protección de los hidroxisulfóxidos resultantes, 4) la reacción no oxidativa de Pummerer, y 5) la oxidación de los alcoholes primarios resultantes a los ácidos y la desprotección final.



La eficiencia del paso clave en esta secuencia sintética, la reacción de Pummerer no oxidativa, es fuertemente dependiente de la estereoquímica de los γ-aminosulfóxidos de partida.

---

---

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van't Hoff J. Bull Soc Chim France 1875; 23: 295.
2. Le bel J. Bull Soc Chim France 1874; 22: 337.
3. Brand D., Fischer J. J Chem Edu 1987; 64: 1035.
4. Wade L. Química Orgánica. 2ª ed. México: Prentice-Hall, 1993: 249-253.
5. Eliel E. Stereochemistry of carbón compounds. New York: McGraw-Hill, 1962: 49-53.
6. Bretting H., et al. Angew Chem Int Ed Engl 1981; 20: 693.
7. Perlman D. Developm Indust Microb 1980; XV: 21.
8. Morrison J., Mosher H. Asymmetric organic reactions. Washington: ACS, 1976: 4-6.
9. Fischer E. Ber 1894; 27: 3210.
10. Mackenzie A. J Chem Soc 1904; 85: 1249.
11. Marckwald W. Ber 1904; 37: 1368.
12. Wade L. Química Orgánica. 2ª ed. México: Prentice-Hall, 1993: 253-259.
13. Kagan H., Fiaud J. Topics Stereochem 1978; 10: 175
14. Juaristi, E. Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. New York: Wiley-VCH: 1997.

- 
15. Suda H., Takita T., Aoyagi T., Umezawa H. *J Antibiot* 1976; 29: 100.
  16. Umemura E., Tsuchiya T., Umezawa S. *J Antibiot* 1988; 41: 530.
  17. Nicolau, K., Dai W., Guy R. *Angew Chem Int Ed Engl* 1994; 33; 15.
  18. Carretero J., García Ruano J., Lorente A., Yuste F. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993; 4: 177-180.
  19. (a) Yuste F., Ortiz B., Pérez J., Rodríguez-Hernández A., Sánchez-Obregón R., Walls F., García Ruano J. *Tetrahedron* 2002; 58: 2613-2620. (b) García Ruano J., González-Gutiérrez L., Martín Castro A., Yuste F. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13.
  20. Sánchez-Obregón R., Ortiz B., Walls F., Yuste F., García Ruano J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999; 10: 947-955.
  21. Yuste F., Ortiz B., Carrasco A., Peralta M., Quintero L., Sánchez-Obregón R., Walls F., García Ruano J. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000; 11: 3079-3090.
  22. Yuste F., Díaz A., Ortiz B., Sánchez-Obregón R., Walls F., García Ruano J. *Tetrahedron Asymmetry* 2002; 13.
  23. Ortiz B., Hernández A., Quintero L., Sánchez-Obregón R., Yuste F., García Ruano J. *Rev Soc Quím Méx* 2001; 45: 163-166.
  24. Carreño, M. *Chem Rev* 1995; 95: 1717-1760.
  25. (a) Bravo P., Zanda M., Zapala C. *Tetrahedron Lett* 1996; 37: 6005. (b) Miyata O., Muroya K., Kobayashi T., Yamanaka R., Kajisa S., Koide J., Naito T. *Tetrahedron* 2002; 58: 4459-4479.
  26. Solladie G., Hutt J., Girardin A. *Synthesis* 1987: 173.

27. (a) García Ruano J., Cid B. In: Topics in Current Chemistry, Vol. 204, Page P. C. B, Springer, Berlín 1999: 1-126. (b) Carreño M. Chem Rev 1995; 95: 1717-1760. (c) Solladie G., Carreño M. In Organosulphur Chemistry Synthetic Aspects, Page P. C. B, Academic Press, New York, ch. 1; 1-47. (d) Jurczak J., Bauer T., Chaouis C. In Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Vol E21b, Helmchem G., Hoffmann R., Mulzer J., Schaumann E. eds., Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1995, sect. 1.6.1: 2735-2987. (e) Aversa M., Barattucci A., Bonaccorse P., Gianneto P. Tetrahedron: Asymmetry 1997; 8: 1339-1367.