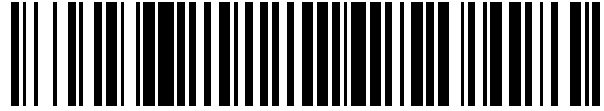


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 484**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010** **E 10160022 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013** **EP 2380871**

54 Título: **Un proceso para la preparación de derivados de isoserina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.04.2013**

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)**  
**Viale Ortles, 12**  
**20139 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**FONTANA, GABRIELE;**  
**GELMI, MARIA LUISA y**  
**GASSA, FEDERICO**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 400 484 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Un proceso para la preparación de derivados de isoserina

- 5 Esta invención se relaciona con un proceso "en un solo recipiente" para la preparación de derivados de isoserina en forma de alta diastereoselectividad.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Los  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos (isoserinas) son blancos importantes debido a que estos aminoácidos se presentan en moléculas de gran interés biológico tal como el nuevo sideróforo lipopeptídico llamado ornicrogugatina, <sup>1</sup>KRI-1314<sup>2</sup>, un potente polipéptido inhibidor de renina humana, amastatina<sup>3</sup>, un tetrapéptido con actividad inmunoreguladora, antitumoral, y antibacteriana, microginina<sup>4</sup>, treo- $\beta$ -benciloxiaspartato (TBOA)<sup>5</sup>, el 1er bloqueador no transportable para todos los subtipos de EAATs y, la mayoría de todos, en derivados de taxano<sup>6</sup>.

- 15 Desde el punto de vista estérico, los requerimientos biológicos de los aminoácidos anteriores se definen bien y los isómeros treo (2R,3S) son generalmente activos y así por lo tanto preferidos.

- 20 Las aproximaciones sintéticas para la preparación de compuestos de isoserinas a través de la formación del enlace C-2/C-3 se conocen por la reacción de una sulfonilimina con el enolato de litio de un  $\alpha$ -hidroxi-éster<sup>7a,b</sup> protegido o de una imina simple con el enolato de litio de un éster seguido por un proceso oxidativo<sup>7c</sup>. La desventaja principal de las reacciones anteriores son en primer caso<sup>7a,b</sup> el uso de sulfoniliminas costosas cuya síntesis no es fácil. En el segundo caso solamente se obtienen rendimientos moderados y se requiere una etapa oxidativa con un reactivo costoso (oxaziridina) para introducir el grupo  $\alpha$ -hidroxi. De acuerdo con otra aproximación sintética<sup>7d</sup>, los derivados de imina simple se hacen reaccionar con  $\alpha$ -metoxiceteno sililacetil en condiciones ácidas. Los compuestos de isoserina, funcionalizados con un grupo  $\alpha$ -OMe se formaron con rendimiento moderado y diastereoselección. Además el grupo  $\alpha$ -OMe debe desprotegerse en una etapa separada. Finalmente, se conoce la condensación de *N*-ariliminas con arildiazoacetatos peligrosos con mucho exceso estequiométrico y promovida por un catalizador de rodio costoso. <sup>7e</sup> Los derivados de isoserina se obtienen con diastereoselección variable dependiendo del patrón de sustitución y con rendimientos moderados. Una dificultad importante que afecta todos los métodos de síntesis conocidos es obtener un enantiómero puro debido a que todos los métodos, excepto ref. 7d, usan un auxiliar quiral en el(los) reactivo(s) de partida, y generan así cuatro diastereoisómeros en el proceso de condensación.

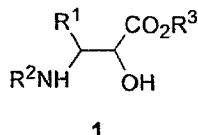
- 35 Una síntesis diastereoselectiva de ésteres de ácidos 3-amino-2-hidroxiácido protegidos por la reacción de un hemiaminal con el enolato de litio de *N,N*-dimetilglicolamidas-O-protegidas se describe en Tetrahedron Letters, vol 36, no. 6, pp 909-912, 1995.

## Descripción de la invención

- 40 La presente invención se relaciona con un proceso para obtener compuestos de la Fórmula general 1 en la cual R<sup>1</sup> es un grupo (C1-C6)-alquilo lineal o ramificado, un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, R<sup>2</sup> es un grupo arilalquilo, un grupo (C1-C6)-alquilo lineal o ramificado; R<sup>3</sup> es H, un grupo (C1-C4)-alquilo. Todos los estereoisómeros se incluyen en la Fórmula 1.

- 45 Los compuestos preferidos de la Fórmula 1 son aquellos en los cuales R<sup>1</sup> es *i*Bu, arilo, tienilo, R<sup>2</sup> es PhCH<sub>2</sub>, *n*-Bu y R<sup>3</sup> es H, alquilo (C1-C4).

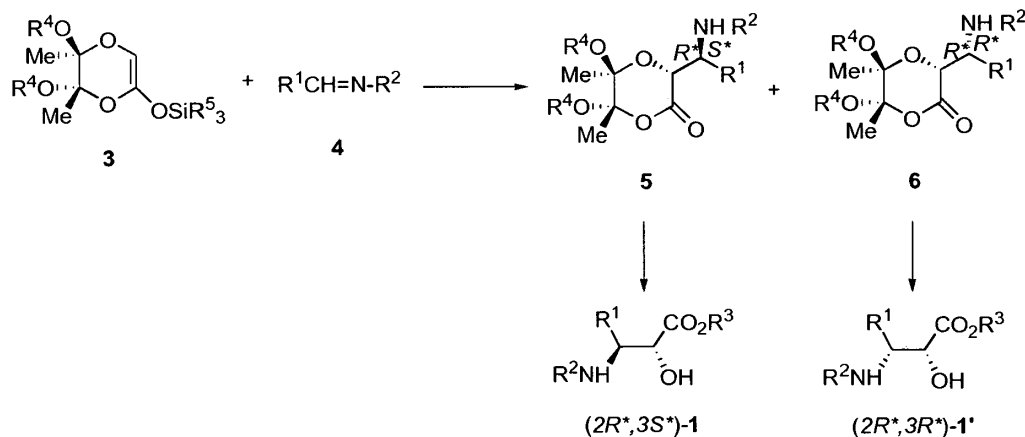
Se prefieren los diastereoisómeros de la Fórmula 1 (2R\*, 3S\*).



- 50 El proceso de esta invención se representa en el Esquema 1 donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como los indicados anteriormente.

- 55 Este consiste en la reacción de una cantidad sustancialmente equimolar de una sililenoéster de fórmula general 3, donde R<sup>4</sup> es Me, Et y R<sup>5</sup> es Me, Et y una imina de fórmula general 4 donde R<sup>1</sup> es un grupo (C1-C6) alquilo lineal o ramificado, un grupo arilalquilo, un grupo arilo sustituido y no sustituido, un grupo heteroarilo, R<sup>2</sup> es un grupo (C1-C6) alquilo lineal o ramificado o un grupo arilalquilo, proporcionando intermedios de fórmula general (3R\*,5S\*,6S\*,1'S\*)-5 y (3R\*,5S\*,6S\*,1'R\*)-6 donde R<sup>1</sup> es un grupo (C1-C6) alquilo lineal o ramificado, un grupo arilalquilo, un grupo arilo sustituido y no sustituido, un grupo heteroarilo; R<sup>2</sup> es un grupo (C1-C6) alquilo lineal o

ramificado, un grupo arilalquilo;  $R^4$  es un grupo Me o Et. Los intermedios **5** y **6** se transforman directamente en los derivados de isoserina de la fórmula general  $(2R^*,3S^*)-1$  y  $(2R^*,3R^*)-1'$  donde  $R^3$  es H por hidrólisis o en derivados de isoserina de la fórmula general  $(2R^*,3S^*)-1$  y  $(2R^*,3R^*)-1'$  donde  $R^3$  es un grupo (C1-C4)-alquilo por alcoholisis.



5

La condensación entre **3** y **4** es catalizada por los ácidos de Lewis y prótico (0.1-1 eq).

10 Los catalizadores de Lewis representativos son  $ZnCl_2$ ,  $CoCl_2$ ,  $InCl_3$ ,  $NbCl_5$ ,  $Eu(OTf)_3$ ,  $PdCl_2$ ,  $SnCl_2$  y  $MgBr_2$ . La distribución de los productos **5** y **6**, y por lo tanto de los productos  $(2R^*,3S^*)-1$  y  $(2R^*,3R^*)-1'$ , ha demostrado ser dependiente del tipo de ácido de Lewis.

15 Los ácidos de Lewis tales como  $InCl_3$  y  $SnCl_2$  y  $MgBr_2$  producen una mejor trece diastereoselección (es decir aumentan la formación del diastereómero preferido  $(2R^*,3S^*)-1$ ) y un rendimiento de reacción superior. En correspondencia, se prefieren  $InCl_3$ ,  $SnCl_2$  y  $MgBr_2$ .

La reacción puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas, es decir, de  $-70^\circ C$  a  $25^\circ C$ . Los mejores resultados se obtuvieron entre  $-40$  y  $-30^\circ C$ . Así, este intervalo es el preferido.

20 La reacción ocurre ventajosamente en solventes polares apróticos como, por ejemplo, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano. Se prefieren el acetonitrilo y el diclorometano.

Si fuera necesario todos los productos pueden purificarse usando procedimientos estándares.

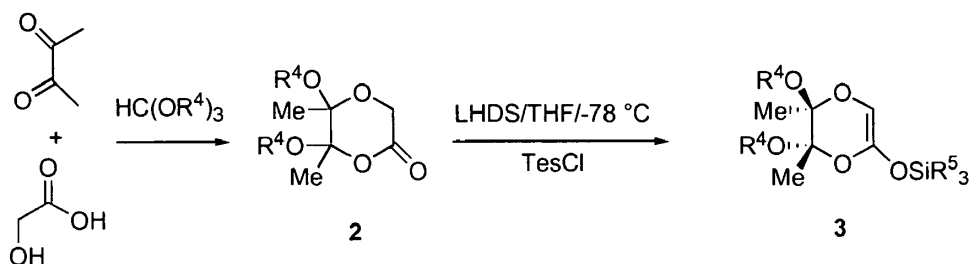
25 La alcoholisis se realiza usando un alcohol  $R^3OH$  adecuado en presencia de trimetilsilil cloruro.

De acuerdo con una forma preferida de la invención, que produce los mejores resultados de rendimiento y diastereoselección, la reacción se realiza como una reacción "en un solo recipiente" que evita el aislamiento de todos los intermedios y dalos trece diastereoisómeros puros finales después de una simple etapa de cristalización.

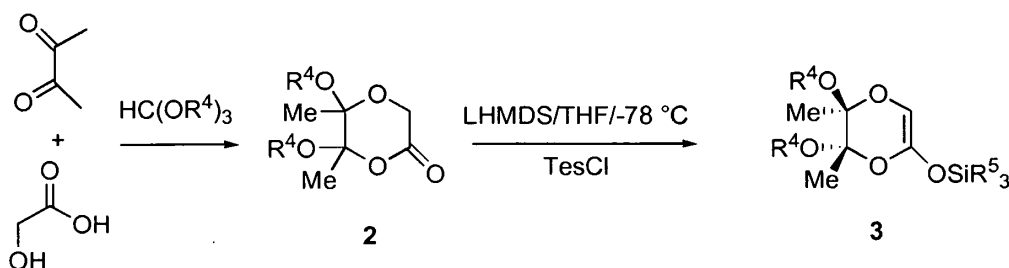
30 De acuerdo con este proceso, la imina **4** se genera primero *in situ* a partir del aldehído ( $R^1CHO$ ) y una amina ( $R^2NH_2$ , donde  $PhCH_2NH_2$  es preferido) en acetonitrilo a temperatura ambiente y en presencia de tamices moleculares o por destilación de la mezcla azeotrópica acetonitrilo/agua. La temperatura de reacción disminuye a  $-30^\circ C$  y se añade el derivado de sililo **3**. Después se añadió el catalizador y la mezcla se agitó por 1h. La mezcla de reacción cruda se trata directamente con una solución de trimetilsilil cloruro en alcohol y el diastereoisómero puro  $(2R^*,3S^*)-1$  (donde  $R^3$  es un grupo (C1-C4)-alquilo) se aísla después de la cristalización.

35 Si se desea, el método de la presente invención puede proporcionar directamente compuestos enantiopuros (y así se evita la etapa de resolución) comenzando a partir del compuesto enantiopuro **3** ( $R^4 = Me$ ,  $R^5 = Et$ ).

40 Los compuestos **3** se obtienen a partir de las correspondientes lactonas **2** de acuerdo con el Esquema 2.



5 Compuesto **2** ( $\text{R}^4 = \text{Me}$ ) es un compuesto conocido que puede obtenerse por un método convencional<sup>8c</sup>. Los compuestos **2** ( $\text{R}^4 = \text{Et}$ ), **3** ( $\text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^5 = \text{Et}$ ), **3** ( $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{Et}$ ) son compuestos nuevos que son además parte de la presente invención junto con su método de preparación. La nueva lactona **2** ( $\text{R}^4 = \text{Et}$ ) se prepara a través de un protocolo de "un solo recipiente" muy eficiente comenzando directamente de una mezcla de 2,3-butandiona, ácido glicólico y ortoformato de etilo en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Los compuestos **3** se preparan con excelente rendimiento a partir de **2** usando hexametenodisililamida de litio (LHMDS) en THF a  $-78^\circ\text{C}$  y  $\text{Et}_3\text{SiCl}$  como agente sililante (esquema de reacción 2). Los tiempos cortos de reacción son ventajosos.



15 De acuerdo con una característica preferida de la presente invención las iminas **4** se preparan in situ a partir del aldehído y amina correspondientes y la mezcla de reacción se prepara inmediatamente para reaccionar con los compuestos **3** y se evita así su aislamiento el cual es problemático y disminuye el rendimiento debido a que se conoce que las iminas son compuestos bastante inestables.

### 20 Ventajas de la invención

El método de la presente invención es superior debido a la simplicidad del procedimiento el cual no requiere ningún aislamiento de los intermedios así como de purificaciones cromatográficas problemáticas.

25 Se necesitan condiciones suaves para desproteger el hidroxilo y los grupos carboxi. Esto es importante debido a que se evita completamente el riesgo de racemización. Una ventaja esencial adicional son los buenos rendimientos y la diastereoselección.

30 El presente proceso proporciona una mezcla racémica de derivados de isoserina que pueden separarse por procedimientos convencionales. Sin embargo, si se desea, la etapa de resolución se evita fácilmente y compuestos enantiopuros se obtienen directamente si se usa el ácido glicídico<sup>10</sup> enantiopuro protegido.

### Ejemplos

35  $\text{InCl}_3$  se anhidricó previamente a  $200^\circ\text{C}$  al vacío por 2 h.

40 **5,6-Dietoxi-5,6-dimetil-[1,4]-dioxan-2-ona.** 2,3-Butandiona (4.6 ml, 46.22 mmol) y ácido glicólico (3.07 g, 40.40 mmol) se disolvieron en ortoformato de etilo (40 ml) y se añadió una cantidad catalítica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La mezcla de reacción se dejó reposar a  $25^\circ\text{C}$  por 1h. Una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con  $\text{AcOEt}$  (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se anhidricaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y la mezcla de reacción cruda se cromatografió en gel de sílice (ciclohexano/ $\text{AcOEt}$ , 10:1) proporcionando el compuesto puro **2** ( $\text{R}^4 = \text{Et}$ , 52%) después de la cristalización. Sólido blanco, mp  $37^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pentano}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ). IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$   $1752\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.32, 4.23 (sistema AB,  $J$  16.6, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.58 (q,  $J$  7.2, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.21 (t,  $J$  6.9, 3H), 1.99 (t,  $J$  7.0, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 105.2, 97.8, 60.5, 58.8, 57.3, 18.8, 17.9, 15.9, 15.7, 15.3. MS (ESI)  $m/z$  341.4 [ $\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup>; Anal calcul. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$ : C, 55.03; H, 8.31; encontrado C, 55.12; H, 8.38.

**5,6-Dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]-dioxen-2-iloxi)trietilsilano.** Lactona **2** ( $R^4 = \text{Me}$ ) (3.23 g, 17 mmol) se disolvió en THF anhidro (35 ml) y la mezcla se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . LHMDs (4.52 g, 27 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y después se añadió en forma de gotas. Después de la adición, la mezcla se agitó por otros 10 min antes de la adición de TEsCl (4 ml, 26 mmol). La solución resultante se dejó después calentar hasta  $25^\circ\text{C}$  y se continuó la agitación toda la noche. THF se eliminó después a presión reducida, y se añadió pentano (50 ml) al residuo. La suspensión resultante se filtró a través de Celita, y el solvente se eliminó al vacío proporcionando el compuesto crudo que se destiló al vacío ( $120^\circ\text{C}$ , 0.8 mmHg). El compuesto puro **3** ( $R^4 = \text{Me}$ ,  $R^5 = \text{Et}$ ) se obtuvo (4.26 g, 82%) como un aceite incoloro. IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  1719, 1149, 740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.52 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.06-0.94 (m, 9H), 0.75-0.67 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.9, 104.3, 96.6, 90.4, 49.5, 48.6, 17.6, 17.1, 6.6, 4.8. MS (ESI)  $m/z$  218.9; Anal calcul. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$ : C, 55.23; H, 9.27; encontrado C, 55.11; H, 9.15.

**5,6-Dietoxi-5,6-dimetil-[1,4]-dioxin-2-iloxi)trietilsilano.** Derivado de sililo **3** ( $R^4 = R^5 = \text{Et}$ ) (4.8 g, 85%) se preparó de acuerdo con el protocolo sintético anterior, pero la base se añadió a la mezcla de **2** ( $R^4 = \text{Et}$ ) (3.7 g, 17 mmol) y TEsCl. Aceite incoloro ( $130^\circ\text{C}$ , 0.8 mmHg). IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  1721, 1149, 744  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.50 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.51 (q,  $J$  7.0, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.22-1.03 (m, 6H), 1.02-0.88 (m, 9H), 0.75-0.63 (m, 4H), 0.55 (q,  $J$  10.8, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.8, 104.3, 100.2, 96.4, 57.4, 56.6, 18.4, 17.9, 15.9, 15.7, 6.6, 4.9. MS (ESI)  $m/z$  355.2 [ $\text{M} + 23$ ] $^+$ ; Anal calcul. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$ : C, 57.79; H, 9.70; encontrado C, 57.60; H, 9.58.

**Preparación de los Compuestos 5 y 6. Método A.** Imina **4** (0.66 mmol) se disolvió en MeCN seco (1.2 ml) bajo nitrógeno y agitación. La mezcla de reacción se enfrió después a  $-30^\circ\text{C}$  y  $\text{InCl}_3$  (73 mg, 0.33 mmol) anhidro se añadió en una porción. Después de agitar a esta temperatura por 10 min, una solución del derivado de sililo **3** (0.66 mmol) en MeCN seco (1 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó por 1 h y después se apagó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 ml). El material crudo se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice. Los compuestos **5/6** ( $R^4 = \text{Et}$ ) se cromatografiaron por una cromatografía rápida de cartucho ( $\text{SiO}_2$ ;  $n$ -hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 7:2; flujo: 30 ml/min). En estos últimos casos, solamente se aislaron los isómeros **5**. **Método B.** Se opera en un frasco de fondo redondo de dos cuellos equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno, el aldehído adecuado (benzaldehído: 60  $\mu\text{l}$ , 0.59 mmol; isovaleraldehído: 63  $\mu\text{l}$ , 0.59 mmol) y amina (bencilamina: 79  $\mu\text{l}$ , 0.59 mmol) se disolvieron en MeCN (1.5 ml) en presencia de tamiz molecular (60 mg, activado a  $200^\circ\text{C}$  al vacío por 2h). Después de 1h, la mezcla de reacción se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$  e  $\text{InCl}_3$  anhidro (65.3 mg, 0.29 mmol) se añadió en una porción. Después de agitar a esta temperatura por 10 min, una solución de silil enol éter **3** ( $R^4 = \text{Me}$ ,  $R^5 = \text{Et}$ ) (180.2 mg, 0.59 mmol) en MeCN seco (1 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se generó como se reportó en el procedimiento anterior y los compuestos **5/6** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ,  $R^4 = \text{Me}$ ) o **5/6** ( $R^1 = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ,  $R^4 = \text{Me}$ ) se aislaron, respectivamente.

**(3R\*,5S\*,6S\*)-3-(1'-N Bencilamino-1'-fenil-metil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]-dioxan-2-ona (5,6:  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ,  $R^4 = \text{Me}$ ).** Cromatografía de columna: AcOEt/ciclohexano, 1:5; **Método A:** 65% (4:1), **5:** 52%, **6:** 13%. **Método B:** **5:** 71%, **6:** 16%.

**[0032] 1'S\*-5( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ,  $R^4 = \text{Me}$ ):**  $108^\circ\text{C}$  ( $n$ -pentano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3372, 1744  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.22 (m, 10H), 4.31, 4.28 (sistema AB,  $J$  2.9, 2H), 3.60, 3.51 (sistema AM,  $J$  13.2, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.00-2.00 (br, 1H, interc.), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2, 140.8, 139.7, 128.7, 128.6, 128.5, 127.2, 105.1, 98.6, 75.7, 63.6, 51.1, 50.1, 49.5, 18.4, 17.2. MS (ESI)  $m/z$  386.0 [ $\text{M} + 1$ ] $^+$ ; Anal calcul. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ : C, 68.55; H, 7.06; N, 3.63; encontrado C, 68.43; H, 7.14; N, 3.56.

**[0033] 1'R\*-6 ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ,  $R^4 = \text{Me}$ ):** aceite amarillo pálido. IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  3318, 1748  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.26 (m, 10H), 4.54, 4.30 (sistema AB,  $J$  2.7, 2H), 3.75, 3.56 (sistema AM,  $J$  13.2, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.76 (brs, 1H, interc.), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 140.5, 138.4, 129.7, 128.7, 128.2, 127.8, 127.4, 105.1, 98.6, 74.7, 63.4, 51.5, 49.6, 49.5, 18.3, 17.2. MS (ESI)  $m/z$  386.2 [ $\text{M} + 1$ ] $^+$ ; Anal calcul. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ : C, 68.55; H, 7.06; N, 3.63; encontrado C, 68.40; H, 7.15; N, 3.51.

**[0034] (3R\*,5S\*,6S\*)-3-(1'-N-Bencilamino-3'-metil-butil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]-dioxan-2-ona (5,6:  $R^1 = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ,  $R^4 = \text{Me}$ ).** Cromatografía de columna: Los compuestos **5** y **6** son inestables cuando se cromatografiaron en gel de sílice (AcOEt/ciclohexano, 1:5) con un bajo flujo que ayuda a separar los dos isómeros, y se observó una disminución drástica del rendimiento. Por esta razón, solamente el isómero principal **5** ( $R^1 = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ,  $R^4 = \text{Me}$ ) se aisló en forma pura. Alternativamente, cuando la mezcla de reacción cruda se cromatografió en alúmina neutral (ciclohexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 7:1) la mezcla de compuestos se obtuvo con buen rendimiento. **Método A:** 74%.

**1'S\*-5( $R^1 = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ,  $R^4 = \text{Me}$ ):** aceite amarillo pálido. IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  3339, 1747  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.19 (m, 5H), 4.17 (d,  $J$  2.6, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.90 (brs, 1H,

interc.), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.91 (d, *J* 6.6, 3H), 0.86 (d, *J* 6.3, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 141.2, 128.5, 128.3, 126.9, 105.0, 98.3, 72.5, 57.5, 51.8, 50.1, 49.3, 40.8, 25.4, 23.0, 22.98, 18.2, 17.1. Anal. calcul. para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>: C, 65.73; H, 8.55; N, 3.83; encontrado C, 65.60; H, 8.70; N, 3.71.

5 **(3R\*,5S\*,6S\*)-3-(1'-N-n-Butil-1'-fenil-metil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]-dioxan-2-ona** (**5,6:** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Me(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>=Me). Cromatografía de columna: AcOEt/ciclohexano, 1:5; *Método A*: 68% (3.2:1), **5**: 52%, **6**: 16%.

10 **1'S\*-5**(R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Me(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>=Me): aceite amarillo pálido. IR (NaCl)<sub>v</sub> max 3343, 1755 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.21 (m, 5H), 4.26, 4.22 (sistema AB, *J* 2.7, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.55-2.20 (m, 3H, 1 H interc.), 1.55-1.20 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.83 (t, *J* 7.0, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 169.2, 139.9, 128.3, 128.2, 127.3, 104.9, 98.4, 75.5, 63.9, 49.9, 49.3, 46.7, 32.6, 20.5, 18.1, 17.0, 14.2. MS (ESI) *m/z* 352.1 [M + 1]<sup>+</sup>; Anal. calcul. para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>: C, 64.93; H, 8.32; N, 3.99; encontrado C, 64.80; H, 8.47; N, 3.87.

15 **1'R\*-6** (R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= Me(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>= Me): aceite amarillo pálido. IR (NaCl)<sub>v</sub> max 3323, 1747 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.24 (m, 5H), 4.53, 4.24 (sistema AB, *J* 3.5, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.75-2.40 (m, 3H, 1 H interc.), 1.60-1.20 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.86 (t, *J* 7.1, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 138.4, 129.4, 127.5, 127.4, 104.9, 98.5, 74.0, 63.7, 49.4, 49.3, 47.2, 32.3, 20.6, 18.1, 17.0, 14.2. MS (ESI) *m/z* 352.1 [M + 1]<sup>+</sup>; Anal. calcul. para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>: C, 64.93; H, 8.32; N, 3.99; encontrado C, 64.78; H, 8.43; N, 3.88.

20 **(3R\*,5S\*,6S\*,1'S\*)-3-(1'-N-Bencilamino-1'-fenil-metil)-5,6-dietoxi-5,6-dimetil-[1,4]-dioxan-2-ona** (**5:** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>= Et). *Método A*: 74%; Mp 154°C, dec. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O). IR 3344, 1749 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.17 (m, 10H), 4.30, 4.23 (sistema AB, *J* 2.5, 2H), 3.66, 3.43 (sistema AM, *J* 13.2, 2H), 3.73-3.19 (m, 4H), 3.00-2.00 (br, 1H, interc.), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.06 (t, *J* 6.9, 3H), 0.87 (t, *J* 6.9, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 169.2, 140.5, 139.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.5, 127.0, 105.0, 98.2, 75.5, 63.2, 58.3, 57.3, 50.8, 18.9, 17.7, 15.2, 15.1. MS (ESI) *m/z* 414.0 [M + 1]<sup>+</sup>; Anal. calcul. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>: C, 69.71; H, 7.56; N, 3.39; encontrado C, 69.58; H, 7.68; N, 3.27.

25 **(3R\*,5S\*,6S\*,1'S\*)-3-(1'-N-Bencilamino-1'-(3,4-metilenedioxi)fenil-metil)-5,6-dietoxi-5,6-dimetil-[1,4]-dioxan-2-ona** (**5:** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=3,4-OCH<sub>2</sub>O-Ph, R<sup>4</sup>=Et). 87%. Mp 112°C (*n*-pentano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (NaCl)<sub>v</sub> max 3459, 1736 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26-7.22 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 4.18 (brs, 2H), 3.65, 3.42 (sistema AM, *J* 13.2, 2H), 3.78-3.20 (m, 4H), 2.55-1.80 (br, 1H, interc.), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.09 (t, *J* 7.0, 3H), 0.88 (t, *J* 7.0, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 147.9, 147.0, 140.5, 133.9, 128.6, 128.3, 127.0, 122.0, 108.6, 108.1, 104.9, 101.1, 98.2, 75.6, 62.9, 58.3, 57.4, 50.6, 18.9, 17.8, 15.2, 15.0. MS (ESI) *m/z* 458.1 [M + 1]<sup>+</sup>; Anal. calcul. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>: C, 65.63; H, 6.83; N, 3.06; encontrado C, 65.45; H, 7.00; N, 2.96.

35 **[0041] Procedimiento General para la Metanolisis de los Compuestos 5 y 6:** Compuesto **5** (R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>= Me; R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>= Et) o **6** (R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>= Me) (0.225 mmol) se disolvió en 0.5 M de una solución de TMSC1 en MeOH (1.0 ml, 0.5 mmol) bajo agitación a 25°C por 10 min. El solvente se eliminó y el residuo se cristalizó donde el compuesto puro **1** o **1'** (R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= Bn) [**1**: 97% de **5** (R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>= Me); **1'**: 95% de **5** (R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>= Et); **1'**: 80% de **6** (R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>=Me)].

40 **[0042] Preparación "en un solo recipiente" de Metil 3-(Amino)-2-hidroxi-propionato Derivados 1/1' Método C):** la reacción entre **4** (R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>2</sup>=Bn) y **3** (R<sup>4</sup>= R<sup>5</sup>= Et) se realizó de acuerdo con el procedimiento general. El análisis <sup>1</sup>H NMR de la mezcla de reacción cruda mostró la presencia del diastereoisómero **5** (R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>= Et) y solamente cantidad traza de **6** (R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>4</sup>= Et) (HPLC: ASCENTIS SI 150x4.6 mm, 3µm, 0.8 ml/min, λ= 210 nm, *n*-hexano/*i*PrOH, 98:2; 92:8). La mezcla de reacción cruda se trató con MeOH/TMSC1 de acuerdo con el procedimiento reportado anteriormente y se obtuvo el derivado de metil éster **1** (R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>3</sup>= Me) (60%) después de la recristalización. Un cultivo posterior del compuesto **1** (R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= Bn, R<sup>3</sup>= Me; 10%) se aisló después de la cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano/AcOEt, 4:1). *Método D):* Se opera bajo nitrógeno, el aldehído adecuado (0.59 mmol) y bencilamina (79 µl, 0.59 mmol) se disolvieron en MeCN (1.5 ml) en presencia de un tamiz molecular (60 mg, activado a 200°C al vacío por 2h) y la mezcla se agitó por 1h. Alternativamente, la imina **4** se generó en MeCN después de lo cual la mezcla azeotrópica MeCN/H<sub>2</sub>O se evaporó. MeCN se añadió (2 ml) y la mezcla se agitó por 10 min y el solvente se evaporó. El mismo protocolo se repitió y finalmente se añadió MeCN (1.5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -30°C, después el compuesto **3** (R<sup>4</sup>= R<sup>5</sup>= Et) (0.59 mmol) y el catalizador (InCl<sub>3</sub> o MgBr<sub>2</sub>, 0.29 mmol) se añadieron y la agitación se continuó por 1 h. La mezcla de reacción cruda se trató con MeOH/TMSC1 de acuerdo con el procedimiento reportado anteriormente para la metanolisis y los derivados de metil éster **1** se aislaron después de la cristalización o después de la cromatografía rápida de columna en gel de sílice.

55 **[0043] Metil 3-(Bencilamino)-2-hidroxi-3-fenil-propionato:** *d.e.* 83% (cromatografía de columna (AcOEt/ciclohexano, 1:4). (**2R\*,3S\***): 74%. Mp 107°C (*n*-pentano/Et<sub>2</sub>O), (107-108°C)<sup>9</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.22 (m, 10H), 4.26, 3.95 (sistema AX, *J* 4.1, 2H), 3.77, 3.49 (sistema AM, *J* 13.2, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.00-2.00 (br, 2H, interc.). (**2R\*,3R\***): 10%. Mp 99°C (*n*-pentano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (98-99°C)<sup>9</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.22 (m, 10H), 4.54, 4.06 (sistema AX, *J* 4.0, 2H), 3.78, 3.61 (sistema AM, *J* 12.8, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.00-2.00 (br, 2H, interc.).

**Metil 3-(Bencilamino)-2-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-propionato:** *d.e.* 83% (Cromatografía de columna:

AcOEt/ciclohexano, 1:3). (**2R\*,3S\***): 74%. Mp 147-149°C (*n*-hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3491, 1729 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23, 7.53 (sistema AA'XX', *J* 8.8, 4 H), 7.38-7.10 (m, 5H), 4.25, 4.06 (sistema AM, *J* 3.3, 2H), 3.76, 3.43 (sistema AM, *J* 13.5, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20-2.00 (brs, 2H, interc.). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.4, 147.9, 147.6, 139.6, 128.9, 128.5, 128.3, 127.4, 123.9, 74.6, 62.9, 52.8, 50.8. MS (ESI+) *m/z* 353.1.

**Metil 3-(Bencilamino)-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-propionato:** *d.e.* 83%. Cromatografía de columna (AcOEt/ciclohexano, 1:3). (**2R\*,3S\***): 72%. IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3491, 1733 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40-7.18 (m, 7H), 6.90 (d, *J* 8.8, 2 H), 4.22, 3.89 (sistema AM, *J* 4.1, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75, 3.47 (sistema AM, *J* 13.2, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.80-1.90 (brs, 2H, interc.).

**Metil 3-(Bencilamino)-2-hidroxi-3-(4-clorofenil)-propionato:** *d.e.* 82%. Cromatografía de columna (AcOEt/ciclohexano, 1:4). (**2R\*,3S\***): 73%. Mp 106-108°C (*n*-hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3491, 1729 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40-7.10 (m, 9H), 4.21, 3.91 (sistema AM, *J* 3.6, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.75, 3.45 (sistema AM, *J* 14.5, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.80-1.90 (brs, 2H, interc.).

**[0047] Metil 3-(Bencilamino)-2-hidroxi-5-metil-hexanoato:** *d.e.* 87% (cromatografía de columna: Et<sub>2</sub>O/*n*-hexano, 1:4). (**2R\*,3S\***): 68%. Mp 89-90°C IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3467, 1739 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40-7.20 (m, 5H), 4.05 (d, *J* 2.2, 2H), 3.80-3.60 (2H, overl.), 3.73 (s, 3H), 3.03 (dt, *J* 7.0, 1.8, 1H), 2.50-2.05 (br, 2H, interc.), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 2H), 0.92 (d, *J* 1.8, 3H), 0.86 (d, *J* 1.8, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.3, 140.5, 128.5, 128.4, 127.3, 72.0, 57.4, 52.3, 52.0, 41.6, 25.3, 23.0, 22.7. MS (ESI+) *m/z* 266.1.

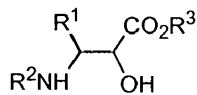
**Metil 3-(Bencilamino)-2-hidroxi-3-tiofenil-propionato:** *d.e.* 79% (Cromatografía de columna AcOEt/ciclohexano, 1:4). (**2R\*,3S\***): 73%. Aceite. IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3467, 1739 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38-7.20 (m, 6H), 7.03-6.95 (m, 2H), 4.33, 4.22 (sistema AB, *J* 3.7, 2H), 3.83, 3.55 (sistema AM, *J* 13.5, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.00-2.00 (br, 2H, interc.); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.6, 143.6, 140.0, 128.5, 128.4, 127.3, 126.6, 126.0, 125.3, 75.2, 59.2, 52.7, 50.8. MS (ESI+) *m/z* 314.1.

## Referencias

- Matthijs, S.; Budzikiewicz, H.; Schafer, M.; Wathélet, B.; Cornelis, P. Zeitschrift fuer Naturforschung, C: J. Biosc. 2008, 63, 8-12. Chem. Abstr. 2008, 489268, 149.
- Iizuka, K.; Kamijo, T.; Harada, H.; Akahane, K.; Kubota, T.; Umeyama, H.; Ishida, T.; Kiso Y. J. Med. Chem. 1990, 33, 2707-2714.
- Blomgren, H.; Wasserman, J. Cancer Lett. 1981, 11, 303-308.
- Okino, T.; Matsuda, H.; Murakami, M.; Yamaguchi, K. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 501-504.
- Shimamoto, K. Chem. Rec. 2008, 8, 182-199.
- (a) Bodkin, J. A.; Bacskey, G. B.; McLeod, M. D. Org. Biomol. Chem. 2008, 6, 2544-2553. (b) Cariou, C. C. A.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. J. Org. Chem. 2008, 73, 9762-9764. (c) Chen, J.; Kuznetsova, L. V.; Ungreanu, I. M.; Ojima, I. In Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -amino acids (2da Ed.) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A., Eds. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ 2005, 447-476. (d) Spletstoser, J. T.; Flaherty, P. T.; Himes, R. H.; Georg, G. I. J. Med. Chem. 2004, 47, 6459-6465. (e) Martin-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Munoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. Chem. Pat Eur. J. 2004, 10, 6111-6129. (f) Liu, C.; Tamm, M.; Notzel, M. W.; de Meijere, A.; Schilling, J. K.; Kingston, D. G. 1. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 2049-2052. (g) Bunnage, E. M.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J. J. Chem. Soc. Perkin 1 1994, 2385-2391.
- (a) Ke, B.; Qin, Y.; Zhao, F.; Qu, Y. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 4783-4785. (b) Wang, Y.; He, Q.-F.; Wang, H.-W.; Zhou, X.; Huang, Z.-Y.; Qin, Y. J. Org. Chem. 2006, 71, 1588-1591. (c) Hata, S.; Tomioka, K. Tetrahedron 2007, 63 8514-8520. (d) Ha, H.-J.; Ahn, Y.-G.; Woo, J.-S.; Lee, G. S.; Lee, W. K. Bull. Chem. Soc. Jap. 2001, 74, 1667-1672 (e) Guo, Z.; Shi, T.; Jiang, J.; Yang, L.; Hu, W. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 5028-5033.
- Ley, S. V.; Diez, E.; Dixon, D. J.; Guy, R. T.; Michel, P.; Natrass, G.L.; Sheppard, T. D. Org. Biomol. Chem. 2004, 2, 3608-3617.
- Feske, B. D.; Kaluzna, I. A.; Stewart, J. D. J. Org. Chem. 2005, 70, 9654-9657.
- Diez, E.; Dixon, D. J.; Ley, S. V. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2906-2909.

REIVINDICACIONES

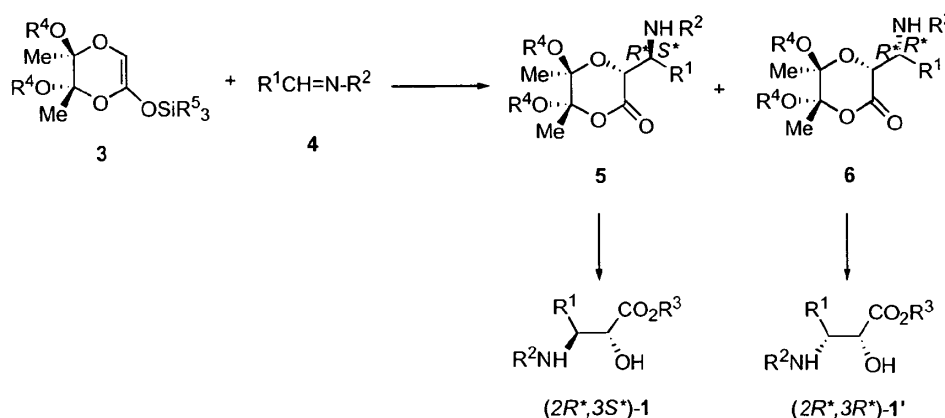
1. Un proceso para la preparación de los compuestos de la Fórmula general 1



1

en la cual R<sup>1</sup> es un grupo (C1-C6)-alquilo lineal o ramificado, un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, R<sup>2</sup> es un grupo arilalquilo, un grupo (C1-C6)-alquilo lineal o ramificado; R<sup>3</sup> es H, un grupo (C1-C4)-alquilo, que comprende:

- la reacción de un silenoléster de la fórmula general 3, donde R<sup>4</sup> es Me, Et y R<sup>5</sup> es Me, Et con una imina de la fórmula general 4 donde R<sup>1</sup> es un grupo (C1-C6) alquilo lineal o ramificado, un grupo arilalquilo, un grupo arilo sustituido y no sustituido, un grupo heteroarilo, R<sup>2</sup> es un grupo (C1-C6) alquilo lineal o ramificado o un grupo arilalquilo;
- alcoholisis o hidrólisis de los intermedios obtenidos de la fórmula general (3R\*,5S\*,6S\*,1'S\*)-5 y (3R\*,5S\*,6S\*,1'R\*)-6 donde R<sup>1</sup> es un grupo (C1-C6) alquilo lineal o ramificado, un grupo arilalquilo, un grupo arilo sustituido y no sustituido, un grupo heteroarilo; R<sup>2</sup> es un grupo (C1-C6) alquilo lineal o ramificado, un grupo arilalquilo; R<sup>4</sup> es un grupo Me o Et.



2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la condensación entre los compuestos 3 y 4 es catalizada por ácidos de Lewis o prótico.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la condensación es catalizada por ácidos de Lewis seleccionados de InCl<sub>3</sub> y SnCl<sub>2</sub> y MgBr<sub>2</sub>.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 en donde la temperatura de condensación está en el intervalo de -40 a -30°C.
5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4 en donde la condensación se lleva a cabo en solventes polares apróticos seleccionados de dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, preferentemente acetonitrilo y diclorometano.
6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde la alcoholisis se realiza usando un alcohol R<sup>3</sup>OH en presencia de trimetilsilil cloruro.
7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 el cual se realiza como una "reacción en un solo recipiente" sin aislar los intermedios para dar los tres diastereoisómeros puros final por cristalización.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende:



5

- la generación in situ de imina **4** a partir del aldehído ( $R^1CHO$ ) y una amina ( $R^2NH_2$ , preferentemente  $PhCH_2NH_2$ ), en acetonitrilo a temperatura ambiente y en presencia de tamices moleculares o por destilación de la mezcla azeotrópica acetonitrilo/agua;
- la adición del derivado de sililo **3** a  $-30^\circ C$  seguido por la adición del catalizador;
- tratamiento de la mezcla de reacción cruda con trimetilsilil cloruro en alcohol y aislamiento del diastereoisómero puro ( $2R^*,3S^*$ )-**1** (donde  $R^3$  es un (grupo C1-C4)-alquilo) después de la cristalización.