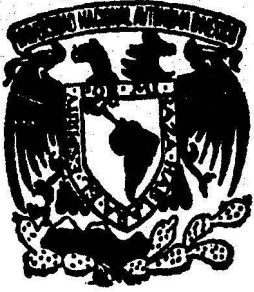


201
6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

**SINTESIS DE LOS ANILLOS
CYD DE AFIDICOLINA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A
MIGUEL ANGEL ARAOZ PATIÑO

1986



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 está 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.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
DISCUSION Y RESULTADOS	20
PARTE EXPERIMENTAL	35
CONCLUSIONES	47
BIBLIOGRAFIA	49

INDICE DE ESQUEMAS

ESQ. No. I SINTESIS DE B. M. TROST	8
ESQ. No. II SINTESIS DE MC MURRY	11
ESQ. No. III SISTESIS DE E.J. COREY	13
ESQ. No. IV SISTESIS DE R.E. IRELAND	16
ESQ. No. V SISTESIS DE E.E. VAN TAMELEN	18
ESQ. No. VI	30
ESQ. No. VII	31
ESQ. No. VIII	32
ESQ. No. IX	33
ESQ. No. X	34

ABREVIATURANOMBRE

DME	Dimetoxietano
THF	Tetrahidrofurano
HMPA	Hexametil Fosforamida
PCC	Cloro Cromato de Piridinio
DHP	Dihidropirano
TsOH	Ac. p-tolvensulfonico
LICA	Sal de litio de la diciclo-- hexilamina
pTsCl	Cloruro de p-tolvensulfonilo
Dibal	Hidruro de isobutil aluminio
AmONO	Nitrilo de Amilo
TBSCL	Cloruro de dimetil terbutil- silicio
DMF	Dimetil Formamida
Pyr	Piridina
ptsOH	Ac. p-toluensulfonico
TMEDA	Tetra metil-etilendiamina

I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION

El aislamiento y elucidación de estructuras de productos naturales es uno de los campos de mayor importancia en química orgánica; cuando el producto natural aislado muestra una actividad farmacológica y su estructura tiene cierta complejidad, dicho producto se vuelve atractivo para los químicos que trabajan en el área de síntesis orgánica. Un caso típico es el diterpeno tetracíclico llamado Afidicolina (Figura No.1), aislado de un cultivo de *Cephalosporium Aphidicola* en 1976, que debido a su interesante actividad antiviral y a lo complejo de su estructura ha atraído la atención de algunos de los químicos más destacados del área de síntesis orgánica .

Hasta la fecha se han publicado varias investigaciones de diversos grupos que resuelven problemas parciales de la síntesis de esta sustancia. Algunos de estos trabajos han finalizado en la síntesis total de Afidicolina⁽¹⁻⁵⁾.

En el presente estudio se describen los resultados obtenidos en nuestro laboratorio en la síntesis de los anillos C y D de afidicolina , a partir de un producto natural ópticamente activo, como el 0-metilpodocarpato de metilo, con el objetivo final de desarrollar la primera síntesis de afidicolina ópticamente activa.

A N T E C E D E N T E S

ANTECEDENTES

La afidicolina (Fig, N° 1) es un diterpeno tetracíclico cuyo aislamiento y determinación de su estructura se llevó a cabo en 1976⁽⁶⁾. Aislado de un cultivo de *Cephalosporium Aphidicola*⁽⁷⁾, la afidicolina muestra una notable actividad biológica como agente antiviral y antibiótico, particularmente contra el virus del Herpes; tanto *in vitro*, como *in vivo* en ojo de conejo; además probó poseer una considerable actividad antitumoral en ratones⁽⁸⁾.

Aunque no se conoce el mecanismo preciso, parece ser que la afidicolina tiene una acción inhibidora reversible de la polimerasa α del ADN⁽⁹⁾.

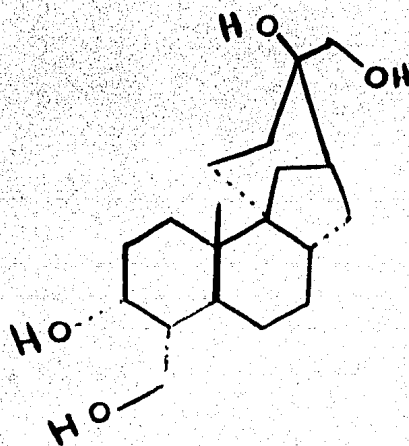


FIGURA N° 1
AFIDICOLINA

Los modelos químicos que representan la estructura de afidicolina revelan el hecho de que los cuatro hidroxilos pueden tocar muy cercanamente la misma superficie plana como lo muestra la figura N° 2, esta característica esta probablemente ligada con la actividad biológica de la afidicolina, aunque parece que no todos los hidroxilos son requeridos para la actividad⁽¹⁰⁾, puesto que estudios de relación estructura-actividad, indican que los hidroxilos "no rígidos" en C-18 y C-20, son probablemente menos importantes que los dos hidroxilos "rígidos" C-3 y C-19.

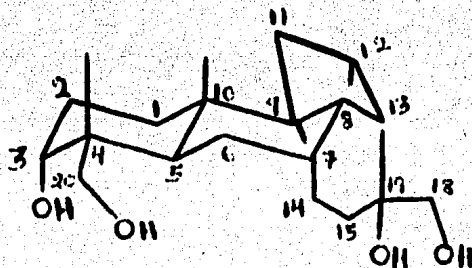


FIGURA N° 2

En vista de la importante actividad biológica y de que la molécula posee un nuevo tipo de esqueleto diterpénico, su síntesis ha representado un reto para diversos grupos de investigación.

El primer problema al que se han enfrentado las síntesis totales o parciales de afidicolina es la sustitución y estereoquímica muy particular y única de 3α -hidroxi, 4β -metil, 4α -hidroximetil en el anillo A de la molécula.

Otro problema y mayor desafío para la síntesis lo representan los anillos C y D de la molécula, puesto que se tiene una funcionalidad espiro en C-9 adyacente a un carbono cuaternario C-10. Por lo tanto la presencia de estos centros quirales cuaternarios y adyacentes a la quiralidad en C-8, se convierten en una fuente de problemas durante cualquier síntesis proyectada.

Desde 1979 a la fecha han sido informadas en forma independiente las síntesis totales de afidicolina por: B.M. Trost⁽¹⁾, Mc Murry⁽²⁾, E.J. Corey⁽³⁾, R.E. Ireland⁽⁴⁾, y Van Tamelen⁽⁵⁾. Los cuales podrían ser considerados entre los mejores químicos del mundo en el campo de la síntesis orgánica.

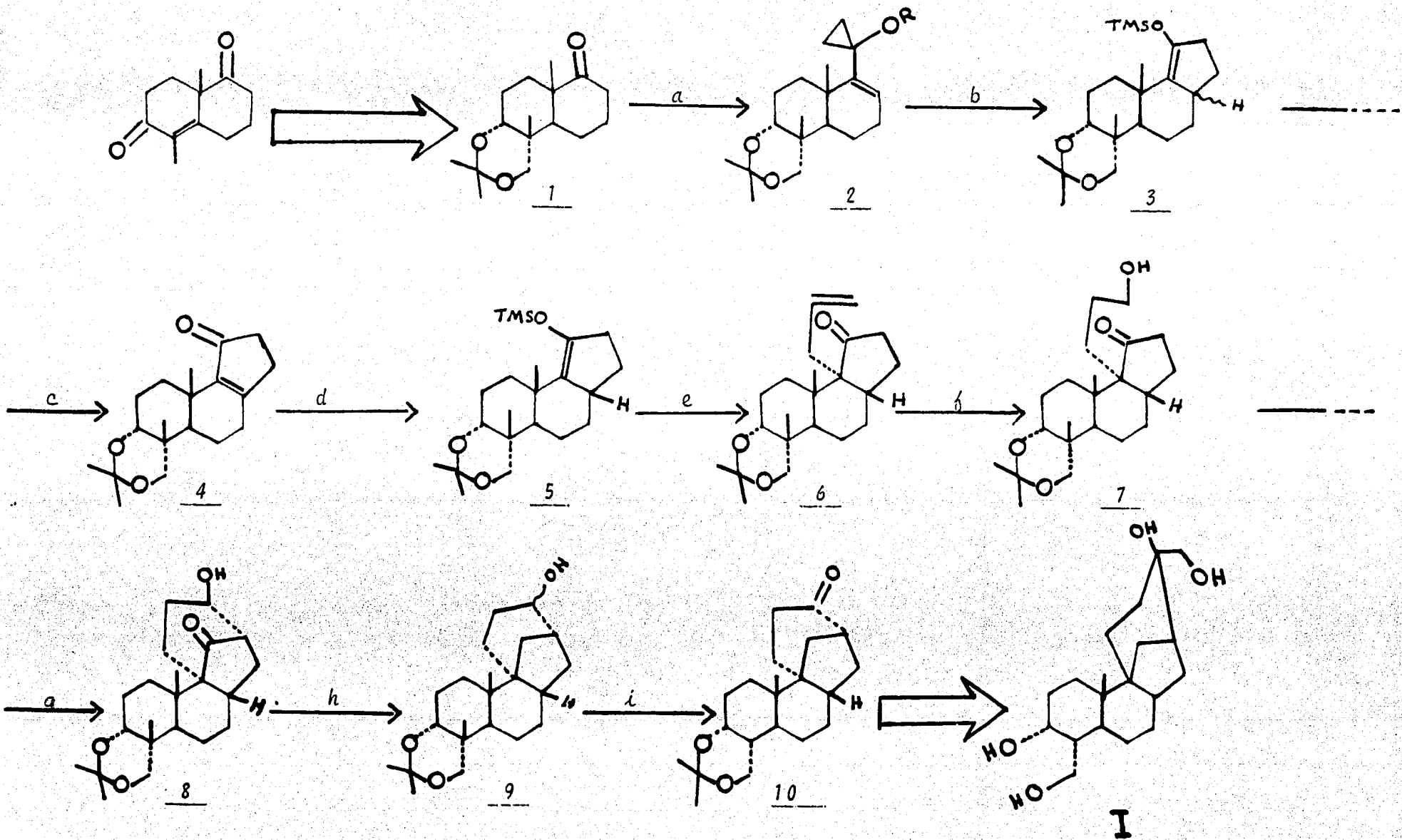
Como nuestra investigación se dedicó solamente a los modelos para la síntesis de los anillos C y D de afidicolina, se describirán los pasos que en las síntesis totales tratan sobre estos anillos, ya que en una investigación paralela a ésta, se describieron los pasos informados para la síntesis del anillo A de Afidicolina⁽¹¹⁾.

En 1979, aparecen dos publicaciones sobre la síntesis de afidicolina, desarrolladas independientemente por B.M. Trost⁽¹⁾ y Mc Murry⁽²⁾. Ambos parten de la misma materia prima, la 4,10-dimetil octalin -3,9-diona 2 que aparece en los esquemas I y II y a través de rutas diferentes se obtienen los anillos C y D de afidicolina.

En 1980, E.J. Corey⁽³⁾, describe la síntesis de afidicolina por una ruta completamente diferente a la seguida por B.M. Trost y Mc Murry. Partiendo de acetato de geranilo construye los anillos A y B en un solo paso, para después completar la síntesis de los anillos C y D de afidicolina (Esquema No III).

En 1981, R.E. Ireland⁽⁴⁾, publica la síntesis de afidicolina partiendo de la α metilen cetona, (Esquema No. IV), este proceso se lleva a cabo mediante una reacción de hetero Diels-Alder seguida de una espiroanillación de la cetona, contracción del anillo B, y posterior formación de los anillos C y D.

Por último en 1983, aparece la más reciente publicación sobre afidicolina, llevada a cabo por Van Tamelen⁽⁵⁾. Parte del fenil geranil tioeter y la ruta se describe en el esquema No V.



ESQUEMA No. I
 SINTESIS DE B. M. TROST

SINTESIS DE B. M. TROST

a.

1. $c\text{-C}_3\text{H}_5\text{S}^+\text{Ph}_2\text{BF}_4^-$; KOH; Me_2SO_4
2. PhSeSePh ; NaBH_4 ; DME, 60°C
3. $\text{CH}_3\text{C}[\text{OSi}(\text{CH}_3)_3] \rightleftharpoons \text{HSi}(\text{CH}_3)_3$; $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$;
PhH; 60°C , 56%R

b. Pirolisis a 610°C , 97%Rc. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, CH_3CN , temperatura ambiente

d.

1. Li/NH₃, T.H.F., 0.8 Eq. $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}$
2. $(\text{CH}_3)_3\text{ClSi}$

e. $\sim\text{I}$ / BuLi / THF / HMPA.

f.

1. $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{BH}_2$, diglima 0°C
2. NaOH, H_2O_2 , 45°C , 57%R

g.

1. PCC. NaOAc; CH_2Cl_2 a temperatura ambiente
2. Solución al 2% de KOH, CH_3OH , a temperatura ambiente, 54%R:

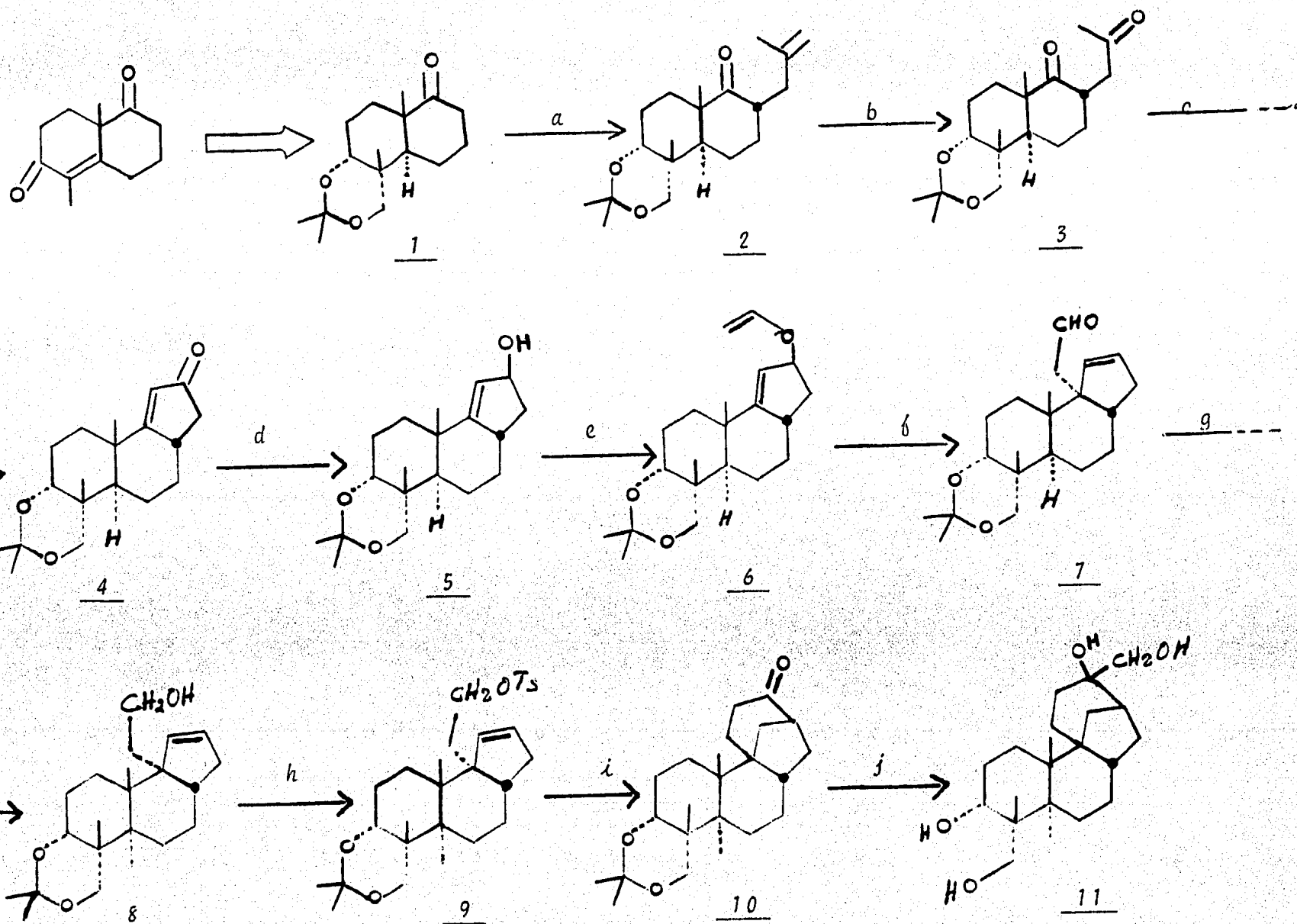
h.

1. DHP; TsOH. CHCl_3 ; temperatura ambiente
2. 95% NH_2NH_2 , KOH, $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{H}$; 140°C después 220°C
con 91%R

3. 0.5% TsOH, CH_3COCH_3 a temperatura ambiente

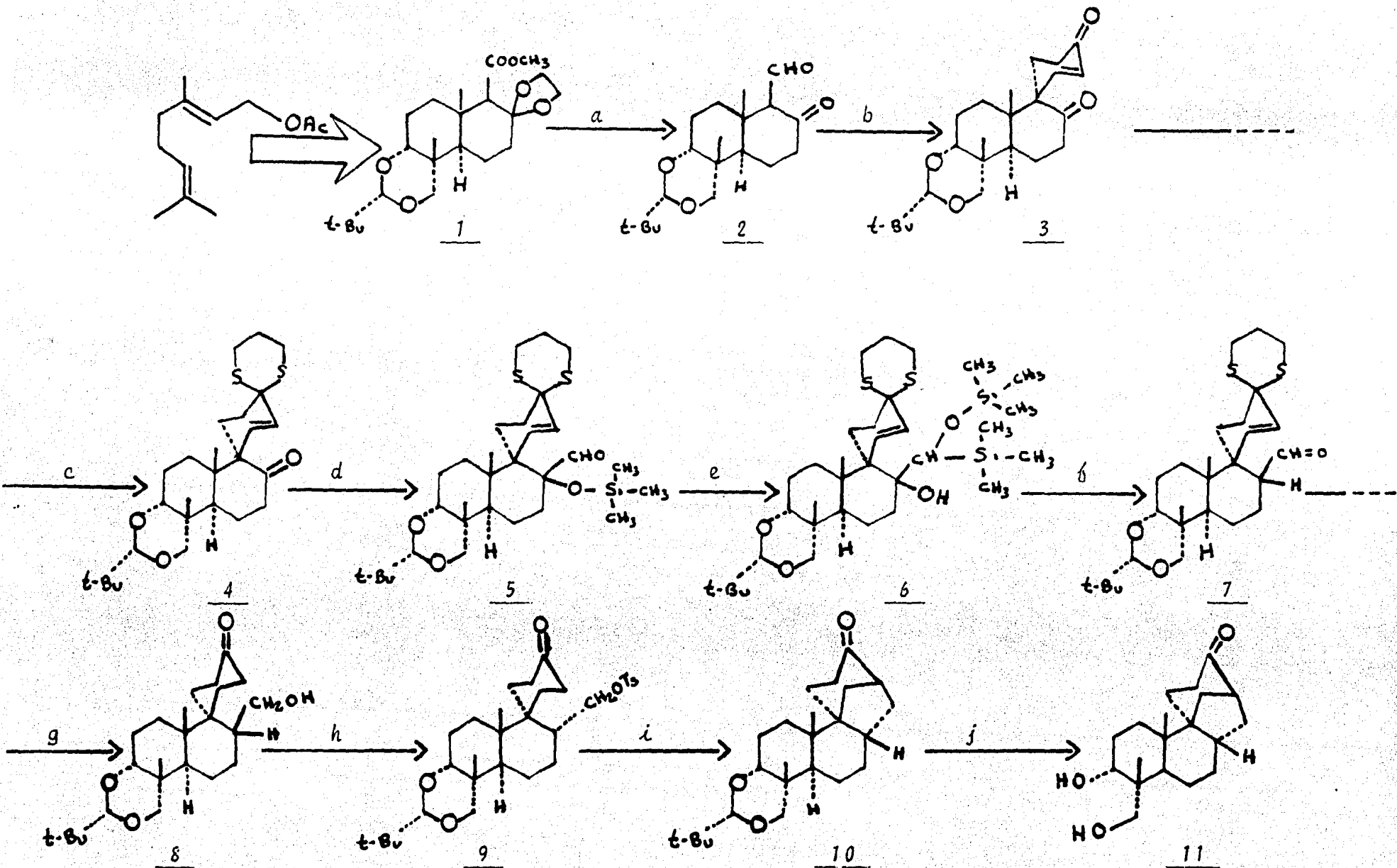
i. Ver g. 1.

ESQUEMA N° 11
SINTESIS DE Mc MURRY



SINTESIS DE MC. MURRY

- a. 1.2 Eq. de LICA; T.H.F.; Ioduro de Metalilo, 89%R
- b. Trazas de OsO_4 , NaIO_4 , H_2O , dioxano, 86%R
- c. NaH; trazas de alcohol -t- amilico, benzeno, a reflujo con 95%R
- d. LiAlH_4 , Eter, 95%R
- e. $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}=\text{CH}_2$; Hg(OAc)_2 ; 90% R
- f. 0.03% t- pentil-ONa, Tolueno, 220°C , 60% R
- g. LiAlH_4 , T.H.F.; 93% R
- h. pTsCl, piridina, 95% R
- i. $\text{Na}_2\text{Fe(CO)}_4$, N-Metil piperidona, 30% R, a 50°C
- j. $\text{LiCH}_2\text{OCH(CH}_3\text{)OCH}_2\text{CH}_3$, 63%R; H_3O^+



ESQUEMA No. III
 SINTESIS DE E. J. COREY

SINTESIS DE E. J. COREY

a.

1. LiAlH_4 , éter, 23°C , 1 hora
2. Cloro cromato de piridonio, 4 Eq. en CH_2Cl_2 a 23°C
3. Acetona - agua con solución acuosa de ácido perclórico a 23°C por tres horas.

b.

1. 0.2 Eq. K_2CO_3 y 1.5 Eq. de DBU, metil vinil cetona en THF, $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}$ y corriente de argón
2. Acetato de pirrolidonio en THF, metanol a 23°C

c.

bis(trimetilsilil)-propano -1.3 ditiol en cloroformo en presencia de yoduro de Zn.

d.

1. 4 Eq. de trimetilsilil cianuro y yoduro de zinc como catalizador en cloroformo a 60°C
2. 4 Eq. de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno a 0°C

e.

0.95 Eq. de trimetilsilil-litio, en HMPA a 35°C

f.

3 Eq. de litio diisopropilamida en THF conteniendo 5% de HMPA a 23°C

g.

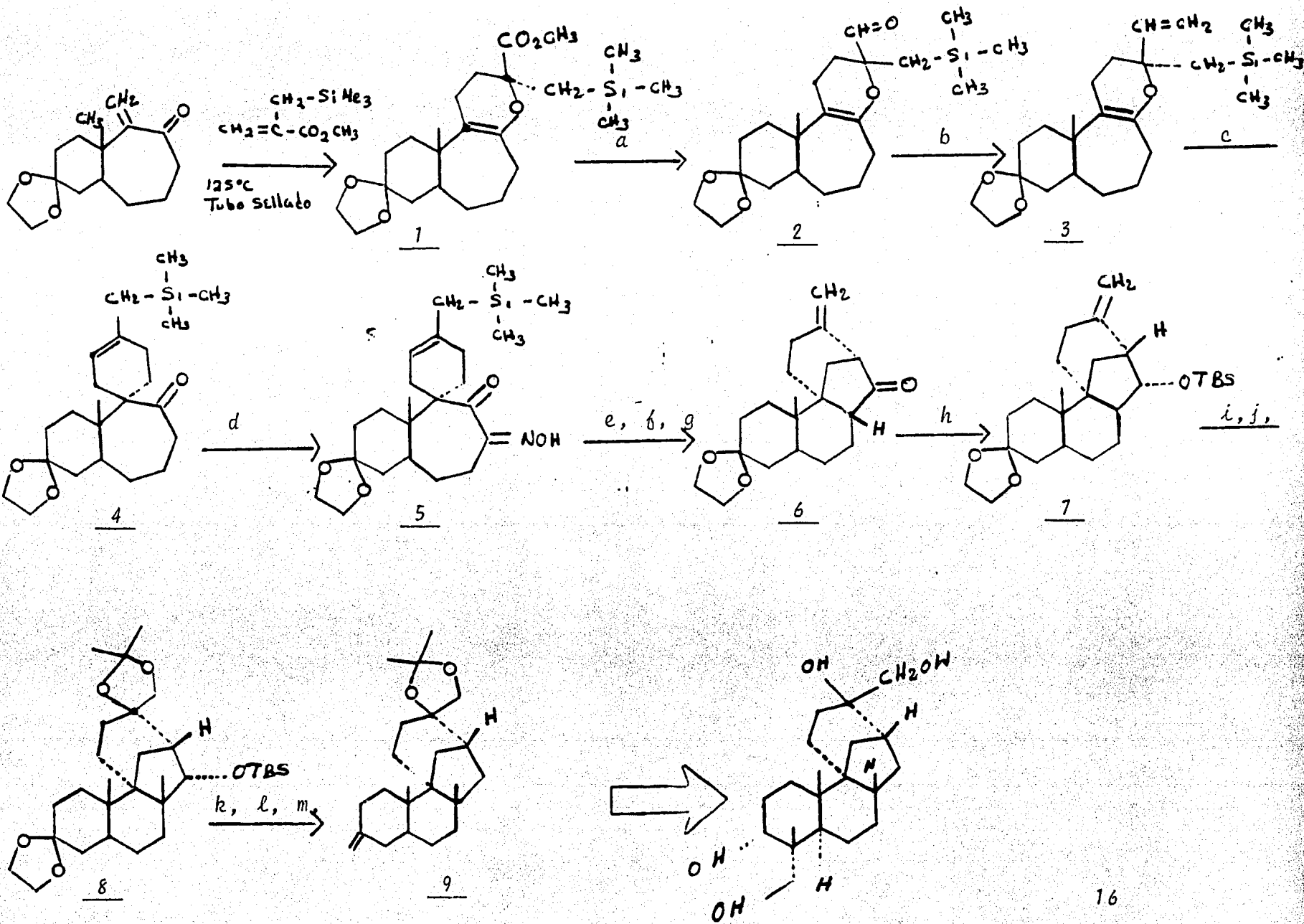
Borohidruro de sodio en etanol, THF, a 20°C

h.

1. Cloruro de terbutil dimetil silano, 4-dimetil amino piridina, trimetilamina, en CHCl_3 a 23°C con 90% de R.

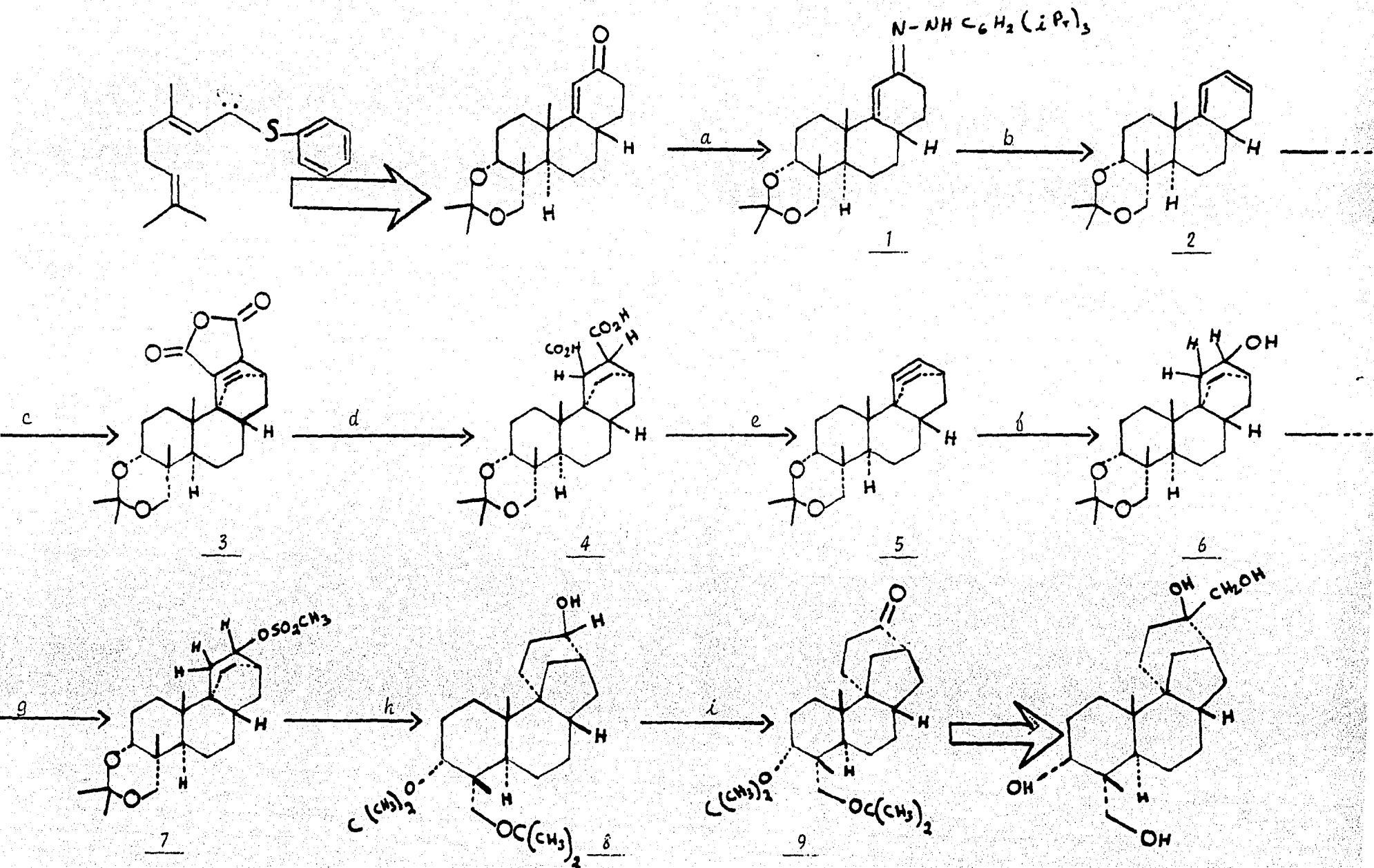
2. 2.2 Eq. 1.3 - diiodo-5,5dimetil hidantoína a -20°C por 30 min. en acetona -THF-agua 5:5:1. 86% de R.
3. H_2 -pd/C
4. Desililación
5. Cloruro de ácido p-toluen sulfúrico, 4-dimetil amino piridina y trietilamina en CHCl_3 a 23°C
 - i. 2-metil tetrahidrofurano, con exceso de Li diterbutilamida, -120°C a 130°C , seguida por gradual calentamiento
 - j. ácido perclórico acuoso al 70% en metanol a 80°C por 5 días.

ESQUEMA N° IV
SINTESIS DE R.E. IRELAND



SINTESIS DE E. R. IRELAND

- a. Dibal, Et_2O , -78°C
- b. $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}_2$, T.H.F.
- c. 150°C , 7 horas tubo sellado
- d. *n* Buli, *i* AmONO, T.H.F.
- e. NH_2Cl , T.H.F.
- f. $h\nu$, Et_2O , -75°C
- g. Silica gel, éter de petróleo
- h. Dibal, T.H.F., -78°C ; TBSCl, DMF, Imidazol
- i. OsO_4 , Pyr, $\text{NaHSO}_3(\text{aq})$
- j. pTsOH , $(\text{CH}_3)_2\text{C}[\text{OCH}_3]_2$
- k. *n* buli, TMEDA - DME, $\text{Me}_2\text{NPOCl}_2$; MeNH_2
- l. Li, CH_3NH_2 , T.H.F., *t*-BuOH
- m. Py, pTsOH , acetona



ESQUEMA No. V
 SINTESIS DE E.E. VAN TAMELEN

SINTESIS DE E.E. VAN TAMELEN

- a. Trisilhidrasina, TsOH, THF
- b. *n*-buli, TMEDA, Hexano -78°C
- c. Benceno 80°C , anhídrido maléico
- d. H_2 -ptlc, H_2O - EtOH
- e. pb $(\text{OAC})_4$ / saturado de O_2
- f.
 1. *m*-Cl $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, CH_2Cl_2 . NaHCO_3
 2. Na, reflujo benceno
- g. CH_3 - SO_2Cl
- h. Reflujo, acetona - H_2O , CaCO_3
- i. CrO_3 -Py, CH_2Cl_2

D I S C U S I O N Y R E S U L T A D O S

DISCUSION Y RESULTADOS

Se ha mencionado con anterioridad que el principal objetivo de este trabajo fue la síntesis de los anillos C y D de la Afidicolina, partiendo de un producto natural, ópticamente activo y cuando menos con un centro asimétrico con la misma configuración que el correspondiente a la molécula de afidicolina. El O-metilpodocarpato de metilo cumple con los requisitos deseados puesto que el C-10 tiene la configuración absoluta S al igual que afidicolina.

La ruta sintética planeada tenía como objetivo la obtención del cetoaldehído No. 8 del esquema No. VI que tendría las funcionalidades similares al compuesto intermediario No. 4 en la síntesis de E. J. Corey (ver antecedentes esquema No. III).

El primer paso de la síntesis consiste en la ruptura del éter metílico de éster podocárpico, esta se llevó a cabo mediante la técnica reportada⁽¹²⁾, por tratamiento del éster con tricloruro de aluminio, y 1-butanotiol en cloruro de metileno como disolvente; se obtuvo el fenol No. 2 en 90% de rendimiento. La identidad del fenol se comprobó, comparándolo con una muestra que teníamos previamente identificada de este producto.

El siguiente paso de la síntesis es la ozonólisis⁽¹³⁾ del anillo aromático para producir la lactona hemicetálica No. 3. La reacción se llevó a cabo en una mezcla de metanol-cloruro de metileno 1:1 como disolvente, a -70°C de temperatura y una corrien-

te de ozono; cuando la solución presentó la coloración azul característica del ozono, se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida, se extrajo con cloroformo y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, obteniéndose 95% de rendimiento. La identidad del producto se probó por sus constantes espectroscópicas. Así, el espectro de I.R. muestra una señal en 3320cm^{-1} debida al alcohol del hemiacetal; en 1760 y 1740cm^{-1} las señales de los carbonilos de lactona y éster respectivamente; el espectro de R.M.N. mostró la señal simple del protón vinílico en 5.5 p.p.m., así como la señal del éster metílico en 3.6 p.p.m.; los protones de los dos metilos aparecen como singulete en 1.22 y 1.125 p.p.m. respectivamente.

La hidrogenación catalítica necesaria para la reducción del doble enlace de la lactona, se lleva a cabo con Pd/C como catalizador y etanol como disolvente en un aparato de hidrogenación a 3 atm de presión.

El producto 3 se purificó por cromatografía en placa fina preparativa y se obtuvo en un 97% de rendimiento del ceto ácido No. 4. La identificación en este producto se hizo por medio de sus constantes espectroscópicas: I.R. muestra una señal ancha desde 3460cm^{-1} debido al ácido, en 1735cm^{-1} aparece una señal ancha para los 3 carbonilos; en el espectro de R.M.N. podemos observar que ya no aparece la señal del protón vinílico en 5.5 p.p.m.

Cuando el ceto ácido es tratado con alcohol metílico usando como catalizador ácido sulfúrico, la reacción de esterificación

produce en 95% de rendimiento, el diéster No. 5, el cual se identificó por sus constantes espectroscópicas; el I.R. nos muestra en 1740 y 1710 cm^{-1} las señales características de los grupos carbonilos de Éster y de la cetona respectivamente; en la R.M.N. podemos observar en 3.63 p.p.m. y 3.66 p.p.m. los protones de metilos de los dos Ésteres.

Para poder llevar a cabo la degradación de Barbier-Wieland, consistente en: tratamiento de un Éster con exceso de fenil Grignard, deshidratación y ruptura de la doble ligadura formada, era necesaria la protección del grupo cetónico. El tratamiento del ceto diéster No. 5 con etilenglicol usando ácido para-toluensulfónico como catalizador y en benceno como disolvente, produjo el dioxolano correspondiente en 87% de rendimiento. El espectro de R.M.N. del producto No. 6, mostró las señales características de los metilenos del dioxolano en 3.8 p.p.m. , así mismo las señales de los metilos de los Ésteres se observan en una sola señal a 3.6 p.p.m. como singulete característico.

Cuando el diéster No. 6 se trató con exceso de bromuro de fenilmagnesio en éter como disolvente tanto a temperatura ambiente como a reflujo, solamente se obtuvo en muy bajos rendimientos lo que parecía ser el producto de ataque deseado sobre el Éster menos impedido (el Éster sobre el carbono 3 se encuentra en configuración axial lo que lo protege contra ataques nucleofílicos). Así que debido a lo bajo del rendimiento de la reacción, se decidió cambiar la ruta sintética.

Ayudados en los resultados positivos obtenidos al modificar

el anillo A del ácido podocárpico ⁽¹¹⁾ para tener los grupos funcionales iguales a los de afidicolina, se pensó en una forma alternativa para modificar el anillo C del ácido podocárpico que permitiera la síntesis de los anillos C y D típicos de la afidicolina. Dicha alternativa se presenta en el esquema No. VII la cual consiste principalmente en la reducción del anillo aromático por medio de una reacción de Birch.

Aunque la reducción de Birch puede llevarse a cabo en presencia de ésteres, en nuestro caso, se tuvieron algunos problemas debido a la obtención de una mezcla consistente en el producto deseado y en el ácido correspondiente, obteniendo aparentemente por una amonólisis o por ataque de algo de amido de litio que se forma durante la reacción.

Con el fin de evitar este problema, se preparó el alcohol mediante la reducción con hidruro doble de litio y aluminio usando T.H.F. como disolvente. La caracterización del producto quedó plenamente establecida por sus constantes espectroscópicas. El I.R. presenta claramente la banda del -OH en 3400 cm^{-1} ; el espectro de R.M.N. nos muestra señales en 1.02 p.p.m. y 1.16 p.p.m. de los protones de los dos metilos de C-18 y C-20 como singuletes, en 1.6 p.p.m. se encuentra la señal de -OH ya que la señal desaparece al agregar D_2O ; la señal del metoxilo aparece como singulete en 3.73 p.p.m., el metileno base de alcohol presenta el sistema típico AB ($J = 12\text{ Hz}$), centrado en 3.6 p.p.m.; entre 6.6 y 7.0 p.p.m. aparecen las señales de los protones del anillo aromático.

El *O*-metil podocárpico No. 9 fue reducido por tratamiento con litio y terbutanol en amoniaco líquido a -70°C usando como disolvente T.H.F., obteniéndose el éter de enol No. 10, como aceite amarillento, la comprobación de que la reducción había procedido completamente se determinó mediante el espectro de R.M.N. observándose la desaparición en 6.6 a 7.0 p.p.m. de las señales características de los protones del anillo aromático.

La hidrólisis del éter de enol se llevó a cabo sobre el compuesto crudo mediante la reacción con HCl en agua-metanol, el producto se purificó por cromatografía en placa fina preparativa y se obtuvo un 66.4% de rendimiento de la cetona deseada No. 11, la caracterización de este producto se hizo por medio de sus constantes espectroscópicas, el I.R. muestra señal en 3450 cm^{-1} correspondiente al alcohol, en 1670 cm^{-1} correspondiente a la cetona conjugada; señal en 3050 cm^{-1} y 1600 cm^{-1} característica de la ligadura doble que tenemos en nuestro producto. El espectro de R.M.N. muestra en 1.0 y 1.14 p.p.m. dos singuletes para los metilos, el sistema AB del metileno hidroxilado, y en 5.8 p.p.m. el protón vinílico. En la polarimetría a una temperatura de 20°C nos muestra una $[\alpha]_D = -29$ grados.

La enona sintetizada No. 11 puede transformarse a los anillos C y D de afidicolina siguiendo el procedimiento informado por Van Tamelen ⁽⁵⁾ ver antecedentes esquema No. v; así que si primeramente se realizan los cambios en el anillo A del *O*-metil podocárpico informados ⁽¹¹⁾ anteriormente y posteriormente se lleva a cabo la transformación del anillo aromático a la enona

se tendría una síntesis total formal de afidicolina, como se muestra en el esquema IX.

Aunque a través de los pasos mostrados en el esquema IX se podría obtener afidicolina ópticamente activa en 19 pasos nosotros intentamos obtener los anillos C y D a través de los pasos mostrados en el esquema X.

La ruta mostrada en el esquema X reduciría la síntesis en por lo menos 4 pasos y además completamente diferente a las, - informadas.

La transformación de la enona No. 11 al éter de enol No. 12 se llevó a cabo a través de una reacción de Baeyer-Villiger, usando ácido m-cloroperbenzónico en presencia de bicarbonato de sodio y cloruro de metileno como disolvente. Se obtuvieron dos - productos en una relación de 3:1 y fueron separados por medio de cromatografía en columna. Al producto más abundante se le propone una estructura 12 deseada con base en el I.R. muestra la señal del carbonilo en 1740 cm^{-1} y una señal para ligadura doble en 1645 cm^{-1} típica de la vibración C=C de un éter o éster de enol; por otro lado el espectro de R.M.N. muestra la señal del próton vinílico en 6.1 p.p.m. así como el sistema AB del hidroximetileno centrado en 3.5 p.p.m. ($J=12\text{ Hz.}$) y por último los singuletes de los metilenos en C-10 y C-4 en 1.1 y 0.93 p.p.m. respectivamente.

Al otro producto se le propone la estructura 13 debido - a la reacción de epoxidación posterior a la reacción de Bayer - Villiger; lo anterior con base en que el espectro de I.R. no -

aparece la señal en 1645 cm^{-1} y en el de R.M.N. aparece el protón base de epóxido y de lactona en 5.0 p.p.m. además del sistema AB y los singuletes correspondientes al hidroximetileno y metilos en 3.55 p.p.m. ($J = 12\text{Hz}$), 1.1 y 0.97 p.p.m. respectivamente.

Una prueba de que el producto obtenido en mayor proporción tiene la estructura 12 es el hecho de que el tratamiento de éste con ácido para toluen sulfónico en metanol produjo el aldehído-éster 15 y prueba de ello es un espectro de R.M.N. del crudo que muestra señales dobles de aldehído en 9.7 y 10.05 p.p.m. las dos señales para el aldehído parecen deberse a una mezcla de aldehído α y β .

Además también se preparó el derivado tetrahidro piranílico de la enona alcohol con el objeto de probar alguna reacción donde se viera afectado el alcohol. La reacción se realizó usando cloruro de metileno como disolvente y ácido p-toluensulfónico como catalizador. La espectroscopia del producto No 14 está acorde con la estructura.

El siguiente paso de la síntesis consistía en la introducción de tres átomos de carbono en la posición 9 a través de alguna reacción de adición sobre la lactona de enol con cualquier rector tipo Michael, sin embargo debido a que no existen informes sobre este tipo de adiciones con ésteres o lactonas de enol (aunque estén informadas adiciones con ésteres de enol), se decidió trabajar previamente con un modelo más sencillo y probar la adición mencionada. Así, se usó la 3-metil-ciclohexano No. 16 la cual al sufrir la reacción de Baeyer-Villiger

la lactona de enol No. 17 deseada y posteriormente probar las reacciones de adición (esquema VIII).

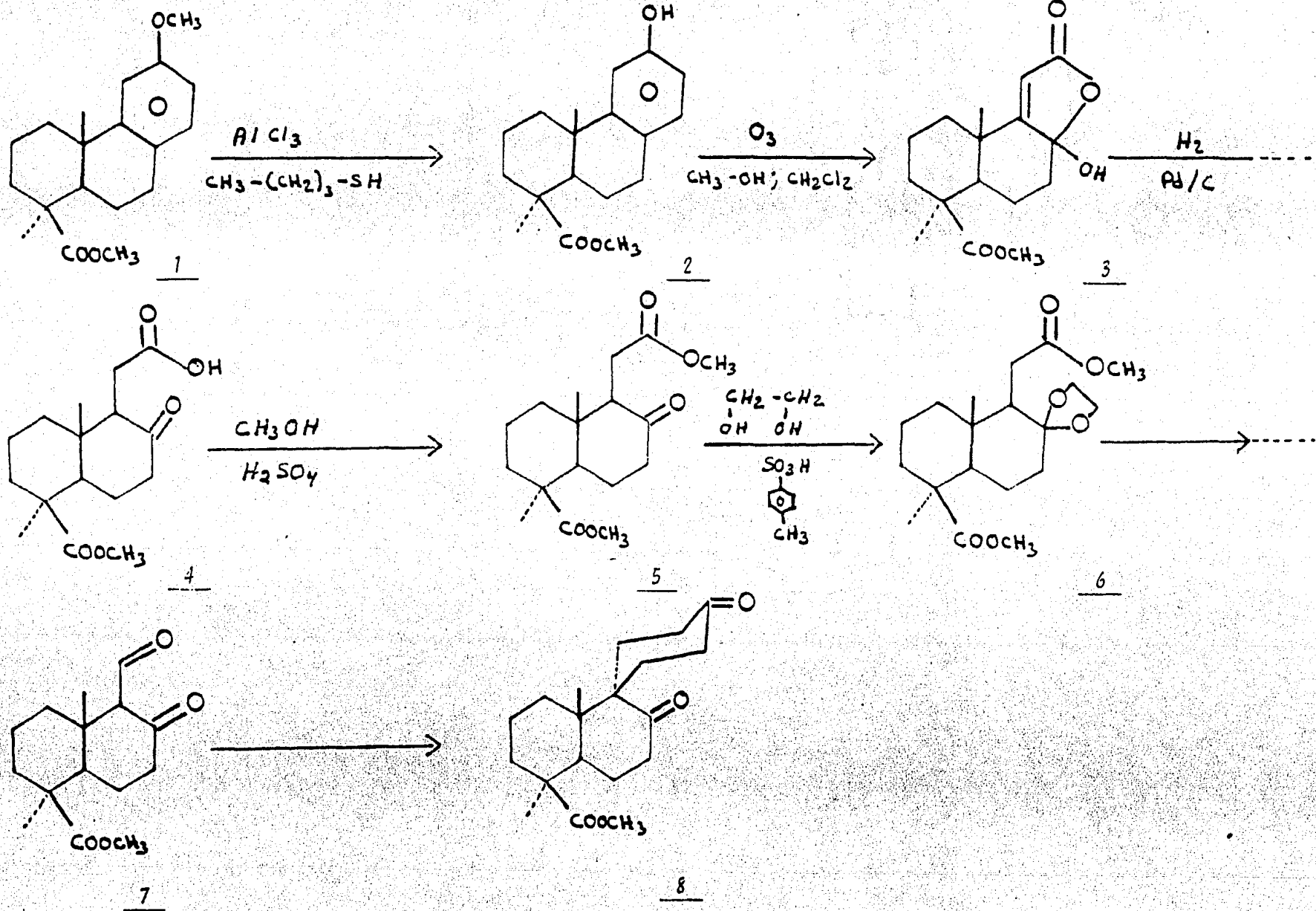
El tratamiento de la 3- metil-ciclohexanona con ácido m-cloro perbenzónico en presencia de bicarbonato de sodio y usando cloruro de metileno como disolvente produjo la lactona de enol buscada, además de pequeñas cantidades de compuesto de epoxidación de la lactona. La identidad de estos compuestos se pone de manifiesto por sus constantes espectroscópicas: En el I.R. la banda de la lactona en 1740 cm^{-1} y en R.M.N. la señal sencilla en 6.21 p.p.m. para el protón vinílico y el singulete en 1.71 p.p.m. para el metilo vinílico.

Por otro lado la hidrólisis acuosa y ácida de la lactona de enol produjo el aldehído ácido No. 18 cuyo espectro en I.R. y R.M.N. no dejan lugar a dudas sobre su identidad: En el I.R. nos muestra una banda ancha desde 3400 a 2500 cm^{-1} debido al OH del ácido, los grupos carbonilo aparecen como una sola señal ancha en 1710 cm^{-1} . El espectro de R.M.N. es de primer orden puesto que en 9.6 p.p.m. se observa la señal del aldehído con una constante de acoplamiento de 3 Hz; el metileno α al ácido y el metino α al aldehído aparecen como multiplete en 2.3 p.p.m.; los otros dos metilenos también como multiplete en 1.6 p.p.m.; el metilo produce un doblete con constante de acoplamiento de 7.5 Hz en 1.11 p.p.m. y finalmente fuera del campo en 11.06 p.p.m. una señal ancha que desaparece al agregar agua deuterada y que es debida al protón del ácido carboxílico.

Los intentos de llevar a cabo la adición de acrilato de metilo a la lactona de enol no tuvieron éxito, cuando la reacción

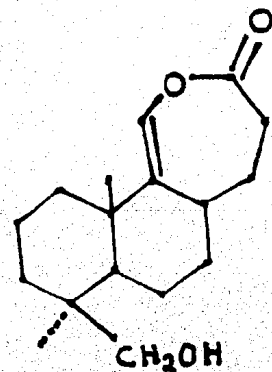
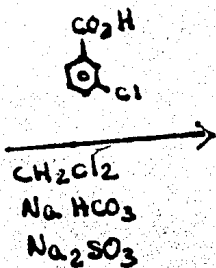
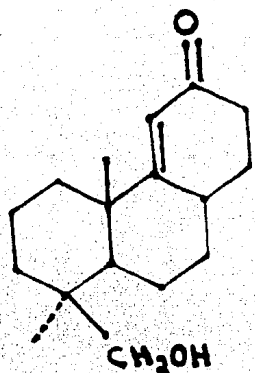
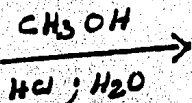
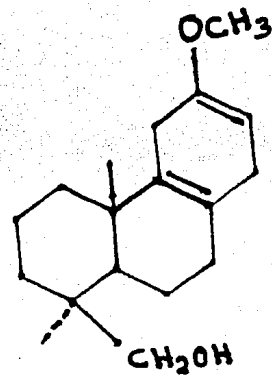
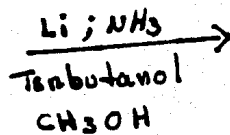
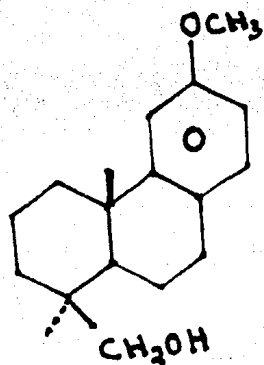
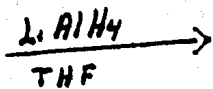
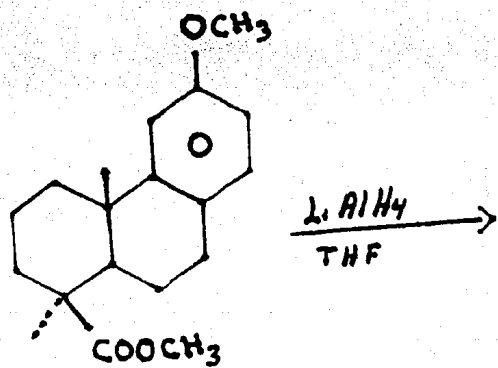
que catalizada con ácidos de Lewis como el tetracloruro de estaño y el tetracloruro de titanio en diferentes disolventes y condiciones de reacción, observándose siempre la desaparición de la materia prima, pero en la mezcla de productos nunca se observó la incorporación del éster acrílico.

Aunque existen otras alternativas para la incorporación de los tres átomos de carbono requeridos, tanto por adición de electrófilos como de nucleófilos, se decidió que el presente trabajo era suficiente para los objetivos que se buscaron en la presente tesis.

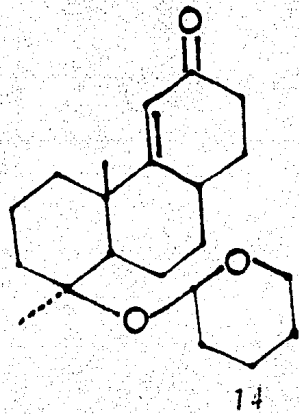
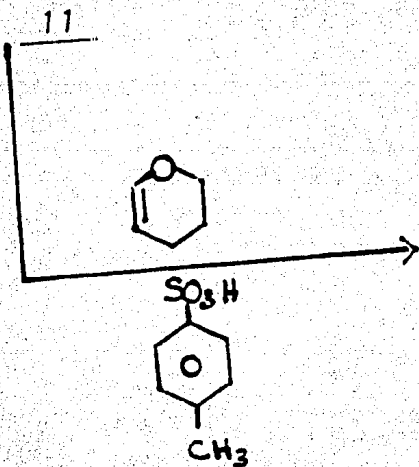
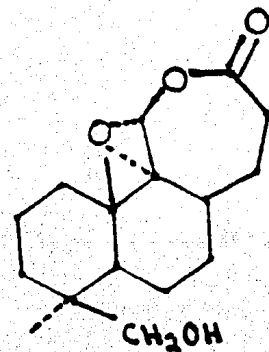


ESQUEMA No. VI

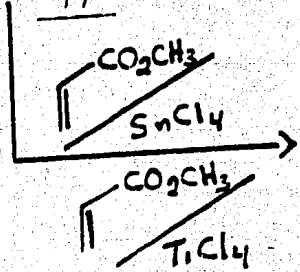
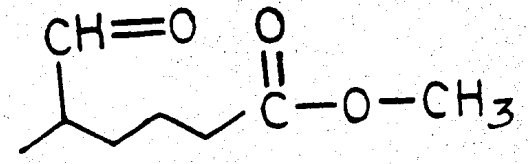
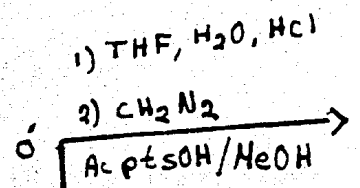
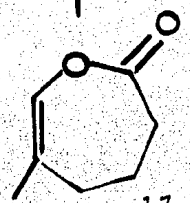
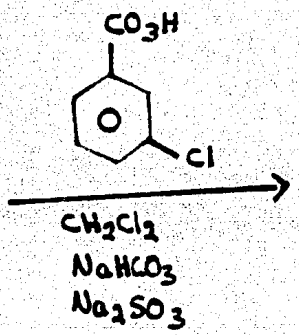
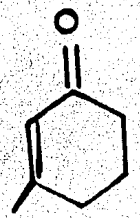
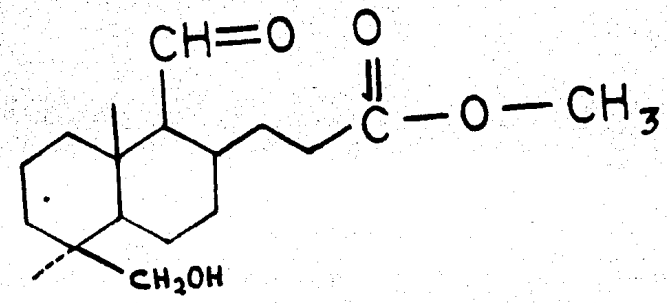
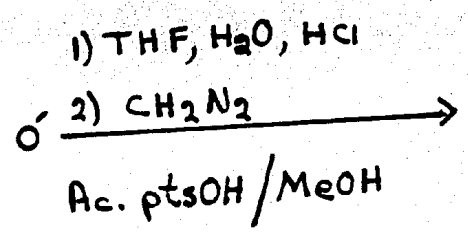
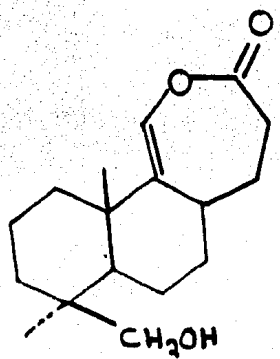
ESQUEMA No. VII

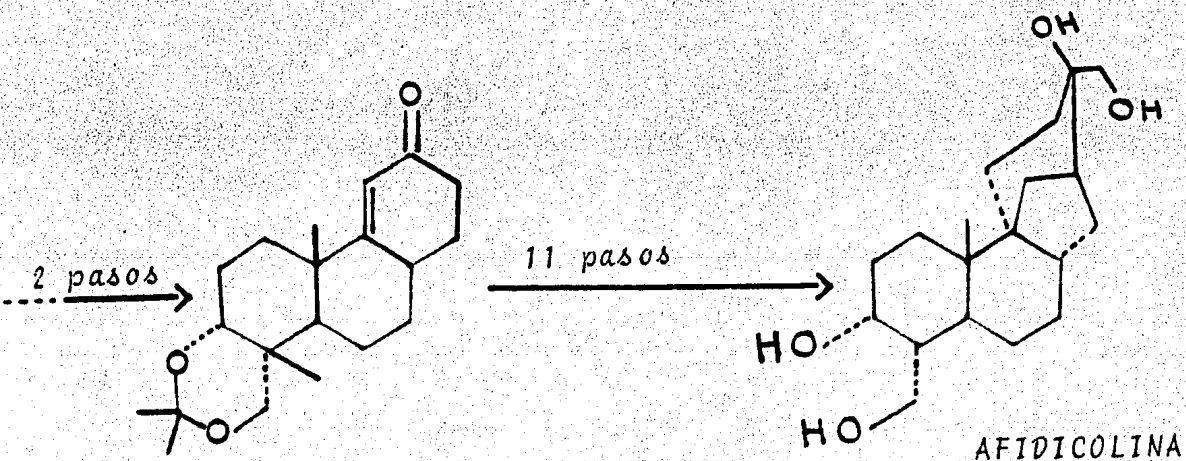
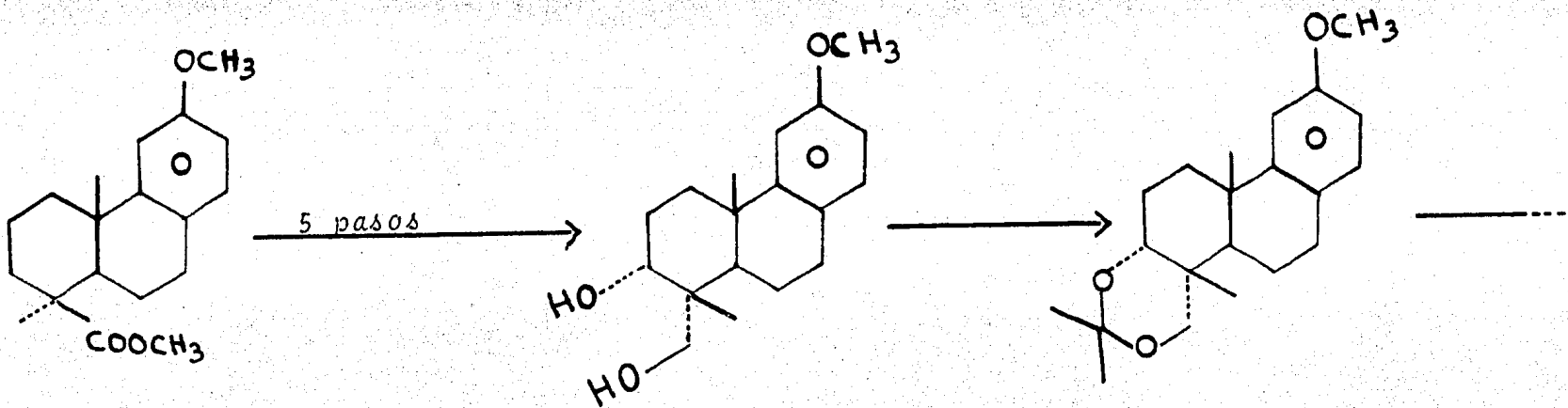


+



ESQUEMA No. VIII

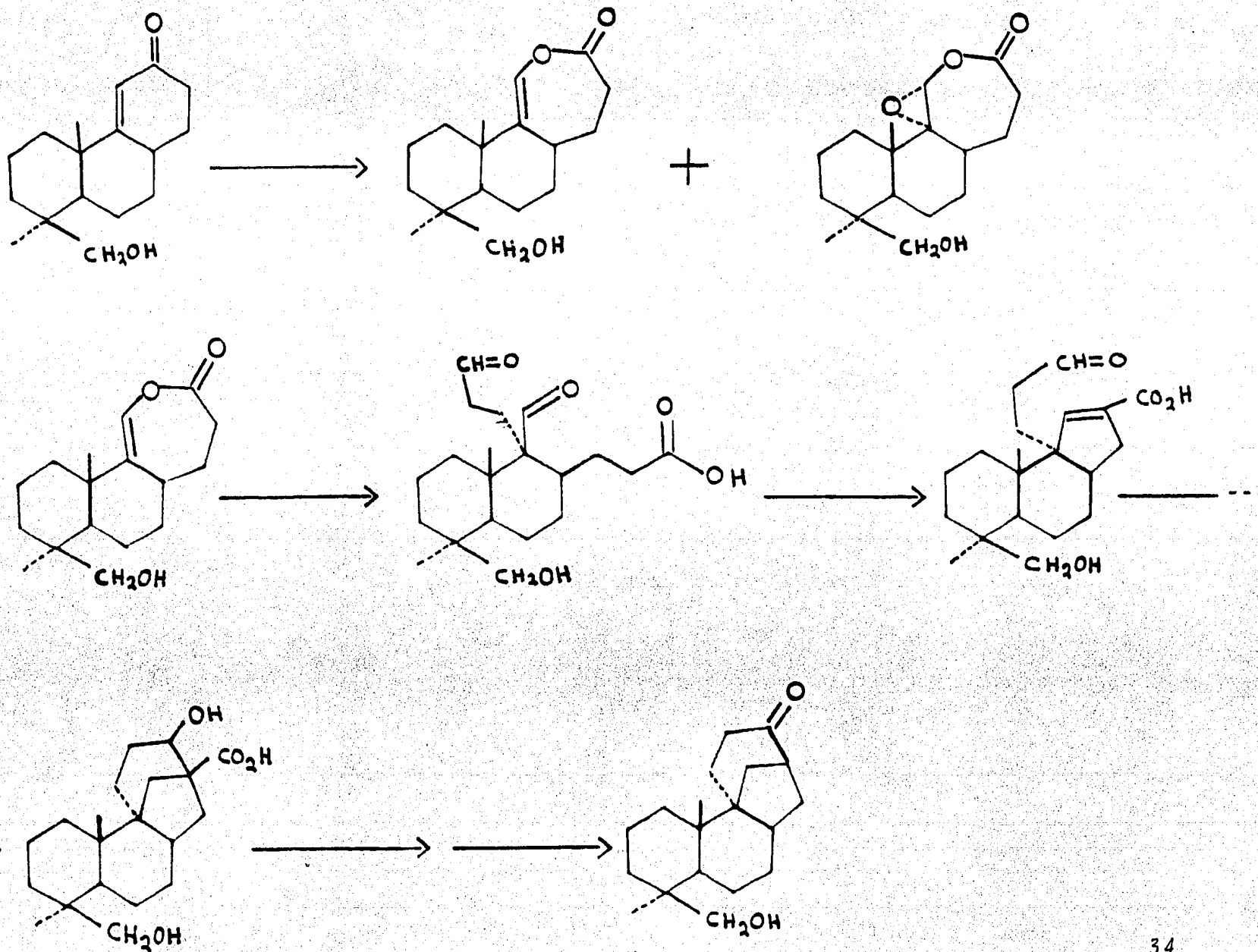




INTERMEDIARIO DE
VAN TAMELEN

AFIDICOLINA

ESQUEMA No. IX



ESQUEMA No. X

P A R T E E X P E R I M E N T A L

PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS

Los espectros de I.R., se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 5998, en Pastilla de KBr para los sólidos y en película para los líquidos, usando aire como referencia, las frecuencias están especificadas en cm^{-1} ; los espectros de R.M.N. se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390, utilizando T.M.S. (Tetrametil Silicio), como referencia interna y CDCl_3 como disolvente a menos que otro se especifique; los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón utilizando el parámetro δ ; s, significa singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; q, quinteto; m, multiplete; d,d, doblete de doblete.

La separación y purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía de capa delgada preparativa utilizando Sílica Gel Merck G F₂₅₄. Para cromatografía en columna de flash, se uso Sílica Gel Merck 60 (230-400 mallas) y siempre, usando mezcla Hexano-Acetato de Etilo a diferentes concentraciones como eluyente.

El término "Extraer en la forma usual", se refiere a que cuando se indique que la reacción se extrajo con un disolvente determinado, esto significa el hecho de extraer en un embudo de separación con el disolvente de una solución acuosa, que se realizarán lavados con solución HCl 1N, o con solución de Na_2CO_3 al 10% en reacciones hechas en medio básico o ácido respectivamen-

te; cuando la reacción se haya realizado en medio neutro o después de lavar con solución ácida o básica, siempre se lava con solución saturada de cloruro de sodio a menos que algo diferente se especifique; posteriormente siempre se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida, C.C.F. significa Cromatografía de Capa delgada.

OBTENCION DEL ACIDO PODOCARPICO No. 2

A una solución de (16.55 m. moles) de 0-metilpodocarpato - de metilo, en 20 ml de dicloro metano anhidro y enfriada a 0°C, se le agregan 6.614 g (3 equivalentes) de tricloruro de aluminio. Se le adicionan 5.32 ml (3 equivalentes) de 1-butanotiol, la solución se agitó a temperatura ambiente y se sigue la reacción por C.C.F. terminada la reacción se agregó agua, se extrajo con éter, los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Obteniéndose 4.5 g de un producto crudo, con un 90% de rendimiento.

OZONOLISIS DEL ACIDO PODOCARPICO PARA LA OBTENCION DE LA LACTONA HEMICETALICA No. 3

A un frasco de burbujeo de 500ml, conteniendo 4.5g del producto crudo, disueltos en una mezcla de metanol-cloruro de metileno 1:1, se enfría la solución a -70°C (Hielo seco/acetona). Se hace pasar una corriente de ozono hasta que la solución adquiera una coloración azul. Se suspende la corriente de ozono, se retira el baño de hielo seco/acetona, se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida, el producto se extrae en la forma usual. Obteniéndose 4.5g, 95% de rendimiento de un sólido blanco p. f. 198-201°C de una lactona podocárpica.

I.R.: 3480, 3320(-OH); 1760 (δ lactona); 1740 (éster), 1659 (C=C).

R.M.N.: 1.125 (S, 3H, C-17 CH₃); 1.22 (S, 3H, C-16 CH₃); 3.6 (S, 3H, C-15, COOCH₃); 5.5 (S, 1H).

HIDROGENACION DE LA LACTONA No. 3 PARA LA OBTENCION DEL
CETOACIDO No. 4

4.5 g. de lactona se disolvió en 80 ml de etanol. Se adicionaron 0.450 g. de Pd/C activado, se coloca en el hidrogenador a 3 atm. de presión, con agitación a 25 °C, durante 24 horas después se filtra la solución, se evapora el etanol a presión reducida, el producto se disuelve en 30 ml de NaOH al 10%, en hielo y con agitación, se extrajo con éter. En esta extracción en las aguas madres se queda el producto, a la cual se le adiciona HCl concentrado hasta pH de uno (Hasta que precipite) se extrae en la forma usual, se obtiene 4.46 g. de producto crudo, el cual se purifica por cromatografía de capa delgada, usando como eluyente una mezcla 40:60 de hexano - acetato de etilo, se obtuvo 4.20 g. de un producto puro amarillento 92.7% de rendimiento con un punto de fusión de 171 - 173 °C.

I. R. : 3450-2600 cm^{-1} (OH), 1750 cm^{-1} (C=O)

R. M. N. : 0.60 p.p.m. (S, 3H, C-18); 1.25 p.p.m. (S, 3H, C-20) ;

3.6 p.p.m. (S, 3H, C-19); 9.2 p.p.m. (S, A, CO₂H).

ESTERIFICACION DEL CETOACIDO No. 4 PARA LA OBTENCION DEL
DIESTER No. 5

En un matraz de bola de 100 ml. se disuelve 4.2g. (14.18 m. moles) del producto hidrogenado en 40 ml. de metanol, se preparó una mezcla de 6 ml de metanol y 3 ml de H₂SO₄, se le adicionó a la reacción, la mezcla se calienta a reflujo, se siguió la reacción por placa. Terminada la reacción se le agregó 5ml de -

solución de bicarbonato de sodio al 10%, y se evapora a sequedad a presión reducida.

Se extrajo en la forma usual, Obteniéndose 4.18 g. 95% de rendimiento de un sólido amarillento p. f. 95-96 °C.

I.R. 2990 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} (C-H); 1740 cm^{-1} (Éster)

1710 cm^{-1} (C=O); 1200 y 1160 cm^{-1} (C-O-C) grupo Éster.

R.M.N.: 0,97 p.p.m. (S, 3H, C18); 1,20 p.p.m. (S, 3H, C-20);

3.63 y 3.66 p.p.m. (2S, 6H, C-13, C-19); 4.1 p.p.m. (M,

2H, CH_2).

OBTENCION DEL DIOXANO DIESTER No, 6

En un matraz de bola de 100ml adaptado a una trampa de Dean Stark, y con un sistema de reflujo, se disuelven 4.18 g. (13.5 mmoles de diéster) en 60 ml de benceno, se le adicionan 1.7 g (1.53 ml; 2 Eq.) de etilenglicol, y una porción catalítica de pTsOH, la mezcla se calienta a ebullición, eliminando los primeros 20 ml del azeótropo benceno-agua que se produce en la reacción, se continúa el calentamiento durante dos horas se neutraliza el pTsOH con 10 ml de solución saturada de NaHCO_3 , se separa la fase orgánica y la fase acuosa, la fase acuosa se extrae con éter, se reúnen los extractos orgánicos, se extrae en la forma usual, obteniéndose 4.15 g. 87% de rendimiento de un aceite amarillento.

I.R.: 1740 cm^{-1} (C=O); 2980 cm^{-1} (C-H).

R.M.N. : 0.6 p.p.m. (S, 3H, C-18); 1.2 p.p.m. (S, 3H, C-20);
3.60 p.p.m. (S, 6H, C-13, C-19); 3.8 p.p.m. (M, 4H,
O-CH₂-CH₂-).

REDUCCION DEL O-METILPODOCARPATO DE METILO PARA LA
OBTENCION DEL O-METILPODOCARPINOL No. 9

A una solución, enfriada a 0°C, de 10 g. (33.1 m moles) de O- metilpodocarpato de metilo disuelto en 100 ml. de THF anhidro se le agregan 1.25 g (33.3 m moles) de LiAlH₄ en porciones pequeñas; la solución se agita a temperatura ambiente y se sigue por c.c.f. ,terminada la reacción se agregan 1.3 ml. de H₂O , 1.3 ml. de solución de NaOH al 15 % y 3.8 ml. de H₂O en ese orden.

Se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida.

Se obtuvieron 8.26 g. de un sólido blanco p.f. 100-101 °C con un 91.2% de rendimiento.

I.R. : 3400 cm⁻¹ (OH); 2980, 2870 cm⁻¹ (C-H), 1460 cm⁻¹ (C-H)

R.M.N.: 1.02 p.p.m. (S, 3H, C-18) 1.16 p.p.m. (S, 3H, C-20); -

1.6 p.p.m. (S, 1H, CH₂-OH) ; 3.73 p.p.m. (AB, J=12Hz, 2H,

CH₂OH), 6.6 p.p.m. -7.0 p.p.m. (M, 3H, Aromaticos).

REACCION DE BIRCH SOBRE EL O-METILPODOCARPINOL (OBTENCION
DEL PRODUCTO No. 10)

Se adicionaron 4.15 g. de Li , a -78°C en un tiempo de 15 - min. , a una solución de 8.26 g. de O-metilpodocarpinol en 125 ml. de alcohol terbutílico, 125 ml. de THF anhidro y 500 ml. de amoníaco, la reacción se decolora espontáneamente en aproximadamente dos horas. Se adicionan 25 ml. de metanol, el amoníaco se dejó evaporar, se le agregaron 250 ml. de H₂O y se extrajo en la forma usual, se obtuvieron 8.26 g de un aceite amarillento.

Este producto crudo, se disolvió en 75 ml. de metanol, y se adicionaron 5 ml. de HCl concentrado y 3.4 ml de H₂O, la solución se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, y el curso de la reacción se siguió por c. c. f., la mezcla se diluyó con 300 ml. de H₂O, se extrajo en la forma usual, se obtuvo un aceite amarillento, se purificó por c. c. f., usando como eluyente una mezcla de 70-30 de hexano -acetato de etilo, se obtuvieron 5.2 g. de producto puro 66.4% de rendimiento p. f. 105-106 °C.

I.R.: 3450 cm⁻¹ (OH); 3050 cm⁻¹ (C=CH-); 1670 cm⁻¹ (C=O)
1600 cm⁻¹ (C=C).

R.M.N.: 1.0 p.p.m. (S, 3H, C-18), 1.14 p.p.m. (S, 3H, C-20);
2.8 p.p.m. (S, 1H, CH₂-OH); 5.8 p.p.m. (S, 2H, C=CH-).

Polarimetría : [α] = -29°C

REACCION DE BAEYER - VILLIGER SOBRE LA ENONA No.11 PARA
LA OBTENCION DEL ESTER DE ENOL No.12.

A un matraz conteniendo 90 g. de ácido m-cloroperbenzoico y 90 g. de agitación magnética se le agregaron 3.5 g. (12.7 moles) de cetona, la reacción se sigue por medio de c. c. f., cuando se termina la reacción se lava con una solución de sulfito de sodio y con una solución de bicarbonato de sodio, la fase acuosa fue re-extraída con cloruro de metileno, se juntaron las fases orgánicas y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se evapora el solvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla 30-70 de hexano-acetato de etilo, obteniéndose 2,03 g. de lactona pura con

un rendimiento.

I.R.: 3480 cm^{-1} (OH); 2920 cm^{-1} (C-H); 1740 cm^{-1} (lactona C=O),
 1645 cm^{-1} (C=C).

R.M.N.: (12) 0.93 p.p.m. (S, 3H, C-18); 1.1 p.p.m. (S, 3H, C-20);
 3.5 p.p.m. (M, J=12Hz); 6.1 p.p.m. (S, 1H, =CH).

R.M.N. ; (13) 1.1 y 0.97 p.p.m. (S, 3H, C-18, C-20); 3.55 p.p.m.
 (J=12Hz.); 5.0 p.p.m. (S, 1H, base lactona).

OBTENCION DEL ALDEHIDO No.15 (METODO A)

A 1 g . de lactona, se disolvió en THF, se le adicionó 10 ml. de diazometano, 1 ml de HCL concentrado, y 3 ml. de H₂O, se dejó a temperatura ambiente, la reacción se siguió por c.c. f., terminada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida, se extrajo en la forma usual, se obtuvieron 0.96 g. del producto 87% de rendimiento.

I.R. 3450 cm^{-1} (OH) , 2920 cm^{-1} (C-H) ; 1730 , 1710 cm^{-1} (C=O).

R.M.N. 9.7 p.p.m. (d, H, CH=O); 10.05 p.p.m. (d, 1H, CH=O); 3.6 p.p.
 m. (S, 3H, CO₂CH₃).

OBTENCION DEL ALDEHIDO No.15 (METODO B)

A 1 g. de lactona, se disolvió en metanol, se le adicionó 1 ml. de una solución de ac. pts. disuelto en THF al (0.1%) la reacción se siguió por c.c. f., terminada la reacción , se evaporó el disolvente a presión reducida y se extrajo en la forma usual con acetato de etilo, se obtuvieron 0.94 g. del producto, 85% de rendimiento .

I.R.: 3500 cm^{-1} (OH) ; 2920 cm^{-1} (C-H) ; 1730 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} (C=O).

R.M.N.: 9.7 p.p.m. (d, 1H, CH=O); 10.05 p.p.m. (d, 1H, CH=O);


3.6 p.p.m. (s, 3H, CO₂CH₃).

TETRAHIDRO PIRANIL DERIVADO No.14

A un matraz conteniendo 100 mg. de la enona 11, en cloruro de metileno, se le agregaron 1.1 Eq. de dihidropirano, se agregaron 0.5 ml. de solución al 0.1% de p_{ts}OH, la reacción se siguió por placa, se extrajo en la forma usual (CH₂Cl₂).

I.R.: 2920 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} (C=O); 1600 cm^{-1} (C=C); 1030 cm^{-1} (C-O-C)

R.M.N.: 1.0 p.p.m. (s, 3H, C-18), 1.14 p.p.m. (s, 3H, C-20); 4.42 p.p.m.

(s, 1H ); 5.8 p.p.m. (s, 1H, C=C-H).

REACCION DE BAEVER - VILLIGER, CON LA 3-METIL CICLOHEXANONA NO.17 .

9 g. de ácido metacloro perbenzónico y 9 g. de bicarbonato de sodio, suspendidos en 16 ml de cloruro de metileno y con agitación magnética se agregaron 0.35 g. (3.18 m moles) de la 3-metil ciclohexanona, la reacción se siguió por medio de placa, cuando se terminó la reacción, se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio. La fase orgánica se vuelve a lavar con una solución de bicarbonato de sodio, se juntaron las fases acuosas y se extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas juntas se trabajaron en la forma usual; el producto se purificó con cromatografía.

tografía en columna, usando como eluyente una mezcla 30-70 de hexano-acetato de etilo. Obteniéndose 200 mg. de lactona pura. (50% de rendimiento).

I.R. : 2950 cm^{-1} (C-H); 1740 cm^{-1} (C=O); 1650 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. : 6.21 p.p.m. (S, 1H, C=C-H); 2.56 p.p.m. (T, 2H, CH₂-C=O)
1.71 p.p.m. (S, 1H, CH₃).

OBTENCION DEL 5 - FORMIL HEXANOATO DE METILO No.18

A) A 100 mg de lactona disueltos en 10 ml. de THF, se adicionaron 1 ml de ácido clorhídrico concentrado, la reacción se siguió por placa y se extrajo de la forma usual con acetato de etilo. Se obtuvieron 120 mg. (93%) de un aceite amarillo del aldehído ácido.

I.R.: $3500-2500\text{ cm}^{-1}$ (-COOH); $1710-1730\text{ cm}^{-1}$ (C=O).

R.M.N. : 11 p.p.m (S, 1H, CO₂H); 9.6 p.p.m. (d, J=3Hz, 1H, CH=O)
1.1 p.p.m. (d, J=7.5 Hz., 3H, CH₃).

El producto crudo se trató con un exceso de una solución etérea de diazometano en éter y directamente se evaporó el disolvente.

I.R. : 1730 y 1710 cm^{-1} (C=O).

R.M.N. : 9.6 p.p.m. (d, J=3Hz, 1H, CH=O). 3.66 p.p.m. (S, 3H, CO₂CH₃); 1.1 p.p.m. (d, J=7.5 Hz, 3H, CH₃).

B) A 100 mg de lactona No 17 disuelta en 20 ml de metanol se le adicionó 1 ml de solución al 1% de pTsOH en THF, la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se siguió por placa, terminada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto se extrajo con acetato de etilo en la forma usual. Se obtuvieron 90 mg. del ester 18 puro (71% de rendimiento).

La reacción se probó por placa con una muestra obtenida por el método anterior (método A).

C O N C L U S I O N E S

CONCLUSIONES

1. Se propone una ruta para la síntesis de los anillos C y D de afidicolina ópticamente activa, utilizando productos que no están reportados en la literatura, y esta nueva ruta es completamente diferente a las informadas.
2. Se obtuvieron seis productos que no están informados en la literatura, que son los siguientes: No. 6, 12, 13, 14, 15 y 18.
3. Se llegó a un intermediario similar al de Van Tamelen⁽⁵⁾ y por lo tanto, podemos decir que hemos constituido una síntesis total formal de los anillos C y D de afidicolina y uniendo estos estudios a los realizados previamente⁽¹¹⁾ en estos laboratorios, se podría considerar esta como una síntesis total formal de afidicolina.
4. Se llevó a cabo la reacción de Baeyer-Villiger en forma estereo específica, donde solamente emigró el grupo vinílico.

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA

1. TROST, B.M., Nishimura, Yoshio; Yamamoto, Kagetoshi y McElvain, Samuel S.; Journal of the American Chemical Society; 101, 1328. (1979).
2. MC MURRY, JOHN E.; Andrus, Alex; Ksander, Gary M.; Musser John H.; y Mark, A.; Journal of the American Chemical Society, 101, 1330 (1979)
MC MURRY, JOHN E.; Andrus, Alex; Ksander, Gary M.; Musser John H.; u Mark, A.; Tetrahedron Letters; 32, 319 (1981)
3. COREY, E.J.,; Tius, M.A.; Das Journal of the American Chemical Society; 102, 1742 (1980)
4. IRELAND, R.E.; Godfrey, Jollie D. y Thaisivongs, Suvit; Journal of the American Chemical Society, 103, 2442, (1981)
5. TAMELEN. EUGENENE E. VAN; Zawacky, Steven R.; Russell, Ronald K.; y Carlson, James G.; Journal of the American Chemical Society; 105, 142 (1983).
6. BRUNCHET, K.M.; Dalziel, W.; Hesp, B.; Jarvis, J.A.J. y Niedle, S. J.; J. Chemical Comm. 1027, (1972)

7. DALZIEL W; Hesp, B; Stevenson, K.M.; Jarvis, J.A.; Journal Chemical Society, Perkins Trans, 1; 2841 (1973)
8. DOURUS, J.; y Suffness, M.; New Anticancer Drugs; (Edited by S.K. Carter and Sakurai). 29; Springer-Verlag, Berlin (1980)
9. OHASHI, M.; Taguchi, T. y Ikegami, S.; Biochem, Biophy Stes Comm, 82; 1084 (1978)
10. BUCKNALL, R.A.; Moores J., Simms, R.; y Hesp, B.; Antimicrob Agent Chemoter, 4, 294 (1973)
11. Modelos para la Síntesis total de Afidicolina, Tesis 1985, Fernando J. Baez Ramos.
12. NANABU NODE, Kiyoharu Nishide, Midori Sai, Eiich Fujita; Aluminium Halide -thiol system; Chemistry Letters 97-98 (1979)
13. BELL, R.A.; y Gravestock, M.B.; Ozonolysis of podocarpic acid; Canadian Journal of Chemistry, Vol 48, 1105 (1970)
14. BIBLE, ROY H, Jr.; y Burtner, Robert R.; Derivates of Podocarpic acid. IV. Reduction of the Aromatic Ring; Journal Organic Chemistry; Vol 26, 1174 (1961)