



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

*Síntesis Formal del Ácido Micofenólico*

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

MIREYA MARISOL DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ

Director de Tesis: Dr. Adrián Covarrubias Zúñiga  
Asesor de Tesis: M. en C. José Ignacio Regla Contreras

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MÉXICO, D.F.

2003



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.

# PAGINACIÓN DISCONTINUA



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

**JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES.**

**ESTIMADOS MAESTROS :**

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

**DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ MIREYA MARISOL**

Para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Síntesis Formal del Ácido Micofenólico.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

**PRESIDENTE** M. en C. JOSÉ IGNACIO REGLA CONTRERAS

**VOCAL\*** DR. ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA

**SECRETARIO**, M. en C. SAMUEL SÓSOL MÉNDEZ.

**SUPLENTE** Q. CARLOS SALVADOR VALADEZ SÁNCHEZ

**SUPLENTE** M. en C. RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ

*[Handwritten signatures and stamps over the list of sinodales]*

**A T E N T A M E N T E.**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
México, D.F., a 25 de julio de 2002.

**Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ-MELÉNDEZ.**  
**JEFE DE LA CARRERA**

c.c.p. Departamento de Control de Egresados  
c.c.p. Interesado

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



---

El presente trabajo se realizó en el INSTITUTO DE QUÍMICA de la  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO,  
bajo la dirección del Doctor ADRIÁN COVARRUBIAS ZÚÑIGA.

Esta TESIS fue realizada con apoyo económico del proyecto 27610 E  
del CONACYT.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



---

# *Dedicatorias*

A mi Padre **Lauren Domínguez** por ser un hombre maravilloso, una persona excepcional y un padre estupendo y quiero que sepa que aunque siempre le he dicho que yo no tengo ídolos, creo que si tengo uno, “ÉL”. GRACIAS por todo tu amor y ayudarme a lograr una de mis metas, te admiro y te quiero mucho.

A mi Madre **Esther Hernández** por ser una mujer admirable, por ser mi ejemplo para salir adelante, GRACIAS por todo tu amor y comprensión, te quiero mucho.

A mis Hermanos **Omar y Fabián**, GRACIAS por su cariño y su apoyo, porque cada uno de ustedes es especial para mí, los quiero.

Con Amor

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*MIREYA MARISOL DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ*



---

# Agradecimientos

A mis Padres, Gracias porque siempre me han apoyado y motivado para estudiar y salir adelante, porque se que no existe forma de agradecer todo lo que me han dado quiero que sientan que este logro es uno de los resultados de su gran esfuerzo y sacrificio, espero nunca defraudarlos. Mil Gracias.

A mis Hermanos, Gracias por apoyarme y estar conmigo y porque se que cuento con ustedes.

A todos mis tíos, primos y familiares que han estado conmigo apoyando y alentándome a continuar, Gracias.

A todos mis amigos, Gracias por todo su cariño, por todos los momentos buenos y malos que hemos compartido y porque son una parte muy importante en mi vida, mil gracias por todo su apoyo y sobre todo Gracias por su amistad que es uno de mis mayores tesoros.

A todos mis profesores les agradezco su valiosa orientación, porque guiaron mi formación profesional.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



---

Al Dr. Adrián Covarrubias Zúñiga el mas sincero agradecimiento por su apoyo y la confianza que deposito en mi.

Al profesor José Ignacio Regla por siempre creer en mi y apoyarme.

A mis sinodales por sus valiosas aportaciones para mejorar este trabajo.

A todas las personas del INSTITUTO DE QUÍMICA (departamento de RMN, Masas, IR, etc.) que de una u otra forma contribuyeron en el desarrollo de este trabajo, mi mas sincero agradecimiento.

A la "FES-ZARAGOZA" que me abrió sus puertas y me vio crecer profesionalmente, GRACIAS porque en ella dejo experiencias y recuerdos inolvidables.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





# *Indice*

Abreviaturas.....	ii
Glosario.....	iv
Resumen.....	vi
1. Introducción.....	1
2. Fundamentación teórica.....	2
3. Planteamiento del problema.....	17
4. Objetivos.....	18
5. Hipótesis de trabajo.....	19
6. Material y método.....	20
7. Parte experimental.....	25
8. Resultados y discusión.....	36
9. Conclusiones.....	50
10. Anexo.....	51
11. Referencias.....	64

*Abreviaturas*

AcOEt	Acetato de etilo
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
<b>C-n</b>	Carbono número
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
J	Constante de acoplamiento en Hertz
CCF	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
DMF	Dimetilformamida
HETCOR	Espectro de correlación espectroscópica bidimensional heteronuclear
COSY	Espectro de correlación espectroscópica bidimensional homonuclear
IR	Espectroscopia de infrarrojo
EM	Espectrometría de masas
RMN <sup>13</sup> C	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de hidrógeno
GMP	Guanosina monofosfato
Hz	Hertz
<b>H-n</b>	Hidrógeno número
IE	Impacto electrónico
IMP	Inosina monofosfato



MHz	Megahertz
MeOH	Metanol
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
PM	Peso molecular
p.f.	Punto de fusión
m/z	Relación masa/carga
d	Señal doble
m	Señal múltiple
s	Señal simple
t	Señal triple
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

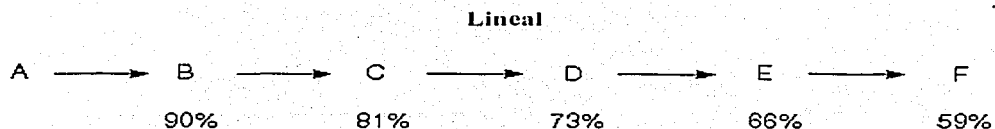
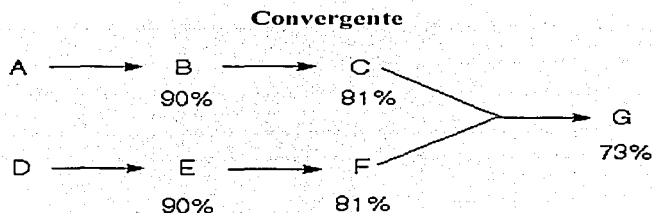


## Glosario.

- Análogos:** Compuesto químico que estructuralmente es semejante a una sustancia bioactiva, pero que difiere funcionalmente de la misma, tanto por ser inactivo como por mostrar acciones opuestas o incrementadas respecto a la molécula original.
- Biosíntesis:** Producción de un compuesto orgánico por un organismo vivo.
- Endógeno:** Lo que se origina en el interior de un organismo.
- GMP sintetasa:** Guanosina monofosfato sintetasa, enzima importante de la síntesis de guanina, requerida para la síntesis de ADN y ARN.
- IMP deshidrogenasa:** Inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), es la enzima clave de la síntesis *de novo* de las bases púricas. Es un nucleótido compuesto de ribosa, una base púrica y un fosfato, que es precursor del GMP y el AMP.
- Inmunosupresor :** Agente o método que provoca inmunosupresión, es decir, la supresión o disminución de las reacciones inmunitarias. Los fármacos inmunosupresores, son empleados en el tratamiento de enfermedades auto inmunes, o en receptores de órganos trasplantados para evitar el rechazo.
- Regioselectividad:** Es la selectividad de una reacción para reaccionar solo en una parte de la molécula, sería el DONDE esta ocurriendo la reacción.



**Síntesis Convergente:** En esta síntesis se unen fragmentos grandes que se han formado de antemano en lugar de ir sumando muchos fragmentos pequeños en un modo lineal.



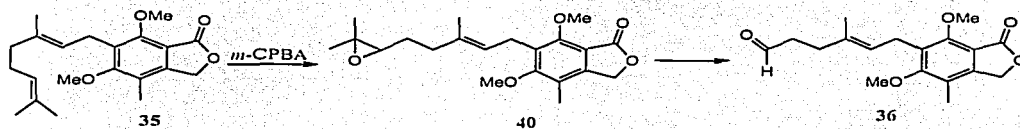
**Síntesis Formal:** Tiene como objetivo la obtención de un intermediario del producto natural o microbiológico que se desea sintetizar.

**Síntesis Total:** Tiene como objetivo la obtención de un producto natural o microbiológico que se desea sintetizar.

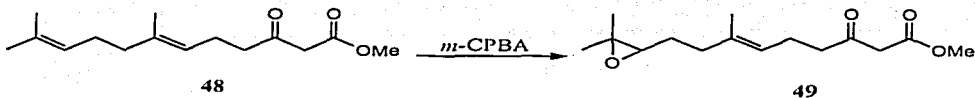
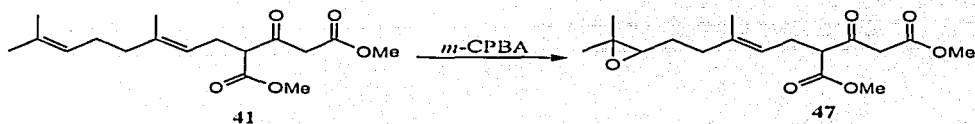


# Resumen

El presente trabajo proporciona una ruta alternativa para la síntesis de un intermediario del ácido micofenólico (producto microbiológico de gran interés por sus diversos usos como bactericida, antiviral, antifúngico, inmunosupresor, entre otros), la cual consiste en emplear como paso clave una epoxidación regioselectiva (con *m*-CPBA) sobre el doble enlace más alejado del anillo aromático del compuesto **35** y obtener posteriormente el aldehído **36** mediante una oxidación con ácido peryódico, consiguiéndose buenos resultados para la obtención del epóxido **40** (68.5 % de rendimiento).



Además se analizaron y evaluaron las condiciones de epoxidación con la preparación de otros epóxidos, a partir de las materias primas **41** y **48**, que poseen un sustituyente geranilo, como es la cadena lateral terpenica del compuesto **35**.





Se llego a la conclusión de que un grupo electroattractor o con mayor impedimento estérico cercano a uno de los dobles enlaces, disminuye más la velocidad de epoxidación, permitiendo que la reacción sea selectiva, además de que no se puede establecer una temperatura de reacción general.

El interés en preparar epóxidos deriva del hecho que pueden ser usados como precursores de moléculas más complejas y de interés farmacológico ya que los epóxidos son intermediarios valiosos en síntesis por su elevada reactividad, debida a la facilidad de apertura de su anillo de tres miembros.



## *1. Introducción.*

Siendo el ácido micofenólico un compuesto con una importante actividad biológica, se le han encontrado una gran variedad de aplicaciones, entre ellas podemos mencionar su uso como bactericida, antifúngico, antiviral, inmunosupresor, entre otras no menos importantes.

No es de extrañar que un producto microbiológico con la potencialidad terapéutica del ácido micofenólico sea objeto de estudios encaminados a su síntesis, no sólo por su aplicación en la industria farmacéutica, sino también para la obtención de derivados y análogos estructurales, así como la preparación de muestras con radioisótopos para su uso en investigación farmacéutica.

Por todas las aplicaciones que tiene el ácido micofenólico, además de la complejidad de su biosíntesis, es el motivo por el que este compuesto ha sido de gran interés para que muchos investigadores sigan haciendo aportaciones importantes tanto en el campo terapéutico como en síntesis orgánica.

Tal es el caso del presente trabajo en el que se proporciona una ruta sintética alternativa para un intermediario del ácido micofenólico (**aldehído 36**) empleando como paso clave una epoxidación regioselectiva del compuesto **35**, y además se complementan los resultados con la preparación de otros epóxidos, usando materias primas que en sus estructuras presentan el sustituyente geranilo para evaluar la selectividad de la epoxidación. Con esto se encontró que los compuestos que presentan un grupo más electronegativo o con mayor impedimento estérico cerca de un doble enlace, en un dieno no conjugado, favorecen más la regioselectividad de la epoxidación.

Es importante hacer notar que parte del estudio ya estaba reportado,<sup>1</sup> y lo sobresaliente del trabajo,<sup>1</sup> es el uso de una metodología desarrollada en este mismo laboratorio por el Dr. Covarrubias y colaboradores<sup>1,2,39-44</sup> para la obtención, en un solo paso, de anillos aromáticos polisustituídos, partiendo de precursores acíclicos.



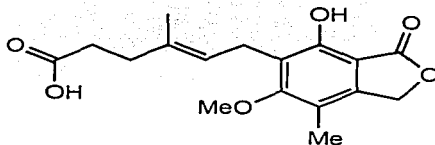


## 2. Fundamentación Teórica

### 2.1. Antecedentes.

El ácido micofenólico (1) es producido como metabolito por varias especies de *Penicillium sp.*<sup>3,4</sup> siendo el principal *brevi-compactum*,<sup>5</sup> y ha sido objeto de estudio biosintético y sintético por varios grupos de investigadores.

El interés en 1 deriva de su significativa actividad biológica y de la complejidad de su biosíntesis. Se considera un compuesto con gran actividad biológica debido a su actividad antiviral,<sup>6</sup> además de ser, probablemente el antibiótico más antiguo conocido, presentando acción bactericida<sup>7-9</sup> y antifúngica,<sup>8-10</sup> incluso el compuesto ha sido identificado como un potente inhibidor de la IMP (inosina monofosfato) deshidrogenasa y de la GMP (guanosina monofosfato) sintetasa,<sup>11</sup> por lo que ha sido propuesto como agente anticancerígeno<sup>12</sup> aunque en forma controvertida.<sup>13</sup> Ha sido objeto de investigación intensa en el tratamiento de la psoriasis<sup>14</sup> y leishmaniasis<sup>15</sup> y en los últimos años se ha tenido un interés particular en su uso como inmunosupresor<sup>16</sup> con utilidad posible en el tratamiento posterior a trasplantes de órganos.<sup>17</sup> Recientemente, investigadores suizos estudiaron el uso del ácido micofenólico como inhibidor de la replicación del VIH.<sup>18</sup> Y por si todo esto fuera poco, se ha reportado que la toxicidad del ácido micofenólico es muy baja,<sup>17</sup> pues la dosis media letal en ratones fue de 2.5 g por kilo. Aunque por otro lado, es importante mencionar que la vida media de este compuesto en el organismo es muy corta,<sup>19</sup> lo que obliga a emplear dosis muy altas.



Ácido Micofenólico

1



Los estudios relacionados con la síntesis del ácido micofenólico han aportado conocimientos nuevos en el campo de la síntesis orgánica, ya que por tratarse de un compuesto con una estructura compleja y por lo tanto difícil de preparar, ha estimulado el ingenio y la creatividad de muchos investigadores,<sup>2</sup> prueba de ello es que existen varias síntesis para este compuesto.

A pesar de que se han realizado varias síntesis totales y formales del ácido micofenólico, éstas siempre han tenido como objetivo la formación del anillo aromático polisustituido sin la cadena lateral, por lo que para tener un antecedente de cómo han llevado a cabo la síntesis otros investigadores (incluyendo la biosíntesis), enseguida se muestran los aspectos relacionados a la formación del ácido carboxílico de la cadena lateral en diferentes trabajos. Cabe aclarar que todas estas han sido síntesis totales ya que las formales sólo se han interesado en la obtención de un intermediario para el anillo aromático polisustituido.

### *2.1.1. Biosíntesis del Ácido Micofenólico.*

Un estudio donde utilizan inicialmente al ácido mevalónico sugirió que los siete átomos de carbono de la cadena lateral derivan de la degradación de una unidad de geranilo ( $C_{10}$ ). Posteriormente se demostró que el farnesilo difosfato ( $C_{15}$ ) provee estos átomos y el 6-farnesil-5,7-dihidroxi-4-metilalido (**6**) se estableció como un intermediario a partir del cual pueden ser removidos ocho átomos de carbono para obtener el penúltimo intermediario (**3**).

Aparentemente hay dos posibles mecanismos para remover esos ocho átomos de carbono de la cadena farnesilo del compuesto **6** (Figura 1).

1. El primero involucra dos rupturas oxidativas en dos lados de la cadena para remover los dobles enlaces a partir del anillo aromático obteniendo ácido levulinico (**2**) y la acetona (**4**), los cuales se identificaron en cultivos de *Penicillium brevi-compactum* como los dos productos de degradación esperados. El compuesto **5** se identificó como



metabolito natural de *P. brevi-compactum* y un intermediario biosintético para el ácido micofenólico.

2. El segundo es una oxidación directa en el doble enlace central de la cadena del farnesilo. Evidencia de esta reacción es que compuestos con oxígenos funcionales en este doble enlace ( $-\text{CH}_2-\text{CO}-$  ó  $-\text{CHOH}-\text{CO}$ ) fueron convertidos al ácido micofenólico. El fracaso para recuperar el compuesto 7 o el 8 del caldo de fermentación fue explicado por el bajo nivel de concentrado endógeno de estos materiales por lo que se presume que estos sufren una rápida transformación.

Las dos rutas degradativas se consideraron de igual importancia, además de que se postuló que **el paso inicial en las oxidaciones es una epoxidación.**<sup>20</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

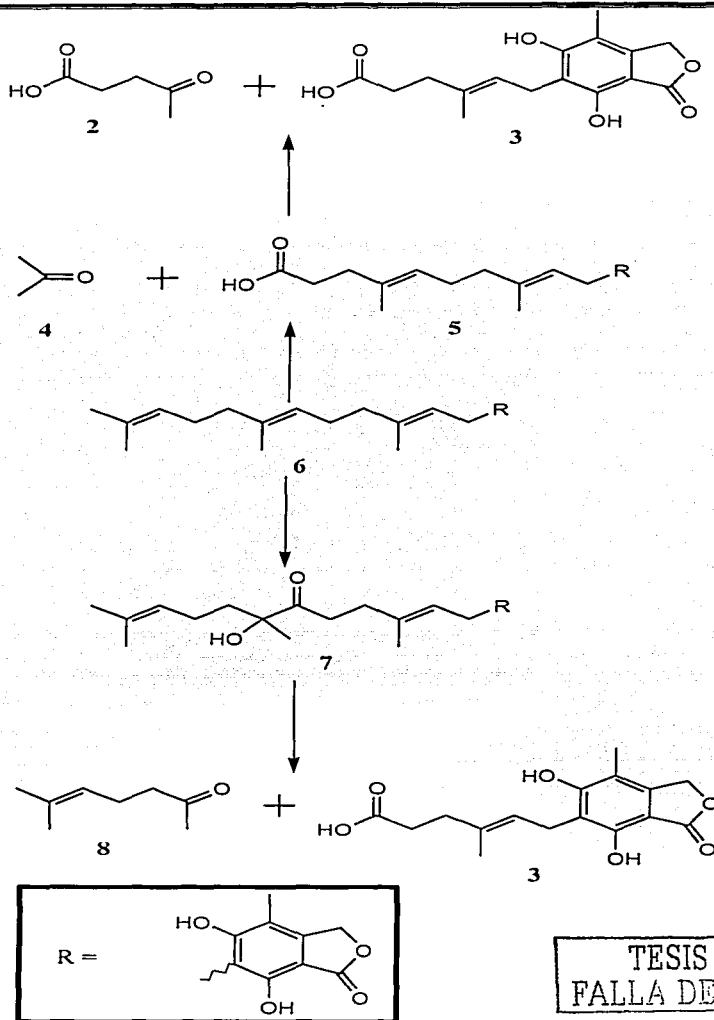


Figura 1. Esquema de las posibles rutas de degradación de la cadena lateral (C<sub>15</sub> farnesilo) en la biosíntesis.



### *2.1.2. Rutas de Síntesis para el Ácido Micofenólico.*

La primera síntesis total del ácido micofenólico (**1**) fue llevada a cabo<sup>21</sup> por Birch, A. J. y Wright, J. J en 1969 y la forma en que obtuvieron el aldehído **12** fue mediante una ozonólisis, controlando con mucho cuidado la cantidad de ozono empleado. Así, posteriormente mediante dos reacciones consecutivas de Wittig consiguieron el dieno éster **14**, el cual hidrolizaron con NaOH 2N y un poco de etanol para obtener el ácido dihidro micofenólico que fue reducido selectivamente para dar el ácido micofenólico (**1**) (**Figura 2**).

Posteriormente Canonica y colaboradores<sup>22</sup> en 1972 llevaron a cabo una síntesis convergente de **1** con el bromo éster **19** (obtenido por degradación del acetato de geranilo (**15**)), y el ftálico **19'**, que después de hacerlos converger, al producto formado ya sólo restó hacer una metilación selectiva de un hidroxilo, la saponificación del éster y acidulación de la sal para llegar a **1**. Siendo lo que nos interesa, la formación de la cadena lateral del ácido micofenólico, en la **figura 3** se observa la ruta que siguieron para preparar al bromo éster **19**.

En 1986 Danheiser y colaboradores<sup>23</sup> publicaron una eficiente síntesis convergente de **1** en nueve pasos, siendo que los autores ya habían publicado<sup>24</sup> una estrategia para la síntesis de anillos bencénicos pentasustituídos que fue aprovechada con éxito para sintetizar **1** (**Figura 4**).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

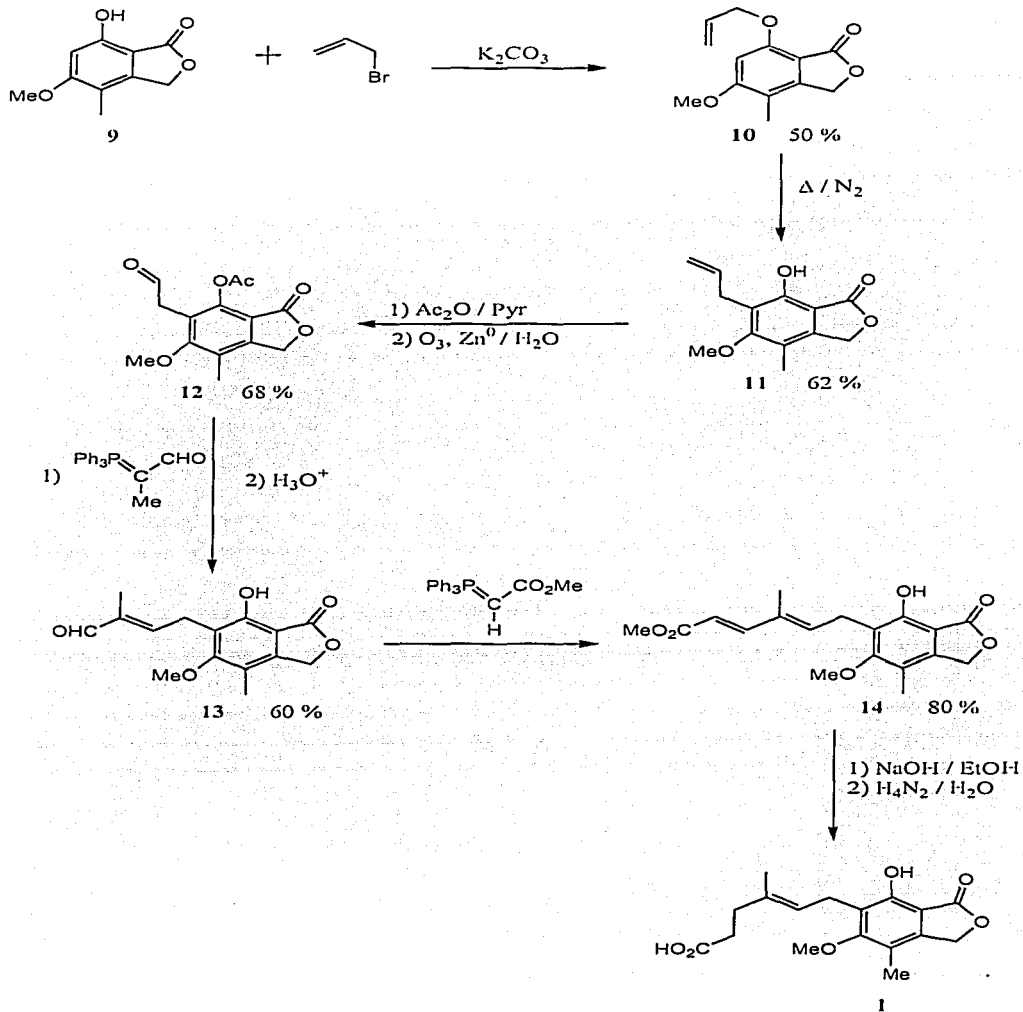


Figura 2. Esquema de la síntesis de Birch, A. J. y Wright, J. J

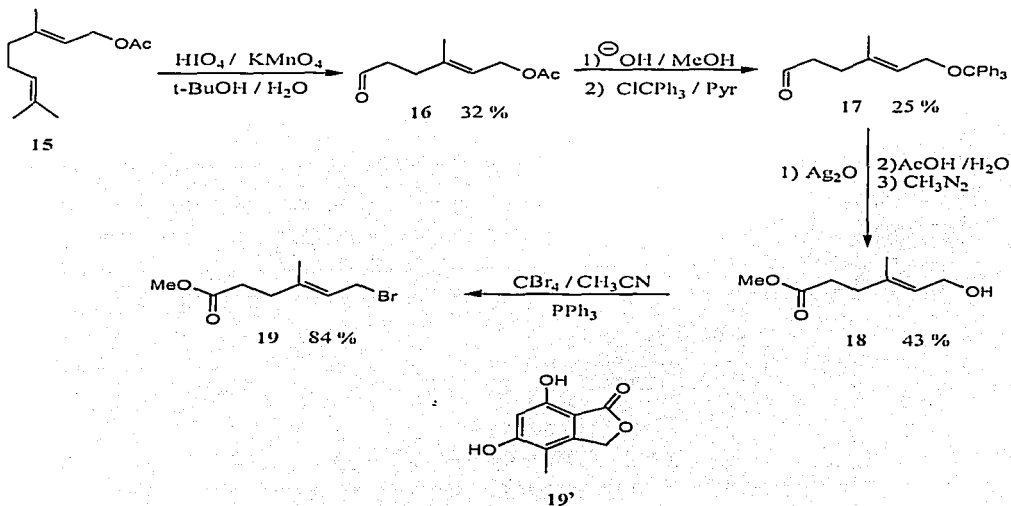


Figura 3. Esquema de la síntesis de Canonica

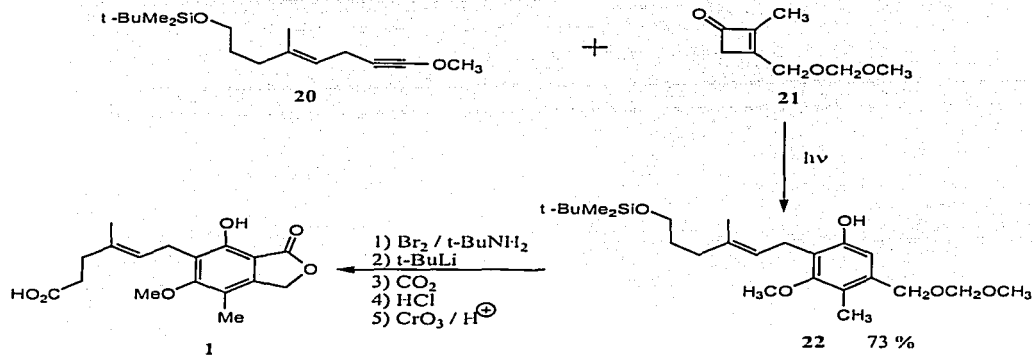


Figura 4. Esquema de la síntesis de Danheiser



Para obtener el compuesto acetilénico **20** del trabajo de Danheiser y colaboradores,<sup>23</sup> lo sintetizaron a partir del aldehído<sup>22, 25</sup> conocido **16**, el cual obtuvieron por ozonólisis del acetato de geranilo (**15**), éste con NaBH<sub>4</sub> lo transformaron en el alcohol **23** que después convirtieron al éter terbutildimetilsiloxi **24** y una saponificación posterior con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en metanol los llevó al alcohol **25**, con el cual después de otras reacciones llegaron a **20** (Figura 5).

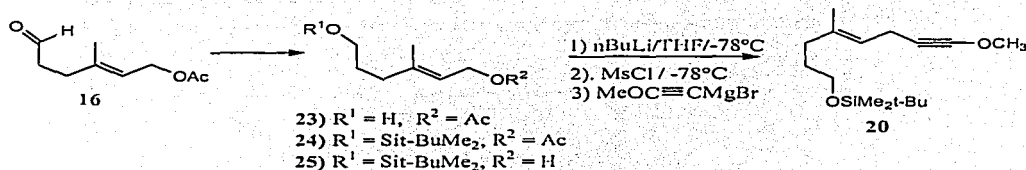


Figura 5. Esquema de la formación del acetileno **20**.

John W. Patterson<sup>26</sup> en 1993 propuso una ruta similar a la empleada por Birch<sup>21</sup> pero notablemente mejorada. La cadena lateral la terminó de formar al agregar 2-bromuro de propenilmagnesio al aldehído **27** para dar el alcohol alílico **28** que mediante la variación de Johnson<sup>27</sup> a la reacción del rearrreglo de Claisen<sup>28</sup> para ortoésteres obtiene el éster etílico del ácido micofenólico que saponifico, acidulo y finalmente lo desprotegió con fluoruro de tetrabutyl amonio para llegar así a **1** (Figura 6).



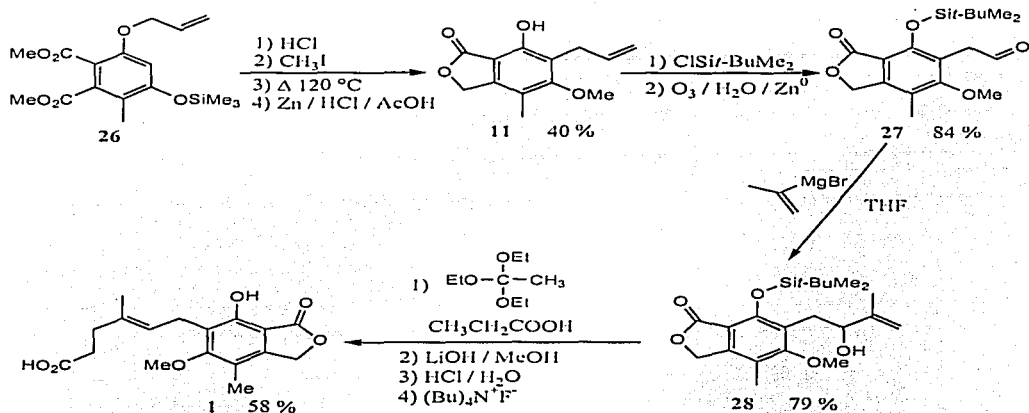


Figura 6. Esquema de la síntesis de John W. Patterson.

De la Cruz y colaboradores<sup>29</sup> en 1997 llevaron a cabo una síntesis total donde para la formación de la cadena lateral siguieron el método usado por Patterson.<sup>26</sup> (Figura 6).

En 1997 Plé y colaboradores<sup>30</sup> publicaron una nueva síntesis total de **1**, la cual desarrollaron con la intención de generar análogos del ácido micofenólico con el anillo modificado para estudios encaminados a mejorar su farmacocinética ya que como se mencionó anteriormente la vida media *in vivo* de **1** es muy corta. La estrategia que siguieron consistió en sintetizar por separado el fláido **30** y la cadena lateral **29** para después hacerlos converger (Figura 7).

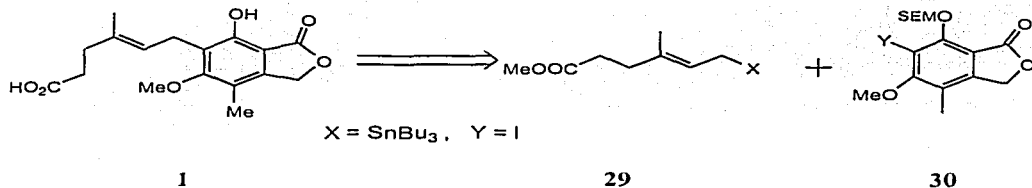


Figura 7. Esquema de la síntesis de Plé.



La cadena lateral la prepararon a partir del acetato de geranilo (15), el cual epoxidaron selectivamente con ácido *m*-cloroperbenzóico seguido de una oxidación con peryodato sódico. El aldehído 16 resultante lo transformaron en el ácido 32 con el reactivo de Jones y lo esterificaron con metanol y ácido sulfúrico a temperatura ambiente, obteniendo el alcohol alílico 18, el cual reacetilaron para dar 33. Aún cuando el uso del metanol / ácido sulfúrico para la esterificación los llevó al paso extra de reacetilación, consideraron que era mejor para una escala de 100 g que el uso de otros reactivos. El acetato alílico 33 lo transformaron en el estanoano 34 correspondiente que es el que unieron al ftálico para formar 1 (Figura 8).

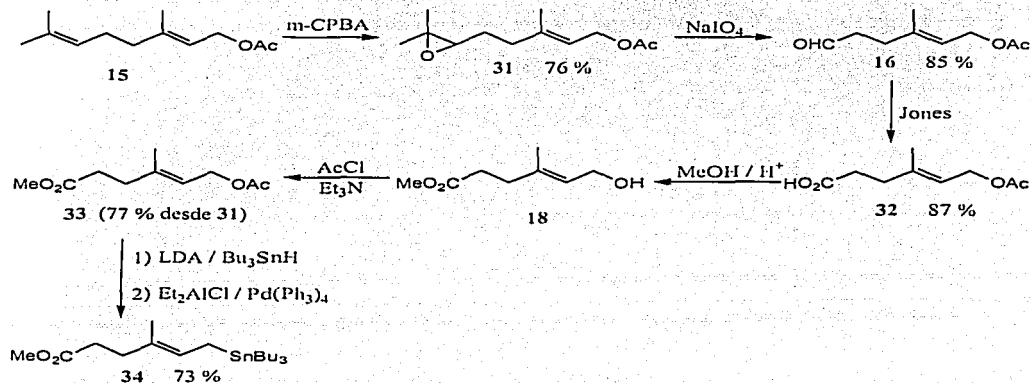


Figura 8. Esquema de la síntesis del estanoano 34.

Por último mencionaremos el método de síntesis diseñado por Covarrubias<sup>1</sup> y colaboradores, el cual consiste en la obtención del aldehído 36 por ozonólisis, que posteriormente se oxida con el reactivo de Jones para obtener el ácido 37 y después se esterifica para poder realizar la desmetilación selectiva de uno de los grupos hidroxilo y obtener el éster metílico 39 del ácido micofenólico, el cual es saponificado para obtener el grupo carboxilo del compuesto 1 (Figura 9).

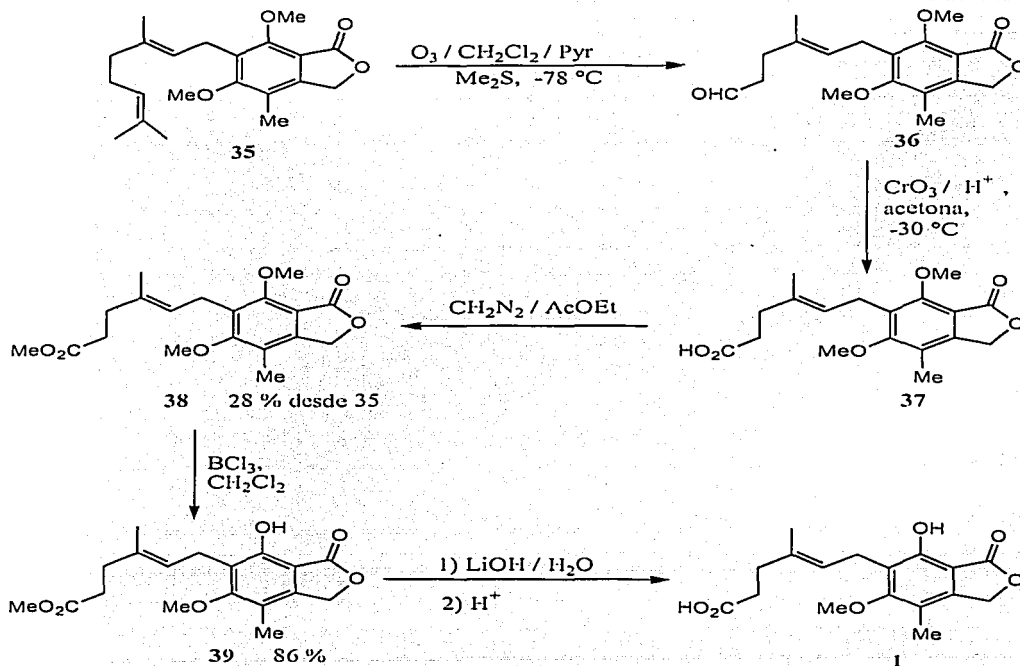


Figura 9. Esquema de la síntesis de Covarrubias.

Como hemos visto, en la mayoría de estas síntesis, el intermediario del ácido de la cadena lateral es el aldehído formado por ozonólisis y este es el paso que se planteo variar.



## 2.2. Epoxidación de Alquenos

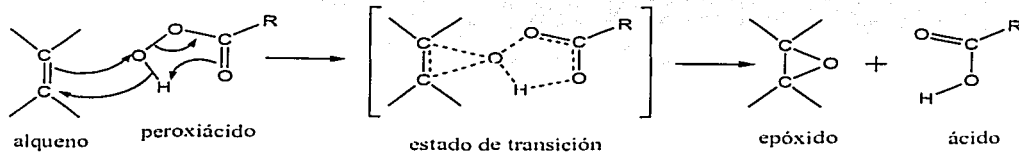
Cuando se habla de oxidación de alquenos, por lo general se refiere a las reacciones de alquenos que forman enlaces carbono-oxígeno. Estas reacciones son especialmente importantes porque muchos de los grupos funcionales comunes contienen oxígeno, y las oxidaciones de alquenos son uno de los mejores métodos para introducir oxígeno a moléculas orgánicas. En particular nos enfocaremos a la oxidación de alquenos mediante el método de epoxidación.

Un epóxido es un éter cíclico de tres miembros, al que también se le llama oxirano. Los epóxidos son intermediarios valiosos en síntesis y se emplean para convertir los alquenos en otros grupos funcionales.<sup>31</sup>

Los epóxidos deben su importancia a su elevada reactividad, por la facilidad de apertura de su anillo de tres átomos, que esta sometido a una gran tensión, por lo que los enlaces resultan más débiles que en un éter ordinario y la molécula es menos estable.<sup>32</sup>

Un método para convertir a un alqueno en epóxido es mediante un peroxiácido, que es un ácido carboxílico que tiene un átomo adicional de oxígeno en un enlace -O-O- (peróxi). La epoxidación de un alqueno es claramente una oxidación, porque se agrega un átomo de oxígeno.

Un peroxiácido epoxida un alqueno mediante una reacción electrofílica concertada, donde se rompen varios enlaces y se forman al mismo tiempo varios más. Comenzando con el alqueno y el peroxiácido, una reacción en un paso da el epóxido y el ácido directamente, sin intermediarios.





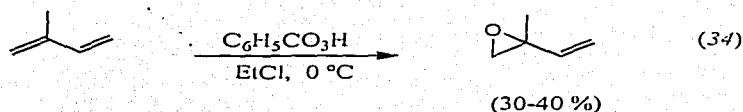
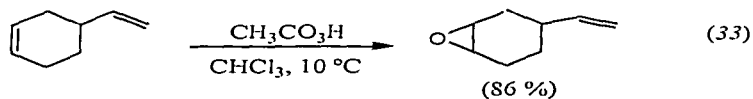
Si el peroxiácido es muy ácido, el epóxido se abre para formar un glicol. Por tanto, para formar un epóxido se emplea un peroxiácido débil como el ácido peroxibenzoico. Debido a sus propiedades de solubilidad, se emplea con frecuencia el ácido *meta*-cloroperoxibenzoico para estas epoxidaciones.

La epoxidación con peroxiácido es muy general, y los dobles enlaces ricos en electrones reaccionan con mayor velocidad.<sup>31</sup>

Como una regla general, el peróxido debe ser adicionado lentamente a una solución del sustrato con buena agitación y enfriamiento. El progreso de la reacción debe ser seguido por muestreo en intervalos de tiempo y determinando la cantidad de peróxido sin reaccionar. De esta manera, el tiempo y temperatura de reacción pueden optimizarse.

Cuando hay exceso de peróxidos, estos pueden ser destruidos por lavados con agentes reductores inorgánicos tales como sulfito de sodio o sulfato ferroso, aunque el lavado cáustico usualmente empleado para remover el ácido carboxílico, fragmento de la reducción, es frecuentemente suficiente para descomponer el exceso de perácido. Cuando no se desean lavados con agua, se emplean agentes reductores orgánicos tales como el ácido mercaptoacético para destruir el exceso de perácido.

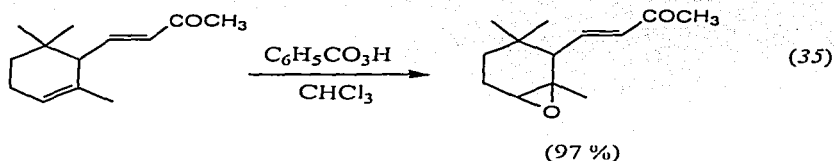
De acuerdo con el papel nucleofílico de las olefinas, la velocidad relativa de epoxidación se incrementa con el número de sustituyentes alquílicos R en el orden:  $H_2C=CH_2 \sim 1$ ;  $RCH=CH_2 \sim 24$ ;  $RCH=CHR$ ,  $R_2C=CH_2 \sim 500$ ;  $R_2C=CHR \sim 6500$ ;  $R_2C=CR_2 \gg 6500$ . Esta reactividad diferencial permite la oxidación selectiva del doble enlace más sustituido en dienos no conjugados. Por ejemplo:



Las olefinas aril-sustituidas, aunque disminuye ligeramente la velocidad de epoxidación, son oxidadas por perácidos.

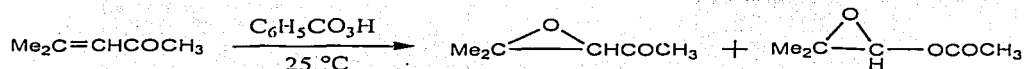
El efecto de sustituyentes electronegativos sobre la nucleofilicidad de la olefina, esta sutilmente reflejado por la disminución en la velocidad de epoxidación observada para propilenos sustituidos en la posición 3 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{X}$ ),  $\text{X} = \text{OH} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{CN} > \text{SO}_2\text{R}$ , y es aun más pronunciada cuando ellos se localizan directamente sobre el doble enlace.

Siguiendo con la especificidad de las epoxidaciones, los perácidos frecuentemente presentan reactividad competitiva con los grupos carbonilo, aunque las cetonas son generalmente menos reactivas que las olefinas con perácidos, con lo que algunos ceto-epóxidos pueden obtenerse frecuentemente con altos rendimientos.





La ventaja en la velocidad de epoxidación no es grande, por lo que puede ocurrir un ataque substancial en el carbonilo, especialmente en presencia de una olefina relativamente no reactiva.<sup>36</sup>



El ataque al carbonilo es preferencialmente catalizado por ácidos, por lo que la presencia de estos debe ser evitada si se desea una epoxidación selectiva de ceto olefinas. El ácido meta-cloroperbenzoico empleado a baja temperatura en un disolvente inerte parece ser el reactivo de elección.<sup>37</sup>



### *3. Planteamiento del Problema.*

El ácido micofenólico a sido sintetizado por varios investigadores y las diferencias en sus síntesis radican principalmente en la ruta para obtener el anillo aromático, pues la síntesis de la cadena lateral que contiene el ácido carboxílico se maneja dependiendo de lo anterior, sea cuando ya esta unida al anillo o por separado y en este caso requiere de más pasos ya que aparte de la síntesis de la cadena se requiere otra u otras reacciones para poder unirla al anillo, lo que este proyecto planteo mejorar.

El presente trabajo pretende aportar una ruta de síntesis alternativa<sup>38</sup> para la cadena lateral del ácido micofenólico, usando como paso clave una epoxidación regioselectiva sobre el doble enlace más alejado del anillo aromático y obtener posteriormente el aldehído **36**, así al evaluar la selectividad del método de epoxidación, éste podría emplearse para la síntesis de epóxidos en dienos no conjugados que puedan ser usados como precursores de moléculas más complejas.





#### 4. *Objetivos.*

##### ***Objetivo general.***

- A. Realizar una síntesis formal del ácido micofenólico utilizando parte de la metodología desarrollada por Covarrubias-Zúñiga.<sup>1</sup>

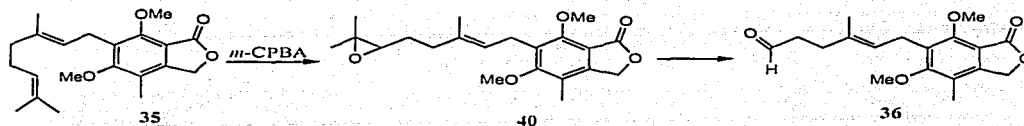
##### ***Objetivos particulares.***

- a. Estudiar la epoxidación regioselectiva del compuesto **35** para obtener el epóxido **40**.
- b. Evaluar la selectividad del método de epoxidación en otros compuestos análogos que presentan un sustituyente geranilo como **35**.



## 5. Hipótesis de Trabajo.

Con el conocimiento de que entre dos dobles enlaces semejantes, presentes en la misma cadena, es favorecida la reacción de epoxidación en el doble enlace con menor impedimento estérico, o sea el más cercano al inicio de la cadena,<sup>31,32,38</sup> entonces será posible llevar a cabo una epoxidación regioselectiva usando *m*-CPBA sobre el compuesto **35** para obtener el epóxido **40**.





## *6. Material y Método.*

### *6.1. Material*

Agitadores magnéticos.  
Agitadores de vidrio.  
Algodón.  
Anillos metálicos de diferentes diámetros.  
Capilares de vidrio.  
Columnas para cromatografía de diferentes tamaños.  
Embudos büchner.  
Embudos de adición controlada de diferentes capacidades.  
Embudos de adición de polvos.  
Embudos de vidrio de tallo corto y largo.  
Embudos de separación de diferentes capacidades.  
Espátulas.  
Frascos viales.  
Jeringas.  
Mangueras para agua.  
Mangueras para vacío.  
Matraces esféricos de diferentes capacidades.  
Matraces Erlenmeyer de diferentes capacidades.  
Matraces Kitazato de diferentes capacidades.  
Papel filtro.  
Papel pH.  
Pinzas de 3 dedos con nuez.  
Pipetas Pasteur.  
Placas de sílice 60 F<sub>254</sub>.  
Probetas de diferentes capacidades.  
Refrigerantes.



Soportes universales.  
Termómetros de alcohol y mercurio.  
Tapones de diferentes tamaños.  
Trampas de humedad.  
Trampas para vacío.

### **6.2. Equipo**

Balanza analítica.  
Balanza semianalítica.  
Bombas de vacío.  
Canastillas de calentamiento de diferentes tamaños.  
Estufa.  
Fisher-Johns.  
Lámpara de luz UV 254/366 nm.  
Placas de agitación.  
Reóstatos.  
Rotavapores.

### **6.3. Disolventes**

Acetato de etilo.  
Hexano.  
THF seco.  
DMF seca.  
Metanol seco.  
Acetona.  
Cloruro de metileno.  
Éter etílico.



#### **6.4. Reactivos**

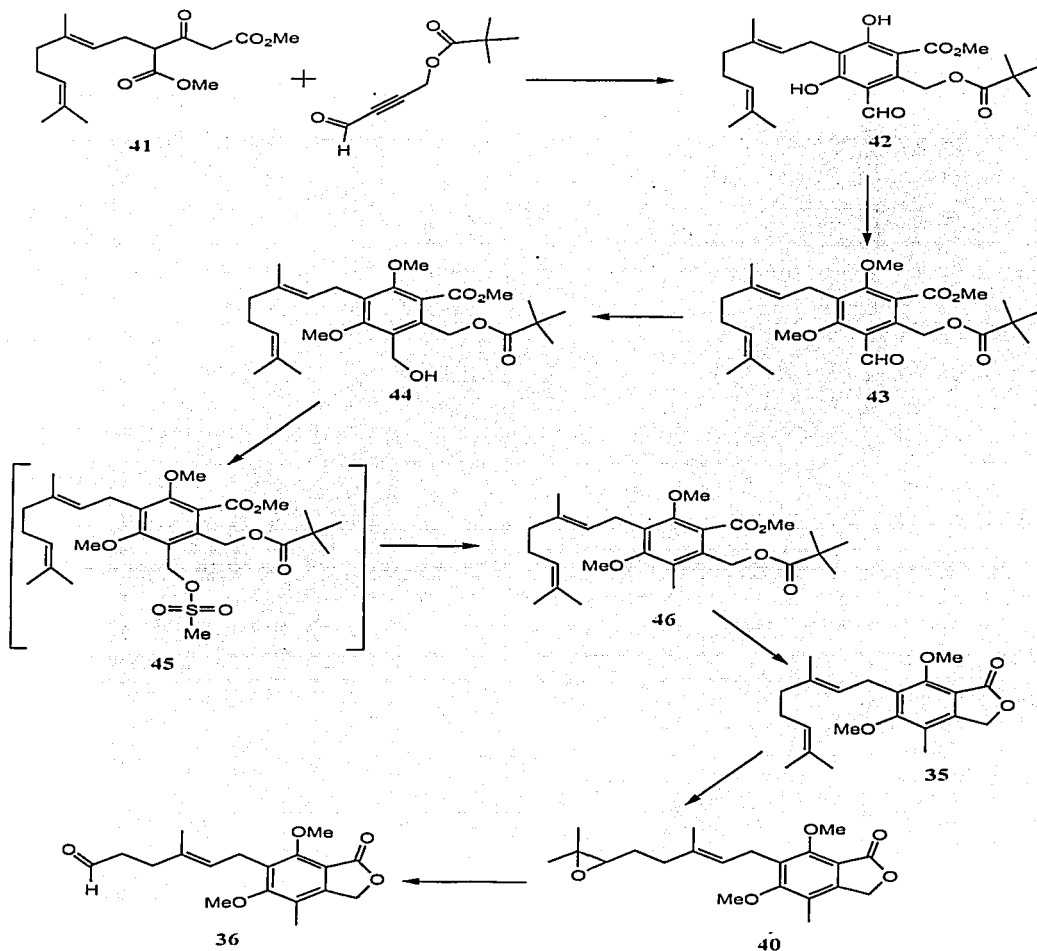
Hidruro de sodio.  
1,3-aceton dicarboxilato de metilo.  
Cloruro de geranilo.  
HCl diluido.  
Sulfato de sodio anhidro.  
4-pivaloiloxi-2-butinal.  
Yoduro de metilo.  
Borohidruro de sodio.  
Ácido *meta*-cloroperbenzónico.  
Cloruro de metansulfonilo.  
Trietilamina.  
Carbonato de potasio.  
Carbonato de sodio, solución saturada.  
Bicarbonato de sodio, solución saturada.

#### **6.5. Metodología**

Enseguida se muestra, de manera general, la síntesis que se llevó a cabo para llegar al intermediario 36 del ácido micofenólico, con lo que se diseñó y obtuvo una nueva síntesis formal de este producto microbiológico.

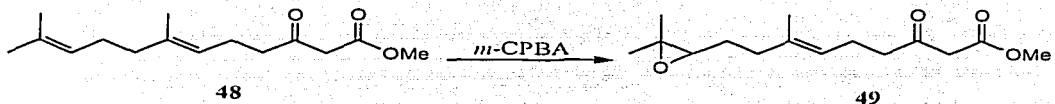
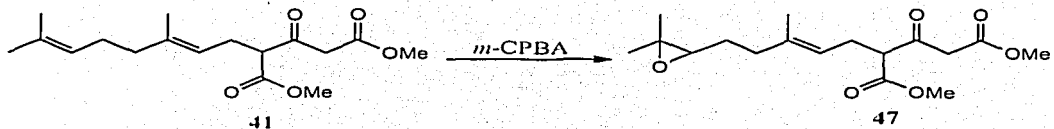


Esquema General de Síntesis:





Antes de ensayar nuestra hipótesis de trabajo con el intermediario **35**, se evaluó la reacción de epoxidación regioselectiva con los compuestos **41** y **48** debido a que su preparación era más sencilla que la de **35**, además de que ambos compuestos poseen la cadena de geránilo, presentando una analogía en cuanto a los dobles enlaces no conjugados, lo cual ayudaría para estudiar la reacción de epoxidación.





## *7. Parte Experimental.*

El material usado para las reacciones que requirieron condiciones anhidras se secó en una estufa a 100 °C, durante 1 h previo a su uso. Al igual que los disolventes empleados para estas reacciones se secaron y destilaron antes de usarlos.

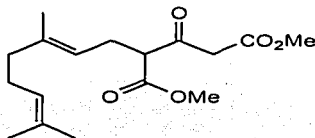
Las reacciones se monitorearon por CCF, empleando placas cromatográficas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> y como reveladores, radiación UV (254–366 nm) y vapores de yodo.

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados empleando, para los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, un equipo Varian Gemini® a 200 y 300 MHz, utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN <sup>1</sup>H se utilizaron las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (m) múltiple.

Los espectros de Infrarrojo (IR) fueron determinados en película usando un equipo Magna-IR-Nicolet 750. Y los espectros de masas se realizaron en un equipo Jeol JMS-AX 505 HA de alta resolución por impacto electrónico.

El punto de fusión del compuesto sólido se determinó en un aparato Fisher Johns, en cubreobjetos y no fue corregido.



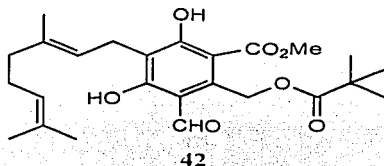


41

$C_{17}H_{26}O_5$  : PM = 310 g/mol

**4-carbometoxi-6,10-dien-7,11-dimetil-3-oxo-dodecanoato de metilo (41).** En un matraz esférico con dos bocas de 500 mL, provisto de agitación magnética, se preparó una suspensión con 9.2 g (0.23 mol) de hidruro de sodio (NaH) al 60 % en 250 mL de tetrahydrofurano (THF) seco a la cual se adicionó poco a poco 37 g (0.21 mol) de 1,3-aceton dicarboxilato de metilo bajo atmósfera de argón. Después de 10 minutos se adicionaron 29.8 g (0.17 mol) de cloruro de geranilo recién destilado. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 8 h y se vertió en 150 mL de agua. El pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico (HCl) al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (AcOEt). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio ( $Na_2SO_4$ ) anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna, usando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (97 : 3) y se obtuvieron 36.8897 g (70 %) de 41.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 1.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.94 a 2.08 (m, 4H), 2.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.57 a 3.68 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.0 a 5.07 (m, 2H).



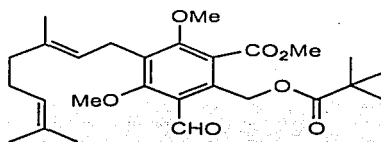
42

 $C_{25}H_{34}O_7$  : PM = 446 g/mol

**3-formil-4,6-dihidroxi-5-(3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-2-pivaloiloximetil benzoato de metilo (42).** En un matraz esférico de 50 mL se preparó una suspensión con 0.65g (16.4 mmol) de NaH al 60 % en 25 mL de THF seco a la que se agregarón lentamente 3 g (9.6 mmol) de **41** bajo atmósfera de argón. Después de 10 minutos se adicionaron 2.1 g (12.5 mmol) de 4-pivaloiloxi-2-butinal y se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 25 mL de agua y se acidificó el pH a 6 con HCl al 10 %, posteriormente se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de elución hexano-AcOEt (98 : 2). Se obtuvieron 1.4129g (33 %) de un sólido con p.f. de 62 – 63 °C.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.18 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.94 a 2.06 (m, 4H), 3.4 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.05 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 10.16 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 16.17, 17.62, 21.52, 25.60, 26.64, 27.06, 38.90, 39.75, 52.96, 58.57, 107.32, 113.57, 117.69, 120.52, 124.30, 131.23, 136.36, 141.32, 165.15, 162.21, 170.70, 177.72, 194.01.

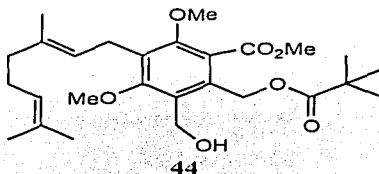


43

 $C_{27}H_{38}O_7$  : PM = 474 g/mol

**3-formil-4,6-dimetoxi-5-(3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-2-pivaloiloximetil benzoato de metilo (43).** En un matraz esférico de 25 mL se colocaron 1.4 g (3.1 mmol) de 42 y 14 mL de dimetilformamida (DMF) seca. Posteriormente se adicionaron 0.15 g (3.7 mmol) de NaH al 60 % bajo atmósfera de argón durante 5 minutos y se agregaron 1.95 mL (31.3 mmol) de yoduro de metilo ( $CH_3I$ ). Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se adicionaron 0.18 g (4.7 mmol) más de NaH al 60 %, se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se ajustó el pH entre 6 y 7, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de elución hexano-AcOEt (98 : 2), obteniéndose 1.2931 g de 43 con un 88 % de rendimiento.

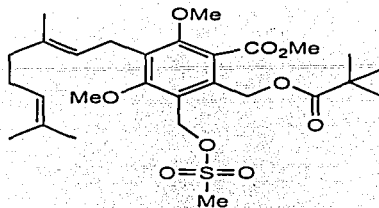
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 1.16 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.03 a 2.08 (m, 4H), 3.41 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.0 a 5.2 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 10.40 (s, 1H).



$C_{27}H_{40}O_7$  : PM = 476 g/mol

**3-hidroximetil-4,6-dimetoxi-5-(3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-2-pivaloiloximetil benzoato de metilo (44).** En un matraz esférico de 25 mL provisto de agitación magnética, se disolvieron 0.5198 g (1.09 mmol) de **43** en 4 mL de metanol seco y se agregaron lentamente 0.041 g (1.09 mmol) de borohidruro de sodio ( $NaBH_4$ ). Después de 4 h se adicionaron 5 gotas de HCl al 2 % y posteriormente 1 mL de agua poco a poco. Se vertió sobre 10 mL de agua, se ajusto el pH a 7 y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó hasta sequedad. El crudo fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de elución hexano-AcOEt (98 : 4). Se obtuvieron 0.4616 g (89 %) de **44**.

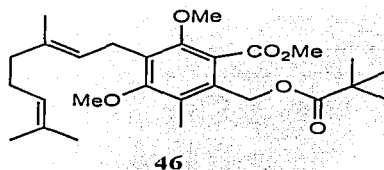
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.17 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.01 a 2.07 (m, 4H), 3.4 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 5.04 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 5.19 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H).



45

$C_{28}H_{42}O_9S$  : PM = 554 g/mol

**3-metansulfoniloximetil-4,6-dimetoxi-5-(3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-2-pivaloiloximetil benzoato de metilo (45).** En un matraz esférico de 25 mL se colocaron 0.5966 g (1.25 mmol) de **44** y se disolvieron con 6 mL de cloruro de metileno ( $CH_2Cl_2$ ) seco, la solución se enfrió en baño de hielo y se agregaron 0.52 mL (3.7 mmol) de trietilamina ( $Et_3N$ ) seca, con agitación y posteriormente gota a gota 0.146 mL (1.8 mmol) de cloruro de metansulfonilo ( $MeSO_2Cl$ ). La mezcla se agitó durante media hora y se adicionaron 0.34 mL (2.5 mmol) más de  $Et_3N$  seca y 0.048 mL (0.62 mmol) de  $MeSO_2Cl$ , se agitó durante una hora más y se vertió sobre agua, se ajustó a pH de 7 y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó el disolvente sin calentar a más de 35 °C. No se purificó el producto y se usó el crudo en la siguiente reacción.



46

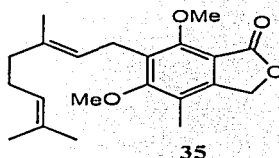
$C_{27}H_{40}O_6$  : PM = 460 g/mol

**5-metil-2,4-dimetoxi-3-(3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-6-pivaloiloximetil benzoato de metilo (46).** En un matraz esférico de 25 mL se disolvieron 0.7744g (1.3 mmol) del crudo **45** con 7.7 mL de DMF seca y se adicionaron 0.052g (1.3 mmol) de  $NaBH_4$  poco a poco. Se agitó



durante 12 h a temperatura ambiente y posteriormente se adicionaron unas gotas de HCl al 2 %. Se vertió sobre agua y se ajustó a pH de 7. Se extrajo con AcOEt y se evaporó hasta sequedad. El crudo fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de elución hexano-AcOEt (98 : 2) y se obtuvieron 0.4603 g (77 %) de 46.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.16 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). 1.97 a 2.04 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

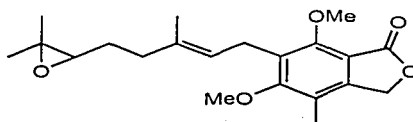


35

**C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> : PM = 344 g/mol**

**1,3-dihidro-7-metil-4,6-dimetoxi-5-(3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-3-oxo-5-isobenzofurano (35).** En un matraz esférico de 10 mL se disolvieron 0.1588g (0.34 mmol) de 46 en 1.6 mL de metanol seco y se adicionaron 0.066g (0.47 mmol) de carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) anhidro, se mantuvo en agitación durante 2 días a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó sílica al matraz y se evaporó el disolvente hasta sequedad para después purificar el residuo mediante cromatografía en columna usando una mezcla de elución hexano-AcOEt (96 : 4) y se obtuvieron 0.1052 g (90 %) de 35.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.56 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.92 a 2.08 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H).



40

 $C_{21}H_{28}O_5$  : PM = 360 g/mol

**1,3-dihidro-7-metil-4,6-dimetoxi-5-(3,7-dimetil-6,7-oxiranil-octa-2-enil)-3-oxo-5-isobenzofurano (40).** En un matraz esférico con dos bocas de 10 mL provisto de agitación magnética y termómetro de  $-100$  °C a  $30$  °C se disolvieron 0.0285 g (0.082 mmol) de **35** con 6 mL de  $CH_2Cl_2$ , a la solución resultante se adicionaron 0.0068 g (0.083 mmol) de acetato de sodio y se enfrió en baño de acetona-hielo seco a una temperatura entre  $-70$  y  $-65$  °C, posteriormente se adicionaron 0.0109 g (0.041 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) al 65 % con agitación y se siguió la reacción por cromatografía en capa fina (CCF). Después de media hora se dejó subir la temperatura hasta  $-50$  °C durante 15 minutos y nuevamente se bajó a  $-70$  °C para adicionar 0.0054 g (0.02mmol) de *m*-CPBA al 65 %. Se agitó durante media hora más y se adicionó la cantidad necesaria de *m*-CPBA que completara 0.0219g (0.082 mmol). Se mantuvo un control de la temperatura a  $-50$  °C cuidando que no se formara el diepóxido, monitoreando la reacción por CCF\*. Después de 4 h se subió la temperatura a  $-50$  °C y se adicionaron 100 mg de bisulfito de sodio (50 mg disueltos en agua y 50 sólidos), se dejó llegar a temperatura ambiente y se vertió sobre 5 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio ( $NaHCO_3$ ), se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , la fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonato de sodio ( $Na_2CO_3$ ) hasta pH de 12, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, y evaporó hasta sequedad, posteriormente se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de elución hexano-AcOEt (96 : 4) obteniéndose 0.0202 g (68.5 %) de **40**.

\* Cada que se plaqueaba la reacción se bajaba la temperatura a  $-70$  °C

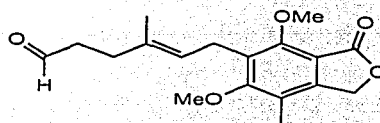
**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.23 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.55 a 1.67 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.1 (t, J = 7.7, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.17 a 5.22 (m, 1H).



RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.51, 16.21, 18.68, 23.42, 24.78, 27.35, 36.30, 58.34, 60.98, 62.64, 64.10, 68.33, 112.54, 120.00, 123.25, 129.10, 134.65, 146.65, 156.73, 162.75, 168.46

EM. E.I.,  $m/z$  (%): 360 ( $\text{M}^+$ , 3.7), 221 (100), 243 (41.2), 274 (26.8), 207 (18.1), 85 (16.8).

IR  $\nu_{\text{max}}$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2925, 2854, 1759, 1600, 1472, 1127, 1035.



36

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$  : PM = 318 g/mol

**6-(1,3-dihidro-4,6-dimetoxi-7-metil-3-oxo-isobenzofuran-5-il)-4-metil-hex-4-enal (36).** En un matraz esférico de 5 mL se disolvieron 0.0336 g (0.093 mmol) de **40** con 0.5 mL de éter. Mientras 0.0226 g (0.099 mmol) de ácido peryódico se disolvieron en 0.1 mL de THF seco que posteriormente se adicionaron lentamente con una jeringa a la solución de **40**, la cual previamente se colocó en un baño de hielo, al terminar de adicionar el ácido peryódico se lavó la jeringa y el vial con 0.5 mL de THF, se agitó durante hora y media más a temperatura ambiente y se vertió sobre agua para extraer el aldehído con éter. Los extractos se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se evaporó el disolvente sin calentar a más de 30 °C. Debido a que este aldehído resulta ser algo inestable, se purificó sólo una parte del crudo de reacción por cromatografía en placa preparativa, eluyendo 2 veces la placa en una mezcla de hexano-AcOEt (70 : 30) obteniendo una muestra pura que nos permitió caracterizarlo satisfactoriamente.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.81 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.48 a 2.53 (m, 2H), 3.40 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.15 a 5.20 (m, 1H), 9.72 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H).

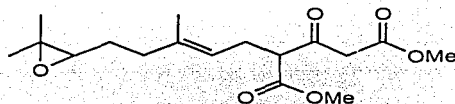
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.52, 16.30, 23.40, 31.74, 42.01, 60.99, 62.65, 68.34, 112.57, 120.01, 123.79, 128.79, 133.53, 146.76, 156.74, 162.74, 168.93, 202.34.





EM. E.I.,  $m/z$  (%): 318 ( $M^+$ , 16.8), 319 ( $M^+ + 1$ , 6.2), 243 (100), 221 (66.2), 274 (57.8), 300 (49.3), 275 (45.6), 207 (35).

IR  $\nu_{\max}$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 2852, 1758, 1724, 1600, 1472, 1128, 1075.



47

$C_{17}H_{26}O_6$  : PM = 326 g/mol

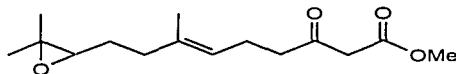
**4-carbomethoxy-6-en-7,11-dimetil-10,11-oxiranil-3-oxo-dodecanoato de metilo (47).** En una matraz esférico con dos bocas de 25 mL provisto de agitación magnética y termómetro, se disolvieron 0.506 g (1.6 mmol) de **41** en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agregó una pizca de NaH. Se colocó en baño de acetona- $\text{CO}_2$  y se adicionaron 0.4023 g (1.6 mmol) de *m*-CPBA al 70 % en tres porciones, la primera del 50 % y las otras dos del 25 %, cada adición se realizó a  $-65^\circ\text{C}$  y luego se subía la temperatura a  $-40^\circ\text{C}$ , después de la última adición de *m*-CPBA se dejó que llegara a temperatura ambiente la reacción (no se adicionó bisulfito de sodio). Entonces se vertió sobre solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , luego la fase orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  hasta pH de 12, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de elución hexano-AcOEt (96 : 4) obteniéndose 0.2975 g (55.9 %) del producto **47**.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , MHz)  $\delta$ : 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.56 a 1.63 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 2.05 a 2.18 (m, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.64 a 2.69 (m, 1H), 3.57 a 3.69 (m, 3H), 3.72 (s, 6H), 5.09 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.97, 18.63, 24.74, 26.64, 27.23, 36.27, 48.18, 52.33, 52.46, 58.20, 58.44, 63.82, 119.78, 137.93, 166.90, 169.21, 197.17.

EM. E.I.,  $m/z$  (%): 326 ( $M^+$ , 0.6), 85 (100), 71 (81.8), 81 (76.8), 59 (63.1), 43 (51.2), 41 (31.8).

IR  $\nu_{\max}$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 2926, 2855, 1747, 1658, 1629, 1441, 1154, 1016.



49

 $C_{15}H_{24}O_4$  : PM = 268 g/mol

**6-en-7,11-dimetil-10,11-oxiranil-3-oxo-dodecanoato de metilo (49).** En una matraz balón con dos bocas de 200 mL provisto de agitación magnética y termómetro, se disolvieron 3.3005 g (13 mmol) de **6,10-dien-7,11-dimetil-3-oxo-dodecanoato de metilo (48)** en 100 mL de  $CH_2Cl_2$  y se agregaron 0.126g (3.1 mmol) de NaH al 60 %. Se colocó en baño de acetona-hielo seco y se adicionaron 3.228 g (3.1 mmol) de *m*-CPBA al 70 % en tres porciones, la primera del 50 % y las otras dos del 25 %, cada adición se realizó a  $-65$  °C y luego se subía la temperatura a  $-40$  °C, después de la última adición de *m*-CPBA se dejó llegar a temperatura ambiente la reacción (no se adiciono bisulfito de sodio). Entonces se vertió sobre solución saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , luego la fase orgánica se lavó con solución saturada de  $Na_2CO_3$  hasta pH de 12, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de elución hexano-AcOEt (96 : 4) obteniéndose 2.0570 g de **49** con un rendimiento del 58.6 %.

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57 a 1.68 (m, 2H), 2.02 a 2.20 (m, 2H), 2.22 a 2.33 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 15.94, 16.68, 22.03, 24.81, 27.30, 36.24, 42.87, 49.04, 52.27, 58.25, 64.02, 122.65, 135.86, 167.56, 202.26.

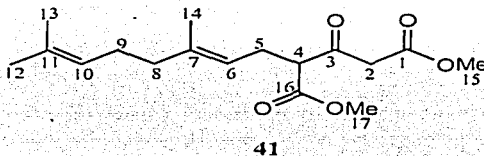
**EM.** E.I., m/z (%): 268 ( $M^+$ , 1.8), 85 (100), 81 (68.1), 59 (66.2), 71 (58.1), 43 (53.7), 41 (51.8), 101 (45.3), 95 (42.5), 109 (41.8).

**IR**  $\nu_{max}$ , ( $cm^{-1}$ ): 2960, 2924, 1748, 1718, 1652, 1630, 1439, 1120, 1016.



## 8. Resultados y Discusión.

El primer paso de la síntesis fue la obtención del compuesto **41**, mediante la reacción del acetón-1,3-dimetilcarboxilato con cloruro de geranilo. Este compuesto **41** se identificó por RMN  $^1\text{H}$  y el espectro presento las siguientes señales:



**41**

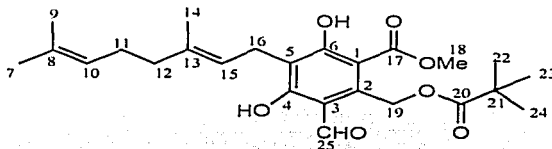
RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ppm (anexo, figura 16): en 1.58, 1.62 y 1.67 se observan tres señales simples que integran para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos **H-12**, **H-13** y **H-14**; una señal múltiple de 1.94 a 2.08 que integra para cuatro hidrógenos de dos metilenos (**H-9** y **H-8**); una señal triple en 2.58 con una  $J = 7.3$  Hz para el metileno **H-5**; otra señal múltiple de 3.57 a 3.68 correspondiente a los hidrógenos **H-4** y **H-2**; dos señales simples en 3.72 y 3.73 de los metoxilos **H-15** y **H-17**; por último una señal múltiple de 5.0 a 5.07 que corresponde a los dos hidrógenos vinílicos (**H-10** y **H-6**).

Posteriormente, empleando una metodología desarrollada en este mismo laboratorio para la obtención de anillos aromáticos polisustituídos en un solo paso y partiendo de precursores acíclicos<sup>1,2,3,9-44</sup> se obtuvo el compuesto **42**, mediante la reacción de **41** y el 4-pivaloiloxi-2-butinal (que se preparó mediante una oxidación con el reactivo de Jones del 4-pivaloiloxi-2-butinol), la cual consta de dos reacciones en cascada, empezando con una adición de Michael, seguida por una ciclización regioselectiva *in situ* de Dieckmann. Aunque el rendimiento no es muy alto, debido a que el compuesto **42** no es el producto principal en esta reacción, pero considerando la ventaja de que en un solo paso obtuvimos el anillo aromático con los sustituyentes necesarios y en el lugar adecuado para obtener el ácido micofenólico (**1**), esto representa una importante aportación.<sup>1</sup>

Los espectros que se realizaron de este compuesto (ver anexo, figuras 17 y 18) mostraron las



siguientes señales:



42

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ppm (anexo, figura 17): en 1.18 se observa una señal simple que integra para nueve hidrógenos, los cuales corresponden a los hidrógenos del sustituyente pivaloilo (**H-22**, **H-23** y **H-24**); tres señales simples en 1.56, 1.63 y 1.79 que integran para tres hidrógenos cada uno, correspondientes a los metilos del sustituyente geranilo (**H-7**, **H-9** y **H-14**); una señal múltiple de 1.94 a 2.06 que integra para cuatro hidrógenos de dos metilenos (**H-11** y **H-12**); una señal doble en 3.4 con una  $J = 7.2$  Hz para el metileno bencilalílico (**H-16**); en 3.95 una señal simple para el metilo del grupo éster (**H-18**); dos señales triples en 5.05 y 5.21 con  $J = 6.6$  y 7.5 Hz respectivamente que corresponden a los dos hidrógenos vinílicos (**H-10** y **H-15**); en 5.6 una señal simple para los dos hidrógenos de un metileno bencilico (**H-19**); otra señal simple en 10.16 correspondiente al hidrógeno del aldehído (**H-25**) y dos señales simples en 11.74 y 12.88 que corresponden a los grupos fenólicos.

En cuanto al espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo, figura 18), aparecen 23 señales, aunque el compuesto **42** tiene 25 carbonos, esto se debe a que una de las señales representa tres carbonos iguales (**C-22**, **C-23** y **C-24**).

Los pasos siguientes de la síntesis fueron metilar el resorcinol **42** con yoduro de metilo ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) para proteger los hidroxilos ya que en la siguiente reacción se llevo a cabo una reducción sobre el grupo aldehído empleando borohidruro de sodio para obtener el alcohol bencilico **44**, el cual fue mesilado con el objeto de hacerlo un mejor grupo saliente y entonces se redujo con borohidruro de sodio, obteniéndose así el grupo metilo (estructura **46**). Posteriormente con una hidrólisis alcalina del éster pivalico se formo la lactona **35** (Figura 10).

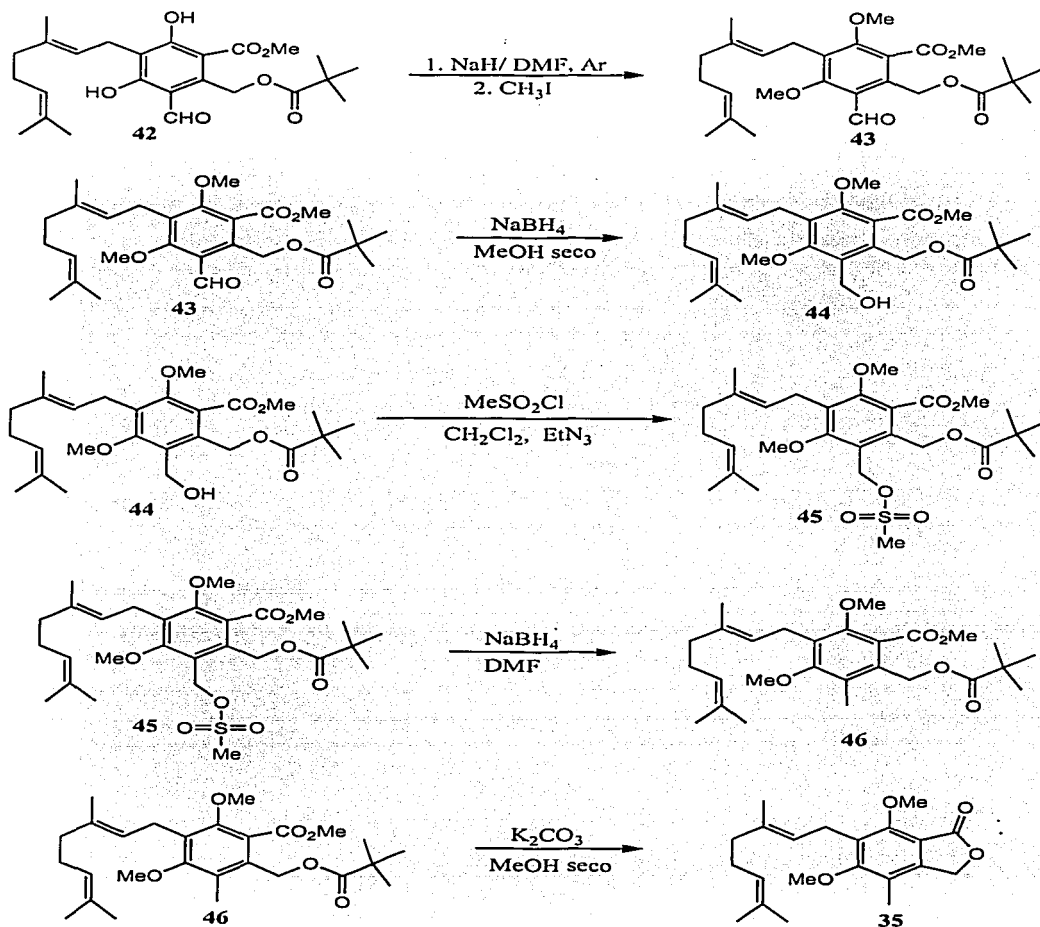


Figura 10. Esquema de las reacciones que se llevaron a cabo para obtener el compuesto 35 partiendo de 42.



Los compuestos intermediarios **43**, **44**, **46** y **35** fueron identificados por RMN  $^1\text{H}$  y enseguida se describen brevemente las señales sobresalientes de cada espectro.

En el espectro del compuesto **43** (anexo, **figura 19**), se observa la aparición de dos señales simples en 3.83 y 3.85 ppm (aunque pareciera solo una señal) que corresponden a dos metoxilos, así como la desaparición de dos señales fuera de campo que correspondían a los hidrógenos de los hidroxilos que se metilaron.

En el espectro de la **figura 20**, correspondiente al compuesto **44**, se observa la aparición de una señal simple en 4.78 ppm que corresponde al metileno del alcohol y la desaparición de la señal correspondiente al aldehído.

En el espectro de la **figura 21** del compuesto **46**, destaca la aparición de una señal simple en 2.25 ppm del metilo correspondiente al carbono 25 y la desaparición de la señal que correspondía al metileno del alcohol en 4.78 ppm.

El espectro del compuesto **35** (anexo, **figura 22**) muestra la desaparición de la señal intensa en 1.16 ppm aproximadamente, correspondiente a los hidrógenos del *ter*butilo, así como la desaparición de una señal de metoxilo, resultado de la hidrólisis del éster píválico para formar la lactona **35**.

En 1992 Dodd y Oehlschlager<sup>38</sup> realizaron una epoxidación regioselectiva del acetato de geranilo, empleando *m*-CPBA a una temperatura entre  $-35$  y  $-20$  °C con un rendimiento del 98 % del epóxido deseado. Para la epoxidación del compuesto **35**, se aplicaron las mismas condiciones de reacción. El *m*-CPBA se adicionó en tres porciones durante hora y media, siguiendo la reacción por CCF y se observó que se formaban tres productos pero no se terminaba la materia prima, por lo que se subió la temperatura a 0 °C y aunque se acabó la materia prima, se formaron los dos compuestos (el mono y el diepóxido) por lo que se paró la reacción y se extrajo, obteniéndose los epóxidos en una relación aproximada de 1:1 por lo que se observó que con esas condiciones, nuestra reacción no era selectiva.

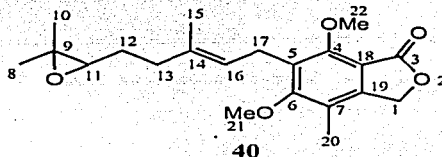


Buscando mejorar los resultados se realizaron pruebas variando la cantidad usada de *m*-CPBA y realizando la reacción a temperaturas más bajas.

En general se observó que la materia prima es muy reactiva pues aun a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  se formaba el monoepóxido en poco tiempo pero se estancaba la reacción, por lo que había que subir un poco la temperatura, aunque al hacerlo, también empezaba a formarse el diepóxido. Por esto, la reacción se paraba aunque no se terminara la materia prima, ya que si se dejaba subir la temperatura a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  no se observaba la selectividad de la epoxidación.

En la optimización del método se consiguió un rendimiento del 68.5 % del monoepóxido realizando las adiciones de *m*-CPBA a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , subiendo la temperatura posteriormente a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y deteniendo la reacción a las 4 horas después de la primera adición de *m*-CPBA.

Se realizó la caracterización del compuesto **40** y se describen los espectros (ver anexo, figuras 23 - 26) a continuación:



RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ppm (anexo, figura 23): observamos dos señales simples en 1.23 y 1.25 correspondientes a tres hidrógenos cada una, de los metilos **H-8** y **H-10**; una señal múltiple de 1.55 a 1.67 correspondiente al metileno **H-12** el cual se analizó con el experimento tipo COSY que nos muestra la correlación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  para hacer la asignación inequívoca, ya que podría confundirse con el **H-13**, ver figura 11. En esta figura se observa, mediante la línea (a) que los hidrógenos **H-12** se correlacionan con los hidrógenos **H-11** y **H-13** y a su vez mediante la línea (b) se observa que los hidrógenos **H-13** solo correlacionan con los **H-12**; en 1.81 se observa otra señal simple de otro metilo (**H-15**); en 2.1 una señal triple con  $J = 7.7\text{ Hz}$  correspondiente a otro metileno (**H-13**); en 2.18 encontramos una señal simple para el metilo



**H-20**; en 2.67 una señal triple con  $J = 6.2$  Hz para el hidrógeno **H-11**; una señal doble en 3.41 con  $J = 6.6$  Hz para el metileno bencilalílico **H-17**; dos señales simples en 3.78 y 4.05 de los metoxilos **H-21** y **H-22**; una señal simple en 5.14 para los dos hidrógenos de el metileno bencilico **H-1** y una señal múltiple que se encima con la señal anterior, que con ayuda de los espectros tipo COSY (**figura 12**) y HETCOR (**figura 13**), donde podemos observar la correlación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  y  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  respectivamente, se determinó que estas señales encimadas corresponden a dos carbonos diferentes (principalmente con el HETCOR) y la señal múltiple corresponde al hidrógeno vinílico **H-16** puesto que correlaciona con los hidrógenos **H-17**.

Para el análisis del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo, **figura 24**) se utilizo el espectro tipo HETCOR que muestra la correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  para asignar los carbonos inequívocamente:

**Tabla 1.** Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  (ppm) para el compuesto **40**.

	C-20	C-15	C-8	C-17	C-10	C-12	C-13	C-22	C-21	C-11	C-1	C-16
$\delta$	11.51	16.21	18.68	23.42	24.78	27.35	36.30	60.98	62.64	64.10	68.33	123.25



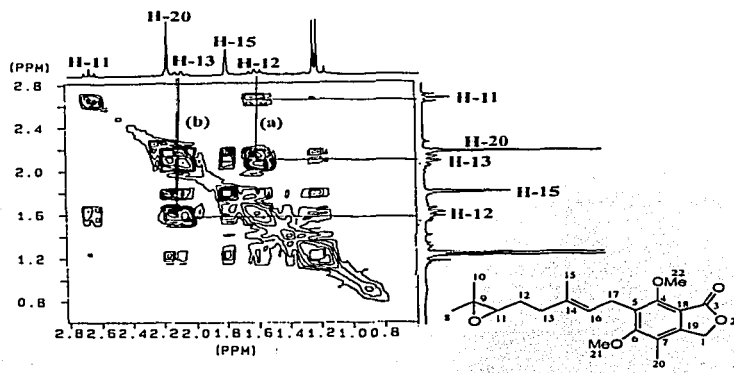


Figura 11. Espectro de RMN de correlación homonuclear COSY para el compuesto 40.

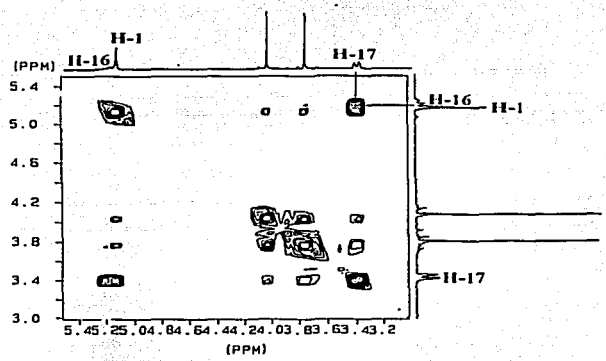


Figura 12. Espectro de RMN de correlación homonuclear COSY para el compuesto 40 donde se observa la correlación de los hidrógenos H-16 y H-17.

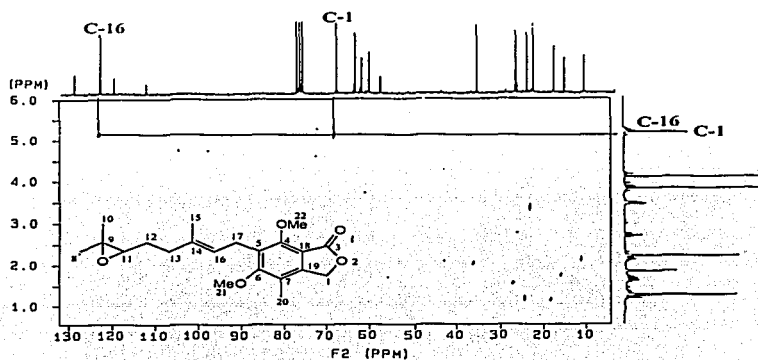


Figura 13. Espectro de RMN de correlación heteronuclear HETCOR para el compuesto 40.

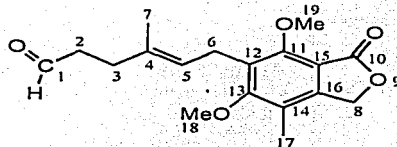
Los datos de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (anexo, figura 25) muestran las siguientes señales: bandas en 2956, 2925 y 2854 correspondientes a vibraciones de alargamiento para enlaces C-H de los  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de la molécula, también se observa una banda intensa en 1759 del enlace C=O de la lactona, otra banda en 1600 de enlaces C=C aromáticos, una banda en 1472 de la vibración de flexión del enlace C-H de los grupos  $-\text{CH}_2$  y otras bandas en 1127 y 1035 para los enlaces C-O del epóxido y los metóxilos.

En cuanto a los datos de fragmentación de la molécula por espectrometría de masas (anexo, figura 26) se observa al ion molecular de  $m/z$  360 (3.7 %) y el pico base que corresponde al ion de  $m/z$  221 lo que sugiere que la molécula es muy susceptible a la fragmentación y con esto se complementa satisfactoriamente la caracterización del epóxido.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Posteriormente el último paso de esta síntesis formal del ácido micofenólico (**1**) fue la formación del aldehído en la cadena lateral a partir del epóxido **40**, siguiendo la metodología de Dodd y Oehlschlager,<sup>38</sup> la cual resulto sin complicaciones, pero es importante mencionar que el aldehído puede ser algo inestable y descomponerse al estarlo purificando, por lo que en el trabajo realizado por Dodd y Oehlschlager<sup>38</sup> lo utilizan en crudo para la siguiente reacción, motivo por el cual, en nuestro caso se purificó solo una parte, obteniendo una muestra pura para identificarlo satisfactoriamente. Los espectros obtenidos de este producto se analizan a continuación.



36

**RMN <sup>1</sup>H**  $\delta$  ppm (anexo, figura 27): en 1.81 se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondientes a un metilo (**H-7**); otra señal simple en 2.18 para los hidrógenos del metilo **H-17**; luego una señal triple en 2.31 con  $J = 7.4$  Hz correspondiente al metileno **H-3**; una señal múltiple de 2.48 a 2.53 para los dos hidrógenos del metileno **H-2** cerca del aldehído; en 3.4 un señal doble con  $J = 6.5$  Hz del metileno bencilalílico (**H-6**); posteriormente se observan dos señales simples en 3.76 y 4.05 correspondientes a los hidrógenos de los metoxilos (**H-18** y **H-19**); otra señal simple en 5.13 del metileno bencilico (**H-8**); una señal múltiple de 5.15 a 5.20 del hidrógeno vinílico (**H-5**); y por último una señal triple en 9.72 con  $J = 1.9$  Hz del hidrogeno del aldehído (**H-1**).

En **RMN <sup>13</sup>C** (anexo, figura 28) se distingue una señal a 202.34 ppm para el carbonilo del aldehído, el cual no aparece en la materia prima, de ahí las otras señales tienen un desplazamiento parecido a la materia prima, además de que desaparecen tres carbonos.

**Tabla 2.** Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  (ppm) para el compuesto 36.

	C-17	C-7	C-6	C-3	C-2	C-19	C-18	C-8	C-5	C-1
$\delta$	11.52	16.30	23.40	31.74	42.01	60.99	62.65	68.34	123.79	202.34

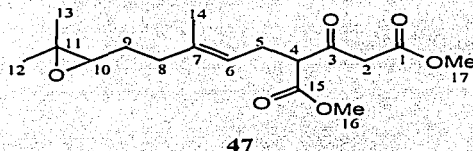
Los datos de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (anexo, **figura 29**) muestran las siguientes señales: una banda en 2926 correspondientes a vibraciones de estiramiento para enlaces C-H de los  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de la molécula, otra en 2852 debida a las vibraciones de estiramiento del enlace C-H del aldehído junto con la banda en 1724 para el C=O del aldehído, también se observa una banda intensa en 1758 del enlace C=O de la lactona, otra banda en 1600 de enlaces C=C aromáticos, bandas en 1128 y 1075 para los enlaces C-O y una banda en 1472 de la vibración de flexión del enlace C-H de los grupos  $-\text{CH}_2$ .

Además de los datos de fragmentación de la molécula por espectrometría de masas (anexo, **figura 30**) que muestran un ion molecular de  $m/z$  318 (16.8 %) y un pico base correspondiente al ion de  $m/z$  243, con lo que se observa que esta molécula presenta ser un poco menos susceptible a la fragmentación que el epóxido y con esto se complementa satisfactoriamente la caracterización del aldehído al cual ya solo le hace falta modificarle dos grupos para obtener el ácido micofenólico.

Los siguientes compuestos se prepararon para evaluar la selectividad del método de epoxidación dándonos buenos resultados y mostrándonos la importancia que tiene la influencia de los grupos cerca de una de las dobles ligaduras para que sea selectiva la reacción. Así como se menciona en el marco teórico, la presencia de un grupo atractor de electrones cerca de la doble ligadura disminuye su velocidad de epoxidación, también dice que el doble enlace más sustituido reacciona más rápido<sup>31,37</sup> pero en el caso de nuestras materias primas, ambas dobles ligaduras estaban igualmente sustituidas por lo que la diferencia la hizo el sustituyente en el carbono 17 del intermediario del ácido micofenólico y en el carbono 5 de las otras dos materias primas. Esto se aprecia principalmente con las temperaturas de reacción. La que tiene el anillo aromático (intermediario del ácido micofenólico) requiere temperaturas más bajas ya que el sustituyente aromático no disminuye



mucho la velocidad de epoxidación de la doble ligadura cercana (aunque el impedimento estérico también ayuda a la selectividad), e incluso se tenía que parar la reacción antes de subir la temperatura para que no se obtuviera una proporción 1:1 de los epóxidos, en cambio con las otras dos materias primas se podía subir la temperatura un poco más y no había problema de que se formara el diepóxido, además que no había que parar la reacción para dejarla llegar a temperatura ambiente. Los espectros obtenidos de estos compuestos se analizan a continuación:



RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ppm (anexo, figura 31): en 1.25 se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondientes al metilo **H-12**; otra señal simple en 1.29 para los hidrógenos del metilo **H-13**; luego una señal múltiple de 1.56 a 1.63 para los dos hidrógenos del metileno **H-9**; una señal simple en 1.65 del metilo **H-14**; una señal múltiple de 2.05 a 2.18 para el metileno **H-8**, la cual se asignó recurriendo al análisis del espectro tipo COSY que nos muestra una correlación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  para asignar bien los hidrógenos (figura 14) ya que se podían confundir con los **H-9** e incluso con el **H-10** por la multiplicidad de señales que están presentando, en esta figura mediante la línea (e) se observa que los **H-9** correlacionan tanto con los **H-10** y **H-8** y con la línea (f) que los **H-8** solo correlacionan con los **H-9**; en 2.59 aparece una señal triple con  $J = 7.2$  Hz para un metileno alílico (**H-5**); otra señal múltiple de 2.64 a 2.69 para el hidrógeno **H-10**, corroborado con el espectro tipo COSY (figura 14) ya que la línea (g) muestra que los **H-10** sólo correlacionan con los **H-9**; una señal múltiple de 3.57 a 3.69 para el metileno **H-2**; otra señal simple en 3.72 de los metilos de los ésteres (**H-16** y **H-17**); y por último una señal triple en 5.09 con  $J = 6.9$  Hz del hidrogeno vinílico **H-6**.

En la figura 14 se observa mediante la línea (c) que los **H-5** correlacionan con los **H-6** y **H-4**, aunque estos últimos se podrían confundir con los **H-2** (línea (d)) ya que las señales están

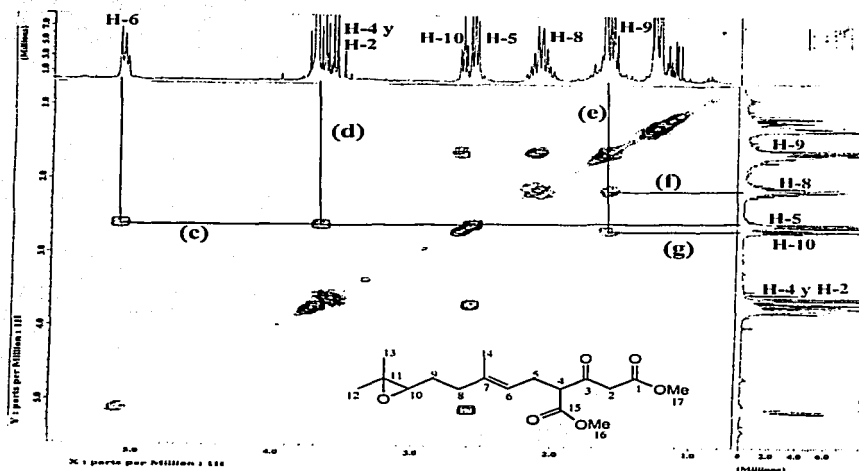


encimadas, pero con el espectro tipo HETCOR de la **figura 15**, mediante las líneas **(h)** e **(i)** podemos observar que son dos carbonos diferentes.

La asignación de los carbonos en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo, **figura 32**) se realizó empleando el espectro tipo HETCOR (**figura 15**).

**Tabla 3.** Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  (ppm) para el compuesto 47.

	C-14	C-12	C-13	C-5	C-9	C-8	C-2	C-16	C-17	C-4	C-6
$\delta$	15.97	18.63	24.74	26.64	27.63	36.27	48.18	52.33	52.46	58.44	119.78



**Figura 14.** Espectro de RMN de correlación homonuclear COSY para el compuesto 47.

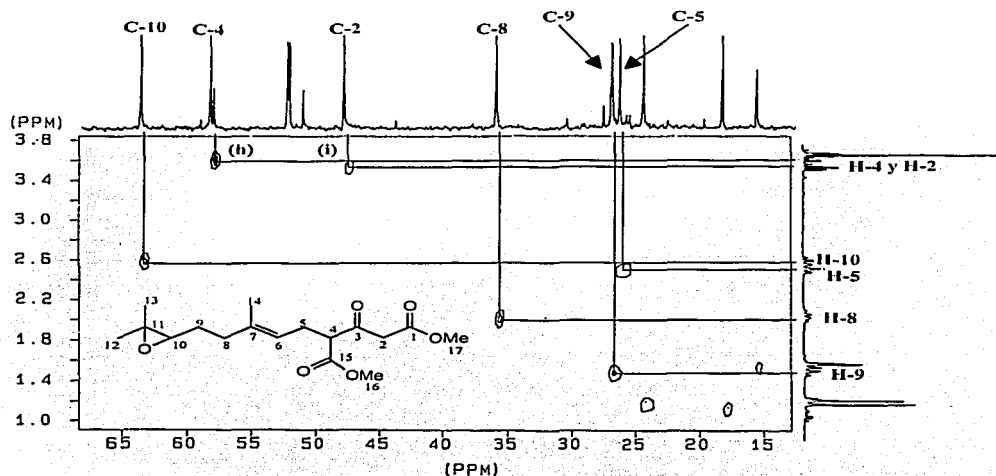
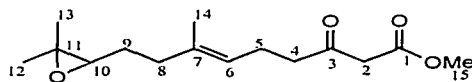


Figura 15. Espectro de RMN de correlación heteronuclear HETCOR para el compuesto 47.

Los datos de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (anexo, figura 33) muestran las siguientes señales: bandas en 2958, 2926 y 2855 correspondientes a vibraciones de estiramiento para enlaces C-H de los  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de la molécula, también se observa una banda intensa en 1747 de la vibración de estiramiento para el enlace C=O de la cetona, otra banda en 1658 del C=O del  $\beta$ -cetoéster, en 1629 del enlace C=C, otras bandas en 1154 y 1016 para los enlaces C-O y una banda en 1441 de la vibración de flexión del enlace C-H de los grupos  $-\text{CH}_2$ .

Además de los datos de fragmentación de la molécula por espectrometría de masas (anexo, figura 34) que muestran el ion molecular de  $m/z$  326 (0.6 %) y el pico base que corresponde al ion de  $m/z$  85 con lo que se complementa satisfactoriamente la caracterización de 47.



49

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ppm (anexo, figura 35):** en 1.25 se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondientes a un metilo (**H-12**); otra señal simple en 1.29 para los hidrógenos del metilo **H-13**; otra señal simple en 1.63 de otro metilo (**H-14**); una señal múltiple encimada con la anterior de 1.57 a 1.68 para el metileno **H-8**; una señal múltiple de 2.02 a 2.20 para los dos hidrógenos del metileno alílico (**H-5**); otra señal múltiple de 2.22 a 2.33 de otro metileno (**H-9**); en 2.58 una señal triple con  $J = 7.4$  Hz de un metileno (**H-4**); en 2.68 otra señal triple con  $J = 6.3$  Hz del hidrogeno **H-10**; posteriormente dos señales simple en 3.44 y 3.73 correspondientes a los hidrógenos de un metileno (**H-2**) y el metilo del éster (**H-15**) respectivamente; y por último una señal triple en 5.12 con  $J = 7.1$  Hz del hidrógeno vinílico (**H-6**).

**Tabla 4.** Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  (ppm) (anexo, figura 36) para el compuesto 49.

	C-14	C-12	C-5	C-13	C-9	C-8	C-4	C-2	C-15	C-10	C-6
$\delta$	15.94	18.68	22.03	24.81	27.30	36.24	42.87	49.04	52.27	64.02	122.65

Los datos de **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (anexo, figura 37) muestran las siguientes señales: bandas en 2960 y 2924 correspondientes a las vibraciones de alargamiento para enlaces C-H de los  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de la molécula, una banda en 1748 para el enlace C=O de la cetona, otra banda en 1652 del  $\beta$ -cetoéster y en 1630 del enlace C=C, otra banda en 1439 de la vibración de flexión del enlace C-H de los grupos  $-\text{CH}_2$  y bandas en 1120 y 1016 para los enlaces C-O.

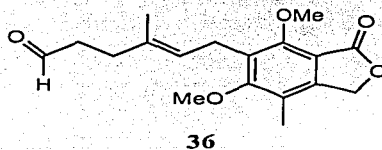
Además de los datos de fragmentación de la molécula por espectrometría de masas (anexo, figura 38) que muestran el ion molecular de  $m/z$  268 (1.8 %) y el pico base del ion de  $m/z$  85 con lo que se complementa satisfactoriamente la caracterización.





## 9. Conclusiones.

Contribuyendo a la historia de las síntesis del ácido micofenólico, con el presente trabajo se obtuvo una ruta alternativa para la síntesis de un intermediario del ácido micofenólico (1), siendo la primer síntesis formal que se enfoca en la formación de la cadena lateral que contiene el ácido carboxílico y además, esto también nos permitió ejemplificar la aplicación que tiene la reacción de epoxidación regioselectiva para obtener precursores de compuestos con interés farmacológico, reacción usada en este caso, para formar el intermediario 36.



De acuerdo a los resultados obtenidos, la conclusión a la que se llegó fue, que la regioselectividad de la epoxidación en una cadena que contiene un dieno no conjugado, depende de los sustituyentes cerca de las dobles ligaduras, observándose una disminución mayor en la velocidad de epoxidación del doble enlace que tenga más cerca grupos electroattractores o con mayor impedimento estérico, con lo que se comprueba la hipótesis.

También es importante hacer notar que la temperatura a la que se lleve a cabo la reacción dependerá de lo anterior, por lo que no se puede establecer una temperatura de reacción general.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



10.

A

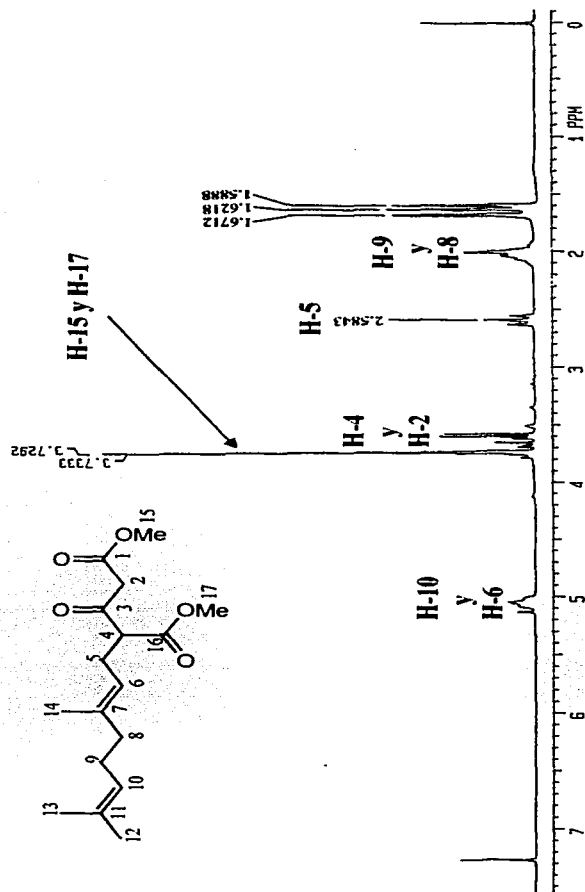
N

E

H

O

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 41.

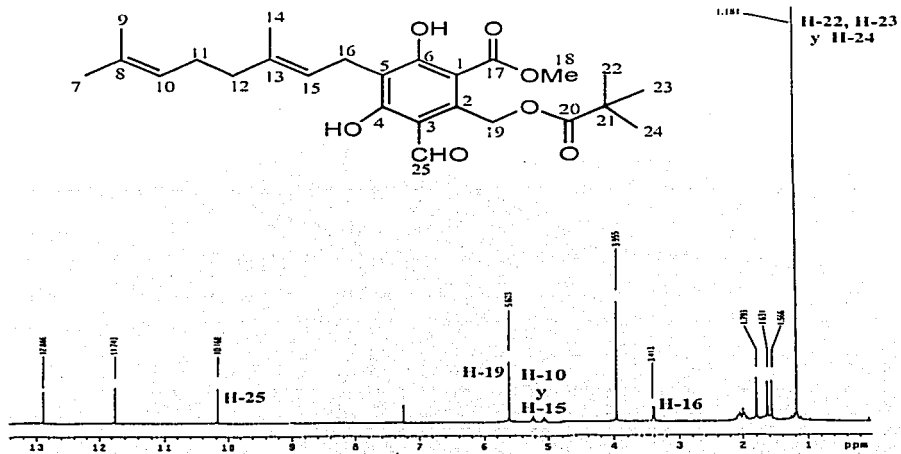


Figura 17. Espectro de RMN <sup>1</sup>H para el compuesto 42.

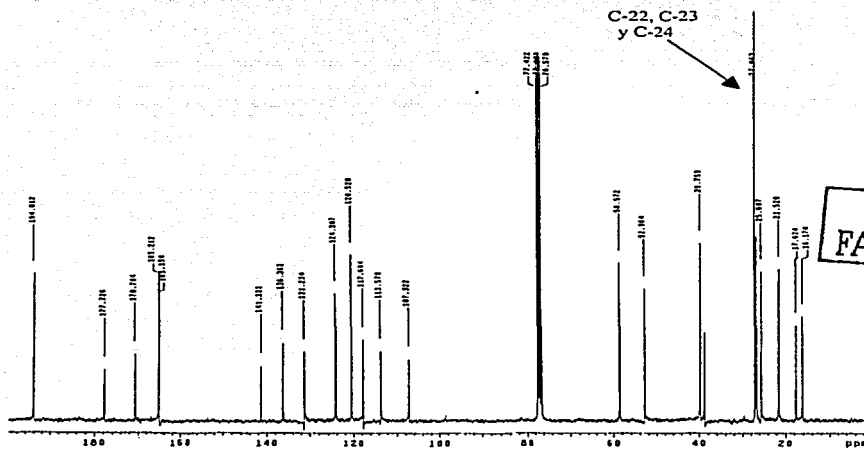
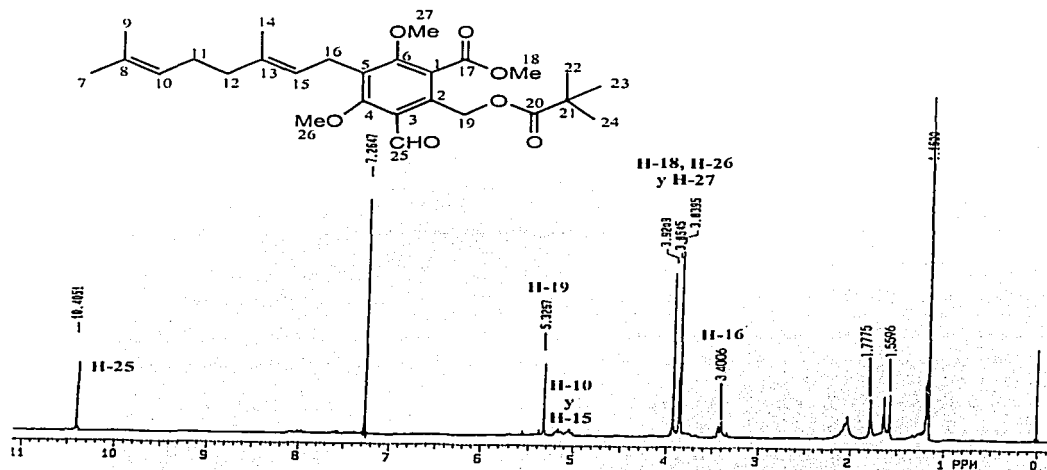
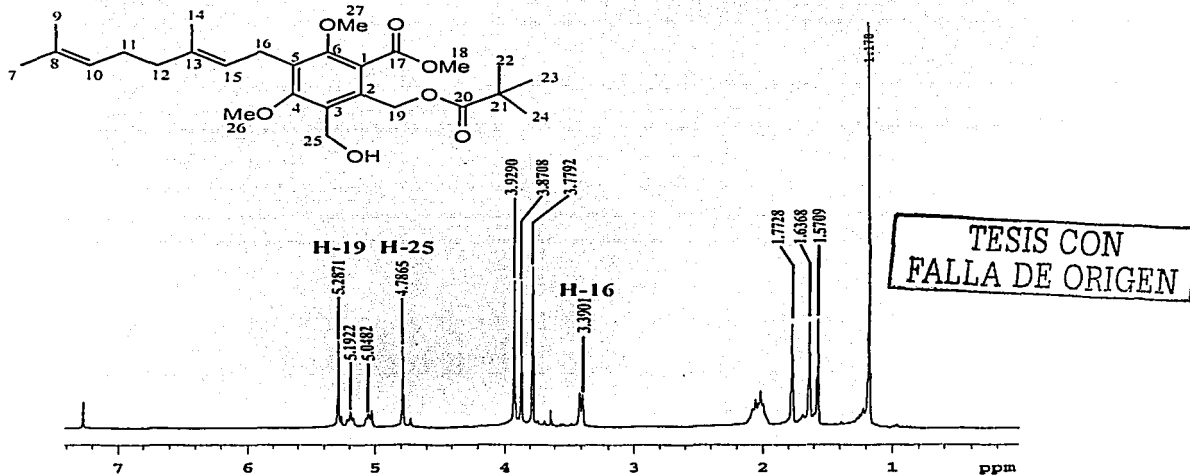


Figura 18. Espectro de RMN <sup>13</sup>C para el compuesto 42.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 19. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 43.Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 44.

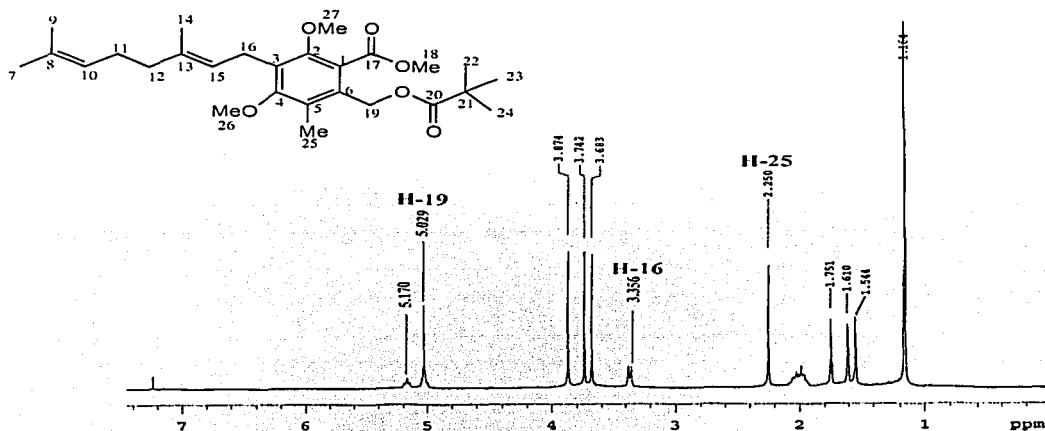


Figura 21. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 46.

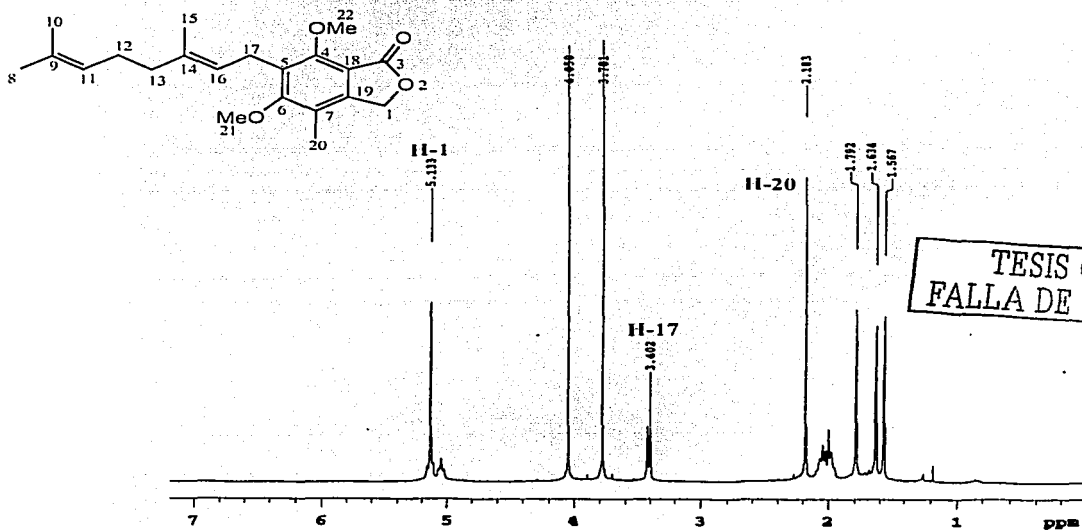
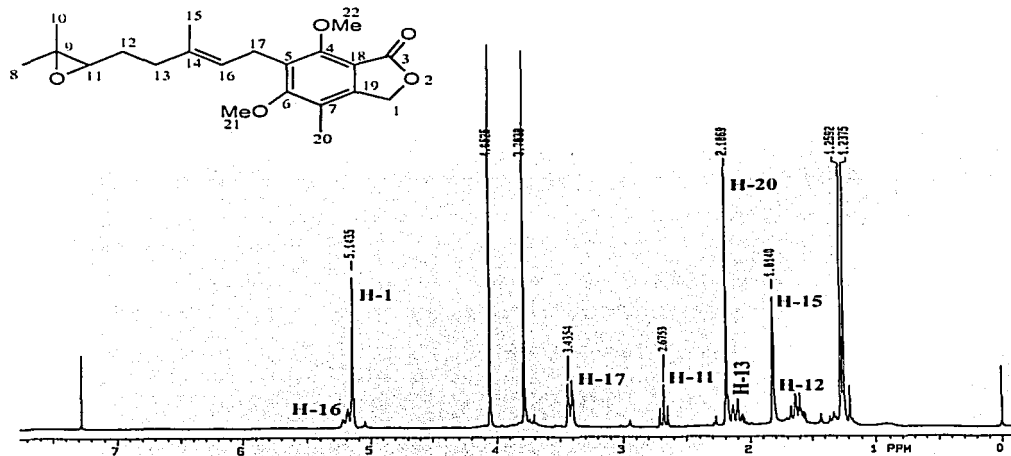
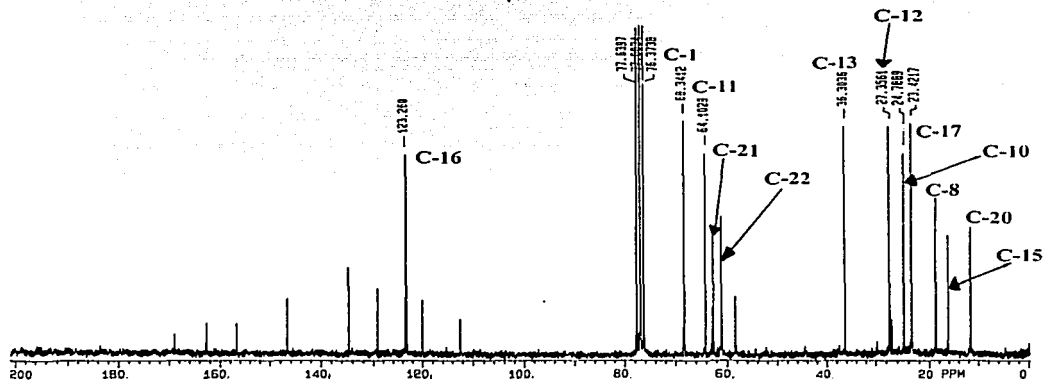


Figura 22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 35.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 40.Figura 24. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el compuesto 40.

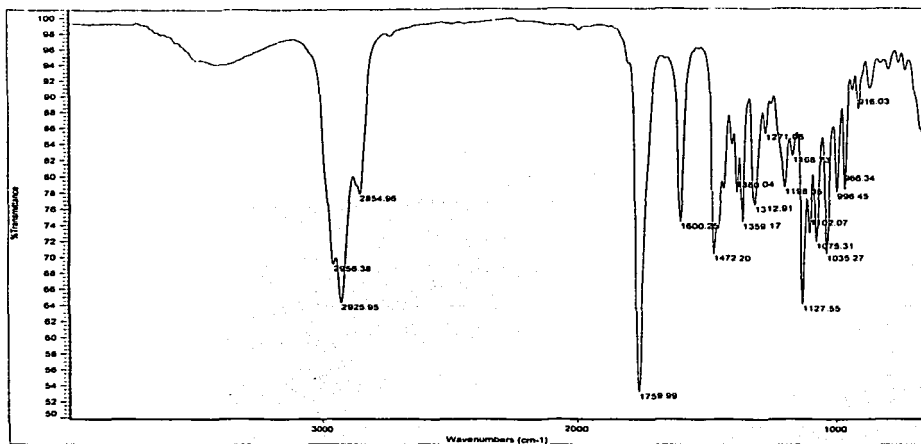


Figura 25. Espectro de infrarrojo para el compuesto 40.

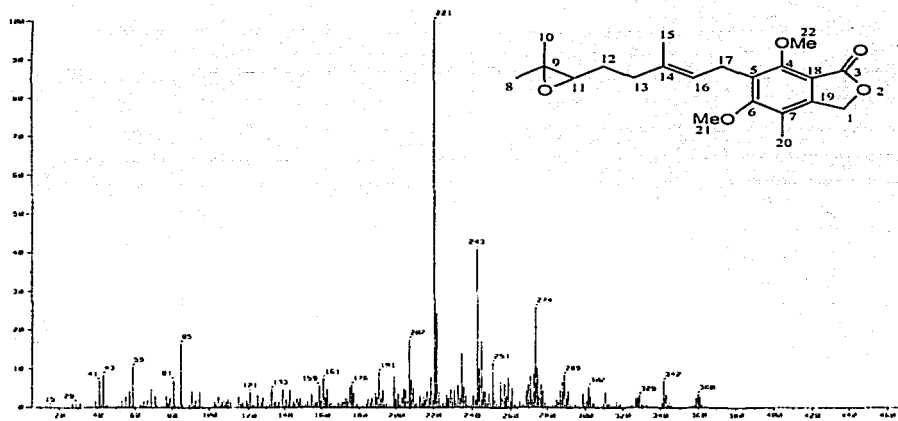
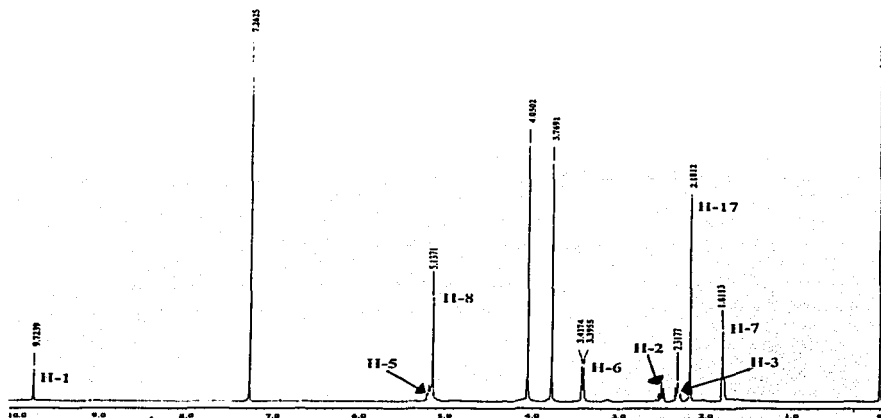
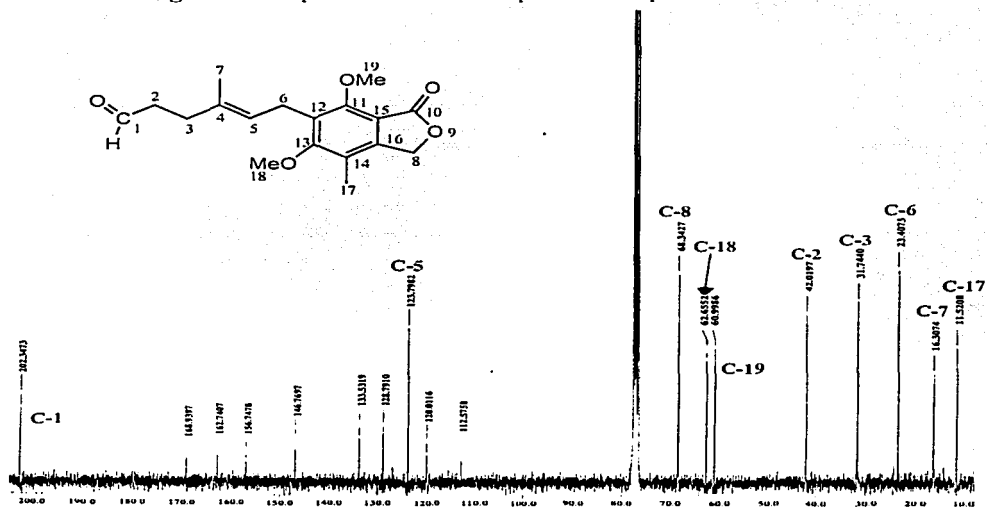


Figura 26. Espectro de masas para el compuesto 40.



Figura 27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 36.Figura 28. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el compuesto 36.

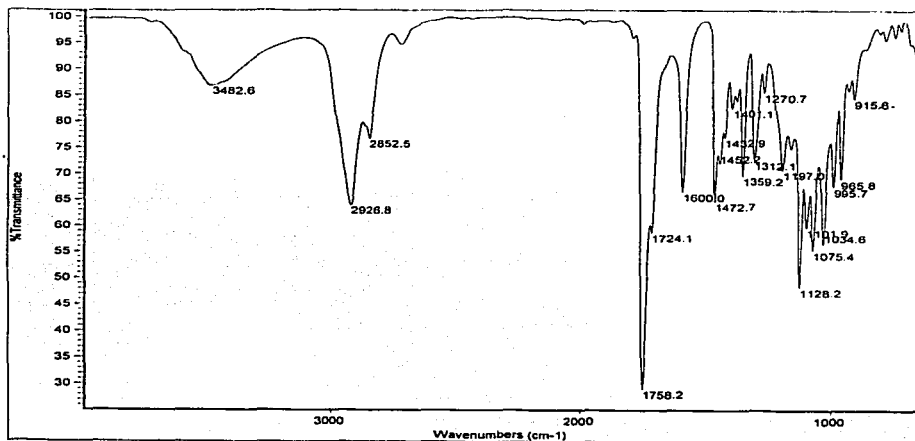


Figura 29. Espectro de infrarrojo para el compuesto 36.

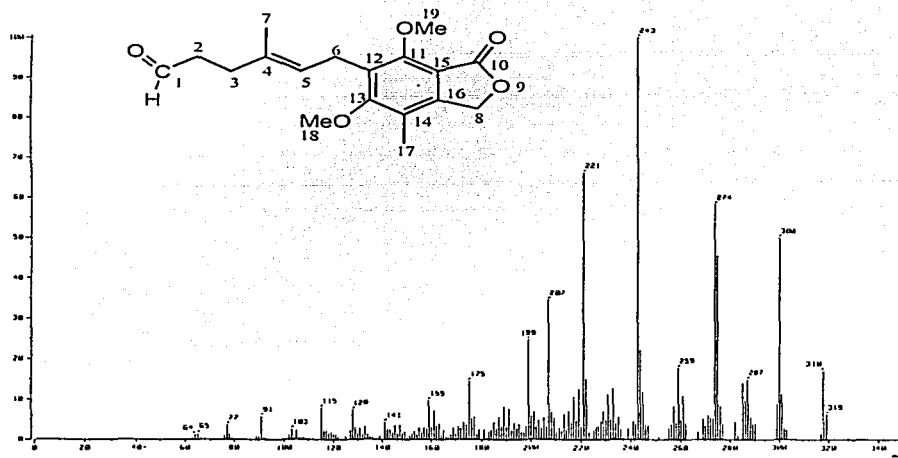


Figura 30. Espectro de masas para el compuesto 36.

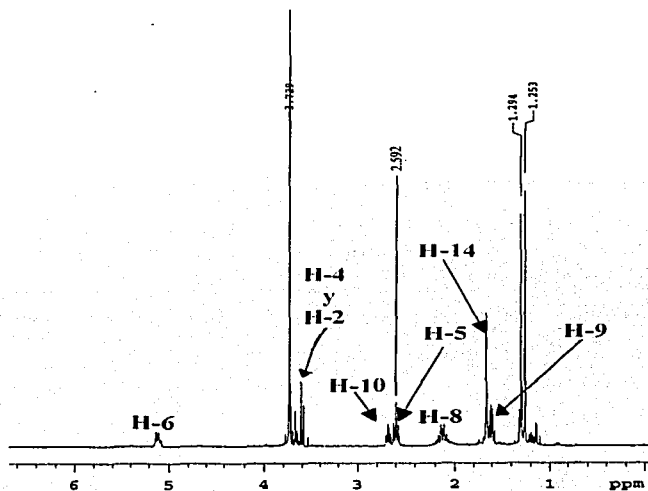


Figura 31. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 47.

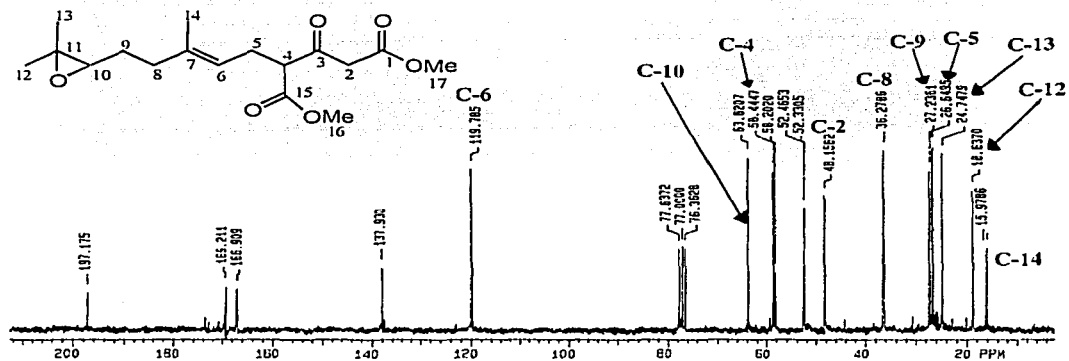


Figura 32. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el compuesto 47.

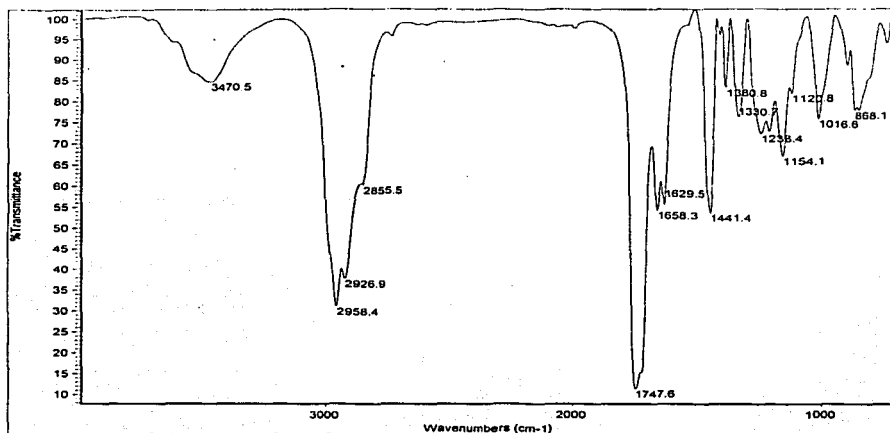


Figura 33. Espectro de infrarrojo para el compuesto 47.

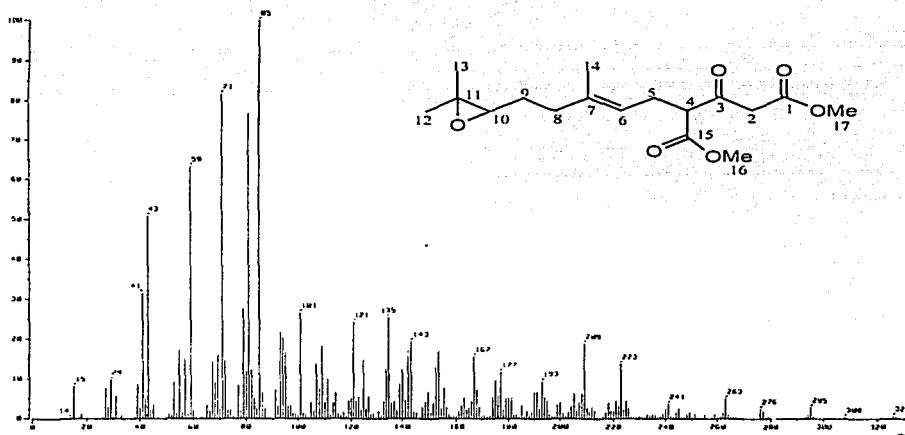


Figura 34. Espectro de masas para el compuesto 47.

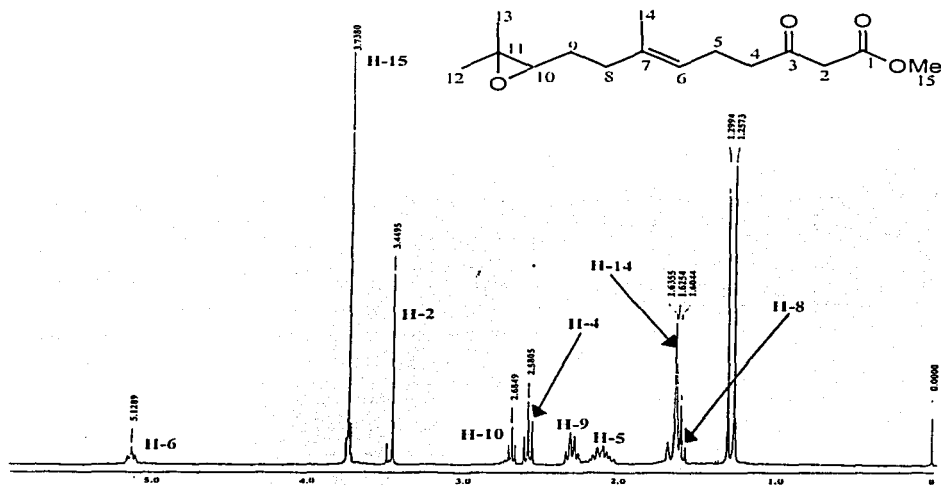


Figura 35. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto 49.

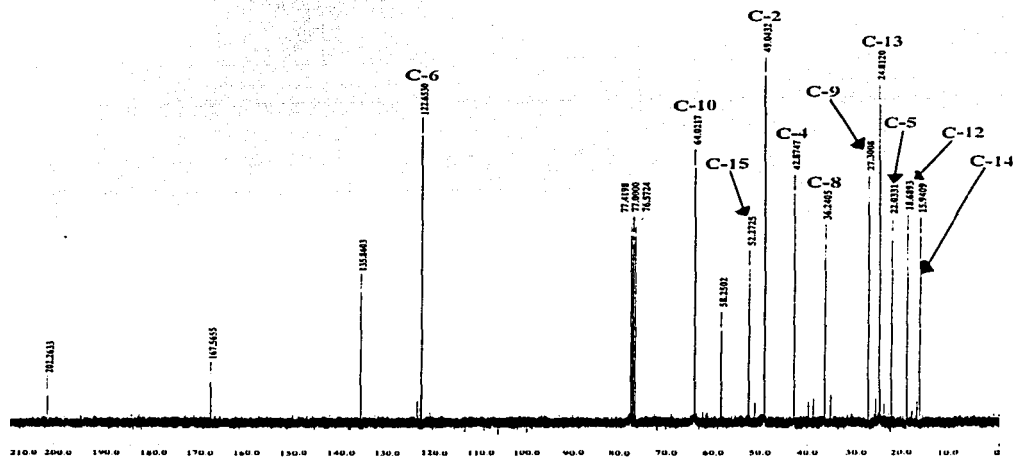


Figura 36. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el compuesto 49.

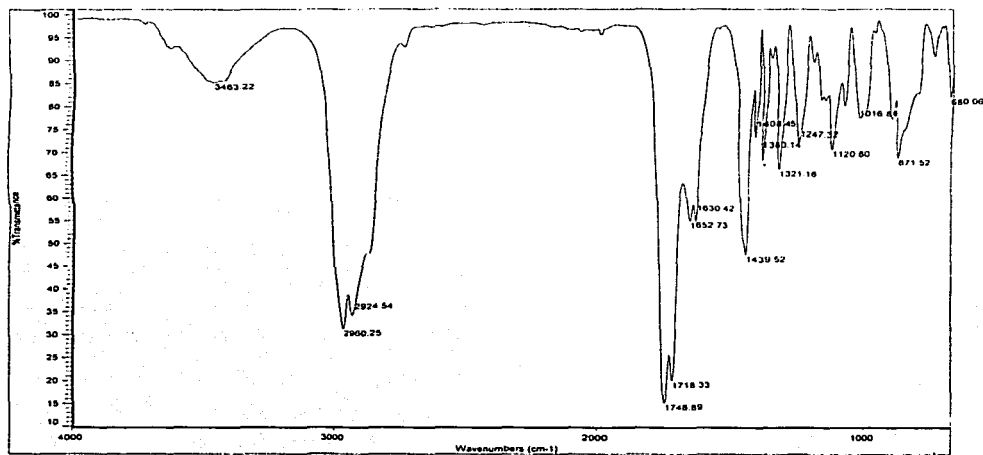


Figura 37. Espectro de infrarrojo para el compuesto 49.

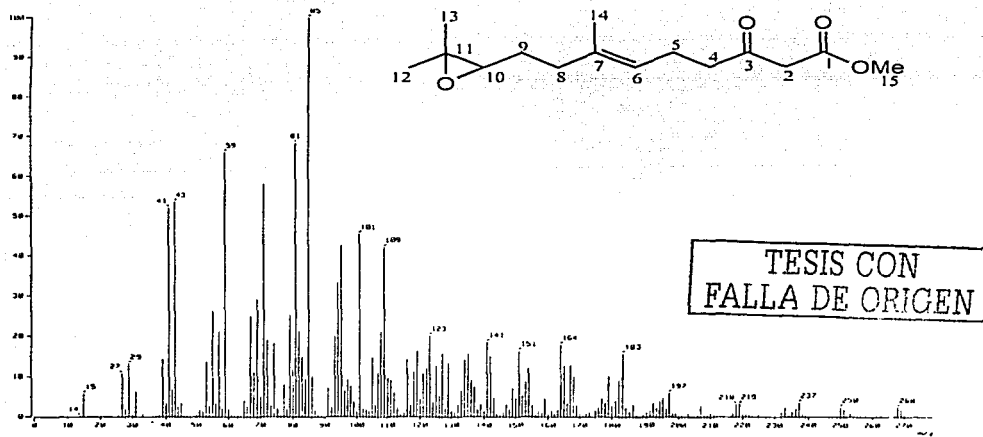


Figura 38. Espectro de masas para el compuesto 49.



## 11. Referencias.

1. Covarrubias-Zúñiga, A.; González-Lucas, A. *Tetrahedron Letters*. **1998**, 39, 2881.
2. Olguin-Urbe, J. S. *Una Sintesis Formal de Ácido Micofenólico*. Tesis de Maestría, UAEM, Cuernavaca, Mor. **2001**.
3. Oxford, A. E. y Raistrick. *Biochem. J.* **1932**, 26, 1441; **1932**, 26, 1902; Oxford, A. E. y Raistrick. *Ibid.* **1927**, 27, 1473.
4. Birkinshaw, J. H.; Raistrick, H.; Ross, D. J., *Biochem. J.* **1952**, 50, 630.
5. Gosio, B., *Riv. Igiene. Sanita Pubbl. Ann.* **1896**, 7, 869, 961.
6. Mitsui, A.; Szuki, S. *J. Antibiotics*. **1969**, 22, 358.
7. Abraham, E. P., *Biochem. J.* **1945**, 39 308.
8. Florey, H. W.; Gilliver, K.; Jennings, M. A.; Sanders, A. G., *Lancet*. **1946**, 250, 46.
9. Guilliver, K., *Ann. Bot.* **1946**, 10, 271.
10. Brian, P. W., *Ann. Bot.* **1946**, 13, 59.
11. Franklin, T. J.; Cook, J. M. *Biochem. J.* **1969**, 113, 515.
12. Carter, S. B.; T. J. Franklin; D. F. Jones; B.J. Leonard; S. D. Mills; R.W. Turner; W. B. Turner. *Nature (London)*. **1969**, 223, 848.
13. Knudtzon, N.; Nissen, N. I. *Cancer Chemother. Rep.* **1972**, 56, 221.
14. Epinette, W. W.; Parker, C. M.; Jones, E. L.; Greest, M. C., *J. Am. Acad. Dermatol.* **1987**, 17, 961.
15. Berman, J. D.; Webster, H. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, 21, 887.
16. Knudtzon, N.; Nissen, N. I. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1987**, 17, 962.



17. Allison, A. C.; Eugui, E. M. *Clin. Trasplant.* **1993**, 7, 96.
18. Chapuis, A. G.; Rizzadi, G. P.; D'Agostino, C. *Nature Medicine.* **2000**, 6, 762.
19. Sweeney, M. J.; Hofman, D. H.; Easter, M. A. *Cancer Res.* **1972**, 32, 1803.
20. Bentley, R. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3801.
21. Birch, A. J.; Wright, J. *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 2635.
22. Canonica, L.; Rindone, B.; Santaniello, E.; Scolatico, C. *Tetrahedron* **1972**, 28, 4395.
23. Danheiser, R. L.; Gee, S. K.; Pérez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 806.
24. Danheiser, R. L.; Gee, S. K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1672.
25. Stork, G.; Gregson, M.; Grieco, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1391.
26. Patterson, J. W. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4789.
27. Johnson, W. S.; Wertheman, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T. T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.
28. Daub, G. W.; Edwards, J. P.; Okada, C. R.; Allen, J. M.; Maxey, C. T.; Wells, M. S.; Goldstein, A. S.; Dibley, M. J.; Wong, C. J.; Ostercomp, D. P.; Chung, S.; Cunningham, P. S.; Berliner, M. A. *J. Org.* **1997**, 62, 1976.
29. De la Cruz, R. A.; Talamás, F. X.; Vázquez, A.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 641.
30. Plé, P. A.; Jones, G. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 3395.
31. Wade, L. G. *Química Orgánica.* 2a ed. Ed. Prentice Hall. México, **1993**.
32. Morrison, R. T. *Química Orgánica.* 5a ed. Ed. Addison Wesley. U.S.A., **1990**.
33. Shell Chemical Corp. *Tech. Bull.* **SC: 57 - 25**.
34. Pummerer, R.; Reindel, W. *Ber.* **1933**, 66, 335.
35. Naves, Y. R., Schwarzkopf, O.; Lewis, A. D. *Helv. Chim. Acta.* **1947**, 30, 880.





36. Payne, G. B.; Williams, P. H. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 284.
37. Augustine, R. L. *Oxidation (in two volumes). Techniques and Applications in Organic Synthesis*. Vol. 1, Ed. Marcel Dekker. New York, **1969**.
38. Dodd, D. S.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7226.
39. Covarrubias-Zúñiga, A.; Rios-Barrios, E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5688.
40. Covarrubias-Zúñiga, A.; Maldonado, L. A.; Rios-Barrios, E.; González-Lucas, A. *Synt. Comm.* **1998**, 28, 3461.
41. Covarrubias-Zúñiga, A. *Synt. Comm.* **1998**, 28, 1525.
42. Covarrubias-Zúñiga, A.; Díaz-Domínguez, J.; Olguín-Urbe, J. S. *Synt. Comm.* **2001**, 31, 1373.
43. San German, S. L. L. *Síntesis de resorcinoles selectivamente metilados del tipo 2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol y síntesis total del 7-metoxi-6-metil-5-hidroxi-fálido*. Tesis de licenciatura. UNAM, México. **1999**.
44. Arias-Salas, D. *Síntesis total del antibiótico DB-2073*. Tesis de licenciatura. UNAM, México. **2001**.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN