



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

2/001
UNAM

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

ESTUDIO SOBRE LA SÍNTESIS DE TAXADIENOS

INFORME DE TRABAJO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

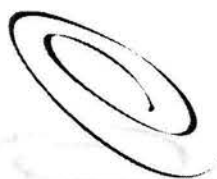
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. EVA MARÍA RODRÍGUEZ LÓPEZ



**QUÍMICA
D.E.P.G.**



**Ciencias
Químicas**



TUTOR: DR. ALFREDO VAZQUEZ MARTÍNEZ



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.

ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DE TAXADIENOS¹

1. ANTECEDENTES

El cáncer, enfermedad caracterizada por la proliferación irregular de células, se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, ya que se estima que existen alrededor de seis millones de nuevos casos al año.² En la década de los 60s el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América inició un programa de búsqueda de nuevos compuestos anticancerígenos, y de los 110,000 compuestos obtenidos de 35,000 especies de plantas examinadas entre 1960 y 1981, el taxol (1) demostró ser el más interesante ya que tiene un modo de acción único.

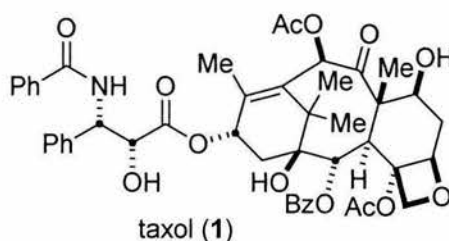
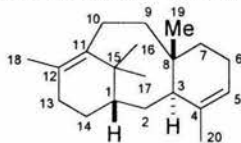


Figura 1

Taxol® es la marca registrada por Bristol-Myers Squibb para el compuesto anticancerígeno paclitaxel, el cual, en 1992, fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos para el tratamiento de cáncer de ovarios y otros tipos de cáncer. La fuente original de taxol es la corteza del árbol (*Taxus brevifolia* Nutt.) y para obtener un gramo de taxol puro se requieren 10 Kg de la corteza, equivalente a tres árboles muertos, lo cual representa un serio problema ecológico. Como resultado del amplio espectro de actividad biológica del taxol, el interés en la elucidación de su mecanismo de acción ha ido en aumento y, por lo tanto, la necesidad de explorar otras alternativas para su obtención, como la

¹ La numeración para el núcleo del taxol usada en este informe es:



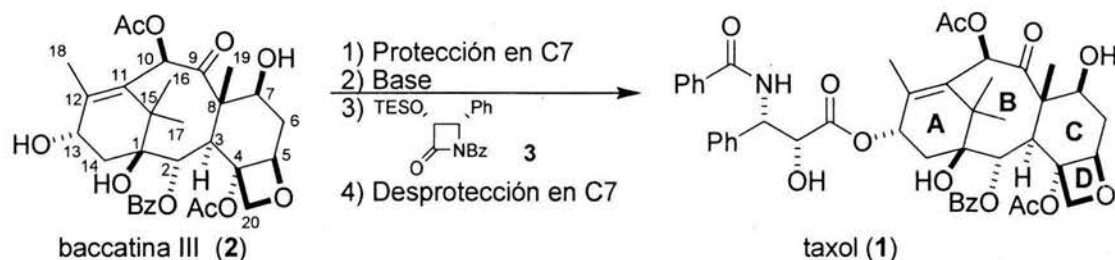
² Nicolau, K.C.; Dai, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1994, 33, 15-44.



biosíntesis, la semisíntesis y la síntesis total, así como la preparación de análogos del taxol que muestren mayor actividad.

1.1. Obtención de taxol por síntesis total

La estructura molecular inusual del taxol y la sensibilidad de sus grupos funcionales representan un reto que ha fascinado a los químicos dedicados a la síntesis orgánica. El principal problema de la síntesis del taxol yace en la construcción del sistema tricarbocíclico ABC y el estereocontrol de los nueve centros asimétricos del núcleo del taxol. A la fecha, se han desarrollado cinco síntesis totales diferentes del taxol, en las cuales la baccatina III (**2**), protegida en C-7, es un intermediario clave ya que este precursor permite unir la cadena lateral por esterificación de **2** en C-13 con la β -lactama **3** seguido de la desprotección en C-7 (Esquema 1).

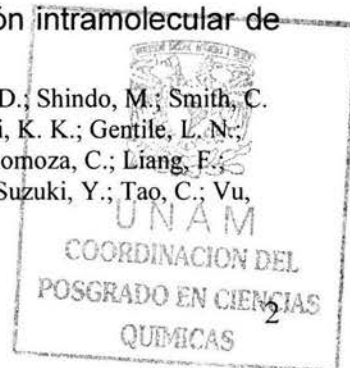


Esquema 1

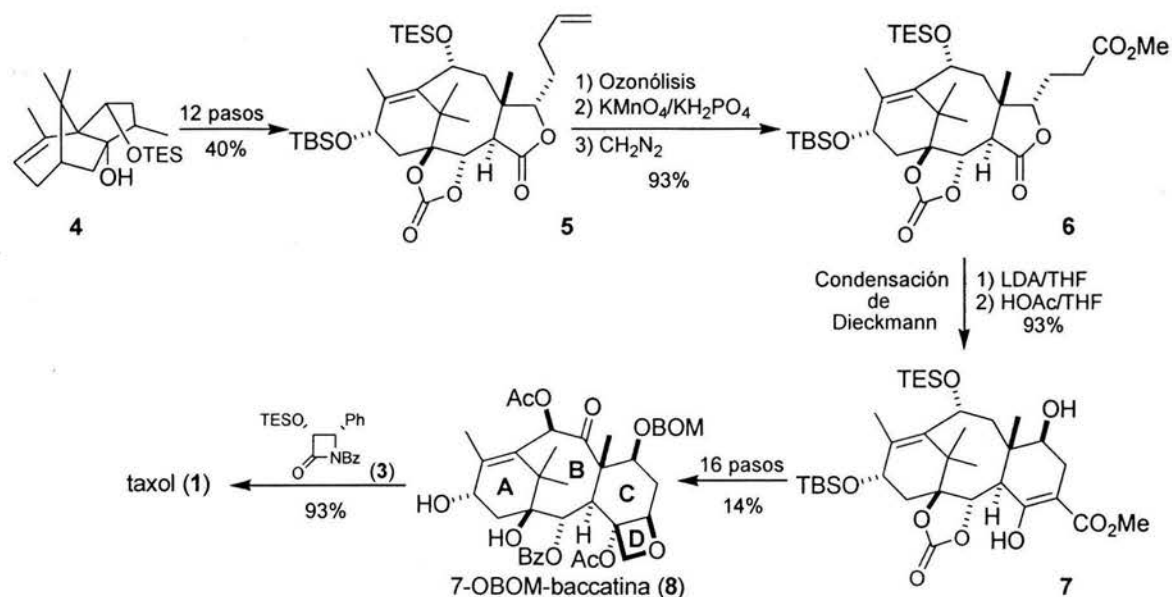
1.1.1. Síntesis de Holton³

La síntesis de Holton se inicia con la formación del anillo AB a partir del compuesto **4** que es transformado en el compuesto **5**, el cual se encuentra funcionalizado en C-1, C-2 y C-3. La ozonólisis regioselectiva del doble enlace presente en la cadena lateral de **5** conduce al aldehído que es oxidado con permanganato de potasio (KMnO_4) al correspondiente ácido carboxílico que posteriormente es esterificado con diazometano para dar el compuesto **6**. El anillo C (intermediario **7**) es construido por medio de la condensación intramolecular de

³ (a) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598. (b) Holton, R. A.; Kim, H-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *ibid*, 1599-1600.



Dieckmann en el compuesto **6** en presencia de LDA. A partir del intermediario **7** se sintetiza, en 16 etapas, la 7-OBOM baccatina (**8**). Finalmente, se une químicamente la β -lactama **3** al compuesto **8** y se remueve el grupo protector en C-7 para obtener **1** (Esquema 2). El rendimiento de la síntesis total desarrollada en 33 etapas a partir del compuesto **4** es del 4%.



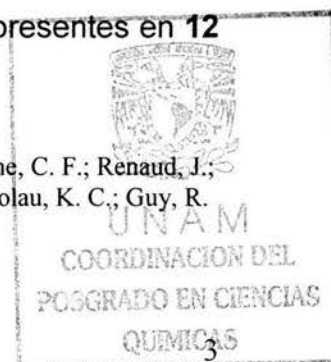
Esquema 2. Intermediarios claves en la síntesis total del taxol (Holton, 1994).

1.1.2. Síntesis de Nicolaou ⁴

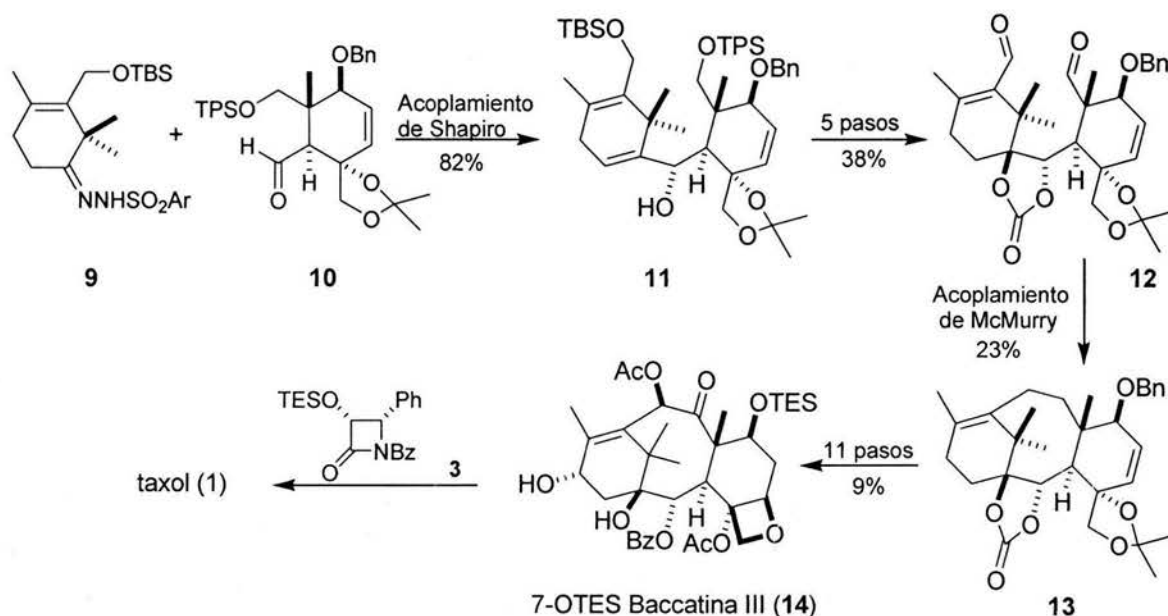
La estrategia de síntesis de Nicolaou inicia con la construcción de los anillos de ciclohexeno **9** y **10** que están altamente funcionalizados, ya que su acoplamiento permite formar el núcleo de anillos ABC del taxol. Por medio de la reacción de Shapiro⁵ la hidrazona **9** es acoplada al aldehído **10** lo que permite la formación del enlace C-1-C-2 del taxol (Esquema 3). El alcohol alílico formado **11**, posee la estereoquímica correspondiente al C-2 del taxol, y es transformado después de una secuencia de reacciones en el intermediario **12**. El anillo de 8 miembros (B) se forma por acoplamiento de los grupos aldehídos presentes en **12**

⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature*. **1994**, *367*, 630-634. (b) Nicolaou, K. C.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 2079-2090.

⁵ Shapiro, R. H.; Heath, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734-5735.



a través de la reacción de McMurry.⁶ La formación del anillo de oxetano y la manipulación de los grupos protectores permiten llegar a 7-OTES baccatina III (**14**), interceptando en este punto la síntesis desarrollada por Holton, aunque la síntesis desarrollada por Nicolaou consta de 40 pasos y el rendimiento total es de 0.04%



Esquema 3. Resumen de la síntesis total desarrollada por Nicolaou (1994).

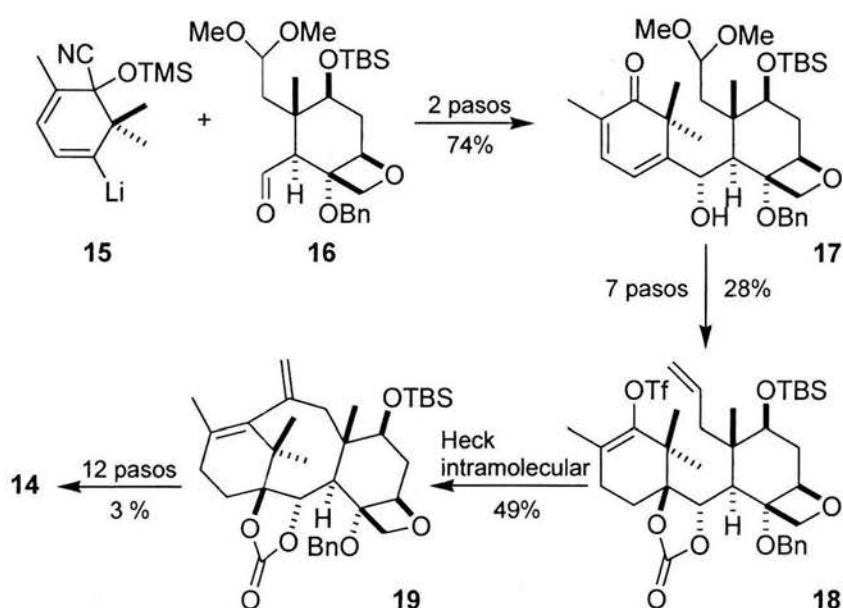
1.1.3. Síntesis de Danishefsky⁷

La síntesis total reportada por Danishefsky y colaboradores, tiene por objeto la preparación de 7-OTES baccatina III (**14**), que es un intermediario clave en la síntesis total de Nicolaou (Esquema 3). El acoplamiento de los intermediarios **15** y **16** seguido de la desprotección del grupo cetona genera el producto **17**, el cual es epoxidado regioselectivamente en el doble enlace $\Delta^{1,14}$ (cf. numeración del taxol) en presencia de mCPBA. El oxirano resultante es reducido regioselectivamente (H_2 , Pd/C, -5°C , EtOH) para producir el 1,2-diol, que es protegido como carbonato cíclico. El doble enlace conjugado al carbonilo es reducido quimioselectivamente

⁶ McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.

⁷ Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Synder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.

usando L-Selectruro[®]. La cetona es protegida como éter de enol, mientras que el aldehído resultante de la desprotección del cetal es utilizado para generar el doble enlace presente en el compuesto **18** por medio de una reacción de Wittig (Esquema 4). El anillo B en **19** es construido a través de una reacción de Heck intramolecular. El taxol se obtiene vía el intermediario **14** por esterificación con la β -lactama **3** de acuerdo con el procedimiento establecido por Nicolaou y Holton. La síntesis total desarrollada por Danishefsky es de 48 etapas con un rendimiento total de 0.004%, partiendo desde la preparación de los intermediarios **15** y **16**.



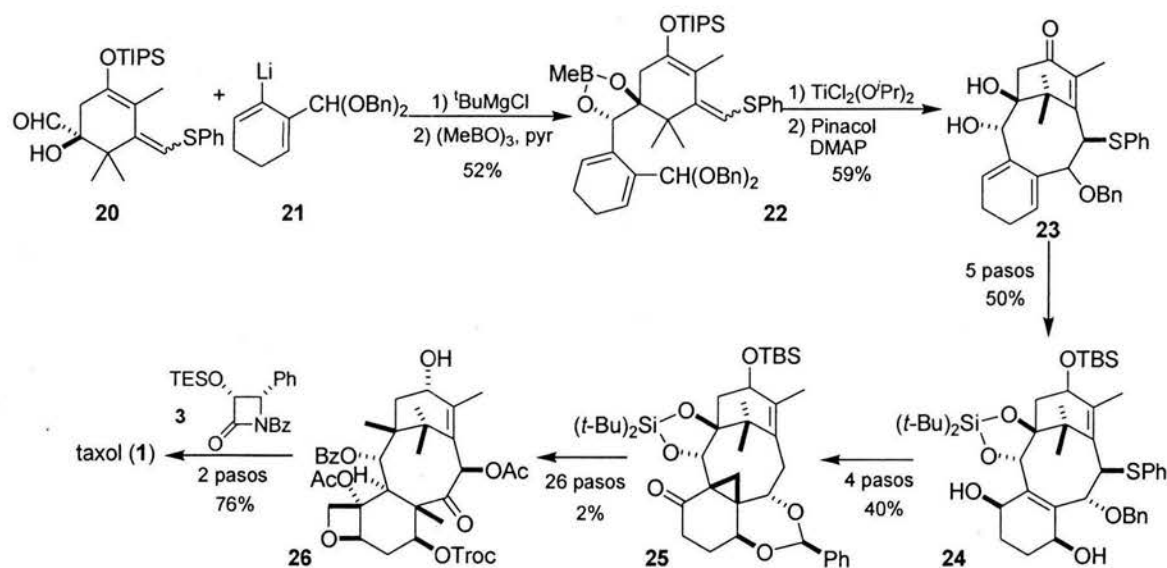
Esquema 4. Intermediarios clave en la síntesis total del taxol (Danishefsky, 1996).

1.1.4. Síntesis de Kuwajima⁸

La estrategia de síntesis desarrollada por el grupo de Kuwajima está basada en la construcción del anillo B con la estereoquímica en C-1 y C-2 del taxol. El acoplamiento estereocontrolado del hidroxialdehído **20** enantioméricamente puro con el fragmento **21** (Esquema 5), produce el diol vecinal que es protegido como boronato (**22**). Este compuesto, es un intermediario clave para formar el anillo B en **23**. La unión entre los átomos C-9 y C-10 del

⁸ (a) Kuwajima, I.; Kusama, H.; Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980-12981; (b) Kuwajima, I.; Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811-3820.

compuesto **22** en presencia de un ácido de Lewis ($\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$) seguido de la remoción del boronato produce el compuesto **23**. El dieno presente en **23** es oxidado a través de una reacción pericíclica [4+2] (1: O_2 , $h\nu$, TTP; 2: Bu_3SnH , AIBN) para dar el 1,4-diol **24**. Por otra parte, la ruptura reductiva de la ciclopropilcetona **25** con yoduro de samario (SmI_2) permite la introducción del metilo en C-8. Después de una secuencia de 26 pasos, la 7-OTroc Baccatina III (**26**) es formada estereoselectivamente a través de la introducción de los grupos funcionales en el núcleo tricarbocíclico ABC del taxol. Finalmente, la unión de la cadena lateral usando la β -lactama **3** al intermediario **26**, seguida por la remoción de los grupos protectores genera el taxol con un rendimiento total del 0.09% en 46 pasos.



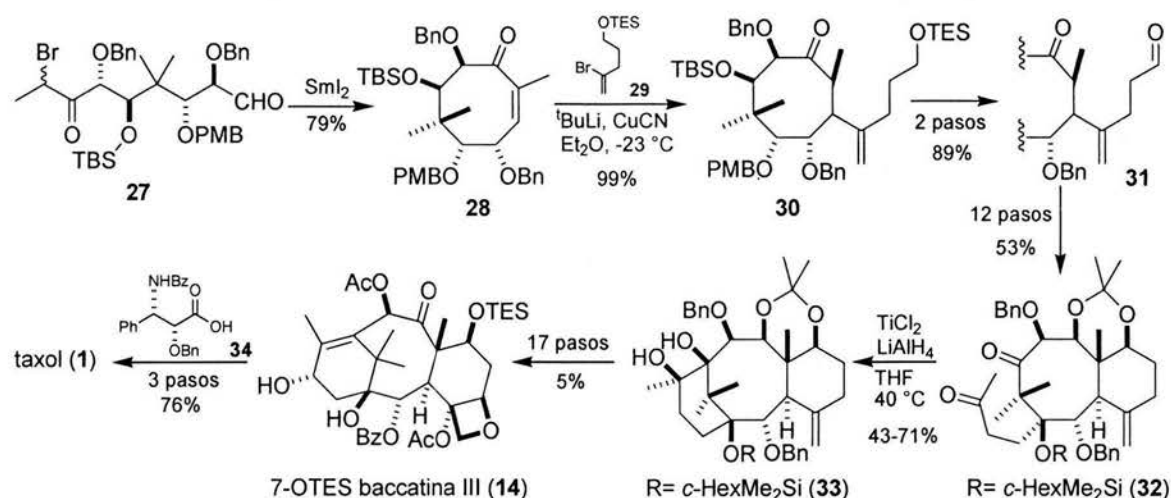
Esquema 5. Síntesis total abreviada, desarrollada por Kuwajima (1998).

1.1.5. Síntesis de Mukaiyama⁹

En el Esquema 6 se encuentran los intermediarios clave de la síntesis asimétrica desarrollada por Mukaiyama. La síntesis del anillo de 8 miembros (compuesto **28**) se lleva a cabo por medio de una ciclación intramolecular aldólica sobre **27** empleando yoduro de samario (SmI_2). El sistema BC del taxol

⁹ Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.

(intermediario **32**) se construye a partir de **28** por medio de una adición estereoselectiva de tipo Michael del cuprato derivado de **29** para dar el compuesto **30**. La posterior remoción del grupo trietilsililo (TES) permite la oxidación del alcohol para dar el correspondiente aldehído **31**. El anillo C del taxol es formado en **32** a través de la condensación aldólica entre la cetona del anillo B con el aldehído de la cadena lateral. El anillo A en **33** es construido a través del acoplamiento pinacólico del intermediario **32**. La síntesis asimétrica del taxol es completada por la condensación entre la *N*-benzoilfenilisoserina **34** y 7-OTES baccatina III (**14**) que se prepara a partir del intermediario altamente funcionalizado **33**. La síntesis consta de 55 etapas con un rendimiento total del 0.14%.

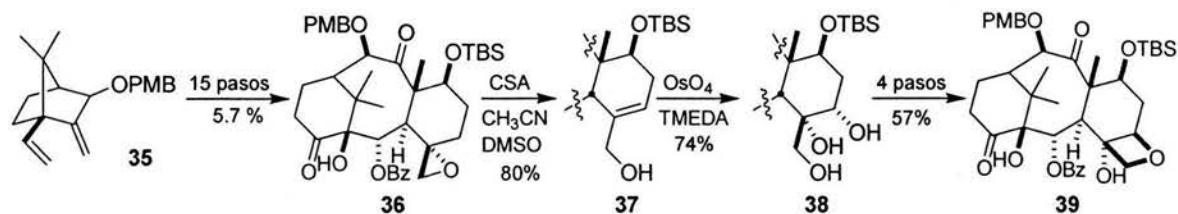


Esquema 6. Intermediarios clave de la síntesis total del taxol (Mukaiyama, 1999).

Uno de los trabajos más recientes sobre la síntesis del sistema de anillos ABCD del taxol, reportado en 2005, es el desarrollado por el grupo de Paquette,¹⁰ (Esquema 7) en el cual, la apertura del anillo de oxirano en **36**, catalizada por el ácido alcanfor sulfónico (CSA), produce el alcohol alílico **37**, el cual en presencia de OsO_4 / TMEDA permite la hidroxilación estereocontrolada para generar el triol **38** que, seguido de la manipulación adecuada de grupos protectores, genera el anillo D de oxetano **39**. Aunque aún falta la funcionalización del anillo A, esta

¹⁰ Paquette, L.; Brennan, N. K.; Guo, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 732-734.

síntesis promete ser una de las más eficientes por tener menos de 30 etapas y mejorar el rendimiento total.

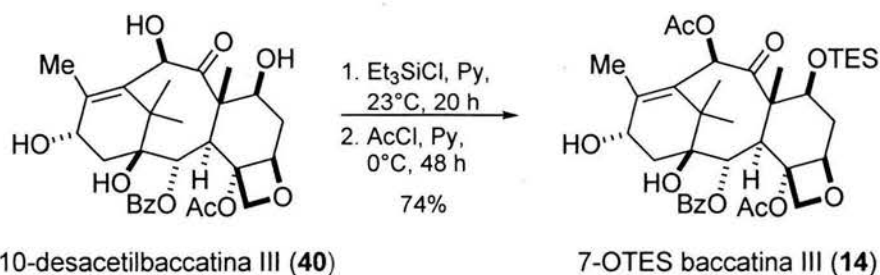


Esquema 7. Síntesis abreviada de la estructura tetracíclica ABCD del taxol desarrollada por Paquette (2005).

1.1.6. Semisíntesis del taxol

1.1.6.1. Síntesis del taxol a partir de precursores de origen natural.

La producción comercial del taxol mediante síntesis química aún no es viable debido a que las rutas de obtención son muy largas y por ello los rendimientos totales son muy bajos, lo cual hace a esta estrategia económicamente inviable. Por otra parte, la baccatina III (**2**) y la 10-desacetilbaccatina III (**40**), precursores biogénicos del taxol que carecen de actividad biológica, fueron descubiertos en las agujas de *Taxus baccata* (Tejo Europeo) y constituyen una fuente de materias primas útiles para la semisíntesis del taxol. En 1988, Portier y Greene¹ reportaron la primera semisíntesis del taxol a partir de 10-deacetilbaccatina III (**40**), la cual es convertida en 7-OTES baccatina III (**14**) por medio de la protección en C-7 y C-10 (Esquema 8). El equivalente sintético de la cadena lateral es acoplado a **14** de acuerdo con el Esquema 1 (*vide supra*).



Esquema 8. Protección de C-7 y C-10 en 10-desacetilbaccatina III (**40**),

La compañía farmacéutica Bristol-Myers-Squibb (BMS) implementó la semisíntesis del taxol para su producción empleando el método desarrollado por Holton, a partir de la unión química de la cadena lateral a la baccatina III (**2**), protegida en C-7, de acuerdo al esquema antes mencionado.²

1.1.7. Biosíntesis del taxol

A partir del año 2002, BMS inició la producción del taxol mediante métodos basados en cultivos celulares de plantas (*Taxus* sp.), lo que implica tener un mejor entendimiento de las rutas biosintéticas en *T. brevifolia* para poder optimizar la producción de taxol, así como compuestos relacionados con éste. De esta manera, para poder elucidar la biosíntesis del taxol, se requiere conocer con detalle tanto las estructuras de los intermediarios involucrados en cada una de las etapas de la biosíntesis, como identificar cada una de las enzimas responsables de las transformaciones.

En 1995 se estableció que el primer paso durante la biosíntesis del taxol, es la ciclación intramolecular del diterpeno geranilgeranil difosfato (**41**), proceso catalizado por la enzima taxadieno sintasa, y que genera el compuesto taxa-4(5),11(12)-dieno (**42**), el cual es el primer intermediario en la ruta biosintética (Esquema 9).¹¹ El siguiente paso es la hidroxilación regioselectiva de **42** en C-5, seguido de la transposición alílica de C-4(5) a C-4(20), a través de la enzima taxadieno hidroxilasa para generar el primer intermediario oxigenado taxa-4(20),11(12)-dien-5 α -ol (**43**). En el tercer paso, la enzima taxadienol-O-acetiltransferasa participa en la acetilación de **43** para producir **44**, que es el siguiente metabolito en la ruta de biosíntesis del taxol.¹²

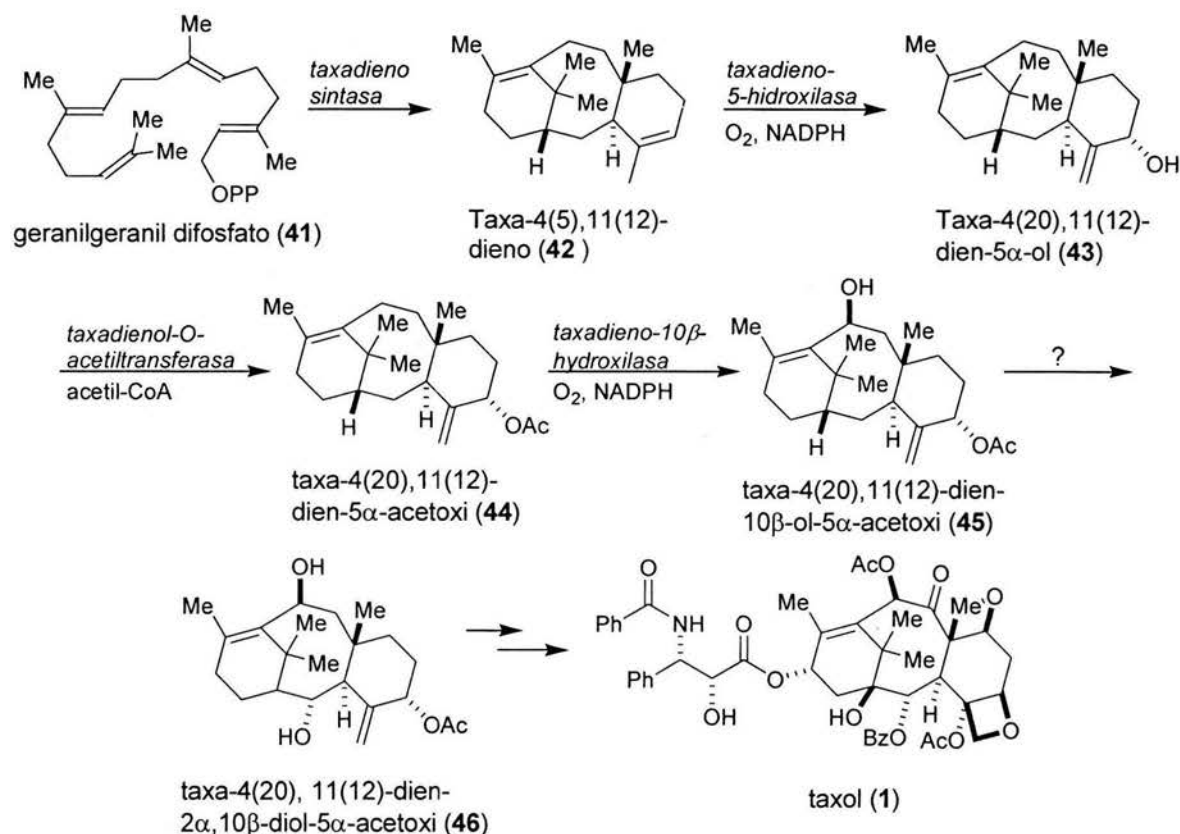
Croteau y Williams¹³ identificaron un clon que produce el metabolito **45** cuando se emplea el compuesto **44** como sustrato y observaron que después de la formación de **45** las siguientes hidroxilaciones son bastante complejas ya que

¹¹ (a) Williams, R. M.; Rubenstein S. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7215-7223. (b) Jin, Q.; Williams, D. C.; Hezari, M.; Croteau, R.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4667-4675.

¹² (a) Croteau, R.; Williams, R. M.; Hefner, J.; Rubenstein, S. M.; Ketchum, R. EB; Gibson, D. M. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 479-489. (b) Hezari, M.; Croteau, R. *Planta Med.* **1996**, *63*, 291-295. (c) Williams, R. M.; Vázquez, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7865-7869.

¹³ (a) Croteau, R.; Williams, R. M.; Horiguchi, T.; Rithner, C. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4901-4903. (b) Croteau, R.; Williams, R. M.; Horiguchi, T.; Rithner, C. D. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 267-273.

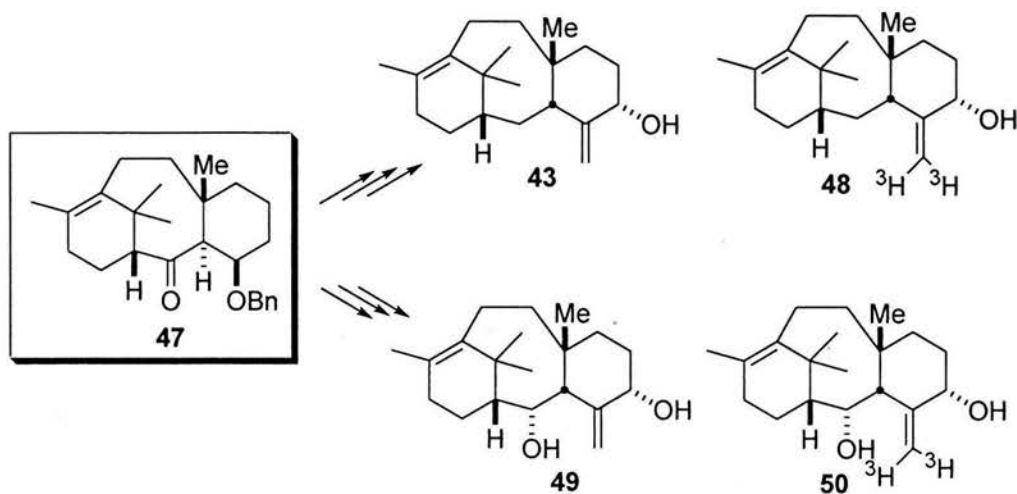
obtienen una mezcla de varios dioles, de aquí que la elucidación de una ruta lineal continúe siendo un reto. No obstante, estos autores, basados en los taxoides naturales, proponen que la secuencia de hidroxilaciones después del compuesto **45** podría ser en C-2 o C-9, y finalmente en C-13. Tomando en cuenta esta suposición, proponen que el metabolito que sigue de **45** podría ser taxa-4(20),11(12)-dien-2 α ,10 β -diol-5 α -acetoxi (**46**) o taxa-4(20),11(12)-dien-9 α ,10 β -diol-5 α -acetoxi.



Esquema 9. Biosíntesis del taxol

Debido a los bajos rendimientos de los metabolitos aislados durante las biotransformaciones, se ha dificultado enormemente su elucidación estructural, por lo que se requiere de métodos de síntesis eficientes que proporcionen el intermediario **47** (Esquema 10), el cual mediante procedimientos establecidos, puede ser transformado en los compuestos **43**, **48**, **49** y **50**, tanto en su forma normal, así como radioisotópicamente marcados, lo cual debe ayudar al

aislamiento en mayor cantidad de los intermediarios involucrados en la ruta biosintética. De esta manera, el compuesto **47**, es el principal objetivo sintético del presente proyecto.



Esquema 10

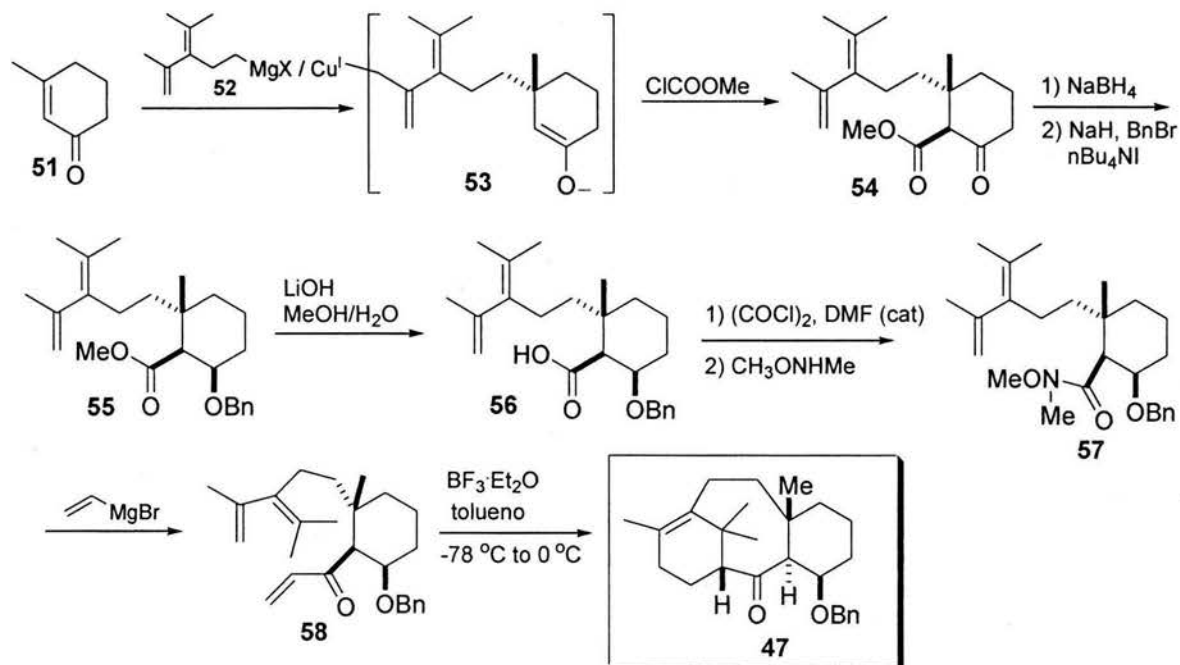
2. OBJETIVO

Desarrollar un método de síntesis eficiente para la obtención del taxano **47** en escala de multigramos requeridos para la preparación de metabolitos utilizados en estudios sobre la biosíntesis del agente anticancerígeno taxol®.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estrategia sintética original propuesta para obtener **47** se encuentra representada en el Esquema 11 y consiste en la adición conjugada del organocuprato derivado del reactivo de Grignard **52**, sobre el aceptor de Michael **51**, seguido de la C-acilación del enolato transiente para producir el compuesto **54**. La reducción selectiva del grupo funcional cetona en **54** con NaBH₄ genera el alcohol correspondiente, el cual es protegido con bromuro de bencilo para dar el compuesto **55**. La formación de la amida de Weinreb **57** permite introducir el grupo vinilo en una operación posterior para dar el trieno **58**. Finalmente, el compuesto

47 se obtiene por medio de la reacción de Diels-Alder intramolecular mediante procedimientos previamente reportados en la literatura.¹⁴



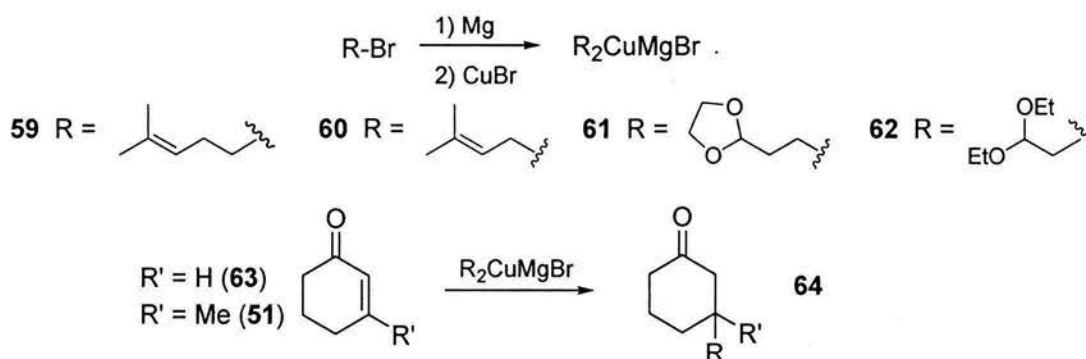
Esquema 11

El proyecto inició con el estudio de la adición conjugada de cupratos¹⁵ modelo, formados a partir de los correspondientes reactivos de Grignard, sobre las ciclohexenonas **51** y **63**,¹⁶ (Esquema 12) con el propósito de encontrar las condiciones de reacción adecuadas para la adición.

¹⁴ (a) Winkler, J.D.; Kim, H.S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *36*, 687-690. (b) Shea, K. J.; Davis, P. D. *Angew. Chem. Suppl.* **1983**, 564-570. (c) Sakan, K.; Craven, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3732-3734.

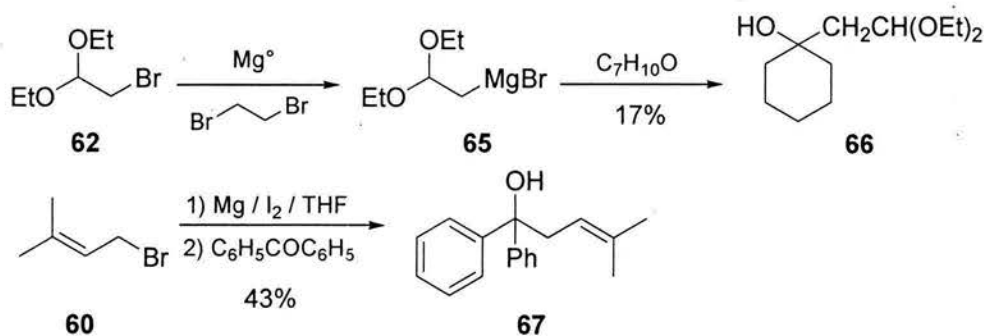
¹⁵ Lipshutz, B.; Sengupta, S. Organocopper reagents: Substitution, conjugate addition, carbo/metallocupration, and other reactions. En *Organic reactions*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley & Sons: USA, 1992; Vol. 41, pp 135-631.

¹⁶ (a) Helquist, P.; Marfat, A.; Bal, S. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045-5050. (b) Piers, E.; Yeung, B. W. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4567-4569.



Esquema 12

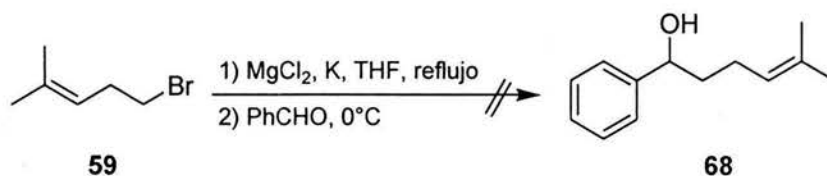
Sin embargo, no fue posible obtener el producto de adición conjugada **67** recuperándose únicamente materia prima. Esto pudo deberse a que no se formó el reactivo de Grignard adecuadamente, y en consecuencia el organocuprato tampoco, por lo que, para comprobar la formación de los respectivos reactivos de Grignard, se realizaron las reacciones indicadas en el Esquema 13.



Esquema 13

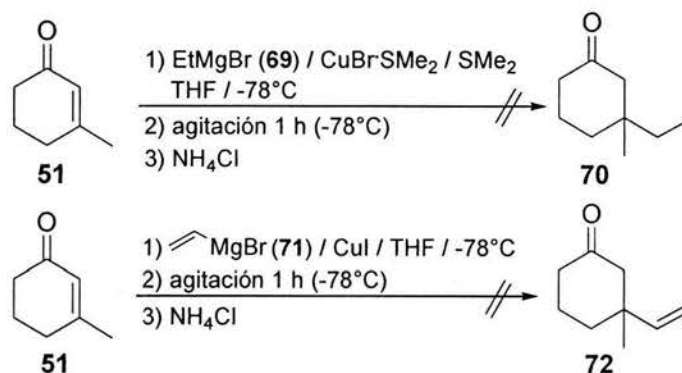
Dado que los reactivos de Grignard formados de esta manera generaron los productos de adición en bajo rendimiento, se modificó la metodología para intentar obtenerlos mediante el método de Rieke,¹⁷ formando *in situ* el magnesio metálico, necesario para generar el reactivo de Grignard derivado del 5-bromo-2-metil-2-penteno (**59**), el cual se hizo reaccionar con benzaldehído, pero sólo se recuperó materia prima (Esquema 14).

¹⁷ Rieke, R. D.; Bales, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1775-1781.



Esquema 14

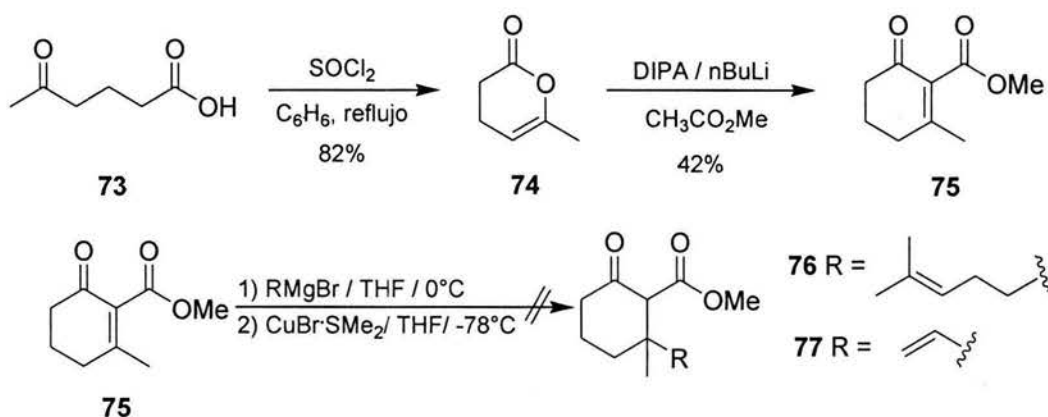
Debido a las dificultades para preparar los correspondiente reactivos de Grignard, se intentó formar los organocupratos a partir de reactivos de Grignard comerciales como el bromuro de etilmagnesio (**69**) y el bromuro de vinilmagnesio (**71**), empleando diferentes sales de cobre, para posteriormente hacerlos reaccionar con la 3-metil-2-ciclohexenona (**51**), sin obtenerse los productos de adición conjugada **70** y **72**, Esquema 15.



Esquema 15

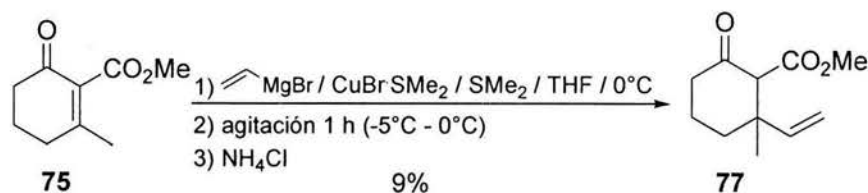
No se logró la adición conjugada sobre el compuesto **51**, y debido a esto se sintetizó el β -cetoéster **75**¹⁸ (Esquema 16), que debería ser más reactivo hacia las adiciones conjugadas, comparado con las cetonas **51** y **63**, por la presencia de los dos grupos carbonilos. De esta manera, el ácido 4-acetilbutírico (**73**) es calentado a reflujo con cloruro de tionilo (SOCl_2) en benceno como disolvente para formar la lactona **74** en 82% de rendimiento. Este último compuesto, al reaccionar con el enolato del acetato de metilo, produce el compuesto dicarbonílico **75** (Esquema 16).

¹⁸Paquette, L. A.; Belmont, D. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4102-4107.



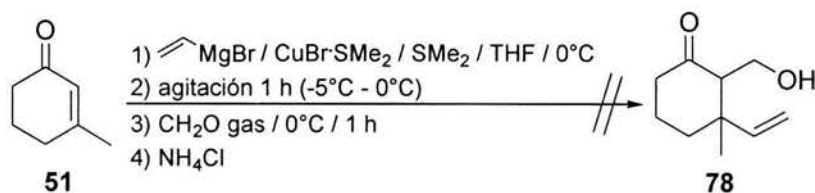
Esquema 16

No obstante, no fue posible realizar con éxito la adición de los compuestos de organocobre para obtener **76** y **77** (Esquema 16), por lo que se intentó de nuevo la adición conjugada del organocuprato formado a partir del bromuro de vinilmagnesio **71** al compuesto **75**, pero a una mayor temperatura (Esquema 17).



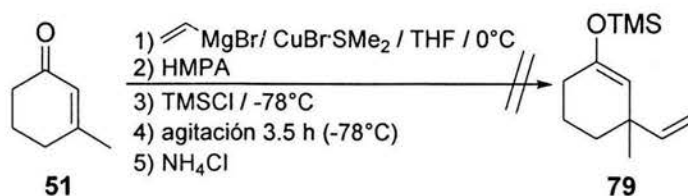
Esquema 17

Aunque el rendimiento del compuesto **77** (Esquema 17) es muy bajo (9%), durante el seguimiento de la reacción por cromatografía en capa fina (CCF), se observó que se había consumido totalmente la materia prima, lo que sugiere que posiblemente el producto es sensible al ácido empleado durante el trabajo de la reacción, así que se probó esta misma reacción con el compuesto **51** y se intentó atrapar el enolato *in situ* con formaldehído.



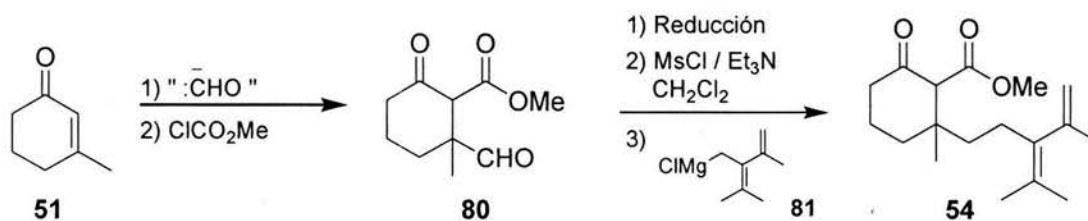
Esquema 18

No fue posible obtener el producto **78** debido a las dificultades que implicó el manejo del formaldehído gas (Esquema 18). Así, con el objetivo de saber si se estaba llevando a cabo la adición conjugada en **51**, se realizó nuevamente el experimento, pero utilizando cloruro de trimetilsilano (TMSCl) para intentar atrapar *in situ* el enolato **79**, el cual podría ser transformado al intermediario C-acilado **77**, en presencia de TiCl_4 , de acuerdo con el procedimiento descrito por Mukaiyama.¹⁹ Sin embargo, no se llevó a cabo la adición conjugada y sólo se recuperó materia prima (Esquema 19).



Esquema 19

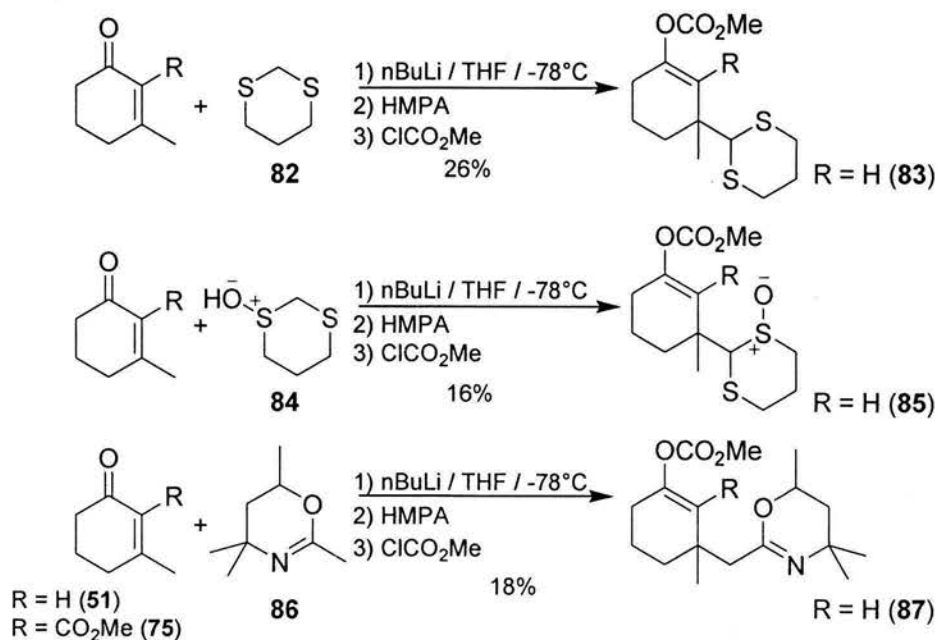
Como no se obtuvieron los productos de adición conjugada con los derivados de organocobre, se decidió modificar la estrategia de síntesis, de tal forma que se pudiera interceptar en algún punto la estrategia original. La estrategia modificada aparece en el Esquema 20 y consiste en la adición 1,4 de un equivalente sintético del anión formilo, seguido de la C-acilación *in situ*. El compuesto **54** se obtiene por acoplamiento del reactivo de Grignard **81** con el mesilato del alcohol resultante de la reducción selectiva del grupo funcional aldehído en **80**, interceptando en este punto la estrategia original.



Esquema 20

¹⁹ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.

Así, se probó la adición nucleofílica de 1,3-ditiano (**82**),²⁰ 1,3-ditiano-1-óxido (**84**) y 2,4,4,6-tetrametil-5,6-dihidro-1,3-oxazina (**86**),²¹ que son equivalentes sintéticos del anión formilo (:CHO), en los compuestos **51** y **75** (Esquema 21).



Esquema 21

El compuesto **82** es comercial, mientras que los compuestos **84**²² y **86**^{26b} se preparan de acuerdo con procedimientos reportados en la literatura. De cada uno de los equivalentes sintéticos se formaron los respectivos aniones con el empleo de *n*-butillitio (nBuLi) a -78°C en THF como disolvente. Después se adicionó hexametilfosforamida (HMPA) como aditivo para favorecer la adición 1,4, y en seguida se adicionó la enona. El enol formado se intentó atrapar *in situ* con cloroformiato de metilo (ClCO₂Me). De las seis reacciones ensayadas, la que conduce al producto **83** se seleccionó por su mejor rendimiento y porque el ditiano **82** está disponible comercialmente. Por otra parte, cuando las reacciones se llevaron a cabo con el compuesto **75** no se obtuvo el compuesto de adición

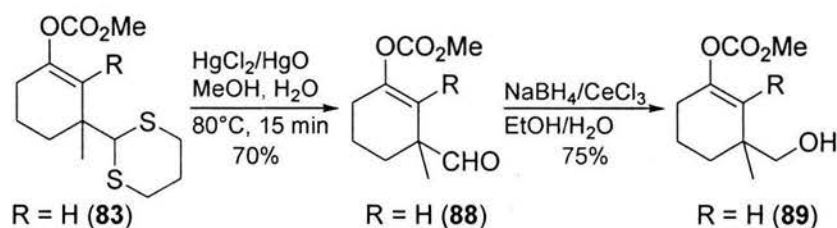
²⁰ (a) Brown, C.A.; Yamaichi, A. *J.C.S. Chem. Comm.* **1979**, 100-101. (b) Kane, V.V.; Ostrowski, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *40*, 3549-3552. (c) Luchetti, J.; Dumont, W.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *29*, 2695-2696.

²¹ (a) Meyers, A. I.; Nazarenko, N. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 175-176. (b) Meyers, A. I.; Nabeya, A.; Adickes, H. W.; Politzer, I. R.; Malone, G. R.; Kovelesky, A. C.; Nolen, R. L.; Portnoy, R. C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 36-56.

²² Carlson, R. M.; Helquist, P. M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2596-2598.

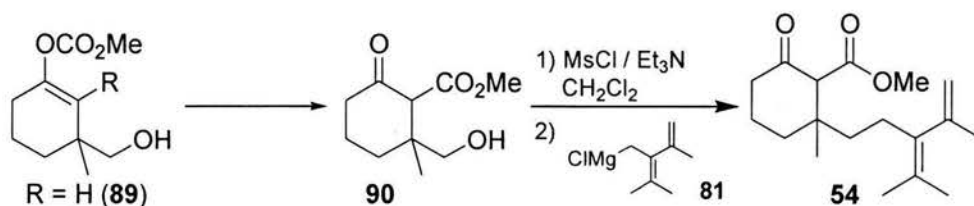
conjugada, recuperándose únicamente materia prima, además de que no fue necesario adicionar el cloroformiato de metilo.

Para estudiar la posibilidad de desenmascarar la funcionalidad aldehído del producto de adición **83**, se trató este compuesto en un experimento con AgNO_3 (EtOH , H_2O , 50°C , 20 min)²³ y en otro con $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ (CaCO_3 , THF , H_2O , ta, 15min)²⁴ para hidrolizar el 1,3-ditiano, observándose en ambos casos materia prima sin reaccionar. Sin embargo, al usar una mezcla de HgCl_2 , HgO , (MeOH , H_2O , 80°C , 1.5 h)²⁵ el ditiano presente en el compuesto **83** es transformado limpiamente en el aldehído **88**, el cual mediante una reacción quimioselectiva es convertido en el alcohol **89** (NaBH_4 , CeCl_3) con 75% de rendimiento (Esquema 22).



Esquema 22

El paso siguiente a esta etapa consistía en encontrar las condiciones de reacción que nos permitieran interconvertir el producto de O-acilación **89** en el producto de C-acilación **90**, ya que el mesilato de este intermediario podría ser acoplado al reactivo de Grignard **81** para dar el compuesto **54**, lo que nos permitiría continuar con la estrategia original (Esquema 23 y Esquema 10).



Esquema 23

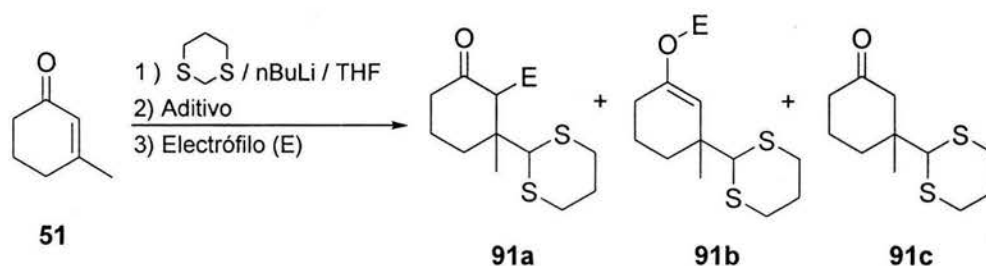
²³ Reece, C. A.; Rodin, J. O.; Brownlee, R. G.; Duncan, W. G.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron*. **1968**, *24*, 4249-4256.

²⁴ Ghiringhelli, D.; Bernardi, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5021-5022.

²⁵ Seebach, D.; Meyer, H. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1974**, *13*, 77.

La reacción de adición conjugada para preparar el compuesto **83** es de gran importancia para la obtención del intermediario **54**, por lo que se realizaron experimentos para encontrar las condiciones de reacción que favorecieran la formación de **83** y permitieran optimizar su rendimiento por medio del uso de aditivos, el efecto de la concentración, la temperatura de reacción, la velocidad de adición de los reactivos y el empleo de diferentes electrofilos.

Tabla 1. Adiciones conjugadas de 1,3-ditiano a 3-metil-2-ciclohexen-1-ona



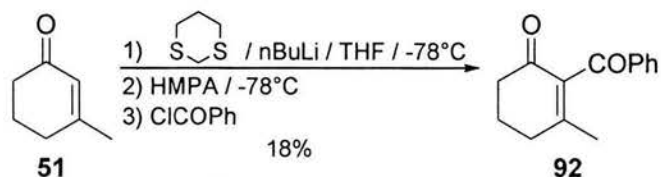
Exp.	Aditivo (2 eq)	T (°C)	C (M) ^b	Electrófilo ^c	t (h) ^a	Rendimiento% ^e
1	-	-78	0.1	CICO ₂ Et	0.5	18 (91a); 17(91b); 18 (91c)
2	HMPA	-78	0.2	CICO ₂ Et	0.5	7.6 (91b); 17(91c)
3	HMPA	-78	0.2	CICO ₂ Et	1	14 (91b)
4	-	-15	0.1	CICO ₂ Et ^d	0.25	- ^f
5	HMPA	-15	0.1	CICO ₂ Et ^d	0.75	- ^f
6	HMPA	-78	0.1	CICO ₂ Me ^d	0.25	9 (91b); 1.2 (91c)
7	HMPA	-78	0.2	CICO ₂ Me ^d	0.25	24 (91b); 4(91c)
8	HMPA	-78	0.2	CICOPh	0.25	-

^a Tiempo de adición de la enona disuelta en THF (C=0.4M). ^b Concentración molar de la reacción. ^c Después de adicionar el electrófilo la reacción se agita durante la noche y se deja que alcance temperatura ambiente sin retirar el baño de enfriamiento. ^d El electrófilo se adiciona a 0 °C. ^e Productos purificados en columna flash con una mezcla hexano-acetato de etilo (8:2). ^f Por RMN¹H no se obtiene información, los productos se desechan.

De los experimentos presentados en la Tabla 1 se encontró que las mejores condiciones de reacción para la adición conjugada de 1,3-ditiano (**82**) a 3-metil-2-ciclohexen-1-ona (**51**) es a una concentración de reacción 0.2M, a -78 °C, usando

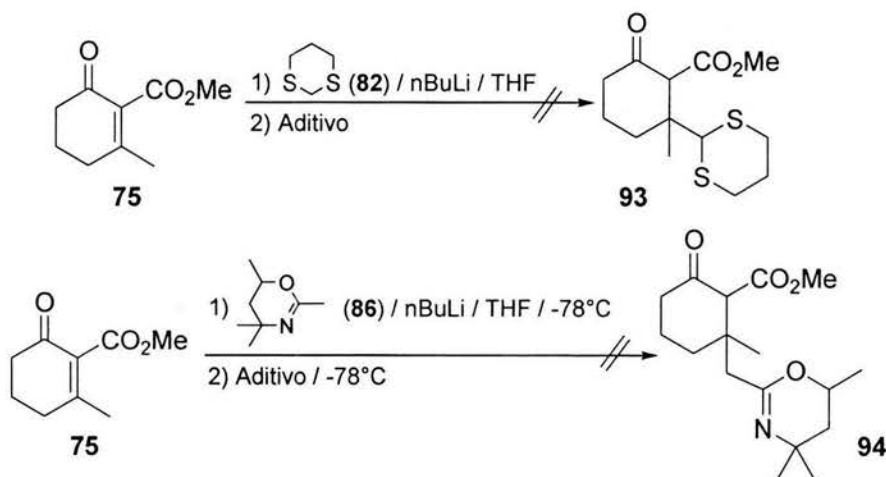


HMPA como aditivo y empleando cloroformiato de metilo como electrófilo (reacción 7, Tabla 1). Cabe destacar que al llevar a cabo la reacción ilustrada en la reacción 8 (Tabla 1) se aisló el compuesto **92** en 18% de rendimiento, formado probablemente mediante un proceso tipo Baylis-Hillman (Esquema 24). Este resultado sugiere que las reacciones de adiciones conjugadas donde se emplea el 1,3-ditiano son reversibles, ya que su base conjugada es estable en el seno de la reacción y se puede eliminar, lo cual se ve reflejado en los rendimientos de los experimentos reportados en la Tabla 1.



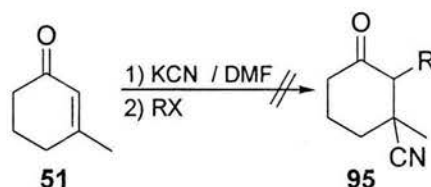
Esquema 24

Teniendo en cuenta estos resultados, se intentó nuevamente la adición conjugada del 1,3-ditiano (**82**) y la oxazina (**86**) al β -cetoéster **75** empleando diferentes ácidos de Lewis (BF_3OEt , ZnI_2 , InCl_3) y HMPA como aditivos para facilitar la adición de Michael. Sin embargo, en todos los casos se recuperó materia prima sin reaccionar. (Esquema 25).



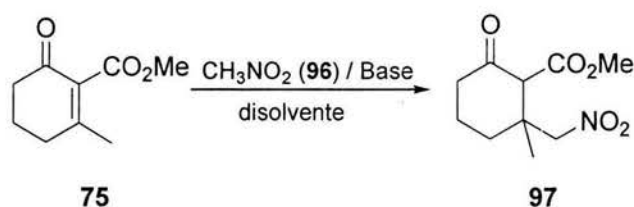
Esquema 25

Aunque no fue posible la adición conjugada a **75** de los aniones derivados de los compuestos **82** y **86** (Esquema 25), esto pudo deberse a que estas reacciones también son reversibles. También se intentó adicionar el grupo nitrilo como una alternativa para obtener posteriormente el correspondiente aldehído por reducción del grupo nitrilo por medio de la reacción de Stephen.²⁶ Sin embargo, tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios (Esquema 26).



Esquema 26

En la búsqueda de adiciones conjugadas más sencillas y eficientes también se probó la adición conjugada de un nitroalcano,²⁷ en particular el nitrometano (**96**) sobre **75**. Para formar el anión de nitrometano se probaron dos bases diferentes (NaH y DBU²⁸) y se varió la temperatura de reacción con la finalidad de optimizar el rendimiento (Tabla 2). Después de formar el anión de nitrometano se adiciona la enona y la reacción se lleva a cabo de acuerdo con las condiciones indicadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Adiciones conjugadas de nitrometano al β -cetoester **75**

No. de reacción	Base	Temperatura	Disolvente	tiempo	Rendimiento %
1	DBU	TA	CH ₃ CN	3h	60
2	NaH	TA	THF	noche	60
3	NaH	40°C	THF	3h	78

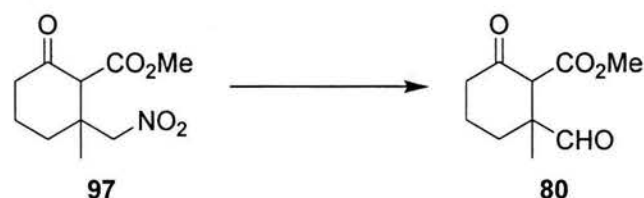
²⁶ Stephen, H. *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 1874-1877.

²⁷ (a) Ono, N.; Kamimura, A.; Kaji, A. *Synthesis*. **1984**, 226-227. (b) Ono, N.; Kamimura, A.; Miyake, H.; Hamamoto, I.; Kaki, A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3692-3698.

²⁸ DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

En todos los casos, el compuesto **97** se obtiene como una mezcla inseparable de diastereoisómeros. El siguiente paso es la conversión del nitrocompuesto en el aldehído **80** (reacción de Nef, Tabla 3).²⁹

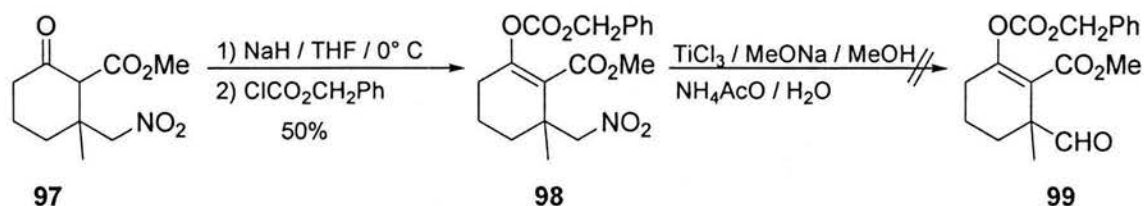
Tabla 3. Transformación del nitrocompuesto 97 en el aldehído 80



No. de reacción	Reactivo(s)	Disolvente	tiempo	Temperatura	Rendimiento %
1	Silica / NaMeO	-	72h	TA	MP
2	SnCl ₂ ·2H ₂ O	THF	48h	TA	MP
3	Ce(NO ₃) ₆ (NH ₄) ₂	CH ₃ CN	2h	50°C	10
4	TiCl ₃	THF	1h	TA	28
5	TiCl ₃ / NaOMe	THF	3h	TA	40

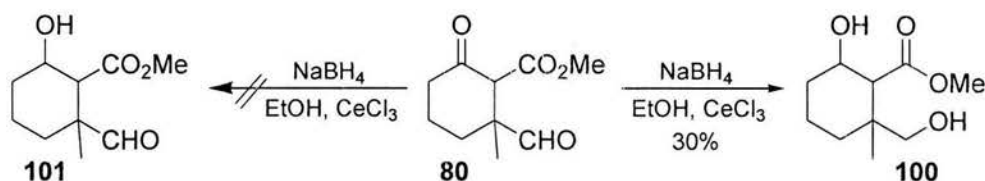
El empleo de una base (metóxido de sodio) combinado con el cloruro de titanio dio el mejor rendimiento (40%) del producto **80** (reacción 5, Tabla 3). La conversión del grupo nitro en aldehído muy probablemente se lleva a cabo a través del nitronato, el cual se forma por desprotonación del hidrógeno α al grupo nitro. La hidrólisis de este intermediario es facilitada por el titanio (III) que actúa como un agente reductor del enlace N-O debido a la fuerte afinidad del titanio por el oxígeno. Por otro lado, y con la finalidad de disminuir el número de estereoisómeros del compuesto **97**, éste fue transformado en el carbonato de enol **98**. Desafortunadamente, no fue posible la conversión de este último compuesto en **99** (Esquema 27).

²⁹ (a) Mazur Y.; Keinan E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3861-3862. (b) Hogg, J. L.; Goodwin, T. E.; Nave, D. W. *Org. Prep. Proc. Int.* **1978**, *10*, 9-11. (c) Sharma, R. P.; Das, N. B.; Sarma, J. C.; Bordoloi, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 869-872. (d) Olah, G. A.; Gupta, B. G. B. *Synthesis.* **1980**, 44-45. (e) McMurry, J. E.; Melton, J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367-4373.



Esquema 27

Colateralmente, se intentó la reducción selectiva del grupo cetona del compuesto **80** en presencia de una sal de cerio (CeCl_3), en una solución acuosa de etanol para formar *in situ* el hidrato del aldehído el cual estaría estabilizado por el ión de cerio (Ce^{3+}) debido a la formación de un quelato.³⁰ De este modo, el aldehído quedaría protegido y no sería reducido por el borohidruro de sodio (NaBH_4), con lo cual sólo se reduciría el grupo carbonilo de la cetona (Esquema 28). Al llevar a cabo esta transformación se obtuvo el diol **100**, resultado de la reducción de los dos grupos carbonilo (aldehído y cetona).

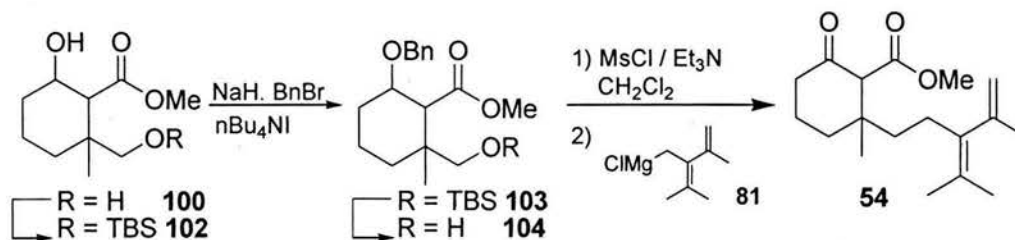


Esquema 28

No obstante, es posible proteger selectivamente el alcohol primario del intermediario **100** con cloruro de terbutildimetilsilano (TBSCl, imidazol, DMF, 25°C , 10 h)³¹ y posteriormente proteger el alcohol secundario con bromuro de bencilo (BnBr, NaH, $n\text{Bu}_4\text{NI}$) generando así el intermediario **102** (Esquema 29). Al remover el grupo protector TBS usando fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) en THF se obtendría el alcohol **104**, el cual después de convertirse al mesilato correspondiente podría ser acoplado con el reactivo de Grignard **81**, formando, de esta manera el intermediario **54** que es parte de la estrategia propuesta para obtener el compuesto **47** (Esquema 10).

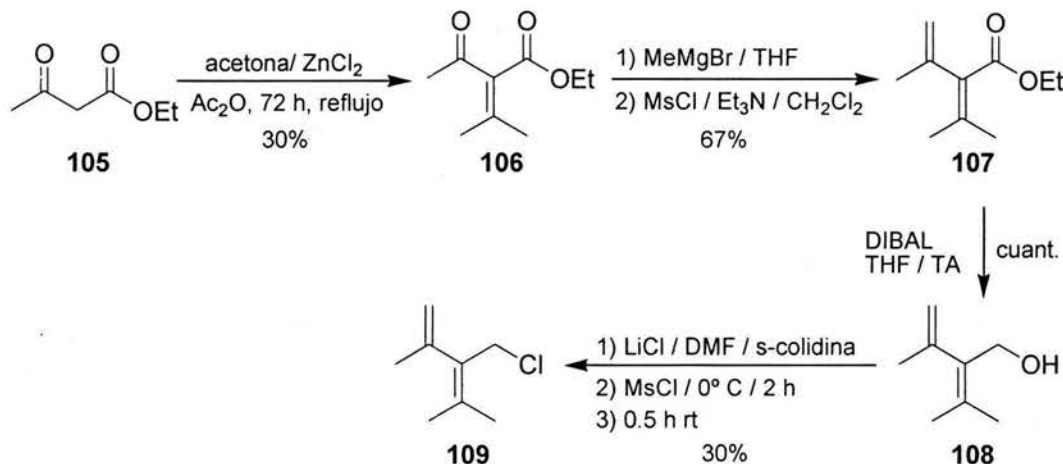
³⁰ (a) Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848-5849. (b) Luche, J. L.; Gemal, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4077-4080. (c) Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4187-4189.

³¹ Corey, E. J.; Venkateswariu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.



Esquema 29

El clorodieno **109**, precursor del compuesto **81**, se preparó de acuerdo a protocolos descritos en la literatura (Esquema 30).³² La condensación del acetoacetato de etilo (**105**) con acetona empleando cloruro de zinc (ZnCl₂) como catalizador conduce al compuesto **106** en rendimiento bajo (30%). Una vez preparado este compuesto, se hizo reaccionar con bromuro de metil magnesio para producir el alcohol terciario correspondiente, el cual es eliminado como mesilato para producir el compuesto **107** (67%, dos pasos). El uso de hidruro de diisopropilaluminio (DIBAL) permite reducir limpiamente el grupo éster presente en **107** para dar el compuesto **108** en rendimiento cuantitativo. Finalmente, **109** se transformó en **110** de acuerdo al procedimiento descrito por Meyers. Cabe señalar que el compuesto **110** es altamente volátil, lo cual dificulta su aislamiento disminuyendo el rendimiento de la reacción.



Esquema 30

³² (a) Kazi, M. A.; Khan, M. Y. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1511-1512. (b) Alkoni, I.; Szabó, D. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2773-2775. (c) Shea, K. J.; Davis, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1983**, *22*, 419-420. (d) Meyers, A. I.; Collington, E. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3044-3045.

4. CONCLUSIONES

Hasta el momento, no ha sido posible sintetizar el taxadieno **47** a través de la estrategia de síntesis propuesta originalmente, principalmente porque no se han encontrado condiciones experimentales adecuadas para llevar a cabo las adiciones conjugadas. De los cupratos modelo, el único que se adicionó en 9% de rendimiento fue el derivado de bromuro de vinilmagnesio, lo cual sugiere que se requiere mayor investigación sobre la estrategia original.

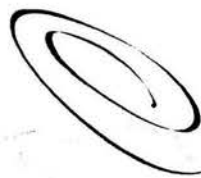
Se diseñó una nueva estrategia de síntesis, la cual permitirá interceptar la ruta original en uno de los intermediarios avanzados. La modificación clave consistió en la adición conjugada de diferentes equivalentes del anión formilo (**82**, **84**, **86**, **96** y el ion cianuro) a las enonas **51** y **75**, de tal forma que al desenmascarar la función aldehído y después de hacer las manipulaciones de grupos funcionales necesarias, se pueda acoplar el fragmento resultante con el reactivo de Grignard **81**, para producir **54**, interceptando así la estrategia original.

De los diferentes equivalentes del anión formilo que fueron investigados, el que mejor resultados presentó fue el anión del nitrometano, el cual se adicionó sobre el β -cetoéster **75** para producir una mezcla inseparable de diastereoisómeros en 78% de rendimiento.

Se han realizado diversos experimentos para obtener intermediarios avanzados en la estrategia de síntesis modificada, lo cual indica que ésta se podrá completar en un futuro cercano.

Lista de Abreviaturas

- | | |
|--|--|
| 1. AIBN : azo-bis-isobutironitrilo. | 9. TBS : ter-butildimetilsililo. |
| 2. Bn : bencilo. | 10. TES : trietilsililo. |
| 3. BOM : benziloximetilo. | 11. TIPS : triisopropilsililo. |
| 4. Bz : benzoilo. | 12. Tf : triflato. |
| 5. DMAP : 4-dimetilaminopiridina. | 13. TMEDA : tetrametiletilendiamina. |
| 6. LDA : diisopropilamiduro de litio. | 14. TPS : ter-butildifenilsililo. |
| 7. L-Selectruro [®] : tri-sec-butilborohidruro de litio. | 15. Troc : 2,2,2-tricloroetilcarbonilo. |
| 8. PMB : p-metoxibenzilo. | 16. TTP : tetrafenilporfirina. |



BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE

Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado

P r e s e n t e

Me es grato informarle que la alumna **EVA MARIA RODRIGUEZ LOPEZ**, con número de cuenta 92024704, presentará su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, via Examen General de Conocimientos quien defenderá el proyecto de investigación titulado: "**Estudio sobre la síntesis de taxadienos**", ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Ángel Guzmán Sánchez	Instituto de Química, UNAM
Primer Vocal	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Segundo Vocal	Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	Instituto de Química, UNAM
Tercer Vocal	Dr. Eduardo González Zamora	UAM-Iztapalapa
Secretario	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Primer Suplente	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán, UNAM
Segundo suplente	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D.F. a 21 de abril del 2006.

A t e n t a m e n t e.

DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química



Universidad Nacional Autónoma de México

Secretaría General

Dirección General de Administración Escolar

Unidad de Administración del Posgrado



HISTORIA ACADÉMICA

Nombre del Alumno **RODRIGUEZ LOPEZ EVA MARIA**

Clave **5 - 4005**

Número de Cuenta **92024704**

Promedio 2005-1 **9.33**

Posgrado **MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS**

Período	Plantel	Asignatura	Nombre Asignatura	Grupo	Calif.	No. Folio
2004-1	5	60060	PRINCIPIOS DE ESTRUCTURA DE LA MATERIA	0001	8	10202842
2004-1	5	60065	TERMODINAMICA QUIMICA I	0002	10	10202847
2004-1	5	60132	REACCIONES ELECTROFILICAS Y DE ELIMINACION	0001	10	10202865
2004-1	5	60133	REACCIONES NUCLEOFILICAS	0001	10	10202866
2004-1	5	60150	INTRODUCCION A LA ESTEREOQUIMICA	0001	9	10202874
2004-1	5	60154	METODOS PARA LA DETERMINACION DE MECANISMOS DE REACCION	0001	10	10202875
2004-1	5	60163	TEMAS SELECTOS (ESTADISTICA I)	T122	10	10202893
2004-2	5	60156	REACCIONES DE OXIDO-REDUCCION	0001	10	12347252
2004-2	5	60162	RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (FUNDAMENTOS DE INTERPRETACION)	0001	9	12347257
2004-2	5	60164	SEMINARIO DE TOPICOS SELECTOS (QUIMICA HETEROCICLICA)	T097	10	12347282
2005-1	5	60096	METODOS ESPECTROSCOPICOS I (ESPECTROSCOPIAS DE MASAS)	0002	8	12398685
2005-1	5	60159	REACCIONES DE RADICALES LIBRES	0001	10	12398703
2005-1	5	60163	TEMAS SELECTOS (SEMINARIO DE TOPICOS SELECTOS DE SINTESIS ORGANICA)	T173	10	12398746

Biól. Francisco Javier Incera Ugalde
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado

Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas
Coordinador del Programa de Posgrado de Ciencias Químicas