

9.
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

MODELOS PARA LA SINTESIS TOTAL DE AFIDICOLINA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO**

P R E S E N T A:

Fernando José Báez Ramos

México, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

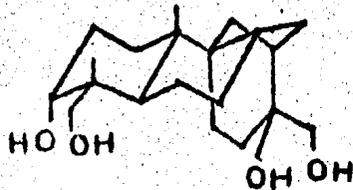
INDICE

	Pag
1) Introducción -----	3
2) Antecedentes -----	6
3) Discusión de Resultados y observaciones ----	15
Parte experimental -----	38
4) Conclusiones -----	54
5) Bibliografía -----	55

1) INTRODUCCION.

La afidicolina es un diterpeno tetracíclico, aislado de un cultivo de hongos de *Cephalosporium aphidicola* Petch (1), cuya importancia desde el punto de vista biológico radica en su gran potencia antibiótica y antiviral contra el virus del herpes simple (tipo 1) (2), tanto in vitro como en ojos de conejo, así como también su actividad antitumoral probada en ratones (3,4).

Los modelos químicos que representan la estructura de afidicolina,



revelan que sus cuatro hidroxilos están en tal disposición estereoquímica que podrían interaccionar con una superficie plana, por tanto se podría pensar que esta propiedad esté relacionada con la actividad

biológica de la molécula. Sin embargo algunos estudios (2) de relación estructura-actividad, muestran que los hidroximetilenos C-17 y C-18 son menos importantes que los hidroxilos con mayor restricción conformacional en C-3 y C-16.

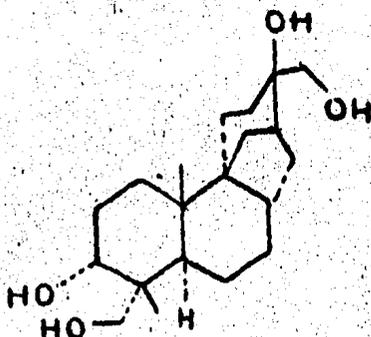
Por otro lado, el hecho de que esta molécula posea un nuevo tipo de esqueleto diterpénico ha representado un reto para su síntesis. Así, por ejemplo en el campo de la química orgánica tenemos el problema estereoquímico del anillo A, que presenta el sistema de grupos funcionales 3 α -hidroxi - 4 α hidroximetil - 4 β metil, que pareciendo familiar, es en realidad unico, ya que ningún otro terpenoide natural tiene esta estereoquímica. Otro y más difícil desafío es el problema estereoquímico de los anillos C y D, también unico, que conjuga un sistema espiro a C-9 con un carbono cuaternario adyacente a C-10.

En el presente estudio, se aprovecha la gran disponibilidad comercial, pureza óptica y similitud estereoquímica en C-10 de productos naturales, tales como el ácido abiético y el ácido podocárpico, para llevar a cabo la construcción del anillo A de la afidicolina, y que estudios posteriores pueden

concluir con la primera síntesis de afidicolina ópticamente activa, que hasta ahora sólo ha sido obtenida por algunos de los mejores químicos del mundo, en forma racémica.

2) ANTECEDENTES.

Los primeros informes sobre la síntesis total de afidicolina hicieron su aparición en el año de 1979, y han seguido apareciendo hasta 1983. Siendo estos una base para la investigación en la construcción del anillo A de la afidicolina, se hará un resumen de estos artículos, mencionando algunos puntos interesantes sobre ellos.



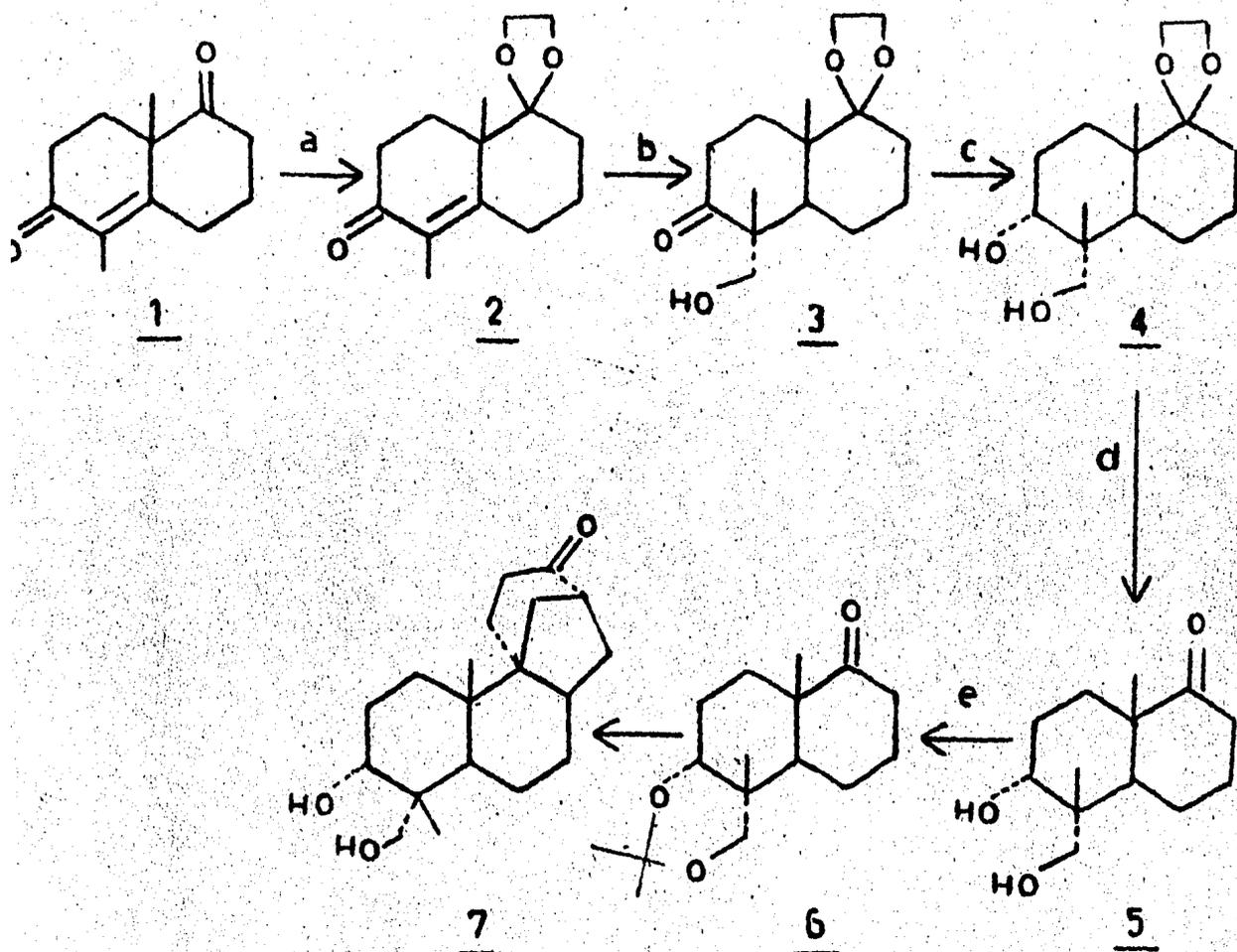
2.1) En 1979 se encuentran dos artículos sobre la síntesis de afidicolina, uno desarrollado por Trost (5) y otro por Mc Murry (6). Ambos autores parten de la $\Delta^4, 4, 10$ -dimetil octalin-3,9-diona 1, llegando al mismo compuesto 5 (esquema 2.1); la similitud de trabajos llega hasta el intermediario 6, a partir del cual se obtiene el producto final ("afidicolina degradada" 2) a través de rutas diferentes.

2.2) Corey (7), describe en 1980 la síntesis de

afidicolina en 18 pasos por una ruta elegante y diferente a la seguida anteriormente por Trost y Mc Murry. Corey construye los anillos A y B por medio de una reacción de cicloadición del trieno **4**, obtenido a partir del acetato de geranilo **1**, el cual por medio de una secuencia de 15 pasos, es transformado al intermediario **6**, cuya estructura tiene todos los grupos necesarios y la estereoquímica del anillo A. (Esquema 2.2).

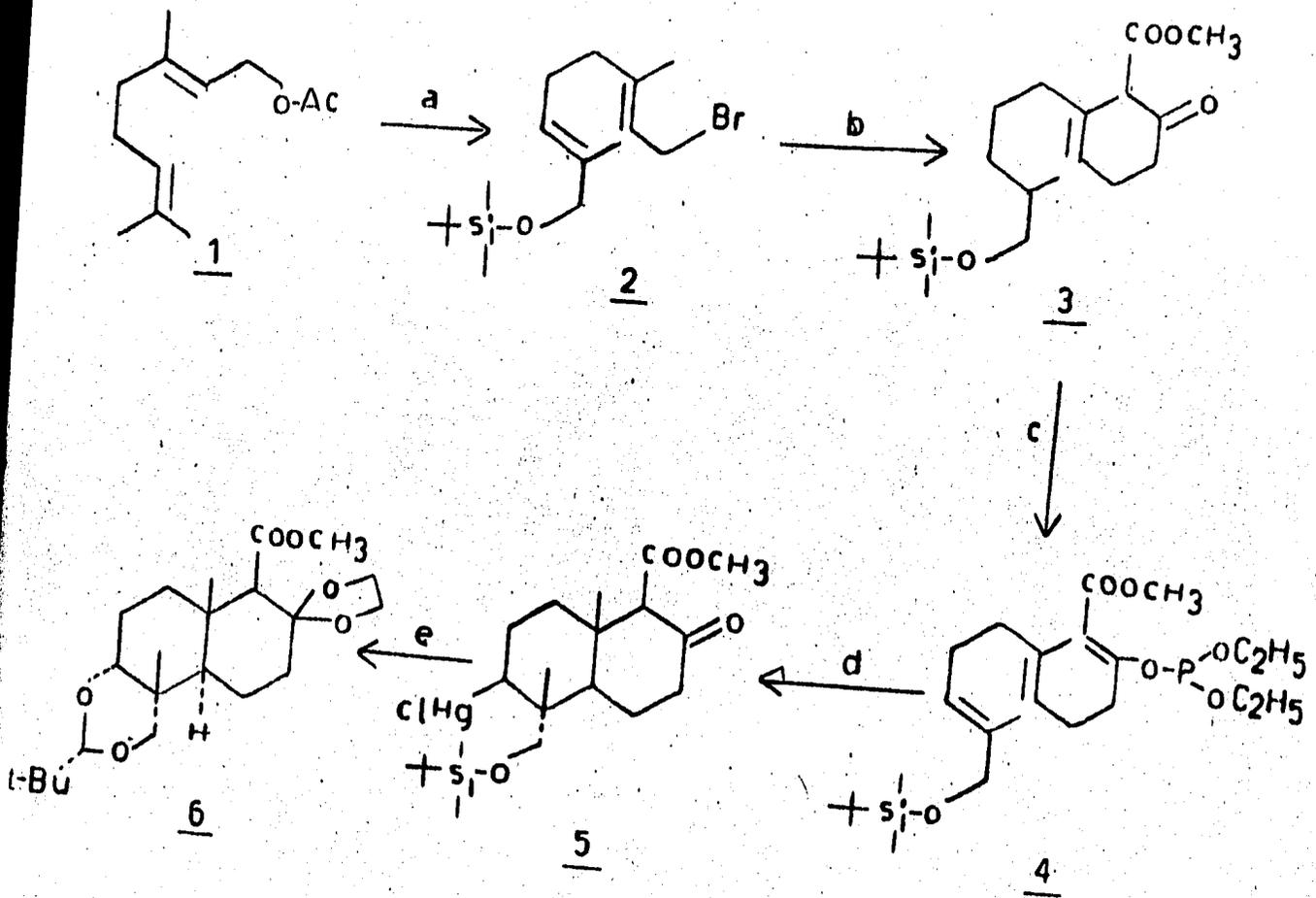
2.3) En 1981, Ireland (8), publica la síntesis total de afidicolina, a partir de la α , metil cetona **1**. La base de este proceso, es una espiroanillación de la cetona, contracción del anillo B, formación de los anillos C y D, y posterior formación del anillo A. Los pasos llevados a cabo se indican en el esquema 2.3.

2.4) La publicación más reciente sobre síntesis de afidicolina, aparece en 1983, y fue desarrollada por Van Tamelen (9), que describe una ruta de síntesis del anillo A diferente a las anteriores, partiendo del fenil geranil tio-éter **1**, y posterior ciclización de tipo biosintético (esquema 2.4).



Esquema 2.1

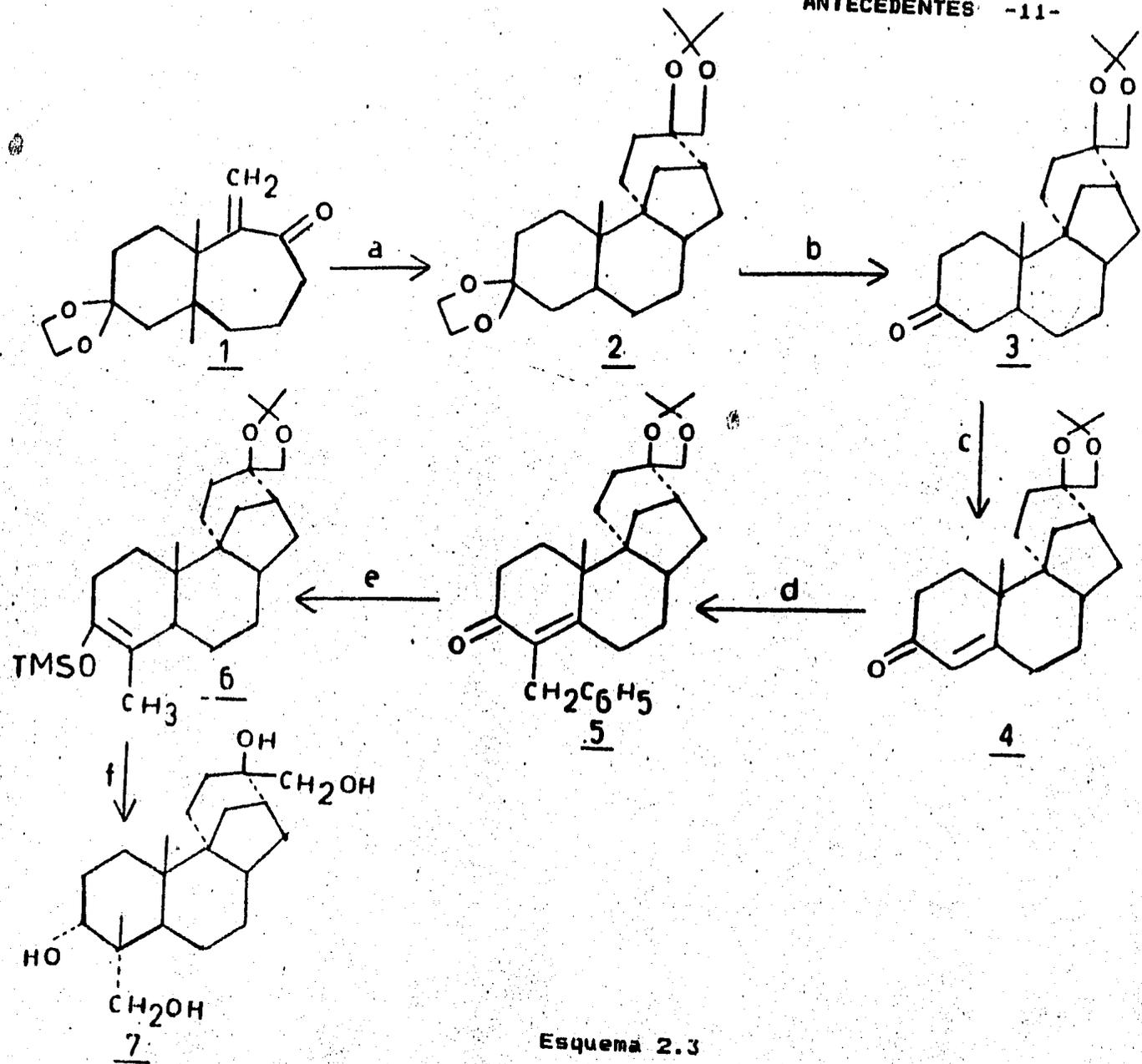
- a) HOCH₂-CH₂OH, p-TsOH, benceno.
- b) Li, NH₂, THF, (CH₃)₂SiCl, (CH₃-CH₂)₂N, CH₂LI, THF, CH₂O.
- c) Li(Sec-Bu)₂BH, THF.
- d) 3N HCl, THF.
- e) Acetona, p-TsA, CH₂Cl₂.



Esquema 2.2

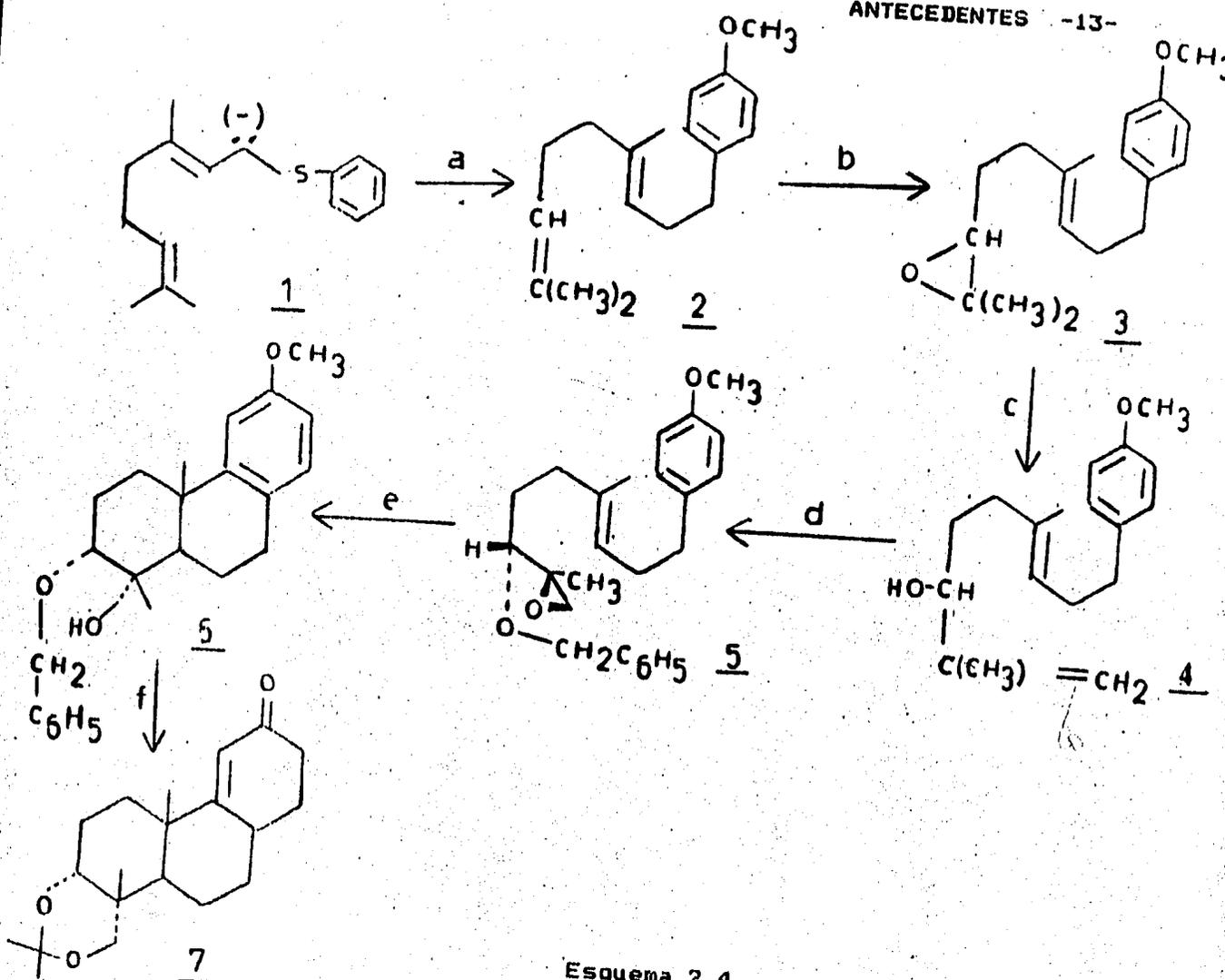
Esquema 2.2(Continuación)

- a) I) SeO_2 , reflujo en etanol 95%, después NaBH_4 .
 II) Cloruro de terbutil dimetil silicio, 4-dimetilamino piridina, trietilamina en CH_2Cl_2 a -20 grad. cent.
 III) K_2CO_3 en MeOH a 0 grad. cent.
 IV) Trietilamina, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, en CH_2Cl_2 a -40 grad. cent; LiBr en THF.
- b) Soln. de derivado Li-Na de aceto acetato de metilo en THF a 0 grad. cent.
- c) NaH y dietil clorofosfato en éter a 0 grad. cent.
- d) Trifluoroacetato de mercurio en nitrometano a 0 grad. cent; después NaCl acuoso.
- e) I) Etilglicol; ácido p-toluen sulfónico; en reflujo con benceno.
 II) NaBH_4 en DMF, saturación con oxígeno por burbujeo a 23 grad. cent.
 III) Dicromato de piridina en cloruro de metileno a 23 grad. cent.
 IV) Fluoruro de tetra n-butilamonio en THF a 0 grad. cent.
 V) Tri-sec butilborohidruro de litio en THF a 0 grad. cent.
 VI) Pivaldehído, ácido p-toluen sulfónico en CH_2Cl_2 a 0 grad. cent.



Esquema 2.3(Continuación)

- a) I) α (trimetil silil) metaacetato de metilo.
 II) DIBAL, Et₂O, -78 grad. cent.
 III) (C₆H₅)₃P=CH₂, THF.
 IV) 150 grad. cent, 7 hr.
 V) n-BuLi, iAmONO, THF.
 VI) NH₂Cl, THF.
 VII) h ν , Et₂O, -75 grad. cent.
 VIII) Silica gel, éter de petróleo.
 IX) DIBAL, THF, -78 grad. cent.
 X) TBSCl, DMF, Imidazol.
 XI) OsO₄, Pyr, NaHSO₃ (aq).
 XII) p-TsOH, (CH₃)₂C(OCH₃)₂.
- b) I) nBu₄NF, THF.
 II) nBuLi, TMEDA-DME, Me₂NPOCl₂, Me₂NH.
 III) Li, CH₃NH₂, THF, t-BuOH.
 IV) Pyr, p-TsOH, acetona.
- c) I) KH, THF, TMSCl, Et₃N.
 II) Pd(OAc)₂, CH₃CN.
- d) (CH₂O)_x, C₆H₅SH, Et₃N, EtOH.
- e) Li, NH₃, t-BuOH, THF; Et₃N, TMSCl - THF.
- f) I) CH₃Li, THF, HCHO.
 II) L-Selectride, THF, NaOH (aq), 30% H₂O₂, 10% HCl-MeOH.



Esquema 2.4

- a) I) p-metoxibencilcloruro, THF, -78 grad. cent.
II) Li/NH₃, -78 grad. cent.
- b) I) NBS, THF - H₂O, 0 grad. cent.
II) K₂CO₃, MeOH.
- c) LiN(Et)₂, reflujo Et₂O.
- d) I) VO(AcAc)₂, t-BuOOH en benceno.
II) Etilenglicol, yoduro de bencilo, NaH, THF.
- e) FeCl₃, Tolueno.
- f) I) Li, EtOH, THF, -78 grad. cent.
II) HCl, EtOH.
III) Acetona, TsOH.

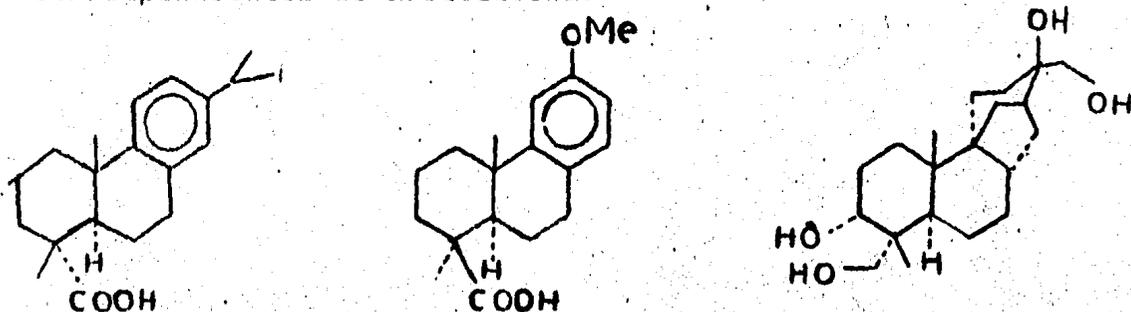
NOTIA: En los esquemas presentados en esta sección se usaron algunas abreviaturas para algunos reactivos ó disolventes, a continuación se listan los significados de cada uno de ellos.

<u>ABREVIATURA.</u>	<u>NOMBRE.</u>
p-TsOH	Acido para toluen sulfónico.
THF	Tetrahidrofuranó.
DMF	Dimetilformamida.
DIBAL	(i-Bu) ₂ ALH
TBSCl	Cloruro de dimetil terbutil silicio.
TMEDA-DME	Tetrametilen diamina-dimetoxietano.
Pyr	Piridina.
TMSCl	Cloruro de trimetil silicio.
L-Selectride	(sec-Bu) ₂ BH Li.
NBS	N-bromo succinimida.
VO(AcAc) ₂	Acetil acetonato de vanadilo.

3) DISCUSION DE RESULTADOS Y OBSERVACIONES.

Como se hizo notar anteriormente, el objetivo de nuestro estudio se concentró en la obtención del anillo A de la afidicolina a partir de productos naturales existentes comercialmente en grandes cantidades, tales como el ácido abiético y el ácido o-metil-podocárpico. La ruta sintética planeada para la obtención del anillo A está representada en el esquema 3.1.

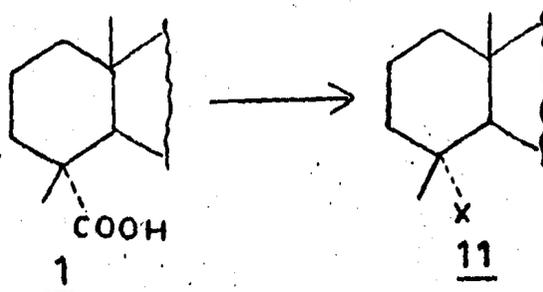
La principal aportación de este trabajo se basa en que la configuración absoluta de los carbonos de la fusión de los anillos A y B en los ácidos dehidroabiético y podocárpico, son iguales a los correspondientes de afidicolina.



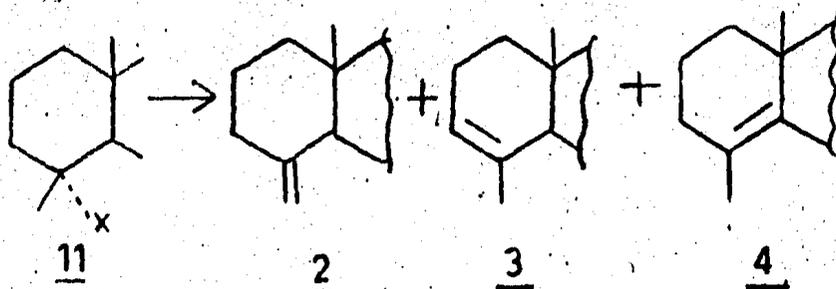
Ac. dehidroabiético. Ac. o-Me-podocárpico. Afidicolina.
 $C_9(R), C_{10}(S)$ $C_9(R), C_{10}(S)$ $C_9(R), C_{10}(S)$

Los estudios iniciales para la obtención de funcionalidades del anillo A, se llevaron a cabo a partir de ácido abiético; por tanto con el objeto de contar con una materia prima que contuviera grupos funcionales que no fueran susceptibles de interferir con las reacciones necesarias para la transformación del anillo A, fué necesaria la obtención del ácido dehidroabiético mediante técnicas informadas (10). El ácido abiético, mezclado con ácido selenioso en metanol-agua, es agitado durante toda la noche, posterior tratamiento con carbonato de sodio y acetato de etilo, produce el ácido hidroxabiético, el cual es disuelto y calentado en ácido acético glacial por aproximadamente 8 minutos. El ácido dehidroabiético producido fué purificado por medio de cromatografía en columna.

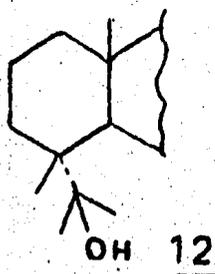
Una vez obtenido el ácido dehidroabiético era necesario realizar alguna transformación que nos permitiera funcionalizar C-3, esto puede llevarse a cabo por una reacción de Hunsdieker (11), la cual introduce un halógeno en lugar del grupo carboxílico.



El derivado halogenado podría eliminarse y así obtener el alqueno que permita la transformación buscada.



Por otro lado, la transformación a olefinas del tipo 2, 3 y 4 del esquema 3.1, es posible a través de la eliminación del carbinol 12



obtenido por reacción de yoduro de metil magnesio

sobre el abietato de metilo y posterior tratamiento con tetraacetato de plomo. Sin embargo, tanto la producción del derivado halogenado 11, como la obtención del carbinol 12 produjeron bajos rendimientos así como mezclas complejas por lo que se prefirió abandonar estas rutas sintéticas.

Se decidió por tanto obtener la mezcla de olefinas por una descarboxilación directa del ácido dehidroabiético, mediante tratamiento con tetraacetato de plomo en benceno piridina (12); la relación de alquenos obtenida (esquema 3.1) en la descarboxilación puede ser observada fácilmente por cromatografía de gases, siendo esta de 1:2.2:1.5. Sin embargo mediante esta técnica no es posible determinar cual es el alqueno que se encuentra en mayor proporción. Afortunadamente por medio de resonancia magnética protónica, fué posible establecer la relación de productos 2,3 y 4. El compuesto 2 presenta señales como singuletes anchos en 4.55 y 4.73 ppm para los protones vinílicos, y el compuesto 3 presenta la señal para el protón vinílico en 5.32 ppm, la relación de las áreas de integración es 2:2:1 respectivamente, por lo cual se deduce que la relación de compuestos 3, 2,

4 es 1:2.2:1.5. En otras palabras, se obtuvieron 21% de 3, 46.2% de 2 y 33.8% de 4.

Una vez obtenida la mezcla de alquenos, el plan original para la obtención del alcohol alílico 5, fué proyectado a través de la epoxidación de los alquenos, la separación de estos y la apertura del epóxido apropiado, según se muestra en el esquema 3.2.

Por tanto la mezcla de alquenos fué tratada con ácido meta cloro perbenzoico en cloruro de metileno, lo que produjo la mezcla de los 3 epóxidos 13, 14, 15; el curso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina, y los productos son perfectamente separables. La separación se llevó a cabo por cromatografía en columna y la asignación de la estructura de los epóxidos se realizó por espectroscopía, principalmente la de R.M.N.: El epóxido 13, presenta señales para 3 metilos (singuletes, dos del isopropilo y una de metilo angular), y entre 2.5 y 3.06 ppm aparecen varias señales que integran para 5 protones, dos del metileno del epóxido, dos del metileno bencílico (CH_2-7) y uno de metino bencílico del isopropilo ($\text{CH}-15$); el epóxido 14, presenta singuletes para los metilos, y entre 2.66

y 3.06 solo se observan señales para 4 protones (3 bencílicos y uno base de epóxido); finalmente la asignación al compuesto 15, se debe a que presenta 4 singuletes para metilos y solamente 3 protones entre 2.56 y 3.10 ppm (bencílicos CH₂-7 y CH-15); cabe aclarar que dos de los singuletes mencionados para los metilos son en realidad una señal doble para los metilos geminales del grupo isopropilo.

La apertura del epóxido 14, es el que debe producir el alcohol alílico requerido 5, por tanto la reacción se realizó con la sal de litio de dietil amina (13), en éter como disolvente. El alcohol obtenido fué caracterizado por espectroscopia, ya que muestra en I.R. la señal típica para los grupos hidroxilos en 3350 cm⁻¹; en R.M.N., se puede observar además de los protones aromáticos, dos señales un poco anchas en 4.63 y 4.96 ppm para los protones vinílicos, y un multiplete delgado en 4.23 ppm debido al protón base del alcohol alílico. La asignación de la estereoquímica del alcohol se hace asumiendo que la epoxidación fué por la cara α del compuesto 3 y que durante la apertura no es posible alguna inversión, además la poca anchura de la señal en 4.23 ppm es

característica de protones ecuatoriales.

Una vez obtenido el alcohol era necesario proceder a la oxidación del mismo, sin embargo debido a que los compuestos 3 y 14 no eran los principales en las respectivas mezclas, y a que la apertura del epóxido no se lleva a cabo en buen rendimiento, se decidió abandonar esta ruta y tratar de obtener el alcohol alílico por otro método.

El método consiste en la oxidación directa de la mezcla de alquenos producida por la descarboxilación del ácido dehidroabiético; esta ruta presenta tres ventajas sobre la anterior: la primera es debido al hecho de que se puede obtener directamente de la mezcla de alquenos y por tanto se realiza una reacción contra dos del método anterior; la segunda, que el alcohol alílico requerido se debe producir a partir del alqueno que está en mayor abundancia en la mencionada mezcla, ó sea 2, finalmente la tercera ventaja, es que solo se realiza una operación de purificación. De esta forma, cuando la mezcla de alquenos es tratada con una solución conteniendo dióxido de selenio, hidroperóxido de terbutilo, y ácido salicílico, produce el producto buscado 5 en

rendimientos de aproximadamente 50%. La asignación de la esteoquímica del alcohol se estableció por comparación directa de las constantes espectroscópicas con el alcohol obtenido por apertura del epóxido 14. La identidad del subproducto 4, se estableció en base a que en su espectro de R.M.N. presenta un singlete ancho en 4.00 ppm que integra para 2 protones (alcohol alílico primario), así como la señal a 5.74 ppm como singlete ancho del protón de la doble ligadura.

Para oxidar el alcohol obtenido 5 hacia nuestro próximo intermediario 2, se realizaron varias pruebas con los oxidantes más comunes, tales como: Jones, MnO₂ activado, clorocromato de piridina (PCC), dicromato de piridina (PDC); obteniéndose resultados no satisfactorios, por lo que se intentó la técnica de Swern (14), consistiendo en atacar al alcohol por medio de un complejo de cloruro de oxalilo-dimetil sulfóxido, la cual arrojó resultados muy buenos, con rendimientos arriba del 90% y un producto 2 de alta pureza, las impurezas son debido a la rara inestabilidad de la enona obtenida. La caracterización de la enona 2, se hizo observando el corrimiento a

campo más bajo en la R.M.N. de los protones olefinicos a 5.13 y 5.90 ppm, y desapareciendo la señal de la base del alcohol anterior; además la ausencia de la banda en 3450 cm^{-1} , y la aparición de la banda a 1700 cm^{-1} en el espectro de I.R., confirman la estructura.

El producto 8 obtenido en la reacción de prueba de oxidación con clorocromato de piridina, se identificó por su espectro de R.M.N., en donde se observa el protón del aldehído en 9.2 ppm y el protón olefinico en 6.83 ppm.

En la obtención de nuestro penúltimo producto proyectado 9, se hicieron intentos de atrapar enolatos con formaldehído, a partir de las técnicas informadas en la literatura para la obtención de afidicolina (5-9), haciendo dos tipos de experimentación: a) Tratamiento de la enona en litio-amoniaco y posterior atrapada del enolato formado con formaldehído gas; b) Haciendo un paso intermedio al atrapar el enolato con clorotrimetilsilicio, purificación del producto, posteriormente tratar el éter de silicio con metil lito para liberar el enolato y atraparlo con formaldehído gas. Al probar estas dos técnicas con

nuestro compuesto 2, sólo se obtuvo el producto de reducción 12, esquema 3.3.

Teniendo estos resultados, se experimentó la reacción con moléculas similares a nuestra materia prima, tales como: acetato de testosterona, 3 metil-ciclohexenona, colesteno, testosterona protegida por dimetil terbutil silicio; esto con el objeto de encontrar las condiciones más apropiadas de reacción. Como se informa en la literatura, esta reacción presenta algunas dificultades, las cuales podemos enumerar de la siguiente manera, junto con su solución:

- 1) El uso de anilina como agente protonante en vez de terbutanol, ya que es menos ácida y de esta forma más fácil controlar su acción de protonación del carbanión formado inicialmente.
- 2) La interferencia de ácido clorhídrico producido por el cloro trimetil silicio en la reacción, y que puede ser eliminado al centrifugar la mezcla de cloruro de trimetil silicio-trietilamina.
- 3) El éter de silicio obtenido es inestable, por lo que hay que purificarlo rápidamente por cromatografía en columna, teniendo la ventaja de ser el compuesto

menos polar.

4) El paraformaldehído se descompone en otros productos arriba de 140 grad. cent., por lo que la pirólisis para formar el formaldehído gaseoso se tiene que hacer debajo de dicha temperatura.

5) La presencia de humedad en la reacción, la afectaba en forma determinante, ya que con sólo estar presente en las paredes del recipiente de reacción, eliminaba la posibilidad de obtención de producto buscado, debido a la escala en que se trabajó (aproximadamente 7 mmol). La identificación del compuesto obtenido en la prueba correspondiente al éter de dimetil terbutil silicio de testosterona (esquema 3.4), se logró en base de sus espectros de I.R. y R.M.N.; el infrarrojo nos presenta una banda en 1690 cm^{-1} característica del C=O, así como en 3400 y 1240 cm^{-1} para la unión O-H; en el espectro correspondiente a R.M.N., se observa un multiplete en la región de 2.48 ppm, dentro del cual se encuentra la señal del grupo hidroxilo, y en la región comprendida entre 3.40 y 4.00 ppm se vé un multiplete correspondiente al sistema ABX del alcohol primario 20. El siguiente paso consistía en llevar a cabo la reacción con el compuesto 2, sin

embargo, la inestabilidad del sistema produjo una descomposición del compuesto.

Una vez ensayada la técnica de reacción con formaldehído, era necesario repetir toda la síntesis desde el ácido abiético, puesto que se había agotado la enona Z, por este motivo, se prefirió cambiar el giro de la investigación hacia la utilización de o-metil podocarpato de metilo como materia prima, ya que a través de una investigación paralela (15), se busca la obtención de los anillos C y D corerrespondientes de afidicolina. La ruta seguida puede observarse en el esquema 3.5.

El o-metil podocarpato de metilo comercial fué transformado a su ácido correspondiente por tratamiento con sodio en amoniaco líquido (16) y purificación por precipitación basada en las propiedades ácido base de los compuestos, la reacción se produjo con rendimientos de aproximadamente del 90% de nuestro producto esperado; su caracterización se hizo por medio de espectroscopia, teniéndose en I.R. bandas en 3400-2900 , 1700 y 954 cm^{-1}), características de las uniones C=O y C-OH; en R.M.N. podemos ver la ausencia de la señal característica del

grupo Me-O-C=O en 3.70 ppm .

En base a la experiencia obtenida en la descarboxilación del ácido dehidroabiético, se hizo lo correspondiente con el ác. o-metil podocárpico para la obtención de las olefinas tipos 23, 24, 25, encontrándose una variación a la técnica, ya que poniendo a reflujo el ácido en piridina con tetraacetato de plomo, y controlando el tiempo de reacción, al purificar por columna flash, se obtuvieron rendimientos de aproximadamente 70%, teniendo identificada la mezcla de olefinas por sus señales correspondientes a la R.M.N. con singuletes en 0.98 y 1.62 ppm, debidas a los 3 hidrógenos presentes del metilo-17 ya que están presentes los isómeros; hay dos señales, una en 4.8 y otra en 4.54 ppm debidas a las señales de los protones correspondientes al metileno terminal en C-4, también se observa la señal correspondiente a un singulete ancho para el protón en el C-3 en 5.36 para el isómero tipo 24. En este caso también se tiene una relación de isómeros aproximada de 2:1:1 (por la integración en 5.36 con 4.8).

La oxidación alílica hacia el producto tipo 26, se llevó a cabo por el mismo tratamiento con dióxido de

selenio, hidropéroxido de terbutilo y ácido salicílico de la mezcla de olefinas obtenidas, pero cambiando el uso de sulfuro de dimetilo original por sulfito de sodio y siguiendo el desarrollo de la reacción por cromatografía en capa fina, obteniéndose un rendimiento de 59%. De nueva cuenta por espectroscopia de I.R., obtuvimos las señales características de C-OH en 3400 y 1030 cm^{-1} , y de C-H insaturado en 3030, 1600 cm^{-1} ; mientras que en el espectro correspondiente a R.M.N., observamos el corrimiento de los singuletes anchos de los protones de la olefina a 5.00 y 4.77 ppm, y observándose en 4.26 ppm la señal del protón base del hidroxilo en el CH-3. La estereoquímica del hidroxilo se asigna en base a la anchura de la señal en 4.26 ppm y de acuerdo con los resultados obtenidos para el caso del ácido dehidroabiético.

La enona 22, no pudo ser obtenida con el mismo método usado para la oxidación de los derivados del ácido dehidroabiético, y tuvo que ser usada otra modificación de la técnica de Swern (17), haciendo el cambio del cloruro de oxalilo, por el anhídrido trifluoroacético, para la obtención del complejo

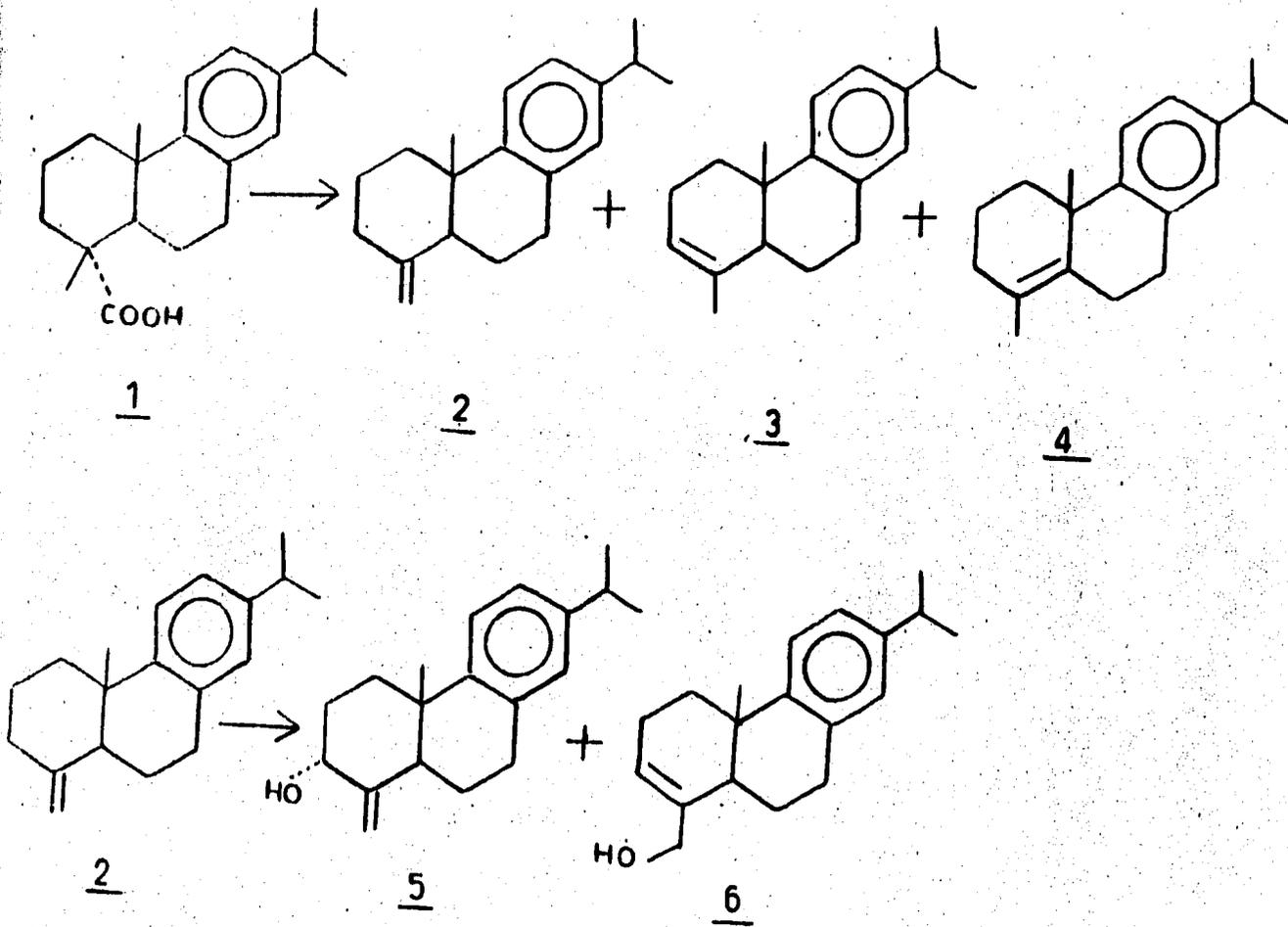
Inicial con dimetilsulfóxido; de esta forma se tiene el producto tipo 22 con buenos rendimientos y pocos subproductos, lo que facilita su purificación. La identidad del producto se confirma por espectroscopia, principalmente de R.M.N., ya que como en el caso de ácido dehidroabiético, los protones olefinicos se han recorrido hasta 5.93 y 5.16 ppm, y ha desaparecido el protón base del producto anterior 26.

En este punto se ha detenido la investigación, esperándose la obtención del intermediario tipo 28 a partir de las experiencias obtenidas en los modelos esteroidales para la formación del éter de silicio, aislamiento, regeneración del enolato y adición del formaldehído gaseoso.

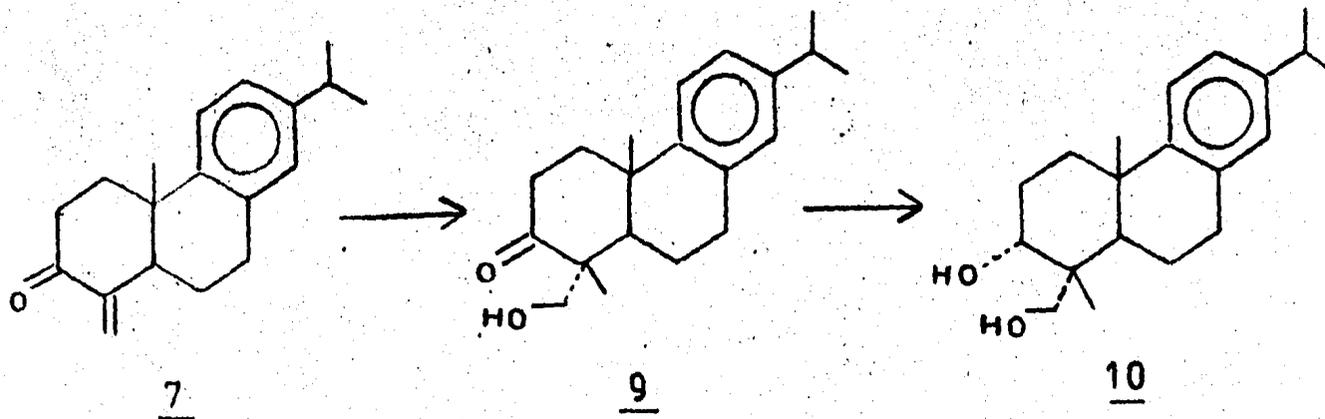
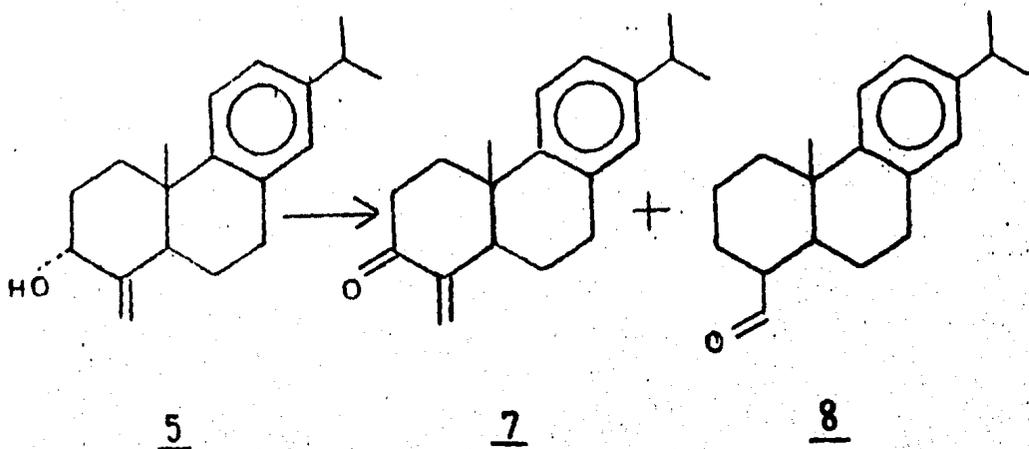
Por otro lado, para llegar a obtener la estructura tipo 29, correspondiente al derivado del ácido o-metil podocárpico, se necesitaría reducir la cetona 28 al alcohol por medio de la reacción reportada (5-9) con L-Selectride; y de esta forma llegar a la obtención del anillo A de afidicolina.

Finalmente el compuesto 29, una vez obtenido, sería idéntico al obtenido por Van Tamelen (9), con la diferencia de que en nuestro caso el compuesto sería

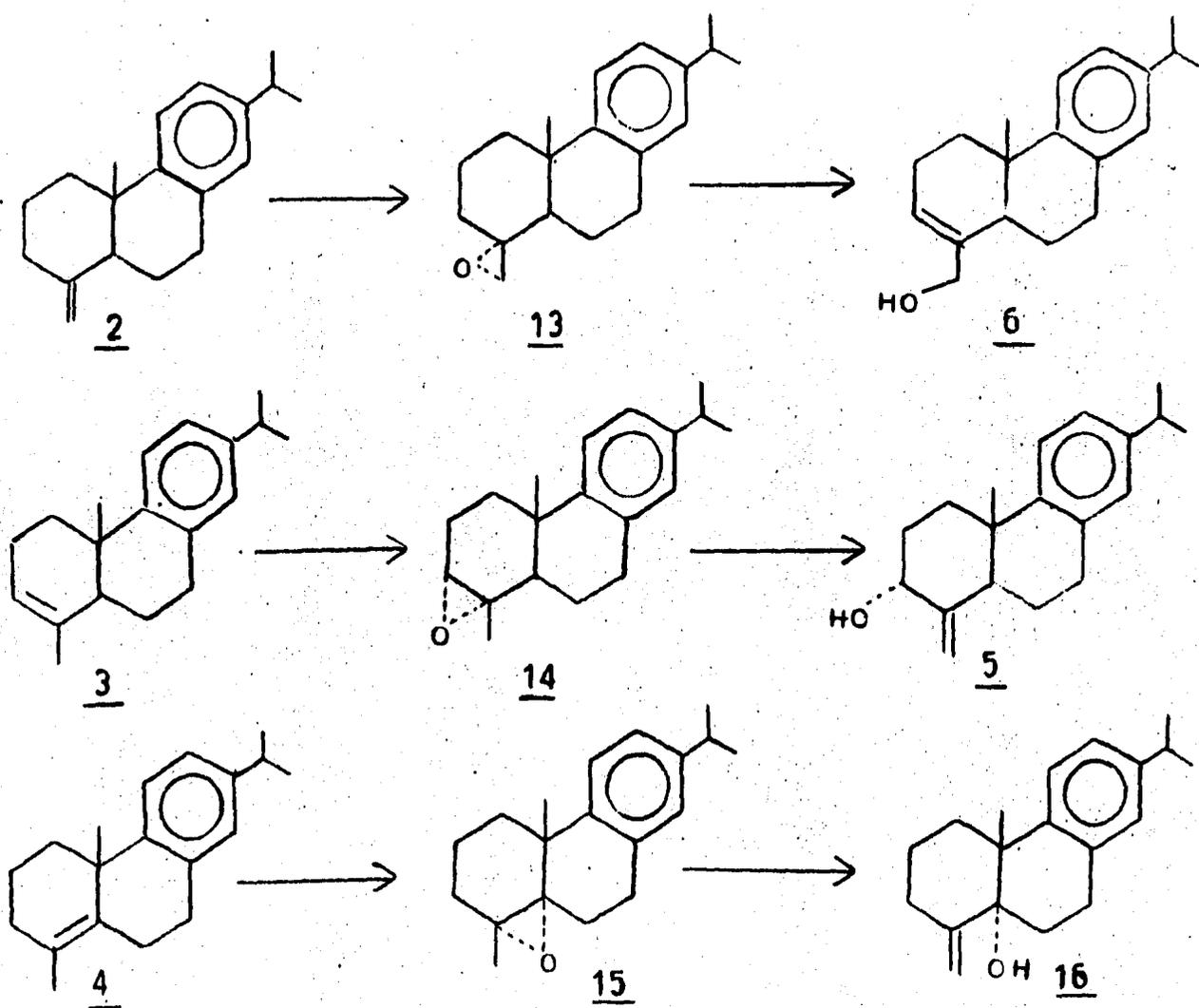
ópticamente activo. Una vez obtenido el compuesto 22 se puede considerar que la metodología descrita en este trabajo constituye una síntesis total formal de afidicolina natural, que al mismo tiempo sería la primera síntesis del compuesto en su forma ópticamente activa.



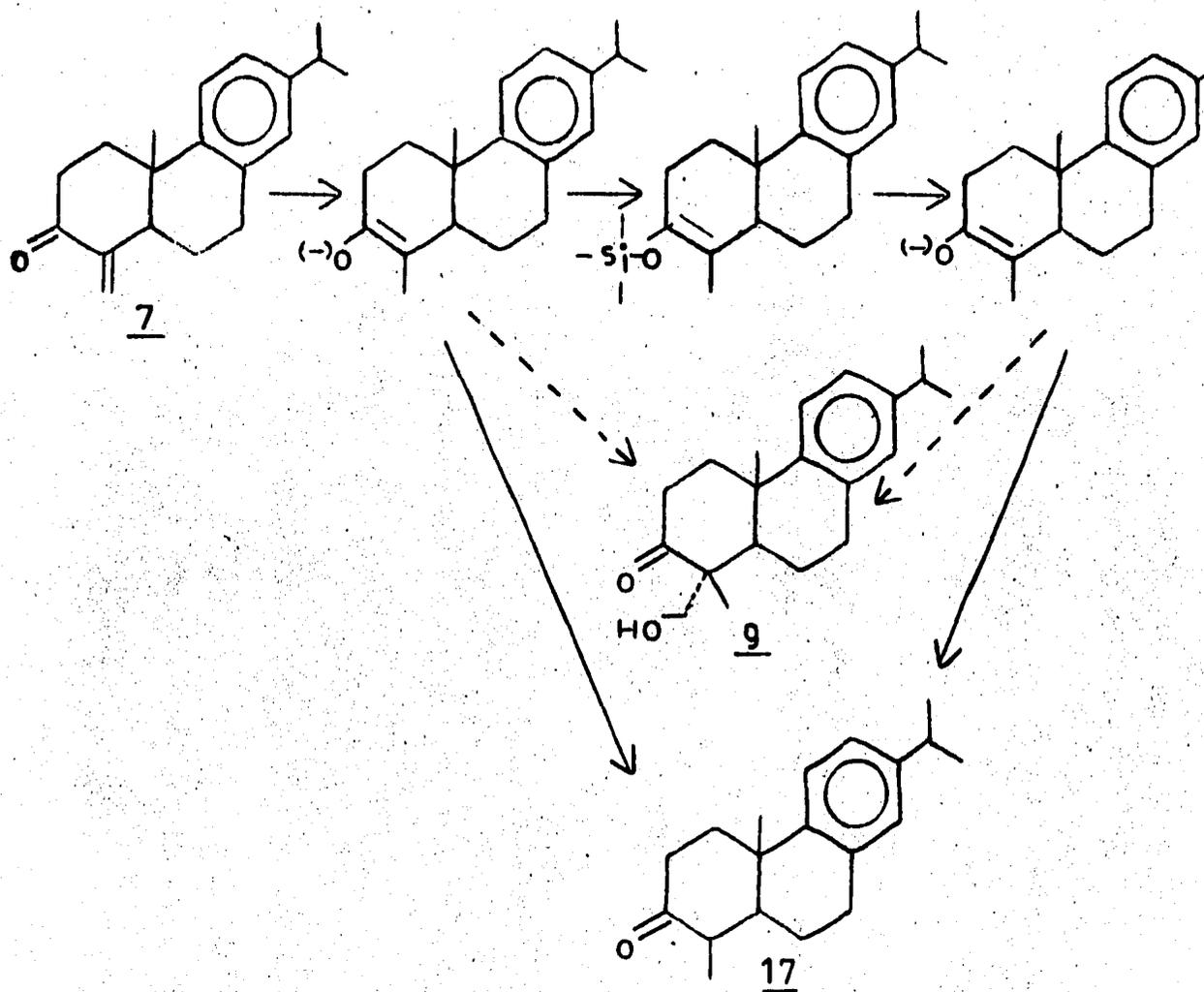
Esquema 3.1



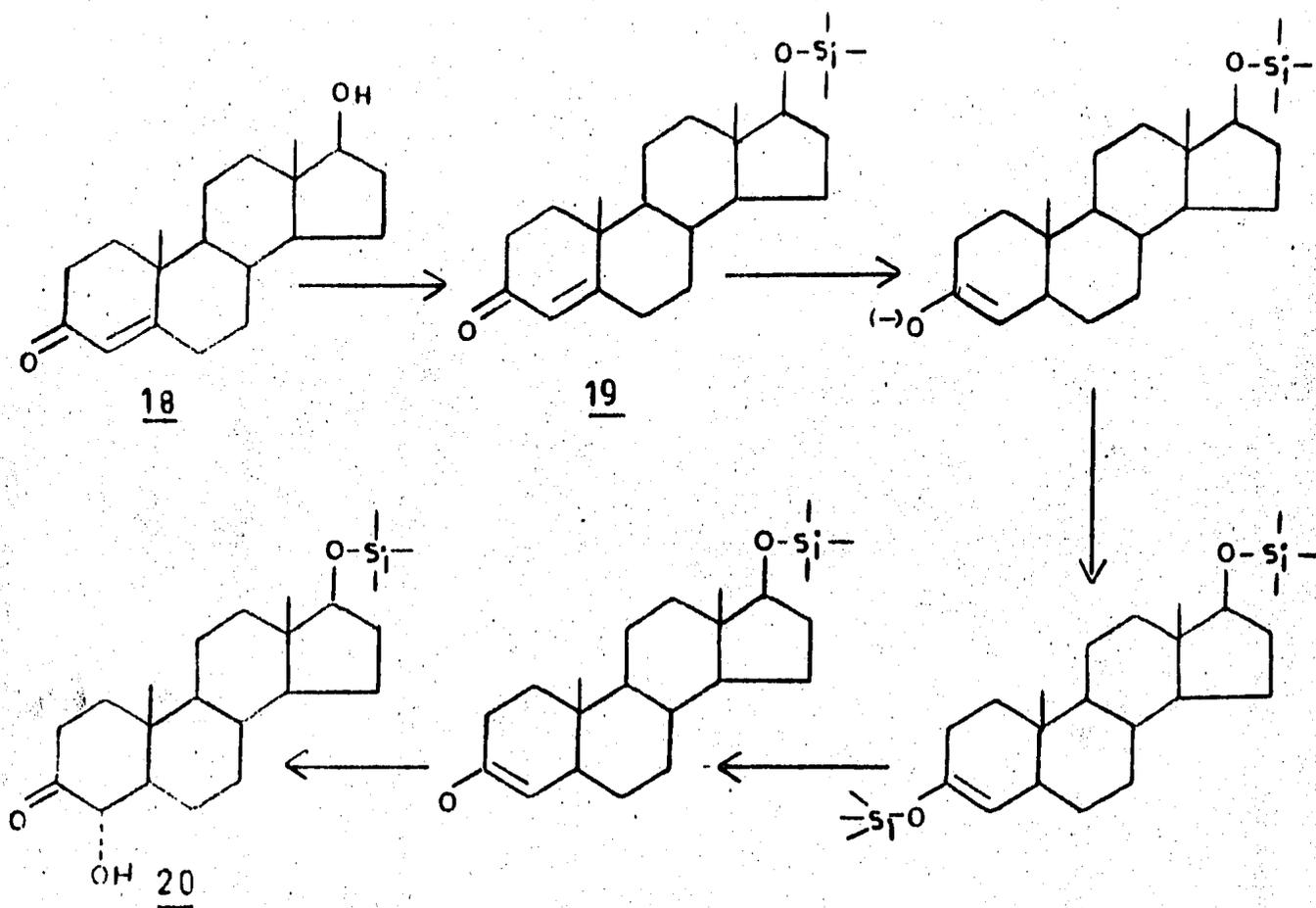
Esquema 3.1 (Continuación)



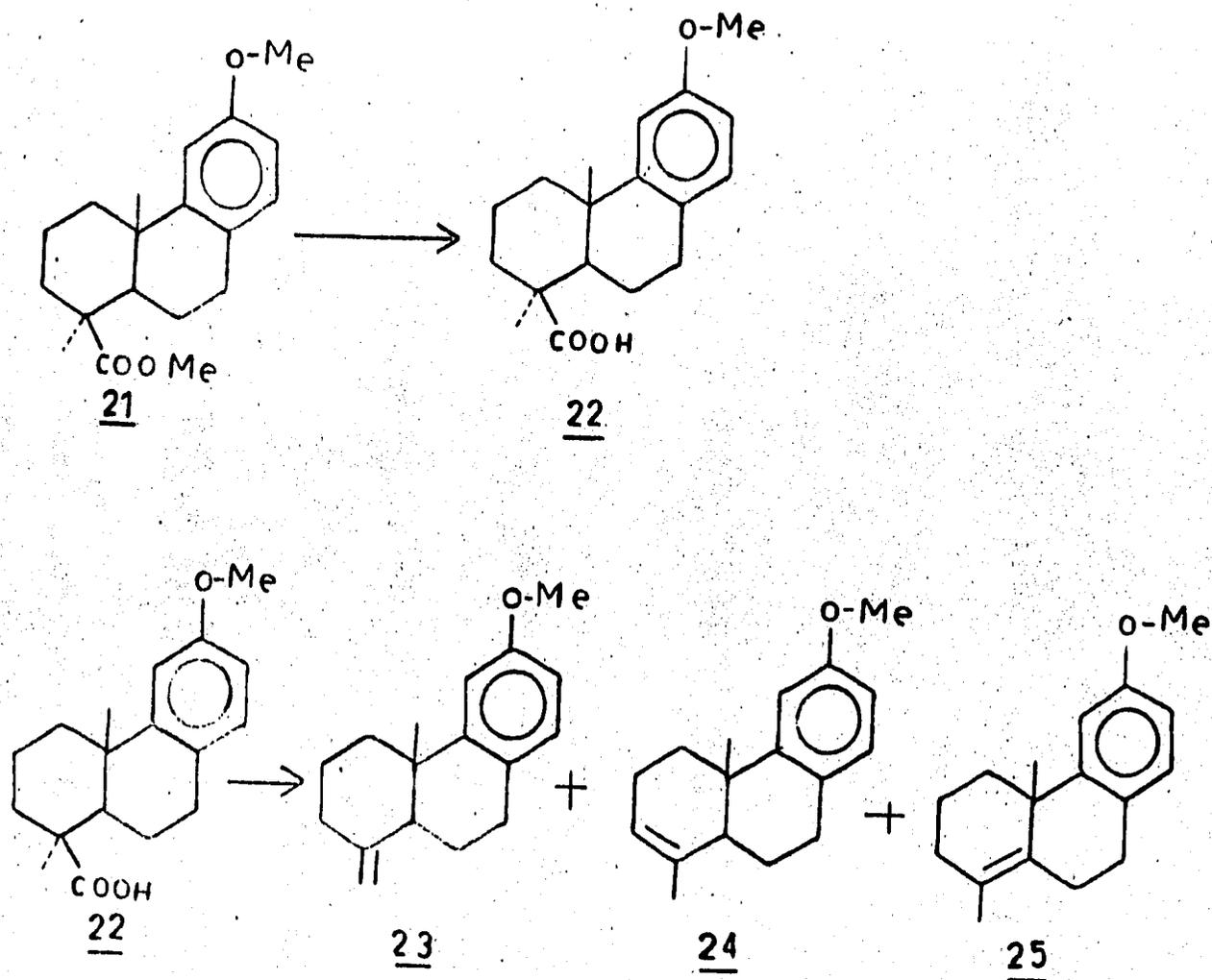
Esquema 3.2



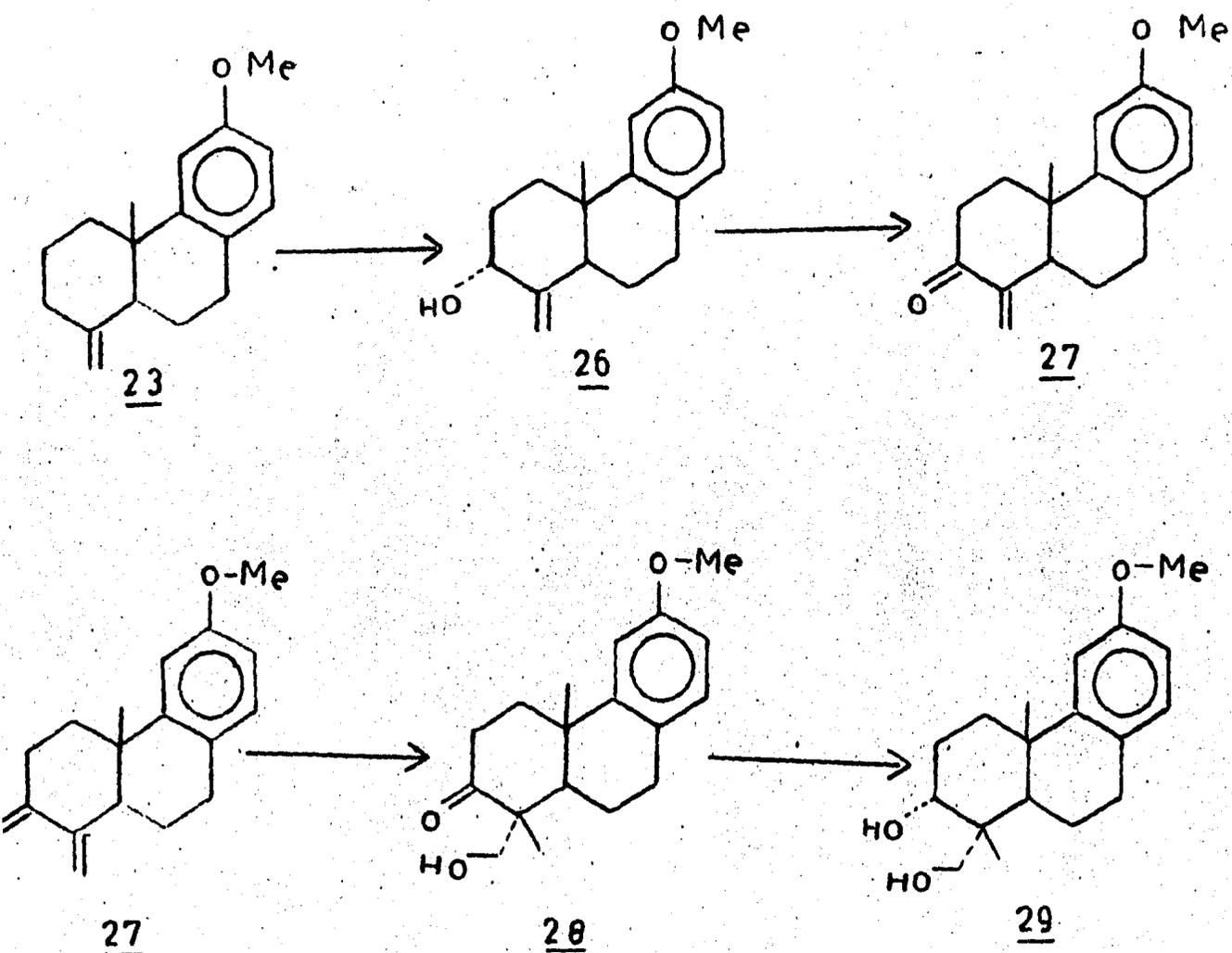
Esquema 3.3



Esquema 3.4



Esquema 3.5



Esquema 3.5 (Continuación)

PARTE EXPERIMENTAL.**Notas:**

Los espectros de infrarrojo (I.R.), se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin modelo 337.

Los espectros de resonancia magnética de protones (R.M.N.) se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian EM-390 (90 MHz), se usó cloroformo deuterado como disolvente y tetrametil silicio como referencia interna.

Las cromatografía en capa fina, tanto cualitativa como preparativa se hizo utilizando gel de sílice GF-254 (Merck).

Las separaciones cromatográficas por medio de columna tipo flash, se realizaron con sílica gel de malla 230-400 ASTM (Merck), usando mezcla de hexano-acetato de etilo en diferentes concentraciones como eluyente, y presión producida por nitrógeno gaseoso.

---Obtención de ácido dehidroabiético I.

A un matraz conteniendo 40 g (0.132 mol) de ácido abiético en 200 ml de metanol, se agregan 22 g (0.170 mol) de ácido selenioso en 200 ml de metanol. Se agita la solución en baño maría aproximadamente una hora, después de lo cual se vierte sobre 500 ml de una solución de carbonato de sodio al 10%. Se agregan 20 g de celita y se deja reposar media hora, después de lo cual se filtra sobre celita de nuevo.

El filtrado se calienta en baño maría 1/2 hr, se agregan 50 g de acetato de sodio y se hierve 5 min. Se filtra sobre celita; el filtrado se lleva hasta un ph de 2 con solución de ácido sulfúrico al 50%, formándose un sólido, el cual es disuelto posteriormente con acetato de etilo y lavado con una solución concentrada de cloruro de sodio hasta alcanzar un ph de 5. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío. Se obtienen 39 g de una masa viscosa café rojiza.

El producto crudo obtenido es disuelto en 38 g (153 ml) de ácido acético y hervido durante 18 min. la solución es enfriada hasta temperatura ambiente y es adicionado etanol (200ml), al ir agregando lentamente

agua se forma una masa gomosa de color café. Esta masa es disuelta con acetato de etilo y lavada con salmuera; la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío.

Se obtienen 35 g de producto, el cual es purificado por cromatografía en columna (sílica gel), obteniéndose 6.2 g (rendimiento de 15.6%) de producto 1, con punto de fusión de 171-173 grad. cent.

---Descarboxilación del ácido dehidroabiético hacia productos 2,3 y 4.

6.2 g de ácido dehidroabiético (21.7 mmol) son disueltos en 40 ml de benceno conteniendo 16 g de tetraacetato de plomo (42.2 mmol); se agregan 6 ml de piridina seca y la solución es agitada a temperatura ambiente por 4 horas, después de lo cual es calentada a baño maría durante 15 min y se agita por un tiempo de 24 horas a temperatura ambiente.

Después de que la solución es filtrada y evaporada a vacío, el producto obtenido es diluido con benceno, se agrega 1/2 ml de ácido clorhídrico y se agita 15 min en baño maría.

El producto orgánico es extraído con acetato de

etilo, lavado con salmuera y secado con sulfato de sodio anhidro; al evaporarse a vacío se obtienen 4.5 g de producto crudo, el cual después de ser purificado por medio de una columna cromatográfica, arroja 2.46 g (rendimiento de 48%) de un producto amarillento viscoso, el cual es una mezcla de las olefinas 2,3,4.

I.R. (película): 3025 y 3050; 1650; 910 cm^{-1} .

R.M.N.: 0.95 ppm (s, 3H, CH_3 -20); 1.16 ppm (d (J=8Hz), 6 H, CH_2 -16,17); 1.65-2.80 ppm (m, 11 H); 4.55 y 4.73 ppm (2s anchos, 2H, CH_2 =C-4 producto 2); 5.32 ppm (m, H, CH -3 prod. 3); 6.7-7.1 ppm (m, 3H, aromáticos).

Cromatografía de gases (3%OV-101 + 3%OV-17): 200-250 grad. cent., tiempo de retención: 22.6 min (21%), 24.2 min (46.2%) y 25.48 min (33.8%) para 3,2 y 4 respectivamente.

---Preparación de los epóxidos 13,14,15.

A 2 g (7.87 mmol) de mezcla de olefinas disueltas en 10 ml de cloruro de metileno se agrega, durante 10 min, una disolución de 690 mg (4 mmol) de ácido meta cloro perbenzoico en 30 ml de cloruro de metileno a una temperatura de cero grados centígrados; la mezcla es agitada por doce horas, después de lo cual se

agrega una solución al 5% de bicarbonato de sodio y el producto se extrae con cloruro de metileno, se lava con sol. saturada de sal, y se evapora a vacío.

El producto obtenido es purificado por una cromatografía flash (18), separándose los tres epóxidos en la misma relación que alquenos y en un rendimiento total de 79.8% de la mezcla de epóxidos 13,14,15. El epóxido más polar es el 14 y el menos polar es 15

R.M.N.: Para el producto 13: 1.06 ppm (s, 3H, CH₃-20); 1.20 ppm (d(J=8Hz), 6H, CH₂-16,17); 1.33 ppm (s, 3H, CH₃-18); 2.66-3.06 ppm (m, 4H, CH₂-3, CH₂-7, CH₂-15); 6.90-7.20 ppm (m, 3H, aromáticos). Para el producto 14: 1.13 ppm (s, 3H, CH₃-20), 1.23 ppm (d(J=8Hz), 6 H, CH₂-16,17), 2.50-3.06 ppm (m, 5H, CH₂-16, CH₂-7, CH₂-15), 6.80-7.26 ppm (m, 3H, aromáticos). Para el producto 15: 0.96-1.23 ppm (d(J=8Hz), CH₂-16,17); 1.33, 1.36 ppm (2s, 6H, CH₃-18, CH₃-20); 2.56-3.10 ppm (m, 3H, CH₂-7, CH₂-15); 6.83-7.26 ppm (m, 3H, aromáticos).

---Apertura de los epóxidos en medio ácido. (H.6).

A 6 g de epóxidos disueltos en 50 ml de cloruro de

metileno, se agrega 1g de ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de cero grados centigrados y fuerte agitación, la reacción se sigue por cromatografía en capa fina.

Al término de la reacción se agrega solución de carbonato de sodio, se evapora el disolvente, se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a presión reducida.

La mezcla obtenida es separada por cromatografía en columna, obteniéndose 700 mg (rendimiento de 11.67%) del producto deseado 5, aceite amarillo, y 468 mg (7.97%) del producto 6.

[α] D CHCl₃, aprox. 1.8 mg/ml = +149.35 grad.

I.R.: Para 5: 3350 cm⁻¹ (O-H), 900 cm⁻¹ (C-O).
 Para 6: 3380 cm⁻¹ (O-H), 3080 cm⁻¹ (C=C-H), 1660 cm⁻¹ (C=C). R.M.N.: Para el producto 5: 0.88 ppm (s, 3H, CH₃-20); 1.13 ppm (d(J=7Hz), 6H, CH₂-16, 17); 1.86 ppm (s, 1H, -OH); 2.6-2.9 ppm (m, 4H, CH-5, CH₂-7, CH-15); 4.23 ppm (s, 1H, CH-OH); 4.63, 4.96 ppmk (2s anchos, 2H, CH₂=C-4). Para el producto 6: 0.96 ppm (s, 3H, CH₃-20); 1.16 ppm (d(J=6Hz), 6H, CH₂-16, 17); 4.00 ppm (s ancho, 2H, CH₂-OH); 5.74 ppm (s ancho, 1H, CH-3); 6.8-7.30 ppm (m, 3H, aromáticos).

---Apertura de los epóxidos en medio básico, para la obtención de 5.

175 mg de dietil amina anhidra (1.75 mmol), se disuelven en 5 ml de THF anhidro, se agrega 1.5 ml de n-Bu Li (1.6 molar) en hexano, se agita 10 min., y se agregan 400 mg (1.43 mmol) de epóxido 14 disuelto en 5 ml de THF. Después de 6 hrs a reflujo, se agregan 10 ml de dimetoxietano y se pone a reflujo durante 10 horas adicionales. Se diluye la reacción con salmuera, y se extrae con acetato de etilo, se lava, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a presión reducida. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía flash, obteniéndose 160 mg de compuesto 5 (40%).

---Oxidación alílica de la mezcla de olefinas para obtención de 5.

A una mezcla agitada de hidroperóxido de terbutilo (0.86 ml al 70%), dióxido de selenio (3.31 mg, 0.029 mmol), ácido salicílico (23.17 mg) en cloruro de metileno (2 ml), son agregados 470 mg (1.85 mmol) de

mezcla de olefinas disueltas en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita por 24 hr a temperatura ambiente, después de lo cual se agrega benceno y se evapora a vacío. El residuo es diluido con éter, lavado con solución de hidróxido de potasio al 10 % y salmuera, hasta obtener un pH aproximado de 7. La solución es secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada a vacío.

El producto crudo se disuelve en 5 ml de ácido acético y se agrega 1 ml de sulfuro de dimetilo a una temperatura de cero grados centígrados, dejándose agitar 24 hr.

La mezcla es neutralizada con solución de carbonato de potasio al 40% y extraída con éter. Se lava con salmuera, es secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada a vacío.

La mezcla de color amarillo es purificada por medio de columna cromatográfica, obteniéndose 140 mg (32%) del alcohol alílico 5 esperado.

Las características espectroscópicas de este alcohol, fueron idénticas a las obtenidas por medio de la apertura de epóxidos descritas anteriormente.

---Preparación de la enona 2.

A 0.24 ml (1.71 mmol) de dimetil sulfóxido en 5 ml de cloruro de metileno, se agregan 0.24 ml (2.66 mmol) de cloruro de oxalilo a una temperatura de aproximadamente -40 grad. cent.; la mezcla se enfría a -70 grad. cent. y se agrega una solución en diclorometano de el alcohol 5 (280 mg, 1.04 mmol); la mezcla se agita durante 15 min a -40 grad. cent., y se adiciona 1 ml de trietil amina.

La reacción se agita durante 2 horas a -70 grad. cent., y 1 1/2 hr a -30 grad. cent., después de lo cual se agrega agua y más cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con solución saturada de sulfato de sodio anhidro y evaporada a vacío. Purificación por cromatografía flash, produce 245 mg (88.15%) de 2.

I.R.: 3100 cm^{-1} (CH olefinico); 1700 cm^{-1} (C=O); 820 cm^{-1} (CH olefinico). R.M.N.: Producto 2: 1.03 ppm (s, 3H, CH_3 -20); 1.16 ppm (d(J=7Hz), 6 H, CH_2 -16,17); 5.13, 5.90 ppm (2s anchos, 2H, CH_2 =C-4); 6.9-7.3 ppm (m, 3H, aromáticos).

---Obtención del dimetil terbutil silil éter de testosterona 19.

A un matraz conteniendo una solución de 2 g (6.94 mol) de testosterona en 10 ml de N-N dimetil formamida, se agregan 1.2 g de cloruro de dimetil terbutil silicio (8 mol) y 2 ml de piridina seca; la reacción es protegida de la humedad ambiente por medio de una trampa de cloruro de calcio; y se agita por un intervalo de 2 hr, tiempo en el cual se observa la aparición de un sólido blanco.

El producto crudo es diluido con acetato de etilo, lavado con agua hasta alcanzar un ph de 5, secado con sulfato de sodio anhidro y evaporado a vacío.

La purificación del producto obtenido se hace por cromatografía en columna, obteniéndose 1.98 g (80%) de testosterona protegida.

---Reducción del producto 19 y atrapamiento del enolato con cloruro de trimetil silicio.

A aproximadamente 100 ml de amoniaco seco y 10 ml de THF, se agregan 206 mg de litio y se agita por 15 min. Posteriormente se agregan, gota a gota, 3 g (7.10 mol) de enona y 360 mg de anilina destilada, disueltos en 75 ml de THF. Después de agitar la reacción por una hora, se agrega isopreno hasta desaparición del color

azul.

El amoniaco es evaporado con corriente de nitrógeno y el remanente es evaporado a vacío. La masa resultante es disuelta con 100 ml de THF y enfriada a -70 grad. cent.; se agrega rápidamente por medio de una jeringa una mezcla de 4.86 g de clorotrimetilsilano y 4.52 g de trietilamina, en 2ml de THF; se agita la reacción por 10 min., después de lo cual se agrega pentano, se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío.

Se obtienen 1.05 g (42.2%) de producto puro e incoloro, después de haber purificado por cromatografía en columna.

R.M.N.: 0.70 ppm (s ancho, 3H, CH_2 -18), 0.75 ppm (s, 3H, CH_3 -19), 0.80 ppm (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-}$), 3.36-3.63 ppm (m, 1H, CH -17), 4.43 (s ancho, 1H, CH -4).

---Obtención de 20 a partir del éter obtenido de trimetil silicio.

A una solución de metil litio (2ml, 1.5 molar, 1.24 mmol), enfriada a 0 grad. cent. se agregan 500 mg del

compuesto siliado (1.04 mmol) y se agita por 45 min.

La solución se enfría a -78 grad. cent. y se hace pasar una corriente de formaldehído arrastrado por nitrógeno, obtenido por pirólisis a 130 grad. cent. de paraformaldehído (272 mg, 20 eq). Se agita la solución por 5 min. después de quitar la corriente de formaldehído y la solución se diluye con éter, se lava con cloruro de amonio al 10 %, con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío. Se obtienen 50 mg (10.95%) de producto puro después de purificar por cromatografía en columna.

I.R.: 3400 cm^{-1} (OH), 1690 (C=O), 1240 cm^{-1} (C-O-H), 1100 cm^{-1} (C-O). R.M.N. 0.70' ppm (s, 3H, CH_3 -18); 0.87 ppm (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-}$); 1.07 (s, 3H, CH_3 -19); 2.48 ppm (m, 1H, -OH); 3.40-4.00 ppm (m, 2H, CH_2 -OH).

---Obtención del ácido o-metil podocárpico 22.

10 g de o-metil podocarpato de metilo (0.33mol) disueltos en 100 ml de THF, son adicionados a 500 ml de amoniaco destilado conteniendo 70 mg de sodio. esta solución es agitada por 7 hr, después de las cuales se elimina el sobrante de sodio con un exceso de cloruro

de amonio.

Se deja evaporar el amoniaco a temperatura ambiente durante toda la noche, el residuo es disuelto con agua, acidulado hasta ph de 1, el sólido formado se filtra al vacio y se lava con agua fria.

Se obtienen 9 g (rendimiento de 94%) de producto puro tipo 22.

I.R.: 3500-2600 cm^{-1} (O-H), 1700 cm^{-1} (C=O).

R.M.N.: 1.03 ppm (s, 3H, CH_3 -18); 1.26 ppm (s, 3H, CH_3 -17); 3.66 (s, 3H, CH_2 -O); 6.46-6.96 ppm (m, 3H, aromáticos).

---Descarboxilación del ácido p-metil podocárpico, 23, 24, 25.

Se disuelven 250 mg (0.66 mmol) de tetraacetato de plomo en 300 ml de benceno seco, agregándose posteriormente 100 mg (0.33 mmol) de ácido 22; la mezcla se pone a reflujo por 10 min., y se adicionan 3 gotas de piridina seca y se protege la reacción de la humedad por medio de una trampa de humedad.

La reacción es detenida después de 10 min, es enfriada a temperatura ambiente, filtrada por una capa de celita y posterior filtración por medio de una

columna cromatográfica empacada con sílica gel, produce 74 mg (rendimiento de 88%) de los productos menos polares, que corresponden a la mezcla esperada de olefinas 23, 24, 25.

I.R.: 3090 cm^{-1} (C-H), 1610 cm^{-1} (C=C), 890 cm^{-1} (C-H). R.M.N.: Mezcla 23, 24, 25: 0.98 ppm (d($J=3\text{Hz}$), 3H, CH_2 -17 24 ó 25); 1.30 ppm (s, 3H, CH_3 -18); 1.62 ppm (d($J=3\text{Hz}$), 3H, CH_2 -17 24 ó 25); 3.66 ppm (s, 3H, CH_3 -O); 4.8, 4.54 ppm (2s anchos, 2H, CH_2 -17 23); 5.36 ppm (s ancho, 1H, CH -3 24); 6.46-7.03 ppm (m, 3H, aromáticos).

---Obtención del alcohol alílico 26.

A una mezcla agitada de 25 mg (0.22 mmol) de dióxido de selenio, 50 mg (0.24 mmol) de ácido salicílico y 1.5 ml de hidroperóxido de terbutilo (90%, 15 mmol), disueltos en 5 ml de cloruro de metileno, se agregan 100 mg de la mezcla de olefinas (0.41 mmol). Después de mantener la agitación por un espacio de 5 1/2 hr., a temperatura ambiente, la reacción es diluida en 50 ml de benceno y concentrada al vacío.

El residuo es disuelto en éter y lavado

sucesivamente con hidróxido de potasio al 10 %, salmuera, bisulfito de sodio al 10 % y de nuevo con salmuera. La fase etérea es secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada a vacío.

La mezcla de compuestos obtenidos se purifican por medio de cromatografía en columna, obteniéndose 63 mg (59 %) de producto puro 26.

I.R.: 3400 cm^{-1} (O-H), 3030 cm^{-1} (=C-H), 1600 cm^{-1} (C=C), 1.30 cm^{-1} C-O). R.M.N.: 0.96 ppm (s, 3H, CH_3 -18); 3.70 ppm (s, 3H, CH_2 -O); 4.26 ppm (s ancho, 1H, CH-OH); 4.77, 5.00 ppm (2s anchos, 2H, = CH_2); 6.5-7.30 (m, 3H aromáticos).

---Obtención de la enona 27.

En un baño de hielo seco-acetona (-70 grad. cent.), se prepara una mezcla de dimetilsulfóxido (0.03 ml) y anhídrido trifluoroacético (0.05 ml) en cloruro de metileno; a -70 grad. cent. se agrega lentamente una solución conteniendo el alcohol alílico 26 (53 mg, 0.20 mmol) disuelto en diclorometano; después de 30 min. se agregan 0.08 ml de trietilamina. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente en aproximadamente 40 min. se adiciona agua y es

extraído con cloruro de metileno, evaporado a vacío y purificado por cromatografía en columna; obteniéndose 25 mg de producto tipo 22 (47.5%).

I.R.: 3100 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 1610 cm^{-1} (C=O), 1610 cm^{-1} (C=C). R.M.N.: 1.10 ppm (s, 3H, CH_3 -15); 3.73 ppm (s, 3H, CH_3 -O); 5.16, 5.93 ppm (2s anchos, 2H, $=\text{CH}_2$); 6.56-6.86 ppm (m, 3H, aromáticos).

4) CONCLUSIONES.

1) Se realizaron las transformaciones químicas de ácido dehidroabiético a la enona 2 en una secuencia rápida de 3 pasos.

2) Se llevó a cabo la secuencia: reducción de la enona 2, atrapamiento del enolato con clorotrimetil silano- purificación- liberación del enolato y atrapamiento con formaldehído, en el caso de testosterona.

3) La secuencia de ácido podocárpico a la enona 23, se llevó a cabo en buen rendimiento y este compuesto solo necesita la secuencia de reacción: reducción- adición de formaldehído- reducción para ser el intermediario de Van Tamelen (9) y por tanto constituirse esta síntesis en una síntesis total formal de afidicolina en forma ópticamente activa.

5) BIBLIOGRAFIA.

1) Dalziel, W.; Hesp, B.; Stevenson, K.M.; Jarvis, J.A.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. ; 1, 2841, (1973).

Brundret, K.M.; Dalziel, W., Hesp, B.; Jarvis, J.A.; Neidle, S.J.; J. Chem. Comm.; 1027, (1972).

2) Bucknall, R.A.; Moores, J.; Simms, R.; Hesp, B.; Antimicrob. Agents Chemoter. 4, 294, (1973).

3) Ikegami, S.; Taguchi, T.; Ohashi, M.; Oguro, M.; Nagano, H.; Mano, Y.; Nature; 275, 458, (1978).

4) Dourus, J.; Suffnes, M.; New Anticancer Drugs; p.29; Springer Verlag Berlin (1980).

Ohashi, M.; Taguchi, T.; Ikegami, S.; Biochem. Biophys. Comm.; 82, 1084, (1978).

5) Trost, B. M.; Nishimura, Y.; Yamamoto, K.; Mc Elvain, S.S.; J. Am. Chem. Soc.; 101, 1328, (1979).

6) Mc Murry, J. E.; Andrus, A.; Ksander, G.M.; Musser, J. A.; Johnson, M. A.; J. Am. Chem. Soc.; 101, 1330, (1979).

Mc Murry, J. E.; Andrus, A.; Tetrahedron Letters; 32, 319, (1981).

7) Corey, E.J.; Tius, M. A.; Das, J.; J. Am. Chem.

Soc.; 102, 1742, (1980).

8) Ireland, R. E.; Godfrey, J. D.; Traisrivongs, S.; J. Am. Chem. Soc.; 103, 2442, (1981).

Ireland, R.E.; Dow, W. C.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S.; J. Org. Chem.; 42, 1001, (1984).

9) Tamelen, E. E.; Zawaky, S.R.; Russell, R. K.; Carlson, J. G.; Am. Chem. Soc.; 105, 142, (1983).

10) Fieser, L. F.; Campbell, W. P.; J. Am. Chem. Soc.; 60, 159, (1938).

11) Meyer, A. I.; Fleming, M. P.; J. Org. Chem.; 44, 3405, (1979).

Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C.; Ber.; 25, 291, (1942).

12) Huffman, J. W.; J. Org. Chem.; 35, 478, (1970).

13) Rickborn, B.; Thummel, R. P.; J. Org. Chem.; 34, 3583, (1969).

14) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D.; J. Org. Chem.; 43, 2480, (1978).

15) Araoz, M.A.; "Modelos para la síntesis de los anillos C/D de afidicolina".

16) Esta parece ser una nueva forma de hidrólisis de ésteres impedidos, y el alcance de esta reacción se

encuentra en estudio.

17) Huang, W.; Omura, K.; Swern, D.; J. Org. Chem.;
41, 3329, (1976).

18) Still, W. C.; Kalm, M.; Mitra, A.; J. Org.
Chem.; 43, 2923, (1978).