



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIOS DIRIGIDOS A LA SINTESIS
TOTAL DE
DEBROMO (+)-HANISHINA

INFORME DE TRABAJO
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAETRO EN CIENCIAS

PRESENTA

LUIS GERMÁN LÓPEZ VALDEZ

TUTOR: Dr. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA†



AÑO: 2004

AGRADECIMIENTOS

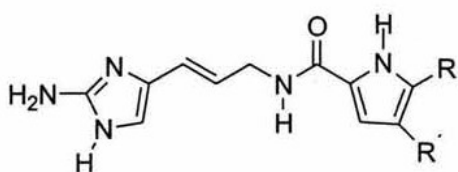
Quiero agradecer a mi esposa y a mi hijo por toda la paciencia mostrada en el logro de este noble objetivo y a mis padres por todo el inmenso apoyo que de ellos he recibido.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la UNAM.

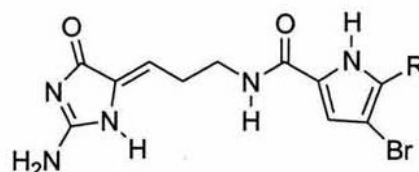
INTRUDUCCIÓN

Es conocido que las esponjas marinas del genero *Agelas* producen como metabolitos secundarios, una variedad de sustancias, estructuralmente similares, con propiedades farmacológicas interesantes. Las características químicas que distinguen a esto alcaloides son, la presencia de las unidades de pirrol bromado o no bromado, teniendo también como sustituyente un grupo funcional amida, un nucleo 2-aminoimidazol o glicocianamidina y una cadena alquímica que funcionaliza en algunos casos la posición 3 del pirrol, o la posición (NH) conectando a estos heterociclos.

Colectivamente a este grupo de producto naturales se les conoce como alcaloides oroidinas, de los cuales la oroidina **1** y dispacamida **2**, representan la entidad estructural mas simple. Los derivados relacionados, monobromopirrol, himenidina **1a** y monobromodispacamida **2a**, tambien son conocidos como debromoderivados de las oroidina, como tambien la clathrodina **1b** figura (1).¹



oroidina (**1**) R = R' = Br.
himenidina (**1a**) R = H, R' = Br.
clathrodin (**1b**) R = R' = H.



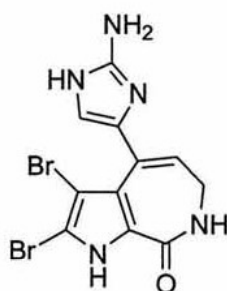
dispacamida (**2**) R = Br.
monobromodispacamida (**2a**) R = H.

Figura 1

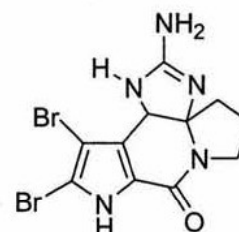
Estos derivados de bromopirrol, se conocen desde 1971. (himenidina y oroidina), son los precursores hipotéticos de alcaloides tales como las longamidas, Ciclizadas entre la posición α y posición β de un pirrol,⁴ por ejemplo (z)-3-dibromohimenealdisina,² odilina³ y dibromocantadelina³ (figura 2).



(z)-3-bromohimenealdisina



odilina



dibromocantadelina

Figura 2

Así como sus derivados sintéticos pirrolopiridina **3** y pirroloazepina **4**² que se observan en la figura (3).

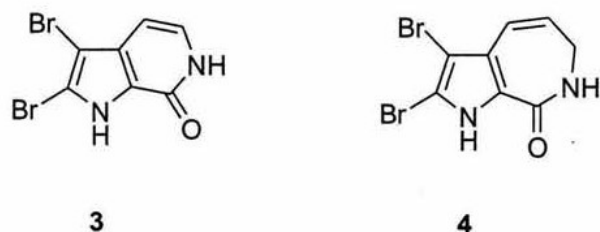


Figura 3

Por otro lado se encuentran los derivados que ciclizan entre la posición α y la posición NH del pirrol⁴ como son: agelastina B² **5**, las longamidas (+)-**6**^{4,5}, (-)-**6**, (\pm)-**7**⁶, (\pm)-**8**⁶, (figura 4).

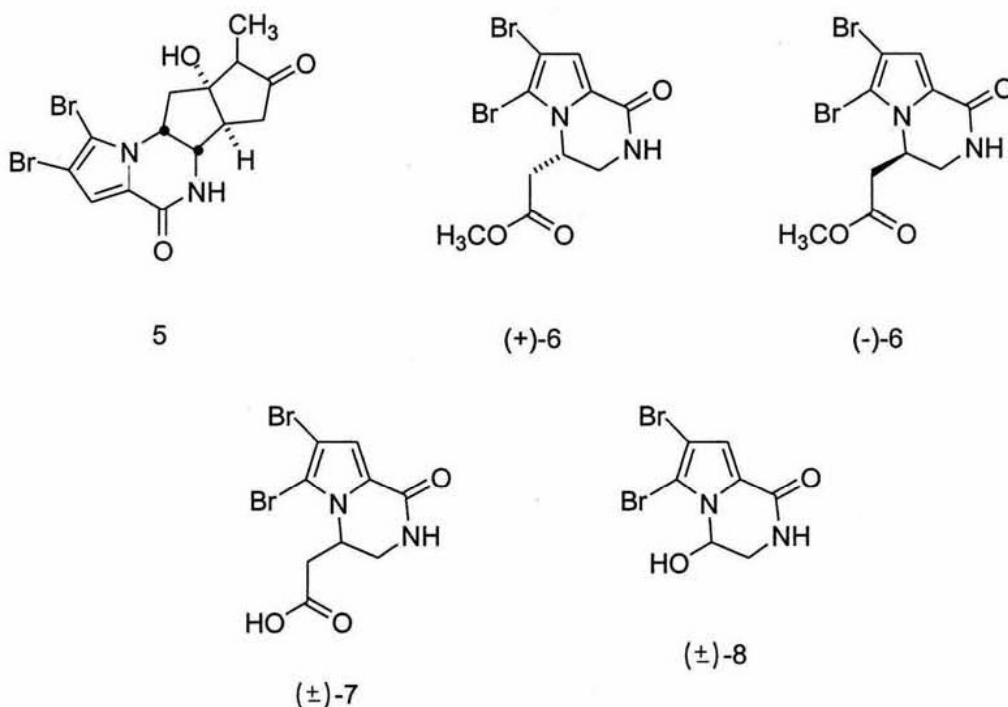


Figura 4

El interés creciente por estos últimos derivados, es debido a su significativa actividad farmacológica, por ejemplo: la longamida **5** actúa como agentes citotóxicos contra células cancerígenas,⁷ La longamida **7** también conocida como longamida B, en su forma racémica, muestra moderada actividad como antibiótico contra varias cepas de

bacterias gram-positivas⁸. La longamida **8** presenta ligera actividad antibacteriana¹⁰, la mezcla racémica de la longamida **6** o también conocida como el metilester de la longamida B, exhibe actividad citotóxica in vitro en algunas células con leucemia.⁸

Algunos de estos alcaloides, junto a otros, han sido ya evaluados en pruebas in vitro, observándose los siguientes resultados figura (5). (Esta prueba evalúa bioactividad terapéutica contra las células NSCLS-N6 humanas con cáncer de pulmón,

Alcaloides **9-12** IC₅₀ 11.2, 9.7, 4.8, 9.4, μ/ml, respectivamente⁸.

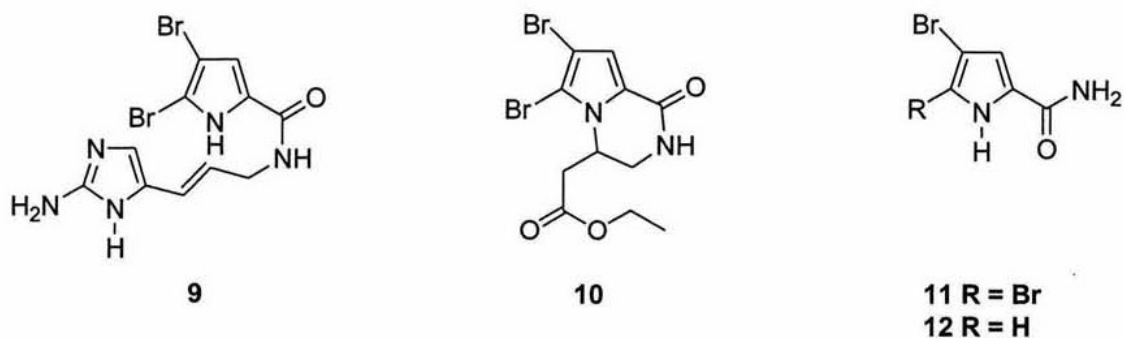


Figura 5

Estos resultados, son muy importantes y hay pocos tratamientos para esta forma de tumores.

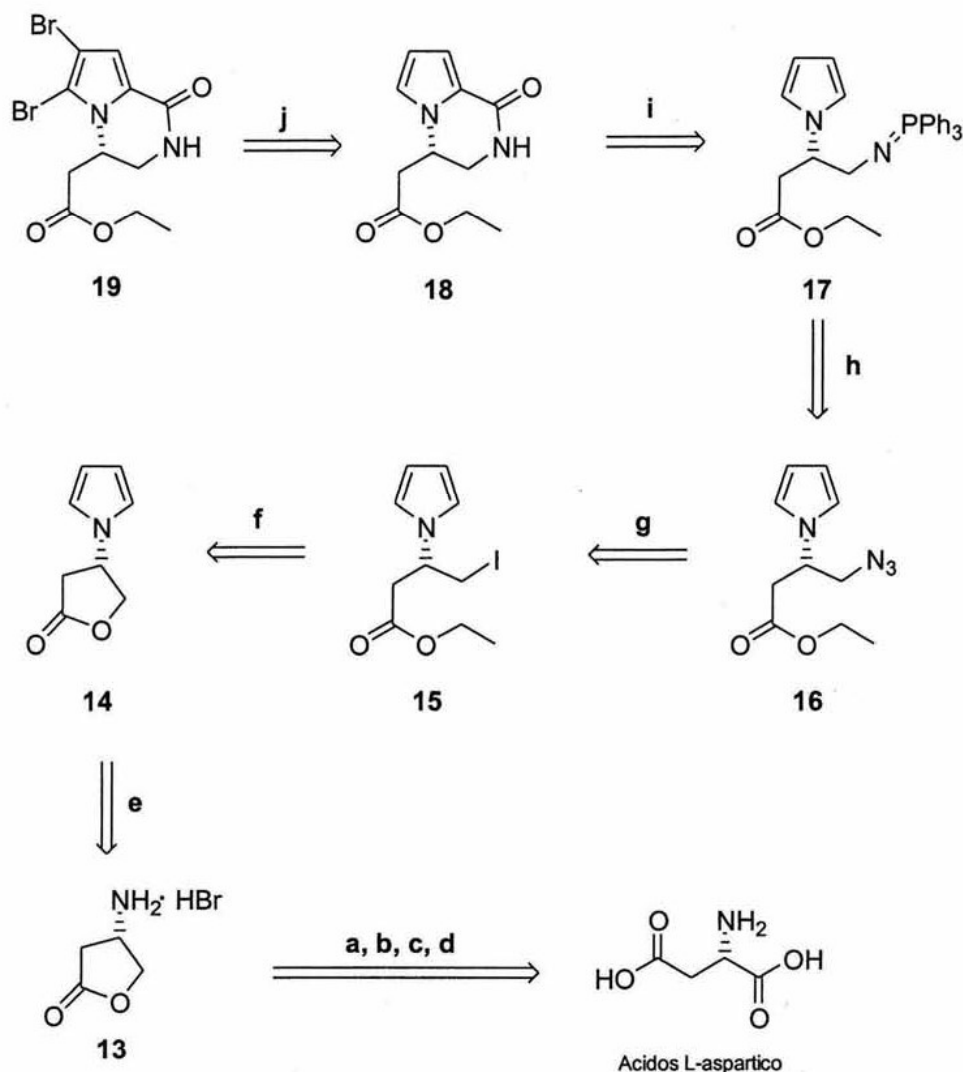
Los resultados anteriores fueron obtenidos de la mezcla semiracémica, para el caso particular de la **Hanishina (10)** (IC₅₀ de 9.7 μ/ml).¹⁰

Una síntesis de **Hanishina 10** ya ha sido reportada por un grupo de investigación.⁸ Si embargo, este grupo se enfoca a la obtención del alcaloide, pero en su forma racémica.

La presente investigación estuvo dirigida, a la síntesis total de la (+) **hanishina**, ópticamente pura. Lo que abriría una pauta para la evaluación de su bioactividad.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El análisis retrosintético, propuesto para la síntesis de la hanishina enseguida se muestra.



(a) ClCO_2Bn , K_2CO_3 , H_2O , 3 h., T.A.; (b) Ac_2O , AcOH , T.A., 12 h.; (c) NaBH_4 , THF, 0°C ; (d) HBr , AcOH , T.A., 2 h.; (e) NaOAc/AcOH , reflujo, 2,5-dimetoxitetrahidrofurano, 5 min, H_2O ; (f) CH_2Cl_2 , $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$, 2.5 moletanol absoluto, 30 min.; (g) NaN_3 , DMSO, 50°C 12 h.; (h) PPh_3 , CH_2Cl_2 , T.A., 18 h.; (i) trifosgeno, -78°C a T.A. 24 h. (j) Br_2 , AcOH glacial 2 h., T.A.

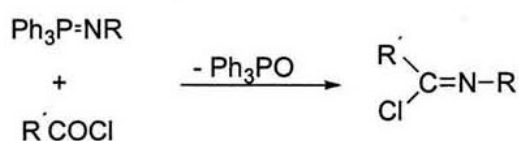
La mayor parte de las reacciones, en esta síntesis ya han sido estudiadas y representan de cierta forma, la facilidad para obtener al producto.

El paso clave de la síntesis, es la reacción de ciclación, del iminofosforano **17** a la lactona **18**, utilizando trifosgeno. En principio, la bromación de **18** daría lugar al producto final **19**.²⁰

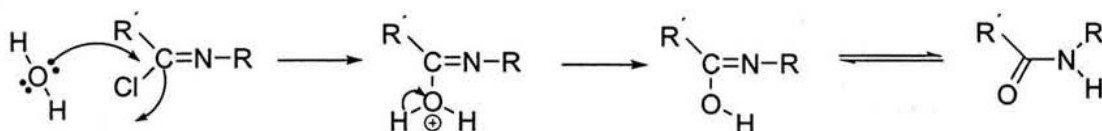
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

La ruta anterior para obtener la hanishina **19** en su forma no racémica, asta este momento era una propuesta muy alentadora, no obstante existian algunas dudas a cerca de si la reacción de ciclación del iminofosforano **17** con trifosgeno daría el resultado esperado.

Se han reportado algunos resultados, relacionados con el comportamiento de los iminofosforanos, frente a cloruros de acido. En dichas reacciones los cloruros de acido generalmente llevan acabo una reacción de tipo Aza-Wittig,²⁵ como se observa en el siguiente diagrama.



La hidrólisis del cloruro de imidoilo, representa la posibilidad de obtener al producto deseado como observamos en el siguiente mecanismo.



A pesar de estos resultados, nosotros nos enfrentamos a una situación un poco diferente. La reacción intermolecular del iminofosforano **17** con el fosgeno, formaría el dicloruro de imidoilo **a**, seguido de una segunda reacción intramolecular de sustitución electrofílica aromática, donde el dicloruro de imidoilo, actuaría como el electrófilo, para producir **b**, el cual por hidrólisis generaría el producto deseado **18**, (figura 6),

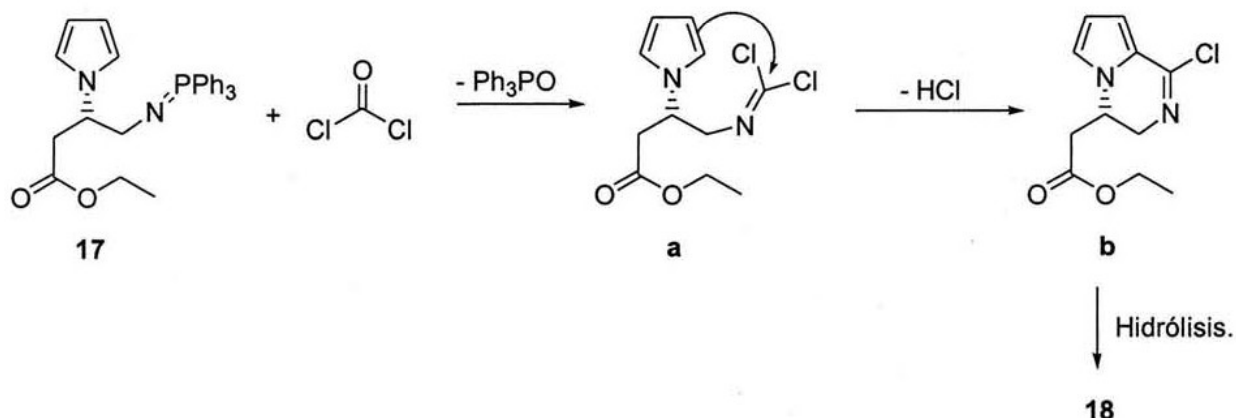


Figura 6

Por otro lado, la facilidad con la que se puede acilar a un pirrol también ha sido reportada,¹³ de tal forma que, existe esta segunda posibilidad, en la cual, el iminofosforano **17**, reacciona con fosgeno para dar el intermediario **c** que podría ser el de sustitución electrofílica aromática intermolecular en la que, la especie que actúa como electrófilo es el fosgeno. Una reacción intramolecular de tipo nucleofílica, daría el intermediario **b** nuevamente, el cual también por hidrólisis produciría **18**. Figura (7)

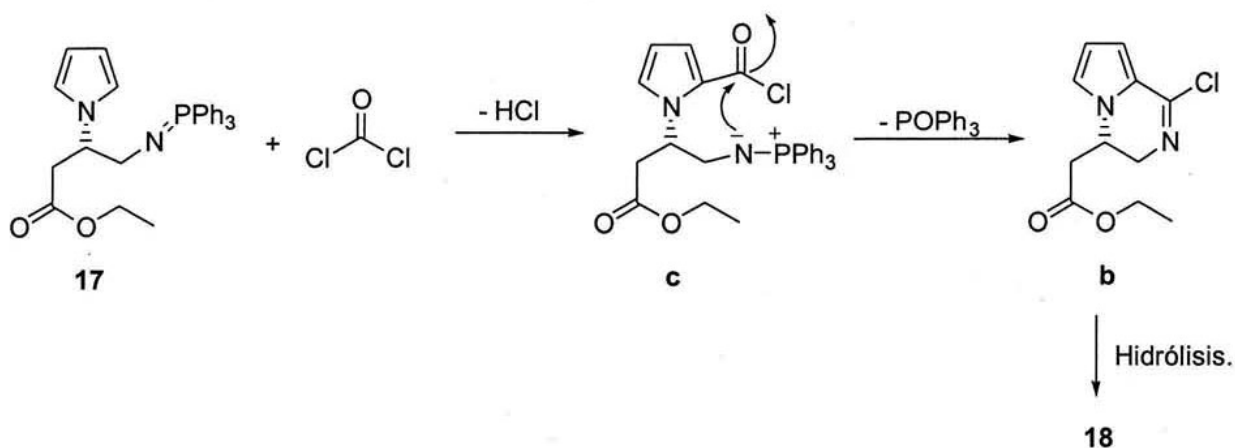


Figura 7

Independientemente de las dos posibilidades mecanísticas que podría seguir esta reacción y el orden de las mismas, el punto central es que se tienen que realizar los 2 pasos en una sola reacción (intermolecular e intramolecular de ciclación).

Para comprobar lo anterior, se hizo una prueba, con el derivado **21**, el cual se sintetizo de la siguiente forma. Figura (8).

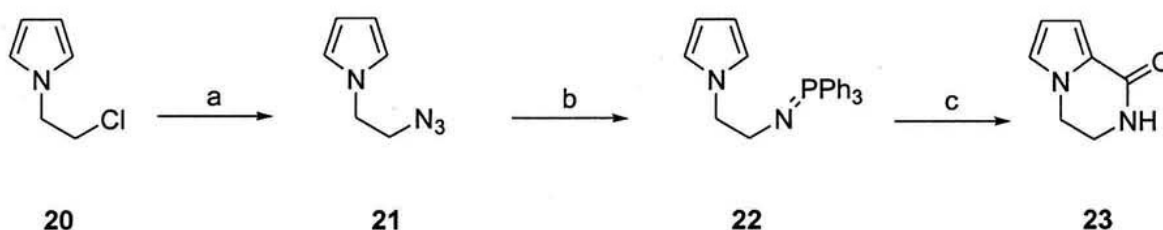


Figura 8

(a) NaN_3 , DMSO, 60°C , 12 horas.; (b) PPh_3 , CH_2Cl_2 , T.A.; (c) trifosgeno, CH_2Cl_2 , -20°C a T.A luego hidrólisis durante 3 días.

La obtención del producto **23**, en un 30 % de rendimiento nos indicó que la ciclación del iminofosforano **17** con trifosgeno para obtener **18** era posible y valía la pena intentar la, síntesis.

OBTENCIÓN DE DEBROMOHANISHINA

18

Como podemos observar, en el diagrama de la retrosíntesis, nosotros escogimos el ácido L-aspartico, para introducir el centro estereogénico de la hanishina. De acuerdo al procedimiento descrito por McGarvey y colaboradores,^{11,12} el ácido L-aspartico, fue protegido en la posición N con Cbz formando el carbamato **24**, el cual al ponerlo en agitación en una solución de anhídrido acético/ácido acético, a temperatura ambiente por 12 horas dio el anhídrido **25**.¹⁴ El tratamiento de **25** con NaBH₄, dio la reducción regio específica para dar como producto mayoritario, la lactona **26** en un 80 % de rendimiento desde el ácido L-aspartico. Este comportamiento no es de sorprender, ya que se ha sido reportado ampliamente la regio especificidad de la reacción.^{21, 22, 23, 24.} La desprotección de la lactona, fue un paso my sencillo que se realizo de la siguiente forma. Se adiciono una solución de HBr/AcOH glacial al 33 %, obteniéndose el bromohidrato de la lactona **13**, en un 85 % de rendimiento (figura 9).

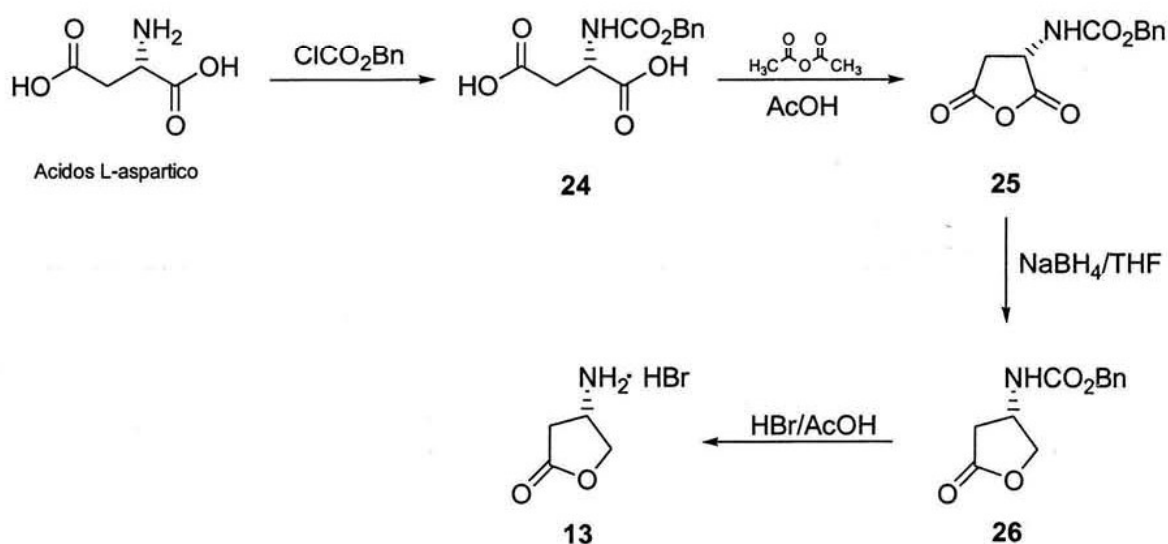


Figura 9

La formación del pirrol **14** fue un paso muy sencillos. El pirrol se obtuvo siguiendo una metodología análoga a la usada por Jefford y colaboradores,¹⁸ en la cual se prepara una solución de AcONa/AcOH a la cual se adiciona la lactona **13**, y a reflujo se le adiciona 1,5-dimetoxitetrahydrofurano obteniéndose al pirrol **14** en un rendimiento del 65 %.

El siguiente paso de reacción fue la apertura de la lactona del pirrol **14**, para obtener el etilester derivado de esta. El primer intento para obtenerlo fue: someterla a una reacción, en solución de etanol en presencia del medio ácido Amberlyts 15, para

obtener la correspondiente cadena abierta como hidroxiester, tal como lo reportan en su investigación Anand y colaboradores.¹⁵

Desafortunadamente, los resultados no fueron los esperados, es decir, que la reacción, después de 12, 24 y 36 h. monitoreada por TLC no presento avance significativo.

Es bien conocido que las transesterificaciones son catalizadas por acidos o bases y pueden ser reversibles, por lo que muy posiblemente esta reacción de tipo transesterificación intramolecular, junto con el carácter ácido del Amberlyts 15, estén estableciendo un equilibrio, entre su forma ciclica (lactona) y abierta (hidroxiester). (Figura 10).

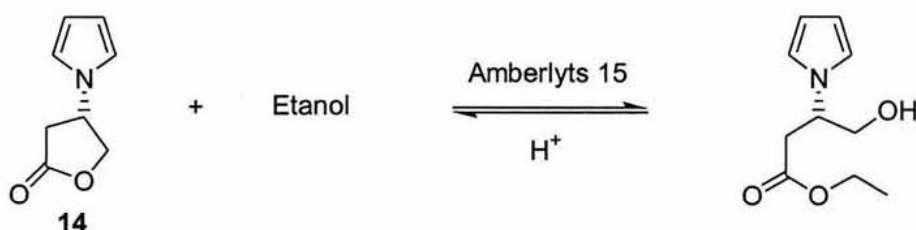


Figura 10

Existen varios métodos reportados en bibliografía, mediante los cuales también se pueden abrir lactonas de forma irreversible. Uno de estos nos pareció bastante interesante, porque nos daba uno de los productos clave para esta síntesis. Es bien conocido que el yodotrimetilsilano puede abrir lactonas de varios tamaños, para dar los yodo sililester derivados.¹⁶ También se ha reportado que esta reacción, en presencia de etanol da el yodoetilester derivado. Esta reacción se intento en el pirrol **14**, obteniéndose el yoduro **15** en un 19.7 % de rendimiento. (Figura 11).

Desafortunadamente el rendimiento fue bajo, lo cual se atribuye al carácter ácido de este reactivo, que aunado a la sensibilidad del anillo de pirrol, probablemente de pie a la descomposición de este.

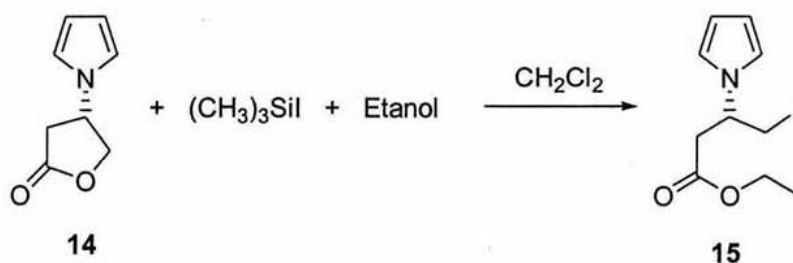


Figura 11

Se cree que la apertura del anillo de β , γ , δ , lactonas, procede vía un estado de transición, (figura 12), donde el oxígeno del grupo carbonilo se compleja con el silicio, lo que permite que el halógeno (yodo) abra la lactona, para producir el derivado correspondiente.¹⁶

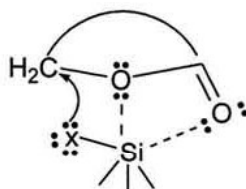
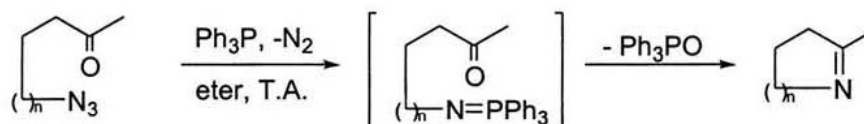


Figura 12

La transformación de **15** a la azida correspondiente **16** se logró por el típico desplazamiento nucleofílico del halógeno por el ion de la azida (NaN_3).¹⁷

La adición de una fosfina terciaria (trifenilfosfina) a una azida orgánica, producen un iminofosforano después de la pérdida de nitrógeno gas, dicha reacción fue reportada originalmente por Staudinger.

Se ha reportado la reacción intermolecular de tipo aza-Wittig para obtener iminas cíclicas de una forma muy sencilla y eficiente.¹⁹ Como se observa en la (figura 13).



donde $n = 1, 2$ o 3 .

Figura 13

De esta manera, la azida **16** se les hizo reaccionar con trifenilfosfina, para obtener el imino fosforano correspondiente. El termino de esta reacción se monitoreo por TLC, y sobre esta misma reacción se procedió a disminuir la temperatura, para luego adicionar trifosgeno disuelto en cloruro de metileno, con los que se obtuvo **18** en bajos rendimientos. Los iminofosforanos son sensible a la humedad, produciendo le amina

correspondiente, es por esta razón que no se pudieron aislar, y la síntesis es una secuencia de las dos reacciones finales. Figura (14).

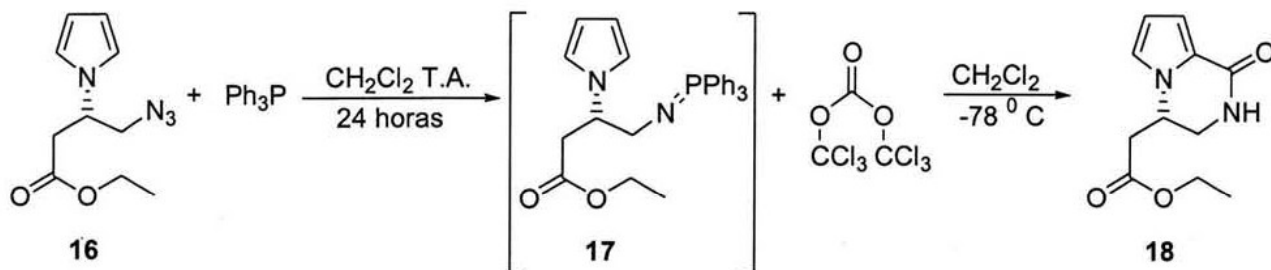


Figura 14

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos al intentar la síntesis total no racémica de la hanishina, han arrojado datos interesantes, que abren la posibilidad para seguir haciendo investigación sobre algunas reacciones utilizadas en esta ruta. En particular, la reacción de ciclación del iminofosforano con el trifosgeno, que usado como herramienta sintética para introducir un grupo funcional amida, puede ser de mucho interés debido a que muchos productos naturales presentan en su estructura este grupo.

Es bien sabido que existen otras formas de obtener este tipo de productos, pero muchas ocasiones los intermediarios son inestables o pueden efectuar reacciones no deseadas, por lo tanto este método podría considerarse como una posibilidad atractiva.

A pesar de que los resultados obtenidos en este trabajo, no fueron los mejores, estos nos permiten evaluar nuevamente la ruta sintética, y tal vez, por modificación en el orden de algunas de las reacciones o por el uso de algunos reactivos, se pueda acceder al producto final en buen rendimiento.

Por otra parte, la reacción final de bromación, para acceder a la hanishina en su forma no racémica, no se pudo efectuar ya que la obtención de 18 fue en muy bajo rendimiento, teniendo muy poca cantidad de este para efectuar la reacción.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anne Olofson, Kenichi Yakushijin, and David A. Horne. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1248.
- 2.- Ana Carolina Barrios Sosa, Kenichi Yakushijin, and David A. Horne. *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 4295.
- 3.- S. Marchais, A. Al Mourabit, A. Ahond, C. Paoupat and P. Potier. *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 5519.
- 4.- Akemi Umeyama, Seiichi, Eri Yuasa, Shigenobu Arihara, and Takeshi Yamada. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1433.
- 5.- N. Srinivasa Reddy, Y. Venkateswarlu. *Biochemical and Systematics and Ecology*. **2000**, 28, 1035.
- 6.- Francesco Cafieri, Ernesto Fattorusso, and Orazio Tagliatela-Scafati. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 122.
- 7.- Michele D'Ambrosio, Antonio Guerriero, Giuseppe Chiasera, and Francesco Pietra. *Helvetica Chimica Acta*, **1994**, 77, 1895.
- 8.- Martin G. Banwell, Andrew M. Bray, Anthony C. Willis and David J. Wong. *NJC Letter*. **1999**.
- 9.- Ines Mancini, Graziano Guella, Philippe Amade, Christos Roussakis and Francesco Pietra. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 6271.
- 10.- Francesco Cafieri, Ernesto Fattorusso, Alfonso Mangoni, and Orazio Tagliatela-Scafati. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 7893.
- 11.- Glenn J. McGarvey, J. Michael Williams, Roger N. Hiner, Yoshio Matsubara, and Taeboem Oh. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 118, 4943.
- 12.- Glenn J. McGarvey, Roger N. Hiner, Yoshio Matsubara, Taeboem Oh. *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24, 2733.
- 13.- John W. Harbuk and Henry Rapoport. *J. Org. Chem.* **1972**, 63, 3618.
- 14.- Wilson B. Lutz, Charlotte Ressler, Donald E. Nettleton, Jr., and Vincent Du Vigneaud. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 167.
- 15.- R. C. Anand and N. Selvapalam. *Syntetic Communications*, **1994**, 24, 2743.
- 16.- Hans R. Kricheldorf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 689.
- 17.- Marco A. De la Mora, Erick Cuevas, Joseph M. Muchowski and Raymundo Cruz Almanza, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 5351.
- 18.- Charles W. Jefford, Qian Teng and Alexander Zaslona, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3513.
- 19.- Pierre H. Lambert, Michel Vautier, and Robert Carrié, *J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN.*, **1982**, 1224.
- 20.- Denis M. Bailey and Robert E. Johnson., *Journal of Medical Chemistry*. **1973**, 16, 1300
- 21.- Alan J. McAlees, Robert McCrindle, and David W. Sneddon. *J.C.S. Perkin I*, **1977**, 2037
- 22.- C. Soucy, D. Favreau, and. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 129.
- 23.- Margaret M. Kayser. *CAN. J. CHEM.* 1983, 61, 439.
- 24.- Denis M. Bailey and Robert E. Johnson. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3574.
- 25.- WILLIAM JONSON, YLIDES AND IMINES OF PHOSPHORUS, **1993**, pp 432., Ed. Wiley.