

Investigación

Síntesis y evaluación citotóxica de algunos fragmentos estructurales de la Epotilona A

Ángel Guzmán,^{1*} Ricardo Alfaro,¹ Eduardo Díaz,¹ Angelina Quintero² y José Solano²

¹ Instituto de Química y ² Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F. Tel: (52) (55) 5622-4435

Recibido el 12 de abril del 2002; aceptado el 16 de julio del 2002

Este trabajo está dedicado al doctor Barbarín Arreguín Lozano.

Resumen. Las epotilonas son una serie de lactonas macrocíclicas que tienen actividad citotóxica semejante al taxol. Con el objeto de saber cual es la parte estructural de estas substancias en la que reside la actividad biológica hemos sintetizado algunos fragmentos de la epotilona A y los sometimos a prueba biológica en varias líneas celulares tumorales. Estos fragmentos resultaron inactivos.

Palabras clave: Epotilonas, síntesis de fragmentos, actividad citotóxica.

Abstract. The epotilones are a serie of macrocyclic lactones with cytotoxic activity. With the objective of try to know in which part of the strcture of epotilone A resides the biological activity, we prepared some fragments of this compound and submit them to cytotoxic activity evaluation. The fragments did not display bioactivity.

Keywords: Epotilones; synthesis of fragments, cytotoxic activity.

Las epotilonas A (**1**) y B (**2**) son una nueva clase de lactonas macrocíclicas aisladas recientemente [1, 2] de cultivos de la mixobacteria conocida como *Sorangium cellulosum*.

Estas substancias muestran una buena actividad antitumoral contra líneas de células tumorales de seno y de colon. Otros estudios han mostrado que las epotilonas tienen un mecanismo de acción y actividad similares a las del taxol [3].

Aunque no hay muchos reportes de los estudios en vivo, varios investigadores han sugerido que las epotilonas tienen algunas ventajas sobre el taxol en términos de formulación y potencia hacia líneas celulares resistentes a otros compuestos antitumorales. Son estas características farmacológicas las que han estimulado a varios investigadores a desarrollar varias rutas sintéticas hacia las mismas epotilonas [4-8].

Como sucedió con el taxol y con muchos otros compuestos farmacológicamente activos, al final resulta ser más interesante sintetizar análogos del producto natural que el compuesto original, con lo cual se pueden establecer relaciones estructura-actividad.

Con estos antecedentes decidimos tratar de establecer si en algún fragmento particular de la molécula residía la actividad biológica de esta clase de compuestos. Para esto efectuamos la síntesis de algunos fragmentos estructurales de la

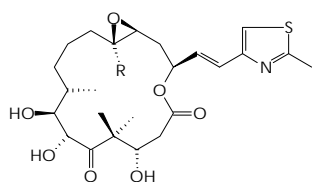
epotilona A y los sometimos a prueba biológica en varias líneas celulares tumorales.

De esta manera decidimos sintetizar los compuestos **2** a **6** y probarlos como compuestos antitumorales.

La síntesis de los compuestos anteriores se inició con la preparación del núcleo de tiazol, que se preparó inicialmente condensando acetaldehído con clorhidrato de cisteína [6] para obtener la tiazolidina correspondiente **7** en 85 % de rendimiento (Esquema 1). Esta tiazolidina se trató con bióxido de manganeso en solución de cloroformo durante 48 horas para obtener el tiazol éster **8** en 52 % de rendimiento. El mismo tiazol éster se pudo obtener en un rendimiento de 95 % cuando el bromopiruvato de etilo **9** se condensó con tioacetamida y el producto obtenido se deshidrató con anhídrido trifluoroacético [9, 10]. El éster **8** se transformó en el aldehído **11** por reducción al alcohol **10** con hidruro de litio y aluminio (52 %) y reoxidación con clorocromato de piridonio [11] (45 %). Un rendimiento mas elevado de **11** (76 %) se obtuvo cuando el éster **8** se redujo con DIBAL [10] en solución de tolueno a -70 °C.

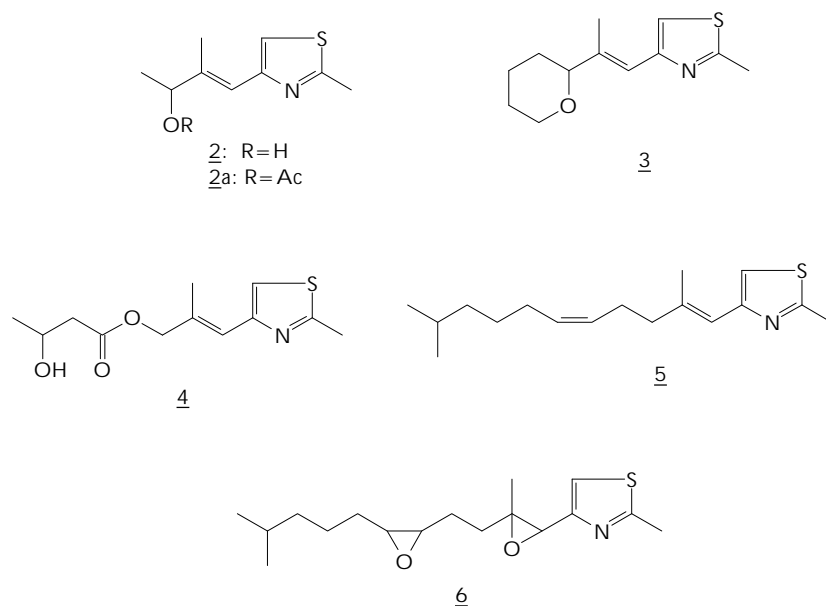
La condensación [13, 14] del aldehído **11** con el fosfonato **12** [12] produjo la cetona insaturada **13** en 66 % de rendimiento, la cual se redujo con borohidruro de sodio en presencia de tricloruro de cerio [16] para producir el alcohol **2** en 92 % de rendimiento (Esquema 2).

Para la síntesis del compuesto **4** (Esquema 3) el aldehído **11** se condensó con fosfonato **14** [13, 15] con lo cual se obtuvo el éster α,β -insaturado **15** en 63 % de rendimiento. El compuesto **15** se redujo al alcohol **16** con un exceso de DIBAL [10] a -78°C (95 %) y este se sometió a la reacción de transesterificación con acetoacetato de metilo [17] en presencia de



1: R = H

2: R = CH₃



ácido metanosulfónico, obteniéndose el cetoéster **17** en 30 % de rendimiento. Finalmente **17** se redujo con cianoborohidruro de sodio en metanol dando el hidroxiéster **4** (52 %).

Para la preparación de los compuestos **3**, **5** y **6**, se sintetizó el fosfonato **19** a partir del alcohol **10** por tratamiento con trifenilfosfina en solución de tetracloruro de carbono [18], obteniéndose el cloruro **18**, (Esquema 4) y este por reacción con fosfito de trietilo [6] produjo **19**. El compuesto clorado **18** también se preparó por condensación de 1,3-dicloroacetona con tioacetamida, seguido de deshidratación con cloruro de tionilo [19].

Al mismo tiempo la cetona **27** se sintetizó partiendo del alcohol acetilénico **22** (Esquema 5); este alcohol se protegió con cloruro de ter-butildimetilsilano (76 %) y enseguida se trató con *n*-butillitio, seguido de 3-metil-1-bromobutano [10, 21] para dar el compuesto **23** (87 %). La triple ligadura del compuesto **23** se redujo parcialmente con hidrógeno y catalizador de Lindlar [21] para obtener la olefina **24** (95 %), a la cual se le quitó el grupo protector y el alcohol obtenido se oxidó con clorocromato de piridonio, dando el aldehído **26** en 35 % de rendimiento. La adición de bromuro de metilmagnesio sobre **26** produjo el correspondiente alcohol, que de nuevo se oxidó dando la cetona **27** (68 %). Por otro lado, el aldehído **21** se preparó por oxidación del alcohol **20** con cromato de bistrimetilsililo [20] (Esquema 6).

La condensación [13] tanto de la cetona **27** como del aldehído **21** con el fosfonato **19**, dio por un lado el dieno **5** en 34 % de rendimiento y por el otro la olefina **3** en 58 % de rendimiento. Finalmente el dieno **5** se epoxidó con ácido *m*-cloroperbenzoico [22] en un buffer de pH 8, para formar el diepóxido **6** (75 %). Todos los compuestos preparados se sometieron a prueba de citotoxicidad en las siguientes líneas celulares: cáncer de cérvix humano Hela, C-33, CALO, INBL y VIPA; cáncer de colon humano SW480 y SW620, cáncer de mama humano MCF-7 y cáncer de ovario de ratón, usando el

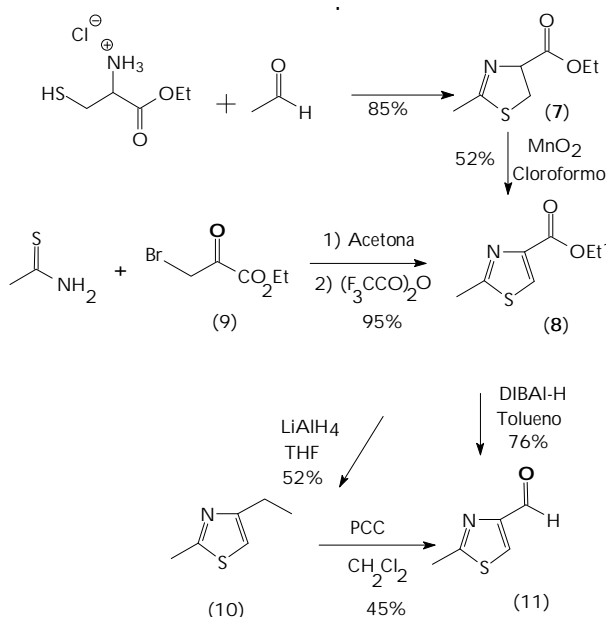
método MTT [23] y taxol como control positivo. Ninguno de los compuestos tuvo actividad citotóxica apreciable.

Parte experimental

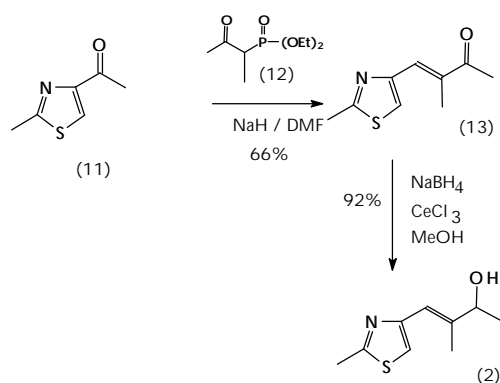
Los espectros de infrarrojo se determinaron en instrumentos Nicolet FX-SX y Nicolet 55-X, usando como disolvente cloroformo, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas se obtuvieron con instrumentos JEOL JMS-AX505 y JEOL JMS-10217, usando la técnica de impacto electrónico (IE). Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en instrumentos de la marca Varian modelos Gemini 200 y Unity 300, usando cloroformo deuterado como disolvente y TMS como referencia interna.

4-Hidroximetil-2-metiltiazol (10). Una suspensión de 4.4 g de hidruro de litio y aluminio en 100 mL de tetrahidrofurano anhidro, se enfrió a 0°C y bajo atmósfera de argón se le adicionó gota a gota una solución de 20 g de éster **8** en 75 mL de tetrahidrofurano anhidro. La temperatura se dejó subir a la ambiente y se agitó durante 14 h. Se adicionó gota a gota una solución saturada de sulfato de sodio hasta que dejó de reaccionar, se filtró sobre celita, se lavó con cloruro de metileno, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con cloruro de metileno (4 × 50 mL); los extractos orgánicos se lavaron con agua (1 × 50 mL), se secaron y evaporaron. El residuo se cromatografió en una columna de 200 g de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano (4:1). Se obtuvieron 7.8 g de alcohol **10** (52 % de rendimiento). IR: 3262, 2928, 1438 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 2.65 s (3H), 3.55 s (ancho), 4.77 s (2H), 7.38 s (1H). EM: 129 (M⁺).

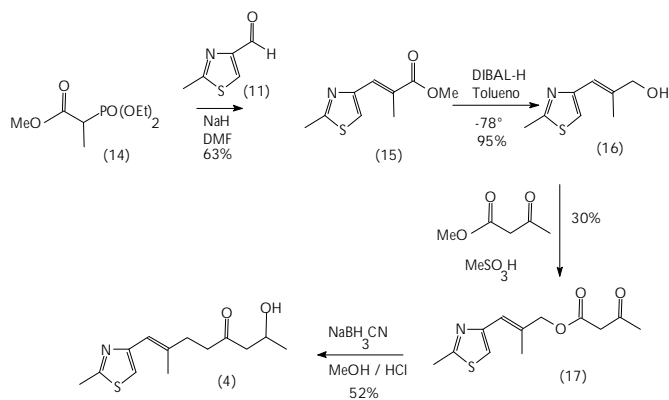
4-Formil-2-metiltiazol (11). A una solución de 3.74 g de alcohol **10** en 50 mL de cloruro de metileno se le agregaron



Esquema 1



Esquema 2



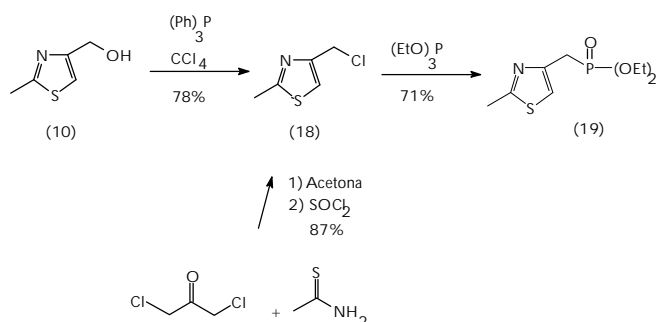
Esquema 3

3.74 g de clorocromato de piridonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y enseguida se le adicionaron 1.87 g más del reactivo oxidante y se agitó 2 h más. La mezcla se pasó por una columna de 100 g de sílice usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente. Se obtuvieron 166 mg (45 % de rendimiento) IR: 2927, 2854, 1698, 1179 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 2.794 s (3H), 8.05 s (1H), 9.98 s (1H); EM: 127 (M^+).

Preparación del aldehído **11** por reducción directa del éster **8**. Una solución de 611 mg de éster **8** (3.57 mmol) en 15 mL de tolueno anhidro se enfrió bajo atmósfera de argón a -78°C . A esta solución se le adicionaron con agitación y a la misma temperatura 0.914 g de hidruro de diisobutil aluminio (5.71 mmol, 1.6 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitando a la misma temperatura durante 1 h. Se dejó subir la temperatura hasta la ambiente, se vertió sobre 20 mL de agua, se filtró sobre celita y el filtrado se extrajo con cloruro de metileno (3×20 mL); los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El residuo se cromatografió en una columna de 20 g de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-hexano 1:1. Se obtuvieron 347 mg del aldehído (76 % de rendimiento), idéntico con el obtenido con la técnica descrita antes.

4-(2'Metil-4'-tiazolil)-3-metil-3-buten-2-ona (13). A una solución de 459 mg de fosfonato **12** (2.2 mmol) en 5 mL de dimetoxietano anhidro, se adicionaron bajo atmósfera de argón sobre 105.6 mg de hidruro de sodio al 50 % en aceite (2.2 mmol), previamente lavados con hexano y suspendidos en 8 mL de dimetoxietano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Enseguida se adicionaron 270 mg (2.1 mmol) del aldehído **11**. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con 40 mL de cloruro de metileno y 20 mL de agua; se separaron las fases y la acuosa se extrajo con cloruro de metileno (1×20 mL); los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio y evaporaron. El residuo se purificó pasándolo por una columna de 10 g de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 430 mg de la cetona insaturada **13** (66 % de rendimiento). IR (pastilla): 3087, 1651, 1625, 1241 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 2.21 y 2.22 d (3H), 2.46 s (3H), 2.76 s (3H), 7.36 s (1H), 7.54 s (1H); EM: 181 (M^+).

4-(2'Metil-4'-tiazolil)-3-metil-3-buten-2-ol (2). 181 mg de cetona **13** (1 mmol) se disolvieron en 2.5 mL de una solución 0.4 M en metanol de $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$. La solución se enfrió a 0°C y se le adicionaron 37.8 mg de borohidruro de sodio (1 mmol). La reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se neutralizó con unas gotas de solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 %, se diluyó con 20 mL de cloruro de metileno, se lavó con agua (2×5 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó. Se obtuvieron 170 mg del alcohol **2** (92% de rendimiento). IR: 3354, 1657 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 1.34 y 1.37 d (3H), $J = 6.5$ Hz, 2.04 s (3H), 2.71 s (3H), 4.37 q (1H), 6.56 s (1H), 6.94 s (1H). EM: 183 (M^+).



Esquema 4

***E*-3-(2'-Metil-4'-tiazolil)-2-metil-2-propenoato de metilo (15).** En un matraz de fondo redondo se colocaron bajo atmósfera de argón 406.5 mg de hidruro de sodio (8.47 mmol), (suspensión en aceite al 50 %) y se lavaron con hexano; enseguida se suspendieron en 30 mL de dimetoxietano y se agregaron 1.90 g (8.47 mmol) del fosfonato **14** [15]. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Enseguida se adicionaron 1.075 g del aldehído **11**; la reacción se dejó agitando por 3 h a temperatura ambiente. Se vertió en 20 mL de agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 × 30); los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El producto se purificó en una columna de 50 g de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano acetato de etilo (1:1), obteniéndose 1.05 g del tiazol **15** (63 % de rendimiento). IR (KBr): 2948, 1700, 1245 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 2.34 s (3H), 2.74 s (3H), 3.80 s (3H), 7.62 s (1H). EM: 197 (M⁺).

***E*-3-(2'-Metil-4'-tiazolil)-2-metil-2-propenol (16).** Una solución de 500 mg de éster **15** (2.5 mmol) se disolvieron en 50 mL de tolueno anhidro. La solución se enfrió a -78 °C y se le adicionaron 496 mg (2.75) mg de hidruro de diisobutilaluminio, evitando que la temperatura subiera a más de -75 °C. Terminada la adición se dejó subir la temperatura lentamente hasta -50 °C y se dejó agitando durante 2 h. Se vertió en 40 mL de agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 × 40 mL), los extractos orgánicos se lavaron con agua (1 × 40 mL), se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por percolación en una columna de 40 g de sílice, usando como eluyente hexano-acetato de etilo (80:20), obteniéndose 401 mg del alcohol **16** (95 % de rendimiento). IR: 3317, 2926, 1681, 1444 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 2.01 s (3H), 2.7 s (3H), 4.16 s (2H) 6.57 s (1H), 6.9 s (1H); EM: 169 (M⁺).

Acetilacetato de 3-(2'-metil-4'-tiazolil)-2-metil-2-propenilo (17). Una mezcla de 338 mg de alcohol **16** (2 mmol), 524 mg de acetoacetato de etilo (4.0 mmol) y 26 mg de ácido *p*-toluensulfónico, se calentó con agitación a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica de 40 g de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo (60:40). Se obtuvieron 159 mg de éster **17** (30 % de rendimiento) IR: 2926, 1742, 1718, 1649, 1240, 1150

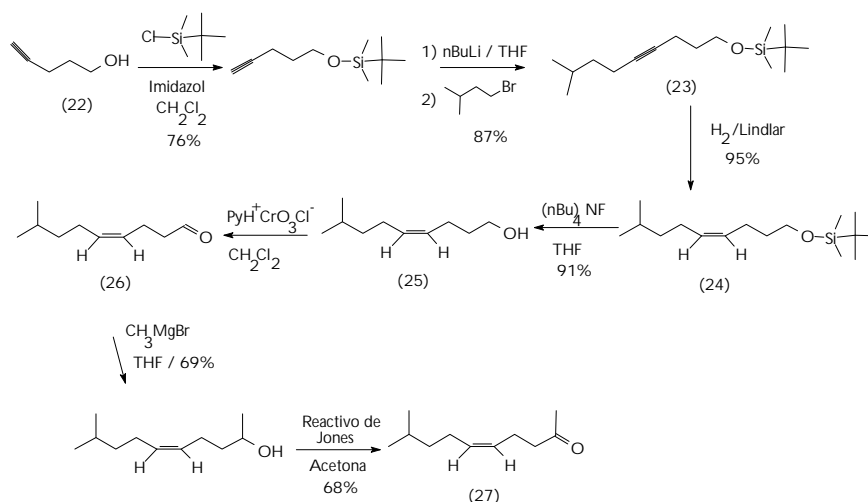
cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 2.09 s (3H), 2.29 s (3H), 2.71 s (3H), 3.52 s (2H), 4.7 (2H), 6.53 m (1H), 6.98 s (1H); EM: 217(M⁺).

3-Hidroxibutirato de 3-(2'-metil-4'-tiazolil)-2-metil-2-propenilo (4). En un matraz de fondo redondo se disolvieron 96 mg del cetoéster **17** (0.38 mmol) en 10 mL de metanol. A esta solución se le agregaron 26.3 mg de cianoborohidruro de sodio (0.418 mmol) y una gota de anaranjado de metilo en metanol. El pH de la reacción se mantuvo entre 3 y 4 adicionando pequeñas cantidades de una solución metanólica saturada con cloruro de hidrógeno. Cuando la reacción se completó, se neutralizó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con cloruro de metileno (3 × 10 mL), los extractos orgánicos se lavaron con 10 mL de agua, se secaron y evaporaron. El residuo se purificó en una columna de 5 g de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano (70:30). Se obtuvieron 51 mg del hidroxi-éster **4** (52 % de rendimiento). IR (película): 3407, 2926, 1733, 1666, 1175 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 1.23 y 1.26 d (3H), J= 6.3 Hz, 2.08 s (3H), 2.71 s (3H), 4.23 m (1H) 4.68 s (2H), 6.54 (1H), 6.96 (1H); EM: 255 (M⁺).

1-Ter-butildimetilsililoxi-8-metil-4-noneno (23). A 25 g de 4-pentin-1-ol **22** disueltos en 100 mL de cloruro de metileno, se les agregaron 45 g de cloruro de terbutildimetilsilano, seguido de 21 g de imidazol en porciones de 5 g. La reacción se dejó agitando durante 14 h a temperatura ambiente. Se diluyó con 50 mL de cloruro de metileno, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 5 % (50 mL) y con agua (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se destiló al vacío (84-88° / 18 mm.) Se obtuvieron 44.7 g (76 % de rendimiento). IR: 3312, 2119, 1254, 1106 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 0.49 s (6H), 0.88 s (9H), 1.71 m (2H), 1.92 s (1H), 2.26 m (2H), 3.69 t (2H).

Una solución de 1.98 g del compuesto obtenido anteriormente en 20 mL de tetrahidrofurano anhidro, se enfrió a -30 °C y enseguida se le agregaron 1.05 eq. de *n*BuLi (4.26 mL de solución 2.3 N en hexano). Después de agitar a la misma temperatura durante 15 min, se adicionaron 1.8 g de bromuro de isopentilo disueltos en 15 mL de HMPA. La reacción se agitó durante 5 h a -30°; se vertió en 20 g de hielo, se extrajo con una mezcla 1:1 de éter-hexano (4 × 30 mL), los extractos se lavaron con agua (2 × 20 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El residuo se destiló al vacío (65-70° / 0.01 mm). Se obtuvieron 2.33 g (87 % de rendimiento) del alquino **23**. IR: 2954, 2930, 2858, 2171, 1253 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 0.05 s (6H), 0.89 y 0.92 d (15H), 3.7 m (2H). EM: 268 (M⁺).

1-Ter-butildimetilsililoxi-8-metil-4-noneno (24). 1 g de catalizador de Lindlar se prehidrogenó en 30 mL de metanol. Enseguida se agregaron 20 g del alquino **23** disueltos en 75 mL de metanol. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno hasta que se consumió la cantidad calculada de hidrógeno (2.239 L). Se filtró el catalizador y se evaporó el disol-



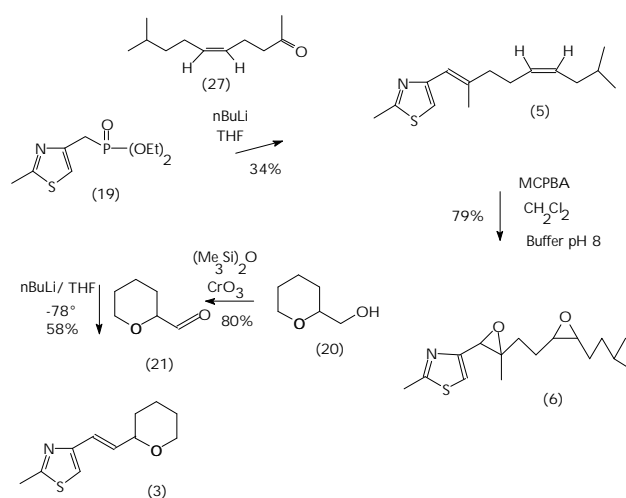
Esquema 5

vente. Se obtuvieron 19 g de la olefina **24** (95 % de rendimiento). IR, 2954, 2930, 1470, 1254 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 0.86 y 0.99 d (3H), 3.60 t (1H), 5.34 m (2H); EM: 270 (M^+).

8-Metil-4(cis)-nonenal (26). A una solución de 17 g del silano **24** (62.9 mmol) en 75 mL de tetrahidrofurano, se le agregaron 63 mL de una solución 1.0 M de fluoruro de tetra *n*-butil amonio en tetrahidrofurano. La reacción se dejó agitando durante 24 h; se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con eter (4 \times 75 mL). Los extractos se lavaron con agua (1 \times 40 mL) y con solución saturada de cloruro de sodio (1 \times 40 mL), se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se destiló al vacío (88-98° / 0.1 mm) se obtuvieron 8.9 g del correspondiente alcohol **25** (91 % de rendimiento). IR (película): 2956, 2870, 1738 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 0.86 y 0.89 d (6H), 3.65 t (2H), 5.37 m (2H). El alcohol obtenido en la reacción anterior, 0.5 g se disolvieron en 4 mL de cloruro de metileno anhidro. A esta solución se le agregaron con agitación y a temperatura ambiente 0.6 g. de clorocromato de piridonio absorbido en alumina. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se repitió la adición de 0.6 g de clorocromato de piridonio y se agitó durante 2 h más; se adicionaron 2 g de sílice y se cromatografió en una columna con 15 g de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (97:3). Se obtuvieron 180 mg del aldehído **26**. (36 % de rendimiento). IR (película), 2956, 2870, 1738 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 0.87 y 0.90 d (3H), $J = 6.6$ Hz 3.41 m ((1H), 5.36 m (2H), 9.77 s (1H); EM: 154 (M^+).

9-Metil-5(cis)-decen-2-ona (27). Una solución de 385 mg del aldehído **26** (2.5 mmol) en 10 mL de eter anhidro se adicionaron sobre 1 mL de una solución 2.5 M de bromuro de metilmagnesio (2.5 mmol) diluida con 5 mL de eter anhidro. Después de 15 min, se adicionó 1 mL más de la solución 2.5 M del reactivo de Grignard y se agitó durante 15 min más. La reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con 5 mL de solución

saturada de cloruro de amonio, se adicionaron 5 mL de agua, se separó la capa eterea y la acuosa se extrajo con eter (3 \times 5 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con agua (2 \times 5 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El residuo se cromatografió en columna de sílice (15 g) usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (97.5:2.5), obteniéndose 295 mg del correspondiente alcohol (69 % de rendimiento). IR (película): 3351, 2957, 1463 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 0.87 y 0.90 d (6H), $J = 6.5$ Hz, 1.18 y 1.21 d (3H), 3.82 mm (1H), 5.37 m (2H). A una solución enfriada a 10 °C de 200 mg del alcohol obtenido antes en 2 mL de acetona libre de reductores se adicionaron 0.4 mL de reactivo de Jones 8N. La reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura, se diluyó con 10 mL de cloruro de metileno, se lavó con agua (2 \times 5 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de 10 g de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-acetona (100:0.1). Se obtuvieron 135 mg de la cetona **27** (68 % de rendimiento). IR (película):



Esquema 6

2956, 1726, 1610, 1466 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 0.87 y 0.90 d (6H), $J = 6.6$ Hz, 2.15 s (3H), 5.35 m (2H); EM: 168 (M^+).

2-Metil-4-(2',9'-dimetil-deca-1'(trans)-5'-(cis)-dienil)tiazol (5). Una solución de 1.54 g del fosfonato **19** (6.18 mmol) en 25 mL de tetrahidrofurano anhidro se enfrió a -78°C ; enseguida se agregaron con agitación, bajo atmósfera de argón y evitando que la temperatura subiera a más de -70°C , 5.87 mmol de $n\text{BuLi}$ (2.935 mL de una solución 2.0 M). La reacción se agitó a -78°C durante 40 min. Enseguida se agregaron 856 mg de la cetona **27** disueltos en 20 mL de tetrahidrofurano. La reacción se agitó durante 30 min, se dejó subir la temperatura hasta la ambiente y se dejó agitando durante 24 h. Se virtió sobre hielo y se extrajo con cloruro de metileno (4×30 mL); los extractos se lavaron con agua (1×30 mL), se secaron con sulfato de sodio y evaporaron. El residuo se cromatografió en placa preparativa obteniéndose 550 mg del tiazol **5** (34 % de rendimiento). IR: 2954, 1653, 1506, 1452, 1180 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 0.86 y 0.89 d (6H), $J = 6.6$ Hz, 2.03 s (3H), 2.70 s (3H), 5.36 m (2H), 6.31 m (1H), 6.83 s (1H); EM: 263 (M^+).

2-Metil-4-(2',9'-dimetil-1',2',5',6'-diepoxidecanil)tiazol (6). A una solución de 1.315 g del dieno **5** en 30 mL de cloruro de metileno se le adicionaron 30 mL de una solución buffer de fosfatos de pH 8 y 1.078 g de ácido *m*-cloroperbenzoiico de 80 % (5 mmol). Después de agitar durante 2 h se agregaron 1.078 g más del perácido y se dejó agitando 2 h más. Se diluyó con 30 mL de cloruro de metileno, se lavó con 20 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio, y con 20 mL de agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa obteniéndose 1.16 g (79 %) de diepóxido **6**. IR: 2957, 1464, 1184 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 0.89 d (3H), 0.93 d (3H), 1.55 m (1H), 1.47 s (3H), 2.70 s (3H), 6.95 s (1H); EM: 295 (M^+).

2-Formiltetrahidropirano (21). A una solución de 348 mg (3 mmol) del alcohol tetrahidropiránico **20** en 15 mL de cloruro de metileno, se le agregaron 2.14 g (3.3 mmol) de cromato de bis-trimetilsililo suspendido en gel de sílice (1.54 mmol / g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron 5 g de sílice y la mezcla se pasó por una columna de 20 g de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20). Se obtuvieron 312 mg del aldehído **21** (80 % de rendimiento), idéntico con una muestra auténtica [20]. IR (pastilla): 2937, 2855, 1742, 1569 cm^{-1} .

1-(2'-Metil-4'-tiazolil)-(2'')-tetrahidropirani(eteno) (3). Una solución de 1.436 g (5.77 mmol) del fosfonato **19** en 30 mL de tetrahidrofurano anhidro se enfrió a -78°C y se le agregaron bajo atmósfera de argón 5.25 mmol de *n*-butillitio (2.5 mL de una solución 2.1 M). La reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 min. Enseguida se adicionaron 570 mg (5 mmol) del aldehído **21** disueltos en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó a -78° durante 15 min;

se dejó subir la temperatura lentamente hasta la ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se virtió sobre 20 mL de una mezcla de agua y hielo y se extrajo con cloruro de metileno (4×20 mL), los extractos se lavaron con 20 mL de agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa usando como eluyente hexano-acetato de etilo (9:1). Se obtuvieron 695 mg del isómero *trans* (58 %) y una pequeña cantidad del isómero *cis*. Las constantes espectroscópicas del compuesto **3** son las siguientes: IR: 2933, 1661, 1439, 1201 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 2.70 s (3H), 3.58 m (1H), 4.02 m (2H), 6.55 m (2H), 6.87 s (1H); EM: 209 (M^+).

Agradecimientos

Agradecemos a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México el apoyo financiero para este proyecto IN200598.

Referencias

- Höfle, G.; Bedorf, N.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Chem. Abst.* **1993**, 120, 52841.
- Höfle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schonburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671-1673.
- Bollag, D.M.; Mcquaney, P.A.; Zhu, J.; Hensens, O.; Koupal, L.; Liesch, J.; Goetz, M.; Lazarides, E.; Woods, C.M. *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325-2333.
- Balog, A.; Meng, D.; Kamenecka, T.; Bertinato, P.; Su, D.-S.; Sorensen, E.J.; Danishefsky, S.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2801-2803.
- Nicolau, K.C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallverg, H.; Yang Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2399-2401.
- Schinzer, D.; Limberg, A.; Bohm, O.M. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1477-1481.
- Claus, E.; Pahl, A.; Jones, P.G.; Meyer, H.M.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1359-1362.
- Gabriel, T.; Wessjohann L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1363-1366.
- Schmidt, U.; Gleich, P.; Griesser, R.; Utz, R. *Synthesis* **1986**, 992-998.
- Taylor, R. E.; Haley, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2061-2064.
- Agarwal, S.; Tiwari, H.P.; Sharma, J.P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4417-4420.
- Corbel, B.; Medinger, L.; Haelters, J.P.; Sturtz G. *Synthesis* **1985**, 1048-1051.
- Blanchette, M.A.; Choy, W.; Davis, J.T.; Essenefel, A.P.; Masamune, S.; Roush, R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.
- Fuentes, A.; Marinas, J.M.; Sinisterra, J.V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2951-2954.
- Coover, H.W., CeCall, M.A. Dickey, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1963-1966.
- Luche, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226-2227.
- Bader, A.R., Cummings, L.O., Vogel, H.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4195-4197.
- Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A. *Tetrahedron* **1998**, 44, 2021-2031.
- Marzoni, G. *J. Het. Chem.* **1986**, 23, 577-580-549.
- Lee, J. G.; Sohn, S.Y. *Synthetic Comm.* **1996**, 26, 543.

21. Schwarz, M.; Waters R. M. *Synthesis*, **1972**, 567-568.
22. Imuta, M; Ziffer H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1351-1352.

23. Carmichael, J; Mitchell, J.B.; DeGraff, W.G.; Gamson, J.;
Gazdar ,A.F.; Johnson, B.E.; Glastein, J.; Minna, J.D. *Br. J. Cancer*, **1985**, *57*, 540-550.