



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



## INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Control Escolar de Licenciatura



### VOTOS DE APROBATORIOS

Secretaria Ejecutiva del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.  
P r e s e n t e.

Por medio de la presente le informamos que después de revisar la versión escrita de la tesis que realizó el C. **ALCARAZ CANO MARCO ANTONIO** con número de matrícula **10002986** cuyo título es:

“Revisión de los métodos de síntesis de Podofilotoxina reportados del 2000-2021”

Consideramos que **SI** reúne los méritos que son necesarios para continuar los trámites para obtener el título de **LICENCIADO EN DISEÑO MOLECULAR Y NANOQUÍMICA**.

Cuernavaca, Mor a 31 de mayo de 2022

Atentamente  
Por una universidad culta

Se adiciona página con la e-firma UAEM de los siguientes:

DRA. MARÍA LUISA DELCARMEN GARDUÑO RAMÍREZ  
DRA. ANGÉLICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA  
DR. JAIME ESCALANTE GARCÍA  
DR. VICTOR BARBA LÓPEZ  
DRA. BLANCA EDA DOMÍNGUEZ MENDOZA

**PRESIDENTE**  
**SECRETARIO**  
**VOCAL**  
**PRIMER SUPLENTE**  
**SEGUNDO SUPLENTE**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**JAIME ESCALANTE GARCIA | Fecha:2022-05-31 10:24:39 | Firmante**

J52/b15DArO2EXxjFHI09FruNqkl+sxdfsVfUMLI7DGAUXnsJNXad9dcHp7qnZeg4qM6HgvBpNbrV96b5fz1NbZwno6qjOp6vYlJhE1xJLKaz1vFcAgsBCa/SSXqCEVluA+IE+kT0Cjmcqbrm1ZPnu7xg+9XV/eBsmCznJrhp4D4Y+jQ45FMR+RjxgCJBVxT14bUp8phqor+4B/jMUX+mQ9hoRrAec9Z67XYoNALfXPHOIm10UAOLmnFN4Jx0Q3+NLGsHtcqzTR5FM08qrgDn+4xTOAnjC6OLLjopa0UFw44PpcRvyAyakOXicCA9FiGfrj7hL+YWBft1W7F+bSg==

**BLANCA EDA DOMINGUEZ MENDOZA | Fecha:2022-05-31 10:30:07 | Firmante**

cAdy+Pu8bcsO6m0Yj9Gqy8nUjbTbyoS5JXgppOzB9BNs+ykK8gkFiyIhaMModqAXZnoVr+HGacWhe5QuP6oS3ReTPS/Za7bZhO9nHub6noPV1leMqdAtimWetvRZYLZbwYxQzptgDUldtcEVVHlurnkSbo9uRfrzy9dVv6bbzzRcJR+i9xU+bjg1QlthxjqYzBxfJwnlpOsYmve9CTbxcaFcvlfkyk8I0vGnN6CY97rlyoOW41tuLXPIYJwAj2MZuFajmPd2myDRuRwKkMC h5bLQ882CEoJ+pUglFKQeFqC2XnNe0A+LF27Lkv3iq8dyiKAE2GiUHTcVRVYFINGLg==

**VICTOR BARBA LOPEZ | Fecha:2022-05-31 13:58:51 | Firmante**

ryEo9eY27jOxlaD2c1rKVI3nXxmi1UFbSJ7GITMEbFwWQpIR8zIYeOOuqQCjx71StM6ZBo5S1PpuE426g3plFxCaUPEE71xG9IOJ+ES5x7LtZ342ZbG/g9OsnJiswodSdsKJyoov41lihLTGzGIZ7xFzYZ+TRFqgwUx1ui24hGerTdAe+5EoJs9PzqT3VvsUeip3vXOd7FPXT9U59tyY3bEcOfIb3chigV04zzYwcjV/1MNZHA7uZ2T3W+FJ5DeODkssBJsoKpMk+OYQ4e+upG3CE7VXLe1DxhV4Oq1y/UJG7xsaN4JGB7atgPzA2UZRqfGKQte1mwusevA4KClA==

**ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA | Fecha:2022-06-01 11:39:30 | Firmante**

NYbeLq8c5nntxrA8s4FM539wBf4qnr2EFw/6+hSThRbBIYntQTeHFGVSAxzmz1/QVCA5ivh9kJOkgomG8+ulWbDy9qUDxY5/CRDCBmVZvEKxNQAAdokQbQRQcXW2NV7cRi+rSDDRGKWEmloEetXwZluWLaF3Vuh2ldqllVUS2BGBpBBvzKGN4Wfacsbtywye9rrDM7E0bLGDkRKuxInCyDQ2F34ZkNVWvMH/mE26v2e9ZJicXsoL71erxyTZRPY38G6kcj2U7HUqgFKdYYrA0UjE1exQQJ9Gd1BMd1rmBMvtjXh9Q7S+I2nKD+cTtuJ8oP5xNrbz/AdOapCb6i3T3U/1g==

**MARIA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMIREZ | Fecha:2022-06-01 14:25:09 | Firmante**

pcnwQraSTr7ruHxOCxhd3hBIAsw28T3a3L4LGFSEsoRJP0870p+HG1QoS0oynCh0P19IGLo25V+Ed9DMlxKJQF93hav1F6nG+ZMcoM2IUQdP7YjU+9Qq2p+b9KjyWq538d9mj5alWoxgqoAz2V/QQI6B5t2RFM1KOzTTJHIFEX6dFB93AA1z13w+LK+VECHGdtmLQxnCNGACJ3F2I86GfBfXep7oi/63Vg/yHxVZc4sXx3guSt/uuE0B2Z/9LzRPZgbOM14JNfhtY6Dp63lzN0IDhLht/k+m2FpoE/FR5EInHpe5lc2jBBZcNBIWtYe4JMeNuAhp4LW3z42DdyMja6w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



**BY9cInpHP**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/EmGDKOUgu1UjD1L34ZYUDDTmKvo5aa5m>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS**

**CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS**

**“Revisión de los métodos de síntesis de Podofilotoxina  
reportados del 2000 - 2021”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**LICENCIADO EN DISEÑO MOLECULAR Y NANOQUÍMICA**

PRESENTA:

**MARCO ANTONIO ALCARÁZ CANO**

DIRECTOR DE TESIS

**DR. JAIME ESCALANTE GARCÍA**

CUERNAVACA, MORELOS

JUNIO, 2022.

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO (ANTECEDENTES).....	2
2.1. Química verde.....	2
2.2. Quiralidad.....	4
2.3. Estereoselectividad.....	5
2.4. Quimioselectividad.....	5
2.5. Regioselectividad.....	5
2.6. Podofilotoxina y su fuente de obtención.....	5
2.7. Cáncer.....	8
2.8. Tratamientos.....	10
2.9. Mecanismo de acción de podofilotoxina y sus derivados.....	10
2.10. Problemáticas de la síntesis de Podofilotoxina.....	13
3. JUSTIFICACIÓN.....	14
4. HIPÓTESIS.....	15
5. OBJETIVOS.....	15
5.1. Objetivos generales.....	15
5.2. Objetivos específicos.....	15
6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	15
7. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	20
7.1. Síntesis Total de Podofilotoxina vía activación C-H.....	20
7.2. Arilación del enlace C-H en la síntesis de ariltetralin lignanos: Síntesis total corta de Podofilotoxina – reportada con anterioridad.....	22
7.3. Síntesis catalítica enantioselectiva de (-)-Podofilotoxina.....	23
7.4. Síntesis formal de (-) - podofilotoxina a través de la fotociclización de un éster de amida de 3,4-Bisbencilideno succinato quiral axialmente: un enfoque de fotoquímica de flujo.....	27
7.5. Síntesis estereoselectiva concisa de (-)-podofilotoxina por un Alquilación de Friedel-Crafts catalizada por hierro intermolecular (III).....	34

7.6. Reacciones de adición – alilación conjugadas secuenciales enantioselectivas para la síntesis de (+)-podofilotoxina.....	38
7.7. Una nueva y eficiente estrategia para la síntesis de podofilotoxina y sus análogos (Síntesis de Podofilotoxina con el uso de reacciones de Adición – Alquilación conjugadas y Reacciones aldólicas.) .....	40
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	45
8.1. Quiralidad de las moléculas – como lo resuelven en la literatura recopilada.....	45
8.2. Quiralidad – como se propone resolver en el método original propuesto.....	54
8.3. Contribuciones de los métodos recopilados al método original.....	58
9. PROPUESTA DE SOLUCIÓN ORIGINAL.....	59
9.1. Síntesis del intermedio 6.....	60
9.2. Síntesis del intermedio 8 y resolución enzimática para generar (S)-9.....	60
9.3. Síntesis diastereoselectivas del lignano 1R,2R,3R-10 y su evaluación biológica.....	60
9.4. Síntesis de podofilotoxina (1R,2R,3R,4R-11) y su evaluación biológica.....	61
10. CONCLUSIONES.....	61
11. BIBLIOGRAFÍA.....	62

# DEDICATORIA

## **Dedicado a mis padres.**

A mi madre Araceli Cano Torres que siempre me ha apoyado en todos los aspectos, que me ha animado a lograr todo lo que me proponga, y que ha hecho hasta lo imposible por darme una mejor vida

A mi padre Marco Antonio Alcaráz Garzón que me ha ayudado a empujar mis límites para crecer día a día, que me ha apoyado en todo lo que ha podido y por impulsarme a introducirme en la ciencia.

A ambos por haber hecho tanto sacrificio, por haber dado cada uno lo que podía y haberse desvivido porque mi hermano y yo tuviéramos lo que ellos nunca tuvieron, así como el amor incondicional que nos han dado.

## **Dedicado a mis abuelas:**

A mi abuela Paulina Torres Rodríguez, que fue una segunda madre para mí, que me cuidó cuando mis padres no podían estar conmigo para darnos una mejor vida, y que decidió tomarme como su responsabilidad durante tantos años.

A mi abuela Gloria Garzón Acevedo que, aunque ha sido breve nuestra convivencia, fue mi guía espiritual y me ayudó a encontrar paz en momentos de mi vida cuando lo necesité.

**Dedicado a mis mejores amigos:**

A González Pedroza Karla Fernanda, Osorio Aguilar Dahiana Michelle y María Estefanía Villarroel Medina grandes amigas, pues gracias a su apoyo emocional y académico he logrado llegar a este punto.

A Ángel Eduardo Pérez Bahena gran amigo por haberme dado apoyo y confianza en mi mismo para lograr mis objetivos y por ayudarme a encontrar mi vocación profesional.

A Eduardo Gabriel Abarca gran amigo desde la secundaria, que fue mi compañía durante mis primeros años de licenciatura y que me ha acompañado en muchas experiencias incluido el hecho de estudiar una licenciatura.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Morelos por ser mi casa de estudios durante este proceso, y por todo el apoyo que sus instalaciones, docentes y personal me han brindado para concluir mis estudios de Licenciatura.

Agradezco al Dr. Jaime Escalante García, director y asesor de tesis, así como profesor durante mi estancia en la Universidad, por su apoyo académico y por su reconocimiento en mi capacidad y por lo tanto darme la oportunidad de trabajar en este proyecto, así como por su apoyo durante el desarrollo de este.

Al comité tutorial, Dra. Blanca Eda Domínguez, Dr. Victor Barba López y Dr. Jaime Escalante García, por formar parte de mi formación profesional y guiarme a lo largo de la redacción de mi escrito de tesis.

A mi comité revisor por darse el tiempo de revisar y permitirme mejorar mi escrito de tesis.

A Dios por permitirme llegar a este punto.

A mis papás por siempre haberme apoyado en la vida, tanto en mis decisiones académicas como personales, estar a mi lado cuando los necesité, así como a mi hermano por haberme dado ánimos cuando fue necesario.

A la Dra. Margarita Bernal I. Uruchurtu por su apoyo, así como su reconocimiento hacia mi capacidad como alumno y futuro profesionista.



Agradecerme a mí mismo, por perseverar cuando el panorama se veía difícil, por dar el máximo esfuerzo y seguir adelante cuando se necesitaba para llegar a uno de los puntos cúspide de mi formación y de mi vida.

A la Dra. Garduño por haberme guiado en la redacción de este escrito y haberme permitido alcanzar una mejor versión tanto para mi tesis como para mi formación como Lic. en Diseño Molecular y Nanoquímica.

*“To every man upon this earth  
Death cometh soon or late.  
And how can man die better  
Than facing fearful odds,  
For the ashes of his fathers,  
And the temples of his Gods.”*

— Thomas Babington Macaulay, Lays of Ancient Rome

## GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

**PPT** – Podofilotoxina

**KHMDS** – *Bis* (trimetilsilil) amida de potasio

**dr** – Diastereomeric ratio (relación diastereoisomérica).

**rt** – Temperatura ambiente (*room temperature*)

**TMEDA** – *N, N, N', N'* – Tetrametiletilendiamina

**KHMDS** - *Bis* (trimetilsilil) amida de potasio

**OMS** – Organización Mundial de la Salud

**LTBA** – tri-terc-butoxialuminio

**BOP** – (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales enfermedades que afectan al mundo entero, además de ir en aumento es considerada una de las principales causas de muerte a nivel mundial, para 2012 se registraron 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de defunciones, según la OMS y para 2018 se estima que los números ascendieron a 14 millones de casos nuevos y 9.6 millones de defunciones [1]. De acuerdo con esto es comprensible que en todo el mundo existan grupos de investigación dedicados a comprender y estudiar mejor al cáncer, así como a encontrar nuevos y mejores tratamientos para combatirlo de forma más efectiva y eficiente.

La podofilotoxina (Figura 1), un ciclo lignano que llamó mucho la atención en la década de los 40 por sus posibles aplicaciones como agente anticancerígeno, su aplicación directamente como fármaco no tuvo éxito. Sin embargo, sirvió como un compuesto a partir del cual se desarrollaron análogos con propiedades anticancerígenas mejoradas y que de hecho tuvieron éxito comercial como es el caso del etopósido.

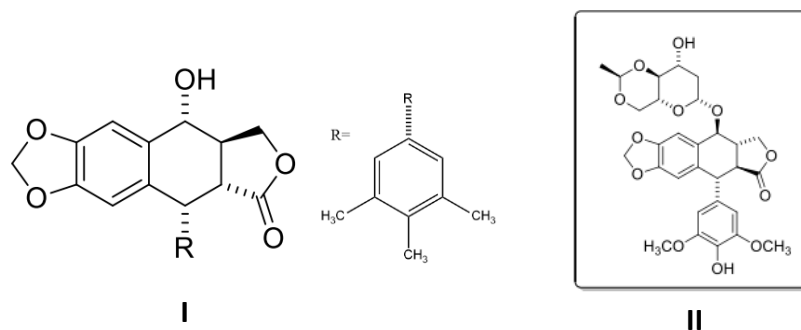


Figura 1. Estructuras de Podofilotoxina (I) y del Etopósido (II).

Sin embargo, la podofilotoxina es difícil de obtener a partir de plantas medicinales pues se tienen bajos rendimientos de extracción del compuesto puro y además los métodos de síntesis reportados actualmente son en su mayoría métodos

complejos con rendimientos bajos y que no consideran criterios de la química verde.

En la siguiente revisión bibliográfica se expondrán las diferentes rutas de síntesis de podofilotoxina que han sido reportadas desde el 2000 hasta 2021, así como una revisión de conceptos y cuestiones importantes a contemplar en toda la revisión.

## **2. MARCO TEÓRICO (ANTECEDENTES)**

### **2.1. Química verde**

La sociedad actual está ampliamente relacionada con los productos químicos y sus procesos, desde las cosas más simples como productos de cocina, papel higiénico, detergentes, productos de belleza, hasta cosas mucho más sofisticadas como fármacos, vacunas, terapia genética, etc. Por esta razón, es importante emplear modelos de síntesis de estos productos cada vez más sustentables, y uno de los conceptos más atractivos para alcanzar la sustentabilidad en esta área es la **Química Verde**.

La Química verde, o química sostenible, consiste en diseñar productos y procesos químicos donde se pueda reducir o eliminar si es posible, el uso y/o generación de sustancias químicas peligrosas [2]. Esta filosofía ha surgido como resultado de la búsqueda de métodos de síntesis con cada vez menos impacto al medio ambiente, así como a la salud.

Se basa en la utilización de 12 principios propuestos por Paul Anastas [20], que ayudan a reducir o eliminar el uso y/o generación de sustancias peligrosas en todas las fases de un proceso químico, para lograr cumplir con dichos principios muchas veces se requiere de un rediseño de los procesos químicos.

Los 12 principios son: 1) Prevención, 2) Economía atómica, 3) Uso de metodologías que generen toxicidad reducida, 4) Generar productos eficaces, pero no tóxicos, 5) Reducir el uso de sustancias auxiliares, 6) Disminuir el consumo

energético, 7) Utilización de materias primas renovables, 8) Evitar la derivatización necesaria, 9) Potenciación de la catálisis, 10) Generar productos biodegradables, 11) Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real y 12) Minimizar el potencial de accidentes químicos [3].

Una de las estrategias que mejor funcionan en la química verde es la del control de las cantidades utilizadas de disolventes orgánicos, y en la medida de lo posible prescindir de los mismos, lo que se conoce como “solvent-free”.

Además, se ha mencionado el uso de fuentes de energía mucho más sostenibles y eficientes como catalizadores de reacciones, por ejemplo luz solar y temperatura como fuentes de irradiación natural, existen algunas otras como las microondas, infrarrojo, luz UV que son de bajo costo, y unas de las más interesantes son aquellas que son obtenibles de fuentes naturales y que funcionan como catalizadores biológicos, conocidos como enzimas [4], las enzimas se encargan de catalizar diversas reacciones en los organismos vivos y algunas de ellas pueden ser usadas para catalizar reacciones en el laboratorio.

En las reacciones químicas el orden en que se llevan a cabo las transformaciones juega un papel importante, esto repercute en los rendimientos de reacción de nuestro compuesto de interés, así como de las cantidades de desechos, disolventes y catalizadores utilizados en la reacción, es por esto que es muy importante tomar en cuenta el orden de las reacciones e incorporación de catalizadores y disolventes desde un principio.

Cabe mencionar que entre más pasos compongan a una ruta de síntesis menos rendimiento se obtiene, así que es muy importante mantener el número de pasos contenido, es aquí donde entran las “reacciones multicomponentes”, reacciones donde tres o más compuestos reaccionan con la finalidad de formar un único producto, con alta selectividad y manteniendo la mayor parte de los átomos de los compuestos originales.

A pesar de que muchas veces una reacción puede no ser viable para llevarse a cabo como una reacción multicomponente, es cierto que puede utilizarse un

procedimiento similar, conocido como “*reacciones one-pot*”, donde todos los pasos de una transformación se llevan a cabo en el mismo matraz, añadiendo cada uno de los reactivos de forma seriada y esperando el tiempo correcto para que cada reacción se lleve a cabo.

Todos los conceptos de la Química Verde son totalmente aplicables a la síntesis de compuestos químicos de interés biológicos, y de hecho son la mejor solución para utilizar a futuro, la utilización de todos estos criterios debería reflejarse en cuestiones de ahorro de tiempos de reacción, reducción en el uso de disolventes, catalizadores, activadores, grupos protectores, así como de recursos energéticos y en la generación de desechos de fácil eliminación, inactivación o purificación.

## **2.2. Quiralidad**

Cuando hablamos de síntesis de compuestos de interés biológico aparece un concepto muy importante, la quiralidad, la propiedad de no ser superponible con su imagen especular, esto tiene gran importancia cuando sintetizamos un compuesto por sus posibles efectos terapéuticos. La quiralidad importa a la hora de introducir un compuesto químico en un organismo vivo, un estereoisómero específico puede ser el responsable de producir un efecto terapéutico mientras que un estereoisómero diferente puede producir un efecto contrario.

Muchas veces durante la síntesis de estos compuestos solemos obtener una mezcla racémica o más estereoisómeros de este, por lo que la implementación de la catálisis enzimática permite llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica tanto en disolventes orgánicos como en disolventes acuosos.

### 2.3. Estereoselectividad

Es la formación preferente de un estereoisómero sobre todos los posibles, puede ser parcial, donde la información de un estereoisómero está favorecida sobre los demás, o incluso total, cuando sólo se obtiene un estereoisómero de todos los posibles. Cuando los estereoisómeros son enantiómeros el fenómeno se denomina **enantioselectividad** y se expresa **cuantitativamente** por medio del **exceso enantiomérico**; por otro lado, si son diastereoisómeros el fenómeno se denomina **diastereoselectividad** y se expresa cuantitativamente por medio del **exceso diastereoisomérico**.

### 2.4. Quimioselectividad

Se dice de la preferencia de un reactivo para reaccionar en particular con uno de entre dos o más grupos funcionales diferentes. Un reactivo tiene alta quimioselectividad si una reacción ocurre con sólo un número limitado de diferentes grupos funcionales. Algunos autores utilizan el término "**Quimio especificidad**" para referirse a 100 % de quimioselectividad.

### 2.5. Regioselectividad

Una reacción regioselectiva es aquella en la que una dirección de formación o ruptura del enlace se produce preferentemente sobre todas las demás direcciones posibles. Las reacciones se denominan completamente regioselectivas si la discriminación es completa o parcialmente, si el producto de reacción en un sitio predomina sobre el producto de reacción en otros sitios.

### 2.6. Podofilotoxina y su fuente de obtención

Los productos naturales han sido el origen de muchos de los fármacos importantes en la medicina tal es el caso del Taxol antitumoral cuyo principio activo Paclitaxel procede del árbol *Taxus brevifolia*, la Morfina un analgésico procedente del opio, o los antibióticos, considerados de los fármacos más



importantes como la Penicilina aislada del hongo *Penicillium notatum* por Alexander Fleming en 1929; por medio de la investigación en productos naturales se han podido aislar, identificar y caracterizar compuestos con actividad biológica e importantes efectos terapéuticos para llevar a cabo estudios. A partir de estas investigaciones se han logrado sintetizar dichos compuestos y llevar a cabo derivatización en su estructura para crear análogos de estos con el fin de mejorar su efectividad, efecto terapéutico, duración, rapidez con la que actúa o para reducir efectos secundarios, aumentando la selectividad del compuesto por su blanco biológico o modificando su hidrosolubilidad y su liposolubilidad.

La Podofilotoxina, es un ciclolignano natural, un ariltetralin lignano, se extrae como principal componente de las raíces y rizomas del género *Podophyllum* como *P. hexandrum* y *P. peltatum*, cuyos efectos y propiedades medicinales como catártico, antirreumático, antiviral y antitumoral han sido reportadas [5].

Se aisló por primera vez en el año de 1880 por Podwysotki, fue obtenido en forma de resina de los extractos alcohólicos tanto de las raíces como de los rizomas y hojas de plantas del género *Berberidaceae*, de hecho, la Podofilotoxina es el ciclolignano natural más abundante en las plantas de este género [6].

*Podophyllum peltatum* Linnaeus o Manzana de mayo, originaria de Canadá y el norte de América, es la especie de la que se obtiene principalmente junto con *Podophyllum emodi* Wallich que es oriunda del continente asiático; se tienen rendimientos de extracción de entre 0.25 % y 4.3 % respectivamente [6].

En México existe una especie del género *Bursera*, *Bursera fagaroides* también conocida como Palo mulato, de la cual puede ser aislada también la Podofilotoxina, esta planta forma parte de las plantas medicinales tradicionales en México. Sin embargo, como sucede con otras especies de las cuales puede ser obtenida la Podofilotoxina, se obtienen rendimientos muy bajos en cuanto a la cantidad de compuesto puro que se aísla, lo cual no compensa la cantidad de recursos que se invierten en su aislamiento, desde el transporte y almacenaje de las plantas, así como uso de equipos, reactivos y disolventes empleados para el aislamiento.

En la década de 1940 la Podofilotoxina se convirtió en un compuesto de gran interés para los científicos por la actividad biológica que demostró como anticancerígeno; sin embargo, los intentos de uso de Podofilotoxina como un tratamiento contra la neoplasia humana fracasaron en su mayoría debido a la alta toxicidad gastrointestinal que ocasionaba y a los efectos secundarios importantes como náuseas, vómito y lesiones a tejidos normales y sanos [6].

Aun así, la Podofilotoxina se encuentra incluida en algunas farmacopeas actualmente, esto se debe a que posee actividad antiviral que es muy útil para el tratamiento para verrugas venéreas de tipo perianales que son ocasionadas por el virus *Condyloma acuminatum* además de su utilización en el tratamiento de la *Psoriasis vulgaris* por su actividad dermatológica [6].

A pesar de no utilizarse como directamente para el tratamiento del cáncer, la Podofilotoxina probó ser muy útil como compuesto líder para el diseño y obtención (a partir de su estructura) de agentes anticancerígenos menos tóxicos y más potentes. Se han desarrollado muchos derivados semisintéticos a partir de la Podofilotoxina y se ha probado su actividad anticancerígena de los mismos por más de dos décadas; estos estudios derivaron en la producción y comercialización de tres derivados que con acetales cíclicos glucosídicos de epipodofilotoxina que son el etopósido, tenipósido y etopofos [5] (Figura 2).

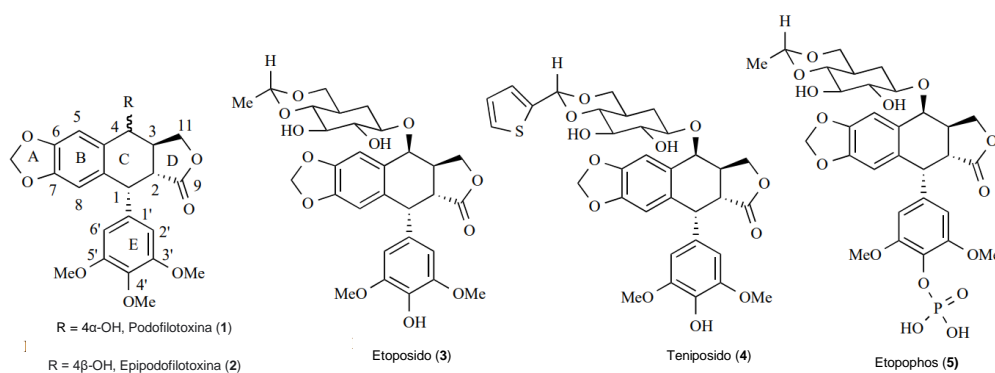


Figura 2. Estructura de la Podofilotoxina y de sus análogos.

Etopósido y tenipósido actualmente continúan en uso para el tratamiento de distintos tipos de cáncer como cáncer de pulmón, testículo linfoma y diferentes

clases de leucemia. Etopósido es considerado, de hecho, uno de los fármacos más exitosos derivados de plantas; al menos en Estados Unidos su mercado se ha triplicado y aumenta un 10 % cada año desde 1995 [5].

## **2.7. Cáncer**

El cáncer, es un proceso de crecimiento acelerado, diseminación e invasión descontrolados de células anormales en el organismo, con capacidad de aparecer en cualquier parte del cuerpo [7], es la segunda causa de muerte en el mundo. Durante el 2015 provocó 8.8 millones de muertes, aproximadamente 1 de cada 6 defunciones se deben a esta enfermedad [8]. En 2008 7.6 personas murieron por cáncer y se tiene contemplado que este número se incremente a 13.1 millones en 2030. Es por esto por lo que se llevan a cabo muchos esfuerzos por encontrar cada vez, tratamientos más novedosos para combatir al cáncer [9].

Las células humanas normales crecen y se dividen para dar lugar a nuevas células, según la necesidad del cuerpo, cuando las células normales envejecen o son dañadas estas mueren por un proceso conocido como apoptosis, y son reemplazadas por células nuevas completamente funcionales; Sin embargo, existen ocasiones donde este proceso falla, algunas veces las células dañadas o anormales no mueren, sobreviven, y se hacen cada vez más anormales, además, se dividen sin control, se forman células nuevas innecesarias y en algunas ocasiones comienzan a formar cúmulos de células defectuosas, llamadas tumores [10]. Un tumor canceroso es un tumor maligno, lo que significa que tiene la capacidad de extenderse a los tejidos cercanos o invadirlos, y conforme crece el tumor, algunas de las células que los conforman pueden desprenderse y desplazarse a través del sistema circulatorio o linfático e instalarse en nuevos tejidos para formar nuevos tumores distantes de donde comenzó el tumor original [10].

Existen distintos tipos de cáncer en función del tipo de tejido que afectan en el organismo:

El cáncer que afecta a los tejidos que sirven de revestimiento para los órganos internos o la piel se le conoce como carcinoma; el sarcoma es aquel cáncer que afecta a los tejidos conjuntivos o tejidos que sirven de sostén, como los huesos, el cartílago, la grasa, el músculo, los vasos sanguíneos, etc.; la leucemia es el cáncer que afecta los tejidos responsables de la formación de las células sanguíneas, la médula ósea por ejemplo, lo que provoca una producción descontrolada de células sanguíneas anormales; el cáncer que afecta a las células del sistema inmune se conoce como linfoma y mieloma múltiple; también existen cánceres que afectan al sistema nervioso central que afectan a tejidos del encéfalo y medula espinal[11].

Las células normales y cancerosas difieren en muchas cosas, las células cancerosas son menos especializadas que las células especializadas, mientras que las células normales maduran en tipos celulares variados con funciones distintas y específicas las células cancerosas son incapaces de hacer esto, una de las razones por las cuales las células cancerosas se dividen sin descanso.

Las células cancerígenas tienen la capacidad de ignorar las señales responsables de detener la división celular e inducir la apoptosis, un proceso necesario para deshacerse de las células innecesarias.

Adicional a esto, las células cancerosas poseen la habilidad de influir en las células normales, macromoléculas y vasos sanguíneos de su alrededor, lo que se conoce como su microambiente, esta es la razón por la cual estas células pueden inducir la formación de vasos sanguíneos a su alrededor para su suministro de nutrientes y oxígeno, básicamente los suministros necesarios para que puedan seguir creciendo y dividiéndose, además de encargarse de retirar los productos de desecho de la respiración celular de las células cancerígenas.

Otra característica diferencial de las células cancerígenas respecto a las células normales es que generalmente tienen la capacidad de evadir al sistema inmune, el sistema encargado de proteger al cuerpo de amenazas internas y externas, como infecciones por virus o bacterias e incluso cáncer o células anómalas, normalmente el sistema inmune es capaz de eliminar estas células dañadas; sin

embargo, algunas de ellas son capaces de esconderse del sistema inmune, pudiendo usar al propio sistema inmune para prosperar, utilizando algunas células del sistema inmune para evitar una respuesta inmunitaria descontrolada que podría destruir a las células cancerosas[12].

## **2.8. Tratamientos**

El cáncer es una enfermedad compleja, por lo tanto, las terapias deben estar a la altura de la enfermedad, en cuanto a tratamientos, existen muchos tipos, cada uno se selecciona en función del tipo de cáncer y la etapa de avance en la que se encuentra, puede aplicarse tanto un solo tratamiento como una combinación de tratamientos, como cirugía y quimioterapia o radioterapia.

Los diferentes tipos de tratamiento que existen son: tratamiento quirúrgico, que consiste en una cirugía para extirpar el cáncer del cuerpo; radio terapia, donde se usan altas dosis de radiación para destruir las células cancerosas; inmunoterapia donde se ayuda al sistema inmune a combatir el cáncer y quimioterapia[13], donde se utilizan fármacos para destruir a las células cancerígenas [14], es en este tipo de tratamiento donde entran compuestos como la podofilotoxina, en específico sus derivados etopósido y tenopósido.

## **2.9. Mecanismo de acción de podofilotoxina y sus derivados**

El mecanismo por el cual la podofilotoxina y sus derivados llevan a cabo su efecto terapéutico como anticancerígeno difiere un poco. Por un lado, se sabe que la podofilotoxina se une sobre un sitio de unión a la tubulina y previniendo la polimerización de la tubulina necesaria para el ensamble de los microtúbulos que conforman el citoesqueleto de la célula durante la mitosis [15]. Sin embargo, el mecanismo de los derivados de podofilotoxina como el etopósido cambia con respecto a la molécula original, von Wartburg, Stahelin y sus colegas encontraron que los derivados de la podofilotoxina que poseen un fenol en el carbono C-4' y un grupo -OH secundario glicosilado y epimerizado sobre C-4 cambiaba completamente el mecanismo de acción, pues además de aumentar la potencia en

la citotoxicidad se descubrió que comenzaban a actuar como venenos de la topoisomerasa II (TOPII) [16].

Para entender cómo funcionan los venenos de la topoisomerasa primero hay que entender qué es la topoisomerasa, cuál es su papel dentro de las células y el ADN, y porqué es tan importante.

El ADN es la molécula responsable de contener toda la información genética en todos y cada uno de los seres vivos, es una de las moléculas más importantes si no es que la más importante en los seres vivos. Consiste en dos cadenas enrolladas entre ellas que forman una estructura de doble hélice, cada una de las cadenas posee una parte central compuesta de por azúcares desoxirribosa y grupos fosfato, unido a cada una de las azucares puede haber un de las 4 bases: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). La razón por la cual las cadenas se mantienen unidas es porque existen enlaces entre las bases presentes en cada una de las dos cadenas; sin embargo, las bases solo pueden unirse a su base complementaria, por lo tanto, adenina solo puede enlazarse con timina y la citosina con guanina, según la secuencia de estas bases es la que codifica la información e instrucciones necesarias para formar proteínas y ARN [17].

Ahora, la molécula del ADN es una molécula extremadamente larga, tanto que si se almacenara de forma lineal no cabría de ningún modo dentro de la célula ni de su núcleo; es por eso por lo que es necesario enrollar el ADN para transformarlo en una forma tridimensional compacta que sea perfecta para ser contenida dentro del núcleo, este proceso es lo que se conoce como el superenrollamiento.

Es entonces donde entran en juego la familia de enzimas conocidas como topoisomerasas, las cuales catalizan la tarea de pasar una hebra de la hélice a través de otra hebra, esto se logra al cortar temporalmente, una o ambas hebras del ADN para crear un hueco por el cual pueda pasar una parte del ADN y una vez hecho esto, reconectar las hebras.

El superenrollamiento permite el almacenamiento eficiente del ADN, pero debe desenrollarse de nuevo si se va a llevar a cabo el proceso de replicación o transcripción, si no se lleva a cabo el desenrollamiento cuando las enzimas helicasas llevan a cabo la separación de las bases del ADN (necesario para la replicación y transcripción) se llevará a cabo un incremento en la tensión debido a que se comenzará a enrollar aún más la parte restante del ADN que ya se encuentra enrollada, las topoisomerasas catalizan también el desenrollamiento por lo que la inhibición de estas enzimas nos llevaría a el bloqueo de la transcripción y la replicación.

La Topoisomerasa II es una enzima presente solo en los mamíferos y es importante para que la replicación del ADN se lleve a cabo de forma efectiva, esta enzima se une a una de las dos hélices del ADN y usando residuos de tirosina corta ambas hebras de la doble hélice del ADN, la enzima queda unida de forma covalente a cada una de las hebras estabilizando así al ADN mientras se encuentra dividido, luego otro segmento del ADN pasa a través de esta división y posteriormente la topoisomerasa II procede a reconectar las hebras y separarse del ADN [18].

Aquí es donde entran los derivados de la podofilotoxina como el etopósido, que funcionan como venenos de la topoisomerasa II. Se les conoce como venenos y no inhibidores, ya que actúan estabilizando el complejo entre la topoisomerasa II y el ADN dividido, lo que bloquea la reconexión de las hebras, provocando rupturas en la cadena del ADN e induciendo la muerte celular por una acumulación de lesiones citotóxicas en el ADN [19].

El etopósido se inserta en el corte del ADN y estabiliza el complejo por medio de dos interacciones: puentes de hidrógeno que se llevan a cabo con los numerosos oxígenos presentes en el etopósido y el apilamiento con las guaninas que se encuentran presente en el punto de corte. Los humanos poseen dos isoformas de la topoisomerasa II, la topoisomerasa II alfa cuya función es esencial en la replicación y se encuentra presente en grandes cantidades en células cancerígenas y la isoforma beta que actúa durante la transcripción; ambas son

importantes dianas para el tratamiento del cáncer; sin embargo, la inhibición de la isoforma beta es la responsable de los efectos adversos de los fármacos por lo que la inhibición selectiva de la isoforma alfa sería una solución efectiva a la reducción de los efectos adversos de los derivados de la podofilotoxina [18].

### **Problemáticas de la síntesis de Podofilotoxina**

Debido a los problemas mencionados anteriormente sobre la extracción de la podofilotoxina a partir de plantas medicinales como *Burcera fagaroides* como los bajos rendimientos de extracción de compuesto puro y la cantidad de recursos gastados, la mejor solución es la obtención de podofilotoxina y sus análogos por síntesis química (síntesis asimétrica) debido a que se trata de una molécula encontrada en productos naturales que posee centros estereogénicos.

En la actualidad existen diversos métodos de síntesis ya reportados en la literatura para los derivados de podofilotoxina; sin embargo, estos métodos se desarrollaron antes de se adoptara el uso de la Química Verde, por lo que utilizan criterios de baja sustentabilidad y rentabilidad, además, muchos de ellos recurren al uso de grupos protectores, activantes y catalizadores que son difíciles de purificar y también de conseguir, esto nos lleva a obtener bajos rendimientos de reacción, todas estas razones han sido suficientes para que dichos métodos de síntesis hayan caído en desuso, existen métodos semisintéticos de obtención de derivados de podofilotoxina, donde la podofilotoxina es aislada de extractos y posteriormente modificada estructuralmente para ser extraída.

Debido a la problemática suscitada por la pandemia se hicieron cambios a la estrategia original, por lo que se optó por realizar una búsqueda bibliográfica de los métodos de síntesis de podofilotoxina desde comienzo del siglo, con la finalidad de contrastar dichos métodos nuestro objetivo original, el cual consistía en probar un método de síntesis de Podofilotoxina sin depender de extractos ni de plantas medicinales, haciendo uso de criterios de la Química Verde, donde se aplique la sustentabilidad siendo amigable con el medio ambiente, eliminando o



reduciendo la dificultad de purificación y manteniendo unos rendimientos de reacción aceptables, así como también aplicando criterios de síntesis asimétrica.

Así mismo, la búsqueda bibliográfica ayudará a incrementar el conocimiento en los últimos avances en la síntesis de la Podofilotoxina.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad existen diversos fármacos desarrollados para tratar el cáncer, muchos fármacos son derivados de compuestos naturales que fueron encontrados en plantas medicinales tradicionales los cuales fueron utilizados como compuestos parentales para la creación de análogos con actividad y selectividad mejorada, así como efectos secundarios reducidos.

La Podofilotoxina fue uno de estos compuestos base que sirvió como material de partida para el desarrollo de diversos análogos con actividad biológica mejorada, algunos de los cuales llegaron a ser exitosos comercialmente.

La podofilotoxina, es difícil de obtener a partir de plantas medicinales puesto que se han reportado bajos rendimientos de extracción del compuesto puro, en la actualidad la mayoría de los estudios se centran en la investigación y desarrollo de diversos análogos de podofilotoxina; sin embargo, la mayoría de estos estudios parten de Podofilotoxina de origen natural, aislada de la resina de *P. peltatum* o *P. hexadrum*, u obtenida en forma derivatizada, a pesar de los bajos rendimientos de extracción.

Aunado a eso la falta de un método de síntesis total de Podofilotoxina que sea popular nos ha hecho pensar que la síntesis de la Podofilotoxina es un campo con potencial para la investigación; sin embargo, siempre es importante conocer el estado actual sobre cualquier tema de investigación.

#### **4. HIPÓTESIS**

En la búsqueda de información de plataformas de información científica se encontrará información suficiente para conocer el panorama actual entre los años 2000 y 2021 de la síntesis de la Podofilotoxina, como avances hechos en este ámbito como dificultades encontradas.

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1. Objetivo General**

Realizar una revisión bibliográfica de los métodos de síntesis de la Podofilotoxina más actuales reportados, una revisión para recabar la información más relevante de este ámbito, con la finalidad de conocer lo más nuevo, incluyendo los resultados arrojados, dificultades, ventajas y desventajas de los métodos de síntesis reportados desde el año 2000 al 2021.

##### **5.2. Objetivos Específicos**

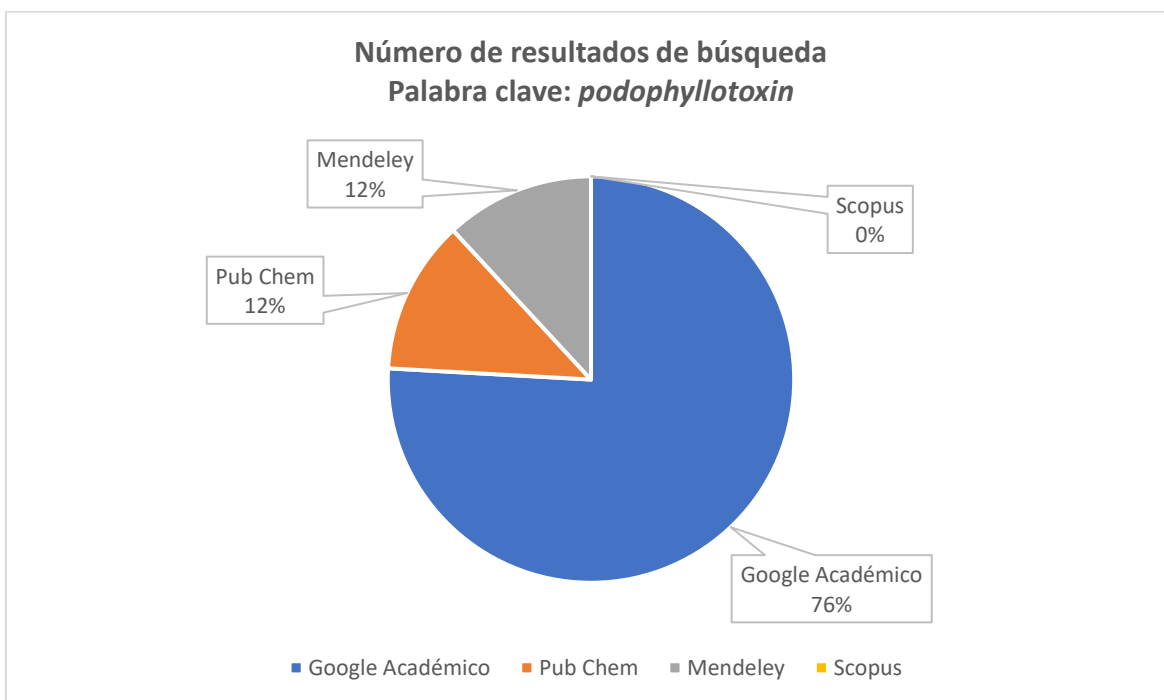
- Identificar la plataforma de búsqueda de información científica que se apegue al objetivo de encontrar información relacionada con las palabras clave.
- Seleccionar artículos que permiten obtener un panorama actual acerca de los métodos de síntesis considerando del periodo de búsqueda 2000 – 2021.
- Presentar una estrategia de síntesis novedosa de lignanos tipo podofilotoxina donde se apliquen criterios de Química Verde y Síntesis Asimétrica.

#### **6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Para la investigación bibliográfica se tomo en cuenta utilizar las plataformas de búsqueda de información científica más relevantes en el área de la Química, además, se decidió realizar la búsqueda de artículos en idioma inglés, debido a que es el idioma considerado “Universal” y, por lo tanto, el idioma en que suelen escribirse la mayoría de los artículos de revistas científicas de alto impacto.

Se seleccionó: Mendeley Discovery, PubChem y Google Académico.

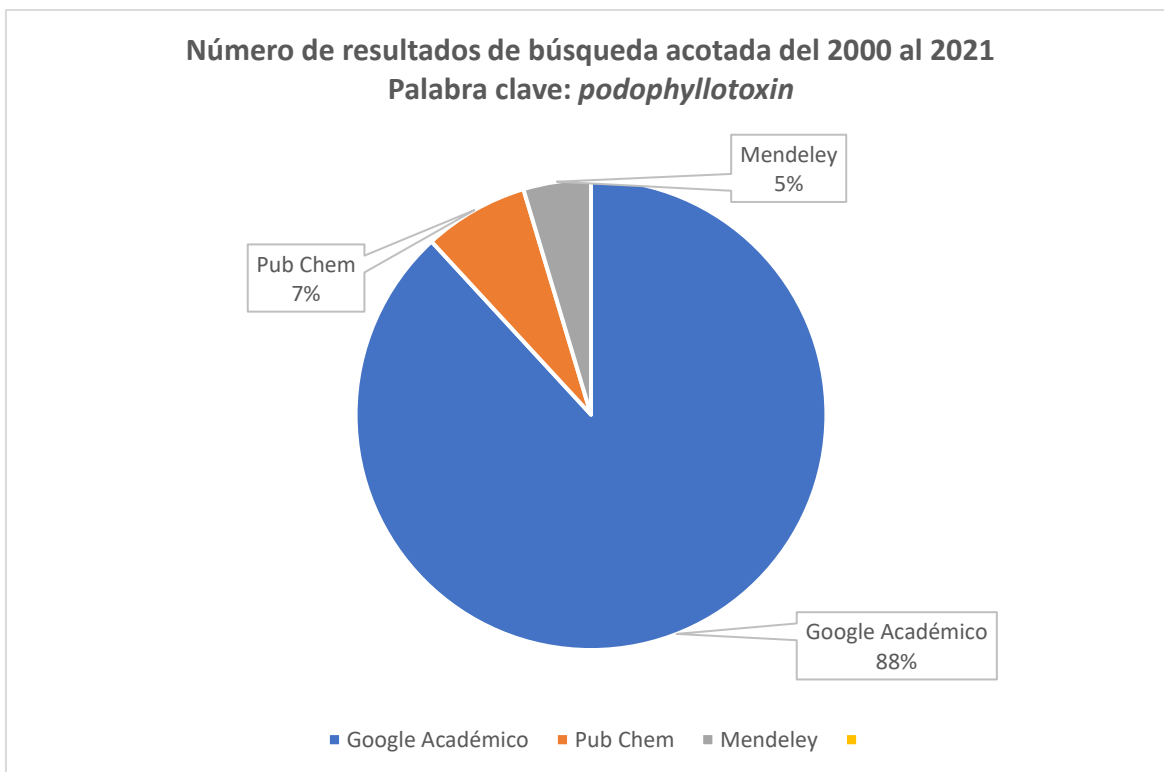
Para comenzar con la búsqueda se utilizó “Podophyllotoxin” como primera palabra clave, el número de resultados arrojado se refleja en el gráfico a continuación:



Como podemos ver Google Académico muestra el mayor número de resultados con 18,200 resultados, PubChem con 2,937, Mendeley con 2,848, Elsevier con 11 y con Scopus existió una problemática, debido a que la Universidad no nos proporciona la licencia de Scopus, no pudimos acceder a dicho motor de búsqueda y por lo tanto tuvo que ser descartado para las posteriores búsquedas, es importante mencionar también que PubChem arroja resultados de patentes.

Adicionalmente, se tomó la decisión de acotar la información a una cantidad específica de años, debido a que queremos hacer una recopilación de los métodos de síntesis más nuevos reportados creímos que sería buena idea utilizar los artículos publicados en las últimas dos décadas, es decir, desde 2000-2021.

De este modo se si algún método en el pasado resultó ser exitoso, debería aparecer optimizado en publicaciones recientes, de este modo, a pesar de que existen muchos métodos reportados antes de la década de los 2000 nos aseguramos de usar la información más nueva; con la acotación de la información a un periodo de años específicos se obtuvieron los siguientes resultados:



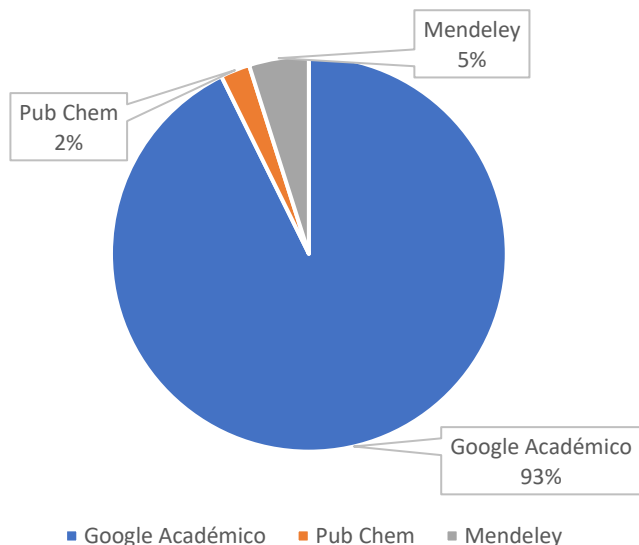
Como podemos observar, Google arroja esta vez más cantidad de resultados con respecto a los demás motores de búsqueda con 16,300 resultados, mientras que PubChem arroja 1,334 resultados y Mendeley 857 resultados.

Posterior a esto se procede a incluir más palabras clave, para esto se utilizó algebra booleana, que utiliza varios operadores como AND, OR y NOT, debido a que estos motores de búsqueda son compatibles con la misma.

Se utilizaron las palabras clave: "*Podophyllotoxin*", "*Synthesis*", "*Asymmetric*", "*Derivatives*"; y las combinaciones "*Podophyllotoxin AND Synthesis*"; "*Podophyllotoxin AND Asymmetric AND Synthesis*", "*Podophyllotoxin AND Asymmetric AND Synthesis NOT derivatives*".

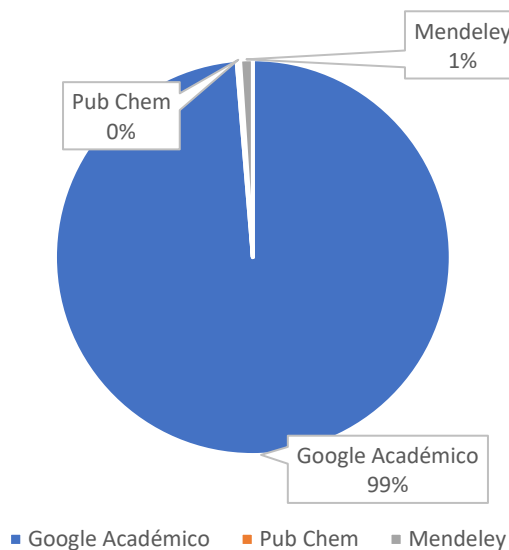
En los resultados se observa que al añadir *synthesis* como palabra clave, Google arroja 13,600 resultados, PubChem 353 y Mendeley 717, vemos que Mendeley arroja esta vez más resultados que PubChem, se muestra en la gráfica a continuación:

No. de resultados de búsqueda acotada del 2000 al 2021  
Palabras clave: *podophyllotoxin and synthesis*



Agregamos la palabra clave *asymmetric* debido a que queremos enfocarnos en la búsqueda de artículos que describan la síntesis de la Podofilotoxina utilizando estrategias de síntesis asimétrica específicamente, los resultados son los siguientes:

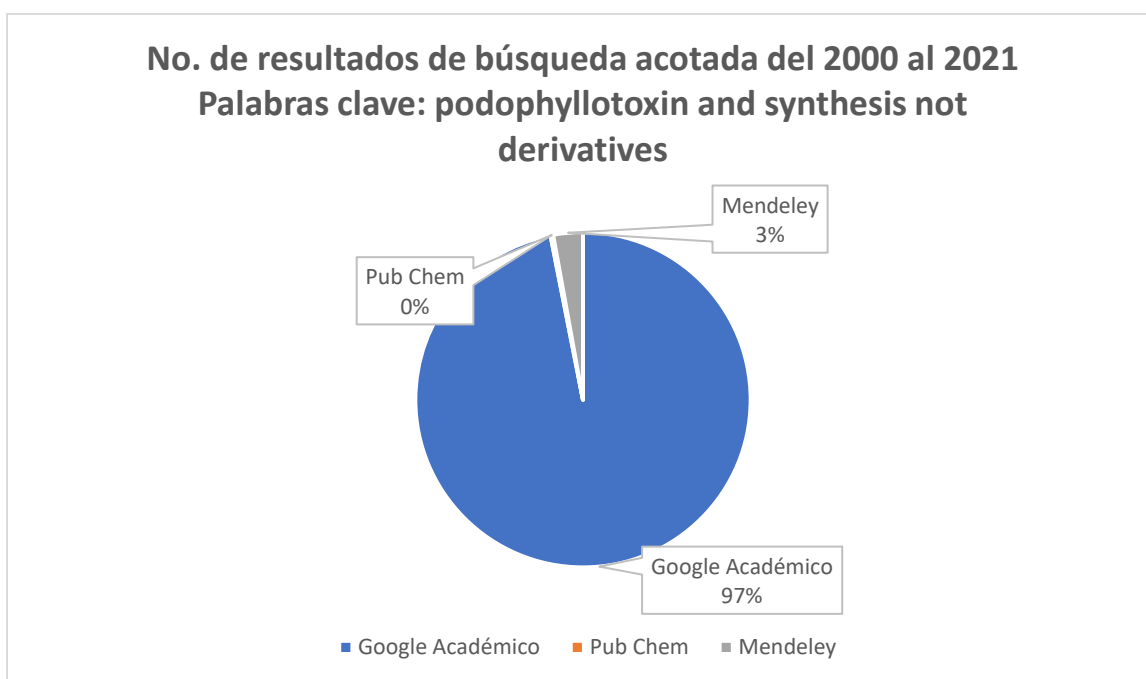
No. de resultados de búsqueda acotada del 2000 al 2021  
Palabras clave: *podophyllotoxin and asymmetric and synthesis*



Vemos como Google esta vez reduce drásticamente la cantidad de información presentando 2,100 resultados y aún así siendo el motor que más resultados arroja, con PubChem arrojando solo 6 y Mendeley 22.

Por último, como palabra clave extra decidimos excluir aquellos artículos que trataran acerca de derivados de la podofilotoxina, por lo tanto, utilizamos “*NOT derivatives*”, para lograr esto, los resultados nos muestran que de nuevo Google reduce un poco la cantidad de resultados a 9,980, posicionándose como el motor que más información arroja, seguido por Mendeley con 294 resultados y por último PubChem con 26 resultados.

Los resultados se muestran en la gráfica a continuación:



Gracias a estas gráficas de comparación hechas se llegó a la decisión de utilizar Google Scholar para la investigación de los artículos científicos, fue el motor que más cantidad de artículos arrojó, además es un motor de búsqueda propiedad de Google cuya especialización es la búsqueda de información bibliográfica científica y académica, entre otras ventajas existe el hecho de que es de acceso gratuito y además debido a la dificultad que suponía el permanecer en casa por la contingencia sanitaria esto lo hacía perfecto, adicional a esto el motor utiliza

tecnología de Google para buscar entre miles de sitios con gran rapidez lo que lo hace una herramienta muy recomendable, pues la tecnología de búsqueda de Google lleva años de desarrollo.

Algo importante a destacar es que originalmente, durante la primera búsqueda se hizo la recopilación de artículos que incluyeran también las palabras clave “Derivatives y/o Analogues” esto debido a la esperanza de encontrar métodos de síntesis que reportaran la síntesis de análogos además de la síntesis del compuesto principal; sin embargo, esto no sucedió y por eso se optó por excluir dichas palabras clave en la búsqueda.

## **7. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

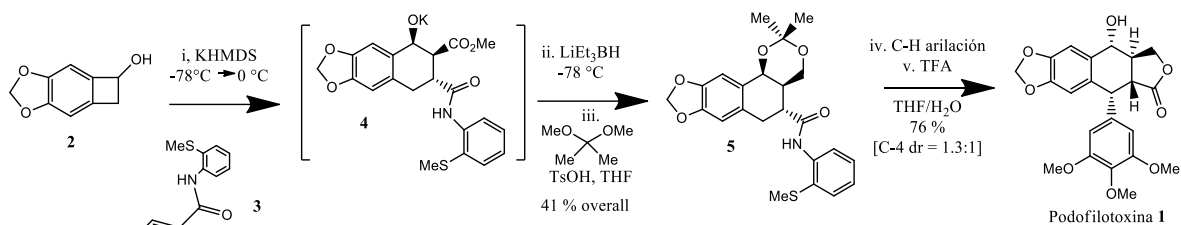
### **Métodos de síntesis reportados con anterioridad**

Se llevó a cabo una recopilación de métodos de síntesis de Podofilotoxina reportados en las últimas dos décadas, desde el año 2000 – hasta 2021, con el objetivo de estudiar más a fondo cuales son los métodos más actuales reportado y como se comparan entre ellos a la hora de evaluar características como complejidad, rendimientos y extensión, estos métodos se presentan a continuación ordenados del más antiguo al más nuevo.

#### **7.1. Síntesis Total de Podofilotoxina vía activación C-H.**

En 2019 Chi P. Ting y colaboradores establecieron experimentos previos de una reacción de arilación C-H exitosa para posteriormente pasar a la síntesis de la podofilotoxina (PPT).

Observaron que existía baja diastereoselectividad en las reacciones de ciclo adición térmica de los bencilciclobutanoles en experimentos previos a la síntesis de Podofilotoxina, así que una solución a este problema fue la utilización de un dienófilo **2 (Esquema 1)**.



Esquema 1- Síntesis total de Podofilotoxina 1.

Encontraron que se producía la apertura del anillo aniónico de **2** y la posterior ciclo-adición con el compuesto **3** sin problema alguno y con diastereoselectividad a bajas temperaturas, específicamente de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  en presencia de KHMDS.

Esto conducía a la formación del intermedio **4**, el cual al aplicarle trietilborohidruro de litio a  $-78^{\circ}\text{C}$  podía reducirse directamente.

Posteriormente se produjo la cetalización de la mezcla de reacción en bruto con TsOH y THF dándonos el compuesto **5** el cual será sometido a la activación C-H, con un rendimiento de 41% en general hasta este punto.

A continuación, se llevó a cabo la arilación C-H, luego de la cual se añadió una mezcla de TFA/THF/H<sub>2</sub>O y se agitó, desencadenando una cascada de reacciones, pues el cetal se hidrolizó mientras que el anillo D de la lactona se ensambló con la expulsión concomitante del grupo director tiometil anilina de **5**.

Básicamente los compuestos **1** (PPT) y 4-epi **1** (4-epi PPT) eran accesibles realizando esta única acción anterior (mezcla de reactivos y disolventes más agitación), algo que los autores consideraron fortuito, además de obtener un rendimiento de 76% [C-4 dr = 1.3:1].

Los autores mencionan que fue debido a la alta acidez de la mezcla de reacción junto con la naturaleza rica en electrones del anillo B lo que produjo la promoción de la epimerización del hidroxilo C-4, el proceso se cree fue mediante el mecanismo de sustitución SN1.

De este modo se obtuvo la formación del compuesto **1** (PPT) más una cantidad sustancial de epi-**1** que también es útil para la síntesis de derivados de la PPT como etopósidos.

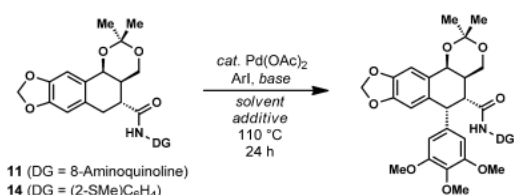
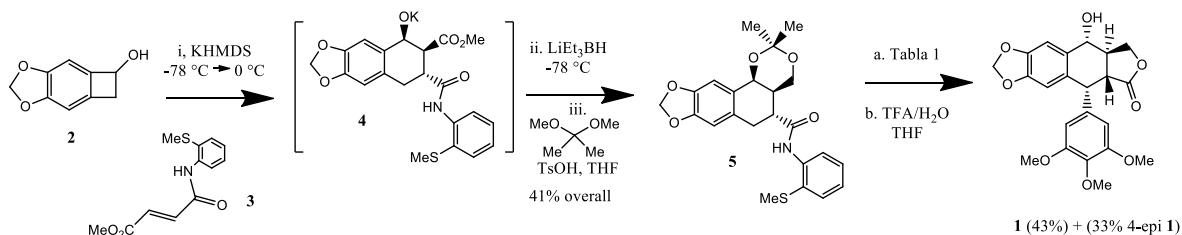


## 7.2. Arilación del enlace C-H en la síntesis de ariltetralin lignanos: Síntesis total corta de Podofilotoxina – reportada con anterioridad

Con anterioridad Chi. P Ting y Thomas J. Maimone ya habían reportado en 2013 la aplicación de la arilación C-H para la síntesis de lignanos como Podofilotoxina.

En este artículo preveían que un intermediario ciclopalado **5** podría servir como una entrada en la etapa tardía para conseguir los sustratos modificados con anillos aromáticos **4**.

Se inspiraron en el trabajo de Daugulis, Yu, Chen, et al., en las áreas de alquilación y arilación de C(sp<sup>3</sup>)-H amida-dirigida y catalizada con Pd.



Entry	Substrate	Base	Solvent	Additive	Yield <sup>[b]</sup>
1	<b>11</b>	CsOAc	toluene	AgOAc	5%
2	<b>11</b>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmOH	none	10%
3	<b>14</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmOH	none	35%
4	<b>14</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmOH	40% PivOH	35%
5	<b>14</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmOH	40% (BnO) <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> H	45%
6	<b>16</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmOH	40% (BnO) <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> H	58% <sup>[c-d]</sup>

[a] Conditions: **11** or **14** (0.02 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mol%), base (3.0 equiv), ArI (4 equiv), solvent (1 mL), 110 °C, 24 h. [b] Yield determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy using 2-chloroquinoline as an internal standard. [c] Yield of isolated product. [d] Pd(OAc)<sub>2</sub> loading = 15 mol%, ArI (2 equiv), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv), [**14**] = 0.1 M, t = 50 h, 15% recovered **14** also isolated. ArI = 3,4,5-trimethoxyiodobenzene.

Tabla 1 Arilación C-H catalizada por Pd.

reacción logró incrementar el rendimiento a 58% del producto arilado, con el uso de 2 equivalente de ArI y una carga de 15% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub> (Tabla 1, entidad 6).

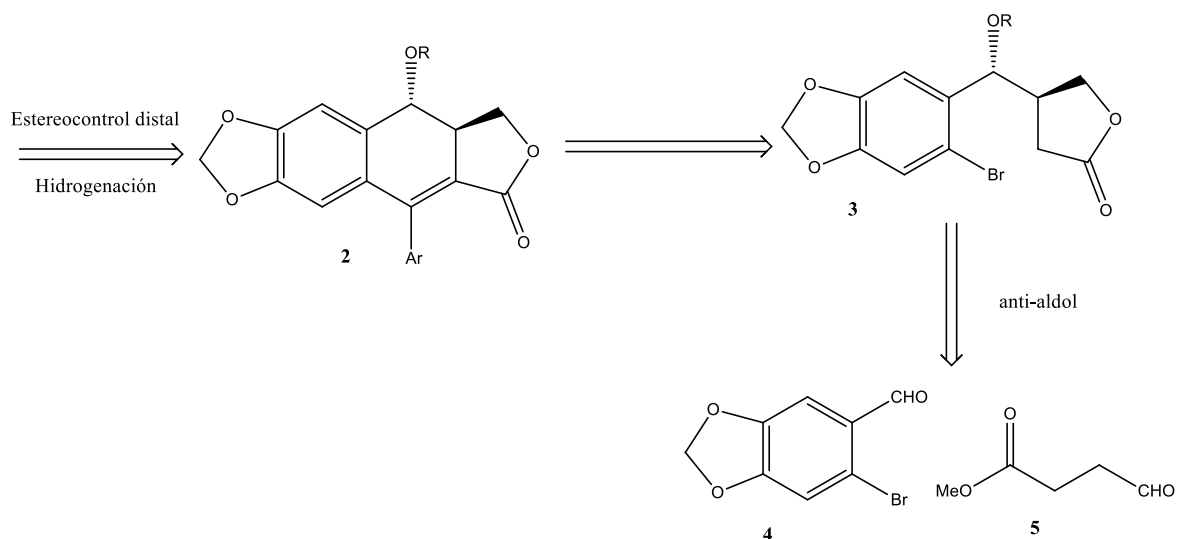
Después de la arilación descubrieron que simplemente agitando el producto arilado con una mezcla de TFA/THF/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente directamente

Los pasos de la reacción hasta la cetalización son idénticos, sin embargo, en este artículo ellos reportan una tabla con un análisis de condiciones de reacción para la arilación catalizada con Paladio (Pd), en esta concluyen que añadir cantidades subestequiométricas de fosfato de dibencilo con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y *t*-AmOH como disolvente incrementó el rendimiento de acoplamiento a 45% y un ajuste en la concentración y tiempo de

daba como producto la Podofilotoxina **1** con 43% de rendimiento de producto aislado y C-4 epi-**1** en 33% de rendimiento de producto aislado.

### 7.3. Síntesis catalítica enantioselectiva de (-)-Podofilotoxina

En este artículo de 2017 reportan que el compuesto **2** fue propuesto como intermediario común para la síntesis de (-)-podofilotoxina (**PPT**) y de sus análogos, en este caso nos centraremos en la Podofilotoxina.<sup>2</sup>



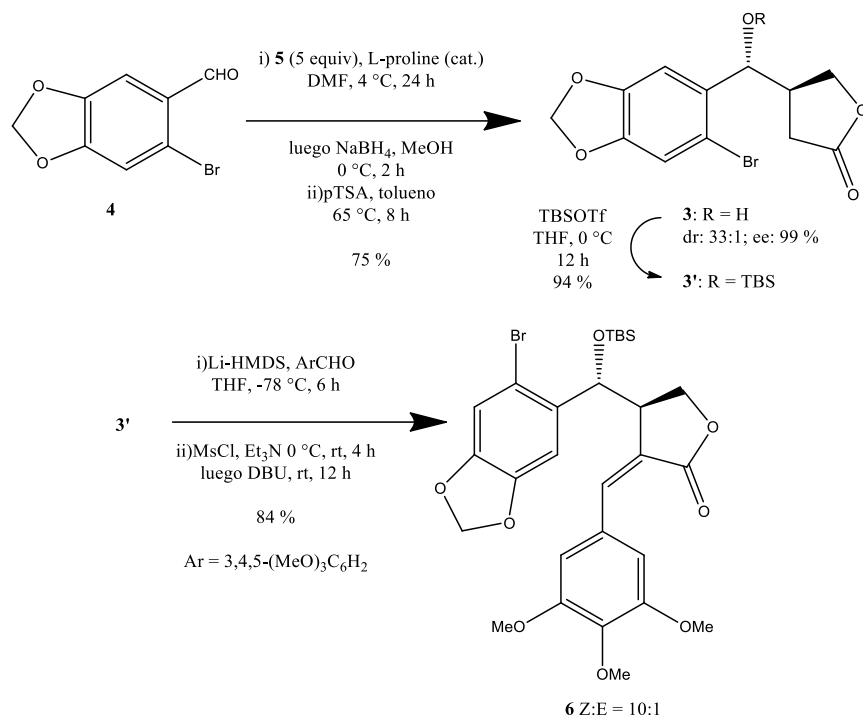
Esquema 2- Retrosíntesis de (-)-Podofilotoxina

Dicho intermediario **2** debería ser obtenible a través de la lactona **3** y esta a su vez sintetizada de la reacción “anti-aldol” del 6-bromopiperonal **4** y el metil 4-oxobutano **5** seguida de una reducción-lactonización quimioselectiva.

Se encontró que con la reacción de piperonal solo se obtenía una pequeña cantidad del producto aldólico que se requería.

La reacción con el 6-bromopiperonal funcionó dando como productos la lactona de interés, pero con un bajo rendimiento de 20 % sin embargo, presentando una excelente selectividad (dr 24:1, ee 95 %), la razón de este bajo rendimiento en este caso parecía ser la reacción auto-aldol de **5**.

La solución final fue aumentar el número de equivalente del aldehído donador **5** a 5 equivalentes, es decir, un uso en exceso de este y además añadirlo en porciones. Además de utilizar L. prolina como catalizador y DMF a 4 °C durante 24 horas para posteriormente añadir NaBH<sub>4</sub> y metanol (MeOH) a 0 °C por 2 horas y en un segundo paso añadir pTSA, tolueno a 65 °C durante 8 horas.



Esquema 3- Síntesis de Z-becillidene lactona

Con esto se logró obtener la lactona **3** a una escala de 1g y con un elevado rendimiento (75 %) además de una excelente selectividad (dr 33:1, ee 99 %).

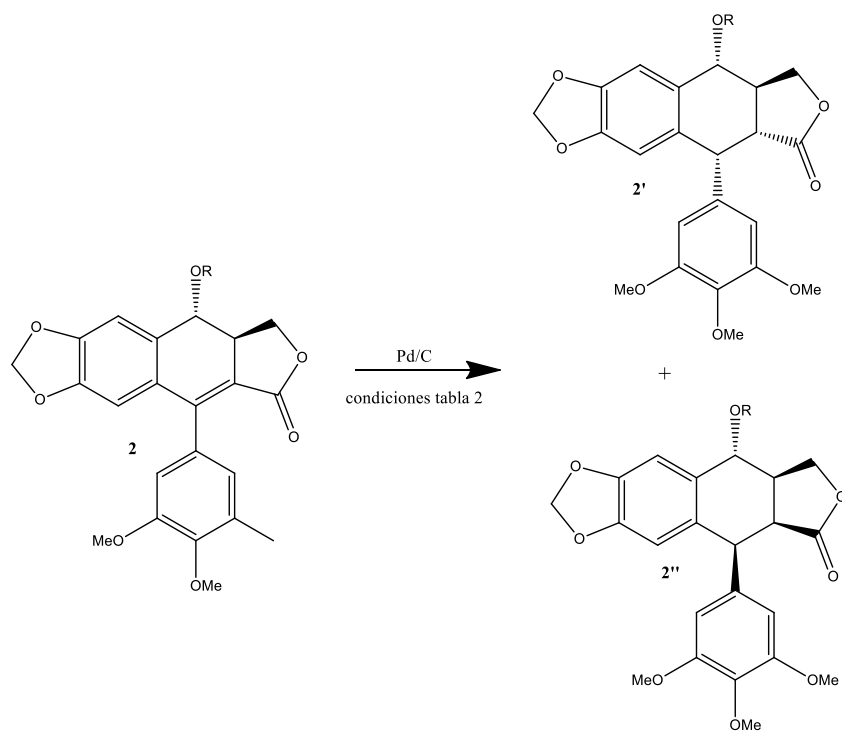
Posteriormente se procedió a proteger el grupo alcohol, en este proceso se menciona que fue de suma importancia la elección del grupo protector, pues sería el encargado de dirigir la “estereoselectividad distal”.

Después de probar con varios encontraron que TBSOTf en THF a 0 °C durante 12 horas era el grupo protector más efectivo, obteniendo **3'** con un rendimiento de reacción de 94 %.

Luego de esto se procede hacer reaccionar **3'** en una segunda reacción aldólica con 3,4,5-trimetoxibenzaldehído mediada por Li-HMDS en THF a -78 °C por 6

horas, para después tratar el “aducto de aldol” crudo con MsCl y Et<sub>3</sub>N a 0 °C por 4 horas y luego añadir DBU y reaccionar durante 12 horas lo que conduce a la formación de la Z-bencileden lactona **6** como diastereoisómero mayoritario [Z: E = 10:1].

Posteriormente se hizo un análisis sobre las condiciones apropiadas para llevar a cabo una “Reacción intramolecular de Heck”, se menciona que debido a la orto-sustitución de un bromoareno muy voluminoso y un Z-alqueno trisustituido anclado y conformacionalmente congestionado convirtieron en una reacción retardora a la Reacción de Heck.



Esquema 4- Hidrogenación catalítica del compuesto **2**.

El catalizador de plomo Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> fue el más efectivo, mientras que el uso de un ligante adecuado condujo a la formación del compuesto **2** como el producto mayoritario a partir de **6** al hacerlo reaccionar con el catalizador de paladio en DMF más DIPEA a 80 °C por 12 horas.

Tabla 2 Optimización de la Hidrogenación catalítica del compuesto 2.

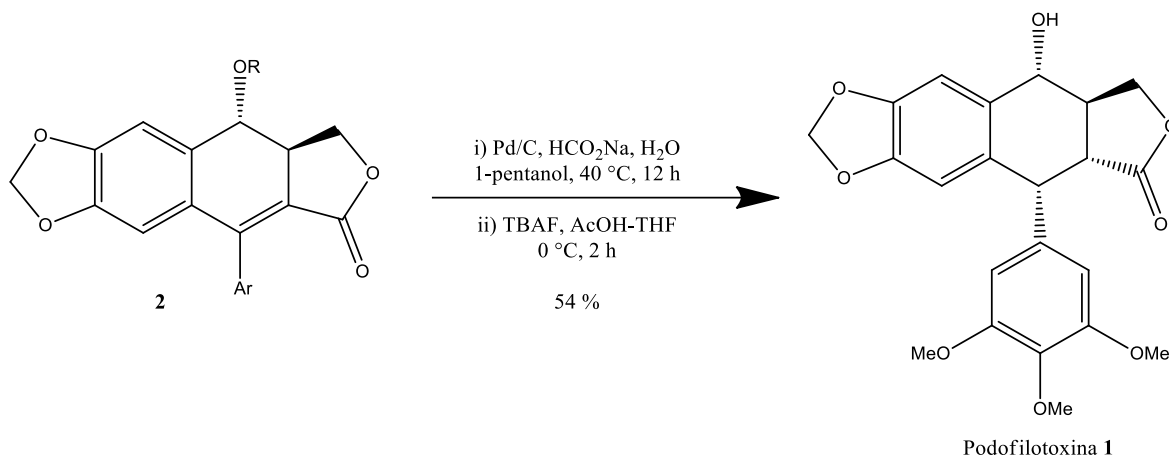
entry	solvent	H source	temp (° C)	time (h)	11/12 <sup>b</sup>
1	MeOH	H <sub>2</sub> /1 atm	27	12	1:10
2	EtOH	H <sub>2</sub> /1 atm	27	12	1:1.7
3	<i>n</i> -propanol	H <sub>2</sub> /1 atm	27	12	1:10
4	toluene/EtOH	H <sub>2</sub> /1 atm	27	12	1:2.5
5	MeOH	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	40	6	1:3
6	EtOH	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	40	6	1:1.5
7	1-propanol	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	40	6	1:1.5
8	1-butanol	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	40	6	1:1.4
9	1-pentanol	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	40	6	1:1
10	1-hexanol	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	40	6	1:1
11	2-propanol	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	40	6	1:2.5
12 <sup>c</sup>	1-pentanol	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	40	6	1.2:1
13 <sup>d</sup>	1-pentanol	HCO <sub>2</sub> Na	40	12	1.5:1
14 <sup>e</sup>	1-pentanol	HCO <sub>2</sub> Na	40	12	1.5:1
15 <sup>f</sup>	1-pentanol	HCO <sub>2</sub> Na	40	12	1.15:1

<sup>a</sup>Conditions: 0.02 g of substrate 5 in 1 mL solvent, 20% catalyst (by wt.), 30 equiv formate. <sup>b</sup>Determined by the <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude reaction mixture. <sup>c</sup>1-pentanol/H<sub>2</sub>O (5:1) used. <sup>d</sup>10 equiv H<sub>2</sub>O used. <sup>e</sup>20 equiv H<sub>2</sub>O used. <sup>f</sup>30 equiv H<sub>2</sub>O used.

El último paso y el más crucial es la reducción estereo-controlada de **2**, la hidrogenación por transferencia catalítica (**CTH**) con HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> en Metanol (MeOH) fue interesante y promovió una mejor selectividad distal (**entidad 5 vs 1, tabla 2**).

Esto los llevó a observar que existía una correlación lineal de la selectividad distal con el aumento de la longitud de la cadena de alcoholes primarios usados como disolvente, es decir, el disolvente tenía un efecto en la selectividad distal (**entidad 5-10, tabla 2**).

Se alcanzó el mayor efecto de estereo-control distal sobre el efecto proximal con HCO<sub>2</sub>Na en 1-pentanol (entidad 14) mientras que una cantidad controlada de agua añadida mostró ser crucial para la reacción y selectividad distal, ya que no ocurría la reacción sin agua y el exceso de agua disminuía la selectividad (entidad 15).



### *Esquema 5 Hidrogenación catalítica y desprotección*

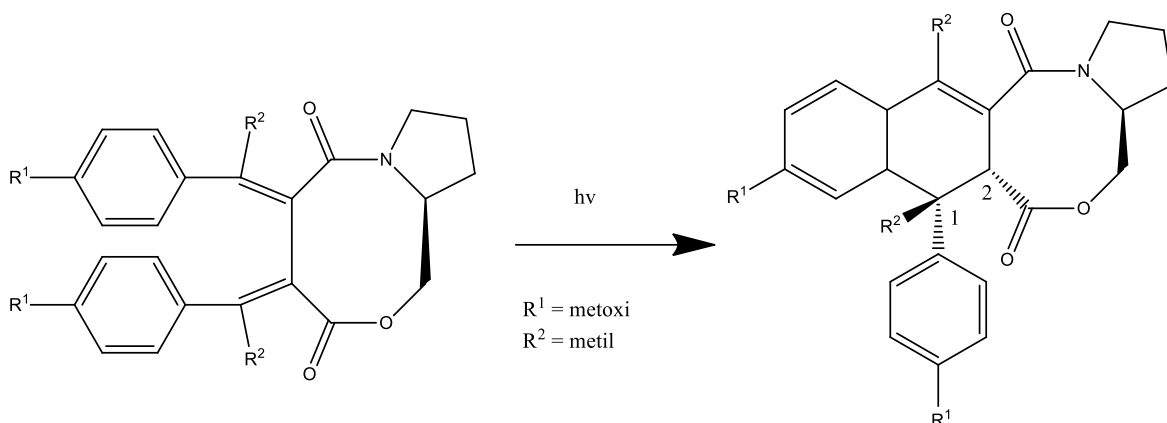
Al final, la hidrogenación estéreo-controlada distal de **5** catalizada con Pd/C con HCO<sub>2</sub>Na en 1-pentanol seguida por una desprotección de TBS con TBAF-AcOH del producto crudo reducido llevó a la síntesis total de (-)-Podofilotoxina (PPT) en un **rendimiento total** de 27 % a lo largo de 5 pasos, unas cuantas alteraciones en este último paso permitían la obtención de otros análogos de PPT.

#### **7.4. Síntesis formal de (-) - podofilotoxina a través de la fotociclización de un éster de amida de 3,4-Bisbencilideno succinato quiral axialmente: un enfoque de fotoquímica de flujo.**

En 2015, Zbigniew Czarnocki y colaboradores, reportaron la síntesis de (-)-Podofilotoxina a través de foto-ciclización de esteres de amida del ácido 3,4-*bisbencilidenosuccinico* además de reportar el uso de **química de flujo** (Flow chemistry).

Comienzan con la construcción de un derivado del ácido *bisbencilidenosuccínico* no simétrico por medio de una Condensación de Stobbe.

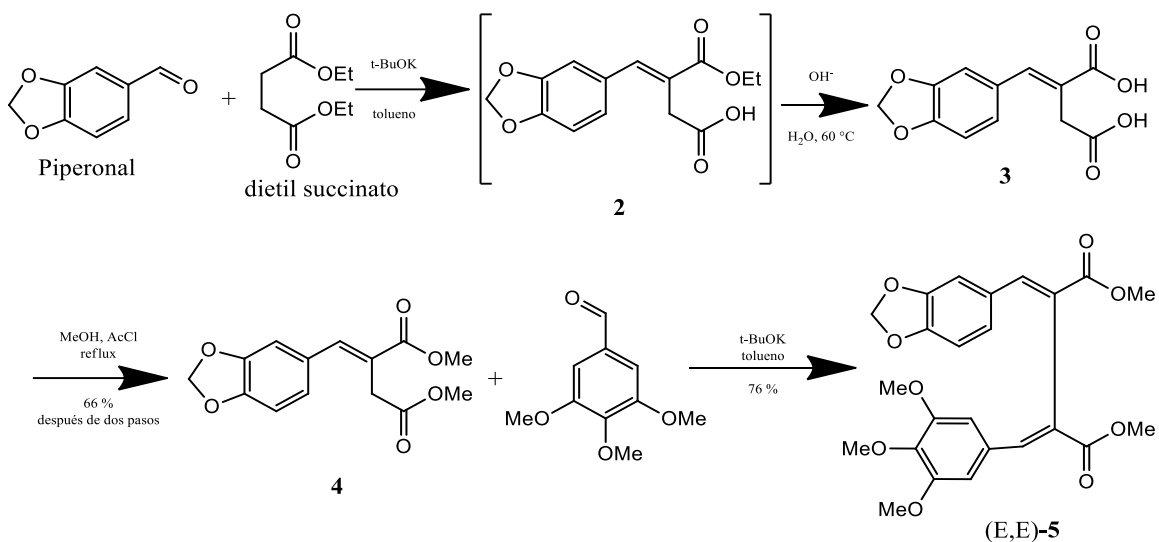
Anteriormente descubrieron que la ciclización de 3,4-*bisbencilideno-succinatos* ocurría en el anillo arilo adyacente al fragmento amida (**Esquema 5**).



*Esquema 6- Uso de auxiliar quiral L-prolinol en síntesis de ciclolignanos.*

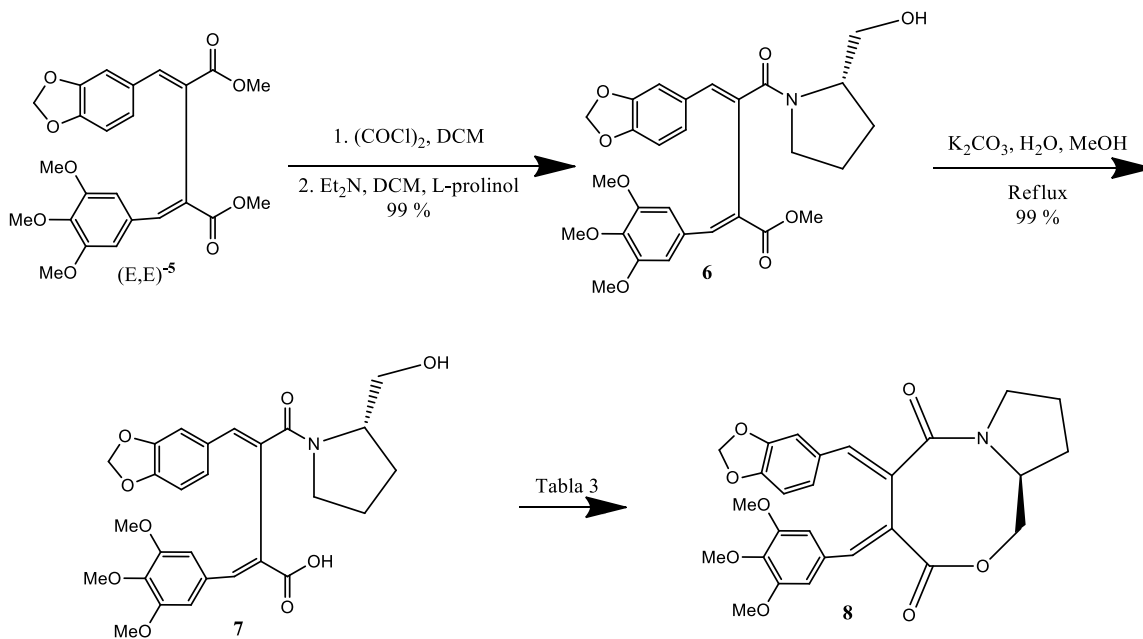
Hicieron uso de la excelente regioselectividad de la condensación de Stobbe, en la cual solo uno de los fragmentos éster se hidroliza (opuesto al grupo bencileno introducido).

Primeramente hicieron reaccionar dietil succinato con piperonal en presencia de t-BuOK en tolueno, dando lugar al éster **2**  $\alpha,\beta$ -insaturado que fue hidrolizado al diácido **3** en one-pot, realizan una esterificación de Fischer en el producto crudo con MeOH para dar el diéster **4** con un 66 % después de dos pasos, posteriormente se llevó a cabo una segunda condensación de **4** con 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, dicha condensación produjo el E,E-ácido *bisbencilidenosuccínico* monometil éster **5** (Esquema 2) con un rendimiento de 76 %.



Esquema 7- Condensación doble de Stobbe dando lugar al ácido bisbencilidenosuccínico metil monoéster.

Se incluyó el auxiliar quiral en one-pot para obtener el éster de amida **8**, que fue hidrolizado con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en metanol/agua para obtener el ácido succínico **9**, toda la secuencia de reacción después de **5** da el compuesto **9** con un rendimiento general casi cuantitativo 99 %.



Esquema 8- Éster de amida cíclico



Se llevó a cabo el cierre del anillo de 8 miembros por medio de una **macrolactonización** del ácido **7**, dicha reacción fue optimizada con diferentes experimentos y los resultados resumidos en la **tabla 3**.

Entry	Conditions	Isolated yield
1	BOP, DCM, 5 °C, 25 mM of <b>9</b>	60%
2	BOP, DCM, 25 °C, 25 mM of <b>9</b>	64%
3	BOP, THF, 25 to 60 °C, 25 mM of <b>9</b>	54%
4	BOP, toluene, 25 to 80 °C, 25 mM of <b>9</b>	25%
5	DCC, HOBT, DCM, 25 °C, 100 mM of <b>9</b>	23%
6	DCC, DMAP, DCM, -40 °C, 100 mM of <b>9</b>	64%
7	DCC, DMAP, DCM, 25 °C, 100 mM of <b>9</b>	46%
8	DCC, DMAP, DCM, 25 °C, addition with syringe pump	74%

*Tabla 3 Optimización de la reacción macrolactonización*

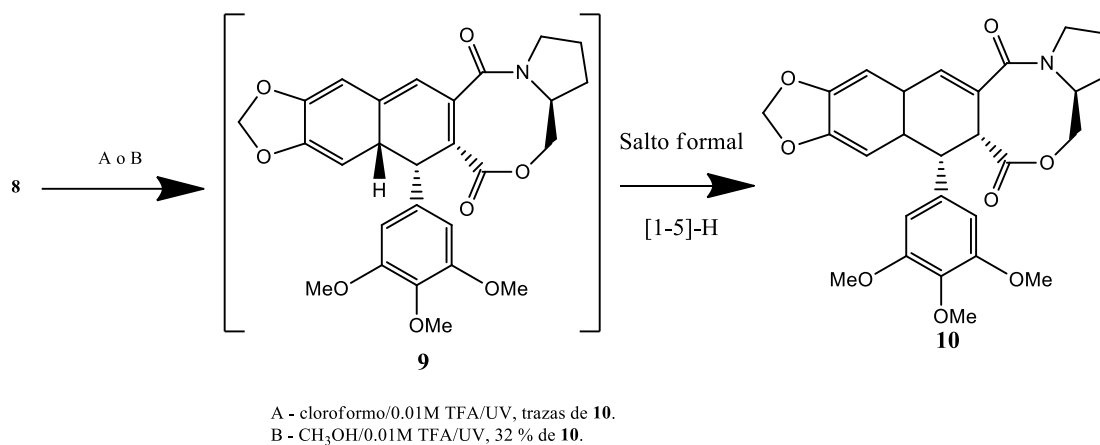
Resaltan que tanto el acoplamiento (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (**BOP**) y la esterificación de Steglich eran alternativas plausibles para la macrolactonización de **7**; la reacción de BOP sería la idónea para preparaciones a pequeña escala debido a que es más simple el protocolo con DCC/DMAP es una alternativa más rentable para preparaciones a larga escala dando incluso un rendimiento de reacción ligeramente más alto de **8**.

Cabe destacar que se menciona que las condiciones de alta dilución fueron beneficiosas debido a que se suprimió la reacción intermolecular no deseada, esto se logró al añadir lentamente el sustrato.

Una vez obtenido el producto **8** se procedió a realizar la optimización de las condiciones para la “foto-ciclización”, dichos experimentos de optimización fueron llevados a cabo utilizando una *cuibeta de cuarzo (quartz cuvette)* la cual se irradió durante 1 hora con una lampara de mercurio de media presión ( $\lambda$  max  $\approx$  365 nm).

Se utilizaron primero condiciones que anteriormente ya habían reportado (1mM de solución irradiada en cloroformo), sin embargo, solo se detectaron trazas del compuesto de interés **10**, incluso después de prologar la irradiación, tras la irradiación la mezcla de reacción se tornó color naranja, indicando la formación del intermediario **9** (**esquema 8A**); debido al bajo rendimiento obtenido se especuló

que no era probable que se llevara a cabo el **desplazamiento sigmatrópico de hidrógeno** que transformaría el intermedio **9** al producto **10** en dichas condiciones.



*Esquema 9 Irradiación de 8 para dar lugar a la estructura del lignano.*

Para alcanzar el “desplazamiento formal” de [1-5] H decidieron hacer uso de disolvente prótico, debido a que la protonación de disolvente en C-2 previamente había sido descrita como una alternativa al desplazamiento de hidrógeno concertado [1-5]-sigmatrópico; así pues, este proceso fue exitoso y se obtuvo el producto **10** al irradiar en metanol.

Experimentación adicional determinó que añadir ácido en pequeñas cantidades (0.01 mM TFE) aceleró la reacción y ayudó a evitar la degradación fotolítica.

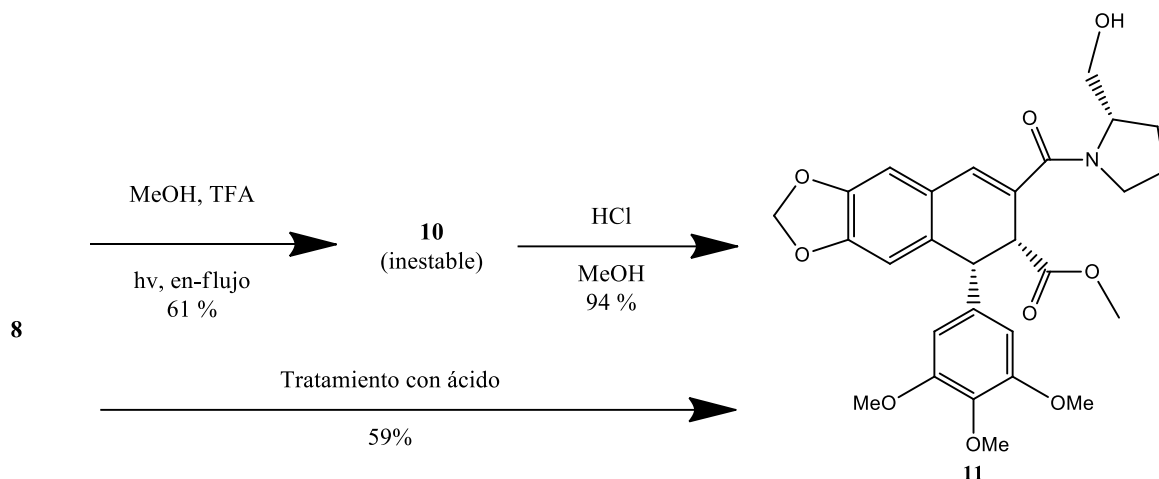
La síntesis se lleva a cabo aún más rápido cuando el sustrato se irradió a elevada dilución, lo que llevó a un aumento del rendimiento de **10**, en teoría, por la reducción de la fotodegradación, aun así, a pesar de obtenerse un rendimiento máximo de 32 % (**Esquema 4B**) las condiciones de alta dilución hicieron que la síntesis por lotes fuera ineficaz, se consume demasiado tiempo.

Decidieron utilizar un aparato simple hecho en casa para la irradiación de flujo continuo, dicho dispositivo consistía en un tubo de cuarzo que se encontraba plegado en varias partes para formar un reactor rectangular según es descrito en

el artículo, se bombeo una solución 0.4 mM de **8** en MeOH con 0.01 mM de TFA a través de este reactor, utilizando una bomba de HPLC, el tubo fue enfriado con aire para evitar sobre calentamiento, el tubo de cuarzo permitió usar velocidades altas de flujo como 0.7 mL/min obteniéndose así el compuesto **10** con un rendimiento aislado de 61 %.

Sin embargo, dicho compuesto **10** resulto ser inestable a exposición prolongada al aire, llevándose a cabo la aromatización del anillo C.

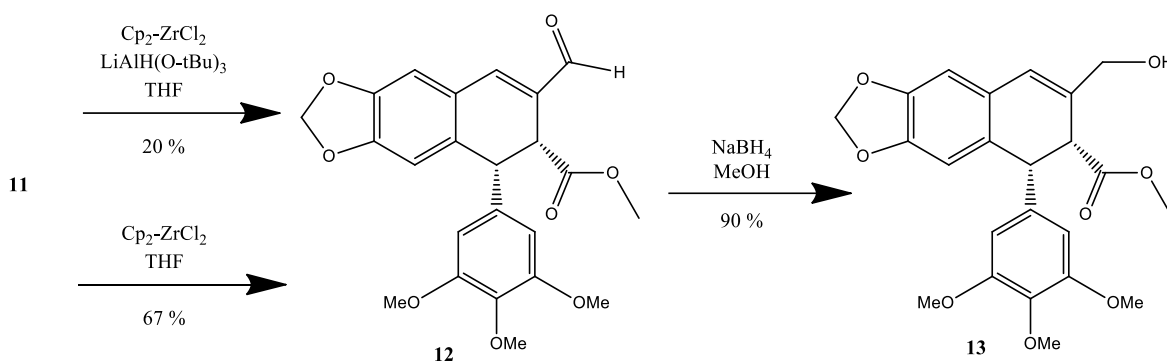
El anillo de 8 miembros se puede abrir por medio de metanólisis con un buen rendimiento (94 %) para dar el producto estable **11**. Las condiciones de la metanólisis son las mismas que para la irradiación, así que se puede llevar a cabo la foto-ciclización y la transesterificación durante el tratamiento con ácido, y es mucho más práctico (**esquema 9**).



*Esquema 10 Síntesis del derivado estable 11 del compuesto 8 a través del intermediario inestable y el procedimiento del tratamiento directo con ácido.*

Después de experimentación decidieron utilizar el reactivo de Schwartz's ( $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ ) para llevar a cabo la eliminación del auxiliar quiral, el cual es sabido que reduce amidas terciarias a sus correspondientes aldehídos. Dicho reactivo tiene el problema de que está relacionado a contaminación, sin embargo, su generación *in situ* ayuda a reducir esta desventaja. Por lo tanto, hicieron una comparación de la reacción con reactivo generado *in situ* y reactivo comercial.

La reducción de la amida **11** al aldehído **12** fue más eficiente con el reactivo de Schwartz's comercial, 67 % de rendimiento vs 20 % de rendimiento del reactivo generado *in situ*.



*Esquema 11 Reducción de 11 al aldehído usando el reactivo de Schwartz's comercial y generado in-situ y la posterior reducción del aldehído en alcohol.*

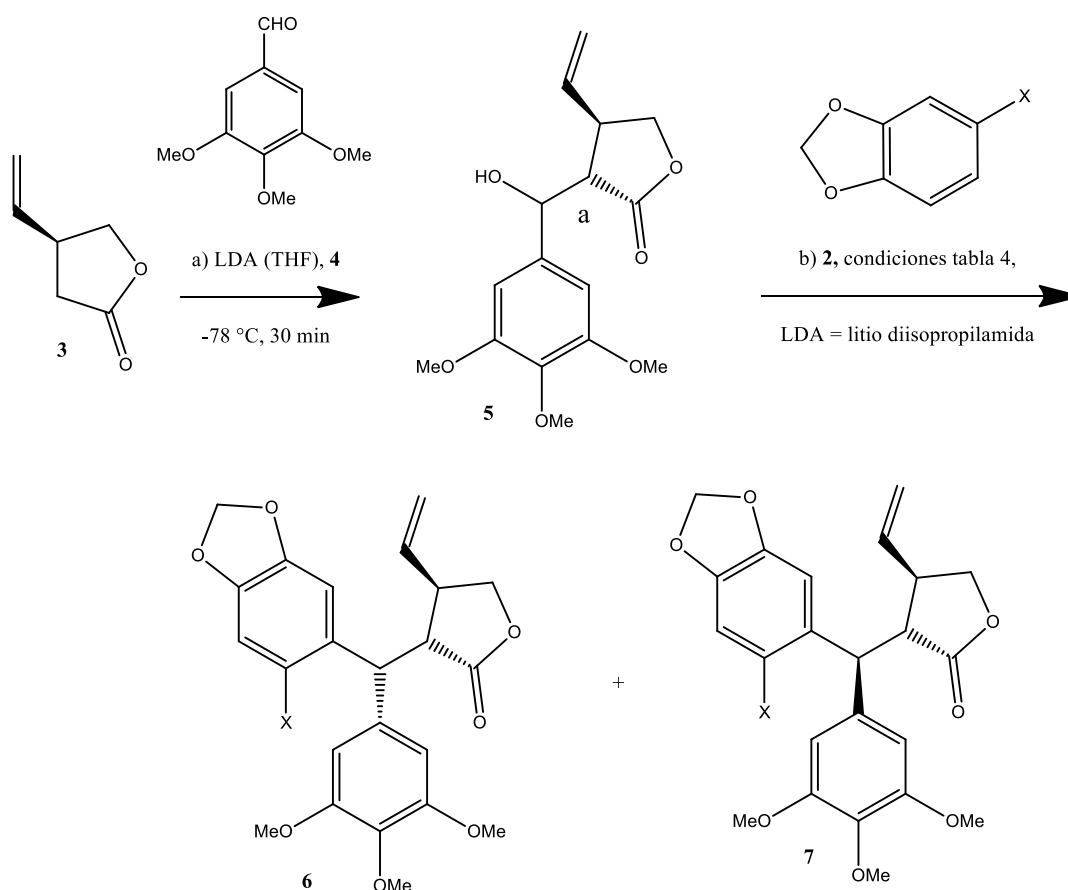
Al final el aldehído **12** debe ser reducido al alcohol (+)-**13** un **intermediario quiral** en la **síntesis de Thompson** de rac-**1**, para esto se hizo una simple reducción con  $\text{NaBH}_4$  que fue exitosa y dejó intacto el fragmento de metil éster, sin epimerización del C-2 y con un rendimiento del 90 % (**Esquema 11**).

Al final se preparó **13** a partir de piperonal en 9 pasos con un rendimiento general de 13 % utilizando L-prolinol como la fuente de la quiralidad.

## 7.5. Síntesis estereoselectiva concisa de (-)-podofilotoxina por un Alquilación de Friedel-Crafts catalizada por hierro intermolecular (III)

En 2008 Daniel Stadler y Thorsen Bach reportaron un método de síntesis de Podofilotoxina utilizando una alquilación de Friedel-Crafts catalizada por hierro (III). En el artículo resaltaban que aparte del uso de un alqueno terminal como un equivalente de aldehído **no se requirieron manipulaciones de grupos protectores** en toda la síntesis.

En el artículo se propuso una retro síntesis donde se planteaba fragmentar la molécula en 3 fragmentos de similar tamaño, y utilizar una arilación intramolecular para armar el esqueleto tetracíclico de la podofilotoxina.



*Esquema 12 Reacción aldólica y la subsecuente alquilación de Friedel-Crafts.*

Reportan que su método de síntesis comienza con la Lactona de Taniguchi **3**, esta lactona se obtiene de forma enantioméricamente pura a partir del 2-butin-1,4-diol

en dos pasos con una resolución convencional posterior o en seis pasos a través de una alilación enantioselectiva catalizada por Iridio.

Lactona **3** es sometida a una reacción aldólica con el aldehído **4** para obtener el compuesto **5**, el cual fue obtenido con excelente **estereoselectividad** con respecto al centro estereogénico en la posición alfa de la lactona.

El hecho de que la **diastereoselectividad** simple fue **baja**, sin embargo, **no** era **relevante** ya que el grupo **hidroxilo (-OH)** es sustituido por un grupo arilo en el siguiente paso en una **alquilación tipo SN1**.

Para esto **5** fue tratado con 1,3-benzodioxol (**2a**, X=H) y otros derivados de **2** con catálisis ácida. En el artículo se menciona que, en base a estudios anteriores del mismo equipo de trabajo con **alquilaciones de Friedel-Crafts diastereoselectivas** con iones carbenio bencílicos quirales se esperaba que el **estereoisómero 6** fuera el producto más predominante.

La reacción entre **5** y **2a** procedió con normalidad bajo las condiciones comunes de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  en diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), observándose buena diastereoselectividad para obtener el producto **6a** con 75 % de rendimiento (d.r. 85:15; entidad 1). Las reacciones alternas con los derivados de **2b**, **2c** y **2d** no procedieron, sólo **2e** procedió para formar **6e** y **7e** (d.r. = 84:16; entidad 5).

Experimentación adicional llevó a la conclusión de que  $\text{FeCl}_3$  era el catalizador óptimo superando a  $\text{AuCl}_3$  y  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , de este modo se obtuvo la formación de **6d** con **alta diastereoselectividad** y rendimiento casi cuantitativo 99 % (d.r. 94:6; entidad 11).

Tabla 4- Optimización de las condiciones de reacción para la alquilación diastereoselectiva de Friedel-Crafts.

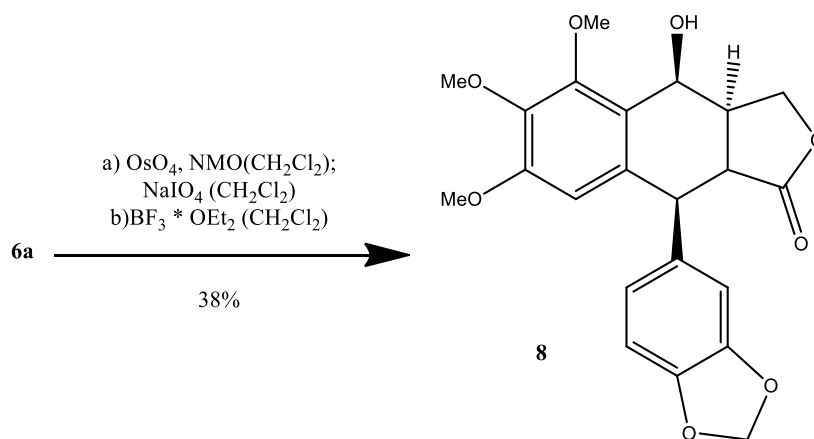
Entry	X	<b>2</b>	Acid (mol%)	Solvent	T [°C]	t [min]	Yield [%] <sup>[c]</sup>	d.r. <sup>[d]</sup> <b>6/7</b>
1 <sup>[a]</sup>	H	<b>2a</b>	HF <sub>4</sub> (400)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45	76	85:15
2 <sup>[a]</sup>	Br	<b>2b</b>	HF <sub>4</sub> (400)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45	—	—
3 <sup>[a]</sup>	OTf	<b>2c</b>	HF <sub>4</sub> (400)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45	—	—
4 <sup>[a]</sup>	OH	<b>2d</b>	HF <sub>4</sub> (400)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45	—	—
5 <sup>[b]</sup>	OAllyl	<b>2e</b>	HF <sub>4</sub> (125)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78—20	15	97	84:16
6 <sup>[b]</sup>	OAllyl	<b>2e</b>	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	80	94	77:23
7 <sup>[b]</sup>	Br	<b>2b</b>	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	80	—	—
8 <sup>[b]</sup>	OTf	<b>2c</b>	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	120	—	—
9 <sup>[b]</sup>	OH	<b>2d</b>	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	80	95	90:10
10 <sup>[b]</sup>	OH	<b>2d</b>	AuCl <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	60	98	90:10
11 <sup>[b]</sup>	OH	<b>2d</b>	FeCl <sub>3</sub> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	60	99	94:6

[a] HF<sub>4</sub> (4 equiv) and the corresponding nucleophile **2** (10 equiv) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and alcohol **5** (50 mM in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) was added dropwise over a period of 30 min with a syringe pump. [b] Compound **2** (4 equiv) was used in the solvent indicated. [c] Yield of the isolated product. [d] The diastereomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the crude product. Tf = trifluoromethanesulfonyl.

Posteriormente se hizo un análisis para evaluar métodos de ciclización, un intento de cierre de ciclo catalizado con ácido de Lewis no funcionó, este hubiera dado lugar a la formación del producto deseado con la secuencia más corta de pasos posible.

En experimentación adicional, se procedió con un corte oxidativo del alqueno terminal para producir el aldehído, esta reacción procedió de forma normal, sin embargo, factores electrónicos y conformacionales prohibieron la ciclación que se tenía prevista sobre el sustituyente 1,3-benzodioxol.

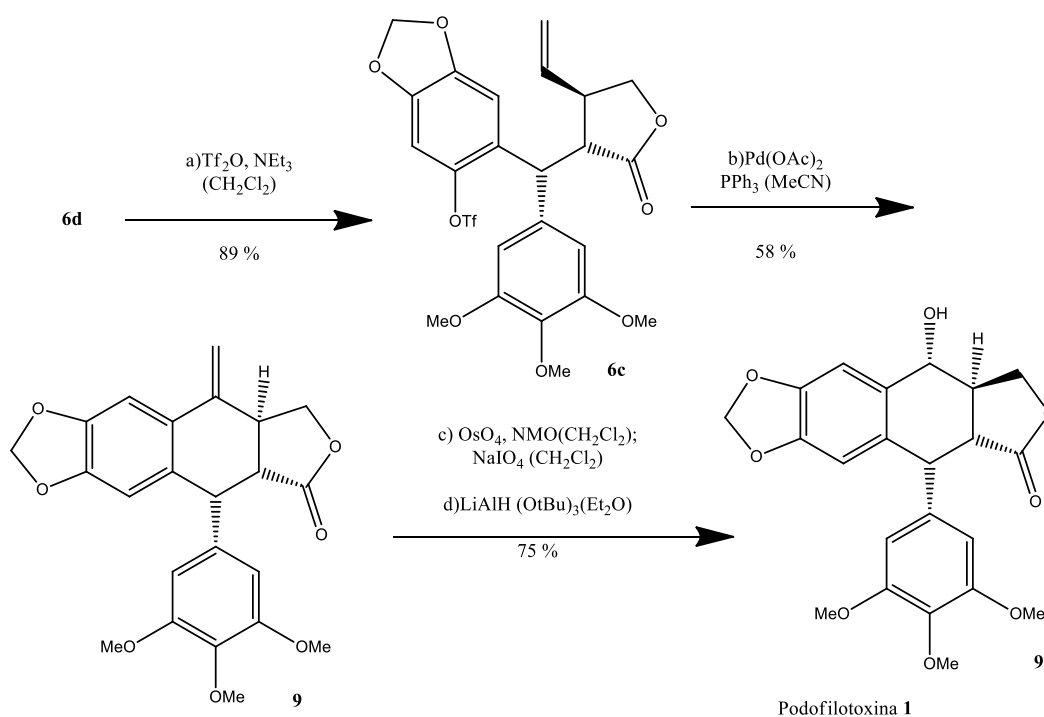
Bajo las condiciones a) OsO<sub>4</sub>, NMO (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); NaIO<sub>4</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) más b) BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) la ciclación en **6a** ocurría siempre por ataque electrofílico en el sustituyente trimetoxifenil para generar un isómero de la podofilotoxina **8**.



Esquema 13- Regioselectividad no deseada en la ciclización catalizada por BF<sub>3</sub> de 6a.

Continuando con la ruta de síntesis, las reacciones sobre el triflato **6c** (que puede ser preparado y obtenido fácilmente haciendo uso del alcohol **6d**) dieron **mejores resultados**, el producto **ciclado 9** se obtuvo de una **reacción de Heck** con Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> (MeCN).

Posteriormente la **olefina 9** se transformó sin problemas por medio de una dihidroxilación y escisión con peryodato en **Podofilotoxona** la cual fue reducida **diastereoselectivamente** en **Podofilotoxina 1** con c) OsO<sub>4</sub>, NMO (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); NaIO<sub>4</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y d) LiAlH (OtBu)<sub>3</sub> (Et<sub>2</sub>O).



Esquema 14- Terminación de la síntesis total de (-)-Podofilotoxina 1

Se reportó un rendimiento total de 35 % mientras que también se reportó que las propiedades físicas de la (-)-Podofilotoxina **1** sintética eran exactamente las mismas que las del producto natural.

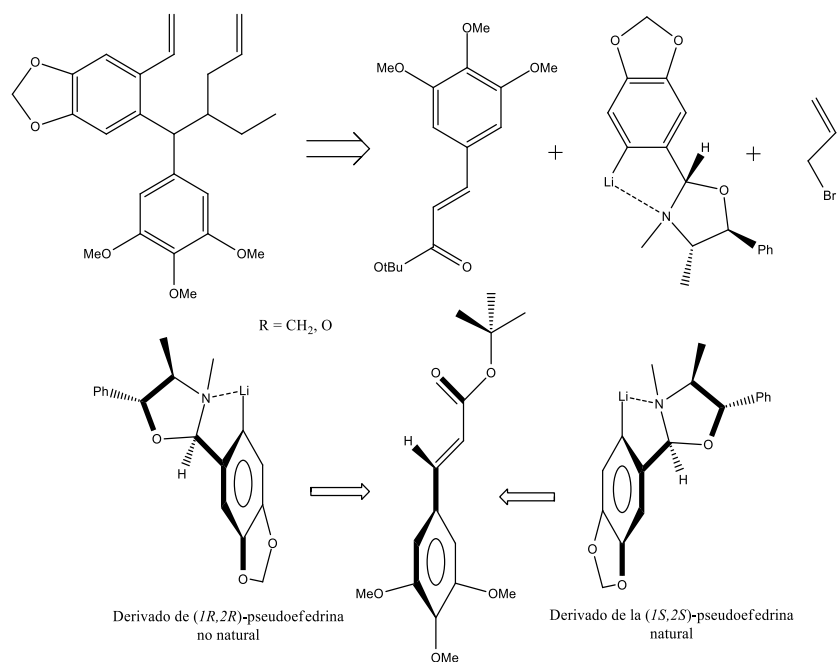
Destacaron además que el trabajo realizado demuestra que un centro estereogénico en la posición Beta al fragmento éster o lactona puede ser fabricado con alta estereoselectividad a través de una reacción SN1 catalizada con ácido de Lewis **si se encuentra presente** ya un centro estereogénico en la posición Alfa.



## 7.6. Reacciones de adición – alilación conjugadas secuenciales enantioselectivas para la síntesis de (+)-podofilotoxina.

En 2009 Yingming Wu, Jingfeng Zhao, Jingbo Chen, Chengxue Pan, Liang Li, y Hongbin Zhang reportaron una versión mejorada de un método de síntesis previamente reportado para la síntesis de (+/-)-Podofilotoxina, sin embargo, en este caso, se enfocaban en la síntesis específica del compuesto (+)-Podofilotoxina, mencionan que el mayor problema del método reportado anteriormente por ellos consiste en tratar la reacción clave con un enfoque racémico, es decir, buscar la forma de obtener uno sólo de los estereoisómeros.

Se propuso que un reactivo de aril-litio quiral quelado debería favorecer la formación del diastereoisómero con la estereoquímica deseada.



Esquema 15- Análisis retrosintético de la Podofilotoxina

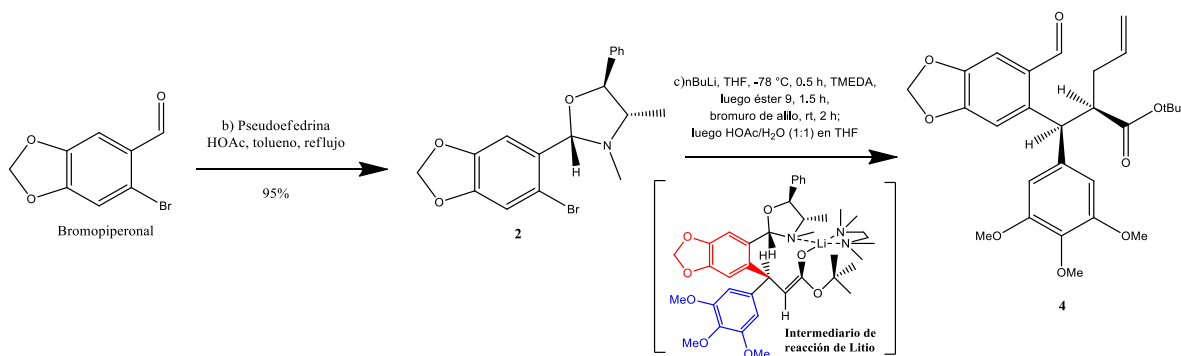
En el artículo mencionan que, basados en su modelo, el uso de (+)-pseudofedrina **no-natural** podría proporcionar la configuración absoluta necesaria para la síntesis de la podofilotoxina natural, sin embargo, sólo pudieron acceder a la (+)-pseudofedrina natural y decidieron usarla para probar confirmar el modelo.

Se trató 6-bromopiperonal con (+)-pseudoefedrina para convertirse directamente en la oxazolidina **2** como un solo diastereoisómero.

Cuando este arillitio derivado de oxazolidina fue utilizado como reactivo se produjo la adición – alquilación como se había propuesto, luego de una desprotección con ácido acético acuoso se obtuvo la mezcla diastereomérica (syn/anti = 1/11) con 64% de rendimiento con un exceso enantiomérico de 84.8 %.

Para optimizar la estereoselectividad se añadió N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA), usada generalmente como disolvente en química del organolitio y donde se observa tiene efectos beneficiosos para la estereoselectividad.

Como resultado reportan que la adición de TMEDA proveyó excelente diastereoselectividad (dr = 96.8 %), no sé detecto el compuesto syn por RMN, así como una enantioselectividad mejorada, con un valor ee incrementado a 98.6 % y un rendimiento de 65 % con TMEDA de compuesto **4**.

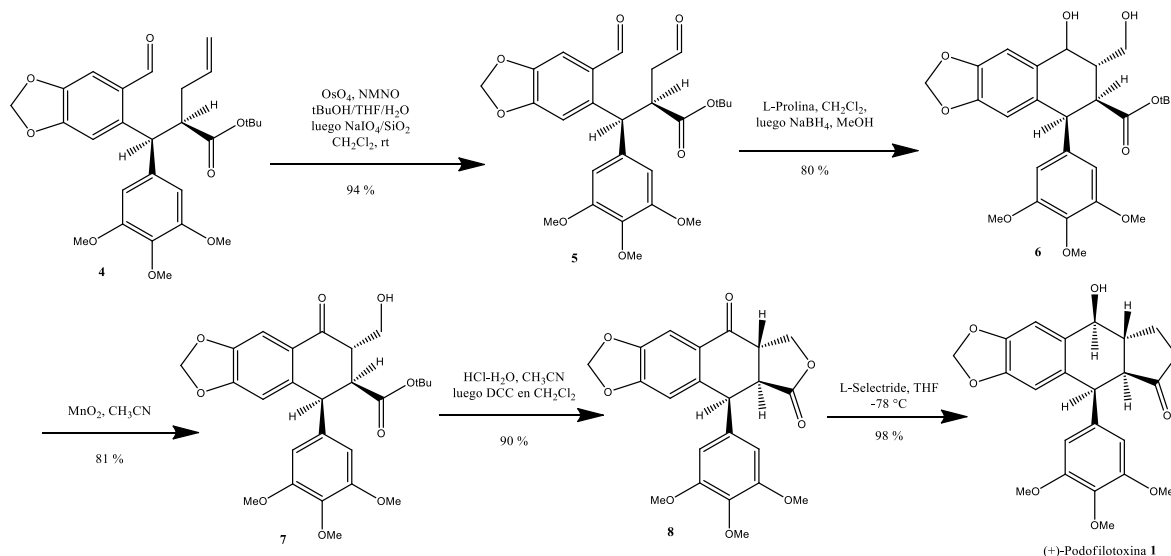


Esquema 16- Adición-Alquilación Enantioselectiva Secuencial de Michael.

Las condiciones de reacción completas fueron c) n-BuLi, THF, -78 °C, 0.5 h, TMEDA, luego éster 9, 1.5 h, bromuro de alilo, rt, 2 h; y luego HOAc/H<sub>2</sub>O (1:1) en THF.

Posteriormente el compuesto aldehído **4** fue sometido a una escisión oxidativa con OsO<sub>4</sub>, NMNO, tBuOH/THF/H<sub>2</sub>O luego NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente, obteniendo el intermediario **5**, para luego llevar a cabo una **ciclación aldólica** mediada por **L-prolina** y obtener el intermediario **6** y una **oxidación selectiva** con **MnO<sub>2</sub>** para obtener el intermediario **7**.

En este punto mencionan que un método de síntesis reportada con anterioridad a partir de la cetona **16** procedían a la formación de la podofilotoxina por una vía de 4 pasos, con un proceso relativamente largo.



Esquema 17- Síntesis enantioselectiva total de (+)-Podofilotoxina

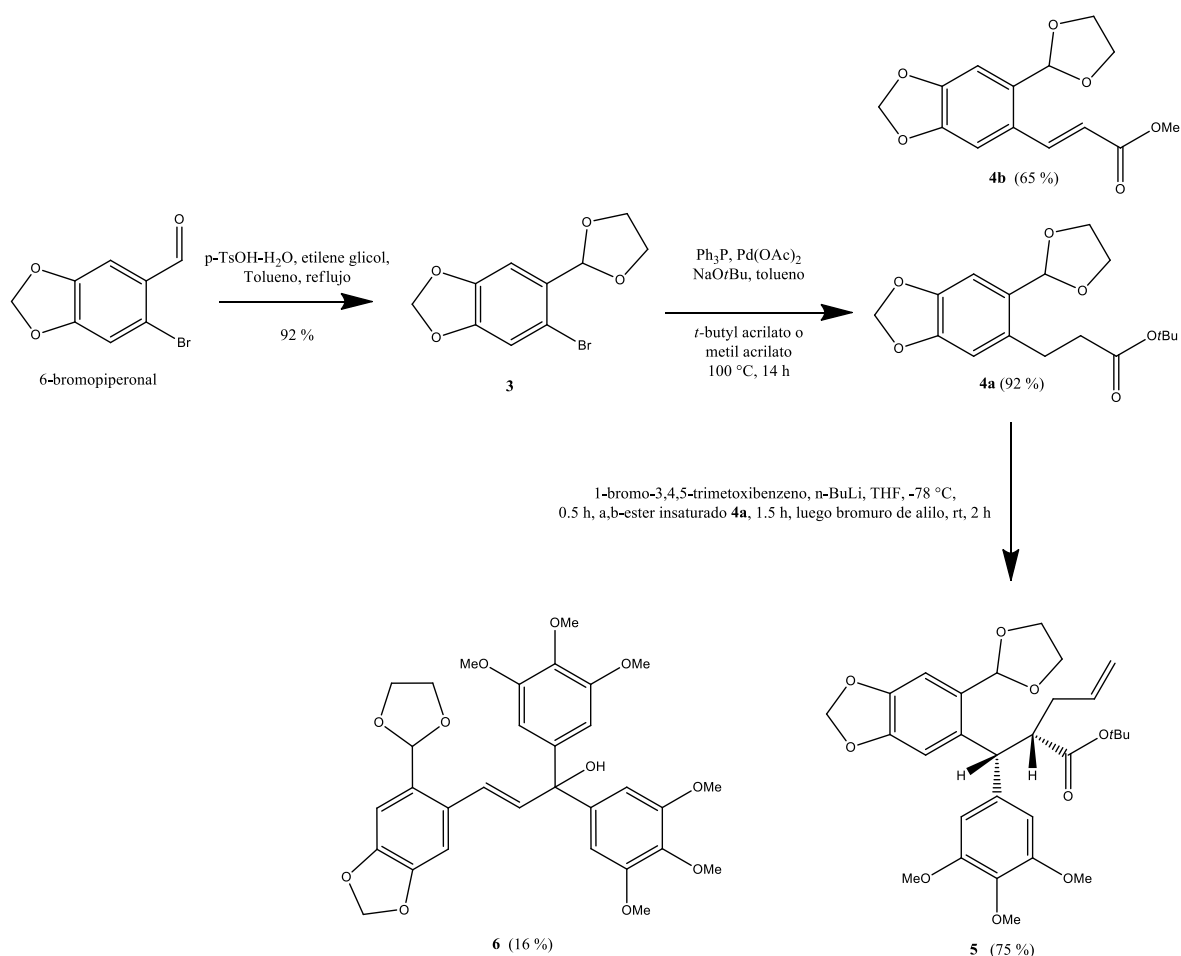
Posteriormente con un nuevo enfoque, se procede a hidrolizar el éster tert-butílico al tratar **18** con ácido hidroclohídrico en acetonitrilo, después, se lleva a cabo una esterificación con DDC para obtener (+)-podofilotoxona con un 90% de rendimiento, finalmente luego de una **reducción selectiva** con **L-Selectruro** produjo la *ent*-podofilotoxina en un 98 % de rendimiento como único isómero.

En cuanto a rendimiento general se obtuvo un 29 % rendimiento total en 8 pasos.

### 7.7. Una nueva y eficiente estrategia para la síntesis de podofilotoxina y sus análogos (Síntesis de Podofilotoxina con el uso de reacciones de Adición – Alquilación conjugados y Reacciones aldólicas.)

En 2007 Yingming Wu, Hongbin Zhang, Yuanhong Zhao, Jingfeng Zhao, Jingbo Chen, y Liang Li ya habían reportado un método de síntesis de Podofilotoxina haciendo uso de diversas técnicas en una síntesis total de 12 pasos.

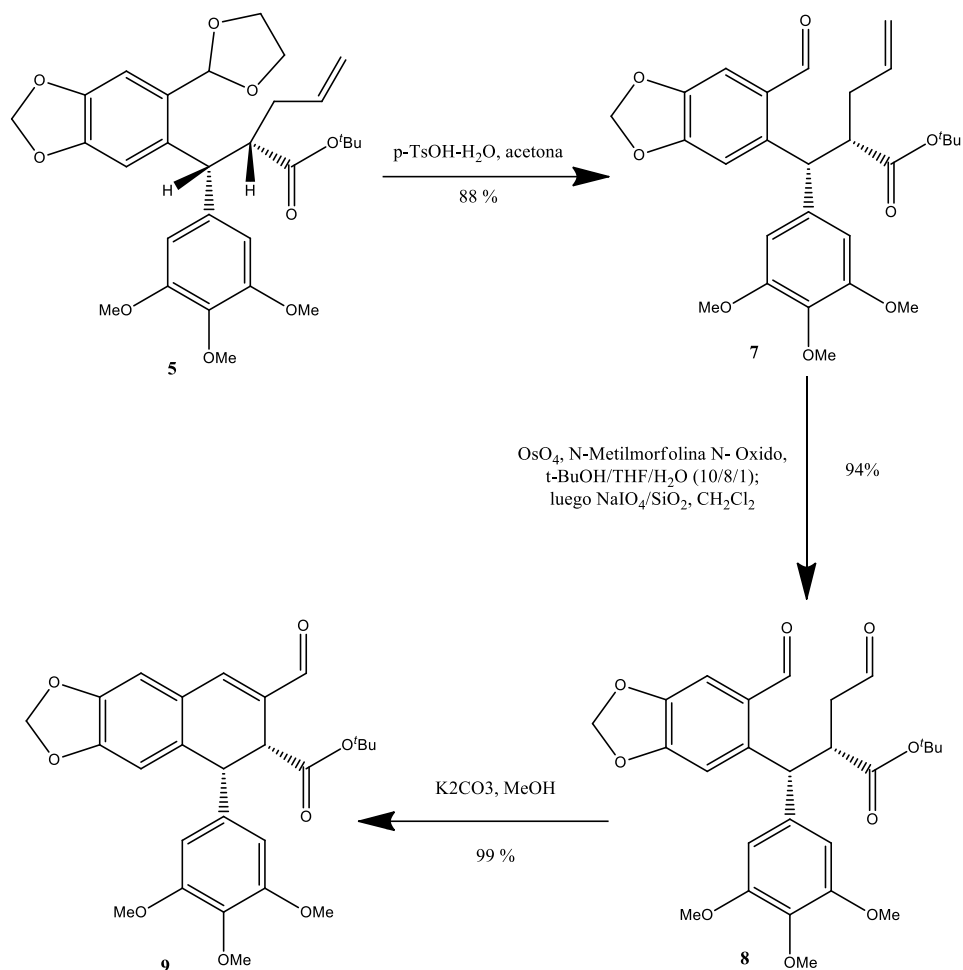
En este reporte iniciaron con la protección del grupo carbonilo del 6-bromopiperonal, el cual es sometido a una Reacción de Heck posteriormente, para obtener el éster alfa, beta – insaturado **4a** y **4b** posterior a esto se lleva a cabo una reacción tándem con aril litio generado *in situ* que promovió la adición conjugada / alquilación de enolato, obteniéndose como resultado solo un diastereoisómero con 75 % de rendimiento de **5**, junto con el producto **6** resultado de la adición 1,2 que se da en menor cantidad.



Esquema 18- Adición-Alquilación conjugada clave

A partir de **5** se produce una desprotección del fragmento cetal con p-TsOH-H<sub>2</sub>O en acetona, obteniéndose el aldehído **7**, el cual es llevado a una escisión oxidativa, una dihidroxilación de **7** con OsO<sub>4</sub> seguido de la adición de NaIO<sub>4</sub> produjo el di aldehído **8** con un 94 % de rendimiento con dos pasos.

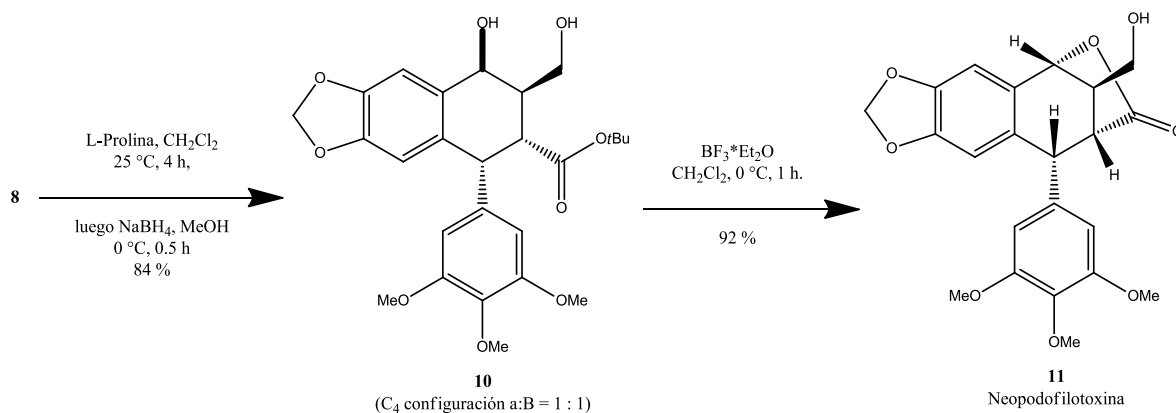
El compuesto **8** sin purificar en presencia de carbonato de potasio en metanol produce la condensación aldólica con alto rendimiento de 99 % del aldehído insaturado **9**, se menciona que este compuesto puede ser utilizado para sintetizar Podofilotoxina y sus análogos.



Esquema 19 Síntesis del di aldehído **8** y la reacción aldólica relacionada.

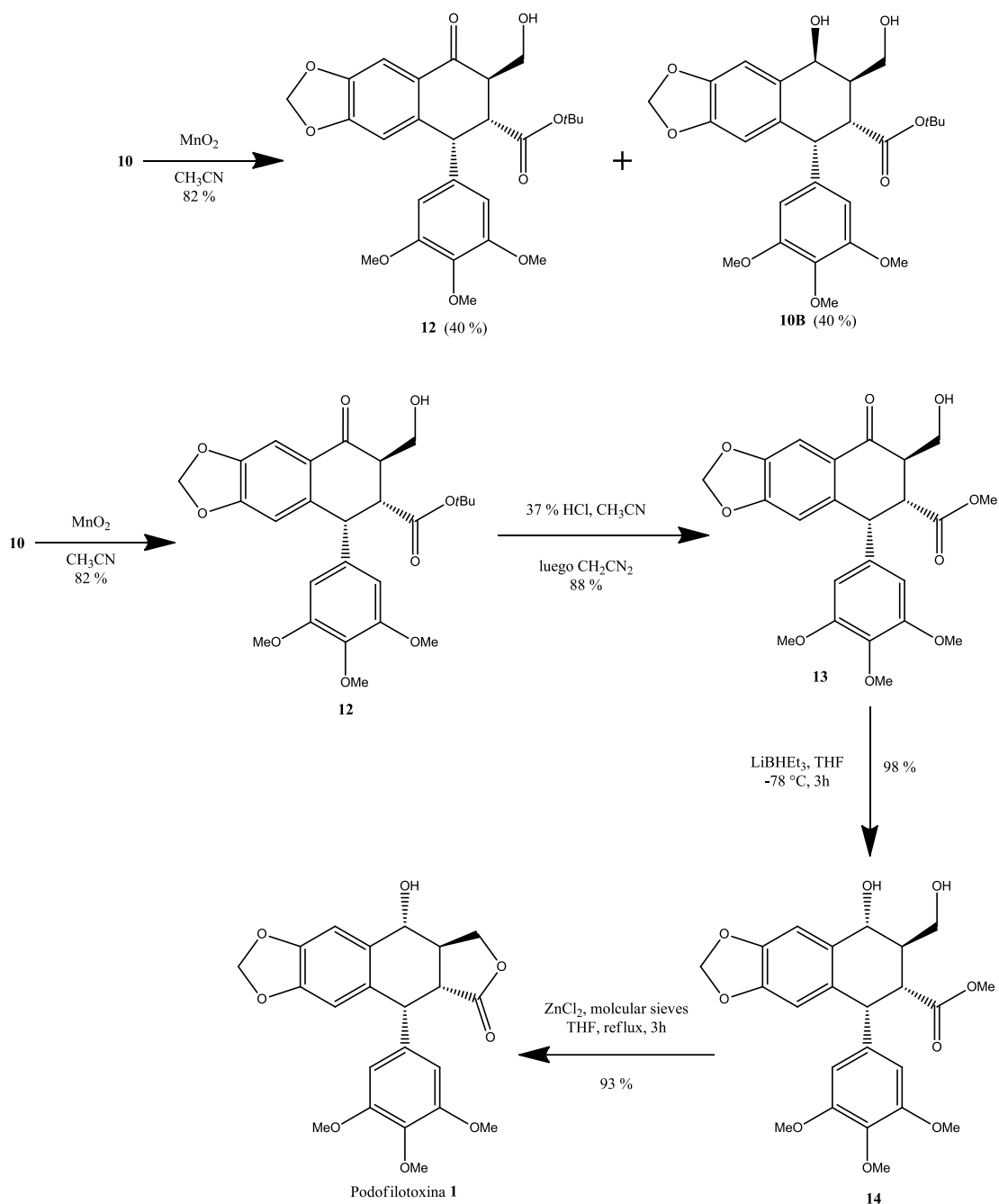
Sin embargo, decidieron ir por otro intermediario mejor, a partir del tratamiento de **8** con L-prolina, resultando en un par de diastereoisómeros en la posición C-4, luego se realiza una reducción directa del producto aldólico con  $\text{NaBH}_4$  para obtener el 1,3-diol **10** (Configuración C-4 alfa : beta = 1:1).

El tratamiento de **10** con ácido trifluoroacético o  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  condujo a la formación de la Neopodofilotoxina **11** en rendimiento casi cuantitativo, presumiblemente a través de una vía de carbocatión (C-4), esto no resultó como se postulaba originalmente, pues el tratamiento de 1,3-diol con un ácido o acido de Lewis debía haber conducido a la Podofilotoxina **1**.



*Esquema 20- Reacción aldólica promovida por Prolina.*

Por lo tanto, se llevó a cabo una oxidación regioselectiva con  $\text{MnO}_2$  y luego de experimentación adicional, se descubrió que en acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) se favorecía la formación de la cetona **12** en un rendimiento de 82%. Luego el grupo tert-butilo fue removido por tratamiento con 37 %  $\text{HCl}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y el intermediario resultante fue convertido directamente al metil éster **13** con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  con un 88 % de rendimiento de reacción.



Esquema 21 Paso final en la síntesis total de (+/-)-Podofilotoxina.

Este intermediario **13** a su vez fue reducido del fragmento cetona con un super hidruro  $\text{LiBHET}_3$ , obteniéndose el compuesto **14**, el cual fue sometido a lactonización para obtener Podofilotoxina **1** con 93 % de rendimiento.

El rendimiento general de Podofilotoxina **1** fue de 29 % en un total de 12 pasos.

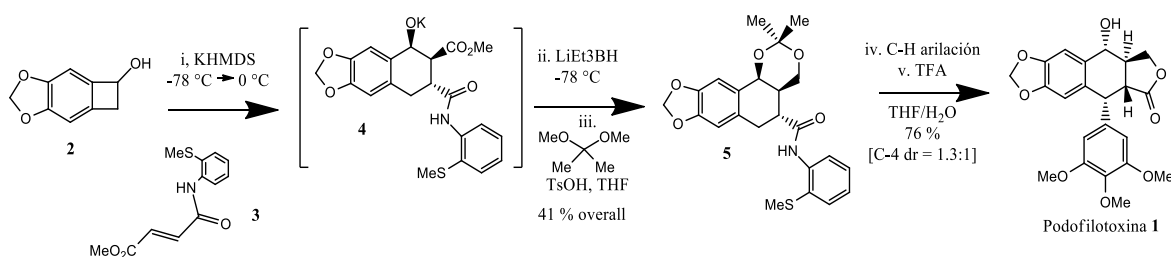
## 8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 8.1. Quiralidad de las moléculas – como lo resuelven en la literatura recopilada

A continuación, sólo se hará énfasis en la sección de cada método de síntesis recopilado donde se hicieron cargo de la estereoquímica:

#### Síntesis Total de Podofilotoxina vía activación C-H.

*Chi P. Ting, Esther Tschanen, Esther Jang, Thomas J. Maimone\**



En este artículo mencionan que la primera reacción procede de forma diastereoselectiva al llevarse a cabo la apertura aniónica del anillo de **2** con la consecuente cicloadición.

Hacen uso de la propiedad de **retención de la información estereoquímica** de las reacciones de adición Diels – Alder, puesto que las reacciones Diels – Alder producen un único diastereoisómero, es decir, si el alqueno es **cis** el producto final tiene la misma conformación **cis** y viceversa.

Vemos como el compuesto **3** que ellos mencionan es el dienófilo, se encuentra en una configuración **E** o **trans**, al llevarse a cabo la apertura de **2** y adición de **3**, observamos que la amida queda en posición **1,3** respecto al grupo **OH**, y por **debajo del plano** mientras que el fragmento del éster **CO<sub>2</sub>Me** queda por **encima del plano**, puede que la aproximación del dienófilo **3** al dieno **2** se promueva de esta forma debido a que el fragmento del éster posee menor efecto estérico que el fragmento de la amida.



Para cuando ya ha ocurrido la arilación C-H amido – dirigida se lleva a cabo la epimerización del grupo hidroxilo del C-4, obteniéndose así la configuración deseada de los centros estereogénicos.

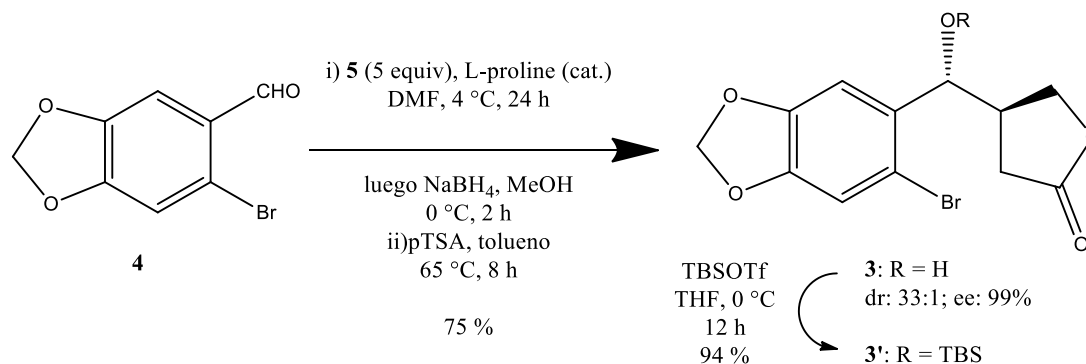
En el artículo los autores señalan que esta epimerización se promovió por la fuerte acidez de la mezcla de reacción y la naturaleza rica en electrones del anillo B, llevada a cabo presumiblemente a través de un proceso SN1, de este modo se formaba **1** con una cantidad sustancial de epi-**1**.

Este mismo método es utilizado en el artículo reportado por Chi P. Ting y Thomas J. Maimone en 2013, el cual de hecho sirvió como una investigación precursora para este artículo publicado luego en 2019, con ligeras modificaciones.

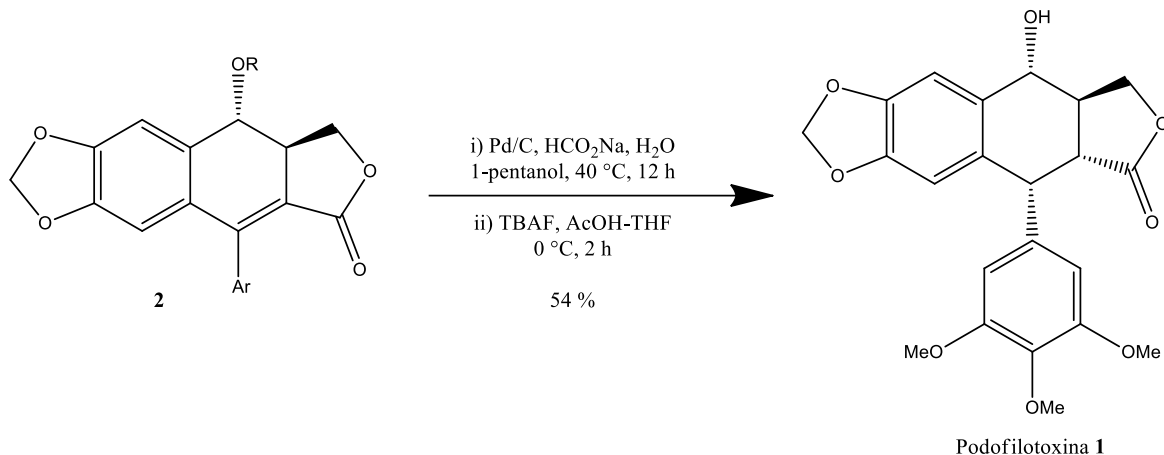
### Síntesis catalítica enantioselectiva de (-)-Podofilotoxina

*Saumen Hajra, \* Sujay Garai, and Sunit Hazra*

En este artículo parten de exactamente la misma materia prima que nosotros, el 6-bromopiperonal, este el cual al ser sometido a una reacción *anti*-aldol con L-prolina como catalizador quiral, y el posterior producto llevado a una reducción – lactonización quimioselectiva, probó tener excelente selectividad a la hora de obtener la lactona requerida (dr 24:1, ee 95 %) a pesar de bajos rendimientos en el aldol esperado, lo cual se corrigió al utilizar exceso de aldehído donador, algo que mencionan, es contrario al procedimiento de aldol organocatalítico tradicional, y además de agregarlo en porciones, alcanzando excelente selectividad (dr 33:1, ee 99 %) y la configuración de los estereocentros requerida.



Posterior a esto llevaron a cabo la elección de un grupo protector (TBSOTf) que fungiese como el grupo director de la estereoselectividad distal.



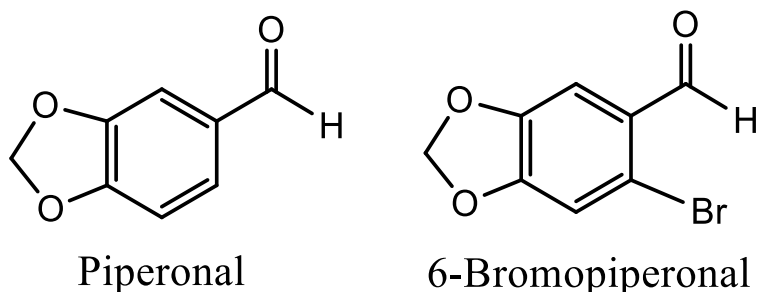
El paso final y crucial para el estereocontrol fue la reducción estereocontrolada de **2**, lo cual se logró utilizando hidrogenación catalizada con Pd/C, para poder obtener el producto **11** de estereocontrol distal hicieron uso de hidrogenación de transferencia catalítica, descubriendo en el proceso que el uso de alcoholes primarios de cadena cada vez más larga como disolventes tenía un impacto y favorecía en la selectividad distal.

Alcanzaron los niveles más altos de selectividad distal al utilizar HCO<sub>2</sub>Na en 1-pentanol y agregando una cantidad controlada de agua, la cual era crucial para la selectividad distal y la reacción, ya que sin ella la reacción no procede, mientras que un exceso de ella reduce la selectividad.

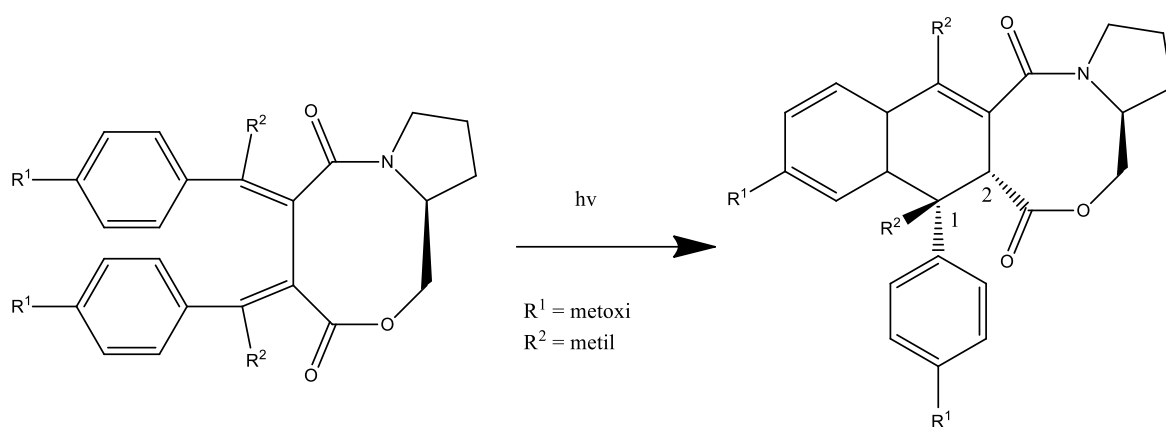
**Síntesis formal de (-) - podofilotoxina a través de la fotociclización de un éster de amida de 3,4-bisbencilideno succinato quiral axialmente: un enfoque de fotoquímica de flujo.**

Kamil Lisiecki, Krzysztof K. Krawczyk, Piotr Roszkowski, Jan K. Maurinb, and Zbigniew Czarnocki\*

Para este artículo utilizaron Piperonal como la materia de partida inicial, la cual es muy parecida a la del método original propuesto en este escrito, la cual es 6-Bromopiperonal.



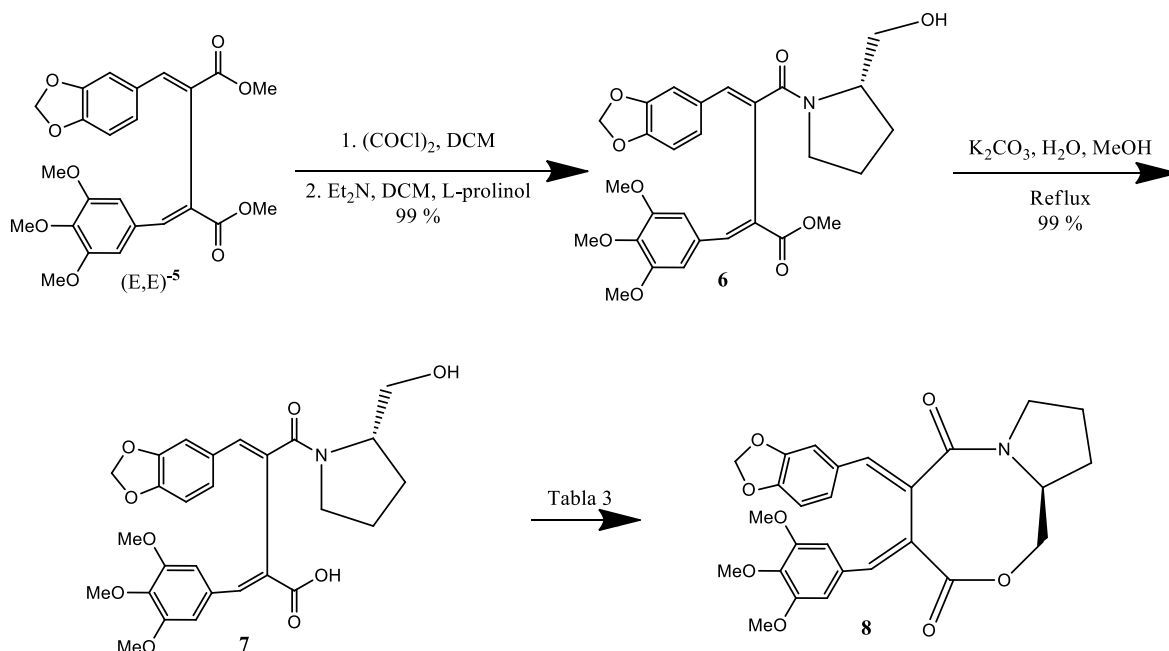
En este artículo no se preocupan por la configuración de los centros estereogénicos debido a que no es hasta el compuesto (E,E)-**5** que se hace necesario la incorporación de un **auxiliar quiral**, además que es hasta después del compuesto **5** que aparecen centros estereogénicos en los intermediarios de reacción.



En un reporte previo, el equipo de investigadores demostró que al utilizar L-prolinol en lugar de (-)-ephedrina como auxiliar quiral, se obtiene (1R,2R)-cis-dihidronaftaleno como el mayor producto resultado de la foto-ciclización, el cual posee las mismas configuraciones estereoquímicas sobre el C-1 y C-2 que la podofilotoxina.

El **auxiliar quiral** es el **L-prolinol** el cual reemplazará a solamente uno de los dos grupos éster de **5**, el opuesto al grupo trimetoxi-benciledeno introducido, aquí es

donde mencionan hicieron uso de la **excelente regioselectividad** de la **condensación de Stobbe**, puesto que solo uno de los fragmentos de éster se hidroliza, el opuesto al grupo benciledeno intruducido.



Llevaron a cabo una **macrolactonización** la cual se lleva a cabo manteniendo la **configuración estereoquímica** deseada gracias a la configuración proporcionada por el **L-prolinol**.

Posterior a esto se lleva a cabo la “**foto-ciclización**” **diastereoselectiva**, con del compuesto **8** para obtenerse el intermediario **9**, la cual como se mencionó anteriormente, gracias a la utilización del L-prolinol como auxiliar quiral, procede con la configuración estereoquímica deseada de los carbonos C-1 y C-2, semejante a la encontrada en la Podofilotoxina.

Mencionan que esto se comprobó con el análisis de difracción de rayos X (DXR) realizado a un cristal de un derivado del producto **11**, el cual fue derivatizado para que cristalizara precisamente.

## Reacciones de adición – alilación conjugadas secuenciales enantioselectivas para la síntesis de (+)-podofilotoxina.

Yingming Wu, Jingfeng Zhao, Jingbo Chen, Chengxue Pan, Liang Li, and Hongbin Zhang\*

Para este artículo los autores se inspiraron en los protocolos desarrollados por Alexakis y Frey para abordar la reacción de adición – alquilación clave de Michael, en dichos protocolos, la **pseudoefedrina enantioméricamente pura** se utilizaba en el aceptor de Michael funcionando tanto como **grupo protector** como **auxiliar quiral** sobre el aldehído de derivados cinámicos.

Los autores entonces postularon que un reactivo quiral quelado de arillitio derivado de (+)-pseudoefedrina natural y 6-bromopiperonal, debería favorecer la formación del diastereoisómero requerido **5**.

Los autores utilizaron **(+)-pseudoefedrina natural** o **(1S,2S)-pseudoefedrina** para confirmar su modelo.

Basados también en su modelo los autores proponen que la **(+)-pseudoefedrina no-natural** o **(1R,2R)-pseudoefedrina**, debería proveer la configuración absoluta deseada para obtener **podofilotoxina** con la misma configuración que se encuentra en **estado natural**.

Dicho modelo fue confirmado puesto que la oxazolidina **4** fue fabricada de forma diastereoselectiva, con una diastereoselectividad de 96.8 % y enantioselectividad de 98.6 %.

Hacen uso de los conocimientos reportados en la literatura de la **química del organolitio**, donde el compuesto **TMEDA** o *N, N, N', N'* – Tetrametiletilendiamina es utilizado como disolvente presentando efectos benéficos para la estereoselectividad, y se presenta excelente diastereoselectividad y enantioselectividad mejorada.

Hacen uso de **L-prolina** como **catalizador quiral** en la ciclización aldólica llevada a cabo para obtener **5**, luego utilizan **MnO<sub>2</sub>** para realizar una **oxidación quimioselectiva**, ensamblan el 4to anillo sin perder la configuración estereoquímica lograda hasta este punto y posterior a eso llevan a cabo de nuevo una reducción **estereoselectiva y quimioselectiva** de la cetona utilizando **L-selectruo**, con la finalidad de obtener la (+)-Podofilotoxina.

Como observamos en este artículo hacen más uso de herramientas químicas, **auxiliares quirales** como es el caso de la **(1S,2S)-pseudoefedrina natural**, **catalizadores asimétricos** como **L-prolina** y reactivos **quimioselectivos**, como el **L-selectruo** como agente reductor, además de la utilización de **TMEDA** como **disolvente** en la química del organolitio que presenta **efectos benéficos** en la **estereoselectividad**.

Comparado con el método original propuesto en este escrito, en este artículo utilizan más cantidad de reactivos encargados de la **selectividad quiral** y **quimioselectividad**, el método original propone hacer uso exclusivo de **CaL-B** para abordar las problemáticas relacionadas con la **estereoselectividad** de los intermediarios durante la reacción, ya sea para llevar a cabo racemizaciones o epimerización cinéticas, así como para enolaciones quimioselectivas.

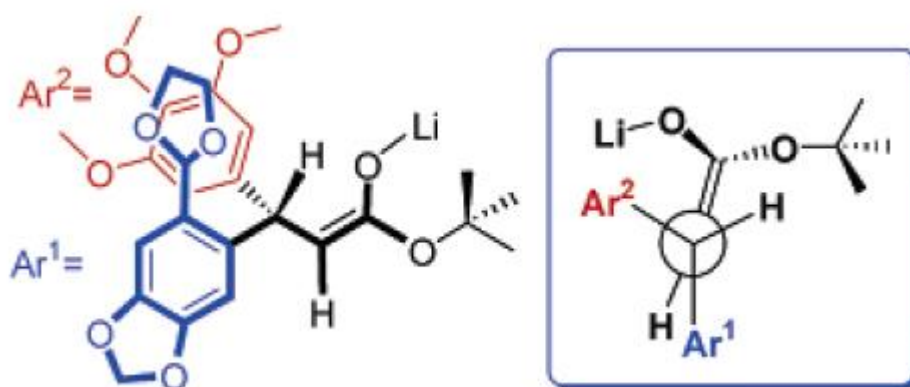
Importante hay que destacar que al igual que la propuesta original, en este artículo parten de exactamente la misma materia prima, siendo el 6-Bromopiperonal; sin embargo, siguiendo, la primera transformación realizada a la materia prima es diferente a la propuesta original de este escrito.

**Una nueva y eficiente estrategia para la síntesis de podofilotoxina y sus análogos - Síntesis de Podofilotoxina con el uso de reacciones de Adición – Alquilación conjugados y Reacciones aldólicas.**

*Yingming Wu, Hongbin Zhang,\* Yuanhong Zhao, Jingfeng Zhao, Jingbo Chen, and Liang Li*

En este artículo los autores describen la utilización de un proceso en tándem iniciado con un aril litio y detenido con bromuro de alilo, una adición conjugada seguida de una alquilación enolato. Anticiparon que dicho proceso garantizaría la **estereoquímica anti** deseada y es esencial para que esto suceda.

Así entonces este proceso tándem permitió la obtención de un solo diastereoisómero **5**.



El siguiente paso de la síntesis donde se preocupan por la estereoselectividad es una vez obtenido el dialdehído **8** el cual fue tratado con **L-prolina** permitiendo obtener solo un par de diastereoisómeros la posición del C-4 (a:B = 1:1).

Posterior a esto utilizaron **NaBH<sub>4</sub>** como un **agente reductor quimioselectivo** con el fin de obtener **10**. Debido a una dificultad para proseguir con la ruta planeada para **10**, decidieron llevar a cabo una **oxidación regioselectiva** utilizando **MnO<sub>2</sub>** y **acetonitrilo** como **disolvente** para promover dicha oxidación.

Este carbonilo recién sintetizado fue luego reducido con LiBHEt<sub>3</sub> obteniéndose el 1,3-diol de la configuración estereoquímica requerida. Sin embargo, no se menciona la utilización de ningún catalizador quiral para favorecer la formación de un solo diastereoisómero.

Para este artículo de igual forma que con el anterior parte exactamente de la misma materia prima que el método original propuesto, es decir, el 6-Bromopiperonal.

### **Síntesis estereoselectiva concisa de (-)-podofilotoxina por un Alquilación de Friedel-Crafts catalizada por hierro intermolecular (III)**

*Daniel Stadler and Thorsten Bach\**

Para este artículo los autores utilizan la lactona de Taniguchi **3**, la cual provee la configuración para el C-2.

Obtienen el primer intermediario de reacción **5**, mencionan, de forma **estereoselectiva** respecto al **centro estereogénico alfa a la lactona**. Comentan que la diastereoselectividad simple fue baja; sin embargo, esto no era relevante, pues en el siguiente paso de reacción el grupo hidroxilo -OH sería sustituido por un grupo arilo con una alquilación vía **SN1**.

Es aquí donde se lleva a cabo la alquilación de Friedel-Crafts diastereoselectiva catalizada con Fe (III), donde el catalizador óptimo fue **FeCl<sub>3</sub>**, puesto que permite obtener **6d (X = OH)** con **alta diastereoselectividad**, los autores mencionan que en trabajos previos ya habían realizado este tipo de alquilación lo que los llevo a predecir que efectivamente el producto **6** sería el obtenido con dicha configuración.

La siguiente reacción donde los autores toman en cuenta la configuración de un centro estereogénico, en la transformación del alqueno **9** llevado a una dihidroxilación y escisión oxidativa para luego convertirlo en **Podofilotoxona** que fue **reducida diastereoselectivamente** en **Podofilotoxina 1**, pues en este último paso de reducción se obtiene la configuración deseada del -OH en C-1 de la podofilotoxina.



En resumen, para este artículo la **lactona de Taniguchi 3** proporciona la primera configuración del C-2 y posteriormente proporciona la configuración del C-3 (alfa a la lactona) una vez que se lleva cabo la reacción aldólica.

Utilizan una **alquilación** de Friedel-Crafts **diastereoselectiva catalizada** por **FeCl<sub>3</sub>** para obtener la configuración de C-4 basados en experimentación previa, mientras que una reducción diastereoselectiva provee la configuración del -OH en C-1.

Mientras que en este caso los autores no utilizan ninguna materia prima que coincida con la materia prima propuesta en el método original de este escrito, es importante mencionar que uno de sus intermediarios es precisamente el mismo intermediario que se piensa obtener en el método original propuesto, la Podofilotoxona, la cual de hecho también se propone será reducida.

## **8.2. Quiralidad – como se propone resolver en el método original propuesto**

En nuestro método se propone resolver los problemas relacionados a la estereoselectividad por medio de la utilización de CaL-B.

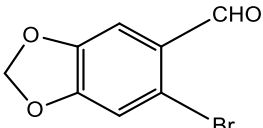
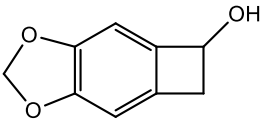
Para el primer problema que surge relacionado a la estereoselectividad en el método original propuesto de síntesis, al momento de llevarse a cabo la esterificación, el compuesto (*R*)-8 debería reaccionar más rápido con la enzima, lo que nos permitiría realizar la resolución cinética de la mezcla obteniendo el estereoisómero (*R*)-9 con un rendimiento máximo teórico de 50 %.

El segundo punto donde se propone utilizar CaL-B es para la formación quimioselectiva de enolatos, esto es meramente una propuesta que se espera comprobar una vez que los trabajos en laboratorio sean posibles. Posterior a esto se procederá a llevar a cabo bromaciones diastereoselectivas en carbonos alfa al carbonilo que no se encuentra enolizado para después ensamblar los dos anillos restantes en la estructura.

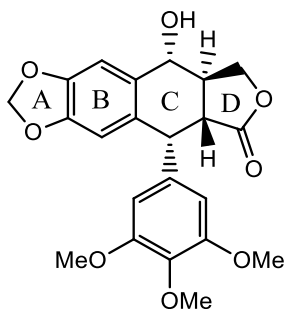
Si bien nuestro método propone llevar a cabo la formación de enolatos de forma quimioselectiva al final no importa cuál de las dos rutas propuestas se lleve a cabo, puesto que ambas nos conducirán al mismo producto.

El siguiente punto donde aparece el problema de la estereoselectividad es al momento de sintetizar el producto final de reacción 1R,2R,3R,4R-11 donde luego de llevar a cabo una **reducción regioselectiva** de la cetona en 1R,2S,3R-10, procederemos a llevar a cabo una separación de diastereoisómeros o una epimerización cinética con CaL-B, donde de nuevo el estereoisómero que nos interesa es el 1R,2R,3R,4R-11.

Tabla 5- Similitudes de los métodos recopilados con el método original propuesto.

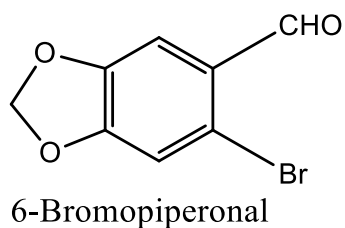
<b>Similitudes</b>	
<b>Métodos recopilados reportados</b>	
<b>Método original propuesto</b>	<p><b>Síntesis Total de Podofilotoxina vía activación C-H.</b></p> <p>Parten de una materia prima similar estructuralmente pero no la misma.</p> <p><b>Propuesta original</b> → 6-Bromopiperonal      <b>Artículo</b> → 2.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>6-Bromopiperonal</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Materia prima 2</p> </div> </div> <p>Intermediarios con anillos Ay B ensamblados y ambos métodos se preocupan por el ensamble de los anillos C y D.</p> <p>Chi. P. Ting propone ensamblar el anillo C antes que D, para luego ensamblar D.</p>

Mientras que el método propuesto propone ensamblar el anillo D y como secuencia de esto la formación de C obteniendo la configuración deseada de los centros quirales.



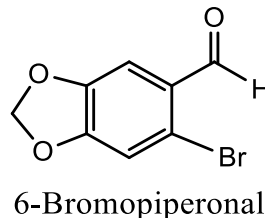
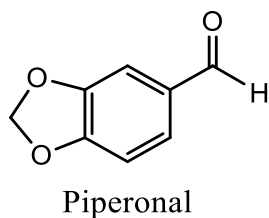
### Síntesis catalítica enantioselectiva de (-)-Podofilotoxina

Ambos parten de exactamente de la misma materia prima.



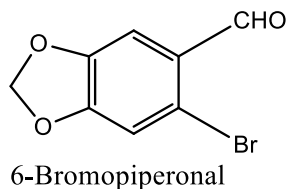
### Síntesis formal de (-) - podofilotoxina a través de la fotociclización de un éster de amida de 3,4-bisbencilideno succinato quiral axialmente: un enfoque de fotoquímica de flujo.

Utilizan casi exactamente la misma materia prima, Piperonal en el artículo, en nuestro método original se propone utilizar 6-Bromopiperonal.



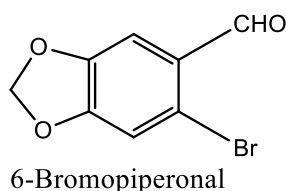
**Reacciones de adición – alilación conjugadas secuenciales enantioselectivas para la síntesis de (+)-podofilotoxina.**

Ambos parten de exactamente de la misma materia prima.



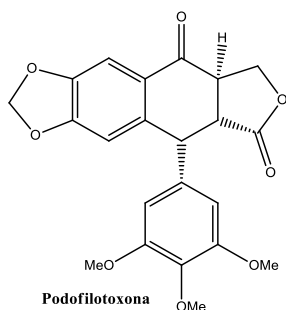
**Una nueva y eficiente estrategia para la síntesis de podofilotoxina y sus análogos**

Ambos parten de exactamente de la misma materia prima.



**Síntesis estereoselectiva concisa de (-)-podofilotoxina por un Alquilación de Friedel-Crafts catalizada por hierro intermolecular (III)**

Existe una parte de la síntesis en la que se obtiene Podofilotoxona, un intermediario en común con el método original propuesto, dicho intermediario busca reducirse en ambos métodos.



### 8.3. Contribuciones de los métodos recopilados al método original

Gracias a la recopilación de información, en específico al artículo de “**Síntesis estereoselectiva concisa de (-)-podofilotoxina por un Alquilación de Friedel-Crafts catalizada por hierro intermolecular (III)**”, se pudo identificar un proceso de reducción diastereoselectiva que podría ser implementado en el método original propuesto.

En dicho artículo mencionan que se lleva a cabo la reducción diastereoselectiva de la Podofilotoxona obteniendo un rendimiento del 75 %,

Mencionan que basaron dicha reducción en un trabajo de experimentación de reducción estereoselectiva de Podofilotoxona obtenida por derivatización de con diversos agentes reductores reportado en “*Estudios de los constituyentes de las semillas de Hernandia ovigera L.V. Síntesis de Epipodofilotoxina y Podofilotoxina partiendo de Desoxypodofilotoxina*”.

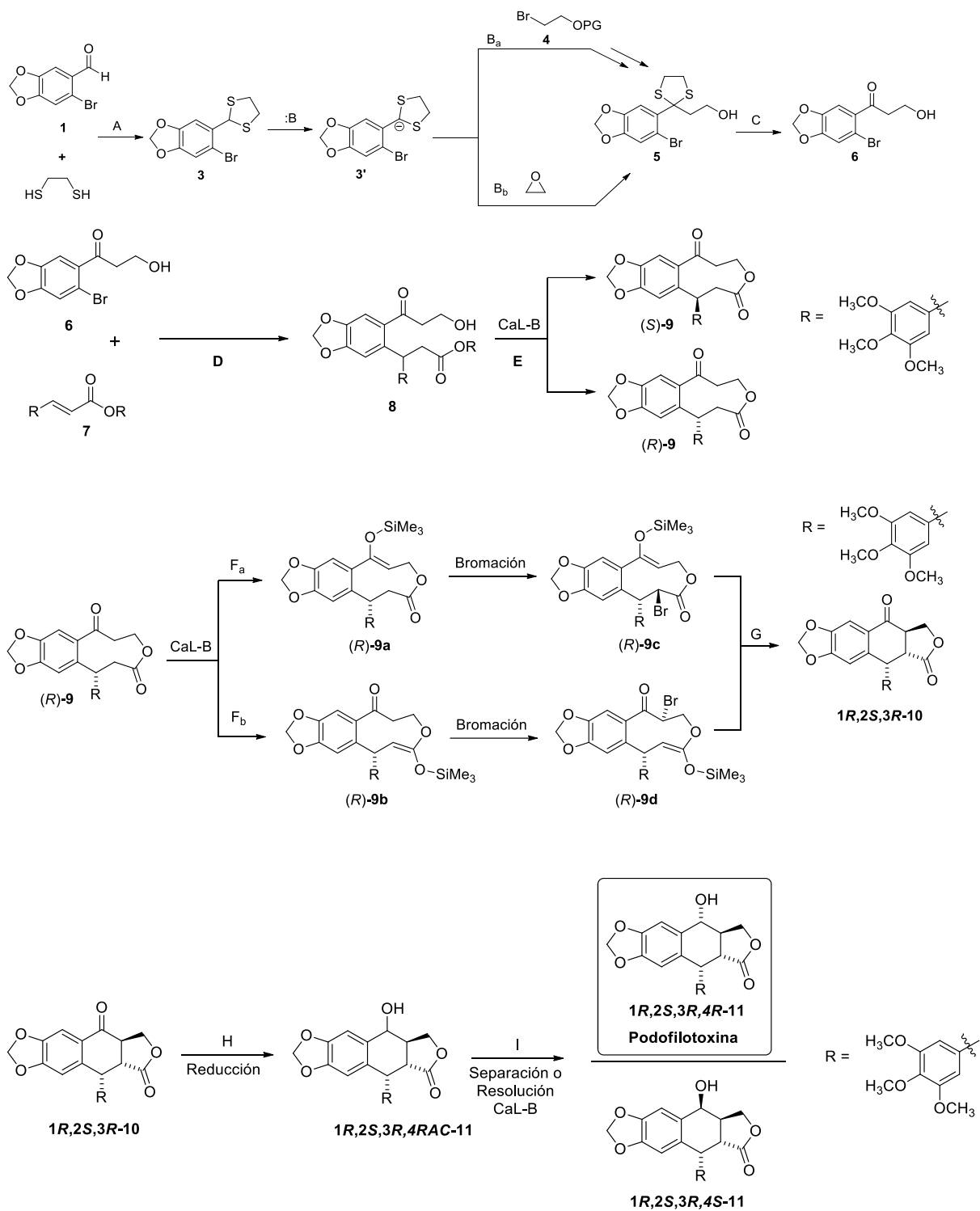
Tabla 6 Reducción estereoselectiva de Podofilotoxona (IV) con varios agentes reductores.

Reducing agent <sup>a)</sup>	Conditions			Ratio of products <sup>b)</sup>	
	Time (h)	Solvent	Temp. (°C)	PT : EPT	(% yield)
Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	3.5	Et <sub>2</sub> O–benzene (4 : 1)	r.t.	7.5 : 1	(96)
NH <sub>3</sub> · BH <sub>3</sub>	1	Et <sub>2</sub> O	r.t.	7 : 1	(95)
<i>tert</i> -BuNH <sub>2</sub> · BH <sub>3</sub>	3.5	Et <sub>2</sub> O	r.t.	6 : 1	(91)
[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH] <sub>2</sub> NH · BH <sub>3</sub>	2.5	Et <sub>2</sub> O	r.t.	2.5 : 1	(10)
Borane-2,6-lutidine	45	Et <sub>2</sub> O	r.t.	2.6 : 1	(3)
BH <sub>3</sub> · THF	17	THF	-75–10	1 : 2	(16)
NaBH <sub>4</sub>	17.5	Et <sub>2</sub> O	r.t.	4 : 1	(19)
NaAlH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	Et <sub>2</sub> O	-75–10	32 : 1	(59)
LiAlH <sub>2</sub> ( <i>tert</i> -BuO) <sub>3</sub>	1.5	Et <sub>2</sub> O	-75	20 : 1	(79)

a) Molar ratio of the reducing agent to IV was 10 : 1. b) Determined from the integrated intensity in the NMR (300 MHz) spectrum. r.t.: room temperature. THF: tetrahydrofuran.

Los autores de este artículo destacan hidruro de *bis*-(2-metoxietoxi) aluminio de sodio (NaAlH<sub>2</sub> (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) e Hidruro de litio tri-*tert*-butoxialuminio (LTBA) como los reductores que presentaron la mejor y excelente estereoselectividad hacia **Podofilotoxina (PT ó PPT)** comparado con los demás reductores utilizados en el estudio; sin embargo, mencionan como una desventaja el hecho de requerir temperaturas bajas (-75 °C) para poder obtener rendimientos satisfactorios.

## 9. PROPUESTA DE SOLUCIÓN ORIGINAL



### 9.1. Síntesis del intermedio 6

Realizará la síntesis quimioselectiva del intermedio **6**, partiendo del bromopiperonal (**1**) protegiendo posteriormente el grupo carbonilo para darnos el compuesto **3**, una vez protegido se activará el grupo carbonilo como nucleófilo con una base (**3'**) y se hará reaccionar con 2-bromoetanol que estará protegido a su vez (**4**) con la finalidad de obtener el compuesto **5**. En este primer paso el control se llevará a cabo a través de la selección de la naturaleza de la base y la ingeniería de disolventes. Una vez obtenido el compuesto **5**, se procederá a desproteger el grupo carbonilo y al grupo hidroxilo para obtener el compuesto **6**, existe otra alternativa al compuesto **6**, que sería por medio de la adición de un oxirano al compuesto **3'** y su posterior desprotección de grupos.

### 9.2. Síntesis del intermedio 8 y resolución enzimática para generar (S)-9.

El lignano **8** se preparará en forma racémica por medio de una adición tipo Michael del compuesto **6** sobre el aceptor de Michael **7** y una activación con una base fuerte. Luego se procederá a purificar el compuesto **8** y luego a la resolución cinética por medio de una lactonización catalizada con CaL-B para dar lugar a la lactona **9**.

### 9.3. Síntesis diastereoselectivas del lignano 1*R*,2*R*,3*R*-10 y su evaluación biológica

Se llevará a cabo de dos rutas quimioselectivas (**Fa** y **Fb**) a partir del intermedio (*R*)-**9**, síntesis quimioselectiva de enolatos y bromaciones diastereoselectivas sobre carbonos alfa, y posteriormente una ciclación por sustitución nucleofílica (ruta **G**). La ventaja aquí es que independientemente de la ruta a seguir (**Fa** o **Fb**) deberíamos de poder llegar al mismo producto **10**, además la adición del bromo en cualquier posición llevaría a cabo de forma diastereoselectiva, así que no se requieren métodos de purificación mucho más complejos que los convencionales.

#### 9.4. Síntesis de podofilotoxina (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*-11) y su evaluación biológica

Partiendo ahora del compuesto **10** se procederá a una reducción regioselectiva de la cetona que se encuentra en la posición **4** del compuesto **10**, en este caso, el control estérico se llevaría a cabo por medio de una separación de diastereoisómeros o por epimerización cinética con la enzima CaL-B para obtener la Podofilotoxina **11**.

### 10. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo una investigación bibliográfica de antecedentes relacionados con la Podofilotoxina, su método de obtención, así como una recopilación de los métodos de síntesis más recientes, reportados en las últimas dos décadas.

Dicha recopilación e investigación de métodos mencionada anteriormente, permitió comprender mejor el panorama actual relacionado a proceso de síntesis del ciclolignano Podofilotoxina, observar las problemáticas y técnicas ideadas para el alcance de este.

Se propuso un método de síntesis original "Utilización de CALB como biocatalizador para la síntesis estereoselectiva de la Podofilotoxina" que se comprobó con la investigación, propone una solución novedosa para abordar las problemáticas de la síntesis de la Podofilotoxina además de hacer uso de los principios de química verde, como tal es el uso de biocatalizadores y condiciones cercanas a solvent-free.

Se propone la implementación de un método de reducción estereoselectiva reportado y encontrado en la investigación bibliográfica, que demostró ser útil para la reducción del intermediario Podofilotoxona, el cual consiste utilizar hidruro de *bis*-(2-metoxietoxi) aluminio de sodio ( $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ) o hidruro de litio tri-terc-butoxialuminio (LTBA), adicionalmente proponemos llevarlo en condiciones cuantitativamente cercanas a solvent-free.



## 10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] <https://www.infocancer.org.mx/?c=conocer-el-cancer&a=estadisticas-mundiales-y-locales>
- [2] <https://www.chemhat.org/es/%C2%BFqu%C3%A9-es-la-qu%C3%ADmica-verde#:~:text=La%20qu%C3%ADmica%20verde%2C%20conocida%20tambi%C3%A9n,su%20dise%C3%B1o%2C%20fabricaci%C3%B3n%20y%20utilizaci%C3%B3n.>
- [3] [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2009000400004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2009000400004)
- [4] Domingo, J., Ramírez, R., García, E., Delgado, I., Castro, B., & Puebla, M. (2020). Síntesis quimio-enzimática de lignanos tipo podofilotoxina empleando bases de química verde y su evaluación como probables compuestos antitumorales. Proyecto de investigación CONACYT – 610262. [https://conacyt.mx/wpcontent/uploads/convocatorias/ciencia\\_frontera\\_2019/resultados/CIENCIA%20FRONTERA2019\\_RESULTADOS\\_GRUPO.pdf](https://conacyt.mx/wpcontent/uploads/convocatorias/ciencia_frontera_2019/resultados/CIENCIA%20FRONTERA2019_RESULTADOS_GRUPO.pdf)
- [5] Xu, H., Lv, M., & Tian, X. (2008). A Review on Hemisynthesis, Biosynthesis, Biological Activities, Mode of Action, and Structure-Activity Relationship of Podophyllotoxins: 2003- 2007. *Current Medicinal Chemistry*, 16(3), 327–349. <https://doi.org/10.2174/092986709787002682>
- [6] Nain-Pérez, Amalyn, & Abad-Reyes, José A., & Santiago-Dugarte, Carolina, & Rodríguez-Hernández, Diego (2014). SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN NUEVO DERIVADO DE LA PODOFILOTOXINA. *Avances en Ciencias e Ingeniería*, 5(4),57-66. [fecha de Consulta 10 de enero de 2021]. ISSN: Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=3236/323632812005>
- [7] <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
- [8] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

- [9] <https://www.infocancer.org.mx/?c=cancer-cifras&a=estadisticas-2009#:~:text=La%20Organizaci%C3%B3n%20Mundial%20de%20la,%2C%20h%C3%ADgado%2C%20colon%20y%20mama.>
- [10] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- [11] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#tipos>
- [12] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#diferencias-celulas-cancerosas-y-normales>
- [13] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
- [14] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>
- [15] [https://www.medicamentosplm.com/Home/Medicamentos\\_Sustancia/podofilotoxina/1034](https://www.medicamentosplm.com/Home/Medicamentos_Sustancia/podofilotoxina/1034)
- [16] Ting, C. P., Tschanen, E., Jang, E., & Maimone, T. J. (2019). Total synthesis of podophyllotoxin and select analog designs via C–H activation. *Tetrahedron*, 75(24), 3299–3308. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.04.052>
- [17] <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-acido-Desoxirribonucleico>
- [18] <http://www3.uah.es/chemevol/index.php/topoisomerasa-ii/>
- [19] [https://www.medicamentosplm.com/Home/Medicamentos\\_Sustancia/etoposido/480](https://www.medicamentosplm.com/Home/Medicamentos_Sustancia/etoposido/480)
- [20] Anastas P.T., Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, **1998**
- [21] Hajra, S., Garai, S., & Hazra, S. (2017). Catalytic Enantioselective Synthesis of (-)-Podophyllotoxin. *Organic Letters*, 19(24), 6530–6533. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03236>
- [22] Ting, C. P., Tschanen, E., Jang, E., & Maimone, T. J. (2019). Total synthesis of podophyllotoxin and select analog designs via C–H activation. *Tetrahedron*, 75(24), 3299–3308. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.04.052>
- [23] Stadler, D., & Bach, T. (2008). Concise stereoselective synthesis of (-)-podophyllotoxin by an intermolecular iron(III)-catalyzed Friedel-Crafts alkylation. *Angewandte Chemie - International Edition*, 47(39), 7557–7559. <https://doi.org/10.1002/anie.200802611>

- [24] Ting, C. P., & Maimone, T. J. (2014). C-H Bond Arylation in the Synthesis of Aryltetralin Lignans: A Short Total Synthesis of Podophyllotoxin. *Angewandte Chemie*, 126(12), 3179–3183. <https://doi.org/10.1002/ange.201311112>
- [25] Wu, Y., Zhang, H., Zhao, Y., Zhao, J., Chen, J., & Li, L. (2007). A new and efficient strategy for the synthesis of podophyllotoxin and its analogues. *Organic Letters*, 9(7), 1199–1202. <https://doi.org/10.1021/ol0630954>
- [26] Wu, Y., Zhao, J., Chen, J., Pan, C., Li, A., & Zhang, H. (2009). Enantioselective sequential conjugate addition-allylation reactions: A concise total synthesis of (+)-podophyllotoxin. *Organic Letters*, 11(3), 597–600. <https://doi.org/10.1021/ol8026208>
- [27] Lisiecki, K., Krawczyk, K. K., Roszkowski, P., Maurin, J. K., & Czarnocki, Z. (2016). Formal synthesis of (-)-podophyllotoxin through the photocyclization of an axially chiral 3,4-bisbenzylidene succinate amide ester—a flow photochemistry approach. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 14(2), 460–469. <https://doi.org/10.1039/c5ob01844g>
- [28] YAMAGUCHI, H., ARIMOTO, M., NAKAJIMA, S., TANOGUCHI, M., & FUKADA, Y. (1986). Studies on the constituents of the seeds of *Hernandia ovigera* L. V Syntheses of epipodophyllotoxin and podophyllotoxin from desoxypodophyllotoxin. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 34(5), 2056–2060. <https://doi.org/10.1248/cpb.34.2056>