

RESEÑA

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DEL TIPO BENZOILFLOROGLUCINOLPOLIPRENILADOS. ESTUDIOS DE FORMACIÓN DEL SISTEMA BICICLO[3.3.1]NONANO-2,4,9-TRIONA**Blanca Idelmis Tolón Murguía.**

Licenciada en Química y Máster en Química Orgánica e Investigadora Agregada.

Departamento de Síntesis, Centro de Química Biomolecular, Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

15 de septiembre de 2010.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS.

Los compuestos acilfloroglucinolpoliprenilados policíclicos (PPAPs en inglés) constituyen una familia de productos naturales con interesantes propiedades biológicas, provenientes de la familia de plantas Clusiaceae. Esta clase de compuestos se caracteriza por poseer una estructura bicíclica de acilfloroglucinol única, cuyo esqueleto base, el biciclo [3.3.1]nonano-2,4,9-triona, ha suscitado un renovado interés entre los químicos sintéticos y farmacéuticos.

La evaluación de una mezcla de xantochimol y gutiferona E (PPAPs de tipo B) procedente del extracto etilacético de la *Garcinia pyrifera* en el ensayo de la depolimerización de los microtúbulos en tubulina, resultó similar a la respuesta desplegada por el paclitaxel, agente antitumoral de referencia en la línea celular del cáncer de mama. En virtud de este resultado alentador, se iniciaron trabajos de hemisíntesis con vistas a realizar un estudio de estructura-actividad biológica, que dio lugar a derivados carentes de actividad *in vitro*. Por tal motivo y dada la necesidad de profundizar en el conocimiento de los requerimientos estructurales necesarios en el mecanismo de acción sobre el sistema tubulina-microtúbulos, se han realizado esfuerzos significativos hacia la obtención de compuestos PPAPs por vía de la síntesis total.

El objetivo general del presente trabajo consistió en estudiar la reacción de anelación de ciclohexanonas polisustituidas mediante el uso del acrilato de etilo, la acroleína y el dicloruro de malonilo para la preparación de compuestos benzoilfloroglucinolpoliprenilados y en particular, estudiar las condiciones de formación del sistema biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona, el cual constituye el esqueleto central de esos productos naturales.

La estrategia implementada para la construcción del sistema biciclo[3.3.1]nonano-2,9-diona a través de un reordenamiento reductivo del enol de lactona resultó eficaz para un modelo de ciclohexanona α,α' diprenilada por introducción de la cadena de acrilato de etilo mediante la reacción de adición de Michael. La utilización de un aceptor de Michael más reactivo, la acroleína, sobre el sustrato diprenilado constituyó una gran ventaja, pues en tan solo una etapa, se logró la formación del primer precursor bicíclico, el derivado del aldol, lo cual implicó la reducción del número de etapas sintéticas en comparación con la estrategia desarrollada para el acrilato de etilo. En este sentido, el estudio de las condiciones de reacción permitió optimizar un método de síntesis frente a la acroleína, que involucró la reacción de adición 1,4 como primer paso y la posterior reacción de aldolización intramolecular para conducir de manera inesperada a la formación del biciclo del aldol. Sin embargo, esta situación no fue observada para la ciclohexanona funcionalizada de tipo B con grupos prenilos y un *gem*-dimetilo en los intentos por obtener compuestos de tipo B, tal es el caso de la clusianona, basado en la anelación por etapas.

En adición, la oxidación de la cetona (modelo de ciclohexanona diprenilada) en la enona correspondiente a través de la reacción con el IBX activado por la formación de un ligando con el NMO, significó una simplificación de las etapas y de los cuidados en la manipulación, en comparación con el método de bromación-deshidrobromación. De manera satisfactoria, la reacción de formación de la epoxicetona, se efectuó por reacción de la enona con el peróxido de hidrógeno en presencia de una base inorgánica (NaOH) en medio hidroalcohólico, con lo cual se logró la introducción de la función oxigenada requerida sin dificultad.

La oxidación final de la β -hidroxicetona en el sistema β -dicarbonílico del biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona, no se efectuó con un rendimiento apreciable, por lo que se diseñaron y desarrollaron vías alternativas de síntesis para revertir esta situación. En particular, la configuración *exo* del hidroxilo en la β -hidroxicetona estimuló el diseño de la síntesis del derivado de alcohol alílico mediante el método de Luche con vistas a preparar un β -cetol con la estereoquímica *endo*, susceptible de ser oxidado en la β -dicetona de interés. La posterior epoxidación por acción del reactivo de Sharpless dio lugar a un triciclo constituido por el anillo de tetrahidrofurano sustituido existente en la garsubellin A, como resultado interesante. Desafortunadamente, el producto de oxidación de interés no fue posible obtenerlo en ninguna de las experiencias realizadas.

El segundo enfoque estudiado consistió en la anelación α,α' por doble acilación de los éteres de enol de trimetilsililo de la ciclohexanona trialilada con el cloruro de malonilo y en presencia de un ácido de Lewis como catalizador de un ácido de Lewis, en aras de sintetizar el biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona correspondiente. En dependencia de las condiciones de reacción, se obtuvo el cetoácido mediante acilación sin ciclización o el compuesto tricíclico mediante la anelación efectiva de Effenberger con O-ciclización, lo que permitió lograr de esta manera, la síntesis del esqueleto presente en los PPAPs atípicos en una sola etapa.

La tesis está compuesta por tres capítulos, además de Introducción, Conclusiones y Recomendaciones para un total de 143 páginas, sin incluir las referencias bibliográficas. Consta de 25 figuras, 97 esquemas y tres tablas, las cuales ofrecen una visión de los resultados del trabajo.

El capítulo I correspondiente a la Revisión Bibliográfica, aborda de manera exhaustiva y bien documentada las características estructurales y propiedades biológicas de los compuestos benzoilfloroglucinols y los acilfloroglucinolpoliprenilados policíclicos, aislados de plantas pertenecientes a la familia Clusiaceae y destaca la biosíntesis, así como la hipótesis biogenética para la formación de estos productos naturales. En la segunda parte de este capítulo, se revisan las estrategias de síntesis parcial para la obtención de modelos estructurales y las de síntesis total para la preparación multietapas de compuestos relevantes en la terapia médica.

En el capítulo II referente a los Materiales y Métodos, de manera secuencial y en orden cronológico, se describen los procedimientos de síntesis aplicados, acorde con las estrategias diseñadas a partir de tres modelos de ciclohexanonas sustituidas, al igual que la caracterización estructural mediante espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas acoplada al análisis elemental.

El capítulo III, se presentan los Resultados y su Discusión, el cual consta de cuatro partes en las que se exponen y analizan los principales resultados de la investigación mediante esquemas, figuras y tablas. En la primera parte, se presentan los resultados obtenidos en el estudio de las condiciones de reacción para la formación del núcleo común biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona, a partir de la reacción de anelación con el acrilato de etilo y la acroleína, respectivamente. Posteriormente, en una segunda parte, se describen las vías alternativas de síntesis que se implementaron para llevar a cabo la formación del esqueleto base, a partir de la reacción de anelación con la acroleína. A continuación, se muestran los resultados obtenidos con el método directo de doble acilación con el cloruro de malonilo mediante la reacción de anelación de Effenberger con la ciclohexanona polisustituida con grupos prenilos. Finalmente, se detalla la síntesis y caracterización estructural de una ciclohexanona sustituida con tres grupos alilos, lo cual permitió la formación de un esqueleto tricíclico de PPAPs atípicos, cuando se efectuó una anelación de Effenberger con el cloruro de malonilo.

El trabajo, se acompaña de 141 referencias bibliográficas, de las cuales un 52,5 % (74 referencias) corresponde a los últimos 10 años; un 17,0 % (24) al período 1990-1999 y un 30,5 % (43) a los años anteriores a 1990.

Los resultados del trabajo, se han presentado en cuatro eventos internacionales y se recogen en dos trabajos publicados en revistas de alto factor de impacto relacionadas con el tema en cuestión. Una de ellas es *European Journal of Medicinal Chemistry*, actualmente con un factor de impacto de 3,269.

La importancia científica de este trabajo radica en que el estudio de la reacción de la acroleína con sistemas de ciclohexanonas funcionalizadas del tipo B, se realiza por primera vez, lo cual posibilitó establecer un procedimiento de síntesis del biciclo base a partir de un modelo simplificado, si bien, el estudio de los métodos de anelación con derivados de la acroleína y acrilatos sustituidos es conocido para la síntesis de PPAPs del tipo A. La formación en una sola etapa del biciclo aldólico producto de la reacción de adición de Michael y posterior aldolización intramolecular constituye un resultado valioso, no descrito con anterioridad. En este sentido, se demostró que la anelación de la ciclohexanona trialilada con el dicloruro de malonilo permite obtener el núcleo base tricíclico de las hiperibonas H e I. Este resultado se describe por primera vez, el cual permitió preparar este tipo de estructura no común, la cual puede constituir el punto de partida para la obtención de PPAPs atípicas, cuya síntesis no se encuentra referida en la literatura científica.

Este trabajo aborda un tema de gran actualidad e importancia práctica dentro de la química médica, al implementar modernas metodologías de síntesis aplicadas a la química de productos naturales, en aras de preparar precursores sintéticos útiles y compuestos de interés farmacológico. Asimismo, constituye un importante material de necesaria consulta para las instituciones académicas interesadas en la obtención de metabolitos secundarios mediante el diseño de estrategias de *síntesis* que posibiliten el acceso rápido a estructuras complejas novedosas. En este sentido, la metodología de trabajo constituye una referencia importante en el campo de los productos naturales y a su vez, una de las primeras experiencias en Cuba, al imbricar las metodologías de la química orgánica con las de la química de productos naturales.

El trabajo de investigación desarrollado formó parte de un convenio de cotutoría doctoral entre el Centro de Química Biomolecular y el Instituto de Química de Sustancias Naturales, adscrito a la Universidad de Paris Sud (XI), Francia, la cual aportó una parte importante del financiamiento y las instalaciones experimentales.