

RESEÑA

Reactividad de las 15-hidroxigermacranolidas. Estudio conformacional

Enrique Ruiz Reyes

Profesor Asistente, Licenciado en Química.

Facultad de Química, Universidad de La Habana, Calzada de Zapata, entre Calle G y Carlitos Aguirre, Vedado, La Habana.

12 de diciembre del 2012

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL TÍTULO DE DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS.

Las lactonas sesquiterpénicas son una importante clase de metabolitos secundarios que se encuentran en las plantas, las cuales presentan diversas actividades biológicas entre las que se encuentran antitumoral, citotóxica y antimicrobiana. Dentro de esta clase, se hallan las germacranolidas, cuyas moléculas son consideradas las precursoras de otros tipos de esqueletos de lactonas sesquiterpénicas tales como elemanolidas, eudesmanolidas y guayanolidas. En trabajos anteriores, el grupo de trabajo del autor usando como modelo el costunolido, ha demostrado que la conversión de la lactona trans en la cis, provoca fuertes interacciones estéricas que obligan al ciclo a adoptar la conformación DD (disposición del metilo 14 y el CH₂OH en 15 hacia abajo en el anillo de ciclodecadieno). Dicha conformación es la necesaria para que la ciclación electrofílica del correspondiente epóxido, conduzca a guayanolidas aisladas de umbelíferas. Dentro de este grupo que posee esta estereoquímica, destacan las tapsigarginas. Estos compuestos actúan sobre las enzimas responsables de la concentración del calcio en las células y recientemente, se han preparado derivados que están siendo ensayados con éxito contra el cáncer de próstata. En este trabajo, se muestra la potencialidad de las 15-hidroxigermacranolidas (salonitenolido y artemisifolina) debido a que son productos fácilmente accesibles y que poseen la funcionalización adecuada para acceder a guayanolidas bioactivas empleando la metodología de síntesis biomimética del grupo de trabajo del autor. Además, se estudian las reacciones de ciclación electrofílica intramolecular de las germacranolidas funcionalizadas en C15, así como su conformación mediante espectroscopía de RMN para determinar la relación conformación / reactividad. Por último, se compara la reactividad de las 15-hidroxigermacranolidas en reacciones de reagrupamiento de Cope y se determina la conformación de las germacranolidas funcionalizadas en C15, mediante cálculos computacionales, para ayudar a extraer conclusiones acerca de su reactividad en las reacciones de ciclación y reagrupamiento.

Entre las conclusiones principales se puede referir que se llevó a cabo un estudio del comportamiento químico de las 15-hidroxigermacranolidas frente a los reactivos ácidos.

Del estudio, se dedujo que el comportamiento químico de estas germacranolidas es diferente al de aquellas que no poseen el átomo de oxígeno en C15. Entre los factores que influyen en su reactividad destacan dos:

- La naturaleza del reactivo ácido.
- La conformación del anillo de germacradieno.

Así, los ácidos como el p-toluensulfónico o el clorhídrico conducen a mezclas complejas mientras que el gel de sílice ácido o la simple epoxidación produce eudesmanos a través de una la ciclación "hacia dentro del ciclo"

La facilidad con la que se produce la ciclación sugiere que los aldehídos con esqueleto de eudesmano que se han aislado de plantas del género *Centaurea* tengan a las 15 hidroxigermacranolidas como precursores, aunque no está claro si son biosintetizados por la propia planta o se originan durante el proceso de extracción.

En este caso, la ciclación es posible gracias a que la disposición de los dobles enlaces del ciclo es la cruzada como corresponde a la conformación UU (disposición del metilo 14 y el CH₂OH en 15 hacia arriba en el anillo de ciclodecadieno) y, por lo tanto, la ciclación está favorecida.

Sin embargo, cuando se emplean otros ácidos, la ciclación que involucra a los dos dobles enlaces del ciclo no tiene lugar, con lo que se produce otro tipo de ciclaciones.

Cuando el ácido es el trifluoruro de boro, en vez de ciclación se producen otras reacciones.

Este comportamiento podría explicarse admitiendo que estos ácidos modifican la conformación del anillo de germacradieno de UU a UD. En esta última conformación, los dobles enlaces del ciclo están en disposición paralela por lo que la ciclación a través de estos dobles enlaces es energéticamente menos favorable.

Esta misma explicación es válida para la artemisifolina; su conformación de mínima energía es la UD y, por ello, en el tratamiento ácido de esta germacranolida no se detectan productos de ciclación y sí mezclas complejas.

Otra forma de ciclación totalmente diferente se observa cuando existe un buen grupo saliente en C15. En ese caso, se produce la ciclación "hacia fuera del ciclo" para generar el esqueleto de guayano.

En la artemisifolina, cuya conformación de mínima energía es la UD, el rendimiento en productos con esqueleto de guayano es muy bajo pues, como se ha indicado, esta conformación no es la apropiada para que se produzca la ciclación a través de los dobles enlaces del ciclo. En cambio, se obtienen productos derivados de otros modos de ciclación.

Esta reacción posee interés biogenético puesto que algunas plantas elaboran 15-hidroxigermacranolidas junto con guayanolidas, hecho que podría explicarse mediante una reacción enzimática de este tipo. Del estudio de reagrupamiento de Cope, se puede concluir que la presencia del grupo hidroxilo en C15 facilita la transformación en el esqueleto de elemano.

La conformación UU con los dobles enlaces en disposición cruzada es necesaria para que la reacción tenga lugar. En el caso de la artemisifolina cuya conformación preferente es la UD el reagrupamiento de Cope no tiene lugar. Por último y para complementar el estudio de la reactividad de las C15-hidroxigermacranolidas, se llevaron a cabo estudios teóricos de las conformaciones que estos adoptan y de esta manera, se observó que la conformación desempeña un importante papel en el comportamiento químico de estos compuestos frente a reactivos ácidos.

La tesis está estructurada en seis capítulos, introducción, objetivos, discusión de resultados, parte experimental y conclusiones. En anexos se aportan todos los espectros de RMN-1H y-13C de cada compuesto. La tesis consta de 139 páginas sin contar los anexos. En la discusión de resultados hay presentes 61 figuras y 7 tablas. En la introducción hay 32 figuras y 2 tablas. Se refieren 102 artículos, de los cuales 65 son de las últimas dos décadas.

En el capítulo 1, la introducción consta de 28 páginas en las que se aborda el estado del arte de la investigación, así como la hipótesis de trabajo. En el capítulo 3, la discusión de resultados consta de 52 páginas y en ella se abordan los resultados. En el capítulo 4 correspondiente a la parte experimental, se describen las técnicas instrumentales de análisis, así como la caracterización de todos los compuestos sintetizados con los datos experimentales de los espectros infrarrojos, RMN-1H, RMN-13C y masas.

El trabajo de tesis ha sido presentado en cuatro eventos internacionales y actualmente se trabaja en una publicación que será enviada a la revista *eurojoc*.

En el primer capítulo, se abordan los aspectos relacionados con el estado del arte de la investigación. Así, se muestra la actividad biológica de las germacranolidas, sus conformaciones determinadas por los tres métodos: Difracción de rayos X, estudios teóricos y espectroscopia de RMN, así como la reactividad de las germacranolidas (reagrupamiento de Cope y ciclaciones electrofílicas intramoleculares).

En el Capítulo 3, se aborda la discusión de resultados, se presentan las diferentes vías de síntesis empleadas para cambiar la orientación del oxígeno en C6 para obtener la cis-lactona. Debido a los problemas encontrados para invertir la orientación del grupo hidroxilo lactónico se llevó a cabo un estudio acerca de la reactividad de las 15-hidroxigermacranolidas con especial énfasis, en las ciclaciones electrofílicas en medio ácido. Se analiza cada reacción ensayada, y se explican los mecanismos de ciclación electrofílica. También se determinan las conformaciones de todos los intermedios germacradiénicos por RMN. Por último, se llevan a cabo estudios de reagrupamiento de Cope y de cálculos moleculares de las conformaciones de las C15-oxigermacranolidas.

En el Capítulo 4, se aborda la parte experimental. En ella, se detallan los espectros registrados mediante RMN, las técnicas instrumentales de separación [(cromatografía en capa fina (CCF)) y en columna (CC), y la descripción de reacciones y productos.

La tesis constituye un excelente material científico en el campo de las lactonas sesquiterpénicas y en particular, de las 15-hidroxigermacranolidas. En ella se abordaron temas relacionados con los productos naturales, la síntesis orgánica, la espectroscopia y los cálculos teóricos que permitieron determinar la reactividad que presentan estos germacranos.