

DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE GANOCOCLEARINA A

LENARDUZZI, Natalia; KAUFMAN, Teodoro.; SIMONETTI, Sebastián; BRACCA, Andrea; LARGHI, Enrique

Instituto de Química Rosario (UNR.IQUIR.CONICET) Sede-CCT, Ocampo y Esmeralda. / lenarduzzi@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: ganococlearina A; síntesis total; ganoderma.

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales constituyen una fuente relevante de estructuras químicas de elevada diversidad y complejidad, muchas de ellas asociadas a propiedades biológicas de interés. Dentro de este grupo, los metabolitos producidos por hongos del género *Ganoderma* presentan una amplia variedad de esqueletos moleculares y funciones químicas. Entre ellos se encuentran los alcaloides piridínicos, caracterizados por la presencia de un núcleo nitrogenado y diferentes patrones de funcionalización. La complejidad estructural de estos compuestos, junto con su escasa disponibilidad a partir de fuentes naturales, ha despertado interés en el desarrollo de metodologías de síntesis orgánica para su estudio. En particular, la ganococlearina A (**1**)¹ presenta una arquitectura molecular compleja y constituye un ejemplo representativo de los desafíos asociados a la síntesis de productos naturales.

OBJETIVOS

- Desarrollar una estrategia de síntesis orgánica para la obtención de ganococlearina A (**1**, Figura 1).
- Estudiar y optimizar las transformaciones químicas involucradas en la construcción de su estructura, evaluando diferentes condiciones y alternativas sintéticas.
- Caracterizar los intermediarios obtenidos mediante técnicas espectroscópicas y analíticas, con el propósito de caracterizarlos y evaluar el avance de la síntesis.
- Contribuir al desarrollo de metodologías sintéticas aplicables a la preparación de estructuras complejas derivadas de productos naturales.

ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

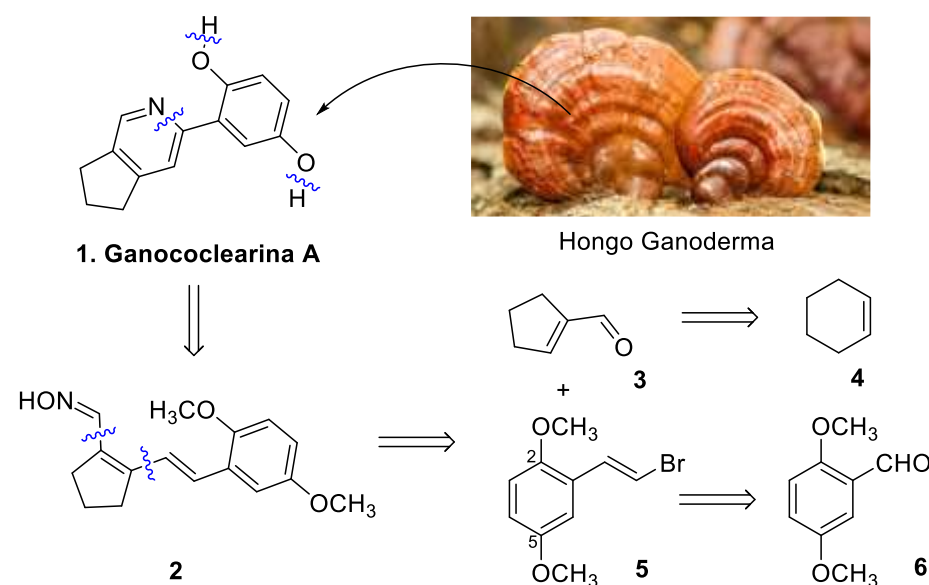


Figura 1. Análisis retrosintético de ganococlearina A (**1**).

RESULTADOS y DISCUSIÓN

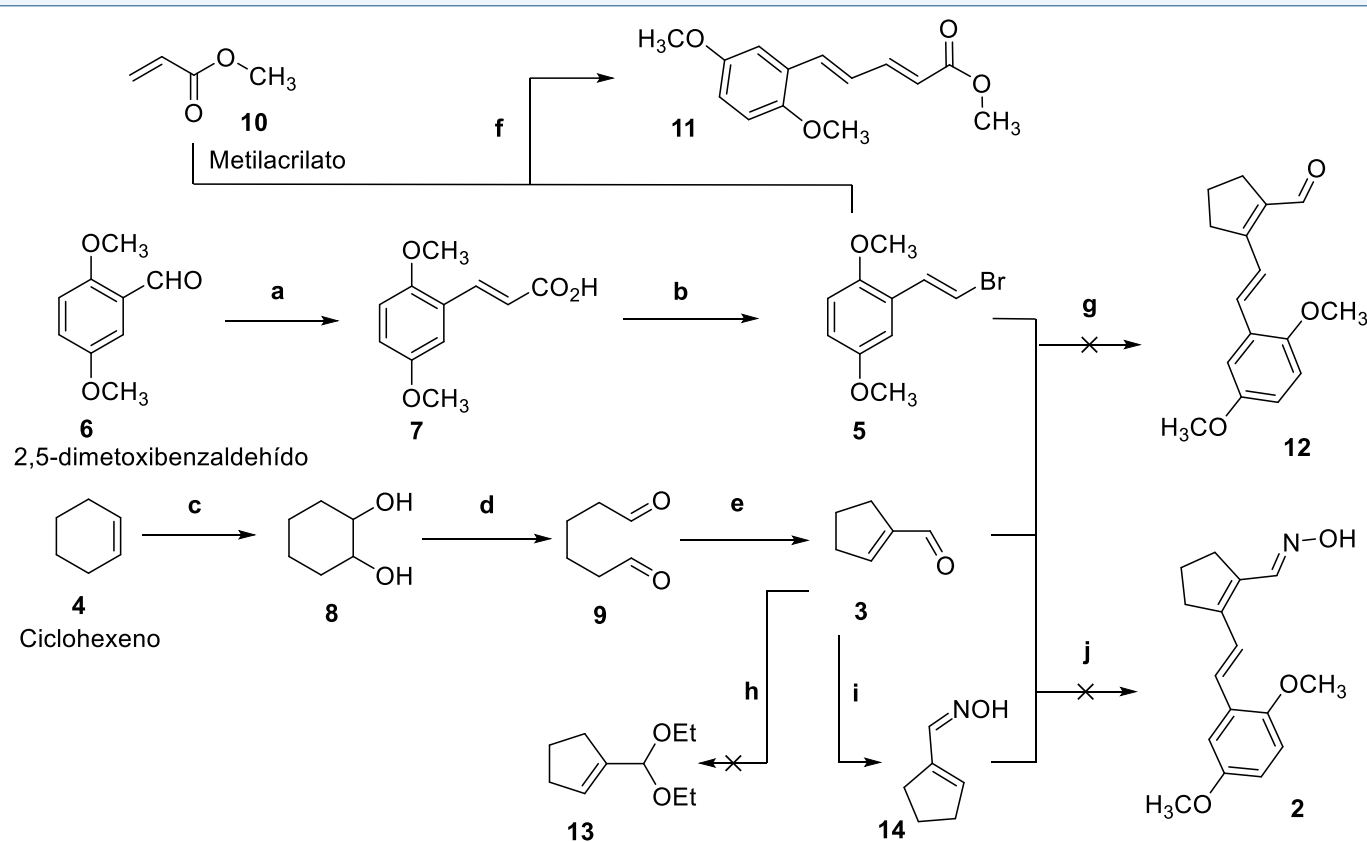


Figura 2. Estrategias sintéticas hacia ganococlearina A. Condiciones de reacción: a) 1. piridina, piperidina, ácido malónico, 115°C, 5h; 2. HCl 6M, TA, 10 min, 100%; b) NBS, TEA, DCM, TA, 20 min, 57%. c) 1. HCO₂H (dest), H₂O₂ (100 Vol), 40°C, 1h; 2. TA, 16h, 50%; d) NaIO₄, SiO₂, DCM, H₂O, TA, 24h, 72%; e) L-prolina, DCM(anh), TA, 5h, 60%. f, g, j) PPh₃, Pd(OAc)₂, K₂CO₃, DMF, 55°C, 1h. h) NH₄NO₃, EtOH(anh), CH₃C(OEt)₃, TA, 7h. i) NH₂OH.HCl, AcOK, EtOH:H₂O 3:1, TA, 16h, 85%.

La Figura 2 muestra la obtención del bromostireno (**5**) a partir de 2,5-dimetoxibenzaldehído (**6**) mediante condensación tipo Perkin y bromación. Así mismo, el fragmento ciclopenténico (**3**) se sintetizó desde ciclohexeno (**4**) mediante dihidroxilación, escisión oxidativa y condensación aldólica². Ambos fragmentos fueron caracterizados por RMN. Se confirmó la competencia de **5** en un acoplamiento tipo Heck utilizando acrilato de metilo (**10**) como modelo. Sin embargo, su acoplamiento con **3** no fue exitoso. La protección como dietilacetal (**13**) no procedió, mientras que la conversión aldehído a oxima (**14**) no generó el producto deseado **2**, indicando que la dificultad en la formación del enlace C-C no se debe exclusivamente al grupo aldehído.

CONCLUSIONES

Los resultados permitieron validar la síntesis de los dos bloques principales e identificar limitaciones asociadas a la etapa clave de formación del enlace carbono-carbono. La información obtenida constituye una base para el replanteo de la estrategia sintética y la exploración de nuevas alternativas para acceder a ganococlearina A (**1**).

REFERENCIAS

- List, B.; Lerner, R. A.; *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2785 - 2788.
- Tian, L.; Wang, X. L.; *et al. Nat. Prod. Res. Dev.* **2015**, 27, 1325 - 1328.

AGRADECIMIENTOS