

Avances hacia la Síntesis Quimioenzimática de Amfidinolidas de la serie-T

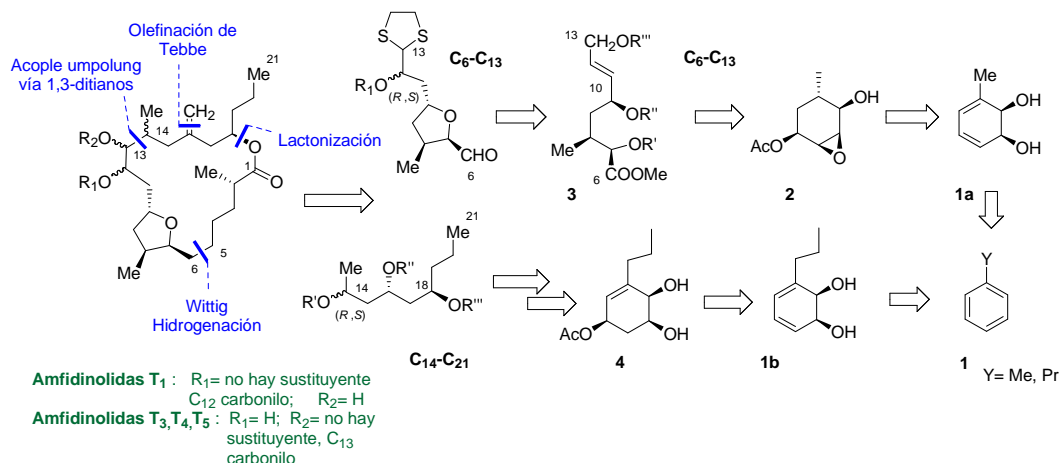
Valentina Valdez, Silvana Vázquez, Gustavo Seoane, Margarita Brovetto

Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
mbrovetto@fq.edu.uy

En la continua búsqueda de nuevos compuestos bioactivos, los productos naturales aislados de organismos marinos han mostrado diversidad, farmacológica y estructural. Las Amfidinolidas-T, macrólidos marinos, presentan importante actividad citotóxica contra diversas líneas celulares tumorales. Estos productos naturales son macrocíclos de 19 miembros, presentan siete u ocho centros estereogénicos, un anillo tetrahidrofuranico sustituido, un grupo hidroxicetona, un metileno exocíclico y un grupo éster homoalílico. [1,2] La alta oxigenación de estos compuestos y especialmente sus estructuras, atrajeron el interés de nuestro grupo sobre su preparación, mediante el uso de biotransformaciones. [3]

En el presente trabajo se mostrarán los avances obtenidos en la síntesis quimioenzimática de los fragmentos C₆-C₁₃ y C₁₄-C₂₁, a partir de los compuestos **2** y **4**, los cuales han sido obtenidos mediante síntesis estereoselectiva sobre los *cis*-ciclohexadienodiolos **1a** y **1b**, respectivamente. Estos materiales de partida homoquirales, con alta oxigenación son obtenidos por oxidación microbiana de los arenos correspondientes. [4] Como aproximación al compuesto **3**, precursor del fragmento C₆-C₁₃, a partir de **2** se estudiará la apertura del epóxido, su posterior ruptura oxidativa y la homologación de la cadena carbonada. Y para obtener el fragmento C₁₄-C₂₁, a partir del compuesto **4** se ensayará la desoxigenación del alcohol alílico, la ruptura oxidativa del doble enlace, la reducción de la función aldehído con posterior deshidroxilación del alcohol primario que se genera y finalmente la reducción estereoselectiva del grupo cetona obtenido.

A través de la siguiente propuesta se pretende aplicar la metodología de oxidación microbiana a compuestos naturales de estructura compleja y alto valor agregado.



[1] Chakraborty, T.K.; Das, S. *Curr. Med. Chem. Anti Cancer Agents* 2001, 1, 131-149. [2] Kobayashi, J.; Tsuda, M.; *Nat. Prod. Rep.* 2004, 21, 77-93. [3] Hudlicky, T.; González, D.; Gibson, D.; *Aldrichim. Acta* 1999, 32, 35-62. [4] Vila, M. A.; Brovetto, M.; Gaménara, D.; *et.al. J. Mol. Catal B: Enzymatic* 2013, 96, 14-20.