

PLAN DE ACTIVIDADES

➤ **EN INVESTIGACIÓN:**

1. Resumen del Plan de Actividades:

Línea de Investigación: **“Síntesis quimioenzimática enantioselectiva de productos naturales bioactivos”**

El plan de actividades para el período (2012-2017), consiste en la ampliación y continuación del plan desarrollado en el período anterior (2009-2011). La nueva línea de investigación “*Síntesis quimioenzimática enantioselectiva de productos naturales bioactivos*”, es más vasta e incluye tanto el área básica como aplicada de la línea anterior titulada: “*Síntesis quimioenzimática de anillos tetrahidrofuránicos 2,5-disustituidos y su aplicación a la síntesis de Amfidinolidas de la serie-T. Estudio de la actividad biológica como potenciales antitumorales*”.

La línea de investigación de la postulante sigue estando enmarcada en Síntesis Asimétrica, la cual es muy versátil, permitiendo incorporar nuevas moléculas como blancos sintéticos. La misma involucra el desarrollo de estrategias para el uso combinado de metodologías quimioenzimáticas con etapas de síntesis orgánica clásica estereoselectiva. Presentando como **área básica** el diseño de nuevas estrategias estereoselectivas para la construcción de éteres cíclicos (de 5, 6 y más números de átomos en el ciclo) así como de carboazúcares y análogos. Los éteres ciclos de diferentes tamaños están presentes en una amplia y variada gama de productos naturales con diversa actividad biológica (antitumoral, antihelmíntica, antimalárica, antimicrobiana etc.) y representan bloques quirales muy versátiles para la síntesis enantioespecífica de muchos compuestos naturales. A su vez los carboazúcares y análogos, están presentes en nucleósidos modificados y poseen un amplio espectro de actividades biológicas, como inhibidores de glicosidasas, antibióticos, antivirales, o inhibidores de crecimiento vegetal.

Como objetivo de aplicación de dichas metodologías, se plantea como **área aplicada** la síntesis de compuestos naturales polioxigenados que presentan en su estructura anillos tetrahidrofuránicos, oxanos (heterociclos oxigenados de 6 miembros), oxepanos (heterociclos oxigenados de 7 miembros), y carboazúcares. Estos productos naturales, elegidos para su síntesis, presentan importante actividad biológica y alto valor agregado. Como forma complementaria a la síntesis se pretende estudiar las actividades biológicas de los intermedios obtenidos a lo largo de la investigación.

A través del desarrollo de ambas áreas se pretende aplicar la metodología de oxidación microbiana de compuestos aromáticos, como forma de producir materiales de partida homoquirales y con alta oxigenación. Esta potente metodología de síntesis enantioselectiva se ha utilizado en la preparación de varias clases de compuestos. Entre las ventajas de estos métodos quimioenzimáticos se cuenta una elevada enantioselectividad y un menor impacto ambiental, lo que hace que estos métodos se clasifiquen dentro de la química verde o sustentable. A nivel de la comunidad científica existe una gran experiencia en el tema, en especial en las aplicaciones sintéticas de la oxidación microbiana de aromáticos. Esta metodología produce dioles homoquirales por dihidroxilación de compuestos aromáticos mediada por dioxigenasas bacterianas. Los dioles obtenidos se usan como materiales de partida en la preparación de diversas clases de compuestos, principalmente polioxigenados. El grupo al que pertenezco, dirigido por el Prof. Gustavo Seoane, es, desde hace años referencia ineludible en el campo de las biotransformaciones aplicadas a la síntesis de compuestos orgánicos de alto valor agregado.

En resumen, y como plan de actividades para los próximos 5 años, la investigación en las diferentes áreas comprende:

En el área básica:

- a. La *síntesis de anillos tetrahidrofuránicos (THF) 2,5-disustituídos*, presentes en la familia de las Amfidinolidas, sustancias aisladas de dinoflagelados de origen marino, *Amphidinium* sp.; con importante actividad antitumoral.
Área de investigación iniciada en el 2009 (plan actividades presentado para la aspiración al régimen de Dedicación Total en 2009) y en la cual se han obtenido importantes avances debido a: Proyecto de Iniciación a la Investigación-CSIC, Proyecto de Iniciación a la Investigación- ANII, Proyecto de grado de la Lic Lagreca. Se plantea la continuación de esta línea para el período 2012-2017.
- b. La *síntesis de anillos tetrahidrofuránicos 2,5-disustituídos, y 2,3,5-trisustituídos* presentes en las acetogeninas de anonáceas; metabolitos secundarios que se encuentran exclusivamente en la familia Annonaceae. Estos presentan un núcleo central con uno, dos, o tres anillos THF.
Área de investigación en curso iniciada en el 2009, (plan actividades presentado para la aspiración al régimen de Dedicación Total en 2009) y en la cual se han obtenido importantes avances (Propuesta de trabajo de tesis de Maestría y continuación hacia la formación doctoral del Lic. J.C. Ramos; Co- Dirigido por la postulante). Se plantea la continuación de esta línea para el período 2012-2017.
- c. La *síntesis de carboazúcares y análogos* para la posterior preparación de los correspondientes nucleósidos. Los azúcares modificados, tanto solos, como formando parte de moléculas complejas naturales o sintéticas (Carbagalactosa, Manostatina A, Neplanocina A entre otras), poseen un amplio espectro de actividades biológicas, como inhibidores de glicosidasas, antibióticos, antivirales, o inhibidores de crecimiento vegetal.
Área de investigación en curso iniciada en el 2010, los importantes avances obtenidos se deben al desarrollo de: Proyecto de investigación I+D, CSIC, Proyecto de grado de la Bach. Pasoz. Se plantea la continuación de esta línea para el período 2012-2017.

El desarrollo de esta área básica permitirá el diseño de nuevas estrategias esterodivergentes para la construcción de este tipo de estructuras partiendo de dioles homoquirales obtenidos por oxidación microbiana de arenos. El conocimiento generado se pretende aplicar a la síntesis de productos naturales con actividad biológica.

La investigación en el **área aplicada** comprende entonces la síntesis de:

- a. *Amfidinolidas de la serie-T*, subgrupo de 5 compuestos, denominados Amfidinolidas T1-5. Estos productos naturales son macrociclos de 19 miembros, que presentan entre siete y ocho centros esterogénicos, un anillo tetrahidrofuránico altamente sustituido, un grupo hidroxicetona, un metileno exocíclico y un grupo ester homoalílico. Presentan pronunciada actividad citotóxica contra diversas líneas celulares tumorales.

- b. *Oligo-tetrahidrofuranos análogos a Acetogeninas naturales*, en especial acetogeninas con anillos bis-THF y tri-THF. Estructuras naturales de gran interés ya que presentan alta actividad biológica, la cual se correlaciona con la cantidad de anillos THF presentes.
- c. *Neplanocina A y análogos*, siendo la Neplanocina A un análogo carbocíclico de Adenosina que presenta una potente actividad antiviral frente a un amplio espectro de virus. La alta oxigenación de este compuesto, así como su estructura de carbonucleósido es lo que ha atraído su interés. La síntesis de azúcares modificados para la posterior preparación de los correspondientes nucleósidos, es uno de los objetivos sintéticos incorporados durante el 2009-2011.

Como se explico anteriormente, la elección de estos compuestos de origen natural esta fundamentada en su estructura polioxigenada compleja, la cual representa un reto a nivel de su síntesis a partir de metabolitos derivados de la dihidroxilación microbiana de arenos. La propuesta de investigación a nivel global, aprovecha la versatilidad estructural de los ciclohexadienodoles de origen microbiano para preparar estos compuestos. Es de destacar que el uso de estos metabolitos de origen microbiano no se ha reportado hasta el momento para la preparación de este tipo de estructuras.

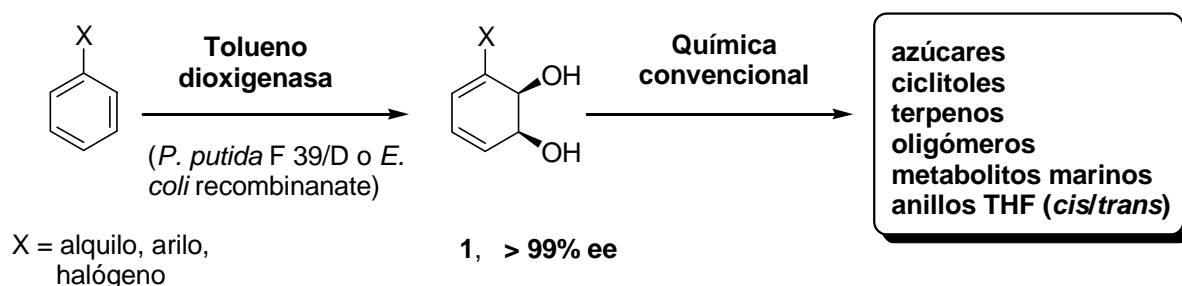
A su vez en este plan de actividades 2012-2017, se hará énfasis en el estudio biológico (ensayos de actividad antitumoral (actividad antiproliferativa), inhibición del complejo I de la cadena respiratoria, según corresponda), tanto de los intermedios generados a lo largo de la síntesis como de los productos finales obtenidos.

2. Plan de Actividades:

Fundamentación y Antecedentes

Los productos naturales juegan un papel muy importante en el desarrollo de nuevos fármacos en la actualidad. De hecho, estudios recientes muestran que cerca del 40% de los fármacos que se pueden encontrar en el mercado son productos naturales o derivados de éstos usando una modificación semisintética, así como moléculas de origen sintético inspiradas por las estructuras encontradas en la naturaleza.¹ El descubrimiento de nuevas sustancias aplicables a corregir las enfermedades es un proceso que requiere muchas etapas, coste, tiempo y dedicación. La introducción en el mercado de un nuevo fármaco se estima en una cantidad que supera los 300 millones de euros y una media de entre 15 y 20 años para su comercialización a partir de su descubrimiento. De esta cifra, cerca de un tercio se invierte en la búsqueda de nuevas moléculas capaces de ser definidas como cabezas de serie, que usualmente son sometidas a procesos intensos de modificaciones estructurales tendientes a mejorar sus propiedades finales.^{2,3} En este contexto, la química de los productos naturales ha jugado un papel especialmente importante dada la alta diversidad de moléculas aislables. Sin embargo, el estudio detallado de su actividad o bien su comercialización en un futuro, se puede ver comprometido por los problemas inherentes de los productos naturales. Entre estos se pueden mencionar su limitada disponibilidad y su complejidad estructural. Por tanto en los últimos años se han desarrollado una gran variedad de métodos para obtener de forma eficiente y ópticamente pura núcleos centrales (del tipo éteres cíclicos, carboazúcares, etc.) de diversos compuestos naturales activos.

Debido a que la pureza enantiomérica de un producto es hoy en día una de las nuevas normas y regulaciones acerca de la calidad de los productos farmacéuticos, se requieren procedimientos cada vez más simples y eficientes para la preparación de productos homoquirales. Entre las metodologías surgidas, la dihidroxilación asimétrica de compuestos aromáticos para la producción de sintones homoquirales ocupa un lugar destacado.⁴ La misma, se basa en la biotransformación de compuestos aromáticos simples por medio de cepas mutantes de *Pseudomonas* sp. u organismos recombinantes (*E. coli*). Ambos contienen dioxigenasas que catalizan la oxidación del anillo aromático a un *cis*-ciclohexadienol de tipo **1**, el cual se aísla y se usa como sintón homoquiral en la preparación de los compuestos de interés. La metodología ha sido ampliamente explotada en síntesis, tanto a nivel académico como industrial, por lo que existen numerosas recopilaciones en la bibliografía.⁵ Por ejemplo, estos dioles se han usado en la preparación de terpenos, óxidos de ciclohexeno, ciclitoles y sus derivados aminados, aza-azúcares, pseudo-azúcares, fluoro-azúcares, distintas clases de alcaloides oxigenados, monómeros para polímeros, oligómeros y polímeros^{5g} (Esquema 1).



Esquema 1: **Metodología de dihidroxilación de aromáticos**

La primera comunicación sobre la oxidación de arenos a *cis*-dioles provino de los laboratorios del Dr. David Gibson,⁶ quien realizó la elucidación de la ruta de degradación microbiana de arenos simples durante su trabajo con bacterias del suelo. A pesar del trabajo continuado sobre dioxigenasas de procariotas, como las obtenidas de *Pseudomonas putida*, aún existen dudas sobre el mecanismo preciso por el que tiene lugar la ruptura de la aromaticidad y la dioxigenación.⁷ Gibson determinó la ruta degradativa mediante la obtención de varios mutantes de *Pseudomonas putida* bloqueados en distintas etapas de la ruta.⁸ En 1968 realizó el aislamiento del primer *cis*-ciclohexadienol, derivado del tolueno, **1** con X = Me.⁹ La cepa mutante que se usa para la biotransformación es *Pseudomonas putida* F/39D, que produce *cis*-dioles de alta pureza óptica (mayor de 98% ee) a partir de compuestos ópticamente inactivos. Posteriormente, el grupo del Dr. Gibson también produjo varios organismos recombinantes (*Escherichia coli* JM109 (pDTG601) y otros) que sobreexpresan las tres dioxigenasas más importantes: del tolueno, naftaleno y bifenilo.¹⁰

La reacción de dihidroxilación aromática fue usada por primera vez con fines preparativos para la preparación de polifenileno, un polímero muy poco soluble producido por ICI (Imperial Chemical Industries, U.K.), en 1983.¹¹ Con este resultado se demostró que estos dioles no solamente eran intermedios en rutas biosintéticas, sino que también podían usarse con fines sintéticos. El primer reporte académico sobre el uso de estos dioles fue la síntesis de pinitol racémico, realizada por Steven Ley en 1987.¹² Este trabajo fue un aporte fundamental para despertar el interés en el tema y desde entonces varios grupos comenzaron a trabajar en el mismo, entre los que se destaca el del Dr. Tomas Hudlicky, quien publicó en 1988 la primer síntesis enantioselectiva, referente a prostaglandinas.¹³ En Europa, la mayoría de los grupos trabaja en el Reino Unido (donde se encuentra la firma ICI), mientras que en Norteamérica se encuentra el grupo del Dr. Hudlicky, que es el de mayor producción a nivel mundial. La contribución de los grupos asiáticos no es relevante, en Australia se encuentra el grupo del Prof. Banwell y en Latinoamérica el grupo al cual pertenece la postulante es el primero en usar estos dioles.^{5a}

La configuración *cis* del diol producto de la biotransformación es muy conveniente para lograr una diferenciación facial del anillo aromático de partida, ya que determina una cara cóncava y una convexa con diferente reactividad. Sin embargo, el diseño sintético se ve limitado al no disponerse de las configuraciones *trans*-diol.

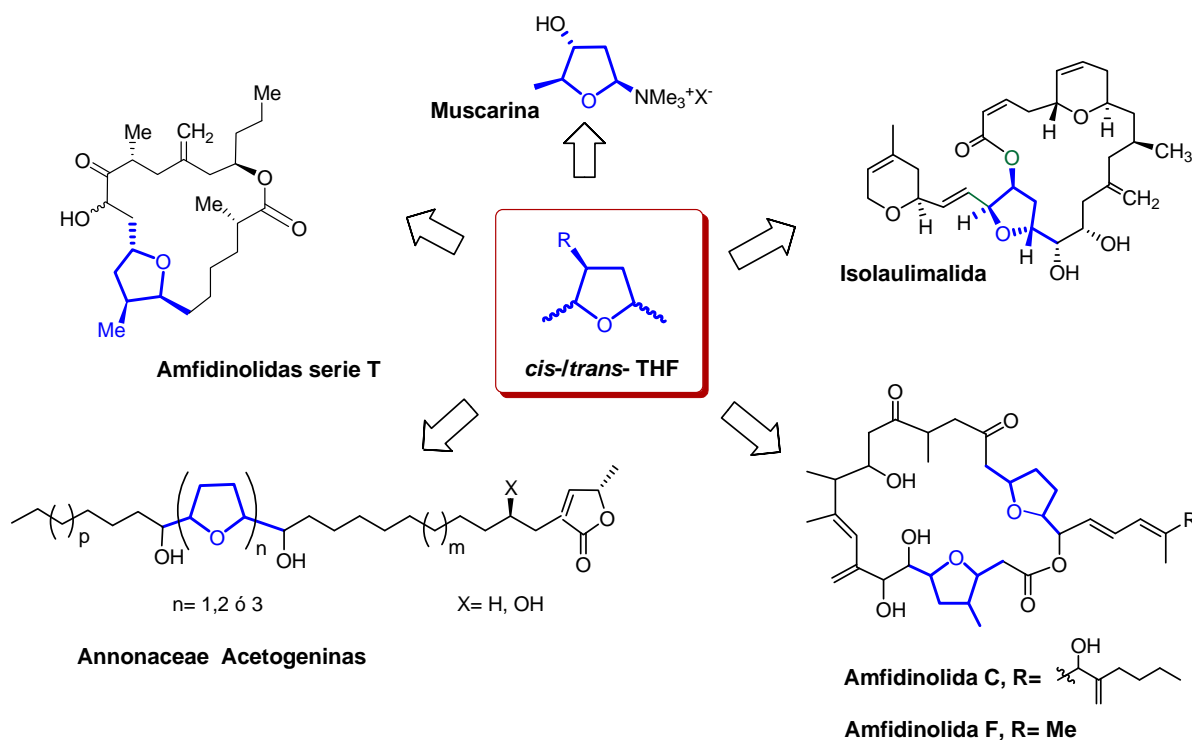
Aún cuando esta metodología se ha usado para la preparación de muy diversas clases de compuestos, su mayor impacto se logra en la síntesis de productos polioxigenados. El grupo al cual pertenece la postulante, inserto en la Facultad de Química de la UdelaR, tiene gran experiencia en biotransformaciones de compuestos orgánicos. Este grupo multidisciplinario aborda todas las fases del proceso biosintético, desde el descubrimiento y aislamiento de nuevas cepas hasta la aplicación de las mismas en estrategias “verdes” para la preparación de productos de alto valor agregado. En especial, se ha dedicado a la preparación de compuestos polioxigenados con potente actividad biológica, antihelmíntica y antitumoral.¹⁴⁻¹⁶

En ese marco, se inserta la línea de investigación de la postulante; “**Síntesis Quimioenzimática Enantioselectiva de Productos Naturales Bioactivos**”; la cual busca a través del **área básica** generar estrategias estereoselectivas que permitan la construcción de núcleos claves presentes en las moléculas de interés y a través del **área aplicada** abordar los conocimientos básicos generados en la síntesis de compuestos polioxigenados de mayor complejidad estructural y con importante actividad biológica.

A continuación se presenta una reseña de los diferentes núcleos de interés, su importancia y la elección de los productos naturales a sintetizar como forma de aplicar la metodología de construcción generada en el área básica.

A. Síntesis de anillos tetrahidrofuránicos (THF), como núcleos de interés:

La síntesis de anillos tetrahidrofuránicos 2,5-disustituídos y 2,3,5-trisustituídos ha sido elegida ya que estos anillos constituyen un bloque de construcción quiral muy versátil, presente en una amplia y variada gama de productos naturales con diversa actividad biológica (antitumoral, antihelmíntica, antimalárica, antimicrobiana etc.) (Esquema 2).



Esquema 2

Durante las dos últimas décadas el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis estereoselectiva de esta clase de anillos, utilizando reactivos sencillos, ha sido un gran objetivo para la comunidad científica.¹⁷ En especial, la síntesis estereoselectiva de anillos tetrahidrofuránicos 2,5-disustituídos (*cis* y *trans*), que constituyen una importante sub-unidad estructural y funcional presente en diversos productos naturales bioactivos, ha despertado gran interés en los químicos orgánicos sintéticos.

Dentro de este grupo de compuestos naturales bioactivos con anillos THF disustituídos o trisustituídos se encuentran: los políeters citotóxicos,¹⁸ políeters antibióticos,¹⁹ las Acetogeninas (provenientes de la familia de las *Annonaceae*) que presentan importante actividad antitumoral, antimalárica, pesticida e inmunosupresora;²⁰ las Amfidinolidas C, E, F, K, M y T (sustancias aisladas de dinoflagelados de origen marino, *Amphidinium* sp.) con potente actividad antitumoral contra diversas líneas celulares tumorales (L1210 linfoma murino, KB carcinoma de piel), actividad antiviral y antifúngica;²¹ la Isolaulimalida (compuesto aislado de diversos géneros de esponjas del pacífico) con importante actividad antitumoral contra diversas líneas celulares tumorales: KB, P388 (linfoma murino), A549 (cáncer de pulmón humano), HT29 (tumor de colon humano), MEL28, MDA-MB-435 (cáncer de mama), SK-OV-3 (cáncer de ovario), y MCF-7 (cáncer de mama);²² y la Muscarina (alcaloide de origen natural) utilizada en la enfermedad de Alzheimer;²³ entre otros compuestos naturales. Se han descrito múltiples estrategias en la búsqueda de este tipo de anillos, como ser, ciclación de 4-alquenoles,²⁴ 3-alquenoles,²⁵ epoxy alcoholes,²⁶ acoplamiento mediado por Ti de γ -lactoles o lactonas con enolatos quirales,²⁷ reacciones en tándem del tipo cicloadiciones 1,3-dipolar/cicladiciones electrofílicas sobre soportes poliméricos,²⁸ anulaciones asimétricas [3+2] de β -sililoxialilsilanos

quirales,²⁹ ciclaciones de 1,4-dioles³⁰ derivados de diversas moléculas quirales, ciclación oxidativa de 1,5-dienos³¹ etc. Muchos de estos procedimientos presentan estereoselectividad moderada así como muchos pasos de síntesis. A su vez, solo algunas de las aproximaciones descritas en la literatura llevan a la formación de anillos THF 2,5-disustituídos *cis*^{24c,26a,31} o *trans*,^{24a,24d,25b,27} por lo que el diseño y desarrollo de una estrategia estereocontrolada para la construcción de este tipo de anillos a adquirido una importancia considerable en síntesis orgánica.

Es en el marco de estas nuevas metodologías de síntesis de anillos, que se pretende realizar otro aporte a las mismas, ampliando dichos estudios (iniciados en el trabajo de tesis doctoral de la postulante)^{14,32} y aplicándolos a la síntesis de nuevas moléculas orgánicas con importante actividad biológica.

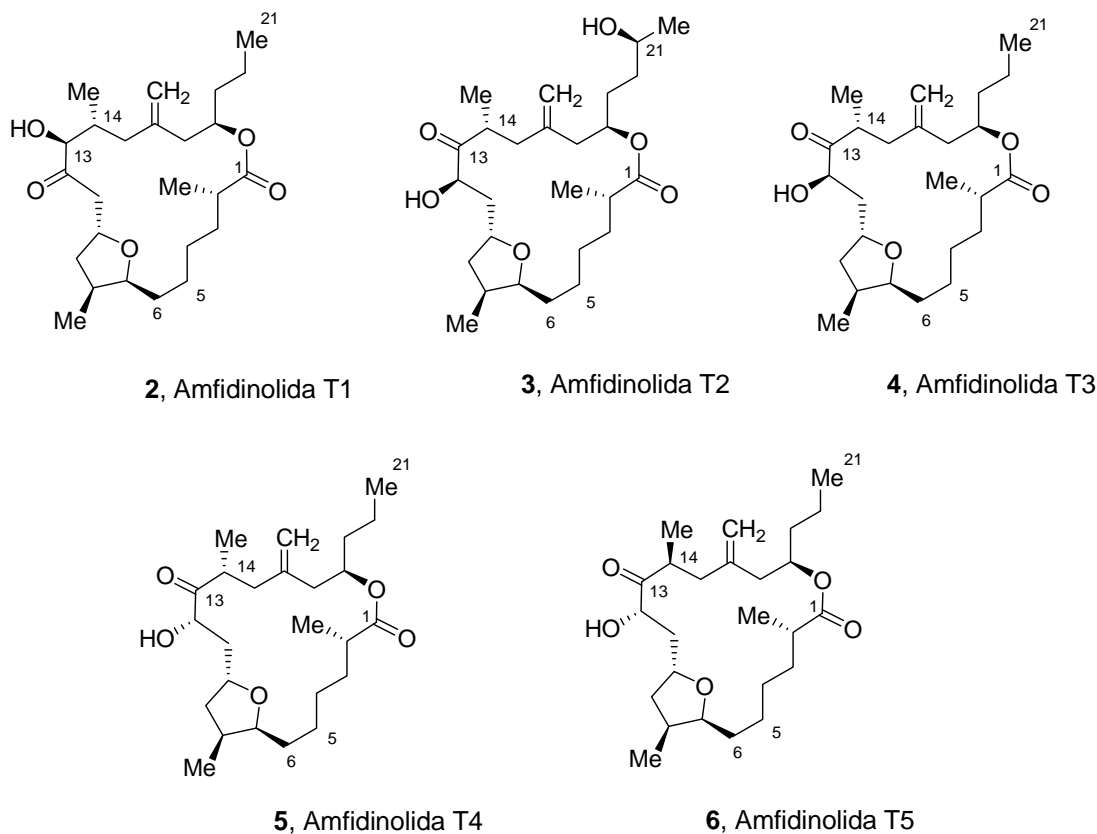
Se han elegido como moléculas objetivo para la aplicación de los conocimientos básicos generados, la síntesis de compuestos polioxigenados de mayor complejidad estructural. En particular se plantea la síntesis de Amfidinolidas de la serie-T y la síntesis de Oligotetrahidrofuranos análogos a Acetogeninas naturales, en especial acetogeninas con anillos bis-THF y tri-THF.

A.1. Síntesis de Amfidinolidas de la serie-T :

En la continua búsqueda de nuevos compuestos bioactivos, los productos naturales aislados de organismos marinos han mostrado una gran diversidad, tanto a nivel farmacológico como estructural. Durante los años 80, Kobayashi y colaboradores, llevaron a cabo el aislamiento de productos naturales provenientes de microorganismos marinos que viven en forma simbiótica tales como bacterias, hongos, y microalgas.³³ Surge así la familia de las Amfidinolidas, macrolidos producidos por dinoflagelados, del género *Amphidinium*, que viven en forma simbiótica con *Amphiscolops* sp., especie de fitoplancton de Okinawan; estos dinoflagelados se encuentran en el tejido interno de estas especies.^{21,34} Esta familia de macrolidos presenta gran diversidad estructural, importante número de centros estereogénicos, dobles enlaces exo- y endocíclicos y diferentes grupos oxigenados (epóxidos, anillos tetrahidrofuránicos y tetrahidropiránicos, grupos hidroxilo y cetonas). Debido a ello desde el inicio, se han realizado considerables esfuerzos en la síntesis de esta familia de compuestos.³⁵

A pesar de la diversidad estructural todas las amfidinolidas presentan pronunciada actividad citotóxica contra diversas líneas celulares tumorales (L1210 linfoma murino, KB carcinoma de piel), algunas de ellas presentando valores de citotoxicidad comparables al spongistatin (uno de los compuestos mas citotóxicos conocidos hasta el momento).²¹

Dentro de esta gran familia de compuestos se encuentran las Amfidinolidas de la serie-T, un subgrupo de 5 compuestos, denominados Amfidinolidas T1-5 (compuestos **2-6**), descritos por primera vez en el año 2000.³⁶ Estos productos naturales son macrociclos de 19 miembros, que presentan entre siete y ocho centros esterogénicos, un anillo tetrahidrofuránico altamente sustituido, un grupo hidroxicetona, un metileno exocíclico y un grupo ester homoalílico (Esquema 3).

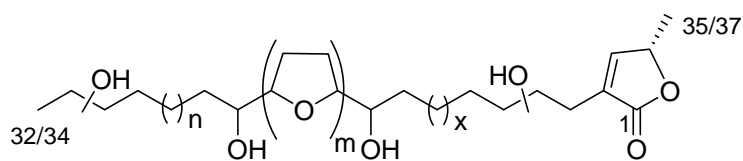
Esquema 3: **Amfidinolidas de la serie-T**

Hasta el momento se han descrito síntesis totales de T1 y T3-5. Amfidinolida T4 fue sintetizado en 2002 por Fürstner y colaboradores, mediante el protocolo de ciclación por metátesis^{37a} y posteriormente el mismo grupo sintetizó las Amfidinolidas T1, T3 y T5 utilizando la misma metodología.^{37b} La primer síntesis de Amfidinolida T1 fue llevada a cabo por el grupo de Ghosh y Liu en 2003,^{38a} y posteriormente fue descrita por el grupo de Colby.^{38b,c} Pero no se han descrito hasta ahora metodologías quimioenzimática para su síntesis, por lo que se hace relevante el estudio de la misma.

Se han obtenido a lo largo periodo 2009-2011 importantes avances en la síntesis de este tipo de compuestos, lo que ha sido divulgado en simposio, conferencias, posters.(ver Informe de actividades del periodo).

A.2. Síntesis de Oligo-tetrahidrofuranos análogos a Acetogeninas naturales:

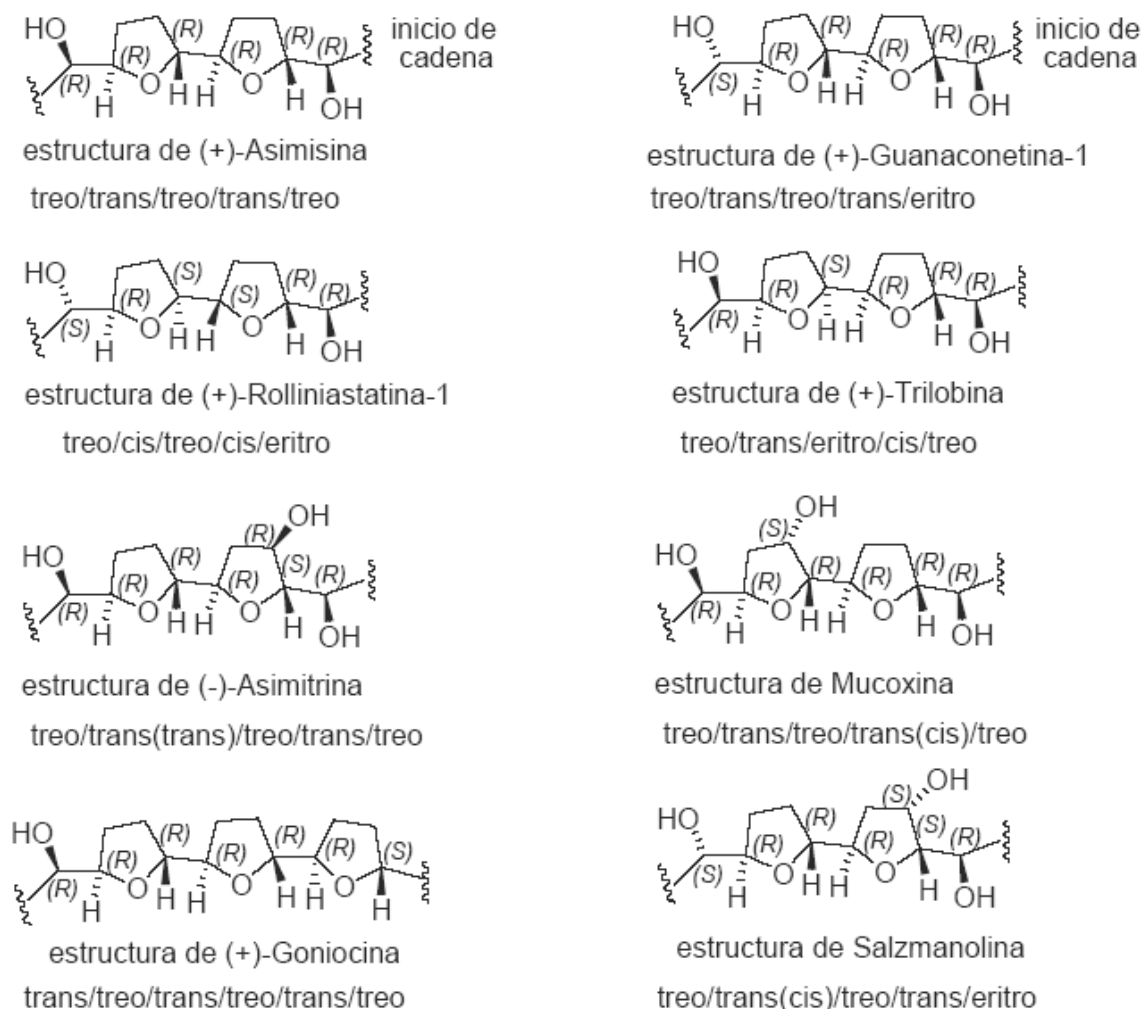
En los productos naturales, la presencia de anillos THF es preponderante en las acetogeninas de anonáceas, metabolitos secundarios que se encuentran exclusivamente en la familia Annonaceae, que comprende más de 130 géneros y 2300 especies.³⁹ Hasta el año 2005 se conocían más de 400 acetogeninas anonáceas.⁴⁰ Esta diversidad molecular contrasta con su similitud estructural, ya que todas presentan una estructura general de 35 o 37 átomos de carbono, consistente en un núcleo central con uno, dos, o tres anillos THF 2,5-disustituidos, de los que parten dos cadenas laterales hidrocarbonadas, una de las cuales termina en un residuo 4-metil-gama-lactona. Las cadenas laterales se unen generalmente mediante carbonos hidroxilados y también pueden encontrarse otras funciones oxigenadas (alcoholes, acetatos, cetonas) y más raramente dobles enlaces a lo largo de las mismas,(Esquema 4).

Esquema 4: **Estructura general de acetogeninas**

Las acetogeninas de anonáceas se clasifican, de acuerdo a la presencia y ubicación de los anillos THF, en seis subclases: i) con anillos mono-THF; ii) con anillos bis-THF adyacentes; iii) con anillos bis-THF no adyacentes; iv) con anillos tetrahidropiránicos; v) con anillos tri-THF, y vi) sin anillos THF. Las más abundantes presentan anillos bis-THF adyacentes, flanqueados por sendos grupos hidroxilo de las cadenas laterales. Aunque es posible una gran variedad de isómeros según la estereoquímica relativa de las funciones oxigenadas (alcoholes en *eritro* o *treo* respecto a los anillos, anillos *cis* o *trans*, disposición *eritro* o *treo* entre los anillos adyacentes), en las acetogeninas de anonáceas predominan ampliamente las disposiciones *trans/treo/trans* entre los anillos, existiendo también disposiciones *cis/treo/trans*, pero es muy rara la relación *eritro* entre los anillos adyacentes (hay menos de 5 ejemplos descritos, en el Esquema 5 se presenta la trilobina). Asimismo, los hidroxilos de la cadena lateral pueden disponerse en *treo* (mayormente) o en *eritro* respecto al anillo adyacente. (Esquema 5) En cuanto a la subclase conteniendo tres anillos THF, se conoce muy pocos ejemplos, como la (+)-goniocina, (Esquema 5). Recientemente se han descrito acetogeninas de anonáceas con anillos THF oxigenados en posición 3, como asimitrina, mucoxina y salzmanolina, (Esquema 5).^{39b,40}

Las acetogeninas de anonáceas presentan un amplio rango de actividad biológica, incluyendo actividad antihelmíntica, antimalárica, antibiótica, inmunosupresora, leishmanicida y antitumoral.^{40,41,42,43} Se considera que su blanco celular es la NADH-ubiquinona oxidoreductasa, el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.⁴⁴ La inhibición de la transferencia electrónica afecta a la producción de ATP, lo que puede conducir a la muerte celular mediante un mecanismo de necrosis. Estudios recientes sugieren la participación de un mecanismo apoptótico adicional, que podría explicar su alta potencia (en algunos casos, más de 1000 veces más potentes que la adriamicina).^{45a} Con respecto a la actividad antitumoral, se ha sugerido como otro posible blanco celular a la NADH oxidasa ligada a ubiquinona, que se encuentra en la membrana plasmática de células cancerosas, y esto podría explicar la actividad de estos compuestos contra tumores que presentan resistencia múltiple a los fármacos.^{45b}

Existen varias correlaciones de estructura-actividad antitumoral, que en algunos casos dan resultados no concordantes cuando se amplía el conjunto de acetogeninas de la muestra estudiada,^{46a,b} por lo que es deseable la continuación de estudios en esta dirección a pesar de las dificultades dadas por la escasa disponibilidad de productos (puros) aislados de fuentes naturales. La toxicidad generalmente alta de estos compuestos ha impedido su desarrollo en clínica, pero siguen siendo un grupo muy prometedor para el desarrollo de nuevos fármacos. En este sentido, se ha visto que la presencia de grupos acetato en el esqueleto de las acetogeninas modula su potencia.^{46c} También el número de anillos THF es importante, ya que se encuentra que las acetogeninas con anillos bis-THF son consistentemente más activas que las que poseen solamente un anillo.⁴⁰



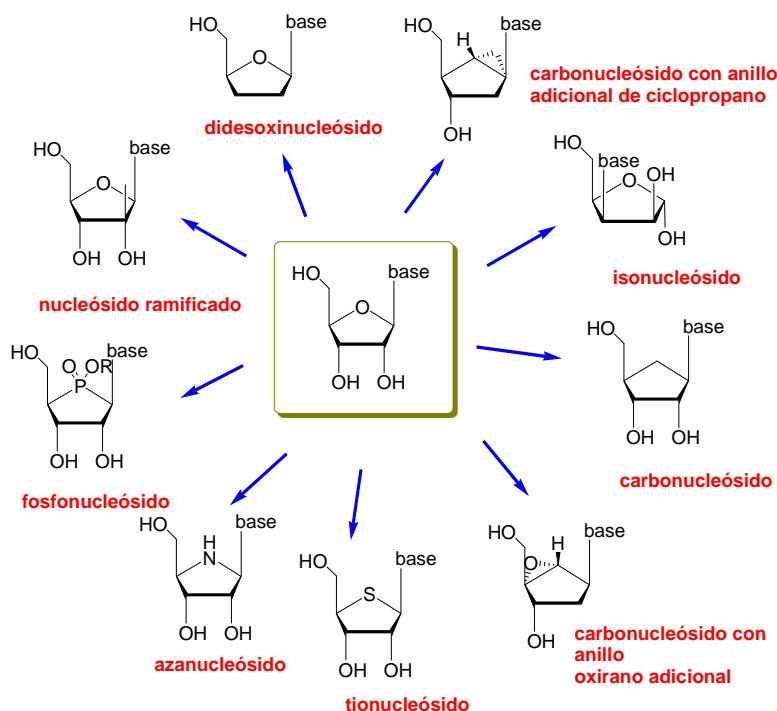
Esquema 5: **Configuración del núcleo THF de algunas acetogeninas**

Se han obtenido a lo largo periodo 2009-2011 importantes avances en la síntesis de este tipo de compuestos. La propuesta metodológica y sintética se enmarca dentro del trabajo de tesis Doctoral del Lic. J.C. Ramos, Co-Dirigido por la postulante y el Prof. G. Seoane. Los resultados han sido divulgados en simposios, conferencias, posters; y al momento se están elaborando dos artículos con los resultados obtenidos (ver Informe de actividades del periodo).

B. Síntesis de carboazúcares y análogos, como núcleos de interés:

La química involucrada en la síntesis de nucleósidos y análogos, ha tenido un desarrollo exponencial en los últimos 20 años, debido fundamentalmente a la creciente necesidad de disponer de nuevas drogas antivirales. Los análogos carbocíclicos de nucleósidos, ocupan un lugar destacado entre las drogas actualmente en evaluación como potenciales antivirales, por lo que su síntesis -o la síntesis de sus precursores- es foco de atención de varios grupos de investigación a nivel mundial.⁴⁷⁻⁵⁴ Estos nucleósidos modificados, juegan un rol protagónico entre las nuevas drogas con potencial actividad antiviral, habiéndose evaluado compuestos con modificaciones tanto en el carbohidrato como en la aglicona.^{55,56} Las modificaciones más importantes en el carbohidrato incluyen derivados con restricciones conformacionales (como

ciclonucleósidos⁵⁷⁻⁵⁹ y compuestos con anillos adicionales: oxiranos y ciclopropanos,⁶⁰⁻⁶² isonucleósidos –regioisómeros en la unión de la nucleobase–,⁶³ carbonucleósidos,⁶⁴⁻⁶⁶ aza-⁶⁷ y tio-nucleósidos,⁶⁸ desoxinucleósidos y nucleósidos ramificados (Esquema 6).⁶⁹⁻⁷²



Esquema 6: **Principales modificaciones a nivel del carbohidrato en nucleósidos modificados**

Los carbonucleósidos, análogos carbocíclicos de nucleósidos, al carecer del grupo acetal en la forma furanósica/piranósica del carbohidrato, son menos lábiles a la hidrólisis que los correspondientes nucleósidos, lo que les confiere una estabilidad adicional respecto a éstos.⁷³⁻⁷⁴ Los azúcares modificados, tanto solos, como formando parte de moléculas complejas naturales o sintéticas (Carbagalactosa,⁷⁵ Biciclo[4.1.0]heptilamina,⁷⁶ Manostatina A,⁷⁷ Neplanocina A,⁷⁸⁻⁸¹ (+)-Streptol y MK7607 entre otros^{82,83}), poseen un amplio espectro de actividades biológicas, como inhibidores de glicosidasas, antibióticos, antivirales, o inhibidores de crecimiento vegetal.⁸⁴

La ejecución de esta línea de investigación partiendo de ciclohexadienodiolos de origen microbiano, permitirá realizar aportes al conocimiento sobre la formación de estos carbocícllos presentes en los nucleósidos modificados, así como ampliar la gama de compuestos polioxigenados con alto valor agregado que se han sintetizado a través de la metodología quimioenzimática. En este caso el compuesto polioxigenado elegido para su síntesis corresponde a Neplanocina A y análogos.

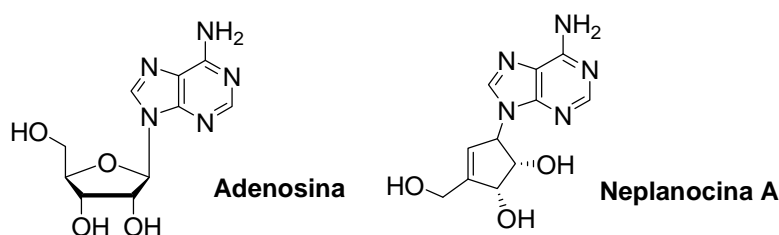
B.1. Síntesis Neplanocina A y análogos:

Neplanocina A,⁷⁸ análogo carbocíclico de adenosina (Esquema 7), fue aislado por primera vez en 1981, de *Ampullariella regularis* A11079, demostrando tener moderada actividad antibiótica y antifúngica, a la vez que una citotoxicidad destacada (0.2 mcg/mL) evaluada contra la línea

celular de linfoma L5178Y en cultivo. Neplanocina A mostró además una actividad significativa en ratones afectados de Leucemia L1210, con una dosis letal 50 (LD₅₀) de 13.7 mg/kg, con administración intraperitoneal.⁷⁹

Posteriormente, se describió la potente actividad antiviral de Neplanocina A frente a un amplio espectro de virus, entre los que se destacan vaccinia virus, virus de estomatitis vesicular, virus parainfluenza, reovirus y rotavirus humanos, entre otros.⁸⁰ Borchardt *et al.* demostraron que Neplanocina A es también un potente inhibidor de S-adenosilhomocisteína (AdoHcy) hidrolasa (EC 3.3.1.1), *in vitro*, e *in vivo*, y un potente antiviral contra vaccinia virus (WR) en células de ratón L929.⁸¹

Por su parte, varios análogos de Neplanocina A, también han sido sintetizados y evaluados como potenciales antivirales, demostrando muchos de ellos, tener potente actividad frente a un amplio espectro de virus.⁸⁵⁻⁹⁶



Esquema 7: **Estructuras de Adenosina y su análogo carbocíclico Neplanocina A**

La primera síntesis de Neplanocina A, fue descrita por Rétey y colaboradores en 1983, obteniendo el carbonucleósido en forma racémica en 11 pasos a partir de ciclopentadieno.⁹⁷ En el mismo año, Ohno *et al.* describieron la primera síntesis enantioselectiva y estereocontrolada de Neplanocina A, cuyo paso clave fue la desimetrización enzimática utilizando esterasa de hígado de cerdo (PLE, EC 3.1.1.1) como biocatalizador, siendo ésta la fuente de quiralidad en el proceso.⁹⁸ La síntesis se llevó a cabo a partir del aducto de Diels-Alder de ciclopentadieno y dimetilacetilendicarboxilato. El éster dimetílico obtenido fue hidrolizado enzimáticamente en forma cuantitativa al correspondiente monoéster, con un alto grado de pureza enantiomérica.

Inmediatamente surgieron otras síntesis de Neplanocina A, así como aproximaciones sintéticas, tanto racémicas como enantioselectivas, en las que poco a poco se fueron introduciendo etapas cada vez más sofisticadas, de modo de diseñar procesos sintéticos más eficientes.^{47,99,100}

La alta oxigenación de este compuesto, así como su estructura de carboazúcar es lo que ha atraído nuestro interés. La síntesis de azúcares modificados para la posterior preparación de los correspondientes nucleósidos, ha sido en los últimos años, uno de los objetivos sintéticos de nuestro grupo de investigación.¹⁰¹⁻¹⁰² Por lo que a través de esta propuesta, se pretende aplicar la metodología quimioenzimática en la síntesis del carboazúcar precursor de Neplanocina A. Si bien dicha metodología se ha utilizado ampliamente en la síntesis de azúcares, aún no se ha aplicado a la síntesis de este tipo de carboazúcares.

Esta línea de investigación iniciada en el 2010, ha tenido avances sustanciales a nivel de la secuencia sintética postulada para la síntesis del carboazúcar de Neplanocina A, objeto de trabajo de Tesis de grado de la Bach. Mariana Pazos (ver Informe de actividades del periodo). Dichos resultados se han divulgado en simposios y congresos.

Se estima que finalizada la síntesis del carboazúcar de Neplanocian A, se pueda abordar la preparación de sus análogos.

Actividad Biológica

Es importante destacar que el desarrollo de ambas áreas (básica y aplicada) se complementará con estudios biológicos de los intermedios sintéticos obtenidos a lo largo de las diferentes síntesis.

- a. Los estudios de actividad antitumoral se han realizado y se seguirán realizando en el laboratorio de evaluaciones de actividad biológica del Intituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio Gonzalez” (IUBO-BIOLAB), de la Universidad de La Laguna (ULL), Tenerife, España y serán dirigidos por el Dr. José Manuel Padrón.
El fuerte y fructífero vínculo de este grupo con la Cátedra de Química Orgánica perteneciente al Departamento de Química Orgánica de la UdelaR, a través de la postulante y el Instituto de Bio-Orgánica “Antonio Gonzalez” (IUBO), de la ULL, a través del Prof. Dr. Víctor S. Martín; data desde el 2008.
- b. Los estudios de inhibición del complejo I de la cadena respiratoria, para oligo-THF serán realizados por el grupo de la Dra. Adriana Neske (Universidad de Tucumán, Argentina). Este grupo estudia la química y actividad biológica de acetogeninas de anonáceas, en especial a través de la realización de ensayos de inhibición del complejo I mitocondrial, buscando nuevos inhibidores específicos. En el grupo se ensayan productos naturales aislados a partir de plantas y sus análogos sintéticos, para explorar sus potencialidades químicas y farmacológicas. El vínculo con el grupo de la Dra. Neske se ha iniciado en el 2011 (ver Informe de actividades del periodo).

Es importante destacar también, que el desarrollo de la propuesta planteada será producto de un trabajo conjunto y complementario entre diferentes áreas de investigación pertenecientes a la Facultad de Química, que poseen una consolidada trayectoria académica, con proyecciones tanto a nivel regional como internacional. La Dra. Brovetto, responsable científica de la propuesta, y las Dras. Daniela Gamenara y Patricia Saenz, co-dirigen el grupo de Físicoquímica Orgánica y Bioprocesos (FOB). Este grupo, que forma parte del Laboratorio de Síntesis Orgánica dirigido por el Dr. Gustavo Seoane, trabaja en forma coordinada, capitalizándose con la sinergia de las diferentes disciplinas desde las que aborda la investigación científica; la síntesis orgánica clásica, las biotransformaciones, y la química orgánica teórica. Esta línea de investigación busca entonces complementarse con dichas disciplinas siendo ambas importantes para el desarrollo de la misma. En cuanto a los estudios teóricos sobre las estructuras de los anillos tetrahidrofuránicos, la determinación de las configuraciones de los mismos suele hacerse por métodos espectroscópicos (NOESY, ROESY),³³ estudios conformacionales³⁴ o síntesis estereoespecíficas; por lo que los aportes teóricos a la estructura de los mismos son de gran importancia. Asimismo, se evaluará la introducción de pasos enzimáticos en las rutas sintéticas a utilizar, buscando mejorar su eficiencia y disminuyendo a su vez el impacto ambiental del proceso.

Objetivos

El *objetivo general* de esta propuesta de investigación, es el desarrollo de estrategias para el uso combinado de metodologías quimioenzimáticas con etapas de síntesis orgánica clásica estereoselectiva; aplicadas a la síntesis de compuestos con importante actividad biológica y alto valor agregado. Así como el estudio de las actividades biológicas de los intermedios sintéticos obtenidos a lo largo de la investigación.

Los *objetivos específicos* están enmarcados en la síntesis de cada uno de los núcleos de interés elegidos como bloques de construcción quirales presentes en los diferentes compuestos polioxigenados (con importante actividad biológica) a sintetizar.

En el área básica, los objetivos específicos de la propuesta implican: la síntesis de anillos tetrahidrofuránicos (di y tri-sustituídos), y la síntesis de carboazúcares y análogos. Ambos sistemas elegidos como bloques de construcción quiral sobre los que se ensayara para su síntesis el uso combinado de metodologías quimioenzimáticas con etapas de síntesis orgánica clásica estereoselectiva.

En el área aplicada se pretende sintetizar compuestos polioxigenados, que presenten en su estructura los núcleos de interés. Para ello se han elegido como compuestos polioxigenados de estructura compleja: las Amfidinolidas de la serie-T, los oligo-tetrahidrofuranos análogos a acetogeninas naturales, y Neplanocina A y sus análogos.

Estrategia de Investigación

Las estrategias de investigación, tanto en el área básica como en el área aplicada, para los diferentes núcleos de interés y los diferentes compuestos polioxigenados elegidos para su síntesis; están plasmadas en los diferentes proyectos presentados a lo largo del período 2009-2011. Algunos de estos proyectos han sido financiados y otros aprobados académicamente pero todos han sido desarrollados por la postulante y su equipo a lo largo del período 2009-2011; y están en curso actualmente.

Proyectos:

1. Proyecto de investigación financiado por la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC), Abril 2010.
Título: ***“Catálisis en la síntesis de nucleósidos modificados. Preparación de Neplanocina A”***.
Participación en calidad de **Responsable científico** junto con la Dra. Daniela Gamemara.
2. Proyecto de Iniciación a la Investigación financiado por CSIC (Comisión Sectorial de Investigación Científica).
Título: ***“Aproximación quimioenzimática a la síntesis del fragmento C₆-C₁₃ de Amfidinolidas de la serie-T”***
Investigador responsable: Lic. María Eugenia Lagreca. Dirigido como **tutora**.
3. Proyecto de Iniciación a la Investigación financiado por la ANII (Agencia Nacional de Innovación Investigación).
Título: ***“Aproximación quimioenzimática a la síntesis del fragmento C₁₄-C₂₁ de Amfidinolidas T1, T3, T4 y T5”***
Investigador responsable: Estudiante Miguel Itzaina. Dirigido como **tutora**.
4. Proyecto de investigación Fondo Clemente Estable, financiado por ANII, (Agencia Nacional de Innovación Investigación).
Título: ***“Síntesis quimioenzimática y evaluación biológica de oligo-tetrahidrofuranos análogos a Acetogeninas naturales”***.
Investigador responsable: Dr. Gustavo. Seoane.
Participación en calidad de **Investigador Asociado**.
5. Proyecto de investigación aprobado académicamente por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) – Fondo Clemente Estable (FCE), Febrero 2010.
Título: ***“Síntesis quimioenzimática y esterocontrolada del fragmento C₅-C₂₁ de Amfidinolidas de la serie-T”***.
Participación en calidad de **Responsable científico**

6. Proyecto de investigación aprobado académicamente por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) – Fondo Clemente Estable (FCE), Febrero 2010.
Título: **“Aproximaciones biocatalíticas a la síntesis de heterociclos saturados de 5 miembros”**.
Investigador responsable: Lic. Juan Carlos Ramos.
Participación en calidad de **Co-Director**.

El proyecto a realizar tiene objetivos ambiciosos por lo que será necesario contar con recursos humanos y materiales para llevarlo a cabo. En el ámbito de los recursos humanos, hoy día se cuenta con estudiante de grado y de posgrado que están desarrollando parte de la investigación propuesta; y se propone la formación de nuevos recursos humanos.

Desde el punto de vista de los medios materiales, el equipamiento necesario para el desarrollo de las metodologías quimioenzimáticas y de síntesis clásica, está disponible en nuestro laboratorio (Laboratorio de Síntesis Orgánica y Laboratorio de Biotransformaciones). A su vez, el instrumental necesario para la caracterización química de los compuestos sintetizados se encuentra disponible en Facultad de Química (HPLC, GC, GC-MS RMN, MS, IR, AE). Para la obtención de los materiales no disponibles la postulante ha obtenido, durante el período 2009-2011, la financiación a través de tres proyectos: Proyecto de Iniciación a la Investigación-CSIC (como tutora), Proyecto de Iniciación a la Investigación- ANII (como tutora), y Proyecto de Investigación y Desarrollo- CSIC (como responsable científica). Se propone para este nuevo período la presentación de nuevos proyectos en el marco de los llamados de la ANII y CSIC del 2012.

Impacto de los Resultados

- Desarrollo de una metodología eficiente de preparación de los bloques de construcción quirales, anillos tetrahidrofuránicos, y carboazúcares y análogos; combinando metodologías enzimáticas con etapas de síntesis orgánica clásica.
- Aplicación de la metodología generada a la síntesis de compuestos polioxigenados que presentan: anillos THF en su estructura, como ser Amfidinolidas y Oligo-THF del tipo de las Acetogeninas; y carboazúcares, como ser Neplanocina A y análogos.
- Aplicación de la metodología de oxidación microbiana de compuestos aromáticos (como forma de producir materiales homoquirales) a la síntesis de: metabolitos naturales de origen animal y vegetal. Metodología no utilizada aún para la síntesis de los compuestos elegidos.

Estrategia de difusión de resultados

- Publicaciones en revistas científicas internacionales de las áreas pertinentes.
- Reuniones regionales e internacionales de química orgánica (Brazilian Meeting on Organic Synthesis - Congreso bianual organizado por The Brazilian Chemical Society, simposios bianuales organizados por la Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica).
- Divulgación mediante boletines y reuniones locales de resultados.

Referencias bibliográficas

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.
2. Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 2^a ed.; **2003**, Elsevier Ed., San Diego, California, pag. 1-29.
3. Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 3^a ed.; **2005**, Oxford University Press Inc., New York, pag. 163 – 265.
4. Ver por ejemplo: "Asymmetric Synthetic Methodology", D. Ager y M. East, CRC press, Boca Raton, FL, 1995.
5. a) Hudlicky, T.; González, D.; Gibson, D. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 35; b) Hudlicky, T.; Reed, J. en "Advances in asymmetric synthesis"; Hassner, A., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, **1995**, vol. 1, p.271. c) Hudlicky, T. en "Green Chemistry", P. Anastas y T. Williamson Ed., ACS Symposium Series N° 626, ACS, Washington DC, **1996**, p. 180; d) Brown, S.; Hudlicky, T. en "Organic Synthesis :Theory and Practice"; Hudlicky, T. Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, **1993**, vol. 2, p.113; e) Carless, H. *Tetrahedron: Asymm.* **1992**, *3*, 795; f) Widdowson, D.; Ribbons, D.W.; Thomas, S. *Janssen Chimica Acta* **1990**, *8*, 3; g) Hudlicky, T.; Bui, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 641.
6. Gibson, D.; Koch, J.; Kallio, R. *Biochemistry* **1968**, *7*, 265; *ibid* **1968**, *7*, 3795.
7. a) Boyd, D.; Sharma, N.; Allen, C. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, *12*, 564; b) Solomon, E. et al. *Chem Rev.* **2000**, *199*, 235.
8. a) Review: Gibson, D. *Crit. Rev. Microbiol.* **1971**, *1*, 199; b) Finetle, B.; Venkateswaran, S.; Gibson, D. *J. Bacteriol.* **1984**, *160*, 1003; c) Gibson, D.T. "Microbial degradation of organic compounds". Gibson, D., Ed. Microbiol. Series, vol. 13; Marcel Dekker, New York, 1984.
9. Gibson, D.; Hensley, M.; Yoshioka, H.; Mabry, T. *Biochemistry* **1970**, *9*, 1626
10. a) Gibson, D.T.; Zylstra, G.J.; Chauha, S. en "Pseudomonas: Biotransformations, Pathogenesis, and Evolving Biochemistry"; Silver, S.; Chakrabarty, A.M.; Iglewski, B.; Kaplan, S., Eds; *Am. Soc. for Microbiol.*, 1990; Chapter 13, p.121; b) Zylstra, G.J.; Gibson, D.T. en "Genetic Engineering"; Setlow, J.A., Ed.; Pergamon: New York, 1991; vol.13, p.183.
11. Ballard, D.; Courtis, A.; Shirley, I.; Taylor, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 954.
12. Ley, S.V.; Sternfeld, F.; Taylor, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 225.
13. Hudlicky, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4735.
14. a) Brovotto, M. "Estudio de la ciclación de anillos tetrahidrofuránicos como precursores de Isolaulimalida", Tesis de Doctor en Química, UDELAR, 2006. b) Brovotto, M.; Seoane, G. "Chemoenzymatic Approach to C₁-C₁₂ fragment of Isolaulimalide", 12th BMOS, agosto 2007 .
15. a) "Concise chemoenzymatic synthesis of *epi*-inositol". Vitelio, C.; Bellomo, A.; Brovotto, M.; Seoane, G.; González, D., *Carbohydrate Res.* **2004**, *339*, 1773-1778; b) Schapiro, V.; Cavalli, G.; Seoane, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2453; c) Brovotto, M.; Schapiro, V.; Cavalli, G.; Padilla, P.; Sierra, A.; Seoane, G.; Suescun, L.; Mariezcurrena, R. *New. J. Chem.* **1999**, *23*, 549; d) González, D.; Schapiro, V.; Seoane, G.; Hudlicky, T.; Abboud, K., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1194; e) González, D.; Schapiro, V.; Seoane, G.; Hudlicky, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 97.
16. a) Carrera, I.; Brovotto, M.; Seoane, G. "Aproximación quimioenzimática a la síntesis de Isolaulimalida", I LATQUIMED, abril 2007; b) Brovotto, M.; Seoane, G. "Aproximación quimioenzimática a la síntesis del fragmento C₁₃-C₂₁ de Isolaulimalida ", XVI SINAQO y I SIBEAQO, noviembre 2007.
17. a) Harmange, J.-C.; Figadere, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711-1754; b) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261-290.
18. a) Kang, S. H.; Lee, S. B. *Chem. Commun.* **1998**, 761-762 ; b) Matsuo, Y.; Suzuki, M.; Masuda, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1043-1044.
19. a) Bartlett, P. A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3-72; b) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 205.
20. a) Alali, F. Q.; Liu, X. X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504-540; b) Hoppe, R. S., H. D. *Synthesis* **1995**, 1447-1464; c) Keinan, E.; Sinha, A.; Yazbak, A.; Sinha, S. C. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 423-430; d) Zeng, L.; Ye, Q.; Oberlies, N. H.; Shi, G.; Gu, Z. M.; He,

- K.; McLaughlin, J. L. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 275-308; e) Göksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433-3436.
21. Chakraborty, T. K.; Das, S. *Curr. Med. Chem. Anti Cancer Agents* **2001**, *1*, 131-149.
22. Gulavita, N. K.; Gunasekera, S. P.; Pomponi, S. A. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 506-508.
23. Boukouvalas, J.; Radu, I-I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2971-2973.
24. a) Michael, J. P.; Ting, P. C.; Bartlett, P. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2416-2423, y referencias allí citadas; b) Miura, K.; Hondo, T.; Okajima, S.; Hosomi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3251-3258; c) Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963-3964; Tanikaga, R.; Hosoya, K.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1799-1803; d) Zhang, H.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8134- 8135.
25. a) Bew, S. P.; Barks, J. M.; Knighta, D. W.; Middletona, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4447-4451; b) Kang, S. H.; Lee, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1955-1958.
26. a) Arista, L.; Gruttadauria, M.; Thomas, E. J. *Synlett* **1997**, 627-628; b) Chattopadhyay, A.; Vichare, P.; Dhotare, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2871-2873; c) Nakata, T.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *31*, 2745; d) Nakata, T.; Schmid, G.; Vranesic, M.; Okigawa, M.; Smith-Palmer, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2933; e) Narayan, R. S.; Sivakumar, M.; Bouhleh, E.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2489-2492.
27. a) Jalce, G.; Seck, M.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3240-3241; b) Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; Vencato, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 53-56.
28. Beebe, X.; Schore, N. E.; Kurth, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10061-10062.
29. Mertz, E.; Tinsley, J. M.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8035-8046.
30. a) Marshall, J. A.; Sabatini, J. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 4819- 4822; b) Sharma, G. V. M.; Punna, S.; Prasad, T. R.; Krishna, P. R.; Chorghade, M. S.; Ley, S. V.
31. Goksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433-3436, y referencias allí citadas.
32. a) Brovetto, M.; Seoane, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5776-5785; b) Brovetto, M.; Seoane, G. "Chemoenzymatic Approach to the stereoselective synthesis of cis-2,5-disubstituted tetrahydrofurans", 12th BMOS, agosto 2007 .
33. a) J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.*, **1989**, *52*, 225-238. For a review of marine natural products, see: b) J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote and M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, 15-61. For a review of natural products in drug development, see: c) D. J. Newman, G. M. Cragg and K. M. Snader, *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 1022-1037.
34. For amphidinolide reviews, see: a) J. Kobayashi and M. Tsuda, *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 77-93; b) J. Kobayashi, M. Ishibashi, in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, vol. 8, ed. K. Mori, Elsevier, New York, **1999**, pp. 619-649.
35. Originally proposed structure of amphidinolide A: a) H. W. Lam and G. Pattendon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 508-511; b) R. E. Maleczka, Jr., L. R. Terrell, F. Geng and J. S. Ward III, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2841-2844; c) B. M. Trost, J. D. Chisholm, S. Wroblewski and M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12420-12421. Structural revision and synthesis of; d) amphidinolide A: see ref. 39b; e) amphidinolide J: D. R. Williams and W. S. Kissel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 11198-11199; (f) amphidinolide K: D. R. Williams and K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 765-766; g) amphidinolide P: D.R. Williams, B. J. Myers and L. Mi, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 945-948; (h) B. M. Trost and J. P. N. Papillon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13618-13619; i) amphidinolide R: W. S. Kissel, *The Asymmetric Total Syntheses of Amphidinolüides J and R*, PhD Thesis, Indiana University, 1998; j) amphidinolide W: A. K. Ghosh and G. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3704-3705; k) amphidinolide X: O. Lepage, E. Kattnig and A. F. urstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15970-15971.
36. Isolation, structure determination, and biological activity of amphidinolides T1-4: a) Tsuda, M.; Endo, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1349-1352; b) Kobayashi, J.; Kubota, T.; Endo, T.; Tsuda, M. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 134-142. For the cristal structure of T1, isolation of T5, and conversion of T4 to T5 (2 : 1, **4** : **5**), see: c) Kubota, T.; Endo, T.; Tsuda, M.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6175-6179.

37. a) Fürstner, A.; Ai'ssa, C.; Riveiros, R.; Ragot, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4763-4766. b) Ai'ssa, C.; Riveiros, R.; Ragot, J.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15512-15520.
38. a) Ghosh, A. K.; Liu, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2374-2375; b) Colby, E. A.; O'Brien, K. C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 998-999; c) A. Colby, A.; O'Brien, K. C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4297-4307.
39. a) Alali, F. Q.; Liu, X. X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504-540. b) Kladi, M.; Vagias, C.; Papazafiri, P.; Brogi, S.; Tafi, A.; Roussis, V. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 190-193.
40. Bermejo, A.; Figadere, B.; Zafra, M.-C.; Barrachina, I., Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269-303
41. McLaughlin, J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1311-1321
42. Zafra, M.-C.; Figadere, B.; Gallardo, T., Tormo, J.; Cortes, D. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1087-1117.
43. Schlie-Guzmán, M.; González-Esquinca, A.; Luna-Cazareaçs, L. *BLACPMA* **2009**, *8*, 245-257.
44. Lewis, M., Arnason, J., Philogene, B., Rupprecht, J., McLaughlin, J. *Pesticide Biochem. Physiol.* **1993**, *45*, 15-23.
45. a) Yuan, S.; Chang, H., Chen, H., Kuo, F., Liaw, C, Su, J., Wu, Y. *Life Sci.* **2006**, *78*, 869-874. b) Morr e, D.; Cabo, R., Farley, C, Oberlies, N., McLaughlin, J. *Life Sci.* **1995**, *56*, 343-348.
46. a) Tormo, J.; DePedro, N.; Royo, I.; Barrachina, I.; Zafra, M.-C.; Cuadrillero, C.; Hern andez, P.; Cortes, D.; Pel ez, F. *Oncology Res.* **2005**, *15*, 129-138. b) Landolt, J.; Ahammadshahib, K.; Hollingworth, R.; Barr, R.; Crane, F.; Buerck, G.; McCabe, G.; McLaughlin, J. *Chem-Biol. Interactions* **1995**, *98*, 1-13. c) Chahboune, N.; Barrachina, I., Royo, I.; Romero, V.; Saez, J., Tormo, J.; DePedro, N.; Estornell, E., Zafra, M.-C., Pel ez, F.; Cortes, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1089-1094.
47. Song, G. Y.; Paul, V.; Choo, H.; Morrey, J.; Sidwell, R. W.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3985-3993.
48. Mieczkowski, A.; Agrofoglio, L. A. In *Modified Nucleosides* Herdewijn, P., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2008**.
49. Jeong, L. S.; Lee, J. A. *Antiviral Chem. Chemother.* **2004**, *15*, 235-250.
50. Sledeski, A. W.; Kubiak, G. G.; O'Brien, M. K.; Powers, M. R.; Powner, T. H.; Truesdale, L. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8114-8118.
51. Gallos, J. K.; Massen, Z. S.; Koftis, T. V.; Dellios, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7489-7491.
52. Gallos, J. K.; Stathakis, C. I.; Kotoulas, S. S.; Koumbis, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6884-6890.
53. Nguyen van Nhien, A.; Soriano, E.; Contelles, J. M.; Postel, D. *Carbohydrate Res.* **2009**, *344*, 1605-1611.
54. Gallos, J. K.; Koftis, T. V.; Massen, Z. S.; Dellios, C. C.; Mourtzinis, I. T.; Coutouli-Argyropoulou, E.; Koumbis, A. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8043-8053.
55. Kisk erek, M.; Rosemeyer, H. *Perspectives in nucleoside and nucleic acid chemistry*, VCH: Z rich, **2000**.
56. de Clercq, E.; Neyts, J. *Rev. Med. Virol.* **2004**, *14*, 289-300.
57. Zhong, S.; Mondon, M.; Pilard, S.; Len, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7828-7836.
58. Lebreton, J.; Escudier, J. M.; Arzel, L.; Len, C. *Chem. Rev.* **2010**, *In Press*.
59. Mieczkowski, A.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A. *Chem. Rev.* **2010**, *In Press*.
60. Comin, M. J.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; M rquez, V. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 705-708.
61. Comin, M. J.; Rodr guez, J. B.; Russ, P.; M rquez, V. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 295-301.
62. Lee, J. A.; Moon, H. R.; Kim, H. O.; Kim, K. R.; Lee, K. M.; Kim, B. T.; Hwang, K. J.; Chun, M. W.; Jacobson, K. A.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5006-5013.
63. Alvarez de Cienfuegos, L.; Mota, A. J.; Robles, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2161-2164.
64. Rif , J.; Ortu o, R. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1221-1223.

65. Saito, Y.; Nakamura, M.; Ohno, T.; Chaicharoenpong, C.; Ichikawa, E.; Yamamura, S.; Kato, K.; Umezawa, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 298-304.
66. Wang, J.; Viña, D.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4499-4505.
67. Yokoyama, M.; Momotake, A. *Synthesis*, **1999**, 1541-1554.
68. Martins Alho, M. A.; Errea, M. I.; Sguerra, V. L.; D'Accorso, N. B.; Talarico, L. B.; García, C. C.; Damonte, E. B. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 979-983.
69. Benzaria, S.; Bardiot, D.; Buisset, T.; Counor, C.; Rabeson, C.; Pierra, C.; Storer, R.; Loi, A. G.; Cadeddu, A.; Mura, M.; Musiu, C.; Liuzzi, M.; Loddo, R.; Bergelson, S.; Bichko, V.; Bridges, E.; Cretton Scott, E.; Mao, J.; Sommadossi, J. P.; Seifer, M.; Standring, D.; Tausek, M.; Gosselin, G.; La Colla, P. *Antiviral Chem. Chemother.* **2007**, *18*, 225-242.
70. Eldrup, A. B.; Allerson, C. R.; Bennett, C. F.; Bera, S.; Bhat, B.; Bhat, N.; Bosserman, M. R.; Brooks, J.; Burlein, C.; Carroll, S. S.; Cook, P. D.; Getty, K. L.; MacCoss, M.; McMasters, D. R.; Olsen, D. B.; Prakash, T. P.; Prhavc, M.; Song, Q.; Tomassini, J. E.; Xia, J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2283-2295.
71. Enders, D.; Hieronymi, A.; Raabe, G. *Synthesis* **2008**, *2008*, 1545-1558.
72. Ichikawa, E.; Kato, K. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 385-423.
73. Ogawa, S. In *Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods*; Chapleur, Y., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, p 87-106.
74. Sollogoub, M.; Sinay, P. In *The Organic Chemistry of Sugars*; Levy, D. E., Fugedi, P., Eds.; CRC Press: Boca Raton, **2006**, p 349-382.
75. Paulsen, H.; Vondeyn, W.; Roben, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *1984*, 433-449.
76. Wang, Y.; Bennet, A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1731-1738.
77. Aoyagi, T.; Yamamoto, T.; Kojiri, K.; Morishima, H.; Nagai, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 883-889.
78. Hayashi, M.; Yaginuma, S.; Yoshioka, H.; Nakatsu, K. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 675-680.
79. Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359-366.
80. de Clercq, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *28*, 84-89.
81. Borchardt, R. T.; Keller, B. T.; Patel Thombre, U. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 4353-4358.
82. Yoshikawa, N.; Chiba, N.; Mikawa, T.; Ueno, S.; Harimaya, K.; Iwata, M. *Japan*, **1994**; No. 0630600.
83. de Clercq, E.; Bernaerts, R.; Balzarini, J.; Herdewijn, P.; Verbruggens, A. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 10621-10628.
84. Enders, D.; Narine, A. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857-7870.
85. de Clercq, E.; Cools, M.; Balzarini, J.; Marquez, V. E.; Borcharding, D. R.; Borchardt, R. T.; Drach, J. C.; Kitaoka, S.; Konnos, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1291-1297.
86. Jeong, L. S.; Moon, H. R.; Park, J. G.; Shin, D. H.; Choi, W. J.; Lee, K. M.; Kim, H. O.; Chun, M. W.; Kim, H. D.; Kim, J. H. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 589-592.
87. Moon, H. R.; Kwon, S. H.; Lee, J. A.; Yoo, B. N.; Kim, H. O.; Chun, M. W.; Kim, H. D.; Kim, J. H.; Jeong, L. S. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 1475-1477.
88. Park, A. Y.; Moon, H. R.; Kim, K. R.; Kang, J. A.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 943-947.
89. Choi, M. H.; Lee, C. K.; Jeong, L. S.; Chun, M. W.; Kim, H. D. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 681-684.
90. Hong, J. H.; Kim, S. Y.; Oh, C. H.; Yoo, K. H.; Cho, J. H. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *25*, 341-350.
91. Wu, Y.; Hong, J. H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 517-521.
92. Lee, H. R.; Kang, J. A.; Park, A. Y.; Kim, W. H.; Chun, P.; Kim, J.; Kim, J. A.; Lee, B.; Jeong, L. S.; Moon, H. R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2043-2050.
93. Liao, X.; Butora, G.; Olsen, D. B.; Carrol, S. S.; McMasters, D. R.; Leone, J. F.; Stahljut, M.; Dodd, G. A.; Yang, L.; MacCoss, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4149-4152.
94. Kumamoto, H.; Deguchi, K.; Takahashi, N.; Tanaka, H. *Nucleic Acids Symposium Series* **2007**, *26*, 733-736.

-
95. Shuto, S.; Obara, T.; Saito, Y.; Andrei, G.; Snoeck, R.; de Clercq, E.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2392-2399.
 96. Shuto, S.; Niizuma, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4489–4493.
 97. Jung, M.; Offenbächer, G.; Rétey, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1915-1921.
 98. Arita, M.; Adachi, K.; Ito, Y.; Sawai, H.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4049-4055.
 99. Bodenteich, M.; Márquez, V. E. *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 5977-5990.
 100. Lim, M.; Márquez, V. E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5559-5562.
 101. Seoane, G.; Montserrat, J. M.; Iribarren, A. M.; Lewkowicz, E. S.; Gaménara, D.; SECYT-MEC (PDT FPR/F/BI/49/20): Buenos Aires-Montevideo, 2006-2007.
 102. Seoane, G.; Montserrat, J. M.; Iribarren, A. M.; Lewkowicz, E. S.; Gaménara, D.; SECYT-MEC (PDT FPR/F/BI/80/83): Montevideo-Buenos Aires, 2008-2009.

PLAN DE ACTIVIDADES

➤ EN DOCENCIA:

Las tareas docentes desarrolladas en cursos curriculares del Departamento de Química Orgánica, se asignan de acuerdo a los lineamientos sugeridos por su Comisión de Gestión Docente.

En cuanto a cursos de posgrado, durante el año 2010, se participo en el curso de Química Orgánica Avanzada, organizado por Pedeciba, Química; dictando el tema "Síntesis Asimétrica". La participación a nivel de este curso ha generado por parte de la postulante la iniciativa de generar un curso de "Síntesis Asimétrica", como curso electivo del departamento. Propuesta que se considera elevar al departamento durante el primer semestre de 2012.

A su vez en el marco del vínculo con la Universidad de La Laguna se están gestionando dos Cursos de Especialización a dictarse en el periodo 2012-2014 (supeditados a la obtención de financiación). Dichos cursos serán dictados por la Prof. Celina García, perteneciente a la ULL y por el Dr. Juan Ignacio Padrón CSIC, Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Departamento Química Biológica y Biotecnología, La Laguna, Tenerife, España.

Si bien en este momento se está en la organización de la logística y el contenido académico de los mismos; en el curso ha ser dictado por la Prof. C. García se verían conceptos de catálisis asimétrica y sus aplicaciones en síntesis. Y en el curso a ser dictado por el Dr. J.I. Padrón se verían conceptos vinculados a la química asimétrica del hierro.