

ANÁLOGOS DE PRODUCTOS NATURALES COMO FUENTE DE COMPUESTOS BIOACTIVOS. MODIFICACIONES QUÍMICAS DE LUPEOL Y CALENDULADIOL

Tesista: **Florencia Antonella Musso. Área II**

Director: **María Belén Faraoni. Área II. Departamento de Química. UNS**

Codirector: **María Alicia Volpe. Área I. Departamento de Química. UNS**

El lupeol es un triterpeno pentacíclico del tipo lupano que se encuentra en la naturaleza como un sólido blanco cristalino. Presenta una amplia gama de actividades biológicas como antitumorales, antiinflamatorios, anti HIV, anticolinesterasa, insecticida y antimaláricas¹.

Uno de nuestros objetivos es estudiar modificaciones químicas sobre lupeol, empleando estrategias clásicas en síntesis orgánica y compararlas con metodologías que utilizan catalizadores heterogéneos. A partir de este estudio se pretende seleccionar la metodología óptima para la obtención de moléculas reactivas que permitirán el diseño de nuevos análogos bioactivos (Figura 1).

El lupeol se obtiene de la especie *Chuquiraga erinacea*, una especie endémica ampliamente distribuida en el sur de la provincia de Buenos Aires. Se aísla con un rendimiento de 0,1% p/p sobre planta seca, a partir de una mezcla de cinco isómeros mediante una técnica cromatográfica específica².

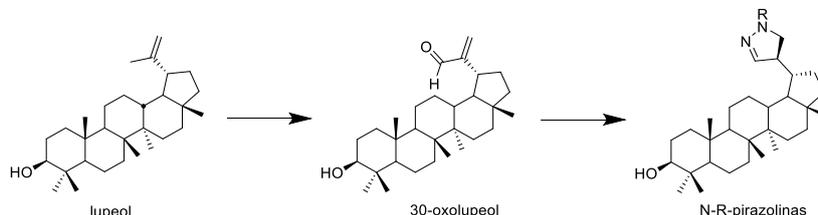


Figura 1. Esquema de reacciones de lupeol.

En primer lugar, nuestro interés radicó en modificar la cadena lateral de lupeol a través de oxidación alílica, por un lado con dióxido de selenio (metodología clásica) y por el otro, empleando catalizadores soportados (estrategia basada en catálisis heterogénea).

Las distintas pruebas se realizaron sobre el monoterpene α -pineno, el cual contiene un grupo isopropenilo en su estructura (Figura 2).

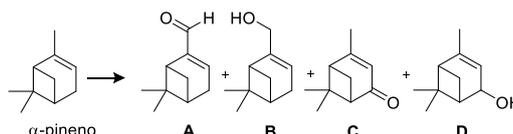


Figura 2. Posibles productos de oxidación alílica de α -pineno.

El SeO_2 es el reactivo más utilizado en la metodología tradicional de oxidación de compuestos alílicos para la obtención de alcoholes y aldehídos. La desventaja de esta reacción es el empleo de relaciones estequiométricas elevadas, tiempos de reacción muy

largos, mezcla de productos y rendimientos bajos. A su vez, se obtienen especies de selenio coloidal difíciles de eliminar y muy tóxicas para el medio ambiente¹.

Considerando los rendimientos obtenidos con el uso de la metodología clásica, se busca obtener selectivamente el aldehído **A**, a través de la estrategia basada en catálisis heterogénea. Se desea encontrar un catalizador heterogéneo selectivo, activo, estable y reusable para la oxidación de interés. Bajo el marco de la química verde, poder seleccionar el método óptimo para la obtención del producto propuesto, y trasladar estas condiciones a lupeol.

A continuación se detallan las distintas reacciones realizadas por el método convencional.

MÉTODO CONVENCIONAL								
Rx	Solución	T (°C)	Relación sustrato/SeO ₂	Tiempo de reacción	Conversión	Selectividad a alcohol B	Selectividad a aldehído A	
1	Pineno en EtOH 0,02M	120	1:1,2	14hs 30min	100%	95%	5%	
2	Pineno en EtOH 0,02M	120	1:2,5	14hs 30min	100%	89%	11%	
3	Pineno en EtOH 0,02M	120	1:5	36hs	100%	53%	47%	
MÉTODO CONVENCIONAL REACTOR PARR								
Rx	Solución	T (°C)	Relación sustrato/SeO ₂	P de O ₂ (atm)	Tiempo de reacción	Conversión	Selectividad a alcohol B	Selectividad a aldehído A
1	Pineno en EtOH 0,02M	134	1:2,5	6	5hs	41%	16%	84%

Tabla 1. Reacciones de oxidación por el método convencional.

Posteriormente, para la oxidación catalítica se emplearon catalizadores de Pt/SiO₂ y Pd/C^{3,4}, observándose epoxidaciones y poca o nula conversión. Teniendo en cuenta estos resultados y los obtenidos con el SeO₂ (Tabla 1), se decidió preparar un catalizador de selenio soportado en SiO₂. La reacción fue muy lenta, probablemente por la muy baja relación pineno/SeO₂ resultante (1:0,067). Debido a esto, se preparó un catalizador binario agregando Pd al SeO₂/SiO₂. La reacción llevó a una mejora en el tiempo y en la conversión (Tabla 2).

Rx	Solución	T (°C)	P de O ₂ (atm)	Catalizador	Tiempo de reacción	Conversión	Selectividad a alcohol B	Selectividad a aldehído A
1	Pineno en EtOH 0,1M	134	6	SeO ₂ /SiO ₂	18hs	3%	no detectado	no detectado
2	Pineno en EtOH 0,1M	134	6	Pd/SeO ₂ /SiO ₂	8hs	12%	38%	62%

Tabla 2. Reacciones de oxidación por medio de catálisis heterogénea.

Concluimos que los catalizadores clásicos (Pt/SiO₂, Pd/C) utilizados en oxidaciones de moléculas orgánicas que emplean oxígeno como oxidante, no son aptos para la oxidación alílica de pineno. El SeO₂ es adecuado para oxidar pineno, y cuando se lo emplea con una sobrepresión de O₂, lleva a un acorte notable de los tiempos de reacción y a una mejor selectividad. Con el agregado de Pd al catalizador SeO₂/SiO₂ se observa una mayor eficiencia, remarcándose que no se obtienen epoxidaciones, contribuyendo así a la obtención del producto de oxidación deseado.

¹ Castro M.J *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 22 (2014) 3341 - 3350.

² Castro M.J *et al.*, J. Organomet. Chem. 880 (2019) 333 - 340.

³ Kuznetsova L.I *et al.*, Kinet. Catal. 48 (2007) 38 - 44.

⁴ Gonçalves J.A *et al.*, J. Organomet. Chem. 690 (2005) 2996 - 3003.