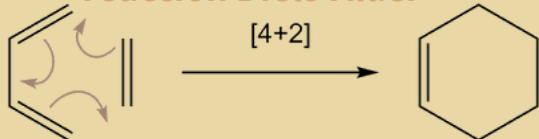


Determinación computacional de la ruta biogenética de las cheiloclinas A-I a través de métodos multiescala

Briceño-Vargas Flor María, Quijano-Quiñones Ramiro Felipe, Mirón-López Gumersindo
A15001548@alumnos.uady.mx, flormariamontserrat@gmail.com, Número de becario: **4012284**

Palabras clave: productos naturales, Diels-Alder, cheiloclinas, ONIOM.

Más de
400
productos naturales
podrían provenir de una
reacción Diels-Alder¹

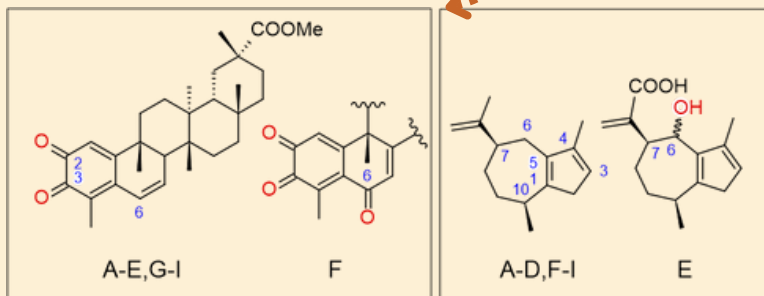


¡INCLUSO SIN ENZIMAS!

No obstante, pueden formarse mediante **otras vías**^{2,3}

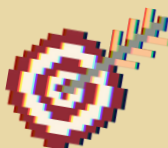


Celastraceae (Plantae) destaca por producir estos aductos, como las **cheiloclinas A-I**:⁴



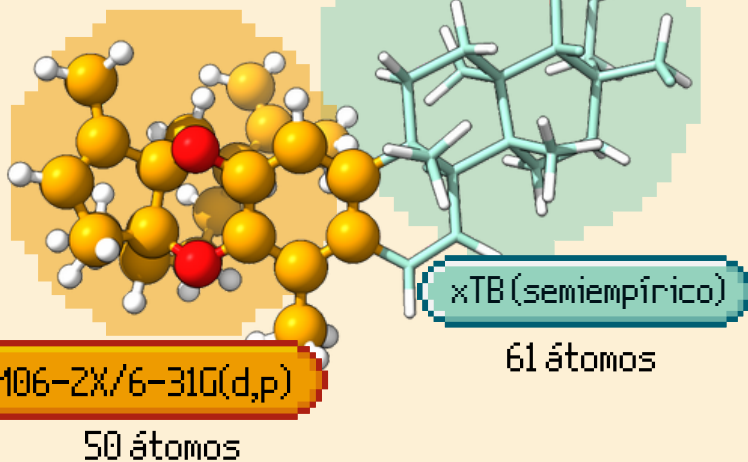
Un caso único de **aislamiento sistemático** de isómeros a partir de un organismo

Por ello, se determinó el mecanismo de formación usando métodos computacionales

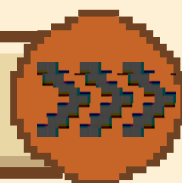


Debido al tamaño, se usó el **modelo multiescala ONIOM2**

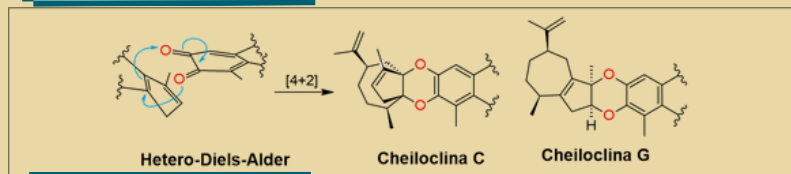
2 capas:



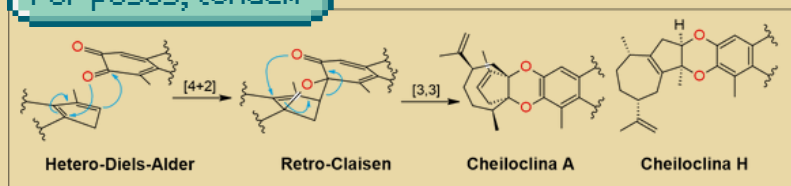
Así, se hallaron **dos vías** de biogénesis:



Concertada



Por pasos, tándem



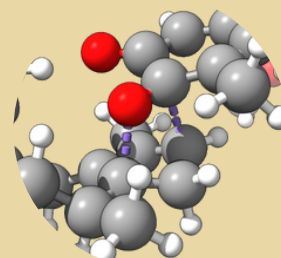
Las energías libres de activación en **procesos concertados** varían entre 30-36 kcal/mol, salvo en las **cheiloclinas E e I**, cercanas a **20 kcal/mol**.

En cambio, las barreras del paso limitante de las **cheiloclinas A, B y H** están entre las **17 y 21 kcal/mol**.



Las **cheiloclinas A, B, H, E e I** son compatibles con la **formación espontánea** en condiciones normales (~15-20 kcal/mol)⁵.

Los cálculos indican que las **cheiloclinas A, B, H, E e I** **no** requieren asistencia enzimática.



Nuestros resultados sugieren que la **selectividad** está influenciada por **fuerzas de dispersión** y **efectos estéricos** entre los precursores.

(1) Oikawa, H.; Tokiwa, T. Enzymatic Catalysis of the Diels-Alder Reaction in the Biosynthesis of Natural Products. *Nat Prod Rep* **2004**, 21 (3), 321-352. <https://doi.org/10.1039/B305068H>.
(2) Quijano-Quiñones, R.; Castro-Segura, C.; Mena-Rejón, G.; Quesadas-Rojas, M.; Cáceres-Castillo, D. Biosynthesis of Grandione: An Example of Tandem Hetero Diels-Alder/Retro-Claisen Rearrangement Reaction? *Molecules* **2018**, 23 (10), 2505. <https://doi.org/10.3390/molecules23102505>.
(3) Quesadas-Rojas, M.; Mena-Rejón, G. J.; Castro-Segura, C. S.; Cáceres-Castillo, D. R.; Quijano-Quiñones, R. F. Theoretical Insight into the On-Water Catalytic Effect in the Biogenesis of Triterpene Dimers: From One-Step to Two-Step Hetero Diels-Alder Reactions. *New J. Chem.* **2021**, 45 (47), 22417-22423. <https://doi.org/10.1039/D1NJ04221A>.
(4) Mesa-Siverio, D.; Chávez, H.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G. Cheiloclins A-I. First Examples of Octacyclic Sesquiterpene-Triterpene Hetero-Diels-Alder Adducts. *Tetrahedron* **2005**, 61 (2), 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.10.074>.
(5) Wang, S. C.; Tantillo, D. J. Theoretical Studies on Synthetic and Biosynthetic Oxidopyrylium-Alkene Cycloadditions: Pericyclic Pathways to Intricarene. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (4), 1516-1523. <https://doi.org/10.1021/jo7023762>.