



00550

14

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO CONFORMACIONAL DE DERIVADOS
DE LA L-FUCOSA, MEDIANTE METODOS
DE MECANICA MOLECULAR Y ESPECTROSCOPIA
DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

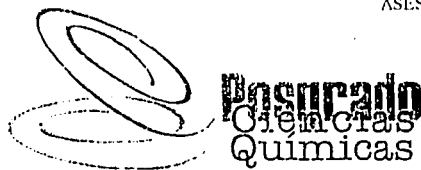
TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

GEORGINA GUILLEN JARAMILLO

ASESOR: Dr. ROGELIO PEREDA MIRANDA



TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente: Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Vocal: Dr. Carlos Cerda García Rojas

Secretario: Dr. Enrique Angeles Anguiano

Primer suplente: Dr. Marco A. Brito Arias

Segundo suplente: Dr. Federico del Río Portilla

Sitios donde se desarrolló el tema:

Departamento de Farmacia, Laboratorio 123

Facultad de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

Modelado molecular: Dr. Carlos Cerda García Rojas

Departamento de Química, Laboratorio 48

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

Instituto Politécnico Nacional

Asesor: Dr. Rogelio Pereda Miranda

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	6
2.1. Síntesis de productos naturales	6
2.1.1. 5,6 dihidro α -pironas C ₆ sustituidas aisladas del género <i>Hyptis</i>	7
2.1.2. Síntesis de productos naturales del tipo 5,6 dihidro α -pirona	8
2.2. Generalidades de carbohidratos	10
2.2.1. Conformación de monosacáridos	14
2.2.1.1. Conformación de anillos de furanosa	14
2.2.1.2. Conformación de anillos de piranosa	15
2.2.1.3. Conformación de carbohidratos lineales	18
2.2.2. Reacciones de monosacáridos	18
2.2.2.1. Reacciones con nucleófilos de azufre. Tioacetales	19
2.2.3. Propiedades físicas usadas en la elucidación estructural de carbohidratos	22
2.2.4. Carbohidratos y su importancia como bloques de construcción	25
2.2.4.1 Derivados de carbohidratos como intermediarios útiles en síntesis	28
2.2.4.2. Importancia de la fucosa	29

C

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3. Modelado molecular	30
2.3.1. Mecánica cuántica	30
2.3.1.1. Métodos <i>ab initio</i>	31
2.3.1.2. Métodos semiempíricos	32
2.3.2. Mecánica molecular	32
2.3.3. Obtención de constantes de acoplamiento teóricas	34
2.3.4. Determinación de la proporción conformacional para ciclos de cinco y seis miembros	35
3. HIPÓTESIS	39
4. OBJETIVOS	40
4.1. Objetivo general	40
4.2. Objetivos particulares	40
4.2.1. Preparación de derivados y elucidación estructural	40
4.2.2. Métodos teóricos	40
5. PARTE EXPERIMENTAL	42
5.1. Materiales	42
5.2. Procedimientos generales	42

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.2.1. Técnicas cromatográficas	42
5.2.1.1. Cromatografía en columna abierta	42
5.2.1.2. Cromatografía en capa fina	42
5.2.1.3. Cromatografía de líquidos de alta resolución	43
5.2.2. Instrumental analítico	43
5.2.3. Métodos computacionales	44
5.3. Obtención de derivados	44
5.3.1. Tratamiento de la 6-desoxi-L-manosa con benconotiol	44
5.3.2. Acetilación del ditiofenilacetal de la 6-desoxi-L-manosa	45
5.3.3. Acetilación de los 1-tiofenil-6-desoxi-L-manopiranosidos	48
5.3.4. Tratamiento de la 6-desoxi-L-galactosa con benconotiol	49
5.3.5. Acetilación del ditiofenilacetal de la 6-desoxi-L-galactosa	50
5.3.6. Acetilación de los 1-tiofenil-6-desoxi-L-galactopiranosidos	51
5.4. Cálculos de mecánica molecular	53
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57
6.1. Caracterización del ditiofenilacetal y piranosidos derivados de la L-ramnosa	57

6.1.1. Mecanismos de reacción para la formación de los compuestos 5 y 6	68
6.2. Caracterización del ditiofenilacetal y piranósidos derivados de la L-fucosa	69
6.2.1. Mecanismos de reacción para la formación de los compuestos 13 y 14	81
6.3. Modelado molecular	85
6.3.1. Cálculos de mecánica molecular y <i>ab initio</i>	85
6.3.1.1. Derivados lineales	85
6.3.1.2. Derivados cíclicos de cinco miembros	88
6.3.1.2.1. Determinación de la conformación de los compuestos cíclicos de cinco miembros por el método Cremer Pople (CP)	93
6.3.1.3. Derivados cíclicos de seis miembros	94
6.3.1.3.1. Determinación de la proporción conformacional de los compuestos cíclicos de seis miembros	100
7. CONCLUSIONES	104
8. REFERENCIAS	105

F

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compuestos antineoplásicos aislados o derivados de una fuente natural.	3
Figura 2. Retrosíntesis propuesta para la espicigerólida.	4
Figura 3. Diastereoisómeros de la espicigerólida y las correspondientes aldohexosas requeridas para obtener la configuración absoluta de la cadena lateral.	5
Figura 4. Ejemplos selectos de 5,6-dihidro- α -pironas aisladas del género <i>Hyptis</i> .	7
Figura 5. Diseño retrosintético para la obtención de la Boronólida aislada de <i>Tetradenia fruticosa</i> y <i>Tetradenia Barberae</i> .	9
Figura 6. Retrosíntesis para la obtención de la (+)-anamarina.	10
Figura 7. Proyección de Fischer de la D-eritrosa.	11
Figura 8. Formas cíclicas de los monosacáridos ejemplificados con la D-glucosa.	12
Figura 9. Designación de anómeros α y β con base en el sistema Cahn-Ingold-Prelog.	13
Figura 10. Representación de los anómeros α y β .	14
Figura 11. Formas de sobre $^{\circ}E$ y E_0 para los anillos de furanosa.	14
Figura 12. Forma twist (2T_3) para los anillos de furanosa.	15
Figura 13. Conformaciones de silla para los anillos de piranosa.	16
Figura 14. Posibles formas de bote para los anillos de piranosa.	16

Figura 15. Formas de bote torcido para aldopiranosas.	16
Figura 16. Posibles formas de semisilla para aldopiranosas.	17
Figura 17. Posibles formas de sofá para piranosas.	17
Figura 18. Conformaciones del D-manitol y D-glucitol.	18
Figura 19. Reacciones de formación de ditioacetales.	20
Figura 20. Reacciones de ditioacetales.	21
Figura 21. Reacciones de los ditioacetales.	22
Figura 22. Curva de Karplus.	24
Figura 23. Estructura de la (-)-Policavernosida A, aislada de <i>Policavernosa tsudai</i> .	26
Figura 24. Retrosíntesis propuesta para la obtención de la Carbanólida B.	27
Figura 25. Esfera conformacional para D-aldofuranosas.	37
Figura 26. Esfera conformacional para ciclos de seis miembros por el método de CP.	38
Figura 27. Esquema de las reacciones realizadas para la obtención de los derivados de la L-Ramnosá.	47
Figura 28. Esquema de reacciones realizadas para obtener los derivados de la L-Fucosa.	51

Figura 29. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del ditiofenilacetal de la 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-L-ramnosa (4).	59
Figura 30. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del 3,4-di- <i>O</i> -acetil-1,2- <i>S</i> -difenil-1,2-ditio-6-desoxi- β -L-glucopiranosido (5).	59
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del ditiofenilacetal de la 3,4-di- <i>O</i> -acetil-2,5-anhidro-6-desoxi-L-glucosa (6).	60
Figura 32. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-tiofenil- α -L-ramnopiranosido (7).	60
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-tiofenil- β -L-ramnopiranosido (8).	61
Figura 34. Espectro de RMN ^1H bidimensional homonuclear NOESY del compuesto 5. Principales efectos NOE: 1, H_2 - H_4 ; 2, H_1 - H_5 ; 3, H_1 - H_3 ; 4, H_5 - H_3 ; 5, H_4 - H_6 .	62
Figura 35. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los derivados con azufre de la 6-desoxi-L-glucosa.	69
Figura 36. Análisis mediante CLAR de los compuestos presentes en la mezcla de la reacción de la L-fucosa después de ser tratada con bencenotiol.	70
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) del ditiofenilacetal de la L-fucosa (9).	71
Figura 38. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) del 1-tiofenil- β -L-fucopiranosido (10).	72

Figura 39. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) del 1-tiofenil- α -L-fucopiranosido (11).	72
Figura 40. Análisis mediante CLAR de los compuestos presentes en la mezcla de la reacción de acetilación del compuesto 9.	78
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ditiofenilacetal de la 2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -acetil-L-fucosa (12).	79
Figura 42. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-tiofenil- α -L-fucopiranosido (15).	79
Figura 43. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-tiofenil- β -L-fucopiranosido (16).	80
Figura 44. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) del 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-tiofenil- α -L-fucopiranosido (15).	80
Figura 45. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 1-tiofenil-3,4,5-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-ceto-L-galactosa (13).	82
Figura 46. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 1,2 ditiofenil-3,5-di- <i>O</i> -acetil-2,5-anhidro-6-desoxi-L-altrosa (14).	83
Figura 47. Reacción de acetilación del 4-tiogalactopiranosido.	83
Figura 48. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto 1-tiofenil-3,4,5-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-2-ceto-L-galactosa (13).	84
Figura 49. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto 1,2 ditiofenil 3,5-di- <i>O</i> -acetil-2,5-anhidro-6-desoxi-L-altrosa.	84

Figura 50. Representación de las conformaciones alternadas para el compuesto 6.	90
Figura 51. Estructura minimizada del 1-tiofenil- α -L-ramnopiranosido (2) mediante cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G*	95
Figura 52. Estructura minimizada del 1-tiofenil- β -L-ramnopiranosido (3) mediante cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G*	96
Figura 53. Estructura minimizada del 3,4-di- <i>O</i> -acetil-1,2- <i>S</i> -difeníl-1,2-ditio-6-desoxi- β -L-glucopiranosido (5) mediante cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G*	96
Figura 54. Estructura minimizada del 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-tiofenil- α -L-ramnopiranosido (7) mediante cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G*	97
Figura 55. Estructura minimizada del 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-tiofenil- β -L-ramnopiranosido (8) mediante cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G*	97
Figura 56. Estructura minimizada del 1-tiofenil- α -L-fucopiranosido (10) mediante cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G*	98
Figura 57. Estructura minimizada del 1-tiofenil- β -L-fucopiranosido (11) mediante cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G*	98
Figura 58. Estructura minimizada del 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-tiofenil- α -L-fucopiranosido (15) mediante cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G*	99



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Monosacáridos comercialmente disponibles.	29
Cuadro 2. Enlaces susceptibles a rotación y número de conformeros para cada compuesto.	53
Cuadro 3. Combinaciones rotaméricas A, B y C para los fragmentos $C_1-C_2-C_3-C_4$ de los compuestos 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 16 y $C_2-C_3-C_4-C_5$ para los compuestos 4 y 12.	55
Cuadro 4. Combinaciones rotaméricas A, B y C para el fragmento $C3'-C4'-C5'$ del compuesto 13.	56
Cuadro 5. Desplazamientos químicos en la RMN 1H (300 MHz, C_5D_5N) para los compuestos 1, 2 y 3.	64
Cuadro 6. Desplazamientos químicos en la RMN ^{13}C (C_5D_5N , 75.5 MHz) para los compuestos 1, 2 y 3.	65
Cuadro 7. Desplazamientos químicos en la RMN 1H ($CDCl_3$ 500 MHz) para los compuestos 4-8.	66
Cuadro 8. Desplazamientos químicos en la RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125.7 MHz) para los compuestos 4 – 8.	67
Cuadro 9. Desplazamientos químicos en la RMN 1H (C_5D_5N , 300 MHz) para los compuestos 9, 10 y 11.	74
Cuadro 10. Desplazamientos químicos en la RMN ^{13}C (C_5D_5N , 75.5 MHz) para los compuestos 9, 10 y 11.	75

Cuadro 11. Desplazamientos químicos en la RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para los compuestos 12-16.	76
Cuadro 12. Desplazamientos químicos en la RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz) para los compuestos 12-16.	77
Cuadro 13. Parámetros registrados para cada uno de los conformeros minimizados del compuesto 4.	86
Cuadro 14. Parámetros registrados para cada uno de los conformeros minimizados del compuesto 12.	87
Cuadro 15. Parámetros registrados para cada uno de los conformeros minimizados del compuesto 13.	87
Cuadro 16. Valores de constantes de $^3J_{\text{H-H}}$ (calculadas mediante mecánica molecular) y observadas (RMN, 300 MHz) para los compuestos 4, 12, y 13.	88
Cuadro 17. Valores de constantes de $^3J_{\text{H-H}}$ (calculadas mediante mecánica molecular) y observadas (RMN, 500 MHz) para el compuesto 6.	89
Cuadro 18. Posibilidades diastereoisoméricas y constantes de acoplamiento calculadas por mecánica molecular para el compuesto 14.	91
Cuadro 19. Valores de energía y de los ángulos de torsión, obtenidos mediante cálculos <i>ab initio</i> para el compuesto 14.	92

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 20. Valores de constantes de $^3J_{H-H}$ (calculadas mediante cálculos <i>ab initio</i> HF/3-21G(*)) y observadas (RMN, 300 MHz) para el compuesto 14.	93
Cuadro 21. Parámetros de plegamiento determinados por el método Cremer-Pople para el compuesto 14.	94
Cuadro 22. Porcentaje de las conformaciones canónicas representadas por el método Cremer-Pople para el compuesto 14.	94
Cuadro 23. Valores de energía para los compuestos 2,3,7,8,10,11,15 y 16 por cálculos <i>ab initio</i> a un nivel de teoría 3-21G(*).	95
Cuadro 24. Valores de los ángulos de torsión, constantes de acoplamiento calculadas (métodos <i>ab initio</i>) y constantes observadas para los compuestos 2,3,5,7,8,10,11,15, y 16.	101
Cuadro 25. Parámetros de plegamiento determinados por el método Cremer-Pople para los compuestos cíclicos de 6 miembros.	102
Cuadro 26. Porcentaje de las conformaciones canónicas representadas por el método Cremer-Pople para los anillos de 6 miembros.	102

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación se desarrolló mediante el apoyo financiero otorgado a través de las siguientes dependencias: Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM (DGAPA: proyectos IN207300 e IN200902). Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT: proyecto 211085-5-32031-N).

Al CONACyT por la beca otorgada para la realización de mis estudios de posgrado.

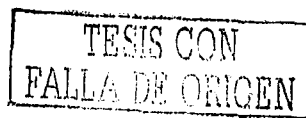
A la Q. F. B. Maricela Gutiérrez por el registro de los espectros de infrarrojo y de rotación óptica. A la Q. F. B. Rosa Isela del Villar y al Q. F. B. Oscar Yáñez Muñoz Morales por el registro de los espectros de RMN. A la Q. Georgina Duarte por el registro de los espectros de masas. Todos ellos miembros de la USAI, Facultad de Química de la UNAM.

A los miembros del jurado asignado para la revisión del manuscrito de tesis por sus comentarios y observaciones.

A la Dra. Mabel Frago Serrano por brindarme su valiosa asesoría y ayuda en la realización de este trabajo.

Al Dr. Carlos Cerda García Rojas, por su apreciable colaboración en el modelado molecular de los compuestos sintetizados, por sus acertados comentarios y por todo el apoyo brindado.

De manera muy especial al Dr. Rogelio Pereda Miranda por su invaluable dirección, apoyo y paciencia durante la realización de este trabajo, y por contribuir mediante sus enseñanzas a mi formación académica y humana.



1. -INTRODUCCIÓN

La investigación en el área de los productos naturales ha conducido al descubrimiento de nuevas sustancias útiles para el tratamiento de enfermedades, dando como resultado que un gran número de los medicamentos utilizados en la actualidad tenga un origen microbiano o vegetal. Sin embargo, la extracción y uso directo de las sustancias naturales es una vía poco productiva y redituable, ya que generalmente éstas se obtienen en cantidades muy pequeñas. Por estos motivos se han desarrollado procedimientos modernos encaminados hacia la síntesis de nuevos y más potentes fármacos, entre los que cabe mencionar a la química combinatoria ^{1,2} y el diseño específico como los dos más novedosos. Estos permiten producir variaciones químicas programadas partiendo de un núcleo inicial común, dando lugar a un mayor número de compuestos activos biológicamente.³

Uno de los principios básicos de la química medicinal, de gran utilidad en el diseño específico de principios terapéuticos, establece que la actividad biológica depende de la orientación espacial, es decir, la posición en tres dimensiones de ciertos grupos funcionales (parte farmacofórica) de la molécula. Los avances en el desarrollo de nuevos modelos matemáticos que describen los fenómenos químicos y el desarrollo de programas de cómputo han provisto a los científicos de nuevas herramientas. Estos nuevos métodos en conjunto con las técnicas de investigación tradicional se han utilizado para examinar las propiedades estructurales de los compuestos existentes, de manera que los resultados se puedan usar para predecir las propiedades y actividades de las nuevas entidades químicas.⁴

Actualmente, una gran cantidad de laboratorios internacionales, así como también centros académicos e institutos de investigación, como el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos, se encuentran abocados a la tarea de lograr el aislamiento y la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos, en especial anticancerígenos, a partir de fuentes naturales utilizando de manera adicional herramientas sintéticas y computacionales para lograr dicho objetivo.⁵ Como es bien conocido, las plantas han probado ser una fuente importante de compuestos antineoplásicos. Algunos ejemplos relevantes debido a sus propiedades terapéuticas son:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-Los dos alcaloides aislados de *Vinca rosea* la vincristina (Oncovin[®]) y vinblastina (Velban[®]), los cuales penetran a la célula y dentro de ella interaccionan con la tubulina (proteína que forma los microtúbulos del huso acromático en la mitosis) mediante asociación específica con los dímeros proteicos impidiendo su polimerización para formar los microtúbulos, deteniendo así la mitosis en metafase.

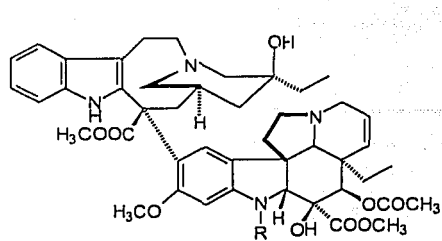
-El paclitaxel (Taxol[®]), el cual es el producto activo de *Taxus brevifolia*, éste se une de manera reversible a la subunidad de tubulina, favoreciendo la polimerización en microtúbulos estables pero poco funcionales. Es activo sobre tumores sólidos, frecuentemente no tratables con otros fármacos.

-El irinotecano (CPT-11, Campto[®]) y topotecano (Hycamtin[®]), derivados semisintéticos de la camptotecina, compuesto aislado de *Camptotheca acuminata*, éstos actúan como inhibidores de la topoisomerasa I. Los glucósidos semisintéticos de la podofilotoxina, extraída de *Podophyllum peltatum*, el etopósido (VP-16, Vepesid[®], Eposid[®]) y el tenipósido (VM-26, Vumon[®]) actúan como inhibidores de la topoisomerasa II.^{3,6} Las estructuras de todos estos compuestos se presentan en la **figura 1**.

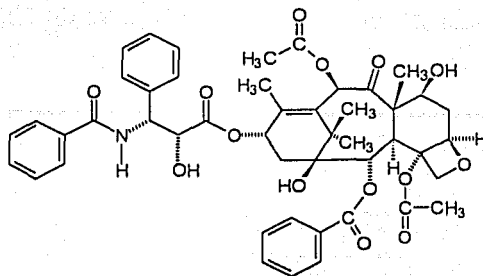
El estudio del potencial citotóxico de algunas especies del género *Hyptis*, un miembro de la familia de las labiadas (*Lamiaceae*), y conformado por numerosas especies utilizadas en la medicina tradicional mexicana, demostró la presencia de potentes sustancias citotóxicas caracterizadas como 6-poliaciloxialquenil-5,6-dihidro- α -pironas.⁷ La búsqueda de nuevos agentes antineoplásicos derivados de dichos compuestos ha estimulado el inicio de un proyecto de investigación que permita el desarrollo de rutas sintéticas para la obtención de este tipo de productos naturales biodinámicos⁸⁻¹³ y de una serie de análogos con una mayor especificidad y potencia en su acción mediante un diseño basado en la correlación de su estereoestructura con su actividad citotóxica. Un ejemplo reciente derivado de este programa es la exploración de una propuesta sintética para obtener la espicigerólida aislada de *Hyptis spicigera* (**figura 2**) mediante una retrosíntesis que involucra la desconexión del doble enlace de la cadena alifática generando así dos fragmentos quirales. Uno lineal con diferentes centros estereogénicos y otro cíclico, conteniendo la unidad de 5,6-dihidro- α -pirona.¹⁴ La ruta sintética principal de este diseño involucra el uso de 6-desoxihexosas que se utilizarán como sintones quirales para la preparación de intermediarios acíclicos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

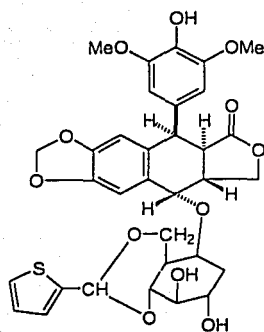
versátiles que permitirán la generación de las cadenas polioxigenadas. El fragmento correspondiente a la 5,6-dihidro- α -pirona podrá prepararse a partir de reactivos comerciales.



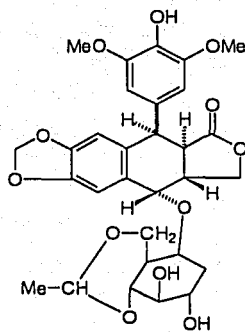
Vincristina R = CHO
Vinblastina R = CH₃



Taxol



Tenipósido



Etopósido

Figura 1. Compuestos antineoplásicos aislados o derivados de una fuente natural.

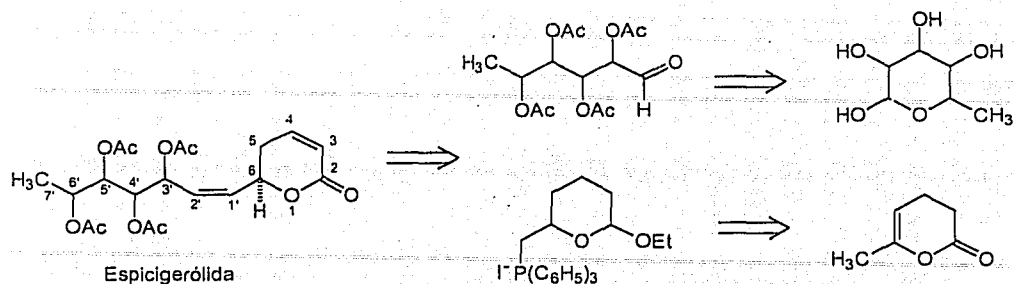


Figura 2. Retrosíntesis propuesta para la espicigerólida.

En la actualidad se realiza la síntesis de la espicigerólida y de sus siete posibles diastereoisómeros (figura 3), generados a partir de diferentes carbohidratos (6-desoxihexosas), siguiendo el análisis retrosintético descrito anteriormente en la figura 2. Este permitirá la obtención de una serie de sustancias diastereoisoméricas, cuyas diferencias dependerán de la configuración absoluta de los centros quirales en la cadena lateral, los cuales se usarán como compuestos modelo en estudios conformacionales. De manera adicional, se puede llevar a cabo modificaciones en la estereoquímica, tanto en los sintones lineales como en las alquilpironas sintéticas. Mediante varios procedimientos que incluyen esterificaciones parciales de los polioles, hidrólisis selectivas de los derivados peracilados y transesterificaciones de los productos parcialmente acilados, se puede efectuar la epimerización de aquellos centros estereogénicos que sean gemiales a las funciones hidroxílicas.¹⁵

Con base en esta aproximación retrosintética y como parte del proyecto general titulado *diseño de nuevos agentes antineoplásicos a partir de 5,6-dihidro- α -pironas*, la presente disertación tiene como finalidad la discusión de los procedimientos utilizados en la preparación del ditioacetal peracetilado de la 6-desoxi-L-galactosa (L-fucosa) que representa el sintón lineal precursor de la cadena lateral del diastereoisómero 6*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*,6'*S* de la espicigerólida (Figura 3H). Al mismo tiempo, se discute el análisis conformacional realizado a este sintón y algunos análogos cíclicos y lineales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

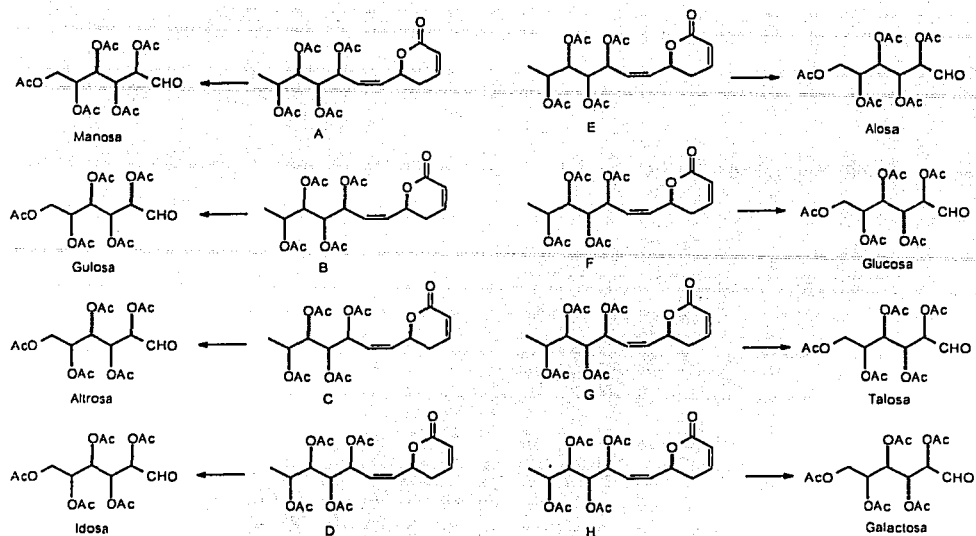


Figura 3. Diastereoisómeros de la espicigerólida y las correspondientes aldohexosas requeridas para obtener la configuración absoluta de la cadena lateral.

obtenidos como subproductos de reacción mediante métodos de mecánica molecular y resonancia magnética nuclear. También se incluyen los resultados del análisis conformacional de los derivados cíclicos generados durante la preparación del ditioacetil peracetilado de la 6-desoxi-L-manosa (L-ramnosa)^{14,15} que constituye el sintón para la cadena lateral del isómero 6*R*, 3'*S*, 4'*S*, 5'*S*, 6'*S* de la espicigerólida como se muestra en la Figura 3A.

2. ANTECEDENTES

2.1. SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

Los seres vivos, y en particular las plantas superiores, constituyen una riquísima fuente de sustancias para la producción de nuevos y más eficaces medicamentos, debido a su relativamente fácil recolección y su capacidad para un desarrollo sustentable. Los procesos químicos que ocurren en dichos organismos dan lugar a la producción de una enorme variedad de compuestos, muchos de los cuales exhiben efectos biológicos de alta selectividad. Por ese motivo, los productos naturales han constituido durante siglos la principal fuente de agentes medicinales y su búsqueda ha sido una meta para la humanidad desde la antigüedad.

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo que puede iniciarse mediante la síntesis de compuestos químicos en el laboratorio, o el aislamiento de sustancias existentes en la naturaleza provenientes de plantas, animales o microorganismos, así como de minerales. En la actualidad, un importante número de fármacos que inicialmente fueron aislados de fuentes naturales se producen comercialmente mediante síntesis, con un mínimo de etapas y aumentando el rendimiento final de las sustancias activas.

Uno de los objetivos de los investigadores enfocados al descubrimiento de agentes antineoplásicos es el hallazgo de principios activos de origen vegetal con una alta selectividad en sus mecanismos de acción, debido a lo cual se han iniciado investigaciones dentro de esta área en todo el mundo. En la Facultad de Química de la UNAM se han realizado diversos estudios con las plantas pertenecientes al género *Hyptis*.^{7, 14} Se han aislado de las especies pertenecientes a la sección *Mesosphaeria* una serie de principios citotóxicos del tipo 5,6-dihidro- α -pironas. Las propiedades antineoplásicas mostradas por estos principios activos podrían ser incrementadas por medio de modificaciones estructurales racionales basadas en la correlación de los requerimientos estructurales para las conformaciones farmacofóricas de mínima energía, modeladas por métodos de mecánica molecular.

2.1.1. 5,6-Dihidro- α -pironas C₆ aisladas del género *Hyptis*

Las 5,6-dihidro- α -pironas C₆ sustituidas son compuestos que han sido aislados de plantas pertenecientes a la familia de las labiadas (*Lamiaceae*), en particular de algunas especies de los géneros *Hyptis* (figura 4), *Tetradenia* y *Syncolostemon*.^{14, 16-30} Estos compuestos se encuentran sustituidos en la posición C₆ con un alquilo, un alquenilo, o un arilo y, ocasionalmente, se encuentran también sustituidos en las posiciones C₄ y C₅. Aún cuando muchos de ellos fueron aislados a principios del siglo XX, no se conocía con certeza su configuración. Fue hasta el final de la década de los ochenta cuando se logró establecer la configuración absoluta de uno de ellos, la llamada hiptólida aislada de *Hyptis pectinata*, a través de un estudio cristalográfico de Rayos X en conjunto con un análisis de dicroísmo circular.²¹

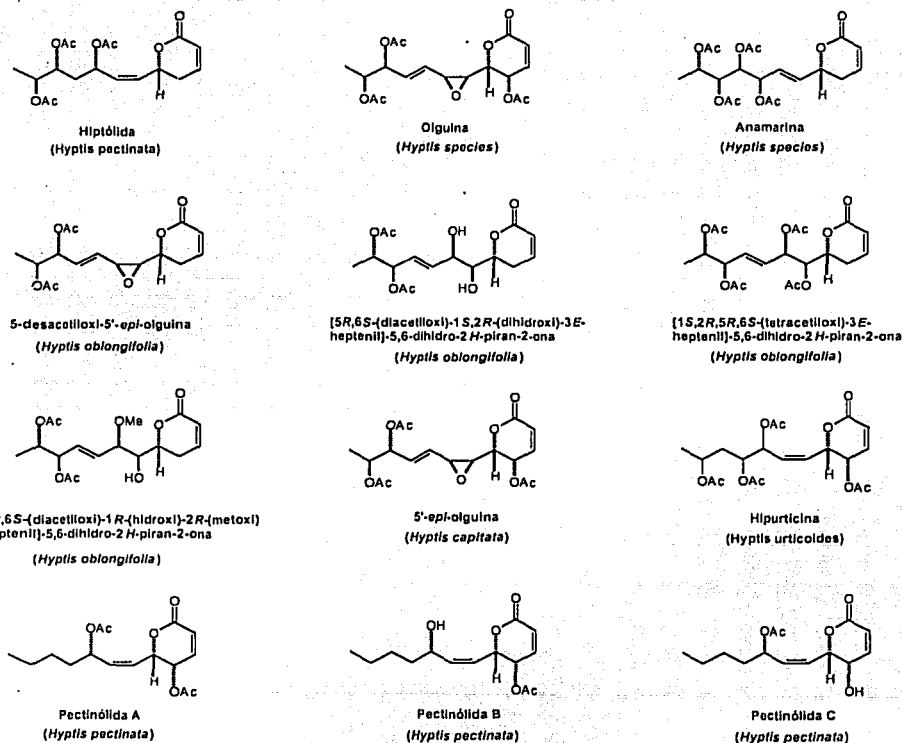


Figura 4. Ejemplos selectos de 5,6-dihidro- α -pironas aisladas del género *Hyptis*.

Conforme se ha ido avanzando en el estudio de estas sustancias se ha observado que todas ellas poseen la misma estructura general pero con diferentes grados de oxidación en la cadena lateral y diferente estereoquímica en los centros quirales acíclicos, mientras que la configuración absoluta C_6 (*S*) constituye un rasgo biogénético común a todos ellos.¹⁶

2.1.2. Síntesis de productos naturales del tipo 5,6-dihidro- α -pironas C_6 sustituidas

El interés de los científicos por el estudio de las 5,6-dihidro- α -pironas se debe en gran medida a las propiedades biológicas que presentan; muchas de ellas exhiben una poderosa citotoxicidad contra células tumorales humanas, además de actividad antiinflamatoria y antifúngica.²⁹ Se han hecho diferentes investigaciones conducentes a la síntesis parcial y total de estos principios biodinámicos y de análogos con la finalidad de mejorar la especificidad de su actividad biológica. Ejemplos representativos de lo anterior son los trabajos que involucran la generación de sintones quirales para lograr la estereoquímica requerida tanto para el centro estereogénico C_6 (*R*)^{31,32} de la dihidropirona como la de los centros quirales en la cadena lateral.³² En el caso de la boronólida aislada de *Tetradenia fruticosa* y *Tetradenia barberae* se han reportado 6 diseños sintéticos para su obtención, en el primero de ellos se utilizó el dímero de acroleína como sustrato para producir la mezcla racémica de este producto natural,¹⁰ tres rutas de síntesis posteriores generaron el compuesto en su forma enantiopura a partir de precursores quirales.^{11, 33-34} Sin embargo, con el interés de desarrollar una ruta sintética capaz de proveer de manera adicional algunos análogos de la boronólida, se realizó la síntesis asimétrica de este principio bioactivo mediante el empleo de la reacción de dihidroxilación asimétrica Sharpless para la creación de diferentes centros estereogénicos.¹² La retrosíntesis recientemente utilizada para la obtención de esta molécula se muestra en la figura 5. En ella se hace uso de un derivado de la L-eritrosa (**d**) como sintón quiral. Como se observa, la molécula de lactona no saturada fue obtenida por medio de una metátesis de olefinas en el éster de acrilato (**b**), el cual fue preparado a partir del aldehído (**c**) mediante una reacción de alilación selectiva y una subsecuente acilación.

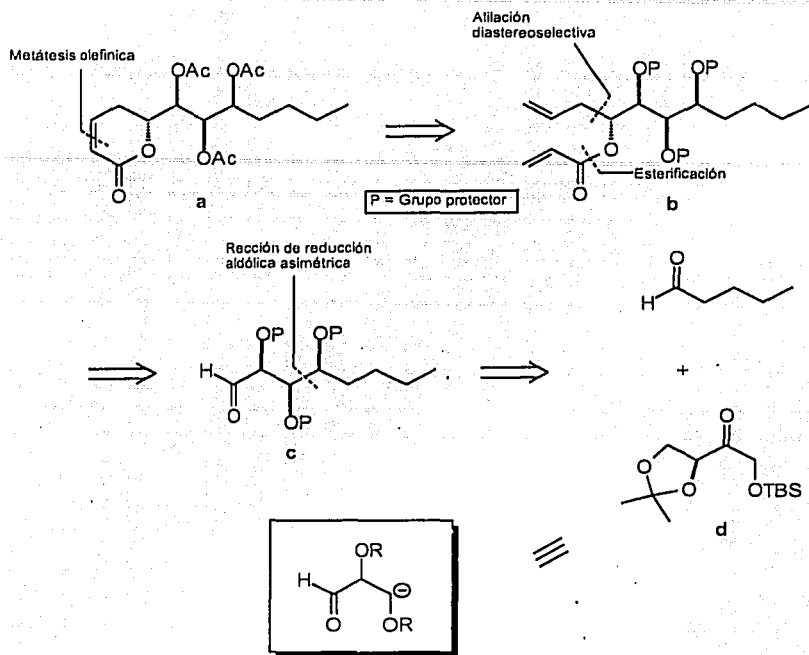


Figura 5. - Diseño retrosintético para la obtención de la Boronólida aislada de *Tetradenia fruticosa* y *Tetradenia Barberae*.

Otra 5,6-dihidro- α -pirona que ha sido sintetizada totalmente es la (+)-anamarina.³⁵ En la figura 6 se ilustra la retrosíntesis para la obtención de este principio bioactivo, en donde se lleva a cabo una secuencia de reacciones que permiten, primeramente, por una parte la obtención del anillo de pirona a partir del ácido R,R-tartárico y, posteriormente, la síntesis de la cadena lateral a partir de la D-gulonolactona, de tal forma que la posterior unión de los dos sintones quirales genera la molécula blanco.

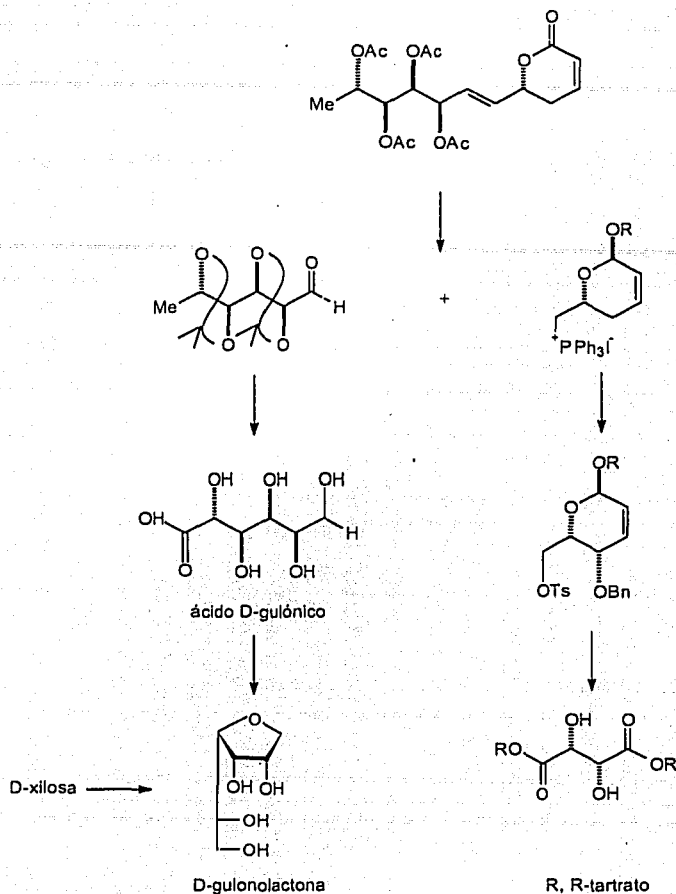


Figura 6. Retrosíntesis para la obtención de la (+)-anamarina.

2.2. GENERALIDADES DE CARBOHIDRATOS

El término carbohidrato se emplea para referirse a la gran variedad de aldehídos y cetonas polihidroxilados conocidos comúnmente como azúcares. La palabra carbohidrato hace referencia a compuestos con fórmula molecular $C_n(H_2O)_n$, que indica que los átomos de carbono están combinados con moléculas de agua de alguna forma, por lo que la aplicación de este término no es correcta y poco a poco se ha substituido por un término menos

ambiguo, "sacárido" el cual se utiliza seguido de las terminaciones mono-, di-, oligo-, o poli- que designan el grado de polimerización de estos compuestos. Tales compuestos resultan de gran interés en la industria alimenticia, textil, farmacéutica, química y en diferentes procesos bioquímicos de interés en el área de la glicobiología; por ejemplo en la adhesión celular y reconocimiento celular, fertilización, glicosilación de proteínas, neurobiología, reconocimiento antígeno-anticuerpo (éste de importancia para la generación de vacunas), etc.³⁶

Los monosacáridos se clasifican como azúcares D o L basándose en la estereoquímica del átomo de carbono quiral más alejado al grupo carbonilo. Como una regla, los monosacáridos de la familia D tienen la configuración *R* en el centro quiral más lejano al grupo carbonilo; el OH unido a este carbono quiral se encuentra a la derecha en la proyección de Fischer. Por el contrario, los monosacáridos de la familia L tienen la configuración *S* en este centro. El sistema comúnmente usado para representar a los monosacáridos en su forma lineal es la proyección de Fischer en donde las moléculas se orientan tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

- la cadena de carbonos se dibuja verticalmente, con el grupo carbonilo arriba.
- cada átomo de carbono se rota alrededor del eje vertical hasta que todos los enlaces C-C en la cadena hidrocarbonada se extiendan bajo este plano imaginario; todos los enlaces horizontales, paralelos al eje x y por encima de este plano, se dirigen hacia el observador, de tal forma que la proyección de la molécula se dibuja como se muestra en el ejemplo representado en la **figura 7**.

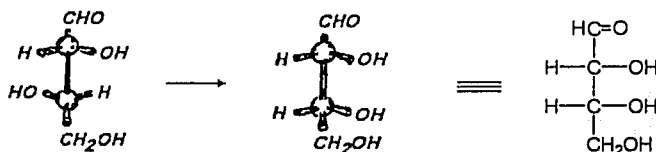


Figura 7. Proyección de Fischer de la D-eritrosa.

Más que como compuestos de cadena abierta, los monosacáridos normalmente existen como hemiacetales cíclicos de 5 y 6 miembros (furanos y piranos respectivamente, como se ilustra en la **figura 8** para la D-glucosa) los cuales son producto de la reacción del grupo carbonilo con el hidroxilo que se encuentra alejado 3 o 4 átomos de carbono. Para designar a los monosacáridos en estas formas, resulta apropiado el uso de la conocida proyección de Haworth, en la cual el carbohidrato se representa como un pentágono con ángulos de 108° (furanos) o un hexágono (piranos) con ángulos de 120° .

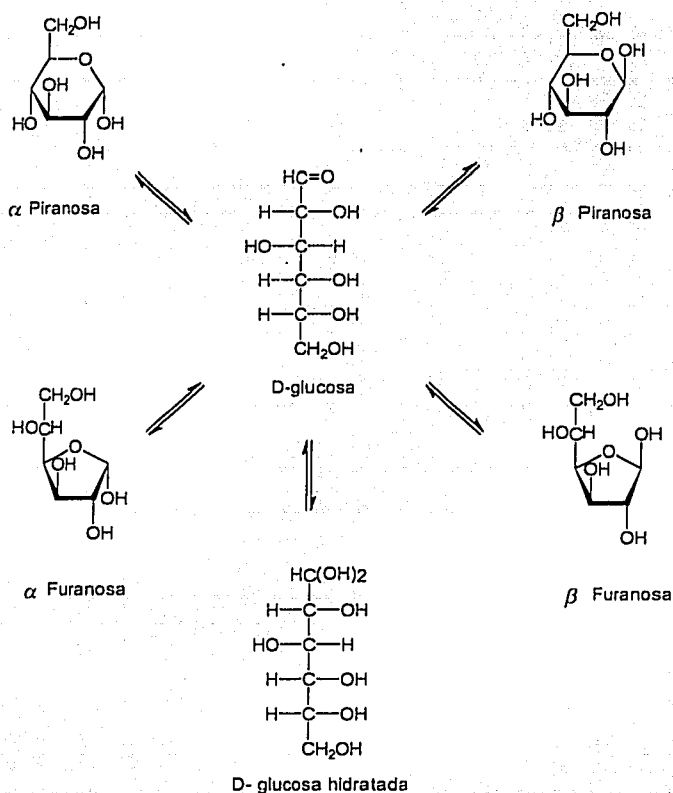


Figura 8. Formas cíclicas de los monosacáridos ejemplificados con la D-glucosa.

Los monosacáridos en su forma cíclica poseen un nuevo centro quiral que produce la formación de 2 hemiacetales diastereoisoméricos llamados anómeros α y β . La configuración anomérica se refiere a la orientación relativa de los sustituyentes unidos al

C₁ de una aldosa cíclica o al C₂ de una cetosa cíclica. Cada una de estas estructuras anoméricas tiene una rotación óptica característica, la cual puede cambiar debido al fenómeno de mutarotación que observa en solución y que involucra el cambio en la rotación óptica en relación con el tiempo como resultado del establecimiento de una mezcla epimérica en equilibrio. Hoy en día se ha establecido la configuración absoluta de un número suficiente de anómeros α y β , lo cual ha permitido establecer entre ellos su relación diastereoisomérica, la cual se expresa utilizando las siguientes convenciones:

-Una definición basada en el sistema Cahn-Ingold-Prelog permite establecer que el anómero se designa como α si los signos (*R*) o (*S*) en el primer y último centro quiral son opuestos (*RS*) o (*SR*), y si ambos son idénticos es designado como β (figura 9).

-En las series D si el OH del átomo de carbono anómérico está a la derecha en la proyección de Fischer o bajo el plano que forma el anillo en una proyección de Haworth el isómero es α , y β si el OH está a la izquierda o arriba. Esta regla no aplica en las series L en donde el anómero α tiene el OH-1 a la izquierda en la proyección de Fischer y arriba del plano del anillo en la de Haworth figura 10.

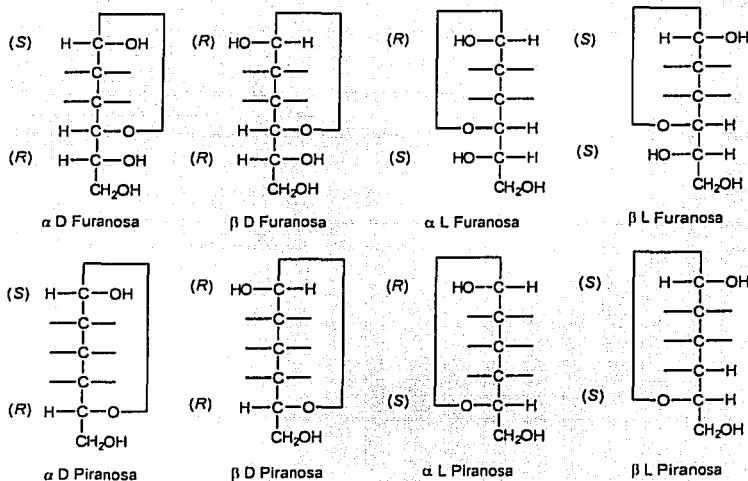


Figura 9. Designación de anómeros α y β con base en el sistema Cahn-Ingold-Prelog.

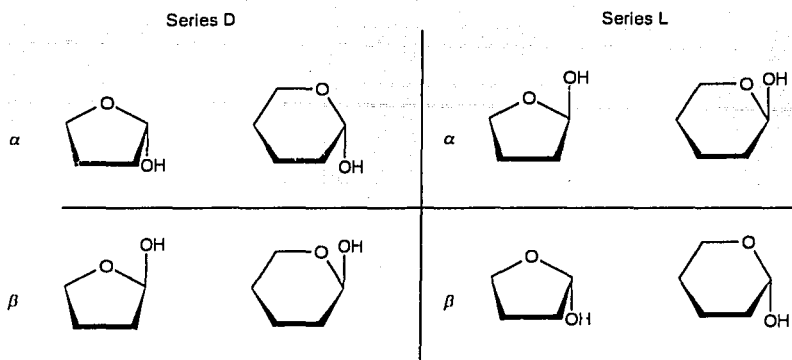


Figura 10. Representación de los anómeros α y β .

2.2.1. Conformación de monosacáridos

Los anillos de furanosas y piranosas pueden existir en un gran número de conformeros interconvertibles que difieren en estabilidad unos de otros. Por lo que resulta apropiado enumerar las posibles conformaciones y discutir los factores que controlan su formación.

2.2.1.1. Conformación de anillos de furanosa

Los principales conformeros de los anillos de furanosa son los que adoptan las formas de sobre (E) y la de twist (T) como se ilustra en las figuras 11 y 12.



Figura 11. Formas de sobre ${}^{\circ}E$ y E_0 para los anillos de furanosa.

Debido a que las barreras energéticas entre los conformeros E (1E , E_1 , 2E , E_2 , 3E , E_3 , 4E , E_4 , oE , E_o) y T (oT_1 , 1T_o , 1T_2 , 2T_1 , 2T_3 , 3T_2 , 3T_4 , 4T_3 , oT_4 , 4T_o) son muy bajas, un azúcar en la forma de furanosa puede sufrir interconversiones entre sus diez posibles arreglos para cada una de las conformaciones. Las furanosas con sustituyentes electronegativos en C-2 (posición anomérica) se ven fuertemente influenciadas por el efecto anómico, el cual favorece la conformación 2E . Por otra parte, cuando existen sustituyentes voluminosos, éstos se encuentran en posiciones cuasiecuatoriales debido a que de esta manera se presentan pocas interacciones estéricas.³⁷

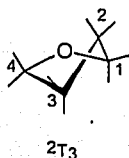


Figura 12. Forma twist (2T_3) para los anillos de furanosa.

2.2.1.2. Conformación de anillos de piranosa

Estudios recientes han revelado que el ángulo del enlace C-C en los anillos de piranosa es de 111° , ligeramente mayor que el esperado (109.5°) y de 113° para el enlace C-O. Por lo tanto, las posibles conformaciones para los azúcares cíclicos de 6 miembros son similares a las observadas para el anillo de ciclohexano.³⁷ Las formas reconocidas del anillo de piranosa son: dos sillas (C), seis botes (B), cuatro semisillas (H), seis botes torcidos (S) y seis formas de sofá (SO), como se ilustra en las figuras 13–17. Para designar cada una de estas conformaciones, el número de átomos que se encuentran por arriba del plano del anillo de piranosa se representa con un número antes de la letra que designa la forma (C, B, H, S, SO) y el número de átomos que se encuentran por debajo de este plano se coloca después de esta letra, de tal forma que 4C_1 y 1C_4 se usan para designar a las dos posibles conformaciones de silla. Las representaciones para las conformaciones restantes se muestran a continuación:

Bote: 1_4B , $B_{1,4}$, 2_5B , $B_{2,5}$, 0_3B , $B_{0,3}$. Bote torcido: 1S_5 , 5S_1 , 2S_o , oS_2 , 1S_3 , 3S_1 .

Semisilla: 0H_1 , 1H_0 , 1H_2 , 2H_1 , 2H_3 , 3H_4 , 4H_3 , 4H_5 , 5H_4 , 5H_0 , 0H_5 . Sofá: 1; 2; 3; 4; 5; O

Es importante aclarar que las formas de sofá que solamente tienen un átomo por arriba o por debajo del plano se designan con un solo número o el símbolo (O).

Los grupos voluminosos sobre los anillos de piranosa (con excepción de los sustituyentes electronegativos unidos al centro anómico) prefieren adoptar la orientación ecuatorial; por lo tanto, en los anillos de piranosa se prefieren las conformaciones de silla, que son las que pueden tener el mayor número posible de sustituyentes orientados ecuatorialmente.³⁸

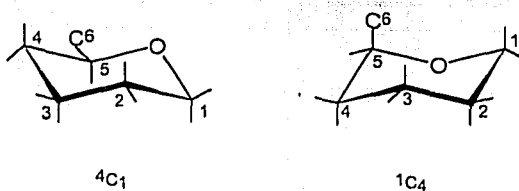


Figura 13. Conformaciones de silla para los anillos de piranosa.

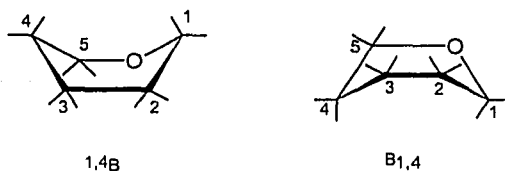


Figura 14. -Posibles formas de bote para los anillos de piranosa.



Figura 15. - Formas de bote torcido para aldopiranosas.

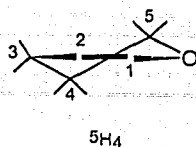


Figura 16. - Posibles formas de semisilla para aldopiranosas.



Figura 17. Posibles formas de sofá para piranosas.

Por otra parte, el efecto anomérico en los ciclos de piranosa difiere al comportamiento observado en los derivados de ciclohexano; en estos últimos se prefiere la orientación ecuatorial sobre la axial, mientras que en los derivados de piranosa los sustituyentes electronegativos que se encuentran sobre la posición anomérica se orientan axialmente.³⁹

Para piranosas que presentan pequeñas diferencias de energía entre sus conformeros el disolvente ejerce una influencia sumamente importante en su equilibrio conformacional. Por ejemplo, el 3-desoxi- β -L-eritropentapiranosido de metilo asume, principalmente, la conformación 4C_1 en cloroformo, mientras que la 1C_4 se favorece en agua. Esto se debe en parte al efecto anomérico, el cual se ve reducido en un medio polar y, por otro lado, a que los puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo se reemplazan por puentes de hidrógeno con el agua.⁴⁰ Para un monosacárido cíclico de seis miembros en solución, siempre es más apropiado pensar en un equilibrio conformacional, que en una conformación preferida. En principio todas las posibles conformaciones pueden contribuir al equilibrio; sin embargo, frecuentemente se pone atención a las dos conformaciones de silla y se evalúa la proporción conformacional de cada una de ellas mediante las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos registrados en RMN para los protones geminales a los sustituyentes oxigenados.⁴¹

2.2.1.3. Conformación de carbohidratos lineales

En compuestos lineales las interacciones se minimizan cuando los carbonos de las cadenas adoptan las conformaciones de zig-zag. Las técnicas de rayos X y RMN proporcionan suficiente evidencia de que esto generalmente también sucede con los derivados de carbohidratos,^{14,42} aunque pueden presentarse distorsiones cuando hay grupos voluminosos sobre átomos de carbono en relación *cis* 1,3. Por ejemplo, el D-manitol (figura 18, estructura 18.1) adopta la conformación 18.2 sin embargo, el D-glucitol 18.3 en la conformación de zig-zag 18.4 presenta los grupos hidroxilo en C₂ y C₄ en una relación *cis* y, en consecuencia, existe tanto en la forma cristalina como en solución en la conformación distorsionada 18.5, en la cual se produce una rotación alrededor del enlace C₂-C₃ de 120° para evitar esta interacción desestabilizadora.⁴³

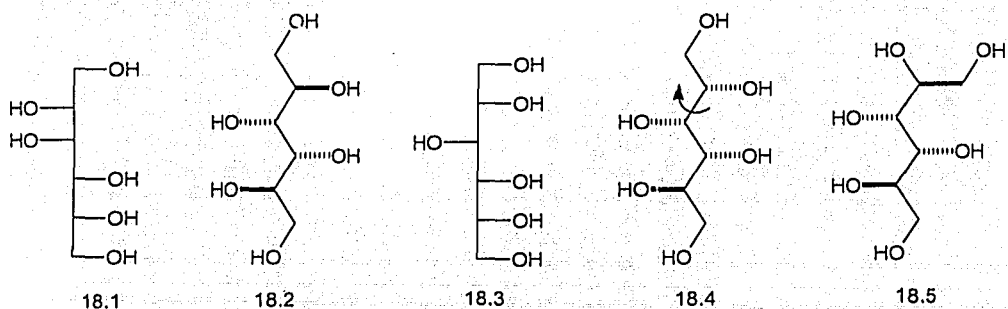


Figura 18. Conformaciones del D-manitol y D-glucitol.

2.2.2. Reacciones de monosacáridos

Debido a su carácter hemiacetalico, los sitios más reactivos dentro de las moléculas de monosacáridos son el centro anomérico, el C₁ de aldosas y el C₂ de 2-cetosos. La amplia variedad de reacciones que sufren los azúcares en estas posiciones dan como resultado derivados como glicósidos, tioglicósidos, ésteres glicosilados, haluros, etc. Sin embargo, de manera general, estas reacciones pueden agruparse en dos clases:

a) Reacciones de isomerización.

Un gran número de monosacáridos existe en solución como una mezcla de compuestos (dos formas acíclicas y al menos cuatro estructuras cíclicas) la conversión de cualquiera de estas formas isoméricas en otra puede ser llevada a cabo mediante reacciones de mutarrotación realizadas en un medio neutro, o mediante aquellas efectuadas en medio alcalino generando aldosas o cetosas epiméricas. Dentro de este grupo de reacciones también se clasifican aquellas que proporcionan la ruptura de la cadena hidrocarbonada por reacciones aldólicas reversas y recombinaciones subsecuentes para dar productos de transposiciones. De manera general, todas estas reacciones ocurren comúnmente, pero la velocidad con la que se efectúan depende del tipo de carbohidrato, el pH, la naturaleza del catión y la duración de la reacción.

b) Reacciones de adición y sustitución

Dentro de este grupo encontramos a las reacciones características del grupo carbonilo, como aquellas que involucran la condensación o la adición de nucleófilos, así como la oxidación, la reducción o la enolización de este grupo. Por otra parte, se encuentran las reacciones del grupo hidroxilo como las de sustitución nucleofílica (SN^1 o SN^2) y las reacciones de oxidación. Como resulta evidente, la descripción de todas las reacciones características de los monosacáridos cubriría una extensión considerable, por lo que a continuación se describirán sólo aquellas involucradas en nuestro estudio.³⁷

2.2.2.1. Reacciones con nucleófilos de azufre. Tioacetales

a) Formación de ditioacetales

Los azúcares reaccionan rápidamente con alcanotioles en presencia de un catalizador ácido a temperatura controlada para dar los ditioacetales dialquilacíclicos como principales productos de reacción. El método más común para preparar ditioacetales aldólicos involucra el uso de alcanos o arenotioles en HCl concentrado como se ilustra en la **figura**

19a, en la cual se muestra la conversión de la D-glucosa (19.1) en el dietilditioacetal de la glucosa 19.5. En este tipo de reacciones los productos generalmente precipitan del medio de reacción, favoreciéndose así su aislamiento en buenos rendimientos y protegiéndolos de una eventual hidrólisis. Esta reacción se ha estudiado bajo condiciones que permiten la identificación de algunos de los intermediarios.⁴⁴ Por ejemplo, cuando la D-xilosa se trata con etanotiol en DMF (20%) y HCl a 25 °C, inicialmente se produce el tiofuranósido 19.4 como el producto controlado termodinámicamente (figura 19b). Bajo estas condiciones de reacción los piranósidos no comprenden más del 6% de los productos de reacción en cada etapa. El ditioacetal 19.6 se forma a partir de la protonación del oxígeno hemiacetalico del compuesto 19.3 (R=H) el cual genera el correspondiente ácido conjugado, que rápidamente se cicla con la participación de O₄ para dar el furanósido 19.4 R=H. De manera alterna la furanosa del azúcar libre puede dar los tiofuranósidos directamente.

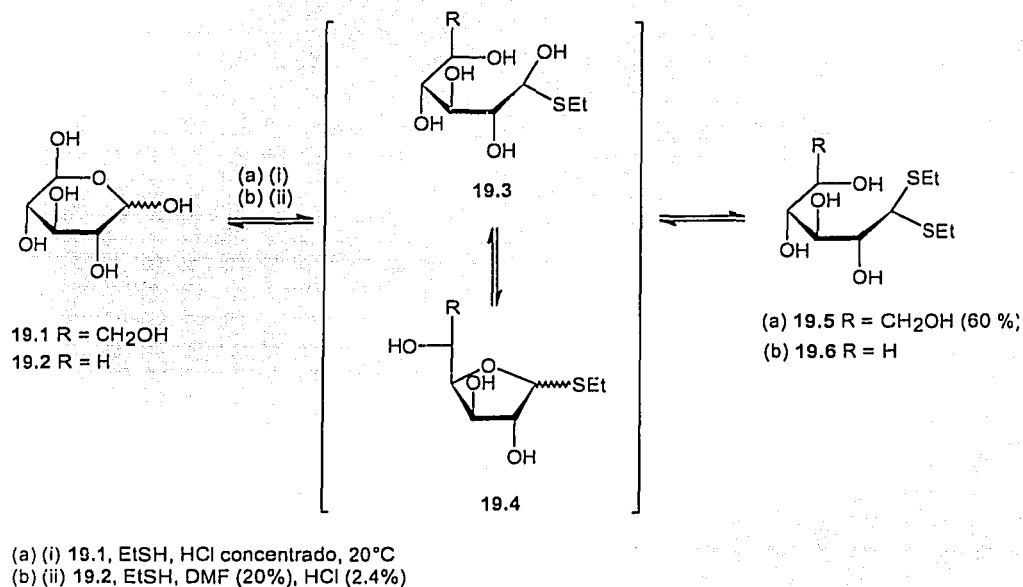
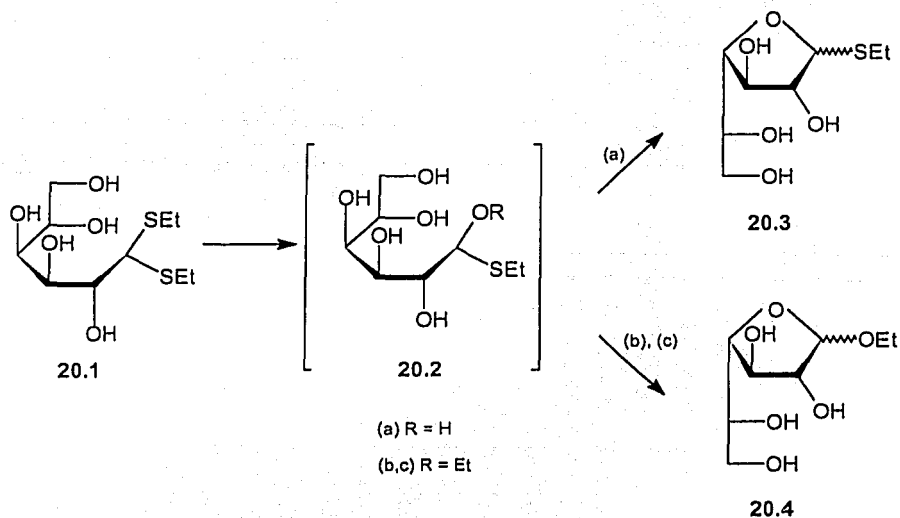


Figura 19. Reacciones de formación de ditioacetales.

b) Reacciones de ditioacetales

Cuando el dietilditioacetal de la D-galactosa (**figura 20a**, estructura **20.1**) se trata con ácido clorhídrico diluido se forman los 1-tioetil-D-galactopiranosidos **20.3** vía el hemitioacetal **20.2** R=H. El contacto prolongado con ácido acuoso convierte estos tiofuranósidos en tiopiranosidos. Otra reacción de los ditioacetales es aquella que involucra el uso de alcohol anhidro y cloruro de mercurio (II) anhidro en lugar de ácido clorhídrico acuoso. Los iones de mercurio (II) pueden actuar como catalizadores electrofílicos selectivos en los átomos de azufre. Bajo estas condiciones, se pueden obtener alquilglicofuranósidos con excelentes rendimientos. La formación de etil D-galactofuranósidos por esta ruta se ilustra en la **figura 20b**. El paso inicial en esta reacción involucra la formación del etil tioetilacetal **20.2** (R=Et) por etanólisis del dietilditioacetal catalizada por mercurio II. Ocurriendo posteriormente una remoción selectiva del grupo tioetilo, catalizada por iones mercurio (II), con la consecuente formación del anillo para dar los galactofuranósidos correspondientes a la estructura **20.4**.



(a) HCl, H₂O (1%) 20°C, 20 h; (b) HgO, 5 h; (c) EtOH, HgCl₂, HgO

Figura 20. Reacciones de ditioacetales.

Los ditionoacetales representan los intermediarios más útiles para preparar derivados acíclicos de azúcares, por la ventaja que representa el poder proteger los grupos hidroxilo y después regenerar el grupo aldehído mediante el tratamiento del ditionoacetal con sales de mercurio (II) o más rápidamente por hidrólisis oxidativa con NBS acuosa⁴⁵ como se muestra en la figura 21a. Los grupos protectores más comunes son los grupos acetilo o benzoilo, aunque también pueden utilizarse algunos otros.⁴⁶ Los ditionoacetales también pueden ser convertidos en los correspondientes 1-desoxialditoles, por desulfurización reductiva con Nickel Raney como catalizador (figura 21b) y bajo condiciones controladas pueden obtenerse los intermediarios 1-S-alkil-1-tioalditoles. La oxidación por otro lado produce las disulfonas correspondientes que son compuestos muy útiles desde que se conoce que pueden sufrir una reacción retroaldólica reduciéndose así la cadena de carbonos, ver figura 21c.³⁸

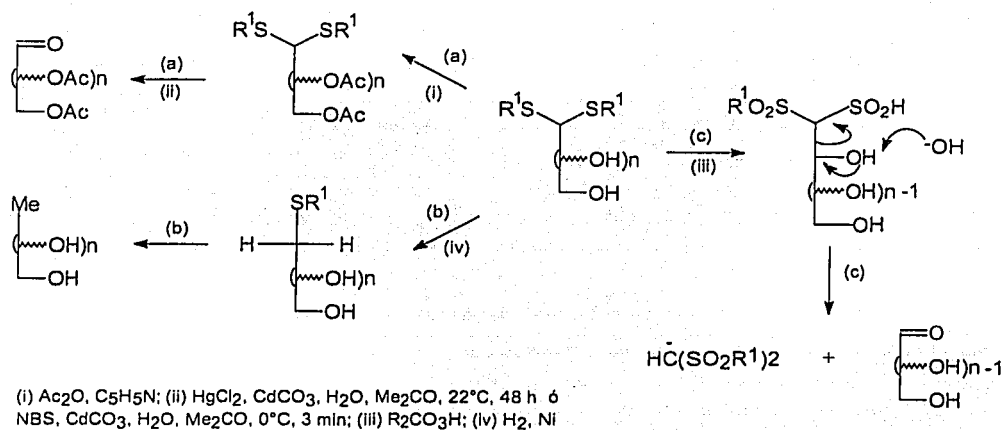


Figura 21. - Reacciones de los ditionoacetales.

2.2.3. Propiedades físicas usadas en la elucidación estructural de carbohidratos

Diferentes métodos han sido usados en la elucidación estructural de los azúcares y sus derivados. A continuación se enumeran y se hace una breve discusión de las ventajas de cada uno de ellos.

I.- Difracción de Rayos X

La difracción de Rayos X nos permite obtener una imagen tridimensional de la estructura en su estado cristalino. Esta técnica es útil para determinar el tamaño del anillo, configuración y conformación de los carbohidratos, sin embargo presenta algunas desventajas como son:

El método es muy costoso y el compuesto a estudiar necesariamente debe encontrarse en estado cristalino. Se presenta el inconveniente de que muchas de las veces el tener un cristal no asegura la obtención de la estructura molecular, ya que éste debe contar con ciertas características que permitan la difracción de rayos X. Cabe hacer mención que esta técnica ha sido de gran utilidad en el establecimiento de la estereoquímica de las 5,6-dihidro- α -pironas aisladas de *Hyptis*.^{21-23, 29}

II.- Espectroscopia de RMN

La RMN constituye una excelente herramienta para el estudio de la configuración anomérica.⁴¹ La configuración y conformación de un monosacárido puede ser determinada al examinar las constantes de acoplamiento (J) de cada una de las señales y estimando a partir de la ecuación y curva de Karplus (figura 22) el ángulo dihedral entre protones adyacentes, iniciando con la posición del protón anomérico, el cual usualmente aparece como un doblete a campo bajo (ca. δ 4.4-5.5).

Con el incremento en la disponibilidad de aparatos multinucleares de RMN se han convertido en técnicas de rutina el registro de RMN¹³C para confirmar las estructuras. Hoy en día la espectroscopia de RMN en dos dimensiones se ha convertido en una herramienta invaluable para la elucidación estructural de carbohidratos ya que permite resolver la sobreposición de líneas espectrales generando información no disponible por métodos unidimensionales, e.g. DQF-COSY y TOCSY.⁴⁷

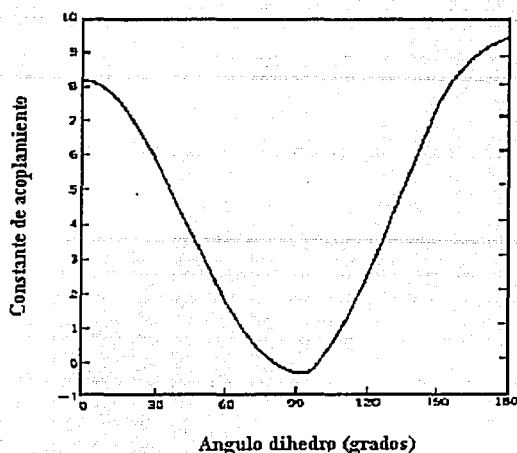


Figura 22. - Curva de Karplus.

III. Espectroscopia de infrarrojo

La espectroscopia de infrarrojo ha sido ampliamente usada para elucidar aspectos de la estructura de carbohidratos. Mediante un espectro de IR podemos diferenciar lactonas, detectar ésteres y amidas, debido a las absorciones características del grupo carbonilo para cada uno de estos grupos funcionales. Además, se puede observar el gran número de vibraciones producto del estiramiento de los grupos OH presentes en los carbohidratos y que generalmente aparecen en el espectro de IR como bandas muy anchas a 3300 cm^{-1} .^{48,49}

IV. Espectroscopia electrónica

Como ya se mencionó, los azúcares libres no se encuentran normalmente en formas acíclicas, si no en forma de hemiacetales los cuales no presentan electrones, como consecuencia se detecta a longitudes de onda cercanas a los 200 nm que originan la promoción de electrones no enlazantes a orbitales σ de antienlace ($n \rightarrow \sigma^*$). Por esta razón, la espectroscopia de UV tiene un uso limitado en estudios estructurales de azúcares libres. Sin embargo muchos derivados, de azúcares poseen cromóforos fuertes tales como $C=C$,

C=N, N=N, C=O, C=S, y S=O que pueden exhibir transiciones $\pi-\pi^*$ y $\eta\rightarrow\pi^*$ que se encuentran en el rango de UV visible de muchos espectrofotómetros permitiendo que se puedan detectar con mayor facilidad.³⁷

V. Espectrometría de Masas

Los carbohidratos presentan dificultades para el análisis por EM, debido a su baja volatilidad y su inestabilidad a altas temperaturas. Por lo que para obtener un espectro de masas en el cual se pueda observar el ión molecular y los fragmentos moleculares subsecuentes de un azúcar libre, éste se debe convertir en un derivado volátil estable como un éter, éster o un acetal. Los espectros de masas de anómeros, epímeros y diastereoisómeros son casi idénticos. Los derivados de azúcares acíclicos como los ditioacetales tienen patrones de fragmentación que pueden ser usados para su elucidación estructural.^{50,51}

VI. Rotación óptica

La herramienta a escoger en el estudio de la quiralidad es la rotación óptica. La regla de rotación de Hudson se usa para determinar la configuración anomérica de azúcares y sus glicósidos y esta regla establece que en las series D el miembro más dextrorrotatorio es el anómero α y el más levorrotatorio es el β . Contrariamente a lo que ocurre en las series L.⁵²

2.2.4. Carbohidratos y su importancia como bloques de construcción

El término sintón generalmente se utiliza para designar intermediarios que pueden ser usados como moléculas de construcción y originalmente acuñado por E. J. Corey en el análisis retrosintético de productos naturales.⁵³ Hanessian propuso el término quirón para designar a sintones enantioméricamente puros los cuales pueden ser usados como bloques para replicar segmentos de moléculas blanco. Los mejores quirones son aquellos, que contienen el mayor número de centros quirales y que además pueden cambiarse con facilidad.⁵⁴

Por muchos años los químicos han considerado a los carbohidratos como compuestos capaces de sufrir transformaciones con facilidad y en altos rendimientos. Por ejemplo, la introducción de funciones amino y desoxi, por lo que en la actualidad los carbohidratos se utilizan ampliamente como quirones en la síntesis de productos naturales. De manera general, estos compuestos se han utilizado principalmente para la síntesis de tres tipos de productos:

- 1- Aquellos que tienen aparentemente una simetría tipo carbohidrato. Por ejemplo compuestos que poseen estructuras de tetrahydrofurano y tetrahydropirano como la (-)-Policavernosida A, aislada de la alga roja *Policavernosa tsudai* (figura 23).⁵⁵

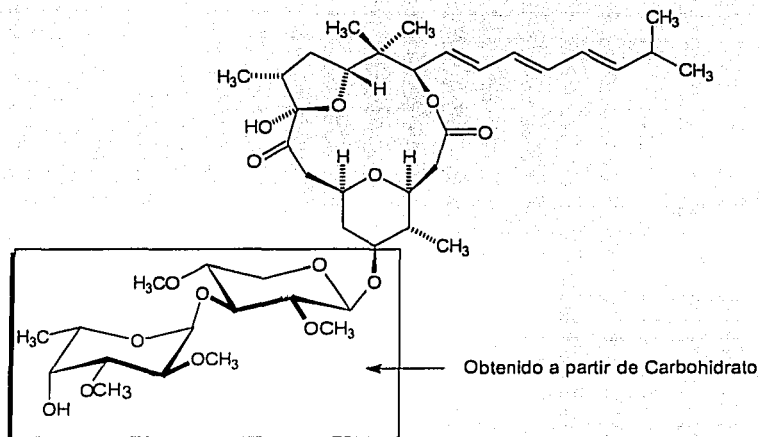


Figura 23.- Estructura de la (-)-Policavernosida A, aislada de *Policavernosa tsudai*.

- 2- Moléculas que tienen parcialmente simetría tipo carbohidrato, como aquellos compuestos cíclicos y acíclicos que presentan quiralidad. (ver retrosíntesis para la obtención de la anamarina figura 6)
- 3- Compuestos que tienen oculta una simetría tipo carbohidrato, por ejemplo los alcaloides macrólidos como la carbanolida B (figura 24) y las prostaglandinas.

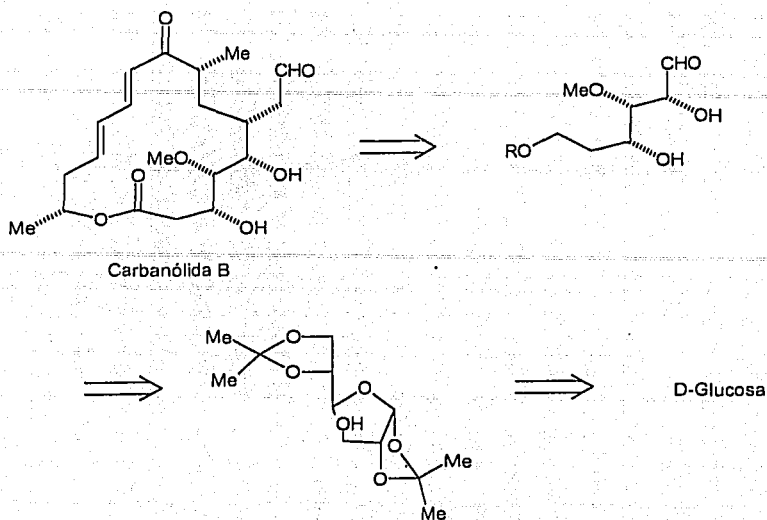


Figura 24. - Retrosíntesis propuesta para la obtención de la Carbanólida B.

El uso de carbohidratos de bajo peso molecular como bloques de construcción en un sin número de reacciones químicas, además de presentar las ventajas mencionadas anteriormente, se encuentran disponibles en grandes cantidades, son baratos y enantioméricamente puros. Sin embargo, a pesar de la versatilidad de estos compuestos parece sorprendente que los azúcares no se utilicen como materia prima a gran escala para la industria química en general. El potencial químico de estos compuestos se ve impedido por un número de desventajas que se enumeran a continuación:

- a) Están demasiado funcionalizados con grupos hidroxilo que presentan idénticas o similares reactividades.
- b) Tienen considerablemente un mayor número de centros quirales que los que se requieren para la síntesis de algunas moléculas blanco.
- c) Carecen de grupos funcionales tales como olefinas o carbonilos los cuales son de gran utilidad en las reacciones orgánicas.

Estas adversidades han llevado a reducir el número de centros quirales mediante la introducción de convenientes grupos funcionales, convirtiéndose así en la alternativa más comúnmente usada por los químicos para la síntesis de productos naturales a partir de carbohidratos. Sin embargo, hay que considerar que la gran mayoría de las síntesis totales son extremadamente largas y su reproducibilidad a gran escala generalmente no es posible debido al gran número de etapas, reactivos y tiempo requeridos, por lo anterior los carbohidratos pueden elegirse adecuadamente como bloques de construcción siempre y cuando se sigan los siguientes lineamientos:

- Selección de reacciones que permitan el uso de reactivos simples y trabajo cromatográfico no complicado.
- Igual número de carbonos en la molécula una vez efectuadas las reacciones
- Uso de grupos protectores simples o evitar el uso de ellos.
- Generación de compuestos estables, cristalinos y con abundantes rendimientos.
- Secuencias de reacciones que sean potencialmente reproducibles y escalables.

2.2.4.1. Derivados de carbohidratos como intermediarios útiles en síntesis

Es esencial para los químicos interesados en la preparación de derivados de carbohidratos como un medio para introducir átomos de carbono quirales en la síntesis de un producto natural, conocer los posibles sacáridos y derivados de éstos que puedan introducirse como quirones. El **cuadro 1** muestra los monosacáridos disponibles comercialmente y que pueden ser usados como materia prima.

Aldohexosas	D-Glucosa D-Manosa D-Galactosa
Aldopentosas	D-Ribosa D y L-arabinosa D-Xilosa
Cetohexosas	D-Fructosa L-Sorbosa
6-Desoxi azúcares	D y L-Fucosa L-Ramnosa

Cuadro 1. Monosacáridos comercialmente disponibles.

En primer lugar dichos carbohidratos deben ser convertidos a la forma deseada. Por ejemplo, si el síntón necesitado es acíclico, el carbohidrato debe ser derivatizado al análogo acíclico como puede ser un ditioacetal, o una hidrazona acíclica. En cambio, si se necesita un derivado cíclico se puede utilizar el azúcar acetilado como tal, algunos de ellos ya se encuentran disponibles comercialmente. Como la penta-*O*-acetil- α y β -D-glucopiranosas, α -D-manopiranosas y α y β -D-galactopiranosas. Sin embargo, la obtención de un derivado a partir de cetosas no siempre resulta ser lo más apropiado, ya que por ejemplo con la fructuosa no sólo se producen los 2 anómeros de seis miembros en solución, sino que también las formas α y β del anillo de 5 miembros, haciendo que la reacción sea más compleja y generando una mezcla de derivados de todos los tautómeros incluyendo a la forma ceto-acíclica.³¹

2.2.4.2. Importancia de la L-fucosa como bloque de construcción

Los derivados de la L-fucosa pueden ser utilizados como quirones y son considerados de gran interés debido a que la L-fucosa se encuentra ampliamente distribuida en polisacáridos de plantas y animales, incluida principalmente en la pared celular de algunas algas pardas (feofitas) y en el suero y glicoproteínas del plasma. Además de que es el monosacárido inmunodominante en los determinantes antigénicos de los grupos sanguíneos y estudios

recientes han reportado la presencia de la L-fucosa en un antígeno asociado a tumores y en un glicoesfingolípido.⁵⁶

2.3. Modelado molecular

El modelado molecular es la ciencia o arte de representar las estructuras moleculares y simular su comportamiento con ecuaciones de física clásica y química cuántica. Los métodos de modelado molecular se empezaron a desarrollar a principios del siglo XX, con la construcción de los primeros modelos Dreiding, los cuales se fueron perfeccionando con el paso del tiempo hasta obtener modelos tridimensionales con el número exacto de enlaces, ángulos y estados de hibridación correspondientes a las estructuras cristalinas bajo estudio. Fue hasta la década de los setenta cuando surgieron los primeros modelos hechos en computadora, a partir de entonces se han desarrollado una serie de programas que permiten a los científicos generar y presentar datos moleculares como son: las geometrías y las energías de enlaces y sus propiedades electrónicas, espectroscópicas y estéricas.

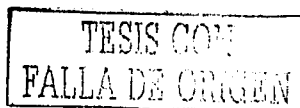
La primera etapa para un estudio de modelado molecular es la generación de una representación tridimensional en la computadora de la molécula de interés, con la finalidad de estudiar sus propiedades químicas mediante el uso de descripciones matemáticas de los fundamentos de química cuántica y mecánica molecular.⁵⁷

2.3.1. Mecánica cuántica

La mecánica cuántica es uno de los formalismos matemáticos más antiguos de la química teórica. La teoría cuántica usa las bien conocidas constantes físicas tales como la velocidad de la luz, los valores de las masas y cargas de las partículas nucleares así como ecuaciones diferenciales para calcular las geometrías y propiedades moleculares. La ecuación a partir de la cual pueden derivarse las propiedades moleculares es la conocida ecuación de Schrödinger (Ecuación 1)

$$H\Psi = E\Psi$$

Ecuación 1



Donde E es la energía del sistema, Ψ es la función de onda que define las coordenadas cartesianas y el espín de las partículas atómicas y H es el operador Hamiltoniano, el cual incluye términos para la energía potencial y cinética. Desafortunadamente, la ecuación de Schrödinger sólo puede resolverse de manera absoluta para el hidrógeno y el helio.⁴ La mecánica cuántica utiliza una serie de descripciones matemáticas para establecer un modelo teórico del comportamiento de las moléculas. La validez de estos modelos puede ser medida al comparar las estructuras y propiedades derivadas de un modelo con los resultados experimentales.

2.3.1.1. Métodos *ab initio*

A diferencia de la mecánica molecular y de los métodos semiempíricos, los métodos *ab initio* son capaces de reproducir datos experimentales tales como: el calor de formación, el potencial de ionización, el espectro de UV y visible, y la geometría molecular, sin el desarrollo de parámetros empíricos. Por lo tanto, la aplicación de los cálculos *ab initio* se favorece en situaciones en las cuales hay muy poca o ninguna información experimental disponible. La calidad de un cálculo *ab initio* depende del método computacional desarrollado.^{58,59} Algunos de los más comúnmente usados se describen a continuación:

-STO-3G (*Slater type orbital approximated by three Gaussian functions*): este método considera el menor número de orbitales atómicos necesarios para acomodar todos los electrones de los átomos en su estado básico, asumiendo para los átomos una simetría esférica.

-El *split-valence*: en este método los orbitales de valencia son representados por una función interior y exterior. Existiendo en este sentido una mayor posibilidad para describir las ubicaciones de los electrones. Los métodos más empleados de este tipo son el 3-21G, 4-31G y 6-31G.^{60,61}

-El próximo nivel involucra la polarización de la molécula. Todos los orbitales d de los átomos diferentes a hidrógeno se unen a los orbitales π permitidos generándose una deformación (polarización) de los orbitales resultantes. Lo anterior es particularmente importante para compuestos que contienen anillos pequeños. Esta clase de métodos se representa con un asterisco, por ejemplo 6-31G*.

Los métodos *ab initio* están limitados generalmente para compuestos que contienen entre 10 y 100 átomos debido a la cantidad de tiempo de análisis requerido para cada cálculo y a la gran cantidad de espacio en disco que se necesita para almacenarlos. Así que los químicos teóricos han desarrollado alternativas para simplificar parte de los cálculos y vencer estas limitaciones. Una de estas alternativas es el uso de los métodos cuánticos semiempíricos.⁵⁷

2.3.1.2. Métodos semi-empíricos

Los métodos semi-empíricos se diferencian de los *ab initio* en la introducción de una serie de aproximaciones para simplificar los cálculos. Estos métodos incluyen la aproximación de Hückel para compuestos aromáticos (en la cual se tratan los electrones superficiales en sistemas conjugados pero los electrones internos son ignorados) y los formalismos encontrados en el CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) e INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), en los cuales las porciones más complicadas de los cálculos *ab initio* son ignoradas a cero. La ventaja de los métodos semiempíricos sobre los cálculos *ab initio* es que son más rápidos y permiten cálculos para moléculas que contienen más de 200 átomos.

2.3.2. Mecánica molecular

La mecánica molecular es un formalismo matemático el cual intenta reproducir las geometrías moleculares, las energías y otras características por un ajuste de las longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión a los valores de equilibrio que son dependientes del tipo de átomo. Más que utilizar la física cuántica, el método aplica las leyes de la física clásica Newtoniana y experimentalmente deriva parámetros para calcular la geometría como una función de la energía estérica. La forma general de la ecuación del campo de fuerza se expresa en la ecuación 2:

$$E_{\text{pot}} = \sum E_{\text{bnd}} + \sum E_{\text{ang}} + \sum E_{\text{tor}} + \sum E_{\text{oop}} + \sum E_{\text{nb}} + \sum E_{\text{el}}$$

Ecuación 2

Donde E_{pot} es la energía estérica total, la cual es definida como la diferencia en energía entre una molécula real y una ideal. E_{bind} es la energía resultante del deformamiento de la longitud de enlace, y es calculada usando la ecuación de Hooke's para la deformación que está dada por $E = 1/2K_b(b-b_0)^2$ (donde K_b es la fuerza constante para el enlace, b_0 es el equilibrio de la longitud de enlace y b es la longitud del enlace actual) E_{ang} , es la energía resultante de la deformación de un ángulo de enlace. E_{tor} es la energía generada por la deformación del ángulo dihedro o torsión. E_{oop} es el componente de flexión fuera del plano de la energía estérica. E_{nb} es la energía originada de las interacciones no enlazantes y E_{el} es la energía originada de las fuerzas coulombicas.

Cuando los términos mostrados en la forma general del campo de fuerza son desarrollados se genera la **ecuación 3**.

$$E_{pot} = \sum 1/2K_b(b-b_0)^2 + \sum 1/2K\theta(\theta-\theta_0)^2 + \\ \sum 1/2K_\phi(1 + \cos N\phi)^2 + \sum 1/2KX(X-X_0)^2 + \\ \sum ((B/r)^{12} - \sum(A/r)^6) + \sum(qq/r)$$

Ecuación 3

La manera en la cual estos términos se utilizan para construir un modelo se refiere a la forma funcional del campo de fuerza. Las constantes de fuerza son: K_b , $K\theta$, $K\phi$, KX ; y los valores de equilibrio b_0 , θ_0 , $K\phi$, KX . Todos estos parámetros atómicos se derivan experimentalmente de la difracción de rayos X, RMN, IR, microondas, espectroscopia Raman y cálculos *ab initio* para ciertas moléculas como alcanos y alcoholes.⁵⁷

En contraste con los métodos *ab initio*, la mecánica molecular se utiliza para analizar propiedades moleculares las cuales no dependen de efectos electrónicos. Estas incluyen geometrías de enlace, barreras rotacionales, espectros vibracionales, calores de formación, y estabilidad relativa de conformeros. Este tipo de cálculos son rápidos y eficientes y es por ello que la mecánica molecular puede usarse para examinar sistemas que contienen miles de átomos. A diferencia de los métodos *ab initio*, la mecánica molecular aplica parámetros derivados experimentalmente así que los cálculos de nuevas estructuras moleculares pueden ser engañosos. Cada uno de los métodos descritos anteriormente se usa para calcular la

energía de un compuesto en una orientación tridimensional y optimizar la geometría como una función de la energía. Estos métodos acoplados con otras técnicas pueden utilizarse para explorar la flexibilidad conformacional de las moléculas.⁴

2.3.3. Obtención de constantes de acoplamiento teóricas

Masamune y colaboradores buscaron reproducir las constantes de acoplamiento vecinales para una serie de aldohexosas y aldonitrilos peracetilados con la ayuda de métodos de mecánica molecular y la ecuación 4.⁶²

$$J_{\text{calc}} = \sum_{i=1}^m n_i J_i$$

Ecuación 4

Donde, las J calculadas (J_{calc}) entre un par de protones a través de un enlace C-C es el promedio de todos los conformeros que contribuyen, m es el número total de conformeros a ser considerados, n_i es la fracción molar de i ésimo conformero basado en la energía estérica relativa de este conformero, $n_1 + n_2 + \dots + n_m = 1$, y J_i es la constante de acoplamiento vecinal ($^3J_{\text{H-H}}$) del i ésimo conformero calculada por una ecuación tipo Karplus generalizada cuyos valores se parametrizaron al tomar en consideración la geometría obtenida por mecánica molecular y las constantes de acoplamiento experimentales. Para correlacionar las constantes de acoplamiento vecinales $^3J_{\text{H-H}}$ con la stereoquímica de las moléculas flexibles, se requiere de la evaluación exacta de la energía relativa de cada posible conformero, debido a que las constantes de acoplamiento registradas experimentalmente equivalen al promedio de una mezcla en equilibrio de todos los posibles conformeros.

De acuerdo a una compleja ecuación desarrollada por Haasnot *et al.*⁶³ (la cual se ha implementado en algunos programas de cómputo como el PC Model, o el Altona)⁶⁴ se ha podido calcular los gráficos del ángulo dihedral contra la constante de acoplamiento del sistema H-C-C-H a partir de los datos de las constantes de acoplamiento vecinales H-H registradas por RMN.

El cálculo de la población conformacional expresada en fracción molar (η) se lleva a cabo utilizando la relación entre la energía libre de Gibbs (ΔG) y la constante de equilibrio (K) $\Delta G = -RT \ln K$. Considerando que m es el número total de conformeros a ser considerados, n_i es la fracción del i ésimo conformero $K_{n_1} = n_2/n_1$ y $K_{n_2} = n_m/n_2$ y que $n_1 + n_2 + \dots + n_m = 1$ y como $\Delta S \sim 0$, $\Delta G \sim \Delta H \sim \Delta E_{MMX}$, se puede sustituir la constante de equilibrio por las fracciones molares en la ecuación libre de Gibbs para cada conformero en equilibrio y, de esta manera, se obtiene una serie de ecuaciones de acuerdo al número total de conformeros que al ser despejadas permiten calcular la fracción molar de cada uno de éstos.⁶⁵

Esta metodología se aplicó para la determinación de la proporción conformacional de la porción lineal de la espigigerólida,¹⁴ mediante la generación de modelos optimizados geoméricamente con un campo de fuerza MM^3/J_{H-H} , se seleccionaron 22 de estos conformeros y se calculó la fracción molar para cada uno de ellos, para después obtener las constantes de acoplamiento teóricas y compararlas con las observadas experimentalmente. En prontosianidinas de tipos A se utilizó para conocer las conformaciones de máxima estabilidad y determinar la influencia de las constantes de acoplamiento al derivatizar el producto natural.⁶⁶

2.3.4. Determinación de la proporción conformacional para los anillos de 5 y 6 miembros

Dunitz *et al.*⁶⁷ ha generado una amplia discusión con relación al plegamiento de los anillos y los ángulos de torsión en compuestos alicíclicos. Ellos demostraron que para desplazamientos infinitesimales de un pentágono regular que en principio puede considerarse como plano, hay una relación lineal directa entre los ángulos de torsión y los desplazamientos, así que las amplitudes y fases en la ecuación 5, se pueden relacionar directamente a aquellos propuestos originalmente por Kilpatrick.⁶⁸ Aunque para desplazamientos finitos q como aquellos encontrados en el ciclopentano hay desviaciones significativas de estas relaciones lineares.

$$\theta_j = \theta_m \cos (P + 4\pi (j-1) / 5)$$

Ecuación 5

Cremer y Pople⁶⁹ propusieron una definición general de las coordenadas de plegamiento similares al tratamiento que Kilpatrick había realizado para el ciclopentano,⁶⁸ la cual puede aplicarse sin ninguna aproximación a cualquier molécula cíclica estableciendo solamente las coordenadas de las posiciones nucleares de los átomos en el anillo.

Ellos suponen que las posiciones de los núcleos de los átomos (N) generan un plegamiento del anillo definido por las coordenadas cartesianas (X_j, Y_j, Z_j) o por vectores de posición R_j (j = 1, 2,...,N), que inicialmente pueden estar alineados con respecto a cualquier origen y poco a poco se desvían hacia el centro geométrico (centro de masa).

Para anillos de 5 miembros (N=5) se estableció la **ecuación 6** de desplazamiento:

$$Z_j = (2/5)^{1/2} q \cos [\phi + 4\pi (j - 1) / 5]$$

Ecuación 6

Siendo está expresión, justamente la usada por Kilpatrick, que establecía que para el ciclopentano, valores de $\phi = 0, 36, 72^\circ$ corresponden a 10 conformaciones de sobre (E), mientras que valores de $\phi = 18, 54$ y 90° dan 10 conformaciones de Twist (T).

La conformación en solución de anillos de furanosa se describe generalmente por un modelo en el cual dos mínimos locales se interconvierten mediante pseudorotación. Este modelo hace uso de la esfera pseudorotacional que se muestra en la **figura 25**. Un mínimo generalmente se sitúa en el hemisferio norte de esta esfera y el otro en el hemisferio sur. Para D-aldofuranosas la pseudorotación ocurre mejor del este al oeste de esta esfera generando los conformeros que tienen el grupo hidroximetilo en C4 en posición pseudoaxial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

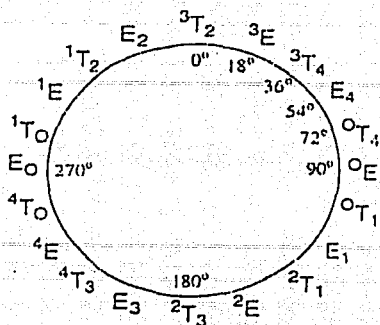


Figura 25.- Esfera conformacional para D-aldofuranosas.

Para anillos de 6 miembros ($N = 6$) existen tres grados de libertad en la ecuación lo que genera los parámetros de torsión, que se encuentran representados por q_2 , ϕ_2 y una simple coordenada de torsión q_3 . Como una alternativa estas coordenadas pueden ser reemplazadas por un "spherical polar set" (Q, θ, ϕ) donde Q es el total de la amplitud de torsión y θ es un ángulo ($0 \leq \theta \leq \pi$) de tal forma que:

$$q_2 = Q \sin \theta$$

Ecuación 7

$$q_3 = Q \cos \theta$$

Ecuación 8

En consecuencia, este sistema de coordenadas permite el mapeo de todos los tipos de torsión (para una amplitud dada Q) sobre la superficie de una esfera (figura 26) Las posiciones polares ($\theta = 0$ o 180°) corresponden a una conformación de silla con $q_2 = 0$ $q_3 = \pm Q$.

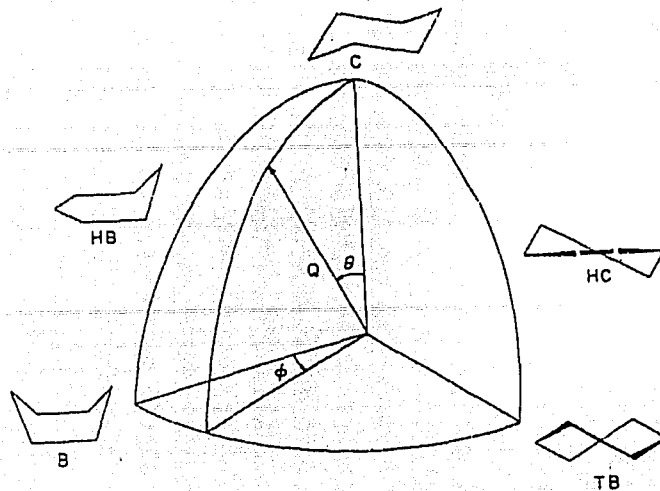


Figura 26 - Esfera conformacional para ciclos de seis miembros por el método de CP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- HIPÓTESIS

A partir de un diseño retrosintético propuesto para la obtención de una alquenil-5,6-dihidro- α -pirona citotóxica, la espicigerólida, el cual involucra la desconexión del doble enlace de la cadena alifática para la generación de dos fragmentos quirales: uno lineal con diferentes centros estereogénicos y el otro cíclico conteniendo la unidad de 5,6-dihidro- α -pirona, se pretende realizar la preparación de dos de los estereoisómeros correspondientes a la porción lineal de dicha molécula (los derivados de la L-fucosa y la L-ramnosa). Para lo cual se plantea en una primera etapa la preparación de los ditiofenilacetales de tales carbohidratos, mediante la reacción de éstos con bencenotiol, teniendo como antecedente el conocimiento de que en esta reacción se forman de manera adicional varios derivados cíclicos minoritarios, los cuales pueden resultar útiles como quirones en la síntesis de productos naturales. Por lo que una vez obtenidos dichos compuestos se someterán a un estudio exhaustivo de su estereoestructura y conformación mediante métodos de mecánica molecular, mecánica cuántica y la determinación de los parámetros propuestos por Cremer y Pople.

La purificación y elucidación estructural de cada uno de los productos permitirá la obtención de las constantes de acoplamiento experimentales, las cuales posteriormente serán comparadas con aquellas obtenidas por métodos teóricos. Esta metodología nos permitirá fundamentar los criterios para el establecimiento de la conformación de cada uno de los productos preparados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

El objetivo general del presente trabajo fue establecer la estereoquímica de los ditiofenilacetales de la L-fucosa y la L-ramnosa, así como de algunos derivados cíclicos minoritarios, mediante una búsqueda sistemática conformacional usando métodos teóricos y espectroscopia de RMN.

4.2. Objetivos particulares

4.2.1. Preparación de derivados y elucidación estructural

-Establecer las condiciones óptimas de reacción para la obtención de los ditiofenilacetales de la L-fucosa y la L-ramnosa, así como la acetilación de los mismos.

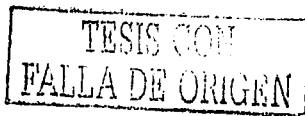
-Establecer las condiciones instrumentales a nivel analítico y preparativo en cromatografía líquida de alta resolución para separar cada uno de los compuestos presentes en la mezcla de reacción.

-Establecer la estructura molecular de los derivados de la L-fucosa y L-ramnosa mediante técnicas espectroscópicas (RMN) y espectrométricas.

4.2.2. Métodos teóricos

-Realizar la optimización geométrica de las moléculas preparadas mediante mecánica molecular para obtener las estructuras de mínima energía.

-Someter las estructuras de mínima energía obtenidas por mecánica molecular a cálculos *ab initio* (mecánica cuántica) para obtener los ángulos dihedros correspondientes a cada estructura.



-Establecer las constantes de acoplamiento teóricas para cada compuesto con la ayuda del programa Altona y los ángulos dihedros obtenidos por los cálculos *ab initio*.

-Hacer la correlación entre las constantes de acoplamiento teóricas y las obtenidas experimentalmente con la finalidad de establecer la conformación de cada compuesto preparado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIALES

Los reactivos comerciales L-fucosa, L-ramnosa, benconitol, y ácido trifluoroacético fueron usados como se recibieron a excepción del cloruro de acetilo que se destiló antes de utilizarse. Los disolventes hexano, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol, cloruro de metileno y cloroformo (grado analítico) empleados en cromatografía se destilaron antes de usarse.

5.2. PROCEDIMIENTOS GENERALES

5.2.1. Técnicas cromatográficas

5.2.1.1. Cromatografía en columna abierta (CCA)

Esta técnica se desarrolló empacando una columna de vidrio con gel de sílice 60, tamaño de partícula 0.063 x 0.200 mm (Merck).

5.2.1.2. Cromatografía en capa fina (CCF)

Las pruebas en cromatografía en capa fina (CCF) se efectuaron en cromatoplasmas de aluminio de 20 x 20 cm cubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck) y para la detección de los constituyentes se empleó luz UV de onda corta (254 nm) y de onda larga (365 nm). Además, se utilizó sulfato cérico en ácido sulfúrico como un agente cromógeno (12 g de sulfato cérico, 22.5 ml de ácido sulfúrico y 350 ml de hielo). Las placas se rociaron de manera homogénea con este agente y se desarrolló el color por calentamiento en una parilla a 90 °C durante un minuto.

5.2.1.3. Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

La instrumentación utilizada consistió en dos cromatógrafos marca Waters (Millipore Corporation, Waters Chromatography División Milford, MA, EE. UU.) equipados con dos bombas (modelo 600 E) con un sistema de distribución de disolvente, dos detectores, uno de índice de refracción (modelo 410) y uno de arreglo de diodos (modelo 996) adaptados a un equipo de cómputo (Optiflex 466/Le Dell). El control de los equipos, la adquisición de los datos, así como el procesamiento y el manejo de la información cromatográfica se realizaron con el programa Millennium 2000 (Waters). Un recirculador de muestra y uno de disolvente se adaptaron en línea al sistema cromatográfico. La resolución de los crudos de reacción, así como la purificación de cada uno de los compuestos, se efectuó empleando las siguientes columnas:

Nivel analítico:

- Columna de gel de sílice (Waters, μ Porasil, 3.9 mm \times 300 mm, 10 μ m)
- Columna de aminopropilmetilsilano (Waters, μ Bondapak, 3.9 mm \times 300 mm, 10 μ m)

Nivel preparativo:

- Columna de gel de sílice (ISCO, 21.2 mm \times 250 mm, 10 μ m)
- Columna de aminopropilmetilsilano (Waters, μ Bondapak, 19 mm \times 150 mm, 10 μ m)

5.2.2. Instrumental analítico

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato digital Electrothermal modelo 9100 y no se encuentran corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrómetro Perkin-Elmer modelo 1699 en película con nujol y en pastilla de KBr. Los espectros de masas (EM) registrados mediante bombardeo rápido de átomos bajo la modalidad positiva (FAB⁺) utilizaron una matriz de alcohol *p*-nitrobencílico en un espectrómetro JEOL SX modelo 102-A. Los espectros generados mediante impacto electrónico (IE) se registraron en un espectrómetro Hewlett-Packard modelo 5989-A. Las rotaciones ópticas ($[\alpha]_D$) se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241. Los

espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (300 y 400 MHz) y de carbono-13 (75.5 y 100.0 MHz), así como los experimentos bidimensionales COSY, HECTOR, NOESY, HMQC, HSQC, y HMBC se registraron en equipos Varian Unity Plus 500 o Bruker AMX-500.

5.2.3. Métodos Computacionales

El proceso de minimización energética se realizó utilizando los programas PC MODEL v. 6.0 (Serena Software, Bloomington, IN 474023076) y PC Spartan de Wavefunction, Inc. (Irvine, California, USA). La fracción molar (η) se calculó a través de un programa de cómputo denominado FRACMOL⁷⁰ que considera la contribución de cada una de las ecuaciones indicadas en la sección 2.3.3. y 5.4.

La conversión de los ángulos dihedros en las constantes de acoplamiento ($^3J_{H-H}$) para cada conformero se realizó usando la ecuación de Altona,⁷¹ mientras que la determinación de la proporción conformacional para los compuestos cíclicos se llevó a cabo con la ayuda del programa RICON.

5.3. Obtención de derivados

A continuación se describen las reacciones químicas y la metodología utilizada para la obtención de los ditiofenilacetales de la 6-desoxi-L-manosa (L-ramnosa) y de la 6-desoxi-L-galactosa (L-fucosa), también se presentan las propiedades físicas y químicas de estos productos principales y de sus análogos minoritarios.

5.3.1. Tratamiento de la 6-desoxi-L-manosa con bencenotiol

Una mezcla de 500 mg de L-ramnosa, 1.5 mL de bencenotiol y 5 mL de ácido trifluoroacético al 90% se sometió a reflujo en un baño de agua a 55 °C durante una hora. (Funabashi *et al.*)⁷² La mezcla de reacción se llevó a sequedad con corriente de argón, se adicionó CHCl_3 , se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en gel de

silice (100 g), se colectaron fracciones de 15 mL con un gradiente de CH_2Cl_2 -MeOH, 90:10. Las fracciones 39-54 proporcionaron 515.4 mg (51.2%) del ditiofenilacetal de la L-ramnosa (1) ($R_f = 0.43$). Este procedimiento permitió, de manera adicional la obtención de los subproductos de reacción 2 y 3 (235 mg; 36%; $R_f = 0.36$; CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1) ver figura 27. Esta mezcla (100 mg) se purificó por CLAR a una escala preparativa, utilizando CH_2Cl_2 -MeOH (98:2) como fase móvil y una velocidad de flujo de 6 mL/min, recuperando 33 mg del compuesto 2 ($T_R = 17.1$ min) y 58 mg del compuesto 3 ($T_R = 19.3$ min).

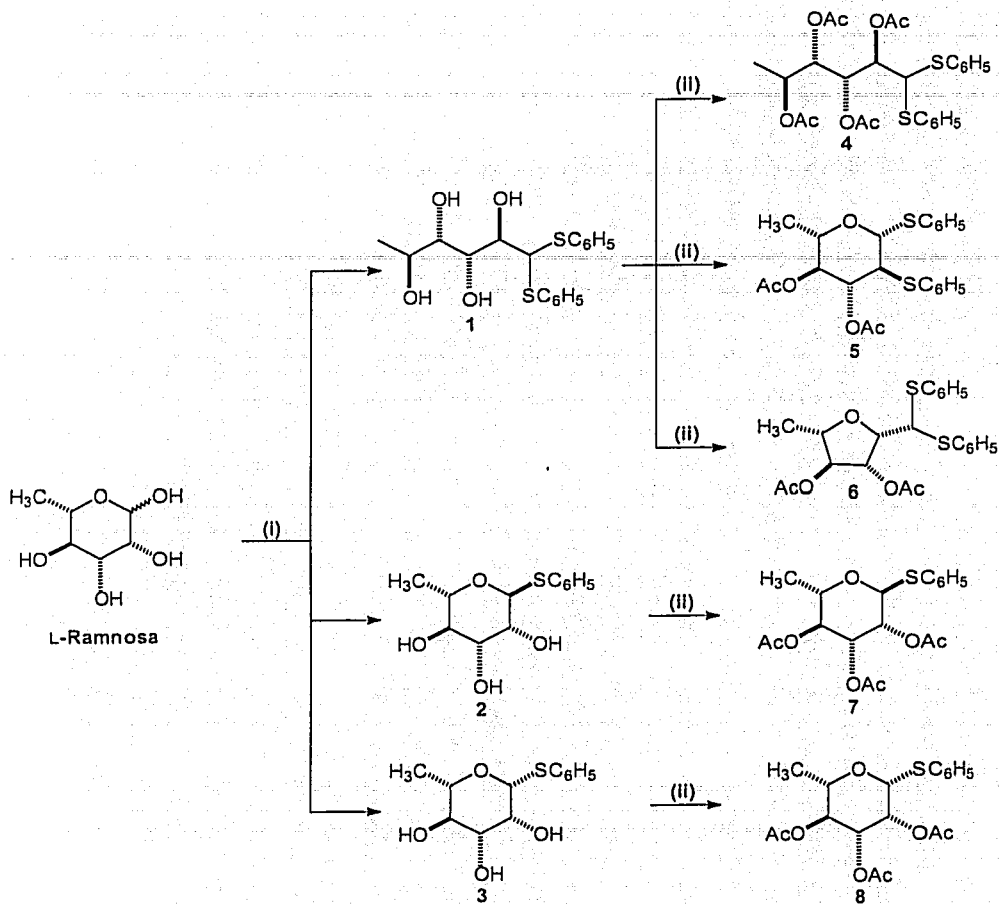
5.3.2 Acetilación del ditiofenilacetal de la 6-desoxi-L-manosa

Una solución del ditiofenilacetal de la L-ramnosa (1) (440 mg) en cloruro de acetilo (20 mL) se mantuvo en agitación continua durante dos horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, la reacción se llevó a sequedad; se adicionó un exceso de cloroformo y se evaporó la solución mediante una corriente de nitrógeno para eliminar los residuos de cloruro de acetilo. Esta mezcla de reacción se purificó por CCA con gel de silice (75 g), utilizando como fase móvil un gradiente de polaridad creciente de hexano-AcOEt. La elución se inició con una relación de 9:1 para la mezcla de disolventes hasta alcanzar la polaridad de la mezcla correspondiente a una proporción de 4:1. Se colectaron fracciones de 15 mL. Las fracciones 67-77 proporcionaron 206 mg (32.2%, $R_f = 0.46$) del compuesto 4, de las fracciones 43-50 se obtuvieron 67 mg, (12.9 %, $R_f = 0.53$) del compuesto 5 y de las fracciones 54-57 se purificaron 24 mg (4.6 % $R_f = 0.49$) del compuesto 6 (figura 27).

Compuesto 4. Aceite; $[\alpha]_D = +20$ (c 1.65, CHCl_3); RMN ^1H , ver cuadro 7 (figura 29); RMN ^{13}C , ver cuadro 8; IR (película, ν cm^{-1}): 2987.91, 1749, 1581, 1370, 1222, 748, 691; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M}]^+$ 534 (0.9), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 425 (77.3), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 365 (26.0), 111 (15.3), $[\text{C}_6\text{H}_6\text{S}]^+$ 110 (47.0), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 109 (12.4), 87 (14.5), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$ 85 (95.9), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{CH}_2]^+$ 71 (100.0), 59 (44), 58 (11.1), 57 (46.9) 55 (20.5), 45 (28.0), 43 (44.7), 41 (26.2), 31 (12.1), 29 (17.2); EM-FAB positivo m/z (% de int. rel.): $[\text{M} + \text{H}]^+$ 535, 534, $[\text{M} + \text{H} - 60]^+$ 475, 425, 365, 323; EM-FAB positivo alta resolución m/z 535.1460 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{S}_2$, 535.1460).

Compuesto 5. Sólido blanco; p.f. 97–99 °C; $[\alpha]_D = + 6$ (c 3.67, CHCl_3); RMN ^1H , ver cuadro 7 (figuras 30 y 34); RMN ^{13}C , ver cuadro 8; IR (película, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2983, 1748, 1582, 1373, 1238, 1042, 745, 691; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M}]^+ 432$ (1.1), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+ 323$ (1), $[\text{323} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+ 263$ (9), 204 (15), $[\text{263} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+ 203$ (100), 177 (4), 149 (4), 139 (7), 137 (5), 111 (8), 110 (7), 97 (5), 83 (14), 71 (6), 69 (7), 57 (8), 44 (6), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+ 43$ (31); EM-FAB positivo m/z (% de int. rel.): $[\text{M} + \text{Na}]^+ 455$, $[\text{M} + \text{H}]^+ 433$, $[\text{M}]^+ 432$, $[\text{M} - \text{SC}_6\text{H}_5]^+ 323$, 307, 289, $[\text{323} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+ 263$, 204, $[\text{263} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+ 203$; Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}_2$: C, 61.09; H, 5.59; S, 14.82; encontrando: C, 61.06; H, 5.47; S, 14.78.

Compuesto 6. Aceite; $[\alpha]_D = + 7$ (c 2.41, CHCl_3); RMN ^1H , ver cuadro 7 (figura 31); RMN ^{13}C , ver cuadro 8; IR (película, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2986, 1744, 1582, 1370, 1229, 1041, 743, 691; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M}]^+ 432$ (5), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+ 323$ (10), 264 (18), $[\text{323} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+ 263$ (100), 221 (34), $[\text{263} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+ 203$ (14), 153 (14), 123 (16), 111 (37), 69 (19), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+ 43$ (55); EM-FAB positivo m/z (% de int. rel.): $[\text{M} + \text{Na}]^+ 455$, $[\text{M} + \text{H}]^+ 433$, $[\text{M}]^+ 432$, $[\text{M} - \text{SC}_6\text{H}_5]^+ 323$, $[\text{323} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+ 263$, 221, $[\text{263} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+ 203$; EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+ 432.1060$ (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$, 432.1065).



(i) SC_6H_5 , CF_3COOH , $60-70^\circ\text{C}$ (ii) AcCl , 25°C

Figura 27.- Esquema de las reacciones realizadas para la obtención de los derivados de la L-Ramnosa.

5.3.3. Acetilación de los 1-tiofenil-6-desoxi-L-manopiranosidos

La mezcla de los 1-tiofenil-6-desoxi-L-manopiranosidos (135 mg) obtenida previamente¹⁵ (compuestos 2 y 3) se acetiló utilizando las condiciones de reacción descritas en la sección 5.3.2. La mezcla de reacción se resolvió a través de CCA en gel de sílice (20g), colectándose fracciones de 10 mL con un gradiente de polaridad creciente de hexano-AcOEt, iniciando con una relación 95:5 hasta alcanzar la proporción 88:12. Las fracciones 41-50 proporcionaron 45.2 mg (22.5%, $R_f = 0.42$) del compuesto 7 y las fracciones 53-62 proporcionaron 64.5 mg (32.1%, $R_f = 0.35$) del compuesto 8. El sistema de elución utilizado para el registro de los valores de R_f para los compuestos 4-8 en CCF correspondió a la mezcla de hexano-AcOEt (7:3).

Compuesto 7. Sólido blanco; p.f. 114–116 °C; $[\alpha]_D = -90$ (c 9.71, CHCl_3); RMN ^1H , ver cuadro 7 (figura 32); RMN ^{13}C , ver cuadro 8; IR (película, ν cm^{-1}): 2924, 1746, 1583, 1371, 1241, 1056, 742, 690; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M}]^+$ 382 (0.1), 275 (2), 274 (9), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 273 (67), $[\text{273} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 213 (20), $[\text{213} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$ 171 (27), 154 (9), $[\text{171} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 153 (100), 129 (10), $[\text{171} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 111 (92), $[\text{111} - \text{CO}]^+$ 83 (31), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ 43 (59); EM-FAB positivo m/z (% de int. rel.): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 405, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 383, $[\text{M}]^+$ 382, $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 323, $[\text{M} + \text{H} - \text{SC}_6\text{H}_5]^+$ 273, 213, 203. EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 382.1174 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$, 382.1183).

Compuesto 8. Aceite; $[\alpha]_D = +36$ (c 6.35, CHCl_3); RMN ^1H ver cuadro 7, figura 33; RMN ^{13}C , ver cuadro 8; IR (película, ν cm^{-1}): 2935 (C-H_{aromático}), 1748, 1582, 1374, 1237, 1044, 743, 691; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M}]^+$ 382 (0.27), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 273 (65), $[\text{273} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 213 (17), $[\text{213} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$ 171 (27), $[\text{171} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 153 (100), $[\text{171} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 111 (84), $[\text{111} - \text{CO}]^+$ 83 (44), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ 43 (88); EM-FAB positivo m/z (% de int. rel.): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 405, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 383, $[\text{M}]^+$ 382, 289, 275, 274, $[\text{M} + \text{H} - \text{SC}_6\text{H}_5]^+$ 273, 231, 221, 213, 204, 203. EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 382.1169 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$, 382.1172).

5.3.4. Tratamiento de la 6-desoxi-L-galactosa con bencenotiol

Una mezcla de L-fucosa (0.5 g, 3.0 mmol), bencenotiol (0.5 mL, 7.2 mmol) y ácido trifluoroacético (1.5 mL) al 90 % se sometió a reflujo en un baño de agua a 60-70 °C, adicionando cada dos horas a la mezcla de reacción 0.1 mL de bencenotiol. La reacción se mantuvo en agitación continua por seis horas y, una vez transcurrido este tiempo, se llevó a sequedad con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en cloroformo (5 mL) y esta solución se saturó con hexano hasta obtener un precipitado blanco (693 mg), el cual se purificó mediante CLAR a una escala preparativa utilizando CH₃CN-H₂O (98:2) como fase móvil y una velocidad de flujo de 8 mL/min, recuperando 386 mg (35 % T_R = 7.5 min) del compuesto 9, 144 mg (18%, T_R = 9.2 min) de 10, y 88 mg (11%, T_R = 10.5 min) de 11 (ver figura 28).

Compuesto 9. Sólido blanco; p.f. 183-185 °C, $[\alpha]_D = + 28$ (c 0.1, MeOH); RMN ¹H, ver cuadro 9 (figura 37); RMN ¹³C, ver cuadro 10; IR (pastilla, ν cm⁻¹): 3302, 2976, 1581, 1380, 739, 688; EM-IE (20eV) *m/z* (% de int. rel.): [M]⁺ 365 (7), 355 (4.3), 341 (5.7), 327 (5.0), 325 (2.8), [M - C₄H₅O]⁺ 297 (27), 281 (7.8), 279 (5.7), [M - C₆H₅S]⁺ 257 (5.7), [M - C₁₄H₁₂S₂]⁺ 244 (17), [M - C₄H₅O - C₆H₇]⁺ 218 (44.2), [M - C₆H₅S - C₃H₆O - 2C₂H₄O₂]⁺ 203 (8.5), 188 (30.7), [M - C₆H₅S - C₃H₆O - C₂H₄O₂ - C₆H₆S]⁺ 187 (30), [M - C₆H₅S - C₃H₆O - C₂H₄O₂ - C₈H₆S]⁺ 153 (16), [M - C₆H₅S - C₆H₅S]⁺ 148 (53), [C₈H₆S]⁺ 137 (89), [C₁₃H₁₁S₂]⁺ 135 (29), [C₆H₆S]⁺ 110 (100), [C₆H₅S]⁺ 109 (83), 77 (40), 74 (33), [C₃H₅O]⁺ 57 (46), 43 (59), 41 (22.1); EM-IE alta resolución (70 eV) *m/z* [M]⁺ 366.0963 (calculado para C₁₈H₂₂O₄S₂, 366.0960).

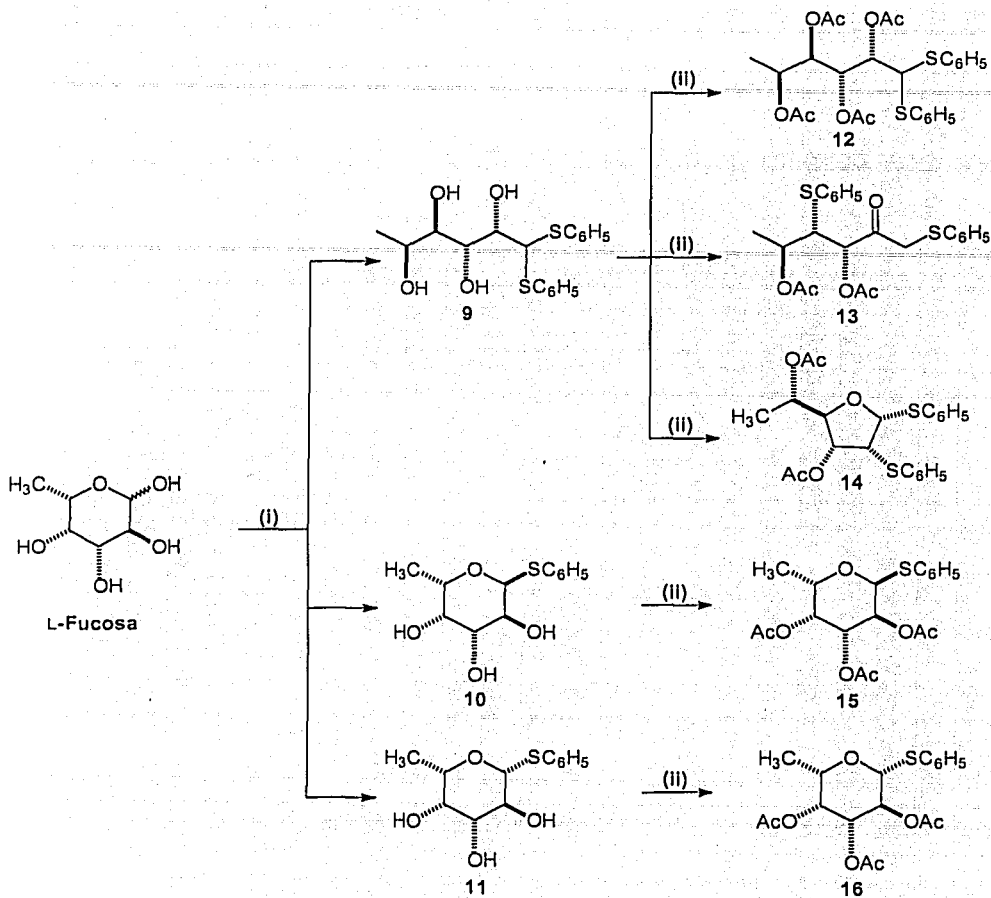
Compuesto 10. Sólido blanco; p.f. 72-74 °C, $[\alpha]_D = + 77$ (c 0.1, MeOH); RMN ¹H, ver cuadro 9 (figura 38); RMN ¹³C, ver cuadro 10; IR (pastilla, ν cm⁻¹): 3381, 2974, 1584, 1380, 1059, 733, 687; EM-IE (20 eV) *m/z* (% de int. rel.): [M]⁺ 256 (17), 231 (2.0), 218 (14), 185 (1.4), 165 (2.0), [M - C₆H₅S]⁺ 147 (73), [M - C₆H₅S-H₂O]⁺ 129 (21), [C₆H₆S]⁺ 110 (100), [C₆H₅S]⁺ 109 (47), [C₃H₇S]⁺ 75 (91), [C₄H₉O]⁺ 73 (77), 57 (70), [C₂H₃O]⁺ 43 (31), 41 (23); EM-IE alta resolución (70 eV) *m/z* [M]⁺ 256.0777 (calculado para C₁₂H₁₆O₄S, 256.0769).

Compuesto 11. Sólido blanco; p.f. 121-123 °C, $[\alpha]_D = -240$ (c 0.1, MeOH); RMN ^1H , ver cuadro 9 (figura 39); RMN ^{13}C , ver cuadro 10; IR (película, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3310, 2976, 1638, 1380, 1058, 743, 690; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M}]^+$ 256 (11), 218 (3), 165 (1), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 147 (42), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 129 (10), $[\text{C}_6\text{H}_6\text{S}]^+$ 110 (100), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 109 (31), $[\text{C}_3\text{H}_7\text{S}]^+$ 75 (93), $[\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$ 73 (56), 57 (44), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ 43 (15), 41 (15); EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 256.0777 (calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$, 256.0769).

5.3.5. Acetilación del ditiofenilacetil de la 6-desoxi-L-galactosa

Se utilizaron las mismas condiciones de reacción descritas en la sección 5.3.2. con 150 mg (0.4 mmol) del compuesto 9 y 7.5 mL de cloruro de acetilo recién destilado. El crudo de reacción se extrajo con AcOEt-H₂O (3 x 5 mL) y se purificó por CLAR a escala preparativa, utilizando hexano-AcOEt (96:4) como fase móvil y una velocidad de flujo de 10 mL/min recuperando 143 mg (67%, $T_R = 40$ min) de 12.

Compuesto 12. Sólido blanco; $[\alpha]_D = +35$ (c + 0.2, CDCl_3); RMN ^1H , ver cuadro 11 (figura 41); RMN ^{13}C , ver cuadro 12; IR (película, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2985, 1748, 1582, 1370, 1223, 748, 692; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M}]^+$ 534 (55), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 425 (55), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 365 (51), 323 (11), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 305 (1), $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{OS}_2]^+$ 273 (30), 263 (25), 237 (12), $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{S}]^+$ 221 (100), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{C}_3\text{H}_6\text{O} - 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 203 (35), 177 (2), 165 (12), $[\text{C}_8\text{H}_4\text{OS}]^+$ 153 (73), 123 (2), 111 (24), 83 (5), 69 (3), 45 (2), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ 43 (53); EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 534.1375 (calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{S}_2$, 534.1377).



(I) SC₆H₅, CF₃COOH, 60-70°C (II) AcCl, 25°C

Figura 28.- Esquema de reacciones realizadas para obtener los derivados de la L-Fucosa.

5.3.6. Acetilación de los fenil 1-tio-6-desoxi-L-galactopiranosidos

Del crudo de reacción obtenido al tratar la L-fucosa con benzenotiol, se tomaron 200 mg y se acetilaron usando las condiciones de reacción previamente descritas en la sección 5.3.2. obteniéndose 380 mg del crudo de reacción, mismos que se intentaron purificar por CCA

con gel de sílice (50g) utilizando un gradiente hexano-AcOEt (85:15) sin lograr la resolución de la mezcla. Así, se realizó la separación de la mezcla mediante CLAR a una escala preparativa con hexano-AcOEt (95:5) como fase móvil y una velocidad de flujo de 10 mL/min. Se procesaron 94 mg de la mezcla de reacción recuperando 13 mg del compuesto 13 ($T_R = 28$ min), 7 mg de 14 ($T_R = 36$ min), 15 mg de 15 ($T_R = 54$ min), y 20 mg del compuesto 16 ($T_R = 79$ min) (figura 28).

Compuesto 13. Aceite; $[\alpha]_D = +66$ ($c + 0.1$, CDCl_3); RMN ^1H ; ver cuadro 11 (figura 45); RMN ^{13}C , ver cuadro 12; IR (película, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2918.08, 1745.72, 1582.83, 1372.02, 1235.37, 741.28, 691.59; EM - IE (20 eV) m/z (% de int. rel.) $[\text{M}]^+$ 432 (11.4), $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2]^+$ 374 (10), $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 372 (83), $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2 - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^+$ 313 (21), $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2 - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 312 (14), 263 (30), 249 (7), 221 (17), $[\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}]^+$ 207 (89), 179 (30), 163 (30), $[\text{C}_8\text{H}_7\text{OS}]^+$ 151 (20), $[\text{C}_7\text{H}_7\text{S}]^+$ 123 (97), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 109 (24), 69 (9), 65 (6), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ 43 (40). EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 432.1062 (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$, 432.1065).

Compuesto 14. Aceite; $[\alpha]_D = -17$ ($c + 0.1$, CDCl_3); RMN ^1H , ver cuadro 11 (figura 46); RMN ^{13}C , ver cuadro 12; IR (película, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2920, 1746, 1583, 1373, 1234, 1055, 746, 692; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 323 (56), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 263 (2), 245 (1), 221 (13), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 203 (100), 177 (14), 175 (8), 137 (11), 109 (17), 83 (8), 65 (4), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ 43 (33). EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 432.1062 (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$, 432.1065).

Compuesto 15. Aceite; $[\alpha]_D = -176$ ($c + 0.1$, CDCl_3); RMN ^1H , ver cuadro 11 (figuras 42 y 44); RMN ^{13}C , ver cuadro 12; IR (película, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2940, 1747, 1583, 1371, 1224, 1082, 745, 693; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M}]^+$ 382 (2), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 273 (100), 231 (1), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 213 (16), 193 (2), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$ 171 (52), $[\text{C}_8\text{H}_4\text{OS}]^+$ 153 (98), 129 (33), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$ 111 (99), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O} - \text{CO}]^+$ 83 (49), 65 (6), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ 43 (78). EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 382.1086 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$, 382.1092).

Compuesto 16. Aceite; $[\alpha]_D = +18$ ($c + 0.1$, CDCl_3); RMN ^1H , ver **cuadro 11 (figura 43)**; RMN ^{13}C , ver **cuadro 12**; IR (película, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2852, 1749, 1582, 1373, 1224, 1056, 746, 697; EM-IE (20 eV) m/z (% de int. rel.): $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 273 (92), 231 (2), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ 213 (10), 193 (2), 188 (1), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$ 171 (32), $[\text{C}_8\text{H}_4\text{OS}]^+$ 153 (94), 152 (3), 129 (21), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$ 111 (100), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ 109 (12), $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{S} - 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O} - \text{CO}]^+$ 83 (30), 71 (3), 69 (3), $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ 43 (84), 39 (2). EM-IE alta resolución (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 382.1081 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$, 382.1086).

5.4. Cálculos de mecánica molecular

La optimización de la geometría de las moléculas se realizó mediante el siguiente procedimiento. Para cada compuesto se hizo una búsqueda conformacional sistemática,^{14,15} el número de conformeros posibles se estableció considerando rotaciones de los ángulos dihedros de *ca.* 10° para los grupos tiofenilos y de 120° (en tres posiciones diferentes $+60^\circ$ (A), $+180^\circ$ (B) y -60° (C) para los fragmentos que se muestran en el **cuadro 2**.

Cuadro 2.- Enlaces susceptibles a rotación y número de conformeros para cada compuesto.

Compuesto	Fragmento	Número de conformeros
2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 16	$\text{C}_1-\text{C}_2-\text{C}_3-\text{C}_4$	27
4, 12	$\text{C}_2-\text{C}_3-\text{C}_4-\text{C}_5$	27
13	$\text{C}_3-\text{C}_4-\text{C}_5$	9

La realización de cada una de las tres combinaciones de rotaciones posibles para los enlaces con libre giro permitió la obtención de los conformeros que se presentan en las **cuadros 3 y 4**. Posteriormente, mediante cálculos de mecánica molecular usando un campo de fuerza MMX implementado en el programa PCModel, se generaron las estructuras de mínima energía de los compuestos bajo estudio considerando los siguientes criterios:
-Sólo se consideraron las conformaciones alternadas (A, B y C) excluyendo los conformeros eclipsados.

-Todos los grupos acetilo se orientaron en la conformación de mayor estabilidad, es decir con los sustituyentes del enlace acetoxi-alcilo en posición anticlinal a su protón geminal de la cadena hidrocarbonada.

-Las conformaciones con interacciones 1,3 oxígeno-oxígeno se excluyeron de la serie.

-Se eligieron los conformeros que presentaron valores de energía en un intervalo de 0 a 5 kcal/mol en relación a la estructura de menor energía.

Posteriormente, se procedió al cálculo de la población conformacional expresada en fracción molar mediante un programa de computo (FRACMOL⁷⁰) que considera la contribución de cada conformero en equilibrio a partir de las ecuaciones derivadas de la energía libre de Gibbs.

En cada caso se asumió que $K_{1,2} = n_2/n_1$, $K_{2,3} = n_3/n_2$, $K_{n-1, n} = n_{i-1}/n_i$ y

$$n_1 + n_2 + n_3 + \dots + n_{i-1} + n_i = 1.$$

Analizando la ecuación de la energía libre de Gibbs $\Delta G = -RT \ln K$, y considerando que el término entrópico permanece como una constante y $\Delta G \sim \Delta H_f \sim \Delta E_{MMX}$, la energía relativa se calculó mediante mecánica molecular (E_{MMX})¹⁴ y fue usada para obtener la proporción para cada conformero n_i resolviendo las siguientes ecuaciones:

$$n_1 = n_2 / \exp [(E_2 - E_1) / -RT]$$

$$n_3 = n_2 / \exp [(E_2 - E_3) / -RT]$$

$$n_4 = n_2 / \exp \{ [(E_2 - E_3) / -RT] [(E_3 - E_4) / -RT] \}$$

$$n_5 = n_2 / \exp \{ [(E_2 - E_3) / -RT] [(E_3 - E_4) / -RT] [(E_4 - E_5) / -RT] \}$$

$$n_i = n_2 / \exp \{ [(E_2 - E_3) / -RT] [(E_3 - E_4) / -RT] [(E_4 - E_5) / -RT] \dots [(E_{i-1} - E_i) / -RT] \}$$

Cuadro 3.- Combinaciones rotaméricas A, B y C para los fragmentos C₁-C₂-C₃-C₄ de los compuestos 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 16 y C₂-C₃-C₄-C₅ para los compuestos 4 y 12.

Número de conformero	Enlace C ₁ -C ₂ del fragmento (C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄)	Enlace C ₂ -C ₃ del fragmento (C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄)	Enlace C ₃ -C ₄ del fragmento (C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄)
	Enlace C ₂ -C ₃ del fragmento (C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅)	Enlace C ₃ -C ₄ del fragmento (C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅)	Enlace C ₄ -C ₅ del fragmento (C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅)
1	A	A	A
2	A	A	B
3	A	A	C
4	A	B	A
5	A	B	B
6	A	B	C
7	A	C	A
8	A	C	B
9	A	C	C
10	B	A	A
11	B	A	B
12	B	A	C
13	B	B	A
14	B	B	B
15	B	B	C
16	B	C	A
17	B	C	B
18	B	C	C
19	C	A	A
20	C	A	B
21	C	A	C
22	C	B	A
23	C	B	B
24	C	B	C
25	C	C	A
26	C	C	B
27	C	C	C

Cuadro 4.- Combinaciones rotaméricas A, B y C para el fragmento C3'-C4'-C5' del compuesto 13.

Número de conformero	Enlace C ₃ -C ₄ del fragmento C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	Enlace C ₄ -C ₅ del fragmento C ₃ -C ₄ -C ₅ '
1	A	A
2	A	B
3	A	C
4	B	A
5	B	B
6	B	C
7	C	A
8	C	B
9	C	C

Se estableció un equilibrio a 298°K entre los conformeros seleccionados y se procedió al cálculo de las constantes de acoplamiento teóricas, las cuales se calcularon mediante la sumatoria del producto de la constante de acoplamiento calculada multiplicada por las fracciones molares de cada conformero ($^3J_{\text{calc}} = n_1J_1 + n_2J_2 + \dots n_iJ_i$).

Para los compuestos 4, 12 y 13 los valores de las constantes obtenidas por este método resultaron ser similares a las experimentales. La conversión de los ángulos dihedros en las constantes de acoplamiento se realizó empleando el programa Altona.

Los cálculos *ab initio* y de teoría de funcionales de la densidad DFT generaron las coordenadas atómicas de cada compuesto que son de utilidad para calcular los parámetros de plegamiento del anillo propuestos por Cremer y Pople mediante el uso del programa RICON.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los carbohidratos desempeñan una función muy importante en los procesos de reconocimiento biológico,^{73,74} y en numerosas áreas de la industria alimentaria y farmacéutica. La función de estas moléculas y el mecanismo detallado de los eventos bioquímicos en los que participan son todavía poco comprendidos y, a pesar de que estas biomoléculas constituyen uno de los grupos más importantes, son los menos explotados debido a la dificultad que representan para sintetizarlos, manipularlos⁷⁵ y caracterizarlos. Los oligosacáridos son más diversos en la naturaleza que las proteínas o los ácidos nucleicos y difieren entre si en la estereoquímica y el patrón de unión de los monosacáridos que los constituyen.

En solución se producen múltiples conformaciones de estos compuestos las cuales coexisten en equilibrio. Por lo que numerosos métodos espectroscópicos y la utilización, en forma complementaria, de modelos teóricos^{41, 76-77} se han concebido como herramientas importantes para efectuar los estudios estructurales de los carbohidratos. Esta combinación de los resultados nos proporciona una idea más clara de sus propiedades conformacionales, mismas que desde hace tiempo se han determinado específicamente mediante el estudio de la dependencia de las constantes de acoplamiento vecinales $^1\text{H}-^1\text{H}$ con los ángulos dihedros (ecuaciones tipo Karplus).

La combinación del modelado molecular con la elucidación estructural mediante RMN permite encontrar un punto de convergencia entre los valores de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales. En el presente trabajo se ha establecido una metodología para obtener dichas constantes y, particularmente, en esta sección se describe la caracterización y el estudio conformacional de una serie de derivados de dos 6-desoxihexosas, la L-ramnosa y la L-fucosa.

6.1. Caracterización del ditiofenilacetil y piranósidos derivados de la L-ramnosa

El ditiofenilacetil de la L-ramnosa (1) se trató con cloruro de acetilo y la mezcla de reacción se resolvió mediante CCA, purificando de esta manera el ditiofenilacetil de la

2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-L-ramnosa (4) que se obtuvo como producto mayoritario, además de los subproductos de reacción 5 y 6. Utilizando este mismo procedimiento, se acetiló la mezcla de reacción de los compuestos 2 y 3 para preparar los compuestos 7 y 8.

Como ya se mencionó estos compuestos resultan de gran utilidad en la síntesis de sustancias bioactivas debido a lo cual resulta evidente la necesidad de la elucidación estructural y el establecimiento de la estereoquímica de los mismos, para lograr dicho objetivo se hizo uso de las técnicas espectrométricas y espectroscópicas convencionales. Los patrones de fragmentación observados en los espectros de masas y de absorción en el infrarrojo (ver parte experimental) para estos compuestos corresponden con las estructuras asignadas.

Al analizar los espectros de RMN ^1H de cada uno de estos productos figuras 29-33, se observó que todos ellos presentaban características muy similares, mismas que se enumeran a continuación:

- 1.- en primer lugar, la presencia de una señal doble en un intervalo de δ 1.17-1.31 ppm correspondiente al metilo terminal de cada compuesto;
- 2.- se detectaron las señales simples correspondientes a los metilos de los grupos acetato (δ 1.94-2.21 ppm);
- 3.- se observó una señal doble generada por el acoplamiento entre el protón 1 y 2 que aparece entre δ 4.38- 5.41 ppm;
- 4.- una señal múltiple en forma de un cuarteto característica del protón en posición 5 (δ 3.45-4.85 ppm);
- 5.- y, por último, las señales dd correspondientes a hidrógenos geminales a una función oxigenada cuyos desplazamientos se observaron en un intervalo de δ 3.05 - 5.88 ppm.

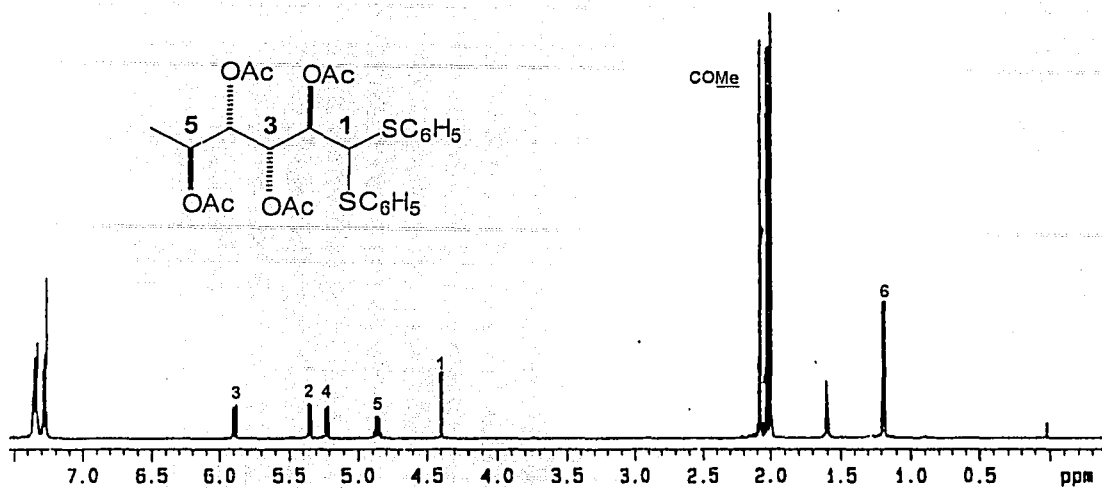


Figura 29.- Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del ditiofenilacetal de la 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-ramnosa (4).

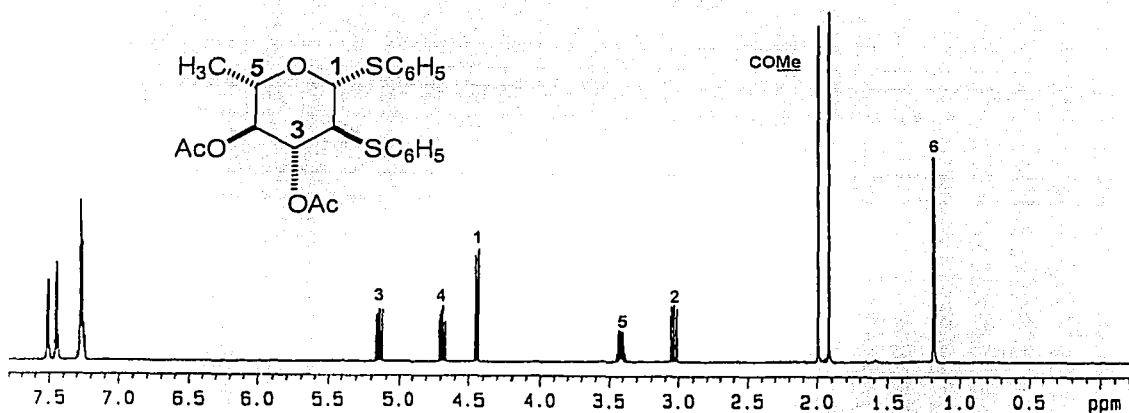


Figura 30.- Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del 3,4-di-O-acetil-1,2-S-difenil-1,2-ditio-6-desoxi-β-L-glucopiranosido (5).

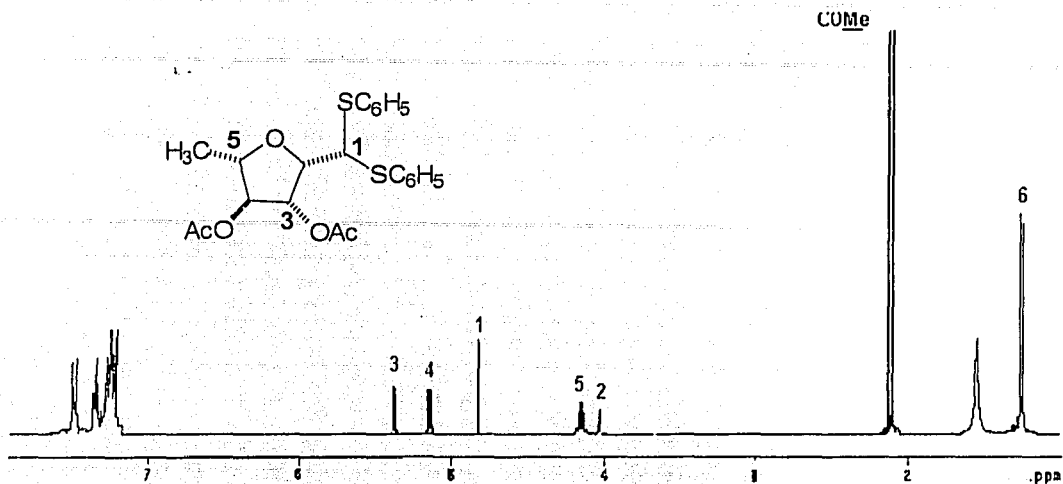


Figura 31.- Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del ditiófenilacetalo de la 3,4-di-O-acetil-2,5-anhidro-6-desoxi-L-glucosa (6).

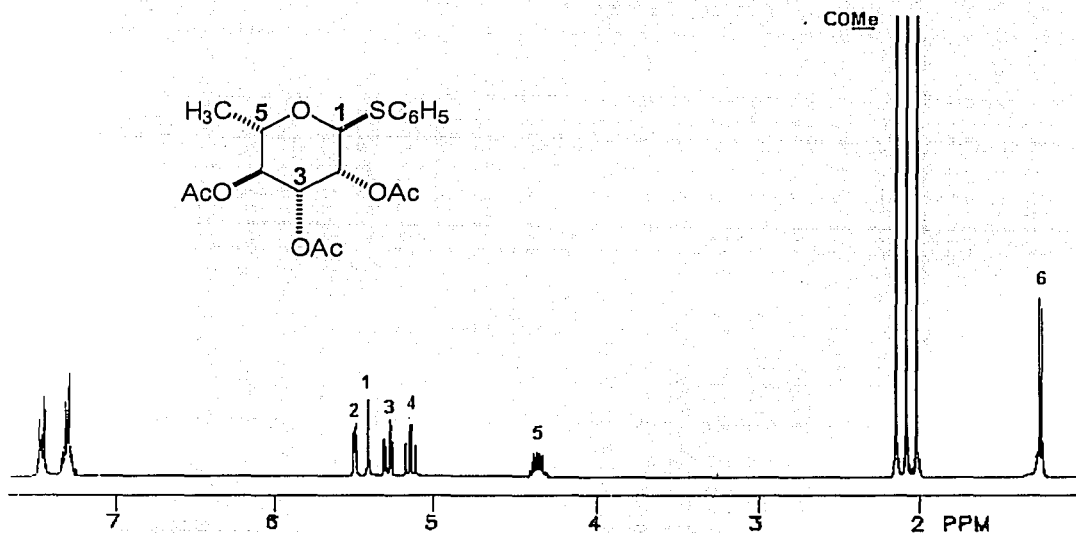


Figura 32.- Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del 2,3,4-tri-O-acetil-1-tiofenil- α -L-ranopiranosido (7).

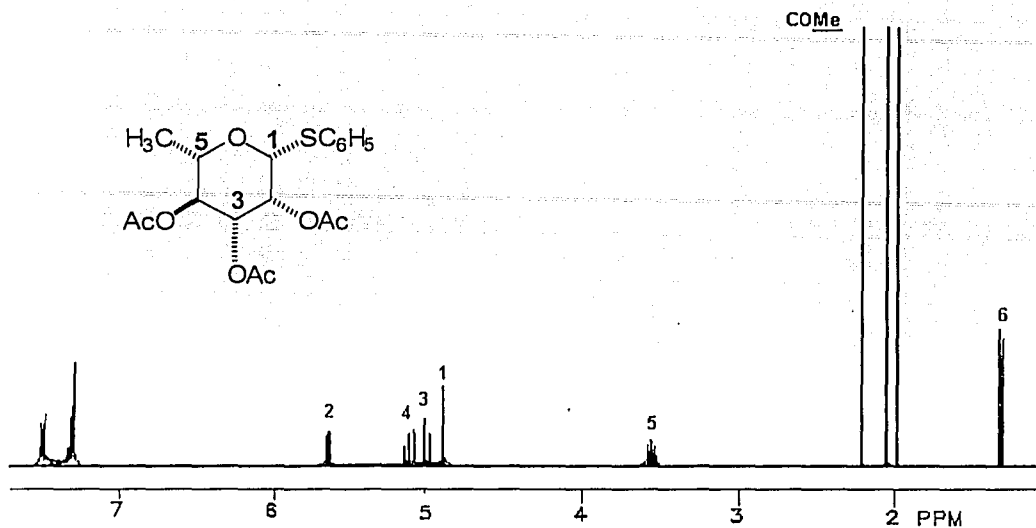


Figura 33.- Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-tiofenil- β -L-ramnopiranosido (8).

Para la determinación de las estructuras de estos compuestos adicionalmente se hizo uso de técnicas de RMN bidimensionales, incluyendo los experimentos COSY, NOESY, HMQC y HMBC. Los espectros en dos dimensiones fueron de gran utilidad especialmente en el caso del compuesto 5, ya que permitieron establecer de manera inequívoca la estructura correspondiente a un anillo de piranosa y no a uno de furanosa como inicialmente se había propuesto.¹⁵ Esta postulación se estableció mediante las correlaciones observada en el espectro NOESY entre $\text{H}_2\text{-H}_4$, $\text{H}_1\text{-H}_5$, $\text{H}_1\text{-H}_3$, $\text{H}_5\text{-H}_3$ y $\text{H}_4\text{-H}_6$, según se ilustra en la figura 34.

La elucidación estructural de los compuestos 7 y 8 se realizó mediante la comparación de los datos generados para estos compuestos en la espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C (cuadros 7 y 8) con los desplazamientos químicos observados para el 1-tiofenil- β -L-ramnopiranosido que se encuentra descrito en la literatura^{78,79} y cuyos valores concuerdan con las asignaciones del compuesto 8.

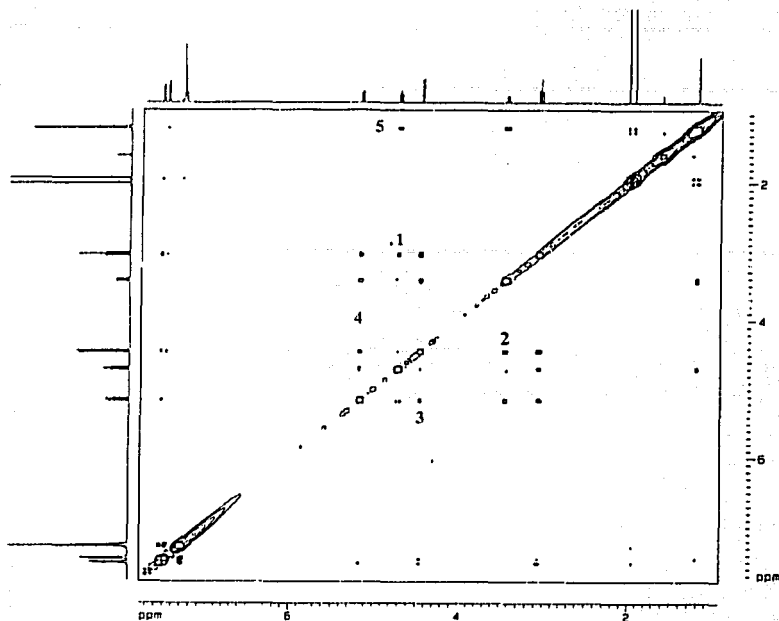


Figura 34.- Espectro de RMN ^1H bidimensional homonuclear NOESY del compuesto 5. Principales efectos NOE: 1, $\text{H}_2\text{-H}_4$; 2, $\text{H}_1\text{-H}_5$; 3, $\text{H}_1\text{-H}_3$; 4, $\text{H}_5\text{-H}_3$; 5, $\text{H}_4\text{-H}_6$.

Por otra parte es bien conocido que los desplazamientos químicos para derivados de carbohidratos se ven fuertemente influenciados por el tipo de sustituyentes que contienen (grupos metilo, acetilo, sulfato, tiofenilo, etc.) los cuales normalmente producen una variación en el desplazamiento paramagnético en la RMN ^1H , es decir hacia campo más bajo.⁴¹ Esto se puede corroborar si observamos los desplazamientos químicos de los protones que se encuentran unidos a carbonos que contienen un grupo acetato (compuestos 4, 7-8 cuadro 7) y los comparamos con los derivados no acetilados (compuestos 1-3, cuadro 5); como podemos observar se presenta una variación en el desplazamiento químico de $\Delta\delta$ 0.3–1.0 ppm de los compuestos acetilados en relación con los no derivatizados. Otro punto importante en la elucidación estructural de este tipo de moléculas es el análisis del desplazamiento de las señales generadas por el centro anomérico tanto en la resonancia protónica como en la de carbono-13.^{41,76} Por ejemplo, la integración de los protones anoméricos en el caso de los oligosacáridos proporciona el número de unidades

monosacáridas que los conforman.⁴⁷ El protón anomérico generalmente se encuentra en resonancia a campo más bajo que el resto de los protones presentes en la molécula (δ 4.4–5.5), como se observa con el desplazamiento de H1 en los cuadros 5 y 7. La constante de acoplamiento vecinal entre el protón anomérico H1 y el H2 nos indica la orientación relativa de éstos dos protones. Por ejemplo, si ambos se encuentran en posición axial en las estructuras de piranosa se observa una constante de acoplamiento grande (7-8 Hz), si la orientación de estos es ecuatorial-axial el valor de la constante es de alrededor de 4 Hz y en posición ecuatorial-ecuatorial las constantes de acoplamiento son aún más pequeñas menores de 2Hz.⁸⁰ Con base en lo anterior, para los compuestos preparados se puede establecer que la constante de acoplamiento $^3J_{H1-H2}$ para el compuesto 5 corresponde a una orientación axial-axial entre ambos protones, mientras que para los compuestos 7 y 8 la constante representa orientaciones ecuatorial-ecuatorial y axial-ecuatorial, respectivamente.

Cuadro 5.- Desplazamientos químicos en la RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) para los compuestos 1, 2 y 3.

Posición	1	2	3
1	6.04 sa	6.08 dd (1.4, 0.5)	5.35 d (1.2)
2	5.07 da (9.3)	4.76 dd (3.3, 1.5)	4.64 dd (3.5, 1.2)
3	5.27 da (9.3)	4.44 dd (9.3, 3.3)	4.09 dd (9.2, 3.5)
4	4.55 m	4.32 dd (9.3, 9.3)	4.17 dd (9.2, 9.2)
5	4.55 m	4.62 dc (9.3, 6.2)	3.72 dc (9.2, 6.1)
6	1.70 d (6.1)	1.61 d (6.2)	1.58 d (6.1)
C_6H_5	7.81 – 7.78 7.56 – 7.54 7.22 – 7.09	7.66 – 7.64 m 7.30 – 7.18 m	7.74 – 7.31 m 7.30 – 7.18 m

Constantes de acoplamiento ($J = \text{Hz}$). Las asignaciones se realizaron mediante $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY.

Cuadro 6.- Desplazamientos químicos en la RMN ^{13}C ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 75.5 MHz) para los compuestos 1, 2 y 3.

Posición	1	2	3
1	61.5	90.0	88.3
2	72.3	73.8	74.0
3	69.4	73.3	76.1
4	73.3	74.0	73.3
5	66.4	71.2	77.5
6	21.0	18.4	18.6
C_6H_5	136.1	136.1	137.6
	135.6		
	130.0	131.4	129.7
	130.0	131.4	129.7
	129.6		
	129.6	129.4	129.2
	129.0		
	129.0	129.4	129.2
	128.9	127.2	126.5
	128.9		
126.5			
126.4			

Las asignaciones se realizaron mediante $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC, δ en ppm.

Cuadro 7.- Desplazamientos químicos en la RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) para los compuestos 4-8.

Posición	4	5	6	7	8
1	4.38 d (3.0)	4.45 d (11.0)	4.45 d (4.0)	5.41 d (1.6)	4.90 d (1.2)
2	5.34 dd (8.5, 3.0)	3.05 dd (11.0, 11.0)	3.05 dd (4.0, 4.5)	5.50 dd (3.3, 1.6)	5.65 dd (3.4, 1.2)
3	5.88 dd (8.5, 2.0)	5.16 dd (11.0, 9.5)	5.16 dd (4.5, 1.0)	5.29 dd (9.8, 3.3)	5.0 dd (10.1, 3.4)
4	5.21 dd (8.5, 2.0)	4.70 dd (9.5, 9.5)	4.70 dd (1.0, 4.0)	5.15 dd (9.8, 9.8)	5.12 dd (10.1, 9.4)
5	4.85 dc (8.5, 6.5)	3.43 dc (9.5, 6.0)	3.43 dc (4.0, 6.0)	4.36 dc (9.8, 6.1)	3.55 dc (9.4, 6.2)
6	1.17 d (6.5)	1.19 d (6.0)	1.19 d (6.0)	1.25 d (6.1)	1.31 d (6.2)
C ₆ H ₅	7.58 – 7.56 m 7.35 – 7.26 m	7.53 – 7.51 7.48 – 7.45 7.29 – 7.26	7.53-7.51 m 7.48-7.45 m 7.29-7.26 m	7.48 – 7.45 m 7.34 – 7.27 m	7.52-7.49 m 7.33-7.30 m
OAc	2.06 s 2.01 s 1.98 s 1.98 s	2.01 s 1.94 s	2.01 s 1.94 s	2.14 s 2.08 s 2.01 s	2.21 s 2.05 s 1.98 s

Constantes de acoplamiento ($J = \text{Hz}$). Las asignaciones se realizaron mediante ¹H – ¹H COSY.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 8.- Desplazamientos químicos en la RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125.7 MHz) para los compuestos 4 – 8.

Posición	4	5	6	7	8
1	61.4	86.3	86.3	85.6	85.5
2	71.3	52.3	52.3	71.2	71.9
3	68.8	74.2	74.2	69.3	71.1
4	71.2	74.5	74.5	71.0	70.4
5	67.2	73.8	73.8	67.7	75.0
6	16.4	17.5	17.5	17.2	17.8
C_6H_5	134.0	134.2	134.2	133.1	133.4
	133.7	134.2	134.2	131.7	132.1
	133.2	133.3	133.3	131.7	132.1
	133.2	131.7	131.7	131.7	129.2
	133.2	131.5	131.5	129.0	129.2
	133.2	131.5	131.5	129.0	128.1
	129.0	129.0	129.0	127.7	
	129.0	129.0	129.0		
	129.0	128.8	128.8		
	129.0	128.8	128.8		
	128.2	128.3	128.3		
128.2	128.0	128.0			
COMe	21.1	20.7	20.7	20.8	20.9
	20.7	20.6	20.6	20.7	20.7
	20.6			20.5	20.7
	20.5				
CQMe	170.2	170.1	170.1	169.8	170.3
	170.0	169.9	169.9	169.8	170.2
	169.6			169.7	169.9
	169.4				

Las asignaciones se realizaron mediante $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC ó HETCOR, δ en ppm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La conformación en solución de estas moléculas se obtuvo a través de la comparación de las constantes de acoplamiento vecinales calculadas ($^3J_{H-H}$) con los valores experimentales correspondientes, como se describirá posteriormente en la sección 6.3.

6.1.1. Mecanismos de reacción para la formación de los compuestos 5 y 6

Desde hace tiempo se tiene conocimiento de la formación de tiopiranosidos como subproductos minoritarios durante la síntesis de ditioacetales de azúcares.⁸¹ Estos piranosidos se generan como resultado de la exposición del ditioacetal acíclico en un medio ácido, esto explica la formación de los productos 2 y 3 después del tratamiento de la L-ramnosa con bencenotiol.

Por otra parte una característica muy importante de los grupos tialquilo es la facilidad con que se convierten en cationes sulfonio al tratarse con reactivos electrofílicos formando derivados en los que se presentan migraciones 1, 2 de los grupos tiofenilo. Existen muchos ejemplos de estas migraciones particularmente con derivados de ditioacetales. Por ejemplo, cuando el ditioacetal de la 5-O-tosil-L-arabinosa se somete a calentamiento en acetona acuosa, uno de los átomos de azufre desplaza al grupo tosilo, formándose un ión sulfonio cíclico. El ataque nucleofílico posterior del hidroxilo en C-4 sobre el átomo de carbono C-1 produce el etil-5-tioetil-1-tiofuranósido como producto principal,³⁸ también se han reportado migraciones de un grupo tioetilo con inversión de la configuración en los átomos de C-1 y C-2 en α -hidroxialquilditioacetales⁸² y en 2,3 ortoésteres derivados del 1-tioetil- α -L-ramnopiranosido.⁸³ Con base en lo anterior y al considerar una migración 1,2 de un grupo tiofenilo se originará el compuesto 5, el mecanismo de reacción propuesto se ilustra en la figura 35. Como se observa, se produce una ciclación intramolecular del tetraol (a) que ocurre de la siguiente manera: en primer lugar, debido a las condiciones ácidas del medio de reacción, el hidroxilo unido a C-2 se protona y la transformación se efectúa a través del ataque nucleofílico orientado en posición *anti* de uno de los átomos de azufre sobre el átomo de carbono de la posición C-2. El ión sulfonio generado (b) sufre una transposición molecular debido a la migración 1,2 del grupo tiofenilo promovido por un ataque nucleofílico del hidroxilo en C-5 sobre C-1, con el consecuente rompimiento del enlace C-S original del ión sulfonio para generar el ditiopirano (c).

En el caso de la formación del compuesto 6 el ión sulfonio (b) puede estar en equilibrio con el ión (e) a través del intermediario (d), en el cual la rotación del enlace C2-C3 produce la conformación (f). Esta última posee la orientación espacial adecuada para que por medio del ataque del grupo hidroxilo localizado en el C-5 sobre el átomo de carbono C-2 se forme un anillo de 5 miembros generando de esta manera el compuesto 6 (g).

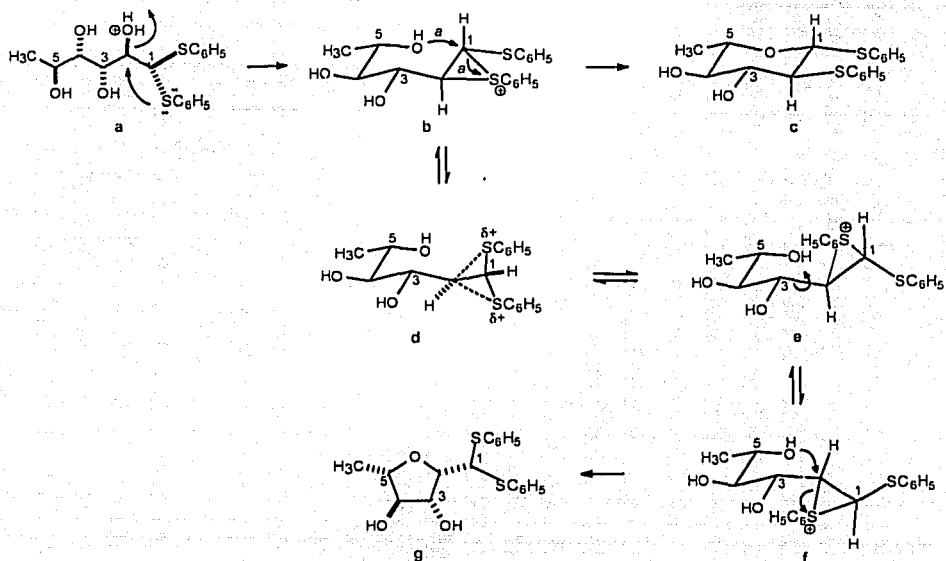


Figura 35.- Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los derivados con azufre de la 6-desoxi-L-glucosa.

6.2. Caracterización del ditiopenilacetil y piranosidos derivados de la L-fucosa

La preparación del ditiopenilacetil de la 6-desoxi-L-galactosa o L-fucosa (9) se llevó a cabo usando las condiciones de reacción descritas por Funabashi y colaboradores,⁷² las cuales involucran el tratamiento de la L-fucosa con bencenotiol en ácido trifluoroacético acuoso al 90% dando como resultado la formación del producto esperado 9 y cantidades

significativas de los 1-tiofenil-6-desoxi-L-fucopiranosidos **10** y **11**. Esta metodología se aplicó para la obtención del ditiofenilacetal de la L-ramnosa¹⁵ generando los derivados análogos (**1**, **2** y **3**).

La separación de la mezcla de reacción de los derivados de la L-fucosa se realizó mediante CLAR con una columna empacada con fase reversa (aminopropilmetilsilano) a escala preparativa, obteniéndose el cromatograma que se muestra en la **figura 36**. Una vez que se obtuvieron estos derivados (**9-11**) en estado puro, se procedió a su caracterización.

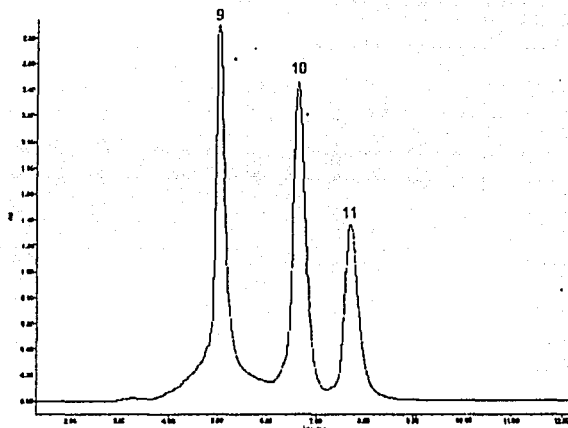


Figura 36.- Análisis mediante CLAR de los compuestos presentes en la mezcla de la reacción de la L-fucosa después de ser tratada con benconotiol. Condiciones instrumentales: Columna, C_{NH_2} (19 mm x 150 mm, 10 μ m); fase móvil, CH_3CN-H_2O (98:2); flujo, 8 mL/min; volumen de inyección, 500 μ l; detector, luz ultravioleta (254 nm).

En los espectros de RMN 1H para estos compuestos que se muestran en las **figuras 37-39**, se pueden observar dos señales dobles las cuales se asignaron en función de sus desplazamientos químicos, la señal presente a campo más alto correspondió al metilo terminal y la otra, a campo más bajo, a la señal para H-1; también, se presenta una señal doble de cuádruples característica para H-5 y las señales dobles de dobletes correspondientes a los hidrógenos geminales a una función oxigenada, cuyos desplazamientos químicos se observan en un intervalo de δ 4.12-5.08 ppm. Los

desplazamientos químicos para estos compuestos en la RMN ^1H y ^{13}C se incluyen en los cuadros 9 y 10.

En el caso de los derivados 9 y 10, el protón anomérico para cada uno de estos compuestos aparece como un doblete bien resuelto a 5.16 ($^3J_{1-2} = 9.6$), y 6.18 ($^3J_{1-2} = 5.4$), respectivamente. Por otra parte, la constante de acoplamiento para el compuesto 10 es característica de un acoplamiento de tipo diaxial mientras que para el compuesto 11 corresponde a un acoplamiento ecuatorial-axial entre H-1 y H-2.

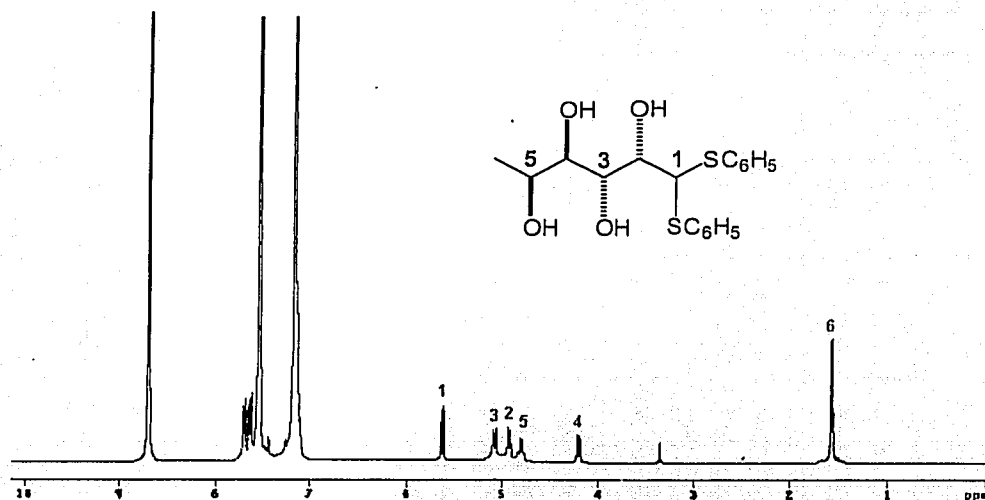


Figura 37.- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) del ditrofenilacetal de la L-fucosa (9).

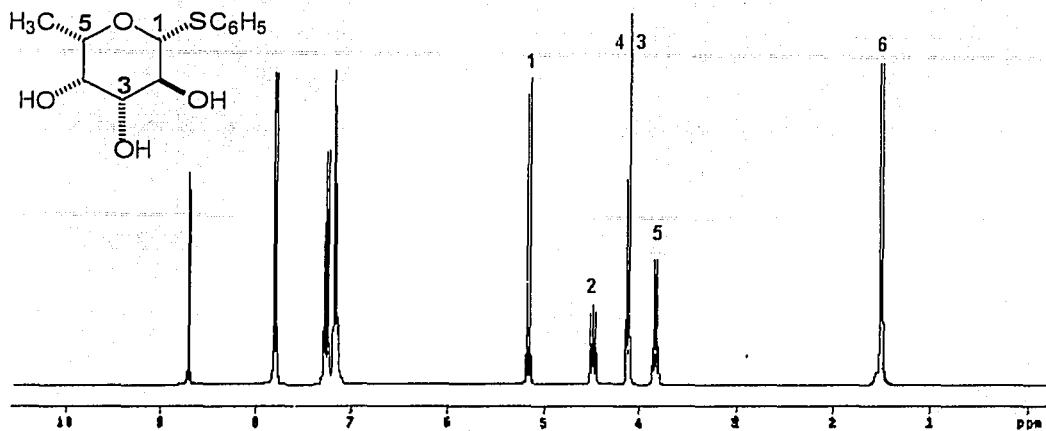


Figura 38.- Espectro de RMN ¹H (300 MHz, C₅D₅N) del 1-tiopenil-β-L-fucopiranosido (10).

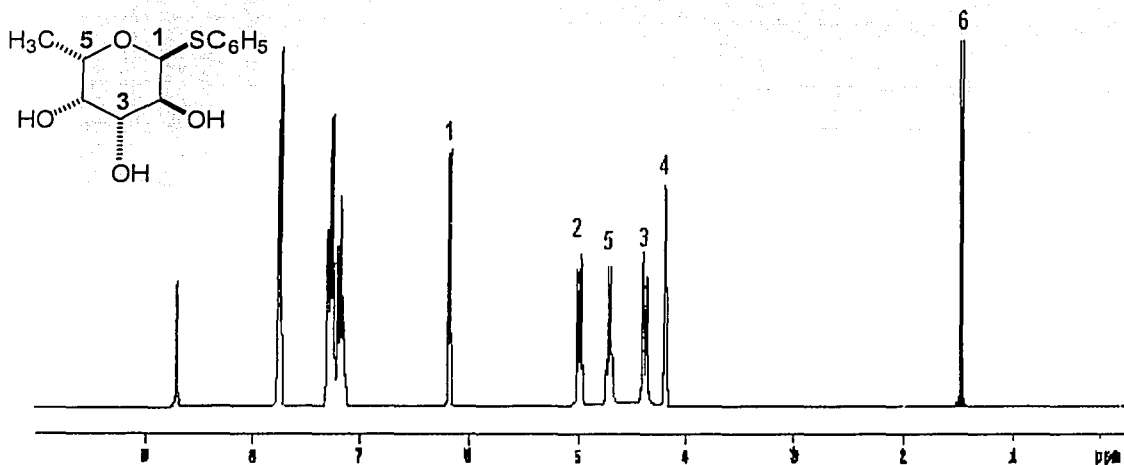


Figura 39.- Espectro de RMN ¹H (300 MHz, C₅D₅N) del 1-tiopenil-α-L-fucopiranosido (11).

Si se comparan todos los desplazamientos en la RMN ^1H y ^{13}C de los compuestos 10 y 11, se puede observar que las únicas señales cuyos desplazamientos químicos no se afectaron con respecto a las observadas para el tetraol 9 fueron las correspondientes a las posiciones H-1 y al grupo metilo terminal H-6. Para estos compuestos la señal correspondiente a H-4 aparece como una señal doble a diferencia de los compuestos análogos de la L-ramnosa, en donde aparece como una señal doble de dobletes, esto se debe a que la constante de acoplamiento vecinal entre H-4 y H-5 es muy pequeña ($^3J_{4,5} \leq 0.5 \text{ Hz}$) y sólo se observa el acoplamiento entre H-3 y H-4. Para establecer la estereoquímica de estos compuestos, se realizó un análisis comparativo de las constantes de acoplamiento ^1H - ^1H vecinales observadas y las calculadas a partir de los modelos moleculares a través de ecuaciones tipo Karplus. (ver sección 6.3.).

Cuadro 9.- Desplazamientos químicos en la RMN ¹H (C₅D₅N, 300 MHz) para los compuestos 9, 10 y 11.

Posición	9	10	11
1	5.63 d (7.5)	5.16 d (9.6)	6.18 d (5.4)
2	4.93 dd (2.1, 7.5)	4.48 dd (10.5, 1.8)	4.99 dd (10.2, 5.4)
3	5.08 dd (2.1, 9.0)	4.14 dd (10.5, 3.4)	4.38 dd (10.2, 3.3)
4	4.19 dd (1.8, 9.0)	4.12 (3.3)	4.19 d (3.3)
5	4.80 dc (1.8, 6.3)	3.82 dc (6.3, 0.9)	4.70 dc (6.6, 0.9)
6	1.57 d (6.3)	1.5 d (6.3)	1.48 d (6.6)
C ₆ H ₅	7.75 – 7.65	7.82 – 7.79	7.76 – 7.32
	7.59 – 7.57	7.30 – 7.25	7.31 – 7.26
	7.22 – 7.18	7.19 – 7.14	7.21 – 7.16

Constantes de acoplamiento ($J = \text{Hz}$). Las asignaciones se realizaron mediante ¹H – ¹H COSY.

Cuadro 10.- Desplazamientos químicos en la RMN ^{13}C ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 75.5 MHz) para los compuestos 9, 10 y 11.

Posición	9	10	11
1	65.54	91.65	93.11
2	75.34	72.55	71.59
3	73.60	78.70	74.50
4	77.44	74.62	74.82
5	68.95	77.50	70.48
6	22.97	19.47	18.92
C_6H_5	134.43	132.85	133.77
	134.33	131.12	131.16
	131.17	128.70	128.74
	131.10		
	129.37		
	129.23		

Las asignaciones se realizaron mediante $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC, δ en ppm.

De manera adicional, el ditiofenilacetal y los piranosidos derivados de la L-fucosa (9, 10 y 11) se acetilaron utilizando el procedimiento descrito anteriormente (sección 5.3.2.). La mezcla de reacción se purificó mediante CLAR en fase normal obteniéndose el cromatograma que se presenta en la figura 40. De esta manera, se logró la obtención de los compuestos 12-16 en estado puro y se procedió a la caracterización de los mismos mediante el análisis de sus contantes espectroscópicas y espectrométricas (ver parte experimental, secciones 5.3.5. y 5.3.6.). Los desplazamientos químicos observados en la RMN ^1H y ^{13}C se presentan en los cuadros 11 y 12.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 11.- Desplazamientos químicos en la RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) para los compuestos 12-16.

Posición	12	13	14	15	16
1	4.52 d (5.7)	3.88 d (2.9)	5.28 d (6.6)	5.92 d (4.9)	4.70 d (9.9)
2	5.28 dd (5.7, 1.8)	-----	3.71 dd (6.6)	5.34 dd (10.8, 4.9)	5.22 t (9.9)
3	5.82 dd (9.7, 1.8)	5.91 d (2.3)	5.29 dd (6.6, 4.4)	5.26 dd (10.8, 2.9)	5.05 dd (9.9, 3.4)
4	5.06 dd (9.6, 2.1)	3.68 dd (9.7, 2.3)	4.10 dd (4.0)	5.30 dd (2.9, 2.0 ^b)	5.35 dd (3.4, 0.9)
5	5.02 cd (6.6, 2.1)	5.0 c (6.5)	5.01 cd (6.6, 4.4)	4.61 cd (6.7, 2.0 ^b)	3.83 cd (6.5, 0.9)
6	1.12 d (6.6)	1.38 d (6.5)	1.28 d (6.6)	1.05 d (6.6)	1.15 d (6.5)
C ₆ H ₅	7.53-7.49	7.39-7.35	7.42-7.36 m	7.43 - 7.40 m	7.6 - 7.52 m
	7.34-7.27	7.31-7.19	7.31-7.22 m	7.32 - 7.29 m	7.40 - 7.38 m
				7.27 - 7.25 m	7.36 - 7.34 m
OAc	2.10 s	2.17 s	2.10 s	2.08 s	2.15 s
	2.09 s	2.0 s	1.94 s	2.04 s	2.1 s
	2.07 s			2.0 s	2.0 s
	1.97 s				

Constantes de acoplamiento ($J = \text{Hz}$). Las asignaciones se realizaron mediante ¹H - ¹H COSY.

Cuadro 12.- Desplazamientos químicos en la RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz) para los compuestos 12-16.

Posición	12	13	14	15	16
1	60.02	42.25	90.5	85.47	86.48
2	70.60	201.87	55.1	68.4	72.42
3	68.34	76.25	73.98	67.8	67.35
4	70.96	55.97	84.3	65.2	70.31
5	67.07	69.99	69.5	70.7	73.15
6	16.37	18.13	15.8	20.6	16.47
C_6H_5	134.38	134.20	151.9	133.0	132.89
	133.74	133.99	134.0	131.6	132.32
	133.23	131.85	128.9	128.9	128.86
	131.70	130.45	127.6	127.9	127.96
	129.05	129.26			
	129.05	129.09			
	128.52	127.85			
	127.73	127.20			
COMe	21.22	20.68	29.5	20.46	20.86
	21.15	21.03	20.8	20.37	20.66
	20.64		20.4	15.5	20.63
	20.57				
COMe	170.50	169.96	170.1	170.4	170.62
	170.20	169.81	169.4	169.9	170.14
	161.0	201.87		165.5	169.50
	169.84				

Las asignaciones se realizaron mediante $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC, δ en ppm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

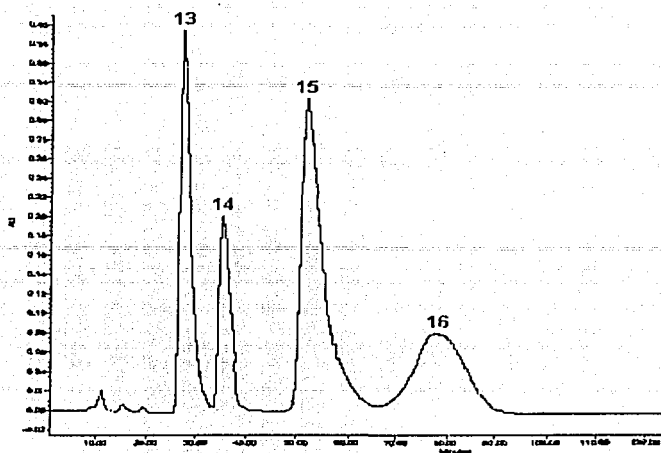


Figura 40.- Análisis mediante CLAR de los compuestos presentes en la mezcla de la reacción de acetilación del compuesto 9. Condiciones instrumentales: Columna C_{SiO_2} (21.2 mm x 250 mm, 10 μ m); fase móvil, hexano-AcOEt (95:5); flujo, 10 mL/min; volumen de inyección, 500 μ l; detector, luz ultravioleta (254 nm).

Los espectros de RMN 1H para los compuestos 12, 15 y 16 se presentan en las figuras 41-43 y en ellos se pueden observar las mismas señales características que se presentan para los derivados acetilados de la L-ramnosa (4-8). En el caso del espectro para el compuesto 15, algunas de las señales se sobreponen y, por lo tanto, se decidió cambiar el disolvente de $CHCl_3$ a benceno para efectuar el análisis por RMN 1H , el cual permitió la correcta asignación de cada señal debido al incremento en la dispersión en los desplazamientos químicos de las señales (figura 44).

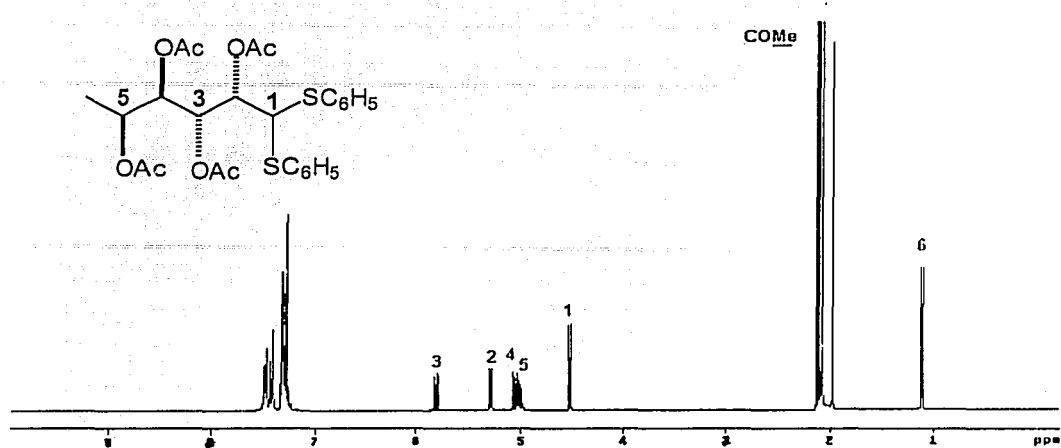


Figura 41.- Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del ditiofenilacetal de la 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-fucosa (12).

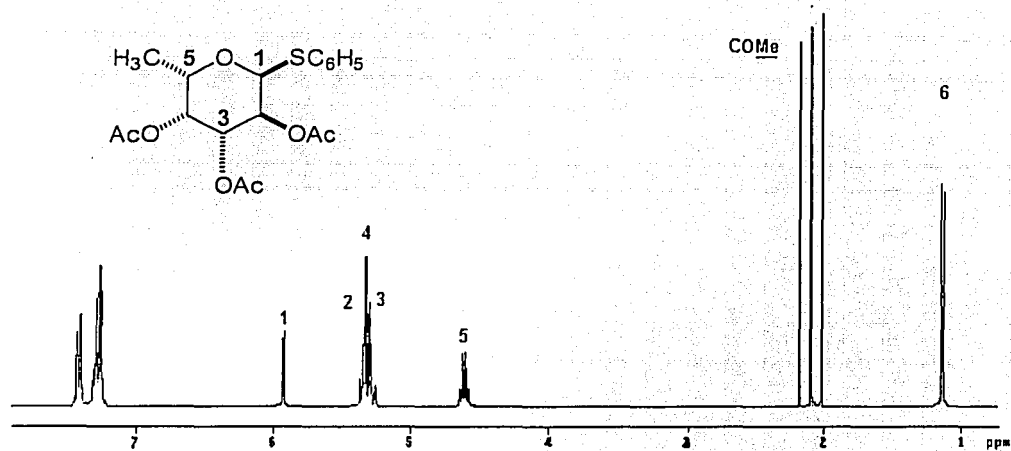


Figura 42.- Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 2,3,4-tri-O-acetil-1-tiofenil- α -L-fucopiranosido (15).

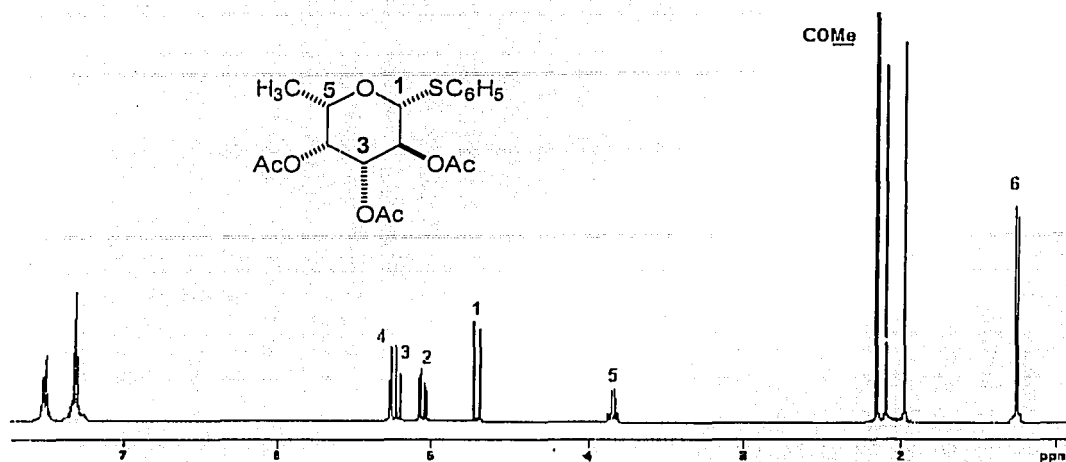


Figura 43.- Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del 2,3,4-tri-O-acetil-1-tiofenil-β-L-fucopiranosido (16).

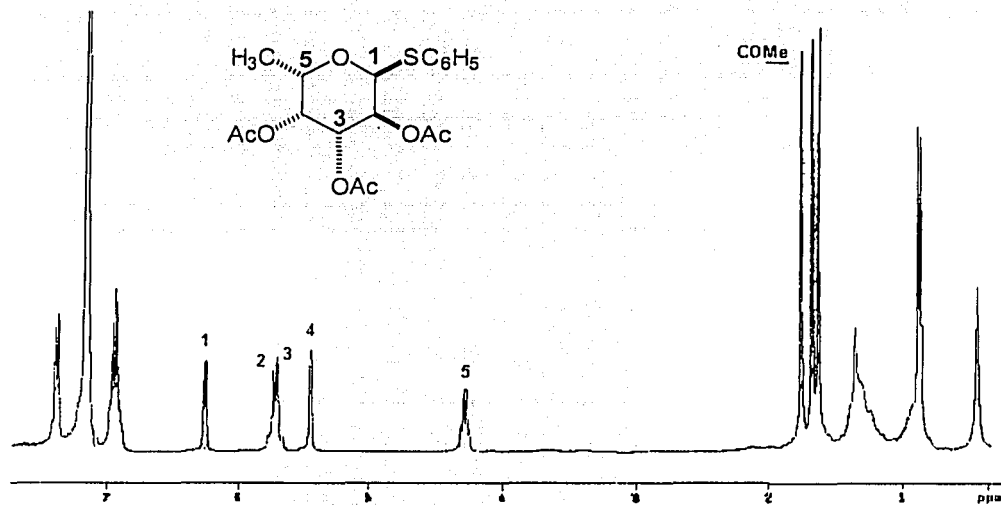


Figura 44.- Espectro de RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) del 2,3,4-tri-O-acetil-1-tiofenil-α-L-fucopiranosido (15).

6.2.1. Mecanismos de reacción para la formación de los compuestos 13 y 14.

La reacción de acetilación del ditiofenilacetal de la L-fucosa generó dos compuestos no esperados 13 y 14; figuras 45 y 46, los cuales fueron diferentes a los generados en el mismo tratamiento de la L-ramnosa (5, 6). Esta diferencia evidentemente está relacionada estrechamente con la estereoquímica de cada uno de los carbohidratos utilizados como materia prima y los estados conformacionales que deben adoptar para alcanzar los estados de transición necesarios para la generación de cada uno de los productos descritos a continuación. En el espectro de 13 se puede observar una señal simple para H-1, una doble para H-3, la señal característica de H-5, un doble de dobletes para H-4 producto del acoplamiento con H-3 y H-5 y, por último, una señal doble para H-6. El espectro de RMN ^{13}C presentó de manera adicional una señal característica para un grupo carbonilo de una cetona a 201 ppm (cuadro 12).

En algunos casos los valores de las constantes de acoplamiento vecinales ($^3J_{\text{H-H}}$) resultan insuficientes para la determinación de la conformación, especialmente en el caso de las furanosas.⁸⁴ En estos casos la información obtenida de manera adicional a través de los acoplamientos $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ y $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ puede ser de gran utilidad.⁸⁵ Así, el compuesto 14 se estableció como un anillo de furanosa con base en el desplazamiento para C-1 y C-4 (cuadro 12), los cuales se encuentran desplazados paramagnéticamente en relación con los observados para un ciclo de piranosa. Posteriormente se describe el posible mecanismo de formación de estos dos compuestos.

Como se ha mencionado uno de los métodos más convenientes para introducir azufre dentro de una molécula de azúcar, involucra el desplazamiento de grupos salientes por el uso de reactivos que contienen átomos de azufre nucleofílicos. Por ejemplo, se sabe que ocurre un desplazamiento por un ión tiocianato sobre el C-4 del 2,3,6-tri-O-benzoil-4-O-tosil- α -D-glucopiranosido para dar el derivado de la 4-tiocianogalactosa.⁸⁶ Este derivado mediante una reducción subsecuente y desprotección genera el 4-tiogalactósido; así, es bien conocido que en la reacción de acetilación de este compuesto se prefieren los ciclos con azufre de 5 miembros (b) como se muestra en la figura 47. Con base en estos antecedentes,

en el presente trabajo se ha planteado el mecanismo de reacción ilustrado en la **figura 48** para la formación del compuesto **13** y que ocurre de la siguiente manera:

El hidroxilo en C-4 de (a) se protona debido a las condiciones ácidas del medio de reacción, propiciando un ataque nucleofílico del tiofenilo en posición *anti* a este grupo saliente, formándose un catión sulfonio cíclico de cinco miembros (b), el cual mediante la pérdida de un protón se convierte en un enol lineal (c) y cuya forma tautómera ceto se acetila (d) produciendo finalmente de esta manera el compuesto **13**.

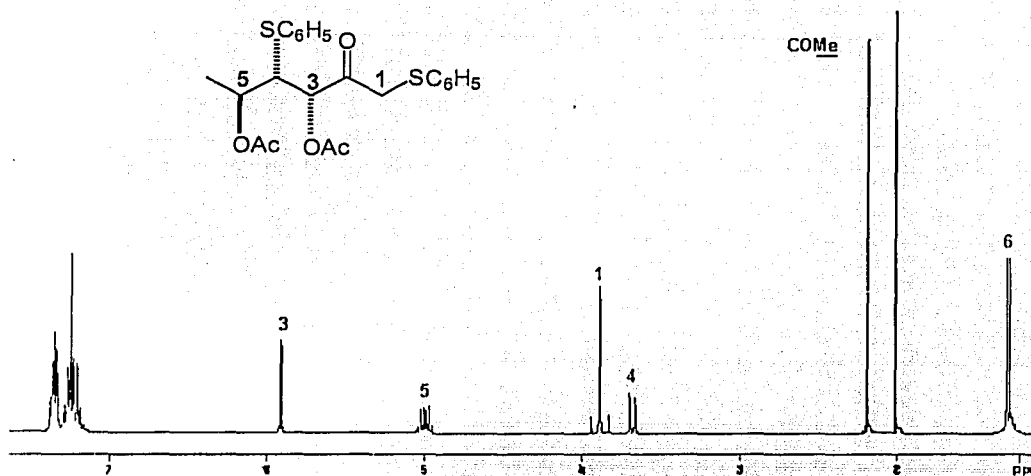


Figura 45.- Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del 1-tiopenil-3,4,5-tri-O-acetil-6-desoxi-ceto-L-galactosa (13).

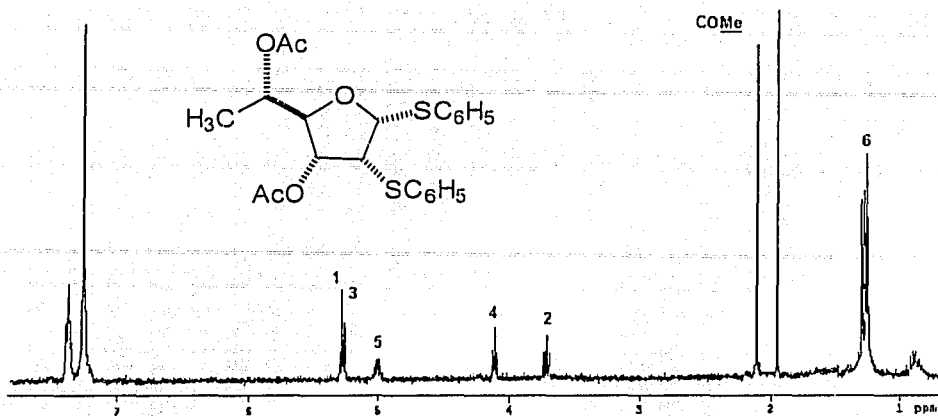
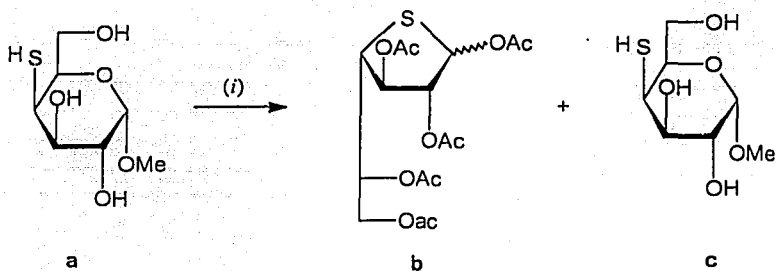


Figura 46.- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 1,2 ditiófenil, 3,5-di-O-acetil-2,5-anhído-6-desoxi-L-altrosa (14).



(i) AcOH , Ac_2O , H_2SO_4

Figura 47.- Reacción de acetilación del 4-tiogalactopiranosido.

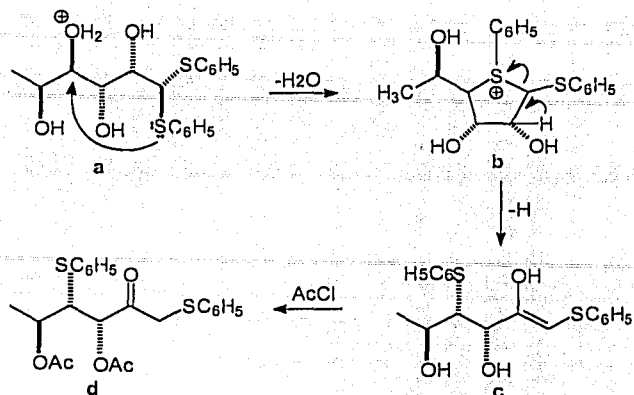


Figura 48.- Mecanismo de reacción para la formación del compuesto 1-tiofenil-3,4,5-tri-*O*-acetil-6-desoxi-2-ceto-L-galactosa (13).

Para la obtención del compuesto 14 se plantea el mecanismo representado en la figura 49, en donde de la misma manera que para la formación de 13, se involucra la participación de catión sulfonio (b), en este caso de tres miembros. Posteriormente, mediante el ataque nucleofílico del hidroxilo en C-4 sobre C-1 se forma el furanosido (d).

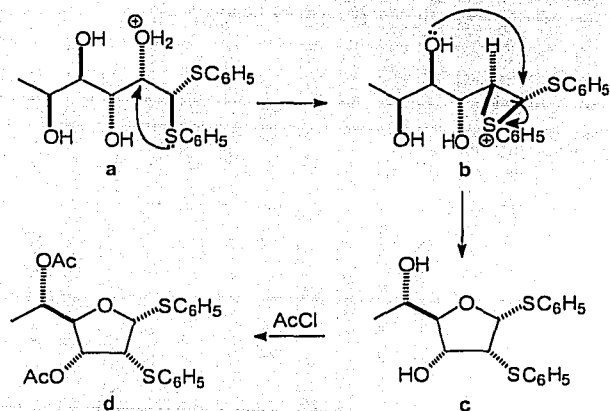


Figura 49.- Mecanismo de reacción para la formación del compuesto 1,2 ditiofenil 3,5-di-*O*-acetil-2,5-anhidro-6-desoxi-L-altrosa.

6.3. Modelado molecular

6.3.1. Cálculos de mecánica molecular y *ab initio*

La determinación de la estereoquímica de una molécula constituye un requisito indispensable para poder calcular la energía total en función de la conformación, estableciéndose de esta manera la estereoestructura que represente el mínimo energético, i.e. la conformación de máxima estabilidad. A continuación se describe la metodología usada para el modelado molecular de los compuestos 2-8 y 10-16.

6.3.1.1. Derivados lineales

Una búsqueda conformacional sistemática, guiada con modelos Dreiding, permitió encontrar las estructuras de mínima energía preelminares de los compuestos 4, 12, y 13.

El proceso se realizó de la siguiente manera:

Se consideraron el número de enlaces susceptibles a rotación en los compuestos 4, 12 (C_1-C_2 , C_2-C_3 , C_3-C_4 , C_4-C_5) y 13 (C_3-C_4 , C_4-C_5), así como la magnitud del giro para estos fragmentos (P:60°; A:180°; M:-60°) obteniendo de esta manera el grupo de conformeros que contribuiría al equilibrio conformacional (27 conformeros para 4, 12 y 9 conformeros para 13, ver **parte experimental, sección 5.4.**)¹⁴ El análisis de las secuencias establecidas para cada estructura permitió descartar aquellos conformeros que presentaban valores de energía relativa fuera del intervalo de 0-5 kcal/mol en relación al valor correspondiente para la estructura que representa el mínimo energético, también se descartaron aquellos conformeros que presentaban interacciones 1,3-OAc//OAc ($\Delta G = 2.0$ kcal/mol) ya que corresponden a conformaciones inestables.⁸⁷ De esta manera para el compuesto 4 se eliminaron los conformeros PMP, PMA, PMM, PAA, AMP, y MMP, para 12 PPM, PMM, APP, APA, APM, AAM, AMA, MPP, MPM, MAP y para 13 PM y MP, por lo que la minimización energética se realizó con los conformeros restantes. Cada conformero se sometió a un proceso de optimización exhaustivo mediante el uso de cálculos de mecánica molecular empleando el campo de fuerza MMX implementado en el programa PCModel, obteniendo la energía mínima, la entalpía de formación y las

constantes de acoplamiento para todos los protones localizados en los carbonos cuyos enlaces se rotaron. Los resultados obtenidos para cada uno de los conformeros minimizados de los compuestos 4, 12 y 13 se incluyen en los cuadros 13-15.

Cuadro 13.- Parámetros registrados para cada uno de los conformeros minimizados del compuesto 4.

Conformero	ΔH_f Kcal/mol	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	n	$nJ_{1,2}$	$nJ_{2,3}$	$nJ_{3,4}$	$nJ_{4,5}$
PPP	-345.98	5.37	1.17	0.4	2.38	1.8E-04	9.9E-04	2.2E-04	7.4E-05	4.4E-04
PPA	-346.07	4.27	0.82	0.96	9.28	2.1E-04	9.0E-04	1.7E-04	2.0E-04	1.9E-03
PPM	-344.33	6.07	2.42	10.1	2.17	1.0E-05	6.6E-05	2.6E-05	1.1E-04	2.3E-05
PAP	-343.28	6.24	1.91	4.91	3.51	1.7E-06	1.1E-05	3.4E-06	8.8E-06	6.3E-06
PAM	-341.83	6.78	1.96	5.57	1.07	1.6E-07	1.1E-06	3.2E-07	9.2E-07	1.8E-07
AMA	-350.92	2.9	9.56	1.22	9.21	7.3E-01	2.143	7.064	9.0E-01	6.805
AMM	-348.35	2.04	9.56	1.16	1.01	9.5E-03	1.9E-02	9.1E-02	1.1E-02	9.6E-03
APP	-347.26	1.97	7.72	9.19	0.91	1.5E-03	3.1E-03	1.2E-02	1.4E-02	1.4E-03
APA	-349.32	1.96	8.07	8.04	8.59	4.9E-02	9.7E-02	4.0E-01	4.0E-01	4.3E-01
APM	-348.47	1.78	8.98	9.5	2.32	1.1E-02	2.0E-02	1.0E-01	1.1E-01	2.7E-02
AAP	-349.18	1.93	9.45	4.82	1.95	3.8E-02	7.4E-02	3.6E-01	1.9E-01	7.5E-02
AAA	-349.98	1.67	9.54	3.63	9.26	1.4E-01	2.5E-01	1.413	5.4E-01	1.372
AAM	-346.6	1.86	9.56	4.23	0.87	5.1E-04	9.6E-04	4.9E-03	2.2E-03	4.5E-04
MMA	-345.84	1.74	3.09	0.4	9.08	1.3E-04	2.4E-04	4.3E-04	5.5E-05	1.3E-03
MMM	-346.28	2.03	2.99	0.22	1.67	2.9E-04	5.9E-04	8.8E-04	6.4E-05	4.9E-04
MPP	-343.73	2.25	2.4	10.22	2.03	3.8E-06	8.7E-06	9.3E-06	4.0E-05	7.9E-06
MPA	-346.2	3.23	2.02	10.15	9.29	2.5E-04	8.2E-04	5.1E-04	2.6E-03	2.4E-03
MPM	-346.72	3.32	1.82	9.43	2.28	6.1E-04	2.0E-03	1.1E-03	5.8E-03	1.4E-03
MAP	-339.47	2.3	1.66	8.46	1.69	2.9E-09	6.7E-09	4.8E-09	2.5E-08	4.9E-09
MAA	-343.51	1.87	2.75	6.61	8.86	2.6E-06	4.9E-06	7.3E-06	1.7E-05	2.3E-05
MAM	-340.03	2.33	1.46	8.45	1.61	7.5E-09	1.8E-08	1.1E-08	6.4E-08	1.2E-08
$J_{Calculada}$							2.6	9.5	2.2	8.7
$J_{Observada}$							3.0	8.5	2.0	8.5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 14.- Parámetros registrados para cada uno de los confórmers minimizados del compuesto 12.

Confórmero	ΔH_f Kcal/mol	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	n	$n J_{1,2}$	$n J_{2,3}$	$n J_{3,4}$	$n J_{4,5}$
PPP	-347.31	5.88	1.04	1.74	9.11	2.0E-04	1.6E-03	2.0E-04	4.0E-04	2.6E-03
PPA	-347.46	6.42	0.29	2.45	2.64	3.0E-04	2.3E-03	1.0E-04	9.0E-04	9.0E-04
PAP	-350.28	7.79	0.25	9.33	8.86	4.3E-02	0.3356	1.1E-02	0.4020	0.3818
PAA	-350.25	7.23	0.66	9.79	4.08	4.0E-02	0.2961	2.7E-02	0.4010	0.1671
PAM	-351.92	6.63	0.4	9.84	1.43	0.6865	4.5518	0.2746	6.7557	0.9817
PMP	-350.27	6.08	1.52	2.91	9.05	4.2E-02	0.2576	6.4E-02	0.1232	0.3834
PMA	-346.14	8.1	0.36	0.73	3.68	0.0	3.0E-04	0.0	0.0	1.0E-04
AAP	-347.59	0.56	4.49	9.63	8.6	4.0E-04	2.0E-04	2.0E-03	4.4E-03	3.9E-03
AAA	-347.09	0.66	4.16	9.88	3.28	1.0E-04	1.0E-04	8.0E-04	1.9E-03	6.0E-04
AMP	-348.42	1.96	3.65	2.94	9.19	1.8E-04	3.6E-03	6.8E-03	5.4E-03	1.7E-02
AMM	-347.12	3.96	3.92	2.33	0.33	2.0E-04	8.0E-04	8.0E-04	4.0E-04	0.0
MPA	-348.43	1.28	8.89	0.76	7.05	1.8E-03	2.4E-03	1.9E-02	1.4E-03	1.3E-02
MAA	-349.1	0.67	9.6	9.47	3.53	5.8E-03	3.9E-03	5.6E-02	5.6E-02	2.1E-02
MAM	-351.08	0.58	9.78	9.52	1.14	0.1662	9.6E-02	1.6263	1.5830	0.1895
MMP	-349.23	0.78	9.8	1.38	9.1	7.3E-03	5.7E-03	7.1E-02	1.0E-02	6.7E-02
MMA	-347.17	1.39	2.58	0.78	4.53	2.0E-04	3.0E-04	5.0E-04	1.0E-02	1.0E-03
MMM	-348.45	1.52	9.28	0.79	0.44	1.9E-03	2.9E-03	1.8E-02	1.5E-03	8.0E-04
Sumatoria $J_{Calculada}$							5.6	2.2	9.3	2.2
$J_{Observada}$							5.7	1.8	9.7	2.1

Cuadro 15.- Parámetros registrados para cada uno de los confórmers minimizados del compuesto 13.

Confórmero	ΔH_f Kcal/mol	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	n	$n J_{1,2}$	$n J_{2,3}$
PA	-191.11	2.1	2.55	8.9E-03	1.9E-02	2.3E-02
AP	-192.43	11.34	10.2	8.3E-02	0.9407	0.8461
AA	-193.28	1.77	10.67	0.3483	0.6165	3.7165
AM	-193.55	2.06	10.73	0.5494	1.1318	5.8954
MA	-188.68	2.64	1.62	1.5E-04	3.9E-04	2.4E-04
MM	-191.17	1.04	3.32	9.9E-03	1.0E-02	3.3E-02
Sumatoria $J_{Calculada}$					2.7	10.5
$J_{Observada}$					2.3	9.7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se destaca en los cuadros cada uno de los conformeros de mayor estabilidad ($n > 4\%$) de acuerdo con su fracción molar la cual se calculó a través de un programa de cómputo que consideró la contribución al total de la población conformacional ver **parte experimental** sección 5.4. Las constantes de acoplamiento teóricas corresponden a la sumatoria de los valores calculados para cada conformero en función de la fracción molar (**cuadros 13-15**). Los valores de las constantes de acoplamiento calculadas indicaron una gran correspondencia con los obtenidos experimentalmente (**cuadro 16**).

Cuadro 16.- Valores de constantes de $^3J_{H-H}$ (calculadas mediante mecánica molecular) y observadas (RMN, 300 MHz) para los compuestos 4, 12, y 13.

$^3J_{H-H}$	Compuesto 4		Compuesto 12		Compuesto 13	
	$J_{Calculada}$	$J_{Observada}$	$J_{Calculada}$	$J_{Observada}$	$J_{Calculada}$	$J_{Observada}$
$J_{1',2'}$	2.6	3.0	5.6	5.7	-----	
$J_{2',3'}$	9.5	8.5	2.2	1.8	-----	
$J_{3',4'}$	2.2	2.0	9.4	9.7	2.7	2.3
$J_{4',5'}$	8.7	8.5	3.6	2.1	10.5	9.7

6.3.1.2. Derivados cíclicos de cinco miembros.

El análisis conformacional del compuesto 6 resultó de amplio interés debido a que se encontró que la población de los rotámeros que se obtienen por el giro del enlace C1-C2 depende en gran medida de una interacción atractiva entre el átomo de oxígeno del anillo tetrahydrofuránico y los átomos de azufre unidos a C1. Este tipo de interacción electrónica está poco estudiada y en general los trabajos que se han llevado a cabo en torno al tema se han basado fundamentalmente en resultados de cálculos teóricos⁸⁷ y en datos de difracción de rayos X.⁸⁸ El refinamiento de la geometría molecular y las estructuras de rayos X que han presentado este fenómeno han permitido una estimación de la distancia S---O cuando estos átomos presentan dicha interacción. Se sabe que dicha distancia oscila entre 2.7 y 3.1 Å, lo que representa una distancia menor que la suma de los radios de van der Waals del oxígeno y del azufre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dado que en los ciclos de 5 miembros existe el fenómeno de pseudorotación⁹⁰ y que el número de posibilidades conformacionales podría ser muy amplio, en este caso se realizó una búsqueda conformacional aleatoria utilizando el método de Monte Carlo. Se encontró que el anillo furanósido existe en tres conformaciones principales que se acercan a las conformaciones clásicas E₀, ¹E, ⁴E. Además, se encontró que existían las conformaciones correspondientes a los tres rotámeros alternados que se obtienen por giro del enlace C1-C2 y variaciones en la orientación de los anillos aromáticos lo que generó un amplio número de especies conformacionales. Estas especies se agruparon en nueve conformeros representativos que se listan en el **cuadro 17**.

Cuadro 17.- Valores de constantes de ³J_{H-H} (calculadas mediante mecánica molecular) y observadas (RMN, 500 MHz) para el compuesto 6.

Confórmero	θ _{3,4}	ΔHf Kcal/mol	J _{1,2} '	J _{2,3} '	J _{3,4} '	J _{4,5} '	n	n J _{1,2} '	n J _{2,3} '	n J _{3,4} '	n J _{4,5} '
6 P ⁴ E	-147	-120.01	0.74	7.40	5.62	8.70	1.3E-03	9.3E-04	9.3E-03	7.0E-03	1.0E-02
6 A ⁴ E	-130	-122.31	10.7	4.59	3.0	7.83	6.3E-02	0.6560	0.2814	0.1839	0.4800
6 M ⁰ E	-120	-120.69	5.34	4.31	2.08	7.07	4.0E-03	2.1E-02	1.7E-02	8.2E-03	2.8E-02
6 P ¹ E	-92	-120.53	0.51	2.05	0.69	2.9	3.0E-03	1.5E-03	6.2E-03	2.0E-03	8.8E-03
6 A ¹ E	-87	-123.82	10.8	1.85	0.89	2.61	0.7843	8.4704	1.4509	0.6980	2.0470
6 M ⁴ E	-147	-120.91	4.57	6.99	5.64	8.67	5.8E-03	2.6E-02	4.0E-02	3.2E-02	5.0E-02
6 P ⁰ E	-120	-120.41	0.55	4.12	1.71	6.94	2.5E-03	1.3E-03	1.0E-02	4.2E-03	1.7E-02
6 A ⁰ E	-118	-122.79	10.8	3.52	1.58	6.79	0.1378	1.4882	0.4850	0.2177	0.9356
6 M ¹ E	-86	-120.94	5.36	1.72	1.0	1.82	0.0	0	0.0	0.0	0.0
Sumatoria J _{Calculada}								10.7	2.3	1.2	3.6
J _{Observada}								4	4.5	1	4

El valor de la constante de acoplamiento calculada $J_{1,2}$ resultó muy diferente al valor observado lo que indicó la presencia de un efecto adicional al estérico en el fragmento S1-C1-C2-O el cual debe estar asociado a la interacción atractiva 1,4 entre los átomos de azufre y el oxígeno del anillo tetrahidrofuránico. Para demostrar la presencia de este efecto, las estructuras de mínima energía se refinaron mediante cálculos semi-empíricos a nivel AM1 y se seleccionaron de acuerdo a su energía y sus parámetros geométricos, considerando un rango de 0 a 5 kcal/mol y los ángulos de torsión H1-C1-C2-H2 y H3-C3-C4-H4. Al efectuar un refinamiento de la geometría mediante cálculos de funcionales de la densidad con un nivel de teoría alto (B3LYP/6-31G*) se encontró que las estructuras tenían un ángulo dihedral H1-C1-C2-H2 cercano a 60° o -60° , a diferencia de lo que se observó en el modelado utilizando mecánica molecular. La diferencia en energía entre los conformeros *anti* con respecto a los *syn* en el caso de los cálculos de mecánica molecular, que consideran únicamente efectos estéricos, fue de 2.39 kcal/mol en promedio, mientras que la energía entre estos mismos conformeros, en el caso de los cálculos B3LYP/6-31G* los cuales consideran tanto efectos estéricos como electrónicos, fue de 0.18 kcal/mol. Además de la diferencia energética también se observó una distorsión importante de la geometría de las conformaciones alternadas tal y como se ilustra en la **figura 50**. Esta distorsión en la que los ángulos H1-C1-C2-H2 son de 90° y no de 60° ocurre también debido al efecto atractivo 1,4 entre un átomo de azufre y el oxígeno del anillo furánico de tal manera que se pueda favorecer la interacción. Las distancias interatómicas S---O estimadas en los modelos de teoría de funcionales de la densidad fueron de 2.9 Å.

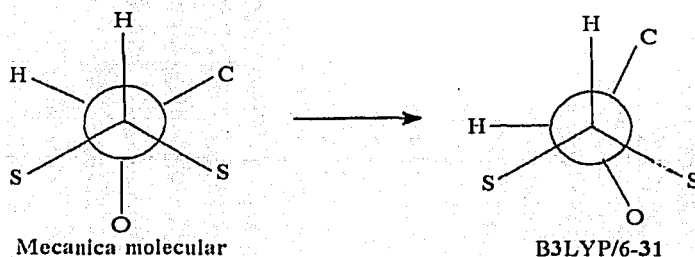
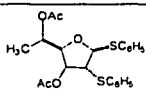
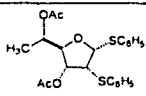
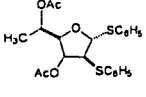
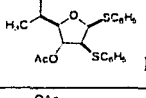
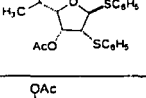
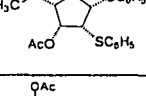
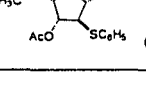


Figura 50.-Representación de las conformaciones alternadas para el compuesto 6.

Para el compuesto 14, se había establecido su estructura con base en los datos obtenidos en la RMN, sin embargo no se sabía con certeza su estereoquímica por lo que en forma particular para este compuesto se establecieron sus posibles diastereómeros (**Cuadro 18**), así para cada uno de ellos se propusieron tres posibilidades conformacionales por el giro del enlace C₄-C₅ en tres diferentes posiciones (P:60°; A:180°; M: -60°) calculándose posteriormente las constantes de acoplamiento teóricas para cada diastereómero con ayuda de los programas PC Model y FRACMOL.

Cuadro 18.- Posibilidades diastereoisoméricas y constantes de acoplamiento calculadas por mecánica molecular para el compuesto 14.

Isómeros	$J_{1'-2'}$	$J_{2'-3'}$	$J_{3'-4'}$	$J_{4'-5'}$
 A	9.54	4.54	0.90	2.20
 B	6.50	6.80	4.40	5.5
 C	0.60	0.60	3.80	2.20
 D	3.80	0.60	3.0	5.30
 E	7.7	5.8	2.1	8.3
 F	6.9	4.3	3.5	5.9
 G	1.1	0.90	2.4	7.6

Como se observa en el **cuadro 18** las constantes de acoplamiento calculadas para el diastereómero **B** corresponden a las observadas en RMN.

Con la finalidad de refinar la geometría del compuesto **14**, las estructuras de los tres conformeros de **14B** (P, A, M) se exportaron al programa PC Spartan y se sometieron a una rutina de cálculos semi-empíricos AM1 y *ab initio* HF/3-21G(*) implementados en el mismo programa, generándose así los valores de energía y ángulos dihedros que se incluyen en el **cuadro 19**, mientras que las constantes de acoplamiento se muestran en el **cuadro 20**.

Cuadro 19.- Valores de energía y de los ángulos de torsión, obtenidos mediante cálculos *ab initio* para el compuesto **14**.

Conformero	H(x)-C-C-H(y)	ϕ_{MMX}	Energía (hartrees)
14B P	J _{1,2}	164.79	-2005.97920
	J _{2,3}	-42.69	
	J _{3,4}	-99.55	
	J _{4,5}	-52.82	
14B A	J _{1,2}	166.05	-2005.98185
	J _{2,3}	-48.12	
	J _{3,4}	-93.61	
	J _{4,5}	45.47	
14B M	J _{1,2}	86.98	-2005.97316
	J _{2,3}	34.36	
	J _{3,4}	-145.07	
	J _{4,5}	-179.71	

Cuadro 20.- Valores de constantes de $^3J_{H-H}$ (calculadas mediante cálculos *ab initio* HF/3-21G(*) y observadas (RMN, 300 MHz) para el compuesto 14.

Confórmero	ΔH_f Kcal/mol	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	n	$n J_{1,2}$	$n J_{2,3}$	$n J_{3,4}$	$n J_{4,5}$
14B P	-1258751	6	5.1	2.8	4.5	3.3E-02	0.198	0.168	9.2E-02	0.148
14B A	-1258753	6.1	6.2	3.4	0.7	0.9667	5.897	5.993	3.286	0.676
14B M	-1258748	6.8	7.8	5.6	9.2	2.0E-04	1.0E-03	1.0E-03	1.0E-03	1.0E-03
Sumatoria							6.1	6.2	4.2	4.8
J Calculada										
J Observada							6.6	6.6	4.4	4.4

6.3.1.2.1. Determinación de la conformación de los compuestos cíclicos de cinco miembros por el método Cremer-Pople (CP)

Por otra parte, la geometría de los compuestos cíclicos se puede definir mediante la obtención de las variables de plegamiento de anillo empleando el método CP, mediante el uso de las ecuaciones 7 y 8 (ver sección 2.3.4) que están implementadas en el programa RICON, en el cual se introducen los datos de las coordenadas atómicas obtenidas de los cálculos *ab initio* para obtener los porcentajes de contribución de las conformaciones canónicas, definiendo de esta manera la conformación precisa de un compuesto.

Los valores de plegamiento por el método CP son q_z , ϕ_z , y Q , la magnitud de plegamiento q mide la desviación principal de los átomos del anillo desde un plano, mientras que los parámetros ϕ_z y Q reflejan las orientaciones relativas del plegamiento alrededor del anillo.

Para el compuesto 14 los parámetros de CP y el porcentaje conformacional se muestran en los cuadros 21 y 22. Como se observa de acuerdo con los parámetros de plegamiento del anillo la conformación predominante para este compuesto es la de sobre como lo ha descrito Altona y colaboradores para ciclos de 5 miembros.

Cuadro 21.- Parámetros de plegamiento determinados por el método Cremer-Pople para el compuesto 14.
 a) Amplitud de plegamiento total en Å. b) En grados.

Compuesto	ϱ^a	ϕ^b	θ^b
14B P	0.373	5.61	0.373
14B A	0.385	3.78	0.385
14B M	0.369	10.07	0.369

Cuadro 22.- Porcentaje de las conformaciones canónicas representadas por el método Cremer-Pople para el compuesto 14.

Confórmero	Sobre	Twist
14B P	44	56
14B A	79	21
14B M	69	31

6.3.1.3. Derivados cíclicos de seis miembros

Los enlaces C₂-C₃ y C₃-C₄ de los compuestos 2, 3, 7, 8, 10, 11, 15 y 16 y el enlace C₃-C₄ del compuesto 5 se giraron en las posiciones P:60°; A:180°; M:-60°, los grupos tiofenilo presentes en todos estos compuestos se rotaron ca. 10°, con la finalidad de obtener las estructuras minimizadas por PCModel y sus constantes de acoplamiento. Para refinar la geometría de dichos compuestos la estructura que correspondía al mínimo energético obtenida por mecánica molecular se exportó al programa PC Spartan y se refinaron empleando cálculos semi-empíricos AM1, posteriormente se sometieron a la rutina de cálculo *ab initio* HF/3-21G(*) implementados en el mismo programa.

El valor de la energía total para los compuestos cíclicos de seis miembros obtenida por cálculos *ab initio* se muestra en el cuadro 23. En las figuras 51-59 se ilustran las conformaciones de mínima energía para estas moléculas.

Cuadro 23.- Valores de energía para los compuestos **2,3,7,8,10,11,15** y **16** por cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G(*).

Compuesto	Valor de energía determinado por cálculos <i>ab initio</i> a un nivel 3-21 G(*)
2	-1154.60319
3	-1154.60594
7	-1607.42629
8	-1607.42842
10	-1154.60386
11	-1154.59722
15	-1607.43341
16	-1607.43520

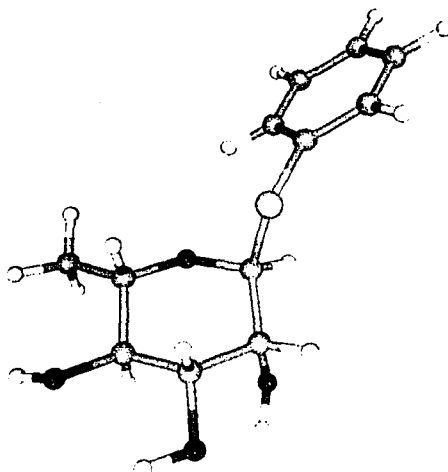


Figura 51.- Estructura minimizada del 1-tiofenil- α -L-ramnopiranosido (**2**) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

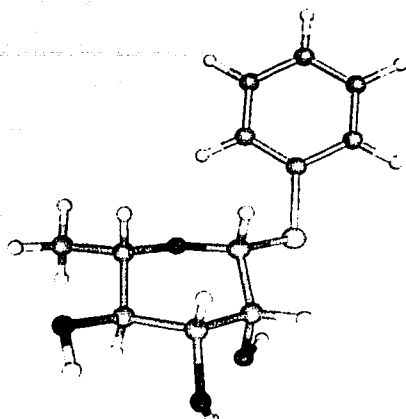


Figura 52.- Estructura minimizada del 1-tiofenil- β -L-rannopiranosido (3) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

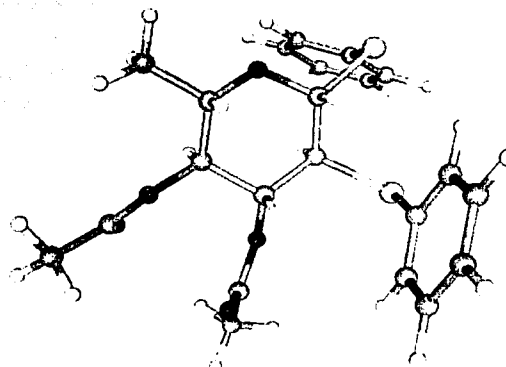


Figura 53.- Estructura minimizada del 3,4-di-O-acetil-1,2-S-difenil-1,2-ditio-6-desoxi- β -L-glucopiranosido (5) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

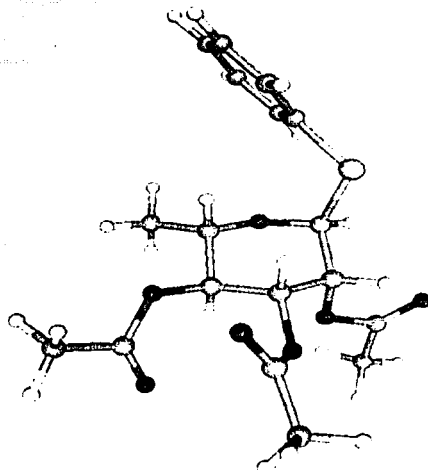


Figura 54.- Estructura minimizada del 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-tiofenil- α -L-ramnopiranosido (7) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

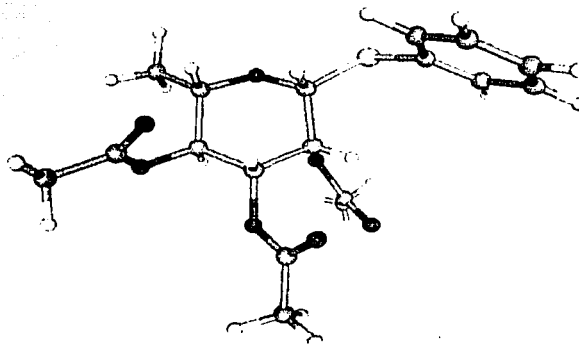


Figura 55.- Estructura minimizada del 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-tiofenil- β -L-ramnopiranosido (8) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

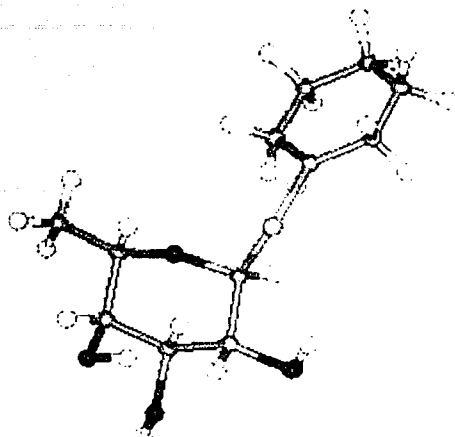


Figura 56.- Estructura minimizada del 1-tiofenil- α -L-fucopiranosido (10) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

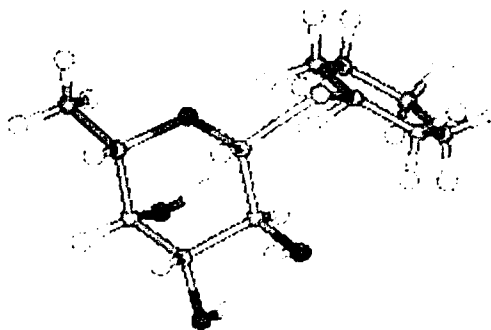


Figura 57.- Estructura minimizada del 1-tiofenil- β -L-fucopiranosido (11) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

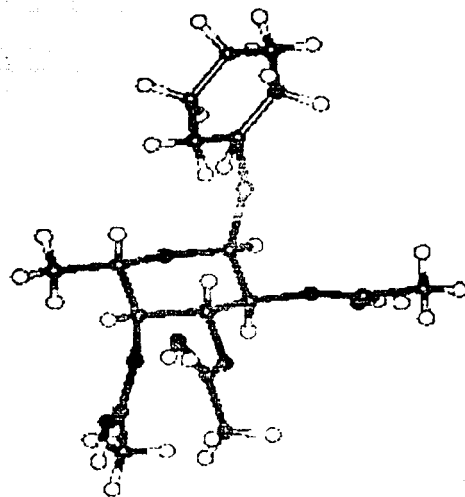


Figura 58.- Estructura minimizada del 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-tiofenil- α -L-fucopiranosido (15) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

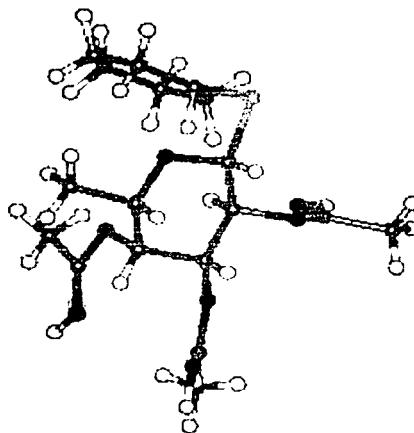


Figura 59.- Estructura minimizada del 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-tiofenil- β -L-fucopiranosido (16) mediante cálculos *ab initio* a un nivel de teoría 3-21G*

Las constantes de acoplamiento $^3J_{H-H}$ calculadas se obtuvieron empleando la ecuación de Altona (ver **parte experimental**) a partir del ángulo dihedro H-C-C-H medido en la estructura optimizada por cálculos *ab initio*. Los valores de las constantes de acoplamiento observadas y calculadas, así como los valores de los ángulos dihedros, se enlistan en el **cuadro 24**. Con base en estos valores se observa que la asignación de las señales registradas en RMN, y que fueron descritas anteriormente, se realizó de manera correcta.

6.3.1.3.1. Determinación de la conformación de los compuestos cíclicos de 6 miembros, por el método Cremer-Pople.

Como se describió en los antecedentes **sección 2.3.4** de este trabajo, los tres parámetros propuestos por Cremer y Pople pueden ser representados en un espacio de coordenadas esféricas, y para los compuestos cíclicos de seis miembros, las formas de silla ideales se localizan en los dos polos de esta esfera ($Q = 0^\circ$ y 180°); los botes ideales y formas de bote torcido se encuentran alrededor del ecuador $Q = 90^\circ$ y las medias sillas y formas de sobre se posicionan entre los polos y el ecuador.^{91,92} Los parámetros de plegamiento para los compuestos cíclicos de 6 miembros presentados en este trabajo, así como sus contribuciones conformacionales se enumeran en los **cuadros 25 y 26**.

Cuadro 24.- Valores de los ángulos de torsión, constantes de acoplamiento calculadas (métodos *ab initio*) y constantes observadas para los compuestos 2,3,5,7,8,10,11,15,16.

Compuesto	H(x)-C-C-H(y)	ϕ_{MMX}	J calculada	J observada
2	J ₁₋₂	75	1.2	1.5
	J ₂₋₃	54	3.0	3.3
	J ₃₋₄	-179	9.6	9.3
	J ₄₋₅	-175	9.2	9.3
3	J ₁₋₂	-59	0.9	1.2
	J ₂₋₃	54	3.1	3.5
	J ₃₋₄	-167	8.7	9.2
	J ₄₋₅	171	9.1	9.2
5	J ₁₋₂	-178	10.9	11.0
	J ₂₋₃	-169	10.5	11.0
	J ₃₋₄	-168	8.5	9.5
	J ₄₋₅	-177	9.3	9.5
7	J ₁₋₂	-60	2.3	1.6
	J ₂₋₃	54	3.1	3.3
	J ₃₋₄	-172	8.7	9.8
	J ₄₋₅	175	9.2	9.8
8	J ₁₋₂	-65	1.8	1.2
	J ₂₋₃	54	3.1	3.4
	J ₃₋₄	-172	9.1	10.1
	J ₄₋₅	175	9.2	9.4
10	J ₁₋₂	-174.73	9.3	9.6
	J ₂₋₃	170.52	8.9	10.5
	J ₃₋₄	-57.0	2.6	3.4
	J ₄₋₅	63.33	0.5	3.2
11	J ₁₋₂	-52.92	4.8	5.4
	J ₂₋₃	175.39	9.3	10.2
	J ₃₋₄	-57.91	2.5	3.3
	J ₄₋₅	62.74	0.5	3.2
15	J ₁₋₂	-51.46	5.0	4.9
	J ₂₋₃	173.82	9.4	10.8
	J ₃₋₄	-56.58	2.7	2.9
	J ₄₋₅	57.54	1.0	2.0
16	J ₁₋₂	-171.20	9.2	9.9
	J ₂₋₃	-170.39	9.0	9.9
	J ₃₋₄	-57.48	2.7	3.4
	J ₄₋₅	60.93	0.8	0.9

Cuadro 25.- Parámetros de plegamiento determinados por el método Cremer-Pople para los compuestos cíclicos de 6 miembros.

Compuesto	ϱ^a	ϕ^b	θ^b
2	0.57	7.88	10.73
3	0.60	3.74	5.30
5	0.56	16.67	8.03
7	0.56	14.15	3.90
8	0.59	4.28	1.77
10	0.59	20.85	5.20
11	0.58	6.28	3.14
15	0.56	1.95	2.13
16	0.58	28.41	5.85

^aAmplitud de plegamiento total en Å. ^b En grados.

Cuadro 26.- Porcentaje de las conformaciones canónicas representadas por el método Cremer-Pople para los anillos de 6 miembros.

Compuesto	Silla	Bote torcido	Bote
2	92	1	7
3	94	3	3
5	87	7	6
7	94	3	3
8	97	0	3
10	91	6	3
11	95	1	4
15	97	0	3
16	90	9	1

Como se puede apreciar en los cuadros 26 y 27 los valores obtenidos para los compuestos 2,3,5,7,8,10,11,15 y 16, reflejan que la conformación preferida para los compuestos cíclicos de 6 miembros en este tipo de derivados es la de silla, como se ha reportado anteriormente para ciclos de aldopiranosas.⁵² y en particular para el α -L-fucopiranosido.⁵⁶

Por otra parte los valores pequeños de θ (<10) indican que los compuestos se encuentran en la conformación de silla 1C_4 que en este caso resulta ser la más estable. Es bien conocido que cuando se presenta esta conformación (1C_4), ésta se encuentra muy ligeramente distorsionada hacia las conformaciones de bote y bote torcido.

7. CONCLUSIONES

En este trabajo se realizó la preparación del ditiofenilacetal de la L-ramnosa y la L-fucosa, mediante la reacción de dichos carbohidratos con benzenotiol, obteniendo de manera adicional algunos derivados cíclicos minoritarios.

Se estudió el mecanismo de reacción para la obtención de algunos de ellos, los cuales se forman mediante ciclaciones intramoleculares y migraciones de grupos tiofenilo. Así la ciclación intramolecular de los ditiofenilacetales de la L-ramnosa y L-fucosa condujo a la obtención de los nuevos derivados **2**, **5**, **6**, **7**, y **14**. Al efectuar la reacción de acetilación del ditiofenilacetal de la L-fucosa se obtuvo la forma cetoacíclica **13**, cuya formación se propuso a través de una migración 1,4 de un grupo tiofenilo, la cual se efectúa debido a las condiciones ácidas del medio.

Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales. Para la elucidación estructural de varias de las sustancias nuevas se utilizaron diversas técnicas bidimensionales especializadas tales como HMQC, HSQC, HMBC, HETCOR, NOESY y COSY.

Teniendo el antecedente de que todos estos derivados pueden ser útiles en la síntesis de productos naturales, se realizó un estudio conformacional de los mismos mediante mecánica molecular y mecánica cuántica.

Para la determinación de la estereoquímica de las sustancias obtenidas se empleó la combinación de las constantes de acoplamiento calculadas obtenidas por métodos teóricos en comparación con las constantes de acoplamiento vecinales ^1H - ^1H observadas experimentalmente, esta metodología nos permitió conocer la conformación en solución de todos los derivados, estableciéndose de manera adicional mediante los parámetros propuestos por Cremer y Pople que los compuestos cíclicos de seis miembros existen predominantemente en una forma de silla, en tanto que el compuesto **14** coexiste en una mezcla entre las conformaciones de sobre y twist.

En este trabajo se describió el análisis conformacional del compuesto **6** que representa un ejemplo relevante del efecto atractivo 1,4 entre átomos no enlazados de azufre y oxígeno. Este efecto electrónico puede modificar de manera sustancial la conformación de derivados azufrados de carbohidratos. Este efecto debe tomarse en cuenta al llevar a cabo el análisis

conformacional de biomoléculas más complejas, como es el caso de los tioligosacáridos inhibidores de hidrolasas glicosídicas.

Los resultados de esta investigación constituyen una contribución en el área de síntesis de productos naturales, y ponen en evidencia el potencial de los métodos teóricos en esta línea de investigación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. REFERENCIAS

1. Gordon, M. E.; Kerwin, J. F. *Combinatorial chemistry and molecular diversity in drug discovery*. Wiley-Liss: New York, USA. 1998; pp 26-29.
2. Barkley, A.; Prabhat, A.; *J. Chemical European* 2001, 3, 555-553.
3. Mongelli, R.; Pomilio, E. *Ciencia Hoy* 2002, 12, 68-73.
4. Richon, A. B. *Mathematech* 1994, 1, 83.
5. Boyd, M.; Paul, K. *Drug Development Research* 1995, 34, 91-109.
6. Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; Molinoff, P. B.; Ruddon, R. W.; Goodman-Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Interamericana Mc Graw Hill: Madrid. 1996, 9ª edición.
7. Pereda-Miranda, R. Bioactive natural products from traditionally used Mexican plants. En *Phytochemistry of Medicinal Plants*, Arnason, J. T., Mata, R., Romeo, J. T. Eds.; Plenum Press: New York, 1995; Vol. 29, pp. 83-112.
8. Lichtenthaler, F.; Lorenz, K.; Ma W. *Tetrahedron Letters* 1987, 28, 47-50.
9. Lorenz, K.; Lichtenthaler, W. F. *Tetrahedron Letters* 1987, 28, 6437-6440.
10. Jefford, W. C.; Moulin, M. C. *Helvetica Chimica Acta* 1991, 74, 336-342.
11. Nagano, H.; Yosui, H. *Chemistry Letters* 1992, 43 1045-1048.
12. Honda, T.; Horiuchi, S.; Mizutoni, H.; Kanai, K. *Journal of Organic Chemistry* 1996, 61, 4944-4948.
13. Carda, M.; Rodríguez, S.; Segovia, B.; Marco, J. A. *Journal of Organic Chemistry* 2002, 67, 6560-6563.
14. Pereda-Miranda, R.; Fragoso-Serrano, M.; Cerda-García-Rojas, C. M. *Tetrahedron* 2001, 57, 47-53.
15. Fragoso-Serrano, M. Elucidación estructural y establecimiento de la configuración absoluta de metabolitos secundarios biodinámicos aislados de la planta medicinal *Hyptis Spicigera*. Aplicación de la mecánica molecular en la elucidación estereoquímica de la espicigerólida, una 5,6-dihidro- α -pirona citotóxica. *Tesis de doctorado*. Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México. 2000, pp 73-199.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. Naturally occurring 6-substituted 5,6-dihydro- α -pyrones; En: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Herz, W., Grisebach, H., Kirby, G. W. Eds.; Springer-Verlag: New York, 1989; Vol. 55, pp. 1-135.
17. Davies-Coleman, T. M.; English, B. R.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* 1987, 26, 1497-1499.
18. Davies-Coleman, T. M.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* 1987, 26, 3047-3050.
19. Davies-Coleman, T. M.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* 1994, 35, 1590-1592.
20. Davies-Coleman, T. M.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* 1996, 41, 1085-1092.
21. Achmad, S.; Hoyer, T.; Kjaer, S.; Makmur, L. and Norrestam, R. *Acta Chemica Scandinavica* 1987, B41, 599-609.
22. Alémany, A.; Márquez, C.; Pascual, C.; Valverde, S.; Martínez-Ripoll, M.; Fayos, J.; Perales, A. *Tetrahedron Letters* 1979, 37, 3579-3582.
23. Alemany, A.; Márquez, C.; Pascual, C.; Valverde, S.; Martínez-Ripoll, M.; Fayos, J.; Perales, A. *Tetrahedron Letters* 1979, 37, 3583-3586.
24. Delgado, G.; Pereda-Miranda, R.; Romo de Vívar, A. *Heterocycles* 1985, 23, 1869-1872.
25. Pereda-Miranda, R.; García, M.; Delgado, G. *Phytochemistry* 1990, 29, 2971-2974.
26. Almtorp, T. G.; Hazell, C. A.; Torssell, B. G. K. *Phytochemistry* 1991, 30, 2753-2756.
27. Romo de Vívar, A.; Vidales, P.; Pérez, A. *Phytochemistry* 1991, 30, 2417-2418.
28. Aycard, J. P.; Kini, F.; Kam, B.; Gaydou, E. M.; Faure, R. *Journal of Natural Products* 1993, 56, 1171-1173.
29. Collet, M. T.; Coleman, T. M.; Rivett, D. E. A. Naturally occurring 6-substituted 5,6 dihydro- α -pyrones. En *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Herz, W., Falk, H., Kirby, G. W., Tamm, Ch. Eds.; Springer Wien: New York, 1998; Vol. 75, pp. 181-209.
30. Pereda-Miranda, R.; Hernández, L.; Villavicencio, M. J.; Novelo, M.; Ibarra, P.; Chai, H.; Pezzuto, M. J. *Journal of Natural Products* 1993, 56, 583-593.

31. Lichtenthaler, F. W. Enantiopure building blocks from sugars and their utilization in natural products synthesis. *En Modern Synthetic Methods*. Scheffold, R. Eds.; Verlag-Helvetica. 1992; pp 273-376.
32. Bluet, G.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J. M. *Organic Letters* 2001, 23, 3807-3810.
33. Ghosh, A. K.; Bilcer, G. *Tetrahedron Letters* 2000, 41, 1003-1006.
34. Chandrasekhar, M.; Raina, S.; Singh, V. K. *Tetrahedron Letters* 2000, 41, 4969-4971.
35. Lorenz, K.; Lichtenthaler, W. F. *Tetrahedron Letters* 1987, 28, 6437-6440.
36. Weymouth, W. *Natural Products Reports* 1997, 14, 99-110.
37. Hassan, S.; Khadem, E. *Carbohydrate chemistry. Monosaccharides and their oligomers*. Academic Press: USA. 1988, pp 11-188.
38. Collins, P.; Ferrier, R. *Monosaccharides. Their chemistry and their roles in natural products*. John Wiley and Sons: New York. 1996, pp 22-105.
39. Juaristi, E.; Cuevas G. *The anomeric effect*. CRC Boca Raton: FL. 1995, pp 28-36.
40. Praly, J. P.; Lemieux, R. U. *Canadian Journal of Chemistry* 1987, 65, 213-216.
41. Duus, J. Ø.; Gotfredsen, C. H.; Bock, K. *Chemical Reviews* 2000, 100, 4589-4614.
42. Horton, D.; Wander, J. D. *Carbohydrate Research* 1970, 15, 271-284.
43. Park, Y. J.; Jeffrey, G. A. *Acta crystallographica* 1971, B27, 2393.
44. Ferrier, R. J.; Hatton, L. R.; Overend, W. G. *Carbohydrate Research* 1968, 6, 87-96.
45. Hasegawa, H. *Carbohydrate Research* 1984, 128, 11.
46. Kocienski, P. J. *Protecting groups*. Georg Thieme-Verlag Stuttgart: New York. 1994, pp 1-87.
47. Pereda-Miranda, R. Bah, M. *Current Topic in Medicinal Chemistry* 2003, 3, 1-20.
48. Bellamy, L. J. *The Infra-red spectra of complex molecules*. Richard Clay and Company: USA. 1959, pp 16-32.
49. Silverstein, R. M.; Clayton, B. G.; Morrill, C. T. *Spectrometric identification of organic compounds*. John Wiley and Sons, New York. 1991.
50. De Jongh, D. C.; Hanessian, S. *Journal of the American Chemical Society* 1995, 87, 16.

51. De Jongh, D. C.; Hanessian, S. *Journal of the American Chemical Society* 1966, 88, 13.
52. Gonella, N. C.; Nakanishi, K.; Martín, V. S.; Sharpless, K. B. *Journal of the American Chemical Society* 1982, 104, 3775-3776.
53. E. J. Corey. *Pure and Applied Chemistry* 1969, 14, 30.
54. Hanessian, S. Total synthesis of natural products the chiron approach. Pergamon Press: Great Britain. 1983. Vol 3.
55. Paquette, L. A.; Barriault, L.; Pissarnitski, Dmitri.; Johnston, J. N. *Journal of American Chemical Society* 2000, 122, 619-631.
56. Lamba, D.; Segre, A. L.; Fabrizi, G.; Matsushiro, B. *Carbohydrate Research* 1993, 243, 217-224.
57. Höltje, H. D.; Folkers, G. *Methods and Principles in Medicinal Chemistry. Molecular Modeling. Basic Principles and Applications*. VCH: Germany. 1997, pp 2-37.
58. Hockney, R. W.; Eastwood, J. W. *Computer simulation using particles*. Mc Graw-Hill: New York. 1981.
59. Jeffrey, G.; Yates, John. *Carbohydrate Research* 1980, 79, 155-164.
60. McCammon, J. A.; Harvey, S. C. *Dynamics of Protein and Nucleic Acids*. Cambridge University Press: Cambridge. 1987.
61. Garret, C. E.; Serianni, A. S. *Carbohydrate Research* 1990, 2, 183-191.
62. Masamune, S.; Ma, P.; Moore, R.; Fujiyoshi, T.; Jaime, C. y Osawa, E. Computation of vicinal coupling constants in tetra- and hexa-alditol peracetates using molecaular mechanics. A rational approach to conformational analysis in solution. *Journal of Chemical Society. Chemical Communication* 1986, 261-263.
63. Haasnot, C. A. G.; De Leeuw, F. A.; Altona, C. *Tetrahedron* 1980, 36, 2783-2792.
64. Cerda-García-Rojas, C. M.; Zepeda, L. G. y Joseph Nathan, P. *Tetrahedron Computer Methodology* 1990, 3, 113-118.
65. Arnó, M.; Marín, M. L.; Zaragoza, J. R. *Magnetic Resonance in Chemistry* 1998, 36, 579-586.
66. Calzada-Bermejo, F. Proantocianidinas de tipo A y flavonoles con actividad antiprotozoaria de *Geranium niveum* S. Watson (Geraniaceae) y *Conyza*

- filaginoides (D.C.) Hieron (Asteraceae). *Tesis de Doctorado*, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2000, pp.145-150.
67. Dunitz, J. D. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5459-5467.
68. Kilpatrick, J. E. Pitzer, K. S. Spitzer. R. *Journal of American chemical Society* **1947**, *69*, 2483.
69. Cremer, D.; Pople, J. A. *Journal of American Chemical Society* **1975**, *97*, 6.
70. Cerda-García-Rojas, C. M.^a Pereda-Miranda, R.^b *Programa FRACMOL para el cálculo de fracciones molares*. ^aDepartamento de Química, CINVESTAV-IPN, ^bFacultad de Química, UNAM, México. 1999.
71. Haasnoot, C. A. G.; De Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783-2792.
72. Funabashi, M.; Arai, S.; Shinohara, M. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **1999**, *18*, 333-341.
73. Weymouth-Wilson. *Natural Products Reports* **1997**, *2*, 99-110.
74. Dwek, R. A.; Butters, T. D. *Chemical Reviews* **2000**, *102*, 283-294.
75. Duus, J. O.; St. Hilaire, P. M.; Meldal, M.; Block, K. *Pure and Applied Chemistry* **1999**, *71*, 755-765.
76. Imbert, A.; Pérez, S. *Chemical Reviews* **2000**, *100*, 4567-4588.
77. Wormald, M. R.; Petruscu, A. J.; Pao, Y. L.; Glithero, A.; Elliott, T.; Dwek, R. A. *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 371-386.
78. Pozsgay, V.; Kennings, J. H. *Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 4042-4052.
79. Cao, S.; Roy, R. *Carbohydrate Letters* **1996**, *2*, 27-34.
80. Jansson, P. E.; Kenne, L.; Widmalm, G. *Carbohydrate Research* **1987**, *168*, 67-77.
81. Zissis, E.; Clingman, L. A.; Richtmyer, K. N. *Carbohydrate Research* **1966**, *2*, 461-469.
82. Alfonso, C. A. M.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 801-814.
83. Auzanneau, F. I.; Bundle, D. R. *Carbohydrate Research* **1991**, *212*, 13-24.
84. Serianni, A. S.; Baker, R. *Journal of Organic Chemistry* **1984**, *49*, 3292.
85. King-Morris, M. J.; Serianni, A. S.; *Journal of American Chemical Society* **1987**, *109*, 3501-3508.

86. Eliel, L. E.; Wilen, H. S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley and Sons: New York, USA, 1994, pp 113-147, 991-1023.
87. Altona, C.; Geise, H. J.; Romers, C. *Tetrahedron* 1968, 24, 13-32.
88. Markham, G. D.; Bock, C.W. *Journal Molecule Structure (Theochem)* 1997, 418, 139-154.
89. Szabó, D.; Kuti, M.; Kapovits, I.; Rábai, J.; Kucsman, A.; Argay, G.; Czugler, M. Kalman, A.; Párkányi, L. *Journal Molecule Structure* 1997, 415, 1-16.
90. Csonka, I. G.; Elias, K.; Csizmadia, I. G. *Journal of computational chemistry* 1996, 18, 330-342.
91. Dowd, M. K.; French, A. D.; Reilly, P. J. *Carbohydrate Research* 1994, 264, 1-19.
92. Juaristi, E. *Conformational behavior of six-membered rings*. Analysis, dynamics, and stereoelectronic effects. VCH Publishers: USA. 1995, pp 124-128.
93. Senderowitz, H.; Aped, P.; Fuchs, B. *Tetrahedron* 1993, 49, 3879.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN