



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Estudio computacional del efecto
estereoselectivo de los grupos protectores en
la síntesis de C-glucósidos**

Tesis

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Químico

PRESENTA

Bautista Blanco José Isaac

Asesor

Dr. Fernando Cortés Guzmán
Departamento de Fisicoquímica, Instituto de Química, Edificio D

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2 de diciembre de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos

Al financiamiento del proyecto con clave IN202717 proveniente del programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnológica (PAPIIT)

A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de información y Comunicación de la Universidad Nacional Autónoma de México proyecto DGTIC-UNAM por el tiempo de cómputo y el apoyo al proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-194

Al Dr. Alejandro Cordero, Investigador del Instituto de Química, por compartir sus resultados experimentales con nuestro grupo de investigación.

Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. C-glucósidos	3
2.1.1. Síntesis de Kishi	4
2.1.2. Modelos descriptivos del control estereoquímico	5
2.1.3. Análisis conformacional	13
2.2. Química computacional	15
2.2.1. Teoría de funcionales de la densidad	15
2.2.2. Optimización y Superficie de energía potencial	18
2.3. Teoría de átomos cuánticos en moléculas	20
3. Objetivos	22
3.1. Objetivo general	22
3.2. Objetivos específicos	22
4. Metodología	23
5. Resultados y discusión	25
6. Conclusiones	34

1. Introducción

La síntesis de C-glicósidos es de gran interés por su potencial efecto antibacterial, antifúngico, antiviral y antitumoral, su función biológica está fuertemente relacionada con la estereoquímica, que es consecuencia de la funcionalización directa de la posición anomérica.

Existen diferentes métodos para la síntesis de C-glicósidos, sin embargo el método más versátil y más sencillo, que brinda un control estereoquímico en la funcionalización del sitio anomérico, es aquel desarrollado por Kishi,¹ el cual consta de dos pasos, en el primero una lactona derivada del carbohidrato de interés es tratada con un nucleófilo organometálico y el hemiacetal resultante es reducido con Et_3SiH y un ácido de Lewis, obteniendo el C-glicósido deseado.

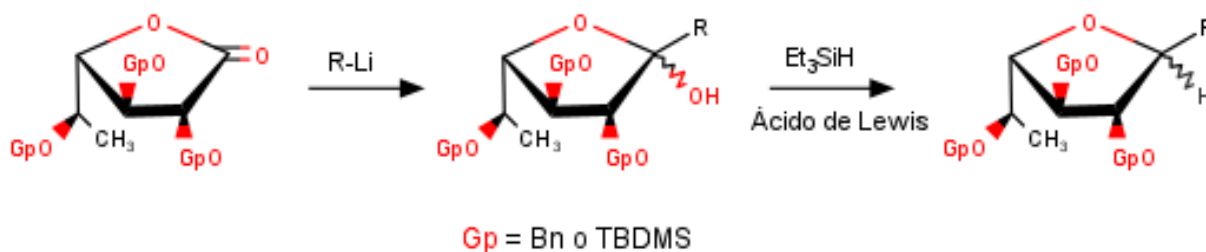


Figura 1.1: Método de Kishi

Bajo el enfoque sintético de Kishi, el control de la funcionalización del carbono anomérico se lleva a cabo en la reducción del hemiacetal. El modelo para explicar el estereocontrol, mayormente aceptado, es el propuesto por Woerpel² sin embargo, se han encontrado reportadas anomalías experimentales³ al modelo de Woerpel para compuestos 2,3-trans sustituidos con los grupos protectores Bn (bencilo) y TBDMS (terbutildimetilsilano). Sobre esto se ha reportado que la reacción de los lactoles derivados de la D-fucosa con TBDMS como grupo protector generan predominantemente un producto con un arreglo α , mientras que con la protección con Bn genera predominantemente un producto con arreglo β . Estas observaciones contradicen al modelo propuesto por Woerpel, el cual postula que sin importar el grupo protector el producto en reacciones donde el lactol presenta una configuración 2,3-trans como en el caso de los lactoles derivados de la D-fucosa tendrá un arreglo predominantemente α .

En los estudios de Woerpel, se consideran que las interacciones intermoleculares estabilizan conformaciones ecuatoriales o axiales de los grupos protectores del el catión intermediario de la reacción, y que dichas interacciones estabilizantes dependerán de la naturaleza electrónica del grupo protector. Así, una vez estabilizado el catión, la conformación de los grupos protectores generará un efecto estérico para el ataque nucleofílico del hidruro al carbocatión, dictando la selectividad de dicho ataque, ya que el acomodo de los grupos protectores favorecerá el ataque, ya sea por la cara interna o la externa del anillo. Woerpel ha predicho de manera satisfactoria la selectividad de anillos de 5 miembros

2,3-cis sustituidos, sin embargo en su propuesta para la configuración 2,3-trans esta presenta una orientación pseudoecuatorial sin importar la naturaleza electrónica del grupo protector y el resultado es una configuración 1,3-trans o α para el caso de los derivados de la D-fucosa, esto debido que el efecto estérico no juega un papel selectivo en la reacción.

Además de Woerpel, otros grupos estudiaron recientemente, de manera computacional, la selectividad en anillos de 5 miembros en reacciones de C-glicosidación. Liu⁴ se enfocó en el estado de transición, pues debido a las conformaciones tipo sobre, que presenta el lactol, sigue el principio de Curtin-hammett en donde la estabilidad de los productos, no juega un papel tan relevante como en la propuesta de Woerpel, si no la estabilidad relativa de los estados de transición, que involucran interacciones estabilizantes entre el Si del Et₃SiH y los grupos protectores al momento del ataque nucleofílico.

Para explicar las aparentes anomalías experimentales al modelo de Woerpel, en el presente trabajo se estudiaron las geometrías y estabilidades relativas de manera computacional además de un análisis de interacciones ínter moleculares como criterio de estabilidad mediante un estudio topológico utilizando la teoría cuántica de átomos en moléculas, con lo cual se busca esclarecer y explicar los resultados experimentales reportados en la literatura.

2. Antecedentes

2.1. C-glucósidos

Un glucósido, de acuerdo a la IUPAC es la molécula resultante de la unión de un grupo glúcido, generalmente un monosacárido de 5 miembros (furanosido) o 6 miembros (piranosido) a un grupo no glúcido a través del carbono anomérico del glúcido. A este enlace se le conoce como enlace glucosídico.⁵

Los glucósidos se clasifican con respecto a la naturaleza del átomo directamente enlazado al carbono anomérico y se clasifican de la siguiente manera:⁶

- **O-glucósidos:** si el carbono anomérico está enlazado directamente a un oxígeno.
- **C-glucósidos:** si el carbono anomérico está enlazado directamente a un carbono.
- **S-glucósidos:** si el carbono anomérico está enlazado directamente a un azufre.
- **N-glucósidos:** si el carbono anomérico está enlazado directamente a un nitrógeno.

De los diferentes tipos de glucósidos, los que han atraído más la atención en el ámbito terapéutico son los C-glucósidos debido a que su enlace C-C es resistente a la hidrólisis ácida y enzimática.⁷ La configuración del carbono anomérico puede existir como α o β siendo la β la más común y activa.

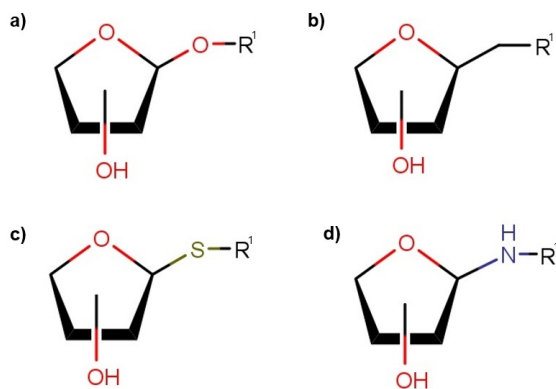


Figura 2.1: Estructura básica de un Glucósido, a) O-glucósido, b) C-glucósido, c) S-glucósido, d) N-glucósido

Los C-glucósidos han sido encontrados en productos naturales como son las Cucumerinas,⁸ además de que se reportan esfuerzos para la preparación de C-glucósidos con potencial antibiótico, reflejado en los casos del Aurodox,⁹ Lasalocid A¹⁰ y las Gilvocarcinas.³ por lo que es de gran importancia entender los métodos de síntesis y mas importante el control estereoquímico de la síntesis de este tipo de compuestos.

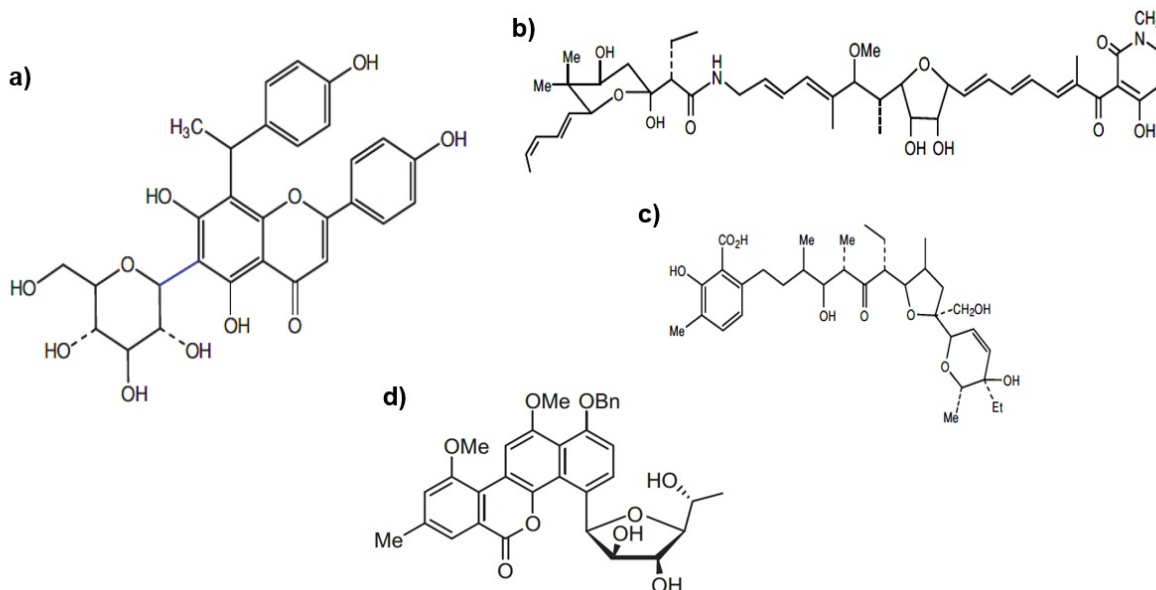


Figura 2.2: Ejemplos de glucósidos con importancia biológica, a) Cucumerina B, b) Audorox, c) Lasalocid A , d) Gilvocarcina M

2.1.1. Síntesis de Kishi

Existen múltiples rutas sintéticas de α y β C-glucósidos, sin embargo estas sufren de bajos rendimientos, poca selectividad y falta de generalidad. Es por ello que la metodología propuesta por Kishi¹ ha resultado de gran interés, pues además de presentar un control esteoquímico sobre el carbono anomérico es muy sencilla y puede generalizarse para derivados de furanosidos como de piranosidos, dando resultados con selectividades y rendimientos arriba del 80 %. La metodología propuesta por Kishi consta de dos pasos, en el primero una lactona derivada de un carbohidrato, es tratada con un nucleófilo organometálico y en el segundo paso el hemiacetal resultante es reducido con Et_3SiH y un ácido de Lewis.

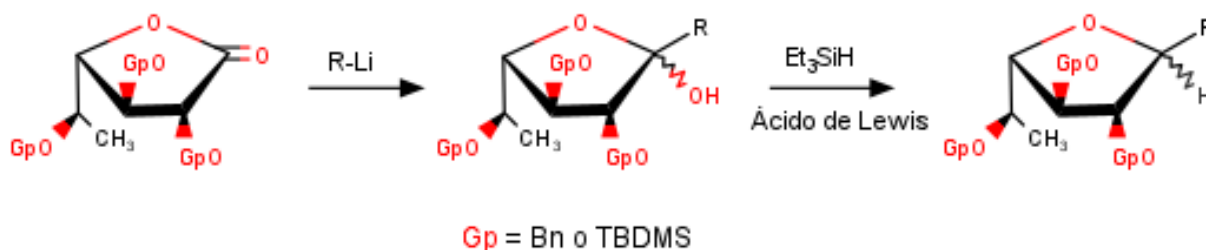


Figura 2.3: Método de Kishi

2.1.2. Modelos descriptivos del control estereoquímico

La estereoselectividad de los resultados de la síntesis de Kishi, son explicados por el modelo de Woerpel² también es llamado de "ataque interno", este modelo busca explicar la estereoselectividad de reacciones de iones oxocarbenio de 5 miembros y postula que el ataque nucleofílico que ocurre al ion oxocarbenio es promovido por factores estereo-electrónicos hacia el "ataque interno" del conformero de menor energía.

Woerpel sustenta su modelo de manera experimental llevando a cabo reacciones de ataque nucleofílico al carbono anomérico de los iones oxocarbenio sustituyendo los grupos en C3, pues menciona que los grupos en C2 y C4 no son factores críticos en la alta selectividad de la reacción ya, que aún sin estos la misma estereoselectividad se mantiene. Además encontró que el nucleófilo ataca a la misma cara donde el sustituyente alcoxi en C3 esté orientado, lo cual lleva a la hipótesis de que el carbono C3 es el que controla el ataque nucleofílico.

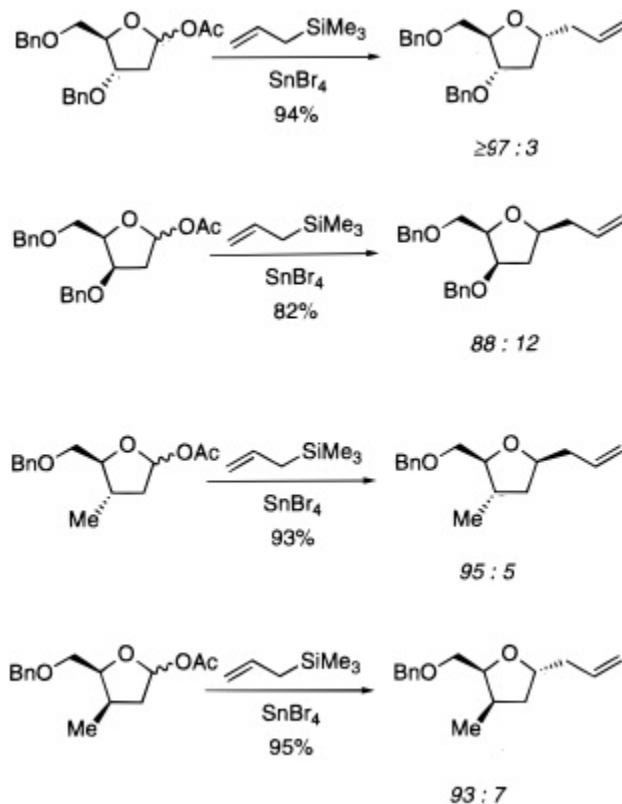


Figura 2.4: Resultados experimentales de Woerpel 1999¹¹

Woerpel propone que las reacciones de los iones oxocarbenio de 5 miembros al igual que sus análogos de 6 miembros pueden ser estudiadas por medio de la evaluación de su conformación más estable, en el caso del anillo de 5 miembros, esta conformación es la de un "sobre" en donde el enlace C=O permanece en el plano del anillo y lo que cambia es la orientación del C3.

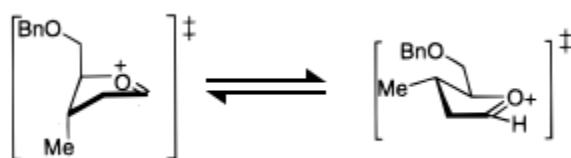


Figura 2.5: Ejemplo de las posibles conformaciones de un anillo oxocarbenio de 5 miembros

Considerando estas conformaciones, Woerpel postula que el ataque ocurre de manera "interna", si el ataque se da del lado donde el sustituyente alcoxi en C3 está orientado o "externa", si ataca del lado contrario a donde está orientado el sustituyente en C3. Así el ataque se da en el conformero más estable, que en el caso de anillos de 5 miembros con sustituyentes alcoxi, es una conformación axial y así se evita que se formen interacciones desestabilizantes entre el nucleófilo y el grupo alquilo del producto.

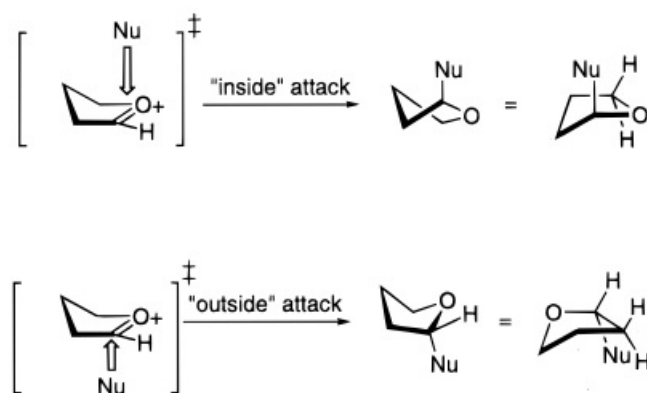


Figura 2.6: Ejemplo del ataque interno y externo de acuerdo al modelo de Woerpel¹¹

Cabe a clarar también que en estos primeros experimentos, Woerpel utiliza ataques de nucleofilos diferentes a hidruro, por ejemplo el $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{SiMe}_3$. En 2005, de manera experimental, Woerpel estudia el papel de la naturaleza electrónica de los sustituyentes en las reacciones de adición nucleofílica a iones oxocarbenio de 5 miembros¹¹, en este estudio, Woerpel realiza sus experimentos en condiciones más cercanas a nuestro problema de estudio, ya que el anillo tiene un sustituyente alquilo en C1, el cual va a ser atacado con un hidruro (que viene de la especie Et_3SiH) en presencia de BF_3OEt_2 y utilizando el disolvente CH_2Cl_2 , sin embargo en sus argumentos woerpel descarta el papel del contraion del ácido de lewis en la selectividad, pues menciona que esta consideración tiene poca generalidad y que son ejemplos marginales en los que este efecto se ve. Woerpel explica también que la interconversión conformacional de los anillos de 5 miembros es incluso más rápida que la de sus análogos de 6 miembros, por lo cual es complicado definir un modelo estereoquímico debido a que la rápida interconversión de estos mínimos y dificulta la explicación de la estereoselectividad por medio del prin-

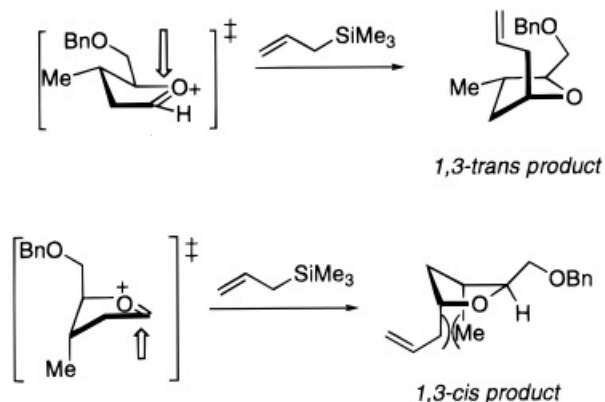


Figura 2.7: Ejemplo de la explicación de Woerpel sobre la desestabilización entre el nucleófilo y el grupo alquil del producto¹¹

cipio Curtin-Hammet, pues encontrar los estados de transición precisos para el ataque nucleofílico resulta muy complicado. En estos nuevos experimentos, de manera individual, encuentra que la naturaleza electrónica del sustituyente en C2 y C4 no gobierna la estereoselectividad del ataque, pero si la naturaleza de C3.

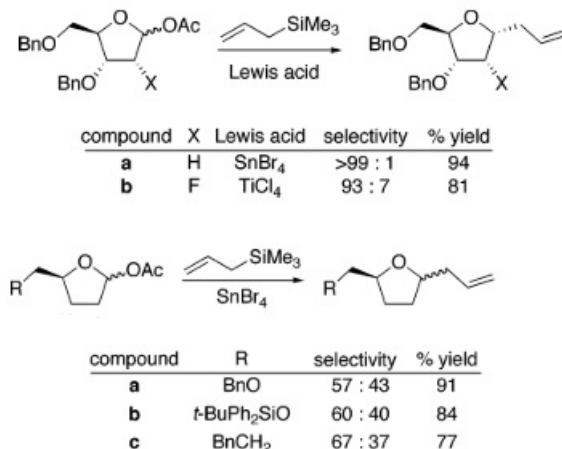


Figura 2.8: Resultados experimentales que reafirman que C2 y C4 no son un factor crítico en la estereoselectividad de acuerdo a Woerpel y colaboradores¹¹

La explicación de esta selectividad, en concordancia con la propuesta de Woerpel, es que el grupo alcoxi prefiere una conformación axial donde la carga parcialmente negativa del sustituyente se acerca al carbono catiónico del ion oxocarbenio, favoreciendo interacciones entre estas dos especies, lo cual favorece al "ataque interior" y explica la estereoselectividad utilizando sustituyentes alcoxi.

En el mismo estudio se presentan también los resultados de la sustitución en C2, reafirmando que ésta no tiene un efecto en la estereoselectividad. Los resultados con

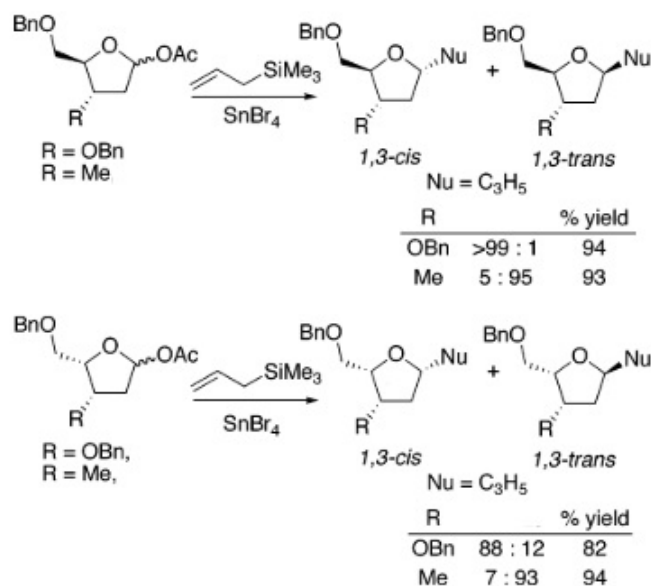


Figura 2.9: Resultados experimentales que implican que la naturaleza de C3 si tiene un efecto en la estereoselectividad¹¹

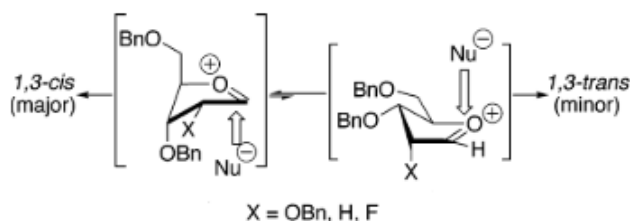


Figura 2.10: Esquema sobre explicación de Woerpel al efecto de los sustituyentes alcoxi en la estereoselectividad¹¹

sustituciones en C2 y C3 simultáneamente, demuestran que C2 tiene un efecto sobre la estereoselectividad. El sustituyente alcoxi refuerza la selectividad 1,3-cis, si C2 y C3 tienen una configuración cis, pues esto mantiene la conformación pseudoaxial en C3 y pseudoecuatorial en C2. Sin embargo si C2 y C3 tienen una configuración trans, se debilita la selectividad debido a la conformación axial desfavorecida que toma el sustituyente en C2.

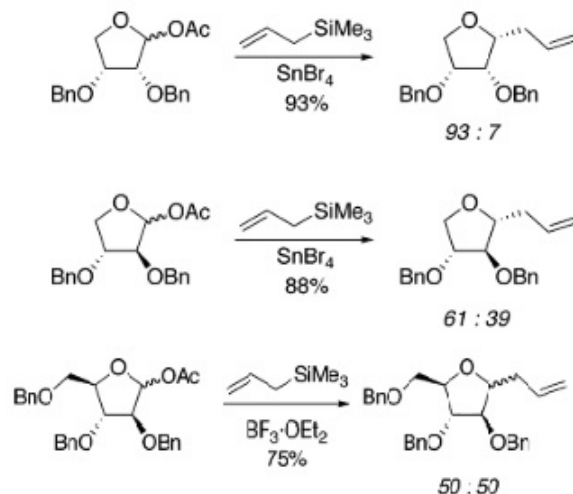


Figura 2.11: Resultados de las sustituciones simultáneas de C2 y C3¹¹

La propuesta de Woerpel sobre el papel de los grupos protectores en la estereoselectividad es de las explicaciones más aceptadas, y en 2014 fue reforzada por Rijssel¹² en un estudio teórico en el cual explica los fenómenos que afectan la estereoselectividad en las reacciones de adición nucleofílica a iones oxocarbenio de 5 miembros. Rijssel estudio la estabilidad de las posibles conformaciones que forman los iones de 4 furanosas (ribosa, arabinosa, xylosa y lyxosa) y en sus resultados confirma la estabilidad de las geometrías predichas por el modelo Woerpel de "ataque interno".

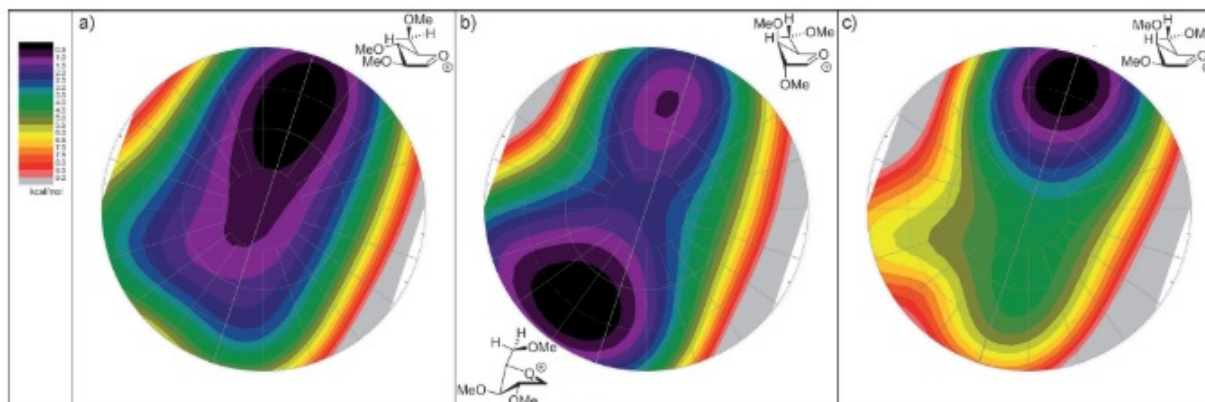


Figura 2.12: Mínimos globales en mapeo de superficies de energía libre de los iones oxocarbenio, a) arabinofuranosil, b) xylofuranosil y c) lyxofuranosil¹²

Sin embargo, en 2014 el grupo de Cordero encontró resultados irregulares a los esperados utilizando el modelo de Woerpel,³ en el proceso de encontrar una ruta sintética para la síntesis de la gilvocarcina M. El producto del ataque nucleofílico a lactonas derivadas de la D-fucosa, resultó en productos 1,2-trans o beta (según la nomenclatura convencional) utilizando grupos protectores bencilo (Bn).

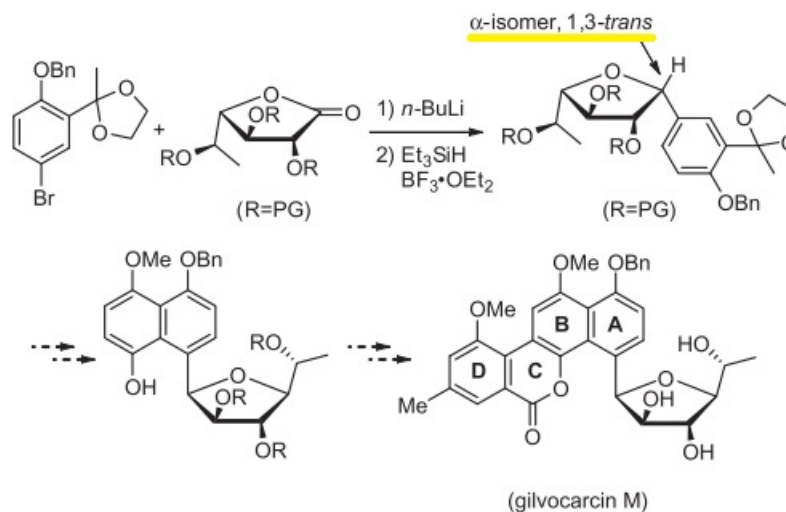


Figura 2.13: Ruta sintética utilizada por Cordero con el producto alfa esperado³

Lo cual resulta en una aparente anomalía al modelo de Woerpel, pues este menciona que para productos 2,3-trans sustituidos, la naturaleza electrónica de los grupos protectores no tiene un papel importante en la estereoselectividad del producto y que principalmente se obtendría un producto 1,3-cis.¹¹

En los estudios realizados por Cordero variaron las condiciones de la reacción modificando el nucleófilo unido directamente al carbono anomérico y los grupos protectores, manteniendo las condiciones sintéticas de Kishi que concuerdan con las utilizadas por Woerpel para formular su modelo. Encontraron que con grupos protectores Bn se obtiene un producto mayoritariamente 1,3-trans, mientras que con grupos ter-butildimetilsililo (TBDMS) se obtiene un producto mayoritariamente 1,3-cis, sin importar el nucleófilo unido directamente al carbono anomérico.

Nucleophile	Lactone	Product (yield)	α/β
		(63%, 3 steps)	10:1
	(R=TBDMS)		
		(70%, 2 steps)	1:8
		(82%, 3 steps)	Only α
	(R=TBDMS)		
		(60%, 2 steps)	1:7
		(52%, 3 steps)	Only α
	(R=TBDMS)		
		(75%, 2 steps)	1:7
		(48%, 3 steps)	Only α
	(R=TBDMS)		
		(68%, 2 steps)	1:10
		(43%, 3 steps)	Only α
	(R=TBDMS)		
		(75%, 2 steps)	1:8

Figura 2.14: Resultados experimentales encontrados por Cordero y colaboradores³

Estos resultados no pueden ser explicados enteramente por el modelo de "ataque interno" de Woerpel y podrían entrar en los ejemplos marginales en los que esta estereoselectividad se ve afectada por el contraíón del ácido de Lewis.

En 2018 Liu⁴ publicó un estudio sobre la síntesis eficiente de alfa y beta C-nucleósidos, en la cual revisa el modelo de Woerpel, como explicación de la estereoselectividad beta, sin embargo menciona que aún con esta explicación muchos nucleósidos son sintéticamente desafiantes, debido a la baja selectividad anomérica o a los bajos rendimientos. Liu reafirma, que efectivamente como menciona Woerpel,² la estereoselectividad anomérica esta directamente relacionada al paso de la reducción y los grupos protectores, sin embargo propone que un factor importante también en este control, es la interacción entre

el silano positivamente cargado y los sustituyentes del anillo. Con lo que se debe reconsiderar las interacciones del contraión del ácido de Lewis y el ión oxocarbenio, previamente descartadas por Woerpel.

Experimentalmente, Liu encuentra resultados en concordancia a los de Cordero, en donde bajo condiciones parecidas, la reducción se obtienen productos alfa o beta dependiendo los grupos protectores. En este caso el uso de Bn da como resultado un producto mayoritariamente 1,3-trans, en concordancia con Cordero pero en discordancia con Woerpel. Mientras que con el grupo N6-Boc resulta en un producto mayoritariamente 1,3-cis en concordancia con Woerpel y Cordero.

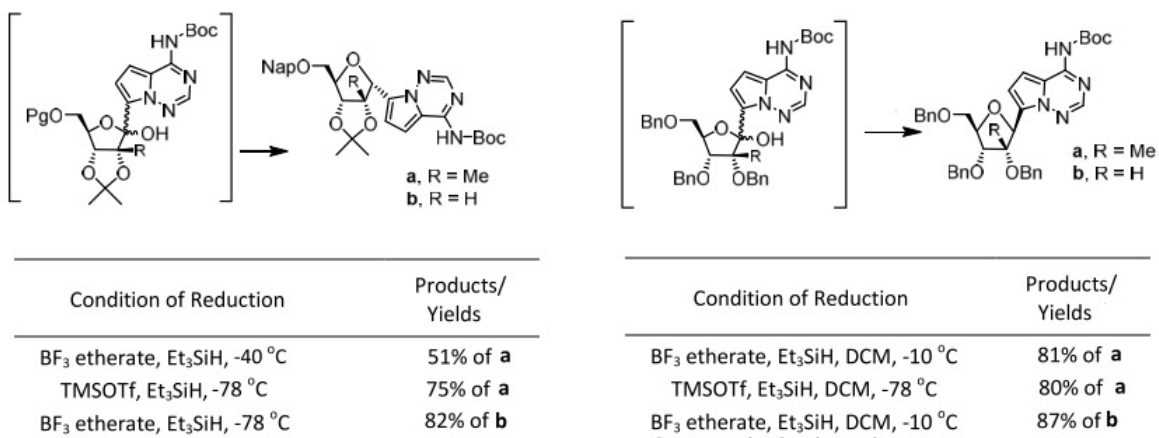


Figura 2.15: Resultados experimentales de Liu y colaboradores⁴

Posteriormente para explicar sus resultados experimentales, Liu realizó un estudio teórico de las energías de los reactivos, productos y estados de transición, en el paso de la reducción. Realizó optimizaciones y análisis de frecuencias a un nivel de teoría M06-2X/6-31G(d,p), proponiendo un mecanismo SN₂, en donde la deshidroxilación se lleva a cabo en presencia de dos ácidos de Lewis, considerando los ataques por ambos lados de las caras.

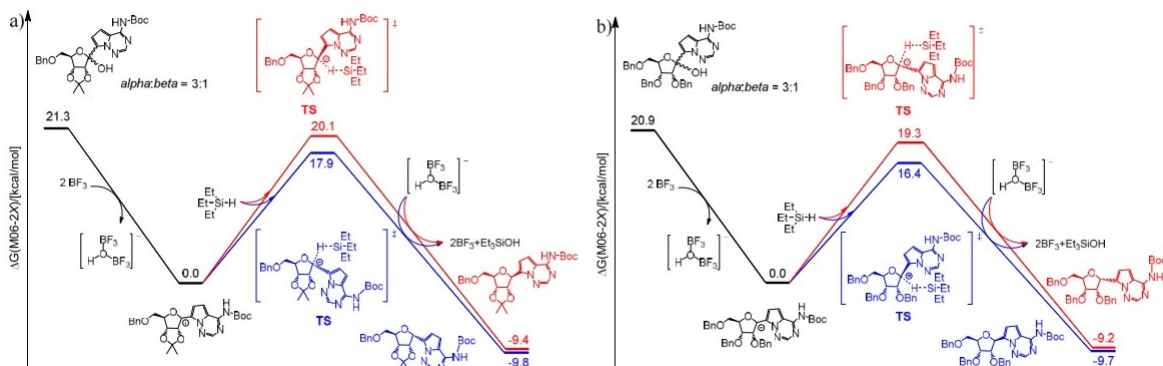


Figura 2.16: Resultados teóricos de Liu y colaboradores⁴

Liu encontró una relación directa entre la estabilidad energética de los estados de transición con el producto obtenido, además encontró que la estabilidad energética relativa entre estados de transición esta directamente relacionada a las interacciones moleculares entre el silano parcialmente cargado positivamente y los enlaces pi de los grupos protectores. Dicha interacción se ve reforzada debido a que la transferencia del hidruro del Et_3SiH al C1.

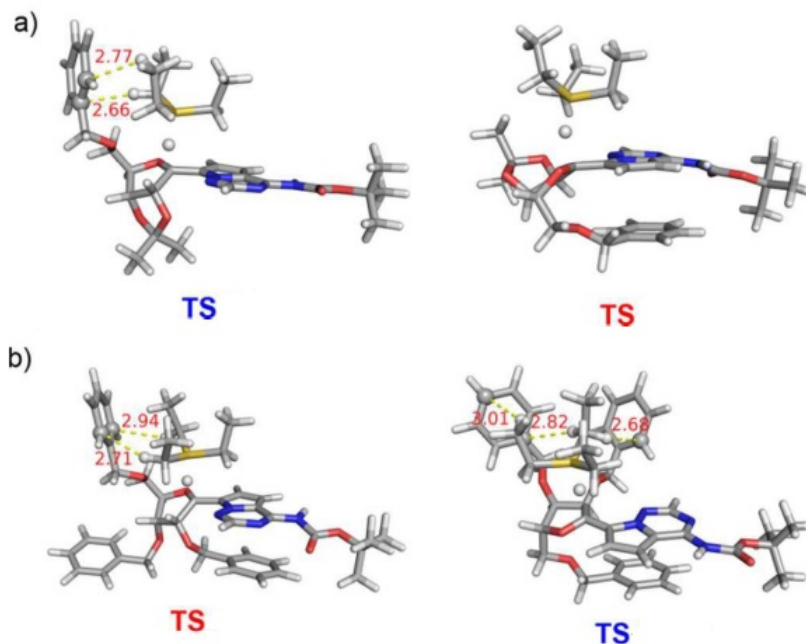


Figura 2.17: Distancias de interacciones entre silano positivamente cargado con los grupos protectores⁴

Liu menciona que explicaciones previas de la estereoselectividad del ión oxocarbenio se concentran en el análisis conformacional de la azúcar, sin embargo se ha puesto poca atención al componente silano, ya que usualmente es simplificado como un hidruro. Pero los resultados sugieren que la interacción del silano con los sustituyentes del anillo afecta también la estereoquímica de los C-nucleósidos y por ende debería ser tomada en cuenta.

2.1.3. Análisis conformacional

Para llevar a cabo el análisis conformacional de los grupos protectores de los carbonos C2 y C3, un concepto importante a revisar es el símil que se puede hacer con el análisis conformacional del butano en donde analizando el ángulo diedro formado entre los planos que se forman por el C2 y el metilo unido directamente a el y el C3 y su metilo unido directamente, la cual puede verse de representarse de la siguiente manera.

En donde de acuerdo a la IUPAC estos se pueden clasificar en función a su ángulo de torsión.

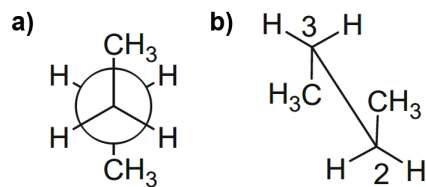


Figura 2.18: Representación del butano a) Proyección de Newman y b) Caballete¹³

- Entre 0° y $\pm 90^\circ$ son clasificados como syn(s).
- Entre $\pm 90^\circ$ y 180° son clasificados como anti(a).

De manera similar

- Ángulos de torsión entre 30° y 150° o -30° y 150° se nombran como clinal(c)
- Ángulos de torsión entre 0° y $\pm 30^\circ$ o 150° y 180° se nombran como periplanar(p).

Los dos tipos de clasificación se pueden combinar para definir 4 intervalos:

- 0° a $\pm 30^\circ$ generan una conformación synperiplanar(sp)
- 30° a 90° y -30° a -90° generan una conformación synclinal(sc)
- 90° a 150° y -90° a -150° generan una conformación anticlinal(ac)
- $\pm 150^\circ$ a 180° generan una conformación antiperiplanar(ap)

La conformación synperiplanar también es conocida como conformación syn o cis y antiperiplanar como anti o trans.

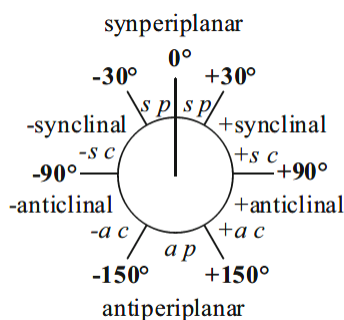


Figura 2.19: Nomenclatura de acuerdo al ángulo de torsión¹³

2.2. Química computacional

La química computacional es el área de la química que se dedica al uso de modelos matemáticos para la predicción de propiedades químicas y físicas de compuestos empleando computadoras,¹⁴ esta área es de gran interés debido al desarrollo de la computadora. Los crecientes avances en las capacidades de procesamiento de datos han permitido a los químicos el estudio de sistemas cada vez más grandes y complejos. Además, los estudios teórico computacionales han tomado fuerza como un complemento descriptivo y predictivo en la actividad experimental.

2.2.1. Teoría de funcionales de la densidad

Cuando hablamos de modelos teóricos y computacionales, un concepto de gran utilidad es la función de onda ψ o en específico la función de onda molecular, la cual es una función que considera las coordenadas y el espín de todos los electrones de una la molécula y consiste en combinaciones lineales de funciones de base. La alternativa a la aproximación de función de onda es la teoría de funcionales de la densidad. En 1964, Hohenberg y Kohn probaron un teorema que establece que para estados basales no degenerados, las propiedades electrónicas de un sistema son determinadas únicamente por la densidad electrónica de ese estado $\rho_0(r)$,¹⁴ definiendo la densidad electrónica como:

$$\rho_0(\bar{r}) = N \int \psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_N) \psi^*(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_N) ds_1 dx_2 \dots dx_N \quad (2.1)$$

Esta función puede ser interpretada como la probabilidad de encontrar un electrón en las coordenadas \bar{r}_1 sin considerar el espín.¹⁵ Además, esta probabilidad tiene la cualidad de determinar tanto la función de onda como la energía molecular, por lo cual, se puede decir que contiene toda la información necesaria para describir el sistema.

Del teorema de Hohnberg y Konh se deriva que la energía electrónica del estado basal del sistema E_0 es un funcional de la densidad electrónica, $E_0 = E_0[\rho_0]$, considerando constante la repulsión núcleo-núcleo debido a la aproximación Born-Oppenheimer tiene la forma.¹⁴

$$E_0 = E_\nu[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ne}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (2.2)$$

En donde cada una de las cantidades son cantidades promedio. Siendo \bar{T} la energía cinética, \bar{V}_{ne} el potencial debido a la atracción entre el núcleo y los electrones y \bar{V}_{ee} el potencial debido a la repulsión entre los electrones, en donde se conoce el operador y por ende la cantidad V_{ne} como:

$$\bar{V}_{ne} = \sum_{i=1}^n \nu(r_i) \quad (2.3)$$

donde

$$\nu(r_i) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (2.4)$$

que se interpreta como la suma de las interacciones de todos los electrones con todos los núcleos, la cual aplicada a la densidad electrónica y sustituyendo en la definición de E_0 queda de la siguiente forma:

$$\bar{V}_{ne} = \int \rho_0(r) \nu(r) dr \quad (2.5)$$

$$E_0 = \int \rho_0(r) \nu(r) dr + \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (2.6)$$

Bajo este modelo aún se desconocen las cantidades $\bar{T}[\rho_0]$ y $\bar{V}_{ee}[\rho_0]$. Kohn y Sham propusieron un método para encontrar la densidad ρ_0 y a partir de ella E_0 , siguiendo un método variacional.

$$\int \rho(r) \nu(r) dr + \bar{T}[\rho] + \bar{V}_{ee}[\rho] \geq E_{\nu}[\rho_0] \quad (2.7)$$

En el método propuesto por Kohn y Sham, se considera un sistema de referencia ficticio de electrones no interactuantes, con una densidad electrónica igual a la del sistema de interés, descrito por la letra S. ΔT es la diferencia entre la energía cinética electrónica de la molécula real y la del sistema de referencia S.

$$\Delta T[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (2.8)$$

De la misma manera se establece la diferencia de energía potencial entre los dos sistemas como:

$$\Delta V_{ee}[\rho] = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 \quad (2.9)$$

Reescribiendo en la definición de E_0 esta energía se obtiene la forma:

$$E_{\nu}[\rho] = \int \rho(r) \nu(r) dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (2.10)$$

En donde nuevamente surgen dos términos desconocidos $\Delta T[\rho]$ y $\Delta V_{ee}[\rho]$, que definen al nuevo funcional $E_{xc}[\rho]$, llamado energía de intercambio y correlación. Este funcional contiene la energía de correlación cinética, la energía de intercambio y la energía de correlación coulombica, de manera que el nuevo funcional de E_0 queda de la siguiente forma:

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (2.11)$$

$$E_{\nu}[\rho] = \int \rho(r)\nu(r)dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (2.12)$$

En donde los tres primeros términos se pueden evaluar fácilmente conociendo la densidad electrónica, es por ello que debemos determinar la densidad electrónica de la molécula en sus estado basal, la cual puede ser expresada como un determinante de Slater de espín orbitales obteniendo la relación siguiente:

$$\rho = \rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (2.13)$$

Sustituyendo en la definición del funcional E_0 las siguientes expresiones queda de la siguiente forma:

$$\rho(r)\nu(r)dr = - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 \quad (2.14)$$

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle \quad (2.15)$$

$$E_0 = - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_i \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (2.16)$$

De tal forma, si conocemos los orbitales θ_i^{KS} y el funcional E_{xc} podemos conocer E_0 . Para encontrar los orbitales θ_i^{KS} , partimos del supuesto de que E_0 sigue el teorema variacional, es decir que esta energía puede ser encontrada variando los orbitales que satisfaga el sistema de ecuaciones siguiente.

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1,\alpha}} \int \frac{\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_2 + V_{xc} \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (2.17)$$

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 - \nu_s(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (2.18)$$

Donde el potencial de intercambio y correlación es definido como:

$$V_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (2.19)$$

De tal manera que finalmente el término E_{xc} es el único factor desconocido para poder evaluar completamente E_0 . Para resolver este problema existen múltiples aproximaciones,

LDA (aproximación local de la densidad), LSDA (aproximación local de la densidad de espín), GGA (aproximación por aproximación de gradiente), lo cual ha generado una gran gama de funcionales de intercambio (los más comúnmente usados son Pw86,b88, pw91), correlación (los más comúnmente usados son LYP, P86m PW91, B96) ó híbridos los cuales aproximan el intercambio combinado el intercambio tipo HF con el DFT como lo son el funcional BLYP que utiliza el funcional de correlación LYP y el funcional de intercambio B88 o el B3LYP que utiliza la energía de intercambio E^{HF} con 3 coeficientes que definen la proporcionalidad de la combinación de los diferentes funcionales¹⁴ o la familia de funcionales M06 los cuales son recomendados para el estudio de interacciones no covalentes de compuestos organometálicos e inorganometálicos.¹⁶

Una vez elegido el funcional de intercambio y una función de base adecuados para un sistema, el cálculo se inicia con una densidad de partida obtenida superponiendo las densidades calculadas de los átomos individuales en la geometría molecular. A partir de esta densidad se calcula $V_{xc}(r)$, lo cual permite calcular los orbitales moleculares θ_i^{KS} , que son usados para conseguir una nueva densidad electrónica que es comparada con la anterior, buscando el criterio de convergencia. Este procedimiento se repite con la nueva densidad hasta que el cálculo converge.¹⁴

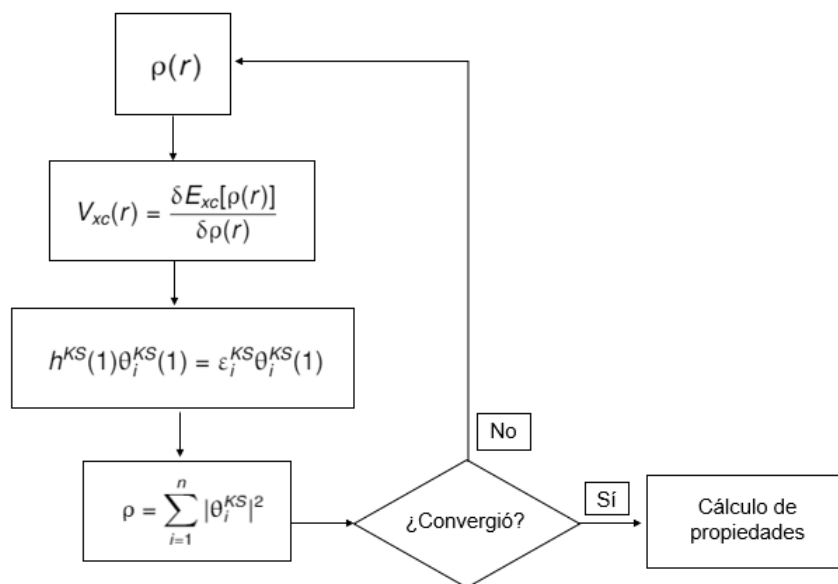


Figura 2.20: Cálculo con teoría de funcionales de la densidad¹⁴

Los cálculos de DFT reafirman su funcionalidad, por que además de brindar un bajo costo computacional respecto a los métodos ab-initio,¹⁷ presentan buenos resultados dentro de estudios de sistemas similares a los estudiados en el presente trabajo.

2.2.2. Optimización y Superficie de energía potencial

La superficie de energía potencial describe la energía de la molécula en función de parámetros geométricos: longitudes de enlace, ángulos de valencia, ángulos torsio-

nales o cualquier otro parámetro para definir geometría. En la aproximación de Born-Oppenheimer, la parte electrónica de la función de onda cambia de forma instantánea a cualquier movimiento nuclear, es decir, existe una energía electrónica para cada arreglo nuclear. Una superficie de energía potencial puede verse como una sábana con crestas y valles, que son puntos estacionarios catalogados como mínimos locales o mínimos globales o puntos de silla.¹⁴ Si el sistema tiene N átomos, la energía potencial de dicho sistema es función de 3N-M variables siendo M=5 para sistemas lineales y M=6 para no lineales.¹⁸

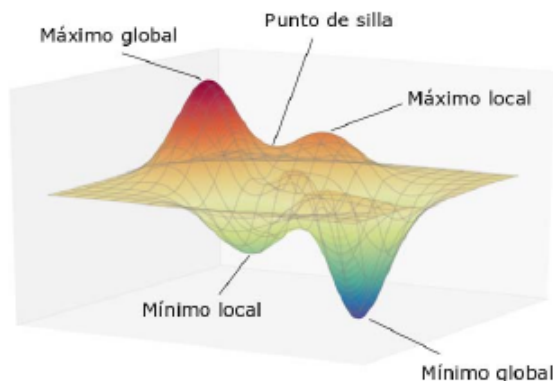


Figura 2.21: Ejemplo de superficie de energía potencial con sus respectivos puntos estacionarios¹⁴

La interpretación química que se le da a los diferentes puntos estacionarios es que un mínimo local o global representa a un reactivo o producto y un punto de silla un estado de transición. En superficies de energía potencial complejas, varios mínimos representan diferentes conformeros, isómeros de reactivos, productos, intermediarios o estados de transición. Si el valle asociado a una geometría es profundo se tendrá una estructura más estable, sin embargo si el valle está aplanado la molécula será muy flexible y su estructura poco estable.¹⁴ Si sobre esta superficie de energía potencial tomamos el camino de mínima energía que conecta dos puntos mínimos con uno de silla, obtenemos la coordenada de reacción o IRC (por sus siglas en inglés intrinsic reaction coordinate), que a diferencia de una superficie de energía potencial, este es un diagrama en dos dimensiones que representa el progreso de la reacción entre las 3 especies de interés.¹⁹

La mayoría de los métodos de optimización lo hacen sin construir toda la superficie de energía. Estos métodos utilizan la primera derivada de la energía potencial respecto a los parámetros geométricos e incluso algunos emplean las segundas derivadas. La matriz que contiene las segundas derivadas de la energía potencial respecto a los parámetros geométricos se le conoce Hessiano o matriz de constantes de fuerza armónicas.

$$\text{Hessiano} = \begin{bmatrix} \frac{\delta^2 V}{\delta x^2} & \frac{\delta^2 V}{\delta xy} & \frac{\delta^2 V}{\delta xz} \\ \frac{\delta^2 V}{\delta xy} & \frac{\delta^2 V}{\delta y^2} & \frac{\delta^2 V}{\delta yz} \\ \frac{\delta^2 V}{\delta xz} & \frac{\delta^2 V}{\delta yz} & \frac{\delta^2 V}{\delta z^2} \end{bmatrix} \quad (2.20)$$

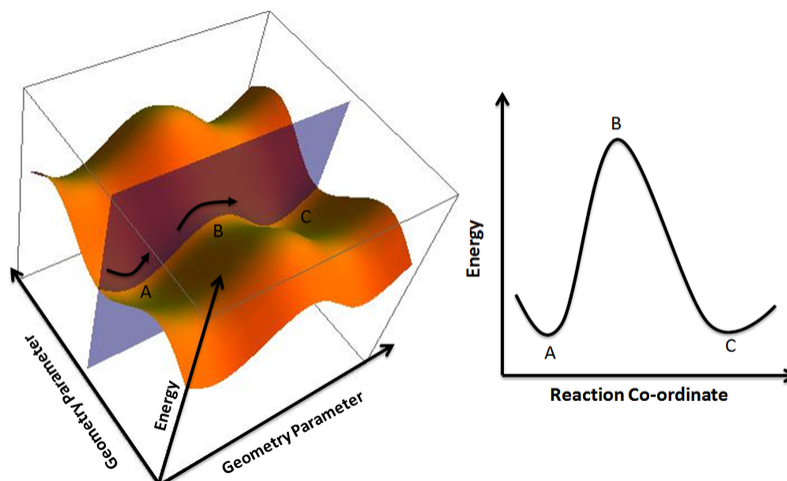


Figura 2.22: Representación de la IRC en una superficie de energía potencial¹⁴

2.3. Teoría de átomos cuánticos en moléculas

Otra herramienta que en años recientes se ha vuelto de gran utilidad para interpretar resultados teóricos con relación a la densidad electrónica de una molécula, es la Teoría propuesta por Bader y colaboradores,²⁰ llamada Teoría de átomos cuánticos en moléculas. Esta teoría propone que mediante el análisis topológico de la distribución de la densidad electrónica de una molécula, la densidad electrónica puede ser particionada asignando a cada máximo local un volumen delimitado por superficies de flujo cero. Así, un átomo puede ser caracterizado por la unión de estos máximos nucleares y su correspondiente volumen.²¹

Bajo el enfoque de la teoría de átomos cuánticos en moléculas un enlace químico entre dos átomos es caracterizado por una línea de máxima densidad electrónica que conecta dos núcleos atómicos e intersecta a una superficie de flujo cero. Si se estudian los puntos críticos de la densidad electrónica, estos puntos pueden ser clasificados por su rango (ω) y firma (γ) representados como (ω, γ) en donde el rango es el número de curvaturas diferentes de cero de ρ en el punto crítico y la firma es la suma algebraica de los de los signos en la curvatura.²² Los puntos críticos (3,-3) referidos a un máximo local que indica las posiciones de los núcleos, (3,-1) referidos a un máximo en el plano pero un mínimo en el eje perpendicular al plano el cual puede ser visto como un punto crítico de silla o punto crítico de enlace. Los puntos críticos (3,+1) corresponden a un mínimo en el plano pero un máximo en el eje perpendicular al plano el cual también es conocido como punto crítico de anillo. Mientras que los puntos (3,+3) un mínimo local es producido dentro de cajas por lo que es llamado punto crítico de caja.²¹ Las propiedades de los puntos críticos de enlace son útiles para clasificar interacciones químicas siendo dos de las propiedades más importantes, la densidad electrónica $\rho(r)$, que se relacionan con el orden de interacción, y la energía potencial en el mismo punto $V(r)$ que es el campo potencial promedio que siente la densidad electrónica el cual es proporcional a la energía de interacción.²³ Las integraciones de la densidad electrónica bajo la teoría de átomos cuánticos en moléculas, nos permite obtener otras propiedades atómicas de interés para

el estudio de reacciones como la carga.

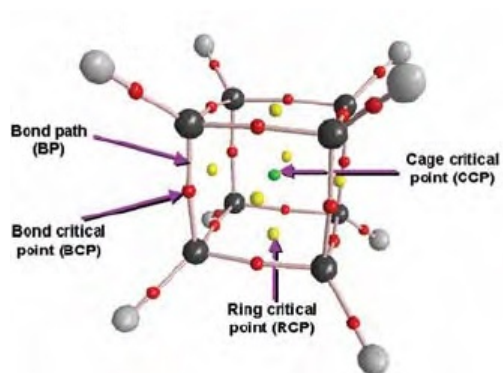


Figura 2.23: Esquema de los diferentes resultados que se pueden obtener en un estudio bajo la teoría QTAIM para la especie Cubano.²²

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Proponer una explicación a las anomalías experimentales reportadas en la literatura³ para el modelo de Woerpel, del control estereoquímico en la síntesis de C-glucósidos 2,3-trans sustituidos con los grupos protectores Bn y TBDMS.

3.2. Objetivos específicos

- Realizar una optimización de la geometría de los productos del ataque nucleofílico a lactonas derivadas de la D-fucosa reportados por el grupo de investigación de Cordero,³ en presencia y ausencia del contraión del ácido de Lewis Et_3SiH y con los grupos protectores Bn y TBDMS.
- Comparar energéticamente las geometrías obtenidas y el camino energéticamente más viable de la reacción.
- Analizar los cambios en la carga, densidad electrónica y las interacciones presentes que brinden estabilidad energética, por medio de las propiedades de la densidad electrónica.

4. Metodología

Con base en el mecanismo planteado por Liu⁴ se estudiaron los productos α y β planteados en el siguiente mecanismo.

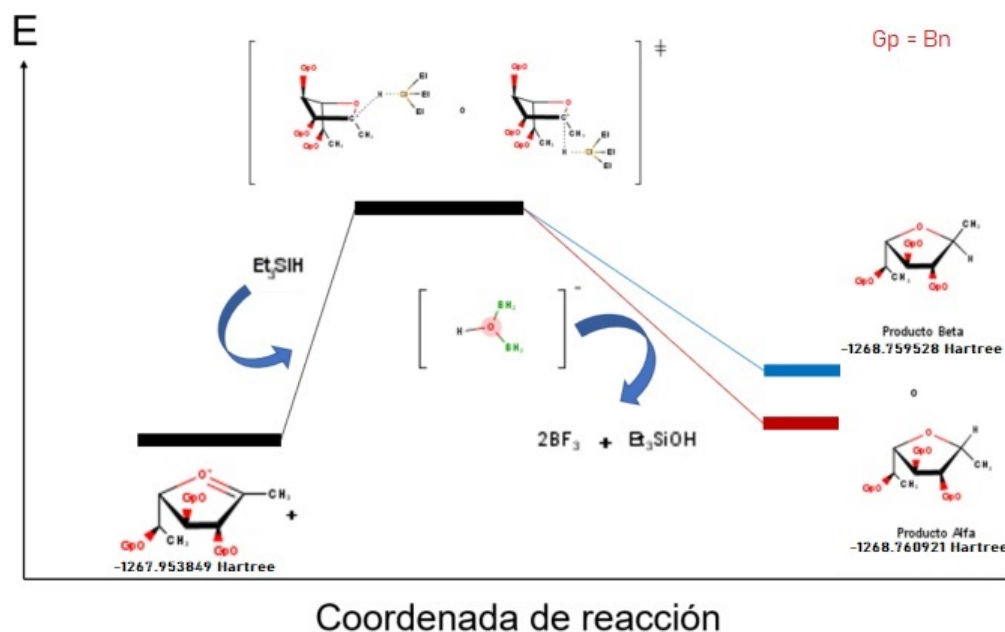


Figura 4.1: Diagrama de coordenada de reacción que ejemplifica el mecanismo elegido para estudiar la estabilidad energética de los productos.

Variando los grupos protectores Bn y TBDMS y la presencia del ión trietilsilano resultando en ocho sistemas a estudiar.

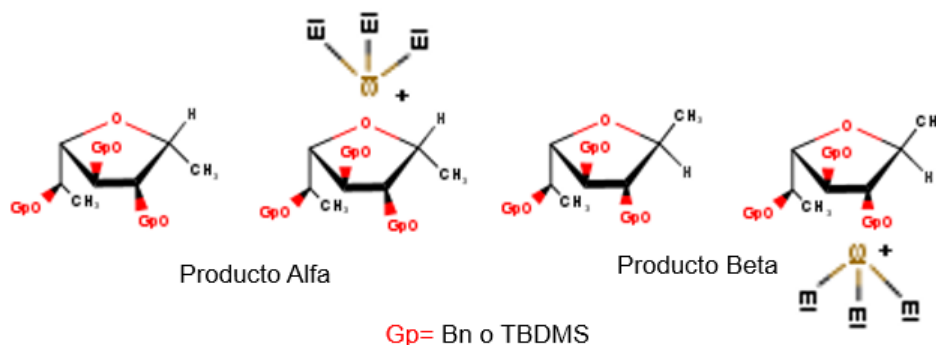


Figura 4.2: Moléculas elegidas.

El tratamiento de las moléculas elegidas fue el siguiente:

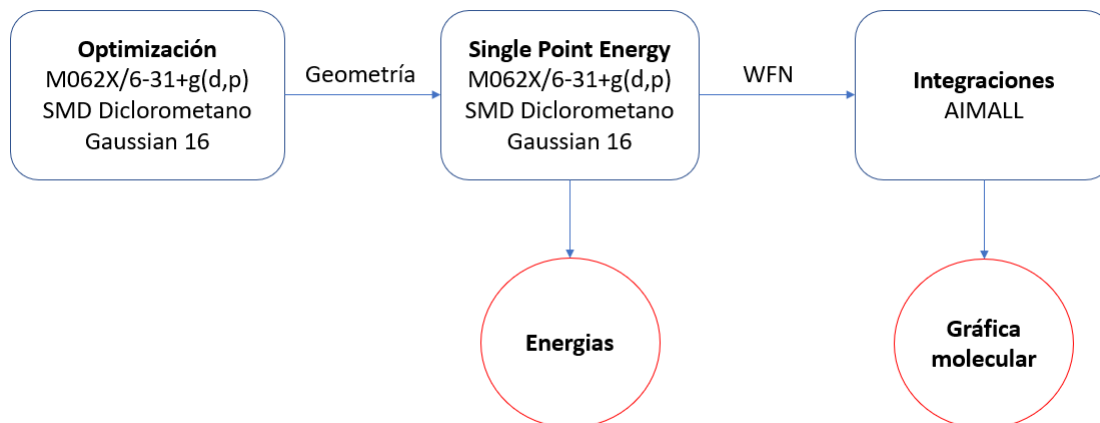


Figura 4.3: Diagrama del procedimiento computacional seguido para obtener propiedades de análisis

Se dibujo las diferentes geometrías utilizando la interfaz Gaussview 16 para su posterior optimización, utilizando Gaussian 16 bajo la teoría DFT utilizando el funcional M062X, la base 6-31+g(d,p) y un modelo de disolvente implícito SMD. Esto debido a que dichas condiciones fueron probadas anteriormente en sistemas similares a los estudiados con buenos resultados.

Una vez que las moléculas estuvieron optimizadas y se comprobara que en su análisis de frecuencias ninguna de estas tuviera una raíz imaginaria indicativo de que se encontró un mínimo local. Con la geometría optimizada se realizó un cálculo de energía de punto simple para obtener tanto la energía de dicha geometría como el conjunto de orbitales mediante el archivo wfn. Este conjunto de orbitales es introducido al programa AIMALL para obtener las propiedades de los BCP (puntos críticos de enlace por sus siglas en inglés) y la gráfica molecular.

5. Resultados y discusión

Se optimizaron las geometrías de los reactivos en conformaciones eclipsada anticlinal y alternada anti-periplanar con respecto a los grupos protectores situados en los carbonos C2 y C3 del anillo de 5 miembros, utilizando como grupo protector Bn. A las geometrías optimizadas se les midieron los ángulos diedros Gp(O)-C3-C2-Gp(O) para clasificar y confirmar la conformación espacial que adoptan los grupos protectores unidos directamente a los átomos C2 y C3.

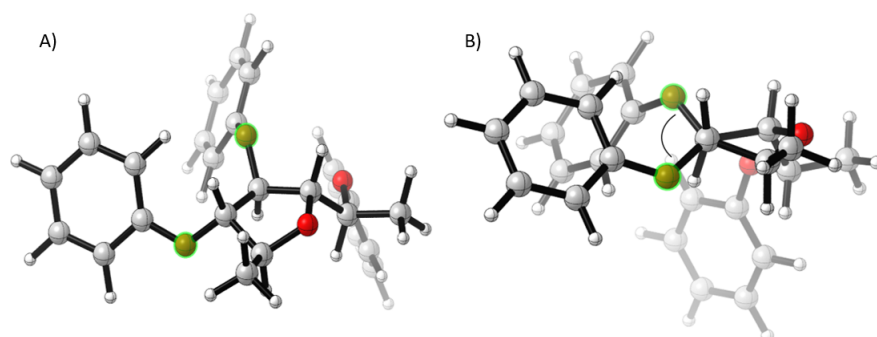


Figura 5.1: Ejemplo del ángulo diedro medido A) En perspectiva para visualizar los átomos utilizados en el diedro B) Perspectiva para la clasificación de su conformación espacial.

De igual forma se midieron los ángulos $C(\text{Gp})\text{-O}(\text{C}2)\text{-O}1$, $C(\text{Gp})\text{-O}(3)\text{-C}1$ y $\text{C}4\text{-O}1\text{-C}1$ en donde $C(\text{Gp})\text{-O}(\text{C}2)\text{-O}1$, $C(\text{Gp})\text{-O}(3)\text{-C}1$ nos sirven como medida del solapamiento que habría por parte del grupo protector sobre el anillo y el ángulo $\text{C}4\text{-O}1\text{-C}1$ muestra la distorsión del ángulo formado entre el oxígeno unido directamente al carbono anomérico, y el átomo C4.

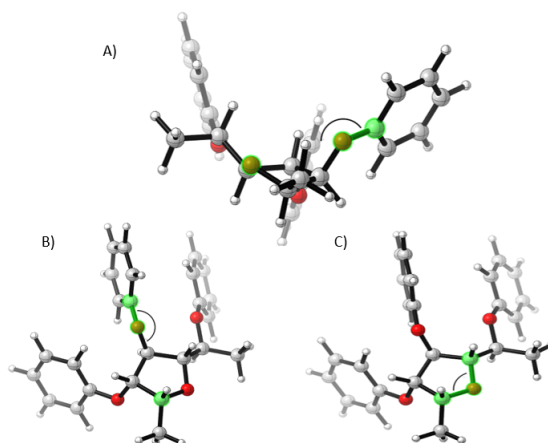


Figura 5.2: Ejemplo de los átomos utilizados para la medición de ángulos A) ángulo $C(\text{Gp})\text{-O}(\text{C}2)\text{-O}1$, B) ángulo $C(\text{Gp})\text{-O}(\text{C}3)\text{-C}1$, y C) ángulo $C(\text{Gp})\text{-O}(\text{C}3)\text{-C}1$

Además, se midieron las distancias O(C2)-C1 y O(C3)-C1 como medida del solapamiento del oxígeno enlazado directamente grupo protector directamente sobre el carbono anomérico. Esto mismo se hizo con las distancias de enlace C1=O1 y C1-C(Me), para observar el cambio de estos enlaces después de la reacción.

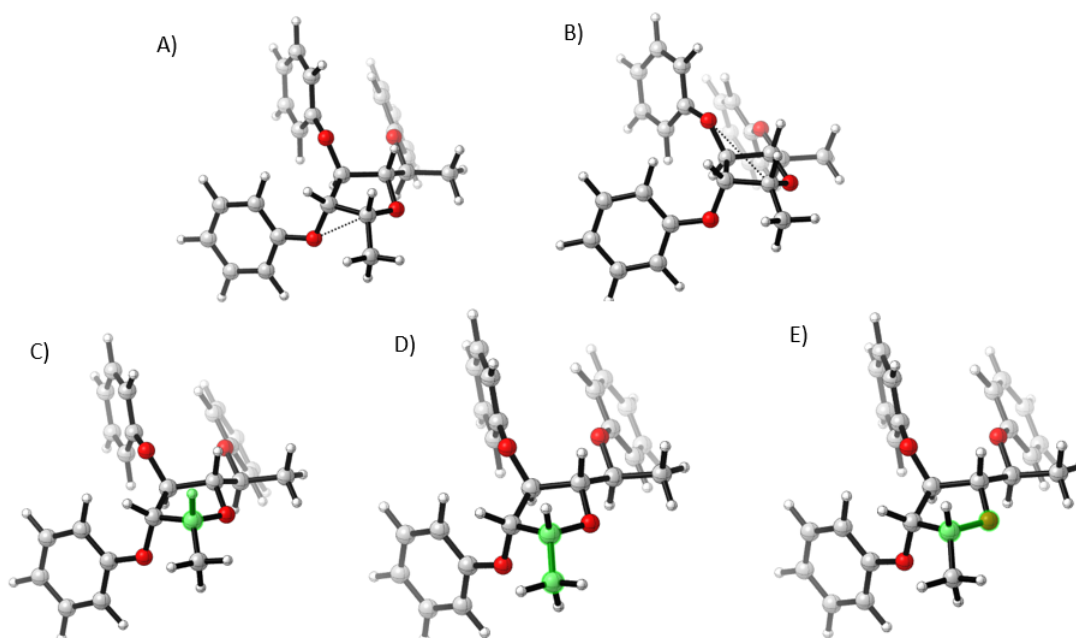


Figura 5.3: Ejemplo de los átomos utilizados para la medición de distancias A) distancia O(C2)-C1, B) distancia O(C3)-C1, C) enlace C1-O1, D) enlace C1-C(Me), E) enlace C1-H

En la figura 5.4 podemos identificar que efectivamente después de las optimizaciones se tienen dos conformaciones diferentes, con base en el ángulo diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O), una eclipsada anticlinal con un ángulo diedro de 102.14° y otra alternada anti-periplanar con ángulo diedro de 160.54° . Entre los reactivos, ésta sería la única diferencia notable, pues las distancias y ángulos no presentan diferencias importantes entre sí.

Reactivo Gp=Bn		Reactivo Gp=Bn	
Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	102.14253	Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	160.54101
Clasificación	Eclipsada anticlinal	Clasificación	Alternada anti-periplanar

Reactivo Gp=Bn		Reactivo Gp=Bn	
Ángulo C(Gp)-O(C2)-O1	150.35701	Ángulo C(Gp)-O(C2)-O1	153.51001
Ángulo C(Gp)-O(C3)-C1	145.56295	Ángulo C(Gp)-O(C3)-C1	152.92573
Ángulo C4-O1-C1	112.4312	Ángulo C4-O1-C1	112.41333

Reactivo Gp=Bn		Reactivo Gp=Bn	
Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.34961	Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.28557
Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.53093	Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.00036
Enlace C1=O1 [Å]	1.26423	Distancia C1=O1 [Å]	1.26157
Enlace C1-C(Me) [Å]	1.45637	Enlace C1-C(Me) [Å]	1.45477

Figura 5.4: Datos geométricos de las estructuras optimizadas de reactivos con grupo protector Bn.

Este mismo análisis (figura 5.4) se aplicó a las geometrías optimizadas de los reactivos con conformaciones eclipsada anticlinal y alternada anti-periplanar utilizando el grupo protector TBDMS (figura 5.5). De la misma forma que con el grupo protector Bn, se puede identificar las dos conformaciones diferentes, siendo una la eclipsada anticlinal con un ángulo diedro de 138.79° y otra la alternada anti-periplanar con un ángulo diedro de 162.19° , mismas conformaciones que en el caso del grupo Bn. Sin embargo en este caso hay una diferencia importante en el ángulo Si(Gp)-O(C2)-O1. El grupo protector TBDMS de la estructura anti-periplanar presenta un mayor distanciamiento sobre el anillo (Ángulo 170.59°) que la estructura eclipsada anticlinal (Ángulo 158.99°) y por ende un menor solapamiento o encubrimiento sobre la cara interior del anillo.

Reactivo Gp=TBDMS		Reactivo Gp=TBDMS	
Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	138.7938	Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	162.19842
Clasificación	Eclipsada anticlinal	Clasificación	Alternada anti-periplanar

Reactivo Gp=TBDMS		Reactivo Gp=TBDMS	
Ángulo Si(Gp)-O(C2)-O1	158.99363	Ángulo Si(Gp)-O(C2)-O1	170.59432
Ángulo Si(Gp)-O(C3)-C1	162.76708	Ángulo Si(Gp)-O(C3)-C1	169.79493
Ángulo C4-O1-C1	112.88262	Ángulo C4-O1-C1	112.43964

Reactivo Gp=TBDMS		Reactivo Gp=TBDMS	
Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.33686	Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.28882
Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.21554	Distancia O(C3)-C1 [Å]	2.99471
Distancia C1=O1 [Å]	1.26035	Distancia C1=O1 [Å]	1.26166
Enlace C1-C(Me) [Å]	1.46048	Enlace C1-C(Me) [Å]	1.45946

Figura 5.5: Datos geométricos de las estructuras optimizadas de reactivos con grupo protector TBDMS.

5 Resultados y discusión

De la misma forma se analizaron los productos (figura 5.6 y figura 5.7). En este caso se optimizaron las estructuras α y β , en presencia o sin presencia del trietilsilano. Se utilizó el ángulo diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O) como un criterio para clasificar la conformación de los grupos protectores en C2 y C3, después de la reacción. Para el caso de las geometrías con grupo protector Bn figura 5.6 se obtienen cuatro geometrías eclipsadas anticlinales con ángulos diedros entre 90° y 150° . Además hay un cambio notable entre los ángulos C(Gp)-O(C2)-O1 (151.07° para la conformación α y 144.2415° para la conformación β) y C(Gp)-O(C3)-C1 (158.91° para la conformación α y 139.57° para la conformación β) de una configuración a otra. de tal forma que para la conformación β existe un mayor solapamiento tanto por la cara externa como interna del anillo, siendo especialmente el grupo protector en el C3 el que solapa por la cara externa del anillo.

Producto α Gp=Bn		Producto β Gp=Bn	
Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	129.21772	Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	94.42115
Clasificación	Eclipsada anticlinal	Clasificación	Eclipsada anticlinal
Producto α Gp=Bn Et3Si		Producto β Gp=Bn Et3Si	
Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	127.91054	Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	91.751
Clasificación	Eclipsada anticlinal	Clasificación	Eclipsada anticlinal

Producto α Gp=Bn		Producto β Gp=Bn	
Ángulo C(Gp)-O(C2)-O1	151.07068	Ángulo C(Gp)-O(C2)-O1	144.2415
Ángulo C(Gp)-O(C3)-C1	158.91342	Ángulo C(Gp)-O(C3)-C1	139.57635
Ángulo C4-O1-C1	105.66501	Ángulo C4-O1-C1	108.93127
Producto α Gp=Bn Et3Si		Producto β Gp=Bn Et3Si	
Ángulo C(Gp)-O(C2)-O1	154.25714	Ángulo C(Gp)-O(C2)-O1	141.51752
Ángulo C(Gp)-O(C3)-C1	159.0526	Ángulo C(Gp)-O(C3)-C1	139.74449
Ángulo C4-O1-C1	105.72151	Ángulo C4-O1-C1	109.36302

Producto α Gp=Bn		Producto β Gp=Bn	
Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.39714	Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.38343
Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.3736	Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.61969
Enlace C1-O1 [Å]	1.42947	Enlace C1-O1 [Å]	1.42808
Enlace C1-C(Me) [Å]	1.51022	Enlace C1-C(Me) [Å]	1.50983
Enlace C1-H [Å]	1.10129	Enlace C1-H [Å]	1.10199
Producto α Gp=Bn Et3Si		Producto β Gp=Bn Et3Si	
Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.40249	Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.37747
Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.3812	Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.62258
Enlace C1-O1 [Å]	1.43279	Enlace C1-O1 [Å]	1.43138
Enlace C1-C(Me) [Å]	1.50967	Enlace C1-C(Me) [Å]	1.51007
Enlace C1-H [Å]	1.10158	Enlace C1-H [Å]	1.10145

Figura 5.6: Resultados de mediciones sobre las geometrías optimizadas de productos con grupo protector Bn, en presencia y en ausencia de trietilsilano.

Producto α Gp=TBDMS		Producto β Gp=TBDMS	
Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	155.76733	Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	116.57134
Clasificación	Alternada anti-periplanar	Clasificación	Eclipsada anticlinal
Producto α Gp=TBDMS Et3Si		Producto β Gp=TBDMS Et3Si	
Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	164.76262	Diedro Gp(O)-C3-C2-Gp(O)	93.20037
Clasificación	Alternada anti-periplanar	Clasificación	Eclipsada anticlinal

Producto α Gp=TBDMS		Producto β Gp=TBDMS	
Ángulo Si(Gp)-O(C2)-O1	175.20651	Ángulo Si(Gp)-O(C2)-O1	148.29689
Ángulo Si(Gp)-O(C3)-C1	163.11714	Ángulo Si(Gp)-O(C3)-C1	155.42263
Ángulo C4-O1-C1	108.85975	Ángulo C4-O1-C1	107.45927
Producto α Gp=TBDMS Et3Si		Producto β Gp=TBDMS Et3Si	
Ángulo Si(Gp)-O(C2)-O1	177.42006	Ángulo Si(Gp)-O(C2)-O1	150.4452
Ángulo Si(Gp)-O(C3)-C1	167.04157	Ángulo Si(Gp)-O(C3)-C1	151.66121
Ángulo C4-O1-C1	109.79664	Ángulo C4-O1-C1	108.53459

Producto α Gp=TBDMS		Producto β Gp=TBDMS	
Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.40209	Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.40716
Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.0295	Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.45642
Enlace C1-O1 [Å]	1.42614	Enlace C1-O1 [Å]	1.42157
Enlace C1-C(Me) [Å]	1.51074	Enlace C1-C(Me) [Å]	1.51153
Enlace C1-H [Å]	1.10213	Enlace C1-H [Å]	1.10222
Producto α Gp=TBDMS Et3Si		Producto β Gp=TBDMS Et3Si	
Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.4067	Distancia O(C2)-C1 [Å]	2.41506
Distancia O(C3)-C1 [Å]	2.89622	Distancia O(C3)-C1 [Å]	3.5879
Enlace C1-O1 [Å]	1.43567	Enlace C1-O1 [Å]	1.42223
Enlace C1-C(Me) [Å]	1.51011	Enlace C1-C(Me) [Å]	1.51037
Enlace C1-H [Å]	1.0996	Enlace C1-H [Å]	1.10291

Figura 5.7: Resultados de mediciones sobre las geometrías optimizadas de productos con grupo protector TBDMS, en presencia y en ausencia de Trietilsilano.

A diferencia de los resultados obtenidos para el grupo protector Bn (figura 5.6), para el caso de las conformaciones con grupo protector TBDMS figura 5.7 se obtuvieron dos conformaciones una siendo la alternada anti-periplanar para los productos con configuración α con ángulos diedros en el intervalo de 150° a 180° y eclipsada anticlinal con ángulos diedros en el intervalo de 90° a 150° para los productos con configuración β , sin embargo al igual que los resultados con el grupo protector Bn vemos una diferencia entre productos de los ángulos Si(Gp)-O(C2)-O1 (175.20° para los productos α y 148.29° para los productos β) y Si(Gp)-O(C3)-C1 (163.11° para los productos α y 155° para los productos β) siendo tal que la configuración β presenta un mayor solapamiento por ambas caras del anillo, sin embargo en este caso el grupo protector en el C2 es el que ejerce un mayor solapamiento por el lado interior del anillo a diferencia de los productos con grupos protectores Bn.

De estas geometrías se realizaron cálculos de punto simple de energía obteniendo las siguientes energías figura 5.8:

5 Resultados y discusión

Reactivo	Energía [Hartree] M062X	ΔE [Hartree]	ΔE [Kcal/mol]	Conformación Gp(C2) y Gp(C3)
Gp=Bn	-1267.953849	-0.000432	-0.27108432	Eclipsada anticlinal
Gp=Bn	-1267.954281			Alternada anti-periplanar
Gp=TBDMS	-2154.58742	-0.001256	-0.78815256	Eclipsada anticlinal
Gp=TBDMS	-2154.588676			Alternada anti-periplanar

Producto	Energía [Hartree] M062X	ΔE [Hartree]	ΔE [Kcal/mol]	Resultado reportado	Conformación Gp(C2) y Gp(C3)
α Gp=Bn	-1268.760921	-0.001393	-0.87412143	1:8 α/β	Eclipsada anticlinal
β Gp=Bn	-1268.759528				Eclipsada anticlinal
α Gp=TBDMS	-2155.38502	-0.002515	-1.57818765	Only α	Alternada anti-periplanar
β Gp=TBDMS	-2155.382505				Eclipsada anticlinal

Producto	Energía [Hartree] M062X	ΔE [Hartree]	ΔE [Kcal/mol]	Resultado reportado	Conformación Gp(C2) y Gp(C3)
α Gp=Bn Et3Si	-1795.848668	0.001016	0.63755016	1:8 α/β	Eclipsada anticlinal
β Gp=Bn Et3Si	-1795.849684				Eclipsada anticlinal
α Gp=TBDMS Et3Si	-2682.478845	-0.005215	-3.27246465	Only α	Alternada anti-periplanar
β Gp=TBDMS Et3Si	-2682.47363				Eclipsada anticlinal

Figura 5.8: Resultados de energías, remarcando en amarillo geometrías más estables energicamente en comparación con la especie de mismo grupo protector pero diferente configuración.

Podemos observar que en los reactivos, para ambos grupos protectores, la geometría energicamente más estable es la eclipsada anticlinal (-1267.95 Hartree para los reactivos con grupos protectores Bn y -2154.58 Hartree para los reactivos con grupos protectores TBDMS). Mientras que en los productos, sin la presencia de trietilsilano la configuración más estable fue la α (-1268.76 Hartree para los reactivos con grupos protectores Bn y -2155.38 Hartree para los reactivos con grupos protectores TBDMS) siendo en los productos con grupo protector Bn, la conformación eclipsada anticlinal y en los productos con TBDMS la alternada anti-periplanar. En presencia del trietilsilano, la configuración más estable energicamente cambia, para el caso de los productos con grupo protector Bn la configuración más estable es la β (-1795.84 Hartree) aunque se mantiene su conformación eclipsada anticlinal y para el producto con el grupo TBDMS, la configuración más estable es la α (-2682.47 Hartree) y de la misma forma se mantiene su conformación alternada anti-periplanar.

Con los resultados del análisis energético (figura 5.8) podemos observar que en ambos casos para los productos la geometría energicamente más estable es la eclipsada, sin embargo para el caso de las moléculas con grupo protector TBDMS hay un cambio de reactivos a productos en donde hay un rearrreglo de esta conformación de tal forma que pasa a una conformación alternada la cual brindaría mayor estabilidad. Esto no se observa en moléculas con el grupo protector Bn, lo cual puede ser de igual forma una fuente de estabilización general de la moléculas con grupos protectores TBDMS.

Con respecto a los ángulos y distancias utilizadas para medir el solapamiento (figuras 5.4 - 5.7), ya sea del grupo protector sobre el anillo o el oxígeno del grupo protector sobre el carbono anomérico, notamos que no hay ángulos importantes (menores a 90°) que

puedan afectar el ataque nucleofílico. Sin embargo, en el caso del producto α con TBDMS en presencia del trietilsilano, vemos un alejamiento mayor del grupo protector al anillo (Ángulo 175.20° para el producto α y 148.29° para el producto β), lo cual concuerda con su reacomodo a una conformación alternada, siendo este reacomodo un factor importante en la estereoselectividad. En cuanto a las distancias, notamos que hay una clara cercanía del oxígeno del grupo protector C2 con el carbono anomérico (Distancias menores a 3 Angstroms), y podrían propiciar interacciones débiles entre estos átomos, que favorezcan la estabilización total de la molécula.

En cuanto a la distancias de enlaces, observamos que un enlace doble en reactivos pasa a uno sencillo en productos (enlace C1=O 1.2 Angstroms y C1-O 1.4 Angstroms), así como un alargamiento del enlace entre el carbono anomérico y el carbono del metilo enlazado directamente (C1-C(Me) 1.4 Angstroms para reactivos y 1.5 Angstroms para productos), causado por el reacomodo de carga.

Energéticamente los resultados sin la presencia del trietilsilano coinciden con los esperados bajo el modelo de Woerpel. Indicando que sin importar el grupo protector la estereoselectividad en ataques a moléculas 2,3-trans sustituidas dará mayoritariamente productos α .

Sin embargo los resultados obtenidos en presencia del trietilsilano coinciden con los reportados experimentalmente por Cordero y colaboradores, por lo que es congruente pensar que la presencia del trietilsilano tiene un efecto estabilizador importante en la estereoselectividad de la reacción.

Para estudiar el efecto estabilizador del trietilsilano, del cálculo de energía de punto simple se obtuvo el archivo .wfn que contiene la función de onda de la molécula y con el programa AIMALL se llevó a cabo el cálculo de las propiedades locales e integradas de estas moléculas y su análisis bajo el enfoque de la teoría cuántica de átomos en moléculas. Una herramienta de gran utilidad fue la gráfica molecular figura 5.9 en donde se pueden identificar las trayectorias de enlace referentes a interacciones intra-moleculares, las cuales pueden ser vistas como factores estabilizantes.

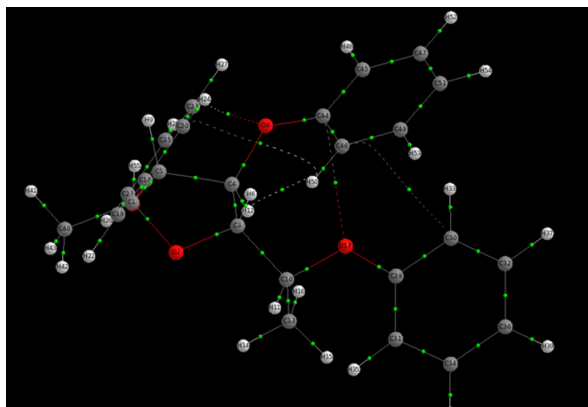


Figura 5.9: Ejemplo de gráfica molecular obtenida para el producto α con grupos protectores Bn.

Una aproximación semi-cuantitativa del factor estabilizante de las trayectorias de enlace de las interacciones débiles es el que se puede observar en la figura 5.10. En este caso se dividieron las trayectorias en 4 categorías, **Interacciones totales**, **Interacciones internas**, **Interacciones con trietilsilano** e **Interacciones internas del trietilsilano**.

Los resultados del conteo de estas interacciones son los siguientes:

Producto α Gp=Bn		Producto β Gp=Bn	
	# de interacciones		# de interacciones
Int. totales	3	Int. totales	2
Producto α Gp=TBDMS		Producto β Gp=TBDMS	
	# de interacciones		# de interacciones
Int. totales	11	Int. totales	14

Producto α Gp=Bn Et3Si		Producto β Gp=Bn Et3Si	
	# de interacciones		# de interacciones
Int. totales	7	Int. totales	11
Int. internas	2	Int. internas	3
Int. con Et3Si	2	Int. con Et3Si	5
Int. Internas Et3Si	3	Int. Internas Et3Si	3
Producto α Gp=TBDMS Et3Si		Producto β Gp=TBDMS Et3Si	
	# de interacciones		# de interacciones
Int. totales	32	Int. totales	25
Int. internas	17	Int. internas	12
Int. con Et3Si	15	Int. con Et3Si	12
Int. Internas Triet	*	Int. Internas Triet	1

Figura 5.10: Resultados del conteo de bond paths como criterio semi-cuantitativo de interacciones estabilizantes.

Con estos resultados confirmamos que, en general, las interacciones totales guardan una relación con la selectividad de la reacción. Sin embargo, podemos notar que en el caso de los productos con el grupo protector Bn, las interacciones con el trietilsilano (5 interacciones) tienen un factor determinante pues son mayoritarias a las internas (3 interacciones). Caso contrario en el caso de las moléculas con grupo protector TBDMS, en donde las interacciones internas son predominantes (17 interacciones) a las interacciones con el trietilsilano (15 interacciones). Así mismo, podemos observar que el número de interacciones aumenta significativamente con el grupo protector TBDMS, lo cual puede ser el causante de una alta selectividad cuando la molécula esta protegida con este grupo protector.

Con base en estos resultados podemos pensar que el contraión, en este caso en específico el trietilsilano, es el causante de las aparentes anomalías al modelo de Woerpel reportadas en la literatura, ya que los resultados son congruentes a los reportados por Woerpel sin considerar dicho ión.

Cabe aclarar que existe la opción de que el trietilsilano interaccione estabilizando al estado de transición que conlleva a la estereoselectividad esperada, bajo el enfoque del efecto Curtin-Hammet, como lo considera Liu.⁴ Sin embargo debido a la dificultad que

5 Resultados y discusión

representa encontrar un estado de transición en este tipo de sistemas es difícil poder confirmarlo. Otra opción que se puede postular con los resultados obtenidos, es que el reactivo se establezca junto con el trietilsilano, y que esto defina la estereoselectividad del producto, aunque el producto por sí sólo no sea el energéticamente más estable. Esta explicación se representa en el siguiente diagrama de coordenada de reacción (figura 5.11).

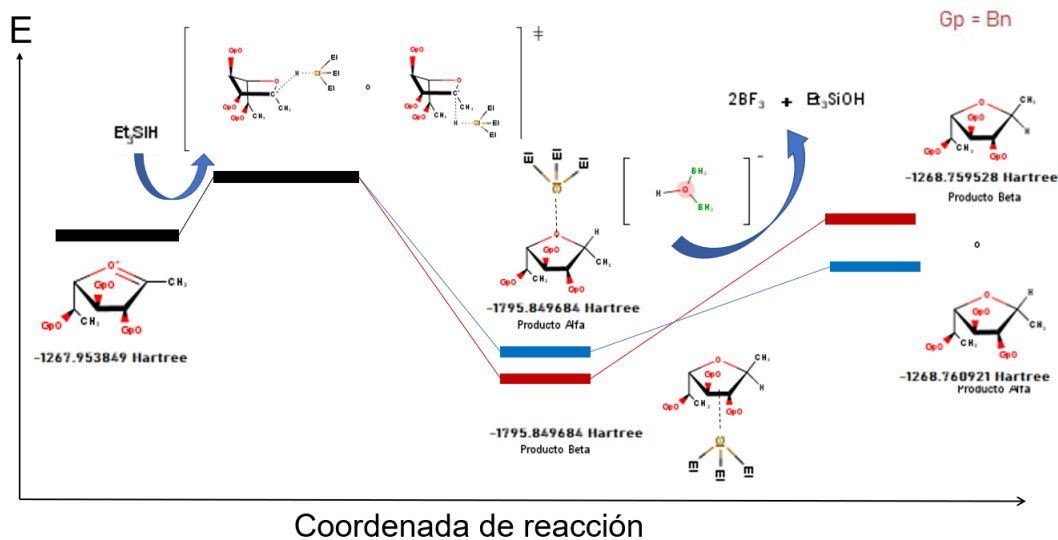


Figura 5.11: Coordenada de reacción, visualización de la propuesta del flujo de reacción y evento que describe la estereoselectividad observada experimentalmente en la síntesis de C-glucósidos bajo el enfoque sintético de Kishi utilizando derivados lactoles 2-3 trans sustituidos.

6. Conclusiones

Los resultados energéticos de los productos coinciden con los esperados bajo el modelo de Woerpel. Sin embargo, al adicionar el factor del trietilsilano estos cambian y coinciden con los reportados por Cordero y colaboradores. Se cree que para estos sistemas 2,3-trans sustituidos, la interacción de la molécula con el contraión del ácido de Lewis es un factor muy importante. Existen dos posibilidades, que el contraión interactúe a nivel del estado de transición o que interactúe con el producto. Sin embargo, por el tipo de sistema de estudio es complicado confirmar la primera hipótesis. En el presente trabajo se postula que al formarse el producto este se estabiliza interaccionando con el contraión del ácido de Lewis, en específico con el trietilsilano, brindando una estabilidad 'momentánea' que define la estereoselectividad de la reacción.

Es claro concluir que la interacción de la molécula con el contraión del ácido de Lewis es un factor fundamental en el control estereoselectivo de la reacción de C-glucosidación bajo el enfoque sintético de Kishi y por ende no debe ser pasado por alto al momento de postular una posible ruta sintética, encontrando también que grupos protectores como el TBDMS presentan un alto grado de interacciones con el contraión y por consiguiente una estereoselectividad más definida que con el grupo protector Bn.

Referencias

- [1] M. D. Lewis, J. K. Cha, and Y. Kishi, "Highly stereoselective approaches to .alpha.- and .beta.-c-glycopyranosides," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 104, no. 18, pp. 4976–4978, 1982.
- [2] C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, and K. A. Woerpel, "A stereoelectronic model to explain the highly stereoselective reactions of nucleophiles with five-membered-ring oxocarbenium ions [13]," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, no. 51, pp. 12208–12209, 1999.
- [3] O. Cortezano-Arellano, C. A. Meléndez-Becerra, F. Cortés, F. Sartillo-Piscil, and A. Cordero-Vargas, "Stereoselective C-glycosidation of d-fucose derivatives directed by the protective groups," *Carbohydrate Research*, vol. 393, pp. 51–59, 2014.
- [4] T. Liu, Z. Zhu, H. Ren, Y. Chen, G. Chen, M. Cheng, D. Zhao, J. Shen, W. Zhu, B. Xiong, and Y. L. Chen, "Efficient syntheses of: Alpha - And beta-C -nucleosides and the origin of anomeric selectivity," *Organic Chemistry Frontiers*, vol. 5, no. 12, pp. 1992–1999, 2018.
- [5] G. P. Moss, P. A. S. Smith, and D. Tavernier, "Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (iupac recommendations 1995)," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 67, no. 8-9, p. 1338, 01 Jan. 1995.
- [6] M. Bartnik and P. Facey, "Chapter 8 - glycosides," in *Pharmacognosy* (S. Badal and R. Delgoda, eds.), pp. 101 – 161, Boston: Academic Press, 2017.
- [7] M. Brito-Arias, *Synthesis and Characterization of glycosides*. Boston,MA: Springer, 2007.
- [8] D. J. McNally, K. V. Wurms, C. Labbé, S. Quideau, and R. R. Bélanger, "Complex c-glycosyl flavonoid phytoalexins from cucumis s ativus," *Journal of natural products*, vol. 66, no. 9, pp. 1280–1283, 2003.
- [9] R. Dolle and K. Nicolaou, "Total synthesis of elfamycins: aurodox and efrotomycin. 1. strategy and construction of key intermediates," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 107, no. 6, pp. 1691–1694, 1985.
- [10] J. Herscovici, K. Muleka, L. Boumaïza, and K. Antonakis, "C-glycoside synthesis via glycal alkylation by olefinic derivatives," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, no. 7, pp. 1995–2009, 1990.
- [11] C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, D. M. Smith, and K. A. Woerpel, "Stereo-selective C-glycosylation reactions of ribose derivatives: Electronic effects of five-membered ring oxocarbenium ions," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127, no. 31, pp. 10879–10884, 2005.

- [12] E. R. Van Rijssel, P. Van Delft, G. Lodder, H. S. Overkleef, G. A. Van Der Marel, D. V. Filippov, and J. D. Codée, "Furanosyl oxocarbenium ion stability and stereoselectivity," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 53, no. 39, pp. 10381–10385, 2014.
- [13] V. Dragojlovic, "Conformational analysis of cycloalkanes," *ChemTexts*, vol. 1, no. 3, pp. 1–30, 2015.
- [14] G. Cuevas, *Introducción a la química computacional. Ciencia en el nuevo milenio : monografías de las redes latinoamericanas de ciencias*, Fondo de Cultura Económica, 2003.
- [15] R. McWeeny and B. Sutcliffe, *Methods of Molecular Quantum Mechanics*. Pure and Applied Mathematics, Academic Press, 1969.
- [16] Y. Zhao and D. G. Truhlar, "The m06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four m06-class functionals and 12 other functionals," *Theoretical chemistry accounts*, vol. 120, no. 1, pp. 215–241, 2008.
- [17] K. Burke, "Perspective on density functional theory," *Journal of Chemical Physics*, vol. 136, no. 15, 2012.
- [18] L. E. O. Valdespino, "Estudio teórico de la ciclopaladación de un derivado de ferroceno," 2018.
- [19] E. Lewars, "Computational chemistry," *Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*, p. 318, 2003.
- [20] R. F. Bader, "A quantum theory of molecular structure and its applications," *Chemical Reviews*, vol. 91, no. 5, pp. 893–928, 1991.
- [21] P. Macchi and A. Sironi, "Chemical bonding in transition metal carbonyl clusters: complementary analysis of theoretical and experimental electron densities.," *Coordination chemistry reviews*, vol. 238, pp. 383–412, 2003.
- [22] C. F. Matta and R. J. Boyd, "An introduction to the quantum theory of atoms in molecules," *The quantum theory of atoms in molecules*, pp. 1–34, 2007.
- [23] D. G. Díaz-Gómez, R. Galindo-Murillo, and F. Cortés-Guzmán, "The Role of the DNA Backbone in Minor-Groove Ligand Binding," *ChemPhysChem*, vol. 18, no. 14, pp. 1909–1915, 2017.

Índice de figuras

1.1. Método de Kishi	1
2.1. Estructura básica de un Glucósido, a) O-glucósido, b) C-glucósido, c) S-glucósido, d) N-glucósido	3
2.2. Ejemplos de glucósidos con importancia biológica, a) Cucumerina B, b) Audorox, c) Lasalocid A , d) Gilvocarcina M	4
2.3. Método de Kishi	4
2.4. Resultados experimentales de Woerpel 1999 ¹¹	5
2.5. Ejemplo de las posibles conformaciones de un anillo oxocarbenio de 5 miembros	6
2.6. Ejemplo del ataque interno y externo de acuerdo al modelo de Woerpel ¹¹ .	6
2.7. Ejemplo de la explicación de Woerpel sobre la desestabilización entre el nucleófilo y el grupo alquil del producto ¹¹	7
2.8. Resultados experimentales que reafirman que C2 y C4 no son un factor crítico en la estereoselectividad de acuerdo a Woerpel y colaboradores ¹¹ .	7
2.9. Resultados experimentales que implican que la naturaleza de C3 si tiene un efecto en la estereoselectividad ¹¹	8
2.10. Esquema sobre explicación de Woerpel al efecto de los sustituyentes alcoxi en la estereoselectividad ¹¹	8
2.11. Resultados de las sustituciones simultáneas de C2 y C3 ¹¹	9
2.12. Mínimos globales en mapeo de superficies de energía libre de los iones oxocarbenio, a) arabinofuranosil, b) xylofuranosil y c) lyxofuranosil ¹²	9
2.13. Ruta sintética utilizada por Cordero con el producto alfa esperado ³	10
2.14. Resultados experimentales encontrados por Cordero y colaboradores ³ . .	11
2.15. Resultados experimentales de Liu y colaboradores ⁴	12
2.16. Resultados teóricos de Liu y colaboradores ⁴	12
2.17. Distancias de interacciones entre silano positivamente cargado con los grupos protectores ⁴	13
2.18. Representación del butano a) Proyección de Newman y b) Caballete ¹³ . . .	14
2.19. Nomenclatura de acuerdo al ángulo de torsión ¹³	14
2.20. Cálculo con teoría de funcionales de la densidad ¹⁴	18
2.21. Ejemplo de superficie de energía potencial con sus respectivos puntos estacionarios ¹⁴	19
2.22. Representación de la IRC en una superficie de energía potencial ¹⁴	20

2.23. Esquema de los diferentes resultados que se pueden obtener en un estudio bajo la teoría QTAIM para la especie Cubano. ²²	21
4.1. Diagrama de coordenada de reacción que ejemplifica el mecanismo elegido para estudiar la estabilidad energética de los productos.	23
4.2. Moléculas elegidas.	23
4.3. Diagrama del procedimiento computacional seguido para obtener propiedades de análisis	24
5.1. Ejemplo del ángulo diedro medido A) En perspectiva para visualizar los átomos utilizados en el diedro B) Perspectiva para la clasificación de su conformación espacial.	25
5.2. Ejemplo de los átomos utilizados para la medición de ángulos A) ángulo C(Gp)-O(C2)-O1, B) ángulo C(Gp)-O(C3)-C1, y C) ángulo C(Gp)-O(C3)-C1	25
5.3. Ejemplo de los átomos utilizados para la medición de distancias A) distancia O(C2)-C1, B) distancia O(C3)-C1, C) enlace C1-O1, D) enlace C1-C(Me), E) enlace C1-H	26
5.4. Datos geométricos de las estructuras optimizadas de reactivos con grupo protector Bn.	27
5.5. Datos geométricos de las estructuras optimizadas de reactivos con grupo protector TBDMS.	27
5.6. Resultados de mediciones sobre las geometrías optimizadas de productos con grupo protector Bn, en presencia y en ausencia de trietilsilano.	28
5.7. Resultados de mediciones sobre las geometrías optimizadas de productos con grupo protector TBDMS, en presencia y en ausencia de Trietilsilano.	29
5.8. Resultados de energías, remarcando en amarillo geometrías mas estables enérgicamente en comparación con la especie de mismo grupo protector pero diferente configuración.	30
5.9. Ejemplo de gráfica molecular obtenida para el producto α con grupos protectores Bn.	31
5.10. Resultados del conteo de bond paths como criterio semi-cuantitativo de interacciones estabilizantes.	32
5.11. Coordenada de reacción, visualización de la propuesta del flujo de reacción y evento que describe la estereoselectividad observada experimentalmente en la síntesis de C-glucósidos bajo el enfoque sintético de Kishi utilizando derivados lactoles 2-3 trans sustituidos.	33