

IMPORTANCIA DE LA NATURALEZA DEL DONOR DE GLICOSILO EN LA REGIOSELECTIVIDAD DE REACCIONES DE GLICOSIDACIÓN DE DIOLES DERIVADOS DE *D*-HEXOSAMINAS

Franco Della Felice^a, María I. Colombo^a, Carlos A. Stortz^b y Edmundo A. Rúveda^a

^aInstituto de Química de Rosario (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas – Universidad Nacional de Rosario), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Suipacha 531, 2000 Rosario, Argentina.

^bDepartamento de Química Orgánica-Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria, Pab. 2, 1428, Buenos Aires, Argentina
colombo@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

En virtud del importante rol de los hidratos de carbono en los procesos biológicos, los químicos han dedicado sus esfuerzos al estudio de la reacción de glicosidación y en especial al control de la estereo- y regioselectividad de las mismas.

En estudios recientes, Vasella, Fraser-Reid y Martín-Lomas sugirieron que si bien el donador de glicosilo puede tener influencia en la regioselectividad de la reacción, la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular en el aceptor es un factor importante por aumentar el carácter nucleofílico del grupo hidroxilo participante.¹⁻³ Además, Martín-Lomas y colaboradores, a través de un estudio teórico pudieron racionalizar, mediante la presencia de enlaces de hidrógeno, la regioselectividad observada en dioles derivados de inositoles.³

En los últimos años, en nuestro laboratorio iniciamos un estudio experimental y teórico con el fin de racionalizar la regioselectividad observada en reacciones de glicosidación de una serie de metil glicósidos 6-*O*-protegidos, derivados de *N*-dimetilmaleoil (DMM) *D*-glucosamina. El primer intento en la racionalización de los resultados estuvo basado en la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el H(O)-3 y un grupo carbonilo del DMM, lo que incrementaría la nucleofilicidad del O-3. Experimentos de RMN en DMSO-*d*₆ indicaron ausencia de un puente de hidrógeno para el caso de los dioles derivados de glucosamina, mientras que la aplicación de estos experimentos al anómero alfa del metil glicósido de 6-*O*-bencil-*N*-DMM-*D*-alosamina mostró la presencia de un enlace de hidrógeno fuerte para su H(O)-3, lo que fue confirmado por cristalografía de rayos X.⁴

En la búsqueda de un modelo que permitiera racionalizar los resultados obtenidos tanto para los derivados de glucosamina como de alosamina, decidimos estudiar la estabilidad y conformación del intermediario de reacción utilizando, para simplificar los cálculos, un catión metilo en reemplazo del donador. Este modelo teórico mostró el efecto de un enlace de hidrógeno intramolecular en el intermediario de reacción, cargado positivamente, en el que si bien no se consideraron posibles efectos estéricos, su aplicación permitió explicar los resultados experimentales obtenidos.⁵⁻⁷

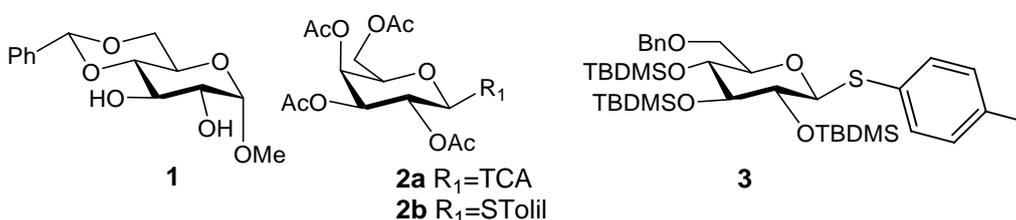
Con el objeto de comprobar la eficacia del modelo para predecir el curso de una reacción de glicosidación, seleccionamos el *trans*-diol (**1**) ya que es conocido que sufre glicosidación regioselectiva en O-2/O-3 dependiendo de los factores que dominan el curso de la reacción. Si predominan factores electrónicos se observa la generación preferencial de disacáridos con unión 1,3, mientras que aquellos que

presentan impedimento estérico orientan mayoritariamente a la formación del disacárido 1,2.⁸

Experimentos previos, antes mencionados, nos indicaron que los resultados experimentales de nuestros aceptores con el donar desarmado **2** eran coincidentes con nuestro modelo teórico.

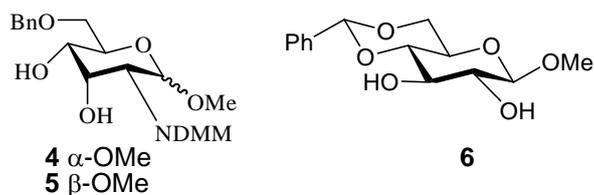
Por otro lado, el compuesto **3** corresponde a un tipo de donores denominados conformacionalmente armados, los que fueron descritos casi simultáneamente por los grupos de Yamada en Japón y de Bols en Dinamarca.^{9,10} Yamada observó que estos donores presentan problemas estéricos.

En efecto, la reacción de glicosidación de **1** con el donar desarmado **2** generó los disacáridos con unión 1,2 y 1,3 en una relación 1:4, mientras que con el donar conformacionalmente armado **3** la relación de los disacáridos 1,2 y 1,3 fue de 4:1.

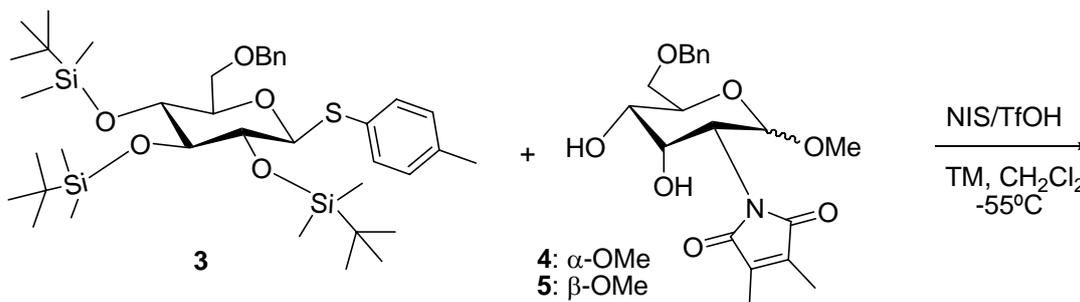


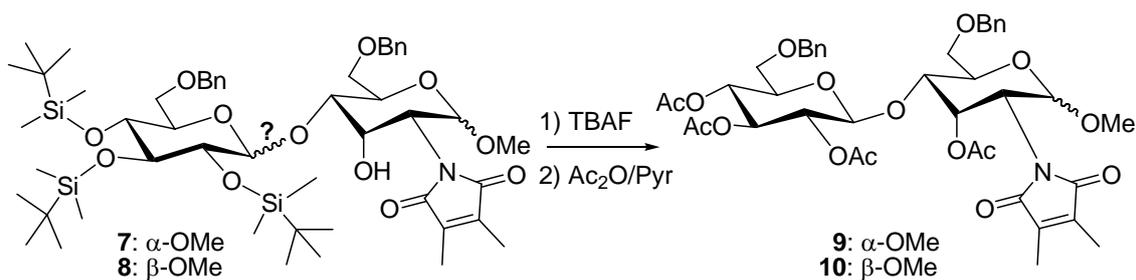
Resultados

Con el fin de profundizar el estudio sobre la influencia de la naturaleza del donar en la regioselectividad de la reacción de glicosidación decidimos hacer reaccionar los aceptores anoméricos derivados de alosamina **4** y **5** al donar superarmado **3**. Estos aceptores cuando fueron enfrentados al donar desarmado **2** habían generado *exclusivamente* los disacáridos 1,3, en coincidencia con el modelo propuesto: los factores electrónicos aumentaban la nucleofilia del O-3.



La glicosidación de los aceptores **4** y **5** con el donar conformacionalmente armado **3**, en diclorometano, a -55°C, en presencia de tamices moleculares fue promovida por agregado de NIS/TfOH, detectándose para cada caso la formación de los disacáridos **7** y **8** respectivamente.





Para establecer la estereoquímica de la unión glicosídica y debido al cambio de conformación adoptada por el monosacárido proveniente del donador por la presencia de los grupos terbutildimetilsililo, fue necesario desproteger con fluoruro de tetrabutilamonio y acetilar los grupos hidroxilo libres. Este procedimiento, junto a los espectros por RMN permitió confirmar la formación de una unión glicosídica β -1,4.

Conclusiones

Los resultados obtenidos mediante el uso de donores con diferente regioselectividad permitirían planificar la síntesis de trisacáridos sin recurrir a etapas de protección y desprotección.

Referencias

1. Muddasani, P.R.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 334-350.
2. Uriel, C.; Gómez, A.M.; López, J.C.; Fraser-Reid, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 403-411.
3. Cid, B.M.; Alfonso, F.; Alonso, I.; Martín-Lomas, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1471-1481.
4. Colombo, M.I.; Rúveda, E.A.; Gorlova, O.; Lalancette, R.; Stortz, C.A.; *Carbohydr. Res.*, **2012**, *353*, 79-85.
5. Bohn, M.L.; Colombo, M.I.; Pisano P.L.; Stortz, C.A.; Rúveda, E.A.; *Carbohydr. Res.*, **2007**, *342*, 2522-2536,
6. Bohn, M.L.; Colombo, M.I.; Rúveda, E.A.; Stortz, C.A.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 554-561.
7. Colombo, M.I.; Rúveda, E.A.; Stortz, C.A.; *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 3020-3025.
8. Zeng, Y.; Kong, F. *Carbohydr. Res.*, **2003**, *338*, 843-849.
9. Okada, Y.; Mukae, T.; Okajima, K.; Taira, M.; Fujita; H. Yamada, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1573-1576.
10. Pedersen, C.M.; Nordstrom, L.U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9222-9235.

Agradecimientos

Los autores agradecen a CONICET, UBA y UNR por el apoyo financiero recibido.