

# ESTUDIO DEL ESPACIO CONFORMACIONAL DE 4,6-DI-O-ACETIL-2,3-DIDESOXI- $\alpha$ -D-HEXOPIRANOSIL METANSULFONAMIDA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Rubén S. Rimada y Pedro A. Colinas.

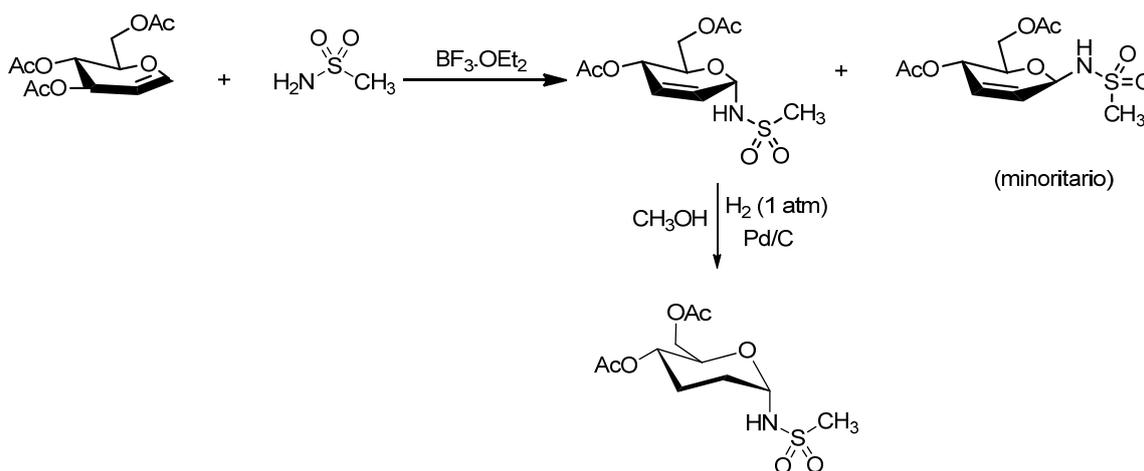
LADECOR, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115 (1900) La Plata, Buenos Aires, Argentina. email: pcolinas@quimica.unlp.edu.ar

## Introducción

El acoplamiento de carbohidratos a los farmacóforos adecuados, ha probado ser altamente útil en el desarrollo de sustancias que puedan ser empleados como inhibidores enzimáticos, entre otros usos. Un problema que presentan los carbohidratos para su uso en el diseño de compuestos biológicamente activos, es la labilidad del enlace glicosídico. En este sentido y con el fin de superar esta limitación recientemente se han desarrollado una gran variedad de miméticos de carbohidratos (glicomiméticos) que son estables a la degradación enzimática.

En nuestro laboratorio hemos desarrollado la síntesis de diversos glicomiméticos derivados de sulfonamidas los cuales han posibilitado obtener inhibidores selectivos de la anhidrasa carbónica y agentes antiproliferativos de varias líneas celulares tumorales.<sup>1</sup>

Con el objetivo de obtener nuevos sulfonamidoglicósidos, hemos diseñado una vía sintética que involucra la adición de sulfonamidas a *endo*-glicales mediada por el reordenamiento de Ferrier, seguido de la posterior hidrogenación de los 2,3-enopiranosidos obtenidos (Esquema 1). Utilizando esta metodología hemos logrado obtener la 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosil metansulfonamida con muy buenos rendimientos y selectividad.



Esquema 1

En el presente trabajo nos proponemos estudiar el espacio conformacional de esta nueva glicosulfonamida empleando Resonancia Magnética Nuclear.

## Resultados

Los carbohidratos pueden existir en varias conformaciones, siendo las más abundantes la  ${}^4C_1$  y la  ${}^1C_4$ , que pueden encontrarse en equilibrio. Con el objetivo de determinar la conformación adoptada por la glicosulfonamida sintetizada hemos analizado su espectro de  ${}^1H$  y  ${}^{13}C$  RMN. Algunos de los valores de acoplamiento H-H se muestran en la Figura 1.

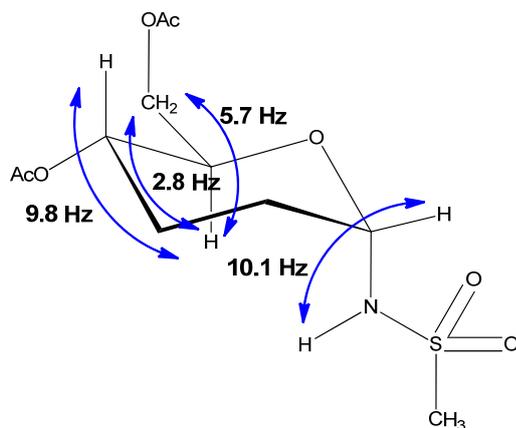


Figura 1

El análisis de la constante de acoplamiento entre el protón del C-4 y el del C-5 permite observar que el sulfonamidoglicósido adopta preponderantemente la conformación  ${}^4C_1$  en solución. Además el valor de la constante para el acoplamiento entre el protón del grupo amino y el del carbono anomérico permite observar que los mismos adoptan una disposición antiperiplanar. La mencionada conformación permite la expresión máxima del efecto exo-anomérico, es decir de la interacción  $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ .<sup>2</sup>

Otro aspecto interesante a analizar es la conformación del grupo hidroximetil del glicomimético sintetizado. La conformación del grupo hidroximetil en torno al enlace C5-C6 puede ser expresada en base a tres rotámeros, el *gauche gauche* (gg), el *gauche trans* (gt) y el *trans gauche* (tg) (Figura 2).

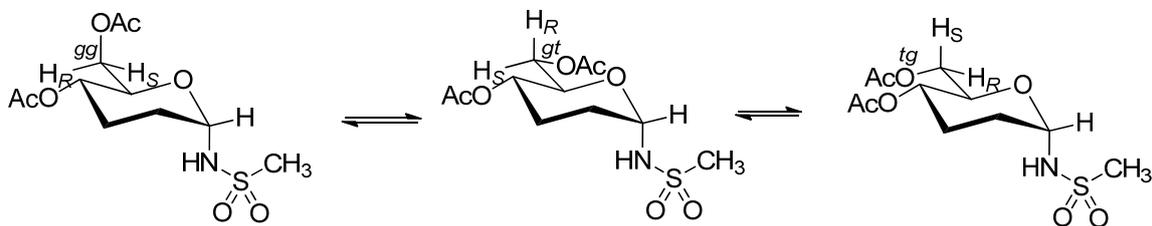


Figura 2

Los porcentajes de rotámeros han sido obtenidos mediante la aplicación de las ecuaciones de Karplus propuestas por Serianni.<sup>3</sup> Se ha determinado que el confórmero *gauche-gauche* se encuentra presente en un 52 %, con un 49% del confórmero *gt* y sólo un 9% del *tg*. Se observa un incremento importante del confórmero *gt* que puede estar relacionado con el efecto *exo-anomérico* comentado anteriormente. La expresión de este efecto permitiría suponer la formación de un enlace por puente de hidrógeno entre el protón del amino y el oxígeno del C-6, posibilitando entonces un aumento del confórmero *gt* que de otra manera se vería disminuido debido a consideraciones estéricas.

## Conclusiones

Se ha analizado el espacio conformacional en solución de una nueva glicosilsulfonamida, empleando la resonancia magnética nuclear. Se ha determinado que la expresión del efecto *exo-anomérico* es altamente relevante y modifica la disposición de varios de los sustituyentes del carbohidrato.

## Referencias

1. Colinas, P. A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1670.
2. Lavecchia, M. J.; Diez, R. P.; Colinas, P. A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346* (3), 442-448.
3. Thibaudeau, C.; Stenutz, R.; Hertz, B.; Klepach, T.; Zhao, S.; Wu, Q.; Carmichael, I.; Serianni, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15668-15685.