

ENSEÑANZA

Esta sección cuenta con los apartados habituales. En el dedicado a los *Problemas metodológicos de la Enseñanza de las Ciencias* incluimos una colaboración del Dr. Marco del CSIC y de la Dra. Ballesteros de nuestra Facultad, sobre los azúcares, uno de los grupos de moléculas más importantes de los productos llamados naturales, que sirven bien como fuente de energía para los organismos vivos bien como fuente para otros compuestos carbonados. En esta colaboración se hace una descripción tanto de los azúcares sencillos o monosacáridos como de los más complejos o polisacáridos, indicando las diferentes especies del reino vegetal en donde podemos encontrarlos. A través de un ejemplo concreto, los autores describen el papel que juegan los químicos orgánicos en la preparación de moléculas enantioméricamente puras y los métodos y técnicas utilizados para ello.

En el apartado de *Taller y Laboratorio*, como experiencia casera incluimos una propuesta de la profesora Pilar Fernández Hernando que tiene por objeto comprobar las distintas propiedades químicas que presentan los diferentes tipos de aspirinas que se venden en las farmacias: efervescentes, micronizadas, masticables,... relacionándolas con los conceptos de ácido, base y disolución reguladora. Como experimento histórico, la profesora Amalia Williard nos proporciona la descripción de los experimentos llevados a cabo a finales de la primera década del siglo pasado por Rutherford, Geiger y Marsden, que dieron lugar al descubrimiento del

núcleo atómico, lo que supuso un paso de gigante en el conocimiento de la estructura de la materia.

Dentro del apartado *Nuevas Tecnologías en Enseñanza* contamos con una colaboración dedicada al libro electrónico, cuyo autor, el profesor Javier San Martín Sala, de la Facultad de Filosofía, fue el iniciador de este proyecto en la UNED. Describe, con el entusiasmo que caracteriza a los que creen en lo que hacen, tanto la historia del proyecto, su utilidad dentro de la metodología de la enseñanza a distancia, así como una valoración económica. No me cabe duda de que este trabajo contiene mucha información para aquellos profesores que deseen iniciarse en esta vía.

Hemos retomado la difusión de los *Museos de la Ciencia* con que contamos en nuestro país, cuyo papel dentro de lo que hoy se llama "alfabetización científica de los ciudadanos" nadie pone en duda. Disponemos de dos colaboraciones desde puntos muy distantes de la geografía española. Una de ellas nos ha llegado desde A Coruña, las tres Casas Coruñesas: el Planetarium, el Domus y el Aquarium Finisterrae, que proporcionan una diversión inteligente a sus visitantes. La otra nos llega de Tenerife: el Museo de la Ciencia y el Cosmos, que acaba de cumplir diez años. Por su lugar privilegiado destacan las actividades relacionadas con la Astronomía. Aprovechamos estas páginas para recomendar a nuestros alumnos su visita.

Por último, además de las ya habituales reseñas, que en esta ocasión son todas en formato libro, incluimos algunas direcciones web de interés para nuestros lectores.

PROBLEMAS METODOLÓGICOS DE LA ENSEÑANZA DE LAS CIENCIAS

Los Azúcares: una fuente de energía y quiralidad

Los azúcares o hidratos de carbono constituyen uno de los grupos más significativos entre las moléculas conocidas como Productos Naturales [1], entendiendo por producto natural cualquier compuesto orgánico aislado de organismos vivos o de materiales derivados de los mismos. En efecto, los hidratos de carbono son el primer eslabón o nudo en la red biosintética que, desde el anhídrido carbónico y agua, conduce a las formas más avanzadas de los Productos Naturales, tales como aminoácidos, proteínas, ácidos nucleicos, terpenos, esteroides o grasas.

La conversión de anhídrido carbónico y agua en hidratos de carbono (D-glucosa, sacarosa, celulosa, almidón, etc.) que tiene lugar en plantas, algas y algunas bacterias, se conoce como *fotosíntesis*. Se trata de un proceso endotérmico, que necesita la luz solar para su

ejecución. Éstas y otras moléculas de hidratos de carbono, en su mayoría de cadena lineal, sirven como fuente de energía química para los organismos vivos, y también como fuente de compuestos carbonados; así por ejemplo, por degradación de la D-glucosa se forman unidades de acetato para la biosíntesis de otras moléculas orgánicas complejas. La absorción de anhídrido carbónico y la formación de hidratos de carbono en el proceso fotosintético se puede subdividir en dos fases distintas. En la primera, la clorofila, el pigmento verde de las plantas y algas verdes, absorbe luz. Esta energía se emplea en convertir el agua en oxígeno, produciéndose a la vez nicotinamida-adenina dinucleótido reducido (NADH, que es reductor) y trifosfato de adenosina (ATP, que es fosforilante). En una segunda etapa, se absorbe anhídrido carbónico y el agente reductor (NADH) se consume en for-

mar hidratos de carbono. Esta segunda fase puede transcurrir en la oscuridad, siempre que exista concentración suficiente de NADH y ATP.

Los hidratos de carbono constituyen un grupo de compuestos orgánicos, algunos de los cuales tienen como fórmula empírica $(\text{CH}_2\text{O})_n$ [2]. El término hidratos de carbono se aplica de forma general a los polihidroxi-aldehídos, las llamadas aldosas, y las polihidroxi-cetonas, conocidas por cetosas. Desde el punto de vista funcional y estructural, los hidratos de carbono derivan de los polialcoholes por deshidrogenación de un grupo alcohólico a carbonílico. En este proceso se pueden originar un aldehído o una cetona, y así, las aldosas incorporan el grupo $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHO}-$ y las cetosas el agrupamiento $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})-$. Los hidratos de carbono se pueden clasificar atendiendo al número de unidades de monosacárido presentes en la molécula. Los monosacáridos, como la glucosa, fructosa, etc., se consideran como la unidad fundamental con que se construyen los hidratos de carbono naturales. En el caso de la aldosa más simple, el aldehído glicérico o gliceraldehído, hay dos formas enantiómeras, el D y el L. Por convención, se ha asignado para la serie D aquella en la que en su fórmula de proyección de Fischer, con el carbono más oxidado en la parte superior, el penúltimo grupo OH está a la derecha, mientras que en la forma L, dicho grupo OH estaría a la izquierda. A partir del gliceraldehído se construyen las

demás aldosas hasta las aldohexosas, sin más que ir introduciendo grupos CHOH en la cadena de la molécula. Así, a partir del aldehído D-glicérico se originan la D-treosa y la D-eritrosa. El paso siguiente da lugar a cuatro pentosas con cinco átomos de carbono (ribosas, arabinosas, lixosas y xilosas, cada una con sus formas D y L), ocho hexosas y así, sucesivamente (Figura 1). Lo mismo se puede decir para las cetosas. En suma, el gran número de átomos de carbono asimétricos condiciona la existencia de numerosos isómeros, lo cual hace todavía más difícil la química de los hidratos de carbono [3].

Por su naturaleza, tal como hemos comentado anteriormente, la reactividad de los hidratos de carbono, es la de alcoholes y compuestos carbonílicos. Por tanto, y para no extendernos mucho, decir simplemente que los hidratos de carbono presentan una alta y diversa reactividad dado su carácter polifuncional. Desde el punto de vista analítico, se conocen algunas reacciones de coloración, muy útiles a efectos de caracterización y detección. En presencia de ácidos minerales fuertes, los fenoles dan reacciones de coloración con los hidratos de carbono. Así, se conoce la prueba de Molisch, en presencia de $-\text{naftol}$ y ácido sulfúrico; la reacción de la antrona con antrona y ácido sulfúrico. Hay tests muy específicos, por ejemplo, sólo para cetosas (la prueba de Seliwanoff: ácido clorhídrico y resorcina) y para pentosas (la prueba de Tollens: ácido clorhídrico y orcina). Todos los azúca-

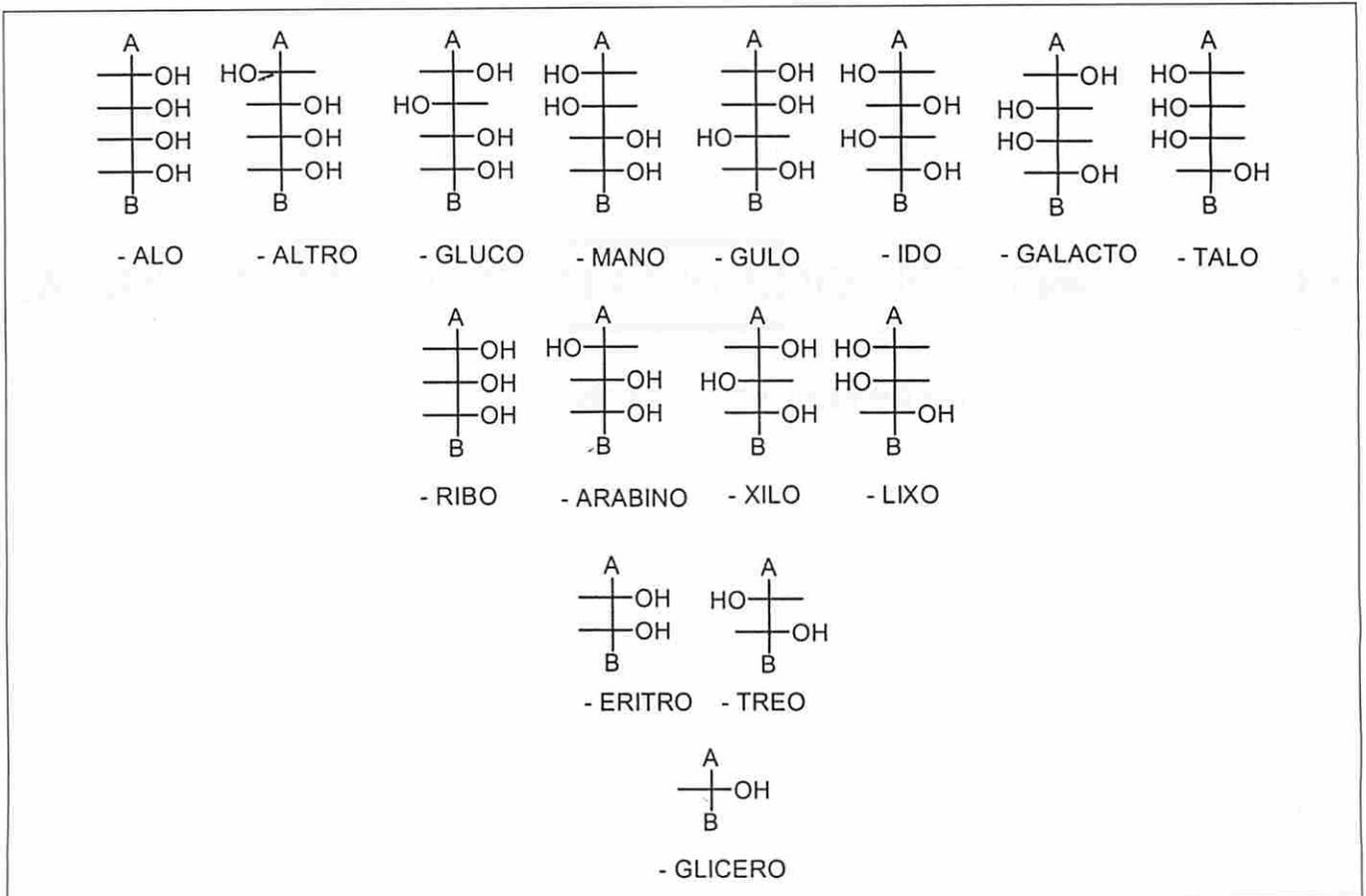


Figura 1. Prefijos para la asignación de configuraciones en estereocentros consecutivos, pero no necesariamente contiguo (el grupo principal es "A").

res sencillos son reductores, por la simple presencia de un grupo carbonílico vecino a grupos hidroxilo, y aunque no es específica, sí es una prueba que permite detectar azúcares y efectuar su determinación cuantitativa. Así, el test de Trommer y Fehling se basa en la reducción de iones Cu^{+2} en medio alcalino.

Respecto de la descriptiva de los hidratos de carbono, ya hemos citado las triosas (D/L-gliceraldehído), las tetrasas (D/L-eritrosa y treosa) y pentosas (D/L-ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa). Las hexosas son sin duda las más conocidas. Así, la D-glucosa o azúcar de uva es el hidrato de carbono de mayor importancia, encontrándose muy extendido en forma de derivados y polímeros. En su forma libre, la glucosa se presenta sobre todo en los frutos dulces, y en el organismo animal en pequeñas cantidades en la sangre (en casos de glucemias, el nivel de glucosa oscila entre el 0,06 y el 0,1%). Entre los derivados biológicamente relevantes hay que destacar la glucosa-1-fosfato, en equilibrio con el glucógeno de reserva, y la glucosa-6-fosfato, que se forma enzimáticamente por reacción entre la glucosa y el ATP. La D-manosa es epímero en el carbono C-2 de la D-glucosa. Se presenta en parte libre, pero en los vegetales, casi siempre combinada, y en los organismos animales como componente de las glicoproteínas. La D-galactosa es el epímero en el carbono C-4 de la D-glucosa. Es un componente del azúcar de la leche, la lactosa, y de otros oligosacáridos y polisacáridos. Entre las cetosas, hay que destacar la D-fructosa, muy extendida en el reino vegetal y que es uno de los principales componentes de la miel.

Esto es lo que se refiere a los llamados monosacáridos o "azúcares sencillos". Sin embargo, la mayor parte de los hidratos de carbono naturales son polisacáridos, como la celulosa —ampliamente extendida en el reino vegetal formando parte de los materiales de sostén, como la lignina— y el almidón —sustancia de reserva de las plantas, especialmente abundante en semillas —cereales— y bulbos —patatas— de extraordinaria importancia biológica e industrial. Los polisacáridos se hidrolizan enzimáticamente a unidades más pequeñas, siendo los disacáridos las formadas por dos hidratos de carbono simples. En este grupo encontramos la trehalosa, la maltosa o la celobiosa (formada por dos unidades de glucosa), la sacarosa (formada por una unidad de fructosa y otra de glucosa), conocida como azúcar de caña o azúcar de remolacha, y la lactosa o azúcar de la leche (formada por una unidad de galactosa y otra de glucosa).

Desde el punto de vista de la química orgánica y la preparación de moléculas biológicamente activas, hay que resaltar la importancia de la estereoquímica en síntesis orgánica. Y cuando hablamos de estereoquímica hay que tener cuenta no sólo la estereoselectividad, sino la enantioselectividad de los procesos orgánicos implicados y, como resultado, la pureza enantiomérica de los productos obtenidos en esas transformaciones. Hoy día hay una demanda cada vez más evidente de productos enantioméricamente puros. No hay más que recordar las dificultades para poder patentar productos racémicos, o mezclas de enantiómeros, con propiedades biológicas y

farmacológicas de interés, o bien la diferente actividad biológica entre enantiómeros de una misma molécula.

Como consecuencia, los métodos o tecnologías para preparar productos en forma enantioméricamente pura han experimentado un enorme desarrollo en los últimos tiempos. Y entre las metodologías con que cuenta el químico orgánico para hacer este objetivo posible, una de ellas es la que parte de productos asequibles, es decir comerciales, en forma enantioméricamente pura de calidad cualitativa/cuantitativa fiable, contrastada y de configuración absoluta conocida y definida en sus diferentes centros estereogénicos. Y en este grupo nos encontramos con los productos naturales (terpenos, aminoácidos, etc.), siendo los hidratos de carbono uno de los grupos de elección.

Sin descartar otro tipo de precursores, lo que hace a los hidratos de carbono tan atractivos y útiles es su abundancia natural, su fácil extracción y, por lo tanto, su precio; es decir, se trata de sustancias baratas y fácilmente accesibles. Téngase en cuenta que el más barato de todos los productos quirales es la sacarosa (aislada de la caña de azúcar: 18,05 euros/kg), un hidrato de carbono seguido a corta distancia por la glucosa (aislada del almidón; 36,09 euros/kg), un producto, éste sí, ampliamente utilizado en síntesis orgánica moderna para la preparación de moléculas complejas quirales.

El bajo precio de éstos y otros materiales hace que se puedan emplear en gran escala en esquemas sintéticos largos y que, por lo tanto, no resultan tan onerosos como sería el caso de protocolos que utilizaran productos de partida caros o escasos.

A título indicativo, para hacernos una idea, los diez carbohidratos más baratos después de la sacarosa y la D-glucosa son: la D-fructosa, el ácido D-glucónico, el D-sorbitol, la lactosa, el D-manitol; el α -D-glucopiranosido de metilo, la maltosa y el ácido isoascórbico, aunque el orden puede variar cuando hablamos de cantidades en muy alta escala, donde la lactosa ya sería, por ejemplo, el más barato.

Los hidratos de carbono son compuestos polifuncionalizados, más propiamente polihidroxilados, y de secuencias estereogénicas variables, precisas y definidas. Este aspecto les confiere una enorme flexibilidad y versatilidad para ser precursores de una amplia gama de diferentes productos finales. Ciertamente esto supone también la necesidad de procesos de protección y desprotección, variados y selectivos, lo que encarece y alarga las secuencias sintéticas, pero sin duda las ventajas a que hemos hecho referencia compensan de sobra estos inconvenientes.

Desde el punto de la eficiencia, hay que destacar como gran ventaja la alta estereoselectividad de las reacciones orgánicas realizadas en hidratos de carbono, sobre todo cuando se trabaja con formas cíclicas, anillos de furanosa o piranosa. Una vez efectuadas las reacciones diseñadas en el entorno del azúcar, la posibilidad de "abrir" esos azúcares rindiendo productos acíclicos en reacciones posteriores, les confiere ventajas notorias sobre otro tipo de compuestos que no gozan de estas características. Por así decirlo, son "camaleones", que podemos utilizar a voluntad y de forma controlada para obtener los objetivos fijados.

La idea de utilizar hidratos de carbono como intermedios o productos de partida para la síntesis de moléculas enantioméricamente puras no es nueva. Ya en 1934, Reichstein describió la síntesis de ácido L-ascórbico a partir de azúcares. Desde entonces, el interés por la aplicación de estos precursores en síntesis orgánica de productos naturales no ha hecho más que aumentar y consolidarse.

Hay que citar necesariamente la contribución del Prof. Hanessian, no sólo teórica por su famoso libro [4], donde se daban las claves y bases para *pensar* en términos de síntesis asimétrica utilizando los productos naturales como puntos de partida para la síntesis total de moléculas orgánicas, sino práctica, en la demostración de la viabilidad de esta propuesta, usando en su caso, hidratos de carbono. Básicamente, esta aproximación se basa en *reconocer* elementos de quiralidad, asociados a motivos funcionales y estructurales, presentes en la molécula objetivo, en productos más sencillos y fácilmente asequibles –los monosacáridos a los que aludíamos antes, por ejemplo– que los incorporen estrictamente, o puedan incorporarlos por una simple manipulación química. Hecha esta asociación, que lleva implícita una desconexión retrosintética convencional [5] que nos lleva a los llamados quirones –sintones quirales–, se procede al diseño de la secuencia sintética que debe conducir desde estos productos de partida quirales al producto objetivo en forma enantioméricamente pura.

Hay notables ejemplos de síntesis de productos naturales en forma quiral a partir de hidratos de carbono, como la síntesis de 11-oxa-prostaglandinas F2 α , β a partir de D-glucosa o D-glucitol; de asperlina, un metaboli-

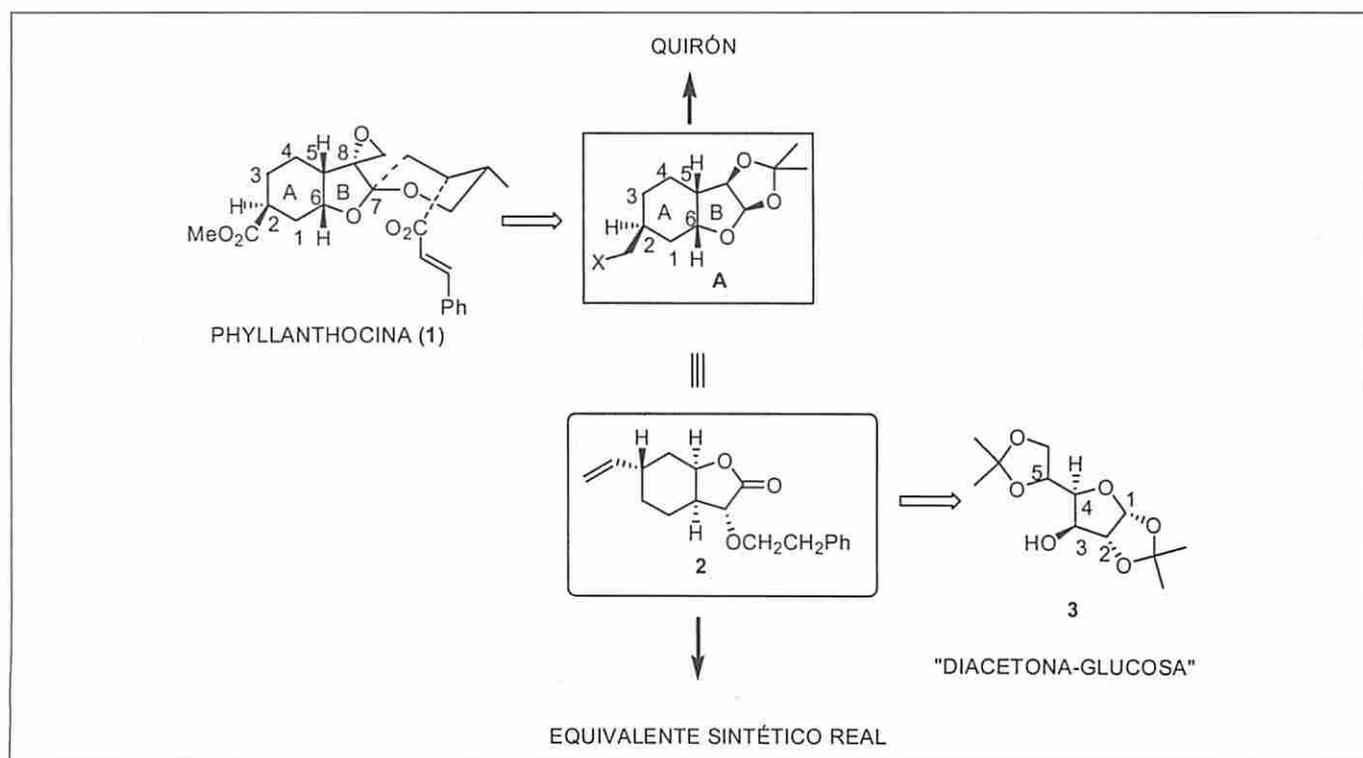
to aislado de un hongo *Aspergillus*, a partir de D-galactosa; de ipsdienol, una feromona de agregación de insectos, a partir de D-manitol [6] [7] [8].

A continuación presentaremos una de ellas extraída de nuestra propia experiencia [9]. Nos referimos a la síntesis formal total de (+)-phyllanthocina (**1**). Este compuesto es un sesquiterpeno natural con interesantes propiedades biológicas.

El análisis retrosintético de esta molécula condujo al *quirón* (**A**), y como *equivalente sintético* correspondiente, al compuesto **2**, que era conocido en la literatura, y cuya elección, por lo tanto, simplificaba el problema. A su vez, el análisis del intermedio **2** nos llevó a “diacetona glucosa” o, más propiamente, a 1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (**3**) como producto de partida, quiral, comercialmente asequible, o de fácil obtención a partir de D-glucosa.

En este proceso mental hemos *reconocido* el anillo de furanosa del compuesto **3** en el anillo de furano B en la estructura **1**, el carbono 5 de **3** en el carbono 1 de la molécula **1**. Además, el compuesto **3** presenta dos grupos hidroxilo en C-3 y C-2, que permitirían crear la funcionalización necesaria con vistas a la génesis del ciclo A en el producto **1**, y el epóxido sobre C-8 en el anillo B de **1**, respectivamente. Por otro lado, la “diacetona glucosa” (**3**) lleva en C-1 un aldehído enmascarado, susceptible de transformarse en el grupo carbonilo de la lactona **2** y, por lo tanto, el origen del espiroacetal de phyllanthocina.

Pero sin duda, un aspecto crítico y muy importante, es que procediendo así, no sólo estamos diseñando la síntesis enantioselectiva de esta molécula, sino que la elección de **3** fija ya de entrada la correcta estereoquímica en los



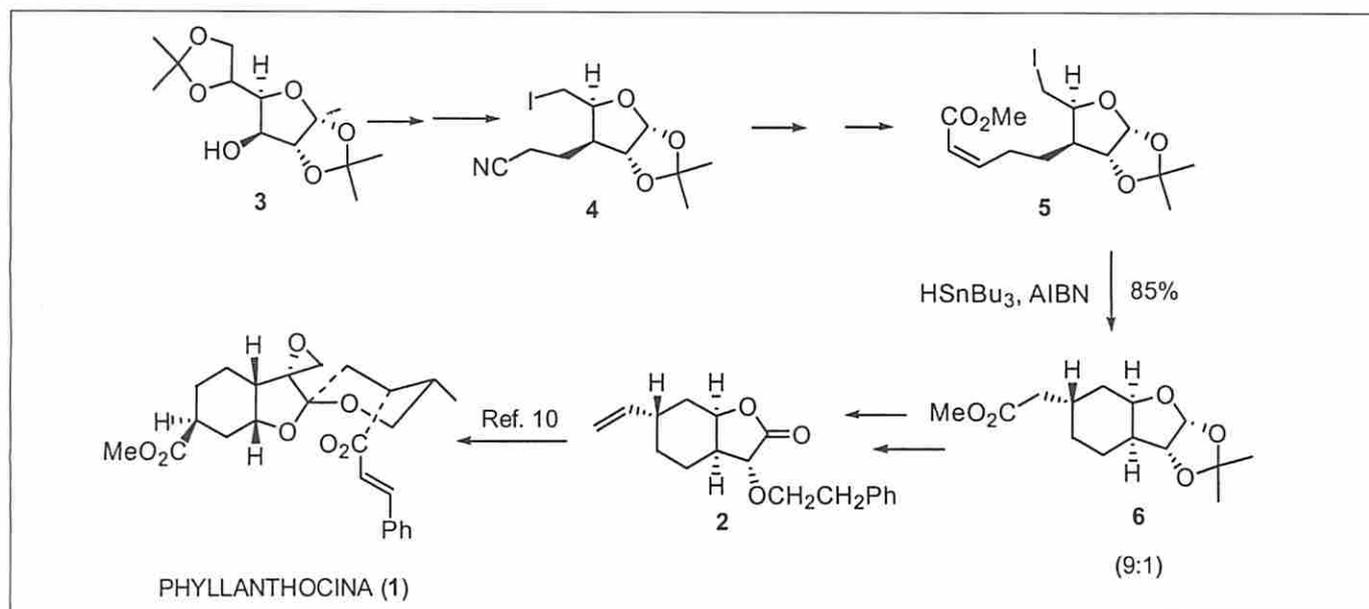
Esquema 1. Análisis retrosintético de la phyllanthocina 1.

carbonos C-5 y C-6 del producto objetivo **1**, idéntica a la que se encuentra en los carbonos C-3 y C-4 de "diacetona glucosa".

La ejecución de este proceso se llevó a la práctica tal como se muestra a grandes rasgos en el esquema 2. Así, tras una serie de transformaciones convencionales —una de ellas, una reacción tipo Michael vía radicales libres de un *O*-xantato instalado en C-3 sobre acrilonitrilo— se preparó el yodonitrilo **4** que, por reducción y reacción de tipo Wadsworth-Emmons, rindió el éster α,β -insaturado **5**, de estereoquímica *Z* en el doble enlace, el precursor radicalíco de la reacción de carbociclación vía radicales libres prevista para crear el anillo de ciclohexano anulado en torno

al anillo de furanosa. Así, en las condiciones habituales se obtuvo el compuesto **6** con un buen rendimiento y excelente diastereoselección en el nuevo estereocentro formado a favor del isómero con la configuración correcta para rendir phyllanthocina (**1**). En las etapas siguientes el éster **6** se transformó en la lactona conocida **2**, cuyos datos físicos y espectroscópicos eran en todo coincidentes con los descritos en la literatura para ese compuesto [10], lo que constituía de por sí la síntesis formal, total de phyllanthocina (**1**).

En suma, un ejemplo sencillo, pero ilustrativo de cómo se aplican los conceptos de la aproximación del quirón en síntesis total de productos naturales y del uso práctico de los hidratos de carbono en síntesis orgánica.



Esquema 2. Síntesis formal total de phyllanthocina (**1**) a partir de diacetona glucosa (**3**).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Pigman, W. A.; Horton, D. *The Carbohydrates*, Academic Press, NY, 1972. (Un clásico de la química de hidratos de carbono por el que no pasa el tiempo.)
- [2] Collins, P.; Ferrier, R. *Monosaccharides*, Wiley, Chichester, 1995.
Binkley, R. W. *Modern Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, 1988.
Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinay, P. *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
(Excelentes textos para estudiantes y especialistas, que sirve de perfecta introducción a la química de hidratos de carbono, y están escritos por profesores que han hecho también contribuciones significativas en el área de la química orgánica de hidratos de carbono.)
- [3] Stoddart, J. F. *Stereochemistry of Carbohydrates*; Wiley-Interscience, New York, 1971. (Texto imprescindible para estudiar los aspectos de estereoquímica y análisis conformacional en hidratos de carbono.)
- [4] Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford, 1983. (Un viaje iniciático en la teoría de la aplicación de los pro-

ductos naturales a la síntesis total enantioselectiva de moléculas orgánicas.)

- [5] Warren, S. *Organic Synthesis. The Disconnection Approach*, 1ª Ed. Repr. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996.
Corey, E. J.; Cheng, X-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989. (La teoría del sintón en química orgánica.)
- [6] Fraser-Reid, B. *Acc. Chem Res.* **1975**, *8*, 192.
- [7] Inch, T. D. *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1972**, *27*, 191.
- [8] Vasella, A. en *Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R.; Otto Salle Verlag, Frankfurt am Main, Germany, 1980, p. 173.
- [9] Yeung, B.W.; Contelles, J.L.M.; Fraser-Reid, B. "A Radical Cyclization Route to Collum's Key Intermediate for (+)-Phyllanthocin: Annulated Furanoses via Radical Cyclizations", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1160.
- [10] McGuirk, P. R.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 843.

Paloma Ballesteros García
Dpto. Química Orgánica y Biología
José Luis Marco Contelles
Consejo Superior de Investigaciones Científicas