

Configurational Study Based on the Analysis of Homonuclear and Heteronuclear Coupling Constants

ESTUDIO CONFIGURACIONAL BASADO EN EL ANÁLISIS DE CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO HOMONUCLEARES Y HETERONUCLEARES

Francisco Cen-Pacheco*, Fernando C. López-Fentanes**

Un paso crucial para el descubrimiento de cualquier molécula nueva consiste en determinar su estructura completa, que incluye determinar la estructura plana de la molécula y su estereoquímica. Se ha visto que esta última está fuertemente ligada a sus propiedades químicas y biológicas. Sin embargo, esto es particularmente difícil cuando el centro o centros quirales se encuentran en porciones con alta flexibilidad que se intercambian fácilmente entre diferentes conformaciones, como es el caso de los fragmentos acíclicos o anillos con alta flexibilidad. Las mejoras de los métodos de espectroscopía de RMN, han convertido a esta técnica en una herramienta poderosa que permite determinar la estructura de moléculas orgánicas. Una de las estrategias más populares desarrolladas en las últimas décadas para abordar muchos problemas estructurales es el análisis basado en constantes J (JBA), el cual consiste en el uso de las constantes de acoplamiento heteronuclear (C—H) de larga distancia (dos o tres enlaces) para determinar la estereoquímica, incluso en sistemas con flexibilidad.

Palabras clave: Compuestos orgánicos, estereoquímica, flexibilidad, constantes de acoplamiento heteronucleares

A crucial step in the discovery of any new molecule is to determine its complete structure, which includes determining the planar structure of the molecule and its stereochemistry. It has been seen that the latter is strongly linked to its chemical and biological properties. However, this is particularly difficult when the chiral center(s) are in portions with high flexibility that are easily exchanged between different conformations, as is the case with acyclic fragments or rings with high flexibility. Improvements in NMR spectroscopy methods have made it a powerful tool for determining the structure of organic molecules. One of the most popular strategies developed in recent decades to address many structural problems is J-constant-based analysis (JBA), which consists of the use of long-distance heteronuclear (C—H) coupling constants (two or three bonds) to determine the stereochemistry, even in systems with flexibility.


Keywords: Organic compounds, stereochemistry, flexibility, heteronuclear coupling constants

Recibido: 26 de enero de 2022

Aceptado en su forma final: 29 de marzo de 2022



*Facultad de Bioanálisis, Universidad Veracruzana, Iturbide s/n, 91700, Veracruz, Veracruz, México, fcen@uv.mx  <https://orcid.org/0000-0001-8506-2435>

**Facultad de Bioanálisis, Universidad Veracruzana, Iturbide s/n, 91700, Veracruz, Veracruz, México, felopez@uv.mx  <https://orcid.org/0000-0002-3281-9358>

Un aspecto de gran importancia en el desarrollo de fármacos es conocer la configuración/estereoquímica de las moléculas bioactivas,¹ ya que esta característica estructural en muchos casos explica las propiedades bioactivas y/o tóxicas que poseen los compuestos orgánicos^{2,3}. Una de las primeras lecciones que aprende un estudiante de química orgánica es establecer la forma de distinguir moléculas con átomos de carbono quirales. Un carbono quiral es el que tiene cuatro sustituyentes diferentes que solo pueden colocarse en el espacio de dos maneras diferentes, una imagen especular de la otra, que habitualmente conocemos como isómeros *R* y *S*. La importancia de distinguir entre una forma u otra de carbono, es decir, su configuración espacial, puede tener consecuencias críticas en los fármacos. El caso de la talidomida ejemplifica con claridad lo anterior. La talidomida fue sintetizada en 1953 por Wilhem Kunz en Alemania y cuatro años más tarde se autorizó su venta para el tratamiento de las náuseas y los vómitos durante el embarazo en más de 50 países. Sin embargo, en los primeros años de la década de los sesenta, McBride, un obstetra australiano, y Lenz, un pediatra y genetista alemán, denunciaron las anomalías congénitas detectadas en recién nacidos cuyas madres habían utilizado talidomida durante el embarazo. El uso de este fármaco generó entre los años 1956 y 1963 más de 10,000 casos de recién nacidos con focomelia (ausencia de huesos y músculos en las extremidades superiores o inferiores). Hoy se sabe que esto se debió a que la talidomida en un organismo vivo se encuentra como una mezcla de dos isómeros, debida a una rápida interconversión *in vivo* que genera los dos posibles enantiómeros (*R/S*). Así, mientras la (*R*)-talidomida es responsable de la acción sedante o calmante de las náuseas en mujeres embarazadas, su enantiómero, la (*S*)-talidomida, es el causante de las anomalías congénitas (Figura 1)^{4,5}.

El avance de la técnica de difracción de rayos X aplicada a cristales de moléculas orgánicas ha permitido establecer la configuración absoluta de manera rutinaria. Sin embargo, este método requiere la obtención de un monocristal adecuado en tamaño, con bordes regulares y

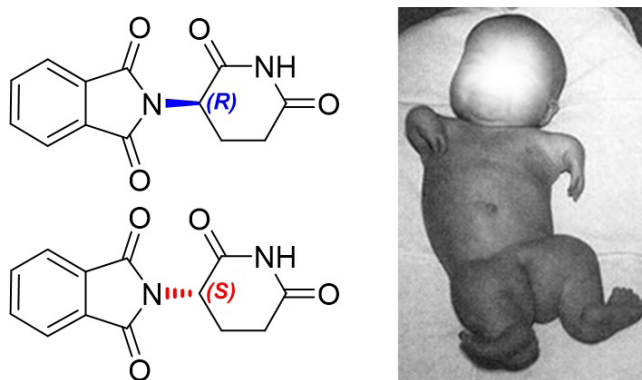


Figura 1. Izquierda: enantiómeros de la talidomida. Derecha: recién nacido con focomelia atribuida a la (*S*)-talidomida (imagen editada del Blog de García-Tornel, S.: “La talidomida, 50 años después”. Abril de 2011. Consultada en enero 2022).

sin grietas, características que son difíciles de conseguir con muchas moléculas orgánicas^{6,7}. Así, para moléculas orgánicas que no cristalizan adecuadamente, la determinación de su configuración es el principal problema para establecer su estructura. Este hecho es particularmente cierto cuando se trata de un compuesto de origen natural desconocido o cuando se utiliza síntesis no estereoespecífica para obtener una molécula. La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es el método más utilizado para la determinación de la estereo-estructura de moléculas orgánicas en disolución⁸. En efecto, la RMN permite establecer la disposición espacial de los átomos en un carbono quiral y así determinar su estereoquímica, mediante el uso del efecto nuclear Overhauser (NOE en inglés), el cual permite determinar la cercanía espacial de parejas de átomos de hidrógeno que se encuentran a una distancia inferior a unos 4 Å, esta cercanía permite posicionarlos espacialmente y con base a esta localización es posible determinar la configuración *R/S* de un carbono quiral, siempre que se encuentre en un sistema con cierta rigidez (Figura 2). En complemento a las correlaciones NOE, se utilizan las constantes de acoplamiento ¹H-¹H, las cuales indican el ángulo de torsión/diedro (Ψ) (por ejemplo, una $J = 2-4$ Hz indica un ángulo de torsión *gauche* (~60°) y una $J = 10-12$ Hz indica un ángulo de torsión *anti* (~180°) entre dos átomos de hidrógeno que se encuentran a tres enlaces, tal como se muestra en el ejemplo de la Figura 3. Este enfoque se aplica con éxito en la asignación de la estereoquímica de carbonos quirales que se encuentran en porciones rígidas de la molécula, como los anillos de seis miembros. Si bien esta herramienta es muy poderosa, no es posible su uso en aquellos centros quirales que se encuentran en una porción flexible de la molécula, como en los fragmentos acíclicos o los anillos con alta flexibilidad⁹.

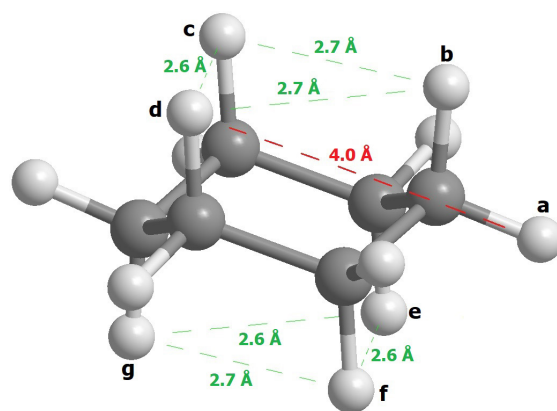


Figura 2. Algunas correlaciones del efecto nuclear Overhauser (NOE en inglés), que se observarían en la conformación de silla del ciclohexano. En el grupo de átomos asignados como b, c y d, se observaría un efecto NOE entre ellos (distancias entre ellos de ~2.6 Å), este efecto los posiciona en el mismo plano del anillo de ciclohexano (“arriba”); asimismo en los átomos de hidrógeno e, f y g se observaría un efecto NOE entre ellos que los posiciona en el plano contrario al grupo anterior (“abajo”). Por otro lado, entre la pareja de átomos a y d y entre f y c no se observaría efecto NOE por estar a 4 Å de distancia, lo cual indica que estas parejas de hidrógenos no se encuentran en el mismo plano.

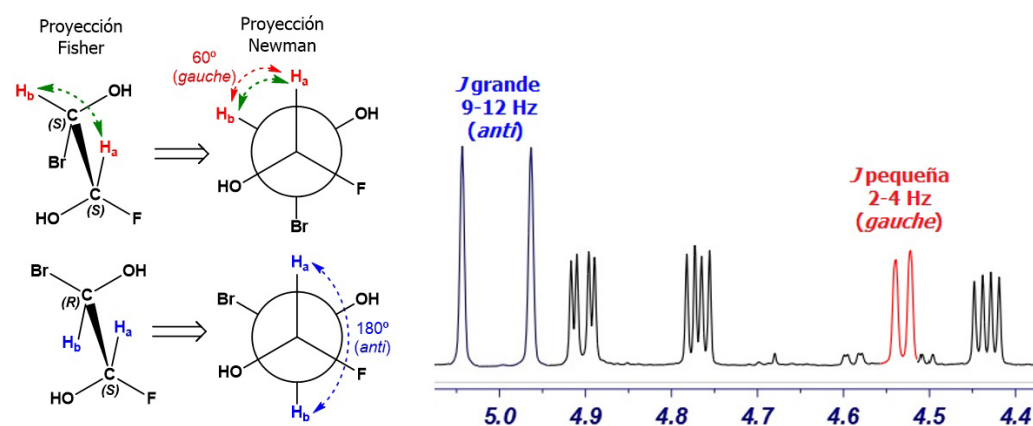


Figura 3. A modo de ejemplo ilustrativo, se utilizó el 2-bromo-1-fluoroetanol para explicar cómo se miden las constantes de acoplamiento y efecto NOE por RMN. Las flechas en verde indican la correlación NOE que tiene el sistema *S,S* (la distancia es inferior a 4 Å). En rojo se representa el ángulo diedro *gauche* entre H_a y H_b (sistema *S,S*) y en azul el ángulo diedro *anti* entre H_a y H_b (sistema *R,S*). A la derecha se muestra un espectro de RMN 1H con los valores de las J 's que tienen un diedro *gauche* y un diedro *anti*.

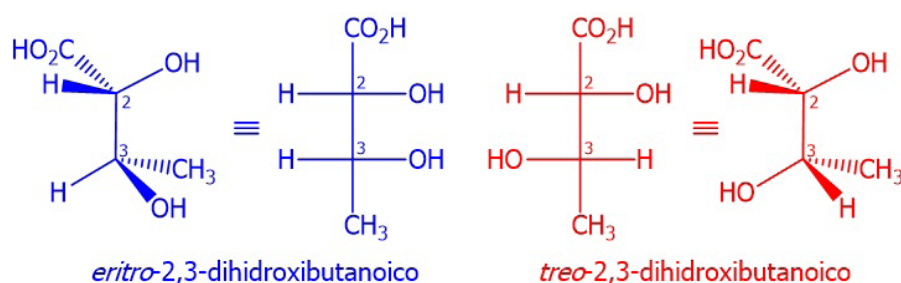


Figura 4. En azul se muestra el diastereoisómero *eritro* del ácido *eritro*-2,3-dihidroxi-butanoico en donde se puede ver que los grupos -OH se encuentran del mismo lado. En rojo se muestra el diastereoisómero *treo* del ácido *treo*-2,3-dihidroxi-butanoico en donde se puede ver que los grupos -OH se encuentran en lados opuestos.

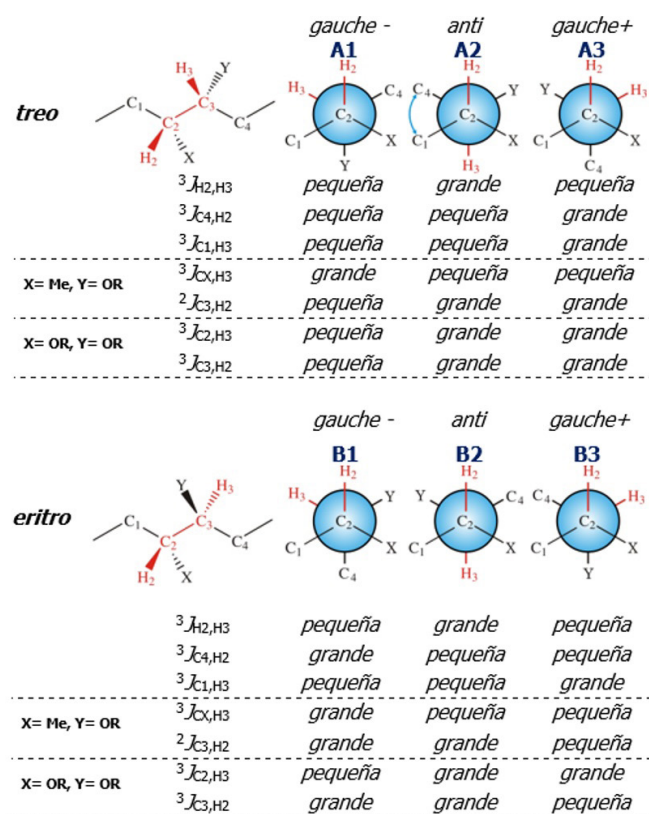


Figura 5. Análisis configuracional del sistema 1,2-dimetino a través de las constantes de acoplamiento. Los cuatro rotámeros H_2/H_3 -*gauche* tienen un patrón de constantes de acoplamiento homo y heteronucleares diferentes que permiten diferenciarlos. Los dos rotámeros H_2/H_3 -*anti* pueden distinguirse por las correlaciones NOE de los sustituyentes C-1 y C-4 (\leftrightarrow). Las orientaciones de los conformeros *gauche*-, *anti*-, *gauche*+ se construyeron a partir de los ángulos diedros entre H_2 y H_3 .

Determinar la estequiímica de moléculas orgánicas siempre ha sido complejo por lo que se han desarrollado diversas técnicas para solventar dicho problema¹⁰. En las últimas dos décadas, se ha introducido y utilizado ampliamente la medición de constantes de acoplamiento heteronuclear (C—H) de larga distancia (dos o tres enlaces), el llamado análisis basado en constantes J (JBA). Esta aproximación fue desarrollada a mediados de los años noventa por Murata y col¹¹. El principio de este método se basa en la premisa de que un sistema formado por dos centros quirales contiguos adopta la conformación *gauche*-, *anti* o *gauche*+ para el diastereoisómero *eritro* o para el *treo*. Se usa el término *eritro* cuando, en la representación de Fischer, los dos sustituyentes iguales o parecidos de la molécula se encuentran del mismo lado, mientras que el término *treo* hace referencia al diastereoisómero con sustituyentes idénticos o parecidos en lados opuestos (Figura 4). El análisis consiste en comparar los valores experimentales de las constantes $^3J_{H-H}$, $^3J_{C-H}$ y $^2J_{C-H}$ con los valores esperados para cada uno de los rotámeros alternados (*gauche*-, *anti* o *gauche*+) de las dos series diastereoisoméricas (*eritro* y *treo*). Así, los valores experimentales de las constantes $^3J_{H-H}$, $^3J_{C-H}$ y $^2J_{C-H}$ nos permiten elegir uno de los cuatro conformeros *gauche*± (A1, A3, B1 y B3). Sin embargo, y debido a que los conformeros *anti* (A2 y B2) presentan el mismo patrón de valores para las constantes $^3J_{H-H}$, $^3J_{C-H}$ y $^2J_{C-H}$, no es posible diferenciarlos entre ellos. En estos casos es necesario recurrir a las correlaciones NOE. Si se observa NOE entre los sustituyentes C-1 y C-4 se elige el conformero *anti* de la serie *treo* (A2) y si no se observa el NOE se opta por el conformero *anti* de la serie *eritro* (B2) (Figura 5)¹².

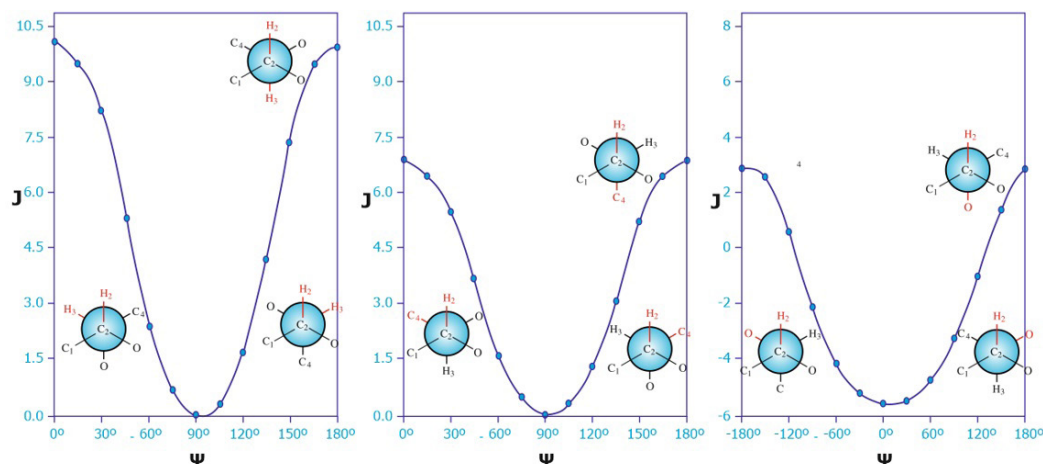


Figura 6. Valores estimados de las constantes de acoplamiento (J en Hz) en función del ángulo diedro (Ψ) en sistemas 1,2-dioxigenados.

Tabla 1. Valores estimados de las constantes ${}^3J_{\text{H-H}}$, ${}^2J_{\text{C-H}}$ y ${}^3J_{\text{C-H}}$ en tres sistemas del tipo 2,3-dimetino quirales que contienen diferentes sustituyentes.

SEGMENTO	${}^3J_{\text{Hb-Hc}}$ (Hz)		${}^3J_{\text{Cd-Hb}}$ (Hz)		${}^2J_{\text{Cb-Hc}}$ (Hz)	
	grande <i>anti</i>	pequeña <i>gauche</i>	grande <i>anti</i>	pequeña <i>gauche</i>	grande <i>gauche</i>	pequeña <i>anti</i>
	9 a 12	2 a 4	6 a 8	1 a 3	NC ¹	NC ¹
	8 a 11	1 a 4	6 a 8	1 a 3	-5 a -7	0 a -2
	7 a 10	2 a 4	NC ²	NC ²	-4 a -6	2 a 0

Notas:

NC: No hay constante.¹ No hay constante por qué no hay un átomo electronegativo.² No hay constante por qué no hay carbono en la posición d. En términos generales, las constantes de acoplamiento con valor negativo son características de los acoplamientos a dos enlaces, como es el caso de los protones geminales de los metilenos (H-C-H) y las constantes heteronucleares a dos enlaces (H-C-C); los valores de estas constantes dependen de la hibridación del átomo de carbono, del ángulo de enlace H-C-C/H-C-H y del efecto inductivo de sustituyentes electronegativos/electropositivos en las posiciones α y β .

La comparación de las medidas experimentales con los valores esperados depende fundamentalmente de la correcta definición de las categorías “pequeña” y “grande”. En el caso de las constantes a tres enlaces (${}^3J_{\text{H-H}}$ y ${}^3J_{\text{C-H}}$), que se relacionan directamente con el ángulo de torsión/diedro (ψ) a través de la ecuación de Karplus, se define “grande” como todos aquellos valores de J que se correspondan al intervalo de ángulos de torsión de $180 \pm 15^\circ$ (disposición *anti*). De igual forma, todos aquellos valores de J que se correspondan a ángulos de torsión en torno a $60 \pm 15^\circ$ (disposición *gauche*)

se definen como J “pequeñas” (Figura 6). Por otro lado, las constantes heteronucleares a dos enlaces (${}^2J_{\text{C-H}}$) también proporcionan restricciones geométricas, siempre que el carbono que interviene en el acoplamiento esté unido a un átomo muy electronegativo (oxígeno, nitrógeno y halógenos principalmente). El valor de la ${}^2J_{\text{C-H}}$ nos daría información del ángulo de torsión que forma el protón y el átomo electronegativo. En estos casos, un valor de ${}^2J_{\text{C-H}}$ correspondiente a ángulos de torsión de $60 \pm 15^\circ$ (disposición *gauche*) se define como “grande”, mientras que valores de ${}^2J_{\text{C-H}}$ correspondientes a

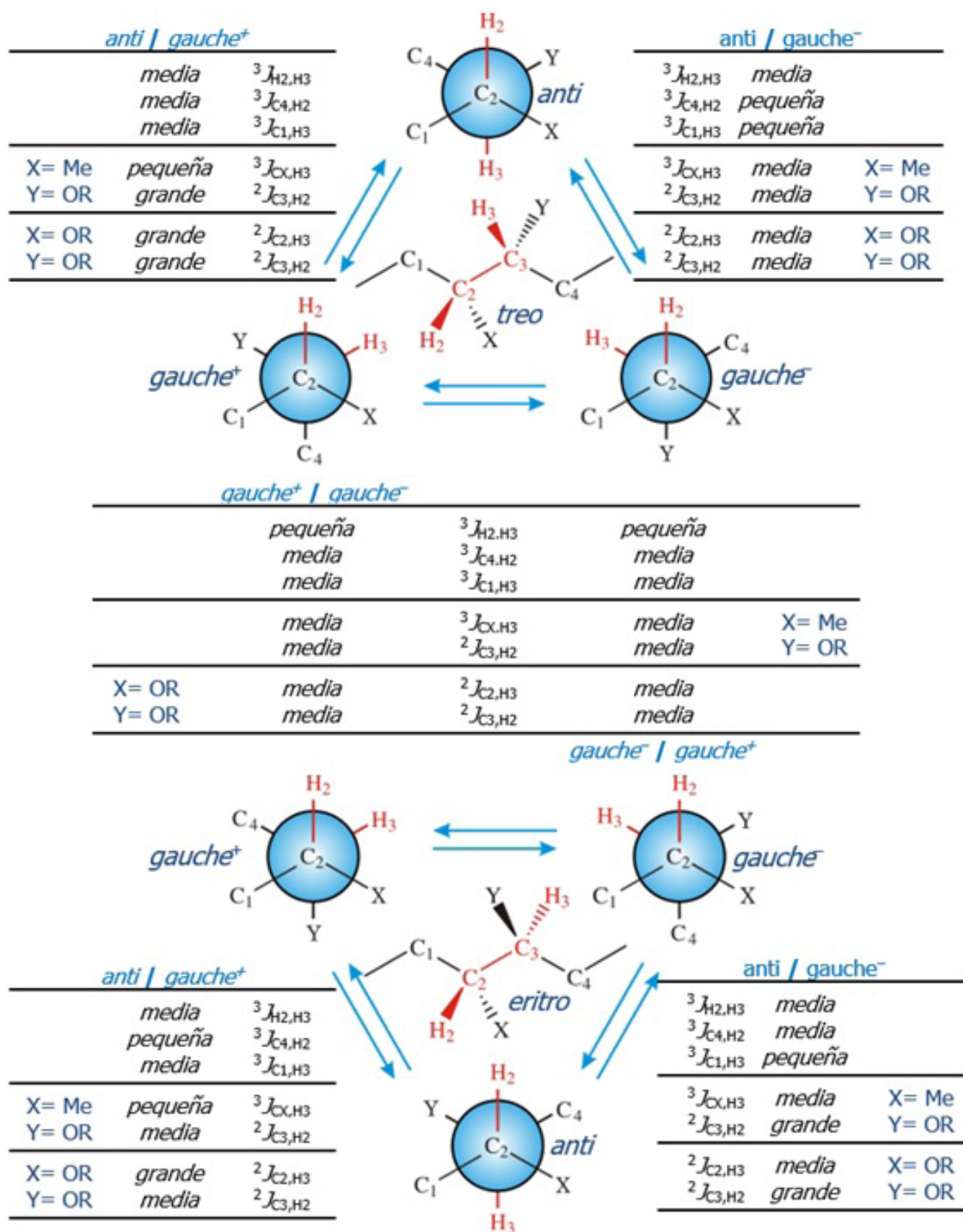


Figura 7. Análisis configuracional de sistemas en equilibrio conformacional a través de las constantes de acoplamiento. En el centro de la imagen se puede ver que los equilibrios *gauche⁺*—*gauche⁻* o *gauche⁻*—*gauche⁺* de la configuración *eritro* y *treo* poseen el mismo patrón de constantes de acoplamiento y por tanto ese equilibrio es indiferenciable.

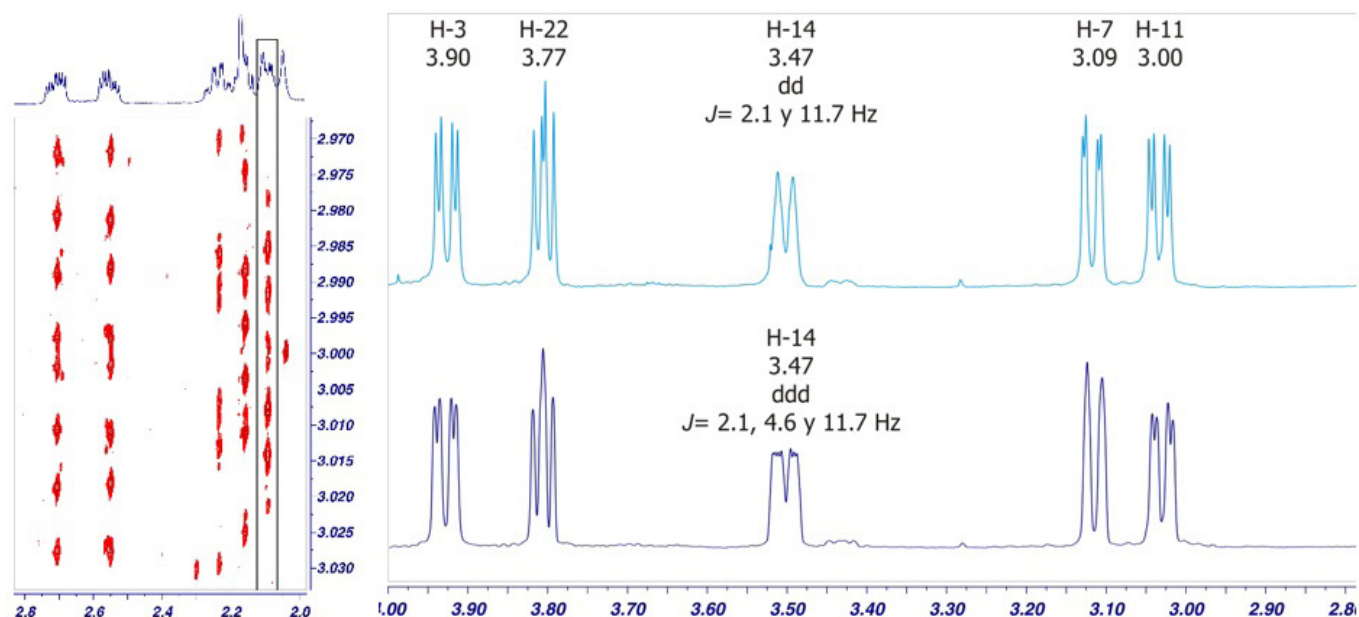


Figura 8. Medición de las constantes de acoplamiento ^1H — ^1H por RMN. **Izquierda:** segmento de un espectro ^1H — ^1H J -resuelto. **Derecha arriba:** segmento de un espectro de RMN ^1H con desacoplamiento de protón (señal simplificada de H-14). **Derecha abajo:** segmento de un espectro de RMN ^1H sin desacoplar (señal más compleja de H-14).

ángulos de torsión de $180 \pm 15^\circ$ (disposición *anti*) se definen como “pequeñas” (**Figura 6**). Es importante destacar que, aunque el valor de las constantes de acoplamiento depende principalmente del ángulo de torsión (Ψ), la presencia o ausencia de sustituyentes y el efecto de estos en el segmento analizado es fundamental para establecer la amplitud de cada intervalo (**Tabla 1**)¹¹.

Es muy frecuente encontrar, en sistemas flexibles, la coexistencia de dos o tres conformeros en equilibrio. Cuando los conformeros minoritarios contribuyen de una manera importante ($J \geq 1$ Hz), además de los valores “pequeños” y “grandes” de las constantes de acoplamiento, se observan valores “medios”. Para la resolución de estos sistemas en equilibrio se ha desarrollado una ampliación del método JBA. Sin embargo, este análisis solamente nos permite diferenciar sistemas con un equilibrio entre los conformeros alternados *anti-gauche*⁺ o *anti-gauche*⁻ de la serie *treo* o *eritro*, ya que estos sistemas en equilibrio poseen patrones diferentes (“pequeño” “medio” o “grande”) para sus constantes de acoplamiento (**Figura 7**)¹¹.

Como es de suponer, el análisis basado en constantes de acoplamiento J (JBA) requiere una precisa determinación de las constantes de acoplamiento ^1H — ^1H y ^{13}C — ^1H . Aunque las constantes $^3J_{\text{H-H}}$ se pueden extraer del espectro de RMN ^1H , esto puede ser difícil cuando las señales están parcial o totalmente solapadas. En estos casos es necesario recurrir a otros experimentos. El ^1H — ^1H J -resuelto es un experimento que incluye los desplazamientos químicos de RMN ^1H en la F_2 (eje horizontal) y los valores de las constantes de

acoplamiento (en Hz) en F_1 (eje vertical). Otra alternativa para establecer las constantes de acoplamiento ^1H — ^1H es el experimento TOCSY-1D (**Tabla 2**), el cual consiste en excitar un hidrógeno específico. El resultado es un espectro 1D en el cual aparece únicamente el sistema de hidrógenos vecinos al que pertenece el hidrógeno irradiado. Para este fin, también se utilizan experimentos de desacoplamiento homonuclear (desacoplamiento selectivo). Estos espectros se basan en saturar la frecuencia de precesión de un protón para desacoplarlo, lo que permite simplificar señales complejas y, por tanto, ayuda a descartar alguna de las constantes de acoplamiento que conforman el multiplete (**Figura 8**)^{12,13}.

Asimismo, el avance de las técnicas bidimensionales de resonancia magnética nuclear y el desarrollo de secuencias de pulsos con gradiente de campo magnético (PFG) han permitido desarrollar varios métodos prácticos para medir las constantes heteronucleares ($^{2,3}J_{\text{C-H}}$). Una de las técnicas más utilizadas para determinar los acoplamientos heteronucleares es el HSQC-HECADE. En términos generales, este experimento es muy similar a un espectro de HSQC-TOCSY en el que evoluciona el acoplamiento ^{13}C — ^1H . Así, la distancia en F_2 (δ_{H}) representa la magnitud de las constantes de acoplamiento $^{2,3}J_{\text{C-H}}$, mientras que la distancia en F_1 es debida al acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$. Además, el HSQC-HECADE aporta información sobre el signo de las constantes de acoplamiento, en este caso a través de la variación de la “inclinación” de las señales. Hay que destacar que este experimento se basa en la transferencia de magnetización a través de sistemas de espín ^1H — ^1H (tipo TOCSY), esto impide obtener información en aquellos diedros que incluyan

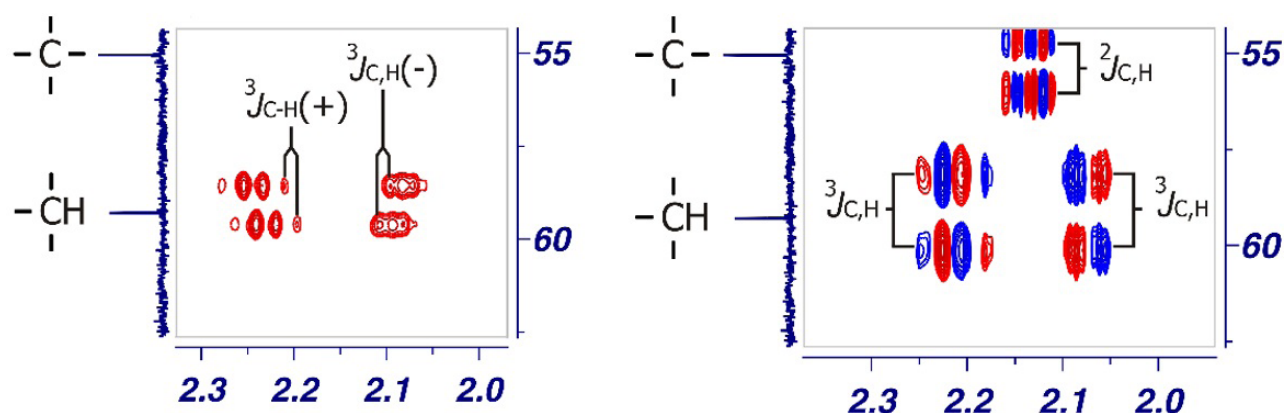


Figura 9. Medición de las constantes de acoplamiento ^{13}C — ^1H por RMN. Izquierda ^{13}C — ^1H HSQC-HECADE. Derecha: ^{13}C — ^1H JHMBC.

Tabla 2. Principales experimentos de RMN para medir constantes de acoplamiento.

TOCSY-ID	<i>Total Correlation Spectroscopy in one dimension</i> Espectroscopía de correlación total en una dimensión. Permite correlacionar hidrógenos que se encuentran sobre carbonos vecinos, así como sus constantes de acoplamiento ($^3J_{\text{H-H}}$). Al ser selectivo, solamente de un grupo de hidrógenos, haciendo que el espectro sea menos complejo que el espectro de RMN- ^1H y por tanto más fácil de analizar. Esta secuencia de correlaciones se termina cuando se presenta en la cadena un carbono cuaternario.
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> : Coherencia cuántica simple heteronuclear. Permite correlacionar cada hidrógeno de un compuesto con su respectivo carbono. Debido a que los carbonos cuaternarios no tienen hidrógenos, estos no se observan en este experimento.
HSQC-TOCSY	Es un experimento que consta de un tren de pulsos HSQC inicial seguido de una secuencia de mezcla TOCSY. Permite correlacionar un hidrógeno con su carbono y con todos los carbonos siguientes, siempre que estos contengan al menos un hidrógeno. Esta secuencia de correlaciones se termina cuando se presenta en la cadena un carbono cuaternario.
HSQC-HECADE	Es un experimento con una secuencia de pulso similar al HSQC-TOCSY. Permite correlacionar un hidrógeno con todos sus carbonos vecinos, al igual que el HSQC-TOCSY, pero en este experimento en la escala horizontal (F2) se mide el valor de las constantes de acoplamiento $^{2,3}J_{\text{C-H}}$, mientras que en la escala vertical (F1) se mide el valor del acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$. Además, este experimento nos indica el signo (\pm) de las $^2J_{\text{C-H}}$. Hay que puntualizar que al ser un experimento de tipo TOCSY, no se puede obtener información de carbonos cuaternarios.
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> : Correlación de enlaces múltiples heteronucleares. Permite correlacionar cada hidrógeno de un compuesto con carbonos separados por dos y tres enlaces, incluyendo carbonos cuaternarios.
J-HMBC	Es un experimento similar al HMBC, es decir, correlaciona cada hidrógeno de un compuesto con carbonos separados por dos y tres enlaces, incluyendo carbonos cuaternarios, aunque también nos da el valor de las constantes de acoplamiento $^{2,3}J_{\text{C-H}}$.
HSQMBC	Es un experimento similar al HMBC, pero con un rango de alcance superior a los 3 enlaces. Al mismo tiempo que nos da la correlación de un hidrógeno con carbonos a más de tres enlaces, nos da el valor de las constantes de acoplamiento $^{2,3}J_{\text{C-H}}$.

un carbono cuaternario sp^3 . Esta dificultad se puede salvar a través del uso de experimentos como el HSQMBC y J-HMBC; sin embargo, tienen la desventaja de ser menos sensibles y de no informar del signo de la constante (Tabla 2 y Figura 9)^{12,13}.

COMENTARIOS FINALES

En este texto se ha mostrado que un punto clave para comprender las propiedades de las moléculas bioactivas es conocer su configuración/estereoquímica. Esto puede ser muy desafiante cuando la medición de las restricciones clásicas de RMN (NOE y constantes de acoplamiento) solamente aporta información útil en sistemas rígidos. En este artículo, se describe un protocolo de análisis conformacional para moléculas con flexibilidad, que incluso se encuentran en equilibrio conformacional. Además, se menciona algunas de las técnicas de RMN que se utilizan rutinariamente para medir constantes de acoplamiento homonucleares ($^3J_{H-H}$) y heteronucleares ($^{2,3}J_{C-H}$).

REFERENCIAS

- Beckett, A. H. Stereochemical factors in biological activity. En "Fortsschritte der Arzneimittelforschung / Progress in Drug Research / Progrès des recherches pharmaceutiques"; Jucker, E.; Birkhäuser Basel: Schweizer Wissenschafts, 1959, 1, 455-530.
- Ariëns, E. J. Chirality in bioactive agents and its pitfalls. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1986**, 7, 200-205.
- Simonyi, M.; Fitos, I.; Visy, J. Chirality of bioactive agents in protein binding storage and transport processes. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1986**, 7, 112-116.
- James, H. K.; Anthony, R. S. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol. Sci.*, **2011**, 122(1), 1-6.
- Eriksson, T.; Björkman, S.; Höglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **2001**, 57(5), 365-76.
- Flack, H. D.; Bernardinelli, G. The use of X-ray crystallography to determine absolute configuration. *Chirality*, **2008**, 20, 681-690.
- Sands, D. E. Introducción a la cristalografía, Reverté, S.A., New York, **1969**, pp 86-90.
- Fukui, H.; Fukushi, Y. NMR determinations of the absolute configuration of α -chiral primary amines. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2856-2859.
- Cen-Pacheco, F.; Mollinedo, F.; Villa-Pulgarin, J.; Martín, M. N.; Fernández, J. J.; Daranas, A. H. Saiyacenols A and B: the key to solve the controversy about the configuration of aplysiols. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7275-7279.
- Cen-Pacheco, F.; Rodríguez, J.; Norte, M.; Fernández, J. J.; Hernández Daranas, A. Connecting discrete stereoclusters by using DFT and NMR spectroscopy: the case of nivariol. *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19(26), 8525-8532.
- Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. Stereochemical Determination of Acyclic Structures Based on Carbon-Proton Spin-Coupling Constants. A Method of Configuration Analysis for Natural Products. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(3), 866-876.
- Cen-Pacheco, F.; Santiago-Benítez, A. J.; Tsui, K. Y.; Tantillo, D. J.; Fernández, J. J.; Hernández Daranas, A. Structure and computational basis for backbone rearrangement in marine oxasqualenoids. *J. Org. Chem.* **2021**, 86(3), 2437-2446.
- Cen-Pacheco, F.; Santiago-Benítez, A. J.; García, C.; Álvarez-Méndez, S. J.; Martín-Rodríguez, A. J.; Norte, M.; Martín, V. S.; Gavín, J. A.; Fernández, J. J.; Hernández Daranas, A. Oxasqualenoids from *Laurencia viridis*: combined spectroscopic-computational analysis and antifouling potential. *J. Nat. Prod.*, **2015**, 78(4)

BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. Stereochemical Determination of Acyclic Structures Based on Carbon-Proton Spin-Coupling Constants. A Method of Configuration Analysis for Natural Products. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(3), 866-876.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cen-Pacheco, F. y López Fentanes, F.C.: Estudio Configuracional Basado en el Análisis de Constantes de Acoplamiento Homonucleares y Heteronucleares. *Revista de Química*, **2022**, 36(1), 18 -25. <http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/24793>