

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Facultad de Ciencias Químicas



Síntesis estereoselectiva de espirotioureas y
espiroguanidinas derivadas de D-fructosa

Tesis

Que para obtener el título de:
Licenciada en Química

Presenta:
Mónica Martínez Montiel

Asesoras de tesis:
Dra. Penélope Merino Montiel
Dra. Socorro Meza Reyes

Puebla, Puebla

Julio 2014



3. Abreviaturas

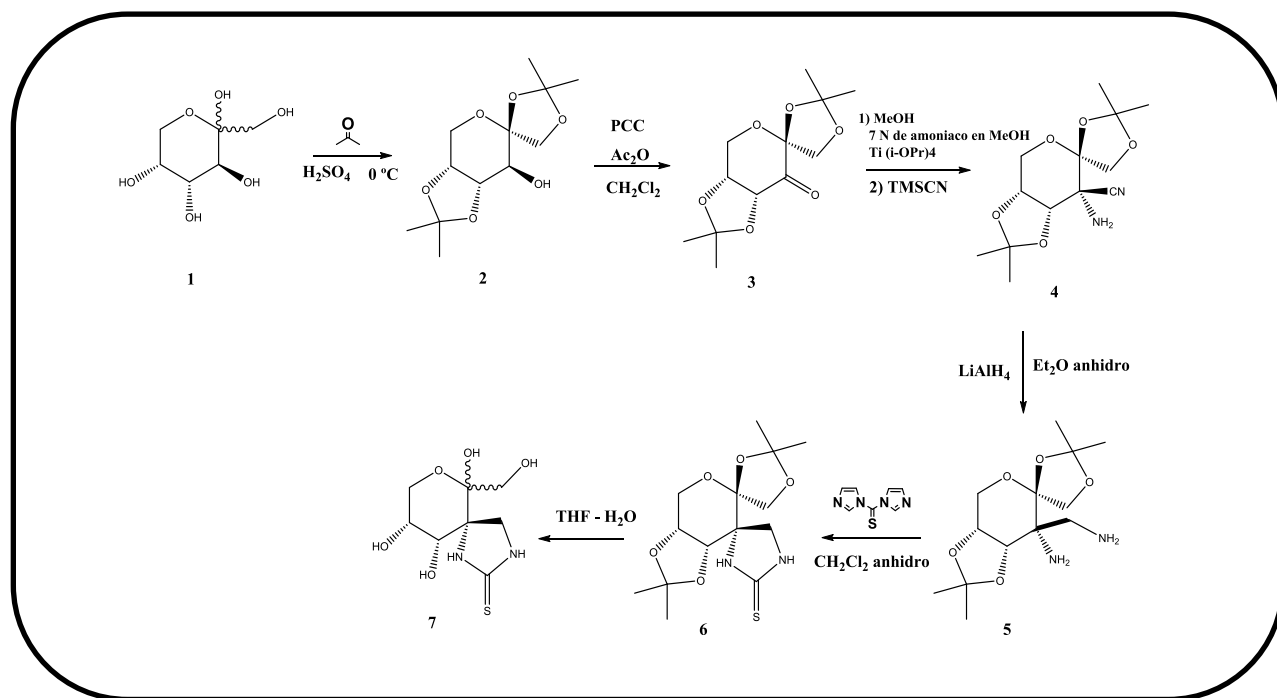
• °C	Grados Celsius
• Ac ₂ O	Anhídrido Acético
• AcOEt	Acetato de etilo
• AIBN	Azobisisobitilonitrato
• c.c.f	Cromatografía de capa fina
• CD ₃ OD	Metanol deuterado
• CDCl ₃	Cloroformo deuterado
• Col.	Colaboradores
• d	Doblete
• D ₂ O	Oxido de deuterio
• dd	Doble de doble
• Et ₂ O	Éter etílico
• Et ₃ N	Trietilamina
• EtOH	Etanol
• g	Gramos
• h	Horas
• HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
• HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
• Hz	Hertz
• J	Constante de acoplamiento
• M	Molar
• m	Multiplete
• m/z	Relación masa/carga
• MeOH	Metanol
• mg	Miligramos
• MHz	Megahertz
• mL	Militros
• mm	Milímetros
• mmol	Milimol
• MW	Microwaves
• N	Normal
• PCC	Clorocromato de piridinio
• Ph	Potencial de Hidrogeno
• ppm	Partes por millón
• RMN	Resonancia Magnética Nuclear

- s Singulete
- t.a Temperatura ambiente
- THF Tetrahidrofurano
- TMSCN Cianuro de trimetilsilano
- UV Radiación ultravioleta
- δ Desplazamiento químico

4. Resumen

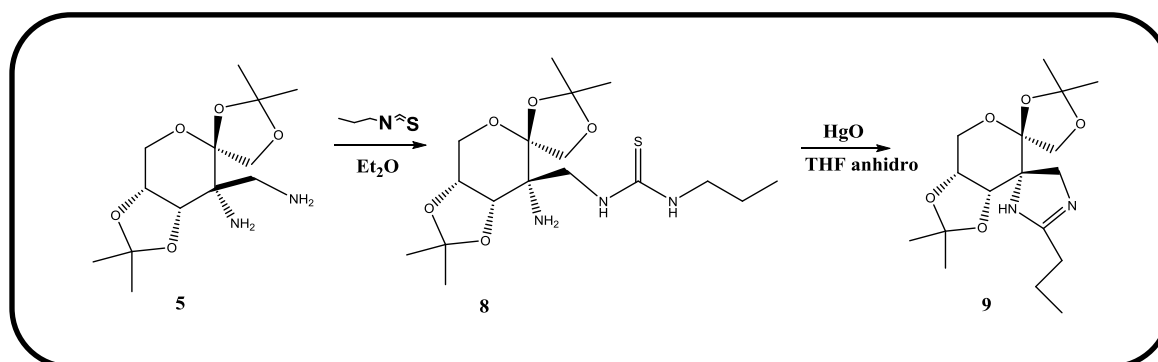
En este trabajo de tesis se realizó la síntesis regio y estereoselectiva de compuestos heterocíclicos nitrogenados espiránicos a partir de carbohidratos.

Para la obtención de estos nuevos compuestos de tipo tiourea y guanidina, se empleó como materia prima D-fructosa comercial (**1**). Como primer paso de la ruta sintética se llevó a cabo la protección regio y estereoselectiva de los hidroxilos 1, 2, 4 y 5 mediante la formación de dos acetales **2**, a continuación se llevó a cabo la oxidación del OH-3 para obtener la cetona **3**. Posteriormente se ensayaron las condiciones para obtener de manera estereoselectiva el aminonitrilo **4**. El grupo nitrilo se redujo para la obtención del compuesto **5**. Posteriormente se llevó a cabo el acoplamiento con 1,1-tiocarbonildiimidazol para formar la tiourea espiránica **6**. Finalmente se llevó a cabo la desprotección del heterociclo mediante tratamiento ácido **7** (Esquema 1).



Esquema 1. Ruta sintética para la obtención de la tiourea 7

Por otra parte el diamino **5** se acoplo de manera regioselectiva con isotiocianato de propilo, lo que condujo a la formación de la monotiourea **8**, posteriormente se llevó a cabo una ciclodesulfuración oxidativa para formar la guanidina cíclica **9** (Esquema 2).



Esquema 2. Ruta sintética para la obtención de la guanidina cíclica **9**

5. Introducción

5.1. Compuestos espiránicos

Un compuesto espiránico se define como una estructura bicíclica con un átomo, generalmente de carbono, formando parte de ambos anillos. Los anillos pueden ser de diferente naturaleza; el átomo que sirve de conexión es denominado también espiroátomo. Debido a la naturaleza tetraédrica del átomo de carbono espiro-enlazado los planos del anillo son casi perpendiculares (Figura 1.).



Figura 1. Distribución espacial de un compuesto espiránico

El estudio de los compuestos espiránicos resulta interesante debido a sus restricciones conformacionales y sus implicaciones estructurales en los sistemas biológicos.¹

En la naturaleza se pueden encontrar diversos compuestos espiránicos con diferentes actividades biológicas, algunos ejemplos son la 3,4 deshidroteaspirona **1** que fue aislada de las hojas del *Juniperus brevifolia*², decarboxyportenol acetate **2** aislado de la corteza del *Laumoniera bruceadelpha*³ que presentan actividad como agentes antipalúdicos frente al parásito *Plasmodium falciparum* 3D7 (IC₅₀ **1** = 16 μM, IC₅₀ **2** = 0.027 μM); el alcaloide(-)Histrionicotoxina **3** que fue aislado de los extractos de la piel de la rana dardo venenosa y es un ponente antagonista de los receptores nicotínicos¹, el alcaloide Horsfilina **4** que fue aislado por Jossang y col.⁴ de las hojas del *Horsfieldia superba* cuyos extractos se emplean comúnmente en la medicina asiática como analgésico¹, o rosmadial **5** que se encuentra en algunas plantas como el romero y es usado como antioxidante.⁵ (Figura 2.).

¹ Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 779-828.

² Moujir, L. M.; Seca, A. M. L.; Araujo, L.; Silva, A. M. S.; Barreto, M. C. *Fitoterapia*, **2011**, *82*, 225-229.

³ Morita, H.; Mori, R.; Deguchi, J.; Oshimi, S.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Hadi, A. H. A. *J. Nat. Med.* **2012**, *66*, 571-575.

⁴ Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527-6530.

⁵ Cassani, C.; Tian, X.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 233-235.

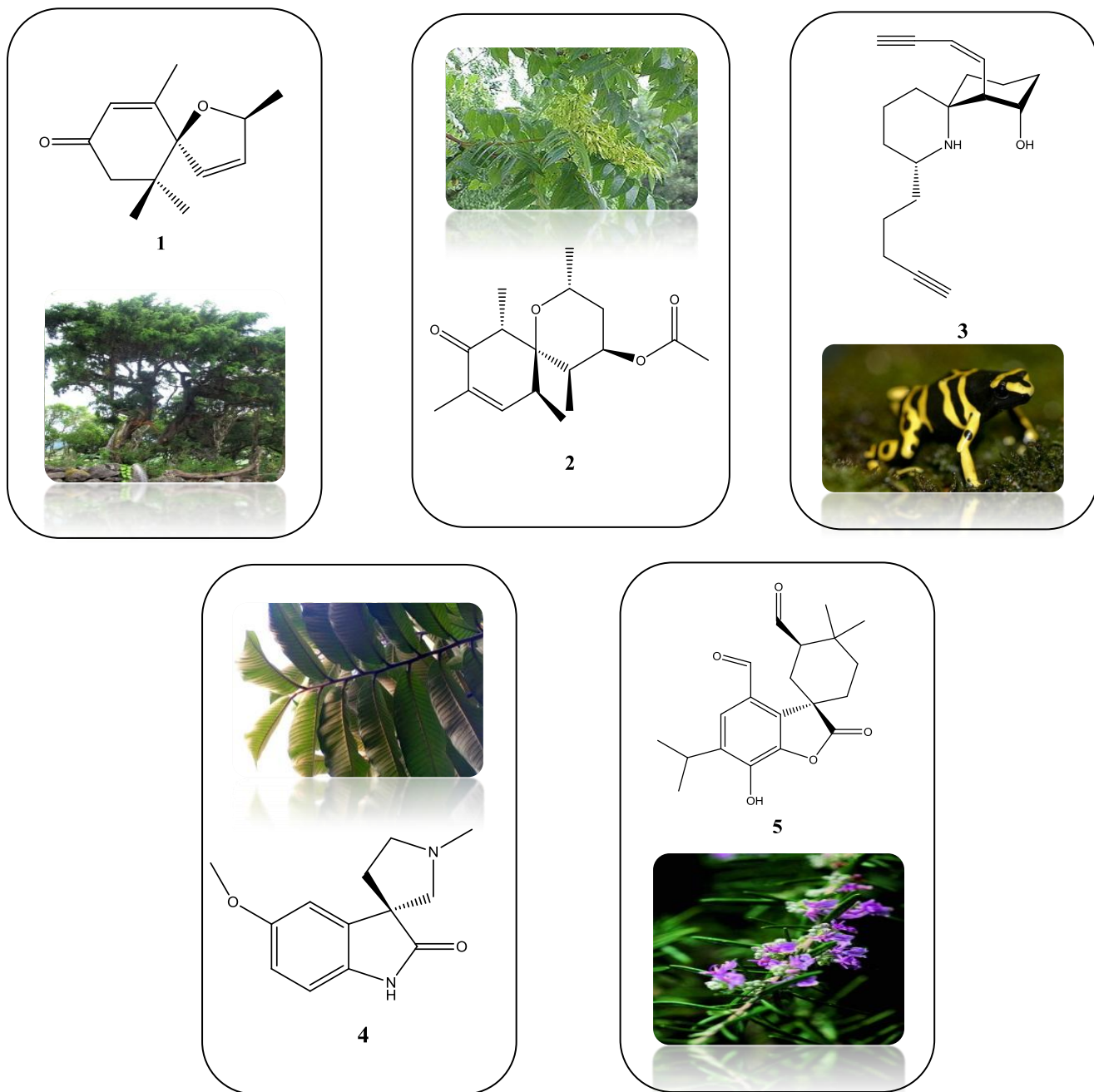


Figura 2. Ejemplos de compuestos espiránicos presentes en la naturaleza

La síntesis de los compuestos espiroheterocíclicos ha sido de gran interés en la Química Orgánica ya que poseen propiedades muy diversas como las mencionadas anteriormente, así como una amplia distribución en la naturaleza.

5.2. Espironucleósidos

El término espironucleósidos es utilizado para designar a un tipo de azúcar en el que el carbono anomérico pertenece simultáneamente a un anillo de azúcar pirano o furano y a un heterociclo nitrogenado como en el caso de la hidantocidina **6** (Figura 3). El término espiropseudonucleósido es usado cuando el átomo de carbono espiro es diferente del carbono anomérico⁶, en la figura se muestra se muestra la estructura general de un espiropseudonucleósido **7** localizado sobre el C-3 (Figura 3).

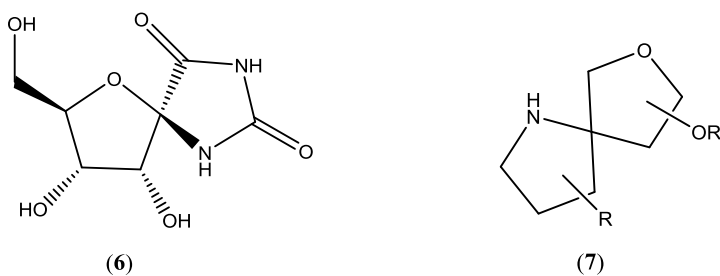


Figura 3. Estructura de un espironucleósidos y de un espiropseudonucleósido en C-3

Estos compuestos espiránicos derivados de carbohidratos muestran diversas actividades biológicas tales como antifúngicos de amplio espectro,⁷ antitumorales⁸, antibacterianos,⁹ o inhibidores enzimáticos.¹⁰

⁶ Gash, C.; Illangua, J. M.; Merino-Montiel, P.; Fuentes, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4149-4155.

⁷ Basilio, A.; Justice, M.; Harris, G.; Bills, G.; Collado, J.; de la Cruz, M.; Diez, M. T.; Hernandez, P.; Liberator, P.; Nielsen Kahn, J.; Pelaez, F.; Platas, G.; Schmatz, D.; Shastry, M.; Tormo, J. R.; Andersenc, G. R.; Vicente, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 560-566.

⁸ Wan, J.; Xia, Y.; Liu, Y.; Wang, M.; Rocchi, P.; Yao, J.; Qu, F.; Neyts, J.; Iovanna, J. L.; Peng, L. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1144-1155

⁹ Richter, S. N.; Menegazzo, I.; Nadai, M.; Moroc, S.; Palumboc, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 976-985.

¹⁰ Richter, S. N.; Menegazzo, I.; Nadai, M.; Moroc, S.; Palumboc, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 976-985.

6. Antecedentes



6.1 Inhibidores enzimáticos

Muchas sustancias alteran la actividad de una enzima al combinarse con ella en forma que influencia la unión con el sustrato, su número de recambio o ambos. Las sustancias que reducen la actividad de una enzima de esta manera se conocen como inhibidores.¹⁰

Un inhibidor enzimático frena la actividad enzimática o llega a anularla por completo.

Los inhibidores enzimáticos son utilizados principalmente como fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades (Tabla 1). Muchos de estos inhibidores son capaces de actuar sobre enzimas humanas y así corregir determinadas patologías.

El hecho de que las enzimas catalicen prácticamente todas las reacciones biológicas relevantes otorga a los inhibidores naturales o sintéticos un destacado valor terapéutico.¹¹

Fármaco	Enzima inhibida	Usado como
Ácido acetilsalicílico Paracetamol Ibuprofeno	Ciclooxigenasa (COX)	Analgésico
Lovastatina	HMG coenzima A reductasa	Reductor del colesterol
Captopril	Enzima convertidora de la angiotensina (ECA)	Antihipertensivo
Moclobemida	Monoaminoxidasa (MAO)	Antidepresivo

Tabla 1. Selección de inhibidores enzimáticos relevantes fisiológicamente

6.2 Metabolismo de los carbohidratos

Se define como metabolismo de los carbohidratos a los procesos químicos de la formación, ruptura y conversión de los carbohidratos en los organismos vivos. Los carbohidratos son las principales moléculas destinadas al aporte de energía, gracias a su fácil metabolismo.¹²

¹⁰ Werner-M, E. *Bioquímica. Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida*, 1era Edición, 2008, 117, Editorial Reverte. Barcelona, España .

¹¹ Teijon, J. M. *Fundamentos de bioquímica metabólica*, 2da edición, 2006, 21. Editorial Tébar. Madrid, España.

Uno de los hidratos de carbono más importantes es la glucosa, un azúcar simple o **monosacárido que se metaboliza** por casi todos los organismos conocidos y es el macronutriente preferido del cuerpo para su uso como fuente de combustible. Sin glucosa en los músculos y en los órganos, no funcionarían correctamente.

Existe una cantidad inmensa de enzimas que participan en este metabolismo, pero en esta tesis nos enfocaremos en la familia de la glucógeno fosforilasa (GP).

6.3 Glucógeno fosforilasa

La glucosa es obtenida de la reserva de glucógeno hepático, mediante el proceso denominado glucogenólisis, en el cual a partir de glucógeno se obtiene glucosa libre en el hígado y glucosa-6-P en el músculo, lo que implica que el órgano encargado de mantener la glucemia es el hígado y que la reserva muscular es exclusiva del mismo. El proceso de ruptura de glucógeno hepático involucra la enzima fosforolítica llamada glucógeno fosforilasa que rompe las uniones alfa (1-4) del glucógeno.¹³

6.4 Imidazolininas o amidinas cíclicas

Las imidazolininas son heterociclos que contienen átomos de nitrógeno (Figura 4), estos presentan una gran importancia biológica, algunos de los compuestos que contienen un anillo de imidazolina en su estructura muestran ciertas actividades como antidiabéticos,¹⁴ descongestivo nasal,¹⁵ anticancerígeno.¹⁶

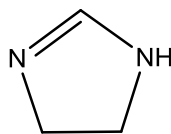


Figura 4. Estructura general de imidazolina

¹³ Herrerias, G. J. M.; Diaz, B. A.; Jiménez S. M.; *Tratado de hepatología*, 2da edición, 1996, 82. Editorial Masson, Sevilla, España.

¹⁴ Crane, L.; Anastassiadou, M.; El Hage, S. Stigliani, J.L.; Baziard-Mouysset; G.; Payard, M.; Leger, J.M.; Bizot-Espiard; J-G.;Ktorza, A.; Caignard; D-H.; Rendar; P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7419-7433.

¹⁵ Juto, J.E; Lundberg, C. *Rhinology*, **1983**, *21*, 361-368.

¹⁶ Vassilev, L.T.; Vu, B.T; Gravez, B.; Carvajal, D.; Podlaski, F.; Filipovic, Z.; Komg, N.; Kammlott, U.; Lukasc, C.; Klein, C.; Fotouhi, N; Liu, E.A.; *Science* **2004**, *303*, 844-848.

Las 2-aminoimidazolininas (guanidinas cíclicas) (Figura 5) son estructuras que forman parte de la naturaleza^{17,18,19} y poseen también diversas propiedades, como por ejemplo como antiparasitarios²⁰ y anticancerígenos,²¹ entre otros.

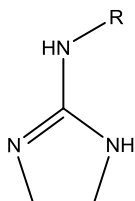


Figura 5. Estructura general de una guanidina cíclica

6.5 Tioureas

Las tioureas **17** son compuestos resultantes de sustituir el átomo de oxígeno en la urea **18** por un átomo de azufre (Figura 6). Actualmente se ha observado que las tioureas presentan diversas actividades biológicas dentro de las que se encuentra por ejemplo la actividad antimicrobiana.^{22 23}

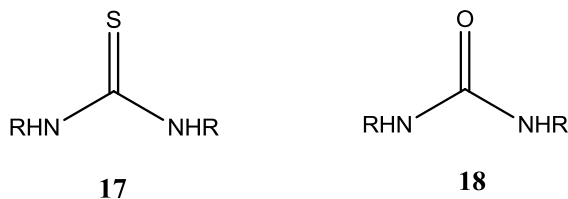


Figura 6. Estructura general de una tiourea 17 y una urea 18.

¹⁷ Overman, L.E.; Rogers, B.N.; Tellew, J.E.; Trenkle, W.C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7159-7160.

¹⁸ Tilvi, S.; Moriou, C.; Martin, M.-T.; Gallard, J.-F.; Sorres, K.; Patel, K.; Petek, S.; Debitus, C.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 720-723.

¹⁹ Yamaguchi, J.; Seiple, I.B.; Young, I.S.; O'Malley, D.P.; Manue, M.; Baran, P.S. *Angew Chem Int Edit.* **2008**, *47*, 3578-3580.

²⁰ Mavrova, A.T.; Denkova, P.; Tsenov, Y.A.; Anichina, K.K.; Vutchev, D.I.; *Bioor. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6291-6297.

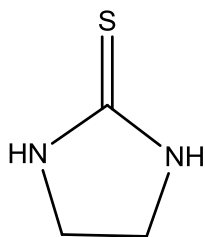
²¹ Trapero, A.; Alfonso, I.; Butter, T.D.; Llevaria, A.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3474-5484.

²² Martínez-F.F.; Vázquez-B, J.J.; González-G, J.S.; Hernández-R, J.; Castro-B, V.; Zúñiga-L, O.; *Avances en Biomedicina* **2013**, *2*, 68-78.

²³ Limban, C.; Maratescu, L.; Chifiriuc, M.C.; *Molecules*, **2011**, *16*(9), 7593-7607.

6.6 Tioureas cíclicas

Las tioureas son compuestos con grupos funcionales análogos a las ureas esto conlleva a que las propiedades químicas difieran significativamente. Cuando este grupo funcional hace parte de un sistema anular se puede considerar como una tiourea cíclica **19** (Figura 7). Estas tienen un amplio espectro de aplicación industrial, son usadas como adsorbentes de metales pesados,²⁴ ²⁵ aditivos en lubricantes,²⁶ como acelerador en los procesos de vulcanización²⁷ y como ligantes en la formación de complejos con Cu(I)²⁸ y otros metales,²⁹ así mismo a nivel biológico no son menos sus propiedades ya que este tipo de compuestos han sido evaluados como potentes antidepresivos³⁰ y también se ha comprobado que pueden ser usados en tratamientos oncológicos.³¹



19

Figura 7. Estructura general de una tiourea cíclica

6.7 Síntesis de imidazolinas

Una de las síntesis para la obtención de 2-aminoimidazolinas implica la cilodesulfurización de una aminotiourea precursora **22** (Esquema 3); existen diferentes agentes desulfurantes³² entre los que se encuentran: óxido de mercurio (II)³³, cloruro de cobre (I), yoduro de metilo, cloruro de tosilo y dicitclohexilcarbomiida.

²⁴ Asim, K.; Basudam, A.; Mrinal, M.; Sukumar, M. *Macromol. Meter. Eng.* **1986**, *143*, 39.

²⁵ Wang, L.; Xing, R.; Liu, S.; Cai, S.; Yu, H.; Feng, J.; Li, R.; Li, P.; *Int.J.Bio.Macromol* **2010**, *46*, 524-528.

²⁶ Nalesnik, T.; Migdal, C.; *US patent 5935913* **1999**.

²⁷ Baum, A. *Patented Mar 25447466* **1951**.

²⁸ Lobana, T.; Sharma, R.; Hundal, G.; Butcher, R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9402-9409.

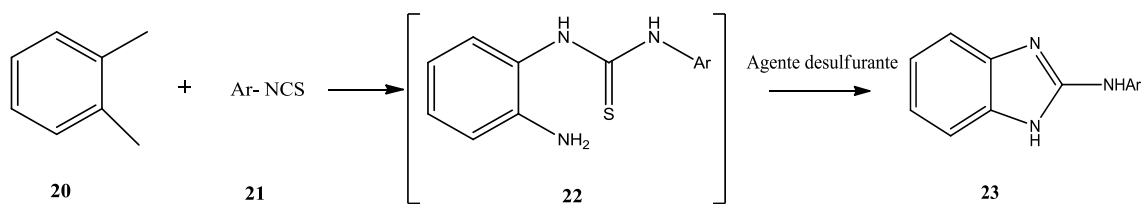
²⁹ Lobana, T.; Sharma, R.; Mehra, S.; Castineiras, A.; Turner, P. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1914-1921.

³⁰ Stanley, B.; Peter, H. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 524-530.

³¹ Lin, S.; Lombardo, M.; Malkani, S.; Hale, J.; Mills, S.; Chapman, K.; Thompson, J.; Zhang, W.; Wang, R.; Cubbon, R.; O'Neill, E.; Luell, S.; Carballo-Jane, E.; Yang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3238-3242.

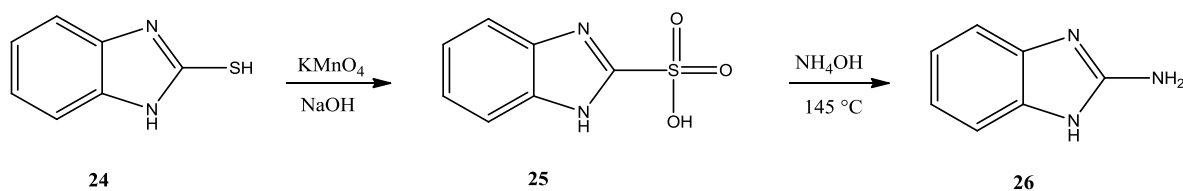
³² Cee, V.J.; Doening, N.S. *Tetrahedron Lett*, **2006**, *47*, 3747-3750.

³³ Marquez, J.M.; López, O.; Maya, I.; Fuentes, J.; Fernandez-Bolaños, J.G. *Tetrahedron Lett*, **2009**, *49*, 3912-3915.



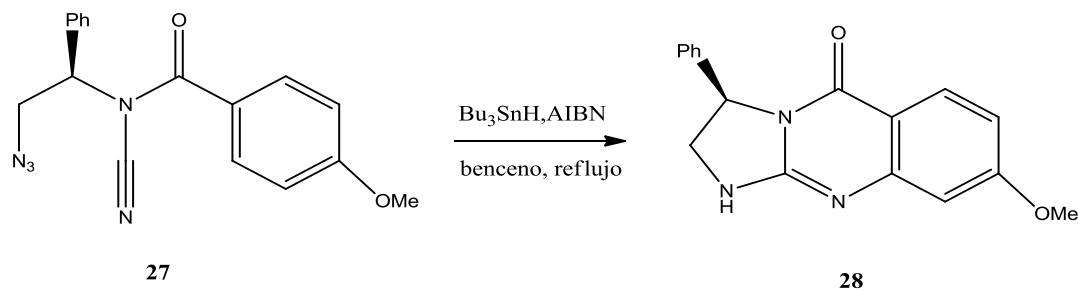
Esquema 3. Síntesis de 2- aminoimidazinas mediante la cilodesulfurizacion de una aminotiourea precursora 22.

Otra metodología recurrente implica a la formación de una imidazolina con un grupo saliente en C-2 y el posterior desplazamiento por un grupo amino (Esquema 4).¹²



Esquema 4. Síntesis de de 2-aminoimidazolas.

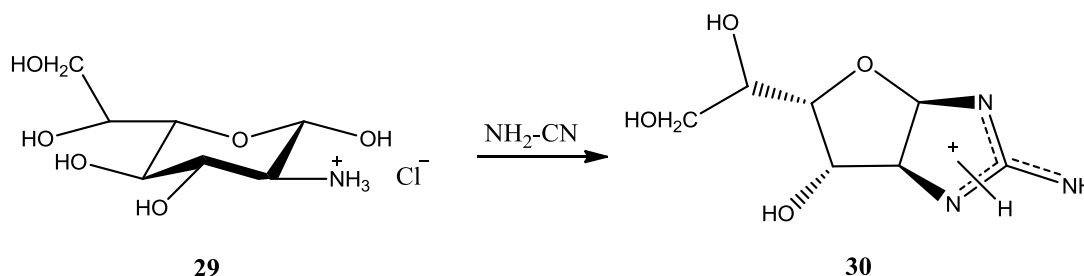
Recientemente Larraufie y col.³⁴ describieron la síntesis de guanidinas bi y tricíclicas preparadas mediante un proceso radicalario en cadena a partir de cianamidas (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de guanidinas bi y tricíclicas descrita por Larraufie y col.

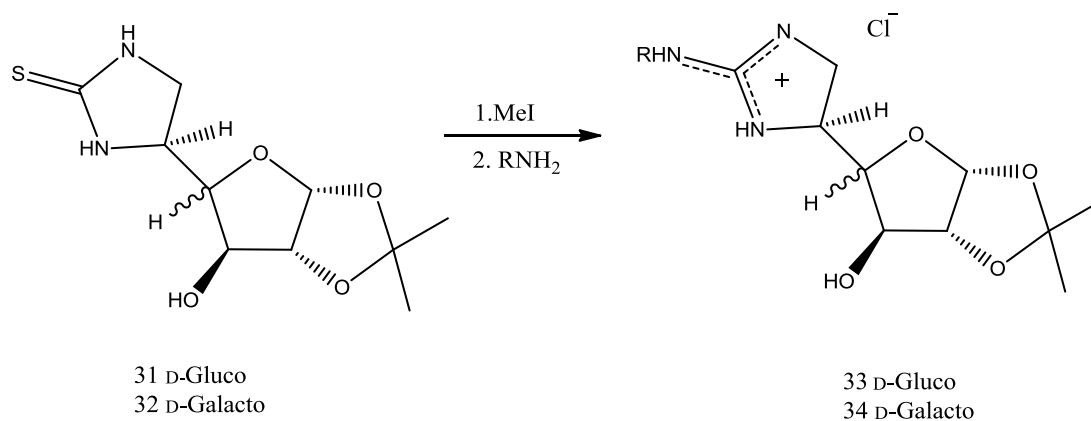
³⁴ Larraufie, M.H.; Ollivier, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacote, E. *Angew. Chem. Int.Ed.* **2010**, *49*, 2179-2181.

En la química de carbohidratos son escasas las referencias relacionadas con la síntesis de guanidinas cíclicas, algunas de ellas empleadas como intermediarios en la síntesis de estructuras de interés biológico. La ruta para la síntesis de 2-aminoimidazolininas descrita por Areces Bravo y col.³⁵ implica el acoplamiento de un hidrocloreto de β- heptosamina **29** con cianoamida, conduciendo a la formación de la guanidina cíclica **30** (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de 2-aminoimidazolininas descrita por Areces Bravo y col.

Recientemente Aguilar-Moncayo y col.³⁶ Describieron la síntesis de análogos a la nojirimicina, una etapa intermedia de la reacción implica la formación de imidazolininas-2-tionas **31** y **32** y su subsecuente transformación en las guanidinas **33** y **34** por el tratamiento con MeI en presencia de una amina (Esquema 7)

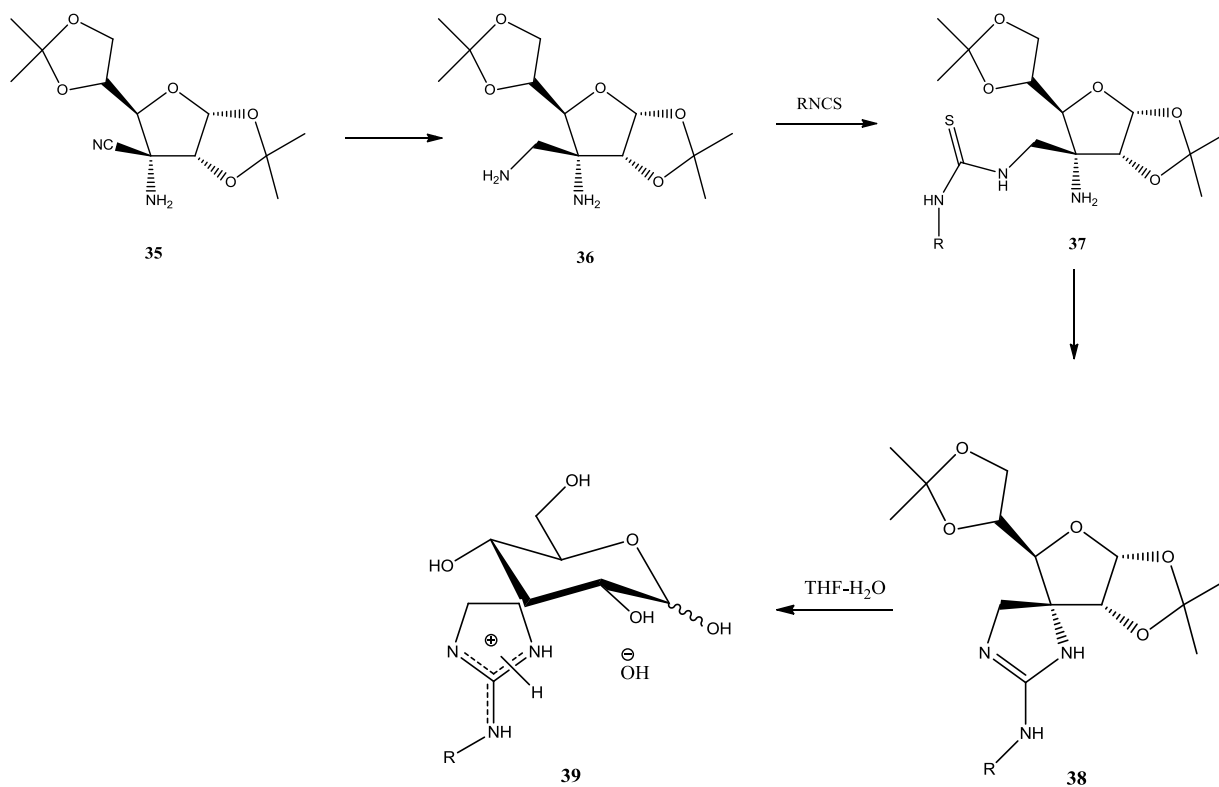


Esquema 7. Síntesis de análogos a la nojirimicina descrita por Aguilar-Moncayo y col.

³⁵ Areces Ravo P.; Fernandes Garcia-Hierro, J.I.; Fuentes Mota, J.; Galbis Perez, J.A. *Carbohydr. Res.* **1990**, *198*, 363-367.

³⁶ Aguilar-Moncayo, M.; Garcia-Moreno, M.I.; Trapero, A.; Egido-Gabás, M.; Llebaria, A.; Garcia Fernández, J.M.; Ortiz Mellet, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3698-3713.

En una ruta sintética alternativa se llevó a cabo la derivatización del aminonitrilo **35**,³⁷ cuya reducción generó el diamino **36**³⁸ (Esquema 8), a continuación se realizó la formación regioselectiva de las tioureas **37** mediante el acoplamiento del diamino **36** en exceso con diferentes isotiocianatos comerciales,³⁹ subsecuentemente se llevó a cabo la formación de las guanidinas cíclicas **38** mediante el tratamiento con HgO amarillo en THF anhidro que finalmente fueron desprotegidas en medio ácido **39**.



Esquema 8. Síntesis de guanidinas cíclicas **39**

³⁷ Van Nhien, A.N.;Dominguez, L.; Tomassi, C.; Torres, M.R.; Len, C.; Postel, D.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4709-4723.

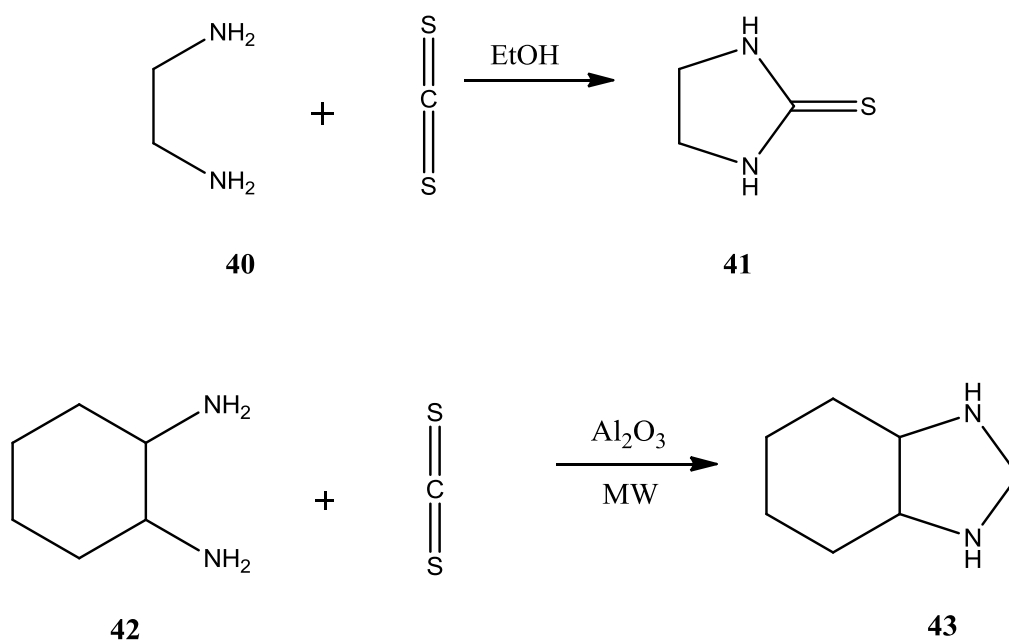
³⁸ Gash,C.; Illangua, J.M.; Merino-Montiel, P.; Fuentes , J.; *Tetrahedron*, **2009**, 69, 4149-4155.

³⁹ Merino. Montiel, P.; López, Ó.;Fernández-Bolaños, J.G. *RSC Advances*. **2012**, 2, 11326-11335.

6.8 Síntesis de Tioureas cíclicas

En cuanto a la síntesis de tioureas cíclicas son varios los métodos que se han usado durante los últimos años.

A manera de ejemplos se puede citar la obtención de tioureas cíclicas a partir de diaminas,^{40 41} las cuales reaccionan con disulfuro de carbono en presencia de un catalizador (esquema 9).



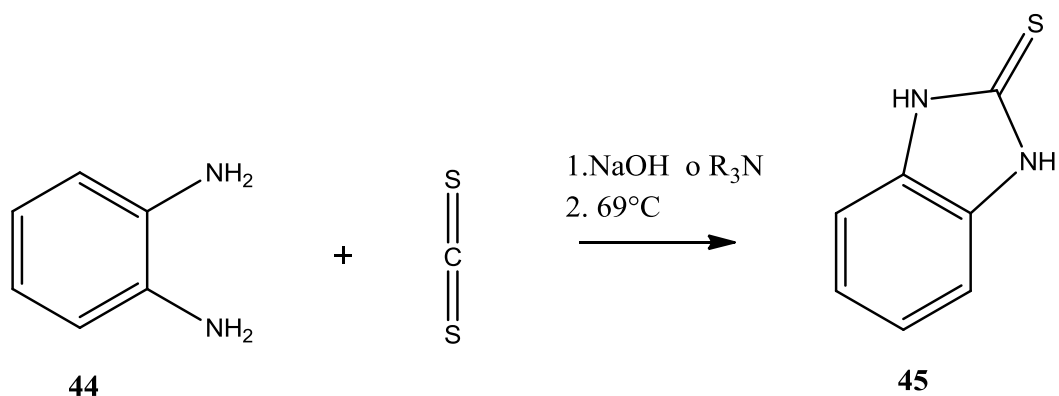
Esquema 9. Síntesis de tioureas cíclicas

Una metodología diferente emplea un disulfuro de carbono en presencia de un catalizador que puede ser una amina terciaria o hidróxido de sodio para generar las respectivas

⁴⁰ Entezari, M.; Asghari, A.; Hadizadeth, F. *Ultrasoun. Sonochem.* **2008**, *15*, 119-123.

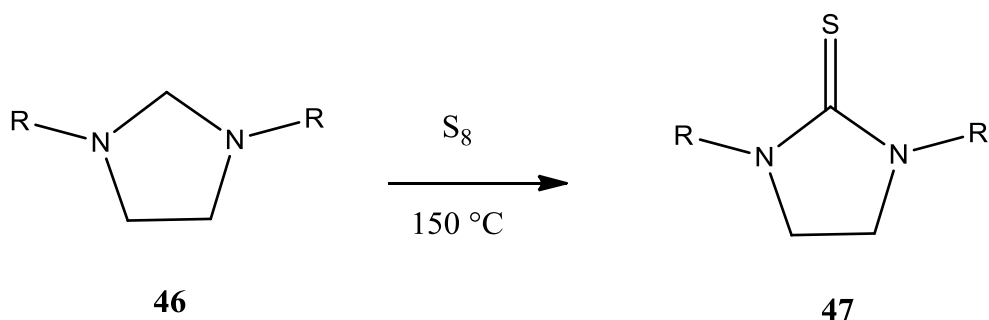
⁴¹ Brindaban, C.; Suvendu, S.; Santanu, B. *Arkivok.* **2003**, *9*, 14-20.

tioureas cíclicas, tras sufrir descomposición térmica a los 69 °C⁴² (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de tioureas cíclicas mediante un disulfuro de carbono en presencia de un catalizador


Para la síntesis de tioureas cíclicas **47** en la literatura se encuentra la reacción entre imidazolininas 1,3 disustituidas **46** y azufre elemental en ausencia de disolventes, reaccionando a temperaturas cercanas a los 150 °C⁴³ (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de tioureas cíclicas entre imidazolininas 1,3 di sustituidas y azufre elemental

⁴² Wang, M.; , J.; Chin, *Inst. Eng* **2007**, *38*, 161-167.

⁴³ Denk, M.; Gupta, S.; Brownie, J.; Tajammul, S.; Loough, A. *Chem.Eur. J.*, **2001**, *7*, 4477-4482.

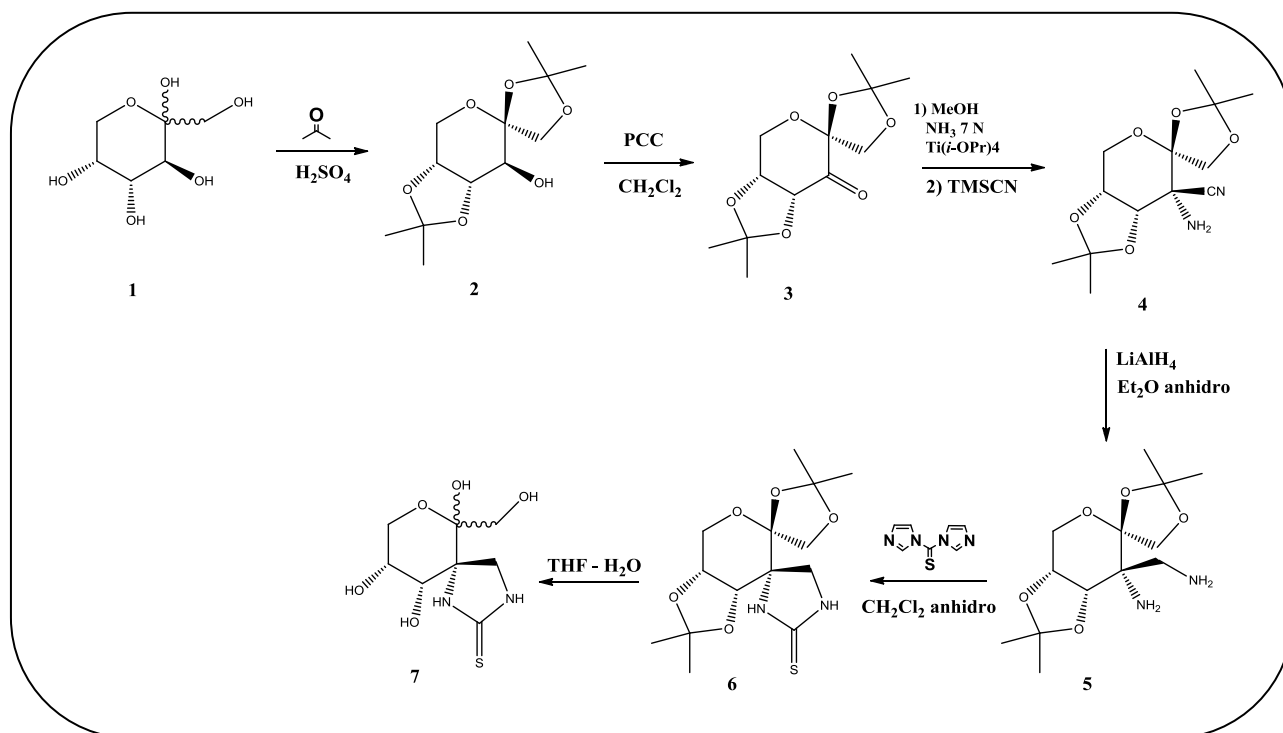


7. Objetivos

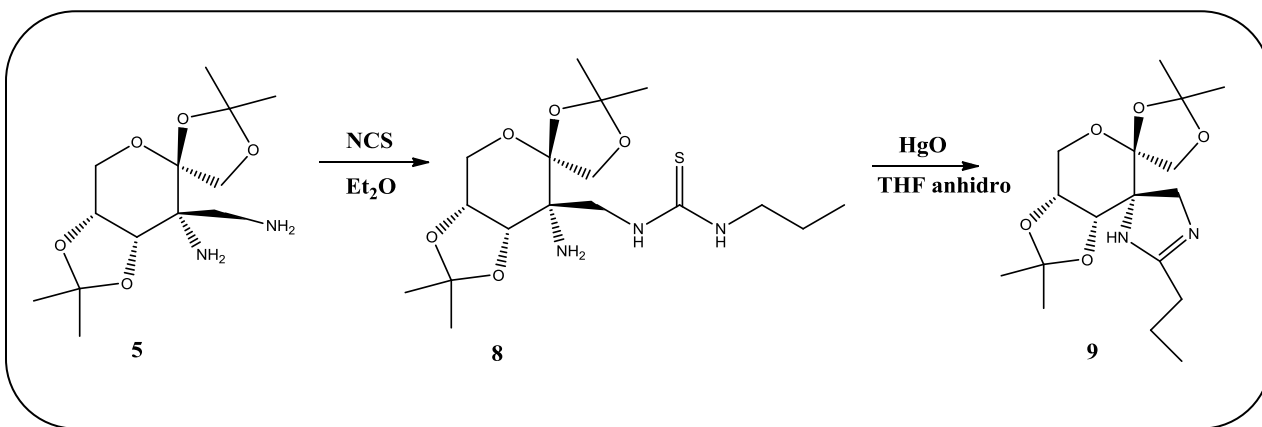
- Llevar a cabo la protección regio y estereoselectiva sobre el anillo de D-fructosa.
- Optimizar las metodologías necesarias para la obtención estereoselectiva de un β -diaminoderivado de D-fructosa clave en la síntesis de espiroheterociclos
- Realizar la formación de diferentes heterociclos espiránicos.
- Realizar la remoción de los grupos protectores
- Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas físicas y espectroscópicas.

Discusión de Resultados

En este trabajo de tesis se utilizó como materia prima la *D*-fructosa **1** para generar espironucleosidos conteniendo las funciones tioureido **7** (Esquema 12) y guanidina **9** (Esquema 13) a través del intermediario de reacción diamino **5**.

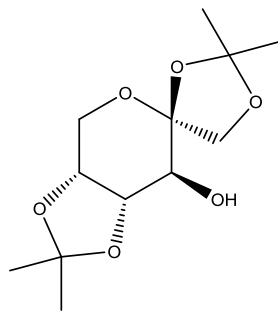


Esquema 12. Ruta sintética para la obtención del espironucleósido de tipo tiourea **7**.



Esquema 13. Ruta sintética para la obtención del espironucleósido de tipo guanidina **9**.

1,2:4,5-Di-O-isopropilideno-β-D-fructopiranososa

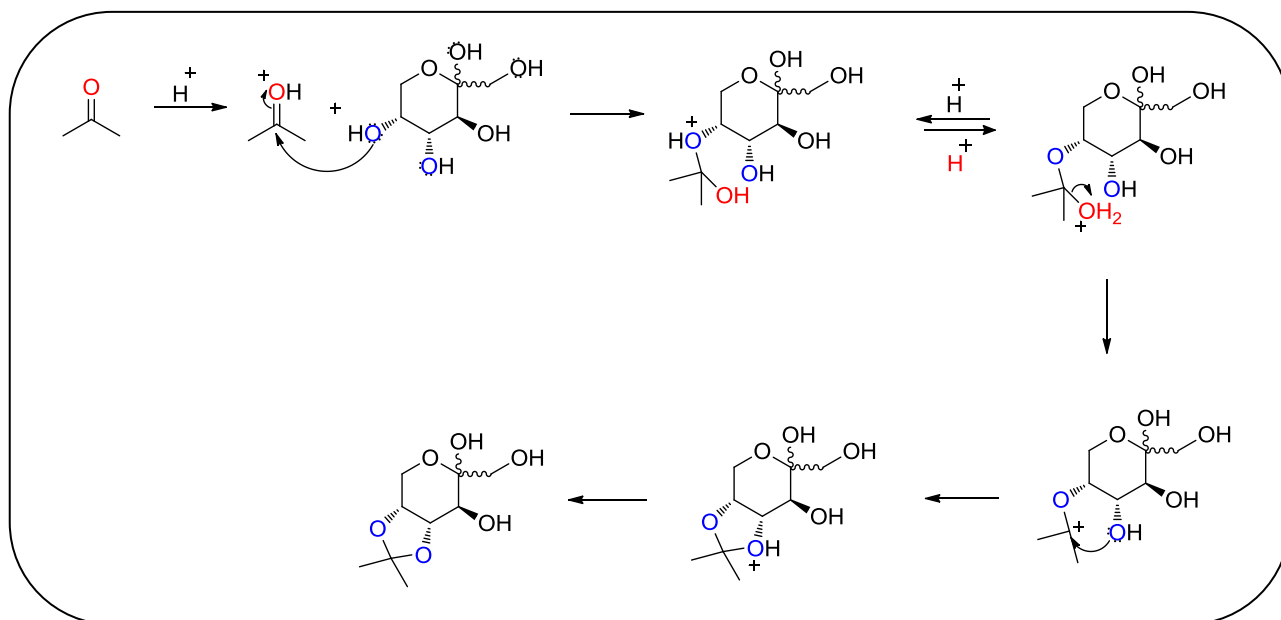


2

En primer lugar se realizó la protección regio y estereoselectiva de los hidroxilos 1, 2, 4 y 5 de la D-fructosa **1**.

Esta reacción se llevó a cabo en medio ácido y acetona durante dos horas; se observó que tiempos más largos de reacción conducían a la formación de la mezcla entre los acetales **1** y **2** y de **2** y **3** por lo cual se tuvo que ser muy preciso con el tiempo. El alcohol **2** se recristalizó en Et₂O y se obtuvo un rendimiento del 60%.

El mecanismo de reacción para la formación de los acetales cíclicos se describe a continuación (Esquema 14).



Esquema14. Mecanismo de reacción para la formación de acetales cíclicos.

El compuesto **2** ya ha sido descrito en la literatura,⁴⁴ sin embargo en la caracterización por RMN la asignación de las señales tanto de ^1H como de ^{13}C resulta ambigua, por lo que se decidió obtener la espectroscopia completa del compuesto **2**, para poder asignar las señales de cada protón y carbono de la molécula y con esto observar si existen cambios en los posteriores experimentos realizados.

En el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 8) se observan a frecuencias altas los carbonos cuaternarios a δ 112.0 y 108.8 ppm correspondientes a los $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ y a 105.1 ppm correspondiente a C-2. Además se observan las señales de los carbonos del cuerpo del azúcar entre 77.1 y 59.8 ppm se encuentran los carbonos C-3, C-5, C-1, C-4, C-6 y a frecuencias bajas podemos encontrar las cuatros señales de los carbonos primarios correspondiente a los cuatro carbonos de CH_3 de los acetales.

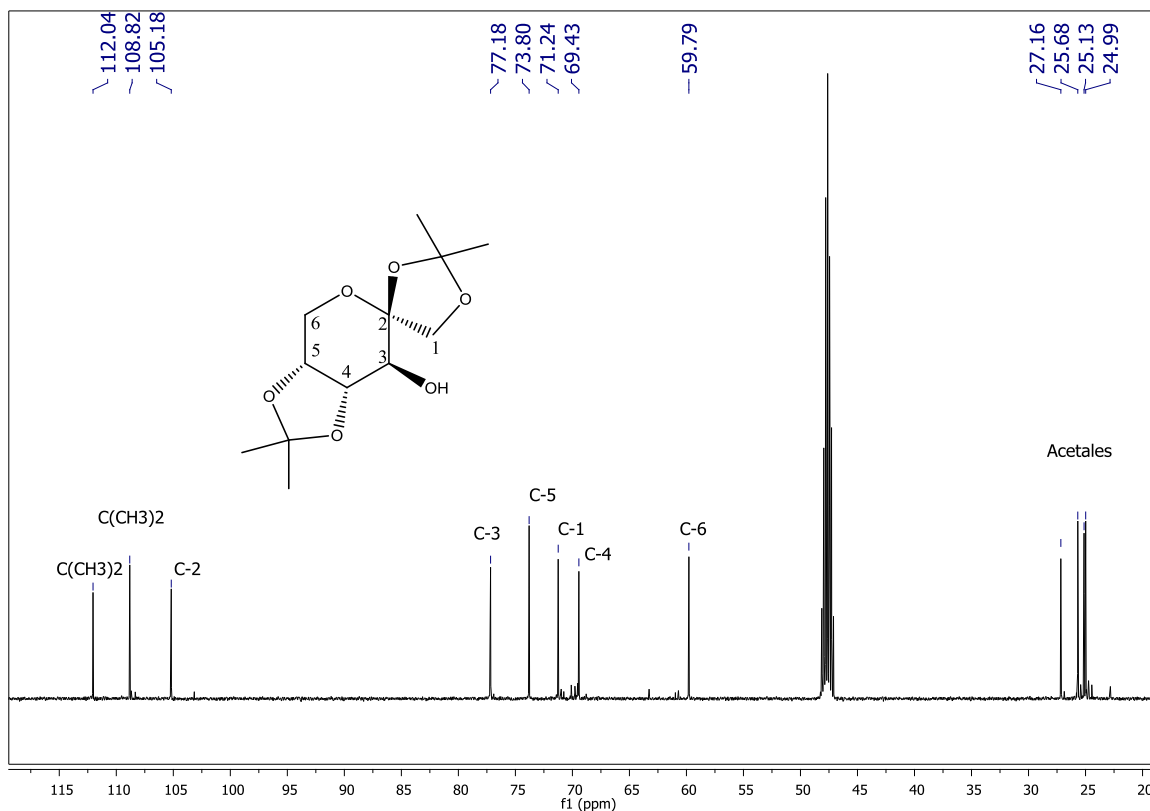


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **2**.

En el espectro de ^1H -RMN (Figura 9) a campos altos podemos observar 4 singulete integrando cada uno para 3H correspondientes a los protones de los 4 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, los protones correspondientes al cuerpo del azúcar apare en el intervalo de 4.3 a 3.8 ppm.

⁴⁴ Sridhar-P, R.; Mandava, S.; Bandi, R. *Tetrahedron*. 2011, 67, 4031-4035.

Se pueden apreciar a δ 3.55 ppm una señal de que integra para 1H correspondiente al H-4, a δ 3.86 ppm una señal d que integra para 1H correspondiente al H-1a, a δ 3.95 ppm se puede observar la señal del proton diasterotopico H-6, asi como a δ 4.14 ppm se observa un multiplete que integra para 3H en donde se encuentran los protones de H-1b y de H-6b y H-3, y a δ 4.24 ppm podemos ver una señal dd, que integra para 1H correspondiente al H-5.

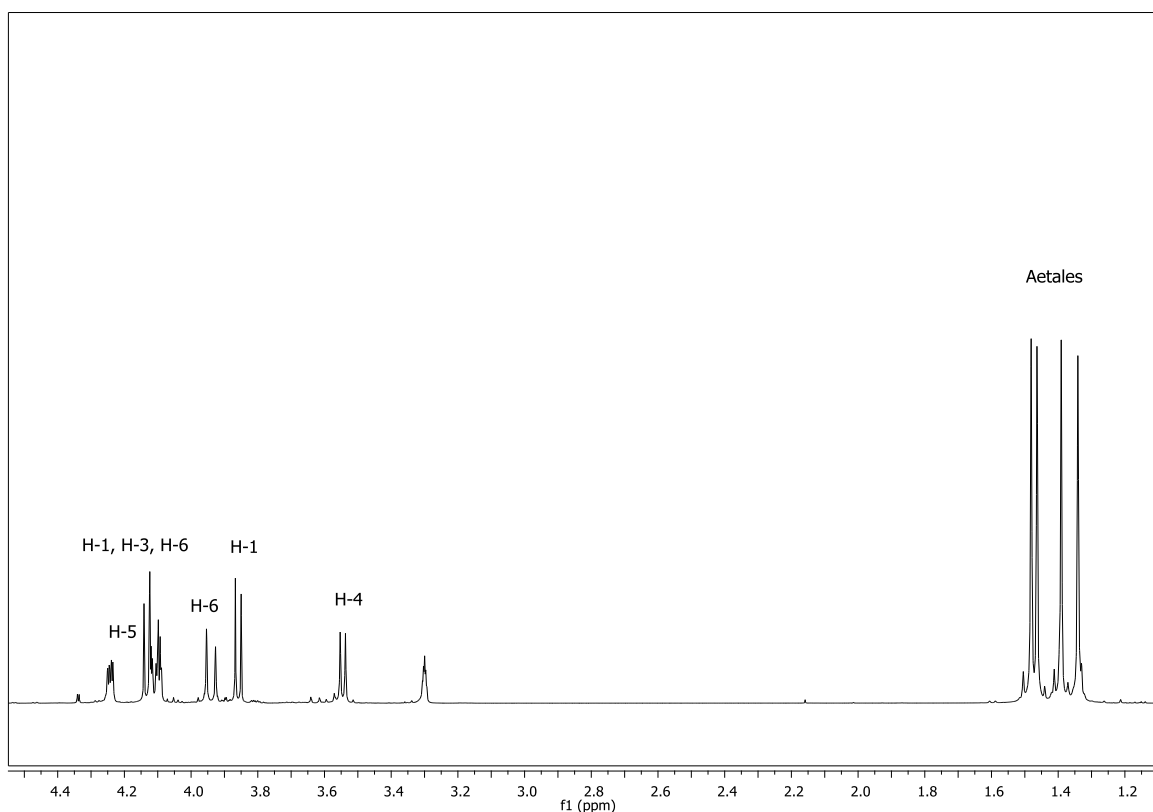


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) del compuesto **2**.

La elucidación estructural se llevo a cabo con la ayuda de los experimenyos de RMN-2D por ejemplo en el espectro de HSQC (Figura 10) se observan las interacciones heteronucleares a un enlace. Por ejemplo se observan señales de corte entre el C-1 y el multiplete en aproximadamente 4.10 ppm y con la señal doble en 3.88 ppm. Tambien se pueden obsera los protones H-6a y H-6b que correlacionan con el C-6

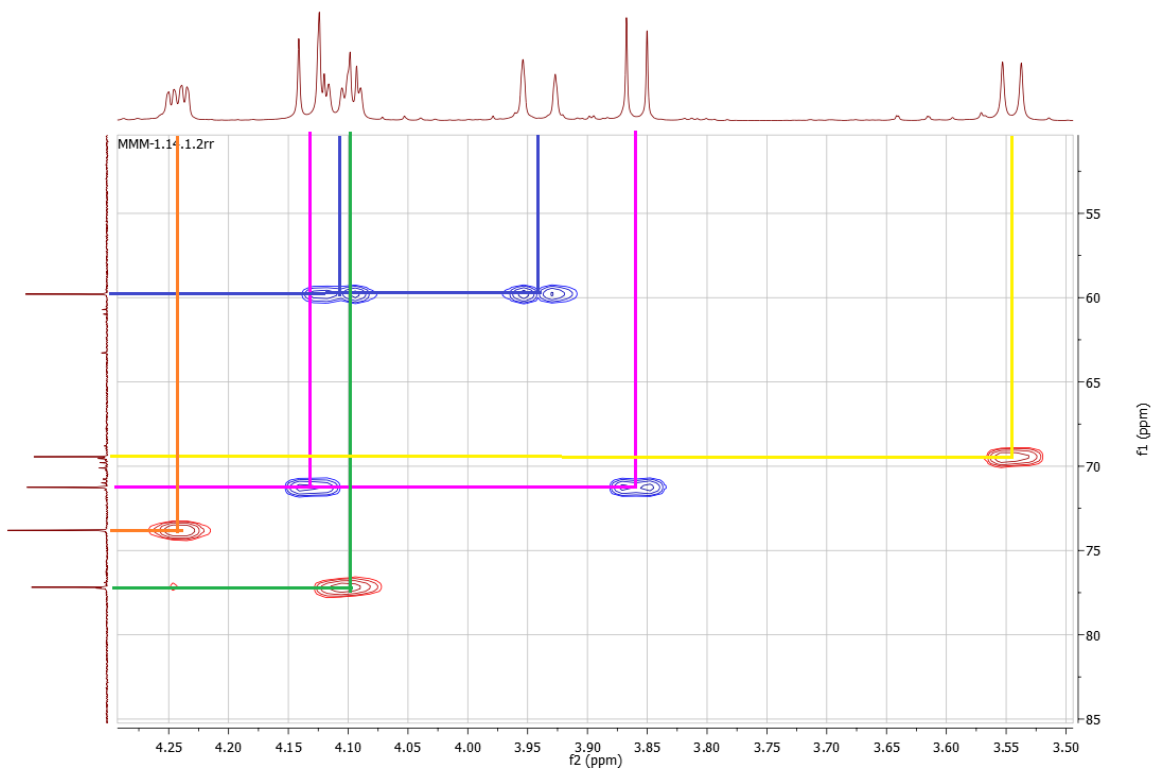
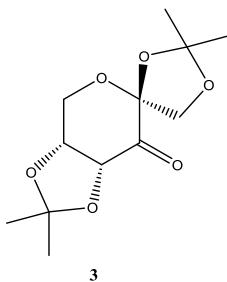
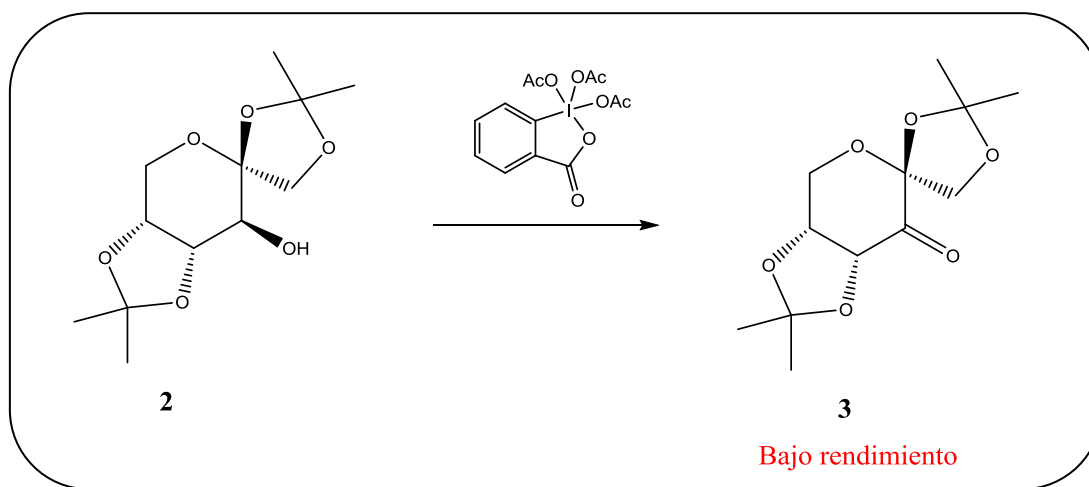


Figura 10. Expansión del experimento HSQC (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **2**.

1,2:4,5-Di-O-isopropiliden-3-oxo-β-D-fructopiranososa (3)



Se ensayaron tres metodologías para la oxidación del alcohol en C-3. En primer lugar se ensayó la oxidación empleando el peryodinano de Dess Martin; el reactivo se preparó según una modificación del método descrito por Dess y Martin,⁴⁵ en la primera etapa de la reacción se produce el desprendimiento de Br₂, lo que hace de esta reacción difícil de manejar. Un problema adicional surgió en la etapa final de la reacción al obtenerse bajos rendimientos. Se llevó a cabo la reacción de oxidación en presencia del reactivo de Dess-Martin sintetizada en el laboratorio, sin embargo el tiempo de reacción fue largo y el rendimiento muy bajo, el tiempo de reacción era muy largo y el rendimiento muy bajo (Esquema 15).



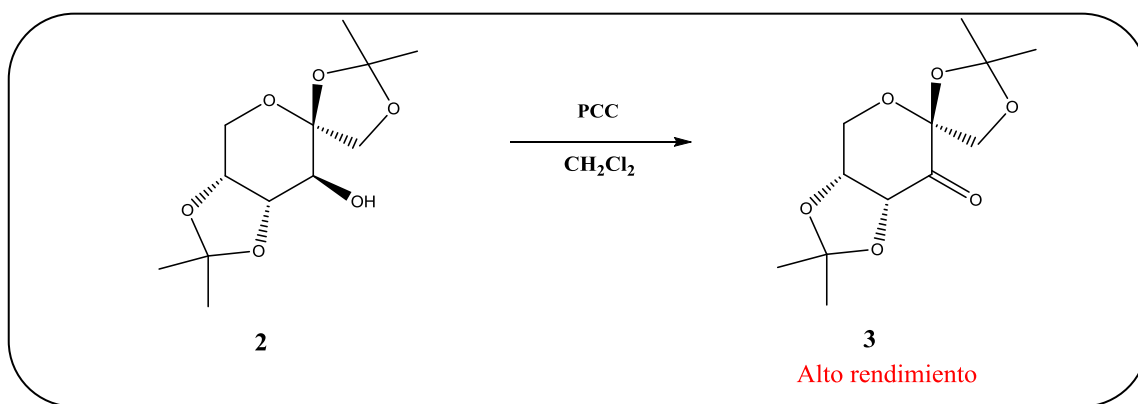
Esquema 15. Oxidación con el reactivo de Dess-Martin para la obtención del compuesto 3.

La segunda metodología que se probó fue empleando Cr₃O en presencia de AcOH, sin embargo a los 5 minutos de reacción la cromatografía en capa fina evidenció la aparición

⁴⁵ Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156

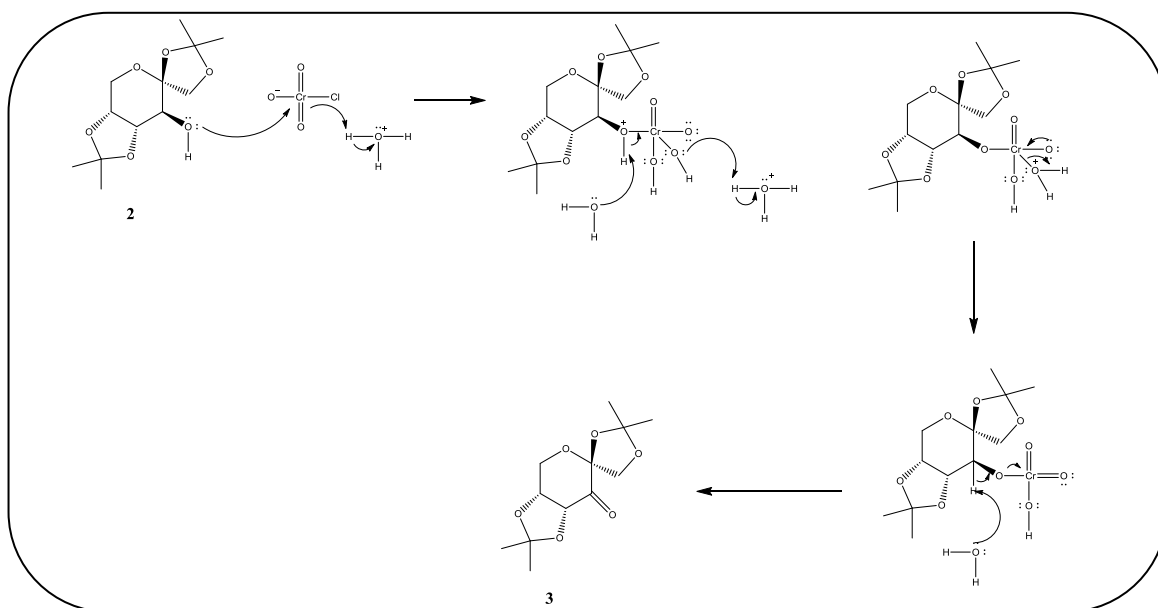
de un compuesto con polaridad similar al de la D-fructosa, producto de la hidrólisis de los acetales ocasionada por el medio ácido de la reacción, por lo que esta metodología fue descartada.

La tercera metodología que se ensayo fue empleando como agente oxidante PCC, (Esquema 16) en este caso se obtuvo un mejor rendimiento que en la oxidación con el reactivo de Dess-Martin, además de reducir considerablemente el tiempo de reacción, sin embargo los residuos cromados son altamente toxicos, por lo que el procesamiento de esta reacción requirió un especial cuidado.



Esquema 16. Oxidación con PCC para la obtención del compuesto 3

El mecanismo de reacción para la oxidación del alcohol 2 con PCC y catálisis ácida se describe en el esquema 17.



Esquema 17. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 3.

La caracterización del compuesto **3** ya está reportado en la literatura,⁴⁶ pero al igual que el compuesto **2** no están asignadas las señales del protón y de carbono, así que se obtuvo toda la espectroscopia para poder asignar estas señales.

En el espectro de ¹³C-RMN (Figura 11) se observa que la señal correspondiente al C-3 se desplaza hacia frecuencias altas debido a que ahora es un C=O; en el resto de las señales no se observan cambios significativos en comparación con la materia prima **2**.

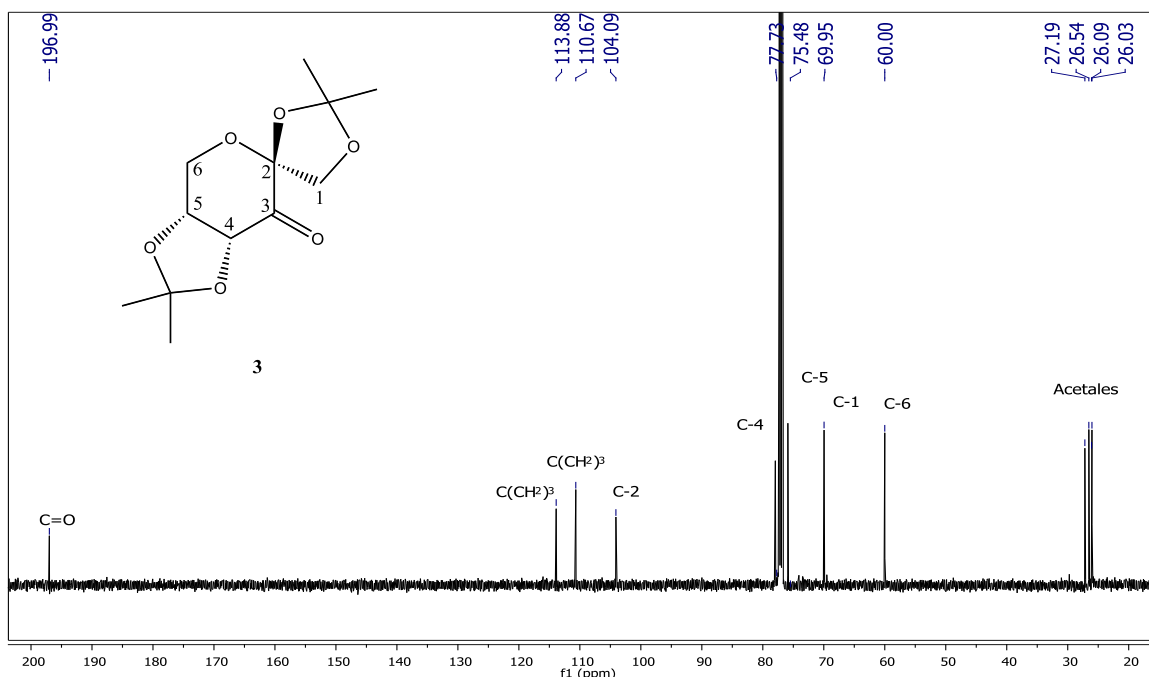


Figura 11. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **3**

En el espectro de ¹H (Figura 12) se pueden observar las señales correspondientes a los protones de los cuatro CH₃ de los acetales, además se observan los protones del cuerpo del azúcar entre 4.75- 4.00 ppm, siguiendo el mismo patrón de acoplamiento que la materia prima **2**.

⁴⁶ Sridhar-P, R.; Mandava, S.; Bandi, R. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 4031-4035.

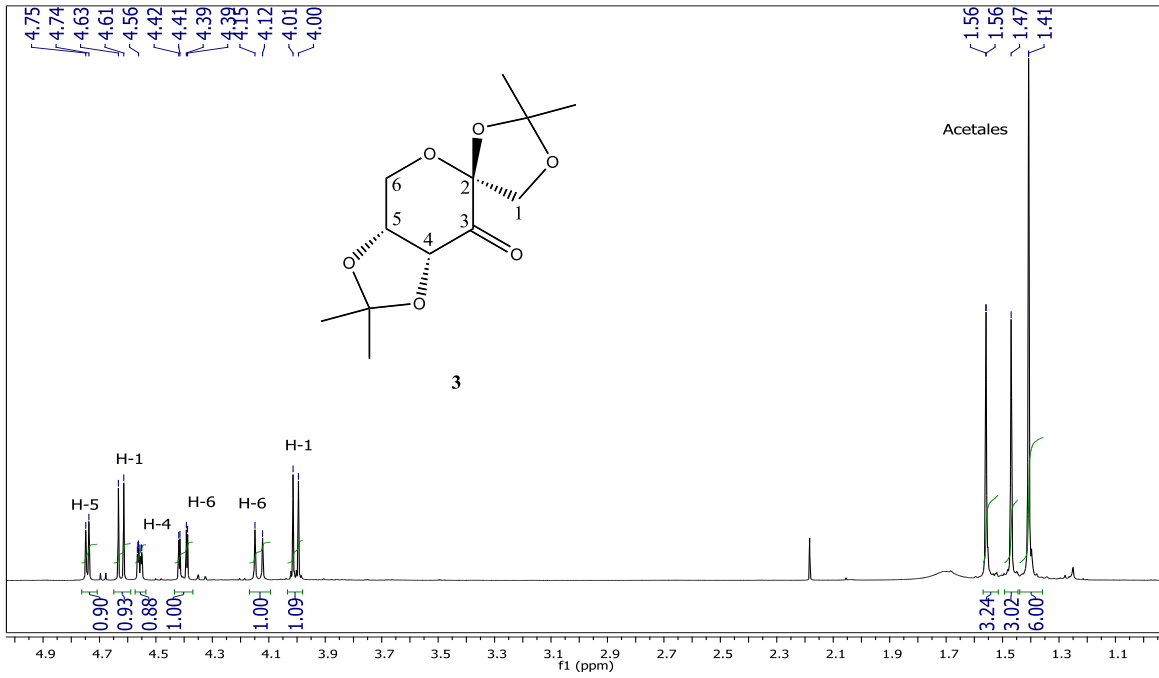
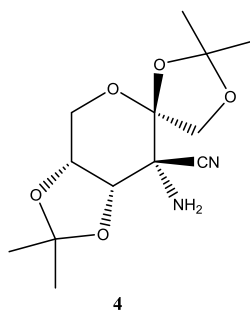
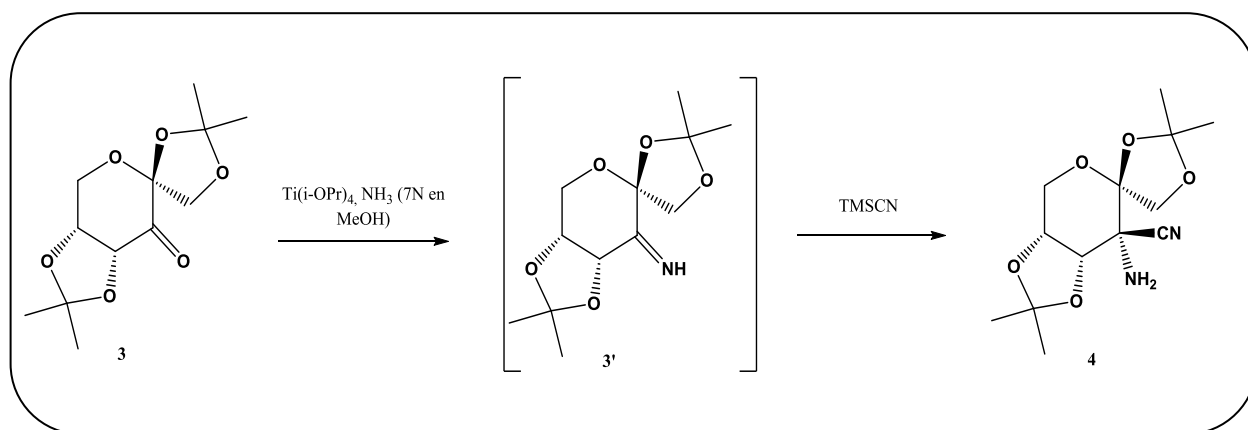


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 3

3-Amino-3-C-ciano-3-desoxi-1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-psicopiranos



Para la obtención del compuesto **4**, la cetona **3** se trató con $\text{Ti}(i\text{-OPr})_4$ en presencia de una solución metanólica de amoníaco, para formar la imina no aislada **3'**; en el mismo medio de reacción se realizó una adición nucleofílica diastereoselectiva del anión cianuro mediante el tratamiento *in situ* con TMS-CN lo que condujo a la formación del aminonitrilo **4** (Esquema 18).



Esquema 18 Síntesis del aminonitrilo **4**

Se realizó un estudio de las condiciones de reacción para la obtención estereoselectiva del aminonitrilo **4**. La etapa lenta de la reacción es la formación de la imina intermedia **3'**, por lo que se ensayaron diferentes tiempos de reacción hasta conseguir que se consumiera la materia prima. El medio de reacción de esta primera etapa resulta sumamente viscoso y las condiciones de atmósfera inerte hacen difícil el monitoreo de la reacción mediante cromatografía de capa fina. La segunda etapa de la reacción transcurre con mayor rapidez.

En el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **4** (Figura 13) podemos observar un cambio con respecto al espectro del compuesto **3**, puesto que el C-3 ahora resuena a frecuencias más bajas (δ 56.6 ppm) debido al cambio de grupo funcional de $\text{C}=\text{O}$ a un α -aminonitrilo. A frecuencias más altas se observan las señales de los cuatro carbonos cuaternarios, en 104.3 ppm la señal correspondiente al carbono espiranico C-2, en 109.4 y 113.9 ppm las señales de $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$ y en 119.8 ppm la nueva señal correspondiente al CN.

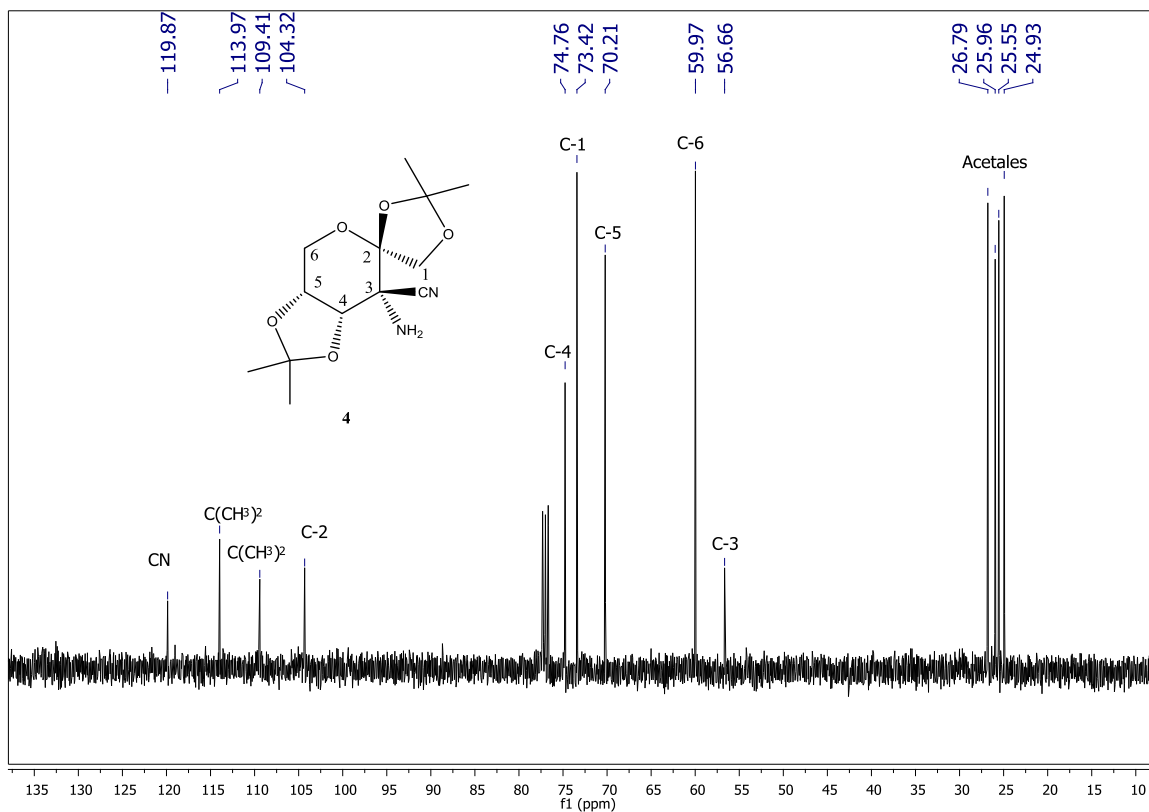


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **4**

En el espectro de ^1H -RMN (Figura 14) se observa una señal doble correspondiente al protón del H-4 a δ 4.51 ppm con una $J_{4,5} = 8$ Hz, a δ 4.39 ppm se encuentra una señal doble correspondiente a uno de los protones diastereotópicos H-1a con una $J_{\text{gem}} = 12$ Hz mientras que el otro protón geminal H-1b aparece como una señal doble a δ 4.14 ppm. A δ 1.17 ppm se observa un singulete que integra para dos protones correspondiente al $-\text{NH}_2$.

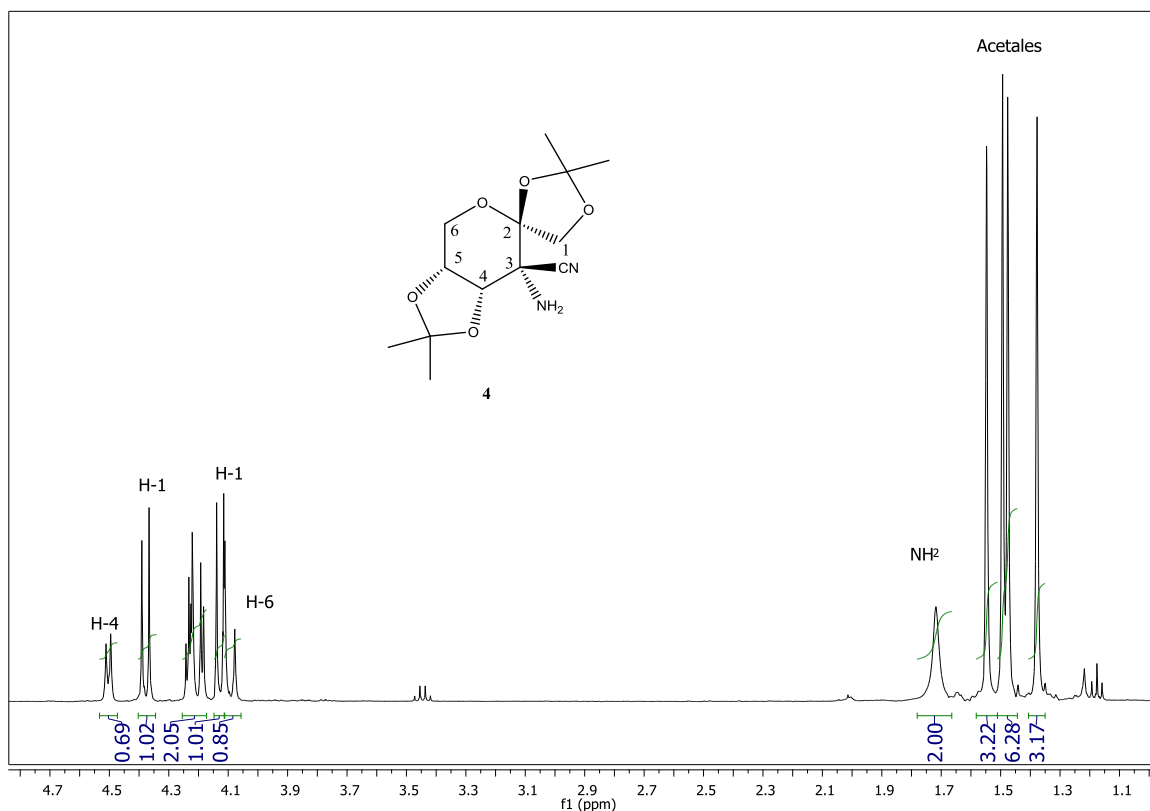


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **4**

Para asignar correctamente las señales de cada espectro se usaron espectros de RMN de dos dimensiones, uno de estos fue el HSQC (Figura 15). Con este experimento podemos deducir la correlación de cada protón con su carbono, en este caso observamos los protones H-1a y H-1b con su correspondiente carbono C-1, así como el H-4 con el C-4, también se pudo observar la correlación de los dos protones de H-6a y H-6b con el C-6. Además se observa como la señal en 1.17 ppm no correlaciona con ningún carbono, confirmando que estos protones pertenecen al $-\text{NH}_2$.

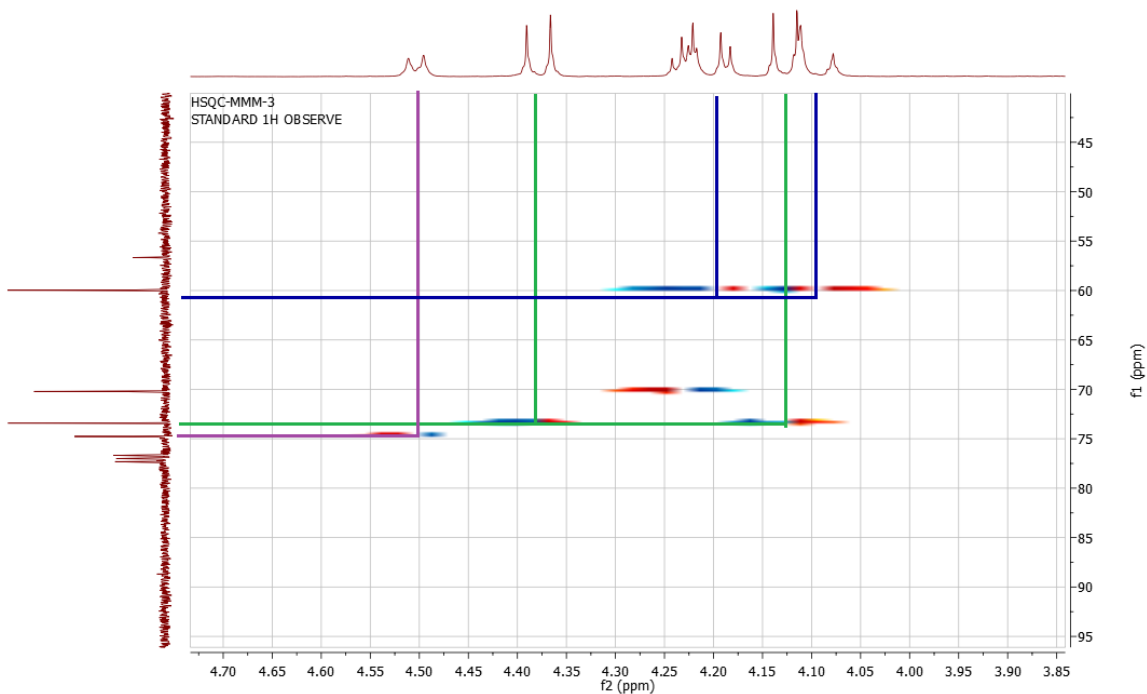


Figura 15. Experimento HSQC del compuesto 4

En el estudio de la espectroscopia de masas nos dio una relación m/z observada de 84.1284 y una masa estimada de 284.1372, estos valores coinciden con el ion molecular ($[M+H]^+$) de formula $C_{13}H_{20}N_2O_5$

En el espectro de masas (Figura 16) se observa el ion molecular a m/z 285 y este corresponde a peso molecular esperado.

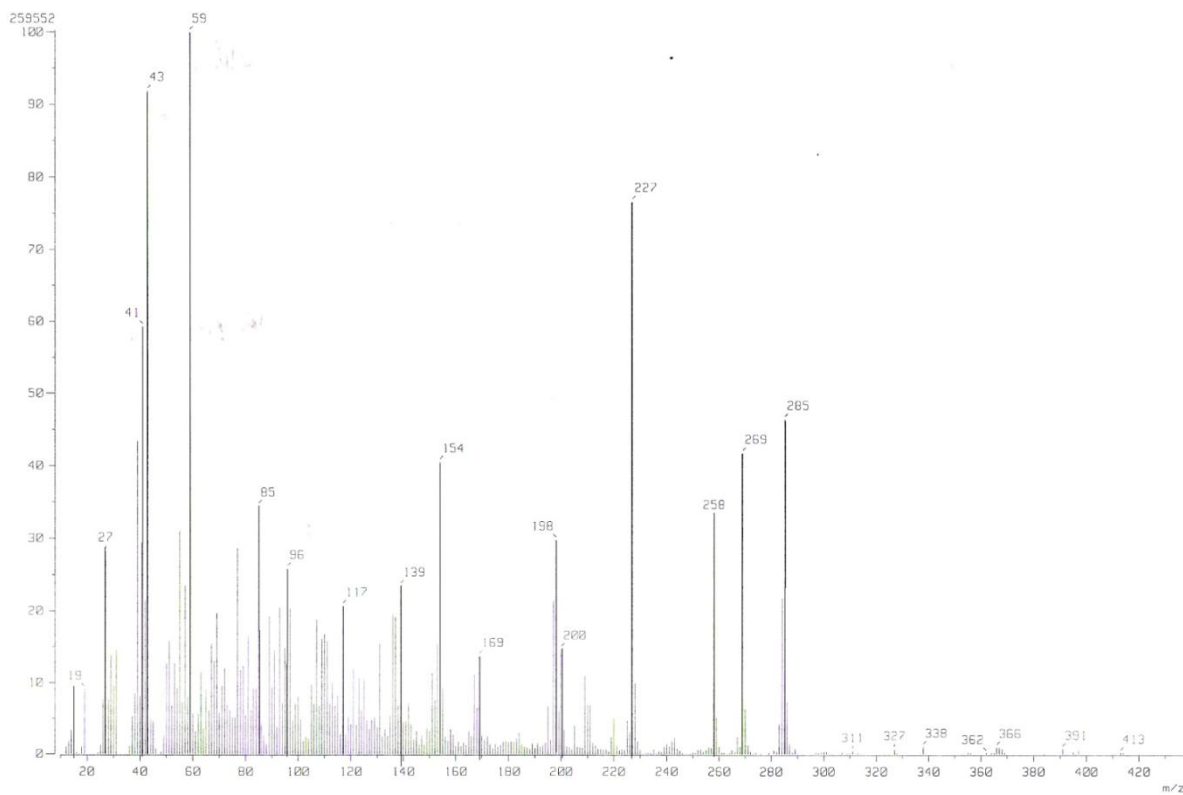
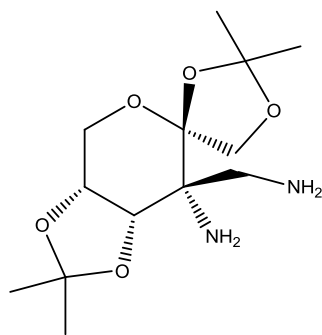


Figura 16. Espectro de masas del compuesto 4

3-Amino-3-C-aminometil-1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D- psicopiranososa (5)



5

En este trabajo de tesis se ha diseñado dos rutas sintéticas para la obtención de dos tipos de heterociclos espiránicos. El intermediario clave para la obtención de heterociclos tipo guanidina cíclica y tiourea es la diamina **5**.

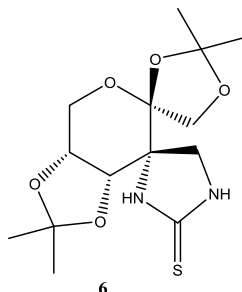
Se llevo a cabo una reducción del grupo $C\equiv N$ del aminonitrilo **4** con $LiAlH_4$ en Et_2O anhidro.

Debido a la naturaleza del producto, la purificación resulto sumamente complicada. Un primer intento de purificación consistió en lavados del crudo de reacción con Et_2O frio, sin embargo no se obtuvieron buenos rendimiento.

Por lo que se procedió a realizar una cromatografía en columna, empleando alúmina básica como fase estacionaria, sin embargo tampoco dio resultados satisfactorios.

Finalmente se optó por una cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice. Las impurezas de la reacción fueron eluidas con un sistema de disolventes hexano- $AcOEt$ (2:1) y posteriormente se efluyo la diamina **5** con $MeOH$. No obstante con esta metodología se eliminaron gran parte de las impurezas, los espectros de RMN aun mostraban la presencia de subproductos. Por lo que se decidió seguir con la siguiente etapa de la reacción sin caracterizar el compuesto **5**

(5S,8R,9R,10R)-8,9-Dimetilmetilenodioxi-1,3,6,-trioxa-11,13-diazaspiro[4.4.4.0]deca-12-tiona



La primera ruta sintética condujo a la formación de una tiourea espiránica **6**. La ciclación del compuesto **5** para la obtención del compuesto **6**, se llevó a cabo con 1,1-tiocarbonildiimidazol; La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina.

La purificación del producto **6** se realizó mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria. Debido a la presencia de las impurezas generadas en el paso anterior, fue necesario un procedimiento lento y meticuloso para poder obtener el compuesto **6** puro.

En el espectro de ^{13}C (Figura 17) se observa la aparición de una señal a δ 182.8 ppm que corresponde al $\text{C}\equiv\text{S}$ (C-12), también se observa la aparición de la señal a δ 49.8 ppm correspondiente al C-14 y la desaparición de la señal en aproximadamente 120 ppm que correspondía al $-\text{CN}$; se observa un desplazamiento de la señal del C-10 (66.1 ppm) que ahora es un carbono espiro, hacia frecuencias más altas en aproximadamente 10 ppm comparado con el compuesto **4** (56.7 ppm). El resto de las señales no mostraron cambios significativos.

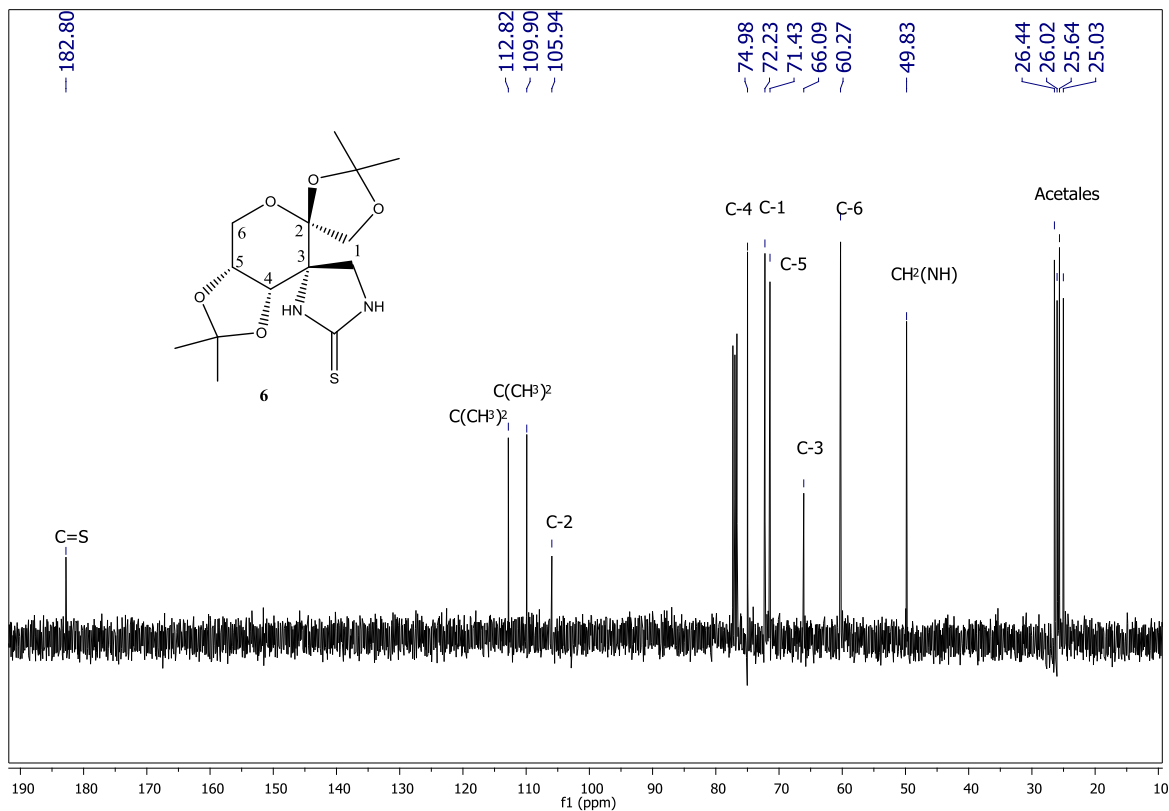


Figura 17. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **6**

En el espectro de ¹H-RMN (Figura 18) podemos observar una señal doble que integra para dos protones a δ 6.23 ppm correspondiente a los 2 NH, a δ 4.03 ppm se observa una señal doble que integra para un protón con una $J_{gem} = 12$ Hz correspondiente a H-1 y a δ 3.79 se observa una señal dd que integra para protones con una $J_{gem} = 10$ Hz que corresponde a CH₂(NH).

Se observa también una señal múltiple que integra para cinco protones que corresponden a H-1, H-4, H-5, 2H-6

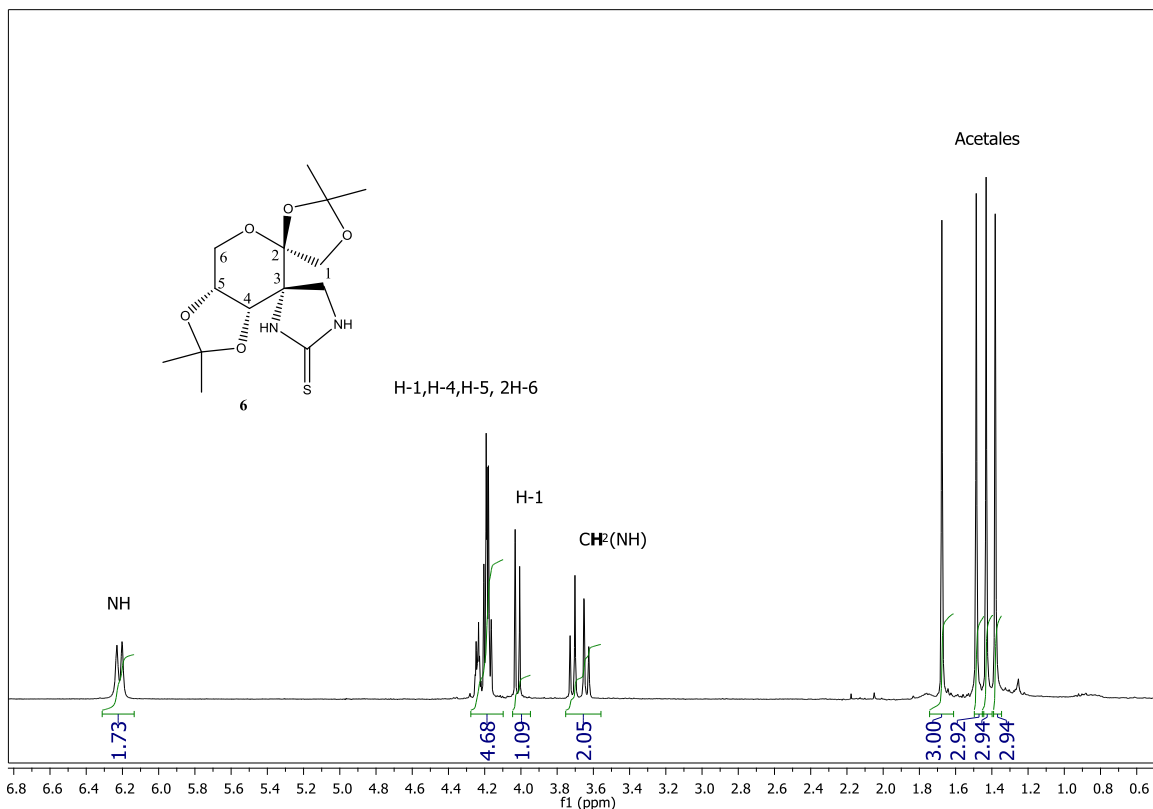


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **6**

Se empleó el experimento de dos dimensiones HMBC (Figura 19) para observar la correlación heteronuclear a dos y tres enlaces de distancia.

En este experimento pudimos determinar si los protones asignados eran los correctos. Observamos una correlación de los protones de los 2 NH (H-11 y H-13) con el C-14), C-10 así como con C-12, también se observan las correlaciones de los protones de H-14^a y H-14^b) con los C-5, C-10, C-9 y con C12, por último se observaron las correlaciones de H-3 con C-2, C-5, C-9, y C-10 de uno de los acetales

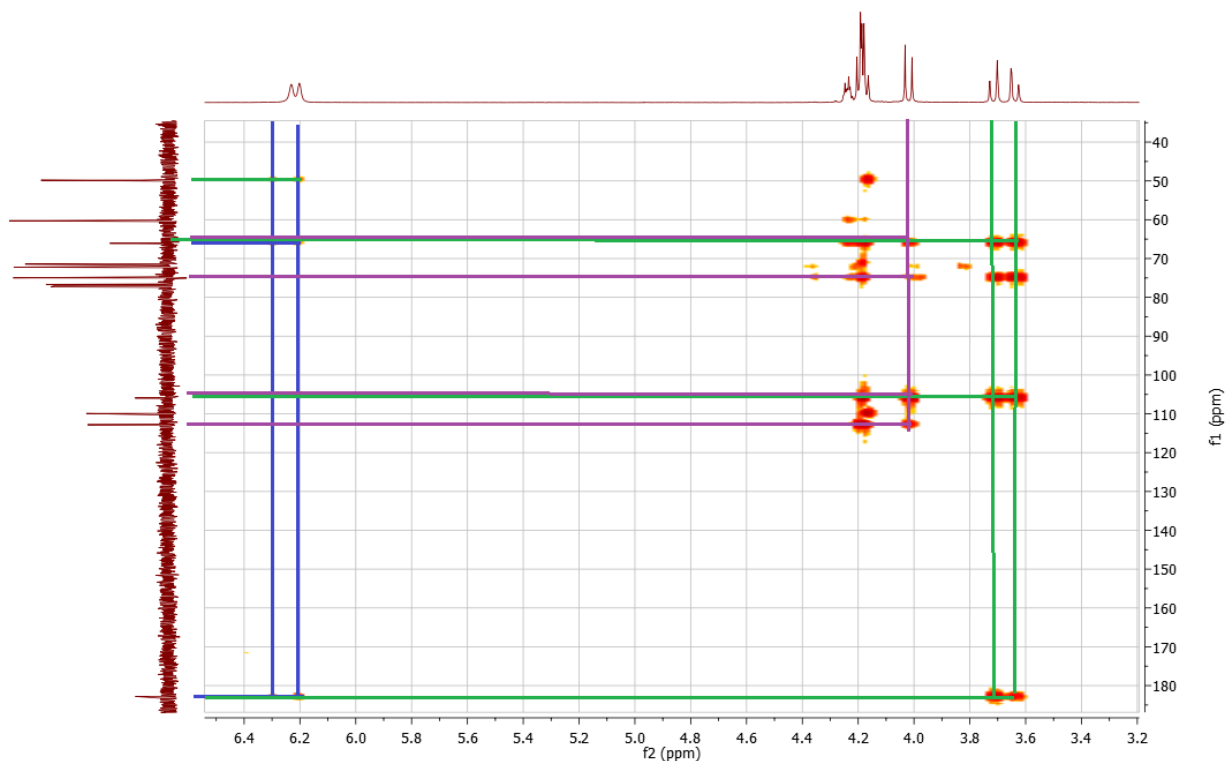


Figura 19. Experimento HMBC del compuesto 6

La formación de la iminia que conduce al intermediario clave 4, genera un carbono con hibridación sp^2 , la geometría plana de este carbo implica la posible formación de dos estereoisómeros en la reacción de adición nucleofílica del ion cianuro. Bajo las condiciones de reacción ensayadas este proceso resultó diastereoselectivo, sin embargo hasta este punto se desconocía la estereoquímica del nuevo centro estereogénico. Se llevó a cabo un experimento NOESY del derivado 6 donde se puede observar las correlaciones espaciales entre los protones cercanos al nuevo centro quiral.

En el análisis de los hidrógenos que se encuentran sobre el C-14 permitió establecer la orientación de este carbono..

Si la orientación del C-14 es α , se esperaría una interacción con los protones H-3 mientras que si es β , se esperaría una interacción espacial con el H-9

Las señales de los protones del CH₂NH están bien definidas en el espectro de ¹H como una señal doble de doble, y la señal de uno de los protones del H-1 también está bien definida, mientras que la señal del H-4 está en un multiplete en el que se encuentra el otro protón de H-1 al igual que los protones de H-5 y los dos protones de H-6 por lo que por mediante el experimento HSQC (Figura 20) podemos identificar que señal corresponde al H-4

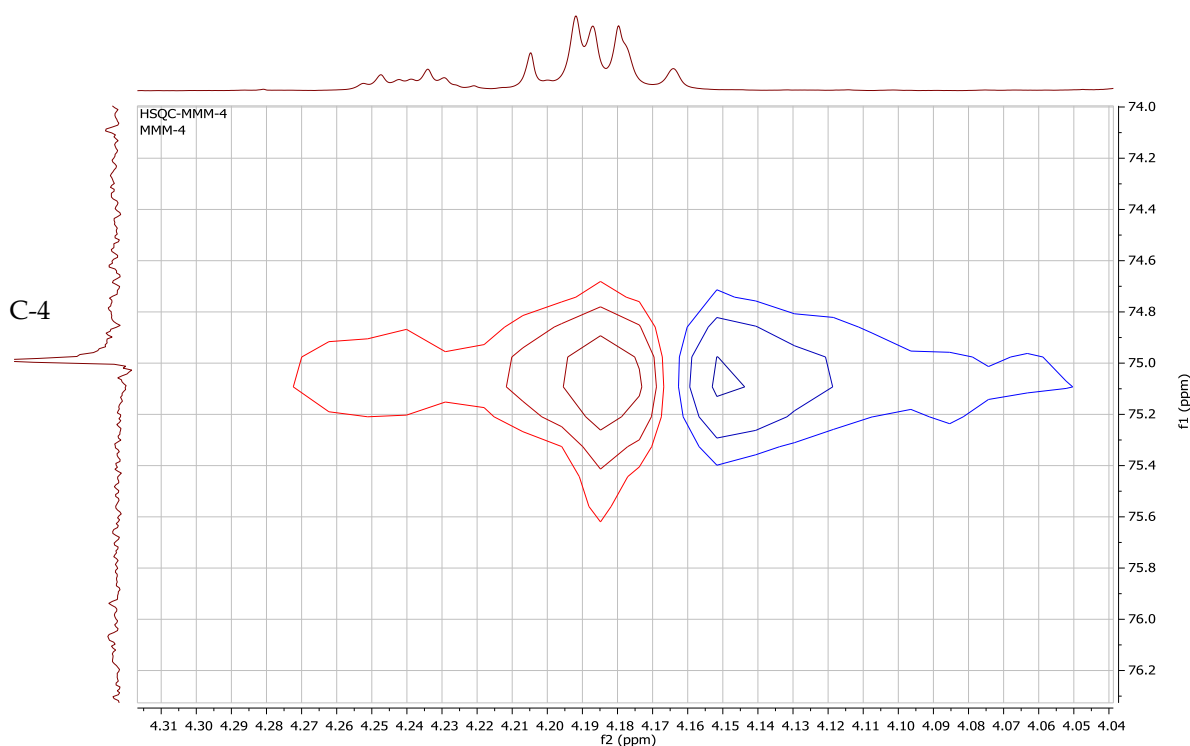


Figura 20. Ampliación del experimento HSQC¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **6**

Ya identificado los protones con los que puede existir una correlación analizamos el experimento NOESY (Figura 21) en el cual podemos observar que los dos protones de CH₂NH se correlacionan consigo mismo, así como con los 2 protones de las 2 NH que están en uno de los residuos del C-3, pero la señal que nos da mayor información es la correlación de los protones de CH₂NH con el protón H-1, así que por lo que ya sabemos de la molécula en la cual el protón del C-4 está hacia arriba podemos deducir que debido a las interacciones que tienen los protones de CH₂NH se encuentran hacia arriba, por lo consiguiente podemos saber que el otro

residuo del C-3 en donde tenía unida directa al grupo NH esta en dirección hacia abajo.

Con esto podemos saber la estereoquímica tanto de este compuesto como evidentemente los compuestos que siguen pero también sabemos la estereoquímica de los compuestos anteriores, por lo cual podemos también decir que en el compuesto imina no aislado 3' en el cual es plano, el posterior ataque nucleofílico realizado por CN ocurrió por arriba, esto puede haber sucedido debido a que en la orientación de abajo el compuesto tenía impedimento estérico por lo que el ataque nucleofílico fue favorecido por la otra cara

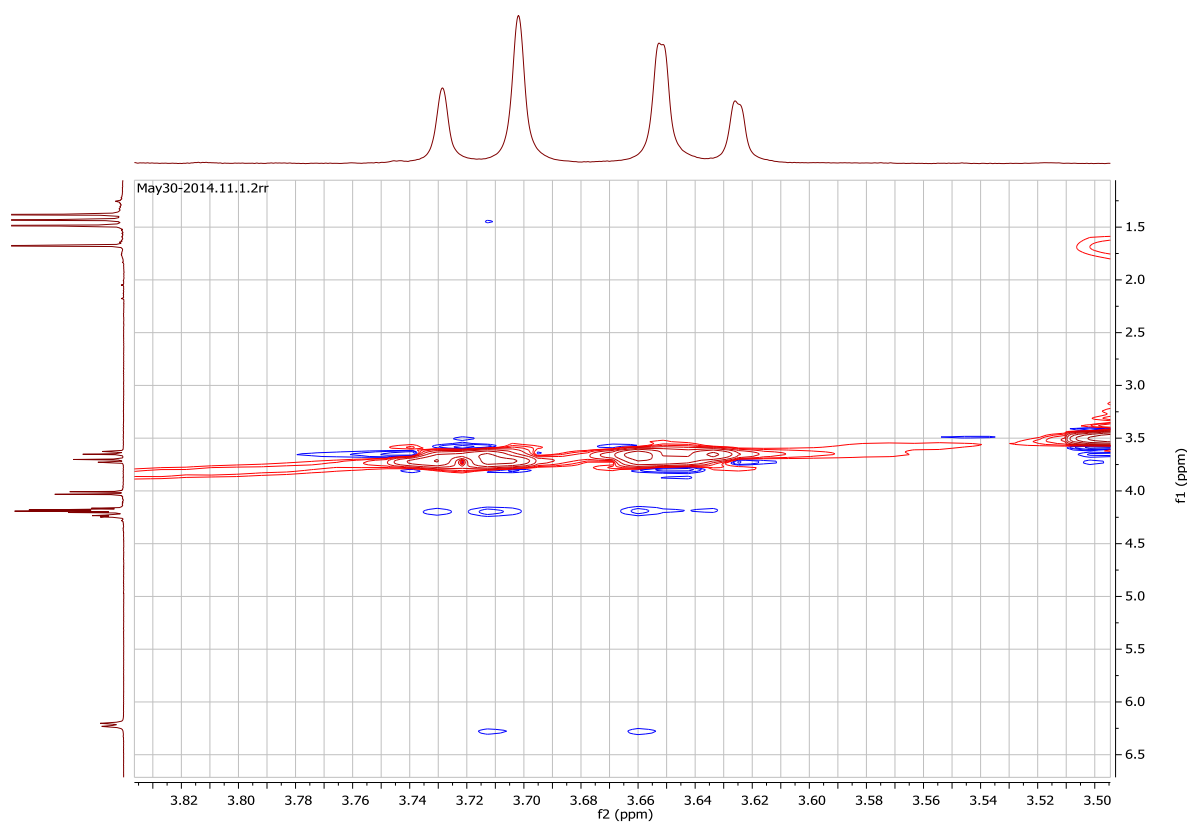
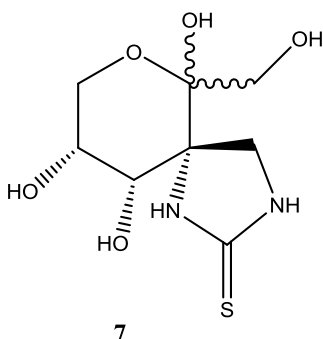


Figura 21. Experimento NOESY (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 6

Desprotección del compuesto 6



La reacción de desprotección de los grupos alcohol de los carbonos 1,2, 4,5 se llevó a cabo en una mezcla 9:1 THF-H₂O y se mantuvo e agitación por una hora, al plaquear la reacción se observó que desaparece el producto 6 y se forma un producto más polar.

Debido a que se pueden formar tanto la estructura furano como pirano, así como otros epimeros, esta reacción puede tener muchos productos finales, por lo cual para la identificaron por RMN es difícil designar las señales para cada protón así como para cada carbono.

En el espectro de ¹³C (Figura 22) podemos observar que las señales aparecen tripletes, podemos deducir que tenemos tres compuestos diferentes.

En δ 184.6 ppm aparece la señal de C=S, a δ 104.9 y 99.9 ppm podemos observar la señales de C-2 y C-3 respectivamente a δ 64.6 ppm observamos que la señal de C-1 se encuentra a un δ de 68.7 ppm y se puede observar que desaparecen las señales entre 30 y 20 ppm correspondiente a los cuatro carbonos de los acetales

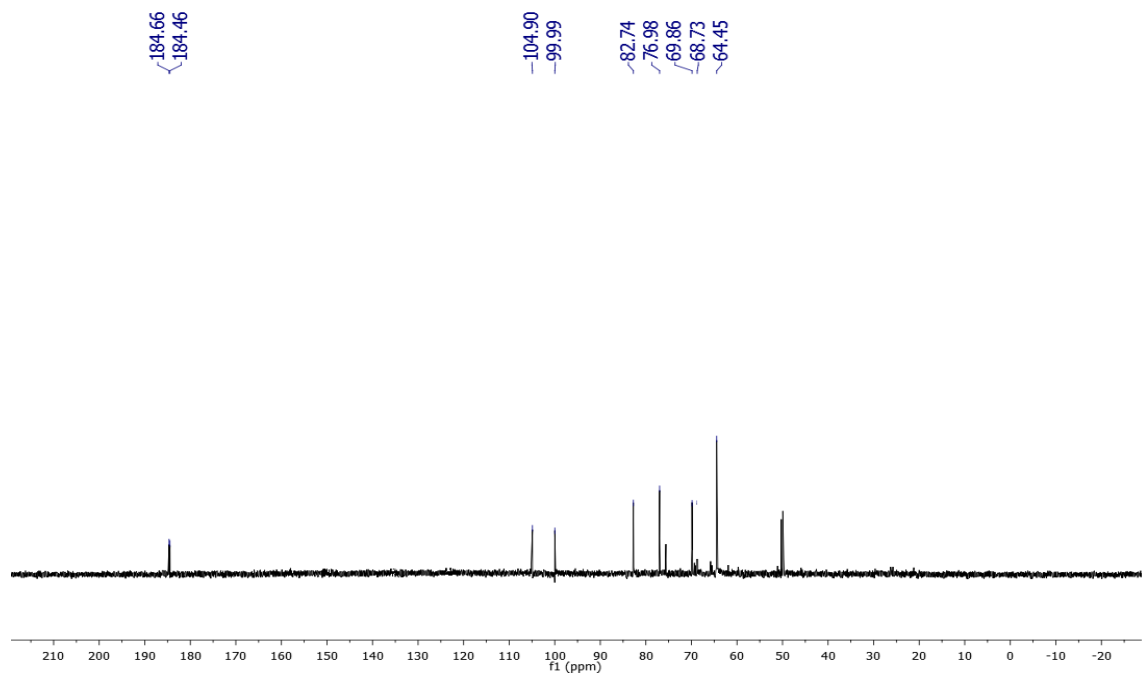


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, piridina) del compuesto 6

En el espectro de ^1H (Figura 23) podemos observar que desaparece las señales de los acetales a campos bajas, entre 5.00 - 4.02 ppm se observan demasiadas señales imposibles de identificar cada una pero en este rango aparece el cuerpo del azúcar

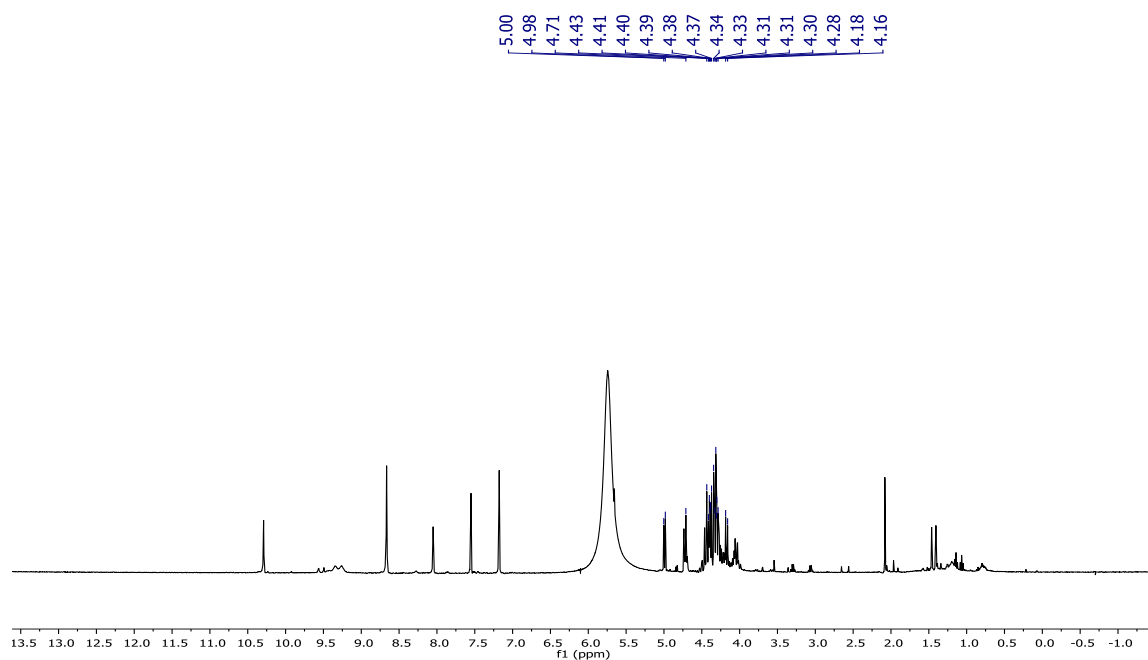
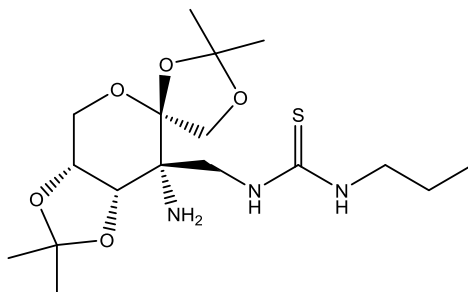


Figura 23 . Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, piridina) del compuesto 6

***3-C-[(3'Propiltioureido)metil]-1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-
psicopiranos (8)***



8

Para la formación del producto 8 se hizo reaccionar 1.5 equivalentes del diamino 5 con 1 equivalente de propil isotiocianato, esto debido a que tenemos dos lugares de posible reacción por lo cual se agrega menos propil isotiocianato para que solo reaccione con una amina, en este caso las dos son aminas primarias pero están sobre diferentes tipos de carbonos, uno es un carbono secundario y otro terciario, por lo cual se esperaba que reaccionara primero la amina que se encuentra en el carbono secundario. La reacción se dejó aproximadamente 4 horas a reflujo, viéndose por placa cromatográfica la aparición de dos compuestos uno más polar que el otro y la desaparición del compuesto 5 aunque aparecen ciertas impurezas que arrastra el diamino debido a que no se pudo purificar en su totalidad. Se purifica mediante columna cromatográfica con gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt 9:1 - Et₃N 20%

Al mandar a RMN los dos productos obtenidos el producto menos polar era el que el propil isotiocianato reaccionó con las dos aminas, mientras que el otro producto era el de nuestro interés.

La reacción se repitió en varias ocasiones por lo cual nos pudimos dar cuenta que entre más tiempo se dejaba la reacción en reflujo el producto que se obtenía mayoritariamente era el que reaccionaban las dos aminas, por lo que el tiempo de reacción era muy importante para obtener un mejor rendimiento del compuesto deseado

En los espectro de este compuesto se tuvieron algunos problemas debido a que el número de señales que se obtenían en el espectro de ^{13}C no correspondían al número de carbonos de la molécula por lo cual con el experimento HSQC nos guiamos para obtener el numero correcto de carbonos y con el nos pudimos percatar que existían señales traslapadas por lo cual no nos daba el numero correcto de carbonos en los demás experimentos. También existían señales muy pequeñas que con este experimento logramos saber que efectivamente correspondían a señales de carbonos

Se muestra el experimento de HSQC (Figura 24) se observa que la señal a δ 72.6 ppm son tres señales distintas que corresponde a 2CH y un CH_2 , y una señal poco visible a δ 46.0ppm que corresponde a un CH_2 , otra señal que casi no es visible se encuentra a δ 46.0 ppm y corresponde a un CH_2 , en la que los protones están en la misma región que la señal de los protones de los acetales.

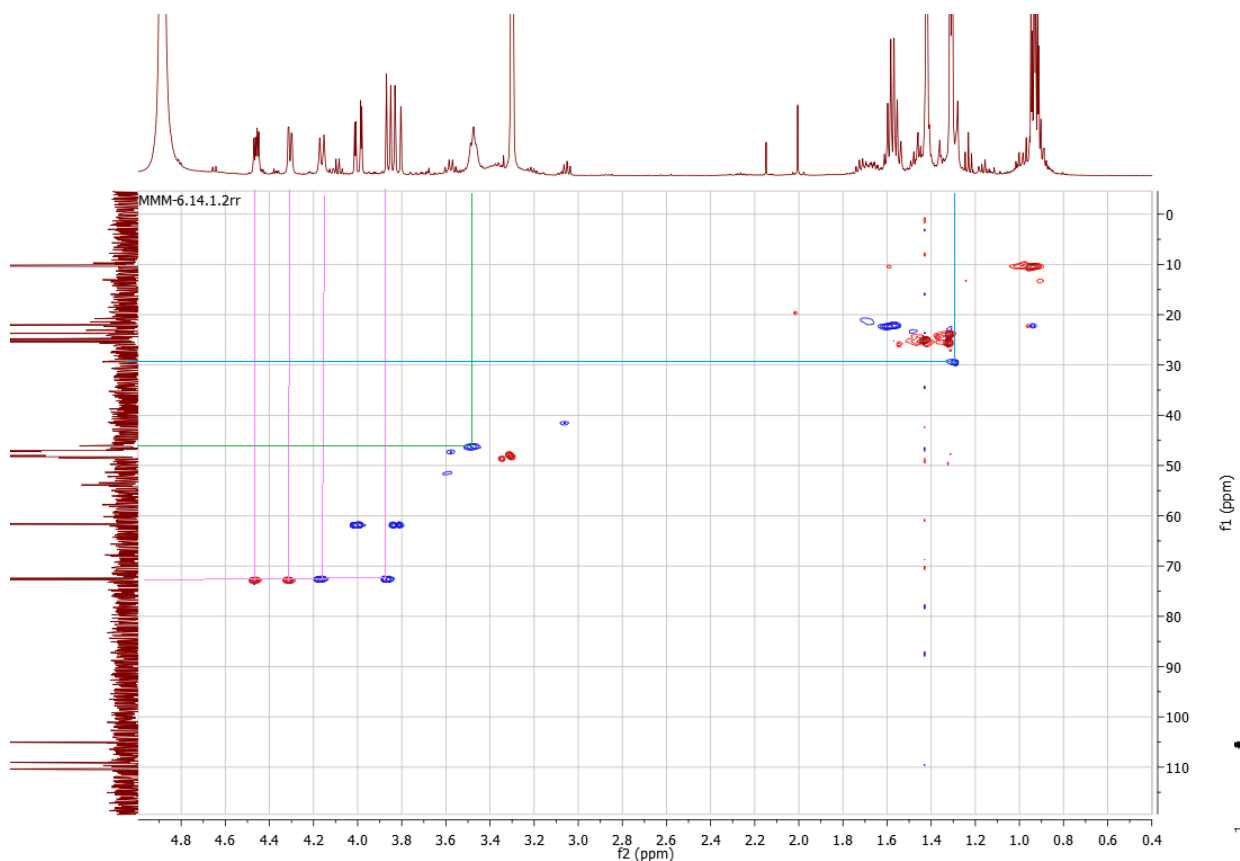


Figura 24. Experimento HSQC del compuesto 6

Ya en el espectro de ^{13}C (Figura 25) se puede ver la señal $\text{C}=\text{S}$ a δ 163.2, así como los tres carbonos cuaternario a δ 110.3, 109.0, 104.9 ppm correspondientes a $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, C-2, posteriormente se observa una sola señal a δ 72.6 ppm que corresponden a un CH de C-4, CH de C-5 y a un CH_2 de C-1, la señal del C-3 no es tan visible pero se encuentra a δ 53.8 ppm, la parte del propilo se encuentra en δ 46.0, 22.0, 10.2 de los carbonos $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$ respectivamente.

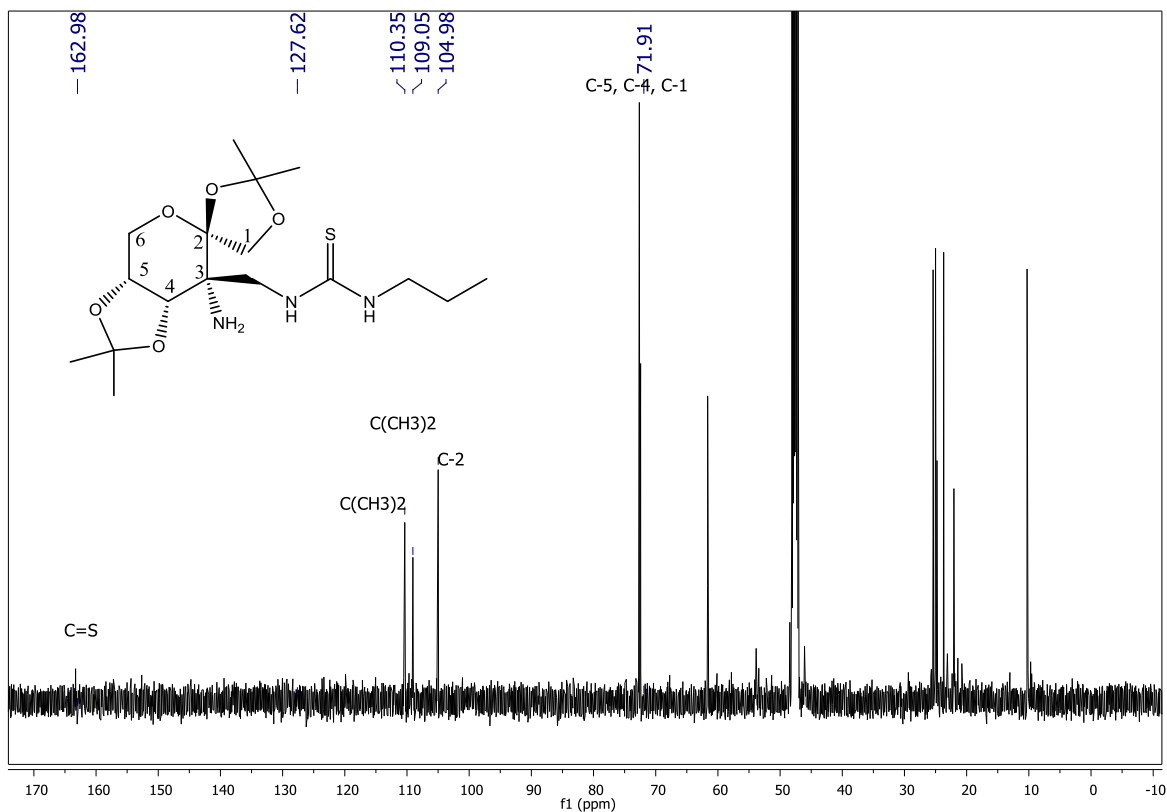


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto 8

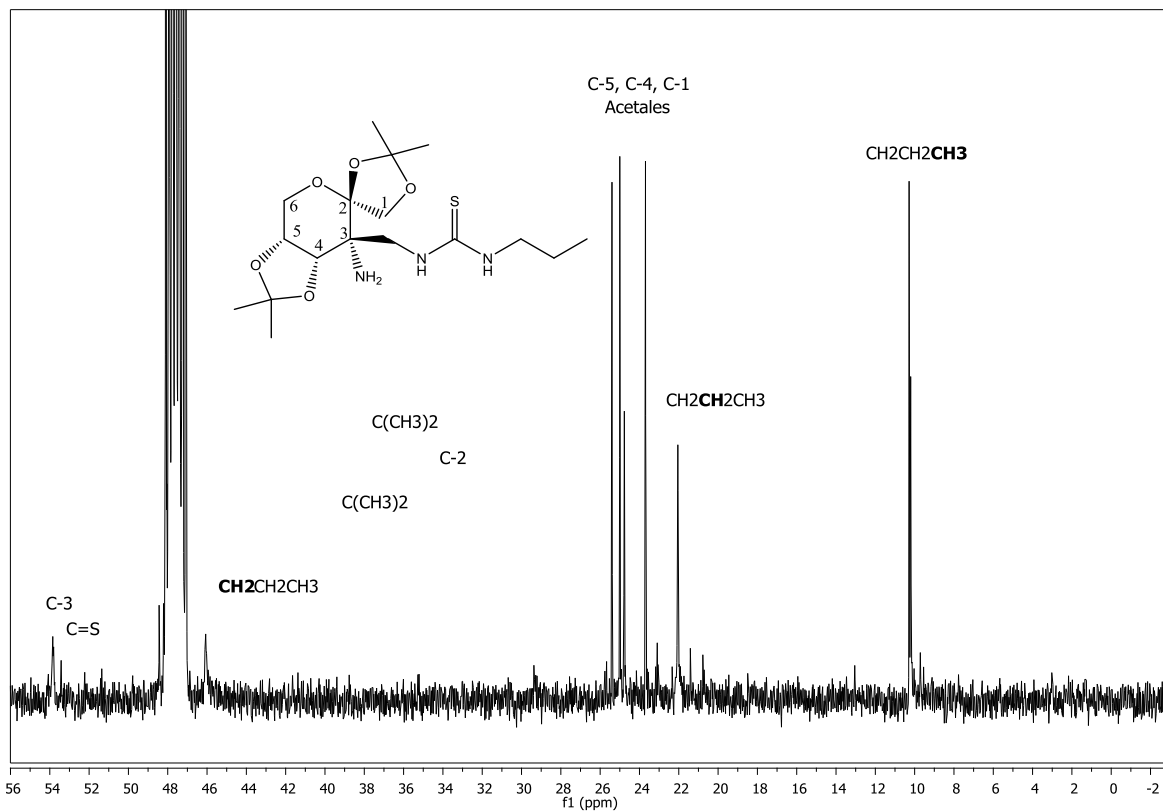


Figura 26. Expansión del espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto 8

En el espectro de ^1H (Figura 27) se observa que entre 4.47 -3.80 ppm están las señales correspondiente a los protones del cuerpo del azúcar, a δ 3.5-3.45 se encuentra un multiplete correspondiente a los protones de $\text{CH}_2(\text{NH})$, los protones del propilo se encuentran a δ 1.60-1.55 un multiplete corresponde a $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, los protones de $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, están inmersos en la señales de los protones de los acetales a δ 1.31 ppm, y los protones de $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, se observan como un multiplete a δ 0.95-0.91 ppm

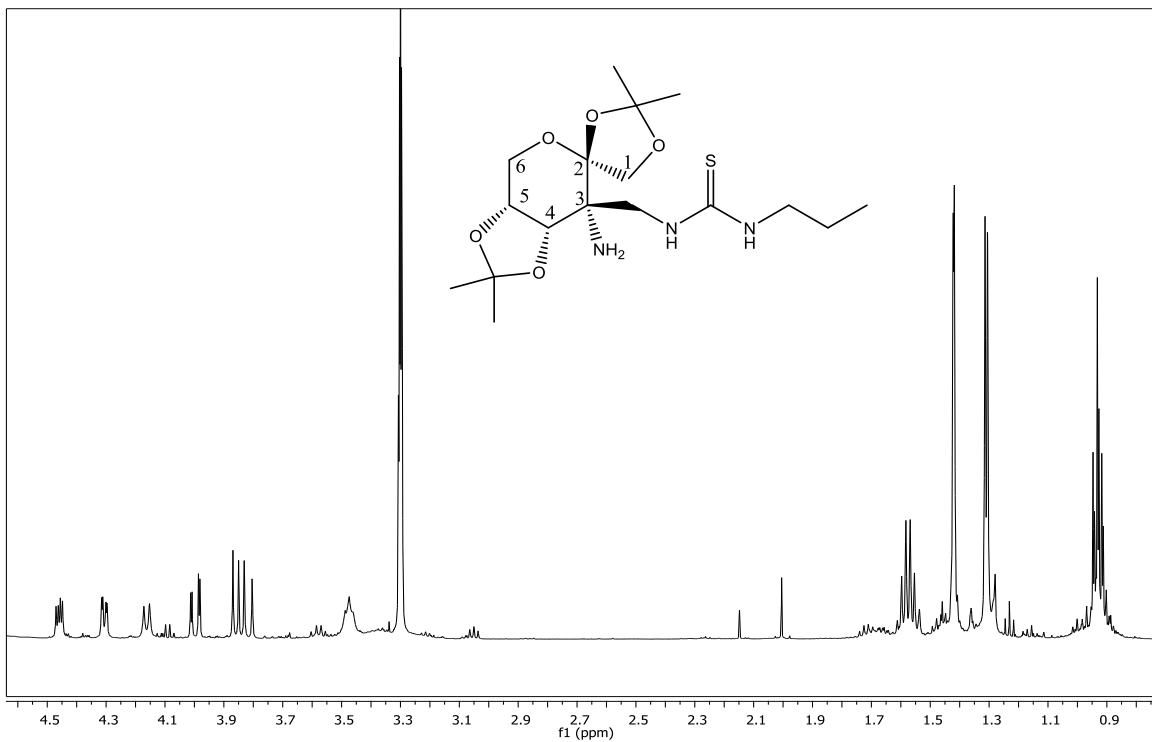


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) del compuesto 8

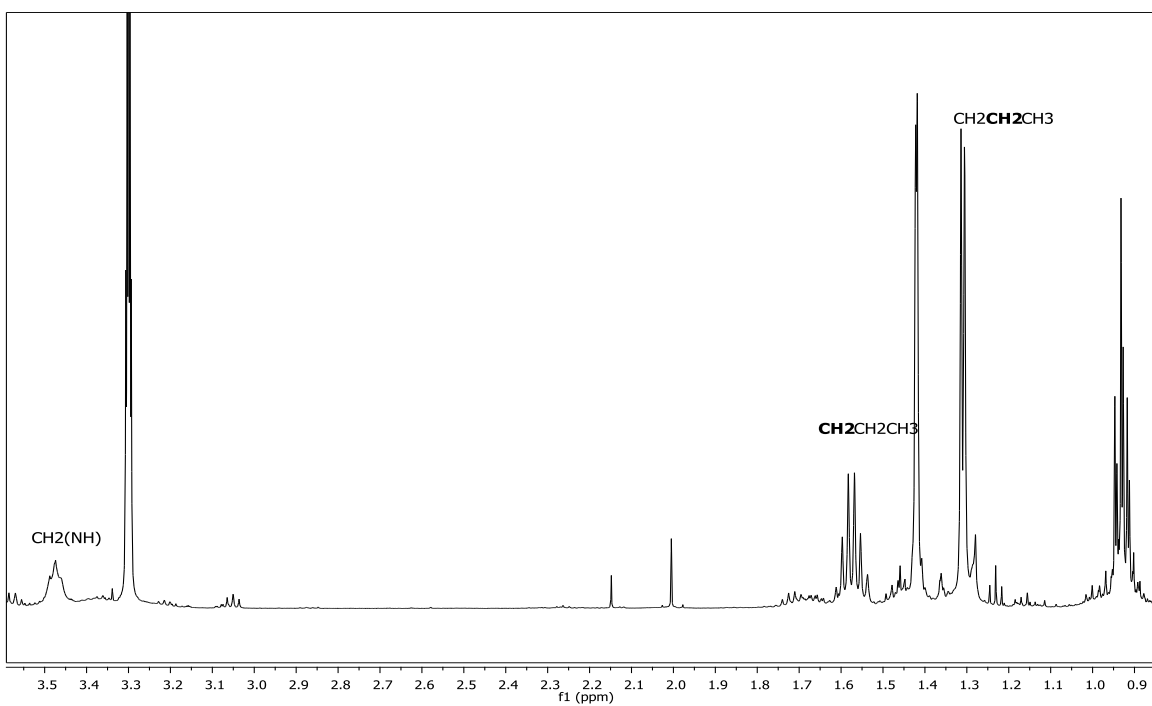
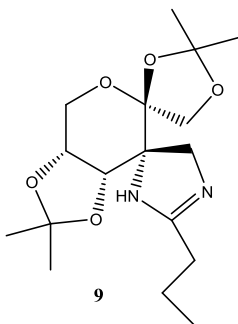


Figura 27. Expansión del Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) del compuesto 8

(5S,8R,9R,10R)-8,9-Dimetilmetilenodioxi-2-propilamino-1,3,6-trioxa-11,13-diazaspiro[4.4.4.0]dec-12-eno



Para la obtención del compuesto 9 se hizo reaccionar la tiourea 8 con THF anhidro bajo una atmosfera inerte y se le agrego HgO, la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente y en la obscuridad (el matraz tapado totalmente con papel aluminio) hasta que desapareció la materia prima, por placar se observó la formación de un compuesto más polar que la tiourea 8

Para tratar la reacción se tuvieron algunas dificultades. Se intentó poner un poco de silica en un embudo y filtrar el compuesto, pero en la silica se quedaba atrapado el compuesto aunque se eluyera metanol, y nos podíamos percatar de eso ya que al hacer los espectros de RMN no se observaba nada, ni siquiera las señales características de los acetales o el cuerpo del azúcar

Primero se pensó que no se observaba nada debido a que el compuesto 9 no era soluble en el disolvente deuterado CDCl₃, por lo cual se usaron otros disolventes como D₂O, CD₃OD, piridina deuterada y por ultimo con DMSO deuterado, pero en todos los experimentos solo se observaban las señales características de cada disolvente, por lo cual concluimos que el compuesto se quedaba atrapado en la silica

Por lo que no se pudieron obtener los espectros de RMN del compuesto 9 pero por cromatografía en placa fina si se observó un cambio importante que fue la desaparición del compuesto 8 y la aparición de un nuevo compuesto más polar que el anterior

9. Conclusiones



- Se desarrolló una metodología para la síntesis estereoespecífica de compuestos heterociclos nitrogenados espiránicos a partir de carbohidratos
- Se desarrolló una metodología simple y sencilla para la síntesis regioselectiva de los acetales
- Se logró obtener una metodología en la cual el rendimiento del compuesto 3 era el óptimo
- Se estudiaron y analizaron las condiciones de reacción para la síntesis de la primera etapa del compuesto aminonitrilo (formación de la imina), así como también la síntesis estereoespecífica de este compuesto.
- Mediante el compuesto espiro nucleosido de tipo tiourea se pudo analizar la estereoquímica del compuesto en el C-3 con ayuda del experimento NOESY
- Se estudió y se analizó las condiciones de reacción para la síntesis del compuesto 8 debido a que existen dos posibles zonas de reacción.
- Se lograron caracterizar los productos mediante espectroscopia de RMN, usando tanto los espectros de ^{13}C y de ^1H , como experimentos de dos dimensiones tales como HSQC, HMBC, COSY y NOESY



10. Métodos generales

Cromatografía en capa fina

La cromatografía analítica en capa fina (c.c.f.) se realizó empleando placas de gel de sílice soportado sobre aluminio (DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄) grado 60 con un espesor de 0.20 mm que contienen indicador de fluorescencia. Como eluyentes se usaron los descritos para cada caso.

Para el revelado de estas se empleó luz ultravioleta de onda corta (254 nm, lámpara UV-G-54) se realizó por exposición de estas a la luz UV ($\lambda = 254$ nm) o por calcinación de las placas sumergidas previamente en H₂SO₄ al 5%, ninhidrina en EtOH AL 0.1% , revelador de vainillina (2g de vainillina y 1 ml de H₂SO₄ en 100 ml de EtOH).

Espectroscopia de Masas

Los espectros de masa de baja y alta resolución se llevaron a cabo en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) en el edificio (fulanito) en un equipo Joel-JMS-700 *MS Station spectrometer*.

Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se obtuvieron en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) en un espectrómetro VARIAN-MERCURY (multinuclear a 400 y 300 MHz para los espectros de ¹H, 100 y 75 MHz para los espectros de ¹³C, como disolventes se utilizaron CDCl₃, D₂O, CD₃OD, Acetona deuterada, Piridina deuterada.

También se utilizó un espectrómetro BRUCKER (multinuclear a 500 MHz para los espectro de ^1H , 125 MHz para los espectros de ^{13}C .

Los desplazamientos químicos se expresa en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz) . Los espectros se calibraron usando tetrametilsilano ($\delta=0$) o las señales del disolvente como referencias internas.

Cromatografía en columna

Se empleó como fase estacionaria gel de sílice (Merck 60 0.04-0.063 mm/230-400 malla) eluyendo por gravedad o sometiendo una ligera presión utilizando como fase móvil los disolventes mencionados para cada caso.



11. Secado de Disolventes

- Éter etílico: Se secó agregándole benzofenona y sodio se dejó en agitación vigorosa a reflujo. El disolvente está seco cuando este se torna de incoloro a azul para posteriormente hacerle una destilación.(El sodio se destruye en el mismo matraz de bola)
- Los disolventes anhidros CH_2Cl_2 , MeOH, THF fueron comprados

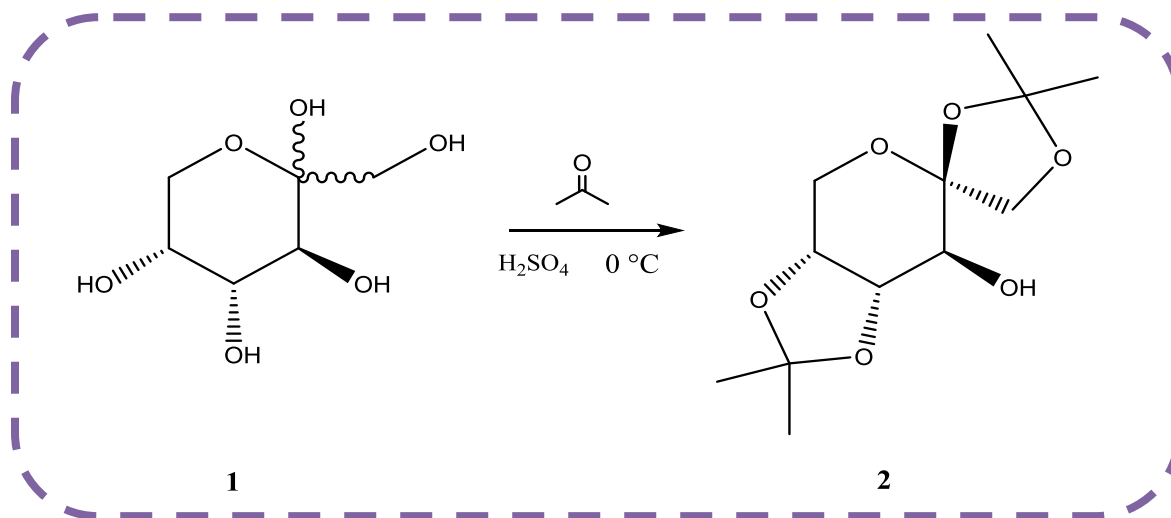


12. Productos comerciales

- 1,1-tiocarbonildiimidazol
- Ac_2O
- Acetona
- AcOEt
- CH_2Cl_2
- CH_2Cl_2
- D-fructosa
- Disolución 7 N de amoniacó en MeOH
- Et_2O anhidro
- Et_3N
- EtOH
- H_2O
- H_2SO_4
- Hexano
- HgO
- K_2CO_3
- LiAlH_4
- MeOH anhidro
- Na_2SO_4
- Propil isotiocianato
- THF anhidro
- $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$
- TMSCN
- Tolueno

13. Parte experimental

Síntesis de 1,2:4,5-Di-O-isopropilideno-β-D-fructopiranososa (2)



A una suspensión de D-fructosa **1** (2 gr, 0.011 mol) en 40 ml de acetona enfriada a 0°C se añade gota a gota 0.15 ml de H₂SO₄. Se mantiene en agitación durante 2 h a t.a hasta que desaparece toda la materia prima.

Se vuelve a enfriar a 0°C y se añade Et₃N hasta un pH básico. Los cristales que se forman se filtran y el filtrado se concentra a sequedad. Se disuelve el sólido con AcOEt

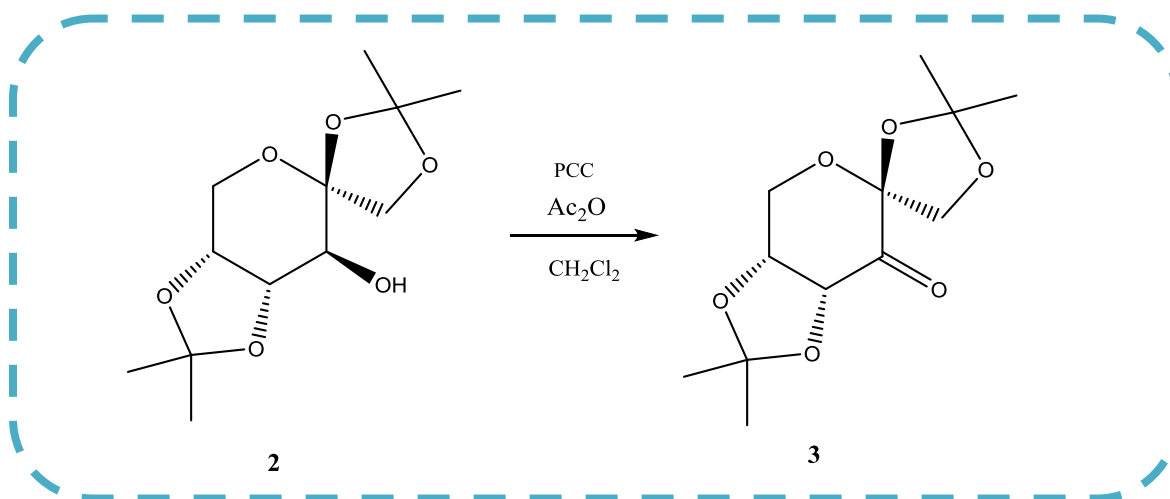
La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se obtienen cristales

Rendimiento: 1.72 g, 60.13%

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): 4.25-4.23 (1H, dd, J=3 Hz, H-5) 4.95 (1H, d, J= 13.5 Hz, H-6) 3.86, (1H. d, J=8.5 Hz, H-1), 3.55 (1H, d, J=8 Hz, H-4), 1.48, 1.46, 1.39, 1.34 (3H, s, 4 CH₃)

¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): 112.0 (C(CH₃)₂), 108.8 (C(CH₃)₂), 105.1 (C-2), 77.1 (C-3), 73.8 (C-5), 71.2 (C-1), 69.4 (C-4), 59.7 (C-6) 27.1, 25.6, 25.1, 24.9 (4 CH₃)

Síntesis de 1,2:4,5-Di-O-isopropilideno-3-oxo-β-D-fructopiranososa (3)



En 2.69 ml de CH₂Cl₂ comercial se le agrega el derivado de la D- fructosa 2 (200 mg, 0.768 mmol) se le agrega Ac₂O (0.30 mL) y PCC (500 mg, 0.023 mol) se deja agitando a t.a por un 24 h

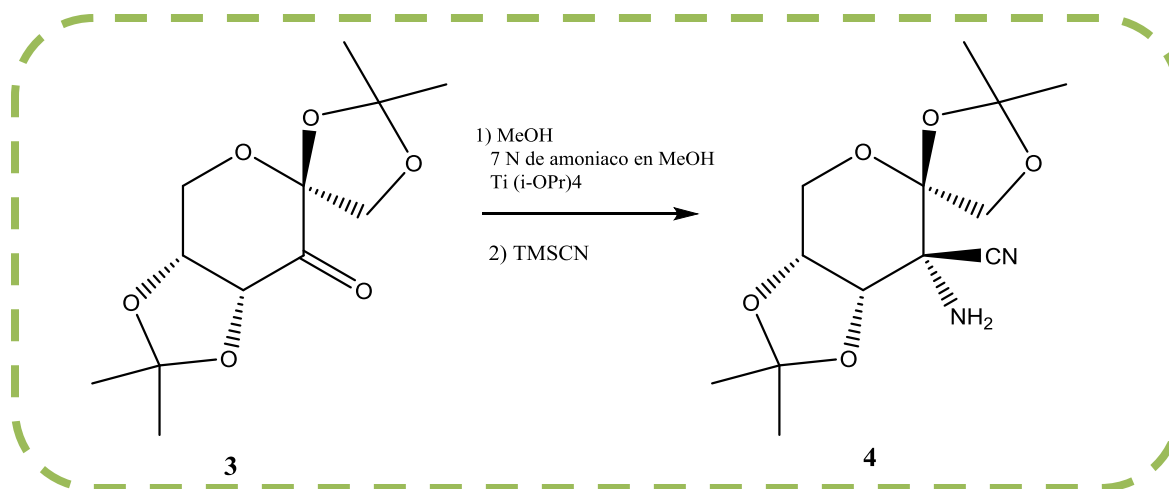
La mezcla resultante es filtrada y evaporada. El residuo es purificado por columna cromatografía (hexano/AcOEt 7:3)

Rendimiento: 184 mg, 92.92%

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): : 4.75 (1H, d, J=5.5 Hz, H-5), 4.63 (1H, d, J=9.5 Hz, H-1) 4.56-4.54 (1H, m, H-4), 4.41-4.38 (1H, dd, J=2 Hz, H6), 4.15, 4.12 (1H, dd, J= 2 Hz H-6) 4.01 (1H, d, J=9.5 Hz, H-1) 1.56, 1.47 (3H, s, 2 CH₃) 1.41 (6H, s, 2 CH₃)

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 196.9 (C=O), 113.8, (C(CH₃)₂), 110.67 (C(CH₃)₂), 104.0 (C-2), 77.9 (C-4), 77.2 (C-5), 75.9 (C-1), 69.9 (C-6) 27.2, 26.5, 26.1, 26.0 (4 CH₃)

Síntesis de 3-Amino-3-C-ciano-3-desoxi-1,2:4,5-di-O-isopropilideno- β -D-fructopiranososa (4)



Se prepara según el método descrito por Van Nhien y col. a una disolución de la cetona **3** (1.5g, 0.005 mol) en MeOH anhidro (5mL) se añade una disolución 7 N de amoniaco en MeOH (9.3 mL) y Ti (i-OPr)₄ (1.75 mL). La mezcla se mantiene en agitación durante 2 días. Posteriormente se agrega TMSCN (1.1 mL) y se mantiene en agitación durante 24 h

Transcurrido este tiempo se añade agua, se diluye con AcOEt y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano /AcOEt 9:1- Et₃N 10%).El producto obtenido es un aceite de color amarillo y cristaliza en CH₂Cl₂, hexano /AcOEt 9:1

Rendimiento: 1.102 g, 77.60%

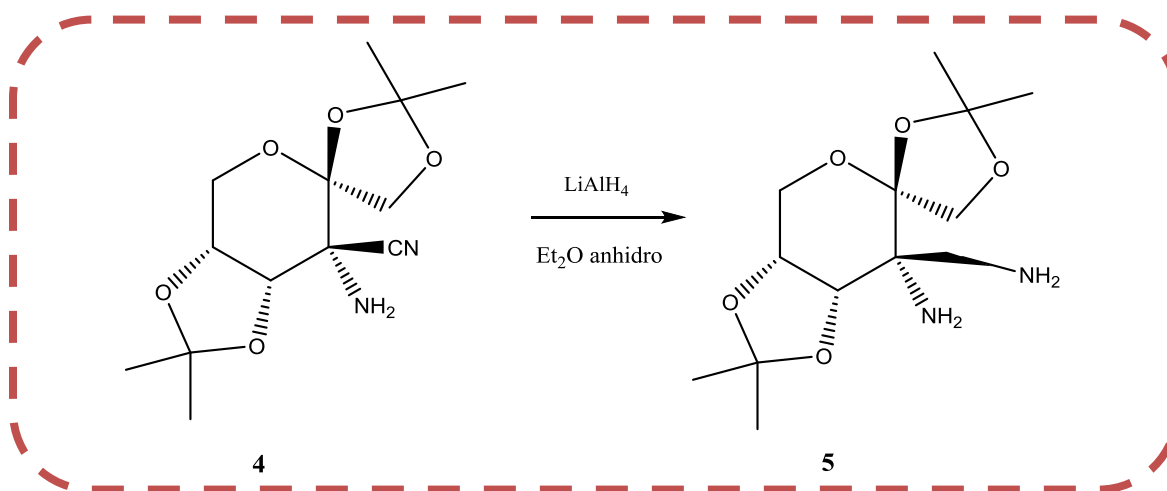
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.51 (1H, d, J= 12 Hz, H-4), 4.39 (1H, d, J= 12 Hz, H-1), 4.24 (2H, m, H-5, H-6), 4.13(1H, d, J=12 Hz, H-1), 4.11 (1H, d, J=16 Hz, H-6), 1.71 (2H, s, NH₂), 1.54, 1.49, 1.47, 1.37 (3H, s, 4 CH₃)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 119.8 (C \equiv N), 113.9 (C (CH₃)₂), 109.4 (C (CH₃)₂), 104.3 (C-2), 74.7 (C-4), 73.4 (C-1), 70.2 (C-5), 59.9 (C-6), 56.6 (C-3), 26.7, 25.9, 25.5, 24.9 (4-CH₃)

Masas: Calculado para C₁₃H₂₀N₂O₅ ([M+H]⁺): 284.137

Encontrado: 284.128

Síntesis de 3-Amino-3-C-aminometil-1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-fructupiranososa (5)

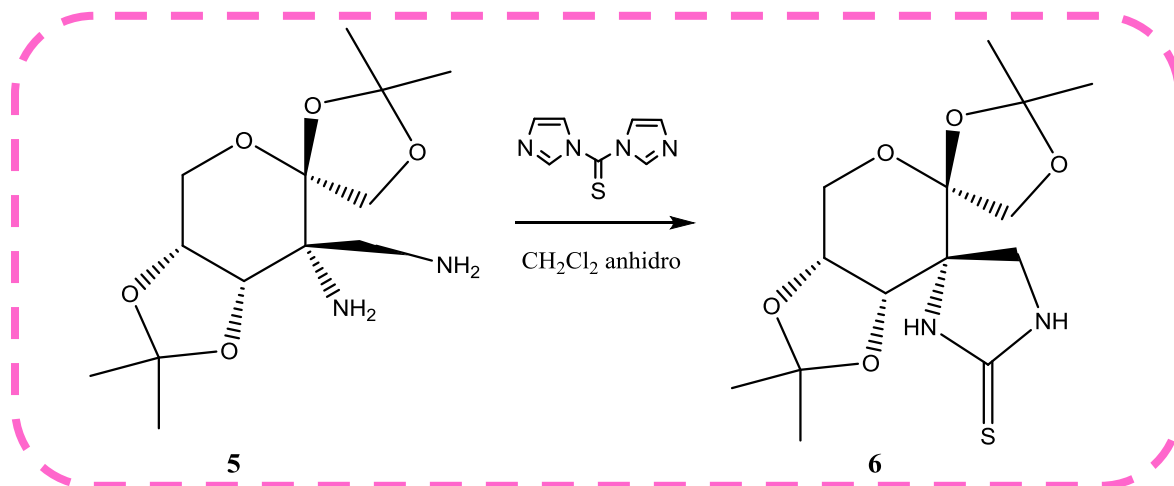


Se prepara según el método descrito por Gasch y col. A una disolución del aminonitrilo **4** (300 mg, 0.001 mol) en Et_2O anhidro (11.9 mL) enfriado a 0°C se añade LiAlH_4 (77mg , 0.002 mol) y se mantiene a 0°C durante 30 min y a t.a. durante 24 h. A continuación se añade una disolución 1M de K_2CO_3 (0.35 mL), se filtra sobre sílica y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (50 mL), se filtra nuevamente sobre sílica y se concentra a sequedad.

Para purificar el compuesto se filtra sobre sílica con un sistema hexano /AcOEt 2:1 para quitarle impurezas posteriormente se filtra con MeOH y Et_3N para obtener el compuesto puro en forma de aceite de color amarillo

Rendimiento: 193 mg, 67.01%

(5*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9-Dimetilmetilenodioxi-1,3,6-trioxa-1,3-azaspiro[4.4.0]deca-2-tiona (6)



Se prepara según el método descrito por Gash y col. A una disolución de la diamina (5) (200mg, 0.693 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (6.3 ml) se añade 1,1-tiocarbonildiimidazol (357 mg, 0.002 mol) se mantiene en agitación durante un 24. La reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 8:2) para dar el compuesto (6)

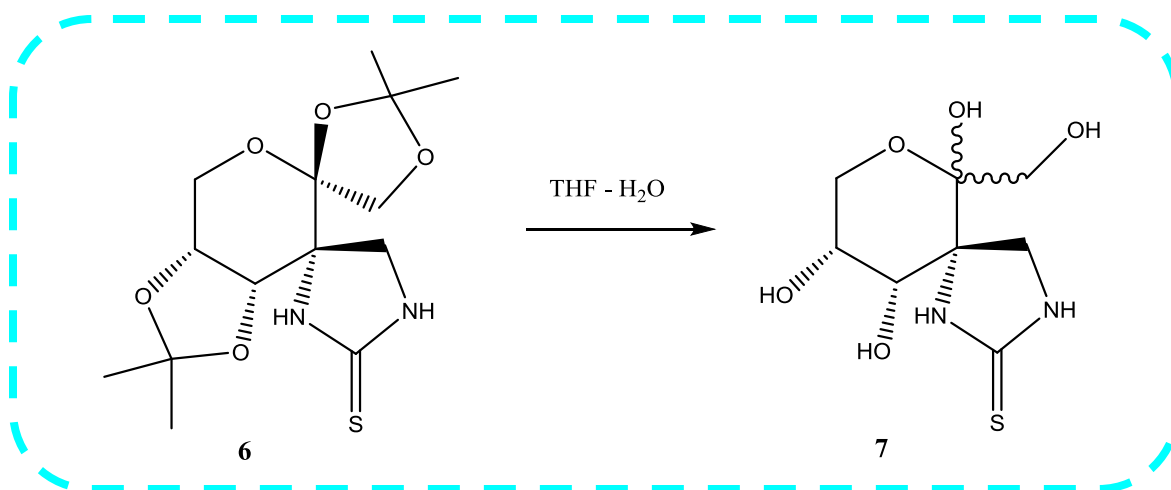
Rendimiento: 140 mg, 61.40%

δ 4.51 (1H, d, J= 8 Hz, H-4),

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.23 (2H, d, 2 NH) 4.25 -4.16 (5H, m, 2H-6, 1H-5, 1H-4, 1H-1) 4.03 (1H, d, J= 12 Hz, H-1) 3.72 (2H, dd, J=10 Hz, CH₂(NH)) 1.67,1.48,1.43,1.38 (3H, s, 4 CH₃)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 182.82 (C≡S), 112.82 (C (CH₃)₂), 109.91 (C (CH₃)₂), 105.94 (C-2), 74.99 (C-4), 72.24 (C-1), 71.44 (C-5), 66.10 (C-3), 60.28 (C-6), 49.82 (CH₂(NH)), 26.45, 26.05, 25.64, 25.03 (4CH₃)

Desprotección del compuesto 6

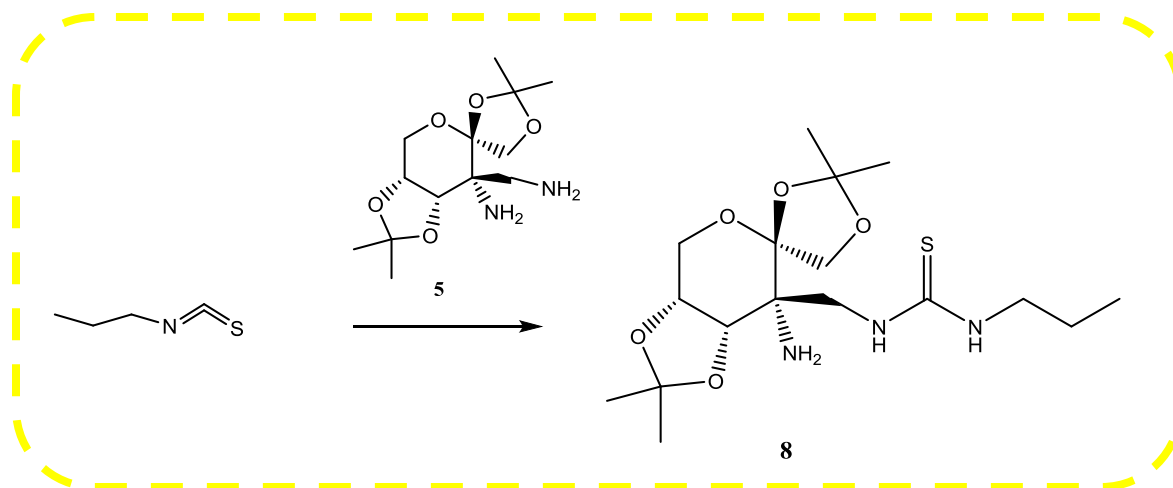


Una disolución de la tiurea **6** (110 mg, 0.43mmol) en una mezcla 9:1 THF-H₂O, (11.2 mL) se mantiene en agitación a t.a durante 1 h. Posteriormente el disolvente se elimina bajo presión reducida y se co-evapora con tolueno repetidas veces.

Se obtiene el producto **7** como un aceite de color amarillo

Rendimiento: 100 mg, 93.45%

**Síntesis de 3-C-[(3'Propiltioureido)metil]-1,2:4,5-di-O-isopropilideno-
β-D-fructopiranososa (8)**



A una disolución del compuesto **5** (130 mg, 0.45 mmol) en EtOH (13 mL) se agrega propil isotiocianato (0.36 mL) y se mantienen agitación y con reflujo durante 4 hrs. A continuación se evapora el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1 - Et₃N 20%)

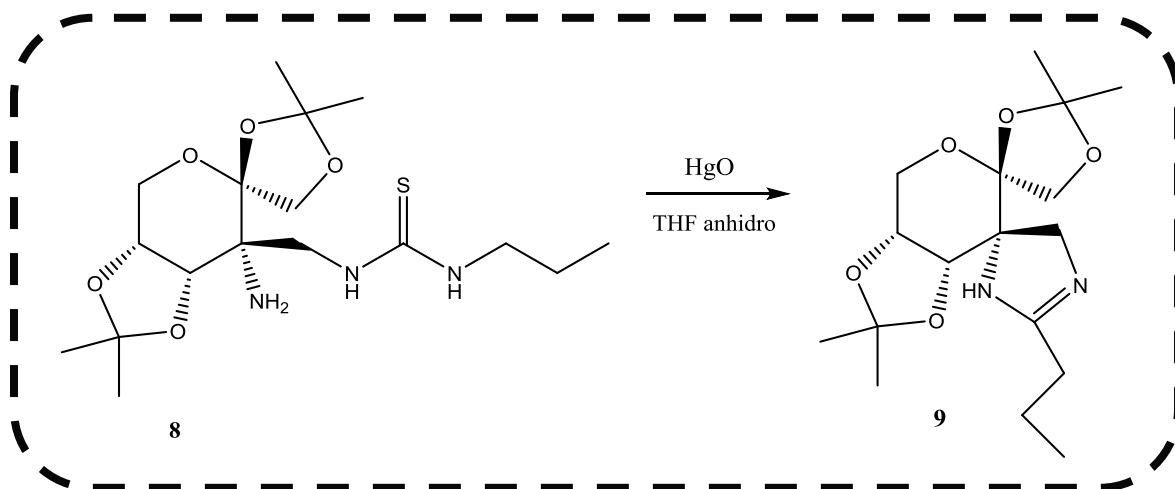
Se obtiene el producto **8** como un aceite amarillo

Rendimiento: 35 mg 19.55%

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 4.47 (1H, dd, J=5 Hz, H-4) 4.32 (1H, dd, J=2.25 Hz, H-5), 4.17 (1H, d, J= 9 Hz, H-1) 4.01 (1H, dd, J= 4 Hz, H-6), 3.87 (1H, m, J= 9.5 Hz, H-1), 3.83 (1H, d, J= 4 Hz, H-6), 3.48, (2H, s, CH₂(NH)), 1.60 (2H, m, (NH)CH₂CH₂CH₃), 1.42 (6H, s, 2CH₃), 1.31 (8H, s, 2CH₃, ((NH)CH₂CH₂CH₃), 0.95 (NH)CH₂CH₂CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CD₃OD): δ 163.2 (C≡S), 110.35 (C(CH₃)₂), 109.0 (C(CH₃)₂), 104.9 (C-2), 72.6 (C-4, C-5), 72.4 (C-1), 61.6 (C-6), 53.8 (C-3), 46.0 (CH₂(NH)), 29.3 ((NH)CH₂CH₂CH₃), 25.4, 25.0, 24.7, 23.69 (4 CH₃), 22.0 ((NH)CH₂CH₂CH₃), 10.2 ((NH)CH₂CH₂CH₃)

(5S,8R,9R,10R)-8,9-Dimetilmetilenodioxi-2-propilamino-1,3,6-trioxa-1,2-azaspiro[4.4.0]dec-2-eno



La tiurea **8** (20 mg, 0.051 mmol) se disuelve en THF anhidro (1.96 mL) bajo atmosfera inerte se agrega HgO (91 mg, 0.42 mmol). La mezcla se mantiene con agitación vigorosa en la obscuridad a temperatura ambiente hasta la desaparición de la materia prima. A continuación se filtra sobre silica, el filtrado se concentra a sequedad.