



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE QUÍMICO
FARMACOBIOLOGÍA**



**“REDUCCIÓN SELECTIVA DE N- BOC-LEUCIN-N'-METILENFURANO Y
DETERMINACIÓN DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD POR HPLC”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

PRESENTA:

DIANA ERENDIRA CUIN OROZCO

DIRECTORES:

D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

M.C. RAMÓN GUZMÁN MEJÍA

Morelia, Mich, Febrero 2019

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría de la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco y el M.C. Ramón Guzmán Mejía con financiamiento del proyecto 2.34 de la investigación de coordinación científica (CIC). Uso de aminoácidos como auxiliares quirales en la hidrogenación catalítica y estereoselectiva de *N*-Boc y *N*-FMOC-*L*-aminoácil-*N*-metileno-furanos.

Parte de este trabajo se presentó en el 13° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y Séptimo Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, realizado en la ciudad de Morelia, Michoacán el 18 de octubre del 2018. **“Hidrogenación Estereoselectiva de *N*-Boc-Leucin-*N*-metileno-furano”**

En XXIII Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico. Universidad Autónoma de Nayarit, llevado a cabo en la ciudad de Tepit, Nayarit. Agosto de 2018. **“Preparación de *N*-Boc-*L*-Leucin-*N*-metileno-furano”**

En el 7° Verano Nicolaita de Investigación Científica, en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, realizado en la ciudad de Morelia, Michoacán. Agosto del 2018. **“Preparación de *N*-Boc-*L*-Leucin-*N*-metileno-furano”**

En el 5° Verano Nicolaita de Investigación Científica, en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, realizado en la ciudad de Morelia, Michoacán. Agosto del 2016. **“Hidrogenación estereoselectiva de *L*-leucina acoplados a furano”**

DEDICATORIA

A mis padres por la entrega, el compromiso y sobre todo por la paciencia y el amor que han tenido para conmigo a lo largo de todo este tiempo. Por que no solo me han hecho ser la persona que hoy en día soy sino que también han ayudado a cumplir mis metas, sueños y anhelos siempre apoyando cada una de mis decisiones. Gracias por ser mi motivo para seguir adelante.

A mis hermanos que siempre han estado ahí dandole sabor a mi vida, dandome ánimos para que no me rinda en el camino. A mis abuelitos por que siempre me han dado buenos consejos y me han enseñado que en la vida todo lo que uno se propone con determinación se puede lograr.

A toda mi familia por que sin ella no estaria completa.

A mis amigos, que han estado en las buenas y las malas.

Tambien me la dedico a Mi por todos esos días de desesperación e impaciencia.

A Mi Vida...

AGRADECIMIENTOS

El agradecer en la vida no es solo un acto de gratitud por lo que recibimos, es más un acto de amor y reconocimiento a las personas que nos ayudan a cumplir nuestras metas, es reconocer que no podemos solos, que somos seres con la necesidad de ayuda. Por eso quiero agradecer primeramente a DIOS por la vida y por cumplir esta meta una meta de las muchas que faltan.

Agradezco a mi asesora la Doctora Judit Araceli Aviña Verduzco por haberme invitado aquella mañana al Verano Nicolaíta, por permitirme formar parte de su equipo de trabajo en el laboratorio de Síntesis Química, gracias por mostrarme otra parte de la química, por compartir no solo su conocimiento sino también su amistad.

Agradezco también al M.C. Ramón Guzmán Mejía por que desde que llegué al laboratorio estuvo siempre pendiente de enseñarme y que aprendiera el uso de los equipos del laboratorio así como de las metodologías. Además le agradezco por siempre resolver mis dudas, también por su amistad la cual hizo que me sintiera con mayor confianza, aunado al buen humor que lo caracteriza y el cual hizo que las horas de trabajo fueran más amenas.

También quiero agradecer a mis sinodales quienes han contribuido a mi formación académica, a la D.Q. Lidia Beiza Granados por siempre ser amable y estar al pendiente de todo, a la D.C. Janett Betzabe Gonzáles Campos por su ayuda y comprensión, a la M.C. Rosy Trujillo por que siempre ha sido amable y en ella veo a una amiga que siempre es atenta y dispuesta a ayudar. Al M.C. Gerardo Morán López por su ayuda y siempre ser amable así como por todas las sugerencias.

A la M.C. Concepción Armenta Salinas y al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos por su apoyo en la obtención de todos los espectros de RMN, por siempre ser amables y tener los espectros a tiempo.

Al M.C. Juan Carlos Jiménez, por siempre ser amable y compartir su conocimiento conmigo aunque la mayoría de las veces siempre estaba ocupado, nunca recibí un no por respuesta. A Fanny porque hizo más amenos los días en el laboratorio con sus risas y pláticas, también le agradezco por su apoyo y sugerencias.

Y por su puesto a mis amigos de aventuras que han hecho mejor mi vida.

Gracias Jaime Rodríguez por permitirme conocerte, porque a lo largo de estos años me he dado cuenta que eres muy capaz y una excelente persona, y no tengo duda de que vas hacer un excelente químico, gracias por los días de risas y por todo lo que hiciste por mí durante todos estos años sabes que te quiero mucho.

Y por su puesto a ti Adrian Melendez porque desde que te conozco me has ayudado en todo lo que te es posible, me has brindado tu apoyo y tu amistad; gracias por siempre estar ahí conmigo, en las buenas y en las malas, por las largas pláticas, por escuchar mis frustraciones cuando no me salía nada, gracias por que el estar trabajando en proyectos similares me fue más fácil saber que era lo que estaba sucediendo con mi molécula. Sabes que son muchas las cosas que tengo que agradecerte, has hecho mejor mi vida, gracias por haberme dado la oportunidad de conocerte.

A mis maestros quienes contribuyeron a mi formación académica y despertaron mi interés por la química, gracias porque sin ustedes no estaría hoy en este lugar. Gracias sobre todo a esos maestros que no solo fueron mis maestros sino ahora son mis amigos; personas con las que siempre voy a poder contar. Gracias por sumarle a mi vida.

Gracias a todos aquellos que de una u otra manera han estado conmigo ayudándome a mi formación no solo académica sino también personal.

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	8
2.	INTRODUCCIÓN	10
3.	BASES TEÓRICAS	16
3.1	Estereoselectividad.....	16
3.2	Antecedentes	19
4.	JUSTIFICACIÓN.....	27
5.	OBJETIVOS	28
5.1	Objetivo general	28
5.2	Objetivos específicos	28
6.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
6.1	Análisis de la diastereoselectividad mediante RMN.....	37
6.2	Análisis de diastereoselectividad por HPLC.....	38
7.	CONCLUSIONES	41
8.	PARTE EXPERIMENTAL.....	42
8.1	Aspectos generales	42
	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc-Leucina (1)	43
	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc-leucin- <i>N</i> -metilénfurano (3).....	44
	<i>N</i> -Boc-leucin- <i>N</i> -metilentetrahidrofurano (4).	45
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	47
10.	ANEXOS	49

RESUMEN

El furano es un heterociclo de cinco miembros ampliamente distribuido en la naturaleza, este presenta propiedades como analgésico, antihistamínico, antimicrobiano y anticanceroso, así como diversos usos dentro de la industria alimenticia; siendo así de gran interés no solo en la industria farmacéutica sino también en la alimenticia.

Por otro lado las reacciones de hidrogenación estereoselectiva de compuestos orgánicos como las iminas, cetonas y olefinas, han sido extensamente estudiadas y hoy en día se les considera un método fácil para obtener compuestos quirales; sin embargo, las hidrogenaciones asimétricas de compuestos heteroaromáticos como el furano ha sido mucho menos explorada debido principalmente a que se requieren altas temperaturas y/o presiones elevadas. Las transformaciones diastereoselectivas, implican que a partir de reactivos o sustratos enantioméricamente puros, sea posible inducir una reacción diastereoselectiva teniendo como base los estéreocentros existentes en estos compuestos de partida.

En el presente trabajo se describe la formación del *N*-Boc-leucin-*N'*-metilénfurano por medio de la condensación intermolecular entre la furfúrilamina y leucina *N*-Boc protegida; así como la reducción estereoselectiva del anillo furánico mediante una hidrogenación catalizada con Pd/C, bajo condiciones suaves de reacción. De igual manera, se llevó a cabo el análisis de la diastereoselectividad por medio de resonancia magnética nuclear (RMN) y cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

Palabras clave: Hidrogenación, furano, auxiliar quiral, estereoselectividad, leucina.

Abstract

Furan is a heterocycle widely distributed in nature, and present properties such as analgesic, antihistaminic, antimicrobial and anticarcinogenic, as well as its properties within the food industry.

The stereoselective hydrogenation reactions of compounds such as imines, ketones and olefins have been extensively studied and nowadays are considered an easy method to obtain chiral compounds. However, asymmetric hydrogenations of heteroaromatic compounds such as furan have been much less explored, mainly because high temperatures and high pressures are required. Diastereoselective transformations, from enantiomerically pure reagents or substrates imply that it's possible to induce a diastereoselective reaction, having as base the stereocenters existing in these starting compounds.

In the present work the formation of *N*-Boc-leucin-*N'*-methylenefuran is described by means of intermolecular condensation between furfurylamine and protected *N*-Boc leucine; as well as the stereoselective reduction of the furanic ring by a hydrogenation catalyzed with Pd/C, under mild reaction conditions. In the same way, the analysis of the diastereoselectivity was carried out by means of nuclear magnetic resonance (NMR) and high resolution liquid chromatography (HPLC).

Key words: Hydrogenation, furan, chiral auxiliary, stereoselectivity, leucine.

1. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

(BOC)₂^o	Dicarbonato de diterbutilo
AcOEt	Acetato de etilo
Atm	Atmósfera
BOC	Ter-botuxicarbonilo
°C	Grados Celcius
Cat	Catalizador
Cbz	Cloroformiato de bencilo
CD	Cinconidina
COSY	Correlation spectroscopy
CH₂Cl₂	Cloruro de metileno
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DMHF	4-hidroxi-2, 5-dimetil-3-furonona
ds	Diastereoselectividad
e.e.	Exceso enantiomérico
eq	Equivalente químico
EtOH	Etanol
g	Gramos
Gli	Glicina
H₂	Hidrógeno molecular
h	Horas
HETCOR	Heteronuclear chemical shift
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
Hz	Hertz
iBBCl	Cloroformiato de isobutilo
i-Pro	<i>Iso</i> -propanol
J	Constante de acoplamiento

Leu	Leucina
m	Señal múltiple
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
mol	Moles
NMM	<i>N</i> - metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidin-2-ona
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
P_{atm}	Presión atmosférica
Pd	Paladio
Pd/C	Paladio sobre carbono
pH	Potencial de iones de hidrógeno
Pi	Punto isoeléctrico
ppm	Partes por millón
rac	Racémico
rd	Relación diastereomérica
re	Relación enantiomérica
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto	Rendimiento
s	Señal simple
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Tocsy	Totally correlated spectroscopy
UV	Radiación ultravioleta
w/w	Relación peso peso
δ	Desplazamientos químicos

2. INTRODUCCIÓN

Los aminoácidos son pequeñas moléculas orgánicas formadas por átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno; se encuentran en las células de los seres vivos formando las proteínas. Estructuralmente los aminoácidos están formados por un grupo carboxilo que les confiere su carácter ácido, un grupo amino que le da su carácter básico, y una cadena lateral o sustituyente R, que les confiere las características propias de cada aminoácido (figura 1).¹

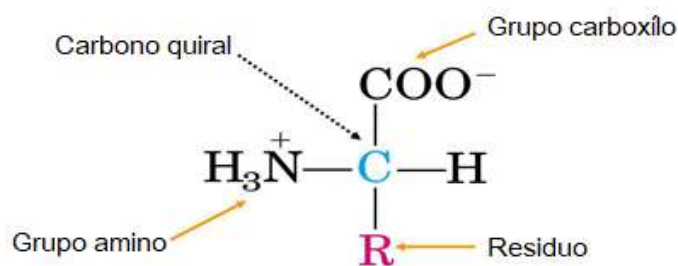


Figura 1. Estructura general de un aminoácido.

Existen 20 aminoácidos codificados, de los cuales los humanos solo podemos sintetizar 11, los 9 restantes deben consumirse en la dieta diaria por lo que se les denomina aminoácidos esenciales, dentro de estos se incluyen: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina.²

A excepción de la glicina (Gli), todos los aminoácidos proteicos al encontrarse la cadena lateral sobre un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes, lleva a la formación de un centro estereogénico y por lo tanto a la formación de una molécula asimétrica, dando con ello una de las propiedades más importantes de la naturaleza la quiralidad. Dicha quiralidad es la que hace que puedan existir los aminoácidos en dos formas enantioméricas, una de ellas designada como *L* y la otra como *D*. Los aminoácidos que

constituyen las proteínas son de configuración *L*, mientras que los *D*-aminoácidos, se encuentran en la pared del peptidoglicano de las bacterias.³

Una de las propiedades más importantes de los aminoácidos es que disueltos en agua presentan un comportamiento anfótero (figura 2), es decir pueden ionizarse, comportándose como ácido o como base dependiendo del pH del medio. Debido a su comportamiento anfótero, estas moléculas tienden a neutralizar las variaciones del pH en el medio, si el medio es ácido se comporta como base, el carboxilo capta un protón y pierde su carga negativa; si el medio es básico se comporta como ácido, el grupo NH_3^+ libera un protón y pierde su carga positiva. Es importante mencionar que aun determinado pH el aminoácido tiende a adoptar una forma dipolar neutra llamada zwitterión.⁴ El primer grupo en disociarse es el carboxilo el cual pierde su protón alrededor de un pH de 2, a este punto se le llama pK_1 ; el segundo grupo en disociarse es el amino el cual pierde su protón con un pH entre 9 y 10, a este punto se le llama pK_2 . Existe un pH en el cual la carga media de las moléculas es cero. Este pH se llama punto isoeléctrico (pI), es en el cual la molécula se disocia en ambos sentidos.⁵

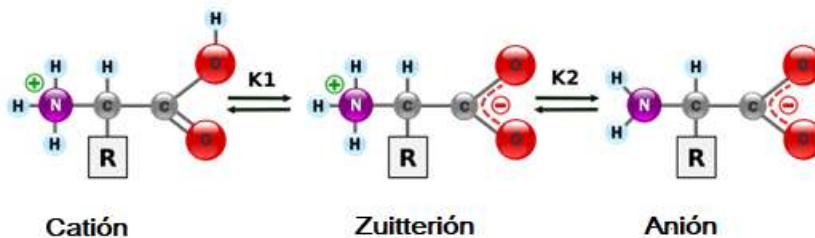
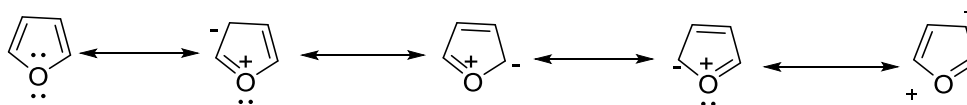


Figura 2. Carácter anfótero de los aminoácidos.

Por otro lado el furano es un heterociclo de cinco miembros cuyo heteroátomo es el oxígeno, es un compuesto aromático que respeta la regla de Hückel, es decir que posee 6 electrones deslocalizados; cuatro pertenecientes a los dobles enlaces de los carbonos sp^2 y dos al átomo de oxígeno. Cada carbono aporta un electrón, mientras que el oxígeno aporta dos a la nube electrónica deslocalizada.⁶

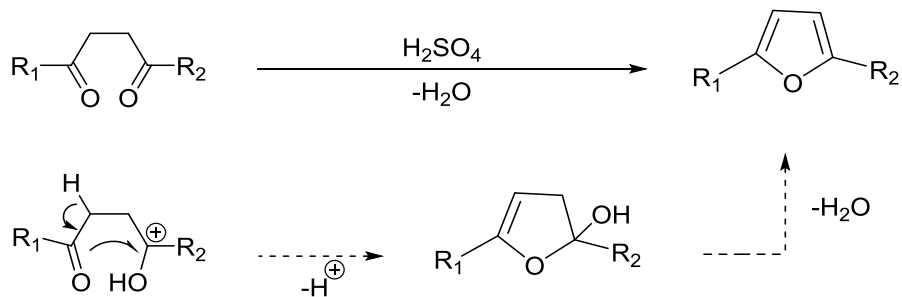
Ninguno de los compuestos heterocíclicos aromáticos tiene mayor estabilidad por resonancia que el benceno; no obstante, el furano aunque aparece como el compuesto de menor estabilización por resonancia de los heterociclos simples. En general, interviene en reacciones de adición antes que de sustitución con mucha mayor facilidad que los otros compuestos heterocíclicos. Al tratarse de una molécula plana, la interacción de un orbital p del oxígeno y los orbitales π de los enlaces $C=C$ da lugar a un sistema π completamente deslocalizado, debido a dicha deslocalización, los enlaces $C-O$ del furano son particularmente fuertes; sin embargo la deslocalización del sistema reduce la densidad electrónica sobre el oxígeno aumentando la densidad electrónica sobre los carbonos y crea separación de cargas, por esta razón la deslocalización es menos efectiva que en el benceno. Por otro lado, la energía de resonancia del furano es de 20 kcal/mol a diferencia de las 36 kcal/mol del benceno.⁷



Esquema 1. Resonancia del furano.

El primer derivado de furano fue el ácido 2-furoico sintetizado por Carl Wilhelm Scheele en 1780; otro derivado importante, el furfural fue descrito por Johann Wolfgang Dobereiner en 1831 y es de aquí que toma su origen ya que proviene del latín *furfur* que significa salvado.⁸

Este heterociclo se obtiene industrialmente mediante la descarboxilación catalítica del furfural y por hidrólisis de polisacáridos contenidos en la cascara de avena, entre otras sustancias naturales que poseen fragmentos de pentosas; por ejemplo mazorcas de maíz, granos de arroz o paja.⁹ Otro método de obtención es por medio de la síntesis de Paal-Knorr, que consiste en la deshidratación de un compuesto 1,4-dicarbonílico catalizada por ácido sulfúrico dando lugar al heterociclo de furano (esquema 2).¹⁰



Esquema 2. Síntesis de Paal-Knorr para la obtención de furano.

El furano se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, principalmente en compuestos que presentan una gran variedad de propiedades biológicas como antimicrobianos, analgésicos, anticancérgenos y antihistamínicos. Los podemos encontrar en varios azúcares como la glucofuranosa y frutofuranosa.

La lista de fármacos que incluyan actividad biológica debido al anillo de furano es amplia, tal es el caso de los nitrofuranos que se utilizan como antituberculosos, antibacterianos y antitumorales; la nitrofurantoina, un agente específico para las infecciones del trato urinario; mientras que la nitrofurazona es utilizada como agente antibacterial (figura 3).¹¹

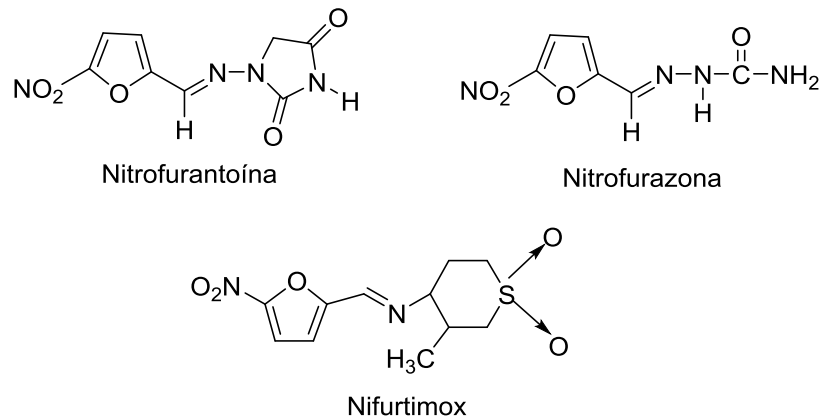


Figura 3. Derivados del 2-nitrofurano con actividad biológica.

La furosemida también es un derivado del furano utilizado como agente diurético principalmente en la falla congestiva del corazón. La ranitidina es sintetizada a partir de alcohol furfúrico; este compuesto es uno de los más importantes dentro de la industria farmacéutica al ser un antagonista H_2 , uno de los receptores de histamina, que inhibe la producción de ácido gástrico comúnmente utilizado en el tratamiento de la úlcera gástrica (figura 4).²

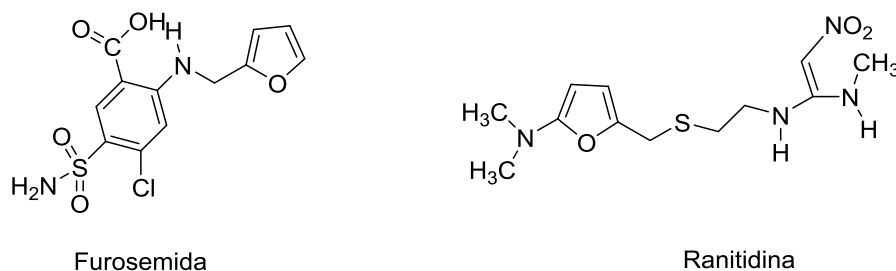


Figura 4. Derivados de furano con actividad biológica.

Por otro lado, los compuestos derivados de furano han sido utilizados dentro de la industria alimentaria, tal es el caso de la 4-hidroxi-2,5-dimetilfuran-3-ona (DMHF), encontrado particularmente en la fresa, la piña y frutas similares, es comúnmente usado como saborizante, aunque también tiene efectos sobre bacterias y los hongos, sobre todo

en *Cándida albicans*.¹² Los furanos tioustituidos son empleados como saborizantes de alimentos, un ejemplo de ello es el 2-tiofurano y el 2-metil-tiofurano, saborizantes en crema de helados, dulces, gelatinas y productos de panadería.¹³

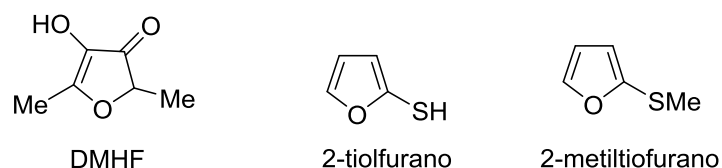


Figura 5. Derivados de furano utilizados en la industria alimenticia.

Existen reportes en la literatura que se describen en este trabajo en los cuales se sabe cómo es que puede llevarse a cabo las hidrogenaciones asimétricas de furano utilizando auxiliares quirales. al llevar a cabo la síntesis asimétrica de compuestos quirales, es conveniente implementar metodologías que permitan la formación preferencial de uno de los dos posibles compuestos heterocíclicos derivados del tetrahidrofurano (diasterómeros) por medio de la conversión de estados de transición enantioméricos en diasteroméricos mediante el uso de aminoácidos enantioméricamente puros que funcionen como auxiliares quirales en la reducción del anillo de furano, controlando la formación del nuevo centro estereogénico. Es por ello que en el presente trabajo se pretende llevar a cabo una reacción de hidrogenación de manera estereoselectiva a partir de *N*-Boc-leucin-*N'*-metilénfurano

3. BASES TEÓRICAS

3.1 Estereoselectividad

La estereoselectividad es la propiedad de una reacción química en la que un solo reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación no estereoespecífica de un nuevo centro quiral, o durante la transformación de un centro quiral preexistente. Siendo de esta manera que la estereoselectividad puede ir variando de grado, ya que nunca puede ser total, al existir diferencia de energía de activación entre las dos vías. De este modo, una reacción diastereoselectiva es aquella en la que un diastereómero se forma con preferencia a otro, el grado de selectividad se mide por la relación diastereomérica (rd), en este tipo de reacciones se forman dos o más centros quirales a la vez que se favorece una estereoquímica relativa a un centro quiral preexistente.¹⁴ Mientras tanto una reacción enantioselectiva es aquella donde la relación es entre productos enantioméricos, en este tipo de reacciones se ve favorecido uno de los dos posibles enantiómeros y la enantioselectividad se mide mediante el cálculo del exceso enantiomérico (e.e.).¹⁵

El hablar de moléculas quirales, se refiere a aquellas que difieren en la disposición de sus sustituyentes en el espacio y las cuales contienen un centro estereogénico, siendo así que existe una relación de imágenes especulares. A los pares de moléculas que poseen estas particularidades se les denomina enantiómeros.¹⁶

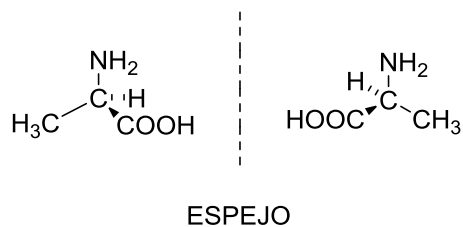


Figura 6. Par de enantiómeros.

Los enantiómeros presentan propiedades físicas iguales a excepción de que interactúan de manera diferente con la luz polarizada, al igual en sus propiedades químicas ya que solo difieren en su reactividad frente a otras moléculas quirales. La naturaleza está llena de estas moléculas, muchas de las cuales constituyen los organismos vivos y en la mayoría de los casos existe preferencia por uno de los dos enantiómeros, por ejemplo las proteínas de los seres humanos están constituidas por la forma *L* de los aminoácidos, mientras que los carbohidratos están constituidos de azúcares en la forma enantiomérica *D*; también se han observado formas enantioméricas en las moléculas de ADN y ARN. Los sistemas biológicos que catalizan reacciones esenciales para la vida, tales como proteínas y enzimas tienen una estructura tridimensional y establecen preferencias por interactuar con uno de los dos enantiómeros de otras moléculas.

El efecto de estas interacciones es la base de estudio de los fármacos quirales, podemos observar diferentes tipos en función de los efectos producidos por un fármaco quiral en el organismo, tal es el caso de la levodopa (3,4-dihidroxifenilalanina) el medicamento más eficaz en el tratamiento de la enfermedad de parkinson, mientras que el enantiómero *L* es activo, el enantiómero *D* es biológicamente inactivo.¹⁷

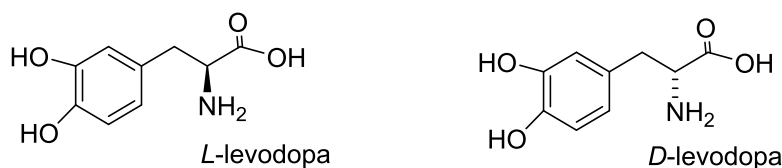


Figura 7. Enantiómeros de levodopa.

Debido a lo anterior una de las áreas con mayor interés en la actualidad es la síntesis asimétrica, ya que ofrece un método versátil para la síntesis de compuestos con actividad biológica, principalmente fármacos. Los métodos desarrollados se basan principalmente en el uso de sustratos enantiómericamente puros como fuente de quiralidad o introduciendo dicha quiralidad mediante un auxiliar quiral y en algunos casos un catalizador quiral creado para fines específicos de cada reacción.

Dado que los enantiómeros presentan las mismas propiedades físicas y químicas excepto la rotación óptica. En una reacción entre reactivos aquirales se obtendrá la misma proporción de uno y otro enantiómero. Esto se debe a que los estados de transición también serán enantioméricos y por tanto iguales en energía (figura 8a). Para favorecer la formación de un enantiómero frente a otro, es necesario que un estado de transición contenga menos energía que el otro. Esto es posible si uno de los sustratos es quiral, ya que los estados de transición serán ahora diastereoméricos; es decir, químicamente diferentes (figura 8b). Los efectos electrónicos y/o estéricos provocan diferencias energéticas mayores o menores en los estados de transición diastereoméricos, permitiendo de esta manera, la obtención preferencial de un enantiómero frente al otro en determinadas condiciones.¹⁸

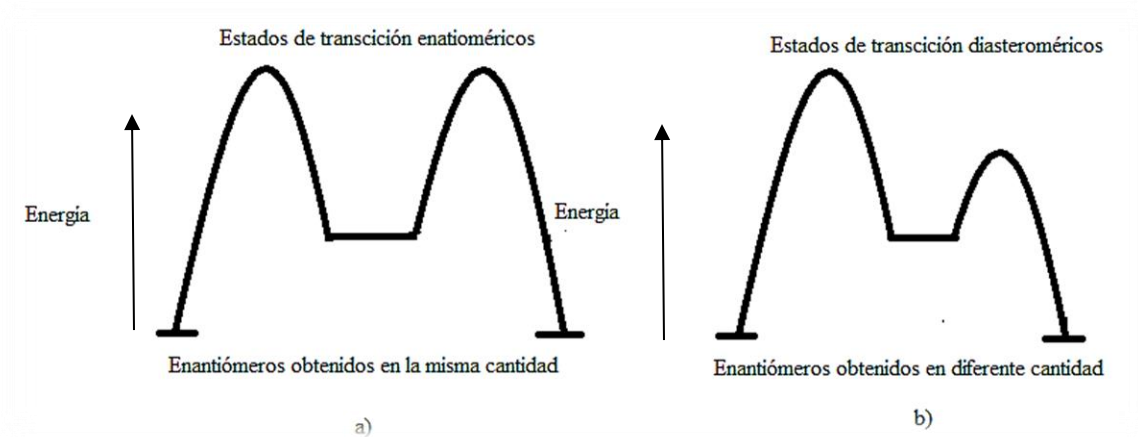


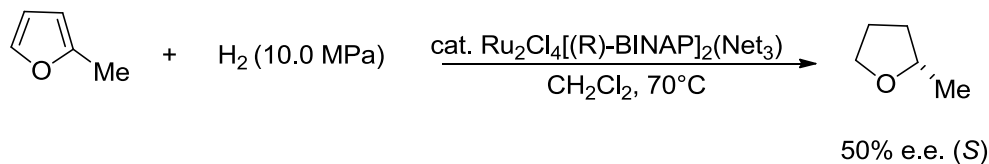
Figura 8. a) Estado de transición enantiomérico, b) Estado de transición diastereomérico.

3.2. Antecedentes

En la actualidad el 56% de los medicamentos que se encuentran en el mercado cuenta con al menos un centro quiral; de estos, un 86% se comercializan como mezclas racémicas. El entendimiento sobre la síntesis química asimétrica lleva a los científicos a proponer métodos y/o estrategias sintéticas que les permitan la obtención de compuestos de interés biológico de manera enantio y diastereoselectiva. En un principio, se desarrollaron gran cantidad de transformaciones diastereoselectivas, a partir de reactivos o sustratos enantioméricamente puros. Es posible inducir una reacción diastereoselectiva teniendo como base los estéreocentros existentes en estos compuestos de partida.¹⁹

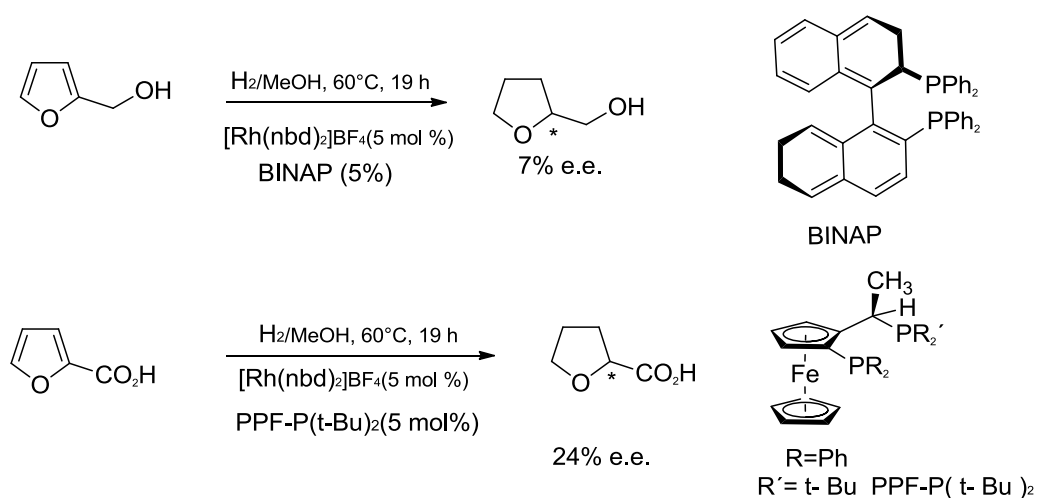
Las hidrogenaciones estereoselectivas de compuestos como las iminas, cetonas y olefinas han sido extensamente estudiadas y hoy en día se les considera un método accesible para obtener compuestos quirales; sin embargo, las hidrogenaciones asimétricas de compuestos heteroaromáticos como el furano ha sido mucho menos explorada debido principalmente a que se requieren altas temperaturas y/o presiones elevadas y al posible envenenamiento de los catalizadores.²⁰

En este sentido el primer intento por llevar a cabo una hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de furano fue reportado por Takaya y col. en 1995, quienes realizaron la hidrogenación del 2-metilfurano usando un catalizador quiral de rutenio con BINAP como ligante, logrando la reducción del anillo furánico, generando el (*S*)-2-metiltetrahidrofurano con un 50% de exceso enantiomérico (e.e.).²¹



Esquema 3. Hidrogenación catalítica de 2-metilfurano.

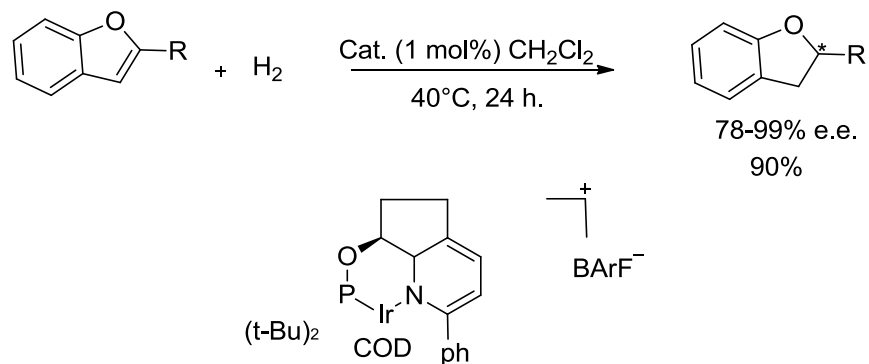
Studer y col. realizaron la reducción del anillo furánico por medio de la hidrogenación enantioselectiva del hidroximetilfurano y del ácido 2-furoico, con un catalizador quiral de rodio preparado *in situ* con ligandos como BINAP y ferrocenil bibosfina, el primero de los ligandos es considerado uno de los catalizadores más eficientes en un sinnúmero de reacciones asimétricas obteniendo excelentes resultados, esta eficiencia es atribuida en gran medida al gran impedimento estérico, así mismo el ferrocenil bifosfina podría inducir también una mayor estereoselectividad, a juzgar por su estructura química. Sin embargo los resultados no fueron alentadores, obteniendo el producto tetrahidrofuránico con e.e. del 7% y 24% con rendimientos del 3 y 91% respectivamente, como se muestra en el esquema 3.²²



Esquema 4. Hidrogenación enantioselectiva de hidroximetilfurano y ácido 2-furoico.

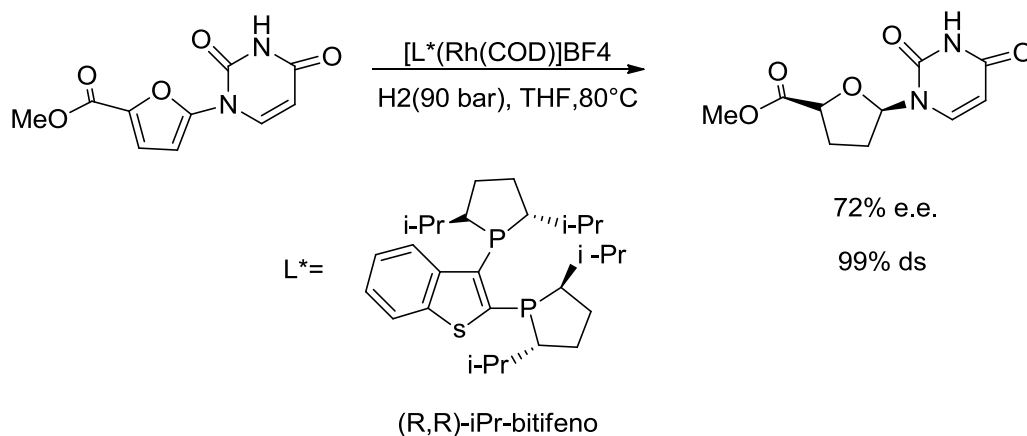
El uso de fosfinas quirales como ligantes en complejos metálicos han sido utilizados con gran éxito en la reducción de derivados de furano. En este sentido, Pfaltz reportó la reducción asimétrica de 2-alkil-benzofuranos catalizada por complejos de iridio con ligantes de piridinas y fosfinas quirales, logrando obtener los 2-alkil-2,3-dihidrobzofuranos con una alta enantioselectividad en los compuestos tetrahidrofuránicos obtenidos (78-99% e.e.) y rendimientos por arriba del 90%. La estereoinducción en la reacción se le atribuyó a un

efecto estereoelectrónico generado por los grupos voluminosos cercanos y unidos a átomos ricos en electrones como fósforo y oxígeno (t-Bu)₂P.²³



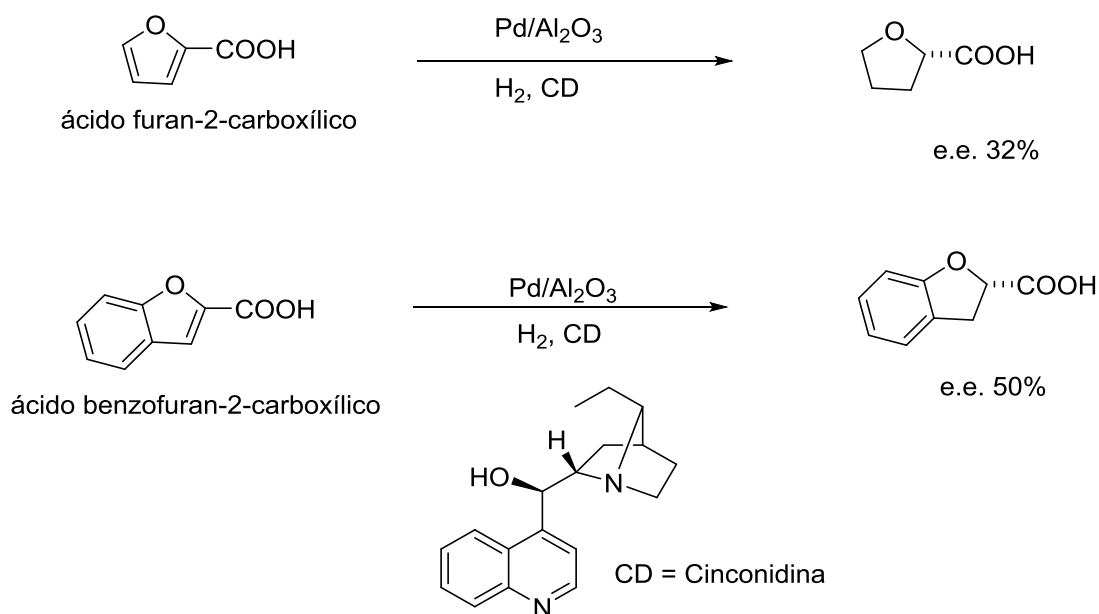
Esquema 5. Reducción asimétrica de 2-alkil-benzofurano.

Por su parte, Alberts y colaboradores describieron la hidrogenación asimétrica homogénea de furanos 2,5-disustituidos, empleando complejos de rodio catiónico con difosfolanos quirales como ligantes. Los resultados muestran que la reacción se llevó a cabo con un excelente rendimiento, observándose la formación mayoritaria de un solo diasterómero (99% ds) y un e.e. del 72%.²⁴



Esquema 6. Hidrogenación asimétrica homogénea de furanos disustituidos.

La hidrogenación enantioselectiva del ácido furan-2-carboxílico y del ácido benzofuran-2-carboxílico, usando como catalizador paladio sobre trióxido de aluminio ($\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$) y como cocatalizador cinchonidina, un alcaloide que se encuentra en la *Cinchona officinalis*, fue reportada en el año 2003 por Alfonso Baiker. Los derivados tetrahidrofuranícos se obtuvieron con excesos enantioméricos del 32 y 50% respectivamente.²⁵

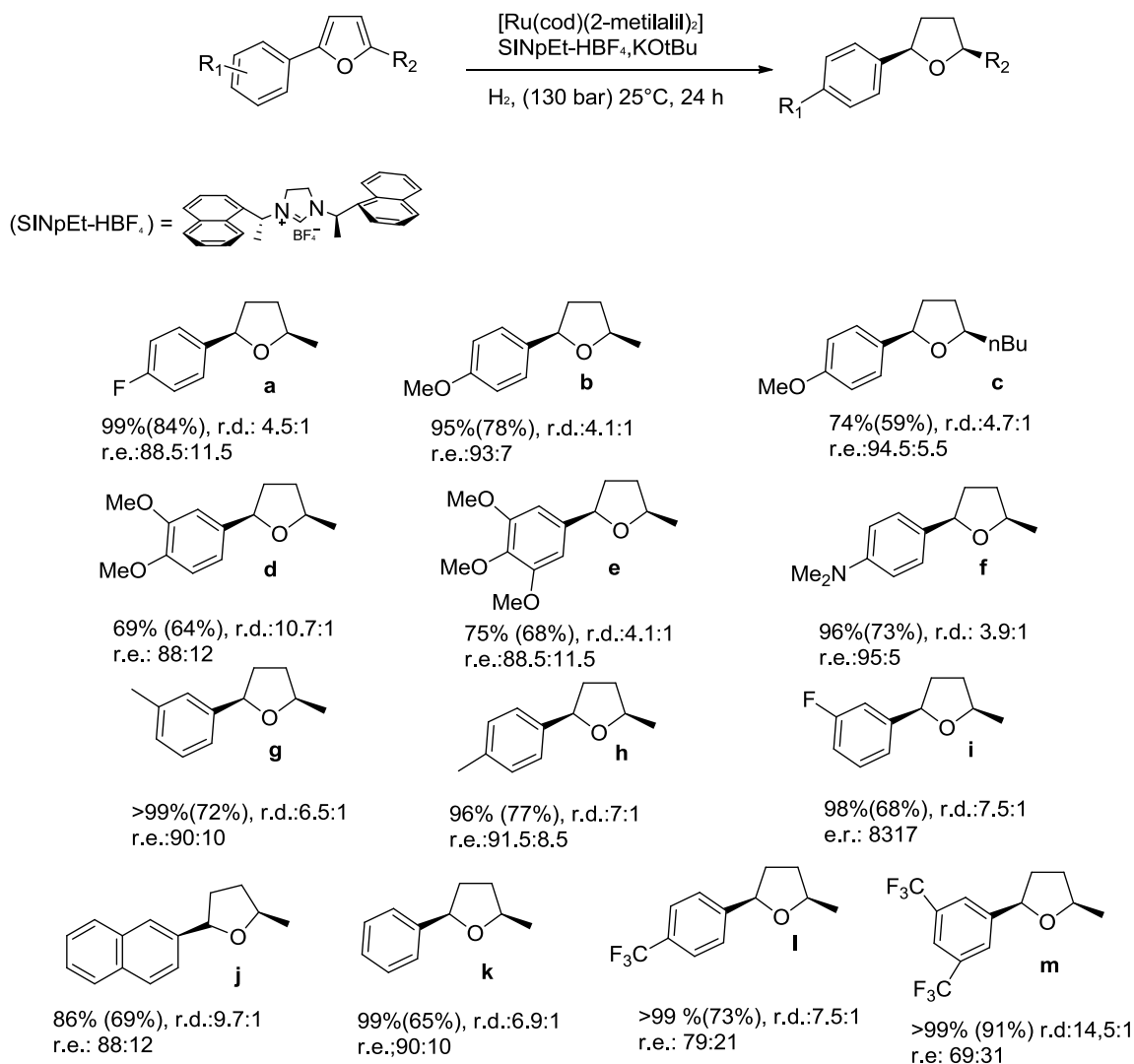


Esquema 7. Hidrogenación enantioselectiva de ácido furan-2-carboxílico y de ácido benzofuran-2-carboxílico.

En el año 2014 Wysocki y col. publicaron la hidrogenación enantioselectiva de furanos 2,5-disustituidos utilizando un catalizador de rutenio quiral, con ligandos de carbeno *N*-heterocíclicos. La reacción se realizó en atmósfera de hidrógeno, en un reactor de alta presión a 130 bares y los resultados obtenidos, así como su relación diastereomérica y enantiomérica se describen en el esquema 8.

En este trabajo también se reporta la influencia de grupos electroattractores y electrodonadores del sustituyente aromático sobre el porcentaje de conversión y la

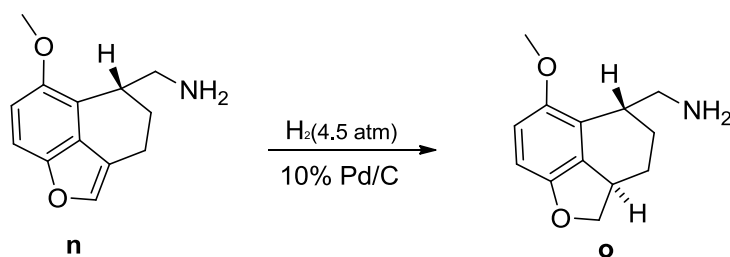
estereoselectividad de la reacción, encontrando que la presencia de grupos electrodonadores como el OMe aumenta la enantioselectividad de la reacción (**b,c,f,g,h**).²⁶



Esquema 8. Hidrogenación de furanos 2,5-disustituidos catalizada con [Ru (COD (2-metilalil)2)] SINpEt · HBF.

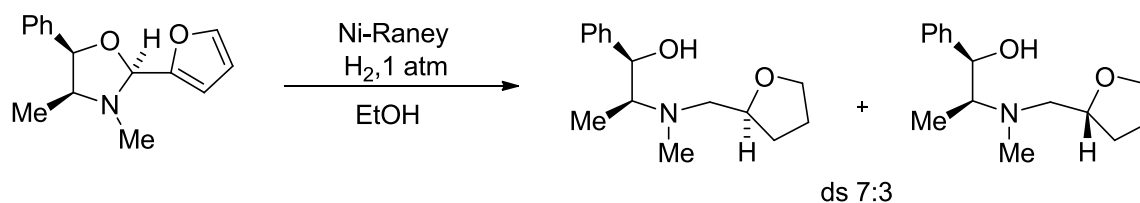
La utilización de catalizadores quirales no ha sido la única vía para obtener tetrahidrofuranos de manera estereoselectiva, también se ha reportado el uso de auxiliares quirales como una vía para generar inducción asimétrica en la reducción de furanos

proquirales. Tal es el caso reportado por Nichol y col., quienes describieron la reducción del tetrahidronaftofurano **n** utilizando como catalizador Pd/C al 10% (esquema 9). En este caso la inducción de la quiralidad fue dada por el fragmento quiral de la ciclohexilmetilnamina, un auxiliar quiral. La reacción se llevó a cabo de manera estereoespecífica, obteniendo solamente un diastereómero con un rendimiento del 81%.²⁷



Esquema 9. Hidrogenación catalítica del tetrahidronaftofurano **n** reportada por Nichol.²⁷

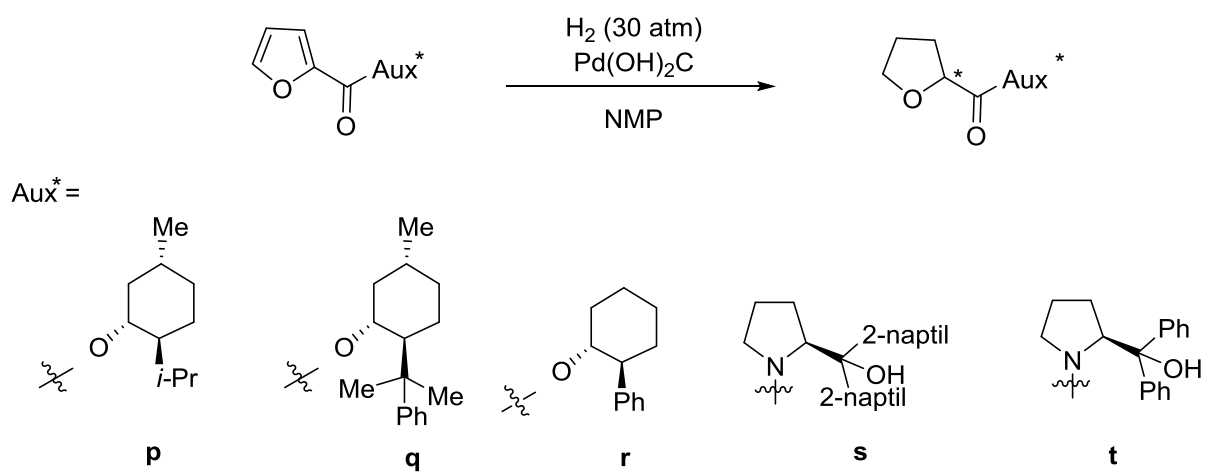
Poliak y col. reportaron la reducción de furaniloxazolidinas quirales enantiómericamente puras catalizada con Ni-Raney. Las condiciones de reacción propiciaron la ruptura del anillo oxazolidínico, obteniendo un hidroxitetrahydrofurano. El producto mayoritario se obtuvo como un solo enantiómero y con una diastereoselectividad (ds) 7:3 la cual es inducida por los centros estereogénicos de la 2-furaniloxazolidina (esquema 10).²⁸



Esquema 10. Hidrogenación catalítica asimétrica catalizada con Ni-Raney.

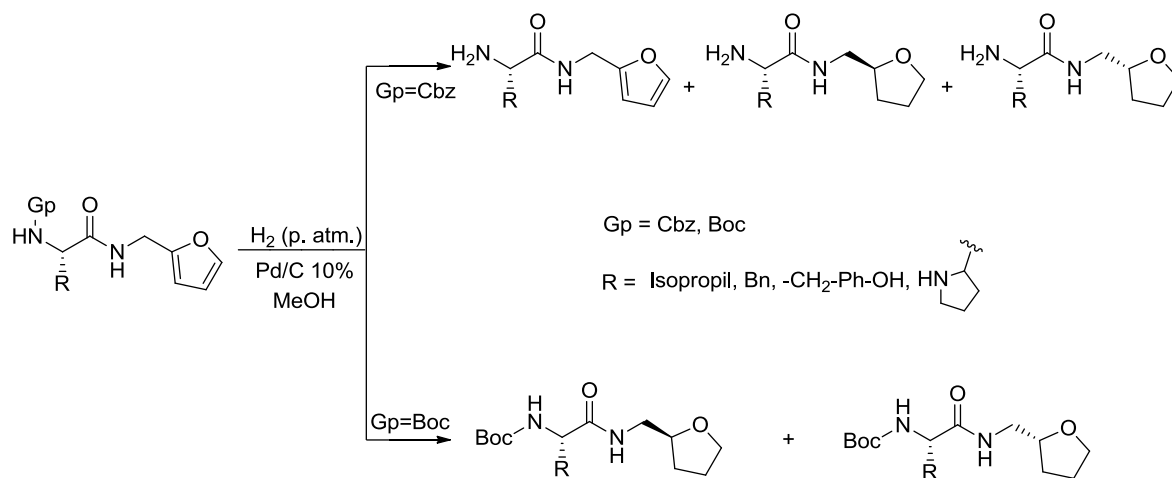
La hidrogenación diastereoselectiva de derivados del ácido furan-2-carboxílico modificados con diversos auxiliares quirales fue descrita por el grupo de Sabek (esquema

11).²⁹ La reacción se llevó a cabo por medio de una catálisis heterogénea con Pd(OH)₂C y los mejores resultados se observaron al utilizar (*S*)- α,α -difeníl-2-pirrolidinometanol (**t**) como auxiliar quiral y *N*-metil-pirrolidin-2-ona (NMP) como disolvente, logrando alcanzar una ds del 83% y un porcentaje de conversión del 99%. El uso de aditivos como Ti(OEt)₄ llevó a un incremento en la diastereoselectividad logrando alcanzar un 95%; esto se atribuye a que la complejación del oxígeno del furano y del grupo amida del auxiliar quiral por el ión metálico (Ti⁴⁺), genera una mayor rigidez en la conformación del estado de transición, viéndose también influenciada la interacción del sustrato con la superficie del catalizador.



Esquema 11. Hidrogenación diastereoselectiva de derivados del ácido furan-2-carboxílico.

Carrillo y Aviña, llevaron a cabo un estudio sobre la estereoselectividad generada en la reducción del anillo de furano y la preferencia por la reacción de reducción *vs* la *N*-desprotección del fragmento aminoacilo, por medio de la hidrogenación catalítica de *N*-Cbz- y *N*-Boc-*L*-aminoacil-*N*-metilénfuranos catalizada con Pd/C al 10%, bajo condiciones suaves (esquema 12). La reducción del anillo de furano procede con relaciones diastereoméricas (rd) entre 6:4 y 8:2).^{30,31}



Esquema 12. *N*-Cbz- y *N*-Boc-*L*-aminoacil-*N*-metilenfuranos.

4. JUSTIFICACIÓN

Existen reportes en la literatura acerca de la hidrogenación asimétrica de furanos, reacciones que se llevan a cabo utilizando auxiliares quirales, catalizadores como Pd/Al₂O₃, Pd(OH)₂, complejos quirales con metales como Ni, Rh, Ru, Ir con ligandos asimétricos y haciendo uso de altas presiones y temperatura.

Por otra parte, en el trabajo realizado previamente en el grupo de investigación se obtuvieron, mediante una reacción de reducción-desprotección promovida por una hidrogenación catalizada con Pd/C, los compuestos *N*-aminoacil-metilenfuranos y los diastereómeros *N*-aminoacil-metilentetrahidrofuranos.

Con base en lo anterior, se propone realizar la síntesis de *N*-Boc-leucin-*N'*-metilenfurano racémico y de configuración (*S*), con la finalidad de estudiar la estereoinducción generada por la leucina (Leu) como auxiliar quiral en la reducción catalítica del anillo de furano mediante una reacción de hidrogenación catalizada por Pd/C y bajo condiciones suaves de reacción.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

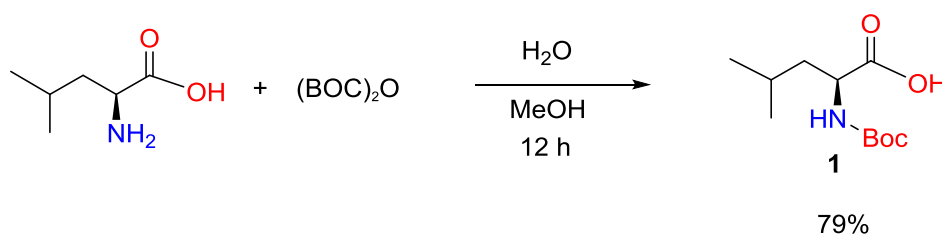
Sintetizar *N*-Boc-leucin-*N'*-metilfenilfurano y realizar la reducción asimétrica del anillo furánico mediante una reacción de hidrogenación catalizada por Pd/C.

5.2. Objetivos específicos

1. Sintetizar *N*-Boc-leucin-*N'*-metilfenilfurano racémico y de configuración (*S*) por medio del acoplamiento de *N*-Boc-leucina y 2-aminometilfenilfurano (furfurilamina).
2. Caracterizar el *N*-Boc-leucin-*N'*-metilfenilfurano mediante sus propiedades físicas y por medio de espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en una y dos dimensiones.
3. Llevar a cabo la reacción de hidrogenación del (*S*)- y (*rac*)-*N*-Boc-leucin-*N'*-metilfenilfurano usando como catalizador Pd/C al 10%.
4. Realizar el análisis de la diastereoselectividad por RMN y Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC).

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A fin de cumplir los objetivos planteados en el presente trabajo, se llevó a cabo la *N*-protección del grupo amino de la Leu de configuración *L* y racémica, para ello se hizo reaccionar 1 equivalente (eq) del aminoácido con 1.3 eq de dicarbonato de dterbutilo (BOC)₂O, en una mezcla metanol (MeOH)/agua 2:1, por un periodo de 12 horas. El producto de reacción se obtuvo como cristales en forma de aguja con un rendimiento del 79%, el cual fue identificado como *N*-Boc-leucina (**1**).



Esquema 13. Protección de leucina con BOC.

El compuesto **1** tiene un punto de fusión de 58-58.6 °C y su factor de retención es de 0.5 (hexano/AcOEt, 7:3). La estructura de **1** se confirmó mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C.

En el espectro de RMN de ¹H (figura 9) se observa en 11.51 ppm una señal simple ancha que integra para un hidrógeno el cual corresponde al ácido carboxílico H-16, en 4.93 ppm se observa una señal doble ($J = 8.0$ Hz), que corresponde al hidrógeno H-5, en 3.13 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 7.3, 7.2$ Hz) que integra para un hidrógeno correspondiente a H-4; entre 1.83 y 1.59 ppm se observa una señal múltiple asignada al metileno H-3; en 1.53 ppm se observa una señal múltiple correspondiente a H-2, en 1.45 ppm se observa una señal simple que integra para nueve hidrógenos pertenecientes a los tres metilos del grupo protector BOC. Finalmente en 0.96 ppm se

encuentra una señal doble ($J = 6.4$ Hz) asignada a los hidrógenos metílicos del isopropilo H-1 y H-13.

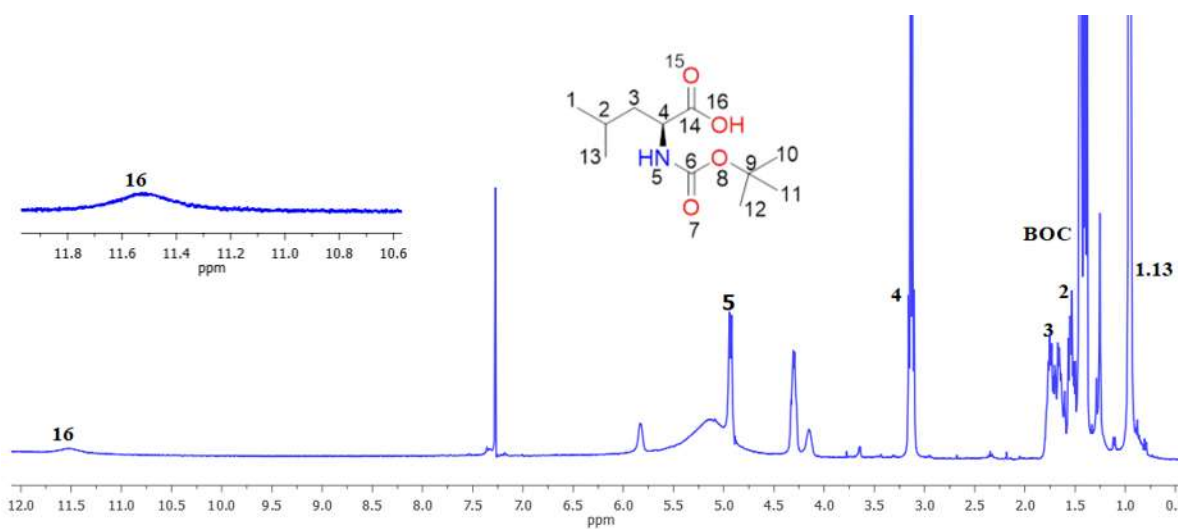


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) *N*-Boc-leucina (**1**), en CDCl_3 .

En el espectro de ^{13}C (figura 10), se observa en 177.3 ppm la señal del carbonilo C-14 y en 155.6 ppm la señal del carboxilo C-6. En 80.0 ppm se observa la señal del carbono cuaternario C-9 mientras que en 51.9 ppm se encuentra C-4; en 45.8 ppm se observa la señal característica del metileno C-3 y en 28.2 ppm la señal perteneciente a los carbonos metílicos del grupo BOC; en 24.4, 22.8 y 21.7 ppm se observan los carbonos alifáticos del isopropilo C-2, C-1 y C-13, respectivamente.

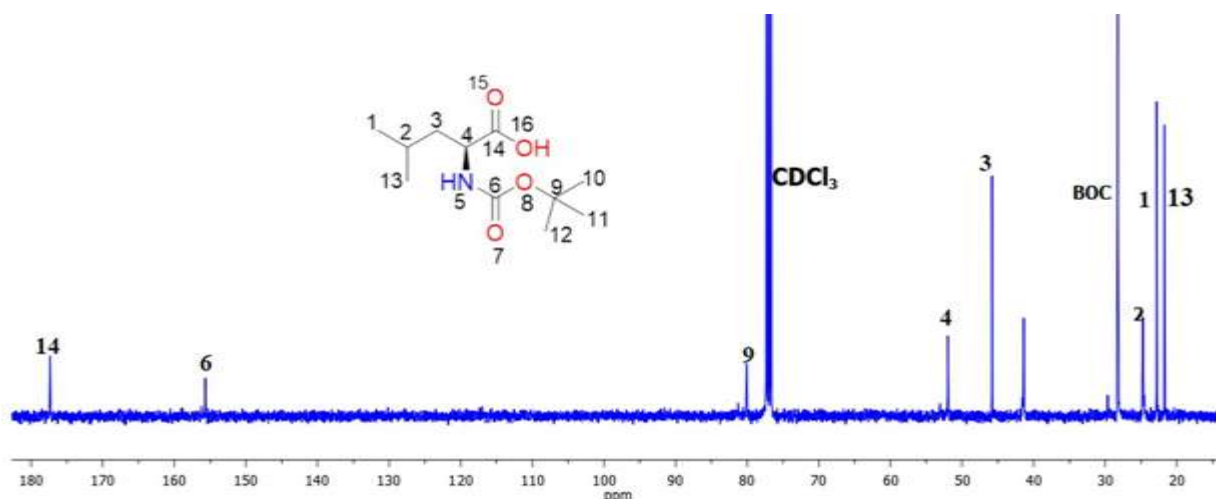
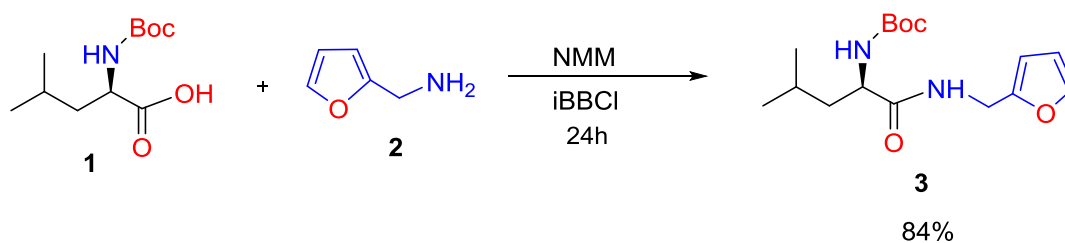


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de *N*-Boc-leucina (**1**), en CDCl_3 .

El siguiente paso en la síntesis fue el acoplamiento del compuesto **1** con furfurilamina (**2**) por medio de una condensación intermolecular vía anhídridos mixtos. La reacción se llevó a cabo por medio de la adición al aminoácido **1** de cloroformiato de isobutilo (iBBCl) como agente activante y *N*-metilmorfolina (NMM) como la base, generando la formación de un anhídrido mixto, seguido del ataque nucleofílico de la amina **2** al carbonilo activado de **1** (esquema 12). El *N,N*-Boc-leucin-*N'*-metilénfurano (**3**) se obtuvo con un rendimiento del 84%.



Esquema 12. Síntesis *N*-Boc-leucin-*N'*-metilénfurano (**3**).

El compuesto **3** se obtuvo como cristales de color amarillo paja, con punto de fusión de 80-81.5 °C y un factor de retención de 0.5 (hex/AcOEt, 8:2). La estructura de **3** se

confirmó por medio de RMN en una y dos dimensiones (para los espectros de dos dimensiones ver anexos).

En el espectro de RMN de ^1H (figura 11) se puede observar en 7.33 ppm una señal doble ($J = 1.2$ Hz) que corresponde al hidrógeno del furano H-12, en 6.75 ppm se aprecia una señal simple ancha que corresponde al hidrógeno H-7 y en 6.30 y 6.20 ppm se encuentran las señales de los hidrógenos β del anillo heterocíclico H-11 y H-10, como una señal doble de dobles ($J = 3.1$ y 2.0 Hz) y una señal doble ($J = 3.0$ Hz). En 5.05 ppm encontramos la señal del hidrógeno de amida H-15 como una señal simple ancha; en 4.41 ppm se observa una señal doble ($J = 5.3$ Hz) asignada al metileno H-8 y en 4.15 ppm una señal ancha correspondiente al centro estereogénico H-4. Adicionalmente, el espectro muestra en 1.66 y 1.52 ppm dos señales múltiples que por correlación en su espectro COSY (ver anexos) fueron asignados a los metilenos H-3 y H-2. En 1.41 ppm se encuentran los tres metilos del grupo BOC como una señal simple y en 0.92 ppm se observan dos señales dobles que integra para los seis hidrógenos asignados como H-1 ($J = 4.2$ Hz) y H-14 ($J = 4.2$ Hz).

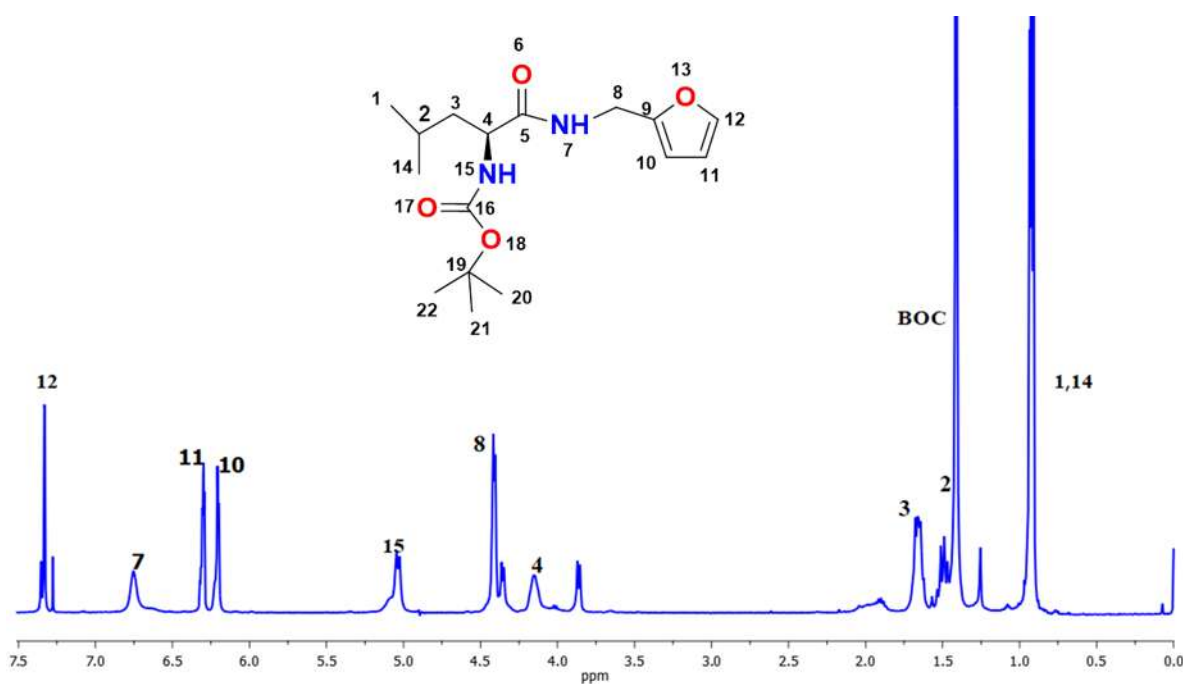


Figura 11. RMN de H^1 (400 MHz) de *N*-Boc-*L*-leucin-*N'*-metileno-furano (**3**) en CDCl_3 .

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 12) se observan en 172.5 y 155.7 ppm las señales de los carbonilos C-5 y C-16; en 151.0, 142.0, 110.0 y 107.2 ppm se observan las señales del carbono cuaternario C-9 y los CH's C-12, C-11 y C-10, pertenecientes al anillo de furano. En 80.0 ppm se observa el carbono cuaternario C-19, mientras que en 52.9 y 41.1 ppm se encuentran los metinos C-4 y C-2, respectivamente; la señal en 36.4 ppm se asignó a C-8 y la de 28.2 ppm a los carbonos del grupo BOC. Finalmente, en 24.6 ppm se observa la señal perteneciente al metileno C-3 y en 22.8 y 18.9 ppm se encuentran las señales de los metilos del isopropilo C-14 y C-1.

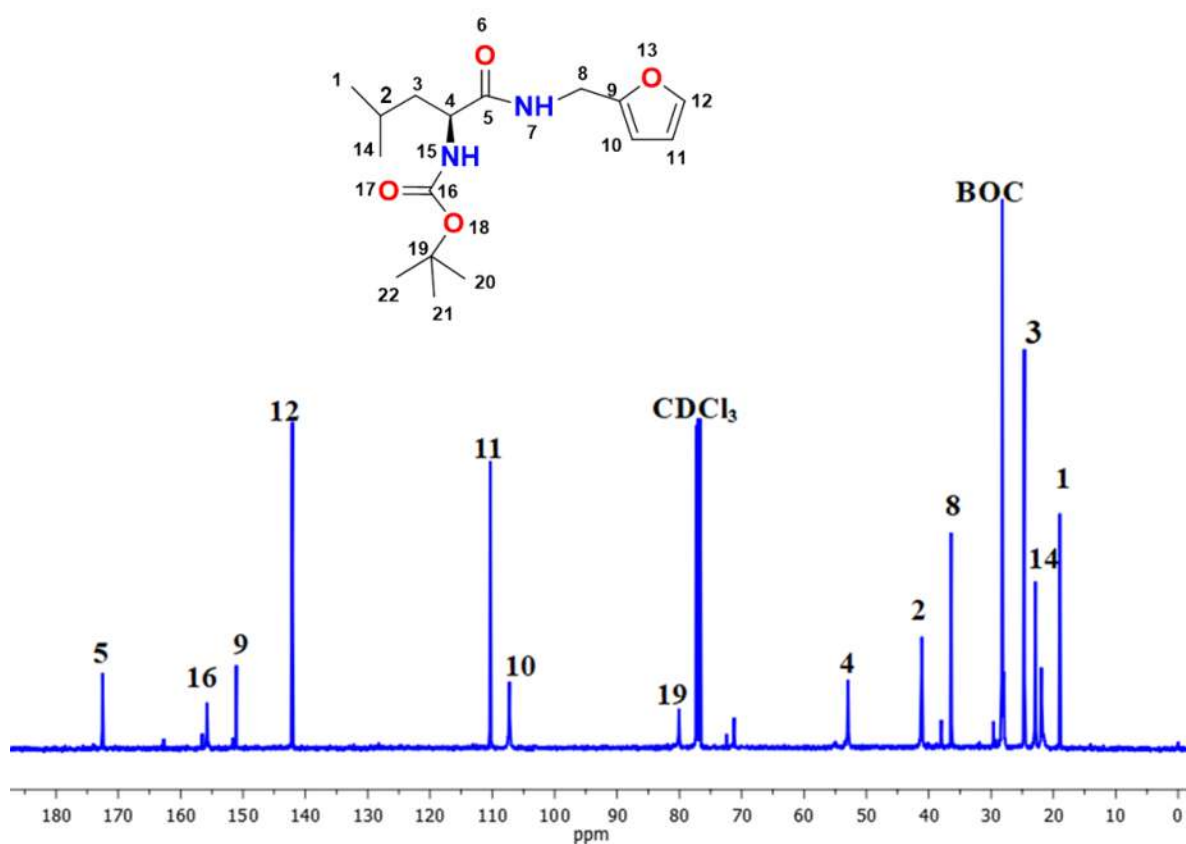


Figura 12. RMN de ^{13}C (100 MHz) de *N*-Boc-*L*-leucin-*N'*-metilénfuran (**3**) en CDCl_3 .

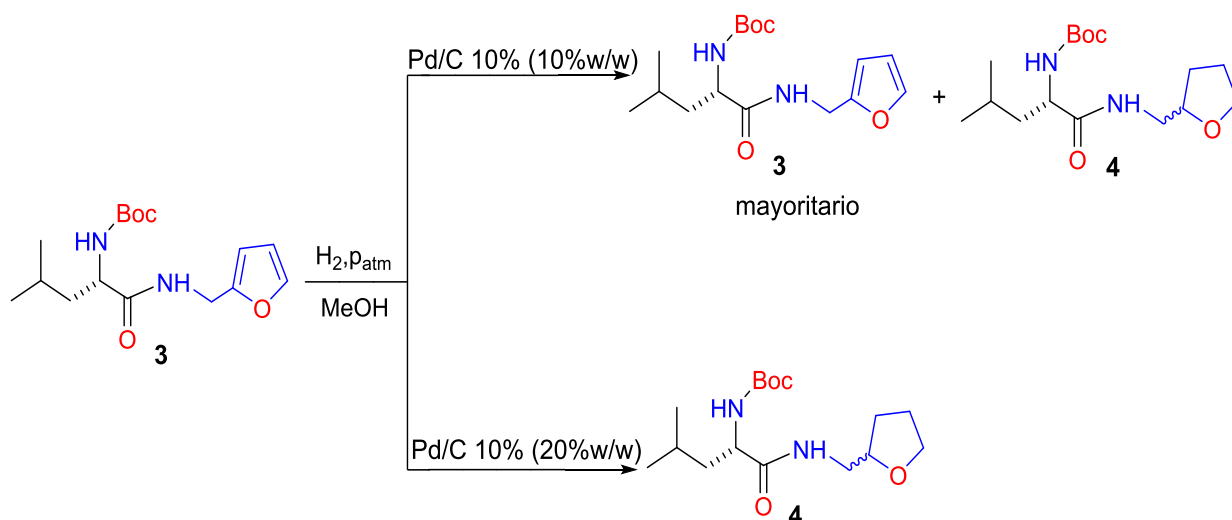
En la tabla 1 se muestra una comparación de las propiedades físicas de los productos **1** y **3**. Analizando los datos mostrados podemos ver que los compuestos **1** y **3** son solubles en metanol, etanol, diclorometano y acetato de etilo. Ambos productos son sólidos

cristalinos en forma de agujas, y el compuesto **1** presenta un punto de fusión menor al del compuesto **3**.

Tabla 1. Comparación de propiedades físicas de los compuestos **1** y **3**.

Características	Compuesto 1	Compuesto 3
Factor de retención (R_f)	0.5 Hex/AcEtO(7:3)	0.5 Hex/AcEtO(8:2)
Método de purificación	Recristalización	Cromatografía en columna
Estado de agregación	Sólido	Sólido
Aspecto	Cristales en forma de agujas	Cristales en forma de agujas
Color	Blancos	Amarillo
Punto de fusión	58- 58.6 °C	80-81.5 °C
Solubilidad	CH ₂ Cl ₂ , MeOH, EtOH, AcEtO	CH ₂ Cl ₂ , MeOH, EtOH, AcEtO

Una vez obtenido el compuesto **3** y teniendo como finalidad evaluar la diastereoselectividad inducida por la (*S*)-Leu, como auxiliar quiral en la formación de un nuevo centro estereogénico en el carbono 9 del anillo de furano se llevó a cabo la hidrogenación catalítica del compuesto **3** de acuerdo al esquema 13. La reacción se efectuó en metanol, a presión atmosférica, utilizando H₂ (gas) y Pd/C al 10% (10% w/w) como catalizador; sin embargo, después de 72 horas de reacción la reducción del furano no procedía encontrando mayoritariamente la materia prima (verificado por RMN). Por tal motivo se decidió intentar nuevamente la hidrogenación pero ahora utilizando 20% w/w de Pd/C al 10%. Después de 24 horas de reacción y una vez eliminado el catalizador, se obtuvo una miel densa, de color amarillo, que no absorbe la luz ultravioleta y soluble en cloruro de metileno (CH₂Cl₂), MeOH, EtOH y AcEtO; identificada como *N*-Boc-leucin-*N'*-metilentetrahydrofurano (**4**). La elucidación estructural se efectuó por medio de RMN de una y dos dimensiones.



Esquema 13. Hidrogenación catalítica de *N*-Boc-leucin-*N*-metilenfurano (**3**).

En el espectro de RMN de ^1H (figura 13), se puede establecer la desaparición de las señales características del furano entre 6 y 6.5 ppm; en cambio en el nuevo compuesto aparecen señales a campo alto características del tetrahidrofurano, dichas señales se describen a continuación. En 6.53 y 5.03 ppm se observan dos señales simples anchas correspondientes a los hidrógenos amídicos H-7 y H-15; en 4.09 y 3.94 ppm se observan dos señales múltiples y fueron asignadas al metileno H-10; los dos hidrógenos metilénicos H-8 se encuentran como dos señales múltiples entre 3.71 y 3.78 ppm; en 3.47 ppm se observa una señal ancha que corresponde a H-4; en 3.20 ppm se observa una señal múltiple asignada a H-9, al igual que las señales múltiples en 1.89, 1.60 y 1.49 ppm para H-3, H-12 y H-2. En 1.41 ppm se observa una señal simple que integra para los nueve hidrógenos pertenecientes a los hidrógenos del grupo protector BOC (H-20, 21 y 22); en 1.23 ppm se observa una señal múltiple que corresponde al metileno H-11 y finalmente, en 0.91 ppm se observa una señal doble asignada a los metilos H-1 y H-14.

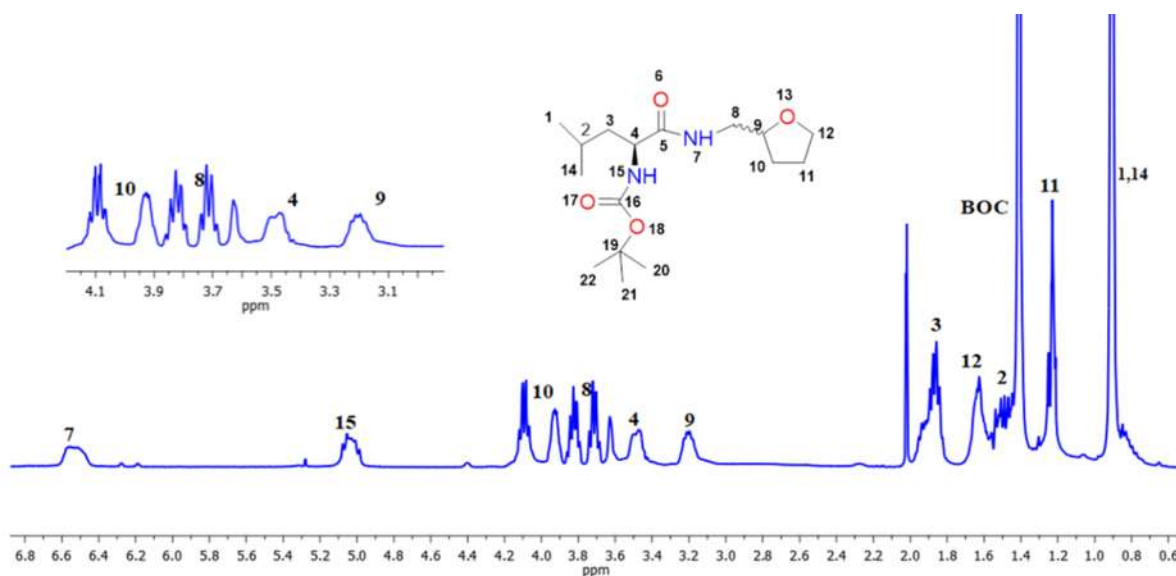


Figura 13. RMN de ^1H (400 MHz) *N*-Boc-leucin-*N*-metilentetrahidrofurano (**4**), en CDCl_3 .

En el espectro de RMN ^{13}C (figura 14) muestra en 172.7 y 155.5 ppm las señales de los carbonilos C-5 y C-16; en 79.86 ppm se encuentra el carbono cuaternario C-19 y en 68.0 ppm la señal de C-8. En 53.1, 29.6 y 22.9 ppm se observan las señales de los carbonos metilénicos del THF, en 28.41 ppm se observa la señal que corresponde al C-9. En 42.8 ppm el carbono estereogénico C-4, mientras que en 29.6, 25.8, 22.0 y 21.9 ppm se localizan los carbonos del grupo isobutilo del fragmento de Leu. Por último, en 28.2 ppm se observa la señal correspondiente a los carbonos metílicos del grupo protector.

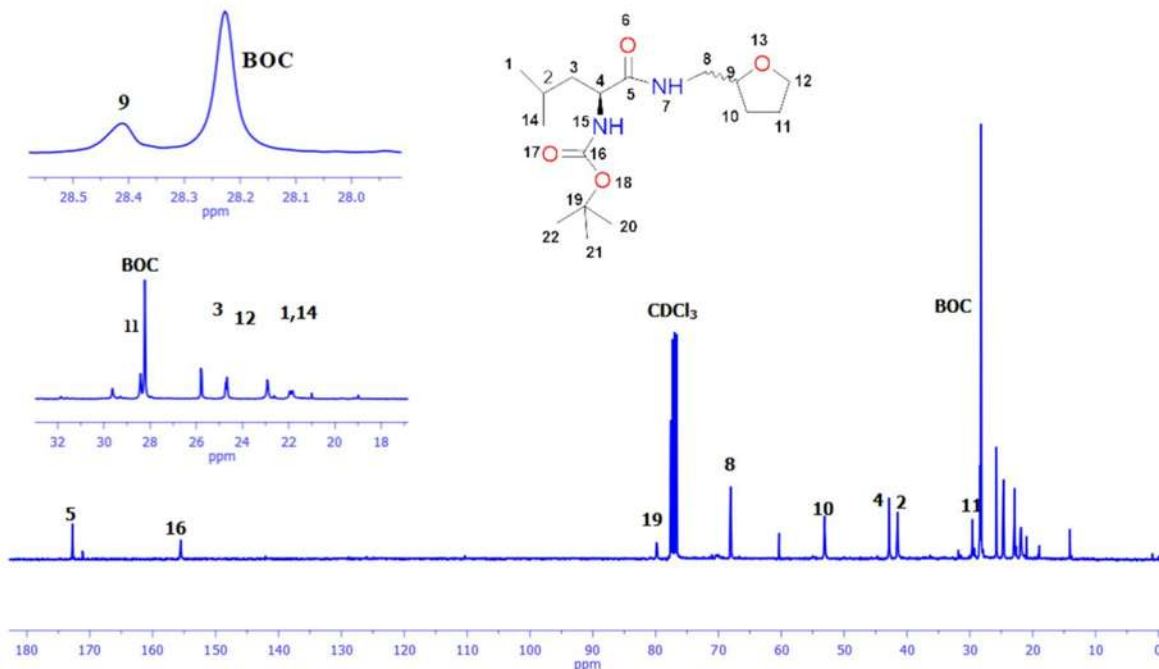


Figura 14. RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **4** en CDCl_3 .

6.1 Análisis de la diastereoselectividad mediante RMN.

Con el uso de auxiliares quirales se pretende transformar estados de transición enantioméricos en diastereoméricos mediante el uso de moléculas quirales y entioméricamente puras, se prevé que la (*S*)-leucina pueda inducir la formación del nuevo centro estereogénico de manera estereoselectiva.

Para poder determinar la diastereoselectividad inducida por la (*S*)-Leu por medio de RMN es necesario el análisis de las señales en el espectro de ^1H (figura 13). En este espectro idealmente se observará un juego de señales para cada diastereómero presente, principalmente aquellas señales que corresponden a los centros estereogénicos y a los hidrógenos vecinos a estos. Como se puede observar en la ampliación del espectro de ^1H de **4** (figura 15), las señales correspondientes a los hidrógenos H-9 y H-4 se presentan como señales anchas por lo que no es posible determinar la rd. Por otra parte, las señales correspondientes al H-8 se observan como dos señales múltiples, una para cada

diastereómero; el análisis de la integral muestra en cada señal que la rd para el compuesto **4** es de 51:49.

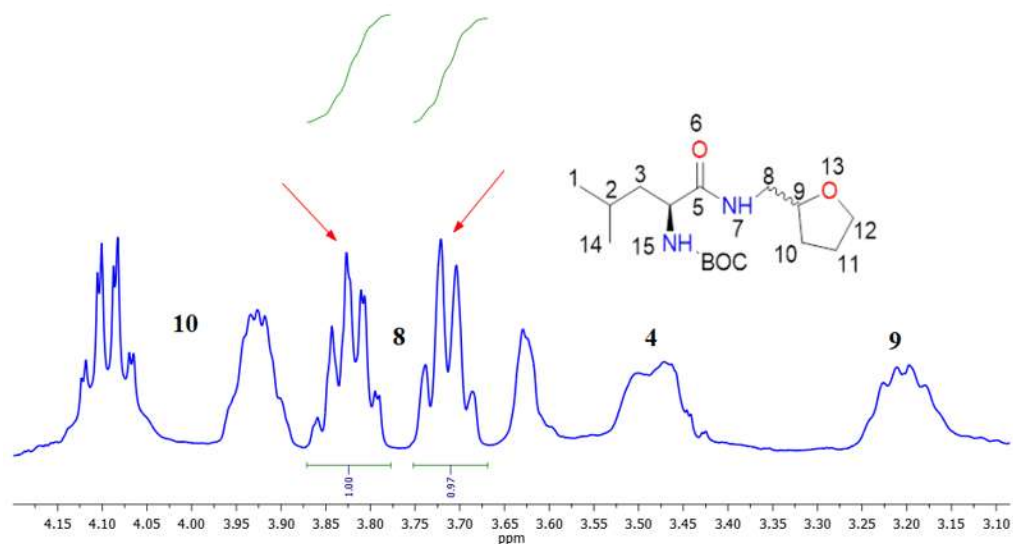


Figura 15. Ampliación del espectro de RMN de ¹H del compuesto **4**.

6.2. Análisis de diastereoselectividad por HPLC.

Para corroborar la rd calculada por RMN, se realizó el análisis del derivado tetrahidrofuránico **4** por medio de HPLC; que a pesar de que no es el método ideal para determinación de diastereómeros, es de gran ayuda en casos en los cuales se dificulta el análisis por RMN, como en este caso. Para tal efecto, se utilizó una columna quiral ChiralPack AD-H y como fase móvil Hexano/isopropanol 90:10, con un flujo de 0.7 mL/min.

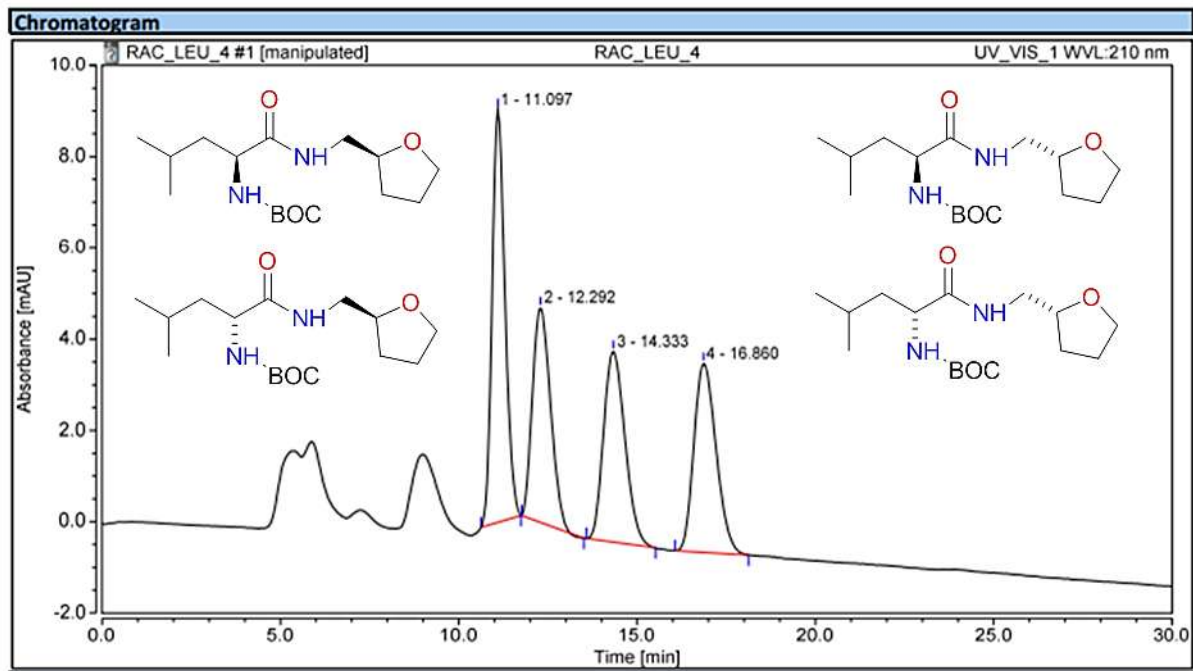


Figura 16. Cromatograma de *rac-N*-Boc-leucin-*N*-metilentetrahidrofurano (**4**).

En la figura 16 se muestra el cromatograma de HPLC del *rac-N*-Boc-leucin-*N*-metilentetrahidrofurano **4**, en él se observan cuatro picos con un tiempo de retención de 11.09, 12.29, 14.33 y 16.86 minutos, los cuales corresponden a los estereoisómeros formados en la reacción de hidrogenación. Esto se debe a que el compuesto **4** presenta dos átomos de carbono quirales; por lo tanto, posee 2^n estereoisómeros, donde n es el número de carbonos quirales. Es decir, cuatro estereoisómeros relacionados de la siguiente manera (figura 17).

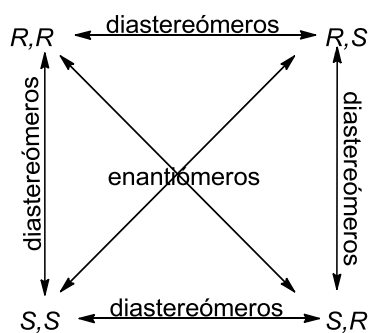


Figura 17. Relación de estereoisómeros.

En el cromatograma correspondiente al *N*-Boc-*S*-leucin-*N*-metilentetrahidrofurano (**4**), se observan solamente dos picos con un tiempo de retención 12.56 y 11.54 minutos. Esto se debe a que al partir de (*S*)-Leu enantioméricamente pura y formar un nuevo centro estereogénico, solamente habrá la posibilidad de formar dos estereoisómeros: *S,R* y *S,S*. El cálculo del área bajo la curva muestra que los diastereómeros *S,R*-**4** y *S,S*-**4** se encuentran en una rd 51:49. Los datos corroboran que el fragmento de Leu no es buen candidato como auxiliar quiral ya que no genera una buena inducción asimétrica en la reducción del anillo de furano.

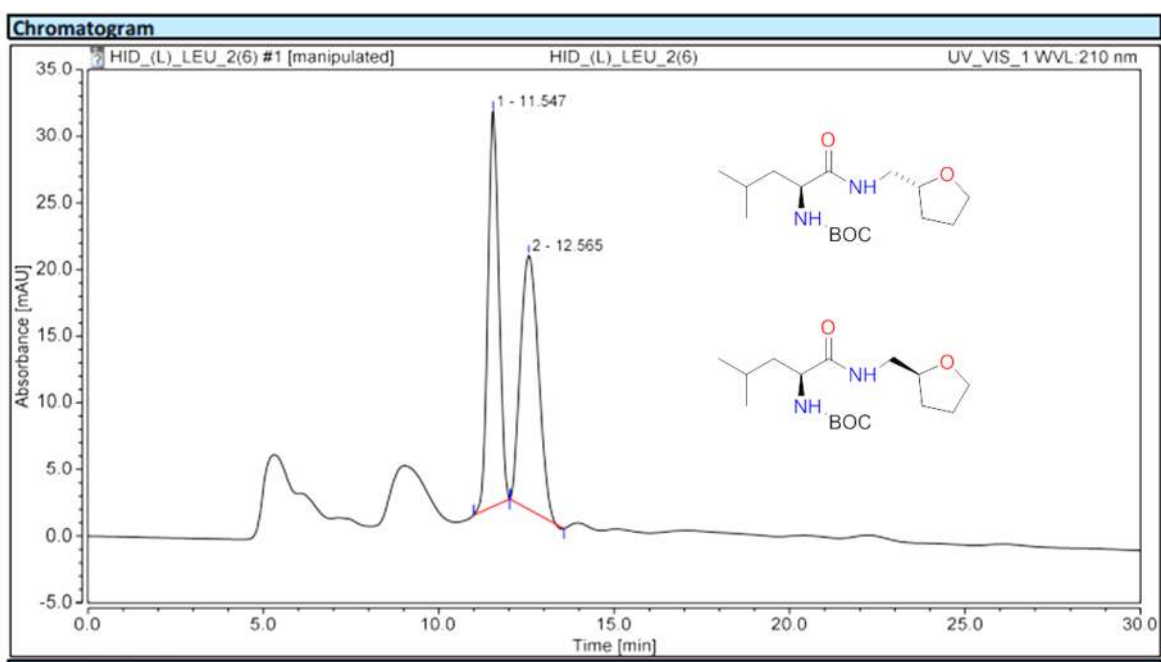


Figura 18. Cromatógrama *L*-*N*.Boc-leucin-*N*-metilentetrahidrofurano (**4**).

7. CONCLUSIONES

Se sintetizó con buenos rendimientos el *N*-Boc-leucin-*N'*-metilénfurano (**3**) a partir de *rac*- y (*S*)-leucina y se llevó a cabo su identificación y elucidación estructural por medio de sus propiedades físicas y espectroscopia de RMN en una y dos dimensiones.

Se evaluó a la (*S*)-leucina como auxiliar quiral en la hidrogenación catalítica del anillo de furano presente en el *N*-Boc-leucin-*N'*-metilénfurano (**3**), resultando en una estereoinducción pobre (rd 49:51) analizada por medio de RMN y HPLC.

Finalmente, estos resultados dan pauta para continuar en la búsqueda de aminoácidos o derivados de ellos, que actúen como auxiliares quirales e induzcan alta estereoselectividad en la síntesis de compuestos *N*-aminoacil o *N*-peptidin-tetrahidrofuranos con posible actividad biológica.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Aspectos generales

El material de vidrio, se lavó y secó en estufa a 65°C.

Los disolventes como hexano, acetato de etilo, se destilaron antes de ser utilizados en el laboratorio.

El tetrahidrofurano (THF) fue secado con sodio metálico y benzofenona como indicador en reflujo hasta la obtención de una coloración azul. Posteriormente, se destiló el disolvente bajo condiciones anhidras con flujo constante de nitrógeno gas.

El monitoreo de las reacciones fue llevado a cabo mediante cromatografía en capa fina sobre placas de sílice gel 60-F₂₅₄, usando como reveladores, radiación ultravioleta, vapores de yodo y sulfato sérico amoniacal.

La separación y purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna, usando como fase estacionaria gel de sílice malla 70-230; así mismo en los casos requeridos por cristalización.

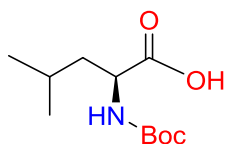
Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Fischer modelo 1237, los cuales no se encuentran corregidos.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se realizaron en un equipo Varian Mercury Plus 400. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El disolvente utilizado para la obtención de los espectros fue cloroformo deuterado (CDCl₃).

Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatografo de gases TRACE™ 1310 Thermo Fischer Scientific el cual es un espectrómetro de masas cuadrupolar ISQ™ LT.

Los cromatogramas se obtuvieron en un equipo de cromatografía de líquidos de alta resolución marca Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000 Pums, la columna quiral utilizada fue ChiralPack AD-H.

(S)-N-Boc-Leucina (1)

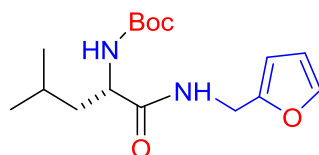


En matraz redondo provisto de agitación magnética, se suspendieron 0.500g (3.81 mmol) de leucina en 15 mL MeOH/H₂O 2:1, posteriormente se adicionaron 0.88mL (0.636 g, 6.28mmol) de trietilamina (TEA), se dejó en reacción durante 30 minutos a una temperatura de 0°C. Enseguida se colocaron 1.08g (4.95 mmol) de (Boc)₂O disueltos en 3mL de MeOH, se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se llevó a sequedad a presión reducida en el rotavapor y se resuspendió en agua, se acidificó con HCl al 10% hasta pH de 4. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio (Na₂SO₄) anhidro, se filtró y finalmente se concentró a presión reducida en rotavapor. Se obtuvo una miel amarilla la cual fue purificada por cristalización en hexano/AcOEt (2:1). Como resultado de la reacción se obtuvieron 0.397g de cristales blancos en forma de aguja, solubles en CH₂Cl₂, MeOH, EtOH y AcEtO, con punto de fusión de 58- 58.6 °C y un rendimiento de 79%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.51 (s, 1H, H-16), 4.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5), 3.13 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-14), 1.83 – 1.59 (m, 2H, H-3), 1.59 – 1.49 (m, 1H, H-2), 1.45 (s, 9H, H's : 10,11,12), 0.96 (d, 6H, H-1 y H-3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.33 (C-14), 155.67 (C-6), 80.07 (C-19), 51.97 (C-4), 45.81 (C-3), 28.26 (C: 10,11 y 12), 24.74 (C-2), 22.82 (C-1), 21.74 (C-14).

(S)-N-Boc-leucin-N-metilenfurano (3)



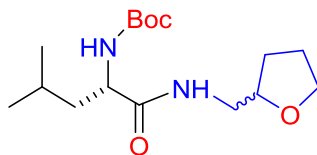
En un matraz balón provisto de agitación magnética, se suspendieron 0.063 mL (0.070g, 0.71mmol) de furfurilamina en 5 mL de tetrahidrofurano (THF). La mezcla de reacción se trató con 0.09 mL (0.087g, 0.86mmol) de NMM, esta solución se dejó en reacción durante 20 minutos.

Mientras tanto en otro matraz provisto de agitación magnética y baño de hielo se colocaron 0.250g (0.71mmol) del compuesto **1** en 3 mL de THF, a la mezcla en reacción se le agregaron 0.086 mL (0.079g, 0.78mmol) de NMM, y 0.10 mL (0.109g, 0.80 mmol) de iBBOCl en 5 mL de THF. La mezcla de reacción se dejó por 1 hora, transcurrido este tiempo se adicionó gota a gota lentamente durante una hora la mezcla que contenía la furfurilamina y se dejó reaccionar por una hora más a 0° C. La reacción se dejó por 24 horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se concentró a presión reducida, se extrajo en AcOEt y se lavó con HCl al 10% (1x 50 mL), solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) (2x50mL) y agua (2x50mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida en rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano/ AcOEt 8:2. Se obtuvieron 0.290g de cristales en forma de aguja de color amarillo paja, del compuesto identificado como *N*-Boc-leucin-*N*-metilenfurano (**3**), el cual es soluble en CH_2Cl_2 , MeOH, EtOH y AcEtO, con punto de fusión de 80-81.5 °C y rendimiento del 84%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-12), 6.75 (s, 1H, H-7), 6.30 (dd, $J = 3.1, 2.0$ Hz, 1H, H-11), 6.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-10), 5.05 (s, 1H, H-15), 4.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H-8), 4.15 (s, 1H, H-14), 1.66 (m, 2H, H-3), 1.59 – 1.45 (m, 1H, H-2), 1.41 (s, 9H, H's 20,21 y 22), 0.92 (dd $J = 6.1, 4.2$ Hz, 6H, H-1 y H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.52 (C-5), 155.78 (C-16), 151.05 (C-9), 142.07 (C-12), 110.33 (C-11), 107.25 (C-10), 80.07 (C-19), 52.94 (C-4), 41.12 (C-2), 36.40 (C-8), 28.21 (C: 20,21 y 22), 24.65 (C-3), 22.88 (C-14), 18.97 (C-1).

***N*-Boc-leucin-*N*-metilentetrahidrofurano (4).**



En un matraz balón provisto de agitación magnética se colocaron 0.1 g (0.31 mmol) de *N*-Boc-leucinil-*N*-metilenfurano y 0.02g de Pd/C al 10% (20% w/w) disueltos en 3mL de MeOH. Se saturó la mezcla con hidrógeno gas a presión atmosférica y se dejó en reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente se filtró al vacío usando un embudo de vidrio con placa filtrante y se concentró a presión reducida en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna, en polaridad hexano/AcOEt 7:3. Se obtuvo una miel transparente, soluble en CH_2Cl_2 , MeOH y EtOH, con un rendimiento del 73%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.53 (s, 1H, H-7), 5.03 (s, 1H, H-15), 4.09 (m, 1H, H-10), 3.96 – 3.88 (m, 1H, H-10), 3.87 – 3.78 (m, 1H, H-8), 3.71 (m, 1H, H-8), 3.47 (s, 6.5 Hz, 1H, H-4), 3.20 (m, 1H, H-9), 2.00 – 1.74 (m, 2H, H-3), 1.70 – 1.56 (m, 2H, H-12), 1.49 (m, 1H, H-2), 1.41 (s, 9H, H's 20,21 y 22), 1.28 – 1.18 (m, 2H, H-11), 0.91 (d, 6H, H-1 y H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.77 (C-5), 155.54 (C-16), 79.86 (C-19), 68.08 (C-8), 53.12 (C-10), 42.83 (C-4), 41.53 (C-2), 29.63 (C-11), 28.23 (C: 20,21 y 22), 25.80 (C-3), 22.92 (C-12), 21.95 (C-1).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Koolman, J.; Röhm, K. *Bioquímica*; 3rd ed.; Médica Panamericana: Madrid España, **2004**; p. 58.
2. McMurry, J. *Organic chemistry*; 3rd ed.; Cengage Learning: Boston, **2008**; p. 156.
3. Gonzales, V. *Aminoácidos, propiedades ácido-base*. <http://ocw.usal.es/ciencias-biosanitarias/bioquimica-ph-equilibrios-acido-2013>.
4. Bettelheim, A.; Brown, W.; Campbell, M.; Torres, O.; Farrelli, S. *Introduction general organic and Biochemistry*; 10th ed.; Brooks/cole CENGAGE Learning: USA, **1997**.
5. WADE, L. *Química orgánica*; 7th ed.; PEARSON: [S.l.], **2011**; p. 1159.
6. Ravelo, J. *Aromaticidad y reactividad*. <https://jravelo.webs.ull.es/t9-compuestos-heterociclicos.pdf> (acceso Oct 28, 2018).
7. Ege, S. *Química orgánica. Estructura y reactividad.*; Reverté: Michigan, **2000**; p. 1064.
8. Valdez, V. *Farmoquímica furfural*. <https://documents.tips/documents/farmoquimica-furfural.html> (acceso Nov. 25, 2018).
9. UNAM. *Química del pirrol, furano y tiofeno*. http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/TEMA2UNIDAD2_27081.pdf (acceso Nov 7, 2018).
10. Allinger, N. *Química orgánica*; Reverte: Zaragoza, España, **1984**.
11. Pérez, M. C.; Cordero de Troconis, M.I. *Bol Soc. Chil. Quim.* **2001**, 113.
12. Sung, W.; Jung, H.; Park, K.; Lee, I. *Life Sciences*; **2007**, 80, p.586.
13. López, C. *Síntesis asimétrica*. <https://www.ch.ic.ac.uk/GIC/este/este1.html> (acceso Oct 20, 2018).
14. Morrison, R.; Boyd, N. *Química Orgánica*; 5th ed.; Reverte: México, **1990**.
15. Alvarez, C.; Quiroga, M. *Síntesis, análisis por RMN y relaciones estructura-actividad sensorial de furanos monotiosustituídos como aromatizantes de alimentos* <http://webs.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/X/0/X0018901.pdf> (acceso Nov 4, 2018).
16. *Estereoquímica*. <http://www.sinorg.uji.es/Docencia/FUNDQO/TEMA8FQO.pdf> (acceso Nov 18, 2018).

17. Palomas, D. *El enantiómero bueno, el feo y el malo* <http://www.dciencia.es/el-enantiomero-bueno-el.feo-y-el-malo/> (acceso Nov 18, 2018).
18. Yurcanis, P. *Química orgánica*, **2008**, Ed. PEARSON.
19. Guevara-Pulido, J. O.; Caicedo, J., David, F., Vela, M., & González, J. **2017**. Catálisis Asimétrica. *Revista Facultad de Ciencias Básicas*, *13*(2), 105
20. Jacobsen, E.; Pfaltz A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Ed. Springer, **1999**.
21. Ohta, T.; Miyake, T.; Seido, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 357-363.
22. Studer, S.; Wedemeyer, C.; Spindler, F.; Blaser, H. U. *Monats. Chem* **2000** *131*(12), 1335-1343.
23. Kaiser, S.; Smidt, S.P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194-5197.
24. Feiertag, P.; Albert, M.; Nettekoven, U.; Spindler, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4133-4135.
25. Maris, M.; Hunk, W. R.; Mallat, T.; Baiker, A. *Journal of catalysis*, **2003**, 52-53.
26. Wysosky, J.; Ortega, N.; Glorius, F. *Journal of the German chemical society*. **2014**.
27. Chambers, J. J.; Parrish, J.C.; Jensen, N. H.; Kurrasch, D. M.; Marona, D.; Nichols, D. J. *Med. Chem*, **2003**, *46*(16), 3526-3526.
28. Poliak, F.; Dorofeeva, T.; Zelchan, G. *Synth Commun*, **1995**, *25* (19), 2895-2900.
29. Jahnisch, K.; Borner, A.; Sebek, M.; Holz, J. *Synlett*, **2009**, *3*, 461-465.
30. Carrillo, J. J.; *Hidrogenación estereoselectiva de N-Cbz-L-fenilalanil-N-metilfurano*. Tesis de licenciatura, Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, **2015**.
31. Carrillo, J. J.; *Estudio de la estereoselectividad inducida por α -aminoácidos en la reducción de derivados de furano*. Tesis de maestría, Instituto de Investigaciones Químico-biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia Michoacán, **2017**.

10. ANEXOS

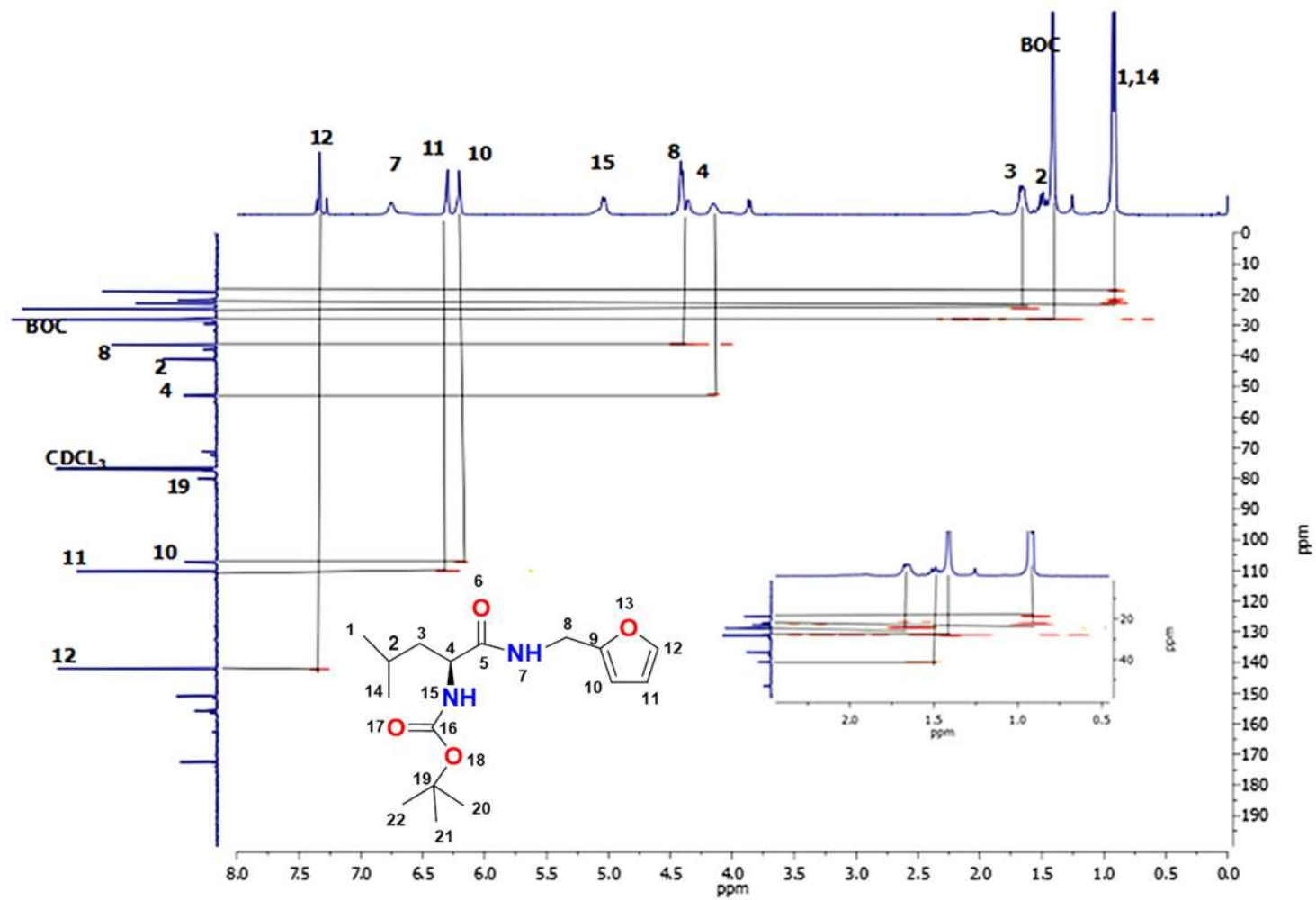


Figura 19. Espectro HETCOR para *N*-Boc-leucin-*N'*-metilénfurano (3).

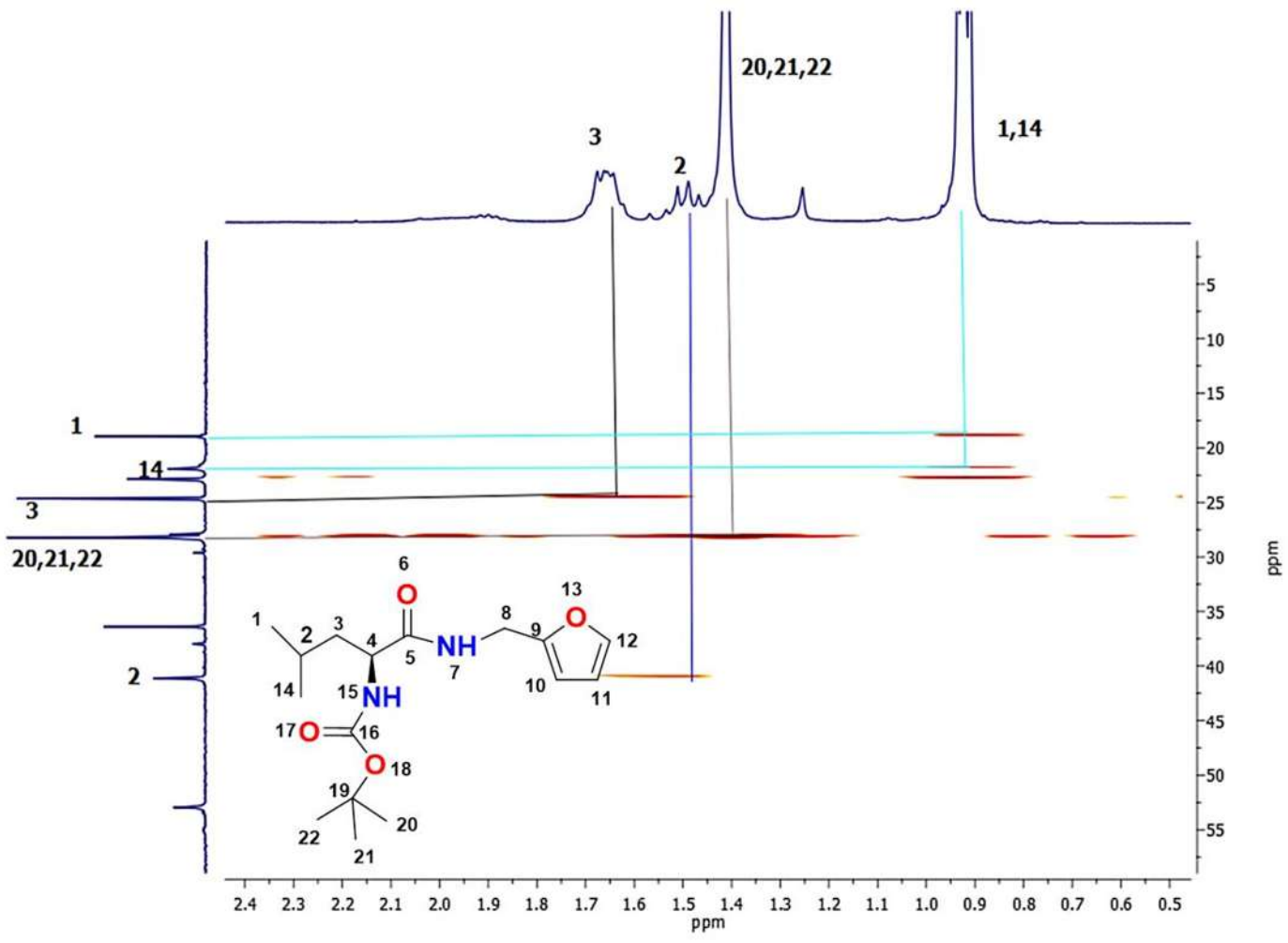


Figura 19. Expansión del espectro HETCOR del *N*-Boc-leucin-*N'*-metilfenurano (3).

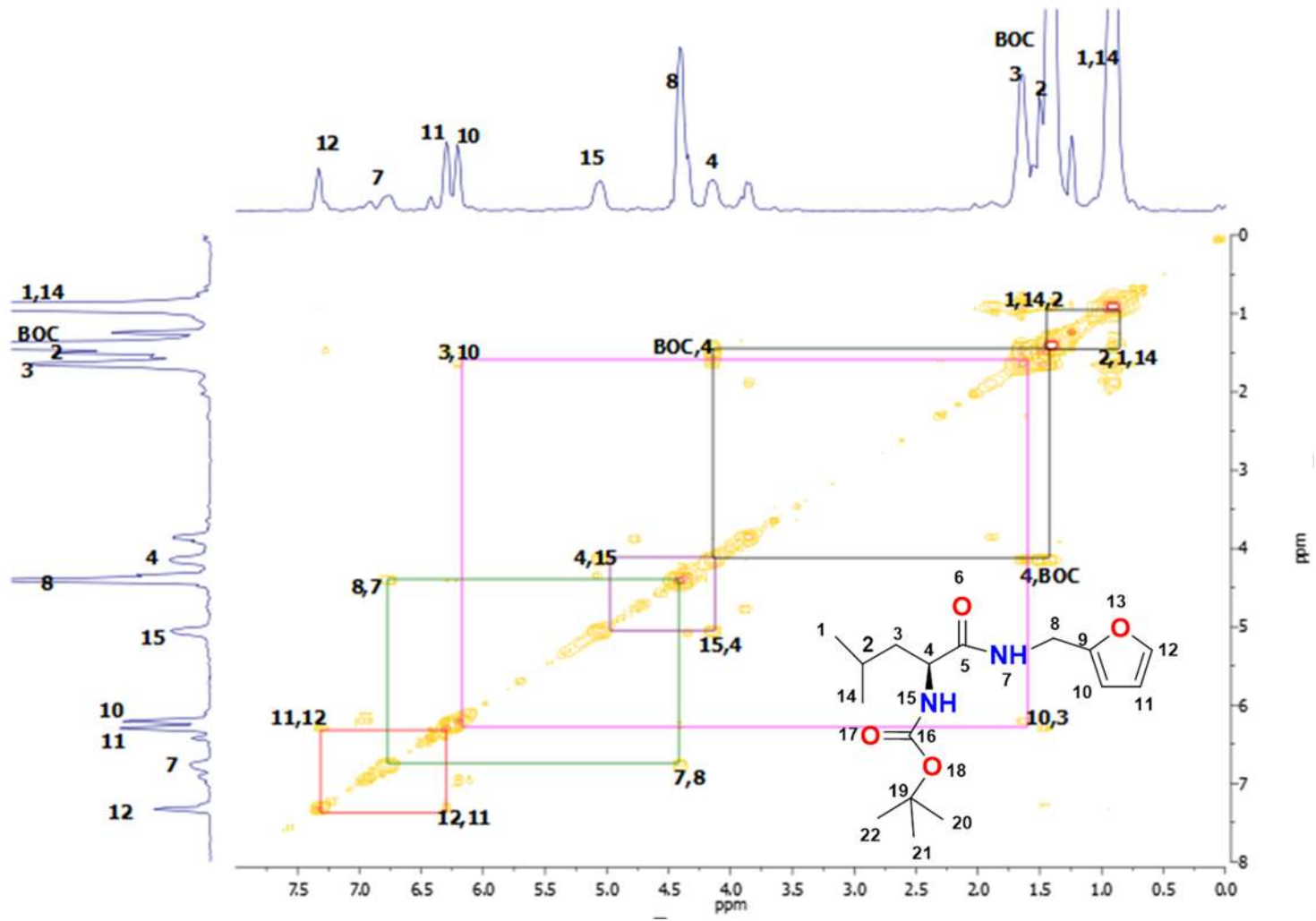


Figura 20. Espectro COSY para *N*-Boc-leucin-*N'*-metilfenfurano (3).

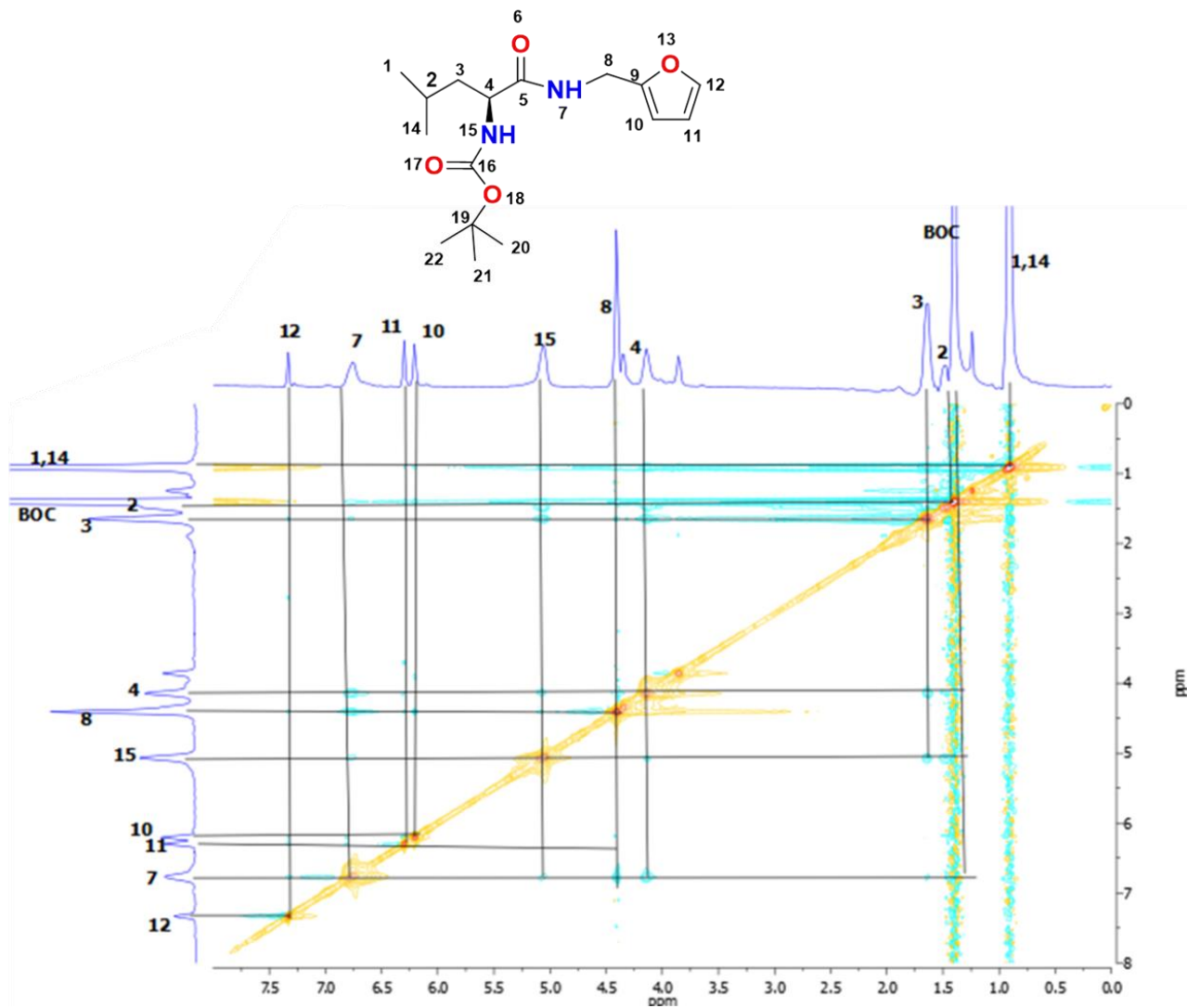


Figura 21. Espectro NOESY para *N*-Boc-leucin-*N'*-metylenfurano (3).

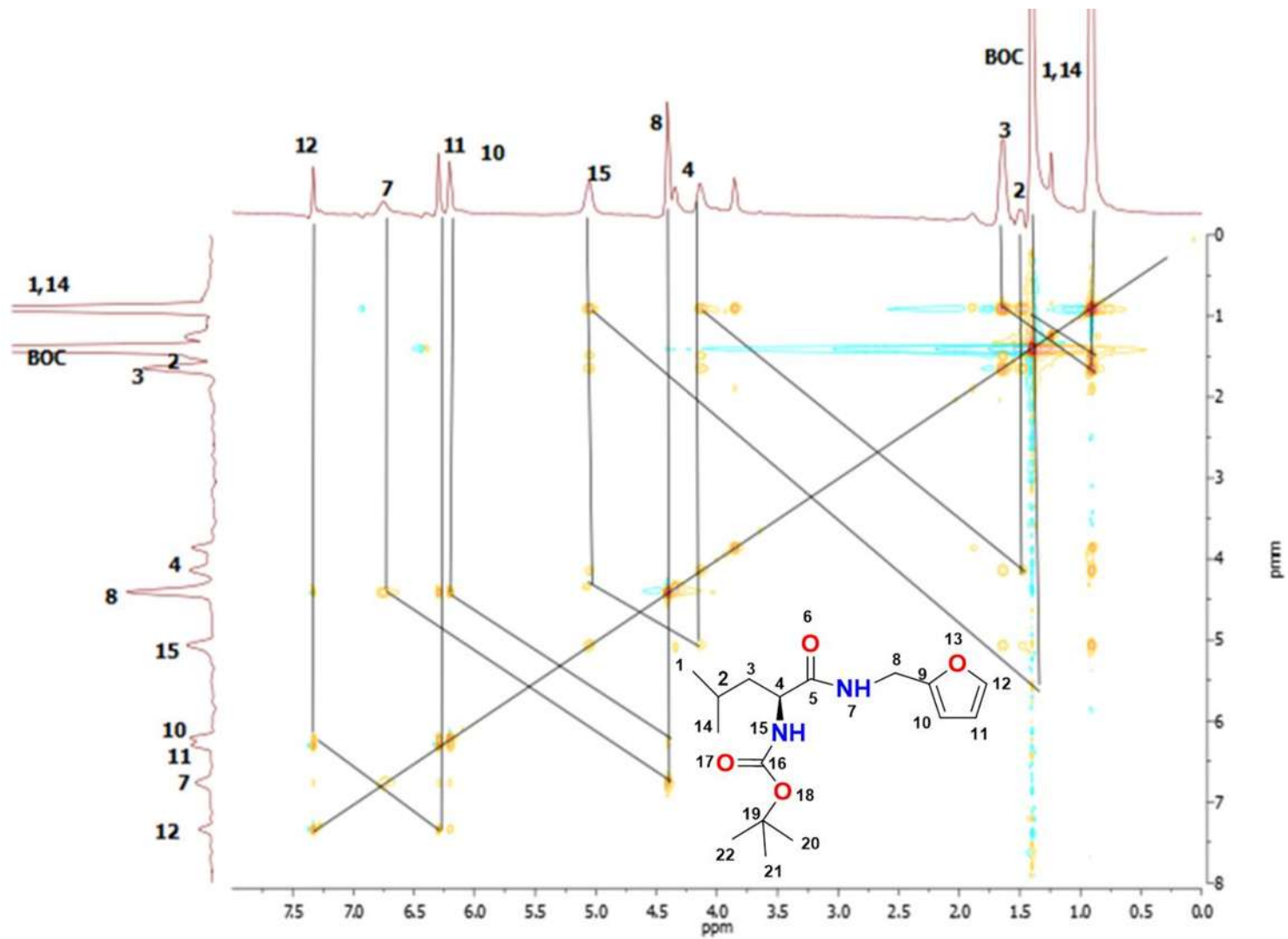


Figura 22. Espectro TOCSY para *N*-Boc-leucin-*N'*-metilfenurano (3).

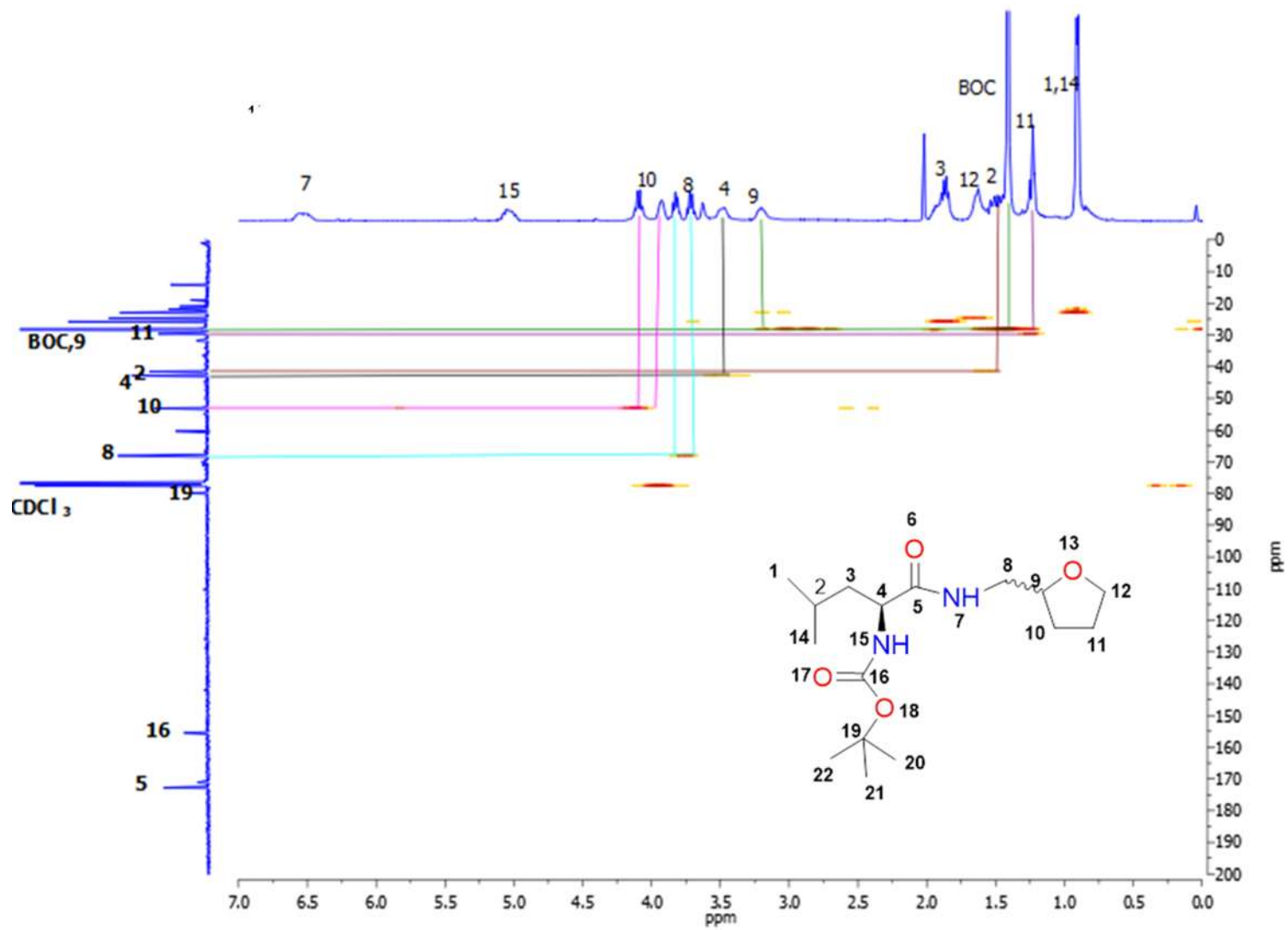


Figura 23. Espectro HETCOR para *N*-Boc-leucin-*N'*-metilentetrahidrofurano (4).

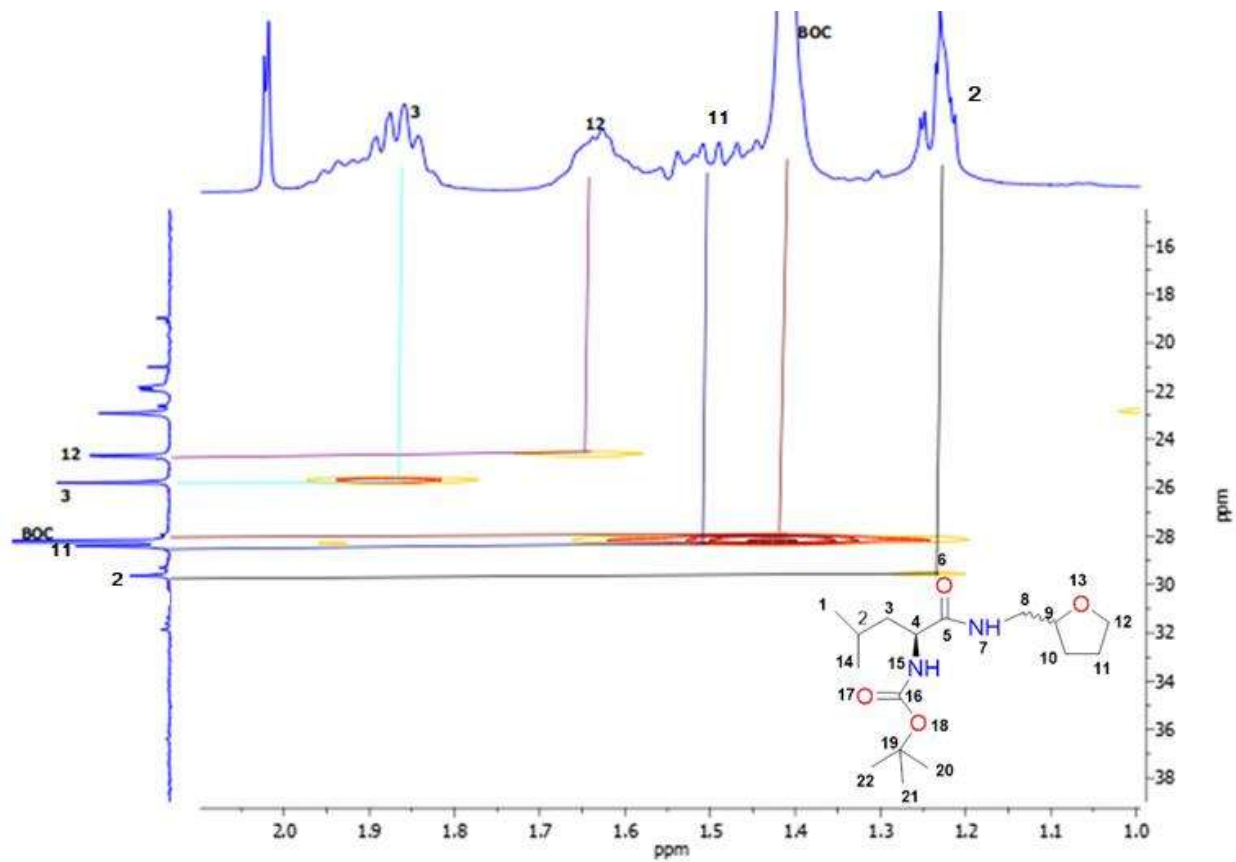


Figura 24. Expansión del espectro HETCOR para *N*-Boc-leucin-*N'*-metilentetrahidrofurano (4)

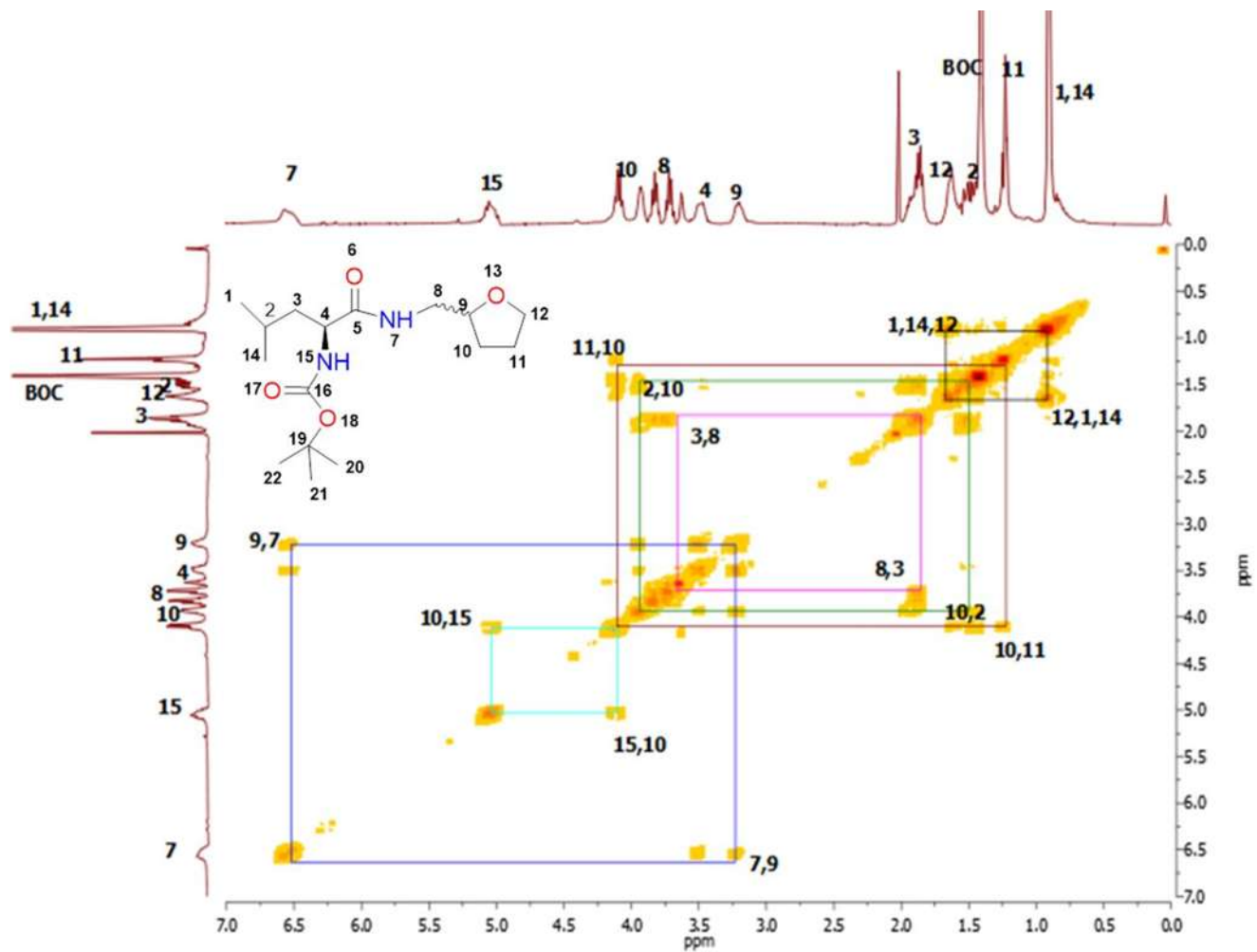


Figura 25. Espectro COSY para *N*-Boc-leucin-*N'*-metilentetrahidrofurano (4).

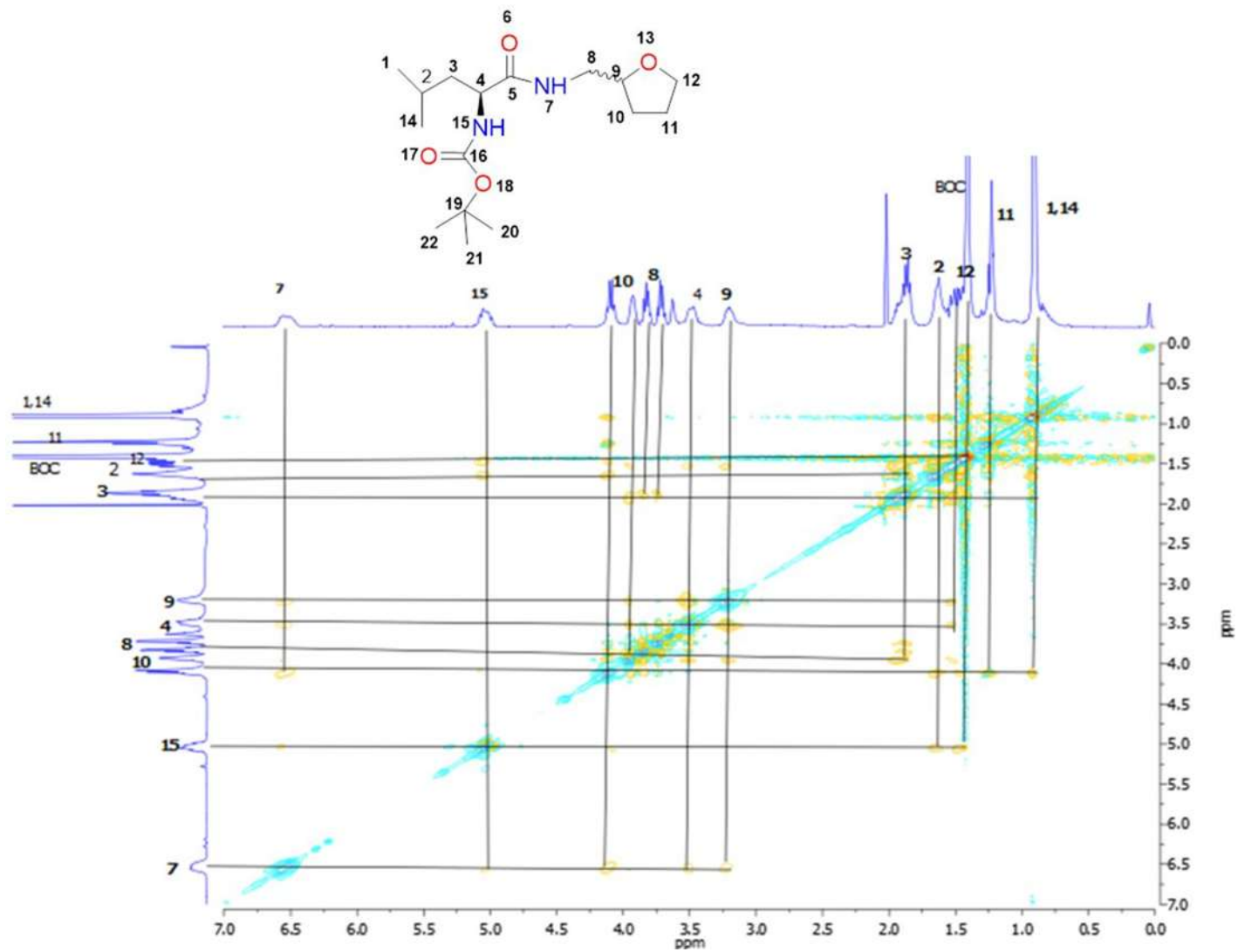


Figura 26. Espectro NOESY para *N*-Boc-leucin-*N'*-metilentetrahidrofurano (4).

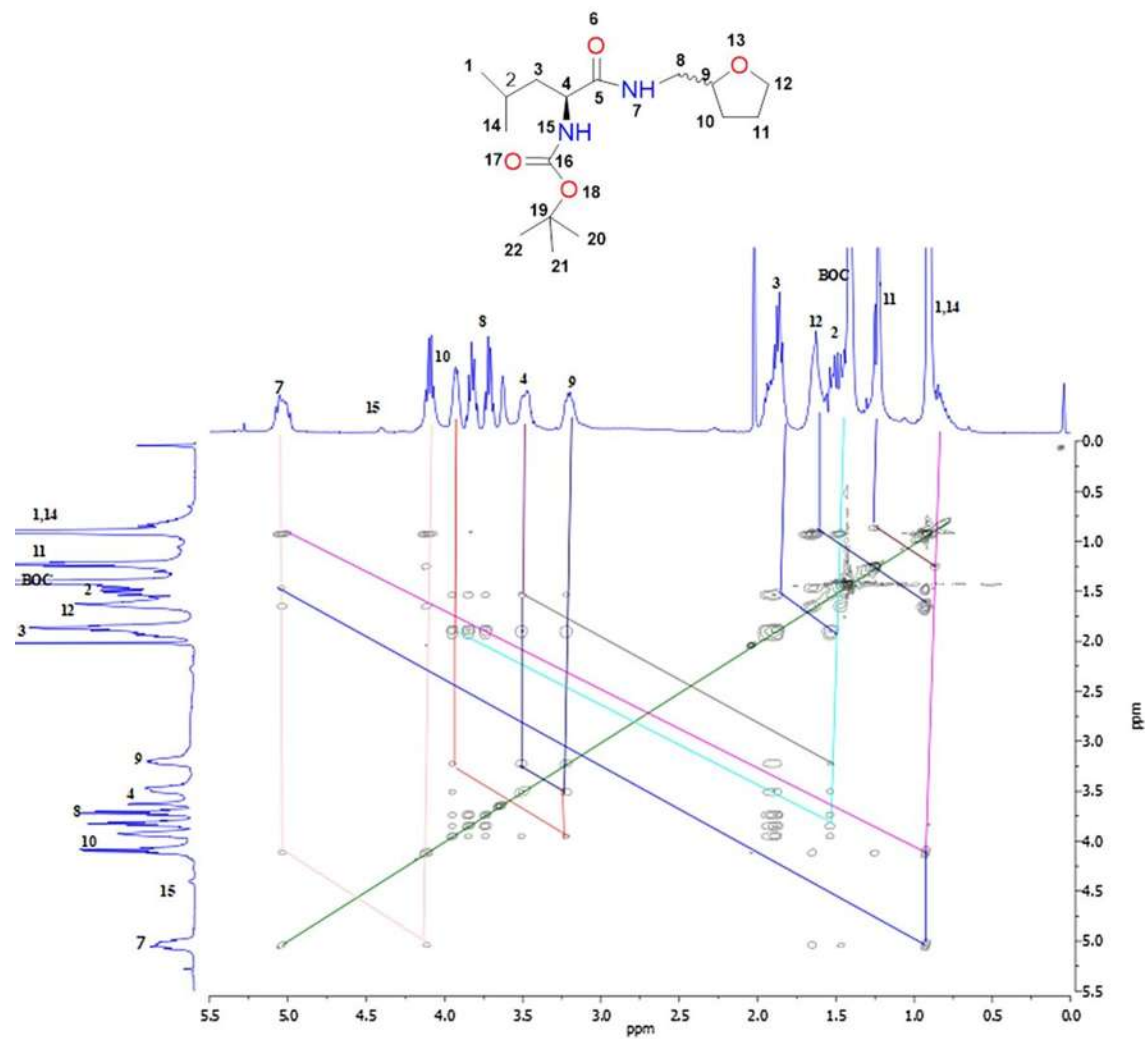


Figura 27. Espectro TOCSY para *N*-Boc-leucin-*N'*-metilentetrahydrofurano (4)