



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLAS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**HIDROGENACIÓN CATALÍTICA Y
DIASEROSELECTIVA DE
N-BOC-*L*-ISOLEUCIN-*N'*-METILENFURANO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

P R E S E N T A

p.Q.F.B. JORGE ADRIAN MELENDEZ ARROYO

DIRECTORA

D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO



Morelia Michoacán, 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 (IIQB-UMSNH) bajo la dirección de la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco con financiamiento del proyecto 2.34 de la Coordinación de Investigación Científica (CIC). Parte de este trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

13° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 7° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán llevado a cabo en la ciudad de Morelia, Michoacán, el 18 y 19 de octubre de 2018. **“ESTUDIO DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA HIDROGENACIÓN DE N-BOC-ISOLEUCIN-N'-METILENFURANO”**

XXIII Verano de la Investigación Científica y Tecnología del Pacífico 2018. Programa Interinstitucional para el Fortalecimiento de la Investigación y el Posgrado del Pacífico (Programa DELFÍN). Llevado a cabo en Nuevo Vallarta, Nayarit, del 15 al 18 de agosto de 2018. **“SÍNTESIS DE N-BOC-L-ISOLEUCIN-N'-METILFURANO”**.

7° Verano Nicolaita de Investigación (Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo) llevado a cabo en la ciudad de Morelia, Michoacán, del 29 al 31 de agosto de 2018. **“SÍNTESIS DE N-BOC-L-ISOLEUCIN-N'-METILFURANO”**.

5° Verano Nicolaita de Investigación (Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo) llevado a cabo en la ciudad de Morelia, Michoacán, del 24 al 26 de agosto de 2016. **“EFECTO DE LA RADIACIÓN DE MICROONDAS EN LA REDUCCIÓN SELECTIVA DE DERIVADOS DE FURFURILAMINA”**

DEDICATORIA

A mi madre, por su ayuda incondicional y su gran ejemplo de superación, ejemplo y amor.

A mi hermana, por enseñarme que con esfuerzo y dedicación los sueños se hacen realidad.

A mi padre, por su cuidado, protección y por las buenas lecciones de vida.

A mis amigos, por su ayuda, paciencia y comprensión.

A Elva, por su buen ánimo en la adversidad, enseñarme el valor de la amistad y de la vida.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco por la invitación a los programas de verano de investigación, los cuales despertaron mi interés por la investigación y que me condujeron a realizar este proyecto bajo su dirección; por su atención, paciencia y tiempo que me ha brindado hasta ahora y sepa que le admiro por su dedicación, pasión y profesionalismo a su trabajo y su ejemplar cuidado de su hermosa familia.

Con sinceridad al D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez, al M.C. Ramón Guzmán Mejía, al D.C. Mateo Alfredo Castillo Ceja, al D.Q. Juan Pablo García Merinos y al M.C. Gerardo Moran López, quienes conforman el comité revisor y evaluador de este proyecto.

Al D.C. Mateo Catillo por ser un gran maestro y amigo, a quien admiro por su trayectoria profesional de servicio a la sociedad; y al M.C. Ramón Guzmán Mejía, agradezco su asesoría en el laboratorio, sus amenas charlas y también agradezco su paciencia, tiempo y profesionalismo ejemplares, además de su ejemplo como padre y esposo. A la Q.F.B. Stephanie García y al M.C. Juan Carlos Jiménez, por su ayuda, asesoría y amistad durante mi estancia en el laboratorio. También agradezco a la M.C. Concepción Armenta Salinas y al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos por su ayuda en la obtención de los espectros de RMN.

Con un corazón agradecido a mis amigos la Q.F.B. Diana Eréndira Cuin Orozco por siempre prestar atención en mi trabajo, porque gracias a ello me ayudó en repetidas ocasiones; por su paciencia, tolerancia e incondicional ayuda durante mis estudios de licenciatura, por siempre estar dispuesta a escucharme y estar siempre para mí, pero sobre todo por ser mi amiga; y al Q.F.B. Jaime Corona Rodríguez por su ayuda incondicional, su ejemplo, paciencia, alegría y amistad. Agradezco también a mis compañeros de la sección 07 (2013-2018) porque de ellos aprendí que es necesario que exista oposición para progresar y mejorar en todo aspecto y a los docentes de la facultad de químico farmacobiología que me han preparado para enfrentar los desafíos académicos y laborales.

Expreso mi gratitud a Dios, Nuestro Padre, que ha permitido tener circunstancias favorables y buenas personas para cumplir con mis objetivos durante mis estudios de licenciatura y concluir este trabajo en forma satisfactoria, a la espera de sus preciosas bendiciones en el futuro por venir.

A mi familia, a mi padre el Sr. Gabino García de él aprendí a conducirme en honestidad y servicio a los demás, por su cuidado y protección; a mi madre la Sra. Oliva Arroyo a quien amo con todo mi corazón y agradezco su amor, comprensión, ayuda y su encomiable ejemplo de esfuerzo, dedicación, trabajo, abnegación, Fe y amor de hija, madre y esposa; a mi hermana la Profa. Arely Melendez a quien amo con todo mi corazón y le agradezco por su ayuda incondicional, su dedicación, profesionalismo, entrega y pasión por su trabajo, su ejemplo incomparable y por enseñarme que los sueños se pueden materializar.

A la Q.F.B. Yara Esquivel Camacho por instruirme y despertar el interés de esta hermosa profesión, su ejemplo de dedicación y profesionalismo, sus consejos, su alegría, las amenas charlas en el laboratorio y su valiosa amistad. Al Sr. Carlos Sergio Zamora Luna por su incondicional ayuda durante mis estudios de licenciatura, por las enseñanzas y anécdotas durante las muchas horas en carretera, al igual que a su esposa Sra. Nely Cortez y mi gran amigo Sergio Zamora Cortez por su amistad.

A la Q.F.B. Elva Georgina Beltrán Perea (1974-2017) por ayudar a mi familia y a mí en todo cuanto le fue posible, a Ud. y a su apreciable esposo el Sr. Martin Torres; por su anécdota de como eligió esta hermosa profesión y su ejemplo de trabajo, esfuerzo, servicio, Fe y amor por su familia y amigos y su buen ánimo en la adversidad, siempre estará en nuestros corazones hasta el día que nos volvamos a encontrar.

ÍNDICE

RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	IX
INTRODUCCIÓN	13
ANTECEDENTES	15
BASES TEÓRICAS	23
Furano.....	23
Aminoácidos	26
Síntesis asimétrica.....	29
JUSTIFICACIÓN	31
OBJETIVOS	32
Objetivo general.....	32
Objetivos específicos	32
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	33
Determinación de la diastereoselectividad.....	43
CONCLUSIONES.....	47
PARTE EXPERIMENTAL.....	48
Aspectos generales.....	48
[N-Boc-L-Isoleucina (1)]	49
N-Boc-L-Isoleucin-N'-metilénfurano (3).....	50
N-Boc-L-Isoleucin-N'-metilentetrahidrofurano (4).....	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	55

RESUMEN

Dentro de la síntesis química se han desarrollado metodologías químicas que han permitido obtener productos medicinales, colorantes, agroquímicos, entre otros, que son activos en determinadas formas químicas. La síntesis asimétrica permite llevar a cabo reacciones estereoselectivas y estereoespecíficas con la ayuda de auxiliares quirales y permite la obtención de productos con la estereoquímica deseada.

En el presente trabajo se describe la síntesis de derivados de furano acoplados a isoleucina, con la finalidad de obtener nuevos compuestos con posible actividad biológica. Se lleva a cabo la hidrogenación catalítica del anillo furánico mediante condiciones suaves de reacción, teniendo como finalidad la generación de un nuevo centro estereogénico en el anillo de furano, pues se ha demostrado que existe relación entre quiralidad y actividad biológica. Por último, el estudio de la diastereoselectividad en la reducción del anillo de furano se realiza mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C .

Palabras clave: Estereoselectividad, furano, hidrogenación, isoleucina, auxiliar quiral.

ABSTRACT

Within the chemical synthesis have developed methodologies that have allowed to obtain medicinal products, dyes, agrochemicals, among others, which are active in certain chemical forms. Asymmetric synthesis makes it possible to carry out stereoselective and stereospecific reactions with the help of chiral auxiliaries and allows obtaining products with the desired stereochemistry.

In the present work, the synthesis of furan derivatives coupled to isoleucine is described, in order to obtain new compounds with biological activity. It is a corporal. Catalytic hydrogenation of the furanic ring results in mild reaction conditions, as well as in the generation of a new stereogenic center in the furan ring, as well as the relationship between nature and biological activity. Finally, the study of the diastereoselectivity in the reduction of the furan ring is carried out by nuclear magnetic resonance of ^1H and ^{13}C .

Key words: Stereoselectivity, furan, hydrogenation, isoleucine, chiral auxiliary.

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

(BOC) ₂ O	Dicarbonato de diterbutilo
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Protón
aa	Aminoácidos
AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
atm	Atmósfera
BArF	3,5-bis-Trifluorometil-fenilborato
BF ₄	Tetrafluoroborato
BINAP-Ru (II)	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptaleno-rutenio (II)
Bn	Bencilo
BOC	<i>t</i> -butiloxicarbonilo
Cbz	Benciloxicarbonilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CD	Cinchonidina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COD	Cicloocta-1,5-dienilo
COSY	Espectroscopía de correlación homonuclear
Cu-Cr-BaO/C	Cobre-Cromo-Óxido de bario/Carbono
d	Señal doble
<i>D</i>	Dextrógiro
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de doble
DIPAMP	Etano-1,2-diilbis[(2-metoxifenil)fenilfosfano]

e.e.	Exceso enantiomérico
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
g	Gramos
Gp	Grupo protector
gt	Gotas
h	Horas
H ₂	Hidrógeno molecular (gas)
BF ₃	Ácido fluorobórico
HCl	Ácido clorhídrico
HETCOR	Espectroscopía de correlación de desplazamientos químicos heteronuclear.
hex	Hexano
Hz	Hertz
<i>i</i> -BBO	Cloroformiato de isobutilo
Ile	Isoleucina
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
Ir	Iridio
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>L</i>	Levógiro
<i>L</i> -DOPA	Levodopa
m	Señal múltiple
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio

Ni-Al	Niquel Raney
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	Espectroscopia de mejoramiento nuclear de Overhauser
°C	Grados Celsius
P _{atm}	Presión atmosférica
Pd/Al ₂ O ₃	Paladio/alúmina
Pd/C	Paladio/Carbono
PdO	Oxido de paladio
pH	Potencial de iones hidrógeno
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
PtO ₂ -H ₂ O	Catalizador de Adams
<i>R</i>	Del latín Rectus (Derecho)
rac	Racémico
rd	Relación diastereomérica
redox	Óxido-reducción
R _f	Factor de retención
Rh	Rodio
RMN	Resonancia magnética nuclear
Ru	Rutenio
Ru ₂ Cl ₄	Tetracloruro de rutenio
s	Señal simple
<i>S</i>	Del latín Sinister (Izquierdo)
SINpEt	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
T _{amb}	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	Terc-butilo
THF	Tetrahidrofurano
Thr	Treonina
TMS	Tetrametilsilano
TOCSY	Espectroscopia de correlación total
Val	Valina

w/w

Relación peso-peso

δ

Desplazamiento químico

INTRODUCCIÓN

El furano es un heterociclo aromático de 5 miembros presente en varios productos naturales (figura 1), que incluyen furanoflavonoides, furanolactonas, furanocumarinas y muchos terpenoides naturales, los cuales reciben especial atención como consecuencia de las propiedades biológicas que presentan como antimicrobianos, anticancerosos, analgésicos, antihistamínicos en la industria farmacéutica, así como, en la industria alimentaria es responsable de los sabores y aromas de los alimentos como productos de termólisis.

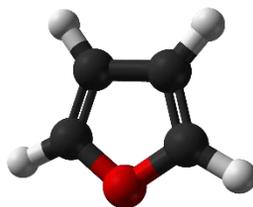


Figura 1. Modelo de furano en 3D.

Por otro lado, la isoleucina es un aminoácido clasificado como esencial, es alifático e hidrófobo, por lo tanto, tiende a estar oculto en los núcleos hidrofóbicos de las proteínas (figura 2); igual que valina y treonina es un aminoácido C- β ramificado, es decir, que mientras la mayoría poseen solo un constituyente diferente al hidrógeno unido al carbono β , estos tres aminoácidos poseen dos; la cadena lateral de isoleucina es muy poco reactiva y, por lo tanto, rara vez participa directamente en la función de la proteína, aunque puede desempeñar un papel en el reconocimiento del sustrato.

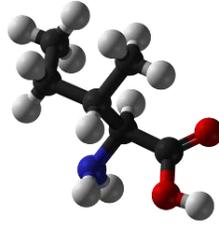
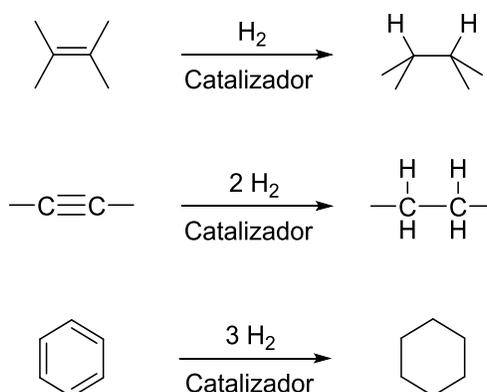


Figura 2. Modelo de isoleucina en 3D.

Los compuestos enantioméricamente puros son de gran importancia biológica, ya que de esta característica dependerá la actividad biológica que pueden presentar. La obtención de estos enantiómeros se ha realizado mediante la síntesis asimétrica que hace uso de auxiliares quirales, catalizadores y ligandos metálicos.

ANTECEDENTES

Las hidrogenaciones catalíticas son reacciones de óxido-reducción (redox) en las cuales se adiciona hidrógeno molecular (H_2) a enlaces múltiples utilizando un catalizador a presiones determinadas (esquema 1).¹



Esquema 1. Ejemplos de hidrogenaciones catalíticas.

La hidrogenación catalítica es el método más empleado para la reducción de sustancias químicas (figura 3), por lo tanto, ha sido aplicado ampliamente en los laboratorios de investigación y en los procesos de síntesis en la industria farmacéutica y alimentaria principalmente.

Los catalizadores utilizados pueden ser heterogéneos u homogéneos, sin embargo, los heterogéneos han sido los más utilizados en forma de metales, óxidos o sulfuros. Los catalizadores con metales de transición tales como el paladio sobre carbono (Pd/C), níquel Raney (Ni-Al) y el catalizador de Adams (PtO_2-H_2O) generalmente se emplean en hidrogenaciones catalíticas.^{1,2}

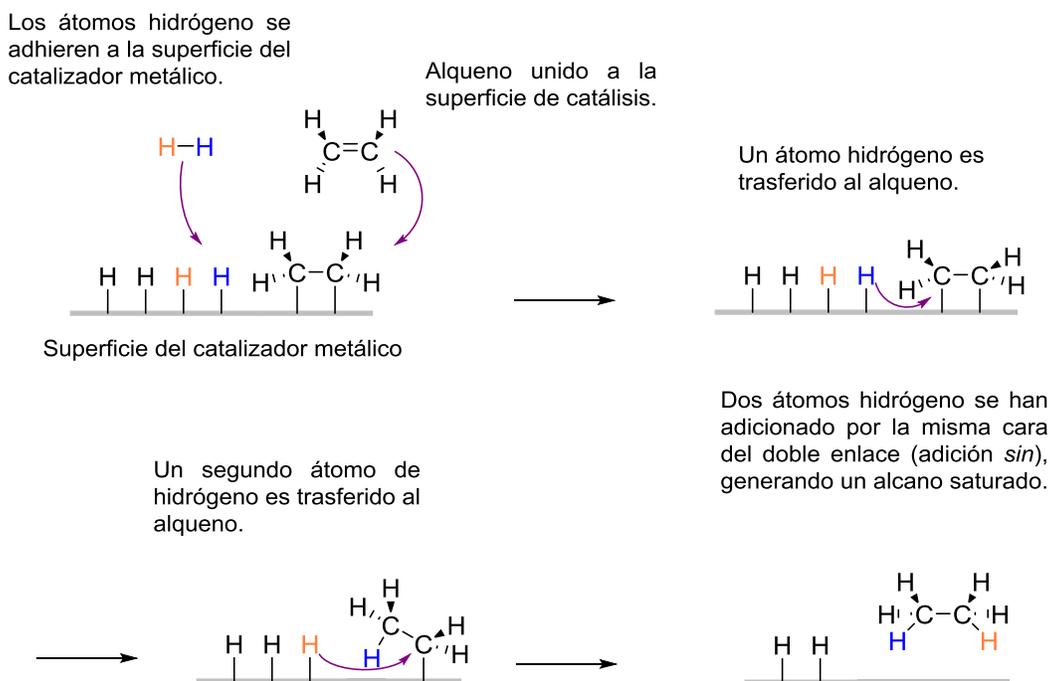
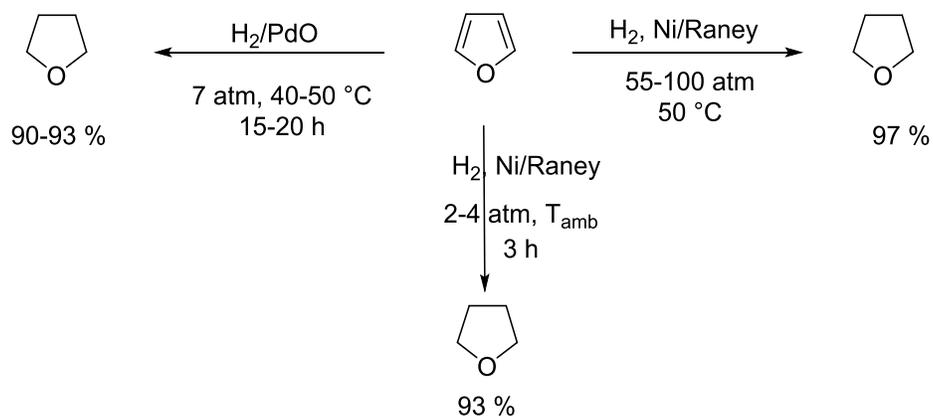


Figura 3. Mecanismo de hidrogenación catalítica.

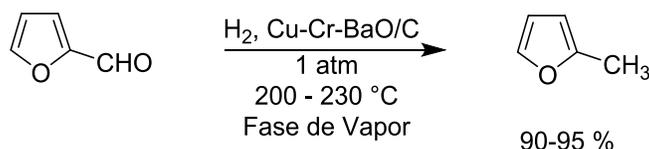
La característica más importante de estos catalizadores es su capacidad de promover la hidrogenación asimétrica de sustratos proquirales, obteniéndose un estereoisómero en mayor proporción sobre otro, por lo que se les denomina catalizadores quirales.^{2,3}

El furano es un heterociclo de cinco miembros cuyo heteroátomo es oxígeno, el cual es utilizado ampliamente como sustrato de partida de una gran variedad de compuestos con importancia en la industria química, farmacéutica y alimentaria; fue reducido por primera vez a tetrahydrofurano (THF) por medio de una hidrogenación catalítica utilizando Níquel/Raney a 10 atmósferas (atm) de presión y 50 °C, el THF se obtuvo con un rendimiento del 97 %.⁴ Posteriormente, Tarbell y Weaver en 1941,⁵ y Starr y Hixon en 1943,⁶ reportaron también la hidrogenación del furano empleando como catalizadores Ni/Raney y óxido de paladio (PdO), respectivamente a temperatura ambiente (T_{amb}) y baja presión obteniendo THF con rendimientos del 90-93 % (esquema 2).



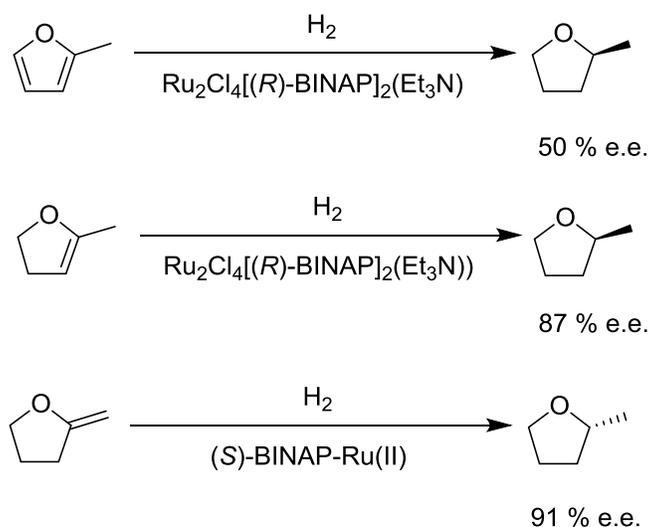
Esquema 2. Hidrogenación catalítica de furano.

La hidrogenación de furfural y sus derivados han sido objeto de un gran número de investigaciones. La síntesis de 2-metilfurano a partir de furfural por hidrogenación en fase de vapor fue reportada en 1948 por Burnette y col., en la cual utilizaron como catalizador cobre, cromo y óxido de bario sobre carbón activado (Cu-Cr-BaO/C), obteniendo un rendimiento de 90–95 % (esquema 3).⁷



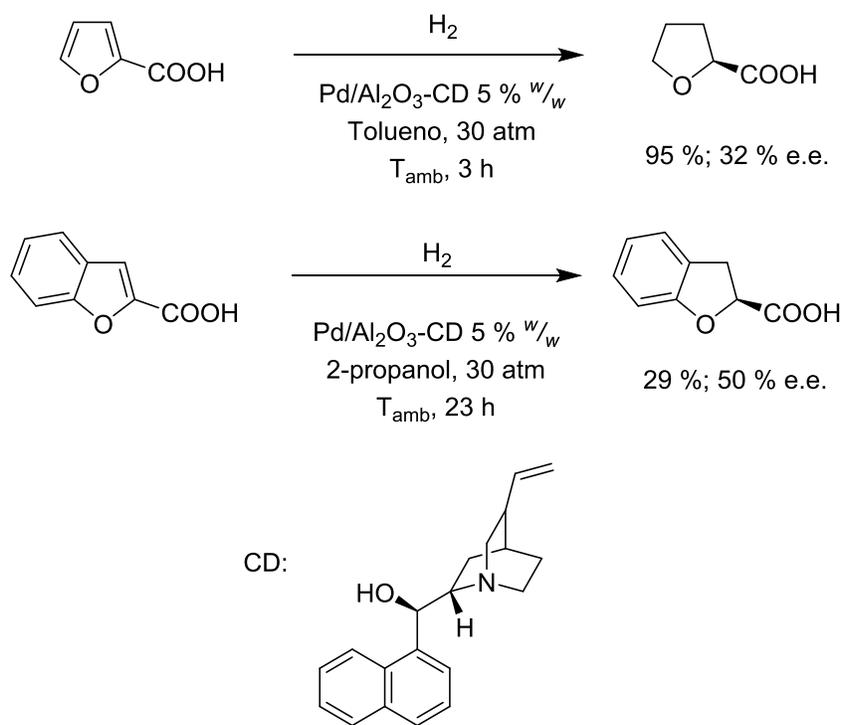
Esquema 3. Síntesis de 2-metilfurano.

En 1995 Ohta, Takaya y col., sintetizaron 2-metiltetrahidrofurano por medio de la hidrogenación catalítica estereoselectiva homogénea del 2-metilfurano, 2-metil-3,4-dihidrofurano y 2-metilentetrahidrofurano empleando catalizadores quirales complejos de BINAP-Ru (II), 100 atm de presión y 50 °C; obteniendo excesos enantioméricos (e.e.) del 50, 87 y 91 % (esquema 4); convirtiéndose así en la primera hidrogenación enantioselectiva reportada.⁸



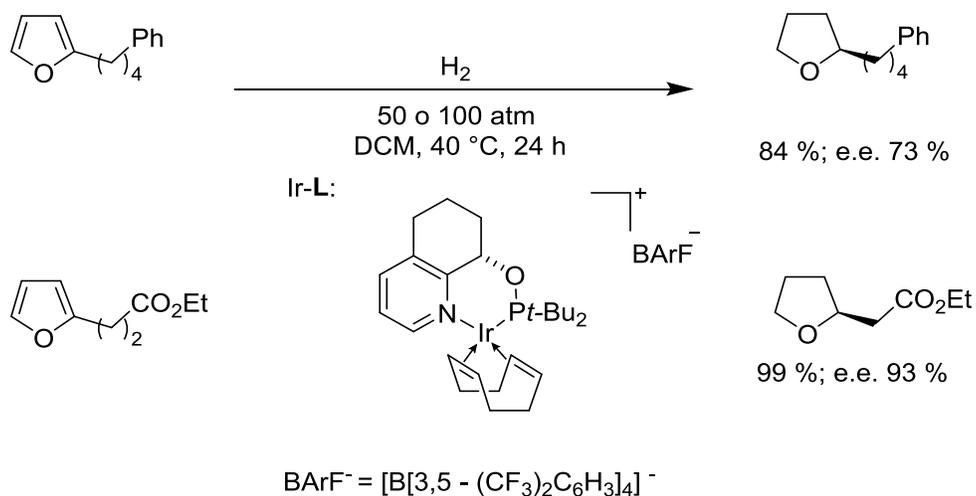
Esquema 4. Síntesis de 2-metiltetrahidrofurano.

Maris y col., en 2003 realizaron hidrogenaciones catalíticas asimétricas enantioselectivas de ácidos furancarboxílicos como ácido furan-2-carboxílico y ácido benzofuran-2-carboxílico catalizadas por paladio sobre trióxido de aluminio ($\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$) y cinchonidina (CD) como cocatalizador, obteniendo los respectivos derivados tetrahidrofuránicos con rendimientos de 95 y 29 %, respectivamente (esquema 5). La enantioselectividad fue determinada por cromatografía de gases obteniendo un e.e. de 32 % en el ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico y 50 % para el ácido benzotetrahidrofuran-2-carboxílico.⁹



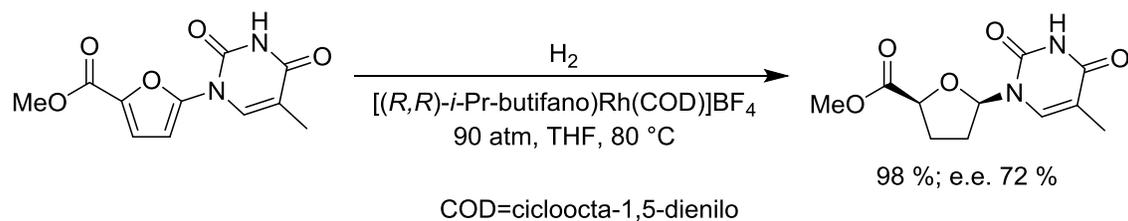
Esquema 5. Hidrogenación catalítica asimétrica enantioselectiva de ácidos furancarboxílicos.

En 2006 Kaiser y col., llevaron a cabo la hidrogenación catalítica asimétrica de furanos 2-monosustituidos, utilizando un catalizador de iridio (Ir) con ligandos de piridin- α -fosfinita bicíclicos quirales. Los productos tetrahidrofuránicos se obtuvieron con e.e. de 78 y 93 % (esquema 6).¹⁰



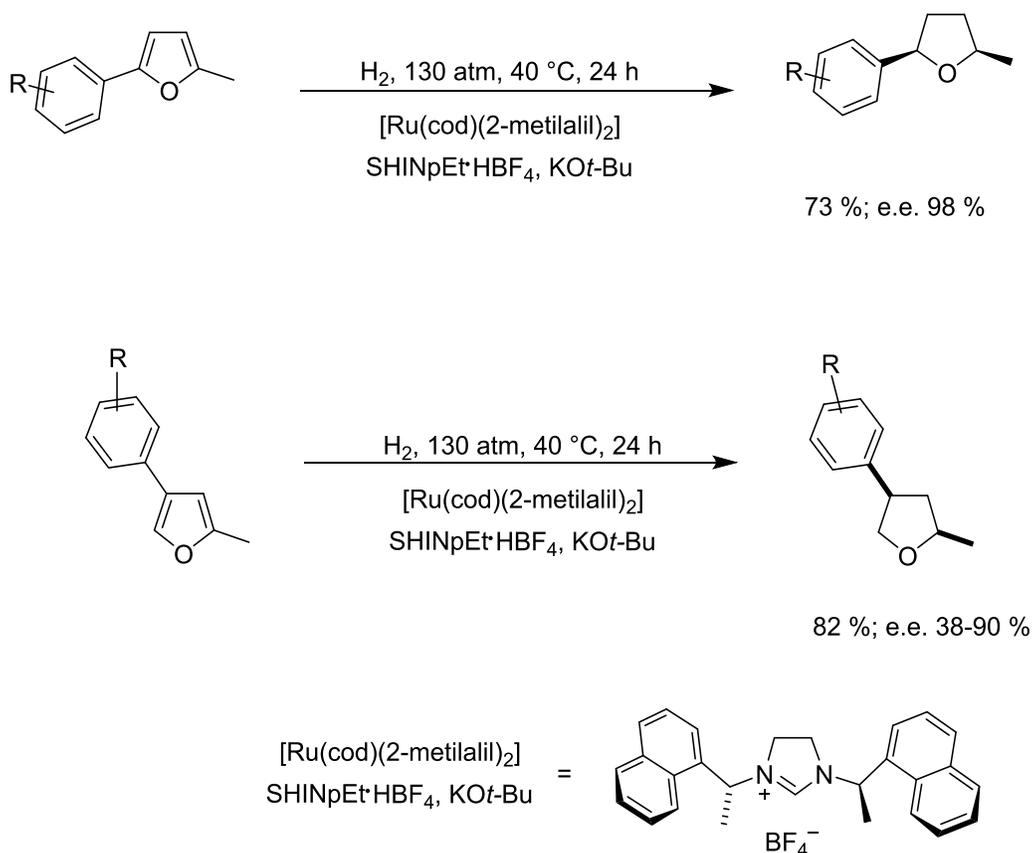
Esquema 6. Hidrogenación catalítica asimétrica de furanos 2-monosustituidos con catalizador de Ir.

En este mismo año Feiertag y col., describieron la hidrogenación asimétrica homogénea del éster metílico del ácido 2-uracil-5-furanoico utilizando como catalizador un complejo quiral de rodio (Rh). Se aisló e identificó el éster 2-tetrahydrofuranoico con un e.e. del 72 % y un rendimiento de 98 % (esquema 7).¹¹ Es importante destacar que este es el primer reporte de hidrogenaciones de furanos disustituidos.



Esquema 7. Hidrogenación asimétrica del éster metílico del ácido 2-uracil-5-furanoico.

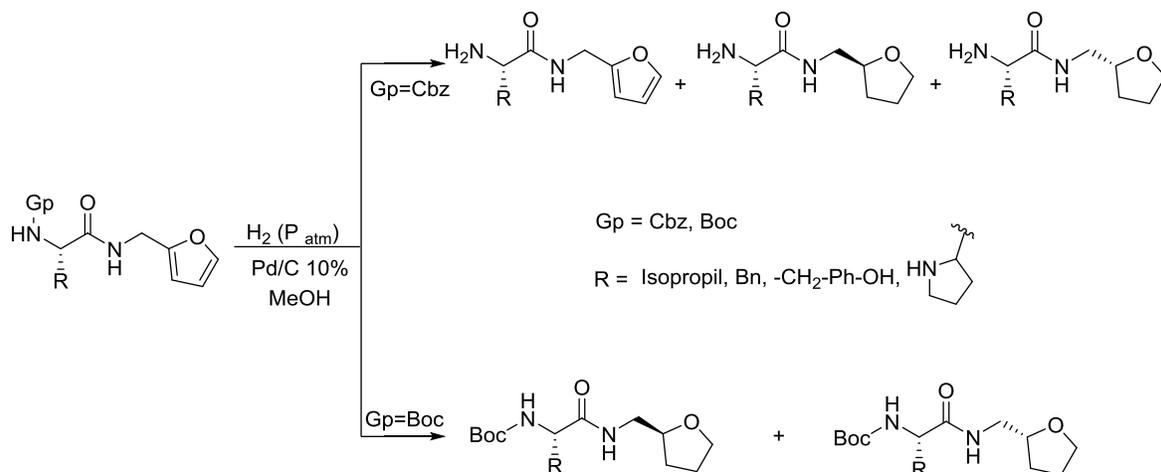
Wysocki y col., en 2014 reportaron también la hidrogenación asimétrica de furanos 2,4- y 2,5-metil-aril-disustituídos, empleando como catalizador un complejo de rutenio (Ru) que contiene como ligando un carbeno *N*-heterocíclico quiral (SHINpEt). Los resultados mostraron que los productos tetrahidrofuránicos 2,4-disustituídos se obtuvieron con e.e. del 98 % y rendimientos del 55 al 88 %; mientras que los derivados 2,5-disustituídos se alcanzaron e.e. del 38 al 90 % y rendimientos en un rango de 59 a 91 % (esquema 8).¹²



Esquema 8. Hidrogenación asimétrica de furanos 2,4- y 2,5-disustituídos.

Carrillo y Aviña en 2017, reportaron la síntesis e hidrogenación catalítica de *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfuranos y *N*-Boc-*L*-aminoacil-*N*-metilénfuranos quirales utilizando Pd/C como catalizador (esquema 9), en el cual, los resultados mostraron una preferencia sobre la *N*-desprotección del fragmento aminoacil vs la reducción

del anillo de furano para los *N*-Boc-*L*-aminoacil-*N*-metilfenfuranos; además de que la reducción del anillo de furano procede con una relación diastereomérica (rd) entre 6:4 y 8:2.¹³



Esquema 9. Hidrogenación catalítica de *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilfenfuranos y *N*-Boc-*L*-aminoacil-*N*-metilfenfuranos quirales utilizando Pd/C 10 %.

BASES TEÓRICAS

FURANO

El furano es un líquido incoloro con un olor etéreo, es lipofílico y volátil. El nombre proviene del latín *furfur* que significa salvado. Es utilizado como intermedio en la síntesis de tetrahydrofurano, pirrol y tiofeno (figura 4).^{14,15,16}

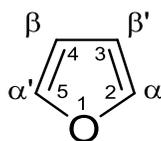


Figura 4. Estructura del furano.

Los cuatro átomos de carbono del anillo de furano se encuentran en un plano y forman un pentágono ligeramente distorsionado debido a su hibridación sp^2 , el oxígeno tiene un par de electrones dispuestos en el anillo y otro par de electrones deslocalizados creando el sistema aromático (figura 5).^{17,18}

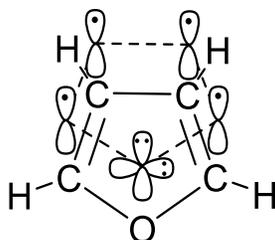
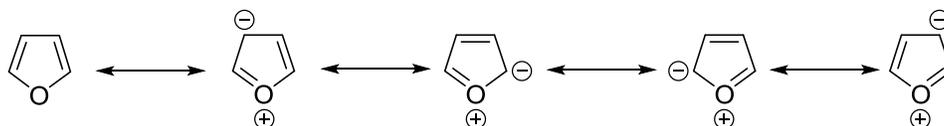


Figura 5. Estructura electrónica de furano.

La estructura del furano es un híbrido en resonancia que posee un efecto mesomérico, por la carga parcial negativa que se produce por los átomos de carbono y una carga parcial positiva producida en el heteroátomo, debido a esto se produce un efecto inductivo en los electrones de los enlaces C-O, sin embargo, la estructura más estable es la inicial (esquema 10).¹⁸



Esquema 10. Híbridos de resonancia del furano.

Es un compuesto no polar, soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos y el más reactivo de todos los heterociclos de su grupo. Debido a su alta reactividad, las condiciones y reactivos empleados en reacciones químicas son suaves. Los compuestos que en su estructura presentan el anillo furánico son por lo general buenos disolventes, como el THF.

Los compuestos que en su estructura contienen el anillo de furano o tetrahydrofurano son biológicamente activos y se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza como metabolitos secundarios como: furanoflavonoides, furanolactonas, furanocumarinas y en terpenos naturales. En productos farmacéuticos y alimentarios e inclusive en los organismos biológicos, el anillo de furano se encuentra formando parte de los ácidos nucleicos como pentosas (furanosas) ya sea ribosa en ácido ribonucleico (ARN) o desoxirribosa en ácido desoxirribonucleico (ADN) (figura 6).

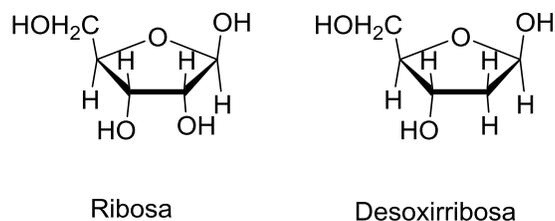


Figura 6. Furanosas en ácidos nucleicos.

En la industria farmacéutica se utilizan los furanos como la furfurilamina, la cual es un intermediario en la síntesis de furosemida, que es un diurético; el alcohol 5-(dimetilaminometil)-furfurílico, intermediario en la síntesis de ranitidina, utilizada como antiulceroso y el 2-acetilfurano, intermediario en la síntesis de cefuroxima, que es un derivado de la penicilina (figura 7).¹⁹

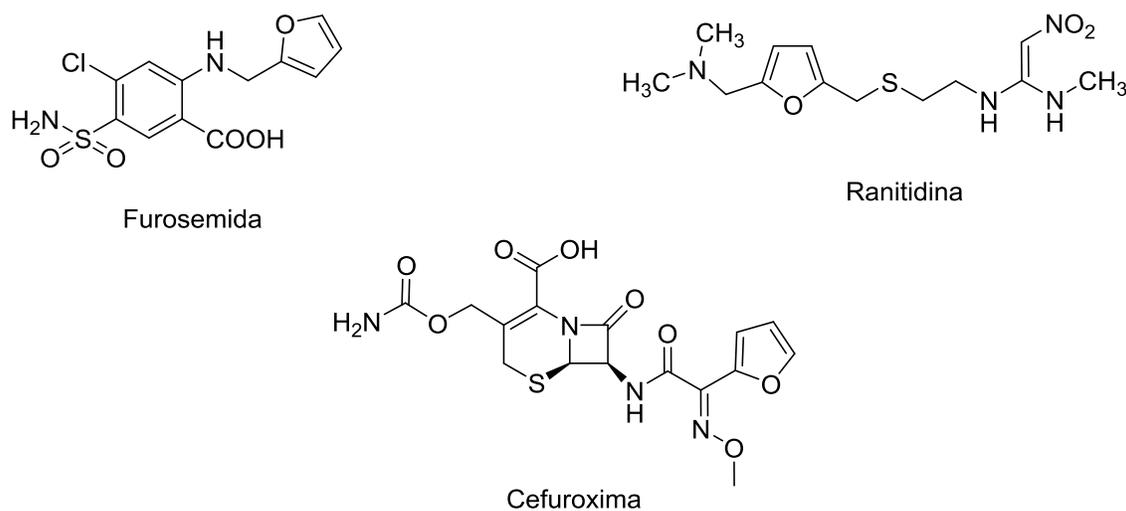


Figura 7. Fármacos derivados de furano.

Existe una amplia aplicación de las propiedades medicinales del furano y sus derivados como anticancerosos, antidepresivos, antiansiolíticos, analgésicos, antiinflamatorios, relajantes musculares, antihipertensivos, antiarrítmicos, antimicrobianos, agentes antienvjecimiento, antihistamínicos, anticolinérgicos,

antiparkinsonianos, antidiuréticos e inhibidores de la formación de células falciformes. Se han identificado en alimentos y en procesos de termólisis de mezclas sintéticas, derivados de furano 3-tiosustituidos que incluyen tioles, tioéteres y disulfanos, los cuales tienen un papel activo en el sabor y aroma de muchos productos naturales (figura 8).^{19,20}

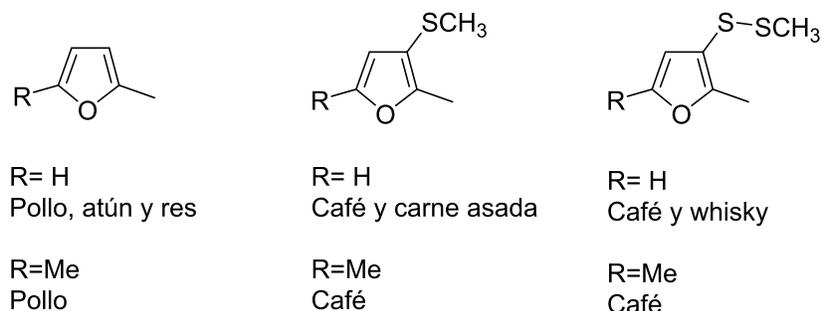


Figura 8. Furanos contenidos en alimentos.

AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos (aa) son las estructuras monoméricas de las proteínas, los cuales poseen en su estructura un grupo amino, que confiere a la molécula características de basicidad; un grupo carboxilo, el cual le brinda la característica de acidez; un hidrógeno y una cadena lateral, que le confiere las características físicas y químicas propias a cada aminoácido (figura 9). Exceptuando a la glicina, todos los α -aminoácidos son quirales.

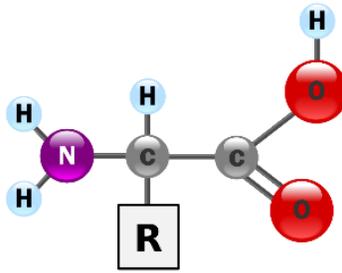


Figura 9. Estructura general de α -aminoácidos.

Los aa en la naturaleza presentan la configuración *L*, aunque en raras ocasiones también se pueden encontrar con la configuración *D*. Estos isómeros son imágenes especulares una de otra (figura 10).

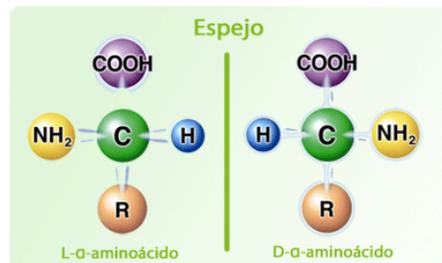


Figura 10. Enantiómeros de α -aminoácidos.

Son 20 aa de importancia para el ser humano, denominados proteínogénicos puesto que son indispensables para la síntesis de proteínas y procesos metabólicos; de estos, 10 son clasificados como esenciales debido a que no pueden ser sintetizados por el hombre y deben ser incorporados en la dieta.

La isoleucina (Ile) es un aminoácido esencial caracterizado por su capacidad de inducir la síntesis de proteínas musculares. Es alifático e hidrófobo, por lo tanto, tiende a estar oculto en los núcleos hidrofóbicos de proteínas; igual que valina (Val) y treonina (Thr) es un aminoácido C- β ramificado (figura 11). Mientras que la

mayoría de aa poseen solo un constituyente diferente al hidrógeno unido al C-β, estos tres aa poseen dos; la cadena lateral de Ile es muy poco reactiva y, por lo tanto, rara vez participa directamente en las interacciones interproteicas, pero puede desempeñar un papel en el reconocimiento del sustrato. En particular, los aa hidrófobos pueden estar implicados en la unión/reconocimiento de ligandos hidrófobos tales como lípidos.²¹

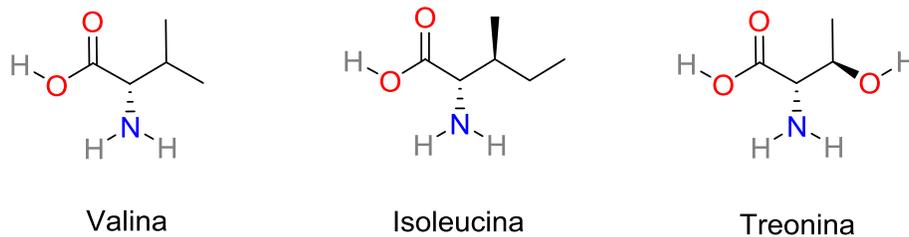


Figura 11. Aminoácidos C-β ramificados

Los aa se unen entre sí a través de un enlace amídico, denominado enlace peptídico, el cual se forma por la unión del grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo amino de un segundo aminoácido con la consiguiente eliminación de una molécula de agua (figura 12).

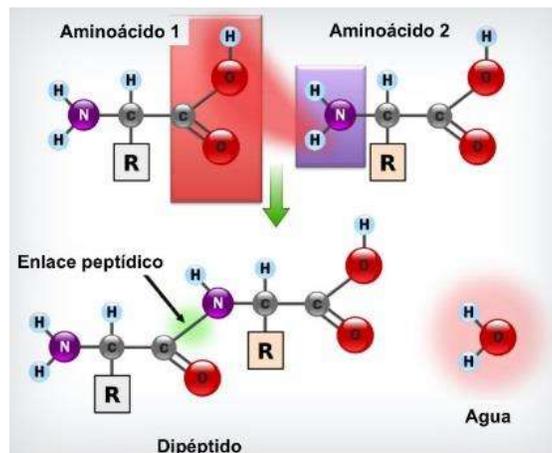


Figura 12. Formación del enlace peptídico.

SÍNTESIS ASIMÉTRICA

La síntesis asimétrica es el método de preparación de compuestos químicos que induce la síntesis de un estereoisómero sobre otro. La síntesis estereoselectiva permite crear uno o más centros estereogénicos en moléculas proquirales. Este tipo de síntesis puede ser estereoselectiva o estereoespecífica.²²

Aun con el creciente uso de métodos biocatalíticos, los auxiliares quirales siguen siendo los de elección para este tipo de síntesis. Estos al acoplarse a un sustrato aquiral tienen la capacidad de inducir por impedimento estérico o por un grupo director, un nuevo centro estereogénico, para obtener un producto quiral enantioméricamente puro.²³

La síntesis asimétrica de compuestos enantioméricamente puros es de suma importancia, pues existe una relación entre quiralidad y actividad biológica, por ejemplo, los receptores del olfato pueden diferenciar entre (*R*)-limoneno, de aroma a naranja, y su enantiómero (*S*)-limoneno, de aroma a limón (figura 13).²⁴

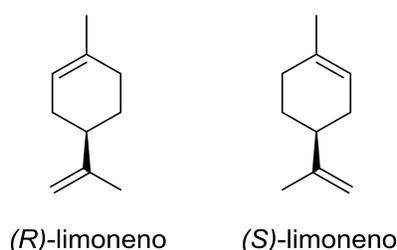
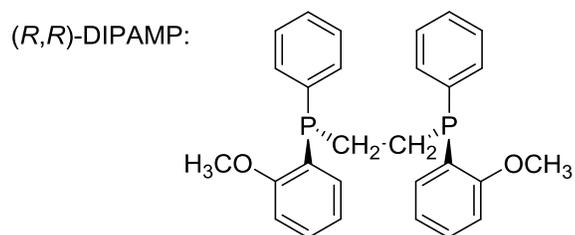
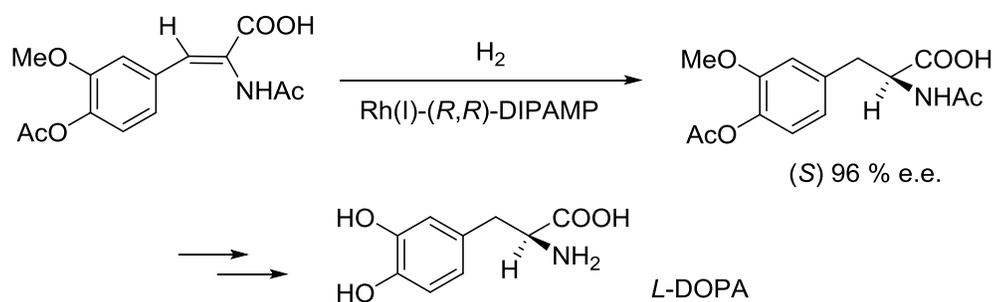


Figura 13. Limoneno en configuración (*R*) y (*S*).

Cada vez más, existe la demanda de síntesis selectiva de determinados estereoisómeros. Tanta es la importancia que se han elaborado diversos fármacos, agroquímicos, saborizantes y fragancias quirales mediante síntesis asimétrica,

como ejemplo, *L*-DOPA (esquema 11), el cual es el fármaco antiparkinsoniano más efectivo.^{24,25}



Esquema 11. Síntesis asimétrica enantioselectiva de *L*-DOPA.²⁶

JUSTIFICACIÓN

Existen en la literatura reportes sobre la hidrogenación asimétrica de furanos utilizando auxiliares quirales, catalizadores como (Pd/C), níquel Raney y el PtO₂-H₂O y complejos quirales con metales como Rh, Ru, Ir con ligandos asimétricos a temperaturas y presiones elevadas.

Por otra parte, en nuestro grupo de investigación se han sintetizado compuestos derivados de furano acoplados a α -aa con posible actividad biológica, teniendo como finalidad la de estudiar la estereoinducción generada por los α -aa en la reducción catalítica del anillo de furano.

Por lo anterior, se propone realizar la síntesis de compuestos derivados de furano acoplados a Ile, para su posterior hidrogenación catalítica del anillo de furano empleando Pd/C como catalizador, bajo condiciones suaves de reacción teniendo como finalidad la generación de un nuevo centro estereogénico y evaluar la diastereoselectividad inducida.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilénfurano y evaluar la diastereoselectividad inducida por el fragmento de isoleucina en la reducción del anillo furánico por medio de una hidrogenación catalizada por Pd/C.

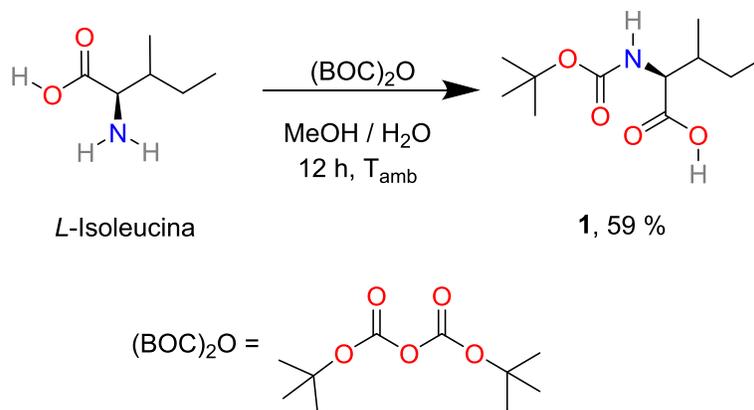
OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar y caracterizar *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilénfurano.
- Realizar la hidrogenación catalítica de *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilénfurano empleando como catalizador Pd/C al 10 % a presión atmosférica.
- Evaluar la diastereoselectividad inducida por RMN.
- Caracterizar los productos de la hidrogenación catalítica por medio de RMN de ^1H y ^{13}C en una y dos dimensiones y determinar sus propiedades físicas.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La asimetría se encuentra presente en la mayoría de los procesos biológicos, por lo que la actividad biológica de biomoléculas (enzimas, neurotransmisores, hormonas, etc.) y sustancias bioactivas (fármacos, suplementos alimenticios, insecticidas) depende en gran medida de la quiralidad. De ahí que el enorme interés que ha recibido la síntesis asimétrica se debe principalmente, a la necesidad de generar nuevos compuestos quirales enantioméricamente puros, siendo el uso de auxiliares quirales una de las vías para lograr este propósito. En este trabajo de tesis se planteó sintetizar un furano sustituido con Ile a partir de furfurilamina y posteriormente llevar a cabo su hidrogenación catalítica utilizando el aa como auxiliar quiral en la reducción del heterociclo y formación de un nuevo centro estereogénico.

El primer paso para la obtención del *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilénfurano (**3**) fue la protección del grupo amino de la Ile con dicarbonato de dterbutilo [(BOC)₂O] disuelto en una mezcla de metanol/agua (MeOH/H₂O) a T_{amb} (esquema 12), obteniendo el compuesto **3** como un aceite amarillo con rendimiento de 59 % y un factor de retención (R_f) de 0.5 en un sistema hexano/acetato de etilo (hex/AcOEt 7:3).



Esquema 12. Reacción de *N*-Protección de isoleucina con $(\text{BOC})_2\text{O}$.

La elucidación estructural del producto **1** se llevó a cabo a través de su espectro de RMN de ^1H (figura 14), en donde se aprecia en 10.02 ppm una señal simple ancha que integra para el hidrógeno del ácido H-1; en 5.15 ppm se observa una señal doble ($J = 9.0$ Hz) que integra para el hidrógeno H-5 del carbamato y en 4.30 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 9.0, 4.6$ Hz) correspondiente al hidrógeno H-4. Así mismo, el metino H-13 se encuentra en 1.90 ppm como una señal doble ($J = 14.0$ Hz); en 1.45 ppm una señal simple de gran intensidad que esta asignada a los nueve hidrógenos del grupo BOC (H-10, H-11 y H-12); en 1.22 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados al metileno H-14. Finalmente, en 0.97 y 0.93 ppm se encuentran una señal doble ($J = 6.8$ Hz) y una doble de dobles ($J = 7.7$ Hz), que integran para tres hidrógenos cada una y corresponden a los metilos de H-16 y H-15, respectivamente.

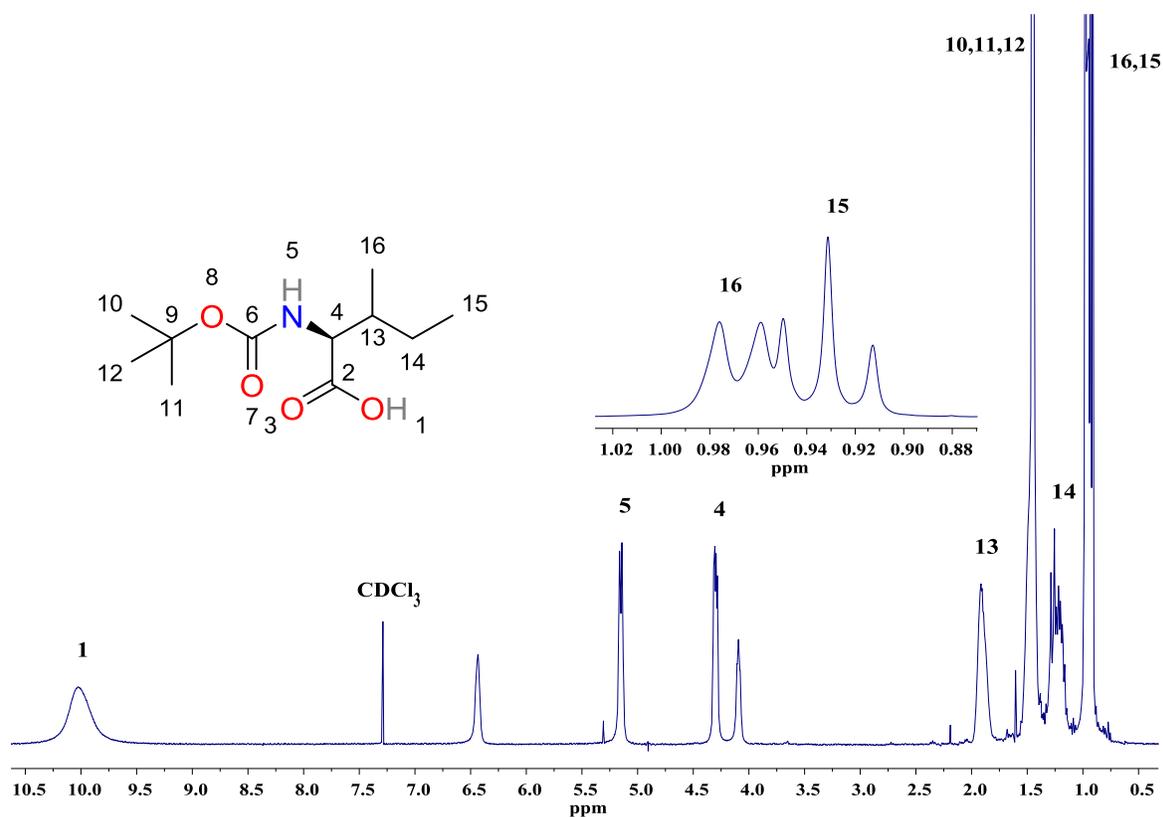


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de *N*-Boc-*L*-Isoleucina (**1**), en CDCl_3 .

La estructura molecular también se corroboró por RMN de ^{13}C (figura 15), en donde se pueden apreciar en 176.7 y 157.0 ppm las señales que corresponden a los carbonos carbonílicos C-2 y C-6, respectivamente; en 81.6 ppm se observa la señal del carbono cuaternario C-9; en 57.9 y 37.8 ppm se muestra las señales de los dos carbonos quirales C-4 y C-13, respectivamente; en 28.3 ppm la señal de los carbonos del Boc (C-10, C-11 y C-12). Adicionalmente, en 28.2 ppm se encuentra la señal del carbono metilénico C-14; en 15.5 y 11.6 ppm se observan las señales de los carbonos metílicos C-16 y C-15, respectivamente.

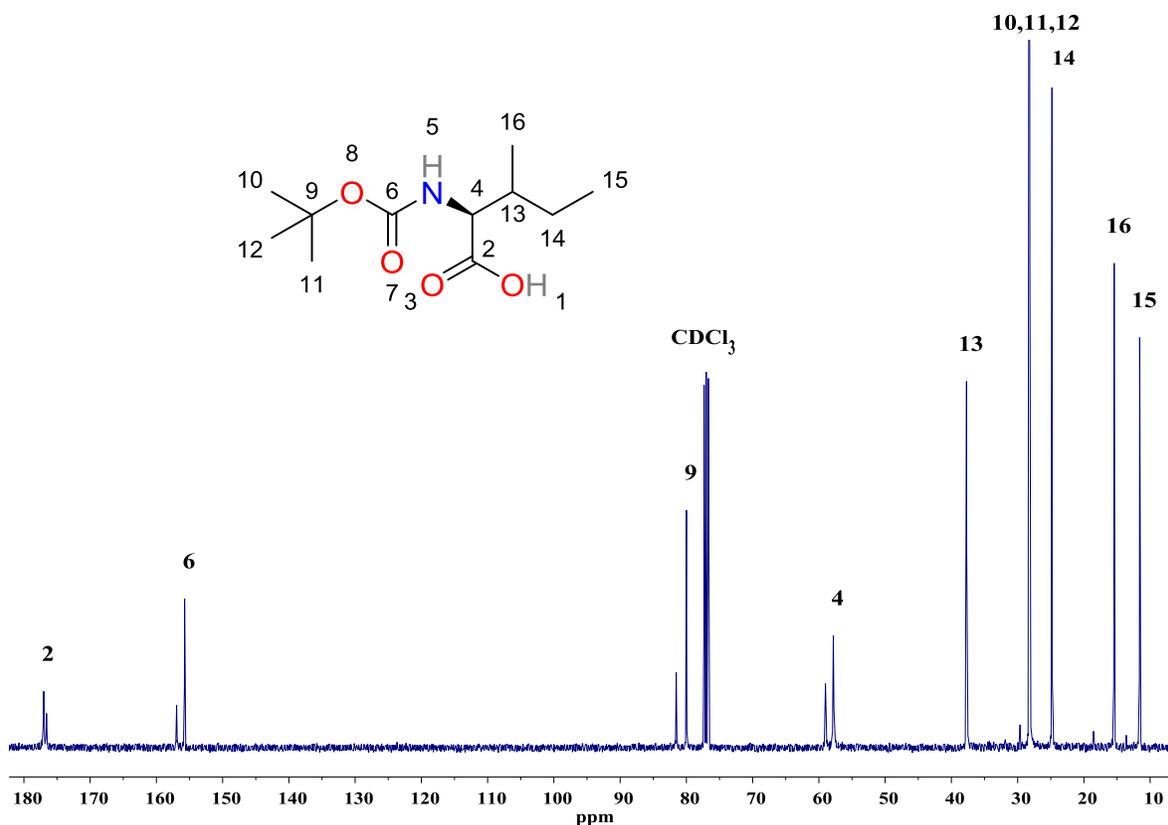
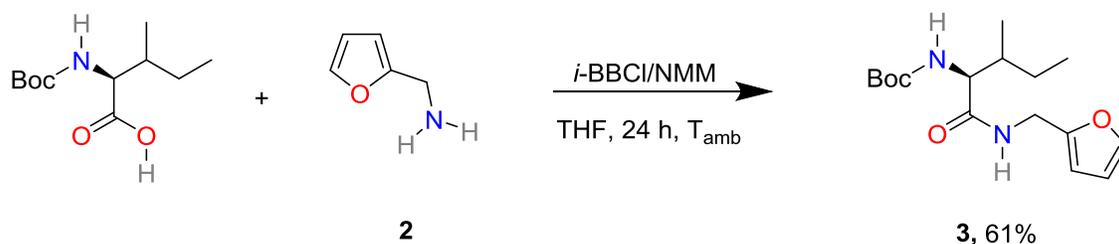


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de *N*-Boc-*L*-Isoleucina (1), en CDCl₃.

El siguiente paso en la ruta sintética propuesta, fue la preparación del *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N*-metilénfurano (**3**) como se muestra en el esquema 13. La condensación intermolecular entre el ácido **1** y furfurilamina (**2**), se llevó a cabo al adicionar cloroformiato de isobutilo (*i*-BBOCI) como agente activante, disuelto en THF. Posteriormente, se adicionó lentamente la furfurilamina disuelta en THF y se dejó reaccionar por 24 horas (h) a T_{amb}, obteniendo el compuesto **3** en un rendimiento de 61 %, después de su purificación por cromatografía.

El producto puro se obtuvo como un sólido cristalino incoloro, soluble en diclorometano (DCM), MeOH, etanol (EtOH) y THF, con un R_f de 0.4 (hex/AcOEt 8:2) y un punto de fusión 88.7–89.1 °C. La estructura del compuesto **3** se confirmó por medio de RMN de ¹H y ¹³C (figuras 16 y 17).



Esquema 13. Reacción de condensación del aminoácido **1** con furfurilamina.

El espectro de RMN de ^1H (figura 16) se observan a campo bajo las señales correspondientes al furano: en 7.31 ppm una señal doble de dobles ($J = 1.9, 0.9$ Hz) correspondiente al hidrógeno H-2, de la misma manera que las señales correspondientes a hidrógenos H-3 y H-4, que se observan en 6.28 ppm como doble de dobles ($J = 3.2, 1.9$ Hz) y en 6.19 ppm como una doble ($J = 3.2$ Hz). Por otro lado, en 6.98 ppm se muestra una señal simple ancha asignada al hidrógeno de amida H-7 y la señal en 5.33 ppm que corresponde al carbamato H-11 se observa como una doble ($J = 9.0$ Hz) debido al acoplamiento con el hidrógeno H-10 que se encuentra en 4.02 ppm como una señal doble de dobles ($J = 8.1, 7.9$ Hz); en 4.47 y 4.33 ppm se observan dos señales dobles de dobles ($J = 15.5, 5.8$ Hz y $J = 15.6, 5.3$ Hz) que integran para un hidrógeno cada una y fueron asignadas a H-6 y H-6'. Los hidrógenos de H-19, H-20 y H-20' se observan como señales múltiples en 1.82, 1.54 y 1.11 ppm, mientras que H-22 y H-21 se presentan como dos señales, una doble ($J = 4.1$ Hz) y una doble de dobles ($J = 7.4$ Hz) en 0.90 y 0.87 ppm, respectivamente. Hacia campo alto, en 1.40 ppm se encuentra una señal simple que integra para nueve hidrógenos asignados a los tres metilos del grupo protector Boc (H-16, H-17 y H-18).

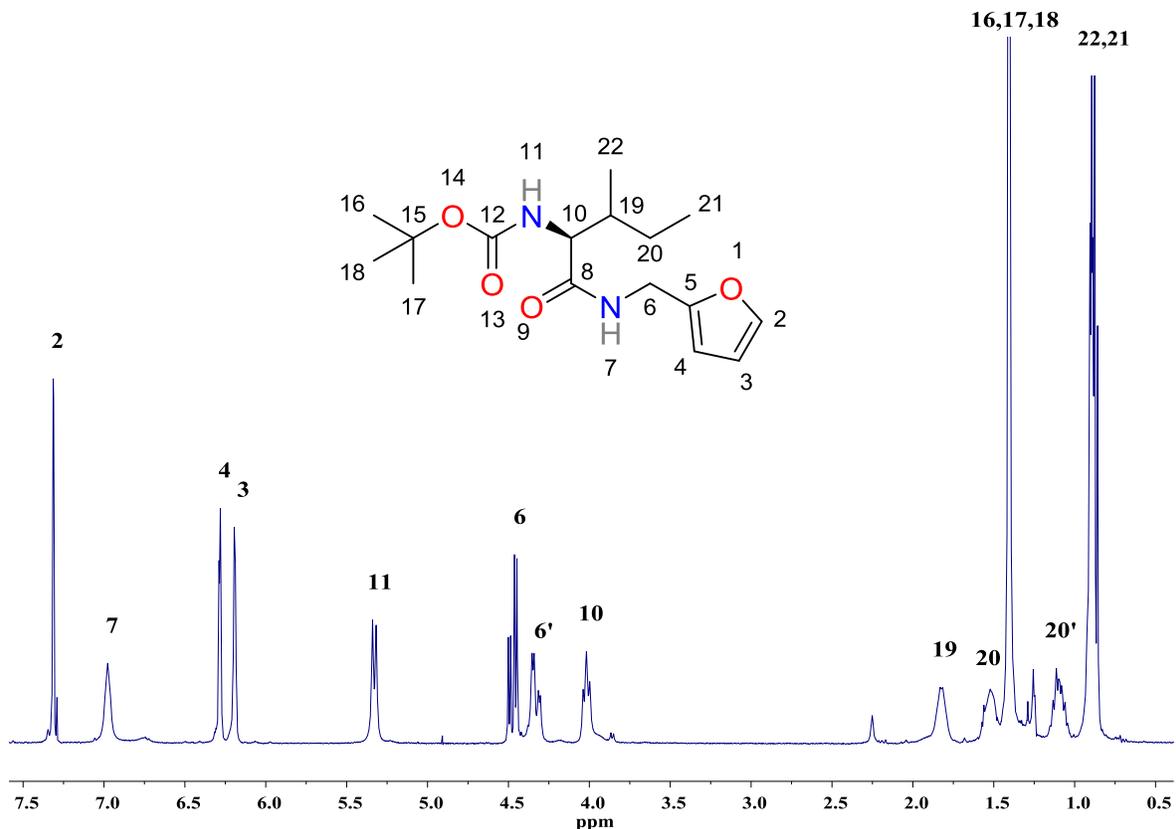


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N*-metilenfurano (3), en CDCl₃.

El espectro de RMN de ¹³C (figura 17) muestra a campo bajo las señales de los carbonos carbonílicos C-8 y C-12 , en 171.9 y 156.0 ppm; en 151.3, 142.0, 110.4 y 107.3 ppm se observan las señales para los carbonos del anillo de furano C-5, C-2, C-3 y C-4, respectivamente; en 79.8 ppm se observa la señal del carbono cuaternario C-15 y en 59.1 y 37.3 ppm, se observan las señales para los carbonos metínicos C-10 y C-19. Posteriormente, en 36.3 y 24.8 ppm se observan las señales de carbonos metilénicos C-6 y C-20; en 28.3 ppm se encuentran los metilos C-16, C-17 y C-18 del *N*-Boc y en 15.4 y 11.2 ppm las señales de los carbonos metílicos C-22 y C-21.

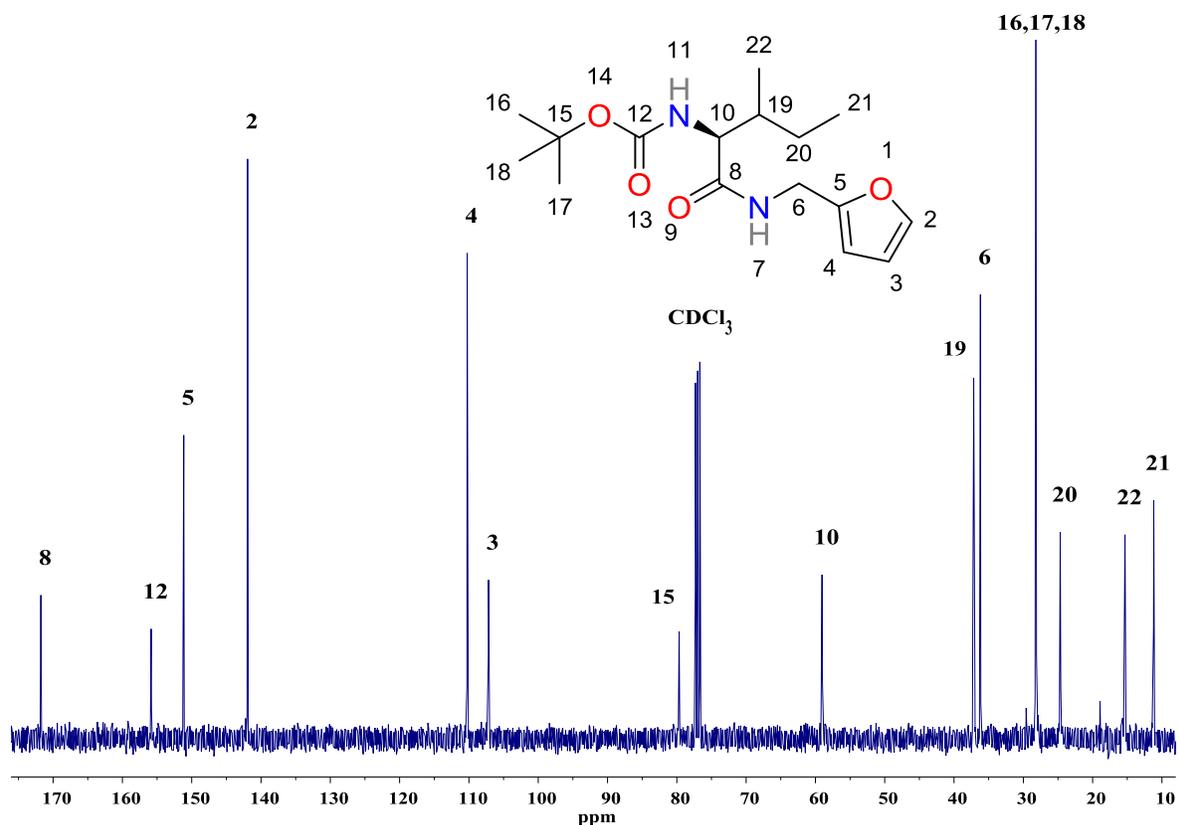
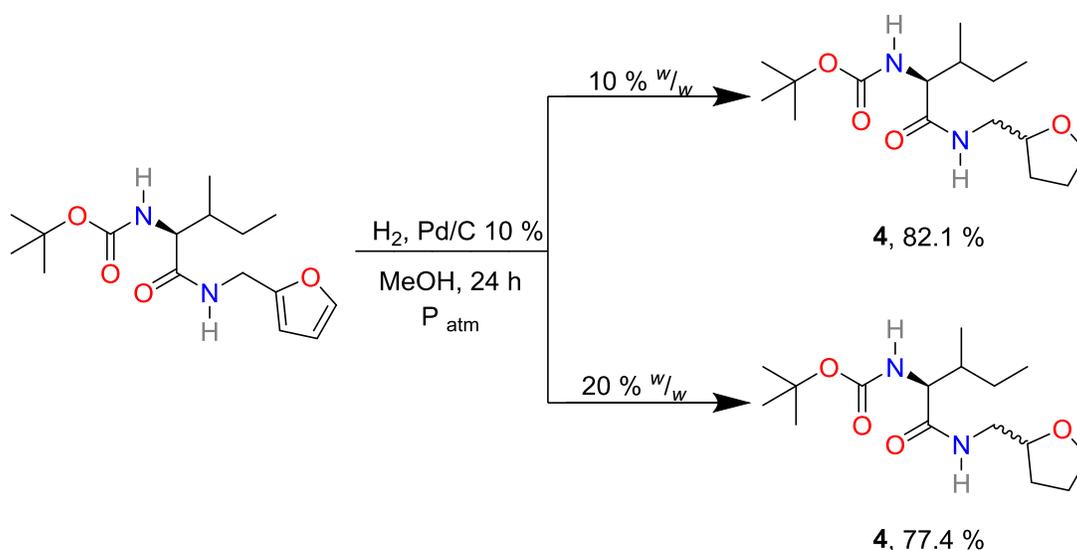


Figura 17. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilfenfurano (**3**) en CDCl₃.

Una vez caracterizado el furano **3**, se llevó a cabo la hidrogenación catalítica, para lo cual **3** se sometió a reacción con hidrógeno (H₂) en Pd/C al 10 % como catalizador, de acuerdo con el esquema 14. Como se puede observar, el uso de 10 y 20 % w/w del catalizador no muestra diferencias significativas; no obstante, los mejores resultados se obtuvieron al utilizar el 10 % w/w Pd/C ya que además de mejorar el rendimiento en 5 %, genera un menor costo económico al utilizar la mitad de catalizador.



Esquema 14. Reacción de reducción del anillo de furano por hidrogenación catalítica con Pd/C 10 %.

El producto puro se obtuvo después de una purificación por medio de cromatografía en columna, obteniendo un sólido cristalino, incoloro, soluble en AcOEt, DCM, MeOH, EtOH y THF; de punto de fusión 114.7-115.3 °C y fue identificado como *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilentetrahidrofurano (**4**).

Al comparar los espectros de RMN ^1H de los compuestos **3** y **4** (figura 18), se puede observar el desplazamiento de las señales de los hidrógenos del furano a campo alto (7.20-6.30 ppm en **3** a 3.70-2.00 ppm en **4**), este desplazamiento se debe a que al perder la aromaticidad, los hidrógenos del heterociclo no se ven influenciados por el efecto anisotrópico ejercido por los electrones π ; observándose un efecto similar para los hidrógenos H-6 y H-6' que se encuentran vecinos al heterociclo.

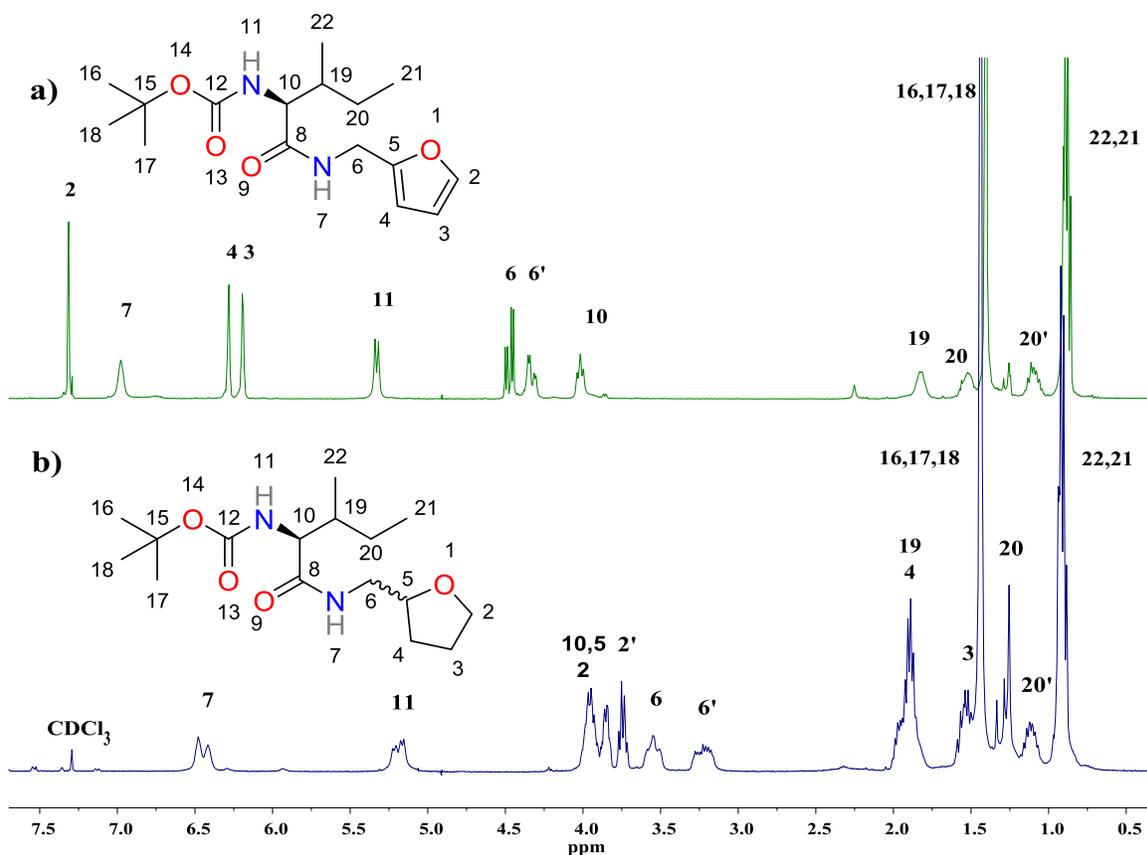


Figura 18. Comparación de espectros de RMN de ^1H : a) *N*-Boc-*L*-isoleucin-*N'*-metilénfurano (**3**) y b) *N*-Boc-*L*-isoleucin-*N'*-metiléntetrahidrofurano (**4**), en CDCl_3 .

La elucidación estructural del compuesto **4** se llevó a cabo a través de RMN de ^1H (figura 19) donde se observan en 6.45 y 5.19 ppm una señal doble ($J = 25.0$ Hz) y una doble de dobles ($J = 19.6, 8.4$ Hz) correspondientes a los hidrógenos amídico H-7 y de carbamato H-11; centrada en 3.95 ppm se observa una señal múltiple que integra para los hidrógenos H-5 y H-10; los hidrógenos del metileno H-2 se encuentran como dos señales múltiples en 3.85 y 3.74 ppm; al igual que el metileno H-6 que se observa como dos señales múltiples en 3.56 y 3.23 ppm; los hidrógenos H-3 y H-4 se encuentran solapadas en 1.93 y 1.54 ppm, respectivamente. Las señales correspondientes al fragmento de Ile permanecen sin cambio aparente.

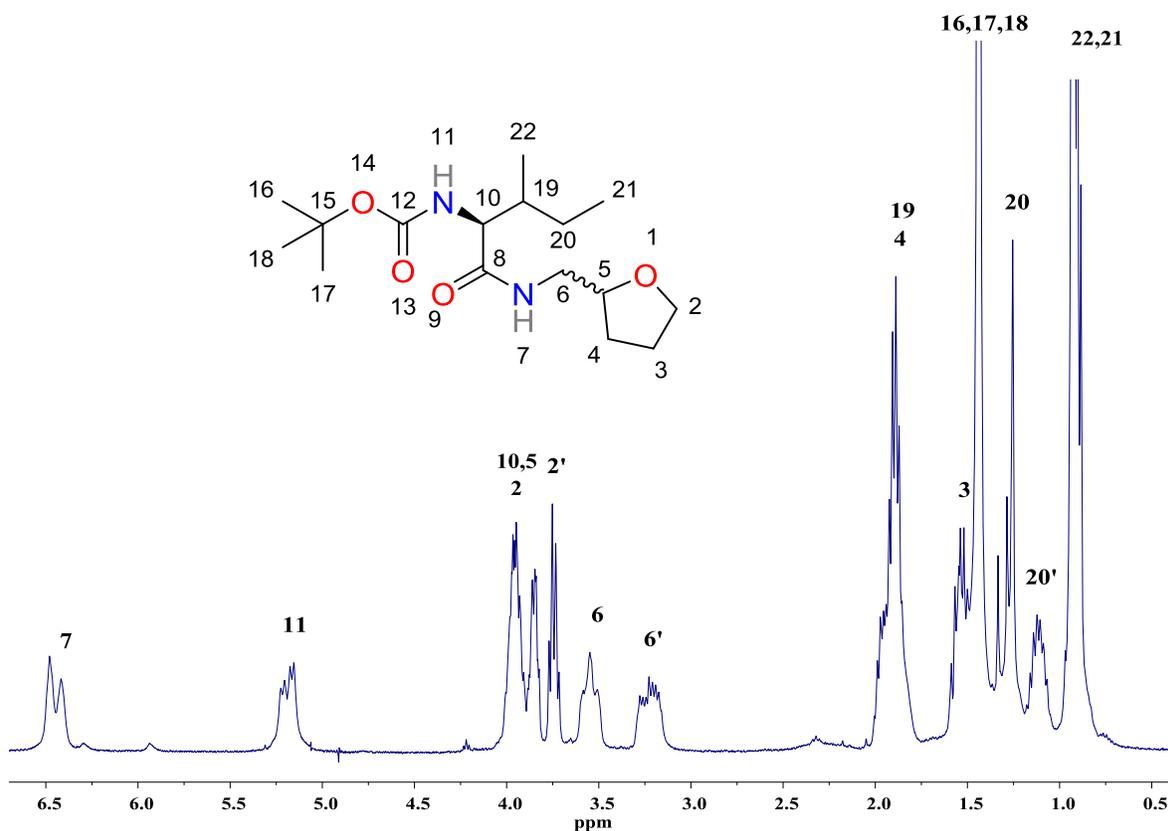


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de *N*-Boc-*L*-isoleucin-*N'*-metilentetrahydrofurano (**4**), en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (figura 20) se observan dos señales en 171.8 y 155.7 ppm que corresponden a los carbonos de carbonílico C-8 y C-12, respetivamente; en 79.6 ppm se encuentra la señal del carbono cuaternario C-15 y en 59.4 y 37.2 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos de los centros estereogénicos C-10 y C-19. Los carbonos del heterociclo C-5, C-2, C-4 y C-3 se observan en 77.6, 68.0, 29.6 y 25.8 ppm, respectivamente; y en 42.8 y 24.52 ppm se encuentran los carbonos metilénicos C-6 y C-20; en 28.23 ppm se observa la señal de los metilos C-16, C-17 y C-18, además de los metilos C-22 y C-21 en 15.5 y 11.3 ppm.

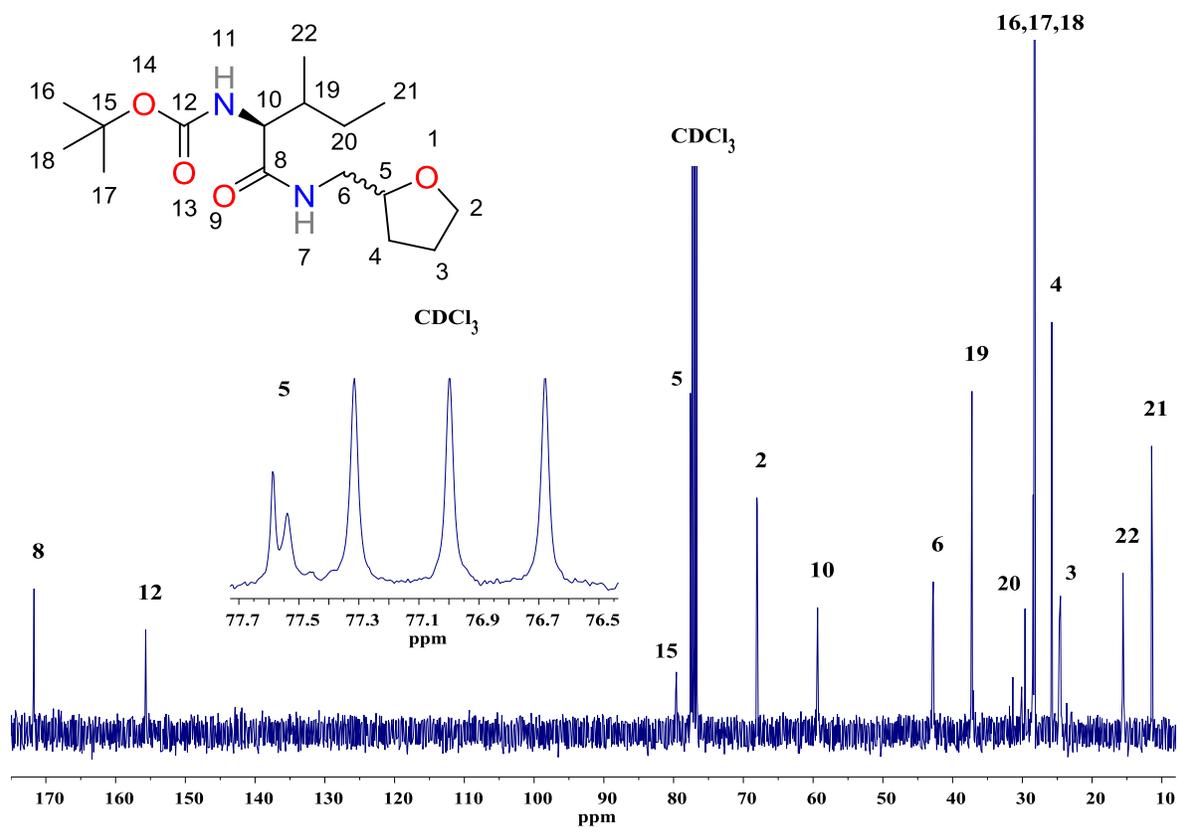
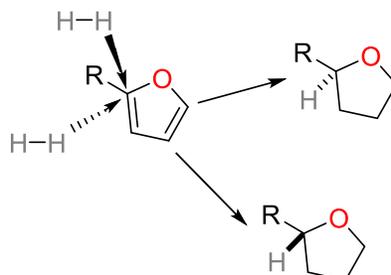


Figura 20. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de *N*-Boc-*L*-isoleucin-*N'*-metilentetrahydrofurano (**4**), en CDCl₃.

DETERMINACIÓN DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD

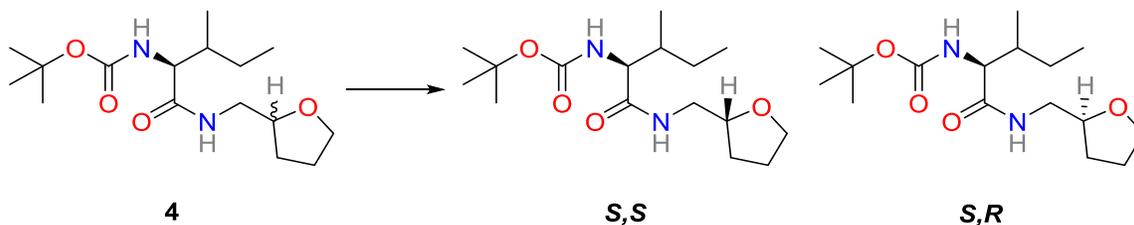
Si se analiza con detenimiento el mecanismo de la hidrogenación, la adición de un átomo de hidrógeno al carbono C-5 se llevaría a cabo en dos posibilidades de adición (esquema 15), cualquiera de ellas formaría un carbono con 4 sustituyentes diferentes dando lugar a la formación de un nuevo centro estereogénico. Al tener la

misma posibilidad de adición por las dos caras del anillo formaría dos nuevos productos enantioméricos en una proporción 1:1 y los nuevos centros estereogénicos tendrían la configuración *R* y *S*.



Esquema 15. Adición de hidrógeno al anillo de furano.

Al contener dentro de la molécula **4** un segundo centro estereogénico proveniente del fragmento de Ile y estar presente en una sola configuración (*S*), los productos obtenidos de la reducción del furano también serían dos, pero en este caso los productos de la reacción son diastereómeros y su configuración sería *S,S* y *S,R* (esquema 16). Una ventaja de tener el fragmento de (*S*)-Ile en la molécula **3**, es que puede funcionar como auxiliar quiral y promover que la adición de hidrógeno sobre el anillo de furano se lleve a cabo de manera diastereoselectiva, es decir, que se lleve a cabo la adición preferencial del hidrógeno por una de las dos caras, generando un diastereómero en mayor proporción que el otro.



Esquema 16. Hidrogenación de *N*-Boc-*L*-isoleucin-*N'*-metilénfurano.

Para determinar la diastereoselectividad con que se llevó a cabo la adición de hidrógeno al heterociclo se procedió analizar los espectros de RMN del crudo de reacción de **4** sin purificar. La diastereoselectividad no se pudo determinar por medio de RMN de ^1H debido a que las señales de los hidrógenos se encuentran solapadas. El análisis del espectro de ^{13}C (figura 21) muestra que se encuentran presentes dos juegos de señales, correspondientes a los dos diastereómeros producto de la reacción de hidrogenación.

Se tomaron como referencia las señales que se encuentran en 28.5 y 29.6 ppm correspondientes al carbono C-20 y en 25.7 y 26.3 ppm correspondientes a C-4, lo que nos permitió saber que la rd fue 6:4 (figura 22).

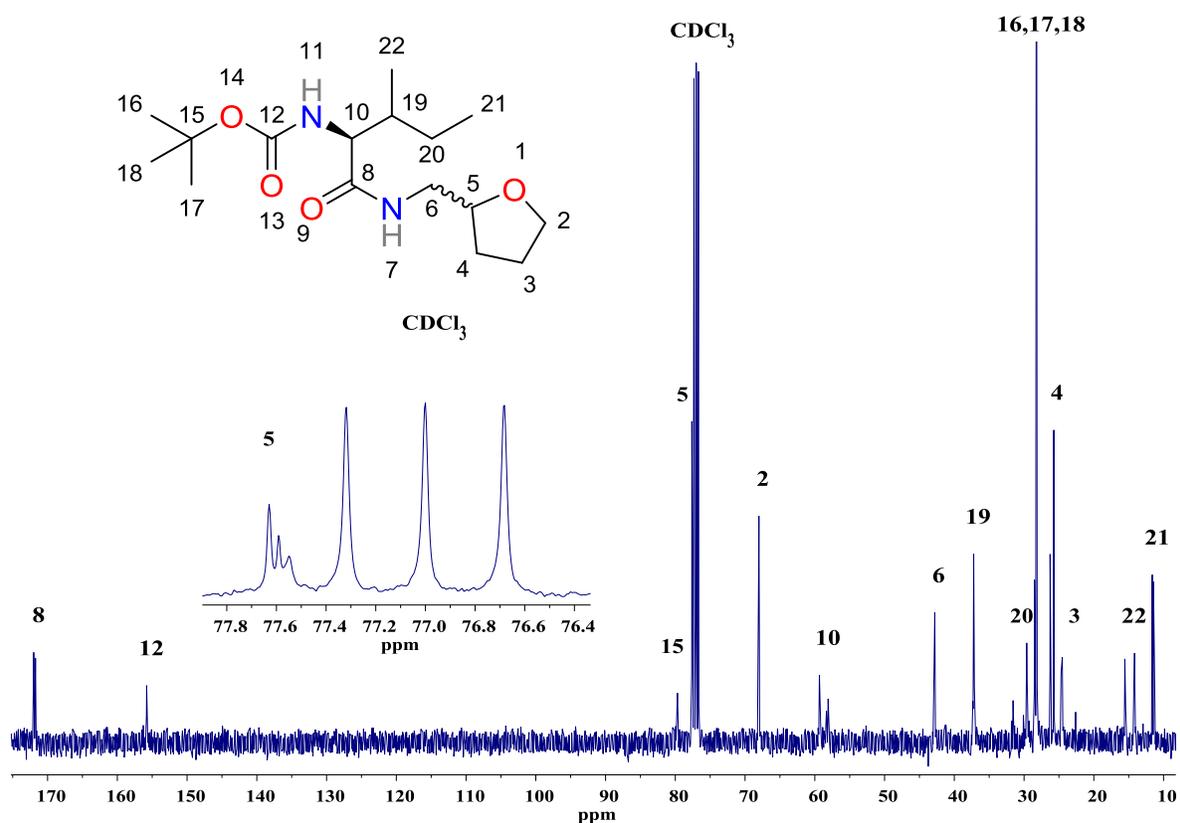


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del crudo de reacción de la mezcla racémica de *N*-Boc-Isoleucin-*N'*-metilentetrahydrofurano (**4**), en CDCl_3 .

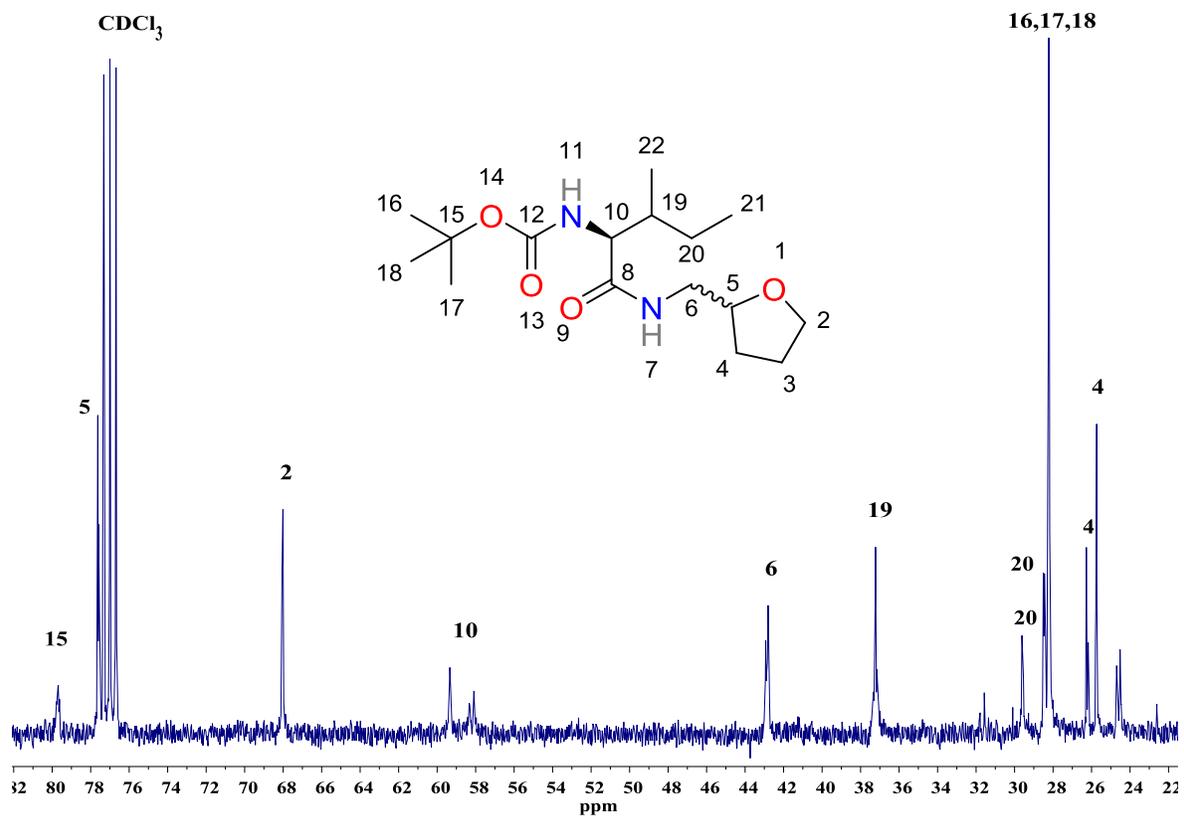
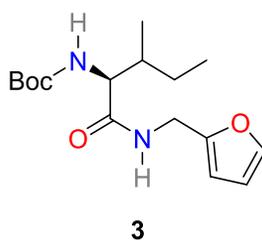


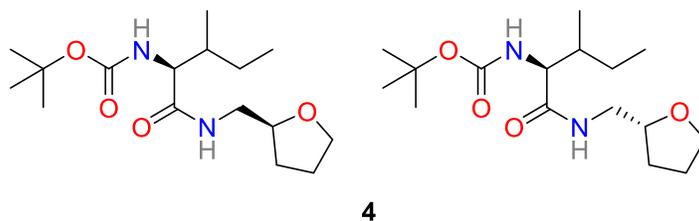
Figura 22. Ampliación del espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del crudo de reacción de *N*-Boc-Isoleucin-*N'*-metilentetrahydrofurano (**4**), en CDCl_3 .

CONCLUSIONES

Tras realizar las reacciones de *N*-protección empleando $(\text{BOC})_2\text{O}$ y condensación intermolecular entre Boc-*L*-Ile y furfurilamina, se obtuvo *N*-Boc-*L*-isoleucin-*N'*-metilénfurano (**3**) como un sólido cristalino incoloro, soluble en diclorometano, metanol, etanol y tetrahidrofurano, de punto de fusión 88.7–89.1 °C y un factor de retención de 0.4; además, se llevó a cabo su elucidación estructural por medio de RMN de ^1H y ^{13}C en una y dos dimensiones.



Se evaluó la eficiencia del fragmento *L*-Ile como auxiliar quiral en la reducción del anillo de furano, encontrando que la estereoinducción 1, 5 resulta en una moderada estereoselectividad, obteniendo los dos posibles diastereómeros en una rd 6:4.



Finalmente, estos resultados nos dan la 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.

PARTE EXPERIMENTAL

ASPECTOS GENERALES

La *L*-Ile y los reactivos utilizados se adquirieron de la casa comercial Sigma-Aldrich® México.

El material de vidrio, barras de agitación, cánulas, entro otros materiales empleados en las reacciones se lavaron, enjuagaron con isopropanol (*i*-PrOH) y secados a 65 °C por 2 h como mínimo. Los disolventes utilizados hex, AcOEt, MeOH y DCM se sometieron a destilación fraccionada.

El THF utilizado en las reacciones, se destiló para posteriormente ser secado sobre sodio metálico, utilizando benzofenona como indicador, con agitación a reflujo hasta el vire a azul intenso del indicador.

La purificación de compuestos se realizó por recristalización con una mezcla de hex/AcOEt (8:2) y por cromatografía en columna utilizando gel de sílice malla 70-230 como fase estacionaria y como sistema eluyente mezclas de hex/AcOEt en polaridades 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 y 1:1.

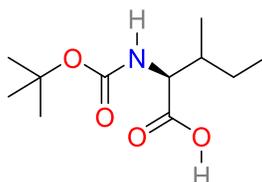
El monitoreo de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatofolios Merk®, cuya fase estacionaria es gel de sílice 60-F₂₅₄ y como reveladores lampara de luz ultravioleta y vapores de yodo.

La espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C en una y dos dimensiones se realizó en un equipo Varian Mercury Plus 400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se encuentran descritas en Hertz (Hz). El análisis de diastereoselectividad se efectuó mediante RMN de ^{13}C .

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

Ácido *L*- 2- terc-butoxicarbonilamino-3-metilpentanoico

[*N*-Boc-*L*-Isoleucina (1)]



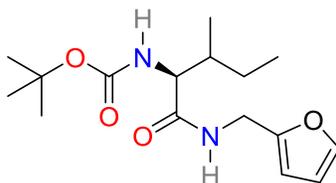
En un matraz balón provisto de agitación magnética, se colocaron 100 mg (0.76 mmol) de Ile disueltos en 10 mL de una mezcla MeOH/ H_2O en proporción 7:3 y usando 0.18 mL (1.26 mmol) de trietilamina (Et_3N) como base. Se llevó a agitación mecánica por 30 minutos (min) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, posteriormente se adicionaron 0.22 g (0.99 mmol) de $(\text{BOC})_2\text{O}$ previamente disuelto en 3 mL de MeOH. La mezcla se hizo reaccionar por 12 h a T_{amb} . Pasado el tiempo, la mezcla se llevó a sequedad en rotavapor y se resuspendió en agua para posteriormente acidificarla con ácido clorhídrico (HCl) al 10 % hasta pH 4. En embudo de separación se realizó extracción

del compuesto con DCM (3 × 50 mL). La fase orgánica se recuperó y secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtró por gravedad, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluente una mezcla de hex/AcOEt 7:3, obteniendo 105 mg de un aceite amarillo, lo cual representa un rendimiento de 59 %; es soluble en DCM, MeOH, hex y AcOEt y un R_f 0.5 en un sistema hex/AcOEt 7:3.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.02 (s, 1H, OH, H-1), 5.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH, H-5), 4.30 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H, CH, H-4), 1.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH, H-13), 1.45 (s, 9H, CH₃, H-10, H-11, H-12), 1.29 – 1.16 (m, 2H, CH₂, H-14), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃, H-16), 0.93 (dd, *J* = 7.7, 3H, CH₃, H-15).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 176.65 (COOH, C-2), 157.01 (NCOO, C-6), 81.59 (C-9), 57.88 (CH, C-4), 37.78 (CH, C-13), 28.31 (CH₃, C-10, C-11, C-12), 28.21 (CH₂, C-14), 15.49 (CH₃, C-16), 11.64 (CH₃, C-15).

***N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilénfuranó (3)**



En un matraz balón provisto de agitación magnética en atmósfera inerte, se colocaron 0.05 mL (0.56 mmol) de furfurilamina en 5 mL de THF a 0 °C. La mezcla se trató con 0.08 mL (0.07 mmol) de *N*-metilmorfofina (NMM) y se dejó reaccionar por 30 min.

En matraz de dos bocas provisto de agitación magnética a 0 °C en atmósfera inerte, se hicieron reaccionar 200 mg (0.57 mmol) de *N*-Boc-*L*-Ile disueltos en 3 mL de THF y 0.07 mL (0.06 mmol) de NMM por 15 min. En un embudo de adición se colocaron 0.08 mL (0.64 mmol) de *i*-BBCl en 5 mL de THF para adicionarlo lentamente (1 gt/10 segundos) al matraz de dos bocas; la mezcla se dejó en reacción por 10 min a 0 °C. Esta mezcla se adicionó gota a gota (1 gt / 10 segundos) al matraz que contenía el *N*-Boc-*L*-Ile por medio de un embudo de adición. Una vez terminada la adición se dejó en agitación 1 h a 0 °C y 23 h a T_{amb}. La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor a presión reducida, el residuo se extrajo con AcOEt y se lavó con HCl al 10 % (2 × 50 mL), solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) (2 × 50 mL) y agua (2 × 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró para su posterior concentración en el rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hex/AcOEt (8:2); obteniendo 182 mg de producto con un 60 % de rendimiento, como un sólido cristalino incoloro, cuyo punto de fusión es de 88.7– 89.1 °C, R_f de 0.4 en un sistema hex/AcOEt 8:2 y es soluble en DCM, MeOH, EtOH y THF.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.31 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H, CH, H-2), 6.98 (s, 1H, NH, H-7), 6.28 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, CH, H-4), 6.19 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH, H-3), 5.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH, H-11), 4.47 (dd, *J* = 15.5, 5.8 Hz, 1H, CH₂, H-6), 4.33 (dd, *J* = 15.6, 5.3 Hz, 1H, CH₂, H-6'), 4.02 (dd, *J* = 8.1, 7.9 Hz, 1H, CH, H-10), 1.86 – 1.79 (m, 1H, CH, H-19), 1.57 – 1.48 (m, 1H, CH₂, H-20), 1.40 (s, 9H, CH₃, H-16, H-17, H-18), 1.19 – 1.06 (m, 1H, CH₂, H-20'), 0.90 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H, CH₃, H-22), 0.88 (dd, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃, H-21).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171.87 (CONH, C-8), 155.95 (NCOO, C-12), 151.25 (C-5), 142.04 (CH, C-2), 110.35 (CH, C-4), 107.27 (CH, C-3), 79.77 (C-15), 59.14 (CH, C-10), 37.26 (CH, C-19), 36.29 (CH₂, C-6), 28.29 (CH₃, C-16, C-17, C-18), 24.77 (CH₂, C-20), 15.43 (CH₃, C-22), 11.28 (CH₃, C-21).

***N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilentetrahidrofurano (4)**



En matraz balón provisto de agitación magnética, se disolvieron 102 mg (0.33 mmol) de *N*-Boc-*L*-Isoleucin-*N'*-metilenfurano en 10 mL de MeOH suspendiendo 10.2 mg de Pd/C al 10 % (10 % *w/w*) como catalizador, en atmósfera de H₂ a P_{atm}, por 24 h a T_{amb}. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla se filtró sobre algodón, se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hex/EtOAc (7:3); obteniendo 85 mg de un sólido cristalino incoloro lo cual representa 82 % de rendimiento; es soluble en DCM, MeOH y EtOH; de punto de fusión 113.7–115.3 °C y una rd de 6:4.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.45 (d, *J* = 25.0 Hz, 1H, NH, H-7), 5.19 (dd, *J* = 19.6, 8.4 Hz, 1H, NH, H-11), 4.03 – 3.81 (m, 3H, CH, H-10, H-5; CH₂, H-2), 3.80 - 3.69 (m, 1H, CH₂, H-2'), 3.62 – 3.46 (m, 1H, CH₂, H-6), 3.33 – 3.15 (m, 1H, CH₂, H-6'), 2.05 – 1.81 (m, 3H, CH, , H-19; CH₂, H-4), 1.65 – 1.48 (m, 2H, CH₂, H-3), 1.44 (s, 9H, CH₃, H-16, H-17, H-18), 1.34 – 1.23 (m, 1H, CH₂, H-20), 1.19 – 1.04 (m, 1H, CH₂, H-20'), 0.92 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H, CH₃, H-22), 0.91 (dd, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-21).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171.73 (CONH, C-8), 155.69 (NCOO, C-12), 79.60 (C-15), 77.56 (CH, C-5), 68.04 (CH₂, C-2) 59.35 (CH, C-10), 42.82 (CH₂, C-6), 37.24 (CH, C-19), 29.62 (CH₂, C-20), 28.24 (CH₃, C-16, C-17, C-18), 25.76 (CH₂, C-4), 24.62 (CH₂, C-3), 15.52 (CH₃, C-22), 11.47 (CH₃, C-21).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Hidrogenación catalítica*, reacción de [Catalytic hydrogenation] (Química) <https://glosarios.servidor-alicante.com/quimica/hidrogenacion-catalitica-reaccion-de> (Dic 27, 2018).
2. Nishimura, S. *Handbook of heterogeneous catalytic hydrogenation for organic synthesis*; Knovel: Norwich, NY, **2005**.
3. Allinger, N. *Química orgánica*; 2ª Ed.; Reverté: Barcelona, **1991**; p. 1198.
4. Cloke, J.; Pilgrim, F. *Journal of the American Chemical Society* **1939**, *61*, 2667-2669.
5. Tarbell, D.; Weaver, C. *Journal of the American Chemical Society* **1941**, *63*, 2939-2942.
6. Starr, D.; Hixon, R. *Organic Syntheses* **1936**, *16*, 77-77.
7. Burnett, L.; Johns, I.; Holdren, R.; Hixon, R. *Industrial & Engineering Chemistry* **1948**, *40*, 502-505.
8. Ohta, T.; Miyake, T.; Seido, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 357-363.
9. Maris, M.; Huck, W.; Mallat, T.; Baiker, A. *Journal of Catalysis* **2003**, *219*, 52-58.
10. Kaiser, S.; Smidt, S.; Pfaltz, A. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 5194-5197.
11. Feiertag, P.; Albert, M.; Nettekoven, U.; Spindler, F. *Organic Letters* **2006**, *8*, 4133-4135.
12. Wysocki, J.; Ortega, N.; Glorius, F. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 8751-8755.
13. Carrillo, JJ. *Estudio de la estereoselectividad inducida por α -aminoácidos en la reducción de derivados de furano*. Tesis para obtener el grado de maestro

- en Ciencias Químicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, **2017**.
14. *Furan* | chemical compound <https://www.britannica.com/science/furan> (Dic 27, 2018).
 15. NCI Thesaurus https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C44385 (Feb 2, 2019).
 16. GIMENO, M. *Química orgánica 3*; Facultad de Química UNAM, **2017**.
 17. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles*; 3rd Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**.
 18. Paquette, L. *Fundamentos de química heterocíclica*; Limusa: México, **2002**.
 19. Banerjee, R., Kumar, H. K. S., & Banerjee, M. Medicinal significance of furan derivatives: A Review. *International Journal of Review in Life Sciences* **2012**, 2, 7-16.
 20. Toledano del moral, E. *Síntesis, análisis por RMN y relaciones estructura-actividad sensorial de furanos monotiosustituidos como aromatizantes de alimentos*. Doctorado, Universidad Complutense de Madrid, **1995**.
 21. Barnes, M. R., & Gray, I. C. (Eds.). *Bioinformatics for geneticists*. John Wiley & Sons. **2003**.
 22. *Asymmetric synthesis*-Latest research and news | Nature <https://www.nature.com/subjects/asymmetric-synthesis> (Dic 27, 2018).
 23. Glorius, F.; Gnas, Y. Chiral Auxiliaries - *Principles and Recent Applications*. *Synthesis*, **2006**, 12, 1899-1930.
 24. Juaristi, E. *Educación química*, **2002**, 13, 6-7.
 25. León, F. *Síntesis orgánica*; Facultad de Química. UNAM http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/ESTEREOQUIMICA_30262.pdf.
 26. Camps García, P.; Vázquez Cruz, S.; Escolano Mirón, C. *Fundamentos de síntesis de fármacos*; Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona: Barcelona, **2005**.

ANEXOS

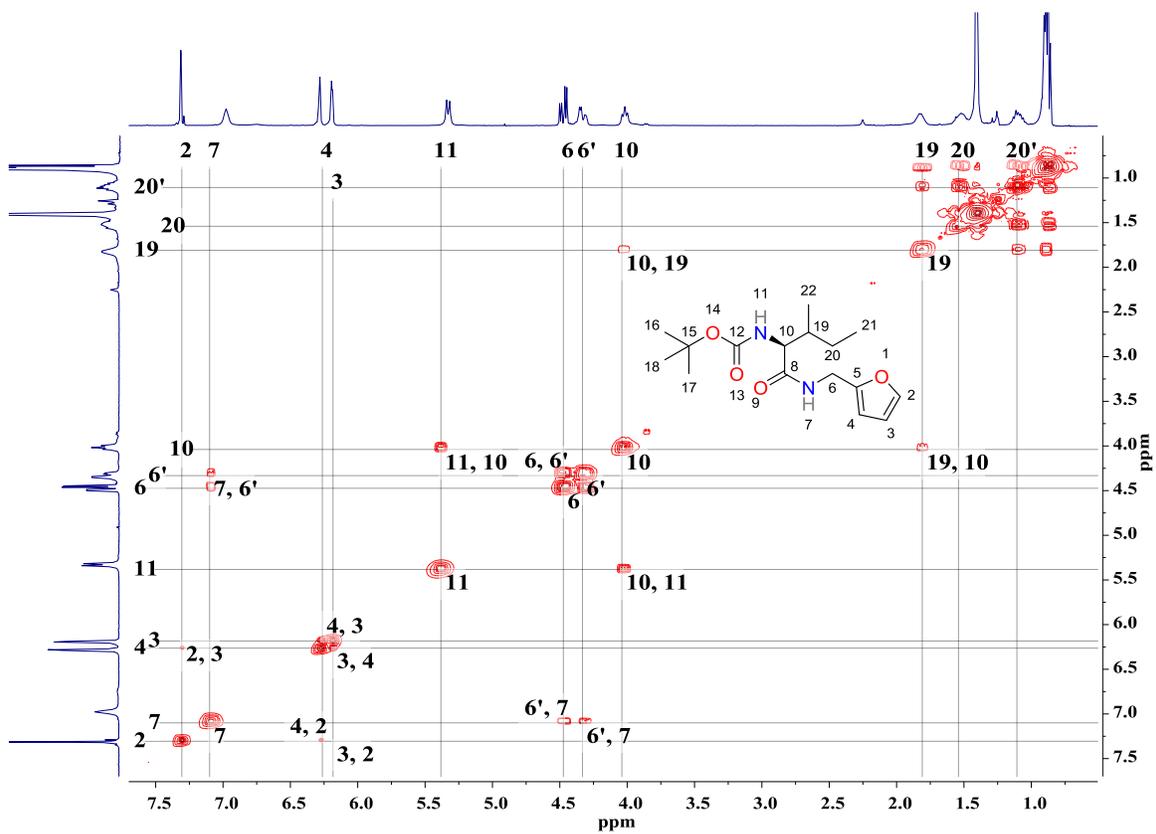


Figura 23. Espectro COSY de compuesto 3.

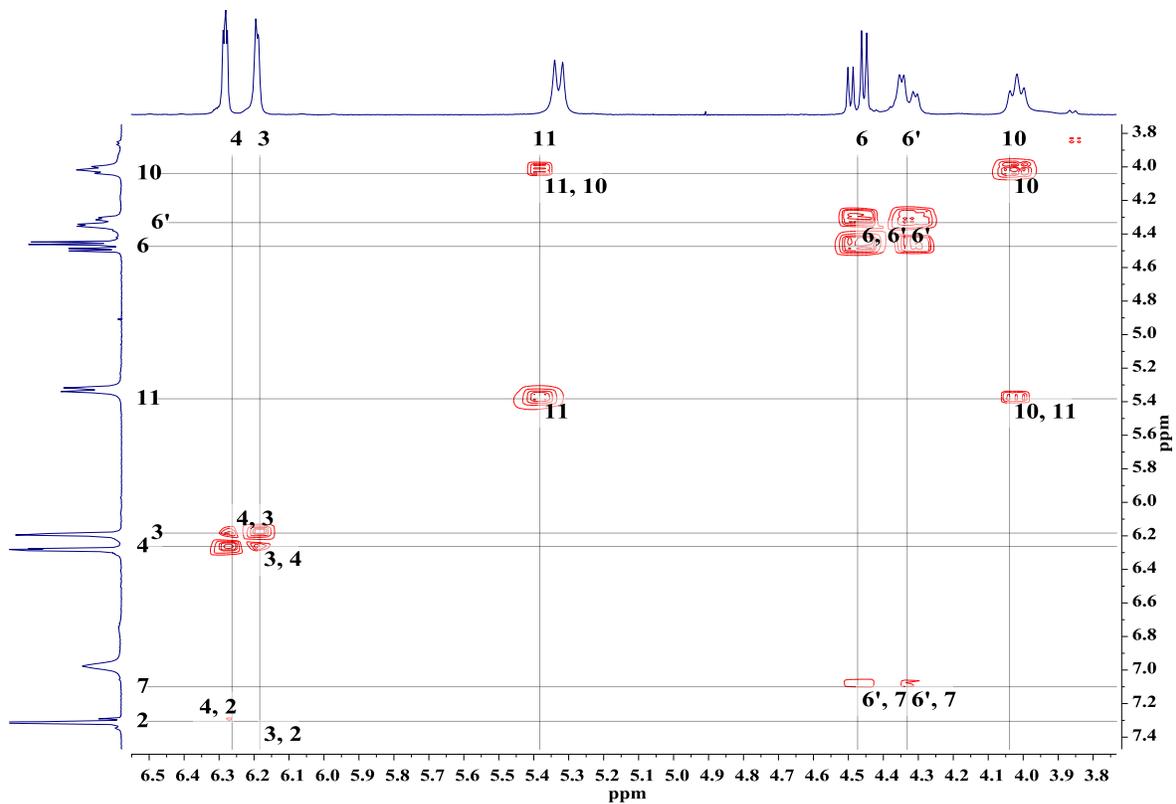


Figura 24. Ampliación 1 de espectro COSY de compuesto 3.

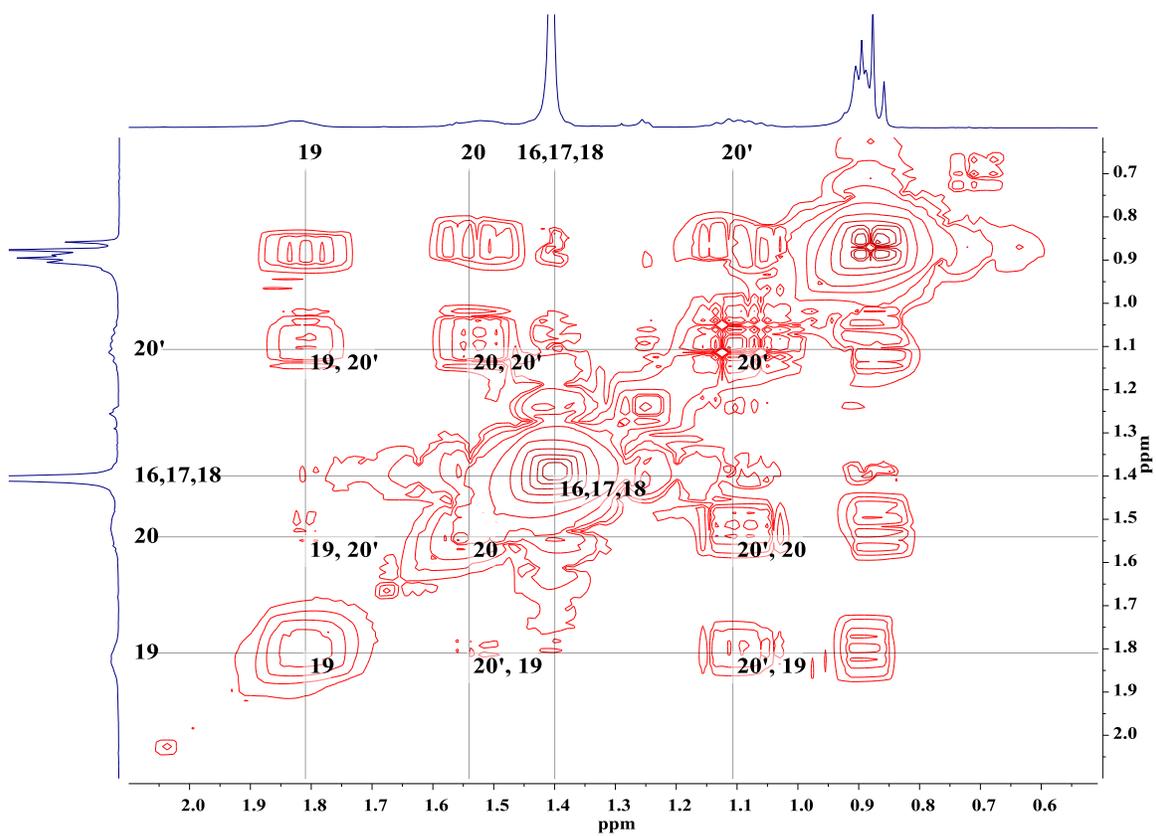


Figura 25. Ampliación 2 de espectro COSY de compuesto 3.

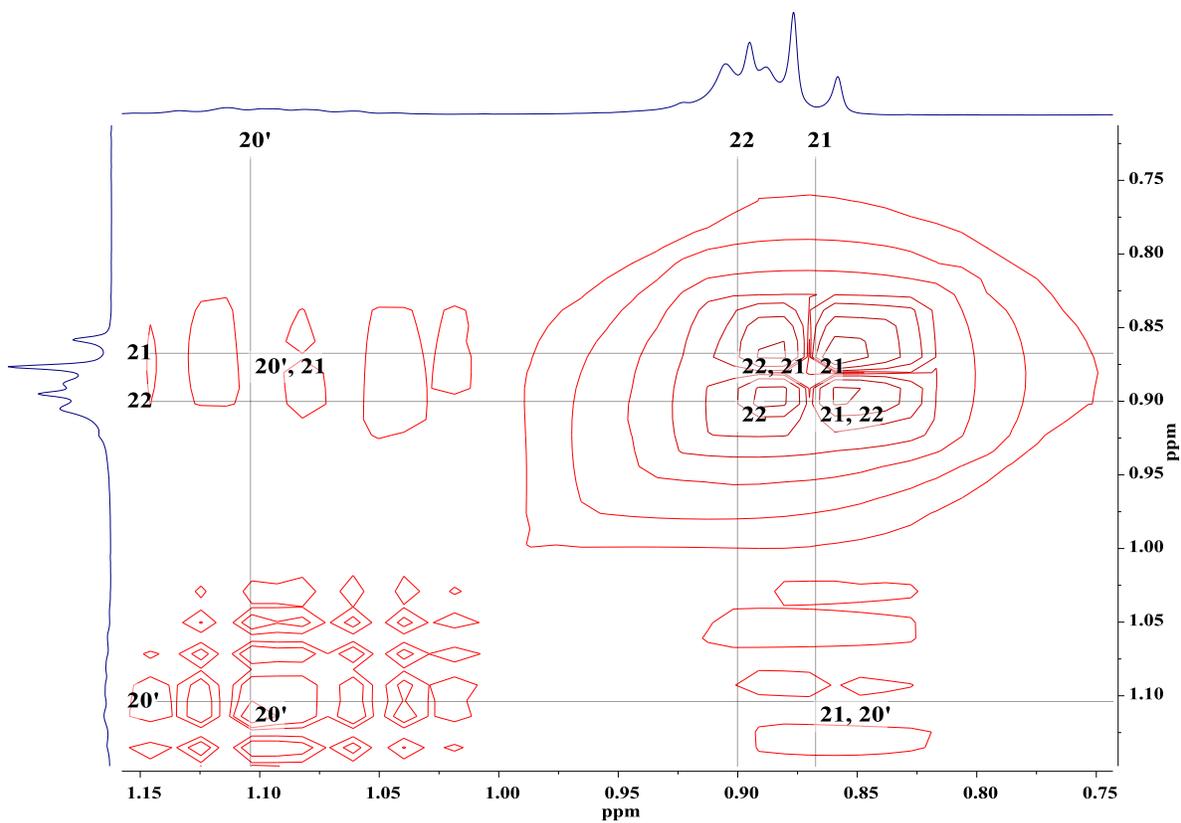


Figura 26. Ampliación 3 de espectro COSY de compuesto 3.

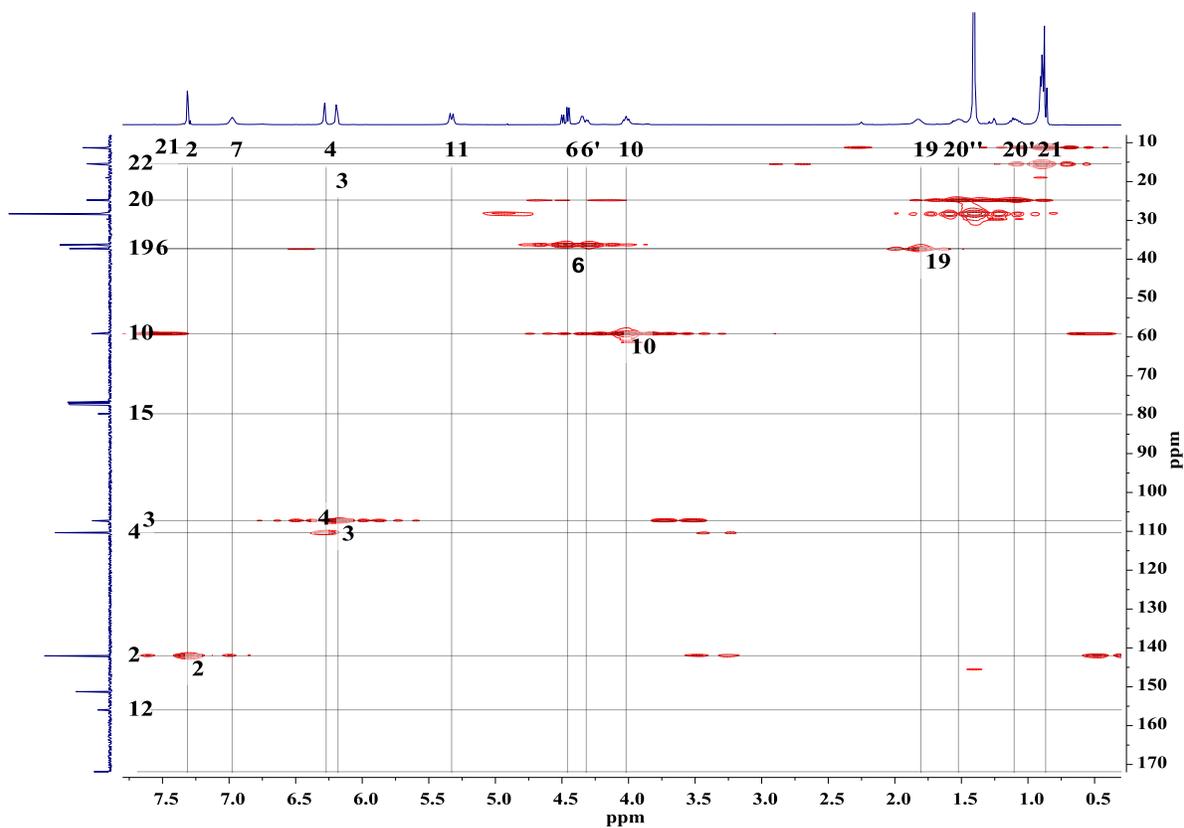


Figura 27. Espectro HETCOR de compuesto 3.

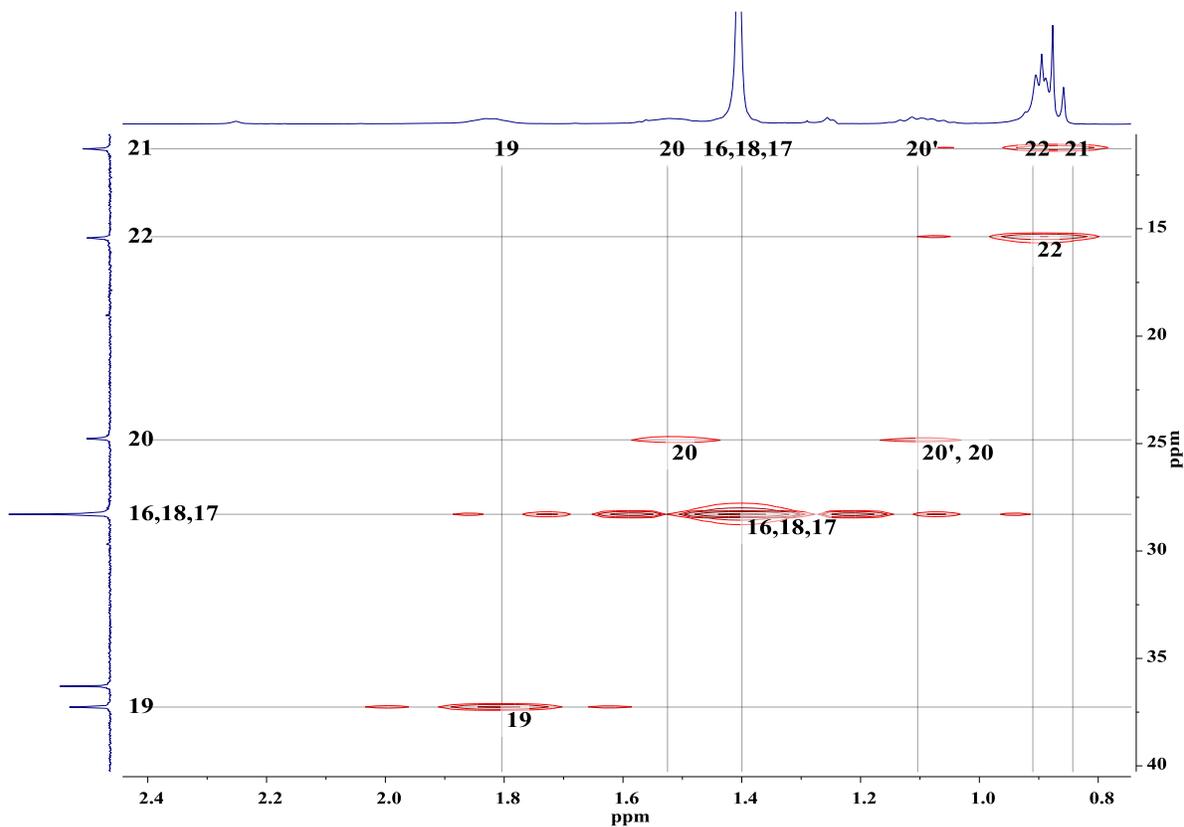


Figura 28. Ampliación de espectro HETCOR de compuesto 3.

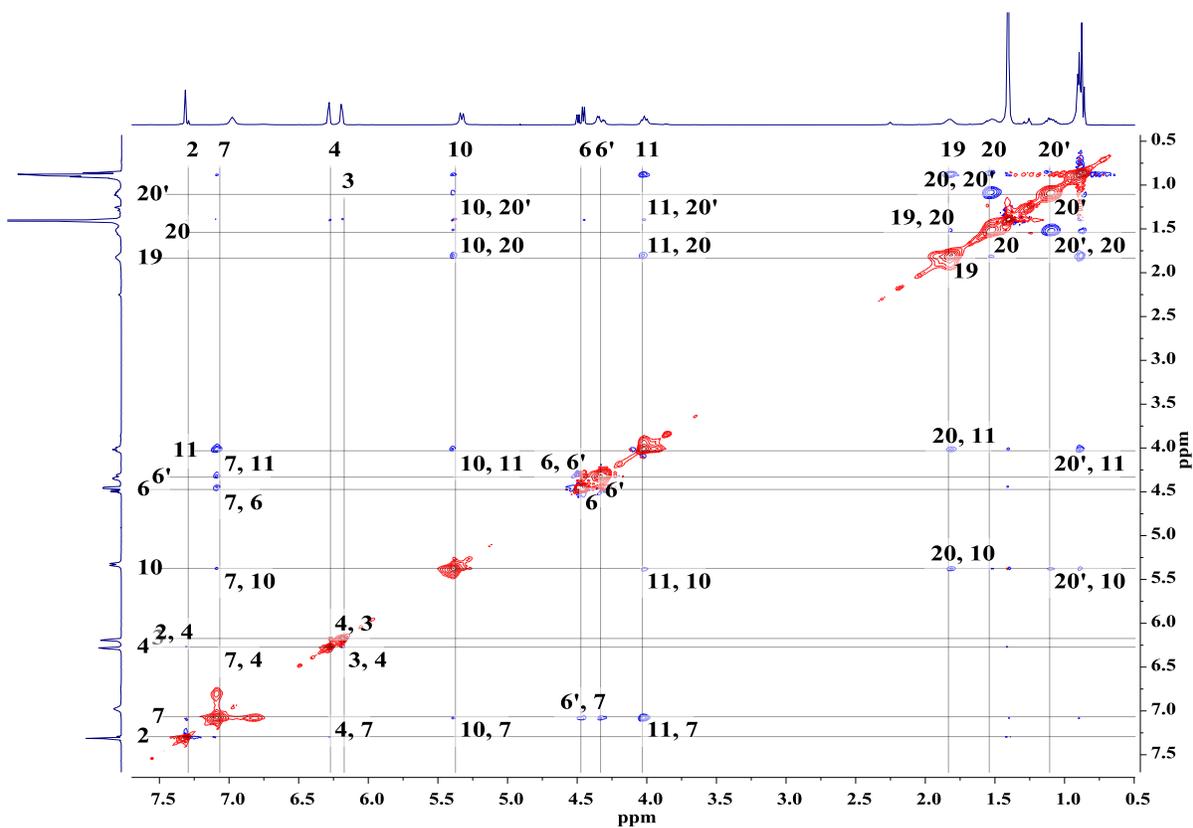


Figura 29. Espectro NOESY de compuesto 3.

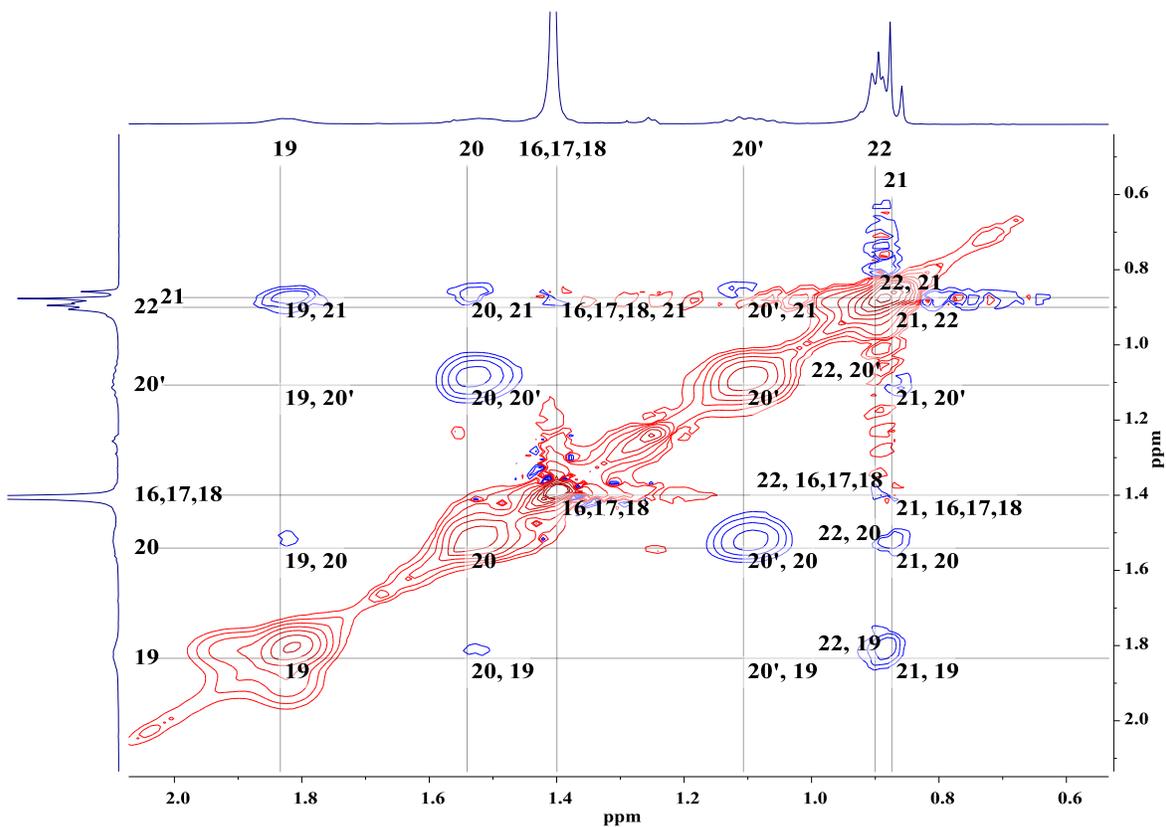


Figura 30. Ampliación de espectro NOESY de compuesto 3.

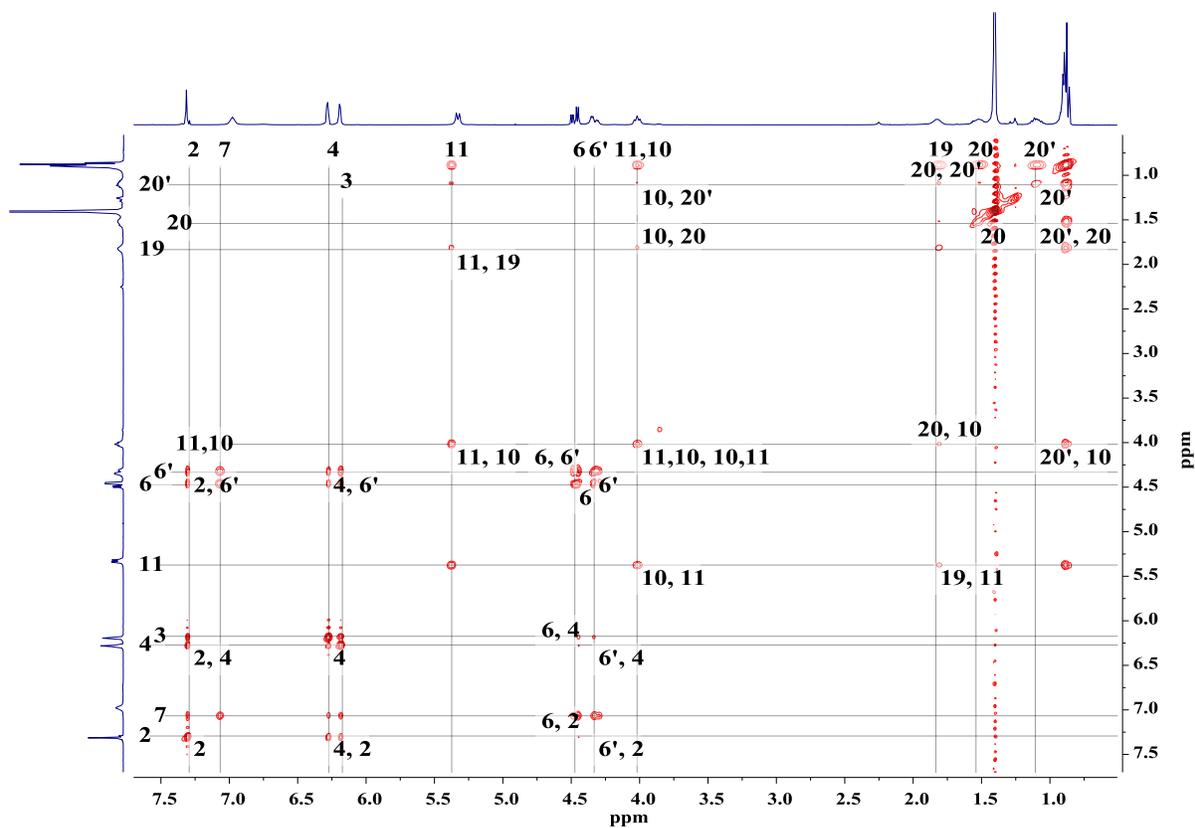


Figura 31. Espectro TOCSY de compuesto 3.

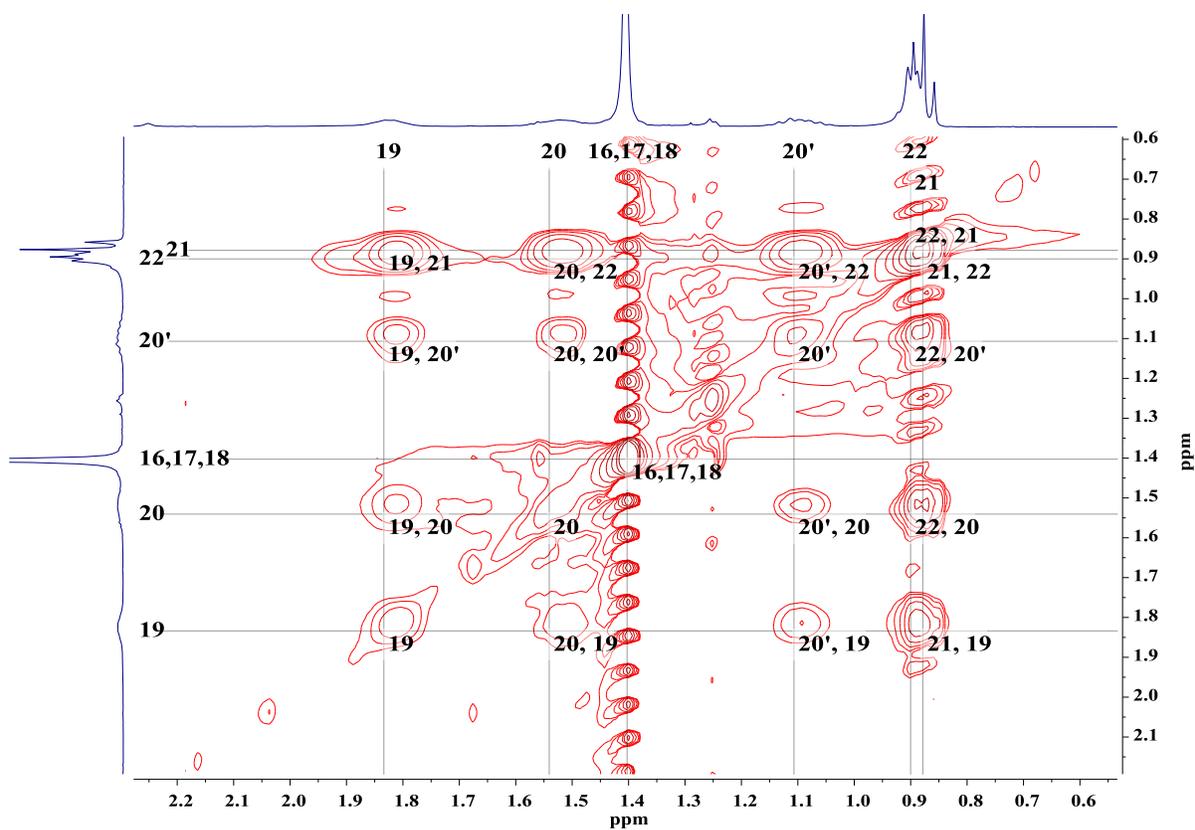


Figura 32. Ampliación de espectro TOCSY de compuesto 3.

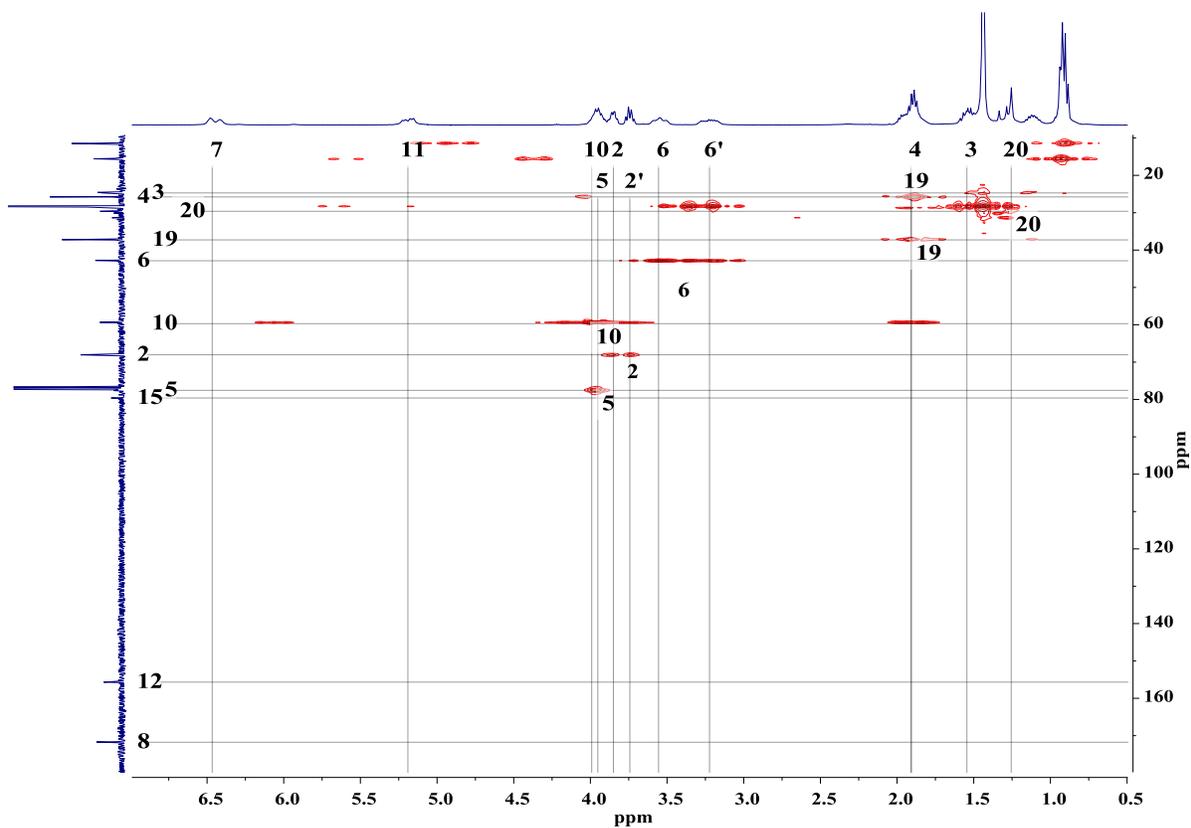


Figura 35. Espectro HETCOR de compuesto

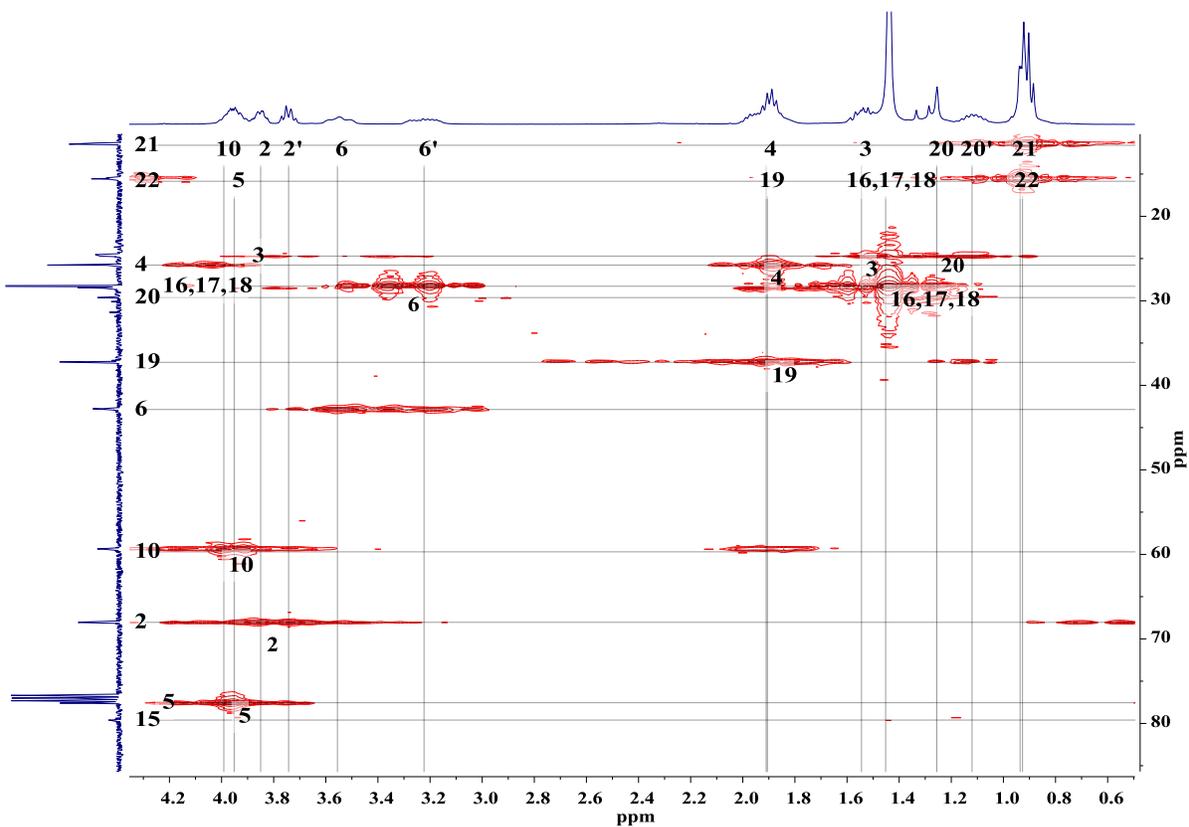


Figura 36. Ampliación de espectro HETCOR de compuesto 4.

