



TÓPICOS SELECTOS de CIENCIAS QUÍMICAS

Coordinador Leobardo Manuel **Gómez Oliván**





**Universidad Autónoma
del Estado de México**

Dr. en Ed. Alfredo Barrera Baca
Rector

Dr. en C.I. Amb. Carlos Eduardo Barrera Díaz
Secretario de Investigación y Estudios Avanzados

Dr. en C. Erick Cuevas Yañez
Director de la Facultad de Química

Mtra. en Admón. Susana García Hernández
*Directora de Difusión y Promoción de la Investigación
y los Estudios Avanzados*

TÓPICOS SELECTOS **de CIENCIAS** **QUÍMICAS**

2a edición impresa, abril 2018
la edición para Internet, abril 2018

ISBN: 978-607-422-928-8
ISBN versión digital: 978-607-422-929-5

D. R. © Universidad Autónoma del Estado de México
Instituto Literario núm. 100 ote.
Centro, C.P. 50000,
Toluca, Estado de México
<http://www.uaemex.mx>

Este libro cuenta con el aval de dos pares externos.

El contenido de esta publicación es responsabilidad de los autores.

En cumplimiento del Reglamento de Acceso Abierto de la Universidad Autónoma del Estado de México, la versión digital de esta obra se pone a disposición del público en el repositorio de la UAEM (<http://ri.uaemex.mx>) para su uso en línea con fines académicos y no de lucro, por lo que se prohíbe la reproducción parcial o total, directa o indirecta del contenido de esta presentación impresa sin contar previamente con la autorización expresa y por escrito de los editores, en términos de lo así previsto por la Ley Federal del Derecho de Autor y, en su caso, por los tratados internacionales aplicables.

Impreso y hecho en México

XIV. Polimorfismos de la glutatión S-transferasa GSTM1 y GSTT1 en leucemia aguda y la respuesta al tratamiento, utilidad del meta-análisis.....	335
Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez y Julieta Castillo Cadena	
XV. Estudio de la reactividad de hidruros de aluminio estéricamente protegidos con moléculas pequeñas insaturadas.....	361
Mónica Mercedes Moya Cabrera, Vojtěch Jančík, Rosa María Gómez Espinosa y Telésforo Jesús Morales Juárez	
XVI. Formación y estructura cristalina de dos diferentes compuestos a partir de la sulfonación de trifenilestibina.....	381
Rosa María Gómez Espinosa, Iván García Orozco, Marisol Reyes Lezama, Fernando Cortés Guzmán, Mónica Mercedes Moya Cabrera, Vojtěch Jančík y Telesforo Jesús Morales Juárez	
XVII. Síntesis de un análogo de AZT, un compuesto anti-HIV	397
Davir González Calderón, Carlos Augusto González González, Aydeé Fuentes Benites, Erick Cuevas Yañez, David Corona Becerril y Carlos González Romero	
XVIII. Uso de la reacción de Heck en la síntesis de compuestos orgánicos mediada por microondas.....	415
Ana María Llaguno Rueda, Erick Cuevas Yañez, Aydeé Fuentes Benites, Carlos González Romero y David Corona Becerril	

Capítulo XVII

**Síntesis de un análogo de AZT,
un compuesto anti-HIV**

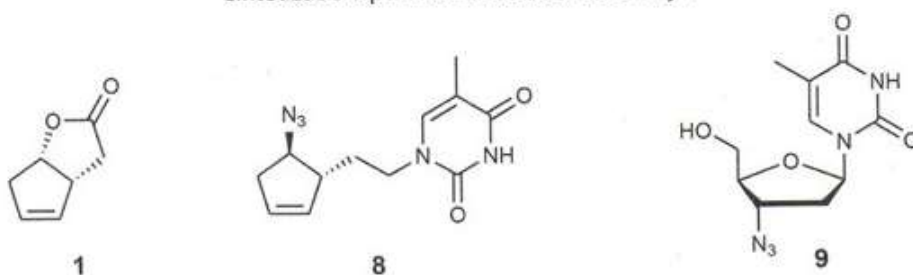
Davir González Calderón¹
Carlos Augusto González González¹
Aydeé Fuentes Benítez¹
Erick Cuevas Yañez²
David Corona Becerril²
Carlos González Romero¹ *

- ¹ Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.
- ² Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS), Universidad Autónoma del Estado de México-Universidad Nacional Autónoma de México, Toluca, México.
- * cgonzalezr@uaemex.mx.

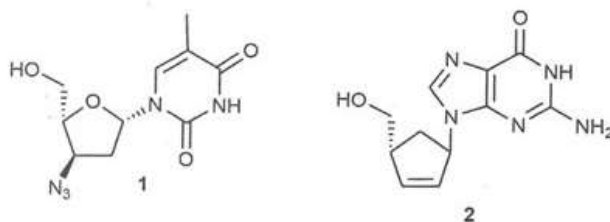
1. Introducción

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es un problema grave de salud pública que aqueja a más de 35 millones de personas en el mundo, y dadas las propiedades de los virus de poder mutar, hace que los fármacos usados para el combate contra el VIH pierdan su efectividad con el tiempo. Es el caso del fármaco, conocido como azidovudina o AZT (1) y el carbovir (2) cuyos efectos laterales empiezan a predominar sobre los beneficios (De Clercq, 2009). Ante esta situación se hace necesario contar con nuevos compuestos con actividad antiviral. Para eso se diseñó la síntesis de un compuesto análogo que cumpliera con los requisitos mínimos necesario que marca la relación estructura actividad, partiendo de la lactona 3 y a través de una síntesis de siete pasos se obtuvo el producto 9.

Figura 1. Fórmulas estructurales del derivado carbocíclico 8 de la azidovudina 9 sintetizado a partir de la lactona de Corey 1



Los análogos de nucleósidos del tipo carbocíclico, son conocidos como C-Nucleósidos, en este tipo de compuestos, se reemplaza el átomo de oxígeno en la molécula del tetrahidrofurano, por un grupo metileno (Bondeiteich, 1987). Esta modificación estructural ha mostrado un rango amplio de actividad biológica y ha atraído la atención como una alternativa para el diseño de agentes antitumorales y antivirales, debido a las ventajas potenciales en el uso terapéutico de este tipo de compuestos, ya que poseen una mayor estabilidad metabólica y en algunos casos se ha reportado un incremento en la actividad biológica en comparación con los nucleósidos normales (Ferrero y Gotor, 2000; Pathack, 2002).



2. Materiales y métodos

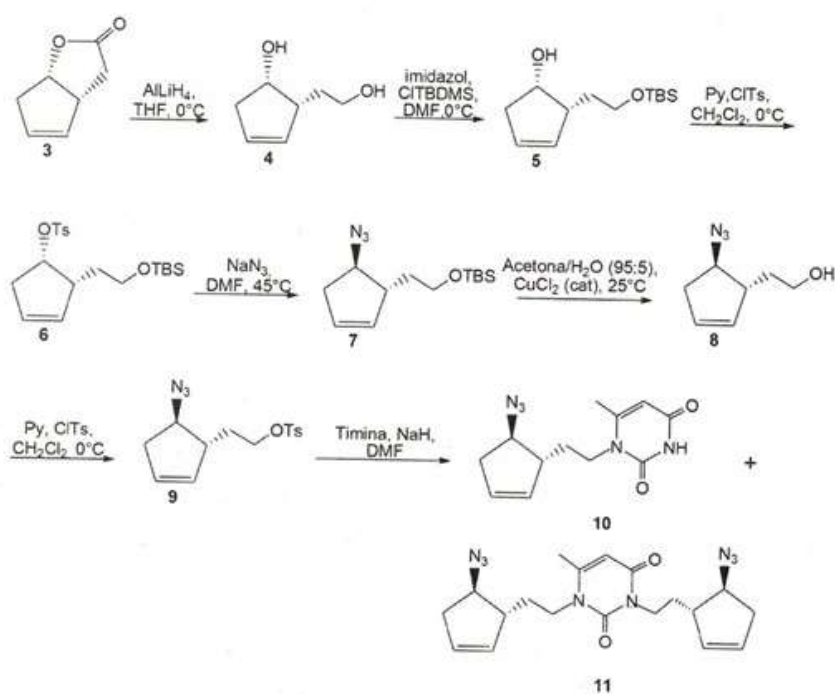
Para llevar a cabo exitosamente esta síntesis, se emplearon compuestos grado reactivo provenientes de la compañía Aldrich Co., los disolventes se secaron bajo técnicas convencionales (Chai, 2009). Se utilizó nitrógeno para crear atmósfera inerte en las reacciones que así lo requirieron. La identificación inequívoca de los compuestos se llevó a cabo por métodos espectroscópicos tales como infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de hidrógeno RMN ¹H a 300 MHz y 500 MHz y de carbono (RMN ¹³C a 75.4 MHz y 125 MHz), análisis bidimensional como COSY o Correlated Spectroscopy (Espectroscopía de correlación ¹H-¹H) y HETCOR o Heteronuclear Correlation (Correlación Heteronuclear ¹H-¹³C), experimentos especiales de ¹³C como APT o Attached Proton Test (Experimento de unión a hidrógeno), DEPT o Experimento de transferencia de polarización desacoplada, NOE o Efecto Nuclear de Overhauser, espectrometría de masas (EM) de baja y alta resolución. El material de vidrio se secó a 120°C por 2 h previo a su uso.

3. Resultados y discusión

El compuesto 10 análogo del nucleósido 9 fue sintetizado a partir de un derivado de la lactona de Corey 3 a través de una serie de pasos involucrando reacciones de reducción, protección de grupos funcionales, reacción de tosilación, y sustitución nucleofílica (esquema 1).

Dicha síntesis fue ideada y estructurada de acuerdo a la relación existente entre las estructuras químicas de otros antivirales con eficaz acción farmacológica. El trabajo se inició con la purificación de la materia prima 3, ya que el análisis de cromatografía en capa fina (ccf) mostró un producto mayoritario acompañado de tres impurezas. El método de purificación elegido fue el de cromatografía en columna, recobrándose 80% del material inicial. El espectro de radiación infrarrojo (IR), mostró la presencia del carbonilo de la lactona en 1765 cm^{-1} , confirmado por la vibración del enlace C–O en 1170 cm^{-1} , por otro lado la olefina se presenta como una banda de poca absorción en 1610 cm^{-1} .

Esquema 1: Síntesis del derivado del AZT 10



El análisis del espectro de RMN-¹H mostró la presencia de dos señales múltiples en la zona de las olefinas (5.89-5.77 y 5.61-5.57 ppm) integrando cada una para un hidrógeno y que corresponde al doble enlace del ciclo, enseguida se aprecia en 5.13 ppm al hidrógeno del metino, base del oxígeno de la lactona como un doble de triple con constantes de acoplamiento (*J*) de 5.4 y 0.6 Hz, producto del acoplamiento con el metileno (H-5) y el hidrógeno del metino de H-2. A campo más alto se ve una señal múltiple (3.56-3.49 ppm) que corresponde al hidrógeno del metino 2^a; en tanto que el metileno alfa al carbonilo se observa como dos señales dobles centradas en 2.79 y 2.40 ppm integrando cada una para un hidrógeno y con una *J* = 9.2 Hz. Finalmente se aprecia una señal múltiple de 2.72 a 2.67 ppm que integra para dos hidrógenos y que se asignaron al metileno H-5.

Por otro lado, el análisis del espectro de RMN-¹³C, muestra siete señales que corresponden a otros tantos carbonos y que fueron asignados de la siguiente manera: en 176.7 ppm se aprecia el carbonilo de la lactona, 131.3 ppm, el carbono olefínico C-4, en tanto que C-3 se ve en 129.5 ppm. El carbono, base del oxígeno, se observa en 83.0 ppm además se puede inferir que el carbono 2a, al estar fuertemente impedido, se desplaza hasta 45.5 ppm. En tanto que el metileno de la posición dos se aprecia en la posición normal de 39.4 ppm. Finalmente el metileno C-5 se encuentra en 33.2 ppm.

Este análisis, demuestra con precisión la estructura del derivado de la Lactona de Corey, materia prima para esta síntesis.

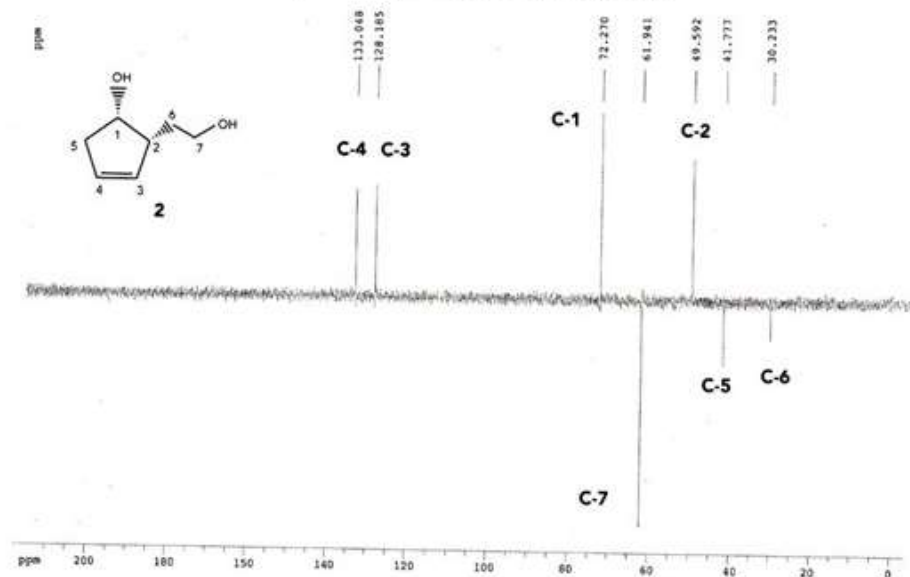
De acuerdo con la síntesis propuesta para la obtención del diol 4, es decir, la apertura de la lactona, se eligió la alternativa del uso de hidruro de litio y aluminio en solución de THF anhidro, bajo ambiente de nitrógeno a 0°C, ya que es conocido que estas condiciones no afectan al doble enlace presente (Carey y Sundberg, 2007). Esta metodología proporcionó un aceite amarillo transparente en 63% de rendimiento y, de acuerdo a los análisis efectuados, corresponde al diol deseado 4.

El espectro de infrarrojo muestra la desaparición de la banda del carbonilo en 1765 cm⁻¹ y en cambio se observa una banda ancha correspondiente al grupo hidroxilo en 3440 cm⁻¹ confirmándose con la aparición de dos bandas en 1255 y 1088 cm⁻¹.

En lo que respecta al análisis del espectro de RMN- ^1H se observa que los hidrógenos vinílicos permanecen sin cambio. Por otro lado, el hidrógeno del carbono, base del alcohol secundario (H-1), se ha desplazado a campo alto, apareciendo ahora en 4.48 ppm como un triple dobleteado por la interacción de los hidrógenos del metileno 5 y los del metino 1. Los hidrógenos del metileno 7 aparecen ahora como dos señales múltiples de 3.87 a 3.80 y en 3.71 a 3.66 ppm debido a su vecindad con el alcohol primario y dos centros quirales.

En el espectro de RMN- ^{13}C se aprecia la desaparición del carbono carbonílico C-1, desplazándose aproximadamente 10 ppm hacia campo alto (72.3 ppm); en tanto que los carbonos vinílicos se mantienen alrededor de la misma posición. Por otro lado el metileno C-7, al ser base de un alcohol primario se desplaza hasta 61.9 ppm. En lo que respecta a las tres señales restantes, se empleó una técnica de RMN- ^{13}C para poder diferenciar entre los carbonos secundarios (CH_2) y terciarios (CH) de la estructura conocida por las siglas APT (Attached Proton Test) (figura 2), en el que definitivamente se ve que C-2 se encuentra en 49.6 ppm, en tanto que en 41.8 se observa C-5 y finalmente C-6 está en 38.2 ppm.

Figura 2. Experimento APT del diol 2



Finalmente, el espectro de masas confirmó la estructura de la molécula en análisis ya que mostró el ion molecular en 128 u.m.a. el cual corresponde al peso molecular.

El producto presentó actividad óptica con una rotación relativa de -14.21° .

Una vez completamente identificado y caracterizado el diol 4, se procedió a la protección selectiva del alcohol primario.

En la literatura se describen infinidad de grupos protectores para alcoholes, entre los que destacan los sililos, el THP (tetrahidropiraniolo), el MOM (metoximetilo), el MEM (2-metoxietoximetilo), bencilo, etc. eligiéndose como alternativa la protección del alcohol con un grupo sililo. Ahora bien, de este grupo aún hay más alternativas para proteger al grupo hidroxilo, entre las que destacan el *ter*-butildimetilsililoxi (TBDMS o TBS), el trimetilsililoxi (TMS), el tri-isopropilsililoxi (TIPS), entre otros más sofisticados. De los tres primeros, es conocido que el más versátil es el *ter*-butildimetilsililoxi, por lo que se optó por usar este reactivo, empleando las condiciones descritas por Corey (Corey y Venkateswarlu, 1972; Green y Wuts, 2006), es decir, 1.2 equivalentes de TBDMS, 2.5 equivalentes de imidazol por un equivalente del alcohol materia prima a 0°C en solución de dimetilformamida o DMF (2.0 mL/g del diol). Ahora bien, bajo estas condiciones, se esperaba que sólo se protegiera selectivamente el alcohol primario sobre el secundario, sin embargo se observó que pese a la baja temperatura, se iba formando el producto deseado más otro producto (Factor de retención o $R_f = 0.81$ Hexano-Acetato de Etilo 95:5) menos polar que, presumiblemente, es el compuesto doblemente protegido en el hidroxilo primario y secundario (según se mostró en el espectro de infrarrojo, desapareciendo la banda en 3440 cm^{-1}) quedando materia prima sin reaccionar. Ante este hecho, se optó por detener la reacción, obteniéndose 50% del diol monoprotegido 5 deseado y recuperando 32% de materia prima 4.

El análisis exhaustivo del espectro de IR, mostró una banda ancha (aunque no tanto como en el caso del diol) en 3440 cm^{-1} , atribuidas al grupo OH; además se ven las bandas fuertes de C-Si en 1255 y 1089 cm^{-1} .

Por otro lado, el espectro de masas mostró un fragmento en 243 ($M^+ + 1$) y el ion molecular en $242 M^+$, el cual corresponde al peso molecular del producto deseado.

El espectro de RMN- ^1H , mostró gran complejidad para la asignación de los hidrógenos, debido a la presencia de dos centros estereogénicos, por lo que se recurrió a los análisis bidimensionales de RMN-COSY y HETCOR.

El experimento de COSY (correlación espectroscópica ^1H - ^1H) fue de gran ayuda ya que permitió establecer la conectividad existente entre los átomos de hidrógeno presentes en esta molécula.

El análisis muestra, por ejemplo que partiendo de la señal múltiple que aparece de 4.47 a 4.42 que integra para un hidrógeno, atribuida a la base del alcohol debido a la influencia del grupo OH y que es conocido que se desplazan hasta esa región, tiene conectividad con el hidrógeno del grupo hidroxilo, con H-5a (véase que con H-5b no hay interacción porque ambos están *anti* y su ángulo diedro está a 90°) y con H-2.

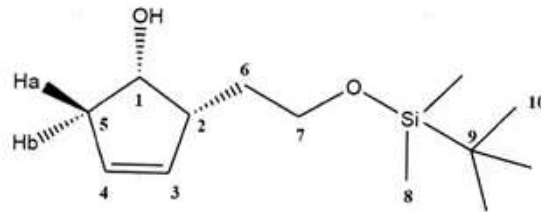
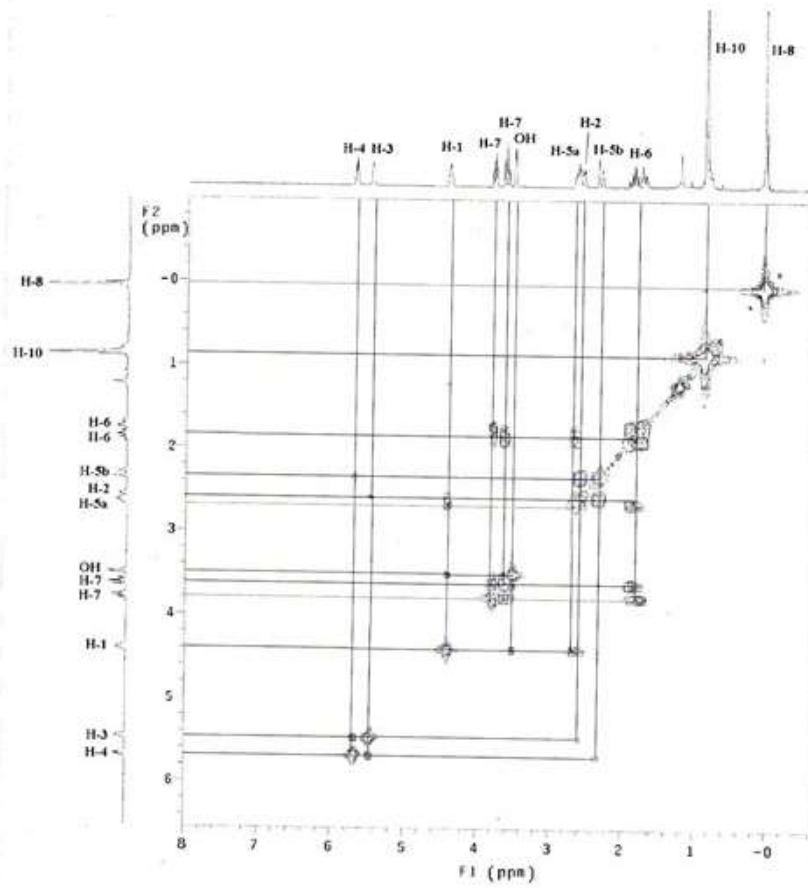
Por otro lado H-2 muestra también conectividad con H-3, H-1 y H-6.

Por otro lado H-3, está conectado con H-2 y H-4; enseguida se aprecia que H-4 tiene interacción con H-3 y H-5b, esto significa que no hay lugar a dudas sobre el desplazamiento de ambos hidrógenos.

Para H-6 se observa que tiene conexión con H-7 y H-2. Finalmente, H-7 se aprecia que tiene como vecino a H-6 (Figura 3).

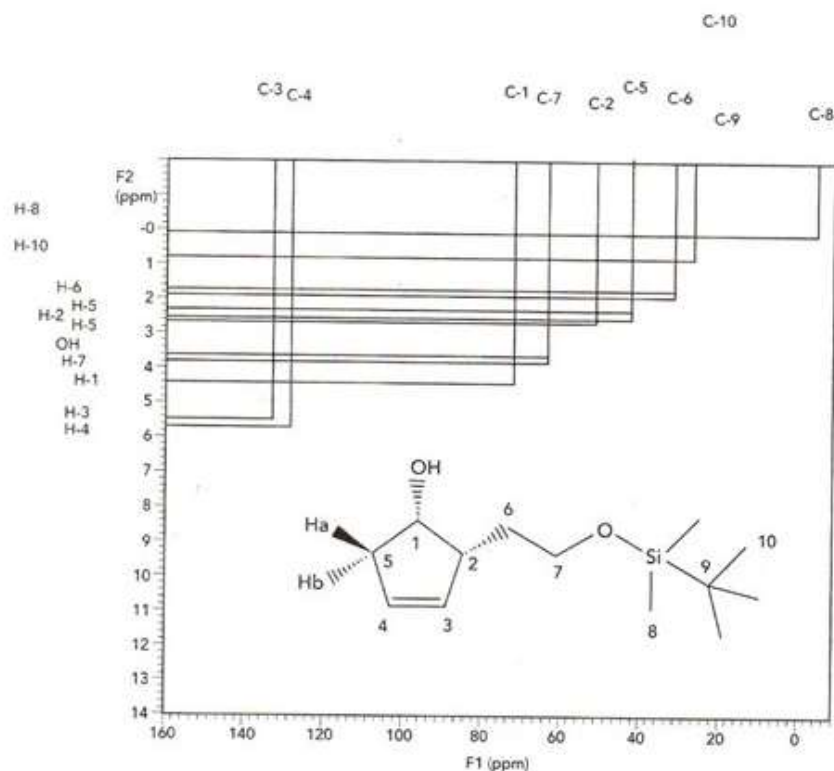
Para corroborar el análisis anterior, se recurrió a otro experimento bidimensional de RMN, conocido como HETCOR (Correlación heteronuclear), el cual permite establecer la asignación de los hidrógenos con su respectivo átomo de carbono dentro de la molécula.

Figura 3. Experimento bidimensional COSY del compuesto 5



De tal manera que en el espectro se aprecia con claridad que C-5, C-6 y C-7 son metilenos con hidrógenos químicamente iguales pero magnéticamente diferentes, lo que hace que los hidrógenos de cada uno de estos carbonos aparezca a desplazamientos químicos diferentes, por ejemplo, obsérvese que C-5 tiene correlación con H-5a, el cual aparece centrado en 2.68 ppm y con H-5b cuyo centro esta en 2.38 ppm (figura 4).

Figura 4. Experimento bidimensional HETCOR del compuesto 5



Es interesante observar que tanto los carbonos vinílicos, como sus correspondientes hidrógenos, los cuales fueron correctamente asignados a través del experimento COSY H-H', mantienen una relación inversa entre sus desplazamientos, o sea que C-3 aparece a campo más bajo que C-4, en tanto que H-4 se encuentra a campo más bajo que H-3.

Finalmente, el producto presentó actividad óptica con una rotación relativa de -6.27° ($C=0.7$, CHCl_3).

El siguiente paso del esquema sintético propone que el grupo hidroxilo se transforme en un excelente grupo saliente sin perder la configuración relativa de C-1, por lo que se optó por la transformación al grupo *p*-toluénsulfonato (conocido comúnmente como tosilato). Esto se llevó a cabo bajo las condiciones clásicas de disolver el alcohol 5 en una mezcla de diclorometano-piridina anhidros, agitar por 30 min, enseguida adicionar el cloruro de *p*-toluénsulfonilo disuelto en diclorometano anhidro, se agitó hasta agotar la materia prima, entonces se vertió sobre una solución de sulfato de cobre acuoso para eliminar la piridina, evitando el uso de soluciones ácidas por el peligro de hacer reaccionar el doble enlace. Es bien conocido que por lo general, tanto los tosilatos como los mesilatos son inestables -situación que fue confirmada en este caso-, pues se obtuvo un aceite café que no soportó la temperatura ambiente (debe mantenerse a 0°C) y menos a las condiciones de purificación a través de cromatografía en columna de gel de sílice, alúmina o florisil, por lo que debe ser usado sin purificación y de ser posible de forma inmediata.

El análisis del espectro de IR del tosilato 6 mostró la desaparición de la banda ancha del OH en 3440 cm^{-1} , y apareciendo en cambio en 1464 cm^{-1} y 1362 cm^{-1} , las bandas atribuidas al enlace C-S y S-O.

Una vez obtenido el tosilato 6, se procedió a someterlo a una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ utilizando un exceso de azida de sodio en solución de DMF (disolvente aprótico polar) por 12 h a 0°C y luego 48 h a 40°C hasta observar la desaparición de la materia prima y obtención de la azida 7. Después del trabajo normal de aislamiento y purificación por cromatografía en columna se obtuvo un aceite transparente, ligeramente amarillo en 63% de rendimiento en los dos pasos (Corey, E. J., 2000) y cuyos análisis espectroscópicos mostraron que es el producto azido 7 deseado.

El análisis del espectro de IR mostró la desaparición de las señales del tosilato (en 1464 cm^{-1} y 1362 cm^{-1}), apareciendo en cambio una banda fuerte y fina en 2096 cm^{-1} , atribuida a la vibración del enlace de la azida.

El espectro de RMN- ^1H , permite visualizar que los dos hidrógenos vinílicos están desplazados en una señal múltiple entre 5.75 y 5.66 ppm y que H-1 se ha desplazado aproximadamente 0.8 ppm a campo alto, apareciendo ahora en 3.69 ppm como un aparente triplete, pues está enmascarado con una señal múltiple correspondiente al metileno H-7, dichos desplazamientos pueden ser atribuidos a la influencia del sustituyente de

C-1, pues el grupo hidroxilo es más electronegativo que el grupo azida, en tanto que los demás hidrógenos se mantienen, aproximadamente en la misma zona.

En cuanto al espectro de RMN-¹³C se observa nuevamente el patrón mostrado en el correspondiente espectro de RMN-¹H, es decir el desplazamiento de C-1 y C-7 a campo alto, apareciendo ahora 65.8 y 61.4 respectivamente, por la misma razón atribuida a los desplazamientos del espectro de RMN-¹H. El producto presentó actividad óptica con una rotación relativa de -6.0° (C=1, CHCl₃). Finalmente, el espectro de masas mostró un fragmento en 238 (M⁺-N₂-1) y otro en 180 M⁺. En este espectro no se alcanza a ver el ion molecular, debido, probablemente a la inestabilidad de grupo azido a la temperatura, pues la técnica empleada es a través de cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas.

En el esquema sintético se muestra que el siguiente paso es la desprotección del grupo sililo para la obtención del alcohol primario 8, para lo cual se tienen gran cantidad de métodos, entre los cuales se puede elegir el uso de HF acuoso/acetonitrilo, fluoruro de tetrabutilamonio, PPTS, y otros (Kuranaga, *et al.*, 2010; Shah *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2010; Yoshimura *et al.*, 2011) sin embargo, bajo cualquier condición de éstas, el doble enlace puede verse afectado, por lo que se decidió emplear la metodología descrita por (Tan *et al.*, 2000) el cual emplea catálisis de cloruro cúprico hidratado en acetona-agua a reflujo por 48 h. Después de purificación por cromatografía en columna, se obtuvo un aceite transparente café claro en 85% de rendimiento, el cual es estable a temperatura ambiente y del que se obtuvieron sus constantes espectroscópicas cuyo análisis determinó que corresponden al alcohol primario 8 deseado.

El espectro de IR mostró la presencia de una banda ancha en 3341 cm⁻¹, indicio claro de la eliminación del grupo sililo, y apareciendo por consecuencia el grupo hidroxilo, además continúa manteniéndose en 2095 cm⁻¹ la banda fina y fuerte del grupo azido.

En el espectro de RMN-¹H se aprecia la desaparición del grupo *ter*-butilo y metilo del TBDMS, pareciendo consecuentemente una señal ancha atribuible al grupo hidroxilo en 2.4 ppm, no mostrando otro cambio apreciable.

En cuanto al análisis del espectro de RMN-¹³C se ve la desaparición de tres señales a campo alto correspondiente a los tres tipos de carbono del

grupo sililoxi (metilo, *ter*-butilo y cuaternario) y comparando el desplazamiento con el diol 4, se visualiza que C-1 se desplazó 5.5 ppm a campo alto en el alcohol 8.

El producto presentó actividad óptica con una rotación relativa de -16.9° ($C=0.7$, CHCl_3).

Ya obtenido el alcohol-azida 6, se procedió a la conversión del alcohol primario a un grupo saliente muy efectivo, en forma análoga al tosilato 4, por lo que se empleó la misma metodología, obteniéndose un aceite café oscuro, inestable, por lo que se identificó únicamente por IR el cual mostró la desaparición de la banda del grupo alcohol, manteniéndose en 2097 cm^{-1} la banda fuerte y fina de la azida y apareciendo en 1448 cm^{-1} , 1362 cm^{-1} y 1177 cm^{-1} , las bandas del tosilato 9.

Finalmente, el tosilato 9 se hizo reaccionar con timina en medio básico en solución de DMF por 40 h a temperatura ambiente (no mayor a 30°C). Al agotarse la materia prima se observó por cromatografía en capa fina, la aparición de dos productos menos polares que la materia prima. De los dos productos obtenidos, el menos polar se obtuvo en 80% de rendimiento como un sólido blanco de p.f. = 185°C , cuyo análisis de la espectroscopía obtenido indicó que es el producto final deseado 10. Cabe destacar que la temperatura de reacción en el experimento es crucial; ya que a temperaturas mayores de los 30°C se obtiene como producto mayoritario el subproducto 11 de la reacción.

El espectro de IR del carbociclo 10, mostró una banda ancha y corta en 3479 cm^{-1} , debido a que existe tautomería entre la forma ceto y enólica del fragmento de la timidina, ocasionando este tipo de banda, también se aprecia la aparición de dos bandas en 1698 cm^{-1} y 1665 cm^{-1} , pertenecientes a los carbonilos, permaneciendo intacta la banda del grupo azida.

Estas observaciones fueron confirmadas por la espectroscopía de RMN- ^1H , en donde se aprecia la aparición de una señal ancha y corta en 8.72 ppm que integra para un hidrógeno y por el tipo de señal se asignó al grupo NH, otra señal múltiple que no se aprecia muy bien en 7.02 ppm perteneciente al hidrógeno del doble enlace de la timina y que integra para un hidrógeno. La multiplicidad de esta señal es debido al acoplamiento vinílico. Continuando con el análisis, se ve otra señal nueva en 1.93 ppm, en forma de doble con una $J = 1.2\text{ Hz}$ la cual integra para tres

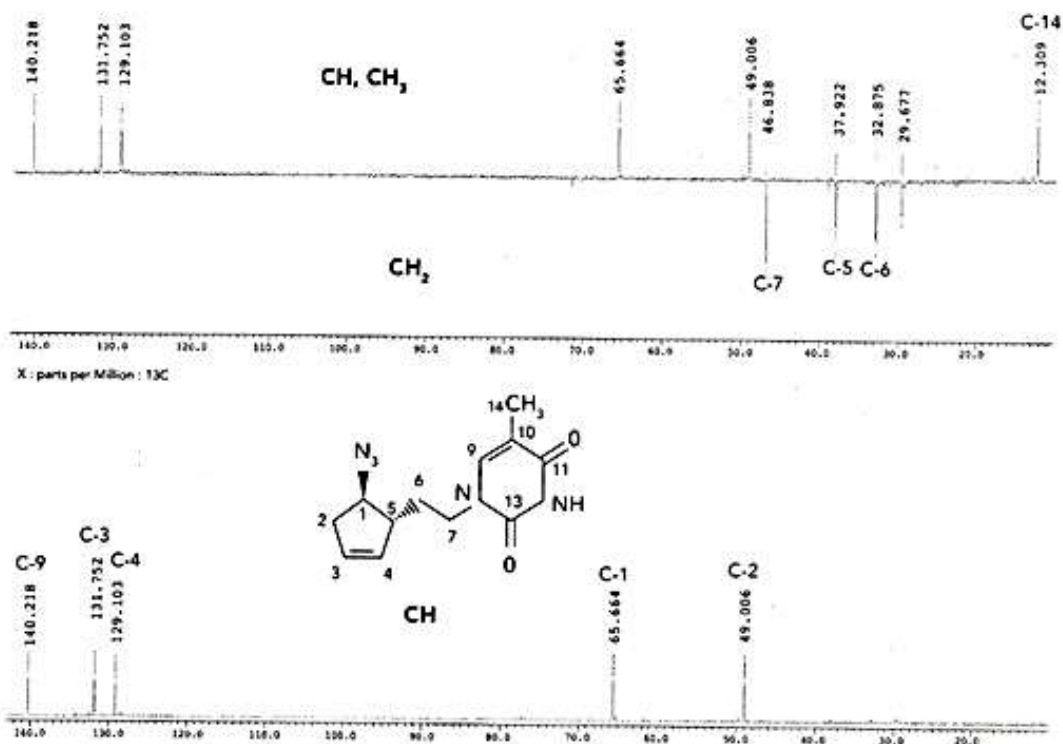
hidrógenos y que está acoplada con el hidrógeno vinílico de la timina y se asignó al metilo de la timina.

En cuanto al resto de las señales, corresponden en forma general a las ya descritas anteriormente.

Al analizar el espectro de RMN- ^{13}C , se observa la aparición de nuevas señales, tales como en 164.0 ppm y 150.6 ppm, las cuales fueron asignadas a los carbonos carbonílicos de la timina, en 110.9 ppm se aprecia la señal del carbono cuaternario, base del metilo, en cuanto al resto de los carbonos hidrogenados, se pudieron asignar gracias al experimento DEPT en donde se pueden diferenciar los metilos de los metileno y metinos (Figura 5); así se puede apreciar que el metilo (CH_3) aparece en 12.3 ppm (parte superior del espectro), los metilenos (CH_2) se aprecian en la parte inferior del espectro y los metinos (CH) en la parte media.

En cuanto al producto 11 menos polar, se determinó que es el compuesto doblemente sustituido en los dos nitrógenos de la timina. Este hecho pudo ser corroborado al analizar la espectroscopía de IR y RMN de hidrógeno y carbono, COSY-HETCOR y DEPT.

Figura 5. Experimento DEPT del producto final 10



De esta manera, se dio por concluido el trabajo experimental relativo a esta serie, obteniéndose un compuesto análogo de nucleósido que cumple con las características mínimas necesarias para ser un posible fármaco con propiedades antiviales.

4. Referencias

- Bondeiteich, M. y Griengl, H. (1987). Synthesis of Enantiomerically Pure Carbocyclic 3'-Azido-2', 3'-Dideoxy Thimidine, a Potential AntiAIDS Drug. *Tetrahedron Lett.* 28: 5311-5312.
- Carey, F. A. y Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry*. 5ta. Ed. Nueva York: Springer, 586-587.
- Chai, Ch. y Armarego, W. L. F. (2009). *Purification of Laboratory Chemicals*. 6ta. Ed. Nueva York: Pergamon Press, 445-447.
- Corey, E.J. y Venkateswarlu, A. (1972). Protection of Hydroxyl Groups as Tert-Butyldimethyl Silyl Derivatives. *J. Ame. Chem. Soc.* 94: 6190-6191.
- Corey, E.J. y Choi, S. (2000). Efficient Enantioselective Syntheses of Chloramphenicol and (D)-Threo- And (D)-Erythro-Sphingosine. *Tetrahedron Lett.* 41: 2765-2768.
- De Clercq, E. (2009). Another Ten Stories in Antiviral Drug Discovery (Part C): "Old" And "New" Antivirals, Strategies, and Perspectives. *Med. Res. Rev.* 29: 611-645.
- De Clercq, E., (2009). Antiviral Chemotherapy in 2009: Quo vadis? *Future Virol.* 4: 313-315.
- De Clercq, E. (2009). The History of Antiretrovirals: Key Discoveries over the Past 25 Years. *Rev. Med. Virol.* 19: 287-299.
- Ferrero, M. y Gotor, V. (2000). Biocatalytic Selective Modifications of Conventional Nucleosides, Carbocyclic Nucleosides and C-Nucleosides. *Chem Rev.* 100: 4319-4347.
- Green, W.T. y Wuts, P.G. (2006). *Protecting Groups in Organic Synthesis*. 4ta. Ed. Nueva York: Wiley Interscience, 237-240.
- Kuranaga, T., Ishihara, S., Ohtani, N., Satake, M. y Tachibana, K. (2010). Chemoselective Deprotection of Silyl Ethers by DIBALH. *Tetrahedron Lett.* 51: 6345-6348.

- Pathack, T. (2002). Azidonucleosides: Synthesis, Reactions, and Biological Properties. *Chem Rev.* 102: 1623-1667.
- Shah, S.T., Singh, S. y Guiry, P. J. (2009). A Novel, Chemoselective and Efficient Microwave-Assisted Deprotection of Silyl Ethers with Selectfluor. *J. Org Chem.* 74: 2179-2182.
- Tan, Z.P., Wang, L. y Wang, J.B. (2000). Deprotection of T-Butyldimethylsilyloxy (TBDMS) Protecting Group with Catalytic Copper (II) Chloride Dihydrate. *Chin Chem.* 11: 753-756.
- Wang, J. T., Wu, W. T., Xu, Y. F. y Wu, L. M. (2010). Catalytic Removal of Tert-Butyldimethylsilyl (TBS) and Tetrahydropyranyl (THP) Groups from Protected Alcohols by $\text{NO}+\text{BF}_4$. *Methanol. Chinese Science Bulletin.* 55: 2803-2806.
- Yoshimura, Y., Yamazaki, Y., Saito, Y., Natori, Y., Imamichi, T. y Takahata, H. (2011). Synthesis of 5-Thiodidehydropyranylcytosine Derivatives as Potential Anti-HIV Agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 21: 3313-3316.