

# SÍNTESIS EN AGUA DE TIUREAS NO SIMÉTRICAS DERIVADAS DE LEVOGLUCOSENONA COMO POTENCIALES COMPUESTOS BIOACTIVOS

PALUMBO, Mauro; GROSSO, Matías; VAZQUEZ, Darián; MANGIONE, María I.; SPANEVELLO, Rolando; SAROTTI, Ariel

Instituto de Química Rosario, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina/ [palumbo@iquir-conicet.gov.ar](mailto:palumbo@iquir-conicet.gov.ar).

Palabras claves: tiourea; levoglucosenona; bioactivo.

## INTRODUCCIÓN

La búsqueda de nuevas materias primas quirales, abundantes y de fuentes renovables para el desarrollo de compuestos con potencial farmacológico es prioritario tanto a nivel académico como industrial. Los carbohidratos son una materia prima asequible para llevar a cabo síntesis enantioespecífica. La cetona bicíclica enantioméricamente pura derivada de pirólisis de residuos celulósicos, levoglucosenona (**1**), es un material de partida privilegiado para generar una amplia gama de compuestos quirales con variadas aplicaciones. Las ureas y los tioureas son funcionalidades importantes y los candidatos farmacéuticos con estos fragmentos moleculares exhiben una amplia gama de actividades biológicas.<sup>1</sup> El presente trabajo se presenta la síntesis de una familia de tioureas enantioméricamente puras a partir de **1**.

## OBJETIVOS

Entre los diversos métodos sintéticos, la preparación de tioureas puede llevarse a cabo por la reacción entre un isotiocianato y una amina. Los objetivos de este trabajo son:

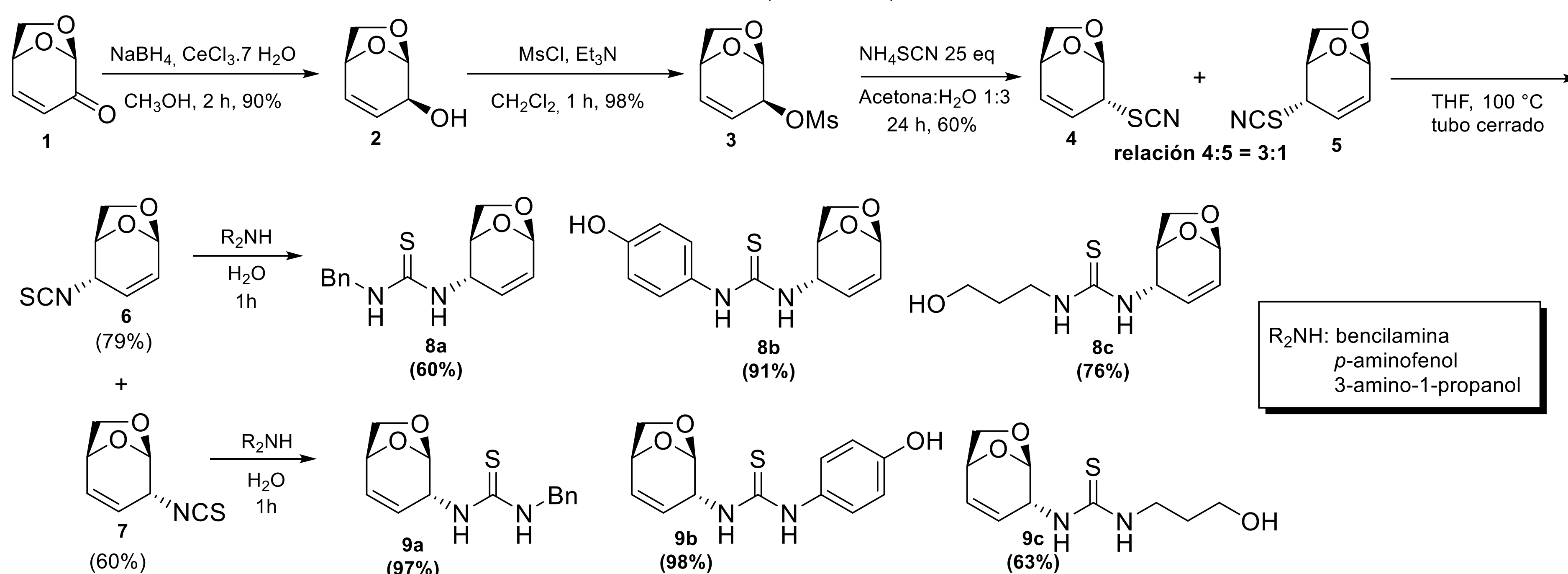
- ✓ Sintetizar tiocianatos derivados de **1** y generar los isotiocianatos correspondientes a partir del reordenamiento [3,3]-sigmatrópico de los tiocianatos
- ✓ Obtener una familia de tioureas mediante la adición nucleofílica de aminas aromáticas y alifáticas comerciales, empleando H<sub>2</sub>O como solvente.
- ✓ Aislar, purificar y caracterizar las estructuras orgánicas obtenidas y evaluar sus propiedades biológicas.

## METODOLOGÍA

Levoglucosenona **1** es una cetona bicíclica enantioméricamente pura derivada de la pirólisis de biomasa celulósica residual. Se realizará la reducción de **1** para obtener el alcohol alílico **2**. El grupo hidroxilo de **2** se transformará en éster de sulfonato **3**, por reacción con MsCl. La introducción de este grupo saliente es fundamental para la obtención de los tioazúcares. El tratamiento de **3** con NH<sub>4</sub>SCN o KSCN, permitirá obtener los tiocianatos correspondientes por reacciones de sustitución nucleofílica y sustitución nucleofílica alílica. El doble enlace presente en **1** ofrece la posibilidad de reacciones de reordenamiento [3,3]-sigmatrópico del tipo aza-Claisen para generar los correspondientes isotiocianatos. Por último, estos tiocianatos reaccionarán con aminas alifáticas y aromáticas comerciales para obtener una familia de tioureas enantioméricamente puras.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reducción de Luche de **1** generó el alcohol alílico **2**. Por reacción con MsCl, **2** se transformó en un éster de sulfonato **3**. Por reacción de **3** con NH<sub>4</sub>SCN se obtuvo una mezcla de tioazúcares correspondientes a los mecanismos SN2 y SN2', **4** y **5** respectivamente. Se observó que el rendimiento y la reproducibilidad de esta etapa estaban afectados por la pureza de **3**. La separación cromatográfica de **4** y **5** fue optimizada, lográndose una completa separación de ambos isómeros. Estos derivados fueron sometidos a un reordenamiento [3,3]-sigmatrópico, por calentamiento a 100 °C en THF en un sistema cerrado, obteniéndose los isotiocianatos **6** y **7**.<sup>2</sup> Aprovechando la capacidad electrofílica de estos compuestos, se hicieron reaccionar con aminas aromáticas y alifáticas, para obtener finalmente la familia de tioureas **8** y **9**. En esta última etapa, se implementó un novedoso procedimiento rápido y verde que consiste en llevar a cabo la reacción en agua a temperatura ambiente u 80 °C por tiempos de entre 10-60 minutos.<sup>3</sup> Para el caso de las aminas aromática y bencílica los rendimientos fueron muy buenos (>90%), mientras que para la amina alifática los rendimientos fueron de moderados a buenos (60-75%).



## CONCLUSIONES

Se ha logrado sintetizar exitosamente las tioureas buscadas (**8a-c** y **9a-c**) con rendimientos muy buenos. Se han empleado aminoalcoholes y aminas bencílicas y la reacción se ha realizado en H<sub>2</sub>O destilada, sin necesidad de uso de bases. Los productos fueron purificados por recristalización y caracterizados por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. Actualmente, se encuentran en evaluación sus propiedades bioactivas como potenciales sustratos antituberculosos.

## REFERENCIAS

- 1, Viana, G. M., Da Cunha-Junior, E. F., Assumpção, P. W. M. C., Rezende, M. G., Emiliano, Y. S. D. S., Da Silva Soares, L. M., Pereira, G. R. C., Rodrigues, C. R., Cabral, L. M., & Torres-Santos, E. C. (2024). Synthesis and Structure-Activity Relationship of Thiourea Derivatives Against Leishmania amazonensis. *Pharmaceuticals*, 17(12), 1573. <https://doi.org/10.3390/ph17121573>
2. Cámpora, F. (2019). *Reciclado de residuos agroindustriales: su transformación en compuestos quirales de alto valor agregado*. (Tesis doctoral inédita). Universidad Nacional de Rosario.
- 3, Karche, A. D., Kamalakannan, P., Powar, R., Shenoy, G. G., & Padiya, K. J. (2022). "On-Water" Reaction of (Thio)isocyanate: A Sustainable Process for the Synthesis of Unsymmetrical (Thio)ureas. *Organic Process Research & Development*, 26(11), 3141-3152. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00266>

## AGRADECIMIENTOS Y FINANCIAMIENTO

Agradecemos a CONICET, ANPCyT por las becas y financiamiento otorgados y a UNR.