



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE (D,L)-CISTEÍNA

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. FERNANDO LEÓN CEDEÑO



TUTOR: Dra. ELVIRA SANTOS SANTOS AÑO: 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente	Dr. Eugene Athanas Bratoeff Tittf
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. Eduardo González Zamora
Vocal	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
Secretario	Dr. Fernando Cortés Guzmán

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 203, Departamento de Química Orgánica
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

ASESOR:

Dra. Elvira Santos Santos

SUSTENTATE

Q. Fernando León Cedeño

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra Elvira Santos Santos**, quien fue mi asesora y jefa durante mi nombramiento como técnico académico asignado a ella. Gracias por la oportunidad que me dio para poder trabajar con usted, pero sobretodo porque en el tiempo justo, me permitió desarrollar mi trabajo en forma independiente.

Al **Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica** (CEMIFAR) por el apoyo económico que brindó para el desarrollo de éste proyecto.

Al **Dr. Fernando Cortés Guzmán**, quien realizó los cálculos teóricos para explicar las diferencias de reactividad que se observaron en la formación de los derivados de las Δ^3 -tiazolidinas. Durante mucho tiempo busqué con quien poder colaborar, y gracias a su disposición y gran calidad humana, se pudieron llevar a cabo dichos cálculos.

A la **Q. Alejandrina Acosta Huerta**, quien llevó a cabo la determinación de los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, RMN- ^1H . Además, ella propuso y realizó los experimentos de doble irradiación que permitieron asignar correctamente las señales de las tiazolidinas sintetizadas.

A la **Q. Patricia Elizalde Galván** por las determinaciones de la pureza de los intermediarios y de los productos finales que se realizaron por cromatografía gas-líquido y por cromatografía líquido-líquido. Además, ella llevó a cabo las cromatografías preparativas por cromatografía líquido-líquido.

A la **Q. Marisela Gutiérrez Franco**, quien llevó a cabo la determinación de los espectros de Infrarrojo.

Al **M. en C. Francisco Rojo Callejas**, por toda la ayuda y orientación que me brindó para hacer las gráficas en Excel.

Al **Dr. Héctor García Ortega**, por su ayuda desinteresada en la revisión y por las aportaciones que hizo a este trabajo.

A los **Miembros del Jurado** por su revisión y por las aportaciones que enriquecieron e hicieron más claro este trabajo.

No puedo dejar de dar las gracias al **Pueblo de México**, ya que por él existe la **Universidad Nacional Autónoma de México**, mi *Alma máter*, ya que gracias a que existe esta institución el hijo de una secretaria pudo llegar a este momento.

DEDICATORIAS

A **Dios**, a quien todo le debo. Cada día de mi vida le agradezco por un día más en el que estoy en este mundo, y le pido que me de la claridad y el entendimiento para apreciar su obra y sus bendiciones.

A toda mi familia: **Cedeño-Estrada**, a mi familia extendida **Elizalde-Galván**. A todas las **mujeres y los hombres de mi familia**, siempre amados, siempre recordados y siempre presentes.

A través de la vida uno va conociendo gente, convive con ella, se platica, se colabora. **A todos mis amigos**, les agradezco por haberme dado la oportunidad de contar con su amistad, ya que para mí es muy valiosa y gracias a la cual he podido crecer.

A todos **mis alumnos**, que han estado y están en el **laboratorio 203**, con los que he convivido y que me han permitido orientarlos en su trabajo en el laboratorio. Por todo esto he crecido, pero sobretodo, gracias por el valor que tiene para mí su amistad.

INDICE

Resumen	1
Objetivos	3
Antecedentes	4
Hipótesis	53
Resultados obtenidos y discusión	54
Parte experimental	87
Conclusiones	105
Bibliografía	107
Anexos. Espectroscopia IR y RMN- ¹ H	117
Anexos. Cálculos teóricos	139

RESUMEN

En este trabajo se presentan los resultados que se obtuvieron al llevar a cabo la síntesis química de la (D,L)-cisteína (**1**), Figura 1.

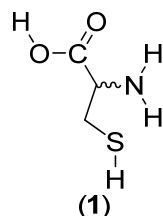
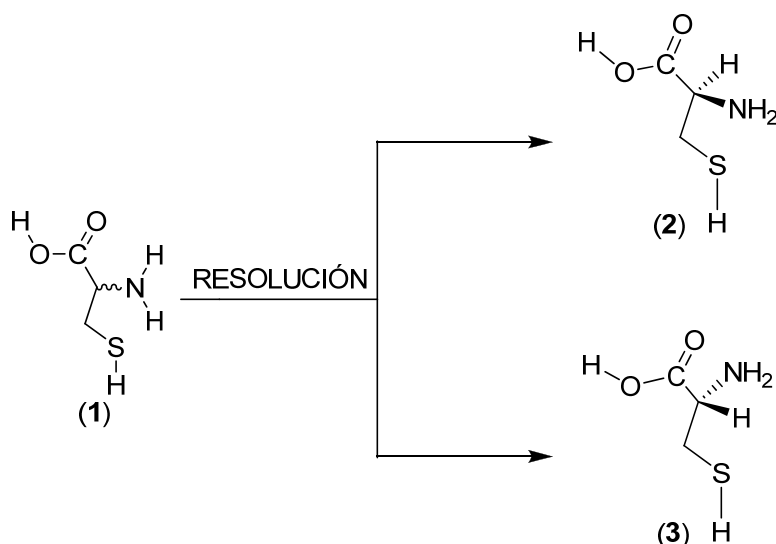


Figura 1

La importancia de ésta síntesis, radica en que se puede obtener la (L)-cisteína [(R)-cisteína] por medio de la resolución de la mezcla racémica (Esquema 1):



Esquema 1

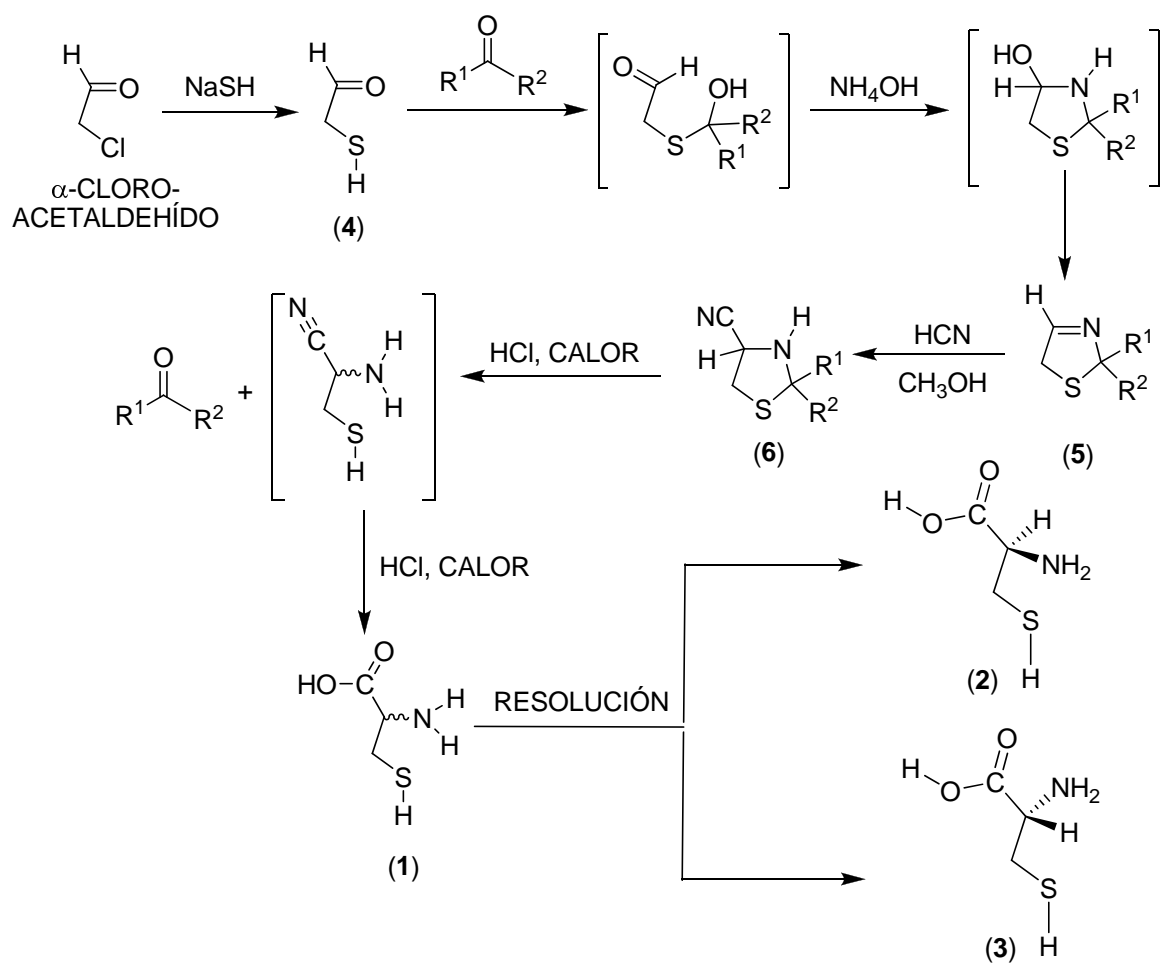
Tanto la (D,L)-cisteína (**1**) como la (L)-cisteína no se producen en México, por lo que se tienen que importar para utilizarlas como un aditivo alimenticio o bien como materias primas en la producción de diferentes compuestos.

Con el objetivo de proponer síntesis viables para estos compuestos a alguna industria nacional (para que ésta efectúe la síntesis de los mismos en el país), se planteó la realización del presente estudio.

Aunado a lo anterior, la síntesis de los compuestos orgánicos heterocíclicos es de suma importancia, debido a que un gran número de compuestos presentan

alguna actividad biológica o farmacológica, y es común que tengan dentro de su estructura al menos un anillo heterocíclico. Asimismo, este tipo de compuestos sirven como intermediarios en la síntesis de compuestos más complejos o con otra aplicación importante.¹

La ruta sintética propuesta hace uso de dos intermediarios heterocíclicos, una Δ^3 -tiazolina (**5**) (una Δ^3 -tiazolina mono o di sustituida en la posición 2), y una tiazolidina (**6**) (una 4-cianotiazolidina mono o disustituida en la posición 2), Esquema 2.



Esquema 2

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo la síntesis química de la (D,L)-cisteína por medio de la ruta sintética que se muestra en el Esquema 2.

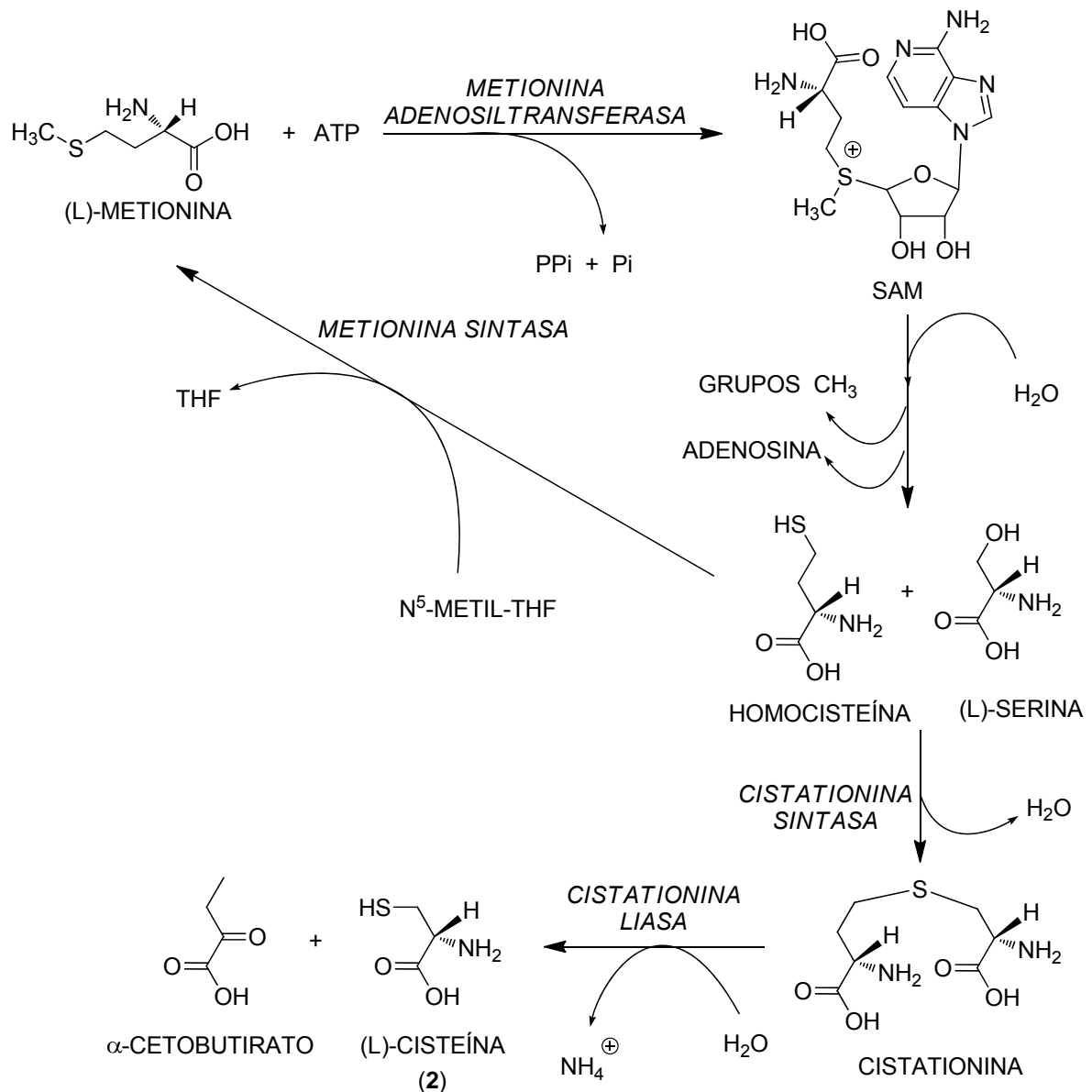
OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Implementar las condiciones experimentales para desarrollar la ruta sintética que se muestra en el Esquema 2.
2. Optimizar las 3 primeras reacciones que se muestran en dicho Esquema, modificando las siguientes variables independientes: temperatura y tiempo de reacción.
3. Caracterizar por métodos espectroscópicos cada uno de los intermediarios formados, así como el producto final.
4. Determinar la pureza de los intermediarios formados, así como el producto final, por medio de cromatografía (gas-líquido y líquido-líquido).
5. Analizar los resultados obtenidos en la formación de las Δ^3 -tiazolinas formadas y proponer un mecanismo de reacción que explique los resultados experimentales.

ANTECEDENTES

La razón por la cual surgió este estudio, se encuentra en la actividad que presentan tanto la (D,L)-cisteína (1) como la (L)-cisteína, así como sus derivados.

La (L)-cisteína, es un aminoácido no esencial,² lo cual significa que puede ser producido por el metabolismo de los seres humanos y de los animales. La ruta metabólica a través de la cual se forma la (L)-cisteína es a través de la (L)-metionina y la cual se muestra en el Esquema 3. El azufre para la síntesis de cisteína proviene de la (L)-metionina, la cual es un aminoácido esencial. Una condensación entre la (L)-metionina y el ATP, catalizada por la *metionina adenosil transferasa* produce la S-adenosilmetionina (SAM o AdoMet). La SAM sirve como un precursor para numerosas reacciones de transferencia de metilo (por ejemplo, la conversión de la noradrenalina a epinefrina). El resultado de la transferencia de metilo es la conversión de la SAM a la S-adenosilhomocisteína. Posteriormente la S-adenosilhomocisteína se rompe por medio de la *adenosilhomocisteinasa* para formar la homocisteína y la adenosina. La homocisteína se puede convertir de nuevo en (L)-metionina por medio de la *metionina sintasa*, reacción que permite la regeneración de la propia (L)-metionina y requiere del N⁵-metil-tetrahidrofolato como un donador del grupo metilo. Las reacciones de transmetilación empleando SAM son muy importantes, pero en este caso el papel de la S-adenosilmetionina en la reacción de transmetilación es secundaria a la producción de la homocisteína (esencialmente es un subproducto de la actividad como *transmetilasa*). En la producción de SAM todos los fosfatos de ATP se pierden: uno como Pi y dos como PPi. Es la adenosina, la que se transfiere a la metionina y no AMP. En la síntesis de la (L)-cisteína, la homocisteína se condensa con la serina para producir cistationina, la que posteriormente se rompe por la acción de la *cistationasa* para producir la (L)-cisteína y el α -cetobutirato. La suma de estas dos últimas reacciones se conoce como trans-sulfurización, Esquema 3.³



Esquema 3

INGESTA DIARIA DE CISTEÍNA

La mayoría de las personas no necesitan un suplemento alimenticio para la (L)-cisteína, y no hay ninguna recomendación específica pediátrica de la misma. La dosis recomendada para adultos de la NAC (N-acetilcisteína) varía dependiendo de su condición de salud, Figura 2.

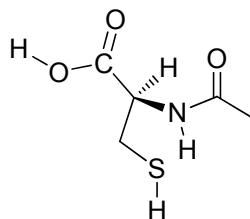


Figura 2

La NAC se administra por vía intravenosa (o por vía oral) en el hospital para tratar el envenenamiento por acetaminofeno (paracetamol) en niños y adultos. Las dosis típicas recomendadas se encuentran dentro del intervalo de 250-1500 mg diarios de NAC para lograr la mayoría de los beneficios terapéuticos. Aquellos que usan L-cisteína como complemento, es necesario que beban por lo menos de seis a ocho vasos de agua al día para prevenir los cálculos renales originados por un exceso de la (L)-cistina.⁴

DEFICIENCIA DE CISTEÍNA

La deficiencia de (L)-cisteína es rara, pero se puede presentar en las personas vegetarianas debido al consumo de alimentos vegetales que contienen bajos niveles de la (L)-metionina y de la (L)-cisteína. La deficiencia de la (L)-cisteína puede conducir a una disminución en la producción del glutatión, el cual es un péptido esencial. El glutatión actúa como un agente intracelular desintoxicante, el cual es importante para mantener la función hepática. El glutatión protege al hígado, neutralizando los radicales libres, los cuales tienen un efecto perjudicial en todos los tejidos en el cuerpo. Una deficiencia de este aminoácido bien puede contribuir o ser consecuencia de la inmunosupresión asociada al VIH. Los síntomas de la deficiencia de (L)-cisteína incluyen retraso en el crecimiento en niños, disminución de los niveles de suero de proteínas esenciales, pérdida de pigmentación en el cabello, edema, letargo, daño al hígado, pérdida de masa muscular, lesiones de la piel, debilidad y pérdida de grasa. La (L)-metionina se necesita en cantidades adecuadas en la dieta, como precursor de la (L)-cisteína, para prevenir la deficiencia de esta última.⁴

OTROS ASPECTOS IMPORTANTES DE LA (L)-CISTEÍNA

La (L)-cisteína forma parte de las proteínas estructurales, sobre todo en el cabello^{5a} y en las plumas de pollo^{5b}, Tabla 1.

Tabla 1
COMPOSICIÓN TIPO DE LOS AMINOÁCIDOS PRESENTES
EN DOS FUENTES NATURALES

AMINOÁCIDO	Cabello humano (%):	Plumas de pollo (%):
1. ALANINA	2.8	--
2. ARGININA	8.9	7.5
3. ACIDO ASPÁRTICO	3.9	7.0
4. CISTEÍNA	18.0	8.2
5. ÁCIDO GLUTÁMICO	13.6	9.7
6. GLICINA	4.1	--
7. HISTIDINA	1.2	6.4
8. ISOLEUCINA	4.8	6.0
9. LEUCINA	6.4	8.0
10. LISINA	1.9	13.0
11. METIONINA	0.7	0.5
12. FENILALANINA	2.4	5.2
13. PROLINA	4.3	8.8
14. SERINA	10.6	--
15. TREONINA	8.5	4.4
16. TRIPTÓFANO	1.0	--
17. TIROSINA	2.2	2.2
18. VALINA	5.5	8.3

Se conocen los dos enantiómeros de la cisteína, (L)-cisteína y la (D)-cisteína. Los valores de la rotación específica para el enantiómero (L) se muestran en la Figura 3.²

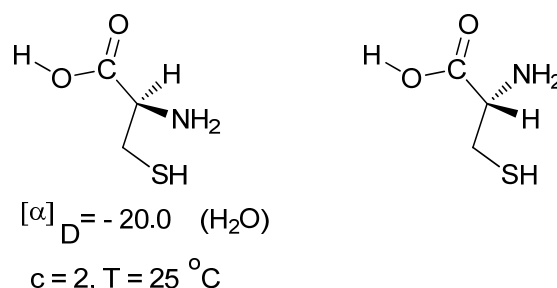
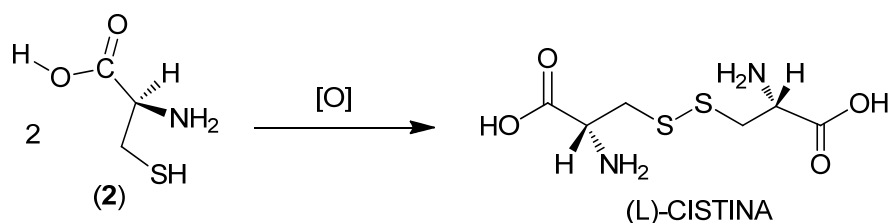


Figura 3

La (L)-cisteína se ha utilizado en la síntesis de antibióticos β -lactámicos, formando parte de la cadena lateral.^{6a} La (L)-cistina, la cual es un dímero de la (L)-cisteína, se forma como un producto de la oxidación de esta última,

Esquema 4. La (L)-cistina es un ingrediente indispensable de los medios de cultivo del *Corynebacterium diphtheriae* el cual se utiliza para la producción industrial de la antitoxina diftérica.^{6b}



Esquema 4

Es interesante analizar los estereoisómeros de la cistina que se pueden formar a partir de la (D,L)-cisteína. Los dímeros que se pueden formar son tres, siendo ópticamente activos los dos primeros, ya que el tercero no presenta actividad óptica, Figura 4.²

- La (L)-cistina a partir de dos moléculas de la (L)-cisteína.
- La (D)-cistina a partir de dos moléculas de la (D)-cisteína.
- La (D,L)-cistina a partir de dos moléculas, una de la (L)-cisteína y la otra de la (D)-cisteína, con lo que se forma en realidad un estereoisómero **meso**.

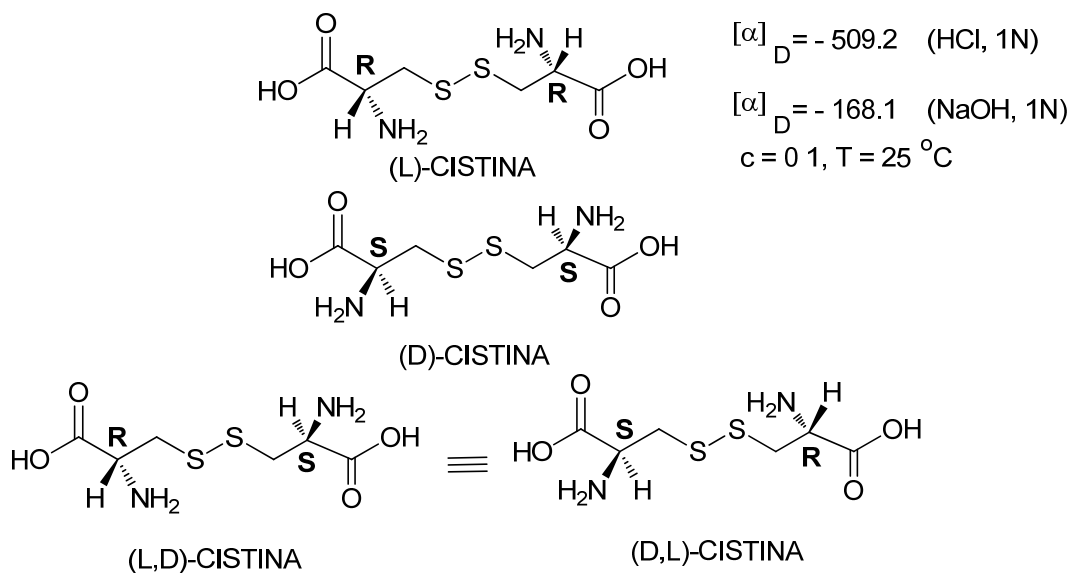
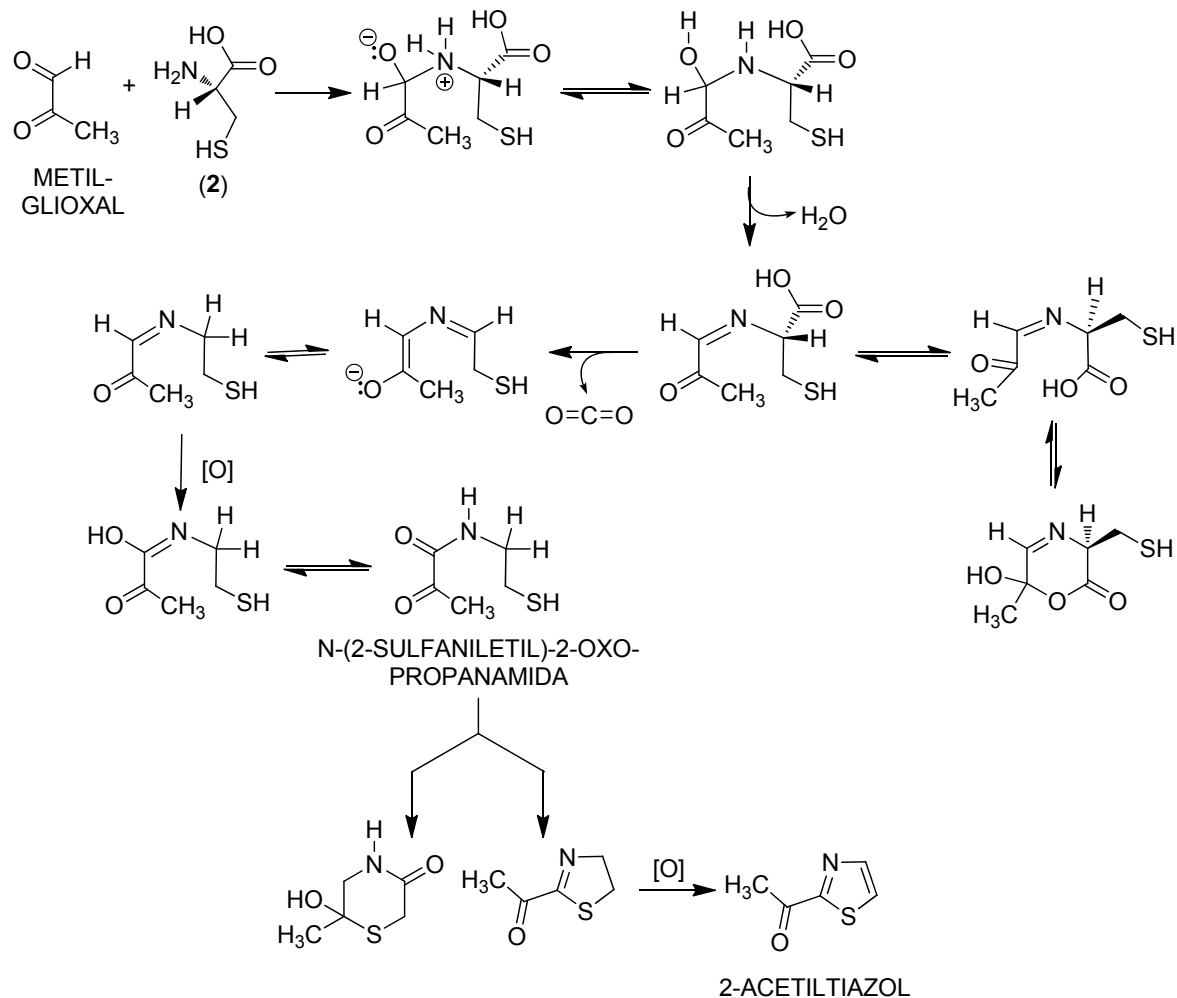


Figura 4

Otro uso importante que se le ha dado a la (L)-cisteína, es en la síntesis de la S-(carboximetil)-(L)-cisteína, un compuesto con actividad como agente mucolítico, expectorante, y que sirve como coadyuvante en el tratamiento de

sulfaniletil)-2-oxopropanamida la cual es un intermediario clave en la síntesis del 2-acetiltiazol a partir de la L-(cisteína) y el metilglioxal, bajo condiciones muy cercanas a las que se encuentran en un vino, esto es, pH ácido, medio acuoso y bajas temperaturas, Esquema 6.⁹

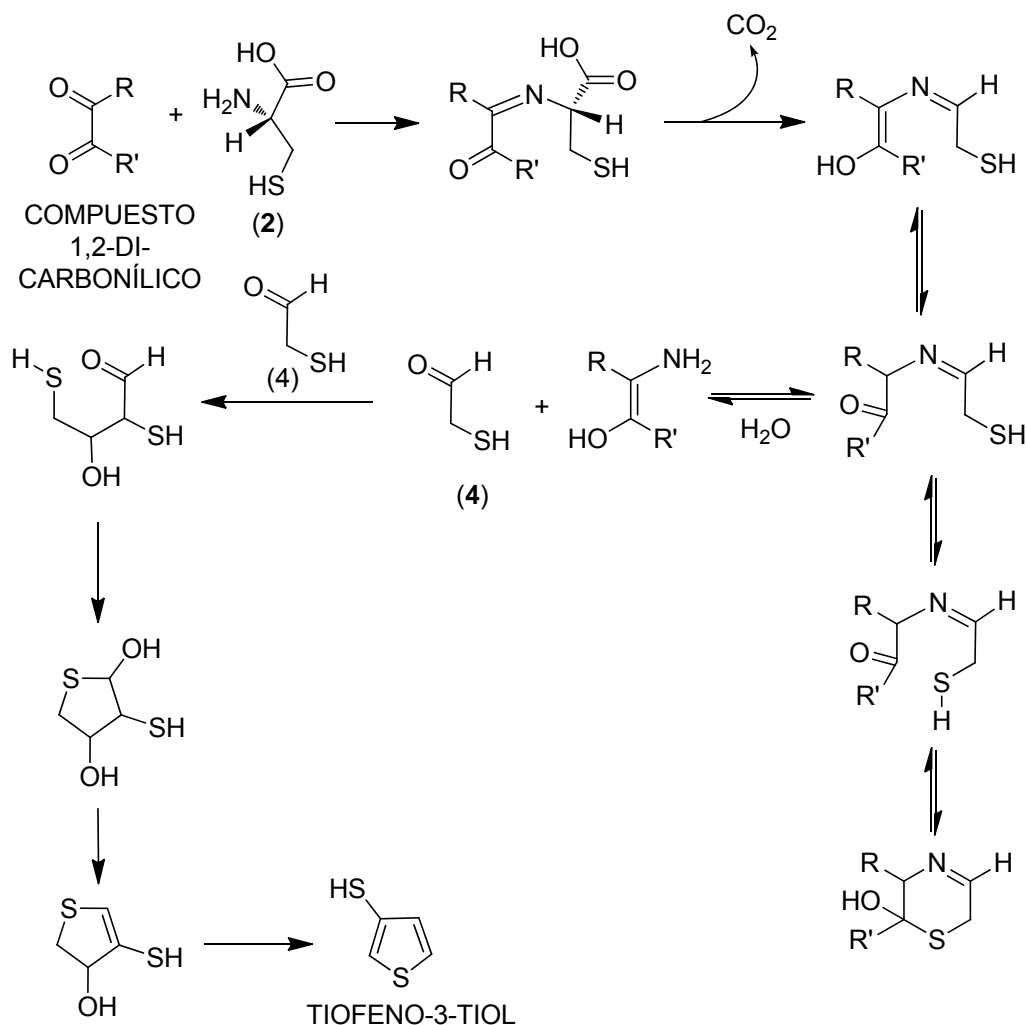


Esquema 6

Se ha determinado que el 2-acetiltiazol tiene un aroma y sabor parecido a los cereales, muy semejante al pan, a las palomitas de maíz, a la nuez y a un asado, a concentraciones de 10 g/L. Se ha reportado su presencia en diversos alimentos cocidos como las carnes, el café tostado, las nueces, los cereales y en algunos vegetales cocidos. Es muy probable que sea un componente importante en los aromas asociados a las nueces rostizadas y asadas que se presentan en los alimentos cocidos.¹⁰

Otro compuesto que se forma durante la cocción de los alimentos es el tiofeno-3-tiol y el cual se forma durante el calentamiento de la carne, y se encuentra en

los extractos de levadura. Tiene aroma y sabor a carne cocida con ajo. El tiofeno-3-tiol se forma por interacción de la (L)-cisteína con un compuesto 1,2-dicarbonílico. En el mecanismo de formación del compuesto tiofeno-3-tiol, el intermediario clave es el mercaptoacetaldehído o aldehído tioglicólico (4), Esquema 7.¹¹



Esquema 7

Dado que uno de los objetivos que se plantearon para el desarrollo de esta tesis era el de llevar a cabo las síntesis de la (D,L)-cisteína (1) y de la (L)-cisteína (2), utilizando reacciones sencillas que hicieran uso de materias primas fácilmente accesibles, así como de condiciones de reacción que se pudieran llevar a cabo sin mucha dificultad en una industria (sobre todo en una industria nacional), se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la síntesis de los compuestos (1) y (2). Los principales resultados de esta revisión se muestran a continuación.

SÍNTESIS REPORTADAS PARA OBTENER LA (L)-CISTEÍNA

Existen diferentes métodos para obtener la (L)-cisteína, y para tener un panorama general en cuanto a éstos se llevó a cabo una revisión bibliográfica, y en función de la información disponible, se clasificó ésta en los siguientes métodos generales para obtener éste aminoácido:

A) A partir de fuentes naturales.

B) Por biosíntesis.

C) Por síntesis química.

C.1) Métodos para efectuar la reducción de la cistina a la cisteína.

C.2) Métodos de resolución de la (D,L)-cisteína.

C.3) Obtención de la (L)-cisteína o de la (D)-cisteína, ópticamente activa, por síntesis química que involucren inducción asimétrica.

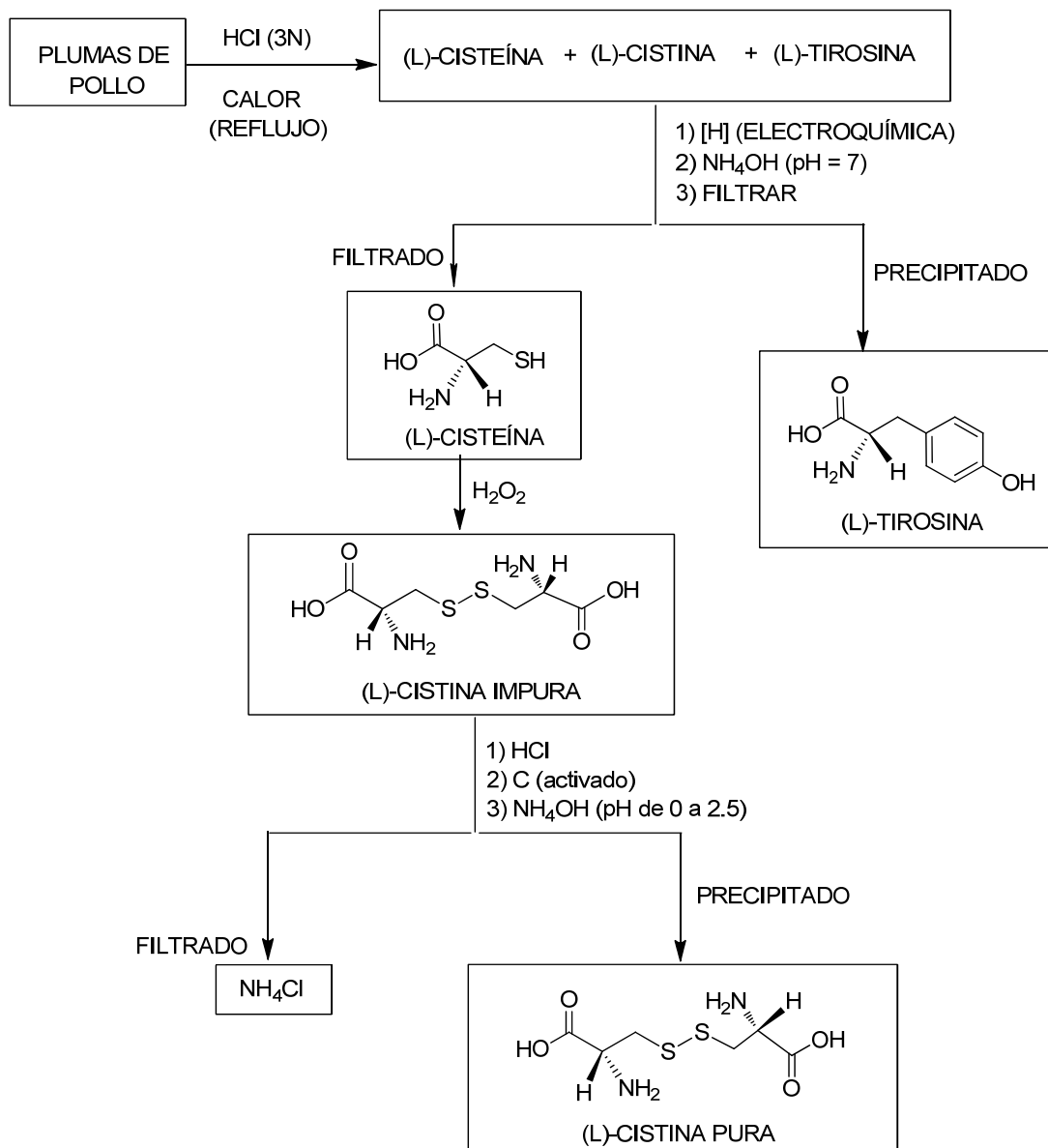
A continuación se describen brevemente cada uno de estos métodos.

A) A partir de fuentes naturales.

A.1) Obtención de la (L)-cisteína a partir de plumas de pollo.

La hidrólisis ácida de ésta fuente natural da lugar a un hidrolizado, en el que se encuentra una mezcla de los siguientes aminoácidos: (L)-cisteína, (L)-cistina y (L)-tirosina. Ésta mezcla de aminoácidos se reduce electroquímicamente, y después se neutraliza con hidróxido de amonio para que precipite la (L)-tirosina. La oxidación del filtrado con agua oxigenada permite obtener la (L)-cistina. La purificación del compuesto (L)-cistina con HCl y carbón activado, permite obtener la (L)-cistina pura con buen rendimiento (de 3 kilogramos de plumas se obtuvieron 157 g de (L)-cistina pura, Esquema 8.¹² La reducción de la (L)-cistina a la (L)-cisteína no se describe en este trabajo, pero en el inciso (D) (ver más adelante) se indica como se puede llevar a cabo ésta reducción.

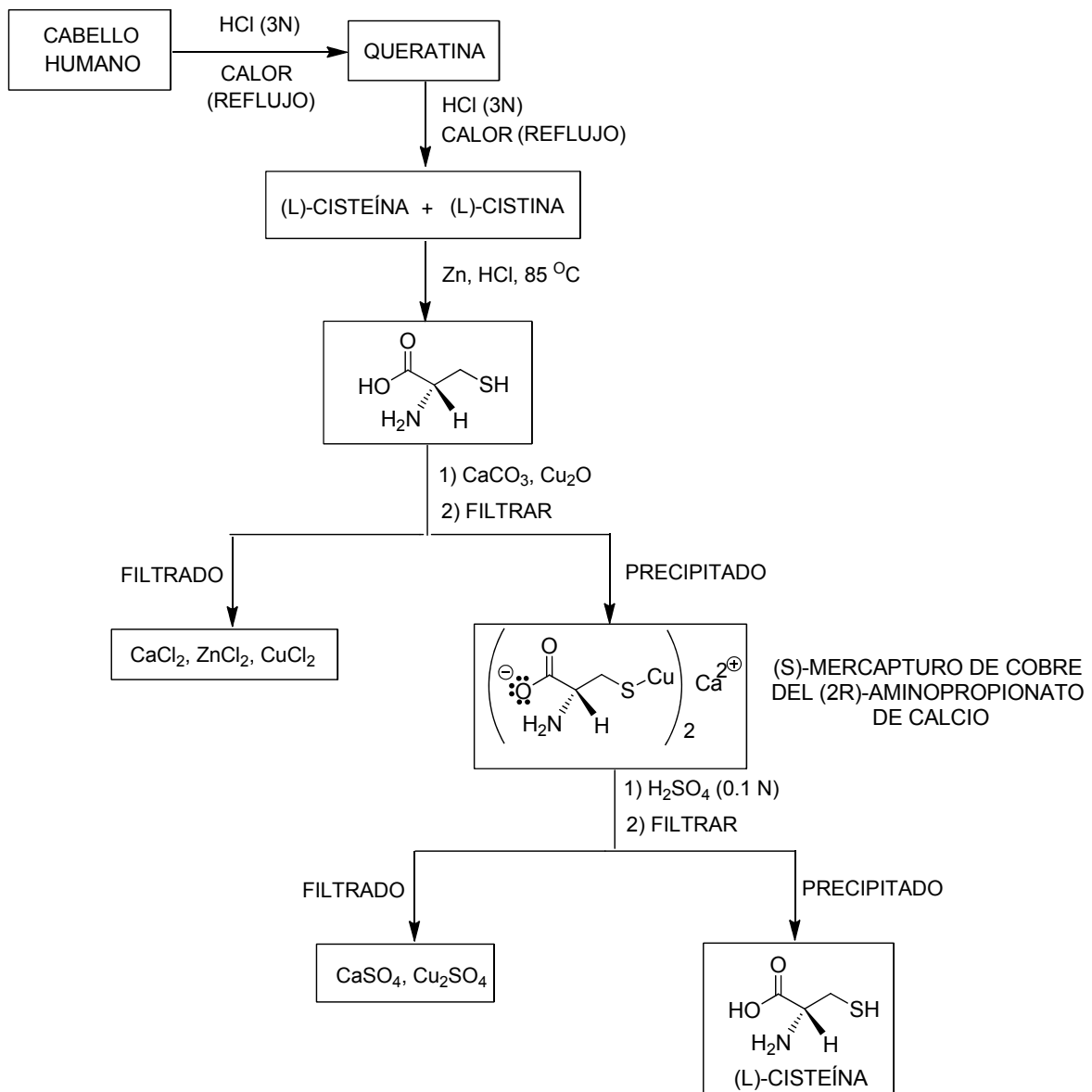
En otro trabajo similar a éste,¹³ se lleva a cabo la separación de la (L)-tirosina de la (L)-cisteína, en el punto isoeléctrico de la (L)-cistina (pH 8.7), con el hidrolizado obtenido a partir de la misma materia prima.



Esquema 8

Existen muchos trabajos en los que se reporta el aislamiento de la (L)-cisteína a partir de la queratina de cabello humano (o bien de alguna otra fuente natural que contenga queratina). La queratina o keratina es una sustancia proteica, muy rica en azufre y que constituye el componente principal de las capas más externas de la epidermis de los vertebrados y de otros órganos derivados del ectodermo, como los pelos, las uñas, las plumas, los cuernos o las pezuñas. La queratina es la responsable de la dureza y resistencia de los cuernos y las uñas. Es una proteína con una estructura secundaria, es decir, la estructura primaria de la proteína se pliega sobre sí misma, adquiriendo tres dimensiones.

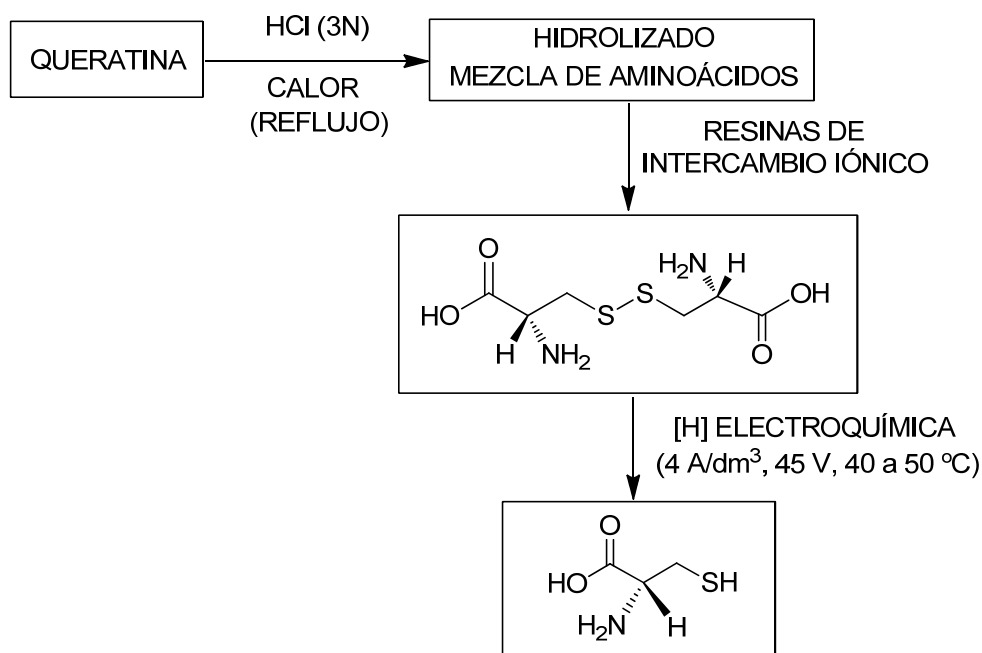
Esta forma nueva es una espiral, llamándose así proteína α -hélice. Esta estructura se mantiene con esa forma tan característica gracias a los puentes de hidrógeno y a las fuerzas hidrofóbicas, que mantienen unidos los aminoácidos de dicha proteína. Todo esto unido, le da a la proteína esa especial dureza que le es característica. Por los grandes beneficios que aporta la queratina, ésta es comercializada como protector y moderador de cabello.¹⁴ Existen muchos métodos para aislar la (L)-cisteína a partir de la queratina. En uno de éstos métodos, dentro del proceso de aislamiento, se lleva a cabo la reducción de la (L)-cistina a la (L)-cisteína, con zinc en medio ácido. La (L)-cisteína se aísla como el (S)-mercapturo de cobre del (2R)-aminopropionato de calcio, el cual se libera posteriormente en presencia de ácido sulfhídrico (a través de una reacción de transmetalación), Esquema 9.^{15,16,17} En otro trabajo se describe que es necesario ajustar el pH del hidrolizado con acetato de sodio (pH 4.5 a 5.0) y a una temperatura de 105 a 110 °C, se logra aislar la L-cisteína con un rendimiento bueno (80 %) y con una pureza excelente (> 97 %).¹⁸



Esquema 9

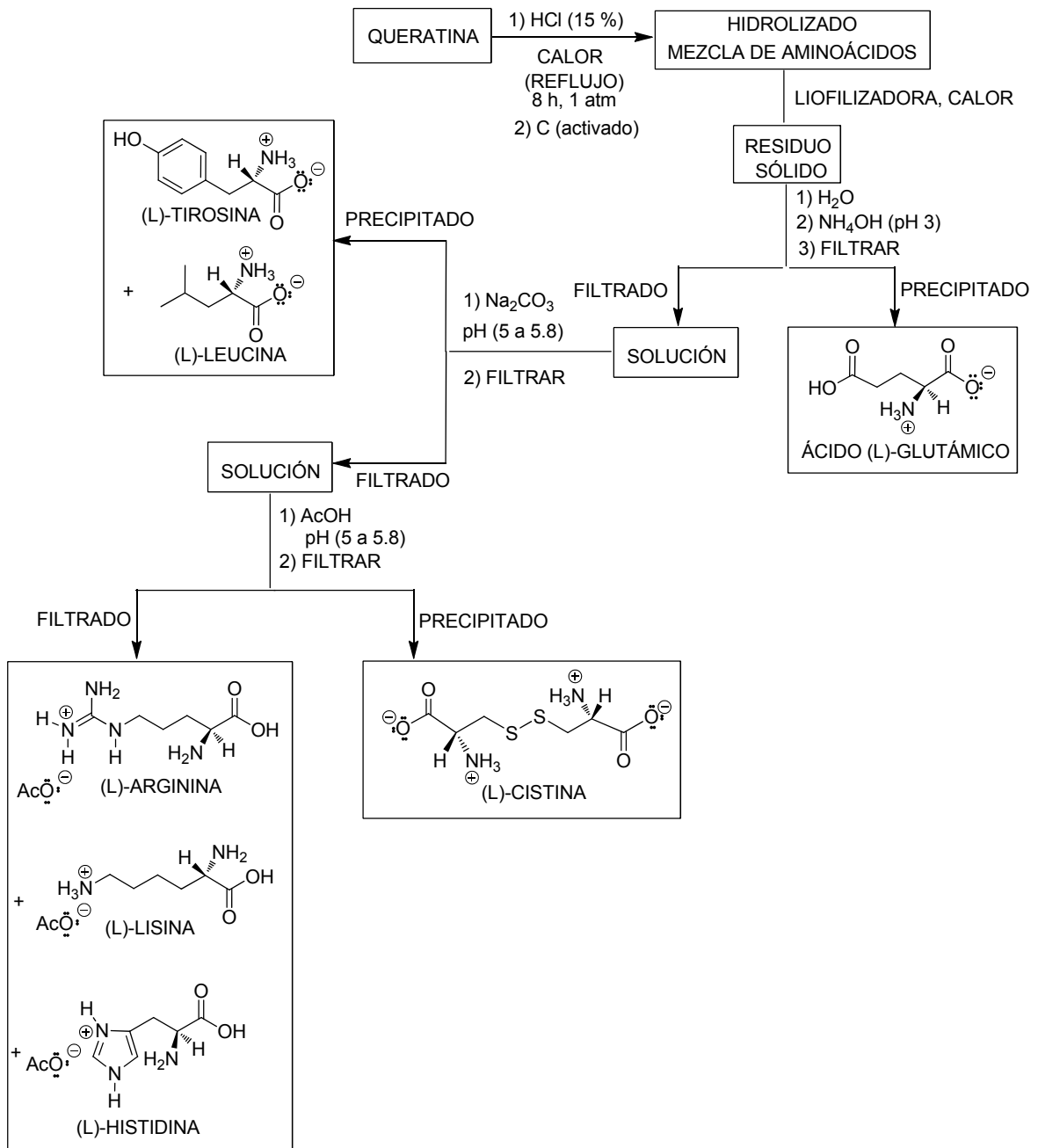
Se ha descrito la obtención de la cisteína a partir de la queratina presente en desechos de la piel de ovejas que se genera en comunidades indígenas.¹⁹ Existen trabajos en los que se lleva a cabo una reducción electroquímica,^{20,21,22} en lugar de la reducción con un metal en medio ácido. Por ejemplo, en uno de ellos se lleva a cabo la hidrólisis de la queratina (obtenida de una fuente natural, como la queratina o la caseína de la leche²³), en presencia de ácido clorhídrico y con calentamiento a reflujo. La mezcla de aminoácidos que se encuentra en el hidrolizado obtenido, se separa a través de una columna conteniendo una resina de intercambio iónico, aislándose de

ésta manera la (L)-cistina. La reducción electroquímica de la (L)-cistina permite obtener la (L)-cisteína, Esquema 10.²¹



Esquema 10

Por otro lado, se han descrito varios métodos para llevar a cabo el aislamiento de los aminoácidos presentes en la queratina, con base a sus puntos isoeléctricos característicos.^{24,25} En uno de estos métodos²⁴ se lleva a cabo la hidrólisis de la queratina, y del hidrolizado obtenido se elimina el agua por evaporación al alto vacío. El residuo se redisuelve en agua, y a través de cambios de pH controlados, se lleva a cabo la separación del ácido glutámico a pH 3.2; de la (L)-tirosina y de la (L)-leucina a pH 5 - 5.8 y de la (L)-cistina a pH 5 - 5.05. La separación de los acetatos de la (L)-arginina, de la (L)-lisina, y de la (L)-histidina, se lleva a cabo por medio de una cromatografía de intercambio iónico, Esquema 11.



Esquema 11

Se ha descrito un método en el que el mismo aminoácido (L)-arginina se separa como el flavinato de arginina²⁵. Figura 5.

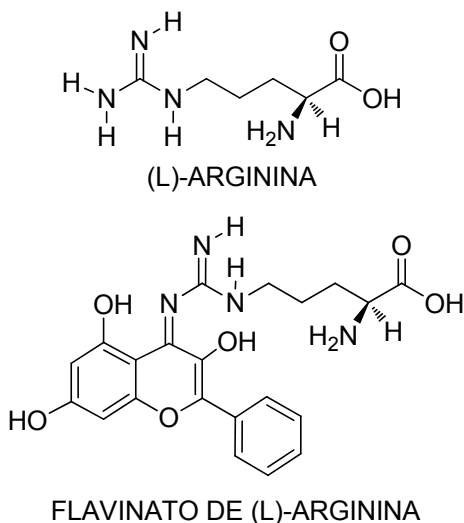


Figura 5

En otro método de hidrólisis de la queratina, ésta se lleva a cabo con ácido sulfúrico diluido (1 a 3 M), o bien HCl diluido (3 a 5 M), en presencia de agua oxigenada (30 %) y de sulfato ferroso, llevando a cabo la hidrólisis a una temperatura de 110 a 115 °C por un tiempo que va de 8 a 14 horas, decolorando con carbón activado.²⁶

Hay un método descrito para obtener la (L)-cisteína, a través de la hidrólisis de pelos de cerdo, como fuente de queratina.²⁷ El agua del hidrolizado se elimina por evaporación. El residuo se redisuelve, se trata con carbón activado, y la mezcla de aminoácidos contenida en la solución se separa por cromatografía de intercambio iónico, utilizando amberlita IRA 67.

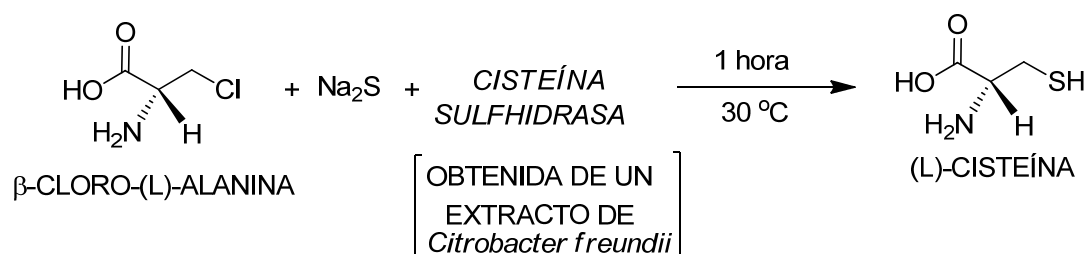
La neutralización del hidrolizado no es tan sencilla como pudiera parecer. Hay un trabajo descrito en el que la neutralización se lleva a cabo en un recipiente de mezclado (reactor con agitación), en el que se adicionan en forma simultánea la base (NaOH) y el hidrolizado ácido conteniendo la L-cisteína. Las mejores condiciones fueron llevar el hidrolizado a valores de pH que van de 1 a 7, a una temperatura que va de 30 °C hasta al punto de ebullición del agua.²⁸

Por otro lado, se ha descrito el uso de la trioctilamina N235 para llevar a cabo la extracción de la L-cisteína a partir de un hidrolizado de plumas de pollo, previo tratamiento del hidrolizado con NaOH, para llevar a cabo el aislamiento por extracción de la L-cisteína con la propia trioctilamina N235.²⁹

B) Obtención de (L)-cisteína por biosíntesis.

B.1) A partir de la β -cloro-(L)-alanina.

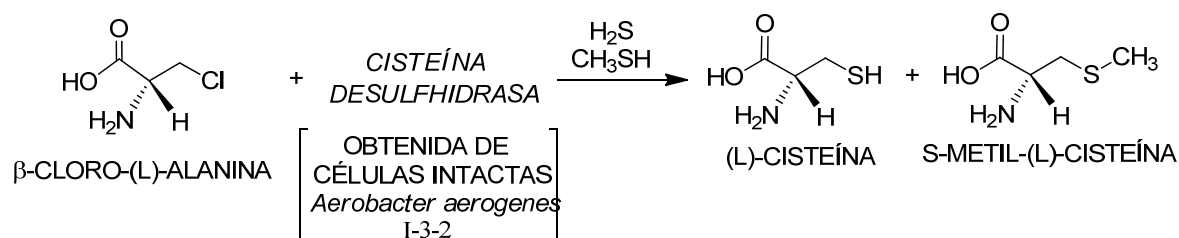
Existen muchos métodos reportados en la literatura para obtener la (L)-cisteína a partir de la β -cloro-(L)-alanina, a través de la sustitución del átomo de cloro (-Cl) por el grupo tiol (-SH), en presencia de enzimas como la **cisteína sulfhidrasa** obtenida a partir de diferentes tipos de células.^{30,31,32,33,34,35} Por ejemplo, se ha descrito la obtención de la (L)-cisteína a partir de la β -cloro-(L)-alanina en presencia de sulfuro de sodio (o bisulfuro de sodio o bien de amonio) en presencia de la **cisteína sulfhidrasa**, obtenida a partir de células de **Citrobacter freundii**, o de **Enterobacter aerogenes**, o de **Alaligenes kaecalis** o bien de **Escherichia Coli**, Esquema 12.³⁰



Esquema 12

Por otro lado, a partir de una cepa de células intactas de **Aerobacter aerogenes**

I-3-2 (o de **Aerobacter cloacae IFO-12009**), también fue aislada la **cisteína sulfhidrasa**, y en presencia de ésta enzima se llevó a cabo la reacción de sustitución sobre la β -cloro-(L)-alanina en presencia de ácido sulfhídrico y de metilmercaptano, para obtener la (L)-cisteína y la S-metil-(L)-cisteína, Esquema 13.³¹



Esquema 13

Asimismo se ha descrito el aislamiento de la **cisteína desulfhidrasa** a partir de **Enterobacter Cloacae (NCTC-10005)**, y al utilizar como sustrato a la β -cloro-

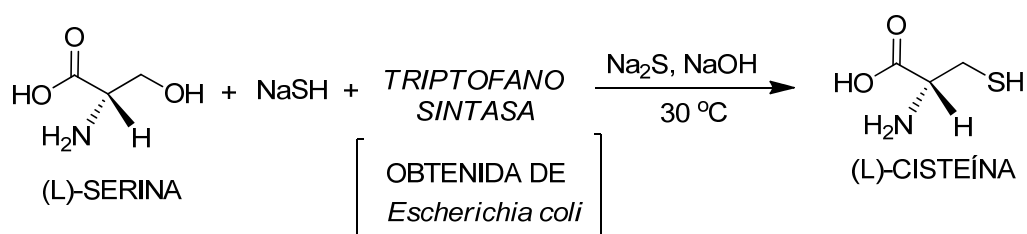
(L)-alanina, a través de la misma reacción de sustitución, se obtuvo la (L)-cisteína.³²

De una cepa de células de ***Enterobacter aerogenes* IFO-3320**, se aisló la ***cisteína desulfhidrasa***, y en presencia de ésta enzima se llevó a cabo la reacción de sustitución sobre la β-cloro-(L)-alanina, con ácido sulfhídrico, empleando una solución amortiguadora de amoníaco (pH 9.5), en presencia de dodecilsulfato de sodio (C₁₂H₂₅SO₄Na) y de fosfato de piridoxal, para obtener la (L)-cisteína, la cual se obtuvo con un mayor rendimiento cuando se utiliza el fosfato de piridoxal, que en ausencia del mismo.³³ La misma reacción se llevó a cabo utilizando otra cepa de bacterias (***Enterobacter cloacae* IFO-12009**), de la cual se aisló la ***cisteína desulfhidrasa***, y en presencia de ésta enzima se llevó a cabo la reacción de sustitución sobre la β-cloro-(L)-alanina, en presencia de sulfuro de sodio, de un agente tensoactivo (dodecilsulfato de sodio) y de fosfato de piridoxal.³⁴

Se ha descrito el mismo tipo de reacción, utilizando células de ***Enterobacter aerogenes* IFO-3320**, y empleando como agente nucleofílico el sulfuro de amonio (o bien el polisulfuro de amonio con un contenido de S del 5%), y utilizando como agente tensoactivo el laurilsulfato de sodio, en presencia de fosfato de piridoxal. Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se utilizó el sulfuro de amonio.³⁵

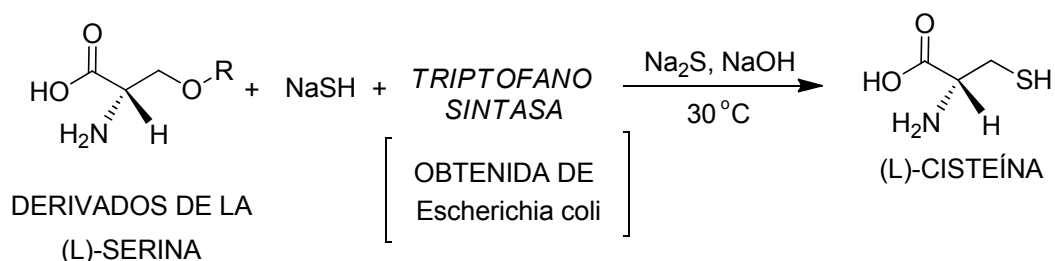
B.2) A partir de serina.

La (L)-cisteína también se puede obtener a partir de la (L)-serina, para lo cual es necesario llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica del grupo éter (o del grupo éster) por el grupo -SH, con sulfuro de sodio en presencia de la **Triptófano sintasa**, obtenida a partir de células de **Escherichia Coli**, Esquema 14.³⁶

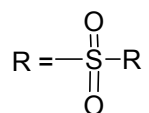
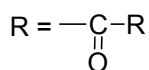


Esquema 14

La misma estrategia, en la que se lleva a cabo una reacción de sustitución, se ha aplicado sobre derivados de la (L)-serina como sus éteres (O-alquil, O-aril y O-alílicos) o bien sus esterres (tanto de ácidos carboxílicos o bien de ácidos sulfónicos), con sulfuro de sodio en presencia de la **Triptófano sintasa**, obtenida a partir de células de **Escherichia Coli**, Esquema 15.³⁶



R = alquilo, arilo o alilo



Esquema 15

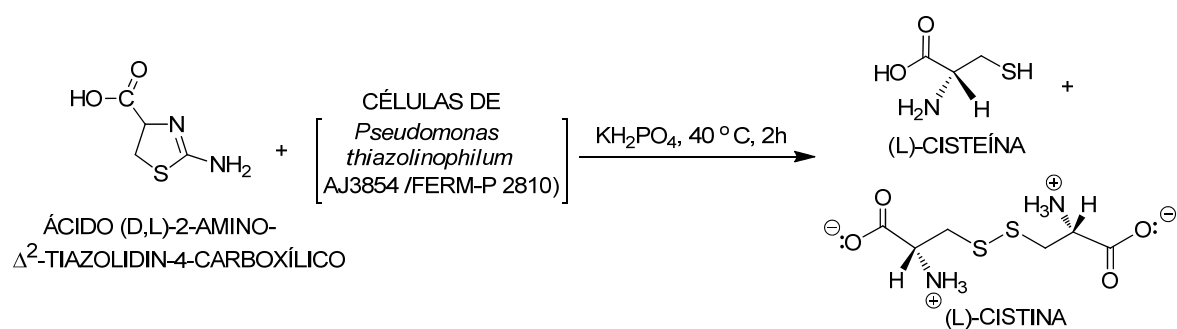
Se ha descrito que la O-acetilserina en presencia de la *Acetiltransferasa de la serina* está involucrada en el primer paso de la biosíntesis de la cisteína en bacterias y plantas.³⁷ Éste método de obtención de la cisteína a partir de la serina es tan importante que se ha desarrollado un método para detectar que genes y secuencias de ADN son los que codifican para formar la ***Acetiltransferasa de la serina*** y que son los apropiados para llevar a cabo la producción de la cisteína.³⁸

Una de las últimas modificaciones que se han hecho para ésta transformación, consiste en utilizar como sustrato la N-acetilserina, la cual se hace reaccionar con el tiosulfato de sodio en presencia de una cadena de ***Escherichia Coli W3110/pG13*** con el gen ***yfiK***.³⁹

B.3) A partir del ácido 2-amino- Δ^2 -tiazolin-4-carboxílico.

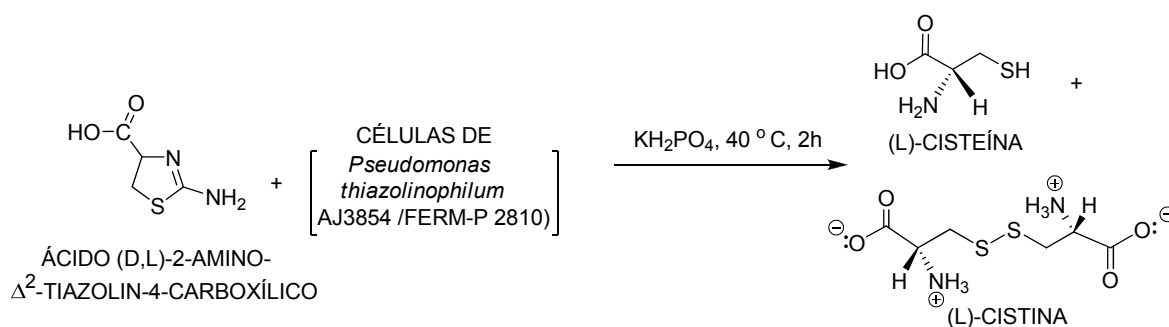
Existen numerosos reportes en los que se describe la obtención de la (L)-cisteína o de la (L)-cistina, utilizando como materia prima el ácido (D,L)-2-amino- Δ^2 -tiazolin-4-carboxílico.

Por ejemplo, un cultivo de células de ***Pseudomonas Thiazolinophilum AJ3854 (FERM-P2810)*** se hizo crecer en presencia del ácido (D,L)-2-amino- Δ^2 -tiazolin-4-carboxílico, en un medio de cultivo a pH 7 durante 15 horas y a 30 °C. Las células se aislaron por centrifugación y se adicionaron a un medio de cultivo el cual contenía el racemato. Después del periodo de incubación por 2 horas a 40 °C, se adicionó una solución de ácido clorhídrico. En la mezcla de reacción se observó la presencia de mezcla de la (L)-cistina y de la (L)-cisteína, Esquema 16.⁴⁰



Esquema 16

Existe un método en el que se describe la misma reacción, utilizando un medio de cultivo de células de *Pseudomonas thiazolinophilum* (FERM-P2810) a pH 7.0 y a 30 °C, pero en el que se hace uso de hidroxilamina y de una solución amortiguadora de pH de fosfatos. Se observa la formación de la mezcla de (L)-cistina y de la (L)-cisteína, incrementándose la formación de la (L)-cistina, al utilizar la hidroxilamina.⁴¹ Bajo estas condiciones, se ha determinado que la hidrólisis del ácido (D,L)-2-amino- Δ^2 -tiazolin-4-carboxílico pasa a través del S-carbomoil-(L)-cisteína como intermediario, Esquema 17.⁴²



Esquema 17

Además se ha identificado que en los extractos de células de la *Pseudomonas sp* se encuentra la **hidrolasa** del **ácido (L)-2-amino- Δ^2 -tiazolin-4-carboxílico**, y que en presencia de nitrógeno gas se forma como producto una mezcla constituida por la (L)-cisteína con un 39 % y de la (L)-cistina con un 41%.⁴³ En general la enzima se aísla al tratar la bacteria para obtener una solución de la enzima cruda (se ha descrito esta técnica con la *Pseudomonas sp zjwp14*) y así se utiliza adicionando el ácido (D,L)-2-amino- Δ^2 -tiazolin-4-carboxílico a una temperatura que va de 20 a 52 °C y por un tiempo de 1 a 9 horas, en un método de química sustentable.⁴⁴ Con otro tipo de bacterias (*Pseudomonas sp TS-1138*) también se ha llevado a cabo la transformación del ácido (D,L)-2-amino- Δ^2 -tiazolin-4-carboxílico a la L-cisteína, utilizando un reactor de alimentación continua.⁴⁵ Se ha descrito que cuando se inmoviliza la enzima en una micro cápsula formada a partir de la celulosa sulfato de sodio y el poli(dimetildietil cloruro de amonio), se lleva a cabo la reacción de hidrólisis en un tiempo de reacción 2.5 veces más rápida comparada cuando la misma reacción se lleva a cabo sin inmovilizar la enzima.⁴⁶

Otro tipo de células que se han utilizado son las de ***Pseudomonas thiazolinophilum* (FERM-P2810)**, las cuales se hicieron crecer con el ácido (D,L)-2-amino- Δ^2 -thiazolin-4-carboxílico, para obtener finalmente la (L)-cisteína con un rendimiento mayor cuando se eliminó por completo el oxígeno del medio de cultivo. Para incrementar el rendimiento de la (L)-cisteína, se llevó a cabo la misma reacción utilizando las mismas células, el mismo sustrato a 34 °C, pero efectuando la reacción en presencia de sales ferrosas.⁴⁷ Por el otro lado, se obtuvo la L-cistina cuando la reacción de hidrólisis se llevó a cabo en presencia de oxígeno disuelto en el medio de reacción.⁴⁸

La mezcla de (L)-cisteína y de (L)-cistina se obtuvo con mejores rendimientos cuando se utilizaron células de ***Pseudomonas thiazolinophilum* AJ11072** (una ***Pseudomonas*** mutante que no puede crecer en presencia de (L)-cisteína como fuente de nitrógeno), utilizando como sustrato el ácido (D,L)-2-amino- Δ^2 -thiazolin-4-carboxílico, en un medio de cultivo a pH 8.2 y a 40 °C.⁴⁹

Se han obtenido resultados similares con otro tipo de células, como la ***Sarcina lutea* ATCC 272**, las cuales se hicieron crecer en presencia de fosfato monobásico de potasio y clorhidrato de hidroxilamina (como inhibidor) en el medio de cultivo a pH 7.0 y 30 °C, y al adicionar el ácido (D,L)-2-amino- Δ^2 -thiazolin-4-carboxílico, después de 54 horas a 30 °C, se formó en una mayor proporción la (L)-cisteína sobre la (L)-cistina.⁵⁰

Se ha descrito el uso de otro tipo de bacteria como la ***Pseudomonas putida* TS-1138** como fuente de la enzima, utilizando hidroxilamina como inhibidor.^{51,52,53}

Se ha descrito el uso de otra bacteria, la ***Pseudomonas* M-38**, con la cual se estabiliza la enzima ***Cisteína sintetasa***, con lo que se reduce la inhibición de la propia enzima.⁵⁴ Se han descrito varias maneras para separar la L-cisteína obtenida de un fermentador, siendo la más utilizada una cromatografía de intercambio iónico a pH de 5 a 9 (es normal que salga del fermentador a un pH de 5 o bien a pH < 2).⁵⁵

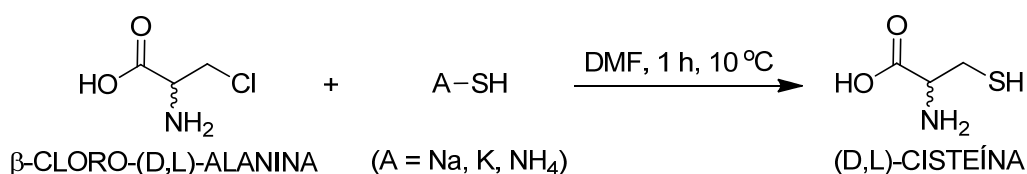
Hay muchos métodos descritos en los que se lleva a cabo una modificación a nivel de genes (cadena del ADN) de las bacterias que pertenecen al género ***Escherichia* o *Pantoe***, para que a través de dichas modificaciones genéticas

se bloquean algunas de las rutas metabólicas a través de las cuales se degradan los aminoácidos como la L-cisteína.^{56,57}

C) Obtención de (D,L)-cisteína por síntesis química.

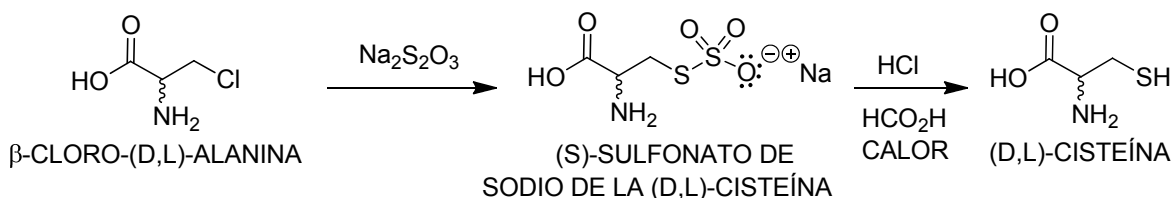
C.0.1) A partir de la β -cloro-(D,L)-alanina.

Existen bastantes métodos en la literatura que describen la obtención de la (D,L)-cisteína, en los que se utiliza como materia prima la β -cloro-(D,L)-alanina, y sobre la cual se lleva a cabo la sustitución del cloro por el grupo tiol, utilizando bisulfuro de sodio (o de potasio, o de amonio) en DMF.⁵⁸ Asimismo se ha descrito que si se efectúa la reacción de sustitución con bisulfuro de sodio en presencia de cloruro de magnesio, se incrementa el rendimiento de la reacción, Esquema 18.⁵⁹



Esquema 18

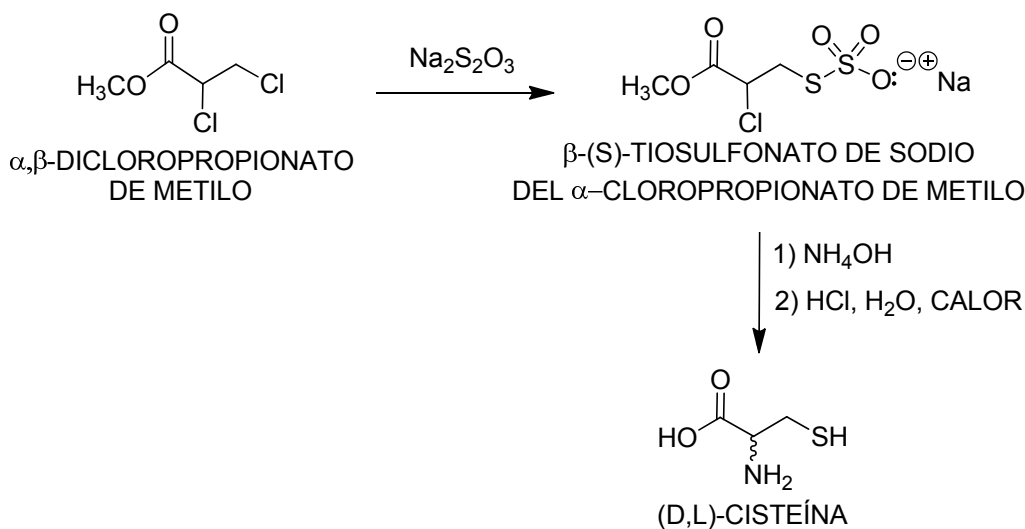
Una modificación que se ha hecho en ésta reacción es la de llevar a cabo sobre la β -cloro-(D,L)-alanina una reacción de sustitución con tiosulfato de sodio para obtener el (S)-sulfonato de sodio de la cisteína, el cual al ser hidrolizado, permite obtener la (D,L)-cisteína y de ésta manera se elimina la posibilidad de que se forme el sulfuro de dialquilo, Esquema 19.^{60,61,62}



Esquema 19

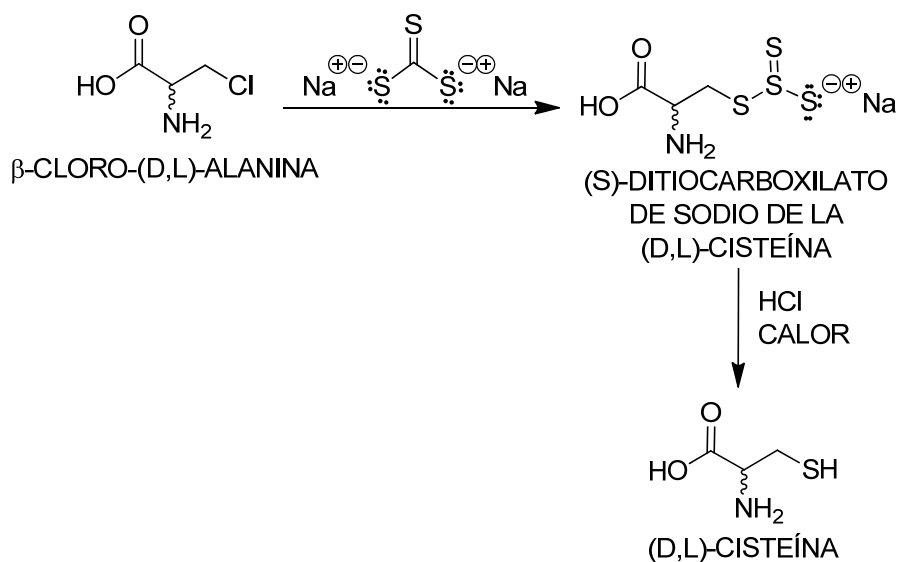
La misma reacción se llevó a cabo utilizando como sustrato el α,β -dicloropropionato de metilo, el cual se hizo reaccionar con tiosulfato de sodio en presencia de una mezcla de metanol-agua, para dar el β -(S)-tiosulfonato de sodio del α -cloropropionato de metilo. La sustitución del cloro en la posición α

por el grupo amino, y la posterior hidrólisis del compuesto β -(S)-tiosulfonato de sodio del α -aminopropionato de metilo dió lugar a la (D,L)-cisteína, Esquema 20.⁶³



Esquema 20

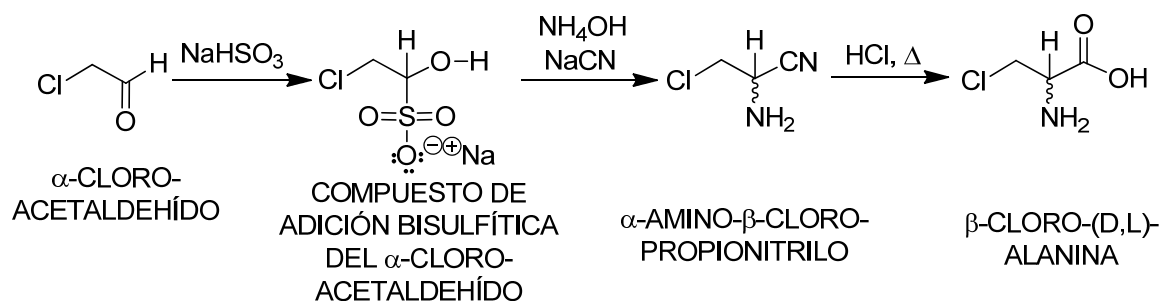
Con el mismo objetivo de evitar la formación del sulfuro de dialquilo, se llevó a cabo la reacción de sustitución de la β -cloro-(D,L)-alanina con el tritio carbonato de sodio, para obtener el tritio carbonato monobásico de alquilo. Una posterior hidrólisis ácida del tritio carbonato monobásico de alquilo permite obtener la (D,L)-cisteína, Esquema 21.⁶⁴



Esquema 21

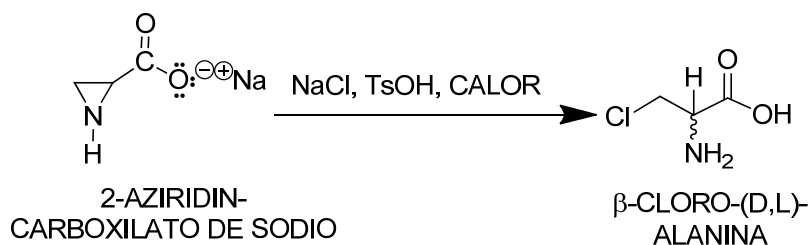
En una aproximación similar, se ha descrito la reacción de sustitución de la β -cloro-(D,L)-alanina con trisulfuro de sodio (o cualquier otro polisulfuro) en medio acuoso, para obtener la (D,L)-cisteína y la (D,L)-cistina.⁶⁵

La materia prima que se utiliza en ésta aproximación, la β -cloro-(D,L)-alanina, se puede obtener a partir del α -cloroacetaldehído, llevando a cabo una síntesis de Strecker modificada. En ésta síntesis se hace reaccionar el β -cloroacetaldehído con bisulfito de sodio, aislándose el compuesto de adición bisulfítica del α -cloroacetaldehído. Una vez que se forma el compuesto de adición bisulfítica, éste se hace reaccionar con amoníaco y cianuro de sodio, para formar el α -amino- β -cloropropionitrilo. La hidrólisis ácida del α -amino- β -cloropropionitrilo, permite obtener la β -cloro-(D,L)-alanina, Esquema 22.⁶⁶



Esquema 22

Por otro lado, se ha descrito la obtención de la β -cloro-(D,L)-alanina, utilizando como materia prima el 2-aziridincarboxilato de sodio, el cual al hacerlo reaccionar con cloruro de sodio en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, permite obtener la β -cloro-(D,L)-alanina, Esquema 23.⁶⁷

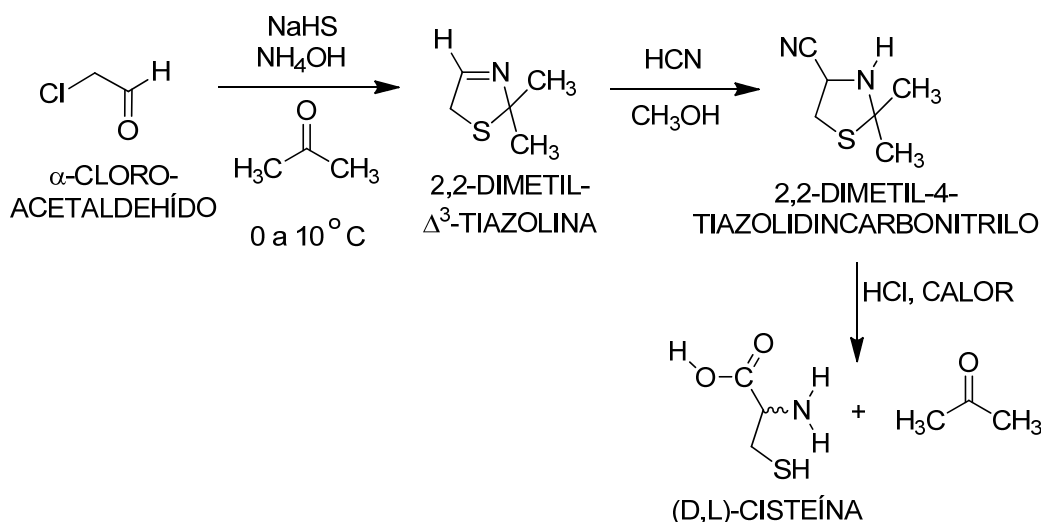


Esquema 23

C.0.2) A partir del α -cloroacetaldehído.

La síntesis química de la (D,L)-cisteína también se puede llevar a cabo utilizando como materia prima el α -cloroacetaldehído, el cual se hace

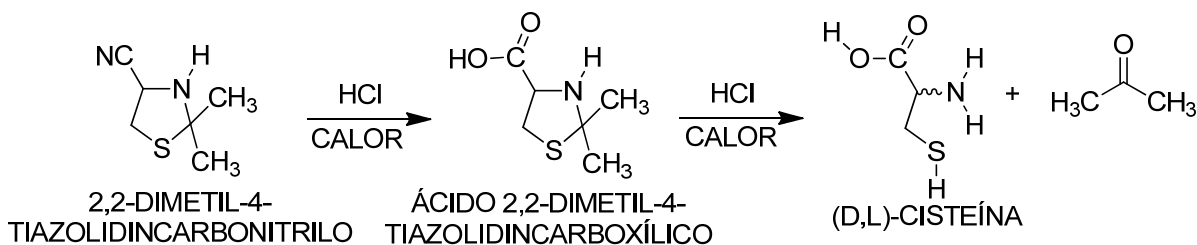
reaccionar con bisulfuro de sodio, hidróxido de amonio y acetona, para que a través de una reacción multicomponente se obtenga la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina. La reacción de adición del ión cianuro sobre el grupo imino de la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina, da lugar a la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina. La hidrólisis ácida de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina, permite obtener la (D,L)-cisteína, Esquema 24.⁶⁸



Esquema 24

La misma secuencia sintética se ha utilizado para obtener la (D,L)-cisteína, utilizando como materia prima el aldehído tioglicólico, Esquema 2.⁶⁹

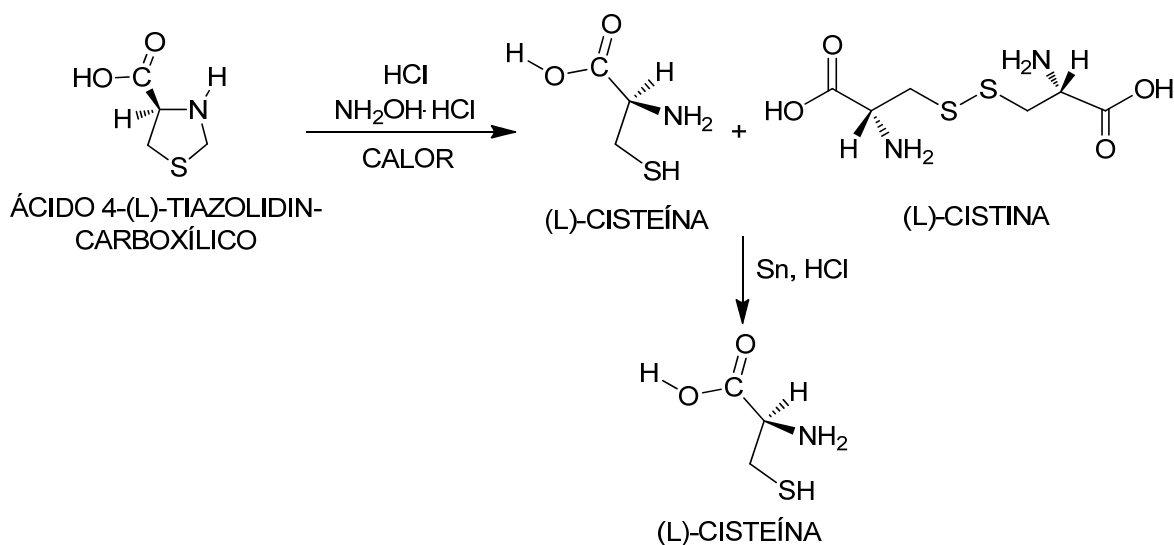
En la secuencia sintética mostrada en el Esquema 24, en el último paso durante la hidrólisis del 2,2-dimetiltiazolidin-4-carbonitrilo, se puede formar como intermediario el ácido 2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxílico (por la hidrólisis del nitrilo, previa a la apertura del anillo heterocíclico). Una vez que se forma el ácido 2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxílico, si se continúa la hidrólisis ácida se rompe el anillo, para obtener la (D,L)-cisteína y la acetona, Esquema 25.



Esquema 25

Se han descrito otras condiciones para llevar a cabo la hidrólisis y obtener el aminoácido libre, la (L)-cisteína, la cual se obtiene a partir del ácido (4R)-4-tiazolidincarboxílico, utilizando ácido clorhídrico diluido y clorhidrato de hidroxilamina. Al final de la hidrólisis se obtiene una mezcla de (L)-cisteína, y

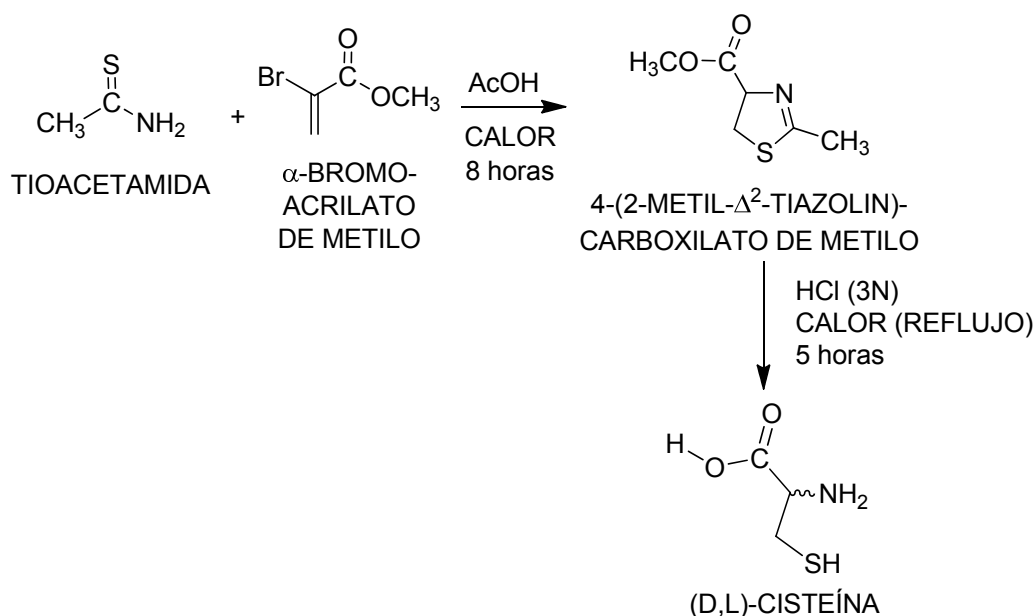
de (L)-cistina, la cual al ser reducida con estaño y ácido clorhídrico permite obtener el clorhidrato de la (L)-cisteína, Esquema 26.⁷⁰



Esquema 26

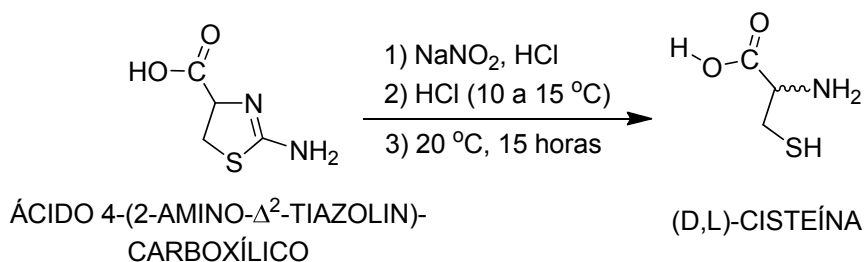
C.0.3) A partir de ácidos Δ^2 -tiazolin-4-carboxílicos sustituidos en la posición 2.

En una aproximación sintética interesante, se hace reaccionar una carbotioamida con esteres de ácidos α -haloacrílicos, para formar los 4-(2-alkil- Δ^2 -tiazolin)-carboxilatos de alquilo. Por ejemplo, se ha descrito esta reacción con la tioacetamida y el β -bromoacrilato de metilo, para formar el 4-(2-metil- Δ^2 -tiazolin)carboxilato de metilo. La hidrólisis ácida del compuesto 4-(2-metil- Δ^2 -tiazolin)carboxilato de metilo permitió obtener la (D,L)-cisteína, Esquema 27.⁷¹



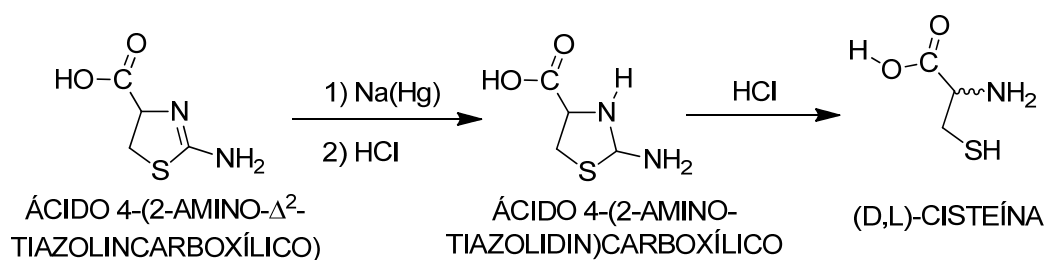
Esquema 27

Utilizando como materia prima el ácido (D,L)-4-(2-amino-Δ²-tiazolin)carboxílico, también se puede obtener la (D,L)-cisteína, para lo cual se lleva a cabo una nitrosación y una posterior hidrólisis ácida, Esquema 28.⁷²



Esquema 28

De manera semejante, si se utiliza la misma materia prima, el ácido (D,L)-4-(2-amino-Δ²-tiazolin)carboxílico, también se puede obtener la (D,L)-cisteína, llevando a cabo una reducción con sodio amalgamado para formar el ácido 4-(2-aminotiazolidin)carboxílico, el cual a través de una hidrólisis ácida permite obtener la (D,L)-cisteína, Esquema 29.⁷³



Esquema 29

C.1) Métodos para efectuar la reducción de la cistina a la cisteína.

Existen descritos diversos métodos para llevar a cabo ésta reducción, los cuales los podemos clasificar de la siguiente manera:

C.1.1) Reducción con metales.

C.1.2) Reducción por medio de una hidrogenación catalítica.

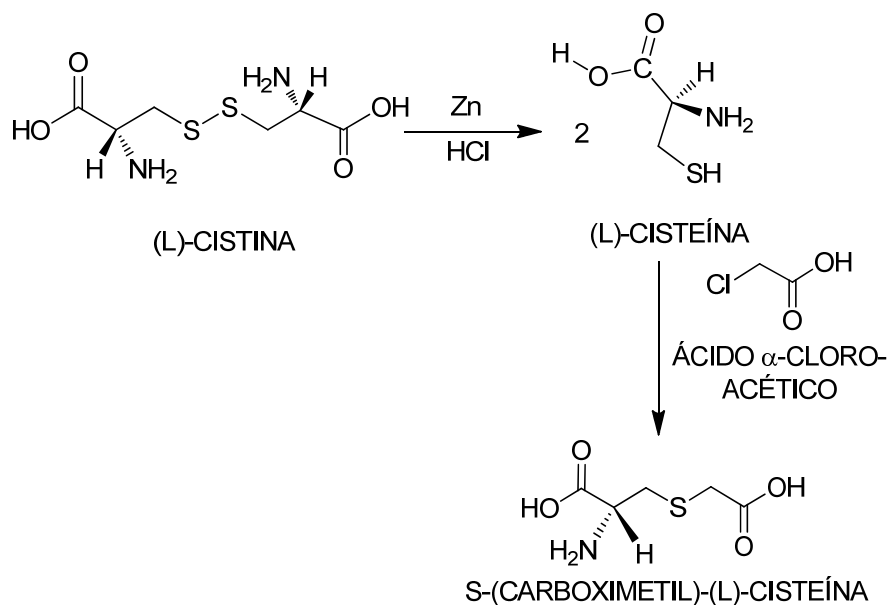
C.1.3) Reducción electroquímica.

C.1.4) Otros agentes reductores.

A continuación se comentan cada uno de éstos métodos.

C.1.1) Reducción con metales.

Éste método de reducción es el más sencillo para llevar a cabo la conversión de la (L)-cistina a la (L)-cisteína, o bien la (D,L)-cistina a la (D,L)-cisteína. Sin embargo se presentan problemas en el aislamiento de la cisteína. Se han empleado diversos metales como agentes reductores, dentro de los cuales se encuentra el aluminio amalgamado en presencia de ácido clorhídrico, en ausencia de dióxido de carbono y agua,⁷⁴ o bien utilizando aluminio en ácido clorhídrico, en presencia del formaldehído sulfoxilato de sodio (el compuesto de adición bisulfítica del formaldehído).⁷⁵ Se han utilizado otros metales como el estaño en presencia de ácido clorhídrico y del formaldehído sulfoxilato de sodio.⁷⁶ También se ha descrito la reducción de la (L)-cistina, utilizando zinc en presencia de ácido clorhídrico,⁷⁷ para obtener así la (L)-cisteína impura. La (L)-cisteína impura se hizo reaccionar con ácido cloroacético, para dar finalmente la (S)-carboximetil-(L)-cisteína, la cual ya fue fácil de aislar y purificar, Esquema 30.⁷⁸



Esquema 30

Asimismo, se ha llevado a cabo la reducción utilizando acetato de plomo (II) en presencia de ácido sulfhídrico, separando de la mezcla de reacción la cisteína como el cuprato correspondiente. La hidrólisis de dicho cuprato permite obtener la cisteína.⁷⁹ Inclusive existe un método descrito en el que se lleva a cabo la reducción en un medio básico, y el cual emplea como agente reductor el sodio metálico en presencia de amoníaco líquido.⁸⁰

C.1.2) Reducción por medio de una hidrogenación catalítica.

Este tipo de reducciones no son comunes para obtener la (L)-cisteína a partir de la (L)-cistina, o bien para obtener la (D,L)-cisteína a partir de la (D,L)-cistina. El problema con éste método radica en que una vez que se forma la (L)-cisteína, ésta es capaz de envenenar el catalizador, disminuyendo así la eficiencia del mismo. Se ha tratado de resolver éste problema llevando a cabo la hidrogenación catalítica con el clorhidrato de la (L)-cistina y utilizando paladio esponja como catalizador en presencia de ácido clorhídrico concentrado, para obtener el clorhidrato de la (L)-cisteína.⁸¹

Con el mismo fin se llevó a cabo ésta reducción utilizando como catalizador un coloide en el que se encuentra soportado el metal. Se ha descrito el paladio metálico soportado en un polímero coloidal de alcohol polivinílico, llevándose a cabo la reacción de hidrogenación en presencia de ácido clorhídrico (2 N), con la ventaja de que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y a

presión atmosférica.⁸² Hay una técnica en la que se describe la reducción catalítica de la (L)-cistina en presencia de un extracto libre de células de *Clostridium thermoaceticum*, sobre las cuales se adicionan hidrógeno gas y el viológeno de metilo (dicloruro del N-N'-dimetil-3,3'-dipiridilio), Figura 6. La reducción se lleva a cabo a un pH de 9.5 y una temperatura de 60 °C, para obtener la (L)-cisteína.⁸³

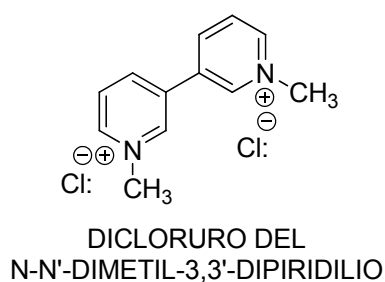
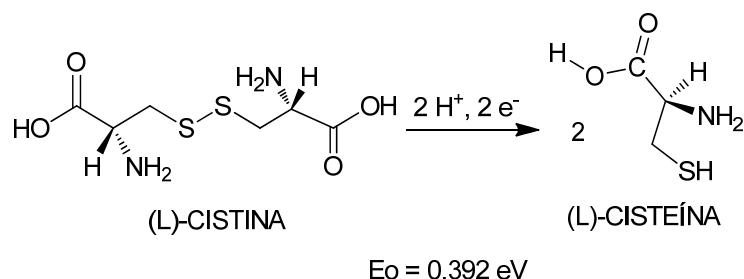


Figura 6

C.1.3) Reducción electroquímica.

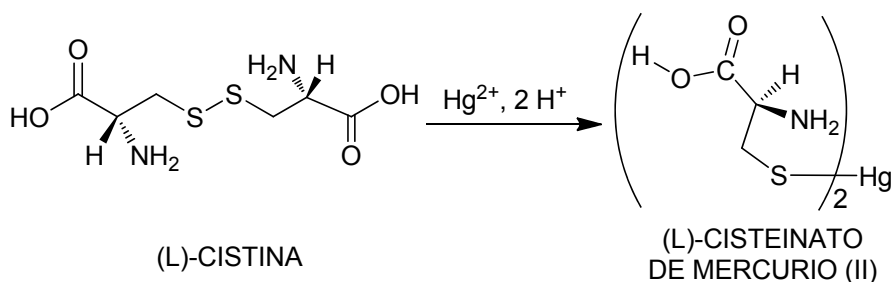
Existen bastantes trabajos en los que se reporta éste tipo de reducción, para obtener la (L)-cisteína a partir de la (L)-cistina, o bien la (D,L)-cisteína a partir de la (D,L)-cistina. Existen diversos reportes en los que no se indican los puntos relevantes de dichas reducciones (salvo que el rendimiento es cercano al 95%).^{84,85} Sin embargo, en otros trabajos sí se describen las condiciones bajo las cuales se han llevado a cabo éstas reducciones y los problemas que presentan. En un estudio se obtuvo la (L)-cisteína de alta pureza y con alto rendimiento, al llevarse a cabo un monitoreo del punto final del proceso de reducción siguiendo el potencial de electrodo.⁸⁶ Éste monitoreo es importante, ya que si se parte del clorhidrato de la (L)-cistina se puede obtener el clorhidrato de la (L)-cisteína, de alta pureza, pero si no se detiene en el punto exacto del término de la reducción, se puede presentar la racemización del producto.⁸⁷ Los parámetros experimentales que son importantes en ésta reducción son la velocidad de flujo cíclico y los factores de corriente directa.⁸⁸ Se ha determinado que el potencial de electrodo para la reacción de reducción de la (L)-cistina a la (L)-cisteína a 25 °C y a pH 7.0 es de $E_0 = 0.392$ eV, Esquema 31.⁸⁹



Esquema 31

La reducción se ha efectuado utilizando diversos electrodos. Por ejemplo, se han utilizado electrodos de platino platinizados (electrodo de platino cubierto con una capa de negro de platino) con cisteinato de mercurio.⁹⁰ También se ha efectuado ésta reducción utilizando electrodos de acero inoxidable y una corriente de 5.6 A/s.⁹¹

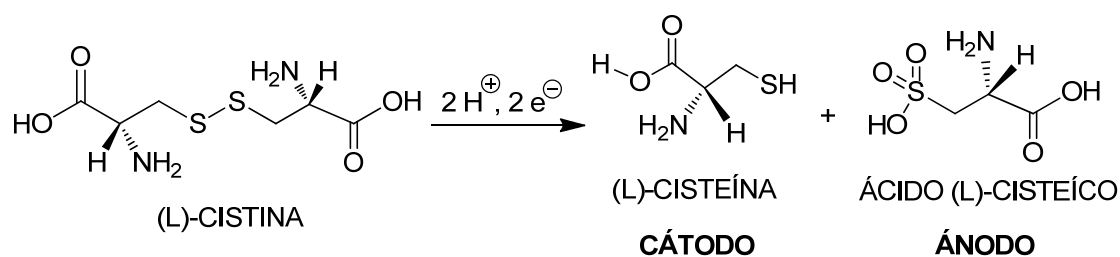
Por otro lado, ésta reacción de reducción se ha llevado a cabo utilizando un electrodo de mercurio, en presencia de una solución amortiguadora de pH de cloruro de amonio/hidróxido de amonio (pH 9.9) y de una sal de cobalto (II). El objeto de las sales de cobalto es el de establecer una reacción de óxido-reducción para regenerar el electrodo de mercurio. En el Esquema 32 se muestra la primera reacción de óxido-reducción entre la (L)-cistina y el mercurio, para dar lugar al cisteinato de mercurio (II).⁹²



Esquema 32

Una vez que se forma el (L)-cisteinato de mercurio (II), se lleva a cabo una segunda reacción de óxido-reducción, entre el (L)-cisteinato de mercurio (II) y el cobalto (II), para formar la (L)-cisteína y regenerar el electrodo de mercurio (0) y que se forme el producto de oxidación, el cobalto (III), Esquema 33.^{92,93}

pureza > 98 %, mientras que en el ánodo se forma el ácido (L)-cisteico, Esquema 34.¹⁰²



Esquema 34

C.1.4) Otros agentes reductores.

Existen trabajos en los que se describe la reducción de la (L)-cistina a la (L)-cisteína, llevando a cabo dicha reducción en presencia de bisulfito de sodio,¹⁰³ o bien en presencia de trifenilfosfina en metanol y agua.¹⁰⁴ Un agente reductor suave para reducir el enlace disulfuro presente en la (L)-cistina es el telururo de hidrógeno y sodio, el cual permite obtener la (L)-cisteína con buenos rendimientos.¹⁰⁵

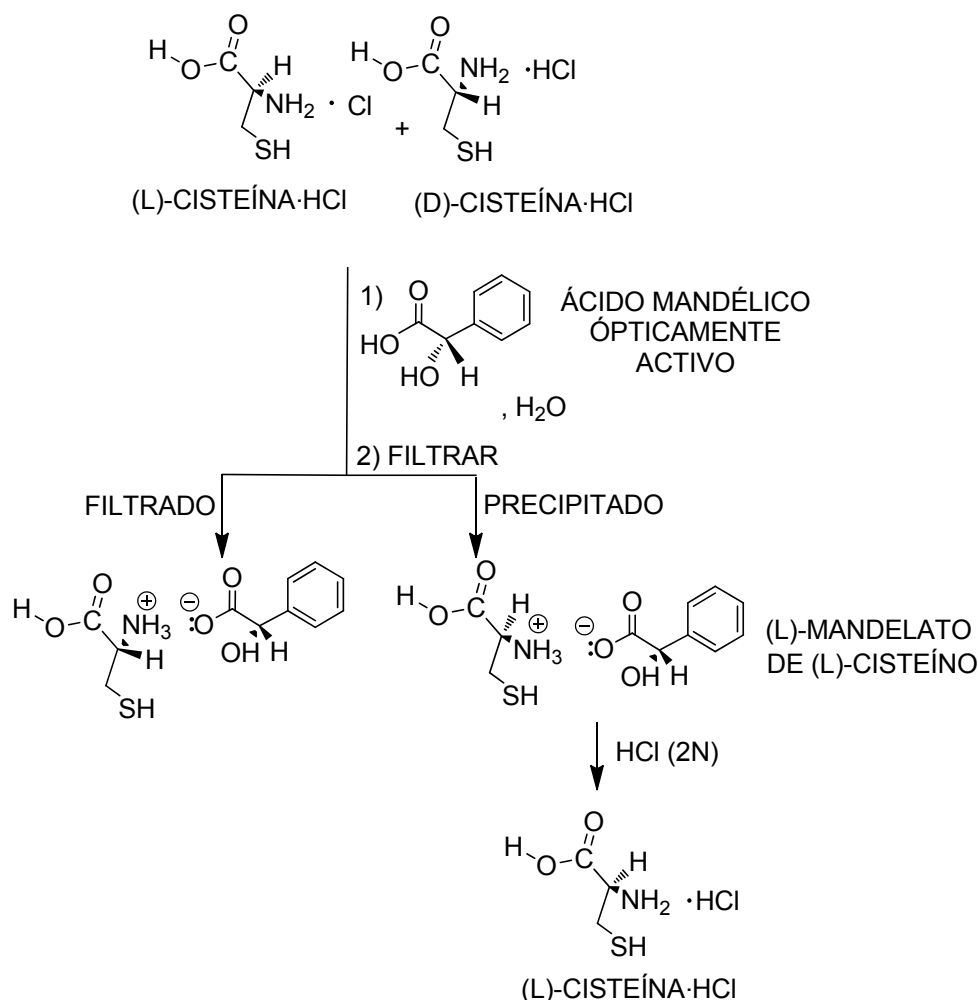
C.2) Métodos de resolución de la (D,L)-cisteína. Obtención de la (L)-cisteína.

Existen varios métodos para llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica de la (D,L)-cisteína. Como ya es algo conocido, para obtener el aminoácido con actividad óptica se tiene que utilizar un compuesto ópticamente activo.

Por ejemplo, se ha utilizado como el compuesto con actividad óptica al propio clorhidrato de la (L)-cisteína, el cual se adiciona a soluciones supersaturadas de la mezcla racémica del clorhidrato de la (D,L)-cisteína, y al formarse el conglomerado se lleva a cabo la cristalización preferencial, para así obtener el enantiómero puro, la (L)-cisteína.^{106,107,108,109}

Como agente quiral se ha utilizado al ácido (L)-(+)-mandélico ópticamente activo. Al tratar la mezcla racémica del clorhidrato de la (D,L)-cisteína con el ácido (L)-(+)-mandélico, se forman las sales diastereoisoméricas correspondientes. La sal diastereoisomérica que se separa de la solución por

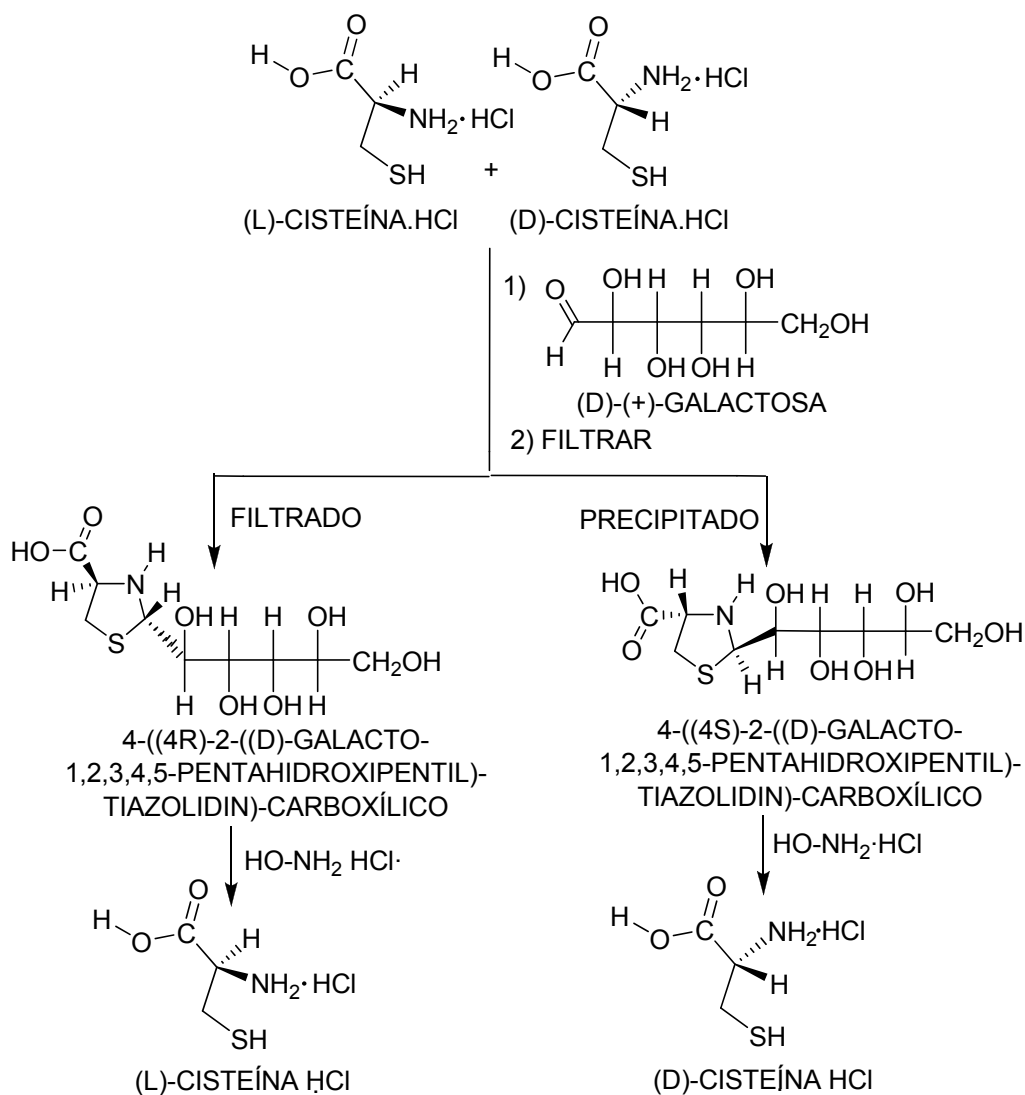
cristalización es la sal entre la (L)-cisteína y el ácido (L)-mandélico (el (L)-mandelato de (L)-cisteína). Cuando el (L)-mandelato de (L)-cisteína se trata con ácido clorhídrico 2 N se obtiene el clorhidrato de la (L)-cisteína y se regenera el compuesto con actividad óptica, el ácido (L)-(+)-mandélico, Esquema 35.^{110,111}



Esquema 35

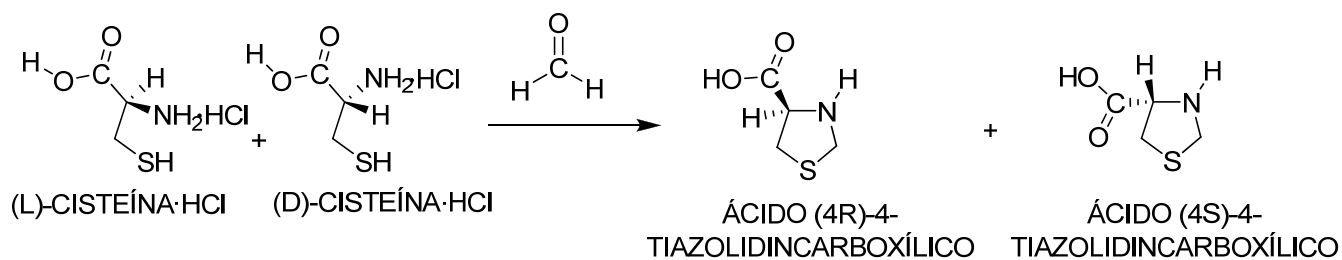
Por otro lado, la resolución de la mezcla racémica de la (D,L)-cisteína también se llevó a cabo utilizando como agentes quirales a diversos azúcares ópticamente activos (e.g. arabinosa, galactosa, manosa o glucosa). La reacción entre el azúcar ópticamente activo y la mezcla racémica de la (D,L)-cisteína, da lugar a los ácidos 4-tiazolidincarboxílicos sustituidos en la posición 2 con un residuo de la aldosa correspondiente. Estos ácidos 4-tiazolidincarboxílicos sustituidos en la posición 2 son diastereoisoméricos entre sí, por lo que es posible separarlos de la solución. Cuando se trata dicho ácido con el clorhidrato de hidroxilamina (o con hidrato de hidracina), se obtiene el enantiómero de la

cisteína (ópticamente activo) y a la oxima (o hidrazona) del azúcar utilizado.¹¹² Por ejemplo, se trató la mezcla racémica del clorhidrato de la (D,L)-cisteína con la (D)-(+)-galactosa, utilizando como disolventes metanol, piridina y agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 20 minutos, y al finalizar este tiempo se dejó enfriar lentamente, para que se separara por cristalización el ácido 4-((4S)-2-((D)-galacto-1,2,3,4,5-pentahidroxipentil)tiazolidin)carboxílico. En solución permaneció el ácido 4-((4R)-2-((D)-galacto-1,2,3,4,5-pentahidroxipentil)-tiazolidin)-carboxílico. Cuando el 4-((4S)-2-((D)-galacto-1,2,3,4,5-pentahidroxipentil)tiazolidin)carboxílico se trató con clorhidrato de hidroxilamina en metanol bajo calentamiento a reflujo se obtuvo la (D)-cisteína (el enantiómero (S)) y la oxima de la galactosa. Por el otro lado, cuando el diastereoisómero 4-((4R)-2-((D)-galacto-1,2,3,4,5-pentahidroxipentil)-tiazolidin)-carboxílico se trató bajo condiciones idénticas se pudo obtener la (L)-cisteína (el enantiómero (R)), Esquema 36.



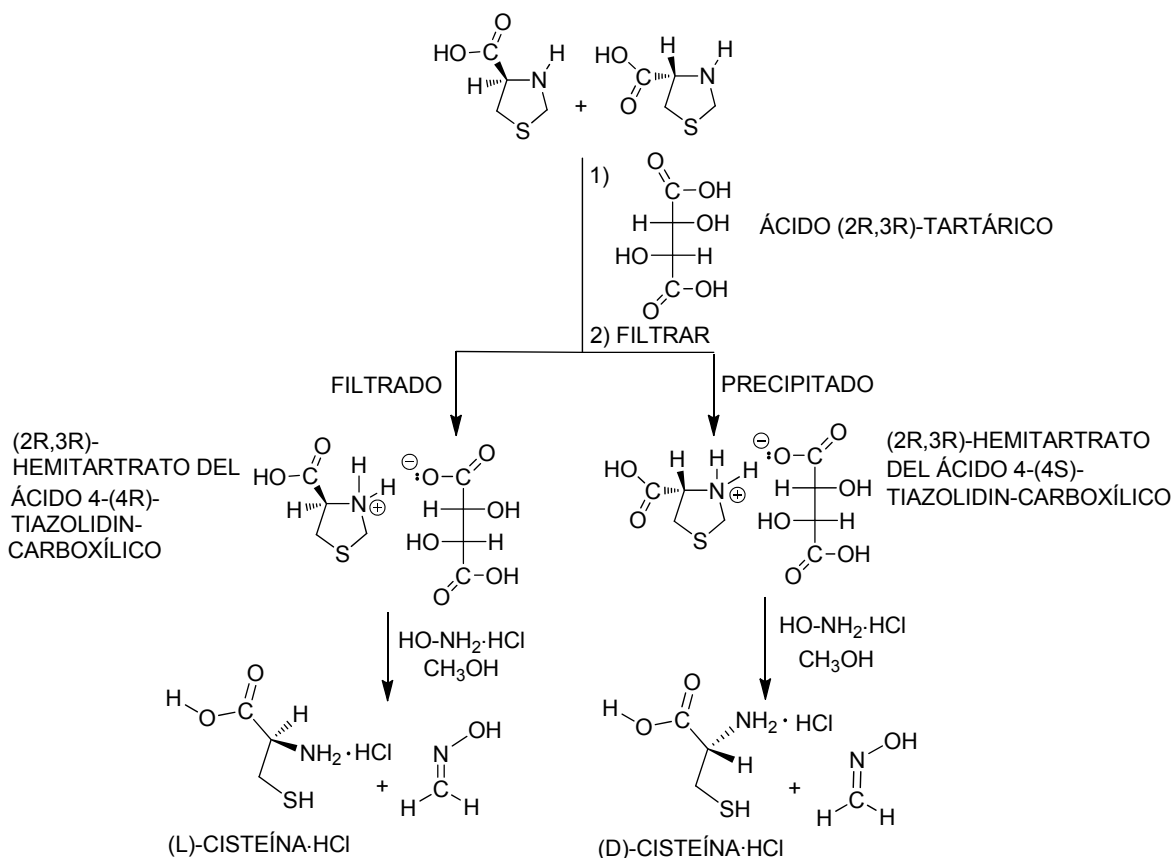
Esquema 36

En otro trabajo se siguió la misma estrategia, ya que se hizo reaccionar el clorhidrato de la (D,L)-cisteína con una solución acuosa de formaldehído, para obtener el ácido (4R)-4-tiazolidincarboxílico y el ácido (4S)-4-tiazolidincarboxílico, Esquema 37.¹¹³



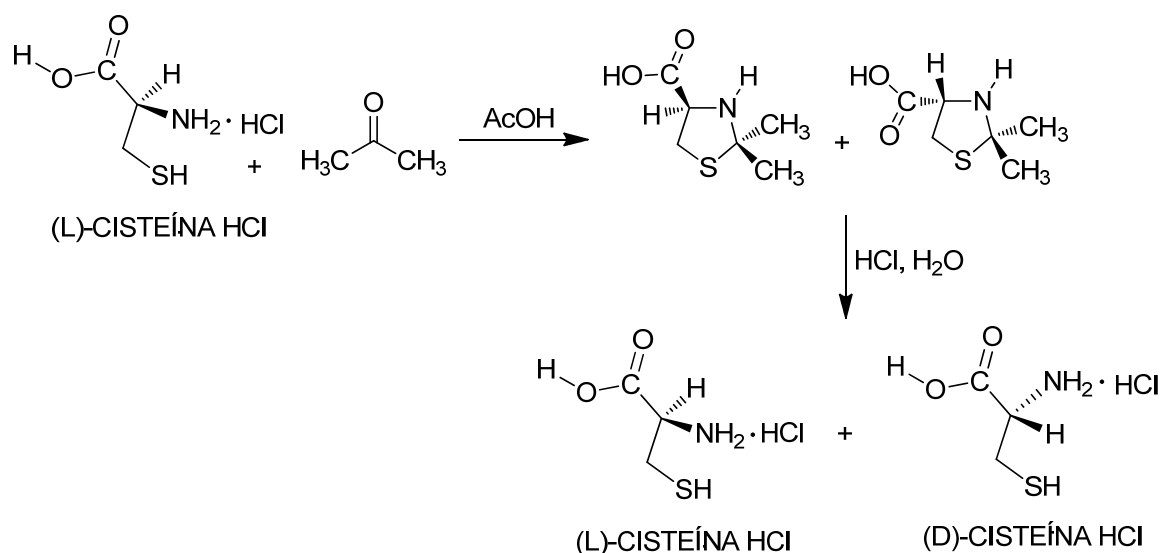
Esquema 37

Una vez que se obtuvieron el ácido (4R)-4-tiazolidincarboxílico y el ácido (4S)-4-tiazolidincarboxílico, éstos se trataron con el ácido (2R,3R)-tartárico ópticamente activo en presencia de ácido acético como disolvente, y después de filtrar la solución se separó la sal diastereoisomérica del (2R,3R)-hemitartrato del ácido (4S)-4-tiazolidincarboxílico), permaneciendo en solución la sal diastereoisomérica más soluble: el (2R,3R)-hemitartrato del ácido (4R)-4-tiazolidincarboxílico. Una vez que se separaron las dos sales diastereoisoméricas, la sal se trató con el clorhidrato de hidroxilamina en metanol, para dar lugar a la (L)-cisteína (enantiómero (R)), y a la oxima del formaldehído, Esquema 38.^{114,115}



Esquema 38

Sin embargo, se ha descrito que si se lleva a cabo la formación del ácido 2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxílico, utilizando (L)-cisteína (esto es el enantiómero (R)), acetona en exceso y ácido acético como catalizador, no se obtiene únicamente el ácido (4R)-4-(2,2-dimetiltiazolidin)carboxílico, ópticamente activo, sino que también se obtiene el ácido (4S)-2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxílico, como una mezcla racémica. Al ser hidrolizada ésta mezcla racémica se obtiene la (L)-cisteína y la (D)-cisteína como mezcla racémica. Con base a estos resultados, se llegó a la conclusión de que fue que el ácido acético en presencia de la acetona lo que favorece la reacción de epimerización en el aminoácido ópticamente activo, por lo que la resolución comentada anteriormente (Esquema 38) puede presentar problemas en su reproducibilidad, Esquema 39.¹¹⁶



Esquema 39

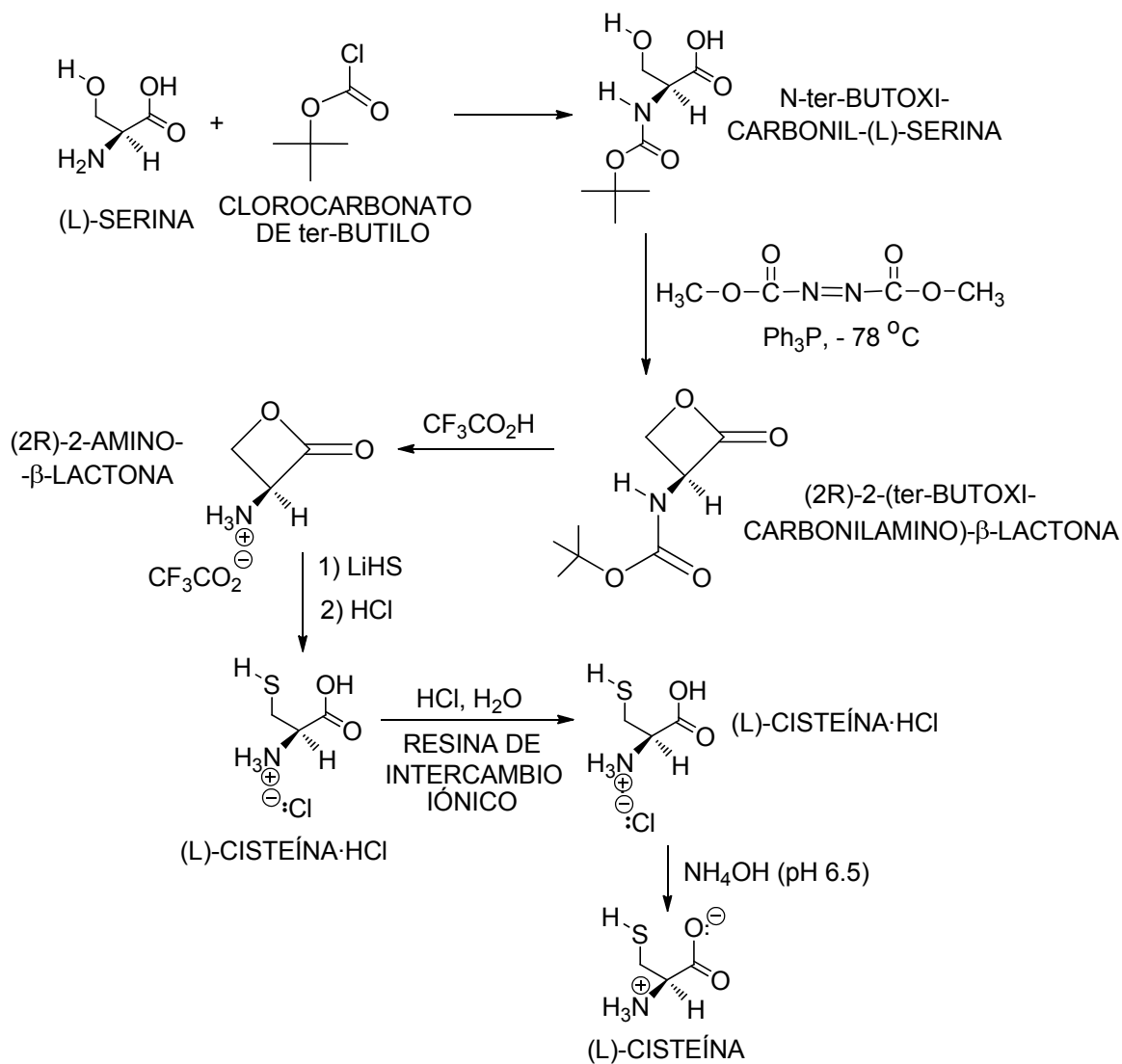
Otra manera de llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica (D,L)-cisteína, es haciendo reaccionar dicha mezcla con ácido glioxílico para formar los ácidos 2,4-tiazolidindicarboxílicos, los cuales se separaron con aminas quirales como la (R)-1-feniletilamina o la (S)-1-feniletilamina. Con la (R)-1-feniletilamina se obtuvo la (L)-cisteína.¹¹⁷

La resolución de la mezcla racémica de la (D,L)-cisteína también se ha llevado a cabo por cromatografía preparativa líquido-líquido empleando como fase estacionaria una octadecilsílica gel a la cual se une por medio de una unión hidrofóbica la N-dodecilamida del ácido (+)-(18-corona-6)-2,3,11,12-tetracarboxílico.¹¹⁸ La separación se mejoró cuando se sustituyeron los H de las amidas por grupos metilo.¹¹⁹ También se ha descrito la separación con una alta enantioselectividad utilizando el antibiótico macrociclo Ristocetina A.¹²⁰

Otra manera de llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica de la (D,L)-cisteína, implica formar la N-benciloxi-carbonil-(D,L)-cisteína. La mezcla racémica anterior se hace reaccionar con la enzima **hidrolasa** de ***Sphingomonas paveimobilis***, hidrolizándose enantioselectivamente la (L)-cisteína.^{121,122}

C.4) Obtención de (L)- o (D)-cisteína ópticamente activa por síntesis química que involucren inducción asimétrica.

Existen pocos métodos descritos para obtener directamente la (L)-cisteína, llevando a cabo únicamente reacciones químicas. Por ejemplo, se ha descrito un método a través del cual se obtiene la (L)-cisteína a partir de la (L)-serina. La síntesis comienza con la protección de la (L)-serina, al hacer reaccionar éste aminoácido con clorocarbonato de *ter*-butilo, para formar así la N-(*ter*-butoxicarbonil)-(L)-serina. A partir de la N-(*ter*-butoxicarbonil)-(L)-serina y a través de una reacción de Mitsunobu empleando la trifenilfosfina y el azodicarboxilato de dicitclohexilo, a -78°C , se obtuvo la (2R)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)- β -lactona. La lactona anterior se trató con ácido trifluoroacético, para obtener el trifluoroacetato de la sal de amonio de la (2R)-2-amino- β -lactona. Cuando la sal anterior se trata con bisulfuro de litio (obtenido de la reacción del ácido sulfhídrico con *n*-butillitio) se obtuvo el clorhidrato de la (L)-cisteína, el cual se purificó por medio una cromatografía de intercambio iónico y posteriormente se precipitó de la solución al llevar el pH de la solución al punto isoeléctrico de la (L)-cisteína, Esquema 40.¹²³



Esquema 40

Otra aproximación para obtener la (L)-cisteína consiste en llevar a cabo una reacción de inducción asimétrica a través de la enolización de derivados de metales de transición para funcionalizar a la glicina, Figura 8.¹²⁴

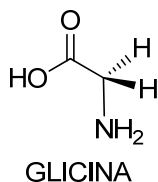
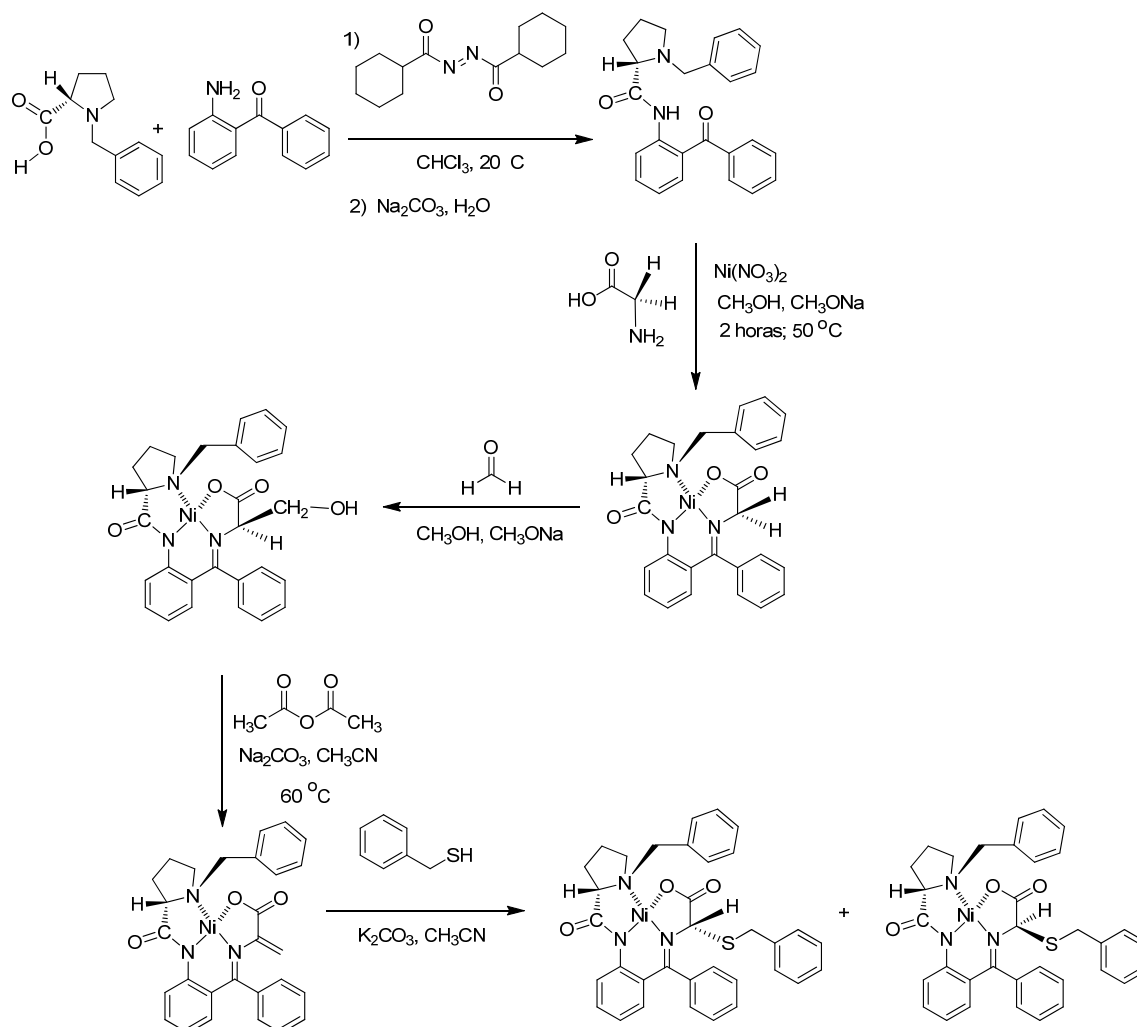


Figura 8

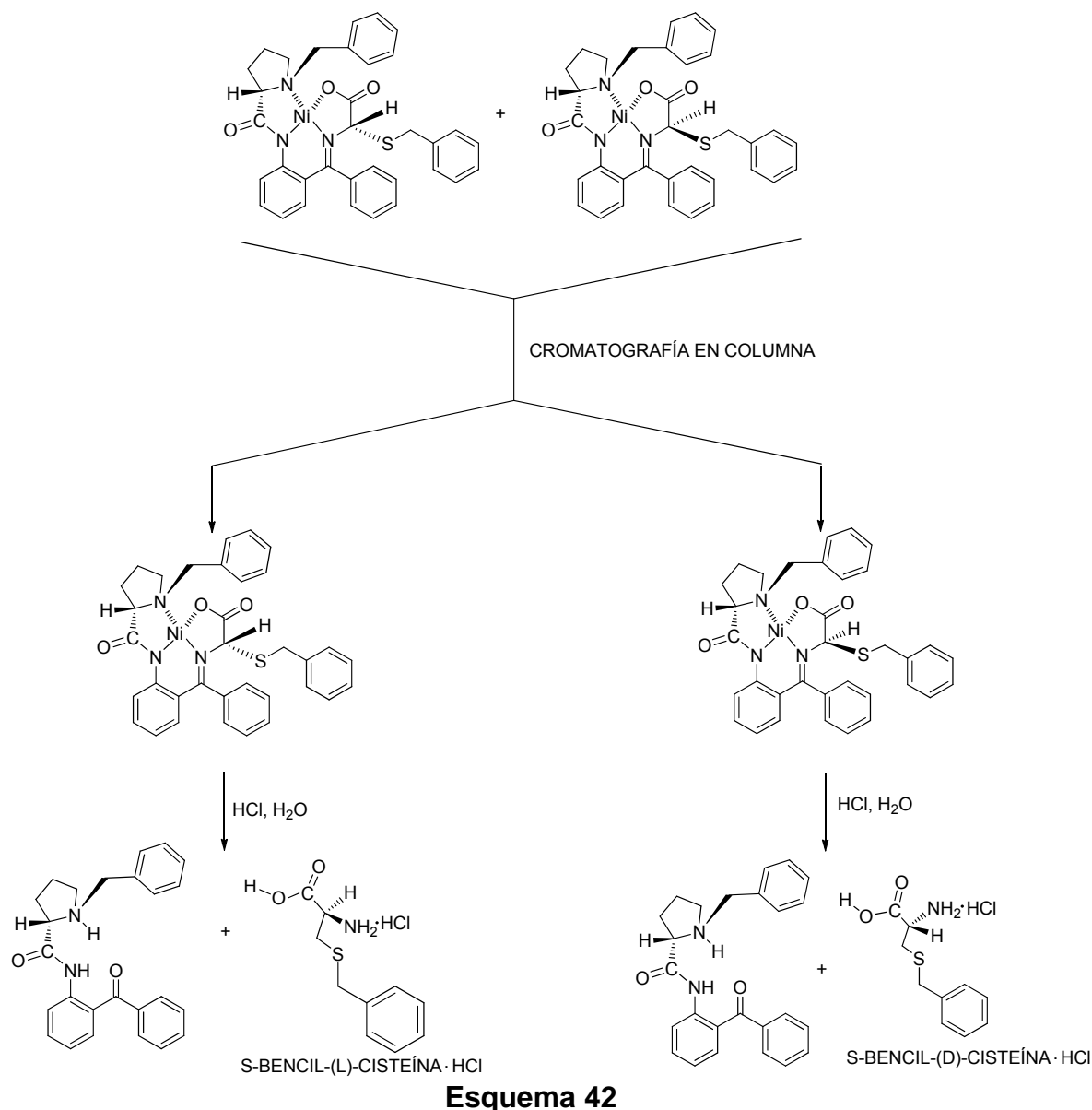
Ésta estrategia utiliza como materias primas a la N-bencil-(L)-prolina y a la *orto*-aminobenzofenona. Para formar la amida, se lleva a cabo una reacción tipo

Mitsunobu entre el grupo carboxilo de la N-bencil-(L)-prolina y el grupo amino de la *orto*-aminobenzofenona, en presencia de la dicitclohexilcarbodiimida para formar la amida correspondiente. La siguiente reacción implicó la formación de una imina entre la cetona presente en la amida anterior y el grupo amino de la glicina, en presencia del nitrato de níquel (II) para formar el complejo correspondiente. El complejo anterior se hizo reaccionar con formaldehído en presencia de metóxido de sodio para llevar a cabo una reacción de alquilación sobre dicho complejo para formar el alcohol correspondiente. Al hacer reaccionar el alcohol anterior con anhídrido acético en presencia de carbonato de sodio, primero se forma el acetato correspondiente y después ocurre una reacción de eliminación para formar el alqueno, el cual se encuentra conjugado con el grupo carbonilo del grupo carboxilo. Posteriormente se lleva a cabo una reacción de adición-1,4 (tipo Michael) sobre el sistema conjugado, entre el alqueno y el bencilmercaptano, en presencia de carbonato de potasio y acetonitrilo para formar una mezcla de diastereoisómeros, en la cual se tiene una mezcla de dos sulfuros diastereoisómeros, los cuales difieren únicamente en la configuración de un solo centro quiral, Esquema 41.¹²⁴



Esquema 41

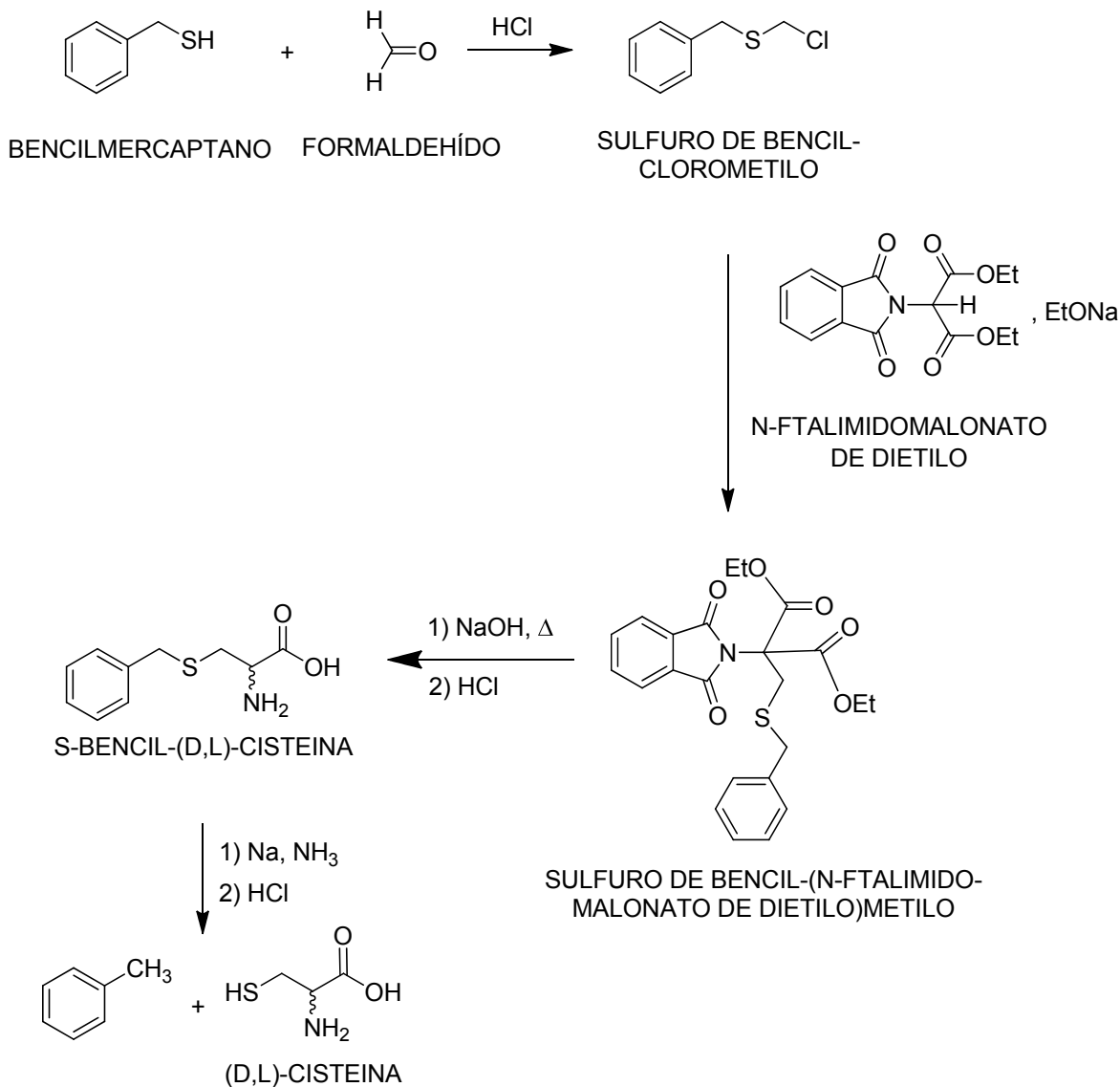
La separación de los sulfuros diastereoisómeros se llevó a cabo por medio de una cromatografía en columna. Al tener ya por separado los dos sulfuros diastereoisómeros, se llevó a cabo una reacción de hidrólisis con ácido clorhídrico diluido, para obtener la S-bencil-(L)-cisteína y la S-bencil-(D)-cisteína, recuperándose la cetona, Esquema 42.¹²⁴



Para poder obtener la (L)-cisteína a partir de la S-bencil-(L)-cisteína se han descrito dos condiciones de reacción diferentes.

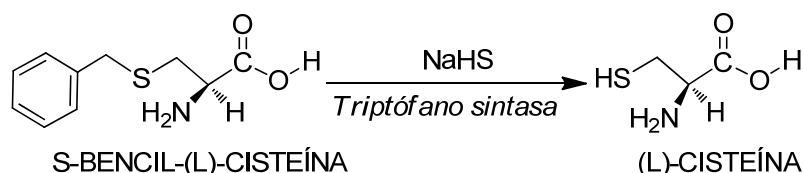
En una de ellas primero, se reporta la obtención de la (D,L)-cisteína a partir del bencilmercaptano, el cual se hace reaccionar con formaldehído en presencia de ácido clorhídrico, para obtener el sulfuro de bencil-clorometilo. A través de una síntesis de Gabriel, el sulfuro de bencil-clorometilo se hace reaccionar con el N-ftalimidomalonato de dietilo, en presencia de etóxido de sodio, para obtener el sulfuro de bencil-(N-ftalimidomalonato de dietilo)metilo. Posteriormente se lleva a cabo una hidrólisis básica con hidróxido de sodio (8 N) sobre el sulfuro de bencil-(N-ftalimidomalonato de dietilo)metilo, y al finalizar la hidrólisis la mezcla de reacción se lleva a un pH ácido. A través de una

pirolisis del intermediario se lleva a cabo una reacción de descarboxilación, obteniendo finalmente la S-bencil-(D,L)-cisteína. Finalmente sobre la S-bencil-(D,L)-cisteína se lleva a cabo una reducción de Birch, con sodio en presencia de amoníaco líquido, para obtener la (D,L)-cisteína y tolueno, Esquema 43.¹²⁵



Esquema 43

Otras condiciones descritas para obtener la (L)-cisteína a partir de la S-bencil-(L)-cisteína, consisten en utilizar la **Triptófano Sintasa** (obtenida a partir de **Escherichia Coli**), en presencia de bisulfuro de sodio, Esquema 44.¹²⁶

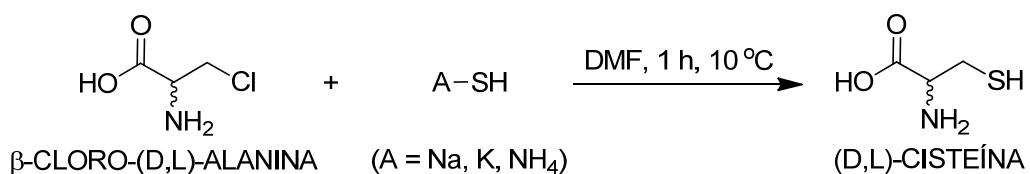


Esquema 44

ANÁLISIS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ELECCIÓN DE LA RUTA PARA OBTENER LA (D,L)-CISTEÍNA

Con base en la literatura consultada, se llegó a la conclusión de que se tenían 3 posibles métodos para obtener la (D,L)-cisteína (1):

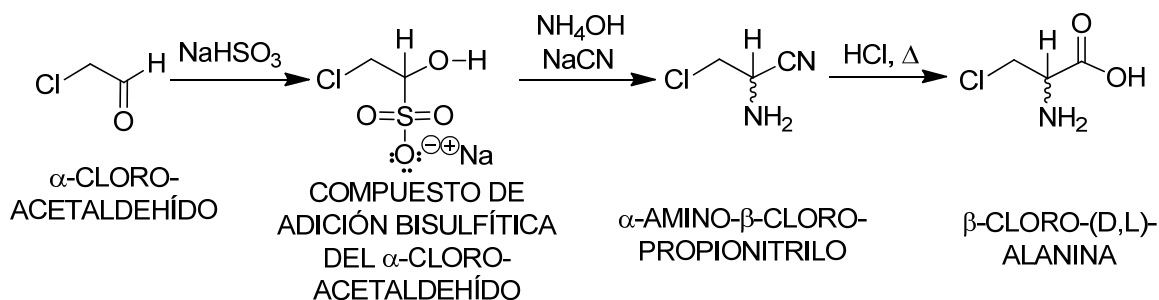
- 1) A partir de fuentes naturales. Hay muchas técnicas descritas que utilizan diversas fuentes naturales para aislar la (L)-cisteína, pero de todas ellas llegamos a considerar en concreto a dos: el cabello humano y las plumas de pollo. El problema es la recolección de las dos fuentes naturales y se le planteó al **CEMIFAR** la conveniencia de tener un centro de recolección (de estéticas o bien de granjas de pollo). La ventaja es que se obtendría en forma directa la (L)-cisteína. Éste fue uno de los métodos que se probó en nuestro laboratorio y los resultados que se obtuvieron se entregaron en el informe final al **Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica (CEMIFAR)**.
- 2) De las rutas químicas, las cuales no dependerían de la problemática de la recolección de las fuentes naturales, consideramos dos rutas que se podrían llevar a cabo en nuestro país:
 - a) A partir de la β-cloro-(D,L)-alanina y llevar a cabo una reacción de sustitución.



Esquema 18

Pero esta reacción tiene problemas, ya que puede formarse un sulfuro de dialquilo más que el tiol. Sin embargo esto se puede controlar empleando alguno de los métodos ya descritos en la discusión, pero que invariablemente implican dos pasos sintéticos y no uno.

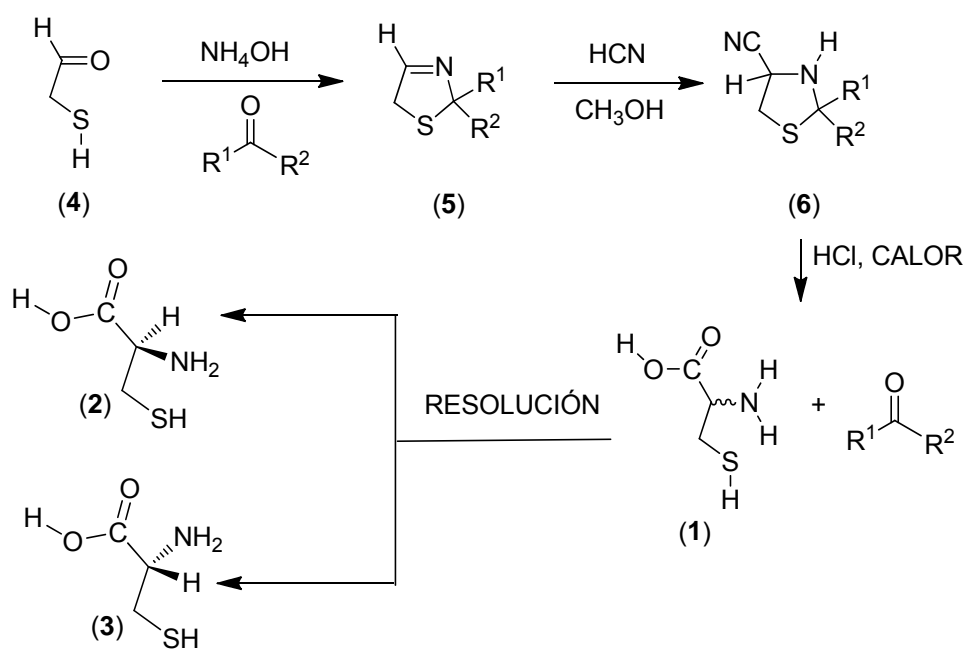
Además, para obtener la β -cloro-(D,L)-alanina se tiene que llevar a cabo la siguiente secuencia de reacciones:



Esquema 22

Lo que de entrada plantearía una ruta sintética que constaría de un total de 4 pasos.

- b) La otra posibilidad y la que se nos hizo la más atractiva fue la que se plantea en el Esquema 2, en la que se hace uso del aldehído tioglicólico (4) como materia prima.



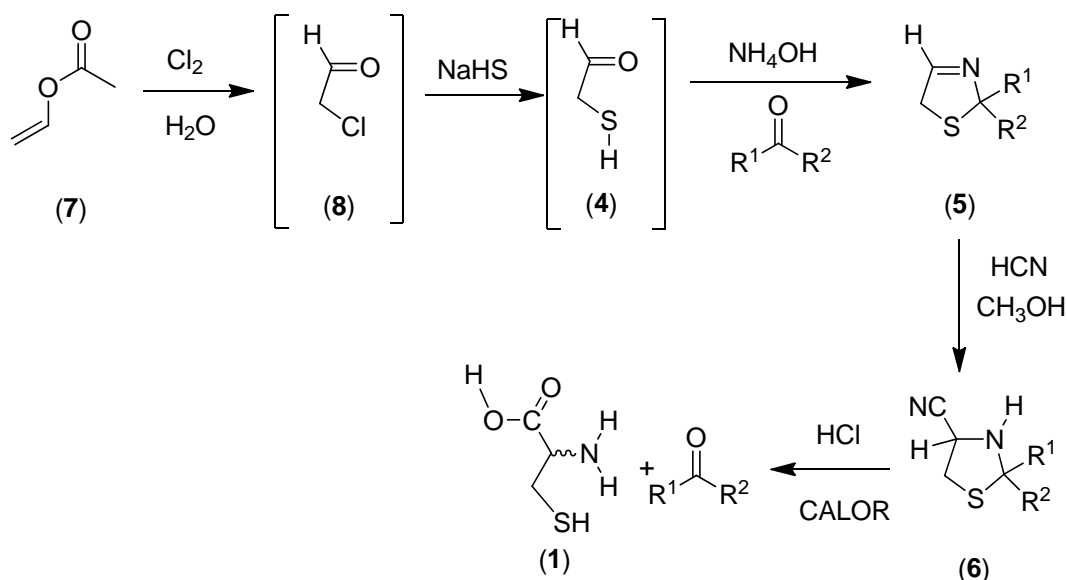
Esquema 2

En esta ruta no se presenta el problema de la polialquilación, ya que el grupo SH se protege al formar el anillo heterocíclico de la Δ^3 -tiazolina. Además, la Δ^3 -tiazolina tiene dentro de su estructura una imina sobre la cual se adiciona el anión cianuro, en una síntesis de Strecker modificada. La hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico y la

apertura del anillo, permitirá obtener la (D,L)-cisteína (**1**) en tres pasos. Faltaría la resolución de la mezcla racémica.

HIPÓTESIS

La (D,L)-cisteína (**1**), se puede sintetizar a partir de la ruta sintética que se muestra en el Esquema 45, la cual se basa en una ruta sintética ya descrita en la literatura (Esquema 2). En la ruta sintética planteada se utiliza como materia prima el acetato de vinilo (**7**), el cual al hacerlo reaccionar con cloro gaseoso se transformará en el α -cloroacetaldehído (**8**). Una vez que se obtenga el compuesto (**8**), éste se hará reaccionar con el bisulfuro de sodio para obtener el aldehído tioglicólico (**4**). Una reacción de condensación de Asinger entre el aldehído (**4**) y un compuesto carbonílico (un aldehído o una cetona) en presencia de amoníaco, permitirá obtener una Δ^3 -tiazolina (mono- o disustituida en la posición 2) (**5**). La reacción del compuesto (**5**) con ácido cianhídrico y cianuro de sodio, permitirá obtener un 4-tiazolidincarbonitrilo (mono- o disustituido en la posición 2) (**6**). La hidrólisis del compuesto (**6**) con ácido clorhídrico permitirá obtener la (D,L)-cisteína (**1**). La ruta sintética propuesta sigue implicando 4 pasos sintéticos, ya que el aldehído tioglicólico (**4**), se genera *in situ* al hacer reaccionar el bisulfuro de sodio con el cloroacetaldehído (**8**), por lo que la formación del compuesto (**4**) a partir del compuesto (**9**) implicaría sólo una operación sintética, pasando por el compuesto (**8**) como intermediario.

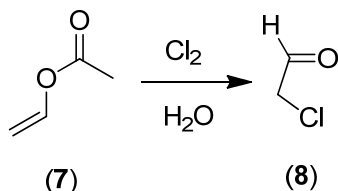


Esquema 45

RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la síntesis de la (D,L)-cisteína se fue desarrollando la ruta sintética que se muestra en el Esquema 45.

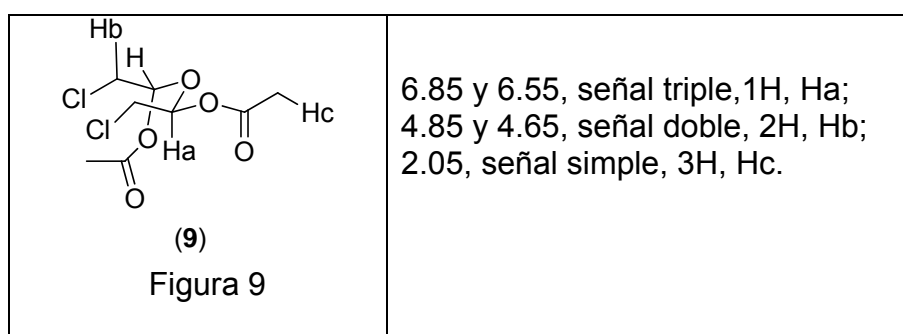
Obtención del α -cloroacetaldehído (8).



Esquema 46

El α -cloroacetaldehído (8) se obtuvo de acuerdo a la reacción que se muestra en el Esquema 56. Se utilizó como materia prima el acetato de vinilo (7), y bajo agitación mecánica vigorosa (4500 rpm), a una suspensión en agua del compuesto (7) se le pasó una corriente de cloro hasta que se observó que hay gas en exceso (30 minutos), se pasó una corriente de nitrógeno gas para eliminar el exceso de cloro y posteriormente se trató con bicarbonato de sodio (NaHCO₃). Se obtuvo el compuesto (8) con un rendimiento del 93% y con una pureza del 92%, la cual fue determinada por cromatografía de gas-líquido.

Sin embargo, cuando el producto se sometió a un análisis por RMN-¹H se encontraron las siguientes señales (δ ppm., CCl₄), Espectro No. 1:



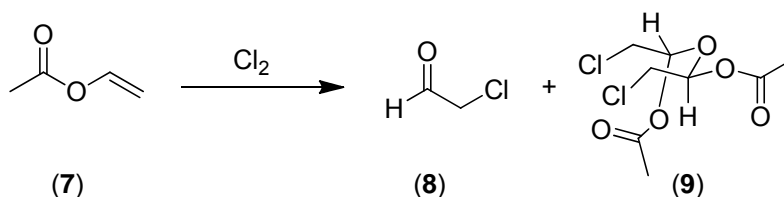
Está descrito en la literatura que el α -cloroacetaldehído (8) forma con facilidad un hidrato, por lo que es muy probable que se forme el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (9), Figura 9.¹²⁷ Las señales se encuentran como dobletes ya que hay dos centros estereogénicos en la molécula y al no ser el isómero *meso*, se diferencian muy bien dichas señales.

Se determinó que si no se lava la capa etérea con la solución saturada de bicarbonato se tiene una mezcla de los dos compuestos, el α -cloroacetaldehído

(8) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (9), cromatograma 2. Se observan dos señales:

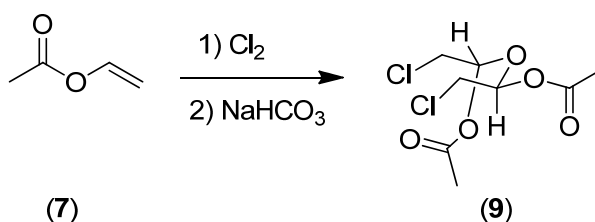
Tiempo de retención (minutos)	%	COMPUESTO
2.30	35	(38)
3.16	65	(87)

En el espectro de RMN-¹H, Espectro No. 2, (δ ppm., CDCl₃, DMSO-d₆) se observa la señal a 9.6 ppm, que corresponde al hidrógeno del aldehído, así como las señales que corresponden al compuesto (9), Esquema 47.



Esquema 47

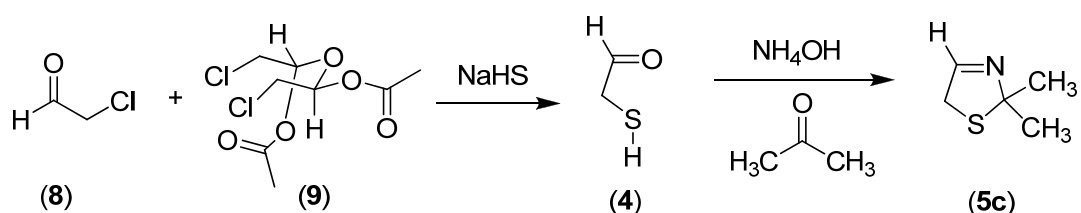
Si la fase etérea se lava con la solución de bicarbonato, desaparece la señal que corresponde al aldehído (señal a 9.6 ppm) y sólo se observan las señales que corresponden al el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (9), Esquema 48.



Esquema 48

Ante los resultados obtenidos, se pensó que se podría llevar a cabo la reacción de cloración en ausencia de bicarbonato de sodio, por lo que a partir de este punto, en los siguientes experimentos que se describen en este trabajo, todos se llevaron a cabo de ésta manera.

Síntesis de la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (5c).



Esquema 49

El compuesto (5c) se preparó de la siguiente manera, Esquema 49: la mezcla del α -cloroacetaldehído (8) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (9) se hizo reaccionar con el bisulfuro de sodio (NaHS), y en ese momento se formó un sólido que presumiblemente era el aldehído tioglicólico (4). Sólo una vez se aisló éste sólido por medio de una filtración, y el cual se caracterizó como el (2S,5R)-1,4-ditiano-2,5-diol (10), sus espectros de IR y de RMN-¹H se discuten más adelante (Espectros No. 5 y 6, respectivamente). En todo el trabajo experimental que se describe en este trabajo, ya no se volvió a aislar este dímero del aldehído tioglicólico (4), y se continuó con la adición de la acetona y el amoníaco bajo una agitación magnética vigorosa durante 1 hora. Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla se aisló por extracciones líquido-líquido con éter, para separar el compuesto (5c). Al eliminar el disolvente se obtuvo la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (5c), la cual se purificó por medio de una destilación al alto vacío empleando un aparato Kugelrohr. De esta manera de obtuvo el compuesto (5c) puro con un rendimiento del 80% y con una pureza del 85 % determinada por cromatografía líquido-líquido.

En el cromatograma se observan dos señales:

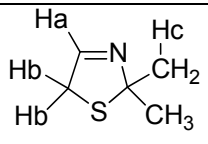
Tiempo de retención (minutos)	Compuesto	Porcentaje (%)
0.29	disolvente (éter)	
4.66	2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina	95.8
5.99	Impureza	4.2

Por medio de un análisis por cromatografía en capa fina (cromatoplasas Merck de Sílica Gel 60 F-254) se observó que este compuesto tiene un R_F de 0.43 (Eluyente: Hexano : Acetato de etilo 2:1. Revelador: vapores de yodo) y no se observa la presencia de ningún otro compuesto.

Este producto se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas (IR y RMN-¹H).

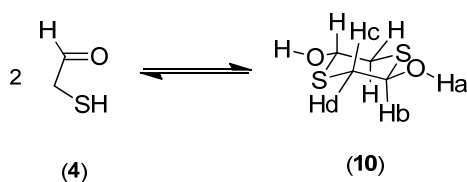
En el espectro de IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, pastilla de KBr), Espectro 3, se observaron las siguientes señales: 3025 enlace C-H, carbono sp²; 2970, enlace C-H, carbono sp³; 2850 enlace CH₂-S; 16085 enlace H-C=N- de una imina; 1440 y 700, enlace H₂C-S.

En el espectro de RMN-¹H se observan las siguientes señales (δ ppm, CDCl₃), Espectro No.4:

 <p>(5c) Figura 10</p>	<p>7.35, señal simple, ancho, 1H, hidrógeno del grupo imina, Ha; 4.00, señal simple, 2H, Hb; 1.55, señal simple, 6H, Hc</p>
---	---

Caracterización del dímero del aldehído tioglicólico (4).

El aldehído tioglicólico (4) se encuentra en equilibrio con su dímero, el (2S,5R)-1,4-ditiano-2,5-diol (10), de acuerdo con la ecuación que se muestra en el Esquema 50.

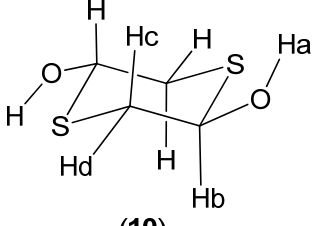


Esquema 50

Como ya se describió, cuando se llevó a cabo la reacción entre la mezcla del α -cloroacetaldehído (8) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (9), y sobre ésta se adicionó el bisulfuro de sodio, se llegó a observar la formación de un compuesto sólido, el cual conforme se adicionaban el resto de los reactivos, al final desaparecía. Este compuesto sólido se aisló por filtración y se determinó su estructura por medio de sus propiedades espectroscópicas.

En el espectro de IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, pastilla de KBr), Espectro 5, se observan las siguientes señales: 3450, enlace O-H, 2925, enlace C-H, carbono sp³; 2850 enlace CH₂-S; 1400 y 750, enlace H₂C-S-CH₂.

En el espectro de RMN-¹H se observan las siguientes señales (δ ppm, DMSO), Espectro No. 6:

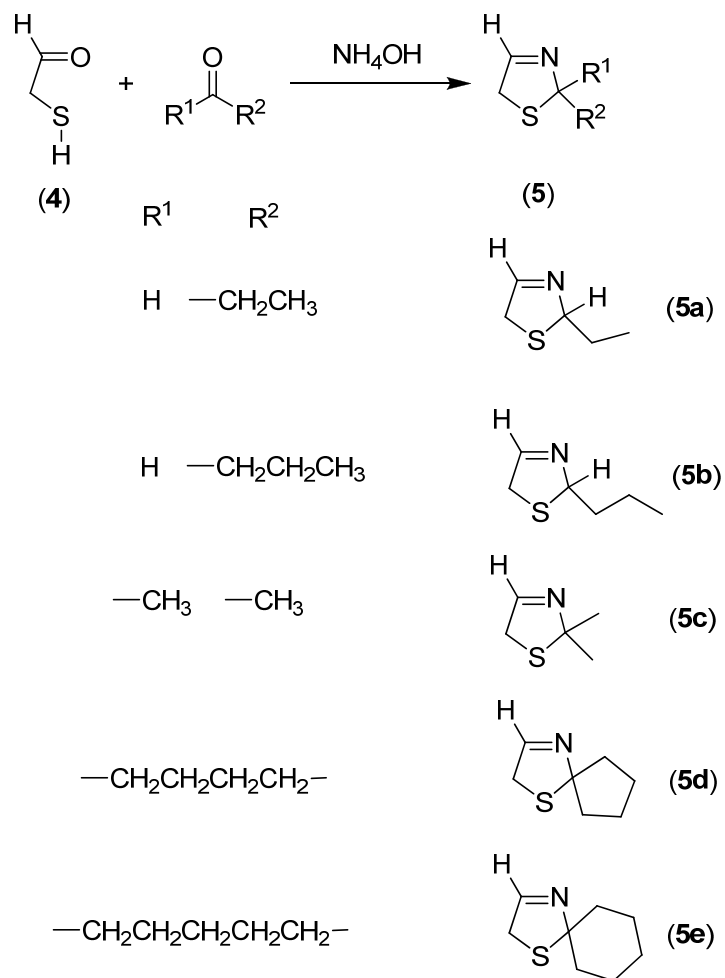
 <p>(10) Figura 11</p>	<p>6.3, señal simple, ancha, 2H (desaparece al adicionar D₂O), hidrógeno del grupo O-H, (Ha).</p> <p>4.9, señal doble, ancha, 2H. Cuando se hace el intercambio con D₂O, la señal se observa con mayor claridad, siendo ésta una señal doble de dobles, observándose dos constantes de acoplamiento, ($J = 3$ Hz y $J = 10.3$ Hz), (Hb).</p> <p>3.3, señal doble de dobles, 2H, con dos constantes de acoplamiento ($J = 3$ Hz y $J = 10.3$ Hz), (Hc).</p> <p>2.9, dos señales dobles, 2H, ($J = 10.3$ Hz), (Hd).</p>
---	--

Al hacer el intercambio con D₂O, desaparecen las señales a 6.3 ppm (Espectro No. 7)

De acuerdo a la ecuación de Karplus, para la $J = 3$ Hz, hay dos hidrógenos con un ángulo diedro de 60° y hay dos hidrógenos que tienen un ángulo diedro cercano a los 180°, siempre y cuando el anillo estuviera formado por átomos de carbono, pero hay una cierta distorsión por los átomos de azufre del 1,4-ditiano. Con base a ésta información se asignó el espectro a la estructura de la Figura 11.

Síntesis de derivados de la Δ^3 -tiazolina. Resultados obtenidos con los otros compuestos carbonílicos.

Pensando en hacer un estudio más amplio, se llevó a cabo la síntesis de otros derivados de la Δ^3 -tiazolina (**5**), cambiando simplemente el compuesto carbonílico. Una vez que se estableció la técnica para obtener la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**), lo que se hizo fue cambiar el compuesto carbonílico correspondiente y seguir el avance de la reacción por medio de un análisis por cromatografía en capa fina y por cromatografía gas-líquido (ver parte experimental). Las Δ^3 -tiazolinas obtenidas se muestran en el Esquema 51.



Esquema 51

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Formación de los derivados de las Δ^3 -tiazolinas

Δ^3 -tiazolina (5)	Tiempo de reacción (min.):	Rendimiento ^a (%)	Pureza ^b (%)
(5a)	30	85	88
(5b)	30	86	94
(5c)	30	80	85
(5d)	144	85	90
(5e)	144	83	78

^a Tomando en cuenta la pureza determinada por cromatografía de líquido-líquido (HPLC)

^b Determinada por cromatografía de líquido-líquido (HPLC). Columna C-18, Disolvente: acetonitrilo 40 : agua 60, flujo: 1mL/minuto. Detector de índice de refracción.

Esperábamos que con las cetonas cíclicas, la reacción multicomponente ocurriera con mayor rapidez, por su mayor reactividad debido a la tensión anular comparada con respecto a la de la acetona, sobre todo en el caso de la ciclopentanona. Pero como se puede ver en la tabla 4, esto no fue lo que se observó. Más adelante se van a mostrar una serie de propuestas mecánicas para la reacción multicomponente que pueden ayudarnos a entender estos resultados experimentales (página 73 de éste trabajo).

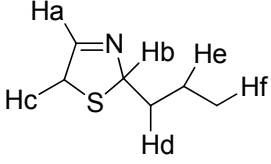
El método que se utilizó presenta ventajas sobre el empleado originalmente por Asinger, ya que las reacciones de condensación se llevan a cabo en medio acuoso y a temperatura ambiente, y los productos obtenidos (las Δ^3 -tiazolinas sustituidas en la posición 2) se aíslan por medio de extracciones líquido-líquido. Asinger no logró obtener las Δ^3 -tiazolinas de la ciclopentanona y no describe la de los aldehídos (propanal y butanal), las cuales sí se pudieron obtener con el método que se reporta en este trabajo.

Los espectros más representativos de los compuestos obtenidos, se discuten a continuación. Para el caso del butanal, se obtuvo la 2-*n*-propil- Δ^3 -tiazolina (**5b**), la cual se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas:

En el espectro de IR ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr), Espectro 8, se observaron las siguientes señales: 3025 enlace C-H carbono sp^2 ; 2970 enlace C-H carbono

sp^3 ; 2850 enlace CH_2-S ; 1630 enlace $-C=N-$ de una imina; 1450 y 750, enlace H_2C-S .

En el espectro de RMN- 1H se observan las siguientes señales (δ ppm., $CDCl_3$), Espectro No. 9:

 <p>(5b) Figura 12</p>	<p>7.40, señal simple, ancha, 1H, hidrógeno del grupo imina, Ha; 5.60, señal múltiple, 1H. Se asigna al hidrógeno de la posición 2, (Hb); 3.85, señal doble de dobles, 2H, $J = 1.5$ Hz, $J = 6$ Hz, (Hc); 1.90, señal compleja, hay una señal doble de dobles que se superpone con otra que es una señal triple de triples, 2H, (Hd); 1.70, señal compleja, señal triple de triples que se superpone con otra que es una señal doble de dobles, 2H, (He); 1.00, señal triple, 3H, (Hf).</p>
---	---

La señal que se encuentra en 5.60 ppm se asigna al hidrógeno Hb que se encuentra en la posición 2 del anillo heterocíclico, con base a lo descrito en la literatura, si bien se ha descrito para una Δ^3 -oxazolina, se puede extrapolar muy bien al caso de la Δ^3 -tiazolina, ya que se observa la misma señal múltiple en 5.6 ppm y que resulta de las interacciones del hidrógeno de la posición 2 con el hidrógeno de la posición 3 y los 2 hidrógenos diasterotópicos de la posición 5, Figura 13.¹²⁸

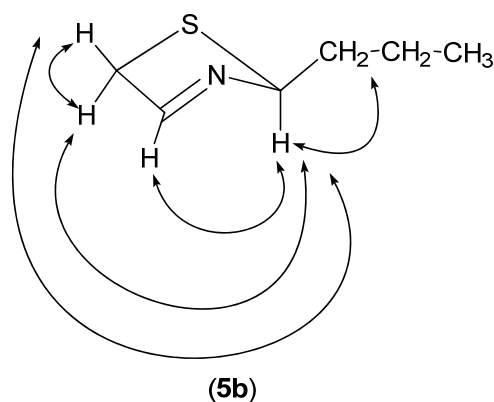
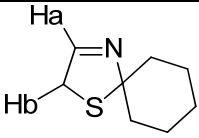


Figura 13

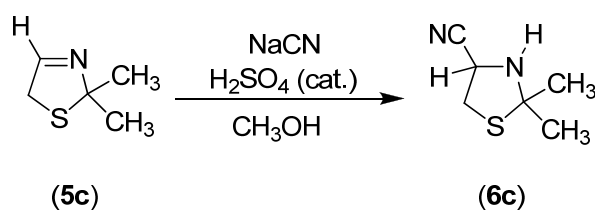
Para el caso de la ciclohexanona, se obtuvo la 2,2-pentametileno- Δ^3 -tiazolina (**5e**), la cual se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas:

En el espectro de IR ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr), Espectro 10, se observan las siguientes señales: 3025 enlace C-H, carbono sp^2 ; 2970 enlace C-H, carbono sp^3 ; 2850 enlace $\text{CH}_2\text{-S}$; 1685 enlace H-C=N- de una imina; 1440 y 700, enlace $\text{H}_2\text{C-S}$.

En el espectro de RMN- ^1H se observan las siguientes señales (δ ppm., CD_3OD), Espectro No. 11:

 <p>(5e) Figura 14</p>	<p>7.35, señal múltiple, no se alcanza a resolver, 1H, hidrógeno del grupo imina, (Ha);</p> <p>3.80, señal múltiple, no se alcanza a resolver, 2H, (Hb);</p> <p>1.70, señal múltiple, 10 H. Se asigna a los 10 H del grupo pentametileno</p>
--	--

Síntesis de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (6c).



Esquema 52

El compuesto (6c) se sintetizó de la siguiente manera: el compuesto (5c) en metanol se trató con ácido cianhídrico, generado *in situ* a partir de cianuro de sodio (NaCN) y de H₂SO₄. De ésta manera se formó la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (6c) en solución de metanol, Esquema 52.

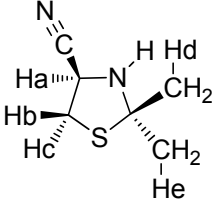
Al analizar la mezcla de reacción por medio de un análisis de cromatografía líquido-líquido, se determinó la presencia de dos productos. Se observan tres señales, siendo una de ellas el disolvente con el que se realizó la determinación.

Tiempo de retención (minutos)	Compuesto	Porcentaje (%)
1.68	disolvente (éter)	
5.73	2,2-dimetil-Δ ³ -tiazolina (5c)	23.5
10.75	4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (6c)	76.5

El producto principal se separó por medio de una cromatografía líquido-líquido (HPLC) preparativa. Se eliminó el disolvente (MeOH) con una corriente de nitrógeno gas. El residuo se identificó con base a sus propiedades espectroscópicas.

En el espectro de IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, pastilla de KBr), Espectro 12, se observan las siguientes señales: 3450, O-H; 2900, enlace CH₂-S; 2000, enlace C≡N; 1440 y 740, enlace H₂C-S.

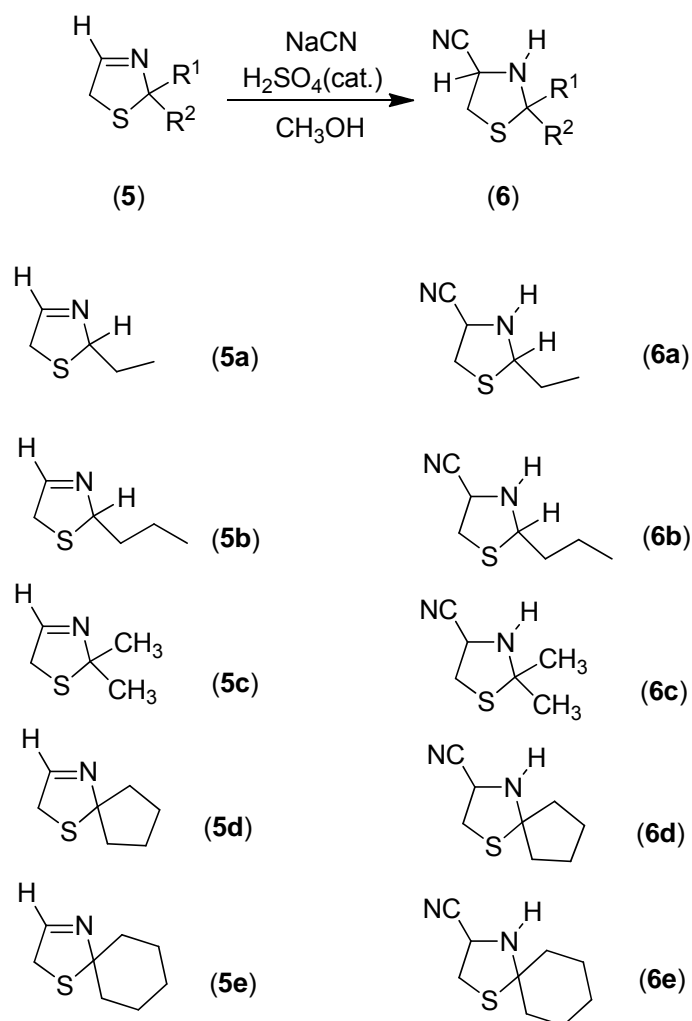
En el espectro de RMN-¹H, se observan las siguientes señales (δ ppm., CD₃OD), Espectro No. 13:

 <p>(6c) Figura 15</p>	<p>4.45, señal triple, 1H, (Ha); 3.36, señal doble de dobles, 1H, J = 7 Hz y J = 3 Hz, Hb; 3.26, señal doble de dobles, 1H, J = 7 Hz y J = 3 Hz, Hc; 1.63, señal simple, 3H, Hd; 1.46, señal simple, 3H, He.</p>
---	--

Para poder interpretar el espectro de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (**6c**), fue necesario llevar a cabo el experimento de la Resonancia Magnética Nuclear de protón con una doble irradiación de los protones que se encuentran a 4.45, 3.36 y 3.26 ppm. Al irradiar la señal a 4.45 ppm, las señales de los hidrógenos diastereotópicos que son una señal doble de dobles, se convirtieron cada una de ellas en una señal doble con J = 7 Hz y posteriormente se puede observar que pasaron a una señal doble con una J = 3 Hz. Cuando se irradiaron las señales en 3.36 ppm y en 3.26 ppm, la señal a 4.45 ppm se convirtió en una señal simple. Los metilos se diferencian ya que no son equivalentes. Dentro de la estructura del anillo heterocíclico, cada uno de ellos da una señal con desplazamiento químico diferente, debido a que uno de ellos se encuentra en el campo de desprotección por efecto inductivo del grupo $-C\equiv N$ (están del mismo lado el nitrilo y ese grupo metilo).

Síntesis de derivados de la 4-cianotiazolidina (6). Resultados obtenidos con los otros derivados de la Δ^3 -tiazolina (5).

Como ya se habían sintetizado los derivados de la Δ^3 -tiazolina (**5**), se llevó a cabo la síntesis de sus correspondientes derivados de la 4-cianotiazolidina (**6**). Las 4-cianotiazolidinas (**6**) obtenidas se muestran en el Esquema 53.



Esquema 53

Los resultados obtenidos para obtener los derivados de los 4-tiazolidinonitrilos (6) a partir de los derivados de la Δ^3 -tiazolina (5), se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Formación de los derivados del 4-tiazolidincarbonitrilo (6)
Tiempo de reacción 30 minutos.

4-tiazolidin-carbonitrilo	R ¹ :	R ² :	% de conversión ^a
(6a)	H	C ₂ H ₅	100
(6b)	H	C ₃ H ₇	94
(6c)	CH ₃	CH ₃	90
(6d)	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂		89
(6e)	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂		85

^a Determinada por cromatografía de líquido-líquido (HPLC) . Columna C-18, Disolvente: acetonitrilo 40 : agua 60, flujo: 1ml/minuto. Detector de índice de refracción.

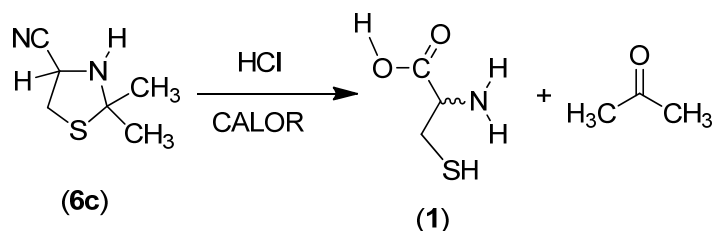
Los espectros más representativos de los compuestos obtenidos, se discuten a continuación. Para el caso de la ciclohexanona, se obtuvo la 4-ciano-2,2-pentametileno-4-tiazolidincarbonitrilo (**6e**), la cual se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas:

En el espectro de IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, pastilla de KBr), Espectro 14, se observaron las siguientes señales: 3330, enlace N-H; 2925, enlace C-H carbono sp³; 2850 enlace CH₂-S; 1450, enlace H₂C-S.

En el espectro de RMN-¹H se observan las siguientes señales (δ ppm, CD₃OD), Espectro No. 15.

<p>(6e) Figura 16</p>	<p>4.75, señal simple, ancha, 2H, hidrógenos de la sal de amonio, desaparece con D₂O, (Ha);</p> <p>4.55, señal triple, 1H, (Hb);</p> <p>3.25, señal doble de dobles, 1H, J = 6Hz, hidrógeno diasterotópico en C-5, (Hc);</p> <p>3.15, señal doble de dobles, 1H, J = 6Hz, hidrógeno diasterotópico en C-5, (Hd);</p> <p>1.70, señal múltiple, compleja, 10 H. Se asigna a los 10 H del grupo pentametileno</p>
---------------------------	---

Hidrólisis con HCl 6N en dos pasos de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (6c).



Esquema 54

Esta parte del proyecto fue la más difícil. Se probaron las condiciones descritas en la literatura (Esquema 54), pero los resultados fueron infructuosos. Se decidió probar diferentes condiciones de hidrólisis. Después de probar muchas condiciones, las mejores para obtener la (D,L)-cisteína (1), fueron las que se describen a continuación, y las cuales fueron reproducibles hasta una escala de trabajo de 100 g partiendo de acetato de vinilo (76).

A la solución de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (6c) en metanol (27.6 g, 194 mmoles), en 50 mL de metanol, se le adicionó una solución de 24 mL (10.195 g, 279 mmoles) de ácido clorhídrico al 36 % en 143 mL de agua. La adición se hizo lentamente y requirió un tiempo de adición de 50 minutos. Al finalizar la adición se adaptó un refrigerante de agua en posición de reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno, se calentó la mezcla de reacción a una temperatura de 40 a 45 °C por 4 horas. Se eliminaron los disolventes (metanol y acetona) al alto vacío (1 mm de Hg) y a una temperatura de 40 a 45 °C. La solución acuosa resultante se calentó a reflujo por 4 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, a la solución caliente se adicionó carbón activado, el cual se eliminó por filtración con celita. Se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío (agua utilizando una liofilizadora). Se redisolvió el residuo con metanol, se filtró al vacío y el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío en un rotavapor. Se obtuvieron 30 g de producto sólido como clorhidrato de la (D,L)-cisteína (1). Un análisis por cromatografía de alta resolución mostró una pureza del 90%, por lo que en realidad se obtuvieron 27 g del clorhidrato de la (D,L)-cisteína (1), lo que representa un rendimiento de la reacción del 88.3 %. Asimismo el producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

En el espectro de IR ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr), se observaron las siguientes señales, Espectro 16: 3178, enlace O-H; 2962, enlace S-H; 3100-2900, enlace N-H de una sal NH_3^+ ; 1657, enlace C=O de un grupo carboxilo; 638, enlace C-S.

En el espectro de RMN- ^1H se observan las siguientes señales (δ ppm, D_2O), Espectro No. 17:

<p>Figura 1</p>	<p>4.70, señal simple, ancha, 6H, hidrógenos ácidos (grupo carboxilo, CO_2H, sal de amonio $-\text{NH}_3^+$, y grupo tiol, $-\text{SH}$), (Ha);</p> <p>4.30, señal triple, 1H, (Hb);</p> <p>3.15, señal doble, 2H, (Hc).</p>
-----------------	---

ESCALAMIENTO A 25 GRAMOS

Los resultados finales, con una escala de trabajo a 25 gramos se muestran en la tabla 6.

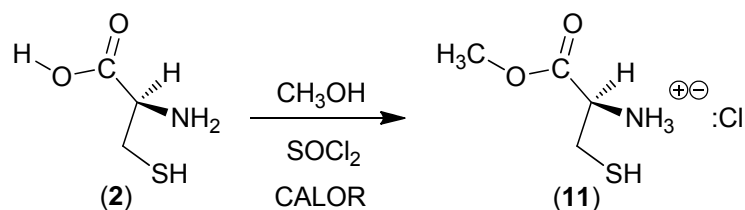
Tabla 6. Resultados finales con una escala de trabajo a 25 gramos.

Materia prima acetato de vinilo (70)	2,2 dimetil- Δ^3 - tiazolina (5c)	2,2-dimetil-4- tiazolidincarbonitrilo (6c)	(D,L)-cisteína (1)
25 g	72 % (pureza 82%)	90 % (Pureza 92 %)	88.3% (Pureza 90 %)

EXPERIMENTOS PARA DETERMINAR EL MECANISMO DE LA HIDRÓLISIS DE LA 4-CIANO-2,2-DIMETILTIAZOLIDINA (6c)

Formación del metil éster de la (L)-cisteína (11).

Ya que la hidrólisis de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (6c) presentó muchas dificultades, se hicieron una serie de experimentos para tratar de determinar cómo procedía ésta. Para esto se decidió sintetizar el éster metílico de la (L)-cisteína (89). Se encontró descrita una técnica para obtener el compuesto (11), pero ésta técnica no dió los resultados esperados, ya que se recuperó la materia prima.² La mejor técnica fue la que utiliza metanol y cloruro de tionilo, ya que se obtuvo el producto (11) con un rendimiento prácticamente cuantitativo (98 %), Esquema 55.¹²⁹



Esquema 55

El producto se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas.

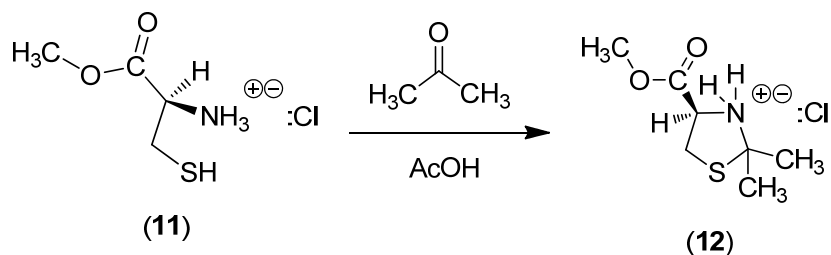
En el espectro de IR ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr), se observaron las siguientes señales, Espectro 18: 2986 y 2870 enlace C-H carbono sp^3 ; 2638 enlace $\text{CH}_2\text{-S}$; 1744 enlace C=O de un éster; 1442 y 616, enlace C-S.

En el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$, se observan las siguientes señales (δ ppm., CD_3OD como disolvente), Espectro 19:

<p>(11) Figura 17</p>	<p>4.75, señal simple, ancha, 4H, desaparece con D_2O. Hidrógenos grupos -SH y -NH_3^+.</p> <p>4.35, señal triple, 1H, (Ha). 3.80, señal simple, 3H, (Hb). 3.10, señal doble, 2H, (Hc).</p>
---------------------------	--

Formación de la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (80)

Una vez que se obtuvo el metil éster de la (L)-cisteína (11), se sintetizó la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12), llevando a cabo la reacción de ciclización con el metil éster de la (L)-cisteína (11) y la acetona, en presencia de ácido acético como catalizador, obteniéndose el compuesto (12) con un rendimiento del 73 %, Esquema 56.¹³⁰



Esquema 56

El producto se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas.

En el espectro de IR, Espectro 20 ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr), se observaron las siguientes señales: 3432, enlace O-H; 2852, enlace S-H; 1750, enlace C=O de un éster; 1252 y 720, enlace C-S.

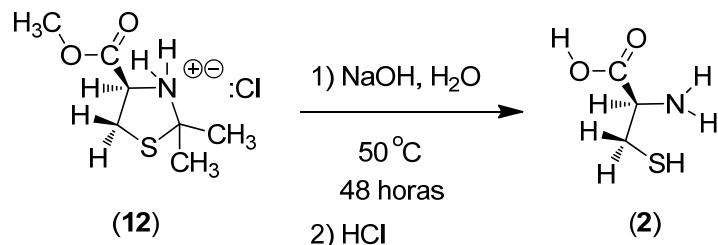
En el espectro de RMN- ^1H , se observan las siguientes señales (δ ppm., CD_3OD), Espectro 21:

<p>(12) Figura 18</p>	<p>5.00, señal triple, 1H, hidrógeno (Ha); 4.90, señal simple, ancha, 2H, desaparece con D_2O (lentamente), (Hb); 3.80, señal simple, 3H, (Hc); 3.65, señal doble, 1H, (Hd); 3.55, señal doble, 1H, (He); 1.80, señal simple, 6 H, (Hf).</p>
---------------------------	--

Como era de esperarse, en el espectro de RMN- ^1H del clorhidrato de la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12), Figura 18, los hidrógenos de la posición 4 son diastereotópicos y se diferenciaron muy bien como dos dobletes que integran cada uno de ellos para 1 H, ya que presentaron un desplazamiento químico apropiado (3.65 y 3.50 ppm). El hidrógeno diastereotópico con un desplazamiento a campo más bajo es el que se encuentra *cis* al grupo éster, ya que se encuentra en la zona de desprotección secundaria de este grupo, por el enlace π del grupo carbonilo.

Hidrólisis básica de la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12)

Ya como último experimento se llevó a cabo la reacción de hidrólisis básica de la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12) con una solución de hidróxido de sodio 1.8 N, de acuerdo con lo descrito en la literatura, Esquema 57.¹³⁰



Esquema 57

Para esto el clorhidrato de la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12) se hizo reaccionar con una solución de hidróxido de sodio 1.8 N. La reacción se llevó a cabo en un baño de temperatura constante. Se tomó una alícuota a las 24 horas y otra al final del tiempo de reacción (48 horas). Sólo se llevó a cabo un análisis por cromatografía en capa fina.

Resultados hidrólisis básica.

A las 24 horas de tiempo de reacción se observó que en la mezcla de reacción había sólo el metil éster de la (L)-cisteína, Figura 19.

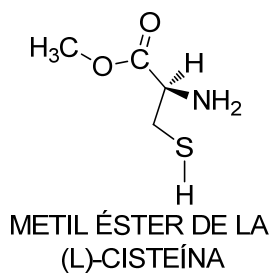


Figura 19

A las 48 horas, se observó que en la mezcla de reacción sólo había (L)-cisteína, así como una parte de (L)-cistina, Figura 20.

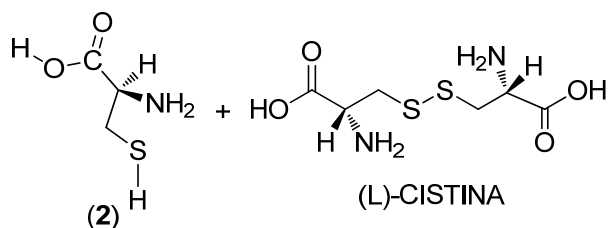
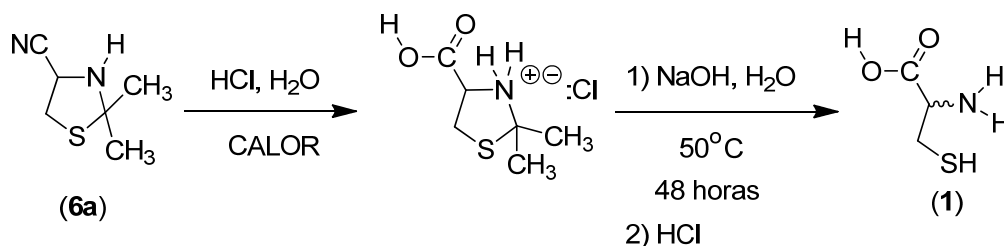


Figura 20

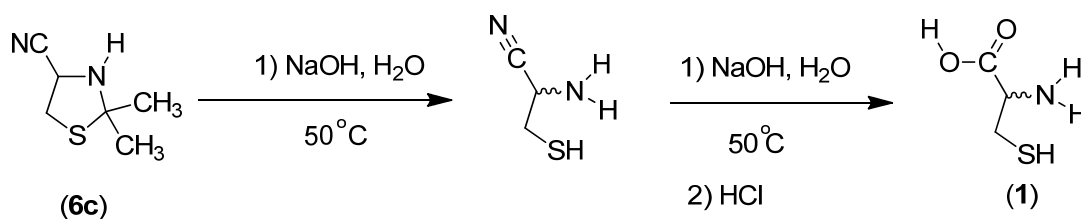
Este resultado es interesante, ya que para mejorar la ruta sintética, se podría hacer lo siguiente: una vez que se obtenga el 2,2-dimetil-4-tiazolidincarbonitrilo (**6c**), a continuación se trataría con ácido clorhídrico para hidrolizar el nitrilo al ácido carboxílico, y formar el ácido 4-(2,2-dimetiltiazolidin)carboxílico, y una vez que se detecte la formación del clorhidrato del ácido 4-(2,2-dimetiltiazolidin)carboxílico, se trataría éste con hidróxido de sodio para obtener finalmente la (D,L)-cisteína (**1**), Esquema 58.



Esquema 58

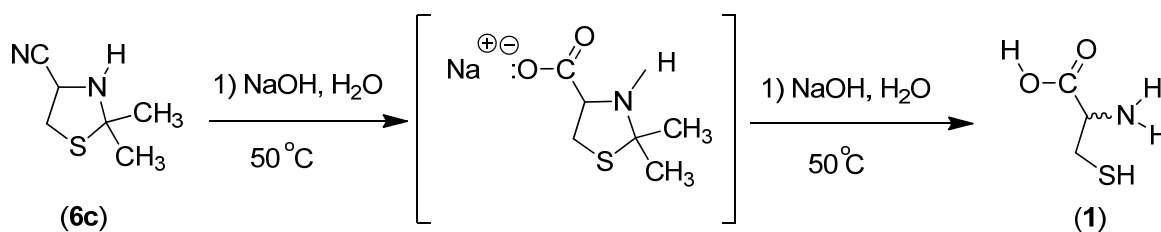
O mejor aún, se puede hacer reaccionar el 2,2-dimetil-4-tiazolidincarbonitrilo (**6c**) con hidróxido de sodio 1 molar o 2 molar, para que ocurran dos reacciones:

- 1) Que se lleve a cabo la apertura del anillo heterocíclico en medio básico, y se obtenga el 2-amino-5-tiohidroxipropionitrilo, para que posteriormente se hidrolice el nitrilo para formar el carboxilato de sodio, el cual al acidular la mezcla de reacción permitirá que se obtenga la (D,L)-cisteína (**1**), Esquema 59.



Esquema 59

- 2) O bien, que primero ocurra la hidrólisis del nitrilo al hacer reaccionar el 2,2-dimetil-4-tiazolidincarbonitrilo (**6c**) con hidróxido de sodio 1 molar o 2 molar, y se obtenga el 2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxilato de sodio, para que posteriormente ocurra la apertura del anillo y al acidular la mezcla de reacción se obtenga la (D,L)-cisteína (**1**), Esquema 60.



Esquema 60

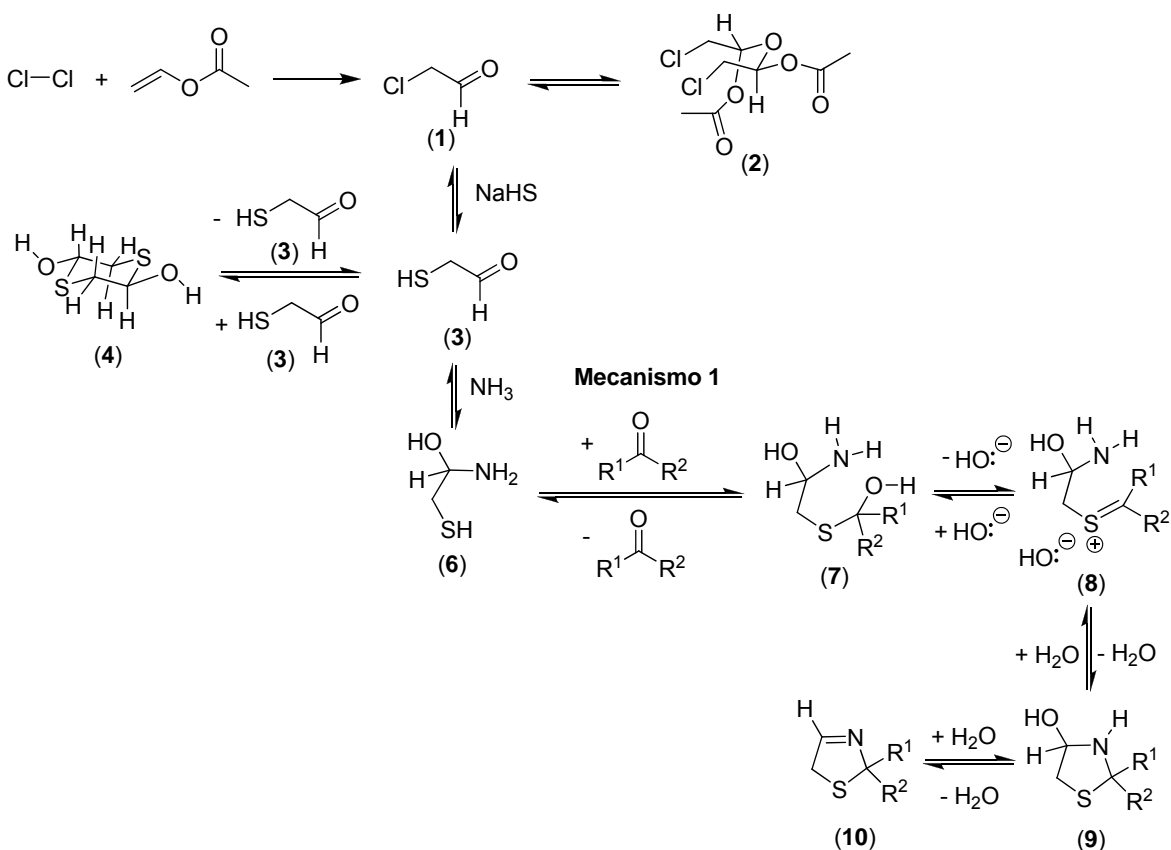
CALCULOS TEÓRICOS PARA EXPLICAR LAS DIFERENCIAS DE REACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS CARBONÍlicos PARA FORMAR LAS Δ^3 -TIAZOLINAS

Para poder encontrar una explicación a las diferencias de reactividad observadas experimentalmente entre los aldehídos y las cetonas en la formación de las Δ^3 -tiazolinas correspondientes, se hicieron una serie de cálculos teóricos,¹³¹ para determinar la estabilidad de los posibles intermediarios que se pueden proponer para explicar la formación de estos anillos heterocíclicos. Los cálculos se realizaron al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) como está implementado en el programa Gaussian 03.¹³¹ Este nivel de teoría ha demostrado ser adecuado para el estudio de reacciones orgánicas.¹³²

Las propuestas concretas son cuatro mecanismos diferentes, las cuales se muestran en el Esquema 61. Los números de las estructuras no guardan el orden secuencial usado con anterioridad y se deben de tomar sólo con respecto a cada uno de los cuatro mecanismos propuestos. Con este estudio de estabilidad se busca encontrar un mecanismo de reacción que implique la formación de los intermediarios más estables, para tratar de establecer cuál podría ser el posible mecanismo de reacción para ésta reacción de Asinger.

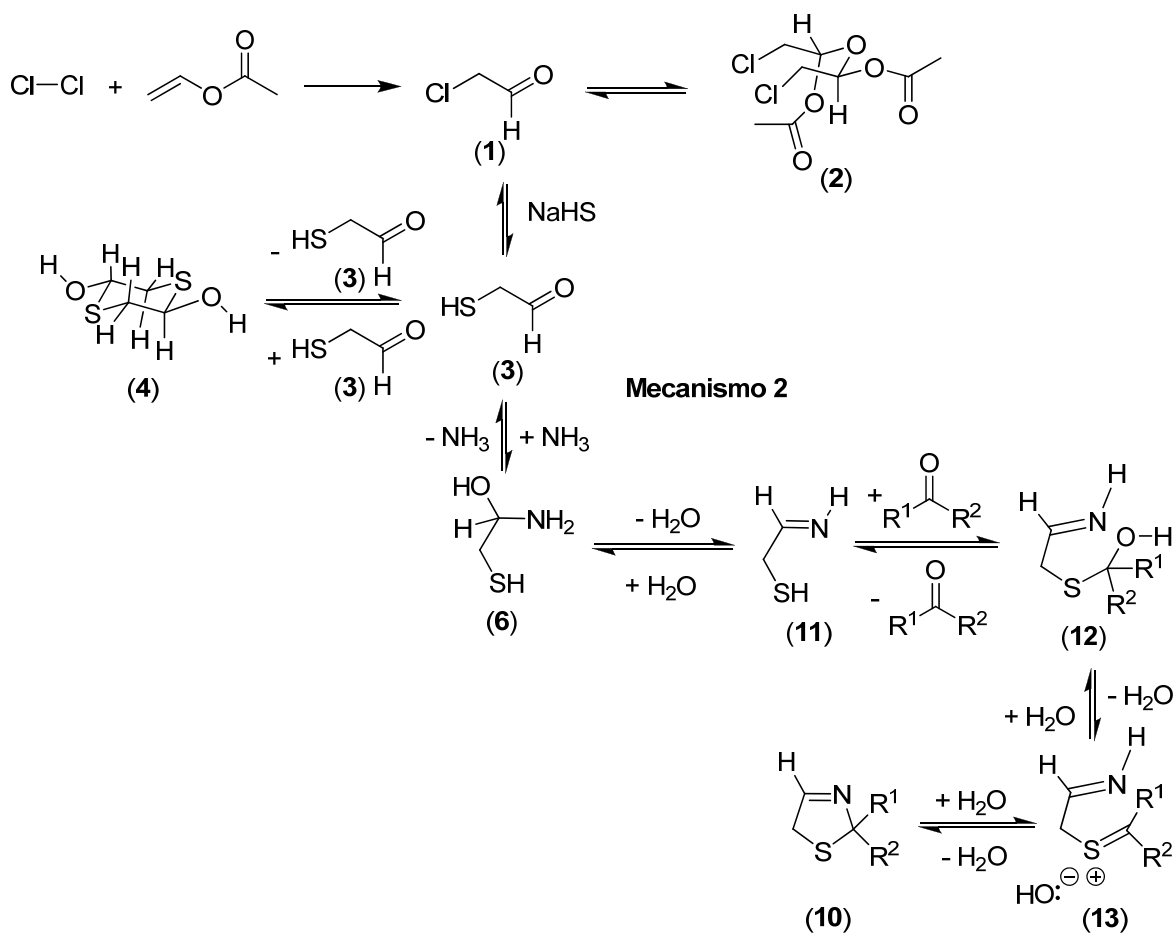
Cada uno de los mecanismos tiene las siguientes características:

Mecanismo 1. Se propone que sobre el aldehído tioglicólico (3) se adicione el amoníaco para formar el aminocarbino (6). El intermediario (6) se adiciona al compuesto carbonílico a través del grupo tiol (al ser el S mejor nucleófilo por su electronegatividad y su tamaño) para formar el hemitioacetal (7), sobre el cual ocurre una reacción de eliminación para dar el hidróxido de sulfonio (8). Sobre el intermediario (8) finalmente ocurre una reacción *5-endo-trigonal*, la cual de acuerdo a las reglas de Baldwin no está favorecida,^{133,134} pero que la evidencia experimental indica que ésta podría ocurrir, si éste fuera el mecanismo de reacción correcto, para formar la tiazolidina (9), la cual por una posterior eliminación de agua permite obtener la Δ^3 -tiazolina (10), Esquema 62.



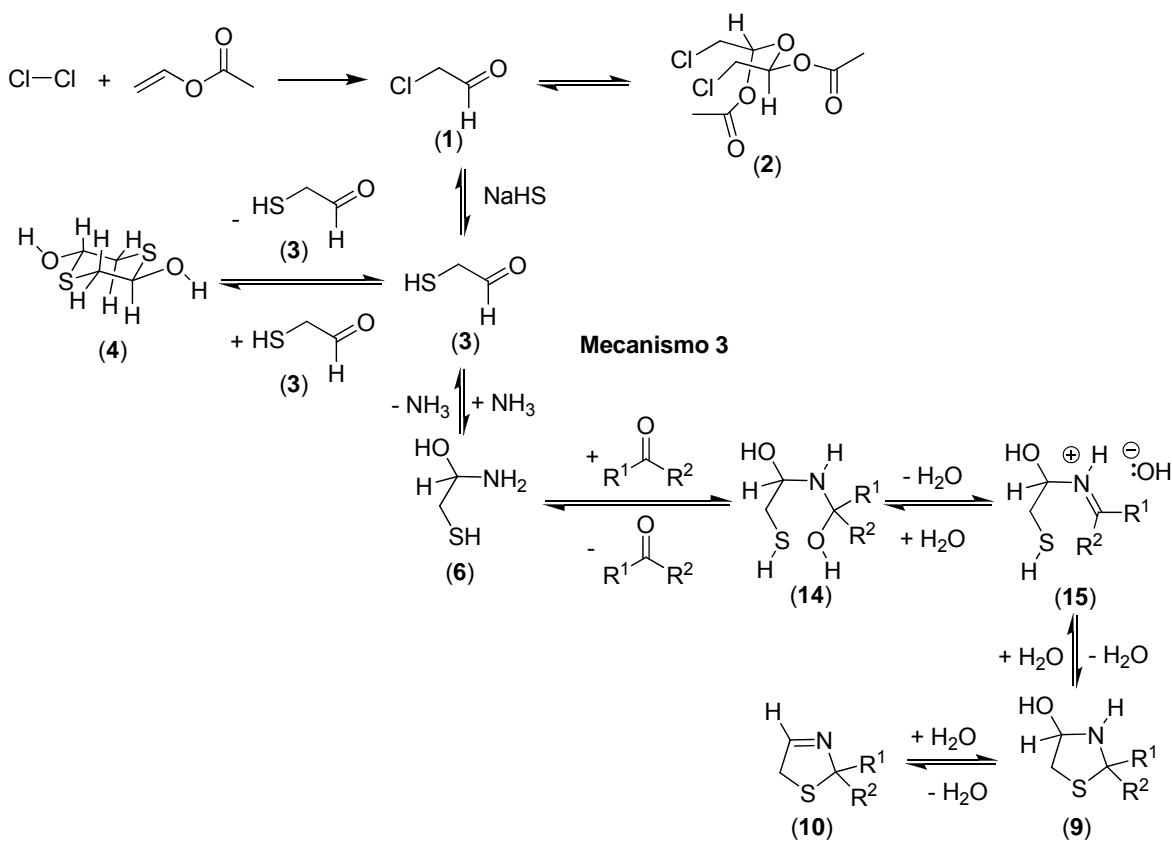
Esquema 62

Mecanismo 2. Se propone que a partir del aldehído tioglicólico (3) se adicione el amoniaco al carbonilo del aldehído para formar el aminocarbino (6) y sobre éste ocurra una eliminación de agua para formar la imina (11). El intermediario (11) se adiciona al compuesto carbonílico a través del grupo tiol para formar el sulfurocarbino (12), sobre el cual ocurre una reacción de eliminación para dar el hidróxido de sulfonio (13), para que finalmente se adicione intramolecularmente la imina sobre el carbocatión estabilizado a través de una reacción *5-endo-trigonal*, para que se forme la Δ^3 -tiazolina (10), Esquema 63.



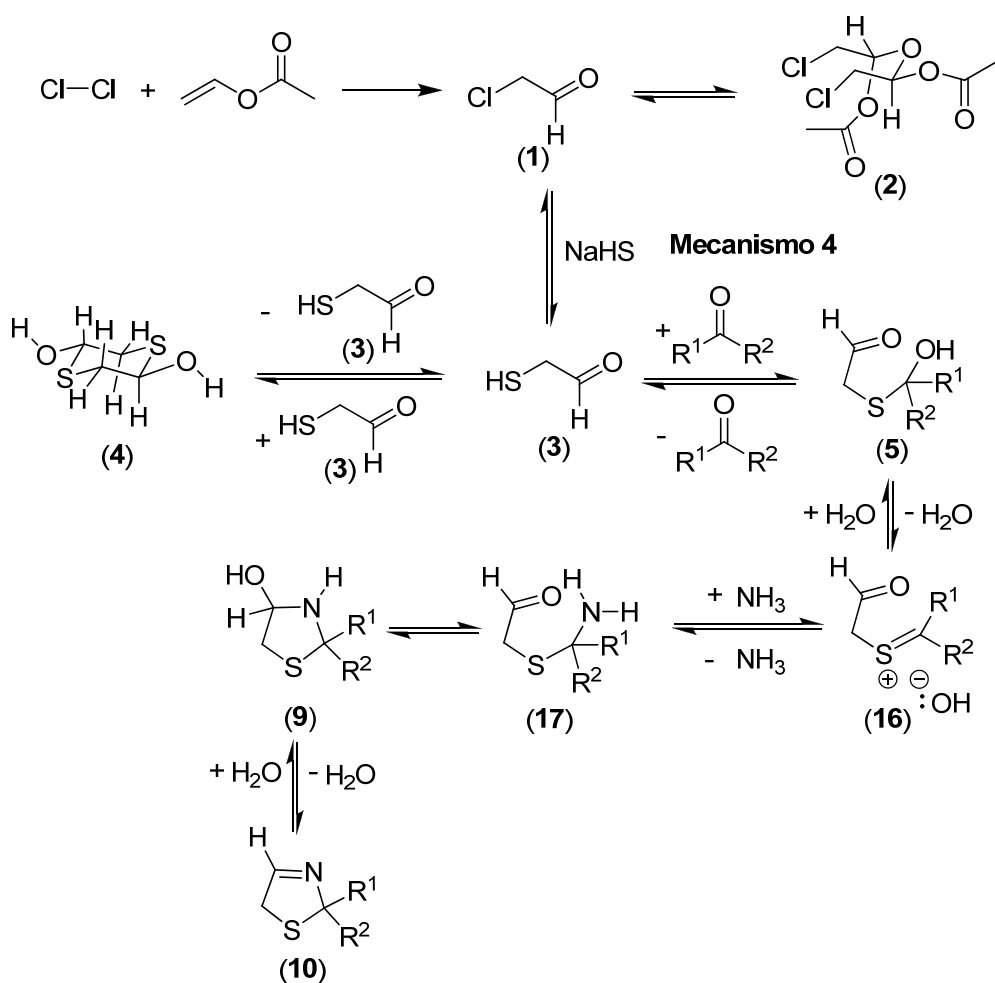
Esquema 63

Mecanismo 3. Se propone que a partir del aldehído tioglicólico (3) se adicione el amoniaco al carbonilo del aldehído para formar el aminocarbino (6). A través del grupo amino del intermediario (6) se lleva a cabo una reacción de adición sobre el carbonilo del aldehído o la cetona, para formar el aminocarbino (14). Sobre éste intermediario (14) ocurre una eliminación de agua para formar el hidróxido de iminio (15). Finalmente se adiciona intramolecularmente el tior sobre la sal de iminio a través de una reacción *5-endo-trigonal*, que permite obtener la tiazolidina (9), la cual por eliminación de agua da el producto, la Δ^3 -tiazolina (10), Esquema 64.



Esquema 64

Mecanismo 4. Se propone que el aldehído tioglicólico (3) lleve a cabo una adición sobre el grupo carbonilo del aldehído o la cetona, a través del grupo tior para formar el hemitioacetal (5). Sobre el intermediario (5) ocurre una reacción de eliminación para formar el hidróxido de sulfonio (16), y la adición del amoníaco sobre el intermediario (16) permite obtener el aminotioéter (17). La adición intramolecular del grupo amino sobre el carbonilo del aldehído del intermediario (17) a través de una reacción *5-exo-trigonal*, la que de acuerdo a las reglas de Baldwin si está favorecida,¹³³ y que permitirá obtener la tiazolidina (9), la cual por eliminación de agua da el producto, la Δ^3 -tiazolina (10), Esquema 65.



Esquema 65

Se determinó la estabilidad de todos los intermediarios propuestos en los 4 mecanismos, para cada uno de los siguientes compuestos carbonílicos, Figura 21.

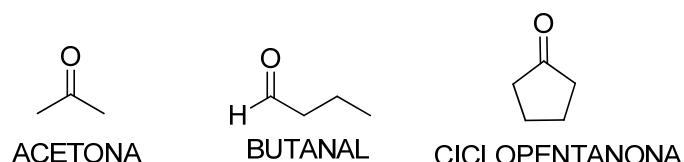


Figura 21

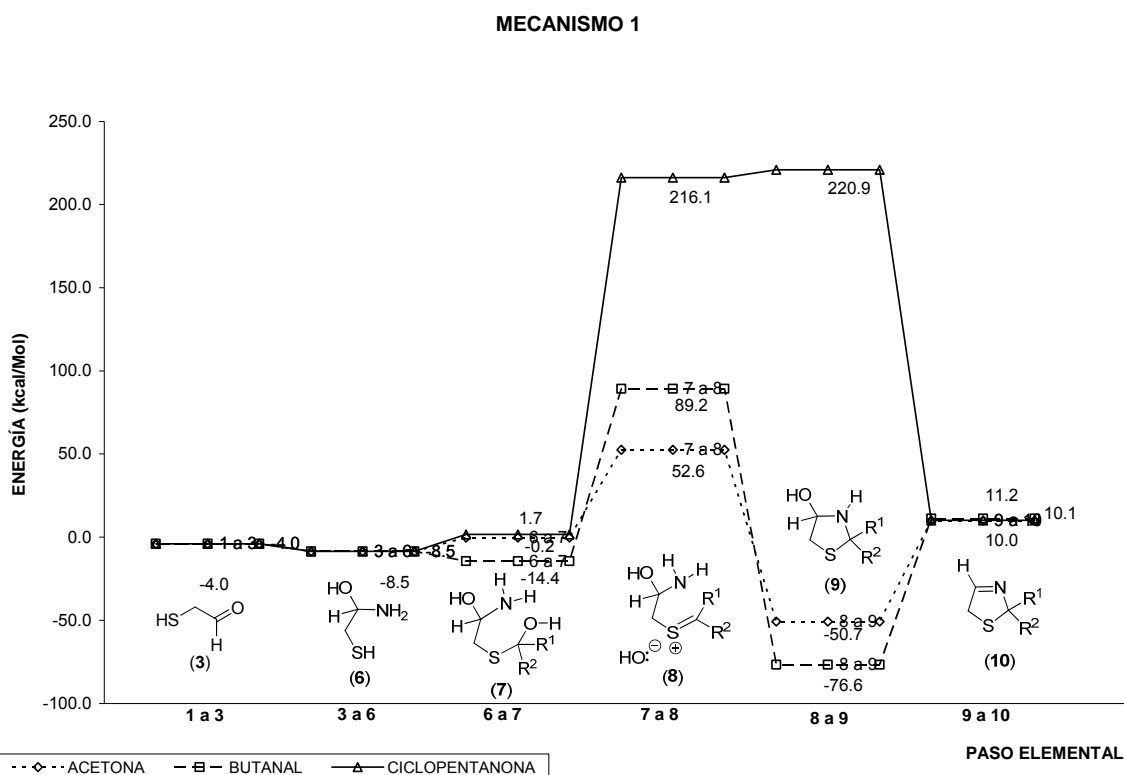
Ya que el tiempo de máquina para hacer los cálculos fue grande (24 estructuras para cada uno de los 3 compuestos carbonílicos indicados), no se hicieron los cálculos para el propanal y para la ciclohexanona, ya que consideramos se podrían esperar más o menos los mismos resultados que con el butanal y la ciclopentanona respectivamente.

Se escogió a la ciclopentanona y no a la ciclohexanona, ya que consideramos que sería más interesante hacer el cálculo con la cetona de 5 átomos por su mayor reactividad debido a la tensión anular presente dentro de su estructura debido al carbono del grupo carbonilo (trigonal, con hibridación sp^2 , con ángulos de valencia de 120°) en el ciclo de 5 átomos, comparada con la cetona de 6 átomos.

Para cada uno de los mecanismos, se estimó la energía de cada paso elemental, determinando la energía de las moléculas de partida “reactivos” y la de la molécula generada “producto” y haciendo una resta algebraica. Las unidades fueron unidades atómicas, y para pasar a Kcal/mol, se usó el siguiente factor de conversión: 627.51. Se hicieron gráficas con el programa Excel para ver con mayor claridad los cambios de energía involucrados en cada paso elemental.

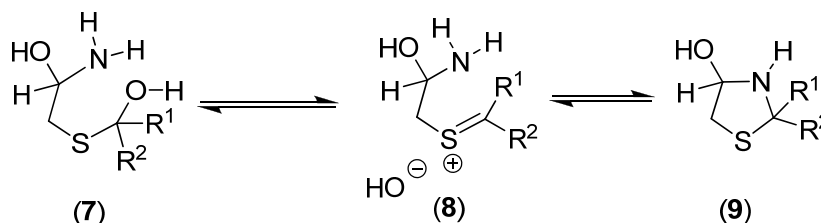
RESULTADOS OBTENIDOS AL REALIZAR LOS CÁLCULOS TEÓRICOS

Para el **MECANISMO 1**, se ve el siguiente comportamiento para cada uno de los 3 compuestos carbonílicos. Gráfica 1.



Gráfica 1

En la Gráfica 1, se observa que el perfil de energía es muy parecido tanto para la acetona como para el butanal, lo cual está de acuerdo con los resultados experimentales. Es más, en el caso de la ciclopentanona se observa que los pasos de los intermediarios (7) al (8) y del (8) al (9) (formación de la sal de sulfonio y ataque del nitrógeno de la imina) son los que más requieren energía, posiblemente por la formación de un doble enlace exo a un anillo de 5 átomos y a la formación de una estructura con un carbono espiro, Esquema 66.

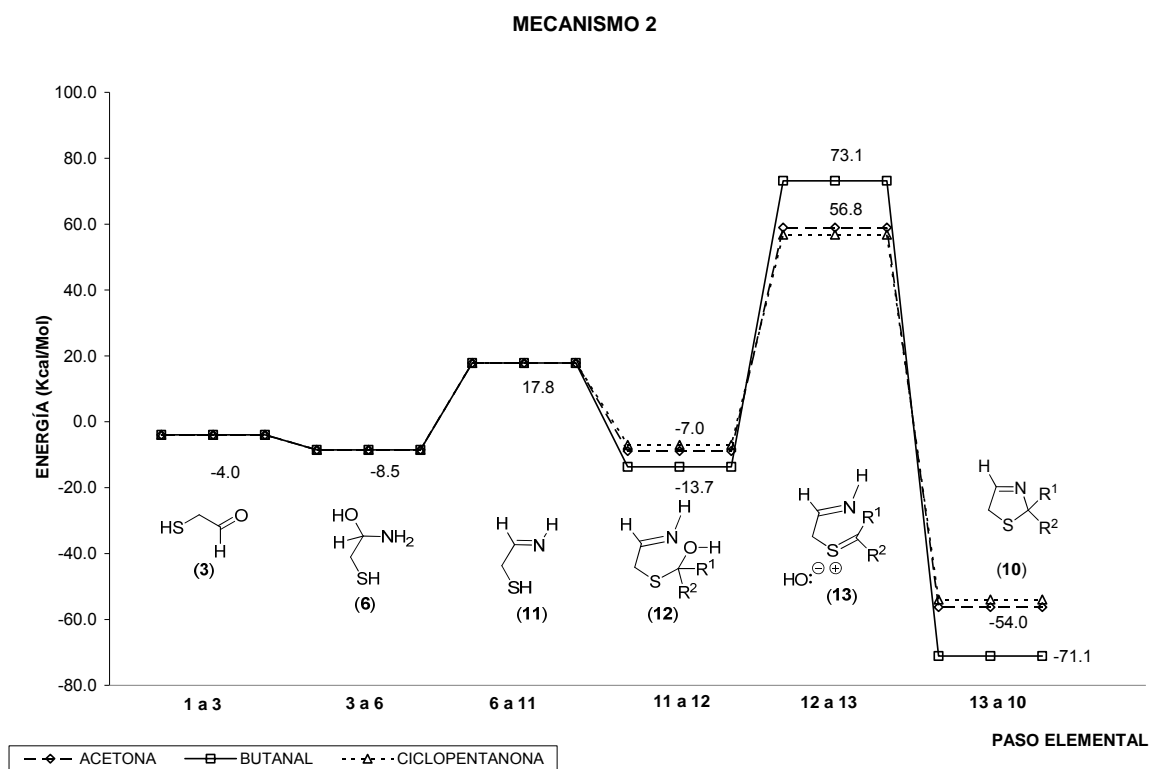


Esquema 66

En conclusión:

Se observan diferencias importantes en cuanto a la energía de los pasos elementales propuestos para el **MECANISMO 1**, por lo que ésta primera hipótesis sí explica los resultados experimentales observados.

En el caso del **MECANISMO 2**, se ve el siguiente comportamiento de balance energético para cada uno de los tres sustratos, Gráfica 2.

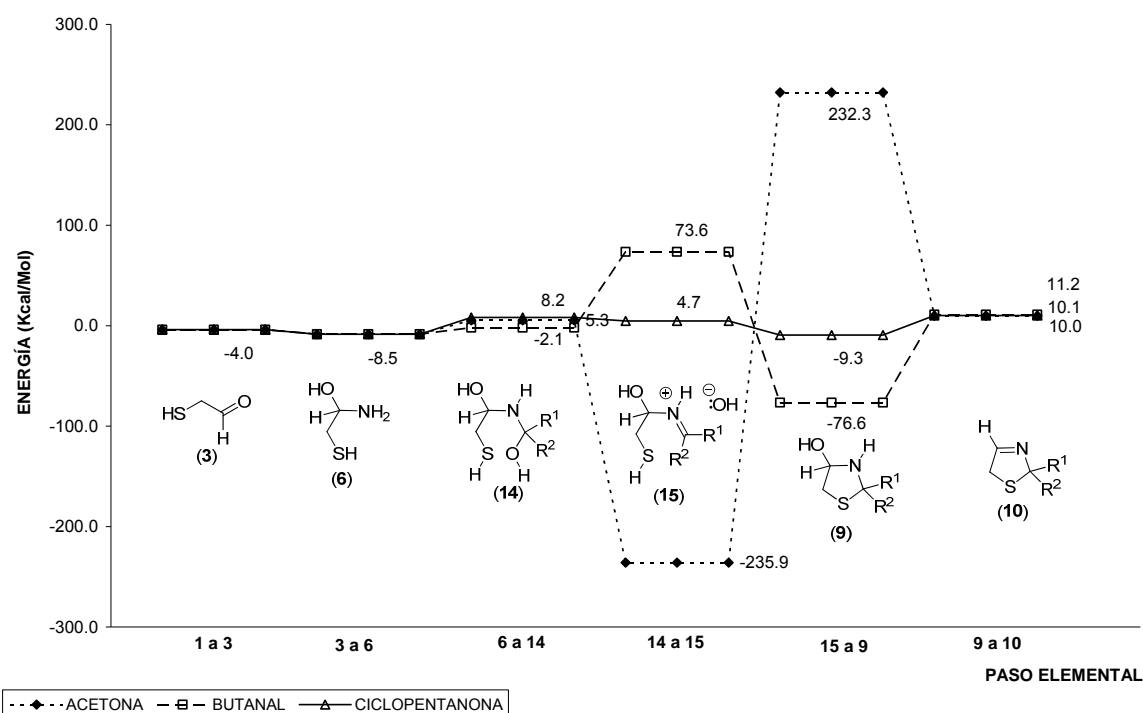


Gráfica 2

En éste caso, los tres compuestos reaccionarían con la misma rapidez de reacción, al tener cada uno de los pasos elementales, requerimientos energéticos similares, lo cual no fue lo observado experimentalmente. Desde este punto de vista se puede descartar éste mecanismo, ya que no explica la evidencia experimental.

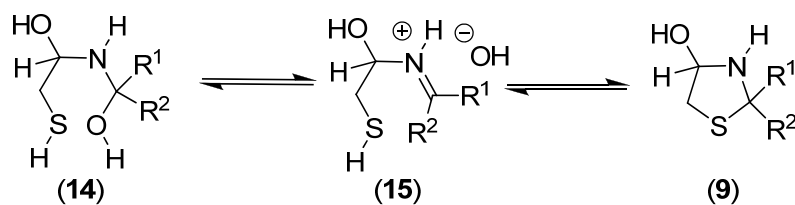
Para el **MECANISMO 3**, se ve el siguiente comportamiento sobre el balance de energía para cada uno de los compuestos carbonílicos, Gráfica 3.

MECANISMO 3



Gráfica 3

Para el caso de la acetona, se observa que hay dos pasos en los que hay cambios de energía importantes, ya que al pasar de los intermediarios (14) al (15) se desprende bastante energía (proceso exotérmico) y al pasar del intermediario (15) al (9), se necesita mucha energía (proceso endotérmico), Esquema 67.

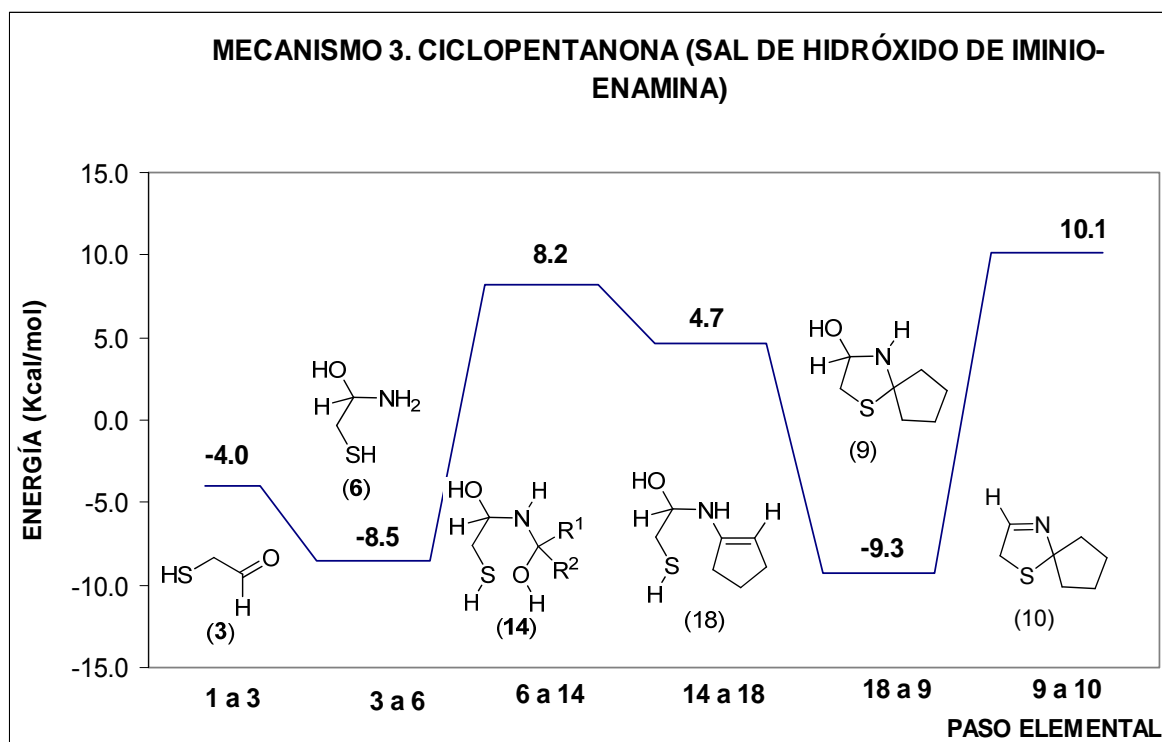


Esquema 67

Aunque están compensados en energía el proceso endotérmico y el exotérmico, esto implicaría que la acetona tendría una menor rapidez de reacción. Además si se observa la gráfica, también el butanal tendría una menor rapidez que la ciclopentanona. Lo cual no fue lo observado experimentalmente.

En el caso concreto de la ciclopentanona, debido a la escala empleada en la Gráfica 3, no permite ver bien lo que sucede en la reacción durante el mecanismo 3. En la Gráfica 4, se presenta el balance energético, pero

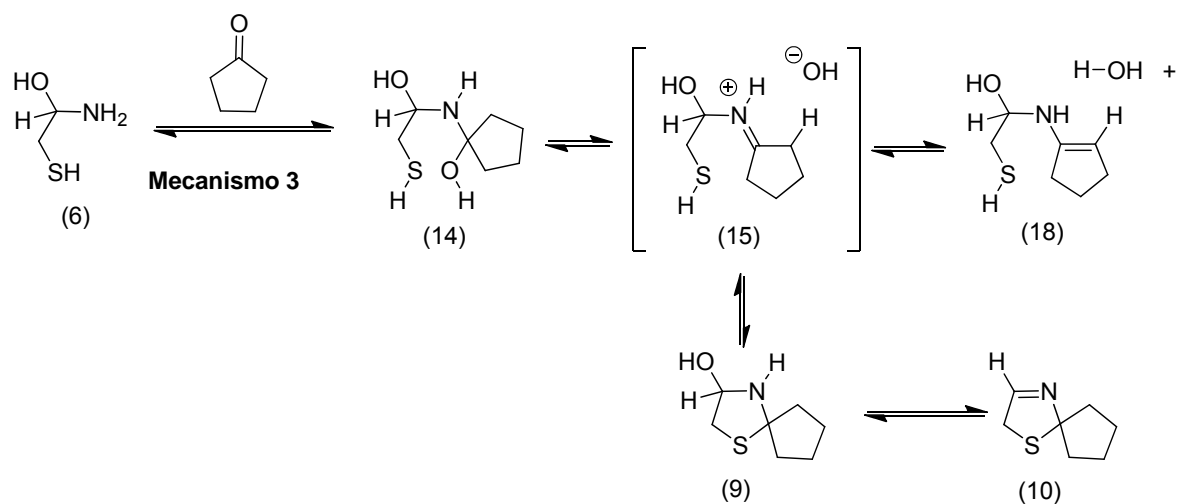
empleando una escala diferente. La formación del aminocarbino (14), se da por medio de un proceso endotérmico (requiere energía), pero cuando se hicieron los cálculos en la computadora, no se logró calcular la energía de la sal hidróxido de iminio (15), ya que la estructura que generó el programa y sobre la cual sí se pudo hacer el cálculo fue la de otro intermediario que no se esperaba y que fue una enamina (18), a través de un proceso exotérmico debido a la gran estabilidad de éste intermediario (menor contenido de energía). Posteriormente la enamina (18) se convierte nuevamente en la sal de iminio (15) y ésta se convierte en la tiazolidina (9), la cual al eliminar agua permite obtener la 2,2-tetrametilen- Δ^3 -tiazolina (10). El balance energético global no es favorable y en consecuencia se explica por qué con la ciclopentanona la reacción ocurre en 144 minutos, al formarse la enamina como un intermediario muy estable en la reacción, por lo que es necesario que se vuelva a protonar para pasar nuevamente a la sal de iminio y se de el proceso de ciclización.



Gráfica 4

En conclusión:

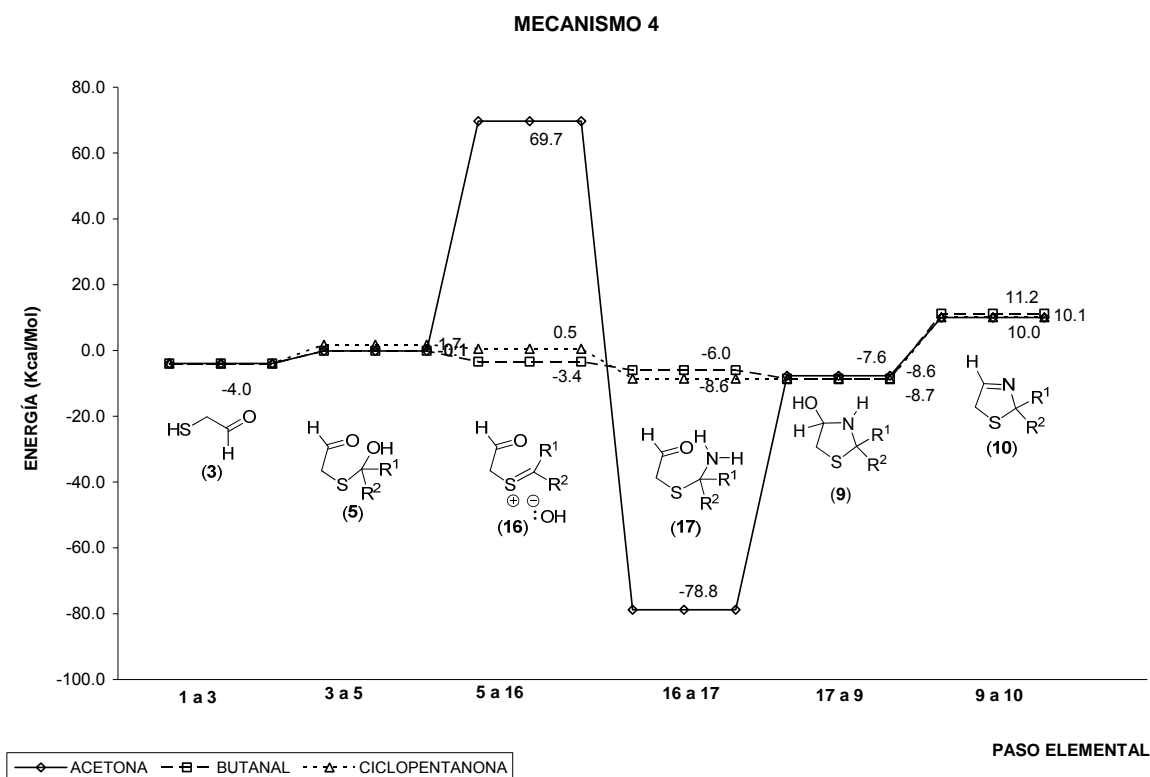
En éste mecanismo, para el caso de la ciclopentanona, se propone que de la sal de iminio se forme una enamina, que desde el punto de vista energético está muy favorecida, y que a partir de éste intermediario se tenga que volver a formar la sal de iminio para que se lleve a cabo la reacción de ciclización, Esquema 68.



Esquema 68

Sin embargo, para los casos de la acetona y del butanal, en la gráfica 3 se observa que de acuerdo al balance energético de los intermediarios propuestos, éstos serían los sustratos que reaccionarían más lentamente, pero la evidencia experimental indica todo lo contrario.

Para el **MECANISMO 4**, se ve el siguiente comportamiento sobre el balance de energía para cada uno de los compuestos carbonílicos, Gráfica 5.

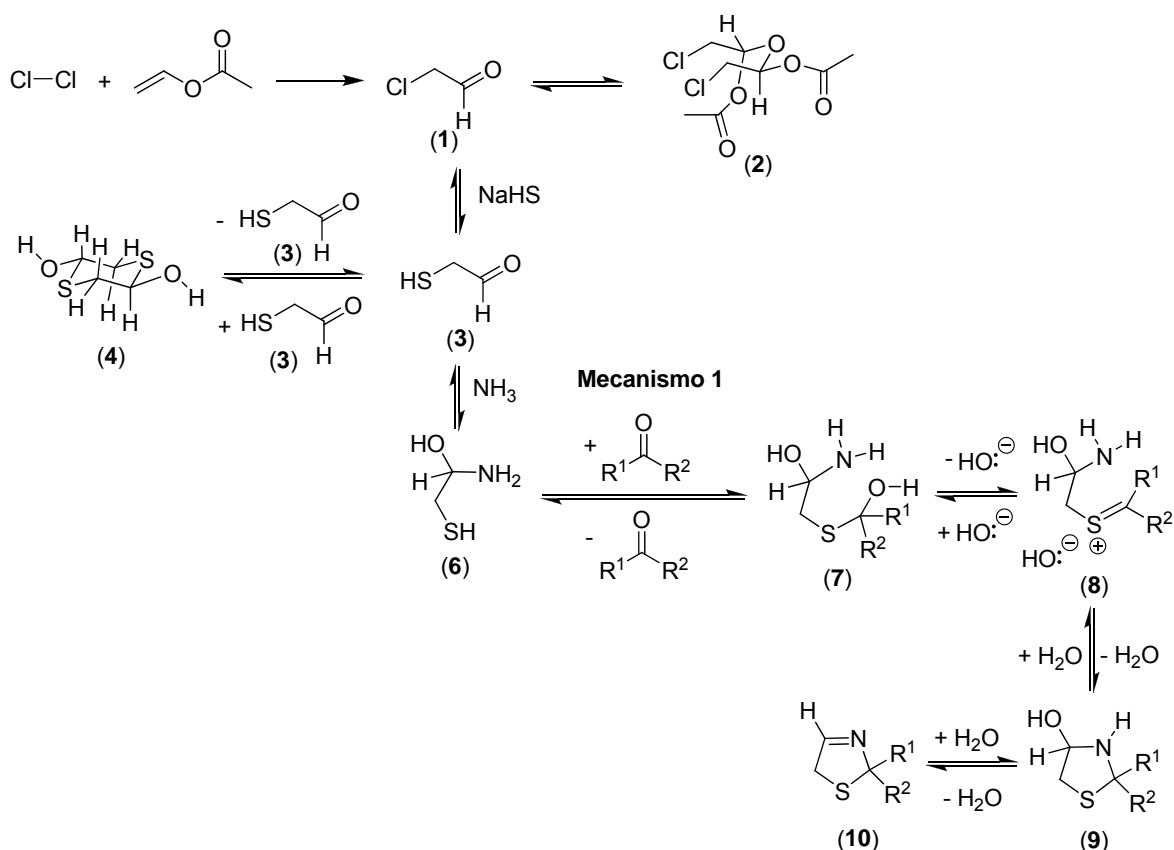


Gráfica 5

La formación del intermediario 5, se lleva a cabo a través de un proceso con poca variación en energía, pero en el caso de la acetona, el paso del intermediario (5) al intermediario (20) requiere energía (proceso endotérmico) y al pasar del intermediario (20) al (17), el proceso es exotérmico. Hay un balance de energía entre el proceso endotérmico y el exotérmico, pero esto haría que la acetona fuera la menos reactiva. Por otro lado, el butanal y la ciclopentanona reaccionarían con la misma rapidez. Como la evidencia experimental nos indica que reaccionan con la misma rapidez la acetona y el butanal, y que la menos reactiva fue la ciclopentanona, consideramos que se puede descartar este mecanismo.

En conclusión:

El mecanismo 1 es el que explica de mejor manera la evidencia experimental observada, ya que de acuerdo con éste, la ciclopentanona tendría dos procesos muy endotérmicos, los pasos elementales de los intermediarios (7) al (8) y del (8) al (9) (la formación de la sal de sulfonio y ataque del nitrógeno de la imina) son los que más requieren energía, posiblemente por la formación de un doble enlace *exo* a un anillo de 5 átomos y a la formación de una estructura con un carbono espiro. Al final se llevaría a cabo la ciclización, para que una vez formada la tiazolidina ocurra la eliminación de agua para formar la Δ^3 -tiazolina. Además, éste mecanismo toma en cuenta que la reacción inicia con la adición sobre el grupo carbonilo del aldehído (o de la cetona) a través del mejor nucleófilo que está presente en la molécula del intermediario (6), el aminocarbonil con el grupo tiohidroxilo en la posición β , y que es precisamente el átomo de azufre y no el átomo de nitrógeno, Esquema 62.



Esquema 62

Algunos cambios en la energía son muy grandes, por lo que sería necesario tomar en cuenta algunos otros efectos que podrían influir en las reacciones

elementales, como podría ser el disolvente, con lo que probablemente se vea disminuido el balance de energía en cada una de las reacciones elementales.

PARTE EXPERIMENTAL

La parte experimental que aquí se describe es con escalas de trabajo a 10 y 25 gramos, partiendo del acetato de vinilo (**86**), como materia prima.

El acetato de vinilo (**86**) empleado se consiguió por un donativo de la Compañía Celanese Mexicana.

Los disolventes empleados fueron purificados por destilación de acuerdo a lo descrito en la literatura.¹²⁹

Los análisis por cromatografía en capa fina se llevaron a cabo con cromatoplasmas Merck de sílica gel 60 F254 sobre un soporte de aluminio. El revelador utilizado fue luz UV de onda corta ó vapores de yodo. Para el aminoácido (y sus derivados) se utilizó como eluyente una mezcla de butanol: ácido fórmico: agua (72;15:13) y como revelador una solución de ninhidrina en etanol (al 1 %) y se reveló la cromatoplasma con calentamiento.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 1320.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón, RMN-¹H, fueron determinados en un Espectrómetro Varian modelo EM-390, usando TMS como referencia interna. Se da el desplazamiento químico como δ en ppm (partes por millón). Para la multiplicidad de las señales observadas, se usó la siguiente convención:

Convención	Tipo de señal
s	simple
d	doble
t	triple
dd	doble de dobles
dt	doble de triples
td	triple de dobles

m	múltiple
---	----------

Las determinaciones de pureza se realizaron de las siguientes maneras:

- a) Por cromatografía gas-líquido en un cromatografo de gases Perkin Elmer, modelo 3920, equipado con un detector de ionización de flama, utilizando una columna de 5 pies de longitud por 1/8 de pulgada, y empleando como absorbente OV-17.
- b) Los análisis por cromatografía líquido-líquido, se llevaron a cabo en un aparato de HPLC marca Waters, equipado con un detector de índice de refracción y empleando una columna de Radial Pak de C18.

Formación del α -cloroacetaldehído (8).

En un matraz de fondo redondo de 500 mL provisto de 3 bocas esmeriladas 24/40, se adaptó el equipo mostrado en la Figura 22.

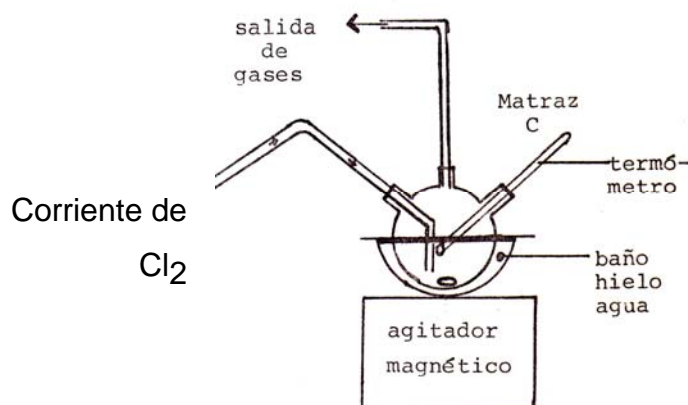


Figura 22

Dentro del matraz de fondo redondo de 500 mL se colocaron 10 mL (9.3 g, 108.3 mmoles) de acetato de vinilo (**86**), 9.9 g de bicarbonato de sodio y 20 mL de agua. El matraz se colocó dentro de un baño de hielo-agua y bajo agitación magnética vigorosa se le pasó una corriente de cloro gaseoso, por 75 minutos, hasta que se observó un exceso de cloro gaseoso en la mezcla de reacción. Inmediatamente se le pasó una corriente de nitrógeno gaseoso durante 30 minutos, hasta que se eliminó el exceso de cloro. El pH de la fase acuosa fue de 6. El producto de la reacción se aisló por medio de extracciones líquido-líquido con éter (5 extracciones de 20 mL cada una). La fase etérea se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, observándose el desprendimiento de gas, se lavó con agua destilada hasta tener un pH de 7, se secó con sulfato de sodio anhidro y el éter se eliminó pasando una corriente de nitrógeno gas. Al residuo se le determinó su composición por medio de un análisis por cromatografía gas-líquido y por RMN- ^1H .

Por cromatografía gas-líquido, se observa un solo producto.

RMN- ^1H , Espectro No. 1, (δ ppm, CCl_4): 6.85 y 6.55 (t, 1H), 4.85 y 4.65 (d, 2H), 2.05 (s, 3H).

Formación del α -cloroacetaldehído (8) en ausencia de bicarbonato de sodio.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de 1 boca con junta esmerilada 24/40, se colocaron 10 mL (9.3 g, 108.3 mmoles) de acetato de vinilo (**86**) y 20 mL de agua. El matraz se colocó dentro de un baño de hielo-agua y bajo agitación magnética vigorosa se le pasó una corriente de cloro gaseoso, por 29 minutos, hasta que se observó un exceso de cloro gaseoso en la mezcla de reacción. Inmediatamente se le pasó una corriente de nitrógeno gaseoso durante 30 minutos, hasta que se eliminó el exceso de cloro. El pH de la fase acuosa fue de 6. El producto de la reacción se aisló por medio de extracciones líquido-líquido con éter (4 extracciones de 30 mL cada una). La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el éter pasando una corriente de nitrógeno gaseoso. Una alícuota del residuo se sometió a un análisis por cromatografía gas-líquido y a RMN-¹H.

Cromatografía gas-líquido, se observan dos señales:

Tiempo de retención (minutos)	%	COMPUESTO
2.30	35	(38)
3.16	65	(87)

Espectro de RMN-¹H, Espectro No.2, (δ , ppm, CDCl₃ + DMSO (d₆)): 9.6 (s, 1H), 6.85 y 6.55 (t, 1H), 4.85 y 4.65 (d, 2H), 2.05 (s, 6H).

Técnica optimizada para obtener la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (5c).

Se obtuvo la mezcla del α -cloroacetaldehído (**8**) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (**9**) a partir del acetato de vinilo (**7**) (10 mL, 9.3 g, 108.3 mmoles) de acuerdo a la técnica ya descrita sin utilizar el bicarbonato de sodio. En un matraz de fondo redondo de 500 mL con una boca (junta esmerilada 24/40), al cual se adaptó un tubo con 3 conexiones 24/40, en el cual se colocaron un termómetro y un embudo de presión compensada, se colocó dentro del matraz un agitador magnético y el matraz se colocó dentro de un baño de hielo-agua, Figura 23.

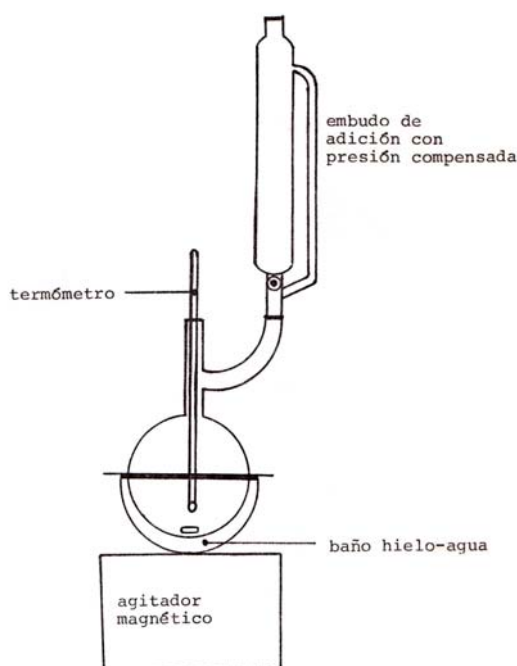


Figura 23

Se colocaron dentro del matraz los siguientes reactivos: 7.3 g (130.21 mmoles) de una solución de bisulfuro de sodio (NaHS) en 30 mL de agua (se prepara *in situ* a partir de NaOH y H₂S como se describe más adelante), 25 mL (19.75 g, 340.5 mmoles) de acetona recién destilada y 21 mL (5.292 g, 151 mmoles) de hidróxido de amonio al 28 %. Se colocaron los 120 mL de la solución etérea de la mezcla del α -cloroacetaldehído (**8**) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (**9**) dentro del embudo de adición y bajo una agitación magnética vigorosa, se fueron adicionando lentamente, durante un período de 45 minutos. Manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción en un intervalo de

5 a 10 °C. Después de haber terminado la adición de la solución de la mezcla del cloroacetaldehído (**8**) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (**9**), la mezcla de reacción se dejó agitando por 30 minutos más en un baño de agua (20 °C). Terminado el tiempo de agitación, se separaron las dos fases y sobre la fase acuosa se realizaron tres extracciones líquido-líquido con éter (3 de 50 mL cada una). Se colectaron las fases etéreas, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y una vez seco el disolvente se eliminó por evaporación al vacío. Se obtuvo un aceite, la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**) como producto crudo, con una masa de 9.2 g. Se purificó por medio de una destilación al vacío. Se obtuvieron del destilado 3.7 g de la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**) pura y un residuo de la destilación de 4.5 g. El análisis por medio de cromatografía gas-líquido, de la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**) sin destilar y de la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina destilada (**5c**), dió los siguientes resultados.

**Resultados cromatografía de la
2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**) sin destilar**

Tiempo de retención (minutos)	Compuesto	Porcentaje (%)
0.29	disolvente (éter)	
4.66	2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina	95.8
5.99	Impureza	4.2

**Resultados cromatografía de la
2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**) destilada**

Tiempo de retención (minutos)	Compuesto	Porcentaje (%)
0.30	disolvente (éter)	
4.47	2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina	96.9
5.99	Impureza	3.1

En los dos cromatogramas se observa una impureza con tiempo de retención de 5.99 minutos, la cual se encuentra en una menor proporción en la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**) purificada. Ante esto, se decidió no purificar el compuesto (**5c**), ya que una buena parte se piroliza durante la purificación. Sin embargo, para poder caracterizar bien el producto, se llevó a cabo una destilación al alto vacío utilizando un aparato Kugelrohr, con paso de

destilación corto. Al producto puro se le determinó su pureza por cromatografía gas-líquido.

**Resultados cromatografía de la
2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (5c) destilada**

Tiempo de retención (minutos)	Compuesto	Porcentaje (%)
0.34	disolvente (éter)	0.9
0.39	Impureza del disolvente (éter)	0,8
4.57	2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina	98.3

El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas:

IR, Espectro No. 3 ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr): 3025, 2970, 2850, 1685, 1440 y 700.

RMN- ^1H , Espectro No. 4, (δ , ppm, CDCl_3): 7.35 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.55 (s, 6H).

Técnica optimizada para obtener la 4-ciano-2,2-dimetil-tiazolidina (6c).

Se obtuvo la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (5c) con las técnicas ya descritas anteriormente, partiendo de las siguientes cantidades:

Acetato de vinilo	NaHS	ACETONA	HIDRÓXIDO DE AMONIO	2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (5c)
9.3 g (10 mL, 108.3 mmoles)	7.3 g (130.21 mmoles)	25 mL (19.75 g, 340.5 mmoles)	21 mL (5.292 g, 151 mmoles)	7.9 g (pureza por cromatografía gas-líquido del 92 %). Rendimiento a partir del acetato de vinilo: 58.5 %

Se armó el aparato mostrado en la Figura 24.

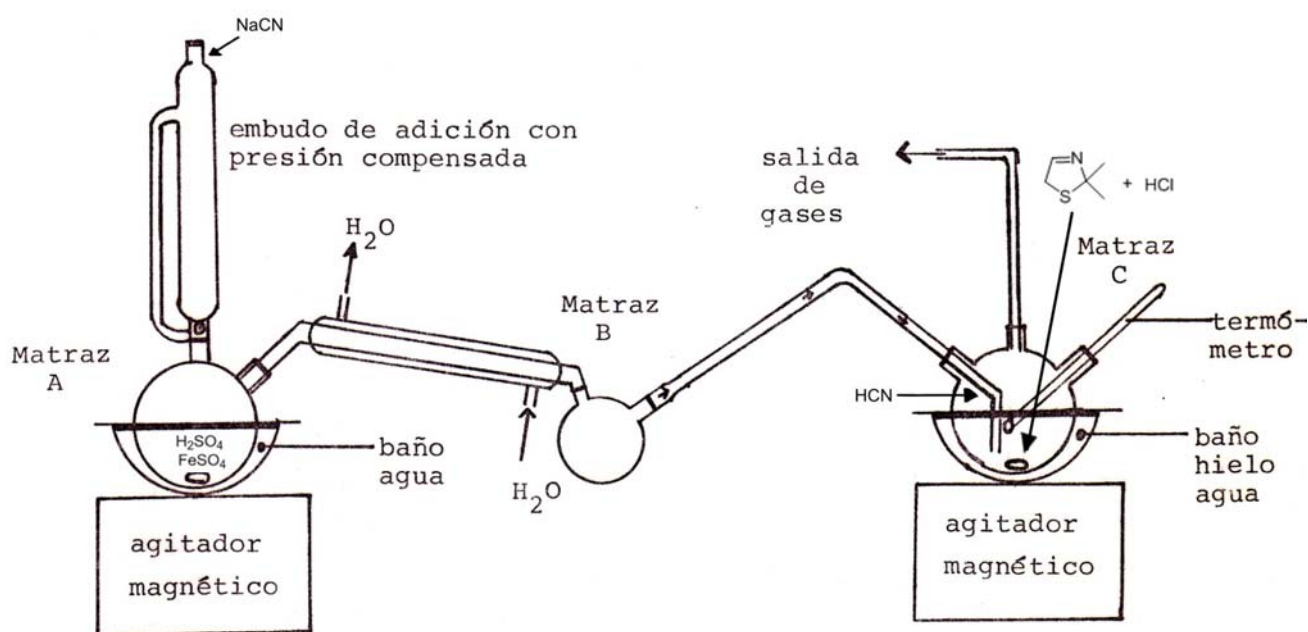


Figura 24

Se llevaron a cabo las siguientes operaciones: en el matraz A se colocaron 13 mL (23.4416 g, 239 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, 9 mL de agua y 2.1 g (13.8 mmoles) de sulfato ferroso, y la mezcla se calentó a 85 – 90 °C. En el matraz C se colocaron 7.9 g de la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**) en 7 mL de metanol, y se adicionaron unas gotas de ácido clorhídrico concentrado. El matraz C se colocó dentro de un baño de hielo-agua y se dejó bajo agitación magnética. Una vez que estuvieron controladas las temperaturas de los dos matraces A y C, se colocó dentro del embudo de adición una solución de 11.3 g (230.56 mmoles) de cianuro de sodio en 47 mL de agua y se adicionaron lentamente durante 30 minutos, de tal manera que se mantuviera la temperatura dentro del matraz C entre 2 y 5 °C.

Al terminar la adición del ácido cianhídrico, se mantuvo la agitación de la mezcla de reacción contenida en el matraz C por 30 minutos más, desarmando el aparato del matraz A y quitando las conexiones para evitar que la solución del matraz C se llegue a regresar por el tubo.

Para determinar que la reacción había procedido, se llevó a cabo un análisis de la composición de la mezcla de reacción por medio de una cromatografía en

capa fina (Eluyente: Hexano: Acetato de Etilo (2:1)) la mezcla de reacción presenta un producto con un R_F de 0.49 y no se observó la presencia del compuesto (**5c**). Debido a que la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (**6c**) resultó ser lábil, por lo que se llevó a cabo su purificación por medio de una cromatografía líquido-líquido de alta eficiencia preparativa. Se determinó la presencia de dos productos. Se separó el producto principal y se eliminó el disolvente (MeOH) con una corriente de nitrógeno. Se determinó la composición de la mezcla de reacción por medio de un análisis por cromatografía líquido-líquido, observándose las siguientes señales:

Tiempo de retención (minutos)	Compuesto	Porcentaje (%)
1.68	disolvente (éter)	
5.73	2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina	23.5
10.75	4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina	76.5

El producto se purificó por medio de una destilación al alto vacío. Se obtuvo el producto (**6c**) puro, con un rendimiento del 75 %.

El residuo se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas:

IR, Espectro No. 12 ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr): 3025, 2970, 2850, 1685, 1440 y 700.

RMN- ^1H , Espectro No. 13, (δ ppm, CD_3OD): 4.45 (t, 1H), 3.36 (dd, $J = 7$ Hz y $J = 3$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 7$ Hz y $J = 3$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

Modificaciones a la técnica para obtener la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (5c**).**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL y con el equipo mostrado en la Figura 23, se colocaron 10 mL (9.3 g, 108.3 mmoles) del acetato de vinilo (**7**) y 20 mL de agua. El matraz se colocó dentro de un baño de hielo agua y bajo agitación magnética se pasó una corriente de cloro por 22 minutos y con un flujo vigoroso. Una vez que transcurrió este tiempo se observó el exceso de cloro. Se pasó una corriente de nitrógeno para eliminar el exceso de cloro gaseoso. La mezcla de reacción se aisló por medio de extracciones líquido-líquido con éter (3 extracciones de 40 mL cada una).

En un matraz de fondo redondo de 500 mL provisto con una boca con junta esmerilada 24/40, se le adaptó el equipo mostrado en la Figura 23. Dentro del

matraz se colocó la solución etérea de la mezcla α -cloroacetaldehído (**8**) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (**9**), se colocó un agitador magnético y el matraz se colocó dentro del baño de agua-hielo y se mantuvo bajo agitación magnética vigorosa, hasta tener una temperatura de interna de 5 °C. Ya controlada la temperatura de la mezcla de reacción, se adicionaron lentamente la solución de bisulfuro de sodio (7.3 g, 130.2 mmoles) en 30 mL de agua, durante 55 minutos y manteniendo la temperatura de 2 a 4 °C. A esta misma temperatura, se adicionaron lentamente 25 mL (19.75 g, 340.5 mmoles) de acetona destilada de permanganato de potasio por un tiempo de 25 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción de 2 a 4 °C. Finalmente se adicionaron 21 mL (5.292 g, 151 mmoles) de una solución de hidróxido de amonio al 28 %, durante un lapso de tiempo de 19 minutos, manteniendo la misma temperatura interna de 2 a 4 °C. Una vez que se terminó la adición de la solución de NH₄OH, se cambió el baño de hielo-agua por únicamente de agua, y la mezcla se mantuvo bajo agitación por 30 minutos más. Se separaron las dos fases. La mezcla de reacción se aisló por extracciones líquido-líquido con éter (3 lavados de 30 mL cada uno), y las fases etéreas se colectaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El éter se eliminó por evaporación a presión reducida. Se obtuvo un líquido viscoso, 9.34 gramos y el cual se analizó por cromatografía gas-líquido, el cual reveló que la pureza del compuesto era del 98 %, con lo cual el rendimiento con el que se obtuvo la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina fue del 74 % global a partir del acetato de vinilo.

Escalamiento de la ruta a 25 gramos de acetato de vinilo.

Con base a los resultados obtenidos en la escala de trabajo de 10 gramos, se procedió a efectuar el escalamiento a 25 gramos. Se ajustaron las condiciones experimentales, ya que de la experiencia que se tuvo al escalar a 10 gramos, se observó que se tenía que inyectar dentro de la solución por dos puntos diferentes la corriente de cloro, para incrementar la superficie de contacto entre el gas y el líquido. También se vió la necesidad de controlar la temperatura interna y el tiempo en ésta reacción.

Formación del α -cloroacetaldehído.

Una vez que se armó el equipo mostrado en la Figura 22, se llevaron a cabo diferentes experimentos con condiciones diferentes, las cuales se resumen en la siguiente tabla, en la cual se mantuvieron constantes: la cantidad del acetato de vinilo (7) (25 g, 26.8 mL, 290.4 mmoles) y la del agua 26 g (26 mL). Para llevar a cabo la extracción de la mezcla de reacción se usaron 215 mL de éter. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados obtenidos en la cloración del acetato de vinilo (70).

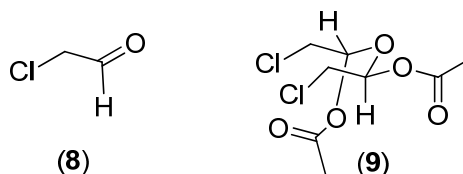
Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Flujo de Cl₂	pH final	Mezcla de reacción (g)
0	60	70 a 75	1	25.0
10	60	70 a 75	1	26.6
0	100	70 a 75	1	26.0

De acuerdo a los resultados obtenidos (Tabla 6), se observa que:

- 1) La temperatura no tiene influencia en la reacción, pero es importante mantenerla en el intervalo 0 a 10 °C.
- 2) Pasar más cloro en la reacción no tuvo un efecto positivo (no hubo cambio al pasar a 60 a 100 minutos).

De los 3 experimentos se tomaron alícuotas una vez que se aisló la mezcla de reacción con éter y se evaporó el disolvente por arrastre con nitrógeno gas. La mezcla de reacción se analizó por medio de cromatografía gas-líquido. Las

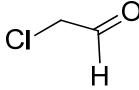
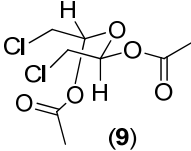
proporciones entre el cloroacetaldehído (**38**) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (**9**), se resumen en la siguiente tabla:



Tiempo de retención 2.35 minutos

3.31 minutos

Tabla 7. Resultados obtenidos en la cloración del acetato de vinilo (86).

Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Proporción determinada	
		 (8)	 (9)
0	60	1	2
10	60	1	5
0	100	1	2

Formación de la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (5c).

Una vez que se obtiene la mezcla el α -cloroacetaldehído (**8**) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (**9**), a partir de 25 mL (26.8 mL, 290.4 mmoles) del acetato de vinilo (**7**), bajo las siguientes condiciones de temperatura: 0 °C y de tiempo: 60 minutos, se dejó en una solución de éter (215 mL). Se preparó el bisulfuro de sodio de la manera ya descrita (14 g, 350 mmoles) de hidróxido de sodio en 80 mL de agua, burbujeando ácido sulfhídrico hasta llegar a un valor de pH 10, para obtener 19.621 g (350 mmoles) de bisulfuro de sodio. Ya con los dos reactivos preparados, en un matraz de fondo redondo de 500 mL se armó el equipo mostrado en la Figura 23, se colocaron los 215 mL de la solución etérea de la mezcla del α -cloroacetaldehído (**8**) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (**9**) y se enfriaron por medio de un baño de hielo-agua a una temperatura de 4 °C. Bajo agitación magnética se adicionó la solución de bisulfuro de sodio, lentamente, empleando para ello un tiempo de 57 minutos para controlar que la temperatura no suba de 6 °C. Una vez que se termina la adición del bisulfuro de sodio, se adicionaron 60 mL (47.4 g, 816.1 mmoles) de acetona, y una vez que se termina la adición de la acetona, finalmente se adicionan 70 mL (17.64 g, 503.2 mmoles) de una solución de

hidróxido de amonio al 28 %, lentamente, durante un tiempo total de 23 minutos. Después de adicionar los reactivos, se retira el baño de hielo-agua, y la mezcla de reacción se deja bajo agitación por 90 minutos más.

Se separaron las dos fases. La mezcla de reacción se aisló por extracciones líquido-líquido con éter (3 lavados de 100 mL cada uno), y las fases etéreas se colectaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El éter se eliminó por evaporación a presión reducida (80 a 100 mm de Hg) utilizando un rotavapor con la temperatura del baño de agua a 40 °C. Se obtuvo un líquido viscoso, 29.8 gramos y el cual se mandó a un análisis por cromatografía gas-líquido, el cual reveló que la pureza del compuesto era del 82 % con lo cual el rendimiento con el que se obtuvo la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina fue del 72 % global a partir del acetato de vinilo.

Formación de la 2,2-pentametilen- Δ^3 -tiazolina (5e).

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se armó el equipo mostrado en la Figura 23, y se colocaron dentro del matraz de fondo redondo 20.33 g de la mezcla de el α -cloroacetaldehído (**8**) y el diacetato de oxibis-(2-cloroetano)-1,1-diilo (**9**), en una solución de éter (215 mL). La mezcla se enfrió con un baño de acetona-hielo seco, y bajo agitación magnética vigorosa, hasta que se alcanzó una temperatura de -10 °C. En el embudo de adición se colocó la solución de bisulfuro de sodio (19.621 g, 350 mmoles), y la cual se adicionó lentamente, manteniendo la temperatura interna en un intervalo de -10 a 0 °C. Después de terminar la adición de la solución de NaHS, se continuó la agitación por 10 minutos más, al final de los cuales se observa la formación de un precipitado. A continuación se adicionó la ciclohexanona recién destilada (32, mL, 108.48 g, 1.1 moles) y al finalizar la adición de la cetona, se colocaron dentro del embudo 60 mL de una solución concentrada de hidróxido de amonio al 28 % (60 mL, 15.12 g, 431.05 mmoles), manteniendo en todo momento la temperatura interna en un intervalo de -10 a 0 °C. Al finalizar la adición de la solución de hidróxido de amonio, se adicionaron 50 mL de cloroformo y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 144 minutos. Al finalizar el tiempo de reacción, se separaron las fases. La mezcla de reacción presente en la fase acuosa se aisló por extracción líquido-líquido con

cloroformo (3 extracciones de 40 mL cada una). Se colectaron todas las fases orgánicas (CHCl_3). Se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío (rotavapor). La 2,2-pentametileno- Δ^3 -tiazolina (**5e**), se obtuvo con un rendimiento del 83 % a partir del cloroacetaldehído (**38**), y con una pureza del 78 % (determinada por cromatografía gas-líquido).

El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas:

IR ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr), Espectro 10, 3025, 2970, 2850, 1685, 1440 y 700.

RMN- ^1H , Espectro No. 11, (δ ppm, CD_3OD): 7.35 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.70 (m, 10 H).

Formación de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (6c).

Con el equipo que se muestra en la Figura 24 se llevaron a cabo las siguientes operaciones: en el matraz A se colocaron 43 mL (79.12 g, 720.6 mmoles) de ácido sulfúrico, 31 mL de agua y 7.25 g (47.7 mmoles) de sulfato ferroso, y la mezcla se calentó a 85 – 90 °C. En el matraz C se colocaron 24.9 g (216.14 mmoles) de la 2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina (**5c**) (obtenidos de acuerdo al procedimiento ya descrito) en 59 mL de metanol, y 1.2245 g (25 mmoles) de cianuro de sodio. El matraz C se colocó dentro de un baño de hielo-agua y se dejó bajo agitación magnética. Una vez que estuvieron controladas las temperaturas de los dos matraces A y C, se colocó dentro del embudo de adición una solución de 38.41 g (783.7 mmoles) de cianuro de sodio en 161 mL de agua y se adicionaron lentamente durante 30 minutos, de tal manera que se mantuviera la temperatura dentro del matraz C entre 2 y 5 °C.

Al terminar la adición del ácido cianhídrico, se mantuvo la agitación de la mezcla de reacción contenida en el matraz C por 60 minutos más, desarmando el aparato del matraz A y quitando las conexiones para evitar que la solución del matraz C se llegue a regresar por el tubo.

Al finalizar la agitación, se separaron las fases y sobre la capa acuosa se hicieron extracciones líquido-líquido con éter (3 de 100 mL cada una). Se colectaron las fases etéreas, se secaron con sulfato de sodio anhidro y el éter se eliminó por evaporación a presión reducida (80 a 100 mm de Hg) utilizando

un rotavapor con la temperatura del baño de agua a 40 °C. Se obtuvieron 30 g de residuo. Por medio de una cromatografía gas-líquido se determinó que el producto tiene una pureza del 92 %, por lo que se obtuvo la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (**6c**) con un rendimiento del 90 %.

Por medio de un análisis de cromatografía líquido-líquido, se determinó la presencia de dos productos. Se observan tres señales, siendo una de ellas el disolvente con el que se realizó la determinación.

Tiempo de retención (minutos)	Compuesto	Porcentaje (%)
0.30	disolvente (éter)	
4.47	2,2-dimetil- Δ^3 -tiazolina	96.9
5.99	Impureza	3.1

El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas:

IR, Espectro No. 14, ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr): 3450, 2900, 2000, 1440 y 740.

RMN- ^1H , Espectro No. 15, (δ ppm, CD_3OD): 4.45 (t, 1H), 3.36 (dd, $J = 7$ Hz y $J = 3$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 7$ Hz y $J = 3$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

Formación de la (D,L)-cisteína (**1**).

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocaron 27.6 g (897.8 mmoles) de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina (**6c**) en 50 mL de metanol. Con el equipo que se muestra en la Figura 23, y cuando se mantuvo constante la temperatura de la solución, a través del embudo de adición con presión compensada se adicionó una solución de 24 mL (10.656 g, 292.2 mmoles) de ácido clorhídrico al 37 % en 143 mL de agua. La adición se hizo lentamente y requirió un tiempo de adición de 50 minutos. Al finalizar la adición se adaptó un refrigerante de agua en posición de reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno se calentó la mezcla de reacción a una temperatura de 40 a 45 °C por 4 horas. Se eliminaron los disolventes (metanol y acetona) al alto vacío (1 mm de Hg) y a una temperatura de 40 a 45 °C. El residuo se calentó a reflujo por 4 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, a la solución caliente se adicionó carbón activado, el cual se eliminó por filtración con celita. Se eliminó el disolvente por evaporación al alto

vacío. Se redisolvió el residuo con metanol, se filtró al vacío y el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío en un rotavapor. Se obtuvieron 30 g de producto sólido como clorhidrato de la (D,L)-cisteína (**2**). Un análisis por cromatografía líquido-líquido (HPLC) mostró una pureza del 90%, cromatograma No. 7, por lo que en realidad se obtuvieron 27 g del clorhidrato de la (D,L)-cisteína (**2**), lo que representa un rendimiento de la reacción del 88.3 %. El producto obtenido se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas:

IR, Espectro No. 16, ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr): 3178, 2962, 3100-2900, 1657, 638.

RMN- ^1H , Espectro No. 17, (δ , ppm, D_2O): 4.70 (s, 6H), 4.30 (t, 1H), 3.15 (d, 2H).

Técnica para sintetizar el metil éster de la (L)-cisteína (11).

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto con una junta 24/40 y con un agitador magnético, se colocaron 10 g (82.5 mmoles) de (L)-cisteína (Merck), en 250 mL de metanol. El matraz se colocó dentro de un baño de hielo-agua y se le adaptó un embudo de adición con presión compensada de 100 mL, y una a vez que estaba fría la suspensión, se adicionaron lentamente 9.1 mL (14.73 g, 123.8 mmoles) de cloruro de tionilo. Una vez terminada la adición del cloruro de tionilo, se observa la desaparición del compuesto sólido, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas. Una vez terminado el calentamiento, la mezcla de reacción se dejó enfriar y después se dejó a 5 °C por 12 horas. El exceso del metanol se eliminó por evaporación al alto vacío en un rotavapor. El residuo fueron cristales incoloros del clorhidrato del metil éster de la (L)-cisteína (**11**), al cual se le adicionó éter seco, se aisló por medio de una filtración al vacío (embudo Büchner y matraz Kitazato) y se dejó secar al vacío. Se obtuvo un producto sólido (14.1416 g, rendimiento del 99.82 %). Punto de fusión 137 °C: Punto de fusión reportado en la literatura: 138 °C. El producto obtenido se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas:

IR, Espectro No. 18 ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , pastilla de KBr): 3010, 2638, 1744, 1442 y 616.

RMN-¹H, Espectro No. 19 (δ ppm, CD₃OD): 4.75 (s, 4H, D₂O), 4.35 (t, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (d, 2H).

Técnica para sintetizar el clorhidrato de la 4-metoxi-carbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12).

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto con una junta esmerilada 24/40, se colocaron 3.36 g (19.5 mmoles) del clorhidrato del metil éster de la (L)-cisteína (11), 100 mL (79 g, 1360 mmoles) de acetona, 1 mL de ácido acético, y la mezcla de reacción se mantuvo por 12 horas bajo agitación magnética y a temperatura ambiente. Al finalizar el tiempo de reacción el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío (0.5 mm de Hg) en un rotavapor. Se obtuvieron 3 g del clorhidrato de la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12), lo que representa un rendimiento del 73 %. El producto obtenido se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas:

IR, Espectro 20 ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, pastilla de KBr): 3010, 2852, 1750, 1452 y 670.

RMN-¹H, Espectro 21, (δ ppm, CD₃OD): 5.00 (t, 2H), 4.90 (s, 2H, D₂O), 3.8 (s, 3H), 3.65 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 1.8 (s, 6H).

Hidrólisis básica del clorhidrato de la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12). Obtención de la (L)-cisteína.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto con dos juntas esmeriladas 24/40, se colocaron 1.5 g (7.1 mmoles) del clorhidrato de la 4-metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (12). Se colocaron 2.5 g (35.7 mmoles) de hidróxido de sodio disueltos en 35 mL de agua. En una de las bocas se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y un agitador mecánico en la otra, y bajo una agitación mecánica vigorosa, la mezcla de calentó en un baño de temperatura constante a 50 °C. Se tomaron dos alícuotas (a las 24 horas y a las 48 horas). La mezcla se analizó por cromatografía en capa fina (Eluyente n-butanol: ácido fórmico: agua proporción (7:1:1), revelador ninhidrina en etanol), cromatoplasas Merck. Los RF de los estándares fueron:

(L)-cisteína: 0.23.

Metiléster de la (L)-cisteína (11): 0.46.

Ácido 4-(2,2-dimetiltiazolidin)carboxílico (13): 0.26.

4-Metoxicarbonil-2,2-dimetiltiazolidina (**12**): 0.57.

A las 24 horas: se determinó que en la mezcla de reacción solo había el metiléster de la (L)-cisteína (**11**).

A las 48 horas: se determinó que en la mezcla de reacción solo había (L)-cisteína.

Al finalizar el tiempo de calentamiento, a la mezcla de reacción se le adicionaron 250 mL de metanol, se le pasó una corriente de ácido clorhídrico gaseoso. La mezcla se calentó a ebullición, se trató con carbón activado, y se filtró sobre celita. Se evaporó el disolvente, el residuo se enfrió y se obtuvo un producto sólido, la (L)-cisteína, 1 g, que representa un rendimiento del 55 %.

Obtención de la solución de bisulfuro de sodio (NaHS).

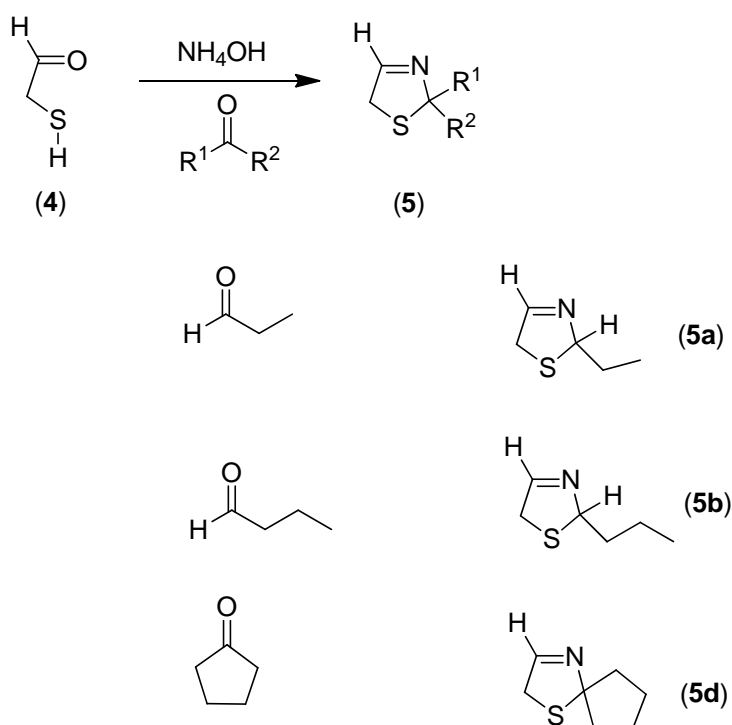
Esta solución se preparó burbujeando ácido sulfhídrico (generado a partir de sulfuro ferroso (pirita) con ácido sulfúrico al 30 %) sobre una solución de 5.2 g (125 mmoles) de hidróxido de sodio en 30 mL de agua, hasta llegar a un pH de 10. Es necesario lavar el ácido sulfhídrico antes de burbujearlo sobre la solución de hidróxido de sodio. Una vez que se llega al pH indicado, la solución se mantiene bajo refrigeración hasta que se vaya a utilizar.

CONCLUSIONES

Se logró llevar a cabo el objetivo general al lograr obtener la (D,L)-cisteína por medio de la síntesis química que se muestra en el Esquema 55.

En cuanto a los objetivos específicos, éstos se cumplieron ya que se implementaron las condiciones experimentales para desarrollar la ruta sintética, se optimizaron las 3 primeras reacciones que se muestran en dicho Esquema, modificando las siguientes variables independientes: temperatura y tiempo de reacción. Además se caracterizaron por métodos espectroscópicos y se determinó la pureza de cada uno de los intermediarios formados, así como del producto final.

Se desarrolló una técnica que a través de una reacción multicomponente (reacción de Asinger) permite obtener las Δ^3 -tiazolinas de la ciclopentanona, del propanal y del butanal, las cuales no se encuentran descritas en la literatura.



Para explicar las diferencias de reactividad observadas para la formación de las Δ^3 -tiazolinas (5) se hicieron cálculos teóricos para determinar las energías de los pasos elementales, y el mejor mecanismo que explica estas diferencias es el mecanismo 1 (página 73 de éste trabajo), que implica una ciclización *5-endo-trigonal*, lo cual va en contra a lo propuesto por Baldwin.

Con una serie de experimentos que se llevaron a cabo, consideramos que la síntesis de la (D,L)-cisteína se podría mejorar, llevando a cabo la hidrólisis de la 4-ciano-2,2-dimetiltiazolidina, empleando para ello una hidrólisis ácida para obtener el ácido 2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxílico y luego abrir el anillo en presencia de hidróxido de sodio.

BIBLIOGRAFÍA

La revisión bibliográfica se hizo en el Chemical Abstracts, y se da la referencia del artículo o la patente originales. **C.A.** son las siglas de Chemical Abstracts, se da el año y el volumen consultado, así como el número del resumen.

- (1) (a) Meyers, A.I., ***Heterocycles in organic synthesis***, Ed. John Wiley & Sons, N.Y., U.S.A., **1974**.
(b) Lipshutz, B.H.; ***Chem. Rev.* 1986**, 86, 795-819.
(c) Dondoni, A.; and Marra, A; ***Chem. Rev.*, 2004**, 104, 2557-2599.
- (2) Greenstein, J.P.; and Winitz, M.; ***Chemistry of the amino acids***, 1st. Ed., Vol. 1. pp. 1879-1928. Ed. John Wiley & Sons. New York, N.Y., **1961**.
- (3) <http://themedicalbiochemistrypage.org/amino-acid-metabolism.html#cysteine>".
- (4) <http://www.vitamins-supplements.org/amino-acids/cysteine.php>".
- (5) (a) Long, C., ***Biochemist's Handbook***, p. 70, Ed. E. & F. N. Spon, Ltd., **1960**.
(b) ***idem***, pp.702-703
- (6) (a) Kroschwitz, J.I., Executive Editor; Howe-Grant, M., Editor; ***Kirk and Othmer Encyclopedia of Chemical Technology***, p. 504, Ed. John Wiley & Sons, New York, N.Y., **1992**.
(b) Kirk, R.E., y Othmer, D.F; "***Enciclopedia de Tecnología Química***", Tomo 2, pág. 191, Ed. UTEHA, México, **1961**.
- (7) O' Neil, M.J., Senior Editor; ***The Merck Index***, 13th Ed., Carbocysteine-1812, p. 302, Ed. Merck & Co., Inc, Rahway, New Jersey, N.J., **2001**.
- (8) Chichester, C. O.; ***Advances in Food Research (Advances in Food and Nutrition Research)***, p. 79, Ed. Academic Press, Boston. U.S.A., **1986**.
- (9) Marchand, S.; de Revel, G.; Vercauteren, J.; and Bertrand, A. ***J. Agric. Food Chem.*, 2002**, 50, 6160-6164.
- (10) Reineccius, G. A. (Editor); Reineccius, T. A. (Editor); ***Heteroatomic Aroma Compounds***, ACS Symposium Series, p. 85, Ed. American Chemical Society, Washington, D.C, **2002**.
- (11) Cerny, C.; and Davidek, T.; ***J. Agric. Food Chem.*, 2003**, 51 (9), 2714–2721.
- (12) Nippon Rikagaku Yakuhin, Co., Ltd.; ***Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP***, 1983 58188846. **C.A. 1984**, 100: 121617y.

- (13) Kurihara, M.; Kasai, E.; Katayose, T.; Yoshida, M.; Kokuzawa, M.; and Oota, R.; **Japan. Kokai, 1975**, 7595221. **C.A. 1976, 84:** 31491z.
- (14) .
- (15) Holloway, D.F.; and Young, H.H.; **U.S. 1947**, 2144303. **C.A. 1947, 41:** 2456h.
- (16) Schultze, H.; **Ger. 1970**, 1518065. **C.A. 1971, 75:** 6330c.
- (17) Dokken, K.M.; Parsons, J.G.; McClure, J.; Gardea-Torresdey, J.L.; **Inorganica Chimica Acta, 2009**, 362(2), 395-401.
- (18) Xiao-hua, M.; **Jingxi Yu Zhuanyong Huaxuepin, 2006**, 14(21), 22-23. **C.A. 2007, 147:** 253266p.
- (19) Gousterova, A.; Braikova, D.; Goshev, I.; Christov, P.; Tishinov, K.; Vasilova-Tonkova, E.; Hjaertle, T.; Nedkov, P.; **Letters in Applied Microbiology, 2005**, 40(5), 335-340. **C.A. 2006**, 144: 356503f.
- (20) Andronov, M.A.; Melnikov, K.M.; Litovskaya, N.S.; Gubareva, L.A.; and Zhukova, G.V.; **Tr. Vses. Nauch.-Issled. Inst. Khim. Reaktivov Osobo Chist. Khim. Veshchestv, 1970**, 381. **C.A. 1972, 76:** 82434a.
- (21) Csurka, A.; Stetca, D.; Pintyak, I.; and Bakos, L.; **Rom RO 1977**, 62654. **C.A. 1983, 98:** 107777j.
- (22) Shakalo, V.F.; Markov, D.M.; Markelov, A.A.; Sarbaev, M.I. and Grinberg, N.I.; **Brit. 1973**, 1314708. **C.A. 1973, 79:** 42841m.
- (23) Mouming, Z.; Yali, Z.; Shipin Kexue (Beijing, China), **2005**, 26(7), 115-117. **C.A. 2005, 146:** 161550c.
- (24) Reynaud, P.; **Fr. Demande 1977**, 2409981. **C.A. 1979, 91:** 206928w.
- (25) Rodnick, K.; Strese, O.; and Geipel, H.; **Ger. (East) DD 1981**, 152335. **C.A. 1982, 97:** 39399q.
- (26) Liu, X.; Le, X.; Yu, J.; **Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN**, 1,473,816 (2004). **C.A. 2005, 142:** 114453f.
- (27) Mechtold, G.; **Ger. Offen DE 1986**, 3437274. **C.A. 1987, 106:** 67667y.
- (28) Doring, W.; Stohrer, J.; **U.S. Pat. Appl. Publ. 2002** 22,744. **C.A. 2002, 136:** 184116y.
- (29) Yang, S-k.; Tan, H.; Yao, F.; Zhang, G-y.; **Huadong Ligong Daxue Xuebao, Ziran Kexueban, 2005**, 31(4), 534-537, 549.
- (30) Yamada, H.; Kumagai, H.; and Ohkishi, H.; **Ger. Offen 1975**, 2,520,772. **C.A. 1976, 84:** 87959a.

- (31) Ohkishi, H.; Nishikawa, D.; Kumagai, H.; and Yamada, H.; ***Agric. Biol. Chem.*,1981**, 45, 259-263. **C.A.1981, 94:** 99501q.
- (32) Yamada, H.; and Kumagai, H.; ***Pure Appl. Chem.*,1978**, 50, 1117-1127. **C.A.1980, 92:** 74332f.
- (33) Yamada, H.; Kumagai, H.; and Ogishi, H.; ***Japan. Kokai* 1976**, 76142594. **C.A.1977, 86:** 137950e.
- (34) Yamada, H.; Kumagai, H.; and Okishi, H.; ***Japan. Kokai* 1976**, 76146421. **C.A. 1977, 86:** 169327y.
- (35) Yamada, H.; Kumagai, H.; and Ookishi, H.; ***Japan. Kokai* 1975**, 76123887. **C.A.1977, 86:** 87695c.
- (36) Ishiwata, K.; Nakamura, T.; Shimada, M.; and Makiguchi, N.; ***J. Ferment. Bioeng.*,1989**, 67,169-172. **C.A. 1989, 110:** 191149c.
- (37) Wirtz, M.; Hell, R.; ***Amino Acids***, 2003, 24(1-2), 195-203. **C.A. 2003, 139:** 178732s.
- (38) Wirtz, M.; Hell, R.; ***PCT Int. Appl. WO* 2002** 61,106. **C.A. 2002, 137:** 151111k.
- (39) Maier, T.; ***Eur. Pat. Appl. EP* 1,382,684 (2004)**. **C.A. 2004, 140:** 127258e.
- (40) Sano, K.; Matsuda, K.; Mitsugi, K.; Yamada, K.; Tamura, F.; Yasuda, N.; and Noda, I.; ***Ger. Offen.* 1976**, 2549924. **C.A.1976, 85:** 44909n.
- (41) Sano, K.; Matsuda, K.; Mitsugi, K.; Yamada, K.; Tamura, F.; Yasuda, N.; and Noda, I.; ***Japan. Kokai* 1976**, 7670881. **C.A.1976, 85:** 141326c.
- (42) Ryu, O.H.; Yu, J.H.; Shin, C.S.; ***Biosc., Biotechnol., Biochem.*, 1993**, 57(5), 829-830. **C.A. 1993, 119:** 158287j.
- (43) Nam, K.H.; Ryu, O.H.; Park, J.; Shin, L.S.; ***Acta Biotechnologica*, 1997**, 17(2), 185-193. **C.A. 1997, 127:** 261732q.
- (44) Pu, W.; Guoying, L.; Junyao, H.; Hao, W.; Limin, Z.; ***Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN* 1,995,327 (2007)**. **C.A. 2007, 147:** 210287d.
- (45) Lihua, H.; Chan-ping, Z.; Ning, C.; Wenbo, Y.; Gang, B.; ***Henan Gongye Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, 2007**, 28(1), 32-35. **C.A. 2008, 149:** 376769d.
- (46) Jin, Y.; Yang, W.; Liu, Z.; Bai, G.; Li, Y.; Yu, Y.; Sun, D.; ***Nankai Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, 2005**, 38(4), 119-123. **C.A. 2006, 145:** 162993r.

- (47) Ishii, K.; Anzai, Y.; and Hirose, Y.; **Japan. Kokai 1975**, 7782788.
C.A. 1977, 87: 182607e.
- (48) Anzai, Y.; Ishii, K.; Tamura, F.; Togo, K.; Akashi, K.; Nakamura, J.; and Hirose, Y.; **Japan. Kokai, 1977**, 7772883. **C.A. 1977, 87:** 182602z.
- (49) Sano, K.; Matsuda, K.; Yasuda, N.; and Mitsugi, K.; **Japan. Kokai, 1978** 7856388. **C.A.1978, 89:** 161518c.
- (50) Sano, K.; Matsuda, K.; Mitsugi, K.; Tamura, F.; Yasuda, N.; and Noda, I.; **Japan Kokai, 1976**, 76136619. **C.A. 1977, 86:** 119287q.
- (51) Gang, B.; Wenbo, Y.; Chunqin, L.; Yangsheng, Y.; **Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN** 101,054,597 (2007). **C.A. 2007, 147:** 500949h.
- (52) Chunqin, L.; Yangsheng, Y.; Gang, B.; Wenbo, Y.; Ning, C.; Lihua, H.; **Weinshengwuxve Tongbao, 2008**, 35(1), 45-49. **C.A. 2008, 148:** 559984u.
- (53) Ning, C.; Lihua, H.; Lei, M.; Qingyang, X.; Shuyun, L.; **Faming Zhuanli Shenqing Gonkai Shuoming CN** 101,348,809 (2009). **C.A. 2009, 150:** 212320v.
- (54) Shin, C.S.; Ryu, O.H.; **Repub. Korea KR** 133,990 (1998) . **C.A. 2003, 139:** 380099w.
- (55) Boehm, A.; **U.S. Pat. Appl. Publ. 2008** 190,454. **C.A. 2008, 149:** 244410v.
- (56) Rybak, K.; Slivinskaya, E.; Aleksadrovna, E.; Voroshilova, E.B.; Koslov, Y.I.; **U.S. Pat. Appl. Publ. 2006** 160,192. **C.A. 2006, 145:** 165624g.
- (57) Sauer, U.; Mampel, J.; Schroeder, H.; Haefner, S.; Zelder, O.; Herold, A.; Klopprogge, C.; **Ger. Offen DE** 2006, 102,004,035,052. **C.A. 2006, 144:** 231584b.
- (58) Showa Denko, K. K.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP** 1984, 59167562. **C.A. 1985, 102:** 113953f.
- (59) Showa Denko, K. K.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP** 1984, 59167563. **C.A. 1985, 102:**79323p.
- (60) Showa Denko, K. K.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP** 1980, 80164669. **C.A. 1981, 95:** 25648s.
- (61) Showa Denko, K. K.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP** 1981, 81140966. **C.A. 1982, 96:** 85981a.

- (62) Showa Denko, K. K.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1981**, 81118059. **C.A. 1982, 96**: 7083v.
- (63) Ajinomoto, Co. Inc.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1983**, 5810559. **C.A. 1983, 98**: 179915a.
- (64) Mita, R.; Ohoka, M.; Higuchi, C.; Katoh, T.; Kawashima, N.; Yamaguchi, A.; and Nagaiu, S.; **PCT Int. Appl. WO 1982**, 8204251. **C.A. 1983, 98**: 215996p.
- (65) Showa Denko, K.K.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1984**, 59167561. **C.A.1985, 102**: 96076c.
- (66) Nakayasu, K.; Furuya, O.; Inove, C.; and Moriguchi, S.; **Ger. Offen 1981**, 3021566. **C.A. 1981, 95**: 25629m.
- (67) Kitagawa, S.; Yokoi, T.; and Minafuji, M.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1985**, 60252453. **C.A. 1986, 105**: 173039j.
- (68) Martens, J.; Offermanns, H.; and Scherberich, P.; **Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 1981**, 20(8), 6680. **C.A. 1981, 95**: 115979e.
- (69) Asinger, F.; Offermanns, H.; and Scherberich, P.; **Ger. Offen. 1976**, 2645748. **C.A. 1978, 89**: 24808h.
- (70) Tashiro, Y.; and Mitsunobu, S.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1985**, 60142952. **C.A. 1986, 104**: 110166g.
- (71) Nippon Rikagaku Yakuhin, Co., Ltd.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1982**, 57154164. **C.A.1983, 98**: 54489h.
- (72) Ajinomoto, Co. Inc.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1983**, 5810557. **C.A. 1983, 98**: 198746n.
- (73) Dabrowski, A.; and Kulicki, W.; **Pol. 1976**, 82858. **C.A. 1977, 86**: 120794j.
- (74) Gebauer-Fuelnegg, E.; **J. Am. Chem. Soc.,1930**, 52, 4610-4611. **C.A. 1931, 25**: 79.
- (75) Nordmark-Werke G.m.b.H., **Ger. 1951**, 804808. **C.A.1951 ,45**: 8034e.
- (76) Rolski, S.; and Dobrzanska, R.; **Acta Polon. Pharm.,1962**, 19, 523-526. **C.A. 1964, 60**: 14601d.
- (77) Rui-bo, X.; Xing-you, X.; Wei-wei, L.; Ming-yan, W.; Jun, C.; **Tianjin Huagong, 2007**, 21(4), 17-19. **C.A. 2008, 149**: 104952y.
- (78) Le Thi, V.; Bui, T.T.; and Dang, H.P.; **Tap Chi Duoc Hoc, 1983**, 23-25. **C.A. 1984, 100**: 103841n.
- (79) Gutcho, M.; and Laufer, L.; **U.S. 1958**, 282080. **C.A. 1958, 52**: 9214.

- (80) Du Vigneaud, V.; Audrieth, L.F.; and Loring, H.S.; **J. Am. Chem. Soc.**, **1930**, 52, 4500-4504. **C.A. 1931**, **25**: 79.
- (81) Bergmann, M.; and Michalis, G.; **Ber.**, **1930**, 63B, 987-989. **C.A. 1930**, **24**: 3757.
- (82) Kavanagh, K.E.; **J. Am. Chem. Soc.**, **1942**, 64, 2721. **C.A. 1943**, **37**: 6103.
- (83) Nishio, K.; Yamamoto, N.; Naomidi, N.; Yamamoto, A.; Nagai, S.; **J. Ferment. Bioeng.**, **1991**, 72(1), 11-14. **C.A. 1991**, **115**: 154725v.
- (84) Suzuki, S.; and Karube, I.; **Recent Dev. Sep. Sci.**, **1977**, 3 (Part B), 355-364. **C.A. 1978**, **89**: 161552j.
- (85) Zhu, W.; **Nanjing Daxue Xuebao, Ziran. Kexue**, **1986**, 22, 566-568. **C.A. 1987**, **107**: 154725e.
- (86) Showa Denko, K.K.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1982**, 8298685 **C.A. 1982**, **97**: 135784g
- (87) Yang, R.; and Wu, B.; **Shengwu Huaxue Yu Shengwu Wuli Jinzhan**, **1984**, 56, 67-68. **C.A. 1984**, **101**: 131064n.
- (88) Lo, M.; Zhu, C.; and Song, X.; **Huazhong Shifan. Daxue Xuebao, Ziran Kexueban**, **1986**, 20, 307-312. **C.A. 1987**, **107**: 78219a.
- (89) Borsook, H.; Ellis, E.L.; and Huffman, H.M.; **J. Biol. Chem.**, **1937**, 117, 218-308. **C.A. 1937**, **31**: 29171.
- (90) Nikulin, V.N.; Khusainov, M. A.; Pavlichenko, L.A.; **Novosti Elektrokhim. Org. Soedin., Tezisy Dokl. Vses. Soveshch. Elektrokhim. Org. Soedin., 8th.**, **1973** (Pub.1973), 57-58. **C.A. 1975**, **82**: 36572v.
- (91) Wong, C.-H.; and Wang, K.-T.; **J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)**, **1978**, 25, 149-151. **C.A. 1979**, **90**: 122010g.
- (92) Roque da Silva, A.S.; and Roque da Silva, A.M.; **Rev. Port. Farm.**, **1981**, 31, 215-237. **C.A. 1982**, **97**: 46401n.
- (93) T.R.; Hitchman, M.L.; Millington, J.P.; Walsh, F.C.; **Journal of Electroanalytical Chemistry**, **2006**, 587(1), 31-41. **C.A. 2006**, **144**: 241834x.
- (94) Zagal, J.; Herrera, P.; Brinck, K.; and Ureta-Zanartu, S.; **Proc. - Electrochem. Soc.**, **1984**, **84-12 (Chem. Phys. Electrocatal.)**, 602-617. **C.A. 1985**, **102**: 64888c.
- (95) Mitsuru, K.; **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2004**, 84048 **C.A. 2004**, **140**: 260602d.

- (96) Chen, M.; *Huaxue Shiji*, **1983**, 5, 173-174. **C.A. 1983, 99**: 140338k.
- (97) Hitchman, M.L.; Millington, J.P.; Ralph, T.R.; and Walsh, F.C.; *Inst. Chem. Eng. Symp. Ser.*, **1989, 112 (Electrochem. Eng. 1989)**, 223-237. **C.A. 1989, 111**: 183051v.
- (98) Takeshita, R.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2002*, 309391 **C.A. 2002, 137**: 311198z.
- (99) Showa Denko, K.K.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1982*, 8298684. **C.A. 1982, 97**: 135783f.
- (100) Ning, C.; Huai, L.; Lei, M.; Qingyang, X.; Shuyun, L.; *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN 2009*, 101363035. **C.A. 2009, 150**: 281468m.
- (101) Asahi Glass Co., Ltd.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1984*, 5909184. **C.A. 1984, 100**: 182209p.
- (102) Wang, X.; and Zhao, J.; *Chem. Lett.*, **2004**, 33(3), 332-333. **C.A. 2004, 140**: 236043b.
- (103) Chen, T.-T.; *Chin. J. Physiol.*, **1936**, 10, 187-190. **C.A. 1936, 30**: 4521⁹.
- (104) Humphrey, R.E.; McCrary, A.L.; and Webb, R.M.; *Talanta*, **1965**, 12, 727-731. **C.A. 1965, 63**: 6846h.
- (105) Kong, F.; and Zhou, X.; *Synth. Commun.*, **1989**, 19(18), 343-349. **C.A. 1990, 113**: 5796a.
- (106) Lahav, M.; Addadi, L.; Weissbuch, I.; *Ger. Offen. DE 1982*, 3122537. **C.A. 1982, 97**: 24241h.
- (107) Showa Denko, K.K.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1982*, 8270859. **C.A. 1982, 97**: 163490f.
- (108) Inoue, C.; Kurima, Y.; and Moriguchi, S.; (Showa Denko, K.K.); *Eur. Pat. Appl. EP 1983*, 90866. **C.A. 1984, 100**: 68734f.
- (109) Ajinomoto, Co. Inc.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1983*, 58, 188853. **C.A. 1984, 100**: 121618z.
- (110) Nohira, H.; Ueda, K.; *Eur. Pat. Appl. EP 1982*, 65867. **C.A. 1983, 98**: 161164v.
- (111) Nohira, H.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59 51,239(1984)*. **C.A. 1984, 101**: 131104p.
- (112) Bethge, H.; Drauz, K.; Kleeman, A.; Martens, J.; and Weigel, H.; *Ger. DE 1983*, 3202295. **C.A. 1983, 99**: 105700a.

- (113) Shiraiwa, T.; Kataoka, K.; Sakata, S.; and Kurokawa, H.; **Chem. Lett.**, **1987**, 2041-2042. **C.A. 1988, 108**: 186632j.
- (114) Shiraiwa, T.; Kataoka, K.; Sakata, S.; and Kurokawa, H.; **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, **1989**, 62, 109-113. **C.A. 1989, 111**: 174623f.
- (115) Yunfeng, M.; Duoli, C.; Zuyuan, W.; Mei, W.; **Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN 2006**, 1876628. **C.A. 2007, 146**: 122293b.
- (116) Shiraiwa, T.; Kataoka, K.; Sakata, S.; and Kurokawa, H.; **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, **1988**, 61, 4158-4160. **C.A. 1989, 111**: 7768a.
- (117) Shiraiwa, T.; Kaito, T.; Katayama, T.; Ikeda, T.; Ishikawa, J.; Kurokawa, H.; **Chirality**, **1999**, 11(4), 236-329. **C.A. 1999, 131**: 45068t.
- (118) Hyun, M.H.; Koo, H.J.; Jin, J.S.; Lee, W.; **Journal of Chromatogr. Relat. Technol.**, **2000**, 23(17), 2669-2682. **C.A. 2000, 134**: 65629s.
- (119) Hyun, M.H.; Choo, Y.J.; Kim, J.A.; Jin, J.S.; **Journal of Chromatography, A**, **2003**, 984(2), 163-171. **C.A. 2003, 137**: 296796t.
- (120) Ekborg-Ott, K.; Liu, Y.; Armstrong, D.; **Chirality**, **1998**, 10(5), 434-483. **C.A. 1998, 129**: 197343n.
- (121) Doering, W.; Boehm, A.; **Ger. Offen. DE 2003**, 10,219,851. **C.A. 2003, 139**: 394977t.
- (122) Patei, R.; Brzozowski, D.; Nandun, V.B.; PCT Int. Appl. WO 02 53,724. **C.A. 2002, 137**: 108487a.
- (123) Arnold, L.D.; May, R.G.; and Vederas, J.C.; **J. Am. Chem. Soc.**, **1988**, 110, 2237-2241. **C.A. 1989, 110**: 230739s.
- (124) Belokon, Y.N.; Sagyan, A. S.; S.M.; Djamgaryan, S.A.; Bakhmutov, V.M.; and Belikov, V.M.; **Tetrahedron**, **1988**, 44, 5507-5514. **C.A. 1989, 110**: 154834b.
- (125) Wood, J.L.; dU Vigneaud, V.; **J. Biol. Chem.**, **1939**, 131, 267-271.
- (126) Ishiwata, K.; Nakurama, T.; Shimada, M.; and Makiguchi, N.; **J. Ferment. Bioeng.**, **1989**, 67, 169-172.
- (127) (a) [Lowry](#), T. H.; and [Richardson](#), K. S.; **Mechanism and Theory in Organic Chemistry**, 3rd. Edition, pp. 661-664, Harper Collins Publishers, New York, NY, 1987.
- (b) Clayden, J.; Warren, S.; Greeves, N.; and Wothers, P.; **Organic Chemistry**, pp. 143-145, Editorial Oxford University Press, USA, **2001**.

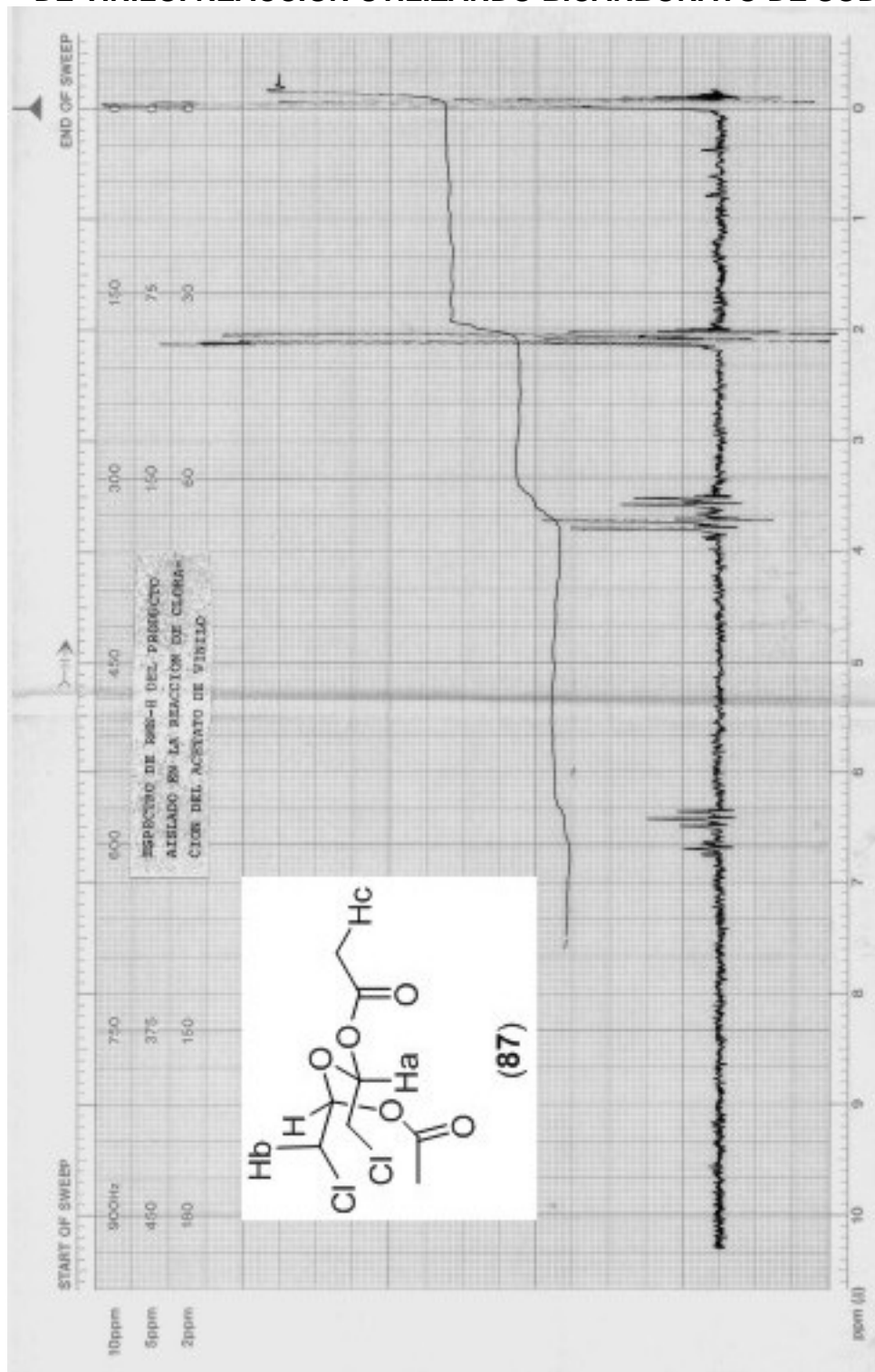
- (128) Dömling, A.; Bayler, A.; Ugi, I.; ***Tetrahedron***, **1995**, 51(3), 755-760.
- (129) Vogel, A.I.; Tatchell, A.R.; Furnis, B.S.; Hannaford, A.J.; and Smith, P.W.G.; ***Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry***, 5th. Edition, p. 692, Editorial Prentice Hall, **1996**.
- (130) Pesek, J.J.; and Frost, J.H.; ***Tetrahedron***, **1975**, 31, 907-913.

- (131) **Gaussian 03, Revisión E.01**, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- (132) Becke, A. D.; **J. Chem. Phys.** **1993**, *98*, 5648
- (133) Baldwin, J. E.; **J. C. S. Chem. Comm.**, **1976**, *18*, 734-736.
- (134) Baldwin, J. E.; **J. C. S. Chem. Comm.**, **1976**, *18*, 736-738.

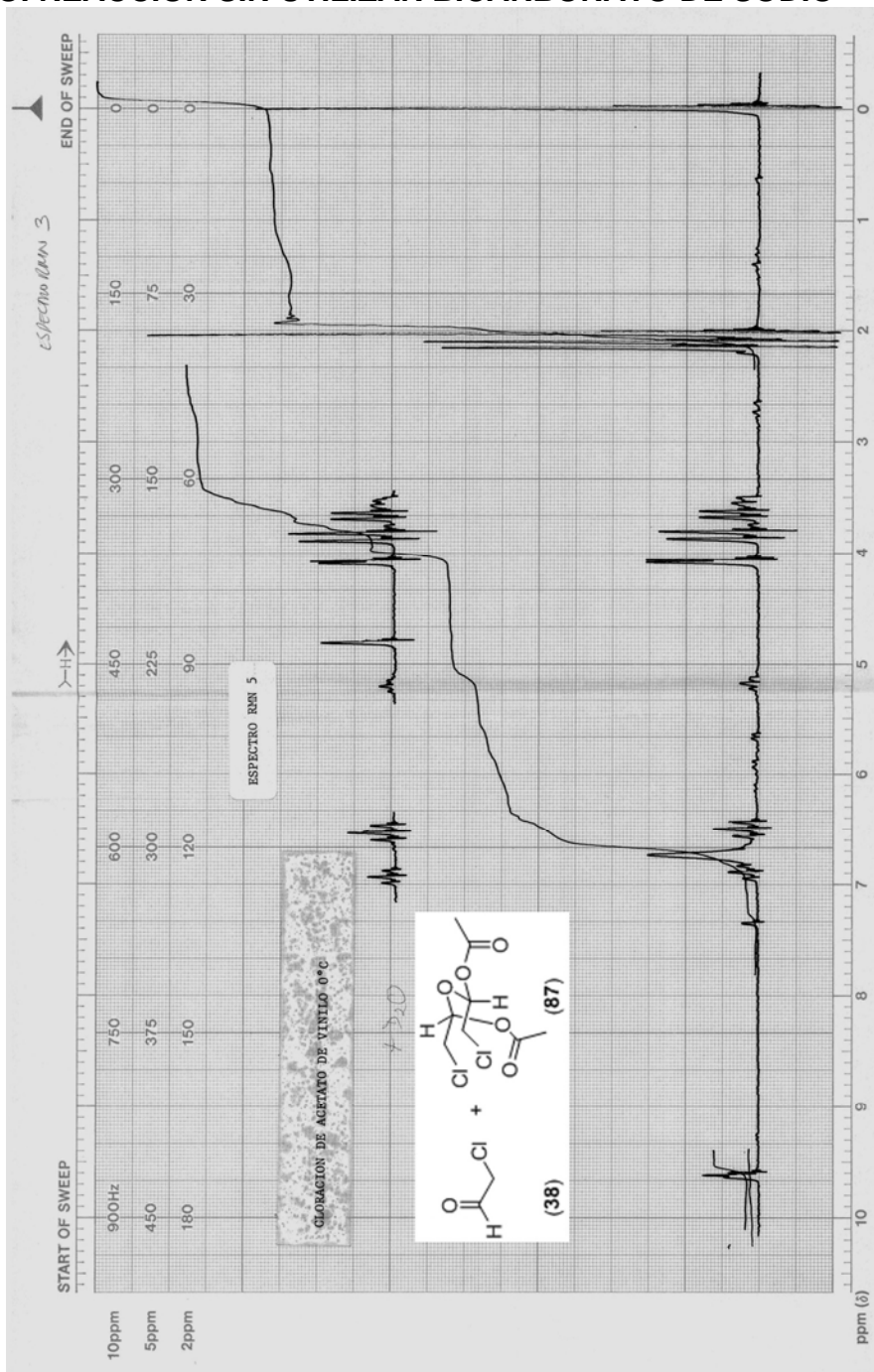
ANEXOS

ESPECTROSCOPIA IR y RMN-¹H

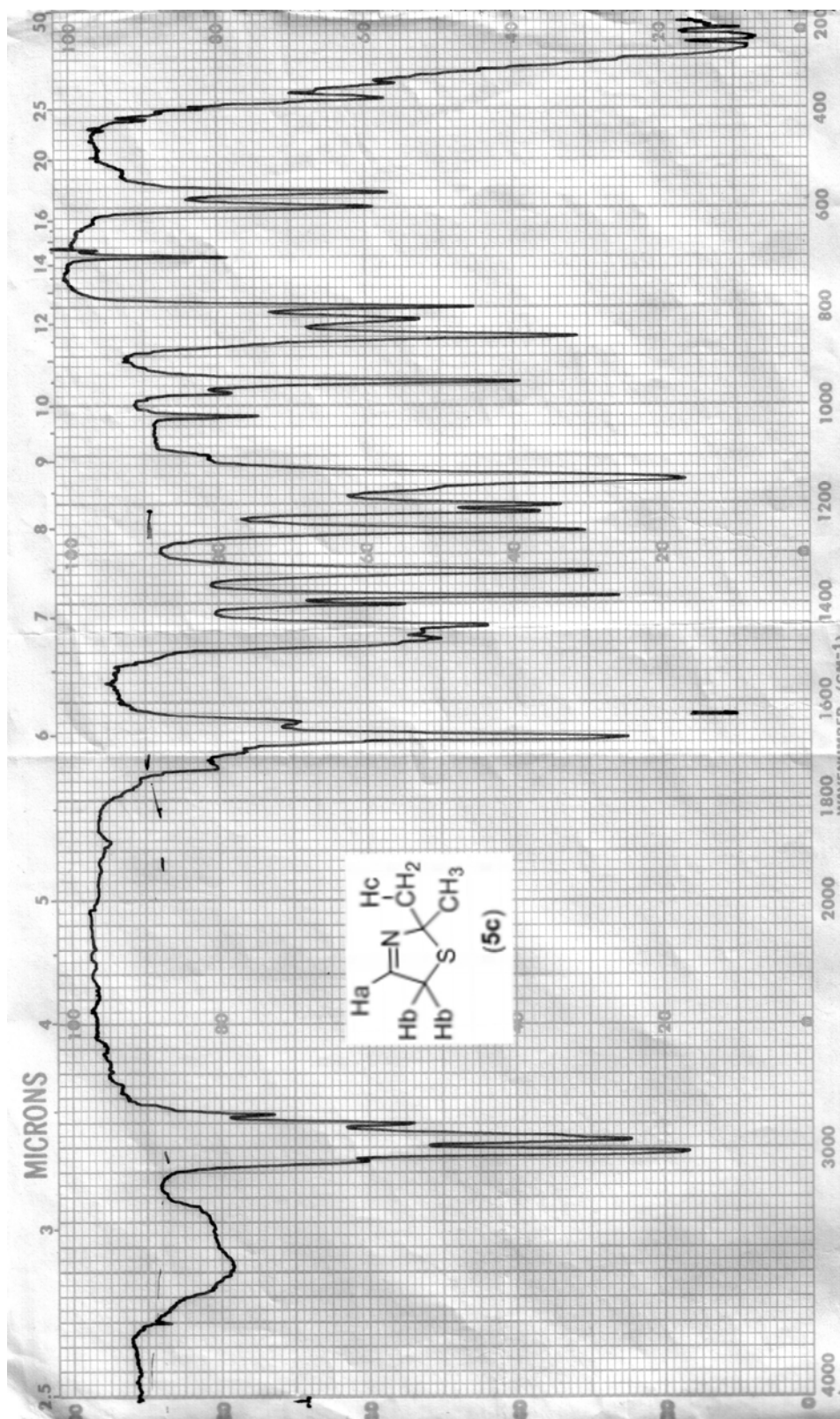
ESPECTRO No. 1 RMN-¹H. PRODUCTO DE LA CLORACIÓN DE ACETATO DE VINILO. REACCIÓN UTILIZANDO BICARBONATO DE SODIO.



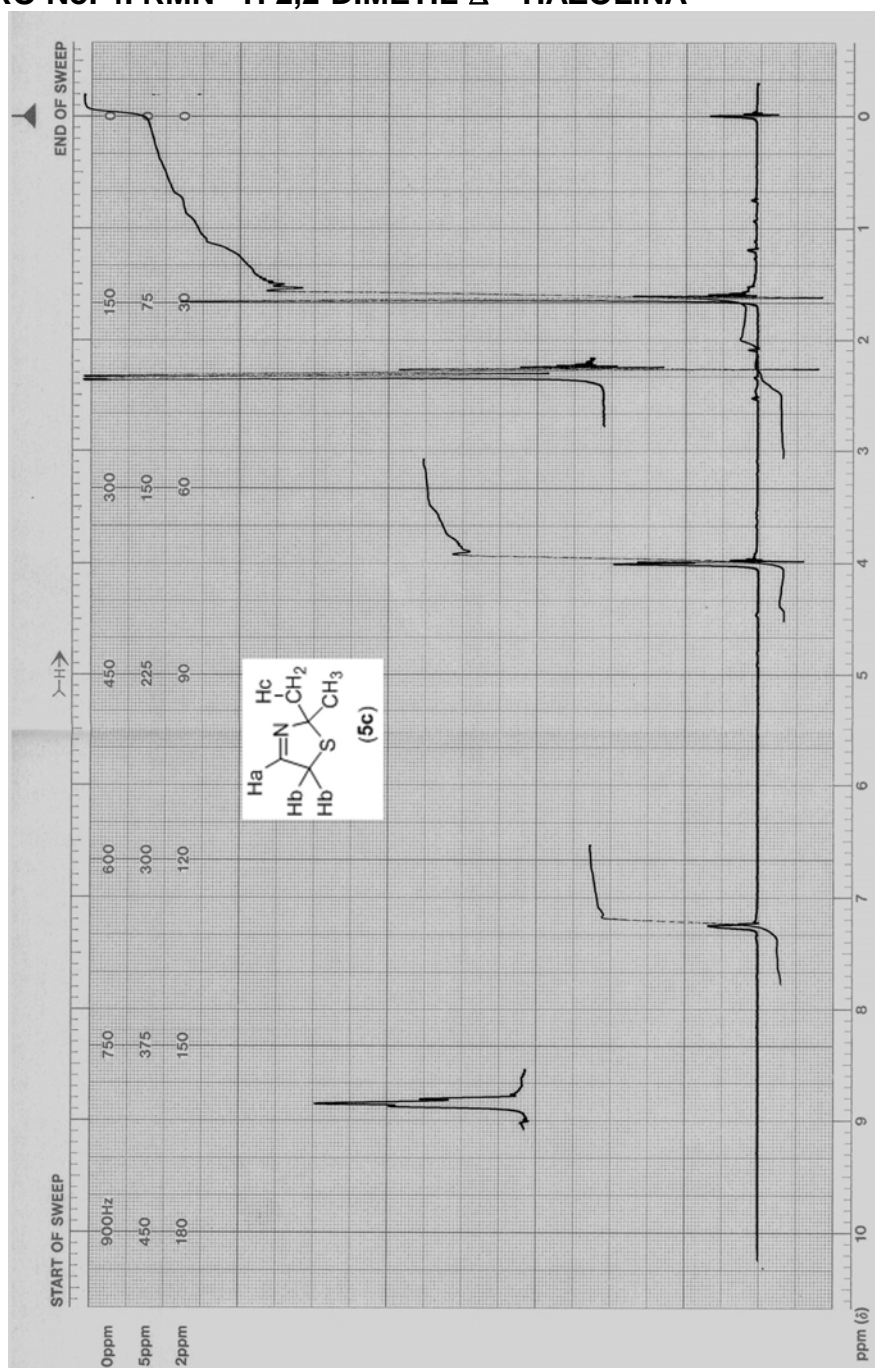
ESPECTRO No. 2 RMN-¹H. PRODUCTO DE LA CLORACIÓN DE ACETATO DE VINILO. REACCIÓN SIN UTILIZAR BICARBONATO DE SODIO



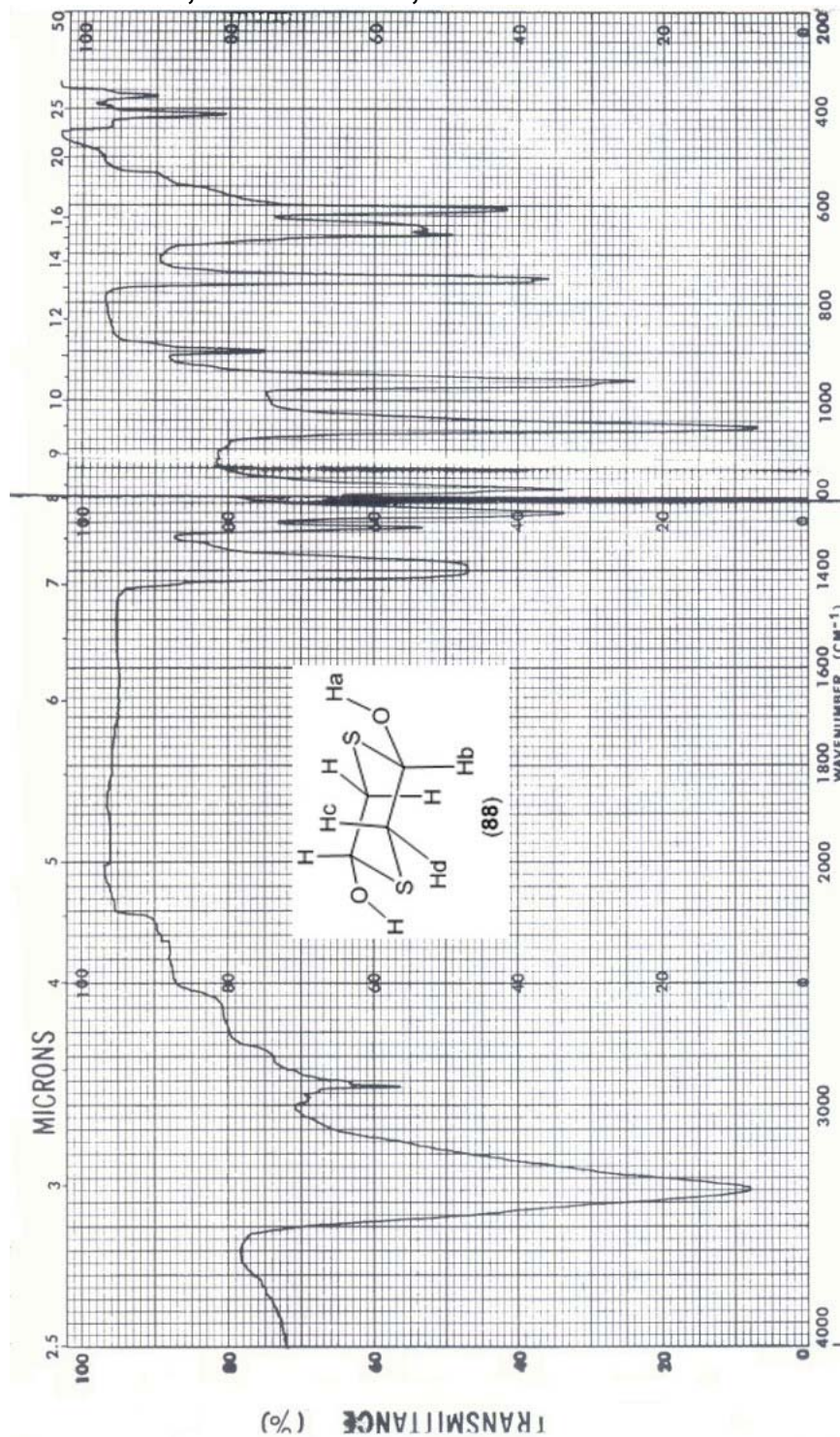
ESPECTRO No. 3. IR 2,2-DIMETIL- Δ^3 -TIAZOLINA



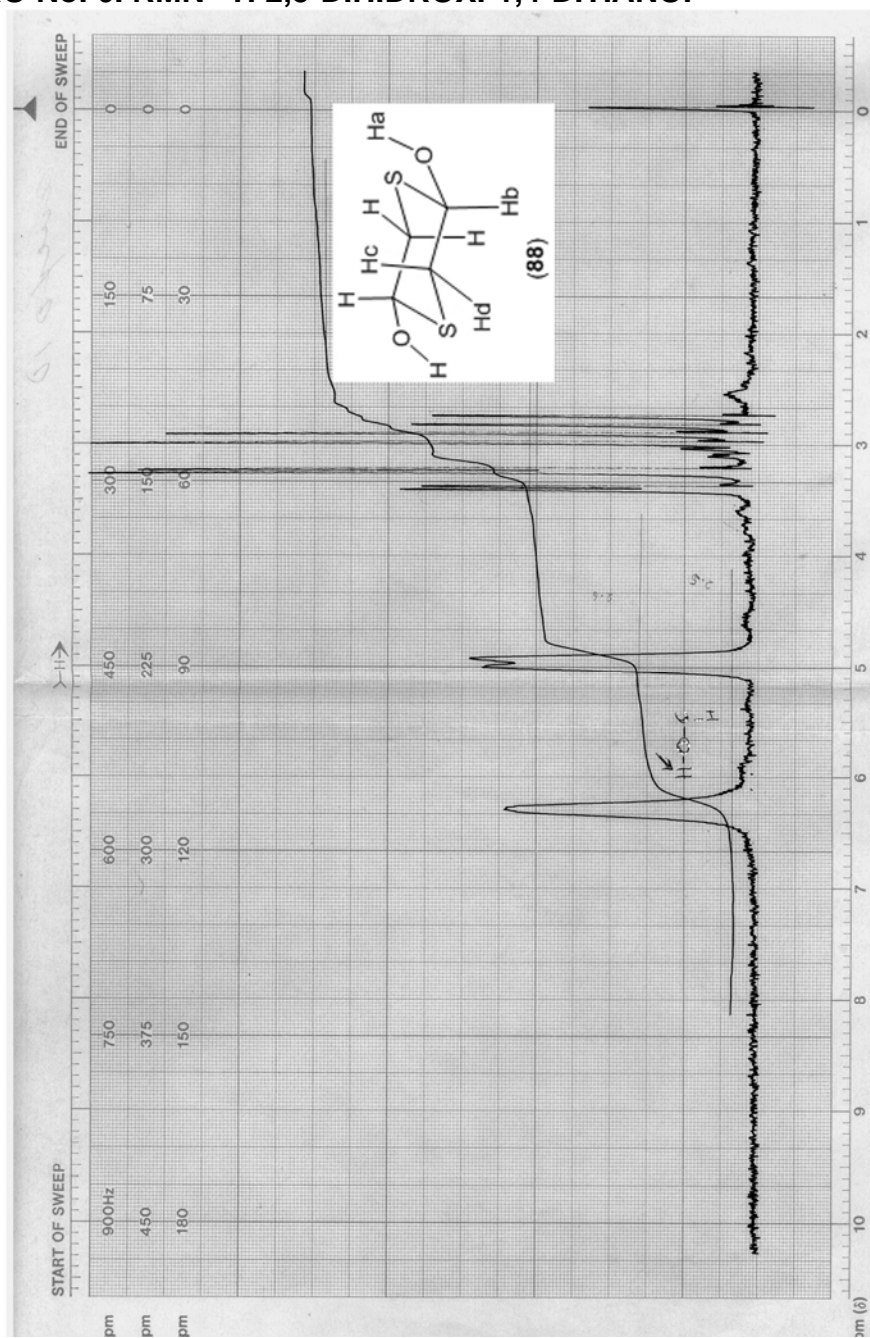
ESPECTRO No. 4. RMN-¹H 2,2-DIMETIL-Δ³-TIAZOLINA



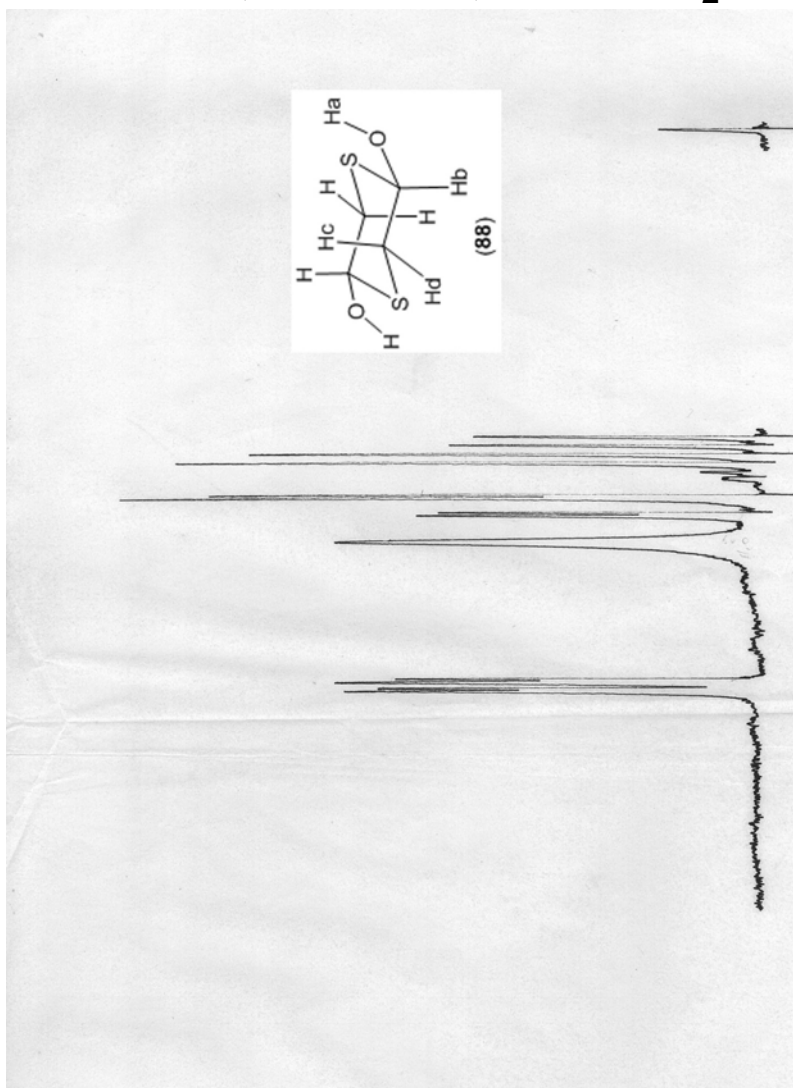
ESPECTRO No. 5. IR 2,5-DIHIROXI-1,4-DITIANO.



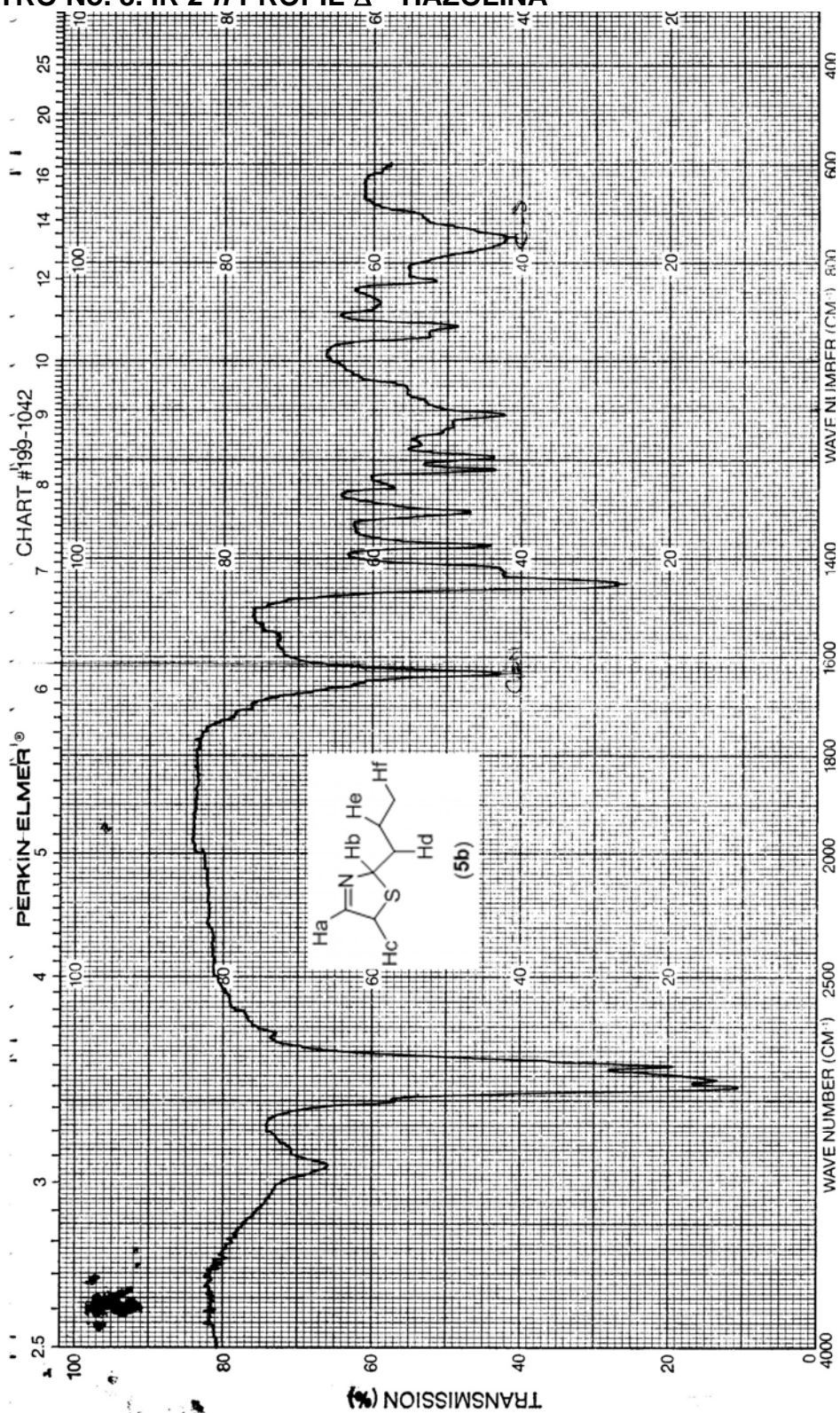
ESPECTRO No. 6. RMN-¹H 2,5-DIHIROXI-1,4-DITIANO.



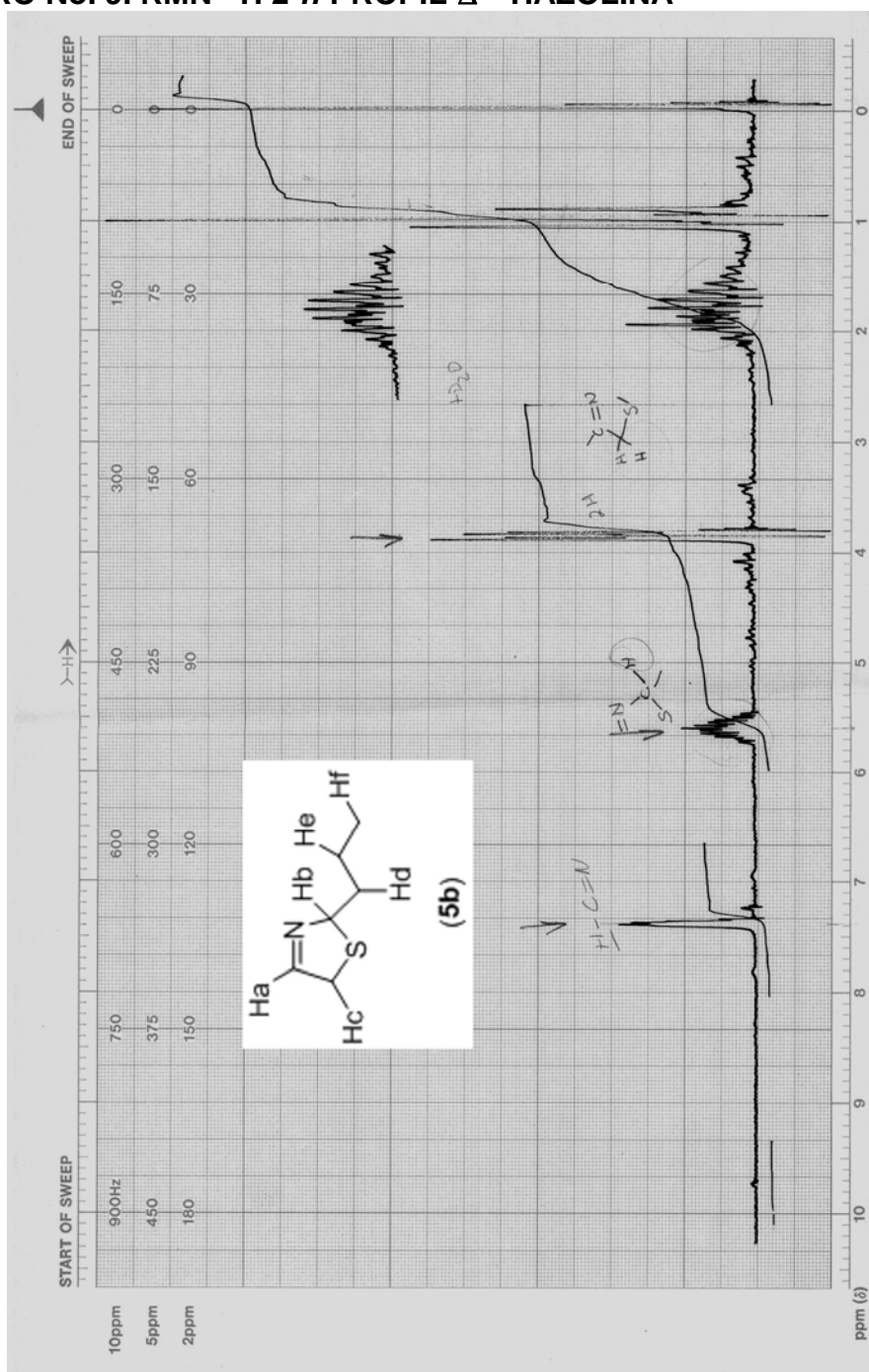
ESPECTRO No. 7 RMN-¹H 2,5-DIHIDROXI-1,4-DITIANO + D₂O



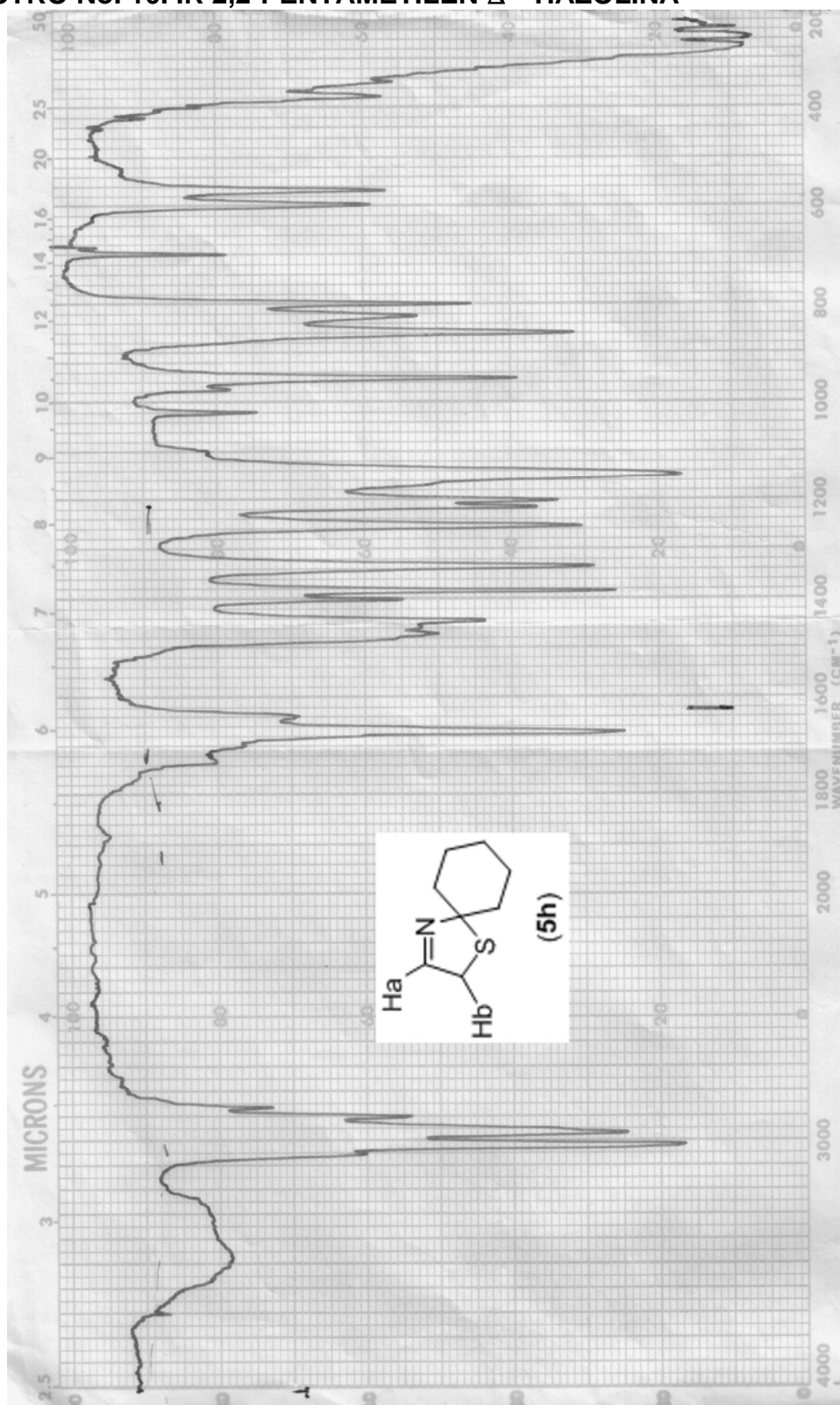
ESPECTRO No. 8. IR 2-*n*-PROPIL-Δ³-TIAZOLINA



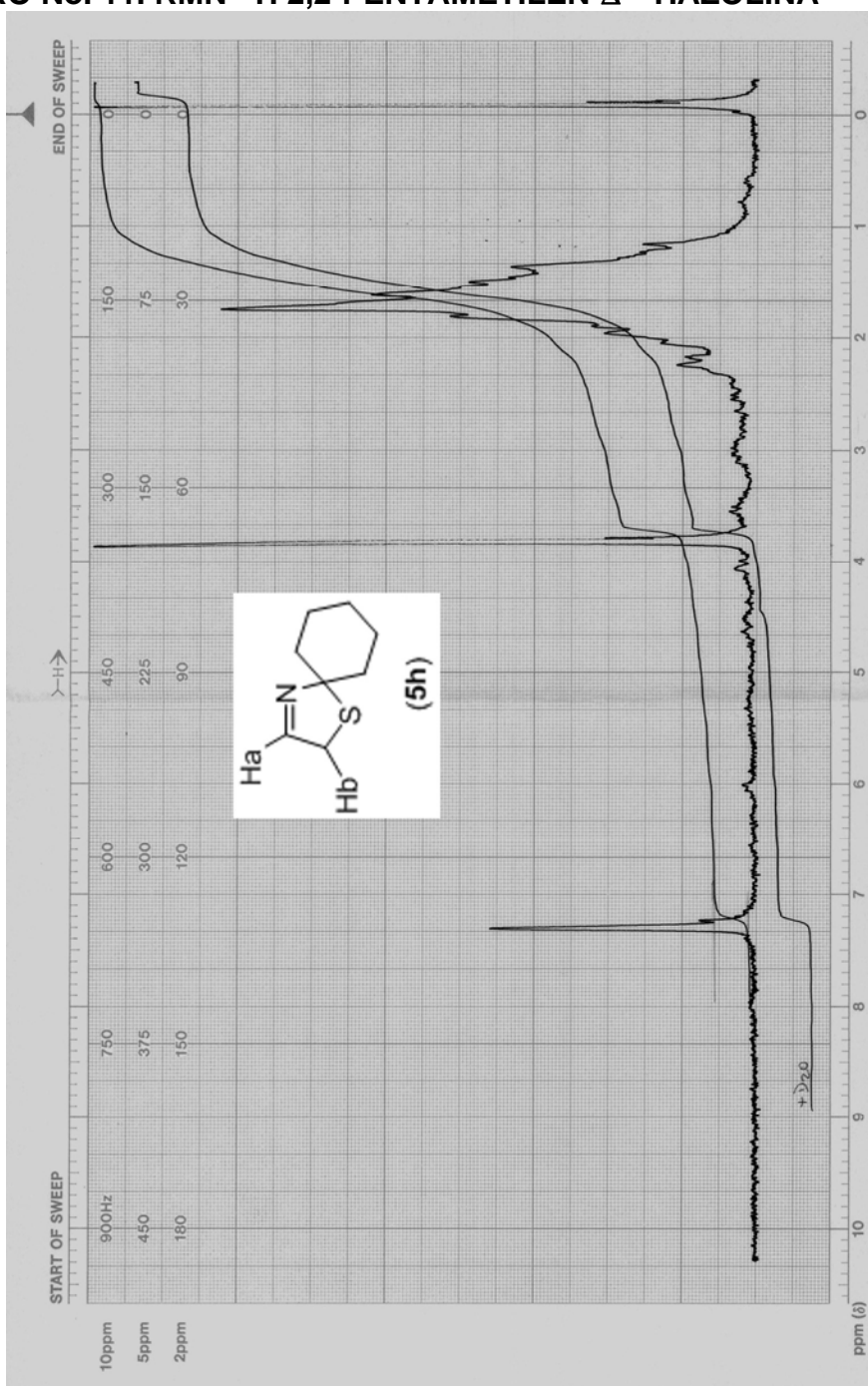
ESPECTRO No. 9. RMN-¹H 2-*n*-PROPIL-Δ³-TIAZOLINA



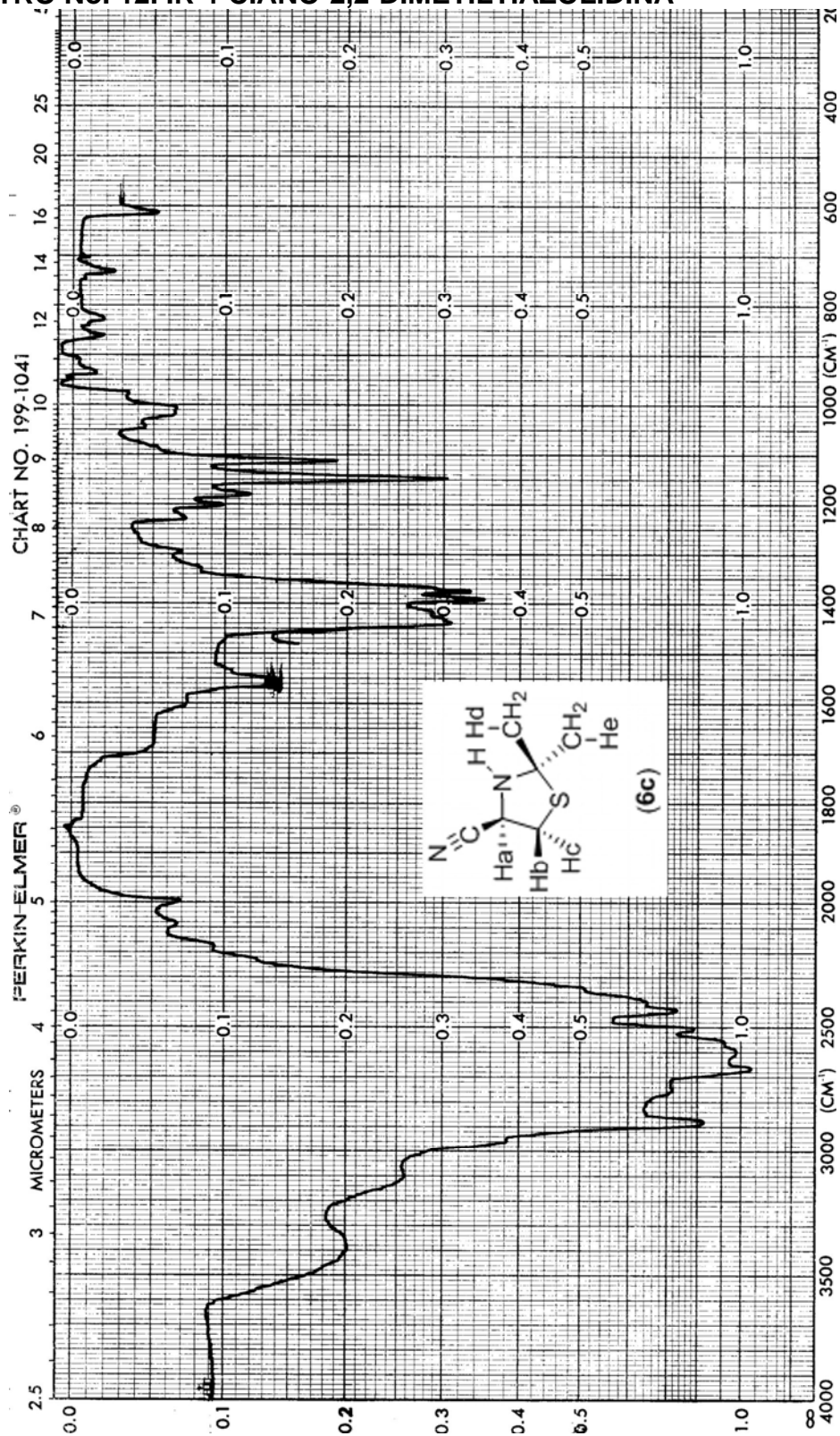
ESPECTRO No. 10. IR 2,2-PENTAMETILÉN- Δ^3 -TIAZOLINA



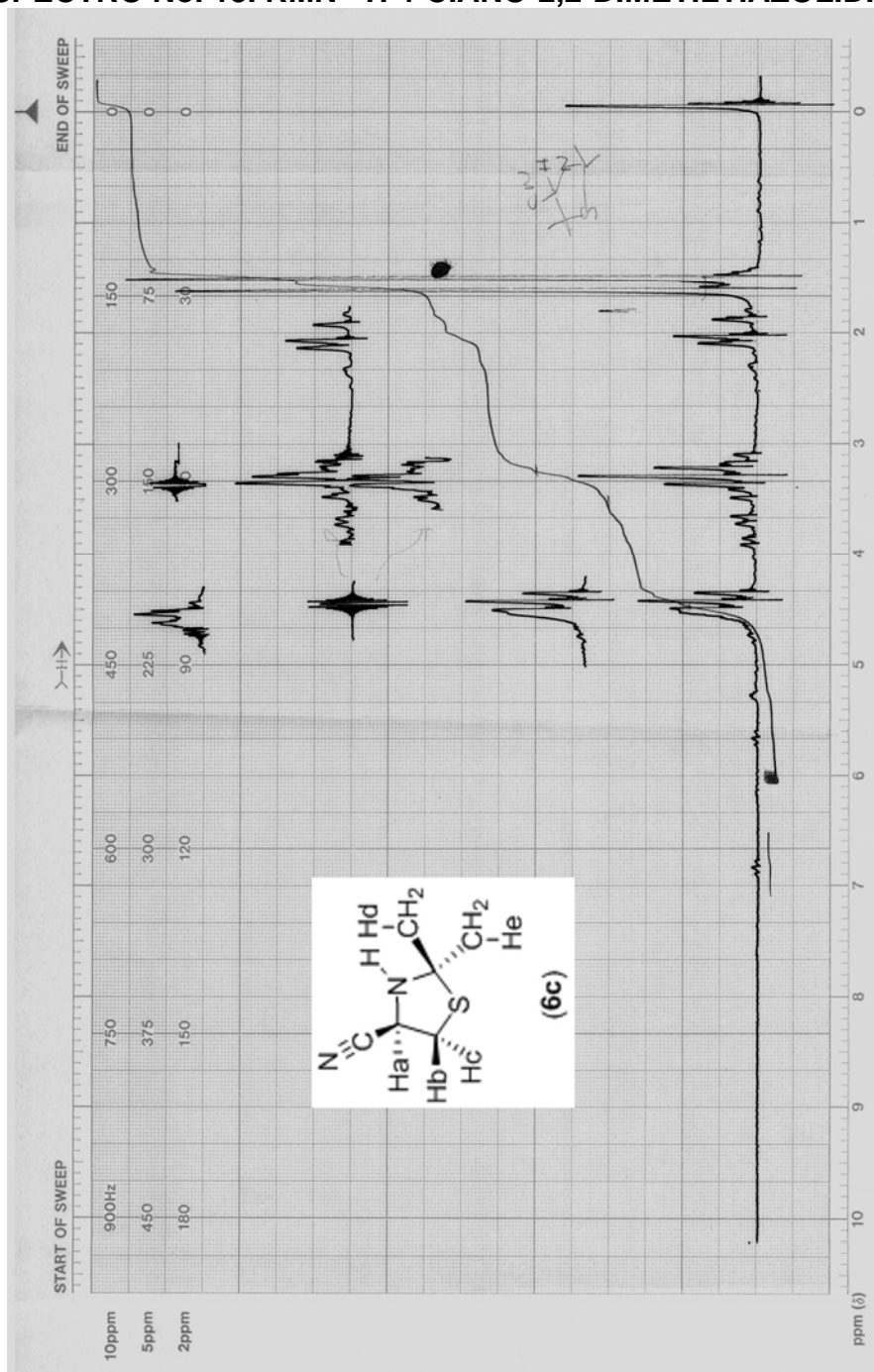
ESPECTRO No. 11. RMN-¹H 2,2-PENTAMETILÉN-Δ³-TIAZOLINA



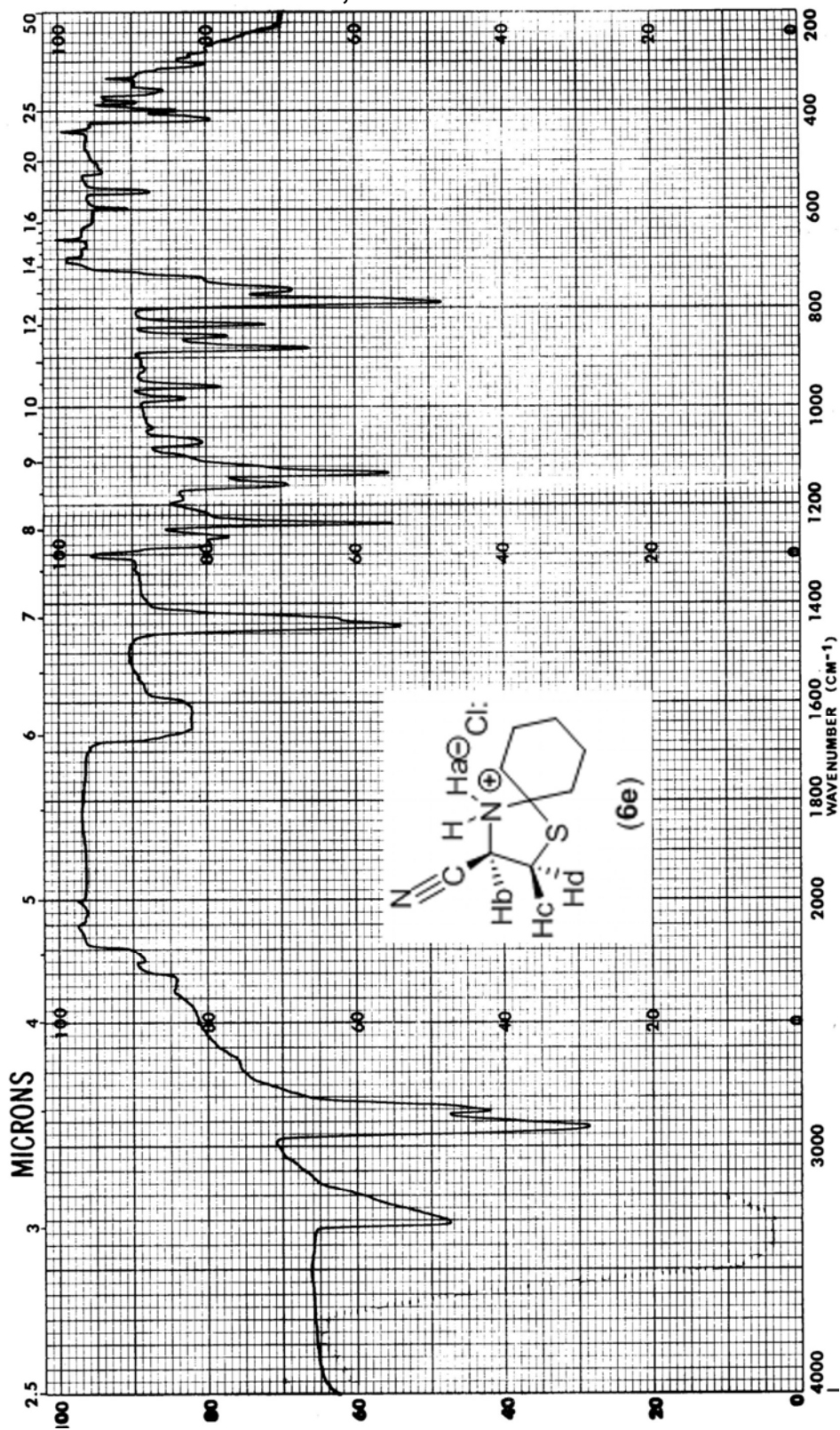
ESPECTRO No. 12. IR 4-CIANO-2,2-DIMETILTIAZOLIDINA



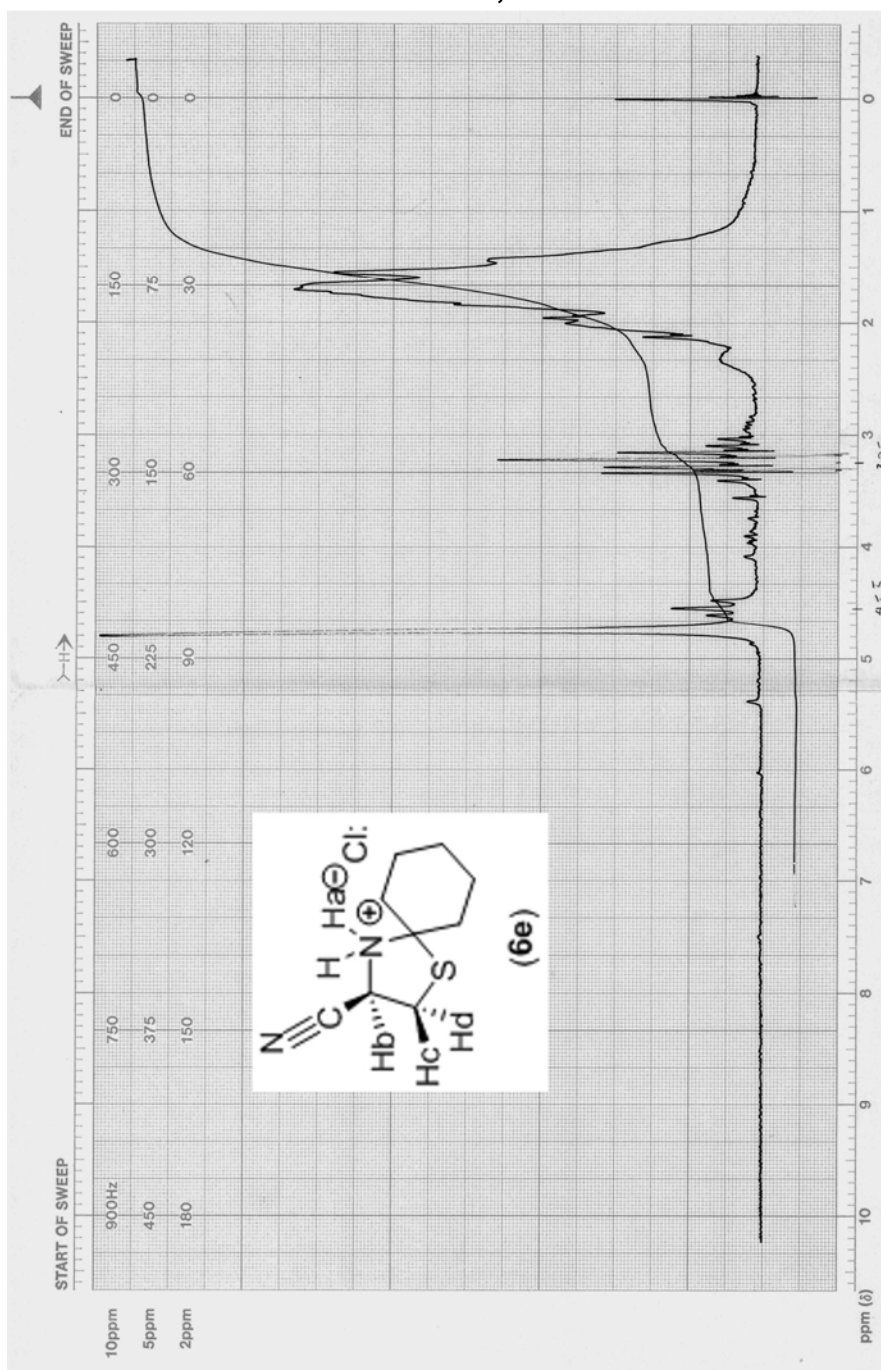
ESPECTRO No. 13. RMN-¹H 4-CIANO-2,2-DIMETILTIAZOLIDINA



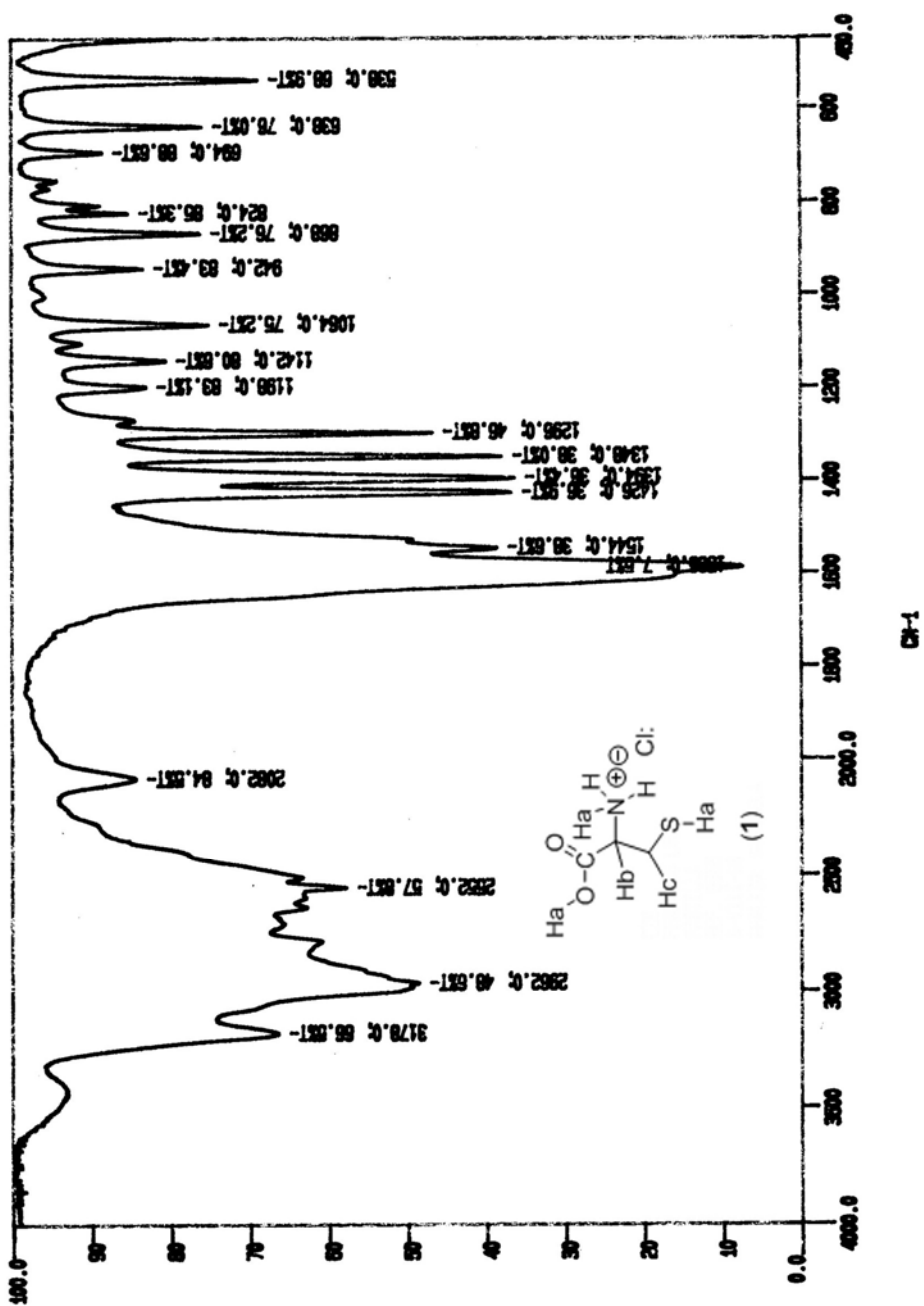
ESPECTRO No. 14. IR 4-CIANO-2,2-PENTAMETILÉNTIAZOLIDINA



ESPECTRO No. 15. RMN-¹H 4-CIANO-2,2-PENTAMETILÉNTIAZOLIDINA

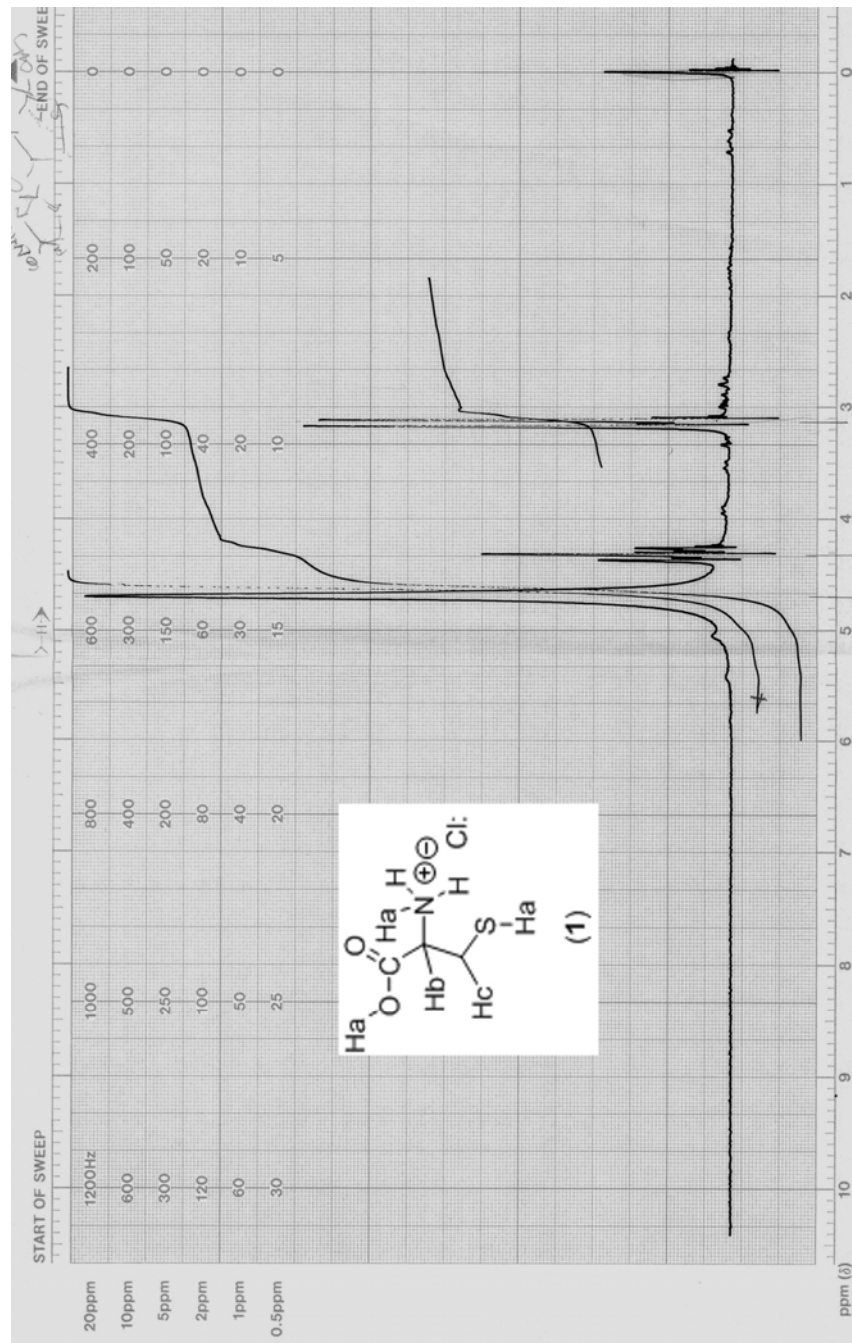


ESPECTRO No. 16. IR CLORHIDRATO DE LA (D,L)-CISTEÍNA

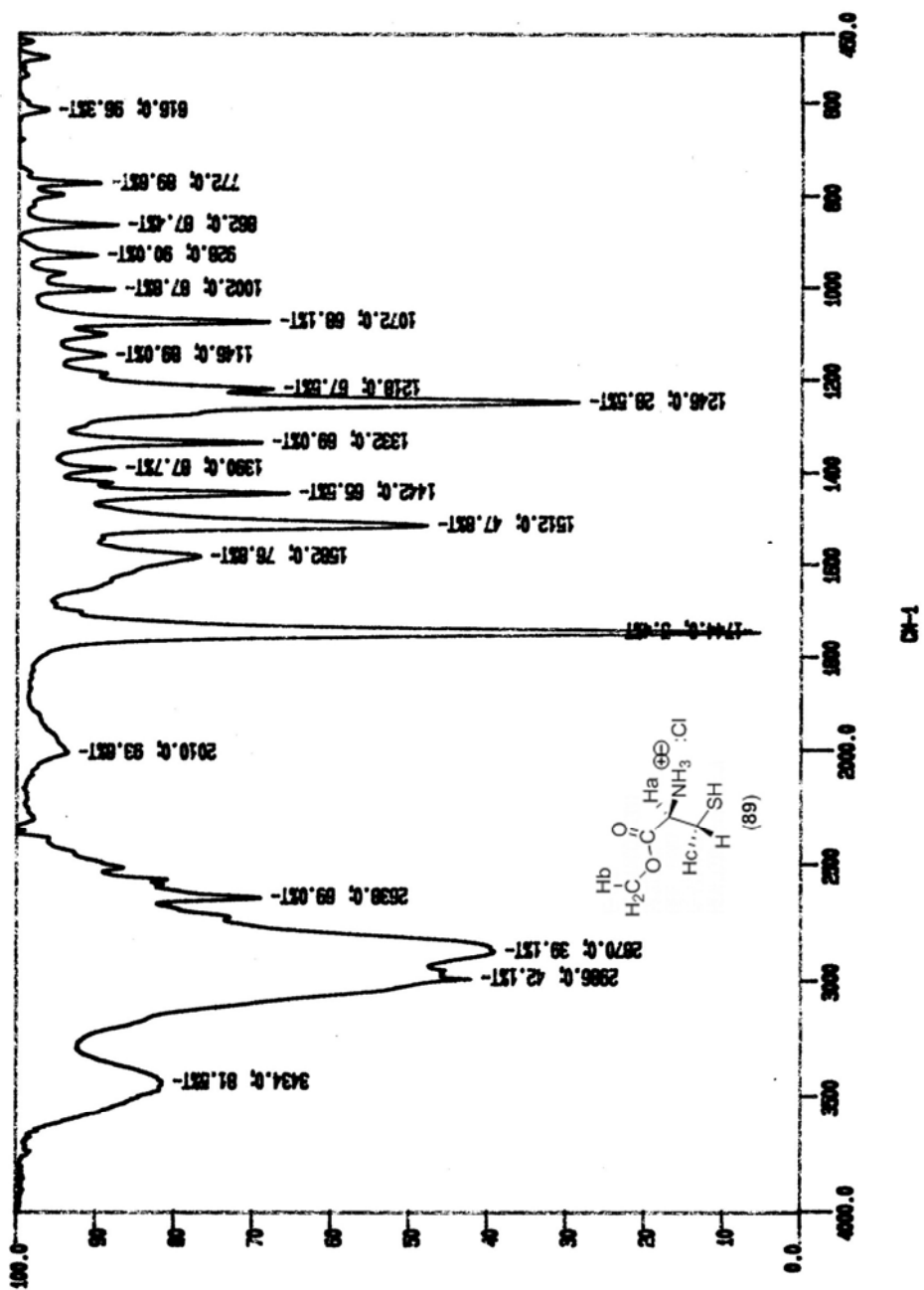


15

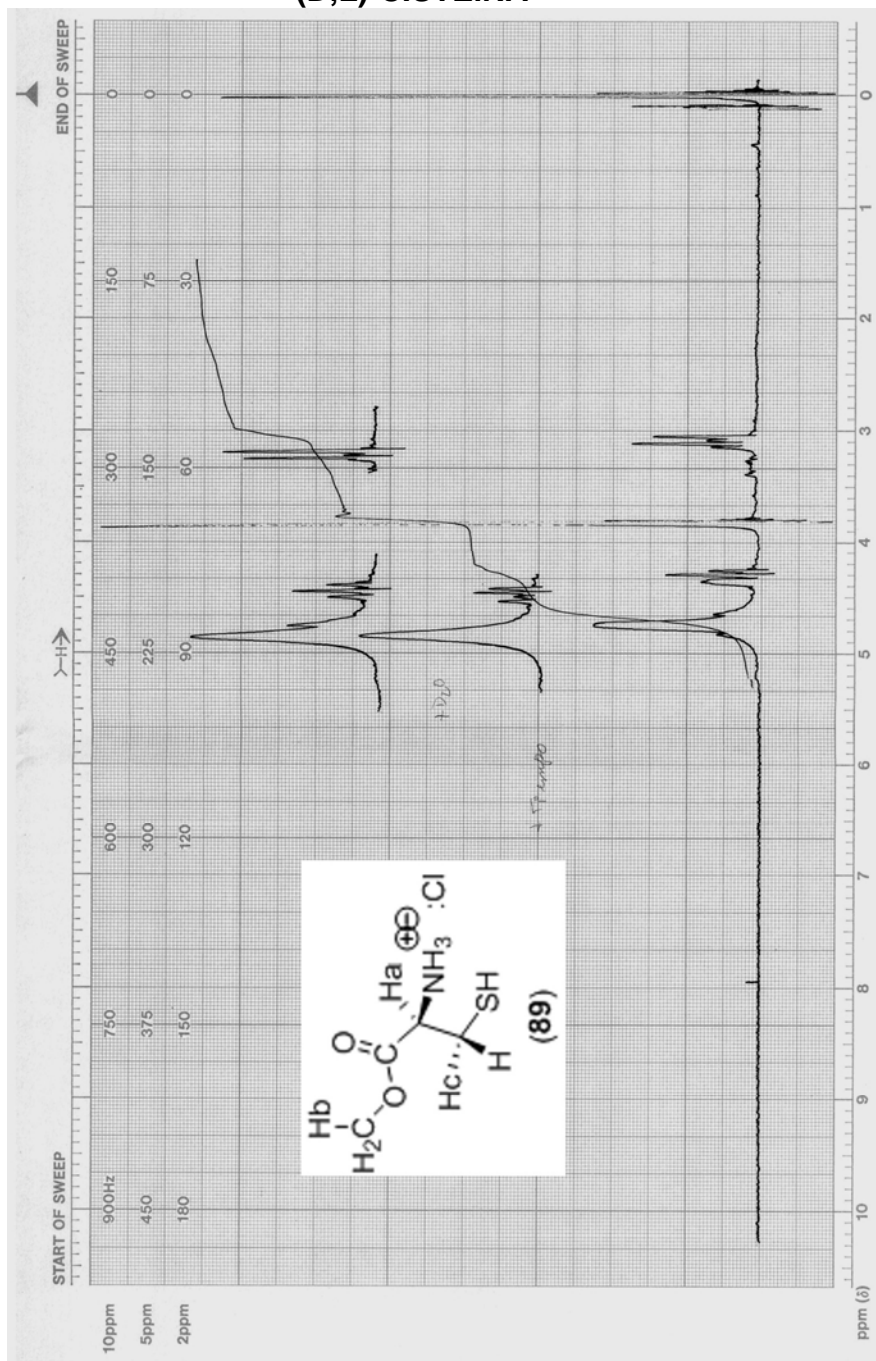
ESPECTRO No. 17. RMN-¹H CLORHIDRATO DE LA (D,L)-CISTEÍNA



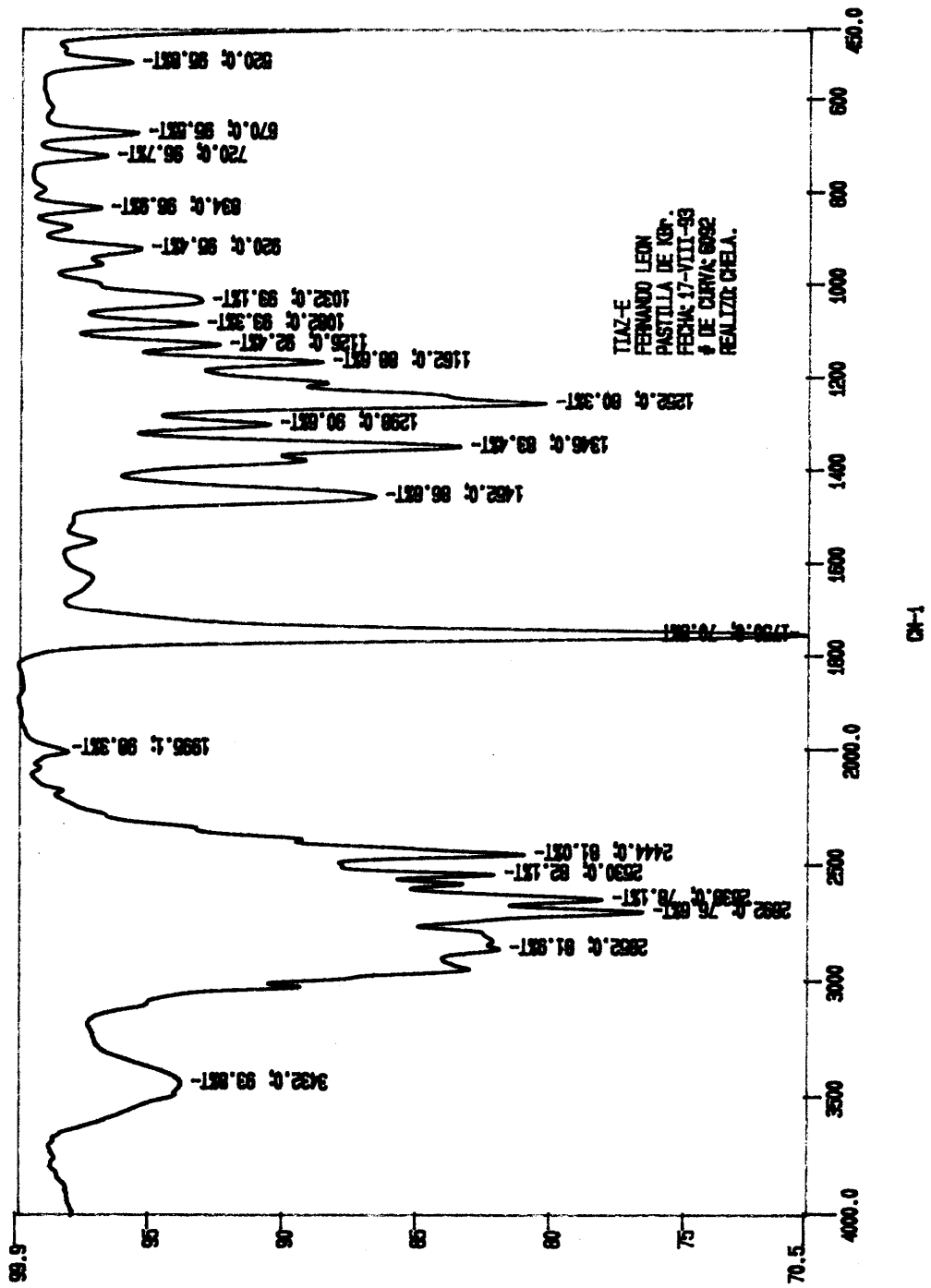
ESPECTRO No. 18. IR CLORHIDRATO DEL METIL ÉSTER DE LA (D,L)-
CISTEÍNA



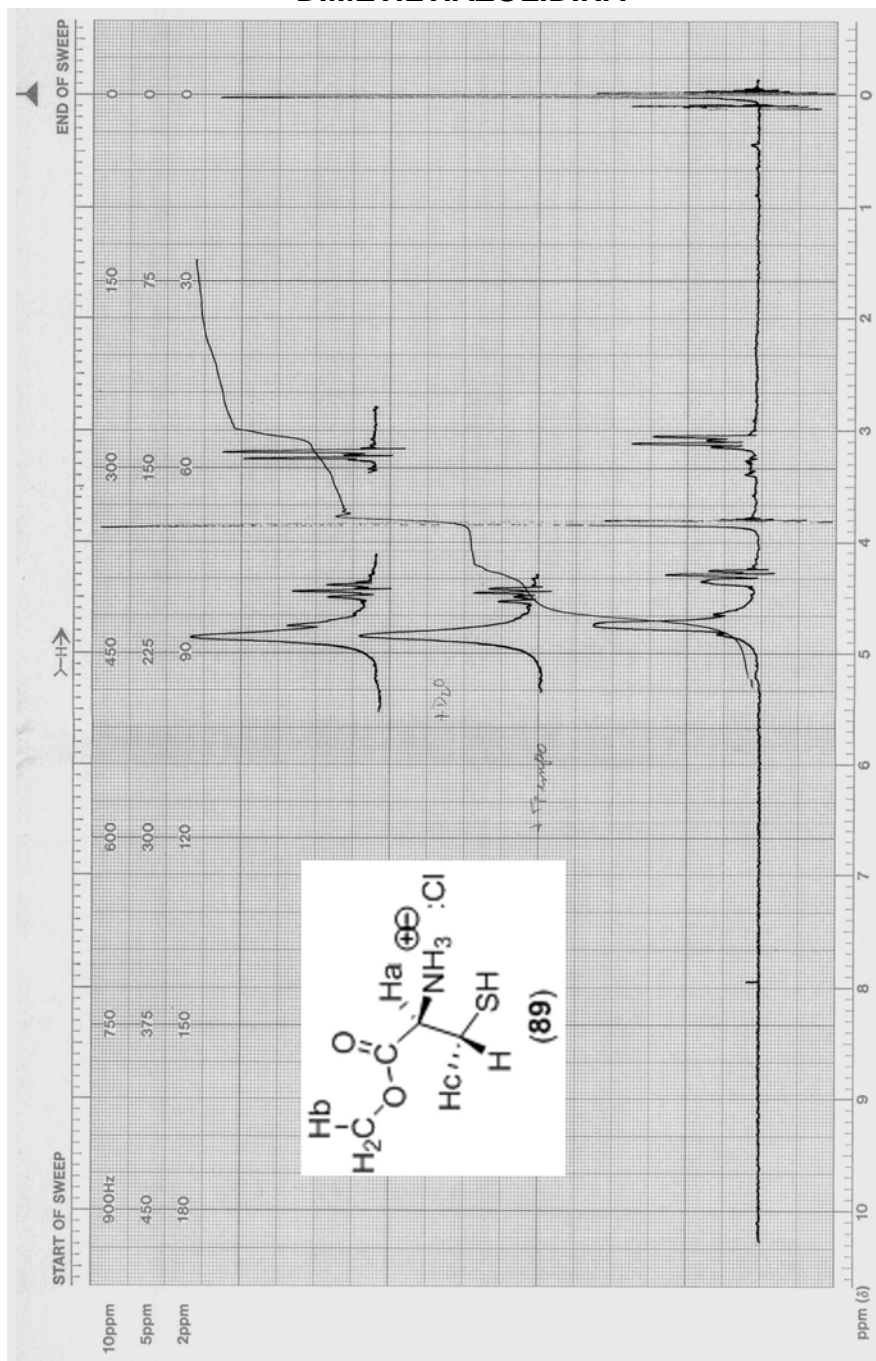
ESPECTRO No. 19. RMN-¹H CLORHIDRATO DEL METIL ÉSTER DE LA (D,L)-CISTEÍNA



ESPECTRO No. 20. IR CLORHIDRATO DE LA 4-METOXICARBONIL-2,2-DIMETILTIAZOLIDINA



ESPECTRO No. 21. RMN-¹H CLORHIDRATO DE LA 4-METOXICARBONIL-2,2-DIMETILTIAZOLIDINA

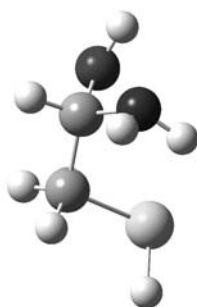


CÁLCULOS TEÓRICOS ESTRUCTURAS BÁSICAS

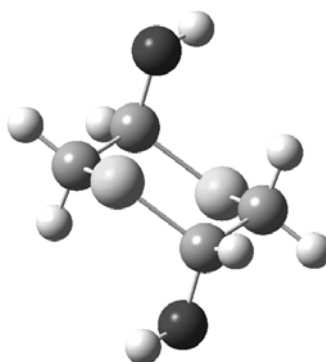
Para todos los cálculos se establecieron los siguientes parámetros:

File type:	.log
Calculation type:	FOPT
Calculation method:	RB3LYP
Basis set:	6-31G (d.p)

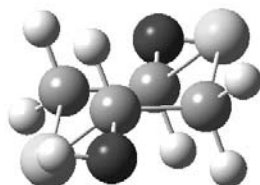
Nombre del compuesto: Intermediario (6) ALDEHÍDO TIOGLICÓLICO	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 608.59046470
RMS Gradient Norm	0.00000341



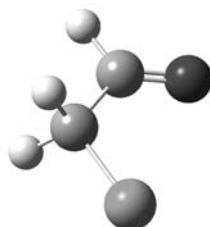
Nombre del compuesto: Intermediario (4) 1,4-DITIANO CON OH DIAxIAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 1104.06006423
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00001172



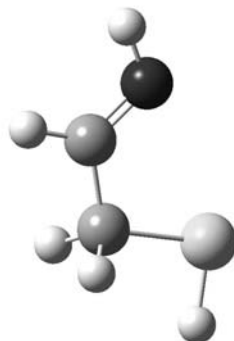
Nombre del compuesto: Intermediario (4) 1,4-DITIANO CON OH DIECUATORIAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 1104.05787815
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00012300



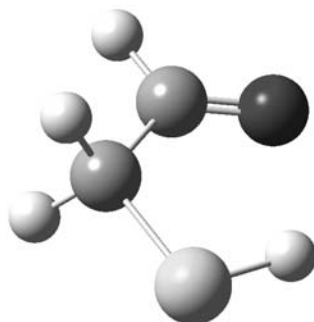
Nombre del compuesto: Intermediario (1) CLOROETANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 613.42191340
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00008128



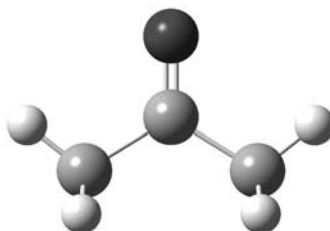
Nombre del compuesto: Intermediario (9) IMINATIOHIDROXIETANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 532.14231276
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00001343



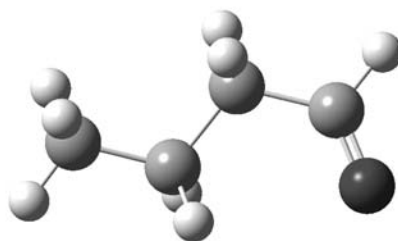
Nombre del compuesto: Intermediario (3) TIOHIDROXIETANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 552.01910029
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00004906



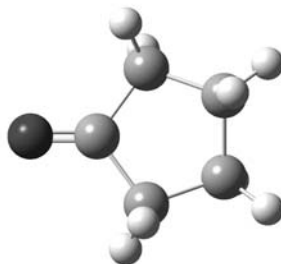
Nombre del compuesto: ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 193.16421341
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000014



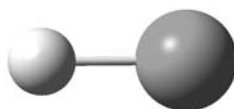
Nombre del compuesto: BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-232.46918851
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00033291



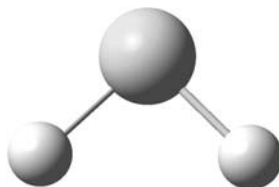
Nombre del compuesto: CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-270.58415696
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000775



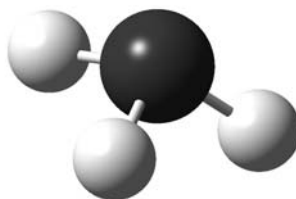
Nombre del compuesto: ÁCIDO CLORHÍDRICO	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-460.80077671
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.000000000



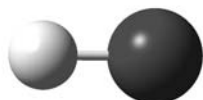
Nombre del compuesto: ÁCIDO SULFÚDRICO	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-399.39162671
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000090



Nombre del compuesto: AMONIACO	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-56.55776863
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000057

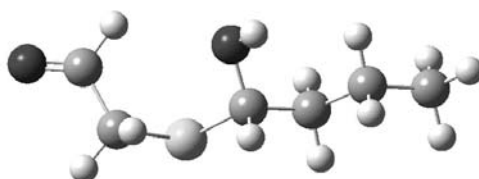


Nombre del compuesto: ANIÓN HIDROXILO	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-75.72629239
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000163

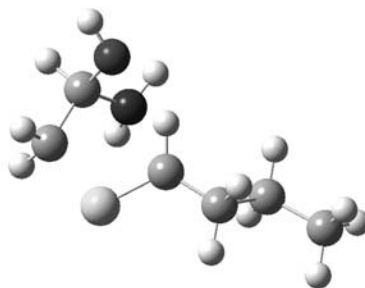


DERIVADOS DEL BUTANAL

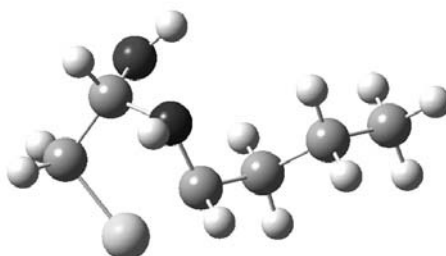
Nombre del compuesto: Intermediario (5) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 784.49722450
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00001151



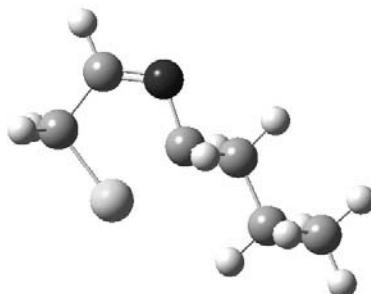
Nombre del compuesto: Intermediario (7) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 764.81895205
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00001066



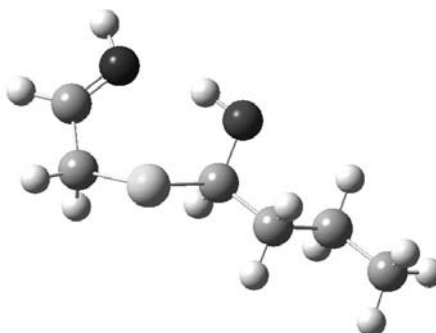
Nombre del compuesto: Intermediario (9) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 764.64646865
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000484



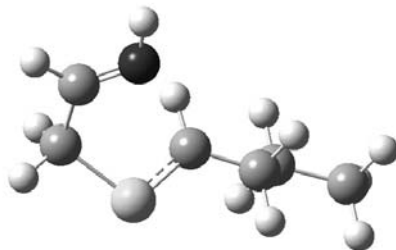
Nombre del compuesto: Intermediario (10) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 688.21029801
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000719



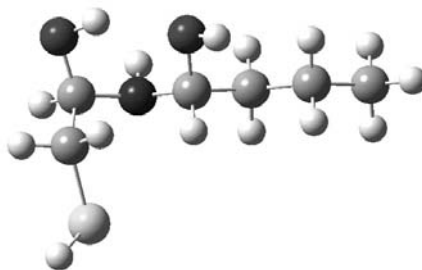
Nombre del compuesto: Intermediario (12) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 764.63335339
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000752



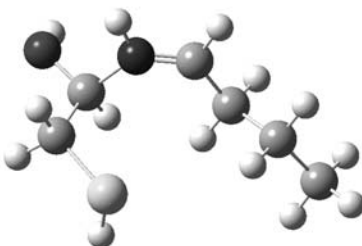
Nombre del compuesto: Intermediario (13) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 688.53362680
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000297



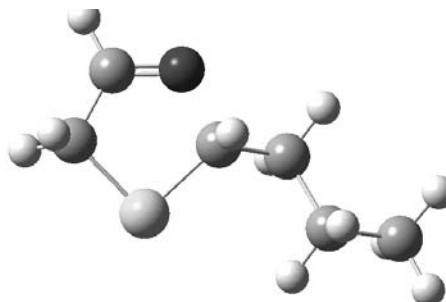
Nombre del compuesto: Intermediario (14) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 841.07536644
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000359



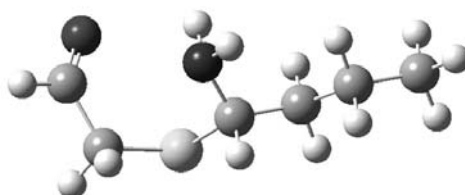
Nombre del compuesto: Intermediario (15) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-765.00629769
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000932



Nombre del compuesto: Intermediario (16) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-708.39715568
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00001126

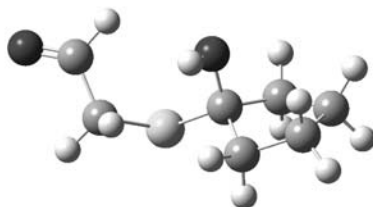


Nombre del compuesto: Intermediario (17) BUTANAL	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 764.63421203
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00001128



DERIVADOS DE LA CICLOPENTANONA

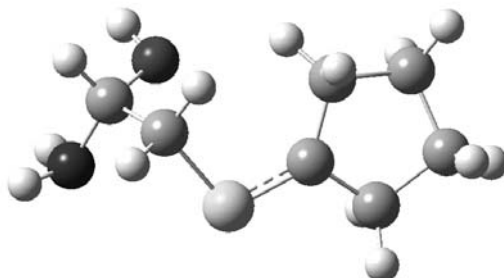
Nombre del compuesto: Intermediario (5) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 822.60049983
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00002421



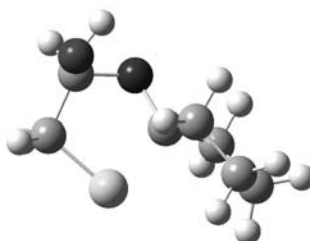
Nombre del compuesto: Intermediario (7) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 879.17197501
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00001539



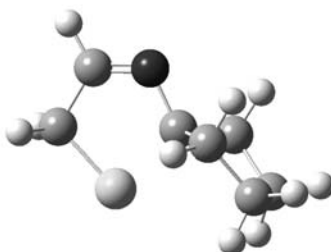
Nombre del compuesto: Intermediario (8) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 803.10129776
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000508



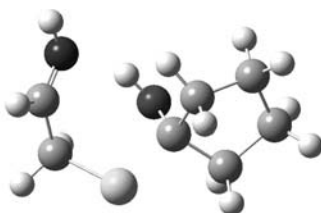
Nombre del compuesto: Intermediario (9) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 802.74927714
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000677



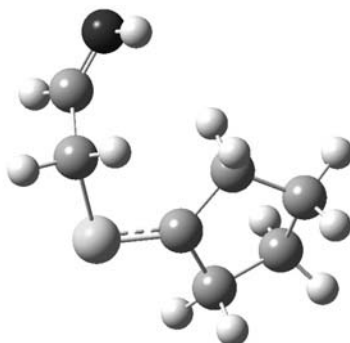
Nombre del compuesto: Intermediario (10) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 726.31345175
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000813
Dipole Moment (Debye)	1.0031



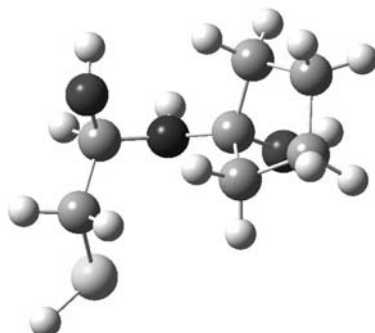
Nombre del compuesto: Intermediario (12) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 802.73769048
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000691



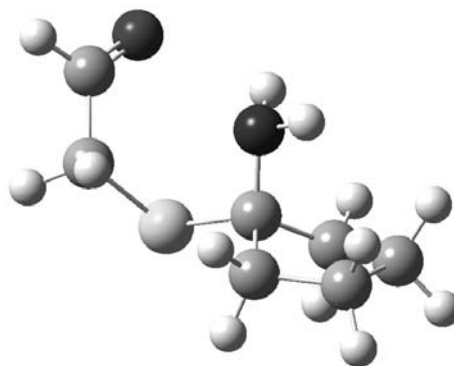
Nombre del compuesto: Intermediario (13) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 726.63919466
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000313



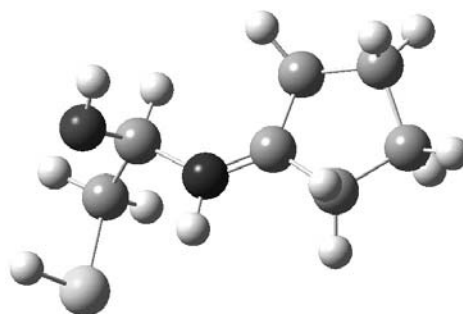
Nombre del compuesto: Intermediario (14) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 879.1615897
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00002492



Nombre del compuesto: Intermediario (17) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 802.73546781
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000200



Nombre del compuesto: Intermediario (18) CICLOPENTANONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 803.13006697
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000226

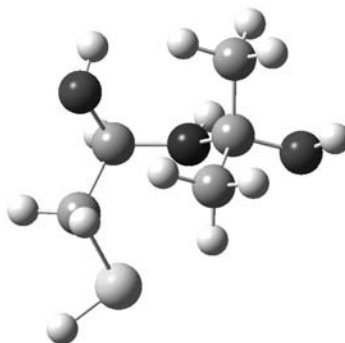


DERIVADOS DE LA ACETONA

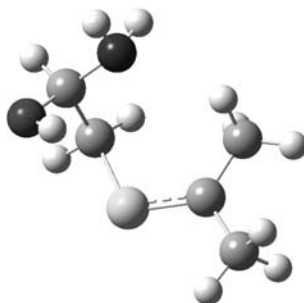
Nombre del compuesto: Intermediario (5) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 745.18352579
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000472



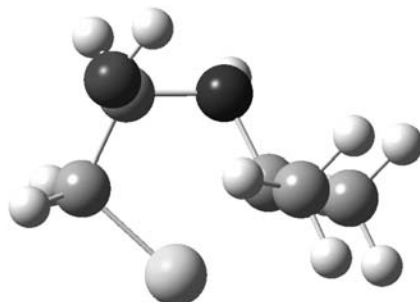
Nombre del compuesto: Intermediario (7) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 801.74630081
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000332



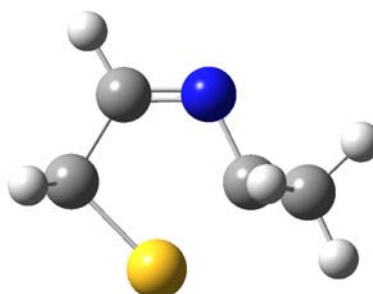
Nombre del compuesto: Intermediario (8) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 725.67125639
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000466



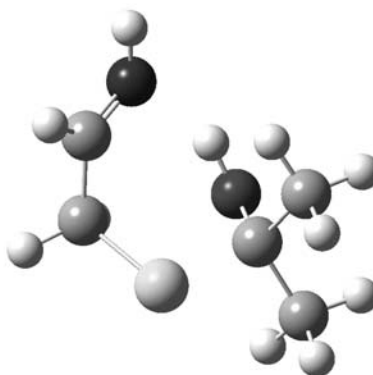
Nombre del compuesto: Intermediario (9) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 725.33235328
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00005899



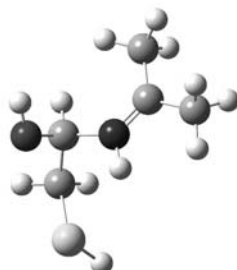
Nombre del compuesto: Intermediario (10) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 648.89669595
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000590



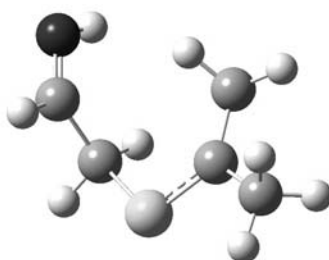
Nombre del compuesto: Intermediario (12) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 725.32069181
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00002971



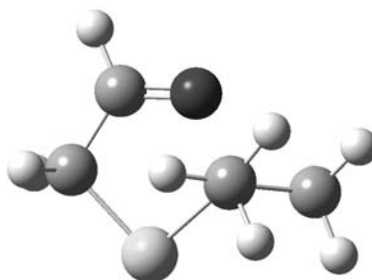
Nombre del compuesto: Intermediario (15) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	-725.70256303
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000375



Nombre del compuesto: Intermediario (16) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 649.21290078
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00002603



Nombre del compuesto: Intermediario (20) ACETONA	
E (RN + HF + LYP) (a.u.)	- 669.08759752
RMS Gradient Norm (a.u.)	0.00000471



CICLOPENTANONA. MECANISMO 1

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-879.2
7	-879.2	1.7
7	-879.2	
8	-879.1	75.6
8	-879.1	-879.2
9	-802.7	-73.8

MECANISMO 1	CICLOPENTANONA
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 7	1.7
7 a 8	75.6
8 a 9	-73.8
9 a 10	10.1
Energía total	1.1

CICLOPENTANONA. MECANISMO 2

Paso elemental	Energía Intermediarios	Balace de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-608.6
11	-532.1	17.8
11	-532.1	-802.7
12	-802.7	-7.0
12	-802.7	
13	-802.6	56.8
13	-802.6	-802.7
10	-726.3	-54.0

MECANISMO 2	CICLOPENTANONA
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 11	17.8
11 a 12	-7.0
12 a 13	56.8
13 a 10	-54.0
Energía total	1.1

CICLOPENTANONA. MECANISMO 3

Paso elemental	Energía Intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-879.2
14	-879.2	8.2
14	-879.2	
18	-879.2	4.7
18	-879.2	-879.2
9	-802.7	-9.3
9	-802.7	-802.7
10	-726.3	10.1

MECANISMO 3	CICLOPENTANONA
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 14	8.2
14 a 18	4.7
18 a 9	-9.3
9 a 10	10.1
Energía total	1.1

CICLOPENTANONA. MECANISMO 4

Paso elemental	Energía Intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	
5	-822.6	-822.6
		1.7
5	-822.6	
16	-822.6	0.5
16	-822.6	-878.4
17	-802.7	-878.5
		-8.6
17	-802.7	
9	-802.7	-8.7
9	-802.7	-802.7
10	-726.3	10.1

MECANISMO 4	CICLOPENTANONA
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 5	1.7
5 a 16	0.5
16 a 17	-8.6
17 a 9	-8.7
9 a 10	10.1
Energía total	-8.9

ACETONA. MECANISMO 1

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-801.8
7	-801.8	-0.2
7	-801.8	
8	-801.7	52.6
8	-801.7	-801.8
9	-725.3	-50.7
9	-725.3	-725.3
10	-648.9	10.0

MECANISMO 1	ACETONA
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 7	-0.2
7 a 8	52.6
8 a 9	-50.7
9 a 10	10.0
Energía total	-0.9

ACETONA. MECANISMO 2

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balace de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-608.6
11	-532.1	17.8
11	-532.1	-725.3
12	-725.3	-8.9
12	-725.3	
13	-725.2	58.9
13	-725.2	-725.3
10	-648.9	-56.2

MECANISMO 2	ACETONA
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 11	17.8
11 a 12	-8.9
12 a 13	58.9
13 a 10	-56.2
Energía total	-0.9

ACETONA. MECANISMO 3

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balace de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-801.8
14	-801.7	5.3
14	-801.7	-801.7
15	-725.3	9.0
15	-725.3	
9	-725.3	-12.6
9	-725.3	-725.3
10	-648.9	10.0

MECANISMO 3	ACETONA
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 14	5.3
14 a 15	9.0
15 a 9	-12.6
9 a 10	10.0
Energía total	-5.4

ACETONA. MECANISMO 4

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-745.2
5	-745.2	-0.1
5	-745.2	
16	-745.1	69.7
16	-745.1	-800.9
17	-725.3	-801.0
		-78.8
17	-725.3	
9	-725.3	-7.6
9	-725.3	-725.3
10	-648.9	10.0

MECANISMO 4	ACETONA
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 5	-0.1
5 a 16	69.7
16 a 17	-78.8
17 a 9	-7.6
9 a 10	10.0
Energía total	-10.9

BUTANAL. MECANISMO 1

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-841.1
7	-841.1	-14.4
7	-841.1	
8	-840.9	89.2
8	-840.9	-841.1
9	-764.6	-76.6
9	-764.6	-764.6
10	-688.2	11.2

MECANISMO 1	BUTANAL
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 7	-14.4
7 a 8	89.2
8 a 9	-76.6
9 a 10	11.2
Energía total	-3.1

BUTANAL. MECANISMO 2

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-608.6
11	-532.1	17.8
11	-532.1	-764.6
12	-764.6	-13.7
12	-764.6	-764.6
13	-764.5	73.1
13	-764.5	-764.6
10	-688.2	-71.1

MECANISMO 2	BUTANAL
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 11	17.8
11 a 12	-13.7
12 a 13	73.1
13 a 10	-71.1
Energía total	-6.3

BUTANAL. MECANISMO 3

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-608.6
6	-608.6	-8.5
6	-608.6	-841.1
14	-841.1	-2.1
14	-841.1	
15	-840.9	73.6
15	-840.9	-841.1
9	-764.6	-76.6
9	-764.6	-764.6
10	-688.2	11.2

MECANISMO 3	BUTANAL
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 6	-8.5
6 a 14	-2.1
14 a 15	73.6
15 a 9	-76.6
9 a 10	11.2
Energía total	-17.5

BUTANAL. MECANISMO 4

Reacción elemental	Energía intermediarios	Balance de energía
1	-613.4	-1012.8
3	-552.0	-1012.8
		-4.0
3	-552.0	-784.5
5	-784.5	-5.6
5	-784.5	
16	-784.5	-3.4
16	-784.5	-840.4
17	-764.6	-840.4
		-6.0
17	-764.6	
9	-764.6	-8.6
9	-764.6	-764.6
10	-688.2	11.2

MECANISMO 4	BUTANAL
Paso elemental	Energía
1 a 3	-4.0
3 a 5	-0.1
5 a 16	-3.4
16 a 17	-6.0
17 a 9	-8.6
9 a 10	11.2
Energía total	-10.8