



UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO
BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“Estudio de la reactividad de (S)-4-Bencil-5-carbamoil-
7-metilen-N-carboxianhídrido”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q.F.B. MARÍA GUADALUPE MEDINA MUÑOZ

DIRECTORA DE TESIS:

D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

MORELIA MICHOACÁN, FEBRERO 2018

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, con financiamiento del Proyecto 2.34 aprobado por la Coordinación de la Investigación Científica (CIC-UMSNH).

Este trabajo se presentó en los siguientes foros:

- **2016** - 11° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación. Morelia, Michoacán. (13 y 14 de octubre).
- **2016**- 3^{er} Semana de Posgrado En Ciencias Químicas (UMSNH). Morelia, Michoacán. (27 de junio).
- **2017** - 13^a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales. Morelia, Michoacán. (17-20 de mayo).
- **2017** - 1^{er} Foro del Posgrado en Ciencias Químicas (UMSNH. Morelia, Michoacán. (31 de julio al 04 de agosto).
- **2017** - 12° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación. Michoacán. (05 y 06 de octubre).

RESUMEN

Los *N*-carboxianhídridos derivados de α -aminoácidos (NCAs) se clasifican dentro de los compuestos heterocíclicos formados por un anhídrido cíclico con un átomo de nitrógeno alfa a uno de los grupos carbonilos, por lo que se les considera anhídridos mixtos que poseen cuatro centros reactivos; característica que los hace atractivos como sintones en la síntesis de una gran variedad de compuestos, principalmente cadenas peptídicas, es decir la obtención de polímeros, péptidos de cadena corta, polipéptidos y otros derivados con propiedades biológicas.

En el presente trabajo se realizó el estudio de la reactividad de *N*-carboxianhídridos de ocho miembros derivados de aminoácidos, mediante el análisis detallado de los sitios reactivos nucleofílicos y electrofílicos de la molécula frente diferentes agentes electrófilos y nucleófilos.

El análisis para la identificación y caracterización de los compuestos obtenidos, se llevó a cabo por medio de Resonancia Magnética Nuclear de una y dos dimensiones, espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y cálculos teóricos.

Palabras clave: *N*-carboxianhídrido, reactividad, sintón.

ABSTRACT

The N-carboxyanhydrides derived from α -amino acids (NCAs) are classified within the heterocyclic compounds formed by a cyclic anhydride with a nitrogen atom alpha to one of the carbonyl groups, which is why they are considered mixed anhydrides that have four reactive centers; characteristic that makes them attractive as synthons in the synthesis of a great variety of compounds, mainly peptide chains, that is to say the obtaining of polymers, short chain peptides, polypeptides and other derivatives with biological properties.

In the present work, the study of the reactivity of N-carboxyanhydrides of eight members derived from amino acids was carried out by means of the detailed analysis of the reactive nucleophilic and electrophilic sites of the molecule against different electrophilic and nucleophilic agents.

The analysis for the identification and characterization of the obtained compounds was carried out by means of one and two dimensional Nuclear Magnetic Resonance, infrared spectroscopy, mass spectrometry and theoretical calculations.

Keywords: N-carboxyanhydride, reactivity, synthon.

INDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	1
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. ANTECEDENTES.....	8
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVOS	21
4.1 Objetivo general.....	21
4.2 Objetivos específicos	21
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	22
5.1 Adición de glicinato de etilo y <i>L</i> -prolina al (<i>S</i>)-4-bencil-5-carbamoyl-7-metilen- <i>N</i> -carboxianhídrido [(<i>S</i>)-NCA] (4).....	24
5.2 <i>N</i> -Alquilación del (<i>S</i>)-NCA 4	25
5.3 Adición a NCAs utilizando LDA y HMDSL _i como bases.....	36
5.4. Reducción del grupo carbonilo de NCAs con NaBH ₄	41
5.5 Análisis computacional de (<i>S</i>)-NCA 4	46
6. CONCLUSIONES.....	58
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	60
7.1 Generalidades.....	60
7.2 <i>N</i> -Cbz- <i>L</i> -fenilalanina.....	61
7.3 Clorhidrato de metil glicinato.....	61
7.4 <i>N</i> -Cbz- <i>L</i> -fenilalanil- <i>N</i> -glicin- <i>O</i> -Metilo	62
7.5 (<i>S</i>)-4-bencil-1,3,6-oxadiazocan-2,5,8-triona (4).....	63
7.6 Adición de halogenuros de alquilo a NCA's	63
7.7 Adición de HMDSL _i a NCAs	65
7.8 Adición de LDA a NCAs	67
7.9 (<i>S</i>)-(1-oxo-1-(2-oxoetil) amino)-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo	68
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
9. ANEXOS.....	71

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.

°C	Grados centígrados
α	Alfa
aa	Aminoácido
AcOEt	Acetato de etilo
Ala	Alanina
6-APA	Ácido 6-aminopenicilánico
atm	Atmósfera
β	Beta
BnBr	Bromuro de bencilo
Boc	Grupo <i>t</i> -butiloxicarbonilo
Cbz	Grupo Benciloxicarbonilo
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
CCF	Cromatografía de capa fina
COSY	Correlación espectroscópica Homonuclear
d	Señal doble
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de dobles
DEPT	Realce sin distorsión por transferencia de polarización
DIA	Diisopropilamina
DMF	Dimetilformamida
EtBr	Bromuro de etilo
EtOH	Etanol
Fen	Fenilalanina
g	Gramos
Gli	Glicina
HETCOR	Correlación heteronuclear
Hex	Hexano
HMDSLi	Hexametildisilasuero de Litio

HPhe	Homofenilalanina
Hz	Hertz
I ₂	Yodo
<i>i</i> -BBCl	Cloroformiato de isobutilo
Ile	Isoleusina
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamiduro de litio
Leu	Leucina
LiOH	Hidróxido de litio
m	Señal múltiple
MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
MeI	Yoduro de Metilo
MeOH	Metanol
Met	Metionina
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MO	Microondas
MP	Materia prima
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NaOCl	Hipoclorito de sodio
NaOH	Hidroxido de sodio
NaOtBu	<i>Ter</i> -butóxido de sodio

NH ₄ OAc	Acetato de amonio
Ni	Niquel
<i>o</i> -NPS	<i>o</i> -nitrofenil sulfenilo
Pro	Prolina
ppm	Partes por millón
RX	halogenuros de alquilo
<i>R_f</i>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto	Rendimiento
s	Señal simple
sa	Señal simple ancha
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
T	Temperatura
t. amb.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
t	Tiempo
<i>TEMPO</i>	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il) oxilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UNCA	Uretan <i>N</i> -carboxianhídrido
w/w	Relación peso-peso
γ	Gama
δ	Desplazamiento químico
(<i>S</i>)-NCA	(<i>S</i>)- <i>N</i> -carboxianhídrido

INTRODUCCIÓN

La química no sólo se encarga del estudio de las reacciones químicas sino que centra gran parte de su atención en el análisis de las moléculas orgánicas con el fin de identificar cada una de sus propiedades y características de manera que permite una mejor clasificación.

Los compuestos heterocíclicos, presentes de manera abundante en la naturaleza, han sido ampliamente estudiados y utilizados en la fabricación de principios activos, la obtención de fármacos o productos con algún interés biológico o industrial.¹

Uno de estos heterociclos son los *N*-carboxianhídridos o NCAs formados a partir de aminoácidos (aa).² Estos heterociclos están compuestos por un anhídrido cíclico y un átomo de nitrógeno α a uno de los dos grupos carbonilo, por lo que constituyen una categoría especial de anhídridos mixtos con alta reactividad, debido a que presenta tanto centros nucleófilos como centros electrófilos (fig. 1), haciéndolos atractivos como sintones en la síntesis de una gran variedad de compuestos, principalmente cadenas polipeptídicas.

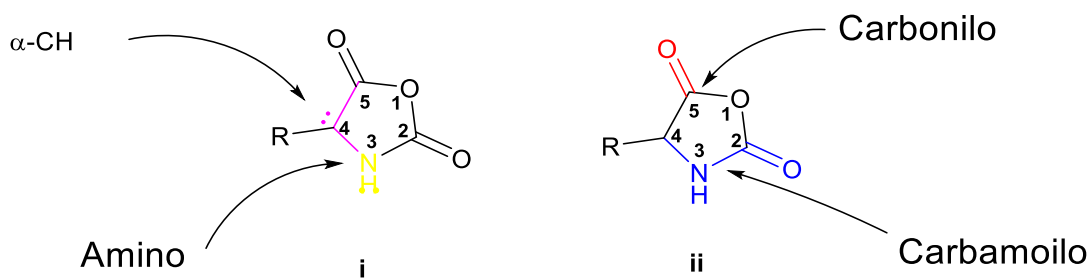


Figura 1. Estructura de un *N*-carboxianhídrido.

Dentro de estos sitios reactivos, el grupo carbonilo es un centro altamente electrofílico (fig. 2), como consecuencia de la diferencia de electronegatividad entre el átomo de carbono y el átomo de oxígeno.³ Debido a esta distribución de carga la reacción más común de este grupo funcional es la adición nucleófila (esquema 1), que consiste en la adición de un nucleófilo y de un protón al doble enlace C=O.⁴

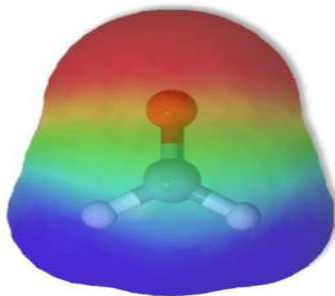
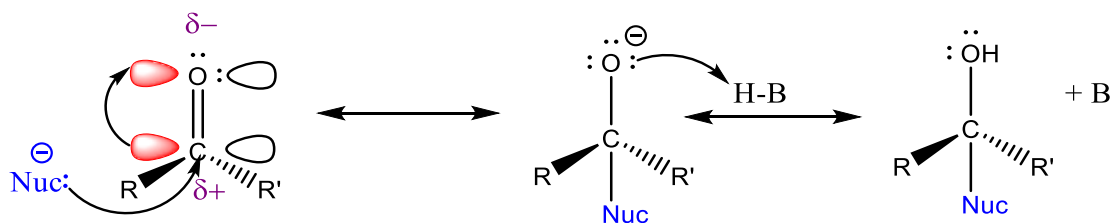


Figura 2. Grupo carbonilo como centro electrófilo.



Esquema 1. Reacción de adición nucleofílica a un centro electrofílico.

Otro de los grupos de alta reactividad dentro de estos heterociclos son los centros nucleofílicos. El nucleófilo es un centro reactivo que busca una especie positiva, por lo cual poseerá una zona rica en densidad electrónica (fig. 3), que es capaz de reaccionar con facilidad con un sustrato pobre en electrones. La reacción más común para estos centros es la sustitución nucleofílica la cual se puede observar en el esquema 2.⁵

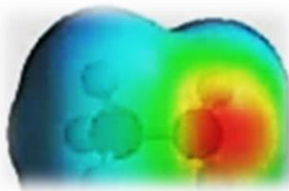
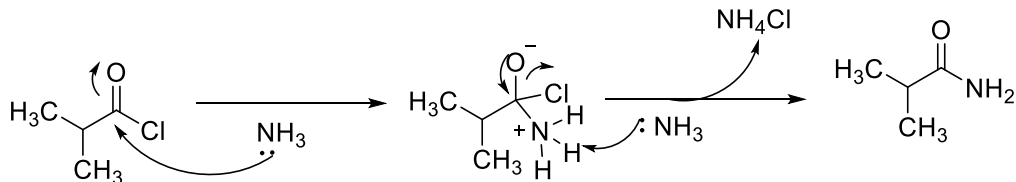


Figura 3. Grupo amino como centro nucleofílico.



Esquema 2. Reacción de sustitución nucleofílica.

Como ya se mencionó anteriormente los NCAs poseen cuatro sitios reactivos, dos centros electrofílicos y dos centros nucleofílicos (fig. 1). Los dos centros electrofílicos (fig. 1, ii) son el grupo carbamoilo (C-3) y el grupo carbonilo (C-5). Por otro lado, los dos sitios nucleofílicos son el grupo amino (N-3) y el carbono α -(C-4), los cuales después de una desprotonación generan un anión amida y un carbocatión altamente nucleofílicos (fig. 1, i).⁶

Como consecuencia de la alta reactividad que presentan, los NCAs son ampliamente utilizados en la síntesis de péptidos y polímeros, principalmente.⁷ Adicionalmente, estos compuestos se han utilizado en la síntesis de β -lactamas **b**,⁸ benzodiacepinas **c**,⁹ α y β -dipéptidos **d**¹⁰ (fig. 4).

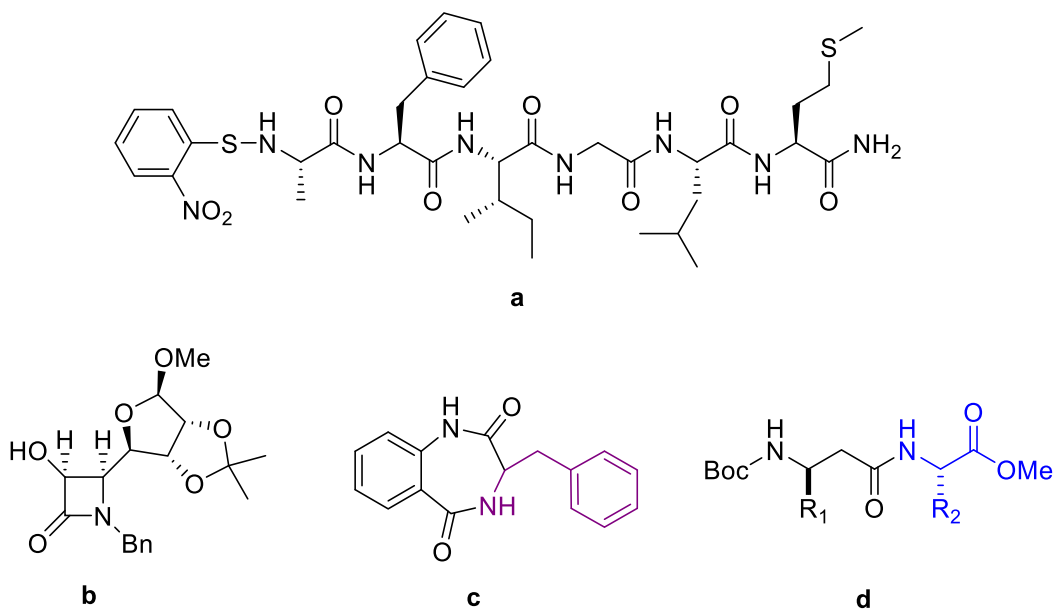
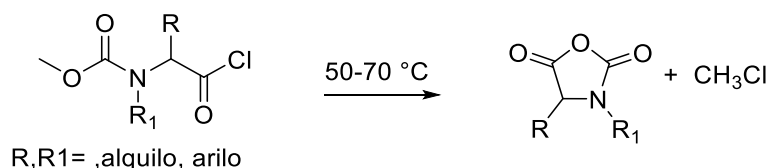


Figura 4. Compuestos obtenidos a partir de NCAs.

Dentro de los NCAs se encuentran aquellos formados por ciclos de 5 miembros, denominados también Anhídridos de Leuchs.² Reciben este nombre debido a que Herman Leuchs reportó por primera vez la síntesis y polimerización de un α -aminoácil-*N*-carboxianhídrido a partir del calentamiento al vacío de cloruros de aminoácidos, obteniendo además de los NCAs cloruros de alquilo (esquema 3).¹¹



Esquema 3. Primera síntesis de NCAs o anhídridos de Leuchs.¹¹

En este contexto los NCAs de cinco miembros no son los únicos heterociclos de esta clase, ya que también se han reportado NCAs derivados del ciclohexano (fig. 6a)^{12, 13} y recientemente, anillos de ocho miembros derivados de los NCAs (fig. 6b).¹⁴

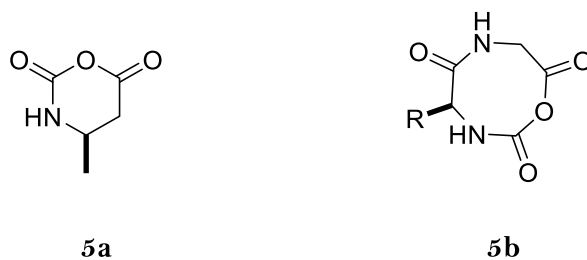
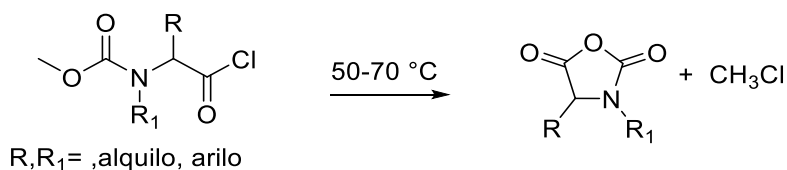


Figura 5. *N*-Carboxianhídridos de 6 y 8 miembros.

Desde entonces y hasta nuestros días, el interés por la síntesis de NCAs y sus derivados peptídicos en el área de química orgánica, fisicoquímica, química de polímeros, bioquímica e inmunología se ha incrementado sustancialmente. Esto ha dado como resultado el desarrollo de diferentes metodologías.^{15, 16,17} Muchos de estos procedimientos presentan algunos inconvenientes como son: el empleo de altas temperaturas, la utilización de bases fuertes, agentes oxidantes y el uso de reactivos tóxicos.

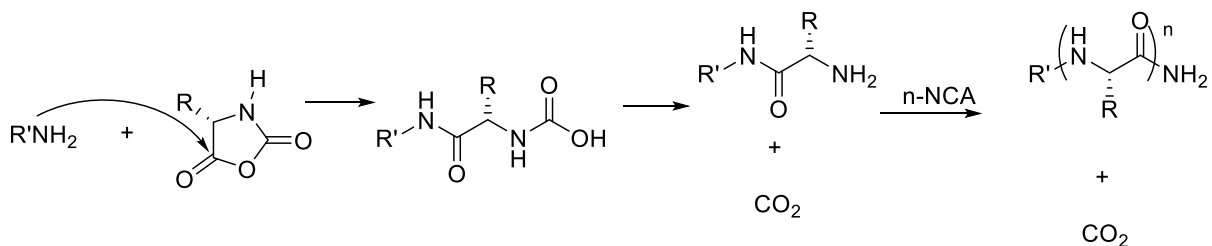
ANTECEDENTES

Los *N*-carboxianhídridos (*N*CAs) o anhídridos de Leuchs son compuestos heterocíclicos derivados de aminoácidos, principalmente de cinco miembros, descritos por primera vez por Herman Leuchs en 1906 (esquema 4).² Este trabajo cobró un particular interés debido a que en él se describe la síntesis y polimerización de *N*CAs derivados de α -aa a partir de la ciclación de sus cloruros promovida por calentamiento al vacío, antes de que comenzara el desarrollo de la química de polímeros, cuando aún se creía que los polímeros constituidos exclusivamente por enlaces covalentes no existían.



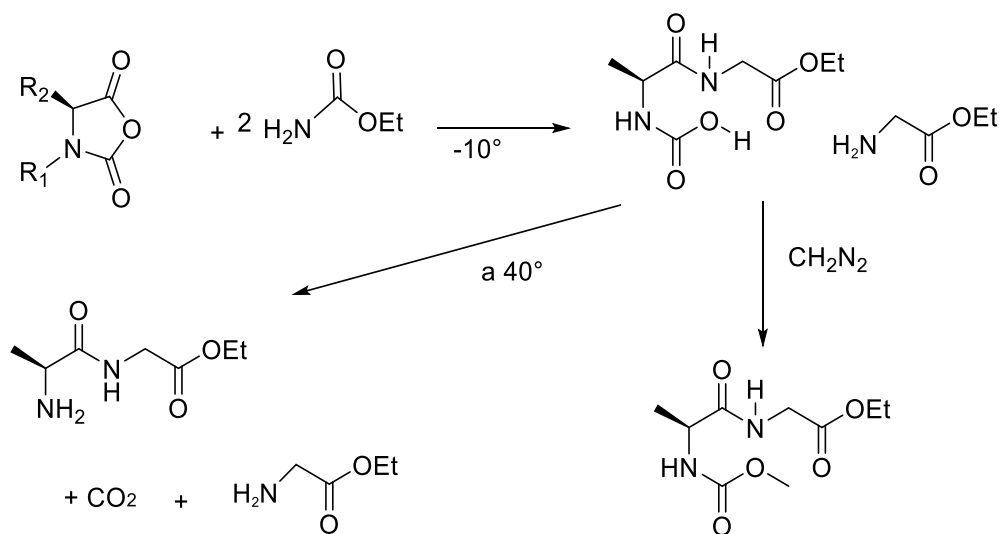
Esquema 4. Primera síntesis de *N*CAs descrita por Leuchs.²

En cuanto a la reactividad de estos compuestos, los *N*CAs constituyen una categoría especial de anhídridos mixtos que logran tanto la protección del grupo amino y la activación de un carboxilato simultáneamente. Además, los *N*CAs poseen cuatro sitios reactivos, dos centros electrofílicos y dos centros nucleofílicos (fig. 1). Los dos centros electrofílicos son el grupo carbamoilo (C-3) y el grupo carbonilo (C-5). Por otro lado, los dos sitios nucleofílicos son el grupo amino (N-3) y el carbono- α (C-4), los cuales después de una desprotonación generan un anión amida y un carbocatión altamente nucleofílicos. Esta reactividad múltiple en combinación con su capacidad para polimerizarse son los responsables de la compleja química de los *N*CAs.⁶ Sin embargo, los *N*CAs de cinco miembros son sensibles a la humedad y propensos a la polimerización llevando fácilmente a su policondensación lo que dificulta el control en la formación del enlace peptídico. (Esquema 5).¹⁸



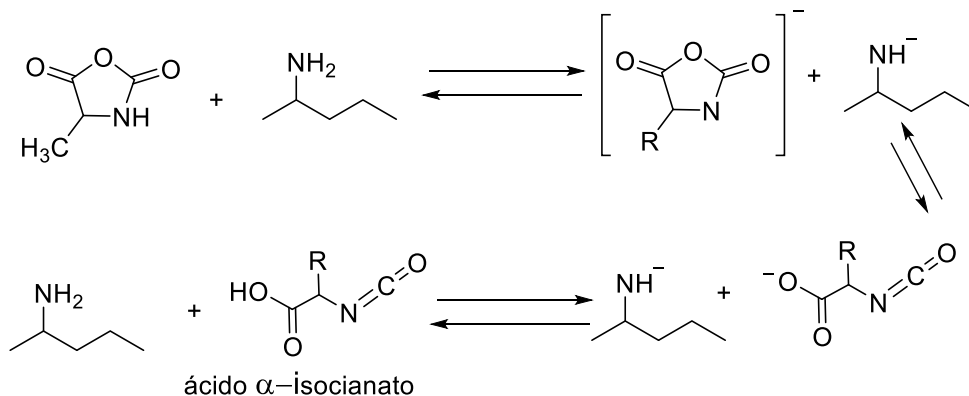
Esquema 5. Polimerización en cadena de NCAs.

En este sentido, Bailey describió la síntesis controlada de péptidos por medio de la condensación de aminoésteres y péptidos esterificados con NCAs a bajas temperaturas y disolventes orgánicos, generando el péptido correspondiente en altos rendimientos (esquema 6). A esta reacción se le conoce como síntesis de peptidoésteres de Bailey.¹⁹



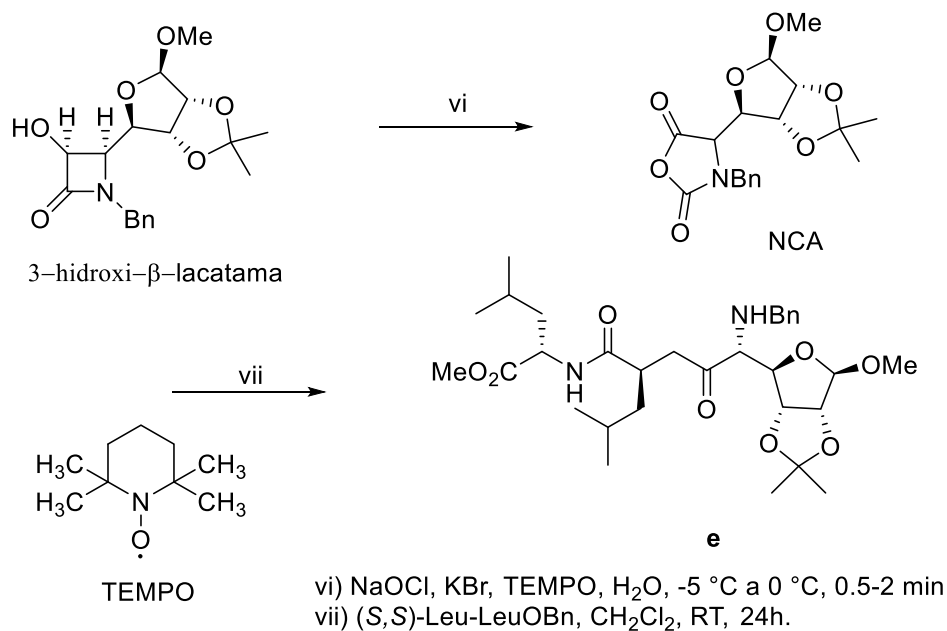
Esquema 6. Síntesis de peptidoésteres descrita por Bailey.¹⁹

Por otro lado los (NCAs) reaccionan con aminas y metóxido de sodio para producir derivados del ácido carbámico como se muestra en el esquema 7. Los NCAs se originan a través de intermediarios de ácidos α -isocianato, los cuales intervienen en la reacción de polimerización.²⁰



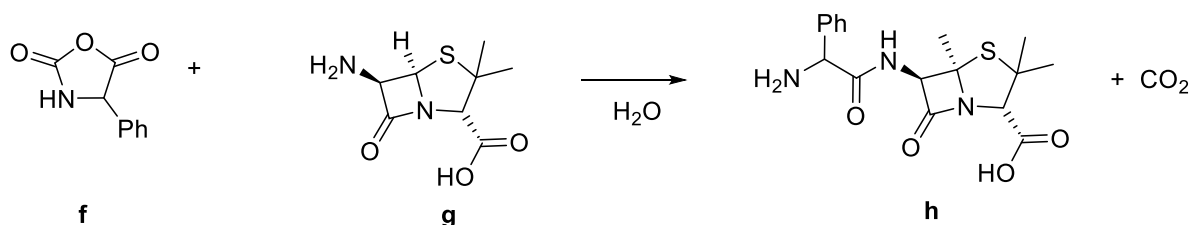
Esquema 7. Reacción de NCA derivado de alanina frente a áminas primarias.

Una gran ventaja de los NCA es que evitan la racemización de los productos de reacción obteniendo compuestos ópticamente puros. Un ejemplo de ello es el trabajo reportado por Palomo y colaboradores,⁸ en el que obtienen el derivado del ácido α -amino furánurónico **e** a partir de la ciclo-expansión de una 3-hidroxi- β -lactama, obteniendo como intermediario un NCA utilizando (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il) oxilo (TEMPO), el cual posteriormente fue sometido a reacción con la (S,S)-Leu-Leu-OBn para obtener el tripéptido furanoico enantioméricamente puro y con un rendimiento del 87%, como se muestra en el esquema 8.



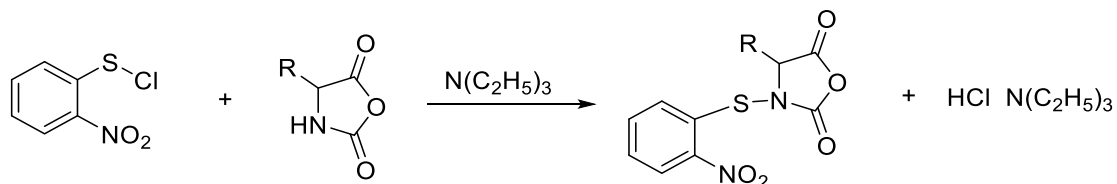
Esquema 8. Síntesis del tripéptido derivado del ácido α -amino furánurónico vía un NCA.

Normanh y col.²¹ describieron la adición nucleofílica del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) (**g**) al NCA de fenilalanina enantioméricamente puro y racémico en medio acuoso generando los dipéptidos derivados de la penicilina **h**. Cabe destacar que en los productos de reacción no se observó racemización.



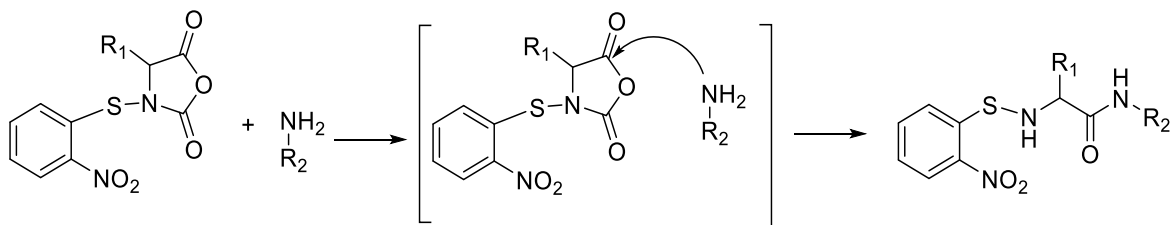
Esquema 9. Síntesis de dipéptidos derivados del 6-APA (**j**), a partir de un NCA.

En el año de 1973 Kricheldorf demostró que cambiando la reactividad del nitrógeno del grupo carbamoilo podía evitar la polimerización peptídica de los NCAs.²² Esto se logró protegiendo el nitrógeno de la posición 3 del heterociclo derivado de glicina y *L*-fenilalanina con cloruro de *o*-nitrofenil sulfenilo (NPS) en medio básico, el cual reacciona casi cuantitativamente originando los NPS-NCA de manera rápida como se muestra en el esquema 10.



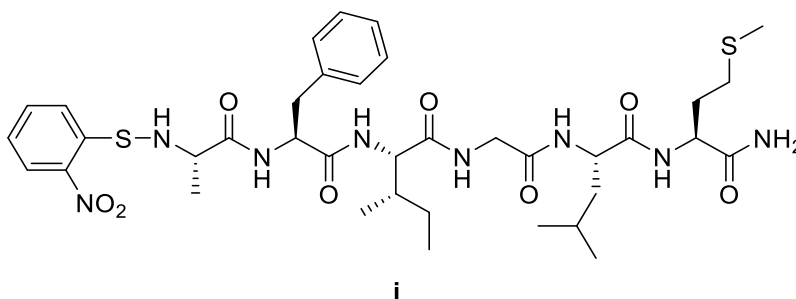
Esquema 10. Protección de NCA con *O*-nitrofenil sulfenilo.

Basados en el trabajo de Kricheldorf, Katakai et al.²³ realizaron la adición de aminoésteres quirales a NPS-NCAs. Esta reacción procede rápidamente y sin racemización generando los NPS-peptidoésteres enantioméricamente puros y en altos rendimientos. (Esquema 11).

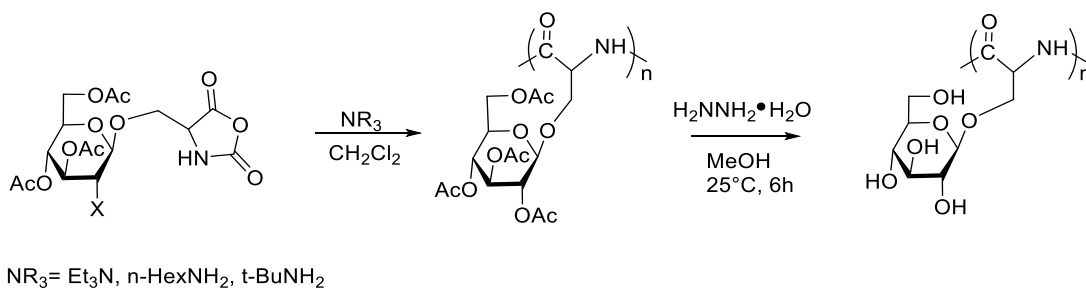


Esquema 11. Síntesis de péptidos a partir de NCAs protegidos.

Un ejemplo de la eficacia de esta metodología es la síntesis del hexapéptido NPS-Ala-Fen-Ile-Gli-Leu-Met-NH₂ amida C-terminal **i** de la secuencia de eledoisina, el cual fue obtenido con alta pureza óptica y en un rendimiento del 92%.

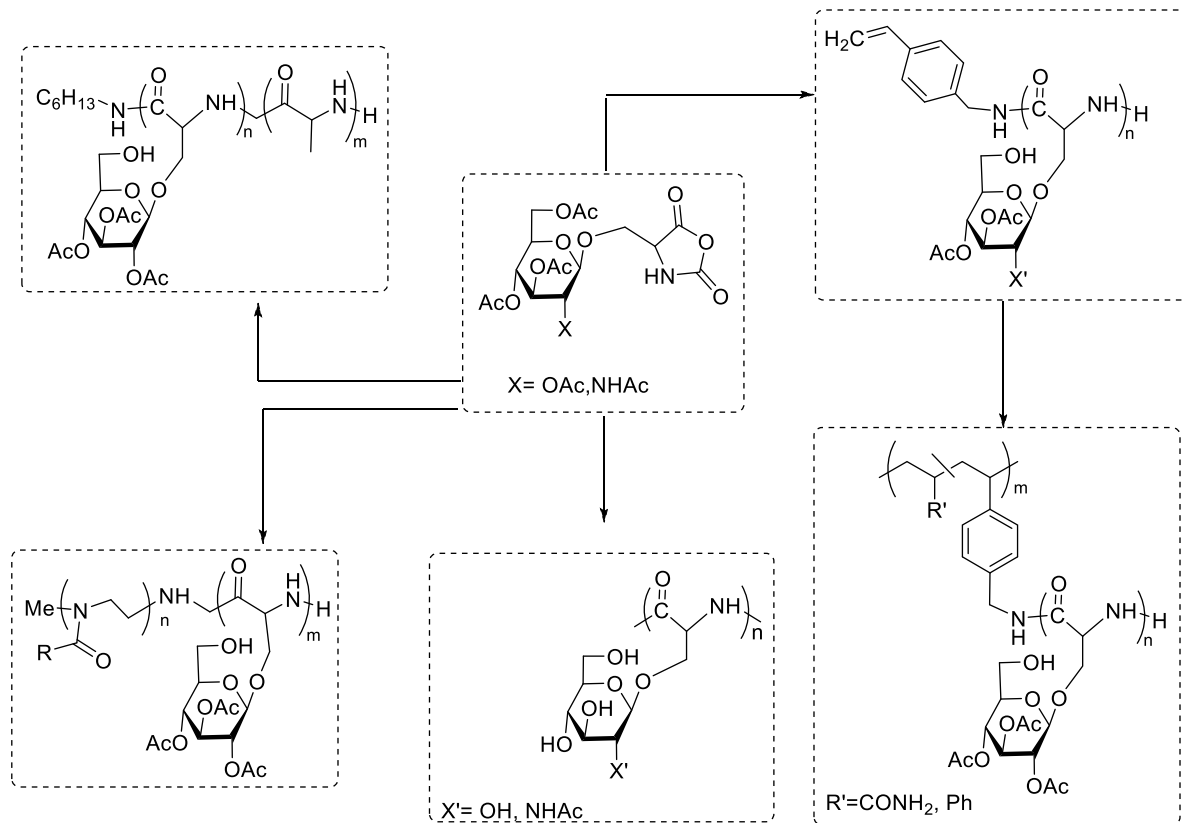


En 1997 Okada y colaboradores¹⁵ describieron la síntesis de glicopéptidos de alto peso molecular a partir de la apertura de anillo y polimerización estereocontrolada del *N*-carboxianhídrido derivado de la *O*-acetil-glucopiranosil-*L*-serina en medio básico (esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de Glicopéptidos a partir de la polimerización de NCA.

Cuatro años más tarde, se reportó la síntesis de copolímeros y glicopéptidos globulares a base de polidendrimeros o “Sugar balls”¹⁸ a través de la polimerización y apertura de anillo anteriormente mencionada (esquema 13, fig. 6), obteniendo una variedad de copolímeros con segmentos de glicopéptidos, los cuales originaron un nuevo tipo de dendrimer con superficie de glicopéptidos.



Esquema 13. Copolímeros y glicopéptidos base dendrimeros o “Sugar balls”.

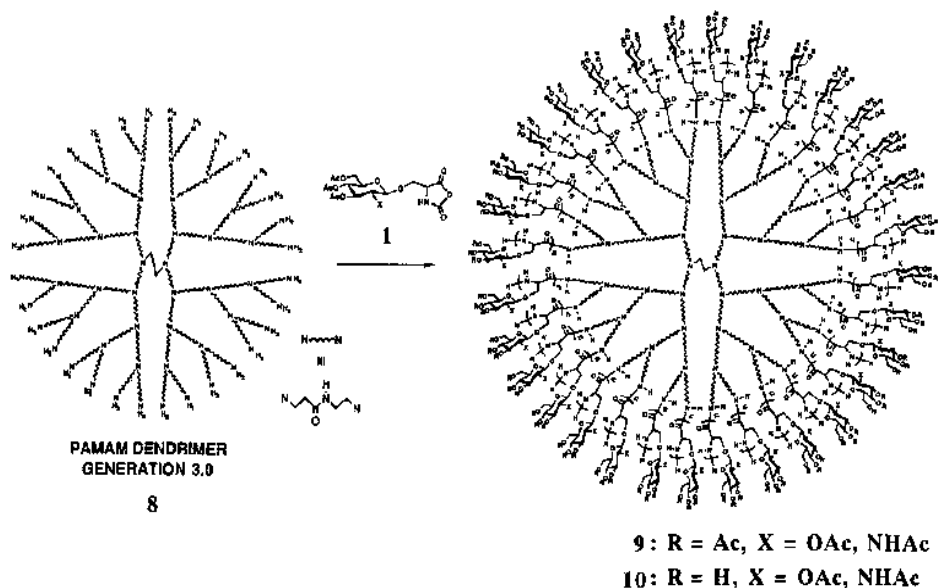
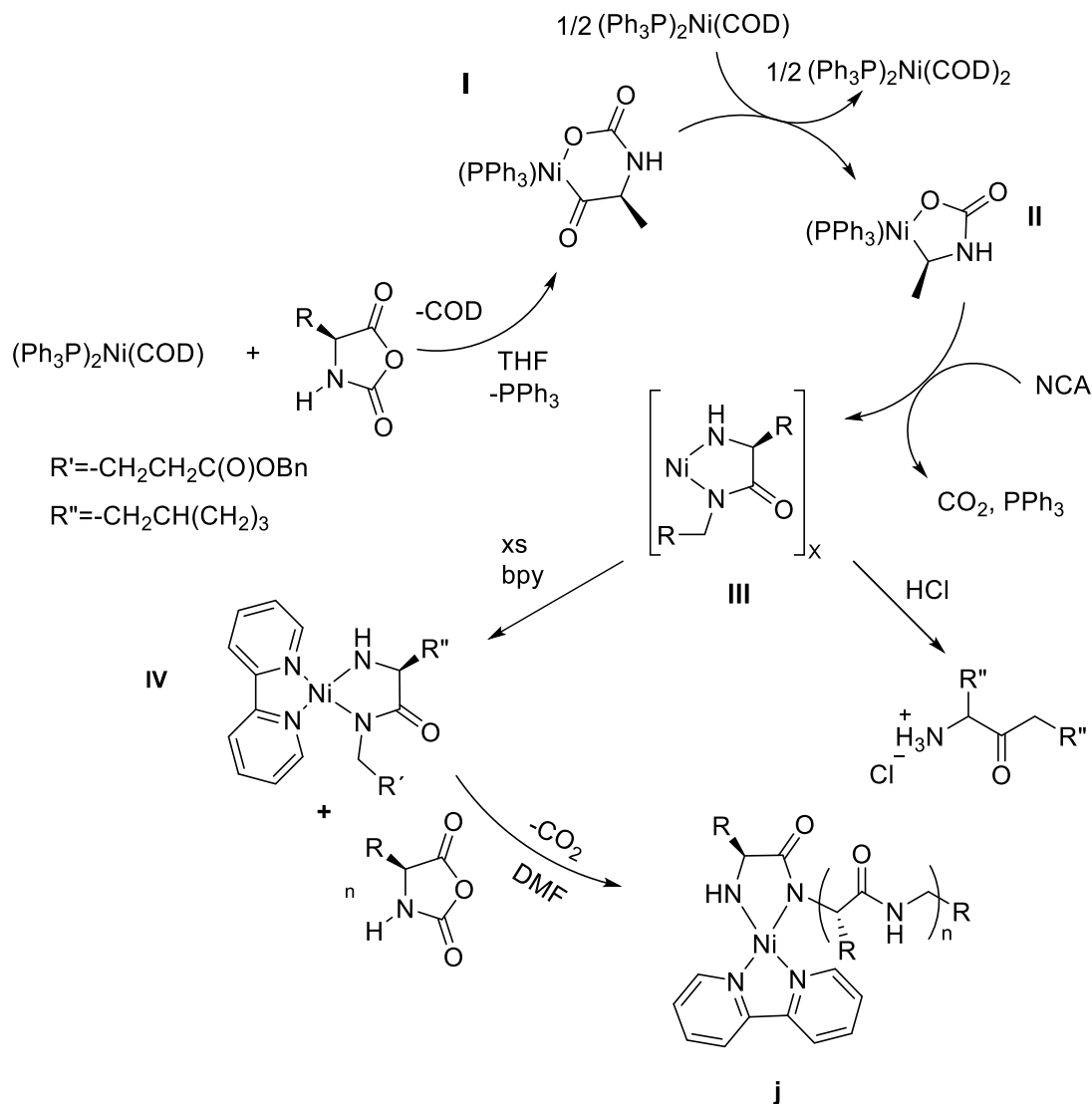


Figura 6. Dendrimeros derivados de glicopéptidos.

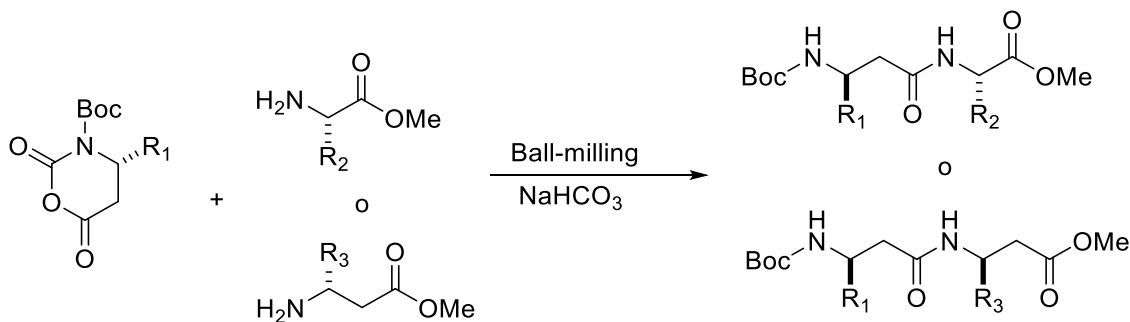
La química de los NCAs no se ha limitado solamente a su uso como andamios en la construcción de cadenas peptídicas, ya que, una de las mayores ventajas de estos heterociclos es que no muestran racemización en el carbono quiral durante su preparación, o bien en las reacciones subsecuentes. Sin embargo, una de las desventajas de la utilización de NCA's es su complicada reactividad y la tendencia a su polimerización incontrolada.

En este sentido, Deming reportó la síntesis de metalaciclos de níquel (Ni) derivados de NCAs como intermediarios reactivos en la síntesis de polipéptidos sin racemización.^{24, 25} Estos complejos metálicos son generados a partir de la adición oxidativa de NCAs a Ni(0) formando el metalacilo intermediario de seis miembros **I** a través de un enlace con el anhídrido asimétrico. La descarboxilación de **I** se ve favorecida sobre la descarboxilación debido a la mayor estabilidad del metalacilo de cinco miembros resultante **II** y la adición de una segunda molécula de NCA genera el complejo **III**. El tratamiento ácido de **III** genera un solo producto orgánico y el tratamiento con 2,2-bipiridina promueve la formación del aducto **IV**. Por último la adición estequiométrica de NCA a **IV** resulta en la formación controlada de polipéptidos enantioméricamente puros (esquema 14).



Esquema 14. Formación y reactividad de un complejo NCA-niquelacíclico.

Como ya se mencionó anteriormente no solo existen NCA de cinco miembros, también se han encontrado NCA de seis miembros derivados de β -aminoácidos, los cuales son utilizados en la síntesis de péptidos por medio de un método “one point” en ausencia de disolventes (ball milling).¹⁰ En este trabajo llevan a cabo la síntesis de α,β - y β,β -dipéptidos protegidos en altos rendimientos y enantioméricamente puros, a partir de la adición de derivados de β -aminácidos protegidos obtenidos a partir de la condensación y posterior ciclación de un *N*-uretan-*N*-carboxianhídrido (UNCA) en presencia de clorhidratos de α , β -amino ésteres (esquema 15).



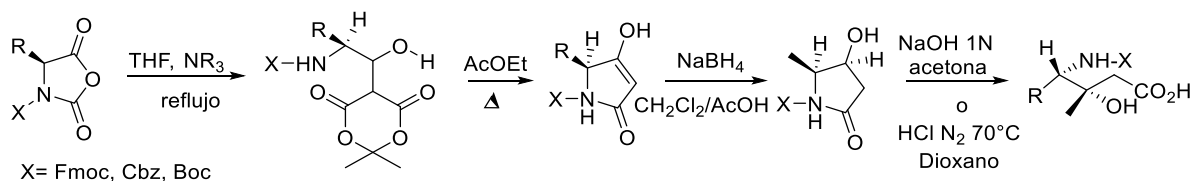
R₁ = H, Ph, CO₂CH₃

R₂ = CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CHPh, CHCH₃CH₂CH₃, H

R₃ = h, Ph

Esquema 15. Obtención de α,β - y β,β -dipéptidos enantioméricamente puros.

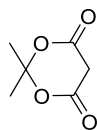
Por otra parte, Jean Martínez *et al.*²⁶ describieron la síntesis estereoselectiva de γ -aminoácidos vía la formación de derivados quirales de 2,4-pirrolidinonas *N*-protegidas, obtenida a partir de la condensación y posterior ciclación de (*S*)-UNCAs con el 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona en presencia de aminas terciarias. La reducción diastereoselectiva de las (4*S*,5*S*)-*N*-alcoxicarbonil-4-hidroxi-4-alkil-4-pirrolidin-2-onas, seguida de la una hidrólisis básica o ácida genera en buenos rendimientos los β -hidroxi- γ -aminoácidos *N*-protegidos y enantioméricamente puros.



X = Fmoc, Cbz, Boc

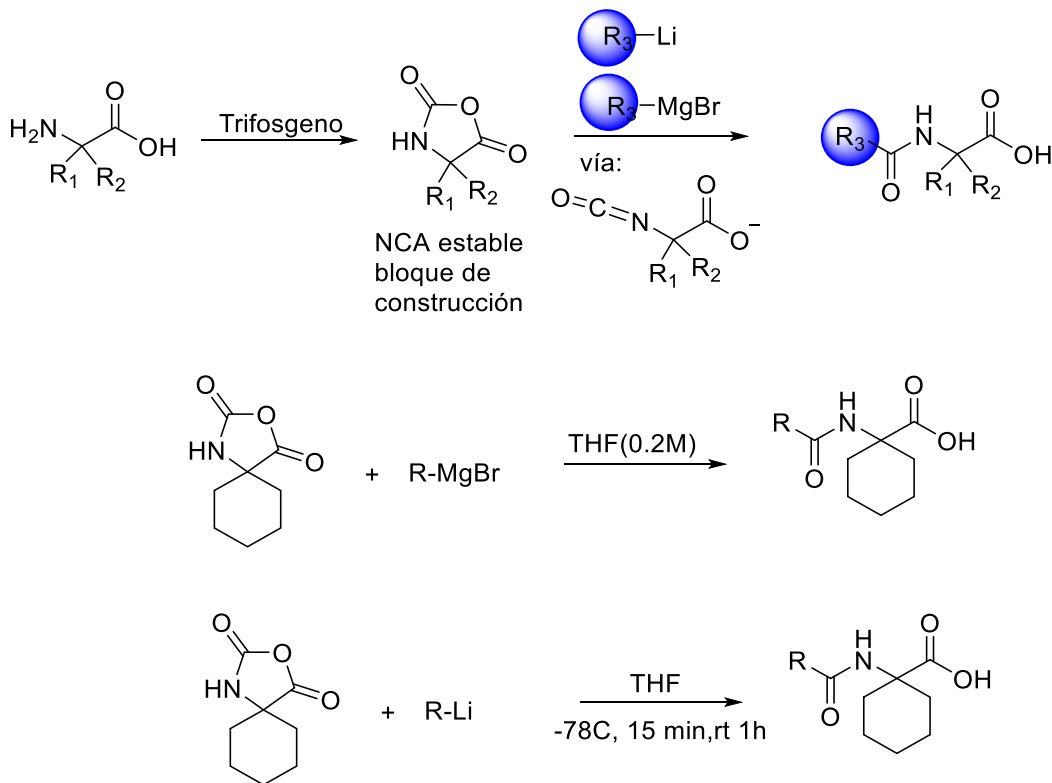
NR₃: TEA, DIEA, NMM

ácido de Meldrum =



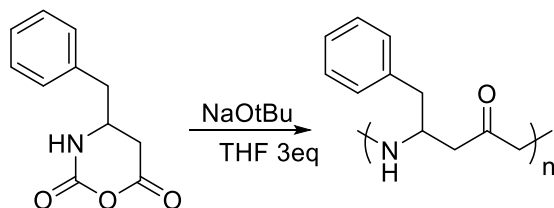
Esquema 16. Síntesis de β -hidroxi- γ -aminoácidos a partir de UNCAs.

Recientemente Bode y Schäfer describieron la síntesis de *N*-acil- α -aminoácidos *gem*-disustituidos estéricamente impedidos y enantioméricamente puros, mediante la adición de reactivos de Grignard u organolitio frente a NCAs (esquema 17). La reacción se lleva a cabo a -78°C , en atmósfera inerte, THF como disolvente y procede vía un intermediario α -isocianilcarboxilato.²⁷



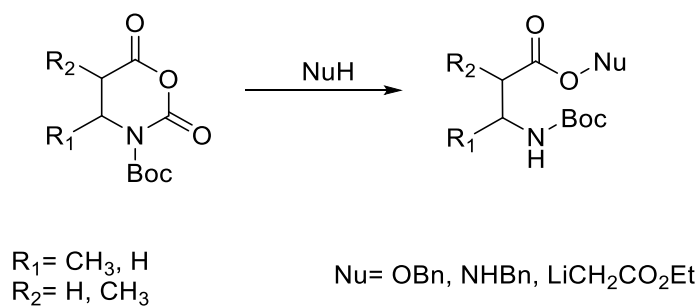
Esquema 17. *N*-acil- α -aminoácidos *gem*-disustituidos, descritos por Bode.²⁷

Deming *et al.* reportan la utilización de β -aminoácidos (β -NCA)²⁸ en la síntesis de poly- β -péptidos ópticamente activos, sintetizando oligómeros de *L*- β -homofenilalanina (oligo- β -HPhe) a partir de *L*- β -HPhe,



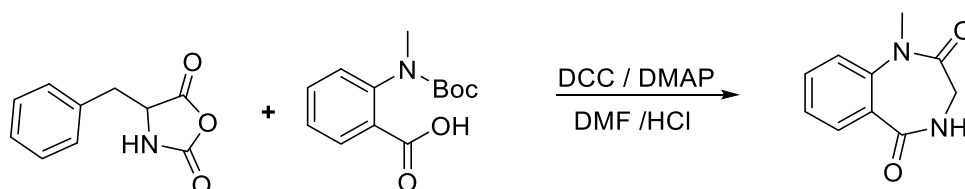
Esquema 18. Formación de oligómeros a partir de β -NCA.

Por su parte, Roumestant et al.¹³ estudian la reactividad de UNCAS a partir de β -aa frente a nucleófilos como alcoholes, aminas y enolatos de litio. (Esquema 19). La reacción de adición procedió en rendimientos por encima del 50%; además, al llevarse a cabo bajo condiciones suaves, no muestra racemización de los centros estereogénicos presentes en la molécula.



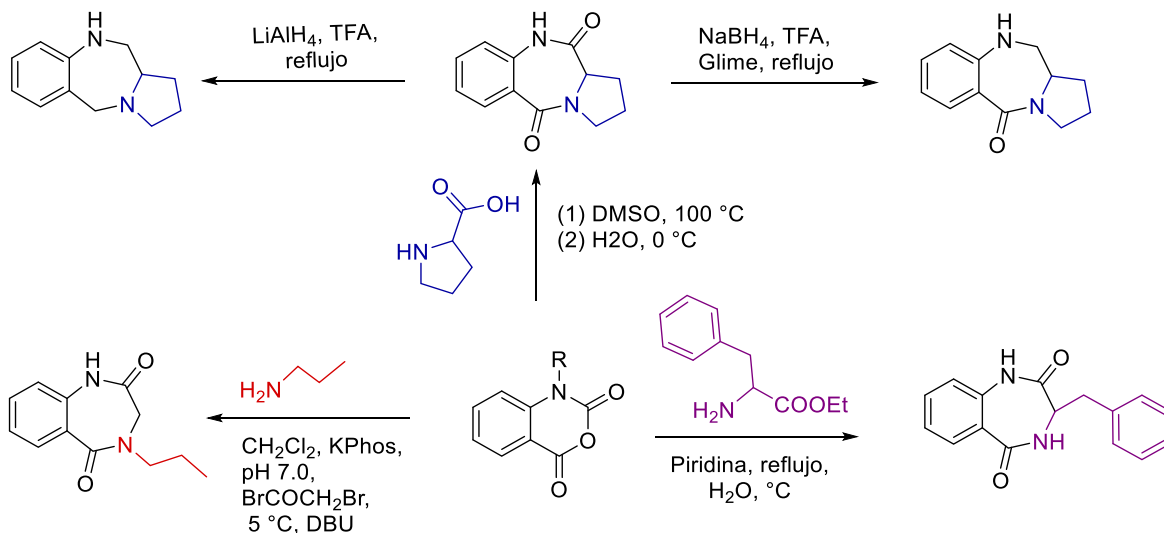
Esquema 19. Reactividad de UNCA frente a agentes nucleofílicos.

Como se mencionó anteriormente debido a su alta reactividad, los NCAs son atractivos en la química orgánica como sintones de gran interés farmacológico, tal es el caso reportado por M. Akssira²⁹ y col. quienes obtuvieron derivados benzodiazepínicos a partir de NCAs derivados de *N*-Boc- β -aminoácidos y ácido antranílico, con una posterior desprotección y expansión del anillo en rendimientos por arriba del 50%, como se muestra en el esquema 20.



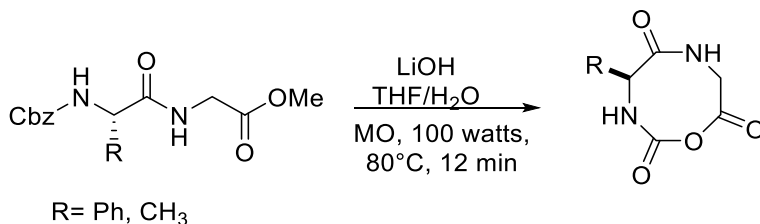
Esquema 20. Obtención de benzodiazepinas reportada por Akssira.³¹

La síntesis de benzodiazepin-2-5-dionas mediante la condensación de β -NCAs con α -aminoésteres o aminas primarias fue descrita por Clark y col.⁹ Ellos obtienen *N*- α -alquil benzodiazepinas y pirrolobenzodiazepinas con actividad antileishmania, en buenos rendimientos y enantioméricamente puras (esquema 21).



Esquema 21. Obtención de benzodiazepinas reportada por Clark.⁹

Recientemente, en nuestro grupo de trabajo se realizó la síntesis en un solo paso “one point” de α -alquil-ciclouretanos a partir de la reacción de desprotección–ciclación en medio básico promovida por radiación de microondas, (esquema 22). La reacción procedió en un tiempo de 12 minutos y con rendimientos alrededor del 90%. Cabe hacer mención que no existe evidencia en la literatura de la formación de estos heterociclos de ocho miembros promovida bajo estas condiciones de reacción.¹⁴



Esquema 22. Obtención de NCAs de ocho miembros.

JUSTIFICACIÓN

Los NCAs son compuestos heterocíclicos derivados de aminoácidos principalmente de 5 y 6 miembros, formados por un anhídrido cíclico y un átomo de nitrógeno alfa al grupo carbamoilo, constituyendo una categoría especial de anhídridos mixtos, por ende presentan alta reactividad y debido a esto en combinación con su capacidad para polimerizarse son sumamente atractivos en la síntesis de péptidos, biopolímeros y dianas farmacológicas, además de su uso en el desarrollo de catalizadores, síntesis de compuestos ópticamente puros y otras biomoléculas.

Recientemente en nuestro grupo de investigación se realizó la primera síntesis en un solo paso de α -alquil-ciclouretanos o NCAs de ocho miembros, promovida por radiación de microondas; no existiendo evidencia bibliográfica acerca de la reactividad de dicho ciclo. Es por eso que en el presente trabajo se propone estudiar la reactividad de los centros reactivos de este heterociclo ante la adición de compuestos nucleofílicos y electrofílicos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la reactividad del (S)-4-Bencil-5-carbamoil-7-metilen-N-carboxianhídrido (**4**) frente a agentes nucleófilos y electrófilos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

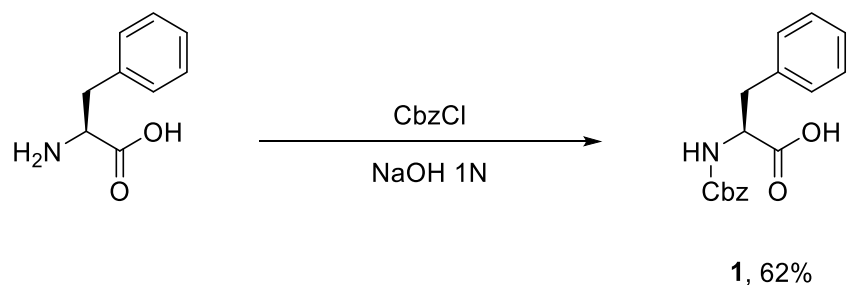
1. Sintetizar el (S)-4-Bencil-5-carbamoil-7-metilen-N-carboxianhídrido (**4**) a partir de la ciclación de Cbz-N-fenilalanil-glicin-OMe.



2. Realizar la adición de glicinato de etilo y L-prolina (Pro) al (S)-NCA **4**.
3. Llevar a cabo la adición electrofílica de halogenuros de alquilo frente al (S)-NCA **4**.
4. Realizar la adición nucleofílica de bases fuertes a los centros electrofílicos del (S)-NCA **4**.
5. Analizar la reactividad de los centros electrofílicos de (S)-NCA **4** mediante la reducción del grupo carbonilo.
6. Realizar los cálculos teóricos para determinar la reactividad del (S)-NCA **4** y compararlo con los resultados experimentales.
7. Identificar y caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

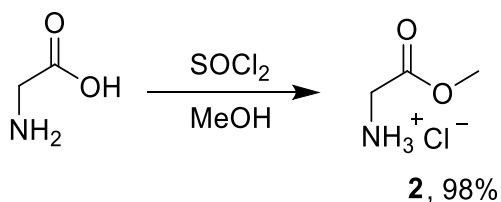
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente proyecto se comenzó con la síntesis del (*S*)-4-Bencil-5-carbamoil-7-metilen-*N*-carboxianhídrido (**4**). Para ello se realizó la protección del grupo amino de la *L*-fenilalanina (Fen) haciéndola reaccionar con cloroformiato de bencilo (CbzCl) en una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) a una temperatura entre 0° y 25 °C, como se muestra en el esquema 23. Posterior a su extracción y purificación por medio de cristalización fraccionada, el producto de reacción fue identificado como el carbamato de *L*-Fen **1**.



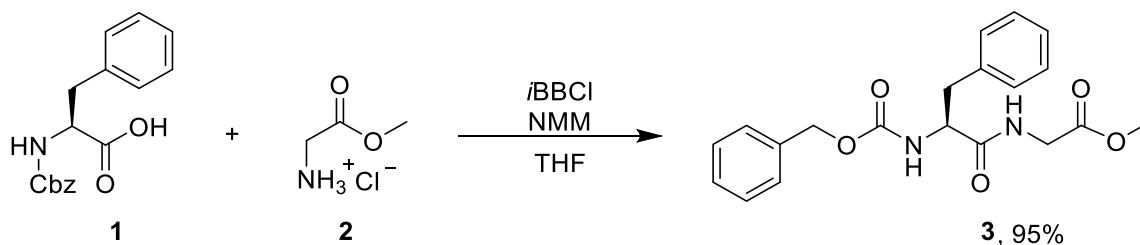
Esquema 23. *N*-protección de α - Fen.

Por otro lado, se realizó la *O*-protección de glicina (Gli) por medio de la esterificación del ácido carboxílico con metanol (MeOH) y cloruro de tionilo (SOCl₂) en cantidades catalíticas, (esquema 24). La reacción se efectuó a temperatura ambiente obteniendo el éster metílico **2** en forma de cristales blancos con punto de fusión de 118-120°C y en un rendimiento del 98%.



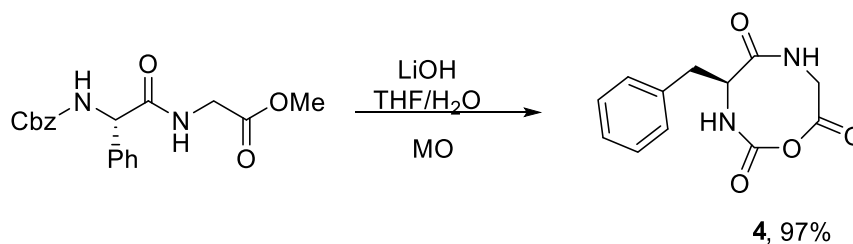
Esquema 24. Esterificación de glicina.

Posteriormente se llevó a cabo la condensación intermolecular de Cbz-*L*-Fen **1** y el éster **2**, utilizando como agente activante cloroformiato de isobutilo (*i*-BBCl), mediante la formación del anhídrido mixto, *N*-metilmorfolina (NMM) como base, a una temperatura de -10 °C. Después de la purificación por cristalización, se obtuvo el compuesto *N*-Cbz-*L*-fenilalanin-glicin-*O*-metilo (**3**) en excelentes rendimientos (esquema 25).



Esquema 25. Obtención del dipéptido **3**.

Una vez obtenido el dipeptido **3** y por medio de su tratamiento con LiOH, en una mezcla THF:H₂O y con energía de microondas (MO) a 100 watts de potencia se preparó el ciclouretano **4** (esquema 26). El producto se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión de 110-111 °C y con un rendimiento de 97%.

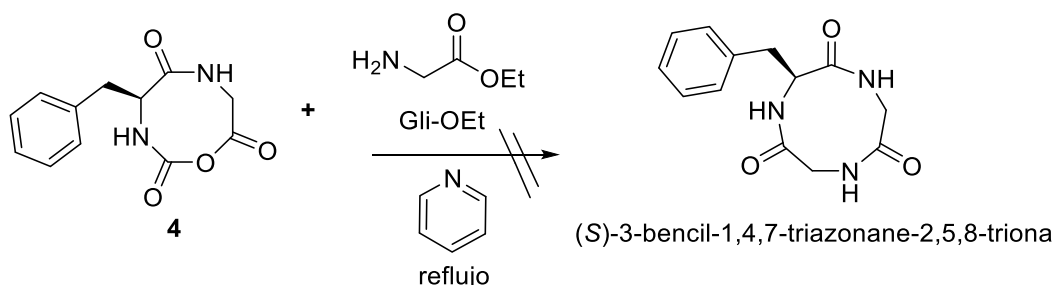


Esquema 26. Obtención de (*S*)-4-bencil-5-carbamoil-7-metilen-NCA (**4**).

Posteriormente se llevó a cabo su identificación a través de espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C (datos reportados en la literatura).¹⁴

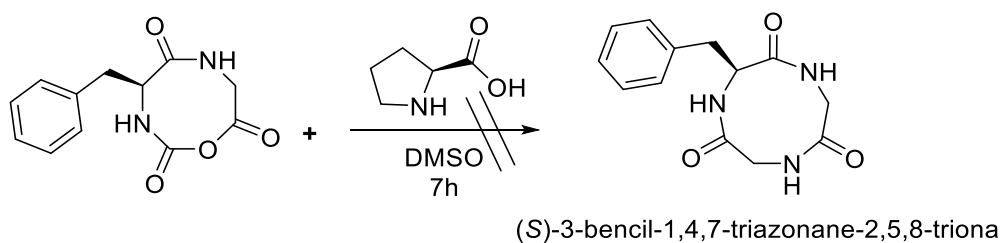
Adición de glicinato de etilo y *L*-Prolina al (*S*)-NCA 4.

El siguiente objetivo en el proyecto fue llevar a cabo la adición nucleofílica del glicinato de etilo mediante una reacción de acilación del (*S*)-NCA 4. Por lo que se hizo reaccionar en piridina a reflujo por 24 y 12 h (esquema 27). Desgraciadamente solo se obtuvieron productos de descomposición y polimerización de la materia prima.



Esquema 27. Reacción de acilación del (*S*)-NCA 4.

Con la finalidad de ver la reactividad de (*S*)-NCA 4 frente a aminoácidos, se sometió el NCA 4 frente a *L*-prolina como agente acilante, esta reacción se realizó en baño de aceite a una temperatura de 120°C y DMSO por 7h (esquema 28). El crudo de reacción solo mostro materia prima (aprox. 10%) y productos de descomposición. El espectro de RMN de ¹H (fig. 7) muestra principalmente las señales correspondientes a la materia prima.



Esquema 28. Adición de *L*-Pro al (*S*)-NCA 4.

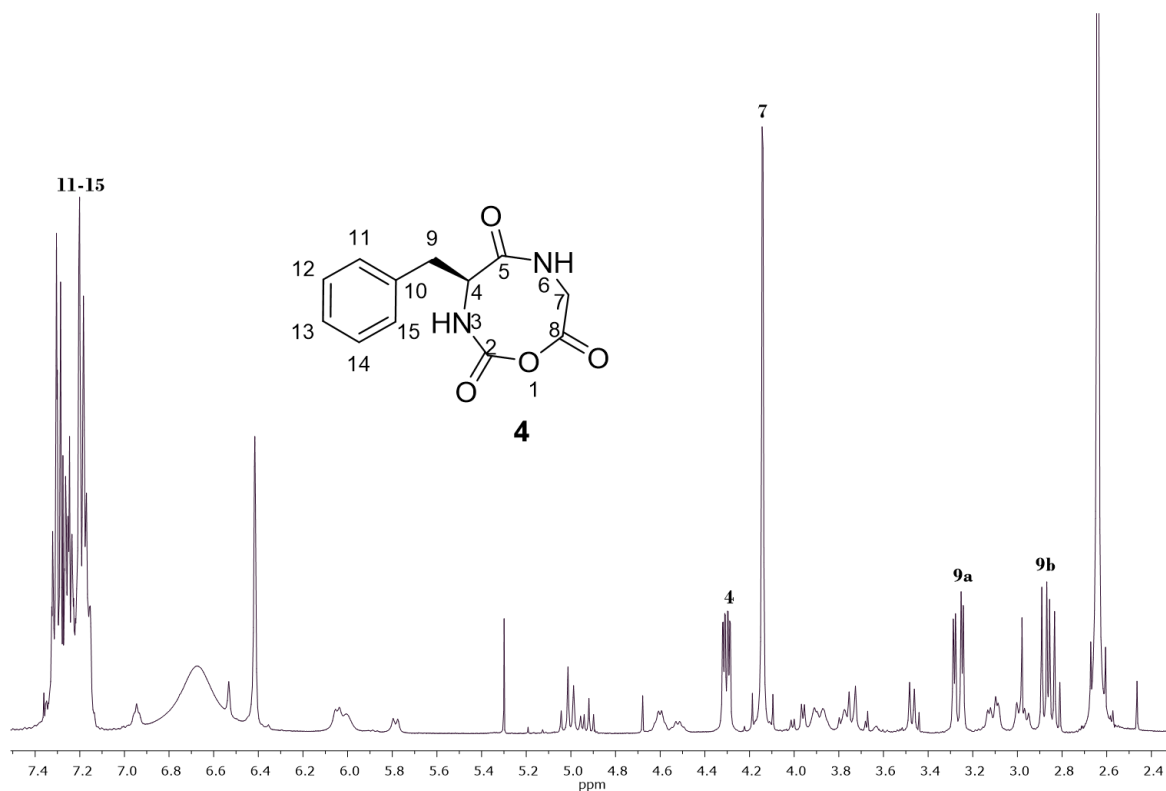
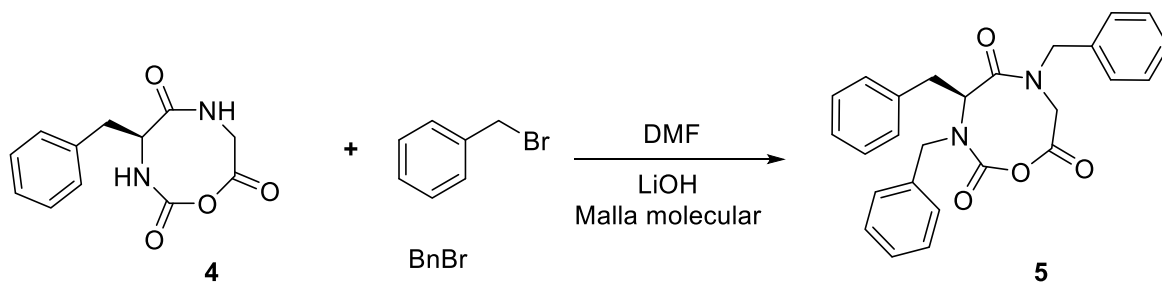


Figura 7. RMN ^1H (400 MHz) del crudo de reacción NCA **4** con *L*-Pro, CDCl_3 .

N-Alquilación del (*S*)-NCA **4**.

A fin de analizar no solo los centros electrofílicos si no también el carácter nucleofílico del (*S*)-NCA **4**, se realizó la *N*-alquilación con bromuro de bencilo (BnBr) descrita en el esquema 29.



Esquema 29. Obtención del (*S*)-*N,N*, α -tribencil-NCA (**5**).

La adición se llevó a cabo con 2.2 equivalentes de BnBr y 3 equivalentes de LiOH en dimetilformamida (DMF), en ausencia de humedad, por un periodo de 48 horas. Después de la purificación a través de cromatografía en columna se obtuvo el compuesto (*S*)-*N,N*, α -tribencil-NCA (**5**) en un rendimiento de 76%, el cual se caracterizó por medio de RMN ^1H y ^{13}C (fig. 8), espectrometría de masas (fig. 9) e infrarrojo (fig. 10).

El espectro de RMN de ^1H del, (*S*)-*N,N*, α -tribencil-NCA (**5**) (fig. 8) muestra en 3.06 ppm una señal doble ($J = 5.6$ Hz) que integra para dos protones correspondientes al metileno H-9, en 3.93 y 4.02 ppm se observan dos señales dobles de dobles ($J = 18.4, 5.2$ y $18.4, 5.5$ Hz), correspondientes a los hidrógenos H-7a y H-7b. En 4.83 ppm una señal dobles de dobles ($J = 13.2, 6.1$ Hz) para el protón del centro estereogénico H-4, en 5.09 ppm se observa una señal múltiple para los metilenos H-16 y H-23. Por último, en 7.35 ppm se observa una señal múltiple que integra para 15 hidrógenos correspondientes a los protones aromáticos 11-15, 18-22 y 25-29.

El espectro de RMN de ^{13}C del (*S*)-*N,N*, α -tribencil-NCA (**5**) (fig. 8) mostró a campo alto, en 38.4 y 42.1 ppm las señales para C-9 y C-7, respectivamente. En 53.9 ppm se encontró el carbono del centro estereogénico C-4, de 129 a 126 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos C-11 a 5, C-17 a 22 y C-25 a 29. En 135.19 y 135.11 ppm las señales correspondientes a los carbonos C-17 y C-24, en 135.9 ppm la señal correspondiente al carbono C-10, hacia campo bajo en 156.6, 171.0, 172.3 ppm se observan las señales asignadas a los 3 carbonilos C-2, C-8, C-5.

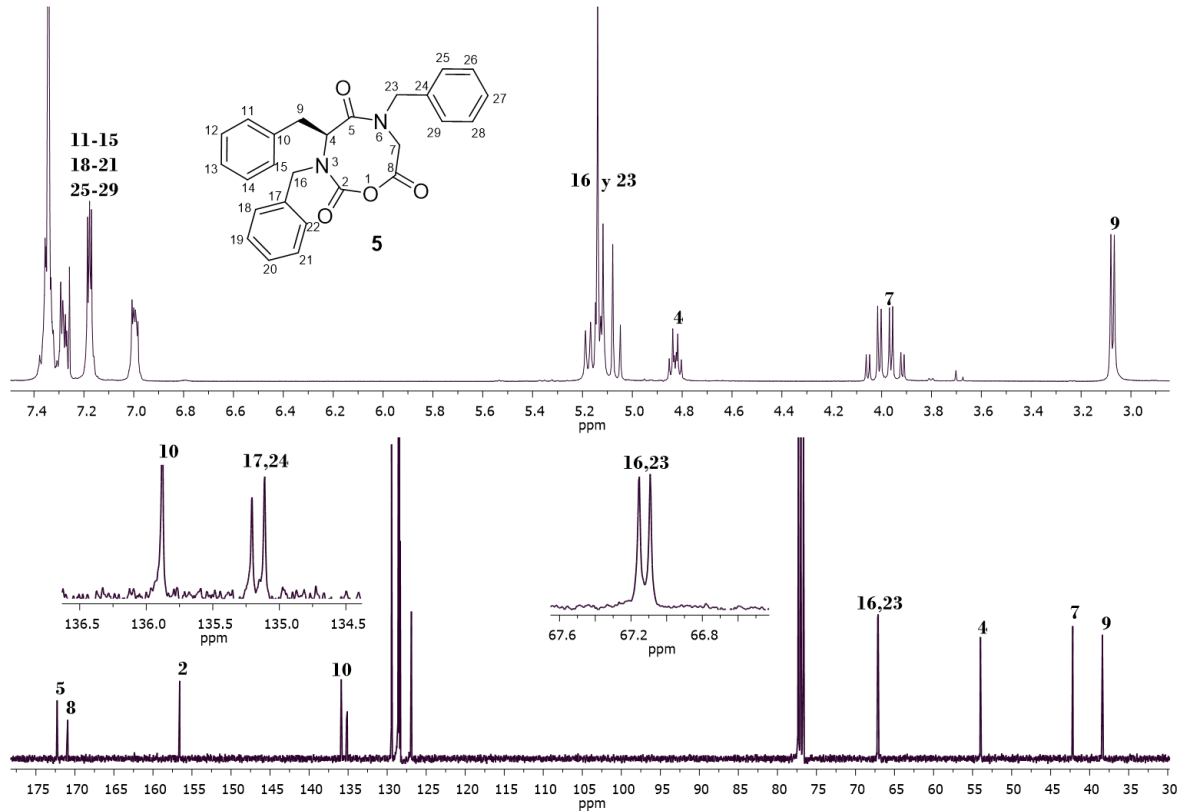


Figura 8. Espectro de RMN ¹H y ¹³C (400 y 100 MHz) del (S)-N,N,α-tribencil-NCA (**5**), CDCl₃.

En la figura 9 se observa el espectro de masas para el (S)-NCA **5** donde se aprecian dos fragmentos mayoritarios que corresponden al ión tropilio con $m/z = 91$ con una abundancia del 100% y otro con m/z de 338 que corresponde al fragmento monobencilado. Además se observa el ión molecular con una relación $m/z = 430$ correspondiente al $[M+2]$.

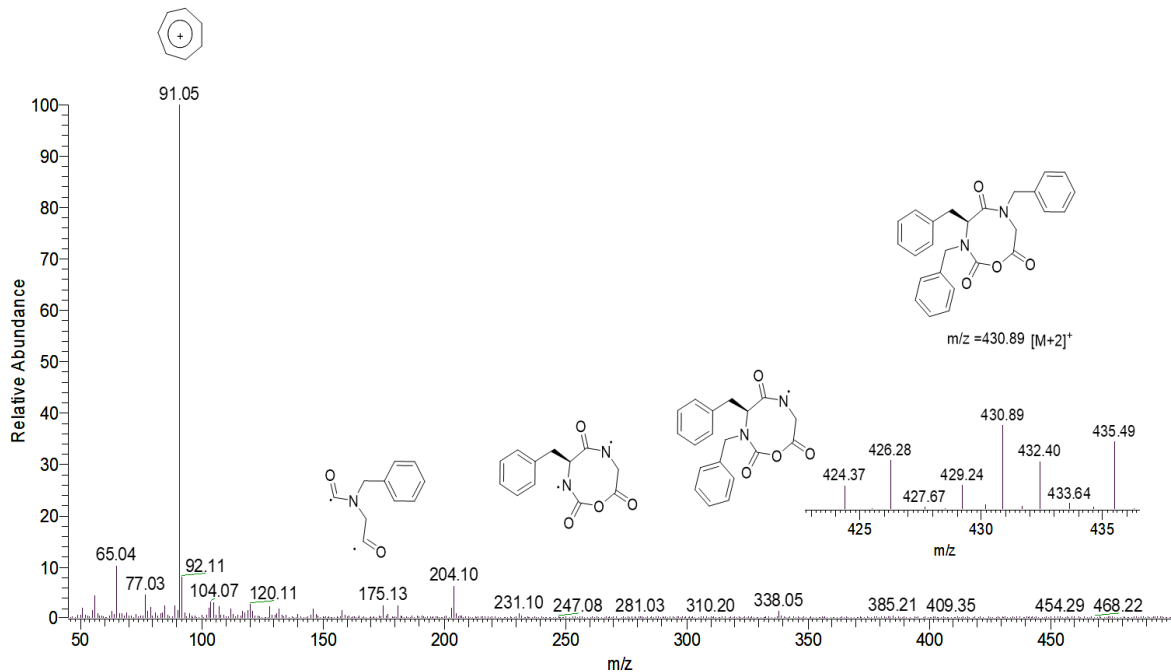


Figura 9. Espectro de masas del (*S*)-*N,N,α*-tribencil-NCA (**5**).

En el análisis de infrarrojo para el (*S*)-NCA **5** (fig. 10) se observan los principales modos vibracionales para los estiramientos simétricos correspondientes a los grupos carbonilo de anhídrido los cuales son equivalentes a 1625 cm^{-1} , de igual forma a 1677 cm^{-1} se aprecia el estiramiento para el carbonilo de amida que al no ser equivalente se encuentra desplazado hacia frecuencias menores, mientras los estiramientos característicos para un grupo aromático los sobretonos se encuentran entre 1700 y 1900 cm^{-1} , de igual forma se aprecian los estiramientos para C-H de aromáticos como picos agudos débiles en 2924 cm^{-1} característicos de estiramientos asimétricos.

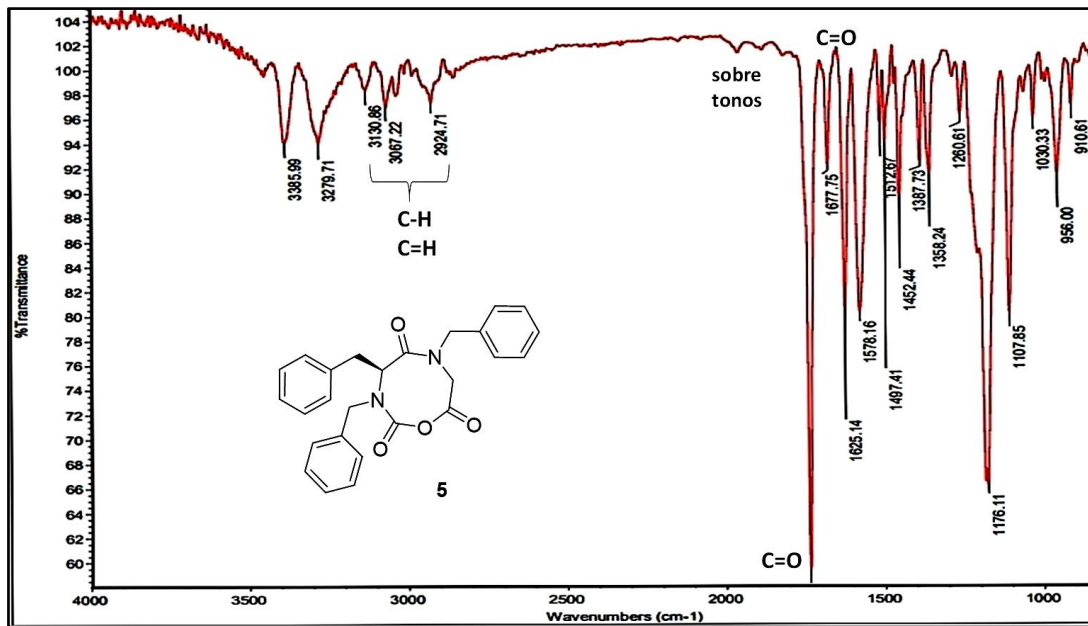
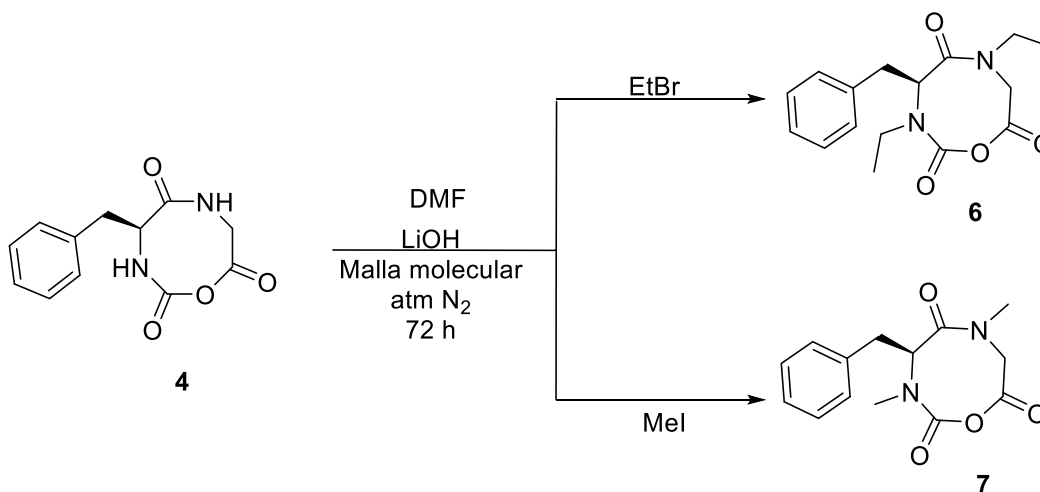


Figura 10. Espectro de infrarrojo del compuesto (*S*)-*N,N,α*-tribencil-NCA (**5**).

Con los resultados anteriores fue posible analizar un primer comportamiento de los átomos de nitrógeno del heterociclo **4**, por lo que se decidió analizar ahora su comportamiento frente a otros halogenuros de alquilo; para esto se llevó a cabo la reacción siguiendo la metodología descrita en el esquema 30, pero ahora adicionando bromuro de etilo (EtBr) y yoduro de metilo (MeI).



Esquema 30. *N*-alquilación de (*S*)-NCA **4** con EtBr y MeI.

La reacción se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno con 3 equivalentes molares de LiOH y 2.2 equivalentes de halogenuro de alquilo obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. N-alquilación del (S)-NCA **4** con halogenuros de alquilo

RX	t	T	Producto	Rto %
BnBr	48h	t.amb.	5	76
EtBr	72h	0°C- t.amb	6	36
MeI	72h	0°C-t.amb	7	91

T = temperatura, t = tiempo, Rto = rendimiento, RX = halogenuros de alquilo.

Los mejores resultados se obtubieron al utilizar el MeI (ensayo 3); esto puede atribuirse a que presenta mayor carácter electrofílico. De igual forma cabe destacar que al llevar a cabo la reacción en matraz abierto los rendimientos disminuyeron.

El compuesto **7** se obtiene en rendimientos moderados, quedando materia prima ya que al dejar reaccionar por mas tiempo se obtienen productos de descomposición.

Por último, al utilizar EtBr se obtienen rendimientos por abajo del 50% dando como resultado el compuesto **6**, esto se atribuye a la baja reactividad del halogenuro de alquilo utilizado.³⁰

De igual forma los derivados **6** y **7** fueron caracterizados por medio de RMN de ¹H y ¹³C, IR y Masas, los cuales se describen a continuación.

El espectro de RMN de ¹H (S)-N,N-dimetil- α -bencil-NCA (**7**) (fig. 11) mostró en 3.04 y 3.08 ppm dos señales doble de dobles ($J = 12.3, 4.3$ Hz) correspondientes a los protones H-9a y 9b, en 3.66 y 3.69 ppm dos señales simples que integran para tres hidrógenos cada uno, correspondientes a los protones de los metilos 16 y 17; en 3.89 y 3.97 ppm dos señales doble de dobles ($J = 18.3, 5.3$ Hz) para el H-7, en 4.79 ppm una señal doble de dobles ($J = 12.3, 4.3$ Hz) que integra para un hidrógeno del centro estereogénico H-4. Por último, de

7.11 a 7.21 ppm se observa una señal múltiple que integra para 5 hidrógenos correspondientes a los protones aromáticos H's 11-15.

El espectro de RMN de ^{13}C compuesto **7** (fig. 11) mostró a campo alto dos señales en 38.4 y 41.9 ppm correspondientes a los metilenos C-9 y C-7 respectivamente. En 52.1 y 52.2 ppm dos señales para C-16 y C-17; en 53.9 ppm la señal del centro estereogénico C-4; en 126.8, 128.3 y 129.4 las señales correspondientes a los C' Aromaticos C's 11 a 15, en 135.12 ppm se observa el carbono ipso C-10 y en 156.8, 171.8, y 173.1 ppm los carbonos C-2, C-8 y C-5.

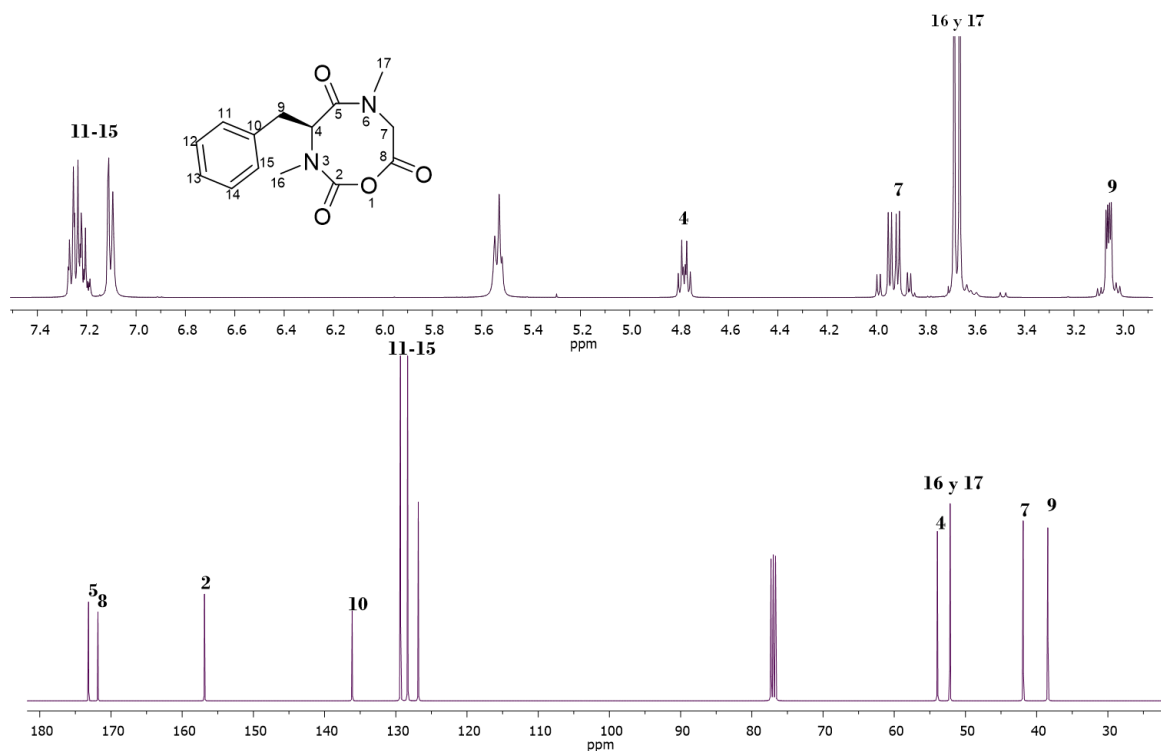


Figura 11. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C (400 y 100 MHz) del *N,N*-dimetil- α -bencil- NCA (**7**), CDCl_3 .

Su espectro de masas (fig. 12) muestra las principales fragmentaciones para el compuesto **7**; se observa el ion molecular $[\text{M}]^+$ con una relación $m/z = 276$ y una abundancia relativa del 52%.

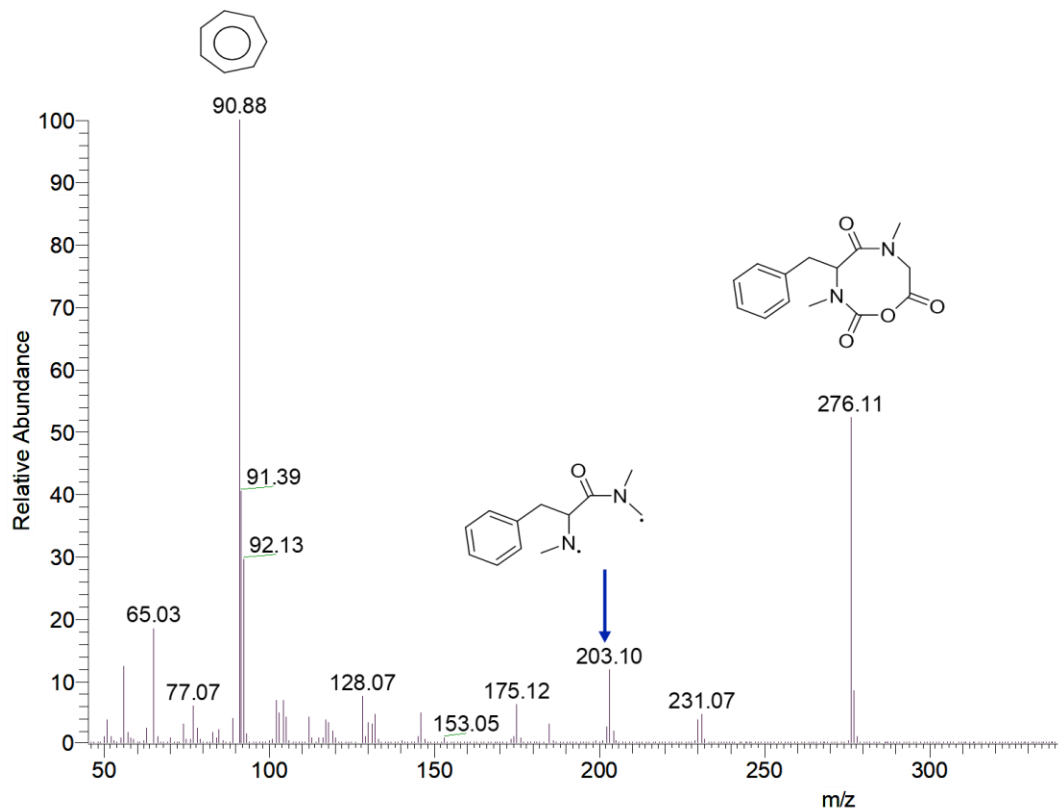


Figura 12. Espectro de masas del (*S*)-*N,N*-dimetil- α -bencil-NCA (7).

Adicionalmente se llevó a cabo su análisis por medio de espectroscopia de infrarrojo donde se observan los principales modos vibracionales. En 3151 cm^{-1} se aprecian los estiramientos correspondientes a los enlaces C-H; en 2850 , 2926 y 2956 cm^{-1} a los estiramientos C-H, en 1742 y 1757 cm^{-1} los estiramientos simétricos para los carbonilos de amida y los dos anhídridos equivalentes respectivamente. Figura 13.

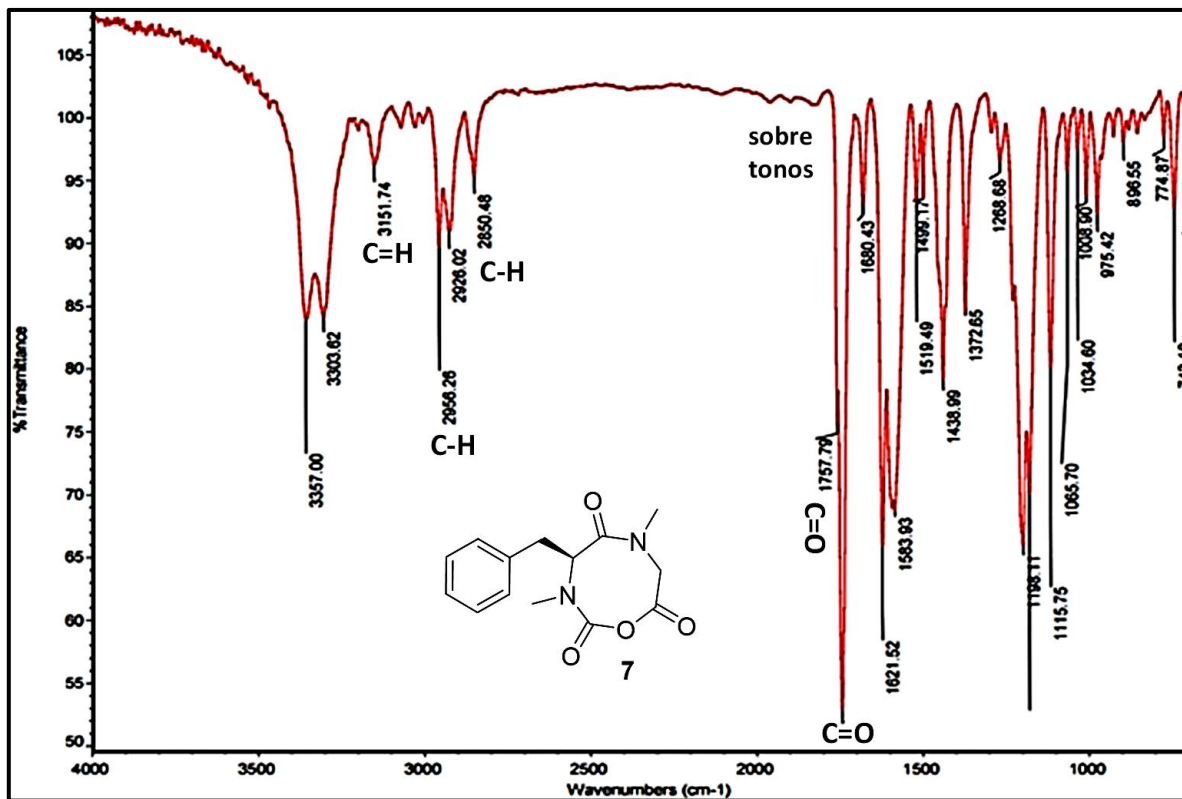


Figura 13. Espectro de infrarrojo para el (*S*)-*N,N*-dimetil- α -bencil-NCA (7).

Por otra parte el compuesto **6** se obtuvo en una mezcla inseparable de dos productos. A continuación se muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla observándose claramente dos conjuntos de señales en una proporción 8:2. (fig. 14). El compuesto mayoritario fue identificado como (*S*)-*N,N*-dietil- α -bencil-NCA (**6**).

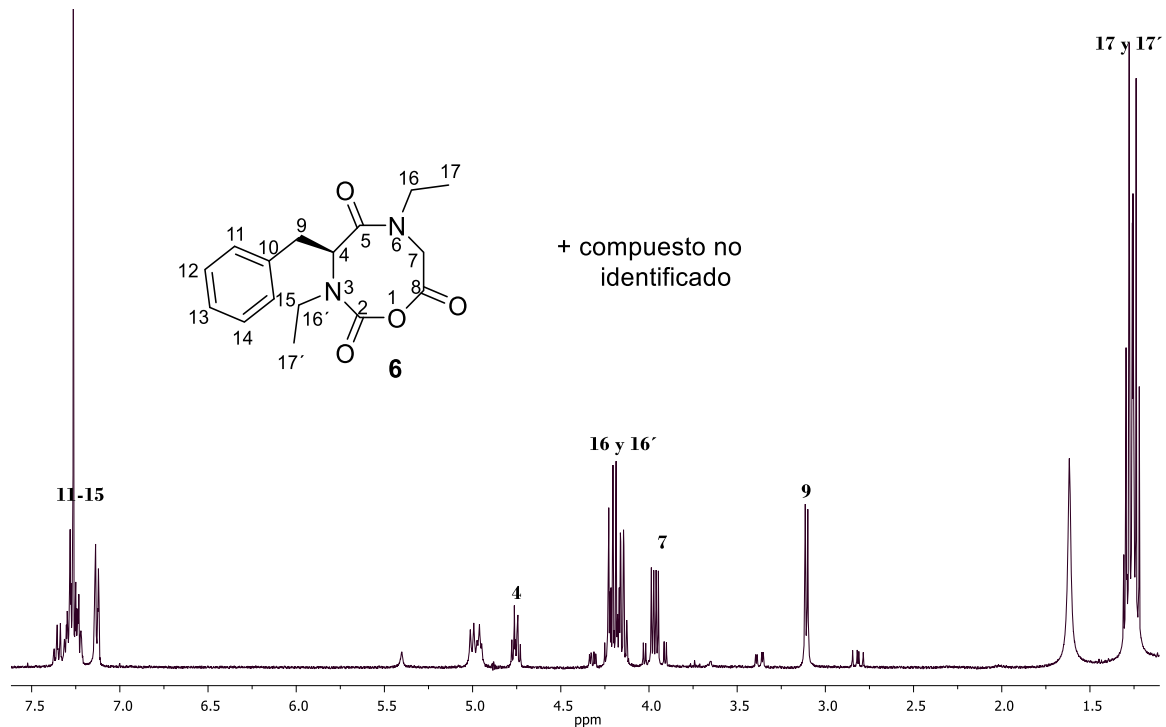


Figura 14. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) del (*S*)-*N,N*-dietil- α -bencil-NCA (**6**), CDCl_3 .

Adicionalmente, la presencia de (*S*)-*N,N*-dietil- α -bencil-NCA (**6**) se pudo corroborar por medio de espectrometría de masas. En la figura 15 se observan las principales fragmentaciones para **6**; se aprecia el ión molecular con una $m/z = 305.10$ que corresponde a un $[\text{M}+1]$ con una abundancia relativa de 0.1%.

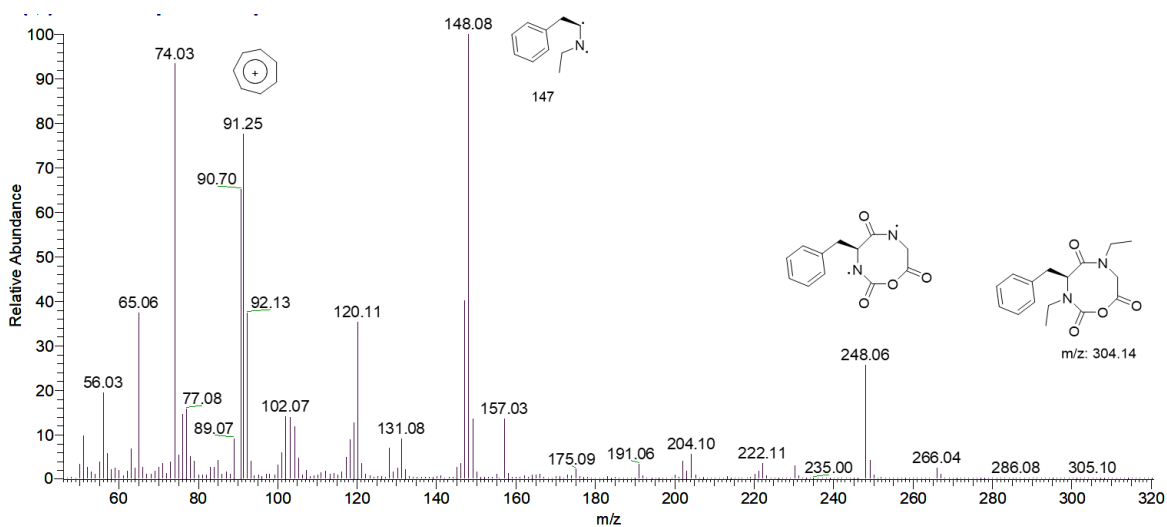


Figura 15. Espectro de masas del (*S*)-*N,N*-dietil- α -bencil-NCA (**6**).

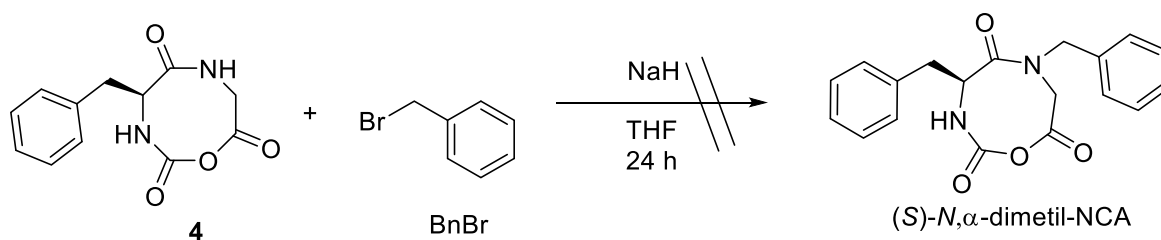
De igual forma se determinaron las propiedades físicas de los productos obtenidos de la *N*-alquilación las cuales se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Propiedades físicas de los compuestos 5, 6, y 7.

Prod.	Aspecto	p.f. °C	Solubilidad	R _f ^{&}
5	Cristales blancos	96-98	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.470
6	Sólido blanco	158-164	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.563
7	Cristales incoloros	118-120	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.387

[&]Hexano/AcOEt, 7:3

Con la finalidad de obtener el derivado *N*-monobencilado se llevó a cabo la *N*-alquilación del NCA 4, pero ahora utilizando hidruro de sodio (NaH) como base y disminuyendo los equivalentes de BrBn a 1.1 eq (esquema 31). La reacción se realizó utilizando THF como disolvente, en condiciones anhidras y a temperatura ambiente por un tiempo de 24 horas. Sin embargo en estas condiciones solamente se obtuvieron productos de descomposición.

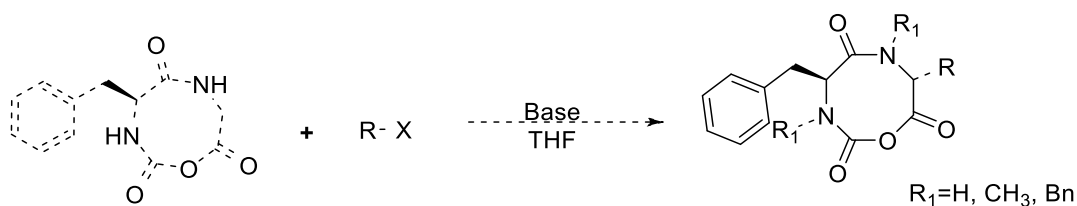


Esquema 31. Monobencilación del (*S*)-NCA 4.

Adición a NCAs utilizando LDA y HMDSL*i* como bases.

El diisopropil amiduro de litio (LDA) y hexametildisilasuro de litio (HMDSL*i*) son consideradas bases fuertes que favorecen la formación de enolatos, ya que actúan como bases no nucleofílicas.

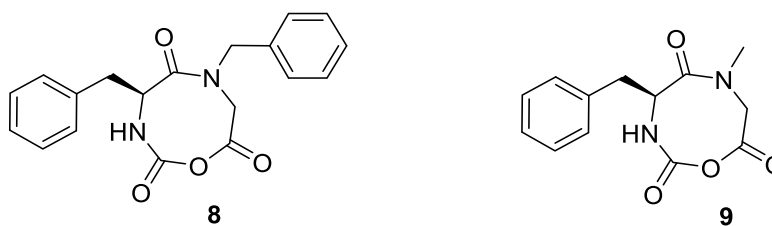
En este sentido y teniendo como objetivo analizar la nucleofilicidad de los carbonos alfa del NCA **4**, se llevó a cabo el tratamiento de **4** con LDA y HMDSL*i* a -78°C para posteriormente adicionar el halogenuro de alquilo con la finalidad de obtener el NCA α -alquilado, como se muestra en el esquema 32.



Esquema 32. α -Alquilación del (*S*)-NCA **4**.

Sin embargo como se puede observar en la tabla 3, no se obtuvieron los resultados esperados.

Tabla 3. α -Alquilación del (*S*)-NCA **4** con LDA y HMDSL*i*.



ENSAYO	R ₁	R-X	Base	Eq	T	t	Producto
1	H	BnBr	LDA	3.3	-78°C	10h	MP
2	H	MeI	LDA	1.2	-78°C	6h	MP
3	Bn	BnBr	HMDSL <i>i</i>	1.2	-78°C	6h	MP y 8
4	CH ₃	MeI	HMDSL <i>i</i>	1.2	-78°C a -50°C	48h	9
5	Bn	MeI	LDA	1.2	-78°C a -50°C	72h	MP y 8
6	Bn	MeI	HMDSL <i>i</i>	1.2	-78°C a 25°C	78h	8

T= temperatura, Eq = equivalentes molares, t = tiempo, R-X= halogenuro de alquilo, MP= materia prima.

Como se puede observar que en la mayoría de los ensayos en los que se utilizó la base LDA no procedió la reacción a excepción del ensayo 5 donde se obtuvo materia y el producto **8**. Por otro lado, al utilizar HMDSL_i se obtuvieron los productos **8** y **9** los cuales corresponden a los productos de la eliminación de los grupos *N*-bencilo y *N*-metilo respectivamente. De igual forma se observa que en algunos ensayos se recuperó materia prima.

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **8** (fig. 16) mostró en 2.75 y 3.35 ppm dos señales doble de dobles ($J = 13.9, 10.3$ Hz y $J = 13.9, 3.6$ Hz), correspondientes a los protones H-9a y H-9b respectivamente; se observa en 4.29 ppm una señal simple que integra para dos hidrógenos correspondientes a H-7; en 4.32 ppm se puede observar una señal dd ($J = 3.6, 1.1$ Hz) que correspondiente al centro estereogénico H-4; en 5.19 ppm una señal simple para H-16. Por último, de 7.15-7.48 ppm se observa una señal múltiple que integra para 10 protones de los H's aromáticos.

En el espectro de RMN de ¹³C (fig. 16) se observa en 38.20 ppm la señal de C-9, en 39.49 ppm se encuentra la señal de C-7, en 58.7 ppm se muestra la señal correspondiente al centro estereogénico C-4, en 67.7 ppm el metileno C-16, en 127.5, 128.4, 128.6, 128.7, 129 y 129.1 ppm se encuentran los C's 11 a 15 y 16 a 22; una señal en 134.8 y 135.4 ppm para C-10 y C-17, en 155.65, 166.7 y 172.4 ppm se encuentran los carbonilos C-2, C-8 y C-5.

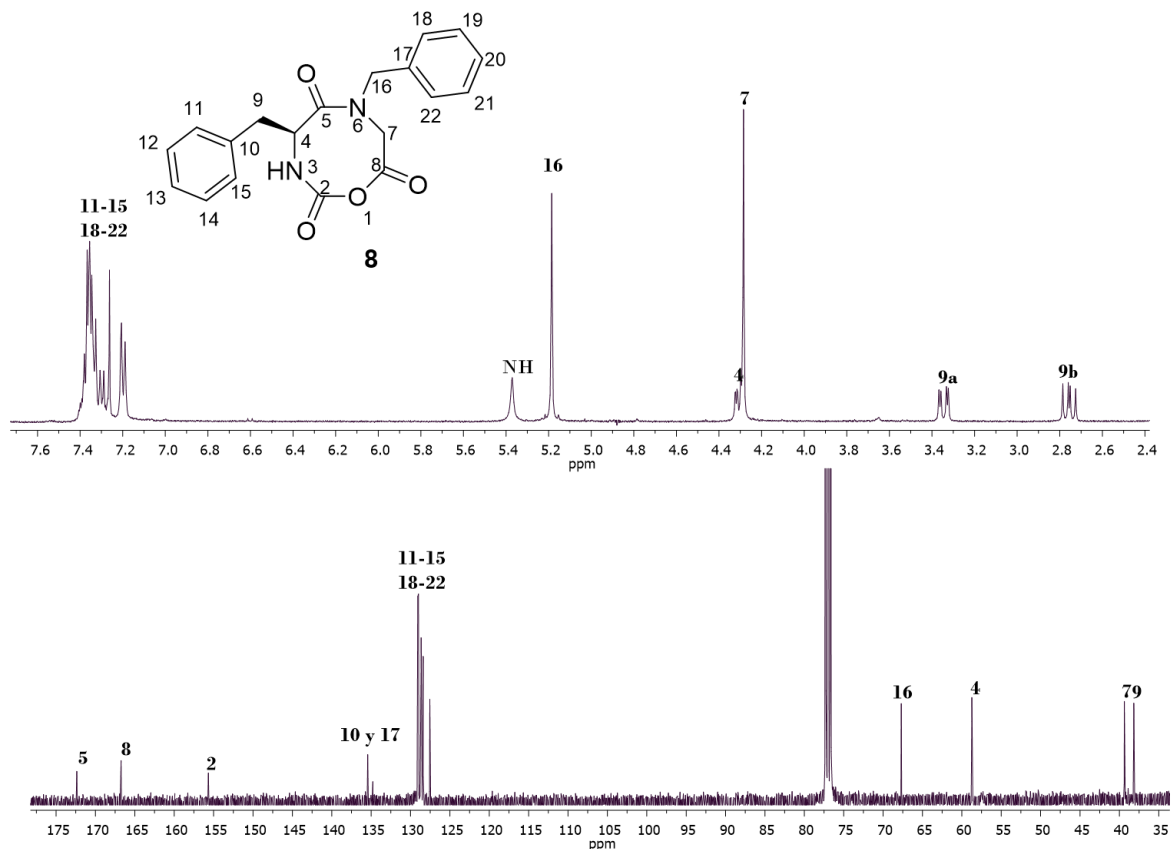


Figura 16. Espectro de RMN ^1H y ^{13}C (400 y 100 MHz) (*S*)-*N*, α -dibencil-*N*CA (**8**), CDCl_3 .

Por otro lado en los ensayos 3 y 5 se obtuvo el compuesto monobencilado **8** en bajos rendimientos, además se recuperó materia prima sin reaccionar.

Del ensayo 4 se obtuvo el compuesto **9** el cual se purificó por recristalización utilizando CH_2Cl_2 /hex, obteniéndose en forma de un sólido blanco. Posteriormente se identificó y caracterizó por medio de RMN como (*S*)-*N*-metil- α -bencil-*N*CA (**9**), (fig. 17).

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **9** (fig. 17) mostró en 2.85 y 3.34 ppm dos señales doble de dobles ($J = 13.9, 9.7$ y $13.9, 3.7$ Hz) correspondientes a los protones H-9. Se observa en 3.76 y 4.22 ppm dos señales simples que integran para dos hidrógenos cada una, correspondientes a los protones H-16 y H-7. En 4.33 ppm se puede observar una señal doble de doble de dobles ($J = 9.7, 3.6, 0.9$ Hz) que integra para un hidrógeno y fue asignada

al centro estereogénico H-4; en 5.64 ppm una señal ancha asignada al NH. Por último, entre 7.17-7.39 ppm se observa una señal múltiple que integra para los 5 hidrógenos del grupo aromático.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **9** (fig. 17) se observa en 38.0 ppm la señal de C-9, en 39.1 ppm se encuentra la señal correspondiente a C-7, en 52.7 ppm se observa el metilo C-16, en 58.7 ppm el carbono estereogénico C-4 y en 127.5, 129 y 129.1 ppm se encuentran los carbonos C-11 a C-15; en 135.35 ppm el carbono C-10 y en 155.8, 167.4 y 172.42 ppm se encuentran las señales de los carbonilos C-2, C-8 y C-5.

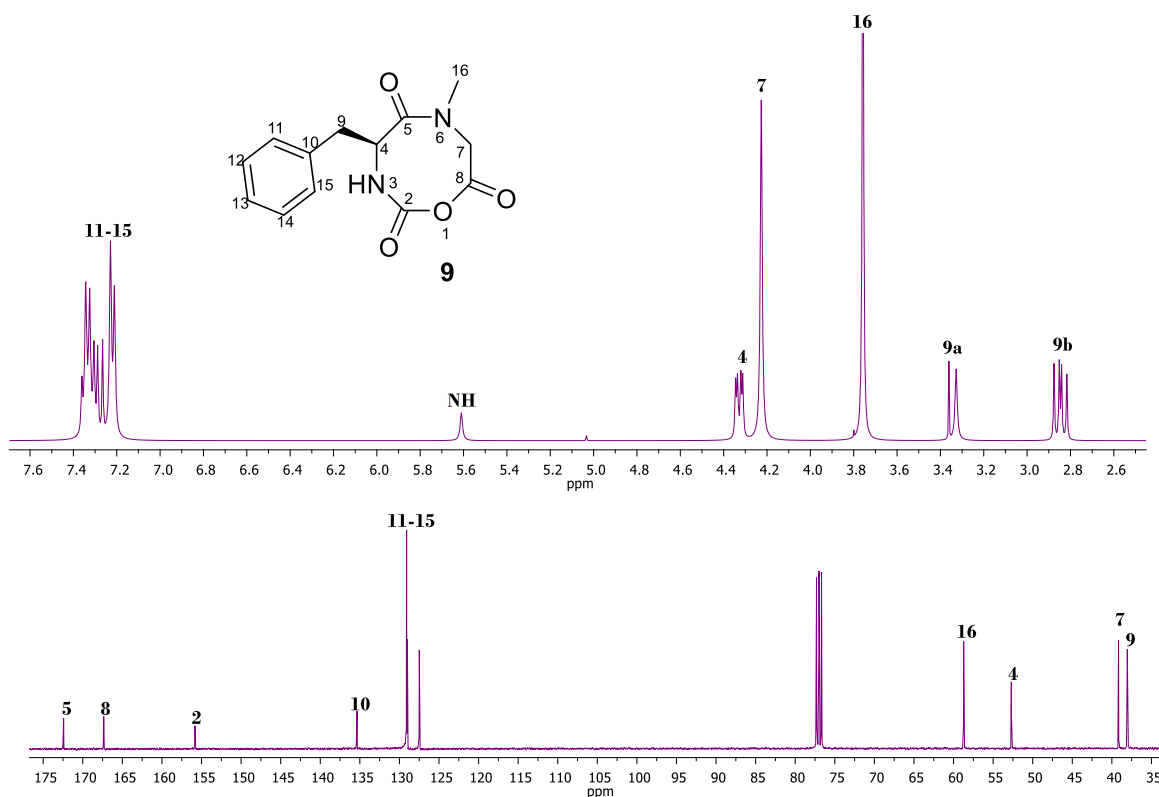


Figura 17. Espectro de RMN ^1H y ^{13}C (400 y 100 MHz) (*S*)-*N*-metil- α -bencil-NCA (**9**), CDCl_3 .

La estructura del compuesto **9** fue corroborada por medio de su espectro de masas, donde se obtuvo una $m/z = 262$ correspondiente al ion molecular $[\text{M}]^+$, (fig. 18).

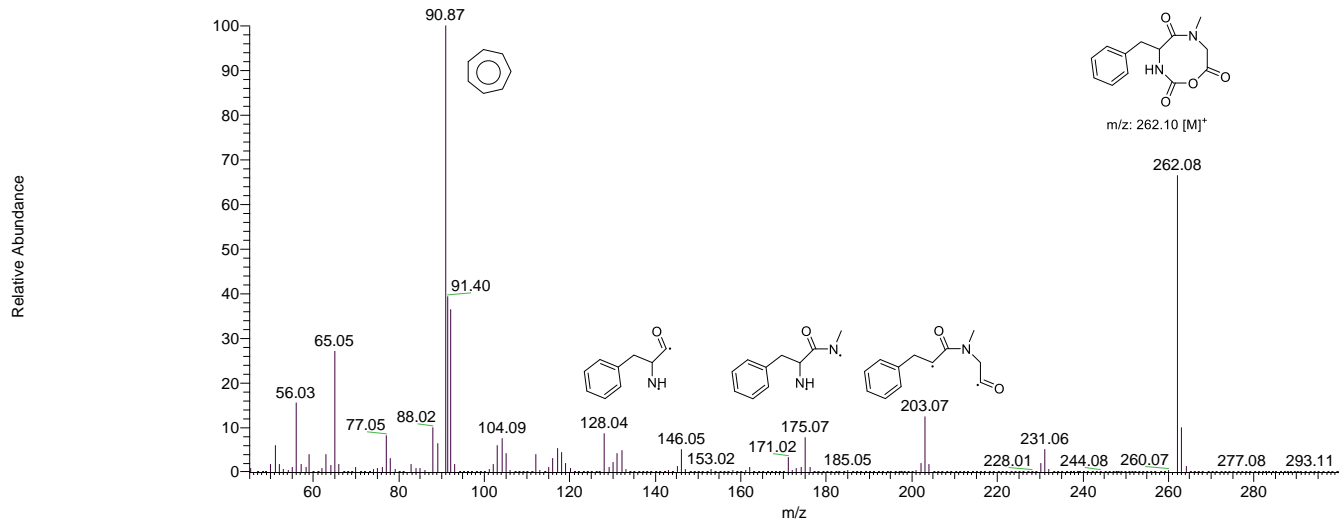


Figura 18. Espectrometría de masas para el compuesto *N*-metil- α -bencil-NCA (**9**).

En el espectro de infrarrojo mostrado en la figura 19 se observan los principales modos vibraciones para para el compuesto **9**. En 3250 cm^{-1} se observan los estiramientos correspondientes C=H, las bandas en 3098.5 , 3066 y 3039 cm^{-1} corresponden a los estiramientos C-H; en 1776.6 , 1742.8 y 1712.71 cm^{-1} los estiramientos para los carbonilos de amida y del anhídrido, presentes en la molécula *N*-metilada (**9**).

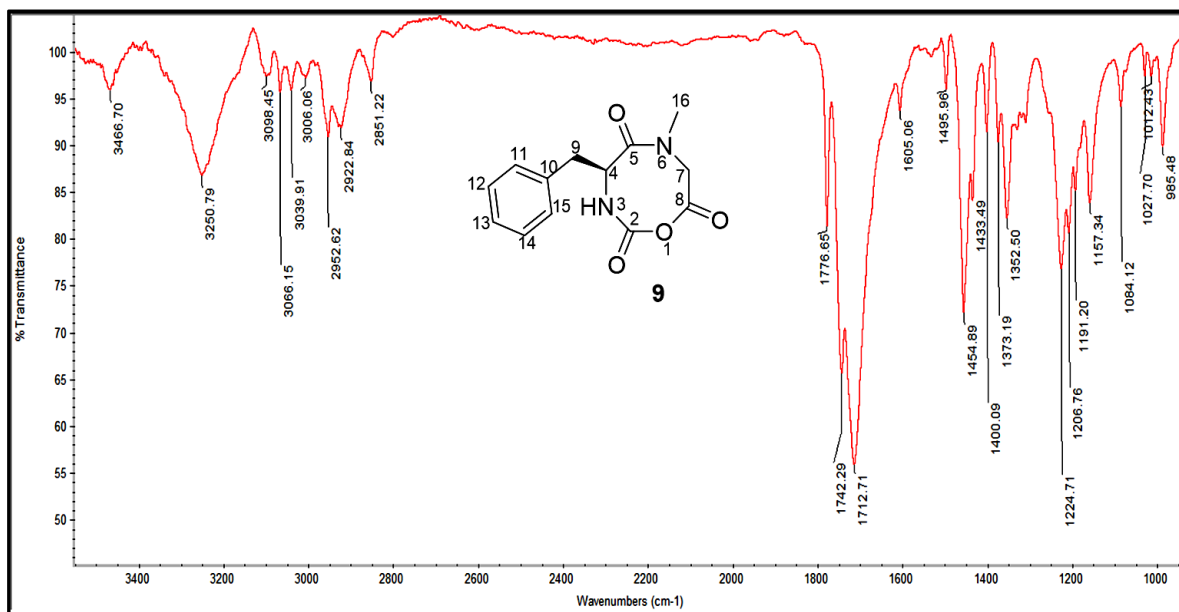
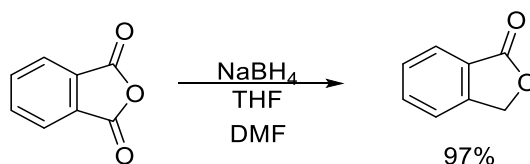


Figura 19. Espectro de infrarrojo para el (*S*)-*N*-metil- α -bencil-NCA (**9**).

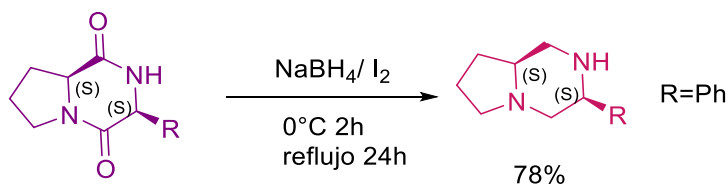
Reducción del grupo carbonilo de NCA's con NaBH₄

El grupo carbonilo es un centro altamente electrofílico, como consecuencia de la diferencia de electronegatividad entre el átomo de carbono y el átomo de oxígeno.³ Debido a esta distribución de carga la reacción más común de este grupo funcional es la adición nucleofílica. La reducción es una reacción clásica de adición nucleofílica a un grupo carbonilo. Dentro de los reactivos empleados en este tipo de reacciones se encuentra el NaBH₄ que es empleado principalmente en la reducción de carbonilos de aldehídos y cetonas. También ha sido utilizado en la reducción de carbonilos de anhídridos como es el caso del trabajo de Bayle y Johnson,³¹ donde se reporta la reducción regioselectiva de un anhídrido cíclico con NaBH₄ obteniendo de la lactona correspondiente.



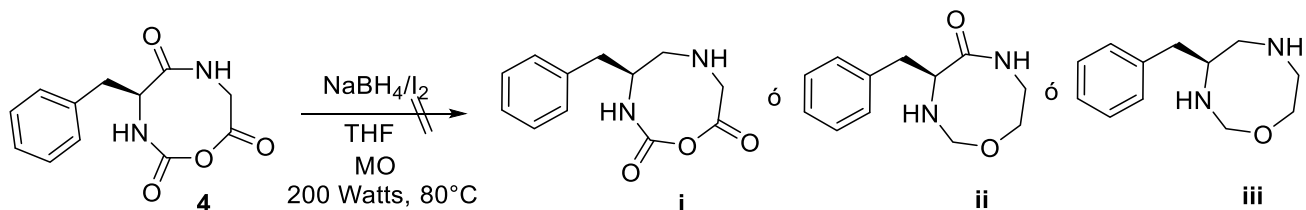
Esquema 33. Reducción de un anhídrido cíclico con NaBH₄.

Adicionalmente Periasamy³² reportó la reducción de carbonilos de amida cíclicas con NaBH₄. En este trabajo realiza la obtención de piperazinas enantioméricamente puras derivadas de α -aminoácidos con NaBH₄ y yodo condiciones de reacción relativamente suaves.



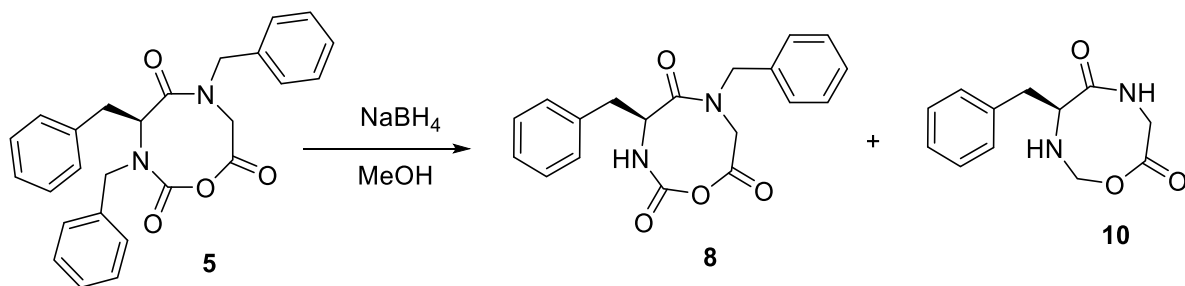
Esquema 34. Obtención de piperazinas enantioméricamente puras con NaBH₄/I₂.

En el presente trabajo, se llevó a cabo la reducción del NCA **4** con NaBH₄ en presencia de I₂ utilizando como disolvente THF y como fuente de energía la radiación de microondas (esquema 35).



Esquema 35. Reacción de reducción del NCA **4**.

La reacción se llevó a cabo a diferentes tiempos de reacción (60 y 120 minutos) sin embargo, en todos los casos se observó polimerización del (*S*)-NCA **4**. Por tal motivo se realizó nuevamente la reacción de reducción con NaBH₄, pero ahora utilizando como disolvente MeOH y agitación a temperatura ambiente (esquema 36).



Esquema 36. Reacción de reducción del NCA (**5**).

De la reacción se obtuvieron dos productos, el producto mayoritario fue identificado como (*S*)-*N*, α -dibencil-NCA (**8**), mientras que el segundo compuesto correspondía a un nuevo producto que inicialmente se pensó que se trataba de una posible pérdida de ambos grupos bencilo y de la reducción del carbonilo adyacente al centro estereogénico (fig. 21), esto a juzgar por su espectro de RMN de ¹H.

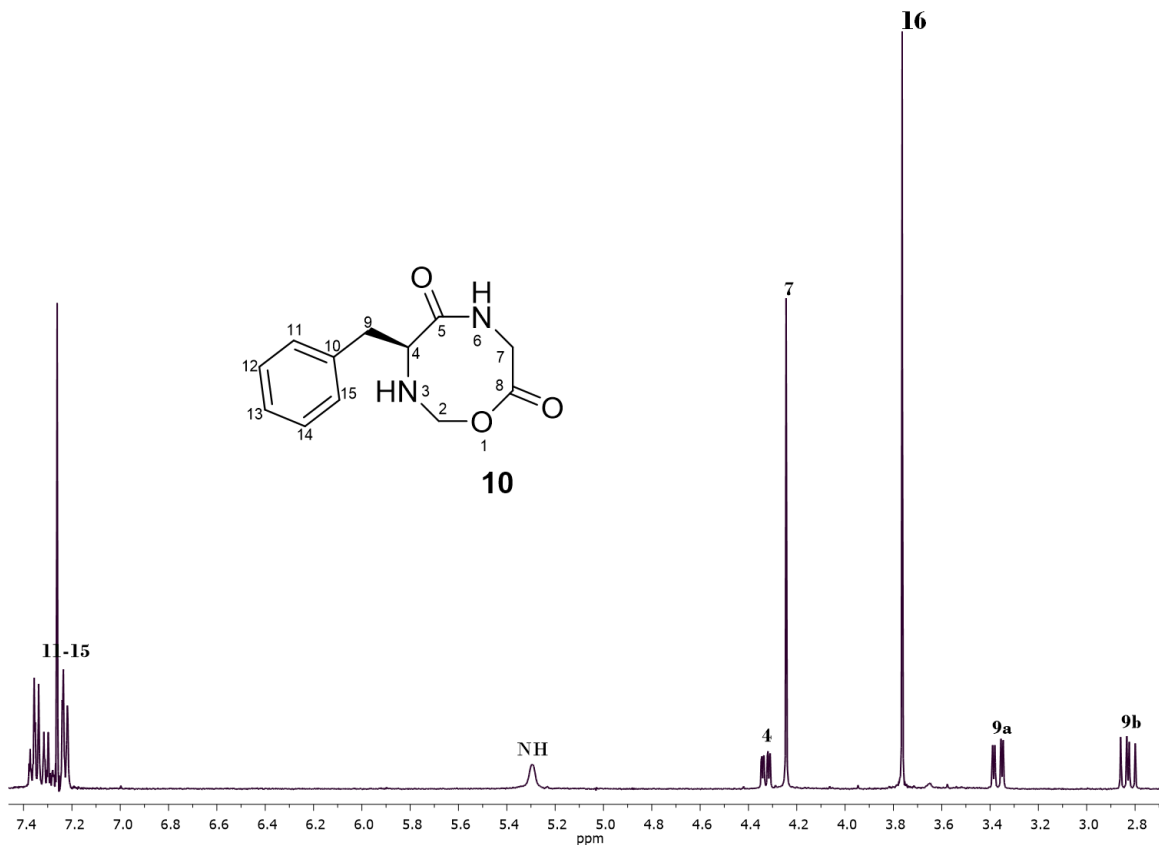


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **10**.

Una vez que se tuvo la espectroscopia completa se corroboró que se trataba de (*S*)-(1-oxo-(2-oxoetil) amino)-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo (**10'**) (esquema 37). El experimento DEPT mostró una señal en 54.2 ppm, correspondiente a un metilo base de oxígeno y no a un metileno como inicialmente se había pensado (fig. 21). Adicionalmente se pueden observar las señales correspondientes al metilo C-16 y los C's metilénicos C-7 y C-9, al igual que la señal correspondiente al carbono cuaternario C-4 dejando en claro la estructura del compuesto **10'** (fig. 21).

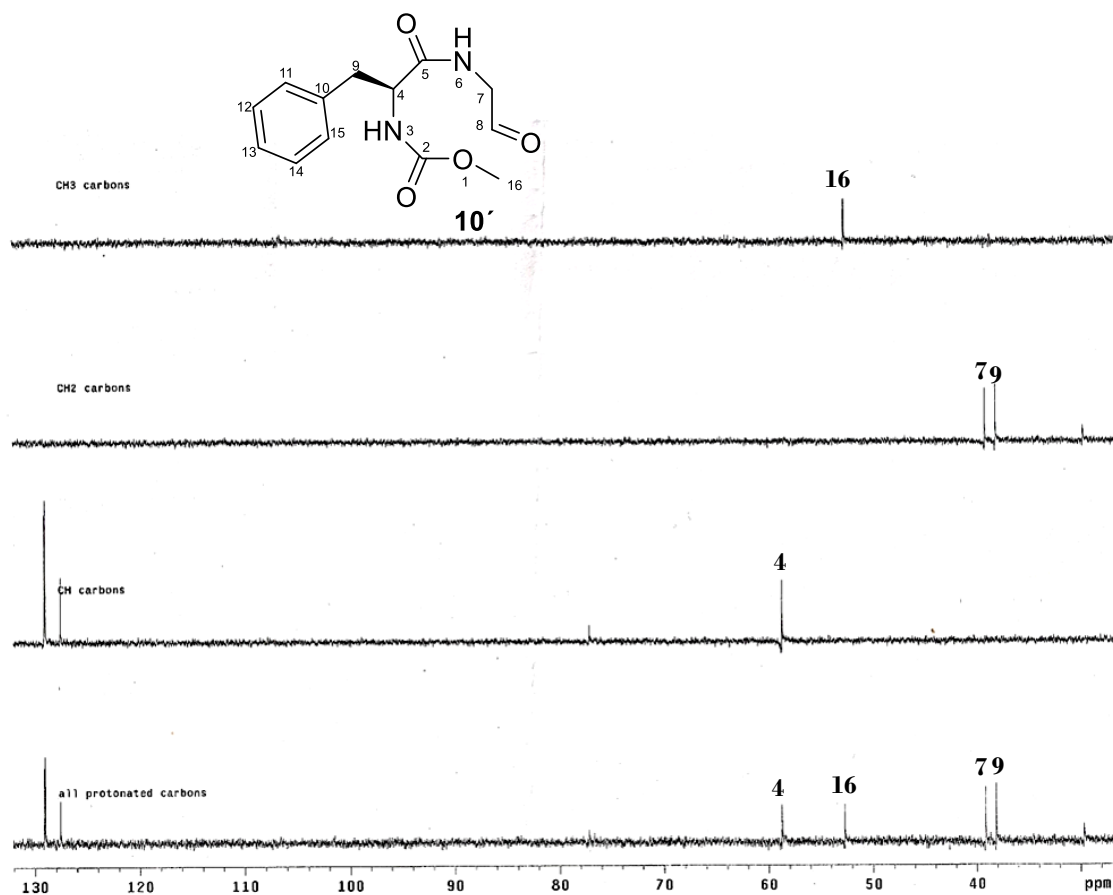
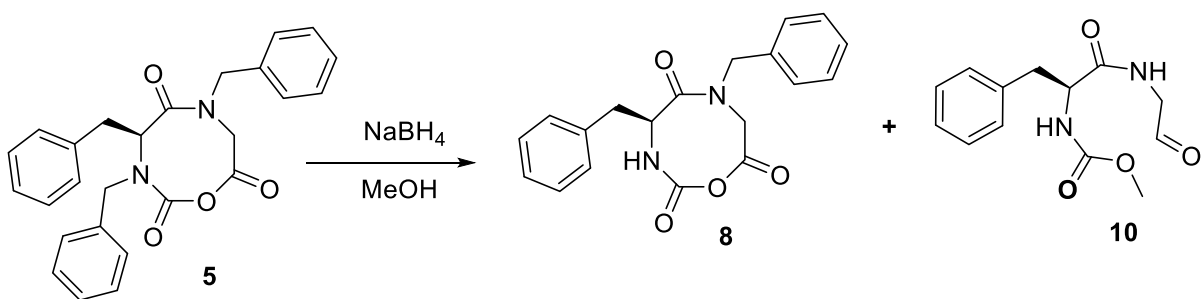


Figura 21. Espectro DEPT para el (*S*)-(1-oxo-(2-oxoetil) amino)-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo (**10'**).



Esquema 37. Reducción del (*S*)-NCA (**5**).

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **10'** (fig. 22) mostró en 2.83 y 3.37 ppm dos señales doble de dobles ($J = 13.9, 10.1$ Hz y $J = 13.9, 3.6$ Hz respectivamente)

correspondientes a los protones H-9, se observa en 3.76 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos con un desplazamiento característico para el metilo base de oxígeno H-16, en 4.22 ppm una señal simple que integra para dos protones correspondiente a H-7, en 4.33 ppm se puede observar una señal doble de doble de dobles ($J = 10.0, 3.6, 1.1$ Hz) correspondiente al centro estereogénico H-4, en 5.30 ppm presenta una señal simple ancha perteneciente al protón de NH; por último, de 7.19-7.40 ppm se observa una señal múltiple que integra para los 5 hidrógenos del grupo aromático.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **10'** (fig. 22) se observa en 38.17 ppm la señal del carbono C-9, en 39.20 ppm se encuentra la señal correspondiente a C-7, en 52.71 ppm C-4, en 58.73 ppm se encuentra la señal para C-4 y en 127.49, 129.00 y 129.09 ppm se encuentran los carbonos C-11 a C-15, en 135.35 ppm C-10, en 155.62, 167.34 y 172.34 ppm se encuentran las señales de los carbonilos C-2, C-8 y C-5.

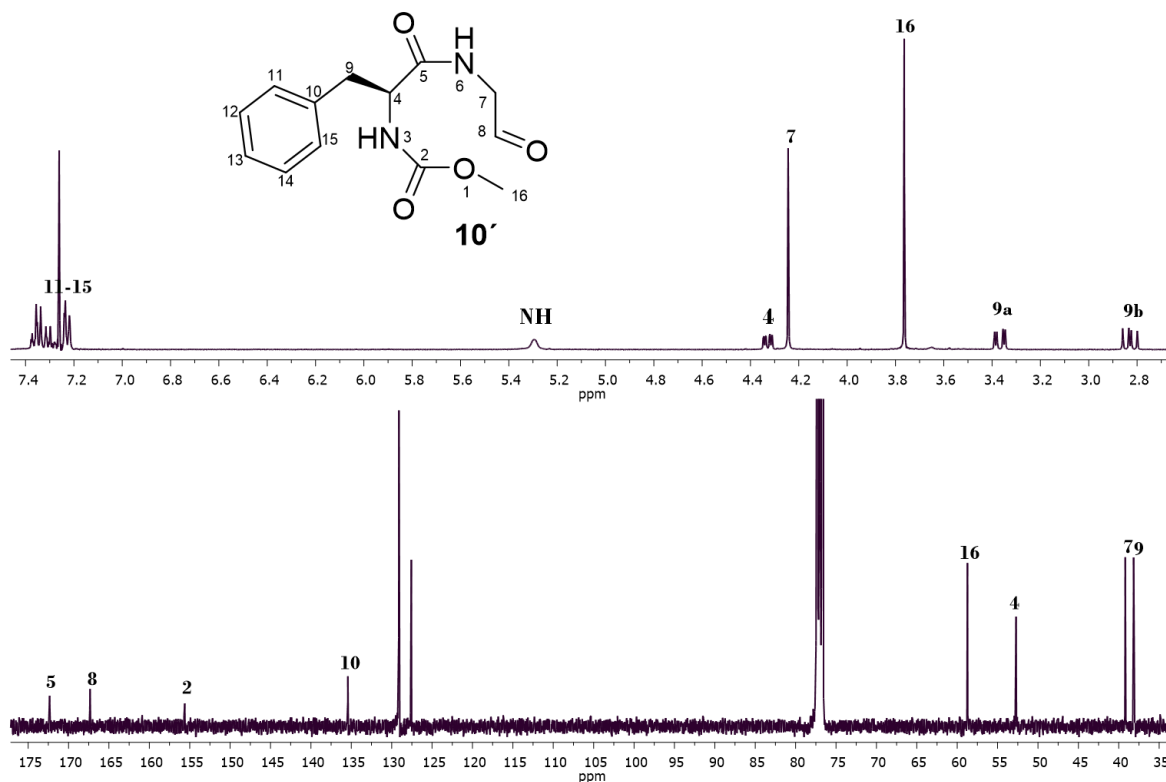


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C (400 y 100 MHz) para (*S*)-(1-oxo-(2-oxoetil) amino)-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo (**10'**).

Análisis computacional de (S)-NCA 4.

El modelado molecular es una de las herramientas más útiles dentro de la química computacional,³³ el cual aporta una idea visual en dos y tres dimensiones de la estructura molecular, permitiendo calcular propiedades moleculares, basado en métodos de cálculo como lo son *ab initio*,³⁴ semiempíricos,³⁵ DFT (teoría de funcionales de la densidad).^{35,36} Estos métodos son aplicados sobre coordenadas del sistema químico, basados en la ecuación de Schrodinger, mediante una aproximación para obtener los parámetros matemáticos según lo deseado sobre el sistema.

Si bien lo anterior se acompaña de los métodos gráficos los cuales que permiten interpretar visualmente las propiedades moleculares, basados en el uso de coordenadas para ubicar tridimensionalmente el sistema molecular. Esto mediante una serie de coordenadas sencillas que involucra la distancia de los enlaces y ángulos a tres y cuatro átomos (ángulo diedro) así como la descripción de la conectividad de los átomos; conocido como matriz Z.³³

Con ayuda de cálculos computacionales se realizó un análisis conformacional para el (S)-NCA 4 por medio del método DFT con el funcional híbrido B3LYP y un conjunto de base 6-311G++ (d, p) arrojando un total de 12 conformeros en la tabla 5, (fig. 23) se muestran las energías calculadas de cada conformero, determinando que 8 es el conformero de mayor estabilidad relativa.

Tabla 4. Búsqueda del conformero de mínima energía.

Conformero	E	E relativa	Kj/mol
1	-875.1773414	-1E-07	-2297778.11
2	-875.1759776	-0.0013639	-2297774.529
3	-875.174229	-0.0031125	-2297769.938
4	-875.1677438	-0.0095977	-2297752.911
5	-875.1705818	-0.0067597	-2297760.363
6	-875.1688739	-0.0084676	-2297755.878
7	-875.173668	-0.0036735	-2297768.465
8	-875.1773415	0	-2297778.11
9	-875.1670162	-0.0103253	-2297751.001
10	-875.165472	-0.0118695	-2297746.947
11	-875.1645717	-0.0127698	-2297744.583
12	-875.1612335	-0.016108	-2297735.819

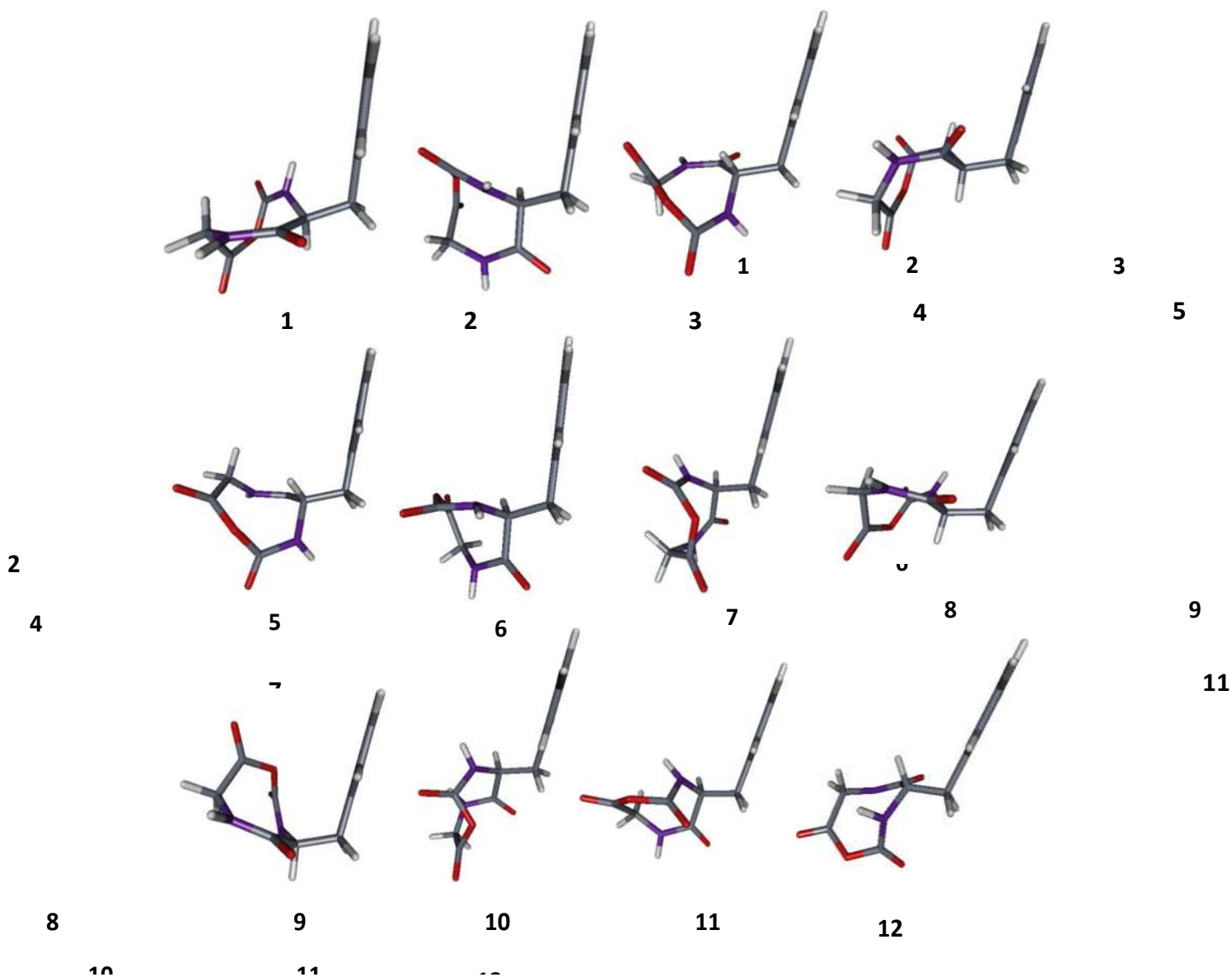


Figura 23. Confómeros del (*S*)-NCA 4.

Una vez establecido el confórmero de mínima energía se decidió llevar a cabo el análisis de las propiedades reactivas con la finalidad analizar los centros reactivos del (*S*)-NCA 4 esto con la finalidad de explicar el comportamiento experimental de la molécula.

A partir de los resultados obtenidos se realizó el cálculo de las especies: anión, catión y neutra (tabla 5) con el fin de determinar los sitios reactivos de la molécula mediante la determinación de sus propiedades globales y locales. Se calculó la Función de Fukui (f^+ , f^-)

la cual permite determinar la reactividad de una especie mediante las propiedades de los centros locales, localizando los centros más reactivos de la molécula, de igual forma se determinaron las propiedades globales; como son la afinidad electrónica (A), dureza (η), energía de ionización (I), blandura (S), y potencial químico (μ) los cuales se calcularon mediante las cargas de Hirshfeld obteniendo los resultados son mostrados en la tabla 6.

Tabla 5. Energías de las especies cargadas.

Neutra	Anión	Cation
Energía	E N+1	E N-1
-875.1773415	-874.850112	-875.175795

Tabla 6. Propiedades globales del (*S*)-NCA 4.

<i>Energía de ionización</i>	<i>Afinidad electrónica</i>	<i>Potencial</i>	<i>Dureza</i>	<i>Blandura</i>	<i>Electrofilicidad</i>
I	A	μ	η	S	$\omega+$
0.04209635	-8.90444098	-4.43117232	4.47326866	0.22355018	9.81764406

Los resultados en la tabla 6 muestran a I que es la energía mínima necesaria para separar un electrón de la molécula y A que es la energía total que gana el sistema al adicionarse un electrón a la molécula, ambas están relacionadas directamente con los estados N+1 y N-1. El μ obtenido en la molécula nos da el índice global de tendencia de escape de electrones en el sistema en equilibrio. Por otro lado η mide la resistencia impuesta por el sistema al cambio de su distribución electrónica. S indica el índice de reactividad global de la molécula. Por otro lado $\omega+$ indica la capacidad para aceptar un número arbitrario de electrones.

Debido a que el μ obtenido en la molécula nos da el índice global de tendencia de escape de electrones en el sistema en equilibrio. Podemos determinar que el N 10 tiene mayor μ y por tanto es más duro. Mientras que el N 14 sería más blando por lo cual este tendría facilidad para las reacciones de sustitución nucleofílica regioselectivas, pero la diferencia entre ambos nitrógenos es mínima, lo cual se muestra en la tabla 7 y lo podemos comprobar

experimentalmente con los resultados obtenidos de las *N*-alquilaciones (esquema 30, tabla 1) donde se obtuvo el compuesto dialquilado, y los intentos fallidos de la monoalquilación (esquema 8).

Tabla 7. Propiedades locales del (*S*)-NCA **4** de los nitrógenos.

<i>Nitrógeno</i>	μ Local
10	0.14371915
14	0.150184279
11 C	0.050537804
28 H	0.04235422
29 H	0.08402992

Estos datos muestran que hay una diferencia en el índice de reactividad de cada uno de los nitrógenos. Lo cual nos ayuda a determinar los principales indicadores de regioselectividad para la transferencia de electrones controlada para el ataque de un electrófilo. Quedan por analizar el comportamiento de las propiedades nucleofílicas para el C- α (C -11) ya que es otro sitio de interés en la molécula, sin embargo con su μ local podemos determinar que es mucho menos electrofílico que los nitrógenos 10 y 14 pero muestra mayor dureza. Estos átomos se pueden apreciar en la figura 24.

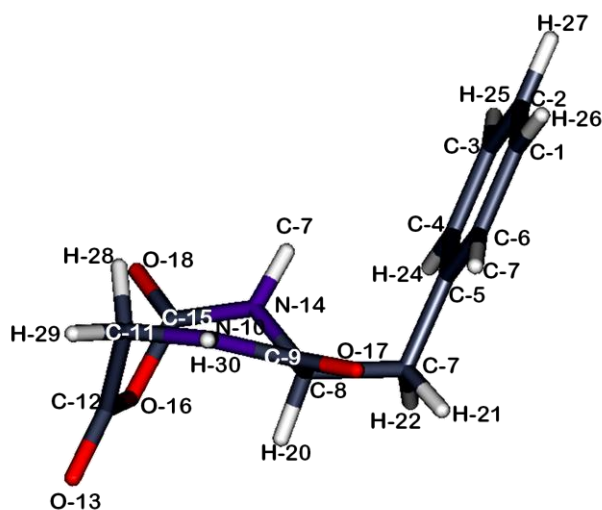


Figura 24. Confómero de mínima energía del (*S*)-NCA **4**.

Como se mencionó anteriormente el modelado molecular y los métodos computacionales permiten obtener las propiedades de una molécula debido a la información proporcionada de ellos.^{33,34, 35,36} En este sentido se llevó a cabo el análisis de frecuencias vibracionales con el conformero de mayor estabilidad, para los productos (*S*)-NCA **4**, (*S*)-NCA **5** y (*S*)-NCA **7** (fig. 24 y 25 respectivamente). A partir de los cálculos antes realizados se hizo un comparativo con los espectros de infrarrojo obtenidos experimentalmente (fig. 10 y 13), los datos obtenidos se plasman en la tabla 8.

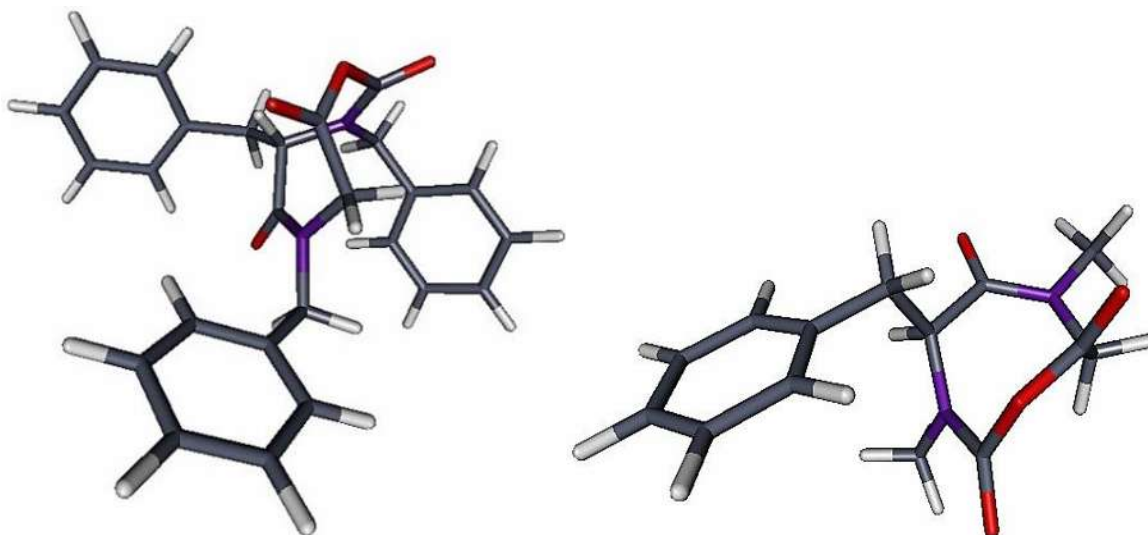


Figura 25. Conformer de mínima energía para el (*S*)-*N,N,α*-NCA **5** y **7**.

Tabla 8. Modos vibracionales experimentales y teóricos.

Vibración	Grupo Funcional	<i>(S)</i> -NCA 4		<i>(S)</i> -NCA 5		<i>(S)</i> -NCA 7	
		Exp. cm ⁻¹	Teórico Freq.	Exp. cm ⁻¹	Teórico Freq.	Exp. cm ⁻¹	Teórico Freq.
<i>C-H</i>	Aromático	699.54	608.85	749.44	895.7	701.72	718.82
<i>N-H</i>	Amida	773.53	719.22	1176.11	988.11	743.1	817.47
<i>N-H</i> ,	Amida	841.61	866.29	1578.33	1033.11	896.55	965.85
<i>C-H</i>	Aromático	871.75	951.58	1387.73	1126.59	1179.26	1078.27
<i>N-H</i>	Amida	1055.49	1022.73	1452.44	1267.06	1372.65	1180.38
<i>O=C-O-R</i>	Ester	1076.78	1088.09	1497.41	1360.92	1438.99	1301.41
<i>C-N-R</i>	Amida	1173.12	1156.27	1578.16	1481.5	1499.17	1356.26
<i>C=C</i>	Aromático	1574.47	1489.21	1625.14	1490.17	1583.93	1520.81
<i>N-H</i>	Amida						
<i>C=O</i>	Amida	1703.69	1741.54	1677.75	1718.77	1742.33	1713.04
<i>C=O</i>	Anhídrido	1734.89	1823.35	1735.3	1800.53	1757.79	1814.82
<i>C=H</i>	Aromático	2949.89	3063.21	3067.22	1854.52	2926.02	3033.63
<i>C-N</i>	Amida						
<i>N-H</i>	Amida	3029.6	3188.61	3279.71	3032.53	2958.28	3084.37
<i>N-H</i>	Amida/Ar	3315.63	3563.83	3385.99	3185.33	3303.62	3178.44
<i>N-H</i>	Amida	3402.03	3601.68	3385.99	3185.33	3357	3189.13

Exp.=experimental, Freq.=frecuencia, cm⁻¹=centrimetros -1

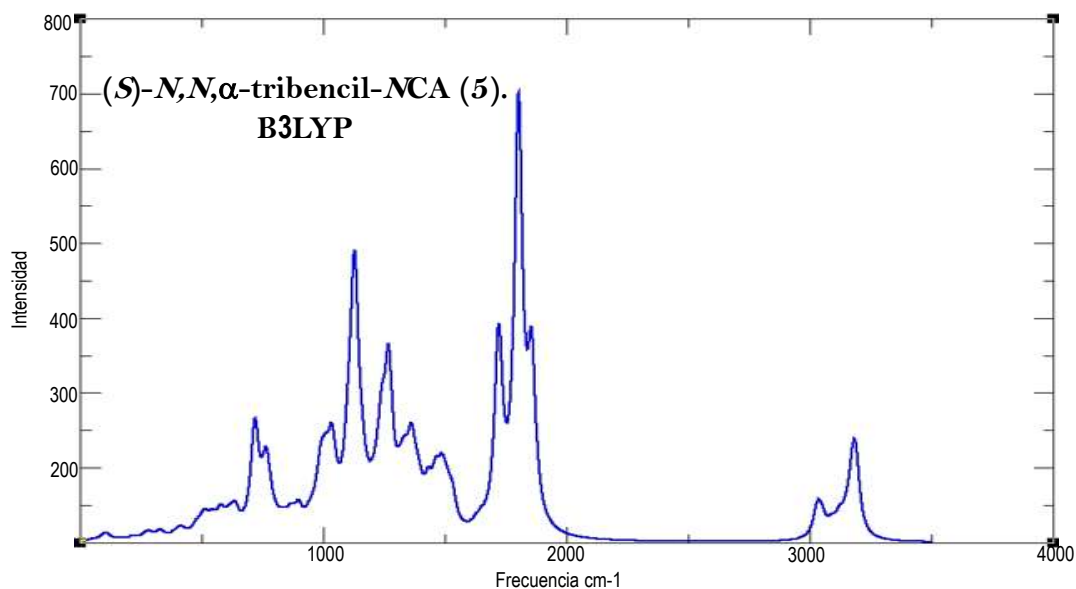
En la tabla 8 se observa la diferencia entre los modos vibracionales obtenidos experimentalmente con los obtenidos por cálculos computacionales y basados en las características de cada uno de los grupos funcionales involucrados en los *(S)*-NCA's en estudio, dado que los métodos computacionales tienden a proporcionar de manera más ajustada las posibles vibraciones que se puede presentar una molécula; esto nos sirve como herramienta para demostrar, la presencia de grupos funcionales en una molécula.

De igual forma se llevó a cabo el análisis individual de cada uno de los *(S)*-NCA's involucrados y se examinó de forma detallada el comparativo entre los datos obtenidos experimentalmente y teóricamente los cuales se muestran en la tabla 9. Para el *(S)*-NCA **5** observamos las señales características para los estiramientos simétricos y asimétricos C-H de los metilenos presentes en la molécula, de igual forman se aprecian picos característicos de estiramientos C=C y C-N, los cuales se plasman de manera más particular en la tabla 9 y se visualizan mediante el gráfico del espectro teórico (fig. 26).

Tabla 9. Comparativo de frecuencias experimentales y teóricas para el (S)-NCA 5.

<i>(S)</i> -NCA 5					
Vibración	Grupo Funcional	Modo Vibracional	Exp. cm ⁻¹	Teórico Freq	Descripción
<i>C-H</i>	Aromático Metilenos	$\nu_s, \nu_{as}, \delta_{fp}$ monoalquilado	749.44	770.92	Picos IB
<i>C-H</i>	Aromático	$\nu_s, \nu_{as}, \delta_{fp}$	1176.11	988.11	Picos IB
<i>C-H,</i>	Ar	δ_{fp}	1578.33	1033.11	Picos IB
<i>C-H</i>	Aromático	δ_{fp}, ν	1387.73	1126.59	Picos IB
<i>C-N</i>					
<i>C-H</i>	Aromático	ν_s, ν_{as}	1452.44	1156.06	Picos agudos IM
<i>C-H</i>	Metileno	ν, ν_s, ν_{as}	1497.41	1360.92	Picos IM
<i>C-H</i>	metileno	ν_s	1578.16	1481.5	Picos IB
<i>C=C-H</i>	Aromático	ν, δ_{fp}	1625.14	1490.17	Picos int media
<i>C-H</i>	Metileno				
<i>C=O</i>	Amida	ν_s, ν_{as}	1677.75	1718.77	Pico intenso
<i>C=O</i>	Anhídrido	ν_s, ν_{as}	1735.3	1800.53	Pico muy intenso
<i>C=H</i>	Aromático	$\nu_s, \delta_p, \delta_{fp}$	3067.22	1854.52	Picos IB
<i>C-N</i>					
<i>C-H</i>	Aromático	ν_s, ν_{as}	3279.71	3032.53	Picos IM- IB
<i>C=C</i>					
<i>C-H</i>	Aromático	ν_s, ν_{as}	3385.99	3124.33	Pico ancho IM
<i>C-H</i>	Aromático	ν_{as}	3385.99	3185.33	Banda ancha IB

Exp.=experimental, Freq.=frecuencia, cm⁻¹=centímetros -1, ν_s = estiramiento simétrico, ν_{as} = estiramiento asimétrico, δ_p = torsión en el plano, δ_{fp} = torsión fuera del plano, IM=intensidad media, IB= intensidad baja.

**Figura 26.** Espectro de infrarrojo Teórico del compuesto (S)-N,N,α-tribencil-NCA (5).

De igual forma se realizó el análisis de frecuencias para el (S)-NCA 7. En la tabla 10 podemos observar estiramientos entre 3000 y 3200 cm⁻¹ correspondientes a los modos vibracionales C-H de aromáticos, de igual forma se aprecian los estiramientos significativos para C-H de metilo, por otro lado localizamos claramente las bandas características para los estiramiento de C=O, con poca diferencia entre el experimental y el teórico. Se obtuvo el gráfico para el espectro teórico el cual se aprecia en la figura 27.

Tabla 10. Comparativo de frecuencias experimentales y teóricas para el (S)-NCA 7.

<i>(S)-NCA 7</i>					
Vibración	Grupo Funcional	Modo Vibracional	Exp. cm ⁻¹	Teórico Freq.	Descripción
C-H	Aromático Metilenos	v _s , v _{as} , δ _{fp} monoalquilado	701.72	718.82	Picos IB
C-H	Aromático	v _s , v _{as} , δ _{fp}	743.1	817.47	Picos IB
C-O-C=O	Aromático	δ _{fp} , δ _p	896.55	965.85	Picos IB
C-H,	Metilo	v, v _s , v _{as} , δ _{fp} , δ _p	1179.26	1078.27	Picos IM
C-H	Aromático	v, v _s , v _{as} , δ _{fp} , δ _p	1372.65	1180.38	Picos agudos IM
C-N	Metilo	v, v _s , v _{as} , δ _{fp} , δ _p	1438.99	1301.41	Picos IM
C-C	Metileno	δ _p	1499.17	1356.26	Picos IB
C-H	Aromático	vs, v, δ _{fp} , δ _p , v _{as}	1583.93	1520.81	Picos IM
C-N	Metilo	v, δ _{fp} , δ _p	1742.33	1713.04	Pico intenso
C=C	Anhídrido	v _s , v _{as}	1757.79	1814.82	Pico muy intenso
C-H	Metilo	v _s	2926.02	3033.63	Picos IB
C-H	Metilo	v _{as}	2958.28	3084.37	Picos IM- IB
C-H	Aromático	v _s , v _{as}	3303.62	3178.44	Pico ancho IB
C-H	Aromático	v _s	3357	3189.13	Banda ancha IB

Exp.=experimental, Freq.=frecuencia, cm-1=centímetros ⁻¹, vs= estiramiento simétrico, vas= estiramiento asimétrico, δp= torsión en el plano, δfp= torsión fuera del plano, IM=intensidad media, IB= intensidad baja.

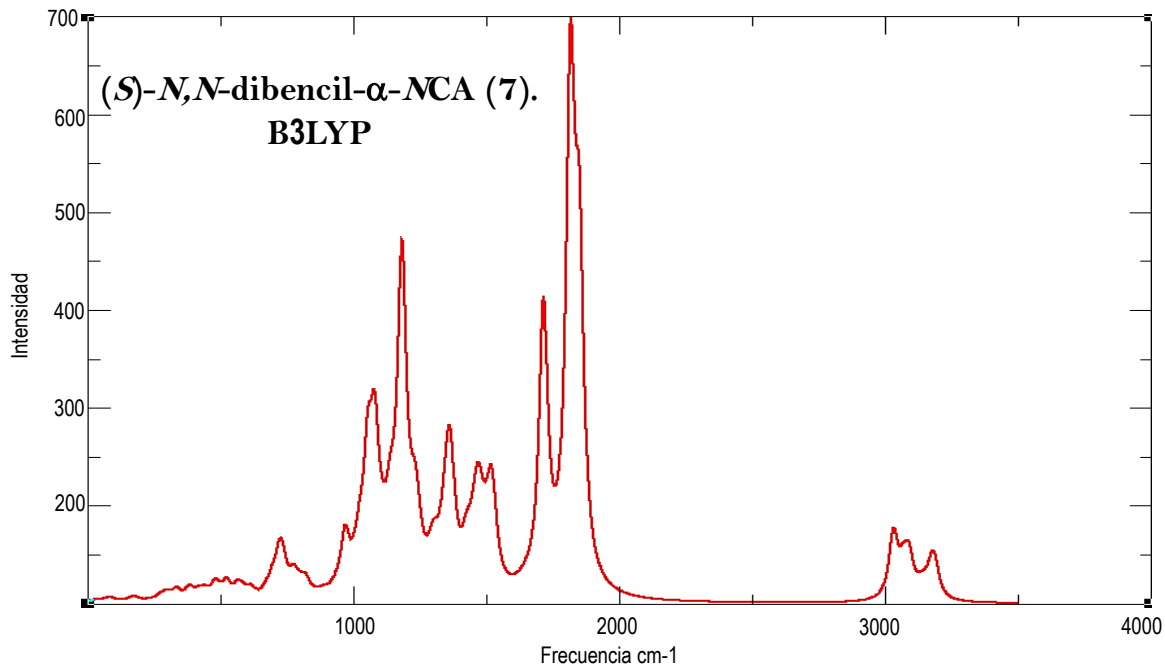


Figura 27. Espectro de infrarrojo Teórico del (*S*)-*N,N*-dimetil- α -bencil-*NCA* **7**.

Por último se llevó un análisis de frecuencias para la materia de partida (*S*)-*NCA* **4** (fig. 28) con la finalidad de determinar si los grupos funcionales presentes en los derivados anteriores (*S*)-*NCA*'s **5** y **7** obtenidos experimentalmente se encontraban alquilados en los grupos amino. La tabla 11 muestra claramente los modos vibracionales experimental y teórico donde se aprecia cambios significativos respecto a las frecuencias mostradas en la tabla 9 y 10 demostrando de esta manera que los (*S*)-*NCA*'s **5** y **7** se encuentran alquilados ya que muestran estiramientos diferentes a los de la materia de partida.

Tabla 11. Comparativo de frecuencias experimentales y teóricas para el (S)-NCA 4.

(S)-NCA 4.

Vibración	Grupo Funcional	MV	Exp. cm ⁻¹	Teórico Freq	Descripción
C-H	Aromático	δ _{pf}	699.54	608.85	Picos IB
N-H	Amida	δ _{pf}	773.53	719.22	Picos IB
N-H,	Amida	δ _{pf}	841.61	866.29	Picos IB
C-H	Aromático	δ _{pf}	871.75	951.58	Picos IB
N-H	Amida	δ	1055.49	1022.73	Picos agudos IB
O=C-O-R	Ester	vs, vas	1076.78	1088.09	Picos IM
C-N-R	Amida	v	1173.12	1156.27	Picos IM-IB
C=C	Aromático	v, δ _p	1574.47	1489.21	Picos IM
N-H	Amida				
C=O	Amida	vs, va	1703.69	1741.54	Pico intenso
C=O	Anhídrido	vs, vas	1734.89	1823.35	Pico muy intenso
C-H	Aromático	v	2949.89	3063.21	Picos IB
C-N	Amida				
N-H	Amida	vs	3029.6	3188.61	Picos IB-IM
N-H	Amida/Ar	vs, vas	3315.63	3563.83	Banda ancha IM
N-H	Amida	vas	3402.03	3601.68	Banda ancha IM

Exp.=experimental, Freq.=frecuencia, cm⁻¹=centímetros ⁻¹, vs= estiramiento simétrico, vas= estiramiento asimétrico, δ_p= torsión en el plano, δ_{fp}= torsión fuera del plano, IM=intensidad media, IB= intensidad baja.

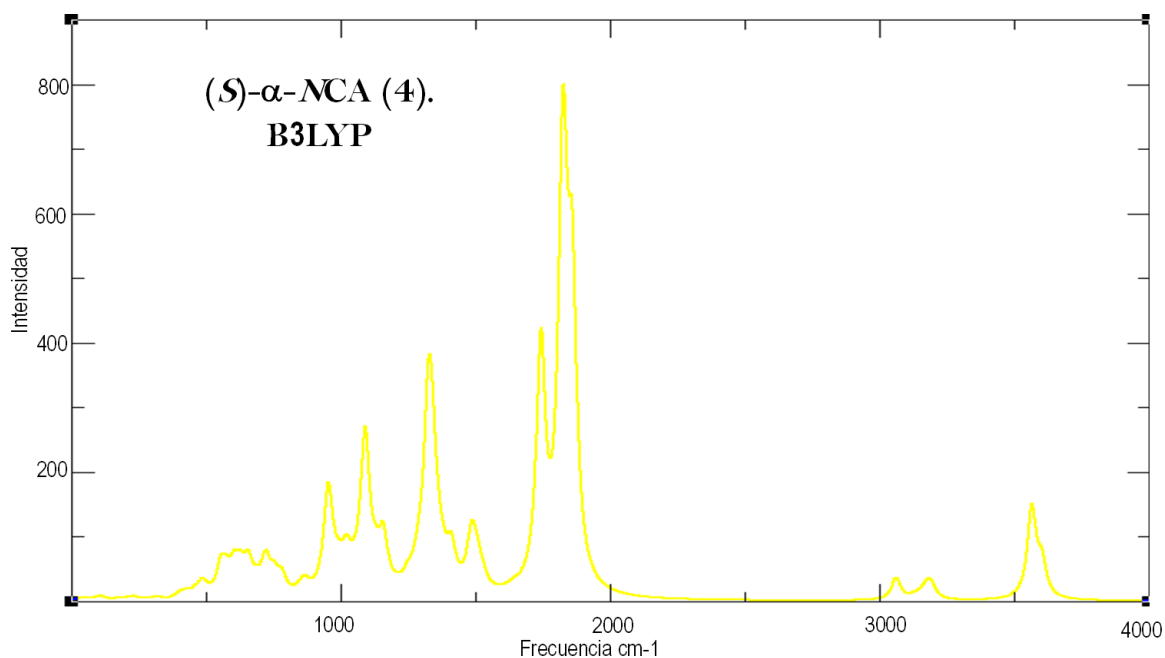


Figura 28. Espectro de infrarrojo Teórico del compuesto (S)-NCA 4.

Una vez obtenidos todos los espectros teóricos y de realizar el comparativo entre las frecuencias, se obtuvo el gráfico correspondiente (fig. 29) donde se muestran las diferencias entre los desplazamientos y las diferentes bandas y picos para cada uno de los (S)-NCA's (Todos los espectros gráficos se realizaron utilizando los datos obtenidos a través de visor grafico MOLDEN y el graficador **Grace**).

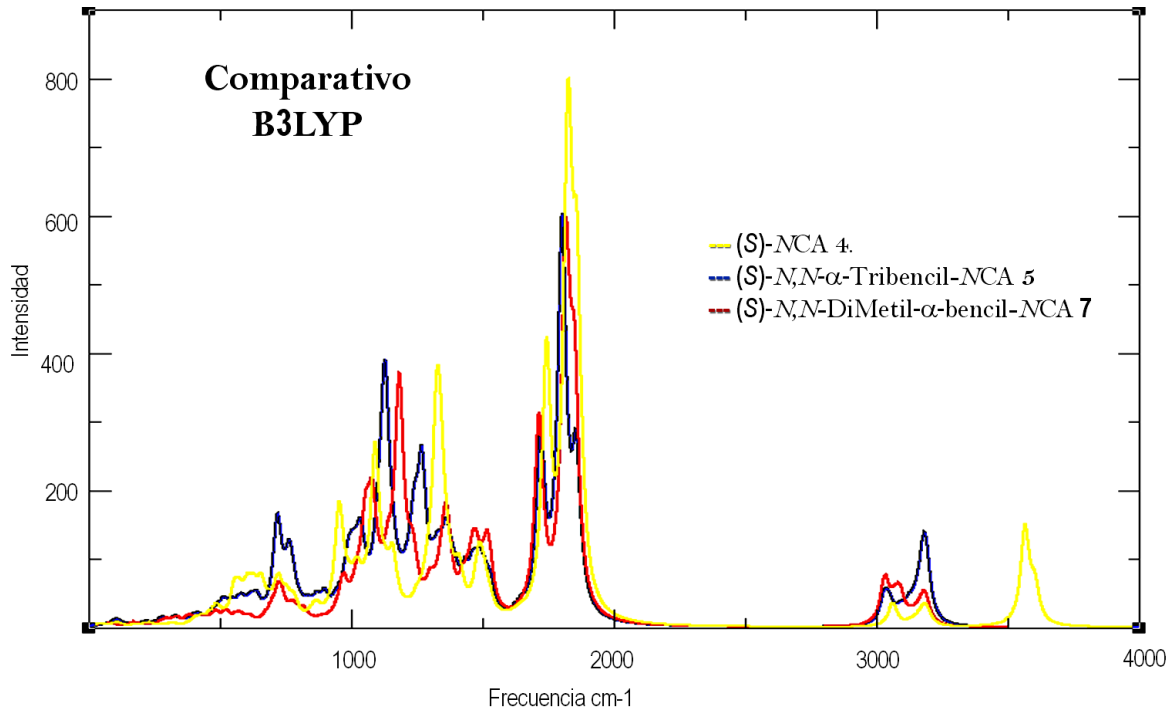
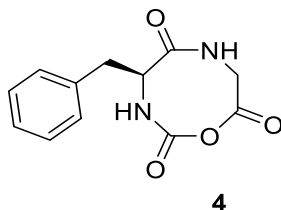


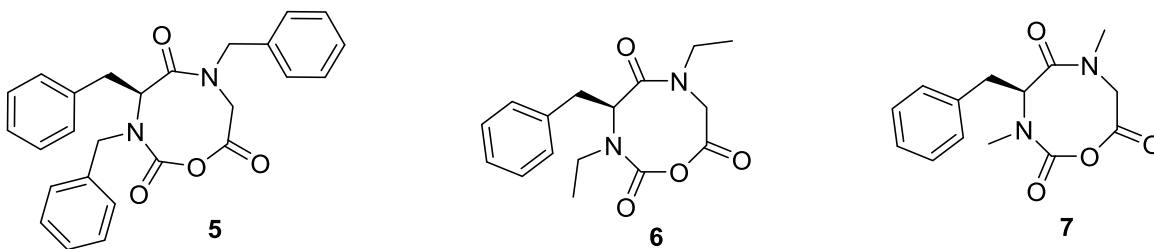
Figura 29. Comparativo IR Teórico de los (S)-NCAs 5 y 7 contra 4.

CONCLUSIONES

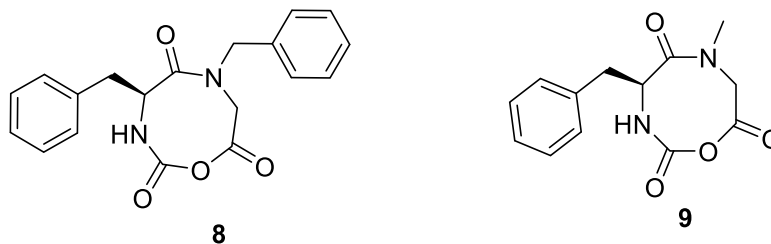
Se realizó el análisis de los centros electrofílicos de α -bencil-NCA (**4**) mediante las reacciones de acilación frente al GliOEt y L-Prolina, dando como resultado productos de polimerización de (*S*)-NCA **4**.



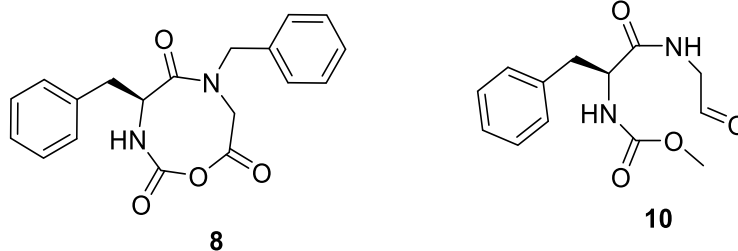
En la adición electrofílica de halogenuros de alquilo al (*S*)-NCA **4** se obtuvieron los heterociclos (*S*)-*N,N*-dialquilados **5**, **6** y **7** determinando que ambos nitrógenos tienen el mismo carácter nucleofílico.



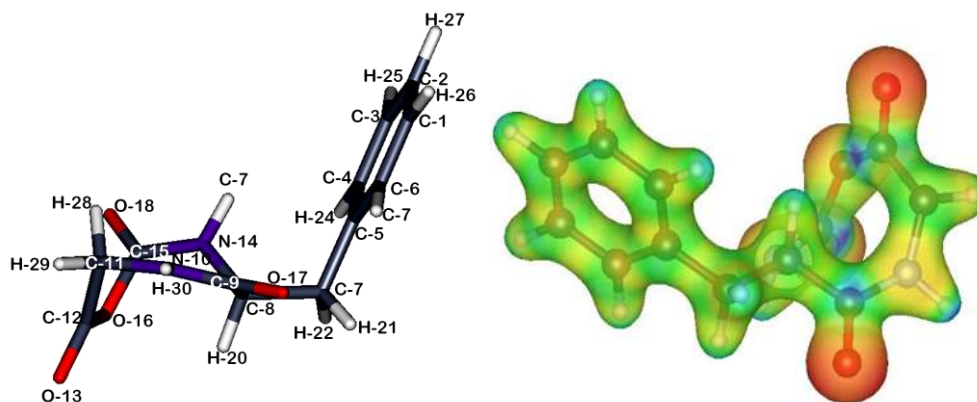
Por otra parte el uso de bases fuertes como LDA y HMDSL_i en la adición nucleofílica, se obtuvieron productos **8** y **9** en los cuales hubo pérdida del fragmento *N*-metilo y *N*-bencilo respectivamente, sin embargo no se logró ninguna adición al carbono alfa del (*S*)-NCA **4**.



Se llevó a cabo la reacción de reducción del grupo carbonilo mediante una adición nucleofílica NaBH_4 de la cual se obtuvieron dos productos, uno correspondiente a la pérdida de un grupo *N*-bencilo y el otro correspondiente a la pérdida de ambos grupos bencilo y a la adición de un metilo mediante la apertura del anhídrido cíclico.



El análisis teórico de la reactividad del (*S*)-NCA **4** permitió obtener el conformero de mínima energía para los NCAs **4**, **5** y **7**. Se determinaron sus propiedades globales y locales del (*S*)-NCA **4**, **I**, **A**, **μ** , **η** , **S** , **ω^+** , lo que permitió identificar el carácter nucleofílico de los nitrógenos presentes en la molécula siendo este similar, sustentando el comportamiento experimental de la molécula.



Se realizaron los cálculos de frecuencias que sustentaron los resultados experimentales obtenidos de las adiciones nucleofílicas identificando que se trataba de las moléculas *N,N*-dialquiladas respecto (*S*)-NCA **4**.

7. PARTE EXPERIMENTAL

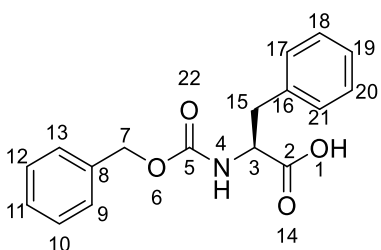
7.1 Generalidades

El material de laboratorio utilizado se lavó, se enjuagó con isopropanol y se secó en la estufa por 24 horas. Los reactivos se adquirieron de la casa comercial Sigma-Aldrich, los α -aminoácidos utilizados fueron de configuración *L* y los disolventes se destilaron en el laboratorio.

La purificación de compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) y como sistema eluyente el indicado en cada caso. El monitoreo de las reacciones se realizó por medio de cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de gel de sílice 60-F₂₅₄ y se revelaron utilizando radiación ultravioleta, vapores de yodo y cristalización.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (¹H, ¹³C, HETCOR, COSY y DEPT) se realizaron en equipos Varian Mercury Plus 400. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los disolventes deuterados utilizados para la obtención de los espectros fueron Cloroformo (CDCl₃), Metanol (CD₃OD) y Dimetilsulfoxido (DMSO-*d*₆). Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos por reflexión atenuada en un espectrofotómetro NICOLET IS10 ATR, por ATR. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Thermo Fisher Scientific. Los puntos de fusión fueron obtenidos en un equipo Fisher modelo 1237 y no están corregidos.

7.2 N-Cbz-L-fenilalanina (1).



En un matraz provisto de agitación magnética se suspendió 1.0 g (6.053 mmol) de *L*-Fenilalanina sobre NaOH 1N a 0 °C, posteriormente se agregaron 0.94 mL de CbzCl (1.136 g, 6.658 mmol) manteniendo el pH en 10. Esta mezcla se dejó reaccionar por 12 horas a temperatura ambiente.

Transcurrido el tiempo de reacción, se realizó un lavado con CH₂Cl₂ (50 ml), la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH de 4. Posteriormente la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un aceite incoloro, el cual fue purificado por medio de cristalización en un sistema de CH₂Cl₂/hexano. Se obtuvieron 1.13 g de **1** (62% de rendimiento) en forma de un polvo blanco, p.f. = 100-102 °C.

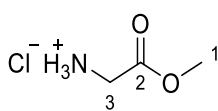
¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.08 (dd, *J* = 6.2, 14.0 Hz, 1H, H-15), 3.21 (dd, *J* = 5.4, 14.0 Hz, 1H, H-15), 4.65 (dd, *J* = 6.0, 13.6 Hz, 1H, H-3), 5.08 (s, 2H, H-7), 5.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.11-7.32 (m, 10H, H's 9-13 y 17-21).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 37.6 (C-15), 54.1 (C-3), 67.1 (C-7), 127.2, 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 128.3 (C's 9-13 y 17-21), 135.8, 136.0 (C's 8 y 16), 155.8 (C-5), 176.0 (C-2).

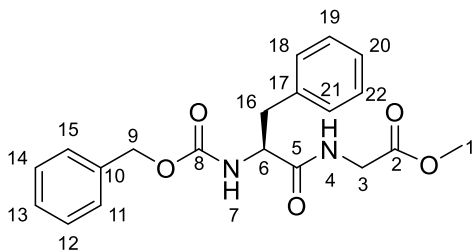
IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3323.89 (OH, NH), 3031.15, 1692.52 (CO, amida), 1604.40, 1525.80 (Ar.), 1455.09, 735.27, 695.19.

EM (eV) *m/z* 291.25 [M - H₂O]⁺ (0.03), 220.17 (2), 192.09 (3), 149.10 (11), 148.07 (95), 128.06 (2), 120.10 (20), 103.07 (11), 91.04 (100), 73.99 (148), 57.05 (81).

7.3 - Cloridrato de metil glicinato (2).



En un matraz provisto de agitación magnética se suspendió 1 g (13 mmol) de glicina (15.6 mmol) en MeOH a 0 °C, posteriormente se agregaron 1.45 mL de SOCl₂. Esta mezcla se dejó reaccionar por 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se concentró a presión reducida empleando trampa de hidróxido de sodio, posteriormente se le realizó un lavado con CH₂Cl₂ (50 ml), la fase acuosa se acidificó con HCl producido. Enseguida se realizaron lavados del clorhidrato obtenido con DMC (50mL). Se obtuvieron 1.62 g de cristales blancos, con un rendimiento del 98%, p.f. = 118-120 °C

7.4 *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-glicin-*O*-Metilo (**3**).

En un matraz balón provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 0.207 g del éster **2** y 0.20 mL de NMM (1.83 mmol) disueltos en 10 mL de THF y 2 mL de DMSO, la mezcla se dejó reaccionar durante 30 minutos a 0°C.

En otro matraz balón provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y baño de hielo (-10 °C), se colocaron 0.500 g (1.67 mmol) de *N*-Cbz-*L*-fenilalanina (**1**) disueltos en 10 mL de THF. La mezcla de reacción se trató con 0.22 mL de NMM (0.202 g, 2.04 mmol) y una solución de 0.24 mL de *i*-BBCl (0.255 g, 1.87 mmol) en 8.5 mL de THF dejando en agitación por 10 minutos. Transcurrido el tiempo se le adicionó gota a gota la mezcla que contiene la amina. Una vez terminada la adición se dejó en agitación una hora a -10 °C y toda la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró en rotavapor a presión reducida, el residuo se resuspendió en AcOEt y se lavó con HCl al 10% (1 x 100 mL), agua (1 x 100 mL), solución saturada de NaHCO₃ (1 X 100 mL) y agua (1 X 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida.

El producto obtenido se recristalizó en una mezcla CH₂Cl₂/hexano, obteniendo 0.590 g del compuesto **3** (95% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco y un *R* *f* de 0.4 (AcOEt/hexano, 1:1).

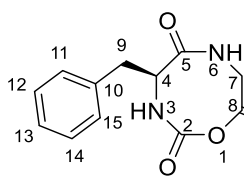
¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.09 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H-16), 3.71 (s, 3H, H-1) 3.90-4.01(2dd, J = 18.3, 5.8 Hz, 2H H-16), 4.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 5.04-5.08 (2d, J = 12.3 Hz, 2H H-9), 5.41 (sa, 1H-H-7), 6.45 (sa, 1H, H-4), 7.15- 7.39 (m, 10 H, H's H-11-15 y 18-22).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 38.36 (C-16), 41.14 (C-3), 52.34 (C-1), 56.03 (C-6), 67.1 (C-9), 127.9, 128.1, 128.4, 128.7, 129.3 (C's 11-15 y 18-22), 136.04 (C-10), 136.23(C-17), 156(C-8), 155.9 (C-2), 171.6 (C-5).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3323.89 (OH, NH), 3031.15, 1692.52 (CO, amida), 1604.40, 1525.80 (Ar.), 1455.09, 735.27, 695.19.3311.80 (NH), 3251.29 (NH), 3067.34, 2923.95, 1702.13 (CO, ácido), 1648.44 (CO, amida), 1585.24, 1497.77 (Ar).

EM (eV). m/z 378.10 [M]⁺ (1), 287.05 (10), 210.09 (5), 120.06 (7), 96.02 (60), 91.02 (100), 80.98 (25), 65.01 (5).

7.5 (S) -4-bencil-1,3,6-oxadiazocan-2,5,8-triona (4).



En un matraz kjeldahl de cuello largo provisto de agitación magnética se suspendió 0.100 g de *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-glicin-*O*-Metilo (**3**) (2.69 mmol) 0.033g (0.8 mmol) de LiOH, disueltos en 4 mL de THF/H₂O(1:1). Esta mezcla se dejó reaccionar por 12 min a 80°C y 100 W de potencia en reactor de microondas. Transcurrido el tiempo de reacción, se llevó a rotavapor y se concentró a presión reducida; posteriormente se extrajo con AcOEt (2x20mL), fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 0.063 g (96% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco con un *R* *f* de 0.5 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), p.f. = 110-111 °C.

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.89 (sa, 2H, H-11), 2.16 (sa, 1H, H-10b), 2.30 (sa, 1H, H-10a), 3.35-3.60 (2sa, 2H, H-12), 4.39 (sa, 3H, H-6 y H-9), 5.14 (sa, 2H, H-16), 6.09-6.20 (2sa, 1H, H-5), 6.25 (s, 1H, H-4), 7.10 (sa, 1H, H-7), 7.23-7.40 (da, 6H, H's 18-22 y H-3).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 24.5 (C-11), 28.2, 30.9 (C-10), 36.4 (C-6), 47.0, 47.4 (C-12), 60.4, 60.9 (C-9), 67.3 (C-16), 107.0 (C-5), 110.3 (C-4), 127.8, 128.0, 128.4 (C's 18-22), 136.2 (C-17), 142.0 (C-3), 151.3 (C-2), 156.1 (C-14), 171.4 (C-8).

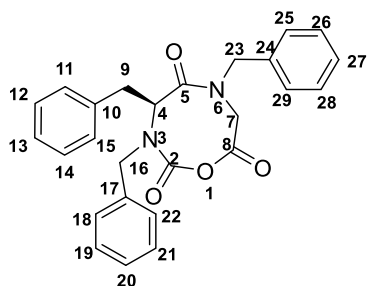
IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3402.03, 3315.41 (NH), 3029.60, 2949.94 (C-H), 1733.83 (CO, anhidrido), 1703.65 (CO, amida), 1574.37 (Ar).

EM (eV). m/z 248.06 [M]⁺ (26), 157.04 (11), 148.08 (91), 120.11 (31), 102.07 (13), 91.39 (37), 90.86 (100), 74.00 (87), 56.04(17).

7.6 Adición de halogenuros de alquilo a NCA's.

En un matraz balón provisto de agitación magnética, malla molecular y atmósfera inerte, se suspendieron 1 equivalente de NCA y 3 equivalentes de LiOH en DMF, posteriormente

se adicionaron 2.2 equivalentes de halogenuro de alquilo Esta mezcla se dejó reaccionar por 72 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se extrajo con AcOEt y se realizaron lavados con agua (2x20mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida.



(S)-3,4,6-tribencil-1,3,6-oxadiazocan-2,5,8-triona (5).

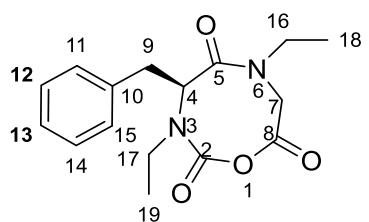
De acuerdo con el método de adición de halogenuros de alquilo, se sometieron a reacción 0.050 g de NCA **3** (0.021 mmol) y 0.025g de LiOH (0.06 mmol) disueltos en 3 mL de DMF; a esta mezcla se le agregaron 0.052 mL de BnBr (0.075 g, 0.044 mmol). Se obtuvieron 0.067 g (77% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco con p.f. = 96-98 °C. *R_f*=0.47 (hex/AcOEt 7:3).

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.06 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H-9), 3.93 (dd J = 18.4, 5.2 Hz , 1H, H-7b), 4.0 (dd, J = 18.4, 5.5 Hz, 1H, H-7a), 4.83 (dd, 13.2, 6.1 Hz, 1H, H-4), 5.09 (m, 2H, H-16 y H-23), 7.35 (m, 15H, H's 11-15 ,19-22 y 25-29).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 38.4 (C-9), 42.13 (C-7), 53.9 (C-4), 67.09 (C-23), 67.15 (C-17), 135.11 (C-24), 135.19 (C-17) 126-129 (C's 11-15, 18-22 y 25-29), 156.62 (C-2), 171.02 (C-8), 172.36 (C-5).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3385.99, 3284.04 (NH), 3130.86, 3067.22 (C-H), 2924.371(C-H), 1735.30 (CO, anhídrido), 1677.75, (CO, amida), 1625.14, 1536.44, 1497.41 (Ar).

EM (eV). *m/z* 428.92 [M]⁺ (0.003), 338.18 (4), 204.12 (19), 181.15 (7), 158.06 (3), 132.12 (2), 120.11 (5), 92.12 (7), 91.07 (100), 65.02(7).



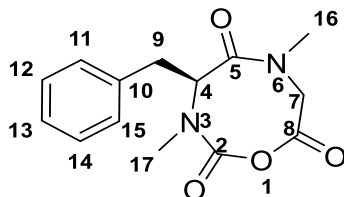
(S)-4-bencil-3,6-dietil-1,3,6-oxadiazocan-2,5,8-triona (6).

De acuerdo con el método de adición nucleofílica, se sometieron a reacción 0.030 g de NCA **3** (0.012 mmol) y 0.015g de LiOH (0.036 mmol) disueltos en 3 mL de DMF; a esta mezcla se le agregaron 0.020 mL de EtBr (0.029 g, 0.027 mmol). Se obtuvieron 0.019g (35% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco con p.f. = 158-167 °C *R_f* 0.56 (hex/AcOEt 7:3).

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27 (m, 6H, H-17 y 17'), 3.11 (dd, *J* = 5.8Hz, 2H, H-7), 3.93 (dd, *J* = 18.2 y 5.4 Hz, 1H, H-7 a), 4.00 (dd, *J* = 18.2 y 5.2 Hz, 1H, H-7b), 4.19 (m, 4H, H-16 y 16'), 4.75 (dd, *J* = 13.6, 5.7 Hz, 1H, H-4), 7.19-7.40 (m, 5H, H's 11-15).

EM (eV). *m/z* 305.05 [M]⁺ (.1), 239.06 (6), 206.08 (1), 162.10 (8), 151.07 (1), 96.02 (70), 91.02 (100), 80.98 (22), 64.97 (7).

(S)-4-bencil-3,6-dimetil-1,3,6-oxadiazocan-2,5,8-triona



(7).

De acuerdo con el método de adición nucleofílica, se sometieron a reacción 0.030 g de NCA **4** (0.012 mmol) y 0.015g de LiOH (0.036 mmol) disueltos en 3 mL de DMF; a esta mezcla se le agregaron 0.016 mL de MeI (0.037 g, 0.026 mmol). Se obtuvieron 0.030 g (91% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco con p.f. = 118-120 °C, *Rf* 0.387 (hex/AcOEt 7:3).

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.04 (dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H, H-9a), 3.08 (dd, (*J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H, H-9b), 3.66 (s, 3H, H-16), 3.69 (s, 3H, H-17), 3.89(ddd, *J* = 18.3, 5.3 Hz, 1H, H-7a), 3.97 (ddd, *J* = 18.3, 5.6 Hz, 1H, H-7b), 4.79 (2dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H, H-4), 7.11-7.21 (m, 5H, H's 11-15).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 38.4(C-9), 41.9 (C-7), 52.15 (C-16), 52.2 (C-17), 53.9 (C-4), 126 a 129, (C's 11-15), 156.8 (C-2), 171.8 (C-8), 173.15 (C-5).

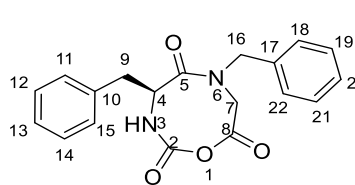
IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3357, 3303.062 (NH), 3151.74, 2956.48, 2850.48 (C-H), 1757.79 (CO, anhídrido), 1742.33 (CO, amida), 1680.43 (Ar).

EM (eV). *m/z* 276.11 [M]⁺ (52), 231.07 (4), 203.10 (11), 175.12 (6), 128.07 (7), 91.39 (40), 90.88 (100), 65.03 (18), 56.04 (12).

7.7 Adición de HMDSL_i a NCAs.

En un matraz balón provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1 equivalente de NCA en THF a - 78°C, y 1.2 equivalentes de HMDSL_i. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción se le adicionaron 1.2 equivalentes del halogenuro del alquilo. La reacción fue monitoreada por TLC hasta apreciar desaparición de materia prima, posteriormente se neutralizó con NH₄Cl y se dejó en agitación por media hora a 0 °C.

La mezcla de reacción se concentró en rotavapor a presión reducida, el residuo se resuspendió en AcOEt y se lavó con agua (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. Los compuestos obtenidos fueron purificados a través de cristalización fraccionada o cromatografía en columna, según el caso.



(S)-4,6-dibencil-1,3,6-oxadiazocan-2,5,8-triona (8).

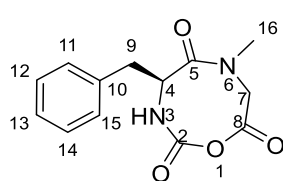
De acuerdo con el método de α -alquilación, en un matraz balón se colocaron 0.030 g de *N,N,\alpha*-tribencil-NCA (**5**) (0.070 mmol) disueltos en 5.4 mL de THF, a esta mezcla se agregaron 0.011 mL de DIA (0.008 g, 0.084 mmol) y 0.052 mL de *n*-BuLi (0.084 mmol) disueltos en 5.4 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.005 mL de MeI (0.011 g, 0.0084 mmol). Se obtuvieron 0.010 g del producto puro en forma de sólido blanco con un rendimiento del 19% y un p.f. = 125-127 °C. Rf 0.37. (hex/AcOEt 7:3).

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.85 (dd, $J = 13.9, 9.7$ Hz, 1H, H-9b), 3.34 (dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H, H-9a), 3.76 (s, 2H, H-7), 4.22 (s, 2H, H-16), 4.33 (ddd, $J = 9.7, 3.6, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 5.64 (sa, 1H, NH), 7.17-7.39 (m, 5H, H's 11-15).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 38.05 (C-9), 39.16 (C-7), 52.70 (C-16), 58.72 (C-4), 127.49, 129.00, 129.09 (C's 11-15) 135.35 (C-10), 155.83 (C-2), 167.35 (C-8), 172.42 (C-5).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹ (KBr). 3294.45 (NH), 3066.92, 2934.10, 1745.87 (CO ácido), 1685.56, 1655.44 (CO amida), 1531.53 (Ar).

EM (eV). m/z 338.19 [M]⁺ (0.2), 337.14 (1), 33.15 (5), 377.11 (3), 108.07 (15), 96.03 (23), 91.06 (100), 79.07 (15).



(S)-4-bencil-6-metil-1,3,6-oxadiazocan-2,5,8-triona (9).

De acuerdo con el método de α -alquilación, en un matraz balón se colocaron 0.030 g de *N,N,\alpha*-tribencil-NCA (**5**) (0.108 mmol), se le agregaron 0.024 mL de HMDSLi (0.021 g, 0.130 mmol) disueltos en 5.4 mL de THF y 0.008 mL de MeI (0.018 g, 0.130 mmol). Se obtuvieron 0.008 g del producto puro en forma de sólido blanco con un rendimiento del 15% y un p.f. = 165-167 °C. Rf 0.43. (hex/AcOEt, 7:3).

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.85 (dd, $J = 13.9, 9.7$ Hz, 1H, H-9b), 3.34 (dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H, H-9a), 3.76 (s, 2H, H-7), 4.22 (s, 2H, H-16), 4.33 (ddd, $J = 9.7, 3.6, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 5.64 (sa, 1H, NH), 7.17-7.39 (m, 5H, H's, 11-15).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 38.05 (C-9), 39.16 (C-7), 52.70 (C-16), 58.72 (C-4), 127.49, 129.00, 129.09 (C's 11-15) 135.35 (C-10), 155.83 (C-2), 167.35 (C-8), 172.42 (C-5).

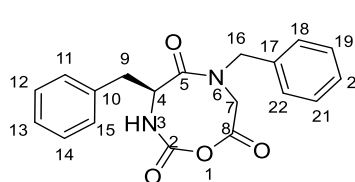
IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$. 3294.45 (NH), 3066.92, 2934.10, 1745.87 (CO, ácido), 1685.56, 1655.44 (CO, amida), 1531.53 (Ar).

EM (eV). m/z 262.19 $[\text{M}]^+$ (0.2), 37.14 (1), 393.15 (5), 77.11 (3), 108.07 (15), 96.03 (23), 91.06 (100), 79.07 (15).

7.7.1 Adición de LDA a NCAs.

En un matraz balón provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se suspendieron 1.2 equivalentes de la amina en THF a -78°C . La mezcla de reacción se trató con 1.2 equivalentes de *n*-BuLi, dejando en agitación durante 30 minutos.

En otro matraz balón provisto de agitación magnética, atmósfera inerte se colocó 1 equivalente NCA en THF a -78°C , la mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos. Transcurrido el tiempo se le adicionó gota a gota la mezcla del primer matraz (*vide infra*). Una vez terminada la adición se dejó en agitación por 30 minutos y se realizó la adición del halogenuro del alquilo. La reacción fue monitoreada por TLC hasta apreciar desaparición de materia prima, posteriormente se neutralizó con NH_4Cl y se dejó en agitación por media hora a 0°C . La mezcla de reacción se concentró en rotavapor a presión reducida, el residuo se resuspendió en AcOEt y se lavó con agua (2 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida. Los compuestos obtenidos fueron purificados a través de cristalización fraccionada o cromatografía en columna, según sea el caso.



(S)-4,6-dibencil-1,3,6-oxadiazocan-2,5,8-triona (8).

De acuerdo con el método de α -alquilación, en un matraz balón se colocaron 0.030 g de *N,N,\alpha*-tribencil-NCA (5) (0.070 mmol) disueltos en 5.4 mL de THF, a esta mezcla se agregaron 0.011 mL de DIA (0.008 g, 0.084 mmol) y 0.052 mL de *n*-BuLi (0.084 mmol)

disueltos en 5.4 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.005 mL de MeI (0.011 g, 0.0084 mmol). Se obtuvieron 0.010 g del producto puro en forma de sólido blanco con un rendimiento del 19% y un p.f. = 125-127 °C. R_f 0.37. (hex/AcOEt 7:3).

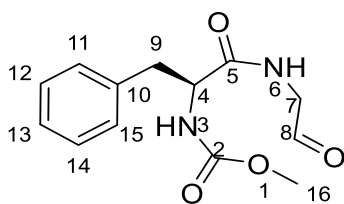
$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.85 (dd, $J = 13.9, 9.7$ Hz, 1H, H-9b), 3.34 (dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H, H-9a), 3.76 (s, 2H, H-7), 4.22 (s, 2H, H-16), 4.33 (ddd, $J = 9.7, 3.6, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 5.64 (sa, 1H, NH), 7.17-7.39 (m, 5H, H's 11-15).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 38.05 (C-9), 39.16 (C-7), 52.70 (C-16), 58.72 (C-4), 127.49, 129.00, 129.09 (C's 11-15) 135.35 (C-10), 155.83 (C-2), 167.35 (C-8), 172.42 (C-5).

$\text{IR } \tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$. 3294.45 (NH), 3066.92, 2934.10, 1745.87 (CO ácido), 1685.56, 1655.44 (CO amida), 1531.53 (Ar).

EM (eV) . m/z 338.19 $[\text{M}]^+$ (0.2), 337.14 (1), 33.15 (5), 377.11 (3), 108.07 (15), 96.03 (23), 91.06 (100), 79.07 (15).

7.8 (S)-(1-oxo-1-(2-oxoetil) amino)-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo (10').



En un matraz balón provisto de agitación magnética se colocaron 0.030 g de (S)-N,N-dibencil- α -bencil-NCA (8) (0.070 mmol) en 2.5 mL de MeOH, a la mezcla se le agregaron (0.013 g, 0.035 mmol) de NaBH_4 . Se dejó reaccionar por 1.5 horas a temperatura ambiente. Esta mezcla se monitoreo por TLC hasta ver desaparición de materia prima. La mezcla de reacción se concentró en rotavapor a presión reducida, el residuo se resuspendió en AcOEt y se lavó con agua (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida. El compuesto obtenido fue purificado por cromatografía (hex/AcOEt 6:4). Se obtuvieron 0.006 g del producto puro en forma de sólido blanco con un rendimiento del 13% y un p.f. = 127-129°C.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Kricheldorf, H. R. α -Aminoacid-N-Carboxy-Anhydrides and Related Heterocycles: Syntheses, Properties, Peptide Synthesis, Polymerization. 1ª Edición.; Springer-Verlag. **1987**,1-6.
- 2 (1a) Leuchs, H. *Dtsch. Chem. Ges.* **1906** 39,857. (1b) Leuchs, H.; Man W. *Dtsch. Chem. Ges.* **1907**,40, 3235.
- 3 Cook, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80 (1), 49.
- 4 Acuña, F. Química Orgánica; 1ª Edición: Editorial EUNED. ; **2006**; 178-179.
- 5 Geissman, T. A. Principios de Química Orgánica; 2ª Edición; Editorial Reverte; **1974**; 338-340.
- 6 Eberhard, S.; Klaus, L. The Peptides: Methods of Peptide Synthesis, vol. 1, Ed. Academic Press, **1965**; New York and London.
- 7 Katakai, R. *J. Org. Chem.* ,**1975**, 40, 19.
- 8 Palomo, C.; Oiarbide, M.; Esnal, A.; Landa, A.; Miranda, J. I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5838.
- 9 Clark, R.; Carter, K.; Mullen, B.; Coxon, D.; Owusu-Dapaa, G.; McFarlane, E.; Dao D.; Justice, N. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17; 624.
- 10 Juaristi, E.; Hernandez, H. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7107.
- 11 Leuchs, H.; Geiger, W. *Dtsch. Chem. Ges.*, **1908**, 41, 1721.
- 12 Deming, T.; Cheng, J.; Ziller, J. W., *Org. Lett.*, **2000**, 2(13), 1943.
- 13 Roumestant, M.; McKiernan, M.; Huck, J.; Fehrentz, J.A.; Viallefont, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6541
- 14 Torres-Mejía, F.J. Tesis de Maestría de CQ-UMSNH, Morelia Michoacán, México, **2017**.
- 15 Okada, M. *Proc. Japan Acad.*, **1997**, Ser B, 10, 73
- 16 Wilder, R.; Mobashery, S.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2755.
- 17 Palomo, C.; Aizpurua, J.; Urchegui, R.; García, J. *Chem. Commun.*, **1995**, 22, 2327.
- 18 .Keigo, A; Tsutsumiuchi; Okada, M. *Macromolecules*, **1994**, 27, 875.
- 19 (a)Bailey, J. L. *Nature*, **1949**, 164, 889. (b) Bailey, J. L., *J. Chem. Soc.*; **1950**, 0,3461.
- 20 Kopple, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79 (24), 6442.
- 21 Grant, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**,86, 3570.
- 22 Kricheldorf, H. *Angew. Chem.* **1973**, 85, 86.

- 23 Katakai, R. *J.Org. Chem.*, **1975**, 40, 19.
- 24 Deming, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4240.
- 25 Deming, T. J.; Curtin S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5710.
- 26 Martínez, J. *Tetrahedron*. **1994**; 35 (10), 1557.
- 27 Bode, J. W.; Schäfer, G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1526.
- 28 Deming, T. J.; Cheng, J.; Ziller, J. W. *Org. Lett.* **2000**, 2(13), 1943.
- 29 Akssira, H.; Hasmi, A.; Dahdouh, M.; Boumzebra, A. *Tetrahedron*. **1992**, 33, 14, 1887.
- 30 Carey, A.; Giuliano, M. *Química Orgánica 9ª Edición, 2ª edición en español*, **2014**, 4. 132.
- 31 Bayle, M.; Johnson, R. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35(10), 3575.
- 32 Periasamy, M.; Harish, V. *Tetrahedron*, **2016**, 28; 175.
- 33 Fleming, I.S.; Hart, G.R.; Savage, P.B. *J. Chem. Educ.*, **2000**, 77, 790.
- 34 Levine, I. *Química Cuántica. 5ª Ed.*, Editorial Prentice-Hall., **2001**; 15,467.
- 35 Beltran, J. *Química Teórica y Computacional, 5ª Ed.*, Editorial Castello de la Plana; **2000**, 2, 107.
- 36 Cuevas, G.; Cortes, F. *Introducción a la Química Computacional, 1ª Ed.*, Editorial PrenticeHall; **2003**, 11-26

AneXos

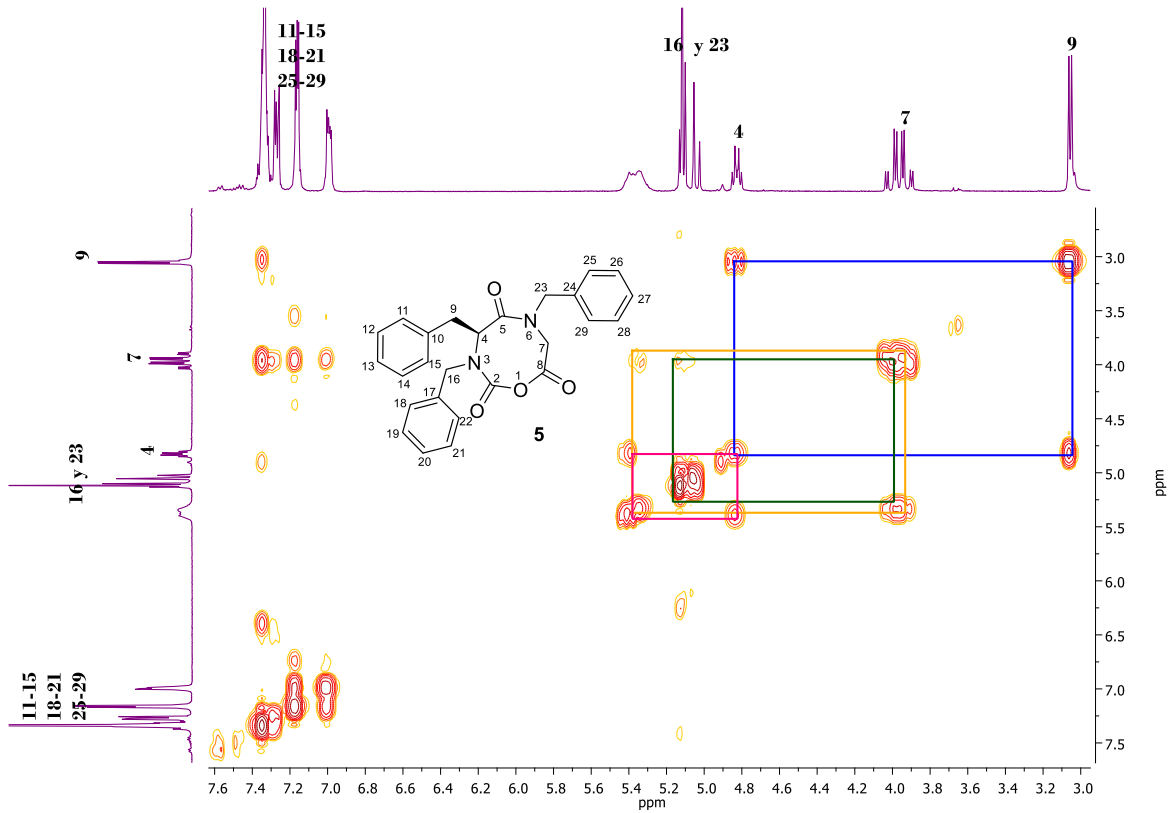


Figura 30 .Espectro COSY a 400 MHz de, (S)-N,N,α-tribenzil-NCA (5) CDCl₃.

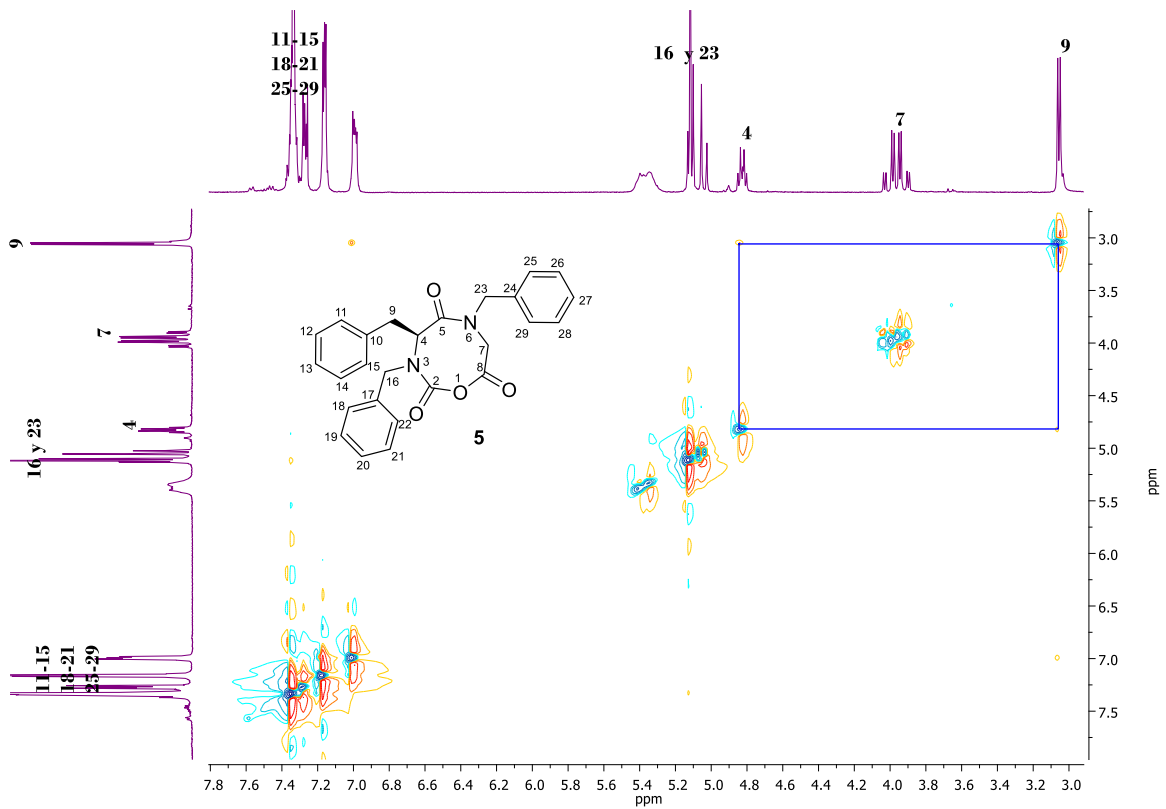


Figura 31. Espectro NOESY a 400 MHz de, (S)-N,N,α-tribenzil-NCA (5), CDCl₃.

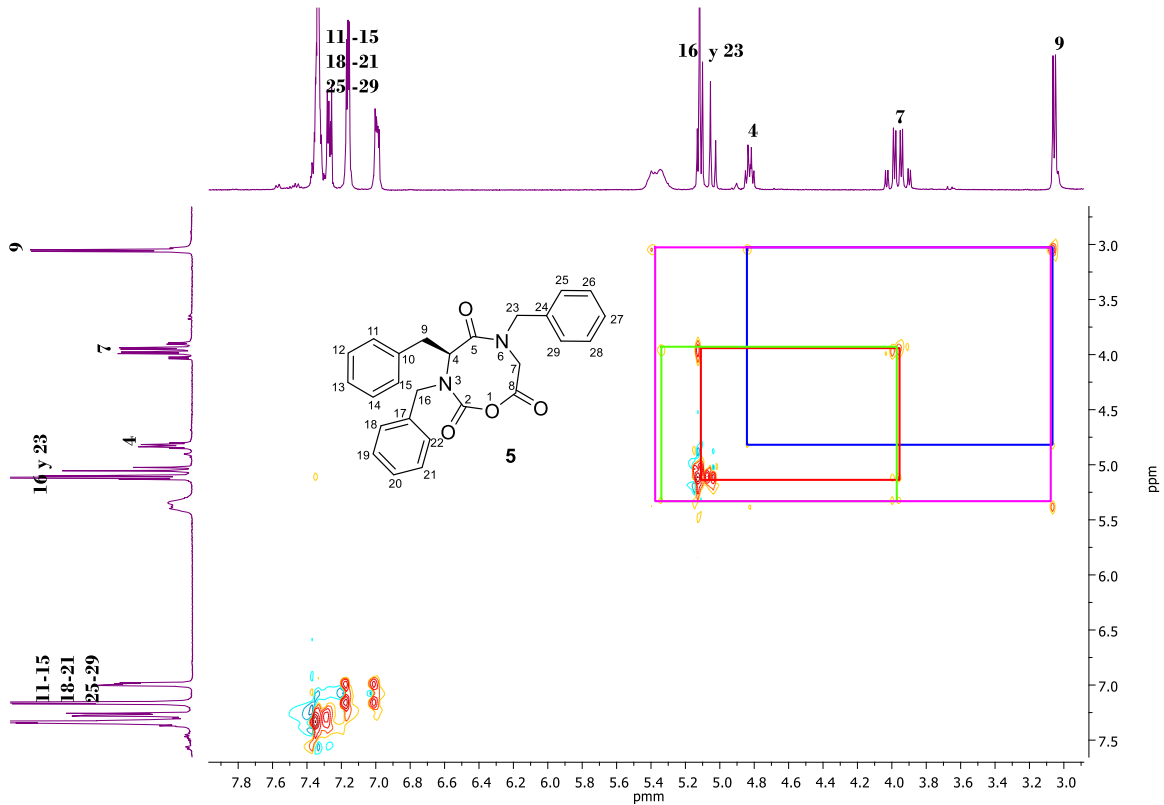


Figura 32. Espectro TOCSY a 400 MHz de, (S)-N,N,α-tribencil-NCA (5), CDCl₃

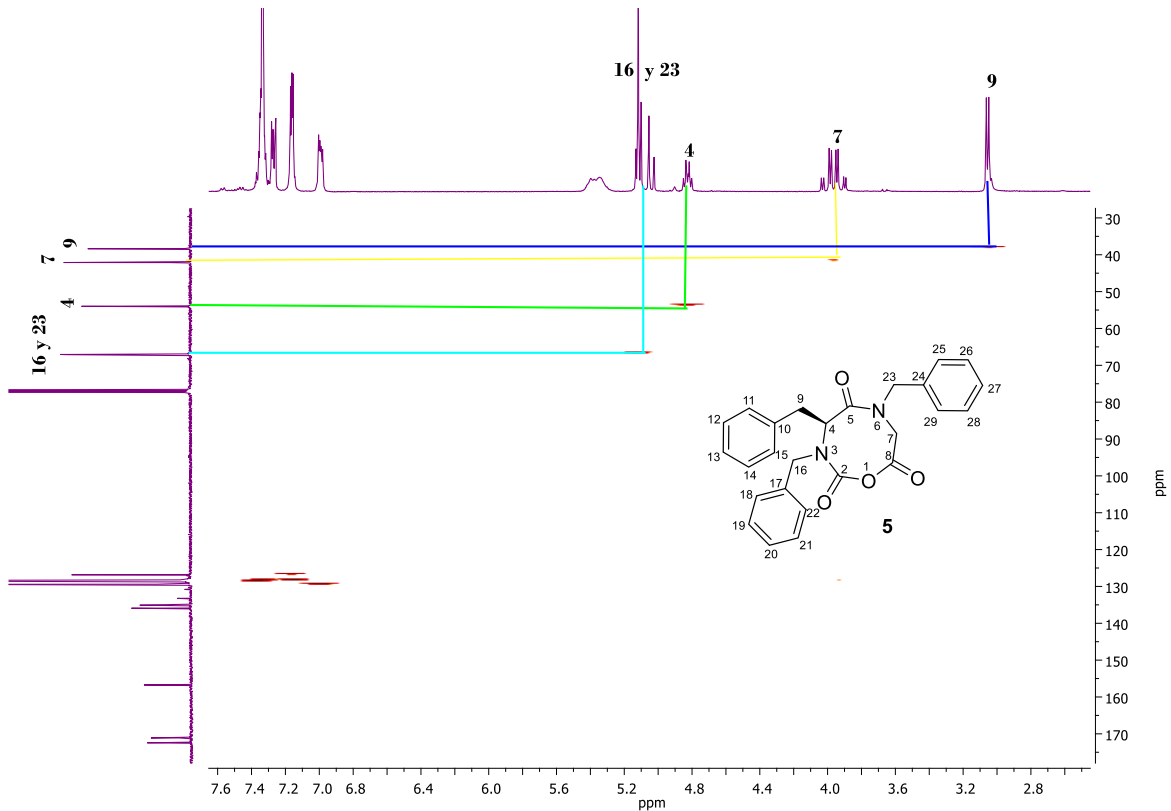


Figura 33. Espectro HETCOR a 400 MHz de, (S)-N,N,α-tribencil-NCA (5), CDCl₃.

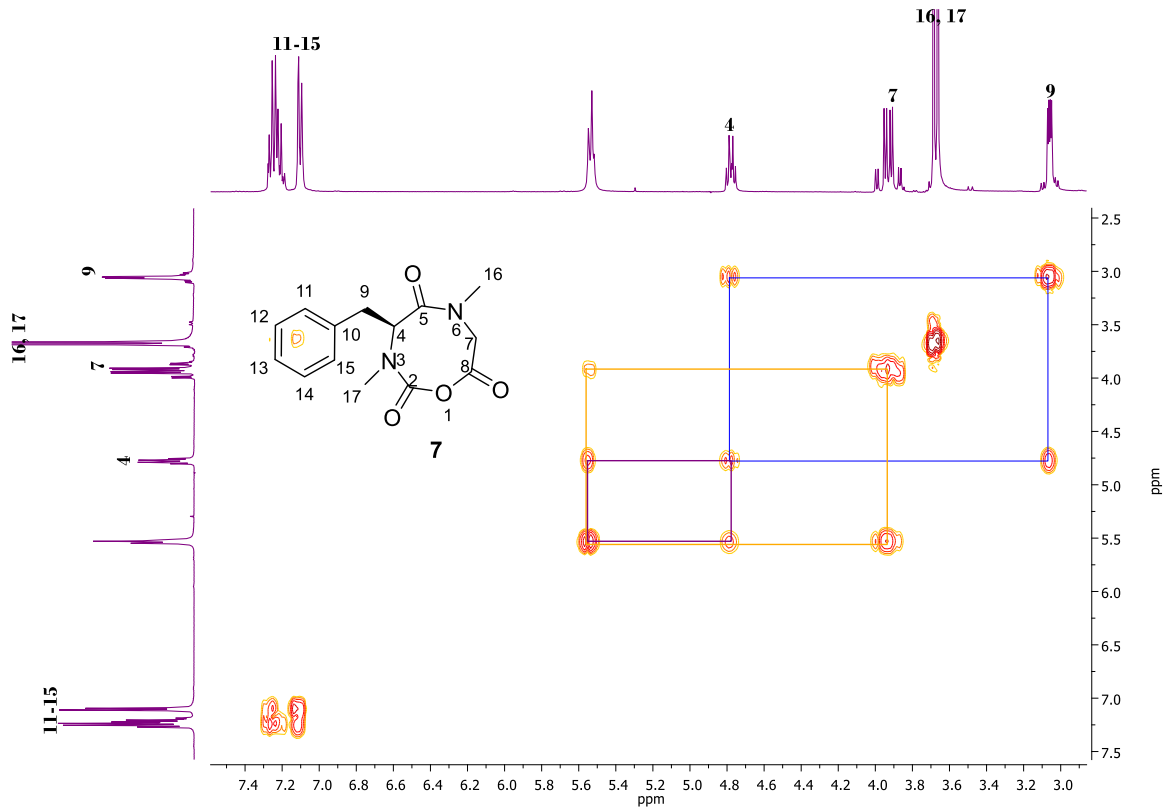


Figura 34 .Espectro COSY a 400 MHz de, *N,N*-dimetil- α -bencil-NCA (**7**), CDCl_3 .

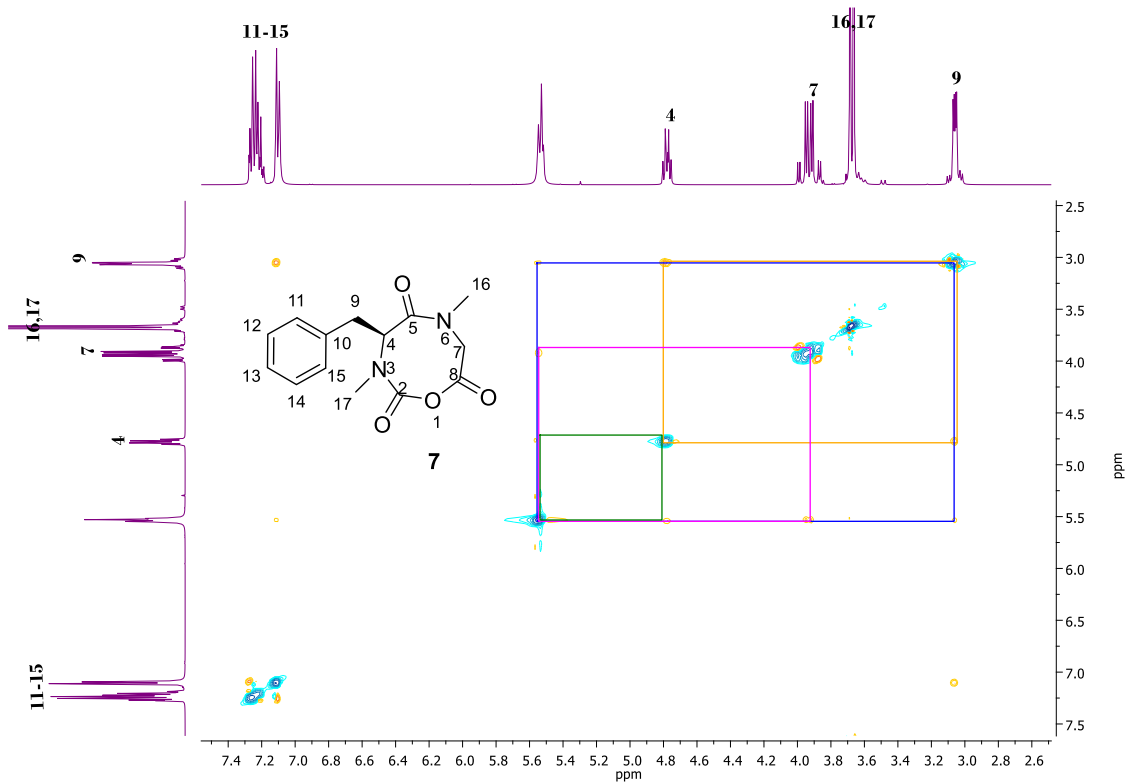


Figura 35. Espectro NOESY a 400 MHz de, *N,N*-dimetil- α -bencil-NCA (**7**), CDCl_3

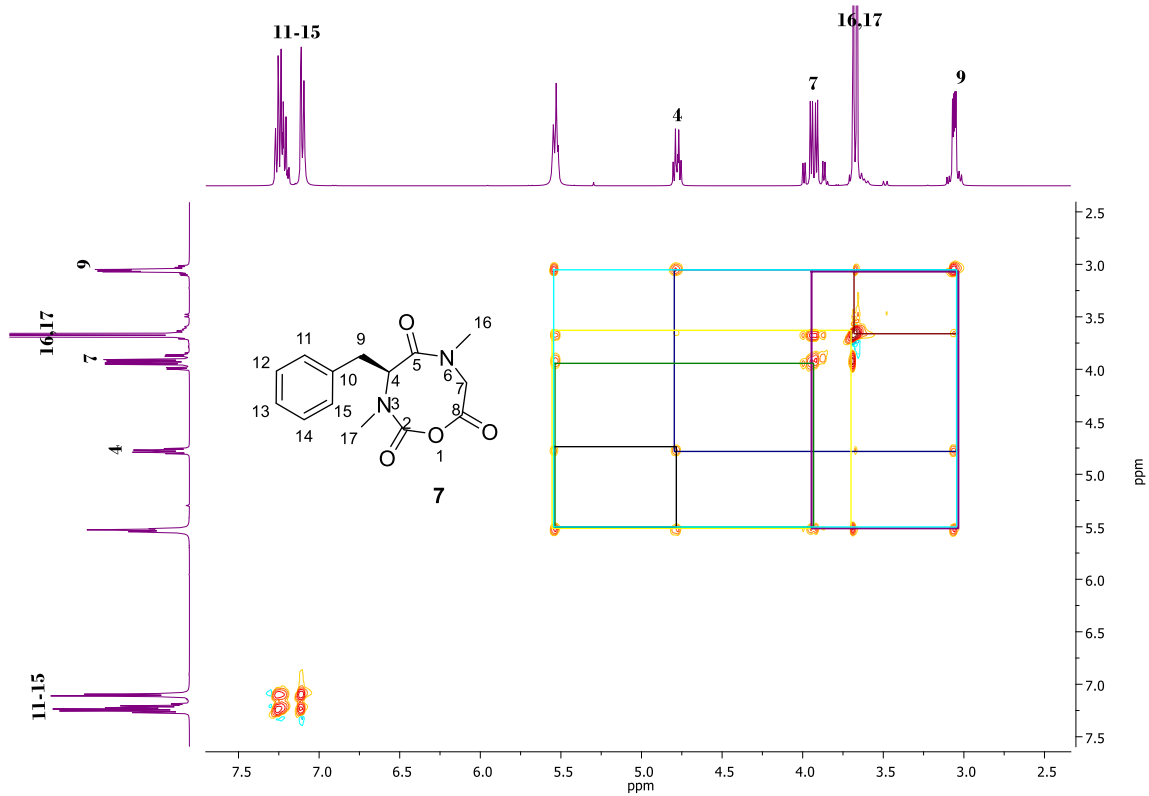


Figura 36. .Espectro TOCSY a 400 MHz de, *N,N*-dimetil- α -bencil-NCA (7), CDCl_3 .

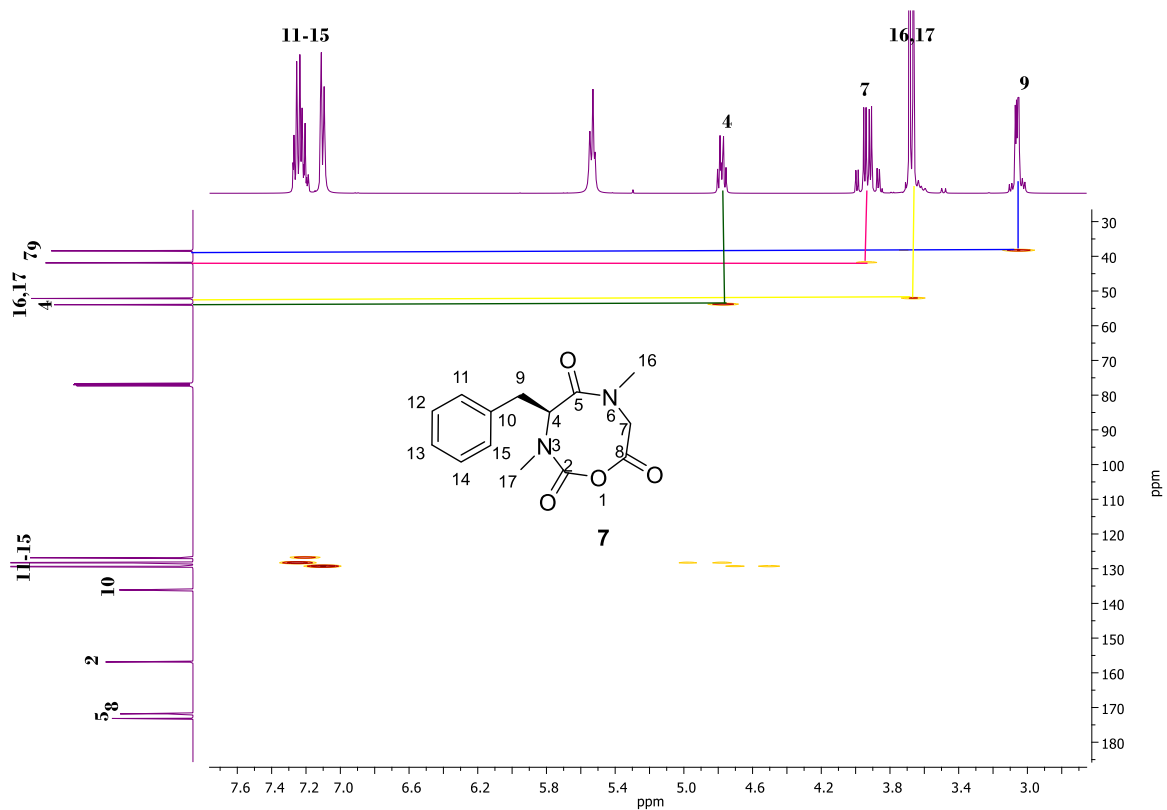


Figura 37. .Espectro HETCOR a 400 MHz *N,N*-dimetil- α -bencil-NCA (7), CDCl_3 .

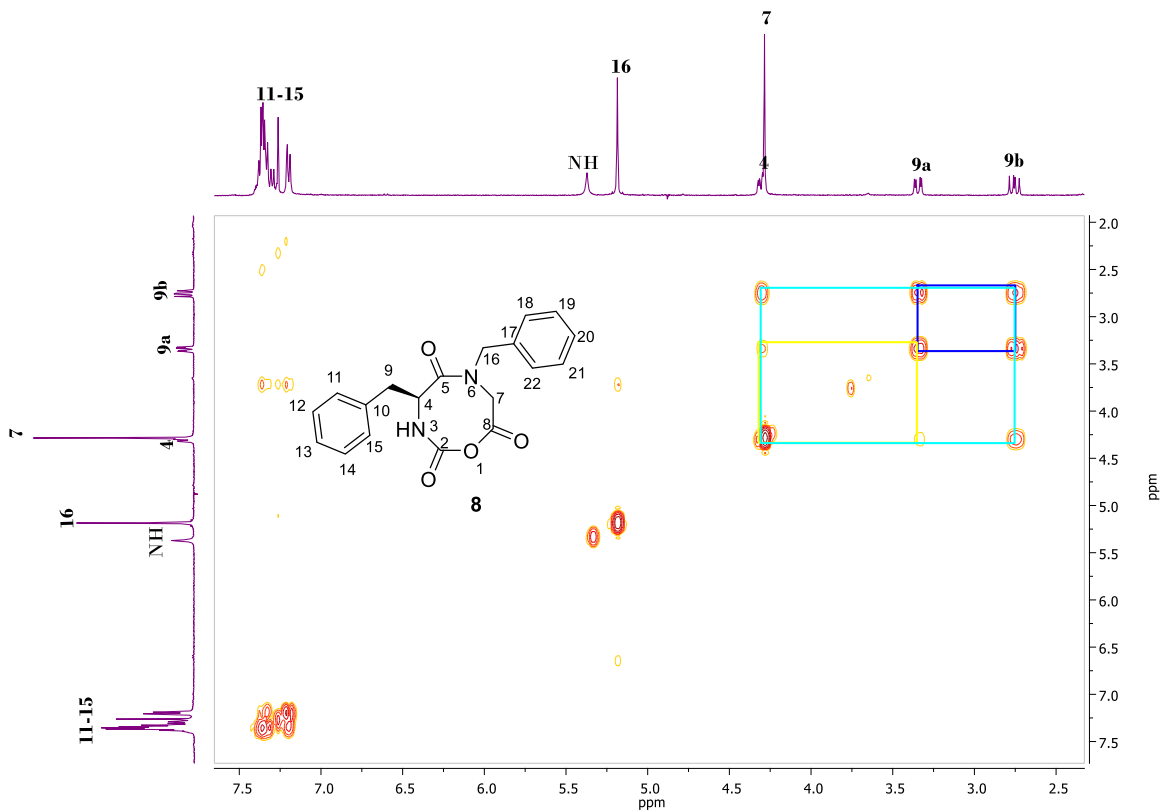


Figura 38. Espectro COSY a 400 MHz de, *N,α*-dibencil-NCA (8), CDCl_3 .

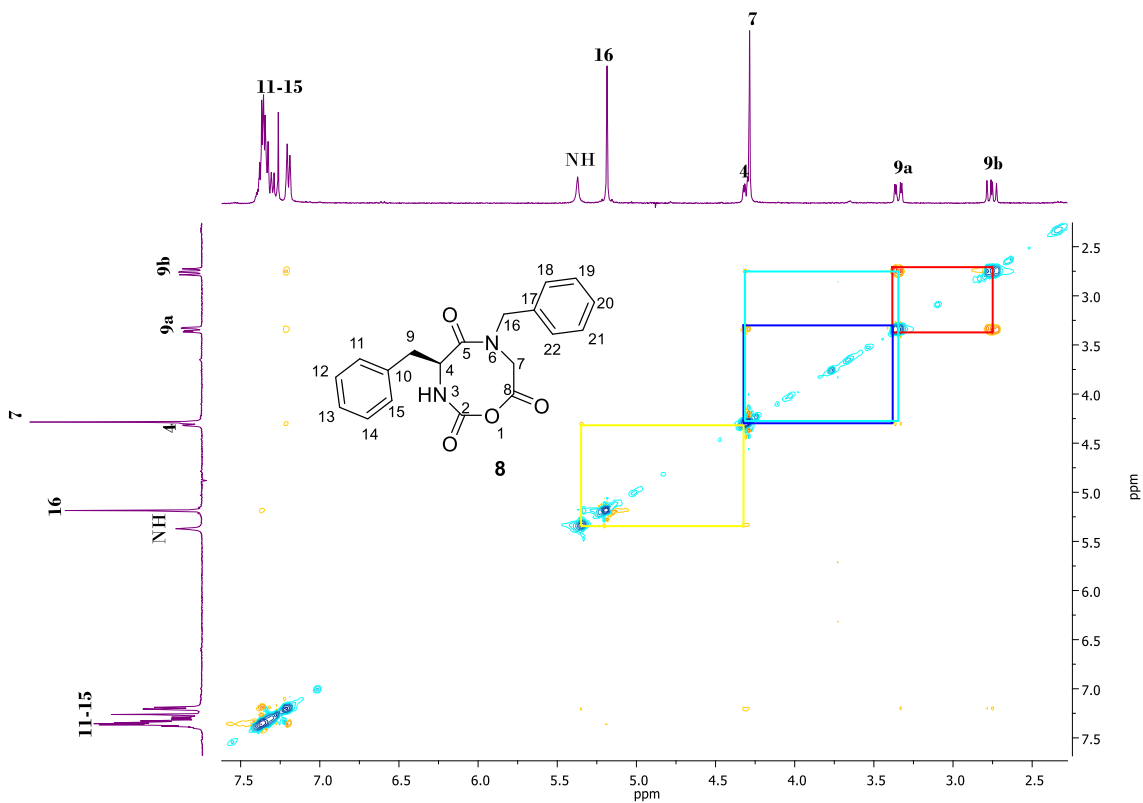


Figura 39. Espectro NOESY a 400 MHz de, *N,α*-dibencil-NCA (8), CDCl_3 .

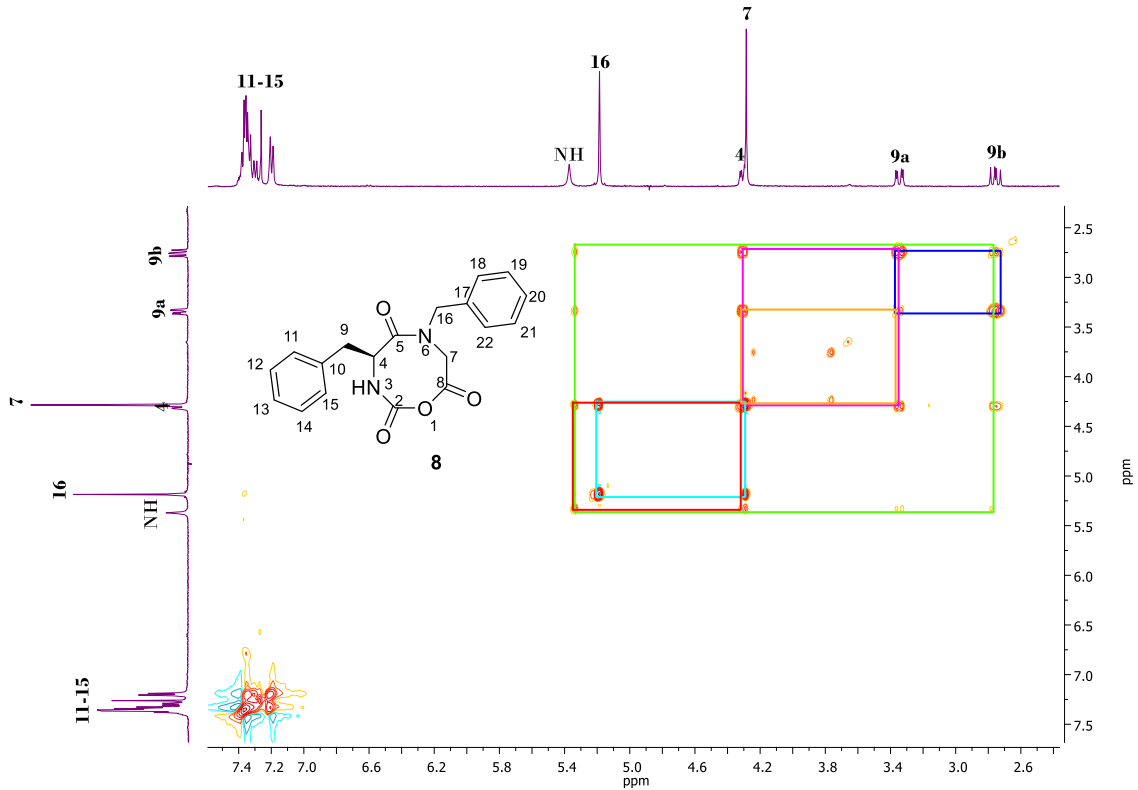


Figura 40. .Espectro TOCSY a 400 MHz de, *N,α*-dibencil-NCA (8), CDCl₃.

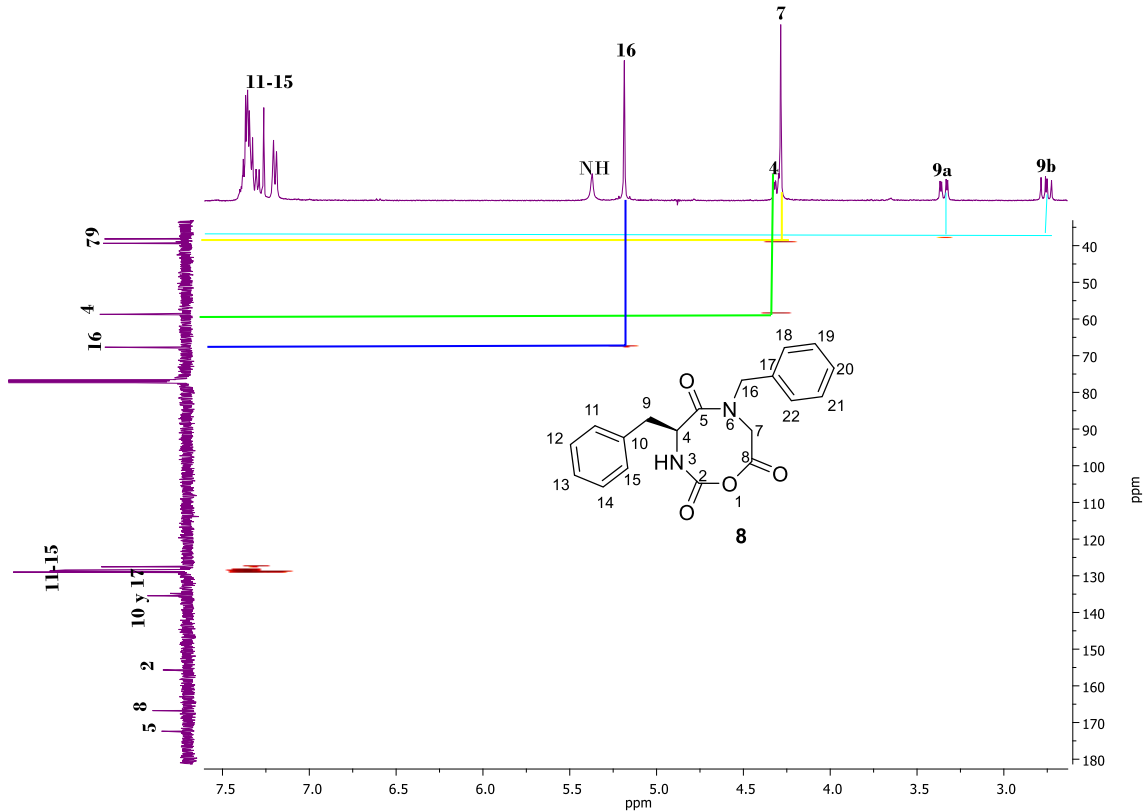


Figura 41. .Espectro HETCOR a 400 MHz de, *N,α*-dibencil-NCA (8), CDCl₃.

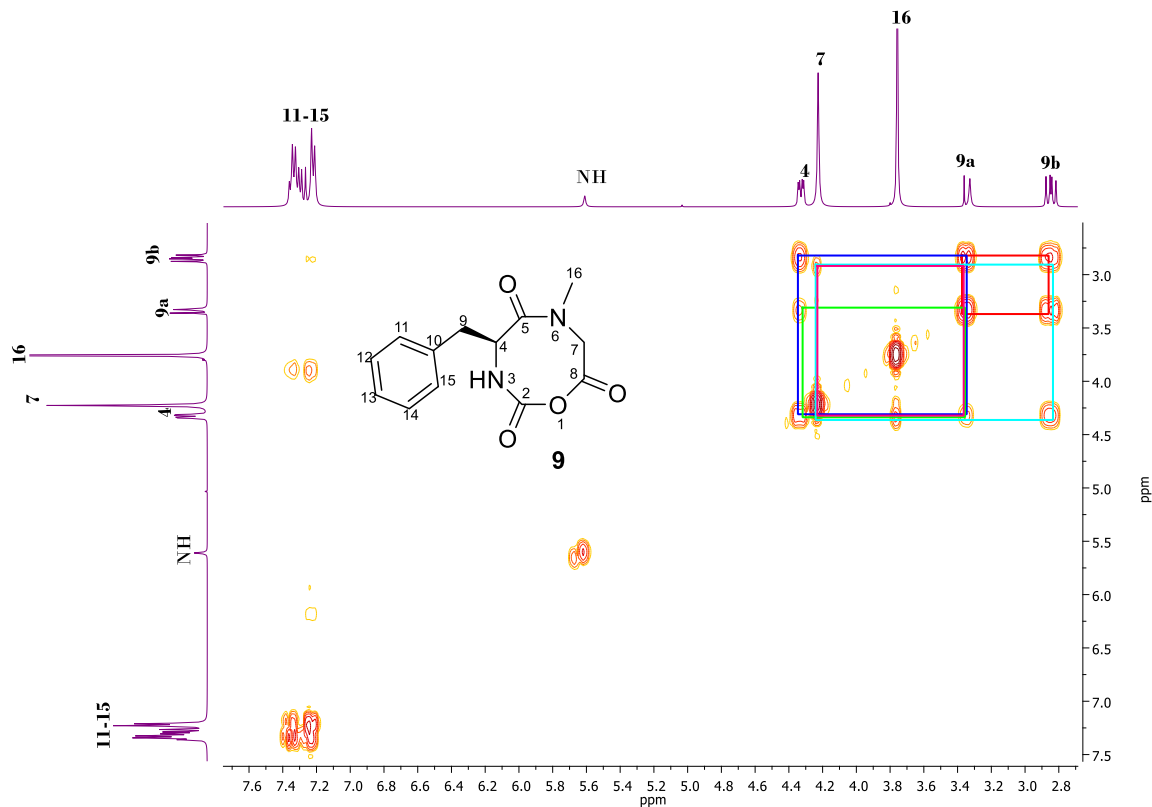


Figura 42.. Espectro COSY a 400 MHz de, *N*-metil- α -bencil-NCA (**9**), CDCl_3 .

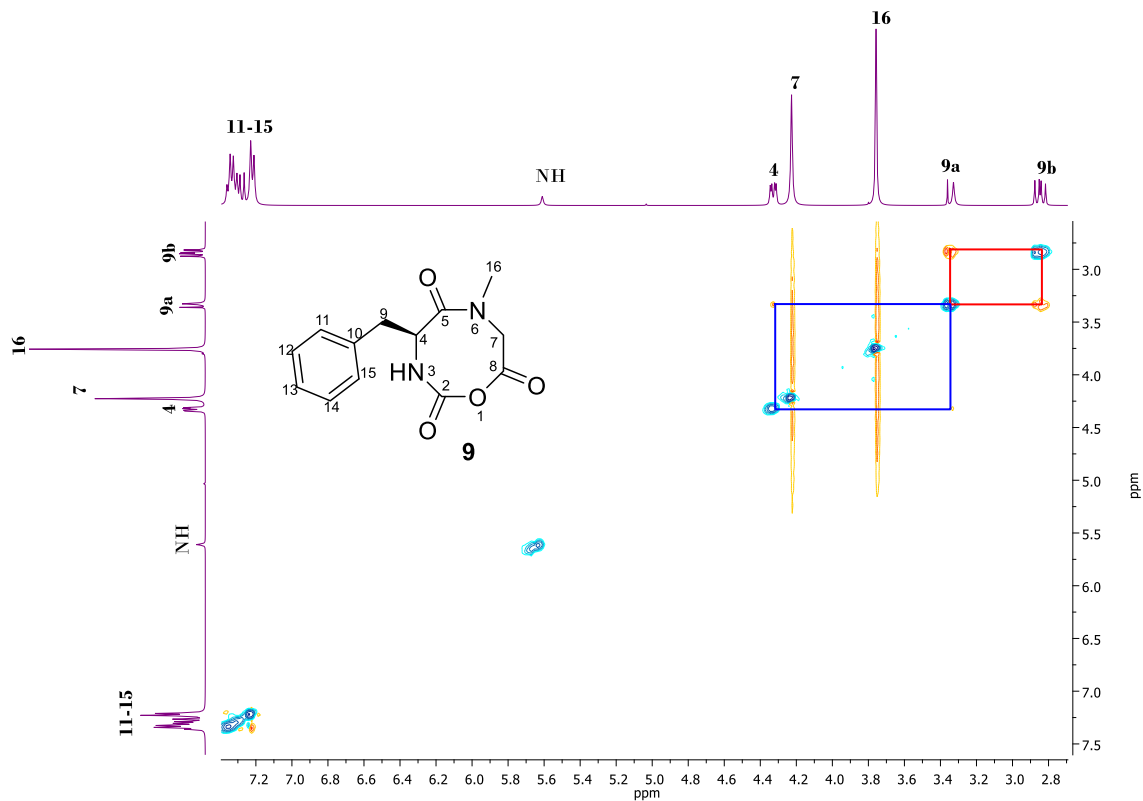


Figura 43. Espectro NOESY a 400 MHz de, *N*-metil- α -bencil-NCA (**9**), CDCl_3 .

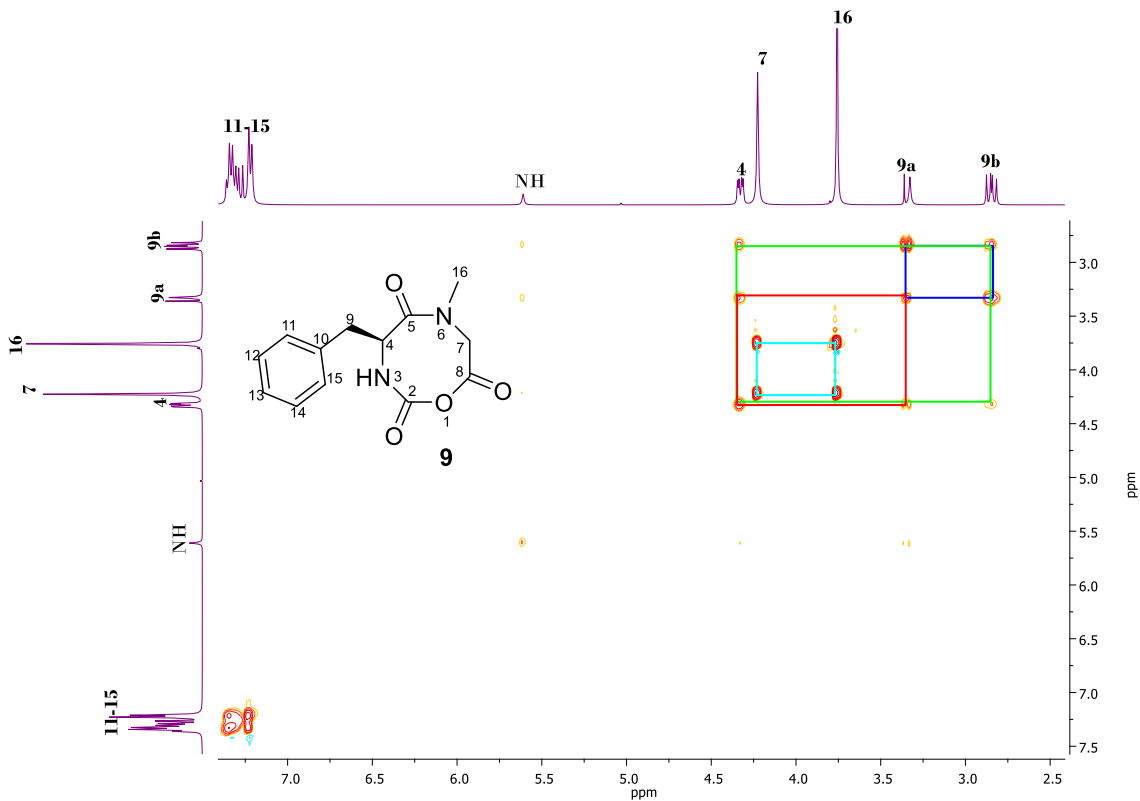


Figura 44 Espectro TOCSY a 400 MHz de, *N*-metil- α -bencil-NCA (**9**), CDCl_3 .

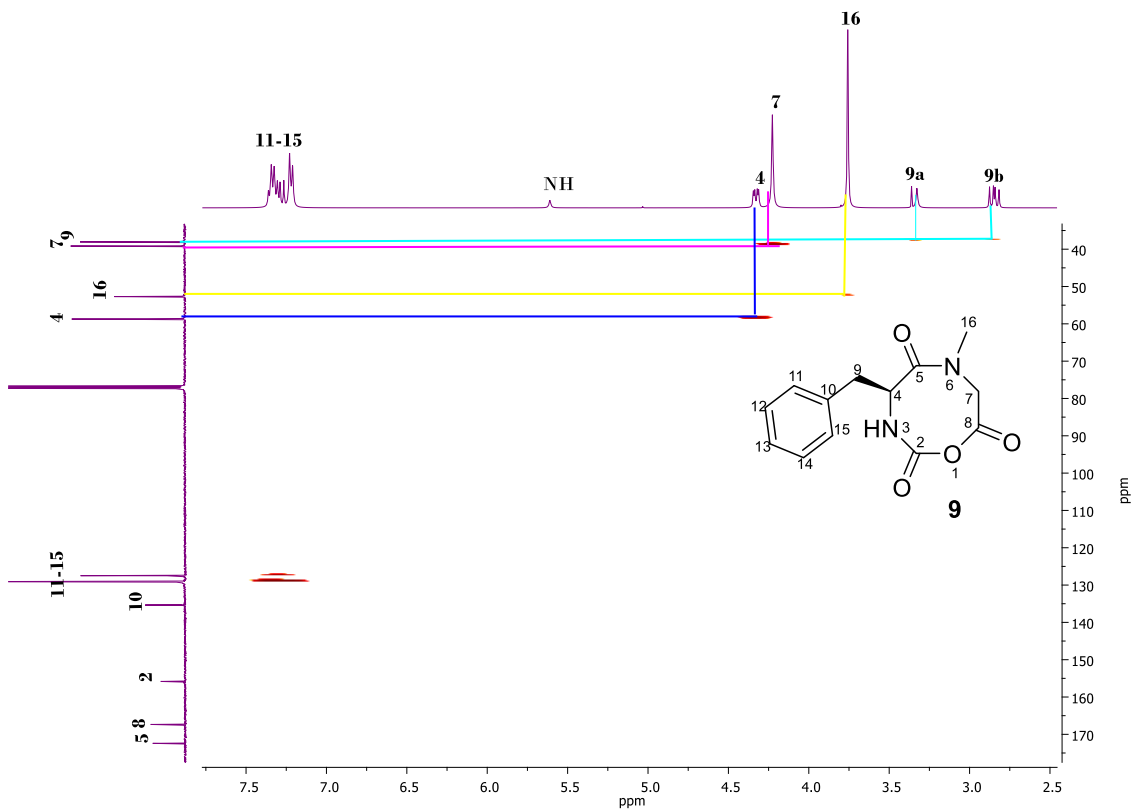


Figura 45 Espectro HETCOR a 400 MHz de, *N*-metil- α -bencil-NCA (**9**), CDCl_3 .

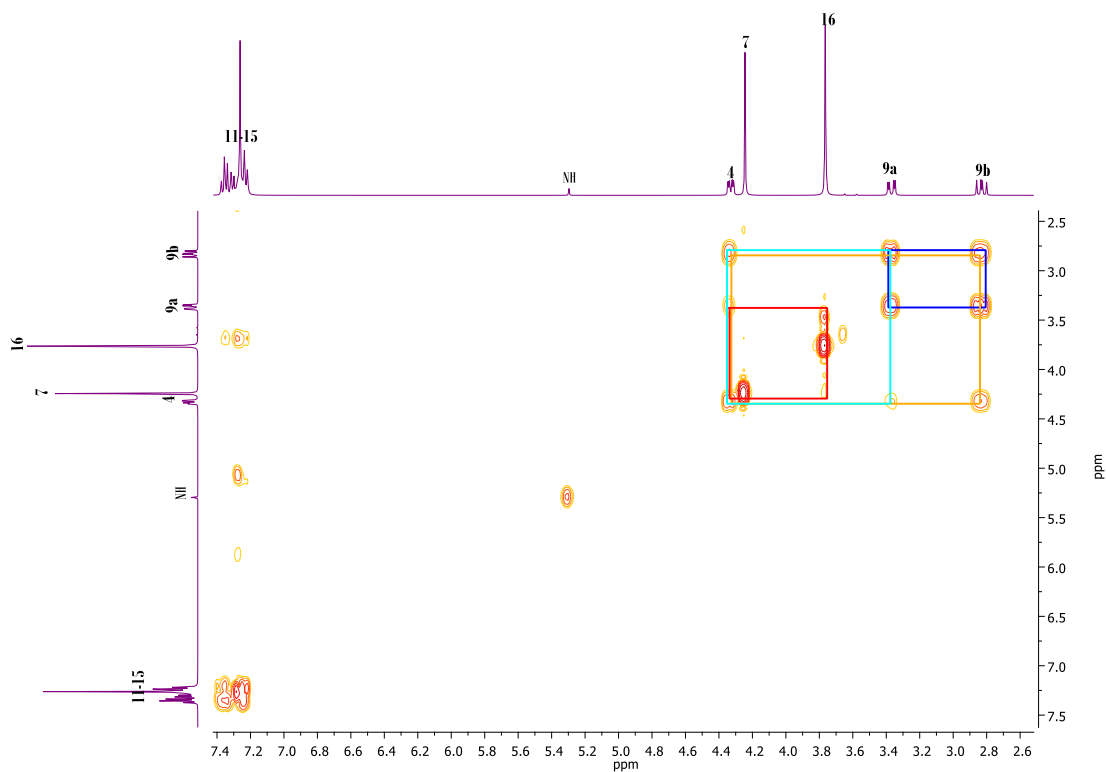


Figura 46. Espectro 2D COSY a 400 MHz de, (S)-[1-oxo-1-(2-oxoetil)-amino]-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo (**10'**).

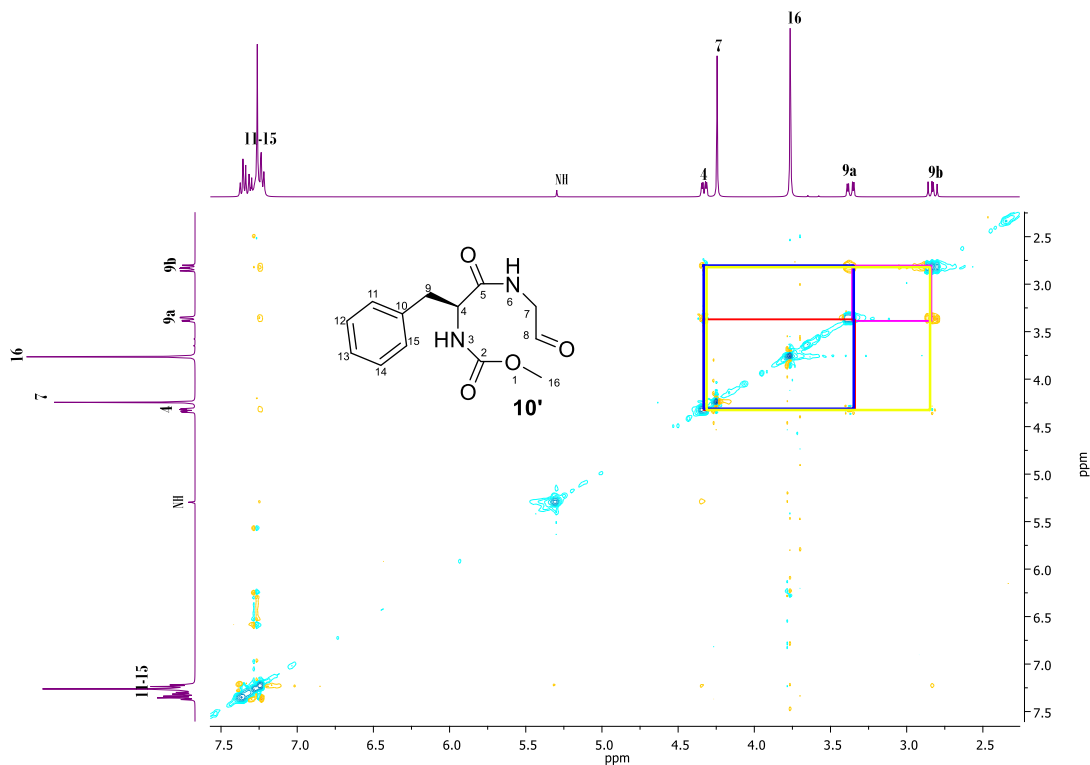


Figura 47. Espectro 2D NOESY a 400 MHz de, (S)-[1-oxo-1-(2-oxoetil)-amino]-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo (**10'**).

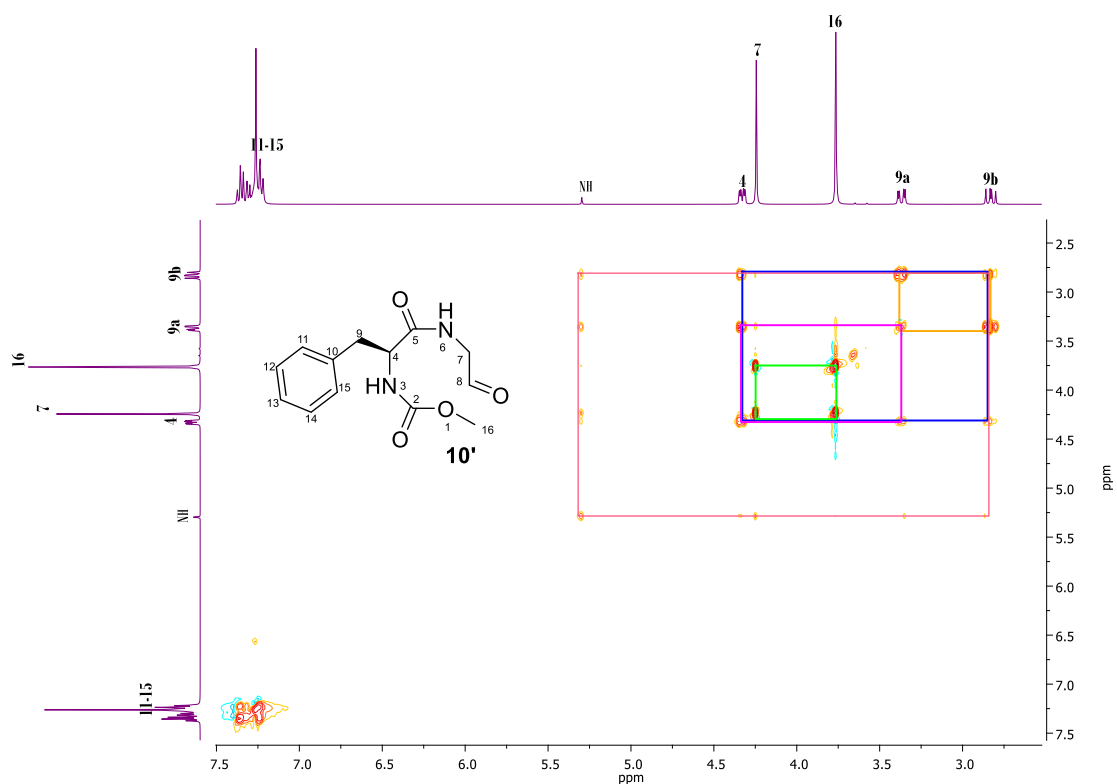


Figura 48. Espectro 2D TOCSY a 400 MHz de, (*S*)-[1-oxo-1-(2-oxoetil)-amino]-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo (**10'**).

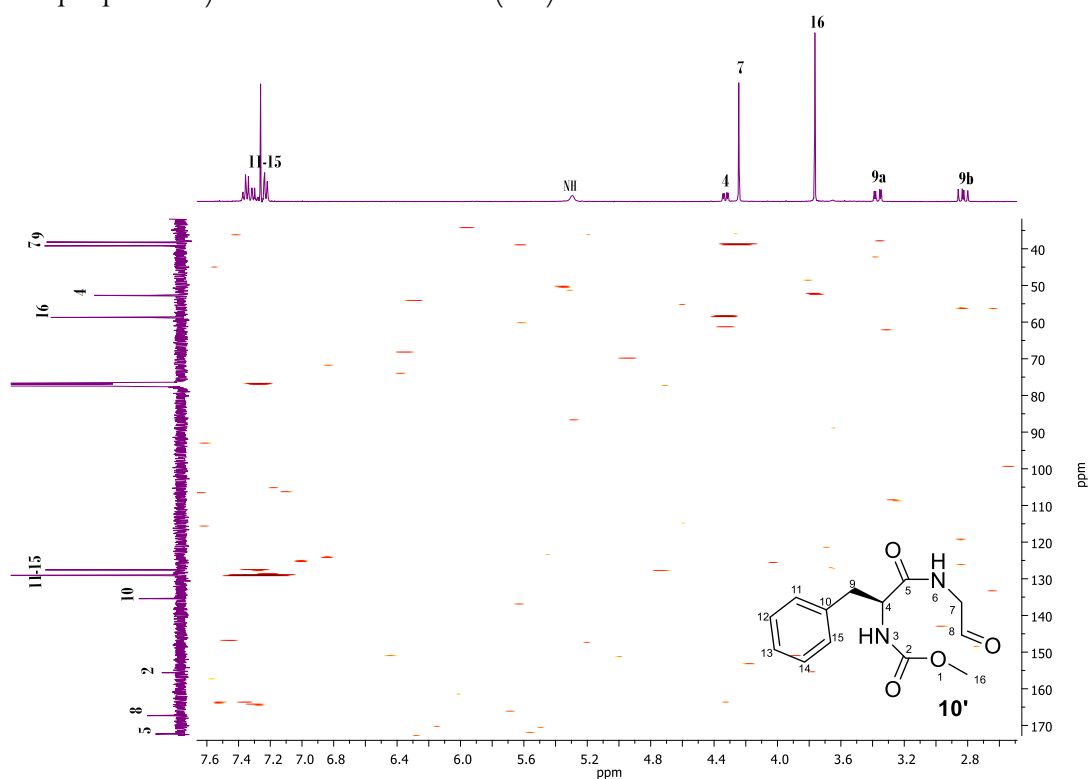


Figura 49. Espectro HETCOR a 400 MHz de, (*S*)-[1-oxo-1-(2-oxoetil)-amino]-3-fenilpropan-2-il) carbamato de metilo (**10'**).