



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO
BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“ESTUDIO DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD
INDUCIDA POR α -AMINOÁCIDOS EN LA
REDUCCIÓN DE DERIVADOS DE FURANO”**

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

PRESENTA

**Q.F.B. JOURDAN JESUS CARRILLO
PEÑALOZA**



DIRECTORA DE TESIS:
D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

MORELIA MICHOACÁN, JULIO 2017

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) y el proyecto de Ciencia Básica CB-2009-131812-Q aprobado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer a mis padres Mría Juana Peñaloza Bustos y Carlos Carrillo Rosas quienes me han apoyado en todo momento, me proporcionado todo lo que ha estado a su alcance y siempre esperando que mejore en cualquier actividad que realice, también a mis hermanos Carlo Dorian (el R), Endrass Juan y Yenifer Orquidia, con quienes he crecido y aunque se aprovecharon de que soy el mas chico para molestarme toda la vida, siempre los apreciare y les estare agradecido por su apoyo.

A mis sobrinitas hermosas Amy y Naomi (arenita), y a mis casi sobrinos Naty y Axel, quienes me hacen recordar que uno nunca debe de dejar de ser niño por dentro, ya que hay que guardar cierta inocencia, además de ser la mayor razón de vivir en un ambiente alegre cuando están presentes.

Muchas gracias Dra. Judit Araceli Aviña Verduzco, por permitirme unirme a su grupo de trabajo, gracias a usted conozco este mundo tan maravilloso de la investigación.

Con el mismo entusiasmo es preciso agradecer al D.C. Juan Diego Hernández Hernández, la D.C. Rosa Elva del Rio Torres, al D.C. Yliana Lopez Castro y al D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez (quien además es el padrino de mi sección de farma), muchísimas gracias por sus aportaciones y sugerencias tan valiosas para enriquecer esta tesis.

Sin duda no puedo dejar de agradecerles a mis amigos, el Deivid (David Calderon), el Pepe (Juan Antonio) y a Luu (Lucero Montiel), con quienes he compartido muchas experiencias gratas y convivencias muy amenas, a pesar de que ha sido poco el tiempo conocerlos, se que son personas geniales y que les depara un futuro muy brillante.

*Les agradezco por su amistad y el todo el tiempo que hemos compartido a mis compañeros del Clan **de los Deivid's y de los Pepe's a Mony, Miriam quien solo se la pasa haciendo TOP's**, Luisja, Ode, Tocallito (Juan Luis), Rouse (Rosalba), Alex, Cristian, Dany, Flavio (Isaí) con quienes he pasado muy buenos momentos y platicas muy divertidas. Tambien quiero agradecer los buenos momentos y platicas con Lirenny quien nunca trabaja y solo se la pasa buscándome pelea, a Hector y a Karen, con quienes también he convivido de manera muy amena.*

Con alegría y una sonrisa le agradezco al Químico Jose Manuel, a la M. C. Cony, al M. C. Jose Luis y al M.C. Ramón Guzmán Mejía por todo el apoyo en los instrumentos que nos reflejan talves la información mas importante dentro de la química, realmente le estoy muy agradecido. Agradesco a Vicky, Blanquita, Rocio, Yuri, don Pedro y a Ivan, quienes siempre nos reciben en el instituto muy alegremente.

También te agradezco mucho M.C. Fernando Pablo Ávila Poliz (el Fercho) ya que fuiste mi sensei, pero lo que más te agradezco es tu amistad. Al equipo de trabajo les como Juanca por contestar siempre a mis dudas, igualmete a Julio y a Freddy por su amistad y compañerismo que me han demostrado en todo este tiempo, además del apoyo en el laboratorio y a la Fashion (Fany) por ser tan fashion y ser una buena compañera de trabajo. A la Marichuy por todo el tiempo que permitio que la molestara para pasar un buen rato en el lab, es una buena amiga.

Agradezco mucho a Lupita, Lupench, Luperta, Lupeol, Lupanona, Lupertilla, Lupencha, mi amor, quien es mi novia y siempre me ha apoyado, a soportado mis arranques de frustracion he ira descontrolada y a seguido junto a mi en las buenas y en las malas y también gracias a ella fue que me anime a entrar al Verano Nicolaita hace 4 años , lo que cambio mi vida y me hiso descubrir que es lo que en verdad deseo ser en el futuro, se que será un camino en el que me encontrare con muchas complicaciones, pero se que con ayuda de su apoyo llegare hasta el infinito.

***“...EL DEPORTE, EL ESTUDIO Y EL TRABAJO,
SON LAS METAS QUE HEMOS DE SEGUIR...”***

RESUMEN

Los heterociclos aromáticos son compuestos presentes en la naturaleza y con propiedades biológicas importantes, ya que son utilizados en la industria farmacéutica, la agroquímica, como colorantes y aditivos. Sin embargo, la hidrogenación asimétrica de compuestos heteroaromáticos ha sido poco estudiada debido a la gran estabilidad que poseen estos compuestos.

En el presente trabajo se realizó la síntesis e hidrogenación estereoselectiva en un solo paso de compuestos *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano catalizada con Pd/C bajo condiciones de reacción suaves.

De igual manera se llevó a cabo un análisis minucioso para la identificación y caracterización de los compuestos obtenidos, además del análisis de estereoselectividad obtenida, a través de Resonancia Magnética Nuclear y Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC).

Palabras clave: Estereoselectividad, furano, hidrogenación, aminoacidos, heterociclos.

ABSTRACT

Aromatic heterocycles are naturally occurring compounds with important biological properties due to are used in the pharmaceutical industry, agrochemical, as colorants and additives. However, the asymmetric hydrogenation of heteroaromatic compounds has been few studied due to the high stability possessed by these compounds.

In the present work was performed the synthesis and stereoselective hydrogenation in one pot of *N*-Cbz-*L*-aminoacyl-*N*-methylenefuran catalyzed with Pd/C under mild reaction conditions.

Similarly was carefully analyzed for identification and characterization of the compounds obtained, besides analysis of stereoselectivity obtained through instrumental methods such as Nuclear Magnetic Resonance and High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Keywords: Stereoselectivity, furan, hydrogenation.

INDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	1
1. INTRODUCCIÓN	4
2. ANTECEDENTES	9
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. OBJETIVOS	18
4.1 Objetivo general	18
4.2 Objetivos específicos.....	18
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	19
6. CONCLUSIONES.....	56
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	58
7.1 Generalidades	58
7.2 <i>N</i> -Protección de aminoácidos con cloroformiato de bencilo (CbzCl)	59
7.3 Acoplamiento de aminoácidos vía anhídridos mixtos	62
7.4 Hidrogenación catalítica de <i>N</i> -Cbz- <i>L</i> -aminoacil- <i>N</i> -metilenfuranos	66
7.5 <i>N</i> -Protección de aminoácidos con di- <i>tert</i> -butil dicarbonato (Boc)	75
8. BIBLIOGRAFÍA	86
9. ANEXOS	88

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.

$[\alpha]_D^{25}$	Rotación específica
°C	Grados Centígrados
AcOEt	Acetato de etilo
atm	Atmósfera
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino),1,1'-binaptaleno
Boc	<i>t</i> -butiloxicarbonilo
CAMP	Ciclohexilmetilfosfina
Cat	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
CCF	Cromatografía de capa fina
COSY	Correlación espectroscópica
d	Señal doble
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de dobles
DiPAMP	1, 2-Bis[(2-metoxifenil)(fenilfosfino)]etano
Ds	Diastereoselectividad
DEPT	Realce sin distorsión por transferencia de polarización
DMHF	4-hidroxi-2,5-dimetil-3-furanona
ee	Exceso enantiomérico
Fen	Fenilalanina
FMP	Fenilmetilfosfina
g	Gramos
Gli	Glicina
HETCOR	Correlación heteronuclear
hex	Hexano
HFIP	Hexafluoro-2-propanol
HMF	5-Hidroximetilfurano
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución

Hz	Hertz
<i>i</i> BBCl	<i>Cloroformiato</i> de isobutilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
nbd	norbonadieno
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
<i>o</i> -An	<i>o</i> -metoxi-fenil ó <i>o</i> -anisil
OTMS	Octadeciltrimetoxisilano
PAMP	Fenilanicilmetilfosfina
Ph	Fenilo
PPF	Ferrocenil difosfina
Pro	Prolina
ppm	Partes por millón
<i>rac</i>	Racemato
rd	Relación diastereomérica
<i>Rf</i>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto	Rendimiento
s	Señal simple
sa	Señal simple ancha
<i>t</i> -Bu	Terbutilo

Tir	Tirosina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Val	Valina
w/w	Relación peso-peso
δ	Desplazamiento químico

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos obtenidos día a día son estudiados por la Química, una disciplina científica que estudia la materia, la estructura y sus transformaciones; como tal, uno de sus objetivos fundamentales, es el conocer en forma precisa la estructura de las moléculas que forman parte de la materia. Una de las ramas de la química encargadas del estudio de dichas estructuras es la estereoquímica, palabra que proviene del vocablo griego *stereos* que significa *sólido, tridimensional o espacial*, por lo tanto la podríamos definir como la rama que tiene como uno de sus objetivos fundamentales, conocer en forma precisa la estructura tridimensional e interacciones entre la geometría de las moléculas que forman parte de la materia.¹ Estas moléculas orgánicas tienen la característica de contener átomos, principalmente carbono, con cuatro sustituyentes diferentes (figura 1), estos átomos son también denominados como centro quiral o centro estereogénico.²

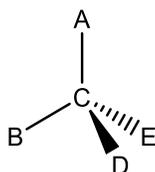


Figura 1. Centro estereogénico.

Dichas moléculas, llamadas quirales o asimétricas, difieren en la distribución en el espacio de sus sustituyentes alrededor de su centro de quiralidad y guardan una relación de imágenes de espejo; a los pares de moléculas con estas características se les conoce como enantiómeros (figura 2).

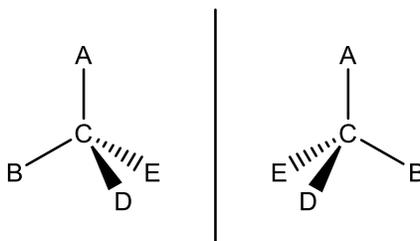


Figura 2. Moléculas enantioméricas.

Las propiedades físicas como la densidad, el punto de fusión y el punto de ebullición son idénticas para los enantiómeros, exceptuando la dirección de rotación del plano de la luz polarizada; sin embargo, los enantiómeros pueden tener diferencias notables en las propiedades que dependen del arreglo de los átomos en el espacio.³ Dentro de la química muchas de las moléculas o macromoléculas relacionadas con la vida son quirales (proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos, etc.) por lo que se comprende de inmediato la extraordinaria importancia de la síntesis asimétrica, ya que los dos enantiómeros de una sustancia quiral (por ejemplo, un fármaco, un perfume o un pesticida) interactúan de modo diferente con el receptor quiral, pudiendo producir efectos muy distintos.⁴

Un buen ejemplo de la marcada diferencia en la acción de las dos formas enantioméricas de un compuesto determinado es el de la penicilamina, en la que el enantiómero *R* actúa captando metales en personas intoxicadas por mercurio, oro, cobre y plomo, mientras que el enantiómero *S* genera atrofia ocular que puede producir ceguera (figura 3).⁵

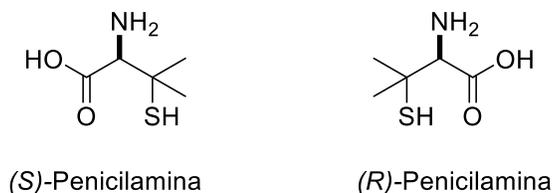


Figura 3. Estructuras de los enantiómeros de la penicilamina.

Por lo tanto, la síntesis de compuestos enantioméricamente puros se ha convertido en uno de los principales retos de la química orgánica.

Es por eso que una de las áreas de la química con mayor actividad en los últimos años es la síntesis asimétrica, la cual es de gran importancia, al ser la metodología que permite a la síntesis de fármacos, vitaminas, aditivos alimenticios, etc., en su configuración activa.¹ En este sentido, la asimetría molecular representa por lo tanto un reto en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. La naturaleza es compleja e imitarla no es tarea sencilla, es así que muchos de los intentos por llevar

a cabo síntesis de moléculas quirales acaban normalmente con excesos enantioméricos menores al 10% o con la obtención de racematos.

En 1976 Morrison y Mosher describieron la síntesis asimétrica como “Un proceso en el que una unidad aquiral por interacción con un sustrato, y mediante un reactivo se transforma en un compuesto quiral, que es una mezcla de enantiómeros en diferentes proporciones”.⁶

Dentro de la síntesis asimétrica si una reacción, que genera un doble enlace carbono-carbono o un centro asimétrico en un producto forma un estereoisómero de preferencia frente a otro es una reacción estereoselectiva.⁷

Para llevar a cabo una síntesis asimétrica se requiere del conocimiento de tres principios: 1) Los reactantes ópticamente inactivos con catalizadores o disolventes aquirales, dan como resultado productos ópticamente inactivos. Con ayuda de un catalizador quiral, como por ejemplo una enzima, cualquier producto en el que se forme un centro quiral será ópticamente activo. 2) Un segundo centro quiral generado en un compuesto quiral, puede no tener igual oportunidad para las configuraciones *R* y *S*; usualmente no se obtiene una mezcla 50:50 de diastereómeros y 3) El reemplazo de un átomo o de un grupo en un centro quiral se puede presentar con la conservación o la inversión de la configuración, o con una mezcla de las dos (racemización completa o parcial), dependiendo del mecanismo de la reacción.⁸

Los métodos desarrollados dentro de la síntesis asimétrica, se basan principalmente en el uso de sustratos de partida enantioméricamente puros como fuente de quiralidad (acervo quiral), o introduciendo la quiralidad en los productos sintéticos mediante un auxiliar o un catalizador quiral desarrollado con este fin.

El acervo quiral es, como se mencionó anteriormente, un conjunto de compuestos quirales enantioméricamente puros obtenidos de fuentes naturales, entre los que destacan aminoácidos, hidroxácidos, carbohidratos, terpenos, alcaloides, etc.⁹

Otra metodología ampliamente utilizada por los químicos es el uso de los reactivos conocidos como “auxiliares quirales” que son entidades químicas que se unen

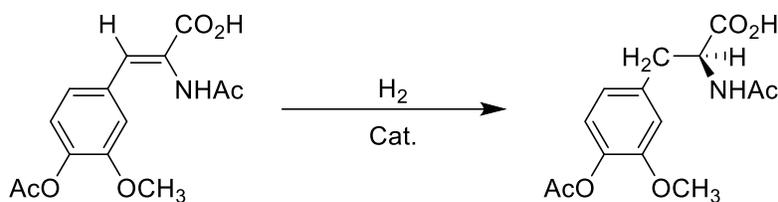
covalentemente a un sustrato proquiral de manera temporal, induciendo la creación estereoselectiva de un nuevo centro estereogénico sobre el mismo.¹⁰ En condiciones ideales, un auxiliar quiral debe comportarse como catalizador, es decir, una pequeña cantidad de sustancia quiral debe ser capaz de generar una gran cantidad de un producto también quiral, a una velocidad muy superior a la de la misma reacción en su ausencia, en una acción química muy similar a la de las enzimas en la naturaleza. Por otra parte los “catalizadores quirales” cumplen con la función que a partir de una pequeña cantidad de sustancia quiral, debe ser capaz de generar una gran cantidad de producto también quiral (figura 4).⁴



Figura 4. Moléculas utilizadas como acervo quiral (aminoácidos), auxiliar quiral (ácido mandélico) y catalizador quiral (Ru-BINAP).

La catálisis ha sido reconocida como un método versátil para la síntesis orgánica, ya que se realiza bajo condiciones de reacción suaves, de bajo costo, pequeñas cantidades de catalizador, reactivos y disolventes amigables con el medio ambientalmente, y la posibilidad de preparación a gran escala en procesos químicos.¹¹

En este contexto, una de las reacciones estereoselectivas de mayor importancia es la hidrogenación catalítica, esta se lleva a cabo en condiciones heterogéneas utilizando metales de transición como catalizadores, tales reacciones se llevan a cabo en la superficie del catalizador.¹² Un ejemplo de la hidrogenación asimétrica es la reportada por Knowles en 1983 la cual ganó el Premio Nobel en Química del año 2001, donde realiza la síntesis de *L*-dopa a partir de la enamida proquiral (esquema 1), haciendo uso de diferentes catalizadores (figura 5) y evaluando la enantioselectividad obtenida del derivado de la fenilalanina precursor de la *L*-dopa.¹³



Esquema 1. Hidrogenación asimétrica de una enamida proquiral.

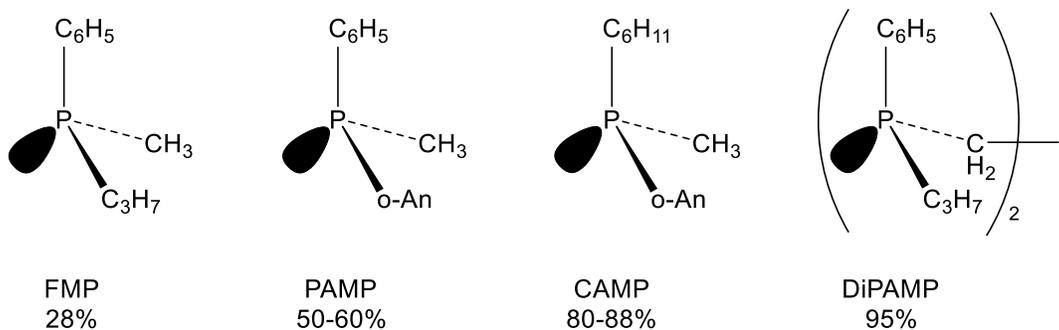


Figura 5. Catalizadores quirales utilizados en la síntesis de la *L*-dopa.

Por otra parte, dentro de la química orgánica la reducción estereoselectiva de anillos aromáticos sustituidos asimétricamente todavía representa un desafío particular, que se refleja por el pequeño número de informes de éxito.¹⁴ La hidrogenación asimétrica de compuestos heterocíclicos es raro, aunque la transformación estereoselectiva podría ser útil para la construcción de esqueletos heterocíclicos ópticamente activos.¹⁵

2. ANTECEDENTES

Los heterociclos aromáticos de cinco miembros son moléculas orgánicas incluidas en un sinnúmero de compuestos presentes en la naturaleza y reciben especial atención, como consecuencia de las propiedades biológicas que presentan. Este interés se debe al rango tan amplio de acción que poseen, entre las que destacan su uso en la farmacéutica, la agroquímica, como colorantes y aditivos.¹²

Dentro de este grupo de heterociclos se encuentra el furano, un compuesto de fácil acceso, debido a que se encuentra en muchos compuestos presentes en la naturaleza y los cuales poseen actividad biológica importante, como es el caso de las pentosas (figura 6), las cuales son utilizadas por los organismos vivos como fuente de energía y almacenamiento, o como principales componentes del ácido ribonucleico como la ribosa.

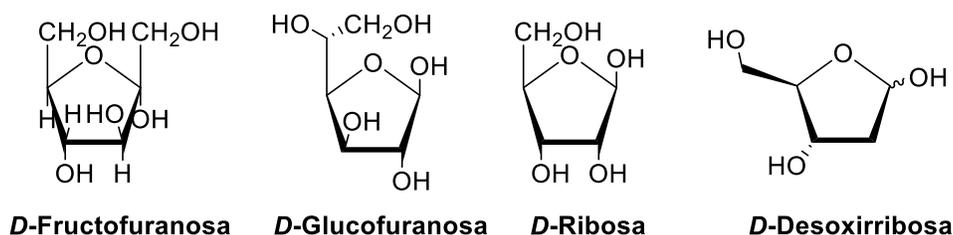
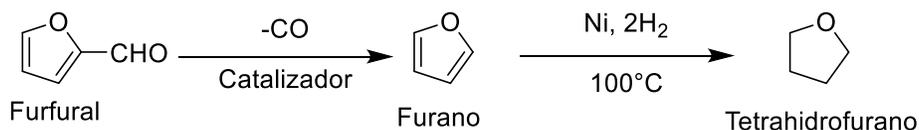


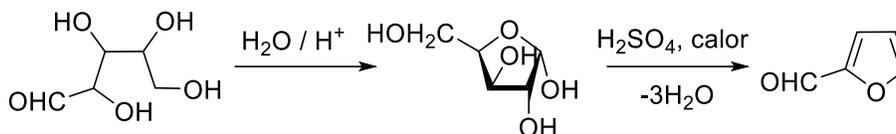
Figura 6. Azúcares derivados de furano.

Su importancia comercial se debe principalmente a su papel como precursor del tetrahidrofurano (THF), el cual es un disolvente ampliamente utilizado,¹⁶ este se puede sintetizar a través del furfural realizando una reacción de descomposición del furfural a temperaturas próximas a 250°C y presión atmosférica, obteniendo primeramente el furano, esto es seguido por una hidrogenación catalítica a altas temperaturas (esquema 2).¹⁷



Esquema 2. Síntesis de tetrahidrofurano.

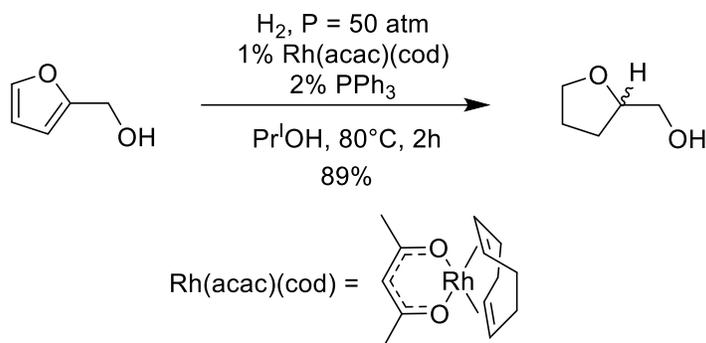
Como se mencionó anteriormente, el derivado más importante del furano es el furfural. Este aldehído se obtiene por la deshidratación con H_2SO_4 de las pentosas presentes en el salvado, la cáscara de avena o el marlo del maíz (Esquema 3).



Esquema 3. Obtención del furfural.

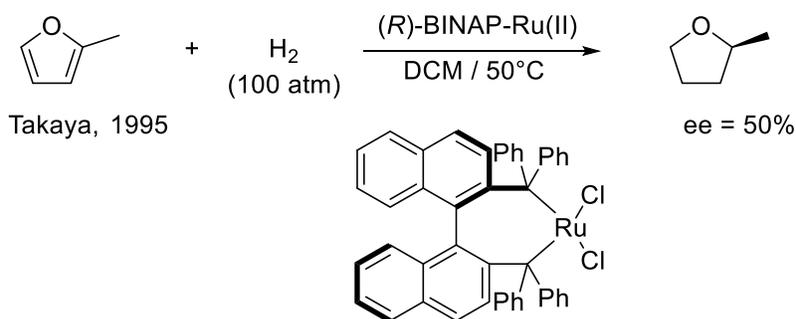
Por otra parte, la hidrogenación asimétrica de compuestos heteroaromáticos ha sido poco estudiada comparada con la hidrogenación asimétrica de otros compuestos insaturados como olefinas, cetonas e iminas. Probablemente debido a 1) La gran estabilidad de los compuestos aromáticos por lo general requieren elevadas temperaturas y presiones lo que afecta la enantioselectividad de la reducción,¹⁸ 2) Puede ocurrir desactivación y/o envenenamiento de los catalizadores, por compuestos heteroaromáticos que contienen átomos de nitrógeno y azufre, 3) La falta de un grupo de coordinación secundario que interactúe con el átomo del metal, dificulta el que se lleve a cabo la reacción enantioselectiva.¹⁹ A pesar de las dificultades antes citadas, la búsqueda de catalizadores eficientes y condiciones de reacción adecuadas, en la hidrogenación asimétrica de compuestos heteroaromáticos continúa.

En este sentido, la introducción de catalizadores de rodio y rutenio permitió una reducción selectiva de furanos sin romper el enlace C-O. Los catalizadores utilizados contenían ligandos de fosfina y la combinación de Acetilacetato-(1,5-ciclooctadien)-rodio(I) ($Rh(acac)(cod)$) y trifenilfosfina. Sin embargo, al tratarse de catalizadores de rodio aquirales, los derivados hidrogenados se obtenían como racematos (esquema 4).²⁰



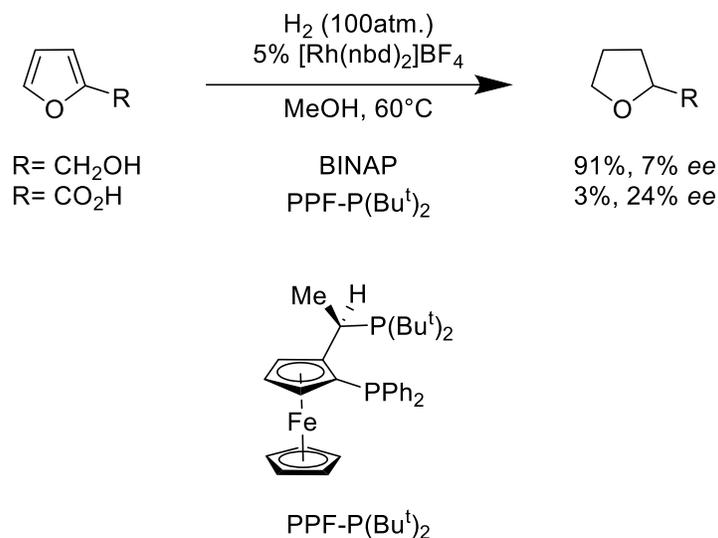
Esquema 4. Hidrogenación del anillo de furano del alcohol furfúrico utilizando como catalizador Rh(acac)(cod) .

El primer ejemplo de hidrogenación asimétrica homogénea de furanos fue reportado en 1995 por Takaya y col.,²¹ ellos sometieron el 2-metilfurano a condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador de rutenio derivado de BINAP (esquema 5). El producto tetrahidrofuránico se obtuvo con un exceso enantiomérico (*ee*) del 50%.



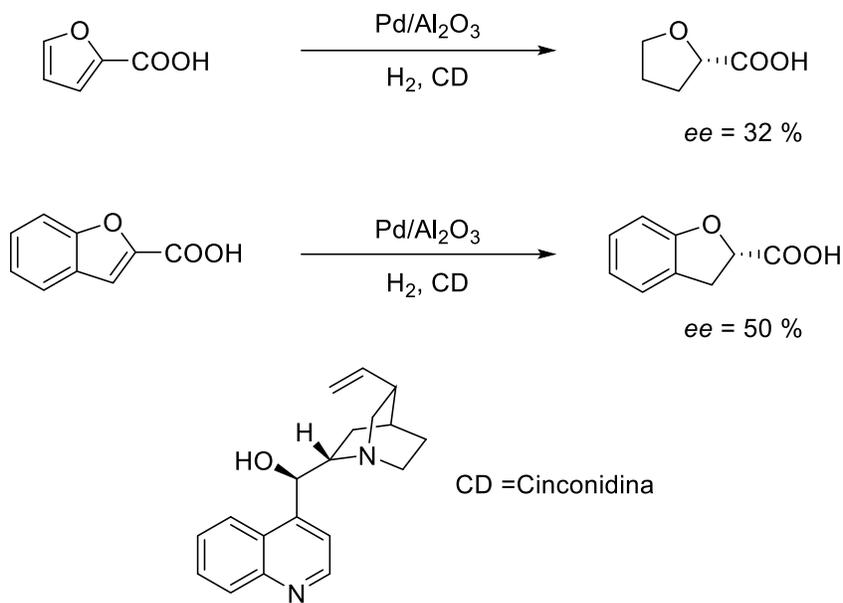
Esquema 5. Hidrogenación asimétrica del 2-metilfurano.

Studer y col., realizaron la hidrogenación enantioselectiva de hidroximetilfurano y ácido 2-furoico, haciendo uso de un complejo quiral de $[\text{Rh}(\text{norbornadieno})_2]\text{BF}_4$ con diferentes ligandos como BINAP y ferrocenil bifosfina ($\text{PPF-P}(\text{Bu}^t)_2$), como inductores de estereoselectividad. Sin embargo la enantioselectividad alcanzada fue muy pobre, obteniendo *ee* de 7 y 24% y rendimientos entre el 3 y 91% (esquema 6).²²



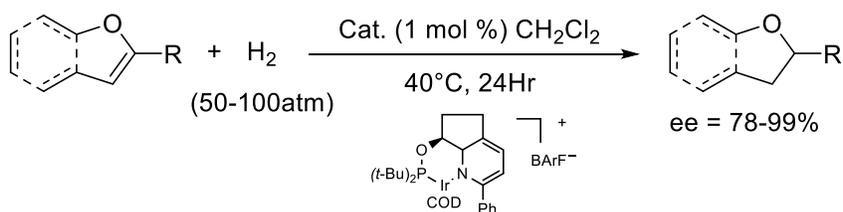
Esquema 6. Hidrogenación enantioselectiva de hidroximetilfurano y ácido 2-furoico reportada por Studer.²²

En el año 2003 Alfons Baker y col., llevaron a cabo la hidrogenación enantioselectiva de derivados de ácidos carboxílicos de furanos y benzofuranos, haciendo uso del catalizador $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$ con cinconidina (CD) la cual induce la enantioselectividad de la reacción. Obteniendo los derivados tetrahidrofuránicos con un ee del 32% para los furanos y del 50% para los benzofuranos (esquema 7).²³



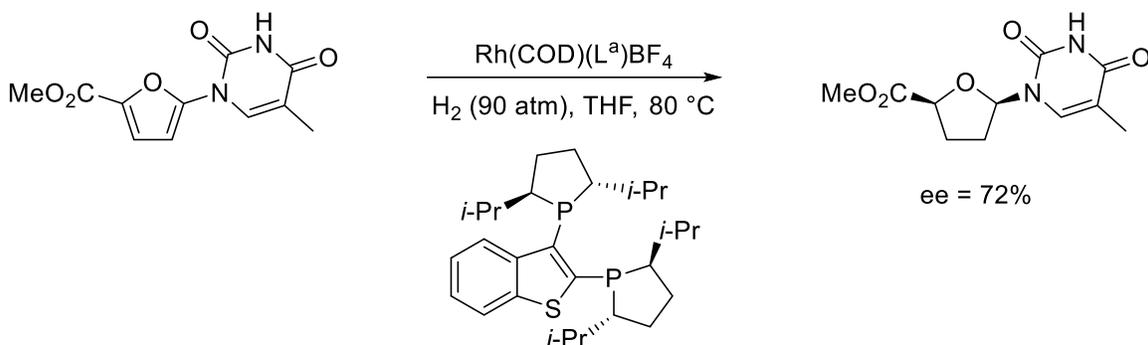
Esquema 7. Hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos de furanos y benzofuranos.

En el año 2006, Pfaltz y col., reportaron la hidrogenación asimétrica de derivados de furano con catalizadores de Ir con ligandos de piridina-fosfinita quirales (esquema 8). El derivado tetrahidrofuranico se obtuvo con un 78-99% de ee.²⁴ El sustituyente de fósforo en el ligando bidentado piridina-fosfinita es crucial en la enantioselectividad mostrada.



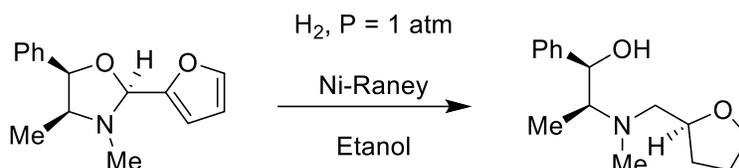
Esquema 8. Hidrogenación de derivados de furano reportada por Pfaltz.²⁴

En ese mismo año, Albert y col., describieron la hidrogenación asimétrica homogénea de furanos 2,5-disustituidos, usando complejos de rodio catiónico con bisfosfina, además de la aplicación de alta temperatura y presión,²⁵ obteniendo hasta un 72% de ee (esquema 9).



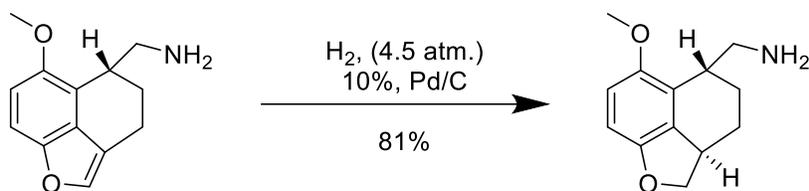
Esquema 9. Hidrogenación de furanos disustituidos.

Por otra parte el uso de auxiliares quirales en la reducción estereoselectiva de derivados de furano ha dado buenos resultados, tal es el caso de Polyak y col., quienes reportaron la hidrogenación de 2-furaniloxazolidinas quirales enantioméricamente puras, utilizando como catalizadores níquel, platino, paladio y paladio sobre carbono. Ellos indican que la reacción solo procede cuando es catalizada con Ni Raney y en una diastereoselectividad 7:3, la cual podemos observar que es inducida por los centros estereogénicos presentes en la molécula (esquema 10).²⁶



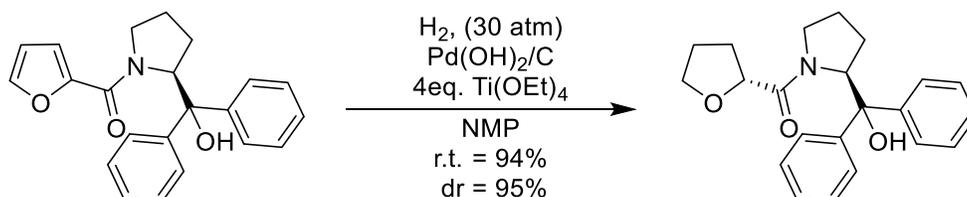
Esquema 10. Hidrogenación de furano oxazolidina en presencia de níquel Raney.

Sin embargo, el Pd/C parece ser superior como un catalizador heterogéneo para la reducción selectiva de benzofuranos como lo demostraron Nichols y col., en el 2003. Durante sus estudios llevaron a cabo la reducción de benzofuranos a dihidrobenzofuranos quirales, obteniendo un solo diastereoisómero en un rendimiento del 81%. Como se puede observar quien induce la diastereoselectividad es el ciclohexano quiral del sustrato, proporcionándole una gran rigidez a la molécula, logrando de esta manera que la reacción sea diastereoespecífica (esquema 11).²⁷



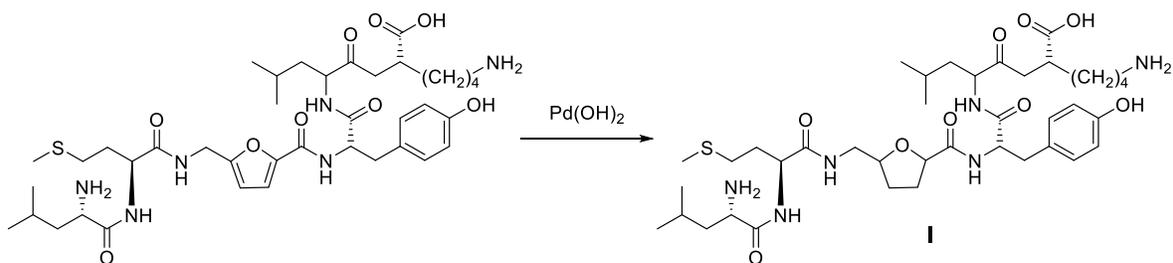
Esquema 11. Hidrogenación estereoselectiva de derivados de benzofurano.

Sebek y col., reportaron la hidrogenación catalítica asimétrica de un derivado amídico del furfural con $\text{Pd}(\text{OH})_2$. La reducción del anillo de furano se lleva a cabo con una diastereoselectividad del 95% y esta estereoselectividad es inducida por la quiralidad del anillo pirrolidínico presente en la molécula (esquema 12).²⁸



Esquema 12. Hidrogenación catalítica asimétrica del anillo furánico reportada por Sebek.²⁸

Por último, Prazat y col.,²⁹ publicaron la síntesis del péptido derivado del tetrahydrofurano **I**,[®] este compuesto muestra actividad farmacológica principalmente en el tratamiento y prevención de cáncer (esquema 13).

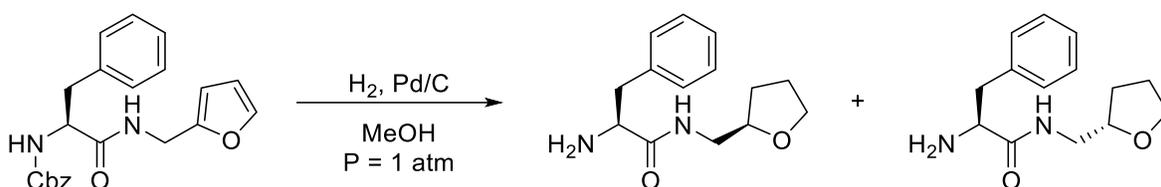


Esquema 13. Síntesis del derivado peptídico **I**.

La última etapa de la síntesis es la reducción del anillo de furano con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ para generar el derivado tetrahydrofuránico **I**, cabe destacar que en la literatura no se

discute acerca de la estereoselectividad de la hidrogenación, aunque es evidente, por los sustituyentes quirales, que la reacción ocurre de manera estereoselectiva.

Recientemente, en el grupo de trabajo se reportó la hidrogenación catalítica asimétrica y *N*-desprotección del grupo benciloxicarbonil del compuesto *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilénfurano en un solo paso; usando Pd/C, un catalizador aquiral y como fuente de quiralidad la *L*-fenilalanina. La reacción procedió con la total desprotección del grupo amino y con una diastereoselectividad 6:4, con un rendimiento del 51% (esquema 14).³⁰



Esquema 14. Hidrogenación diastereoselectiva de *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilénfurano.

Con base en lo anterior en el presente trabajo se propone la síntesis de diferentes derivados *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano con la finalidad de que los aminoácidos prolina, valina y tirosina, lleven a cabo la función de estereoinducción como auxiliares quirales, en la hidrogenación catalítica del anillo furánico, además de la *N*-desprotección en un solo paso.

3. JUSTIFICACIÓN

Existen reportes en la literatura acerca de la hidrogenación asimétrica de furanos, reacciones que se llevan a cabo utilizando auxiliares quirales, catalizadores como Pd/Al₂O₃, Pd(OH)₂, complejos quirales con metales como Ni, Rh, Ru, Ir con ligandos asimétricos y haciendo uso de altas presiones y temperatura.

Por otra parte, en el trabajo realizado previamente en el grupo de investigación se obtuvieron, mediante una reacción de reducción-desprotección promovida por una hidrogenación catalítica catalizada con Pd/C, los diastereómeros Cbz-*N*-Gli-Fen-*N*-metilentetrahidrofurano en una relación 6:4 enantioméricamente pura.

En base a lo anterior se propone realizar la síntesis de compuestos derivados de furano acoplados a α -aminoácidos enantioméricamente puros, con la finalidad de estudiar la estereoinducción generada por los α -aminoácidos en la reducción catalítica del anillo de furano mediante una reacción de hidrogenación catalizada por Pd/C y bajo condiciones suaves de reacción.

Adicionalmente se pretende llevar a cabo también la *N*-desprotección de los derivados de furano sintetizados, por medio de una reacción one pot.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

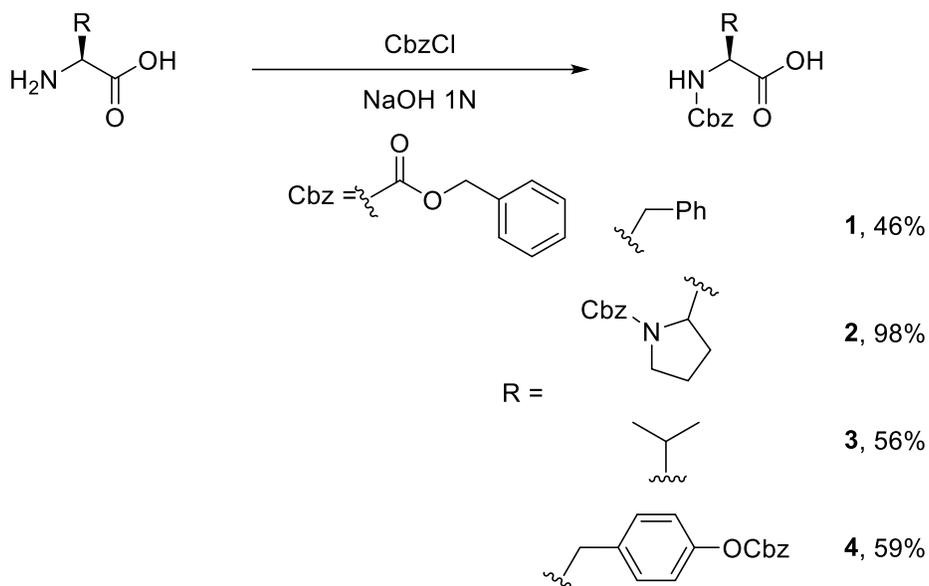
Sintetizar derivados *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano, evaluar la estereoselectividad generada en la reducción catalítica del anillo de furano mediante una reacción de hidrogenación catalizada por Pd/C, así como evaluar la preferencia de estos compuestos por las reacciones de reducción vs *N*-desprotección.

4.2 Objetivos específicos

- Preparar los compuestos *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano a partir de furfurilamina y *N*-Cbz-*L*-aminoácidos como prolina, fenilalanina y tirosina.
- Realizar la reacción de hidrogenación catalítica de los derivados de furano acoplados a α -aminoácidos con H₂ y Pd/C como catalizador, bajo condiciones suaves de reacción.
- Evaluar la preferencia de los sustratos por la *N*-desprotección vs reducción del anillo furánico por medio de técnicas cromatográficas y resonancia magnética nuclear (RMN) de una y dos dimensiones.
- Evaluar la estereoselectividad en la reacción de hidrogenación del furano por medio de RMN y cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).
- Caracterizar los productos obtenidos mediante sus propiedades físicas y por medio de técnicas como RMN, infrarrojo (IR) y espectrometría de masas (EM).

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

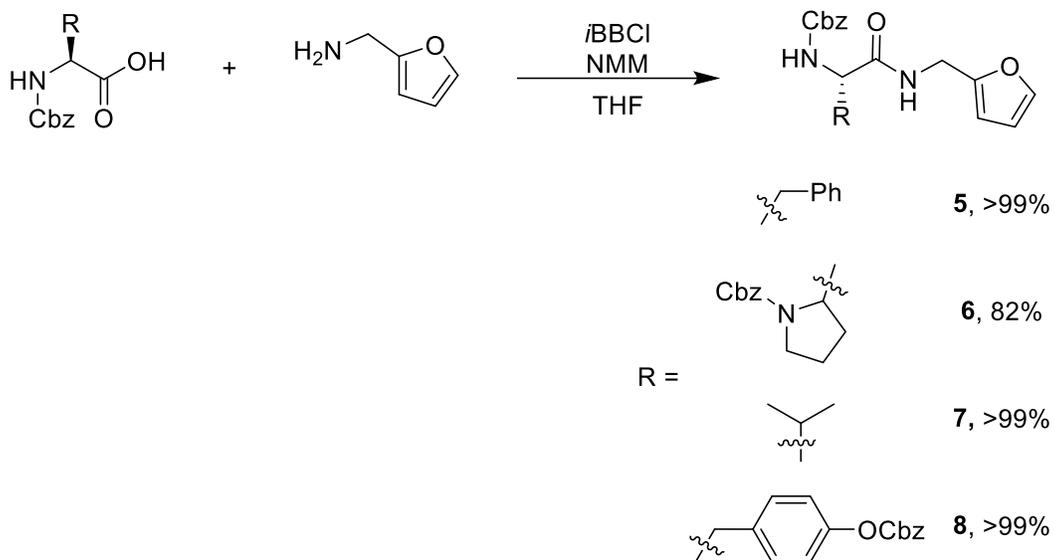
Con la finalidad de cumplir con los objetivos del presente proyecto se comenzó con la síntesis de los *N*-Cbz-*L*-aminoácil-*N*-metilénfuranos **5**, **6**, **7** y **8**. Para ello se realizó la protección del grupo amino de los α -aminoácidos fenilalanina (Fen), prolina (Pro), valina (Val) de configuración *L* y la protección del grupo amino e hidroxilo de la *L*-tirosina (Tir); para lo cual se hicieron reaccionar con cloroformiato de bencilo (CbzCl) en una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) a una temperatura de 0 a 25 °C, como se muestra en el esquema 15. Posterior a su extracción y purificación por medio de cristalización fraccionada, los productos de reacción fueron identificados como los carbamatos de *L*-Fen **1**, *L*-Pro **2**, *L*-Val **3** y *L*-Tir **4**.



Esquema 15. Reacción de *N*-protección de los α -aminoácidos, Fen, Pro, Val y Tir.

Posteriormente se llevó a cabo la condensación intermolecular de los aminoácidos **1**, **2**, **3**, **4** con furfuralmina, utilizando como agente activante cloroformiato de isobutilo (iBbCl) a una solución formada por cada uno de los ácidos y THF a una temperatura de -10 °C, como se muestra en el esquema 16. Posteriormente, se adicionó lentamente la amina, dejando reaccionar por 24 horas a temperatura ambiente. Una vez purificado por medio de cristalización, se obtuvieron los

derivados *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfuranos **5**, **6**, **7** y **8** en excelentes rendimientos.



Esquema 16. Obtención de los derivados **5**, **6**, **7** y **8**.

Los productos obtenidos fueron identificados por métodos espectroscópicos y espectrométricos como RMN, IR (anexos, figura 34-47) y CG-EM, así como sus propiedades físicas y ópticas (tabla 1).

Tabla 1. Propiedades físicas, ópticas y espectrométricas de los compuestos **5**, **6**, **7** y **8**.

Comp.	Aspecto	p.f. °C	Solubilidad	Rf ^{&}	$[\alpha]_D^{20^\circ C}$	EM [M ⁺]
5	Cristales blancos	120-122	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.4 1:1	-11.82*	378
6	Sólido blanco	75-76	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, <i>i</i> PrOH, THF	0.38 6:4	-54.6*	328
7	Sólido blanco	150-151	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH	0.55 1:1	-22.34*	330
8	Sólido blanco	165-167	CH ₂ Cl ₂ , MeOH	0.55 1:1	-2.59**	528

[&]AcOEt/hexano; * *c* = 10 mg/ml en metanol; ** *c* = 10 mg/mL en cloroformo.

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **7** (figura 7) presenta entre 7.21 a 7.40 ppm una señal múltiple que integra para 6 protones correspondiente a los protones aromáticos H-15 a 19 y el protón asignado como H-3 perteneciente al fragmento de furano, en 6.88 ppm se observa una señal simple ancha la cual integra para un protón correspondiente a H-7, en 6.27 y 6.18 presenta una señal doble de dobles (*J* = 3.2 y 1.9 Hz) y una señal doble (*J* = 2.9 Hz) cada una integrando para un protón asignados como H-4 y H-5 respectivamente, en 5.62 ppm se encuentra un señal doble (*J* = 9.0 Hz) correspondiente al protón H-10; en 5.03 ppm observamos dos

señales dobles ($J = 12.4$ Hz) características de los protones H-13; en 4.47 ppm se encuentra una señal doble de dobles ($J = 15.6, 5.8$ Hz) y en 4.33 ppm una señal doble de dobles ($J = 15.5, 5.1$ Hz) correspondientes a los protones diastereotópicos H-6a y H-6b. En 4.07 ppm podemos observar una señal doble de dobles ($J = 8.7, 7.0$ Hz) la cual corresponde al protón del centro estereogénico H-9; en 2.07 ppm se observa una señal múltiple la cual corresponde al protón asignado como H-21, por último podemos observar las dos señales dobles ($J = 9.8, 6.8$ Hz) características de los protones H-22 y H-23.

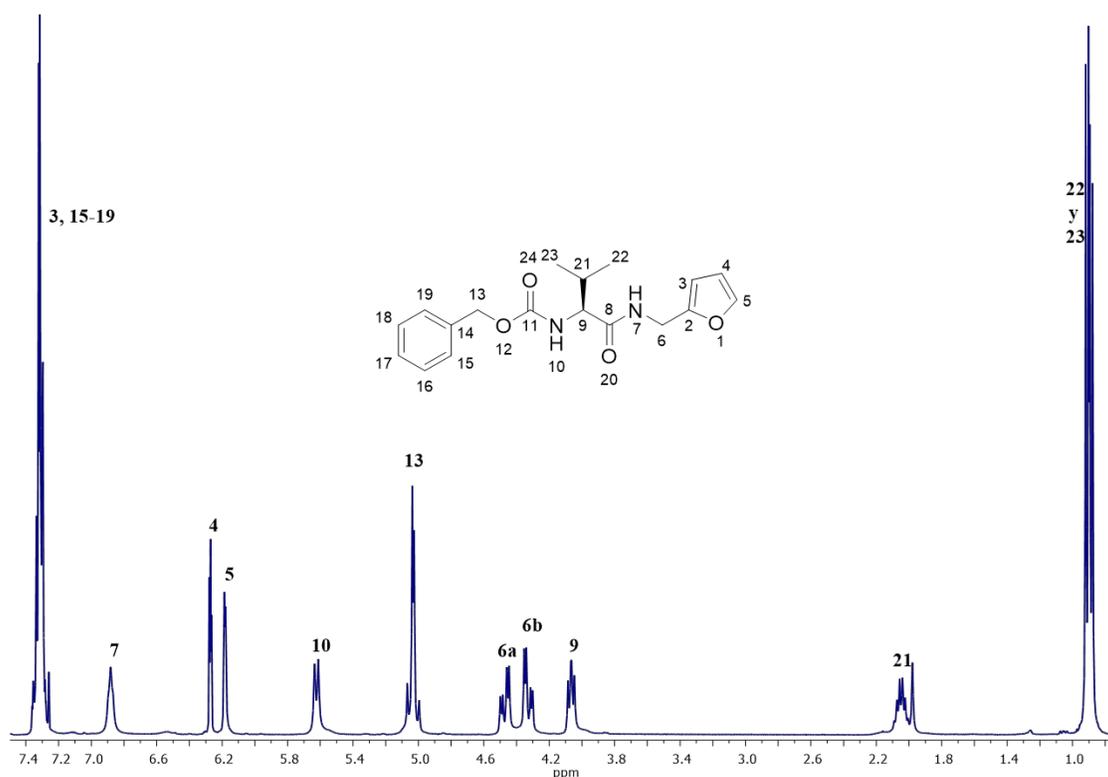


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **7**, CDCl_3 .

En su espectro de ^{13}C (figura 8) podemos observar la señal de carbonilo de amida (C-8) en 171.1 ppm y el carbonilo de carbamato (C-11) en 156.4 ppm, también podemos observar señales en 156.4, 142.1, 110.3 y 107.3 ppm correspondientes a C-2, C-3, C-4 y C-5, respectivamente, que confirma la presencia del anillo de furano; en 128.4, 128.1 y 127.9 ppm se observan las señales correspondientes a los

carbonos aromáticos (C's 15-19); en 66.92 ppm se encuentra la señal del metileno C-13 y en 36.3 ppm se observa la señal del metileno C-6, por último de 61.0 a 17.9 ppm se observan las señales correspondientes al fragmento de valina.

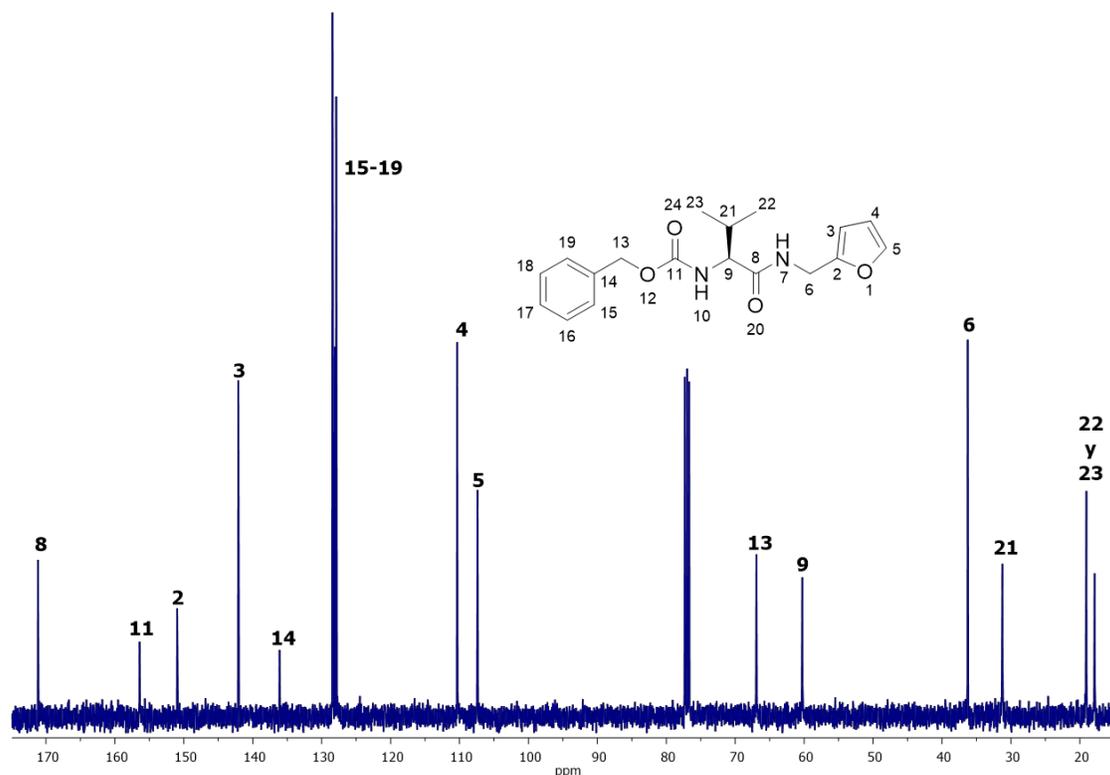
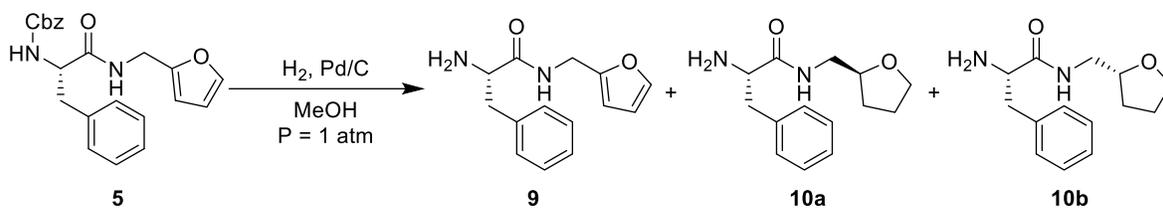


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **7**, CDCl_3 .

El siguiente objetivo en el proyecto era llevar a cabo la reacción de *N*-desprotección y reducción del anillo de furano en un solo paso “one pot” de los compuestos **5**, **6**, **7** y **8**. Para ello se comenzó con la reacción de hidrogenación del compuesto **5** a presión atmosférica y utilizando como catalizador Pd/C (esquema 17), en la cual se esperaba que al reducirse el anillo furánico se formara un nuevo centro estereogénico, cuya estereoselectividad iba a ser afectada por el fragmento quiral de la fenilalanina a través de una inducción 1,5.



Esquema 17. Reacción de hidrogenación del compuesto **5**.

Después de 3 horas de reacción se observó la formación de dos productos los cuales fueron separados por cromatografía en columna e identificados a través de RMN de ^1H y ^{13}C . El primer compuesto obtenido fue el producto de la *N*-desprotección del fragmento aminoacílico y fue identificado como *L*-fenilalanil-*N*-metilénfurano (**9**).

Su espectro de RMN de ^1H (figura 9), presenta en 6.32 ppm una señal doble de dobles ($J = 3.1, 1.9$ Hz) y en 6.21 ppm una señal doble ($J = 3.2$ Hz) correspondientes a los protones H-4 y H-5 respectivamente, en 4.45 ppm se observa una señal doble ($J = 5.7$ Hz) que integra para dos protones asignados para el metileno H-6.

Por otra parte en su espectro de RMN de ^{13}C (figura 9) presenta en 174.0 ppm la señal correspondiente al carbonilo de amida C-8, en 151.4 y 137.8 observamos las señales de los carbonos ipso C-2 y C-11 respectivamente, en 142.1, 110.3 y 107.3 ppm se muestran las señales características de los carbonos del anillo furánico C-3, C-4 y C-5 respectivamente, en 56.4 ppm se encuentra la señal del centro estereogénico C-9, en 40.9 se observa la señal del carbono C-10 y por ultimo en 36.1 ppm observamos la señal de carbono C-6.

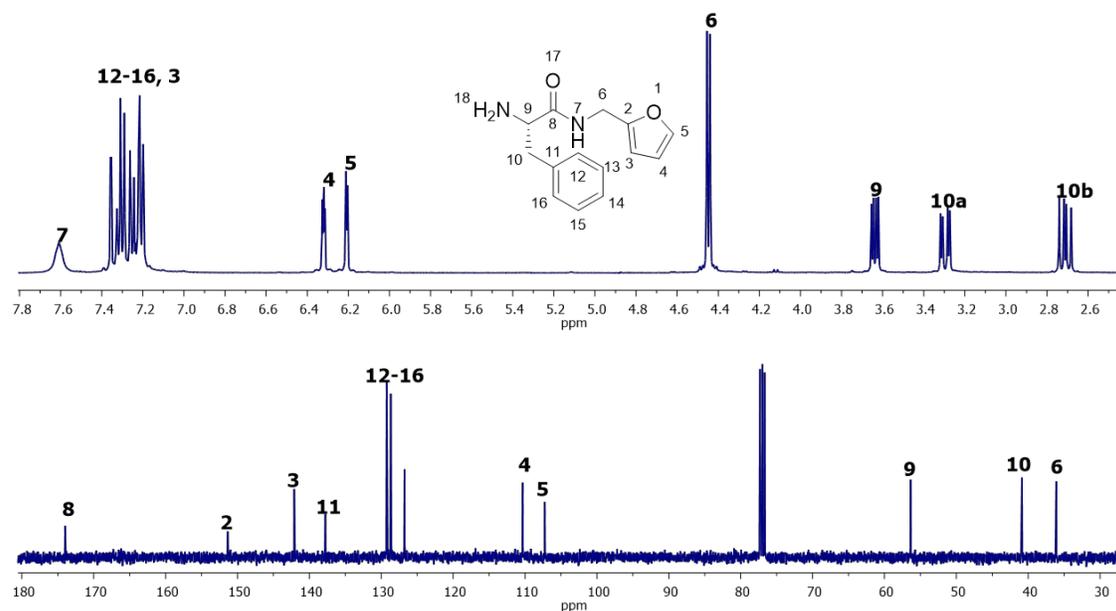


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) del compuesto **9**, CDCl_3 .

El segundo compuesto obtenido se identificó como la mezcla diastereomérica *L*-fenilalanil-*N*-metilentetrahidrofurano (**10a** y **10b**) la cual se esperaba debido a la formación del nuevo centro estereogénico en la molécula.

En el espectro de RMN de ^1H (figura 10) no se observan las señales correspondientes al anillo de furano entre 6.32 y 6.21 ppm. Podemos observar también la aparición de nuevas señales entre 2.58 y 4.02 ppm, correspondientes al sistema tetrahidrofuránico. Adicionalmente, se observa un aumento en la complejidad del espectro, esto debido a que al reducirse el anillo de furano se genera un nuevo centro estereogénico dando como consecuencia la formación de dos productos diastereoméricos, los cuales se espera que uno de ellos se forme en mayor proporción (diastereoselectividad). La cuantificación de esta diastereoselectividad no fue posible ya que ambos diastereómeros presentan desplazamientos similares, llevando al traslape de las señales e imposibilitando su medición.

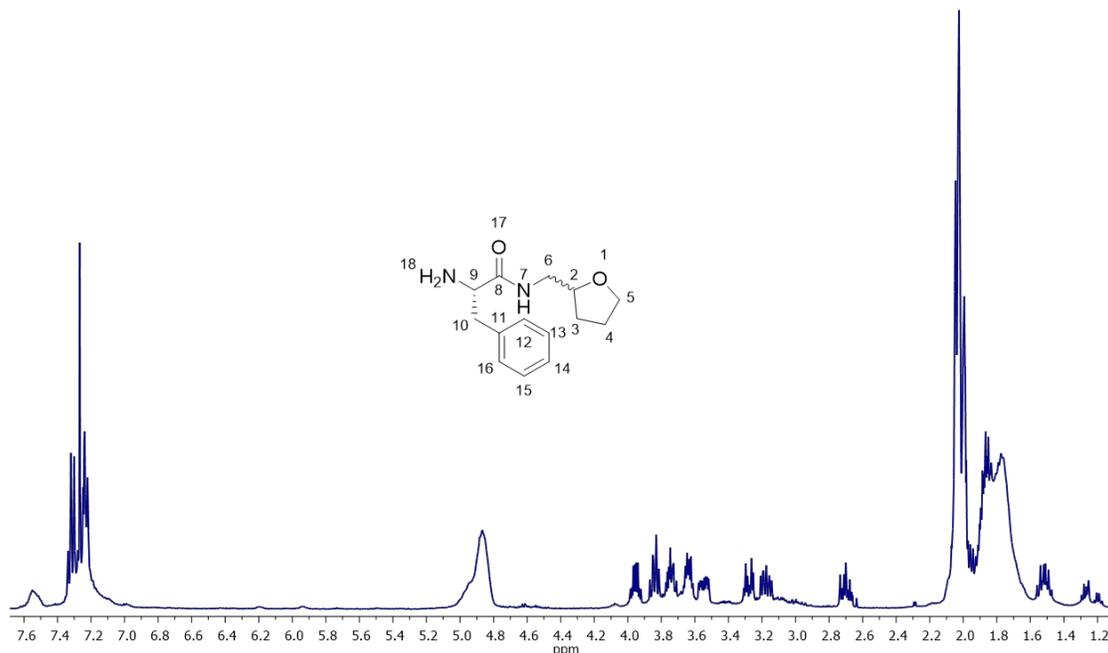


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la mezcla diastereomérica **10a** y **10b**.

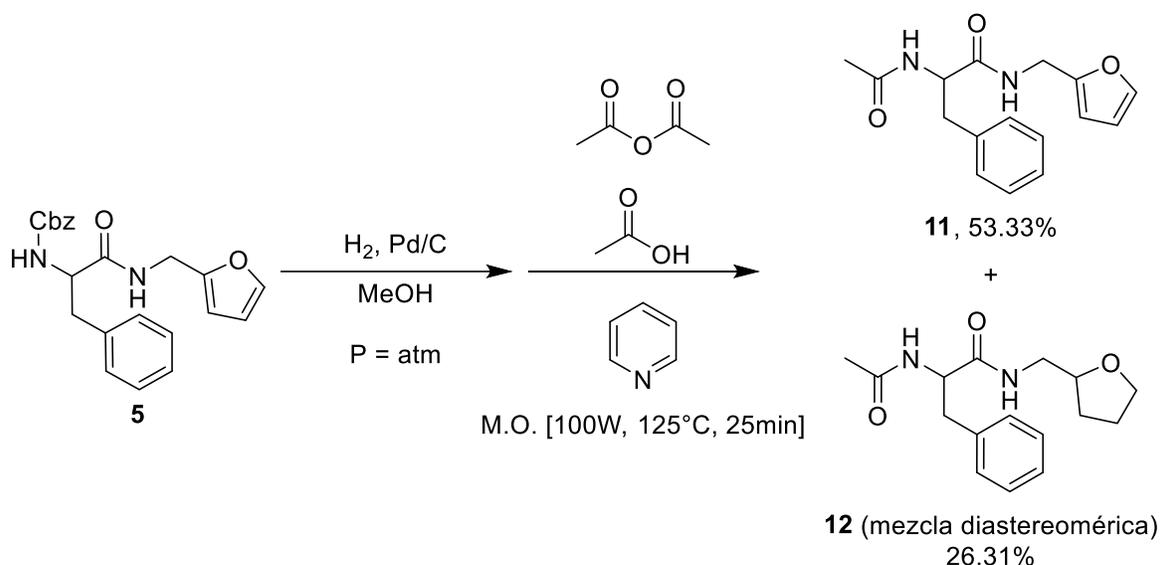
Teniendo como finalidad inducir la quimioselectividad en la formación específica o mayoritaria de la mezcla diastereomérica, se realizó nuevamente la reacción descrita en el esquema 17 a diferentes tiempos de reacción, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Variación de tiempos de reacción de hidrogenación del compuesto **5**.

Ensayo	Tiempo de reacción (h)	Relación 9/10
1	0.5	1/1
2	1.5	4/6
3	2.5	3/7
4	3.5	2/8
5	4.5	2/8

Como se puede observar a los 30 minutos de reacción (ensayo 1) se observa la formación de los compuestos **9** y **10** en una relación 1:1 y la materia prima se consume totalmente. Al proseguir la reacción se puede observar el aumento de la concentración de la mezcla diastereomérica **10** y una disminución del producto de la *N*-desprotección, observándose que a las 3.5 horas de reacción la concentración de los compuestos es constante.

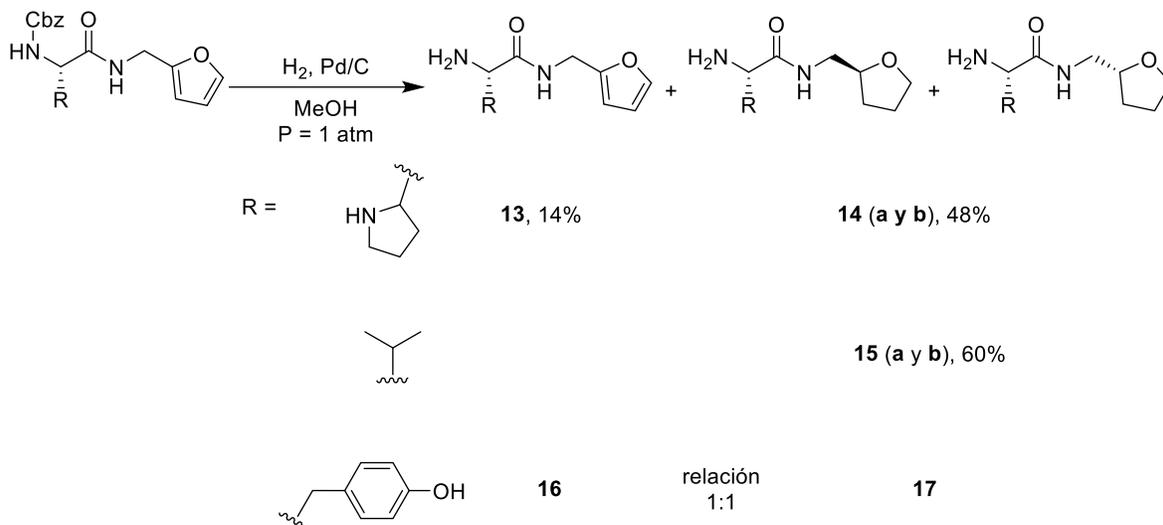
Por otra parte y teniendo como finalidad observar si en la reacción de *N*-desprotección-reducción se obtenían también productos de la reducción parcial del anillo de furano, se sometió nuevamente el compuesto **5** a la reacción de hidrogenación descrita en el esquema 17 e inmediatamente después el crudo de reacción se hizo reaccionar con anhídrido acético y piridina en presencia de radiación de microondas a 100 watts. La mezcla obtenida fue sometida a cromatografía en columna y análisis de los productos mostró la formación de dos productos: el *N*-acetil-*rac*-fenilalanil-*N*-metilénfurano (**11**) en forma de un sólido blanco, en un rendimiento del 53% con un punto de fusión de 128-130 °C y la mezcla diastereomérica *N*-acetil-*rac*-fenilalanil-*N*-metilentetrahidrofurano **12a** y **12b** como un sólido blanco, en un 26% de rendimiento, con un punto de fusión de 110-112 °C (esquema 18).



Esquema 18. Reacción de hidrogenación-acetilación del compuesto **5**.

Estos compuestos fueron caracterizados por RMN, IR y espectrometría de masas (anexos, figura 48-55).

Una vez descartada la posibilidad de formación de subproductos parcialmente hidrogenados, se continuó con la *N*-desprotección-reducción de los derivados furánicos **6**, **7** y **8** de configuración *L*, haciéndolos reaccionar con hidrógeno y Pd/C como catalizador, como se muestra en el esquema 19.



Esquema 19. Hidrogenación estereoselectiva de los compuestos **6**, **7** y **8**.

Una vez llevada a cabo la reacción de hidrogenación de los compuestos **6**, **7** y **8** se determinó la preferencia entre los derivados de *N*-desprotección vs la reducción del anillo furánico a través de RMN de ^1H por medio de la comparación de la integral de las señales características para cada compuesto; donde los compuestos **13** y la mezcla diastereomérica **14a** y **14b** se obtuvieron en una relación 2:8 como se muestra en la figura 11, los cuales fueron purificados por cromatografía en columna. En el caso del derivado de valina solamente se obtuvo la mezcla diastereomérica **15a** y **15b** en un rendimiento del 60%, no habiendo evidencia de la formación del producto de *N*-desprotección. Por otra parte los compuestos **16**, **17a** y **17b** se obtuvieron en un relación 1:1, sin embargo estos no se lograron separar por cromatografía en columna.

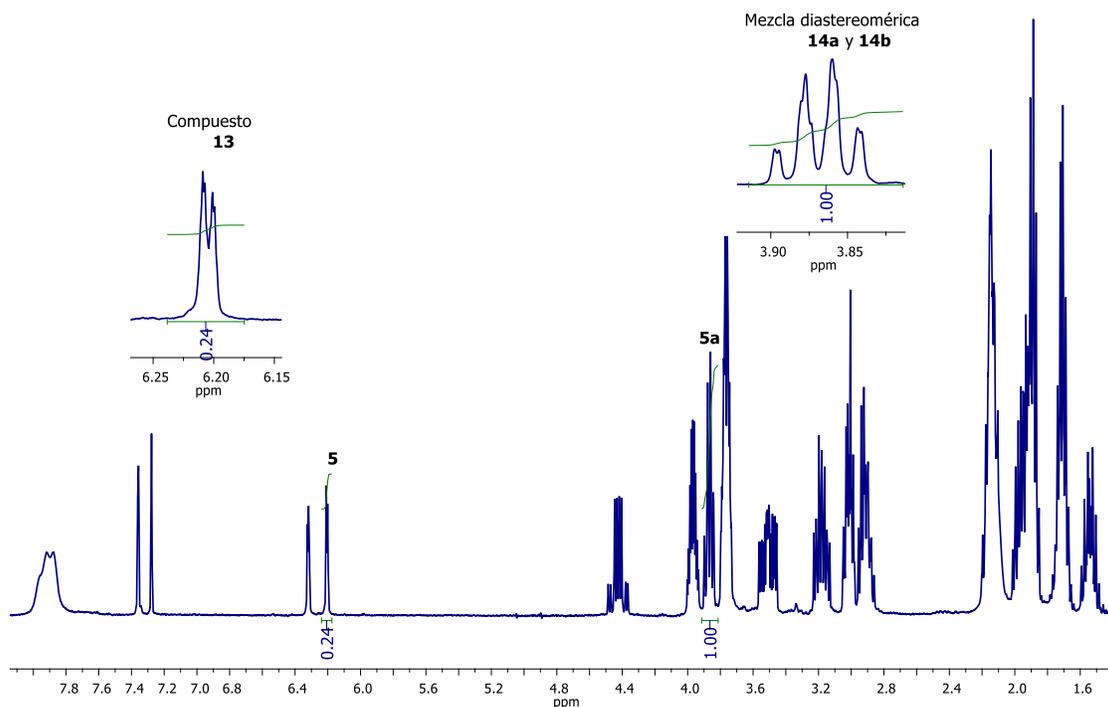


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de la hidrogenación estereoselectiva del compuesto **6**.

Una vez realizada la separación y purificación de los compuestos a través de cromatografía en columna se obtuvieron, el *L*-prolil-*L*-metilénfurano (**13**) en forma de una miel amarilla y con un rendimiento del 14%, además de la mezcla diastereomérica *L*-prolil-*N*-metilentetrahidrofurano (**14a** y **14b**) en un rendimiento del 58% en forma de una miel amarillo. Posteriormente se llevó a cabo su identificación a través de RMN de ^1H y ^{13}C .

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **13** (figura 12) presenta en 7.97 ppm una señal simple ancha que integra para el protón H-7, en 7.35 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 1.8, 0.8$ Hz), en 6.31 ppm una señal doble de dobles ($J = 3.2, 1.9$ Hz) y en 6.20 ppm una señal doble de dobles ($J = 3.2, 0.7$ Hz) correspondientes a los protones del anillo furánico H-3, H-4 y H-5 respectivamente, en 4.42 ppm observan dos señales doble de dobles correspondientes a los protones diastereotópicos H-6, en 3.77 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 9.2,$

5.3 Hz) correspondiente al protón del centro estereogénico H-9, en 3.00 y 2.89 ppm se observan dos señales múltiples correspondientes a los protones diastereotópicos H-11, en 2.15 y 1.92 ppm se observan dos señales múltiples correspondientes a los protones diastereotópicos H-13, por último en 1.71 ppm se encuentra una señal múltiple la cual corresponde a los protones del metileno H-12.

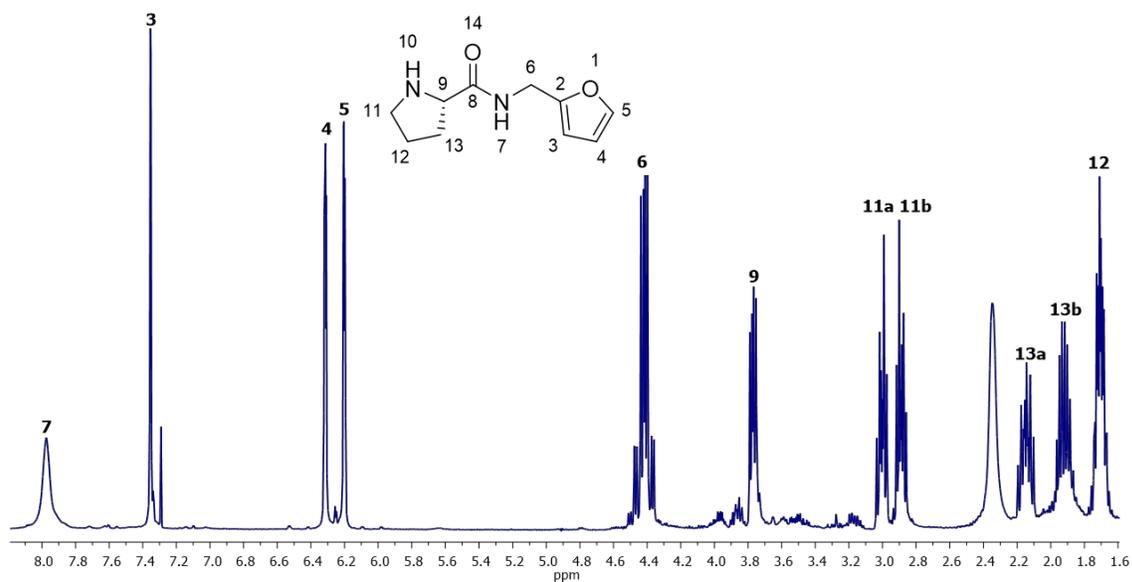


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto 13.

En su espectro de ¹³C (figura 13) muestra una señal en 175.0 ppm asignada para el carbonilo de amida C-8, en 151.5, 142.0, 110.2 y 106.9 ppm se observan las señales pertenecientes a los carbonos del anillo de furano C-2, C-3, C-4 y C-5 respectivamente, en 60.4 ppm se observa la señal correspondiente al carbono estereogénico C-9, en 47.1, 30.7 y 26.1 ppm se observan las señales de los carbonos de metileno del anillo pirrolidínico C-11, C-13 y C-12, por último en 36.0 ppm se observa la señal del carbono base de nitrógeno C-6.

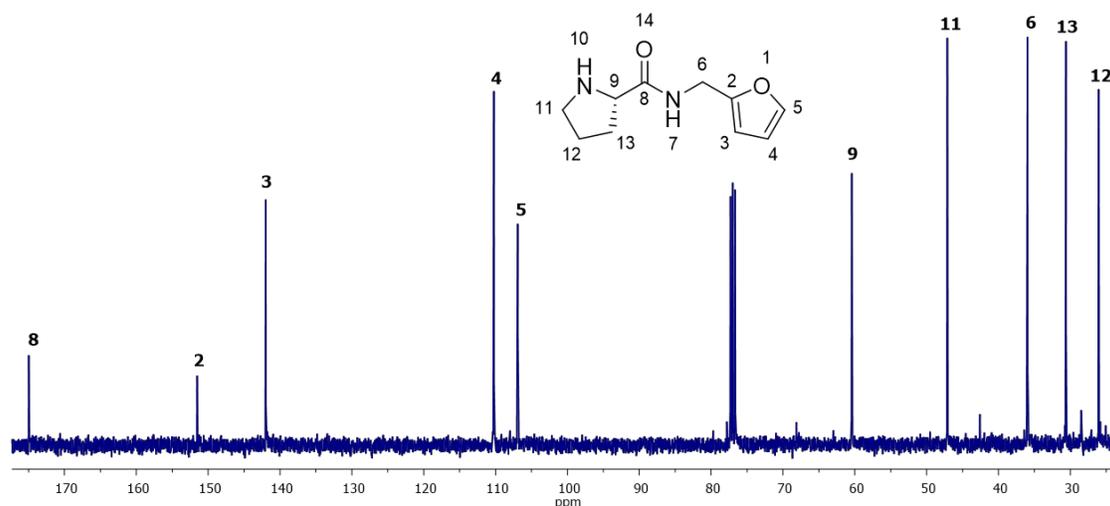


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **14a** y **14b**.

Por otra parte el espectro de RMN de ^1H de la mezcla diastereomérica (**14a** y **14b**) (figura 14) muestra en 7.86 una señal simple ancha la cual corresponde al protón de amida H-7, en 3.97 y 3.87 ppm se muestran dos señales múltiples las cuales corresponden al protón estereogénico H-2 y el protón asignado como H-5a respectivamente, en 3.77 ppm observamos una señal múltiple la cual integra para tres protones correspondientes a H-5b y H-9, en 3.51 y 3.18 ppm se muestran dos señales múltiples correspondientes a los protones diastereotópicos H-6, de igual forma se observa en 3.01 y 2.91 ppm dos señales múltiples correspondientes a los protones diastereotópicos H-11, en 2.15 ppm se observa una señal múltiple correspondiente al protón H-13a, en 1.92 ppm se observa una señal múltiple que integra para cuatro protones asignados como H-4, H-3a y H-13b, en 1.70 ppm se observa una señal múltiple correspondiente a los protones H-12, por último se encuentra en 1.53 ppm una señal múltiple que integra para un protón asignado como H-3b.

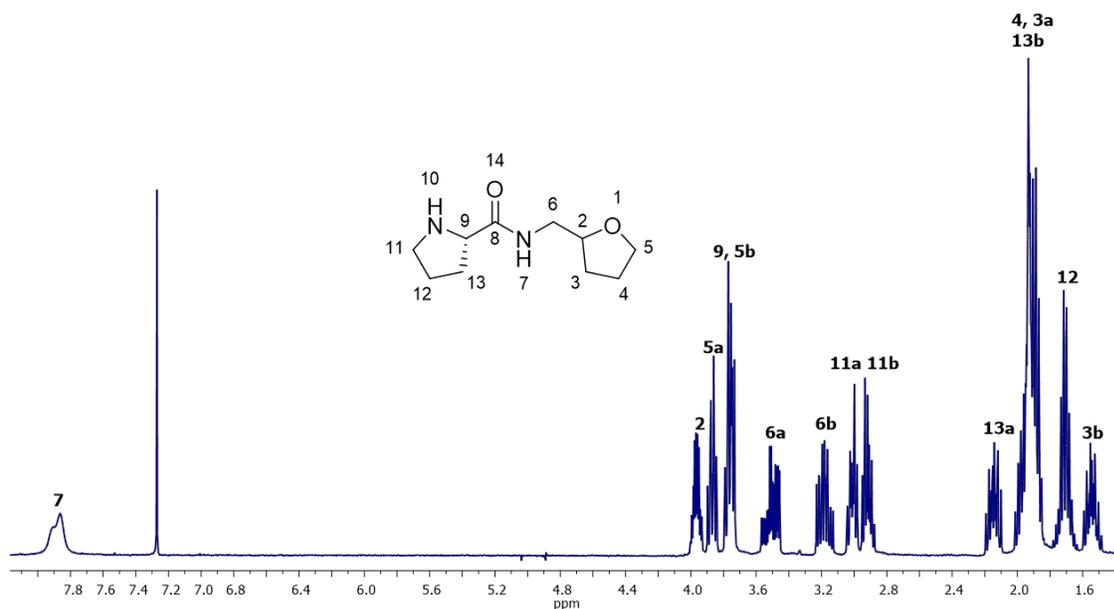


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la mezcla diastereomérica **14a** y **14b**.

En su espectro de ¹³C (figura 15) muestra una señal en 175.1 ppm característica de carbonilo de amida C-8, en 77.8 y 60.4 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos estereogénicos C-2 y C-9 respectivamente, en 68.1, 28.6 y 25.8 ppm se observan tres señales correspondientes a los carbonos del anillo furánico C-5, C-3 y C-4 respectivamente, en 47.1, 30.7 y 26.0 ppm se presentan las señales correspondientes a los carbonos del anillo pirrolidínico C-11, C-13 y C-12 respectivamente, por último se observa una señal en 42.7 ppm correspondiente al carbono C-6.

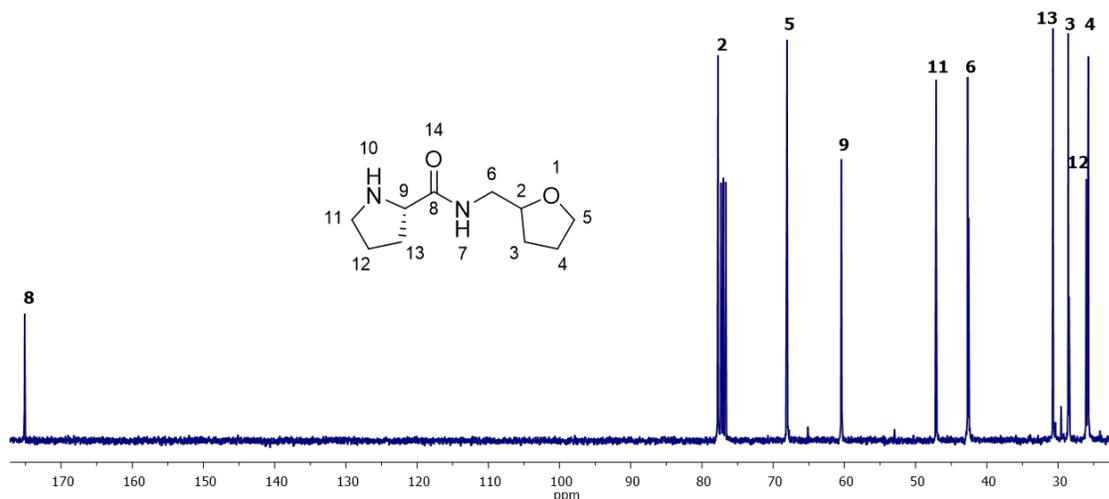
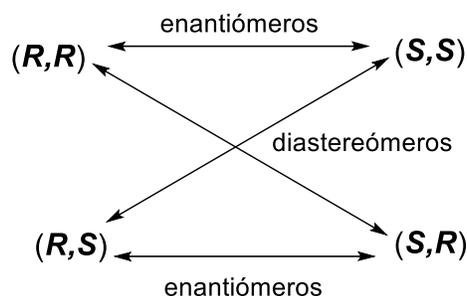


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de la mezcla diastereomérica **14** (a, b).

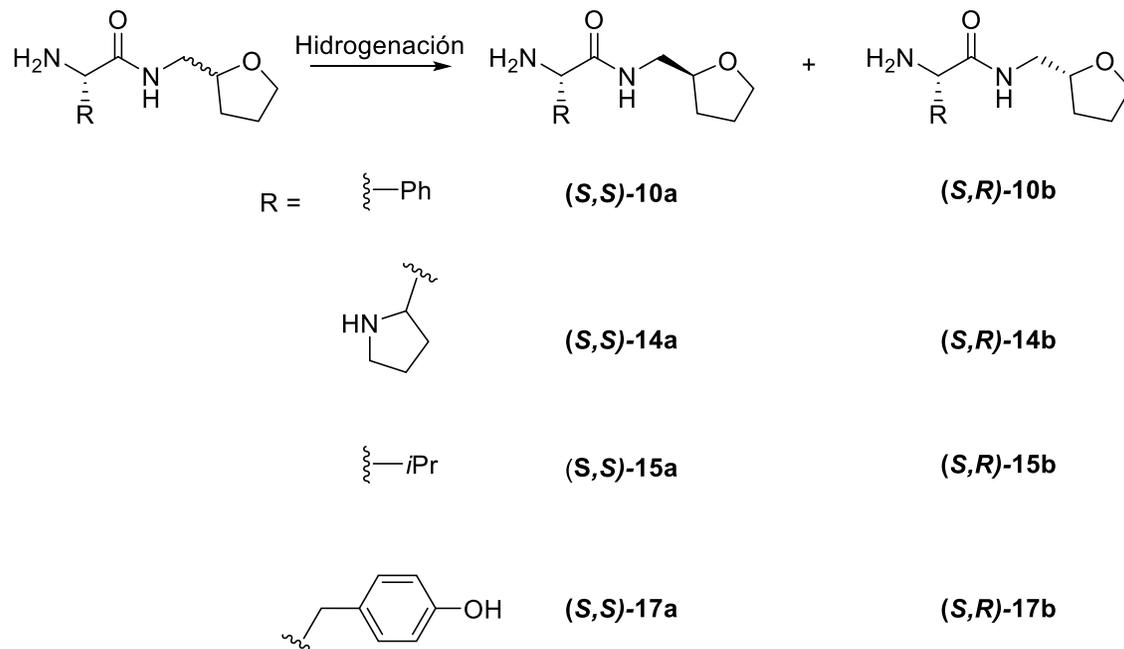
Como en la reacción de hidrogenación del anillo de furano se forma un nuevo centro estereogénico, se esperaría que los compuestos *L*-aminoacil-*N*-tetrahydrofurano presentaran cuatro estereoisómeros, dos diastereómeros y sus respectivos enantiómeros (esquema 20).



Esquema 20. Estereoisómeros posibles en compuestos con 2 centros estereogénicos.

Sin embargo, como se partió de aminoácidos de configuración *S* y enantioméricamente puros, se espera que la relación de estereoisómeros se reduzca a dos posibilidades: la formación de los diastereómeros *S,R* y *S,S* (esquema 21). Además como se menciona anteriormente la presencia de un centro quiral en los compuestos *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano tiene como consecuencia que las caras del doble enlace entre los carbonos 2 y 3 del anillo

furánico sean diastereotópicas, por lo que se espera que la adición de hidrógeno al anillo de furano se lleve a cabo de manera diastereoselectiva.



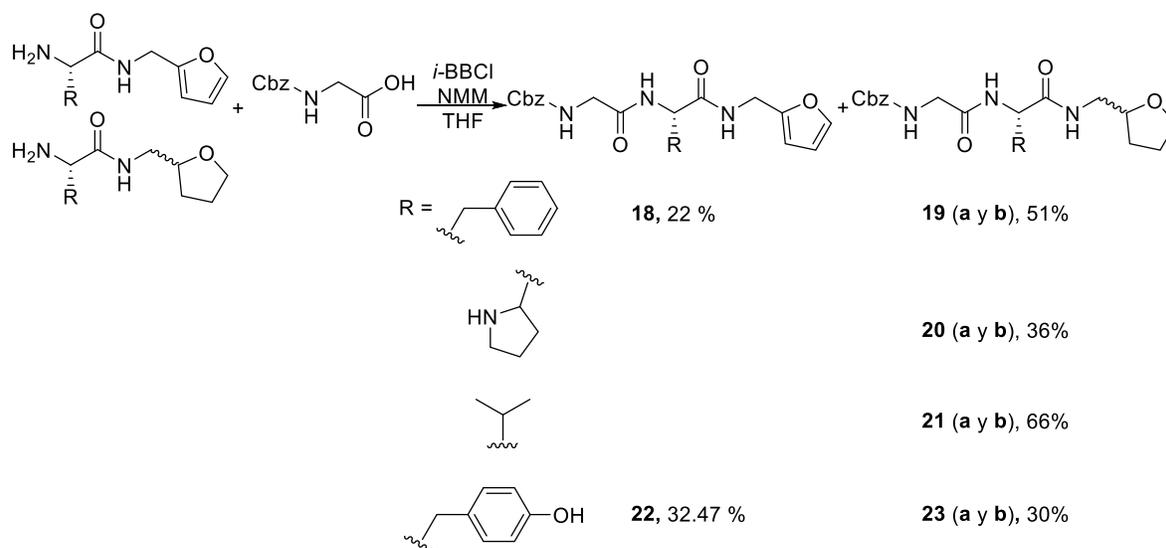
Esquema 21. Diastereómeros de los compuestos **10**, **14**, **15** y **17**.

Teóricamente es posible diferenciar entre dos diastereómeros por medio de RMN ya que estos compuestos son química y magnéticamente diferentes y también es posible determinar la relación diastereomérica de los productos.¹ De acuerdo a lo anterior se procedió a realizar el análisis de la diastereoselectividad de los compuestos **10**, **14**, **15** y **17** por medio de RMN de ^1H y ^{13}C ; sin embargo debido a la complejidad del espectro y a la nula separación entre las señales correspondientes a ambos diastereómeros, no fue posible la determinación de la diastereoselectividad [figuras 14, 58 y 59 (anexos)].

Otra técnica instrumental útil en la medición de la estereoselectividad de una reacción es la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC). Para poder hacer la determinación por esta técnica fue necesario preparar los compuestos racémicos *rac*-**14** y *rac*-**15** de acuerdo a la metodología descrita en los esquemas 15, 16 y 19.

Sin embargo, en el análisis por HPLC no se logró una óptima separación de los diastereómeros, debido a que tienen una polaridad idéntica y por lo tanto no fue posible la cuantificación de la rd.

Dado estos resultados y la dificultad en la separación de los derivados furánicos y tetrahydrofuránicos se propuso el acoplamiento inmediato de estos compuestos con glicina, con la finalidad de cambiar la polaridad de los diastereómeros y lograr una mejor separación e identificación de estos compuestos. Para ello se hizo reaccionar la mezcla diastereomérica de los compuestos **10**, **14**, **15** y **17** con aminoácidos de configuración *L* y racémicos, con Cbz-glicina como se muestra en el esquema 22.



Esquema 22. Formación de los compuestos **18-23**.

Los productos obtenidos fueron identificados y caracterizados por medio de sus propiedades físicas, métodos espectroscópicos y espectrométricos como RMN de ^1H , ^{13}C y dos dimensiones, IR y CG-EM (anexos, figura 61-82)(tabla 3).

Tabla 3. Propiedades físicas y espectrométricas de los compuestos **18-23**.

Comp.	Aspecto	p.f. °C	Solubilidad	R _f	EM [M ⁺]
18	Sólido blanco	90-92	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.6 ^{&}	435
19	Sólido blanco	58-60	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.42 ^{&}	439
20	Miel clara	-----	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.13 ^{&}	390
21	Sólido blanco	156-157	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.425 ^{&}	392
22	Sólido blanco	110-112	MeOH	0.25 [*]	108 ^{**}
23	Sólido gris	113-115	MeOH	0.1 [*]	108 ^{**}

[&]AcOEt; ^{*}CH₂Cl₂/MeOH, 95:5; ^{**}fragmento de mayor masa.

El espectro de RMN de ¹H del compuesto *N*-Cbz-glicin-*L*-valil-*N*-metilentetrahidofurano (**21**) (figura 16) presenta en 7.31 ppm una señal múltiple que

integra para 5 protones correspondientes a los hidrógenos aromáticos H-18 a 22, en 7.18 ppm se encuentra una señal simple la cual corresponde a H-7, en 7.08 ppm se muestra una señal doble ($J = 8.5$ Hz) y en 6.15 ppm muestra una señal doble ($J = 6.7$ Hz) las cuales pertenecen a los H-10 y H-13 respectivamente, en 5.10 ppm se encuentra una señal simple que integra para dos protones H-16, en 4.45 ppm se aprecia una señal múltiple la cual integra para un protón correspondiente al centro estereogénico H-9, de 4.02-3.86 ppm observamos una señal múltiple que integra para tres protones pertenecientes al protón estereogénico H-2 y al metileno H-12; en 3.80 y 3.70 ppm se muestran dos señales múltiples las cuales integran para un protón cada una, correspondientes a los protones del metileno H-5. En 3.48 ppm observamos una señal doble de dobles de dobles ($J = 13.7, 6.1, 3.3$ Hz) y en 3.56 ppm se encuentran una señal dobles de dobles de dobles ($J = 13.8, 6.7, 3.3$ Hz) que en conjunto integran para un protón H-6a y de 3.60-3.43 y 3.23-3.03 ppm se encuentran dos señales múltiples que integran para un hidrógeno H-6b, estas señales corresponden a los hidrógenos del metileno H-6 e identifican la mezcla diastereomérica del compuesto **21**. En 2.05 ppm se muestra una señal múltiple asignado como H-24; en 0.92 ppm se observa una señal triple ($J = 9.1, 7.2$ Hz) pertenecientes a los protones H-25 y H-26 respectivamente, correspondientes al fragmento de isopropilo de la valina, en 1.91 y 1.46 ppm se presentan dos señales múltiples que integran para un protón cada una, correspondientes H-3 y por último en 1.82 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2 protones pertenecientes H-4.

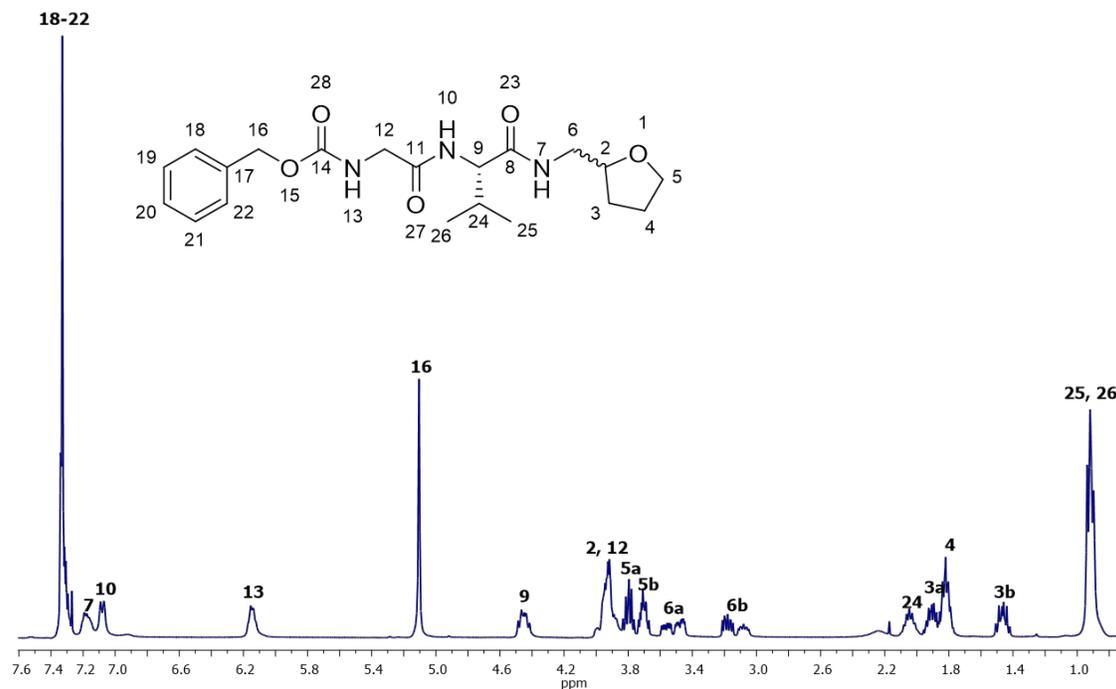


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **21**, CDCl_3 .

En su espectro de ^{13}C (figura 17) podemos observar en 171.2 y 169.2 ppm dos señales de carbonilo de amida (C-8 y C-11), y el carbonilo C-14 en 156.7 ppm, también podemos apreciar las señales en 136.3, 128.4, 128.1, 128.0 ppm que corresponden a los carbonos C's-17-22, en 77.7, 68.0, 28.6 y 25.7 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos C-2, C-5, C-3 y C-4 respectivamente. En 43.2 ppm se presenta la señal del metilo C-6, por último se observan en 58.4, 31.5, 19.1 y 18.3 ppm las señales correspondientes a los carbonos C-9, C-24, C-25 y C-26.

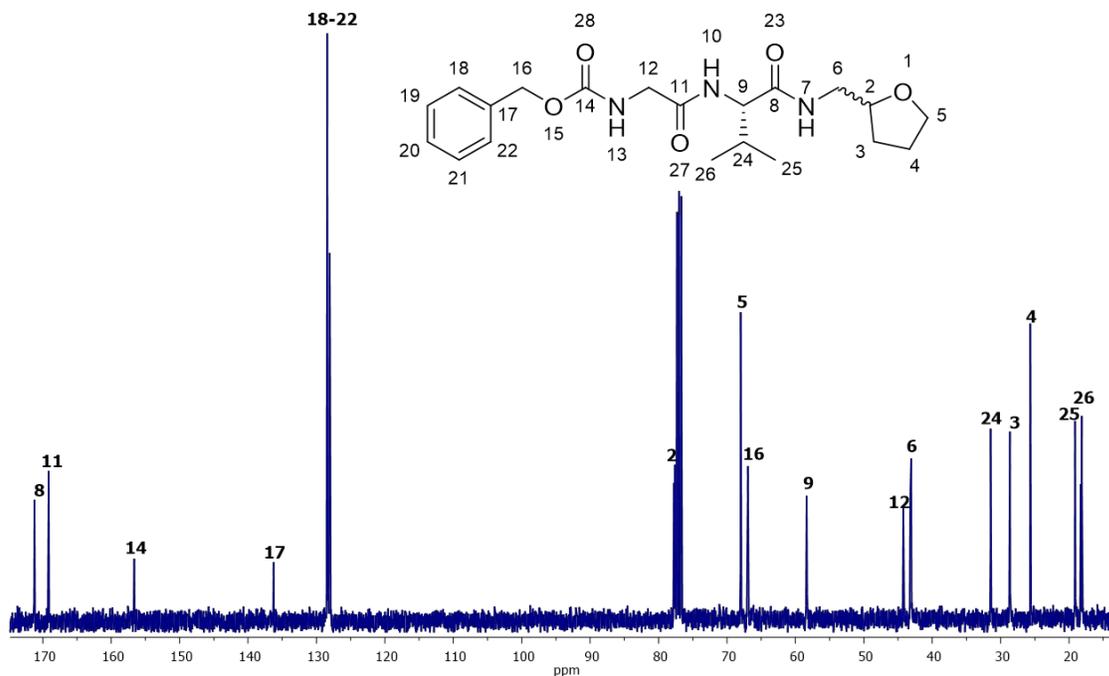


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **21**, CDCl_3 .

Como se puede observar en la figura 16, se encuentran de 3.60-3.43 y 3.23-3.03 ppm cuatro señales diferentes que en conjunto integran para dos protones, correspondiente a los hidrógenos H-6a y H-6b de la mezcla diastereomérica, para determinar que señales corresponden a cada diastereómero Ha y Hb, fue necesario irradiar sobre algunas de estas señales. Al irradiar la señal de 3.03 ppm se observa un cambio notable en la señal de 3.60 ppm, de igual forma al irradiar la señal de 3.60 ppm se observa un el cambio evidente en la señal de 3.03 ppm, determinando que las señales presentes en 3.03 y 3.60 ppm pertenecen a uno de los diastereómeros. Por otra parte las señales de 3.23 y 3.43 ppm pertenecen al otro diastereómero (figura 18).

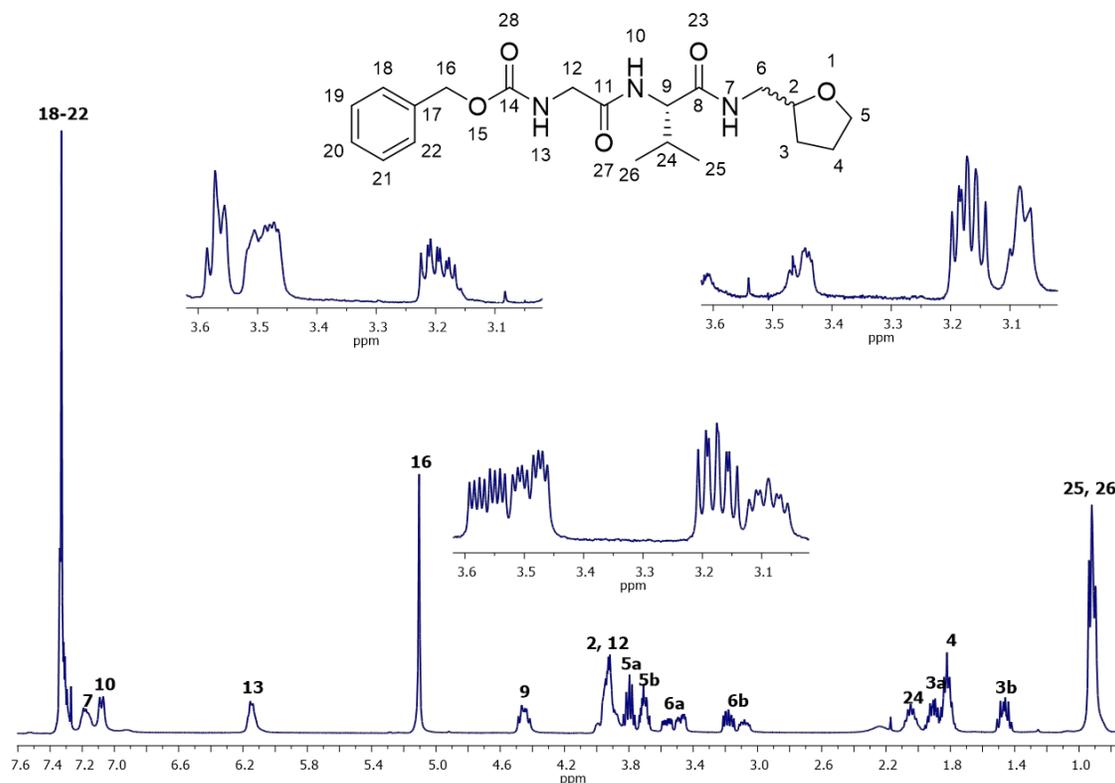


Figura 18. Irradiación de las señales de la mezcla diastereomérica **21**.

Una vez identificada la señal correspondiente a los hidrógenos H-6 de cada diastereómero, se logró determinar la relación diastereomérica del compuesto **21** (rd 6:4).

Para los compuestos **19**, **20** y **23** no fue posible determinar la rd por medio de RMN, por lo que se realizó por medio de HPLC utilizando una columna quiral ChiralPak AD-H y como fase móvil un sistema de disolventes hexano/isopropanol 9:1 y un flujo de 1 mL/min. Esta determinación se realizó por medio de la comparación de los cromatogramas de los compuestos **19** y **21** con sus homólogos racémicos *rac-19* y *rac-21* (figuras 19, 20, 21 y 22).

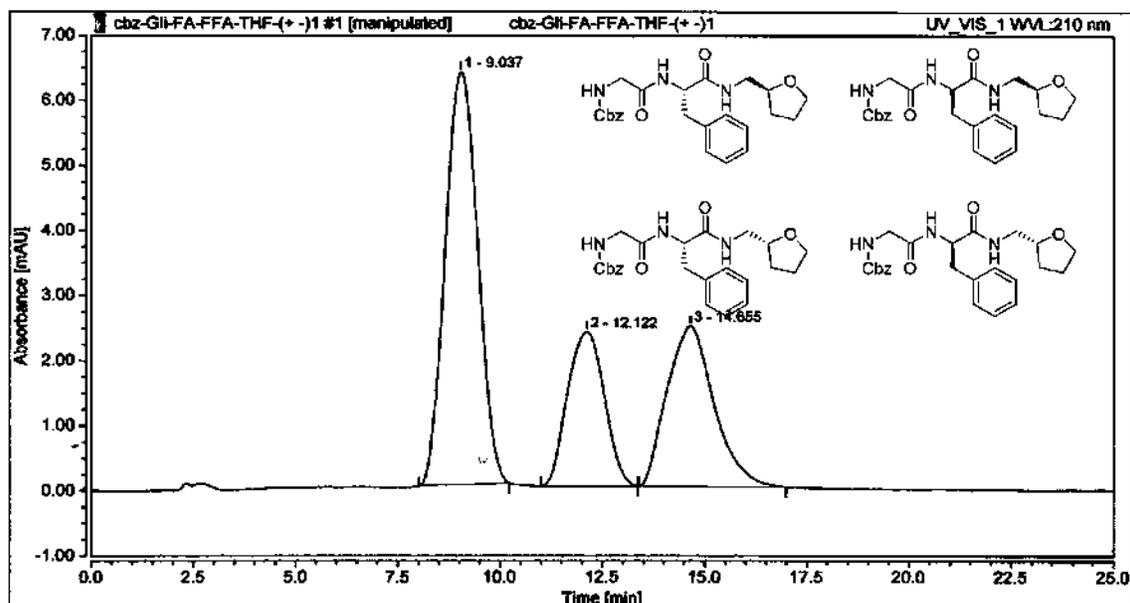


Figura 19. Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-20.

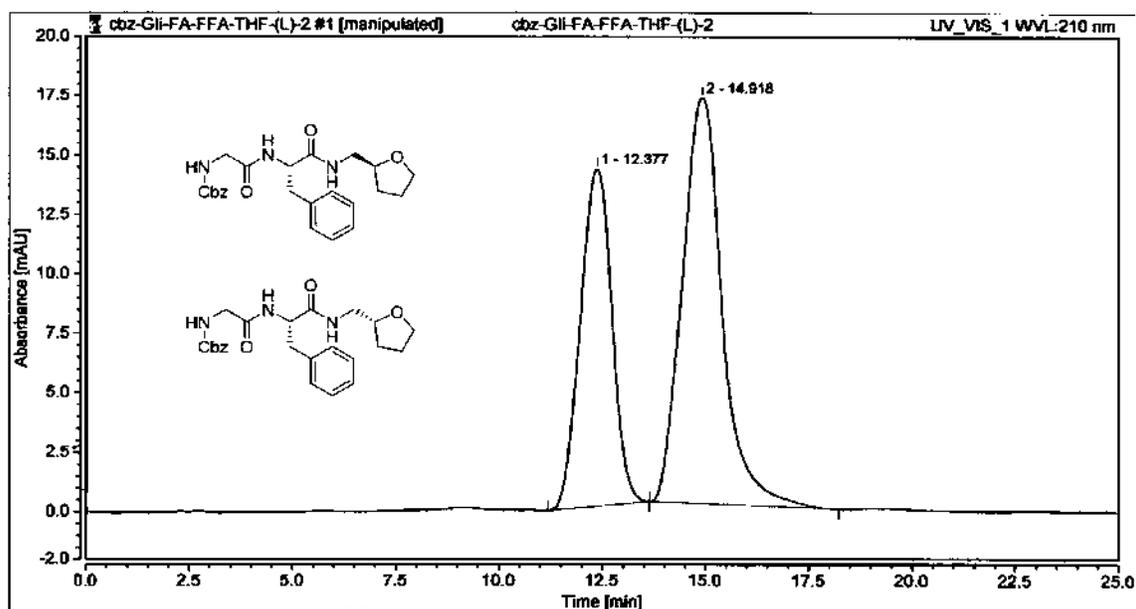


Figura 20. Cromatograma de HPLC del compuesto 20.

Como se observa en la figura 19, el cromatograma muestra tres picos con un tiempo de retención de 9.04, 12.12 y 14.66 min en una relación 2:1:1, lo que nos indica que dos de los estereoisómeros se encuentran en un solo pico, además al no haber estereoselectividad en la reacción, la relación de los cuatro estereoisómeros es 1:1:1:1.

Por otra parte en el cromatograma de la figura 20 solo se observan dos picos a un tiempo de retención de 12.37 y 14.92 min, el cual por medio del cálculo del área bajo la curva de cada pico (correspondiente a cada diastereómero) se determinó que los diastereómeros se encuentran presentes en una relación 4:6.

De igual forma el compuesto **21** muestra una rd 4:6 en su cromatograma de HPLC como se muestra en la figura 21 y 22, los cuales corresponden a los datos obtenidos por medio de RMN de ^1H .

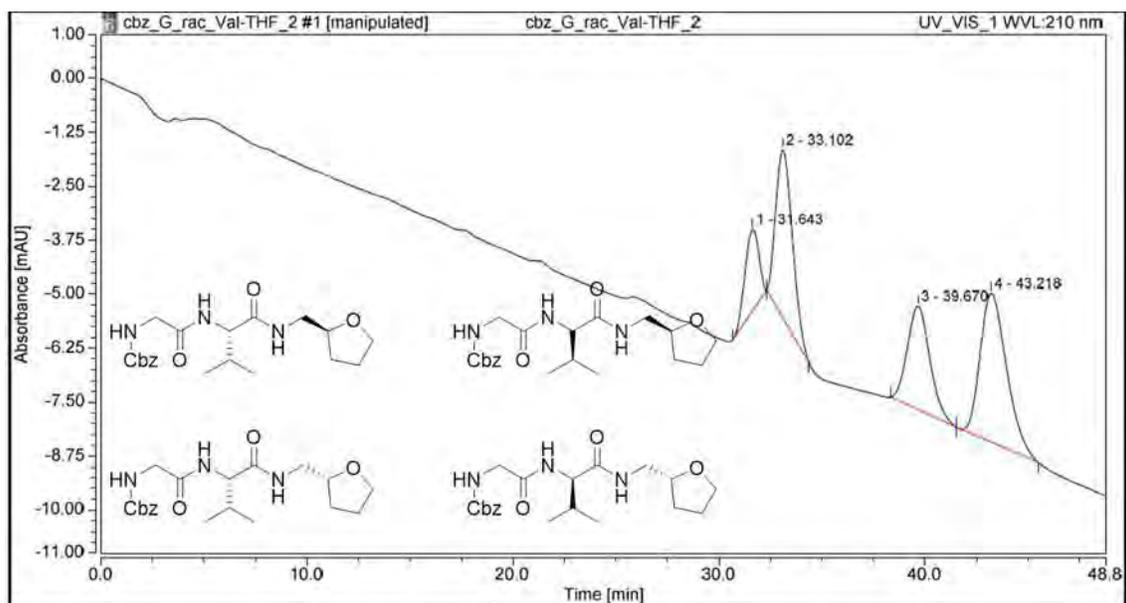


Figura 21. Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-21.

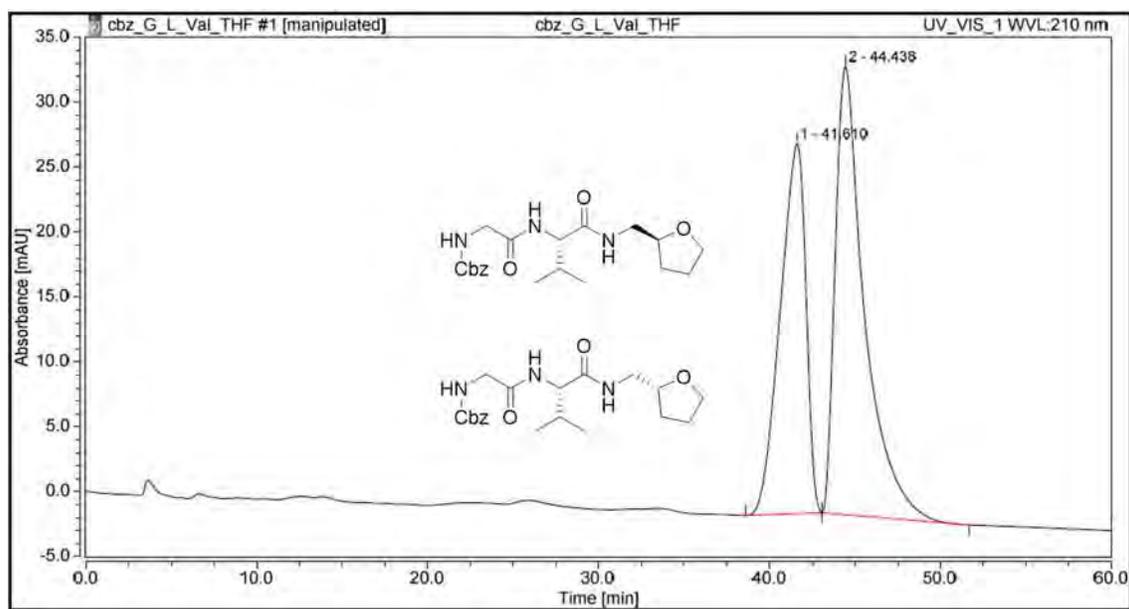
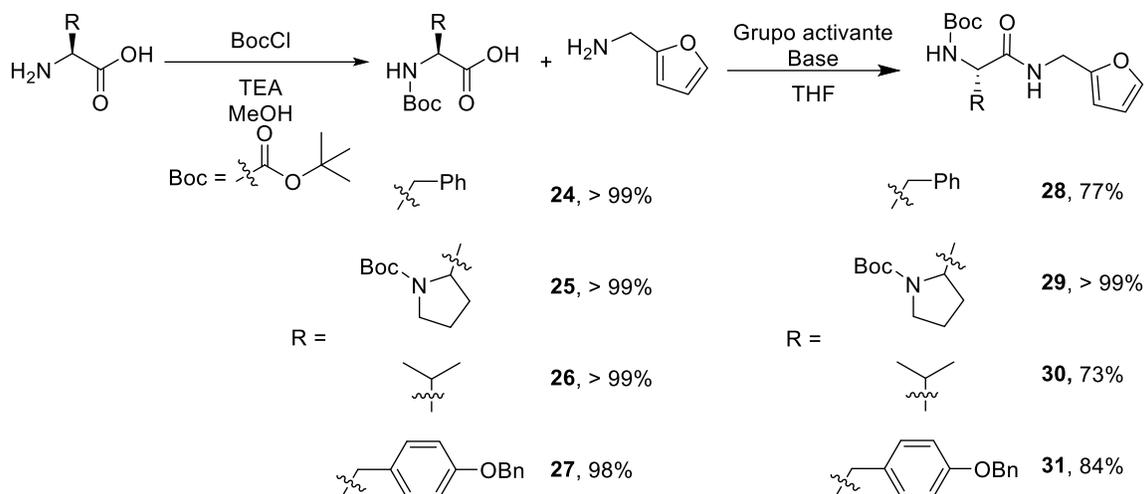


Figura 22. Cromatograma de HPLC del compuesto **21**.

La determinación de la diastereoselectividad de los compuestos **20** y **23** no se logró obtener, por lo que se planteó modificar la estructura de los compuestos para poder cumplir con el último objetivo planteado y determinar la rd de la reacción de reducción.

Esta modificación consistió en cambiar el grupo protector del aminoácido, de Cbz a di-*tert*-butil dicarbonato (Boc). Esta se llevó a cabo de acuerdo al esquema 23. Se comenzó por la *N*-protección de los α -aminoácidos *L*-fenilalanina, *L*-prolina, *L*-valina y *L*-tirosina, haciéndolos reaccionar con cloruro de di-*t*-butil-di-carbonato (Boc) en medio básico, obteniendo los compuestos *L*-Fen (**24**), *L*-Pro (**25**), *L*-Val (**26**) y *L*-TirOBn (**27**).

Posteriormente se realizó el acoplamiento entre los ácidos **24**, **25**, **26** y **27**, con furfurilamina por medio de la adición de cloroformiato de isobutilo (*i*BBCl) a una solución formada por el ácido y THF a una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición lenta de la amina, obteniéndose los compuestos *N*-Boc-*L*-aminoacil-*N*-metilénfuranos **28**, **29**, **30** y **31** en muy buenos rendimientos.



Esquema 23. Obtencion de los compuestos *N*-Boc-*L*-aminoacyl-*N*-metilfuranos **28**, **29**, **30** y **31**.

Los productos obtenidos fueron identificados por métodos espectroscópicos y espectrométricos como RMN, IR (anexos, figura 83-95) y CG-EM, así como sus propiedades físicas (tabla 4).

Tabla 4. Propiedades físicas y espectrométricas de los compuestos **28**, **29**, **30** y **31**.

Comp.	Aspecto	p.f. °C	Solubilidad	R _f ^{&}	EM [M ⁺]
28	Sólido blanco	108-109	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.35	344
29	Cristales incoloros	79-80	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.125	238*
30	Sólido blanco	94-95	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.4	297 [M+1]
31	Sólido blanco	132-134	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.2	333*

[&]Hexano/AcOEt, 7:3; *fragmento de mayor masa.

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **30** (figura 23) presenta en 7.32 ppm una señal doble de dobles ($J = 1.8, 0.8$ Hz), en 6.29 ppm una señal doble de dobles ($J = 3.1, 1.9$ Hz) y en 6.20 ppm una señal doble ($J = 2.9$ Hz), las cuales corresponden a los protones pertenecientes al furano H-3, H-4 y H-5 respectivamente, en 6.81 ppm se encuentra una señal simple ancha asignada a H-7, en 5.25 ppm se observa una señal doble ($J = 8.4$ Hz) la cual integra para un protón asignado como H-10, en 4.47 y 4.38 ppm observamos dos señales doble de dobles ($J = 15.5, 5.5$ Hz), pertenecientes a los protones diastereotópicos H-6a y H-6b, en 3.98 ppm se observa una señal triple ($J = 7.6$ Hz) asignada al centro estereogénico H-9, en 2.08, 0.92 y

0.89 observamos una señal múltiple y dos señales dobles ($J = 6.8$ Hz) correspondientes al de isopropilo H-18, H-19 y H-20 respectivamente. Por último se observa una señal simple que integra para nueve protones correspondientes a los hidrógenos 14-16.

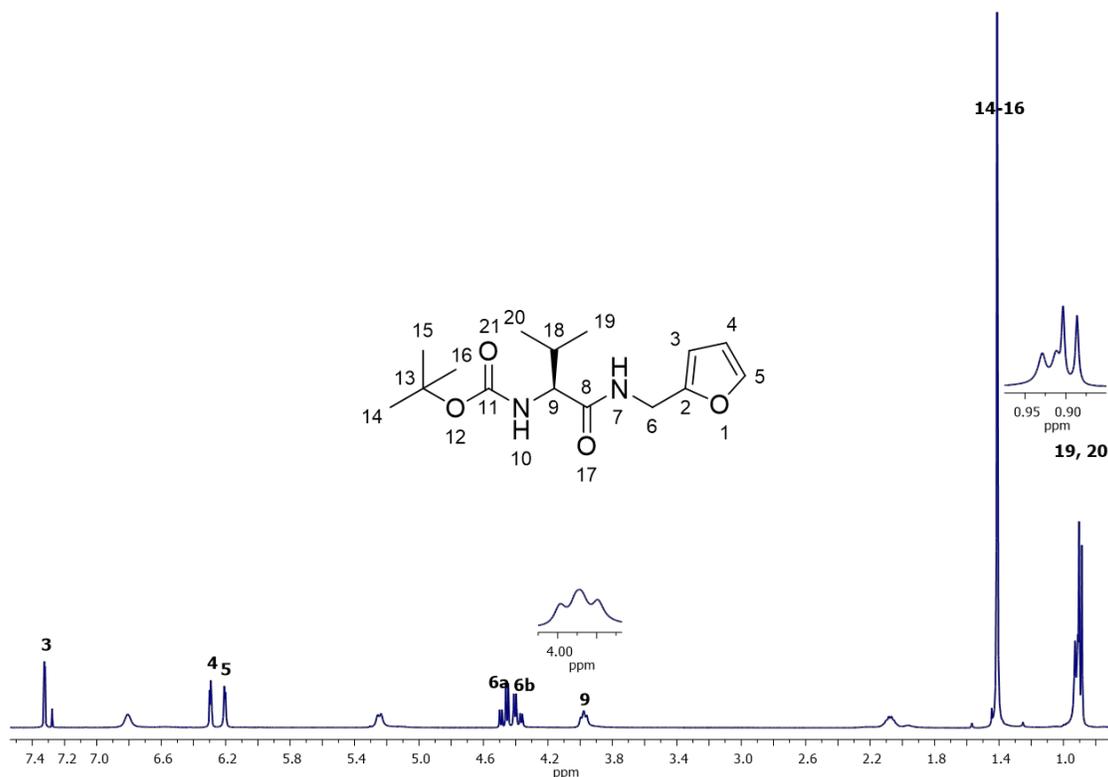


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **30**, CDCl_3 .

En su espectro de ^{13}C (figura 24) se observa en 171.6 ppm la señal del carbonilo C-8, en 155.9 ppm el carbonilo de carbamato C-11, en 151.1, 142.1, 110.3 y 107.3 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos del anillo de furano C-2 al C-5, en 59.8 ppm se encuentra el carbono estereogénico C-9, en 36.3 ppm se encuentra C-6 y en 28.2 ppm observamos una señal que corresponde a los carbonos C-14, C-15 y C-16. Por último podemos observar en 31.0, 19.1 y 17.8 ppm las señales del fragmento de isopropilo (C-18, C-19 y C-20 respectivamente).

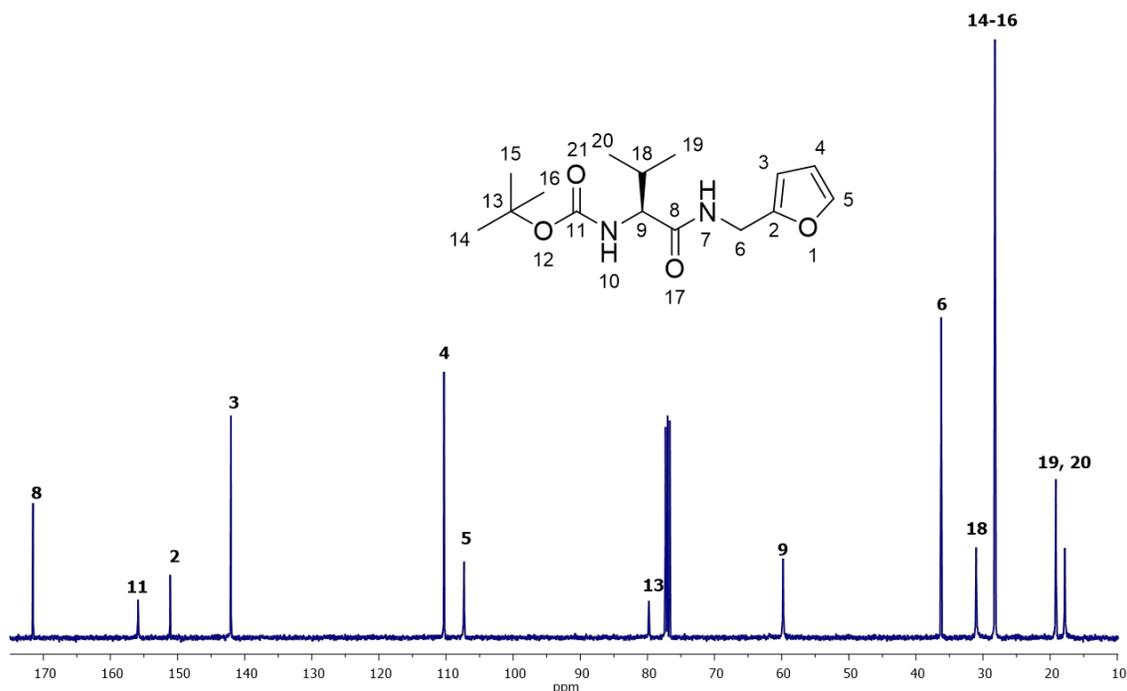
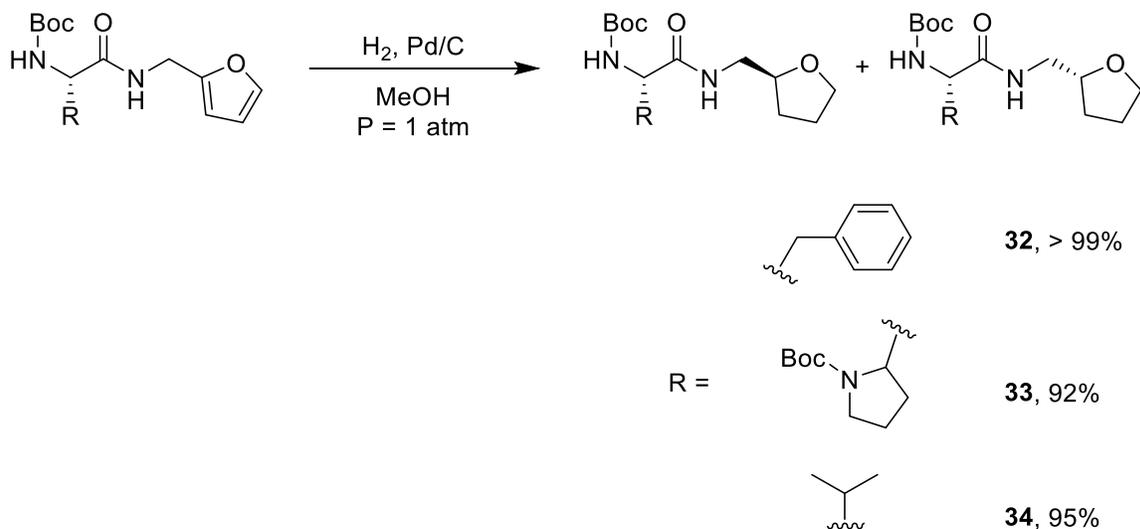
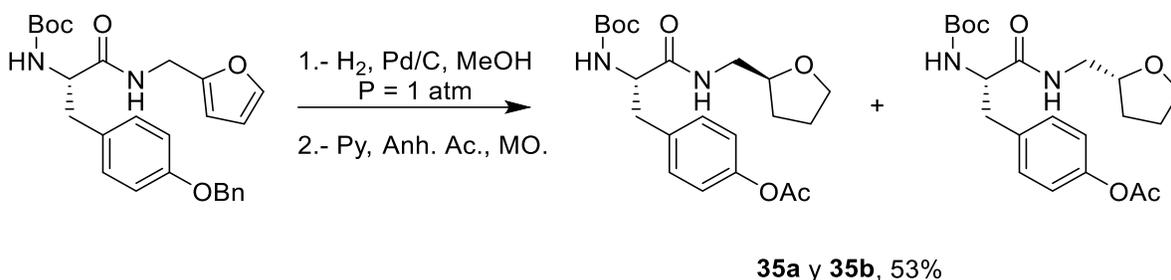


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **30**, CDCl_3 .

Una vez obtenidos e identificados los derivados furánicos **28-31** se llevó a cabo la reacción de hidrogenación catalítica como se muestra en los esquemas 24 y 25, siendo esta una mejor metodología para la reducción del anillo furánico, al solo obtenerse los derivados tetrahidrofuránicos.



Esquema 24. Obtención de los derivados tetrahidrofuránicos **32-34**.



Esquema 25. Obtención de la mezcla diastereomérica **35**.

Los productos obtenidos fueron identificados por métodos espectroscópicos y espectrométricos como RMN, IR (anexos, figura 96-110) y CG-EM, así como sus propiedades físicas (tabla 5).

Taba 5. Propiedades físicas y espectrométricas de los compuestos **32**, **33**, **34** y **35**.

Comp.	Aspecto	p.f. °C	Solubilidad	R _f ^{&}	EM [M ⁺]
32	Sólido blanco	122-123	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.375	348
33	Miel incolora	-----	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.275	170*
34	Cristales incoloros	97-98	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.275	301 [M+1]
35	Sólido blanco	137-139	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH, THF	0.475	406

[&]Hexano/AcOEt, 1:1; *fragmento de mayor masa.

Una vez sintetizados e identificados los compuestos *N*-Boc-*L*-aminoacil-*N*-metilentetrahidrofurano se procedió a determinar la diastereoselectividad alcanzada

tras la reacción de hidrogenación catalítica, no obstante esta no se logró a través de RMN debido a que las señales correspondientes a cada diastereómero se traslapan como se observa en la figura 25.

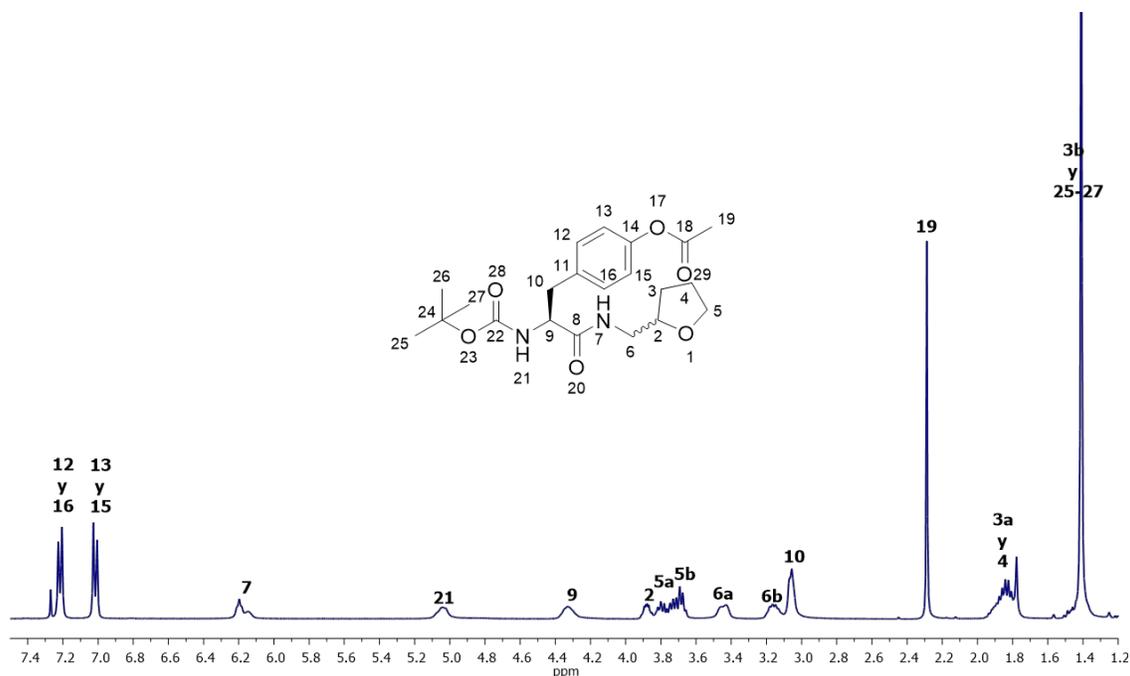


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **35**, CDCl_3 .

Por tal motivo la diastereoselectividad se determinó por HPLC utilizando una columna quiral ChiralPak AD-H y como fase móvil un sistema de disolventes hexano/isopropanol 9:1 y un flujo de 1.00 mL/min. Esta determinación se realizó por medio de la comparación de los cromatogramas de los compuestos **32**, **33**, **34** y **35** con sus homólogos racémicos *rac*-**32**, *rac*-**33**, *rac*-**34** y *rac*-**35** (figuras 26, 27, 28 y 29).

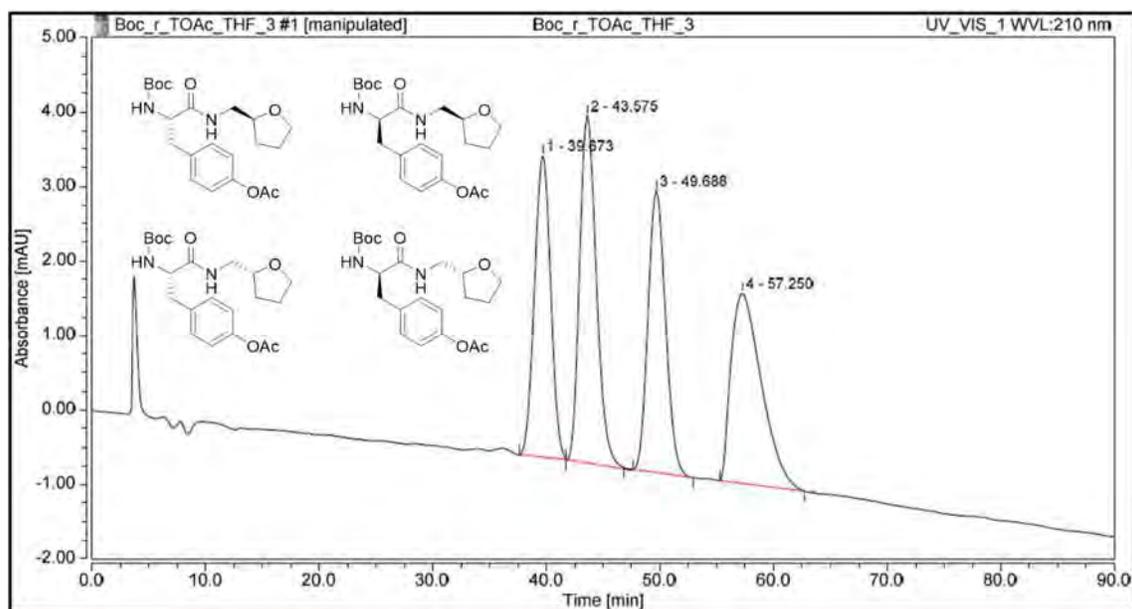


Figura 26. Cromatograma de HPLC del compuesto *rac-35*.

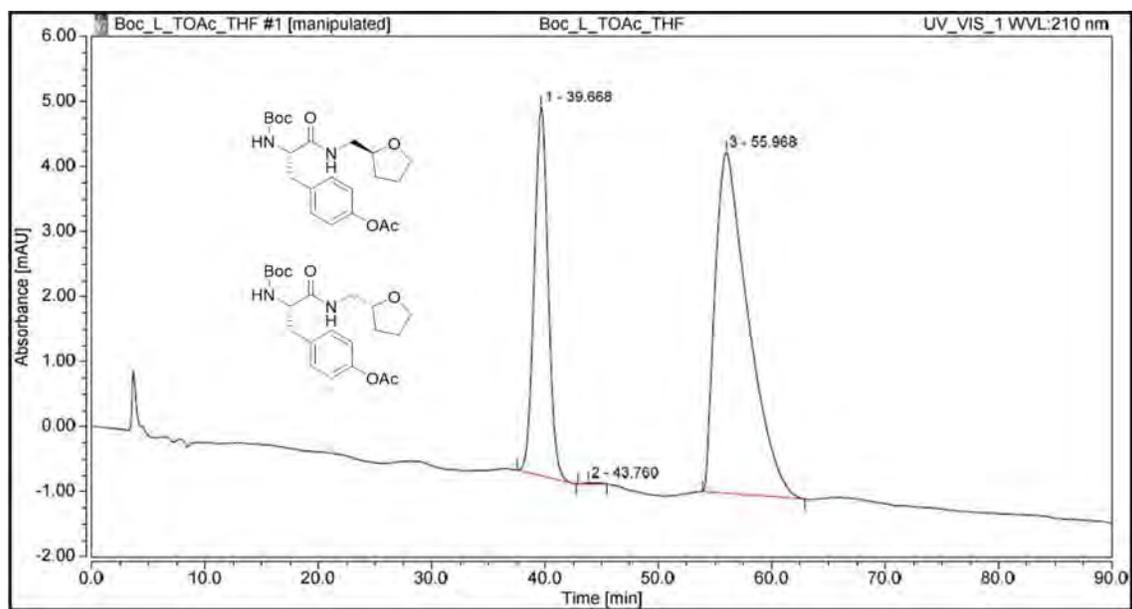


Figura 27. Cromatograma de HPLC del compuesto **35**.

Como se puede observar en la figura 26, el cromatograma muestra cuatro picos con un tiempo de retención de 39.67, 43.57, 49.68 y 57.25 min, los cuales corresponden a los cuatro estereoisómeros obtenidos en el compuesto *rac-35*.

En el cromatograma de la figura 27 solo se observan dos picos a un tiempo de retención de 39.66 y 55.96 min con una rd de 3:7 para el compuesto **35**.

Por otra parte el compuesto **32** se obtuvo con una rd 3:7 como se muestra en las figuras 28 y 29, mientras que los derivados **33** y **34** no se logró determinar su rd debido a que no fue posible su separación. De esta manera se logra determinar la influencia de los α -aminoácidos como auxiliares quirales en la reducción estereoselectiva de derivados furánicos.

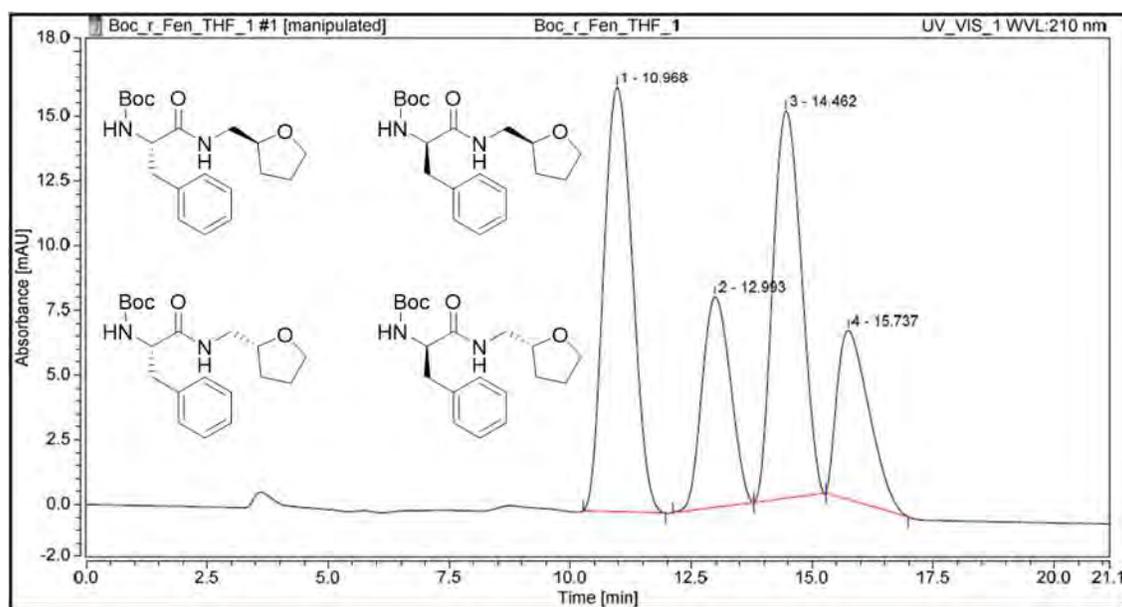


Figura 28. Cromatograma de HPLC del compuesto **32**.

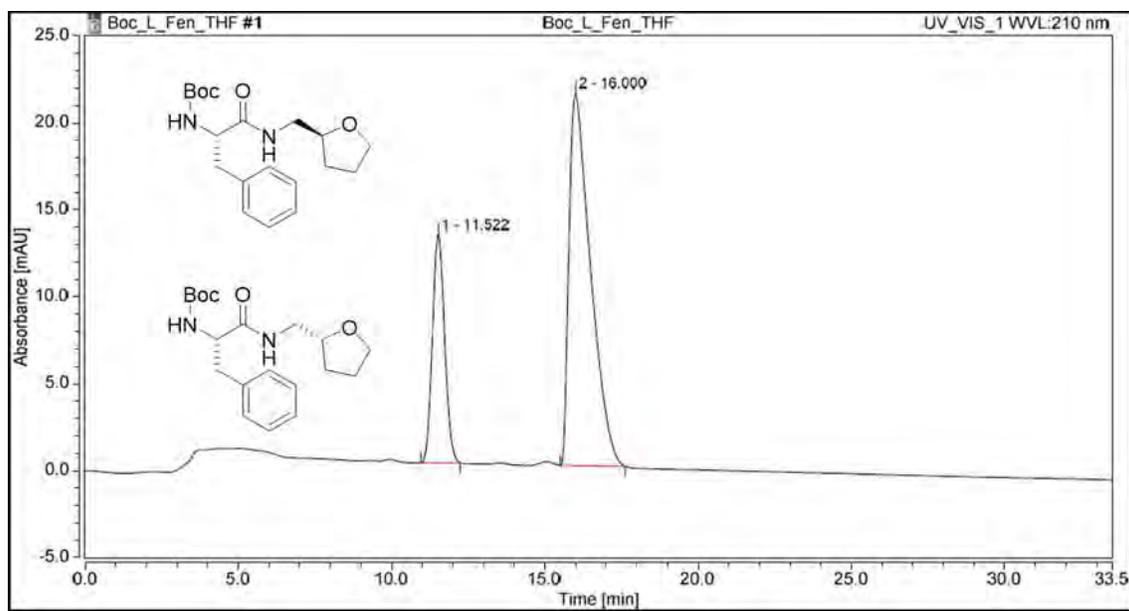


Figura 29. Cromatograma de HPLC del compuesto **32**.

Con la finalidad de explicar la pobre diastereoselectividad de la reacción se realizaron cálculos computacionales, se planteó realizar una búsqueda de la distribución conformacional bajo mecánica molecular de los compuestos Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano (**5**, **6**, **7** y **8**), para posteriormente llevar a cabo la optimización de cada conformero obtenido bajo la teoría del funcional de la densidad (DFT/B3LYP) y utilizando como base 6-311++g(d,p), debido que a través del conformero más estable se podrá visualizar el impedimento estérico de la cadena lateral de cada aminoácido.

Se llevó a cabo la búsqueda conformacional del compuesto **5**, los conformeros con mayor aportación se muestran en la figura 30.

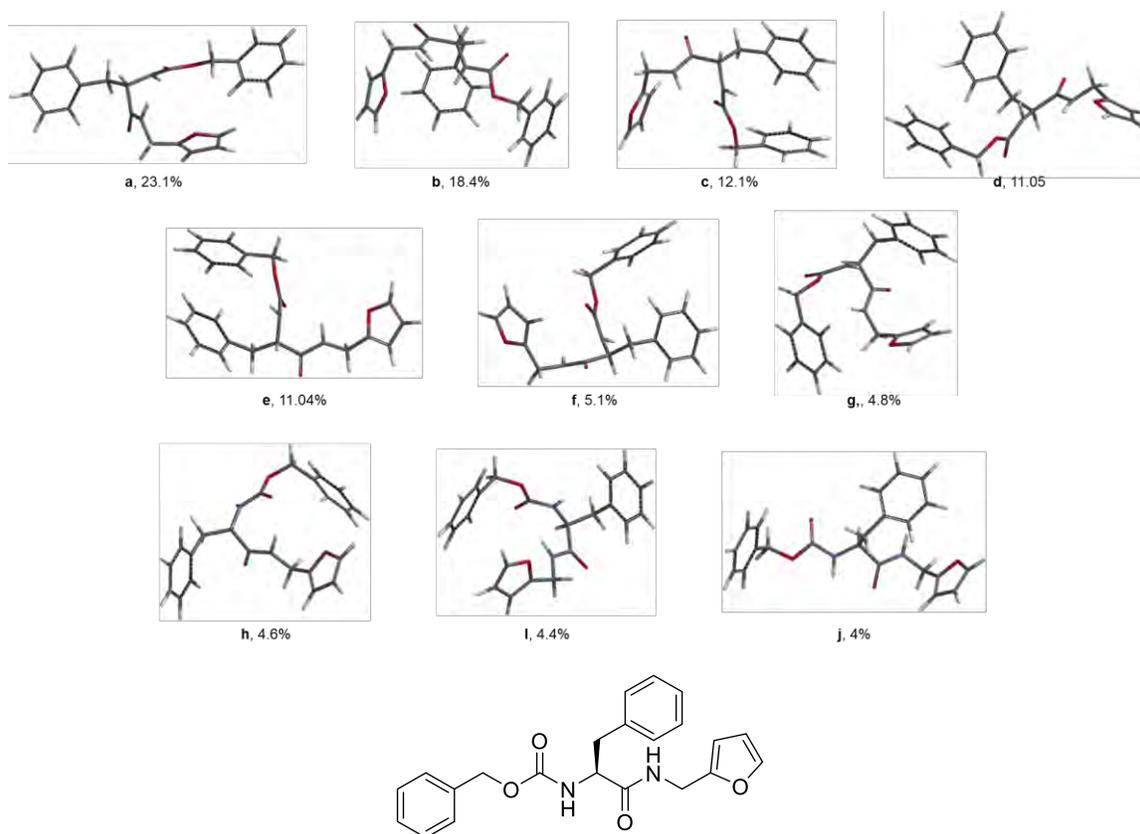


Figura 30. Confórmeros del compuesto **5**.

Una vez obtenidos los confórmeros se procedió a hacer la optimización de cada uno, además de la comparación de las energías obtenidas como se muestra en la tabla 6, con lo cual se determinó que el confórmero más estables es **d** (figura 31).

Tabla 6. Energías de los confórmeros optimizados.

Confórmeros	E kcal/mol	E _{rel.} kcal/mol
a	-792127.4386	-0.45218989
b	-792127.8244	-0.06644228
c	-792124.8883	-3.00256956
d	-792127.8908	0
e	-792125.161	-2.72986942
f	-792124.8883	-3.00256956
g	-792127.8268	-0.06405227
h	-792127.2711	-0.61972959
i	-792127.8318	-0.05903325
j	-792127.6898	-0.20099984



Figura 31. Perspectivas del confórmero de mínima energía **d** del compuesto **5**.

Como podemos observar en el confórmero **d** el grupo bencilo de la fenilalanina no muestra una influencia significativa, como impedimento estérico o electrónico, en ninguna de las caras del anillo de furano que induzca una gran estereoselectividad en la reducción del anillo aromático.

De igual forma se llevó a cabo el análisis conformacional de los compuestos **6**, **7** y **8**. El confórmero de mínima energía del compuesto **6** (figura 32) muestra que el anillo pirrolidínico bloquea una de las caras de los dobles enlaces del anillo de

furano, sin embargo no fue posible determinar la diastereoselectividad por HPLC de este compuesto.

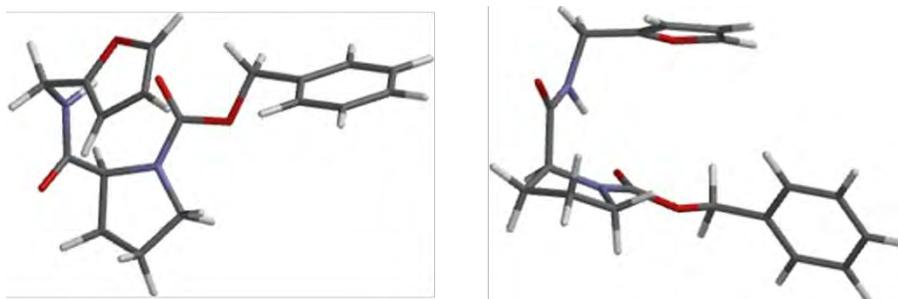


Figura 32. Perspectivas del conformero de mínima energía del compuesto **6**.

Por otra parte, los conformeros del compuesto **7** se sometieron a optimización con MP2/6-311G(d, p), obteniendo así el conformero de mínima energía (figura 33), en la cual se observa que el grupo isopropilo no muestra una influencia significativa sobre el anillo de furano, por otra parte, se puede observar que el grupo protector bloquea la cara *Re* de uno de los dobles enlaces del anillo de furano, sin embargo, la diastereoselectividad que se obtuvo por HPLC es de 6:4, lo que hace suponer que posiblemente la primer etapa de la reacción es la eliminación del grupo protector y posteriormente se lleva a cabo de la reducción del anillo furánico.

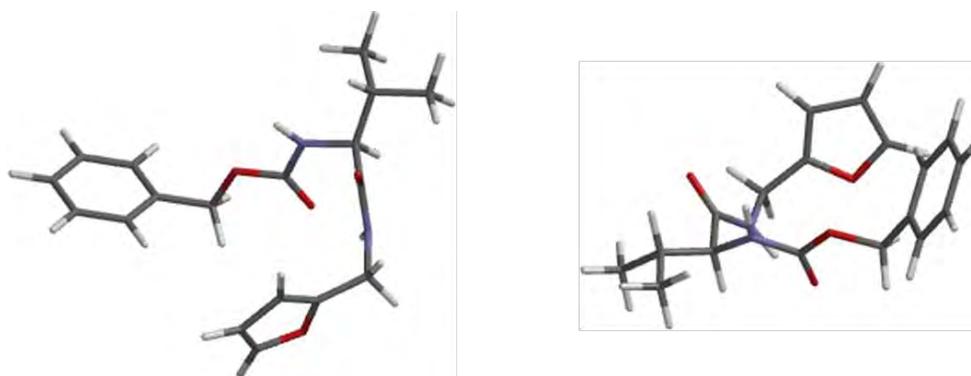
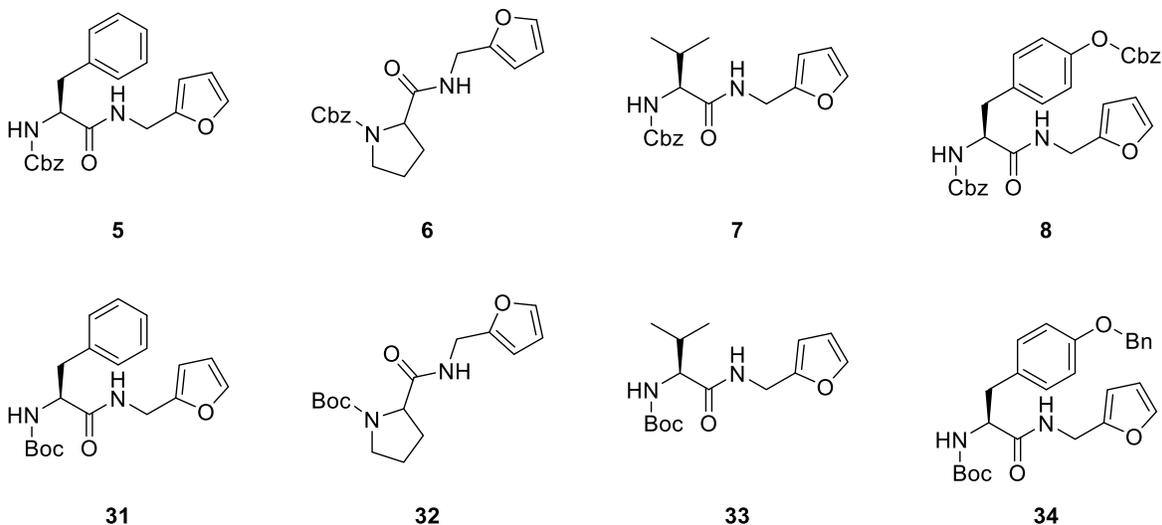


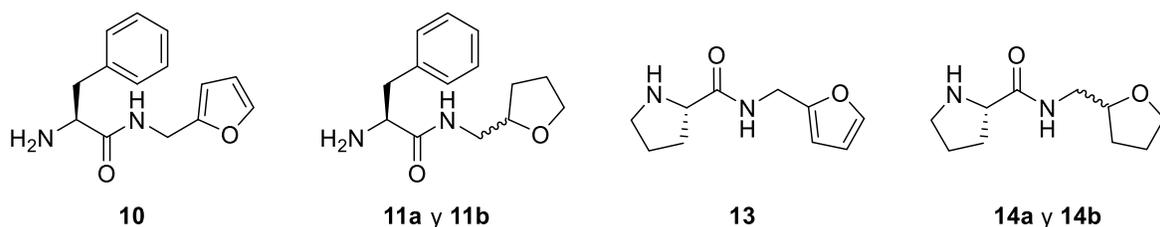
Figura 33. Perspectivas del conformero de mínima energía del compuesto **7**.

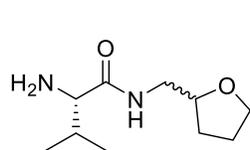
6. CONCLUSIONES

Se sintetizaron los derivados furánicos *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano **5**, **6**, **7** y **8**, y *N*-Boc-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano **31**, **32**, **33** y **34**, llevando a cabo un análisis minucioso para su identificación inequívoca mediante sus propiedades físicas y espectroscópicas como RMN, IR y CG-EM.

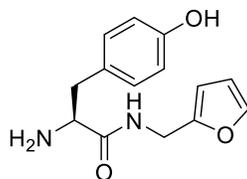


En la reacción de hidrogenación de los compuestos **5**, **6**, **7** y **8**, se observó la preferencia por la *N*-desprotección vs reducción del anillo de furano, siendo el mejor resultado para el derivado de valina, al solo obtener el compuesto **16**, sin embargo, con el derivado de tirosina se obtuvieron los compuestos **17** y **18** en una relación 1:1. Por otra parte la hidrogenación de los compuestos **31**, **32**, **33** y **34**, al no ser condiciones para la eliminación del grupo protector Boc, es una mejor metodología para la reducción del anillo furánico (compuestos **35**, **36**, **37** y **38**).

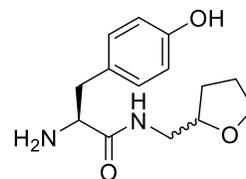




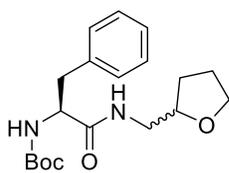
16a y 16b



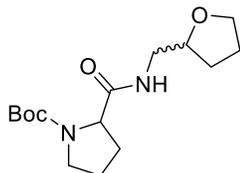
17



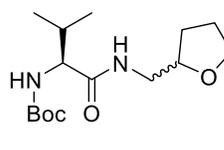
18a y 18b



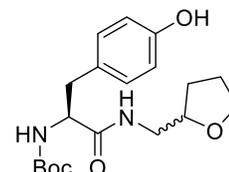
35



36

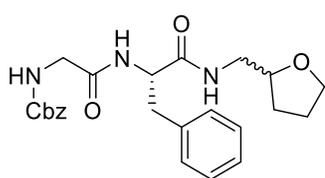


37

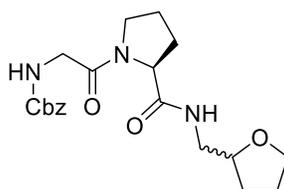


38

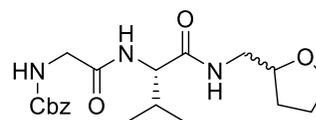
Con la finalidad de separar e identificar los productos de la hidrogenación de los compuestos *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano, se prepararon los derivados *N*-Cbz-glicin-*L*-aminoacil-*N*-metiléntetrahidrofurano **20**, **22**, **23** y **25**. Sin embargo, solo se logró determinar por HPLC la rd de los compuestos **20** y **23** (rd 4:6), debido a que no se logró la separación de los estereoisómeros de los compuestos **22** y **25**. Por otra parte se llevó a cabo el análisis por HPLC de los compuestos **35**, **36**, **37** y **38** en los cuales se mostró una mejor rd en el derivado de fenilalanina **35** (rd 7:3) y se logró determinar una rd 7:3 del compuesto **38**, lo cual demuestra que el uso del grupo protector Boc al no ser eliminado durante la reacción de hidrogenación confiere una configuración más óptima para una mayor diastereoselectividad.



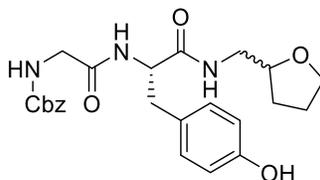
20



22



23



25

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 en su forma racémica, y los disolventes se destilaron en el laboratorio.

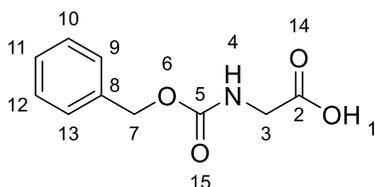
La purificación de compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 (0.04-0.063) (230-400 mesh ASTM) y como sistema eluyente el indicado en cada caso. El monitoreo de las reacciones se realizó por medio de cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de gel de sílice 60-F₂₅₄ y se revelaron utilizando radiación ultravioleta y vapores de yodo.

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. El disolvente deuterado utilizado para la obtención de los espectros fue Cloroformo (CDCl₃). Las rotaciones ópticas fueron realizadas en un polarímetro Perkin Elmer 341. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro NICOLET IS10 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.

El análisis para la determinación de la diastereoselectividad se realizó mediante la técnica de cromatografía de alta resolución (HPLC) en un equipo Thermo scientific Dionex UltiMate 3000 Pumps, utilizando una columna quiral ChiralPack AD-H y como fase móvil mezclas de disolventes hexano/isopropanol grado HPLC.

7.2 N-Protección de aminoácidos con cloroformiato de bencilo (CbzCl)

En un matraz provisto de agitación magnética se suspendió 1 eq del aminoácido sobre NaOH 1N a 0 °C, posteriormente se agregó 1.1 eq de CbzCl manteniendo el pH de reacción en 10. Esta mezcla se dejó reaccionar por 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se le realizó un lavado con CH₂Cl₂ (50 ml), la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH de 4. Posteriormente, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 50 ml), se lavó con agua (2 X 30 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida.



Cbz-*N*-Glicina

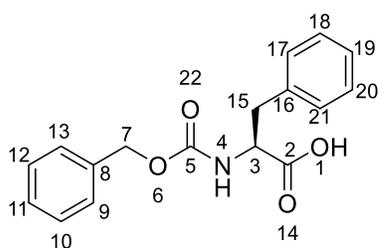
Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos, en un matraz balón se colocaron 0.500 g (6.661 mmol) de glicina y 1 mL de CbzCl (1.25 g, 7.327 mmol), se obtuvieron 1.230 g de cristales

blancos, con un rendimiento del 89%, p.f. = 118-120 °C.

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.01 (sa, 2H, H-3), 5.12 (s, 2H, H-7), 5.34 (sa, 1H, H-4), 7.35 (s, 5H, H's 9-13).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 42.8 (C-3), 67.5 (C-7), 129.6, 128.8, 128.5, 128.4 (C's 9-13), 136.3 (C-8), 156.7 (C-2).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3324 (OH, NH), 3031, 2967, 1723 (CO), 1710, 1692, 1678 (CO, amida), 1533 (Ar.).



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

Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos, en un matraz balón se colocaron 0.500 g (3.026 mmol) de *L*-fenilalanina, y 0.47 mL de CbzCl (0.568 g, 3.329 mmol). Se obtuvo un aceite incoloro, el cual fue purificado por medio de

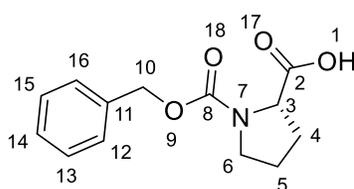
cristalización en un sistema de CH_2Cl_2 /hexano. Se obtuvieron 0.416 g (46% de rendimiento) de un polvo blanco, p.f. = 100-102 °C.

^1H RMN. (CDCl_3 , 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).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 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 $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (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 [$\text{M} - \text{H}_2\text{O}$] $^+$ (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).



N-Cbz-L-prolina (2).

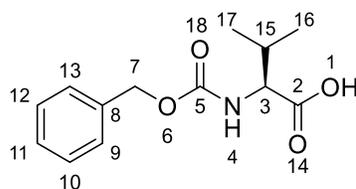
Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos, se hicieron reaccionar 0.500 g (4.343 mmol) de *L*-prolina, y 0.68 mL de CbzCl (0.815 g, 4.777 mmol). El crudo de reacción fue purificado por medio de cristalización en un sistema de CH_2Cl_2 /hexano. Se obtuvieron 1.057 g de una miel transparente, con un rendimiento de reacción del 98%.

^1H RMN. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.81 (m, 2H, H-5), 2.05-2.35 (m, 2H, H-4), 3.43-3.66 (m, 2H, H-6), 4.50 (m, 1H, H-3), 5.10-5.22 (2d, J = 10.4 Hz, 2H, H-10), 7.07-7.53 (m, 5H, H's 12-16).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.3-23.4 (C-5), 29.3-31.0 (C-4), 46.6-46.9 (C-6), 58.6-59.3 (C-3), 67.1-67.5 (C-10), 127.6-128.4 (C's 12-16), 136.3-136.4 (C-11), 154.5-155.8 (C-8), 176.1-177.9 (C-2).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$. 3483.57 (OH, NH), 1682.19 (CO), 1498.71, 1417.89 (Ar), 769.52, 696.28.

EM (eV): m/z 250.13 [$\text{M}+1$] $^+$ (0.15), 149.08 [M] $^+$ (0.52), 204 (5), 160.12 (12), 114.06 (40), 108.06 (4), 92.08 (8), 91.03 (100), 89.04 (3), 65.03 (14), 51.03 (3).



***N*-Cbz-*L*-valina (3).**

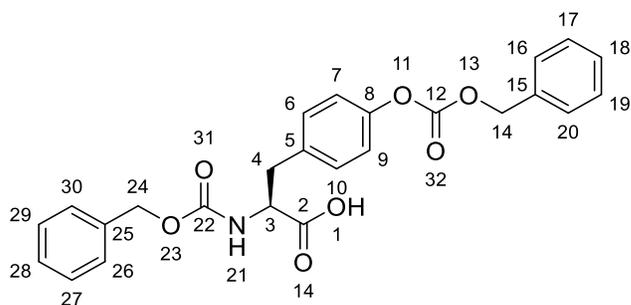
Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos, en un matraz balón provisto de agitación magnética se colocaron 0.300 g (2.561 mmol) de *L*-valina, y 0.40 mL de CbzCl (0.480 g, 2.817 mmol). El crudo de reacción fue purificado por medio de cristalización en un sistema de CH₂Cl₂/hexano. Se obtuvieron 0.357 g de un polvo en un rendimiento del 56 %, p.f. = 62-64 °C.

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-17), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-16), 2.23 (m, 1H, H-15), 4.34 (dd, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H, H-3), 5.12 (s, 2H, H-7), 5.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-4), 7.29-7.39 (m, 5H, H's 9-13).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 17.3 (C-17), 19.0 (C-16), 31.0 (C-15), 58.8 (C-3), 67.2 (C-7), 128.1, 128.2, 128.5 (C's 9-13), 136.1 (C-8), 156.4 (C-5), 176.7 (C-2).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ cm⁻¹. 3318.27 (OH, NH), 2968.54, 2892.40, 1686.24 (CO), 1532.71 (Ar), 760.48, 694.90.

EM (eV). *m/z* 251.98 [M]⁺ (4), 234.94 (12), 218.98 (8), 178.11 (4), 165.12 (6), 111.12 (12), 105.07 (45), 91.05 (100), 77.06 (54), 57.10 (34).



***N,O*-Cbz-*L*-tirosina (4).**

Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos, se trataron 4 eq de CbzCl con 0.200 g (1.104 mmol) de *L*-tirosina, y 0.63 mL de CbzCl (0.753 g, 4.415 mmol) en 0.75 mL de dioxano (0.78 g, 8.830 mmol). El crudo de reacción se purificó a través de una cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 9:1 de CH₂Cl₂/MeOH, obteniendo 0.299 g de un polvo blanco, identificado como *N,O*-Cbz-*L*-tirosina, en un rendimiento de 60%, p.f. = 104-106 °C.

¹H RMN. (400 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (dd, *J* = 14.1, 6.4 Hz, 1H, H-4b), 3.19 (dd, *J* = 14.0, 5.3 Hz, 1H, H-4a), 4.67 (dd, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1H, H-3), 5.13 – 5.04 (m, 2H, H-

24), 5.24 (s, 2H, H-14), 5.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-21), 6.56 (sa, 1H, H-1), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-7 y H-9), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-6 y H-10), 7.29 – 7.33 y 7.34 – 7.44 (2m, 10H, H's 16-20 y 26-30).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 37.0 (C-4), 54.5 (C-3), 67.2 (C-24), 70.4 (C-14), 121.1 (C-7 y C-9), 127.0, 128.1, 128.2, 128.5, 128.7, 128.8 (C's 16-20 y 26-30), 130.4 (C-6 y C-10), 133.5, 134.7, 136.0 (C-5, C-25 y C-15), 150.2 (C-8), 153.6 (C-12), 155.8 (C-22), 175.3 (C-2).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ cm^{-1} . 3310.48 (OH, NH), 3065.92, 1745.72 (CO, ácido), 1693.56 (CO, amida), 1533.78 (Ar), 736.36, 695.41.

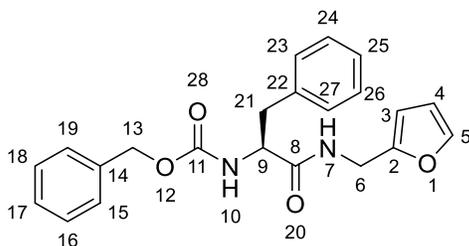
EM (eV): m/z 161.16 (3), 160.14 (25), 92.11 (7), 91.06 (100), 70.08 (13), 65.04 (17).

7.3 Acoplamiento de aminoácidos vía anhídridos mixtos

En un matraz balón provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se suspendieron 1.1 equivalentes de la amina en tetrahidrofurano (THF) a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con 1.2 equivalentes de NMM, dejando en agitación durante 30 minutos.

En otro matraz balón provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y baño de hielo (0 °C), se colocó 1 equivalente del aminoácido *N*-protegido disuelto en THF, esta solución se trató con 1.1 equivalentes de NMM. Posteriormente se añadieron lentamente 1.12 equivalentes de *i*-BBCl en THF; la mezcla de reacción se dejó en agitación por 10 minutos a 0 °C. 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 0 °C y 23 horas 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 NaHCO_3 (1 X 100 mL) y agua (1 X 100 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.



***N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilenfurano (5).**

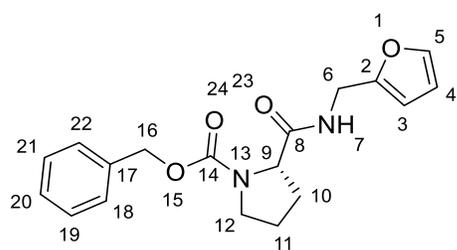
De acuerdo con el método de acoplamiento, se hicieron reaccionar 0.400 g (1.336 mmol) de *N*-Cbz-*L*-fenilalanina **1**, disueltos en 6.7 mL de THF. La mezcla de reacción se trató con 0.16 mL de NMM (0.148 g, 1.470 mmol) y una solución de 0.20 mL de *i*-BBCl (0.200 g, 1.497 mmol) en 7.5 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.13 mL de furfurilamina (0.143 g, 1.470 mmol), 7.40 mL de THF y 0.18 mL de NMM (0.160 g, 1.604 mmol). Se obtuvieron 0.500 g (99% de rendimiento) del producto puro **5** en forma de sólido blanco y un *R_f* de 0.4 (AcOEt/hexano, 1:1), p.f. = 120-124 °C. $[\alpha]_D = -11.82$ (c = 10 mg, MeOH).

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.02 (dd, *J* = 7.3, 13.6 Hz, 1H, H-21), 3.08 (dd, *J* = 6.4, 13.2, Hz, 1H, H-21) 4.26 – 4.32 (2dd, *J* = 5.6, 13.5 Hz, 2H, H-6), 4.43 (dd, *J* = 6.9, 7.3 Hz, 1H, H-9), 5.02 (2d, *J* = 13.4 Hz, 2H, H-13), 5.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-10), 6.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-5), 6.27 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H-4), 6.29 (a, 1H, H-7), 7.40 – 7.05 (m, 11H, H's 15-19, 23-27 y H-3).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 36.3 (C-6), 36.7 (C-21), 56.6 (C-9), 67.0 (C-13), 107.5 (C-5), 110.5 (C-4), 126.9, 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 129.2 (C's 15-19 y 23-27), 136.0, 136.2 (C's 14 y 22), 142.2 (C-3), 150.5 (C-2), 155.9 (C-11), 170.7 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 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).



***N*-Cbz-*L*-prolin-*N*-metilenfurano (6).**

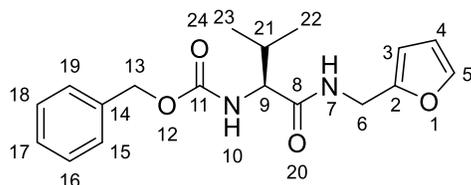
De acuerdo con el método de acoplamiento, en un matraz balón se colocaron 0.800 g de *N*-Cbz-*L*-prolina **2** (3.210 mmol) disueltos en 16.1 mL de THF, 0.35 mL de NMM (0.325 g, 3.531 mmol) y 0.47 mL de *i*-BBCI (0.492 g, 3.595 mmol) en 18 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.31 mL de furfurilamina (0.343 g, 3.531 mmol) disueltos en 17.7 mL de THF y 0.42 mL de NMM (0.389 g, 3.385 mmol). Se obtuvieron 0.858 g (82% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco con un R_f de 0.38 (AcOEt/hexano, 6:4), p.f. = 75-76 °C. $[\alpha]_D = -54.6$ (c = 10 mg, MeOH).

$^1\text{H RMN}$. (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).

$^{13}\text{C RMN}$. (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 $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3292.74 (NH), 3131.74, 3106.80, 3068.57, 2958.70, 2908.40, 1715.83 (CO, ácido), 1691.28, 1651.15 (CO, amida), 1544.59 (Ar).

EM (eV). m/z 328.10 [M]⁺ (1), 237.05 (9), 204.07 (4), 160.09 (15), 114.04 (3), 96.01 (16), 91.03 (100), 81.00 (16), 70.05 (8).



***N*-Cbz-*L*-valil-*N*-metilenfurano (7).**

De acuerdo con el método de acoplamiento, se sometieron a reacción 0.150 g de *N*-Cbz-*L*-valina **3** (0.597 mmol) disueltos en 3 mL de THF, 0.07 mL de NMM (0.066 g, 0.656 mmol) y 0.09 mL de *i*-BBCI (0.091 g, 0.668 mmol) en 3.3 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.06 mL de furfurilamina (0.064 g, 0.656 mmol) disueltos en 3.3 mL de THF y 0.08 mL de NMM (0.072 g, 0.716

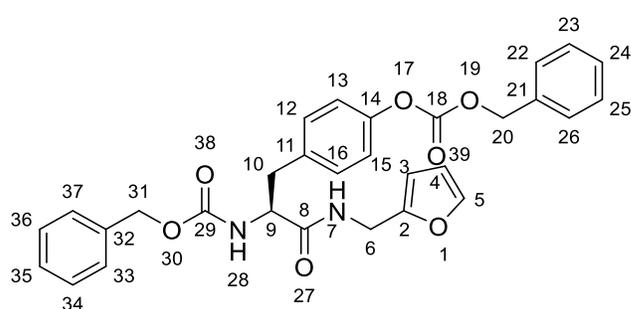
mmol). Se obtuvieron 0.2 g (99% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco con p.f. = 150-151 °C. $[\alpha]_D = -22.34$ (c = 10 mg, MeOH).

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.95 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-22 y H-23), 2.05 (dc, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H, H-21), 4.07 (dd, $J = 8.7, 7.0$ Hz, 1H, H-9), 4.33 (dd, $J = 15.5, 5.1$ Hz, 1H, H-6b), 4.47 (dd, $J = 15.6, 5.8$ Hz, 1H, H-6a), 5.08-4.98 (2d, 2H, H-13), 5.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-10), 6.18 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-5), 6.27 (2d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 6.88 (t, 1H, H-7), 7.20-7.40 (m, 6H, H-3 y H's 15-19).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 17.9, 19.1 (C-22, C-23), 31.2 (C-21), 26.3 (C-6), 60.3 (C-9), 66.9 (C-13), 107.4 (C-5), 110.3 (C-4), 127.9, 128.1, 128.4 (C's 15-19), 136.1 (C-14), 142.1 (C-3), 151.0 (C-2), 156.4 (C-11), 171.2 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3284.04 (NH), 3090.39, 3031.73, 2963.33, 2872.66, 1689.20 (CO, ácido), 1645.68 (CO, amida), 1536.44 (Ar).

EM (eV). m/z 330.09 $[\text{M}]^+$ (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).



***N*-O-Cbz-*L*-tirosina-*N*-metilénfurano (8).**

De acuerdo con el método de acoplamiento, en un matraz balón se colocaron 0.200 g de *N*-O-Cbz-*L*-tirosina **4** (0.445 mmol), disueltos en 2.2 mL de THF, 0.05 mL de NMM (0.049 g, 0.489 mmol) y 0.07 mL de *i*-BBCl (0.070 g, 0.498 mmol) en 2.5 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.06 mL de furfurilamina (0.054 g, 0.498 mmol) disuelta en 2.4 mL de THF y 0.06 mL de NMM (0.054 g, 0.534 mmol). Se obtuvieron 0.23 g del producto puro en forma de sólido blanco con un rendimiento del 99% y un p.f. = 165-167 °C. $[\alpha]_D = -2.59$ (c = 10 mg, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.00 (dd, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 1H, H-10b), 3.09 (dd, $J = 13.8, 5.9$ Hz, 1H, H-10a), 4.30 (dd, $J = 15.4, 5.5$ Hz, 1H, H-6b), 4.42-4.33 (m, 3H, H-6a y H-9), 5.07 (s, 2H, H-31), 5.26 (s, 2H, H-20), 5.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-28), 6.12

(d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-5), 6.19 (s, 1H, H-7), 6.27 (2d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-13 y H-15), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-12 y H-16), 7.25-7.48 (m, 11H, H-3, H's 22-26 y 33-37).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 36.3 (C-6), 38.0 (C-10), 56.1 (C-9), 67.1 (C-31), 70.34 (C-20), 107.6 (C-5), 110.4 (C-4), 121.2 (C-13 y C-15), 128.1, 128.2, 128.5, 128.7, 128.8 (C's 22-26 y 33-37), 130.3 (C-12 y C-16), 134.1 (C-11), 134.7 (C-21), 135.9 (C-32), 142.2 (C-3), 150.0 (C-14), 150.6 (C-2), 153.5 (C-18), 155.9 (C-29), 170.4 (C-8).

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

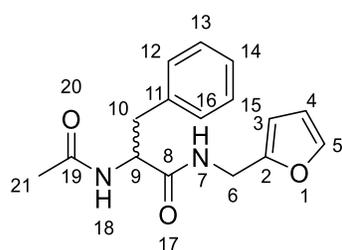
EM (eV). m/z 528.19 [$\text{M}]^+$ (0.2), 437.14 (1), 393.15 (5), 377.11 (3), 108.07 (15), 96.03 (23), 91.06 (100), 79.07 (15).

7.4 Hidrogenación catalítica de *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfuranos.

En un matraz balón provisto de agitación magnética se colocó 1 eq de *N*-Cbz-*L*-aminoacil-*N*-metilénfurano disuelto en MeOH, se le añadió a la mezcla Pd/C al 10% (10% w/w). Esta mezcla se saturó con hidrógeno gas y se dejó reaccionar por 3.5 horas a presión atmosférica. Terminada la reacción se filtró al vacío y el filtrado se concentró en rotavapor a presión reducida.

Preparación del *N*-acetil-*rac*-fenilalanil-*N*-metilénfurano (11) y *N*-acetil-*rac*-fenilalanil-*N*-metiléntetrahidrofurano (12). De acuerdo al método de hidrogenación con Pd/C, se sometieron 0.10 g de *N*-Cbz-*rac*-fenilalanil-*N*-metilénfurano **5** (0.264 mmol), disueltos en 10 mL de MeOH, se añadieron a la solución 0.01 g de Pd/C al 10 % (10 % w/w), la mezcla se saturó con hidrógeno gas. Al crudo de reacción (0.076 g) se adicionaron 0.05 mL de piridina (0.048 g, 0.612 mmol), 0.032 mL de anhídrido acético (0.034 g, 0.334 mmol), 0.035 mL de AcOH (0.037 g, 0.612 mmol). La mezcla de reacción se colocó en el reactor de microondas bajo una radiación de 100 Watts y una temperatura de 125 °C por 25 minutos. Al término de la reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 ,

posteriormente el producto fue extraído con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 1:1 de Hex/AcOEt, obteniéndose los compuestos puros **11** y **12**.



***N*-acetil-*rac*-fenilalanil-*N*-metilfuranano (**11**).**

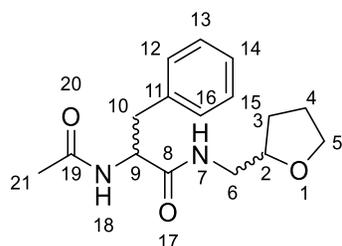
El producto **11** se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 53% (0.040 g) y un p.f. = 128-130 °C.

^1H RMN. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.92 (s, 3H, H-21), 3.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-10), 4.26 (dd, $J = 15.5, 5.3$ Hz, 1H, H-6b), 4.35 (dd, $J = 15.5, 5.8$ Hz, 1H, H-6a), 4.73 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-9), 6.08 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-5), 6.26 (2d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-4), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-18), 6.86 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-7), 7.07-7.35 (m, 6H, H-3 y H's 12-16).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.0 (C-21), 36.3 (C-6), 38.7 (C-10), 54.4 (C-9), 107.4 (C-5), 110.3 (C-4), 126.8, 128.5, 129.2 (C's 12-16), 136.5 (C-11), 142.1 (C-3), 150.8 (C-2), 170.2 (C-19), 170.9 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3263.92 (NH), 3086.44, 2931.19, 2856.14, 1675.89, 1636.47 (CO, amida), 1567.29 (Ar).

EM (eV). m/z 286.11 [M]⁺ (17), 227.11 (13), 199.13 (32), 190.11 (70), 162.12 (36), 153.09 (9), 131.08 (20), 120.08 (100), 104.10 (40), 96.02 (95), 91.07 (56), 81.01 (95), 77.06 (15), 65.05 (14), 53.06 (20).



***N*-acetil-*rac*-fenilalanil-*N*-metilentetrahidrofurano**

(12).

El producto **12** se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 26% (0.020 g), p.f. = 110-112 °C.

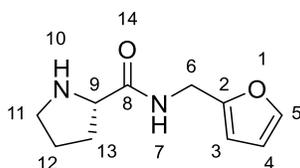
¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.25 (m, 1H, H-4b), 1.82 (m, 3H, H-3 y H-4a), 1.98 (s, 3H, H-21), 3.00 (dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 2H, H-10), 3.10 (m, 1H, H-6b), 3.40 (m, 1H, H-6a), 3.68 (dd, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 2H, H-5), 3.76 (m, 1H, H-2b), 3.83 (m, 1H, H-2a), 4.63 (m, 1H, H-9), 6.05 (sa, 1H, H-7), 6.29 (sa, 1H, H-18), 7.26 (m, 5H, H's 12-16).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.1 (c-21), 25.6 (3), 25.7 (4), 38.7, 38.8 (C-10), 42.8, 43.0 (C-6), 54.6, 54.7 (C-9), 68.0 (C-5), 77.1-77.3 (C-2), 126.8, 128.5, 129.2 (C's 12-16), 136.5, 136.6 (C-11), 169.9 (C-19), 171.1 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3274.50 (NH), 3095.91, 2925.59, 2852.17, 1677.78, 1631.43 (CO, amida), 1539.52 (Ar).

EM (eV). m/z 291.15 [M+1]⁺ (10), 291.12 [M]⁺ (18), 231.13 (20), 207.11 (35), 190.09 (34), 162.12 (66), 157.09 (46), 148.08 (30), 131.06 (20), 120.05 (100), 104.08 (55), 100.07 (59), 91.05 (51), 84.06 (57), 70.98 (80).

***L*-prolil-*N*-metilénfurano (13) y *L*-prolil-*N*-metiléntetrahidrofurano (*S,R*)-14 y (*S,S*)-14.** De acuerdo al método de hidrogenación, sometieron 0.220 g de *N*-Cbz-*L*-prolil-*N*-metilénfurano **6** (0.672 mmol), disueltos en 22 mL de MeOH, se añadieron a la solución 0.022 g de Pd/C al 10% (10% w/w), se saturó con hidrógeno gas. La mezcla de reacción se purificó a través de cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 9:1:0.1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, obteniendo los compuestos **13** y **14**.



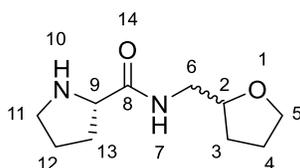
L-prolil-N-metilenfurano (13).

El producto **13** se obtuvo en forma de un miel amarillo con un rendimiento del 58% (0.076 g).

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.69 (m, 2H, H-12), 1.91 (m, 1H, H-13b), 2.12 (m, 1H, H-13a), 2.89 (dt, $J = 10.2, 6.3$ Hz, 1H, H-11b), 3.00 (dt, $J = 10.1, 6.8$ Hz, 1H, H-11a), 3.76 (m, 1H, H-9), 4.39 (dd, $J = 15.6, 5.7$ Hz, 1H, H-6b), 4.45 (dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz, 1H, H-6a), 6.20 (dd, $J = 3.2, 0.7$ Hz, 1H, H-5), 6.31 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H, H-4), 7.35 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H, H-3), 7.97 (sa, 1H, H-7).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 26.1 (C-12), 30.6, 30.7 (C-13), 36.0 (C-6), 47.1 (C-11), 60.4 (C-9), 106.9 (C-5), 110.2 (C-4), 142.0 (C-3), 151.5 (C-2), 175.0 (C-8).

EM (eV). m/z 195.13 $[\text{M}+1]^+$ (3), 194.10 $[\text{M}]^+$ (7), 125.10 (3), 98.10 (30), 96.08 (46), 84.12 (11), 81.07 (30), 70.04 (100), 68.08 (17).



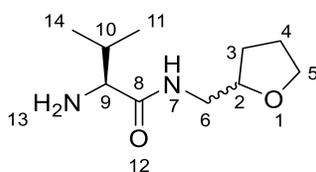
L-prolil-N-metilentetrahidrofurano (14).

El producto **14** se obtuvo en forma de una miel amarilla con un rendimiento del 14% (0.017 g).

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.54 (m, 1H, H-3b), 1.71 (m, 2H, H-12), 1.92 (m, 4H, H-3a, H-4 y H-13b), 2.15 (m, 1H, H-13a), 2.91 (m, 1H, H-11b), 3.01 (m, 1H, H-11a), 3.18 (m, 1H, H-6b), 3.51 (m, 1H, H-6a), 3.77 (m, 3H, H-5b y H-9), 3.87 (m, 1H, H-5a), 3.97 (m, 1H, H-2), 7.86 (da, 1H, H-7).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.8, 25.8 (C-4), 26.0, 26.1 (C-12), 28.5, 28.6 (C-3), 30.7 (C-13), 42.6, 42.7 (C-6), 47.1 (C-11), 60.4 (C-9), 68.1, 68.1 (C-5), 77.8, 77.8 (C-2), 175.1 (C-8).

EM (eV). m/z 199.14 $[\text{M}+1]^+$ (5), 198.14 $[\text{M}]^+$ (5), 126.09 (11), 111.12 (16), 98.09 (14), 84.13 (60), 83.12 (28), 71.13 (60), 70.28 (98), 69.65 (100), 68.08 (30).



***L*-valil-*N*-metilentetrahidrofurano (*S,R*)-15 y (*S,S*)-15.**

De acuerdo con la reacción de hidrogenación, se sometieron 0.050 g de *N*-Cbz-*L*-valil-*N*-metilénfurano **7** (0.151 mmol), 0.005 g de Pd/C al 10% (10% w/w), 5 mL MeOH e hidrógeno gas. Se obtuvo la mezcla diastereomérica *L*-valil-*N*-metilentetrahidrofurano (*S,R*)-**15** y (*S,S*)-**15**, la cual se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema 9:1:0.1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, el producto obtenido se presentó en forma de una miel transparente con un rendimiento del 60% (0.018 g).

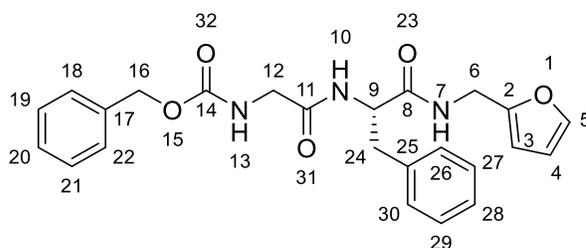
¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.84, 0.99 (2d, $J = 6.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 6H, H-11 y H-14), 1.55 (m, 1H, H-3b), 1.94 (m, 3H, H-3a y H-4), 2.30 (m, 2H, H-10), 3.18 (m, 1H, H-6b), 3.26 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 3.57 (m, 1H, H-6a), 3.77 (m, 1H, H-5b), 3.87 (m, 1H, H-5a), 3.97 (m, 1H, H-2), 7.55 (sa, 1H, H-7).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 16.0, 16.1 (C-14), 19.7 (C-11), 25.8, 25.8 (C-4), 28.6, 28.7 (C-3), 30.8, 30.8 (C-10), 42.7, 42.8 (C-6), 60.2, 60.2 (C-9), 68.1, 68.1 (C-5), 77.8, 77.9 (C-2), 174.4 (C-8).

EM (eV). m/z 201.13 [M+1]⁺ (5), 183.11 (5), 170.11 (6), 157.09 (10), 102.08 (10), 100.10 (24), 99.10 (9), 85.12 (15), 84.11 (34), 72.08 (100), 71.08 (73), 55.01 (60).

***N*-Cbz-glicin-*L*-fenilalanil-*N*-metilénfurano (*S,R*)-18 y *N*-Cbz-glicin-*L*-fenilalanil-*N*-metilentetrahidrofurano (*S,S*)-19.** De acuerdo al método de hidrogenación, se sometieron 0.150 g de *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilénfurano **5** (0.396 mmol), 0.015 g de Pd/C al 10% (10% w/w), disueltos en 15 mL de MeOH e hidrógeno gas. Posteriormente el crudo de reacción fue sometido a una reacción de acoplamiento, haciendo reaccionar 0.090 g de *N*-Cbz-glicina (0.431 mmol), disueltos en 2.16 mL de THF, la mezcla de reacción se trató con 0.05 mL de NMM (0.474 mmol) y una solución de 0.06 mL de *i*-BBCI (66 mg, 0.483 mmol) en 2.41 mL de THF; a continuación se le agregó una solución compuesta por 0.105 g de los compuestos **9** y **10** disuelta en 2.16 mL de THF y 0.06 mL de NMM (0.517 mmol).

El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía obteniendo los compuestos **19** y **20** puros.



***N*-Cbz-glicin-*L*-fenilalanil-*N*-metilénfurano (**18**).**

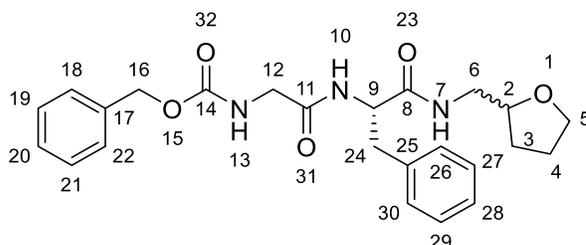
El producto **18** se obtuvo como un sólido blanco, con un rendimiento del 22% (0.038 g), p.f. = 90-96 °C. $[\alpha]_D = -13.43$ (c = 10 mg, MeOH).

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.01 (m, 2H, H-24), 3.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-12), 4.29 (2dd, *J* = 5.2, 5.7, 15.5 Hz, 2H, H-6), 4.70 (m, 1H, H-9), 5.02 (s, 2H, H-16), 5.71 (sa, 1H, H-13), 6.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-5), 6.25 (dd, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4), 6.74 (sa, 1H, H-7), 7.02-7.37 (m, 12H, H's 18-22, 26-30, H-3, H-10).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 36.3 (C-6), 38.5 (C-24), 44.4 (C-12), 54.4 (C-9), 67.2 (C-16), 107.5 (C-5), 110.3 (C-4), 126.9, 128.2, 128.1, 128.5, 129.2 (C's 18-22, 26-30), 136.0, 136.2 (C's 17, 25), 142.1 (C-3), 150.7 (C-2), 156.6 (C-14), 169.0 (C-11), 170.4 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3292.10 (NH), 3064.41, 2930.94, 1647.56 (CO, amida), 1514.42 (Ar).

EM (eV). *m/z* 435.06 [M]⁺ (0.3), 199.05 (3), 146.04 (5), 120.05 (35), 108.05 (70), 107.01 (50), 96.02 (75), 91.04 (100), 81.03 (22), 79.04 (80), 77.03 (47).



***N*-Cbz-glicin-*L*-fenilalanil-*N*-metiléntetrahidrofuran (S,R)-**19** y (S,S)-**19**.**

El producto **19** se obtuvo como un sólido amarillo, con un rendimiento del 51 % (0.088 g), p.f. = 58-64 °C. $[\alpha]_D = -$

10.97 °C (c = 10 mg, MeOH).

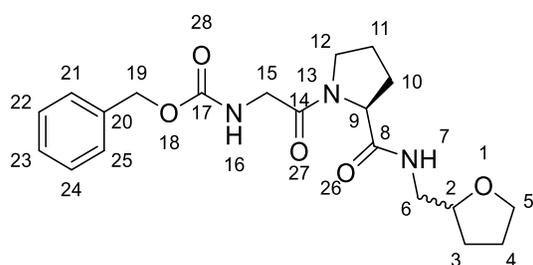
¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.25-1.50 (m, 1H, H-4a), 1.73-1.94 (m, 3H, H-3, H-4b), 3.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-24), 3.05-3.13 (m, 1H, H-6a), 3.37-3.46 (m, 1H, H-

6b), 3.67 (m, 2H, H-5), 3.77 (m, 1H, H-2), 3.85 (d, $J = 5.6$ Hz, H-12), 4.63 (m, 1H, H-9), 5.12 (s, 2H, H-16), 5.92 (sa, 1H, H-13), 6.74 (sa, 1H, H-7), 7.14-7.38 (m, 11H, H's 18-22, 26-30, H-10).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.6 (C-3), 28.4 (C-4), 38.9 (C-24), 42.9 (C-6), 44.3 (C-12), 54.5 (C-9), 67.0 (C-16), 67.9 (C-5), 77.4 (C-2), 126.8, 128.0, 128.1, 128.5, 129.3 (C's 18-22 y 26-30), 136.2, 136.5 (C's 17, 25), 156.6 (C-14), 168.9 (C-11), 170.8 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$. 3295.71 (NH), 3062.57, 2927.53, 1696.62, 1644.84 (CO, amida), 1536.89 (Ar).

EM (eV). m/z 439.10 $[\text{M}]^+$ (0.3), 210.11 (5), 161.09 (6), 148.08 (6), 121.13 (6), 120.08 (55), 92.09 (10), 91.05 (100), 84.09 (15), 71.07 (20).



***N*-Cbz-glicin-*L*-prolin-*N*-metilentetrahidrofurano (*S,R*)-20 y (*S,S*)-20.**

De acuerdo con el método de acoplamiento, se sometieron a reacción 0.116 g de *N*-Cbz-glicina (0.555 mmol) disueltos en 2.77 mL

de THF, 0.07 mL de NMM (0.605 mmol) 0.07 mL de *i*-BBCI (77 mg, 0.564 mmol) en 2.82 mL de THF; se agregaron 0.100 g de la mezcla formada por **13** y **14** disuelta en 2.52 mL de THF, 0.06 mL de NMM (0.555 mmol). La mezcla de reacción se purificó a través de cromatografía en columna obteniendo la mezcla diastereomérica **20** como una miel transparente, en un rendimiento del 36%.

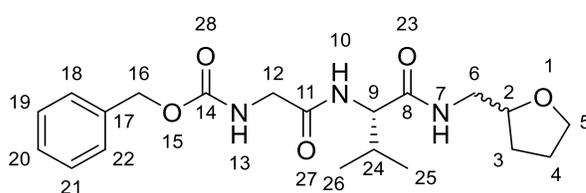
^1H RMN. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.51 (m, 1H, H-3b), 1.74-2.06 (m, 4H, H-3a, H-4 y H-10), 2.07-2.24 (m, 1H, H-10a), 2.28 (m, 2H, H-11), 3.18 (m, 1H, 6b), 3.41 (m, 1H, H-12b), 3.49 (m, 1H, H-6a), 3.56 (m, 1H, H-12a), 3.73 (dd, $J = 14.2, 7.4$ Hz, 1H, H-5b), 3.83 (m, 1H, H-5a), 3.94 (m, 2H, H-2), 4.01 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, H-15), 4.52 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 1H, H-9), 5.12 (s, 2H, H-19), 5.80 (sa, 1H, H-16), 6.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-7), 7.34 (m, 5H, H's 21-25).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 24.7, 24.8 (C-10), 25.8, 25.8 (C-4), 28.0, 28.1 (C-11), 28.5, 28.5 (C-3), 43.0, 43.1 (C-12), 43.4 (C-15), 46.3 (C-6), 60.2, 60.4 (C-9), 66.9

(C-19), 68.1, 68.1 (C-5), 77.5, 77.5 (C-2), 128.0, 128.1, 128.4 (C's 21-25), 136.3 (C-20), 156.3 (C-17), 168.0, 168.1 (C-14), 171.0 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\max}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3305.17 (NH), 3066.64, 2952.65, 2873.30, 1721.24, 1644.60 (CO, amida), 1532.42 (Ar), 1436.77

EM (eV). m/z 390.21 [M+1]⁺ (16), 389.18 [M]⁺ (15), 305.13 (46), 289.11 (16), 262.15 (25), 199.10 (26), 171.08 (28), 160.11 (50), 153.07 (25), 108.09 (23), 91.32 (65), 90.75 (95), 70.25 (100).



***N*-Cbz-glicin-*L*-valil-*N*-metilentetrahydrofurano (S,R)-21 y (S,S)-21.**

De acuerdo con el método de acoplamiento, en un matraz balón se colocaron 0.115 g de *N*-Cbz-glicina (0.549 mmol) disueltos en 2.75 mL de THF, 0.07 mL de NMM (0.599 mmol) y 0.06 mL de *i*-BBCl (80 mg, 0.559 mmol) en 2.8 mL de THF; se agregaron 0.090 g de **16** (0.449 mmol) disueltos en 2.25 mL de THF, 0.05 mL de NMM (0.443 mmol). Después de su extracción se obtuvieron 0.117 g (66% de rendimiento) del compuesto **21**, en forma de un sólido blanco, p.f = 156-157 °C.

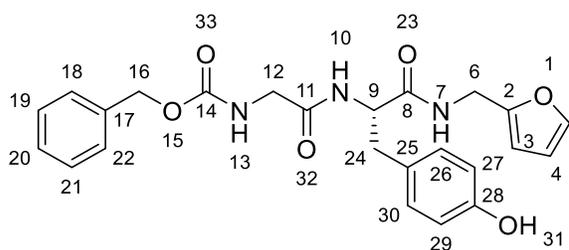
¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.92 (t, J = 9.1, 7.2 Hz, 6H, H-25 y H-26), 1.46 (m, 1H, H-3b), 1.82 (m, 2H, H-4), 1.91 (m, 1H, H-3a), 2.05 (m, 1H, H-24), 3.03-3.13, 3.14-3.23 (2m, 1H, H-6b), 3.48, 3.56 (2ddd, J = 13.7, 6.1, 3.3 Hz, 1H, H-6a), 3.70 (m, 1H, H-5b), 3.80 (m, 1H, H-5a), 3.86-4.02 (m, 3H, H-2 y H-12), 4.45 (m, 1H, H-9), 5.10 (s, 2H, H-16), 6.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H-13), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-10), 7.18 (m, 1H, H-7), 7.31 (m, 5H, H's 18-22).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 18.1, 18.3, 19.1, 19.1 (C-25 y C-26), 25.7 (C-4), 28.6, 28.7 (C-3), 31.5 (C-24), 43.1, 43.2 (C-6), 44.2 (C-12), 58.4, 58.4 (C-9), 67.0 (C-16), 68.0 (C-5), 77.6, 77.7 (C-2), 128.0, 128.1, 128.4 (C's 18-22), 136.3 (C-17), 156.6 (C-14), 169.2 (C-11), 171.2 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\max}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3281.30 (NH), 3067.72, 2929.87, 2875.22, 1726.72, 1648.09 (CO, amida), 1531.24 (Ar), 1514.77.

EM (eV). m/z 392.22 $[M+1]^+$ (5), 308.14 (24), 291.14 (28), 263.12 (25), 227.12 (10), 201.09 (18), 173.09 (35), 162.12 (51), 92.13 (25), 91.26 (60), 84.10 (45), 72.07 (100), 71.08 (60).

***N*-Cbz-glicin-*L*-tirosin-*N*-metilénfurano (22) y *N*-Cbz-glicin-*L*-tirosin-*N*-metilentetrahidrofurano (*S,R*)-23 y (*S,S*)-23.** De acuerdo con el método de acoplamiento, se colocaron 0.035 g de *N*-Cbz-glicina (0.166 mmol), disueltos en 1 mL de THF, 0.022 mL de NMM (0.180 mmol) y 0.022 mL de *i*-BtCl (23 mg, 0.169 mmol) en 1 mL de THF; se agregaron 0.040 g de mezcla de los compuestos 17 y 18 disuelta en 1 mL de THF y 0.02 mL de NMM (0.166 mmol). La mezcla de reacción se purificó a través de cromatografía en columna obteniendo los compuestos 24 y 25 puros.



***N*-Cbz-glicin-*L*-tirosin-*N*-metilénfurano (22).**

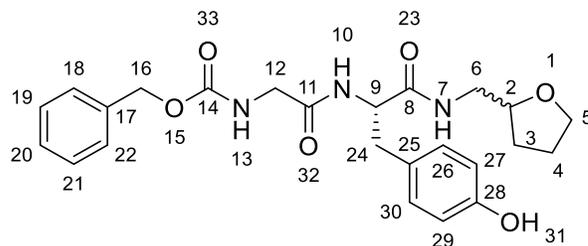
El compuesto 22 se obtuvo con un rendimiento del 32% (0.025 g), p.f. = 110-112 °C.

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.82 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H, H-24b), 2.99 (dd, $J = 13.8, 6.3$ Hz, 1H, H-24a), 3.72 (2d, $J = 16.9$ Hz, 2H, H-12), 4.29 (s, 2H, H-6), 4.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-9), 5.06 (s, 2H, H-16), 6.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 6.30 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H, H-4), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-27 y H-29), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-26 y H-30), 7.25-7.37 (m, 5H, H's 18-22), 7.38 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 37.1 (C-6), 38.1 (C-24), 44.9 (C-12), 56.1 (C-9), 67.9 (C-16), 108.3 (C-5), 111.3 (C-4), 116.2 (C-27 y C-29), 128.6, 128.9, 129.5 (C's 18-22), 129.0 (C-25), 131.3 (C-26 y C-30), 138.0 (C-17), 143.2 (C-3), 152.7 (C-2), 157.3 (C-28), 159.1 (C-14), 171.9 (C-11), 173.2 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3289.30 (NH, OH), 2922.84, 2852.71, 1704.94, 1634.97 (CO, amida), 1549.06 (Ar), 1513.99.

EM (eV). m/z 108.05 (83), 107.05 (59), 105.01 (8), 91.05 (41), 90.06 (8), 89.04 (9), 79.05 (100), 78.07 (12), 77.01 (60), 65.03 (10), 51.02 (17).



***N*-Cbz-glicin-*L*-tirosin-*N*-metilentetrahidrofurano (*S,R*)-23 y (*S,S*)-23.**

El compuesto **23** se obtuvo en forma de un sólido gris, con un rendimiento del 30% (0.023 g), p.f. = 113-115 °C.

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.34-1.57 (m, 1H, H-3b), 1.71-1.97 (m, 3H, H-3a y H-4), 2.83 (dd, J = 13.7, 7.9 Hz, 1H, H-24b), 2.99 (dd, J = 13.7, 7.1, 1H, H-24a), 3.11-3.29 (m, 2H, H-6), 3.63-3.77 (m, 4H, H-5 y H-12), 3.78-3.90 (m, 1H, H-2), 4.54 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-9), 5.09 (s, 2H, H-16), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-27 y H-29), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-26 y H-30), 7.25-7.40 (m, 5H, H's 18-22).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 26.5, 26.6 (C-4), 29.7, 29.8 (C-3), 38.2 (C-24), 44.1, 44.2 (C-6), 45.0 (C-12), 56.2, 56.3 (C-9), 67.9 (C-16), 69.1 (C-5), 78.7, 78.7 (C-2), 116.3, (C-27 y C-29), 128.9, 129.5 (C's 18-22), 129.0 (C-25), 131.3 (C-26 y C-30), 138.1 (C-17), 157.4 (C-28), 159.1 (C-14), 171.9 (C-11), 173.5 (C-8).

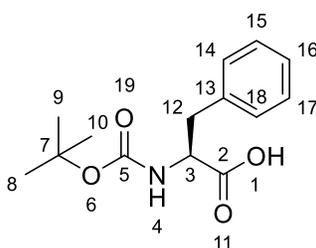
IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3281.03 (NH), 30.66.63, 2926.66, 1726.62, 1648.26 (CO, amida), 16.14.80, 1531.45 (Ar), 1514.75.

EM (eV). m/z 108.07 (92), 107.05 (63), 91.06 (14), 90.05 (8), 79.05 (100), 78.06 (11), 77.01 (55), 51.03 (16).

7.5 *N*-Protección de aminoácidos con di-*tert*-butil dicarbonato (Boc).

En un matraz provisto de agitación magnética se suspendió 1 eq del aminoácido en MeOH, posteriormente se agregó 1.65 eq de TEA y se dejó reaccionar por 30 minutos a temperatura 0 °C. Posteriormente se adicionaron lentamente 1.3 eq de Boc disueltos en MeOH, esta mezcla se dejó reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se llevó a sequedad y se resuspendió en agua, se acidificó con HCl 1N hasta pH de 4. Posteriormente, el

producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 50 ml), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida.



N-Boc-L-fenilalanina (24).

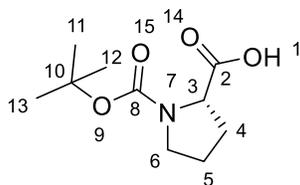
Utilizando la metodología descrita para la *N*-Boc-protección, se sometieron a reacción 0.250 g (1.513 mmol) de *L*-fenilalanina y 0.35 mL de TEA (2.497 mmol) en 8 mL de MeOH, 0.429 g de Boc (1.967 mmol) disueltos en 4.5 mL de MeOH. Se obtuvo un aceite incoloro, el cual fue purificado por medio de cristalización en un sistema de CH_2Cl_2 /hexano. Se obtuvieron 0.400 g de un sólido blanco, con un rendimiento de reacción >99%, p.f. = 94-95 °C.

^1H RMN. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.32, 1.42 (2s, 9H, H's 8-10), 2.90, 3.08, 3.20 (3dd, J = 13.9, 12.9, 9.0, 5.4, 6.4 Hz, 2H, H-12), 4.40, 4.62, 4.99 (sa, dd, d, J = 13.3, 7.6, 6.2 Hz, 1H, H-3), 6.29 (sa, 1H, H-4), 7.11-7.38 (m, 5H, H's 14-18), 8.70 (sa, 1H, H-1).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.0, 28.3 (C's 8-10), 37.8, 38.9 (C-12), 54.2, 56.0 (C-3), 80.3 (C-7), 127.1, 128.6, 129.4 (C's 14-18), 135.8 (C-13), 155.3 (C-5), 176.8 (C-2).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3360.61 (NH, OH), 2984.45, 1689.98 (CO, ácido, amida), 1526.30 (Ar), 750.83, 699.96.

EM (eV). m/z 265.13 [M]⁺ (1), 209.06 (6), 192.05 (4), 164.08 (23), 148.05 (17), 120.07 (47), 92.06 (8), 91.04 (15), 74.01 (18), 57.07 (100).



N-Boc-L-prolina (25).

Utilizando la metodología descrita para la *N*-Boc-protección, en un matraz balón se colocaron 0.250 g (2.171 mmol) de *L*-prolina y 0.5 mL de TEA (3.583 mmol) en 8 mL de MeOH, 0.616 g de Boc (2.823 mmol) disueltos en 4.5 mL de MeOH. Se obtuvo un aceite incoloro, el cual fue purificado por medio de cristalización en un sistema de

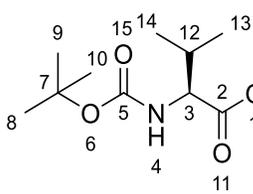
CH₂Cl₂/hexano, obteniendo 0.467 g de un sólido blanco en un rendimiento de reacción >99%, p.f. = 133-135 °C

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.42, 1.46 (2s, 9H, H's 11-13), 1.92 (m, 2H, H-5), 2.10 (m, 1H, H-4b), 2.27 (m, 1H, H-4a), 3.37, 3.47, 3.56 (3m, 2H, H-6), 4.24, 4.36 (2dd, J = 8.5, 4.4, 3.0 Hz, 1H, H-3), 9.17 (sa, 1H, H-1).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 24.3 (C-5), 28.2, 28.3 (C's 11-13), 28.8, 30.8 (C-4), 46.3, 46.9 (C-6), 58.9 (C-3), 80.3, 81.1 (C-10), 153.9, 156.0 (C-8), 175.7, 178.7 (C-2).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 2977.08, 2933.55, 2895.37, 2717.94, 2592.18, 2535.62, 1735.24 (CO, ácido), 1632.96 (CO, amida).

EM (eV). m/z 215.13 [M]⁺ (4), 214.13 [M-1]⁺ (5), 197.11 (8), 170.11 (41), 159.08 (12), 158.07 (16), 115.08 (20), 114.33 (43), 113.83 (78), 71.09 (32), 70.28 (61), 69.72 (65), 57.07 (100).



***N*-Boc-*L*-valina (28).**

Utilizando la metodología descrita para la *N*-Boc-protección, se hicieron reaccionar 0.250 g (2.134 mmol) de *L*-valina y 0.57 mL de TEA (3.521 mmol) en 8 mL de MeOH, 0.605 g de Boc (2.774 mmol) disueltos en 4.5 mL de MeOH. Se obtuvieron 0.463 g de un aceite incoloro, en un rendimiento >99%.

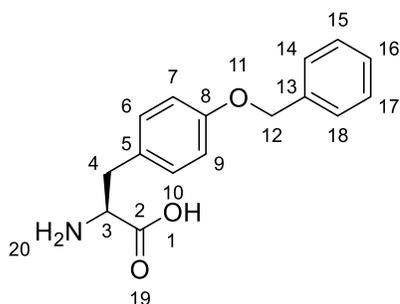
¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93, 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H, H-13 y H-14), 1.45 (s, 9H, H's 8-10), 2.21 (m, 1H, H-12), 4.27, 5.06 (dd, d, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H, H-3), 6.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-4), 9.99 (sa, 1H, H-1).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 17.38, 19.02 (C's 13-14), 28.26 (C-8-10), 30.97 (C-12), 58.35, 59.99 (C-3), 80.03 (C-7), 155.80 (C-5), 177.31 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3299.81 (NH), 3100.72, 2964.86, 2928.93, 2875.74, 1703.78 (CO, ácido), 1644.83 (CO, amida).

EM (eV). m/z 173.15 (3), 172.13 (23), 144.06 (5), 119.03 (10), 116.08 (75), 101.02 (19), 98.06 (10), 74.05 (10), 72.08 (85), 59.09 (60), 57.07 (100), 55.09 (20).

L-tirosina-(OBn).



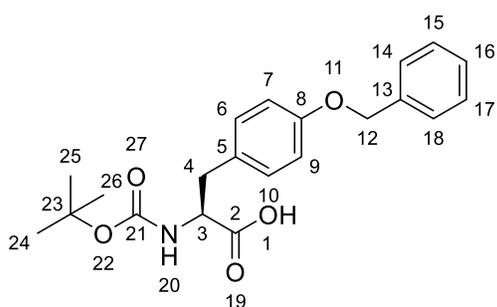
0.250 g de *L*-tirosina (1.380 mmol) se colocaron en un matraz redondo provisto de agitación, disueltos con 2.8 mL de NaOH 1N. Posteriormente se agregaron 0.207 g de CuSO₄·5H₂O (0.828 mmol) disueltos en 0.7 mL de H₂O. Se observó la formación

de un precipitado azul que posteriormente fue disuelto con solo agitación, esta mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 60 °C. Posteriormente se llevó a temperatura ambiente y se adicionaron 9.6 mL de MeOH y 0.4 mL de NaOH 1N. Enseguida se adicionaron 0.18 mL de BrBn (1.517 mmol) dejando reaccionar por 3 h (formación de precipitado azul). Esta mezcla se filtró al vacío y el precipitado se lavó con una mezcla MeOH-H₂O y MeOH. Posteriormente se hicieron lavados con HCl 1N para liberar el Cu, quedando un polvo blanco el cual se lavó con H₂O y se filtró al vacío. Se obtuvieron 170 mg de un polvo blanco, insoluble en agua, en un rendimiento del 46%, p.f. = 184-188 °C.

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.04 (m, 2H, H-4), 4.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-3), 5.05 (s, 2 H, H-12), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-7 y H-9), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-6 y H-10), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-16), 7.40 (dd, J = 8.0, 6.5 Hz, 2H, H-15 y H-17), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H-14 y H-18).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3032.72 (NH₂, OH), 2901.72, 1682.11 (CO, amida), 1608.97, 1583.45 (Ar), 1512.39, 1474.17.

N-Boc-L-tirosina-(OBn) (27).



Utilizando la metodología descrita para la *N*-Boc-protección, en un matraz balón se colocaron 0.150 g (0.553 mmol) de *L*-tirosina(OBn) y 0.13 mL de TEA (0.912 mmol) en 5 mL de MeOH, 0.157 g de Boc (0.719

mmol) en 2.5 mL de MeOH. Se obtuvo un aceite incoloro, el cual fue purificado por

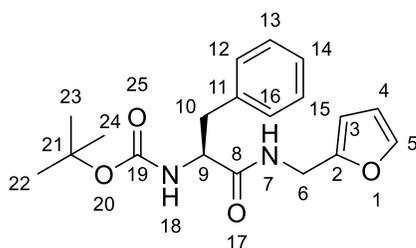
medio de cristalización en un sistema de CH_2Cl_2 /hexano, obteniendo 0.200 g de un sólido blanco con un rendimiento 97.5%, p.f. = 85-88 °C.

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.29, 1.40 (2s, 9H, H's 24-26), 2.78-3.22 (m, 2H, H-4), 4.35, 4.54 (2sa, 1H, H-3), 5.00 (s, 2H, H-12), 6.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7 y H-9), 7.09 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, H-6 y H-10), 7.27-7.48 (m, 5H, H's 14-18).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.0, 28.3 (C-24-26), 36.9, 28.3 (C-4), 69.9 (C-12), 80.2, 81.3 (C-23), 114.9 (C-7, C-9), 127.5, 127.9, 128.5 (C's 14-18), 130.4 (C-6, C-10), 136.9 (C-5, C-13), 155.5 (C-21), 157.8 (C-2).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3364.98 (NH, OH), 2981.08, 2932.70, 2870.48, 1729.32 (CO, ácido), 1710.31, 1687.29 (CO, amida), 1611.90, 1584.86, 1511.20 (Ar).

EM (eV). m/z 227.10 (1), 198.08 (23), 107.04 (9), 91.04 (100), 65.03 (10).



***N*-Boc-*L*-fenilalanil-*N*-metilenfurano (28).**

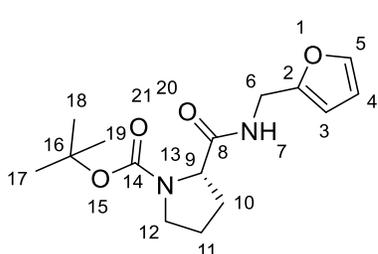
De acuerdo con el método general de acoplamiento, se hicieron reaccionar 0.400 g de *N*-Boc-*L*-fenilalanila **24** (1.508 mmol) en 7.54 mL de THF, 0.18 mL de NMM (0.167 g, 1.658 mmol) y 0.22 mL de *i*-BBOCl (0.231 g, 1.688 mmol) en 8.44 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.15 mL de furfurilamina (0.161 g, 1.658 mmol) en 7.54 mL de THF y 0.20 mL de NMM (0.183 g, 1.809 mmol). Se obtuvieron 0.405 g (77% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco, p.f. = 108-109 °C.

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (s, 9H, H's 22-24), 3.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-10), 4.35 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H, H-6 y H-9), 5.15 (s, 1H, H-18), 6.12 (s, 1H, H-5), 6.28 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H, H-4), 6.37 (sa, 1H, H-7), 7.12-7.27 (m, 5H, H's 12-16), 7.30 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.2 (C's 22-24), 36.3 (C-6), 38.7 (C-10), 55.7 (C-9), 80.2 (C-13), 107.4 (C-5), 110.3 (C-4), 126.8, 128.6, 129.3 (C's 12-16), 136.5 (11), 142.1 (C-3), 150.9 (C-2), 155.4 (C-19), 171.0 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3313.34 (NH), 3262.05 (NH), 3118.73, 3063.29, 3036.29, 3004.05, 2983.18, 2929.79, 1662.66 (CO, amida), 1525.01 (Ar).

EM (eV). m/z 344.13 $[M]^+$ (0.1), 288.08 (23), 244.09 (8), 227.07 (18), 164.06 (32), 120.07 (98), 96.02 (71), 91.05 (22), 81.00 (80), 57.02 (100).



***N*-Boc-*L*-prolil-*N*-metilenfurano (29).**

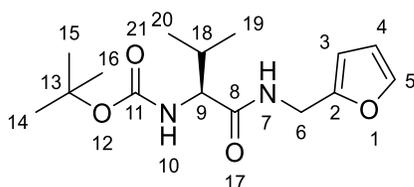
De acuerdo con el método general de acoplamiento, en un matraz balón se colocaron 0.400 g de *N*-Boc-*L*-prolina **25** (1.858 mmol), 9.29 mL de THF, 0.22 mL de NMM (0.207 g, 2.044 mmol) y 0.27 mL de *i*-BtCl (0.285 g, 2.081 mmol) en 10.405 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.18 mL de furfurilamina (0.198 g, 2.044 mmol), 10.22 mL de THF y 0.24 mL de NMM (0.225 g, 2.230 mmol). Se obtuvieron 0.546 g (>99% de rendimiento) del producto puro en forma de cristales blancos, p.f. = 79-80 °C.

^1H RMN. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.21-1.55 (3s, 9H, H's 16-18), 1.76-1.99 (m, 2H, H-11), 2.00-2.45 (m, 2H, H-10), 3.23-3.62 (m, 2H, H-12), 4.19-4.67 (m, 3H, H-6 y H-9), 6.22 (s, 1H, H-5), 6.31 (s, 1H, H-4), 6.56 (sa, 1H, H-7), 7.33 (s, 1H, H-3).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.6, 24.3 (C-10), 28.2, 28.3 (C's 16-18), 30.8 (C-11), 36.3 (C-6), 47.0 (C-12), 59.1 (C-9), 105.1 (C-5), 110.3 (C-4), 142.1 (C-3).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3260.22 (NH), 3146.37, 3087.62, 3002.23, 2976.91, 2933.19, 2882.21, 1689.54 (CO, amida), 1654.38, 1558.69 (Ar).

EM (eV). m/z 238.07 (25), 194.09 (31), 170.10 (29), 115.07 (13), 114.02 (97), 96.04 (18), 81.01 (64), 70.04 (100), 57.01 (100).



***N*-Boc-*L*-valil-*N*-metilenfurano (30).**

De acuerdo con el método general de acoplamiento, en un matraz balón se colocaron 0.400 g de *N*-Boc-*L*-valina **26** (1.841 mmol), 9.20 mL de THF, 0.22 mL de NMM (0.205 g, 2.025 mmol) y 0.27 mL de *i*-BtCl (0.282 g, 2.062 mmol) en 10.3 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.18 mL de furfurilamina (0.196 g, 2.025 mmol), 10.12 mL de THF y 0.24 mL de NMM (0.223 g, 2.209 mmol). Se obtuvieron

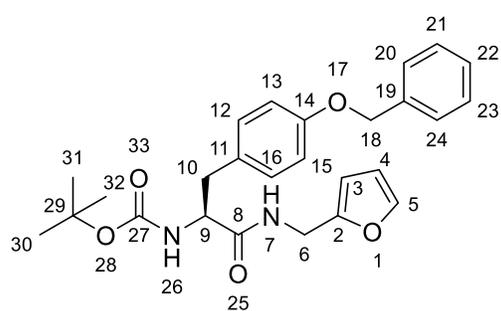
0.399 g (73.21% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco, p.f. = 94-95 °C.

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.89, 0.92 (2d, J = 6.8 Hz, 6H, H-19 y H-20), 1.41 (s, 9H, H's 14-16), 2.08 (m, 1H, H-18), 3.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 4.38 (dd, J = 15.5, 5.5 Hz, 1H, H-6b), 4.47 (dd, J = 15.5, 5.8 Hz, 1H, H-6a), 5.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-10), 6.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-5), 6.29 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-4), 6.81 (sa, 1H, H-7), 7.32 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 17.8, 19.1 (C-19 y C-20), 28.2 (C's 14-16), 31.0 (C-18), 36.3 (C-6), 59.8 (C-9), 79.8 (C-13), 107.3 (C-5), 110.3 (C-4), 142.1 (C-3), 151.1 (C-2) 155.9 (C-11), 171.6 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3306.80 (NH), 3230.18 (NH), 3121.20, 2980.15, 2929.64, 2871.02, 1661.36 (CO, amida), 1532.76 (Ar).

EM (eV). m/z 297.17 [$\text{M}+1$] $^+$ (0.3), 240.10 (30), 196.11 (15), 179.06 (20), 116.05 (84), 96.02 (90), 81.01 (86), 72.06 (100), 57.07 (97), 55.08 (22).



***N*-Boc-*L*-tirosoin(OBn)-*N*-metilenfurano (31).**

De acuerdo con el método general de acoplamiento, en un matraz balón se colocaron 0.200 g de *N*-Boc-*L*-tirosoin(OBn) **27** (0.538 mmol), 2.7 mL de THF, 0.07 mL de NMM (0.060 g, 0.592 mmol) y 0.08 mL de *i*-

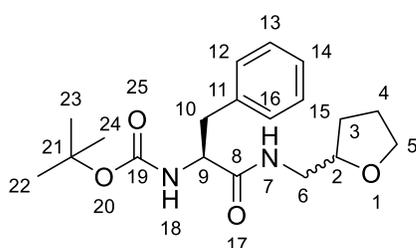
BBCl (0.082 g, 0.603 mmol) en 3 mL de THF; a esta mezcla se le agregaron 0.05 mL de furfurilamina (0.057 g, 0.592 mmol), 3 mL de THF y 0.07 mL de NMM (0.065 g, 0.646 mmol). Se obtuvieron 0.202 g (83.5% de rendimiento) del producto puro en forma de sólido blanco, p.f. = 132-134 °C.

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.39 (s, 9H, H's 30-32), 2.96 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H, H-10b), 3.03 (dd, J = 13.7, 6.2 Hz, 1H, H-10a), 4.29 (s, 1H, H-9), 4.35 (d, J = 5.4 Hz, 2H, H-6), 5.02 (s, 2H, H-18), 5.06 (sa, 1H, H-26), 6.14 (s, 1H, H-5), 6.18 (sa, 1H, H-7), 6.28 (dd, J = 2.9, 1.9 Hz, 1H, H-4), 6.86 (d, J = 8.6, 2H, H-13 y H-15), 7.06 (d, J = 8.5, 2H, H-12 y H-16), 7.27-7.46 (m, 6H, H-3 y H's 20-24).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.2 (C's 30-32), 36.3 (C-6), 37.7 (C-10), 56.0 (C-9), 70.0 (C-18), 80.2 (C-29), 107.5 (C-5), 110.4 (C-4), 115.0 (C-13 y C-15), 127.4, 128.0, 128.6 (C's 20-24), 130.3 (C-12 y C-16), 137.0 (C-11 y C-19), 142.1 (C-3), 150.9 (C-2), 155.3 (C-27), 157.8 (C-14), 171.0 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3327.19 (NH), 2985.60, 2869.38, 1692.17, 1651.23 (CO, amida), 1610.47, 1523.11 (Ar), 1454.35.

EM (eV). m/z 333.10 (10), 226.11 (15), 198.08 (5), 153.06 (5), 92.04 (10), 91.02 (100), 81.02 (43).



***N*-Boc-*L*-fenilalanil-*N*-metilentetrahidrofurano
(32).**

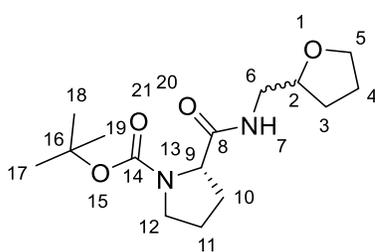
De acuerdo al método de hidrogenación, se sometieron 0.150 g de *N*-Boc-*L*-fenilalanil-*N*-metilénfurano **28** (0.435 mmol), 0.015g de Pd/C al 10%, MeOH e $\text{H}_2(\text{g})$. El crudo de reacción se purificó por cristalización en un sistema de CH_2Cl_2 /hexano. Se obtuvo el compuesto **35** como un sólido blanco con un rendimiento >99% (0.151 g), p.f. = 122-123 °C.

^1H RMN. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 10H, H-3 y H's 22-24), 1.73-1.97 (m, 3H, H-3a y H-4), 3.06 (s, 2H, H-10), 3.15 (m, 1H, H-6b), 3.43 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-6a), 3.62-3.74 (m, 1H, H-5b), 3.78 (dt, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H, H-5a), 3.82-3.91 (m, 1H, H-2), 4.33 (s, 1H, H-9), 5.10 (sa, 1H, H-18), 6.14, 6.19 (2sa, 1H, H-7), 7.16-7.34 (m, 5H, H's 12-16).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.7, 25.8 (C-4), 28.2 (C's 22-24), 28.3 (C-3), 38.7 (C-10), 42.7, 42.9 (C-6), 55.9 (C-9), 68.0 (C-5), 77.35 (C-2), 80.0 (C-21), 126.8, 128.6, 129.3 (C's 12-16), 136.7 (C-11), 155.2 (C-19), 171.2, 171.2 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3313.11 (NH), 3100.13, 2980.45, 2933.21, 2866.85, 1675.07, 1645.56 (CO, amida), 1563.27, 1528.06 (Ar).

EM (eV). m/z 349.17 $[\text{M}+1]^+$ (0.2), 348.16 $[\text{M}]^+$ (0.2), 292.08 (10), 275.09 (8), 231.12 (10), 164.06 (52), 157.07 (35), 120.07 (100), 103.06 (10), 100.07 (20), 91.04 (22), 84.04 (24), 71.04 (40), 57.06 (100).



***N*-Boc-*L*-prolil-*N*-metilentetrahydrofurano (33).**

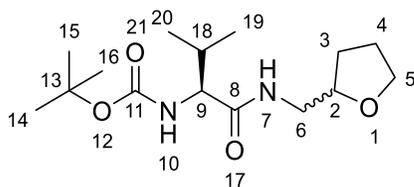
De acuerdo al método de hidrogenación, se sometieron 0.150 g de *N*-Boc-*L*-prolil-*N*-metilénfurano **29** (0.510 mmol), 0.015g de Pd/C 10%, MeOH e H₂(g). Se obtuvo el compuesto **33** como una miel translúcida, con un rendimiento del 92% (0.140 g).

¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.37-1.54 (3s, 10H, H-3b y H's 17-19), 1.76-2.01 (m, 5H, H-3a, H-4 y H-11), 2.03-2.19 (m, 1H, H-10b), 2.26 (s, 1H, H-10a), 3.06-3.62 (m, 4H, H-6 y H-12), 3.67-3.79 (m, 1H, H-5b), 3.80-3.89(m, 1H, H-5a), 3.95 (sa, 1H, H-2), 4.24, 4.35 (2dd, $J = 8.2, 3.8$ Hz, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H, H-9), 6.54, 6.95 (2sa, 1H, H-7).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 24.3, 25.7 (C-4 y C-11), 28.3 (C's 17-19), 28.6 (C-3), 30.8, 31.0 (C-10), 43.0 (C-12), 46.2, 46.9 (C-6), 58.9, 59.0 (C-9), 67.9, 68.0 (C-5), 77.5, 77.7 (C-5), 80.6, 81.1 (C-16), 156.2 (C-14), 174.1, 176.5 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ cm⁻¹(KBr). 3309.96 (NH), 2974.71, 2873.61, 1694.82 (CO, amida), 1538.49, 1478.50, 1390.29 (*t*-butil), 1365.09.

EM (eV). m/z 170.10 (16), 142.04 (10), 115.08 (39), 114.05 (100), 70.34 (36), 69.81 (68), 57.06 (99), 56.09 (10).



***N*-Boc-*L*-valil-*N*-metilentetrahydrofurano (34).**

De acuerdo al método de hidrogenación, se hicieron reaccionar 0.150 g de *N*-Boc-*L*-valil-*N*-metilénfurano **30** (0.506 mmol), 0.015g de Pd/C al 10%, MeOH e H₂(g). El crudo de reacción se purificó por cristalización en un sistema de CH₂Cl₂/hexano, obteniendo el compuesto **34** en forma de una un sólido blanco con un rendimiento del 95% (0.145 g), p.f. = 97-98 °C.

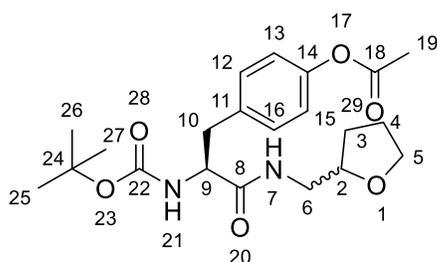
¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.91, 0.96 (t, d, $J = 7.4, 6.8$ Hz, 6H, H-19 y H-20), 1.44 (d, $J = 1.4$ Hz, 9H, H's 14-16), 1.49-1.62 (m, 1H, H-3b), 1.83-1.93 (m, 2H, H-4), 1.94-2.02 (m, 1H, H-3a), 2.05-2.22 (m, 1H, H-18), 3.12-3.32 (m, 1H, H-6b), 3.47-3.63 (m,

1H, H-6a), 3.74 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5b), 3.81-3.89 (m, 1H, H-5a), 3.89-4.02 (m, 3H, H-2 y H-9), 5.15, 5.20 (2d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-10), 6.38, 6.43 (2sa, 1H, H-7).

^{13}C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 17.5, 17.8, 19.2, 19.3 (C-19 y C-20), 25.8 (C-4), 28.2 (C's 14-16), 28.5 (C-3), 30.8, 31.0 (C-18), 42.8, 42.9 (C-6), 59.9, 60.0 (C-9), 68.0, 68.1 (C-5), 77.5, 77.6 (C-2), 79.6, 79.7 (C-13), 155.8 (C-11), 171.7 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ cm⁻¹(KBr). 3308.92 (NH), 2967.99, 2868.53, 1685.13, 1643.02 (CO, amida), 1525.58.

EM (eV). m/z 301.18 [M+1]⁺ (0.5), 227.11 (10), 172.11 (26), 161.09 (22), 117.10 (20), 116.04 (100), 98.04 (20), 85.08 (20), 84.07 (33), 72.08 (100), 71.07 (58), 57.06 (94), 55.06 (25).



***N*-Boc-*L*-tirosin(OAc)-*N*-metilentetrahidrofurano (35).**

De acuerdo al método de hidrogenación, se hicieron reaccionar 0.050 g de *N*-Boc-*L*-valil-*N*-metilénfurano **31** (0.111 mmol), 0.005g de Pd/C 10%, MeOH e H_{2(g)}. El crudo de reacción (0.041 g)

se sometió a *O*-acetilación, utilizando 0.02 mL de piridina (0.078 g, 0.225 mmol), 0.021 mL de anhídrido acético (0.023 g, 0.225 mmol), 0.013 mL de AcOH (0.014 g, 0.225 mmol). La mezcla se llevó al reactor de microondas a una potencia de 100 W y una temperatura de 125 °C por 25 minutos. Al término de la reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃, posteriormente el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un aceite incoloro, el cual fue purificado por cristalización en un sistema de CH₂Cl₂/hexano, obteniendo 0.024 g de un sólido blanco en un rendimiento del 53%, p.f. = 137-139 °C.

^1H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.41 (s, 10H, H-3b y H's 25-27), 1.79-1.97 (m, 3H, H-3a y H-4), 2.29 (s, 3H, H-19), 3.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-10), 3.16 (dt, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 1H, H-6b), 3.45 (d, $J = 13.5$, 1H, H-6a), 3.62-3.83 (m, 2H, H-5), 3.84-3.92 (m, 1H, H-2), 4.33 (sa, 1H, H-9), 5.04 (sa, 1H, H-21), 6.15, 6.20 (2sa, 1H, H-7), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-13 y H-15), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-12 y H-16).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.1 (C-19), 25.7, 25.8 (C-4), 28.2 (C's 25-27), 28.4, 28.5 (C-3), 37.9 (C-10), 42.9, 13.0 (C-6), 55.8 (C-9), 68.0, 68.1 (C-5), 77.3 (C-2), 121.7 (C-13 y C-15), 130.3 (C-12 y C-16), 134.3 (C-11), 149.6 (C-14 y C-22), 169.4 (C-18), 171.0, 171.1 (C-8).

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr). 3337.24 (NH), 2983.22, 2871.82, 1761.74 (CO, ester), 1677.70, 1654.83 (CO, amida), 1520.74.

EM (eV). m/z 406.16 $[\text{M}]^+$ (0.4), 350.11 (5), 289.10 (15), 247.11 (20), 206.06 (20), 178.10 (68), 157.08 (40), 136.07 (25), 107.04 (35), 84.06 (27), 71.04 (38), 57.06 (100).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Juaristi E. *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, **2010**, El Colegio Nacional.
2. McMurry J. *Química orgánica*, **2008**, 7ª Edición, Cengage Learning.
3. Carey F. A. *Química Orgánica*, **2006**, 6ª Edición, McGraw-Hill Interamericana.
4. Pizzano, A.; Carmona, E. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, **2001**, 50-55.
5. Sánchez, S. *Síntesis Asimétrica de Ácidos α -Alquilaril fosfónicos con Actividad Biológica Potencial*, Tesis de licenciatura, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana, Xalapa, **2002**.
6. Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 4-6.
7. Yurkanis, P. *Química Orgánica*, **2008**, 5ª Ed., PEARSON Prentice Hall.
8. Meislich, H.; Nechamkin, H.; Sharefkin, J.; Hademenos, G. *Química Orgánica*, **2001**, 3ª Ed., Mc Graw Hill.
9. Juaristi, E. *Education Química*, **2011**, 22, 12-14.
10. Carrasco, E. *Auxiliares Quirales Derivados de Carbohidratos. Nuevas Aplicaciones*, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias de la Universidad Extremadura, Badajoz, España, **2008**.
11. Crabtree, R. H.; Fajarnés, E. P. *Química Organometálica de los Metales de Transición*, **1997**, Universitat Jaume.
12. Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, **2007**. Ed. Blackwell Science.
13. Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106-112.
14. Feiertag, P.; Albert, M.; Nettekoven, U.; Spinler, F. *Org. Lett.*, **2006**, 8 (18), 4133-4135.
15. Kuwano, R. Kashiwabara, M. *Org. Lett.* **2006**, 8 (12), 2653-2655.
16. <http://www.ecured.cu/index.php/Furano>
17. <https://poica2010a.wordpress.com>
18. Bird, C. W. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 335-340.

19. Jacobsen, E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Ed. Springer-Verlag, **1999**, 1ra. edición.
20. Kuwano, R.; Sato, K.; Ito, Y. *Chem. Lett.* **2000**, 29(4), 428-429.
21. Ohta, T.; Miyake, T.; Seido, N.; Kumobayashi, H. Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 357–363.
22. Studer, M.; Wedemeyer, C.; Spindler, F.; Blaser, H. U. *Monats. Chem.* **2000**, 131(12), 1335-1343.
23. Maris, M.; Hunk, W. R.; Mallat, T.; Baiker, A. *Journal of Catalysis*, **2003**, 219, 52-58.
24. Kaiser, S.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5194–5197.
25. Feiertag, P.; Albert, M.; Nettekoven, U.; Spindler, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4133–4135.
26. Polyak, F.; Dorofeeva, T.; Zelchan, G. *Synth. Commun.*, **1995**, 25 (19), 2895-2900.
27. Chambers, J. J.; Parrish, J. C.; Jensen, N. H.; Kurrasch, D. M.; Marona, D.; Nichols, D. *J. Med. Chem.* **2003**, 46(16), 3526-3535.
28. Jahnisch, K.; Borner, A.; Sebek, M.; Holz, J. *Synlett*, **2009**, 3, 461-465.
29. Prasad, S.; Mathur, A.; Jaggi, M.; Chand Kunwar, A.; Mukherjee, R.; Burman, A.C. *Novel peptides comprising furanoid sugar amino acids for the treatment of cancer*, Patent No. US2005/0032707A1, **2005**.
30. Carrillo, J. J., *Hidrogenación Estereoselectiva de N-Cbz-L-Fenilalanil-N-Metilfurano*. Tesis de licenciatura, Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia Michoacán, **2015**.

9. ANEXOS

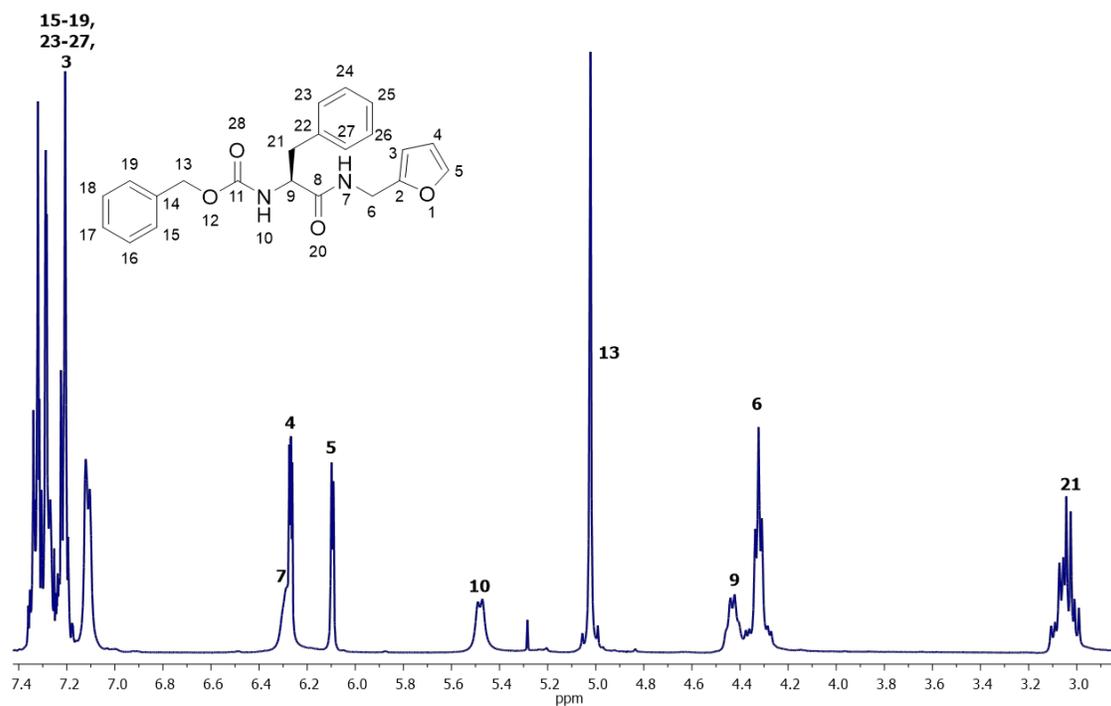


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **5**, CDCl_3 .

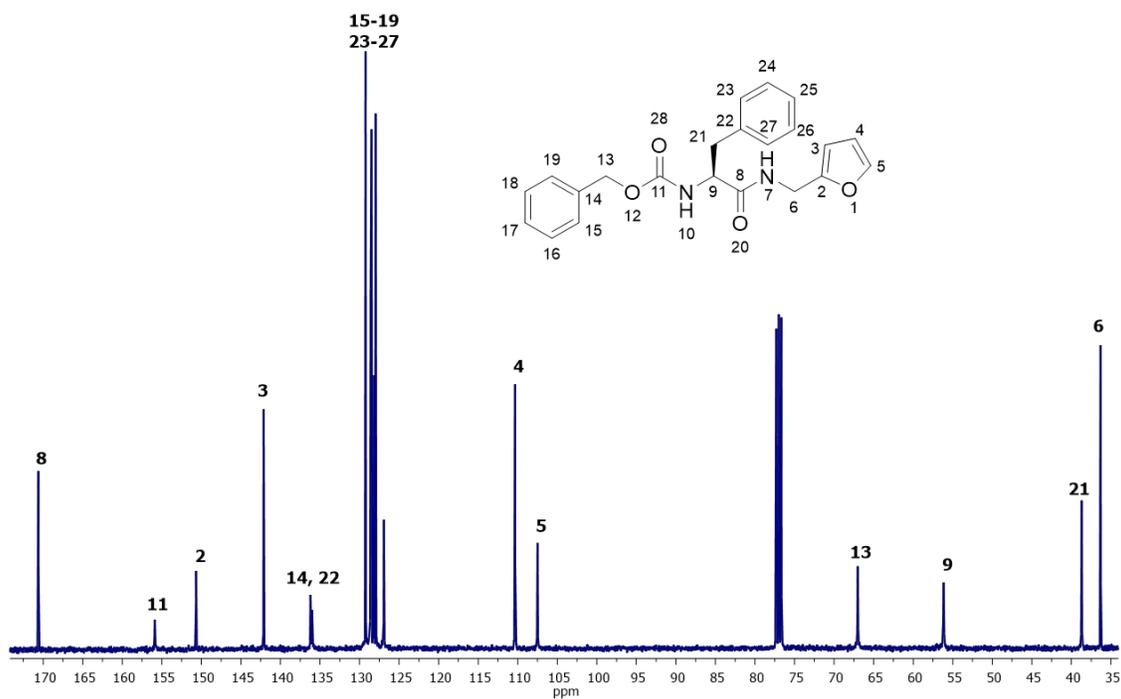


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **5**, CDCl_3 .

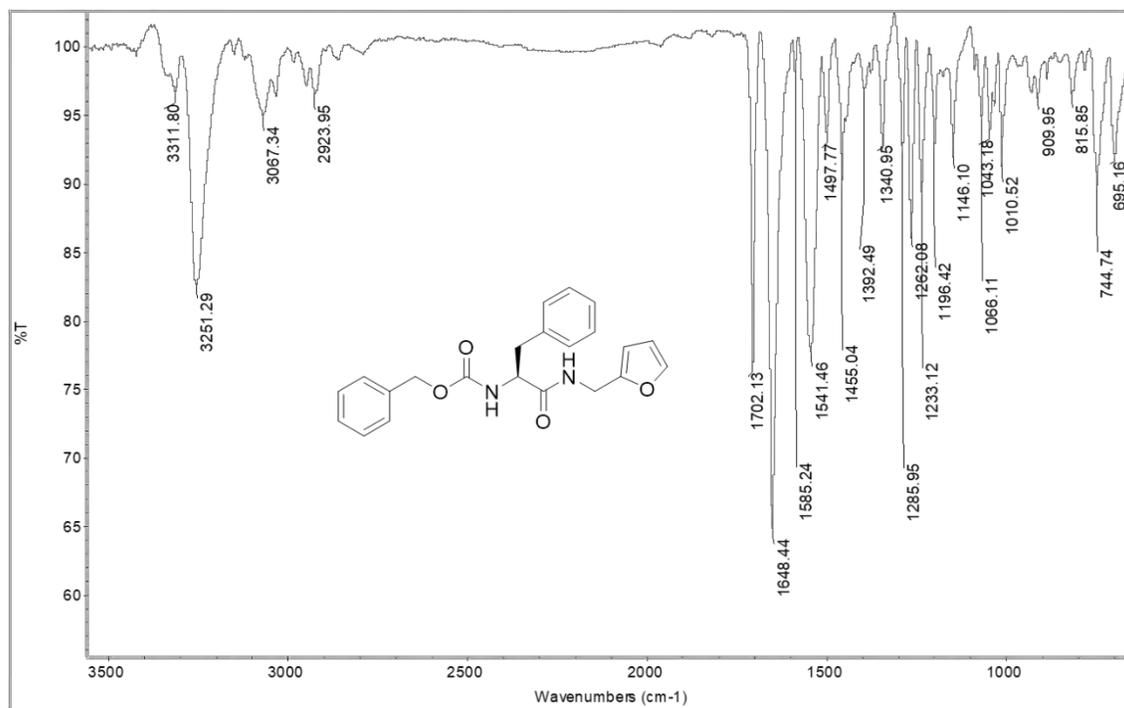


Figura 36. Espectro de IR del compuesto 5.

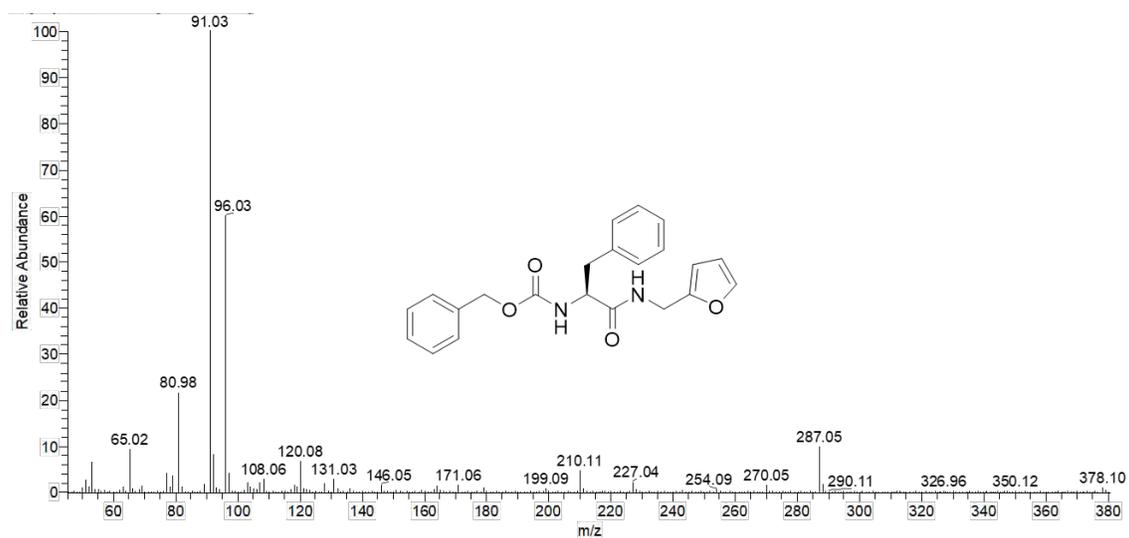


Figura 37. Espectro de EM del compuesto 5.

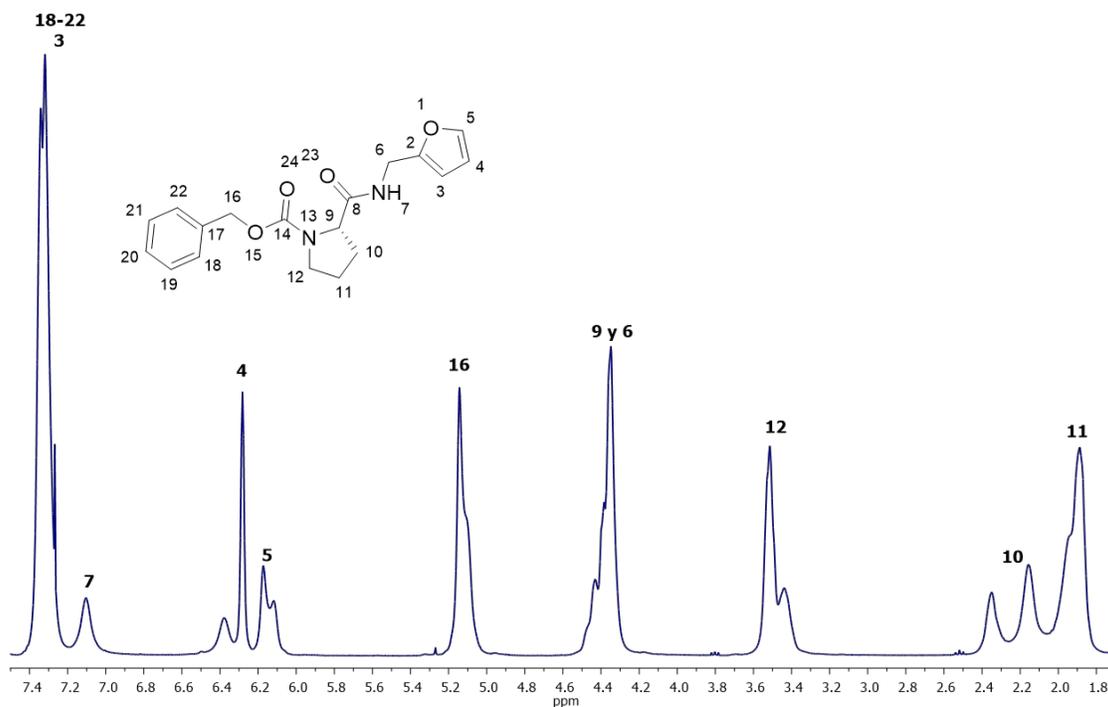


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **6**, CDCl_3

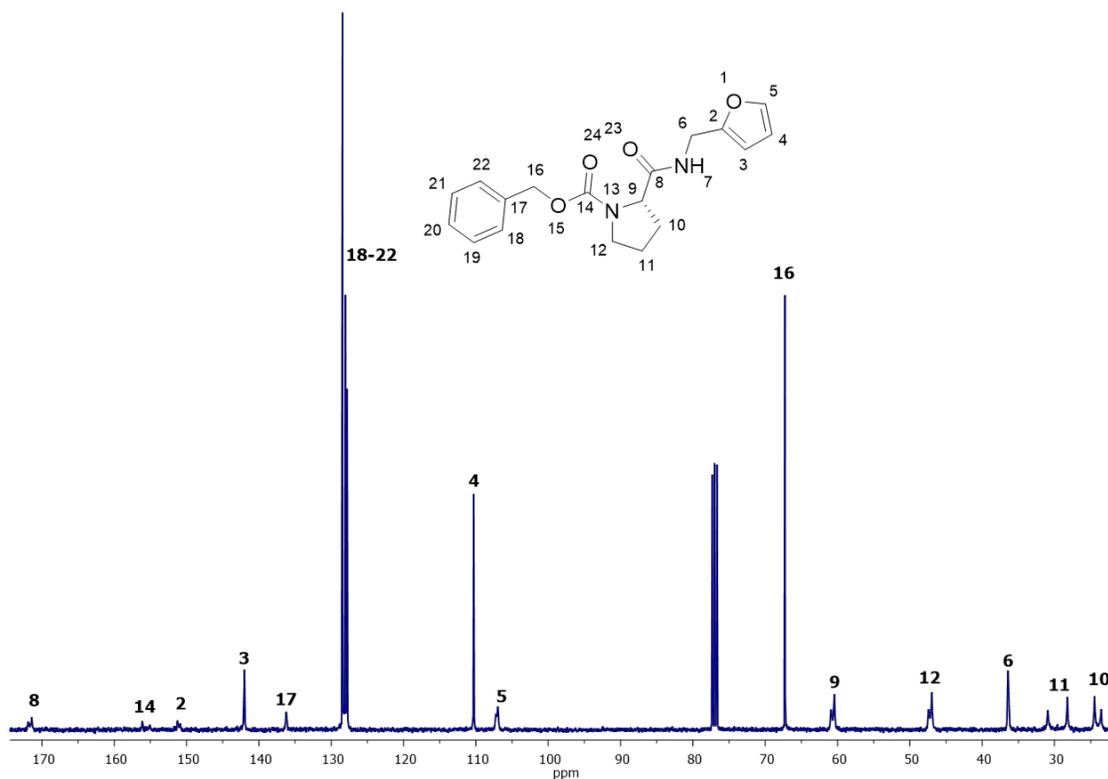


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **6**, CDCl_3

ESTUDIO DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD INDUCIDA POR α -AMINOÁCIDOS EN LA REDUCCIÓN DE DERIVADOS DE FURANO

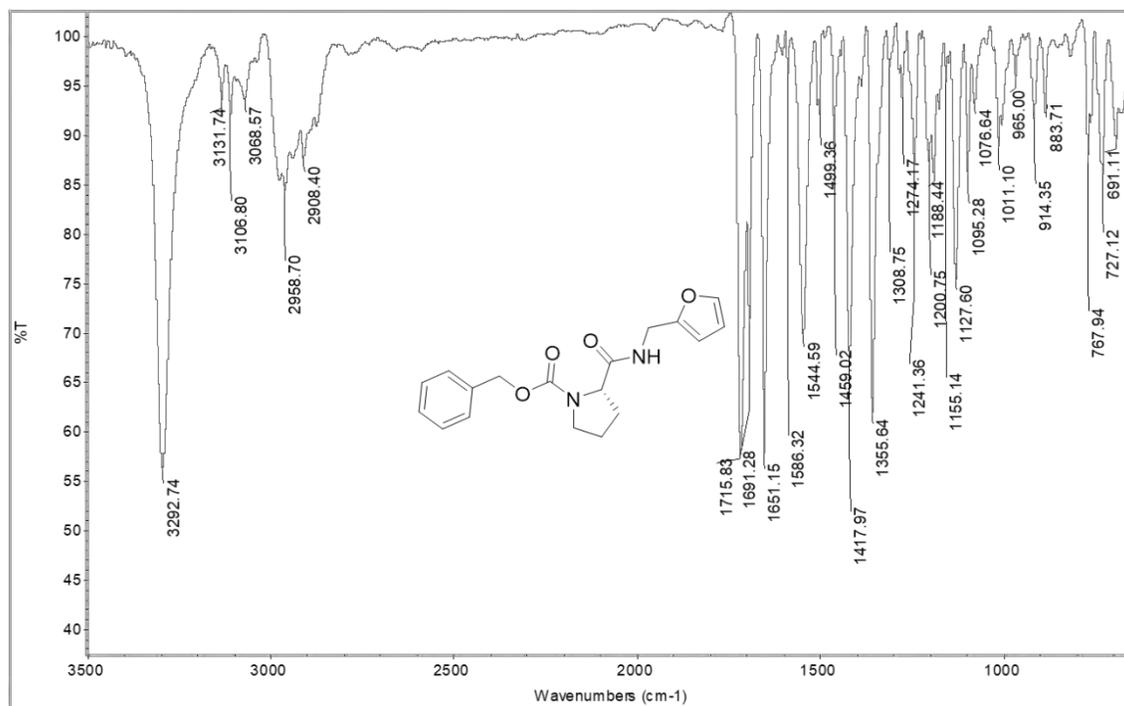


Figura 40. Espectro de IR del compuesto 6.

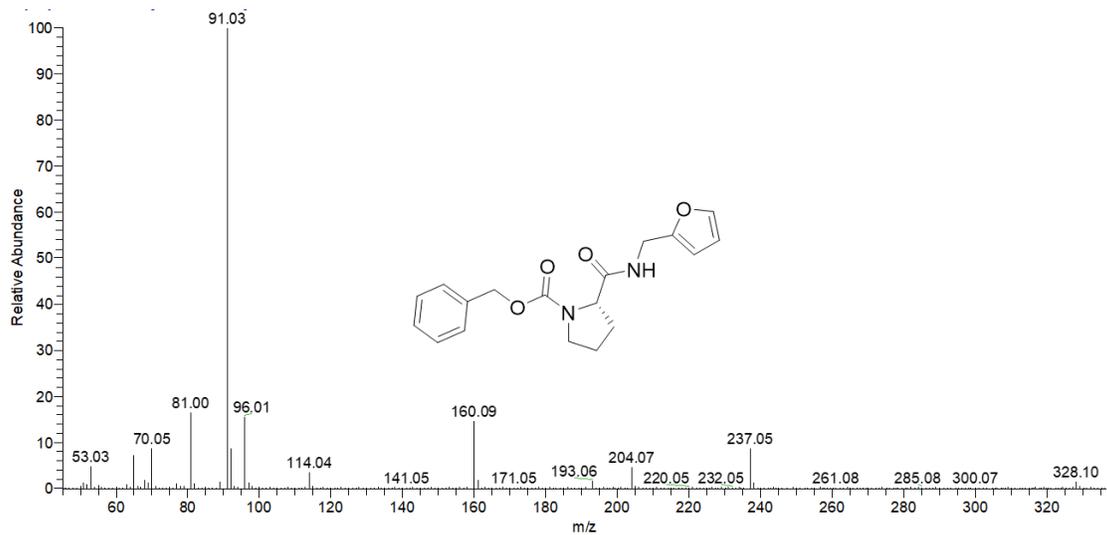


Figura 41. Espectro de EM del compuesto 6.

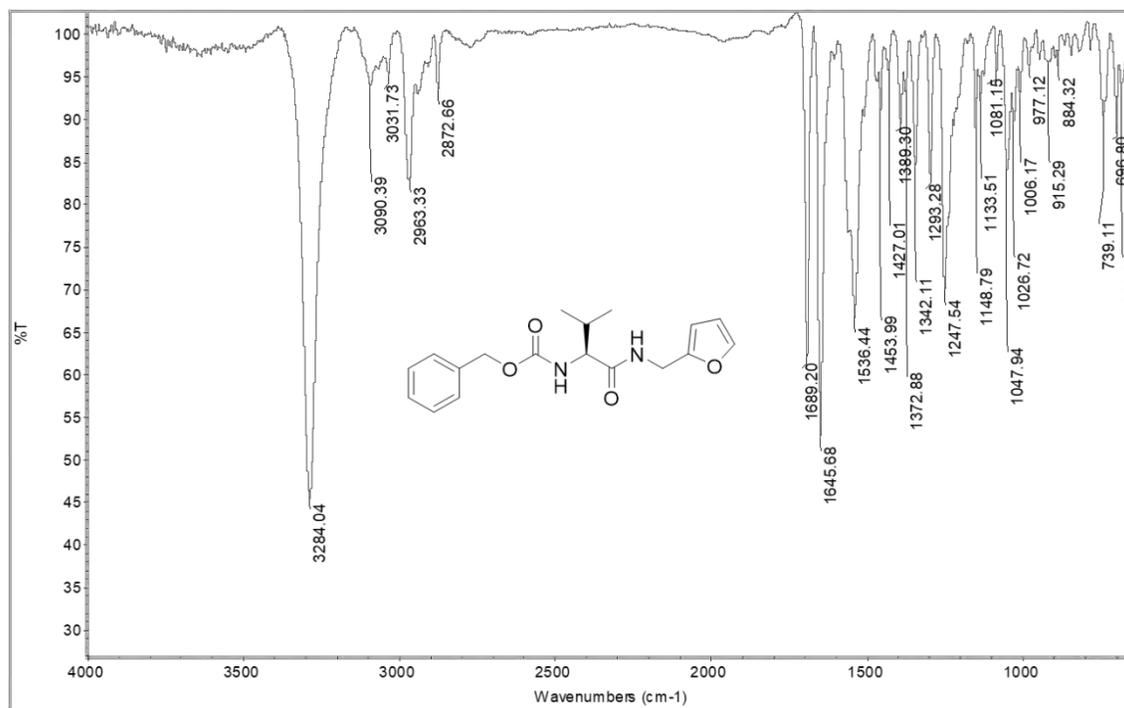


Figura 42. Espectro de IR del compuesto 7.

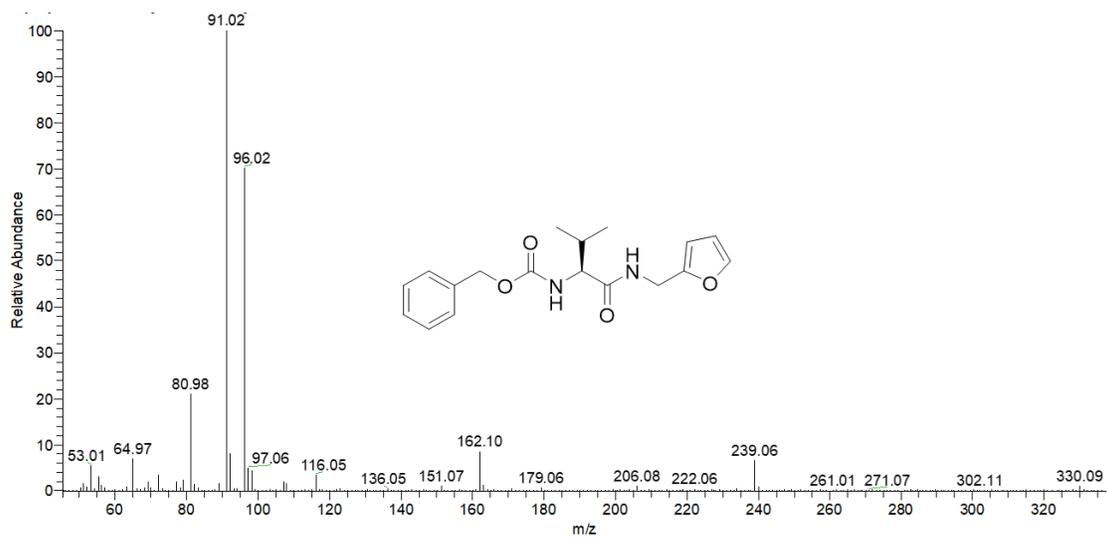


Figura 43. Espectro de EM del compuesto 7.

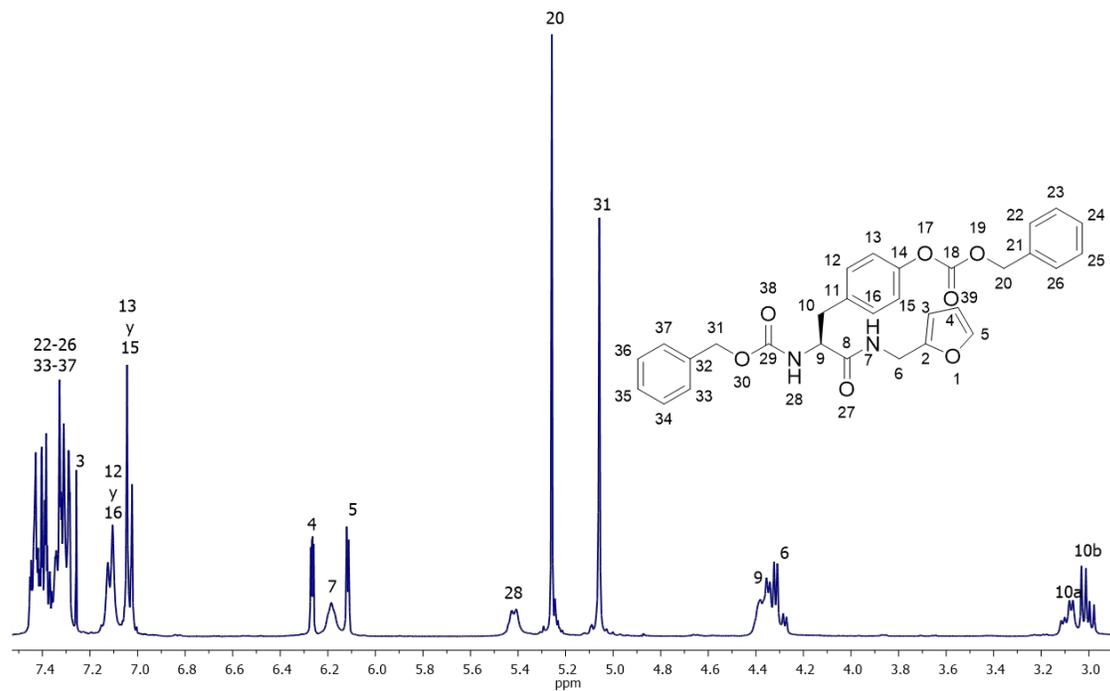


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **8**, CDCl_3

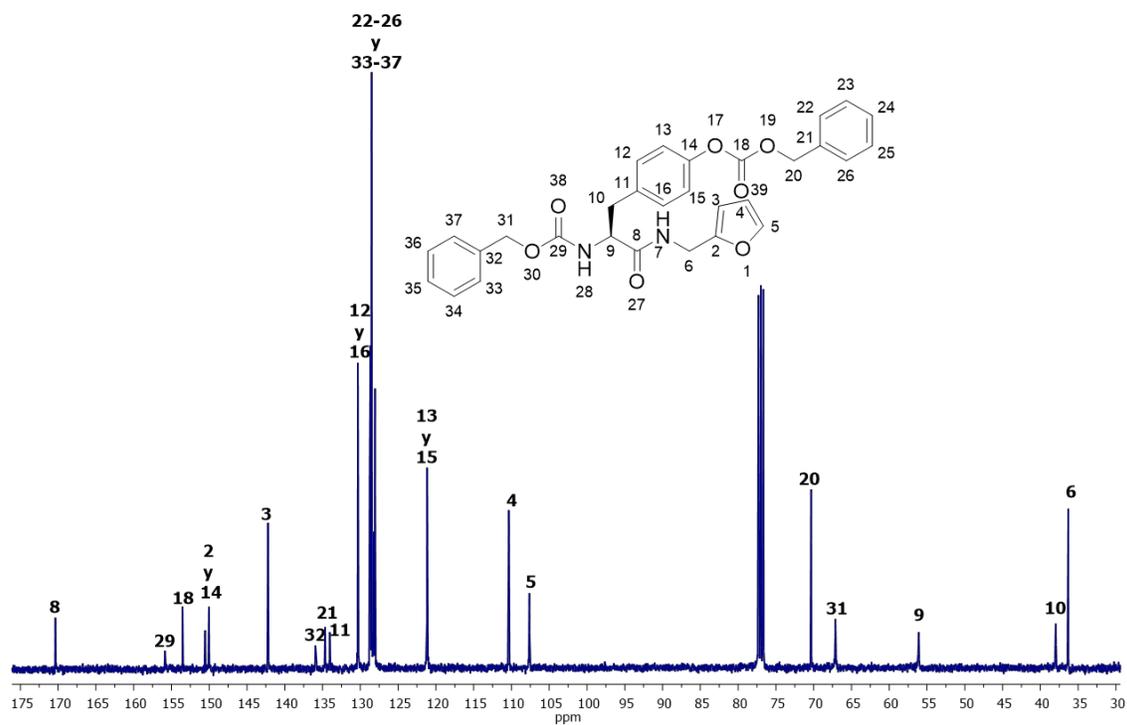


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **8**, CDCl_3 .

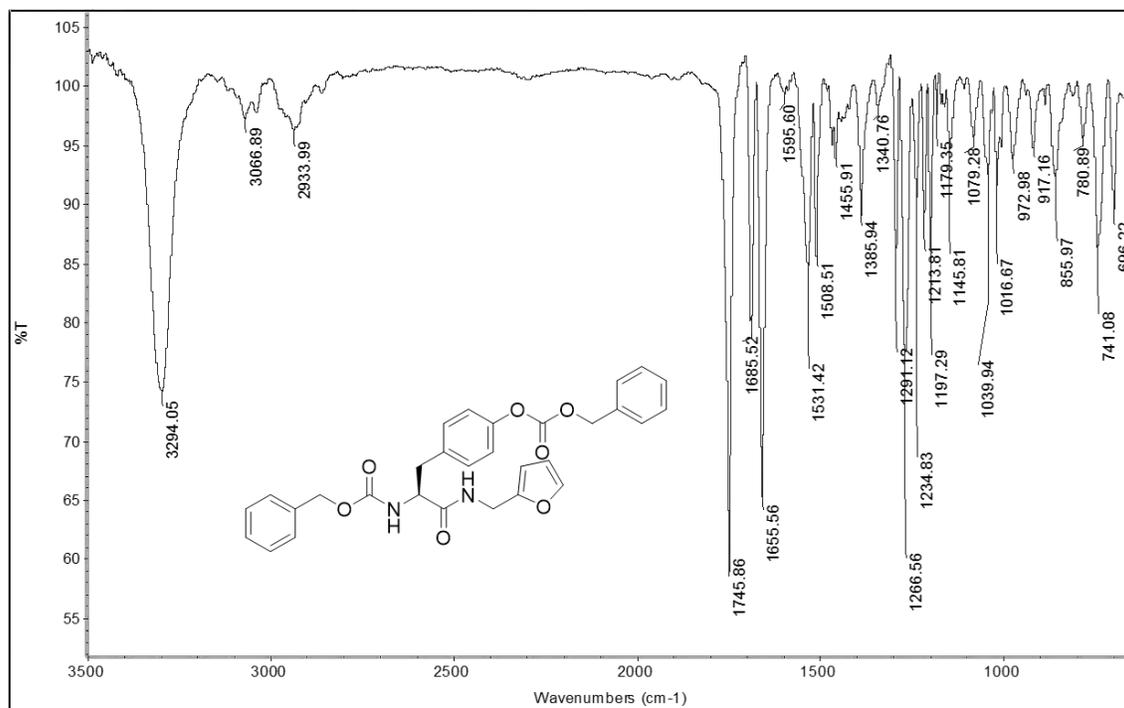


Figura 46. Espectro de IR del compuesto 8.

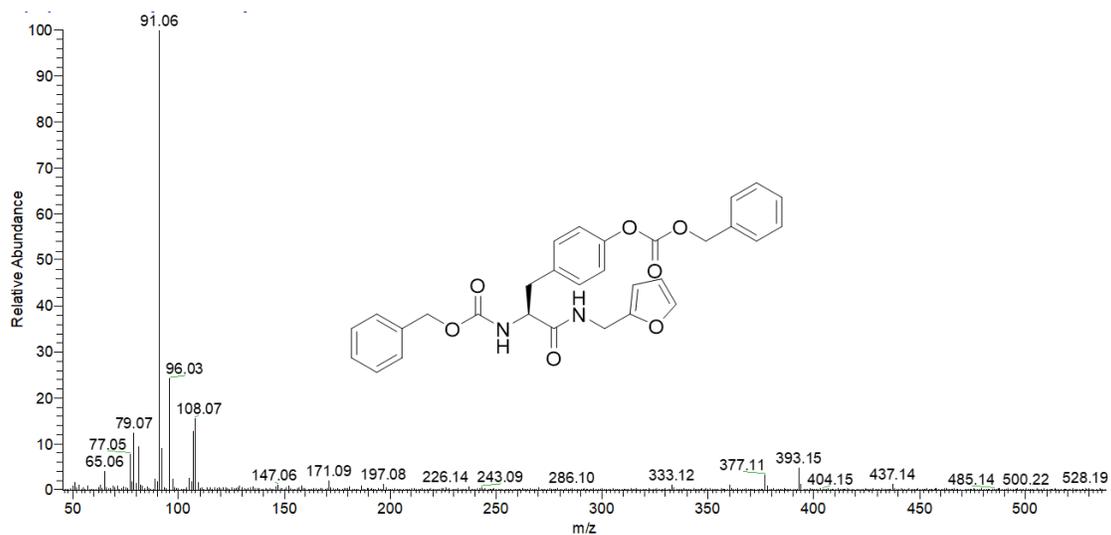


Figura 47. Espectro de EM del compuesto 8.

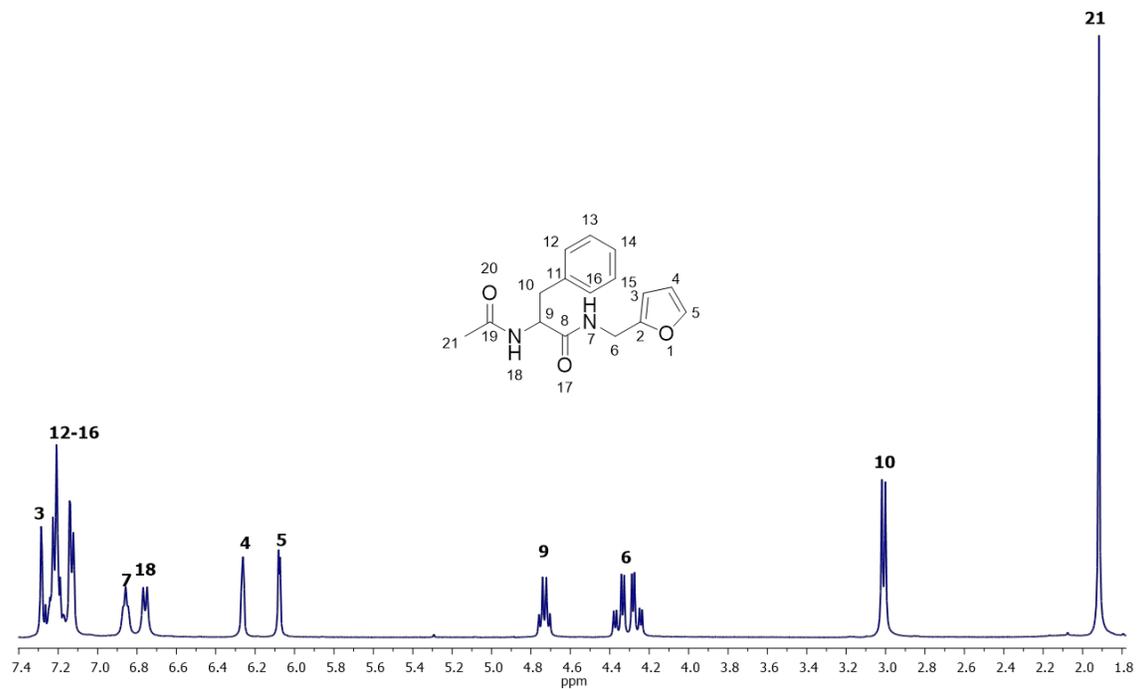


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 11, CDCl_3

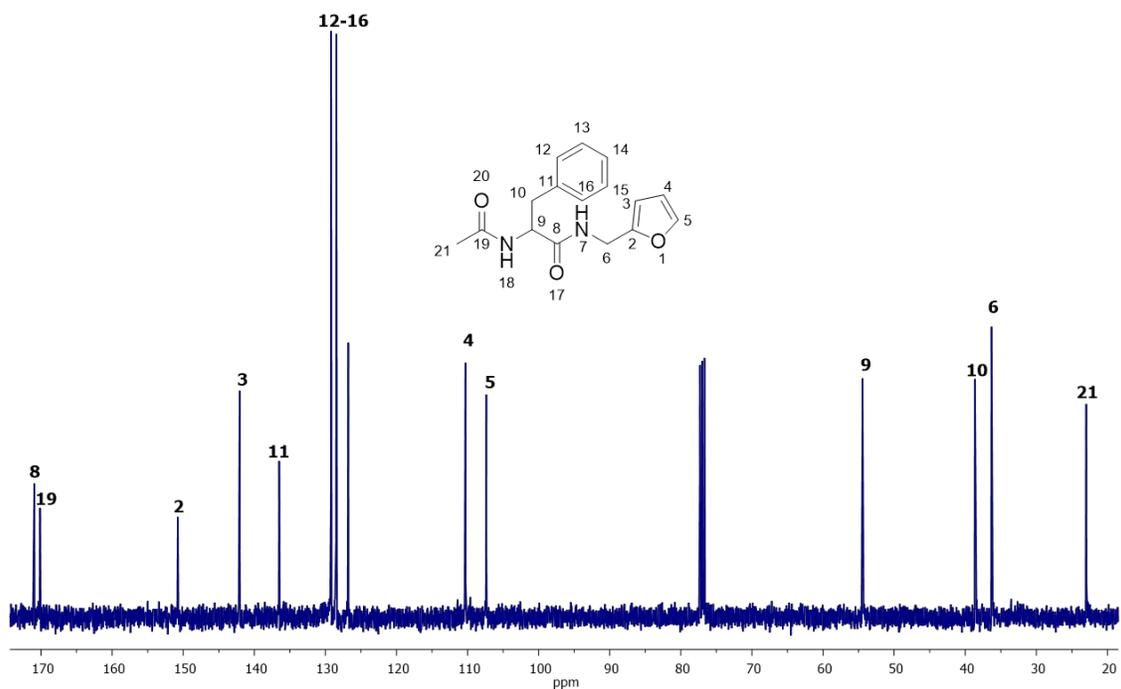


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz) del compuesto 11, CDCl_3

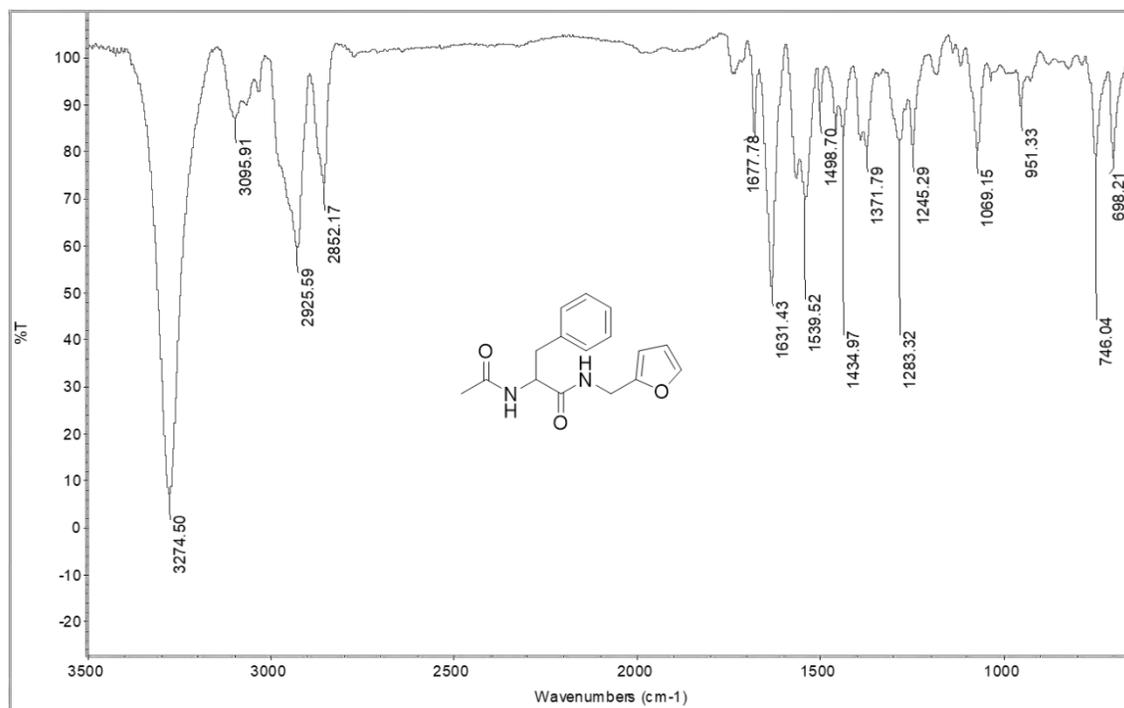


Figura 50. Espectro de IR de compuesto 11.

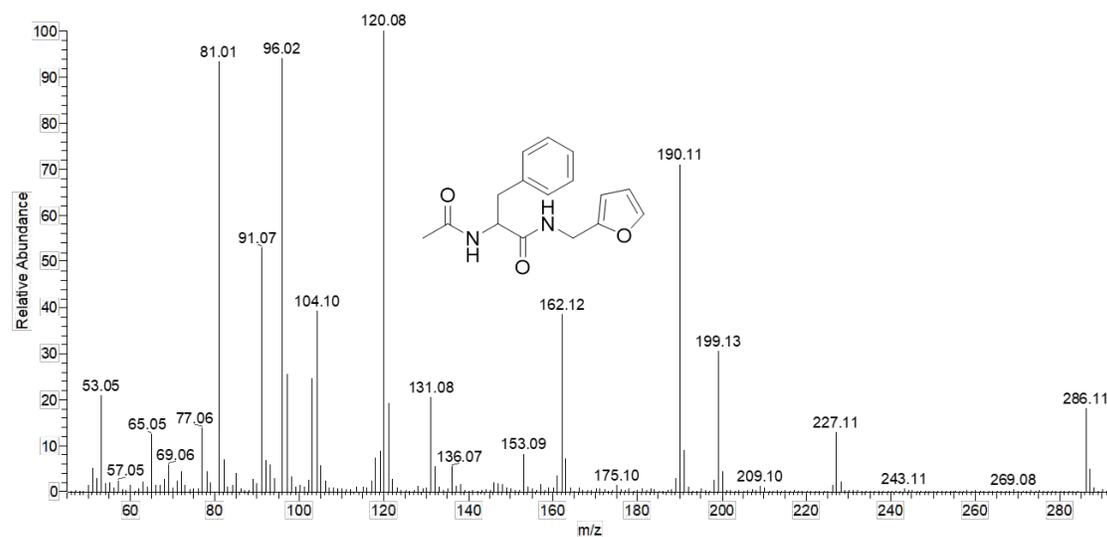


Figura 51. Espectro de EM del compuesto 11.

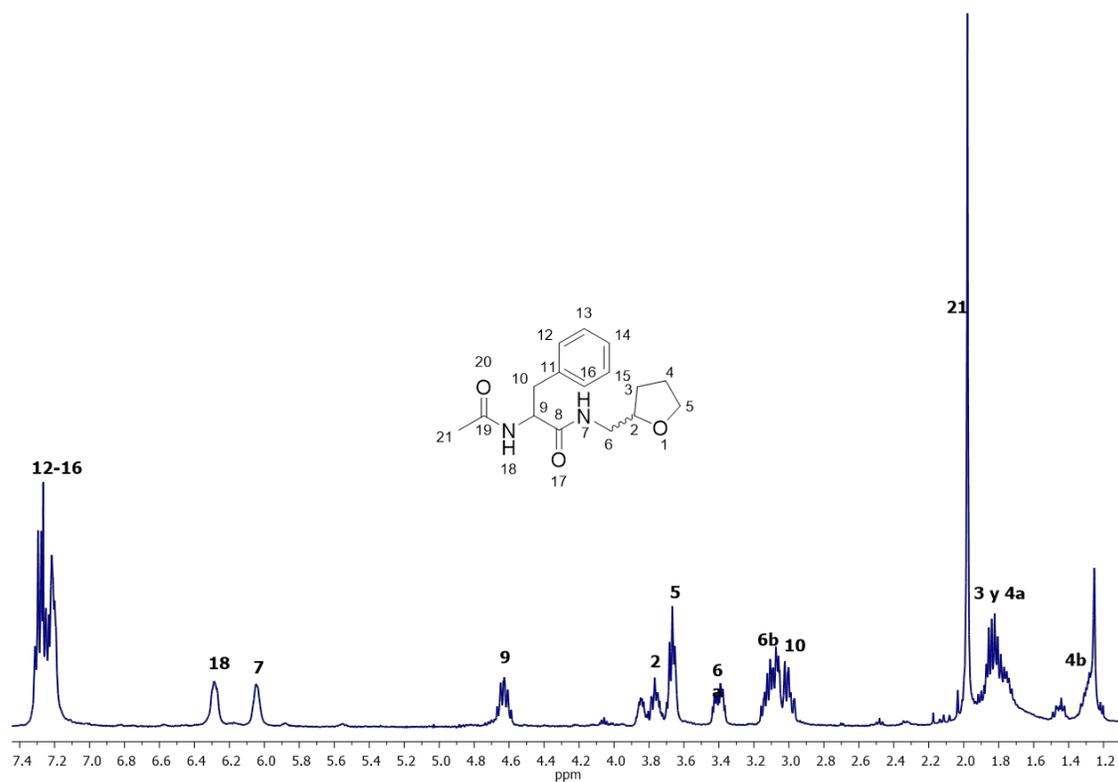


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **12**, CDCl_3 .

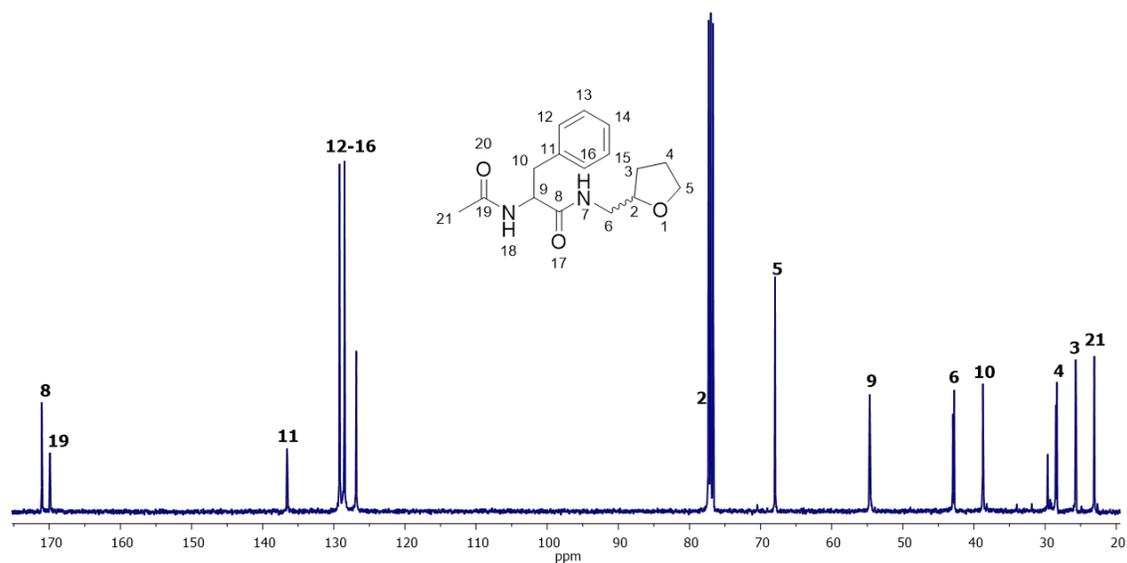


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz) del compuesto **12**, CDCl_3 .

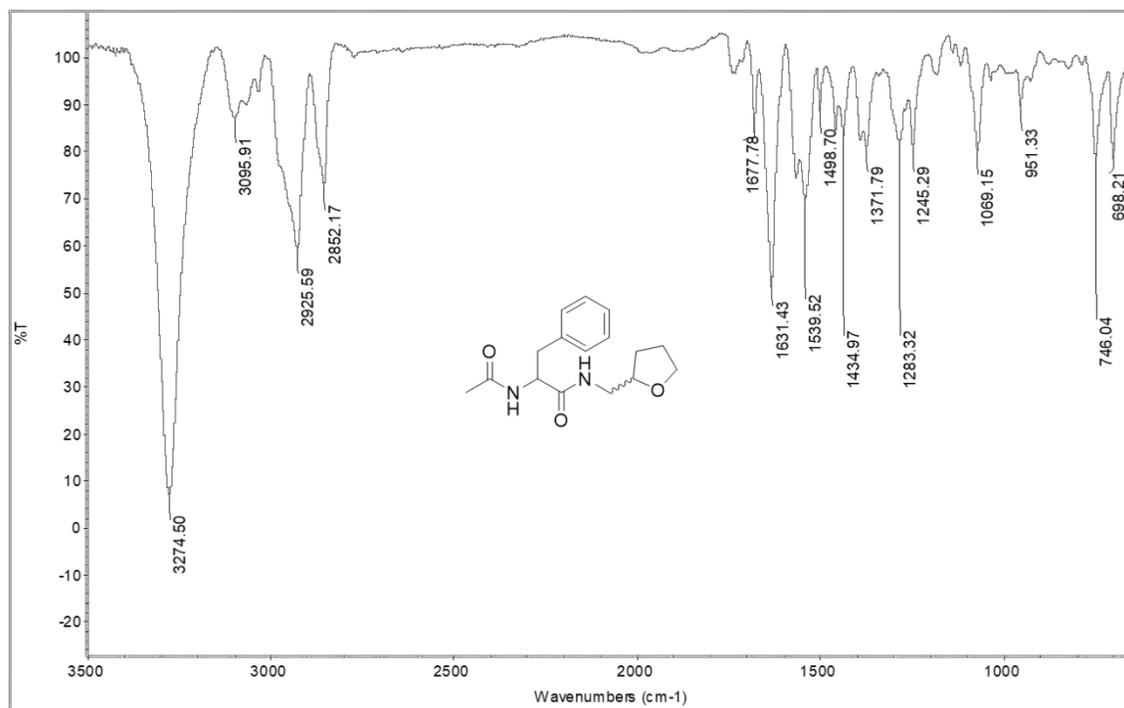


Figura 54. Espectro de IR de compuesto 12.

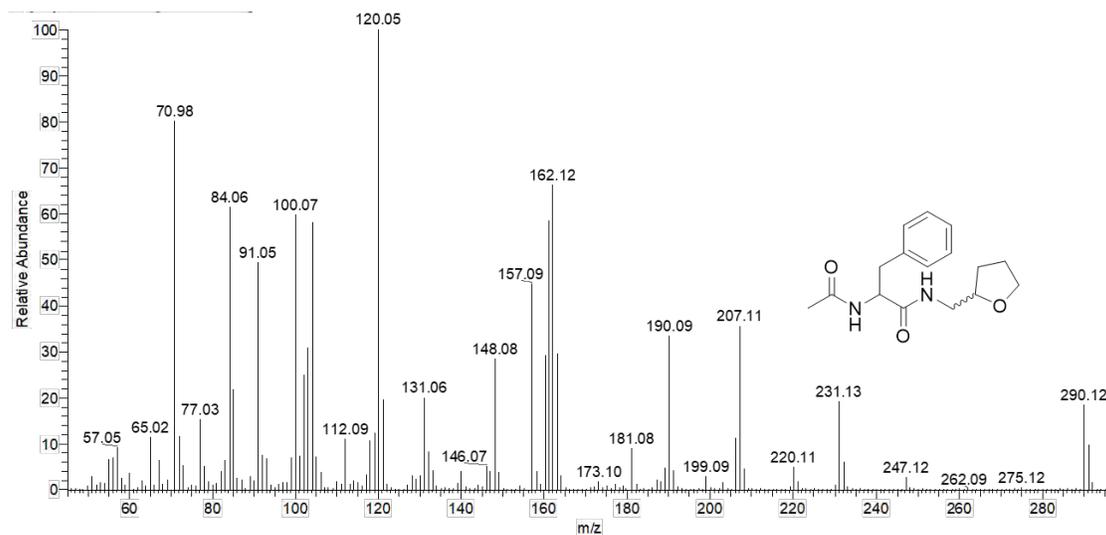


Figura 55. Espectro de EM del compuesto 12.

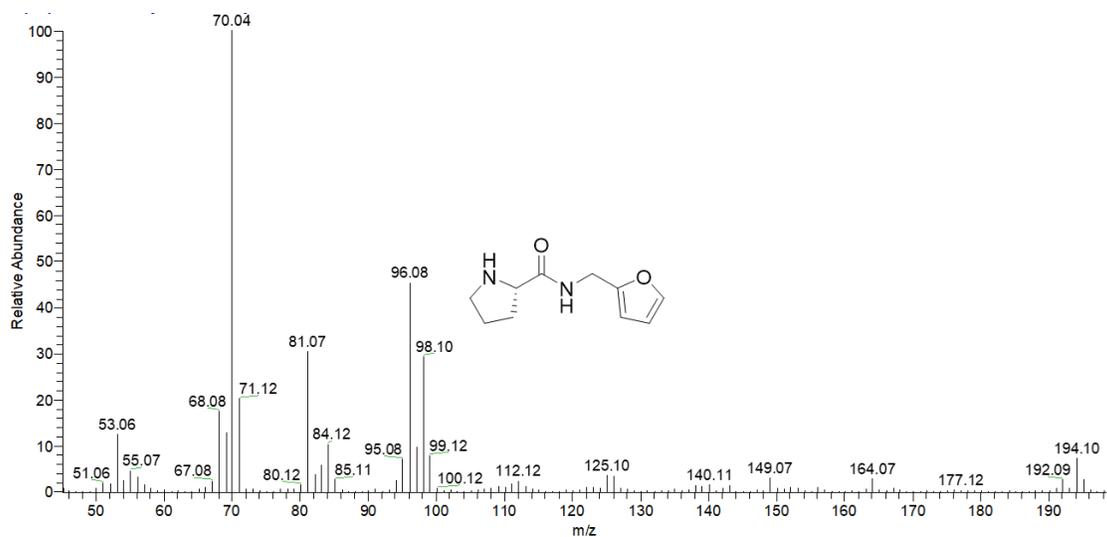


Figura 56. Espectro de EM del compuesto 13.

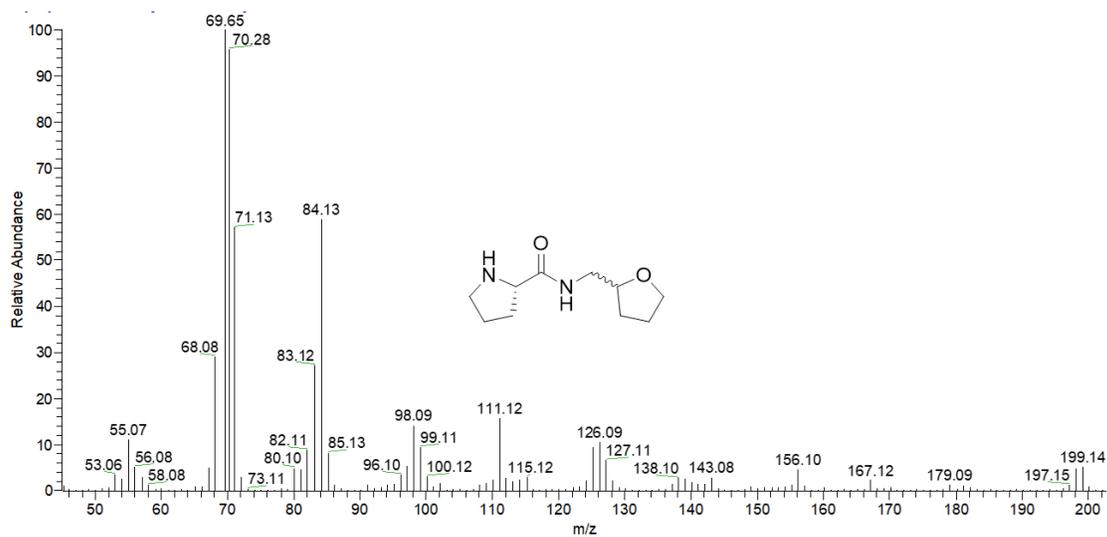


Figura 57. Espectro de EM del compuesto 14.

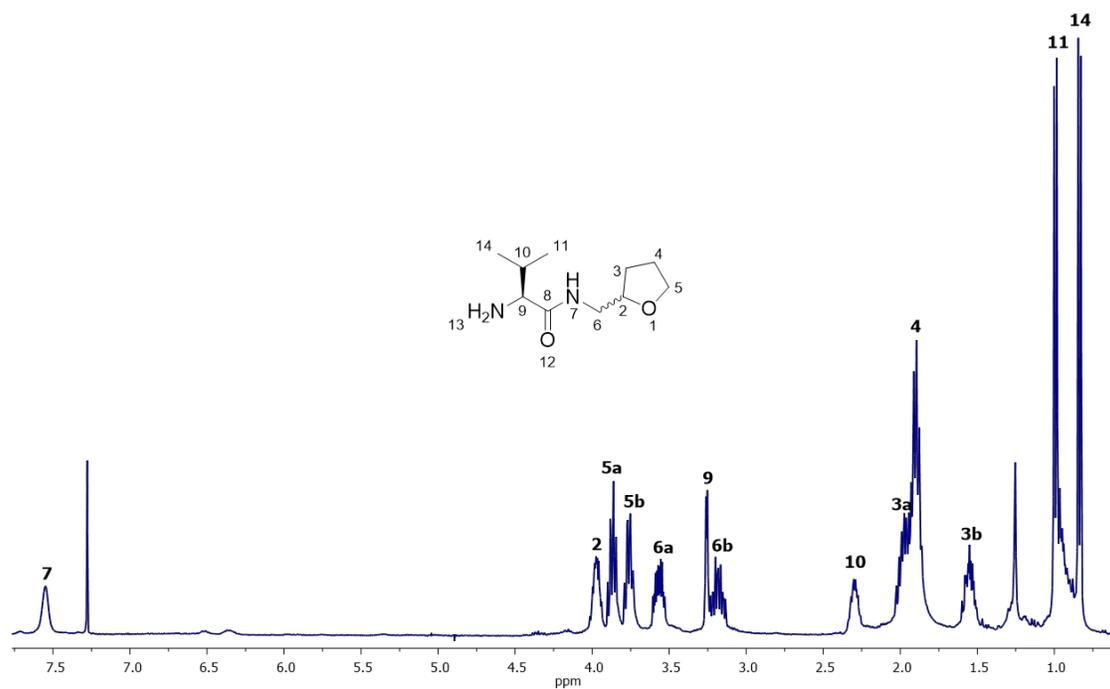


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **15**, CDCl_3 .

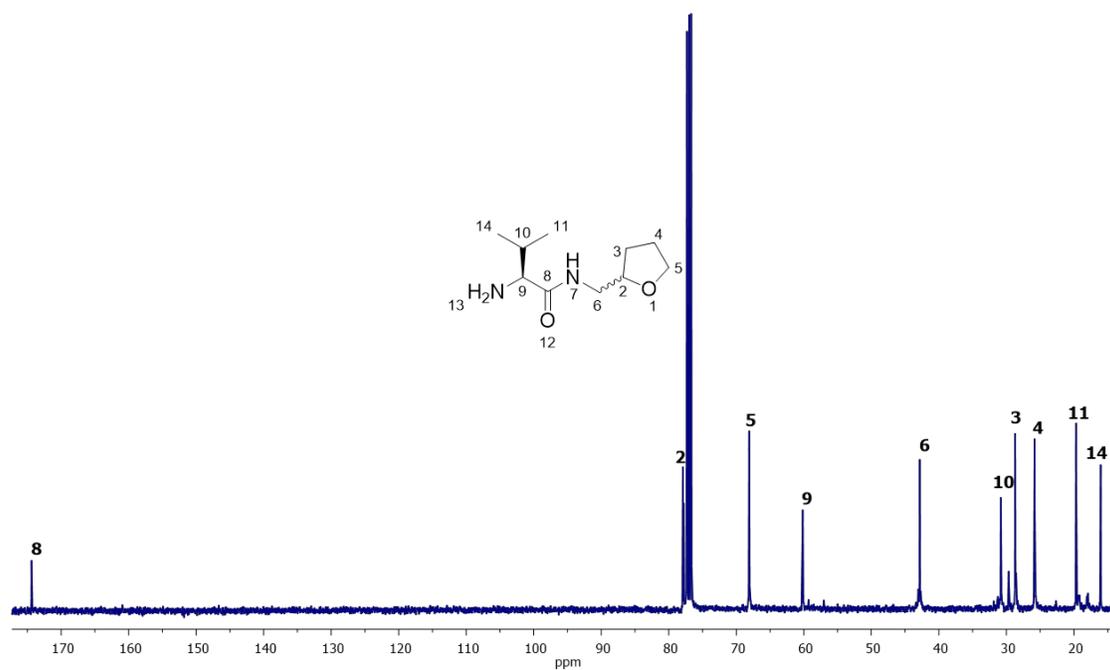


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **15**, CDCl_3 .

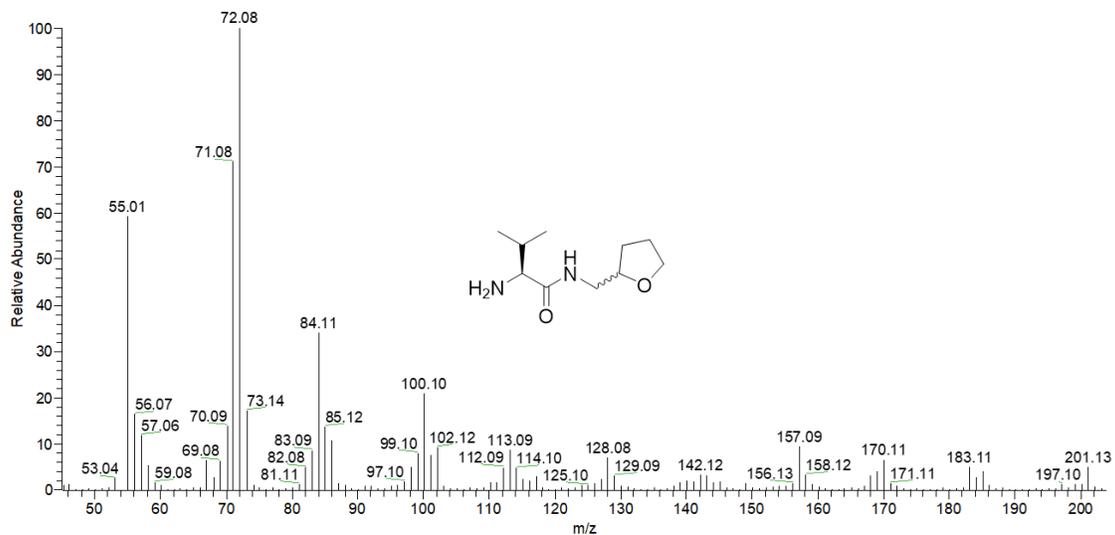


Figura 60. Espectro de EM del compuesto 15.

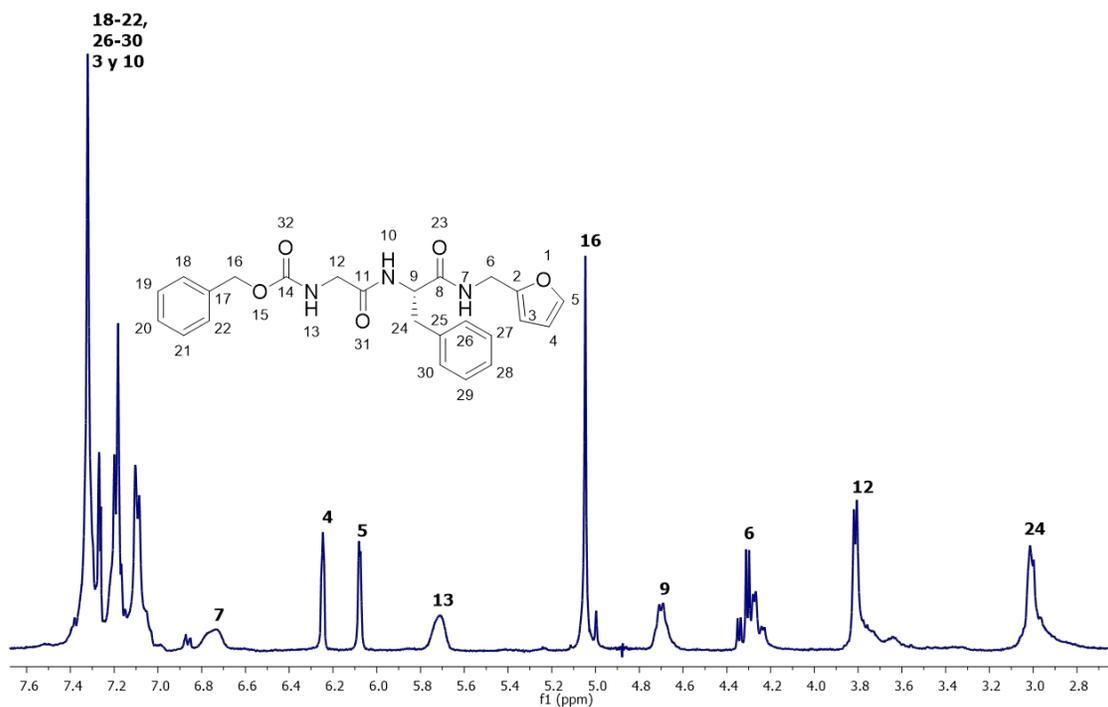


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 18, CDCl_3 .

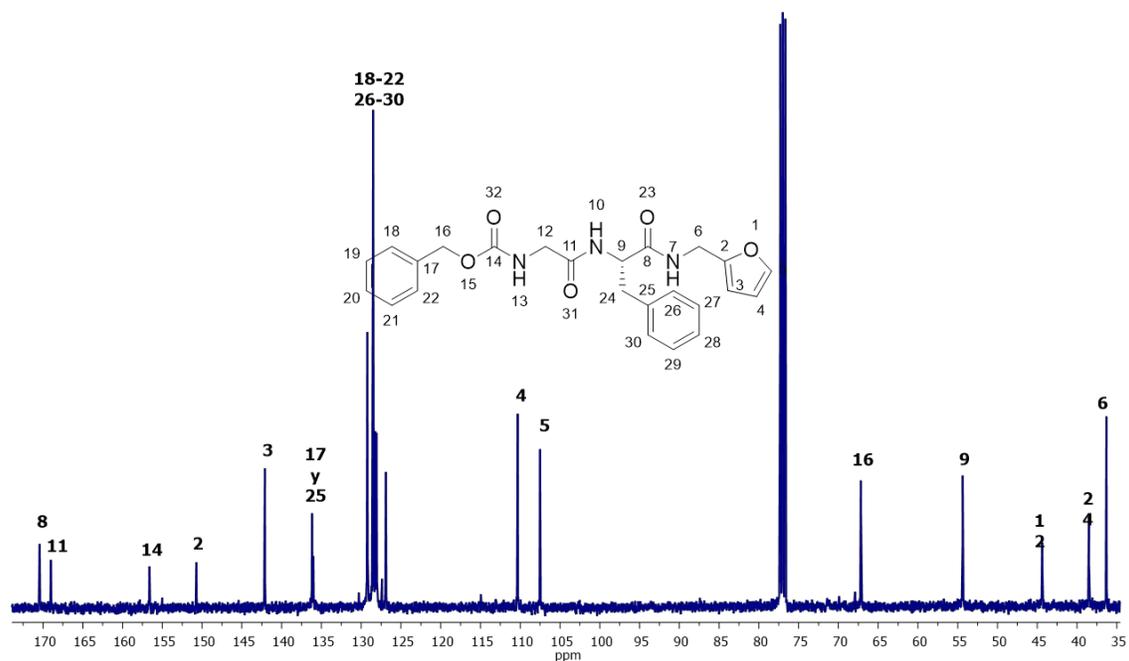


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **18**, CDCl_3 .

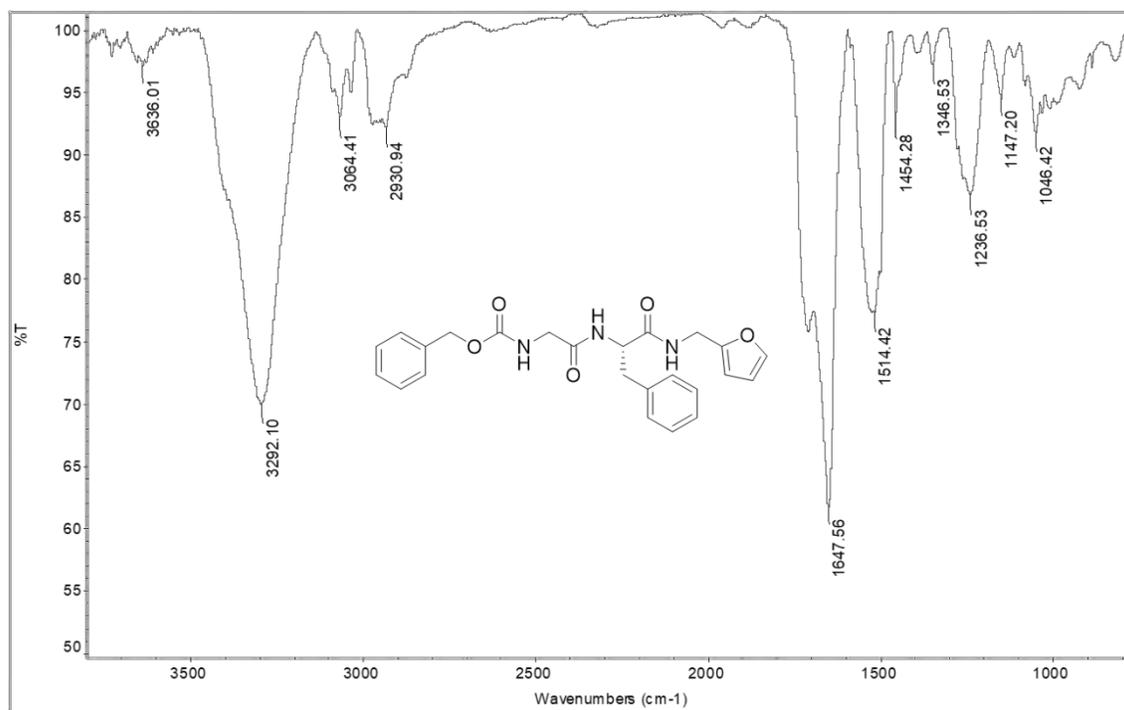


Figura 63. Espectro de IR de compuesto **18**.

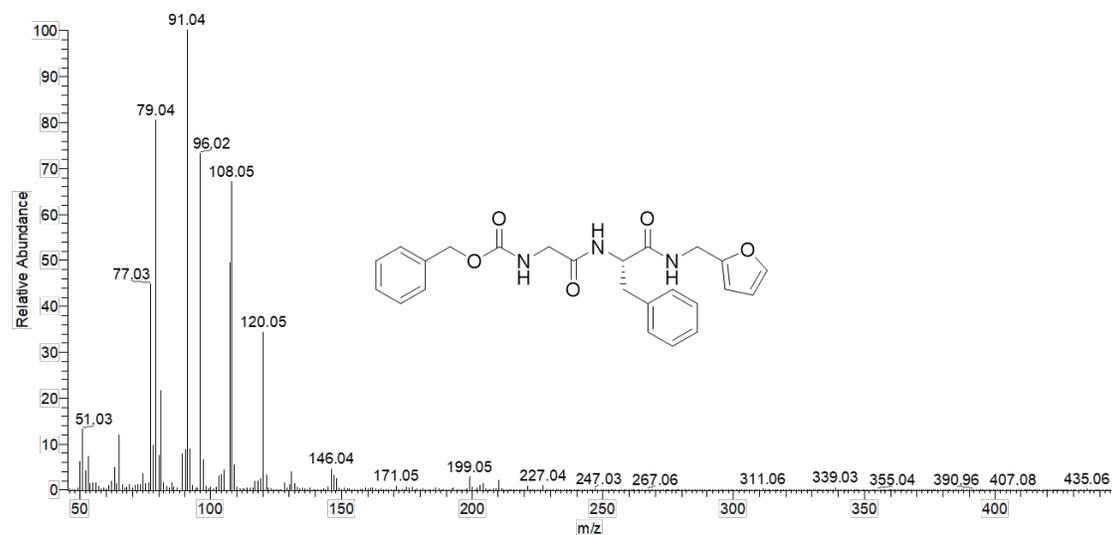


Figura 64. Espectro de EM del compuesto 18.

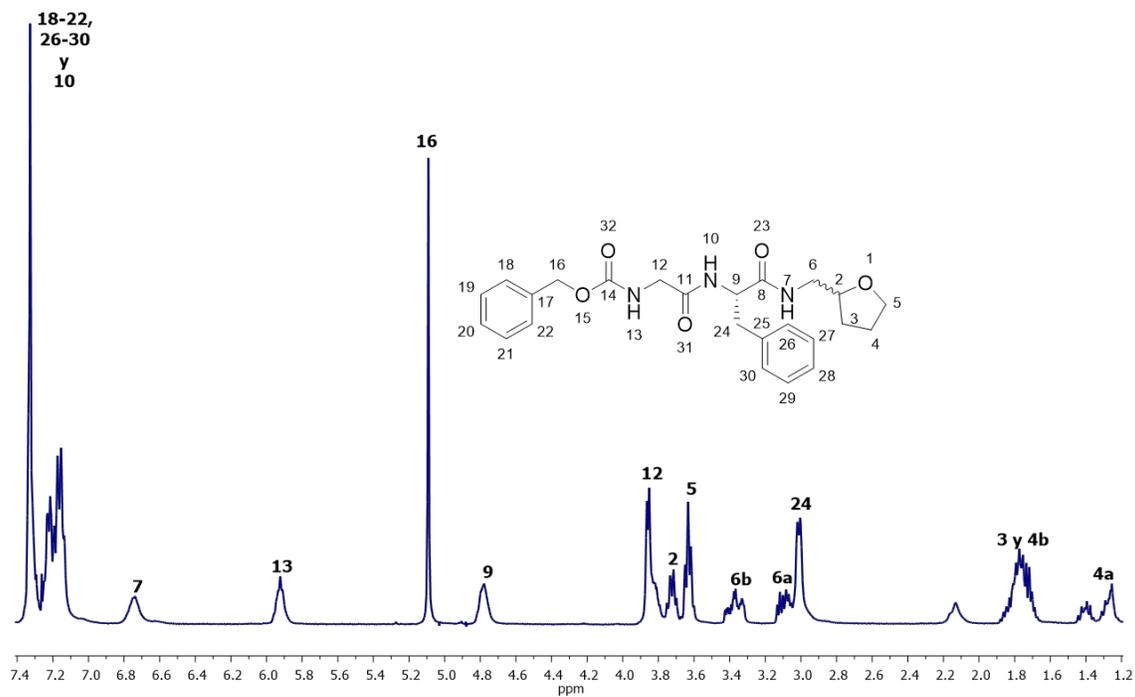


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 19, CDCl_3 .

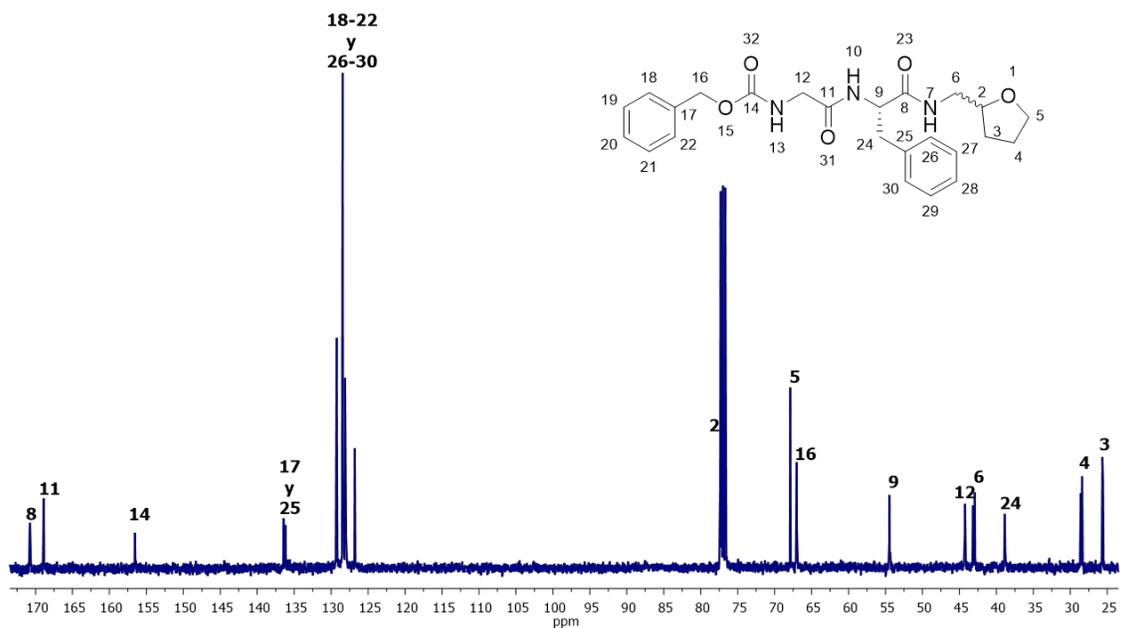


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **19**, CDCl_3 .

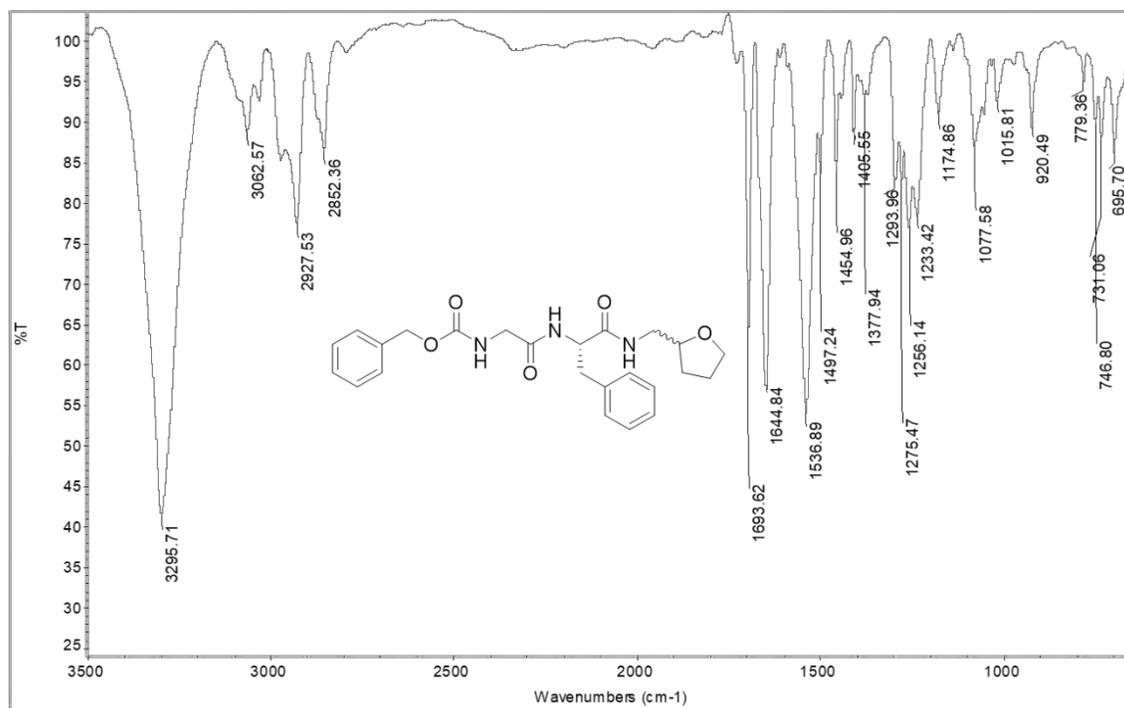


Figura 67. Espectro de IR de compuesto **19**.

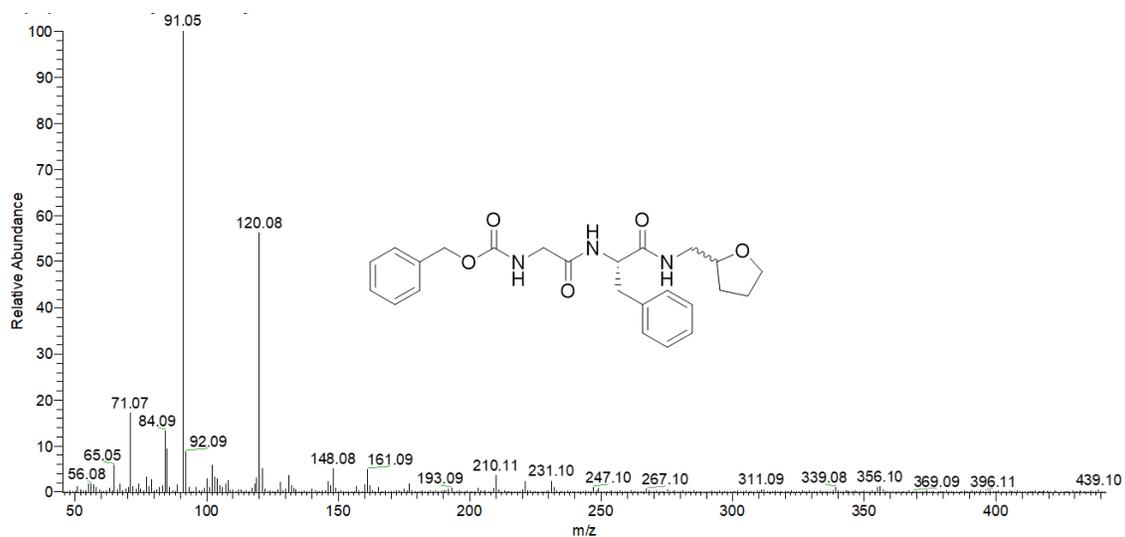


Figura 68. Espectro de EM del compuesto 19.

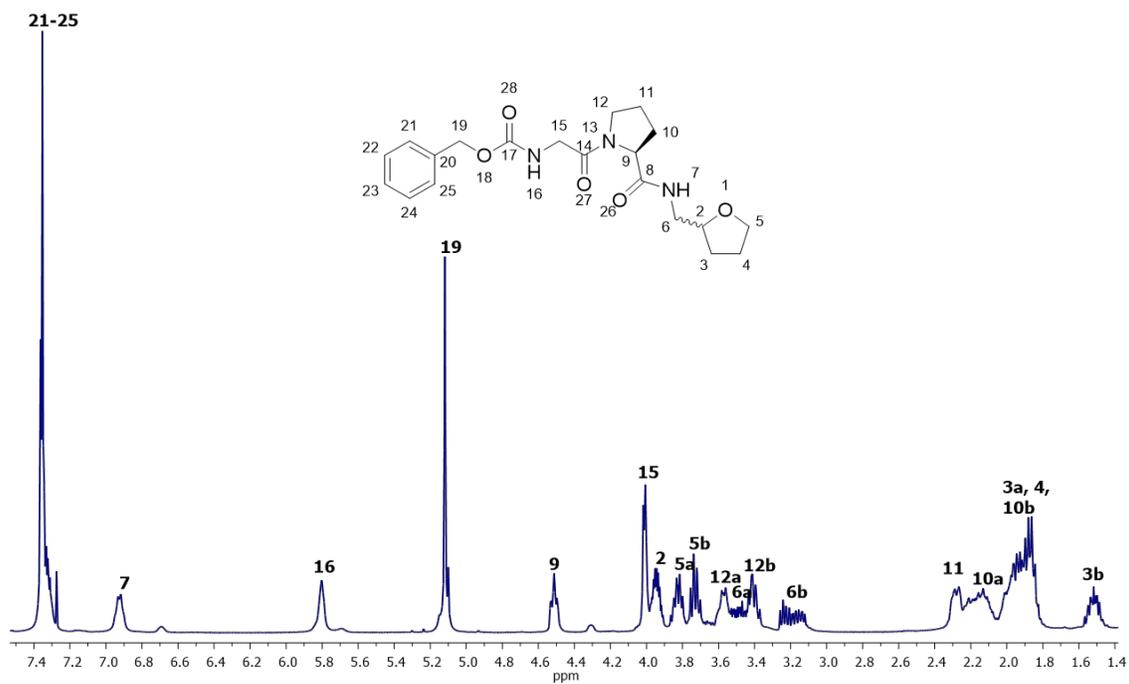
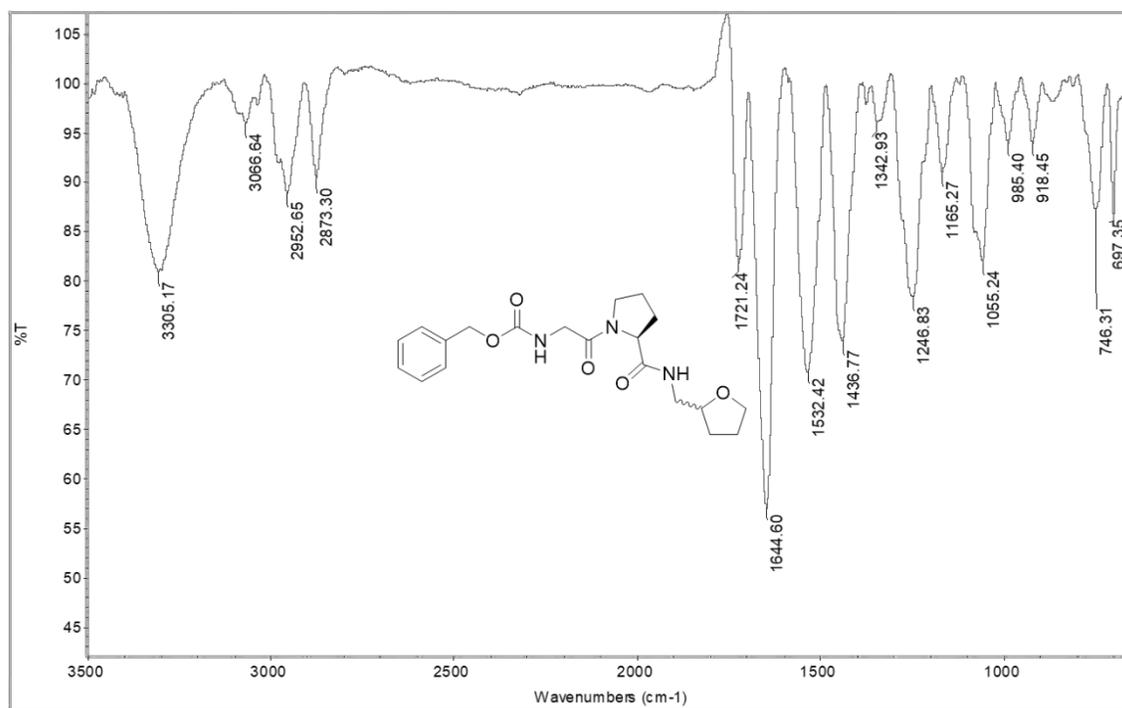
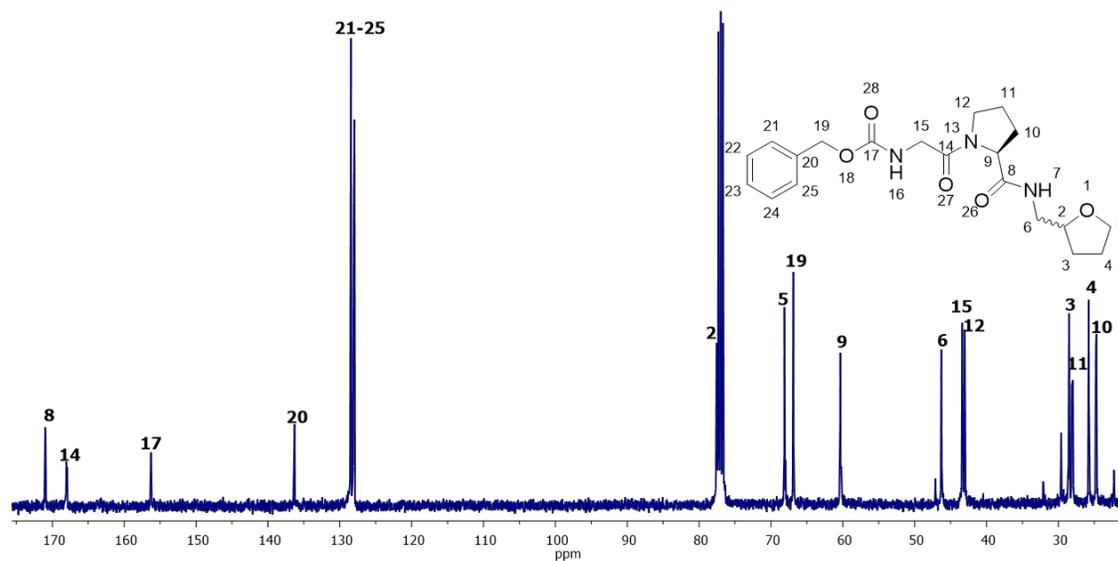


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 20, CDCl_3 .



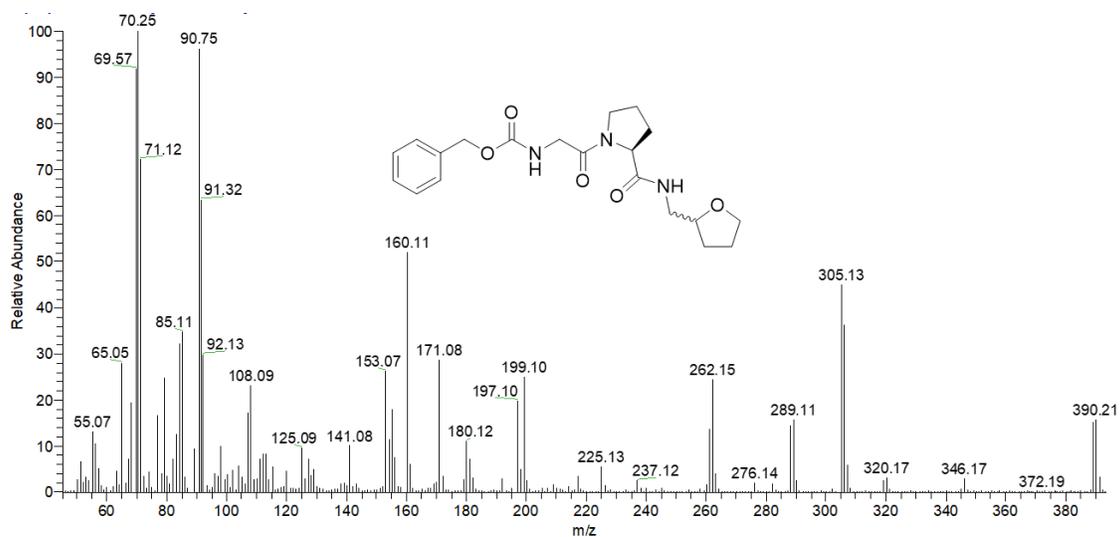


Figura 72. Espectro de EM del compuesto 20.

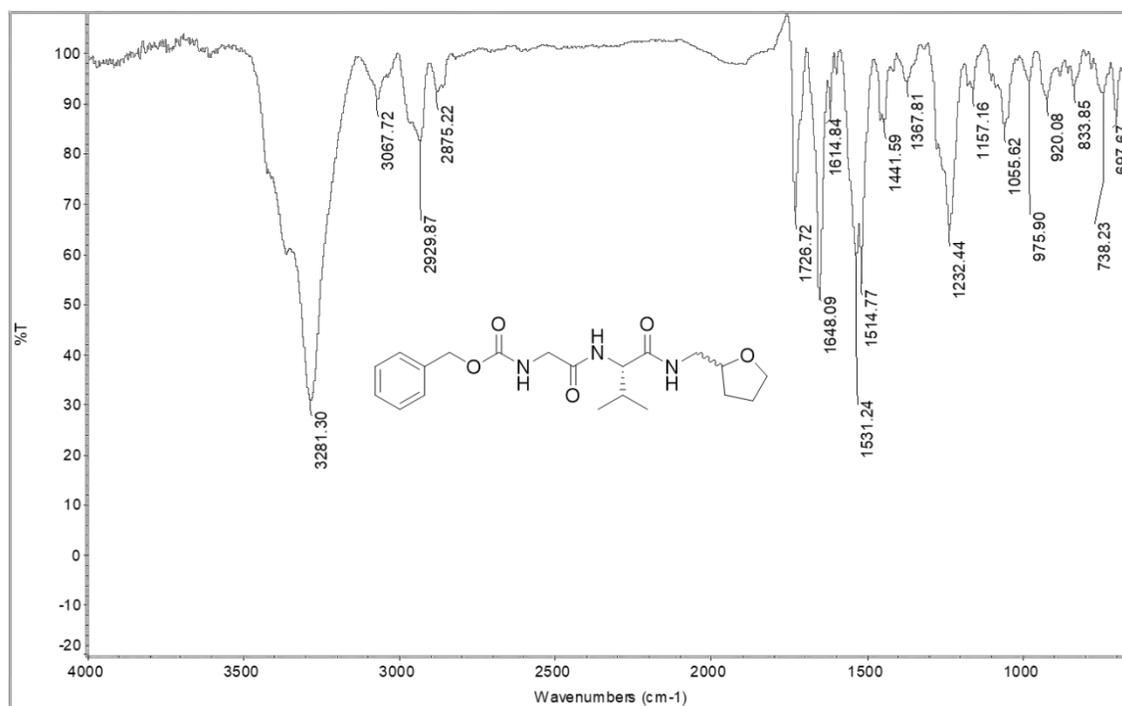


Figura 73. Espectro de IR del compuesto 21.

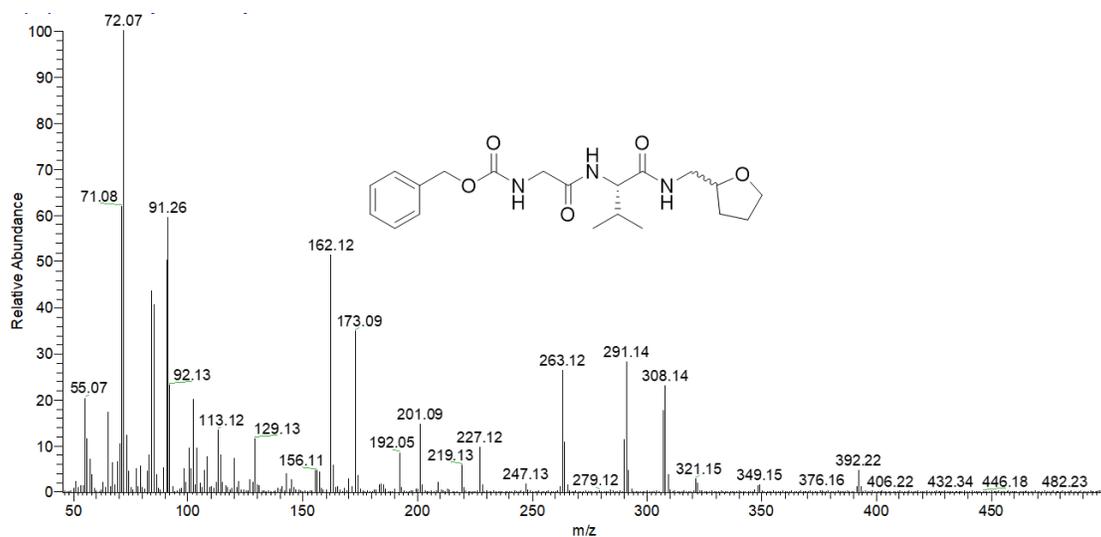


Figura 74. Espectro de EM del compuesto **21**.

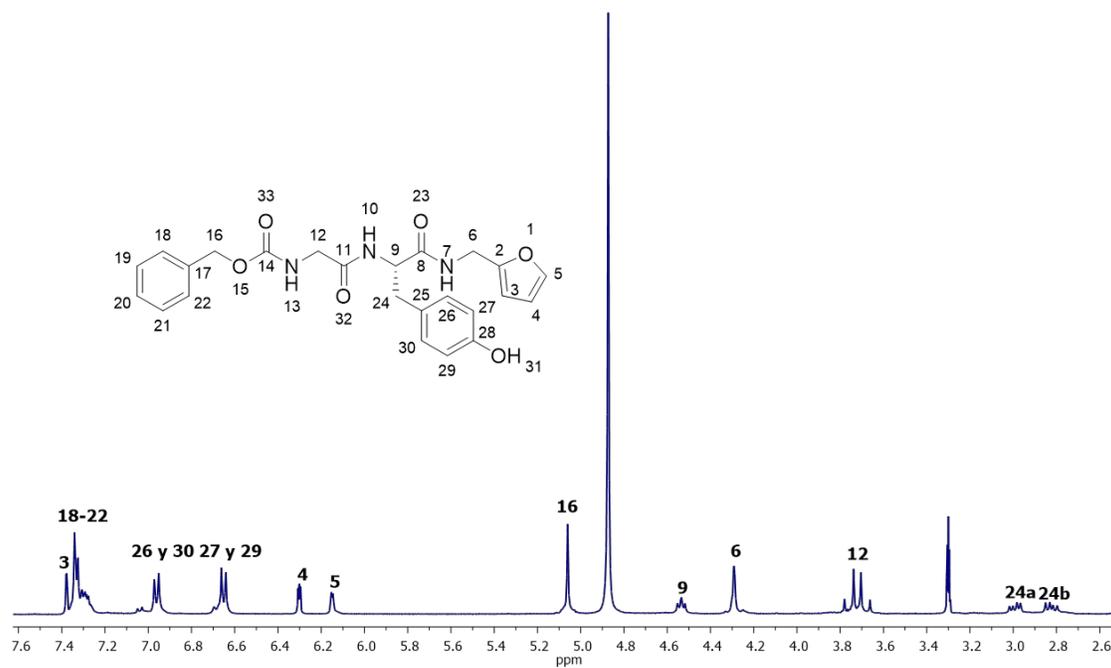


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **22**, CD_3OD .

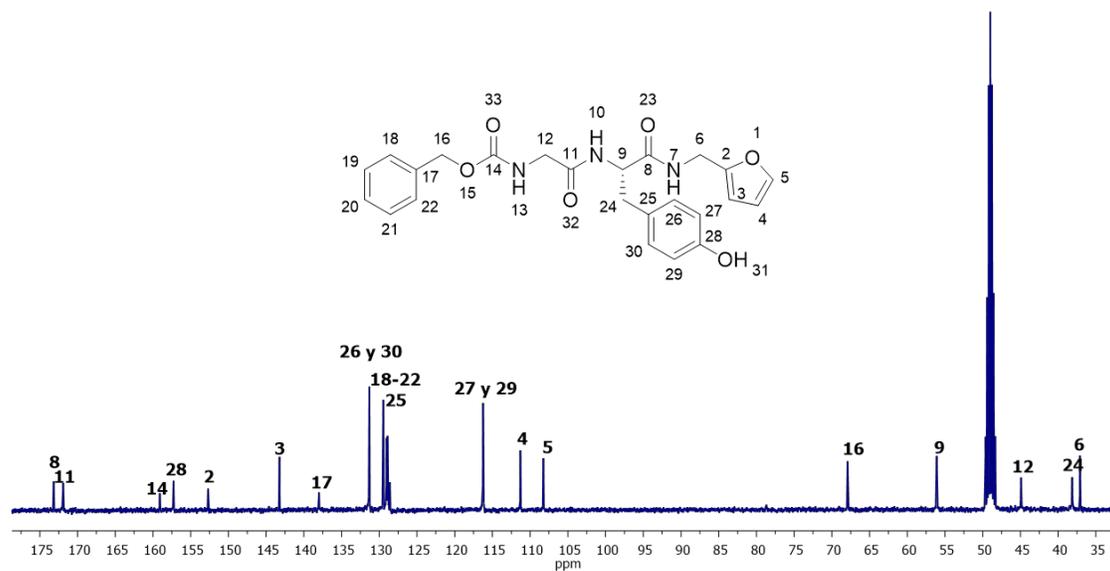


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **22**, CD_3OD .

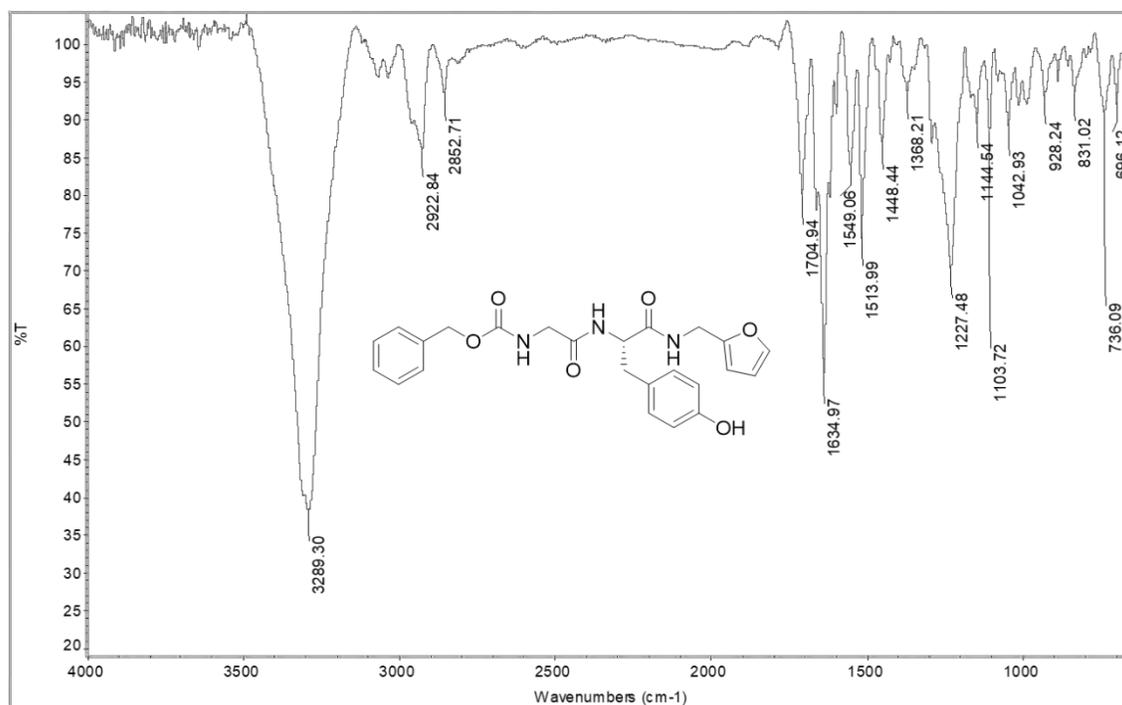


Figura 77. Espectro de IR del compuesto **22**.

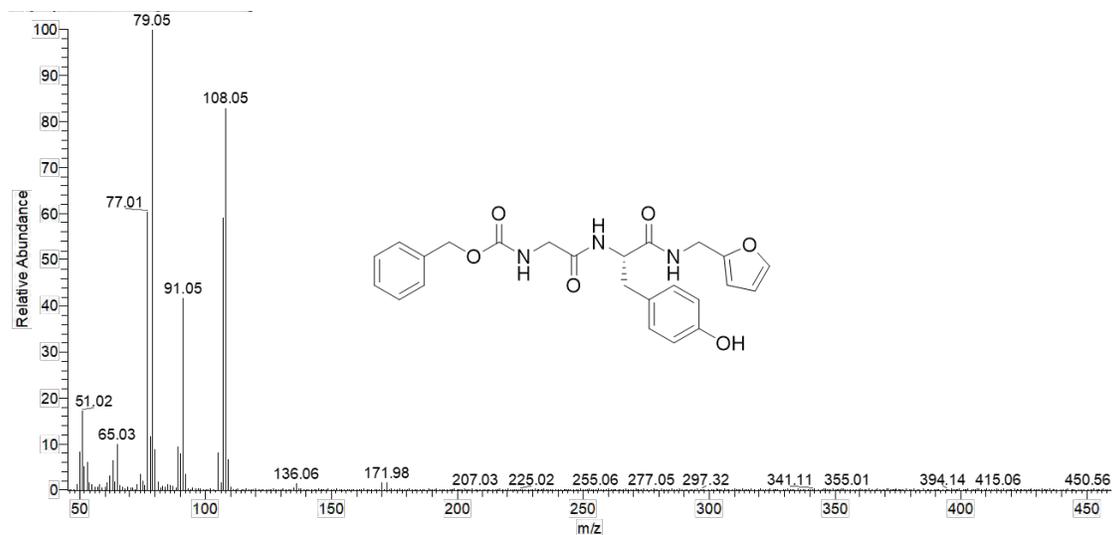


Figura 78. Espectro de EM del compuesto 22.

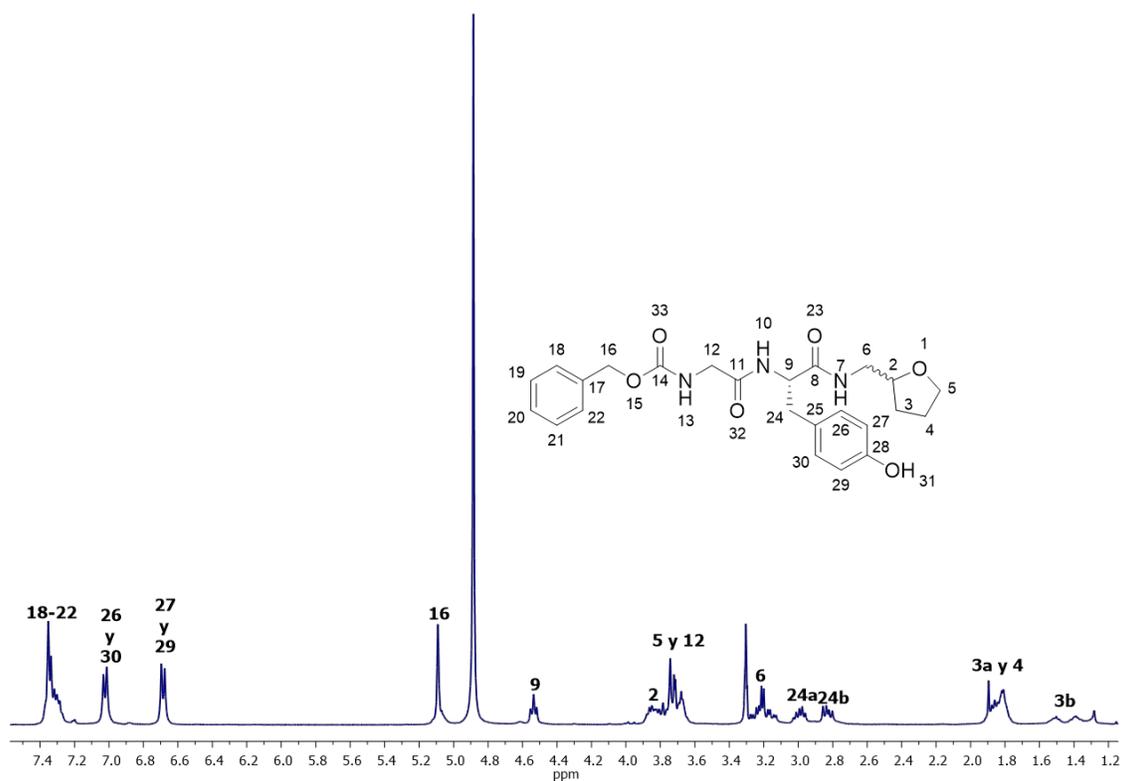


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 23, CD_3OD .

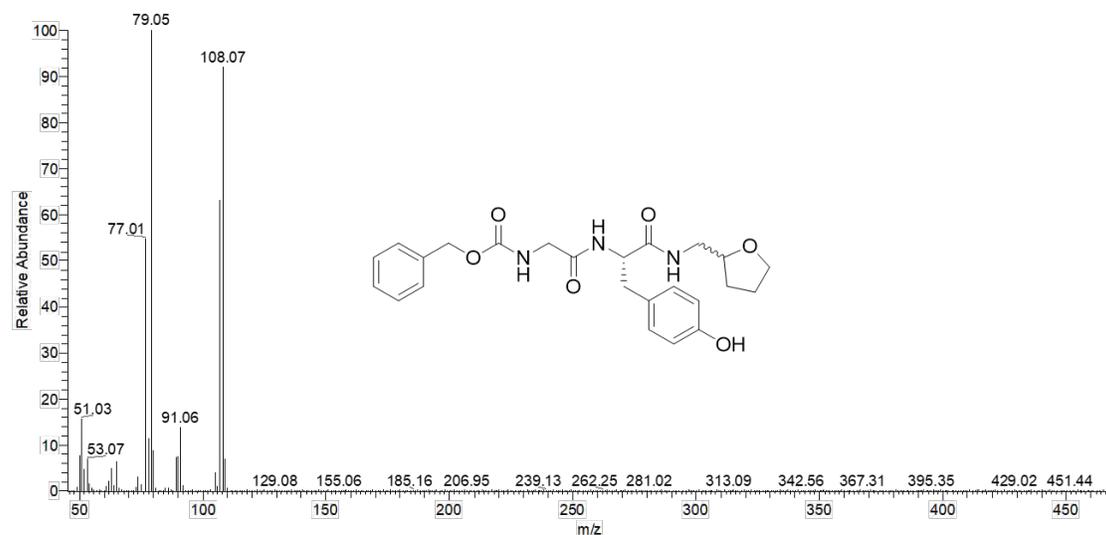


Figura 82. Espectro de EM del compuesto 23.

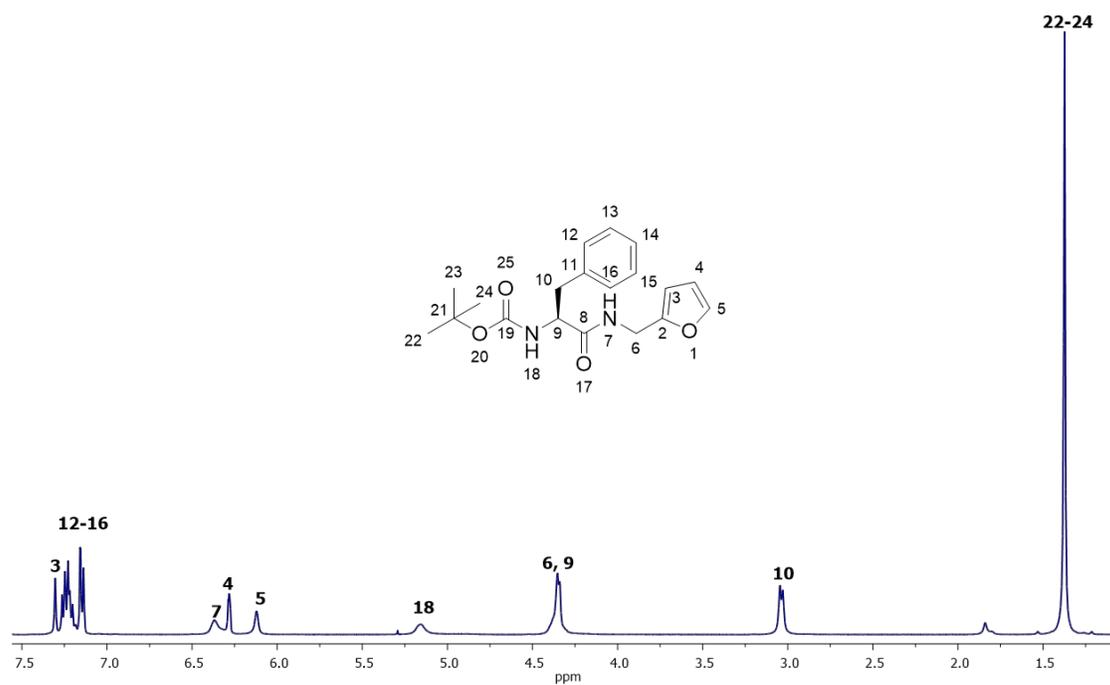


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 28, CDCl_3 .

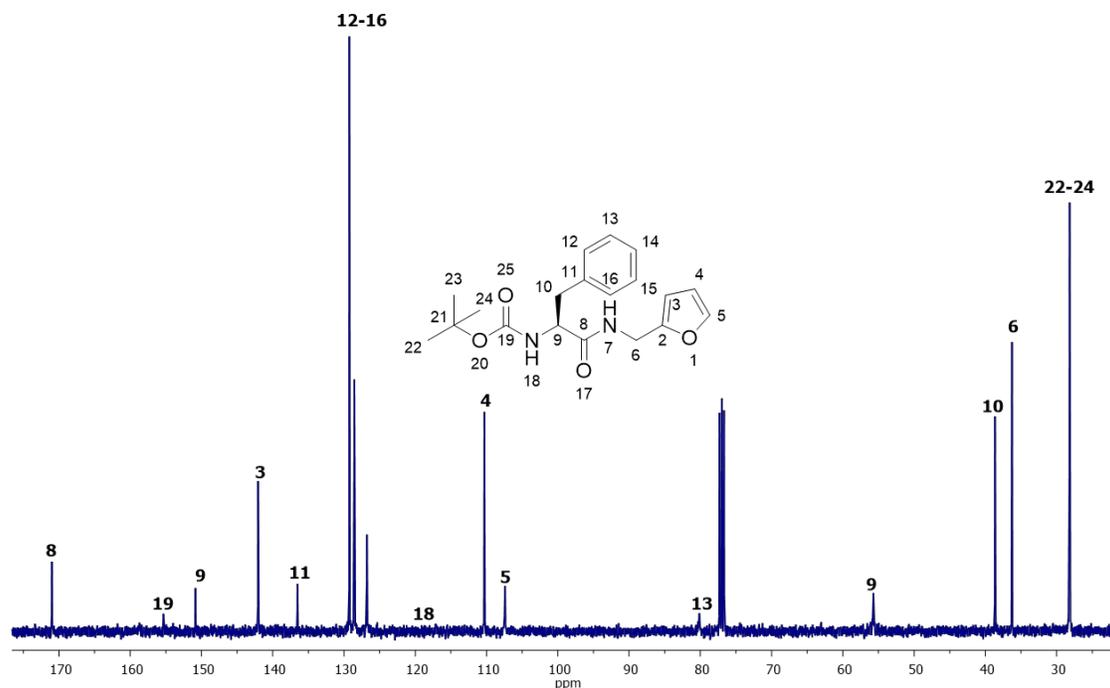


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **28**, CDCl_3 .

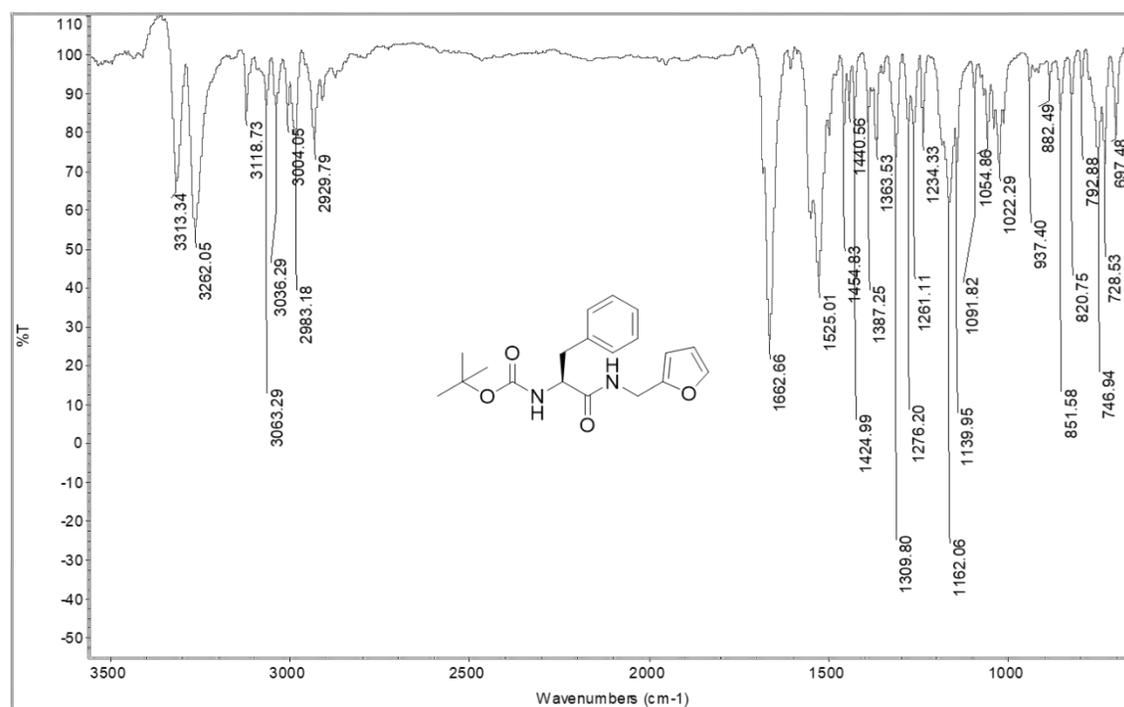


Figura 85. Espectro de IR del compuesto **28**.

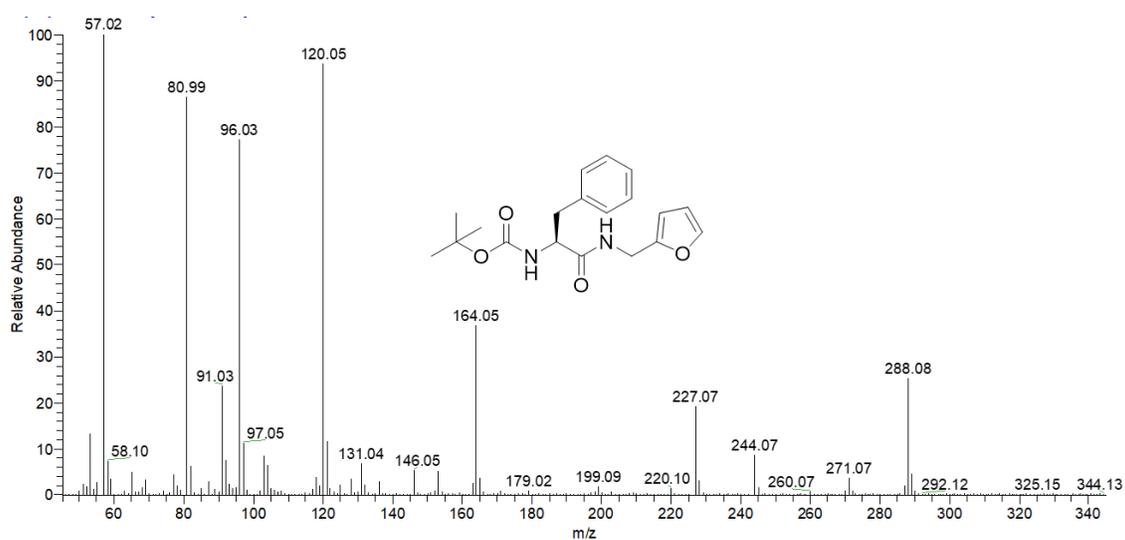


Figura 86. Espectro de EM del compuesto 28.

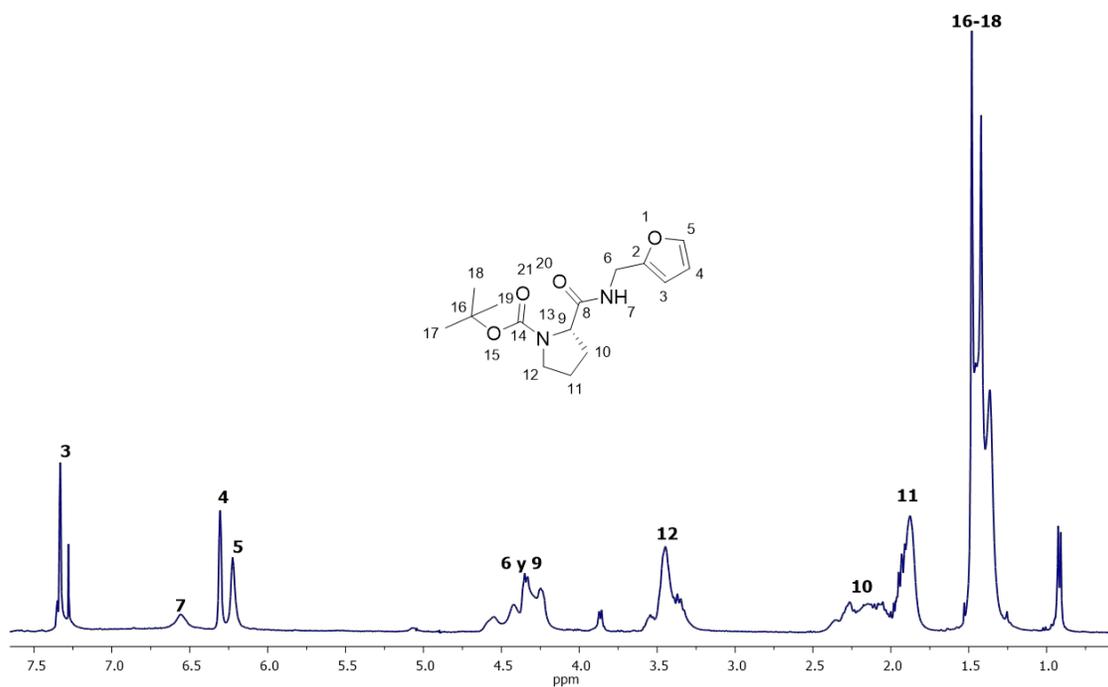


Figura 87. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto 29, CDCl₃.

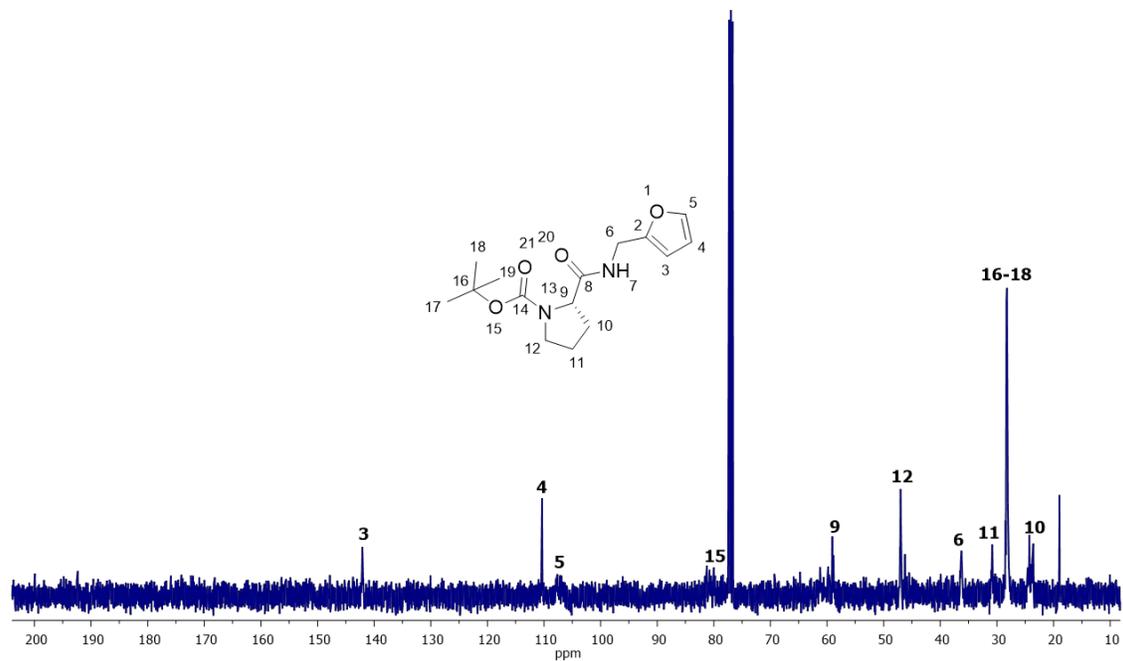


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **29**, CDCl_3 .

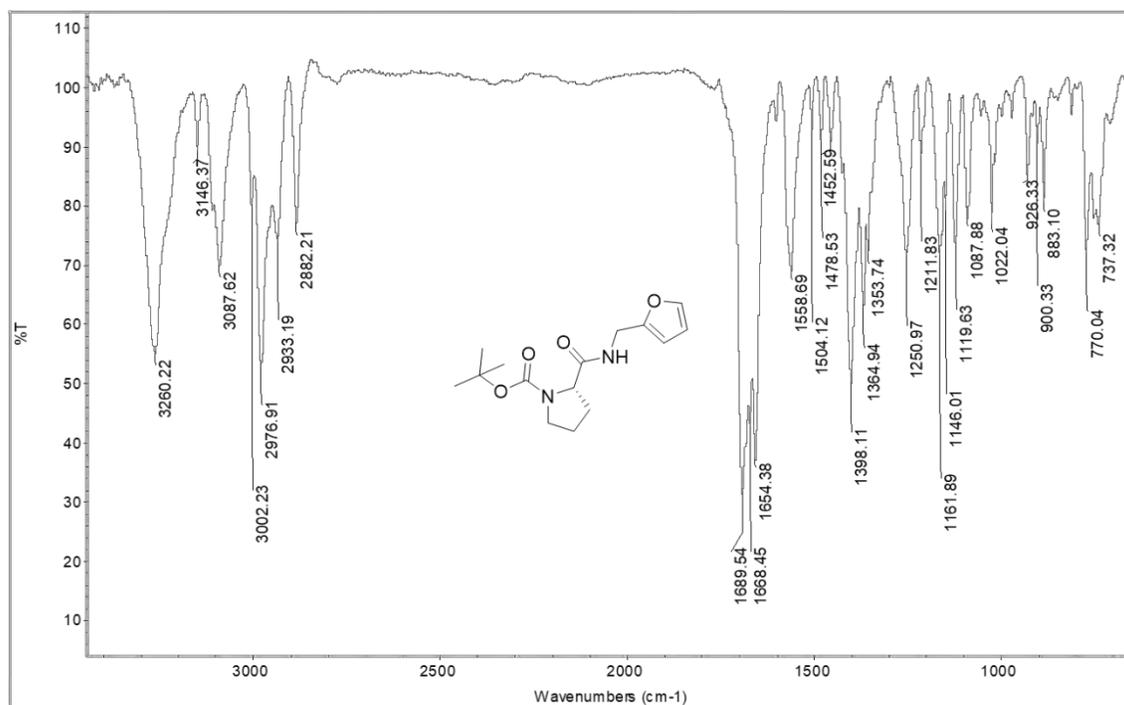


Figura 89. Espectro de IR del compuesto **29**.

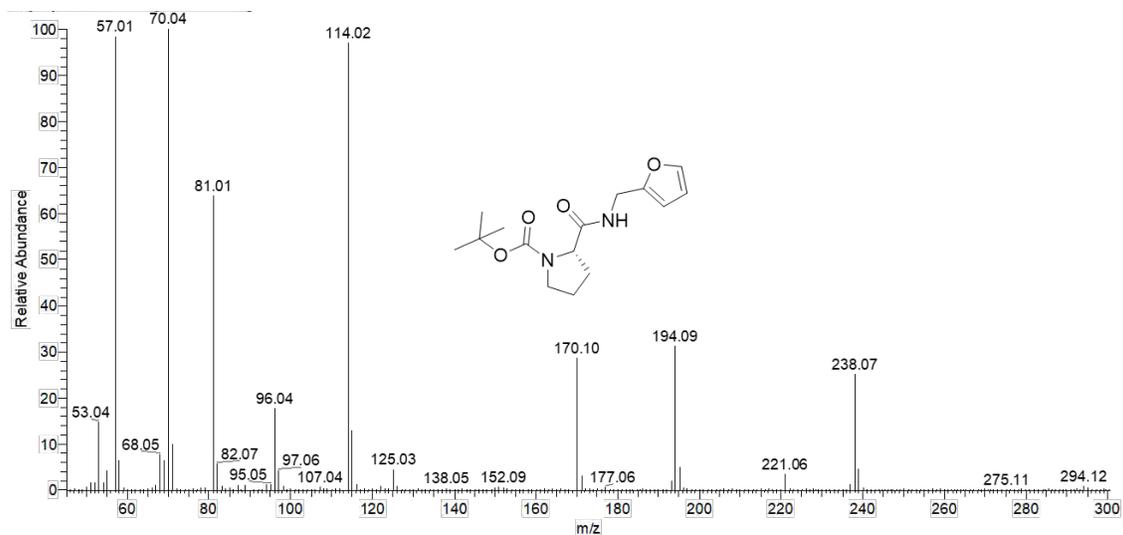


Figura 90. Espectro de EM del compuesto 29.

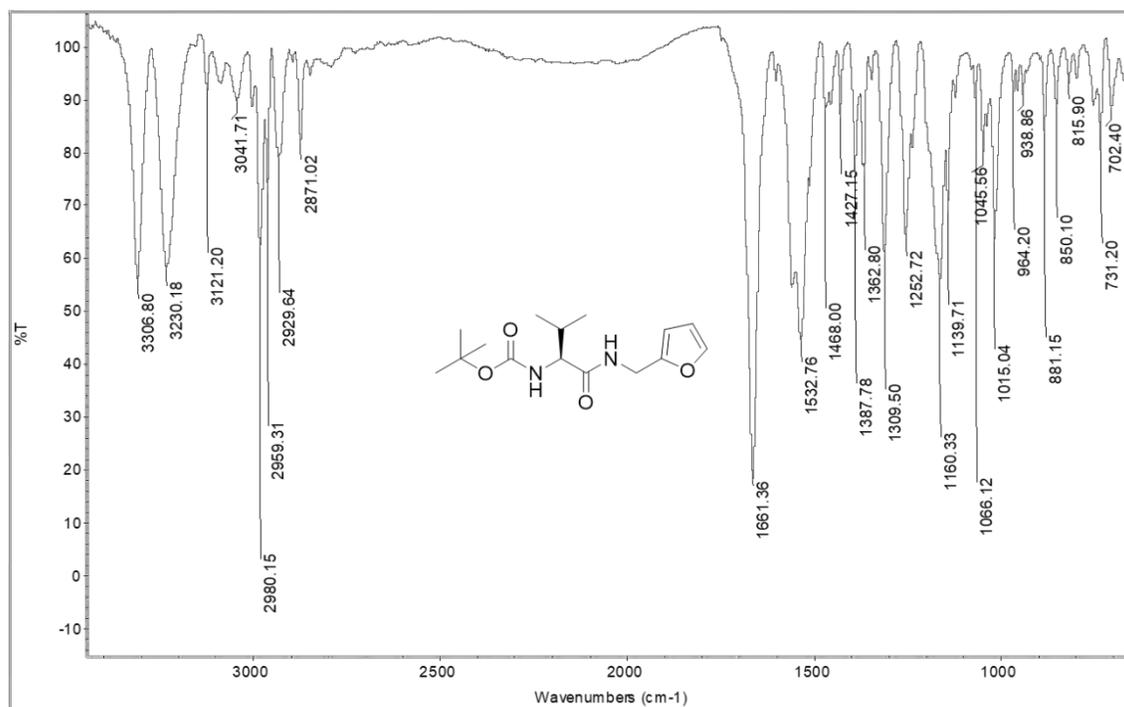


Figura 91. Espectro de IR del compuesto 30.

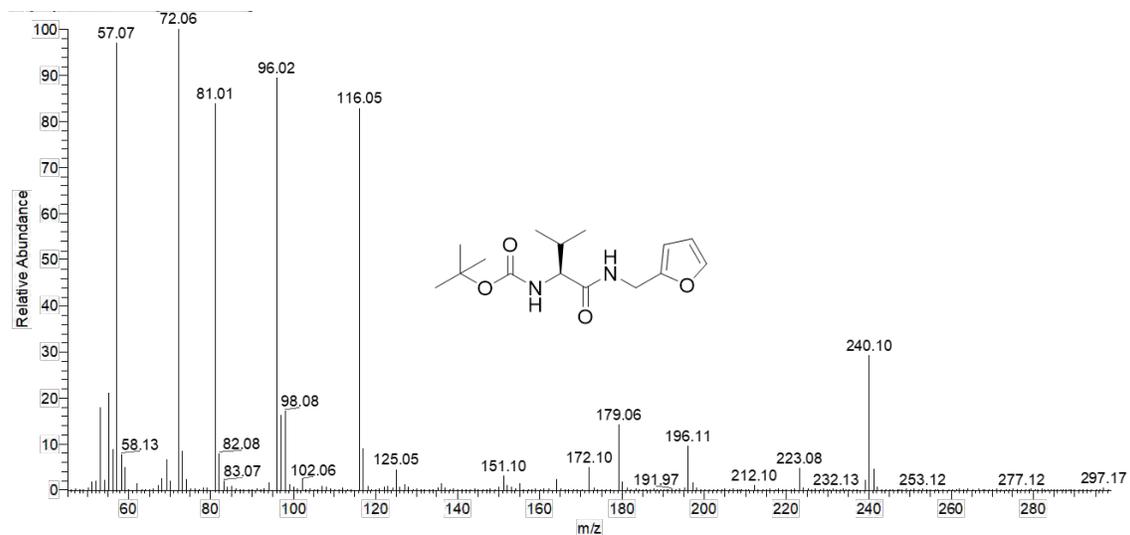


Figura 92. Espectro de EM del compuesto 30.

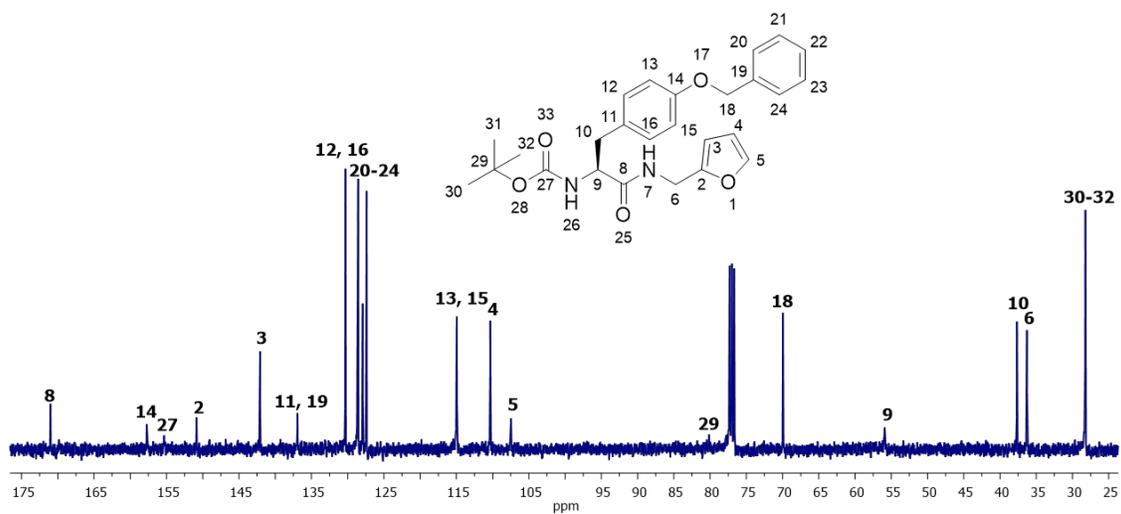


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 31, CDCl_3 .

ESTUDIO DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD INDUCIDA POR α -AMINOÁCIDOS EN LA REDUCCIÓN DE DERIVADOS DE FURANO

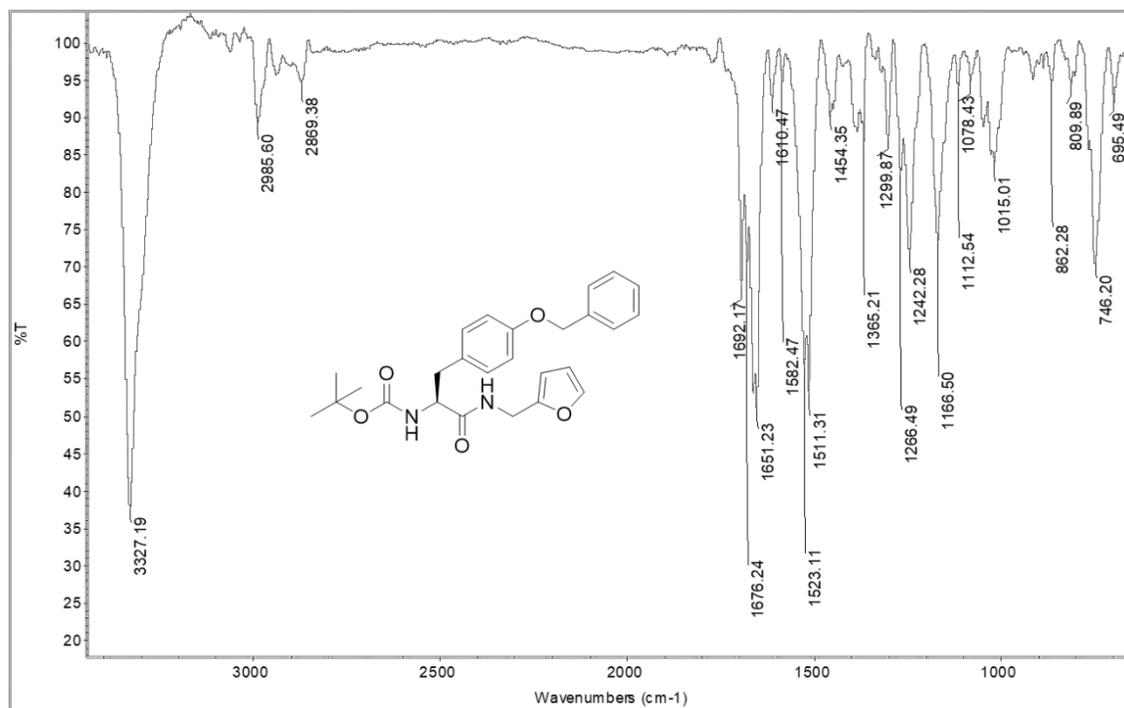


Figura 94. Espectro de IR del compuesto 31.

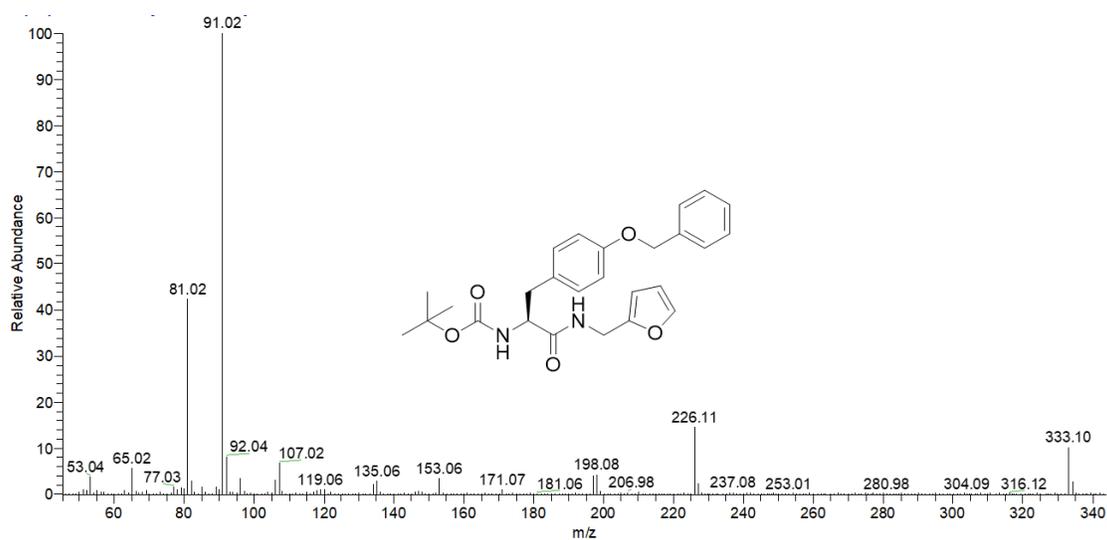


Figura 95. Espectro de EM del compuesto 31.

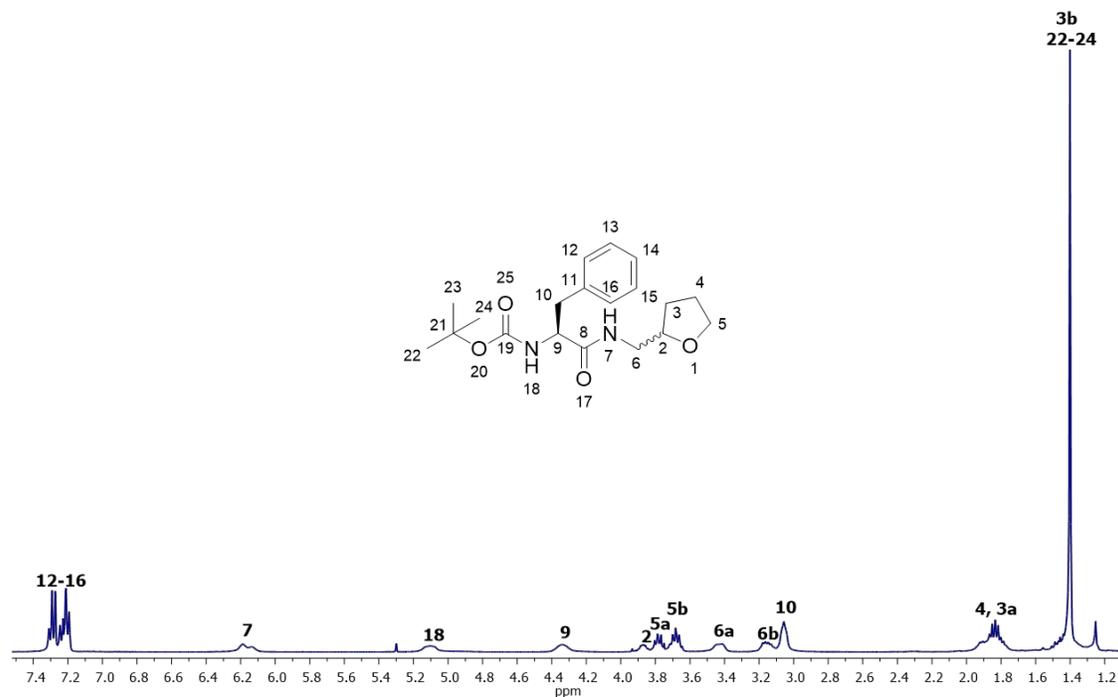


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **32**, CDCl_3 .

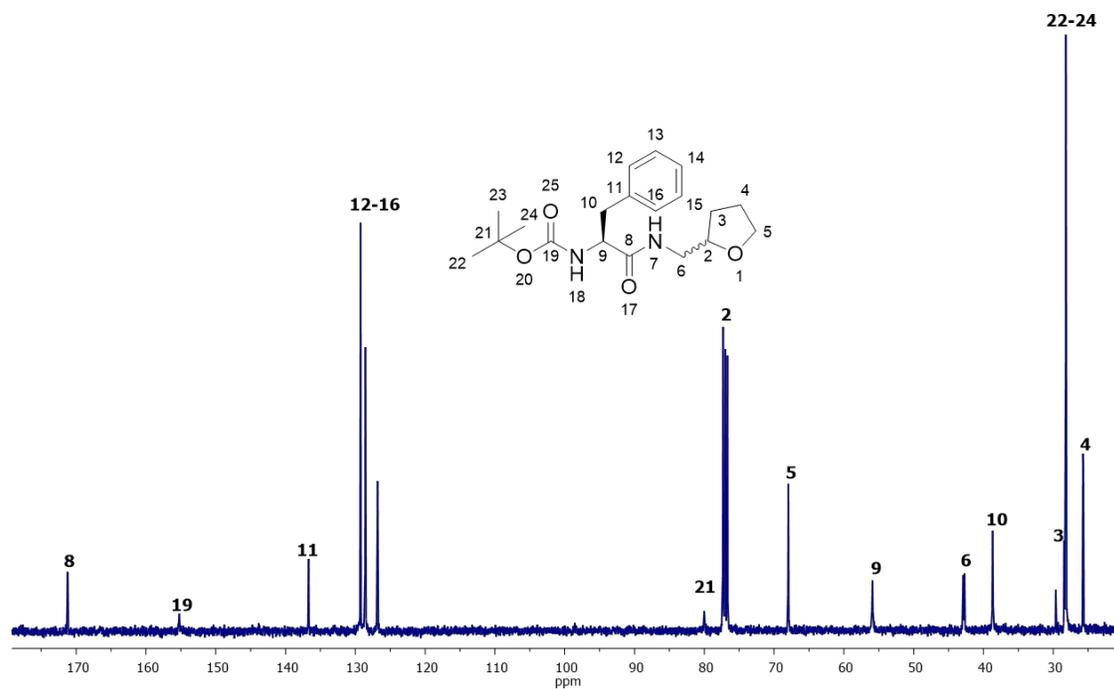


Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **32**, CDCl_3 .

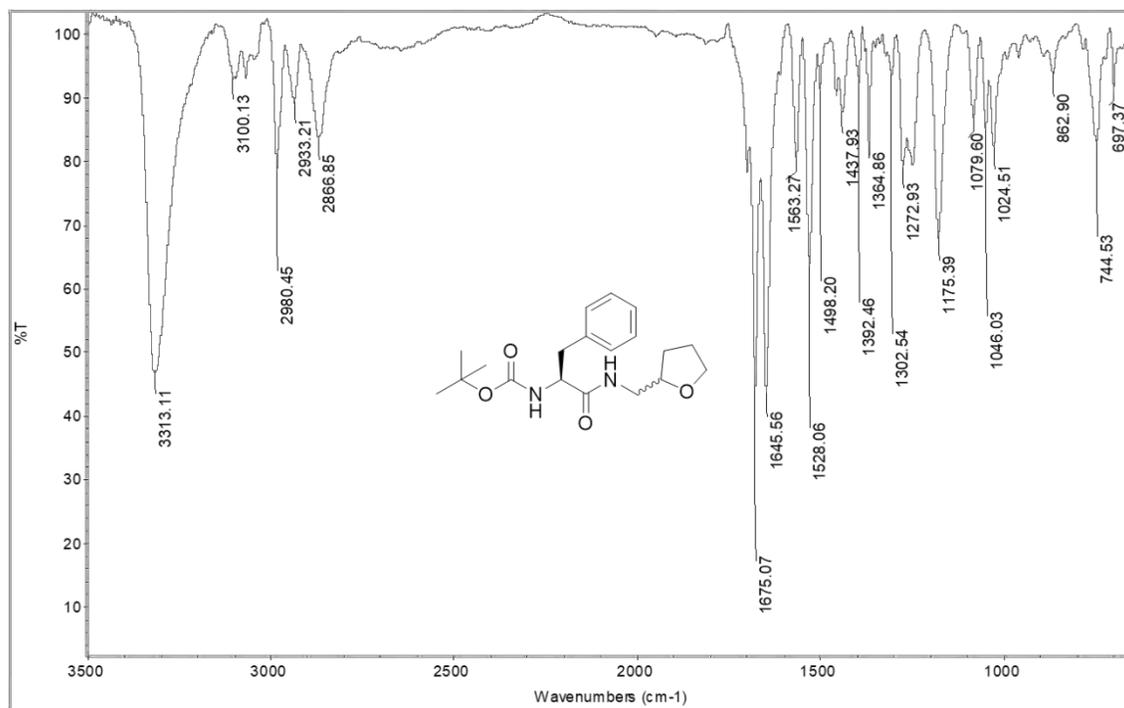


Figura 98. Espectro de IR del compuesto 32.

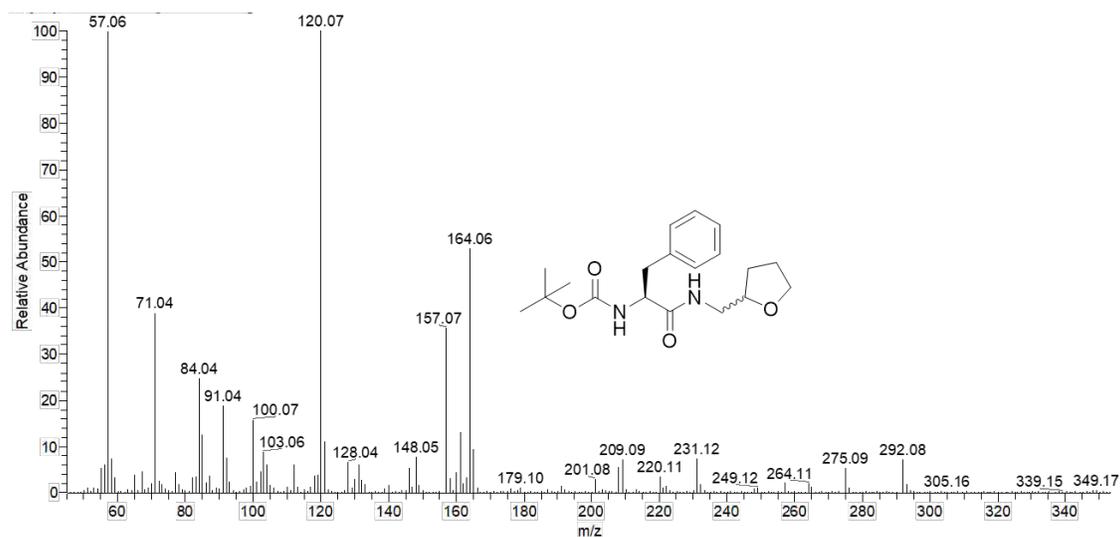


Figura 99. Espectro de EM del compuesto 32.

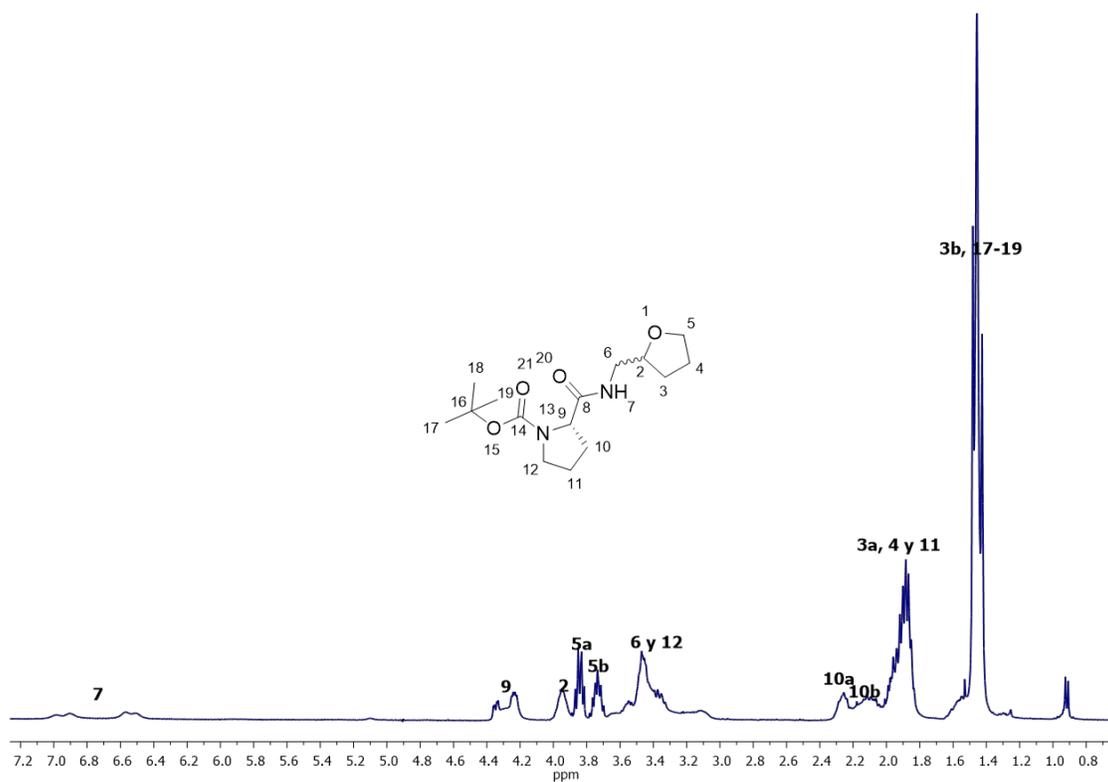


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **33**, CDCl_3 .

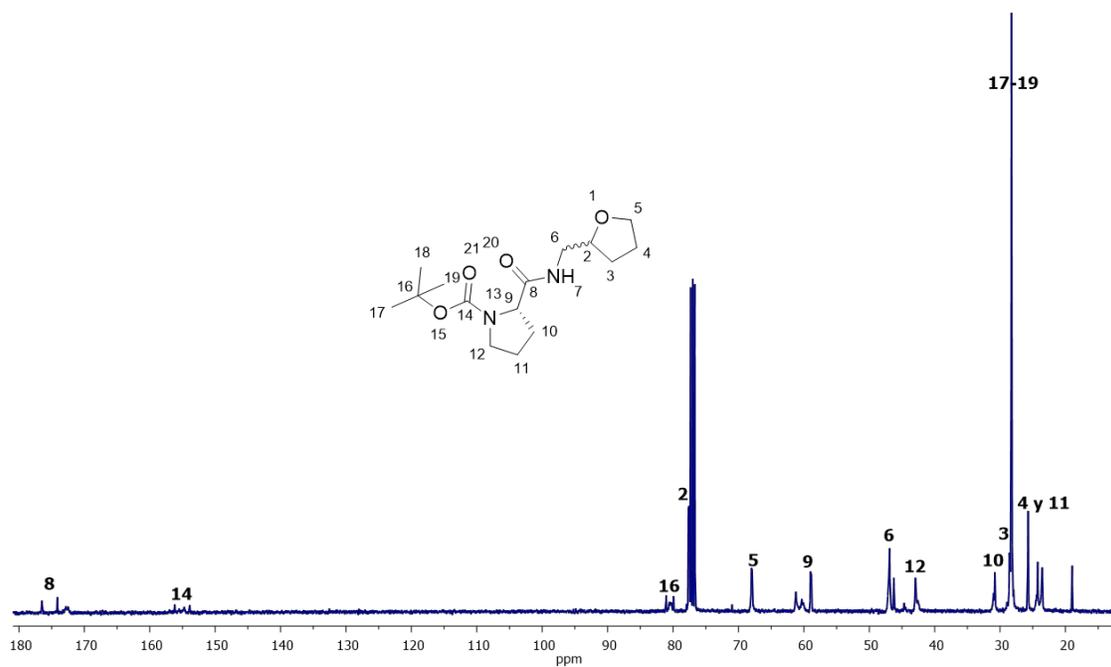


Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **33**, CDCl_3 .

ESTUDIO DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD INDUCIDA POR α -AMINOÁCIDOS EN LA REDUCCIÓN DE DERIVADOS DE FURANO

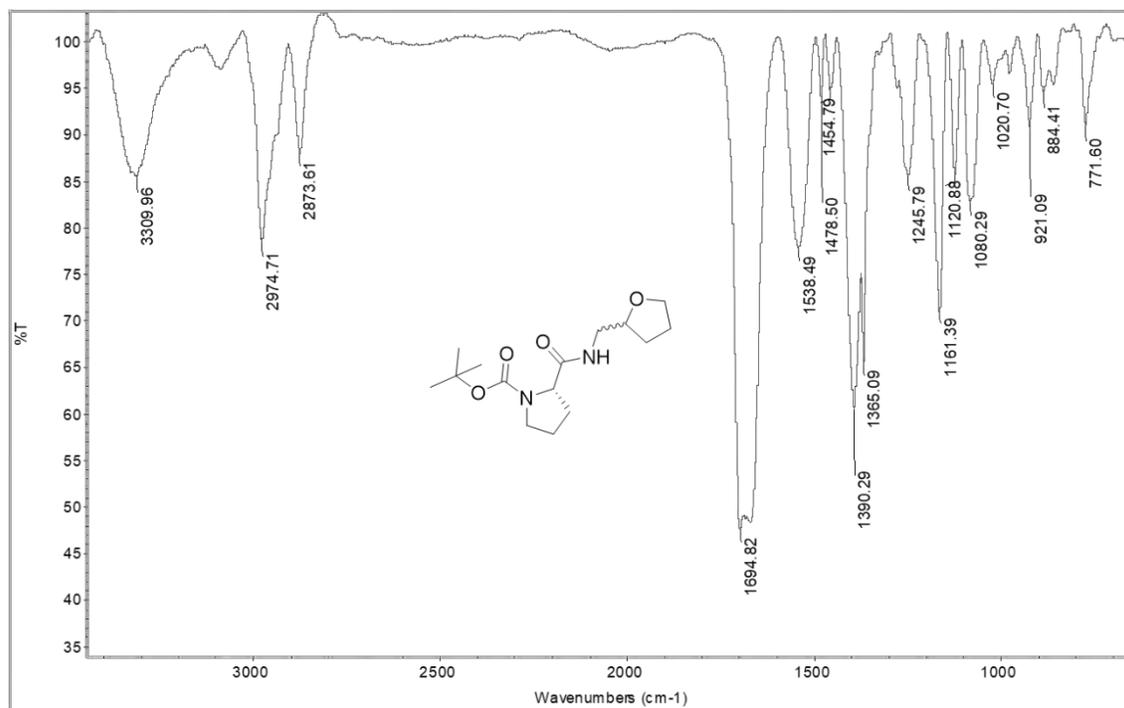


Figura 102. Espectro de IR del compuesto 33.

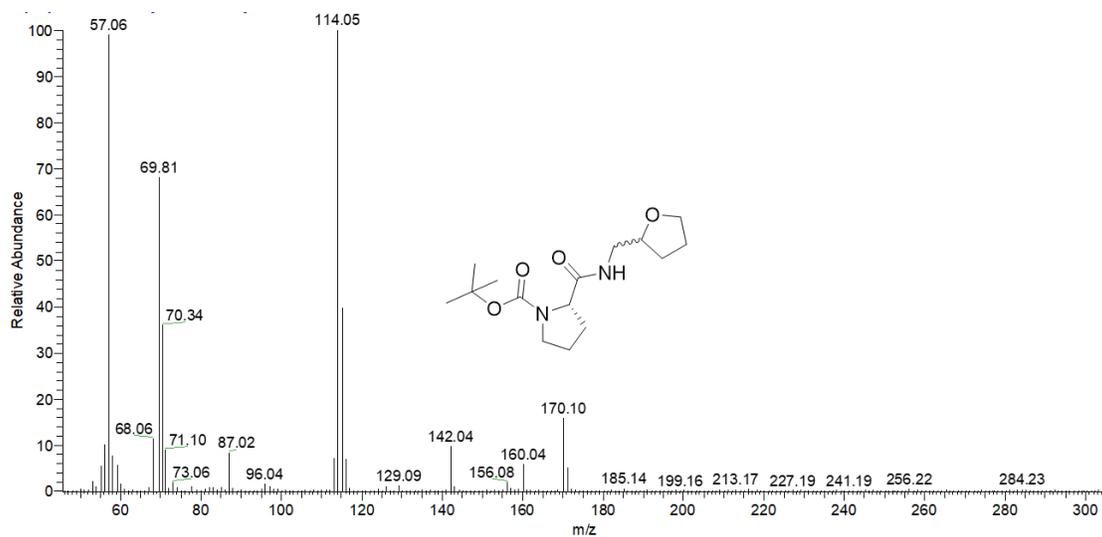


Figura 103. Espectro de EM del compuesto 33.

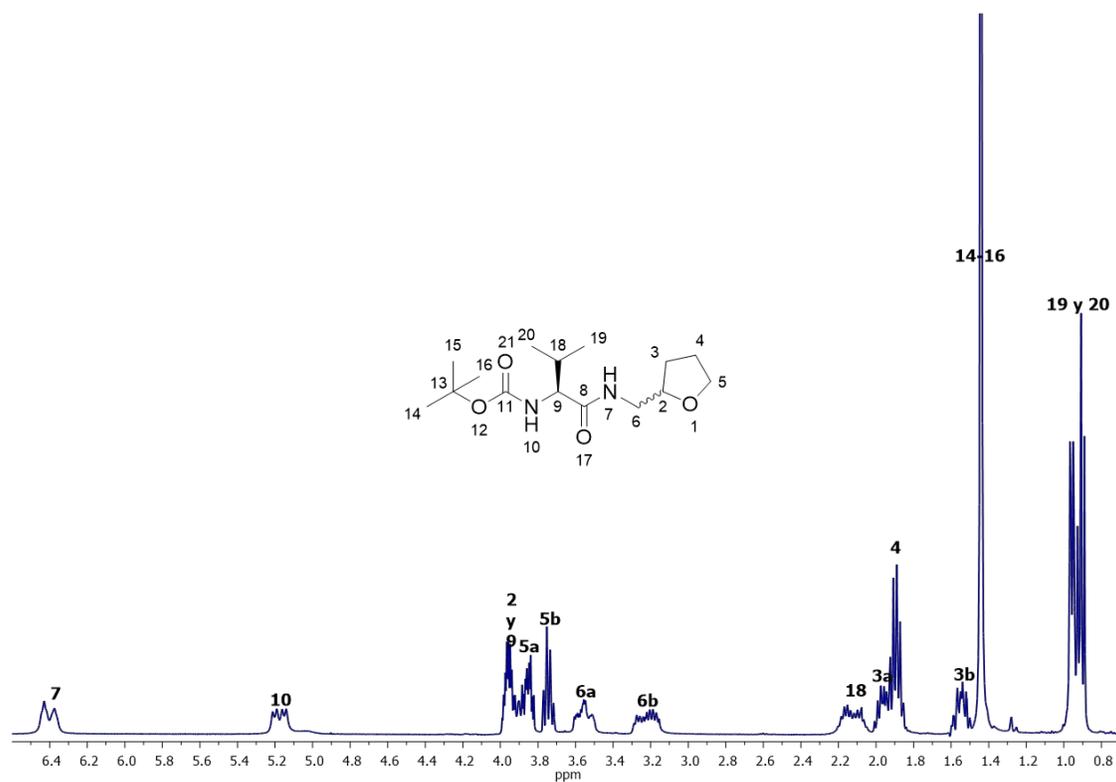


Figura 104. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **34**, CDCl_3 .

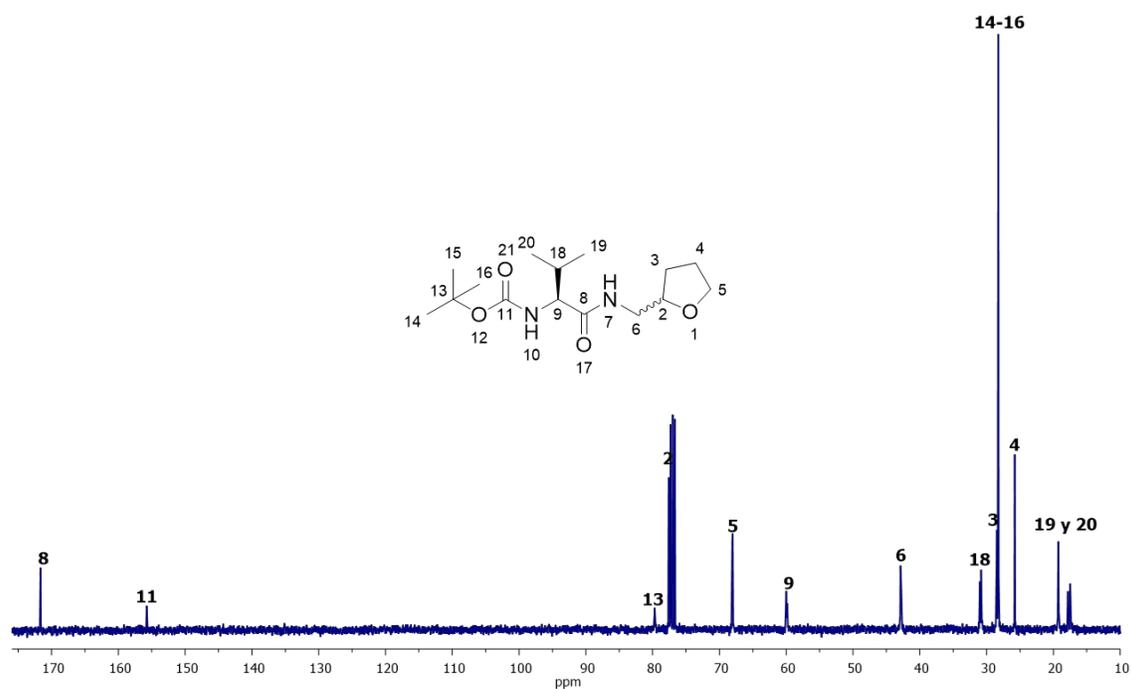


Figura 105. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **34**, CDCl_3 .

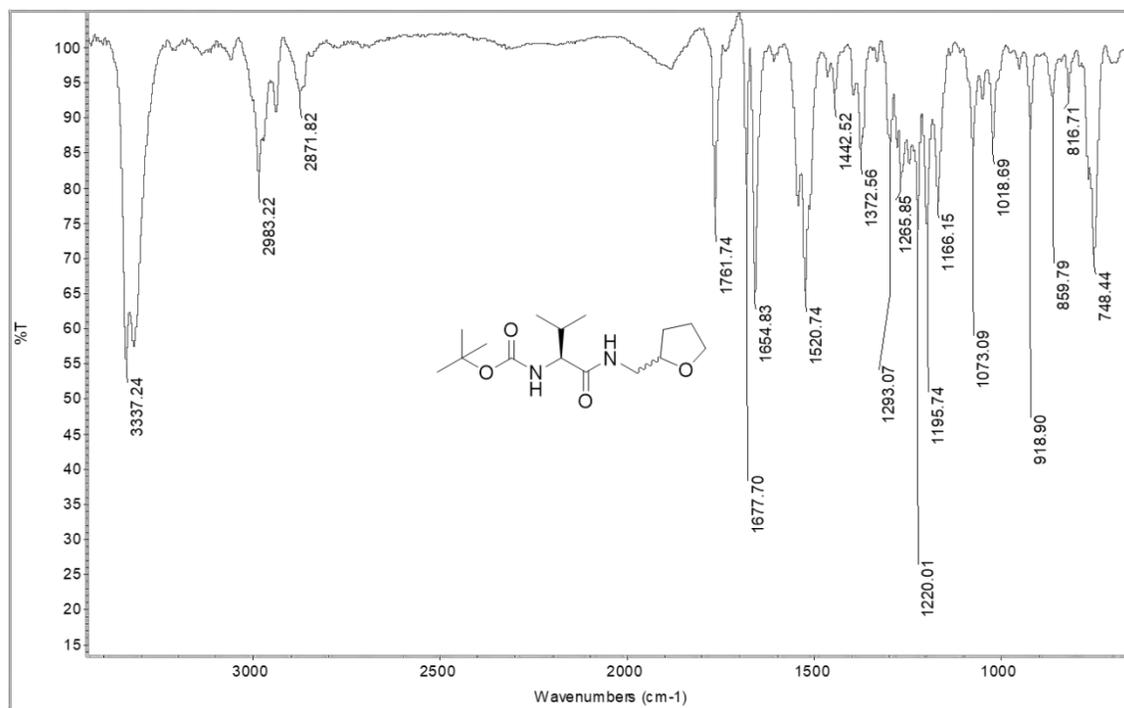


Figura 106. Espectro de IR del compuesto 35.

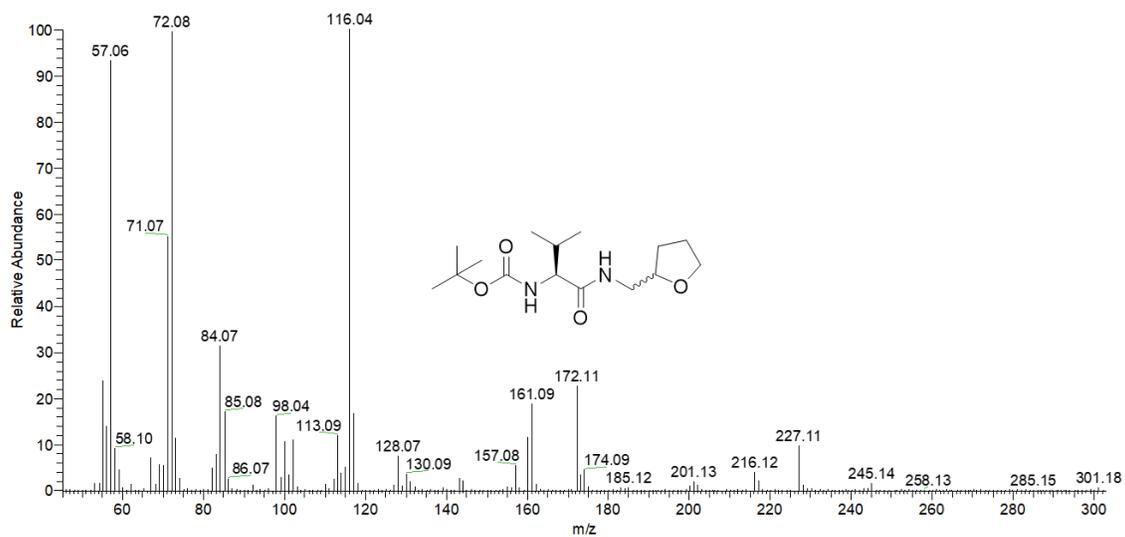
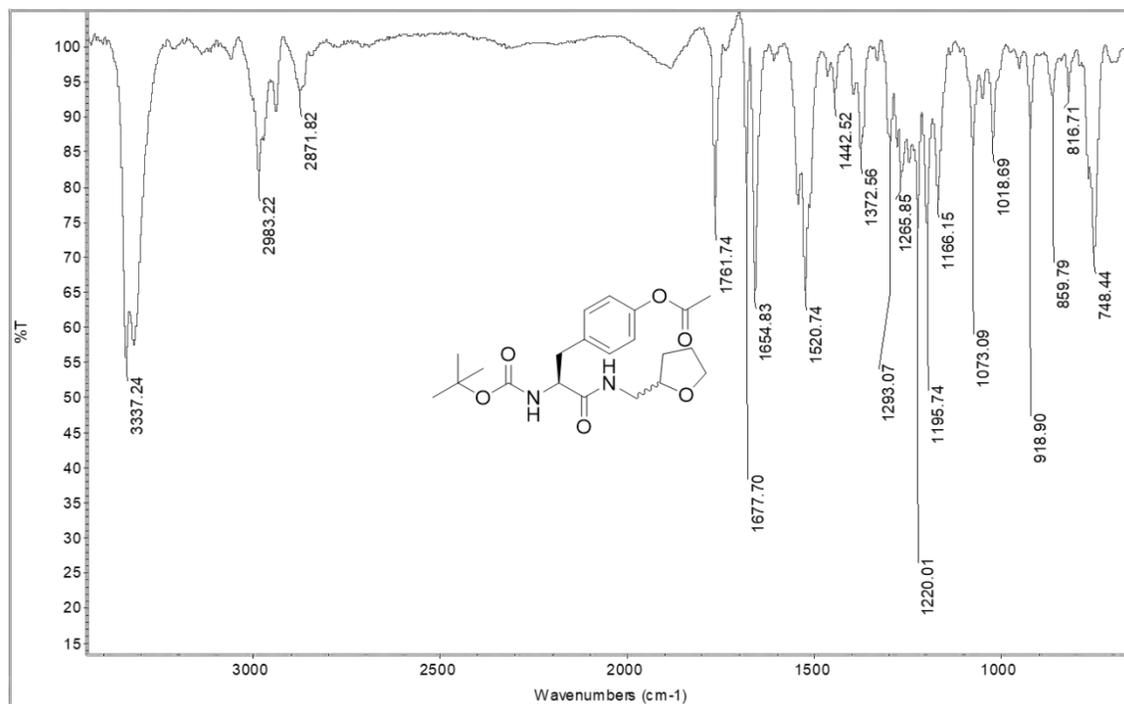
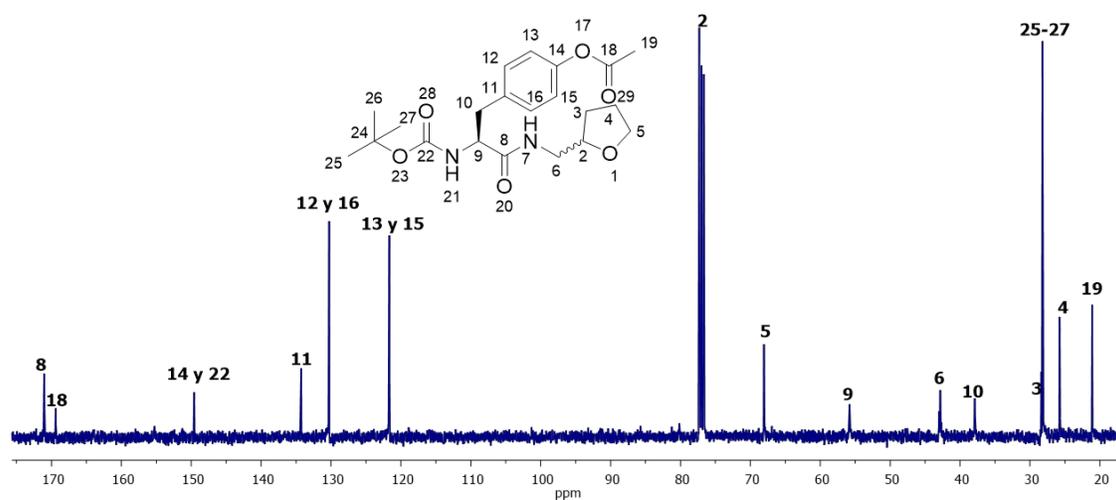


Figura 107. Espectro de EM del compuesto 35.



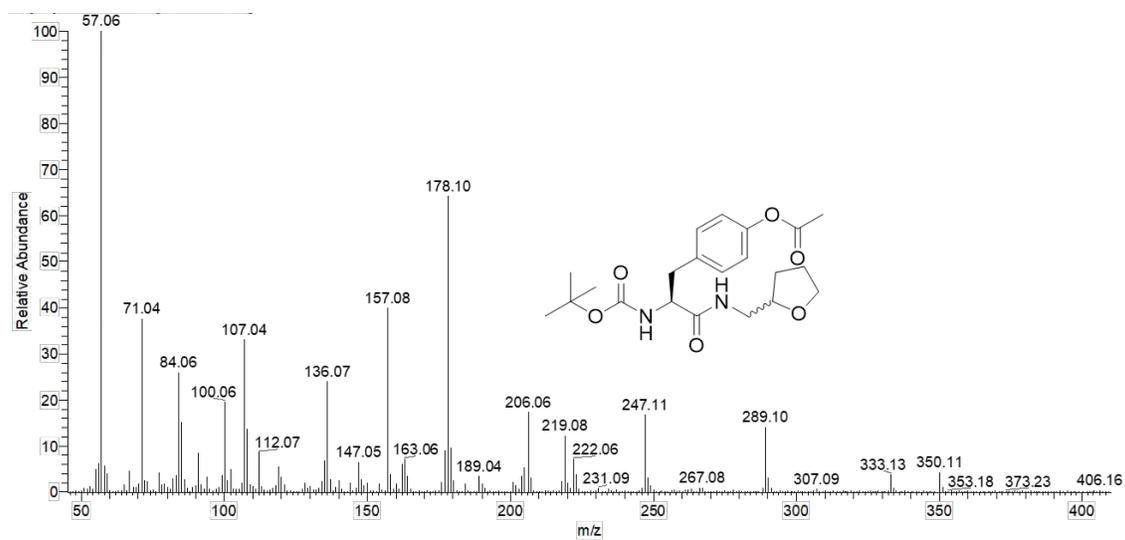


Figura 110. Espectro de EM del compuesto 35.